

[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 200610000813.6

[51] Int. Cl.

C07C 237/28 (2006.01)

C07C 237/44 (2006.01)

C07C 237/40 (2006.01)

C07C 327/38 (2006.01)

C07C 327/48 (2006.01)

C07C 257/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年4月11日

[11] 公开号 CN 1944398A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 257/18 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/095 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.1.11

[21] 申请号 200610000813.6

[30] 优先权

[32] 2005.1.11 [33] CN [31] 200510000422.X

[71] 申请人 中国医学科学院药物研究所

地址 100050 北京市宣武区先农坛街1号

共同申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

[72] 发明人 郭宗儒 邓伟 蒋毅 冯志强

诸凤鸣 孙飘扬 周云曙 袁开红  
陈永江

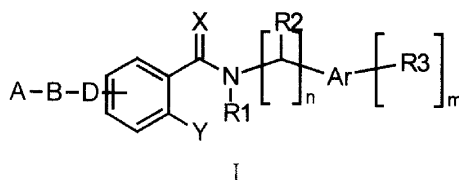
权利要求书4页 说明书53页

[54] 发明名称

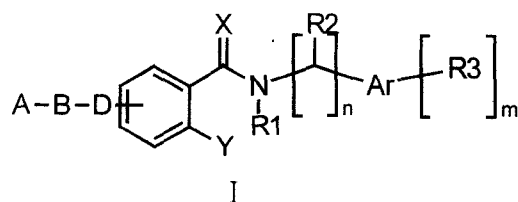
新的苯甲酰胺类化合物及其制法和药物用途

[57] 摘要

本发明公开了通式 I 的新的苯甲酰胺类化合物, 以及它们的互变异构体、对映体、非对映体和生理上可接受的盐。这些化合物在与肿瘤的治疗过程中的用途, 还涉及其用于治疗的方法, 以及含有所述化合物的药物组合物。



## 1. 如式 I 的化合物



式中:

X 表示 O、S、NH

R1 表示 氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基

n 表示 0-2 的整数

R2 表示 氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基; 若 n=2, 则 R2 可在任一相连碳原子上独立为氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基

Ar 表示 苯基、萘基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基

R3 表示 在芳环的邻、间、对位有 0~3 相同或不同的如下基团:

C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、苄基、羟基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧羰基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧羰基、苯氧基、苄氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基酰氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷基酰氧基、氨基、一或二-C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、苯氨基、苄氨基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基羧酰氨基、C<sub>3-8</sub> 环烷基羧酰氨基、卤取代苯甲酰氨基、C<sub>1-4</sub> 低级酰基、C<sub>3-8</sub> 环烷基酰基、苯甲酰基、羧基、巯基、氰基、卤素、硝基、C<sub>1-4</sub> 低级羟基烷基、(苯基羟基) 甲基、-C(O)-R4 或-SO<sub>2</sub>-R4,

其中 R4 表示 氨基、一或二 C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、卤取代苯基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基, 或者, 相邻碳原子上的两个 R3 结合在一起, 共同形成 5-7 元碳环

m 表示 0-3 的整数

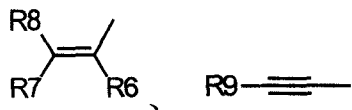
Y 表示 氢、羟基、巯基、氨基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基酰氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷基酰氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧羰基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧羰基、一或二-C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基羧酰氨基、C<sub>3-8</sub> 环烷基羧酰氨基

A-B-D- 可以取代在 4-位或 5-位, 其中

D 表示 O、S、NH、NR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> 可以是 C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基

B 表示 羰基 (-CO-)、磺酰基 (-SO<sub>2</sub>-)

A 表示 C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、



R6、R7、R8、R9 各自独立为

C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、乙烯基 (CH<sub>2</sub>=CH-)、丙烯 (CH<sub>3</sub>-CH=CH-)、乙酰基、羧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧羰基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧羰基、氨甲酰基、一或二 C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨甲酰基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨甲酰基、-CH<sub>2</sub>-R10, 其中 R10 表示羟基、氨基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基、一或二-C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基

R6-R9 中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性的被一个或多个下列基团取代：单低级烷基氨类、二单低级烷基氨类、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中 X 是 O、S、NH。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R1 是氢。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中 n 是 0、1。

5. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R2 是 氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基。

6. 权利要求 1 所述的化合物，其中 Ar 是苯基。

7. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R3 是表示 在芳环的邻、间、对位有 0~3 相同或不同的如下基团：C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、苄基、羟基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧羰基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧羰基、苯氧基、苄氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基酰氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷基酰氧基、氨基、一或二-C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、苯氨基、苄氨基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基羧酰氨基、C<sub>3-8</sub> 环烷基羧酰氨基、卤取代苯甲酰氨基、C<sub>1-4</sub> 低级酰基、C<sub>3-8</sub> 环烷基酰基、苯甲酰基、羧基、巯基、氰基、卤素、硝基、C<sub>1-4</sub> 低级羟基烷基、(苯基羟基)甲基、-C(O)-R4 或-SO<sub>2</sub>-R4, 其中 R4 表示 氨基、一或二 C<sub>1-4</sub> 低级烷基氨基、一或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基氨基、卤取代苯基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基，或者，相邻碳原子上的两个 R3 结合在一起，共同形

成 5-7 元碳环。

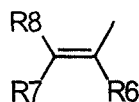
8. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $m$  是 1、2。

9. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $Y$  是 氢、羟基、巯基、氨基。

10. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $D$  是  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $NR5$ ,  $R5$  可以是  $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基。

11. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $B$  是羰基 ( $-CO-$ )。

12. 权利要求 1 所述的化合物, 其中  $A$  是



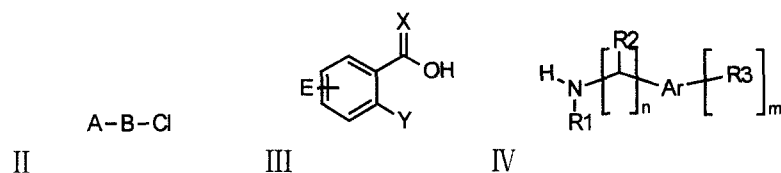
$R6$ 、 $R7$ 、 $R8$ 、各自独立为

$C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、乙烯基 ( $CH_2=CH-$ )、丙烯 ( $CH_3-CH=CH-$ )、乙酰基、羧基、 $C_{1-4}$  低级烷氧羰基、 $C_{3-8}$  环烷氧羰基、氨甲酰基、一或二  $C_{1-4}$  低级烷基氨甲酰基、一或二-  $C_{3-8}$  环烷基氨甲酰基、 $-CH_2-R10$ , 其中  $R10$  表示羟基、氨基、 $C_{1-4}$  低级烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、一或二-  $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二-  $C_{3-8}$  环烷基氨基、 $N$ -吡咯烷基、 $N$ -哌啶基、 $N$ -吗啉基、 $N$ -哌嗪基、 $N$ -硫代吗啉基  $R6-R9$  中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性的被一个或多个下列基团取代: 单低级烷基氨类、二单低级烷基氨类、 $N$ -吡咯烷基、 $N$ -哌啶基、 $N$ -吗啉基、 $N$ -哌嗪基、 $N$ -硫代吗啉基

13. 制备权利要求 1-12 的化合物的方法, 其特征在于,

将式 II 化合物与式 III 化合物反应生成的中间产物, 与式 IV 化合物反应, 反应生成通式 I 化合物;

或式 III 化合物和式 IV 化合物先反应, 再与式 II 化合物反应生成通式 I 化合物。



$E$  表示  $-DH$ 、硝基, 式中  $A$ 、 $B$ 、 $D$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 $Ar$ 、 $m$ 、 $n$  的定义与权利要求 1-12 相同。

14.一种药物组合物，其特征在于，含有权利要求 1-12 所述的任一化合物及药用载体。

15.如权利要求 1-12 所述的化合物制备治疗表皮生长因子受体相关疾病的药物中的应用。

16.如权利要求 1-12 所述的化合物制备治疗癌症药物的应用。

## 新的苯甲酰胺类化合物及其制法和药物用途

### 技术领域

本发明涉及新的苯甲酰胺类化合物，以及它们的互变异构体、对映体、非对映体和生理上可接受的盐，这些化合物的制备方法，以及含有所述化合物的药物组合物，这类化合物在与肿瘤中的应用。

### 研究背景

肿瘤是威胁人类生命的常见疾病，许多肿瘤中可见不同酪氨酸激酶受体的过度表达或过度激活，如上皮细胞肿瘤中常见 EGFR 家族受体的过度表达，胶质瘤中常见血小板来源的生长因子(PDGFR)受体的过度表达等。这些受体或生长因子的过度表达过度激活受体系统，从而激活下游信号途径，最终导致细胞的转化、增殖和阻止细胞凋亡，因而与肿瘤的发生、发展密切相关。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族是一类研究较多的酪氨酸蛋白激酶，它们能将 ATP 的  $\gamma$  磷酸基转移到功能蛋白的酪氨酸残基上，引发下游生物反应级联，从而调控诸如有丝分裂、细胞周期进程和分化等多种细胞功能。其受体家族由四个亚型组成：EGFR/erbB-1，erbB-2/neu/HER-2，erbB-3/HER-3 和 erbB-4/HER-4。它们的蛋白结构类似，包括细胞外配体结合区，单跨膜区，细胞内酪氨酸激酶活性区，以及含有特殊酪氨酸序列的碳端亚区。EGFR 家族可以和多种配体结合。结合配体后的受体发生二聚化，然后与 ATP 结合，发生自身磷酸化。磷酸化后的受体活化下游信号蛋白底物，发送有丝分裂信号，启动细胞分裂周期。当酪氨酸蛋白激酶过度表达时，细胞的生长调控失控，始终处于增生状态，发展成为恶性肿瘤。临床证明，EGFR 与人类头颈、咽喉、胃、胸、肺、胰腺、结肠直肠、卵巢及膀胱等部位的肿瘤有关。这些类型的癌症肿瘤中均有高表达的 EGFR 及其配体，它们的表达水平与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、凋亡、血管生成等过程密切相关。因此，EGFR 特异性抑制剂对肿瘤治疗有重要价值。

EGFR 抑制剂主要包括两大类：一类是大分子抑制剂，通过和内源性配体竞争性结合受体膜外区，阻断信号传导，如单克隆抗体，双特异性抗体，单链 Fv 抗体，免疫毒素共轭物等。例如已上市的治疗膀胱癌和乳腺癌的 EGFR 单克隆抗体 Cetuximab(Etessami, A et al. Cetuximab. *Drugs Fut* 2000, 25(9): 895); 另一类是小分子抑制剂，通过与 ATP 或底物竞争性结合细胞内酪氨酸激酶活性区，抑制酶的催化活

性和酪氨酸的自磷酸化,阻止下游的信号转导。近年来,选择性的 EGFR 小分子抑制剂逐渐成为抗肿瘤药物研究的热点,喹唑啉类化合物和 3-氰基喹唑啉类化合物显示了较好的抑制活性,其中 AstraZeneca 公司的 Iressa 已于 2003 年在美国上市(Levin, M et al. Iressa. Drugs Fut 2002, 27(4): 339), 另有数个小分子抑制剂正处在各期临床研究中(Erlotinib hydrochloride: WO 03103676; Lapatinib: ZD-6474: WO 03103676; EKB-569: US 6617333)。

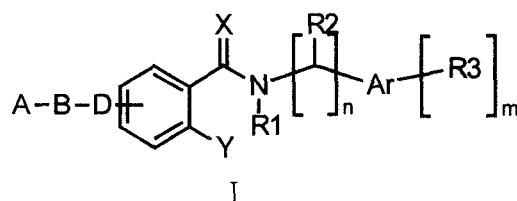
在分析已有各类小分子抑制剂的结构特征与生物活性相互关系的基础上,运用药物分子设计方法,本发明定向设计并合成了一类具有新型结构的抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性的化合物,并显示了一定程度的抑制活性。

## 发明内容

本发明的目的是在于提供一种式 I 所示的新的苯甲酰胺类化合物。

本发明的另一目的在于提供一种制备式 I 所示的苯甲酰胺类化合物及其类似物的方法。

本发明的又一目的在于提供式 I 所示的化合物在抑制表皮生长因子受体(EGFR)信号转导中的用途,以及治疗与 EGFR 相关的疾病的药物中的用途。



式中:

X 表示 O、S、NH

R1 表示 氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基

n 表示 0-2 的整数

R2 表示 氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基;若 n=2, 则 R2 可在任一相连碳原子上独立为氢、C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基

Ar 表示 苯基、萘基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基

R3 表示 在芳环的邻、间、对位有 0~3 相同或不同的如下基团:

C<sub>1-4</sub> 低级烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、苯基、苄基、羟基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷氧羰基、C<sub>3-8</sub> 环烷氧羰基、苯氧基、苄氧基、C<sub>1-4</sub> 低级烷基酰氧基、C<sub>3-8</sub> 环烷基酰氧基、氨基、

一或二- $C_{1-4}$ 低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$ 环烷基氨基、苯氨基、苄氨基、 $C_{1-4}$ 低级烷基羧酰氨基、 $C_{3-8}$ 环烷基羧酰氨基、卤取代苯甲酰氨基、 $C_{1-4}$ 低级酰基、 $C_{3-8}$ 环烷基酰基、苯甲酰基、羧基、巯基、氰基、卤素、硝基、 $C_{1-4}$ 低级羟基烷基、(苯基羟基)甲基、 $-C(O)-R_4$ 或 $-SO_2-R_4$ ,

其中  $R_4$  表示 氨基、一或二  $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨基、卤取代苯基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基, 或者, 相邻碳原子上的两个  $R_3$  结合在一起, 共同形成 5-7 元碳环

$m$  表示 0-3 的整数

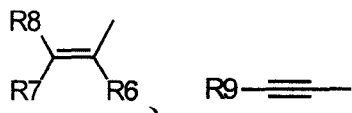
$Y$  表示 氢、羟基、巯基、氨基、 $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{1-4}$  低级烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{1-4}$  低级烷基酰氧基、 $C_{3-8}$  环烷基酰氧基、 $C_{1-4}$  低级烷氧羰基、 $C_{3-8}$  环烷氧羰基、一或二- $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨基、 $C_{1-4}$  低级烷基羧酰氨基、 $C_{3-8}$  环烷基羧酰氨基

A-B-D- 可以取代在 4-位或 5-位, 其中

D 表示 O、S、NH、 $NR_5$ ,  $R_5$  可以是  $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基

B 表示 羰基 ( $-CO-$ )、磺酰基 ( $-SO_2-$ )

A 表示  $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、



$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  各自独立为

$C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、乙烯基 ( $CH_2=CH-$ )、丙烯 ( $CH_3-CH=CH-$ )、乙酰基、羧基、 $C_{1-4}$  低级烷氧羰基、 $C_{3-8}$  环烷氧羰基、氨甲酰基、一或二  $C_{1-4}$  低级烷基氨甲酰基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨甲酰基、 $-CH_2-R_{10}$ , 其中  $R_{10}$  表示羟基、氨基、 $C_{1-4}$  低级烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、一或二- $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基

$R_6-R_9$  中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性的被一个或多个下列基团取代: 单低级烷基氨基类、二单低级烷基氨基类、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基

优选的 X 是 O、S、NH

优选的 R1 是 氢

优选的 n 是 0、1

优选的 R2 是 氢、 $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基

优选的 Ar 是 苯基

优选的 R3 是表示 在芳环的邻、间、对位有 0~3 相同或不同的如下基



团： $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、苯基、苄基、羟基、 $C_{1-4}$  低级烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{1-4}$  低级烷氧羰基、 $C_{3-8}$  环烷氧羰基、苯氧基、苄氧基、 $C_{1-4}$  低级烷基酰氧基、 $C_{3-8}$  环烷基酰氧基、氨基、一或二- $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨基、苯氨基、苄氨基、 $C_{1-4}$  低级烷基羧酰氨基、 $C_{3-8}$  环烷基羧酰氨基、卤取代苯甲酰氨基、 $C_{1-4}$  低级酰基、 $C_{3-8}$  环烷基酰基、苯甲酰基、羧基、巯基、氰基、卤素、硝基、 $C_{1-4}$  低级羟基烷基、(苯基羟基)甲基、 $-C(O)-R_4$  或 $-SO_2-R_4$ ，其中  $R_4$  表示 氨基、一或二  $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨基、卤取代苯基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基，或者，相邻碳原子上的两个  $R_3$  结合在一起，共同形成 5-7 元碳环

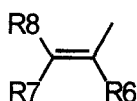
优选的  $m$  是 1、2

优选的  $Y$  是 氢、羟基、巯基、氨基

优选的  $D$  是 O、S、NH、 $NR_5$ ， $R_5$  可以是  $C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基

优选的  $B$  是 羰基 ( $-CO-$ )

优选的  $A$  是

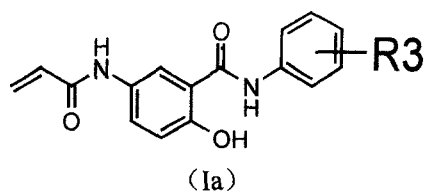


$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、各自独立为

$C_{1-4}$  低级烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、乙烯基 ( $CH_2=CH-$ )、丙烯

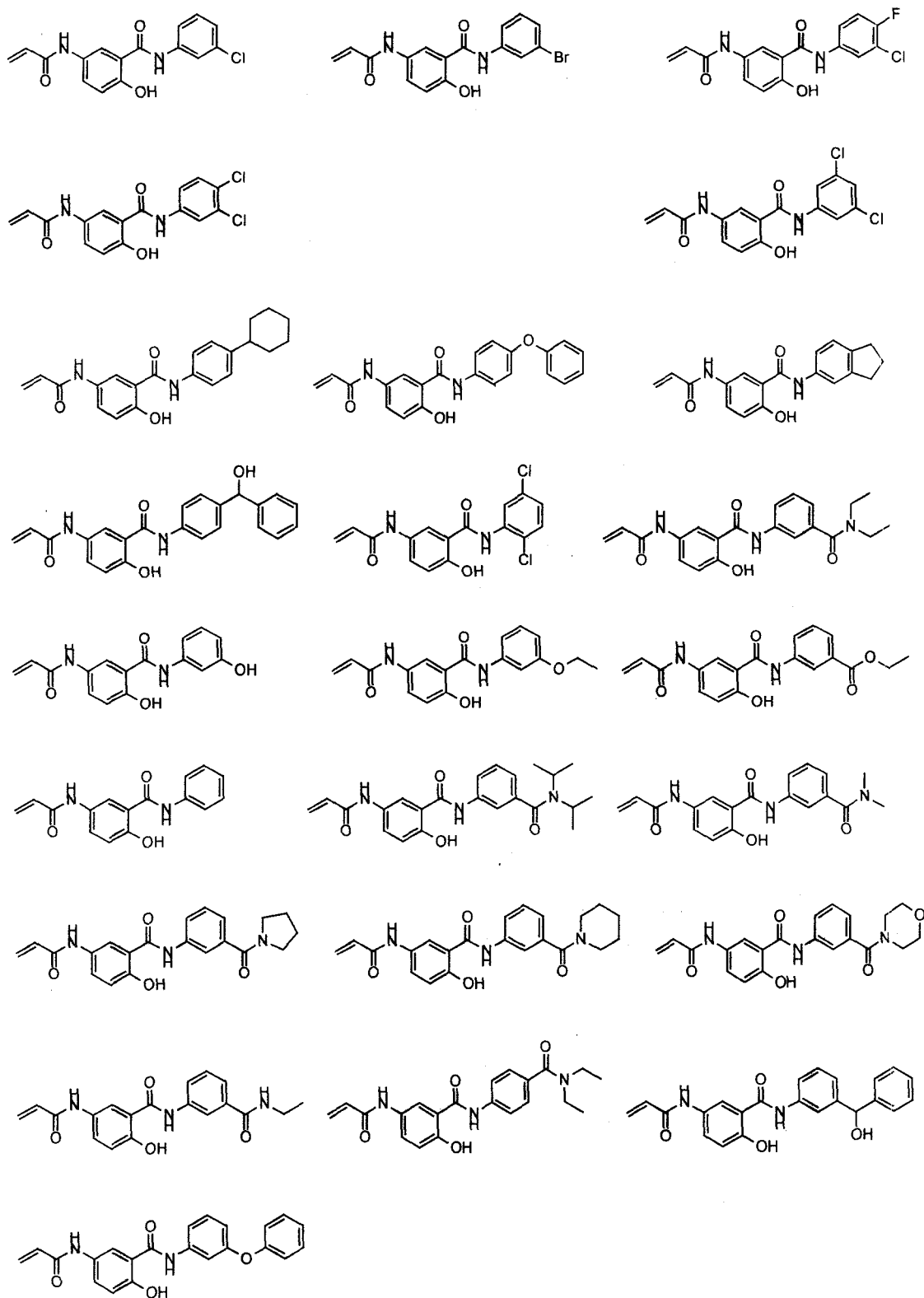
( $CH_3-CH=CH-$ )、乙酰基、羧基、 $C_{1-4}$  低级烷氧羰基、 $C_{3-8}$  环烷氧羰基、氨甲酰基、一或二  $C_{1-4}$  低级烷基氨甲酰基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨甲酰基、 $-CH_2-R_{10}$ ，其中  $R_{10}$  表示羟基、氨基、 $C_{1-4}$  低级烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、一或二- $C_{1-4}$  低级烷基氨基、一或二- $C_{3-8}$  环烷基氨基、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基  $R_6-R_9$  中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性的被一个或多个下列基团取代：单低级烷基氨类、二单低级烷基氨类、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-哌嗪基、N-硫代吗啉基

优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(Ia)所示的化合物：

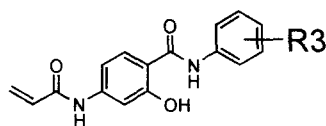


R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(Ia)所示的化合物还包括但不限于



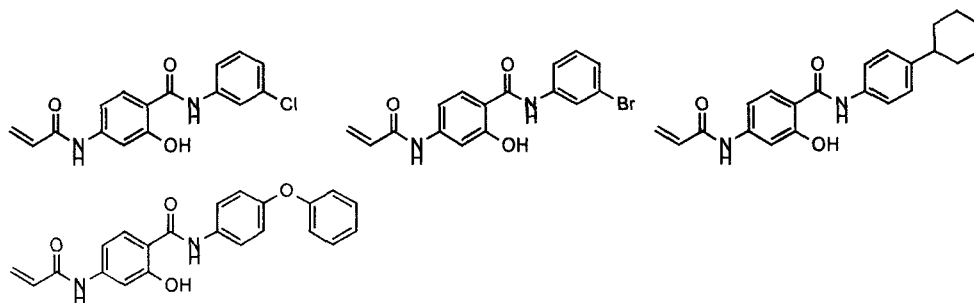
优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(Ib)所示的化合物:



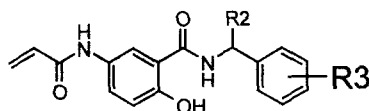
(Ib)

R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(Ib)所示的化合物还包括但不限于



优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(Ic)所示的化合物:

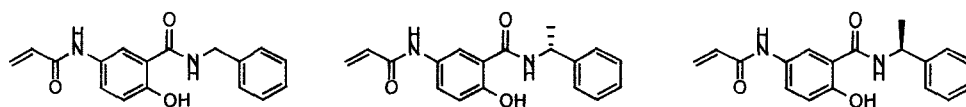


(Ic)

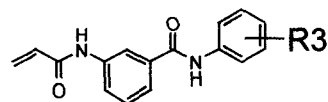
R2 选自 H、C<sub>1-4</sub> 的低级烷基

R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(Ic)所示的化合物还包括但不限于



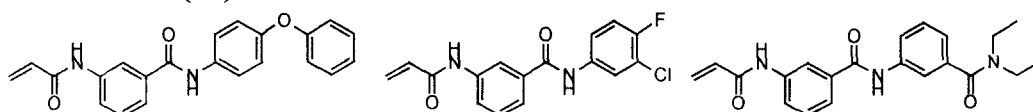
优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(Id)所示的化合物:



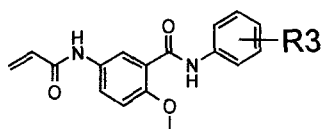
(Id)

R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(Id)所示的化合物还包括但不限于



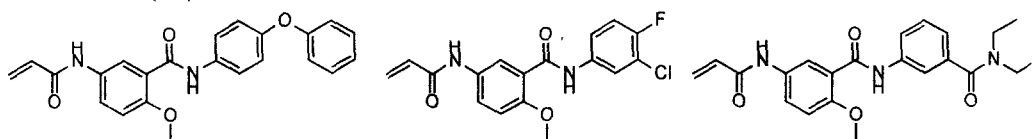
优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(Ie)所示的化合物:



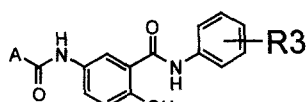
(Ie)

R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(Ie)所示的化合物还包括但不限于



优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(If)所示的化合物:



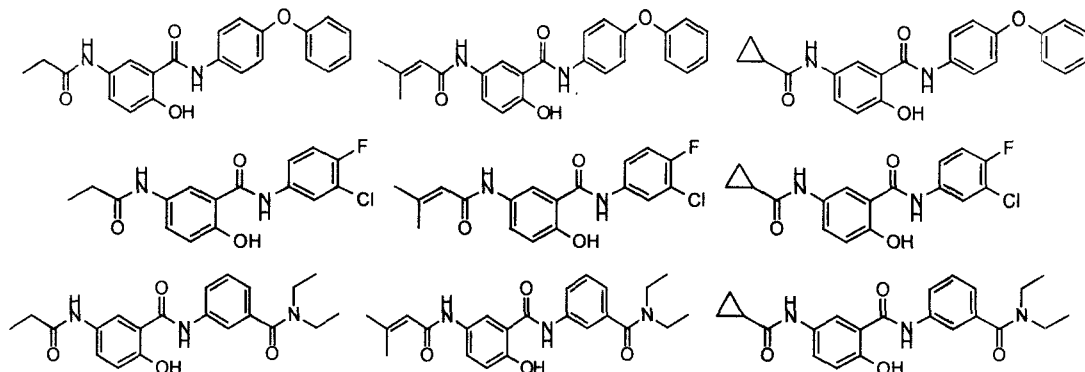
(If)

A = 环丙、二甲基丙烯、乙基

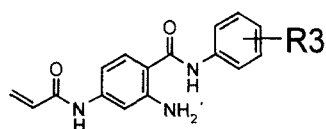
R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、

N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(I<sub>f</sub>)所示的化合物还包括但不限于



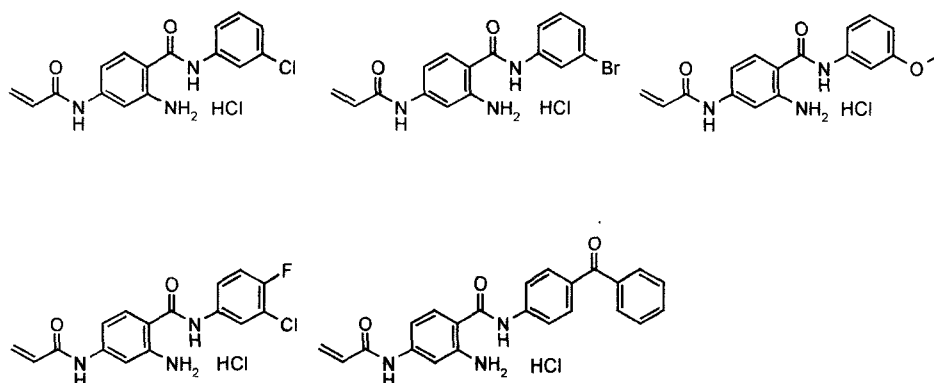
优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(I<sub>g</sub>)所示的化合物:



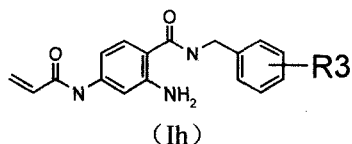
(I<sub>g</sub>)

R<sub>3</sub> 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(I<sub>g</sub>)所示的化合物还包括但不限于

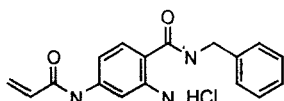


优选的通式(I)所示的化合物还包括但不限于如通式(I<sub>h</sub>)所示的化合物:



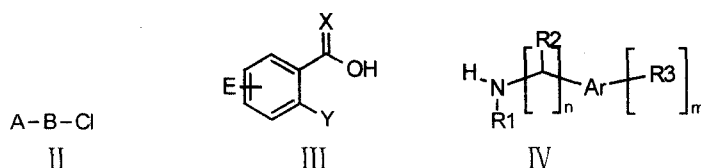
R3 选自氟、氯、溴、环己基、(羟基-苯基)甲基、甲氧、乙氧、苯氧、-4-二氢茛-5-基、3-乙氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、N-乙基氨甲酰基、N,N-二乙基氨甲酰基、N,N-二异丙基氨甲酰基、苯甲酰、吡咯烷-1-甲酰基、哌啶-1-甲酰基、吗啉-4-甲酰基。

优选的通式(Ih)所示的化合物还包括但不限于



为了制备本发明 I 所述的化合物，本发明用下述方法来完成：

将式 II 化合物与式 III 化合物反应生成的中间产物，与式 IV 化合物反应，反应生成通式 I 化合物；或式 III 化合物和式 IV 化合物先反应，再与式 II 化合物反应生成通式 I 化合物。



E 表示 -DH、硝基，式中 A、B、D、X、Y、R1、R2、R3、Ar、m、n 的定义与上述相同。

可使用外消旋无拆分或在合成中使用旋光活性的起始原料来制备式 I 化合物的光学纯的异构体。

本发明还涉及一种含有药物有效剂量的如通式 I 所述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

药理学研究表明，本发明的通式 I 化合物具有抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性，对于与 EGFR 过度表达相关的肿瘤，该类化合物可以阻断其下游信号转导，抑制肿瘤细胞增殖，从而达到治疗的目的。

此外，相关研究发现，在牛皮癣、慢性胰腺炎、增生性肾小球性肾炎以及糖尿病诱导的肾性疾病中，EGFR 均存在高表达，故 EGFR 抑制剂也可以用于治疗其他相关疾病。

为了制成药剂，可将通式 I 化合物按已知方法与合适的制药载体物质、芳香剂、调味剂和颜料用已知的方法混合，并被制成片剂或包衣的片剂，或者将其与其它的附加物质悬浮或溶解在水或油中。

本发明化合物可用口服方法或非肠胃道用药。口服用药可以是片

剂、胶囊剂、包衣剂，非经肠用药剂型有注射剂和栓剂等。这些制剂是按照本领域的技术人员所熟知的方法制备的。为制造片剂、胶囊剂、包衣剂所用的辅料是常规用的助剂，例如淀粉，明胶，阿拉伯胶，硅石，聚乙二醇，液体剂型所用的溶剂例如有水，乙醇，丙二醇，植物油类如玉米油，花生油，橄榄油等。含有本发明化合物的制剂中还可有其他助剂，例如表面活性剂，润滑剂，崩解剂，防腐剂，矫味剂，色素等。

在片剂、胶囊剂、包衣剂，注射剂或栓剂中含有本发明式I化合物的剂量是以单元剂型中存在的化合物量计算的。在单元剂型中本发明式I化合物一般含量为 1-50mg，优选的单元剂型含有 2-10mg。

### 具体实施方式

以下结合实施例对发明作进一步的说明，但这些实施例并不限制本发明的范围。

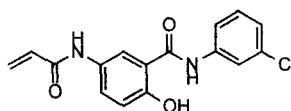
化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)或高分辨质谱(HRMS)来确定的。NMR 位移( $\delta$ )以百万分之一(ppm)的单位给出。m.p. 是以 $^{\circ}\text{C}$ 给出的熔点，温度未加校正。柱层析一般使用 160~200 或 200~300 目硅胶为载体。NMR 测定是用 INOVA-500，测定溶剂为  $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO-D}_6$ ，内标为 TMS，化学位移是以 ppm 作为单位给出。MS 的测定用 AutoSpec Ultima-TOF 质谱仪或 Q-Trap LC/MS/MS System, Turbo ionspray source 质谱仪。

缩写:

- TLC: 薄层色谱
- DMSO: 二甲基亚砷
- $\text{CDCl}_3$ : 氘代氯仿
- DMF: N,N-二甲基甲酰胺
- min: 分钟
- h: 小时
- mol: 摩尔
- mmol: 毫摩尔
- g: 克
- mg: 毫克

### 实施例 1:

#### N-(3-氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



## a) N-(3-氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

将 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (2.29g, 12.5mmol) 和 3-氯苯胺 (1.595g, 12.5mmol) 混合, 甲苯为溶剂, 加热至回流, 加入三氯化磷 (1.717g, 12.5mmol), 回流 1h 后, 加入少量水, 继续回流 1h。停止加热, 反应液分别以 10%碳酸氢钠溶液、1 摩尔/升盐酸溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥过夜。次日, 过滤除去干燥剂, 滤液浓缩至干, 所得粗品以石油醚-乙酸乙酯重结晶, 得本标题化合物, 为黄色针状晶体 2.29g, 收率 62.7%, m.p.: 222.0~223.9°C。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm: } 7.136\text{-}7.166 \text{ (d, 1H, ArH)}, 7.235\text{-}7.262 \text{ (d, 1H, ArH)}, 7.344\text{-}7.398 \text{ (t, 1H, ArH)}, 7.458\text{-}7.485 \text{ (d, 1H, ArH)}, 7.785\text{-}7.798 \text{ (t, 1H, ArH)}, 8.335\text{-}8.374 \text{ (dd, 1H, ArH)}, 8.583\text{-}8.575 \text{ (d, 1H, ArH)}$

MS(EI): 292.1 (M), 166.1, 127.1

## b) N-(3-氯苯基)-2-丙烯酰氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

将 N-(3-氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.293g, 1mmol) 溶于乙醇, 加入铁粉 (0.168g, 3mmol), 3 滴 37%浓盐酸溶液, 加热至回流, 反应 3h 后停止。稍冷, 过滤, 滤液浓缩至干, 得灰色固体, 以适量乙酸乙酯溶解, 以饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 滤液浓缩至干, 以适量四氢呋喃溶解, 加入三乙氨 (0.202g, 2mmol) 和催化量 4-二甲氨基吡啶, 室温搅拌下, 滴入丙烯酰氯 (181mg, 2mmol), 即有浑浊生成, 继续反应 0.5h 后停止。过滤除去不溶物, 滤液浓缩后得到粗品, 以硅胶柱层析纯化, 得本标题化合物, 为白色固体 0.135g, 收率 36.4%, m.p.: 155~158°C。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm: } 5.804 \text{ (s, 1H, =CH-)}, 6.089\text{-}6.124 \text{ (d, 1H, =CH-)}, 6.308\text{-}6.480 \text{ (m, 3H, =CH-)}, 6.642\text{-}6.699 \text{ (d, 1H, =CH-)}, 7.104 \text{ (s, 1H, ArH)}, 7.130 \text{ (s, 1H, ArH)}, 7.381 \text{ (s, 1H, ArH)}, 7.702 \text{ (s, 1H, ArH)}, 7.870 \text{ (s, 2H, ArH)}, 8.320 \text{ (s, 1H, ArH)}$

MS(FAB): 371.1 (M), 244.1, 190.1, 93.1

## c) N-(3-氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

将 N-(3-氯苯基)-2-丙烯酰氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺 (0.109g, 0.293mmol) 溶于 5ml 甲醇, 加入 2ml 氢氧化钠溶液 (6.45mg/ml), 室温搅拌 15min, 停止反应。加入 5ml 水, 以 1 摩尔/升盐酸调节 pH 至 2 左右, 即有白色针晶析出, 过滤得到的粗品以乙醇-水重结晶, 得本标题化合物, 为白色针晶 70mg, 收率 75.4%, m.p.: 222.5~224.5°C。

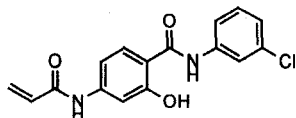
$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm: } 5.707\text{-}5.747 \text{ (dd, 1H, =CH-)}, 6.202\text{-}6.265 \text{ (dd, 1H, =CH-)}, 6.362\text{-}6.452 \text{ (dd, 1H, =CH-)}, 6.960\text{-}6.989 \text{ (d, 1H, ArH)}, 7.153\text{-}7.182 \text{ (d, 1H, ArH)}, 7.352\text{-}7.405 \text{ (t, 1H, ArH)}, 7.571\text{-}7.599 \text{ (d, 1H, ArH)}, 7.709\text{-}7.747 \text{ (dd, 1H, ArH)}, 7.943$



(s, 1H, ArH), 8.073-8.079 (d, 1H, ArH),  
MS(EI): 316.2 (M), 189.1, 135.1

实施例 2:

N-(3-氯苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸

将对氨基水杨酸 (0.306g, 2mmol) 溶于 20ml 0.5 摩尔/升的氢氧化钠溶液中, 搅拌下一次性加入丙烯酰氯 (0.537g, 6mmol), 继续搅拌 1h。冰浴下, 以 1 摩尔/升盐酸溶液调节 pH 至 2 左右, 出现白色沉淀, 过滤得本标题化合物, 为类白色固体 360mg, 收率 86.9%, m.p.: 218~221 °C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 5.787-5.828 (dd, 1H, =CH-), 6.254-6.318 (dd, 1H, =CH-), 6.386-6.476 (dd, 1H, =CH-), 7.092-7.127 (dd, 1H, ArH), 7.435-7.441 (d, 1H, ArH), 7.714-7.743 (d, 1H, ArH)

b) N-(3-氯苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺

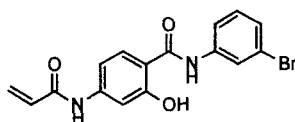
按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸 (0.207g, 1mmol) 和 3-氯苯胺 (0.127g, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄白色固体 100mg, 收率 31.6%, m.p.: 225~230 °C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 5.781-5.821 (dd, 1H, =CH-), 6.254-6.317 (dd, 1H, =CH-), 6.398-6.487 (dd, 1H, =CH-), 7.139-7.187 (m, 2H, ArH), 7.353-7.407 (t, 1H, ArH), 7.523 (s, 1H, ArH), 7.578-7.605 (d, 1H, ArH), 7.893-7.922 (m, 2H, ArH)

MS(EI): 316.3 (M), 190.2

实施例 3:

N-(3-溴苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸

按照实施例 2 a) 所述方法, 以对氨基水杨酸 (1.53g, 10mmol) 和丙烯酰氯 (2.715g, 30mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 1.97g, 收率 95%。

b) N-(3-溴苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸 (0.622g,

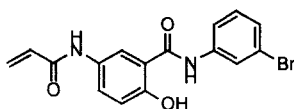
3mmol) 和 3-溴苯胺 (0.516g, 3mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色粉末 230mg, 收率 21.2%, m.p.: 231.9~235.0°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.781-5.821 (dd, 1H, =CH-), 6.253-6.316 (dd, 1H, =CH-), 6.397-6.486 (dd, 1H, =CH-), 7.137-7.172 (dd, 1H, ArH), 7.305-7.351 (m, 2H, ArH), 7.522-7.528 (d, 1H, ArH), 7.628-7.641 (d, 1H, ArH), 7.890-7.918 (d, 1H, ArH) 8.051 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 362.3 (M), 190.2, 136.2

#### 实施例 4:

#### N-(3-溴苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



##### a) N-(3-溴苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 3-溴苯胺 (0.860g, 5mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为浅棕色晶体 1.23g, 收率 73%, m.p.: 226.0~226.8°C。

##### b) N-(3-溴苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

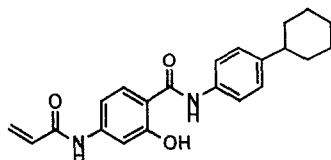
将 N-(3-溴苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.674g, 2mmol) 溶于 10%氨水溶液中, 外温 40°C 搅拌下, 分批加入保险粉 (2.61g, 15mmol), 加毕后继续搅拌 15min。以稀盐酸溶液调节 pH 至 7 左右, 出现沉淀, 过滤得到灰绿色固体 580mg。干燥后, 以适量四氢呋喃溶解, 加入三乙氨 (0.202g, 2mmol), 催化量 4-二甲氨基吡啶, 室温搅拌下, 滴入丙烯酰氯 (0.168g, 1.89mmol), 反应 1h, 过滤, 滤液浓缩得到粗产品, 以硅胶柱层析分离纯化得到本标题化合物, 为橙色晶体 190mg, 收率 26.3%, m.p.: 220~226°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.707-5.748 (dd, 1H, =CH-), 6.199-6.263 (dd, 1H, =CH-), 6.358-6.447 (dd, 1H, =CH-), 6.959-6.989 (d, 1H, ArH), 7.280-7.348 (m, 2H, ArH), 7.610-7.645 (m, 1H, ArH), 7.699-7.737 (dd, 1H, ArH), 8.060 (s, 1H, ArH), 8.069 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 362.3 (M), 189.2, 135.1

#### 实施例 5:

#### N-(4-环己基苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸

按照实施例 2 a) 所述方法, 以对氨基水杨酸 (1.53g, 10mmol) 和丙烯酰氯 (2.715g, 30mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 1.68g, 收率 81%。

b) N-(4-环己基苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺

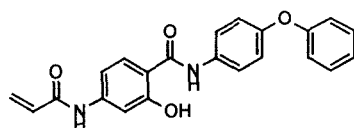
将 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸 (0.207g, 1mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.162g, 1mmol) 溶于 DMF, 冰浴搅拌下, 加入二环己基碳二亚胺 (0.248g, 1.2mmol), 1h 后加入 4-环己基苯胺 (0.175g, 1mmol), 继续反应 2h。滤除不溶物, 倾入水中, 以乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后得到粗品, 硅胶柱层析分离纯化, 得到本标题化合物, 为白色固体 200mg, 收率 54.9%, m.p.: 235~240°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.331-1.399 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\times 3$ ), 1.756-1.786 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\times 2$ ), 2.478-2.513 (m, 1H,  $-\text{CH-Ar}$ ), 5.775-5.816 (dd, 1H,  $=\text{CH-}$ ), 6.248-6.312 (dd, 1H,  $=\text{CH-}$ ), 6.391-6.480 (dd, 1H,  $=\text{CH-}$ ), 7.131-7.167 (dd, 1H, ArH), 7.182-7.211 (d, 2H, ArH), 7.472-7.479 (d, 1H, ArH), 7.550-7.578 (d, 2H, ArH), 7.928-7.956 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 364.3 (M), 190.1, 175.2

实施例 6:

N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸

按照实施例 2 a) 所述方法, 以对氨基水杨酸 (1.53g, 10mmol) 和丙烯酰氯 (2.715g, 30mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 1.97g, 收率 95%。

b) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 5 b) 所述方法, 以 2-羟基-4-丙烯酰氨基苯甲酸 (0.207g, 1mmol) 和 4-苯氧苯胺 (0.185mg, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 150mg, 收率 40%, m.p.: 209~214°C。

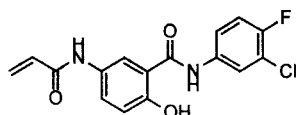
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.784-5.821 (dd, 1H,  $=\text{CH-}$ ), 6.254-6.317 (dd, 1H,  $=\text{CH-}$ ), 6.394-6.484 (dd, 1H,  $=\text{CH-}$ ), 6.975-7.044

(m, 4H, ArH), 7.113-7.170 (t, 2H, ArH), 7.351-7.403 (t, 2H, ArH), 7.489 (s, 1H, ArH), 7.678-7.708 (d, 2H, ArH), 7.929-7.958 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 374.2 (M), 190.1, 185.1

#### 实施例 7:

#### N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



#### a) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.183g, 1mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺 (0.146g, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色针晶 210mg, 收率 67.6%, m.p.: 247.7~250.7°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.144-7.175 (d, 1H, ArH), 7.408-7.468 (t, 1H, ArH), 7.621-7.673 (m, 1H, ArH), 8.015-8.046 (dd, 1H, ArH), 8.266-8.305 (dd, 1H, ArH), 8.676-7.686 (d, 1H, ArH)

#### b) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-氨基苯甲酰胺

将 N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.2g, 0.64mmol) 溶于甲醇, 以 Raney-Ni 催化, 常温常压下用氢气还原 1h。滤除 Raney-Ni, 滤液浓缩至干, 得到本标题化合物, 为深绿色固体, 干燥后 100mg, 收率 55.7%, m.p.>280°C

MS(EI): 280 (M), 135

#### c) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

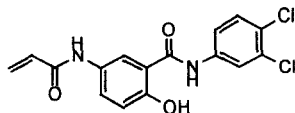
将 N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-氨基苯甲酰胺 (90mg, 0.32mmol) 溶于四氢呋喃, 加入三乙胺 (32mg, 0.32mmol), 室温搅拌下, 滴入丙烯酰氯 (30mg, 0.32mmol), 反应 0.5h。滤除沉淀, 滤液浓缩后得到粗品, 以硅胶柱层析分离纯化得到本标题化合物, 为粉白色晶体 40mg, 收率 37.2%, m.p.: 224~227°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 5.079-5.750 (dd, 1H, =CH-), 6.198-6.261 (dd, 1H, =CH-), 6.354-6.445 (dd, 1H, =CH-), 6.957-6.988 (d, 1H, ArH), 7.382-7.443 (t, 1H, ArH), 7.605-7.657 (m, 1H, ArH), 7.684-7.743 (m, 1H, ArH), 8.032-8.091 (m, 2H, ArH)

MS(FAB): 335.0 (M+1)

#### 实施例 8:

#### N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3,4-二氯苯胺 (0.324g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 440mg, 收率 67.3%, m.p.: 272.5~274.0°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.129-7.160 (d, 1H, ArH), 7.612-7.686 (m, 2H, ArH), 8.101 (s, 1H, ArH), 8.256-8.297 (dd, 1H, ArH), 8.644-8.654 (d, 1H, ArH)

b) N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

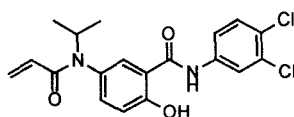
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.4g, 1.22mmol) 和丙烯酰氯 (110mg, 1.22mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 得到本标题化合物, 为黄色固体 60mg, 两步反应收率 14%, m.p.: 234~239°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 5.704-5.744 (dd, 1H, =CH-), 6.196-6.261 (dd, 1H, =CH-), 6.355-6.443 (dd, 1H, =CH-), 6.962-6.989 (d, 1H, ArH), 7.586-7.735 (m, 3H, ArH), 8.052-8.059 (d, 1H, ArH), 8.123 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 350.0 (M), 189, 135, 55

### 实施例 9

#### N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-(N-异丙基)丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3,4-二氯苯胺 (0.324g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 440mg, 收率 67.3%, m.p.: 272.5~274.0°C。

b) N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-(N-异丙基)丙烯酰氨基苯甲酰胺

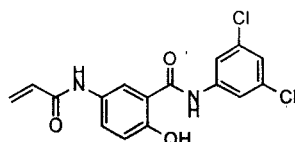
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法 (还原溶剂采用丙酮), 以 N-(3,4-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.4g, 1.22mmol) 和丙烯酰氯 (110mg, 1.22mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 140mg, 两步反应收率 32.7%, m.p.: 218.9~223°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 0.998-1.020 (d, 6H, -CH<sub>3</sub>×2), 4.811-4.857 (m, 1H, -CH-), 5.488-5.529 (dd, 1H, =CH-), 5.777-5.867

(dd, 1H, =CH-), 6.092-6.157 (dd, 1H, =CH-), 7.043-7.081 (d, 1H, ArH), 7.231-7.268 (dd, 1H, ArH), 7.602-7.709 (m, 3H, ArH), 8.084-8.090 (d, 1H, ArH)  
MS(EI): 392 (M), 231, 189, 96

### 实施例 10

#### N-(3,5-二氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



#### a) N-(3,5-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3,5-二氯苯胺 (0.324g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 520mg, 收率 79.5%, m.p.: 280°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.145-7.176 (d, 1H, ArH), 7.364-7.376 (t, 1H, ArH), 7.823-7.828 (d, 2H, ArH), 8.265-8.304 (dd, 1H, ArH), 8.626-8.635 (d, 1H, ArH)

#### b) N-(3,5-二氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

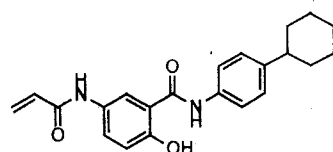
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3,5-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.5g, 1.38mmol) 和丙烯酰氯 (125mg, 1.38mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 200mg, 两步反应收率 41.3%, m.p.: 260.0~264.5°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.710-5.749 (dd, 1H, =CH-), 6.197-6.261 (dd, 1H, =CH-), 6.352-6.442 (dd, 1H, =CH-), 6.966-6.995 (d, 1H, ArH), 7.327 (s, 1H, ArH), 7.697-7.732 (dd, 1H, ArH), 7.832-7.838 (d, 2H, ArH), 8.031-8.037 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 350.0 (M), 189, 135

### 实施例 11:

#### N-(4-环己基苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



#### a) N-(4-环己基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 4-环己基苯胺 (0.350g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 420mg, 收率 61.8%, m.p.: 203~206°C。

$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.335-1.403 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\times 3$ ), 1.669-1.787 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\times 2$ ), 2.489 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{Ar}$ ), 7.138-7.168 (d, 1H, ArH), 7.205-7.232 (d, 2H, ArH), 7.583-7.613 (d, 2H, ArH), 8.261-8.301 (dd, 1H, ArH), 8.774-8.784 (d, 1H, ArH)

b) N-(4-环己基苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

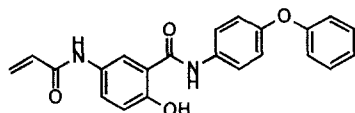
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(4-环己基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (400mg, 1.18mmol) 和丙烯酰氯 (107mg, 1.18mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡红色固体 280mg, 两步反应收率 65%, m.p.: 229~232°C。

$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.330-1.401 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\times 3$ ), 1.668-1.786 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\times 2$ ), 2.491 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{Ar}$ ), 5.709-5.750 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.198-6.262 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.360-6.448 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.944-6.974 (d, 1H, ArH), 7.183-7.210 (d, 2H, ArH), 7.568-7.598 (d, 2H, ArH), 7.689-7.727 (d, 1H, ArH), 8.091-8.101 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 364 (M), 175

实施例 12:

N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 4-苯氧苯胺 (0.370g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 500mg, 收率 71.4%, m.p.: 194.5~196.5°C。

$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 6.982-7.063 (d $\times 2$ , 4H, ArH), 7.094-7.171 (m, 2H, ArH), 7.354-7.408 (t, 2H, ArH), 7.708-7.738 (d, 2H, ArH), 8.264-8.305 (dd, 1H, ArH), 8.764-8.774 (d, 1H, ArH)

b) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (500mg, 1.43mmol) 和丙烯酰氯 (130mg, 1.43mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为灰白色固体 330mg, 两步反应收率 61.7%, m.p.: 226~231°C。

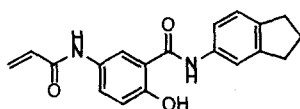
$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.710-5.750 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.200-6.263 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.359-6.449 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.951-6.998 (d $\times 2$ , 3H, ArH), 7.019-7.048 (d, 2H, ArH), 7.084-7.132 (t, 1H,

ArH), 7.348-7.401 (t, 2H, ArH), 7.686-7.731 (dd+d, 3H, ArH), 8.092-8.101 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 374 (M), 185, 108

实施例 13:

N-(二氢茚-5-基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(二氢茚-5-基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 5-氨基二氢茚 (0.266g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄色晶体 400mg, 收率 67%, m.p.: 224.4~226.0°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.966-2.065 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-×2), 2.081-2.884 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-Ar×2), 7.125-7.169 (dd, 1H, ArH), 7.194-7.221 (d, 1H, ArH), 7.395-7.421 (d, 1H, ArH), 7.604 (s, 1H, ArH), 8.262-8.301 (dd, 1H, ArH), 8.785-8.794 (d, 1H, ArH)

b) N-(二氢茚-5-基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

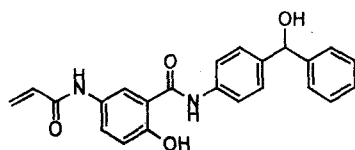
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(二氢茚-5-基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (400mg, 1.34mmol) 和丙烯酰氯 (121mg, 1.34mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为砖红色固体 200mg, 两步反应收率 46.3%, m.p.: 220~225°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.973-2.060 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.793-2.877 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>Ar×2), 5.707-5.748 (dd, 1H, =CH-), 6.191-6.261 (dd, 1H, =CH-), 6.358-6.449 (dd, 1H, =CH-), 6.942-6.972 (d, 1H, ArH), 7.171-7.198 (d, 1H, ArH), 7.370-7.397 (d, 1H, ArH), 7.593 (s, 1H, ArH), 7.694-7.721 (d, 1H, ArH), 8.092-8.099 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 322 (M), 133

实施例 14:

N-[4-(羟基-苯基)甲基苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(4-苯甲酰基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 4-苯甲酰苯胺 (0.394g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化



合物, 为淡黄色晶体 300mg, 收率 41.4%, m.p.: 204.0~208.5°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.153-7.191 (dd, 1H, ArH), 7.540-7.589 (t, 2H, ArH), 7.648-7.672 (d, 1H, ArH), 7.697-7.741 (t, 2H, ArH), 7.783-7.812 (d, 2H, ArH), 7.902-7.932 (d, 2H, ArH), 8.272-8.311 (dd, 1H, ArH), 8.678-8.687 (d, 1H, ArH)

b) N-[4-(羟基-苯基)甲基苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备

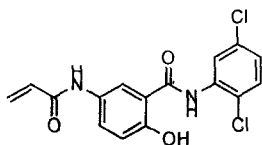
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(4-苯甲酰基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (250mg, 0.67mmol) 和丙烯酰氯 (60mg, 0.67mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为灰色固体 140mg, 两步反应收率 52.5%, m.p.: 197~200°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.662 (s, 1H, HO-CH-), 5.704-5.743 (dd, 1H, =CH-), 6.193-6.256 (dd, 1H, =CH-), 6.351-6.441 (dd, 1H, =CH-), 6.937-6.966 (d, 1H, ArH), 7.186-7.210 (m, 1H, ArH), 7.263-7.371 (m, 6H, ArH), 7.594-7.622 (d, 2H, ArH), 7.683-7.720 (dd, 1H, ArH), 8.078-8.086 (d, 1H, ArH)

MS(ESI): 389.5 (M+1), 371.5

实施例 15:

N-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 2,5-二氯苯胺 (0.324g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄色固体 300mg, 收率 45.9%, m.p.: 255~257°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.165-7.195 (d, 1H, ArH), 7.232-7.269 (dd, 1H, ArH), 7.569-7.600 (d, 1H, ArH), 8.271-8.312 (dd, 1H, ArH), 8.528-8.534 (d, 1H, ArH), 8.791-8.801 (d, 1H, ArH)

b) N-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

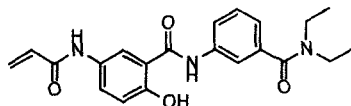
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.3g, 0.92mmol) 和丙烯酰氯 (83mg, 0.92mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为近白色固体 80mg, 两步反应收率 24.8%, m.p.: 199~202°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.710-5.745 (d, 1H, =CH-), 6.206-6.261 (d, 1H, =CH-), 6.358-6.449 (dd, 1H, =CH-), 6.953-6.982 (d, 1H, ArH), 7.088-7.135 (t, 1H, ArH), 7.331-7.381 (t, 1H, ArH), 7.683-7.733 (m, 2H, ArH), 8.099 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 350.0 (M), 189, 135, 93

实施例 16:

N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺

间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 为原料, 以二氯亚砷为溶剂, 回流 2h, 蒸除多余二氯亚砷, 以适量四氢呋喃溶解; 将二乙胺 (0.731g, 10mmol) 和三乙胺 (1.01g, 10mmol) 混合, 以四氢呋喃为溶剂, 室温搅拌下, 滴入酰氯的四氢呋喃溶液, 反应 1h 停止。滤除不溶物, 滤液浓缩至干, 所得固体以乙酸乙酯溶解, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、1 摩尔/升盐酸溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。滤除干燥剂后, 滤液浓缩后得粗品, 石油醚-乙酸乙酯重结晶, 得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.7g, 收率 76.5%, m.p.: 64.0~65.7°C。

b) N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺

将 N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.6g, 7.2mmol) 溶于甲醇中, Raney-Ni 催化, 常温常压下以氢气还原 2h, 滤除催化剂, 反应液浓缩至干, 得到本标题化合物, 为橙色晶体 1.25g, 收率 90%, m.p.: 64.0~65.7°C。

c) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺 (0.384g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 250mg, 收率 35%, m.p.: 169~172°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.103-1.130 (d, 6H, CH<sub>3</sub>-×2), 3.370 (s, 4H, -NCH<sub>2</sub>-×2), 7.092-7.118 (d, 1H, ArH), 7.150-7.180 (d, 1H, ArH), 7.406-7.458 (s, 1H, ArH), 7.701-7.730 (d, 1H, ArH), 7.770 (s, 1H, ArH), 8.266-8.305 (dd, 1H, ArH), 8.718-8.728 (d, 1H, ArH)

d) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (250mg, 0.7mmol) 和丙烯酰氯 (63mg, 0.7mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色固体 70mg, 两步反应收率 26.2%, m.p.: 170.5~172.0°C。

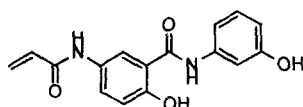
<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.133 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>×2), 3.403-3.471 (m, 4H, -NCH<sub>2</sub>-×2), 5.707-5.748 (dd, 1H, =CH-), 6.196-6.261

(dd, 1H, =CH-), 6.355-6.443 (dd, 1H, =CH-), 6.955-6.982 (d, 1H, ArH), 7.053-7.080 (d, 1H, ArH), 7.381-7.434 (t, 1H, ArH), 7.661-7.688 (d, 1H, ArH), 7.725 (d, 1H, ArH), 7.782 (s, 1H, ArH), 8.075-8.086 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 381 (M), 308, 193, 135, 120

实施例 17:

N-(3-羟基苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3-乙酰氧基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.549g, 3mmol) 和 3-乙酰氧基苯胺 (0.454g, 3mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄白色固体 240mg, 收率 25.3%, m.p.:205~208°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 2.276 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 6.892-6.925 (dd, 1H, ArH), 7.137-7.168 (d, 1H, ArH), 7.373-7.426 (t, 1H, ArH), 7.505-7.533 (d, 1H, ArH), 7.622-7.634 (t, 1H, ArH), 8.258-8.299 (dd, 1H, ArH), 8.693-8.702 (d, 1H, ArH)

b) N-(3-羟基苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

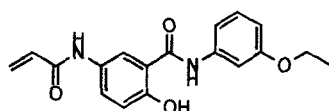
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-乙酰氧基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (240mg, 0.76mmol) 和丙烯酰氯 (69mg, 0.76mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 得到的产物直接以 1 摩尔/升氢氧化钠溶液室温水解, 再以 1 摩尔/升盐酸溶液调节 pH 至 2 左右, 乙酸乙酯萃取、干燥、浓缩后, 所得粗品重结晶, 得到本标题化合物, 为黄色固体 90mg, 三步反应总收率 39.7%, m.p.:231~235°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 5.707-5.744 (dd, 1H, =CH-), 6.196-6.261 (dd, 1H, =CH-), 6.355-6.446 (dd, 1H, =CH-), 6.493-6.520 (dd, 1H, ArH), 6.942-6.969 (d, 1H, ArH), 7.006-7.036 (d, 1H, ArH), 7.094-7.148 (t, 1H, ArH), 7.286 (s, 1H, ArH), 7.698-7.728 (d, 1H, ArH), 8.069-8.079 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 298 (M), 190, 135, 109

实施例 18:

N-(3-乙氧苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



## a) N-(3-乙氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3-乙氧基苯胺 (0.274g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为砖红色固体 300mg, 收率 49.6%, m.p.:222~224°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.303-1.350 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 3.981-4.049 (q, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 6.690-6.731 (m, 1H, ArH), 7.142-7.172 (d, 1H, ArH), 7.240 (s, 1H, ArH), 7.260 (s, 1H, ArH), 7.385 (s, 1H, ArH), 8.259-8.299 (dd, 1H, ArH), 8.731-8.741 (d, 1H, ArH)

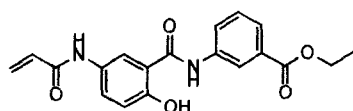
## b) N-(3-乙氧苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-乙氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (300mg, 0.99mmol) 和丙烯酰氯 (90mg, 0.99mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为黄白色晶体 130mg, 两步反应收率 40.3%, m.p.:184~186°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.303-1.350 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 3.978-4.045 (q, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 5.708-5.745 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.198-6.262 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.359-6.451 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.663-6.687 (d, 1H, ArH), 6.946-6.977 (d, 1H, ArH), 7.189-7.267 (m, 2H, ArH), 7.392 (s, 1H, ArH), 7.705-7.732 (dd, 1H, ArH), 8.083-8.090 (d, 1H, ArH)  
MS(EI): 326 (M), 190, 137, 109

实施例 19:

N-(3-乙氧羰基苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



## a) N-(3-乙氧羰基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3-氨基苯甲酸乙酯 (0.330g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 480mg, 收率 72.7%, m.p.:203~208°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.303-1.349 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 4.294-4.365 (q, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 7.148-7.179 (d, 1H, ArH), 7.504-7.557 (t, 1H, ArH), 7.240-7.750 (d, 1H, ArH), 7.956-7.986 (d, 1H, ArH), 8.272-8.311 (dd, 1H, ArH), 8.373 (s, 1H, ArH), 8.739-8.748 (d, 1H, ArH)

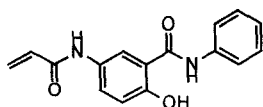
## b) N-(3-乙氧羰基苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-乙氧羰基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (480mg, 1.45mmol) 和丙烯酰氯 (131mg, 1.45mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色固体 200mg, 两步反应收率 39%, m.p.:250~257°C。

$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.303-1.350 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 4.291-4.362 (q, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 5.712-5.752 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.204-6.268 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.366-6.454 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.960-6.990 (d, 1H, ArH), 7.479-7.533 (t, 1H, ArH), 7.692-7.719 (d, 2H, ArH), 7.925-7.952 (d, 1H, ArH), 8.101-8.110 (d, 1H, ArH), 8.377 (s, 1H, ArH)  
MS(EI): 354 (M), 189, 165, 135

实施例 20:

### 2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰苯胺的制备



a) 2-羟基-5-硝基苯甲酰苯胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和苯胺 (0.466g, 5mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 900mg, 收率 69.7%, m.p.: 225~227°C。

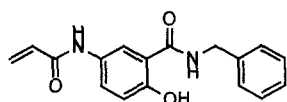
b) 2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰苯胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酰苯胺 (900mg, 3.48mmol) 和丙烯酰氯 (315mg, 3.48mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为近红色固体 560mg, 两步反应收率 56.9%, m.p.: 223.5~228.5°C。

$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.708-5.748 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.200-6.244 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.363-6.452 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.950-6.979 (d, 1H, ArH), 7.089-7.136 (t, 1H, ArH), 7.332-7.383 (t, 2H, ArH), 7.683-7.742 (m, 3H, ArH), 8.100-8.109 (d, 1H, ArH)  
MS(EI): 282.4 (M), 189.3, 135.2

实施例 21:

### N-苯甲基-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-苯甲基-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和苄胺 (0.589g, 5.5mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 800mg, 收率 58.7%, m.p.: 148~150°C。

b) N-苯甲基-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

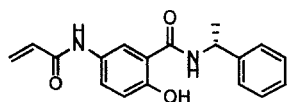
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-苯甲基-2-羟基-5-硝基苯甲

酰胺 (800mg, 2.94mmol) 和丙烯酰氯 (266mg, 2.94mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为近白色固体 550mg, 两步反应收率 63.2%, m.p.: 170~173°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 4.489-4.509 (d, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.698-5.739 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.188-6.251 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.351-6.441 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.879-6.908 (d, 1H, ArH), 7.226-7.334 (m, 5H, ArH), 7.571-7.610 (dd, 1H, ArH), 8.096-8.104 (d, 1H, ArH)  
MS(EI): 296.3 (M), 189.1, 135.1, 91.1

实施例 22:

D- (+) -N- (1-苯基乙基) -2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) D- (+) -N- (1-苯基乙基) -2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 D- (+) -苄胺 (0.727g, 6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 610mg, 收率 42.3%, m.p.: 178~181°C。

b) D- (+) -N- (1-苯基乙基) -2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

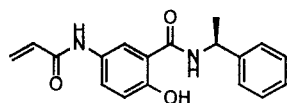
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 D- (+) -N- (1-苯基乙基) -2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (610mg, 2.12mmol) 和丙烯酰氯 (192mg, 2.12mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为近白色固体 220mg, 两步反应收率 33.3%, m.p.: 135~138°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.474-1.498 (d, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 5.148-5.196 (m, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 5.700-5.740 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.192-6.257 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.356-6.446 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.862-6.893 (d, 1H, ArH), 7.211-7.258 (t, 1H, ArH), 7.306-7.402 (m, 4H, ArH), 7.615-7.653 (dd, 1H, ArH), 8.051-8.059 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 310.2 (M), 206.1, 189.1, 105.1

实施例 23:

L- (-) -N- (1-苯基乙基) -2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) L- (-) -N- (1-苯基乙基) -2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 L- (-) -苄胺 (0.727g, 6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 520mg, 收率 36.1%, m.p.: 166~171°C。

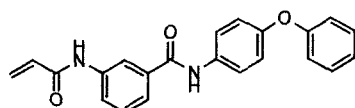
## b) L-(-)-N-(1-苯基乙基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 L-(-)-N-(1-苯基乙基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (520mg, 1.8mmol) 和丙烯酰氯 (163mg, 1.8mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为肉色固体 280mg, 两步反应收率 49.7%, m.p.:138.3~140.0°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.471-1.494(d, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 5.121-5.217 (m, 1H, -CH-), 5.704-5.744 (dd, 1H, =CH-), 6.193-6.257 (dd, 1H, =CH-), 6.355-6.445 (dd, 1H, =CH-), 6.864-6.893 (d, 1H, ArH), 7.211-7.258 (t, 1H, ArH), 7.307-7.402 (m, 4H, ArH), 7.617-7.655 (dd, 1H, ArH), 8.051-8.059 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 310.2 (M), 206.1, 189.1, 105.1

## 实施例 24:

N-(4-苯氧苯基)-3-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备

## a) N-(4-苯氧苯基)-3-硝基苯甲酰胺

将间硝基苯甲酸 (401mg, 2.4mmol) 于二氯亚砷中加热回流 2h, 蒸除过量溶剂, 加入四氢呋喃溶解; 将对苯氧苯胺 (0.37g, 2mmol) 和三乙胺 (0.202g, 2mmol) 混合, 适量四氢呋喃溶解, 室温搅拌下滴入酰氯的四氢呋喃液, 反应 2h, 过滤, 滤液浓缩, 所得固体以乙酸乙酯溶解, 分别以饱和碳酸氢钠溶液、1 摩尔/升盐酸溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。滤除干燥剂, 滤液浓缩至干得粗品, 石油醚-乙酸乙酯重结晶, 得到本标题化合物, 为浅棕色晶体 590mg, 收率 88%, m.p.: 140~143°C。

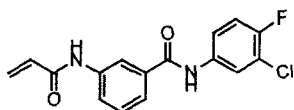
## b) N-(4-苯氧苯基)-3-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(4-苯氧苯基)-3-硝基苯甲酰胺 (500mg, 1.5mmol) 和丙烯酰氯 (136mg, 1.5mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色固体 230mg, 两步反应收率 42.8%, m.p.:195.5~198.5°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.766-5.805 (dd, 1H, =CH-), 6.252-6.309 (dd, 1H, =CH-), 6.408-6.498 (dd, 1H, =CH-), 6.967-6.995 (d, 2H, ArH), 7.018-7.047 (d, 2H, ArH), 7.080-7.128 (t, 1H, ArH), 7.347-7.399 (t, 2H, ArH), 7.453-7.505 (t, 1H, ArH), 7.633-7.659 (d, 1H, ArH), 7.763-7.793 (d, 2H, ArH), 7.908-7.935 (d, 1H, ArH), 8.151 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 358.4 (M), 174.1

## 实施例 25:

N-(3-氯-4-氟苯基)-3-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备

## a) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (401mg, 2.4mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺 (0.765g, 2.4mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色针晶 510mg, 收率 86.5%, m.p.: 172.5~175.5°C。

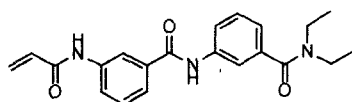
## b) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-氯-4-氟苯基)-3-硝基苯甲酰胺 (295mg, 1mmol) 和丙烯酰氯 (90mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色粉末 190mg, 两步反应收率 60%, m.p.: 191~194°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 5.766-5.805 (dd, 1H, =CH-), 6.251-6.308 (dd, 1H, =CH-), 6.405-6.494 (dd, 1H, =CH-), 7.387-7.447 (t, 1H, ArH), 7.464-7.515 (t, 1H, ArH), 7.623-7.648 (d, 1H, ArH), 7.681-7.734 (m, 1H, ArH), 7.903-7.930 (d, 1H, ArH), 8.049-8.078 (dd, 1H, ArH), 8.164 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 318.2 (M), 174.1

## 实施例 26:

N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-3-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备

## a) N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二乙胺 (0.731g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 淡黄色晶体 1.7g, 收率 76.5%。

## b) N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.6g, 7.2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 橙色晶体 1.25g, 收率 90%。

## c) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (197mg, 1.2mmol) 和 N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺 (0.192g, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为肉色晶体 320mg, 收率 93.7%, m.p.: 127.5~130.5°C。



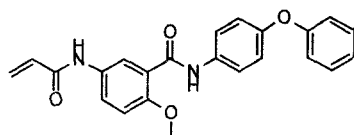
## d) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-3-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-3-硝基苯甲酰胺 (320mg, 0.94mmol) 和丙烯酰氯 (85mg, 0.94mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色固体 150mg, 两步反应收率 43.8%, m.p.: 87~92°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.102-1.178 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-×2), 3.209-3.406(m, 4H, -CH<sub>2</sub>-×2), 5.764-5.803(dd, 1H, =CH-), 6.258-6.320 (dd, 1H, =CH-), 6.414-6.503 (dd, 1H, =CH-), 7.043-7.067 (d, 1H, ArH), 7.376-7.429 (t, 1H, ArH), 7.458-7.511 (t, 1H, ArH), 7.648-7.674 (d, 1H, ArH), 7.789-7.819 (d, 2H, ArH), 7.916-7.941 (d, 1H, ArH), 8.177 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 360.5 (M), 292.9, 174.0

## 实施例 27:

N-(4-苯氧苯基)-2-甲氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备

## a) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

将 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 溶于 50ml 丙酮, 加入 4 倍量碳酸钾、硫酸二甲酯 (10.09g, 80mmol), 室温搅拌 2 天。加入少量水加热回流 1h, 再加入 2 摩尔/升氢氧化钠溶液 25ml, 回流 6h, 反应完毕。减压除去反应液中的丙酮, 剩余反应液倾入 250ml 水中, 冰浴下以浓盐酸调节 pH 至 2 左右, 有白色不溶物析出, 静置、过滤、干燥, 得到本标题化合物, 为白色粉末 3.79g, 收率 95.9%, m.p.: 154.8~160.3°C。

## b) N-(4-苯氧苯基)-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (217mg, 1.1mmol) 和对苯氧苯胺 (0.185g, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄色针晶 290mg, 收率 86.7%, m.p.: 140.5~132.0°C。

## c) N-(4-苯氧苯基)-2-甲氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(4-苯氧苯基)-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (290mg, 0.88mmol) 和丙烯酰氯 (80mg, 0.88mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色针晶 190mg, 两步反应收率 61.5%, m.p.: 168.8~170.5°C。

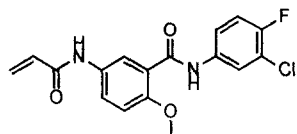
<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 3.877 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 5.720-5.761 (dd, 1H, =CH-), 6.207-6.271 (dd, 1H, =CH-), 6.357-6.447 (dd, 1H, =CH-), 6.957-6.984 (d, 2H, ArH), 6.999-7.050 (d, 2H, ArH), 7.072-7.122

(t, 1H, ArH), 7.145-7.175 (d, 1H, ArH), 7.339-7.392 (t, 2H, ArH), 7.731-7.760 (d, 2H, ArH), 7.830-7.868 (dd, 1H, ArH), 7.903-7.910 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 388.2 (M), 204.1

### 实施例 28:

#### N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



#### a) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

#### b) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (434mg, 2.2mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺 (291mg, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为灰白色固体 500mg, 收率 77%, m.p.: 203.3~205.0°C。

#### c) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

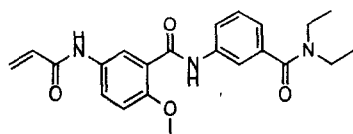
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (324mg, 1mmol) 和丙烯酰氯 (90mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为肉色晶体 160mg, 两步反应收率 45.9%, m.p.: 170.0~172.5°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 3.867 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 5.719-5.759 (dd, 1H, =CH-), 6.203-6.267 (dd, 1H, =CH-), 6.352-6.441 (dd, 1H, =CH-), 7.149-7.180 (d, 1H, ArH), 7.372-7.433 (t, 1H, ArH), 7.634-7.687 (m, 1H, ArH), 7.824-7.862 (dd, 1H, ArH), 7.899-7.906 (d, 1H, ArH), 8.029-8.060 (dd, 1H, ArH)

MS(EI): 348.2 (M), 204.2

### 实施例 29:

#### N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



#### a) N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol)

和二乙胺 (0.731g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 淡黄色晶体 1.7g, 收率 76.5%。

b) N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.6g, 7.2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 橙色晶体 1.25g, 收率 90%。

c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

d) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (217mg, 1.1mmol) 和 N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺 (192mg, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 360mg, 收率 97%, m.p.: 155.5~157.5°C。

e) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

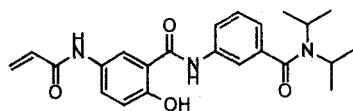
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (360mg, 0.97mmol) 和丙烯酰氯 (88mg, 0.97mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为肉色针晶 180mg, 两步反应收率 47%, m.p.: 139.1~141.0°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.103 (s, 6H, CH<sub>3</sub>- $\times$ 2), 3.187-3.408 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>- $\times$ 2), 3.871 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 5.719-5.757 (d, 1H, =CH-), 6.211-6.262 (d, 1H, =CH-), 6.353-6.443 (dd, 1H, =CH-), 7.028-7.054 (d, 1H, ArH), 7.147-7.177 (d, 1H, ArH), 7.359-7.412 (t, 1H, ArH), 7.705-7.733 (d, 1H, ArH), 7.787 (s, 1H, ArH), 7.828-7.864 (dd, 1H, ArH), 7.894 (s, 1H, ArH)

MS(EI): 395.0 (M), 203.9

实施例 30:

N-[3-(N,N-二异丙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N,N-二异丙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二异丙胺 (1.01g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为无色块晶 1.65g, 收率 66%, m.p.: 74.0~75.5°C。

b) N,N-二异丙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二异丙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.65g, 6.6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 肉色晶体 1.36g, 收率 92.8%, m.p.: 172.5~175.5°C。

c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

d) N-[3-(N,N-二异丙基氨基甲酰基) 苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (591mg, 3mmol) 和 N,N-二异丙基-3-氨基苯甲酰胺 (660mg, 3mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色晶体 1.04g, 收率 86.8%, m.p.: 204~206°C。

$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}: 1.142-1.374 (\text{d}, 12\text{H}, \text{CH}_3 \times 4), 3.657 (\text{m}, 2\text{H}, -\text{CH} \times 2), 4.006 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{O}-), 6.999-7.025 (\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.367-7.418 (\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.670-7.698 (\text{d}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.373-8.408 (\text{d}, 2\text{H}, \text{ArH})$

e) N-[3-(N,N-二异丙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

将 N-[3-(N,N-二异丙基氨基甲酰基) 苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (399mg, 1mmol) 溶于 10ml 二氯甲烷中, 冰浴下, 滴入 5ml 1 摩尔/升三氯化硼-二氯甲烷溶液, 反应 1h。倾入水中, 二氯甲烷萃取, 有机相以无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 浓缩得到的粗品以石油醚-乙酸乙酯重结晶, 得到本标题化合物, 为白色固体 360mg, 收率 93.5%, m.p.: 236~242°C。

f) N-[3-(N,N-二异丙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二异丙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (360mg, 0.935mmol) 和丙烯酰氯 (85mg, 0.935mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 210mg, 两步反应收率 54.8%, m.p.: 141.0~144.4°C。

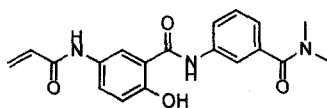
$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}, 300\text{MHz}) \delta \text{ ppm}: 1.054-1.369 (\text{d}, 12\text{H}, \text{CH}_3 \times 4), 3.664 (\text{m}, 2\text{H}, -\text{CH} \times 2), 5.706-5.746 (\text{dd}, 1\text{H}, =\text{CH}-), 6.198-6.260 (\text{dd}, 1\text{H}, =\text{CH}-), 6.359-6.448 (\text{dd}, 1\text{H}, =\text{CH}-), 6.952-6.981 (\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 6.994-7.019 (\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.365-7.418 (\text{t}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.639-7.667 (\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.691-7.720 (\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.089-8.097 (\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH})$

MS(FAB): 410.3 (M+1), 409.3 (M), 309.2

实施例 31:

N-[3-(N,N-二甲氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制

备



## a) N,N-二甲基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二甲胺溶液 (33%) (1.37g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为无色棱晶 1.4g, 收率 72%, m.p.: 79~80°C。

## b) N,N-二甲基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二甲基-3-硝基苯甲酰胺 (1.4g, 7.2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 肉色晶体 930mg, 收率 79%, m.p.: 79~81°C。

## c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

## d) N-[3-(N,N-二甲氨基甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (591mg, 3mmol) 和 N,N-二甲基-3-氨基苯甲酰胺 (493mg, 3mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 0.7g, 收率 68%, m.p.: 166.0~168.5°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 2.920 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.978 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 4.006 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 7.112-7.138 (d, 1H, ArH), 7.387-7.434 (m, 2H, ArH), 7.712-7.738 (d, 1H, ArH), 7.787 (s, 1H, ArH), 8.373-8.382 (d, 1H, ArH), 8.400-8.408 (d, 1H, ArH)

## e) N-[3-(N,N-二甲氨基甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 30 e) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二甲氨基甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (343mg, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 240mg, 收率 73%, m.p.: 215.0~217.5°C。

## f) N-[3-(N,N-二甲氨基甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

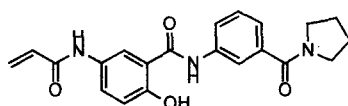
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二甲氨基甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (240mg, 0.73mmol) 和丙烯酰氯 (85mg, 0.73mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色晶体 100mg, 两步反应收率 38.8%, m.p.: 192.0~193.5°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 2.924 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.980 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 5.706-5.746 (d, 1H, =CH-), 6.205-6.260 (d, 1H, =CH-), 6.359-6.448 (dd, 1H, =CH-), 6.953-6.983 (d, 1H, ArH), 7.109-7.134 (d, 1H, ArH), 7.383-7.434 (t, 1H, ArH), 7.698-7.725 (d, 2H, ArH), 7.793 (s, 1H, ArH), 8.086-8.093 (d, 1H, ArH)

MS(FAB): 354.2 (M+1), 309.2

实施例 32:

N-[3-(吡咯烷-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) (3-硝基苯基)-吡咯烷基-1-甲酮

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和吡咯烷 (0.71g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄色晶体 1.68g, 收率 76.4%, m.p.: 55~58°C。

b) (3-氨基苯基)-吡咯烷基-1-甲酮

按照实施例 16 b) 所述方法, 以(3-硝基苯基)-吡咯烷基-1-甲酮 (1.68g, 7.64mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为粘稠物 780mg, 收率 53.7%。

c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

d) N-[3-(吡咯烷-1-甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (789mg, 4mmol) 和(3-氨基苯基)-吡咯烷基-1-甲酮 (780mg, 4.1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 1.4g, 收率 94.7%, m.p.: 163.4~165.6°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.792-1.891 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-×2), 3.365-3.405 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.438-3.482 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.009 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O-), 7.232-7.258 (d, 1H, ArH), 7.386-7.434 (m, 2H, ArH), 7.726-7.752 (d, 1H, ArH), 7.902 (s, 1H, ArH), 8.374-8.410 (d, 2H, ArH)

e) N-[3-(吡咯烷-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 30 e) 所述方法, 以 N-[3-(吡咯烷-1-甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (369mg, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 得近白色固体 310mg, 收率 87.3%, m.p.: 167.3~170.0°C。

f) N-[3-(吡咯烷-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(吡咯烷-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (310mg, 0.87mmol) 和丙烯酰氯 (79mg, 0.87mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色粉末 120mg, 两步反应收率 36.3%, m.p.: 203~206°C。

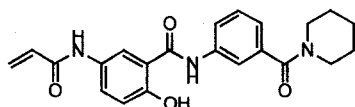
<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.791-1.890 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-×2),

3.372-3.412 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.441-3.483 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.709-5.746 (d, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.205-6.258 (d, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.361-6.450 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.955-6.984 (d, 1H, ArH), 7.226-7.252 (d, 1H, ArH), 7.383-7.434 (t, 1H, ArH), 7.703-7.731 (d, 2H, ArH), 7.910 (s, 1H, ArH), 8.093 (s, 1H, ArH)

MS(FAB): 380.2 (M+1), 309.2, 191.2

实施例 33:

N-[3-(哌啶-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) (3-硝基苯基)-哌啶基-1-甲酮

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和哌啶 (0.851g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.68g, 收率 94%, m.p.: 73.0~76.5°C。

b) (3-氨基苯基)-哌啶基-1-甲酮

按照实施例 16 b) 所述方法, 以(3-硝基苯基)-哌啶基-1-甲酮(2.23g, 9.4mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.76g, 收率 90.5%, m.p.: 117.3~119.0°C。

c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

d) N-[3-(哌啶-1-甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (493mg, 2.5mmol) 和(3-氨基苯基)-哌啶基-1-甲酮 (511mg, 2.5mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色粉末 0.77g, 收率 80.3%, m.p.: 156.0~157.5°C。

$^1\text{H}$ NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.497-1.619 (s $\times$ 2, 6H,  $-\text{CH}_2-\times$ 3), 3.317 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.567 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.006 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 7.078-7.103 (d, 1H, ArH), 7.383-7.434 (m, 2H, ArH), 7.707-7.734 (d, 1H, ArH), 7.777 (s, 1H, ArH), 8.382-8.408 (d, 2H, ArH)

e) N-[3-(哌啶-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 30 e) 所述方法, 以 N-[3-(哌啶-1-甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (383mg, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 得近白色固体 360mg, 收率 97%, m.p.: 215~220°C。

f) N-[3-(哌啶-1-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(哌啶-1-甲酰基)苯基]-2-

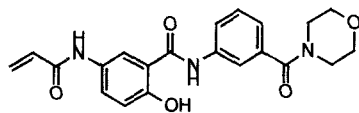
羟基-5-硝基苯甲酰胺 (360mg, 0.97mmol) 和丙烯酰氯 (88mg, 0.97mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色粉末 140mg, 两步反应收率 36.5%, m.p.: 186.3~189.0°C。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.506-1.606 (s $\times$ 2, 6H,  $-\text{CH}_2-\times$ 3), 3.319 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.573 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 5.706-5.746 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.205-6.255 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.359-6.448 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.953-6.983 (d, 1H, ArH), 7.076-7.102 (d, 1H, ArH), 7.383-7.436 (t, 1H, ArH), 7.681-7.734 (m, 2H, ArH), 7.791 (s, 1H, ArH), 8.086-8.093 (d, 1H, ArH)

MS(FAB): 394.2 (M+1), 393.2(M), 309.2, 205.2

实施例 34:

N-[3-(吗啉-4-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) (3-硝基苯基)-吗啉基-4-甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和吗啉 (0.870g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.96g, 收率 83.1%, m.p.: 81.0~83.6°C。

b) (3-氨基苯基)-吗啉基-4-甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以(3-硝基苯基)-吗啉基-4-甲酰胺 (1.96g, 8.3mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为粘稠物 850mg, 收率 49.7%。

c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

d) N-[3-(吗啉-4-甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (1.183g, 6mmol) 和(3-氨基苯基)-吗啉基-4-甲酰胺 (1.238g, 6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 2.05g, 收率 88.6%, m.p.: 200.0~202.5°C。

$^1\text{HNMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 3.581-3.599 (s, 8H,  $-\text{CH}_2-\times$ 4), 4.006 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 7.127-7.153 (d, 1H, ArH), 7.387-7.451 (m, 2H, ArH), 7.733-7.760 (d, 1H, ArH), 7.806 (s, 1H, ArH), 8.384-8.406 (d, 2H, ArH)

e) N-[3-(吗啉-4-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 30 e) 所述方法, 以 N-[3-(吗啉-4-甲酰基)苯基]-2-



甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (385g, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 得近白色固体 360mg, 收率 97.3%, m.p.: 176~182°C。

f) N-[3-(吗啉-4-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

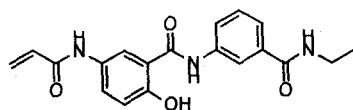
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(吗啉-4-甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (360mg, 0.97mmol) 和丙烯酰氯 (88mg, 0.97mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色粉末 150mg, 两步反应收率 39.1%, m.p.: 194~197°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 3.600 (s, 8H,  $-\text{CH}_2-\times 4$ ), 5.708-5.746 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.205-6.262 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.359-6.448 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.955-6.984 (d, 1H, ArH), 7.123-7.149 (d, 1H, ArH), 7.400-7.453 (t, 1H, ArH), 7.698-7.738 (m, 2H, ArH), 7.811 (s, 1H, ArH), 8.087-8.095 (d, 1H, ArH)

MS(FAB): 396.2 (M+1), 309.2, 190.2

实施例 35:

N-[3-(N-乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-乙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和乙胺溶液 (65%) (0.692g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色晶体 1.7g, 收率 87.6%, m.p.: 113.6~116.0°C。

b) N-乙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N-乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.7g, 8.76mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为粘稠物 920mg, 收率 64%。

c) 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸

按照实施例 27 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (3.66g, 20mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色粉末 3.79g, 收率 95.9%。

d) N-[3-(N-乙基氨甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 24 a) 所述方法, 以 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸 (1.183g, 6mmol) 和 N-乙基-3-氨基苯甲酰胺 (920g, 5.6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色固体 1.7g, 收率 88.4%, m.p.: 181.0~184.5°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.091-1.140 (t, 3H,  $\text{CH}_3-$ ), 3.233-3.299 (q, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.963-4.014 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ), 7.389-7.453 (m, 2H, ArH), 7.542-7.570 (d, 1H, ArH), 7.841-7.866 (d, 1H, ArH), 8.375-8.408 (m, 2H, ArH), 8.446-8.483 (t, 1H, ArH)

## e) N-[3-(N-乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 30 e) 所述方法, 以 N-[3-(N-乙基氨甲酰基)苯基]-2-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (343g, 1mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 得灰白色固体 290mg, 收率 88%, m.p.: 204.5~210.0°C。

## f) N-[3-(N-乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

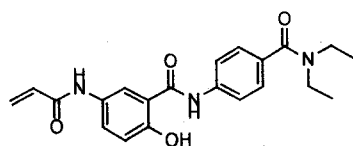
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N-乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (290mg, 0.88mmol) 和丙烯酰氯 (80mg, 0.88mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色粉末 130mg, 两步反应收率 41.8%, m.p.: 244~248°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.094-1.142 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ -), 3.233-3.299 (q, 2H,  $-\text{CH}_2$ -), 5.709-5.748 (d, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.209-6.260 (d, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.364-6.454 (dd, 1H,  $=\text{CH}$ -), 6.961-6.990 (d, 1H, ArH), 7.403-7.456 (t, 1H, ArH), 7.548-7.573 (d, 1H, ArH), 7.709-7.740 (dd, 1H, ArH), 7.852-7.877 (d, 1H, ArH), 8.095-8.133 (d, 1H, ArH), 8.457-8.473 (t, 1H, ArH)

MS(FAB): 354.2 (M+1), 353.2 (M), 309.2

## 实施例 36:

N-[4-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



## a) N,N-二乙基-4-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以对硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二乙胺 (0.731g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.86g, 收率 83.8%, m.p.: 62.5~64.0°C。

## b) N,N-二乙基-4-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二乙基-4-硝基苯甲酰胺 (1.86g, 8.4mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 白色晶体 1.15g, 收率 71.4%, m.p.: 106.5~108.7°C。

## c) N-[4-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 N,N-二乙基-4-氨基苯甲酰胺 (0.384g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为白色粉末 370mg, 收率 51.8%, m.p.: 230~236°C。

## d) N-[4-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[4-(N,N-二乙基氨甲酰基)

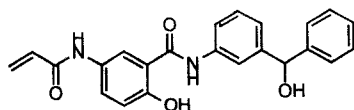
苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (357mg, 1mmol) 和丙烯酰氯 (90mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 170mg, 两步反应收率 43.1%, m.p.: 188.8~190.8°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.095 (s, 6H,  $-\text{CH}_3 \times 2$ ), 3.296 (s, 4H;  $-\text{NCH}_2- \times 2$ ), 5.706-5.746 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.199-6.263 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.359-6.449 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.957-6.987 (d, 1H, ArH), 7.332-7.360 (d, 2H, ArH), 7.713-7.722 (d, 1H, ArH), 7.743-7.771 (d, 2H, ArH), 8.083-8.091 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 381.0 (M), 308.9, 120.0

实施例 37:

N-[3-(羟基-苯基) 甲基苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3-苯甲酰基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3-苯甲酰苯胺 (0.394g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 250mg, 收率 34.5%, m.p.: 179~185°C。

b) N-[3-(羟基-苯基) 甲基苯基]-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

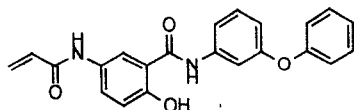
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(3-苯甲酰基苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (250mg, 0.67mmol) 和丙烯酰氯 (60mg, 0.67mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色固体 50mg, 两步反应收率 18.7%, m.p.: 195.9~198.0°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.677 (s, 1H, HO-CH-), 5.704-5.745 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.197-6.260 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.358-6.448 (dd, 1H,  $=\text{CH}-$ ), 6.933-6.963 (d, 1H, ArH), 7.098-7.124 (d, 1H, ArH), 7.170-7.321 (m, 4H, ArH), 7.364-7.389 (d, 2H, ArH), 7.568-7.593 (d, 1H, ArH), 7.690-7.720 (m, 2H, ArH), 8.094-8.102 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 388.2 (M), 370.1, 199.1

实施例 38:

N-(3-苯氧苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.366g, 2mmol) 和 3-苯氧苯胺 (0.370g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为黄色固体 550mg, 收率 78.4%, m.p.: 151.9~156.0°C。

b) N-(3-苯氧苯基)-2-羟基-5-丙烯酰氨基苯甲酰胺

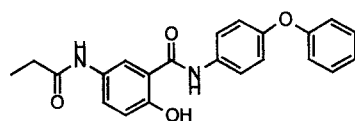
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(3-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (550mg, 1.57mmol) 和丙烯酰氯 (142mg, 1.57mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡红色固体 300mg, 两步反应收率 51%, m.p.: 189.3~192.6°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 5.699-5.740 (dd, 1H, =CH-), 6.189-6.254 (dd, 1H, =CH-), 6.347-6.438 (dd, 1H, =CH-), 6.734-6.766 (dd, 1H, ArH), 6.930-6.960 (d, 1H, ArH), 7.032-7.059 (dd, 1H, ArH), 7.127-7.176 (t, 1H, ArH), 7.321-7.431 (m, 5H, ArH), 7.501-7.508 (t, 1H, ArH), 7.683-7.721 (dd, 1H, ArH), 8.044-8.052 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 374.0 (M), 185.0

实施例 39:

N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-丙酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 4-苯氧苯胺 (0.370g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.15g, 收率 65.6%, m.p.: 194.5~196.5°C。

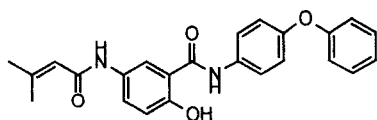
b) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-丙酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (350mg, 1mmol) 和丙酰氯 (92mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为砖红色固体 210mg, 两步反应收率 55.8%, m.p.: 225~230°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.043-1.094 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.241-2.316 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.906-6.935 (d, 1H, ArH), 6.972-7.045 (d $\times$ 2, 4H, ArH), 7.081-7.131 (t, 1H, ArH), 7.347-7.398 (t, 2H, ArH), 7.594-7.630 (dd, 1H, ArH), 7.694-7.725 (d, 2H, ArH), 8.018-8.025 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 376.5 (M), 185.3

实施例 40:

N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-(3,3-二甲基)丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备

## a) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 4-苯氧苯胺 (0.370g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.15g, 收率 65.6%, m.p.: 194.5~196.5°C。

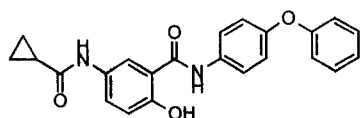
## b) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-(3,3-二甲基)丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (350mg, 1mmol) 和 3,3-二甲基丙烯酰氯 (119mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 190mg, 两步反应收率 47.3%, m.p.: 189.1~191.9°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.842 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.141 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 5.827 (s, 1H, =CH-), 6.906-6.935 (d, 1H, ArH), 6.972-6.999 (d, 2H, ArH), 7.017-7.047 (d, 2H, ArH), 7.081-7.131 (t, 1H, ArH), 7.347-7.400 (t, 2H, ArH), 7.612-7.648 (dd, 1H, ArH), 7.698-7.727 (d, 2H, ArH), 8.071-8.080 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 402.4 (M), 185.2

## 实施例 41

N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-环丙甲酰氨基苯甲酰胺的制备

## a) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 4-苯氧苯胺 (0.370g, 2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 1.15g, 收率 65.6%, m.p.: 194.5~196.5°C。

## b) N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-环丙甲酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, N-(4-苯氧苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (350mg, 1mmol) 和环丙甲酰氯 (105mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为肉色固体 120mg, 两步反应收率 31%, m.p.: 249.6~256.0°C。

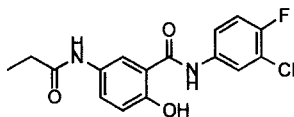
<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 0.749-0.774 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-×2), 1.709-1.747 (q, 1H, -CH-), 6.906-6.935 (d, 1H, ArH), 6.972-6.997 (d, 2H, ArH), 7.016-7.045 (d, 2H, ArH), 7.081-7.131 (t, 1H, ArH), 7.347-7.400 (t, 2H, ArH), 7.590-7.628 (dd, 1H, ArH), 7.694-7.723

(d, 2H, ArH), 8.020-8.029 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 388.4 (M), 185.2

实施例 42:

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-丙酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺 (0.728g, 5mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色针晶 1.1g, 收率 70.8%, m.p.: 247.2~250.7°C。

b) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-丙酰氨基苯甲酰胺

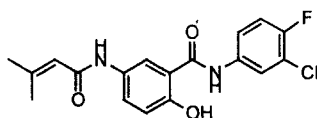
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.311g, 1mmol) 和丙酰氯 (93mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为近白色固体 100mg, 两步反应收率 30%, m.p.: 217.2~220.0°C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.045-1.094 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.239-2.316 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.915-6.946 (d, 1H, ArH), 7.380-7.440 (t, 1H, ArH), 7.603-7.654 (m, 2H, ArH), 7.985-7.992 (d, 1H, ArH), 8.027-8.058 (d, 1H, ArH)

MS(EI): 336.2 (M), 191.1, 135.0

实施例 43:

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-(3,3-二甲基)丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺 (0.728g, 5mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色针晶 1.1g, 收率 70.8%, m.p.: 247.2~250.7°C。

b) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-(3,3-二甲基)丙烯酰氨基苯甲酰胺

按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.311g, 1mmol) 和 3,3-二甲基丙烯酰氯 (119mg, 1mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标

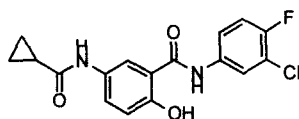
题化合物，为近白色固体 100mg，两步反应收率 27.5%，m.p.: 186.5~190.0°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.844 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 2.137 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 5.825 (s, 1H, =CH-), 6.915-6.944 (d, 1H, ArH), 7.380-7.440 (t, 1H, ArH), 7.610-7.648 (dd, 2H, ArH), 8.031-8.060 (m, 2H, ArH)

MS(EI): 362.3 (M), 280.2, 135.0

实施例 44:

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-环丙甲酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法，以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (0.916g, 5mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺 (0.728g, 5mmol) 为原料制备得到本标题化合物，为淡黄色针晶 1.1g，收率 70.8%，m.p.: 247.2~250.7°C。

b) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-环丙甲酰氨基苯甲酰胺

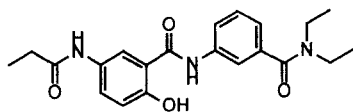
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法，以 N-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (0.311g, 1mmol) 和环丙甲酰氯 (105mg, 1mmol) 为原料，通过还原、酰化反应，制备得到本标题化合物，为近白色固体 100mg，两步反应收率 28.7%，m.p.: 248~253°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 0.749-0.774 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-×2), 1.707-1.746 (q, 1H, -CH-), 6.913-6.942 (d, 1H, ArH), 7.378-7.438 (t, 1H, ArH), 7.599-7.652 (m, 2H, ArH), 7.987-7.994 (d, 1H, ArH), 8.023-8.055 (dd, 1H, ArH)

MS(EI): 348.1 (M), 203.0, 135.1

实施例 45:

N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-丙酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法，以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二乙胺 (0.731g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物，淡黄色

晶体 1.7g, 收率 76.5%。

b) N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.6g, 7.2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 橙色晶体 1.25g, 收率 90%。

c) N-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (1.1g, 6mmol) 和 N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺 (1.15g, 6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 570mg, 收率 26.6%。

d) N-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-丙酰氨基苯甲酰胺

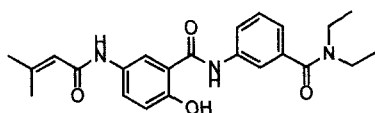
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (190mg, 0.53mmol) 和丙酰氯 (50mg, 0.53mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为白色固体 100mg, 两步反应收率 49%, m.p.: 178.8~181.0°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 1.045-1.094 (m, 9H,  $\text{CH}_3 \times 3$ ), 2.239-2.316 (q, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.207-3.412 (t, 4H,  $-\text{NCH}_2 \times 2$ ), 6.913-6.942 (d, 1H, ArH), 7.052-7.078 (d, 1H, ArH), 7.378-7.429 (t, 1H, ArH), 7.597-7.636 (dd, 1H, ArH), 7.658-7.683 (d, 1H, ArH), 7.780 (s, 1H, ArH), 8.003-8.012 (d, 1H, ArH)

MS(FAB): 384.3 (M+1), 383.3 (M), 311.2, 193.2

实施例 46:

N-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-(3,3-二甲基)丙烯酰氨基苯甲酰胺的制备



a) N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二乙胺 (0.731g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 淡黄色晶体 1.7g, 收率 76.5%。

b) N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.6g, 7.2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 橙色晶体 1.25g, 收率 90%。

c) N-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (1.1g, 6mmol) 和 N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺 (1.15g, 6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 570mg, 收率 26.6%。

d) N-[3-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 苯基]-2-羟基-5-(3,3-二甲基)丙烯酰氨基



## 基苯甲酰胺

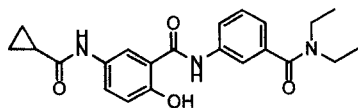
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (190mg, 0.53mmol) 和 3,3-二甲基丙烯酰氯 (60mg, 0.53mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为近白色固体 50mg, 两步反应收率 25%, m.p.: 102.0~108.2 °C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 1.100 (s, 6H, CH<sub>3</sub>×2), 1.844 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=C-), 2.139 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=C-), 3.211-3.414 (m, 4H, -NCH<sub>2</sub>-×2), 5.827(s, 1H, =CH-), 6.913-6.942(d, 1H, ArH), 7.052-7.078 (d, 1H, ArH), 7.380-7.431 (t, 1H, ArH), 7.623-7.683 (t, 2H, ArH), 7.768 (s, 1H, ArH), 8.062 (s, 1H, ArH)

MS(FAB): 410.3 (M+1), 409.3 (M), 328.3, 193.2

## 实施例 47:

N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-环丙甲酰氨基苯甲酰胺的制备



## a) N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺

按照实施例 16 a) 所述方法, 以间硝基苯甲酸 (1.671g, 10mmol) 和二乙胺 (0.731g, 10mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 淡黄色晶体 1.7g, 收率 76.5%。

## b) N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺

按照实施例 16 b) 所述方法, 以 N,N-二乙基-3-硝基苯甲酰胺 (1.6g, 7.2mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 橙色晶体 1.25g, 收率 90%。

## c) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺

按照实施例 1 a) 所述方法, 以 2-羟基-5-硝基苯甲酸 (1.1g, 6mmol) 和 N,N-二乙基-3-氨基苯甲酰胺 (1.15g, 6mmol) 为原料制备得到本标题化合物, 为淡黄色晶体 570mg, 收率 26.6%。

## d) N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-环丙甲酰氨基苯甲酰胺

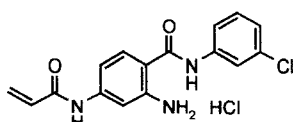
按照实施例 7 b) 7 c) 所述方法, 以 N-[3-(N,N-二乙基氨甲酰基)苯基]-2-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (190mg, 0.53mmol) 和环丙甲酰氯 (56mg, 0.53mmol) 为原料, 通过还原、酰化反应, 制备得到本标题化合物, 为淡黄色固体 110mg, 两步反应收率 53.9%, m.p.: 154.7~158.0 °C。

<sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 0.739-0.774 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>-×2), 1.100 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-×2), 1.707-1.753 (m, 1H, -CH-), 3.209-3.417 (m,

4H,  $-\text{NCH}_2 \times 2$ ), 6.913-6.942 (d, 1H, ArH), 7.052-7.078 (d, 1H, ArH), 7.378-7.431 (t, 1H, ArH), 7.595-7.634 (dd, 1H, ArH), 7.659-7.685 (d, 1H, ArH) 7.782 (s, 1H, ArH), 8.011-8.018 (d, 1H, ArH)  
 MS(FAB): 396.3 (M+1), 395.3 (M), 323.2, 193.2

实施例 48:

2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺盐酸盐的制备



a. 2-甲基-5-乙酰氨基-硝基苯

将 4-甲基-3-硝基-苯胺(15.214g, 100mmol)、三乙胺(10.119g, 100mmol)及催化量的 DMAP 投入 150ml THF 中。滴加乙酰氯(7.85g, 100mmol)。继续搅拌 4h。TLC 监测反应完成。减压除去 THF, 加水, 以乙酸乙酯萃取, 依次以 10%氢氧化钠溶液, 1N 盐酸溶液及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 除去溶剂后所得固体以水重结晶得固体 14.410g, 产率 74.2%。m.p.: 140.5-142.0°C。

b. 2-硝基-4-乙酰氨基-苯甲酸

将 2-甲基-5-乙酰氨基-硝基苯(1.941g, 10mmol)及硫酸镁(2.407g, 20mmol)投入 300ml 水中, 滴加高锰酸钾(9.482g, 60mmol)水溶液。回流 2h。TLC 监测反应完成。冷却, 以浓盐酸调至 pH=2~4, 加入过量亚硫酸氢钠以除去未反应的氧化剂。冷却。过滤得固体 1.1g。滤液以乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。除去溶剂后得第二批固体 0.300g。共得到固体 1.4g, 产率 62.5%。m.p.: 202-205°C。

c. 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺

将 2-硝基-4-乙酰氨基-苯甲酸(1.121g, 5mmol)、草酰氯(1.263g, 10mmol)及催化量的 DMF 投入 30ml THF 中。室温搅拌 6h。减压除去 THF 及过量草酰氯, 得 2-硝基-4-乙酰氨基-苯甲酰氯, 溶于 20ml THF 备用。

将间氯苯胺(0.702g, 5.5mmol)、三乙胺(0.557g, 5.5mmol)及催化量的 DMAP 投入 20ml THF。滴加 2-硝基-4-乙酰氨基-苯甲酰氯的 THF 溶液。继续搅拌 6h。TLC 监测反应完成。过滤, 滤液用柱层析分离。所得产物以乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得晶体 0.667 g, 产率 40%。m.p.: 193-195.5°C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.761(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.577(s, 1H, Me-CONH-Ar), 8.439-8.432(d, 1H, J=2.1Hz, ArH), 7.906-7.870(dd, 1H, J=2.1Hz, J=8.7Hz, ArH), 7.840(s,

1H, ArH), 7.730-7.703(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.519- 7.491(d, 1H, J=8.4Hz, ArH), 7.403-7.349(t, 1H, J=2.7Hz, J=8.1Hz, ArH), 7.187-7.157(d, 1H, J=9.0Hz, ArH), 2.110(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)。MS (EI): 335.3(M<sup>+</sup>+2), 333.3(M<sup>+</sup>), 207.2(100), 165.2。

d. 2-硝基-4-氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺

将 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺(0.501g, 1.5mmol)投入 20ml 乙醇中。加入 5mol/L 氢氧化钠溶液(5ml)。回流 1h。TLC 监测反应完成。减压除去乙醇。倒入冰水, 过滤。以乙酸乙酯重结晶, 得黄色晶体 0.366g, 产率 83.6%。m.p.: 204.8-206.8 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.528(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 7.828(s, 1H, ArH), 7.524-7.497(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.442-7.413(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.369-7.315(t, 1H, J=8.1Hz, J=8.1Hz, ArH), 7.143-7.111(dd, 1H, J=1.8Hz, J=8.1Hz, ArH), 7.089-7.083(d, 1H, J=2.1Hz, ArH), 6.850-6.814(dd, 1H, J=2.4Hz, J=8.4Hz, ArH), 6.216(s, NH<sub>2</sub>)。

e. 2-硝基-4-丙烯酰氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺

将 2-硝基-4-氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺(0.350g, 1.2mmol)及吡啶(0.095g, 1.2mmol)投入 20ml THF 中。冰浴冷却下滴加丙烯酰氯(0.217g, 2.4mmol)的 THF 溶液。继续搅拌 2h。TLC 监测反应完成。减压除去 THF。加水, 以乙酸乙酯萃取, 依次以 1N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 除去溶剂后, 柱层析分离得固体 0.219g, 产率 52.8%。m.p.: 172.0-174.0 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.800(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.791(s, 1H, Vinyl-CONH-Ar), 8.532-8.528(d, 1H, J=1.2Hz, ArH), 8.007-7.980(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.850(s, 1H, ArH), 7.773- 7.745(d, 1H, J=8.4Hz, ArH), 7.524-7.497(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.409-7.354(t, 1H, J=8.4Hz, J=8.1Hz, ArH), 7.193-7.167(d, 1H, J=7.8Hz, ArH), 6.487-6.399(dd, 1H, J=9.3Hz, J=17.1Hz), 6.372-6.308(dd, 1H, J=16.8Hz, J=2.7Hz), 5.892-5.854(dd, 1H, J=2.1Hz, J=9.3Hz)。MS (FAB): 348.0(M<sup>+</sup>+3), 346.0(M<sup>+</sup>+1), 219.0, 185.1, 154.0, 137.0, 93.0(100)。

f. 2-氨基-4-丙烯酰氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺盐酸盐

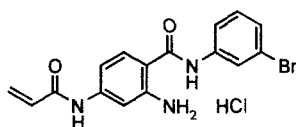
将 2-硝基-4-丙烯酰氨基-N-(3-氯苯基)-苯甲酰胺(0.345g, 1mmol)、2ml 盐酸投入 8ml 甲醇中。加入二水合氯化亚锡(2.256g, 10mmol)。回流 1h。TLC 监测反应完成。减压除去甲醇。以 10%氢氧化钠溶液调至 pH=13, 用乙醚萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤。除去乙醚, 加入 5ml 氯化氢的饱和乙醇溶液, 室温搅拌析出固体。过滤, 得白色固体 0.1g, 产率 28.4%。m.p.: 194-198 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.308(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.158(s, 1H, Vinyl- CONH-Ar), 7.906(s, 1H, ArH), 7.696-7.667(d, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ , ArH), 7.643-7.616(d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ , ArH), 7.389(s, 1H, ArH), 7.374-7.319(t, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.133-7.107 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ , ArH), 7.027-6.999(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 6.516-6.427(dd, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 6.293-6.6.236(dd, 1H,  $J=17.1\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 5.792-5.753(dd, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ,  $J=10.5\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 318.2( $\text{M}^++3$ ), 316.2( $\text{M}^++1$ ), 189.2(100), 135.9。

#### 实施例 49:

#### 2-氨基-4-丙烯酰氨基-N-(3-溴苯基)-苯甲酰胺盐酸盐的制备



##### a. 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-溴苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50c 所述方法, 用间溴苯胺(0.946, 5.5mmol)制得本标题化合物, 得固体 0.978g, 产率 51.7%。m.p.: 188.7-190.7°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.763(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.598(s, 1H, Me-CONH-Ar), 8.440-8.434(d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ , ArH), 7.982(s, 1H, ArH), 7.899-7.865(dd, 1H, ArH), 7.729-7.702(d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ , ArH), 7.560-7.531(t, 1H, ArH), 7.320-7.302(d, 2H, ArH), 2.109(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)。MS (EI): 379.3( $\text{M}^++2$ ), 377.3( $\text{M}^+$ ), 207.2(100), 165.2。

##### b. 2-硝基-4-丙烯酰氨基-N-(3-溴苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50d 和 50e 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-溴苯基)-苯甲酰胺(0.567g, 1.5mmol) 制得本标题化合物, 柱层析分离得固体 0.132g, 总产率 23%。m.p.: 173.6-175.5°C。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.775(s, 2H, Ar-CONH-Ar, Vinyl- CONH-Ar), 8.530-8.526(d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ , ArH), 7.992-7.983(d, 2H, ArH), 7.771-7.744(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.555-7.542(d, 1H, ArH), 7.325-7.308(m, 2H, ArH), 6.489-6.401(dd, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 6.373-6.311(dd, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.892-5.854(dd, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ,  $J=9.3\text{Hz}$ )。MS (EI): 391.3( $\text{M}^++2$ ), 389.3( $\text{M}^+$ ), 219.2(100), 165.2。

##### c. 2-氨基-4-丙烯酰氨基-N-(3-溴苯基)-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 50f 所述方法, 用 2-硝基-4-丙烯酰氨基-N-(3-溴苯基)-苯甲酰胺(0.390g, 1mmol)制得本标题化合物, 得固体 60mg, 产率 15.0%。m.p.: 201-203°C。

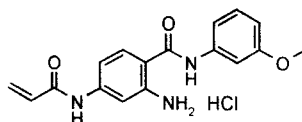
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.134(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 9.997(s, 1H, Vinyl-CONH- Ar), 8.033(s, 1H, ArH), 7.674-7.610(t, 2H, ArH), 7.306-7.253(m, 3H, ArH), 6.875(s, 1H, ArH), 6.492-6.403(dd, 1H,

$J=9.9\text{Hz}$ ,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 6.284-6.229(d, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 5.781-5.742(d, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ )。

MS (ESI): 362.3( $M^++3$ ), 360.3( $M^++1$ , 100), 279.3, 189.3。

实施例 50:

2-氨基-4-丙烯酰氨基-N-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺盐酸盐的制备



a. 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50c 所述方法, 用间甲氧基苯胺(0.677, 5.5mmol)制得本标题化合物, 得固体 1.032g, 产率 57.0%。m.p.: 173.3-175.3°C。  
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.561(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.551(s, 1H, Me-CONH-Ar), 8.422-8.417(d, 1H,  $J=1.5\text{Hz}$ , ArH), 7.894- 7.859(dd, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.711-7.681(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ , ArH), 7.334-7.321(t, 1H, ArH), 7.272-7.177(m, 2H, ArH), 6.706-6.668(m, 1H, ArH), 3.732(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.111(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)。MS (EI): 329.2( $M^+$ ), 207.1 (100), 165.1。

b. 2-硝基-4-丙烯酰氨基-N-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50d 和 50e 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺(0.494g, 1.5mmol)制得本标题化合物, 柱层析分离得固体 0.230g, 总产率 45%。m.p.: 142.0-144.0°C。  
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.774(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.587(s, 1H, Vinyl-CONH-Ar), 8.516-8.509(d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ , ArH), 7.994-7.959 (dd, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ,  $J=8.1\text{Hz}$ , ArH), 7.748-7.720(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.333(s, 1H, ArH), 7.276-7.248 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.224-7.181(t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=5.1\text{Hz}$ , ArH), 7.193-7.167(d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 6.488-6.400(dd, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 6.372-6.308(dd, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.890-5.850(dd, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 3.734(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)。MS (EI):341.3( $M^+$ ), 219.1(100), 165.1。

c. 2-氨基-4-丙烯酰氨基-N-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 50f 所述方法, 用 2-硝基-4-丙烯酰氨基-N-(3-甲氧基苯基)-苯甲酰胺(0.202g, 0.5mmol)制得本标题化合物, 得固体 50mg, 产率 24.5%。m.p.:157-164°C。

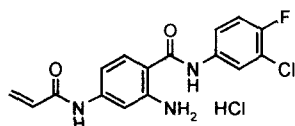
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.227(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 9.968(s, 1H, Vinyl-CONH- Ar), 7.687-7.658(d, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ , ArH), 7.391(s, 2H, ArH), 7.314-7.286(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.241- 7.186(t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=8.1\text{Hz}$ , ArH), 7.028(s, 1H, ArH), 6.662-6.637(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ , ArH), 6.514-6.425(dd, 1H,  $J=9.9\text{Hz}$ ,  $J=16.5\text{Hz}$ ),

6.295-6.233(dd, 1H, J=1.8Hz, J=16.8Hz), 5.790-5.750(dd, 1H, J=9.9Hz, J=1.8Hz), 3.734(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)。

MS (ESI): 312.3(M<sup>+</sup>+1, 100), 189.2。

### 实施例 51:

#### 2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-(3-氯-4-氟-苯基)-苯甲酰胺盐酸盐的制备



#### a. 2-硝基-4-乙酰氨基- N-(3-氯-4-氟-苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50c 所述方法, 用 3-氯-4-氟-苯胺(0.801, 5.5mmol) 制得本标题化合物, 得固体 0.835g, 产率 43.1%。m.p.: 201.5-203.0 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.796(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.583(s, 1H, Me-CONH-Ar), 8.441-8.434(d, 1H, J=2.1Hz, ArH), 7.969-7.938(dd, 1H, J=2.7Hz, J=6.6Hz, ArH), 7.911-7.878(dd, 1H, J=1.8Hz, J=8.1Hz, ArH), 7.736-7.709(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.560-7.510(m, 1H, ArH), 7.446-7.385(t, 1H, ArH), 2.112(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)。MS (EI): 353.2(M<sup>+</sup>+2), 351.2(M<sup>+</sup>), 207.1(100), 165.1。

#### b. 2-硝基-4-丙烯酰氨基- N-(3-氯-4-氟-苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50d 和 50e 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(3-氯-4-氟-苯基)-苯甲酰胺(0.528g, 1.5mmol)制得本标题化合物, 柱层析分离得固体 0.218g, 总产率 40%。m.p.: 196.5-199.0 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.815(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.780(s, 1H, Vinyl-CONH-Ar), 8.528-8.522(d, 1H, J=1.8Hz, ArH), 8.012-7.941 (m, 2H, ArH), 7.773-7.744(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.565-7.513(m, 1H, ArH), 7.450-7.390(t, 1H, J=9.0Hz, J=12.0Hz, ArH), 6.487-6.400(dd, 1H, J=9.6Hz, J=16.5Hz, ArH), 6.373-6.309(dd, 1H, J=17.1Hz, J=2.4Hz), 5.890-5.852(dd, 1H, J=2.1Hz, J=9.3Hz)。MS (EI): 365.2(M<sup>+</sup>+2), 363.2(M<sup>+</sup>), 219.1(100), 165.1。

#### c. 2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-(3-氯-4-氟-苯基)-苯甲酰胺盐酸盐

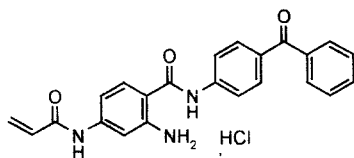
按照实施例 50f 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基- N-(3-氯-4-氟-苯基)-苯甲酰胺(0.182g, 0.5mmol)制得本标题化合物, 得固体 30mg, 产率 16.2%。m.p.: 207.2-213.8 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.228(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.118(s, 1H, Vinyl- CONH-Ar), 8.022-7.991(dd, 1H, J=2.4Hz, J=6.9Hz, ArH), 7.667-7.614(m, 2H, ArH), 7.412- 7.352(t, 1H, J=9.3Hz, J=8.7Hz, ArH), 7.327-7.321(d, 1H, J=1.8Hz, ArH), 6.957- 6.933(dd, 1H, J=1.5Hz, J=7.2Hz, ArH), 6.505-6.416(dd, 1H, J=9.9Hz, J=17.1Hz), 6.289-6.227(dd, 1H, J=1.8Hz, J=17.1Hz), 5.786-5.746(dd, 1H, J=9.9Hz, J=2.1Hz)。

MS (ESI): 336.4( $M^+ + 2$ ), 334.4( $M^+$ , 100)。

实施例 52:

2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-(4-苯甲酰-苯基)-苯甲酰胺盐酸盐的制备



a. 2-硝基-4-乙酰氨基- N-(4-苯甲酰-苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50c 所述方法, 用 4-苯甲酰-苯胺(1.085, 5.5mmol) 制得本标题化合物, 得固体 1.200g, 产率 54.1%。m.p.: 249.0-251.0 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.963(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.592(s, 1H, Me-CONH-Ar), 8.466-8.459(d, 1H, J=2.1Hz, ArH), 7.923-7.889(dd, 1H, J=2.1Hz, J=8.1Hz, ArH), 7.850-7.713(m, 7H, ArH), 7.666- 7.642(d, 1H, J=7.2Hz, ArH), 7.581-7.532(t, 2H, ArH), 2.119(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)。MS (EI): 403.3( $M^+$ ), 207.1(100), 165.1。

b. 2-硝基-4-丙烯酰氨基- N-(4-苯甲酰-苯基)-苯甲酰胺

按照实施例 50d 和 50e 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(4-苯甲酰-苯基)-苯甲酰胺(0.605g, 1.5mmol)制得本标题化合物, 柱层析分离得固体 0.243g, 总产率 39%。m.p.: 218-220°C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 11.007(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.812(s, 1H, Vinyl-CONH-Ar), 8.560-8.554(d, 1H, J=1.8Hz, ArH), 8.024-7.990(dd, 1H, J=1.8, J=8.7Hz, ArH), 7.914-7.645(m, 8H, ArH), 7.585-7.534(t, 2H, ArH), 6.495-6.407(dd, 1H, J=16.8Hz, J=9.6Hz), 6.380-6.316(dd, 1H, J=2.1Hz, J=17.1Hz), 5.900-5.861(dd, 1H, J=2.1Hz, J=9.6Hz)。MS (EI): 415.2( $M^+$ ), 219.1 (100), 165.1。

c. 2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-(4-苯甲酰-苯基)-苯甲酰胺盐酸盐

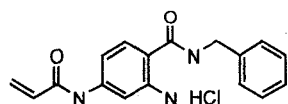
按照实施例 50f 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-(4-苯甲酰-苯基)-苯甲酰胺(0.208g, 0.5mmol)制得本标题化合物, 得固体 30mg, 产率 14.2%。m.p.:194-200°C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  ppm: 10.240(s, 1H, Ar-CONH-Ar), 10.173(s, 1H, Vinyl- CONH-Ar), 7.921-7.892(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.764-7.636(m, 6H, ArH), 7.581-7.531(t, 2H, J=8.4Hz, ArH), 7.288(t, 1H, ArH), 6.902-6.873(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 6.502- 6.410(dd, 1H, J=10.5Hz, J=17.1Hz), 6.291-6.229(dd, 1H, J=1.8Hz, J=17.1Hz), 5.786-5.746(dd, 1H, J=10.2Hz, J=1.8Hz)。

MS (ESI): 386.4( $M^+ + 1$ ), 189.2(100)。

实施例 53:

2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-苄基-苯甲酰胺盐酸盐的制备



a. 2-硝基-4-乙酰氨基- N-苄基-苯甲酰胺

按照实施例 50c 所述方法, 用苄胺(0.589, 5.5mmol)制得本标题化合物, 得固体 0.700g, 产率 40.6%。m.p.: 226.8-229 °C。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.511(s, 1H, Me-CONH- Ar), 9.136-9.096(t, 1H, J=6.0Hz, ArCONHCH<sub>2</sub>Ar), 8.315-8.308(d, 1H, J=2.1Hz, ArH), 7.816-7.780(dd, 1H, J=2.1Hz, J=8.7Hz, ArH), 7.608-7.580(d, 1H, ArH), 7.347-7.234(m, 5H, ArH), 4.433-4.414(d, 2H, J=6.0, -CH<sub>2</sub>-Ar), 2.090(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)。MS (FAB): 314.1(M<sup>+</sup>+1, 100)。

b. 2-硝基-4-丙烯酰氨基- N-苄基-苯甲酰胺

按照实施例 50d 和 50e 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-苄基-苯甲酰胺(0.470g, 1.5mmol)制得本标题化合物, 柱层析分离得固体 0.171g, 总产率 35%。m.p.: 193-195 °C。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.714(s, 1H, Vinyl-CONH-Ar), 9.164-9.124 (t, 1H, J=6.0Hz, Ar-CONH-CH<sub>2</sub>Ar), 8.406-8.400(d, 1H, J=1.8Hz, ArH), 7.917-7.882(dd, 1H, J=2.1Hz, J=8.4Hz, ArH), 7.643-7.615(d, 1H, J=8.4Hz, ArH), 7.351-7.240(m, 5H, ArH), 6.470-6.382(dd, 1H, J=16.8Hz, J=9.6Hz), 6.353-6.289(dd, 1H, J=2.4Hz, J=16.8Hz), 5.872- 5.833(dd, 1H, J=2.1Hz, J=9.6Hz), 4.441-4.422(d, 2H, J=6.0, ArCONH-CH<sub>2</sub>-Ar)。MS (FAB): 326.1(M<sup>+</sup>+1, 100)。

c. 2-氨基-4-丙烯酰氨基- N-苄基-苯甲酰胺盐酸盐

按照实施例 50f 所述方法, 用 2-硝基-4-乙酰氨基-N-苄基-苯甲酰胺(0.163g, 0.5mmol) 制得本标题化合物, 得固体 30mg, 产率 20.2%。m.p.:132.0-134.0 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.175(s, 1H, Vinyl-CONH-Ar), 8.690- 8.652(t, 1H, J=5.7Hz, Ar-CONH-CH<sub>2</sub>Ar), 7.540-7.511(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.337-7.214(m, 5H, ArH), 7.140-7.135(d, 1H, J=1.5Hz, ArH), 6.769-6.735(dd, 1H, J=2.1Hz, J=8.1Hz, ArH), 6.470- 6.380(dd, 1H, J=16.8Hz, J=9.9Hz), 6.263-6.200 (dd, 1H, J=2.1Hz, J=16.8Hz), 5.760-5.719(dd, 1H, J=2.1Hz, J=10.2Hz), 4.404-4.386(d, 2H, J=5.4, ArCONH-CH<sub>2</sub>-Ar)。

MS (FAB): 296.1(M<sup>+</sup>+1), 185.1, 189.0, 93.0(100)。

## 生物活性评价

a) 筛选方法:

酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定样品对酪氨酸激酶蛋白活性的影响

b) 原理:



将多肽反应底物 PGT(poly-Glu,Tyr)包被于酶标板,加入 EGFR 蛋白激酶、被测样品、ATP 等反应一小时,过滤,洗涤。加入小鼠 anti-phosphotyrosine 单抗,使其与磷酸化后的底物结合,过滤,洗涤。加入 HRP(辣根过氧化酶)标记的羊抗鼠 IgG,使其与残留与标板上的小鼠 anti-phosphotyrosine 单抗结合,过滤,洗涤。以 OPD(邻苯二胺)为显色剂,检测底物磷酸化程度。同时设无被测样品对照组,从而得到样品对酶活性的影响。

c) 实验观察指标:

比色反应,观察 OD490nm 值。

d) 实验结果的评判与解释:

测定药物在不同浓度对酪氨酸激酶蛋白的相对抑制率,计算公式如下:

$$\text{抑制率} = (\text{对照组 OD 值} - \text{实验组 OD 值}) / \text{对照组 OD 值} \times 100\%$$

以上实验每个浓度重复 2 次,求出 2 次相对抑制率的平均值作为该浓度抑制能力的最终指标。

e) 酪氨酸激酶活性抑制体外筛选试验结果:

筛选方法:酶联免疫吸附测定(ELISA)

受体激酶:EGFR(Sigma);

作用时间:1h

实施例	对酪氨酸激酶活性的抑制率%				备注	
	浓度(M)	EGFR				
		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>		10 <sup>-8</sup>
1	62.6	46.3	21.6	0		
2	73.1	38.3	23.3	0		
3	78.1	38.4	11.3	0		
4	53.7	-	-	-		
5	0	-	-	-		
6	5.6	-	-	-		
7	36.3	-	-	-		
8	29.6	-	-	-		
9	4.6	-	-	-		
10	10.9	-	-	-		
11	6.2	-	-	-		
12	62.2	28.1	0.8	0		
13	14.6	-	-	-		
14	65.4	3.9	5.4	0		

15	17.4	-	-	-
16	63.9	54.4	40.4	14.1
17	44.0	-	-	-
18	14.6	-	-	-
19	11.9	-	-	-
20	26.4	-	-	-
21	29.7	-	-	-
22	0.0	-	-	-
23	0.0	-	-	-
24	82.2	-	-	-
25	56.3	-	-	-
26	81.1	-	-	-
27	61.1	-	-	-
28	6.3	-	-	-
29	42.6	-	-	-
30	74.3	-	-	-
31	16.2	-	-	-
32	87.8	-	-	-
33	79.0	-	-	-
34	72.8	-	-	-
35	23.9	-	-	-
36	30.0	-	-	-
37	86.7	-	-	-
38	83.3	-	-	-
39	48.5	-	-	-
40	32.7	-	-	-
41	26.9	-	-	-
42	0.0	-	-	-
43	29.4	-	-	-
44	18.1	-	-	-
45	46.6	-	-	-
46	32.9	-	-	-
47	24.0	-	-	-
48	50.6	-	-	-
49	52.4	-	-	-

PD0153035 69.6 36.5 阳性对照

注：“-”表示未测定活性

PD0153035 为 I 期临床研究中的 EGFR 酪氨酸激酶小分子抑制剂。