



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1826322 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 18

(21) 申请号 200480021009. 5

(22) 申请日 2004. 07. 21

(30) 优先权数据

60/489, 572 2003. 07. 22 US

60/503, 586 2003. 09. 16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 01. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/023488 2004. 07. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02005/012254 EN 2005. 02. 10

(73) 专利权人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布拉德利·特加登

洪纳帕·贾亚库马尔 李红梅

索尼娅·斯特拉-普莱内特

彼得·伊恩·多萨

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 231/16 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 20020156068 A1, 2002. 10. 24, 全文.

US 6541209 B1, 2003. 04. 01, 全文.

CN 1411448 A, 2003. 04. 16, 全文.

US 6107324 A, 2000. 08. 22, 全文.

US 6140509 A, 2000. 10. 31, 全文.

审查员 陈宁

权利要求书 10 页 说明书 147 页

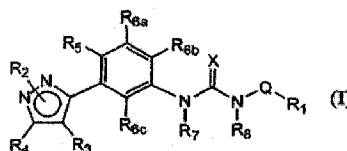
序列表 19 页 附图 34 页

(54) 发明名称

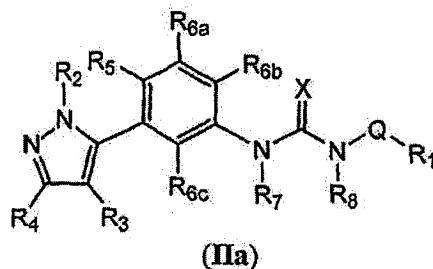
用于预防和治疗相关病症而作为 5-HT_{2A} 血清素受体调节剂的二芳基和芳基杂芳基脲衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的某些吡唑衍生物与其医药组合物, 其调节 5-HT_{2A} 血清素受体的活性。化合物与其医药组合物针对用于预防或治疗下列疾病的方法: 血小板凝集、冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风、心房纤维颤动、减小血栓形成的风险、哮喘或其症状、躁动或症状、行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、器质性或 NOS 精神病、精神病症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症和相关病症以及睡眠病症、睡眠病症、糖尿病相关病症与其类似疾病。本发明也涉及与例如氟哌啶醇 (haloperidol) 的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂组合、分别或同时给药以预防或治疗 5-HT_{2A} 血清素受体调节病症的方法。



1. 一种式 (IIa) 的化合物：



或其医药上可接受的盐；

其中：

R_1 为苯基或萘基，其视情况由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基，或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其所连接的原子一起形成各自视情况由 F 取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基；且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚氨基和杂环基各自视情况由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基取代： C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基和羟基；

R_2 为 C_{1-6} 烷基；

R_3 为 H 或卤素；

R_4 选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基；

R_5 选自由下列基团组成的群组： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基和羟基，其中所述 C_{1-6} 烷氧基可视情况由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个其它取代基取代：氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、羧基和苯基，且其中所述氨基和苯基各自视情况由选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个其它取代基取代：卤素与 C_{1-6} 烷氧基羰基；

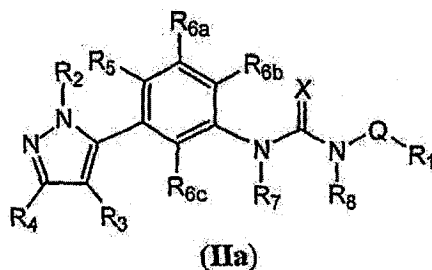
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基；

R_7 和 R_8 都为 H；

X 为 O；且

Q 为一键。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (IIa) 化合物：



其中：

R_1 为苯基，其视情况由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、羟基和硝基；

R_2 为 $-CH_3$ ；

R_3 为 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ ；

R_4 为 -H;

R_5 选自由下列基团组成的群组: -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基、3-二甲氨基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基;

R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自为 -H;

R_7 和 R_8 都为 -H;

X 为 0;且

Q 为一键。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物选自由下列各物组成的群组:

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-1-苯基)-脲;

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-1-苯基)-脲;

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲;

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-3-硝基-苯基)-脲;

1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲;

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲;
1-联苯-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲;
1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲;

- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；
- 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；
- 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-脲；
- 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲；
- 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；
- 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；
- 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；
- 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氟-苯基)-脲；
- 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲

基-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲；

1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-1-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲；

1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；

1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；以及

1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自由下列各物组成的群组：

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟基-乙基)-苯基]-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟基亚氨基-乙基)-苯基]-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲氨基-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙酸；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯

基]-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；

1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲；

1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-对-甲苯基-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；

1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-脲；

1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲；

1-(3-乙酰基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲；

1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-脲；

1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲；

(2-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙基)-氨基甲酸-叔丁酯；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲；

1-[3-(4-溴-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲；以及

1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲或其医药上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其医药上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲或其医药上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲或其医药上可接受的盐。

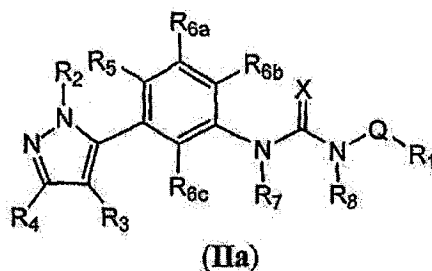
9. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲或其医药上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲或其医药上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-脲或其医药上可接受的盐。

12. 根据权利要求1所述的化合物，其为1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲或其医药上可接受的盐。

13. 一种式(IIa)化合物：



或其医药上可接受的盐；

其中：

R_1 为苯基或萘基，其视情况由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代： $-C(=O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基；

R_2 为 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

R_3 为 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ ；

R_4 为 $-H$ 或 $-CF_3$ ；

R_5 选自由下列基团组成的群组： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基、3-二甲氨基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基；

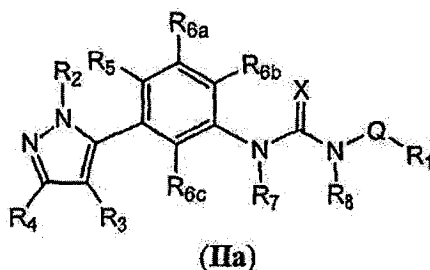
R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组： $-H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羟基和硝基；

R_7 和 R_8 都为 $-H$ ；

X 为 O ；且

Q 为一键。

14. 一种式 (IIa) 化合物：



或其医药上可接受的盐；

其中：

R_1 为苯基，其视情况由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代： $-C(=O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基；

R_2 为 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

R_3 为 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ ；

R_4 为 $-H$ 或 $-CF_3$ ；

R_5 选自由下列基团组成的群组： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基、3-二甲氨基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-叔丁氧基羰基氨基-乙氧基；

R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组： $-H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羟基和硝基；

R_7 和 R_8 都为 $-H$ ；

X 为 0；且

Q 为一键。

15. 一种化合物，其为 1-苄基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲或其医药上可接受的盐。

16. 一种化合物，其选自由下列各物组成的群组：

1-苯甲酰基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；以及
1-苄基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲。

17. 一种化合物，其选自由下列各物组成的群组：

1-苯甲酰基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；
1-苄基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲；以及
1-(4-氯-苄基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲。

18. 一种医药组合物，其包含根据权利要求 1 至 17 中任一权利要求所述的化合物与医药上可接受的载剂。

19. 一种用于调节体外 $5HT_{2A}$ 血清素受体的活性的方法，其通过使所述受体与根据权利要求 1 至 17 中任一权利要求所述的化合物接触来实现。

20. 一种根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述化合物在制备用于调节 $5HT_{2A}$ 血清素受体的活性的药物中的应用。

21. 一种根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述化合物在制备用于预防或治疗 $5HT_{2A}$ 介导的疾病的药物中的应用。

22. 根据权利要求 21 所述的应用，其中所述的 $5HT_{2A}$ 介导的疾病为血小板凝集。

23. 根据权利要求 21 所述的应用，其中所述的 $5HT_{2A}$ 介导的疾病选自由下列疾病组成的群组：冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风和心房纤维颤动。

24. 根据权利要求 21 所述的应用，其中所述的 $5HT_{2A}$ 介导的疾病为血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体的血栓形成。

25. 根据权利要求 21 所述的应用，其中所述的 $5HT_{2A}$ 介导的疾病为心房纤维颤动的个体的血栓形成。

26. 一种根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述化合物在制备用于预防或治疗睡眠病症的药物中的应用。

27. 根据权利要求 26 所述的应用，其中所述睡眠病症包含片段化睡眠结构。

28. 一种根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述化合物在制备用于促进睡眠巩固的药物中的应用。

29. 一种根据权利要求 1 到 17 中任一权利要求所述化合物在制备用于增加 δ 强度的

药物中的应用。

30. 根据权利要求 26 所述的应用,其中所述睡眠病症为睡眠障碍。

31. 根据权利要求 30 所述的应用,其中所述睡眠障碍选自由下列疾病组成的群组:心理生理性失眠、主观感觉型失眠、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性肺泡换气不足症候群、周期性肢体活动病症、多动腿症候群、睡眠卫生不良、环境性睡眠病症、高空性失眠、睡眠调节病症、睡眠不足症候群、设限性睡眠病症、入睡相关性病症、夜食或夜饮症候群、催眠药物依赖性睡眠病症、兴奋剂依赖性睡眠病症、酒精依赖性睡眠病症、毒素诱发性睡眠病症、时区改变症候群、倒班工作睡眠病症、不规律的睡眠-觉醒模式、睡眠相延迟症候群、睡眠相提前症候群和非 24 小时睡眠-觉醒病症。

32. 根据权利要求 30 所述的应用,其中所述睡眠障碍为飞机时差症候群。

33. 根据权利要求 26 所述的应用,其中所述睡眠病症为深度睡眠状态。

34. 根据权利要求 33 所述的应用,其中所述深度睡眠状态选自由下列疾病组成的群组:错乱性唤醒、梦游症和夜惊、节律性运动病症、睡惊、梦呓和夜间腿部痛性痉挛。

35. 根据权利要求 26 所述的应用,其中所述睡眠病症与药物或精神病症相关。

36. 一种用于制备组合物的方法,其包含将根据权利要求 1 至 17 中任一权利要求所述的化合物与医药上可接受的载剂混杂。

用于预防和治疗相关病症而作为 5-HT_{2A} 血清素受体调节剂的 二芳基和芳基杂芳基脲衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式 (I) 的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物与其医药组合物,其调节 5-HT_{2A} 血清素受体活性。化合物与其医药组合物针对于预防或治疗下列疾病的方法:血小板凝集、冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风、心房纤维颤动、减小血栓形成的风险、哮喘或其症状、躁动或症状、行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、器质性或 NOS 精神病、精神病症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症和相关疾病、睡眠病症、糖尿病相关病症和类似疾病。

[0002] 本发明也涉及与例如氟哌啶醇的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂组合,分别或同时给药以预防或治疗 5-HT_{2A} 血清素受体调节病症的方法。

背景技术

[0003] G 蛋白偶联受体

[0004] G 蛋白偶联受体具有一个共同的结构基序。所有这些受体都具有七段含有 22 至 24 个疏水性氨基酸的序列,其形成七个 α 螺旋,其中每一个螺旋都跨膜。所述跨膜螺旋都由在胞膜的胞外侧的第四和第五跨膜螺旋之间具有较大环的氨基酸链连接。而主要包括亲水性氨基酸的另一个较大环却连接至胞膜的胞内侧的第五和第六跨膜螺旋。受体的羧基末端处于胞内,而氨基末端处于胞外空间。通常认为连接至第五和第六螺旋的环以及羧基末端与 G 蛋白相互作用。目前, G_q、G_s、G_i 和 G_o 为已识别出的 G 蛋白。G 蛋白偶联受体的一般结构如图 1 所示。

[0005] 在生理条件下, G 蛋白偶联受体以两种不同状态或构形之间的平衡存在于细胞膜中:“非活性”状态和“活性”状态。如图 2 的示意图所示,处于非活性状态的受体并不能链接至胞内转导途径以产生生物反应。将受体构形改变成活性状态允许链接至转导途径且产生生物反应。

[0006] 受体可因内源性配体或外源性激动剂配体而稳定于活性状态。举例来说,近来发现包括(但不独占地限于)改变所述受体的氨基酸序列,其提供除配体外的其它 稳定活性状态构形的方法。所述方法通过模拟配体结合至受体的效应而将受体有效地稳定于活性状态中。由所述不依赖配体的方法达到稳定称作“组成性受体活化作用”。

[0007] 血清素受体

[0008] 血清素受体(5-羟色胺, 5-HT)为一类重要的 G 蛋白偶联受体。人们认为血清素在涉及学习和记忆、睡眠、体温调节、情绪、行为活动、疼痛、性行为 and 攻击行为、食欲、神经退化调节以及生物节律的过程中起到了重要作用。当然,血清素还与病理生理学病症相关联,例如焦虑、抑郁、强迫症、精神分裂症、自杀、孤独症、偏头痛、呕吐、酗酒和神经退化病症。关于以血清素受体为主来实施抗精神病治疗的方法,这些治疗类型大体上可分为“典型性”和“非典型性”两类。二者都具有抗精神病的作用,但典型性治疗也包括伴随的运动相关副作用(锥体外症候群,例如嘴唇抽动、舌头打结、位移动作等等)。所述副作用被认

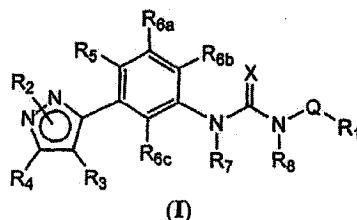
为同与其它受体相互作用的化合物相关联,例如与黑质纹状体通路中的人类多巴胺 D2 受体相关联。因此,优选典型性治疗。氟哌啶醇被认为是一种典型性抗精神病药物,且氯氮平(Clozapine)被认为是一种非典型性抗精神病药物。

[0009] 血清素受体分为七个亚科,称为所包括的 5-HT₁ 至 5-HT₇。所述亚科进一步分成亚型。例如,5-HT₂ 亚科分为三个受体亚型:5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C}。人类 5-HT_{2C} 受体在 1987 年首次得到分离与克隆,并且人类 5-HT_{2A} 受体在 1990 年首次得到分离与克隆。人们认为所述两种受体是致幻药物的作用部位。另外,人们也认为 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体拮抗剂可用于治疗抑郁、焦虑、精神病和饮食病症。美国专利第 4,985,352 号描述了编码全部人类 5-HT_{1C} 受体(现称作 5-HT_{2C} 受体)的功能型 cDNA 克隆的分离、表征和表达。美国专利第 5,661,024 号和第 6,541,209 号也描述了编码全部人类 5-HT_{2A} 受体的功能型 cDNA 克隆的分离、表征和表达。据报导,大鼠 5-HT_{2A} 和大鼠 5-HT_{2C} 受体的内源性形式的突变会引起所述受体的组成性活化(5-HT_{2A}:Casey. C. 等人(1996 年),《神经系统科学学会摘要》(Society for Neuroscience Abstracts),22:699.10,下文的“Casey”;5-HT_{2C}:Herrick-Davis. K. 和 Teitler. M. (1996 年),《神经系统科学学会摘要》,22:699.18,下文的“Herrick-Davis1”;以及 Herrick-Davis K. 等人(1997 年)《神经化学》(Neurochemistry),69(3):1138,下文的“Herrick-Davis-2”)。Casey 描述了大鼠 5-HT_{2A} 受体第 322 位的半胱氨酸残基突变成成为赖氨酸(C322K)、谷氨酸(C322Q)和精氨酸(C322R),据报导其会导致组成性活化。Herrick-Davis 1 和 Herrick-Davis 2 描述了大鼠 5-HT_{2C} 受体第 312 位的丝氨酸残基突变成成为苯丙氨酸(S312F)和赖氨酸(S322K),据报导其也导致组成性活化。

发明内容

[0010] 本发明一方面涵盖了如式(I)所示的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物:

[0011]



[0012] 或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂化物;

[0013] 其中:i)R₁为芳基或杂芳基,其各自自由各自独立选自下列基团组成的群组的R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅视情况取代:C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基甲酰胺、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基磺酰胺、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基脲基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈二烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₁₋₆烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇环烷基、C₂₋₈二烷基甲酰胺、C₂₋₈二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆卤烷基、C₁₋₆卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆卤烷基磺酰基、C₁₋₆卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基,或两个相邻的R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅与其所连接的原子一起形成各自自由F、Cl或Br视情况取代的C₅₋₇环烷基或杂环基;且其中所述C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基亚氨基、C₂₋₈二烷基氨基、杂环基和苯基各自自由各自独立选自下列基团组成的群组的1至5个取代基视情况取代:C₁₋₆酰基、C₁₋₆酰氧基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷

基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇和硝基；

[0014] ii) R_2 选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-7} 环烷基；
iii) R_3 选自由下列基团组成的群组：H、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基；且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{3-7} 环烷基、杂芳基和苯基各自可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺；

[0015] iv) R_4 选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；

[0016] v) R_5 选自由下列基团组成的群组： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺，其中所述 C_{1-6} 烷氧基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、羟基、硝基和苯基，且其中所述氨基和苯基各自自由选自由下列各物组成的群组的 1 至 5 个其它取代基视情况取代：卤素和 C_{1-6} 烷氧基羰基；

[0017] vi) R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；

[0018] vii) R_7 和 R_8 独立为 H 或 C_{1-8} 烷基；

[0019] viii) X 为 O 或 S；且

[0020] ix) Q 是由选自由下列基团组成的群组的 1 至 4 个取代基视情况取代的 C_{1-3} 伸烷

基： C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤烷基、卤素和酮基 (oxo)；或 Q 为一键。

[0021] 本发明一方面涵盖了包含本发明化合物和医药上可接受的载剂的医药组合物。

[0022] 本发明一方面涵盖了通过使 5HT_{2A} 血清素受体与根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物接触来调节所述受体的活性的方法。

[0023] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体血小板凝集的方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0024] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体中的选自由下列疾病组成的群组的适应症的方法：冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风和心房纤维颤动，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0025] 本发明一方面涵盖了降低血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体的血栓形成风险的预防或治疗方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0026] 本发明一方面涵盖了降低患有心房纤维颤动的个体的血栓形成风险的预防或治疗方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0027] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体哮喘的方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0028] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体哮喘症状的方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0029] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体躁动或其症状的方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中，所述个体为一个认知力正常的老年个体。

[0030] 本发明一方面涵盖了预防或治疗患有痴呆症的个体的躁动或其症状的方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中，所述痴呆症是由于神经系统的退化性疾病而引起。在某些实施例中，所述痴呆症是阿尔兹海默氏病 (Alzheimers disease)、莱维小体症 (Lewy Body)、帕金森氏病 (Parkinson' s disease) 或亨廷顿氏病 (Huntington' s disease)。在某些实施例中，所述痴呆症是由于影响血管的疾病而引起。在某些实施例中，所述痴呆症是由于中风或多发梗塞性痴呆症而引起。

[0031] 本发明一方面涵盖了预防或治疗患有选自由下列疾病组成的群组的至少一种适应症的个体的方法：行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、器质性或 NOS 精神病、精神病症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的多巴胺 D2 受体拮抗剂和根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中，所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。本发明一方面涵盖了预防或治疗患有自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化疗或化疗抗体引起的恶心和呕吐的个体的方法，所述方法包含：向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的多巴胺 D2 受体拮抗剂和根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中，所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0032] 本发明一方面涵盖了预防或治疗患精神分裂症的个体的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的多巴胺 D2 受体拮抗剂和根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0033] 本发明一方面涵盖了缓解通过向患有精神分裂症的个体投用氟哌啶醇而诱发的所述精神分裂症的阴性症状的预防或治疗方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以独立剂型投用。在某些实施例中,所述氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以单一剂型投用。

[0034] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体睡眠病症的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述睡眠病症包含成片断化睡眠结构。在某些实施例中,有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或本文所描述的医药组合物可促进睡眠巩固。在某些实施例中,有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或本文所描述的医药组合物可增加 δ (delta) 强度。在某些实施例中,所述睡眠病症是睡眠障碍。在某些实施例中,所述睡眠障碍选自由下列疾病组成的群组:心理生理性失眠、主观感觉型失眠 (sleep state misperception)、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性肺泡换气不足症候群、周期性肢体活动病症、多动腿症候群、睡眠卫生不良、环境性睡眠病症、高空性失眠、睡眠调节病症、睡眠不足症候群、设限性睡眠病症、入睡相关性病症、夜食或夜饮症候群、催眠药物依赖性睡眠病症、兴奋剂依赖性睡眠病症、酒精依赖性睡眠病症、毒素诱发性睡眠病症、时区改变 (飞机时差) 症候群、倒班工作睡眠病症、不规律的睡眠-觉醒模式、睡眠相延迟症候群、睡眠相提前症候群和非 24 小时睡眠-觉醒病症。

[0035] 在某些实施例中,所述睡眠病症为深度睡眠状态。在某些实施例中,所述深度睡眠状态选自由下列疾病组成的群组:错乱性唤醒、梦游症和夜惊、节律性运动病症、睡惊、梦呓和夜间腿部痛性痉挛。

[0036] 在某些实施例中,所述睡眠病症与内科或精神病症相关。在某些实施例中,所述内科或精神病症选自由下列疾病组成的群组:精神病、情绪病症、焦虑症、恐慌症、酒精中毒、脑退化病症、痴呆症、帕金森氏病、致死性家族性失眠症、睡眠相关性癫痫、睡眠的电癫痫持续状态、睡眠相关性头痛、睡眠病、夜间心脏缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相关性哮喘、睡眠相关性胃食道反流、消化性溃疡病、纤维织炎症候群、骨性关节炎、类风湿性关节炎、纤维肌痛和术后睡眠病症。

[0037] 本发明一方面涵盖了预防或治疗个体的糖尿病相关病症的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0038] 在某些实施例中,所述糖尿病相关病症为糖尿病性周边神经病。

[0039] 在某些实施例中,所述糖尿病相关病症为糖尿病性肾病。

[0040] 在某些实施例中,所述糖尿病相关病症为糖尿病视网膜病。

[0041] 本发明一方面涵盖了制备组合物的方法,所述方法包含:将根据本文所描述的任一实施例的化合物与医药上可接受的载剂混杂。

[0042] 本发明一方面为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途。

本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为血小板凝集。

[0043] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症选自由下列疾病组成的群组:冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风和心房纤维颤动。

[0044] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体的血栓形成。

[0045] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为患有心房纤维颤动的个体的血栓形成。本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为哮喘。

[0046] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为哮喘症状。

[0047] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为个体的躁动或其症状。在某些实施例中,所述个体为一个认知力正常的老年个体。

[0048] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为患有痴呆症的个体的躁动或其症状。在某些实施例中,所述痴呆症是由于神经系统的退化性疾病而引起。在某些实施例中,所述痴呆症是阿尔兹海默氏病、莱维小体症、帕金森氏病或亨廷顿氏病。在某些实施例中,所述痴呆症是由于影响血管的疾病而引起。在某些实施例中,所述痴呆症是由于中风或多发梗塞性痴呆而引起。

[0049] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,所述药物进一步包含多巴胺 D2 受体拮抗剂,其中所述病症选自由下列疾病组成的群组:行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、器质性或 NOS 精神病、精神病、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,所述药物进一步包含多巴胺 D2 受体拮抗剂,其中所述病症为自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化疗或化疗抗体引起的恶心和呕吐。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0050] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,所述药物进一步包含多巴胺 D2 受体拮抗剂,其中所述病症为精神分裂症。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0051] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为通过投用氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的一或多个阴性症状。

[0052] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以独立剂型投用。

[0053] 本发明的一个实施例为化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以单一剂型投用。

[0054] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来治疗人体或动物体的方法中。

[0055] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来预防或治疗人体或动物体中的如本文所述的 5HT_{2A} 调节病症的方法中。

[0056] 本发明另一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来预防或治疗如本文所述的睡眠病症的方法中。

[0057] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来预防或治疗人体或动物体中的血小板凝集的方法中。

[0058] 所述申请涉及 2003 年 7 月 22 日申请的序列号为 60/489,572 和 2003 年 9 月 16 日申请的序列号为 60/503,586 的两个美国临时专利申请案,二者都以全文引用的方式并入本文中。

[0059] 随着所述专利揭示内容的进行,本文已揭示的本发明的这些和其它方面将得到更详细陈述。

附图说明

[0060] 在下列各图中,粗体字指示相对于相应内源性受体,在非内源性受体、组成性活化受体中的突变位置。

[0061] 图 1 展示 G 蛋白偶联受体的一般结构,数字表示跨膜螺旋、胞外环和胞内环。

[0062] 图 2 示意性地展示典型 G 蛋白偶联受体的活性状态和非活性状态,以及所述活性状态与第二信使转导途径的连接。

[0063] 图 3a 提供内源性人类 5-HT_{2A} 受体的核苷酸序列 (SEQ. ID. NO :21)。

[0064] 图 3b 提供内源性人类 5-HT_{2A} 受体的相应氨基酸序列 (SEQ. ID. NO :22)。

[0065] 图 4a 提供内源性人类 5-HT_{2C} 受体的核苷酸序列 (SEQ. ID. NO :23)。

[0066] 图 4b 提供内源性人类 5-HT_{2C} 受体的相应氨基酸序列 (SEQ. ID. NO :24)。

[0067] 图 5a 提供组成性活化形式的人类 5-HT_{2C} 受体的核苷酸序列 (“AP-1 cDNA” SEQ. ID. NO :25)。

[0068] 图 5b 提供 AP-1 cDNA 的相应氨基酸序列 (“AP-1 cDNA” SEQ. ID. NO :26)。

[0069] 图 6a 提供组成性活化形式的人类 5-HT_{2A} 受体的核苷酸序列,因此所述内源性 5-HT_{2A} 受体的 IC3 部分和胞质尾区部分都已由所述人类 5-HT_{2C} 受体的 IC3 部分和胞质尾区部分代替 (“AP-3 cDNA” -SEQ. ID. NO :27)。

[0070] 图 6b 提供 AP-3 cDNA 的相应氨基酸序列 (“AP-3 cDNA” SEQ. ID. NO :28)。

[0071] 图 6c 提供 AP-3 的示意图,其中虚线表示自人类 5-HT_{2C} 受体获得的部分。

[0072] 图 7a 提供组成性活化形式的人类 5-HT_{2A} 受体的核苷酸序列,因此 (1) 内源性人类 5-HT_{2A} 受体的脯氨酸 TM5 与脯氨酸 TM6 之间的区域已由人类 5-HT_{2C} 受体的相应区域 (包括 S310K 点突变) 代替;且 (2) 内源性 5-HT_{2A} 受体的胞质尾区部分已由内源性人类 5-HT_{2C} 受体的胞质尾区部分代替 (“AP-4 cDNA” -SEQ. ID. NO :29)。

[0073] 图 7b 提供 AP-4 cDNA 的相应氨基酸序列 (“AP-4 cDNA” SEQ. ID. NO :30)。

[0074] 图 7c 提供图 7b 的突变 5-HT_{2A} 受体的示意图,其中虚线表示自人类 5-HT_{2C} 受体获得的部分。

[0075] 图 8 为本文所使用的优选载体 pCMV 的代表图。

[0076] 图 9 说明 (1) (³⁵S)GTPS 与自表达内源性人类 5-HT_{2C} 受体的 COS 细胞制备的

膜的结合因对血清素的反应而增强；和 (2) 使用麦芽凝集素闪烁亲近珠而由米安舍林 (mianserin) 引起抑制作用。 $(^{35}\text{S})\text{GTPS}$ 的浓度恒定保持在 0.3nM ，且 GDP 的浓度保持在 $1\text{ }\mu\text{M}$ 。膜蛋白的浓度为 $12.5\text{ }\mu\text{g}$ 。

[0077] 图 10 是展示 $(^{35}\text{S})\text{GTPS}$ 与 293T 细胞内表达 AP-1 受体的膜结合的血清素刺激作用以及在 WallacTM 闪烁器上由 $30\text{ }\mu\text{M}$ 米安舍林产生的抑制作用的图。

[0078] 图 11 是展示在无血清素存在 (A) 和在 $10\text{ }\mu\text{M}$ 血清素存在 (B) 的情况下，蛋白浓度对用内源性人 5-HT_{2C} 受体和 AP-1 受体转染的 293T 细胞（与仅由对照载体 (pCMV) 转染的细胞比较）制备的膜中 $(^{35}\text{S})\text{GTPS}$ 结合的影响的图。 $(^{35}\text{S})\text{GTPS}$ 的放射性标记的浓度恒定保持在 0.3nM ，且 GDP 浓度恒定保持在 $1\text{ }\mu\text{M}$ 。在 WallacTM 闪烁器上以 96 孔格式执行所述分析。

[0079] 图 12 提供在内源性人类 5HT_{2A} 受体与所述受体的突变形式 AP-2 之间生成的肌醇三磷酸 (“IP3”) 的柱状对照图。

[0080] 图 13 提供在内源性人类 5HT_{2A} 受体与所述受体的突变形式 AP-4 之间生成的肌醇三磷酸 (“IP3”) 的柱状对照图。

[0081] 图 14 提供在内源性人类 5HT_{2A} 受体与所述受体的突变形式 AP-3 之间生成的 IP3 的柱状对照图。

[0082] 图 15 提供在内源性人类 5HT_{2C} 受体与 AP-1 受体之间生成的 IP3 的柱状对照图。

[0083] 图 16A、16B 和 16C 展示放射自显图的灰阶复制，其证明来自脑切片的 ^{125}I -LSD 由螺哌酮 (spiperone) 和发明者辨识的一早期前导化合物替代，所述前导化合物在本文被称为 S-1610 且具有下列名称：[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸 4-甲氧基苯酯。

[0084] 图 17 展示用于制备本发明中间体化合物的一般合成流程。图 17 展示吡唑硼酸和芳基三氟甲磺酸酯之间的一般偶联方法，类似的偶联方法当然都可使用，其中所述三氟甲磺酸酯为卤化物，例如 I、Br 或 Cl。

[0085] 图 18 展示用于制备本发明的中间体化合物的一般合成流程。

[0086] 图 19 展示用于制备在本发明化合物的制备过程中使用的中间体化合物的一般合成流程。

[0087] 图 20 展示用于制备在本发明化合物的制备过程中使用的中间体化合物的一般合成流程。

[0088] 图 21 展示用于制备本发明化合物的一般合成流程。图 21 展示如上图所描述的苯胺与异氰酸酯或硫异氰酸酯偶联以分别得到尿素和硫脲的一般偶联方法。

[0089] 图 22 展示化合物 1 对于 DOI 诱发的大鼠行动力低下的影响。

[0090] 图 23 展示化合物 26 对于 DOI 诱发的大鼠行动力低下的影响。

[0091] 图 24 展示对猴子的 5HT_{2A} 占有率研究的实验设计。

[0092] 图 25 展示用化合物 1 治疗 8 或 24 小时后猴脑的 PET 扫描影像与未经处理的 PET 扫描影像（轴向面）的比较。

[0093] 图 26 展示用化合物 1 治疗 8 或 24 小时后猴脑的 PET 扫描影像与未经处理的 PET 扫描影像（矢状面）的比较。

[0094] 图 27 展示由化合物 1 引起的猴子体内 5HT_{2A} 受体的占有百分比的数据列表。

[0095] 图 28 展示如 δ 强度所测量,同唑吡坦 (zolpidem) 比较,化合物 1 和化合物 26 对于大鼠的睡眠和清醒状态的影响。图 29 展示制备本发明的中间体化合物的一般合成流程。图 29 展示吡唑硼酸和芳基三氟甲磺酸酯的一般偶联方法,当然也可使用此项技术中已知的类似偶联方法,且也可使用由例如 I、Br 或 Cl 的卤素取代的三氟甲磺酸酯。

[0096] 图 30 展示制备本发明的中间体化合物的一般合成流程。图 30 说明由多种经取代的色烯-4-酮形成吡唑的步骤。另外,此图也展示用于使酚改质的烷基化作用和“类 Mitsunobu”实例以及硝基还原成胺的实例。

[0097] 图 31 展示用于制备在本发明化合物的制备过程中所使用的中间体化合物的一般合成流程。图 31 说明用于使酚改质的烷基化作用和“类 Mitsunobu”实例。当然,多种卤代烷基和醇都可用于这些反应中。一些代表性的醇为 2-二甲氨基乙醇、3-二甲氨基丙醇与其类似物。

[0098] 图 32 展示用于制备在本发明化合物的制备过程中所使用的中间体化合物的一般合成流程。图 32 说明将多种卤素引入本发明化合物中的一般方法。当然,所述卤代反应也可于后期导入合成反应中,例如可在最后步骤中导入。

[0099] 图 33 展示制备本发明化合物的一般合成流程。图 33 展示如上图所描述的苯胺与异氰酸酯或硫异氰酸酯偶联以分别得到尿素和硫脲的一般偶联方法。图 33 也展示将 R_7 和 R_8 引入本发明化合物中的一般方法。

[0100] 图 34 展示制备本发明化合物的一般合成流程。

具体实施方式

[0101] 定义

[0102] 关于受体发展的科学文献中曾采用了大量术语来表示对受体具有多种作用的配体。为表达的清晰和一致,下述定义将通用于本专利文件中。

[0103] 激动剂 (AGONISTS) 是指与受体 (例如 5-HT_{2A} 受体) 相互作用且激活所述受体的半族,且触发所述受体的生理学或药理学反应特征。例如,当半族结合至受体时会激活胞内反应,或增强 GTP 与膜的结合。

[0104] 本文所使用的氨基酸缩写如表 1 所示:

[0105] 表 1

[0106]

丙氨酸	ALA	A
精氨酸	ARG	R
天冬酰胺	ASN	N
天冬氨酸	ASP	D
半胱氨酸	CYS	C
谷氨酸	GLU	E
谷氨酰胺	GLN	Q
甘氨酸	GLY	G
组氨酸	HIS	H
异亮氨酸	ILE	I
亮氨酸	LEU	L
赖氨酸	LYS	K
甲硫氨酸	MET	M

苯丙氨酸	PHE	F
脯氨酸	PRO	P
丝氨酸	SER	S
苏氨酸	THR	T
色氨酸	TRP	W
酪氨酸	TYR	Y
缬氨酸	VAL	V

[0107] 术语拮抗剂 (ANTAGONISTS) 是指在与激动剂相同的部位 (例如, 内源性配体) 竞争性结合受体的半族, 但所述拮抗剂并不激活由受体的活性形式触发的胞内反应, 且因此可由激动剂或部分激动剂抑制胞内反应。在无激动剂或部分激动剂存在的情况下, 拮抗剂并不能消除基础胞内反应。

[0108] 化学基 (CHEMICAL GROUP, MOIETY OR RADICAL)

[0109] 术语“ C_{1-6} 酰基 ($C_{1-6}acyl$)”表示连接至羰基的 C_{1-6} 烷基, 其中烷基的定义与本文描述的定义相同, 某些实例包括 (但不限于) 乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、第二丁酰基、第三丁酰基 (意即三甲基乙酰基)、戊酰基与其类似基团。

[0110] 术语“ C_{1-6} 酰氧基 ($C_{1-6}acyloxy$)”表示连接至氧原子的酰基, 其中酰基的定义与本文所描述的定义相同, 某些实例包括 (但不限于) 乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、第二丁酰氧基、第三丁酰氧基与其类似基团。

[0111] 术语“ C_{2-6} 烯基 ($C_{2-6}alkenyl$)”表示含有 2 至 6 个碳原子的基团, 其中至少存在一个碳碳双键, 某些实施例含有 2 至 4 个碳, 某些实施例含有 2 至 3 个碳, 且某些实施例含有 2 个碳。术语“烯基 (alkenyl)”包括 E 与 Z 异构体。此外, 术语“烯基”包括二烯基和三烯基。因此, 如果存在一个以上双键, 那么所述键可都为 E 或都为 Z, 或为 E 和 Z 的混合物。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基与其类似基团。

[0112] 如本文所使用的术语“ C_{1-6} 烷氧基 ($C_{1-6}alkoxy$)”表示直接连接至氧原子的如本文定义的基团烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、异丁氧基、第二丁氧基与其类似基团。

[0113] 术语“ C_{1-8} 烷基 ($C_{1-8}alkyl$)”表示含有 1 至 8 个碳的直链或支链碳基, 某些实施例为 1 至 6 个碳, 某些实施例为 1 至 4 个碳, 某些实施例为 1 至 3 个碳, 且某些实施例为 1 或 2 个碳。烷基的实例包括 (但不限于) 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二丁基、异丁基、第三丁基、戊基、异戊基、第三戊基、新戊基、1-甲基丁基 [意即 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、2-甲基丁基 [意即 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$]、正己基与其类似基团。

[0114] 术语“ C_{1-6} 烷基甲酰胺基 ($C_{1-6}alkylcarboxamido$)”或“ C_{1-6} 烷基甲酰胺 ($C_{1-6}alkylcarboxamide$)”表示连接酰胺基的氮的单一 C_{1-6} 烷基, 其中烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。所述 C_{1-6} 烷基甲酰胺基可由下式表示:

[0115]



[0116] 实例包括 (但不限于) N-甲基甲酰胺、N-乙基甲酰胺、N-正丙基甲酰胺、N-异丙基甲酰胺、N-正丁基甲酰胺、N-第二丁基甲酰胺、N-异丁基甲酰胺与其类似基团。

[0117] 术语“ C_{1-3} 伸烷基 (C_{1-3} alkylene)”意指 C_{1-3} 二价直链碳基。在某些实施例中, C_{1-3} 伸烷基意指 (例如) $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 与其类似基团。在某些实施例中, C_{1-3} 伸烷基意指 $-CH-$ 、 $-CHCH_2-$ 、 $-CHCH_2CH_2-$ 与其类似基团, 其中这些实例大体上涉及变量或主张元素“Q”。术语“ C_{1-6} 烷基亚氨基 (C_{1-6} alkylimino)”表示直接连接至 $-C(=NH)-$ 基团的碳的 C_{1-6} 烷基, 其中烷基的定义与本文所描述的定义相同; 某些实例包括 (但不限于) 1-亚胺乙基 [意即, $-C(=NH)CH_3$]、1-亚胺丙基 [意即, $-C(=NH)CH_2CH_3$]、1-亚氨基-2-甲基丙基 [意即, $-C(=NH)CH(CH_3)_2$] 与其类似基团。

[0118] 术语“ C_{1-6} 烷基亚磺酰基 (C_{1-6} alkylsulfinyl)”表示连接至式 $-S(O)-$ 的亚磺基的 C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。实例包括 (但不限于) 甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、第二丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、第三丁基亚磺酰基与其类似基团。

[0119] 术语“ C_{1-6} 烷基磺酰胺 (C_{1-6} alkylsulfonamide)”意指下列基团:

[0120]



[0121] 其中 C_{1-6} 烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。

[0122] 术语“ C_{1-6} 烷基磺酰基 (C_{1-6} alkylsulfonyl)”表示连接至式 $-S(O)_2-$ 的磺基的 C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。实例包括 (但不限于) 甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、第二丁基磺酰基、异丁基磺酰基、第三丁基磺酰基与其类似基团。

[0123] 术语“ C_{1-6} 烷基磺基 (C_{1-6} alkylsulfonyl)”表示连接至式 $-S-$ 的硫化物的 C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。实例包括 (但不限于) 甲基磺基 (意即, CH_3S-)、乙基磺基、正丙基磺基、异丙基磺基、正丁基磺基、第二丁基磺基、异丁基磺基、第三丁基磺基与其类似基团。

[0124] 术语“ C_{1-6} 烷基硫基甲酰胺 (C_{1-6} alkylthio)”表示具有下式的硫代酰胺:

[0125]



[0126] 其中 C_{1-6} 烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。

[0127] 术语“ C_{1-6} 烷基硫脲基 (C_{1-6} alkylthiourey)”表示式 $-NC(S)N-$ 的基团, 其中一或两个氮可由相同或不同的 C_{1-6} 烷基取代, 且烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。烷基硫脲基的实例包括 (但不限于) $CH_3NHC(S)NH-$ 、 $NH_2C(S)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(S)NH-$ 、 $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3-$ 与其类似基团。

[0128] 术语“ C_{1-6} 烷基脲基 (C_{1-6} alkylurey)”表示式 $-NC(O)N-$ 的基团, 其中一或两个氮由相同或不同的 C_{1-6} 烷基取代, 且烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。烷基脲基的实例包括 $CH_3NHC(O)NH-$ 、 $NH_2C(O)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(O)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3-$ 与其类似基团。

[0129] 术语“ C_{2-6} 炔基 (C_{2-6} alkynyl)”表示含有 2 至 6 个碳原子与至少一个碳碳三键的

基团,某些实施例含有 2 至 4 个碳,而某些实施例含有 2 至 3 个碳,且某些实施例仅含有 2 个碳。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基与其类似基团。术语“炔基(alkynyl)”包括二炔和三炔。

[0130] 术语“氨基(amino)”表示 -NH_2 基团。

[0131] 术语“ C_{1-6} 烷氨基($\text{C}_{1-6}\text{alkylamino}$)”表示一个连接至氨基的烷基,其中所述烷基具有与本文所描述的含义相同的含义。某些实例包括(但不限于)甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙基氨基、正丁氨基、第二丁氨基、异丁氨基、第三丁氨基与其类似基团。某些实施例为“ C_{1-2} 烷氨基($\text{C}_{1-2}\text{alkylamino}$)”。

[0132] 术语“芳基(aryl)”表示含有 6 至 10 个环碳的芳香环基团。实例包括苯基和萘基。

[0133] 术语“芳烷基(arylalkyl)”定义由芳基进一步取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 伸烷基,例如 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 与其类似基团。“芳烷基”的实例包括苄基、苯基伸乙基与其类似基团。

[0134] 术语“芳基甲酰胺基(arylcarboxamido)”表示连接酰胺基的氮的单一芳基,其中芳基具有与本文所描述的定义相同的定义。实例为 N-苯基甲酰胺。

[0135] 术语“芳脲基(aryluireyl)”表示 -NC(O)N- 基团,其中一个氮由芳基取代。术语“苄基(benzyl)”表示 $\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 基团。

[0136] 术语“ C_{1-6} 烷氧基羰基(carbo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkoxy}$)”意指羧酸的 C_{1-6} 烷基酯,其中所述烷基如本文所定义。实例包括(但不限于)甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、第二丁氧羰基、异丁氧羰基、第三丁氧羰基、正戊氧羰基、异戊氧羰基、第三戊氧羰基、新戊氧羰基与其类似基团。

[0137] 术语“甲酰胺(carboxamide)”意指 -CONH_2 基团。术语“羧基(“carboxy”或“carboxyl”)”表示 $\text{-CO}_2\text{H}$ 基团,也称作羧酸基团。

[0138] 术语“氰基(cyano)”表示 -CN 基团。

[0139] 术语“ C_{4-7} 环烯基($\text{C}_{4-7}\text{cycloalkenyl}$)”表示含有 4 至 7 个碳与至少一个双键的非芳香环基团,某些实施例含有 4 至 6 个碳,某些实施例含有 4 至 5 个碳,某些实施例含有 4 个碳。实例包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基与其类似基团。

[0140] 术语“ C_{3-7} 环烷基($\text{C}_{3-7}\text{cycloalkyl}$)”表示含有 3 至 7 个碳的饱和环基团,某些实施例含有 3 至 6 个碳,某些实施例含有 3 至 5 个碳,某些实施例含有 5 至 7 个碳,某些实施例含有 3 至 4 个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基与其类似基团。

[0141] 术语“ C_{2-8} 二烷基氨基($\text{C}_{2-8}\text{dialkylamino}$)”表示由相同或不同的两个 C_{1-4} 烷基取代的氨基,其中烷基具有与本文描述的定义相同的定义。某些实例包括(但不限于)二甲氨基、甲基乙基氨基、二乙氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙氨基、丙基异丙基氨基与其类似基团。某些实施例为“ C_{2-4} 二烷基氨基($\text{C}_{2-4}\text{dialkylamino}$)”。

[0142] 术语“ C_{2-8} 二烷基甲酰胺基($\text{C}_{2-8}\text{dialkylcarboxamido}$)”或“ C_{2-8} 二烷基甲酰胺($\text{C}_{2-8}\text{dialkylcarboxamide}$)”表示连接至酰胺基的两个相同或不同烷基,其中烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。 C_{2-8} 二烷基甲酰胺基可由下列基团表示:

[0143]



[0144] 其中 C_{1-4} 烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。二烷基甲酰胺的实例包括 (但不限于) N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基 -N- 乙基甲酰胺、N- 甲基 -N- 异丙基甲酰胺与其类似物。

[0145] 术语“ C_{2-8} 二烷基磺酰胺 (C_{2-8} dialkylsulfonamide)”意指如下所示的下列基团之一：

[0146]



[0147] 其中 C_{1-4} 烷基具有与本文所描述的定义相同的定义, 例如 (但不限于) 甲基、乙基、正丙基、异丙基与其类似基团。

[0148] 术语“ C_{2-8} 二烷基硫代甲酰胺基 (C_{2-8} dialkylthiocarboxamido)”或“ C_{2-8} 二烷基硫代甲酰胺 (C_{2-8} dialkylthiocarbox-amide)”表示连接至硫酰胺基的两个相同或不同烷基, 其中所述烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。 C_{2-8} 二烷基硫代甲酰胺基或 C_{2-8} 二烷基硫代甲酰胺可由下列基团表示：

[0149]



[0150] 二烷基硫代甲酰胺的实例包括 (但不限于) N, N- 二甲基硫代甲酰胺、N- 甲基 -N- 乙基硫代甲酰胺与其类似物。

[0151] 术语“伸乙炔基 (ethynylene)”意指如下式表示的碳碳三键基团：

[0152]



[0153] 术语“醛基 (formyl)”意指 $-CHO$ 基团。

[0154] 术语“ C_{1-6} 卤烷氧基 (C_{1-6} haloalkoxy)”表示直接连接至氧原子的如本文定义的卤烷氧基。实例包括 (但不限于) 二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、四氟乙氧基与其类似基团。

[0155] 术语“ C_{1-6} 卤烷基 (C_{1-6} haloalkyl)”表示如本文所定义的 C_{1-6} 烷基, 其中所述烷基由一个卤素取代甚至全取代, 且经全取代的 C_{1-6} 卤烷基可以式 C_nL_{2n+1} 表示, 其中 L 为卤素, 且“n”为 1、2、3 或 4; 当存在一个以上卤素时, 此时其可相同或不同, 且选自由下列基团组成的群组: F、Cl、Br 和 I, 优选 F。 C_{1-4} 卤烷基的实例包括 (但不限于) 氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2- 三氟乙基、四氟乙基与其类似基团。

[0156] 术语“ C_{1-6} 卤烷基甲酰胺 (C_{1-6} haloalkylcarboxamide)”表示如本文所定义的烷基甲酰胺基, 其中所述烷基由一个卤素取代甚至全取代, 经全取代的卤烷基可由式 C_nL_{2n+1} 表示, 其中 L 为卤素, 且“n”为 1、2、3 或 4。当存在一个以上卤素时, 其可相同或不同, 且选自

由下列基团组成的群组：F、Cl、Br 和 I，优选 F。

[0157] 术语“ C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基 (C_{1-6} haloalkylsulfinyl)”表示连接至式 $-S(O)-$ 的亚磺基的卤烷基，其中所述卤烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。实例包括（但不限于）三氟甲基亚磺酰基、2,2,2-三氟乙基亚磺酰基、2,2-二氟乙基亚磺酰基与其类似基团。

[0158] 术语“ C_{1-6} 卤烷基磺酰基 (C_{1-6} haloalkylsulfonyl)”表示连接至式 $-S(O)_2-$ 的磺基的卤烷基，其中卤烷基具有与本文所描述的定义相同的定义。实例包括（但不限于）三氟甲基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基与其类似基团。

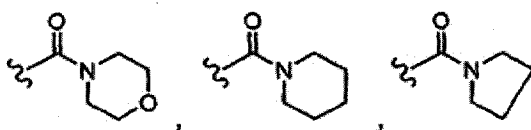
[0159] 术语“ C_{1-6} 卤烷基硫基 (C_{1-6} haloalkylthio)”表示直接连接至硫的卤烷基，其中所述卤烷基具有与本文所描述的含义相同的含义。实例包括（但不限于）三氟甲硫基（意即 CF_3S- ，也称为三氟甲基硫基）、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基与其类似基团。

[0160] 术语“卤素 (halogen)”或“卤基 (halo)”表示氟基、氯基、溴基或碘基。术语“杂芳基 (heteroaryl)”表示芳香环系统，其可为单环、两个稠环或三个稠环，且其中至少一个环碳由选自（但不限于）O、S 和 N 组成的群组的杂原子置换，其中 N 可由 H、 C_{1-4} 酰基或 C_{1-4} 烷基视情况取代。杂芳基的实例包括（但不限于）吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、喹啉基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、苯并噁唑、苯并噻唑、1H-苯并咪唑、异喹啉、喹啉与其类似基团。在某些实施例中，所述杂芳基原子为 O、S、NH，实例包括（但不限于）吡咯、呋喃与其类似物。其它实例包括（但不限于）表 2、表 3 中所列的那些基团与其类似基团。

[0161] 术语“杂环 (heterocyclic)”表示非芳香族碳环（意即，如本文定义的 C_{3-7} 环烷基或 C_{4-7} 环烯基），其中一、二或三个环碳由选自（但不限于）O、S、N 组成的群组的杂原子置换；其中所述 N 可由 H、 C_{1-4} 酰基或 C_{1-4} 烷基视情况取代，且环碳原子由酮基或硫酮基视情况取代，因此形成羰基或硫羰基。所述杂环基为含 3、4、5、6 或 7 元的环。杂环基的实例包括（但不限于）吡丙啉-1-基、吡丙啉-2-基、吡丁啉-1-基、吡丁啉-2-基、吡丁啉-3-基、哌啉-1-基、哌啉-4-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-4-基、吡咯啉-1-基、吡咯啉-3-基、[1,3]-二氧戊环-2-基与其类似基团。

[0162] 术语“杂环甲酰胺基 (heterocycliccarboxamido)”表示具有环氮的如本文所定义的杂环基，其中所述环氮与羰基直接键联而形成酰胺。实例包括（但不限于）：

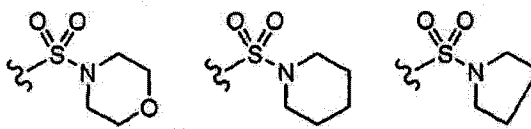
[0163]



[0164] 与其类似基团。

[0165] 术语“杂环磺酰基 (heterocyclicsulfonyl)”表示具有环氮的如本文所定义的杂环基，其中所述环氮与 $-SO_2-$ 基团直接键联而形成磺酰胺。实例包括（但不限于）：

[0166]



[0167] 与其类似基团。

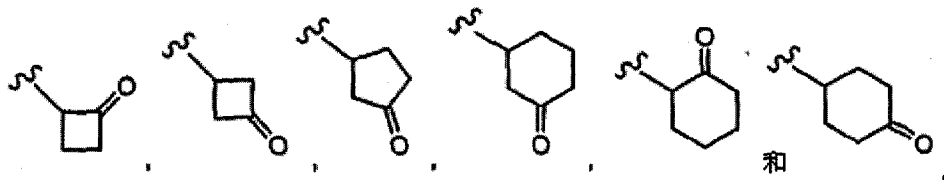
[0168] 术语“羟基 (hydroxyl)”意指 $-OH$ 基团。

[0169] 术语“羟氨基 (hydroxylamino)”意指 -NHOH 基团。

[0170] 术语“硝基 (nitro)”意指 -NO_2 基团。

[0171] 术语“ C_{4-7} 酮基 - 环烷基 ($\text{C}_{4-7}\text{oxo-cycloalkyl}$)”意指如本文所定义的 C_{4-7} 环烷基, 其中所述环碳之一由羰基取代。 C_{4-7} 酮基 - 环烷基的实例包括 (但不限于) 2- 酮基 - 环丁烷基、3- 酮基 - 环丁烷基、3- 酮基 - 环戊烷基、4- 酮基 - 环己烷基与其类似基团, 且可分别由下列结构表示:

[0172]



[0173] 术语“全氟烷基 (perfluoroalkyl)”表示式 $\text{-C}_n\text{F}_{2n+1}$ 的基团; 换言之, 全氟烷基为本文所定义的烷基, 其中所述烷基由氟原子全取代且因此可视为卤烷基的子类。全氟烷基的实例包括 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 、 $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$ 与其类似基团。

[0174] 术语“苯氧基 (phenoxy)”意指 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O-}$ 基团。

[0175] 术语“苯基 (phenyl)”意指 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$ 基团。

[0176] 术语“磺酸 (sulfonic acid)”意指 $\text{-SO}_3\text{H}$ 基团。

[0177] 术语“硫醇 (thiol)”表示 -SH 基团。

[0178] 密码子 (CODON) 应指三个核苷酸 (或核苷酸等价物) 的组合, 其通常包含偶联至磷酸盐基团的核苷 [腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胞嘧啶 (C)、尿嘧啶 (U) 和胸腺嘧啶 (T)], 且当所述核苷酸经翻译时, 编码氨基酸。

[0179] 组合物 (COMPOSITION) 应指包含至少两种化合物或两种组分材料, 例如 (且不限于), 医药组合物为包含本发明的化合物和医药上可接受载剂的组合物。

[0180] 化合物功效 (COMPOUND EFFICACY) 应指相对于受体结合亲和力, 化合物抑制或刺激受体机能的能力的测定。组成性活化受体 (CONSTITUTIVELY ACTIVATED RECEPTOR) 应指经受组成性受体活化作用的受体。

[0181] 组成性受体活化作用 (CONSTITUTIVE RECEPTOR ACTIVATION) 应指利用除受体与其内源性配体或其化学等价物的结合以外的其它方法, 使受体稳定于活性状态。

[0182] 接触 (“CONTACT”或“CONTACTING”) 是指在体内系统或体外系统中将指定半族连接在一起。因此, 使 5-HT_{2A} 受体与本发明的化合物“接触”包括将本发明的组合物投用到具有 5-HT_{2A} 受体的个体 (优选人体), 同时也包括 (例如) 将本发明的化合物引入含有含有 5-HT_{2A} 受体的细胞或更纯化的制剂的样品内。

[0183] 内源性 (ENDOGENOUS) 应指哺乳动物自然产生的材料。关于例如 (但不限于) 术语“受体”的内源性应指其由哺乳动物 (例如且不限于人) 或病毒自然地产生。

[0184] 相比之下, 本文中的术语非内源性 (NON-ENDOGENOUS) 应指并非由哺乳动物 (例如且不限于人类) 或病毒自然产生的材料。例如 (且不限于) 以内源性形式存在而非组成性活化的受体, 当受控而变为组成性活化的受体时, 在本文中最好称作“非内源性组成性活化受体”。两个术语都可用于描述“体内”与“体外”系统。例如 (且不限于), 在筛选方法中,

所述内源性或非内源性受体可参考体外筛选系统。如另一实例（且不限于），其中哺乳动物的基因组经操纵以包括非内源性组成性活化受体，可利用体内系统对候选化合物进行筛选。

[0185] 如本文所用的需要预防或者治疗意指由护理者（例如在人的情形下为医师、护士、护理医师等；在包括非人类哺乳动物的动物的情形下为兽医）所做的个体或者动物需要的或者将从预防或者治疗受益的判断。此判断是基于多种在护理者专业领域内的因素而做的，但是其包括所述个体或者动物生病或者将生病的知识，其作为可由本发明的化合物治疗的疾病、病状或者病症的结果。一般来说，“需要预防”意指由护理者所做的所述个体将要生病的判断。在本文中，本发明的化合物以保护性或者预防性的方式使用。但是，“需要治疗”意指护理者的所述个体已经生病了的判断，因此，本发明的化合物用于缓解、抑制或者改善疾病、病状或者病症。

[0186] 如本文所使用的个体（INDIVIDUAL）意指任何动物，包括哺乳动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔子、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，且最优为人类。

[0187] 抑制（“INHIBIT”或“INHIBITING”）联系术语“反应”是指相对于无化合物存在的情况，在所述化合物存在的情况下反应减弱或受到阻止。

[0188] 反相激动剂（INVERSE AGONISTS）是指结合至受体的内源性形式或结合至受体的组成性活化形式的半族，并且其会抑制受体活化形式所触发的基础胞内反应，使其低于无激动剂或部分激动剂存在时观察得到的正常基础水平，或其会减弱 GTP 与膜的结合。较佳地，与无反相激动剂时的基础反应比较，在所述反相激动剂存在的情况下，所述基础胞内反应至少可抑制 30%，更优选至少抑制 50%，且最优选至少抑制 75%。

[0189] 配体（LIGAND）是指对内源性、自然存在的受体具有特异性的内源性、自然存在的分子。

[0190] 如本文所使用的术语调节（“MODULATE”或“MODULATING”）意指比活性、功能或分子的数量、质量、反应或作用增加或减少。

[0191] 医药组合物（PHARMACEUTICAL COMPOSITION）是指包含至少一种活性成分的组合物，其包括（但不限于）式（I）的化合物的盐、溶剂化物和水合物，从而使所述组合物可经受对哺乳动物体内（例如但不限于人体）的特定有效结果的调查。所属领域的技术人员当然应了解判断活性成分是否具有基于所述技术人员的需要而达成的所需效果的适当技术。

[0192] 如本文使用的治疗有效剂量（THERAPEUTICALLY EFFECTIVE AMOUNT）意指研究员、兽医、医师或其它临床医生探索的在组织、系统、动物、个体或人体内引起生物学或医药反应的活性化合物或医药制剂的剂量，其包括下列治疗方式中的一种或一种以上：

[0193] （1）预防疾病；例如，在可能易患所述疾病、症状或病症但还未经历或者显示所述疾病的病理或者症状的个体中预防疾病、症状或者病症，

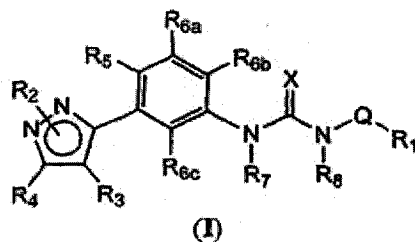
[0194] （2）抑制疾病；例如在经历或者显示所述疾病、症状或者病症的病理或者症状的个体中抑制疾病、症状或者病症（即阻止病理与 / 或症状的进一步发展），以及

[0195] （3）改善所述疾病；例如在经历或者显示所述疾病、症状或者病症的病理或者症状的个体中改善疾病、症状或者病症（即逆转病理与 / 或症状）。

[0196] 本发明的化合物：

[0197] 本发明一方面涵盖了如式（I）所示的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物：

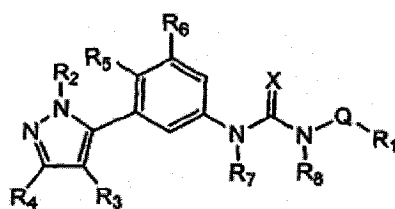
[0198]



[0199] 或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_7 、 R_8 、 X 和 Q 具有与本文(上文和下文)所描述的定义相同的定义。

[0200] 本发明的某些实施例涵盖了如下式所示的某些二芳基和芳基杂芳基脲衍生物:

[0201]



[0202] 其中: i) R_1 为芳基或杂芳基,其各自自由各自独立选自下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基;或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其所连接的原子一起形成各自自由 F 、 Cl 或 Br 视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基,且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基和苯基各自自由独立选自下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇和硝基;

[0203] ii) R_2 选自下列基团组成的群组: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-7} 环烷基;

[0204] iii) R_3 选自下列基团组成的群组: H 、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、杂芳基和苯基;且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{3-7} 环烷基、杂芳基和苯基各自自由独立选自下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺;

[0205] iv) R_4 选自下列基团组成的群组: H 、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、

C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脲基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；

[0206] v) R₅ 选自由下列基团组成的群组：C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脲基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；其中所述 C₁₋₆ 烷氧基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脲基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、C₁₋₄ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基硫基、羟基、硝基和苯基；且其中所述苯基由 1 至 5 个卤素原子视情况取代；

[0207] vi) R₆ 选自由下列基团组成的群组：H、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脲基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基和磺酰胺；

[0208] vii) R₇ 和 R₈ 独立为 H 或 C₁₋₈ 烷基；

[0209] viii) X 为 O 或 S；且

[0210] ix) Q 是由选自由下列基团组成的群组的 1 至 4 个取代基视情况取代的 C₁₋₃ 伸烷基：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素和酮基；或 Q 为一键；或其医药上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0211] 应了解为清楚而在分开的实施例的情形下描述的本发明的某些特征也可在一个实施例中组合提供。相反，为清楚而在一个实施例中描述的本发明的各种特征也可分别或以任何合适的再组合提供。

[0212] 如本文使用的“经取代”表示所述化学基团的至少一个氢原子由非氢取代基或基团取代，其中所述非氢取代基或基团可为单价或二价。当所述取代基或基团为二价时，那么应了解此基团可由另一取代基或基团进一步取代。当本文使用的化学基团“经取代”时，其可具有高达全价的取代；例如甲基可由 1、2 或 3 个取代基取代，伸甲基可由 1 或 2 个取代基取代，苯基可由 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，萘基可由 1、2、3、4、5、6 或 7 个取代基与其类似情形。同样地，“由一个或一个以上的取代基取代”意指由一个取代基直至所述基团实际允许的取代基总数取代。此外，当基团由一个以上基团取代时，其可相同或不同。本发明的化合物也可包括互变异构形式，例如烯醇互变异构体与其类似物。互变异构形式可处于平衡状态，或因适当的取代作用而在空间上锁定于一种形式。当然，各种互变异构形式都在本发明的化合物的范围内。

[0213] 本发明的化合物也可包括在中间体与 / 或最终产物中出现的原子的所有同位素。

同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0214] 当然且应了解,本发明的化合物可具有一个或一个以上的手性中心,且因此可存在对映异构体与/或非对映异构体。应了解,本发明扩展至且包括所有所述对映异构体、非对映异构体与其混合物,包括(但不限于)消旋体。因此,本发明的某些实施例关于作为R对映异构体的本发明化合物。此外,本发明的某些实施例关于作为S对映异构体的本发明的化合物。在存在一个以上手性中心的实例中,此时,本发明的某些实施例包括作为RS或SR对映异构体的化合物。在其它实施例中,本发明的化合物为RR或SS对映异构体。应了解除非另行说明或展示,本发明的化合物将表示所有的个别对映异构体与其混合物。

[0215] 在某些实施例中, R_1 为芳基或杂芳基,其各自自由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基;其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、杂环和苯基各自自由各自独立选自由下列基团组成群组的1至5个取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇和硝基;

[0216] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基或萘基的化合物,所述基团各自自由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基;或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其所连接的原子一起形成各自自由F视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基;且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚氨基和杂环基各自自由各自独立选自由下列基团组成的群组的1至5个取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和羟基。

[0217] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基的化合物,所述苯基由各自各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基;或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 与其所连接的原子一起形成各自自由F视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基;且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚氨基和杂环基各自自由各自独立选自由下列基团组成的群组的1至5个取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、甲酰胺、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和羟基。

[0218] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基或萘基的化合物,所述基团各自自由各自独立选自自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基;或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其所连接的原子一起形成各自自由 F 视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基;且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚氨基和杂环基各自自由独立选自自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基和羟基。

[0219] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基的化合物,所述苯基由各自独立选自自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基;或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 与其所连接的原子一起形成各自自由 F 视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基;且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚氨基和杂环基各自自由独立选自自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基和羟基。

[0220] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基或萘基的化合物,所述基团由各自独立选自自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基[意即, $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基[意即, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基-哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基-哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基。

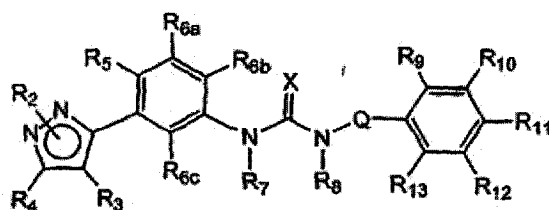
[0221] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基的化合物,所述苯基由各自独立选自自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 、 R_{14} 视情况取代: $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基[意即, $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基[意即, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$]、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基。

[0222] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基或萘基的化合物,所述基团由各自独立选自自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

[0223] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为苯基的化合物,所述苯基由各自独立选自自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代: $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

[0224] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R_1 为苯基且可由如下所示的式表示:

[0225]

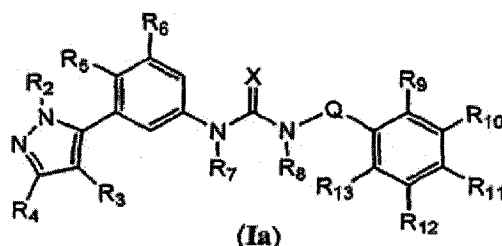


[0226] 其中,上式中的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。在

某些实施例中, R_7 和 R_8 都为 $-H$, Q 为一键, 且 X 为 O 。

[0227] 本发明的某些实施例关于下列化合物, 其中 R_1 为苯基且可由如下所示的式 (Ia) 表示:

[0228]



[0229] 其中:

[0230] R_9 至 R_{13} 取代基各自独立选自由下列基团组成的群组: H 、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基、硝基和苯基; 或两个相邻的取代基以及苯基形成视情况包含 1 至 2 个氧原子的 C_{5-7} 环烷基; 且其中所述 C_{1-6} 烷基和苯基各自可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基。

[0231] 在某些实施例中, R_1 是由 R_9 至 R_{13} 取代基视情况取代的苯基, 所述 R_9 至 R_{13} 取代基独立选自由下列基团组成的群组: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、硝基和苯基; 且其中所述苯基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和硝基。

[0232] 在某些实施例中, R_1 是由 R_9 至 R_{13} 取代基视情况取代的苯基, 所述 R_9 至 R_{13} 取代基独立选自由下列基团组成的群组: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、硝基和苯基。

[0233] 在某些实施例中, R_1 是由 R_9 至 R_{13} 取代基视情况取代的苯基, 所述 R_9 至 R_{13} 取代基独立选自由下列基团组成的群组: $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、硝基和苯基。

[0234] 在某些实施例中, R_1 是由 R_9 至 R_{13} 取代基视情况取代的苯基, 所述 R_9 至 R_{13} 取代基各自独立选自由下列基团组成的群组: $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基。

[0235] 在某些实施例中, R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 取代基视情况取代的苯基, 所述取代基独立选自由下列基团组成的群组: $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、硝基和苯基。

[0236] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为萘基的化合物, 所述萘基由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基

基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基；且其中所述 C_{1-6} 烷基可由独立选自下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基。

[0237] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基视情况取代的萘基，所述取代基独立选自下列基团组成的群组： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和硝基。

[0238] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基视情况取代的萘基，所述取代基独立选自下列基团组成的群组： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和硝基。

[0239] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基视情况取代的萘基，所述取代基独立选自下列基团组成的群组： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 和硝基。

[0240] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 取代基视情况取代的萘基，所述取代基独立选自下列基团组成的群组： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 和硝基。

[0241] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为杂芳基的化合物，所述杂芳基由各自独立选自下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基；或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其所连接的原子一起形成各自由 F 视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基，且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基亚氨基和杂环基各自由独立选自下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代： C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基和羟基。

[0242] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为杂芳基的化合物，所述杂芳基由各自独立选自下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基。

[0243] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为杂芳基的化合物，所述杂芳基由各自独立选自下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代： $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

[0244] 本发明的某些实施例关于其中 R_1 为杂芳基的化合物，所述杂芳基由各自独立选自下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷

巯基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基、硝基和苯基；或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其所连接的原子一起形成 C_{5-7} 环烷基或杂环基；且其中所述 C_{1-6} 烷基和苯基各自可由独立选自下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基。

[0245] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代的杂芳基，所述取代基各自独立选自下列基团组成的群组： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、硝基和苯基；且其中所述苯基可由独立选自下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和硝基。

[0246] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代的杂芳基，所述取代基各自独立选自下列基团组成的群组： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、硝基和苯基。

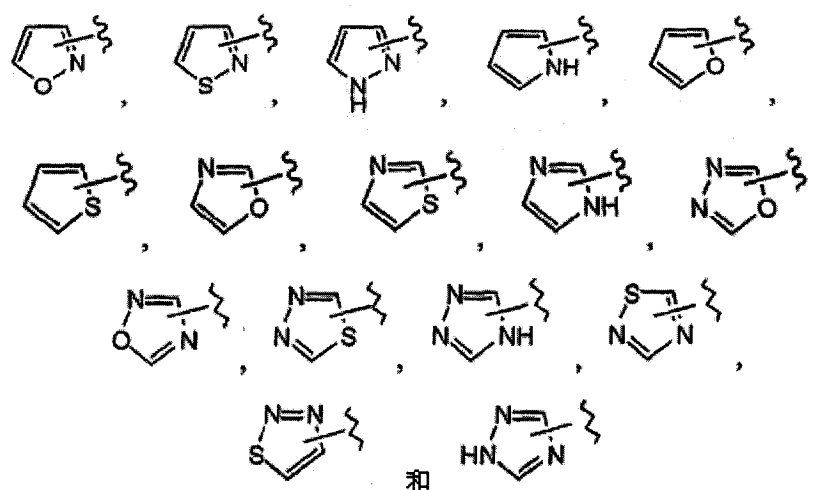
[0247] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代的杂芳基，所述取代基各自独立选自下列基团组成的群组： $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、硝基和苯基。

[0248] 在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代的杂芳基，所述取代基各自独立选自下列基团组成的群组： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、硝基和苯基。在某些实施例中， R_1 是由 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代的杂芳基，所述取代基独立选自下列基团组成的群组： H 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、硝基和苯基。

[0249] 在某些实施例中， R_1 为芳香环内具有 5 个原子的杂芳基，其实例可由下式表示：

[0250] 表 2

[0251]

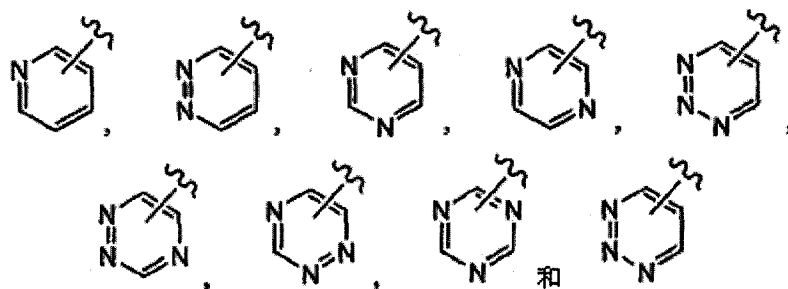


[0252] 其中所述 5 元杂芳基在所述环的任何可用位置链接，例如，咪唑环可在一个环氮（意即，咪唑 -1- 基）上链接或在一个环碳（意即，咪唑 -2- 基、咪唑 -4- 基或咪唑 -5- 基）上链接。

[0253] 在某些实施例中, R_1 为 6 元杂芳基, 例如表 3 所示的 6 元杂芳基:

[0254] 表 3

[0255]



[0256] 其中所述杂芳基在任何环碳上链接。在某些实施例中, R_1 选自由下列基团组成的群组: 吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基和吡嗪基。在某些实施例中, R_1 为吡啶基。

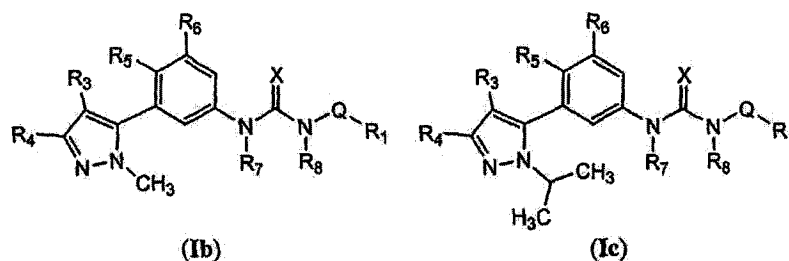
[0257] 在某些实施例中, R_1 为杂芳基, 例如 (且不限于) 表 2 和 3 中所示的那些杂芳基, 其由选自由下列基团组成的群组的 1 至 3 个取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇、硝基、苯氧基和苯基; 且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基和苯基各自可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇和硝基。

[0258] 本发明的某些实施例关于其中 R_2 为 H 或 C_{1-6} 烷基的化合物。

[0259] 本发明的某些实施例关于其中 R_2 为 C_{1-6} 烷基的化合物。在某些实施例中, R_2 选自由下列基团组成的群组: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。在某些实施例中, R_2 为 $-CH$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0260] 本发明的某些实施例可由如下所示的式 (Ib) 和 (Ic) 分别表示:

[0261]



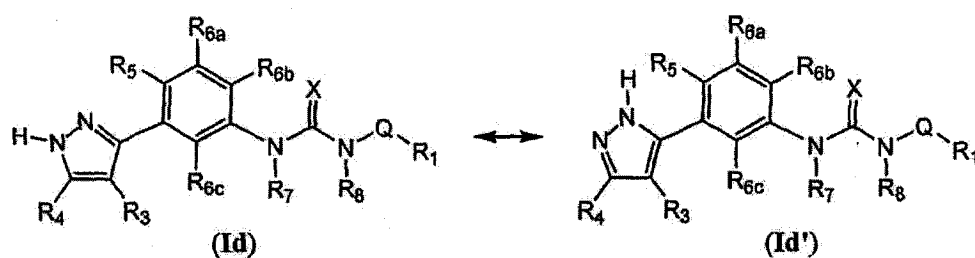
[0262] 其中, 式 (Ib) 和 (Ic) 中的各变量具有与本文 (上文和下文) 所描述的含义相同的含义。

[0263] 本发明的某些实施例关于其中 R_2 为 H 的化合物。

[0264] 当然, 当 R_2 为 H 时, 此时可能存在互变异构体。应充分了解且理解在此项技术中,

吡唑可以多种互变异构形式存在。现将两种可能的互变异构形式说明如下：

[0265]



[0266] 可进一步了解到,对于每一种已表示的互变异构体来说,其互变异构形式都可另外具有相应的命名方法,例如,式 (Id) 和式 (Id') 可分别以通用化学名称 1H- 吡唑-3-基和 2H- 吡唑-3-基表示。因此,本发明可包括所有互变异构体和各种命名方法。

[0267] 本发明的某些实施例关于其中 R_2 为 C_{2-6} 烯基的化合物。在某些实施例中, R_2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

[0268] 本发明的某些实施例关于其中 R_2 为 C_{2-6} 炔基的化合物。本发明的某些实施例关于其中 R_2 为 C_{3-7} 环烷基的化合物。在某些实施例中, R_2 为环丙基。

[0269] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R_3 选自由下列基团组成的群组: H、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} - 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、杂芳基或苯基;且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、杂芳基和苯基各自可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 炔基、氨基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基和羟基。

[0270] 在某些实施例中, R_3 选自由下列基团组成的群组: H、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} - 烷氧基羰基、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、杂芳基或苯基;且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基和苯基各自可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基和羟基。

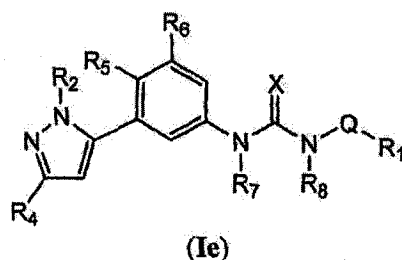
[0271] 在某些实施例中, R_3 选自由下列基团组成的群组: H、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、羧基、氰基、环丙基、F、Cl、Br、I、噻吩-2-基、噻吩-3-基、苯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}$ 、4-氟苯基、4-三氟甲氧基苯基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0272] 本发明的某些实施例关于其中 R_3 为 H 或卤素的化合物。

[0273] 在某些实施例中, R_3 为 H、F、Cl 或 Br。

[0274] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ie) 的化合物：

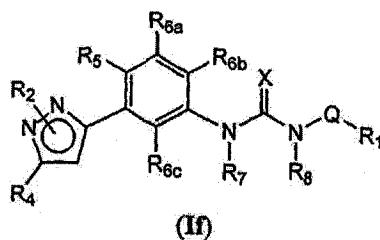
[0275]



[0276] 其中,式 (Ie) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0277] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (If) 的化合物:

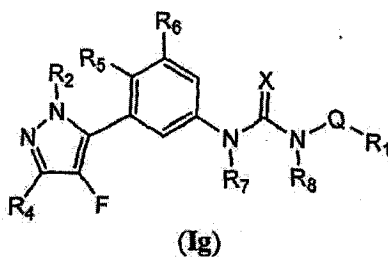
[0278]



[0279] 其中,式 (If) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0280] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ig) 的化合物:

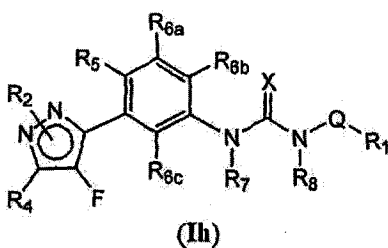
[0281]



[0282] 其中,式 (Ig) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0283] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ih) 的化合物:

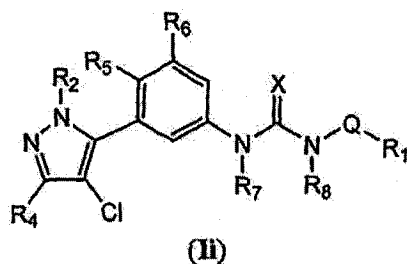
[0284]



[0285] 其中,式 (Ih) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0286] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ii) 的化合物:

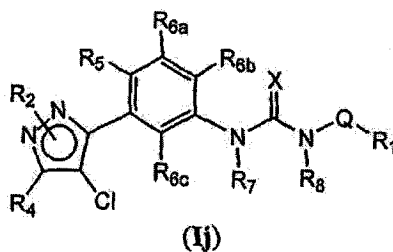
[0287]



[0288] 其中,式 (Ii) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0289] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ij) 的化合物:

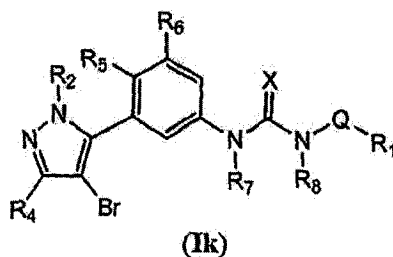
[0290]



[0291] 其中,式 (Ij) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0292] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ik) 的化合物:

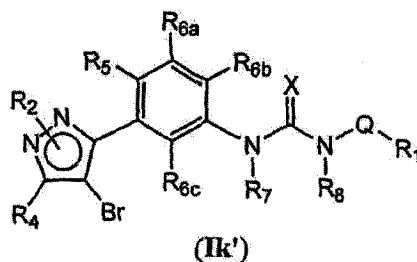
[0293]



[0294] 其中,式 (Ik) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0295] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ik') 的化合物:

[0296]



[0297] 其中,式 (Ik') 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

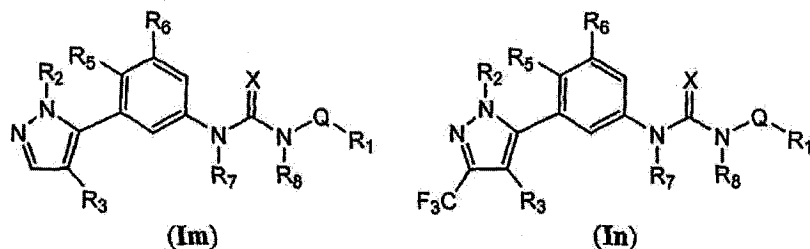
[0298] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R_4 选自由 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基组成的群组。

[0299] 在某些实施例中, R_4 选自由下列基团组成的群组: H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ 。

[0300] 在某些实施例中, R_4 选自由 H 或 $-CF_3$ 组成的群组。

[0301] 本发明的某些实施例可由如下所示的式 (Im) 和 (In) 表示:

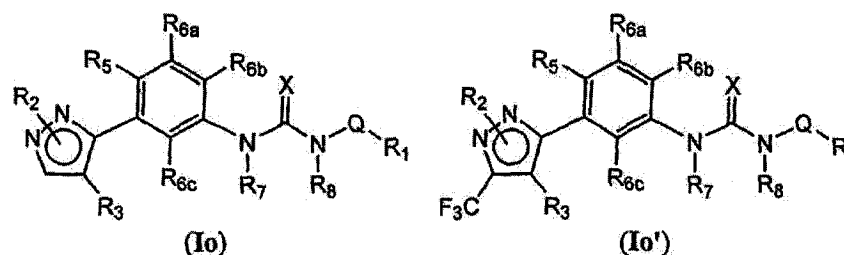
[0302]



[0303] 其中,式 (Im) 和 (In) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。

[0304] 本发明的某些实施例可由如下所示的式 (Io) 和 (Io') 表示:

[0305]



[0306] 其中,式 (Io) 和 (Io') 的各变量具有与本文 (上文和下文) 所描述的含义相同的含义。

[0307] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R₅ 选自由下列基团组成的群组: C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₂₋₈ 二烷氨基、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基和羟基,其中所述 C₁₋₆ 烷氧基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: 氨基、C₁₋₆ 烷氨基、C₂₋₈ 二烷氨基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素和苯基,且其中所述氨基和苯基各自由选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个其它取代基视情况取代: 卤素与 C₁₋₆ 烷氧基羰基。

[0308] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R₅ 为 C₁₋₆ 烷氧基或羟基,其中所述 C₁₋₆ 烷氧基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₂₋₈ 二烷氨基、烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、氨基、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、C₁₋₄ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤烷硫基、羟基和苯基;且其中所述苯基由 1 至 5 个卤素原子视情况取代。

[0309] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R₅ 选自由下列基团组成的群组: C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤烷氧基和羟基,其中所述 C₁₋₆ 烷氧基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: 氨基、C₂₋₈ 二烷氨基、羧基和苯基,且其中所述氨基和苯基各自由选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个其它取代基视情况取代: 卤素与 C₁₋₆ 烷氧基羰基。在某些实施例中, R₅ 为 C₁₋₆ 烷氧基或羟基,且其中所述 C₁₋₆ 烷氧基可由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氨基、C₂₋₈ 二烷氨基、氨基、C₁₋₄ 卤烷氧基、羟基和苯基;其中所述苯基由 1 至 5 个卤素原子视情况取代。

[0310] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R₅ 选自由下列基团组成的群组: -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基 [意即, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂]、3-二甲氨基-丙氧基 [意即, -OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]、羧基甲氧基 [意即, -OCHC(O)OH] 和 2-第三丁氧基羰基氨基-乙氧基 [意即, -OCH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃]。

[0311] 在某些实施例中, R₅ 选自由下列基团组成的群组: -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、羟基、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂NHCH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OCF₃、-OCH₂CH₂OCF₂、-OCH₂CH₂OCF₂H、-OCH₂C₆H₅、-OCH₂CH₂C₆H₅、-OCH₂C₆H₅-邻-Cl、-OCH₂C₆H₅-间-Cl 及 -OCH₂C₆H₅-对-Cl。

[0312] 在某些实施例中, R₅ 选自由下列基团组成的群组: -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、羟基、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂C₆H₅、-OCH₂CH₂C₆H₅ 和 -OCH₂C₆H₅-对-Cl。

[0313] 在某些实施例中, R₅ 为 -OCH₃。

[0314] 本发明的某些实施例关于下列化合物,其中 R₆ 选自由下列基团组成的群组: H、C₁₋₆

烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素和羟基。

[0315] 在某些实施例中， R_6 为 H。

[0316] 本发明的某些实施例关于下列化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基。

[0317] 本发明的某些实施例关于下列化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立选自由下列基团组成的群组：H、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羟基和硝基。

[0318] 本发明的某些实施例关于下列化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、甲酰胺、羧基、氰基、卤素 和羟基。

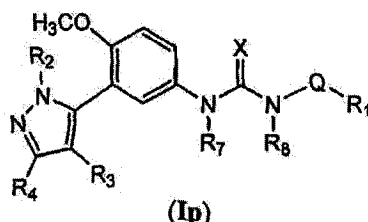
[0319] 本发明的某些实施例关于下列化合物，其中 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 都为 H。

[0320] 本发明的某些实施例关于下列化合物，其中 R_5 为 C_{1-6} 烷氧基，且 R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 都为 H。

[0321] 在某些实施例中， R_5 为 $-OCH_3$ 。

[0322] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ip) 的化合物：

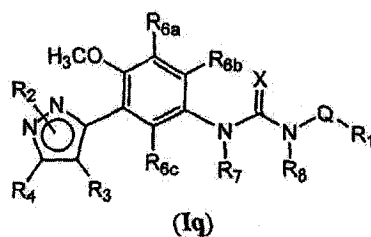
[0323]



[0324] 其中，式 (Ip) 的各变量具有与本文（上文和下文）所描述的含义相同的含义。在某些实施例中，本发明的化合物具有式 (Ip) 且 Q 为一键。

[0325] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Iq) 的化合物：

[0326]



[0327] 其中，式 (Iq) 的各变量具有与本文（上文和下文）所描述的含义相同的含义。在某些实施例中，本发明的化合物具有式 (Iq) 且 Q 为一键。

[0328] 本发明的某些实施例关于其中 R_7 为 H 或 C_{1-8} 烷基的化合物。

[0329] 在某些实施例中， R_7 选自由下列基团组成的群组：H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

[0330] 在某些实施例中， R_7 为 H。

[0331] 本发明的某些实施例关于其中 R_8 为 H 或 C_{1-8} 烷基的化合物。

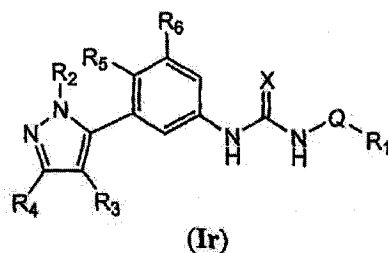
[0332] 在某些实施例中， R_8 选自由下列基团组成的群组：H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

[0333] 在某些实施例中， R_8 为 H。

[0334] 本发明的某些实施例关于其中 R_7 与 R_8 为 H 的化合物。

[0335] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Ir) 表示的化合物：

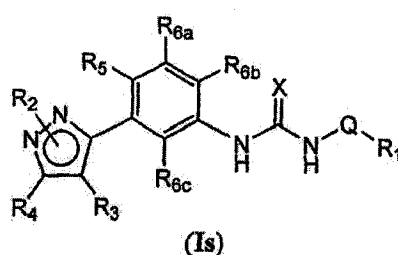
[0336]



[0337] 其中, 式 (Ir) 的各变量具有与本文 (上文和下文) 所描述的含义相同的含义。

[0338] 本发明的某些实施例关于如下所示的式 (Is) 表示的化合物：

[0339]



[0340] 其中, 式 (Is) 的各变量具有与本文 (上文和下文) 所描述的含义相同的含义。

[0341] 本发明的某些实施例关于其中 X 为 O (意即, 氧) 的化合物。

[0342] 本发明的某些实施例关于其中 X 为 S (意即, 硫) 的化合物。

[0343] 本发明的某些实施例关于下列化合物, 其中 Q 是由 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基、卤素和酮基视情况取代的 C_{1-3} 伸烷基。

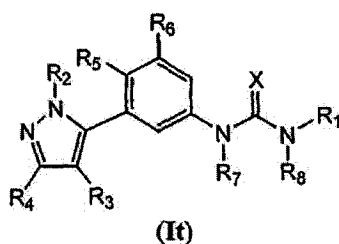
[0344] 本发明的某些实施例关于下列化合物, 其中 Q 是由酮基视情况取代的 C_{1-3} 伸烷基。本文所使用的酮基意指与氧键结的双键。在某些实施例中, Q 为 $-C(O)-$ (意即, 羰基)。

[0345] 在某些实施例中, Q 为 $-CH_2-$ 。

[0346] 本发明的某些实施例关于其中 Q 为一键的化合物。

[0347] 本发明的某些实施例可由如下所示的式 (It) 表示：

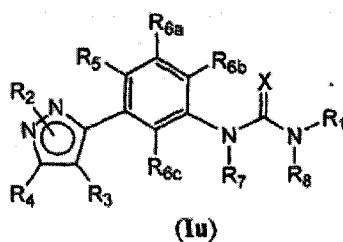
[0348]



[0349] 其中, 式 (It) 的各变量具有与本文 (上文和下文) 所描述的含义相同的含义。

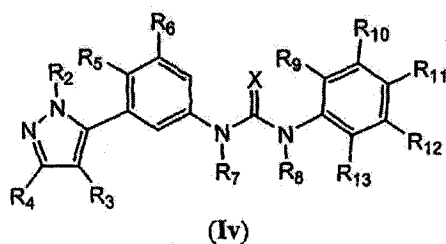
[0350] 本发明的某些实施例可由如下所示的式 (Iu) 表示：

[0351]



[0352] 其中,式 (Iu) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。在某些实施例中, R_1 为苯基且可由如下所示的式 (Iv) 表示:

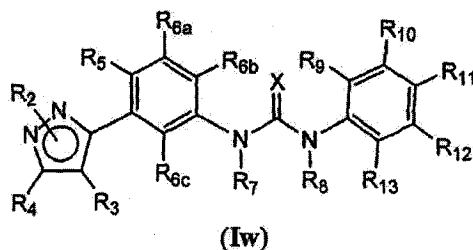
[0353]



[0354] 其中,式 (Iv) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。在某些实施例中, R_7 和 R_8 都为 $-H$ 。在某些实施例中, X 为 O (意即氧)。

[0355] 在某些实施例中, R_1 为苯基且可由如下所示的式 (Iw) 表示:

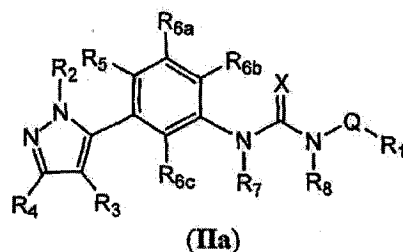
[0356]



[0357] 其中,式 (Iw) 的各变量具有与本文(上文和下文)所描述的含义相同的含义。在某些实施例中, R_7 和 R_8 都为 H 。在某些实施例中, X 为 O (意即氧)。

[0358] 本发明的某些实施例关于式 (IIa) 的化合物:

[0359]



[0360] 其中, R_1 为苯基或萘基,其由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环、羟基、硝基和苯基;或两个相邻的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 与其连接的原子一起形成各自自由 F 视情况取代的 C_{5-7} 环烷基或杂环基;且其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷亚氨基和杂环基各自自由独立选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个取代基视情况取代: C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{2-8} 二烷氨基和羟基;

[0361] R_2 为 C_{1-6} 烷基；

[0362] R_3 为 H 或卤素；

[0363] R_4 选自由 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤烷基组成的群组；

[0364] R_5 选自由下列基团组成的群组： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基和羟基，其中所述 C_{1-6} 烷氧基可由 1 至 5 个独立选自由下列基团组成的群组的取代基视情况取代：氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、羧基和苯基，且其中所述氨基和苯基各自由选自由下列基团组成的群组的 1 至 5 个其它取代基视情况取代：卤素与 C_{1-6} 烷氧基羰基；

[0365] R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组：H、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、羟基和硝基；

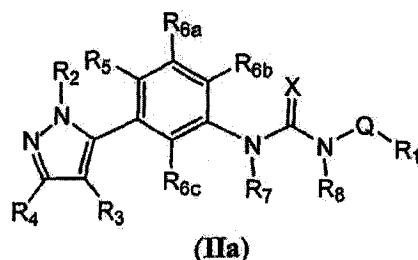
[0366] R_7 和 R_8 都为 H；

[0367] X 为 O；且

[0368] Q 为一键。

[0369] 本发明的某些实施例关于式 (IIa) 的化合物：

[0370]



[0371] 其中：

[0372] R_1 为苯基或萘基，其由各自独立选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 视情况取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基、(3-二甲氨基-丙基)-甲氨基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基；

[0373] R_2 为 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

[0374] R_3 为 H、F、Cl 或 Br；

[0375] R_4 为 $-H$ 或 $-CF_3$ ；

[0376] R_5 选自由下列基团组成的群组： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基、3-二甲氨基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-第三丁氧基羰基酰胺基-乙氧基；

[0377] R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组：H、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、羟基和硝基；

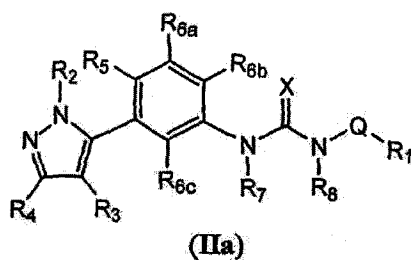
[0378] R_7 和 R_8 都为 H；

[0379] X 为 O；且

[0380] Q 为一键。

[0381] 本发明的某些实施例关于式 (IIa) 的化合物：

[0382]



[0383] 其中：

[0384] R_1 为苯基，其由各自独立地选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-二甲氨基-乙基)-甲基、(3-二甲氨基-丙基)-甲基、 $-C(=NOH)CH_3$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-甲基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、4-甲基哌啶-1-基、羟基、硝基和苯基；

[0385] R_2 为 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ；

[0386] R_3 为 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ ；

[0387] R_4 为 $-H$ 或 $-CF_3$ ；

[0388] R_5 选自由下列基团组成的群组： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基、3-二甲氨基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-第三丁氧基羰基酰胺基-乙氧基；

[0389] R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自独立地选自由下列基团组成的群组： H 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OCF_3$ 、羟基和硝基；

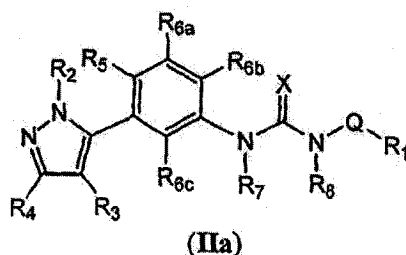
[0390] R_7 和 R_8 都为 H ；

[0391] X 为 O ；且

[0392] Q 为一键。

[0393] 本发明的某些实施例关于式 (IIa) 的化合物：

[0394]



[0395] 其中：

[0396] R_1 为苯基，其由各自独立地选自由下列基团组成的群组的 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 视情况取代： $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、氰基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、羟基和硝基；

[0397] R_2 为 $-CH_3$ ；

[0398] R_3 为 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ ；

[0399] R_4 为 $-H$ ；

[0400] R_5 选自由下列基团组成的群组： $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、羟基、苄氧基、4-氯-苄氧基、苄乙氧基、2-二甲氨基-乙氧基、3-二甲氨基-丙氧基、羧基甲氧基和 2-第三丁氧基羰基酰胺基-乙氧基；

[0401] R_{6a} 、 R_{6b} 和 R_{6c} 各自为 -H；

[0402] R_7 和 R_8 都为 -H；

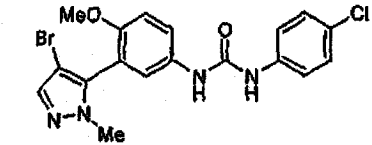
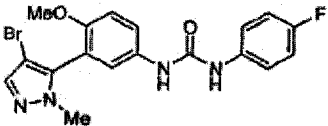
[0403] X 为 O；且

[0404] Q 为一键。

[0405] 本发明的某些实施例包括如下所示的表 A 中所说明的化合物：

[0406] 表 A

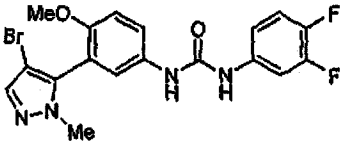
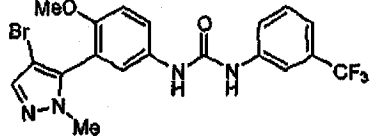
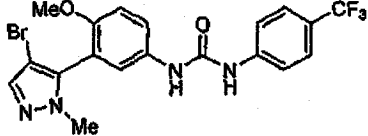
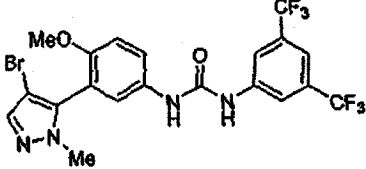
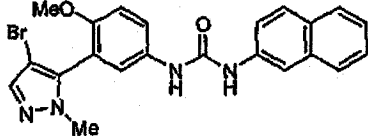
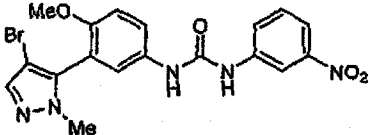
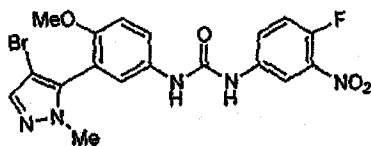
[0407]

化合物#	结构	化学名称
1		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
2		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲

[0408]

化合物#	结构	化学名称
3		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲
4		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
5		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-脲
6		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲
7		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲
8		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
9		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲

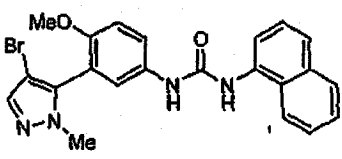
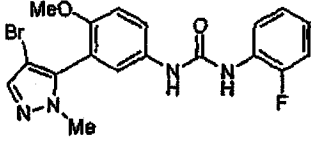
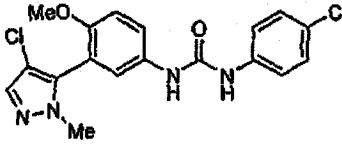
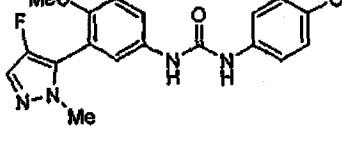
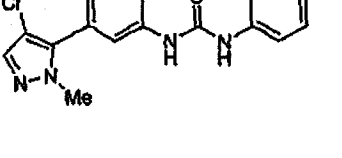
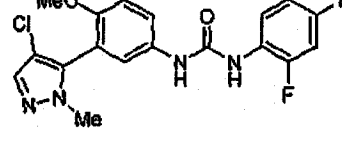
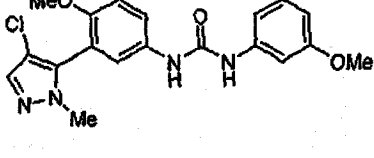
[0409]

化合物#	结构	化学名称
10		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
11		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲
12		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
13		1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
14		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-脲
15		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲
16		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-3-硝基-苯基)-脲

[0410]

化合物#	结构	化学名称
17		1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
18		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲
19		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲
20		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲
21		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲
22		1-二苯基-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
23		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲

[0411]

化合物#	结构	化学名称
24		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲
25		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
26		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
27		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
28		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
29		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
30		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲

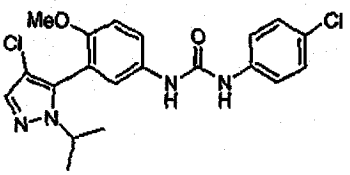
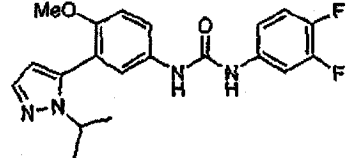
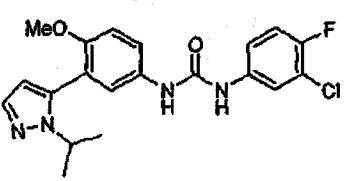
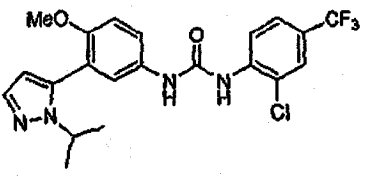
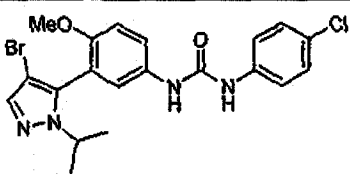
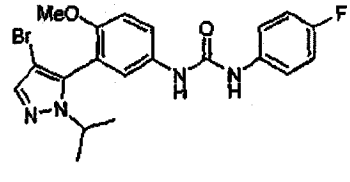
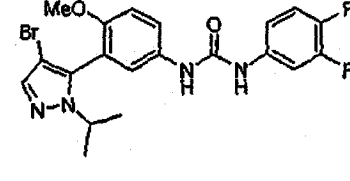
[0412]

化合物#	结构	化学名称
31		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
32		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
33		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲
34		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-脲
35		1-(3-乙酰-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
36		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲
37		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

[0413]

化合物#	结构	化学名称
38		1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
39		1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
40		1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
41		1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
42		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
43		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
44		1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

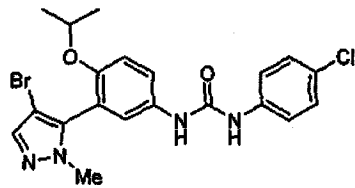
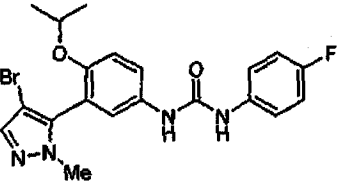
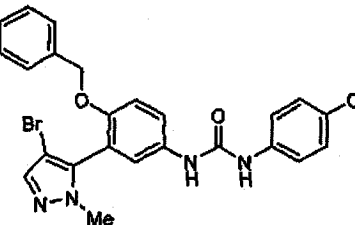
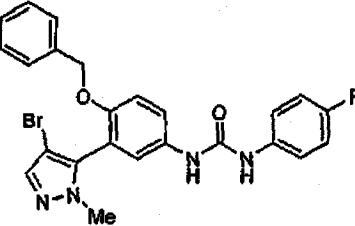
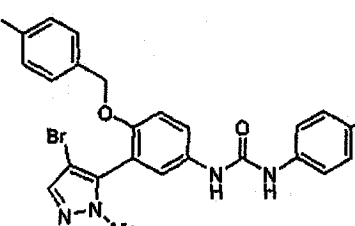
[0414]

化合物#	结构	化学名称
45		1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
46		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
47		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
48		1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
49		1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
50		1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
51		1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲

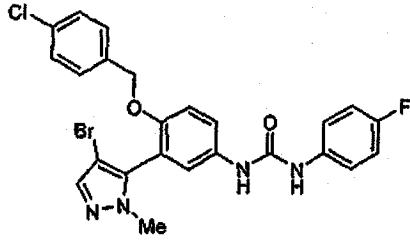
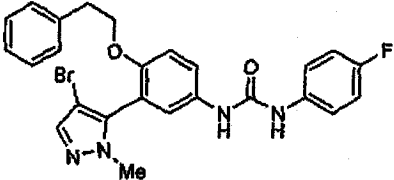
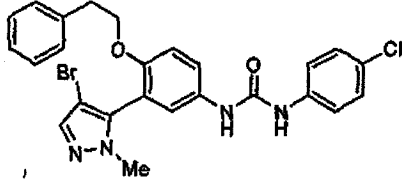
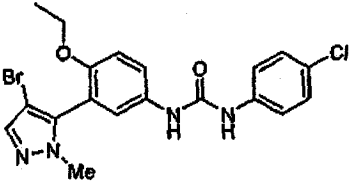
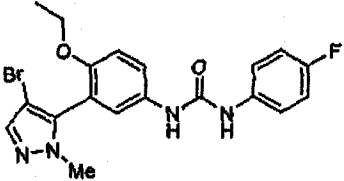
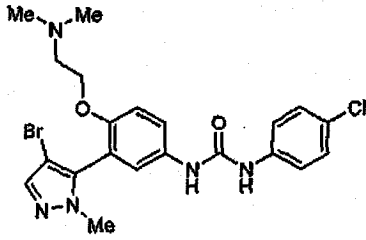
[0415]

化合物#	结构	化学名称
52		1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氟-苯基)-脲
53		1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲
54		1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
55		1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
56		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
57		1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲
58		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲

[0416]

化合物#	结构	化学名称
59		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
60		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
61		1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
62		1-[4-苯甲氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
63		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲

[0417]

化合物#	结构	化学名称
64		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苯甲氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
65		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
66		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
67		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
68		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
69		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲

[0418]

化合物#	结构	化学名称
70		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
71		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲
72		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
73		1-苯甲酰基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
74		1-苯甲基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
75		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
76		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲

[0419]

化合物#	结构	化学名称
77		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲
78		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲
79		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲
80		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
81		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
82		1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
83		1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲

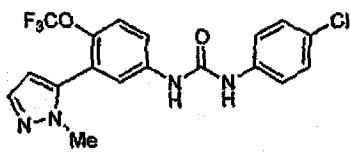
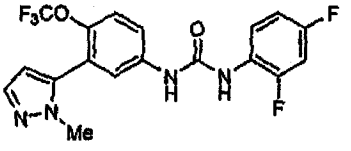
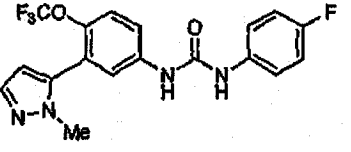
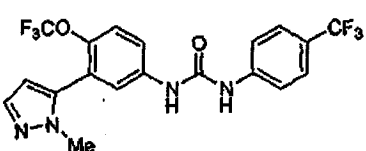
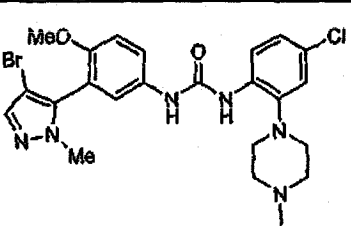
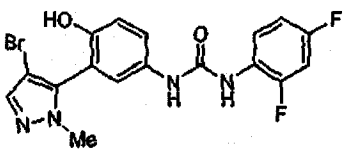
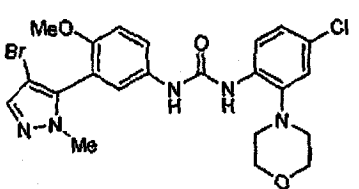
[0420]

化合物#	结构	化学名称
84		1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
85		1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
86		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲
87		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
88		1-(3-乙酰-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
89		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
90		1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲

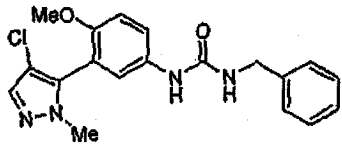
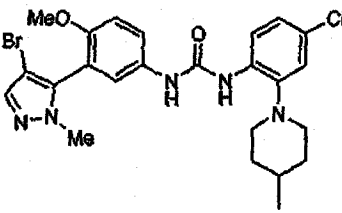
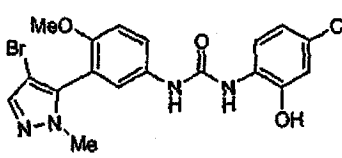
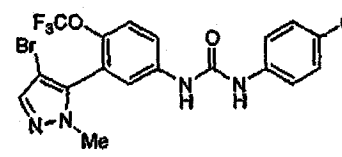
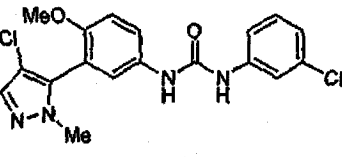
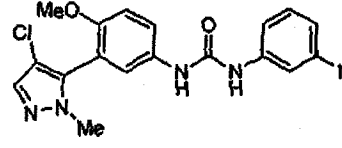
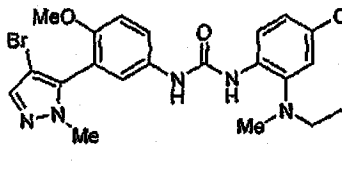
[0421]

化合物#	结构	化学名称
91		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲
92		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲
93		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲
94		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟基-乙基)-苯基]-脲
95		1-苯甲酰基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
96		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟胺-乙基)-苯基]-脲
97		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲

[0422]

化合物#	结构	化学名称
98		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
99		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
100		1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
101		1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
102		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-脲
103		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
104		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-吗啉-4-基-苯基)-脲

[0423]

化合物#	结构	化学名称
105		1-苯甲基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲
106		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[4-氯-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-脲
107		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲
108		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
109		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲
110		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲
111		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-{4-氯-2-[(2-二甲氨基-乙基)-甲氨基]-苯基}-脲

[0424]

化合物#	结构	化学名称
112		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-{4-氯-2-[(3-二甲氨基-丙基)-氨基]-苯基}-脲
113		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
114		1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-脲
115		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-脲
116		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲氨基-苯基)-脲
117		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲

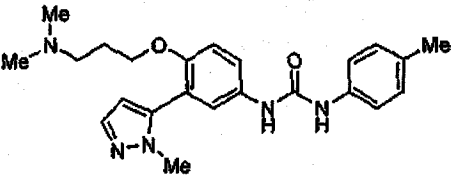
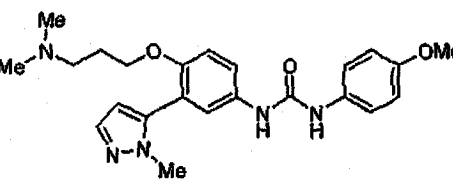
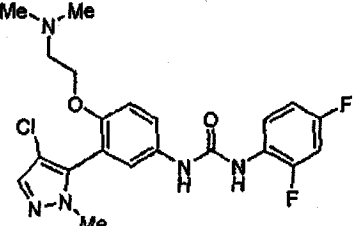
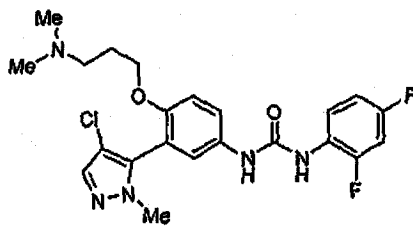
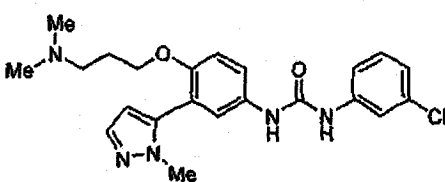
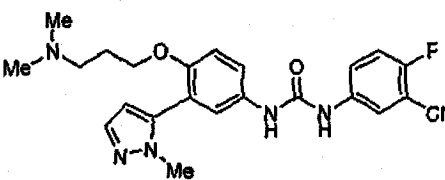
[0425]

化合物#	结构	化学名称
118		{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙酸
119		1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
120		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
121		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
122		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
123		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲

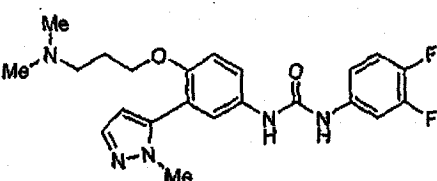
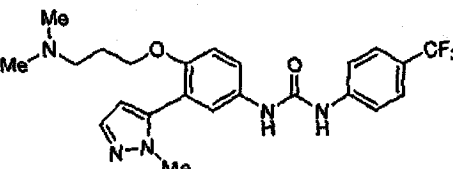
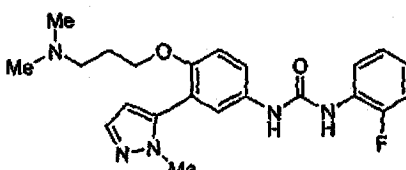
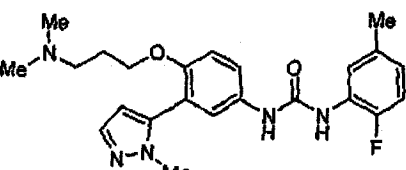
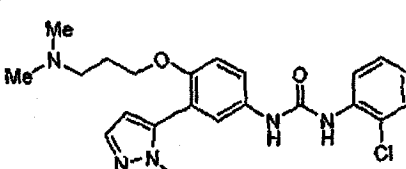
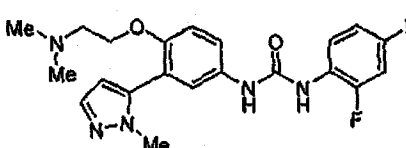
[0426]

化合物#	结构	化学名称
124		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
125		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
126		1-(4-氯-苯甲基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
127		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
128		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
129		1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊烷-5-基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲

[0427]

化合物#	结构	化学名称
130		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-对-甲苯基-脲
131		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲
132		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
133		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
134		1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
135		1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲

[0428]

化合物#	结构	化学名称
136		1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
137		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
138		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
139		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-脲
140		1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
141		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲

[0429]

化合物#	结构	化学名称
142		1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
143		1-(3-乙酰基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
144		1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊烷-5-基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)苯基]-脲
145		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-脲
146		1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲
147		(2-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙基)-氨基甲酸第三丁酯

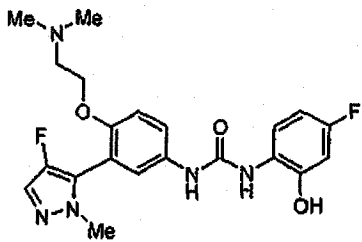
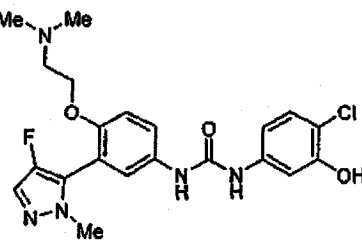
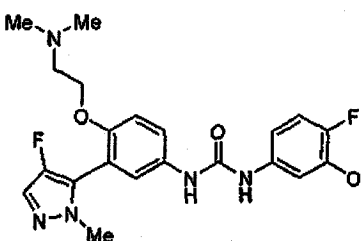
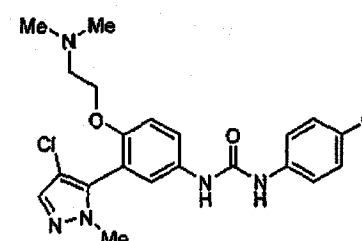
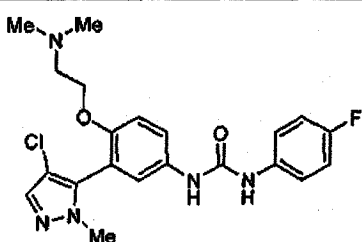
[0430]

化合物#	结构	化学名称
148		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-(3,3,3-三甲氧基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲
149		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-氯-苯基)-4-(3,3,3-三甲氧基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-脲
150		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-氟-苯基)-4-(3,3,3-三甲氧基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲
151		1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
152 153		1-[3-(4-溴-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

[0431]

化合物#	结构	化学名称
154		1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
155		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
156		1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
157		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
158		1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

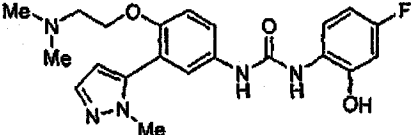
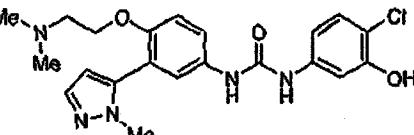
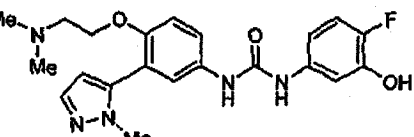
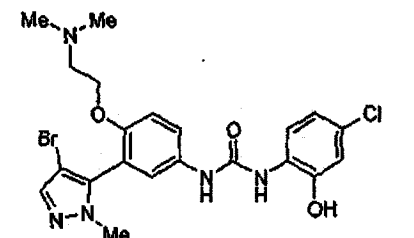
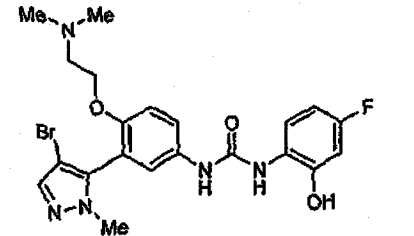
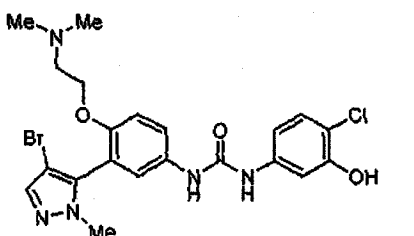
[0432]

化合物	结构	化学名称
159		1-[4-(2-(2,2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
160		1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(2-(2,2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
161		1-[4-(2-(2,2-二甲氨基-乙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲
162		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-(2,2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲
163		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-(2,2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲

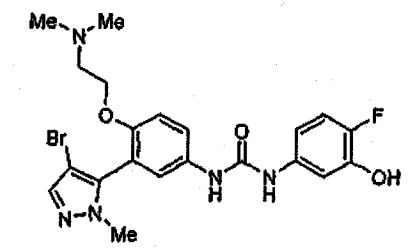
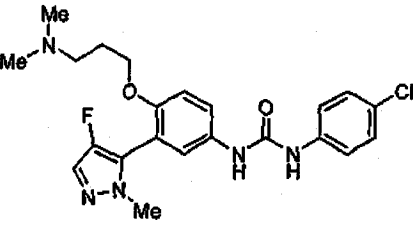
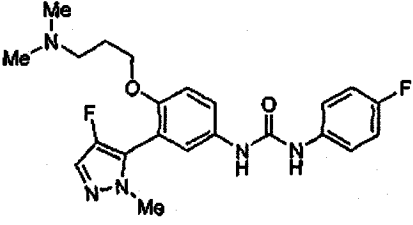
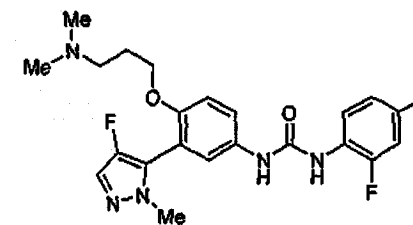
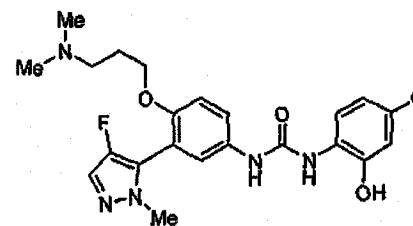
[0433]

化合物#	结构	化学名称
164		1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-脲
165		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
166		1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-脲
167		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲
168		1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

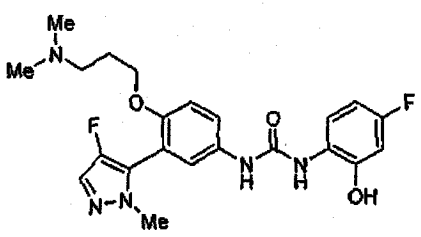
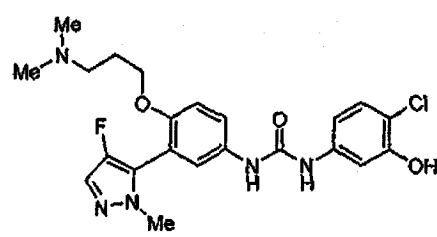
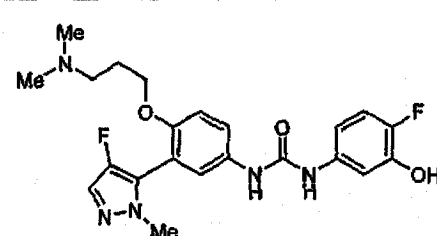
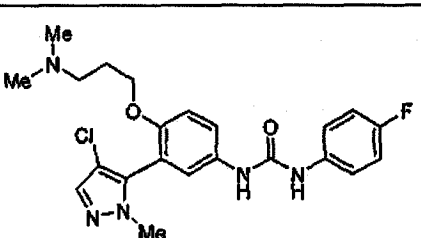
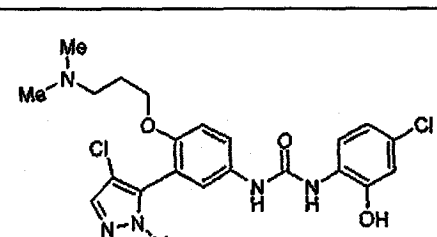
[0434]

化合物#	结构	化学名称
169		1-[4-(2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
170		1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
171		1-[4-(2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲
172		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲
173		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
174		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羟基-苯基)-脲

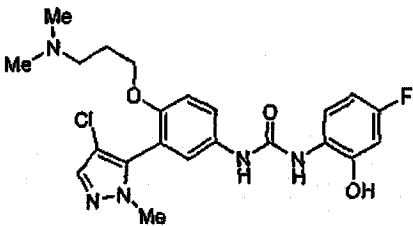
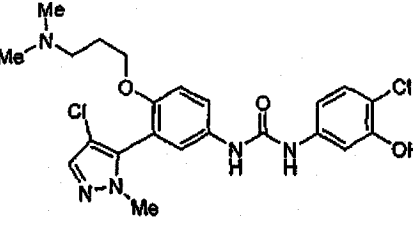
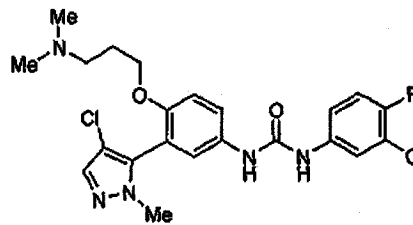
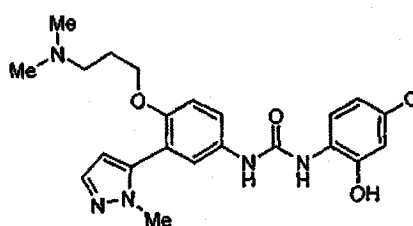
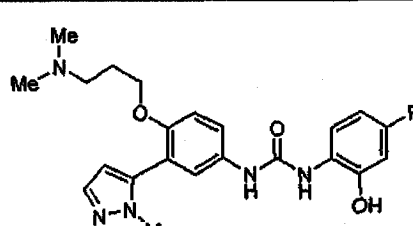
[0435]

化合物#	结构	化学名称
175		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲
176		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
177		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
178		1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
179		1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲

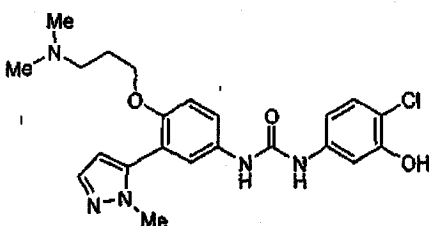
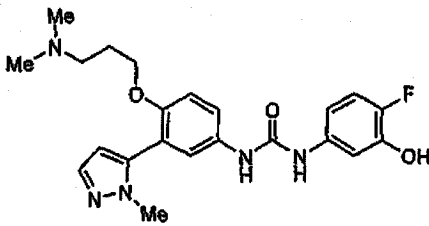
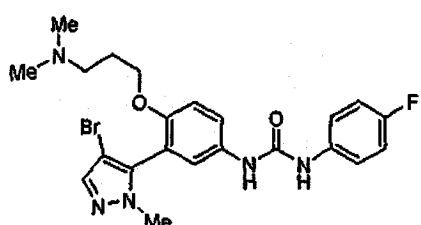
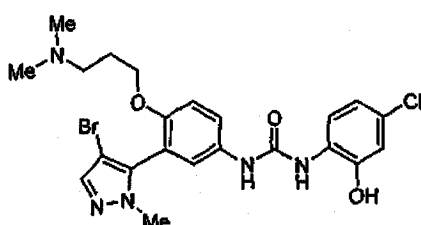
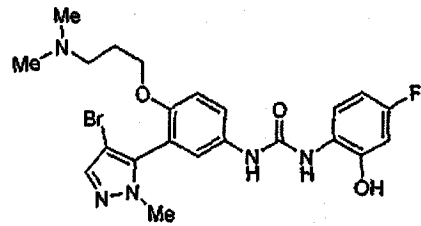
[0436]

化合物#	结构	化学名称
180		1-[4-(3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基)-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
181		1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
182		1-[4-(3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
183		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
184		1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲

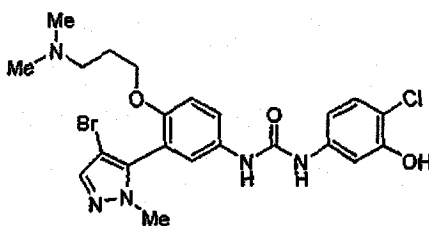
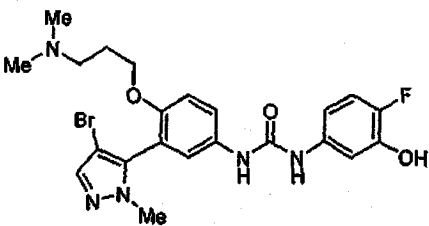
[0437]

化合物	结构	化学名称
185		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲
186		1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-脲
187		1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲
188		1-(4-氯-2-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲
189		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲

[0438]

化合物#	结构	化学名称
190		1-(4-氯-3-羟基-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-脲
191		1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲
192		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲
193		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲
194		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-2-羟基-苯基)-脲

[0439]

化合物#	结构	化学名称
195		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-3-羟基-苯基)-脲
196		1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氟-3-羟基-苯基)-脲

[0440] 此外,本发明的化合物,例如式(I)和相关各式的化合物涵盖其所有医药上可接受的盐、溶剂化物和特定水合物。

[0441] 本发明式(I)的化合物可根据图17至21以及图29至33中的一般合成流程制备,也可根据所属领域的技术人员所使用的已公开的相关文献程序制备。所述反应的例示性试剂和程序将出现于下文的操作实例中。保护和去保护可以此项技术中已知的程序进行(参见,例如Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M. 的《有机合成中的基团保护》(Protecting Groups in Organic Synthesis),第三版,1999年[Wiley];以全文引用的方式并入本文中)。

[0442] 本发明也涵盖非对映异构体以及光学异构体,例如包括外消旋混合物的对映异构体的混合物,以及独立对映异构体和非对映异构体,所述异构体由于本发明某些化合物中的非对称结构而产生。独立异构体的分离或独立异构体的选择性合成可应用所属技术领域的技术人员熟知的多种方法完成。

[0443] 组成性活化人类 5HT_{2A}

[0444] 为简便,在表4中陈述关于非内源性、组成性活化人类 5-HT_{2A} 的序列信息和识别符:

[0445] 表4

[0446]

识别符	受体	SEQ. ID. N	图
AP-3	5-HT _{2A}	27	6a
AP-3	5-HT _{2A}	28	6b
AP-4	5-HT _{2A}	29	7a
AP-4	5-HT _{2A}	30	7b

[0447] 适应症与预防与/或治疗的方法

[0448] 除了本文所揭示的 5-HT_{2A} 受体活性调节剂的前述有益用途以外,据信本文所揭示的化合物也可用于治疗多种其它疾病和病症,并改善其症状。所述用途包括(但不限于)下列治疗:

[0449] 1. 抗血小板疗法(5-HT_{2A} 调节的血小板凝集)

[0450] 抗血小板药剂（抗血小板剂）用于对多种病症开药。例如，在冠状动脉疾病中，其用于协助存在发生阻塞性血栓（例如冠状动脉栓塞）风险的患者预防心肌梗塞或中风。

[0451] 关于心肌梗塞（心脏病发作），由于冠状血管的阻塞而导致心肌无法接受充足的富氧血液。如果在心脏病发作的同时或其后立即（优选 30 分钟内）使用抗血小板剂，那么可减少心脏的损害。

[0452] 暂时性脑缺血发作（“TIA”或“小中风”）是由于经过动脉的血液流量减小而使流到脑部的氧短暂中断，通常是由于阻塞性血栓引起。已发现抗血小板药物可有效防止 TIA。

[0453] 心绞痛是一种突发但经常会反复发作的胸部疼痛、压迫或不适，主要由于流至心脏某些部位的富氧血流不足（局部缺血）引起。对于患有心绞痛的患者来说，抗血小板疗法可减小心绞痛的影响以及心肌梗塞的风险。中风是脑部无法接收充足的富氧血液而引起的事件，通常是由于血栓导致脑血管阻塞引起。在高危患者中，已发现定期使用抗血小板剂可防止引起初次或二次中风的血栓形成。

[0454] 血管成形术是一种用于打开由血栓阻塞的动脉的基于导管的技术。无论此程序后是否立即执行扩张以保持动脉敞开，抗血小板剂都可在所述程序后降低其它血栓形成的风险。

[0455] 冠状动脉搭桥手术是一种手术程序，其中自身体的其它部位取得动脉或静脉，并将其移植至已堵塞的冠状动脉上，使血流绕开所述阻塞且经过新近连接的血管。在所述程序后，抗血小板剂可降低二次血栓形成的风险。

[0456] 心房纤维颤动是最常见的持续不规则心律（心律不齐）类型。每年约有两百万美国人受到心房纤维颤动的困扰。关于心房纤维颤动，心房（心脏上室）快速发出电讯号，其将引起心脏颤动，而不是常规收缩。因此导致异常快速且极度不规则的心跳。当心脏纤维颤动发作后使用抗血小板剂时，其可减小心脏中血栓形成并流至脑部（栓塞）的风险。

[0457] 5-HT_{2A} 受体表达于血管平滑肌上，且在凝集期间，由经活化的血小板所释放的 5-HT 会引起血管收缩与其它血小板的活化。有证据显示，5-HT_{2A} 反相拮抗剂将抑制血小板凝集，且因此可用作抗血小板疗法的潜在治疗（参见 Satimura, K 等人的《临床心血管杂志》(Clin Cardiol), 2002 年 1 月, 25(1):28-32；以及 Wilson, H. C 等人,《凝血》(Thromb Haemost), 1991 年 9 月 2 日, 66(3):355-60)。

[0458] 本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂在例如（且不限于）上文所描述的适应症中对凝集血小板的血管收缩产物起到拮抗作用，从而向需要抗血小板疗法的患者提供了微循环的有益改善。因此，在某些实施例中，本发明提供用于减少有需要的患者的血小板凝集的方法，所述方法包含：向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。在其它实施例中，本发明提供用于治疗冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风、心房纤维颤动或上述任何疾病的症状的方法，所述方法包含：向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。

[0459] 在其它实施例中，本发明提供用于降低血管成形术或冠状动脉搭桥手术患者或患有心脏纤维颤动的患者的血栓形成风险的方法，所述方法包含：当存在所述风险时，向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。

[0460] 2. 哮喘

[0461] 已提议，5-HT（5-羟色胺）在急性哮喘的病理生理学方面起到重要的作用（参见

Cazzola. M. 和 Matera. M. G. 的 TIPS, 2000, 21, 13 ; 以及 De Bie, J. J. 等人的《英国制药杂志》(British J. Pharm.), 1998 年, 124, 857-864)。本文所揭示的本发明化合物用于治疗哮喘且用于治疗其症状。因此, 在某些实施例中, 本发明提供用于治疗需要所述治疗的患者的哮喘的方法, 所述方法包含: 向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。在其它实施例中, 本发明提供用于治疗需要所述治疗的患者的哮喘症状的方法, 所述方法包含: 向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。

[0462] 3. 躁动

[0463] 躁动是公认的伴随一系列症状的行为症候群, 其包括: 敌意、极度兴奋、冲动控制差、紧张和不合作等 (参见 Cohen-Mansfield J 和 Billig, N. (1986 年), 《老年人的躁动行为》(Agitated Behaviors in the Elderly), 《I. A 概念综述》(I. A Conceptual Review), 《美国老年病学杂志》(Am Geriatr Soc), 34(10): 711-721)。

[0464] 躁动常见于老年人且经常与痴呆症有关, 例如下列疾病所引起的痴呆症: 阿尔兹海默氏病、莱维小体症、帕金森氏病和亨廷顿氏病, 其都为神经系统的退化疾病; 以及影响血管的疾病, 例如中风, 或由脑部多次中风引起的多发梗塞性痴呆症, 也可诱发痴呆症。阿尔兹海默氏病占有痴呆症的约 50 至 70% (参见 Koss E 等人 (1997 年) 《利用 Cohen-Mansfield 躁动目录进行的阿尔兹海默氏病患者躁动模式评估》(Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory), 《阿尔兹海默氏病合作研究》(The Alzheimer's disease Cooperative Study), 《阿尔兹海默氏病相关病症 11》(Alzheimerdis Assoc disord 11) (第 2 增补版): S45-S50)。

[0465] 据估计, 65 岁及 65 岁以上有百分之五且 80 岁及 80 岁以上有多达百分之二十的人受到痴呆症影响; 在所述患者中, 近半数的人显示出行为失常, 例如躁动、精神错乱和突发暴力。

[0466] 躁动行为也可见于认知正常的老年人, 且可能由其所患的精神病症而不是痴呆症引起。

[0467] 在疗养院和其它辅助护理机构, 通常使用例如氟哌啶醇的抗精神病药物来治疗躁动。有证据显示, 作用于脑部 5-HT_{2A} 受体的药剂具有减少患者躁动的效用, 包括阿尔兹海默氏痴呆症的患者 (参见 Katz, I. R. 等人, 《临床精神病杂志》(J Clin Psychiatry) 1999 年 2 月, 60(2): 107-115; 以及 Street, J. S. 等人, 《精神病杂志》(ArchGen Psychiatry) 2000 年 10 月, 57(10): 968-976)。

[0468] 本文所揭示的本发明化合物可用于治疗躁动与其症状。因此, 在某些实施例中, 本发明提供用于治疗需要所述治疗的患者的躁动的方法, 所述方法包含: 向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。在某些实施例中, 躁动是由精神病症而不是痴呆症引起。在某些实施例中, 本发明提供用于治疗患有痴呆症的患者的躁动或其症状的方法, 所述方法包含: 向所述患者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。在所述方法的某些实施例中, 痴呆症是由神经系统退化性疾病引起, 例如 (且不限于) 阿尔兹海默氏病、莱维小体症、帕金森氏病和亨廷顿氏病; 或由影响血管的疾病引起, 包括 (但不限于) 中风和多发梗塞性痴呆症。在某些实施例中, 本发明提供用于治疗需要所述治疗的患者的躁动或其症状的方法, 其中所述患者为认知正常的老年患者, 所述方法包含: 向所述患

者投用包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂的组合物。

[0469] 4. 使用氟哌啶醇治疗精神分裂症与其它病症的辅助疗法：

[0470] 精神分裂症是一种未知病因的精神病症，其通常首次出现于早期成年期，其特征在于多种特征、精神症状、病程、发展阶段以及社会行为与工作能力低于以前达到的最高水平的退化。特征精神症状为思想内容病症（重复、片断、不连贯、不真实或简单的妄想内容或迫害想法）和智力病症（缺乏关联、想象飞跃、不连贯甚至缺乏理解力），以及认知病症（幻觉）、情感病症（肤浅或不恰当的情感）、自我认知病症、意志和冲动病症、人际关系病症以及精神运动性病症（例如紧张症）。其它症状也与所述病症相关联。（参见《美国统计学和诊断手册》(American Statistical and diagnostic Handbook)）。

[0471] 氟哌啶醇（好度 (Haldol)）是一种有效的多巴胺 D2 受体拮抗剂。其广泛用于对急性精神分裂症症状处方，并对精神分裂症阳性症状的治疗尤其有效。然而，好度并不能有效治疗精神分裂症的阴性症状，甚至可能诱发阴性症状及认知障碍，根据本发明的某些方法，将反相激动剂与好度同时用药将极为有益，其能使用低剂量的好度而不损失其对于阳性症状的治疗效用，同时也减少或消除了对阴性症状的诱发作用，延长患者精神分裂症复发的间隔。

[0472] 氟哌啶醇主要用于治疗各种行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、精神病（器质性及 NOS 精神病）、精神病症、精神病、精神分裂症（急性、慢性及 NOS 精神分裂症）。其它用途包括自闭症、亨廷顿氏舞蹈病以及由化疗与化疗抗体所引起的恶心和呕吐的治疗。将本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂与氟哌啶醇组合用药也可提供对所述病症的有效治疗。

[0473] 在某些实施例中，本发明提供用于治疗行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、精神病（器质性与 NOS 精神病）、精神病症、精神病、精神分裂症（急性、慢性及 NOS 精神分裂症）的方法，所述方法包含：向所述患者投用多巴胺 D2 受体拮抗剂与本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂。

[0474] 在某些实施例中，本发明提供用于治疗行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、精神病（器质性与 NOS 精神病）、精神病症、精神病、精神分裂症（急性、慢性及 NOS 精神分裂症）的方法，所述方法包含：向所述患者投用氟哌啶醇与本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂。

[0475] 在某些实施例中，本发明提供用于治疗自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化疗或化疗抗体引起的恶心和呕吐的方法，所述方法包含：向所述患者投用多巴胺 D2 受体拮抗剂与本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂。

[0476] 在某些实施例中，本发明提供用于治疗自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化疗或化疗抗体引起的恶心和呕吐的方法，所述方法包含：向所述患者投用氟哌啶醇与本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂。

[0477] 在其它实施例中，本发明提供用于治疗需要所述治疗的患者的精神分裂症的方法，所述方法包含：向所述患者投用多巴胺 D2 受体拮抗剂与本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂。所述多巴胺 D2 受体拮抗剂优选氟哌啶醇。

[0478] 多巴胺 D2 受体拮抗剂可与 5-HT_{2A} 反相拮抗剂同时投用，或其可于不同的时间内分别投用。所属技术领域的技术人员将易于判定最能有效降低或消除氟哌啶醇的毒副作用的

适当用药方式。在某些实施例中，氟哌啶醇与 5-HT_{2A} 反相激动剂可以单一剂型投用，在其它实施例中，其可以独立剂型投用。

[0479] 本发明进一步提供用于缓解通过向患有精神分裂症的患者投用氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状的方法，所述方法包含：向所述患者投用如本文所揭示的 5-HT_{2A} 反相激动剂。

[0480] 5. 睡眠病症

[0481] 据美国睡眠基金会 (National Sleep Foundation) 于 2002 年进行的美国睡眠普查 (Sleep In America Poll) 所报导，所调查的成年人中超过半数 (58%) 表示，在过去的一年里每周至少数晚会出现一种或一种以上的失眠症状。此外，约十分之三 (35%) 的人表示，每晚或几乎每晚都出现类似失眠的症状。

[0482] 正常的睡眠周期和睡眠结构可由多种生理以及环境影响打乱。根据国际睡眠病症分类 (the International Classification of Sleep disorders)，约存在 80 种类型的睡眠病症。在所述睡眠病症中，本发明的化合物对 (例如) 下列睡眠病症中的任一种或多种都有效 (ICSD- 国际睡眠病症分类 (International Classification of Sleep Disorders) : 《诊断和代码指南》 (diagnostic and Coding Manual)，诊断分类督导委员会 (diagnostic Classification Steering Committee)，美国睡眠病症协会 (American Sleep disorders Association)，1990 年)：

[0483] A. 睡眠障碍

[0484] a. 内因性睡眠病症：

[0485] 心理生理性失眠、主观感觉型失眠、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性肺泡换气不足症候群、周期性肢体活动病症、多动腿症候群及 NOS 内因性睡眠病症。

[0486] b. 外因性睡眠病症：

[0487] 睡眠卫生不良、环境性睡眠病症、高空性失眠、睡眠调节障碍、睡眠不足症候群、设限性睡眠病症、设限性睡眠病症、夜食 (夜饮) 症候群、催眠药物依赖性睡眠病症、兴奋剂依赖性睡眠病症、酒精依赖性睡眠障碍及 NOS 外因性睡眠病症。

[0488] c. 昼夜节律性睡眠病症：

[0489] 时区改变 (飞机时差) 症候群、倒班工作睡眠病症、不规律的睡眠 - 觉醒模式、睡眠相延迟症候群、睡眠相提前症候群、非 24 小时睡眠 - 觉醒模式及 NOS 昼夜节律性睡眠病症。

[0490] B. 深度睡眠状态

[0491] a. 觉醒病症

[0492] 错乱性唤醒、梦游症和夜惊。

[0493] b. 睡眠 - 觉醒转换病症：

[0494] 节律性运动病症、睡惊、梦呓和夜间腿部痛性痉挛。

[0495] C. 内科 / 精神病症相关的睡眠病症

[0496] a. 与精神病症相关：

[0497] 精神病、情绪病症、焦虑症、恐慌症和酒精中毒。

[0498] a. 与神经性病症相关：

[0499] 脑退化病症、痴呆症、帕金森氏病、致死性家族性失眠症、睡眠相关性癫痫、睡眠的电癫痫持续状态和睡眠相关性头痛。

[0500] c. 与其它内科病症相关：

[0501] 睡眠病、夜间心脏缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相关性哮喘、睡眠相关性胃食道反流、消化性溃疡病、纤维织炎症候群、骨性关节炎、类风湿性关节炎、纤维肌痛和术后睡眠病症。

[0502] 丧失睡眠的影响不仅仅在于日间过度嗜睡。据报导，长期睡眠可导致压力、焦虑、抑郁以及内科疾病的水平的升高（参见美国国家健康学会（National Institutes of Health），《国家心脏、肺以及血液学会，失眠症情况表》（National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet），1995 年 10 月）。初步证据也显示，患有引起睡眠时间显著减少的睡眠病症也可有助于增加因免疫抑制而易感染心血管并发症，例如高血压、心律不齐、中风和心肌梗塞、葡萄糖耐受不足、增加肥胖和代谢症候群。本发明的化合物因改善睡眠品质而可用于预防或缓解所述症状。

[0503] 治疗大部分睡眠病症的最常用药物种类为苯并二氮平类，但苯并二氮平类的副作用概况包括日间镇静、行动协调力降低及认知损害。此外，美国国家健康协定学会（the National Institutes of Health Consensus）在 1984 年关于睡眠诱导药与失眠症的研讨会已提出使用方针，由于考虑到药物的滥用、依赖、戒断困难及药效后复发失眠的可能性，并不鼓励持续服用此类镇静 - 安眠药超过 4 至 6 周。因此，需要有一种治疗失眠且较之目前所使用的药物更有效与 / 或具有更低副作用的药剂。而且，苯并二氮平类虽然用于诱发睡眠，但对维持睡眠状态、巩固睡眠或慢波睡眠无效或功效极低。因此，目前还无法较好地治疗睡眠维持病症。

[0504] 对与本发明的化合物具有相似作用机制的药物所进行的临床研究显示，就正常、健康的志愿者以及患睡眠病症和情绪病症的患者来说，无论主观还是客观上睡眠指标都有了显著改善 [Sharpley AL 等人，《人类的慢波睡眠：5HT_{2A} 和 5HT_{2c} 受体的作用》（Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5HT_{2A} and 5HT_{2c} Receptors），《神经药理学》（Neuropharmacology），1994 年，33(3/4) 卷：467-71；Winokur A 等人，《米氮平（Mirtazapine）对于抑郁患者睡眠连续和睡眠结构的急性作用：初步研究》（Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study），《生物精神病学》（Soc of Biol Psych），2000 年，48 卷：75-78；以及 Landolt HP 等人，《血清素 -2 受体与人类睡眠：EFG 能量图谱上选择性拮抗剂的作用》（Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra），《神经生理药理学》（Neuropsychopharmacology），1999 年，21(3) 卷：455-66]。

[0505] 某些睡眠病症有时会与其它症状同时出现，因此所述症状可由式 (I) 的化合物治疗。例如（且不限于），患有情绪病症的患者通常会患有可由式 (I) 的化合物治疗的睡眠病症。使用一种药物（如本发明的化合物）来治疗两种或两种以上现有或潜在症状会比使用两种或两种以上药物治疗疾病成本更经济、更有效且副作用更低。

[0506] 本发明的目的是提供一种治疗睡眠病症地治疗剂。本发明的另一目的是提供一种可用于治疗两种或两种以上病症（其中所述病症之一为睡眠病症）的药剂。本文所描述的

本发明化合物可单独使用或与温和的睡眠引发剂（意即抗组胺药物）组合使用。

[0507] 睡眠结构：

[0508] 睡眠包含两种生理状态：非快速眼动（NREM）和快速眼动（REM）睡眠。NREM 睡眠由四个阶段组成，每一阶段的特征为脑波模式逐渐变慢，而较慢的脑波模式预示较深的睡眠。所谓的 δ 睡眠，即第三和第四阶段 NREM 睡眠，是最深且最能振奋精神的睡眠类型。许多患有睡眠病症的患者并不能充分的达到有助于振奋精神的第三及第四阶段睡眠。在临床术语中，患者的睡眠模式被称作片段化睡眠，意谓所述患者睡眠时的大部分时间都在第 1 和第 2 阶段（半清醒）与清醒之间交替，而且仅极少时间进入深睡眠。如本文使用的术语“片断化睡眠结构”意谓个体（例如睡眠病症患者）的大部分睡眠时间都处于 NREM 睡眠的第 1 和第 2 阶段，只需有限的外部刺激即可轻易地将患者自浅睡眠期唤醒而使其处于清醒状态。因此，所述个体在整个睡眠周期中由于频繁的唤醒打断而频繁地出现浅睡眠阶段。许多睡眠病症都呈现片断化睡眠结构的特征。例如，许多患有睡眠病症的老年患者很难达到长期深度、振奋精神的睡眠阶段（NREM 第 3 和第 4 阶段），且反而大部分时间都处于 NREM 睡眠的第 1 和第 2 阶段。与片断化睡眠结构相比，如本文使用的术语“睡眠巩固”意谓一种状态，其中处于 NREM 睡眠阶段、特别是处于第 3 和第 4 阶段的次数与所述睡眠阶段的长度都有所增加，而唤醒阶段的次数和长度都有所减少。事实上，睡眠病症患者的睡眠结构可巩固于一种睡眠状态，即夜间睡眠时间增加而唤醒时间变短，且同时更多的时间是处于慢波睡眠（第 3 和第 4 阶段）状态而较少往返于第 1 和第 2 睡眠阶段。所描述的本发明化合物有效巩固睡眠模式，使得先前患有片断化睡眠的患者如今可在更长且更连贯的时间里达到振奋精神的 δ 波睡眠。

[0509] 当睡眠自第 1 阶段进入后续阶段时，心律和血压都降低，代谢率和葡萄糖消耗却都增加，并且肌肉松弛。在正常的睡眠结构中，NREM 睡眠占总睡眠时间的约 75%；第 1 阶段占总睡眠时间的 5-10%，第 2 阶段占约 45-50%，第 3 阶段占约 12% 且第 4 阶段占 13-15%。睡眠开始后约 90 分钟时，NREM 睡眠即让位于晚间的第 1 次 REM 睡眠阶段。REM 占总睡眠时间的约 25%。与 NREM 睡眠相比，REM 睡眠的特征为高脉搏、呼吸和血压以及与活跃的清醒阶段中所见到的那些模式类似的其它生理模式。因此，REM 睡眠也被称为“异相睡眠”。睡眠发作出现于 NREM 睡眠期间，且健康的年轻人需要 10 至 20 分钟。NREM 睡眠的四个阶段与 REM 相一起形成了一个完整的睡眠周期，在整个睡眠持续过程中，此睡眠周期不断重复通常四或五次。睡眠的循环性质是规律且可靠的；REM 阶段在夜间每隔 90 分钟出现。然而，第一次 REM 阶段倾向于最短，通常持续不到 10 分钟，而后期 REM 阶段却可持续长达 40 分钟。随着年龄的增长，由于睡眠结构的改变造成睡眠维持的削弱以及睡眠品质的降低，结束与睡眠发作之间的时间将增加且晚间睡眠的总量将减少。NREM（特别是第 3 和第 4 阶段）与 REM 睡眠都有所减少。然而，第 1 阶段的 NREM 睡眠，即最浅睡眠，会随着年龄的增长而增加。

[0510] 如本文所揭示，本发明的化合物也具有增加 δ 强度（参见图 28）的能力。如本文所使用的术语“ δ 强度”意谓在 NREM 睡眠期间，在 0.5 至 3.5Hz 范围内所测量的 EFG 活性的持续时间，且可认为是对更深度、更振奋精神的睡眠的测量。假定 δ 强度是对被称为过程 S 的理论过程的测量，且可认为其与给定睡眠时间内个体所经历的睡眠量成负性相关。睡眠是由体内平衡机制控制；因此，一个人睡眠越少，驱动睡眠的能力就越强。据信，过程 S

建立于清醒阶段且在 δ 强度睡眠期间得到最有效释放。 δ 强度是对睡眠期之前的过程 S 大小的测量。一个人保持清醒的时间越长,过程 S 或对睡眠的驱动力越强,且因此 NREM 睡眠期间的 δ 强度越强。然而,患有睡眠病症的个体很难达到并维持 δ 波睡眠且因此累积了大量过程 S,而于睡眠期间释放此累积的能力有限。5-HT_{2A} 反相激动剂在临床前和临床测试中模拟了睡眠丧失对 δ 强度的影响,建议患有睡眠病症的受试者使用 5-HT_{2A} 反相激动剂治疗,将能达到更深度、更振奋精神的睡眠。当前市售的药物治疗剂中并未观察到相同的功效。此外,当前市售的用于睡眠的药物治疗剂还具有副作用,例如宿醉效应或与 GABA 受体相关联的成瘾。5-HT_{2A} 反相激动剂并不作用于 GABA 受体,且因此与所述副作用无关。

[0511] 睡眠病症的主观与客观判定:

[0512] 有多种方式来判定睡眠的开始、持续时间或品质(例如,不振奋精神或振奋精神的睡眠)究竟得到削弱或改善。一种方法是患者的主观判定,例如,患者在清醒时究竟感觉困倦或精力充沛。其它方法涉及在睡眠期间由其它人进行观察,例如,患者需要多长时间才能入睡、患者夜间醒来几次、患者在睡眠期间的不安定情况如何等等。另一方法是使用多导睡眠图(polysomnography)客观地测量睡眠的阶段。

[0513] 多导睡眠图是在睡眠期间对多种电生理参数进行的监测,且通常包括对 EEG 活性、眼电图活动和肌电图活动的测量与其它测量。所述结果连同观察不仅可以测量睡眠潜伏期(入睡所要时间量),还可以测量睡眠连续性(睡眠与清醒的总平衡)及睡眠巩固(δ 波睡眠或振奋精神的睡眠占睡眠时间的百分比),其都可以说明睡眠品质。

[0514] 五个截然不同的睡眠阶段可由多导睡眠图进行测量:快速眼动(REM)睡眠和其它四个非快速眼动(NREM)睡眠阶段(第 1、2、3 和 4 阶段)。第 1 阶段 NREM 睡眠是自清醒转入睡眠的阶段且对于健康成人来说,此阶段占睡眠所耗时间的约 5%。第 2 阶段 NREM 睡眠的特征为特殊 EEG 波形(睡眠梭形波与 K 复合波),占睡眠所耗时间的约 50%。第 3 与 4 阶段 NREM 睡眠(也统称为慢波睡眠和 δ 波睡眠)是最深度的睡眠且占睡眠时间的约 10-20%。REM 睡眠,即大部分夜梦发生的时间,占总睡眠的约 20-25%。

[0515] 所述睡眠阶段在夜间具有特有的时序组织。NREM 第 3 与 4 阶段倾向于存在于夜间的前三分之一至二分之一阶段,且会对睡眠丧失作出反应而增加持续时间。REM 睡眠会于夜间循环出现。约每隔 80-100 分钟就会与 NREM 交替出现。在接近早晨时,REM 睡眠期的持续时间会增加。人类睡眠也会随着寿命的增长而在特征上有所改变。继儿童期与青少年早期相对稳定且具有大量慢波睡眠之后,成年期睡眠的持续性与深度会降低。此降低反映了清醒与第 1 阶段睡眠的增加以及第 3 与第 4 阶段睡眠的减少。

[0516] 此外,本发明的化合物可用于治疗以日间过度嗜睡(例如猝睡症)为特征的睡眠病症。血清素 5HT_{2A} 受体的反相激动剂改善了夜间的睡眠品质,其可减少日间的过度嗜睡。因此,本发明另一方面关于将本发明的化合物用于治疗睡眠病症的治疗用途。本发明的化合物是血清素 5HT_{2A} 受体的有效反相激动剂,并且通过发挥下列作用中的一种或一种以上而有效治疗睡眠病症:减少睡眠开始的潜伏期(睡眠诱导的测量)、减少夜间醒来的次数以及延长 δ 波睡眠的时间量(对睡眠品质增强与睡眠巩固的测量)而不会影响 REM 睡眠。而且,本发明的化合物在单独治疗中或在与睡眠诱导剂(例如但不限于抗组织胺)组合治疗时都有效。

[0517] 6. 糖尿病相关的病理:

[0518] 尽管高血糖症是引起例如糖尿病周边神经病 (DPN)、糖尿病肾病 (DN) 和糖尿病视网膜病 (DP) 的糖尿病并发症的主要原因,糖尿病患者的血浆血清素浓度的增加也被认为在疾病扩展中起到了重要作用 (Pietraszek, M. H. 等人的《血栓症的研究》(Thrombosis Res), 1992, 66(6), 765-74; 和 Andrzejewska-Buczko J 等人的《科林眼科杂志 (Klin Oczna.)》, 1996 年; 98(2), 101-4)。血清素被认为在血管痉挛和血小板凝集能力增加方面起到了重要作用。改善微血管的血液循环能有益于糖尿病 的并发症。

[0519] Cameron 和 Cotter 在《Naunyn Schmiedebergs 药 理 学 期 刊》(NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol.), 2003 年 6 月; 367(6) :607-14 的近期研究中,使用一种 5HT_{2A} 拮抗剂实验药物 AT-1015 与其它 5HT_{2A} 非特异性拮抗剂,包括利坦色林 (ritanserin) 和沙格雷酯 (sarpogrelate)。这些研究发现所有三种药物都能对 19.8% 的患糖尿病坐骨神经传导障碍的大鼠产生显著改善 (82.6-99.7%)。同样,坐骨神经内膜血流和隐神经传导速度的 44.7% 和 14.9% 减少都得到了完全改善。

[0520] 在一个独立患者研究中,评估沙格雷酯是否能避免糖尿病肾病的发展或扩展 (Takahashi, T. 等人的《糖尿病的临床研究实践》(diabetes Res Clin Pract.), 2002 年 11 月, 58(2) :123-9)。在 24 个月的实验治疗期中,沙格雷酯显著降低了尿液白蛋白的排泄量。

[0521] 7. 青光眼

[0522] 在眼睛局部投用 5-HT₂ 受体拮抗剂会导致猴子 (Chang 等人的《眼部药理学杂志》(J. Ocul Pharmacol) 1 :137-147 (1985 年)) 和人类 (Mastropasqua 等人的《眼部扫描学报增刊》(Acta Ophthalmol Scand Suppl), 224 :24-25 (1997 年)) 的眼内压 (IOP) 降低,说明例如 5-HT_{2A} 反相激动剂的类似化合物用于治疗与青光眼相关的高眼压的效用。5-HT₂ 受体拮抗剂酮色林 (ketanserin) (Mastropasqua, 上文) 和沙格雷酯 (Takenaka 等人的《眼部可视觉科学调查》(Investig Ophthalmol Vis Sci), 36 :S734 (1995 年)) 已在青光眼患者中显示出显著降低的 IOP。本发明的代表性方法:

[0523] 本发明一方面通过使 5HT_{2A} 血清素受体与根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物接触来调节所述受体的活性的方法。

[0524] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体血小板凝集的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0525] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体中的选自由下列疾病组成的群组的适应症的方法:冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风和心房纤维颤动,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0526] 本发明一方面涵盖降低血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体的血栓形成风险的预防或治疗方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0527] 本发明一方面涵盖降低患有心房纤维颤动的个体的血栓形成风险的预防或治疗方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0528] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体哮喘的方法,所述方法包含:向有需要的所述

个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0529] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体哮喘症状的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0530] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体躁动或其症状的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述个体为一个认知力正常的老年个体。

[0531] 本发明一方面涵盖预防或治疗患有痴呆症的个体的躁动或其症状的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文所描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述痴呆症是由于神经系统的退化性疾病而引起。在某些实例中,所述痴呆症是阿尔兹海默氏病、莱维小体症、帕金森氏病或亨廷顿氏病。在某些实施例中,所述痴呆症是由于影响血管的疾病而引起。在某些实施例中,所述痴呆症是由于中风或多发梗塞性痴呆症而引起。本发明一方面涵盖预防或治疗患有选自下列疾病组成的群组的至少一种适应症的个体的方法:行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、器质性或 NOS 精神病、精神病症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症;所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的多巴胺 D2 受体拮抗剂和根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0532] 本发明一方面涵盖预防或治疗患有自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化疗或化疗抗体引起的恶心和呕吐的个体的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的多巴胺 D2 受体和根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0533] 本发明一方面涵盖预防或治疗患精神分裂症的个体的方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的多巴胺 D2 受体和根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0534] 本发明一方面涵盖缓解通过向患有精神分裂症的个体投用氟哌啶醇而诱发的所述精神分裂症的阴性症状的预防或治疗方法,所述方法包含:向有需要的所述个体投用治疗有效剂量的根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以独立剂型投用。在某些实施例中,氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以单一剂型投用。

[0535] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体睡眠病症的方法,所述方法包含:向有需要的个体投用治疗有效剂量的根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。在某些实施例中,睡眠病症为一种睡眠障碍。在某些实施例中,所述睡眠障碍选自下列疾病组成的群组:心理生理性失眠、主观感觉型失眠、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性睡眠呼吸暂停症候群、中枢性肺泡换气不足症候群、周期性肢体活动病症、多动腿症候群、睡眠卫生不良、环境性睡眠病症、高空性失眠、睡眠调节病症、睡眠不足症候群、设限性睡眠病症、入睡相关性病症、夜食或夜饮症候群、催眠药物依赖性睡眠病症、兴奋剂依赖性睡眠病症、酒精依赖性睡眠病症、毒素诱发性睡眠病症、时区改变(飞机时差)症候群、倒班工作睡眠病症、不规律的睡眠-觉醒模式、睡眠相延迟症候群、睡眠相提前症候群和非 24 小时睡眠-觉醒病症。

[0536] 在某些实施例中,所述睡眠病症是一种深度睡眠状态。在某些实施例中,所述深度睡眠状态选自由下列疾病组成的群组:错乱性唤醒、梦游症和夜惊、节律性运动病症、睡惊、梦呓和夜间腿部痛性痉挛。在某些实施例中,所述睡眠病症以日间过度嗜睡为特征,例如猝睡症。

[0537] 在某些实施例中,所述睡眠病症与内科或精神病症相关。在某些实施例中,所述内科或精神病症选自由下列病症组成的群组:精神病、情绪病症、焦虑症、恐慌症、酒精中毒、脑退化病症、痴呆症、帕金森氏病、致死性家族性失眠症、睡眠相关性癫痫、睡眠的电癫痫持续状态、睡眠相关性头痛、睡眠病、夜间心脏缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相关性哮喘、睡眠相关性胃食道反流、消化性溃疡病、纤维织炎症候群、骨性关节炎、类风湿性关节炎、纤维肌痛和术后睡眠病症。

[0538] 本发明一方面涵盖预防或治疗个体的糖尿病相关病症的方法,所述方法包含:向有需要的个体投用治疗有效剂量的根据本文描述的任一实施例的化合物或医药组合物。

[0539] 在某些实施例中,所述糖尿病相关病症是糖尿病性周边神经病。

[0540] 在某些实施例中,所述糖尿病相关病症是糖尿病性肾病。

[0541] 在某些实施例中,所述糖尿病相关病症是糖尿病视网膜病。

[0542] 本发明一方面涵盖预防或治疗青光眼或其它伴有不正常眼内压的眼疾病的方法。

[0543] 本发明一方面涵盖制备组合物的方法,所述方法包含:将根据本文所描述的任何实施例的化合物与医药上可接受的载剂混杂。

[0544] 本发明一方面是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途。本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为血小板凝集。

[0545] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症选自由下列疾病组成的群组:冠状动脉疾病、心肌梗塞、暂时性脑缺血发作、心绞痛、中风和心房纤维颤动。

[0546] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为血管成形术或冠状动脉搭桥手术个体的血栓形成。

[0547] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为患有心房纤维颤动的个体的血栓形成。

[0548] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为哮喘。

[0549] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为哮喘症状。

[0550] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为个体躁动或其症状。在某些实施例中,所述个体为一个认知力正常的老年个体。

[0551] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为患有痴呆症的个体的躁动或其症状。在某些实施例中,所述痴呆症是由于神经系统的退化性疾病而引起。在某些实施例中,所述痴呆症是阿尔兹海默氏病、莱维小体症、帕金森氏病或亨廷顿氏病。在某些实施例中,所述痴呆症是由影响血管的疾病而

引起。在某些实施例中,所述痴呆症是由中风或多发梗塞性痴呆症而引起。

[0552] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,所述药物进一步包含多巴胺 D2 受体拮抗剂,其中所述病症选自由下列病症组成的群组:行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、杜雷特氏症候群、情绪病症、器质性或 NOS 精神病、精神病症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,所述药物进一步包含多巴胺 D2 受体拮抗剂,其中所述病症为自闭症、亨廷顿氏舞蹈症或由化疗或化疗抗体引起的恶心和呕吐。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0553] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,所述药物进一步包含多巴胺 D2 受体拮抗剂,其中所述病症为精神分裂症。在某些实施例中,所述多巴胺 D2 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0554] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述病症为通过投用氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状或症状。

[0555] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以独立剂型投用。

[0556] 本发明的一个实施例是化合物在制备用以预防或治疗 5HT_{2A} 调节病症的药物中的用途,其中所述氟哌啶醇和所述化合物或医药组合物以单一剂型投用。

[0557] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来治疗人体或动物体的方法中。

[0558] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来预防或治疗人体或动物体中的如本文所述的 5HT_{2A} 调节病症的方法中。

[0559] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来预防或治疗如本文所述的睡眠病症的方法中。

[0560] 本发明一方面为根据本文所描述的任一实施例的化合物,其用于一种通过疗法来预防或治疗人体或动物体中的血小板凝集的方法中。

[0561] 医药组合物

[0562] 本发明另一方面关于包含一种或一种以上如本文描述的化合物和一种或一种以上医药上可接受的载剂的医药组合物。某些实施例关于包含本发明化合物和医药上可接受的载剂的医药组合物。本发明的某些实施例包括一种制备医药组合物的方法,所述方法包含:将至少一种根据本文所揭示的任何化合物实施例的化合物与医药上可接受的载剂混杂。

[0563] 配方可由任何适当的方法制备,通常将一种或一种以上活性化合物与液体或经精细分离的固体载剂(或两者)按所需比例均匀混合,且接着必要时使所得混合物形成所要形状。

[0564] 常用的赋形剂,例如黏合剂、填充剂、可接受的湿润剂、压片润滑剂和崩解剂,都可用于口服给药的片剂与胶囊中。用于口服给药的液体制剂可以是溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆的形式。另外,所述口服制剂可为干粉形式,其在使用前能再溶于水或另一适当液体载剂中。其它的添加剂,例如悬浮液或乳化剂、非水性载剂(包括可食用油)、防腐剂和

调味剂以及着色剂,都可以加入所述液体制剂中。非经肠剂型可通过下列步骤制备:将本发明化合物溶解于适当的液体载剂中,并在填充且封装至适当的瓶子或安瓿中之前经过滤灭菌法处理所述溶液。这些仅为用于制备剂型的技术中熟知的诸多适当方法中的少数实例。

[0565] 本发明化合物可使用所属领域技术人员熟知的方法调配成医药组合物。除了本文所提及的那些载剂外,此项技术中熟知适当的医药上可接受的载剂;例如,参见 Remington 的《制药科学与实务》(The Science and Practice of Pharmacy),第 20 版,2000 年, Lippincott Williams & Wilkins(编者:Gennaro, A. R. 等人)。

[0566] 尽管用于预防或治疗的本发明化合物可在其它用途中作为原料或纯化学材料直接投用,但仍优选提供作为进一步包含医药上可接受的载剂的医药配方或者组合物的化合物或活性成分。

[0567] 因此,本发明进一步提供包含下列各物的医药配方:本发明的化合物或其医药上可接受的盐或衍生物;以及一种或一种以上其医药上可接受的载剂与/或预防性成分。所述一种或一种以上载剂必须为“可接受的”,意即能与所述配方的其它成分相容,并且不会对其接受者造成过度伤害。

[0568] 医药配方包括那些适于经口、经直肠、经鼻、局部(包括口腔和舌下)、经阴道或非经肠(包括肌肉内、皮下和静脉内)用药的形式,或适于吸入、吹入或通过皮肤贴片投用的形式。皮肤贴片使药物以受控速率分配,因而药物能以有效方式获得吸收,并使得药物的降解最小化。通常,皮肤贴片包含一非渗透性的底层、单一压敏性黏著剂和一可移除的保护层以及一释放衬垫。所属技术领域的普通技术人员将能理解并了解基于技术人员要求的适于制造所需有效皮肤贴片的技术。

[0569] 因此,本发明的化合物以及常用助剂、载剂或稀释剂都可放置在医药配方与其单位剂量的形式中,且在所述形式中可用作都用于口服使用的固体(例如片剂或填充胶囊)或者液体(例如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、明胶或用相同液体药剂填充的胶囊),其呈现为用于直肠给药的栓剂形式或者用于非经肠(包括皮下)使用的无菌注射溶液的形式。所述医药组合物与其单位剂型可包含以常用比例调配的常用成分,含有或不含有其它活性化合物或成分;且所述单位剂型可含有与待使用的每日所需剂量范围相应的任何适当有效剂量的活性成分。

[0570] 就口服用药来说,所述医药组合物可为(例如)片剂、胶囊、悬浮液或液体的形式。所述医药组合物优选制成含有特定剂量的活性成分的单位剂量形式。所述单位剂量的实例为胶囊、片剂、粉剂、粒剂或悬浮液;例如,常用添加剂为乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或土豆淀粉;例如,黏合剂为结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;例如,崩解剂为玉米淀粉、土豆淀粉或羧甲基纤维素钠;以及润滑剂为(例如)滑石粉或硬脂酸镁。活性成分也可以组合物的形式通过注射来用药,其中可使用(例如)盐水、葡萄糖或水来作为适当的医药上可接受的载剂。

[0571] 本发明的化合物或其溶剂化物或者具有生理功能的衍生物都可用作医药组合物的活性成分,特定用作 5-HT_{2A} 受体调节剂。术语“活性成分”已由上下文中的“医药组合物”进行了定义,并且相对于通常被认为并不提供医药益处的“非活性成分”来说,其应意谓能提供主要医药功效的医药组合物的组分。

[0572] 当使用本发明的化合物时,其剂量可在宽限制内变化,且根据医生的惯例和已知

情形,所述剂量可依每一独立病例的个体症状作相应调整。例如,其视下列情况而定:待治疗的疾病的性质和严重性、患者的症状、所使用的化合物或者所治疗或进行预防的疾病是急性或慢性或者是否投用除本发明的化合物以外的其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括(但不限于)约0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、0.001mg至约500mg、0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg以及约0.001mg至约25mg。一日之中可多次给药,尤其当认为所需剂量相对较大时,可分(例如)2、3或4次给药。视个体与患者的医生或护理者认为适当的情形而定,需要对本文所描述的剂量上调或下调。

[0573] 用于治疗所要活性成分或其活性盐或衍生物的量不仅将随所选择的特定盐而变化,而且会随投药途径、所治疗病症的性质以及患者的年龄和症状而变化,并且最终将依巡诊医生或临床医生的判断而定。总的说来,所属领域的技术人员应理解如何将自模型系统(通常为动物模型)中获得的体内数据推断到另一系统,例如人类。在某些情况下,这些推断仅仅是基于所述动物模型与例如哺乳动物的另一系统(优选人类)的重量比较,然而,更常见的是这些推断不是简单的基于重量,而是并入了多种因素。代表性因素包括患者的类型、年龄、重量、性别、饮食和内科症状、疾病的严重性、投药途径、药理学考虑(例如所使用的特定化合物的活性、功效、药物动力学和毒理学方面)、是否利用了药物的输送系统、在急性或慢性疾病状态下进行治疗或进行预防或者是否投用除本发明化合物以外的其它活性化合物并作为药物组合的部分。用本发明的化合物与/或组合物来治疗疾病病症的用药方式是根据上述多种因素而选择。因此,实际使用的用药方式可显著变化且因此可与优选的用药方式不同,并且所属领域的技术人员将认识到,超出所述典型范围的剂量和用药方式可经受测试且适当时可用于本发明的方法中。

[0574] 所需剂量随即可以单一剂量或以适当时间间隔进行的分次给药来出现,例如每日二、三、四或更多的分剂量。例如,所述分剂量本身可进一步分成多次不连续松散分隔的投药。每日剂量可分开,尤其当认为适当的投用剂量相对较大时,可分成若干(例如2、3或4)部分给药。适当时,视个体的状态而定,需要上调或下调所指示的每日剂量。

[0575] 本发明的化合物可以多种经口和非经肠的剂型投药。所属领域的技术人员显然了解,下列剂型可包含作为活性组分的本发明化合物或者本发明化合物的医药上可接受的盐。

[0576] 为由本发明化合物制备医药组合物,适当的医药上可接受的载剂可选择固体、液体或二者的混合物。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂(cachet)、栓剂和分散粒剂。固体载剂可为一种或一种以上的物质,其也可充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、黏合剂、防腐剂、片剂崩解剂或形成胶囊的材料。

[0577] 在粉剂中,载剂为精细分开的固体,其是具有精细分开的活性组分的混合物。

[0578] 在片剂中,活性成分与具有适当比例的所需黏合容量的载剂混合,并压制成所要形状和尺寸。

[0579] 所述粉剂和片剂可含有变化的百分含量的活性化合物。代表性剂量的粉剂或片剂中可含有0.5至约90%的活性化合物。然而,技术人员应了解必要时剂量可超出此范围。粉剂和片剂的适当载剂为羧酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、胶质、糊精、淀粉、明胶、黄芩胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的蜡、可可油与其类似物。术语“制剂”意欲包

括活性组分与用作提供胶囊的载剂的封装材料的配方,其中含有或不含有载剂的所述活性组分由载剂包覆,因此其与所述载剂相关。同样地,其也包括扁囊剂和口含片。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和口含片可用作适于口服用药的固体形式。

[0580] 为制备栓剂,首先熔解低熔点蜡,例如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物,并且通过搅拌使得活性成分均匀分散于其中。随后将已熔化的均匀混合物倒入合宜尺寸的模子中,使其冷却,并且藉此使其固化。

[0581] 适于阴道用药的配方可作为阴道栓剂、棉塞、乳剂、明胶、软膏、泡沫或喷雾出现,其中除含有活性成分外,还含有此项技术中熟知的适当载剂。

[0582] 液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。举例来说,非经肠注射的液体制剂可在聚乙二醇水溶液中调配成溶液。可注射制剂可根据已知技术使用适当的分散剂或湿润剂以及悬浮液来调配,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可可为无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇溶液)中的无菌可注射溶液或悬浮液。可使用的可接受的载体与溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)和生理食盐水。此外,无菌、非挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为达成此目的,可使用任何温和的非挥发性油,其中包括合成的单或二甘油酯。而且,脂肪酸(例如油酸)也可用于注射剂的制备中。

[0583] 因此,根据本发明的化合物可调配用于非经肠用药(例如,通过注射,例如弹丸式注射或连续静脉输注),并且可以单位剂型出现于安瓿、预填充的注射器、小量输注器或添加有防腐剂的多剂量容器中。医药组合物可采用油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液形式,并且可以含有调配剂,例如悬浮液、稳定剂与/或分散剂。或者,活性成分可为通过无菌固体的无菌分离或溶液的冷冻干燥而获得的粉末形式,使用前与例如无菌、无热源水的适当载体组合即可。

[0584] 适于口服使用的水性配方可通过将活性组分溶解或悬浮于水中且必要时添加适当的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0585] 适于口服使用的水性悬浮液可通过使精细分开的活性组分与粘性材料分散于水中而制得,例如,所述粘性材料为天然或合成橡胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它熟知的悬浮剂。

[0586] 也包括意欲在使用前不久转换成用于口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。此等液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。这些制剂除含有活性组分外,还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂与其类似物。

[0587] 就皮肤的局部用药来说,根据本发明的化合物可调配成油膏、乳膏或洗液或者皮肤贴片。

[0588] 例如,油膏和乳膏可用水性或油性基质调配,并添加适当的增稠剂与/或胶凝剂。洗液可用水性或油性基质调配,并且通常也含有乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮液、增稠剂或着色剂中的一种或一种以上。

[0589] 适于口腔局部用药的配方包括:口含片,其包含调味基质中的活性剂,所述调味基质通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶;锭剂,其包含惰性基质中的活性成分,例如,所述惰性基质为凝胶和甘油或蔗糖和阿拉伯树胶;以及漱口剂,其包含适当液体载剂中的活性成分。

[0590] 溶液或悬浮液可以常用方式直接应用于鼻腔,例如用滴管、移液管或喷雾器。所述

配方可以单一剂型或多剂型的形式提供。在使用滴管或移液管的后一种情况下,其可通过向患者投用适当、预定量的溶液或悬浮液而达成。在使用喷雾器的情况下,此可(例如)借助于定剂量雾化喷雾泵而达成。

[0591] 呼吸道的用药也可利用气雾剂配方而达成,其中将活性组分与适当的推进器提供于加压罐中。如果本发明的化合物或包含其的医药组合物以气雾剂的方式投药,例如鼻气雾剂或吸入剂,那么其可(例如)使用喷雾器、雾化器、泵式雾化器、吸入装置、定剂量吸入器或干粉吸入器来执行。用于投用本发明化合物的医药形式(如气雾剂)可由所属领域技术人员熟知的方法来制备。就其制备来说,例如,本发明化合物在水、水/醇的混合液或适当盐溶液中的溶液或分散液可使用(例如)苺基醇的常用添加剂、或者其它适当的防腐剂、用于增加生物可用性的吸收促进剂、增溶剂、分散剂与其它物质而得到使用,并且适当时也可使用常用的推进剂,例如包括二氧化碳、例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷的CFC类(氯氟碳类化合物)与其类似物。气雾剂随即也可含有例如卵磷脂的表面活性剂。药物的剂量可由定剂量阀门供应控制。

[0592] 在包括鼻内配方而意欲用于呼吸道用药的配方中,所述化合物通常具有较小的颗粒尺寸,例如约10微米或更小的尺寸。所述颗粒尺寸可通过此项技术中已知的方式获得,例如微粉化。必要时,可使用能得到持续释放的活性成分的经调适配方。

[0593] 另外,所述活性成分可以干粉的形式提供,例如所述化合物与例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(例如羟丙基乙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))的适当粉末基质的粉末混合物。所述粉末载体随即将在鼻腔内形成凝胶。所述粉末组合物可以单位剂型的形式呈现,例如以例如明胶的胶囊或荚囊或者发泡包装的形式呈现,其中粉末可借助于吸入器投药。

[0594] 医药制剂优选单位剂型。在所述形式中,制剂被细分成含有适当活性组分量的单位剂量。所述单位剂型可为经包装的制剂、含有分散量的制剂的所述包装(例如已包装的片剂、胶囊)以及包装于瓶或安瓿中的粉末。所述单位剂型也可作为胶囊、片剂、扁囊剂或口含片本身,或者其可为适当数量的这些包装形式中的任何制剂。

[0595] 用于口服用药的片剂或胶囊以及静脉内用药的液体都是优选的组合物。

[0596] 根据本发明的化合物可视情况作为医药上可接受的盐存在,包括自医药上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的医药上可接受的酸加成盐。代表性的酸包括(但不限于)乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯基磺酸、二氯乙酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、草酸、双羟酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、亚磺酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸与其类似物,例如在《医药科学杂志》(Journal of Pharmaceutical Science)66, 2(1977)中所列的医药上可接受的盐;所述内容以全文引用的方式并入本文。

[0597] 所述酸加成盐可作为化合物合成的直接产物而获得。或者,可将游离碱溶于含有适当酸的适当溶剂中,并且通过蒸发溶剂或以其它方式分离盐和溶液来分离盐。本发明的化合物可使用所属领域技术人员已知的方法标准低分子质量溶剂形成溶剂化物。

[0598] 本发明的化合物可转变成“前药”。术语“前药”指的是已由此项技术中已知的特定化学基团改质的化合物,并且在将其投药给个体时,这些基团会经历生物转化而生成母体化合物。因此,可将前药视作含有一种或一种以上特定无毒的保护基团的本发明化合物,所述保护基团以暂时方式使用以改变或消除化合物的一性质。一般来说,使用所述“前

药”方法以便于口服吸收。下列文献对此提供了全面讨论:T.Higuchi 和 V.Stella,“作为新颖传送系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,A.C.S 专题论文集系列 (A.C.S.Symposium Series),第 14 期;以及《药物设计中的生物可逆载剂》(Bioreversible Carriers in Drug Design),Edward B.Roche 编辑,美国制药协会与 Pergamon 出版社 (American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1978 年;二者都以全文引用的方式并入本文中。

[0599] 本发明的某些实施例包括一种制备用于“组合-疗法”的医药组合物的方法,所述方法包含:将根据本文所揭示的任何化合物实施例的至少一种化合物与至少一种本文所描述的已知药剂以及医药上可接受的载剂混杂。

[0600] 应注意,当将 5-HT_{2A} 受体调节剂用作医药组合物中的活性成分时,此等调节剂并不意欲仅用于人类,而且也用于其它非人类的哺乳动物。确实,近来在动物保健方面的发展使得需考虑将例如 5-HT_{2A} 受体调节剂的活性剂用于家养动物(如猫和狗)与其它家养动物(例如牛、鸡、鱼等等)的 5-HT_{2A} 调节疾病或病症的治疗中。所属领域的技术人员将易于了解所述化合物在此等状况中的效用。

[0601] 其它效用

[0602] 本发明的另一目的是关于本发明的放射性标记的化合物,其不仅用于放射造影,而且还用于体内与体外测试以定位且测定包括人体在内的组织样本中的 5-HT_{2A} 受体,并且通过放射性标记化合物的抑制结合作用来辨识 5-HT_{2A} 受体配体。本发明的另一目的是开发包含此等放射性标记化合物的新颖的 5-HT_{2A} 受体测试。

[0603] 本发明包括本发明的同位素标记化合物。除了其一个或一个以上的原子由具有与自然界中常见(意即,天然存在的)原子的原子质量或原子序数不同的原子质量或原子序数的原子替代或取代的事实外,“同位素”或“放射性标记”化合物与本文所揭示的化合物是相同的。可并入本发明化合物中的适当放射性核素包括(但不限于)²H(也写成 D,代表氘)、³H(也写成 T,代表氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 和 ¹³¹I。并入所述放射性标记化合物中的放射性核素将视所述放射性标记化合物的特定应用而定。举例来说,对于体外 5-HT_{2A} 受体的标记和竞争性测试,并入 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S 的化合物最常使用。对于放射造影应用来说,并入 ¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 的化合物最常使用。

[0604] 应了解,“放射性标记”或“经标记的化合物”是已并入了至少一种放射性核的式(I)化合物;在某些实施例中,所述放射性核选自 ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 和 ⁸²Br 组成的群组。

[0605] 本发明的某些经同位素标记的化合物用于化合物与/或基质组织分布测试。在某些实施例中,在这些研究中使用的放射性核是 ³H 与/或 ¹⁴C 同位素。此外,具有较重同位素的取代基,例如氘(意即 ²H),可提供引起更高代谢稳定性(例如,增加药物在的半衰期或减小所需剂量)的治疗优势且因此在某些情况下优选。本发明的同位素标记化合物通常可由下列与上文的流程和下文的实例中所揭示的程序类似的程序来制备,其中用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。其它有用的合成方法将于下文中讨论。而且,应了解本发明化合物中所表示的所有原子可为此等原子最常见的同位素或者更稀有的放射性同位素或者无放射活性的同位素。

[0606] 用于将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法都能适用于本发明的化合物,

而且所述方法都为此项技术中熟知的方法。这些合成方法,例如将活性含量的氟并入靶分子中的合成方法如下:

[0607] A. 氟气的催化还原-此程序通常得到高比活性的产物且需要卤化或不饱和前体。

[0608] B. 用硼氢 [^3H] 化钠还原-此程序相当便宜且需要含有可还原官能团的前体,例如醛、酮、内酯、酯以及类似物。

[0609] C. 用氢 [^3H] 化铝锂还原-此程序提供了至少在理论上具有比活性的产物。其也需要含有可还原官能团的前体,例如醛、酮、内酯、酯以及类似物。

[0610] D. 氟气的暴露标记-此程序涉及在适当催化剂的存在下,将含有可交换质子的前体暴露于氟气中。

[0611] E. 使用碘化甲基 [^3H] 进行 N-甲基化-此程序通常用于通过利用高比活性的碘化甲基 [^3H] 处理适当前体来制备 O-甲基或 N-甲基 (^3H) 产物。此方法大体上允许更高的比活性,例如(例如)约 70-90Ci/mmol。

[0612] 用于将活性含量的 ^{125}I 并入靶分子中的合成方法包括:

[0613] A. Sandmeyer 反应和类似反应-此程序将芳基或杂芳基氮转化成重氮盐,例如四氟硼酸盐,且随后使用 Na^{125}I 将其转化成经 ^{125}I 标记的化合物。代表性步骤见 Zhu, D.-G. 和同事在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.), 2002 年, 67, 943-948 中所作的报导。

[0614] B. 酚类的邻碘 [^{125}I] 化反应-此程序允许将 ^{125}I 并入酚类的邻位,如 Collier, T. L. 和同事在《放射性药物的标记化合物杂志》(J. Labeled Compd. Radiopharm.), 1999 年, 42, S264-S266 中所作的报导。

[0615] C. 用 ^{125}I 代换溴化芳基和杂芳基-此方法通常包括为两个步骤的方法。第一个步骤为:在三烷基锡卤化物或六烷基二锡[例如 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$] 存在下,使用例如 Pd 催化的反应[意即, $\text{Pd}(\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4)$] 或经由芳基或杂芳基锂来使芳基或杂芳基溴转化成相应的三烷基锡中间体。代表性程序见 Bas, M.-D. 和同事在《放射性药物的标记化合物杂志》(J. Labeled Compd. Radiopharm.), 2001, 44, S280-S282 中所作的报导。

[0616] 式 (I) 的放射性标记 5-HT_{2A} 受体化合物可用于筛检测试中以辨识/评估化合物。在通用术语中,可评估新近合成或辨识的化合物(意即,测试化合物)降低“式 (I) 的放射性标记化合物”与所述 5-HT_{2A} 受体的结合能力。因此,测试化合物与“式 (I) 的放射性标记化合物”竞争同 5-HT_{2A} 受体结合的能力与其结合亲和力直接相关。

[0617] 本发明的经标记化合物结合至所述 5-HT_{2A} 受体。在一个实施例中,所述经标记的化合物具有少于约 500 μM 的 IC_{50} ;在另一个实施例中,所述经标记的化合物具有少于约 100 μM 的 IC_{50} ;在又一实施例中,所述经标记的化合物具有少于约 10 μM 的 IC_{50} ;在又一实施例中,所述经标记的化合物具有少于约 1 μM 的 IC_{50} ;在又一实施例中,所述经标记的化合物具有少于约 0.1 μM 的 IC_{50} 。

[0618] 基于对本揭示内容的回顾,所揭示受体和方法的其它用途对所属领域的技术人员来说将变得显而易见。

[0619] 应认识到,本发明方法的步骤无需执行任何特定次数或以任何特定顺序来执行。本发明的其它目的、优势和新颖性质对于验证了下列实例的所属领域技术人员来说将变得显而易见,所述实例意欲说明且不欲限定本发明。

[0620] 实例

[0621] 实例 1 本发明化合物的合成。

[0622] 本发明所说明的化合物合成在图 17 至 21 以及图 29 至 34 中显示,其中的符号具有与此揭示内容全文所用的定义相同的定义。

[0623] 通过以下实例进一步说明本发明的化合物与其合成。然而,提供以下实例以进一步在不限制本发明于这些特殊实例的前提下详细说明本发明。根据 CS Chem DrawUltra Version 7.0.1,AutoNom version 2.2,命名本文(上文与下文)所描述的化合物。在特定情况下,使用普通名称并且应知道这些普通名称应当是所属领域技术人员所公认的。

[0624] 化学:在配备有 4 核自动可转变探头和 z-梯度的 Varian Mercury Vx-400 或在配备有 QNP(四方核探头,Quad Nucleus Probe)或 BBI(宽频倒转,Broad Band Inverse)和 z-梯度的 Bruker Avance-400 上记录质子核磁共振。以用作参照的残余溶剂信号来给出化学位移,百万分率(ppm)。如下使用 NMR 缩写:s=单峰、d=二重峰、t=三重峰、q=四重峰、m=多重峰、br=宽峰。使用 Emyrs Synthesizer(PersonalChemistry)进行微波照射。在硅胶 60 F₂₅₄(Merck)上进行薄层层析(TLC),在 PK6F 硅胶 60 A 1mm 板(Whatman)上进行预备薄层层析,并且使用 Kieselgel 60,0.063-0.200mm(Merck)在硅胶管柱上进行管柱层析。真空中在 Buchi 旋转蒸发器上完成蒸发。在钯过滤期间使用 Celite。 545 ®

[0625] LCMS 规格:1)PC:HPLC-泵:LC-10AD VP, Shimadzu Inc.;HPLC 系统控制器:SCL-10A VP, Shimadzu Inc.;UV-探测器:SPD-10A VP, Shimadzu Inc.;自动取样器:CTC HTS, PAL, Leap Scientific;质谱仪:具有 Turbo Ion Spray 源的 API 150EX, AB/MDS Sciex;软件:Analyst 1.2。2)Mac:HPLC-泵:LC-8A VP, Shimadzu Inc.;HPLC 系统控制器:SCL-10A VP, Shimadzu Inc.

[0626] UV-探测器:SPD-10A VP, Shimadzu Inc.;自动取样器:215 液体处理器, GilsonInc;质谱仪:具有 Turbo Ion Spray 源的 API 150EX, AB/MDS Sciex;软件:Masschrom1.5.2。

[0627] 实例 1.1:中间体 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备。

[0628] 向经搅拌的 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑(1.799g, 5.76mmol)的 EtOH(20mL)溶液中加入 SnCl₂·2H₂O(5.306g, 23.05mmol, 4.0 当量),将混合物回流搅拌 2 小时,并且在真空下去除 EtOH。将所得固体溶解在 EtOAc 中,加入 1N NaOH(30mL),并且过夜搅拌所述混合物。通过硅藻土过滤掉白色沉淀物,并且用 EtOAc(3×80mL)萃取水相。用无水 MgSO₄干燥所结合的有机相,过滤并蒸发。通过 SiO₂管柱层析(洗提液:EtOAc/己烷=1/3,然后 1/1)来纯化粗反应混合物,以产生白色固体状的 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(1.430g, 5.07mmol, 88%):LCMS m/z(%)=282(M+H⁷⁹Br, 98), 284(M+H⁸¹Br, 100)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:7.52(s, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 1H), 6.80(dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 6.22(d, J=2.4Hz, 1H), 4.25(宽 s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.71(s, 3H)。

[0629] 以如下方式制备中间体 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[0630] A. 2-甲基-2H-吡唑-3-硼酸:将 N-甲基吡唑(25mL, 0.3mol)溶解在 500mL THF 中。然后在干冰/异丙醇浴中将所述溶液冷却至 -78℃。一旦溶液达到 -78℃时,用导管逐滴加入正丁基锂(140mL, 0.40mol)。将反应混合物在 -78℃下搅拌 1.5 小时。然后,经由

导管向上述混合物中加入硼酸三异丙酯 (280mL, 1.2mol)。在过夜搅拌的同时,将反应温度从 -78°C 逐渐增加到 0°C 。用 1N HCl 将混合物的 pH 值调节至 6。在减压下去除 THF,并且用 EtOAc ($2\times 100\text{mL}$) 萃取水性残余物。然后过滤固体以产生 108g (100%) 黄色固体状的 2-甲基-2H-吡唑-3-硼酸。(最终产物含有约 60% 的无机盐)。

[0631] B. 三氟-甲磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯:在 0°C 下向经搅拌的 2-甲氧基-5-硝基酚 (5.092g, 30mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 与吡啶 (20mL) 的混合物中的溶液中逐滴加入三氟甲磺酸酐 (16.478g, 9.8mL, 2.0 当量)。将混合物温至室温并搅拌 2 小时。在真空中去除大部分吡啶。使残余物经 EtOAc 稀释,用 1N HCl 与水洗涤,然后用 EtOAc ($3\times 100\text{mL}$) 萃取水相。用盐水洗涤所结合的有机相,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。通过 SiO_2 管柱层析 (洗提液:EtOAc/己烷 = 1/3, 然后 1/2) 来纯化粗反应混合物,以产生黄色固体状的三氟-甲磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (8.943g, 30mmol, 100%); LCMS m/z (%) = 302 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (dd, $J = 4.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H)。

[0632] C. 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:将从步骤 B 获得的三氟-甲磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (2.561g, 8.50mmol)、从步骤 A 获得的 2-甲基-2H-吡唑-3-硼酸 (4.283g, 34.01mmol, 4.0 当量) 和 Na_2CO_3 (10.816g, 102.04mmol, 12.0 当量) 溶解在 THF (200mL) 和 H_2O (100mL) 的混合物中。将所得混合物用 N_2 脱气 5 分钟,接着加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.486g, 0.42mmol, 0.05 当量)。在另外进行 5 分钟脱气之后,将其在 70°C 的 Ar 下过夜搅拌。一旦反应完成,在减压下去除 THF 并用 EtOAc ($4\times 100\text{mL}$) 萃取水相。用无水 MgSO_4 干燥所结合的有机相,过滤并蒸发。通过 SiO_2 管柱层析 (洗提液:EtOAc/己烷 = 1/1) 来纯化粗反应混合物以提供白色固体状的化合物 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (1.799g, 7.71mmol, 91%); LCMS m/z (%) = 234 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (dd, $J = 2.8, 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0633] D. 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:在 0°C 下向经搅拌的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (1.787g, 7.66mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中逐滴加入 NBS (1.515g, 8.43mmol, 1.1 当量) 的 DMF (5mL) 溶液。在 0°C 下搅拌 3 小时之后, TLC 显示反应完成。将所述混合物以 EtOAc (300mL) 稀释,用水 ($3\times 10\text{mL}$) 和盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥 EtOAc 相,过滤并蒸发。通过 SiO_2 管柱层析 (洗提液:EtOAc/己烷 = 1/3, 然后 1/1) 来纯化粗反应混合物以产生淡黄色固体状的 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.214g, 7.09mmol, 93%); LCMS m/z (%) = 312 (M+ H^{79}Br , 100), 314 (M+ H^{81}Br , 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (dd, $J = 2.4, 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0634] 实例 1.2:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 9) 的制备。

[0635] 脲合成 (通用程序):在室温下向经搅拌的 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.034g, 0.12mol, 实例 1.1) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 4-氯-2-(三氟甲基)苯基异氰酸酯 (0.029g, 20.0 μL , 0.13mmol, 1.05 当量)。使白色固体沉淀并过滤,并用冷 CH_2Cl_2 洗涤以提供白色固体状的化合物 9 (0.037g, 0.074mmol,

60%)。LCMS m/z (%) = 503 ($M+H^{79}Br$, 77), 439 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.82(s, 1H), 8.22(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.62-7.72(m, 4H), 7.49(s, 1H), 7.43(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.15(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

[0636] 实例 1.3: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物 2) 的制备。

[0637] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氟苯基异氰酸酯(1.601g, 1.31mL, 11.6mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (20mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(2.965g, 10.5mmol), 以提供白色固体状的化合物 2(3.755g, 8.94mmol, 85%)。LCMS m/z (%) = 419 ($M+H^{79}Br$, 99), 421 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.49(宽 s, 2H), 7.77(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.12(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

[0638] 实例 1.4: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲(化合物 3) 的制备。

[0639] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 2,4-二氯苯基异氰酸酯(0.021g, 0.11mmol, 1.0 当量) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.031g, 0.11mmol), 以提供白色固体状的化合物 3(0.036g, 0.076mmol, 69%)。LCMS m/z (%) = 469 ($M+H^{79}Br^{35}Cl^{35}Cl$, 60), 471 ($M+H^{79}Br^{35}Cl^{37}Cl$ & $^{81}Br^{35}Cl^{35}Cl$, 100), 473 ($M+H^{81}Br^{35}Cl^{37}Cl^{79}Br^{37}Cl^{37}Cl$, 54), 475 ($M+H^{81}Br^{37}Cl^{37}Cl$, 4)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.81(s, 1H), 8.36(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.69(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.48(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.45(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.34(dd, J = 2.4, 9.0Hz, 1H), 7.15(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

[0640] 实例 1.5: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲(化合物 4) 的制备。

[0641] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-甲氧苯基异氰酸酯(0.016g, 14.2 μ L, 0.11mmol, 1.0 当量) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.031g, 0.11mmol), 以提供白色固体状的化合物 4(0.037g, 0.086mmol, 78%)。LCMS m/z (%) = 431 ($M+H^{79}Br$, 89), 433 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.02(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.67(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.42(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.12(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.85(d, J = 9.0Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

[0642] 实例 1.6: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-溴-苯基)-脲(化合物 5) 的制备。

[0643] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-溴苯基异氰酸酯(0.022g, 0.11mmol, 1.0 当量) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.032g, 0.11mmol), 以提供白色固体状的化合物 5(0.040g, 0.08mmol, 75%)。LCMS m/z (%) = 479 ($M+H^{79}Br^{79}Br$, 51), 481 ($M+H^{79}Br^{81}Br$, 100), 483 ($M+H^{81}Br^{81}Br$, 50)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.68(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 3H), 7.39-7.46(m, 3H), 7.14(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H)。

[0644] 实例 1.7: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-

氯-3-三氟甲基-苯基)-脲(化合物6)的制备。

[0645] 以与实例1.2所描述的方式相似的方式,用4-氯-3-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.027g,0.12mmol,1.0当量)的CH₂Cl₂(2mL)溶液处理3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.035g,0.12mmol),以提供白色固体状的化合物6(0.051g,0.10mmol,81%)。LCMS m/z(%) = 503(M+H⁷⁹Br³⁵Cl,78),505(M+H⁸¹Br³⁵Cl,100),507(M+H⁸¹Br³⁷Cl,28)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆) δ:8.52(s,1H),8.27(s,1H),8.13(s,1H),7.74(d, J = 8.7Hz,1H),7.68(d, J = 9.0Hz,1H),7.53(d, J = 8.7Hz,1H),7.49(s,1H),7.43(s,1H),7.14(d, J = 9.0Hz,1H),3.82(s,3H),3.68(s,3H)。

[0646] 实例1.8:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲(化合物7)的制备。

[0647] 以与实例1.2所描述的方式相似的方式,用3,5-二氟苯基异氰酸酯(0.018g,14 μL,0.11mmol,1.0当量)的CH₂Cl₂(2mL)溶液处理3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.032g,0.11mmol),以提供白色固体状的化合物7(0.038g,0.09mmol,77%)。LCMS m/z(%) = 437(M+H⁷⁹Br,100),439(M+H⁸¹Br,100)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆) δ:8.47(s,1H),8.23(s,1H),7.68(dd, J = 2.7,9.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.42(d, J = 2.7Hz,1H),7.18-7.27(m,2H),7.15(d, J = 9.0Hz,1H),6.59(ttt, J = 2.3,9.1,9.1Hz,1H),3.82(s,3H),3.68(s,3H)。

[0648] 实例1.9:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物8)的制备。

[0649] 以与实例1.2所描述的方式相似的方式,用2,4-二氟苯基异氰酸酯(0.015g,11.5 μL,0.095mmol,1.0当量)的CH₂Cl₂(2mL)溶液处理3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.027g,0.095mmol),以提供白色固体状的化合物8(0.030g,0.069mmol,71%)。LCMS m/z(%) = 437(M+H⁷⁹Br,100),439(M+H⁸¹Br,91)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆) δ:8.45(s,1H),8.23(dt, J = 6.1,9.2Hz,1H),7.93(s,1H),7.68(dd, J = 2.6,9.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.44(d, J = 2.6Hz,1H),7.14(d, J = 9.0Hz,1H),7.07(ddd, J = 2.7,8.7,11.3Hz,1H),6.93-7.02(m,1H),3.82(s,3H),3.69(s,3H)。

[0650] 实例1.10:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲(化合物20)的制备。

[0651] 向经搅拌的3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.015g,0.051mmol)的CH₂Cl₂(1mL)溶液中加入3-氯苯基异氰酸酯(0.008g,7 μL,0.054mmol,1.05当量)。在TLC显示起始材料的消耗之后,其通过预备薄层层析(TLC)(洗提液:EtOAc/己烷=1/1)分离并且获得固体薄膜状的化合物20(0.020g,0.047mmol,92%)。LCMS m/z(%) = 435(M+H⁷⁹Br,68),437(M+H⁸¹Br,100)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆) δ:8.29(s,1H),8.19(s,1H),7.80(t, J = 1.9Hz,1H),7.29(dd, J = 2.7,9.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.43(d, J = 2.7Hz,1H),7.34(d, J = 8.4Hz,1H),7.26(t, J = 8.0Hz,1H),7.14(d, J = 9.0Hz,1H),7.00(d, J = 7.8Hz,1H),3.82(s,3H),3.68(s,3H)。

[0652] 实例1.11:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲(化合物21)的制备。

[0653] 以与实例1.10所描述的方式相似的方式,用3-氰基苯基异氰酸酯(0.020g,

0.14mol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.037g, 0.13mmol), 以提供白色粉末状的化合物 21 (0.032g, 0.08mmol, 58%)。LCMS m/z (%) = 426 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 428 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.7Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.5, 8.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0654] 实例 1.12: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲 (化合物 10) 的制备。

[0655] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 3,4-二氟苯基异氰酸酯 (0.021g, 16.0 μL , 0.13mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035g, 0.12mmol), 以提供白色固体状的化合物 10 (0.021g, 0.047mmol, 38%)。LCMS m/z (%) = 437 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 439 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 99)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (dddd, J = 2.5, 7.4, 13.4Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0656] 实例 1.13: 1-联苯-2-基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲 (化合物 22) 的制备。

[0657] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 2-联苯基异氰酸酯 (0.027g, 24.0 μL , 0.14mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.036g, 0.13mmol), 以提供白色固体状的化合物 22 (0.031g, 0.06mmol, 51%)。LCMS m/z (%) = 477 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 479 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 1.6, 7.6Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.0, 7.4Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

[0658] 实例 1.14: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 11) 的制备。

[0659] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 α, α, α -三氟-间-甲苯基异氰酸酯 (0.025g, 18.0 μL , 0.13mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035g, 0.12mmol), 以提供白色固体状的化合物 11 (0.038g, 0.080mmol, 65%)。LCMS m/z (%) = 469 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 91), 471 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0660] 实例 1.15: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 12) 的制备。

[0661] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 α, α, α -三氟-对-甲苯基异氰酸酯 (0.024g, 19.0 μL , 0.13mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.035g, 0.12mmol), 以提供白色固体状的化合物

12(0.048g, 0.102mmol, 83%)。LCMS m/z (%) = 469($M+H^{79}Br$, 92), 471($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.51(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.76(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.71(dd, J = 2.3, 9.0Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.46(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.9Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

[0662] 实例 1.16: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 1) 的制备。

[0663] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯苯基异氰酸酯(0.144g, 0.92mmol, 1.0 当量)的 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.260g, 0.92mmol), 以提供白色固体状的化合物 1(0.340g, 0.78mmol, 84%)。LCMS m/z (%) = 435($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 77), 437($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 439($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 25)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.56(s, 1H), 7.44(dd, J = 2.7, 8.9Hz, 1H), 7.34(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.29(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.19(d, J = 2.7Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

[0664] 实例 1.17: 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 13) 的制备。

[0665] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 3,5-双(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.036g, 24.0 μ L, 0.14mmol, 1.05 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.037g, 0.13mmol), 以提供白色固体状的化合物 13(0.030g, 0.06mmol, 43%)。LCMS m/z (%) = 537($M+H^{79}Br$, 99), 539($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮同- d_6) δ : 8.77(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.22(s, 2H), 7.73(dd, J = 2.5, 9.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.18(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.71(s, 3H)。

[0666] 实例 1.18: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲(化合物 23) 的制备。

[0667] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 4-异丙基苯基异氰酸酯(0.022g, 21.0 μ L, 0.13mmol, 1.05 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.035g, 0.12mmol), 以提供固体薄膜状的化合物 23(0.028g, 0.06mmol, 50%)。LCMS m/z (%) = 443($M+H^{79}Br$, 100), 445($M+H^{81}Br$, 99)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.08(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.68(dd, J = 2.6, 8.9Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.40-7.46(m, 3H), 7.09-7.17(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.78-2.92(m, 1H), 1.21(s, 3H), 1.20(s, 3H)。

[0668] 实例 1.19: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-2-基-脲(化合物 14) 的制备。

[0669] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 2-萘基异氰酸酯(0.023g, 0.13mmol, 1.05 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.035g, 0.12mmol), 以提供白色固体状的化合物 14(0.040g, 0.09mmol, 70%)。LCMS m/z (%) = 451($M+H^{79}Br$, 95), 453($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.19(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.56-7.84(m, 3H), 7.72(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.56(dd, J = 2.1, 8.8Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.48(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.44(t, J = 8.0Hz,

1H), 7.14(t, J = 8.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

[0670] 实例 1.20: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘-1-基-脲(化合物 24) 的制备。

[0671] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 1-萘基异氰酸酯(0.023g, 0.14mmol, 1.05 当量) 的 CH₂Cl₂(1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.036g, 0.13mmol), 以提供白色粉末状的化合物 24(0.039g, 0.09mmol, 68%)。LCMS m/z(%) = 451(M+H⁷⁹Br, 95), 453(M+H⁸¹Br, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.58(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.16(d, J = 7.0Hz, 1H), 8.10(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.91(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.75(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.44-7.57(m, 5H), 7.14(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

[0672] 实例 1.21: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-硫脲(化合物 71) 的制备。

[0673] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯苯基异硫氰酸酯(0.024g, 0.14mmol, 1.05 当量) 的 CH₂Cl₂(1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.037g, 0.13mmol), 以提供固体薄膜状的化合物 1(0.048g, 0.10mmol, 80%)。LCMS m/z(%) = 451(M+H⁷⁹Br³⁵Cl, 85), 453(M+H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 455(M+H⁸¹Br³⁷Cl, 35)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.00(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.48(dd, J = 2.7, 8.8Hz, 1H), 7.37(s, 4H), 7.30(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75(s, 3H)。

[0674] 实例 1.22: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲(化合物 15) 的制备。

[0675] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 3-硝基苯基异氰酸酯(0.023g, 0.13mmol, 1.05 当量) 的 CH₂Cl₂(1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.036g, 0.13mmol), 以提供黄色固体状的化合物 15(0.040g, 0.09mmol, 70%)。LCMS m/z(%) = 446(M+H⁷⁹Br, 100), 448(M+H⁸¹Br, 89)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.63(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.80-7.86(m, 2H), 7.72(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.55(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.16(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

[0676] 实例 1.23: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-3-硝基-苯基)-脲(化合物 16) 的制备。

[0677] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氟-3-硝基苯基异氰酸酯(0.025g, 0.14mmol, 1.05 当量) 的 CH₂Cl₂(1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.037g, 0.13mmol), 以提供黄色固体状的化合物 16(0.042g, 0.09mmol, 69%)。LCMS m/z(%) = 464(M+H⁷⁹Br, 100), 466(M+H⁸¹Br, 96)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.55(s, 1H), 8.44-8.50(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.77-7.83(s, 1H), 7.70(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.37-7.46(m, 2H), 7.16(d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69(s, 3H)。

[0678] 实例 1.24: 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 17) 的制备。

[0679] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 3-乙酰基苯基异氰酸酯(0.019g,

15.8 μ L, 0.11mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.031g, 0.11mmol), 以提供白色固体状的化合物 17 (0.038g, 0.09mmol, 79%)。LCMS m/z (%) = 443 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 466 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.8Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.4, 8.1Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0Hz, 1H)。

[0680] 实例 1.25: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲 (化合物 72) 的制备。

[0681] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 3-甲氧基苯基异氰酸酯 (0.018g, 16.0 μ L, 0.14mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.032g, 0.12mmol), 以提供固体薄膜状的化合物 72 (0.047g, 0.11mmol, 94%)。LCMS m/z (%) = 431 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 433 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 93)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.13 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

[0682] 实例 1.26: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲 (化合物 18) 的制备。

[0683] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 3-氟苯基异氰酸酯 (0.017g, 14.3 μ L, 0.12mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.033g, 0.12mmol), 以提供白色固体状的化合物 18 (0.040g, 0.09mmol, 82%)。LCMS m/z (%) = 419 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 421 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 91)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 2.2, 12.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.1, 15.0Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.73 (ddd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 1H)。

[0684] 实例 1.27: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲 (化合物 25) 的制备。

[0685] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 2-氟苯基异氰酸酯 (0.018g, 14.4 μ L, 0.12mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.034g, 0.12mmol), 以提供固体薄膜状的化合物 25 (0.045g, 0.11mmol, 91%)。LCMS m/z (%) = 419 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 421 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.95-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, J = 5.7Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

[0686] 实例 1.28: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲 (化合物 19) 的制备。

[0687] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-(三氟甲氧基)苯基异氰酸酯 (0.025g, 18.4 μ L, 0.12mmol, 1.05 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.032g, 0.11mmol), 以提供白色固体状的化合物 19 (0.032g, 0.07mmol, 58%)。LCMS m/z (%) = 485 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 92), 487 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz,

丙酮- d_6) δ : 8.31(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.70(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.66(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.25(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15(d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.70(s, 3H)。

[0688] 实例 1.29: 1-苯甲酰基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 73)的制备。

[0689] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用苯甲酰基异氰酸酯(0.020g, 0.12mmol, 1.05 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.033g, 0.12mmol), 以提供白色固体状的化合物 73(0.036g, 0.08mmol, 72%)。LCMS m/z (%) = 429($M+H^{79}Br$, 99), 431($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 10.92(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.12(d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.76(dd, $J = 2.6, 9.0$ Hz, 1H), 7.68(t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.62(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.57(t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.21(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.71(s, 3H)。

[0690] 实例 1.30: 1-苄基-3-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 74)的制备。

[0691] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用苄基异氰酸酯(0.017g, 16.0 μ L, 0.13mmol, 1.05 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.034g, 0.12mmol), 以提供固体薄膜状的化合物 74(0.031g, 0.08mmol, 62%)。LCMS m/z (%) = 415($M+H^{79}Br$, 86), 417($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.05(s, 1H), 7.64(dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.40(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.27-7.37(m, 4H), 7.22(t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.07(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 4.41(d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.66(s, 3H)。

[0692] 实例 1.31: 中间体 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯胺的制备。

[0693] 以与实例 1.1 所描述的方式相似的方式, 使用 4-溴-5-(2-乙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 的 EtOH[通过三个步骤从 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚获得, 0.225g, 0.76mmol, 81%] 溶液来制备 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯胺。LCMS m/z (%) = 296($M+H^{79}Br$, 100), 298($M+H^{81}Br$, 98)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.52(s, 1H), 6.86(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77(dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1H), 6.62(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.82-4.00(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.24-3.58(宽 s, 2H), 1.24(t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

[0694] 以如下方式制备中间体 4-溴-5-(2-乙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[0695] A. 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚: 在 70 $^{\circ}C$ 下, 经由注射泵向甲胍(1.106g, 1.3mL, 23.5mmol, 4.0 当量)中逐滴加入 4-硝基色酮的 DMSO(1.159g/40mL, 5.88mmol, 1.0 当量)溶液, 通过 HPLC 分离粗反应混合物以提供白色固体状的 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚(0.567g, 2.59mmol, 44%)。LCMS m/z = 220($M+H$)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.24(dd, $J = 2.9, 9.0$ Hz, 1H), 8.13(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.46(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.26(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.36(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.77(s, 3H)。

[0696] B. 5-(2-乙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑(普通碱性化程序):

[0697] 在 0℃ 下, 向经搅拌的 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.206g, 0.94mmol) 在 DMF/THF (1mL/5mL) 的混合物中的溶液中加入 NaH (60%, 0.082g, 1.88mmol, 2.0 当量)。将其搅拌 30 分钟, 然后加入碘乙烷 (0.444g, 0.23mL, 3.0 当量), 将所述混合物温至 70℃ 且搅拌, 直至起始材料已消耗。用饱和 NH_4Cl 使其骤冷, 用 EtOAc 稀释, 用水洗涤并且用 EtOAc (3×50mL) 萃取水相。用盐水洗涤所结合的有机相, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。使粗反应混合物经历溴化作用, 而不经历任何纯化。LCMS $m/z = 248$ (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (dd, $J = 2.5, 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.0, 13.9\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0698] C. 4-溴-5-(2-乙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑: 以与实例 1.1 步骤 D 所描述的方式相似的方式, 用 NBS 的 DMF 溶液处理 5-(2-乙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的粗反应混合物, 此步骤提供溴化化合物 4-溴-5-(2-乙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。如本实例在上文所述, 直接将其还原成苯胺。LCMS m/z (%) = 326 (M+ H^{79}Br , 88), 328 (M+ H^{81}Br , 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (dd, $J = 2.7, 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.32 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0699] 实例 1.32: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 67) 的制备。

[0700] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯苯基异氰酸酯 (0.023g, 0.15mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯胺 (0.040g, 0.13mmol), 以提供白色固体状的化合物 67 (0.034g, 0.08mmol, 56%)。LCMS m/z (%) = 449 (M+ $\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 72), 451 (M+ $\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 453 (M+ $\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 26)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.98-4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0701] 实例 1.33: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 (化合物 68) 的制备。

[0702] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氟苯基异氰酸酯 (0.020g, 16.6 μL , 0.14mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-乙氧基-苯胺 (0.039g, 0.13mmol), 以提供白色固体状的化合物 68 (0.034g, 0.08mmol, 59%)。LCMS m/z (%) = 433 (M+ H^{79}Br , 100), 435 (M+ H^{81}Br , 99)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.7, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.96-4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0703] 实例 1.34: 中间体 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯胺的制备。

[0704] 以与实例 1.1 所描述的方式相似的方式, 在 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 存在下还原 4-溴-5-(2-异丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的粗反应混合物 (如下所述), 提供 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯胺 (通过三个步骤, 0.043g,

0.14mmol, 50%)。LCMS m/z (%) = 310 ($M+H^{79}Br$, 99), 312 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.51 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.7, 8.6Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 6.1, 6.1, 12, 2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.1Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.1Hz, 3H)。

[0705] 以如下方式制备中间体 4-溴-5-(2-异丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[0706] A. 5-(2-异丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑: 在室温 (r. t.) 下, 向经搅拌的 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.061g, 0.28mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.077g, 0.56mmol, 2.0 当量), 将其搅拌 30 分钟并加入溴化异丙烷 (110 μ L, 0.146g, 1.16mmol, 4.0 当量)。在 50°C 下搅拌所述混合物, 直至起始材料完全耗尽。用 EtOAc 稀释反应混合物, 用水洗涤并用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤所结合的有机相, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发。LCMS m/z = 262 ($M+H$)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (dd, J = 2.8, 9.2Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.74 (ddd, J = 6.1, 6.1, 12.1Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0707] B. 4-溴-5-(2-异丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑: 以与实例 1.1 步骤 D 所描述的方式相似的方式, 溴化 5-(2-异丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的粗反应混合物, 提供溴化化合物 4-溴-5-(2-异丙氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。LCMS m/z (%) = 340 ($M+H^{79}Br$, 100), 342 ($M+H^{81}Br$, 99)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36 (dd, J = 2.8, 9.2Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 6.1, 6.1, 12.1Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.1Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.0Hz, 3H)。

[0708] 实例 1.35: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 59) 的制备。

[0709] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯苯基异氰酸酯 (0.014g, 0.09mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯胺 (0.024g, 0.08mmol), 以提供白色固体状的化合物 59 (0.034g, 0.07mmol, 91%)。LCMS m/z (%) = 463 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 82), 465 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 467 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 29)。 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 2.5, 8.9Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6Hz, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.0Hz, 3H)。

[0710] 实例 1.36: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 (化合物 60) 的制备。

[0711] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氟苯基异氰酸酯 (0.013g, 11.0 μ L, 0.10mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-异丙氧基-苯胺 (0.027g, 0.09mmol), 以提供白色固体状的化合物 60 (0.015g, 0.03mmol, 38%)。LCMS m/z (%) = 447 ($M+H^{79}Br$, 98), 449 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.11 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 2.4, 8.9Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 4.9, 8.7Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8Hz, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.0Hz, 3H)。

[0712] 实例 1.37: 4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的制备。

[0713] 以与实例 1.1 所描述的方式相似的方式,在 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 存在下还原 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑的反应混合物,提供 4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(通过三个步骤,0.079g,0.22mmol,39%)。LCMS m/z (%) = 358($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$,98),360($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$,100)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.45(s,1H),7.15-7.26(m,3H),7.10(d, J = 6.6Hz,2H),6.83(d, J = 8.7Hz,1H),6.66(dd, J = 2.8,8.6Hz,1H),6.55(d, J = 2.8Hz,1H),4.83(AB quartet, J = 12.0,17.2Hz,2H),3.62(s,3H)。

[0714] 以如下方式制备中间体 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑:

[0715] A. 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:以与实例 1.31 步骤 B 所描述的方式相似的方式,用 NaH(0.049g,1.13mmol,2.0 当量)和苄基溴(0.297g,0.21mL,1.70mmol,3.0 当量)在 DMF/THF(2mL/4mL)的混合物中的溶液处理 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚(0.124g,0.57mmol),以提供 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。LCMS m/z = 310($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.32(dd, J = 2.8,9.1Hz,1H),8.24(d, J = 2.8Hz,1H),7.59(d, J = 1.7Hz,1H),7.22-7.45(m,5H),7.16(d, J = 9.1Hz,1H),6.37(d, J = 1.7Hz,1H),5.25(s,2H),3.77(s,3H)。

[0716] B. 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑:以与实例 1.1 步骤 D 所描述的方式相似的方式,用 NBS(0.113g,0.63mmol,1.1 当量)处理 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的粗反应混合物,提供 5-(2-苄氧基-5-硝基-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-吡唑。LCMS m/z (%) = 388($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$,100),390($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$,94)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.36(dd, J = 2.8,9.2Hz,1H),8.23(d, J = 2.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.25-7.42(m,5H),7.19(d, J = 9.2Hz,1H),5.24(s,2H),3.73(s,3H)。

[0717] 实例 1.38:1-[4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 61)的制备。

[0718] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 4-氯苯基异氰酸酯(0.016g,0.10mmol,1.1 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液处理 4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(0.023g,0.09mmol),以提供白色固体状的化合物 61(0.019g,0.04mmol,42%)。LCMS m/z (%) = 511($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$,82),513($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$,100),515($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$,33)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.22(s,1H),8.16(s,1H),7.66(dd, J = 2.4,8.9Hz,1H),7.55(d, J = 8.7Hz,2H),7.50(s,1H),7.46(d, J = 2.5Hz,1H),7.28-7.35(m,5H),7.28(d, J = 8.7Hz,2H),7.22(d, J = 8.9Hz,1H),5.13(AB 四重峰, J = 12.0,24.3Hz,2H),3.69(s,3H)。

[0719] 实例 1.39:1-[4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物 62)的制备。

[0720] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 4-氟苯基异氰酸酯(0.013g,11.0 μL ,0.10mmol,1.1 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液处理 4-苄氧基-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(0.031g,0.09mmol),以提供白色固体状的化合物 62(0.011g,0.02mmol,26%)。LCMS m/z (%) = 511($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$,82),513($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$,100)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.12(s,2H),7.66(dd, J = 2.6,8.9Hz,1H),7.54(dd, J = 4.8,9.0Hz,2H),7.50(s,1H),7.47(d, J = 2.6Hz,1H),7.25-7.36(m,5H),7.22(d, J = 8.9Hz,1H),7.04(t, J = 8.8Hz,2H),5.13(AB 四重峰, J = 12.0,24.4Hz,2H),3.69(s,3H)。

[0721] 实例 1.40: 中间体 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯胺的制备。

[0722] 以与实例 1.1 所描述的方式相似的方式, 用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.378g, 1.64mmol, 4.0 当量) 的 EtOH 溶液 (5mL) 处理 4-溴-5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑的粗反应混合物 (如下所述), 提供苯胺 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯胺 (通过两个步骤, 0.114g, 0.29mmol, 71%)。LCMS m/z (%) = 392 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 70), 394 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 396 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 23)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.7, 8.7Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.7Hz, 1H), 4.86 (AB 四重峰, J = 12.1, 20.9Hz, 2H), 3.71 (s, 3H)。

[0723] 以如下方式制备中间体 4-溴-5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑:

[0724] A. 5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑: 以与实例 1.31 步骤 B 所描述的方式相似的方式, 用 NaH (0.057g, 1.30mmol, 2.0 当量) 和 4-氯苄基溴 (0.332g, 1.96mmol, 3.0 当量) 在 DMF/THF (2mL/4mL) 的混合物中的溶液处理 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚 (0.143g, 0.65mmol), 提供油状 5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑 (0.142g, 0.41mmol, 63%)。LCMS m/z (%) = 344 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 346 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 39)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (dd, J = 2.8, 9.1Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.7Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

[0725] B. 4-溴-5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑: 以与实例 1.1 步骤 D 所描述的方式相似的方式, 用 NBS (0.082g, 0.45mmol, 1.05 当量) 处理 5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑, 提供 4-溴-5-[2-(4-氯-苄氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑。LCMS m/z (%) = 422 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 85), 424 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 426 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 26)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (dd, J = 2.7, 9.2Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.2Hz, 1H), 5.20 (AB 四重峰, J = 12.1, 15.2Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)。

[0726] 实例 1.41: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 63) 的制备。

[0727] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯苄基异氰酸酯 (0.014g, 0.09mmol, 1.2 当量) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯胺 (0.029g, 0.08mmol), 以提供白色固体状的化合物 63 (0.027g, 0.05mmol, 65%)。LCMS m/z (%) = 545 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 65), 547 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 100), 549 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 45), 551 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 6)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.14 (AB 四重峰, J = 12.3, 24.8Hz, 2H), 3.69 (s, 3H)。

[0728] 实例 1.42: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 63) 的制备。

基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物64)的制备。

[0729] 以与实例1.2所描述的方式相似的方式,用4-氟苯基异氰酸酯(0.014g, 11.1 μ L, 0.10mmol, 1.2当量)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液处理3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氯-苄氧基)-苯胺(0.032g, 0.08mmol),以提供白色固体状的化合物64(0.023g, 0.04 mmol, 54%)。LCMS m/z (%) = 545($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 65), 547($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 549($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 25)。 ^1H NMR(400 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.13(s, 2H), 7.66(dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.51-7.56(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.46(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.33(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.21(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.05-7.75(m, 2H), 5.14(AB四重峰, J = 12.3, 24.8Hz, 2H), 3.69(s, 3H)。

[0730] 实例1.43: 中间体3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄氧基-苯胺的制备。

[0731] 以与实例1.1所描述的方式相似的方式,用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.387g, 1.68mmol, 4.0当量)的EtOH溶液处理4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑的粗反应混合物(如下所述),提供油状的苯胺3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄氧基-苯胺(通过两个步骤, 0.124g, 0.33mmol, 80%)。LCMS m/z (%) = 372($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 94), 394($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.54(s, 1H), 7.18-7.33(m, 3H), 7.08(d, J = 7.7Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.77(dd, J = 2.7, 8.7Hz, 1H), 6.61(d, J = 2.6Hz, 1H), 3.99-4.15(m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.10-3.40(宽s, 2H), 2.83-3.00(m, 2H)。

[0732] 以如下方式制备中间体4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑:

[0733] A. 1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑: 以与实例1.31步骤B所描述的方式相似的方式,用NaH(0.049g, 1.14mmol, 2.0当量)和(2-溴乙基)苯(0.323g, 0.24mL, 1.71mmol, 3.0当量)在DMF/THF混合物(0.9mL/2.5mL)中的溶液处理2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚(0.125g, 0.57mmol),提供油状1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑(0.137g, 0.42mmol, 74%)。LCMS m/z = 324($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.31(dd, J = 2.8, 9.1Hz, 1H), 8.17(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.20-7.36(m, 3H), 7.09(d, J = 7.1Hz, 2H), 7.05(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 4.33(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.05(t, J = 6.6Hz, 2H)。

[0734] B. 4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑: 以与实例1.1步骤D所描述的方式相似的方式,用NBS(0.084g, 0.46mmol, 1.05当量)的DMF(5mL)溶液处理1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑(0.137g, 0.42mmol),提供4-溴-1-甲基-5-(5-硝基-2-苄氧基-苯基)-1H-吡唑。LCMS m/z (%) = 402($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 404($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 97)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.27(dd, J = 2.8, 9.2Hz, 1H), 8.10(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.16-7.24(m, 3H), 6.94-7.03(m, 3H), 4.18-4.28(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.88-3.02(m, 2H)。

[0735] 实例1.44: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物66)的制备。

[0736] 以与实例1.10所描述的方式相似的方式,用4-氯苯基异硫氰酸酯(0.014g, 0.09mmol, 1.2当量)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液处理3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苄

氧基-苯胺(0.028g,0.07mmol),以提供固体薄膜状的化合物66(0.025g,0.05mmol,66%)。LCMS m/z (%) = 525($M+H^{79}Br^{35}Cl$,85),527($M+H^{81}Br^{35}Cl$,100),529($M+H^{81}Br^{37}Cl$,31)。 1H NMR(400MHz,丙酮- d_6) δ :8.34(s,1H),8.26(s,1H),7.65(dd, J = 2.7,8.9Hz,1H),7.56(d, J = 8.9Hz,2H),7.53(s,1H),7.43(d, J = 2.7Hz,1H),7.16-7.31(m,5H),7.09-7.16(m,3H),4.11-4.30(m,2H),3.51(s,3H),2.86-3.06(m,2H)。

[0737] 实例 1.45:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物65)的制备。

[0738] 以与实例 1.10 所描述的方式相似的方式,用 4-氟苯基异氰酸酯(0.013g,11.0 μ L,0.09mmol,1.2 当量)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯乙氧基-苯胺(0.029g,0.08mmol),以提供固体薄膜状的化合物65(0.030g,0.06mmol,74%)。LCMS m/z (%) = 509($M+H^{79}Br$,100),511($M+H^{81}Br$,97)。 1H NMR(400MHz,丙酮- d_6) δ :8.22(s,2H),7.63(d, J = 8.9Hz,1H),7.48-7.56(m,3H),7.41(s,1H),7.15-7.28(m,3H),7.08-7.16(m,3H),7.03(t, J = 8.7Hz,2H),4.08-4.30(m,2H),3.50(s,3H),2.86-3.06(m,2H)。

[0739] 实例 1.46:中间体 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯胺的制备。

[0740] 以与实例 1.1 所描述的方式相似的方式,用 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.319g,1.39mmol,4.0 当量)的 EtOH(20mL)溶液处理 {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺(0.128g,0.35mmol),提供油状的 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯胺(0.067g,0.20mmol,56%)。LCMS m/z (%) = 339($M+H^{79}Br$,78),341($M+H^{81}Br$,100)。 1H NMR(400MHz,丙酮- d_6) δ :7.68(dd, J = 2.5,8.9Hz,1H),7.55(s,1H),7.45-7.51(m,2H),4.62-4.82(m,2H),3.76(s,3H),3.65-3.76(m,2H),2.87(s,6H)。

[0741] 以如下方式制备中间体 {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺:

[0742] A. 二甲基-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-胺:以与实例 1.31 步骤 B 所描述的方式相似的方式,用 NaH(0.252g,6.29mmol,4.0 当量)和氯化 2-(二甲氨基)乙基盐酸盐(0.458g,3.14mmol,2.0 当量)在 DMF/THF 混合物(2mL/10mL)中的溶液处理 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚(0.344g,1.57mmol),提供油状的二甲基-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-胺(0.280g,0.96mmol,62%)。LCMS m/z = 291($M+H$)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :8.31(dd, J = 2.8,9.1Hz,1H),8.18(d, J = 2.8Hz,1H),7.52(d, J = 1.9Hz,1H),7.08(d, J = 9.1Hz,1H),6.30(d, J = 1.9Hz,1H),4.20(t, J = 5.7Hz,2H),3.76(s,3H),2.69(t, J = 5.7Hz,2H),2.22(s,6H)。

[0743] B. {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺:在 0℃下将二甲基-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-胺(0.239g,0.82mmol)逐滴加入 Br_2 (47 μ L,0.145g,0.91mmol,1.1 当量)的 CH_2Cl_2 (3.5mL)溶液中,将所述混合物在此温度下搅拌 3 小时。为了消耗剩余的起始材料,加入更多的 Br_2 (40 μ L)并且将所述混合物进一步搅拌 2 小时。用饱和 $Na_2S_2O_3$ 使其骤冷,

用饱和 NaHCO_3 洗涤并且用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤所结合的有机相,用 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。使粗反应混合物经 HPLC 纯化,以提供 {2-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-二甲基-胺 (0.128g, 0.35mmol, 42%)。LCMS m/z (%) = 369 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 371 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 97)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (dd, J = 2.6, 9.2Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.2Hz, 1H), 4.34-4.56 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.23-3.50 (m, 2H), 2.59 (s, 6H)。

[0744] 实例 1.47: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 69) 的制备。

[0745] 向经搅拌的 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺-乙氧基)-苯胺 (0.033g, 0.10mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.0mL) 溶液中加入 4-氯苯基异氰酸酯 (0.017g, 0.11mmol, 1.1 当量)。反应完成后去除溶剂,并且使其通过 HPLC 纯化。收集纯馏份,并且在真空下蒸发 CH_3CN 。使残余物经 EtOAc 稀释并用饱和 NaHCO_3 中和,使 EtOAc 相以盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。获得产率为 85% 的化合物 69。LCMS m/z (%) = 492 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 78), 494 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 496 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 28)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.27 (s, 1H), 8.20 (1H), 7.66 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.98-4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.48-2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0746] 实例 1.48: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 (化合物 70) 的制备。

[0747] 以与实例 1.47 所描述的方式相似的方式,用 4-氟苯基异氰酸酯 (0.015g, 12.5 μL , 0.11mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲基胺-乙氧基)-苯胺 (0.034g, 0.10mmol), 以提供化合物 70 (0.020g, 0.04mmol, 42%)。LCMS m/z (%) = 476 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 478 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 87)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.17 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.98-4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.49-2.66 (m, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0748] 实例 1.49: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 58) 的制备。

[0749] 在 0°C 下,缓慢向化合物 1 (参看实例 1.16) 的 CH_2Cl_2 (1.170g, 2.68mmol) 溶液中加入无水 AlCl_3 (1.432g, 10.74mmol, 4.0 当量),使其在回流下搅拌过夜,并且接着用饱和 NaHCO_3 使其骤冷。用 EtOAc 萃取混合物,用水和盐水洗涤所结合的有机相,用 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发。首先使其通过 SiO_2 管柱层析 (洗提液: EtOAc /己烷 = 1/3 至 1/1) 纯化,并且然后通过 HPLC 纯化含有化合物 58 的主要馏份。用饱和 NaHCO_3 中和纯馏份,用 EtOAc 萃取,并且用无水 MgSO_4 干燥。过滤 MgSO_4 并且在真空下去除溶剂以提供白色固体状的化合物 58。LCMS m/z (%) = 421 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 69), 423 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 425 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 21)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)。

[0750] 实例 1.50: 中间体 4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的制备。

[0751] 以与实例 1.1 所描述的方式相似的方式,用 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.341g, 36.22mmol, 4.0 当量) 的 EtOH (50mL) 溶液处理 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.11g, 9.06mmol), 提供油状的 4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (1.592g, 7.83mmol, 87%)。LCMS $m/z = 204$ (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.8, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.55 (宽 s, 2H)。

[0752] 实例 1.51: 1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 (化合物 75) 的制备。

[0753] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 4-氯苯基异氰酸酯 (0.247g, 1.57mmol, 1.1 当量) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液处理 4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.291g, 1.43mmol), 以提供白色固体状的化合物 75 (0.415g, 1.16mmol, 81%)。LCMS $m/z = 357$ (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.8, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

[0754] 实例 1.52: 中间体 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备。

[0755] 将 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.27g, 8.5mmol) 溶解在无水 EtOH (150mL) 中并加热至 75°C 。然后用二水合氯化 Sn (II) (9.6g, 42.5mmol) 处理所加热的溶液并在 75°C 下搅拌。3 小时之后, TLC 和 LCMS 发现反应完成。在减压下去除溶剂。然后用 EtOAc (100mL) 和 1N NaOH 稀释残余物, 将反应中和至约 6 或 7 的 pH 值。然后通过硅藻土过滤混合物。分离有机相, 并且用 EtOAc (2×50mL) 萃取含水层。使有机层结合, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并且在减压下去除溶剂。然后通过快速层析 (Biotage, SiO_2 , 己烷/EtOAc 梯度洗提) 纯化残余物以提供 1.73g (86%) 淡黄色固体状的 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。LCMS m/z (%) = 240 (M+ ^{37}Cl , 37), 238 (M+ ^{35}Cl , 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8$, 1H), 6.81 (dd, $J_1 = 8, J_2 = 4$, 1H), 6.63 (d, $J = 4$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

[0756] 以如下方式制备中间体 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[0757] 将 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (2.37g, 10.17mmol) 溶解在 DMF (100mL) 中。然后将所述溶液加热至 80°C 。在 80°C 下, 在氩气下加入 N-氯代丁二酰亚胺 (1.49g, 11.1mmol)。在两小时的连续搅拌之后, 通过 TLC 和 LCMS 检测反应, 并发现其未完成。加入 NCS 的等分试样 (0.5g, 3.7mmol), 使反应在 1.5 小时之后完成。在搅拌的同时, 加入一部分水 (200mL) 以使产物在溶液中沉淀出来。在沉淀完成之后, 将含有固体的烧瓶在冰水浴中冷却 10 分钟。然后使固体在真空下过滤并用水漂洗, 产生 2.4g (89%) 的 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。此物质用于随后步骤而无需纯化。LCMS m/z (%) = 267 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (dd, $J_1 = 8\text{Hz}, J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

[0758] 实例 1.53:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物 28) 的制备。

[0759] 将 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(20mg, 0.08mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2 (150mL) 中, 并用 4-氟苯基异氰酸酯处理, 立即开始沉淀出白色固体状的化合物 28。在室温下将反应搅拌 3 小时。然后, 将含有固体的烧瓶在冰水浴中冷却 20 分钟。然后使固体在真空下过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤, 产生 17.7mg(26%) 的化合物 28。LCMS m/z (%) = 377($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 39), 375($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.95(s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.81(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 2H), 7.62(d, $J = 2$, 1H), 7.41(d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 7.38(t, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 4.01(s, 3H), 3.86(s, 3H)。

[0760] 实例 1.54:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲(化合物 36) 的制备。

[0761] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 3-氟苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 0.5mg(1%) 化合物 36: LCMS m/z (%) = 377($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 40), 375($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.23(s, 1H), 7.45(dt, $J_1 = 12$, $J_2 = 4$, $J_3 = 2\text{Hz}$, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.17(d, $J = 24\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J = 8\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H), 7.03(dd, $J = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 6.77(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.63(td, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 3.68(s, 3H), 3.52(s, 3H)。

[0762] 实例 1.55:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 29) 的制备。

[0763] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 2,4-二氟苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 26.7mg(36%) 化合物 29: LCMS m/z (%) = 395($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 35), 393($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 9.00(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.03(m, $J_1 = 12\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.28(m, $J_1 = 12\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.01(m, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.56(s, 3H)。

[0764] 实例 1.56:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲(化合物 30) 的制备。

[0765] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 3-甲氧基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 7.5mg(27%) 化合物 30(注意: 未沉淀出化合物 30。因此, 在减压下去除 CH_2Cl_2 , 使残余物溶解在 5mL DMSO 中, 并通过预备 HPLC 纯化): LCMS m/z (%) = 389($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 39), 387($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 7.99(s, 1H), 7.49(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 7.12(t, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 6.37(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 3.63(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.47(s, 3H)。

[0766] 实例 1.57:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-脲(化合物 34) 的制备。

[0767] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 2-三氟甲氧基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 1.5mg(3%) 化合物 34: LCMS m/z (%) = 411($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 39), 409($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100)。

$z(\%) = 440 (M+H^{37}Cl, 14), 438 (M+H^{35}Cl, 14)$ 。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.19(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.43(d, $J = 4Hz$, 1H), 7.25(s, 1H), 7.04(t, $J = 12Hz$, 2H), 6.99(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 2Hz$, 1H), 6.75(d, $J = 4Hz$, 1H), 6.72(d, $J = 4Hz$, 1H), 6.66(d, $J = 2Hz$, 1H), 3.63(s, 3H), 3.45(s, 3H)。

[0768] 实例 1.58: 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 35) 的制备。

[0769] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 3-乙酰基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 3.7mg(6%) 化合物 35(注意: 未沉淀出化合物 35。因此, 在减压下去除 CH_2Cl_2 , 使残余物溶解在 5mL DMSO 中, 并通过预备 HPLC 纯化): LCMS $m/z(\%) = 401 (M+H^{37}Cl, 27), 399 (M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.91(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.84(d, $J = 8Hz$, 1H), 7.75(dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 3Hz$, 1H), 7.62(d, $J = 8Hz$, 1H), 7.56(d, $J = 4Hz$, 1H), 7.49(s, 1H), 7.43(t, $J = 8Hz$, 1H), 7.16(d, $J = 8Hz$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.42(s, 3H)。

[0770] 实例 1.59: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 26) 的制备。

[0771] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 12mg(30%) 化合物 26: LCMS $m/z(\%) = 393 (M+H^{37}Cl, 60), 391 (M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.57(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.49(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 2Hz$, 2H), 7.39(d, $J = 4Hz$, 1H), 7.33(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 2Hz$, 2H), 7.17(d, $J = 8Hz$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.62(s, 3H)。

[0772] 实例 1.60: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-异丙基-苯基)-脲(化合物 76) 的制备。

[0773] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 4-异丙基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 1.3mg(2%) 化合物 76(注意: 未沉淀出化合物 76。因此, 在减压下去除 CH_2Cl_2 , 使残余物溶解在 5mL DMSO 中, 并通过预备 HPLC 纯化): LCMS $m/z(\%) = 401 (M+H^{37}Cl, 31), 399 (M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.63(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.59(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.41(d, $J = 2Hz$, 1H), 7.37(dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 2Hz$, 2H), 7.33(s, 1H), 7.17(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 2Hz$, 2H), 7.00(d, $J = 12Hz$, 1H), 3.68(s, 3H), 3.54(s, 3H)。

[0774] 实例 1.61: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲(化合物 77) 的制备。

[0775] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 2,4-二氯苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 16.4mg(24%) 化合物 77(注意: 未沉淀出化合物 77。因此, 在减压下去除 CH_2Cl_2 , 使残余物溶解在中 5mL DMSO, 并通过预备 HPLC 纯化): LCMS $m/z(\%) = 427 (M+H^{37}Cl, 72), 425 (M+H^{35}Cl, 100)$ 。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.85(s, 1H), 8.26(dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.90(s, 1H), 7.59(dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.38(d, $J = 4Hz$, 1H), 7.36(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.24(dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.05(d, $J = 8Hz$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.56(s, 3H)。

[0776] 实例 1.62:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-萘基-1-基-脲(化合物 78)的制备。

[0777] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 1-萘基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 21.1mg(60%) 化合物 78:LCMS m/z (%) = 409($M+H^{37}Cl$,38),407($M+H^{35}Cl$,100)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :9.02(s,1H),8.71(s,1H),8.10(d, J = 8Hz,1H),7.96(d, J = 8Hz,1H),7.91(d, J = 8Hz,1H),7.61(s,1H),7.59(t, J = 4Hz,1H),7.58(s,1H),7.56(t, J = 2Hz,1H),7.54(dd, J_1 = 4 Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.45(d, J = 8Hz,1H),7.41(d, J = 4Hz,1H),7.16(d, J = 8Hz,1H),3.75(s,3H),3.60(s,3H)。

[0778] 实例 1.63:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 79)的制备。

[0779] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 4-氯-2-三氟甲基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 4.4mg(8%) 化合物 79(注意:未沉淀出化合物 79。因此,在减压下去除 CH_2Cl_2 ,使残余物溶解在 5mLDMSO 中,并通过预备 HPLC 纯化):LCMS m/z (%) = 461($M+H^{37}Cl$,60),459($M+H^{35}Cl$,100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ :8.99(s,1H),8.30(s,1H),8.16(dd, J_1 = 8Hz, J_2 = 2Hz,1H),8.01(d, J = 8Hz,1H),7.66(s,1H),7.64(d, J = 4Hz,1H),7.45(d, J = 4Hz,1H),7.43(s,1H),7.12(d, J = 8Hz,1H),3.79(s,3H),3.63(s,3H)。

[0780] 实例 1.64:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 80)的制备。

[0781] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 4-三氟甲氧基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 8mg(15%) 化合物 80(注意:未沉淀出化合物 80。因此,在减压下去除 CH_2Cl_2 ,使残余物溶解在 5mL DMSO 中,并通过预备 HPLC 纯化):LCMS m/z (%) = 427($M+H^{37}Cl$,22),425($M+H^{35}Cl$,100)。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ :8.48(s,1H),8.24(s,1H),7.56(d, J = 8Hz,2H),7.50(dd, J_1 = 8Hz, J_2 = 2Hz,1H),7.40(d, J = 8Hz,1H),7.28(d, J = 4Hz,1H),7.27(s,1H),6.96(d, J = 12Hz,1H),3.62(s,3H),3.46(s,3H)。

[0782] 实例 1.65:1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 81)的制备。

[0783] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 4-溴苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 2.3 mg(6%) 化合物 81:LCMS m/z (%) = 437($M+H^{37}Cl$,100),435($M+H^{35}Cl$,82)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :8.97(d, J = 2Hz,2H),8.80(s,1H),8.70(s,1H),7.61(s,1H),7.53(dd, J_1 = 12Hz, J_2 = 8Hz,1H),7.44(t, J = 4Hz,2H),7.35(d, J = 4Hz,1H),7.13(d, J = 8Hz,1H),3.74(s,3H),3.58(s,3H)。

[0784] 实例 1.66:1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 82)的制备。

[0785] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 3,5-双(三氟甲基)苯基异氰酸酯处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 21.5mg(32%) 化合物 82:LCMS m/z (%) = 495($M+H^{37}Cl$,41),493($M+H^{35}Cl$,100)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :9.58(s,

1H), 9.18(s, 1H), 8.31(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.79(dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3.96(s, 3H), 3.80(s, 3H)。

[0786] 实例 1.67: 中间体 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备。

[0787] 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备采用了两种还原方法, 如下所示:

[0788] 还原方法 A: 用二水合氯化 Sn(II) (626.3mg, 2.45mmol) 处理 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (205mg, 0.817mmol) 的 EtOH(25mL) 溶液, 并且将其加热至 50℃ 历经 12 小时。使此反应冷却至室温, 并加入 10% NaOH(100ml)。加入 EtOAc(50ml), 并且分离有机相。用 EtOAc(2×50mL) 萃取含水层并结合有机相, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤, 并且在减压下去除溶剂。使残余物溶解在 DMSO(5ml) 中, 并通过预备 HPLC 进行纯化以提供 85mg(47%) 淡褐色油状的 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。LCMS $m/z(\%) = 222(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 7.38(d, $J_{\text{H,F}} = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.79(dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.64(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.75(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.21(s, 2H)。 $^1\text{H NMR}(376\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : -175.50(d, $J_{\text{H,F}} = 5.3\text{Hz}$, 1F)。

[0789] 还原方法 B: 用 Pd-C(10 重量%, Degussa) 处理 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (109mg, 0.434mmol) 的 EtOH(10mL) 溶液, 并且使 H_2 气球在所述浆液中起泡。使反应混合物通过硅藻土过滤并在减压下去除溶剂, 以提供 93mg(97%) 淡褐色油状的 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。LCMS $m/z(\%) = 222(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 7.38(d, $J_{\text{H,F}} = 4.4\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.78(dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.63(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.74(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.53(s, 2H)。 $^1\text{H NMR}(376\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : -175.50(d, $J_{\text{H,F}} = 5.3\text{Hz}$, 1F)。

[0790] 以如下方式制备用于还原方法 A 与 B 的中间体 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑:

[0791] 将 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (300.0mg, 1.29mmol) 溶解在聚丙烯 20mL 闪烁瓶内的 ACN(15ml) 中。向此溶液中加入 Selectfluor(913.9mg, 2.58mmol), 并且使所述混合物以氩气脱气并加热至 80℃ 历经 6 小时。在减压下去除溶剂, 并且使残余物溶解在 50mL EtOAc 和 30mL 3N HCl 中。分离有机层, 并且用 EtOAc(2×50mL) 萃取含水层。使有机层结合、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并且在减压下去除溶剂。然后使残余物通过快速层析(Biotage SiO_2 , 己烷(0.01% TEA)/EtOAc 梯度洗提)以提供 108mg(33%) 白色固体状的 4-氟-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑。LCMS $m/z(\%) = 252(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : 8.39(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.22(s, 1H), 7.44(d, $J_{\text{H,F}} = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.98(s, 3H), 3.77(s, 3H)。 $^1\text{H NMR}(376\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ : -175.50(d, $J_{\text{H,F}} = 5.3\text{Hz}$, 1F)。

[0792] 实例 1.68: 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 27) 的制备。

[0793] 将 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(49mg, 0.22mmol) 溶解在 3mL CH_2Cl_2 中, 用 4-氯苯基异氰酸酯(40mg, 0.27mmol) 处理, 并且在室温下搅拌过夜。在

减压下去除溶剂,使其溶解在 DMSO(5ml) 中,并通过预备 HPLC 纯化以提供 41mg(49%产率)白色固体状的化合物 27:LCMS m/z (%) = 377(M+H³⁷Cl, 31), 375(M+H³⁵Cl, 100)。¹H NMR(400 MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.77(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.66(ddd, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 2.6Hz, 1H), 7.60(d, J = 9.2Hz, 2H), 7.54(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.38(d, J_{H,F} = 4.4Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ : -177.39(d, J_{H,F} = 5.3Hz, 1F)。

[0794] 实例 1.69:1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物 31)的制备。

[0795] 将 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(45mg, 0.20mmol)溶解在 3mLCH₂Cl₂中,用 4-氟苯基异氰酸酯(28 μ L, 0.24mmol)处理,并且在室温下搅拌过夜。使所关注的化合物从溶液中沉淀出,过滤并用 CH₂Cl₂洗涤以提供 56mg(77%产率)白色固体状的化合物 31:LCMS m/z (%) = 359(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.12(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.63(ddd, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 2.6Hz, 1H), 7.54(m, 2H), 7.48(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.38(d, J_{H,F} = 4.8Hz, 1H), 7.13(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.05(dd, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 9.0Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ : -123.08(m, 1F), -177.41(d, J_{H,F} = 5.3Hz, 1F)。

[0796] 实例 1.70:1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 32)的制备。

[0797] 以与实例 1.69 所描述的方式相似的方式,用 3,4-二氟苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 27mg(63%)化合物 32:LCMS m/z (%) = 377(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.28(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.74(ddd, J₁ = 13.5Hz, J₂ = 7.3Hz, J₃ = 2.5Hz, 1H), 7.63(ddd, J₁ = 8.8Hz, J₂ = 2.8Hz, 1H), 7.47(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.38(d, J_{H,F} = 4.4Hz, 1H), 7.16(m, 3H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ : -138.89(m, 1F), -148.38(m, 1F), -177.40(d, J_{H,F} = 5.3Hz, 1F)。

[0798] 实例 1.71:1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲(化合物 33)的制备。

[0799] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式,用 3-氟苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 15mg(55%产率)化合物 33:LCMS m/z (%) = 359(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, J 丙酮-d₆) δ : 8.38(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.64(dd, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 2.6Hz, 1H), 7.59(d, J = 12.0Hz, 1H), 7.48(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.39(d, J_{H,F} = 4.8Hz, 1H), 7.27(dd, J₁ = 14.8Hz, J₂ = 8.0Hz, 1H), 7.15(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.72(dd, J₁ = 9.6Hz, J₂ = 7.2Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ : -114.00(m, 1F), -177.35(d, J_{H,F} = 3.8Hz, 1F)。

[0800] 实例 1.72:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 37)的制备。

[0801] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式,用 2,4-二氟苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺,提供 21mg(58%产率)化合物 37:LCMS m/z (%) = 377(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.50(s, 1H), 8.24(m, 1H),

7.98(s, 1H), 7.64(dd, $J_1 = 9.0\text{Hz}$, $J_2 = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}} = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06(ddd, $J_1 = 11.4\text{Hz}$, $J_2 = 8.6\text{Hz}$, $J_3 = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.99(dd, $J_1 = 9.6\text{Hz}$, $J_2 = 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^1H NMR(376MHz, 丙酮- d_6) δ : -119.93(m, 1F), -127.63(m, 1F), -177.41(d, $J_{\text{H,F}} = 4.1\text{Hz}$, 1F)。

[0802] 实例 1.73: 1-(3-氯-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 83) 的制备。

[0803] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式, 用 3-氯苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。有必要通过快速层析(SiO_2 , 己烷/EtOAc 梯度洗提)进行额外纯化, 提供 10mg(27%产率)化合物 83: LCMS $m/z(\%) = 377(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 14)$, $375(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 14)$ 。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.28(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.64(dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}} = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.34(dd, $J_1 = 9.2\text{Hz}$, $J_2 = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.26(dd, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 0.8\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^1H NMR(376MHz, 丙酮- d_6) δ : -177.35(d, $J_{\text{H,F}} = 4.1\text{Hz}$, 1F)。

[0804] 实例 1.74: 1-(4-溴-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 85) 的制备。

[0805] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式, 用 4-溴苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 27mg(60%产率)化合物 85: LCMS $m/z(\%) = 421(\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}, 100)$, $419(\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}, 100)$ 。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.24(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.63(dd, $J_1 = 9.0\text{Hz}$, $J_2 = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.48(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}} = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。 ^{19}F NMR(376 MHz, 丙酮- d_6) δ : -177.39(d, $J_{\text{H,F}} = 5.3\text{Hz}$, 1F)。

[0806] 实例 1.75: 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-硫脲(化合物 86) 的制备。

[0807] 以与实例 1.69 所描述的方式相似的方式, 用 4-三氟甲基苯基硫代异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。有必要通过快速层析(SiO_2 , 己烷/EtOAc 梯度洗提)进行额外纯化, 提供 38mg(68%产率)化合物 86: LCMS $m/z(\%) = 425(\text{M}+\text{H}, 100)$ 。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 9.32(d, $J = 20.0\text{Hz}$, 2H), 7.83(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.67(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.61(dd, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}} = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.88(s, 3H), 3.67(s, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, 丙酮- d_6) δ : -63.10(m, 1F), -176.49(d, $J_{\text{H,F}} = 4.1\text{Hz}$, 1F)。

[0808] 实例 1.76: 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 84) 的制备。

[0809] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式, 用 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 15mg(29%产率)化合物 84: LCMS $m/z(\%) = 445(\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}, 34)$, $443(\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}, 100)$ 。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.69(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.15(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.74(dd, $J_1 = 8.6\text{Hz}$, $J_2 = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.65(dd, $J_1 = 9.0\text{Hz}$, $J_2 = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J_{\text{H,F}}$

= 4.4Hz, 1H), 7.14(d, J = 9.2Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹⁹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ: -63.75(m, 1F), -177.40(d, J_{H,F} = 5.3Hz, 1F)。

[0810] 实例 1.77: 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲(化合物 87) 的制备。

[0811] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式, 用 4-甲氧基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。此外, 用 CH₂Cl₂ 洗涤残余物以提供 18mg(29% 产率) 的化合物 87: LCMS m/z(%) = 371(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.06(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.63(dd, J₁ = 8.8Hz, J₂ = 2.8Hz, 1H), 7.49(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.37(d, J_{H,F} = 4.4Hz, 1H), 7.11(d, J = 9.2Hz, 1H), 6.85(d, J = 9.2Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹⁹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ: -177.41(d, J_{H,F} = 4.1Hz, 1F)。

[0812] 实例 1.78: 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 88) 的制备。

[0813] 以与实例 1.68 所描述的方式相似的方式, 用 3-乙酰基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺。有必要通过快速层析(SiO₂, 己烷/EtOAc 梯度洗提) 进行额外纯化, 提供 36mg(53% 产率) 化合物 88: LCMS m/z(%) = 383(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.31(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79(dd, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 2.2Hz, 1H), 7.63(d, J₁ = 15.5Hz, J₂ = 8.3Hz, J₃ = 2.7Hz, 1H), 7.50(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 7.14(d, J = 9.2Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H), 2.56(s, 3H)。¹⁹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ: -177.39(d, J_{H,F} = 4.1Hz, 1F)。

[0814] 实例 1.79: 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 89) 的制备。

[0815] 以与实例 1.69 所描述的方式相似的方式, 用 4-三氟甲基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 24mg(49%) 化合物 89: LCMS m/z(%) = 409(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.56(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.75(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.65(dd, J₁ = 9.0Hz, J₂ = 2.6Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.50(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.38(d, J_{H,F} = 4.4Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹⁹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ: -62.80(s, 3F), -177.39(d, J_{H,F} = 4.1Hz, 1F)。

[0816] 实例 1.80: 1-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 90) 的制备。

[0817] 以与实例 1.69 所描述的方式相似的方式, 用 3-三氟甲基苯基异氰酸酯处理 3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺, 提供 37mg(48% 产率) 化合物 90: LCMS m/z(%) = 409(M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ: 8.50(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.38(d, J_{H,F} = 4.8Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.14(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.65(s, 3H)。¹⁹H NMR(376MHz, 丙酮-d₆) δ: -63.85(s, 3F), -177.42(d, J_{H,F} = 4.1Hz, 1F)。

[0818] 实例 1.81: 中间体 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备。

[0819] 向 4-溴-1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑(0.50g, 1.47mmol)

的乙醇 (5.0mL) 溶液中加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.3g, 5.88mmol), 并且将所述混合物加热至 55℃ 过夜。蒸发乙醇且使残余物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中, 并用 10% NaOH (10mL) 洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层, 并使其蒸发以生成淡黄色固体。通过 Biotage 二氧化硅层析 (己烷 / EtOAc , 3/1) 来纯化粗物质以生成浅黄色固体状 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.38g, 85%)。LCMS m/z (%) = 311 $\text{M}+\text{H}^+$, (^{79}Br , 100), (^{81}Br , 96.5), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.08Hz, 1H), 6.72 (dd, J_1 = 8.01Hz, J_2 = 2.78Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.78Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, J = 6.57Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.57Hz, 3H)。

[0820] 以如下方式制备中间体 4-溴-1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑:

[0821] A. 1-异丙基-1H-吡唑: 向吡唑 (50.0g, 735.3mmol) 的氢氧化钠 (123.5g NaOH / 200mL 水) 水溶液中加入溴化异丙烷 (180.0g, 1470.1mmol), 并且然后将所述混合物加热至回流历经 6-7 天。使反应混合物冷却并用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取。用 MgSO_4 干燥所结合的有机层。在真空内去除挥发物以提供淡黄色油状物质, 使其经由 Kugelrohr 在 140℃ 与 10 托下蒸馏以提供无色油状 1-异丙基-1H-吡唑 (43g, 53%)。LCMS m/z (%) = 111 $\text{M}+\text{H}^+$, (100)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.5 (q, 1H), 1.41-1.37 (d, J = 11.1Hz)。

[0822] B. 2-异丙基-2H-吡唑-3-硼酸: 在 -78℃ 下, 经 30 分钟向 1-异丙基-1H-吡唑 (25.0g, 227mmol) 的 THF 溶液中缓慢加入正丁基锂 (己烷中, 17.46g, 110mL, 273mM)。使所述反应混合物在 -78℃ 下搅拌 2 小时。经 45 分钟, 经由导管缓慢加入冷却的硼酸三异丙酯 (170.0g, 909mmol) 溶液。使反应混合物温至室温并搅拌过夜。用 HCl (1M, 170mL) 调节反应混合物的 pH 值至 6-7。蒸发溶剂至干燥并将所得残余物与 1:1 的乙酸乙酯:二氯甲烷研磨成粉, 过滤悬浮液并在真空下蒸发溶剂以产生无色固体状的 2-异丙基-2H-吡唑-3-硼酸 (20.0g, 58%)。LCMS m/z (%) = 154 $\text{M}+\text{H}^+$, (100)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.14 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.2 (d, J = 9.0Hz, 6H)。

[0823] C. 1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑: 在氩气下, 向三氟-甲磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (4.1g, 13.6mmol; 参看实例 1.1, 制备步骤 B)、2-异丙基-2H-吡唑-3-硼酸 (5.2g, 34.1mmol) 和无水 Cs_2CO_3 (17.7g, 54.4mmol) 在 DME 中的混合物中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.79g, 0.68mmol), 并且将所述混合物在 80℃ 下加热 16 小时。冷却反应混合物, 通过硅藻土过滤并蒸发至干燥。将残余物溶解在乙酸乙酯中并且用水洗涤溶液。用 MgSO_4 干燥无机层并蒸发以提供褐色固体状的粗产物。通过 Biotage 二氧化硅层析 (己烷 / EtOAc , 3/1) 来纯化粗物质以生成无色固体 1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.88g, 52%)。LCMS m/z (%) = 261 $\text{M}+\text{H}^+$ (100), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (dd, J_1 = 9.09Hz, J_2 = 2.5Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.18Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.08Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.16 (dd, J_1 = 13.14Hz, J_2 = 6.57Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.82Hz, 6H)。

[0824] D. 4-溴-1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑: 经 10 分钟时期, 向经搅拌的冰冷 1-异丙基-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1H-吡唑 (1.0g, 3.83mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中缓慢加入 NBS (0.75g, 4.22mmol)。将反应混合物温至周围温度并搅拌

2 小时。将所述反应在剧烈搅拌的同时倾倒至冰水混合物中以形成白色固体,对其进行过滤并用冷水洗涤直至无 DMF。在真空下干燥所述固体以产生无色固体状的 4- 溴 -1- 异丙基 -5-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基) -1H- 吡唑 (1.25g, 96%)。LCMS m/z (%) = 340 $M+H^+$, (^{79}Br , 100), 342 (^{81}Br , 96.5)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.4 (dd, $J_1 = 9.09Hz$, $J_2 = 2.78Hz$, 1H), 8.19 (d, $J = 2.78$), 7.6 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 9.35Hz$, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.52Hz$, 3H), 1.36 (d, $J = 6.52Hz$, 3H)。

[0825] 实例 1.82: 中间体 3-(4- 氯 -2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) -4- 甲氧基 - 苯胺的制备。

[0826] 向 4- 氯 -1- 异丙基 -5-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基) -1H- 吡唑 (0.18g, 0.61mmol) 的乙醇 (5.0mL) 溶液中加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.56g, 2.44mmol), 并且将所述混合物加热至 55°C 过夜。蒸发乙醇, 残余物在乙酸乙酯 (50mL) 中吸收, 并用 10% NaOH (10mL) 洗涤。MgSO₄ 干燥有机层, 并蒸发以生成淡黄色固体状。通过 Biotage 二氧化硅层析 (己烷/EtOAc, 3/1) 来纯化粗物质以生成浅黄色固体状 3-(4- 氯 -2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) -4- 甲氧基 - 苯胺 (0.116g, 75%)。LCMS m/z (%) = 267 $M+H^+$, (^{35}Cl , 100), 269 (^{37}Cl , 28.5), 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.08Hz$, 1H), 6.72 (dd, $J_1 = 8.01Hz$, $J_2 = 2.78Hz$, 1H), 6.54 (d, $J = 2.78Hz$, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, $J = 6.57Hz$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.57Hz$, 3H)。

[0827] 以如下方式制备中间体 4- 氯 -1- 异丙基 -5-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基) -1H- 吡唑:

[0828] 经 10 分钟时期, 向经搅拌、冰冷的实例 1.81、步骤 C 的 1- 异丙基 -5-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基) -1H- 吡唑 (1.0g, 3.83mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中缓慢加入 NBS (0.56g, 4.22mmol)。将所述反应混合物温至周围温度并在 55°C 下搅拌 6 小时。将反应混合物冷却并在剧烈搅拌的同时倾倒至冰水混合物中以形成白色固体, 对其进行过滤并用冷水洗涤直至无 DMF。在真空下干燥固体以产生 4- 氯 -1- 异丙基 -5-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基) -1H- 吡唑 (1.1g, 97%)。LCMS m/z (%) = 296 $M+H^+$, (^{33}Cl , 100), 298 (^{37}Cl , 28.5)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.4 (dd, $J_1 = 9.09Hz$, $J_2 = 2.78Hz$, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8Hz$), 7.6 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 9.18Hz$, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.62Hz$, 3H), 1.36 (d, $J = 6.62Hz$, 3H)。

[0829] 实例 1.83: 中间体 3-(2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) -4- 甲氧基 - 苯胺的制备。

[0830] 向实例 1.81 步骤 C 的 1- 异丙基 -5-(2- 甲氧基 -5- 硝基 - 苯基) -1H- 吡唑 (0.57g, 2.18mmol) 的乙醇 (5.0mL) 溶液中加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1.97g, 8.74mmol), 并且将所述混合物加热至 55°C 过夜。蒸发乙醇并将残余物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中, 并用 10% NaOH (10mL) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层, 并蒸发以生成淡黄色固体。通过 Biotage 二氧化硅层析 (己烷/EtOAc, 3/1) 来纯化粗物质以生成浅黄色固体状的 3-(2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) -4- 甲氧基 - 苯胺 (0.465g, 94%)。LCMS m/z (%) = 232 $M+H^+$ (100), 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.08Hz$, 1H), 6.72 (dd, $J_1 = 8.01Hz$, $J_2 = 2.78Hz$, 1H), 6.54 (d, $J = 2.78Hz$, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, $J = 6.57Hz$, 3H), 1.23 (d, $J = 6.57Hz$, 3H)。

[0831] 实例 1.84: 1-(4- 氯 - 苯基) -3-[3-(2- 异丙基 -2H- 吡唑 -3- 基) -4- 甲氧基 - 苯

基]-脲(化合物 43)的制备。

[0832] 向 3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 4-氯苯基异氰酸酯(0.0733g, 0.476mmol)并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1)洗涤,且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 43(0.050g, 30%)。LCMS m/z (%) = 386 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 26), 385 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 94)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.84(bs, 1H), 8.77(bs, 1H), 7.48(d, J = 1.91Hz, 1H), 7.46(d, J = 1.84Hz, 1H), 7.44(d, J = 3.65Hz, 1H), 7.33(t, 1H), 7.3(s, 1H), 7.29(d, J = 7.68Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.9Hz, 2H), 6.13(d, J = 1.83Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.7(s, 3H), 1.3(d, J = 6.76Hz, 6H)。

[0833] 实例 1.85:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 44)的制备。

[0834] 向 3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 4-氟苯基异氰酸酯(0.0652g, 0.476mmol)并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1)洗涤,且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 44(0.050g, 30%)。LCMS m/z (%) = 369 $\text{M}+\text{H}^+$ (100), ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 8.59(bs, 1H), 8.52(bs, 1H), 7.42-7.35(m, 4H), 7.28-7.27(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.057(m, 3H), 6.07(d, J = 1.76Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 3.66(s, 3H), 1.24(d, J = 6.56Hz, 6H)。

[0835] 实例 1.86:1-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 46)的制备。

[0836] 向 3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3,4-二氟苯基异氰酸酯(0.067g, 0.476mmol)并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1)洗涤,且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 46(0.078g, 42%)。LCMS m/z (%) = 387 $\text{M}+\text{H}^+$ (100), ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.45(bs, 1H), 8.27(bs, 1H), 7.65-7.59(m, 3H), 7.485(d, J = 2.56Hz, 1H), 7.228-7.009(m, 4H), 6.245(d, J = 1.73Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.82(s, 3H), 1.418(d, J = 6.61Hz, 6H)。

[0837] 实例 1.87:1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 47)的制备。

[0838] 向 3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3-氯-4-氟苯基异氰酸酯(0.075g, 0.476mmol)并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1)洗涤,且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 47(0.090g, 52%)。LCMS m/z (%) = 405 $\text{M}+\text{H}^{(37}\text{Cl}$, 23), 403 $\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 60)。 ^1H NMR(400 MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.3(bs, 1H), 8.1(bs, 1H), 7.82-7.796(dd, J_1 = 6.75Hz, J_2 = 2.58Hz, 1H), 7.536(d, J = 2.67Hz, 2H), 7.514(d, J = 2.67Hz, 2H), 7.43(d, J = 1.57Hz, 1H), 7.368(d, J = 2.65Hz, 1H), 7.299(d, J = 1.23Hz, 1H), 7.136(t, 1H), 6.079(d, J = 1.69Hz, 1H), 4.224(m, 1H), 3.73(s, 3H), 1.308(d, J = 6.61Hz, 6H)。

[0839] 实例 1.88:1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 48)的制备。

[0840] 向 3-(2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 2-氯-4-三氟甲基苯基异氰酸酯(0.106g, 0.476mmol)并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1)洗涤,且在真空下干燥以产生无色固体状的化

合物 48 (0.109g, 56 %)。LCMS m/z (%) = 455 $M+H$ (^{37}Cl , 453), 453 $M+H$ (^{35}Cl , 100)。 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.78 (bs, 1H), 8.48 (d, J = 8.97Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.615 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.375 (d, J = 1.41Hz, 1H), 7.337 (d, J = 2.64Hz, 1H), 6.973 (d, J = 8.92Hz, 1H), 6.027 (d, J = 1.63Hz, 1H), 4.151 (m, 1H), 3.676 (s, 3H), 1.244 (d, J = 6.61Hz, 6H)。

[0841] 实例 1.89 : 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 49) 的制备。

[0842] 向 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08g, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 4-氯苯基异氰酸酯 (0.041g, 0.263mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷 (1 : 1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 49 (0.052g, 42 %)。LCMS m/z (%) = 463 ($M+H$, ^{79}Br , 35Cl, 41), 465 $M+H$ (^{81}Br , ^{35}Cl , 188), 467 H (^{81}Br , 37Cl, 21), 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.30 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.685 (d, J = 2.66Hz, 1H), 7.577 (d, J = 1.92Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.65, 1H), 7.292 (d, J = 1.9Hz, 2H), 7.280 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.135 (d, J = 9.01Hz, 1H), 4.256 (m, 1H), 3.811 (s, 3H), 1.447 (d, J = 6.61Hz, 3H), 1.288 (d, J = 6.61Hz, 3H)。

[0843] 实例 1.90 : 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 (化合物 50) 的制备。

[0844] 向 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08g, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 4-氟苯基异氰酸酯 (0.036g, 0.263mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷 (1 : 1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 50 (0.037g, 32 %)。LCMS m/z (%) = 449 $M+H$ (^{81}Br , 58), 447 $M+H$ (^{79}Br , 63), 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.5 (s, 1H), 7.346 (d, 1.95Hz, 2H), 7.3269bs, 1H), 7.151 (d, 7 = 4.77Hz, 1H), 7.124 (t, 1H), 6.995 (d, 7 = 1.87Hz, 2H), 6.869 (d, 7 = 5.42Hz, 1H), 6.847 (d, J = 4.71Hz, 1H), 4.045 (m, 1H), 3.651 (s, 3H), 1.333 (d, J = 6.61Hz, 3H), 1.160 (d, J = 6.61Hz, 3H)。

[0845] 实例 1.91 : 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲 (化合物 51) 的制备。

[0846] 向 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08g, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3,4-二氟苯基异氰酸酯 (0.041g, 0.263mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷 (1 : 1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 51 (0.096g, 80 %)。LCMS m/z (%) = 467 $M+H$ (^{81}Br , 88), 465, $M+H$ (^{79}Br , 95), 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.816 (bs, 1H), 8.681 (bs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.412 (d, 7 = 2.51Hz, 2H), 7.389 (d, 7 = 2.51Hz, 2H), 7.199 (t, 1H), 7.167 (s, 1H), 6.983 (t, 1H), 3.989 (m, 1H), 3.596 (s, 3H), 1.225 (d, J = 6.61Hz, 3H), 1.078 (d, J = 6.61Hz, 3H)。

[0847] 实例 1.92 : 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-4-氟-苯基)-脲 (化合物 52) 的制备。

[0848] 向 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.08g, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3-氯-4-氟苯基异氰酸酯 (0.045g, 0.263mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷 (1 : 1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物

52(0.067g, 54%)。LCMS m/z (%) = 485 $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 30), 483 $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 481 $M+H^+$ ($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 72), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.7(s, 1H), 7.4(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.3(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.25(s, 1H), 7.1-6.8(m, 3H), 4.2(m, 1H), 3.8(s, 3H), 1.5(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H), 1.3(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H)。

[0849] 实例 1.93: 1-[3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 53) 的制备。

[0850] 向 3-(4-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.08g, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3-氯-4-三氟甲基-苯基异氰酸酯(0.059g, 0.263mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 53(0.1g, 73%)。LCMS m/z (%) = 535 $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 39), 533 $M+H^+$ ($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 531 $M+H^+$ ($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 63), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.582(bs, 1H), 8.456(bs, 1H), 7.864(s, 1H), 7.654(d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H), 7.557(d, $J = 2.76\text{Hz}$, 1H), 7.536(d, $J = 2.76\text{Hz}$, 1H), 7.369(d, $J = 9.13\text{Hz}$, 1H), 4.133(m, 1H), 3.752(s, 3H), 1.375(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H), 1.217(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H)。

[0851] 实例 1.94: 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 45) 的制备。

[0852] 向 3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 4-氯-苯基异氰酸酯(0.073g, 0.476mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 45(0.097g, 54%)。LCMS m/z (%) = 421 $M+H^+$ (^{37}Cl , 53), 419 $M+H^+$ (^{35}Cl , 77)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.689(bs, 2H), 7.617(s, 1H), 7.460(d, $J = 2.62\text{Hz}$, 1H), 7.438(d, $J = 2.52\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.28(m, 3H), 6.947(d, $J = 8.93\text{Hz}$, 1H), 4.245(m, 1H), 3.808(s, 3H), 1.575(d, $J = 6.35\text{Hz}$, 3H), 1.381(d, $J = 6.35\text{Hz}$, 3H)。

[0853] 实例 1.95: 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物 54) 的制备。

[0854] 向 3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 4-氟-苯基异氰酸酯(0.065g, 0.476mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 54(0.055g, 33%)。LCMS m/z (%) = 405 $M+H^+$ (^{37}Cl , 20), 404 $M+H^+$ (^{35}Cl , 50), ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.62(bs, 1H), 8.101(s, 1H), 8.081(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 2H), 7.967(t, 1H), 7.885(d, $J = 2.21\text{Hz}$, 2H), 7.558(d, $J = 8.91\text{Hz}$, 1H), 7.473(t, 1H), 4.67(m, 1H), 4.238(s, 3H), 1.873(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H), 1.713(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H)。

[0855] 实例 1.96: 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲(化合物 55) 的制备。

[0856] 向 3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3,4-二氟-苯基异氰酸酯(0.075g, 0.476mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 55(0.062g, 35%)。LCMS m/z (%) = 423 $M+H^+$ (^{37}Cl , 23), 421 $M+H^+$ (^{35}Cl , 67), ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.199(d, $J = 2.44\text{Hz}$, 1H), 8.181(d, $J = 2.42\text{Hz}$, 1H), 8.166(d, $J = 2.37\text{Hz}$, 1H),

8.147(d, $J = 2.08\text{Hz}$, 1H), 8.106(d, $J = 2.65\text{Hz}$, 1H), 8.085(d, $J = 2.68\text{Hz}$, 1H), 7.967(s, 1H), 7.880(d, $J = 2.61\text{Hz}$, 1H), 7.627(t, 1H), 7.594(d, $J = 3.86\text{Hz}$, 1H), 7.563(d, $J = 8.96\text{Hz}$, 1H), 4.669(m, 1H), 4.242(s, 3H), 1.874(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H), 1.713(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H)。

[0857] 实例 1.97: 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 56) 的制备。

[0858] 向 3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 3-氯-苯基异氰酸酯(0.082g, 0.476mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯乙烷/己烷洗涤(1:1), 并且在真空下干燥以生成无色固体状的化合物 56(0.052g, 28%)。LCMS m/z (%) = 439 $M+H$ (^{37}Cl , 29), 437 $M+H$ (^{35}Cl , 46), ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.764(bs, 1H), 8.673(bs, 1H), 8.31-8.28(m, 1H), 8.110(d, $J = 2.72\text{Hz}$, 1H), 8.088(d, $J = 2.71\text{Hz}$, 1H), 7.974(s, 1H), 7.878(d, $J = 2.68\text{Hz}$, 1H), 7.828-7.788(m, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.635-7.563(m, 1H), 4.668(m, 1H), 4.246(s, 3H), 1.874(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H), 1.713(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H)。

[0859] 实例 1.98: 1-[3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 57) 的制备。

[0860] 向 3-(4-氯-2-异丙基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.1g, 0.433mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 2-氯-4-三氟甲基-苯基异氰酸酯(0.107g, 0.476mmol) 并且搅拌过夜。过滤所得沉淀物并用二氯甲烷/己烷(1:1) 洗涤, 且在真空下干燥以产生无色固体状的化合物 57(0.085g, 40%)。LCMS m/z (%) = 489 $M+H$ (^{37}Cl , 25), 488 $M+H$ ($^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 25), 487 $M+H$ (^{35}Cl , 100), ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.88(bs, 1H), 8.544(bs, 1H), 8.063(s, 1H), 7.669(d, $J = 1.54\text{Hz}$, 1H), 7.606(d, $J = 2.69\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, 1H), 7.549(d, $J = 1.51\text{Hz}$, 1H), 7.385(d, $J = 2.68\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.080(d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H), 4.145(m, 1H), 3.742(s, 3H), 1.345(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H), 1.188(d, $J = 6.61\text{Hz}$, 3H)。

[0861] 实例 1.99: 中间体 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备。

[0862] 向经搅拌的 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑(0.08g, 0.20mmol) 的 EtOH(0.7mL) 溶液中加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.18g, 0.80mmol, 4.0 当量), 使所述混合物在回流下搅拌 2 小时, 接着在真空下去除 EtOH。将所得固体溶解在 EtOAc 中并且加入 1N NaOH 直至将 pH 值调节至 6。过夜搅拌所述混合物并通过硅藻土过滤。用 EtOAc(3×50mL) 萃取水相。用无水 MgSO_4 干燥所结合的有机相, 过滤并蒸发以产生白色固体状的 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(在两个步骤之后, 0.06g, 0.17mmol, 99% 产率)。LCMS m/z (%) = 350 ($M+H^{79}\text{Br}$, 95), 352 ($M+H^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 6.78(dd, $J = 14.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J = 8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.54(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.36(宽 s, 2H)。

[0863] 以如下方式制备中间体 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑:

[0864] A. 2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-硼酸: 将 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑(1.00g, 6.66mmol) 溶解在烘干的圆底烧瓶内的 THF(25mL) 中, 并在丙酮/干冰浴中冷却

至 -78°C 。向搅拌的溶液中逐滴加入 2.5M 正丁基锂 / 己烷 (3.196mL, 7.99mmol), 接着逐滴加入硼酸三异丙酯 (5.01g, 26.64mmol)。将所述混合物温至室温并搅拌 3 小时。用 1N HCl 溶液调节反应混合物的 pH 值至 6, 接着在真空下去除 THF。用 EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取水相。用盐水洗涤所结合的有机相并用无水 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发以产生白色固体状的 2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-硼酸 (1.12g, 5.80mmol, 87% 产率)。LCMS m/z (%) = 195 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.37–8.40 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H)。

[0865] B. 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑: 在充满氩气的圆底烧瓶中, 将三氟-甲磺酸 2-甲氧基-5-硝基-苯酯 (0.10g, 0.34mmol)、2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-硼酸 (0.10g, 0.52mmol, 1.5 当量) 和 Na_2CO_3 (0.04g, 0.41mmol, 1.2 当量) 溶解在 DME (6mL) 和 H_2O (0.6mL) 的混合物中。将混合物以氩气脱气 5 分钟, 接着加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04g, 0.03mmol, 0.01 当量)。在氩气下再对反应混合物脱气 5 分钟并在 70°C 下搅拌过夜。一旦反应完成后, 在真空下去除 DME 并且通过 SiO_2 管柱层析 (洗提液: EtOAc/己烷 = 5% 至 30%) 来纯化粗反应混合物。经由反相 C-18 HPLC 达成最终纯化以提供 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.05g, 0.17mmol, 49% 产率)。LCMS m/z (%) = 302 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (dd, $J = 10.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[0866] C. 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑: 向 0°C 的经搅拌 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.05g, 0.17mmol) 的 DMF (2/3mL) 溶液中逐滴加入 NBS (0.03g, 0.18mmol, 1.1 当量) 的 DMF (1/3mL) 溶液。在 0°C 下将反应混合物搅拌 4 小时并且 TLC 指示无产物。加入额外的等量 NBS 并且在 70°C 下将反应混合物搅拌过夜。第二天加入第二和第三等量的 NBS, 引起反应完成。在真空下去除 DMF 并且用 EtOAc (50mL) 稀释粗混合物, 用盐水 ($3 \times 10\text{mL}$) 洗涤。用无水 MgSO_4 干燥 EtOAc 相, 过滤并蒸发以产生淡黄色固体状的部分纯化产物 4-溴-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.08g): LCMS m/z (%) = 380 (M+ ^{79}Br , 80), 382 (M+ ^{81}Br , 100)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[0867] 实例 1.100: 中间体 3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺的制备。

[0868] 向经搅拌的 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.11g, 0.33mmol) 的 EtOH (1.0mL) 溶液中加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.30g, 1.31mmol, 4.0 当量), 并且在回流下将混合物搅拌 2 小时, 接着在真空下去除 EtOH。将所得固体溶解在 EtOAc 中并且加入 1N NaOH 直至将 pH 值调节至 6。将混合物搅拌过夜并通过硅藻土过滤。用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取水相。用无水 MgSO_4 干燥所结合的有机相, 过滤并蒸发以产生白色固体状的 3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (两个步骤之后, 0.067g, 0.22mmol, 66% 产率)。LCMS m/z (%) = 306 (M+ ^{35}Cl , 100), 308 (M+ ^{37}Cl , 33)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 6.86 (dd, $J = 14.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

[0869] 以如下方式制备中间体 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟

甲基-1H-吡唑：

[0870] 参看实例 1.99, 在 0℃ 下向经搅拌的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.1g, 0.33mmol) 的 DMF (11/3mL) 溶液中逐滴加入 NBS (0.05g, 0.37mmol, 1.1 当量) 溶解在 DMF (2/3mL) 中的溶液。在 0℃ 下搅拌反应混合物且 TLC 指示无产物。加入额外等量的 NCS, 并且在 80℃ 下将反应混合物搅拌过夜, 此操作使得反应完成。在真空下去除 DMF 并且用 EtOAc (50mL) 稀释粗混合物, 并用盐水 (3×10mL) 洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥 EtOAc 相, 过滤并蒸发以产生淡黄色固体状的部分纯化产物 4-氯-5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.13g): LCMS m/z (%) = 336 (M+H³⁵Cl, 100), 382 (M+H³⁷Cl, 33)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.37 (dd, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0871] 实例 1.101: 中间体 4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的制备。

[0872] 参看实例 1.99, 向经搅拌的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (0.05g, 0.16mmol) 的 EtOH (2.0mL) 溶液中加入 SnCl₂·2H₂O (0.15g, 0.66mmol, 4.0 当量)。在回流下将所述混合物搅拌 4 小时, 并在真空下去除 EtOH。将所得固体溶解在 EtOAc 中并且加入 1N NaOH 直至将 pH 值调节至 6。将混合物搅拌过夜并通过硅藻土过滤。用 EtOAc (3×50mL) 萃取水相。用无水 MgSO₄ 干燥所结合的有机相, 过滤并蒸发以产生 4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (0.04g, 0.15mmol, 97% 产率)。LCMS m/z (%) = 272 (M+H, 100)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 6.82 (dd, J = 16.0, 4.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0873] 实例 1.102: 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲 (化合物 38) 的制备。

[0874] 化合物 38 的脲合成 (实例 1.103-1.106 的通用程序): 在室温下, 向经搅拌的苯胺 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.03g, 0.08mmol) 的 CH₂Cl₂ (1mL) 溶液中加入 4-氯苯基异氰酸酯 (0.01g, 0.08mmol, 1.0 当量)。白色固体沉淀出并过滤, 并用冷 CH₂Cl₂ 洗涤以提供白色固体状的化合物 38 (0.02g, 0.04mmol, 50% 产率)。LCMS m/z (%) = 503 (M+H⁷⁹Br, 67), 505 (M+H⁸¹Br, 100)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ : 7.59 (dd, J = 6.0, 2.0Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

[0875] 实例 1.103: 1-[3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲 (化合物 39)。

[0876] 以与实例 1.102 所描述的方式相似的方式, 用 4-氟苯基异氰酸酯 (0.01g, 8.99 μL, 0.08mmol, 1.1 当量) 的 CH₂Cl₂ (2.0mL) 溶液处理 3-(4-溴-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (0.03g, 0.08mmol), 以提供白色固体状的化合物 39 (0.03g, 0.05mmol, 64%)。LCMS m/z (%) = 487 (M+H⁷⁹Br, 100), 489 (M+H⁸¹Br, 93)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ : 7.58 (dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.0Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.0Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.0, 8.0Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

[0877] 实例 1.104: 1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯

基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物40)。

[0878] 以与实例1.102所描述的方式相似的方式,用4-氟苯基异氰酸酯(0.02g, 14.6 μ L, 0.13mmol, 1.2当量)的 CH_2Cl_2 (4.0mL)溶液处理3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.03g, 0.11mmol)。进一步经由反向C-18 HPLC纯化产物以提供白色固体状的化合物40(0.03g, 0.07mmol, 63%产率)。LCMS m/z (%) = 443($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 100), 445($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 36)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7.58(dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.42(dd, J = 4.0Hz, 2H), 7.40(dd, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03(dd, J = 10.0, 6.0Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

[0879] 实例1.105:1-[3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物41)的制备。

[0880] 以与实例1.102所描述的方式相似的方式,用4-氯苯基异氰酸酯(0.02g, 0.13mmol, 1.2当量)的 CH_2Cl_2 (4.0mL)溶液处理3-(4-氯-2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(0.03g, 0.11mmol)。进一步经由反向C-18 HPLC纯化产物以提供白色固体状的化合物41(0.03g, 0.06mmol, 56%产率)。LCMS m/z (%) = 459($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 461($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 84), 463($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 10)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7.59(dd, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.0, 8.0Hz, 2H), 7.40(dd, J = 8.0, 1H), 7.27(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.17(d, J = 12.0Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H)。

[0881] 实例1.106:1-(4-氯-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物42)。

[0882] 以与实例1.102所描述的方式相似的方式,用4-氯苯基异氰酸酯(0.01g, 10.45 μ L, 0.093mmol, 1.2当量)的 CH_2Cl_2 (3.0mL)溶液处理4-甲氧基-3-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(0.02g, 0.08mmol)。进一步经由反向C-18 HPLC纯化产物以提供白色固体状的化合物42(0.03g, 0.07mmol, 88%产率)。LCMS m/z (%) = 425($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 100), 427($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 34)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7.50(dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.0Hz, 3H), 7.27(dd, J = 6.0, 2.0Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.0Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(s, 3H)。

[0883] 实例1.107:中间体1-(4-氯-苯基)-3-(4-酮基-4H-色烯-6-基)-脲的制备。

[0884] 步骤1:制备6-氨基-色烯-4-酮。

[0885] 在6-硝基色酮(2.0g, 10.5mmol)的甲醇/乙酸乙酯(100mL/20mL)溶液中通入氩气,加入5%的Pd/C(Degussa-wet, 0.5g)催化剂。使氢气在所述浆液中鼓泡并搅拌(2小时),直至LCMS与TLC都显示无起始材料。以硅藻土过滤用过的钯催化剂,并用甲醇洗涤所得固体。将所结合的滤液与洗涤液蒸发以产生黄色固体状的6-氨基-色烯-4-酮(1.58g, 94%)。LCMS m/z (%) = 162($\text{M}+\text{H}$, 100), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.79-7.81(d, J = 5.96Hz, 1H), 7.38(d, J = 2.86Hz, 1H), 7.29-7.31(d, J = 8.88Hz, 1H), 7.01-7.04(dd, J = 8.80, 2.8Hz, 1H), 6.26-6.28(d, J = 5.96Hz, 1H), 5.299(s, 2H)。

[0886] 步骤2:中间体1-(4-氯-苯基)-3-(4-酮基-4H-色烯-6-基)-脲的制备。

[0887] 向搅拌并加热到80℃的6-氨基色酮(3.0g, 18.6mmol)在甲苯(200mL)中的浆液中加入4-氯苯基异氰酸酯(3.2g, 20.5mmol),并将所述混合物回流18小时。使反应混合物冷却,并将沉淀物过滤并以甲醇洗涤。在真空下干燥残余物以获得黄色粉末状(5.8g,

99%) 的 1-(4-氯-苯基)-3-(4-酮基-4H-色烯-6-基)-脲。LCMS m/z (%) = 315(M+H, ^{35}Cl 100), 317(M+H, ^{37}Cl 32.2), ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.098(bs, 1H), 8.94(bs, 1H), 8.28-8.30(d, J = 5.99Hz, 1H), 8.20-8.21(d, J = 2.69Hz, 1H), 7.81-7.84(dd, J = 9.0, 2.75Hz, 1H), 7.62-7.64(d, J = 9.07Hz, 1H), 7.52-7.55(dd, J = 6.84, 2.16Hz, 2H), 7.35-7.37(dd, J = 6.85, 2.11Hz, 2H), 6.33-6.34(d, J = 5.98Hz, 1H)。

[0888] 实例 1.108: 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 119) 的制备。

[0889] 在冷却并搅拌过的甲胍(1.46g, 31.6mmol) 的吡啶溶液中, 经 10 分钟时期加入 1-(4-氯-苯基)-3-(4-酮基-4H-色烯-6-基)-脲(2.5g, 7.9mmol) 在吡啶中的浆液。使反应混合物在此温度下另外维持 2 小时, 且然后缓慢将其温至室温。6 小时之后, 反应混合物变澄清。在此温度下将所述反应搅拌 18 小时并蒸发吡啶。将暗色残余物溶解在 DMSO 中并用 Varian 预备 HPLC 系统纯化。(分离两种区域异构物)。在真空下干燥含有化合物 119 的馏份以产生无色粉末状(1.78g, 47%) 的 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲。LCMS m/z (%) = 343(M+H, ^{35}Cl 100), 345(M+H, ^{37}Cl , 32.5)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.59(bs, 1H), 8.72(bs, 1H), 8.48(bs, 1H), 7.43-7.46(dd, J = 6.8, 2.07Hz, 2H), 7.41(d, J = 1.83Hz, 1H), 7.28-7.30(dd, J = 7.13, 2.09Hz, 2H), 7.26(d, J = 2.72Hz, 1H), 6.88-6.90(d, J = 9.36Hz, 1H), 6.21(d, J = 1.84Hz, 1H), 3.67(s, 3H)。

[0890] 实例 1.109: 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 154) 的制备。

[0891] 在冷却并搅拌过的甲胍(1.46g, 31.6mmol) 的吡啶溶液中, 经 10 分钟时期加入化合物 119(2.5g, 7.9mmol) 在吡啶中的浆液。使反应混合物在此温度下另外维持 2 小时, 且然后缓慢将其温至室温。6 小时之后, 反应混合物变澄清。在此温度下将所述反应搅拌 18 小时。然后蒸发吡啶。将暗色的残余物溶解在 DMSO 中, 并用 Varian 预备 HPLC 系统纯化, 流速为 60mL/Min 且 λ = 240。分离区域异构物。在真空下干燥含有化合物 154 的馏份以产生灰白色固体状(0.3g, 12%) 的 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-脲。LCMS m/z (%) = 343(M+H, ^{35}Cl 100), 345(M+H, ^{37}Cl , 32.5)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.26(bs, 1H), 8.73(bs, 1H), 8.46(bs, 1H), 7.82(d, J = 2.32Hz, 1H), 7.77(d, J = 3.62Hz, 1H), 7.44-7.49(m, 2H), 7.16-7.19(dd, J = 8.74, 2.62Hz, 1H), 6.83-6.85(d, J = 8.72Hz, 1H), 6.71-6.72(d, J = 2.36Hz, 1H), 3.91(s, 3H)。

[0892] 实例 1.110: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 121) 的制备。

[0893] 在冷却并搅拌过的化合物 119(0.22g, 0.63mmol) 的 DMF(2.0mL) 溶液中, 加入 N-氯代丁二酰亚胺(0.168, 1.26mmol)。搅拌所述反应, 直至 LCMS 显示已无起始材料(2.5 小时)。将反应混合物倾倒至含有 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 与 NaHCO_3 的冰冷水中, 并过滤所得固体, 以冰冷水洗涤并在真空下干燥以获得灰白色固体状的 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(0.14g, 58%)。LCMS m/z (%) = 377(M+H, ^{35}Cl , ^{35}Cl , 100), 379(M+H, ^{35}Cl , ^{37}Cl , 59.4), 381(M+H, ^{37}Cl , ^{37}Cl , 10.0)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.76(bs, 1H), 8.73(bs, 1H), 8.56(bs, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44-7.46(dd, J = 8.6, 2.03Hz, 2H), 7.34-7.37(dd, J = 8.79, 2.7Hz, 1H), 7.29(dd, J = 8.85, 2.07Hz, 3H), 6.92-6.94(d, J

= 6.78Hz, 1H), 3.64(s, 3H)。

[0894] 实例 1.111:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 128)的制备。

[0895] 在冷却并搅拌过的化合物 119、1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(0.1g, 0.2923mmol)、三苯膦(0.291g, 1.1078mmol)以及 3-二甲氨基丙醇(0.114g, 1.099mmol)的 THF(25mL)溶液中,经 10 分钟缓慢加入偶氮二羧酸二异丙酯(0.224g, 1.104mmol)。使反应混合物温至室温并在此温度下搅拌 4 小时。使 THF 蒸发且将浆体溶解在 DMSO 中,并用预备 HPLC 纯化(流速 60mL/min, $\lambda = 240$)。蒸发含有产物的馏份。使粉红色残余物经历使用 SiO₂ 快速色层析进行的二次纯化(洗提液:1% 甲醇的 DCM 溶液至 15% 甲醇的 DCM 溶液)。蒸发含有产物的馏份以提供无色固体。在此固体的甲醇冷却溶液中加入 N-氯代丁二酰亚胺(0.044g, 0.3215mmol)的甲醇溶液。将反应混合物搅拌 60 分钟。然后,蒸发甲醇并且使用二氧化硅以及 15% 甲醇的 DCM 溶液作为洗提液来纯化残余物。蒸发含有产物的馏份并在真空下干燥,以产生灰白色固体状的 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(0.015g, 12%)。LCMS m/z (%) = 462(M+H³⁵Cl, ³⁵Cl100), 464(M+H, ³⁵Cl, ³⁷Cl, 70.2), 466(M+H, ³⁷Cl, ³⁷Cl, 11.2), ¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.29(bs, 1H), 8.21(bs, 1H), 7.61-7.64(dd, J = 8.94, 2.73Hz, 1H), 7.53-7.56(dd, J = 7.09, 2.09Hz, 2H), 7.46(s, 1H), 7.43-7.46(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.26-7.28(dd, J = 7.09, 2.07Hz, 2H), 7.11-7.13(d, J = 8.98Hz, 1H), 3.98-4.1(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.21-2.25(m, 2H), 2.09(s, 6H), 1.75-1.79(m, 2H)。

[0896] 实例 1.112:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲(化合物 148)的制备。

[0897] 在冷却并搅拌过的化合物 136(0.03g, 0.0698mmol)的甲醇溶液中,加入 N-氯代丁二酰亚胺(0.014g, 0.077mmol)。在此温度下将反应混合物搅拌 10 分钟并温至周围温度。蒸发甲醇,并且使用 1% MeOH/DCM 至 15% MeOH/DCM 作为洗提液对残余物进行二氧化硅纯化。在真空下蒸发含有产物的馏份,产生灰白色固体状的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲(0.014g, 40%)。LCMS m/z (%) = 508(M+H, ⁷⁹Br, 100), 510(M+H, ⁸¹Br, 82.6), ¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.69(bs, 1H), 8.53(bs, 1H), 7.70-7.76(m, 1H), 7.59-7.62(dd, J = 8.95, 2.74Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.44(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.08-7.16(m, 3H), 3.98-4.1(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.43-2.47(m, 2H), 2.25(s, 6H), 1.85-1.91(m, 2H)。

[0898] 实例 1.113:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-脲(化合物 149)的制备。

[0899] 在冷却并搅拌过的化合物 140(0.04g, 0.0936mmol)的甲醇溶液中,加入 N-氯代丁二酰亚胺(0.018g, 0.102mmol)。在此温度下将反应混合物搅拌 10 分钟并温至周围温度。蒸发甲醇,并且使用 1% MeOH/DCM 至 15% MeOH/DCM 作为洗提液对残余物进行二氧化硅纯化。在真空下蒸发含有产物的馏份,产生灰白色固体状的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-脲(0.02g, 42%)。LCMS m/z (%) = 506(M+H ⁷⁹Br, ³⁵Cl, 83.9), 508(M+H, ⁸¹Br, ³⁵Cl, 100), 510(M+H, ⁸¹Br, ³⁷Cl, 30), ¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.59(bs, 1H), 8.09-9.12(dd, J = 9.3, 1.51Hz, 1H), 7.63(bs,

1H), 7.43-7.46 (dd, $J_1 = 8.95\text{Hz}$, $J_2 = 2.75\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22-7.29 (d, $J = 2.72\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.18 (dd, $J = 8.63$, 1.4Hz , 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.91-6.93 (d, $J = 8.98\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 3.48-3.91 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 2H)。

[0900] 实例 1.114: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲 (化合物 150) 的制备。

[0901] 在冷却并搅拌过的化合物 138 (0.04g, 0.0972mmol) 的甲醇溶液中, 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (0.019g, 0.107mmol)。在此温度下将反应混合物搅拌 10 分钟并温至周围温度。蒸发甲醇, 并且使用 1% MeOH/DCM 至 15% MeOH/DCM 作为洗提液对残余物进行二氧化硅纯化。在真空中蒸发含有产物的馏份, 产生灰白色固体状的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲 (0.02g, 42%)。LCMS m/z (%) = 490 ($M+H^{79}\text{Br}$, 100), 492 ($M+H$, ^{81}Br , 99.9)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.59 (bs, 1H), 8.37 (d, $J = 1.57\text{Hz}$, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.72-7.75 (dd, $J = 8.95$, 2.75 , 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.53 (d, $J = 2.72\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 4.07-4.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.3-2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.85-1.88 (m, 2H)。

[0902] 实例 1.115: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 (化合物 103) 的制备。

[0903] 将 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 (化合物 8, 1.44g, 3.30mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中。搅拌溶液, 同时在冰水浴中将温度冷却至 0°C 。另外将其搅拌 10 分钟后, 缓慢加入 AlCl_3 (1.76g, 13.20mmol)。此操作之后, 接着另外将反应搅拌 20 分钟, 且随后将温度增加至 80°C 。1 小时之后, TLC 和 LC/MS 显示反应完成。以 EtOAc (2×50mL) 和 10% 酒石酸钠钾 (2×50mL) 对其进行处理。在以此操作处理之后, 随即从溶液中去铝。然后将有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤并且在减压下去除溶剂。然后使残余物通过 HPLC 纯化, 产生 1.43g (100%) 化合物 103。LCMS m/z (%) = 425 ($M+H^{81}\text{Br}$, 100), 423 ($M+H^{79}\text{Br}$, 88)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H)。

[0904] 实例 1.116: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲 (化合物 123) 的制备。

[0905] 将化合物 103 (73.7mg, 0.17mmol) 溶解在无水 THF (5mL) 中。然后向溶液中加入 PPh_3 (173mg, 0.64mmol) 和 2-二甲氨基乙醇 (65.5 μL , 0.63mmol), 并且在室温下搅拌所述反应。搅拌 5 分钟之后, 向反应中逐滴加入 DIAD (127 μL , 0.64mmol)。30 分钟之后, TLC 和 LC/MS 发现反应完成。在减压下去除溶剂。使残余物通过二次快速层析 (Biotage, SiO_2 , 二氯甲烷/甲醇梯度洗提) 且通过二次 HPLC 进行纯化, 以获得 26.4mg (31%) 淡褐色油状的化合物 123: LCMS m/z (%) = 496 ($M+H^{81}\text{Br}$, 100), 494 ($M+H^{79}\text{Br}$, 94)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 8\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 4$, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.11 (dm, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.58 (dm, 2H), 2.11 (s, 6H)。

[0906] 实例 1.117: (2-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙基)-氨基甲酸-第三丁酯(化合物 147) 的制备。

[0907] 以与实例 1.116 所描述的方式相似的方式, 使用 N-第三丁氧羰基-氨基乙醇和 DEAD 制备化合物 147, 提供 25mg (39%) 的化合物 147。LCMS m/z (%) = 566 ($M+H^{79}Br$, 21), 568 ($M+H^{81}Br$, 12)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 2Hz$, 1H), 7.35 (d, $J = 4Hz$, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[0908] 实例 1.118: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 58) 的制备。

[0909] 将化合物 1 (1.56g, 3.58mmol) 溶解在无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中。搅拌溶液, 同时在冰水浴中将其冷却至 0°C。在使其另外搅拌 10 分钟后, 缓慢加入 $AlCl_3$ (1.91g, 14.32mmol)。此操作之后, 接着另外将反应搅拌 20 分钟, 并接着将温度增加至 80°C。1 小时之后, TLC 和 LC/MS 显示反应完成。以 EtOAc (2×50mL) 和 10% 酒石酸钠钾 (2×50mL) 对其进行处理。在以此操作处理之后, 从溶液中去掉铝。然后将有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤并且在减压下去除溶剂。通过 HPLC 纯化残余物以提供化合物 58 (402mg, 27%) : LCMS m/z (%) = 423 ($M+H^{37}Cl$, 100), 421 ($M+H^{35}Cl$, 98)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8Hz$, 2H), 7.39 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.32 (d, $J = 8Hz$, 2H), 7.28 (d, $J = 2Hz$, 1H), 6.96 (d, $J = 12Hz$, 1H), 3.67 (s, 3H)。

[0910] 实例 1.119: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲(化合物 91) 的制备。

[0911] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 3-氯苯基异氰酸酯 (17 μ L, 0.14mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (30mg, 0.13mmol), 提供 25mg (46%) 化合物 91 : LCMS m/z (%) = 391 ($M+H^{35}Cl$, 100), 393 ($M+H^{37}Cl$, 70)。 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2Hz$, 1H), 7.38 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.01 (d, $J = 8Hz$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

[0912] 实例 1.120: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲(化合物 92) 的制备。

[0913] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 3,4-二氟苯基异氰酸酯 (17 μ L, 0.14mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (30mg, 0.13mmol), 提供 18.6mg (34%) 化合物 92 : LCMS m/z (%) = 393 ($M+H^{35}Cl$, 100), 395 ($M+H^{37}Cl$, 38)。 1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 2Hz$, 1H), 7.09 (d, $J = 4Hz$, 1H), 7.06 (d, $J = 2Hz$, 1H), 7.04 (d, $J = 8Hz$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

[0914] 实例 1.121: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲(化合物 93) 的制备。

[0915] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式, 用 3,4-二氟苯基异氰酸酯 (17 μ L, 0.14mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (30mg, 0.13mmol),

提供 24.6mg(44%) 化合物 93:LCMS $m/z(\%) = 393(M+H^{35}Cl, 100), 395(M+H^{37}Cl, 47)$ 。 1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.26(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.47(dd, $J_1 = 8Hz, J_2 = 2Hz, 1H$), 7.26(s, 1H), 7.22(d, $J = 2Hz, 1H$), 7.04(dd, $J_1 = 12Hz, J_2 = 4Hz, 2H$), 6.95(d, $J = 8Hz, 1H$), 6.40(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.48(s, 3H)。

[0916] 实例 1.122:1-苯甲酰基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 95)的制备。

[0917] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用苄基异氰酸酯(14mg, 0.09mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(20mg, 0.08mmol), 提供 10mg(31%) 化合物 95:LCMS $m/z(\%) = 385(M+H^{35}Cl, 11), 387(M+H^{37}Cl, 4)$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 10.85(s, 1H), 9.15(s, 1H), 7.88(d, $J = 12Hz, 2H$), 7.58(dd, $J_1 = 8Hz, J_2 = 2Hz, 1H$), 7.54(d, $J = 8Hz, 1H$), 7.49(s, 1H), 7.43(d, $J = 4Hz, 1H$), 7.41(d, $J = 8Hz, 2H$), 6.95(d, $J = 8Hz, 1H$), 3.75(s, 3H), 3.64(s, 3H)。

[0918] 实例 1.123:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲(化合物 97)的制备。

[0919] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 2-氟苄基异氰酸酯(10 μ L, 0.09mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(20mg, 0.08mmol), 提供 8.0mg(26%) 化合物 97:LCMS $m/z(\%) = 375(M+H^{35}Cl, 100), 377(M+H^{37}Cl, 43)$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.26(t, 1H), 7.73(dd, $J_1 = 8Hz, J_2 = 4Hz, 1H$), 7.69(s, 1H), 7.36(t, 1H), 7.35(d, $J = 4Hz, 1H$), 7.29(t, 1H), 7.24(d, $J = 8Hz, 1H$), 7.19(d, $J = 8Hz, 1H$), 7.17(d, $J = 8Hz, 1H$), 3.97(s, 3H), 3.86(s, 3H)。

[0920] 实例 1.124:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-氰基-苯基)-脲(化合物 109)的制备。

[0921] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 3-氰基苄基异氰酸酯(37mg, 0.26mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(55mg, 0.23mmol), 提供 57mg(65%) 化合物 109:LCMS $m/z(\%) = 382(M+H^{35}Cl, 100), 384(M+H^{37}Cl, 38)$ 。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.02(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.98(t, 1H), 7.68(d, $J = 8Hz, 1H$), 7.62(s, 1H), 7.59(dd, $J_1 = 12Hz, J_2 = 2Hz, 1H$), 7.50(t, 1H), 7.42(t, 1H), 7.42(d, $J = 4Hz, 1H$), 7.18(d, $J = 8Hz, 1H$), 3.78(s, 3H), 3.62(s, 3H)。

[0922] 实例 1.125:1-苄基-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-脲(化合物 105)的制备。

[0923] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用苄基异氰酸酯(34 μ L, 0.28mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(59mg, 0.25mmol), 提供 42.7mg(46.1%) 化合物 105:LCMS $m/z(\%) = 371(M+H^{35}Cl, 100), 373(M+H^{37}Cl, 40)$ 。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.55(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50(dd, $J_1 = 8Hz, J_2 = 4Hz, 1H$), 7.33(m, 5H), 7.30(d, $J = 4Hz, 1H$), 7.10(d, $J = 12Hz, 1H$), 6.58(s, 1H), 4.28(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.58(s, 3H)。

[0924] 实例 1.126:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(3-硝基-苯基)-脲(化合物 110)的制备。

[0925] 以与实例 1.53 所描述的方式相似的方式,用 3-硝基苄基异氰酸酯(28mg,

0.17mmol) 处理 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (36mg, 0.15mmol), 提供 8.7mg (15%) 化合物 110: LCMS m/z (%) = 402 ($M+H^{35}Cl$, 100), 404 ($M+H^{37}Cl$, 38)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.72 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 4Hz$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (d, $J = 4Hz$, 1H), 7.19 (d, $J = 12Hz$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

[0926] 实例 1.127: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(1-羟基-乙基)-苯基]-脲 (化合物 94) 的制备。

[0927] 将化合物 17 (30.2mg, 0.07mmol, 参看实例 1.24) 溶解在乙醇 (5mL) 中。在氩气下加入硼氢化钠 (3.1mg, 0.08mmol)。将反应搅拌过夜并以 TLC 与 LC/M 确认反应完成。以 1N 盐酸 (10mL) 和 EtOAc (2×15mL) 处理所述混合物。使有机层结合、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并且在减压下去除溶剂。通过 HPLC 纯化残余物以提供 19.4mg (63%) 化合物 94: LCMS m/z (%) = 445 ($M+H^{79}Br$, 25), 447 ($M+H^{81}Br$, 25)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 2Hz$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (d, $J = 4Hz$, 1H), 6.85 (d, $J = 8Hz$, 1H), 6.76 (d, $J = 8Hz$, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 4Hz$, 3H)。

[0928] 实例 1.128: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-[3-(羟亚氨基-乙基)-苯基]-脲 (化合物 96) 的制备。

[0929] 将化合物 17 (54mg, 0.12mmol, 参看实例 1.24) 溶解在乙醇 (10mL) 中。在氩气下加入羟胺盐酸盐 (17mg, 0.24mmol)。然后, 以 1N 氯化氢溶液将所述溶液的 pH 值调到 pH = 4。在室温下将反应搅拌过夜并以 TLC 与 LC/MS 确认反应完成。在减压下去除乙醇。然后, 以 EtOAc (2×20mL) 和盐水 (20mL) 处理残余物。使有机层结合、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并且在减压下去除溶剂。通过 HPLC 纯化残余物以提供 8.8mg (16%) 化合物 96: LCMS m/z (%) = 458 ($M+H^{79}Br$, 96), 460 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (dd, $J_1 = 8Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 7.39 (d, $J = 4Hz$, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 4Hz$, 1H), 6.88 (dd, $J_1 = 12Hz$, $J_2 = 8Hz$, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

[0930] 实例 1.129: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲 (化合物 107) 的制备。

[0931] 将 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺 (66mg, 0.23mmol) 溶解在二氯乙烷 (1.5mL) 中。在另一烧瓶中, 将 4-硝基苯基氯甲酸酯溶解在二氯乙烷 (3mL) 中, 并且用加热枪加热溶液直至其完全溶解。使两种溶液结合催化量的吡啶, 并在室温下搅拌。一旦溶液中形成氨基甲酸酯, 即加入 “Stratospheres” 清除剂。快速搅拌所述混合物并在 2 小时后过滤。然后将 2-氨基-5-氯苯酚溶解在吡啶 (1mL) 中并将其加入反应中。搅拌 5 小时后, TLC 与 LC/MS 确认反应完成。在减压下去除溶剂, 使残余物通过 HPLC 进行纯化以提供 36.5mg (35%) 的化合物 107: LCMS m/z (%) = 451 ($M+H^{79}Br$, 80), 453 ($M+H^{81}Br$, 100)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8Hz$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 12Hz$, 1H), 7.12 (d, $J = 8Hz$, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8Hz$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0932] 实例 1.130:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-脲(化合物115)的制备。

[0933] 以与实例1.129所描述的方式相似的方式,使3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺偶联5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂,提供32mg(30%)化合物115:LCMS m/z (%) = 481($M+H^{79}Br$,96),483($M+H^{81}Br$,100)。 1H NMR(400MHz,丙酮- d_6) δ :8.42(s,1H),8.28(s,1H),7.76(d, J = 4Hz,1H),7.70(dd, J_1 = 8Hz, J_2 = 4Hz,1H),7.52(s,1H),7.45(d, J = 2Hz,1H),7.19(d, J = 12Hz,1H),7.16(d, J = 2Hz,1H),7.14(d, J = 4Hz,1H),3.83(s,3H),3.70(s,3H)。

[0934] 实例1.131:中间体4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的制备。

[0935] 步骤1:N-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺的制备。

[0936] 将N-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(2.0g,8.15mmol)在无水1,2-二氯乙烷(60mL)中的混合物在0℃冰浴中冷却并搅拌10分钟。加入无水氯化铝(4.35g,32.6mmol)并且在0℃下将反应混合物搅拌20分钟,然后移去油浴并且在80℃下搅拌1小时。加入乙酸乙酯并用酒石酸钠钾(10%)洗涤两次。分离有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以生成经由预备HPLC纯化的粗产物。收集相应馏份并冷冻干燥以获得70%产率的白色固体N-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺。LCMS m/z (%) = 232($M+H$,100)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :7.39(s,1H),6.86(d, J = 8.74Hz,1H),6.62(d, J = 8.70Hz,1H),6.47(s,1H),6.15(s,1H),4.80(bs,2H),3.87(t, J = 5.80Hz,2H),3.63(s,3H),2.44(t, J = 5.80Hz,2H),2.08(s,6H)。

[0937] 步骤2:N-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺的制备。

[0938] 向N-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(0.85g,3.7mmol)的THF(40mL)溶液中加入三苯膦(2.91g,11.1mmol)和2-二甲氨基乙醇(1.11mL,11.1mmol),接着逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)(2.15mL,11.1mmol)。将反应混合物于室温下搅拌2小时,浓缩以生成经历预备HPLC纯化的粗产物。收集相应馏份,以1N NaOH中和且用EtOAc萃取四次以获得51.2%产率的无色蜡状固体N-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺。LCMS m/z (%) = 303($M+H$,100)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :9.94(s,1H),7.63(d, J = 8.93Hz,1H),7.52(s,1H),7.46(s,1H),7.14(d, J = 8.98Hz,1H),6.25(s,1H),4.07(t, J = 5.82 Hz,2H),3.69(s,3H),2.56(t, J = 5.80Hz,2H),2.15(s,6H),2.05(s,3H)。

[0939] 步骤3:4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的制备。

[0940] 将化合物N-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(0.50g,1.7mmol)溶解在乙醇(25mL)中,加入8mL水中的氢氧化钠(1.5g,颗粒),并将反应混合物在80℃下搅拌过夜,然后浓缩。加入水和盐水,然后用EtOH萃取四次。结合有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下去除溶剂以获得淡褐色油状、产率为87.5%的4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺。LCMS m/z (%) = 261($M+H$,100)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :9.82(s,1H),9.71(bs,1H),7.48-7.45(m,3H),6.93(d, J = 8.74Hz,1H),6.23(s,1H),3.7(s,3H),2.0(s,3H)。

[0941] 实例 1.132:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 127)的制备。

[0942] 用 4-氯苯基异氰酸酯(13.3 μ L, 0.105mmol)处理 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(26.0mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液,然后在室温下将反应混合物搅拌过夜并浓缩,使获得的油状残余物经历快速层析纯化(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度洗提)以获得 69.8%产率的白色固体状化合物 127。LCMS m/z (%) = 414($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 416($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 36)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.51(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.62-7.59(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31(d, J = 8.90Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.92Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 4.11(t, J = 5.86Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.61(t, J = 5.85Hz, 2H), 2.20(s, 6H)。

[0943] 实例 1.133:1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物 142)的制备。

[0944] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 4-氟苯基异氰酸酯(11.8 μ L, 0.105mmol)处理 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(26.0mg, 0.1mmol),获得 66.4%产率的白色固体状化合物 142。LCMS m/z (%) = 398($\text{M}+\text{H}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.33(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.61-7.56(m, 3H), 8.49(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.11-7.04(m, 3H), 6.24(s, 1H), 4.11(t, J = 5.85Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.62(t, J = 5.85Hz, 2H), 2.20(s, 6H)。

[0945] 实例 1.134:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 141)的制备。

[0946] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 2,4-二氟苯基异氰酸酯(12.4 μ L, 0.105 mmol)处理 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(26.0mg, 0.1mmol),获得 66.4%产率的白色固体状化合物 141。LCMS m/z (%) = 416($\text{M}+\text{H}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 8.95(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 7.45-7.42(m, 2H), 7.37(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.12(d, J = 8.95Hz, 1H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.24(d, J = 2.7Hz, 1H), 4.03(t, J = 5.80Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.54(t, J = 5.73Hz, 2H), 2.12(s, 6H)。

[0947] 实例 1.135:1-(3-乙酰基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 143)的制备。

[0948] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 3-乙酰基苯基异氰酸酯(16.9 μ L, 0.105mmol)处理 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(26.0mg, 0.1mmol),获得 64.3%产率的无色蜡状固体化合物 143。LCMS m/z (%) = 422($\text{M}+\text{H}$, 100)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ : 8.98(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.37(d, J = 8.06Hz, 1H), 7.37(d, J = 6.75Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 4H), 7.15(d, J = 8.98Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 4.08(t, J = 5.80Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 2.54(m, 6H), 2.12(s, 6H)。

[0949] 实例 1.136:1-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲(化合物 146)的制备。

[0950] 以与实例 1.2 所描述的方式相似的方式,用 3-甲氧基苯基异氰酸酯(13.8 μ L, 0.105mmol)处理 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(26.0mg,

0.1mmol), 获得 71.1% 产率的无色蜡状固体化合物 146。LCMS m/z (%) = 410 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 8.02Hz, 1.2Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.71Hz, 2.05Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.83Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.80Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.52 (t, J = 5.80Hz, 2H), 2.12 (s, 6H)。

[0951] 实例 1.137: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 144) 的制备。

[0952] 向 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (26.0mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中加入吡啶 (24.3 μL , 0.3mmol) 与 4-硝基苯基氯甲酸酯 (20.2mg, 0.1mmol), 在室温下将混合物搅拌 1 小时。加入 5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂 (11.6 μL , 0.1mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 48 小时, 浓缩以获得油状残余物, 使其经历快速层析纯化 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度洗提) 以获得 14.0% 产率的灰白色固体状化合物 144。LCMS m/z (%) = 460 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.30 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.96Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.92Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.10 (t, J = 5.56Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 6H)。

[0953] 实例 1.138: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 120) 的制备。

[0954] 使 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 77, 实例 1.61) (0.270g, 0.69mmol) 的无水 1,2-二氯乙烷 (10mL) 溶液在 0°C 冰浴中冷却并搅拌 10 分钟。加入无水氯化铝 (0.368g, 2.76mmol) 并且在 0°C 下将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后移去油浴并且在 80°C 下搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯并用酒石酸钠钾 (10%) 洗涤两次。分离有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以生成进一步经由 HPLC 纯化的粗产物。收集相应馏份并冷冻干燥以获得 75.0% 产率的白色固体状化合物 120。LCMS m/z (%) = 379 (M+H ^{35}Cl , 100), 381 (M+H ^{37}Cl , 40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.99 (d, J_1 = 8.72Hz, 1H), 3.69 (s, 3H)。

[0955] 实例 1.139: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 132) 的制备。

[0956] 向 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(见上文所述) (0.035g, 0.09mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入三苯膦 (0.071g, 0.27mmol) 和 2-二甲氨基乙醇 (27.1 μL , 0.27mmol), 接着逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD) (52.3 μL , 0.27mmol)。使反应混合物于室温下搅拌 2 小时, 浓缩以生成经由预备 HPLC 纯化的粗产物。收集相应馏份, 用 1N NaOH 中和并用 EtOAc 萃取。用快速层析 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度洗提) 二次纯化以获得 45.9% 产率的灰白色固体状化合物 132。LCMS m/z (%) = 450 (M+H ^{35}Cl , 100), 452 (M+H ^{37}Cl , 32)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.95Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.04Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.10 (s, 6H)。

[0957] 实例 1.140:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物133)的制备。

[0958] 向1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)脲(见上文所述)(0.035g,0.09mmol)的THF(3mL)溶液中加入三苯膦(0.071g,0.27mmol)和3-二甲氨基乙醇(31.6 μ L,0.27mmol),接着逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)(52.3 μ L,0.27mmol)。使反应混合物于室温下搅拌2小时,浓缩以生成经由 预备 HPLC 纯化的粗产物。收集相应馏份,用1N NaOH中和并用EtOAc萃取四次。用快速层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度洗提)进行二次纯化以获得25.4%产率的灰白色固体状化合物133。LCMS m/z (%) = 464($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$,100),466($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$,39)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :9.02(s,1H),8.47(s,1H),8.07-8.01(m,1H),7.62(s,1H),7.51(d, J = 8.90Hz,1H),7.38(s,1H),7.33-7.28(m,1H),7.15(d, J = 9.02Hz,1H),7.03-6.97(m,1H),4.11-3.94(m,2H),3.63(s,3H),2.28-2.18(m,2H),2.11(s,6H),1.78-1.69(m,2H)。

[0959] 实例 1.141:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物108)的制备。

[0960] 步骤A:(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸第三丁酯的制备。

[0961] 用二碳酸二-第三丁酯(4.91g,22.5mmol)处理3-溴-4-(三氟甲氧基)苯胺(3.84g,15mmol)的二噁烷(15mL),并将反应混合物加热至80 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。在减压下去除溶剂以获得用己烷磨成粉的油状残余物。通过过滤收集沉淀物以获得白色固体状的(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸第三丁酯,产率为61.0%。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :9.78(bs,1H),7.87(s,1H),7.54-7.43(m,2H),1.51(s,9H)。

[0962] 步骤B:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯的制备。

[0963] 在25毫升圆底烧瓶中,在氩气气氛下加入(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸第三丁酯(230.0mg,0.65mmol)、1-甲基吡唑-5-硼酸(392.9mg,1.93mmol)、碳酸钠(137.8mg,1.3mmol)、DME(5mL)与水(0.5mL)。加入四(三苯膦)钯(75.1mg,0.065mmol),并且再次排空反应混合物中的氩气。在80 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜加热反应混合物,然后冷却至室温。加入乙酸乙酯(10mL),然后用盐水和水洗涤。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以生成残余物,使其经历快速层析纯化(SiO_2 , 己烷/EtOAc梯度洗提)以获得灰白色固体状的[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯,产率为36.5%。LCMS m/z (%) = 358($\text{M}+\text{H}$,100)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :9.83(bs,1H),7.77(d, J = 8.95Hz,1H),7.69(s,1H),7.63(s,1H),7.57(d, J = 8.84Hz,1H),6.45(s,1H),3.78(s,3H),1.60(s,9H)。

[0964] 步骤C:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯的制备。

[0965] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下,向[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯(65mg,0.18mmol)的DMF(1.5mL)溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(35.6mg,0.2mmol)然后在室温下将反应混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释所得混合物,用盐水和水洗涤。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以生成黄色油状残余物,使其经历快速层析纯化(SiO_2 , 己烷/EtOAc梯度洗提)以获得白色固体状的[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟

甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯,产率为 89.2%。LCMS m/z (%) = 436 ($M+H^{79}Br$, 100), 438 ($M+H^{81}Br$, 98)。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 7.79(d, J = 8.90Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(d, J = 8.94Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 1.55(s, 9H)。

[0966] 步骤 D: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 108) 的制备。

[0967] 向 [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯(21.8mg, 0.05mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液中加入三氟乙酸(0.5mL) 然后在室温下将反应混合物搅拌 20 分钟。在减压下去除溶剂, 获得定量产率无色油状 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯胺三氟乙酸酯。LCMS m/z (%) = 336 ($M+H^{79}Br$, 100), 338 ($M+H^{81}Br$, 95)。将此化合物溶解在二氯甲烷(0.8mL) 中, 然后用 N, N-二异丙基乙胺处理直至 pH = 7-8。加入 4-氯苯基异氰酸酯(8.5mg, 0.055mmol) 且将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并浓缩以生成残余物, 使其经历快速层析纯化(SiO₂, 己烷/EtOAc 梯度洗提) 以获得 62.0% 产率的白色固体状化合物 108。LCMS m/z (%) = 489 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 93), 491 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 493 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 34)。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 7.71(dd, J = 8.98Hz, 2.72Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 2H), 7.49-7.45(m, 3H), 7.33-7.30(m, 2H), 3.76(s, 3H)。

[0968] 实例 1.142: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 113) 的制备。

[0969] 向 [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯基]-氨基甲酸第三丁酯(21.8mg, 0.05mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液中加入三氟乙酸(0.5mL) 然后在室温下将反应混合物搅拌 20 分钟。在减压下去除溶剂, 获得定量产率无色油状液 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-三氟甲氧基-苯胺三氟乙酸酯。LCMS m/z (%) = 336 ($M+H^{79}Br$, 100), 338 ($M+H^{81}Br$, 95)。将此化合物溶解在二氯甲烷(0.8mL) 中, 然后用 N, N-二异丙基乙胺处理直至 pH = 7-8。加入 4-氯苯基异氰酸酯(8.5mg, 0.055mmol) 且将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并浓缩以生成残余物, 使其经历快速层析纯化(SiO₂, 己烷/EtOAc 梯度洗提) 以获得 46.3% 产率的白色固体状化合物 113。LCMS m/z (%) = 491 ($M+H^{79}Br$, 100), 493 ($M+H^{81}Br$, 98), 1H NMR(400MHz, CD_3OD-d_6) δ : 8.06-8.00(m, 1H), 7.71(dd, J = 9.00Hz, 2.74Hz, 1H), 7.65-7.62(m, 2H), 7.48(d, J = 9.00Hz, 1H), 7.09-7.00(m, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 3.76(s, 3H)。

[0970] 实例 1.143: 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 124) 的制备。

[0971] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(21.4mg, 0.078mmol) 的二氯甲烷(2mL) 溶液中加入 2,4-二氟苯基异氰酸酯(0.10 μ L, 0.084mmol) 并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1 克药筒), 用甲醇(30mL) 洗提, 再用 2M NH_3 的甲醇溶液(30mL) 洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 124(30.2mg, 73%)。LCMS m/z (%) = 430 (MH^+) (100), 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.94(bs, 1H), 8.46(bs, 1H), 8.09-8.00(m, 1H), 7.45(d, J = 1.80Hz, 1H), 7.42(dd, J = 8.89, 2.72Hz, 1H), 7.34-7.26(m, 1H), 7.09(d, J = 8.94Hz, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.24(d, J = 1.83Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.32Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.23(t, J = 7.07Hz, 2H), 2.10(s, 6H), 1.78-1.69(m, 2H)。

[0972] 实例 1.144:1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲(化合物 138)的制备。

[0973] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(60.6mg, 0.221mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入 2-氟苯基异氰酸酯(0.27 μ L, 0.240mmol)并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1 克药筒),用甲醇(30mL)洗提,再用 2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 138(85.5mg, 91%)。LCMS m/z (%) = 412(MH^+)(100), ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.36(bs, 1H), 8.25(bs, 1H), 8.15(dd, J = 8.34, 1.52Hz, 1H), 7.47-7.42(m, 3H), 7.40(d, J = 2.78Hz, 1H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.11(d, J = 9.09Hz, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.25(d, J = 2.02Hz, 1H), 3.98(t, J = 6.32Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.19(t, J = 7.07Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

[0974] 实例 1.145:1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 137)的制备。

[0975] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(45.8mg, 0.167mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入 4-(三氟甲基)苯基异氰酸酯(0.28 μ L, 0.196mmol)并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1 克药筒),用甲醇(30mL)洗提,再用 2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 137(25.1mg, 33%)。LCMS m/z (%) = 462(MH^+)(100), ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.11(bs, 1H), 8.75(bs, 1H), 7.65(d, J = 9.08Hz, 2H), 7.62(d, J = 9.35Hz, 2H), 7.47(dd, J = 9.09, 2.78Hz, 1H), 7.45(d, J = 1.77Hz, 1H), 7.39(d, J = 2.78Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.84Hz, 1H), 6.24(d, J = 1.77Hz, 1H), 3.98(t, J = 6.32Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.19(t, J = 7.07Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

[0976] 实例 1.146:1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-5-甲基-苯基)-脲(化合物 139)的制备。

[0977] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(43.9mg, 0.160mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入 2-氟-5-甲基苯基异氰酸酯(0.23 μ L, 0.176mmol)并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1 克药筒),用甲醇(30mL)洗提,再用 2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 139(53.2mg, 78%)。LCMS m/z (%) = 426(MH^+)(100), ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ : 8.98(bs, 1H), 8.42(bs, 1H), 7.96(dd, J = 7.89, 1.96Hz, 1H), 7.45(d, J = 1.82Hz, 1H), 7.44-7.38(m, 2H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.82-6.75(m, 1H), 6.24(d, J = 1.85Hz, 1H), 3.98(t, J = 6.35Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.19(t, J = 7.03Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

[0978] 实例 1.147:1-(2-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 140)的制备。

[0979] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(51.4mg, 0.187mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入 2-氯苯基异氰酸酯(0.25 μ L, 0.207mmol)并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1 克药筒),用甲醇(30mL)洗提,再用 2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物

140 (76.5mg, 95%)。LCMS m/z (%) = 428 ($M+H^{35}Cl$, 100), 430 ($M+H^{37}Cl$, 37), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.36 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.15 (dd, J = 8.33, 1.48Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.40 (d, J = 2.70Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.92Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 1H), 6.25 (d, J = 1.84Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.36Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H)。

[0980] 实例 1.148: 1-(3-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 (化合物 134) 的制备。

[0981] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (47.4mg, 0.173mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入 2-氯苯基异氰酸酯 (0.24 μ L, 0.197mmol) 并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化 (SCX, 1 克药筒), 用甲醇 (30mL) 洗提, 再用 2M NH_3 的甲醇溶液 (30mL) 洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 134 (31.0mg, 42%)。LCMS m/z (%) = 428 ($M+H^{35}Cl$, 100), 430 ($M+H^{37}Cl$, 39), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.45 (d, J = 1.79Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.71Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.97Hz, 1H), 6.98–6.92 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.85Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.36Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H)。

[0982] 实例 1.149:

[0983] 1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲 (化合物 131) 的制备。向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (38.3mg, 0.140mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入 4-甲氧基苯基异氰酸酯 (0.21 μ L, 0.162mmol) 并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化 (SCX, 1 克药筒), 用甲醇 (30mL) 洗提, 再用 2M NH_3 的甲醇溶液 (30mL) 洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 131 (53.1mg, 90%)。LCMS m/z (%) = 424 (MH^+) (100), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.49 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 1.86Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.92, 2.73Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.71Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.09Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.96Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.09Hz, 2H), 6.23 (d, J = 1.82Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.35Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.05Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H)。

[0984] 实例 1.150: 1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-对-甲苯基-脲 (化合物 130) 的制备。

[0985] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺 (45.9mg, 0.167mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入 4-甲基苯基异氰酸酯 (0.24 μ L, 0.191mmol) 并搅拌 2 小时。将所得物质以固相萃取法纯化 (SCX, 1 克药筒), 用甲醇 (30mL) 洗提, 再用 2M NH_3 的甲醇溶液 (30mL) 洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物 130 (61.8mg, 91%)。LCMS m/z (%) = 408 (MH^+) (100), 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 1.77Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.91, 2.73Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.70Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.43Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.92Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.32Hz, 2H), 6.23 (d, J = 1.82Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.36Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.05Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77–1.69 (m, 2H)。

[0986] 实例 1.151: 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲

基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物135)的制备。

[0987] 向4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(57.3mg, 0.209mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入3-氯-4-氟苯基异氰酸酯(0.30 μ L, 0.241mmol)并搅拌2小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1克药筒), 用甲醇(30mL)洗提, 再用2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物135(66.2mg, 71%)。LCMS m/z (%) = 446 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 448 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 35), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.87(bs, 1H), 8.69(bs, 1H), 7.81-7.77(m, 1H), 7.47-7.42(m, 2H), 7.37(d, J = 2.71Hz, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 7.09(d, J = 8.98Hz, 1H), 6.24(d, J = 1.83Hz, 1H), 3.98(t, J = 6.36Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.19(t, J = 7.04Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

[0988] 实例1.152: 1-(3,4-二氟-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物136)的制备。

[0989] 向4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(61.1mg, 0.223mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入3,4-二氟苯基异氰酸酯(0.30 μ L, 0.256mmol)并搅拌2小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1克药筒), 用甲醇(30mL)洗提, 再用2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物136(53.3mg, 56%)。LCMS m/z (%) = 430 ($\text{M}+\text{H}$, 100), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.93(bs, 1H), 8.72(bs, 1H), 7.71-7.61(m, 1H), 7.49-7.42(m, 2H), 7.37(d, J = 2.68Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.14-7.06(m, 1H), 7.09(d, J = 8.96Hz, 1H), 6.23(d, J = 1.82Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.37Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.19(t, J = 7.05Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

[0990] 实例1.153: 1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯基-脲(化合物145)的制备。

[0991] 向4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(45.6mg, 0.166mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入苯基异氰酸酯(0.20 μ L, 0.184mmol)并搅拌2小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1克药筒), 用甲醇(30mL)洗提, 再用2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物145(45.3mg, 69%)。LCMS m/z (%) = 394 ($\text{M}+\text{H}$, 100), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.64(bs, 1H), 8.59(bs, 1H), 7.48-7.41(m, 4H), 7.37(d, J = 2.71Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.09(d, J = 8.97Hz, 1H), 6.98-6.92(m, 1H), 6.24(d, J = 1.85Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.36Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 2.19(t, J = 7.04Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

[0992] 实例1.154: 1-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲(化合物125)的制备。

[0993] 向4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(24.6mg, 0.090mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入4-氟苯基异氰酸酯(0.12 μ L, 0.107mmol)并搅拌2小时。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1克药筒), 用甲醇(30mL)洗提, 再用2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得无色固体状的化合物125(27.0mg, 73%)。LCMS m/z (%) = 412 ($\text{M}+\text{H}$, 100), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.67(bs, 1H), 8.58(bs, 1H), 7.48-7.41(m, 4H), 7.36(d, J = 2.70Hz, 1H), 7.14-7.06(m, 3H), 6.23(d, J = 1.82Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.34Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.18(t, J = 7.05Hz, 2H), 2.07(s,

6H), 1.77-1.68(m, 2H)。

[0994] 实例 1.155:1-(4-氯-苄基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 126)的制备。

[0995] 向 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(20.5mg, 0.075mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入 4-氯苄基异氰酸酯(0.17 μ L, 0.128mmol)并搅拌过夜。将所得物质以固相萃取法纯化(SCX, 1 克药筒),用甲醇(30mL)洗提,再用 2M NH_3 的甲醇溶液(30mL)洗提。在真空下干燥含有 NH_3 的馏份以获得淡黄色油状的化合物 126(29.8mg, 90%)。LCMS m/z (%) = 442($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 444($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 40), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.53(bs, 1H), 7.43(d, J = 1.81Hz, 1H), 7.41-7.36(m, 4H), 7.34-7.28(m, 3H), 7.03(d, J = 8.94Hz, 1H), 6.63(d, J = 6.00Hz, 1H), 6.20(d, J = 1.83Hz, 1H), 4.26(d, J = 5.96Hz, 2H), 3.94(t, J = 6.36Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 2.18(t, J = 7.05Hz, 2H), 2.06(s, 6H), 1.77-1.69(m, 2H)。

[0996] 实例 1.156:1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧戊环-5-基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 129)的制备。

[0997] 向 4-硝基苄基氯甲酸酯(55.1mg, 0.273mmol)的 1,2-二氯乙烷(7mL)与吡啶(22 μ L, 0.272mmol)的溶液中加入 5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂(28 μ L, 0.241mmol), 并搅拌 1 小时。加入 StratoSphere P1-DETA 树脂球且另外搅拌 1 小时。将所得混合物过滤(以 3mL 的 1,3-二氯乙烷洗涤)到含有 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(49.7mg, 0.181mmol)的烧瓶中,并持续搅拌过夜。通过 HPLC 纯化所得物质。在真空下干燥产物以获得白色固体状的化合物 129(29.0mg, 34%)。LCMS m/z (%) = 474($\text{M}+\text{H}$, 100), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.91(bs, 1H), 8.61(bs, 1H), 7.65(d, J = 2.09Hz, 1H), 7.44(d, J = 1.86Hz, 1H), 7.44(dd, J = 8.88, 2.82Hz, 1H), 7.37(d, J = 2.71Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.75Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.95Hz, 1H), 7.07(dd, J = 8.78, 2.18Hz, 1H), 6.23(d, J = 1.81Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.35Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.19(t, J = 7.03Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 1.77-1.67(m, 2H)。

[0998] 实例 1.157:二甲基-{3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-丙基}-胺的制备。

[0999] 以与实例 1.139 所描述的方式相似的方式,从 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯酚(4.064g)合成二甲基-{3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-丙基}-胺。黄色油状物(3.147g, 56%)。LCMS m/z (%) = 305($\text{M}+\text{H}$, 100), ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.35(dd, J = 9.19, 2.90Hz, 1H), 8.10(d, J = 2.88Hz, 1H), 7.50(d, J = 1.86Hz, 1H), 7.39(d, J = 9.26Hz, 1H), 6.37(d, J = 1.86Hz, 1H), 4.21(t, J = 6.40Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.21(t, J = 6.98Hz, 2H), 2.08(s, 6H), 1.85-1.76(m, 2H)。

[1000] 实例 1.158:N-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺的制备。

[1001] 向 N-[4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(2.57g, 10.48mmol)的 1,2-二氯乙烷(75mL)悬浮液中加入 BBr_3 (10mL, 106mmol)并搅拌 3 小时。将此不均匀的悬浮液加热至回流历经 15 分钟,且然后冷却至室温。缓慢加入甲醇来使反应中止。通过 HPLC 纯化所得物质。在真空下干燥产物以获得白色固体状 N-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(508mg, 21%)。LCMS m/z (%) = 232($\text{M}+\text{H}$, 100),

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :9.77(s, 1H), 9.66(bs, 1H), 7.44-7.40(m, 3H), 6.89(d, J = 8.85Hz, 1H), 6.37(d, J = 1.81Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

[1002] 实例 1.159 :N-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺的制备。

[1003] 以与实例 1.139 所描述的方式相似的方式,从 N-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(489mg)合成 N-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺。无色油状物(375.1mg, 56%)。LCMS m/z (%) = 317(M+H, 100), ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :9.89(bs, 1H), 7.58(dd, J = 8.92, 2.66Hz, 1H), 7.48(d, J = 2.65Hz, 1H), 7.44(d, J = 1.84Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.98Hz, 1H), 6.21(d, J = 1.85Hz, 1H), 3.97(t, J = 6.37Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 2.19(t, J = 7.03Hz, 2H), 2.07(s, 6H), 2.01(s, 3H), 1.77-1.68(m, 2H)。

[1004] 实例 1.160 :4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺的制备。

[1005] 方法 1 :在 1 atm 的氢气下,将二甲基-{3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-丙基}-胺(1.4047g, 4.62mmol)与 5% Pd/C(114mg)在甲醇(50mL)搅拌 75 分钟。将所述反应悬浮液通过硅藻土过滤,并在真空下干燥以获得橙色油状的 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(1.27g, 100%)。

[1006] 方法 2 :将 4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯胺(375mg, 1.18mmol)与 50%的 NaOH 水溶液(2.5mL)在甲醇中(20mL)回流搅拌过夜。通过 HPLC 纯化所得物质,获得橙色油状物(230.2mg, 71%)。

[1007] LCMS m/z (%) = 275(M+H, 100), ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :7.40(d, J = 1.81Hz, 1H), 6.85(d, J = 8.73Hz, 1H), 6.62(dd, J = 8.68, 2.82Hz, 1H), 6.47(d, J = 2.80Hz, 1H), 6.15(d, J = 1.83Hz, 1H), 4.80(bs, 2H), 3.81(t, J = 6.35Hz, 2H), 3.62(s, 3H), 2.13(t, J = 7.04Hz, 2H), 2.05(s, 6H), 1.69-1.59(m, 2H)。

[1008] 实例 1.161 :1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-二甲氨基-苯基)-脲(化合物 116)的制备。

[1009] 向 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯胺(34.9mg, 0.124mmol)的 CH_2Cl_2 (3mL)溶液中加入 4-(二甲氨基)苯基异氰酸酯(21mg, 0.129mmol)并搅拌 2 天。通过 HPLC 纯化所得物质。在真空下干燥产物以获得蜡状固体化合物 116(13.5 mg, 25%)。LCMS m/z (%) = 444(M+H ^{79}Br , 100), 446(M+H ^{81}Br , 95), HNMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :8.51(bs, 1H), 8.26(bs, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53(dd, J = 8.97, 2.71Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.70Hz, 1H), 7.24(d, J = 9.03Hz, 2H), 7.12(d, J = 9.05Hz, 1H), 6.68(d, J = 9.07Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.63(s, 3H), 2.82(s, 6H)。

[1010] 实例 1.162 :1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 122)的制备。

[1011] 以与实例 1.139 所描述的方式相似的方式,从化合物 119(79.2mg, 0.231mmol)合成化合物 122。白色固体(19.6mg, 20%)。LCMS m/z (%) = 428(M+H ^{35}Cl , 100), 430(M+H ^{37}Cl , 39), ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :8.80(bs, 1H), 8.63(bs, 1H), 7.50-7.42(m, 4H), 7.36(d, J = 2.71Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.90Hz, 2H), 7.09(d, J = 8.96Hz, 1H), 6.23(d, J =

1.81Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.35Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.05Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H)。

[1012] 实例 1.163: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 117) 的制备。

[1013] 以与实例 1.139 所描述的方式相似的方式, 从化合物 58 (65.1mg, 0.154mmol) 合成化合物 117。白色固体 (41.8mg, 53%)。LCMS m/z (%) = 506 (M+H⁷⁹Br, 100), 508 (M+H⁸¹Br, 81), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.81 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.96, 2.71Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.92Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.70Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.88Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.03Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (t, J = 6.58Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H)。

[1014] 实例 1.164: {2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙酸(化合物 118) 的制备。

[1015] 以与实例 1.139 所描述的方式相似的方式, 从化合物 58 (125.5mg, 0.298mmol) 合成 {2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙酸乙酯。通过 HPLC 纯化所得物质。在真空下干燥产物以获得不纯的褐色固体状乙酯 (99.9mg)。

[1016] 向乙酯的甲醇 (1mL) 和 THF (5mL) 溶液中加入 1M LiOH 的水溶液 (1mL)。30 分钟后, 通过 HPLC 纯化所得物质。在真空下干燥产物以获得白色固体状的化合物 118 (通过两个步骤, 54.0mg, 38%)。LCMS m/z (%) = 479 (M+H⁷⁹Br, 71), 481 (M+H⁸¹Br, 100), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.06 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.02, 2.61Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.87Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.67Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.85Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.08Hz, 1H), 4.75 (d, J = 16.65Hz, 1H), 4.68 (d, J = 16.61Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

[1017] 实例 1.165: 1-[3-(4-溴-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 152) 的制备。

[1018] 步骤 1: 3-二乙氨基-1-(2-羟基-5-硝基-苯基)-丙烯酮的制备。

[1019] 通过在 55°C 加温将 6-硝基色酮 (6.64g, 34.78mmol) 溶解在吡啶 (55mL) 中。在 55°C 氮气下, 逐滴加入二乙胺 (3.05g, 41.73mmol), 同时搅拌, 并且将所述混合物搅拌 40 分钟 [LCMS 显示完全转化成产物, 峰值在 265 (M+H)]。将所得混合物冷却至室温并且在真空下去除溶剂以获得黄色油状产物 (8.94g, 97%)。LCMS m/z (%) = 265 (M+H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400MHz, CDCl₃) δ: 15.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 12, 4Hz, 1H), 8.01 (d, J = 12Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8Hz, 1H), 5.85 (d, J = 16Hz, 1H), 3.45 (q, J = 8Hz, 4H), 1.31 (t, J = 8Hz, 6H)。

[1020] 步骤 2: 3-二乙氨基-1-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-丙烯酮的制备。

[1021] 向经搅拌的 3-二乙氨基-1-(2-羟基-5-硝基-苯基)-丙烯酮 (6.5g, 24.6 毫摩尔) 的丙酮 (200mL) 溶液中加入碳酸钾 (6.8g, 49.2 毫摩尔)。待 30 分钟后将硫酸二甲酯 (3.73g, 29.5 毫摩尔) 加入反应混合物中并在周围温度下搅拌 20 小时。将浆液滤出并将滤液蒸发以获得黄色固体。使用己烷至 30% 乙酸乙酯的己烷溶液作洗提液, 通过硅胶 (Biotage) 纯化粗产物。在真空下蒸发含有产物的馏份获得淡黄色固体 (5.2g, 76%)。LCMS m/z (%) = 279 (M+H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400MHz, CDCl₃) δ: 8.5 (bs, 1H), 8.23-8.26 (dd, J

= 9.1, 2.1Hz, 1H), 7.6 (bs, 1H), 6.98-7.01 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.51-5.54 (d, J = 12.84Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.28-3.31 (q, J = 6.95Hz, 4H), 1.31 (t, J = 6.68Hz, 6H)。

[1022] 步骤3: 1-(5-氨基-2-甲氧基-苯基)-3-二乙氨基-丙酮的制备。

[1023] 在3-二乙氨基-1-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-丙酮(0.6g, 2.16毫摩尔)的用氩气净化的甲醇溶液(30mL)中加入5%的Pd-C(Degussa, 0.25g)。然后使氢气在混合物中鼓泡(30分钟),直到LCMS与TLC显示完全转化成产物。通过硅藻土过滤浆液,并且在真空下蒸发滤液以获得黄色固体(0.45g, 84%)。LCMS m/z(%) = 249(M+H, 100), ¹H NMR(Bruker, 400MHz, CDCl₃) δ: 6.9 (bs, 1H), 6.76-6.78 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.67-6.71 (dd, J = 8.58, 2.61Hz, 2H), 5.64 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.5 (bs, 1H), 3.28-3.31 (q, J = 6.95Hz, 4H), 1.22-1.24 (t, J = 6.68Hz, 6H)。

[1024] 步骤4: 1-[3-(3-二乙氨基-丙烯酰基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的制备。

[1025] 经10分钟时期,向1-(5-氨基-2-甲氧基-苯基)-3-二乙氨基-丙烯酮(1.78g, 7.18毫摩尔)的二氯甲烷(60mL)溶液中加入2,4-二氟苯基异氰酸酯(1.34g, 8.62毫摩尔)的二氯甲烷(10mL)溶液。将反应混合物在周围温度下搅拌18小时。蒸发溶剂,并且使用DCM至30%乙酸乙酯的DCM溶液作洗提液,通过硅胶(Biotage)纯化所得固体。在真空下蒸发含有产物的馏份以获得淡黄色固体(2.7g, 96%)。LCMS m/z(%) = 404(M+H, 100), ¹H NMR(Bruker, 400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.91 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.06-8.12 (m, 1H), 7.46-7.48 (d, J = 8.68Hz, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (bs, 4H), 1.13-1.2 (t, J = 7.01Hz, 6H)。

[1026] 步骤5: 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲的制备。

[1027] 向1-[3-(3-二乙氨基-丙烯酰基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(1.5g, 3.72毫摩尔)在甲醇/乙酸(50mL/2.0mL)混合物中的溶液中加入胍(0.82g, 37.22毫摩尔)。将反应混合物在55℃回流20小时。蒸发反应混合物中的甲醇/乙酸,并且用乙醚/甲醇将固体磨成粉。滤出固体并用乙醚洗涤。然后在真空下干燥固体以获得无色固体(1.0g, 76%)。LCMS m/z(%) = 345(M+H, 100), ¹H NMR(Bruker, 400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.0 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.09-8.10 (d, J = 6.05Hz, 1H), 7.74-7.97 (bs, 1H), 7.52-7.64 (bs, 1H), 7.39-7.40 (d, J = 5.94Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H) (主要互变异构体)。

[1028] 步骤6: 1-[3-(4-溴-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的制备。

[1029] 经15分钟时期,向经冷却并搅拌的1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(0.6g, 1.74毫摩尔)的DMF(15mL)溶液中加入N-溴代丁二酰亚胺(0.37g, 2.09毫摩尔)。缓慢将反应混合物加温至周围温度,并另外搅拌2小时。将反应混合物倾倒至含有NaHCO₃/Na₂S₂O₃的良好搅拌冰水中。过滤所得固体并用冰水(50mL)洗涤。在真空下干燥固体以获得灰白色固体(0.68g, 92%)。LCMS m/z(%) = 425(M+H, ⁷⁹Br, 100), 427(M+H, ⁸¹Br, 99)。 ¹H NMR(Bruker, 400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.96 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.48 (bs, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H),

3. 73(s, 3H) (主要互变异构体)。

[1030] 实例 2:

[1031] A. 组成性活性 5-HT_{2C} 受体 cDNA 的构建

[1032] 1. 内源性人类 5-HT_{2C}

[1033] 通过 RT-PCR 从人脑 poly-A⁺RNA 获得编码内源性人类 5-HT_{2C} 受体的 cDNA。

[1034] 5' 和 3' 引物衍生自 5' 和 3' 非翻译区且含有以下序列:

[1035] 5' -GACCTCGAGGTTGCTTAAGACTGAAGCA-3' (SEQ. ID. NO. :1)

[1036] 5' -ATTTCTAGACATATGTAGCTGTACCGT-3' (SEQ. ID. NO. :2)。

[1037] 使用 TaqPlusTM 保真聚合酶 (Stratagene) 或者 rTthTM 聚合酶 (Perkin Elmer) 以及厂商提供的缓冲液系统、0.25 μM 的每一种引物与 0.2mM 的四 (4) 种核苷酸中的每一种, 执行 PCR。循环条件为 94°C 历经 1 分钟、57°C 历经 1 分钟及 72°C 历经 2 分钟的 30 个循环。用 Xho I 和 Xba I 消化 1.5kb PCR 片段并将其亚克隆到 pBluescript 的 Sal I-Xba I 位点中。

[1038] 所衍生的 cDNA 克隆经完全测序并发现与所公开的序列相符。

[1039] 2. AP-1 cDNA

[1040] 将含有氨基酸 310 的 Sty I 限制性片段替换成编码所需突变的合成双链寡核苷酸, 从而构建含有在人类 5-HT_{2C} 受体的第三胞内环中的 S31 OK 突变 (AP-1 cDNA) 的 cDNA。所利用的正义链序列具有以下序列:

[1041] 5' -CTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAAGAAAGTC-3' (SEQ. ID. NO :3),

[1042] 且所利用的反义链序列具有以下序列:

[1043] 5' -CAAGGACTTTCTTAGCTTTTCTTTCATTGTTGATAGCCTGCATGGTGCCC-3' (SEQ. ID. NO :4)。

[1044] B. 组成性活性 5-HT_{2A} 受体 cDNA 的构建

[1045] 1. 人类 5-HT_{2A} (C322K ;AP-2)

[1046] 通过利用包含氨基酸 322 的 Sph I 限制性酶位点来构建含有在第三胞内环中的点突变 C322K 的 cDNA。对于 PCR 程序来说, 使用含有 C322K 突变的引物:

[1047] 5' -CAAAGAAAGTACTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (SEQ. ID. NO :5), 连同 3' 非翻译区

的引物 SEQ. ID. NO :6. 5' -TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAA CTTG-3' (SEQ. ID. NO :6) 一起使用。

[1048] 然后, 通过 T4 聚合酶钝化的 Sph I 位点, 使用所得 PCR 片段来替换野生型 5-HT_{2A} cDNA 的 3' 末端。使用 pfu 聚合酶 (Stratagene) 以及厂商所提供的缓冲液系统与 10% DMSO、0.25mM 的每一种引物、0.5mM 的 4 种核苷酸中的每一种, 执行 PCR。循环条件为 94°C 历经 1 分钟、60°C 历经 1 分钟及 72°C 历经 2 分钟的 25 个循环。

[1049] 2. AP-3 cDNA

[1050] 使用基于 PCR 的突变发生, 构建了具有胞内环 3(IC3) 或 IC3 和胞质尾的人类 5-HT_{2A} cDNA, 其由对应的人类 5-HT_{2C} cDNA 替换。

[1051] (a) IC3 环的替换

[1052] 人类 5-HT_{2A} cDNA 的 IC3 环首先由对应的人类 5-HT_{2C} cDNA 替换。执行两个单独的

PCR程序以产生两个片段,片段A和片段B,其将5-HT_{2C} IC3环融合至5-HT_{2A}的跨膜6(TM6)。使用以下引物来扩增含有5-HT_{2C} IC3和起始13bp的5-HT_{2A} TM6的237bp PCR片段(片段A):

[1053] 5' -CCGCTCGAGTACTGCGCCGACAAGCTTTGAT-3' (SEQ. ID. NO :7);

[1054] 5' -CGATGCCCAGCACTTTCGAAGCTTTTCTTCATTGTTG-3' (SEQ. ID. NO :8)。

[1055] 所用的模板是人类5-HT_{2C} cDNA。

[1056] 使用以下引物来扩增含有5-HT_{2C}的C-末端13bp IC3和在TM6开始端起始的5-HT_{2A} C-末端的529bp PCR片段(片段B):

[1057] 5' -AAAAGCTTCGAAAGTGCTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (SEQ. ID. NO :9);

[1058] 5' -TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAAGT-3' (SEQ. ID. NO :10)10)。

[1059] 所用的模板是人类5-HT_{2A} cDNA。

[1060] 使用SEQ. ID. NO :7和SEQ. ID. NO :10(应注意序列SEQ. ID. NOS. :6和10相同)作为引物,使用片段A和片段B作为共模板进行第二轮PCR。所得740bp PCR片段(片段C)含有通过人类5-HT_{2A}胞质尾的末端融合至TM6的人类5-HT_{2C}的IC3环。使用pfuTM聚合酶(Stratagene)以及厂商所提供的缓冲液系统和10% DMSO、0.25mM的每一种引物、0.5mM的四(4)种核苷酸中的每一种,执行PCR。循环条件为94℃历经1分钟(第一轮PCR)或60℃历经1分钟(第二轮PCR)以及72℃历经1分钟(第一轮PCR)或90秒钟(第二轮PCR)的25个循环。

[1061] 使用四(4)个引物来产生含有人类5-HT_{2A} TM5和5-HT_{2C} IC3环之间的融合连接的PCR片段。从人类5-HT_{2A}获得的两个外部引物具有以下序列:

[1062] 5' -CGTGTCTCTCCTTACTTCA-3' (SEQ. ID. NO. :11)。

[1063] 另外使用的引物是SEQ. ID. NO. :6(参看关于SEQ. ID. NOS. 6和11的以上注意)。所利用的第一内部引物是含有5-HT_{2C} IC3起始13bp、其次含有源自5-HT_{2A} TM5的终止23bp的反义链:

[1064] 5' -TCGGCGCAGTACTTTGATAGTTAGAAAGTAGGTGAT-3' (SEQ. ID. NO. :12)。

[1065] 第二内部引物是含有源自5-HT_{2A} TM5的终止14bp、接着含有源自5-HT_{2C} IC3的起始24bp的正义链:

[1066] 5' -TTCTAACTATCAAAGTACTGCGCCGACAAGCTTTGATG-3' (SEQ. ID. NO. :13)。

[1067] 使用内源性人类5-HT_{2A}和共模板(片段C),在含有1×pfu缓冲液、10% DMSO、0.5mM的四(4)种核苷酸的每一种、0.25mM的每种外部引物(SEQ. ID. NOS. 10和11)、0.06mM的每种内部引物(SEQ. ID. NOS. 12和13)以及1.9单位的pfu聚合酶(Stratagene)的50mL反应体积内进行PCR。循环条件为94℃历经1分钟、52℃历经1分钟及72℃历经2分钟10秒的25个循环。然后,将1.3kb PCR产物进行凝胶纯化并用Pst I和EcoR I消化。使用所获得的1kb Pst I-EcoR I片段替换内源性人类5-HT_{2A}序列内相应的片段,以产生编码5-HT_{2C} IC3环的突变5-HT_{2A}序列。

[1068] (b) 胞质尾的替换

[1069] 为了用5-HT_{2C}替换5-HT_{2A}胞质尾,使用含有内源性人类5-HT_{2A} TM7的C-末端22bp、接着使用内源性人类5-HT_{2C}的胞质尾的起始21bp的正义引物进行PCR:

[1070] 5' -TTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATT-3' (SEQ. ID. NO :14)。

[1071] 所述反义引物衍生自内源性人类 5-HT_{2C} 的 3' 非翻译区：

[1072] 5' -ATTTCTAGACATATGTAGCTGTACCGT-3' (SEQ. ID. NO :15)。

[1073] 所得 PCR 片段 (片段 D) 含有融合至内源性人类 5-HT_{2C} 胞质尾的最后 22bp 的内源性人类 5-HT_{2A} TM7。使用片段 D 进行第二轮 PCR, 并且共模板是先前经 AccI 消化以避免非所需扩增的内源性人类 5-HT_{2A}。所用的反义引物是 SEQ. ID. NO :15 (SEQ. ID. NO :15 和 2 的序列相同), 且所用的正义引物源自内源性人类 5-HT_{2A}：

[1074] 5' -ATCACCTACTTTCTAACTA-3' (SEQ. ID. NO :16)。

[1075] 除了退火温度是 48℃ 且延伸时间是 90 秒之外, 根据实例 2 的部分 B2(a) 所述将其它 PCR 条件用于第一轮 PCR。所得 710bp PCR 产物经 Apa I 和 Xba I 消化, 并用于将 (a) 内源性人类 5-HT_{2A} 或者 (b) 5-HT_{2A} 的相应 Apa I-Xba I 片段替换成 2C IC₃ 以产生分别 (a) 含有内源性人类 5-HT_{2C} 胞质尾的内源性人类 5-HT_{2A} 和 (b) AP-3。

[1076] 4. AP-4 cDNA

[1077] 此突变体是通过将氨基酸 247 (刚好在 Pro²⁴⁶ 之后的 TM5 中间) 到氨基酸 337 (刚好在 Pro³³⁸ 之前的 TM6 中间) 的内源性人类 5-HT_{2A} 区替换成 AP-1 cDNA 的相应区而产生。为了方便起见, TM5 内的连接被称为“2A-2C 连接”, 且 TM6 内的连接被称为“2C-2A 连接”。

[1078] 产生了含有所需杂交连接的三个 PCR 片段。使用内源性人类 5-HT_{2A} 作为模板, 使用 SEQ. ID. NO. :11 作为正义引物, 且反义引物衍生自 5-HT_{2C} 13bp、接着 5-HT_{2A} 序列的 20bp, 通过 PCR 产生了含有在 TM5 内的 2A-2C 连接的 561bp 5' 片段, 所述序列为：

[1079] 5' -CCATAATCGTCAGGGGAATGAAAAATGACACAA-3' (SEQ. ID. NO :17)。

[1080] 323bp 的中间片段含有内源性人类 5-HT_{2C} 序列, 其衍生自 TM5 中间至 TM6 中间, 侧接从 2A-2C 连接至 2C-2A 连接的 5-HT_{2A} 序列 13bp。此中间片段是通过使用 AP-1 cDNA 作为模板、使用含有 5-HT_{2A} 13bp、接着含有 5-HT_{2C} 序列的 20bp 并跨越 2A-2C 连接且具有以下序列的正义引物：

[1081] 5' -ATTTTTCATTCCCCTGACGATTATGGTGATTAC-3' (SEQ. ID. NO :18)；

[1082] 以及含有 5-HT_{2A} 13bp、接着含有 5-HT_{2C} 序列 20bp 并跨越 2C-2A 连接且具有以下序列的反义引物而产生：

[1083] 5' -TGATGAAGAAAGGGCACCACATGATCAGAAACA-3' (SEQ. ID. NO :19)。

[1084] 所述含有 2C-2A 连接的 487bp 3' 片段是通过使用内源性人类 5-HT_{2A} 作为模板且使用具有来自 2C-2A 连接的以下序列的正义引物：

[1085] 5' -GATCATGTGGTGCCCTTCTTCATCACAAACAT-3' (SEQ. ID. NO :20)

[1086] 以及反义引物 SEQ. ID. NO. :6 (注意以上 SEQ. ID. NOS. 6 和 10) 而产生。

[1087] 分别进行两个第二轮 PCR 反应以连接 5' 与中间片段 (5' M PCR) 和中间与 3' 片段 (M3' PCR)。所用的 5' M PCR 共模板是如上所述的 5' 和中间 PCR 片段, 正义引物是 SEQ. ID. NO :11 且反义引物是 SEQ. ID. NO. :19。5' M PCR 程序产生 857bp PCR 片段。

[1088] M3' PCR 使用上述 M3' PCR 片段作为共模板、使用 SEQ. ID. NO. :18 作为正义引物且使用 SEQ. ID. NO. :6 (注意以上 SEQ. ID. NOS. 6 和 10) 作为反义引物, 并产生 784bp 的扩增产物。使用来自第二轮 PCR 的 857bp 和 784bp 片段作为共模板, 并且分别使用 SEQ. ID. NO :11 和 SEQ. ID. NO :6 (注意以上 SEQ. ID. NOS. 6 和 10) 作为正义和反义引物来进行最后一轮 PCR。最后一轮 PCR 的 1.32kb 扩增产物经 PstI 和 EcoRI 消化。然后, 所得 1kb Pst I-Eco

RI 片段用于将产生突变体 5-HT_{2A} 的内源性人类 5-HT_{2A} 的相应片段替换成 5-HT_{2C}:S310K/IC3。使用 AP3 的 Apa I-Xba 片段将突变体 5-HT_{2A} 内的相应片段替换成 5-HT_{2C}:S310K/IC3 以产生 AP4。

[1089] 实例 3

[1090] 受体表达：

[1091] A. pCMV

[1092] 虽然所属领域的技术人员可用多种表达载体,但为了利用本文所讨论的内源和非内源性受体,最优选利用 pCMV 载体。此载体在 1998 年 10 月 13 日 (10801 University Blvd., Mannassas, VA 20110-2209 USA) 寄存在美国菌种保存中心 (American Type Culture Collection, ATCC),其基于布达佩斯协定关于微生物保存专利程序的国际认可。此 DNA 经 ATCC 测试并认证可用。ATCC 分配给 pCMV 下列寄存号:ATCC#203351。参看图 8。

[1093] B. 转染程序

[1094] 对于属类检验 ([³⁵S]GTP γ S; 实例 4) 和拮抗剂结合检验 (美舒麦角 (mesupergine); 实例 15), 使用以下实验方案完成 COS-7 或 293T 细胞的转染。

[1095] 第一天,在每个 150mm 板上涂 5×10⁶ 个 COS-7 细胞或 1×10⁷ 个 293T 细胞。第二天,准备两个反应管 (每试管以下比例是以每板为单位):管 A 的准备是将 20 μg DNA (例如, pCMV 载体; pCMV 载体 AP-1 cDNA, 等) 混入 1.2ml 不含血清的 DMEM 中 (Irvine Scientific, Irvine, CA); 管 B 的准备是将 120 μl 脂染胺 (lipofectamine) (Gibco BRL) 混入 1.2ml 不含血清的 DMEM 中。然后将管 A 与 B 倒置混合 (若干次),接着在室温下培养 30-45 分钟。所述混合物被称为“转染混合物”。将所涂的 COS-7 细胞用 1X PBS 洗涤,接着加入 10ml 不含血清的 DMEM。然后,向细胞中加入 2.4ml 转染混合物,接着在 37°C /5% CO₂ 下培养 4 小时。然后,通过抽吸去除转染混合物,接着加入 25ml DMEM/10% 胎牛血清 (Fetal Bovine Serum)。然后在 37°C /5% CO₂ 下培养细胞。72 小时培养后,接着收集细胞并用于分析。

[1096] 实例 4

[1097] GTP 膜结合亲近闪烁检测 (Scintillation Proximity Assay)

[1098] 使用 [³⁵S]GTP γ S 结合来测量组成性活性的优势在于:(a) [³⁵S]GTP γ S 结合对于所有的 G 蛋白偶联受体来说一般都是可用的;及 (b) [³⁵S]GTP γ S 结合最接近膜表面,因此使其较不可能提取影响胞内串联 (cascade) 的分子。所述检测采用 G 蛋白偶联受体刺激 [³⁵S]GTP γ S 结合至表达相关受体的膜的能力。因此,本检测可以用于在所揭示的血清素受体中直接筛选化合物。

[1099] 图 9 证明亲近闪烁检测用于监控 [³⁵S]GTP γ S 结合至表达 (例如) 在 COS 细胞中表达的内源性人类 5-HT_{2C} 受体的膜的效用。简要说来,检测的优选实验方案使得所述检测在 20mM HEPES (pH 7.4, 含有 0.3nM [³⁵S]GTP γ S、12.5 μg 膜蛋白与 1 μM GDP 的结合缓冲液) 中培养 30 分钟。然后加入麦芽凝集素小珠 (Wheatgerm agglutinin bead) (25 μl, Amersham), 并且在室温下将所述混合物另外培养 30 分钟。然后在室温下以 1500xg 将所述管离心 5 分钟,然后在闪烁计数器中计数。如图 9 所示,作为内源配体激活 5-HT_{2C} 受体的血清素会刺激 [³⁵S]GTP γ S 以依赖浓度的方式结合至膜。经刺激的结合由 30 μM 米安色林 (mianserin) 完全抑制,米安色林被视为典型的 5-HT_{2C} 拮抗剂,另外也称作 5-HT_{2C} 反向激动剂。

[1100] 虽然本检测会测量 [35S]GTP γ S 与膜的激动剂诱导的结合并通常可以用于测量受体的组成性活性,但是麦芽凝集素小珠的现在成本却不允许。花费较少但同样可用的替代物也适应大规模筛选的需要。可以使用快速板 (Flash plates) 和 Wallac™ 闪烁条 (scintistrip) 来形成高通量的 [35S]GTP γ S 结合检测。此项技术允许在经由 [35S]GTP γ S 结合监控功效的同时,监控氚标记配体结合至受体。这有可能是因为 Wallac™ β 计数器可以转换能量窗口以分析氚标记和 ^{35}S - 标记的探针。

[1101] 此项检测也可以用于探测引起受体激活的其它类型膜激活事件。举例来说,所述检测可以用于监控多种受体 (包括 G 蛋白耦链和酪氨酸激酶受体) 的 ^{32}P 磷酸化。当膜离心至孔底时,所结合的 [35S]GTP γ S 或 ^{32}P 磷酸化受体将激活包被在孔上的闪烁剂 (scimillant)。Scinti® strips (Wallac™) 的使用证明此原理。此外,通过使用放射标记配体,所述检测可以用于测量配体与受体的结合。以相似的方式,使放射标记结合配体离心至孔底并激活闪烁剂。[35S]GTP γ S 检测的结果与受体的传统第二信使检测的结果平行。

[1102] 如图 10 所示,血清素会刺激 [35S]GTP γ S 结合至内源性人类 5-HT_{2C} 受体,尽管米安色林抑制此反应,而米安色林通过抑制 [35S]GTP γ S 基本组成性结合表达内源性人类 5-HT_{2C} 受体的膜而充当部分反向激动剂。如所预料的,不存在 GDP 时无激动剂反应,因为不存在由 GDP 交换 [35S]GTP γ S。此检测系统不仅证明先天 5HT_{2C} 受体的反应,而且也测量其它受体的组成性激活。

[1103] 图 11A 与图 11B 证明观察到 [35S]GTP γ S 与从 293T 细胞制备的膜的增强结合 (数据未显示),所述 293T 细胞单独表达对照载体,即先天人类 5-HT_{2C} 受体或 AP-1 受体。检测中所使用的总蛋白浓度影响结合至每个受体的 [35S]GTP γ S 的总量。如图 11 所示,所转染的 CMV 和组成性活性突变受体间的 c. p. m. 差异从 10 μg /孔蛋白浓度的大约 1000c. p. m 增加至 75 μg /孔蛋白浓度的大约 6-8000c. p. m.。

[1104] AP-1 受体显示最高水平的组成性激活,接着是野生型受体,其也显示超过基线的增强 [35S]GTP γ S 结合。此与不存在 5HT 刺激 (实例 6) 下内源性人类 5-HT_{2C} 受体积累胞内 IP₃ 的能力一致,也与所公开的主张内源性人类 5-HT_{2C} 受体具有高度自然基本活性的数据一致。因此,AP-1 受体证明组成性活性可以通过最接近膜界面处的 [35S]GTP γ S 结合事件来测量。

[1105] 实例 5

[1106] 血清素受体激动剂 / 拮抗剂精准性结合检测:

[1107] 通过在 20mM HEPES 和 10mM EDTA (pH 7.4) 中同质化且以 49,000xg 离心 15 分钟,从经转染的 COS-7 细胞 (参看实例 3) 制备膜。使离心小块再悬浮于 20mM HEPES 和 10mM EDTA (pH 7.4) 中,用 Polytron 匀质器 (Brinkman) 以 5000rpm 同质化 10 秒,并以 49,000xg 离心 15 分钟。使最终离心小块再悬浮于 20mM HEPES 和 10mM EDTA (pH 7.4) 中,用 Polytron 匀质器 (Brinkman) 以 5000rpm 同质化 10 秒。

[1108] 以 96 孔板中的一式三份 200 μl 体积进行检测。使用检测缓冲液 (20mM HEPES 和 10mM EDTA, pH 7.4) 来稀释膜、 ^3H -LSD、 ^3H -美舒麦角、血清素 (用于界定非特异的 LSD 结合) 和米安色林 (用于界定非特异性美舒麦角结合)。最终检测浓度由 1nM ^3H -LSD 或 1 nM ^3H -美舒麦角、50 μg 膜蛋白和 100 μm 血清素或米安色林组成。LSD 检测在 37°C 下培养 1 小时,而美舒麦角检测在室温下培养 1 小时。用使用 Skatron 细胞收集器的冰冷结合缓冲液,通过快

速过滤至 Wallac Filtermat B 类型 (Type B) 上来终止检测。在 Wallac 1205 BetaPlate 计数器中确定放射性。

[1109] 实例 6

[1110] 胞内 IP_3 积累检测：

[1111] 对于 IP_3 积累检测来说，采用与实例 3 所述的实验方案不同的转染实验方案。在以下实例中，用于第 1-3 天的实验方案与图 12 与 14 以及图 13 与 15 的产生数据稍许不同；第 4 天的实验方案在所有情况下都相同。

[1112] A. COS-7 和 293 细胞

[1113] 第一天，将 COS-7 细胞或 293 细胞涂在 24 孔板上，通常分别是 1×10^5 个细胞 / 孔或 2×10^5 个细胞 / 孔。第二天，首先使细胞与 $50 \mu l$ 无血清 DMEM / 孔中的 $0.25 \mu g$ DNA 混合，且然后使其与 $50 \mu l$ 无血清 DMEM / 孔中的 $2 \mu l$ 脂染胺混合，从而转染细胞。使所述溶液（“转染培养基”）轻微混合并在室温下培养 15-30 分钟。以 $0.5 ml$ PBS 洗涤细胞，且然后将无血清培养基与转染培养基混合并加入细胞中。然后，在 $37^\circ C$ / $5\% CO_2$ 下将细胞培养 3-4 小时。然后去除转染培养基并用 $1 ml$ / 孔的普通生长培养基替换。第三天，去除培养基并且先以 $5 ml$ PBS 洗涤细胞，接着抽吸。然后，每个板加入 $2 ml$ 胰蛋白酶 (0.05%)。20-30 秒之后，向板中加入温热的 293 培养基，使细胞轻微再悬浮并且对细胞计数。然后向无菌 poly-D- 赖氨酸处理的 96 孔微滴定板中加入总计 55,000 个细胞，且允许细胞在培养箱内附加 6 小时的培养。然后，抽吸培养基且向含有 $0.25 \mu Ci$ 的 3H - 肌醇 / 孔的每个孔内加入 $0.1 ml$ 无肌醇 / 无血清的培养基 (GIBCO BRL)，并且在 $37^\circ C$ / $5\% CO_2$ 下将细胞培养 16-18 小时。实验方案 A。

[1114] B. 293 细胞

[1115] 第一天，在每个 $150 mm$ 板上涂 13×10^6 个 293 细胞。第二天，每个板中加入 $2 ml$ 血清 OptimemI (Invitrogen Corporation)，接着加入 $60 \mu L$ 脂染胺和 $16 \mu g$ cDNA。应注意脂染胺必须加入 OptimemI 中并在加入 cDNA 之前混匀。因为形成了脂染胺和 cDNA 间的复合物，所有小心抽吸培养基并且以 $5 ml$ OptimemI 培养基轻微漂洗，接着小心抽吸。然后，每个板中加入 $12 ml$ OptimemI，并加入 $2 ml$ 转染溶液，接着在培养箱中在 $37^\circ C$ / $5\% CO_2$ 下培养 5 小时。然后小心抽吸板，并且向每个板中加入 $25 ml$ 完全培养基，然后培养细胞直至使用。第三天，将细胞用 $2 ml$ 0.05% 胰蛋白酶化，接着加入 $10 ml$ 预热培养基，轻微分散细胞，然后再轻微加入 $13 ml$ 预热培养基。然后对细胞计数，并且向 96 孔无菌 poly-D- 酪氨酸处理板中加入 55,000 个细胞。允许细胞附加在培养箱内在 $37^\circ C$ / $5\% CO_2$ 下培养 6 小时。然后小心抽吸培养基，并向每个孔中加入 $100 \mu L$ 预热的无肌醇培养基和 $0.5 \mu Ci$ 3H - 肌醇，在培养箱内在 $37^\circ C$ / $5\% CO_2$ 下将所述板培养 18-20 小时。

[1116] 第四天，小心抽吸培养基，然后加入含有无肌醇 / 无血清的培养基、 $10 \mu M$ 优降宁、 $10 mM$ 氯化锂和指定浓度测试化合物的 $0.1 ml$ 检测培养基。然后在 $37^\circ C$ 下将板培养 3 小时，然后小心抽吸孔。然后向每个孔中加入 $200 \mu L$ 冰冷却的 $0.1 M$ 甲酸。接着，此时可以在 $-80^\circ C$ 下将板冷冻直至进一步处理。然后在 1 小时内解冻冷冻板，且将孔中的内容物置于 Multi Screen Filtration 板内的 $400 \mu L$ 经洗涤离子交换树脂 (AG 1-X8) 中，然后培养 10 分钟，接着在真空下过滤。用 $200 \mu L$ 水洗涤树脂 9 次，然后通过加入 $200 \mu l$ $1 M$ 甲酸铵将氟标记的磷酸肌醇酯洗提至收集板内，并再培养 10 分钟。然后将洗提液转移至 $20 ml$ 闪烁瓶内，加

入 8mL SuperMix 或 Hi-Safe 闪烁试剂,然后在 Wallac 1414 闪烁计数器内对小瓶计数历经 0.5-1 分钟。

[1117] 图 12 是人类 5-HT_{2A} 受体的 IP3 产生的说明,所述受体是根据 Casey 使用相同的点突变进行突变,此突变给予大鼠以受体组成性活性。图 12 中所示的结果支持如下推论:当将显示激活大鼠受体的点突变引入人类受体中时,仅获得极少的允许候选化合物的合适筛选的受体活性,其反应仅略高于内源性人类 5-HT_{2A} 受体。通常,优选高于内源反应至少 2X 的反应。

[1118] 图 13 提供比较内源 5-HT_{2A} 受体与 AP4 突变的 IP₃ 产生的说明。图 13 所说明的结果支持以下推论:当采用本文所揭示的新颖突变时,获得组成性 IP3 积累的强大反应(例如超过内源性受体 2X)。

[1119] 图 14 提供 AP3 的 IP3 产生的说明。图 14 所说明的结果支持以下推论:当采用本文所揭示的新颖突变时,获得组成性 IP3 积累的强大反应。

[1120] 图 15 提供内源性人类 5-HT_{2C} 受体与 AP-1 之间的 IP3 积累的柱状图比较。应注意相对于对照 CMV 转染细胞(意即内源性受体显示组成性激活)来说,内源性受体具有高度自然组成性活性。

[1121] 实例 7:5HT_{2A} 受体的体外结合。

[1122] 动物:

[1123] 牺牲动物(Sprague-Dawley 大鼠),并快速分割脑部,然后将其冷冻在保持 -42℃ 的异戊烷中。在低温保持器中制备水平切片并将其保持在 -20℃。

[1124] LCD 置换实验方案:

[1125] 麦角酸酰二乙胺(LSD)是有效的 5HT_{2A} 受体和多巴胺 D2 受体配体。这些受体之一或两者的化合物选择性的指示包含从预处理脑部切片中置换放射标记结合的 LSD。在这些研究中,采用了放射标记的 ¹²⁵I-LSD(NEN Life Sciences, Boston, Mass., 目录号 NEX-199),也采用了 5HT_{2A} 受体和多巴胺 D2 受体拮抗剂螺哌隆(spiperone)(RBI, Natick, Mass. 目录号 s-128)。缓冲液由 50 毫微摩尔的 TRIS-HCl (pH 7.4) 组成。

[1126] 将脑部切片培育在下列溶液中:(a) 缓冲液加上 1 毫微摩尔 ¹²⁵I-LSD;(b) 缓冲液加上 1 毫微摩尔 ¹²⁵I-LSD 和 1 微摩尔螺哌隆;或者缓冲液加上 1 毫微摩尔 ¹²⁵I-LSD 和 1 微摩尔化合物 1 中,在室温下培养 30 分钟。然后,在 4℃ 下在缓冲液中洗涤切片 2×10 分钟,接着在蒸馏水中洗涤 20 秒。在空气中干燥载玻片。

[1127] 干燥之后,将切片放置在 x 光薄膜(Kodak Hyperfilm)上并曝光 4 天。

[1128] 分析:

[1129] 图 16A-C 提供本研究的灰阶代表性放射自显影切片。图 16A 证明较暗的条带(源自 ¹²⁵I-LSD 结合)主要都位于大脑皮层(主要为 5HT_{2A} 受体)的第四层和尾状核(主要为多巴胺 D2 受体和一些 5HT_{2A} 受体)内。如根据图 16B 可知,5HT_{2A} 和多巴胺 D2 拮抗剂的螺哌隆在皮层和尾状核上从这些受体中置换 ¹²⁵I-LSD。如进一步根据图 16C 可知,化合物 S-1610[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸 4-甲氧基-苯基酯显示从皮层(5HT_{2A})而不是尾状核(多巴胺 D2)选择性地置换 ¹²⁵I-LSD。

[1130] 实例 7:

[1131] 筛选已知具有相抵于非内源、组成性激活人类血清素受体的 5-HT_{2C} 拮抗剂活性的

化合物 :AP-1

[1132] 在周围室温下,将从暂时表达组成性活性突变体人类 5HT_{2C} 受体 AP-1 的 COS7 细胞 (参看实例 3) 制备的最终浓度为 12.5 μg 的膜与结合缓冲液 (20mM HEPES、pH 7.4、100mM NaCl、20mM MgCl₂·6H₂O、0.2% 皂苷和 0.2mM 抗坏血酸)、GDP (1 μM) 和化合物一起在 96 孔板中培养 60 分钟。然后以 4,000rpm 将板离心 15 分钟,接着抽吸反应混合物并在 Wallac™ MicroBeta 板闪烁计数器中计数 1 分钟。已知拥有已报导的 5HT_{2C} 拮抗剂活性的多种化合物被确定在使用 AP-1 的 [35S]GTP γ S 结合检测中具有活性。对这些市售化合物 (RBI, Natick, Mass.) 进行 IC₅₀ 确定。结果总结在表 5 中。为进行每个确定,对 8 个浓度的测试化合物进行三重测试。在这些实验中,阴性对照由 AP-1 受体组成而无添加的测试化合物,而阳性对照由表达 CMV 启动子而不表达 AP-1 受体的 12.5 μg/孔 COS7 细胞膜组成。

[1133] 表 5

[1134]

测试化合物	已知药理学	GTP-γ-[³⁵ S] 检测的 IC ₅₀ (nM)
甲麦角林	5HT _{2/1C} 拮抗剂	32.0
美舒麦角	5HT _{2/1C} 拮抗剂	21.2
美西麦角	5HT _{2/1C} 拮抗剂	6.1
甲噻色平	5HT ₁ 拮抗剂	20.4
正甲基氯扎平	5HT _{2/1C} 拮抗剂	21.4
氟西汀	5HT 重吸收抑制剂	114.0
利坦色林	5HT _{2/1C} 拮抗剂	19.4

[1135] IC₅₀ 结果证实了 7 个经测试的化合物在 AP-1 受体中显示拮抗剂活性。

[1136] 实例 8 :

[1137] 受体结合检测

[1138] 除了本文所述的方法之外,评估测试化合物的另一种手段是确定其与 5-HT_{2A} 受体的结合亲和力。此类型检测通常需要 5-HT_{2A} 受体的放射性标记的配体。尽管没有使用已知 5-HT_{2A} 受体与其放射标记的配体,本发明的化合物可用放射性同位素标记并可用于评估测试化合物与 5-HT_{2A} 受体亲和力的检测中。

[1139] 式 (I) 的放射标记的 5-HT_{2A} 化合物可以用于鉴别 / 评估化合物的筛选检测。通常来说,新近合成或鉴别的化合物 (意即,测试化合物) 可以评估其减少“式 (I) 的放射标记化合物”与 5-HT_{2A} 受体结合的能力。因此,与“式 (I) 的放射标记化合物”或用于结合至 5-HT_{2A} 受体的放射标记 5-HT_{2A} 配体的竞争能力与测试化合物和 5-HT_{2A} 受体的结合亲和力直接相关。

[1140] 确定 5-HT_{2A} 受体结合的检测实验方案 :

[1141] A. 制备 5-HT_{2A} 受体

[1142] 使以 10 μg 人类 5-HT_{2A} 受体和 60 μl 脂染胺 (每 15-cm 培养皿) 暂时转染的 293 细胞 (人类肾脏, ATCC) 在含有改变培养基的培养皿中生长 24 小时 (75% 汇合), 并去除 10ml/培养皿的 Hepes-EDTA 缓冲液 (20mM Hepes+10mM EDTA, pH 7.4)。然后,使细胞在 Beckman Coulter 离心机中以 17,000rpm (JA-25.50 转子) 离心 20 分钟。接着,将离心小块再悬浮于 20mM Hepes+1mM EDTA (pH 7.4) 中,并用 50-ml Dounce 匀质器进行同质化,然后再次离心。去除上清液之后,将离心小块储存在 -80℃ 下直至用于结合检测。当将其用于所述检测时,在冰上将膜解冻 20 分钟,然后加入 10mL 培养缓冲液 (20mM Hepes, 1mM MgCl₂, 100mM NaCl,

pH 7.4)。使膜涡旋以使粗膜离心小块再悬浮,然后用 Brinkmann PT-3100 Polytron 匀质器在设定档 6 同质化 15 秒。使用 BRL Bradford 蛋白检测来确定膜蛋白的浓度。

[1143] B. 结合检测

[1144] 对于总的结合来说,向 96-孔聚丙烯微滴定板中加入总体积为 50 μ l 的适当稀释的膜(在含有 50mM Tris HCl (pH 7.4)、10mM $MgCl_2$ 和 1mM EDTA、5-50 μ g 蛋白的检测缓冲液中稀释),接着加入 100 μ l 检测缓冲液和 50 μ l 放射标记 5-HT_{2A} 配体。对于非特异性结合来说,加入 50 μ l 而不是 100 μ l 的检测缓冲液,并且在加入 50 μ l 放射标记 5-HT_{2A} 配体之前加入 50 μ l 10 μ M 的冷 5-HT_{2A}。然后在室温下将板培养 60-120 分钟。通过含有 Brandell 96-孔板收集器的 Microplate Devices GF/C Unifilter 过滤板来过滤检测板以终止结合反应,接着以含有 0.9% NaCl 的冷 50mM Tris HCl (pH 7.4) 洗涤。然后密封过滤板底部,向每个孔中加入 50 μ l Optiphase Supermix,同时密封板的顶部,然后在 Trilux MicroBeta 闪烁计数器中对板计数。对于化合物竞争研究来说,并不加入 100 μ l 检测缓冲液,而是向每个孔中加入 100 μ l 的适当稀释的测试化合物,接着加入 50 μ l 放射标记 5-HT_{2A} 配体。

[1145] C. 计算

[1146] 最初,检测 1 和 0.1 μ M 浓度的测试化合物,然后测试所选的各种浓度,以使中间剂量可以产生辐射 -5-HT_{2A} 配体结合 50% 的抑制。测试化合物 (B_o) 不存在时的特异性结合是总结合 (B_T) 减去非特异性结合 (NSB) 的差值且相似的特异性结合(测试化合物存在下) (B) 是置换结合 (B_D) 减去非特异性结合 (NSB) 的差值。根据抑制反应曲线确定 IC_{50} ,即 B/B_o 百分比的分对数 - 对数相对于测试化合物浓度的曲线。

[1147] 例如,通过 Cheng 和 Prustoff 转化来计算 K_i :

$$[1148] \quad K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D),$$

[1149] 其中 $[L]$ 是检测中所使用的辐射 -5-HT_{2A} 配体浓度,且 K_D 是辐射 -5-HT_{2A} 配体的解离常数,其在相同的结合条件下独立确定。

[1150] 实例 9 :

[1151] 本发明化合物在 IP₃ 积累检测中的活性 :

[1152] 表 6 显示本发明的特定化合物与其在 IP 积累检测中的相应活性。

[1153] 表 6

[1154]

化合物编号	5-HT _{2A} (IC_{50}) * IP ₃ 积累检测 (nM)
20	0.45
60	1.10
61	8.57
79	13.0
84	12.2

[1155] * 所报导的值是至少两个试验的平均值。

[1156] 实例中的其它化合物大部分测试至少一次,并且其在 5-HT_{2A} IP₃ 积累检测中显示的 IC_{50} 活性至少约为 10 μ M。

[1157] 实例 10 :

[1158] 本发明化合物减弱 DOI 诱导的大鼠行动低下 (hypolocomotion) 的功效。

[1159] 在本实例中,本发明的化合物,例如化合物 1 与化合物 26,通过确定这些化合物是否可以减弱新环境中的 DOI 诱导的大鼠行动力低下而测试其反向激动剂活性。DOI 是穿越

脑血障蔽的有效 5HT_{2A/2C} 受体激动剂。

[1160] 动物：

[1161] 所有测试都使用体重在 200–300g 之间的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Harlan, San Diego, CA)。每笼喂养 3 至 4 只大鼠。这些大鼠都未经任何实验测试及药物处理。在测试前 1 至 3 天取出大鼠以使其适应实验操作的情形。测试前绑紧大鼠过夜。

[1162] 化合物：

[1163] 从 Sigma-Aldrich 获得 (R)-DOI HCl (C₁₁H₁₆NO₂HCl)，并将其溶解在 0.9% 盐水中。本发明的化合物在 Arena Pharmaceuticals Inc. 合成，并溶解在 100% PEG400 中。DOI 以 1ml/kg 的体积在皮下注射，同时本发明的化合物以 2ml/kg 的体积口服施用。

[1164] 程序：

[1165] “Motor Monitor”(Hamilton-Kinder, Poway, CA) 用于所有的活性测量。此装置使用红外线光束记录后脚直立的动作 (rear)。

[1166] 在 9:00a.m. 和 4:00p.m. 之间的光循环 (0630–1830) 期间进行运动活性测试。允许动物在测试开始前适应测试室 30 分钟。

[1167] 在确定本发明的化合物对 DOI 诱导低活性 (hypoactivity) 的效应测试中，在饲养笼内首先对动物注射媒介物或本发明的化合物 (50 μmol/kg)。60 分钟后，注射盐水或 DOI (0.3mg/kg 盐)。DOI 投药 10 分钟后，将动物置于活性装置中并测量后脚直立动作 10 分钟。

[1168] 统计与结果：

[1169] 通过 t- 测试来分析结果 (后脚直立动作总计 10 分钟)。P < 0.05 时认为是显著的。如图 22 所示，化合物 1 减弱 DOI 诱导的大鼠行动力低下。此外，如图 23 所示，化合物 26 也减弱 DOI 诱导的大鼠行动力低下。

[1170] 实例 11：

[1171] 猴的血清素 5-HT_{2A} 受体占有率研究

[1172] 在本实例中，测量本发明化合物 (化合物 1) 的 5HT_{2A} 受体占有率。本研究使用 PET 和 ¹⁸F- 阿坦色林 (altanserin) 研究恒河猴。

[1173] 放射配体：

[1174] 用于占有率研究的 PET 放射配体是 ¹⁸F- 阿坦色林。¹⁸F- 阿坦色林的放射合成达到高特异活性并在体内适于放射标记 5HT_{2a} 受体 (参看 Staley 等人,《神经药物生物学》(Nucl. Med. Biol.), 28 :271–279 (2001) 与其所引用的参考文献)。在用于 PET 实验之前，对大鼠脑部切片确认质量控制问题 (化学药剂及放射化学药剂纯度、比活性、稳定性等) 和放射配体的适当结合。

[1175] 药物剂量与配方：

[1176] 简单来说，将放射医药试剂溶解在无菌 0.9% 盐水中，pH 值约为 6–7。在 PET 实验当天，将本发明的化合物 (化合物 1) 溶解在 60% PEG 400–40% 无菌盐水中。

[1177] 人类血清素 5HT_{2a} 占有率研究已经在 M1 00,907 (Grunder 等人, 神经心理药理学, 17 :175–185 (1997), 及 Talvik-Lofti 等人, 精神药理学, 148 :400–403 (2000)) 中有所报导。已经报导多种口服剂量 (所研究的剂量范围为 6 至 20mg) 的 5HT_{2a} 受体高占有率。举例来说，据报导 20mg 的剂量引起 > 90% 的占有率 (Talvik-Lofti 等人, 上文)，其翻译约

0.28mg/kg。因此可以预期的是 0.1 至 0.2mg/kg M100,907 的静脉注射剂量有可能提供高受体占有率。这些研究中使用 0.5mg/kg 剂量的化合物 1。

[1178] PET 实验：

[1179] 用氯胺酮 (10mg/kg) 麻醉猴,并持续使用 0.7 至 1.25% 异氟烷。猴通常具有两条静脉注射管,每个臂一条。一条静脉注射管用于投放放射配体,同时另一条管用于抽取血液样本以用于获得放射配体及感冒药的医药动力学数据。一般说来,投放放射配体后立即抽取血液样本,因为血液样本在扫描结束时减少。每个时间点抽取大约 1ml 体积的血液,然后离心,并且对一部分血浆计数以检测血液内的放射活性。

[1180] 进行起始对照研究以测量基线受体密度。猴的 PET 扫描至少间隔 2 周。静脉投放未标记的药物 (化合物 1),其溶解在 80% PEG 400 :40% 无菌盐水中。

[1181] PET 数据分析：

[1182] 将小脑用作参考区域并用分布体积区域 (DVR) 方法分析 PET 数据。此方法已经应用于非人类灵长类动物与人类研究的 ^{18}F -阿坦色林 PET 数据分析 (Smith 等人,突触 (Synapse), 30 :380-392 (1998))。

[1183] 图 24-27 显示化合物 1 的占有率 (恒河猴实验方法)。显示 8 小时与 24 小时研究的结果。经由静脉注射投放 5.0ml 80% PEG400 的测试化合物。对于 8 小时研究来说,在化合物 1 投放后 5 分钟且在 PET 扫描前 15 分钟抽吸静脉血液样本。对于 24 小时研究来说,在化合物 1 投放后 5 分钟且在 PET 扫描前 10 分钟抽吸静脉血液样本。

[1184] 结果显示 0.5mg/kg 剂量的化合物 1 在投药 8 小时后,其 5HT_{2A} 受体占有率在皮层区域大约为 90%,此区域为高 5HT_{2A} 受体密度区。虽然 8 小时后血浆样本中不存在可测量的测试药物浓度,但是注射 24 小时后此占有率降至大约 80%。

[1185] 实例 12：

[1186] 本发明的化合物与吡唑坦 (zolpidem) 对大鼠 δ 强度的影响

[1187] 在本实例中,本发明的化合物,例如化合物 1 与化合物 26,对于睡眠与失眠的影响与参照药物吡唑坦进行比较。在光期间的中间时段 (休息期间) 内投放药物。

[1188] 简单说来,测试包括化合物 1 (1.0mg/kg) 与化合物 26 (1.4mg/kg) 在内的本发明的四种化合物对睡眠参数的影响,并将其与吡唑坦 (5.0mg/kg, Sigma, St. Louis, MO) 和媒介物对照 (80% Tween 80, Sigma, St. Louis, MO) 进行比较。采用重复测量设计,使得每只大鼠经由口服灌输接收 7 个独立的剂量。第一和第七剂量为媒介物,且第二至第六剂量是以平衡顺序给予的测试化合物与吡唑坦。因为在所有投放剂量的同时将大鼠连接至记录装置,在口服灌输过程期间采用 60% CO₂/40% O₂ 气以起到轻微镇定的作用。在所述过程后 60 秒,大鼠即显示完全恢复。投药之间至少间隔 3 天。为测试化合物对睡眠巩固的影响,在大鼠正常无活性期间 (天亮后 6 小时) 的中间时段投药。通常在 13:15 与 13:45 之间投药,所述时间是以 24 时制表示。在投药当天制备所有新鲜的投药溶液。每次投药之后,连续记录动物直至第二天熄灯 (约 30 小时)。

[1189] 动物记录与手术程序：

[1190] 将动物饲养在温度受控记录室内,室内为 12/12 光 / 暗循环 (7:00a.m. 开灯) 且食物与水是无限量供应的。通过电脑持续监控室内的温度 (24±2℃)、湿度 (50±20% 相对湿度) 与光照条件。如上所述通过口服灌输来投放药物,投药之间间隔至少 3 天。根据 NIH

准则,每天检查动物。

[1191] 将长期记录植入物植入 8 只雄性大鼠 (300+25g ;Charles River,Wilmington,MA) 中以用于连续的脑电扫描器 (EEG) 和肌动电流扫描器 (EMG) 记录。用异氟烷 (1-4%) 麻醉后,从头上部剃除毛并用优碘 (Betadine) 和酒精对皮肤消毒。切开背部中线,拨开颞肌,烧灼头部,并用 2%过氧化氢溶液彻底清洗。将不锈钢螺钉 (#000) 植入头部且充当硬膜外电极。两侧安置的 EEG 电极从前囟算来 +2.0mmAP 与 2.0mm ML,以及 -6.0mm AP 与 3.0mm ML。在颈部肌肉处缝合多股缠绕的不锈钢丝电极以记录 EMG。将 EMG 和 EEG 电极焊接于以牙科用丙烯酸树脂固定在头骨上的头塞接点上。缝合 (丝线 4-0) 切口并在局部涂上抗生素。手术后即在肌肉内注射长效止痛剂 (丁基原啡因 (Buprenorphine)) 以减轻疼痛。手术后将每只动物放于清洁的笼子内并一直观察直至其康复。允许

[1192] 对于睡眠记录来说,通过电缆和平衡整流器将动物连接至 Neurodata 模型 15 数据收集系统 (Grass-Telefactor, West Warwick, RI)。在开始实验之前允许动物经历至少 48 小时的适应时期,除了更换损坏电缆外,其它实验时期内动物都应持续地连接于记录装置。使用 SleepSign 软件 (Kissei Comtec, Irvine CA) 将放大的 EEG 和 EMG 信号数字化并存储在电脑中。

[1193] 数据分析:

[1194] 以 10 秒时间间隔目测记录醒着 (W)、REMS、NREMS 的 EEG 和 EMG 数据。分析所记下的数据并将其表示为每半小时内每一阶段所花费的时间。以每小时的仓 (bin) 计算睡眠一次 (bout) 的长度和每阶段的睡眠次数。“一次”最少由给定状态的两个连续时期组成。也以每小时的仓分析 NREMS 内的 EEG δ 强度 (0.5-3.5Hz)。用 Fourier 转化算法脱机获得所有时间间隔的 NREMS 期间的 EEG 谱,而无人工因素。将 δ 强度规范化为 23:00 与 1:00 之间的 NREMS 内的平均 δ 强度,此时间的 δ 强度通常是最低的。

[1195] 使用重复测量 ANOVA 分析数据。分别分析亮阶段与暗阶段的数据。分析每只大鼠的处理影响和每只大鼠处理影响的时间。因为比较了此两组资料,所以需要最小值 $P < 0.025$ 以用于后续分析。当 ANOVA 发现统计显著时,将所有化合物与媒介物进行 t-测试,并将测试化合物与吡唑坦进行 t-测试。

[1196] 结果:

[1197] 三只大鼠完成了 7 个条件的所有剂量实验方案。剩余的 5 只动物仅完成 7 个条件中的条件 3 至 6,其主要是因为植入物的遗失。然而,测试至少 5 只大鼠的所有药物条件。

[1198] 虽然每个测试化合物的耐受影响不同,但是与媒介物相比,所有测试化合物在投药之后的 δ 强度立即显著增加 ($p < 0.05$) (参看图 28)。一些条件下存在如下的趋势和统计显著性:与媒介物相比,所有化合物都增加 NREMS 一次长度,但同时减少醒着的次数和 NREMS 次数。在醒一次长度、REMS 一次长度和次数或每阶段所花费的总时间中未观测到显著影响。

[1199] 这些结果证明本发明的化合物促进大鼠在其昼夜节律睡眠周期内的睡眠巩固,自然情况下其睡眠是片段化的。此结论是由下列趋势支持,即所有化合物都增加 NREMS 一次长度,同时减少醒着次数与 NREMS 次数。当有助于睡眠巩固时,在相同期间内, NREMS 期间的 δ 强度增加,这阐释了这些化合物可以促进“更深的”睡眠以及睡眠巩固。因此,本发明的化合物可有效治疗睡眠病症。

[1200] 未发现醒着、NREMS 睡眠或 REMS 睡眠在各处理之间的显著差异。然而，NREMS 期间内的 δ 强度在药物条件与媒介物对照之间存在显著差异。化合物 1 与化合物 26 显著增加了投药后 (15:00) 第二小时内的 δ 强度。

[1201] 睡醒一次的长度或次数未发现受到显著影响。然而，在 NREMS 和 REMS 一次长度中都发现显著差异。化合物 1 显著增加第二小时期间内的 NREMS 一次长度。NREMS 次数未显示显著性。在第四小时期间内，化合物 1 和化合物 26 显著增加 REMS 一次长度。REMS 次数未显示显著性。

[1202] 在不悖离本发明精神的前提下，本领域技术人员可对本文所陈述的说明性实例进行多种修正、添加、替换和改变并因此认为其属于本发明的范畴内。所有以上引用的文献，包括（但不限于）已印刷的公开案和临时及普通专利申请案，都以全文引用的方式并入本文中。

序列表

<110> 艾尼纳制药公司

<120> 用于预防和治疗相关病症而作为 5-HT_{2A} 血清素受体调节剂的二芳基和芳基杂芳

基脲衍生物

<130>72. W01

<150>60/489, 572

<151>2003-07-22

<150>60/503, 586

<151>2003-09-16

<160>30

<170>PatentIn version 3.2

<210>1

<211>28

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>1

gacctcgagg ttgcttaaga ctgaagca

28

<210>2

<211>28

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>2

atttctagac atatgtagct tgtaccgt

28

<210>3

<211>50

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸

<400>3

ctaggggcac catgcaggct atcaacaatg aaagaaaagc taagaaagtc

50

<210>4

<211>50

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 寡核苷酸

<400>4

caaggacttt cttagctttt ctttcattgt tgatagcctg catggtgccc 50

<210>5

<211>31

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>5

caaagaaagt actgggcac gtctttcttc t 31

<210>6

<211>30

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>6

tgctctagat tccagatagg tgaaaacttg 30

<210>7

<211>31

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>7

ccgctcgagt actgcgccga caagctttga t 31

<210>8

<211>38

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>8

cgatgcccag cactttcgaa gcttttcttt cattgttg 38

<210>9

<211>36

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>9

aaaagcttcg aaagtgctgg gcatcgtctt cttcct 36

<210>10

<211>30

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>10

tgctctagat tccagatagg tgaaaacttg

30

<210>11

<211>19

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>11

cgtgtctctc cttacttca

19

<210>12

<211>36

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>12

tcggcgcagt actttgatag ttagaaagta ggtgat

36

<210>13

<211>38

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>13

ttctaactat caaagtactg cgccgacaag ctttgatg 38

<210>14

<211>43

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>14

ttcagcagtc aaccactag tctatactct gttcaacaaa att 43

<210>15

<211>28

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>15

atttctagac atatgtagct tgtaccgt 28

<210>16

<211>19

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>16

atcacctact ttctaacta 19

<210>17

<211>33

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>17

ccataatcgt caggggaatg aaaaatgaca caa 33

<210>18

<211>33

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>18

atttttcatt cccctgacga ttatggtgat tac 33

<210>19

<211>33

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>19

tgatgaagaa agggcaccac atgatcagaa aca 33

<210>20

<211>33

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400>20

gatcatgtgg tgccctttct tcatcacaaa cat 33

<210>21

<211>1416

<212>DNA

<213> 智人

<400>21

```

atggatattc tttgtgaaga aaatacttct ttgagctcaa ctacgaactc cctaattgcaa      60
ttaaatgatg acaacaggct ctacagtaat gactttaact ccggagaagc taacacttct      120
gatgcattta actggacagt cgactctgaa aatcgaacca acctttcctg tgaagggtgc      180
ctctcaccgt cgtgtctctc cttacttcat ctccaggaaa aaaactggtc tgctttactg      240
acagccgtag tgattattct aactattgct ggaaacatac tcgtcatcat ggcagtgtcc      300
ctagagaaaa agctgcagaa tgccaccaac tatttcctga tgtcacttgc catagctgat      360
atgctgctgg gtttccttgt catgcccggtg tccatgttaa ccatcctgta tgggtaccgg      420
tggcctctgc cgagcaagct ttgtgcagtc tggatttacc tggacgtgct cttctccacg      480
gcctccatca tgcacctctg cgccatctcg ctggaccgct acgtcgccat ccagaatccc      540
atccaccaca gccgcttcaa ctccagaact aaggcatttc tgaaaatcat tgctgtttgg      600
accatatcag taggtatata catgccaata ccagtccttg ggctacagga cgattcgaag      660
gtctttaagg aggggagttg cttactcgcc gatgataact ttgtcctgat cggctctttt      720
gtgtcatttt tcattccctt aaccatcatg gtgatcacct actttctaac tatcaagtca      780
ctccagaaag aagctacttt gtgtgtaagt gatcttggca cacgggccaa attagcttct      840
ttcagcttcc tccctcagag ttctttgtct tcagaaaagc tcttccagcg gtcgatccat      900
agggagccag ggtcctacac aggcaggagg actatgcagt ccatcagcaa tgagcaaaag      960
gcatgcaagg tgctgggcat cgtcttcttc ctgtttgtgg tgatgtgggtg ccctttcttc     1020
atcacaacaa tcatggccgt catctgcaaa gagtcctgca atgaggatgt cattggggcc     1080
ctgctcaatg tgtttgtttg gatcggttat ctctcttcag cagtcaaccc actagtctac     1140
acactgttca acaagaccta taggtcagcc ttttcacggt atattcagtg tcagtacaag     1200
gaaaacaaaa aaccattgca gttaatttta gtgaacacaa taccggcttt ggcttacaag     1260
tctagccaac ttcaaatggg acaaaaaaag aattcaaagc aagatgccaa gacaacagat     1320
aatgactgct caatggttgc tctaggaaag cagtattctg aagaggcttc taaagacaat     1380
agcgacggag tgaatgaaaa ggtgagctgt gtgtga                                1416

```

<210>22

<211>471

<212>PRT

<213> 智人

<400>22

```

Met Asp Ile Leu Cys Glu Glu Asn Thr Ser Leu Ser Ser Thr Thr Asn
1           5           10           15
Ser Leu Met Gln Leu Asn Asp Asp Asn Arg Leu Tyr Ser Asn Asp Phe

```

20	25	30
Asn Ser Gly Glu Ala Asn Thr Ser Asp Ala Phe Asn Trp Thr Val Asp		
35	40	45
Ser Glu Asn Arg Thr Asn Leu Ser Cys Glu Gly Cys Leu Ser Pro Ser		
50	55	60
Cys Leu Ser Leu Leu His Leu Gln Glu Lys Asn Trp Ser Ala Leu Leu		
65	70	75
Thr Ala Val Val Ile Ile Leu Thr Ile Ala Gly Asn Ile Leu Val Ile		
85	90	95
Met Ala Val Ser Leu Glu Lys Lys Leu Gln Asn Ala Thr Asn Tyr Phe		
100	105	110
Leu Met Ser Leu Ala Ile Ala Asp Met Leu Leu Gly Phe Leu Val Met		
115	120	125
Pro Val Ser Met Leu Thr Ile Leu Tyr Gly Tyr Arg Trp Pro Leu Pro		
130	135	140
Ser Lys Leu Cys Ala Val Trp Ile Tyr Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr		
145	150	155
Ala Ser Ile Met His Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala		
165	170	175
Ile Gln Asn Pro Ile His His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala		
180	185	190
Phe Leu Lys Ile Ile Ala Val Trp Thr Ile Ser Val Gly Ile Ser Met		
195	200	205
Pro Ile Pro Val Phe Gly Leu Gln Asp Asp Ser Lys Val Phe Lys Glu		
210	215	220
Gly Ser Cys Leu Leu Ala Asp Asp Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe		
225	230	235
Val Ser Phe Phe Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Phe Leu		
245	250	255
Thr Ile Lys Ser Leu Gln Lys Glu Ala Thr Leu Cys Val Ser Asp Leu		
260	265	270
Gly Thr Arg Ala Lys Leu Ala Ser Phe Ser Phe Leu Pro Gln Ser Ser		
275	280	285
Leu Ser Ser Glu Lys Leu Phe Gln Arg Ser Ile His Arg Glu Pro Gly		
290	295	300
Ser Tyr Thr Gly Arg Arg Thr Met Gln Ser Ile Ser Asn Glu Gln Lys		
305	310	315
Ala Cys Lys Val Leu Gly Ile Val Phe Phe Leu Phe Val Val Met Trp		
325	330	335

Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile Met Ala Val Ile Cys Lys Glu Ser
 340 345 350
 Cys Asn Glu Asp Val Ile Gly Ala Leu Leu Asn Val Phe Val Trp Ile
 355 360 365
 Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Val Asn Pro Leu Val Tyr Thr Leu Phe Asn
 370 375 380
 Lys Thr Tyr Arg Ser Ala Phe Ser Arg Tyr Ile Gln Cys Gln Tyr Lys
 385 390 395 400
 Glu Asn Lys Lys Pro Leu Gln Leu Ile Leu Val Asn Thr Ile Pro Ala
 405 410 415
 Leu Ala Tyr Lys Ser Ser Gln Leu Gln Met Gly Gln Lys Lys Asn Ser
 420 425 430
 Lys Gln Asp Ala Lys Thr Thr Asp Asn Asp Cys Ser Met Val Ala Leu
 435 440 445
 Gly Lys Gln Tyr Ser Glu Glu Ala Ser Lys Asp Asn Ser Asp Gly Val
 450 455 460
 Asn Glu Lys Val Ser Cys Val
 465 470

<210>23

<211>1377

<212>DNA

<213> 智人

<400>23

atggtgaacc tgaggaatgc ggtgcattca ttccttgtgc acctaatgg cctattgggtt 60
 tggcaatgtg atatttctgt gagccagta gcagctatag taactgacat tttcaatacc 120
 tccgatgggtg gacgcttcaa attcccagac ggggtacaaa actggccagc actttcaatc 180
 gtcatcataa taatcatgac aatagggtggc aacatccttg tgatcatggc agtaagcatg 240
 gaaaagaaac tgcacaatgc caccaattac ttcttaatgt ccctagccat tgctgatatg 300
 ctagtgggac tacttgtcat gcccctgtct ctccctggcaa tcctttatga ttatgtctgg 360
 ccactaccta gatatttgtg ccccgctctg atttcttttag atgttttatt ttcaacagcg 420
 tccatcatgc acctctgcgc tatatcgctg gatcggtatg tagcaatacg taatcctatt 480
 gagcatagcc gtttcaattc gcggactaag gccatcatga agattgctat tgtttgggca 540
 atttctatag gtgtatcagt tcctatccct gtgattggac tgagggacga agaaaaggtg 600
 ttctgtgaaca acacgacgtg cgtgctcaac gacccaaatt tcgttcttat tgggtccttc 660
 gtagctttct tcataaccgt gacgattatg gtgattacgt attgcctgac catctacgtt 720
 ctgcgcccac aagctttgat gttactgcac ggccacaccg aggaaccgcc tggactaagt 780
 ctggatttcc tgaagtgtcg caagaggaat acggccgagg aagagaactc tgcaaaccct 840

```

aaccaagacc agaacgcacg ccgaagaaag aagaaggaga gacgtcctag gggcaccatg    900
caggctatca acaatgaaag aaaagcttcg aaagtccttg ggattgtttt ctttgtgttt    960
ctgatcatgt ggtgcccatt ttccattacc aatattctgt ctgttctttg tgagaagtcc    1020
tgtaaccaaa agctcatgga aaagcttctg aatgtgtttg tttggattgg ctatgtttgt    1080
tcaggaatca atcctctggt gtatctctgt ttcaacaaaa tttaccgaag ggcattctcc    1140
aactatattgc gttgcaatta taaggtagag aaaaagcctc ctgtcaggca gattccaaga    1200
gttgccgcca ctgctttgtc tgggagggag cttaatgtta acatttatcg gcataccaat    1260
gaaccggtga tcgagaaagc cagtgacaat gagcccggta tagagatgca agttgagaat    1320
ttagagttac cagtaaatec ctccagtgtg gtttagcgaaa ggattagcag tgtgtga      1377

```

<210>24

<211>458

<212>PRT

<213> 智人

<400>24

```

Met Val Asn Leu Arg Asn Ala Val His Ser Phe Leu Val His Leu Ile
1           5           10           15
Gly Leu Leu Val Trp Gln Cys Asp Ile Ser Val Ser Pro Val Ala Ala
          20           25           30
Ile Val Thr Asp Ile Phe Asn Thr Ser Asp Gly Gly Arg Phe Lys Phe
          35           40           45
Pro Asp Gly Val Gln Asn Trp Pro Ala Leu Ser Ile Val Ile Ile Ile
          50           55           60
Ile Met Thr Ile Gly Gly Asn Ile Leu Val Ile Met Ala Val Ser Met
65           70           75           80
Glu Lys Lys Leu His Asn Ala Thr Asn Tyr Phe Leu Met Ser Leu Ala
          85           90           95
Ile Ala Asp Met Leu Val Gly Leu Leu Val Met Pro Leu Ser Leu Leu
          100          105          110
Ala Ile Leu Tyr Asp Tyr Val Trp Pro Leu Pro Arg Tyr Leu Cys Pro
          115          120          125
Val Trp Ile Ser Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr Ala Ser Ile Met His
          130          135          140
Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile Arg Asn Pro Ile
145          150          155          160
Glu His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala Ile Met Lys Ile Ala
          165          170          175
Ile Val Trp Ala Ile Ser Ile Gly Val Ser Val Pro Ile Pro Val Ile

```

180	185	190
Gly Leu Arg Asp Glu Glu Lys Val Phe Val Asn Asn Thr Thr Cys Val		
195	200	205
Leu Asn Asp Pro Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe Val Ala Phe Phe		
210	215	220
Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Cys Leu Thr Ile Tyr Val		
225	230	235
Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His Thr Glu Glu Pro		
245	250	255
Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys Arg Asn Thr Ala		
260	265	270
Glu Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln Asn Ala Arg Arg		
275	280	285
Arg Lys Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met Gln Ala Ile Asn		
290	295	300
Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys Val Leu Gly Ile Val Phe Phe Val Phe		
305	310	315
Leu Ile Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile Leu Ser Val Leu		
325	330	335
Cys Glu Lys Ser Cys Asn Gln Lys Leu Met Glu Lys Leu Leu Asn Val		
340	345	350
Phe Val Trp Ile Gly Tyr Val Cys Ser Gly Ile Asn Pro Leu Val Tyr		
355	360	365
Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asn Tyr Leu Arg		
370	375	380
Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg Gln Ile Pro Arg		
385	390	395
Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn Val Asn Ile Tyr		
405	410	415
Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser Asp Asn Glu Pro		
420	425	430
Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro Val Asn Pro Ser		
435	440	445
Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val		
450	455	

<210>25

<211>1377

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>5-HT_{2c} 受体片段

<400>25

```

atggtgaacc tgaggaatgc ggtgcattca ttccttgtgc acctaattgg cctattggtt      60
tggcaatgtg atatttctgt gagcccagta gcagctatag taactgacat tttcaatacc      120
tccgatgggtg gacgcttcaa attcccagac ggggtacaaa actggccagc actttcaatc      180
gtcatcataa taatcatgac aataggtggc aacatccttg tgatcatggc agtaagcatg      240
gaaaagaaac tgcacaatgc caccaattac ttcttaatgt ccctagccat tgctgatatg      300
ctagtgggac tacttgtcat gccctgtct ctcctggcaa tcctttatga ttatgtctgg      360
ccactaccta gatatttgtg ccccgctctgg atttcttttag atgttttatt ttcaacagcg      420
tccatcatgc acctctgcgc tatatcgctg gatcggtatg tagcaatacg taatcctatt      480
gagcatagcc gtttcaattc gcggactaag gccatcatga agattgctat tgtttgggca      540
atttctatag gtgtatcagt tcctatccct gtgattggac tgagggacga agaaaagggtg      600
ttcgtgaaca acacgacgtg cgtgctcaac gacccaaatt tcgttcttat tgggtccttc      660
gtagctttct tcataaccgt gacgattatg gtgattacgt attgcctgac catctacgtt      720
ctgcgccgac aagctttgat gttactgcac ggccacaccg aggaaccgcc tggactaagt      780
ctggattttc tgaagtgtcg caagaggaat acggccgagg aagagaactc tgcaaacctt      840
aaccaagacc agaacgcacg ccgaagaaag aagaaggaga gacgtcctag gggcaccatg      900
caggctatca acaatgaaag aaaagctaag aaagtccttg ggattgtttt ctttgtgttt      960
ctgatcatgt ggtgcccatt ttccattacc aatattctgt ctgttctttg tgagaagtcc     1020
tgtaacaaaa agctcatgga aaagcttctg aatgtgtttg tttggattgg ctatgtttgt     1080
tcaggaatca atcctcttgt gtatactctg ttcaacaaaa ttaccgaag ggcattctcc     1140
aactattttg gttgcaatta taaggtagag aaaaagcctc ctgtcaggca gattccaaga     1200
gttgccgcca ctgctttgtc tgggaggagg cttaatgtta acatttatcg gcataccaat     1260
gaaccggtga tcgagaaagc cagtgacaat gagcccgtga tagagatgca agttgagaat     1320
ttagagttac cagtaaatec ctccagtgtg gttagcgaaa ggattagcag tgtgtga       1377

```

<210>26

<211>458

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>5-HT_{2c} 受体片段

<400>26

Met	Val	Asn	Leu	Arg	Asn	Ala	Val	His	Ser	Phe	Leu	Val	His	Leu	Ile
1				5					10					15	
Gly	Leu	Leu	Val	Trp	Gln	Cys	Asp	Ile	Ser	Val	Ser	Pro	Val	Ala	Ala
			20					25					30		
Ile	Val	Thr	Asp	Ile	Phe	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Gly	Arg	Phe	Lys	Phe
		35					40					45			
Pro	Asp	Gly	Val	Gln	Asn	Trp	Pro	Ala	Leu	Ser	Ile	Val	Ile	Ile	Ile
	50					55					60				
Ile	Met	Thr	Ile	Gly	Gly	Asn	Ile	Leu	Val	Ile	Met	Ala	Val	Ser	Met
65					70					75				80	
Glu	Lys	Lys	Leu	His	Asn	Ala	Thr	Asn	Tyr	Phe	Leu	Met	Ser	Leu	Ala
				85					90					95	
Ile	Ala	Asp	Met	Leu	Val	Gly	Leu	Leu	Val	Met	Pro	Leu	Ser	Leu	Leu
		100					105						110		
Ala	Ile	Leu	Tyr	Asp	Tyr	Val	Trp	Pro	Leu	Pro	Arg	Tyr	Leu	Cys	Pro
	115						120					125			
Val	Trp	Ile	Ser	Leu	Asp	Val	Leu	Phe	Ser	Thr	Ala	Ser	Ile	Met	His
	130						135					140			
Leu	Cys	Ala	Ile	Ser	Leu	Asp	Arg	Tyr	Val	Ala	Ile	Arg	Asn	Pro	Ile
145					150					155				160	
Glu	His	Ser	Arg	Phe	Asn	Ser	Arg	Thr	Lys	Ala	Ile	Met	Lys	Ile	Ala
			165						170					175	
Ile	Val	Trp	Ala	Ile	Ser	Ile	Gly	Val	Ser	Val	Pro	Ile	Pro	Val	Ile
		180						185					190		
Gly	Leu	Arg	Asp	Glu	Glu	Lys	Val	Phe	Val	Asn	Asn	Thr	Thr	Cys	Val
	195						200						205		
Leu	Asn	Asp	Pro	Asn	Phe	Val	Leu	Ile	Gly	Ser	Phe	Val	Ala	Phe	Phe
	210					215					220				
Ile	Pro	Leu	Thr	Ile	Met	Val	Ile	Thr	Tyr	Cys	Leu	Thr	Ile	Tyr	Val
225					230					235				240	
Leu	Arg	Arg	Gln	Ala	Leu	Met	Leu	Leu	His	Gly	His	Thr	Glu	Glu	Pro
			245						250					255	
Pro	Gly	Leu	Ser	Leu	Asp	Phe	Leu	Lys	Cys	Cys	Lys	Arg	Asn	Thr	Ala
	260							265					270		
Glu	Glu	Glu	Asn	Ser	Ala	Asn	Pro	Asn	Gln	Asp	Gln	Asn	Ala	Arg	Arg
	275						280						285		
Arg	Lys	Lys	Lys	Glu	Arg	Arg	Pro	Arg	Gly	Thr	Met	Gln	Ala	Ile	Asn
	290						295				300				
Asn	Glu	Arg	Lys	Ala	Lys	Lys	Val	Leu	Gly	Ile	Val	Phe	Phe	Val	Phe

305	310	315	320
Leu Ile Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile Leu Ser Val Leu			
	325	330	335
Cys Glu Lys Ser Cys Asn Gln Lys Leu Met Glu Lys Leu Leu Asn Val			
	340	345	350
Phe Val Trp Ile Gly Tyr Val Cys Ser Gly Ile Asn Pro Leu Val Tyr			
	355	360	365
Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asn Tyr Leu Arg			
	370	375	380
Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg Gln Ile Pro Arg			
385	390	395	400
Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn Val Asn Ile Tyr			
	405	410	415
Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser Asp Asn Glu Pro			
	420	425	430
Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro Val Asn Pro Ser			
	435	440	445
Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val			
	450	455	

<210>27

<211>1437

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>5-HT_{2c} 受体片段

<400>27

atggatattc tttgtgaaga aaatacttct ttgagctcaa ctacgaactc cctaatgcaa	60
ttaaattgatg acaacaggct ctacagtaat gactttaact ccggagaagc taacacttct	120
gatgcattta actggacagt cgactctgaa aatcgaacca acctttcctg tgaagggtgc	180
ctctcaccgt cgtgtctctc cttacttcat ctccaggaaa aaaactggtc tgctttactg	240
acagccgtag tgattattct aactattgct ggaaacatac tcgtcatcat ggcagtgtcc	300
ctagagaaaa agctgcagaa tgccaccaac tatttcctga tgtcacttgc catagctgat	360
atgctgctgg gtttccttgt catgcccgtg tccatgttaa ccatcctgta tgggtaccgg	420
tggcctctgc cgagcaagct ttgtgcagtc tggatttacc tggacgtgct cttctccacg	480
gcctccatca tgcacctctg cgccatctcg ctggaccgct acgtcgccat ccagaatccc	540
atccaccaca gccgcttcaa ctccagaact aaggcatttc tgaaaatcat tgctgtttgg	600


```

accatatcag taggtatatac catgccaata ccagtcctttg ggctacagga cgattcgaag 660
gtctttaagg aggggagttg cttactcgcc gatgataact ttgtcctgat cggctctttt 720
gtgtcatttt tcattccctt aaccatcatg gtgatcacct actttctaac tatcaagggt 780
ctgcgccgac aagctttgat gttactgcac ggccacaccg aggaaccgcc tggactaagt 840
ctggatttcc tgaagtgtg caagaggaat acggccgagg aagagaactc tgcaaaccct 900
aaccaagacc agaacgcacg ccgaagaaag aagaaggaga gacgtcctag gggcaccatg 960
caggctatca acaatgaaag aaaagcttcg aaggtactgg gcacgtctct cttcctgttt 1020
gtggtgatgt ggtgcccttt cttcatcaca aacatcatgg ccgtcatctg caaagagtcc 1080
tgcaatgagg atgtcattgg ggccctgctc aatgtgtttg tttggatcgg ttatctctct 1140
tcagcagtca acccactagt ctatactctg ttcaacaaaa tttaccgaag ggcatctctc 1200
aactatttgc gttgcaatta taaggtagag aaaaagcctc ctgtcaggca gattccaaga 1260
gttgccgcca ctgctttgtc tgggagggag cttaatgtta acatttatcg gcataccaat 1320
gaaccggtga tcgagaaagc cagtgacaat gagcccggta tagagatgca agttgagaat 1380
ttagagttac cagtaaatec ctccagtgtg gttagcgaaa ggattagcag tgtgtga 1437

```

<210>28

<211>478

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>5-HT_{2c} 受体片段

<400>28

```

Met Asp Ile Leu Cys Glu Glu Asn Thr Ser Leu Ser Ser Thr Thr Asn
1           5           10           15
Ser Leu Met Gln Leu Asn Asp Asp Asn Arg Leu Tyr Ser Asn Asp Phe
20           25           30
Asn Ser Gly Glu Ala Asn Thr Ser Asp Ala Phe Asn Trp Thr Val Asp
35           40           45
Ser Glu Asn Arg Thr Asn Leu Ser Cys Glu Gly Cys Leu Ser Pro Ser
50           55           60
Cys Leu Ser Leu Leu His Leu Gln Glu Lys Asn Trp Ser Ala Leu Leu
65           70           75           80
Thr Ala Val Val Ile Ile Leu Thr Ile Ala Gly Asn Ile Leu Val Ile
85           90           95
Met Ala Val Ser Leu Glu Lys Lys Leu Gln Asn Ala Thr Asn Tyr Phe
100          105          110
Leu Met Ser Leu Ala Ile Ala Asp Met Leu Leu Gly Phe Leu Val Met

```

115	120	125
Pro Val Ser Met Leu Thr Ile Leu Tyr Gly Tyr Arg Trp Pro Leu Pro		
130	135	140
Ser Lys Leu Cys Ala Val Trp Ile Tyr Leu Asp Val Leu Phe Ser Thr		
145	150	155
Ala Ser Ile Met His Leu Cys Ala Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Val Ala		
165	170	175
Ile Gln Asn Pro Ile His His Ser Arg Phe Asn Ser Arg Thr Lys Ala		
180	185	190
Phe Leu Lys Ile Ile Ala Val Trp Thr Ile Ser Val Gly Ile Ser Met		
195	200	205
Pro Ile Pro Val Phe Gly Leu Gln Asp Asp Ser Lys Val Phe Lys Glu		
210	215	220
Gly Ser Cys Leu Leu Ala Asp Asp Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe		
225	230	235
Val Ser Phe Phe Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Phe Leu		
245	250	255
Thr Ile Lys Val Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His		
260	265	270
Thr Glu Glu Pro Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys		
275	280	285
Arg Asn Thr Ala Glu Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln		
290	295	300
Asn Ala Arg Arg Arg Lys Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met		
305	310	315
Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys Val Leu Gly Ile Val		
325	330	335
Phe Phe Leu Phe Val Val Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile		
340	345	350
Met Ala Val Ile Cys Lys Glu Ser Cys Asn Glu Asp Val Ile Gly Ala		
355	360	365
Leu Leu Asn Val Phe Val Trp Ile Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Val Asn		
370	375	380
Pro Leu Val Tyr Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser		
385	390	395
Asn Tyr Leu Arg Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg		
405	410	415
Gln Ile Pro Arg Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn		
420	425	430

Val Asn Ile Tyr Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser
435 440 445
Asp Asn Glu Pro Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro
450 455 460
Val Asn Pro Ser Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val
465 470 475

<210>29

<211>1437

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223>5-HT_{2c} 受体片段

<400>29

atggatat	ttt	gtgaaga	aaatactt	ctt	ttgagctcaa	ctacgaactc	ccta	atgcaa	60
ttaaatgat	g	acaacagg	ct	ctacagta	atgacttta	actccgga	gaagc	taacactt	120
gatgcatt	ta	actggacag	t	cgactctg	aaatcgaa	ccaacctt	tc	tgaagggt	180
ctctcacc	gt	cgtgtctct	c	cttacttca	t	ctccaggaaa	aaaactgg	tc	240
acagccgt	ag	tgattatt	ct	aactattg	ct	ggaaacata	c	tcgtcatc	300
ctagagaaa		agctgcaga	a	tgccacca	ac	tatttcc	tga	tgctcact	360
atgctgct	gg	gtttcc	ttgt	catgccc	gtg	tccatgt	ttaa	ccatcc	420
tggcctct	gc	cgagcaag	ct	ttgtgcag	tc	tggattt	acc	tgga	480
gcctccat	ca	tgcacct	ctg	cgccatct	cg	ctggacc	gct	acgtcg	540
atccacc	aca	gccgctt	caa	ctccaga	act	aaggcatt	tc	tgaaa	600
accatat	cag	taggtat	atc	catgcc	aata	ccagtc	tttg	ggctac	660
gtcttta	aagg	aggggag	ttg	cttactc	gcc	gatgata	act	ttgtc	720
gtgtcat	tttt	tcattccc	ct	gacgatt	atg	gtgattac	gt	attgc	780
ctgcgc	cgac	aagcttt	gat	gttactg	cac	ggccacac	cg	aggaac	840
ctggatt	ttcc	tgaagt	gctg	caagag	gaat	acggccg	agg	aagaga	900
aaccaag	acc	agaacgc	cacg	ccgaaga	aag	aagaagg	aga	gacgtc	960
caggctat	ca	acaatga	aag	aaaagc	taag	aaagtc	cctg	ggattg	1020
ctgatcat	gt	ggtgcc	ccttt	cttcat	caca	aacatcat	gg	ccgtcat	1080
tgcaatg	agg	atgtcat	tgg	ggccctg	ctc	aatgtgt	ttg	tttgg	1140
tcagcag	tca	accacta	gt	ctatact	ctg	ttcaaca	aaaa	tttacc	1200
aactatt	ttgc	gttgca	atta	taagg	tagag	aaaaag	cctc	ctgtc	1260
gttgccg	cca	ctgctt	tgtc	tgggag	ggag	cttaatg	tta	acattt	1320
gaaccgg	tga	tcgagaa	agc	cagtg	acaat	gagccc	ggta	tagaga	1380
tgatg	ca	agttg	agaat						

ttagagttac cagtaaattcc ctccagtgtg gtttagcgaaa ggatttagcag tgtgtga 1437

<210>30

<211>478

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>5-HT_{2c} 受体片段

<400>30

Met	Asp	Ile	Leu	Cys	Glu	Glu	Asn	Thr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Thr	Asn
1				5					10					15	
Ser	Leu	Met	Gln	Leu	Asn	Asp	Asp	Asn	Arg	Leu	Tyr	Ser	Asn	Asp	Phe
			20					25					30		
Asn	Ser	Gly	Glu	Ala	Asn	Thr	Ser	Asp	Ala	Phe	Asn	Trp	Thr	Val	Asp
		35					40				45				
Ser	Glu	Asn	Arg	Thr	Asn	Leu	Ser	Cys	Glu	Gly	Cys	Leu	Ser	Pro	Ser
	50					55				60					
Cys	Leu	Ser	Leu	Leu	His	Leu	Gln	Glu	Lys	Asn	Trp	Ser	Ala	Leu	Leu
65				70					75					80	
Thr	Ala	Val	Val	Ile	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Gly	Asn	Ile	Leu	Val	Ile
				85					90					95	
Met	Ala	Val	Ser	Leu	Glu	Lys	Lys	Leu	Gln	Asn	Ala	Thr	Asn	Tyr	Phe
			100					105					110		
Leu	Met	Ser	Leu	Ala	Ile	Ala	Asp	Met	Leu	Leu	Gly	Phe	Leu	Val	Met
		115					120					125			
Pro	Val	Ser	Met	Leu	Thr	Ile	Leu	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Trp	Pro	Leu	Pro
		130					135				140				
Ser	Lys	Leu	Cys	Ala	Val	Trp	Ile	Tyr	Leu	Asp	Val	Leu	Phe	Ser	Thr
145				150					155					160	
Ala	Ser	Ile	Met	His	Leu	Cys	Ala	Ile	Ser	Leu	Asp	Arg	Tyr	Val	Ala
				165					170					175	
Ile	Gln	Asn	Pro	Ile	His	His	Ser	Arg	Phe	Asn	Ser	Arg	Thr	Lys	Ala
			180					185					190		
Phe	Leu	Lys	Ile	Ile	Ala	Val	Trp	Thr	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser	Met
		195					200					205			
Pro	Ile	Pro	Val	Phe	Gly	Leu	Gln	Asp	Asp	Ser	Lys	Val	Phe	Lys	Glu
	210						215					220			

Gly Ser Cys Leu Leu Ala Asp Asp Asn Phe Val Leu Ile Gly Ser Phe			
225	230	235	240
Val Ser Phe Phe Ile Pro Leu Thr Ile Met Val Ile Thr Tyr Cys Leu			
	245	250	255
Thr Ile Tyr Val Leu Arg Arg Gln Ala Leu Met Leu Leu His Gly His			
	260	265	270
Thr Glu Glu Pro Pro Gly Leu Ser Leu Asp Phe Leu Lys Cys Cys Lys			
	275	280	285
Arg Asn Thr Ala Glu Glu Glu Asn Ser Ala Asn Pro Asn Gln Asp Gln			
	290	295	300
Asn Ala Arg Arg Arg Lys Lys Lys Glu Arg Arg Pro Arg Gly Thr Met			
305	310	315	320
Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Lys Lys Val Leu Gly Ile Val			
	325	330	335
Phe Phe Val Phe Leu Ile Met Trp Cys Pro Phe Phe Ile Thr Asn Ile			
	340	345	350
Met Ala Val Ile Cys Lys Glu Ser Cys Asn Glu Asp Val Ile Gly Ala			
	355	360	365
Leu Leu Asn Val Phe Val Trp Ile Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Val Asn			
	370	375	380
Pro Leu Val Tyr Thr Leu Phe Asn Lys Ile Tyr Arg Arg Ala Phe Ser			
385	390	395	400
Asn Tyr Leu Arg Cys Asn Tyr Lys Val Glu Lys Lys Pro Pro Val Arg			
	405	410	415
Gln Ile Pro Arg Val Ala Ala Thr Ala Leu Ser Gly Arg Glu Leu Asn			
	420	425	430
Val Asn Ile Tyr Arg His Thr Asn Glu Pro Val Ile Glu Lys Ala Ser			
	435	440	445
Asp Asn Glu Pro Gly Ile Glu Met Gln Val Glu Asn Leu Glu Leu Pro			
	450	455	460
Val Asn Pro Ser Ser Val Val Ser Glu Arg Ile Ser Ser Val			
465	470	475	

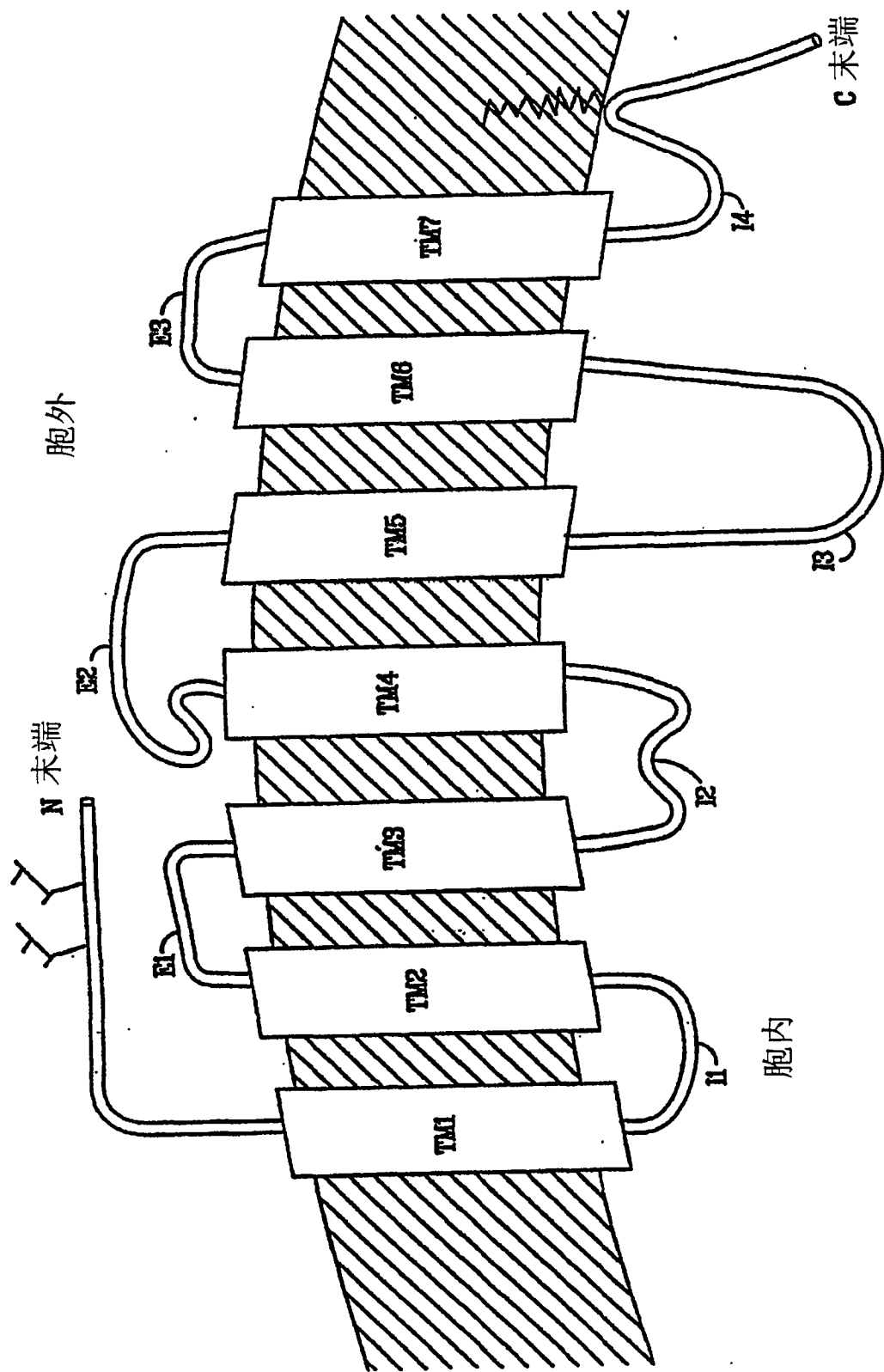


图 1

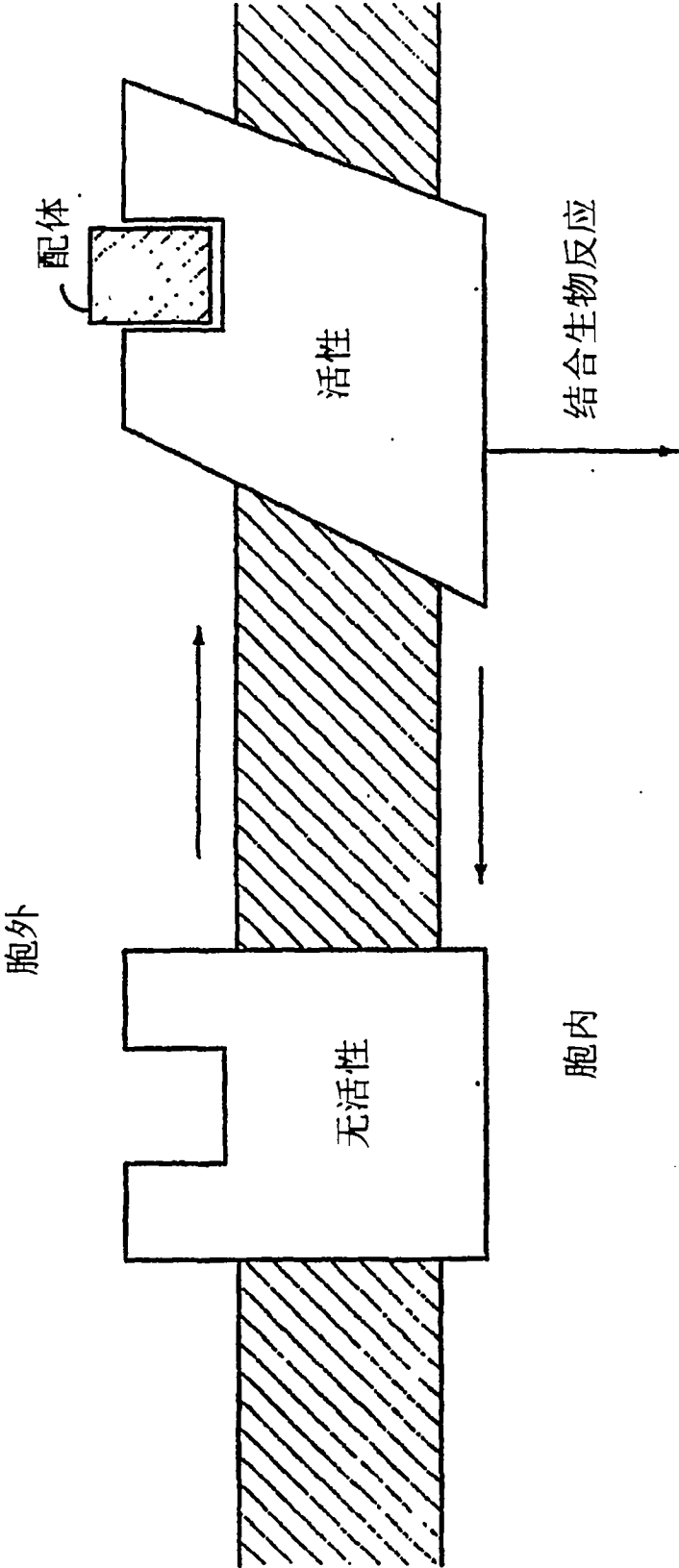


图 2

ATGGATATTCTTTGTGAAGAAAATACTTCTTTGAGCTCAACTACGAACTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTTCTGATGCA
TTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCAACCTTTCCTGTGAAGGGTGCCTCTCACCG
TCGTGTCTCTCCTTACTTCATCTCCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTTCCTGATGTCACCTGGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCCTTGT
CATGCCCCTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGGTACCGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTTACCTGGACGTGCTCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGCGCATCCAGAATCCCATCCACCACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCTGAAAATCATTGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTCGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTGCGCGATGATA
ACTTTGTCTGATCGGCTCTTTTGTGTCATTTTTCATTCCCTTAACCATCATGGTGATCACCTAC
TTTCTAACTATCAAGTCACTCCAGAAAGAAGCTACTTTGTGTGTAAGTGATCTTGGCACACGG
GCCAAATTAGCTTCTTTTCAGCTTCTCCCTCAGAGTTCCTTTGTCTTCAGAAAAGCTCTTCCAGC
GGTCGATCCATAGGGAGCCAGGGTCTACACAGGCAGGAGGACTATGCAGTCCATCAGCAAT
GAGCAAAAGGCATGCAAGGTGCTGGGCATCGTCTTCTCCTGTTTGTGGTGATGTGGTGCCCT
TTCTTCATCACAAACATCATGGCCGTCATCTGCAAAGAGTCCTGCAATGAGGATGTCATTGGG
GCCCTGCTCAATGTGTTTGTGTTGGATCGGTTATCTCTCTTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTACA
CACTGTTCAACAAGACCTATAGGTCAGCCTTTTCACGGTATATTCAGTGTGAGTACAAGGAAA
ACAAAAAACCATTCAGTTAATTTTAGTGAACACAATACCGGCTTTGGCCTACAAGTCTAGCC
AACTTCAAATGGGACAAAAAAGAATTCAAAGCAAGATGCCAAGACAACAGATAATGACTGC
TCAATGGTTGCTCTAGGAAAGCAGTATTCTGAAGAGGCTTCTAAAGACAATAGCGACGGAGT
GAATGAAAAGGTGAGCTGTGTGTGA

图 3A

MDILCEENTSLSSTTNSLMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSCL
SLLEHLQEKNSALITAVVILLTIAGNVLVMAVSLEKKLQNAATNYFLMSLAIAADMILGFLVMPVSM
LHLYGYRWPLPSKLCVWYLDVLFSTASIMHLCASILDYVAIQNPHEHSRFSRSTKAFLKHAYW
TISVGISMPIPVFGLQDDSKVFKEGSCLLADDNFVLIGSFVSFFIPLTMVITYFLTIKSLQKEATLCVS
DLGTRAKLASFSFLPQSSLSSEKLFQRSIHREPGSYTGRRTMQSISNEQKACKVLGIVFFLFVVMWC
PFFITNDMAVICKESCNEDEVIGALLNVFVWIGYLSSAVNPLVYTLFNKTYRSAFSRYIQCYKENKK
PIQLILVNTIPALAYKSSQLQMGQKKNKQDAKTDDNDCSMVALGKQYSEEASKDNSDGVNEKV
SCV

图 3B

MVNLRNAVHSEFLVHLIGLLVWQCDISVSPVAAIVTDIFNTSDGGRFKFPDGVQNWPAISIVIHMTIGGN
ILVIMAVSMEKKLHNATNYFLMSLAIAADMVLGLLVMPISLLAILDYVWPLPRYLCPVWISLDVLFSTASI
MHLCAISLDYVAIRNPIEHSRFSRSTKAIMKIAIVWAISIGVSVPIPVIGLRDEEKVFNNTTCVLNDPN
FVLIGSFVAFFIPLTMVITYCLTIYVLRQALMLHGHTTEPPGLSLDFLKCKKRNTAEENSANPNQDQ
NARRRKKKERRPRGTMQAINNERKASKVLGIVFFVFLIMWCPFFITNLSVLCEKSCNQKIMEKLLNVFVW
IGYVCSGINPLVYTLFNKIYRRAFSNYLRONYKVEKKPPVRQIPRVAATALSGRELVNVIYRHTNEPVIEK
ASDNEPGIEMQVENLELPVNPSSVVSERISSV

图 4B

ATGGTGAACTGAGGAATGCGGTGCATTTCCTTGTGCACCTAATTGGCCTATTGGTTGGC
AATGTGATATTTCTGTGAGCCCAGTAGCAGCTATAGTAACTGACATTTCAATACCTCCGATG
GTGGACGCTTCAAATTCAGACGGGGTACAAAACCTGCCAGCACTTTCATCGTCATCATAA
TAATCATGACAATAGGTGGCAACATCCTTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAAAGAAACTG
CACAATGCCACCAATTACTTCTTAATGTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGGACTACTTG
TCATGCCCCCTGTCCTCTCTGGAATCCTTTATGATTATGTCTGGCCACTACCTAGATATTTGTG
CCCCGTCTGGATTCTTTAGATGTTTTATTTCAACAGCGTCCATCATGCACCTCTGCGCTATAT
CGCTGGATCGGTATGTAGCAATACGTAATCCTATTGAGCATAGCCGTTTCAATTCGCGGACTA
AGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTGGGCAATTTCTATAGGTGTATCAGTTCCTATCCCTGT
GATTGGACTGAGGGACGAAGAAAAGGTGTTCTGTAACAACACGACGTGCGTGCTCAACGACC
CAAATTCGTTCCTTATTGGGTCCTTCGTAGCTTCTTCATACCGCTGACGATTATGGTGATTAC
GTATTGCCCTGACCATCTACGTTCTGCGCCGACAAGCTTTGATGTTACTGCACGGCCACACCGA
GGAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTTCCTGAAGTGCTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGAAG
AGAAGTCTGCAAACCTAACCAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAGAAGAAGGAGAGACG
TCCTAGGGGACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTTCGAAAGTCCTTGGGATTG
TTTTCTTTGTGTTTCTGATCATGTGGTGCCCATTTTCATTACCAATATTCTGTCTGTTCTTTGTG
AGAAGTCCTGTAACCAAAAGCTCATGGAAAAGCTTCTGAATGTTGTTTGGATTGGCTAG
TTTGTTCAAGGAATCAATCCTCTGGGTATACTCTGTTCAACAAAATTTACCGAAGGGCATTCTC
CAACTATTTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCTGTCAGGCAGATTCCAAGAGT
TGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAACATTTATCGGCATACCAATGAACC
GGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTATAGAGATGCAAGTTGAGAATTTAGAGT
TACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

图 4A

ATGGTGAACCTGAGGAATGCGGTGCATTCAATCCTTGTCACCTAATTGGCCTATTGGTTTGGCAAT
GTGATATTTCTGTGAGCCCAGTAGCAGCTATAGTAACTGACATTTCAATACCTCCGATGGTGGACG
CTTCAAATCCCAGACGGGGTACAAAACCTGGCCAGCACTTTCAATCGTCATCATAATAATCATGAC
AATAGGTGCGAACATCCTTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAAAGAACTGCACAATGCCACCA
ATTACTTCTTAATGTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGGACTACTTGTGATGCCCCGTGTCTCTC
CTGGCAATCCTTTATGATTATGTCTGGCCATCAACTAGATATTTGTGCCCGTCTGGATTCTTTAGA
TGTTTTATTTTCAACAGCGTCCATCATGCACCTCTGCGCTATATCGCTGGATCGGTATGTAGCAATA
CGTAATTCTATTGAGCATAGCCGTTTCAATTCGCGGACTAAGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTT
GGGCAATTTCTATAGGTGTATCAGTTCCTATCCCTGTGATTGGACTGAGGGACGAAGAAAAGGTGT
TCGTGAACAACACGACGTGCGTGCTCAACGACCCAAATTTGCTTCTTATTGGGTCCTTCGTAGCTTT
CTTCATACCGCTGACGATTATGGTGATTACGTATTGCCTGACCATCTACGTTCTGCGCCGACAAGCT
TTGATGTTACTGCACGGCCACACCGAGGAACCGCCTGGACTAAGTCTGTATTTCTGAACTGCTGC
AAGAGGAATACGGCCGAGGAAGAGAAGTCTGCAAACCCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAA
GAAAGAAGAAGGAGAGACGTCCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAA
GAAAGTCCTTGGGATTGTTTTCTTTGTGTTTCTGATCATGTGGTGCCCATTTTTCATTACCAATATTC
TGTCTGTTCTTTGTGAGAAGTCCTGTAACCAAAAGCTCATGGAAAAGCTCTGAATGTGTTTGTGTTG
GATTGGCTATGTTTGTTCAGGATTCAATCCTCTGGTGTATACTCTGTTCAACAAAATTTACCGAAGG
GCATTCCTCAACTATTTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCCTCCTGTCAGGCAGATTCCA
AGAGTTGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTATGTTAACATTTATCGGCATACCAATGAA
CCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTATAGAGATGCAAGTTGAGAATTTAGAGTT
ACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

图 5A

MVNLRNAVHSEFLVHLIGLLVWQCDSVSPVAAIVTDIFNTSDGGRFKFPDGVQNWPAISIVIMTI
 GGNILVIMAVSMEKKLHNATNYFLMSLAIDMLVGLLVMPISLLAILDYVWPLPRYLCPVWISL
 DVLFTASIMHLCAISLDRYVAIRNPIEHSRFSNRTKADMKIAIVWALSIGVSVPIPVIGLRDEEKVFF
 NNTICVLNDPNFVLIGSFVAFPIPLTMVITYCLTYVLRQAIMLLHGHTTEPPGLSDFLKCKCRN
 TAEENSANPNQDQNARRRKKKERRPRGTMQAINNERKAKKVLGIVFFVFLMWCPFFITNLSVL
 CEKSCNQKIMEKLLNVFVWIGYVCSGINPLVYTLFNKIYRRAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPRV
 AATALSGRENLVNIYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQVENLELPVNPSSVVSERISSV

图 5B

MDILCEENTSLSTTNSLMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSERNTLSCEGCLSPSCL
 SLHLQEKNWSAITAVVILLTIAGNIVIMAVSLEKKLQATNYFLMSLAIDMLGFLVMPVSM
 LTILGYRWPLPSKLCAYWYLDVLFTASIMHLCAISLDRYVAIQNPIEHSRFSNRTKAFLKHAIVW
 TISVGISMPIPVFGLQDDSKVFKEGSCILLADNDFVLIGSFVSFFIPLTMVITYFLTKVLRQAIMLL
 HGHTTEPPGLSDFLKCKCRNTAEENSANPNQDQNARRRKKKERRPRGTMQAINNERKAS
 KVLGIVFFLVVWCPFFITNIMAVICKESCNEVIGALLNVFVWIGYLSSAVNPLVYTLFNKIYR
 RRAFSNYLRCNYKVEKKPPVRQIPRVAATALSGRENLVNIYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQVE
 NLELPVNPSSVVSERISSV

图 6B

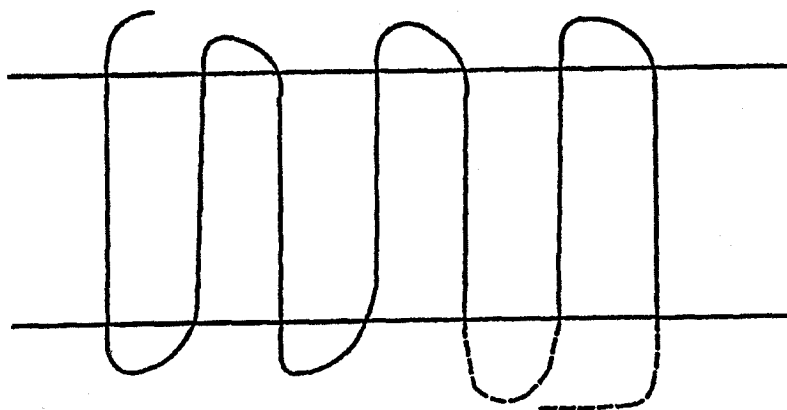


图 6C

ATGGATATTCCTTTGTGAAGAAAATACTTCTTTGAGCTCAACTACGAACTCCCTAATGCAATTAA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTTCTGATGCA
TTAACTGGACAGTCTGACTCTGAAAATCGAACCAACCTTTCTGTGAAGGGTGCTCTCACCG
TCGTGTCTCTCTTACTTCATCTCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATTCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTTCTGTATGTCACTTGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCTGTATGGGTACGGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTTACCTGGACGTGCTCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGCCATCCAGAATCCCATCCACCACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCTGAAAATCATTGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTCGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTCGCCGATGATA
ACTTTGTCTGATCGGCTCTTTTGTGTCATTTTTCATTCCCTTAACCATCATGGTGATCACCTAC
TTTCTAACTATCAAGGTTCTGCGCCCGACAAGCTTTGATGTTACTGCACGGCCACACCGAG
GAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTTCTGAAAGTGCTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGA
AGAGAACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAAGAAGAAGGAG
AGACGTCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTTCGAAGGTACT
GGGCATCGTCTCTCTCTGTTTGTGGTGATGTGGTGGCCCTTCTTCATCACAACATCATGGCC
GTCATCTGCAAAGAGTCTGCAATGAGGATGTCATTGGGGCCCTGCTCAATGTGTTTGTGG
ATCGGTTATCTCTCTTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATTTACCGA
AGGGCATTCTCCAACCTATTTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCTGTGAG
GCAGATTCCAAGAGTTGCCGCCACTGCTTTGTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAACATTT
ATCGGCATACCAATGAACCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTATAGAG
ATGCAAGTTGAGAATTTAGAGTTACAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGAT
TAGCAGTGTGTGA

图 6A

ATGGATATTCCTTTGTGAAGAAAATACTTCTTTGAGCTCAACTACGAACTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTTCTGATGCA
TTAACTGGACAGTCGACTCTGAAAATCGAACCAACCTTTCTGTGAAGGGTGCCTCTCACCG
TCGTGTCTCTCCTTACTTCATCTCCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATCTAACTATTGCTGGAAACATACTCGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTTCCTGATGTCACTTGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGGTACCGGTGGCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTCTTCTCCACGGCCTCCATCATGCACCTCTGCGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGCCATCCAGAATCCCATCCACCACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCTGAAAATCATTGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTGGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTTGCTTACTCGCCGATGATA
ACTTTGTCTGATCGGCTCTTTTGTGTCATTTTTCATTCCCTGACGATTATGGTGATTACGT
ATTGCCTGACCATCTACGTTCTGCGCCGACAAGCTTTGATGTTACTGCACGGCCACACC
GAGGAACCGCTGGACTAAGTCTGGATTTCCTGAAGTCTGCAAGAGGAATACGGCCGA
GGAAGAGAACTCTGCAAACCTAACCAAGACCAGAACGCACGCCGAAGAAAGAAGAAG
GAGAGACGTCCTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAAGAAAGT
CCTTGGGATTGTTTTCTTTGTGTTTCTGATCATGTGGTGCCCTTTCTTCATCACAAACATCA
TGGCCGTCATCTGCAAAGAGTCTCTGCAATGAGGATGTCAATTGGGGCCCTGCTCAATGTGTTG
TTTGATCGGTTATCTCTTTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCACAAAATTT
ACCGAAGGGCATTTCTCCAATAATTGCGTTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAAGCCTCCT
GTCAGGCAGATTCCAAGAGTTCCCGCCACTGCTTCTCTGGGAGGGAGCTTAATGTTAA
CATTTATCGGCATACCAATGAACCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCCGGTA
TAGAGATGCAAGTTGAGAAATTTAGAGTTACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAA
AGGATTAGCAGTGTGTGA

图 7A

MDILCEENTSLSSSTTNSLMQLNDDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSCL
SILHLQEKNSALLTAVVILTIAGNILVIMAVSLEKKLQNATNYFLMSLAIADMLLGFLVMPVSM
LTILGYRWPLPSKLCVWYILDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPIHERSFNSRTKAFLKHAVW
TISVGISMPIPVFGLQDDSKVFKEGSCILADDNFVLGFSFVSFFIPLTIMVTITYCLTIYVLRQAIML
LHIGHTEEPGLSDELKCKKNTAEENSANPNQDQNAARRKKKKERRRPRGTMQAINNERKA
KKVIGIVFFVFLMWCPFFTNIMAVICKESCNEDVIGALLNVFVWIGYLSSAVNPLVYTLFNKIY
RRAFSNYLRCNYKVEKKPPVROIPRVAATASGRELVNVIYRHTNEPVIEKASDNEPGIEMQY
ENLELPVNPSSIVSERISSV

图 7B

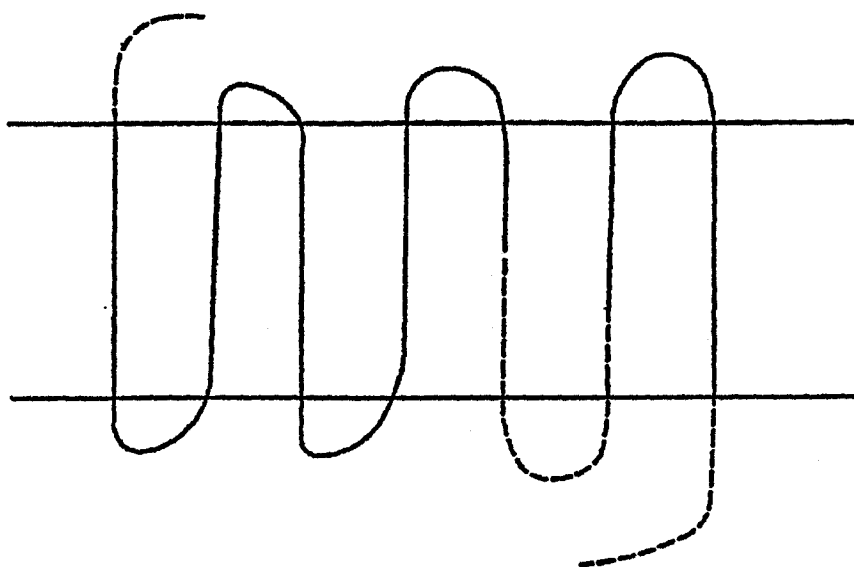


图 7C

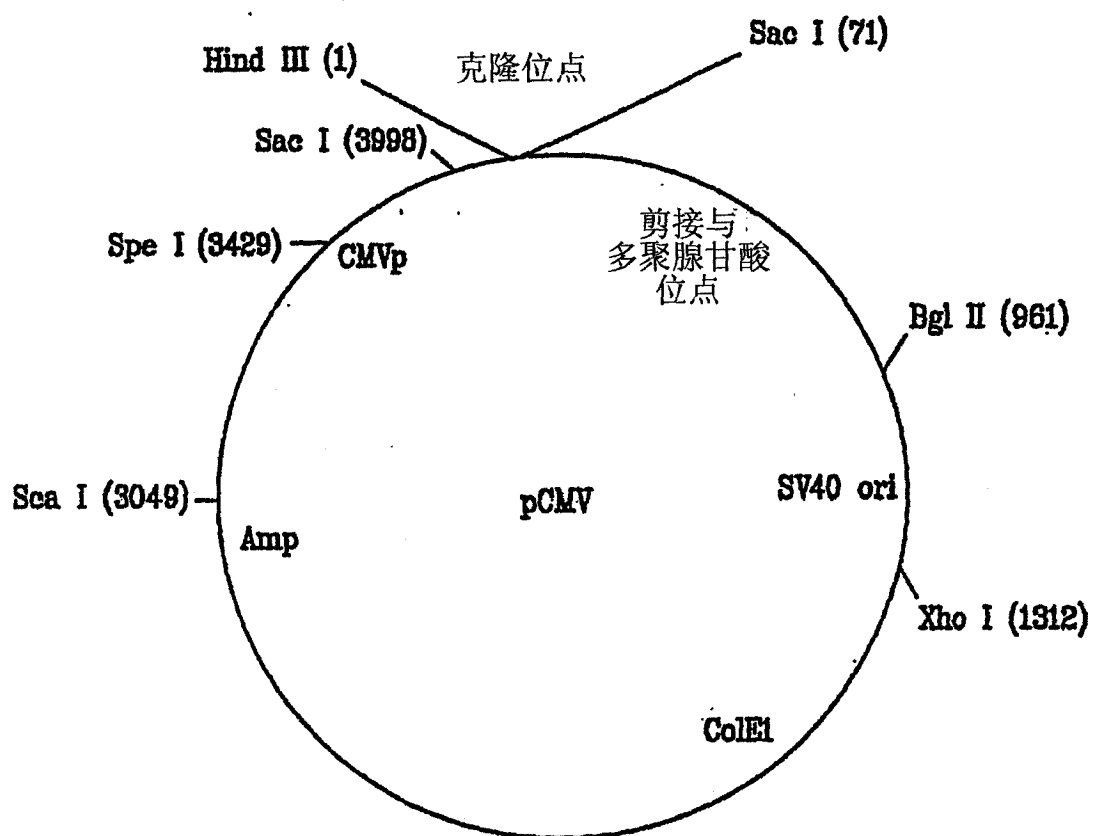


图 8

*Xho I (1312) 至 Sca I (3049) 与 pRc/RSV Xho I (3045) 至 4782 相同。

*Sca I (3049) 至 4070 与 pCDM7 Amp Sca I (2524) 至 3545 相同。

*多克隆位点包括 pBluescript II 的 Hind III 至 Sca I。

*110 至 1312 与 pCMI)7 Amp 76 至 1276 相同。

*MCS 内的 Sca I 和 Spe I 不同。

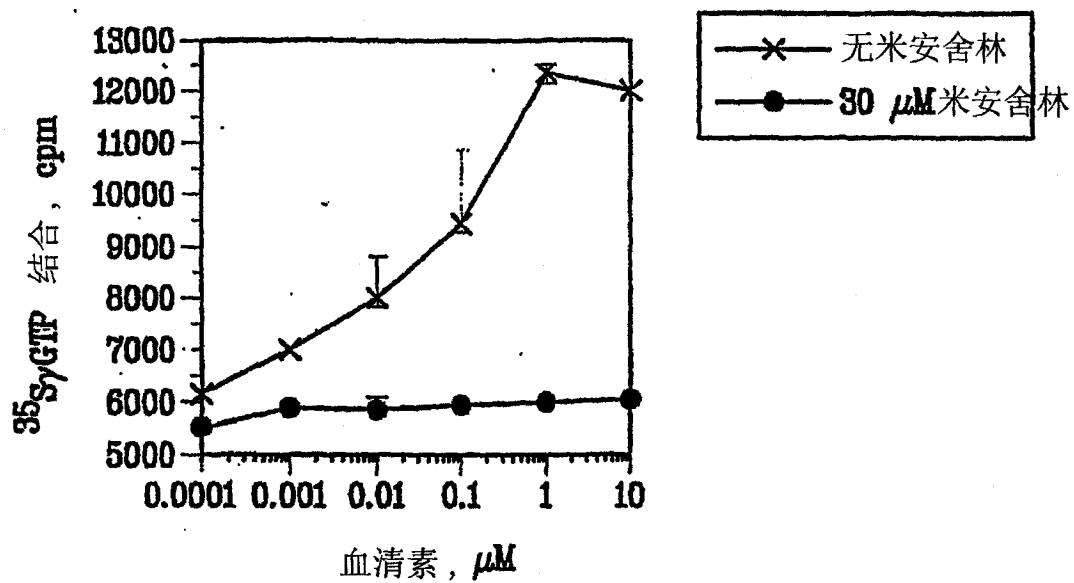


图 9

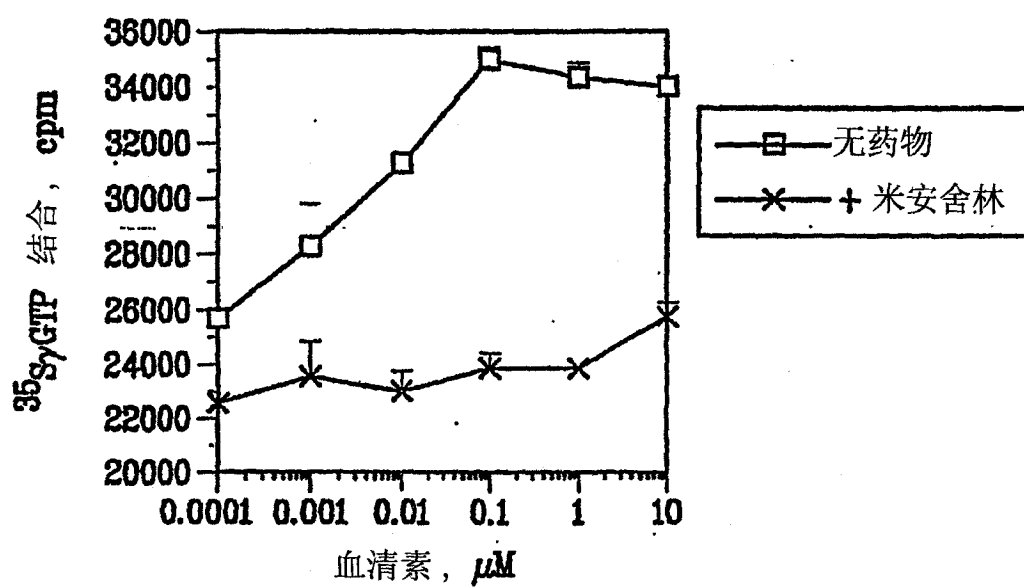


图 10

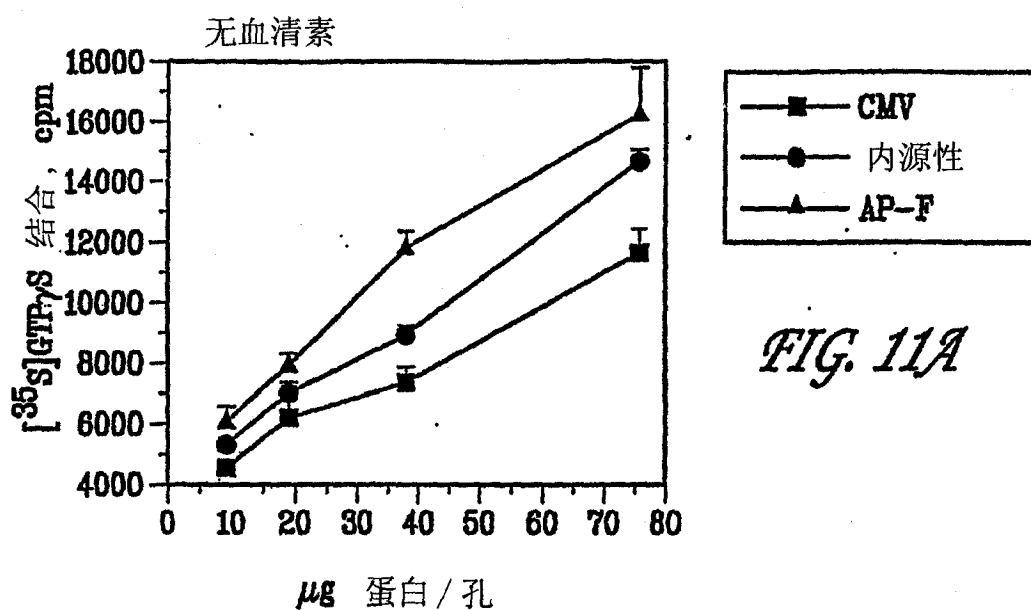


FIG. 11A

图 11A

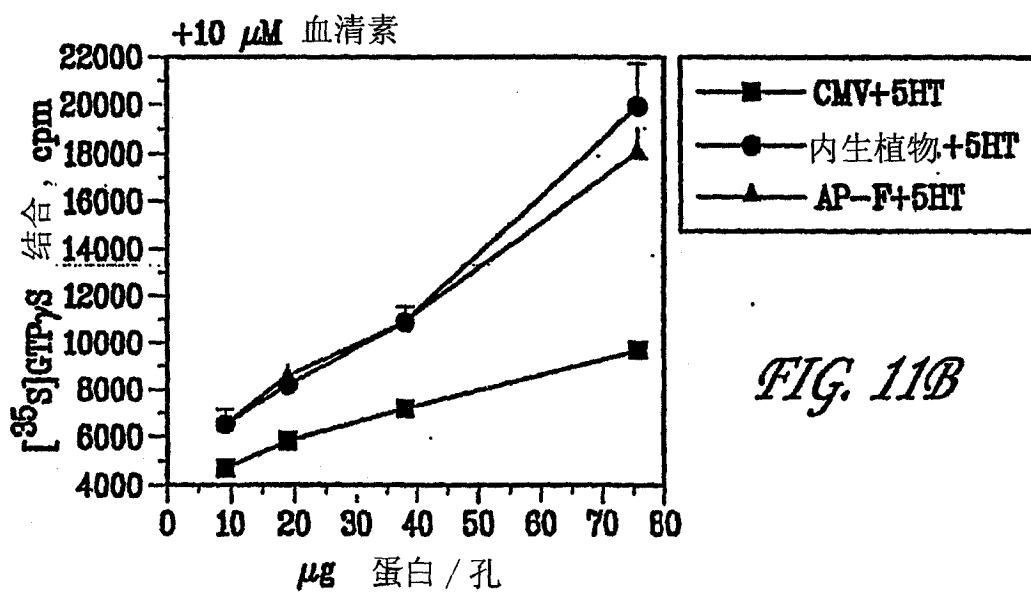


FIG. 11B

图 11B

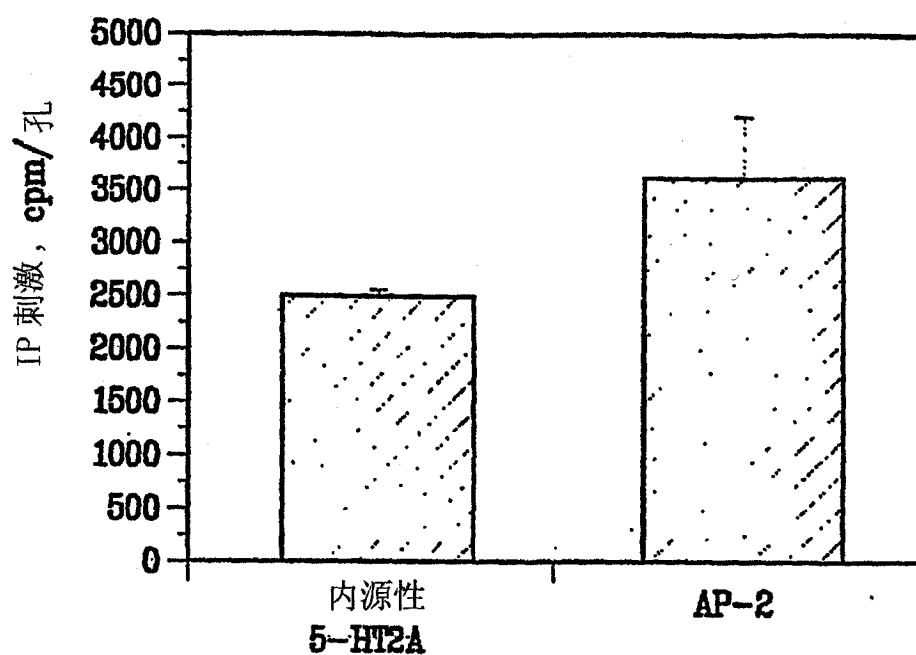


图 12

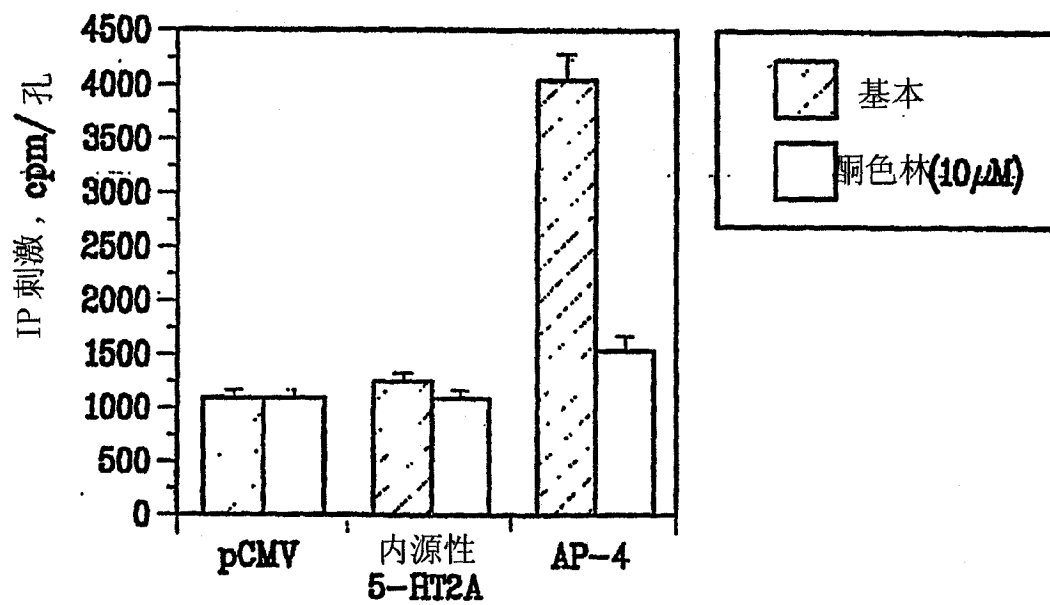


图 13

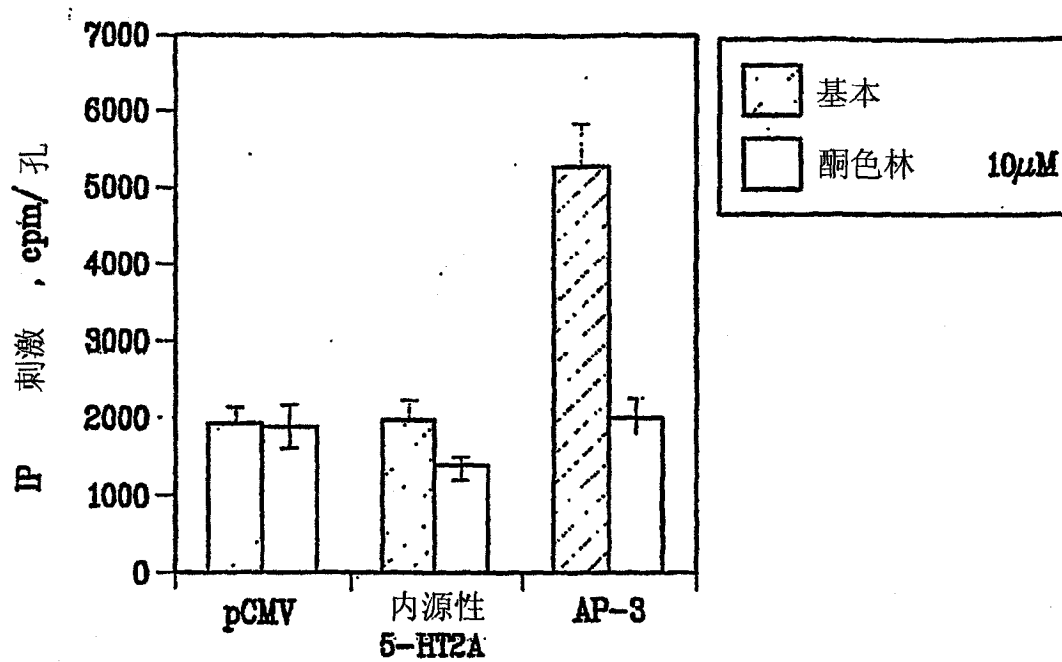


图 14

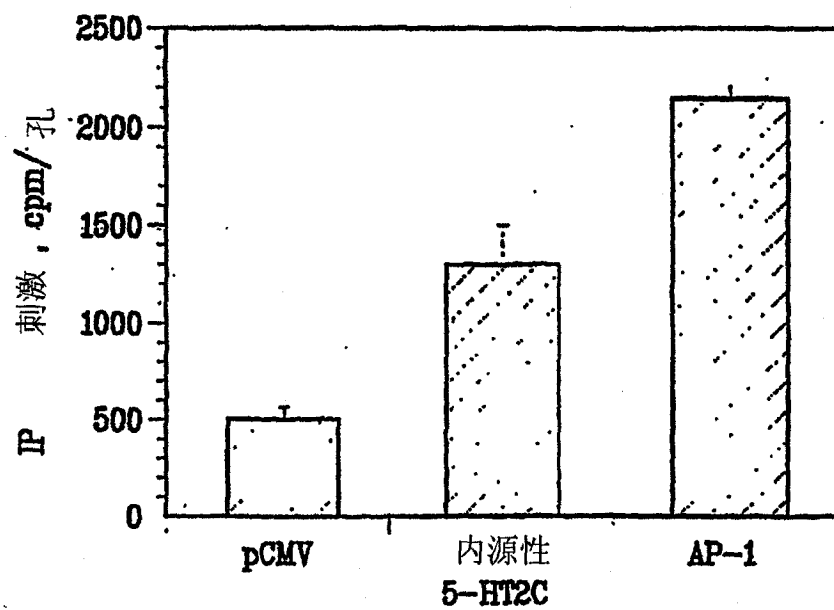


图 15

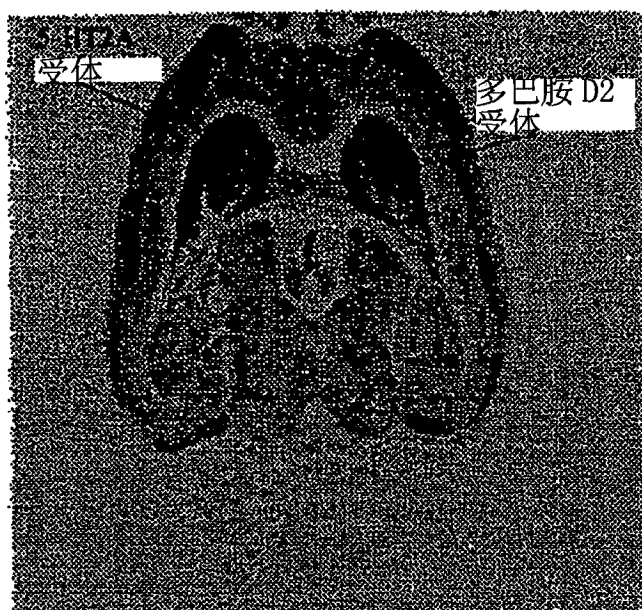


图 16A

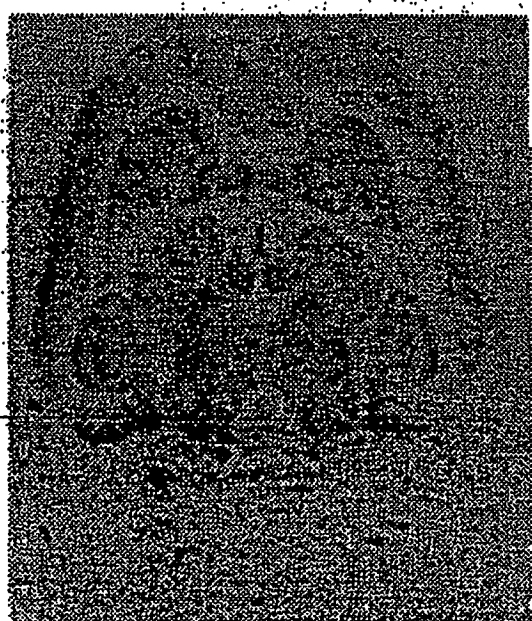


图 16B

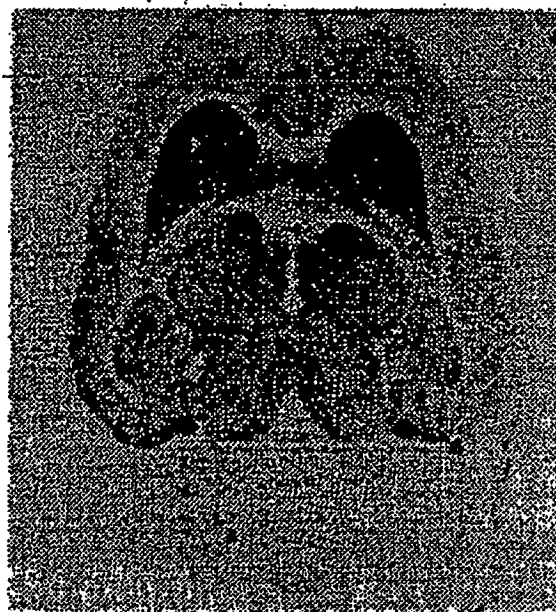


图 16C

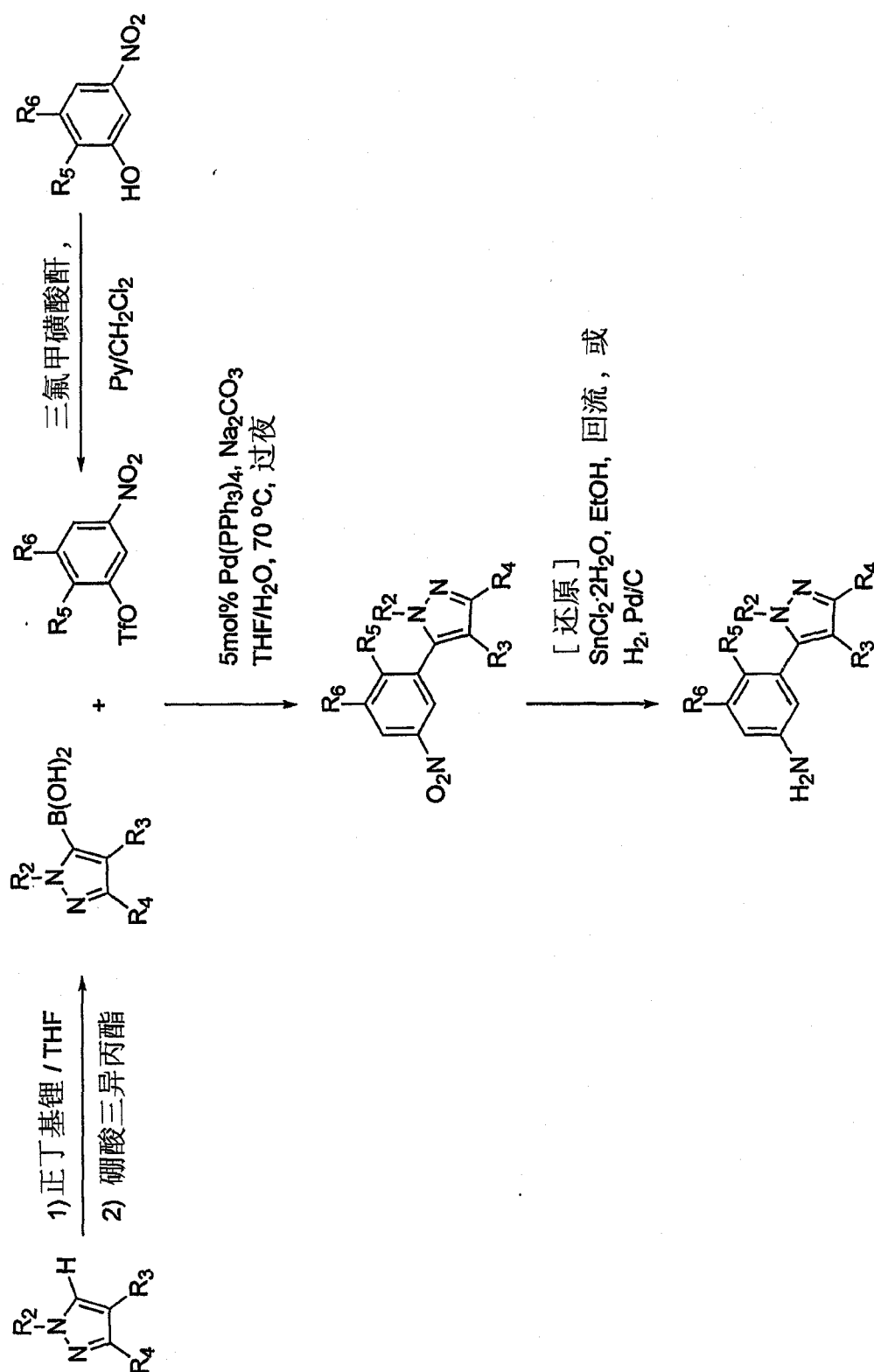


图 17

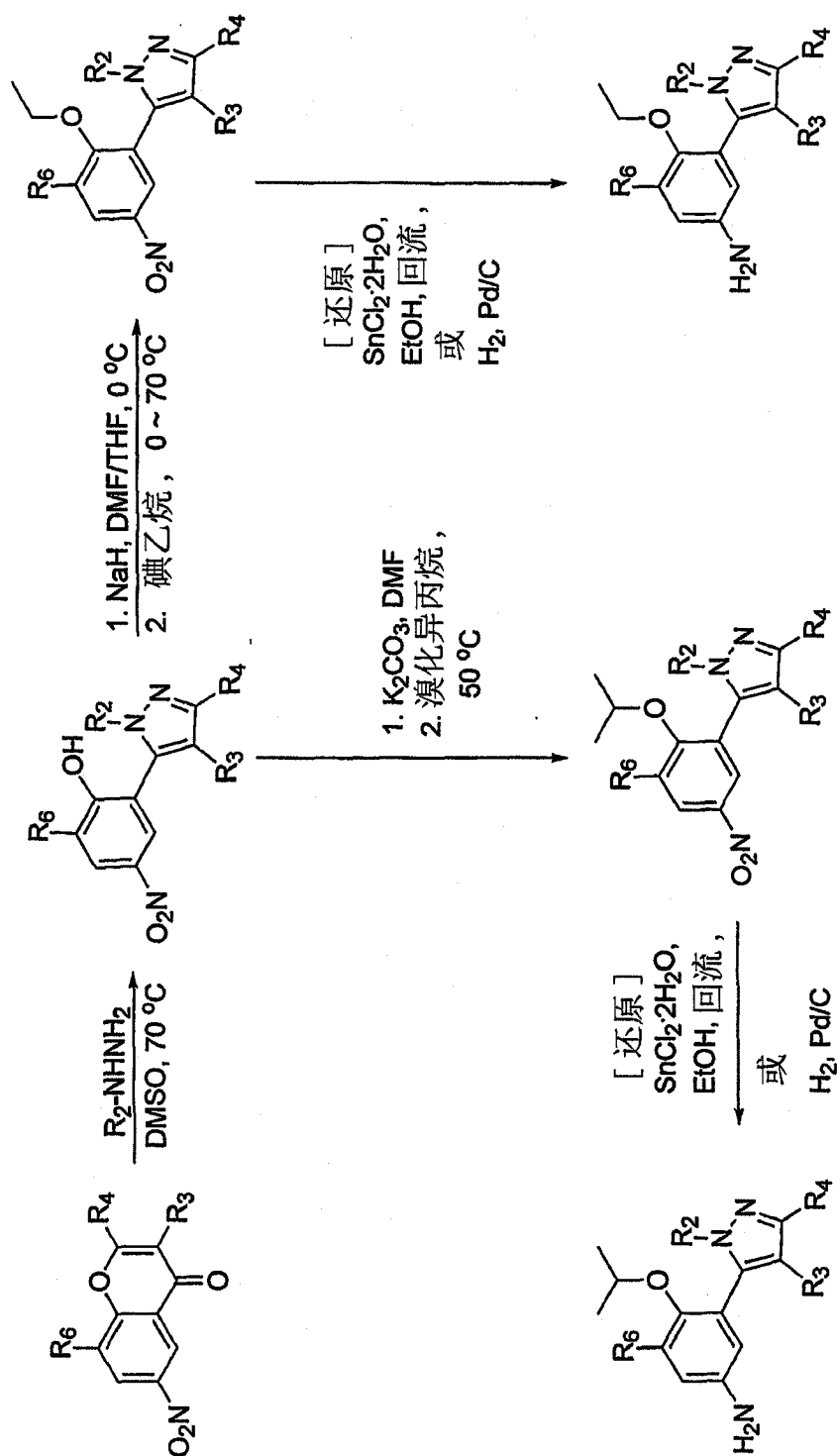


图 18

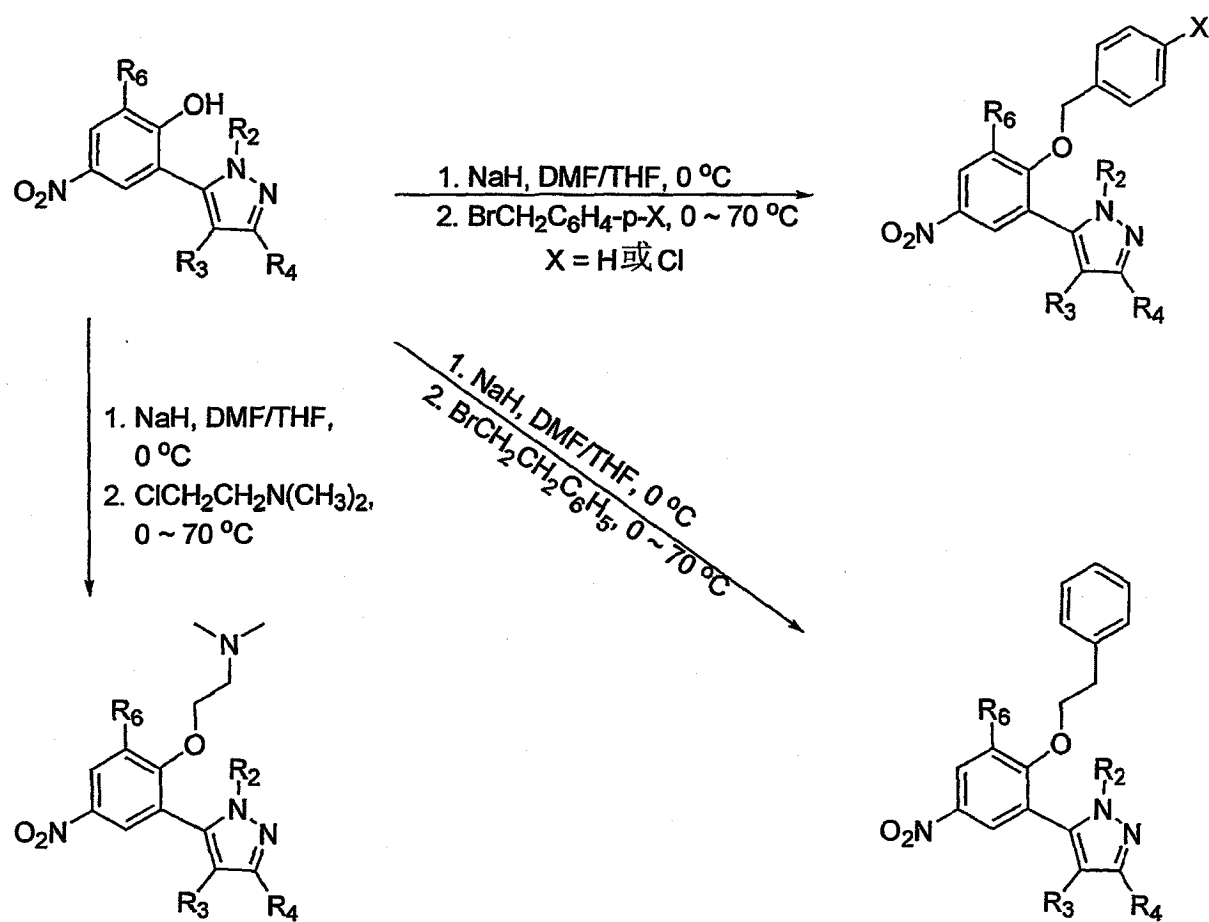


图 19

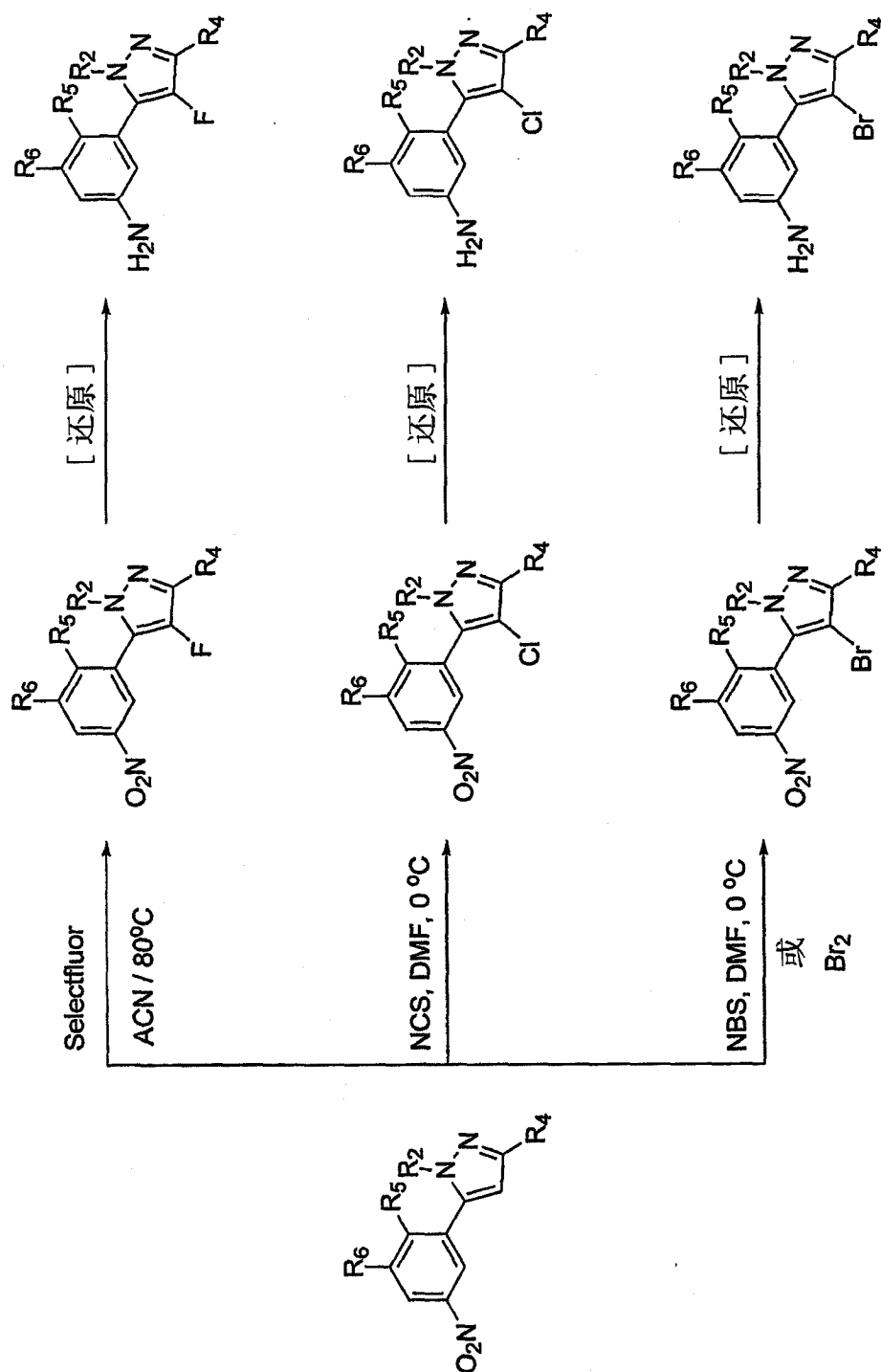


图 20

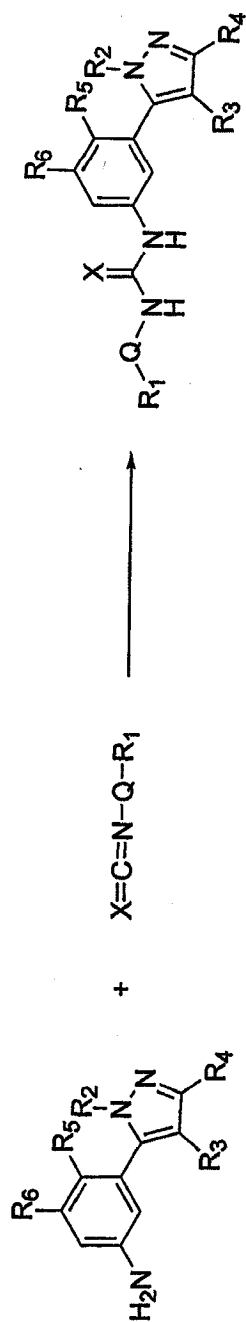
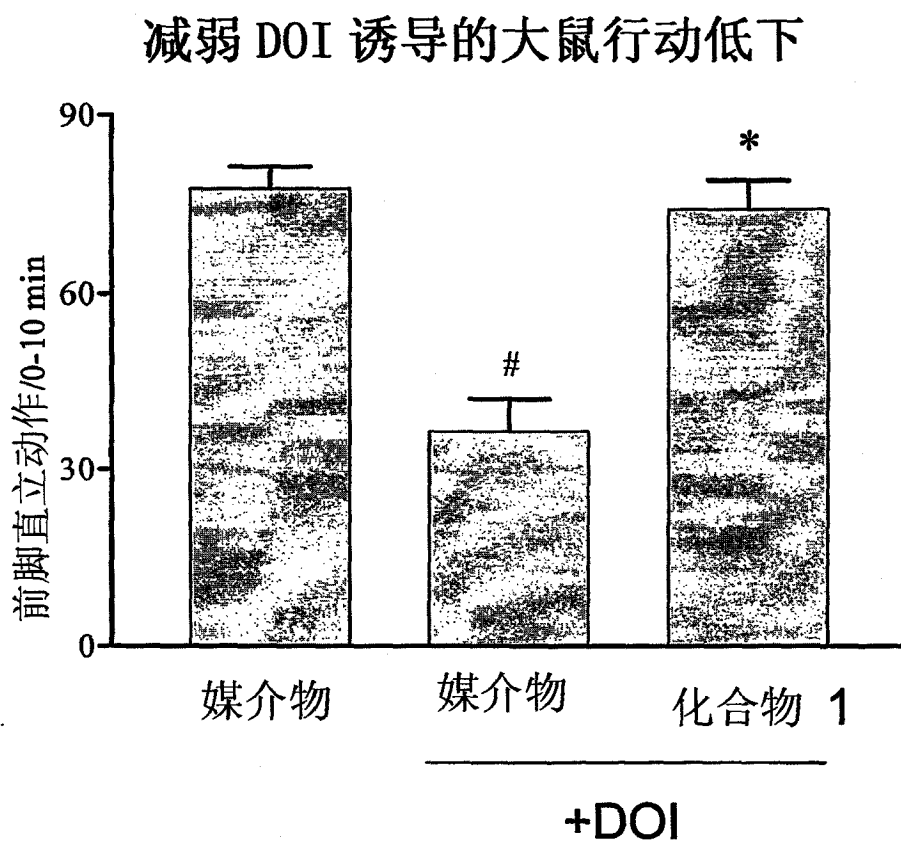


图 21



$P < 0.01$ 对 媒介物 / 盐水

* $P < 0.01$ 对 媒介物 / DOI

图 22

减弱 DOI 诱导的大鼠行动低下

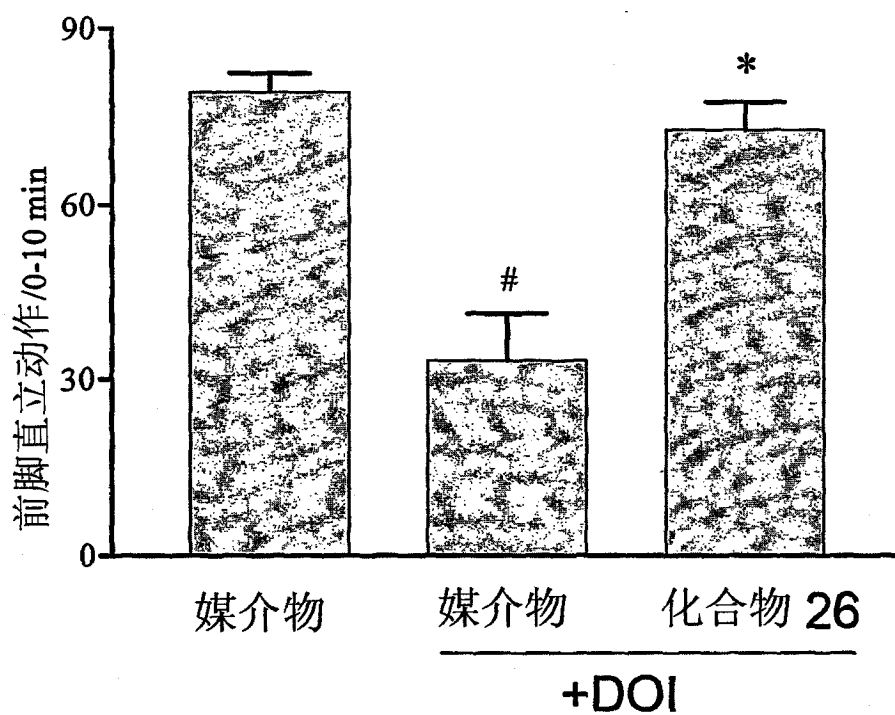
# $P < 0.01$ 对 媒介物 / 盐水* $P < 0.01$ 对 媒介物 / DOI

图 23

HT_{2A} 占有率: 恒河猴实验方法

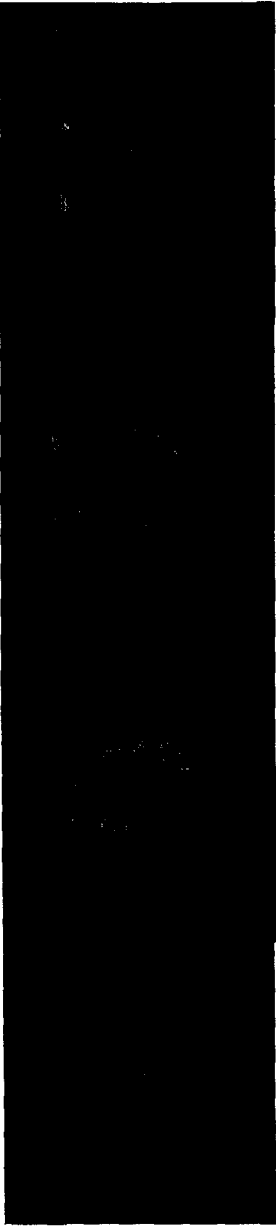
	预处理	预处理时间	PET 扫描时间	[F-18] 阿坦色林活性
基线	基线 PET	--	16:38	1.90 mCi
8 小时研究	0.5mg/kg 化合物 1	8:39 AM	16:21	2.10 mCi
24 小时研究	0.5mg/kg 化合物 1	16:01 1 天	16:15 2 天	2.10 mCi

图 24

恒河猴 [F-18] 阿坦色林基线



恒河猴 [F-18] 阿坦色林 : 0.5mg/kg 化合物 1, t=-8hrs



恒河猴 [F-18] 阿坦色林 : 0.5mg/kg 化合物 1, t=-24hrs

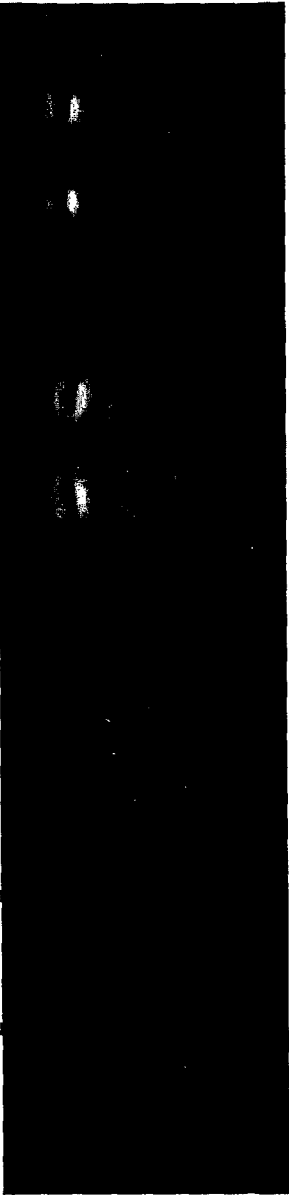
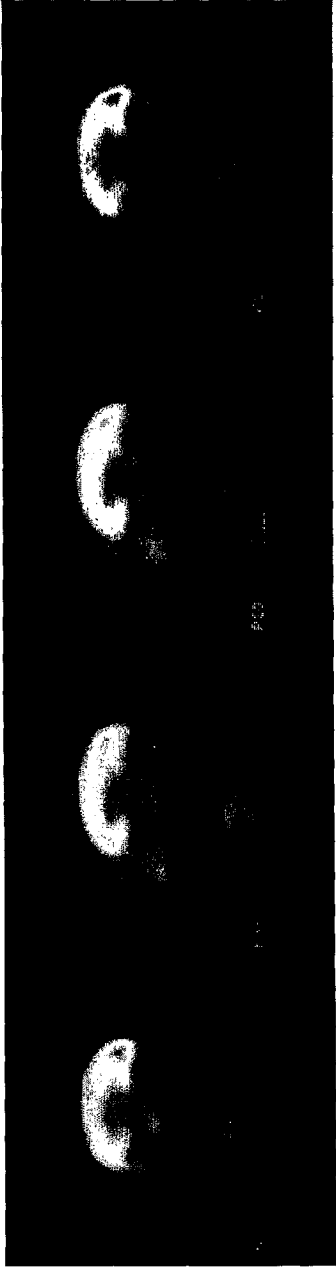
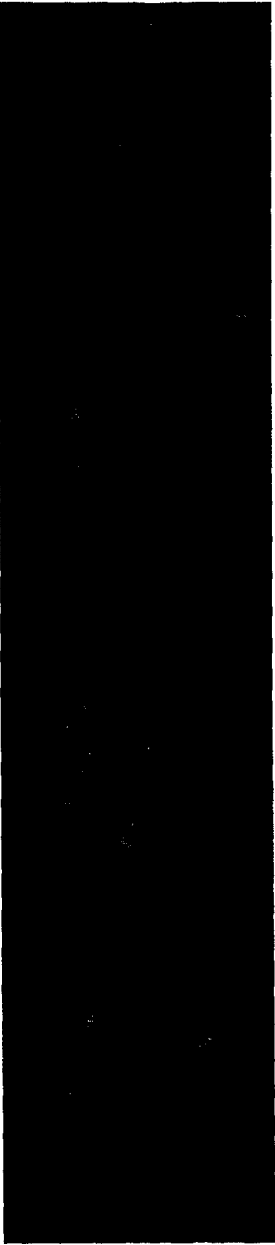


图 25

恒河猴 [F-18] 阿坦色林基线



恒河猴 [F-18] 阿坦色林: 0.5mg/kg 化合物 1, t=-8hrs



恒河猴 [F-18] 阿坦色林: 0.5mg/kg 化合物 1, t=-24hrs

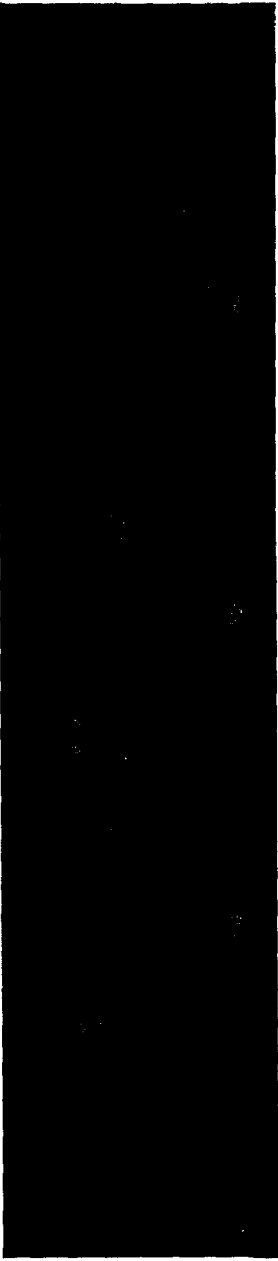


图 26

化合物 1 的 5HT _{2A} 占有率					
区域	猴基线 DVR	0.5 mg/kg 化合物 1 -8 hrs	0.5 mg/kg 化合物 1 -24 hrs	% 占有率 -8 hr	% 占有率 -24 hr
枕叶皮质	2.59	1.25	1.36	84%	77%
前额皮层	2.22	1.11	1.21	91%	83%
前带状束	2.59	1.16	1.27	90%	83%
颞皮层	2.27	1.19	1.27	85%	79%
纹状体	1.58	1.16	1.12	72%	79%

图 27

5HT_{2A} 化合物对 δ 强度的影响

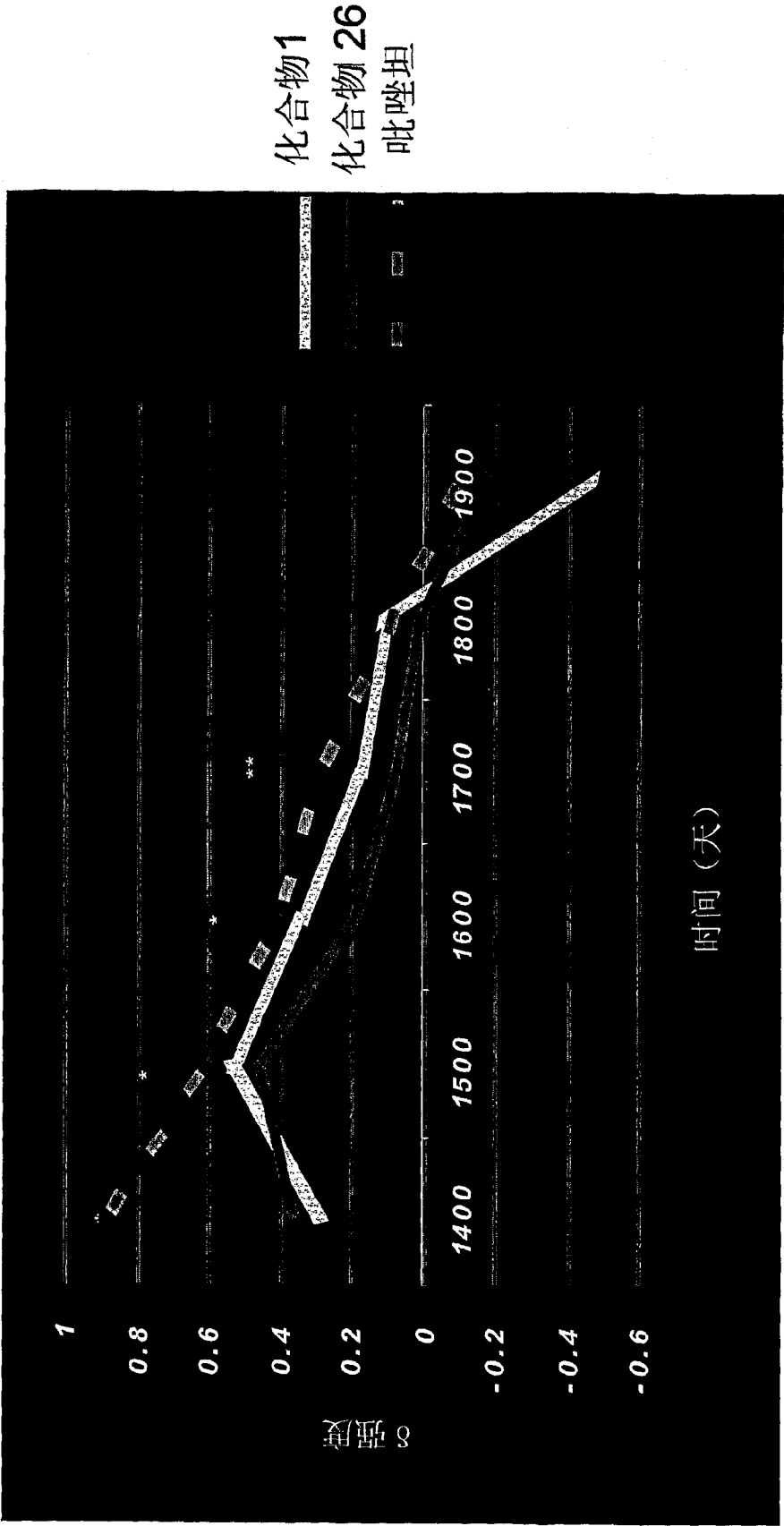


图 28

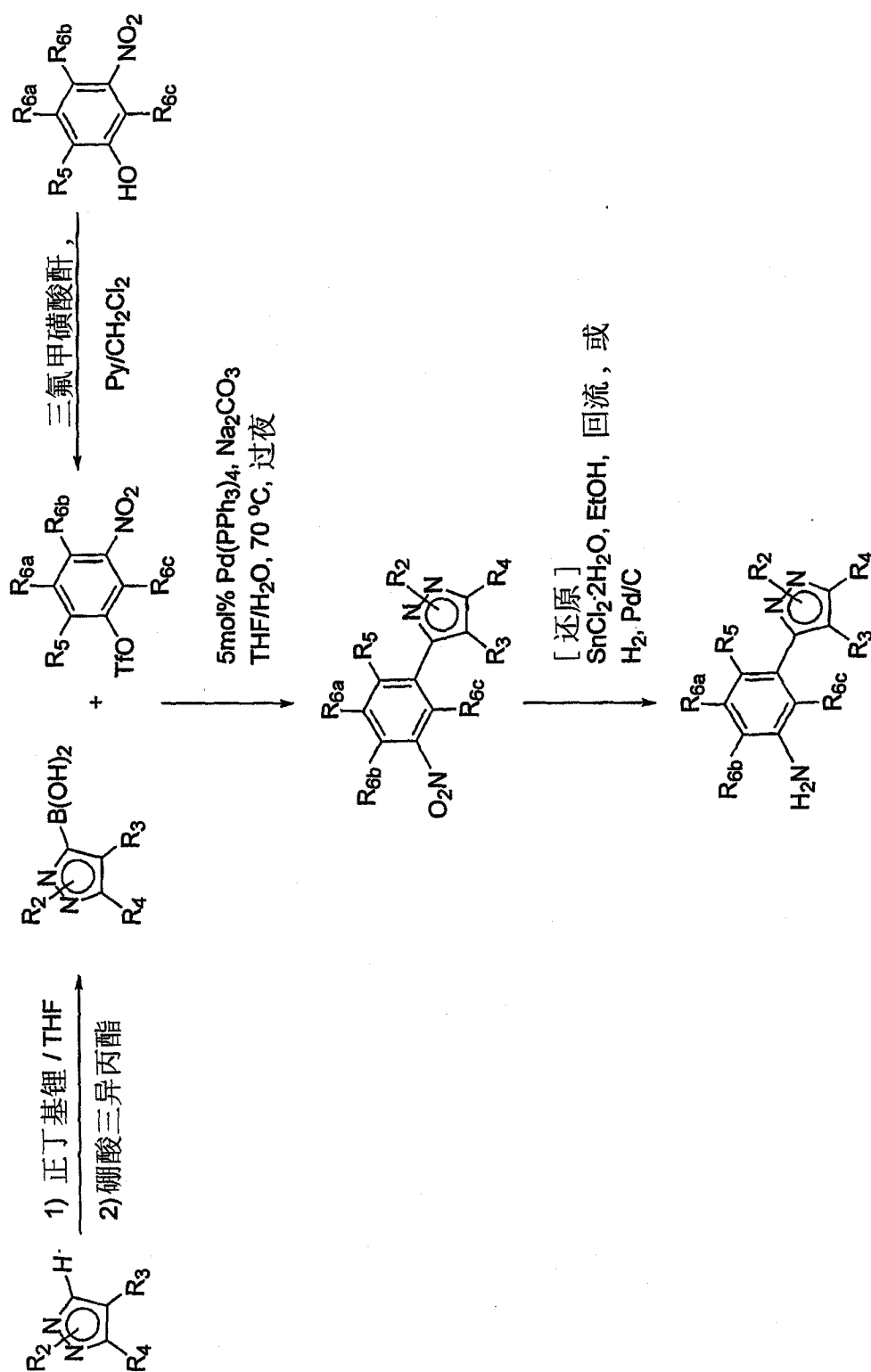


图 29

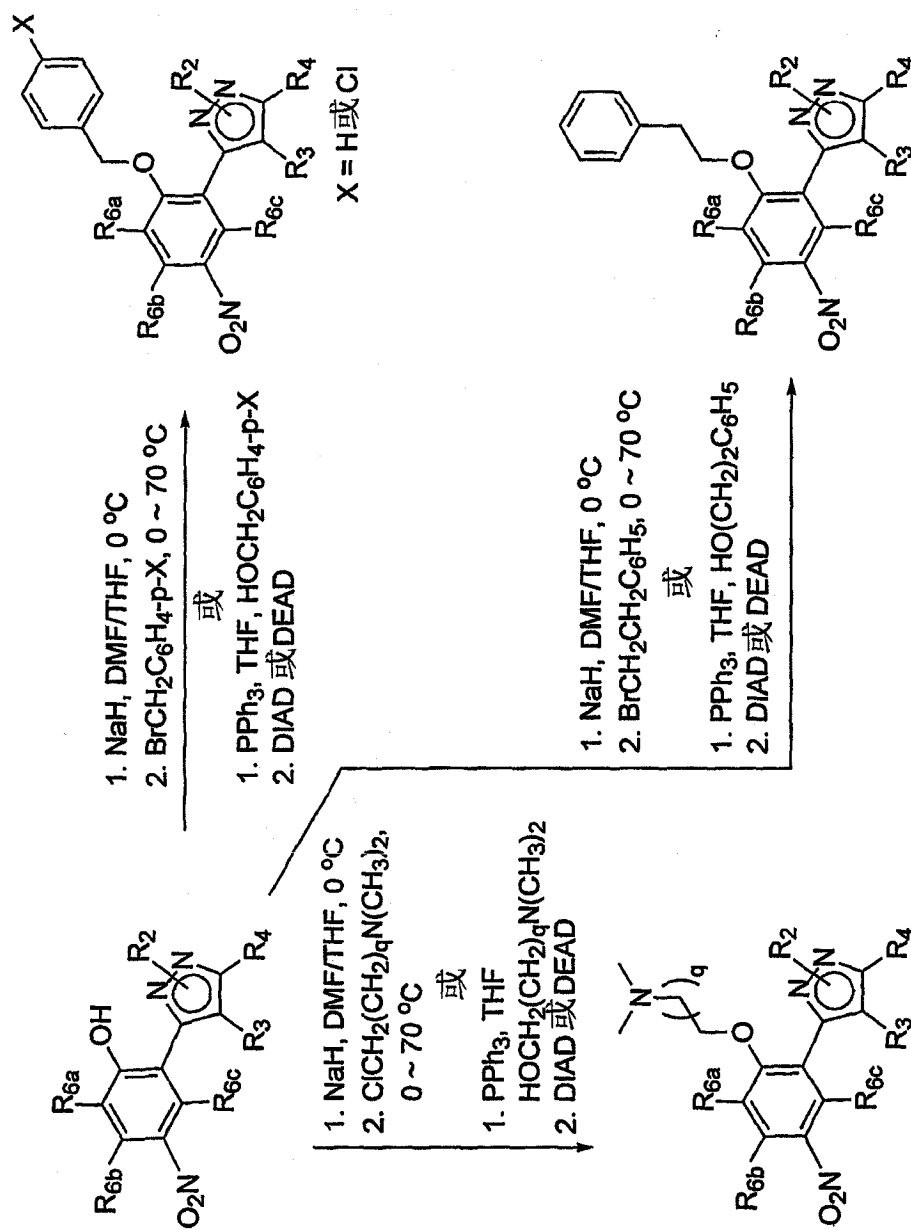


图 31

在一些实施例中, q 是 1 或 2。

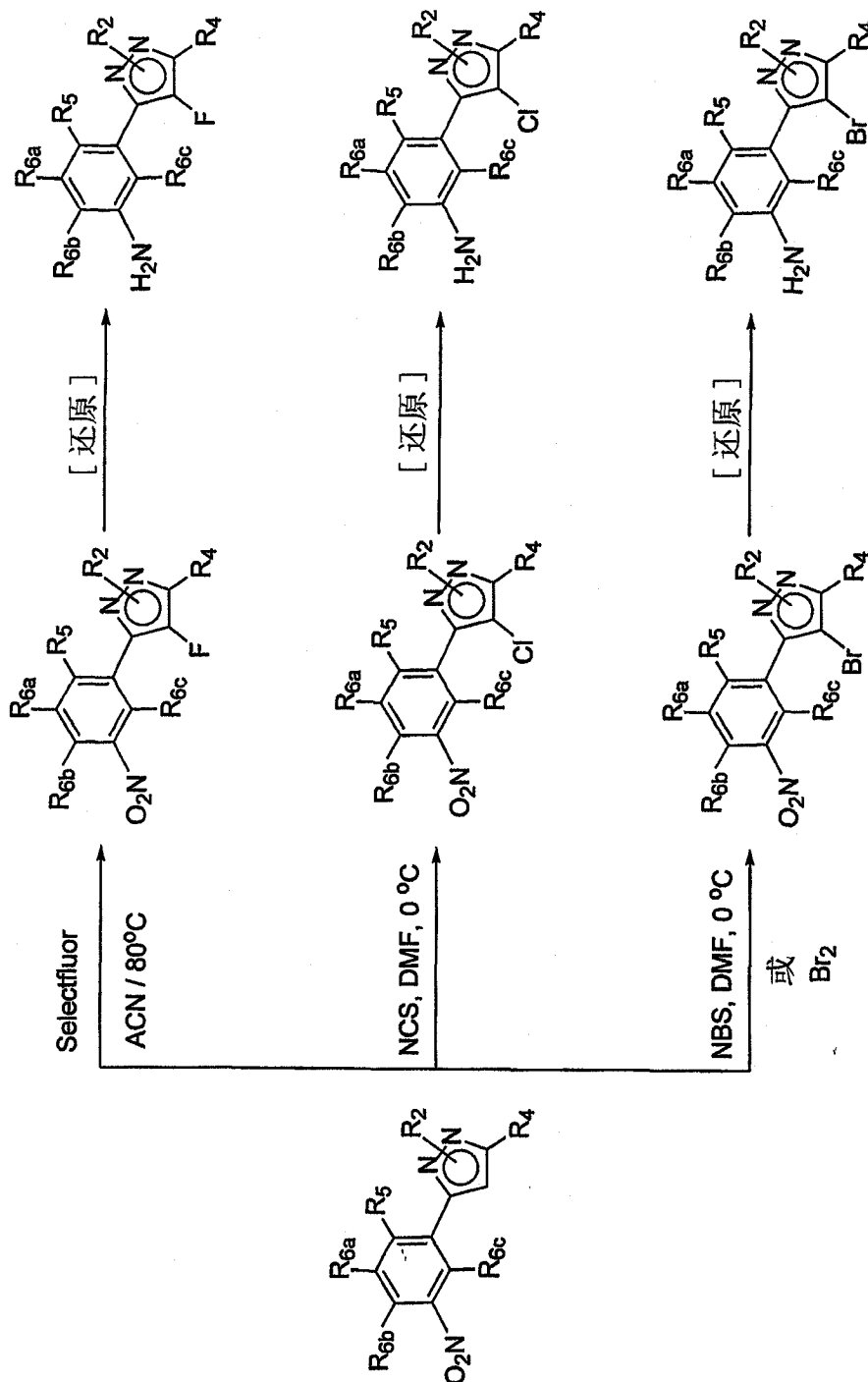


图 32

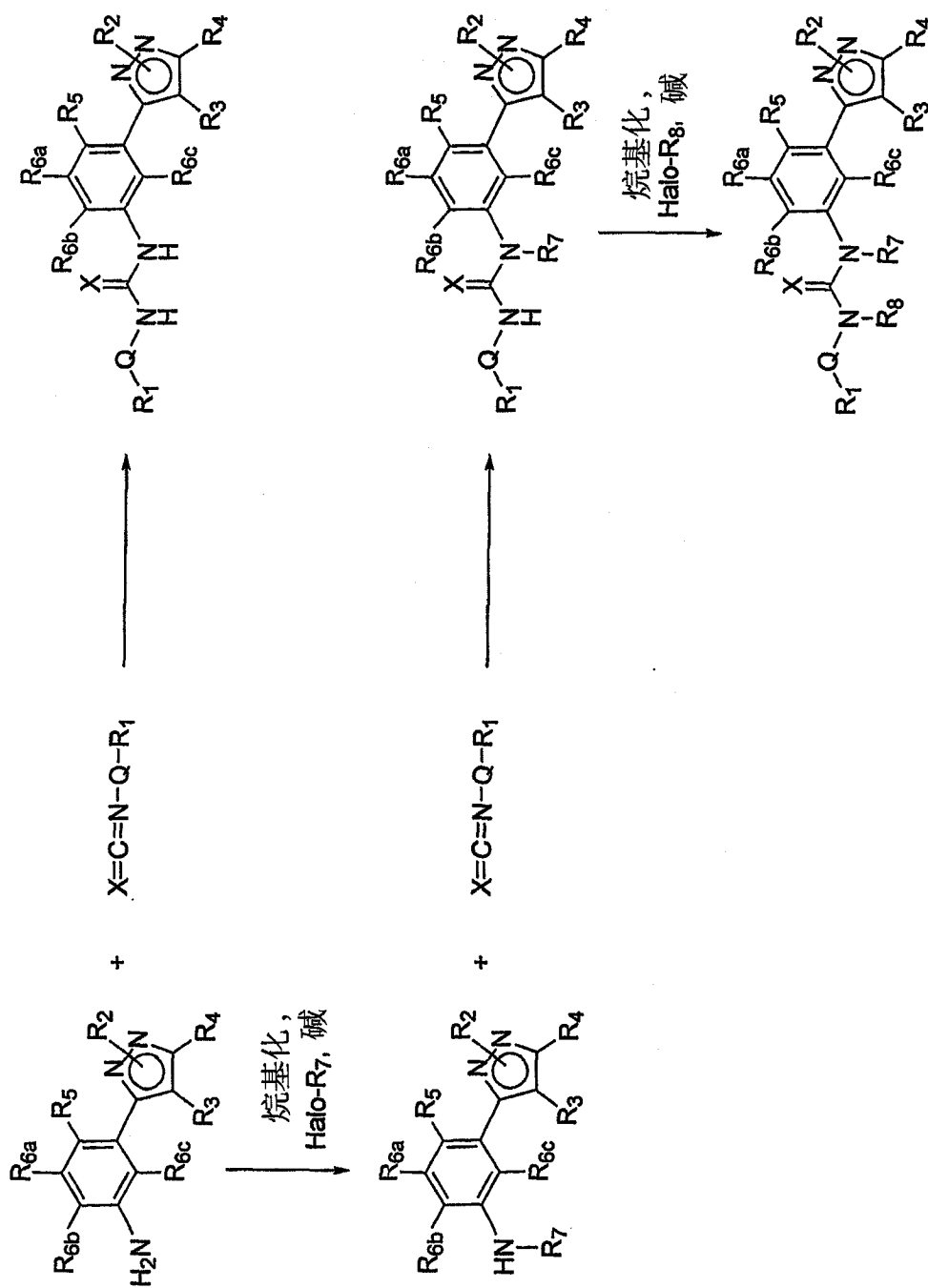
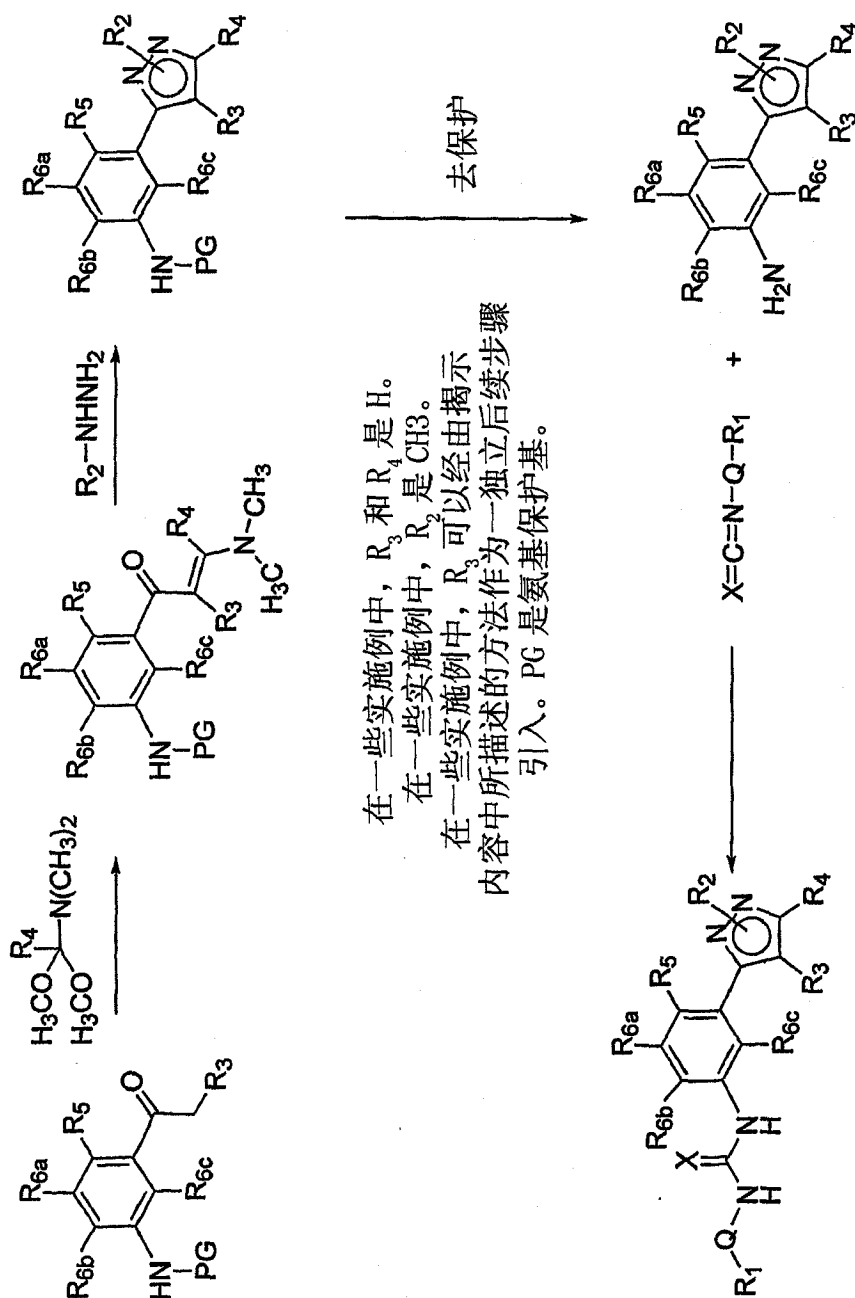


图 33



在一些实施例中， R_3 和 R_4 是 H。

在一些实施例中， R_5 是 CH_3 。

在一些实施例中， R_3 可以由揭示内容中所描述的方法作为一独立后续步骤引入。PG 是氨基保护基。

图 34