

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C225/22

A61K 31/135



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98802830.1

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1188388C

[22] 申请日 1998.1.8 [21] 申请号 98802830.1

[30] 优先权

[32] 1997.1.24 [33] GB [31] 9701453.4

[86] 国际申请 PCT/DK1998/000008 1998.1.8

[87] 国际公布 WO1998/032730 英 1998.7.23

[85] 进入国家阶段日期 1999.8.25

[71] 专利权人 里奥药物制品有限公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 E·R·奥托森 S·拉克林

审查员 王 静

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

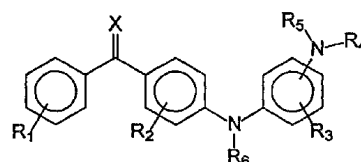
权利要求书 3 页 说明书 66 页

[54] 发明名称 作为白介素和肿瘤坏死因子 TNF 抑制剂的氨基二苯酮

[57] 摘要

本发明的化合物用通式(I)表示, 其中 R₁ 和 R₂ 分别代表一个或多个, 相同或不同的取代基, 选自氢, 卤素, 羟基, 巯基, 三氟甲基, 氨基, 烷基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 或烷氧羰基, 其中碳个数可以是 1-5, 氰基, 羧基, 氨基甲酰基, 苯基, 或硝基; R₃ 代表氢, 卤素, 羟基, 巯基, 三氟甲基, 氨基, 烷基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 或烷氧羰基, 其中碳个数可以是 1-5, 苯基, 氰基, 羧基, 或氨基甲酰基; R₄, R₅ 和 R₆ 分别代表氢, 三氟甲基, 烷基, 氨基甲酰基, 烷氧羰基, 或烷基氧代, 其中碳个数可以是 1-5; X 代表氧, N-OH, N-O-烷基, 二烷氧基, 环二烷氧基, 二烷硫基, 或环二烷硫基, 其中碳个数可以是 1-5。本发明化合物可用作人或兽医用的全身或局部治疗剂, 用于治疗 and 预防哮喘, 变态反应, 类风湿性关

节炎, 脊椎关节炎, 痛风, 动脉粥样硬化, 慢性炎症性肠疾病, 增生性和炎症性的皮肤病如牛皮癣和变应性湿疹。

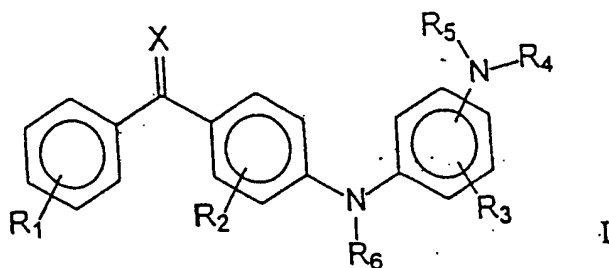


(I)

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1、通式 I 的化合物，或其药用非毒性酸的盐：



其中 R_1 和 R_2 分别代表一个或多个，相同或不同的取代基，选自氢，卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基，烷基，烷氧基，烷硫基，烷氨基，或烷氧羰基，其中碳个数是 1-5，氰基，氨基甲酰基，苯基，或硝基； R_3 代表氢，卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基，烷基，烷氧基，烷硫基，烷氨基，或烷氧羰基，其中碳个数是 1-5，苯基，氰基，羧基，或氨基甲酰基； R_4 ， R_5 和 R_6 分别代表氢，三氟甲基，烷基，氨基甲酰基，烷氧羰基，或链烷酰基，其中碳个数是 1-5；X 代表氧，N-OH，或 N-O-烷基，其中碳个数是 1-5。

2、按照权利要求 1 的通式 I 的化合物或其与药用非毒性酸的盐，其中盐选自与盐酸，氢溴酸和氢碘酸，磷酸，硫酸，硝酸，对甲苯磺酸，甲磺酸，甲酸，乙酸，丙酸，柠檬酸，酒石酸和马来酸形成的盐。

3、权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：

- 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮；
- 4-(2-氨基苯基氨基)-2-甲氧-2'-甲基二苯酮；
- 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-(三氟甲基)二苯酮；
- N-(2-(4-(2-甲基苯甲酰基)-3-氯代苯基氨基)苯基)氨基甲酸乙酯；
- 4'-(2-氨基苯基氨基)-3'-氯代-4-甲氧-2,6-二甲基二苯酮；
- 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯代-2',6'-二甲基二苯酮；和
- 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-4'-氯-2'-甲基二苯酮；

和它们的盐。

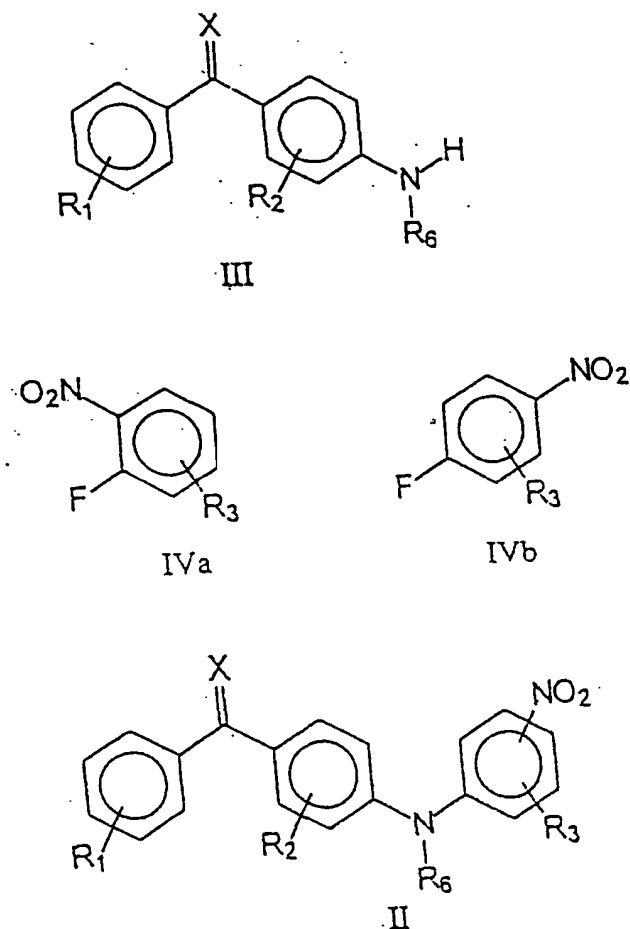
4、2,2,2-三氟-N-(2-(4-(2-甲基苯甲酰基)-3-氯代苯基氨基)苯基)乙酰胺。

5、药物制剂，其含有权利要求1-4之一的化合物和所需助剂。

6、权利要求1-4中任意一项的化合物用于制备治疗和预防哮喘，变态反应，类风湿性关节炎，脊椎关节炎，痛风，动脉粥样硬化，慢性炎症性肠疾病，增生性和炎症性的皮肤病的药物的用途。

7、制备权利要求1的通式I化合物的方法，其中

a) 通式III的化合物与通式IVa或IVb的化合物在溶剂中在碱存在下偶合得到通式II化合物



其中 X, R_1 , R_2 , R_3 和 R_6 定义如权利要求 1;

b) 通式 II 的化合物用还原剂还原形成所需的权利要求 1 的通式 I 化合物。

8、根据权利要求 7 的方法, 其中所述溶剂是二甲基甲酰胺。

9、根据权利要求 7 的方法, 其中所述碱是叔丁醇钾。

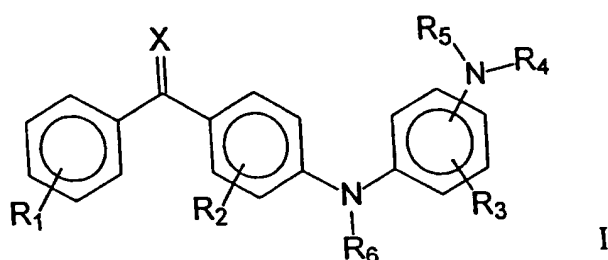
10、根据权利要求 7 的方法, 其中所述还原剂是氯化亚锡。

11、根据权利要求 6 的用途, 其中所述的增生性和炎症性皮肤病是牛皮癣或变应性湿疹。

作为白介素和肿瘤坏死因子 TNF 抑制剂的氨基二苯酮

本发明涉及至今为止未知的一类化合物，该化合物显示抗炎效果，涉及含有这些化合物的药物制剂，这些药物制剂的剂量单元，以及它们在治疗和预防哮喘，变态反应，类风湿性关节炎，脊椎关节炎，痛风，动脉粥样硬化，慢性炎症性肠疾病，增生性和炎症性的皮肤病如牛皮癣和变应性湿疹方面的应用。

本发明化合物用下面通式 I 表示：



其中 R_1 和 R_2 分别代表一个或多个，相同或不同的取代基，选自氢，卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基，烷基，烷氧基，烷硫基，烷氨基，和烷氧羰基，其中碳个数可以是 1-5，氰基，羧基，氨基甲酰基，苯基，或硝基； R_3 代表氢，卤素，羟基，巯基，三氟甲基，氨基，烷基，烷氧基，烷硫基，烷氨基，或烷氧羰基，其中碳个数可以是 1-5，苯基，氰基，羧基，或氨基甲酰基； R_4 ， R_5 和 R_6 分别代表氢，三氟甲基，烷基，氨基甲酰基，烷氧羰基，或链烷酰基，其中碳个数可以是 1-5；X 代表氧，N-OH，N-O-烷基，二烷氧基，环二烷氧基，二烷硫基，或环二烷硫基，其中烷基的碳个数可以是 1-5。

化合物可以它们与药学上可接受的无机或有机酸，如盐酸，氢溴酸和氢碘酸，磷酸，硫酸，硝酸，对甲苯磺酸，甲磺酸，甲酸，乙酸，丙酸，柠檬酸，酒石酸，琥珀酸，苯甲酸，马来酸等形成的盐的形式使用，但这些酸的例子不用于限制本发明。

在以前，曾有一系列很近似的氨基二苯酮（例如，4-(2-氨基-4-

硝基苯基氨基)二苯酮)被描述过(Hussein, F.A.等, Iraqi J. Sci., 22, 54-66(1981))。但是没有描述它们的用途。

现在, 我们惊奇地发现通式 I 的新的氨基二苯酮化合物在体外是白介素 1β (IL- 1β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 分泌的强有力的抑制剂, 因此使得它们可用于治疗炎症疾病, 这些疾病在致病机理中涉及细胞质的产生(production of cytokines), 例如, 哮喘, 类风湿性关节炎, 牛皮癣, 接触性皮炎和变应性湿疹。

为了研究本发明化合物的效果, 在体外使用下面方法测量了本发明化合物对 IL- 1β 和 TNF- α 分泌的抑制:

细胞因子产生在脂多糖(LPS)刺激的外周血单核细胞介质中测量。单核细胞从人外周血用 Lymphoprep® (Nycomed, Norway) 分离并悬浮于带有胎牛血清(FCS, 2%)的 RPMI1640(生长培养基), 浓度为 5×10^5 细胞/ml。将细胞在 24-孔组织培养板中以 1ml 等分保温。将试验化合物溶于二甲基亚砷(DMSO, 10mM)并用培养基稀释。将化合物加入细胞 30 分钟, 然后加入 LPS (1 μ g/ml 最终浓度)。将板保温 18 小时, 用酶联免疫吸附分析(enzymelinked immunosorbent assys)测定 IL- 1β 和 TNF- α 在培养基中的浓度。计算化合物的半数抑制浓度 (IC_{50}), 结果列于表 1。

本发明化合物在抑制 PMN(多形核的)过氧化物分泌中也显示出类似的活性, 这也是预示可用作抗炎药的一项指标。化合物的测定按照下面方法进行:

将人多形核(PMN)粒性白细胞从人血中用右旋糖酐分离, Lymphoprep® 分馏并低渗溶解污染的红血球。

用过氧化物歧化酶抑制性还原铁细胞色素 C 测定过氧化物阴离子的产生(Madhu, S. B. 等 Inflammation, 16, 241, (1992))。

将细胞悬浮于 Hanks' 平衡盐溶液中, 并和试验化合物一起在 37 $^{\circ}$ C 保温 10 分钟。加入 TNF- α (3ng/ml 最终浓度) 整理细胞 10 分钟, 然后加入铁细胞色素 C, (最终浓度 750 μ g/ml), 胎牛血清白蛋白(BSA, 最终浓度 1mg/ml) 和甲酰基-甲二磺酰基-亮氨酸-苯丙氨酸(fMLP, 最

终浓度 10^{-7}M).

3 分钟后, 将细胞在冰上冷却, 并离心分离 (spun down). 在分光光度计上测量无细胞的上清液的光密度.

计算化合物的半数抑制浓度 (IC_{50}). 将结果列于表 1.

表 1

本发明下列实施例化合物在体外
对细胞因子和 PMN-过氧化物产生的抑制

化合物	半数抑制浓度 (IC_{50} , nM)		
	IL-1 β	TNF- α	PMN-过氧化物
实施例 1	250	790	160
实施例 13	160	200	40
实施例 32	100	130	>10000
实施例 56	13	7.1	5.0
实施例 73	32	5.0	5.0

所得结果显示本发明化合物可抑制 IL-1, TNF- α 和 PMN-过氧化物的产生, 因此它们可用于治疗炎症疾病.

为了研究本发明化合物在体内的活性, 使用 12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) 诱导的鼠慢性皮肤炎症模型 (De Young, L. M. 等, Agents Actions, 26, 335-341(1989); Carlson, R. P. 等, Agent Actions, 17, 197-204(1985); Alford, J. G. 等, Agents Actions, 37, (1992); Stanley, P. L 等, 皮肤药理 (Skin Pharmacol), 4, 262-271(1991)). 化合物使用下面方法进行试验:

一组 6 只雌性老鼠, 重量在 18-25g, 在 10 天内, 隔天多次在局部使用 TPA 诱导耳部皮肤炎症. 所得皮肤炎症用化合物在丙酮 (20 μl /耳) 局部处理, 在第 8, 9, 10 天一天两次, 在第 11 天一天一次. 在处理约 6 小时后测量增长的耳朵厚度 (ET, 右耳厚度减左耳厚度), 将鼠处死并在耳部活组织检查脊椎过氧化物酶 (MPO) - 活性. 结果列于表 2.

表 2

本发明下列实施例对 TPA 诱导的鼠皮肤炎症模型的作用

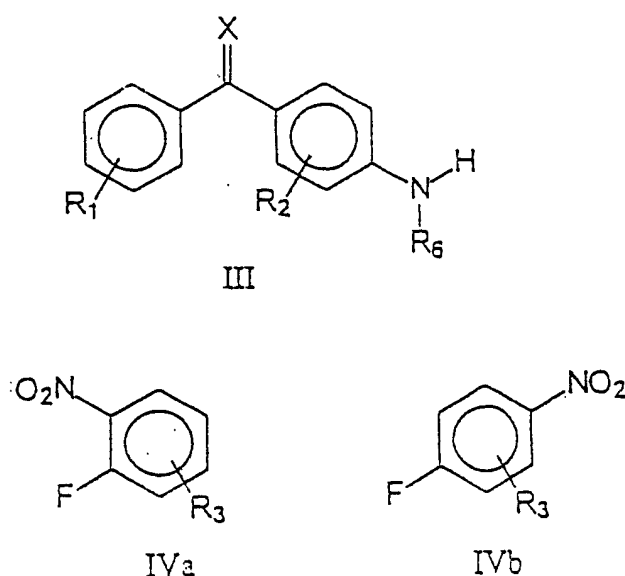
化合物	剂量 (mg/耳)	ET 抑制 %	MPO 抑制 %
实施例 1	0.1	50	65
实施例 2	0.1	40	76
实施例 27	0.1	44	48
氢化可的松	0.1 ^a	58	69
	0.03	36	51

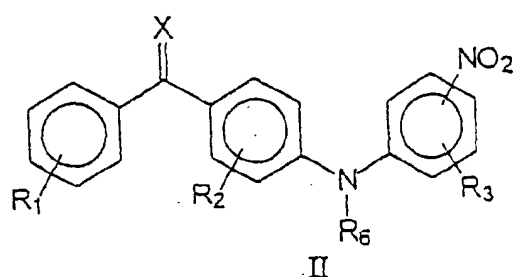
a) 脾脏和胸腺重量的减少

这些结果显示, 本发明化合物与已知相关化合物相比具有相同的潜在能力, 例如, 具有已知副作用的氢化可的松, 而本发明化合物具有良好的耐受性且是非毒性的。本类化合物中的一些显示低吸收性, 因此使得它们在处理不同的皮肤病时特别有用。通常, 可使用口服, 静脉内, 骨膜下, 鼻内, 局部或透皮给药。

本发明还涉及制备所需通式 I 化合物的方法。通式 I 化合物可通过在本领域中详述的标准方法容易地制备。例如, 通式 I 的化合物可如下制备:

a) 通式 III 的化合物与通式 IVa 或 IVb 的化合物在溶剂 (例如, 二甲基甲酰胺) 中在碱 (例如, 叔丁醇钾) 存在下偶合得到通式 II 化合物:



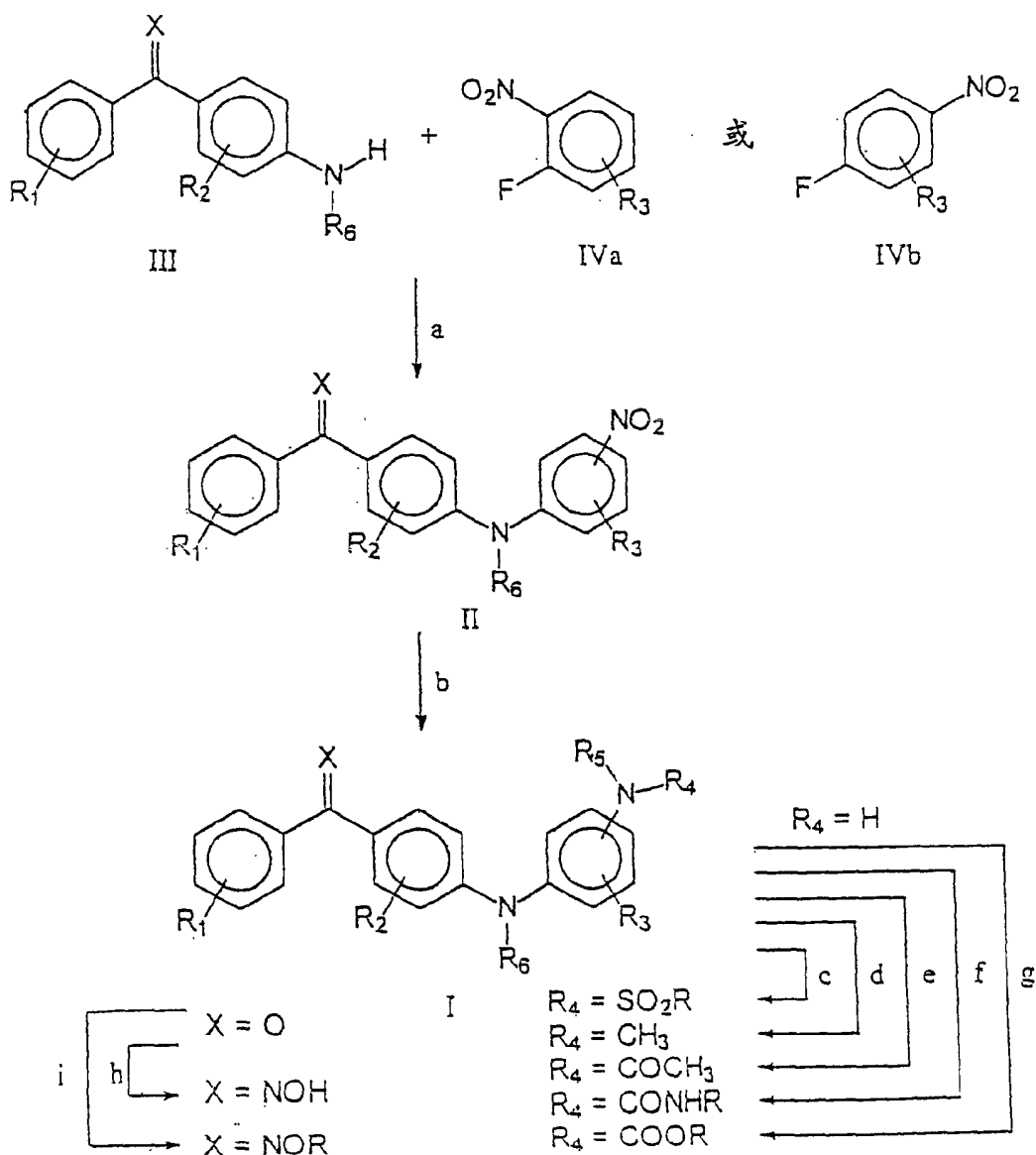


其中 X, R_1 , R_2 , R_3 和 R_6 定义如权利要求 1;

b) 通式 II 的化合物用合适的还原剂 (例如, 氯化亚锡) 还原形成所需的权利要求 1 的通式 I 化合物。

更具体地说, 在下面的反应流程中列出了反应路线。

流程 1: 通式 I 化合物的合成



流程 1 的注解

- a)叔丁醇钾/二甲基亚砷/20℃/24-60 小时
- b)水合肼/10 % Pd/C/乙醇/20℃/24 小时
或氯化亚锡二水合物/乙醇/70℃/1-4 小时
- c)烷基或芳基磺酰氯/吡啶/20℃/60-120 分钟
- d)烷基卤化物/碳酸钾/N,N-二甲基甲酰胺/20℃/96 小时
- e)乙酸酐/20℃/3 小时
- f)烷基或芳基异氰酸酯/甲苯/100℃/20 小时
- g)烷基或芳基氯代甲酸酯/碳酸钾/N,N-二甲基甲酰胺/20℃/96 小时
- h)羟胺盐酸盐/乙醇/乙酸钠/回流/20℃/30 小时
- i)O-甲基羟胺盐酸盐/乙醇/乙酸钠/回流/20℃/25 小时

本发明化合物可用于可治疗上述疾病的药物组合物。

进一步讲，本发明药物组合物为药物制剂，其含有式 I 化合物或其可药用非毒性酸盐及和所需助剂。

用于治疗效果的通式 I 化合物的所需量（以下指活性组分），当然，可根据所用的具体化合物，给药途径和所处理的哺乳动物的状况而改变。通式 I 化合物用于全身处理的合适的剂量为 0.1 - 200mg/kg 体重，最优选的剂量是 0.2 - 50mg/kg 哺乳动物体重，每日一次或多次给药。

尽管可使用活性组分以粗化学物质形式单独给药，但优选以药物制剂的形式给药。常规地，活性组分占制剂重量的 0.1% - 100%。常规地，制剂的剂量单元含有 0.07mg - 1g 的活性组分。用于局部给药时，活性组分优选占制剂重量的 1% - 2%，但活性组分最多可含有 50% w/w。适于经鼻或颊给药的制剂可含有 0.1% - 20% w/w，例如 2% w/w 的活性组分。

术语“剂量单元”是指单位的，即，可用于对患者给药的单独剂量，且容易处理和包装，以物理和化学稳定的单元剂量保留，既含有活性组分本身也可含有它与固体或液体药物稀释剂或载体的混合物。

本发明的制剂，用于兽医和人医药用途，含有活性组分和药学上可接受的载体和任意其它治疗组分。载体在与制剂中其它组分相容的意义上必须是“可接受的”且对其接受者是无害的。

制剂包括那些适于口服，眼用的，直肠的，肠胃外的（包括皮下，肌内和静脉内），透皮，关节内，局部，鼻，或颊给药的制剂。

制剂可方便地以剂量单元的形式存在且可使用制药领域已知的任何方法制备。所有的方法都包括将活性组分与构成一种或几种附属组分的载体结合的步骤。通常，将活性组分均匀且紧密地与液体载体或细分的固体载体或两者混合制备制剂，然后，如果需要，将产物制成所需的形状。

适于口服给药的本发明制剂可制成分散单元的形式如胶囊，香囊，片剂或锭剂，每种制剂都含有预定量的活性组分；也可以制成粉末或颗粒剂；含水液体或非水液体的溶液或悬浮液形式；或水包油乳液或油包水乳液的形式。活性组分也可以大丸剂，干药糖剂或糊剂的形式给药。

用于直肠给药的制剂可制成栓剂，将活性组分掺入载体如可可油，或制成灌肠剂的形式。

适用于非肠道给药制剂一般包括活性组分的无菌油性或含水制剂，优选与接受治疗的患者血液是等渗的。

适用于关节内给药的制剂可制成活性组分的无菌含水制剂形式，它可以是微晶形式，例如，含水微晶悬浮液的形式。脂质体制剂或生物可降解聚合物系统可用于使活性组分经关节内给药和经眼给药。

适用于局部包括对眼睛的处理给药的制剂，包括液体或半液体制剂如搽剂，洗液，凝胶，涂敷剂，水包油或油包水乳液如乳膏，软膏或糊剂；或溶液或悬浮液如滴剂。

适用于经鼻或颊面龋洞给药的制剂包括粉末剂，半推进剂和喷射剂，如气雾剂和喷雾器。

除了上述组分，本发明的制剂还可含有一种或多种添加剂。

组合物还可进一步含有常用于治疗上述病理情况的其它治疗活性化合物，例如糖皮质激素，维生素D，抗组胺剂，血小板活化因子（PAF）拮抗药，抗胶原剂，甲基黄嘌呤， β -肾上腺素能药，水杨酸盐，消炎痛，氟芬那酸盐(flufenamate)，萘普生，氯金酸钠，青霉胺，血清胆

固醇还原剂, 维生素 A₁ 类药 (retinoids), 锌盐, 和水杨酰偶氮磺胺吡啶 (Salazopyrin)。

下面将通过非限制性的一般步骤, 制备和实施例进一步描述本发明:

一般步骤, 制备和实施例

通式 I 化合物的实例列于表 3, 而通式 II 化合物列于表 4。

所有熔点是未经校正的。引用了 ¹H 和 ¹³C 核磁共振 (NMR) 谱 (300MHz) 化学位移值 (δ), 除非另有说明, 是使用氘代氯仿和六氘代二甲基亚砜溶液相对于内标四甲基硅烷 (δ 0.00) 或氯仿 (¹H NMR δ 7.25, ¹³C NMR δ 76.81) 测定的。多重峰 (m) 的值, 既可以定义为 (双峰 (d), 三峰 (s), 四峰 (q)) 也可以不用大约的中间点而引用一范围表示 (s 单峰, b 宽峰)。色谱在硅胶上进行。

表 3

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
101	1	I	2	O	H	H	H	H	H	H
102	2	I	4	O	H	H	H	H	H	H
103	3	I	2	O	H	H	4-Me	H	H	H
104	4	I	2	O	H	H	4-CF ₃	H	H	H
105	5	I	2	O	H	H	4-COOH	H	H	H
106	6	I	4	O	H	H	2-CN	H	H	H
107	7	I	4	O	H	H	2-COOH	H	H	H
108	8	I	4	O	H	H	2-Me	H	H	H
109	9	I	2	O	2-F	H	H	H	H	H
110	10	I	2	O	4-F	H	H	H	H	H
111	11	I	2	O	4-t-Bu	H	H	H	H	H
112	12	I	2	O	3-F	H	H	H	H	H
113	13	I	2	O	2-Cl	H	H	H	H	H
114	14	I	2	O	3-Cl	H	H	H	H	H

表 3 (续)

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
115	15	I	2	O	2-OMe	H	H	H	H	H
116	16	I	2	O	3-N(Me) ₂	H	H	H	H	H
117	17	I	2	O	4-Cl	H	H	H	H	H
118	18	I	2	O	3-Me	H	H	H	H	H
119	19	I	4	O	H	3-NH ₂	H	H	H	H
120	20	I	2	O	4-n-苯基	H	H	H	H	H
121	21	I	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) ₂	H	H	H	H	H
122	22	I	2	O	4-CF ₃	H	H	H	H	H
123	23	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Et	H	H
124	24	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Ph	H	H
125	25	I	4	O	H	H	H	SO ₂ Me	H	H
126	26	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Me	H	H
127	27	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Ph-4-Me	H	H

表 3 (续)

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
128	28	I	2	O	H	H	H	CONHPh	H	H
129	29	I	2	O	H	H	H	Ac	H	H
130	30	I	2	N-OH	H	H	H	H	H	H
131	31	I	2	N-OMe	H	H	H	H	H	H
132	32	I	2	O	H	H	H	COOEt	H	H
133	33	I	2	O	H	H	H	CH ₂ COOEt	H	H
134	34	I	2	O	H	H	H	Me	H	H
135	35	I	2	O	H	H	H	Me	Me	H
136	36	I	2	O	3,4,5- <i>tri</i> -OMe	H	H	H	H	H
137	37	I	2	O	H	H	H	H	H	Me
138	38	I	2	O	2-Me	H	H	H	H	H
139	39	I	2	O	3,4 (OCH ₂) ₂	H	H	H	H	H
140	40	I	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H	H	H

表 3 (续)

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
141	41	I	2	O	2,4-di-Cl	H	H	H	H	H
142	42	I	2	O	4-(1-甲基- 丁氧基)	H	H	H	H	H
143	43	I	2	O	3-CF ₃	H	H	H	H	H
144	44	I	2	O	2,3-di-OMe	H	H	H	H	H
145	45	I	2	O	3-n-BuO	H	H	H	H	H
146	46	I	2	O	4-OEt	H	H	H	H	H
147	47	I	2	O	3,5-di-Cl	H	H	H	H	H
148	48	I	2	O	4-OCH ₂ Ph	H	H	H	H	H
149	49	I	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H	H	H
150	50	I	4	O	H	H	2-Cl	H	H	H
151	51	I	2	O	4-OMe	H	H	H	H	H
152	52	I	2	O	H	2-Cl	H	H	H	H
153	53	I	2	O	H	3-Me	H	H	H	H

表 3 (续)

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
154	54	I	2	O	3-Ph	H	H	H	H	H
155	55	I	2	O	2-Ph	H	H	H	H	H
156	56	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	H	H	H
157	57	I	2	O	4-Ph	H	H	H	H	H
158	58	I	2	O	H	H	5-OH	H	H	H
159	59	I	2	O	2-OH	H	H	H	H	H
160	60	I	4	O	2-Me	H	H	H	H	H
161	61	I	2	O	3-CN	H	H	H	H	H
162	62	I	2	O	2-CH ₂ OPh	H	H	H	H	H
163	63	I	2	O	2-Br	H	H	H	H	H
164	64	I	2	O	2,3,5,6-tetra-Me	H	H	H	H	H
165	65	I	2	O	2-Et	H	H	H	H	H
166	66	I	3	O	H	H	H	H	H	H

表 3 (续)

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
167	67	I	4	O	2-OH	H	H	H	H	H
168	68	I	2	O	2-Me	3-Me	H	H	H	H
169	69	I	2	O	2-Me	3-OMe	H	H	H	H
170	70	I	2	O	2-Me	2-OMe	H	H	H	H
171	71	I	2	O	2-t-BuO	H	H	H	H	H
172	72	I	2	O	2-CF ₃	2-Cl	H	H	H	H
173	73	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	COOEt	H	H
174	74	I	2	O	2,6-di-Me, 4-OMe	2-Cl	H	H	H	H
175	75	I	4	O	2-Me	2-Cl	H	H	H	H
176	76	I	2	O	2-O-allyl	H	H	H	H	H
177	77	I	2	O	2-Me	2-Cl	4-Me	H	H	H
178	78	I	2	O	2-OMe	2-Cl	H	H	H	H
179	79	I	2	O	2-OH, 3-烯丙基	H	H	H	H	H

表 3 (续)

化合物 号	实施例 号	通式	NR ₄ R ₅ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
180	80	I	2	O	2,4,5- <i>tri</i> -F	2-Cl	H	H	H	H
181	81	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	COCF ₃	H	H
182	82	I	2	O	2,6- <i>di</i> -Me	2-Cl	H	H	H	H
183	83	I	2	O	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H	H	H
184	84	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	CONMe ₂	H	H
185	85	I	2	O	H	H	H	<i>n</i> -丁基	H	H
186	86	I	2	O	H	H	H	COCF ₃	H	COCF ₃
187	87	I	2	O	H	H	H	COCF ₃	H	H
188	88	I	2	O	H	H	H	CONH丙基	H	H
189	89	I	2	O	H	H	H	COH	H	H

表 4

化合物 号	制备号	通式	NO ₂ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
201	1	II	2	O	H	H	H	H
202	2	II	4	O	H	H	H	H
203	3	II	2	O	H	H	4-Me	H
204	4	II	2	O	H	H	4-CF ₃	H
205	5	II	2	O	H	H	4-COOH	H
206	6	II	4	O	H	H	2-CN	H
207	7	II	4	O	H	H	2-COOH	H
208	8	II	4	O	H	H	2-Me	H
209	9	II	2	O	2-F	H	H	H
210	10	II	2	O	4-F	H	H	H
211	11	II	2	O	4-t-Bu	H	H	H
212	12	II	2	O	3-F	H	H	H
213	13	II	2	O	2-Cl	H	H	H
214	14	II	2	O	3-Cl	H	H	H

表 4 (续)

化合物 号	制备号	通式	NO ₂ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
215	15	II	2	O	2-OMe	H	H	H
216	16	II	2	O	3-N(Me) ₂	H	H	H
217	17	II	2	O	4-Cl	H	H	H
218	18	II	2	O	3-Me	H	H	H
219	19	II	4	O	H	3-NO ₂	H	H
220	20	II	2	O	4-n-苯基	H	H	H
221	21	II	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) ₂	H	H	H
222	22	II	2	O	4-CF ₃	H	H	H
223	23	II	2	O	3,4,5-tri-OMe	H	H	H
224	24	II	2	O	H	H	H	Me
225	25	II	2	O	2-Me	H	H	H
226	26	II	2	O	2,4-di-Cl	H	H	H
227	27	II	2	O	3,4-(OCH ₂) ₂	H	H	H

表 4 (续)

化合物 号	制备号	通式	NO ₂ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
228	28	II	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H
229	29	II	2	O	4-(1-甲基- 丁氧基)	H	H	H
230	30	II	2	O	2,3- <i>di</i> -OMe	H	H	H
231	31	II	2	O	3- <i>n</i> -BuO	H	H	H
232	32	II	2	O	3-CF ₃	H	H	H
233	33	II	2	O	3,5- <i>di</i> -Cl	H	H	H
234	34	II	2	O	4-OCH ₂ Ph	H	H	H
235	35	II	2	O	4-OEt	H	H	H
236	36	II	4	O	H	H	2-Cl	H
237	37	II	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H
238	38	II	2	O	H	2-Cl	H	H
239	39	II	2	O	4-OMe	H	H	H
240	40	II	2	O	H	3-Me	H	H
241	41	II	2	O	2-Ph	H	H	H

表 4 (续)

化合物 号	制备号	通式	NO ₂ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
242	42	II	2	O	3-Ph	H	H	H
243	43	II	2	O	2-Me	2-Cl	H	H
244	44	II	2	O	3-CN	H	H	H
245	45	II	2	O	4-Ph	H	H	H
246	46	II	4	O	2-Me	H	H	H
247	47	II	2	O	2-OH	H	H	H
248	48	II	2	O	2-Et	H	H	H
249	49	II	2	O	2-CH ₂ OPh	H	H	H
250	50	II	2	O	2-Br	H	H	H
251	51	II	2	O	2,3,5,6- <i>tetra</i> -Me	H	H	H
252	52	II	2	O	2-Me	3-OMe	H	H
253	53	II	2	O	2-Me	3-Me	H	H
254	54	II	2	O	2-O-烯丙基	H	H	H
255	55	II	2	O	2-Me	2-OMe	H	H

表 4 (续)

化合物 号	制备号	通式	NO ₂ 的位置	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
256	56	II	2	O	2-t-BuO	H	H	H
257	57	II	2	O	2-CF ₃	2-Cl	H	H
258	58	II	2	O	3-烯丙基, 2-OH	H	H	H
259	59	II	2	O	2,6-di-Me, 4-OMe	2-Cl	H	H
260	60	II	2	O	2-Me	2-Cl	4-Me	H
261	61	II	4	O	2-Me	2-Cl	H	H
262	62	II	2	O	2-OMe	2-Cl	H	H
263	63	II	2	O	2,4,5-tri-F	2-Cl	H	H
264	64	II	2	O	2,6-di-Me	2-Cl	H	H
265	65	II	2	O	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H
266	66	II	2	O	H	H	5-OH	H

一般步骤 1: 偶合通式 III 化合物和通式 IVa 或 IVb 化合物以形成通式 II 化合物

向通式 III 化合物 (50mmol) 和通式 IVa 或 IVb 化合物 (50mmol) 在 DMSO (250ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (125g, 110mmol)。将反应混合物在室温搅拌 24 小时，用水 (2.5L) 稀释并加入乙酸 (100ml, 3M) 剧烈搅拌酸化至 pH 5-6。将反应混合物冷却并搅拌 12 小时，过滤并用水洗涤。

将沉淀干燥并用合适的溶剂重结晶得到通式 II 化合物。

一般步骤 2: 偶合通式 III 化合物和通式 IVa 或 IVb 化合物以形成通式 II 化合物

向通式 III 化合物 (10mmol) 和通式 IVa 或 IVb 化合物 (10mmol) 在 DMSO (25ml) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (2.36g, 21mmol)。将反应混合物在室温搅拌 40 小时，用水 (300ml) 稀释并用乙酸乙酯 (3 × 100ml) 萃取。有机层干燥 (MgSO₄)，过滤并蒸发得到粗产物。将粗产物用结晶或闪式色谱进一步纯化得到标题化合物。

一般步骤 3: 用水合肼处理还原通式 II 化合物得到相应的通式 I 化合物

在氩气氛围下，向通式 II 化合物 (30mmol) 在乙醇 (300ml) 中的悬浮液中加入水合肼 (99%, 3.0ml, 60mmol) 和 10% 钯炭 (3.0g)。将反应混合物在室温搅拌 24 小时。混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤并用水 (1.0L) 处理。过滤形成的沉淀，用水洗涤。将沉淀干燥并用合适的溶剂重结晶得到通式 I 化合物。

一般步骤 4: 用氯化亚锡二水合物处理还原通式 II 化合物得到相应的通式 I 化合物

在氩气氛围下，将通式 II 化合物 (5mmol) 和氯化亚锡二水合物 (5.64g, 25mmol) 在无水乙醇 (50ml) 中的混合物加热至 70℃。1 小时

后起始物消失，允许溶液冷却至室温，然后倒入冰中。在用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 100\text{ml}$) 前加入饱和碳酸氢钠 (50ml) 使 pH 变为弱碱性。将有机相干燥 (MgSO_4)，过滤并蒸发得到粗产物。将粗产物用结晶或闪式色谱进一步纯化得到标题化合物。

一般步骤 5: 用不同的烷基或芳基磺酰氯处理将通式 I 化合物 (以化合物 101 为例证) 磺化得到相应的通式 I 化合物 (以化合物 123 为例证)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (0.58g , 2mmol) 在吡啶 (10ml) 中的冷却 (冰/水) 溶液中加入乙烷磺酰氯 (0.25ml , 2.7mmol)。将反应混合物升温至室温。搅拌 75 分钟后，将反应混合物倒入冰水中。滤出沉淀，用水和乙醚洗涤得到标题化合物。

一般步骤 6: 用烷基卤化物处理将通式 I 化合物 (以化合物 101 为例证) 烷基化得到相应的通式 I 化合物 (以化合物 134 为例证)

将 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (0.29g , 1mmol)，甲基碘 (0.1ml , 1.7mmol) 和碳酸钾 (0.28g , 2mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的混合物在室温搅拌 4 天。将反应混合物在真空蒸发。剩余物用乙酸乙酯 (25ml) 萃取，过滤并蒸发得到粗产物。将粗产物用闪式色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 洗脱得到标题化合物。

制备 1

4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮 (化合物 201)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用乙醇结晶

Mp: $115\text{--}117^\circ\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.12 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50-7.80 (m, 9H), 8.12

(dd, 1H), 9.37 (bs, 1H)

制备 2

4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 202)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Ivb: 1-氟-4-硝基苯

Mp: 208-210 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.31 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.53-7.77 (m, 7H), 8.18 (d, 2H), 9.76 (s, 1H)

制备 3

4-(4-甲基-2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 203)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Iva: 4-氟-3-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 3:7 为洗脱剂

Mp: 131-133 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.34 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.47-7.75 (m, 9H), 7.93 (bs, 1H), 9.21 (bs, 1H)

制备 4

4-(4-三氟甲基-2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 204)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Iva: 2-氟-5-三氟甲基-硝基苯

Mp: 139-141 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.50-7.90 (m, 11H), 8.40 (bd, 1H), 9.82 (bs, 1H)

制备 5

4-(4-苯甲酰基苯基氨基)-3-硝基苯甲酸(化合物 205)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Iva: 4-氟-3-硝基苯甲酸

Mp: >250 °C (钾盐)

^1H NMR (DMSO- d_6): (钾盐) δ 7.36 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52-7.77 (m, 7H), 8.06 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.44 (bs, 1H)

制备 6

2-(4-苯甲酰基苯基氨基)-5-硝基苯甲腈(化合物 206)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Ivb: 2-氟-5-硝基苯甲腈

纯化: 用正丙醇结晶

Mp: 208-210 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.45-7.85 (m, 10H), 8.31 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.67 (bs, 1H)

制备 7

2-(4-苯甲酰基苯基氨基)-5-硝基苯甲酸(化合物 207)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Ivb: 2-氟-5-硝基苯甲酸

Mp: 216-218 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.45-7.90 (m, 10H), 8.26 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.65 (bs, 1H), 14.0 (bs, 1H)

制备 8

4-(2-甲基-4-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 208)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Ivb: 2-氟-5-硝基甲苯

Mp: 207-209 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.38 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.52-7.80 (m, 7H), 8.02 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.67 (bs, 1H)

制备 9

2-氟-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 209)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-氟代二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙醚/戊烷 1:2 作洗脱剂

Mp: 131-132 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.94 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.51 (bs, 1H)

制备 10

4-氟-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 210)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-氟代二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用丙酮/水结晶

Mp: 148-150 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.92 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.84 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (bs, 1H)

制备 11

4-叔丁基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 211)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-叔丁基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：用甲醇结晶

Mp: 189-194 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.38 (s, 9H), 6.90 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.75 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 9.53 (bs, 1H)

制备 12

3-氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 212)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-氯代二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化：用甲醇结晶

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.94 (m, 1H), 7.25-7.65 (m, 8H), 7.86 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

制备 13

2-氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 213)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-氯代二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，用乙醚/戊烷 3:7 作为洗脱剂

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.95 (m, 1H), 7.25-7.57 (m, 8H), 7.83 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 9.49 (bs, 1H)

制备 14

3-氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 214)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-氯代二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.94 (m, 1H), 7.32-7.62 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

制备 15

2-甲氧基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 215)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-甲氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 用乙醚/戊烷 1:2 作为洗脱剂

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.76 (s, 3H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (d, 2H),

7.36 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.50 (s, 1H)

制备 16

3-二甲基氨基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 216)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-(二甲基氨基)二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.00 (s, 6H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H),

7.28 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.52 (bs, 1H)

制备 17

4-氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 217)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-氯代二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 结晶

Mp: 157-158 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.93 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.75 (d, 2H),

7.84 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

制备 18

3-甲基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 218)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

Mp: 86-87 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.43 (s, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.30-7.65 (m, 8H), 7.87 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

制备 19

3-硝基-4-(4-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 219)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基-3-硝基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-4-硝基苯

纯化：用正丙醇结晶

Mp: 199-201 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.50-7.80 (m, 8H), 7.99 (dd, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 9.98 (s, 1H)

制备 20

4-(2-硝基苯基氨基)-4'-戊基二苯酮(化合物 220)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-戊基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化：用乙酸乙酯结晶

Mp: 93-95 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

制备 21

4-氯-2-异丙基硫代-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 221)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-4-氯-2-(异丙基硫代)二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 为洗脱剂

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (d, 6H), 3.40 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.49 (bs, 1H)

制备 22

4-三氟甲基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 222)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-三氟甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

Mp: 122-123 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.96 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.87 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

制备 23

3, 4, 5-三甲氧基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 223)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-3, 4, 5-三甲氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 研制

Mp: 升华 180 - 191 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.4, 152.9, 143.3, 142.0, 140.4, 135.7, 135.0, 133.4, 132.8, 132.0, 126.8, 120.9, 119.5, 117.2, 107.6, 61.0, 56.4

制备 24

4-(N-甲基-2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 224)

一般步骤 6, 但使用 5mmol 甲基碘

起始化合物: 201

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.09 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 7H), 7.52 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)

制备 25

2-甲基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 225)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

Mp: 87-90 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.0, 144.0, 140.2, 138.7, 136.5, 135.6, 135.2, 133.3, 132.1, 131.0, 130.1, 128.1, 126.8, 125.3, 120.8, 119.6, 117.4, 19.9

制备 26

2,4-二氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 226)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-2,4-二氯二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 192.6, 144.9, 139.6, 137.1, 136.5, 135.6, 132.3, 132.1, 131.6, 130.0, 127.2, 126.8, 120.4, 120.1, 117.7

制备 27

3,4-亚乙基二氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 227)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-3,4-亚乙基二氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

Mp: 145-147 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.9, 147.6, 143.2, 142.9, 140.8, 135.7, 134.8, 133.9, 131.9, 131.1, 126.8, 124.2, 121.2, 119.6, 119.2, 117.1, 117.0, 64.7, 64.2

制备 28

2,4'-二氯-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 228)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2,4'-二氯二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

Mp: 140-142 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.3, 142.5, 140.2, 140.2, 135.8, 135.2, 135.1, 133.6, 133.2, 131.4, 131.1, 129.0, 126.9, 123.0, 120.0, 119.7, 117.0

制备 29

4-(2-硝基苯基氨基)-4'-(1-甲基丁氧)二苯酮(化合物 229)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-(1-1-甲基丁氧)二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.1, 162.1, 142.7, 140.9, 135.7, 134.7, 134.3, 132.4, 131.8, 129.8, 126.8, 121.3, 119.1, 117.0, 115.0, 73.9, 38.5, 19.7, 18.7, 14.0

制备 30

2,3-二甲氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 230)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-2,3-二甲氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙醚/戊烷 1:1 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.6, 152.8, 146.7, 144.0, 140.2, 135.6, 135.1, 134.2, 133.1, 132.0, 126.8, 124.2, 120.7, 120.3, 119.5, 117.4, 114.2, 61.8, 56.0

制备 31

3-丁氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 231)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-丁氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙醚/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.1, 159.2, 143.4, 140.5, 139.0, 135.7, 135.0, 133.3, 132.1, 129.2, 126.8, 122.3, 121.0, 119.4, 119.0, 117.2, 115.0, 68.0, 31.3, 19.2, 13.9

制备 32

4-(2-硝基苯基氨基)-3-(三氟甲基)二苯酮(化合物 232)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-(三氟甲基)二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂, 然后用乙醚研制

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.7, 144.1, 140.0, 138.6, 135.7, 135.4, 132.9, 132.2, 132.1, 131.0, 129.0, 128.7, 126.9, 126.5, 123.7, 120.8, 119.8, 117.4

制备 33

3,5-二氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 233)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-3,5-二氯二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙醚/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 192.2, 144.4, 140.5, 139.8, 135.6, 135.5, 135.3, 132.2, 131.9, 131.6, 127.9, 126.9, 120.6, 119.9, 117.5

制备 34

4-苄氧基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 234)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-苄氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.9, 162.1, 142.6, 140.6, 136.0, 135.4, 134.6, 133.8, 132.1, 131.6, 130.3, 128.5, 128.0, 127.3, 126.6, 121.0, 119.0, 116.8, 114.3, 70.0

制备 35

4-乙氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 235)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-乙氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 使用乙醚/戊烷 1:2 研制

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.1, 162.6, 142.8, 140.8, 135.7, 134.8, 134.2, 132.4, 131.8, 130.0, 126.8, 121.3, 119.1, 117.0, 114.1, 63.8, 14.7

制备 36

4-(2-氯-4-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 236)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Ivb: 1-氯-2-氯-5-硝基苯

纯化: 用乙醇研制

Mp: 214-218 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.08 (bs, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.83-7.63 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)

制备 37

3-甲氧-4-甲基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 237)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-3-甲氧-4-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 用甲醇研制

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.2, 157.9, 143.2, 140.6, 136.5, 135.7, 134.9, 133.7, 132.3, 132.0, 130.0, 126.8, 123.0, 121.1, 119.3, 117.1, 110.5, 55.5, 16.5

制备 38

2-氯-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 238)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3-氯二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂, 然后用甲醇结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.5, 142.2, 140.5, 136.8, 135.8, 134.9, 134.2, 133.6, 133.2, 131.1, 130.1, 128.6, 126.9, 123.2, 120.1, 119.5, 116.9

制备 39

4-甲氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 239)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-甲氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用乙酸乙酯结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.1, 163.2, 142.8, 140.8, 135.7, 134.8, 134.1, 132.4, 131.8, 130.3, 126.8, 121.3, 119.2, 117.0, 113.6, 55.5

制备 40

3-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 240)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用乙醇结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 5.6, 141.7, 141.4, 137.8, 135.7, 134.3, 134.1, 133.4, 132.3, 131.7, 129.9, 129.4, 128.3, 126.8, 121.9, 118.7, 116.8, 18.1

制备 41

4-(2-硝基苯基氨基)-2'-苯基二苯酮(化合物 241)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-苯基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.2, 143.4, 141.0, 140.4, 140.2, 138.9, 135.5, 135.0, 133.3, 131.8, 130.4, 130.0, 129.1, 128.7, 128.3, 127.4, 127.2, 126.8, 120.7, 119.4, 117.2

制备 42

4-(2-硝基苯基氨基)-3'-苯基二苯酮(化合物 242)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-苯基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 用氯仿/甲醇的混合物结晶

Mp: 142-145 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.2, 143.5, 141.4, 140.4, 140.2, 138.4, 135.6, 135.0, 133.1, 132.2, 130.9, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.8, 127.2, 126.8, 120.9, 119.5, 117.2

制备 43

2-氯-2'-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮 (化合物 243)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9, 然后用二氯甲烷/戊烷 2:1 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 142.7, 140.1, 139.0, 137.6, 135.8, 135.1, 134.7, 134.0, 132.2, 131.8, 131.7, 130.6, 126.9, 125.6, 123.0, 119.8, 119.7, 117.1, 20.9

制备 44

3-氟基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮 (化合物 244)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3'-氟基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:3 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 192.8, 144.4, 139.8, 138.9, 135.7, 135.5, 135.2, 133.6, 133.2, 132.2, 131.6, 129.5, 126.9, 120.7, 120.0, 118.0, 117.5, 112.8

制备 45

4-(2-硝基苯基氨基)-4'-苯基二苯酮 (化合物 245)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-4'-苯基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：用乙醚研制，然后色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:8 作为洗脱剂

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 193.7, 145.4, 143.6, 139.0, 138.0, 137.6, 136.4, 135.4, 131.7, 130.5, 130.0, 129.0, 128.2, 126.9, 126.6, 126.1, 121.2, 120.4, 118.6

制备 46

2-甲基-4'-(4-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 246)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Ivb: 1-氟-4-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 然后 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.3, 147.8, 145.2, 141.2, 138.9, 136.3, 132.4, 132.0, 131.0, 130.1, 128.0, 126.0, 125.3, 118.0, 116.2, 19.8

制备 47

2-羟基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 247)

在氩气氛围下，搅拌下向冷却的 (-78°C) 2-甲氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 215, 0.35g, 1mmol) 在二氯甲烷(10ml) 中的溶液中，加入三溴化硼(0.1ml, 1mmol)。反应混合物升温至室温。搅拌 3 小时后，在用乙酸乙酯萃取 ($2 \times 50\text{ml}$) 之前将反应混合物倒入饱和的碳酸氢钠(50ml) 中。有机相干燥 (MgSO_4)，过滤蒸发得到标题化合物。

Mp: 189-193 $^\circ\text{C}$

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.8, 163.1, 143.1, 140.5, 136.2, 135.7, 135.0, 133.6, 133.2, 131.4, 126.9, 121.2, 119.4, 119.2, 118.7, 118.5, 117.1

制备 48

2-乙基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 248)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-乙基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙醚/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.1, 144.1, 142.8, 140.1, 138.5, 135.6, 135.2, 133.4, 132.2, 130.2, 129.4, 128.0, 126.8, 125.2, 120.7, 119.6, 117.4, 26.4, 15.9

制备 49

4-(2-硝基苯基氨基)-2'-(苯氧甲基)二苯酮(化合物 249)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-(苯氧甲基)二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.1, 158.4, 144.0, 140.2, 137.7, 136.7, 135.6, 135.2, 133.1, 132.2, 130.6, 129.4, 128.7, 128.6, 127.3, 126.8, 121.0, 120.7, 119.6, 117.4, 114.7, 67.5

制备 50

2-溴-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 250)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-溴二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.2, 144.6, 140.8, 139.8, 135.6, 135.5, 133.2, 132.3, 131.6, 131.1, 128.9, 127.3, 126.8, 120.5, 119.9, 119.5, 117.6

制备 51

2,3,5,6-四甲基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 251)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-2,3,5,6-四甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用二氯甲烷/戊烷 1:2, 然后 1:1 作为洗脱剂

Mp: 211 - 213°C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 200.0, 144.3, 140.0, 139.9, 135.6, 135.3, 134.2, 133.2, 131.8, 131.5, 129.7, 126.8, 120.8, 119.7, 117.5, 19.5, 16.3

制备 52

3-甲氧基-2'-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 252)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-3-甲氧基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用二氯甲烷/戊烷 2:3 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.1, 150.2, 139.2, 138.9, 136.3, 136.1, 135.3, 134.3, 132.5, 130.9, 130.0, 128.0, 126.8, 125.2, 119.7, 117.8, 116.6, 111.2, 56.1, 19.8

制备 53

2',3-二甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 253)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2',3-二甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.5, 142.4, 141.0, 138.8, 136.5, 135.7, 134.6, 134.0, 133.3, 131.3, 131.0, 130.1, 129.5, 128.2, 126.8, 125.2, 121.3, 119.0, 117.0, 19.9, 18.0

制备 54

2-烯丙氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 254)

一般步骤 2

起始化合物 III: 2-烯丙氧-4'-氨基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.0, 156.2, 143.5, 140.6, 135.6, 135.0, 134.0, 132.5, 131.9, 131.7, 129.7, 129.3, 126.8, 120.9, 119.3, 117.2, 116.9, 112.8, 69.0

制备 55

2-甲氧基-2'-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 255)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-甲氧基-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氟-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.9, 160.2, 144.0, 140.8, 139.9, 137.4, 135.6, 134.8, 132.9, 131.1, 130.5, 129.3, 126.8, 125.4, 125.2, 119.2, 117.3, 113.5, 105.6, 55.9, 20.5

制备 56

2-叔丁氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 256)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2'-叔丁氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:10 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.1, 153.6, 143.4, 140.6, 135.6, 134.9, 134.8, 134.2, 131.8, 131.3, 129.7, 126.8, 123.0, 122.8, 120.9, 119.2, 117.2, 80.3, 28.8

制备 57

2-氯-4-(2-硝基苯基氨基)-2'-(三氟甲基)二苯酮(化合物 257)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-(三氟甲基)二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

Mp: 125-127 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.0, 144.4, 139.2, 135.8, 135.7, 134.3, 131.6, 131.1, 130.6, 128.8, 128.3, 127.0, 126.9, 123.6, 122.5, 120.5, 118.5, 117.8

制备 58

3-烯丙基-2-羟基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 258)

在氩气氛围下，将 2-烯丙氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 254, 1.57g, 4.2mmol)加热至 220 °C。4 小时后将反应混合物冷却至室温。粗产物进一步用色谱纯化，用乙酸乙酯/戊烷 1:8 作为洗脱剂得到标题化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 200.1, 161.1, 143.0, 140.6, 136.3, 136.1, 135.7, 135.0, 133.8, 131.4, 129.5, 126.9, 121.2, 119.4, 118.7, 118.2, 117.1, 116.1, 33.6

制备 59

2'-氯-4-甲氧基-2,6-二甲基-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 259)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-2'-氯-4-甲氧基-2,6-二甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 然后 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.2, 160.1, 143.7, 139.5, 137.2, 135.7, 135.6, 135.2,

133.6, 133.0, 126.9, 123.0, 120.2, 118.9, 117.6, 113.4, 55.2, 20.2

制备 60

2-氯-2'-甲基-4-(2-硝基-4-甲基苯基氨基)二苯酮(化合物 260)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-4-甲基-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 然后 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.4, 143.3, 138.8, 137.8, 137.5, 136.9, 135.4, 134.1,

134.0, 132.3, 131.7, 131.6, 130.5, 130.1, 126.3, 125.5, 122.2, 118.8, 117.6,

20.8, 20.3

制备 61

2-氯-2'-甲基-4-(4-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 261)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Ivb: 1-氯-4-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 148.4, 144.7, 144.7, 139.9, 138.0, 137.4, 132.7,

132.7, 131.6, 131.5, 131.2, 129.8, 126.0, 125.9, 119.3, 116.5, 116.0, 20.2

制备 62

2-氯-2'-甲氧基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 262)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-2'-甲氧二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用二氯甲烷/戊烷 3:1 作为洗脱剂

Mp: 111-114 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ EO 193.6, 158.8, 142.1, 140.5, 135.9, 135.8, 134.9, 133.9, 133.5, 131.7, 131.1, 128.3, 126.8, 123.0, 120.8, 119.9, 119.5, 117.0, 111.8, 55.8

制备 63

2'-氯-2, 4, 5-三氯-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 263)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4'-氨基-2-氯-2, 4, 5-三氯二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:8 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 185.1, 155.2, 147.9, 147.1, 144.8, 138.9, 136.1, 135.7, 135.4, 133.6, 131.4, 126.9, 122.1, 120.7, 119.9, 119.4, 118.6, 118.0, 111.6

制备 64

2-氯-2', 6'-二甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 264)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-2', 6'-二甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.3, 144.1, 140.3, 139.2, 135.8, 135.7, 135.6, 134.6, 134.0, 131.6, 129.2, 127.9, 126.9, 123.0, 120.4, 118.6, 117.8, 19.6

制备 65

2-氯-4'-氯-2'-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 265)

一般步骤 2

起始化合物 III: 4-氨基-2-氯-4'-氯-2'-甲基二苯酮

起始化合物 Iva: 1-氯-2-硝基苯

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:10 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.0, 1624.4, 142.9, 142.8, 140.1, 135.8, 135.2, 134.7, 133.8, 133.8, 133.4, 131.9, 126.9, 123.0, 119.8, 119.7, 118.7, 117.1, 112.6, 21.2

制备 66

4-(5-羟基-2-硝基苯基氨基)二苯酮(化合物 266)

一般步骤 1

起始化合物 III: 4-氨基二苯酮

起始化合物 Iva: 3-氯-4-硝基苯

纯化: 用乙醇研制

Mp: 235-238 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (bs, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.84-7.63 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H)

实施例 1

4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮(化合物 101)

一般步骤 3

起始化合物 II: 201

Mp: 115-116 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.67 (bs, 2H), 5.74 (bs, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 4H)

实施例 2

4-(4-氨基苯基氨基)二苯酮(化合物 102)

一般步骤 3

起始化合物 II: 202

Mp: 152-154 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.98 (bs, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.50-7.65 (m, 7H), 8.41 (bs, 1H)

实施例 3

4-(2-氨基-4-甲基苯基氨基)二苯酮(化合物 103)

一般步骤 3

起始化合物 II: 203

Mp: 153-155 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.19 (s, 3H), 4.78 (bs, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.45-7.65 (m, 7H), 7.98 (bs, 1H)

实施例 4

4-(2-氨基-4-三氟甲基苯基氨基)二苯酮(化合物 104)

一般步骤 3

起始化合物 II: 204

Mp: 184 - 186 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.37 (bs, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.09 (bd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.50-7.70 (m, 7H), 8.20 (bs, 1H)

实施例 5

3-氨基-4-(4-苯甲酰苯基氨基)苯甲酸(化合物 105)

一般步骤 3

起始化合物 II: 205

纯化: 用水和乙酸的混合物结晶

Mp: 205-207 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.17 (b, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.43 (bs, 1H), 7.50-7.65 (m, 8H), 8.23 (bs, 1H)

实施例 6

5-氨基-2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯甲腈(化合物 106)

一般步骤 3

起始化合物 II: 206

Mp: 168-170 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.56 (bs, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 7H), 8.63 (bs, 1H)

实施例 7

5-氨基-2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯甲酸(化合物 107)

一般步骤 3

起始化合物 II: 207

纯化: 用乙醇结晶

Mp: 222-223 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.81 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 7H), 7.60 (b, 3H), 8.86 (bs, 1H)

实施例 8

4-(4-氨基-2-甲基苯基氨基)二苯酮(化合物 108)

一般步骤 3

起始化合物 II: 208

Mp: 140-142 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.03 (s, 3H), 4.99 (bs, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.45-7.65 (m, 7H), 8.07 (s, 1H)

实施例 9

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-氟代二苯酮(化合物 109)

一般步骤 4

起始化合物 II: 209

Mp: 153-154 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.83 (bs, 2H), 5.74 (bs, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.05-7.25 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.72 (d, 2H)

实施例 10

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-氟代二苯酮(化合物 110)

一般步骤 4

起始化合物 II: 210

纯化; 用乙醚研制

Mp: 135-136 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.79 (bs, 2H), 5.73 (bs, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.65-7.80 (m, 4H)

实施例 11

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-叔丁基二苯酮(化合物 111)

一般步骤 4

起始化合物 II: 211

纯化：色谱纯化，使用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

Mp: 183-185°C

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.34 (s, 9H), 3.81 (s, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.74 (d, 2H)

实施例 12

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-氯代二苯酮(化合物 112)

一般步骤 4

起始化合物 II: 212

纯化：用乙醚研制

Mp: 115-116 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.80 (bs, 2H), 5.73 (bs, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.07-7.27 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 3H), 7.70 (d, 2H)

实施例 13

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-氯代二苯酮(化合物 113)

一般步骤 4

起始化合物 II: 213

Mp: 182-183 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.77 (bs, 2H), 5.75 (bs, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.66 (d, 2H)

实施例 14

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-氯代二苯酮(化合物 114)

一般步骤 4

起始化合物 II: 214

纯化；用乙醚研制

Mp: 107-108°C (升华)

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.00 (bs, 2H), 5.73 (bs, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.70 (m, 3H)

实施例 15

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-甲氧基二苯酮(化合物 115)

一般步骤 4

起始化合物 II: 215

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.72 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 5.57 (bs, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.95-7.15 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.68 (d, 2H)

实施例 16

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-(二甲基氨基)二苯酮(化合物 116)

一般步骤 4

起始化合物 II: 216

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.96 (s, 6H), 3.79 (bs, 2H), 5.69 (bs, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.75-6.90 (m, 3H), 7.00 (bd, 1H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.76 (d, 2H)

实施例 17

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-氯代二苯酮(化合物 117)

一般步骤 4

起始化合物 II: 217

纯化: 用乙醚研制

Mp: 164-167 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.80 (bs, 2H), 5.60 (bs, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.65-7.75 (m, 4H)

实施例 18

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-甲基二苯酮(化合物 118)

一般步骤 4

起始化合物 II: 218

纯化: 用乙醚研制

Mp: 119-120 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.39 (s, 3H), 3.80 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 2H)

实施例 19

3-氨基-4-(4-氨基苯基氨基)二苯酮(化合物 119)

一般步骤 3

起始化合物 II: 219

Mp: 151-153 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.92 (s, 2H), 4.96 (bs, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.45-7.65 (m, 5H)

实施例 20

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-正戊基二苯酮(化合物 120)

一般步骤 4

起始化合物 II: 220

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.91 (t, 3H), 1.30-1.50 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.80 (bs, 2H), 5.70 (bs, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.71 (d, 2H)

实施例 21

4'-(2-氨基苯基氨基)-4-氯代-2-(异丙基硫代)二苯酮(化合物 121)

一般步骤 4

起始化合物 II: 221

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:3 作为洗脱剂

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.21 (d, 6H), 3.38 (m, 1H), 3.77 (bs, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.45 (bs, 1H), 7.63 (d, 2H)

实施例 22

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-(三氟甲基)二苯酮(化合物 122)

一般步骤 4

起始化合物 II: 222

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

Mp: 83-85°C

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.80 (bs, 2H), 5.76 (bs, 1H), 6.65-6.85 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.65-7.85 (m, 6H)

实施例 23

N-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)乙磺酰胺(化合物 123)

一般步骤 5

起始化合物 I: 101

Mp: 174-175 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.12 (t, 3H), 3.01 (q, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.15 (dt, 1H), 7.24 (dt, 1H), 7.42 (dt, 2H), 7.50-7.70 (m, 7H), 8.17 (s, 1H), 9.03 (bs, 1H)

实施例 24

N-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)苯磺酰胺(化合物 124)

一般步骤 5

起始化合物 I: 101

Mp: 175-177 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.69 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.15-7.45 (m, 6H), 7.53-7.70 (m, 9H), 7.99 (s, 1H), 9.59 (s, 1H)

实施例 25

N-(4-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)甲磺酰胺(化合物 125)

一般步骤 5

起始化合物 I: 101

Mp: 179 - 180 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.96 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.50-7.70 (m, 7H), 8.86 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H)

实施例 26

N-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)甲磺酰胺(化合物 126)

一般步骤 5

起始化合物 I: 101

Mp: 146-148 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.92 (s, 3H), 6.99 (d, 2H), 7.17 (dt, 1H), 7.25 (dt, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 7H), 8.17 (s, 1H), 9.03 (bs, 1H)

实施例 27

N-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)-4-甲苯磺酰胺(化合物 127)

一般步骤 5

起始化合物 I: 101

Mp: 194-195 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.10 (s, 3H), 6.62 (d, 2H), 7.00-7.70 (m, 15H), 7.95 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H)

实施例 281-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)-3-苯基脲(化合物 128)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮(化合物 101, 0.58g, 2mmol)在甲苯(10ml)中的溶液中加入异氰酸苯基酯(0.22ml, 2mmol)。将反应混合物在蒸气浴上加热 20 小时。将反应混合物冷却至室温后过滤收集所得沉淀并用甲苯洗涤。将粗产物溶于热异丙醇中并加入水进行结晶得到标题化合物。

Mp: 154-156 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.79 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 5H), 8.09 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)

实施例 29N-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)乙酰胺(化合物 129)

将 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮(化合物 101, 0.58g, 2mmol)溶于乙酸酐(10ml)中并将溶液在室温搅拌 3 小时。75 分钟后将形成的沉淀滤出并用水洗涤得到标题化合物。

Mp: 155-157 °C

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.03 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.50-7.70 (m, 8H), 8.17 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H)

实施例 304-(2-氨基苯基氨基)苯基)二苯酮脒(化合物 130)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮(化合物 101, 0.58g, 2mmol)和脒胺盐酸盐在乙醇(30ml)中的溶液中加入乙酸钠(0.49g, 6mmol)。将反

应混合物回流 30 小时, 冷却至室温, 过滤, 真空蒸发。剩余物用水 (10ml) 处理并用氢氧化铵 (5ml) 稀释。滤出形成的沉淀, 用水洗涤并干燥得到标题化合物。

Mp: 89-91°C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.75 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 6.50-7.50 (m, 14H), 10.8 (s, 0.5H), 11.10 (bs, 0.5H)

实施例 31

4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 O-甲基脞 (化合物 131)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 101, 0.29g, 1mmol) 和 O-甲基脞胺盐酸盐 (0.30g, 3.5mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液中加入乙酸钠 (0.30g, 4mmol)。将反应混合物回流 25 小时, 冷却至室温, 过滤, 真空蒸发。剩余物用氢氧化铵 (10ml) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 25ml) 萃取。干燥有机相 (MgSO_4), 过滤并真空蒸发。将剩余物溶于乙醚并用盐酸在乙醚中酸化。标题化合物的盐酸盐立即沉淀。将沉淀用乙酸乙酯研制并用乙醚洗涤, 得到标题化合物的盐酸盐。

Mp: 186-187°C (盐酸盐)

^1H NMR (DMSO- d_6): (盐酸盐) δ 3.88 + 3.82 (2s, 3H), 6.90-7.50 (m, 13H), 8.61 (bs, 3H), 9.75 (vbs, 1H)

实施例 32

N-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基)氨基甲酸乙酯 (化合物 132)

一般步骤 6, 用氯代甲酸乙酯代替甲基碘

起始化合物 I: 101

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

Mp: 112-114°C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20 (t, 3H), 4.09 (q, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 8H), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

实施例 33

2-(2-(4-苯甲酰苯基氨基)苯基氨基)乙酸乙酯 (化合物 133)

一般步骤 6, 只是用溴代乙酸乙酯代替甲基碘

起始化合物 I: 101

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 3:7 作为洗脱剂

Mp: 152 - 156 °C (盐酸盐)

^1H NMR (DMSO- d_6): (盐酸盐) δ 1.18 (t, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.65-6.80 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 7H), 7.70 (vbs, 3H)

实施例 34

4-(2-(甲基氨基)苯基氨基)二苯酮(化合物 134)

一般步骤 6

起始化合物 I: 101

Mp: 131-133 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.72 (d, 3H), 5.06 (q, 1H), 6.55-6.72 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 7H), 8.02 (s, 1H)

实施例 35

4-(2-(二甲基氨基)苯基氨基)二苯酮(化合物 135)

一般步骤 6, 但使用 5mmol 甲基碘

起始化合物 I: 101

Mp: 99-101

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.63 (s, 6H), 6.95-7.12 (m, 5H), 7.27 (dd, 1H), 7.50-7.67 (m, 7H), 8.18 (s, 1H)

实施例 36

4'-(2-氨基苯基氨基)-3,4,5-三甲氧二苯酮(化合物 136)

一般步骤 4

起始化合物 II: 223

纯化: 色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:4 然后 1:1 作为洗脱剂

Mp: 在 60 °C 升华

^{13}C NMR (CDCl $_3$): δ 194.3, 152.8, 150.0, 142.8, 141.2, 134.0, 132.7, 127.8, 127.4, 126.8, 125.9, 119.1, 116.4, 113.2, 107.3, 61.0, 56.3

实施例 37

N-(2-氨基苯基)-N-甲基-4-氨基二苯酮 (化合物 137)

一般步骤 3

起始化合物 II: 224

纯化: 用乙醚结晶得到盐酸盐

Mp: 169-172 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.5-5.5 (bs, 3H), 7.63 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.36 (bd, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 3.26 (s, 3H)

实施例 38

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 138)

一般步骤 4

起始化合物 II: 225

纯化: 用乙醚研制

Mp: 168-170 °C

^{13}C NMR (CDCl $_3$): δ 197.0, 150.5, 142.8, 139.7, 135.8, 132.7, 130.6, 129.4, 128.1, 127.6, 127.4, 126.8, 125.6, 125.1, 119.1, 116.3, 113.2, 19.7

实施例 39

4'-(2-氨基苯基氨基)-3, 4-亚乙基二氧二苯酮 (化合物 139)

一般步骤 4

起始化合物 II: 227

纯化: 用色谱纯化, 乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

Mp: 168-170 °C

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 192.0, 150.7, 146.4, 143.6, 142.8, 131.9, 131.6, 125.9, 125.6, 124.9, 123.0, 118.1, 116.6, 116.3, 115.4, 112.4, 64.3, 63.9

实施例 40

4-(2-氨基苯基氨基)-2, 4'-二氯二苯酮 (化合物 140)

一般步骤 4

起始化合物 II: 228

纯化: 用乙醚研制

^{13}C NMR (CDCl $_3$): δ 193.7, 149.2, 142.9, 139.3, 136.3, 134.1, 132.3, 131.4, 128.7, 127.7, 127.4, 126.9, 125.4, 119.2, 116.4, 115.1, 112.0

实施例 41

4'-(2-氨基苯基氨基)-2,4-二氯二苯酮 (化合物 141)

一般步骤 4

起始化合物 II: 226

纯化: 用乙醚研制

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 192.3, 151.1, 142.8, 137.8, 135.8, 132.7, 132.1, 129.8, 129.8, 127.7, 127.0, 126.9, 126.7, 125.3, 119.1, 116.4, 113.3

实施例 42

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-(1-甲基丁氧)二苯酮 (化合物 142)

一般步骤 4

起始化合物 II: 229

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.2, 161.4, 149.5, 142.8, 132.5, 132.1, 130.7, 128.5, 127.2, 126.6, 126.2, 119.1, 116.3, 114.8, 113.2, 73.7, 38.5, 19.7, 18.7, 14.0

实施例 43

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-(三氟甲基)二苯酮 (化合物 143)

一般步骤 4

起始化合物 II: 232

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.6, 150.5, 142.9, 139.6, 132.9, 132.6, 130.7, 128.7, 127.9, 127.6, 127.0, 126.9, 126.2, 125.6, 123.8, 119.2, 116.4, 113.3

实施例 44

4'-(2-氨基苯基)-2,3-二甲氧二苯酮 (化合物 144)

一般步骤 4

起始化合物 II: 230

纯化: 用甲醇结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.3, 152.7, 150.4, 146.5, 142.8, 135.1, 132.6, 128.1, 127.3, 126.8, 125.7, 123.9, 120.3, 119.1, 116.3, 113.6, 113.1, 61.8, 55.9

实施例 45

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-丁氧二苯酮 (化合物 145)

一般步骤 4

起始化合物 II: 231

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.1, 159.0, 150.0, 142.8, 140.1, 132.8, 129.0, 127.9, 127.3, 126.8, 125.9, 122.0, 119.1, 118.3, 116.4, 114.8, 113.2, 67.9, 31.3, 19.2, 13.8

实施例 46

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-乙氧二苯酮 (化合物 146)

一般步骤 4

起始化合物 II: 235

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.2, 162.0, 149.5, 142.8, 132.5, 132.0, 131.0, 128.5, 127.2, 126.6, 126.2, 119.1, 116.3, 113.8, 113.2, 63.7, 14.7

实施例 47

4'-(2-氨基苯基氨基)-3,5-二氯二苯酮 (化合物 147)

一般步骤 4

起始化合物 II: 233

纯化: 用乙醇结晶

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 190.4, 151.7, 143.7, 142.2, 134.1, 132.4, 130.3, 127.1, 126.3, 125.9, 124.4, 124.0, 116.3, 115.5, 112.6

实施例 48

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-苄氧二苯酮 (化合物 148)

一般步骤 4

起始化合物 II: 234

纯化: 用乙醇结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.1, 161.7, 149.6, 142.8, 136.4, 132.5, 132.0, 131.4, 128.7, 128.4, 128.2, 127.5, 127.2, 126.6, 126.1, 119.1, 116.3, 114.2, 113.2, 70.1

实施例 49

4'-(2-氨基苯基氨基)-3-甲氧-4-甲基二苯酮 (化合物 149)

一般步骤 4

起始化合物 II: 237

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.0, 157.7, 149.8, 142.8, 137.5, 132.7, 131.1, 129.8, 128.2, 127.3, 126.7, 126.0, 122.6, 119.1, 116.3, 113.2, 110.6, 55.4, 16.4

实施例 50

4-(4-氨基-2-氯苯基氨基)二苯酮 (化合物 150)

一般步骤 3

起始化合物 II: 236

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 3:7 作为洗脱剂

Mp: 133–134 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.25 (bs, 1H), 7.69–7.55 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 5.40 (bs, 2H).

实施例 51

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-甲氧二苯酮 (化合物 151)

一般步骤 4

起始化合物 II: 239

纯化: 用乙醚研制

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.2, 162.5, 149.6, 142.8, 132.5, 132.0, 131.2, 128.4, 127.2, 126.6, 126.1, 119.1, 116.3, 113.4, 113.2, 55.4

实施例 52

4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯二苯酮 (化合物 152)

一般步骤 4

起始化合物 II: 238

纯化: 用乙醚研制

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.9, 148.9, 142.9, 137.9, 134.1, 132.9, 132.3, 130.0, 128.3, 127.9, 127.5, 126.8, 125.6, 119.2, 116.4, 115.1, 111.9

实施例 53

4-(2-氨基苯基氨基)-3-甲基二苯酮 (化合物 153)

一般步骤 4

起始化合物 II: 240

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.4, 148.2, 142.9, 138.9, 133.1, 131.4, 131.1, 129.6, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.0, 121.9, 119.2, 116.3, 111.2, 17.5

实施例 54

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-苯基二苯酮 (化合物 154)

一般步骤 4

起始化合物 II: 242

纯化: 色谱纯化, 用二氯甲烷作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.1, 150.0, 142.8, 141.1, 140.4, 139.4, 132.9, 130.1, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.4, 127.2, 126.8, 125.8, 119.2, 116.4, 113.2

实施例 55

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-苯基二苯酮 (化合物 155)

一般步骤 4

起始化合物 II: 241

纯化: 用二氯甲烷结晶

Mp: 195-196 °C

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 194.9, 151.1, 143.5, 140.1, 139.5, 139.5, 131.8, 129.8, 129.4, 128.4, 128.2, 127.7, 127.0, 126.9, 126.0, 125.8, 125.6, 124.6, 116.3, 115.4, 112.3

实施例 56

4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 156)

一般步骤 4

起始化合物 II: 243

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂, 然后用乙醚研制

Mp: 113-116 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 149.5, 142.9, 139.3, 137.7, 135.2, 133.7, 131.2, 130.7, 129.5, 128.2, 127.7, 126.9, 125.3, 119.2, 116.4, 115.3, 111.8, 20.4

实施例 57

4-(2-氨基苯基氨基)-4'-苯基二苯酮 (化合物 157)

一般步骤 4

起始化合物 II: 245

纯化: 用二氯甲烷研制

Mp: 179-182 °C

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 193.0, 151.0, 143.6, 142.8, 139.1, 137.4, 132.1, 129.7, 129.0, 128.0, 126.8, 126.4, 126.0, 125.7, 125.3, 124.8, 116.3, 115.4, 112.5

实施例 58

4-(2-氨基-5-羟基苯基氨基)二苯酮 (化合物 158)

一般步骤 3

起始化合物 II: 266

纯化: 用乙醚结晶得到盐酸盐

Mp: >240 °C (盐酸盐)

^1H NMR (DMSO-d_6): (盐酸盐) δ 9.98 (bs, 2H), 9.87 (bs, 2H), 9.01 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 5H), 7.54 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H)

实施例 59

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-羟基二苯酮 (化合物 159)

一般步骤 4

起始化合物 II: 247

纯化: 用乙醚结晶

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.3, 162.7, 149.8, 142.9, 135.4, 133.1, 132.3, 128.0, 127.4, 126.8, 125.8, 119.7, 119.2, 118.4, 118.2, 116.4, 113.3

实施例 60

4-(4-氨基苯基氨基)-2'-甲基二苯酮 (化合物 160)

一般步骤 4

起始化合物 II: 246

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:1 作为洗脱剂, 然后用乙醚研制

Mp: 143-144 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.9, 151.1, 143.9, 139.9, 135.8, 132.7, 130.9, 130.6,

129.3, 127.6, 125.4, 125.1, 115.9, 112.8, 19.7

实施例 61

4-(2-氨基苯基氨基)-3'-氰基二苯酮 (化合物 161)

一般步骤 4

起始化合物 II: 244

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:1 作为洗脱剂, 然后用二氯甲烷研制

Mp: 146-149 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 192.6, 150.8, 142.9, 140.0, 134.5, 133.4, 133.0, 132.9,

129.2, 127.7, 127.0, 126.5, 125.4, 119.2, 118.2, 116.4, 113.4, 112.5

实施例 62

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-苯氧甲基二苯酮 (化合物 162)

一般步骤 4

起始化合物 II: 249

纯化: 用乙醚研制

Mp: 156-159 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.9, 158.5, 150.5, 142.8, 138.4, 136.3, 132.9, 130.0,

129.3, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 127.0, 126.8, 125.7, 120.9, 119.2, 116.4,

114.9, 113.2, 67.4

实施例 63

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-溴代二苯酮 (化合物 163)

一般步骤 4

起始化合物 II: 250

Mp: 156-161 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.0, 150.9, 142.8, 141.5, 133.0, 132.9, 130.5, 128.6, 127.5, 127.0, 127.0, 126.7, 125.4, 119.4, 119.1, 116.4, 113.3

实施例 64

4'-(2-氨基苯基氨基)-2,3,5,6-四甲基二苯酮 (化合物 164)

一般步骤 4

起始化合物 II: 251

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.7, 150.6, 142.8, 140.5, 134.0, 132.0, 131.4, 129.6, 128.6, 127.4, 126.9, 125.7, 119.1, 116.3, 113.4, 19.5, 16.3

实施例 65

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-乙基二苯酮 (化合物 165)

一般步骤 4

起始化合物 II: 248

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.1, 150.5, 142.8, 142.2, 139.4, 132.7, 129.5, 129.1, 128.4, 127.6, 127.4, 126.9, 125.7, 125.1, 119.1, 116.4, 113.2, 26.3, 15.8

实施例 66

4-(3-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 166)

一般步骤 4

起始化合物 II: 4-(3-硝基苯基氨基)二苯酮

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.2, 148.2, 147.7, 141.7, 138.7, 132.7, 131.5, 130.3, 129.6, 128.5, 128.1, 114.6, 110.8, 110.3, 106.9

实施例 67

4-(4-氨基苯基氨基)-2'-羟基二苯酮 (化合物 167)

一般步骤 4

起始化合物 II: 2-羟基-4'-(4-硝基苯基氨基)-二苯酮

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.1, 162.6, 150.5, 143.8, 135.2, 133.1, 132.4, 131.1, 127.3, 125.3, 119.8, 118.3, 118.1, 116.0, 112.8

实施例 68

4-(2-氨基苯基氨基)-2',3-二甲基二苯酮 (化合物 168)

一般步骤 4

起始化合物 II: 253

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.3, 148.7, 142.9, 139.8, 135.9, 132.7, 131.1, 130.6, 129.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.3, 125.8, 125.1, 121.9, 119.2, 116.4, 111.3, 19.7, 17.5

实施例 69

4-(2-氨基苯基氨基)-3-甲氧-2'-甲基二苯酮 (化合物 169)

一般步骤 4

起始化合物 II: 252

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.1, 146.6, 142.9, 140.8, 139.8, 135.8, 130.6, 129.3, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 126.9, 125.4, 125.0, 119.0, 116.2, 109.9, 109.6, 55.8, 19.7

实施例 70

4-(2-氨基苯基氨基)-2-甲氧-2'-甲基二苯酮 (化合物 170)

在氩气氛围下, 向 2-甲氧-2'-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮 (化合物 255, 1.02g, 2.8mmol) 在甲醇(10ml)的溶液中, 加入甲酸铵(0.80g, 13mmol)和 10% 钯炭(0.16g)。将反应混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并真空蒸发。剩余物用水(50ml)处理并用二氯甲烷($2 \times 50\text{ml}$)萃取。将有机相干燥(MgSO_4), 过滤并真空蒸发得到粗产物, 进一步用色谱纯化, 乙酸乙酯/戊烷 1:1 作为洗脱剂。

Mp: 122-125°C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.5, 161.8, 151.4, 142.8, 141.8, 135.9, 134.9, 130.5, 129.2, 127.9, 127.3, 126.7, 125.8, 125.0, 119.1, 119.0, 116.4, 105.9, 97.0, 55.5, 19.9

实施例 71

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-叔丁氧二苯酮 (化合物 171)

按照实施例 70 的方法, 但使用 2-叔丁氧-4'-(2-硝基苯基氨基)二苯酮 (化合物 256) 代替 2-甲氧-2'-甲基-4-(2-硝基苯基氨基)二苯酮 (化合物 255), 得到所需化合物。

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.7, 153.3, 149.9, 142.6, 135.7, 132.5, 130.4, 129.4, 128.9, 127.1, 126.5, 126.1, 123.0, 122.8, 119.1, 116.4, 113.1, 80.1, 28.9

实施例 72

4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-(三氟甲基)二苯酮 (化合物 172)

一般步骤 4

起始化合物 II: 257

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

Mp: 128-129 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 192.8, 150.6, 143.0, 140.2, 136.7, 135.3, 131.4, 129.8, 128.4, 128.0, 128.0, 127.2, 126.8, 125.6, 124.7, 123.7, 119.2, 116.5, 115.5, 111.6

实施例 73

N-(2-(4-(2-甲基苯甲酰基)-3-氯苯基氨基)苯基)氨基甲酸乙酯(化合物 173)

一般步骤 6, 但用氯代甲酸乙酯代替甲基碘

起始化合物 I: 156

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.6, 154.1, 149.1, 139.1, 138.0, 135.0, 133.5, 133.4, 131.3, 130.9, 130.5, 129.7, 129.2, 126.9, 126.0, 125.4, 124.9, 121.7, 116.1, 112.5, 61.7, 20.5, 14.5

实施例 74

4'-(2-氨基苯基氨基)-3'-氯-4-甲氧-2,6-二甲基二苯酮 (化合物 174)

一般步骤 4

起始化合物 II: 259

纯化: 用乙醚结晶

Mp: 158-159 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.1, 159.6, 150.1, 142.9, 136.6, 136.0, 134.6, 134.0, 127.8, 127.2, 127.0, 125.0, 119.2, 116.4, 115.9, 113.1, 111.8, 55.1, 20.0

实施例 75

4-(4-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 175)

一般步骤 4

起始化合物 II: 261

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 194.8, 151.2, 145.9, 139.8, 135.9, 134.0, 134.0, 130.8, 130.2, 128.3, 128.1, 125.5, 124.6, 124.4, 114.5, 113.5, 110.5, 19.5

实施例 76

4-(2-氨基苯基氨基)-2'-烯丙氧基二苯酮 (化合物 176)

一般步骤 4

起始化合物 II: 254

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4, 然后用 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.6, 155.9, 150.1, 142.7, 132.9, 132.5, 130.9, 130.2, 129.2, 128.7, 127.2, 126.6, 126.0, 120.7, 119.1, 116.9, 116.3, 113.1, 112.9, 69.1

实施例 77

4-(2-氨基-4-甲基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 177)

一般步骤 4

起始化合物 II: 260

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.7, 150.0, 142.9, 139.5, 137.9, 137.7, 135.3, 133.8, 131.2, 130.6, 129.5, 128.0, 127.3, 125.3, 122.5, 120.0, 116.9, 115.1, 111.5, 21.2, 20.4

实施例 78

4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲氧二苯酮 (化合物 178)

一般步骤 4

起始化合物 II: 262

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

Mp: 67-69 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 193.7, 158.1, 149.2, 142.8, 135.0, 133.6, 132.5, 130.4, 129.9, 128.7, 127.5, 126.7, 125.5, 120.5, 119.1, 116.4, 115.2, 111.8, 111.6, 55.9

实施例 79

3-烯丙基-4'-(2-氨基苯基氨基)-2-羟基二苯酮 (化合物 179)

一般步骤 4

起始化合物 II: 258

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:9 作为洗脱剂

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 197.5, 158.1, 151.2, 143.8, 136.4, 134.6, 132.2, 130.2, 128.3, 126.2, 125.9, 125.5, 124.8, 120.7, 118.5, 116.5, 116.0, 115.5, 112.5, 33.2

实施例 80

4'-(2-氨基苯基氨基)-2'-氯-2,4,5-三氟二苯酮 (化合物 180)

一般步骤 4

起始化合物 II: 263

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:3 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 184.3, 154.9, 151.1, 147.5, 147.0, 143.0, 136.5, 134.8, 128.1, 127.3, 125.7, 124.4, 120.7, 119.2, 118.4, 116.5, 115.5, 112.0, 111.4

实施例 81

2,2,2-三氟-N-(2-(4-(2-甲基苯甲酰基)-3-氯苯基氨基)苯基)乙酰胺 (化合物 181)

向冷的(冰/水)4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 156, 1.0g, 3.0mmol)和吡啶(0.4ml, 4.5mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中加入三氟乙酸酐(0.46ml, 1.1mmol)。搅拌 30 分钟后, 将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将有机相干燥(MgSO_4), 过滤并蒸发得到几乎纯的产物。

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:2 作为洗脱剂

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.8, 155.2, 148.5, 138.6, 138.2, 134.9, 133.3, 131.8, 131.4, 131.2, 130.9, 130.2, 129.9, 127.6, 127.3, 126.4, 125.4, 122.9, 116.5, 15.6, 112.9, 20.5

实施例 82

4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2',6'-二甲基二苯酮 (化合物 182)

一般步骤 4

起始化合物 II: 264

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:4 作为洗脱剂

Mp: 139-140 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197.2, 150.4, 142.9, 141.1, 136.3, 135.0, 134.2, 128.6, 127.9, 127.6, 127.1, 126.0, 124.8, 119.1, 116.4, 116.1, 111.7, 19.5

实施例 83

4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-4'-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 183)

一般步骤 4

起始化合物 II: 265

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 1:3 作为洗脱剂

Mp: 152-154 °C

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 195.3, 163.9, 149.5, 142.9, 141.5, 135.4, 135.0, 133.4, 132.3, 128.4, 127.7, 126.9, 125.3, 119.2, 118.1, 116.4, 115.3, 112.3, 111.9, 20.7

实施例 84

3-(2-(4-(2-甲基苯甲酰基)-3-氯苯基氨基)苯基)-1,1-二甲基脲 (化合物 184)

将 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮(化合物 156, 1.2g, 3.5mmol), 二甲基氨基甲酰氯(0.32ml, 3.5mmol)和碳酸钾(1.0g, 7mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物在室温搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水(100ml)中并用乙酸乙酯萃取(3×75ml)。将有机相干燥(MgSO_4), 过滤并真空蒸发得到粗产物。将粗产物用闪式色谱纯化, 使用乙酸乙酯/戊烷 1:9 到 1:1 的混合物洗脱, 并用乙醚/戊烷 1:1 的混合物研制, 得到纯的标题化合物。

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196.3, 150.9, 149.9, 139.8, 138.8, 136.6, 136.4, 133.1, 132.3, 132.0, 131.6, 131.0, 129.1, 127.6, 127.3, 125.7, 123.8, 123.4, 112.7, 109.0, 38.8, 37.1, 21.3

实施例 85

4-(2-(正丁基氨基)苯基氨基)二苯酮 (化合物 185)

一般步骤 6, 但使用正丁基溴在异丙醇中回流

起始化合物 I: 101

纯化: 色谱纯化, 用乙酸乙酯/戊烷 3:7 作为洗脱剂

Mp: 88-93 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.03 (bs, 1H), 7.69-7.55 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 3H), 6.60 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.07 (q, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)

实施例 86

N-(4-苯甲酰基苯基)-N',N'-1,2-亚苯基-二(2,2,2-三氟乙酰胺) (化合物 186)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 101, 0.29g, 1.0mmol) 和吡啶 (0.25ml, 3.0mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液中加入三氟乙酸酐 (0.30ml, 2.2mmol)。在室温搅拌 45 分钟后, 将反应混合物真空蒸发。将剩余物用水 (10ml) 研制结晶, 过滤后得到标题化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.5-11.1 (bs, 1H), 7.95-7.37 (m, 13H)

实施例 87

2,2,2-三氟-N-(2-(4-苯甲酰基苯基氨基)苯基)乙酰胺 (化合物 187)

按照实施例 81 的方法, 但使用 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 101) 代替 4-(2-氨基苯基氨基)-2-氯-2'-甲基二苯酮 (化合物 156), 得到所需化合物。

纯化: 用乙醚研制

Mp: 187-191 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.80 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 5H), .53

(m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 2H)

实施例 88

1-(2-(4-苯甲酰基苯基氨基)苯基)-3-正丙基脲 (化合物 188)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 101, 0.58g, 2mmol) 在甲苯 (10ml) 中的溶液中加入异氰酸正丙基酯 (0.23ml, 2.4mmol)。将反应混合物在蒸汽浴上加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温后过滤收集沉淀并用甲苯洗涤。将粗产物溶于热的异丙醇中并冷却结晶得到标题化合物。

Mp: 167-169 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 3.02 (q, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)

实施例 89

N-(2-(4-苯甲酰基苯基氨基)苯基)甲酰胺 (化合物 189)

向 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 101, 0.29g, 1.0mmol) 在甲酸乙酯 (5.0ml, 63mmol) 中的溶液中回流 16 小时。将反应混合物在真空蒸发并溶于乙酸乙酯中。将溶液过滤并真空蒸发。向剩余物中加入乙醚结晶得到纯的标题化合物。

Mp: 122-124 °C

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 194.6, 144.0, 143.1, 139.3, 136.8, 135.6, 132.8, 132.5, 131.5, 129.6, 128.6, 123.7, 123.0, 122.8, 120.1, 110.9

实施例 90: 乳膏制剂

将 4-(2-氨基苯基氨基)二苯酮 (化合物 101, 10g) 溶于二甘醇一乙醚 (350g) 中并加入蒸馏水 (350g)。将对羟基苯甲酸甲酯 (1g) 和对羟基苯甲酸丙酯 (0.2g) 溶于苯氧基乙醇 (6g)。将此溶液与前述化合物 101 的溶液混合。在一容器中将石蜡油 (183g), 鲸蜡硬酯醇 (cetostearyl alcohol) (50g) 和 ARLACEL[®] (50g) 于 70-80 °C 溶解。将混合的溶液也加热到 60-70 °C 并在高速搅拌下慢慢加入溶解的油相中。将匀化的组分冷却至室温。