



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103038221 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 10

(21) 申请号 201180034468. 7

(22) 申请日 2011. 05. 12

(30) 优先权数据

1008005. 9 2010. 05. 13 GB

61/334, 306 2010. 05. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 01. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2011/000739 2011. 05. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02011/141716 EN 2011. 11. 17

(71) 申请人 圣提内尔肿瘤学有限公司

地址 英国剑桥

(72) 发明人 R·G·博伊尔 D·W·沃克

R·J·博伊斯

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

限公司 44205

代理人 张海文

(51) Int. Cl.

C07D 241/26(2006. 01)

A61K 31/4965(2006. 01)

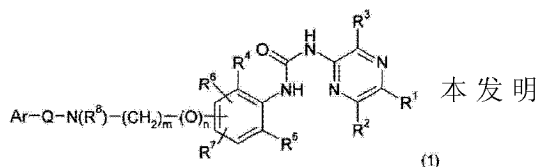
A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书 9 页 说明书 82 页

(54) 发明名称

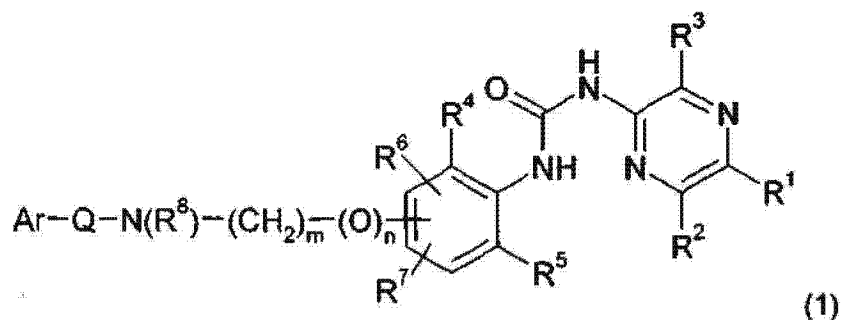
CHK-1 活性调节剂

(57) 摘要



公开了具有式(1)结构的化合物:或其盐、N-氧化物或互变异构体,其中R¹是氰基或C₁₋₄烷基;R²是氢或C₁₋₄烷基;R³是氢或C₁₋₄烷基;R⁴和R⁵两者可以相同或不同,均选自氢、饱和C₁₋₄烷基和饱和C₁₋₄烷氧基;R⁶和R⁷两者可以相同或不同,均选自氢、卤素、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基,其中C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基可任选被羟基、C₁₋₂烷氧基或被一个或多个氟原子取代;R⁸是氢或C₁₋₄烷基;Q是位于Ar和N原子之间长度为1-4个碳原子的亚烷基链,其中亚烷基链中1至4个碳原子中的一个或多个碳原子可任选被一个或两个C₁₋₄烷基取代,或者其中亚烷基链中1至4个碳原子中的一个碳原子可任选被-CH₂CH₂-取代,-CH₂CH₂-与上述一个碳原子形成环丙基;m是1、2、3或4;n是0或1;及Ar是5-10个环成员的单环或双环芳基或杂芳基,包含选自O、N和S的0、1、2、3或4个杂原子环成员,所述芳基或杂芳基任选被1至4个权利要求中定义的取代基R¹³取代。这些化合物是Chk-1激酶的抑制剂,并且具有抗癌活性。

1. 式(1)化合物：



或其盐、N-氧化物或互变异构体，其中 R^1 是氰基或 C_{1-4} 烷基；

R^2 是氢或 C_{1-4} 烷基；

R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基；

R^4 和 R^5 两者可以相同或不同，均选自氢、饱和 C_{1-4} 烷基和饱和 C_{1-4} 烷氧基；

R^6 和 R^7 两者可以相同或不同，均选自氢、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，其中 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可任选被羟基、 C_{1-2} 烷氧基或被一个或多个氟原子取代；

R^8 是氢或 C_{1-4} 烷基；

Q 是位于 Ar 和 N 原子之间长度为 1-4 个碳原子的亚烷基链，其中亚烷基链中 1 至 4 个碳原子中的一个或多个碳原子可任选被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代，或者其中亚烷基链中 1 至 4 个碳原子中的一个碳原子可任选被 $-CH_2CH_2-$ 取代， $-CH_2CH_2-$ 与所述一个碳原子形成环丙基；

m 是 1、2、3 或 4；

n 是 0 或 1；及

Ar 是 5-10 个环成员的单环或双环芳基或杂芳基，包含 0、1、2、3 或 4 个选自 O、N 和 S 的杂环原子环成员，所述芳基或杂芳基任选被 1 至 4 个取代基 R^{13} 取代，其中所述 1 至 4 个取代基 R^{13} 可以相同或不同；

R^{13} 选自：

- 卤素；
- 氰基；
- 硝基；

• 具有 3 至 12 个环成员的碳环或杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代；及

• R^a-R^b 基团；

R^a 是一化学键、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 或 NR^cSO_2 ；

R^b 是：

- 氢；

• 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代；

• C_{1-12} 无环烷基，所述无环烷基任选被一个或多个选自下述取代基取代：羟基；氧代；

卤素 ; 氰基 ; 硝基 ; 羧基 ; 氨基 ; 单 - 或二 - C_{1-8} 非芳香烃氨基 ; 及具有 3 至 12 个环成员的碳环或杂环基团, 其中 0、1、2、3 或 4 个环成员选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代 ; 其中所述 C_{1-12} 无环烃基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹ 或 X¹C(X²)X¹ 取代 ;

R^c 是 :

• 氢 ;

• 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代 ;

• C_{1-12} 无环烃基, 所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代 : 羟基 ; 氧代 ; 卤素 ; 氰基 ; 硝基 ; 羧基 ; 氨基 ; 单 - 或二 - C_{1-8} 非芳香烃氨基 ; 及具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代 ; 其中所述 C_{1-12} 无环烃基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NH、N- C_{1-4} 烷基、C(O)O、OC(O)、NH(CO)、C(O)NH、NH(CO)NH、N(C_{1-4} 烷基)C(O)、C(O)N(C_{1-4} 烷基) 取代 ;

X^1 是 O、S 或 NR^c ; 及

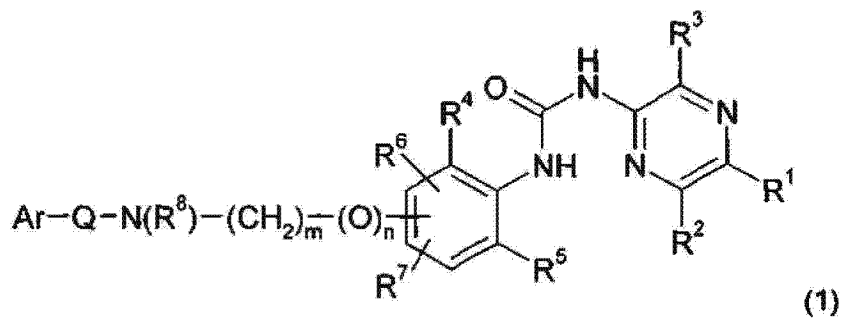
X^2 是 =O、=S 或 =NR^c ;

其中 R^{14} 选自 R^{13} , 只要取代基 R^{14} 包含碳环或杂环基团, 所述碳环或杂环基团未被取代或被一个或多个取代基 R^{15} 取代 ; 及

除构成或形成 R^{15} 部分的碳环或杂环可能并不带有包含碳环或杂环基团的取代基或由碳环或杂环基团组成的取代基之外, R^{15} 选自 R^{13} ;

只要 m 是 1 时, n 是 0 及 R^1 是氰基。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (1) 化合物 :



或其盐、N- 氧化物或互变异构体,

其中 R^1 是氰基或 C_{1-4} 烷基 ;

R^2 是氢或 C_{1-4} 烷基 ;

R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基 ;

R^4 和 R^5 两者可以相同或不同, 均选自氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 ;

R^6 和 R^7 两者可以相同或不同, 均选自氢、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基, 其中 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可任选被羟基、 C_{1-2} 烷氧基或被一个或多个氟原子取代 ;

R^8 是氢或 C_{1-4} 烷基 ;

Q 是位于 Ar 和 N 原子之间长度为 1-4 个碳原子的亚烷基链,其中亚烷基链中 1 至 4 个碳原子中的一个或多个碳原子可任选被一个或两个甲基取代;

m 是 1、2 或 3;

n 是 0 或 1;及

Ar 是 5-10 个环成员的单环或双环芳基或杂芳基,包含 0、1、2、3 或 4 个选自 O、N 和 S 的杂环原子环成员,所述芳基或杂芳基任选被 1 至 4 个取代基 R^{13} 取代,其中所述 1 至 4 个取代基 R^{13} 可以相同或不同;

R^{13} 选自:

- 卤素;
- 氰基;
- 硝基;
- 具有 3 至 12 个环成员的碳环或杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;及

- R^a-R^b 基团;

R^a 是一化学键、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 或 NR^cSO_2 ;

R^b 是:

- 氢;
- 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;

- C_{1-12} 无环烃基,所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代:羟基;氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;氨基;单-或二- C_{1-8} 非芳香烃氨基;及具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中 0、1、2、3 或 4 个环成员选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;其中所述 C_{1-12} 无环烃基的一个或多个但并不是全部碳原子可任选被 O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 或 $X^1C(X^2)X^1$ 取代;

R^c 是:

- 氢;
- 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;

- C_{1-12} 无环烃基,所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代:羟基;氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;氨基;单-或二- C_{1-8} 非芳香烃氨基;及具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中 0、1、2、3 或 4 个环成员选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;其中所述 C_{1-12} 无环烃基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、 SO_2 、NH、N- C_{1-4} 烷基、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $NH(CO)$ 、 $C(O)NH$ 、 $NH(CO)NH$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代;

X^1 是 O、S 或 NR^c ;及

X^2 是 =O、=S 或 = NR^c ;

其中 R^{14} 选自 R^{13} , 只要取代基 R^{14} 包含碳环或杂环基团, 所述碳环或杂环基团未被取代或被一个或多个取代基 R^{15} 取代; 及

除构成或形成 R^{15} 部分的碳环或杂环可能并不带有包含碳环或杂环基团的取代基或由碳环或杂环基团组成的取代基之外, R^{15} 选自 R^{13} ;

只要 m 是 1 时, n 是 0 及 R^1 是氰基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 Ar 选自任选取代苯基及含 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的任选取代五元和六元杂芳基。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的化合物, 其中 Ar 是任选取代苯基。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的化合物, 其中每个 R^{13} 均独立地选自 R^{13a} 基团, R^{13a} 由卤素; 氰基; 硝基组成; 具有 3 至 10 个环成员的单环碳环或杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代; 或 $R^{a1}-R^{b1}$ 基团; R^{a1} 是一化学键、O、CO、 $X^{1a}C(X^{2a})$ 、 $C(X^{2a})X^{1a}$ 、 $X^{1a}C(X^{2a})X^{1a}$ 、S、SO、SO₂、NR^{c1}、SO₂NR^{c1} 或 NR^{c1}SO₂;

R^{b1} 是:

- 氢;

- 具有 3 至 10 个环成员的碳环和杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;

- C₁₋₈ 无环烃基, 所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代: 羟基; 氧代; 卤素; 氰基; 硝基; 羧基; 氨基; 单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基; 及具有 3 至 10 个环成员的单环碳环和杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代; 其中所述 C₁₋₈C₁₋₈ 无环烃基的一个或多个碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NR^{c1}、 $X^{1a}C(X^{2a})$ 、 $C(X^{2a})X^{1a}$ 或 $X^{1a}C(X^{2a})X^{1a}$ 取代;

R^{c1} 是:

- 氢;

- 具有 3 至 10 个环成员的碳环和杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;

- C₁₋₈ 无环烃基, 所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代: 羟基; 氧代; 卤素; 氰基; 硝基; 羧基; 氨基; 单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基; 及

- 具有 3 至 10 个环成员的碳环和杂环基团, 其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员, 所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代; 其中所述 C₁₋₈ 无环烃基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NH、N-C₁₋₄ 烷基、C(O)O、OC(O)、NH(CO)、C(O)NH、NH(CO)NH、N(C₁₋₄ 烷基)C(O)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)取代;

X^{1a} 是 O、S 或 NR^{c1}; 及

X^{2a} 是 =O、=S 或 =NR^{c1};

其中 R^{14a} 选自 R^{13a} , 只要取代基 R^{14a} 包含具有 3 至 10 个环成员的单环碳环或杂环基团,

所述碳环或杂环基团未被取代或被一个或多个取代基 R^{15a} 取代；及

除构成或形成 R^{15a} 部分的碳环或杂环可能并不带有包含碳环或杂环基团的取代基或由碳环或杂环基团组成的取代基之外， R^{15a} 选自 R^{13a} 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中每个 R^{13a} 均独立地选自氯；氟；氰基；含 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员及任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代的 3 至 8 元非芳香碳环或杂环基团；含 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员及任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代的五元或六元芳基或杂芳基；及 R^{a1} - R^{b1} 基团。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中每个 R^{13a} 独立地选自氯、氟、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 酰氨基、氨基、单- C_{1-4} 烷氨基、二- C_{1-4} 烷氨基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、氰基、 C_{1-4} 烷氧羰基、吗啉基、吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基、N- C_{1-3} -烷基哌嗪基、N- C_{1-3} -烷基高哌嗪基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基，其中 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基任选进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C_{1-2} 烷氧基取代，且其中苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基每个任选进一步被一个或多个卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代。

8. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^1 是氰基。

9. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^2 是氢。

10. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^3 是氢。

11. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^4 是氢或甲氧基。

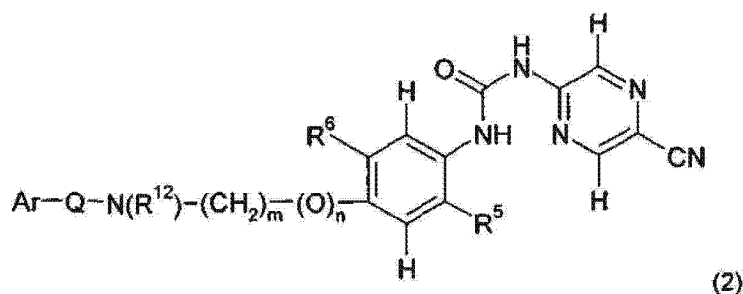
12. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^5 是氢或甲氧基。

13. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^6 是氢或氯。

14. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 R^7 是氢。

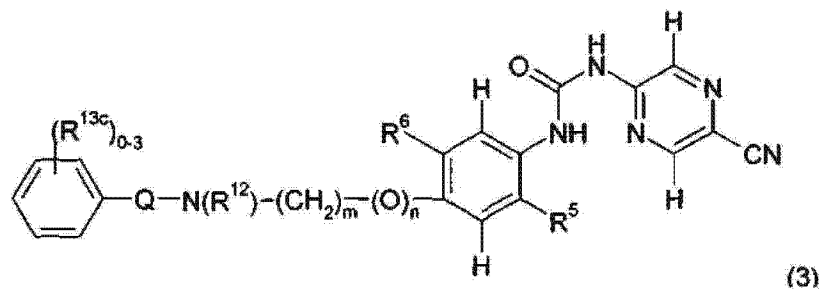
15. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中 m 是 1, n 是 0 及 R^1 是氰基。

16. 根据前面任一权利要求所述的化合物，其中所述式(1)化合物具有下述式(2)结构：



或其盐、N-氧化物或互变异构体。

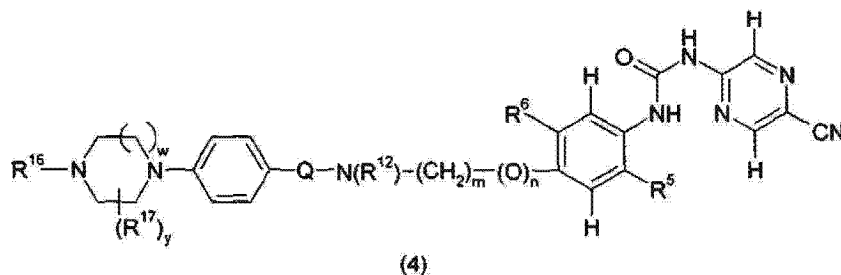
17. 根据权利要求 16 所述的化合物，其中所述式(2)化合物具有式(3)：



或其盐、N-氧化物或互变异构体；

其中 R^{13c} 是前面任一权利要求所定义的 R^{13} 或 R^{13a} 基团。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物,其中所述式(3)化合物具有式(4)结构:



或其盐、N-氧化物或互变异构体;

其中 w 是 1 或 2; y 是 0、1、2、3 或 4; R^{16} 是氢或 C_{1-3} 烷基;及 R^{17} 是 C_{1-3} 烷基。

19. 根据前面任一权利要求书所述的化合物,其选自下述化合物:

- 1-[4-(2-苄氨基-乙基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲;
- 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-(3-氯-4-(2-(4-氟苄基氨基)乙基)苯基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(4-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(3-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(2-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-(3-氯-4-{2-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(3-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(3-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(4-三氟甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(4-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(2-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{3-氯-4-[2-(4-三氟甲基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-(3-氯-4-{2-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-[4-(苄氨基-甲基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-{5-氯-4-[2-(3-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;
- 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-脲;
- 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

基}-脲；

1-{3-氯-4-[2-(2-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(3-氯-4-{2-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{3-氯-4-[2-(4-吗啉-4-基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(3-氯-4-{2-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(3-氯-4-{2-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-[4-(苄氨基-甲基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(4-{2-[2-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯基)-脲；

1-[4-(2-苄氨基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{3-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲；

1-(3-氯-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-3-甲基-苯基}-脲；

1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(3-氯-4-{2-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{3-氯-4-[2-(3-吗啉-4-基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{3-氯-4-[2-(3,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{3-溴-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{5-溴-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(4-{2-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯基)-脲；

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(4-{2-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯基)-脲；

1-{5-氯-2-乙氧基-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；

1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-异丙氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(3-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(2-甲氧基-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-脲;

1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-哌嗪-1-基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-(4-{2-[(苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-乙基}-5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-[4-(苄氨基-甲基)-5-氯-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[(4-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[(3-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[(2-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{2-甲氧基-4-[(4-甲氧基-苄氨基)-甲基]-苯基}-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{2-甲氧基-4-[(3-甲氧基-苄氨基)-甲基]-苯基}-脲;

1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{2-甲氧基-4-[(2-甲氧基-苄氨基)-甲基]-苯基}-脲;

1-{5-氯-4-[(4-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-哌嗪-1-基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;及

1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

及它们的盐和互变异构体。

20. 包含权利要求 1 至 19 任一项定义的化合物及药学上可以接受的载体的药物组合物。

21. 根据权利要求 1 至 19 任一项定义的化合物, 任选与另一种化疗剂或放射疗法一起用于治疗增殖性疾病。

22. 此处定义的实施例 1.0 至 1.80、2.1 至 2.14、3.1 和 4.1 中任一实施例定义的发明。

CHK-1 活性调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制或调节 Chk-1 激酶活性的化合物。本发明还提供包含所述化合物的药物组合物及所述化合物的治疗用途。

背景技术

[0002] Chk-1 是在细胞周期检验点的诱导中,对 DNA 损伤和复制压力做出响应时涉及的丝氨酸/苏氨酸激酶 [Clin. Can. Res. 2007;13(7)]。细胞周期检验点是控制细胞周期转换的顺序和时间的调控通路。由于肿瘤抑制蛋白 p53 的缺失,大多数癌细胞会损害 G1 检验点的激活。据 Hahn 等“Rules for making human tumor cells”N. Engl. J. Med. 2002;347:1593-603 和 Hollstein 等“p53 mutations in human cancers”Science 1991;253:49-53 报道,肿瘤与 p53 基因的突变有关。p53 基因是一种肿瘤抑制基因,据发现,大约 50% 人类癌症存在这个基因。

[0003] Chk-1 的抑制消除了 S 期和 G2/M 期的检验点,并且已经表明,选择性地增加肿瘤细胞对众所周知的 DNA 损伤剂的敏感性。这种增敏作用已经得到证明的 DNA 损伤剂的实例包括吉西他滨(Gemcitabine)、培美曲塞(Pemetrexed)、伊立替康(Irinotecan)、喜树碱(Camptothecin)、顺氯氨铂(Cisplatin)、卡铂(Carboplatin) [Clin. Cancer Res. 2010, 16, 376]、替莫唑胺(Temozolomide) [Journal of Neurosurgery 2004, 100, 1060]、阿霉素(Doxorubicin) [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006;16:421-6]、紫杉酚(Paclitaxel) [W02010149394]、羟基脲 [Nat. Cell. Biol. 2005Feb;7(2):195-20] 和电离辐射 [Clin. Cancer Res. 2010, 16, 2076]。

[0004] 最新公开的数据还表明,Chk-1 抑制剂可能与 PARP 抑制剂 [Cancer Res. ;66:(16)]、Mek 抑制剂 [Blood. 2008September15;112(6):2439-2449]、法呢酰基转移酶抑制剂 [Blood. 2005Feb15;105(4):1706-16]、雷帕霉素 [Mol. Cancer Ther. 2005Mar;4(3):457-70] 及 Src 抑制剂 [Blood. 2011Feb10;117(6):1947-57] 产生协同作用。

[0005] 抗化学疗法和放射疗法是传统疗法的一个临床问题,这个问题与 DNA 损伤响应的激活有关,而 Chk-1 与这种响应激活有关联(Chk-1 的激活与胶质母细胞瘤中的抗化疗有关 [Nature;2006;444(7):756-760], Chk-1 的抑制作用增加了肺癌脑转移对放射治疗的敏感性 [Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011March4;406(1):53-8])。

[0006] 人们还设想,Chk-1 抑制剂不管是作为单一试剂或是作为组合试剂,在 DNA 损伤的组成性激活及检验点通路推动基因组不稳定的肿瘤细胞治疗中可能有用。这种显型与急性髓性白血病 (AML) 患者样本中复杂的核型有关 [Cancer Research 2009, 89, 8652]。通过小分子抑制剂或通过 RNA 干扰,Chk-1 激酶的体外反抗极大地降低了高 -DNA 损伤水平 AML 样本的克隆属性。与此相反,Chk-1 抑制对正常的造血祖细胞没有任何影响。此外,近期研究已经表明,肿瘤微环境推动遗传不稳定 [Nature;2008;(8):180-192] 及 Chk-1 的损失增强了细胞对缺氧/复氧的敏感性 [Cell Cycle;2010;9(13):2502]。在成神经细胞瘤

中,蛋白激酶组 RNA 干扰筛选表明, Chk-1 的损失抑制了八种神经母细胞瘤细胞系的生长。范可尼贫血 DNA 修复中缺乏肿瘤细胞已经表明了对 Chk-1 抑制作用的敏感性 [Molec μ Lar Cancer2009, 8:24]。

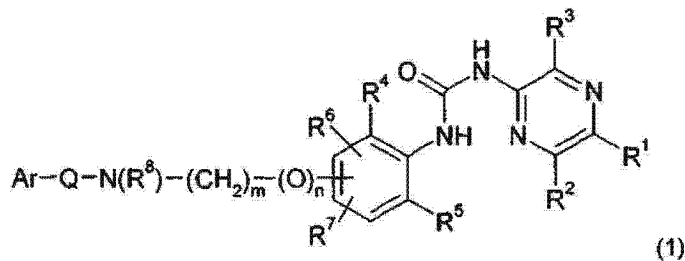
[0007] 为了研制 Chk-1 激酶的抑制剂,人们进行了种种尝试。例如, W003/10444 和 W02005/072733 (均以 Millennium 的名义申请) 公开了采用芳基 / 杂芳基脲化合物作为 Chk-1 激酶的抑制剂。US2005/215556 (Abbott) 公开了采用大环脲作为激酶抑制剂。W002/070494、W02006014359 和 W02006021002 (均以 Icos 的名义申请) 公开了采用芳基脲和杂芳基脲作为 Chk-1 抑制剂。

发明内容

[0008] 本发明提供了具有作为 Chk-1 激酶抑制剂的活性的化合物。

[0009] 相应地,在第一个实施例(实施例 1.0)中,本发明提供了一种式(1)的化合物:

[0010]



[0011] 或其盐、N-氧化物或互变异构体,

[0012] 其中 R¹ 是氰基或 C₁₋₄ 烷基;

[0013] R² 是氢或 C₁₋₄ 烷基;

[0014] R³ 是氢或 C₁₋₄ 烷基;

[0015] R⁴ 和 R⁵ 两者可以相同或不同,均选自氢、饱和 C₁₋₄ 烷基和饱和 C₁₋₄ 烷氧基;

[0016] R⁶ 和 R⁷ 两者可以相同或不同,均选自氢、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基,其中 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基可任选被羟基、C₁₋₂ 烷氧基或被一个或多个氟原子取代;

[0017] R⁸ 是氢或 C₁₋₄ 烷基;

[0018] Q 是位于 Ar 和 N 原子之间长度为 1-4 个碳原子的亚烷基链(alkylene chain),其中亚烷基链中 1 至 4 个碳原子中的一个或多个碳原子可任选被一个或两个 C₁₋₄ 烷基取代,或者其中亚烷基链中 1 至 4 个碳原子中的一个碳原子可任选被 -CH₂CH₂- 取代, -CH₂CH₂- 与所述一个碳原子形成环丙基;

[0019] m 是 1、2、3 或 4;

[0020] n 是 0 或 1;及

[0021] Ar 是 5-10 个环成员的单环或双环芳基或杂芳基,包含选自 O、N 和 S 的 0、1、2、3 或 4 个杂原子环成员,所述芳基或杂芳基任选被 1 至 4 个取代基 R¹³ 取代,其中所述 1 至 4 个取代基 R¹³ 可以相同或不同;

[0022] R¹³ 选自:

[0023] • 卤素;

[0024] • 氰基(cyano);

[0025] • 硝基;

[0026] • 具有 3 至 12 个环成员的碳环或杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;及

[0027] • R^a-R^b 基团;

[0028] R^a 是化学键、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c 或 NR^cSO₂;

[0029] R^b 是:

[0030] • 氢;

[0031] • 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;

[0032] • C₁₋₁₂ 无环烷基,所述无环烷基任选被一个或多个选自下述取代基取代:羟基;氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;氨基;单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基;及具有 3 至 12 个环成员的碳环或杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;其中所述 C₁₋₁₂ 无环烷基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NR^c、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 或 $X^1C(X^2)X^1$ 取代;

[0033] R^c 是:

[0034] • 氢;

[0035] • 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;及

[0036] • C₁₋₁₂ 无环烷基,所述无环烷基任选被一个或多个选自下述取代基取代:羟基;氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;氨基;单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基;及具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14} 取代;其中所述 C₁₋₁₂ 无环烷基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NH、N-C₁₋₄ 烷基、C(O)O、OC(O)、NH(CO)、C(O)NH、NH(CO)NH、N(C₁₋₄ 烷基)C(O)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)取代;

[0037] X^1 是 O、S 或 NR^c;及

[0038] X^2 是 =O、=S 或 =NR^c;

[0039] 其中 R^{14} 选自 R^{13} ,当取代基 R^{14} 包含碳环或杂环基团时,所述碳环或杂环基团未被取代或被一个或多个取代基 R^{15} 取代;及

[0040] 除构成或形成 R^{15} 部分的碳环或杂环可能并不带有包含碳环或杂环基团的取代基或由碳环或杂环基团组成的取代基之外, R^{15} 选自 R^{13} ;

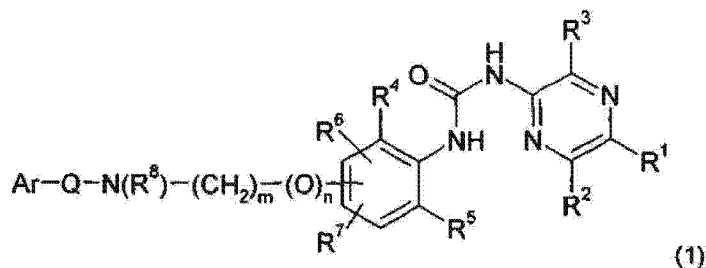
[0041] 当 m 是 1 时,n 是 0 及 R^1 是氰基。

[0042] 式(1)尤其优选的化合物在下述实施例中定义:

[0043] 实施例 1.0A:根据实施例 1.0 所述的化合物,其中 m 是 1、2 或 3。

[0044] 实施例 1.1:根据实施例 1.0 所述的式(1)化合物,

[0045]



[0046] 或其盐、N-氧化物或互变异构体，

[0047] 其中 R¹ 是氰基或 C₁₋₄ 烷基；

[0048] R² 是氢或 C₁₋₄ 烷基；

[0049] R³ 是氢或 C₁₋₄ 烷基；

[0050] R⁴ 和 R⁵ 两者可以相同或不同，均选自氢、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；

[0051] R⁶ 和 R⁷ 两者可以相同或不同，均选自氢、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基，其中 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基可任选被羟基、C₁₋₂ 烷氧基或被一个或多个氟原子取代；

[0052] R⁸ 是氢或 C₁₋₄ 烷基；

[0053] Q 是位于 Ar 和 N 原子之间长度为 1-4 个碳原子的亚烷基链，其中所述亚烷基链中 1 至 4 个碳原子中的一个或多个碳原子可任选被一个或两个甲基取代；

[0054] m 是 1、2 或 3；

[0055] n 是 0 或 1；及

[0056] Ar 是 5-10 个环成员的单环或双环芳基或杂芳基，包含 0、1、2、3 或 4 个选自 O、N 和 S 的杂环原子，所述芳基或杂芳基任选被 1 至 4 个取代基 R¹³ 取代，其中所述 1 至 4 个取代基 R¹³ 可以相同或不同；

[0057] R¹³ 选自：

[0058] • 卤素；

[0059] • 氰基；

[0060] • 硝基；

[0061] • 具有 3 至 12 个环成员的碳环或杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R¹⁴ 取代；及

[0062] • R_a-R_b 基团；

[0063] R^a 是化学键、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、X¹C(X²)X¹、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c 或 NR^cSO₂；

[0064] R^b 是：

[0065] • 氢；

[0066] • 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R¹⁴ 取代；

[0067] • C₁₋₁₂ 无环烃基，所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代：羟基；氧代；卤素；氰基；硝基；羧基；氨基；单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基；及具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R¹⁴ 取代；其中所述 C₁₋₁₂ 无环烃

基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹ 或 X¹C(X²)X¹ 取代；

[0068] R^c 是：

[0069] • 氢；

[0070] • 具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R¹⁴ 取代；

[0071] • C₁₋₁₂ 无环烷基，所述无环烷基任选被一个或多个选自下述取代基取代：羟基；氧代；卤素；氰基；硝基；羧基；氨基；单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基；及具有 3 至 12 个环成员的碳环和杂环基团，其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员，所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R¹⁴ 取代；其中所述 C₁₋₁₂ 无环烷基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NH、N-C₁₋₄ 烷基、C(O)O、OC(O)、NH(CO)、C(O)NH、NH(CO)NH、N(C₁₋₄ 烷基)C(O)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基) 取代；

[0072] X¹ 是 O、S 或 NR^c；及

[0073] X² 是 =O、=S 或 =NR^c；

[0074] 其中 R¹⁴ 选自 R¹³，当取代基 R¹⁴ 包含碳环或杂环基团时，所述碳环或杂环基团未被取代或被一个或多个取代基 R¹⁵ 取代；及

[0075] 除构成或形成 R¹⁵ 部分的碳环或杂环可能并不带有包含碳环或杂环基团的取代基或由碳环或杂环基团组成的取代基之外，R¹⁵ 选自 R¹³；

[0076] 当 m 是 1 时，n 是 0 及 R¹ 是氰基。

[0077] 实施例 1.2：根据实施例 1.0-1.1 中任一实施例所述的化合物，其中 Ar 任选被单环芳基或杂芳基取代。

[0078] 实施例 1.3：根据实施例 1.2 所述的化合物，其中 Ar 选自任选取代苯基和包含一、两或三个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员的任选取代五元杂芳基和六元杂芳基。

[0079] 实施例 1.4：根据实施例 1.3 所述的化合物，其中 Ar 是任选取代苯基或选自吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、三嗪、吡咯、呋喃、噁吩、咪唑、恶唑、恶二唑、恶三唑、异恶唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑及四唑的任选取代五元杂芳基或六元杂芳基。

[0080] 实施例 1.5：根据实施例 1.4 所述的化合物，其中 Ar 是任选取代苯基或选自吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、呋喃、噁吩、咪唑、恶唑、异恶唑、噻唑、异噻唑和吡唑的任选取代五元杂芳基或六元杂芳基。

[0081] 实施例 1.6：根据实施例 1.5 所述的化合物，其中 Ar 选自苯基、吡啶、呋喃和噁吩，它们均任选被一个或多个如实施例 1.1 定义的 R¹³ 取代基取代。

[0082] 实施例 1.7：根据实施例 1.6 中所述的化合物，其中 Ar 是任选取代苯基或任选取代吡啶。

[0083] 实施例 1.8：根据实施例 1.7 所述的化合物，其中 Ar 是任选取代苯基。

[0084] 实施例 1.9：根据实施例 1.0 至 1.8 中任一实施例所述的化合物，其中 Ar 未被取代或被一个至三个取代基 R¹³ 取代。

[0085] 实施例 1.10：根据实施例 1.9 所述的化合物，其中 Ar 未被取代或被一个至两个取代基 R¹³ 取代。

[0086] 实施例 1.11:根据实施例 1.0-1.10 中任一实施例所述的化合物,其中每个 R^{13} 均独立地选自 R^{13a} 基团, R^{13a} 包括卤素;氰基;硝基;具有 3 至 10 个环成员的单环碳环或杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;或 $R^{a1}-R^{b1}$;

[0087] R^{a1} 是化学键、O、CO、 $X^{1a}C(X^{2a})$ 、 $C(X^{2a})X^{1a}$ 、 $X^{1a}C(X^{2a})X^{1a}$ 、S、SO、SO₂、NR^{c1}、SO₂NR^{c1} 或 NR^{c1}SO₂;

[0088] R^{b1} 是

[0089] • 氢;

[0090] • 具有 3 至 10 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;

[0091] • C₁₋₈ 无环烃基,所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代:羟基;氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;氨基;单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基;及具有 3 至 10 个环成员的单环碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;其中所述 C₁₋₈ 无环烃基的一个或多个碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NR^{c1}、 $X^{1a}C(X^{2a})$ 、 $C(X^{2a})X^{1a}$ 或 $X^{1a}C(X^{2a})X^{1a}$ 取代;

[0092] R^{c1} 是:

[0093] • 氢;

[0094] • 具有 3 至 10 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;

[0095] • C₁₋₈ 无环烃基,所述无环烃基任选被一个或多个选自下述取代基取代:羟基;氧代;卤素;氰基;硝基;羧基;氨基;单-或二-C₁₋₈ 非芳香烃氨基;及具有 3 至 10 个环成员的碳环和杂环基团,其中具有 0、1、2、3 或 4 个环成员的是选自 O、N 和 S 及其氧化形式的杂原子环成员,所述碳环或杂环基团任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代;其中所述 C₁₋₈ 烃基的一个或多个碳原子但并不是所有碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NH、N-C₁₋₄ 烷基、C(O)O、OC(O)、NH(CO)、C(O)NH、NH(CO)NH、N(C₁₋₄ 烷基)C(O)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)取代;

[0096] X^{1a} 是 O、S 或 NR^{c1};及

[0097] X^{2a} 是 =O、=S 或 =NR^{c1};

[0098] 其中 R^{14a} 选自 R^{13a} ,当取代基 R^{14a} 包含具有 3-10 个环成员的单环碳环或杂环基团,所述碳环或杂环基团未被取代或被一个或多个取代基 R^{15a} 取代;及

[0099] 除构成或形成 R^{15a} 部分的碳环或杂环可能并不带有包含碳环或杂环基团的取代基或由碳环或杂环基团组成的取代基之外, R^{15a} 选自 R^{13a} ;

[0100] 实施例 1.12:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 均独立地选自氯;氟;氰基;含一或两个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员及任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代的 3-8 元非芳香碳环或杂环;含 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员及任选被一个或多个取代基 R^{14a} 取代的五元或六元芳基或杂芳基;及 $R^{a1}-R^{b1}$ 基团。

[0101] 实施例 1.13:根据实施例 1.0-1.12 中任一实施例所述的化合物,其中每个 R^{15} 或

R^{15a} 不包含碳环或杂环基团,而是分别选自 R¹³ 或 R^{13a}。

[0102] 实施例 1.14:根据实施例 1.0-1.13 中任一实施例所述的化合物,其中每个 R¹⁴ 或 R^{14a} 不包含碳环或杂环基团,而是分别选自 R¹⁴ 或 R^{14a}。

[0103] 实施例 1.15:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 独立地选自:

[0104] • 卤素;

[0105] • R^{a2}-C₁₋₈ 无环烷基;

[0106] • R^{a2}-C₁₋₈ 无环烷基 -Cy¹;

[0107] • C₁₋₈ 无环烷基;

[0108] • C₁₋₈ 无环烷基 -Cy¹;

[0109] • 氨基;

[0110] • 氨基甲酰基;

[0111] • 氰基;

[0112] • 含不超过 (up to) 两个选自 O、N 和 S 的杂原子和任选被 C₁₋₄ 烷基、氧代或 C₁₋₄ 烷氧羰基取代的三元至八元非芳香碳环或杂环;

[0113] • 任选被一个或多个卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代的五元或六元芳环或杂芳环,其中 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基任选进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂ 烷氧基取代;

[0114] 其中每个无环烷基部分任选被选自 O、S、S(O)、SO₂、NH、NMe、CO₂ 和 C(=O) 的原子或基团打断,并且每个无环烷基任选被选自氟、氯、羟基或 C₁₋₂ 烷氧基的一个或多个取代基取代;

[0115] R^{a2} 是化学键、O、CO、X^{1b}C(X^{2b})、C(X^{2b})X^{1b}、X^{1b}C(X^{2b})X^{1b}、S、SO、SO₂、NR^{c2}、SO₂NR^{c2} 或 NR^{c2}SO₂;

[0116] X^{1b} 是 O、S、NH 或 NMe;及

[0117] X² 是 =O、=S、=NH 或 NMe;

[0118] R^{c2} 是氢或 C₁₋₄ 烷基;及

[0119] Cy¹ 是:

[0120] • 含不超过两个选自 O、N 和 S 的杂原子且任选被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氧代、C₁₋₄ 烷氧羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基取代的三元至八元非芳香碳环或杂环;其中所述烷基或烷氧基每个任选被选自氟、羟基或 C₁₋₂ 烷氧基的一个或多个取代基取代;或者

[0121] • 任选被一个或多个卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代的五元或六元芳环或杂芳环,其中 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基每个任选地进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂ 烷氧基取代;

[0122] 实施例 1.15A:根据实施例 1.0-1.15 中任一实施例所述的化合物,其中 R^c、R^{c1} 和 R^{c2} 每个选自氢和 C¹⁻⁴ 烷基。

[0123] 实施例 1.16:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 独立地选自:

[0124] • 氟;

[0125] • 氯;

[0126] • R^{a3}C₁₋₆ 无环烷基基团;

[0127] • R^{a3}C₁₋₆ 无环烷基 -Cy^{1a} 基团;

[0128] • C₁₋₆ 无环烷基;

- [0129] • C₁₋₆ 无环烃基 -Cy^{1a} 基团；
- [0130] • 氨基；
- [0131] • 氨基甲酰基；
- [0132] • 氰基；
- [0133] • 含不超过两个选自 O、N 和 S 的杂原子且任选被 C₁₋₄ 烷基、氧代或 C₁₋₄ 烷氧羰基取代的三元至七元非芳香碳环或杂环；
- [0134] • 任选被一个或多个卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代的五元或六元芳环或杂芳环，其中 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基每个任选进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂ 烷氧基取代；
- [0135] 其中每个烃基部分任选被选自 O、S、S(O)、SO₂、NH、NMe、CO₂ 和 C(=O) 的原子或基团打断，并且每个烃基部分任选被选自氟、氯、羟基或 C₁₋₂ 烷氧基的一个或多个取代基取代；
- [0136] R^{a3} 是化学键、O、CO、S、SO、SO₂、NH、N-C₁₋₄ 烷基、C(O)O、OC(O)、NH(CO)、C(O)NH、NH(CO)NH、N(C₁₋₄ 烷基)C(O)、C(O)N(C₁₋₄ 烷基)、SO₂NH 或 NHSO₂；及
- [0137] Cy^{1a} 是：
- [0138] • 含不超过两个选自 O、N 和 S 的杂原子且任选被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氧代、C₁₋₄ 烷氧羰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基取代的三元至七元非芳香碳环或杂环；其中所述烷基或烷氧基每个任选被选自氟、羟基或 C₁₋₂ 烷氧基的一个或多个取代基取代；或者
- [0139] • 任选被一个或多个卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代的五元或六元芳环或杂芳环，其中 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基每个任选进一步被一个或多个氟取代。
- [0140] 实施例 1.17：根据实施例 1.11 所述的化合物，其中每个 R^{13a} 独立地选自卤素；任选被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂ 烷氧基取代的 C₁₋₈ 烷基；任选进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂ 烷氧基取代的 C₁₋₈ 烷氧基；C₁₋₈ 酰氨基；氨基；单-C₁₋₈ 烷基氨基；二-C₁₋₈ 烷基氨基；氨基甲酰基；C₁₋₈ 烷基氨基甲酰基；二-C₁₋₈ 烷基氨基甲酰基；氰基；C₁₋₈ 烷氧羰基；含不超过两个选自 O、N 和 S 的杂原子且任选被一个或多个 C₁₋₄ 烷基、氧代或 C₁₋₄ 烷氧羰基取代基取代的三元至八元非芳香碳环或杂环；任选被一个或多个卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代的五元或六元芳环或杂芳环；以及其中每个烷基或烷氧基任选被选自 O、S、S(O)、SO₂、NH、NMe、CO₂ 和 C(=O) 的原子或基团打断。
- [0141] 实施例 1.17A：根据实施例 1.17 所述的化合物，其中所述三元至八元非芳香碳环或杂环基团是吗啉基、吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基、N-C₁₋₃- 烷基哌嗪基或 N-C₁₋₃- 烷基高哌嗪基，每个所述基团任选被 1 个至 4 个 C₁₋₃ 烷基取代基取代。
- [0142] 实施例 1.17B：根据实施例 1.17A 所述的化合物，其中 Ar 是带有一个下述取代基的苯基：吡啶基、哌嗪基、高哌嗪基、N-C₁₋₃- 烷基哌嗪基或 N-C₁₋₃- 烷基高哌嗪基。
- [0143] 实施例 1.17C：根据实施例 1.17B 所述的化合物，其中 Ar 是带有一个下述取代基的苯基：哌嗪基、高哌嗪基、N-C₁₋₃- 烷基哌嗪基或 N-C₁₋₃- 烷基高哌嗪基。
- [0144] 实施例 1.17D：根据实施例 1.17C 所述的化合物，其中 Ar 是带有一个下述取代基的苯基：哌嗪基或 N-C₁₋₃- 烷基哌嗪基。
- [0145] 实施例 1.17E：根据实施例 1.17C 所述的化合物，其中 N-C₁₋₃- 烷基哌嗪基是 4- 甲基哌嗪基。
- [0146] 实施例 1.17F：根据实施例 1.17D 所述的化合物，其中 Ar 是含一个哌嗪基取代基

的苯基。

[0147] 实施例 1.17G:根据实施例 1.0 至 1.17A 所述的化合物,其并非 Ar 是带一个下述取代基的苯基的化合物:哌嗪基、高哌嗪基、N-C₁₋₃-烷基哌嗪基或 N-C₁₋₃-烷基高哌嗪基。

[0148] 实施例 1.18:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 独立地选自氯、氟、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄酰氨基、氨基、单-C₁₋₄烷基氨基、-C₁₋₄烷基氨基、氨基甲酰基、C₁₋₄烷基氨基甲酰基、二-C₁₋₄烷基氨基甲酰基、氰基、C₁₋₄烷氧羰基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、N-C₁₋₃-烷基哌嗪基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基,其中 C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基每个任选地进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂烷氧基取代,且其中苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基每个任选进一步被一个或多个卤素、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基取代。

[0149] 实施例 1.18A:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 独立地选自氯、氟、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄酰氨基、氨基、单-C₁₋₄烷基氨基、二-C₁₋₄烷基氨基、氨基甲酰基、C₁₋₄烷基氨基甲酰基、二-C₁₋₄烷基氨基甲酰基、氰基、C₁₋₄烷氧羰基、吗啉基、哌啶基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基,其中 C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基每个任选进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂烷氧基取代,且其中苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基每个任选进一步被一个或多个卤素、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基取代。

[0150] 实施例 1.18B:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 独立地选自氯、氟、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄酰氨基、氨基、单-C₁₋₄烷基氨基、-C₁₋₄烷基氨基、氨基甲酰基、C₁₋₄烷基氨基甲酰基、二-C₁₋₄烷基氨基甲酰基、氰基、C₁₋₄烷氧羰基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、N-C₁₋₃-烷基哌嗪基、N-C₁₋₃-烷基高哌嗪基、苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基,其中 C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基每个任选进一步被一个或多个氟原子或被羟基或 C₁₋₂烷氧基取代,且其中苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡唑基每个任选进一步被一个或多个卤素、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基取代。

[0151] 实施例 1.19:根据实施例 1.11 所述的化合物,其中每个 R^{13a} 独立地选自氯、氟、氰基、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基,其中所述 C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基任选被一个或多个氟原子取代。

[0152] 实施例 1.20:根据实施例 1.19 所述的化合物,其中 Ar 未被取代或含一个或两个独立地选自氯、氟、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基和二氟甲氧基的取代基 R^{13a}。

[0153] 实施例 1.20A:根据实施例 1.20 所述的化合物,其中 Ar 未被取代或含一个或两个独立地选自氟和甲氧基的取代基 R^{13a}。

[0154] 实施例 1.21:根据实施例 1.20 所述的化合物,其中 Ar 未被取代或含一个或两个氟原子取代基。

[0155] 实施例 1.21A:根据实施例 1.21 所述的化合物,其中 Ar 含一个氟原子取代基。

[0156] 实施例 1.21B:根据实施例 1.21 所述的化合物,其中 Ar 未被取代或含一个或两个甲氧基取代基。

[0157] 实施例 1.21B:根据实施例 1.21B 所述的化合物,其中 Ar 含一个甲氧基取代基。

[0158] 实施例 1.22:根据实施例 1.1-1.21 中的任一实施例所述的化合物,其中 R¹ 是氰基或甲基。

[0159] 实施例 1.23:根据实施例 1.22 所述的化合物,其中 R¹ 是氰基。

[0160] 实施例 1.24:根据实施例 1.22 所述的化合物,其中 R¹ 是甲基。

- [0161] 实施例 1.25 :根据实施例 1.0-1.24 中任一实施例所述的化合物,其中 R^2 是氢或甲基。
- [0162] 实施例 1.26 :根据实施例 1.25 所述的化合物,其中 R^2 是氢。
- [0163] 实施例 1.27 :根据实施例 1.0-1.26 中任一实施例所述的化合物,其中 R^3 是氢或甲基。
- [0164] 实施例 1.28 :根据实施例 1.27 所述的化合物,其中 R^3 是氢。
- [0165] 实施例 1.29 :根据实施例 1.0-1.28 中任一实施例所述的化合物,其中 R^4 选自氢、甲基和甲氧基。
- [0166] 实施例 1.30 :根据实施例 1.29 所述的化合物,其中 R^4 是氢或甲氧基。
- [0167] 实施例 1.31 :根据实施例 1.30 所述的化合物,其中 R^4 是氢。
- [0168] 实施例 1.31A :根据实施例 1.0-1.28 中任一实施例所述的化合物,其中 R^4 选自饱和 C_{1-4} 烷基和饱和 C_{1-4} 烷氧基。
- [0169] 实施例 1.31B :根据实施例 1.31A 所述的化合物,其中 R^4 是饱和 C_{1-4} 烷基。
- [0170] 实施例 1.31C :根据实施例 1.31B 所述的化合物,其中饱和 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。
- [0171] 实施例 1.31D :根据实施例 1.31C 所述的化合物,其中饱和 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基和异丙基。
- [0172] 实施例 1.31E :根据实施例 1.31A 所述的化合物,其中 R^4 是饱和 C_{1-4} 烷氧基。
- [0173] 实施例 1.31F :根据实施例 1.31E 所述的化合物,其中所述饱和 C_{1-4} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。
- [0174] 实施例 1.31G :根据实施例 1.31F 所述的化合物,其中饱和 C_{1-4} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基。
- [0175] 实施例 1.32 :根据实施例 1.0-1.31 中任一实施例所述的化合物,其中 R^5 选自氢、甲基和甲氧基。
- [0176] 实施例 1.33 :根据实施例 1.32 所述的化合物,其中 R^5 是氢或甲氧基。
- [0177] 实施例 1.34 :根据实施例 1.33 所述的化合物,其中 R^5 是氢。
- [0178] 实施例 1.34A :根据实施例 1.0-1.31G 中任一实施例所述的化合物,其中 R^5 选自饱和 C_{1-4} 烷基和饱和 C_{1-4} 烷氧基。
- [0179] 实施例 1.34B :根据实施例 1.34A 所述的化合物,其中 R^5 是饱和 C_{1-4} 烷基。
- [0180] 实施例 1.34C :根据实施例 1.34B 所述的化合物,其中饱和 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。
- [0181] 实施例 1.34D :根据实施例 1.34C 所述的化合物,其中饱和 C_{1-4} 烷基选自甲基、乙基和异丙基。
- [0182] 实施例 1.34E :根据实施例 1.34A 所述的化合物,其中 R^5 是饱和 C_{1-4} 烷氧基。
- [0183] 实施例 1.34F :根据实施例 1.34E 所述的化合物,其中所述饱和 C_{1-4} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和环丙氧基。
- [0184] 实施例 1.34G :根据实施例 1.34F 所述的化合物,其中饱和 C_{1-4} 烷氧基选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基。
- [0185] 实施例 1.35 :根据实施例 1.0-1.34 中任一实施例所述的化合物,其中 R^6 选自氢、

卤素、CN、C₁₋₂烷基和 C₁₋₂烷氧基,其中 C₁₋₂烷基和 C₁₋₂烷氧基每个任选被羟基、C₁₋₂烷氧基或被一个或多个氟原子取代。

[0186] 实施例 1.36:根据实施例 1.35 所述的化合物,其中 R⁶选自氢、氯、氟、CN、甲基和甲氧基,其中所述甲基和甲氧基每个任选被两个或三个氟原子取代。

[0187] 实施例 1.37:根据实施例 1.36 所述的化合物,其中 R⁶是氢或氯。

[0188] 实施例 1.38:根据实施例 1.37 所述的化合物,其中 R⁶是氢。

[0189] 实施例 1.39:根据实施例 1.37 所述的化合物,其中 R⁶是氯。

[0190] 实施例 1.40:根据实施例 1.0-1.39 中任一实施例所述的化合物,其中 R⁷选自氢、卤素、CN、C₁₋₂烷基和 C₁₋₂烷氧基,其中 C₁₋₂烷基和 C₁₋₂烷氧基每个任选被羟基、C₁₋₂烷氧基或被一个或多个氟原子取代。

[0191] 实施例 1.41:根据实施例 1.40 所述的化合物,其中 R⁷选自氢、氯、氟、CN、甲基和甲氧基,其中所述甲基和甲氧基每个任选被两个或三个氟原子取代。

[0192] 实施例 1.42:根据实施例 1.41 所述的化合物,其中 R⁷是氢或氯。

[0193] 实施例 1.43:根据实施例 1.42 所述的化合物,其中 R⁷是氢。

[0194] 实施例 1.44:根据实施例 1.42 所述的化合物,其中 R⁷是氯。

[0195] 实施例 1.45:根据实施例 1.0 至 1.44 中任一实施例所述的化合物,其中 R⁶位于苯环上脲基的间位。

[0196] 实施例 1.46:根据实施例 1.0 至 1.45 中任一实施例所述的化合物,其中 R⁷位于苯环上脲基的间位。

[0197] 实施例 1.47:根据实施例 1.0-1.46 中任一实施例所述的化合物,其中 n 是 0。

[0198] 实施例 1.48:根据实施例 1.0-1.46 中任一实施例所述的化合物,其中 n 是 1。

[0199] 实施例 1.49:根据实施例 1.0-1.48 中任一实施例所述的化合物,其中 m 是 2。

[0200] 实施例 1.50:根据实施例 1.0-1.48 中任一实施例所述的化合物,其中 m 是 3。

[0201] 实施例 1.50A:根据实施例 1.0-1.48 中任一实施例所述的化合物,其中 m 是 4。

[0202] 实施例 1.50B:根据实施例 1.0-1.48 中任一实施例所述的化合物,其中 m 是 2、3 或 4。

[0203] 实施例 1.50C:根据实施例 1.0-1.48 中任一实施例所述的化合物,其中 m 是 2 或 3。

[0204] 实施例 1.51:根据实施例 1.0-1.50B 中任一实施例所述的化合物,其中亚烷基链 Q 的长度是 1 至 3 个碳原子。

[0205] 实施例 1.52:根据实施例 1.51 所述的化合物,其中所述亚烷基链 Q 的长度是 1 或 2 个碳原子。

[0206] 实施例 1.53:根据实施例 1.52 所述的化合物,其中所述亚烷基链 Q 的长度是 1 个碳原子。

[0207] 实施例 1.54:根据实施例 1.52 所述的化合物,其中所述亚烷基链 Q 的长度是 2 个碳原子。

[0208] 实施例 1.55:根据实施例 1.51 所述的化合物,其中所述亚烷基链 Q 的长度是 3 个碳原子。

[0209] 实施例 1.56:根据实施例 1.0-1.55 中任一实施例所述的化合物,其中亚烷基链 Q

的化学式是 $-(\text{CH}_2)_j-$, 其中 j 是 1 至 4。

[0210] 实施例 1.56A: 根据实施例 1.56 所述的化合物, 其中 j 是 1。

[0211] 实施例 1.56B: 根据实施例 1.56 所述的化合物, 其中 j 是 2。

[0212] 实施例 1.56C: 根据实施例 1.56 所述的化合物, 其中 j 是 3。

[0213] 实施例 1.56D: 根据实施例 1.56 所述的化合物, 其中 j 是 4。

[0214] 实施例 1.57: 根据实施例 1.0-1.55 中任一实施例所述的化合物, 其中亚烷基链 Q 中 1-4 个碳原子的一个或多个碳原子被一个或两个甲基取代。

[0215] 实施例 1.57A: 根据实施例 1.0 及 1.2 至 1.55 中任一实施例所述的化合物, 只要存在至少一个 C_{2-4} 烷基取代基的话, 其中亚烷基链 Q 中 1-4 个碳原子的一个或多个碳原子被一个或两个 C_{1-4} 烷基取代。

[0216] 实施例 1.57B: 根据实施例 1.57A 所述的化合物, 其中饱和 C_{2-4} 烷基选自乙基、丙基和异丙基。

[0217] 实施例 1.57C: 根据实施例 1.57B 所述的化合物, 其中 C_{2-4} 烷基选自乙基和异丙基。

[0218] 实施例 1.57D: 根据实施例 1.0 至 1.57C 中任一实施例所述的化合物, 其中在亚烷基链 Q 上存在 0、1、2、3 或 4 个 C_{1-4} 烷基。

[0219] 实施例 1.57E: 根据实施例 1.57D 所述的化合物, 其中在亚烷基链 Q 上存在 0、1 或 2 个 C_{1-4} 烷基。

[0220] 实施例 1.57F: 根据实施例 1.0 和 1.2 至 1.55 中任一实施例所述的化合物, 其中亚烷基链的 1-4 个碳原子中的一个碳原子被 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 取代, 其中 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 与所述的一个碳原子形成环丙基。

[0221] 实施例 1.58: 根据实施例 1.57 中所述的化合物, 其中亚烷基链 Q 中 1-4 个碳原子的一个碳原子被一个或两个甲基取代。

[0222] 实施例 1.59: 根据实施例 1.58 所述的化合物, 其中所述亚烷基链 Q 以 $-\text{CHMe}-$ 表示。

[0223] 实施例 1.59A: 根据实施例 1.59 所述的化合物, 其中所述化合物相对于 $-\text{CHMe}-$ 基团具有 R- 立体构象。

[0224] 实施例 1.59B: 根据实施例 1.59 所述的化合物, 其中所述化合物相对于 $-\text{CHMe}-$ 基团具有 S- 立体构象。

[0225] 实施例 1.60: 根据实施例 1.58 所述的化合物, 其中所述亚烷基链 Q 以 $-\text{CMe}_2-$ 表示。

[0226] 实施例 1.61: 根据实施例 1.0-1.60 中任一实施例所述的化合物, 其中 R^8 是氢或甲基。

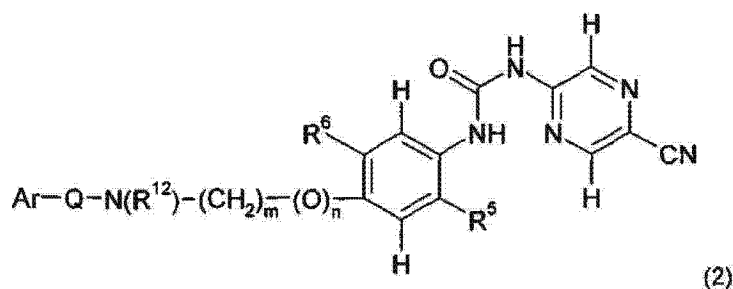
[0227] 实施例 1.62: 根据实施例 1.61 所述的化合物, 其中 R^8 是氢。

[0228] 实施例 1.63: 根据实施例 1.61 所述的化合物, 其中 R^8 是甲基。

[0229] 实施例 1.64: 根据实施例 1.0 至 1.19、1.25 至 1.47 和 1.51 至 1.63 中任一实施例所述的化合物, 其中 m 是 1, n 是 0 及 R^1 是氰基。

[0230] 实施例 1.65: 根据实施例 1.0 至 1.64 中任一实施例所述的化合物, 其中所述式 (1) 化合物具有下述式 (2) 结构:

[0231]



[0232] 或其盐、N-氧化物或互变异构体。

[0233] 实施例 1.65A:根据实施例 1.0 至 1.2、1.9 至 1.17 和 1.22 至 1.64 中任一实施例所述的化合物,其中 Ar 选自:

[0234] 苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl);

[0235] 未被取代的苯基;及

[0236] 被一个或两个选自下述基团的取代基取代的苯基:卤素;任选被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₄ 烷氧基;任选被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基及含两个杂原子的 6-元饱和杂环,其中一个杂原子是氮原子,另一个杂原子选自氮和氧,并且其中所述杂环任选被 C₁₋₄ 烷基取代。

[0237] 实施例 1.65B:根据实施例 1.65A 所述的化合物,其中 Ar 选自苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl);未被取代的苯基;被选自氟、氯、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉基、哌嗪基和 N-甲基哌嗪基的一个或两个基团取代的苯基。

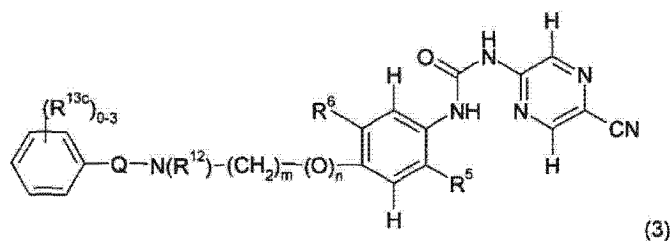
[0238] 实施例 1.65C:根据实施例 1.65B 所述的化合物,其中 Ar 选自未被取代的苯基;及被选自氟、氯、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉基、哌嗪基和 N-甲基哌嗪基的一个或两个基团取代的苯基。

[0239] 实施例 1.65D:根据实施例 1.65B 所述的化合物,其中 Ar 选自未被取代的苯基;2-氟苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;2,3-二氟苯基;2,4-二氟苯基;2,5-二氟苯基;2-氯苯基;3-氯苯基;4-氯苯基;2-氯苯基;4-三氟甲氧基苯基;2-甲氧基苯基;3-甲氧基苯基;4-甲氧基苯基;4-吗啉-4-基苯基;4-(4-甲基哌嗪-4-基)苯基;4-哌嗪-1-基苯基;及苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

[0240] 实施例 1.65E:根据实施例 1.65B 所述的化合物,其中 Ar 选自未被取代的苯基;2-氟苯基;3-氟苯基;4-氟苯基;2,4-二氟苯基;4-氯苯基;2-氯苯基;4-三氟甲氧基苯基;2-甲氧基苯基;3-甲氧基苯基;4-甲氧基苯基;4-吗啉-4-基苯基;4-(4-甲基哌嗪-4-基)苯基;4-哌嗪-1-基苯基;及苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

[0241] 实施例 1.66:根据实施例 1.65 所述的化合物,其中所述式(2)化合物具有式(3):

[0242]



[0243] 或其盐、N-氧化物或互变异构体;

[0244] 其中 R^{13c} 是前面任一实施例所定义的 R¹³ 或 R^{13a}。

[0245] 实施例 1.66A:根据实施例 1.66 所述的化合物,其中存在 0、1 或 2 个取代基 R^{13c} ,所述取代基 R^{13c} 选自:卤素;任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷氧基;任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基;及含两个杂原子的 6-元饱和杂环,其中一个杂原子是氮原子,另一个杂原子选自氮和氧,其中所述杂环任选被 C_{1-4} 烷基取代。

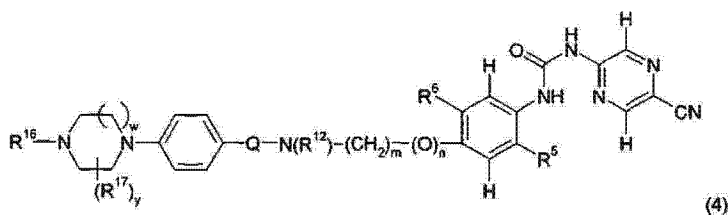
[0246] 实施例 1.66B:根据实施例 1.66A 所述的化合物,其中存在 0、1 或 2 个取代基 R^{13c} ,所述取代基 R^{13c} 选自氟、氯、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、吗啉基、哌嗪基和 N-甲基哌嗪基。

[0247] 实施例 1.66C:根据实施例 1.66B 所述的化合物,其中不存在取代基 R^{13c} 或存在 1 个或 2 个取代基 R^{13c} ,所述取代基 R^{13c} 选自 2-氟基;3-氟基;4-氟基;2,3-二氟基;2,4-二氟基;2,5-二氟基;2-氯基;3-氯基;4-氯基;2-氯基;4-三氟甲氧基;2-甲氧基;3-甲氧基;4-甲氧基;4-吗啉-4-基;4-(4-甲基哌嗪-4-基);及 4-哌嗪-1-基。

[0248] 实施例 1.66D:根据实施例 1.66C 所述的化合物,其中不存在取代基 R^{13c} 或存在 1 个或 2 个取代基 R^{13c} ,所述取代基 R^{13c} 选自 2-氟基;3-氟基;4-氟基;2,4-二氟基;4-氯基;2-氯基;4-三氟甲氧基;2-甲氧基;3-甲氧基;4-甲氧基;4-吗啉-4-基;4-(4-甲基哌嗪-4-基);及 4-哌嗪-1-基。

[0249] 实施例 1.66E:根据实施例 1.66 所述的化合物,其中所述式(3)化合物具有式(4)结构:

[0250]



[0251] 或其盐、N-氧化物或互变异构体;

[0252] 其中 w 是 1 或 2; y 是 0、1、2、3 或 4; R^{16} 是氢或 C_{1-3} 烷基;及 R^{17} 是 C_{1-3} 烷基。

[0253] 实施例 1.66F:根据实施例 1.66E 所述的化合物,其中 R^{16} 是甲基。

[0254] 实施例 1.66G:根据实施例 1.66E 所述的化合物,其中 R^{16} 是氢。

[0255] 实施例 1.66H:根据实施例 1.66E-1.66G 中任一实施例所述的化合物,其中 R^{17} 是甲基。

[0256] 实施例 1.66J:根据实施例 1.66E-1.66H 中任一实施例所述的化合物,其中 y 是 0。

[0257] 实施例 1.66K:根据实施例 1.66E-1.66H 中任一实施例所述的化合物,其中 y 是 1、2、3 或 4。

[0258] 实施例 1.66L:根据实施例 1.66E-1.66K 中任一实施例所述的化合物,其中 w 是 1。

[0259] 实施例 1.66M:根据实施例 1.66E-1.66K 中任一实施例所述的化合物,其中 w 是 2。

[0260] 实施例 1.67:根据实施例 1.66E-1.66M 中任一实施例所述的化合物,其中 R^5 是氢或甲氧基; R^6 是氢或氯; n 是 0 或 1; m 是 1 或 2,只要 n 是 1 时,则 m 是 2; R^{12} 是氢或甲基; Q 是 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 或 CH_2CH_2 ;苯环上存在 0-2 个 R^{13c} 部分,而且当存在 R^{13c} 时,所述 R^{13c} 选自氟、甲氧基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0261] 实施例 1.68:根据实施例 1.67 所述的化合物,其中 R^5 是氢或甲氧基; R^6 是氢或氯; n 是 0; m 是 1 或 2; R^{12} 是氢; Q 是 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 或 CH_2CH_2 ;苯环上存在 0-2 个 R^{13c} 部分,而且

当存在 R^{13c} 时,所述 R^{13c} 选自氯、氟和甲氧基。

[0262] 实施例 1.69:根据实施例 1.68 所述的化合物,其中 R⁵ 是甲氧基;R⁶ 是氢;n 是 0;m 是 1 或 2;R¹² 是氢;Q 是 CH₂;苯环上存在 0-1 个 R^{13c} 部分,而且当存在 R^{13c} 时,所述 R^{13c} 选自氯、氟和甲氧基。

[0263] 实施例 1.70:根据实施例 1.69 所述的化合物,其中苯环上存在 0-1 个 R^{13c} 部分,而且当存在 R^{13c} 时,所述 R^{13c} 选自氟。

[0264] 实施例 1.70A:根据实施例 1.69 所述的化合物,其中苯环上存在 0-1 个 R^{13c} 部分,而且当存在 R^{13c} 时,所述 R^{13c} 选自甲氧基。

[0265] 实施例 1.71:根据实施例 1.0 或实施例 1.1 所述的化合物,其选自下述化合物:1-[4-(2-苄氨基-乙基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0266] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲;

[0267] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲;

[0268] 1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0269] 1-{3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0270] 1-{3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0271] 1-(3-氯-4-(2-(4-氟苄乙氨基)乙基)苯基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)-脲;

[0272] 1-{3-氯-4-[2-(4-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0273] 1-{3-氯-4-[2-(3-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0274] 1-{3-氯-4-[2-(2-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0275] 1-(3-氯-4-{2-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0276] 1-{3-氯-4-[2-(3-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0277] 1-{3-氯-4-[2-(3-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0278] 1-{3-氯-4-[2-(4-三氟甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0279] 1-{3-氯-4-[2-(4-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0280] 1-{3-氯-4-[2-(2-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0281] 1-{3-氯-4-[2-(4-三氟甲基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0282] 1-(3-氯-4-{2-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0283] 1-[4-(苄氨基-甲基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0284] 1-{5-氯-4-[2-(3-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0285] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

[0286] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

[0287] 1-{3-氯-4-[2-(2-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0288] 1-(3-氯-4-{2-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0289] 1-{3-氯-4-[2-(4-吗啉-4-基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0290] 1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0291] 1-(3-氯-4-{2-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0292] 1-(3-氯-4-{2-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0293] 1-[4-(苄氨基-甲基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0294] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

[0295] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(4-{2-[2-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯基)-脲;

[0296] 1-[4-(2-苄氨基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲;

[0297] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-脲;

[0298] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{3-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲;

[0299] 1-(3-氯-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0300] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-3-甲基-苯基}-脲;

[0301] 1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0302] 1-(3-氯-4-{2-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0303] 1-{3-氯-4-[2-(3-吗啉-4-基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0304] 1-{3-氯-4-[2-(3,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0305] 1-{3-溴-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0306] 1-{5-溴-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

- [0307] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(4-{2-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯基)-脲；
- [0308] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(4-{2-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙氨基]-乙基}-2-甲氧基-苯基)-脲；
- [0309] 1-{5-氯-2-乙氧基-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0310] 1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-异丙氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0311] 1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0312] 1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(3-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0313] 1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0314] 1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0315] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-(2-甲氧基-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-脲；
- [0316] 1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-哌嗪-1-基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0317] 1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0318] 1-(4-{2-[(苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-乙基}-5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0319] 1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0320] 1-[4-(苄氨基-甲基)-5-氯-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲；
- [0321] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[(4-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-脲；
- [0322] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[(3-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-脲；
- [0323] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[(2-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-脲；
- [0324] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{2-甲氧基-4-[(4-甲氧基-苄氨基)-甲基]-苯基}-脲；
- [0325] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{2-甲氧基-4-[(3-甲氧基-苄氨基)-甲基]-苯基}-脲；
- [0326] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{2-甲氧基-4-[(2-甲氧基-苄氨基)-甲基]-苯基}-脲；

[0327] 1-{5-氯-4-[(4-氟-苄氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0328] 1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-哌嗪-1-基-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;

[0329] 1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲;及

[0330] 它们的盐和互变异构体。

[0331] 实施例 1.72:根据实施例 1.0 至 1.71 中任一实施例所述的化合物,其中所述化合物是盐的形式。

[0332] 实施例 1.73:根据实施例 1.72 所述的化合物,其中所述盐是酸加成盐(acid addition salt)。

[0333] 实施例 1.74:根据权利要求书 1.72 或权利要求书 1.73 所述的化合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

[0334] 实施例 1.75:根据实施例 1.0 至 1.74 中任一实施例所述的化合物,其分子量不超过 1000。

[0335] 实施例 1.76:根据实施例 1.75 所述的化合物,其分子量低于 750。

[0336] 实施例 1.77:根据实施例 1.76 所述的化合物,其分子量低于 700。

[0337] 实施例 1.78:根据实施例 1.77 所述的化合物,其分子量低于 650。

[0338] 实施例 1.79:根据实施例 1.78 所述的化合物,其分子量低于 600 或低于 550。

[0339] 实施例 1.80:根据实施例 1.79 所述的化合物,其分子量低于 525,例如,500 或更低。

具体实施方式

[0340] 定义

[0341] 在本申请中,除非另外声明,否则适用下述定义。

[0342] 除非上下文另有规定,否则,此申请中所使用的“碳环”和“杂环”基团包括芳环体系和非芳环体系。一般说来,此类基团可以是单环或双环,而且可包含,例如,3 至 12 个环成员,更通常是 5 至 10 个环成员。单环基团的实例是包含 3、4、5、6、7 和 8 个环成员,更通常是 3 至 7 个环成员,及优选是 5 或 6 个环成员的基团。双环基团的实例是包含 8、9、10、11 和 12 个环成员的基团,更通常是包含 9 个或 10 个环成员的基团。

[0343] 杂环基团可能含有 1 至 5 个选自 O、S 和 N 及其氧化形式的杂原子环成员。更典型的情况是,杂环基团可具有 1、2、3 或 4 个选自 O、N 和 S 的杂原子环成员,例如,1、2 或 3 个及更通常是 1 或 2 个杂原子环成员。

[0344] 碳环或杂环基团可以是具有 5 至 12 个环成员,更通常是 5 至 10 个环成员的芳基或杂芳基。此处所用术语“芳基”指的是具有芳香特征的碳环基团,术语“杂芳基”指的是具有芳香特征的杂环基团。术语“芳基”和“杂芳基”包括多环(如双环)体系,其中一个或多个环是非芳香性的,只要至少一个环是芳香性的。在这种多环体系中,所述基团上可连接芳环或连接非芳环。

[0345] 术语“非芳香基团”包括不具有芳香特征的不饱和环体系、部分饱和及完全饱和的

碳环和杂环体系。术语“不饱和”和“部分饱和”指的是其中环结构包含共享不止一个价键的原子,即所述环包含至少一个多键,如 $C=C$ 、 $C \equiv C$ 或 $N=C$ 键。术语“完全饱和”指的是环原子之间不存在任何多键的环。饱和碳环基团包括下文定义的环境基。部分饱和的碳环基团包括下文定义的环境基,例如,环戊烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0346] 杂芳基的实例是包含 5 至 12 个环成员,更通常是 5 至 10 个环成员的单环和双环基团。杂芳基可以是,例如,五元或六元单环结构或由稠合的五元环和六元环或两个稠合的六元环构成的双环结构。每个环可包含大约不超过四个一般选自氮、硫和氧的杂原子。一般说来,杂芳环将包含不超过 3 个杂原子,更通常包含不超过 2 个杂原子,例如,一个杂原子。在一个实施例中,杂芳环包含至少一个环氮原子。杂芳环中的氮原子可以是碱性的,如咪唑或吡啶中所示,或者基本上是非碱性的,如吡咯或吡咯中的氮。一般说来,杂芳基中碱性氮原子(包括环的任何氨基取代基)的数量将少于 5 个。

[0347] 五元杂芳基的实例包括但不限于吡咯、咪唑、噻吩、咪唑、呋喃、恶唑、恶二唑、恶三唑、异恶唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑和四唑基团。

[0348] 六元杂芳基的实例包括但不限于吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶和三嗪。

[0349] 双环杂芳基可能,例如,选自下述基团:

[0350] a) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的苯环;

[0351] b) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的吡啶环;

[0352] c) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的嘧啶环;

[0353] d) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的吡咯;

[0354] e) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的吡唑环;

[0355] f) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的吡嗪环;

[0356] g) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的咪唑环;

[0357] h) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的恶唑环;

[0358] i) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的异恶唑环;

[0359] j) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的噻唑环;

[0360] k) 稠合到包含 1 或 2 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的异噻唑环;

[0361] l) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的噻吩环;

[0362] m) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的呋喃环;

[0363] n) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的环己基环;及

[0364] o) 稠合到包含 1,2 或 3 个环杂原子的 5- 或 6- 元环上的环戊基环;

[0365] 包含稠合到五元环上的六元环的双环杂芳基的实例包括但不限于苯并咪唑、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并恶唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、异苯并咪唑、吡咯、异吡咯、吡嗪、吡嗪啉、异吡嗪啉、嘌呤(如腺嘌呤、鸟嘌呤)、吡唑、苯并二茂和吡唑并吡啶基团。

[0366] 含两个稠合六元环的双环杂芳基的实例包括但不限于喹啉、异喹啉、色满(chroman)、二氢苯并噻唑、苯并吡喃、异苯并吡喃、苯并二氢呋喃、异苯并二氢呋喃、苯并二恶烷、喹啉、苯并恶唑、苯并二嗪、吡啶并吡啶、喹啉啉、喹啉啉、噌啉、酞嗪、萘啶和喹啉基团。

[0367] 包含一个芳环和一个非芳环的多环芳基和杂芳基的实例包括四氢化萘、四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢苯并噻吩、二氢苯并咪唑、2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英

(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine)、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(benzo[1,3]dioxole benzo[1,3]dioxole)、4,5,6,7-四氢苯并呋喃、吲哚啉和二氢化茛基团。

[0368] 碳环芳基的实例包括苯基、萘基、茛基及四氢萘基基团。

[0369] 非芳香杂环基团的实例是具有3至12个环成员,更通常是5至10个环成员的基团。此类基团可以是单环或双环,例如,一般具有1至5个通常选自氮、氧和硫的杂原子环成员(更通常是1、2、3或4个杂原子环成员)。

[0370] 杂环基团可以包含,例如,环醚基团(如四氢呋喃和二恶烷)、环硫醚基团(如四氢噻吩和二噻烷)、环胺基团(如吡咯烷)、环砜(如环丁砜和环丁烯砜)、环亚砜、环磺酰胺及它们的组合(如硫代吗啉)。非芳香杂环基团的其它实例包括环酰胺基团(如吡咯烷酮)和环酯基团(如丁内酯)。

[0371] 单环非芳香杂环基团的实例包括5-、6-和7-元单环杂环基团。具体实例包括吗啉、硫代吗啉及其S-氧化物和S,S-二氧化物、哌啶(如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基)、N-烷基哌啶,如N-甲基哌啶、哌啶酮、吡咯烷(如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、吡丁啶、吡喃(2H-吡喃或4H-吡喃)、二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、四氢呋喃、四氢噻吩、二恶烷、四氢吡喃(如4-氢吡喃基)、咪唑啉、咪唑烷酮、恶唑啉、噻唑啉、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪酮(piperazone)、哌嗪及N-烷基哌嗪,如N-甲基哌嗪、N-乙基哌嗪和N-异丙基哌嗪。

[0372] 非芳香碳环基团的实例包括环烷烃基团(如环己基和环戊基)、环烯烃基(如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基)以及环己二烯基、环辛四烯、四氢萘次甲基和十氢萘基。

[0373] 卤素取代基的实例包括氟、氯、溴和碘。尤其优选的是氟和氯。

[0374] 在上述式(1)化合物的定义中以及下文所使用的那样,除非另外声明,术语“烃基”是具有全碳骨架的脂肪族、脂环族和芳香族基团的通称。

[0375] 在某些情况下,正如本申请所定义的那样,构成碳骨架的一个或多个碳原子可被规定的原子或原子团取代。烃基的实例包括烷基、环烷基、环烯基、碳环芳基、烯基、炔基、环烷基烷基、环烯基烷基及碳环芳烷基、芳烯基(aralkenyl)和芳炔基(aralkynyl)。此类基团可以是未被取代的或者,若声明的话,可以被此处定义的一个或多个取代基取代。除非上下文另外规定,下面表明的实例和优选例适用于式(1)化合物各种取代基定义中提到的每个烃基取代基或含烃基的取代基。

[0376] 术语“无环烃基”通常指的是饱和的无环基团(即烷基)或不饱和的无环基团(即含双键和三键或其混合的基团)。无环烃基的实例有烷基、烯基和炔基。

[0377] 通常通过举例,烃基可以具有不超过12个碳原子,除非上下文另外要求。在具有1至12个碳原子的烃基子集中,具体的实例有 C_{1-8} 烃基, C_{1-6} 烃基,如 C_{1-4} 烃基(如 C_{1-3} 烃基或 C_{1-2} 烃基),选自 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 和 C_8 烃基任何单一数值或数值组合的具体实例。

[0378] 无环 C_{1-12} 烃基可以是线性的或支化的,可以包含0、1、2、3或4个多键(即双键或三键)。

[0379] 一般说来,无环 C_{1-12} 烃基包含0、1或2个多键。

[0380] 在无环 C_{1-12} 烃基的一个子集中,不存在任何多键(即无环 C_{1-12} 烃基是烷基)。

[0381] 在无环 C_{1-12} 烃基的另一个子集中,存在1或2个多键。这种子集包括 C_{2-12} 烯基、

C_{2-12} 炔基和 C_{2-12} 烯炔基。

[0382] 术语“烷基”涵盖直链烷基和支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基，及正己基及其同分异构体。在具有 1 至 8 个碳原子的烷基子集中，具体实例有 C_{1-6} 烷基，如 C_{1-4} 烷基（如 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基）。

[0383] 烯基的实例包括但不限于，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、异丙烯基、丁烯基、1,4-丁二烯基、戊烯基和己烯基。在烯基的子集中，烯基具有 2 至 8 个碳原子，具体实例有 C_{2-6} 烯基或 C_{2-4} 烯基。

[0384] 炔基的实例包括但不限于乙炔基和 2-丙炔基（炔丙基）。在具有 2 至 8 个碳原子的炔基子集中，具体实例有 C_{2-6} 炔基，如 C_{2-4} 炔基。

[0385] 然而烃基并不限于“无环烃基”，它可包括上文定义无环烃基，还包括含环状烃基团（如环烷基或环烯基团）或芳基（如苯环）的烃基或由这些基团组成的烃基。

[0386] 环烷基的实例有环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环庚烷。在环烷基的子集中，所述环烷基具有 3 至 8 个碳原子，具体实例有 C_{3-6} 环烷基。

[0387] 环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基。在环烯基的子集中，所述环烯基具有 3 至 8 个碳原子，具体实例有 C_{3-6} 环烯基。

[0388] 碳环芳基的实例包括取代和未取代苯基、萘基、二氢化茛基和茛基。

[0389] 环烷基烷基、环烯基烷基、碳环芳烷基、芳烯基和芳炔基的实例包括苯乙基、苜基、苯乙烯基、苯乙炔基、环己甲基、环戊甲基、环丁甲基、环丙甲基和环戊烯甲基。

[0390] 本申请使用的术语“非芳香烃基”指的是无环烃基（如上所述）或者由一个或多个非芳香环基团（如环烷基或环烯基）组成的烃基或包含这些基团的烃基。非芳香烃基的实例包括烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、烷基环烷基、烷基环烯基、环烷基烯基、环烷基炔基、烷基环烷基烯基和烷基环烷基炔基。

[0391] 应该理解的是，术语“烃基”和“非芳香烃基”涵盖的基团范围受到存在的碳原子数的限制。因此，术语 C_{1-4} 烃基将尤其包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、乙炔基、炔丙基、丁炔基、环丙基、甲基环丙基和环丙基甲基。

[0392] 当烃基存在或声明具有一个或多个碳原子时，只要烃基至少保留一个碳原子，烃基的一个或多个碳原子可任选被 O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹ 或 X¹C(X²)X¹（或其子基团）取代，其中 X¹ 和 X² 如前文所定义。例如，烃基的 1、2、3 或 4 个碳原子可被所列出的一个原子或基团取代，而且取代原子或基团可以相同或不同。一般说来，被取代的线性或骨架碳原子的数量与取代它们的基团中的线性或骨架原子的数量相对应。烃基中的一个或多个碳原子已经被上文定义的取代原子或基团取代的基团实例包括醚和硫醚（C 被 O 或 S 取代）、酰胺、酯、硫代酰胺和硫酯（C-C 被 X¹C(X²) 或 C(X²)X¹ 取代）、砜和亚砜（C 被 SO 或 SO₂ 取代）、胺（C 被 NR^c 取代）。其它实例包括脲、碳酸酯和氨基甲酸酯（C-C-C 被 X¹C(X²)X¹ 取代）。

[0393] 若胺基具有两个烃基取代基，它们可以和与它们连接的氮原子一起，及任选和另一个杂原子，如氮、硫或氧，连接构成 4 元至 7 元环结构。

[0394] 本申请使用的定义“R^a-R^b”，不管是就碳环或杂环部分上的取代基而言，还是就式 (I) 化合物上其它位置的其它取代基而言，尤其是包括其中 R^a 选自下述基团的化合物：一

化学键、O、CO、OC(O)、SC(O)、NR^cC(O)、OC(S)、SC(S)、NR^cC(S)、OC(NR^c)、SC(NR^c)、NR^cC(NR^c)、C(O)O、C(O)S、C(O)NR^c、C(S)O、C(S)S、C(S)NR^c、C(NR^c)O、C(NR^c)S、C(NR^c)NR^c、OC(O)O、SC(O)O、NR^cC(O)O、OC(S)O、SC(S)O、NR^cC(S)O、OC(NR^c)O、SC(NR^c)O、NR^cC(NR^c)O、OC(O)S、SC(O)S、NR^cC(O)S、OC(S)S、SC(S)S、NR^cC(S)S、OC(NR^c)S、SC(NR^c)S、NR^cC(NR^c)S、OC(O)NR^c、SC(O)NR^c、NR^cC(O)NR^c、OC(S)NR^c、SC(S)NR^c、NR^cC(S)NR^c、OC(NR^c)NR^c、SC(NR^c)NR^c、NR^cC(NR^c)NR^c、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c 和 NR^cSO₂, 其中 R^c 如前文所定义。

[0395] R^b 部分可以是氢或可以是选自具有 3 至 12 个(一般是 3 至 10 个, 更通常是 5 至 10 个) 环成员的碳环和杂环基团, 及如前文所定义的任选被取代的 C₁₋₈ 烃基。烃基、碳环和杂环基团的实例如前文所述。

[0396] 当 R^a 是 O 和 R^b 是 C₁₋₈ 烃基时, R^a 和 R^b 一起构成烃氧基。优选的烃氧基包括饱和烃氧基, 如烷氧基(如 C₁₋₆ 烷氧基, 更通常是 C₁₋₄ 烷氧基, 如乙氧基和甲氧基, 尤其是甲氧基)、环烷氧基(如 C₃₋₆ 环烷氧基, 如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基) 和环烷基烷氧基(如 C₃₋₆ 环烷基 -C₁₋₂ 烷氧基, 如环丙基甲氧基)。

[0397] 烃氧基可以被本申请定义的各种取代基取代。例如, 烷氧基可以被卤素(如二氟甲氧基和三氟甲氧基中所示)、羟基(如羟基乙氧基中所示)、C₁₋₂ 烷氧基(如甲氧基乙氧基中所示)、羟基 -C₁₋₂ 烷基(如羟基乙氧基乙氧基中所示)或环状基团(如前文所定义的环境基或非芳香杂环基)取代。含非芳香杂环基团取代基的烷氧基的实例是那些其中的杂环基团是饱和的环胺, 如吗啉、哌啶、吡咯、哌嗪、C₁₋₄- 烷基哌嗪、C₃₋₇- 环烷基 - 哌嗪、四氢吡喃或四氢呋喃及烷氧基是 C₁₋₄ 烷氧基, 更典型的是 C₁₋₃ 烷氧基, 如甲氧基、乙氧基或正丙氧基的基团。

[0398] 烷氧基可以被, 例如, 单环基团, 如吡咯、哌啶、吗啉和哌嗪及其 N- 取代衍生物(如 N- 苄基、N-C₁₋₄ 酰基和 N-C₁₋₄ 烷氧基羰基)取代。具体实例包括吡咯烷乙氧基、哌啶乙氧基和哌嗪乙氧基。

[0399] 其中 R^a 是一化学键, R^b 是 C₁₋₈ 烃基, 烃基 R^a-R^b 的实例如前文所述。烃基可以是饱和和基团, 如环烷基和烷基, 此类基团的具体实例包括甲基、乙基和环丙基。烃基(如烷基)可以被本申请定义的各种基团和原子取代。取代烷基的实例包括被一个或多个卤素原子, 如氟和氯取代的烷基(具体实例包括溴乙基、氯乙基、二氟甲基、2, 2, 2- 三氟乙基和全氟烷基, 如三氟甲基)或羟基(如羟甲基和羟乙基)、C₁₋₈ 酰氧基(如乙酰氧基甲基和苄氧基甲基)、氨基和单-和二烷基氨基(如氨基乙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和叔丁基氨基)、烷氧基(如 C₁₋₂ 烷氧基, 如甲氧基乙基中的甲氧基)及环状基团, 如环烷基、芳基、杂芳基和非芳香杂环基团(如前文所定义)。

[0400] 被环状基团取代的烷基的具体实例是那些其中的所述环状基团是饱和环胺(如吗啉、哌啶、吡咯、哌嗪、C₁₋₄ 烷基哌嗪、C₃₋₇ 环烷基 - 哌嗪、四氢吡喃或四氢呋喃) 及所述烷基是 C₁₋₄ 烷基, 更典型是 C₁₋₃ 烷基, 如甲基、乙基或正丙基的基团。被环状基团取代的烷基的具体实例包括吡咯烷基甲基、吡咯烷基丙基、吗啉基甲基、吗啉基乙基、吗啉基丙基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基及此处定义的它们的 N- 取代形式。

[0401] 被芳基和杂芳基取代的烷基的具体实例包括苄基、苯乙基和吡啶基甲基。

[0402] 当 R^a 是 SO₂NR^c 时, R^b 可以是, 例如, 氢或任选取代 C₁₋₈ 烃基或碳环或杂环基团。其中 R^a 是 SO₂NR^c 的 R^a-R^b 实例包括氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷氨基磺酰基和二 -C₁₋₄ 烷氨基磺酰基, 以及磺胺基, 所述磺胺基由环胺基(如哌啶、吗啉、吡咯或任选取地 N- 取代哌嗪, 如 N- 甲基哌嗪)

形成。C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基和二 -C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基, 及由环胺基(如哌啶、吗啉、吡咯或任选 N- 取代哌嗪, 如 N- 甲基哌嗪) 构成的磺酰胺。

[0403] 其中 R^a 是 SO₂ 的 R^a-R^b 基团的实例包括烷基磺酰基、杂芳基磺酰基和芳基磺酰基, 尤其是单环芳基和杂芳基磺酰基。具体实例包括甲基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯基磺酰基。

[0404] 当 R^a 是 NR^c 时, R^b 可以是, 例如, 氢或任选取代 C₁₋₈ 烃基或碳环或杂环基团。其中 R^a 是 NR^c 的 R^a-R^b 的实例包括氨基、C₁₋₄ 烷基氨基(如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、叔丁氨基)、二 -C₁₋₄ 烷基氨基(如二甲氨基和二乙氨基) 及环烷基氨基(如环丙基氨基、环戊基氨基和环己基氨基)。

[0405] 盐

[0406] 本发明的化合物可以以盐的形式存在。

[0407] 所述盐(如实施例 1.72 至 1.74 中所定义) 通常是酸加成盐。

[0408] 所述盐可由母体化合物通过传统化学方法, 如 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl(Editor), Camille G. Wermuth(Editor), ISBN:3-90639-026-8, Hardcover, 388pages, August2002 中所述方法合成。一般说来, 此类盐可以通过将化合物的游离碱形式与水中或有机溶剂, 或两者的混合物中的酸反应而制备; 一般说来, 采用非水介质, 如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0409] 酸加成盐(如实施例 1.73 所定义) 可以采用范围广泛的无机酸和有机酸形成。酸加成盐的实例包括选自由下述族群组成的酸形成的盐: 乙酸、2, 2- 二氯乙酸、脂肪酸、藻酸、抗坏血酸(如 L- 抗坏血酸)、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)- 樟脑酸、樟脑 - 磺酸、(+)-(1S)- 樟脑 -10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基磺酸、乙烷 -1, 2- 二磺酸、乙烷磺酸、2- 羟基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D- 葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(如 D- 葡萄糖醛酸)、谷氨酸(如 L- 谷氨酸)、α- 酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基乙磺酸、(+)-L- 乳酸、(±)-DL- 乳酸、乳糖酸、顺丁烯二酸、苹果酸、(-)-L- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲基磺酸、萘 -2- 磺酸、萘 -1, 5- 二磺酸、1- 羟基 -2- 萘甲酸、烟碱酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、磷酸、丙酸、L- 焦谷氨酸、水杨酸、4- 氨基 - 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L- 酒石酸、硫氰酸、对 - 甲苯磺酸、十一烯酸和戊酸, 以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0410] 本发明化合物的盐的形式通常是药学上可以接受的盐, 药学上可以接受的盐的实例在 Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19 中进行了讨论。然而, 也可以制备非药学上可以接受的盐作为中间体, 然后再将中间体转化为药学上可以接受的盐。此类非药学上可以接受的盐的形式, 例如, 在本发明化合物的提纯或分离中是有用的, 它们也是本发明的一部分。

[0411] 几何异构体和互变异构体

[0412] 本发明的化合物可以存在多种不同的几何异构体和互变异构体形式, 实施例 1.0 至 1.80 中定义的式(1)化合物包括所有这些形式。为了避免产生疑问, 若一化合物可以以几种几何异构体或互变异构体之一的形式存在, 而且仅专门描述或说明了其中一种, 无论如何, 式(1)或其子组、子集、优选例或实例均包括其它形式。

[0413] 光学异构体

[0414] 若所述化学式的化合物包含一个或多个手性中心,而且可以以两种或多种光学异构体的形式存在的话,则提到的化合物包括其所有光学异构体形式(如对映异构体、差向异构体及非对映异构体),其中可以作为单独的光学异构体形式存在,或其混合物(如外消旋混合物)或两种或多种光学异构体的形式存在,除非上下文另外要求。

[0415] 所述光学异构体可通过其光学活性(即+和-异构体,或d和l异构体)表征和识别,或者它们可以采用Cahn, Ingold and Prelog, see *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley&Sons, New York, 1992, pages 109-114, and see also Cahn, Ingold&Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415 建立的“R和S”命名法,根据其绝对立体化学进行表征。

[0416] 光学异构体可以采用各种技术进行分离,包括手性色谱法(手性载体上的色谱法),这些技术是本领域技术人员所熟悉的。

[0417] 作为手性色谱法的替代方法,可以通过与手性酸(如(+)-酒石酸、(-)-焦谷氨酸、(-)-二-甲苯酰-L-酒石酸、(+)-扁桃酸、(-)-苹果酸和(-)-樟脑磺酸)形成非对映异构盐,通过优先结晶(preferential crystallisation)分离非对映异构体,然后分离盐,得到游离碱的单独对映异构体,从而将光学异构体分离。

[0418] 若本发明的化合物以两种或多种光学异构体的形式存在,一对对映异构体中的一个对映异构体可能在,例如,在生物活性方面比另一个对映异构体强。因此,在某些情况下,需要的可能是仅仅使用一对对映异构体中的一个异构体或多个非对映异构体中的一个异构体。因此,本发明提供包含一种具有一个或多个手性中心的化合物的组合物,其中式(1)化合物的至少55%(如至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)是以单一光学异构体(如对映异构体或非对映异构体)的形式存在。在一个一般实施例中,式(1)化合物总数量的99%或更高(如基本上是全部)是以单一光学异构体(如对映异构体或非对映异构体)的形式存在。

[0419] 同位素

[0420] 实施例1.0至1.80中任一实施例定义的本发明的化合物包含一种或多种同位素替代,提到某种元素时,包括所述元素的所有同位素。例如,提到氢包括¹H、²H(D)和³H(T)。同样,提到碳和氧则分别包括¹²C、¹³C和¹⁴C及¹⁶O和¹⁸O。

[0421] 这些同位素可以是放射性的或非放射性的。在本发明的一个实施例中,所述化合物不包含放射性同位素。治疗用途优选采用此类化合物。然而,在另一个实施例中,所述化合物可能包含一种或多种放射性同位素。包括此类放射性同位素的化合物可用于诊断用途。

[0422] 溶剂化物

[0423] 实施例1.0至1.80中任一实施例定义的式(1)化合物可以形成溶剂化物。

[0424] 优选的溶剂化物是通过向本发明化合物的固态结构(如结晶结构)中加入无毒的药学上可以接受的溶剂分子(下文称为溶剂化溶剂)而形成的溶剂化物。此类溶剂的实例包括水、醇(如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。可以利用包含溶剂化溶剂的溶剂或溶剂混合物使本发明的化合物重新结晶而制备溶剂化物。可以利用众所周知的技术和标准技术,如热重分析(TGE)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学,分析所述化合物的晶体,从而确定任何给定例子中是否已经形成了溶剂化物。

[0425] 溶剂化物可以是符合化学计量的溶剂化物或不符合化学计量的溶剂化物。

[0426] 尤其优选的溶剂化物是水合物, 水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。

[0427] 关于溶剂化物的更详细讨论及其制备和表征方法, 参见 Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN0-967-06710-3。

[0428] 药物前体

[0429] 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物可以以药物前体的形式存在。

[0430] “药物前体”指的是, 例如, 任何在体内转化为生物上具有活性的, 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物的任何化合物。

[0431] 例如, 某些药物前体是所述活性化合物的酯(如生理上可以接受的新陈代谢不稳定的酯)。在新陈代谢期间, 酯基(-C(=O)OR)分解, 得到活性药物。此类酯可通过, 例如, 母体化合物中存在的任何羟基的酯化而形成, 若合适的话, 事先对母体化合物中的任何其它反应性基团进行保护, 然后, 如果需要的话, 对其进行去保护。

[0432] 此外, 某些药物前体是酶活化而产生活性化合物, 或者化合物通过进一步的化学反应, 得到活性化合物(例如, 如 ADEPT、GDEPT、LIDEPT 等中所示)。例如, 药物前体可以是糖的衍生物或其它糖苷缀合物(glycoside conjugate), 或可以是氨基酸酯衍生物。

[0433] 络合物和包合物

[0434] 式(1)或子组、子集、优选及其实例包括的还有所述化合物的络合物(如包括与环糊精等化合物的络合物或包合物, 或与金属的络合物)。

[0435] 生物活性

[0436] 式(1)及其子组的化合物是 Chk-1 抑制剂, 因此, 预期与各种化疗剂或放射一起使用时有益于治疗广泛的增殖性疾病。优选的式(1)化合物是那些对 Chk-1 激酶的(如根据此处描述的分析方法测定的) IC_{50} 值低于 1 μ M 的化合物。更优选的化合物是那些对 Chk-1 激酶的 IC_{50} 值低于 0.1 μ M 的化合物。尤其优选的化合物是那些对 Chk-1 激酶的 IC_{50} 值低于 0.01 μ M 的化合物。

[0437] 因此, 在进一步的实施例中, 本发明提供:

[0438] 实施例 2.1: 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物在药物或治疗中的用途。

[0439] 实施例 2.2: 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物作为 Chk-1 激酶抑制剂的用途。

[0440] 实施例 2.3: 根据实施例 2.2 中定义的式(1)化合物的用途, 其中所述化合物对 Chk-1 激酶的(如根据本申请所述分析方法测定的) IC_{50} 值低于 1 μ M。

[0441] 实施例 2.4: 根据实施例 2.3 中定义的式(1)化合物的用途, 其中所述化合物对 Chk-1 激酶的 IC_{50} 值低于 0.1 μ M。

[0442] 实施例 2.5: 根据实施例 2.3 中定义的式(1)化合物的用途, 其中所述化合物对 Chk-1 激酶的 IC_{50} 值低于 0.01 μ M。

[0443] 实施例 2.5A: 根据实施例 2.3 中定义的式(1)化合物的用途, 其中所述化合物对

Chk-1 激酶的 IC_{50} 值低于 0.001 μ M。

[0444] 实施例 2.6 : 实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6 中任一实施例定义的式(1)化合物在增强放射疗法或化疗治疗增殖性疾病(如癌症)疗效中的用途。

[0445] 实施例 2.6A : 实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6 中任一实施例定义的式(1)化合物在治疗增殖性疾病(如癌症)方面的用途。

[0446] 实施例 2.7 : 实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6 中任一实施例定义的式(1)化合物在生产用于增强放射疗法或化疗治疗增殖性疾病(如癌症)疗效的药物的用途。

[0447] 实施例 2.7A : 实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6 中任一实施例定义的式(1)化合物在生产用于治疗增殖性疾病(如癌症)的药剂的用途。

[0448] 实施例 2.8 : 预防或治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,所述方法包括结合放射治疗或化疗对患者施用实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6 中任一实施例定义的式(1)化合物。

[0449] 实施例 2.8A : 预防或治疗增殖性疾病(如癌症)的方法,所述方法包括对患者施用实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6 中任一实施例定义的式(1)化合物。

[0450] 实施例 2.9 : 实施例 2.6 至 2.8A 中任一实施例定义的化合物的用途或方法,其中所述癌症选自癌(carcinomas),例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、胃肠系统癌症或皮肤癌、造血性肿瘤(如白血病)、B- 细胞淋巴瘤、T- 细胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤或伯克特淋巴瘤;骨髓系统造血性肿瘤,如急性和慢性粒细胞性白血病、骨髓增生异常综合征或早幼粒细胞白血病;甲状腺滤泡状癌;间充质源肿瘤,如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤;中枢或外围神经系统肿瘤,如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤;黑色素瘤;精原细胞瘤;畸胎瘤;骨肉瘤;着色性干皮病;着色性干皮症;角质棘皮瘤(keratocanthoma);甲状腺滤泡状癌;或卡波济肉瘤。

[0451] 实施例 2.10 : 用于实施例 2.9 所述用途的化合物,其中癌症选自乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤和白血病。

[0452] 此外,还设想本发明的 Chk-1 抑制剂可用于治疗突变(如 p53 中)已导致 G1/S DNA 损伤检验点丢失(参见本申请的前言部分)的肿瘤。因此,在进一步的实施例中,本发明提供:

[0453] 实施例 2.11 : 实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6A 中任一实施例定义的式(1)化合物与放射疗法或化疗结合使用治疗患有 p53 阴性肿瘤或突变肿瘤(如乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤和白血病)患者的用途。

[0454] 实施例 2.12 : 根据实施例 2.6 或实施例 2.9 或实施例 2.10 或实施例 2.11 的化合物的用途,其中,除施用实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物之外,所述治疗包括给患者施用选自依托泊苷、吉西他滨和 SN-38 的化疗剂。

[0455] 实施例 2.13 : 实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6A 中任一实施例定义的式(1)化合物在生产用于治疗患有 p53 阴性或突变肿瘤患者的药剂的用途。

[0456] 实施例 2.14 : 治疗患有 p53 阴性或突变肿瘤患者(如人类患者)的方法,所述方法包括给患者施用治疗有效剂量的实施例 1.0 至 1.80 或 2.3 至 2.6A 中任一实施例定义的式(1)化合物。

[0457] 本发明的 Chk-1 抑制剂化合物可与 DNA- 损伤抗癌药物与 / 或放射疗法一起使用,

用于治疗耐受多种药物的癌症患者。若在肿瘤对药物的最初反应之后,采用药物治疗时,癌症恢复其正常的肿瘤生长速率,则认为癌症耐受这种药物。当肿瘤块减小或肿瘤生长速率降低,则认为肿瘤“对药物有反应”。

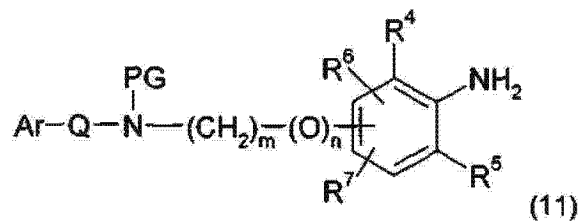
[0458] 制备式(1)化合物的方法

[0459] 式(1)化合物可以按照本领域技术人员熟悉的合成方法和按照本申请描述的方法制备。

[0460] 因此,在另一个实施例中(实施例 3.1),本发明提供了一种制备实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的化合物的方法,所述方法包括:

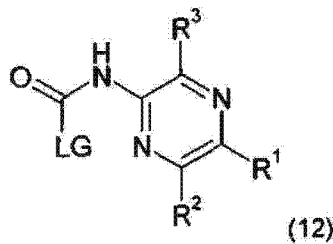
[0461] (A) 使式(11)化合物与式(12)化合物反应:

[0462]



[0463] 其中 PG 是保护基团, R^4 - R^{11} 、j、k、m 和 n 如前文所定义;

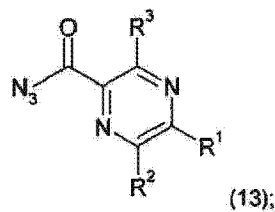
[0464]



[0465] 式中 LG 是离去基团,如苯氧基, R^1 、 R^2 和 R^3 如前文所定义;然后去除所述保护基团 PG;或

[0466] (B) 将式(11)化合物与式(13)化合物反应:

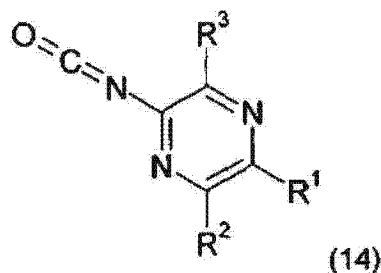
[0467]



[0468] 或

[0469] (C) 将式(11)化合物与式(14)化合物反应:

[0470]



[0471] 然后任选将式(1)的一种化合物转化为式(1)的另一种化合物。

[0472] 保护基团 PG 是能够保护氨基官能团防止发生不想要的副反应的基团, 此类保护基团的实例是本领域技术人员所熟悉的, 参见下文提到的参考书(Protective Groups in Organic Synthesis(Greene and Wuts))。

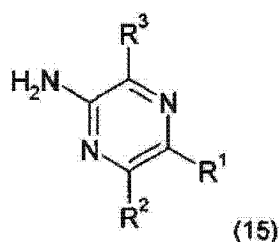
[0473] 尤其优选的保护基团 PG 是叔丁氧基羰基(Boc)。若需要的话, 可以用盐酸或三氟乙酸等酸进行处理, 很容易去除 Boc 基团。

[0474] 在方法(A)中, 离去基团 LG 可以是卤素, 如氯或者, 更优选是苯氧基或取代苯氧基, 如对-硝基苯氧基。

[0475] 其中 LG 是苯氧基时, 式(11)化合物和式(12)化合物之间的反应一般在加热的条件下(如加热到 80-100°C)在极性非质子溶剂(如二甲基甲酰胺)中进行。

[0476] 式(12)化合物可以通过式(15)化合物与氯甲酸苯酯反应而制备。

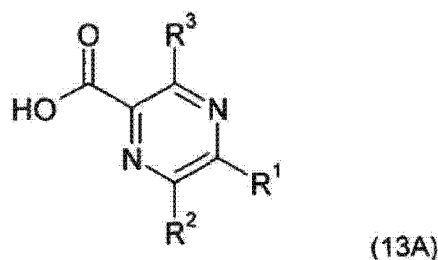
[0477]



[0478] 所述反应通常在非质子溶剂, 如二氯甲烷或四氢呋喃或它们的混合物中, 在非干扰性碱(如吡啶)存在时, 在加热的条件下(例如, 加热到 40-60°C)进行。

[0479] 式(13)的化合物可以通过式(13A)的对应羧酸与叠氮磷酸二苯酯, 在极性非质子溶剂(如四氢呋喃(THF))中, 在非干扰性碱(如三乙胺)存在的条件下反应而制备。反应通常在室温条件下进行。

[0480]

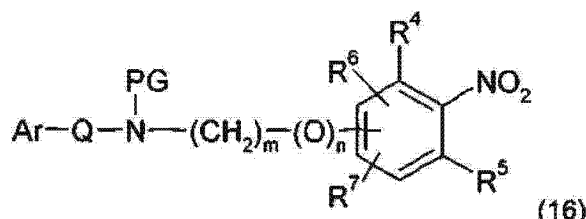


[0481] 或者, 所述叠氮化物可通过形成羧酸的酸性氯化物, 并将所述酸性氯化物与叠氮化钠反应而制备。

[0482] 式(14)的化合物可以通过式(13)的化合物在 Curtius 条件下热分解而制备。

[0483] 式(11)化合物可以采用适合硝基还原为氨基的条件, 通过式(16)的硝基化合物的还原而制备。

[0484]

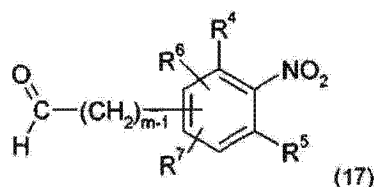


[0485] 例如,可以在酸存在的条件下(如弱酸,如氯化铵)采用金属,如锌粉,或通过金属催化剂(如氧化铂或 Raney 镍)的催化加氢,或使用还原剂,如碱金属连二亚硫酸盐(如连二亚硫酸钠)而进行硝基的还原。熟悉本领域的技术人员非常了解硝基还原所需试剂的类型和条件。

[0486] 根据 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 j 、 k 、 m 和 n 的性质,式(16)的硝基化合物可以通过各种合成路径合成。

[0487] 例如,其中 n 是 0 的化合物可以通过式(17)的化合物

[0488]

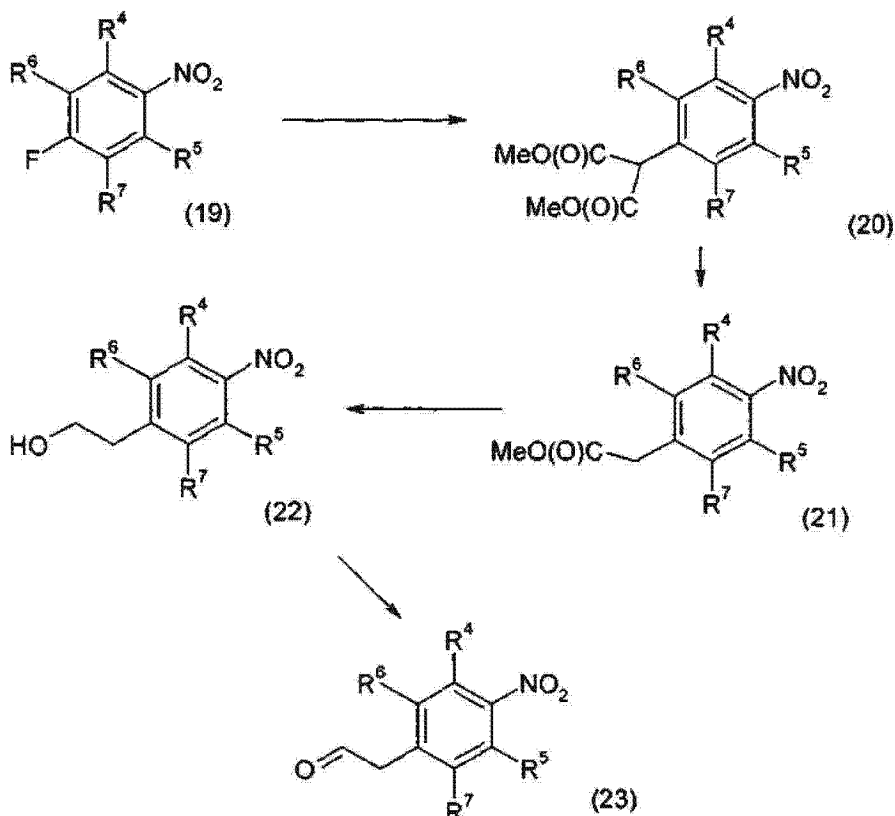


[0489] 与式(18)的化合物进行还原胺化反应而制备:还原胺化反应可按照熟悉的方法,采用氢化硼还原剂,如硼氢化钠或 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 进行。

[0490] Ar-Q-NH_2 (18)

[0491] 其中含醛侧链在硝基对位与苯环相连的式(17)的化合物,可以通过下述示意图 1 所示的顺序反应制备。

[0492]



[0493] 示意图 1

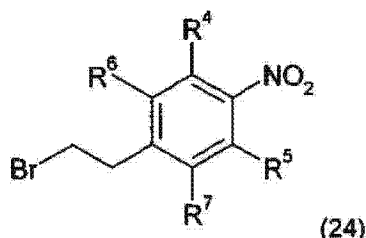
[0494] 在示意图 1 中,硝基氟苯(19)与丙二酸二甲酯在极性溶剂(如 N -甲基吡咯烷酮)中,在碱(如氢氧化钠)存在时,通常在加热的条件下(例如,加热到 $70-90^\circ\text{C}$)反应,得到取代丙二酸酯(20)。然后,将取代丙二酸酯(20)在含氯化钠的 DMSO 水溶液中在温度 $100-115^\circ\text{C}$

加热,使其经历单水解/脱羧基步骤,得到取代硝基苯乙酸酯(21)。

[0495] 采用氢化硼试剂,如硼氢化锂,在干燥的极性非质子溶剂(如 THF)中可以将取代硝基苯乙酸酯(21)还原成醇(22)。然后,可以采用戴斯马丁氧化剂(Dess Martin periodinane),在氯化溶剂(如二氯甲烷)中将醇(22)氧化为醛(23)。

[0496] 在上述步骤的变形中,按照本领域技术人员熟悉的方法,醇(22)可以与 PBr_3 在醚类等溶剂中反应,转化为对应的溴化合物(24)。

[0497]

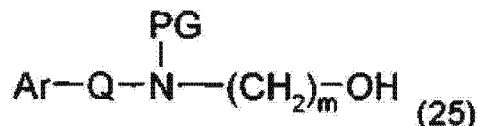


[0498] 或者,溴化合物(24)可以通过将醇(22)与溴和三苯基膦反应而制备。

[0499] 溴化合物(24)可以与氨(18)反应而得到式(16)化合物。

[0500] 其中 n 是 1,氧原子在硝基对位与苯环相连的式(16)化合物可以通过式(25)化合物与式(19)化合物反应而制备(化合物(19)的结构参见示意图 1)。

[0501]

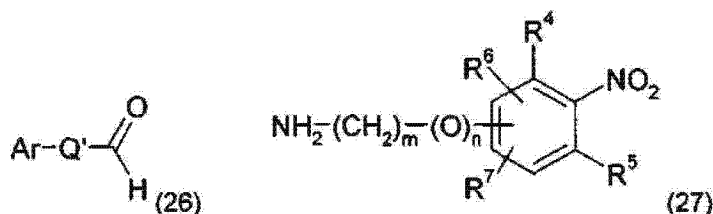


[0502] 一般地,首先将式(25)化合物与氢氧化钠反应形成烷阴离子(alcoholate anion),然后加入式(20)化合物,开展这个反应。该反应可在极性非质子溶剂,如二甲基甲酰胺中进行。

[0503] 式(19)化合物可以商业上获得,或使用本领域技术人员熟悉的标准方法或类似方法获得,例如,参见 Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley&Sons, 1992, and Organic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN:0-471-31192-8), 1995, 亦参见下面实验章节中描述的方法。

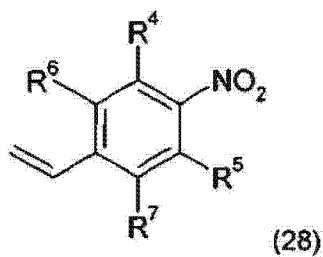
[0504] 其中 R^8 和 R^9 都是氢的式(16)化合物可以通过将 Q' 是长度为 1-3 个碳原子的亚烷基链的式(26)的醛化合物与式(27)的氨基化合物进行还原胺化反应,然后将反应产物与适合引入保护基团 PG 的试剂(如碳酸二叔丁酯)反应而制备。所述还原胺化步骤通常采用硼氢化物还原剂,如前文所述的 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ 。

[0505]



[0506] 其中 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-(\text{O})_n-$ 基团位于硝基对位, n 是 0 和 m 是 2 的式(16)化合物可以通过将式(28)化合物与式(18)化合物在对苯二酚(氢醌)存在的条件下反应而制备。

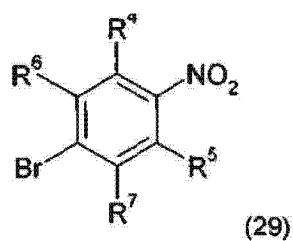
[0507]



[0508] 该反应可在醇类溶剂,如异丙醇或正丁醇中,一般在加热到大约 80-90°C 的条件下进行。

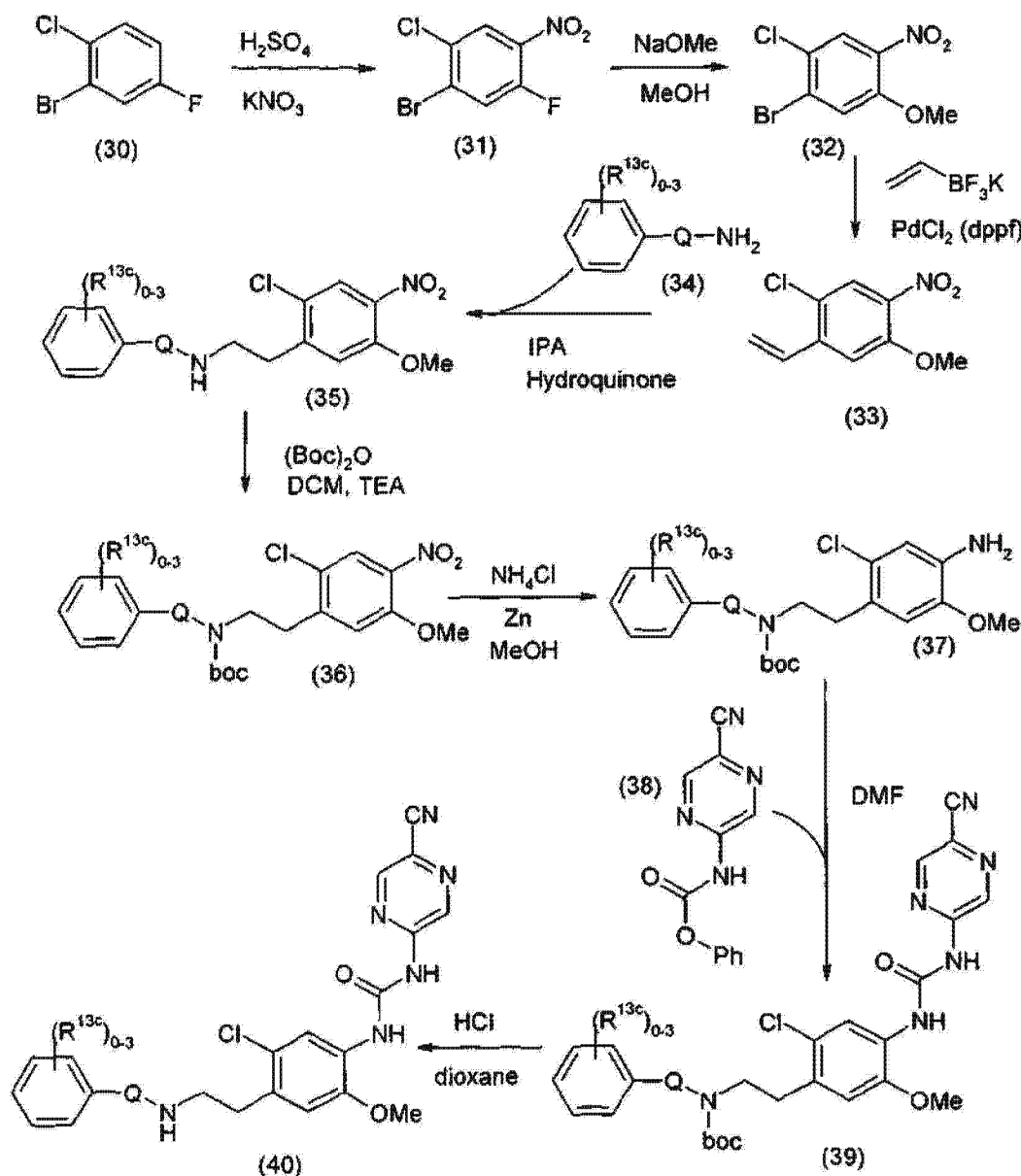
[0509] 式(28)化合物可以通过式(29)化合物在非干扰性碱(如三乙胺)和钯催化剂(如(1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁)二氯化钯)存在的条件下与乙烯三氟硼酸钾反应而制备。

[0510]



[0511] 其中 m 是 2, n 是 0, R¹² 是氢, R⁵ 是甲氧基, R⁶ 是氯的式(3)化合物可以采用下面示意图 2 所示的反应顺序制备:

[0512]



[0513] 示意图 2

[0514] 在示意图 2 中, 溴-氯-氟苯 (30) 通过在硫酸中与硝酸钾反应而硝化, 得到的硝基化合物 (31) 在甲醇中与甲醇钠反应, 得到取代苯甲醚 (32)。然后, 取代苯甲醚 (32) 在二氯甲烷中, 在三乙胺和钯催化剂 (1, 1'-双(二苯基膦)-二茂铁) 二氯化钯存在的条件下采用乙烯三氟硼酸钾处理, 得到乙烯基苯化合物 (33)。

[0515] 乙烯基苯化合物 (33) 在氢醌(对苯二酚)存在的条件下, 在沸点较高的醇(如异丙醇或正丁醇)中, 在温度大约 80-90°C 时与苯烷基胺 (34) 反应, 得到胺 (35)。采用 Boc 酸酐/三乙胺, 在二氯甲烷中, 完成胺 (35) 的 N-保护, 得到 N-保护化合物 (36)。然后, 采用锌和氯化铵, 在甲醇中对化合物 (36) 中的硝基进行还原, 得到胺化合物 (37)。通过在温度大约 80°C 加热反应物与二甲基甲酰胺, 将胺化合物 (37) 与氰基吡嗪基-氨基甲酸酯 (38) 反应, 得到 Boc-保护的化合物 (39), 然后, 采用 HCl 在二恶烷中去保护, 得到产物 (40)。

[0516] 式 (1) 的一种化合物, 或其被保护的衍生物一旦形成, 即可以采用本领域技术人员熟悉的方法, 将它们转化为式 (1) 的另一种化合物。将一种官能团转化为另一种官能团的合成步骤的实例在标准文本中给出, 如 Advanced Organic Chemistry

and Organic Syntheses(see references above)or Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)。

[0517] 在上文所述的许多反应中,可能必须保护一个或多个基团,防止在分子上不希望的位置发生反应。保护基团的实例及官能团的保护和去保护方法,可以参见 Protective Groups in Organic Synthesis(T Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)。

[0518] 前述方法制备的化合物可以采用本领域技术人员熟悉的任何一种方法分离和提纯,此类方法的实例包括重结晶和色谱方法,如柱色谱法(如快速柱色谱法)和高效液相色谱法(HPLC)。

[0519] 药物制剂

[0520] 当活性化合物可以单独施用,则其优选以药物组合物(如制剂)的形式存在。

[0521] 因此,在本发明的另一个实施例(实施例 4.1)中,提供了一种药物组合物,包含至少一种实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物及药学上可以接受的赋形剂。

[0522] 药学上可以接受的赋形剂可以是,例如,载体(如固体、液体或半固体载体)、稀释剂或膨胀剂、成粒剂、涂布剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、悬浮剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、掩味剂或传统上药物组合物中使用的任何其它赋形剂。下面将更详细地说明各种药物组合物的赋形剂实例。

[0523] 药物组合物可以是适合口服、胃肠外给药、局部给药、鼻内给药、眼睛给药、耳部给药、直肠给药、阴道内给药或经皮给药的任何形式。若组合物用于胃肠外给药,它们可以配制成静脉给药、肌内给药、腹膜内给药、皮下给药或通过注射、输液或其它输送手段直接输送到目标器官或组织。输送可以通过单次快速静脉注射、短期输液或长期输液,而且可以通过被动输送或利用合适的输液泵。

[0524] 适用于胃肠外给药的药物制剂包括含水和非含水无菌注射液,它们可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、共溶剂、有机溶剂混合物、环糊精络合剂、用于形成和稳定乳液制剂的乳化剂、用于形成脂质体的脂质体成分、用于形成聚合凝胶的可胶凝的聚合物、冻干保护剂和尤其是用于稳定可溶形式的活性组分及使制剂与目标受体血液等渗的试剂组合。胃肠外给药的药物制剂还可以采用包括悬浮剂和增稠剂的含水和非含水无菌悬浮液的形式(R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21 (2) 2004, p201-230)。

[0525] 如果药物的 pK_a 与制剂的 pH 值相差足够远,通过 pH 调节,可以离子化的药物分子可以溶解成想要的浓度。静脉给药和肌内给药的可以接受的 pH 范围是 2-12,但是,皮下给药可以接受的 pH 范围是 2.7-9.0。溶液 pH 通过药物的盐形式、强酸/强碱(如盐酸或氢氧化钠),或通过缓冲溶液的形式控制。所述缓冲溶液包括但不限于甘氨酸、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、组氨酸、磷酸盐、三(羟甲基)-氨基甲烷(TRIS)或碳酸盐形成的缓冲液。

[0526] 在可注射的制剂中,经常使用水溶液及溶于水的有机溶剂/表面活性剂(如共溶剂)组合。在可注射制剂中使用的可溶于水的有机溶剂和表面活性剂包括但不限于丙二醇、乙醇、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400、丙三醇、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP; Pharmasolve)、二甲亚砜(DMSO)、Solutol HS15、Cremophor EL(聚氧乙烯蓖麻油)、

Cremophor RH60 及聚山梨醇酯 80。此类制剂在注射前通常可以是(但并不总是)经过稀释的。

[0527] 丙二醇、PEG300、乙醇、Cremophor EL、Cremophor RH60 和聚山梨醇酯 80 是商业上可以用于注射的制剂中经常使用的完全有机的水混溶溶剂和表面活性剂,而且它们可以组合使用。在静脉推注或静脉滴注之前,通常将所得有机制剂稀释至少 2 倍。

[0528] 或者,通过与环糊精分子络合,可以提高水中溶解度。

[0529] 制剂可以以单位-剂量或多剂量容器的形式存在,例如,密封安瓿瓶和小瓶,而且可以在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,只需在注射使用前,加入无菌液体载体,例如,水。

[0530] 药物制剂可通过冻干式(1)的化合物或其酸加成盐而制备。冻干指的是冷冻干燥组合物的程序。因此,冷冻干燥和冻干在本申请中为同义词。典型的冻干方法是将所述化合物溶解,将所得制剂澄清、无菌过滤和无菌输送到适合冻干的容器中(例如,小瓶)。若为小瓶,它们采用冻干塞部分地塞住瓶口。制剂可以冷却到凝固,并在标准条件下经历冻干,然后密封盖好,形成稳定干燥的冻干制剂。所述组合物水的残留量通常较低,如低于冻干制剂重量的 5%,例如低于 1%。

[0531] 冻干制剂可包含其它赋形剂,例如,增稠剂、分散剂、缓冲剂、抗氧化剂、防腐剂和渗透压调节剂。典型的缓冲剂包括磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐和甘氨酸。抗氧化剂的实例包括抗坏血酸、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代甘油、硫脲、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚及乙二胺四乙酸盐。防腐剂可包括苯甲酸及其盐、山梨酸及其盐、对羟基苯甲酸的烷基酯、苯酚、氯丁醇、苯甲醇、硫柳汞、苯扎氯铵和氯化十六烷基吡啶。如果必要的话,前面提到的缓冲剂,以及葡萄糖和氯化钠,可用于调节渗透压。

[0532] 在冻干技术中通常使用膨胀剂,用于促进过程和/或向冻干饼提供体积和/或机械完整度。膨胀剂指的是易溶于水的固体颗粒稀释剂,当与所述化合物或其盐一起冻干时,膨胀剂可以提供物理稳定的冻干饼、更佳的冻干过程及快速且完整的重构。膨胀剂还可用于使溶液等渗。

[0533] 可溶于水的膨胀剂可以是通常适用于冻干的药学上可以接受的惰性固体材料。此类膨胀剂包括,例如,糖,如葡萄糖、麦芽糖、蔗糖和乳糖;多元醇,如山梨醇或甘露醇;氨基酸,如甘氨酸;聚合物,如聚乙烯吡咯烷;及多糖,如葡聚糖。

[0534] 膨胀剂的重量和活性化合物的重量之比通常是在范围从大约 1 至大约 5,例如,是大约 1 至大约 3,如大约 1 至 2 的范围内。

[0535] 或者,它们可以以浓缩并密封在合适的小瓶中的溶液形式提供。剂型的杀菌可在成型工艺的适当阶段对小瓶及瓶内物质通过过滤杀菌或通过高压灭菌法来杀菌。在输送之前,提供的制剂可要求进一步稀释或配制,例如,稀释成合适的无菌输液包。

[0536] 临时注射溶液和悬浮液可采用无菌粉末、颗粒和片剂配制。

[0537] 在本发明的一个优选实施例中,所述药物组合物是适合静脉注射(例如,注射或输注)的形式。

[0538] 在另一个优选的实施例中,所述药物组合物是适合皮下(s.c)给药的形式。

[0539] 适合口服的药物剂型包括片剂、胶囊、囊片、丸剂、锭剂、糖浆、溶液、粉末、粒剂、酞剂和悬浮液、舌下含片、糊片(wafers)或贴片和口腔贴片剂。

[0540] 含有式(1)化合物的药物组合物可以按照已知的方法配制,例如,参见

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

[0541] 因此,片剂组合物可以包含单位剂量的活性化合物以及惰性稀释剂或载体,如糖或糖醇,如乳糖、蔗糖、山梨醇或甘露醇;与/或非糖衍生的稀释剂,如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙,或纤维或其衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,及淀粉,如玉米淀粉。片剂还可包含粘结剂、成粒剂等标准组分,如聚乙烯吡咯烷酮,崩解剂(如可膨胀的交联聚合物,如交联羧甲基纤维素)、润滑剂(如硬脂酸盐)、防腐剂(如对羟苯甲酸酯)、抗氧化剂(如BHT)、缓冲剂(如磷酸盐或柠檬酸盐缓冲剂),及泡腾剂,如柠檬酸盐/碳酸氢盐混合物。此类赋形剂是人们所熟悉的,在此并不需要进行详细讨论。

[0542] 胶囊制剂可以是硬明胶或软明胶,可以包含固体、半固体或液体形式的活性成分。胶囊可以由动物明胶或其合成或植物衍生类似物形成。

[0543] 固体剂型(如片剂、胶囊等)可以有包衣或没有包衣,但是,一般有包衣,例如,保护薄膜包衣(如蜡或清漆)或释放控制包衣。包衣(如 Eudragit™ 型聚合物)可以被设计用于将活性成分释放到胃肠道内需要的位置。因此,可以选择所述包衣,使其在胃肠道内的某一pH 条件下降解,从而在胃内或在回肠内或在十二指肠内选择性地释放所述化合物。

[0544] 所述药物可以以包含释放控制剂的固体基质的形式存在来代替包衣或者除包衣之外还可以包含这种形式,例如,缓释剂,可以适用于在胃肠道中不同的酸度或碱度条件下选择性地释放所述化合物。

[0545] 代替(或者此外)包衣,所述药物可以存在于包含释放控制剂的固体基质中,例如一释放延迟试剂,其在胃肠道中的多种酸性或碱性环境下,适于选择性地释放化合物。或者,基质材料或释放延迟包衣可以采用易受侵蚀的聚合物(如马来酸酐聚合物)的形式,当剂型通过胃肠道时基本上是连续地被侵蚀。作为进一步的替代方案,所述活性化合物可以配制在提供渗透控制化合物释放的输送系统中。渗透释放和其它延迟释放或缓释制剂可以按照本领域技术人员熟悉的方法制备。

[0546] 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物,或其药物前体,可以与载体一起配制,并以纳米颗粒的形式服用。纳米颗粒提供直接渗透到细胞内的可能。纳米颗粒药物输送系统在“Nanoparticle Technology for Drug Delivery”, edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN9781574448573, published 13th March 2006 中进行了说明。纳米颗粒的药物输送还在 J. Control. Release, 2003, 91(1-2), 167-172, and in Sinha et al., Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909 中进行了说明。

[0547] 药物制剂通常是以铝塑包装的“患者包”的形式提供给患者,单个包装中包含治疗整个过程的药物制剂。与药剂师将批量供应的患者药物进行分装的传统处方相比,患者包在下述方面具有优势:患者总是能够看到包含在患者包内的包装说明书,而在患者处方中,这种说明书通常丢失。已经表明,提供包装说明书,可以使患者更遵医嘱。

[0548] 局部使用的组合物包括软膏、霜、喷剂、膏药、凝胶、液滴和插件(inserts)(如眼内插件)。此类组合物可以按照人们熟悉的方法进行配制。

[0549] 肠胃外给药的组合物通常以无菌含水或含油溶液或微悬浮液的形式存在,或可以以细碎的无菌粉末(注射时临时补充无菌水)的形式提供。

[0550] 直肠或阴道内给药的实例包括子宫托和栓剂,它们可以,例如,采用包含活性化合物的有形状的可成型的或蜡状材料形成。

[0551] 吸入给药的组合物可以采用可吸入粉末组合物或液体或粉末喷雾的形式,也可以采用粉末吸入装置或喷雾分配装置以标准形式给药。此类装置是人们熟悉的。若通过吸入给药,粉末制剂通常包含活性化合物及惰性固体粉末稀释剂,如乳糖。

[0552] 式(1)化合物通常以单位剂型的形式存在,为此,为了提供所需水平的生物活性,通常将含足够的化合物。例如,制剂可包含 1 纳克至 2 克活性组分,如 1 纳克至 2 毫克活性组分。在此范围内,特别的化合物含量范围是 0.1 毫克至 2 克活性组分(更通常是 10 毫克至 1 克,如 50 毫克至 500 毫克),或 1 微克至 20 毫克(例如,1 微克至 10 毫克,如 0.1 毫克至 2 毫克活性组分)。

[0553] 对于口服组合物,单位剂型可包含 1 毫克至 2 克活性化合物,更典型是 10 毫克至 1 克,例如,50 毫克至 1 克,如 100 毫克至 1 克。

[0554] 需要活性化合物的患者(例如,人类患者或动物患者)将服用数量足以实现要求疗效的活性化合物。

[0555] 治疗方法

[0556] 可以设想的是,实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物可以单独使用或与化疗剂(尤其是 DNA-损伤剂)或放射疗法一起使用,预防或治疗各种增殖性疾病或症状。此类疾病状态和状况的实例在前文中进行了说明。

[0557] 式(1)化合物,不管是单独施用或与 DNA-损伤剂及其它抗癌剂 and 治疗方法一起使用,通常施用到有需要的受体上,例如,人类患者或动物患者,优选人类患者。

[0558] 可与实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物一起使用的化疗剂的实例包括:

- [0559] • 拓扑异构酶 I 抑制剂
- [0560] • 抗代谢药
- [0561] • 微管蛋白靶向剂
- [0562] • DNA 粘结剂和拓扑异构酶 II 抑制剂
- [0563] • 烷化剂
- [0564] • 单克隆抗体
- [0565] • 抗激素
- [0566] • 信号转导抑制剂
- [0567] • 蛋白酶体抑制剂
- [0568] • DNA 转甲基酶
- [0569] • 细胞因子和类视黄醇
- [0570] • 因缺氧引起损伤的 DNA 损伤剂(如替拉扎明)

[0571] 可与实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物一起使用的化疗剂的特别实例包括:

[0572] 氮芥类,如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥;

[0573] 亚硝基脲类,如亚硝基氮芥、环己亚硝脲和甲基环己亚硝脲;

[0574] 乙撑亚胺 / 甲基三聚氰胺化合物,如三亚乙基蜜胺、三亚乙基硫代磷酰胺和六甲三聚氰胺;

[0575] 烷基磺酸盐,如白消安(busulfan);

- [0576] 三嗪类,如氮烯唑胺;
- [0577] 抗代谢物,如叶酸、氨甲喋呤、曲美沙特、5-氟脲嘧啶、氟脱氧尿苷、吉西他滨、阿糖胞苷、5-氮杂胞苷、2,2'-二氟脱氧胞苷、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤、2'-脱氧助间型霉素、赤式羟基壬基-腺嘌呤(erythrohydroxynonyl-adenine)、磷酸氟达拉滨和2-氯脱氧腺苷;
- [0578] I型拓扑异构酶抑制剂,如喜树碱、托泊替康和依立替康;
- [0579] II型拓扑异构酶抑制剂,如表鬼臼毒素(如足叶乙甙和表鬼臼毒噻吩糖苷);
- [0580] 抗有丝分裂药,如紫杉醇、泰索帝(Taxotere)、长春花生物碱(如长春碱、长春新碱、长春瑞滨)及雌氮芥(如磷酸雌莫司汀);
- [0581] 抗生素,如放线菌素D、道诺霉素(红比霉素)、阿霉素(亚德里亚霉素)、米托蒽醌、伊达比星(idarubicine)、争光霉素、光神霉素、丝裂霉素C和更生霉素;
- [0582] 酶,如L-天门冬酰胺酶;
- [0583] 细胞因子和生物反应调节剂,如干扰素(α 、 β 、 γ),白介素-2G-CSF和GM-CSF;
- [0584] 类视黄醇,如视黄酸衍生物(如贝沙罗汀);
- [0585] 放射致敏剂,如甲硝哒唑、米索硝唑、去甲基醚醇硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫拉唑、烟酰胺、5-溴脱氧尿苷、5-碘脱氧尿苷和溴脱氧胞苷;
- [0586] 铂化合物,如顺铂、卡铂、螺铂、异丙铂、onnaplatin、四铂和奥沙利铂;
- [0587] 蒽二酮(anthracenediones),如米托蒽醌;
- [0588] 脲,如羟基脲;
- [0589] 胍衍生物,如N-甲胍和甲基胍;
- [0590] 肾上腺皮质抑制剂,如米托坦和氨鲁米特;
- [0591] 肾上腺皮质甾类和拮抗剂,如强的松、地塞米松和氨鲁米特;
- [0592] 孕激素类,如羟孕酮(如己酸羟孕酮)、甲羟孕酮(如醋酸甲羟孕酮)和甲地孕酮(如醋酸甲地孕酮);
- [0593] 雌激素,如己烯雌酚和乙炔雌(甾)二醇;
- [0594] 抗雌激素,如它莫西芬;
- [0595] 雄激素,如睾酮(如丙酸睾酮)和氟甲睾酮;
- [0596] 抗雄激素,如氟他米特和亮丙瑞林;
- [0597] 非类固醇物质抗雄激素,如氟他米特;及
- [0598] 信号转导抑制剂,如PARP抑制剂[如Cancer Res.;66:(16)中所公开]、Mek抑制剂[如Blood. 2008September15;112(6):2439-2449中所公开]、法呢酰基转移酶抑制剂[如Blood. 2005Feb15;105(4):1706-16中所公开]、纳巴霉素和Src抑制剂[如Blood. 2011Feb10;117(6):1947-57中所公开]。
- [0599] 可以与实施例1.0至1.80中定义的Chk-1抑制剂化合物一起使用的化疗剂的实例包括Blasina et al., Mol. Cancer Ther., 2008, 7(8), 2394-2404, Ashwell et al., Clin. Cancer Res., 2008, 14(13), 4032-4037, Ashwell et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 2008, 17(9), 1331-1340, Trends in Molecular Medicine February 2011, Vol. 17, No. 2 and Clin Cancer Res;16(2) January 15, 2010中描述的化疗剂。
- [0600] 可以与实施例1.0至1.80中定义的Chk-1抑制剂化合物一起使用的化疗剂的具

体实例包括抗代谢物(如吉西他滨和阿糖胞苷)、拓扑异构酶 -I 抑制剂(如 SN38、托泊替康、依立替康)、铂化合物(如卡铂和顺铂)、拓扑异构酶 -II 抑制剂(如阿霉素和足叶乙甙)、胸苷酸合成酶抑制剂(如 5- 氟脲嘧啶)、有丝分裂抑制剂(如紫杉醇)和烷基化剂(如丝裂霉素 C)。

[0601] 可以与实施例 1.0 至 1.80 中定义的 Chk-1 抑制剂化合物一起使用的其它化疗剂包括诱导停滞复制叉(参见 Ashwell et al., Clin. Cancer Res., 上文), 此类化合物的实例包括吉西他滨、5- 氟脲嘧啶和羟基脲。

[0602] 上文所述的本发明的化合物及与化疗剂或放射疗法的组合可以长期施用, 以保持有益的疗效或仅短期施用。或者, 它们可以以脉动或连续方式施用。

[0603] 本发明的化合物将以有效量施用, 即单独使用(单一疗法中) 或与一种或多种化疗剂或放射疗法一起使用时达到要求疗效的有效剂量。例如, “有效剂量” 是癌症患者单独施用或与 DNA- 损伤药物或其它抗癌药物一起使用时, 可以减慢肿瘤生长、改善疾病的症状和 / 或延长寿命所需化合物的量。更具体地说, 当与放射疗法、与 DNA- 损伤药物或其它抗癌药物一起使用时, 本发明的 Chk-1 抑制剂的有效剂量是, 当 Chk-1 抑制剂与 DNA 损伤抗癌药物与 / 或放射疗法一起使用时, 比 DNA 损伤抗癌药物与 / 或放射疗法单独施用实现更大的响应所需的剂量。当作为组合治疗一起使用时, 患者身上施用“有效剂量的” DNA 损伤药物与 / 或“有效” 放射剂量, 这些剂量是正常实现抗癌效果的剂量。本发明的 Chk-1 抑制剂和 DNA 损伤抗癌药物, 可以作为同一药物组合物的一部分或者, 替代地, 作为独立的药物组合物, 一起在患者身上施用。

[0604] 当作为独立的药物组合物施用, 本发明的 Chk-1 抑制剂和 DNA- 损伤抗癌药物(和 / 或放射疗法) 可以同时施用或在不同时间施用, 只要能够保持 Chk-1 抑制剂的增强效果。

[0605] 在一个实施例中, 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的化合物是在施用 DNA- 损伤抗癌药物之前施用(如在施用 DNA- 损伤抗癌药物之前不超过 8 小时或不超过 12 小时或不超过一天时间内服用)。

[0606] 在另一个实施例中, 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的化合物是在施用 DNA- 损伤抗癌药物之后施用(如在施用 DNA- 损伤抗癌药物之后不超过 8 小时或不超过 12 小时或不超过一天时间内服用)。在另一个实施例中, 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的化合物第一次剂量是在服用 DNA- 损伤抗癌药物一天后服用, 第二次剂量是在服用 DNA- 损伤抗癌药物两天后服用。

[0607] 在另一个实施例中, 实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的化合物的第一次剂量是在服用 DNA- 损伤抗癌药物一天后服用, 第二次剂量是在服用 DNA- 损伤抗癌药物两天后服用, 第三次剂量是在服用 DNA- 损伤抗癌药物三天后服用。

[0608] 具体的剂量方案, 包括服用实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的化合物及 DNA- 损伤抗癌药物, 如 W02010/118390 (Array Biopharma) 中规定, 该专利的内容通过引用而结合在本申请中。

[0609] 患者施用本发明 Chk-1 抑制剂的用量及(组合疗法的情况下) DNA 损伤抗癌药物剂量和放射剂量取决于 DNA 损伤抗癌药物的性质和效力、疾病或状况的类型和严重程度以及患者的特点, 如一般健康情况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域技术人员能够根据这些因素和其它因素确定合适的剂量。本领域技术人员非常了解常用抗癌药物及放射疗

法的有效剂量。

[0610] 不管是在单独治疗中单独服用或是与 DNA 损伤抗癌药物一起服用,式(1)化合物典型的每日剂量范围是从 100 皮克至 100 毫克/kg 体重,更典型的范围是 5 纳克至 25 毫克/kg 体重,更通常是 10 纳克至 15 毫克/kg 体重(如 10 纳克至 10 毫克,更典型是 1 微克/kg 体重至 20 毫克/kg 体重,例如 1 微克至 10 毫克/kg 体重),不过,如果要求的话,可以使用更高或更低的剂量。所述化合物可以每天服用或者,例如每 2、3、4、5、6、7、10、14、21 或 28 天重复服用。

[0611] 不过,最终,服用的化合物的量及所采用的组合物的类型,将与治疗的疾病或生理条件的性质相对应,并将由医生决定。

[0612] 诊断方法

[0613] 在服用实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物之前,需对患者进行筛选,确定患者所患癌症或可能患有的癌症是否对采用化疗剂(如 DNA- 损伤剂)和具有抑制 Chk-1 激酶活性的化合物的组合疗法比较敏感。

[0614] 更具体地说,患者需进行筛选,确定其所患或可能患有的癌症是否以 p53 突变表征的癌症或是 p53 阴性癌症。

[0615] 以 p53 突变或 p53 缺乏表征的癌症可以采用,例如 Allred et al., J. Nat. Cancer Institute, Vol. 85, No. 3, 200-206 (1993) 中描述的方法及该申请所列文章中描述的方法进行识别。例如, p53 蛋白质可以采用免疫组织化学法,如免疫染色法检测。

[0616] 采用选自肿瘤活检样本、血液样本(脱落肿瘤细胞的分离和富集)、大便活检、唾液、染色体分析、胸腔积液、腹膜液或尿液的生物样本进行诊断试验。

[0617] 因此,实施例 1.0 至 1.80 中任一实施例定义的式(1)化合物可用于治疗经筛选(例如,通过测试所述患者的一个或多个生物样本)发现患有 p53 突变或 p53 阴性癌症的患者亚群体。

[0618] 实例

[0619] 现在,将对本发明进行说明,但是,本发明并不限于下述实例中说明的具体实施例。

[0620] 在实例中,采用下述缩略语。

[0621] Boc₂O 二碳酸二叔丁酯

[0622] DCM 二氯甲烷

[0623] DMF 二甲基甲酰胺

[0624] DMSO 二甲亚砜

[0625] EtOAc 乙酸乙酯

[0626] HCl 氯化氢

[0627] IPA 异丙醇

[0628] LiBH₄ 硼氢化锂

[0629] MeOH 甲醇

[0630] Na₂SO₄ 硫酸钠

[0631] NH₄Cl 氯化铵

[0632] NMR 核磁共振

[0633]	RT	室温
[0634]	TEA	三乙胺
[0635]	TFA	三氟乙酸
[0636]	THF	四氢呋喃

[0637] 除非另外声明, 质子磁共振 (^1H NMR) 谱是采用在 400MHz 运行的 Bruker400 仪器, 并采用 DMSO-d_6 或 MeOH-d_4 (如所示) 在 27°C 记录的谱图, 并报告如下: 化学位移 δ /ppm (多重性, 其中 s= 单峰, d= 双峰, t= 三重峰, q= 四重峰, m= 多重峰, br= 宽, 质子数)。残余的质子溶剂作为内标准。

[0638] 液相色谱和质谱分析采用下面说明的系统和操作条件进行。若存在具有不同同位素的原子, 且引用单个质量时, 则所述化合物的引用质量是单一同位素质量 (即 ^{35}Cl ; ^{79}Br 等)。

[0639] HPLC/MS 分析条件

[0640] 下述实例中给出的 LCMS 数据是采用方法 B、C、D、E 或 F 之一, 或者, 若声明的话, 方法 A 获得的。

[0641] LCMS 方法 A

[0642] 采用 Waters2795Alliance HT HPLC、Micromass ZQ 质谱仪及 Waters996 光电二极管阵列 UV 检测器, 利用反相 HPLC-MS 对样本进行分析。LC-MS 采用电喷雾电离及六个不同的色谱系统中的一个系统, 如下所示:

[0643] 溶剂:

[0644] C=1.58g 甲酸铵, 溶于 2.5L 水中 +2.5mL 氨溶液

[0645] D=2.5L 乙腈 +132mL (5%) 溶剂 C+2.5mL 氨溶液

[0646]

色谱柱:	Phenomenex Gemini C18, 5 μm , 4.6 \times 30mm
进样体积:	5 μL
流速:	2.0 mL/min
紫外检测:	220 - 400 nm
柱温:	35 $^\circ\text{C}$

[0647]

时间(分钟)	A%	B%	C%	D%
0.00	0.0	0.0	95.0	5.0
4.25	0.0	0.0	5.0	95.0
5.80	0.0	0.0	5.0	95.0
5.90	0.0	0.0	95.0	5.0
7.00	0.0	0.0	95.0	5.0

[0648]

[0649] 质谱仪:

[0650]

离子化模式:	正离子	负离子
毛细管电压:	3.20kV	-3.00kV
锥电压:	30V	-30V
源温度:	110°C	110°C
脱溶剂气温度:	350°C	350°C
锥孔反吹气体流量:	30 L/Hr	30 L/Hr
脱溶剂气流量:	400 L/Hr	400 L/Hr
扫描时间:	0.50 秒	0.50 秒
扫描间隔时间:	0.20 秒	0.20 秒
质量范围:	80 - 1000 AMU	80 - 1000 AMU

[0651] LCMS 方法 B

[0652]

仪器:	Shumadzu LCMS 2010 EV
柱:	Xbridge C ₁₈ 250 × 4.6mm, 5 μ m
波长:	266 nm
流速:	1.0 mL/min
样本制备:	水:乙腈中浓度为 250 ppm
流动相:	(A) 0.1% TFA, 溶于 HPLC 级水中 (B) 0.08% TFA, 溶于梯度级甲醇中

[0653]

时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10
5.0	10	90
8.0	0	100
10.0	0	100
10.01	90	10
12.0	90	10

[0654] LCMS 方法 C

[0655] LCMS 采用 XBridge C₁₈ 150 × 4.6mm, 5 微米柱, 在 267nm 开展分析。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.1%TFA (溶于 HPLC 级水中) (A) 和 0.1%TFA (溶于 HPLC 乙腈中) (B), 进样体积是 10 μ L, 样本在乙腈中的浓度是 500ppm。

[0656]

时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10

8.00	10	90
9.00	0	100
12.00	0	100
12.01	90	10
14.00	90	10

[0657] LCMS 方法 D

[0658] LCMS 采用 XBridge C₁₈150×4.6mm, 5 微米柱, 在 254nm 开展分析。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.05%CH₃COONH₄ (溶于 HPLC 级水中) (A) 和 0.05%CH₃COONH₄ (溶于 HPLC 级甲醇中) (B), 进样体积是 10 μL。

[0659]

时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10
5.00	10	90
6.00	0	100
10.00	0	100
10.00	90	10
12.00	90	10

[0660] LCMS 方法 E/F

[0661] LCMS 采用 XBridge C₁₈50×4.6mm, 2.5 微米柱, 在 209nm 开展分析。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.1% 铵的水溶液(A) 和 0.1% 铵的乙腈溶液(B), 进样体积是 30 μL。

[0662]

方法 E			方法 F		
时间(分钟)	%A	%B	时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10	0.01	90	10
3.00	10	90	5.00	10	90
5.00	0	100	7.00	0	100
6.00	0	100	11.00	0	100
6.01	90	10	11.01	90	10
7.00	90	10	12.00	90	10

[0663] HPLC 分析条件

[0664] 下述实例中给出的 HPLC 数据是采用方法 B、C、D 之一, 或者, 若声明的话, 方法 A 获得的。

[0665] HPLC 方法 A

[0666] HPLC 采用 Phenomenex Luna C₁₈250×4.6mm, 5 微米柱, 在 267nm 开展分析。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.1%TFA (溶于 HPLC 级水中) (A) 和 0.1%TFA (溶于梯度级甲醇中) (B), 进样体积是 10 μ L。样本在水 : 甲醇中的浓度是 250ppm。

[0667]

时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10
9.00	10	90
11.00	0	100
20.00	0	100
20.01	90	10
25.00	90	10

[0668] HPLC 方法 B :

[0669] HPLC 采用 Waters600 控制器, 色谱柱为 X-bridge C₁₈250×4.6mm, 5 微米, 在 267nm 处测定。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.1%TFA (溶于水中) (A) 和 0.08%TFA (溶于梯度级乙腈中) (B), 进样体积是 10 μ L。样本在水 : 甲醇中的浓度是 250ppm。

[0670]

时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10
9.00	10	90
11.00	0	100
20.00	0	100
20.01	90	10
25.00	90	10

[0671] HPLC 方法 C :

[0672] HPLC 采用 Agilent-1200, 色谱柱为 X-bridge C₁₈250×4.6mm, 5 微米, 在 267nm 处测定。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.1%TFA (溶于水中) (A) 和 0.08%TFA (溶于甲醇中) (B), 进样体积是 10 μ L, 样本在水 : 甲醇中浓度是 250ppm。

[0673]

时间(分钟)	%A	%B

0.01	90	10
9.00	10	90
11.00	0	100
20.00	0	100
20.01	90	10
25.00	90	10

[0674] HPLC 方法 D:

[0675] HPLC 采用 Sun fire C18-250*4.6*5u 柱在 253nm 进行测定。柱的流速是 1mL/min, 溶剂采用 0.1% 甲酸(溶于水中) (A) 和 0.1% 甲酸(溶于乙腈中) (B), 进样体积是 10 μ L。

[0676]

时间(分钟)	%A	%B
0.01	90	10
9.00	10	90
11.00	0	100
20.00	0	100
20.01	90	10
25.00	90	10

[0677] 制备 HPLC 条件

[0678] 制备 HPLC 方法 1

[0679]

仪器: Water 600 控制器
 柱: Gemini C₁₈ 250 × 19 mm, 5 μ
 波长: 266 nm
 流速: 21.0 mL/min
 样本制备: 在水:甲醇中浓度为 30.38 mg/mL
 流动相: (A) 0.1% TFA, 溶于 HPLC 级水中

[0680]

(B) 0.1% TFA, 溶于 HPLC 级甲醇中

[0681]

时间(分钟)	%A	%B

0.01	75	25
5.00	45	55
10.00	42	58
10.01	0	100
12.00	0	100
12.01	75	25
13.00	75	25

[0682] 制备 HPLC 方法 2

[0683]

仪器: Water 600 控制器
 柱: Gemini C₁₈ 100 × 21.2 mm, 5 μ
 波长: 266 nm
 流速: 21.0 mL/min
 样本制备: 在水:甲醇中浓度为 30.38 mg/mL
 流动相: (A) 0.1% TFA, 溶于 HPLC 级水中
 (B) 0.1% TFA, 溶于 HPLC 级乙腈中

[0684]

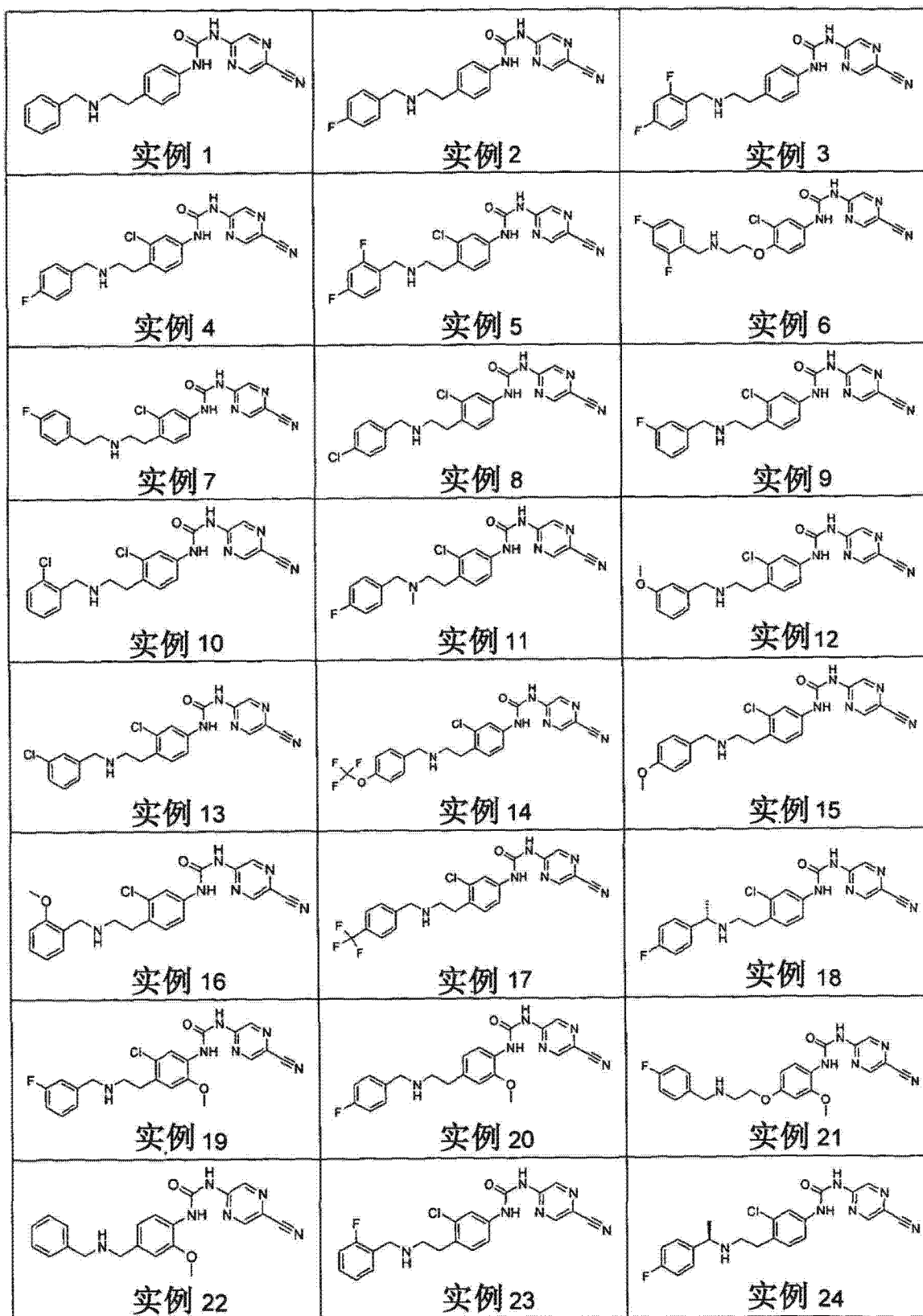
时间(分钟)	%A	%B
0.01	60	40
8.00	30	70
8.01	60	40
10.00	60	40

[0685] 实例 1 至 65

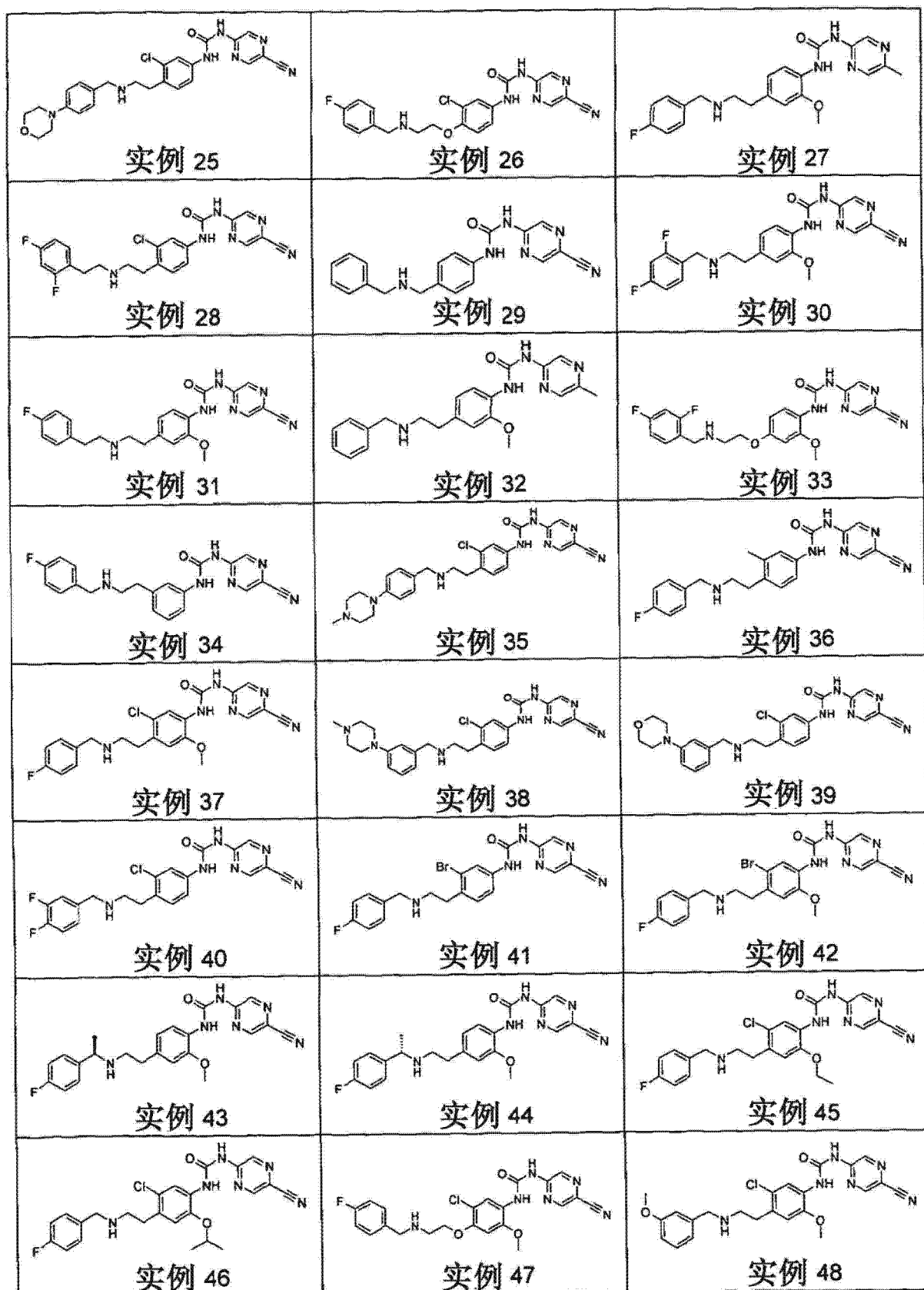
[0686] 制备了下表 1 中所示的实例 1 至 65 的化合物。它们的 NMR、HPLC 和 LCMS 的特性及其制备方法在表 2 中列出。

[0687] 表 1

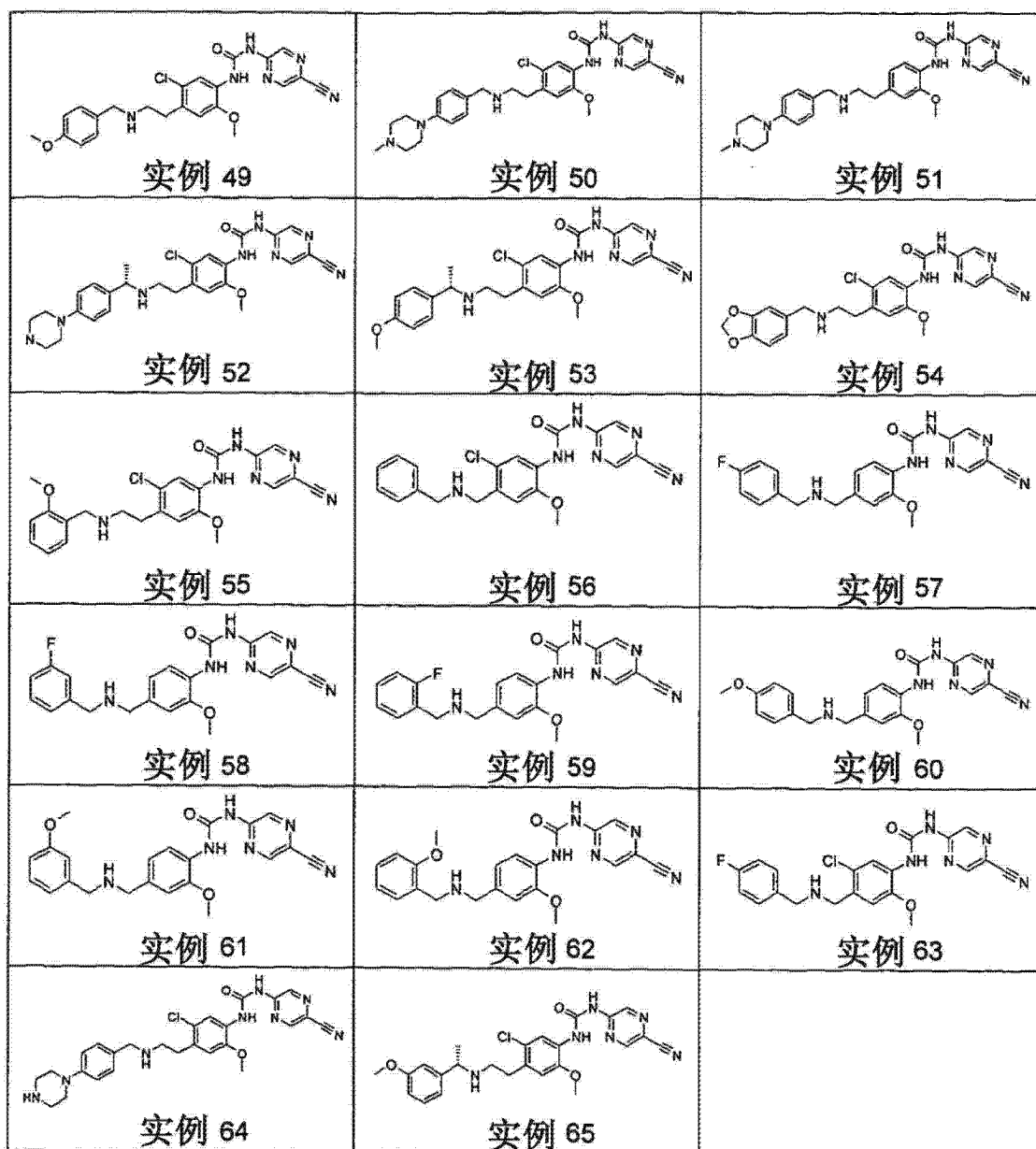
[0688]



[0689]



[0690]



[0691]

实例 编号	名称	合成方法	¹ H NMR			MS(MT)	方法	
			HPLC (RT)	LC (RT)	MS		HPLC	MS
1	1-[4-(2-氟氨基-乙基)-苯基]-3-(5-氟基-吡啶-2-基)-脲	A	(DMSO-d ₆) δ 9.59-9.42 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.47-6.99 (m, 10H), 3.85-3.54 (m, 2H), 2.85-2.56 (m, 4H)		373			A
2	1-(5-氟基-吡啶-2-基)-3-[4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-苯基]-脲	A	(DMSO-d ₆) δ 10.44-10.33 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.34-3.26 (br m, 2H), 3.12-3.03 (br m, 2H)	2.67	391			A
3	1-(5-氟基-吡啶-2-基)-3-[4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-苯基]-脲	A	(DMSO-d ₆) δ 10.28-10.01 (br s, 1H), 9.56-9.45 (br s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 7.45 (q, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 1H), 3.73-3.60 (br s, 2H), 2.71-2.66 (br s, 4H)	2.93	409			A
4	1-[3-氟-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-苯基]-3-(5-氟基-吡啶-2-基)-脲	B	(DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.47-7.30 (m, 5H), 4.23 (br s, 2H), 3.22-3.02 (m, 4H)	6.576	425	A		B
5	1-[3-氟-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-苯基]-3-(5-氟基-吡啶-2-基)-脲	B ^a	(DMSO-d ₆) δ 10.26 (d, 1H), 9.72 (d, 1H), 9.16-9.15 (s, 1H), 8.87-8.86 (s, 1H), 7.76-7.74 (s, 1H), 7.62-7.56 (q, 1H), 7.36-7.35 (s, 1H), 7.33-7.30 (t, 2H), 7.20-7.15 (t, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97-2.95 (s, 2H)	6.82	443	A		B
6	1-[3-氟-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-苯基]-3-(5-氟基-吡啶-2-基)-脲	C	(Methanol-d ₄) δ 8.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.46-4.36 (d, 2H), 3.58-3.55 (d, 2H)	7.06	459			D

表 2

[0692]

7	1-(3-氯-4-(2-(4-氟苯乙基氨基)乙基)苯基)-3-(5-氟基吡嗪基-2-基)-脲	B ^b	(DMSO d ₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.16-9.15 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28-7.22 (t, 4H), 7.12-7.07 (t, 2H), 2.9-2.85 (t, 6H), 2.76-2.72 (t, 2H)	11.05			C	
8	1-(3-氯-4-[2-(4-氯-苯氨基)-乙基]苯基)-3-(5-氟基-吡嗪-2-基)-脲	B	(DMSO d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 2.78-2.76 (t, 2H) and 2.65-2.59 (t, 2H)	8.122	6.915	443	B	B
9	1-(3-氯-4-[2-(3-氟-苯氨基)-乙基]苯基)-3-(5-氟基-吡嗪-2-基)-脲	B	(DMSO d ₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.15-7.12 (d, 2H), 7.05-7.00 (t, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.82-2.79 (t, 2H) and 2.70-2.66 (t, 2H)	7.828		425	B	A
10	1-(3-氯-4-[2-(2-氯-苯氨基)-乙基]苯基)-3-(5-氟基-吡嗪-2-基)-脲	B	(DMSO d ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.61-6.42 (m, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.12 (t, 2H) and 2.04 (t, 2H)	7.955		441	B	A
11	1-(3-氯-4-[2-(4-氟-苯甲基)-氨基-乙基]苯基)-3-(5-氟基-吡嗪-2-基)-脲	B	(DMSO d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.12-7.08 (t, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.85-2.82 (t, 2H) and 2.21 (s, 3H)	7.858		439	B	A
12	1-(3-氯-4-[2-(3-甲氧基-苯氨基)-乙基]苯基)-3-(5-氟基-吡嗪-2-基)-脲	B	(DMSO d ₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 6.89-6.76 (d, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.367 (s, 2H), 2.82-2.79 (t, 2H) and 2.71-2.67 (t, 2H)	7.823		437	B	A
13	1-(3-氯-4-[2-(3-氯-苯氨基)-乙基]苯基)-3-(5-氟基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.39-7.33 (q, 2H), 4.22 (s, 2H) and 3.21-3.07 (t, 4H)	8.030	6.450	443	B	C

[0693]

14	1-{3-氯-4-[2-(4-三氟甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 10.31(s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.731 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66-7.63 (d, 2H), 7.49-7.47 (d, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H) 4.26 (s, 2H) and 3.05-3.01 (t, 4H)	491	B	A
15	1-{3-氯-4-[2-(4-甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 10.34(s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.958 8.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 7.01-6.99 (d, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) and 3.06-3.03 (t, 4H)	437	B	A
16	1-{3-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.924 8.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.12-7.10 (d, 1H), 7.03-7.00 (t, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.85 (s, 3H) and 3.17-3.04 (m, 4H)	437	B	A
17	1-{3-氯-4-[2-(4-三氟甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.406 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 5H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.31 (s, 2H) and 3.16-3.04 (m, 4H)	475	B	D
18	1-(3-氯-4-[2-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.029 9.20 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 4H), 4.50-4.45 (q, 1H), 3.07-2.78 (m, 4H) and 1.59-1.58 (d, 3H)	439	B	A
19	1-(5-氯-4-[2-(3-氟-苯氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	E	(DMSO d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.08 9.04 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55-7.27 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (s, 2H) and 3.09-3.05 (d, 2H)	457	B	D

[0694]

20	1-(5-氟基-吡啶-2-基)-3-[4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2-甲氧基-苯基]-脲	F	(DMSO d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.815 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.57-7.54 (q, 2H), 7.34-7.29 (t, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (s, 2H) and 2.93-2.89 (t, 2H)	6.211	421	C	D
21	1-(5-氟基-吡啶-2-基)-3-[4-[2-(4-氟苯基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基]-脲	C	(DMSO d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.54-6.52 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) and 3.06 (s, 2H)	8.579	437	B	D
22	1-[4-(苯氨基-甲基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲	G	(DMSO d ₆) δ 10.86-10.50 (1H, br s), 9.86 (1H, br s), 8.442 (1H, d), 8.93 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.40-7.30 (4H, m), 7.25 (1H, t), 7.09 (1H, br d), 6.92 (1H, br d), 3.91 (3H, s) and 3.72 (4H, d)		389	A	A
23	1-(3-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.803 (s, 1H), 7.71-7.69 (s, 1H), 7.42-7.39 (t, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.80-2.77 (t, 2H) and 2.70-2.67 (t, 2H)	6.751	425	B	D
24	1-(3-氯-4-[2-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-2-氟-苯基]-3-(5-氧基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.986 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.88-8.87 (s, 1H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.17-2.73 (m, 4H) and 1.56-1.54 (d, 3H)		439	B	A
25	1-(3-氯-4-[2-(4-吗啉-4-基-苯基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.446 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.17-7.15 (d, 2H), 6.87-6.85 (d, 2H), 3.71-3.69 (t, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.05-3.03 (t, 4H), 2.80-2.78 (d, 2H) and 2.71-2.65 (d, 2H)	6.116	492	B	D

[0695]

26	1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲	C	(DMSO d ₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.862 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, 1H), 7.49-7.46 (t, 2H), 7.37-7.34 (dd, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.20 (s, 2H, -CH ₂), 4.04 (s, 2H) and 3.16-3.12 (s, 2H)	441	B	A
27	1-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.13 (br s, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.086 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.61-7.58 (t, 2H), 7.32-7.28 (t, 1H), 6.94-6.93 (s, 1H), 6.81-6.79 (d, 1H), 4.19-4.16 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (br s, 2H), 2.95-2.91 (t, 2H) and 2.42 (s, 3H)	410	B	A
28	1-(3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基氨基]-乙基)-苄基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.292 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.16-7.11 (t, 1H), 6.99-6.96 (t, 1H) and 2.73-2.70 (m, 8H)	457	B	D
29	1-[4-(苄氨基-甲基)-苯基]-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲	G	(DMSO d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.766 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.54-7.36 (m, 7H) and 4.23-4.08 (m, 2H)	359	B	A
30	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基]-脲	D	(DMSO d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.673 (s, 1H), 8.07-8.03 (d, 1H), 7.55-7.49 (q, 1H), 7.27-7.22 (t, 1H), 7.12-7.08 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80-6.78 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.87 (m, 2H) and 2.77-2.76 (m, 2H)	439	B	D
31	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-(4-[2-(4-氟-苄基)-乙基氨基]-乙基)-2-甲氧基-苄基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.943 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.24-7.20 (q, 2H), 7.09-7.05 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.77-6.75 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.76-2.73 (t, 4H) and 2.69-2.64 (t, 4H)	435	B	D

[0696]

32	1-[4-(2-氨基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 9.98 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.890 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, 1H), 7.56-7.54 (d, 2H), 7.47-7.43 (d, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.81-6.79 (d, 1H), 4.19-4.16 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (s, 2H, -CH ₂), 2.96-2.92 (t, 2H) and 2.42 (s, 3H)	6.789	392	B	A
33	1-(5-氨基-吡嗪-2-基)-3-[4-[2-(2,4-二氟-苯氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基]-脲	C	(DMSO d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.529 (s, 1H), 7.97-7.94 (d, 1H), 7.55-7.49 (q, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.53-6.50 (d, 1H), 4.04-4.01 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H) and 2.86-2.83 (t, 2H)	6.789	455	B	D
34	1-(5-氨基-吡嗪-2-基)-3-[3-[2-(4-氟-苯氨基)-乙基]-苯基]-脲		(DMSO d ₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.481 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.26-7.22 (t, 1H), 7.14-7.09 (t, 2H), 6.93-6.91 (d, 1H), 3.70 (s, 2H) and 2.71 (s, 4H)		391	B	A
35	1-(3-氯-4-[2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯氨基]-乙基]-苯基)-3-(5-氨基-吡嗪-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.328 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.78-7.77 (d, 1H), 7.40-7.38 (d, 2H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.08-7.05 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.08-3.05 (m, 8H) and 2.85 (s, 3H)	4.323	505	B	D
36	1-(5-氨基-吡嗪-2-基)-3-[4-[2-(4-氟-苯氨基)-乙基]-3-甲基-苯基]-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.25 (br s, 8.665 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.64-7.60 (q, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.13-7.10 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.95-2.92 (t, 2H) and 2.29 (s, 3H)	6.245	405	B	D
37	1-[5-氯-4-[2-(4-氨基-乙基)-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氨基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	H	(DMSO d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.032 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63-7.60 (q, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.22-4.19 (t, 2H), 3.94 (s, 3H) and 3.14-3.07 (t, 4H)	7.995	455	B	C

[0697]

38	1-(3-氯-4-[2-{3-(4-甲基-哌啶-1-基)-苄氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.459 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80-6.75 (dd, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.83-2.78 (d, 4H), 2.44 (s, 4H) and 2.20 (s, 3H)	4.167	505	B	D
39	1-(3-氯-4-[2-(3-吗啉-4-基-苄氨基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.360 7.72 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.18-7.14 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 3.74-3.72 (d, 6H), 3.08-3.06 (t, 4H), 2.83 (t, 2H) and 2.74 (t, 2H)		492	B	A
40	1-(3-氯-4-[2-(3,4-二氟-苄氨基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲	D	(DMSO d ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.952 7.71 (s, 1H), 7.39-7.34 (q, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.83-2.79 (t, 2H) and 2.70-2.67 (t, 2H)		443	B	A
41	1-(3-溴-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲盐酸盐	D	(DMSO d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.20 (br s, 8.988 1H), 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.63-7.60 (q, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H) and 3.14-3.07 (t, 4H)	6.710	470	B	D
42	1-(5-溴-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲盐酸盐	H	(DMSO d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.20 (br s, 8.024 1H), 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.63-7.60 (q, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 2H) and 3.14-3.07 (t, 4H)		499	B	A
43	1-(5-氧基-吡啶-2-基)-3-(4-[2-[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-乙基]-2-甲氧基-苯基)-脲	F	(DMSO d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.988 8.91 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.36 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.73-6.71 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.61 (t, 2H) and 1.24 (d, 3H)	6.571	435	B	D
44	1-(5-氧基-吡啶-2-基)-3-(4-[2-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-乙基]-2-甲氧基-苯基)-脲	F	(DMSO d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.655 8.01-7.99 (d, 1H), 7.36-7.32 (q, 2H), 7.13-7.09 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.73-6.71 (d, 1H, -ArH), 3.87 (s, 3H, -CH ₃), 3.74 (d, 1H, -CH), 2.67 (t, 2H), 2.63-2.60 (t, 2H) and 1.24-1.20 (d, 3H)	6.571	435	B	D

[0698]

45	1-{5-氯-2-乙氧基-4-[2-(4-氟-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	H	(DMSO d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.21 (br s, 9.48 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63-7.59 (q, 2H), 7.33-7.29 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.19-4.14 (q, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.07-3.05 (t, 2H) and 1.47-1.45 (t, 3H)	6.927	469	B	D
46	1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苯氨基)-乙基]-2-异丙氧基-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	H	(DMSO d ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.09 (br s, 9.479 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61-7.58 (q, 2H), 7.34-7.29 (t, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.06-3.04 (t, 2H) and 1.38-1.36 (d, 6H)	7.049	483	B	D
47	1-{5-氯-4-[2-(4-氟-苯氨基)-乙氧基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	C	(DMSO d ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 9.057 9.03 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64-7.61 (q, 2H), 7.34-7.30 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.41-4.39 (t, 2H), 4.32 (s, 2H) and 3.97 (s, 3H)	5.298	471	B	C
48	1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(3-甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	H	(DMSO d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.337 9.20-9.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43-7.41 (s, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.18-7.16 (d, 2H), 4.70-4.66 (d, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.82 (s, 1H) and 3.25-3.13 (t, 4H)	5.356	467	B	C
49	1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	H	(DMSO d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.021 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28-8.26 (s, 1H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02-7.00 (d, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) and 3.11-3.07 (t, 4H)	5.387	467	B	C
50	1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯氨基]-乙基]-苯基}-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 5.120 9.39 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47-7.44 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06-7.04 (d, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.86 (d, 2H), 3.49-3.47 (d, 2H), 3.16-3.09 (m, 8H) and 2.81-2.80 (d, 3H)	3.424	535	D	E

[0699]

51	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-(2-甲氧基-4-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯氨基]-乙基}-苯基)-脲	F	(DMSO d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 5.268, 8.02-8.00 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.87-6.85 (d, 2H), 6.78-6.75 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.09-3.07 (t, 4H), 2.70 (t, 4H), 2.45-2.42 (t, 4H) and 2.21 (s, 3H)	501	B	A
52	1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-哌嗪-1-基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 5.088, 9.20 (s, 1H), 9.03-8.93 (s, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 2H), 7.06-7.04 (m, 3H), 4.4 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.06 (m, 3H) and 1.58-1.56 (t, 3H)	535	D	A
53	1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.02-8.92 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.23-7.21 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.85-6.83 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.74-2.67 (d, 2H), 1.89 (q, 1H) and 1.22-1.20 (d, 7H)	481		E
54	1-(4-{2-[(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-乙基}-5-氯-2-甲氧基-苯基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.17-6.97 (m, 4H), 6.06 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.94 (s, 3H) and 3.08 (s, 4H)	480		F
55	1-(5-氯-2-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-苯氨基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.12 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.8 Hz), 7.45 (t, 1H, J 8 Hz), 7.03 (t, 1H, J 7.2 Hz), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) and 3.11 (m, 4H)	467		F
56	1-[4-(苯氨基-甲基)-5-氧-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氧基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐	J	(DMSO d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.37 (br s, 7.881, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56-7.41 (m, 6H), 4.23 (s, 4H) and 3.96 (s, 3H)	423	C	D

[0700]

57	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[4-[(4-氟-苯氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基]-脲盐酸盐	G	(DMSO d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.31 (br, 2H), 8.491 9.04 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, 1H), 7.59-7.56 (t, 2H), 7.32-7.28 (t, 3H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.15-4.11 (s, 4H) and 3.94 (s, 3H)	407	B	A
58	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[4-[(3-氟-苯氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基]-脲盐酸盐	G	(DMSO d ₆) δ 10.80 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.575 9.04 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.26 (t, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 4.13 (t, 2H) and 3.94-3.93 (s, 3H)	407	B	D
59	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[4-[(2-氟-苯氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯基]-脲盐酸盐	G	(DMSO d ₆) δ 10.69 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.04 (s, 8.398 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.53-7.49 (t, 1H), 7.31-7.28 (q, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.92-6.90 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H) and 3.69 (s, 2H)	407	B	
60	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[2-甲氧基-4-[(4-甲氧基-甲基氨基)-甲基]-苯基]-脲	G	(DMSO d ₆) δ 10.71 (br s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.03 (s, 8.437 1H), 8.93 (s, 1H), 8.1-8.08 (d, 1H), 7.30-7.28 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.93-6.89 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H) and 3.70 (s, 4H)	419	B	D
61	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[2-甲氧基-4-[(3-甲氧基-苯氨基)-甲基]-苯基]-脲盐酸盐	G	(DMSO d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.452 (s, 1H), 8.602 9.05 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, 2H), 7.00-6.98 (d, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.94 (s, 3H) and 3.56 (s, 3H)	419	B	D
62	1-(5-氧基-吡嗪-2-基)-3-[2-甲氧基-4-[(2-甲氧基-苯氨基)-甲基]-苯基]-脲	G	(DMSO d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.696 9.06 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.11-7.09 (t, 2H), 7.02-6.98 (t, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H) and 3.81 (s, 3H)	419	B	D

[0701]

63	1-(5-氯-4-[4-氟-苯氨基]-甲基)-2-甲氧基-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲盐酸盐	J	(DMSO d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.08-7.05 (d, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90-3.87 (d, 2H), 3.49-3.48 (t, 2H), 3.17-3.00 (m, 8H) and 2.84 (s, 3H)	7.168	441	B	D
64	1-(5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-吡啶-1-基-苯氨基)-乙基]-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 5.250 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46-7.43 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 4H), 3.20-3.14 (s, 4H) and 3.08 (s, 4H)		521	D	A
65	1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氧基-吡啶-2-基)-脲盐酸盐	I	(DMSO d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.38-7.34 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 2.83 (t, 2H) and 1.59 (s, 3H)	3.865	481		E

[0702] a) 除最后一步采用实例 22F 采用的方法外,实例 5 采用合成方法 B 制备,。

[0703] b) 实例 7 采用制备 HPLC 方法 2 提纯。

[0704] 合成路线 A、B、C、D、E、F、G、H、I 和 J 说明如下。

[0705] 合成路线 A

[0706] (参考实例 1 进行说明:1-[4-(2-苄氨基-乙基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲)

[0707] 实例 1

[0708] 1A. 苄基-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0709] 将 2-(4-硝基-苯基)-乙胺(20mmol)和苯甲醛(20mmol)在 N,N-二甲基乙酰胺(50ml)中混合,然后加入乙酸(5ml),然后加入 NaBH(OAc)₃(22mmol)。将此混合物过夜搅拌。然后,小心加入饱和 NaHCO₃(100ml),然后加入 Boc₂O(22mmol),将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。采用 DCM 萃取产物(3 次),混合有机层,并用盐水洗涤(3 次)。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄)、浓缩,并采用己烷中梯度 0-50%EtOAc 为溶剂的柱色谱法浓缩并提纯,得到苄基-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯。

[0710] 1B. [2-(4-氨基-苯基)-乙基]-苄基-氨基甲酸叔丁酯

[0711] 将苄基-[2-(4-硝基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(100mmol)溶于 THF(20ml)中,并在 1 个大气压下氢化一个晚上。过滤并用 THF 洗涤反应混合物。将滤液浓缩干燥,并在实例 1D 的步骤中直接使用。

[0712] 1C. (5-氰基-吡嗪-2-基)-氨基甲酸苯酯

[0713] 将 2-氨基 5-氰基吡嗪(0.25g, 2.08mmol)溶于 THF 和 DCM(3:1, 40mL)中,加入吡啶(0.49g, 6.2mmol)。将此混合物搅拌 15 分钟。加入氯甲酸苯酯(0.97g, 6.2mmol),将反应混合物在 50°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却到室温,并加入 DCM(40mL)和水(25mL)。用水(2×25mL)、盐水(25mL)洗涤分离的有机层,并将其干燥(Na₂SO₄/Na₂SO₄),在减压条件下将溶剂蒸发。采用 15-20%EtOAc(己烷中)为溶剂在中性硅胶上利用柱色谱法提纯反应产物,得到标题化合物(0.29g, 54%)。

[0714] 1D. 苄基-(2-{4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-苯基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0715] 将 2-(4-氨基-苯基)-乙基]-苄基-氨基甲酸叔丁酯(2mmol)与(5-氰基-吡嗪-2-基)-氨基甲酸苯酯(2mmol)在 1,4-二恶烷中混合,所得混合物在 130°C 微波加热 15 分钟。然后,将反应混合物浓缩,并采用 0-100% 乙酸乙酯(己烷中)为溶剂,在中性硅胶上利用柱色谱法浓缩并提纯,得到标题化合物苄基-(2-{4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-苯基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯。

[0716] 1E. 1-[4-(2-苄基氨基-乙基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲

[0717] 将苄基-(2-{4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-苯基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(1mmol)用 4NHCl(二恶烷中)(10ml)处理,并在室温搅拌一个晚上。加入干燥的乙醚,使产物沉淀。采用 0-100%7NNH₃/MeOH(DCM 中)为溶剂,将粗产品用柱色谱法提纯,得到呈游离碱形式的标题化合物。

[0718] 合成路线 B

[0719] (参考实例 4 进行说明:1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲)

[0720] 实例 4

[0721] 4A. 2-(2-氯-4-硝基-苯基)-丙二酸二甲酯

[0722] 将 3-氯-4-氟硝基苯(5.0g, 28.48mmol)和丙二酸二甲酯(3.3mL, 36.17mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(131.5mL)中。在室温加入氢氧化钠(2.4g, 60mmol),将溶液在 80°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却到 5°C,并加入 1N HCl 溶液,使 pH 为 2。加入水(526mL),将所得混合物搅拌 15 分钟,在此期间,沉淀出淡黄色固体。将沉淀物通过过滤收集,然后用水洗涤(2×10mL)。将所得固体物质溶解在 DCM(50mL)中,并干燥(Na_2SO_4),然后,在减压条件下去除挥发性物质,得到标题化合物(5.5g, 67%)。产物不需要提纯,直接在下一步中使用。

[0723] 4B. (2-氯-4-硝基-苯基)-乙酸甲酯

[0724] 将 2-(2-氯-4-硝基-苯基)-丙二酸二甲酯(6.0g, 20.9mmol)和氯化钠(2.2g, 37.6mmol)加到 DMSO(100mL)和水(0.38mL, 20.9mmol)的混合物中,将反应混合物在 110°C 加热 8 小时。将反应混合物冷却到室温,并倒进水中(500mL)。在混合物中加入 EtOAc(200mL),然后搅拌 15 分钟。采用 EtOAc(100mL)萃取水相。将混合的有机提取物用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),在减压条件下脱除溶剂。以己烷中 3-6%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯剩余物,得到标题化合物(2.9g, 60%)。

[0725] 4C. 2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙醇

[0726] 将(2-氯-4-硝基-苯基)-乙酸甲酯(17g, 74mmol)溶解在干燥 THF(85mL)中,并冷却到 0°C。在 0°C 逐滴加入 LiBH_4 的 THF 溶液(2M, 75mL, 148mmol),将反应混合物在室温保持 5 小时。在反应结束后,向反应混合物中加入 NH_4Cl 溶液(2mL),然后搅拌 15 分钟。加入 EtOAc(170mL)和水(85mL),搅拌 10 分钟。采用 EtOAc(85mL)萃取分离的水层,然后将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下蒸发,得到一种黄色的油。以己烷中 5-10%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上利用柱色谱法提纯该黄色油,得到标题化合物(10g, 55%)。

[0727] 4D. (2-氯-4-硝基-苯基)-乙醛

[0728] 在室温,向搅拌的 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-N-苯并二氧杂环戊烯 benzodioxo-3(1H)-酮(戴斯-马丁氧化剂)(25.24g, 59mmol)的 DCM(92mL)溶液中加入 2-(2-氯-4-硝基-苯基)乙醇(10g, 49mmol)的 DCM(30mL)溶液。在室温搅拌反应混合物 3 小时。在反应结束后,加入碳酸氢钠溶液,将此反应混合物搅拌 15 分钟。将分离的有机层用水(2×50mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下去除溶剂,得到标题化合物(9.5g, 95%)。

[0729] 4E. [2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-胺

[0730] 在室温,向甲醇(45mL)中加入 2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙醛(3.0g, 15.03mmol)和 4-氟苄基胺(1.88g, 15.02mmol),并搅拌 15 分钟。将反应混合物冷却到 0°C,加入乙酸(15mL),然后加入固体 NaBH_4 (0.56g, 15.0mmol)。将此反应混合物加热到室温,并连续搅拌 2 小时。然后,在减压条件下脱除挥发性物质。加入二氯甲烷(60mL)和水(60mL),搅拌此混合物 15 分钟。将分离的有机层用水(60mL)、盐水(60mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下去除溶剂,得到标题化合物(3.1g, 67%)。此化合物不需进一步提纯,即可在下一步中使用。

[0731] 4F. [2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐

[0732] 在 0°C 时,向 [2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-胺(3.1g, 10mmol)的 DCM(31mL)悬浮液中加入含 15%HCl 的二恶烷(2.4mL, 10mmol),并将此混合物在 0°C 保

持 1 小时。在盐形成结束后,在减压条件下脱除挥发性物质。向残留物中加入 4:1 的己烷和乙酸乙酯混合物(50mL),搅拌 15 分钟。通过过滤去除溶剂,并在减压条件下干燥固体,得到标题化合物粗产品(2.8g, 80%)。

[0733] 4G. [2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0734] 向 N-[2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐(2.2g, 6.38mmol) 的 DCM (22mL) 悬浮液中加入三乙胺(1.78mL, 12.7mmol), 然后加入 Boc₂O (1.67g, 7.6mmol)。在室温将此混合物搅拌 1 小时, 然后加入 DCM (22mL) 和水(11mL), 将此反应混合物搅拌 15 分钟。将分离的有机层用水(11mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 在减压条件下去除溶剂。以己烷中 1-3%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗反应产物, 得到标题化合物(1.2g, 46%)。

[0735] 4H. [2-(4-氨基-2-氯-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0736] 向 [2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.6g, 1.4mmol) 的甲醇(18mL) 溶液中加入 NH₄Cl 饱和溶液(18mL), 然后加入锌粉(0.41g, 7.3mmol), 将此反应混合物在 45°C 加热 1 小时。将反应混合物冷却到室温, 过滤, 向滤液中加入 EtOAc (60mL) 和水(100mL), 搅拌所得混合物 15 分钟。将分离的有机相用水(80mL)、盐水(80mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压条件下脱除溶剂, 得到标题化合物(0.49g, 88%)。

[0737] 4I. (2-{2-氯-4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-苯基}-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0738] 将 [2-(4-氨基-2-氯-苯基)-乙基]-(4-氟-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.49g, 1.29mmol) 和 (5-氰基-吡嗪-2-基)-氨基甲酸苯酯(0.46g, 1.94mmol)(实例 1C) 溶于 DMF (4.9mL) 中, 并在 75°C 加热 10 小时。将反应混合物冷却到室温, 向反应混合物中加入水(24mL) 和 EtOAc (12mL), 分离有机层。将有机层用水(24mL)、盐水(24mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压条件下脱除挥发性物质。采用己烷中 10-20%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯反应产物, 得到标题化合物(0.29g, 42.7%)。

[0739] 4J. 1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲

[0740] 在 10°C 时, 向 (2-{2-氯-4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-苯基}-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.18g, 0.34mmol) 的 DCM (18mL) 溶液中加入 TFA (0.26mL, 3.4mmol)。将所得混合物搅拌 4 小时, 然后, 在减压条件下脱除溶剂。加入己烷(8mL) 和 EtOAc (2mL) 混合物, 搅拌所得混合物 15 分钟。滗去溶剂, 并在 40°C 在真空条件下脱除挥发性物质, 得到呈 TFA 盐形式的标题化合物(0.12g, 84%)。

[0741] 通过下述步骤, 将 TFA 盐转化为游离碱。

[0742] 将 1-{3-氯-4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲三氟乙酸盐(0.11g, 0.2mmol) 溶于 EtOAc (11mL), 将所得混合物冷却到 0°C。向反应混合物中加入 NH₃ (0.11mL, 1.0mmol) 的 IPA 溶液, 将温度在 0°C 保持 1 小时。在减压条件下脱除挥发性化合物, 加入水(1mL), 将所得反应混合物搅拌 15 分钟, 得到沉淀。将沉淀收集、用水洗涤(2×0.2mL), 然后在 40°C 减压条件下干燥, 得到标题化合物(0.075g, 95%)。

[0743] 合成路线 C

[0744] (参考实例 6 进行说明: 1-{3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙氧基]-苯

基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲)

[0745] 实例 6

[0746] 6A. 2-(2,4-二氟苄氨基)乙醇

[0747] 参考:W02003106440

[0748] 在室温下,向 2,4-二氟苯甲醛(2.0g, 14.07mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入乙醇胺(0.86g, 14.07mmol)。加入碳酸氢钠(7.0g, 83.33mmol),回流搅拌此反应混合物 24 小时。将反应混合物冷却到 0°C,然后分批加入硼氢化钠(0.32g, 8.42mmol),将混合物的温度保持在 0-5°C。将反应混合物的温度加热到室温,保持 4 小时。然后,采用 DCM(50mL)稀释反应混合物,用盐水(2×30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),在减压条件下脱除溶剂,得到标题化合物(1.79g, 69%)。产物不需要进一步提纯,直接在下一步中使用。

[0749] 6B. 2,4-二氟苄基(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0750] 参考:W0/2005/026111

[0751] 向 1M 氢氧化钠溶液(14mL)中加入 2-(2,4-二氟苄氨基)乙醇(1.79g, 9.57mmol),将所得混合物冷却到 0°C。在温度 -5°C 加入二碳酸二叔丁酯(2.08g, 9.57mmol)和 DCM(50mL),剧烈搅拌反应混合物 6 小时,让反应混合物逐渐上升到室温。将分离的有机层用水(3×30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压条件下蒸发,得到呈无色油形式的标题化合物(2.34g, 90%)。

[0752] 6C. 2-(2-氯-4-硝基苯氧基)乙基(2,4-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0753] 参考:EP1852423A1

[0754] 在氮气下,在 -5°C 到 0°C,向 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中加入氢化钠(0.101g, 3.83mmol, 油中含 95%)。将此悬浮液搅拌 10 分钟,向所得到的冷却混合物中加入溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的 2,4-二氟苄基(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 4.21mmol),在加入期间温度保持在 -5°C 到 0°C。将反应混合物进一步搅拌 20 分钟,然后逐滴加入 3-氯-4-氟-硝基苯(0.67g, 3.83mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液,温度保持在 -5°C 到 0°C。将反应混合物上升到室温,并搅拌 30 分钟。然后,向反应混合物中加入水(300mL),所得混合物用 EtOAc(3×50mL)萃取。将混合的有机萃取物用盐水(2×30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压条件下蒸发。以己烷中 5-20%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到标题化合物(1.8g, 60%)。

[0755] 6D. 2-(4-氨基-2-氯苯氧基)乙基(2,4-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0756] 向 2-(2-氯-4-硝基苯氧基)乙基(2,4-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 4.06mmol)的 70% 乙醇水溶液(30mL)中加入连二亚硫酸钠(2.87g, 16.25mmol),将反应混合物加热回流 3 小时。过滤热的反应混合物,并且残留物用 EtOAc(30mL)洗涤。混合的有机萃取物用盐水(2×20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩,得到标题产物(1.6g, 95%),该产物可在下一步中使用,不需要进一步提纯。

[0757] 6E. 2-(2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)苯氧基)乙基(2,4-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0758] 室温下,向 2-(4-氨基-2-氯苯氧基)乙基(2,4-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g, 3.87mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(4mL)溶液中加入 5-氰基吡嗪-2-基氨基甲酸苯酯(1.39g, 5.81mmol)(实例 1C)和 N,N,N-二异丙基乙胺(0.751g, 5.81mmol)。将反应混合

物在 60℃加热 1.5 小时,然后倒进冰水(100mL)中,静置 30 分钟。将所得沉淀收集,并用水洗涤和风干。采用 DCM 中 0-2% 甲醇为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产物,得到标题化合物(0.53g, 26% 产率)。

[0759] 6F. 1-{3-氯-4-[2-(2,4-二氟-苄氨基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲

[0760] 在 0℃,向 2-(2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)苯氧基)乙基(2,4-二氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.53g, 0.95mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入三氟乙酸(1.19g, 9.5mmol),将所得混合物在 40℃加热 12 小时。在减压条件下脱除溶剂,得到残留物,用制备 HPLC (制备 HPLC 方法 1)提纯残留物,得到标题化合物(44mg, 10%)。

[0761] 合成路线 D

[0762] (参考实例 13 进行说明:1-{3-氯-4-[2-(3-氯-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐)

[0763] 实例 13

[0764] 13A. 1-(2-溴乙基)-2-氯-4-硝基苯

[0765] 通过 2-(2-氯-4-硝基-苯基)-乙醇(实例 4C)的溴化制备标题化合物。

[0766] 13B. 2-(2-氯-4-硝基苯基)-N-(3-氯苄基)乙胺

[0767] 在室温下,向 1-(2-溴乙基)-2-氯-4-硝基苯(0.6g, 1.84mmol)的 DMSO (20mL)溶液中加入 3-氯苄胺(1.21g, 4.61mmol)。在室温搅拌反应混合物 3 小时。在反应结束后,加入水(80mL),采用 EtOAc (2×50mL)萃取反应物。将混合的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,并在减压条件下脱除溶剂。采用己烷中 5-15%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯反应产物,得到固体标题化合物(0.43g, 55%)。

[0768] 13C. 1-{3-氯-4-[2-(3-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐

[0769] 采用实例 4 中描述的合成步骤和化学方法来完成该合成。

[0770] 合成路线 E

[0771] (参考实例 19 进行说明:1-{5-氯-4-[2-(3-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐)

[0772] 实例 19

[0773] 19A. 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯

[0774] 在 0℃向叔丁醇钾(3.0g, 26.9mmol)和 DMF (20ml)混合物中加入甲醇(0.79g, 24.8mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 15 分钟,然后加入 0℃的 1-氯-2,4-二氟-5-硝基苯(4.0g, 20.7mmol)的 DMF (20ml)溶液,在室温将反应物搅拌 3 小时。向反应混合物中加入水(200mL),反应物用 EtOAc (3×50mL)萃取。将混合的有机萃取物用水(80mL)、盐水(80mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压条件下浓缩。采用己烷中 20-25%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯反应产物,得到呈固体状态的要求产品(3g, 71%)。

[0775] 19B. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)丙二酸二甲酯

[0776] 在室温下,将 1-氯-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(3.05g, 14.83mmol)和丙二酸二甲酯(2.5g, 18.84mmol)加入到 N-甲基吡咯烷酮(50mL)中。加入氢氧化钠(1.25g, 31.14mmol),将温度升到 80℃,并保持 2 小时。将反应物冷却到 5℃,然后加入 1N

HCl 溶液,将 pH 调节到 2。加入水(300mL),将该混合物在 5℃ 搅拌 15 分钟。通过过滤收集沉淀物,并用水(2×10mL)洗涤,溶解到 DCM (60mL)中,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下脱除溶剂。采用己烷中 10-20%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状态的标题化合物(3.2g,68%)。

[0777] 19C. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)乙酸甲酯

[0778] 将 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)丙二酸二甲酯(3.0g,9.44mmol)和氯化钠(0.99g,16.99mmol)在 DMSO (50mL)和水(0.17mL,9.44mmol)中的混合物在 120℃ 加热 5 小时。将反应物冷却到室温,加入水(400mL)和(50mL),并连续搅拌 15 分钟。采用 EtOAc (50mL)萃取分离的水层,然后采用盐水(50mL)洗涤混合的有机层,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用己烷中 15-25%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗残留物,得到呈固体状态的要求产品(1.5g,61%)。

[0779] 19D. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯基)乙醇

[0780] 向 0℃ 的 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯基)乙醇(1.0g,3.85mmol)的 THF(20mL)溶液中加入 LiBH_4 (2.0M, THF 中,3.8mL,7.7mmol)。将溶液升温到室温,并连续搅拌 5 小时。加入 NH_4Cl 溶液,连续搅拌 15 分钟,然后加入 EtOAc (25mL)和水(25mL)。采用 EtOAc (25mL)萃取分离的水层,然后,将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用己烷中 20-30%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状态的要求化合物(0.65g,73%)。

[0781] 19E. 1-(2-溴乙基)-2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯

[0782] 向 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)乙醇(0.85g,3.67mmol)的 DCM (20mL)溶液中加入三苯基膦(1.54g,5.9mmol)和四溴化碳(1.46g,4.4mmol)。将反应混合物在室温保持 7 小时,然后在水(50mL)和 EtOAc (80mL)间分配(partitioned)。采用 EtOAc (80mL)萃取分离的水相,然后,将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用己烷中 5-15%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯反应产物,得到固体标题化合物(0.9g,83%)。

[0783] 19F. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)-N-(3-氟苄基)乙胺

[0784] 在室温下,向 1-(2-溴乙基)-2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯(0.8g,2.71mmol)的 DMSO (20mL)溶液中加入 3-氟苄胺(0.85g,6.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 小时,然后加入水(80mL),并采用 EtOAc (2×50mL)萃取反应混合物。将混合的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用 10-15%EtOAc (己烷中)为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到固体标题化合物(0.7g,87%)。

[0785] 19G. 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基(3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0786] 向 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)N-(3-氟苄基)乙胺(0.7g,2.07mmol)的二氯甲烷(20mL)悬浮液中加入三乙胺(0.52g,5.16mmol)和 BOC 酸酐(0.54g,2.5mmol),将所得混合物在室温搅拌 1 小时。所得混合物在 DCM (50mL)和水(50mL)之间分配,然后用水(50mL)洗涤分离的有机相,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用己烷中 6-8%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状态的标题化合物(0.8g,88%)。

[0787] 19H. 4-氨基-2-氯-甲氧基苯乙基(3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0788] 向 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基(3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.7g, 1.59mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入饱和 NH_4Cl 溶液(30mL), 然后加入锌粉(0.52g, 7.98mmol), 将所得混合物加热到 45°C, 保持 1 小时。将混合物冷却到室温, 通过硅藻土(celite)过滤, 然后, 在 EtOAc (25mL) 和水(50mL)之间分配。分离的水相用 EtOAc (50mL) 萃取, 然后, 将混合的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩, 得到标题化合物(0.48g, 74%)。

[0789] 19I. 2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基苯乙基(3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0790] 将 4-氨基-2-氯-5-甲氧基苯乙基(3-氟苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 0.74mmol) 和 苯基-5-氯吡嗪-2-基氨基甲酸酯(0.18g, 0.74mmol) 的 DMF (30mL) 溶液在 100°C 加热 2 小时。将所得混合物在水(200mL) 和 EtOAc (50mL) 之间分配, 分离的水层采用 EtOAc (50mL) 萃取。将混合的有机萃取物用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩。采用己烷中 20-30%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品, 得到呈固体状态的标题化合物(0.19g, 47%)。

[0791] 19J. 1-(5-氯-4-(2-(3-氟苄氨基)乙基)-2-甲氧基苯基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲盐酸盐

[0792] 在 0°C 下, 向 HCl 的 1, 4-二恶烷(0.5mL) 溶液中加入 2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基苯乙基(3-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.22g, 0.4mmol) 的 DCM (30mL) 溶液, 将所得混合物在 10°C 搅拌 2 小时。在减压条件下脱除溶剂, 得到固体残留物, 采用甲醇(2×5mL) 洗涤该固体残留物, 并在减压条件下对其进行干燥, 得到呈灰白固体状态的标题化合物(100mg, 51%)。

[0793] 合成路线 F

[0794] (参考实例 20 进行说明: 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{4-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-2-甲氧基-苯基}-脲)

[0795] 实例 20

[0796] 20A. 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)乙酸

[0797] 所述标题化合物采用 J. Med. Chem. 2007, 50, 3841-3850 中描述的方法制备。

[0798] 20B. 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)乙酸甲酯

[0799] 将 2-(3-甲氧基-4-硝基苯基)乙酸(4.6g, 21.78mmol) 和浓 H_2SO_4 (2 滴) 的甲醇(200mL) 溶液回流加热 3 小时。将所得混合物冷却到室温, 然后在减压条件下脱除溶剂。将残留物在水(100mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分配, 然后用碳酸氢钠溶液(100mL)、盐水(200mL) 洗涤分离的有机层, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压条件下蒸发, 得到呈固体状的标题化合物(4.5g, 92%)。

[0800] 20C. 4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-3-甲氧基苯乙基(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0801] 采用实例 19D、19E、19F、19G、19H、19I 中描述的合成步骤和化学合成方法制备标题化合物。

[0802] 20D. N-(4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-3-甲氧基苯乙基)-2, 2, 2-三氟-N-(4-氟苄基)乙酰胺三氟乙酸酯

[0803] 在 10℃ 下,向 4-(3-(5- 氰基吡嗪 -2- 基) 脲基) -3- 甲氧基苄乙基 (4- 氟苄基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 2.88mmol) 的 DCM (100mL) 溶液中加入 TFA (1.64g, 14.42mmol), 搅拌反应 4 小时。在减压条件下脱除溶剂, 得到标题化合物 (1.5g, 97%)。

[0804] 20E. 2- 氯 -4-(3-(5- 氰基吡嗪 -2- 基) 脲基) 苄乙基 (2- 甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁酯

[0805] 在 0℃ 下,向 N-(4-(3-(5- 氰基吡嗪 -2- 基) 脲基) -3- 甲氧基苄乙基) -2, 2, 2- 三氟 -N-(4- 氟苄基) 乙酰胺三氟乙酸酯 (1.5g, 2.80mmol) 的 DCM (80mL) 溶液中加入液体 NH₃ (5.0mL), 将所得混合物在 0℃ 保持 1 小时。将混合物在水 (100mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分配, 然后用水 (100mL)、盐水 (150mL) 洗涤分离的有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压条件下蒸发, 得到标题化合物 (0.80g, 68%)。

[0806] 20F. 2- 氯 -4-(3-(5- 氰基吡嗪 -2- 基) 脲基) 苄乙基 (2- 甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[0807] 在 -10℃ 下, 将 HCl 的 1, 4- 二恶烷 (3.5mL) 溶液加入到 2- 氯 -4-(3-(5- 氰基吡嗪 -2- 基) 脲基) 苄乙基 (2- 甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 2.61mmol) 的 DCM (80mL) 溶液中。将所得混合物在 -10℃ 搅拌 1 小时, 然后加入戊烷 (100mL)。通过过滤收集所得沉淀, 并在减压条件下干燥, 得到呈白色固体状的标题化合物 (0.95g, 92%)。

[0808] 合成路线 G

[0809] (参考实例 22 进行说明: 1-[4-(2- 苄氨基 - 甲基) -2- 甲氧基 - 苄基] -3-(5- 氰基 - 吡嗪 -2- 基) - 脲)

[0810] 实例 22

[0811] 22A. 4- 溴甲基 -2- 甲氧基 -1- 硝基苯

[0812] 将 4- 硝基 -3- 甲氧基苄醇 (1.0g, 5.46mmol) 的 THF (5ml) 溶液冷却到 0℃, 加入四溴化碳 (3.62g, 10.92mmol) 和三苯基膦 (1.57g, 6.00mmol)。将所得混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后, 在减压条件下脱除溶剂。以己烷中 5-8%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物, 得到标题化合物 (1.25g, 93%)。

[0813] 22B. 苄基 -(3- 甲氧基 -4- 硝基 - 苄基) - 胺

[0814] 在室温下, 向 4-(溴甲基) -2- 甲氧基 -1- 硝基苯 (1.0g, 4.06mmol) 的 THF (15ml) 溶液中加入三乙胺 (1.23g, 12.19mmol) 和苄胺 (1.3g, 12.19mmol), 搅拌反应 2 小时。将反应混合物在水 (50mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配, 分离的水层采用 EtOAc (15mL) 萃取。将混合的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 并在减压条件下浓缩。采用己烷中 15-25%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品, 得到标题化合物 (1.0g, 91%)。

[0815] 22C. 苄基 -(3- 甲氧基 -4- 硝基 - 苄基) - 氨基甲酸叔丁酯

[0816] 向苄基 -(3- 甲氧基 -4- 硝基 - 苄基) - 胺 (1.0g, 3.67mmol) 的 DCM (5mL) 悬浮液中加入 Boc 酸酐 (0.96g, 4.4mmol), 所得混合物在室温搅拌 18 小时。加入 DCM (5mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 所得混合物搅拌 15 分钟。分离各层, 水层采用二氯甲烷 (5ml) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤混合的有机萃取物, 干燥 (Na₂SO₄), 并在减压条件下浓缩, 得到标题化合物 (3g, 95%)。

[0817] 22D. (4- 氨基 -3- 甲氧基 - 苄基) - 苄基 - 氨基甲酸叔丁酯

[0818] 向苄基 -(3- 甲氧基 -4- 硝基 - 苄基) - 氨基甲酸叔丁酯 (1.2g, 3.22mmol) 的甲醇

(24mL)溶液中加入 NH_4Cl (24mL)饱和水溶液和锌粉(1.05g, 16.11mmol)。加热到 60°C , 反应 2 小时, 然后将反应物冷却到室温, 并采用硅藻土过滤。在减压条件下脱除溶剂, 然后, 将残留物在 EtOAc (24mL) 和水(24mL)之间分配。采用 EtOAc (12mL) 萃取分离的水层, 然后用水(24mL)、盐水(24mL)洗涤混合的有机萃取物, 并干燥(Na_2SO_4), 在减压条件下浓缩, 得到标题化合物(0.94g, 85%)。

[0819] 22E. 苄基 - {4-[3-(5-氰基 - 吡嗪 -2-基) - 脲基] -3- 甲氧基 - 苄基} - 氨基甲酸叔丁酯

[0820] (4-氨基 -3- 甲氧基 - 苄基) - 苄基 - 氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.73mmol)和 5- 氰基吡嗪 -2- 基氨基甲酸苯酯(0.21g, 0.87mmol) (实例 1C) 溶于 DMF (2.5mL) 中, 并在 80°C 加热 2 小时。将混合物冷却到室温, 然后, 在水(25mL) 和 EtOAc (15mL) 之间分配。采用 EtOAc (25mL) 萃取分离的水层, 然后采用水(15mL)、盐水(10mL)洗涤混合的有机萃取物, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩。以己烷中 15-25%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物, 得到标题化合物(0.24g, 67%)。

[0821] 22F1-[4-(苄氨基 - 甲基) -2- 甲氧基 - 苄基] -3-(5- 氰基 - 吡嗪 -2-基) - 脲

[0822] 向苄基 - {4-[3-(5- 氰基 - 吡嗪 -2-基) - 脲基] -3- 甲氧基 - 苄基} - 氨基甲酸叔丁酯(0.125g, 0.25mmol) 的 DCM (12.5mL) 溶液中加入 TFA (0.097mL, 1.28mmol)。将所得溶液搅拌 2 小时, 然后, 在减压条件下脱除溶剂。

[0823] 将 TFA 盐(85mg) 溶于甲醇(17mL) 中, 向室温的反应混合物中加入四烷基铵碳酸树脂(119mg)。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后, 过滤反应混合物, 并用甲醇(8.5ml)洗涤树脂。在减压条件下浓缩滤液, 得到呈白色固体状的标题化合物(60mg, 91%)。

[0824] 合成路线 H

[0825] (参考实例 37 进行说明 :1-{5- 氯 -4-[2-(4- 氟 - 苄氨基) - 乙基] -2- 甲氧基 - 苄基} -3-(5- 氰基 - 吡嗪 -2-基) - 脲)

[0826] 37A. 1- 氯 -2- 氟 -4- 甲氧基 -5- 硝基苯

[0827] 在 0°C 下, 向叔丁醇钾(15.07g, 134.3mmol) 的甲苯(100mL) 悬浮液中加入合适的醇, 在本例中是甲醇(3.80g, 118.7mmol), 并搅拌 15 分钟。在 0°C 下, 加入合适的 1- 取代 2, 4- 二氟 -5- 硝基苯, 在此例中是 1- 氯 -2, 4- 二氟 -5- 硝基苯(20.0g, 103.3mmol) 的甲苯(50mL) 溶液, 并在室温搅拌 5 小时。加入水(1000mL), 并用 EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取混合物。将混合的有机萃取物用水(150mL)、盐水(150mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩。采用己烷中 5-10%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗的残留物, 得到固体状的标题化合物(11.0g, 52%)。

[0828] 37B. 2-(2- 氯 -5- 甲氧基 -4- 硝基苯) 丙二酸二甲酯

[0829] 在室温下, 将氢氧化钠(4.49g, 112.3mmol) 加入到 1- 氯 -2- 氟 -4- 甲氧基 -5- 硝基苯(11.0g, 53.5mmol) 和丙二酸二甲酯(8.976g, 67.9mmol) 的 N- 甲基吡咯烷酮(110mL) 搅拌溶液中。将混合物在 80°C 加热 2 小时, 然后冷却到 5°C 。采用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 调节到 2, 然后逐步加入水(600mL), 并在 5°C 搅拌 15 分钟以上。通过过滤收集沉淀的固体, 并用水($2 \times 20\text{mL}$) 洗涤固体。将过滤的固体在二氯甲烷(150mL) 中溶解, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩, 得到标题化合物(15.5g, 91%)。

[0830] 37C. 2-(2- 氯 -5- 甲氧基 -4- 硝基苯) 乙醇

[0831] 将 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)丙二酸二甲酯(15.5g, 48.7mmol)、氯化钠(5.70g, 97.5mmol)和水(0.876mL, 48.7mmol)的 DMSO (200mL) 溶液在 120℃ 加热 2 小时。将冷却的混合物在水(1000mL)和 EtOAc (200mL)之间分配,分离的水相采用 EtOAc (200mL) 萃取。将混合的有机萃取物用盐水(150mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),在减压条件下浓缩。采用己烷中 3-10%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品,得到呈固体状的标题化合物(10.2g, 86%)。

[0832] 37D. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)乙醇

[0833] 将 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯基)乙酸甲酯(10.2g, 41.86mmol)溶于干燥 THF (200mL)中,并冷却到 0℃。在 20 分钟内加入 0℃的 2M LiBH_4 的 THF (41.86mL, 83.73mmol) 溶液,然后,将混合物升温到室温,并搅拌 5 小时。向反应物中小心地加入饱和 NH_4Cl 溶液,并进一步搅拌 15 分钟,然后加入 EtOAc (150mL) 和水(150mL)。采用 EtOAc (100mL) 萃取分离的水相,然后,将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用 DCM 中 0-2% 甲醇为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状的标题化合物(7.0g, 72%)。

[0834] 37E. 1-(2-溴乙基)-2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯

[0835] 将 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)乙醇(7.0g, 30.22mmol)、三苯基膦(12.68g, 48.3mmol)和四溴化碳(14.03g, 42.3mmol)的 DCM (150mL) 溶液在室温搅拌 2 小时。将所得混合物在水(150mL)和 EtOAc (100mL)之间分配,然后,分离的水相采用 EtOAc (100mL)萃取。将混合的有机萃取物用水(80mL)、盐水(80mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用 0-1% 甲醇(DCM 中)为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品,得到呈固体状的标题化合物(8.0g, 90%)。

[0836] 37F. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)-N-(4-氟苄基)乙胺

[0837] 在室温下,向 1-(2-溴乙基)-2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯(7.0g, 23.7mmol)的 DMSO (100mL) 溶液中加入三乙胺(8.25mL, 59.2mmol)和 4-氟苄胺(3.56g, 28.5mmol),并搅拌所得混合物 5 小时。在反应结束后,加入水(500mL),采用 EtOAc (2×150mL)萃取混合物。将混合的有机萃取物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用己烷中 15-20%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品,得到呈固体状的标题化合物(1.5g, 19%)。

[0838] 37G. 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0839] 在室温下,向 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)-N-(4-氟苄基)乙胺(2.5g, 7.3mmol)的 DCM (40mL) 悬浮液中加入三乙胺(1.87g, 18.4mmol)和 Boc 酸酐(1.90g, 8.7mmol),搅拌所得混合物 1 小时。将混合物在 DCM (80mL)和水(80mL)之间分配,然后将分离的有机相用水(80mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。以 DCM 中 0-2% 甲醇为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到标题化合物(3.0g, 93%)。

[0840] 37H. 4-氨基-2-氯-5-甲氧基苯乙基(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0841] 在室温下,向 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯的(3.0g, 6.84mmol)的甲醇(120mL)溶液中加入 NH_4Cl 饱和溶液(90mL)。在室温加入锌粉(2.23g, 34.2mmol),并将温度升高到 45℃,保持 1 小时。将反应物冷却到室温,并通过一块硅藻土进行过滤。将滤液在 EtOAc (250mL)和水(500mL)之间分配,分离的水相采用 EtOAc

(100mL) 萃取。将混合的有机萃取物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩,得到标题化合物(2.7g, 92%)。

[0842] 37I. 2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基苄基(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0843] 将4-氨基-2-氯-5-甲氧基苄基(4-氟苄基)-氨基甲酸叔丁酯(2.7g, 6.61mmol)和5-氯吡嗪-2-基氨基甲酸苯酯(3.172g, 13.22mmol)的DMF(100mL)溶液在100°C加热2小时。将混合物冷却到室温,然后,在水(200mL)和EtOAc(200mL)之间分配。采用EtOAc(200mL)萃取分离的水相,然后采用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤混合的有机萃取物,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用0-3%甲醇(DCM中)为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状的标题化合物(2.24g, 61%)。

[0844] 37J. 1-(5-氯-4-(2-(4-氟苄氨基)乙基)-2-甲氧基苄基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲盐酸盐

[0845] 在0°C下,将HCl的1,4-二恶烷(0.05mL)溶液加入到2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基苄基(4-氟苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.4mmol)的DCM(5mL)溶液中。将溶液升温到10°C,并在此温度搅拌1小时。在减压条件下脱除溶剂,并用甲醇(2×5mL)洗涤残留物,得到呈白色固体状的标题化合物(0.017g, 68%)。

[0846] 合成路线 I

[0847] (参考实例50进行说明:1-(5-氯-2-甲氧基-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄氨基)乙基)苄基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲盐酸盐)

[0848] 实例 50

[0849] 50A. 1-溴-2-氯-5-氟-4-硝基苯

[0850] 在-5°C下,将硝酸钾(2.91g, 28.8mmol)逐渐加入到搅拌的1-溴-2-氯-5-氟苯(5g, 24mmol)的浓硫酸(50mL)溶液中。将反应物搅拌10小时,然后,缓慢倒进碎冰中,并搅拌。通过过滤收集所得沉淀,并在减压条件下干燥,得到呈固体状的标题化合物(4.7g, 77%)。

[0851] 50B. 1-溴-2-氯-5-氟-4-硝基苯

[0852] 在0°C下,将甲醇钠(0.043g, 0.8mmol)缓慢加入到搅拌的1-溴-2-氯-5-氟-4-硝基苯(0.2g, 0.8mmol)的甲醇(2mL)溶液中。将反应混合物在0°C搅拌1.5小时,然后加入水(30mL),并采用EtOAc(2×20mL)萃取混合物。将混合的有机萃取物进行干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩,得到标题化合物(0.15g, 75%)。

[0853] 50C. 1-氯-4-甲氧基-5-硝基-2-苯乙烯

[0854] 将1-溴-2-氯-5-氟-4-硝基苯(13.0g, 49.24mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ·DCM(0.804g, 0.98mmol)、乙烯(三氟)硼酸钾(7.88g, 59.09mmol)和三乙胺(6.87mL, 49.24mmol)在正丙醇(130mL)中的混合物加热回流4小时。将混合物冷却到室温,并倒进水中(500mL)。采用DCM(2×300mL)萃取混合物,然后将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),在减压条件下脱除溶剂。采用1-2%乙酸乙酯(己烷中)为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈白色固体的标题化合物(7.8g, 75%)。

[0855] 50D. 2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)乙胺

[0856] 将1-氯-4-甲氧基-5-硝基-2-苯乙烯(0.42g, 1.95mmol)、4-(4-甲基-哌

嗪-1-基)-苄胺(1.2g, 5.85mmol)和对苯二酚(0.043g, 0.39mmol)的正丁醇(8mL)混合溶液在氮气气氛中加热回流 12 个小时。加入水(100mL),并用 EtOAc (3×100mL)萃取反应混合物。将混合的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),在减压条件下浓缩。采用 3-5% 甲醇(DCM 中)为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状的标题化合物(0.35g, 43%)。

[0857] 50E. 2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基苯乙基(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0858] 采用实例 19G、19H、19I 中描述的合成步骤和化学合成方法制备标题化合物。

[0859] 50F. 1-(5-氯-2-甲氧基-4-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄氨基)乙基)苯基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲盐酸盐

[0860] 在 5°C 下,将 3N HCl 的 1,4-二恶烷(10mL)溶液加入到搅拌的 2-氯-4-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基苯乙基(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-氨基甲酸叔丁酯(0.5g)的乙腈(50mL)溶液中。将反应混合物升到室温,并连续搅拌 1 小时。加入二乙醚(150mL),并通过过滤收集沉淀的固体。采用二乙醚、甲醇、二乙醚捣碎固体,然后,在减压条件下干燥,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.35g, 70%)。

[0861] 合成路线 J

[0862] (参考实例 56 进行说明:1-[4-(苄氨基-甲基)-5-氯-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐)

[0863] 实例 56

[0864] 56A. 1-氯-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基苯

[0865] 在 0°C 下,向氢化钠(1.2mmol)的 DMF (6mL)悬浮液中加入 4-氯-3-甲基-6-硝基苯酚(1.0mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 15 分钟,然后在 0°C 加入碘甲烷,所得混合物在室温搅拌 4 小时。加入水(60mL),并用 EtOAc (3×50mL)萃取混合物。将混合的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。采用 5-8%EtOAc (己烷中)为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到呈固体状态的标题化合物(87%)。

[0866] 56B. 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸

[0867] 将 1-氯-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基苯(1mmol)和高锰酸钾(4mmol)的水(100mL)溶液在回流温度加热 48 小时。将混合物冷却到室温,并将 pH 调节到 2。采用 EtOAc (2×100mL)萃取该溶液,然后将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩,得到呈固体状态的标题化合物(78%)。

[0868] 56C. 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸甲酯

[0869] 将 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸(1mmol)和浓 H_2SO_4 (0.02mmol)的甲醇(200mL)溶液回流加热 42 小时。在减压条件下将溶剂蒸发,然后,将残留物在 EtOAc (25mL)和水(25mL)之间分配。采用 EtOAc (3×25mL)萃取分离的水相,然后将混合的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩,得到呈固体状态的标题化合物(71%)。

[0870] 56D. (2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯基)-甲醇

[0871] 在 0°C 下,向干燥 THF (10mL)中的 2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸甲酯(1mmol)的搅拌溶液中逐滴加入 2M LiBH_4 的 THF 溶液(2mmol)。将所得混合物升到室温,并搅拌 5

小时。向该混合物中加入 EtOAc (10mL), 然后加入饱和 NH_4Cl 溶液 (2mL), 连续搅拌 15 分钟。将所得混合物在 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 之间分配, 分离的水相采用 EtOAc (10mL) 萃取。将混合的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩, 得到标题化合物 (89%), 该化合物不需要进一步提纯即可使用。

[0872] 56E. 1-[4-(苄氨基-甲基)-5-氯-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐

[0873] 采用实例 22A、22B、22C、22D、22E、22F 中描述的合成步骤和化学合成方法制备标题化合物。

[0874] 56F1-[4-(苄氨基-甲基)-5-氯-2-甲氧基-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐

[0875] 在 5°C 下, 向 1-(5-氯-4-((4-氟苄基氨基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲 (1mmol) 的 DCM (50mL) 溶液中加入 HCl 的 1,4-二恶烷 (1.2mmol) 饱和溶液。将反应混合物在 5°C 搅拌 2 小时, 然后加入正戊烷 (100mL), 并连续搅拌 15 分钟。通过过滤收集所得固体, 然后用甲醇 (2×10mL) 洗涤, 并在减压条件下干燥, 得到呈白色固体状的标题化合物 (56%)。

[0876] 实例 34

[0877] 1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-{3-[2-(4-氟-苄氨基)-乙基]-苯基}-脲

[0878] 34A. (E)-1-(2-甲氧基乙烯基)-3-硝基苯

[0879] 将 (甲氧基甲基)三苯基氯化膦 (6.79g, 19.85mmol) 的无水 THF (50mL) 混合物冷却到 -20°C, 分批加入叔丁醇钾 (2.67g, 23.82mmol), 得到红色的反应物。将混合物冷却到 -30°C, 在 30 分钟内逐渐加入 3-硝基苯甲醛 (2.0g, 12.12mmol) 的甲苯 (15mL) 溶液。将混合物搅拌 1 小时, 然后在 0°C 下, 加入 EtOAc (2mL), 然后加入饱和氯化铵。采用 EtOAc (2×75mL) 萃取反应混合物。将混合的有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并在减压条件下浓缩。采用 DCM 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗的化合物, 得到呈固体状的标题化合物 (1.8g, 76%)。

[0880] 34B. 2-(3-硝基苯)乙醛

[0881] 向 1-(2-甲氧基乙烯基)-3-硝基苯 (1.8g, 10.06mmol) 的 THF (60mL) 溶液中加入 6N HCl (6.03mL), 将所得混合物在 100°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却到室温, 然后在减压条件下将溶剂蒸发, 得到固体。将固体在 EtOAc (45mL) 中溶解, 加入水 (50mL), 将混合物搅拌 15 分钟。采用 EtOAc (30mL) 萃取分离的水相, 然后采用 5% 碳酸氢钠 (25mL)、盐水 (30mL) 洗涤混合的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4), 并在减压条件下脱除溶剂。采用己烷中 15-20%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品, 得到标题化合物 (1.2g, 90%)。

[0882] 34C. N-(4-氟苄基)-2-(3-硝基苯)乙胺

[0883] 将 2-(3-硝基苯)乙醛 (1.2g, 7.33mmol) 溶于甲醇 (50mL) 中, 在 15°C 加入 4-氟苄胺 (1.88g, 14.67mmol), 然后加入 1-2 滴冰醋酸。将反应物在室温搅拌 2 小时, 然后在 0-10°C 分批加入硼氢化钠 (0.14g, 3.66mmol), 将溶液升到室温, 并进一步搅拌 2 小时。将反应混合物倒进碳酸氢钠溶液 (75mL) 中, 并搅拌 15 分钟。采用 EtOAc (2×60mL) 萃取混合物, 然后, 将混合的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。在减压条件下脱除溶

剂,得到粗的化合物,采用 DCM 中 1-2% 甲醇为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗化合物,得到标题化合物(0.793g,40%)。

[0884] 34D. 4-氟苄基(3-硝基苯乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0885] 在室温下,向 N-(4-氟苄基)-2-(3-硝基苯基)乙胺(0.793g,2.89mmol)的 DCM (25ml)溶液中加入三乙胺(0.584g,5.79mmol)和 Boc 酸酐(0.757g,3.47mmol),将混合物搅拌 1 小时。加入 DCM (22mL)和水(15mL),连续搅拌 15 分钟。用水(15mL)洗涤分离的有机相,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩,得到标题化合物(0.9g,83%),该化合物不需要进一步提纯即可使用。

[0886] 34E. 3-氨基苯乙基-(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0887] 在室温,向 4-氟苄基(3-硝基苯乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.9g,2.41mmol)的甲醇(18mL)溶液中加入 NH_4Cl 饱和溶液(18mL)。加入锌粉(0.784g,12.1mmol),将温度升高到 45°C,并将反应混合物在此温度保持 1 小时。将反应物冷却到室温,并通过硅藻土过滤溶液。加入 EtOAc (60mL)和水(100mL),连续搅拌 15 分钟。分离的水相用 EtOAc (20mL)萃取,然后将混合的有机萃取物用水(80mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下脱除溶剂,得到标题化合物(0.7g,86%),该化合物可以直接使用,不需要进一步提纯。

[0888] 34F. 3-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)苯乙基(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0889] 将 3-氨基苯乙基-(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.45mmol)和 5-氯吡嗪-2-基氨基甲酸苯酯(0.313g,1.30mmol)的 DMF (10mL)溶液在 80°C 加热 2 小时。将反应物冷却到室温,然后加入水(25mL)和 EtOAc (25mL),并搅拌混合物 15 分钟。采用 EtOAc (25mL)萃取分离的水相,然后采用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤混合的有机萃取物,干燥(Na_2SO_4),并在减压条件下浓缩。以己烷中 10-20%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到标题化合物(0.3g,42%)。

[0890] 34G. 1-(5-氰基吡嗪-2-基)-3-(3-(2-(4-氟苄氨基)乙基)苯基)脲(TFA 盐)

[0891] 将 3-(3-(5-氰基吡嗪-2-基)脲基)苯乙基-(4-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.61mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,将反应混合物冷却到 10°C。在 10°C 下,向搅拌反应混合物中加入 TFA(0.69g,6.11mmol),并在 10°C 保持 4 小时。在减压条件下脱除溶剂,得到粗 TFA 盐。加入己烷(80mL)和 EtOAc (2mL),搅拌此混合物 15 分钟。将溶剂倒出,并在减压条件下脱除挥发性物质,得到呈白色固体状的标题化合物(0.23g,75%)。

[0892] 34H. 1-(5-氰基吡嗪-2-基)-3-(3-(2-(4-氟苄氨基)乙基)苯基)脲

[0893] 将 1-(5-氰基吡嗪-2-基)-3-(3-(2-(4-氟苄氨基)乙基)苯基)脲(TFA 盐)(0.23g,0.46mmol)加入到 DCM(15mL)中,将反应物冷却到 0°C。将含 15% NH_3 的 THF(0.3mL)加入到 0°C 的反应物中,在 0°C 搅拌 1 小时。在减压条件下脱除挥发性物质,得到粗的成品化合物。加入水(10mL)和 EtOAc (25mL),搅拌此混合物 15 分钟。采用 EtOAc (25mL)萃取分离的水相,然后用盐水(15mL)洗涤混合的有机萃取物,在减压条件下脱除溶剂,得到粗产品。通过溶剂提纯来提纯残留物,得到呈白色固体状的标题化合物(100mg,56%)。

[0894] 实例 52

[0895] 1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-哌嗪-1-基-苯基)-乙基氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐

[0896] 52A. [(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-[2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙

基]-胺

[0897] 将(S)-1-(4-溴苯基)乙胺(0.94g, 4.69mmol)、1-氯-4-甲氧基-5-硝基-2-苯乙烯(实例 50C) (0.5g, 2.34mmol) 和对苯二酚(0.1g, 0.94mmol) 的正丁醇(6mL) 溶液加热回流 18 小时。在减压条件下浓缩反应混合物, 然后, 将残留物在 EtOAc (40mL) 和水(30mL) 之间分配。采用 EtOAc(3×40mL) 萃取分离的水相, 然后, 将混合的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压条件下浓缩。以 0-1%MeOH (DCM 中) 为溶剂, 在硅胶柱上通过柱色谱法提纯粗产品, 得到标题化合物(0.55g, 57%)。

[0898] 52B. [(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-[2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0899] 在室温下, 向 [(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-[2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-胺(0.55g, 1.33mmol) 的 DCM (6mL) 溶液中加入三乙胺(0.56mL, 4.0mmol) 和 Boc 酸酐(0.436g, 2.0mmol), 将混合物搅拌 6 小时。反应结束后, 加入 DCM (30mL) 和水(30mL), 连续搅拌 15 分钟。用水(2×20mL) 洗涤分离的有机相, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压条件下浓缩, 得到标题化合物(0.66g, 97%)。

[0900] 52C. 4-[4-((S)-1-{叔-丁氧基羰基-[2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-氨基}-乙基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0901] 向 [(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-[2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯(0.66g, 1.17mmol)、N-Boc 哌嗪(0.44g, 2.34mmol)、碳酸铯(0.96g, 2.92mmol) 和 devphos (46.1mg, 0.117mmol) 的 1,4-二恶烷(5mL) 溶液用氩气脱气。加入 Pd₂(dba)₃ (0.054g, 0.058mmol), 并将混合物在氩气气氛中加热回流 3 小时。将混合物冷却到室温, 然后, 用水(30mL) 稀释, 并用 EtOAc (3×30mL) 萃取。将混合的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 在减压条件下浓缩。以己烷中 20%EtOAc 为溶剂, 在硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物, 得到标题化合物(0.33g, 46%)。

[0902] 52D. 4-[4-((S)-1-{[2-(4-氨基-2-氯-5-甲氧基-苯基)-乙基]-叔-丁氧基羰基-氨基}-乙基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0903] 在室温, 4-[4-((S)-1-{叔-丁氧基羰基-[2-(2-氯-5-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙基]-氨基}-乙基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.32g, 0.53mmol) 的甲醇溶液中加入饱和 NH₄Cl (8mL) 溶液和锌粉(0.175g, 2.66mmol), 在 80℃ 搅拌反应物 2 小时。将混合物冷却到室温, 然后通过脱脂棉过滤。加入水(50mL), 并用 EtOAc (2×30mL) 萃取混合物。用盐水(20mL) 洗涤混合的有机萃取物, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压条件下浓缩, 得到标题化合物(0.28g, 89%), 该化合物可以直接使用, 不需要进一步提纯。

[0904] 52E. 4-(4-((S)-1-[叔-丁氧基羰基-(2-{2-氯-4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-5-甲氧基-苯基}-乙基)-氨基]-乙基)-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0905] 将搅拌的 4-[4-((S)-1-{[2-(4-氨基-2-氯-5-甲氧基-苯基)-乙基]-叔-丁氧基羰基-氨基}-乙基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.28g, 0.475mmol) 和 5-氰基吡嗪-2-基氨基甲酸苯酯(0.091g, 0.38mmol) 的 DMF (18mL) 溶液在 100℃ 加热 1 小时。将混合物冷却到室温, 然后, 用水(50mL) 稀释, 并用 EtOAc(2×40mL) 萃取。将混合的有机萃取物用水(3×40mL)、盐水(40mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在减压条件下浓缩。以己烷中 25%EtOAc 为溶剂, 在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物, 得到标题化合物(0.16g, 46%)。

[0906] 52F. 1-(5-氯-2-甲氧基-4-{2-[(S)-1-(4-哌嗪-1-基-苯基)-乙基氨基]-乙基}-苯基)-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲二盐酸盐

[0907] 在 0°C 下,将含 4N HCl 的 EtOAc (18mL)缓慢加入到搅拌的 4-(4-{(S)-1-[叔丁氧基羰基-(2-{2-氯-4-[3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲基]-5-甲氧基-苯基}-乙基-氨基]-乙基}-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的 EtOAc (100mL) 溶液中。将所得混合物升到室温,并搅拌 8 小时。加入二乙醚(50mL),连续搅拌 15 分钟。倒掉上层清液,采用二乙醚(50mL)重新捣碎分离的固体。在减压条件下干燥固体,然后将其在甲醇中溶解,采用二乙醚将固体从溶液中回沉出来。分离的固体采用二乙醚进一步捣碎,然后,在减压条件下干燥。采用乙酸乙酯、丙酮、乙醇,然后采用二乙醚捣碎得到的固体,并在减压条件下干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(0.025g, 34%)。

[0908] 实例 64

[0909] 1-{5-氯-2-甲氧基-4-[2-(4-哌嗪-1-基-苄基)-乙基]-苯基}-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲盐酸盐

[0910] 64A. 4-(4-((2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0911] 将 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.531g, 1.82mmol)、1-氯-4-甲氧基-5-硝基-2-苯乙烯(实例 50C)(0.3g, 1.40mmol)和对苯二酚(61.8mg, 0.562mmol)的异丙醇(16mL)搅拌溶液在 100°C 加热 30 小时。将所得混合物冷却到室温,并在减压条件下浓缩。以 DCM 中 2% 甲醇为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到标题化合物(0.460g, 65%)。

[0912] 64B. 4-(4-((叔丁氧基羰基(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0913] 在室温下,4-(4-((叔丁氧基羰基(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.460g, 0.91mmol)的 DCM (10mL)溶液中加入三乙胺(0.380mL, 2.75mmol)和 Boc 酸酐(0.3g, 1.37mmol),搅拌所得混合物 1 小时。反应结束后,加入 DCM(10mL)和水(20mL),连续搅拌 15 分钟。将分离的有机相用水(2×30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),在减压条件下浓缩。以己烷中 30%EtOAc 为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到标题化合物(0.480g, 86%)。

[0914] 64C. 4-(4-(((4-氨基-2-氯-5-甲氧基苯乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0915] 在室温下,向 4-(4-((叔丁氧基羰基(2-氯-5-甲氧基-4-硝基苯乙基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.480g, 0.793mmol)的甲醇(15mL)溶液中加入饱和 NH₄Cl (10mL)溶液和锌粉(0.257g, 3.96mmol),在 70-80°C 搅拌反应物 1 小时。将混合物冷却到室温,然后通过硅藻土过滤。向滤液中加入水(40mL),并用 EtOAc (2×30mL)萃取混合物。用盐水(10mL)洗涤混合的有机萃取物,干燥(Na₂SO₄),并在减压条件下浓缩,得到标题化合物(0.440g, 97%)。

[0916] 64D. 4-(4-((叔丁氧基羰基(2-氯-4-(3-(5-氰基哌嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基-苯乙基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0917] 将 4-(4-(((4-氨基-2-氯-5-甲氧基苯乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)甲基)

苯基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.46g, 0.800mmol) 和 5-氰基吡嗪-2-基氨基甲酸苯酯(0.153g, 0.64mmol)的 DMF (18mL)搅拌溶液在 100℃加热 1.5 小时。将混合物冷却到室温, 然后,用水(40mL)稀释,并用 EtOAc (2×30mL)萃取。将混合的有机萃取物用水(3×15mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在减压条件下浓缩。以 DCM 中 1.5% 甲醇为溶剂,在中性硅胶柱上通过柱色谱法提纯残留物,得到标题化合物(0.25g, 43%)。

[0918] 64E. 1-(5-氯-2-甲氧基-4-(2-(4-(哌嗪-1-基)苄氨基)乙基)苯基)-3-(5-氰基哌嗪-2-基)脲二盐酸盐

[0919] 在 0℃下,将 3N HCl 的 1,4-二恶烷(0.4mL)溶液缓慢加入到 4-(4-((叔丁氧基羰基(2-氯-4-(3-(5-氰基哌嗪-2-基)脲基)-5-甲氧基-苯乙基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.1g)的乙腈(5mL)溶液中。将反应混合物升到室温,并连续搅拌 1 小时。加入二乙醚(25mL),连续搅拌 15 分钟,然后,倒出上层清液,采用二乙醚(25mL)捣碎得到的固体,并在减压条件下干燥,得到黄色固体。采用甲醇,然后二乙醚将固体进一步捣碎,并在减压条件下干燥,得到呈近白色固体状的标题化合物(0.05g, 60%)。

[0920] 生物活性

[0921] 实例 66

[0922] Chk-1 激酶抑制活性

[0923] 采用下文阐明的材料和方案测试本发明化合物抑制 Chk-1 激酶的活性。

[0924] 反应缓冲溶液:

[0925] 碱性反应缓冲溶液:20mM Hepes (pH7.5)、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na₃VO₄、2mM DTT、1%DMSO

[0926] * 所需的辅助因子单独加到每个激酶反应中。

[0927] 反应步骤:

[0928] (i) 在新鲜配制的碱性反应缓冲溶液中配制所示底物

[0929] (ii) 向上述底物溶液中加入任何要求的辅助因子

[0930] (iii) 将所示激酶加入到底物溶液中,并轻轻地混匀

[0931] (iv) 将 DMSO 中的化合物加入到激酶反应混合物中

[0932] (v) 将 ³³P-ATP (最终比活性 0.01 μCi/μl) 加入到反应混合物中,以引发反应

[0933] (vi) 在室温培养激酶反应 120 分钟

[0934] (vii) 将反应点到 P81 离子交换纸(Whatman#3698-915)上

[0935] (viii) 在 0.1% 磷酸中彻底清洗滤纸

[0936] (ix) 干燥滤纸,并采用闪烁计数器测量数量

[0937] 激酶信息:

[0938] CHK-1 - Genbank 入藏号 #AF016582

[0939] 从昆虫细胞提纯的、全长重组的、N-端 GST 标签的激酶。

[0940] 未采取任何措施来激活这种激酶。

[0941] 化验使用的最终浓度 =0.5nM

[0942] 底物:CHKtide

[0943] 肽序列:[KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR]

[0944] 化验使用的最终浓度 =20 μM

[0945] 反应混合物中不加入任何辅助因子。

[0946] 根据遵守上述方案得到的结果,测定了实例 1 至 65 中每种化合物对 Chk-1 激酶的 IC₅₀ (半数抑制浓度)。

[0947] 实例 1 至 64 的所有化合物的 IC₅₀ 值都小于 1 μM。在这些实例中,实例 9、15、19、20、21、30、31、33、35、37、38、40、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、60、61、62、63、64 和 65 的所有化合物的 IC₅₀ 值都小于 0.01 μM。实例 2、4、5、6、7、8、10、12、13、14、16、17、18、22、23、24、25、26、27 和 28 的所有化合物的 IC₅₀ 值范围为 0.01-0.1 μM,实例 1、3、11 和 29 的 IC₅₀ 值范围为 0.1-1 μM。

[0948] 实例 1 至 65 中的每个化合物的 IC₅₀ 值如表 3 所示。

[0949]

实例	IC ₅₀ (μM)	实例	IC ₅₀ (μM)	实例	IC ₅₀ (μM)
1	0.200	23	0.011	45	0.0012
2	0.044	24	0.013	46	0.00032
3	0.179	25	0.018	47	0.0084
4	0.015	26	0.021	48	0.00047
5	0.038	27	0.033	49	0.00028
6	0.026	28	0.047	50	0.00045
7	0.016	29	0.320	51	0.0033
8	0.011	30	0.0064	52	0.00013
9	0.002	31	0.0027	53	0.00056
10	0.062	32	0.027	54	0.00023
11	0.146	33	0.0030	55	0.00048
12	0.011	34	0.069	56	0.0028
13	0.037	35	0.0014	57	0.0089
14	0.068	36	0.010	58	0.021
15	0.0035	37	0.0016	59	0.013
16	0.013	38	0.0091	60	0.0016
17	0.078	39	0.012	61	0.0075
18	0.021	40	0.0079	62	0.0078
19	0.0012	41	0.019	63	0.0098
20	0.0028	42	0.00045	64	0.00003
21	0.0041	43	0.0033	65	0.00073
22	0.099	44	0.0051		

[0950]

[0951] 癌细胞对抗癌药物 DNA 损伤效应的敏感性

[0952] 许多抗癌药物通过造成 DNA 损伤来实现其抗癌效果,但是,对于此类药物的耐受性是一个严重的问题。造成耐药性的一个机制是通过控制检验点通路的关键激活,阻滞细胞周期提供时间进行修复,并诱导基因转录而促进修复,从而阻止了细胞周期的进程,从而避免了细胞立即死亡。Chk-1 激酶参与控制检验点阻滞,并通过抑制 Chk-1 的活性,应该可

以避免检验点阻滞,从而通过在 DNA 修复完成之前允许有丝分裂,增强 DNA 损伤剂的作用。

[0953] 下面是 p53 基因缺失或 p53 基因突变癌细胞的非限制实例。

[0954]

癌细胞系	类型
MDA-MB-231	乳腺
SW620	结肠
HT29	结肠
HL60	结肠
CoLo205	结肠
DLD-1	结肠
U373MG	神经胶质瘤
K562	白血病
Calu-6	肺
H322	肺
NCI-H1299	肺
Skov-3	卵巢
Panc-1	胰腺
MIA PaCa-2	胰腺
DU-145	前列腺
PC-3	前列腺

[0955] 实例 67

[0956] 开展测试本发明化合物对 DNA 损伤化合物 7-乙基-10-羟基树碱(SN38)能力的增敏影响。SN38 是抗癌药物依立替康的活性代谢产物,用于抑制 HT29 细胞的生长。

[0957] 采用下述方案:

[0958] (a) 将 HT29 细胞种在 96-孔板上,每孔浓度为 3000 个细胞,在加入化合物或赋形剂对照(vehicle control)之前,让其粘附一个晚上。

[0959] (b) 采用 10mM DMSO 储备液制备 SN38,最终浓度范围为 1 μ M、300nM、100nM、30nM、10nM、3nM、1nM 及赋形剂对照。

[0960] (c) 采用 10mM DMSO 储备液制备试验化合物,最终浓度一般是 3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、

0.1 μM 、0.03 μM 和溶剂对照。DMSO 的最终含量是 0.4%。

[0961] (d) 细胞与试验化合物一起培养,在加湿气氛中,在 37°C、5%CO₂ 条件下培养 72 小时。

[0962] (e) 然后,加入阿尔玛蓝 10% (v/v),进一步培养 6 小时,并采用 BMG FLUOstar 板读数器进行荧光产品检测。

[0963] (f) 采用 GraphPad Prism 中的 4- 参数逻辑方程对数据进行分析。

[0964] 通过加入 Chk-1 激酶抑制剂,通过 SN38 的 IC₅₀ 的增强来确定增敏作用。采用上文所述的方案,测定 Chk-1 抑制剂剂量不同时 SN-38 的 IC₅₀。在本身没有任何效果的 Chk-1 抑制剂的剂量时,倍数的位移 (fold shift) 表示 SN-38 的 IC₅₀ 降低。

[0965] 在浓度为 3 μM , 或者在实例 4 浓度为 1.25 μM 时,实例 1、2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、14、15、20、22、23、26、27、31、33、34、38、39、40 和 60 的化合物造成 SN38 的 IC₅₀ 值至少是三倍的位移。在浓度 1 μM 时,实例 7、13、16、17、18、35、37、42、48、49、50 和 57 的化合物造成 SN38 的 IC₅₀ 值是至少两倍的位移。在浓度为 10 μM 时,实例 29 的化合物造成 SN38 的 IC₅₀ 值是四倍的位移。在浓度 3 μM 时,实例 8、9、12、15、20、22、23、37、42、48、49、57 和 60 的化合物造成 SN38 的 IC₅₀ 值大于十倍的位移。

[0966] 结果表明,本发明的化合物可以增强 HT29 细胞培养对 SN-38 作用诱导的 DNA 损伤的敏感性。这种增敏作用与 Chk-1 抑制涉及的机制一致,导致 G2/M 删除和增加 p53 受损细胞的敏感性。虽然本发明化合物的增敏作用已经通过 HT29 细胞得以示范,但是,并不限于这种细胞类型,应该设想的是,采用本发明的化合物,其它细胞类型(如 p53 受损细胞类型)也将对 DNA 损伤剂敏感。此类细胞类型的范例包括 Colo205、SKMe128、H322、OvCar3、MDAMB231&U373MG。

[0967] 实例 68

[0968] 增加癌细胞对依托泊苷、吉西他滨和 SN-38 的 DNA 损伤影响的敏感性

[0969] 采用实例 67 规定的一般方案,采用增强分析法对实例 4 的化合物对各种细胞系及几种不同 DNA 损伤抗癌剂的情况进行了试验。结果如表中所示。

[0970]

细胞系	癌症类型	DNA-损伤剂	增强因子	实例 4 的化合物的浓度 (μM)
Calu6	人类肺癌腺癌	依托泊苷	7.6	8
SW620	人类结肠癌腺癌	依托泊苷	2.6	1
Calu6	人类肺癌腺癌	吉西他滨	6.1	8
SW620	人类结肠腺癌	吉西他滨	2.5	2
HT29	人类结肠癌	吉西他滨	18	4
Calu6	人类肺癌腺癌	SN-38	3.7	8
SW620	人类结肠癌腺癌	SN-38	16.4	4

[0971] 实例 69

[0972] 开展研究化合物对抑制 MOLM-13 和 MV4-11 细胞生长的影响试验。

[0973] 采用下述方案:

[0974] a) 将细胞种在 96 孔板中,细胞密度是 2500/孔 (MOLM-13) 和 10,000/孔 (MV4-11)。然后,在加入化合物或赋形剂对照之前,将细胞培养一个晚上。

[0975] b) 采用 10mM DMSO 储备液制备试验化合物, 得到最终浓度为 10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M 及赋形剂对照。DMSO 的含量恒定在 0.1%。

[0976] c) 细胞与试验化合物一起培养, 在加湿气氛中, 在 37°C、5%CO₂ 条件下培养 72 小时。

[0977] d) 然后, 加入阿尔玛蓝 10% (v/v), 进一步培养 4 小时, 采用 BMG FLUOstar 板读数器进行荧光产品检测。

[0978] e) 采用 GraphPad Prism 中的 4- 参数逻辑方程, 减去培养基背景值, 对数据进行分析。

[0979] 根据上述方案得到的结果, 测定了实例 20、21、22、25、33、35、37、38、44、48、49、50、51、53、54 和 55 的化合物对 MOLM-13 细胞和 MV4-11 细胞的 IC₅₀ 值。

[0980] 每种选择的化合物的 IC₅₀ 值如表 4 所示。

实例	MOLM-13 IC ₅₀ (μ M)	MV4-11 IC ₅₀ (μ M)
20	0.500	0.810
21	1.30	1.29
22	>3.0	>3.0
25	1.79	1.71
33	1.3	1.29
35	1.3	3.9
37	0.57	1.0
38	0.61	2.44
44	0.85	0.96
48	0.100	0.190
49	0.060	0.120
50	0.070	0.310
51	0.240	0.860
53	0.030	0.288
54	0.014	0.052
55	0.034	0.254

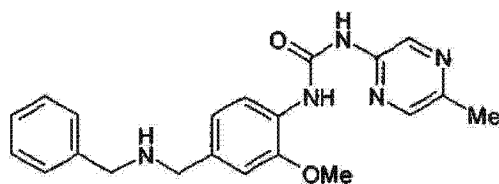
[0983] 实例 70

[0984] 对比试验

[0985] (i) 以氰基吡嗪基代替甲基吡嗪基的影响

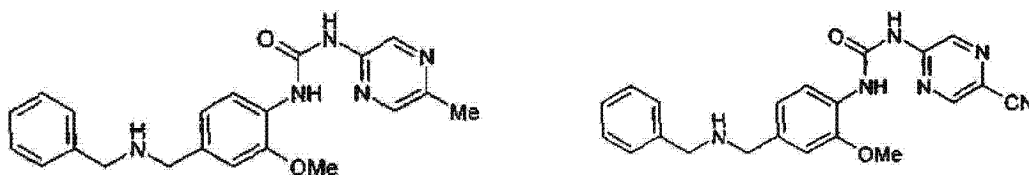
[0986] W002/070494(Icos) 公开了一类二芳基脲 Chk-1 激酶抑制剂。W002/070494 中的化合物 338 具有下述结构:

[0987]



[0988] 按照上文所述,对本发明的化合物和化合物 338 在 HT-29 细胞中的 Chk-1 激酶分析和 SN38 增敏分析方面进行了对比。将化合物 338 的甲基吡嗪环用本发明的氰基吡嗪环代替的影响对比情况如下表所示。

[0989]



[0990] 化合物 338 (W002/070494) 实施例 19

[0991] Chk-1IC₅₀=0.099 μM Chk-1IC₅₀=0.008 μM

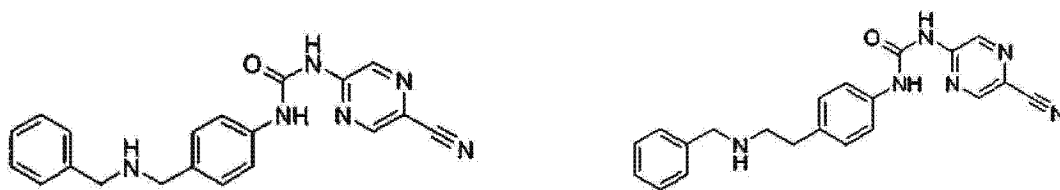
[0992] 细胞增强因子:3 μM 时是 5 倍 细胞增强因子:3 μM 时是 50 倍

[0993] 数据表明,将甲基替换为氰基使化合物对 Chk-1 酶的效力增强了大约 12 倍,在 Chk-1 抑制剂化合物的浓度相同时,细胞增强作用改善了 10 倍。

[0994] (ii) 芳氨基烷基侧链链长增加的影响

[0995] W002/070494 的化合物 338 有一苄氨基甲基侧链。我们发现,将侧链增加一个或多个碳原子,导致活性意外大增,如下表所示。

[0996]



[0997] 实施例 30 实施例 1

[0998] Chk-1IC₅₀=0.320 μM Chk-1IC₅₀=0.099 μM

[0999] 细胞增强因子:10 μM 时 4 倍 细胞增强因子:3 μM 时 4 倍

[1000] 实例 30 和实例 1 的数据表明,中心苯环和氨基之间的亚烷基链的长度增加 1-2 个碳原子,使其对 Chk-1 酶的效力增加大约 3 倍,而在抑制剂浓度更低时,也可以实现同样的细胞增强。

[1001]



[1002] 化合物 338 (W002/070494) 实例 32

[1003] Chk-1IC₅₀=0.099 μM Chk-1IC₅₀=0.027 μM

[1004] W002/070494 的化合物 338 和本申请实例 32 的数据表明,中心苯环和氨基之间亚烷基链的长度增加 1-2 个碳原子,对 Chk-1 的效力增加大约 3 倍。

[1005] 实例 71

[1006] 药物制剂

[1007] (i) 片剂

[1008] 包含式(I)化合物的片剂组合物按照下述方法制备:将 50mg 所述化合物与 197mg 乳糖(BP) 稀释剂及 3mg 硬脂酸镁润滑剂混合,并采用人们熟知的方式压成片。

[1009] (ii) 胶囊剂

[1010] 胶囊剂按照如下方法制备:将 100mg 式(I)化合物与 100mg 乳糖混合,并将所得混合物填充到标准不透明硬胶囊中。

[1011] (iii) 注射制剂 I

[1012] 可以采用下述方法制备注射用胃肠道组合物:将式(I)化合物(如盐形式)溶于含 10% 丙二醇的水中,所得活性化合物的浓度是 1.5wt%。然后,通过过滤对溶液消毒,并装到安瓿瓶中,密封好。

[1013] (iv) 注射制剂 II

[1014] 可以采用下述方法制备注射用胃肠道组合物:将式(I)化合物(如盐形式)(2mg/ml)和甘露醇(50mg/ml)溶于水中,消毒过滤溶液,并装到可以密封的 1ml 小瓶或安瓿瓶中。

[1015] v) 注射制剂 III

[1016] 采用下述方法制备通过注射或输液而静脉给药的制剂:将式(I)化合物(如盐形式)按 20mg/ml 的浓度溶于水中。然后,将小瓶密封好,并采用高压灭菌法消毒。

[1017] vi) 注射剂型 IV

[1018] 采用下述方法制备通过注射或输液而静脉给药的制剂:将式(I)化合物(如盐形式)按 20mg/ml 的浓度溶于含缓冲液(如 0.2M 乙酸盐, pH4.6)的水中。然后,将小瓶密封好,并采用高压灭菌法消毒。

[1019] (vii) 皮下注射制剂

[1020] 用于皮下给药的组合物采用下述方法制备:将式(I)化合物与医药级玉米油混合,得到浓度为 5mg/ml 的组合物将所述组合物消毒,并装到合适的容器中。

[1021] viii) 冻干制剂

[1022] 将式(I)化合物配制的等分试样放入 50ml 小瓶中,并冷冻干燥。在冷冻干燥期间,采用一步法冷冻方案(-45°C)将组合物冷冻。将温度上升到 -10°C 退火,然后降低温度到 -45°C 冷冻,接下来在 +25°C 一级干燥大约 3400 分钟,然后将温度升高到 50°C 进行二级干燥。一级干燥和二级干燥的压力设定为 80 毫托(millitor)。

[1023] 相当声明

[1024] 前述实例仅用于阐明本发明,不应解释为限制本发明的范围。显然,可以对本发明上文描述和实例中阐明的具体实施例做出的众多改动和变化,而并不会背离本发明的原则。所有此类改动和变化均属于本申请的保护范围。