



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102333770 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 28

(21) 申请号 200980156810. 3

(22) 申请日 2009. 12. 11

(30) 优先权数据

0822609. 4 2008. 12. 11 GB

61/166, 594 2009. 04. 03 US

0912470. 2 2009. 07. 17 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2009/051702 2009. 12. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/067130 EN 2010. 06. 17

(73) 专利权人 瑞斯比维特有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 伊藤一洋 P·斯特隆

W·G·拉佩波特 P·J·默里

J·金-昂德伍德 J·G·威廉斯

S·T·奥尼安斯 K·乔利

C·E·沙朗

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 艾尼瓦尔

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1756747 A, 2006. 04. 05, 说明书第 1-125 页.

WO 03/072569 A1, 2003. 09. 04, 说明书第 11-44 页以及权利要求 10.

审查员 宫方斌

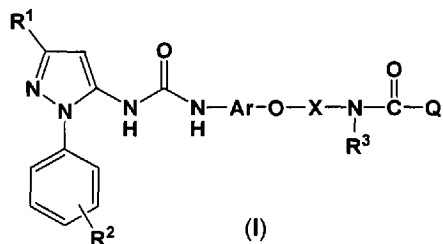
权利要求书9页 说明书101页 附图4页

(54) 发明名称

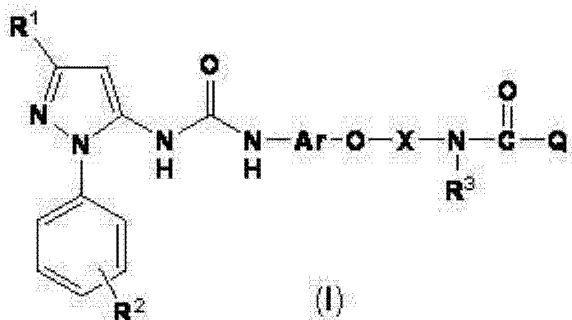
P38MAP 激酶抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及式 (I) 化合物: 它们是 p38 促分裂原活化蛋白激酶、特别是其 α 和 γ 激酶亚型的抑制剂, 及其在治疗中的用途, 包括在药物组合中的用途, 尤其是在治疗炎症性疾病包括肺部的炎症性疾病 (例如 COPD) 中的用途。



1. 一种式 (I) 的化合物：



其中 R^1 为任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 为 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

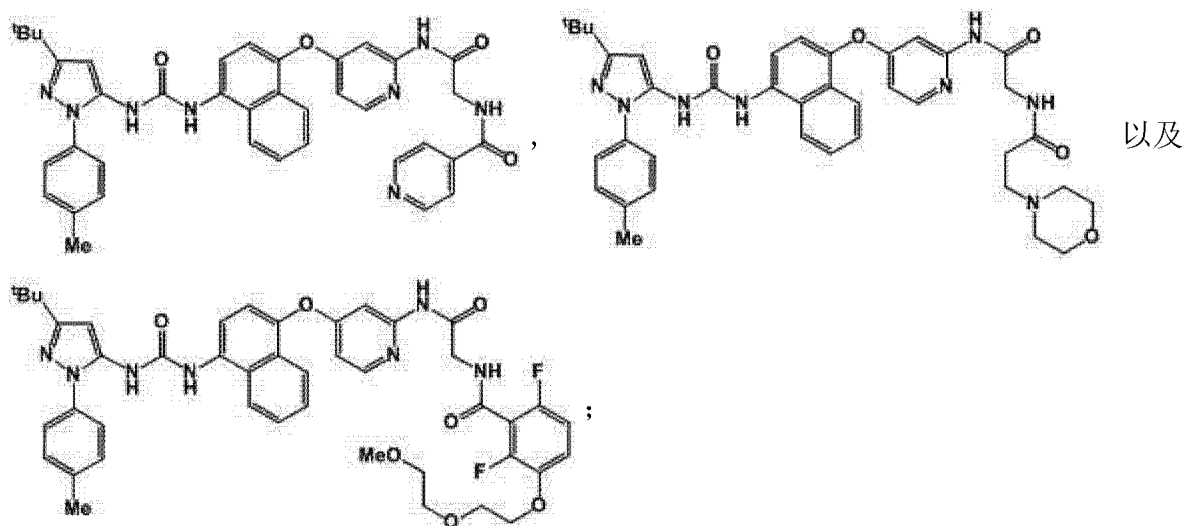
R^3 为 H；

Ar 为萘基或苯基环，二者中的任何一个可任选被一个或多个独立选自以下的基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基；

X 为吡啶或嘧啶；

式 (I) 的 $-NR^3C(O)Q$ 选自：

- NHC(O)CH₂OH、
- NHC(O)CH₂OC₁₋₆ 烷基、
- NHC(O)CH₂O(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH(CH₃)OCH₃、
- NHC(O)CH(CH₃)NHC₁₋₃ 烷基、
- NHC(O)CH(CH₃)N(C₁₋₃ 烷基)₂、
- NHC(O)C(CH₃)₂NHCH₃、
- NHC(O)(CH₂)₂OC₁₋₆ 烷基、
- NHC(O)(CH₂)₃NHC₁₋₃ 烷基、
- NHC(O)(CH₂)₃N(C₁₋₃ 烷基)₂、
- NHC(O)CH₂NHC₁₋₃ 烷基、
- NHC(O)CH₂NH(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH₂SCH₃、
- NHC(O)CH₂S(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH₂S(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH₂SOCH₃、
- NHC(O)CH₂S(O)₂CH₃、
- NHC(O)CH₂N[(CH₂)₂OCH₃]₂、
- NHC(O)NH₂、
- NHC(O)NHC₁₋₉ 烷基、
- NHC(O)N(C₁₋₄ 烷基)C₁₋₅ 烷基、
- NHC(O)NHCH₂CONH(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)C₁₋₄ 烷基 -V-R⁴、



或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中 Ar 为萘基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物, 其中 R^1 为叔丁基。

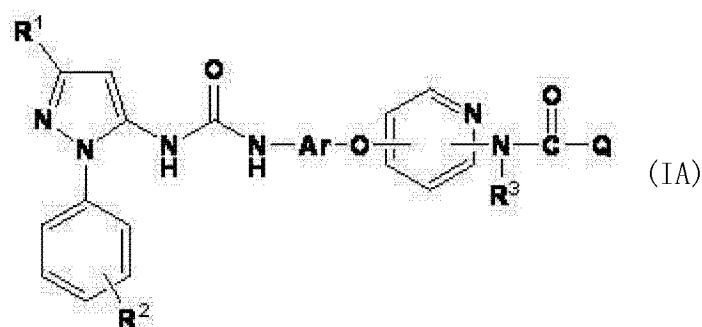
4. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的式 (I) 化合物, 其中 R^2 为甲基。

5. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的式 (I) 化合物, 其中 R^2 是在对位上。

6. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的式 (I) 化合物, 其中 $NR^3C(O)Q$ 选自: $-NHC(O)CH_2OC_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(O)CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2SCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NHC_{1-7}$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_{1-4}$ 烷基) C_{1-5} 烷基和 $-NHC(O)CH_2N[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 。

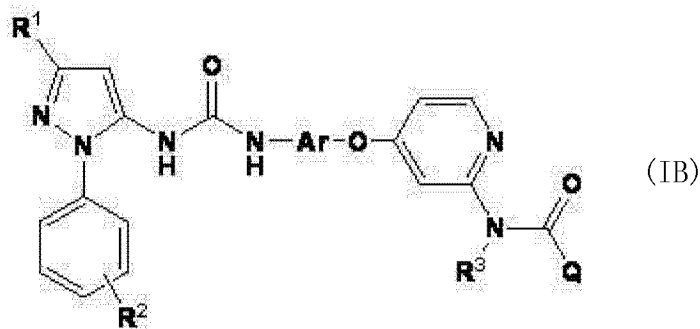
7. 根据权利要求 6 所述的式 (I) 化合物, 其中 $NR^3C(O)Q$ 选自: $-NHC(O)CH_2OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2NHCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2SCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NHCH_3$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)_2$ 、和 $-NHC(O)CH_2N[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 。

8. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中所述化合物具有式 (IA):



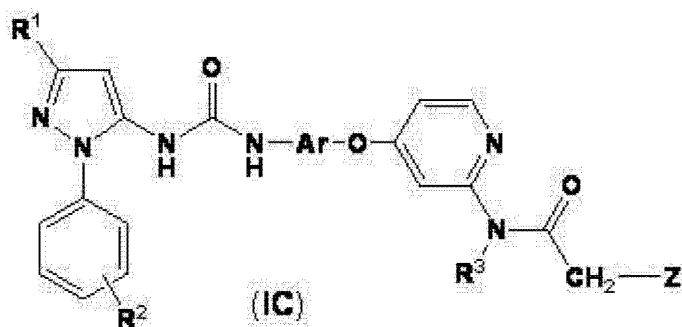
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中所述化合物具有式 (IB):



或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中所述化合物具有式 (IC) :



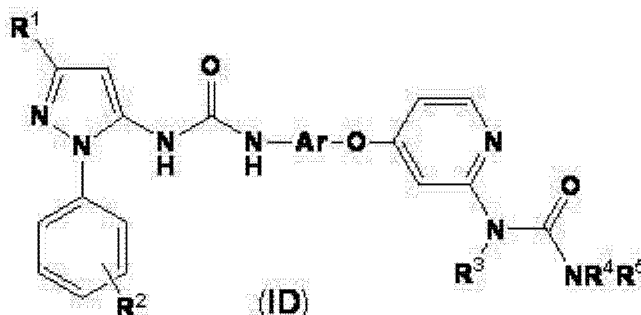
其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 如权利要求 1 所定义, 且

式 (IC) 中的 $-NHC(O)CH_2Z$ 选自 :

- NHC(O)CH₂OH、
- NHC(O)CH₂OC₁₋₆ 烷基、
- NHC(O)CH₂O(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)(CH₂)₂OC₁₋₆ 烷基、
- NHC(O)(CH₂)₃NHC₁₋₃ 烷基、
- NHC(O)(CH₂)₃N(C₁₋₃ 烷基)₂、
- NHC(O)CH₂NHC₁₋₃ 烷基、
- NHC(O)CH₂NH(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH₂SCH₃、
- NHC(O)CH₂S(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH₂S(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃、
- NHC(O)CH₂SOCH₃、
- NHC(O)CH₂S(O)₂CH₃、
- NHC(O)CH₂N[(CH₂)₂OCH₃]₂、
- NHC(O)CH₂-(四氢吡喃基)、
- NHC(O)CH₂-(吗啉基)、
- NHC(O)CH₂-(吡咯烷基)、
- NHC(O)CH₂-(哌嗪基)、
- NHC(O)CH₂-(甲基哌嗪基)、
- NHC(O)CH₂-[(甲氧基乙基)哌嗪基] 和
- NHC(O)C₁₋₄ 烷基 -V-R⁴;

或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中所述化合物具有式 (ID) :

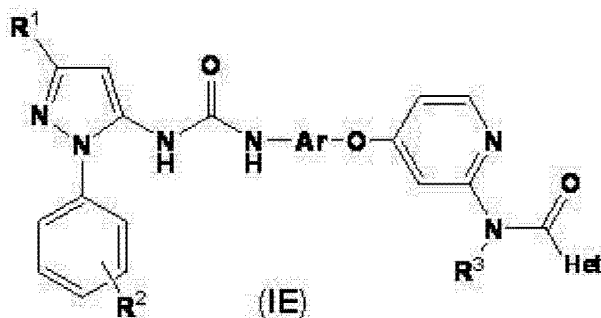


其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 如权利要求 1 所定义, 且

R^4 和 R^5 独立表示氢、 C_{1-6} 烷基或者

R^4 和 R^5 与它们所连接的氮一起构成任选包含选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5 或 6 元杂环, 其中所述杂环任选被一个或两个或三个独立选自以下的基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基,

或其药学上可接受的盐; 或其中所述化合物具有式 (IE) :



其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 如权利要求 1 所定义, 且

Het 代表 C_{5-6} 杂环, 所述杂环基包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子, 并且任选被一个或两个或三个独立选自以下的基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基;

或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中所述化合物选自由以下化合物组成的列表:

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡

啉-2-基)-2-羟基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-异丙基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-乙基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-(2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-吗啉代乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-(二甲基氨基)乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-脲基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙酰胺；

N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基氨基)-2-氧代乙基)四氢-2*H*-吡喃-4-甲酰胺；

N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基氨基)-2-氧代乙基)异烟酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-(2-(甲基磺酰基)乙酰氨基)乙酰胺；

N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基氨基)-2-氧代乙基)-3-吗啉代丙酰胺；

N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基氨基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺；

N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)-2-甲基苯氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)-3-甲基苯氧基)吡啉-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)-2,3-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)-3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-乙基-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-丙-2-基-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-苯基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(4-((2-(3-苄基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲;

1-(4-((2-(3-环丙基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲;

1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-(2-甲氧基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-环戊基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酸乙酯;

4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

N-乙酰基-4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)乙酮;

N-甲基磺酰基-4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧

基)吡啶-2-基)-1,1-二甲基脲;

N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺;

N-甲基-*N*-(2-(吗啉-4-基)乙基)-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-(4-(吗啉-4-基)丁基)-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-(3-甲基异噁唑-5-基)甲基-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-(1-甲基)哌啶-4-基-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;

N-(3-(咪唑-1-基)丙基)-*N'*-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

N-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)吡咯烷;

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺;

2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-*N*-甲基乙酰胺;

2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-*N*-(2-吗啉代乙基)乙酰胺;

2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基吗啉;

2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-*N*-(2-(吡啶-4-基)乙基)乙酰胺;

N-(3-(1*H*-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺;

1-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)-4-甲基哌嗪;

N-(3-(1*H*-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺;

N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

1-甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

1,1-二甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

1-环丙基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

3-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲;和

2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲基)乙酸,和

所述化合物中任何一个的药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中Ar为萘基,可任选被一个或两个独立选自以下的基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基。

14. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,以及一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体。

15. 根据权利要求1-13中任一项所述的式(I)化合物或根据权利要求14所述的组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防选自以下的疾病:

COPD、哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、鼻炎、鼻窦炎、

结膜炎、变应性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎、继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的炎症关节、

类风湿性关节炎、胰腺炎、恶病质,

或者所述药物用于抑制肿瘤的生长和转移。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中COPD选自慢性支气管炎和肺气肿。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述肿瘤选自非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑色素瘤。

18. 根据权利要求15所述的用途,其中所述疾病选自儿科哮喘、过敏性鼻炎和变应性结膜炎。

P38MAP 激酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及用作 p38 促分裂原活化蛋白激酶的抑制剂（本文中称为 p38MAP 激酶抑制剂）、特别是其 α 和 γ 激酶亚型的抑制剂的化合物及其在治疗中的用途，包括在联合用药中的用途，尤其是在治疗炎症性疾病包括肺的炎症性疾病（例如 COPD）中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 已经鉴定出四种 p38MAPK 同等型 (isoform)（分别是 α 、 β 、 γ 和 δ ），每种都显示出组织特异性表达模式。p38MAPK α 和 β 同等型在全身广泛表达，并存在于许多不同的细胞类型中。p38MAPK α 和 β 同等型可被某些已知的小分子 p38MAPK 抑制剂所抑制。化合物的较早产生具有高毒性，这是由于这些同等型的遍在表达模式和这类化合物的离靶效应 (off-target effect) 所致。最近，人们改进了抑制剂使得对 p38MAPK α 和 β 同等型具有高选择性并且具有更宽的安全范围。

[0004] 关于 p38MAPK γ 和 δ 同等型知道得很少。这些同等型是在特定的组织/细胞中表达（与 p38 α 和 p38 β 同等型不同）。p38MAPK- δ 同等型更多在胰腺、睾丸、肺、小肠和肾脏中表达。它在巨噬细胞中也很丰富 (Smith, S. J. (2006) Br. J. Pharmacol. 149 :393-404) 并在嗜中性粒细胞、CD4+T 细胞和内皮细胞中可检测到 (www.genecard.org, Karin, K. (1999) J. Immunol.)。关于 p38MAPK γ 的表达知道得非常少，但它更多在脑、骨骼肌和心脏以及在淋巴细胞和巨噬细胞中表达 (www.genecard.org)。

[0005] p38MAPK- γ 和 MAPK- δ 的选择性小分子抑制剂目前无法利用，但是已经知道有一种现有的化合物，BIRB796 具有泛同等型 (pan-isoform) 抑制活性。p38 γ 和 p38 δ 抑制要在高于抑制 p38MAPK α 所需要的化合物浓度下才能观察到 (Kuma, Y. (2005) J. Biol. Chem. 280 :19472-19479)。BIRB796 也通过上游激酶 MKK6 或 MKK4 削弱了 p38MAPKs 或 JNKs 的磷酸化作用。Kuma 论述了由抑制剂与 MAPK 的结合所引起的构象变化可影响其对于上游激活物的磷酸化位点和停靠位点两者的结构，从而削弱 p38MAPKs 或 JNKs 的磷酸化作用的可能性。

[0006] 一般认为，p38MAP 激酶在参与引发和维持人类疾病（例如严重哮喘和 COPD）的慢性、持久性炎症的许多信号传导途径中起决定性的作用。目前已有大量的文献证明了 p38MAP 激酶可被多种促炎细胞因子所活化，并且其活化导致了更多促炎细胞因子的募集和释放。实际上，来自一些临床研究的数据证明了在用 p38MAP 激酶抑制剂治疗期间的患者中疾病活动性方面的有益变化。举例来说，Smith, S. J. (2006) Br. J. Pharmacol. 149 :393-404 介绍了 p38MAP 激酶抑制剂对从人 PBMCs 释放的 TNF α （而不是 IL-8）的抑制作用。提出了应用 p38MAP 激酶的抑制剂治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)。已经证明靶向 p38MAPK α/β 的小分子抑制剂在降低从罹患 COPD 的患者（他们一般是皮质类固醇不敏感的）(Smith, S. J. (2006) Br. J. Pharmacol. 149 :393-404) 和体内 (in vivo) 动物模型 (Underwood, D. C. 等 (2000) 279 :895-902 ;Nath, P. 等 (2006) Eur. J. Pharmacol. 544 :160-167 ;Medicherla S. 等 (2008) J. Pharm. Exp. Ther. 324 :921-929) 获取的细胞和组织中炎症的各种参数中是有效的。Irusen 及其同事们也提示了 p38MAPK α/β 通过降低细胞核

的糖皮质激素受体 (GR) 结合亲和性对皮质类固醇不敏感性的参与可能性 (Irusen, E. 等, (2002) J. Allergy Clin. Immunol., 109 :649-657)。使用多种 p38MAP 激酶抑制剂 (包括 AMG548、BIRB796、VX702、SCI0469 和 SCI0323) 的临床经验在 Lee 等 (2005) Current Med. Chem. 12, :2979-2994 中已有描述。

[0007] COPD 是一种其基础炎症据报道对吸入皮质类固醇的抗炎作用有相当大抗性的疾病。因此,用于治疗 COPD 的高级策略必将是开发对既具有固有抗炎作用又能增加 COPD 患者肺组织对吸入皮质类固醇的敏感性能力的干预。Mercado 等人最新发表的论文 (2007; American Thoracic Society Abstract456) 证明了沉默 p38 γ 具有恢复对皮质类固醇敏感性的潜力。因此,应用 p38MAP 激酶抑制剂治疗 COPD 和严重哮喘可能有“两种顶尖的 (two pronged)”益处。

[0008] 目前,有相当多的证据强烈地表明呼吸性病毒感染在引起罹患哮喘和 / 或 COPD 的患者恶化中的作用。恶化需要增加重建对疾病症状控制的治疗强度。如果严重的话,恶化很可能导致患者住院,或者在最极端的情况下可导致患者死亡。

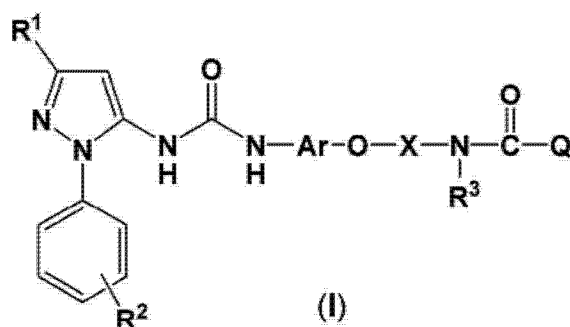
[0009] 妨碍 p38MAP 激酶抑制剂在治疗人类慢性炎症性疾病中的应用的主要障碍一直是在患者中所观察到的毒性。这一直是十分严重的,导致了已进行的许多化合物的临床研发的停滞,包括上面特别提到的所有情况。

[0010] 仍然需要鉴定和开发治疗上可用作 p38MAP 激酶抑制剂的新化合物,它们具有改进的治疗潜力,特别是它们在相关治疗剂量时为更有效、更长效和 / 或更低毒性的。本发明的一个目的是提供抑制具有某种亚型特异性的 p38MAP 激酶的化合物,其显示有良好的抗炎潜力。

[0011] 发明概述

[0012] 根据本发明,提供式 (I) 化合物:

[0013]



[0014] 其中 R^1 为任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0015] R^2 为 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0016] R^3 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{0-3} 烷基 C_{3-6} 环烷基;

[0017] Ar 为萘基或苯基环,二者中的任何一个可任选被一个或多个 (例如 1 或 2 个) 独立选自以下的基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基;

[0018] X 为 5 或 6 元杂芳基,其含有至少一个氮原子并任选还包括 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子;

[0019] Q 选自:

[0020] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3

个碳,适宜 1 或 2 个碳,特别是 1 个碳)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链任选被一个或多个基团(例如 1、2 或 3 个基团)取代,所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基,

[0021] 0-3 个取代基的各芳基、杂芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基,所述取代基选自卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一或二-烷基氨基、C₁₋₄ 一或二-酰基氨基、S(O)_qC₁₋₆ 烷基、C₀₋₆ 烷基 C(O)C₁₋₆ 烷基或 C₀₋₆ 烷基 C(O)C₁₋₆ 杂烷基,

[0022] 前提条件是 -NR³C(O)- 中直接与羰基连接的原子不是氧或硫原子;和

[0023] b) C₀₋₈ 烷基-杂环,所述杂环基包含至少一个(例如 1、2 或 3 个,适宜 1 或 2 个,特别是 1 个杂原子)选自 O、N 和 S 的杂原子,并且任选被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代:卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二-烷基氨基、C₁₋₄ 一或二-酰基氨基、S(O)_qC₁₋₆ 烷基、C₀₋₆ 烷基 C(O)C₁₋₆ 烷基或 C₀₋₆ 烷基 C(O)C₁₋₆ 杂烷基;且

[0024] p 为 0、1 或 2;

[0025] q 为 0、1 或 2

[0026] 其药学上可接受的盐,包括其所有立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0027] 附图简述

[0028] 图 1 显示来自使用了实施例 8 的吸烟鼠模型的 BALF 中的嗜中性粒细胞积聚

[0029] 图 2 显示来自使用了实施例 8 的吸烟鼠模型的 BALF 中的巨噬细胞积聚

[0030] 图 3 显示来自使用了实施例 42 的吸烟鼠模型的 BALF 中的嗜中性粒细胞积聚

[0031] 图 4 显示来自使用了实施例 42 的吸烟鼠模型的 BALF 中的巨噬细胞积聚

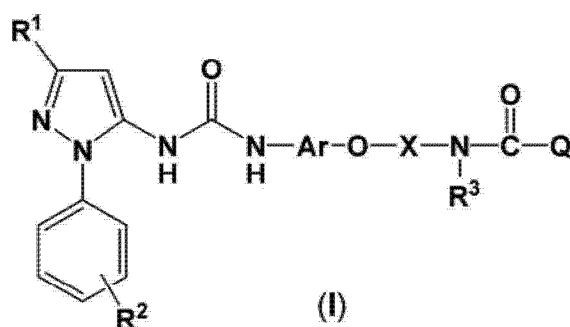
[0032] 图 5 显示在使用了实施例 8 的 OVA 敏化 PIV3 感染的豚鼠模型中在 OVA 暴露后 sGaw 值的变化

[0033] 图 6 显示在使用了实施例 8 及实施例 8 和丙酸氟替卡松组合的 OVA 敏化 PIV3 感染的豚鼠模型中在 OVA 暴露后 sGaw 值的变化

[0034] 发明详述

[0035] 在一个方面,提供式 (I) 化合物:

[0036]



[0037] 其中 R¹ 为任选被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

[0038] R² 为 H 或任选被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

[0039] R³ 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₀₋₃ 烷基 C₃₋₆ 环烷基;

[0040] Ar 为萘基或苯基环,二者中的任何一个可任选被一个或多个独立选自以下的基团取代:C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 一或二-烷基氨基;

[0041] X 为 5 或 6 元杂芳基,其含有至少一个氮原子并且任选还包括 1 或 2 个选自 O、S 和

N 的杂原子；

[0042] Q 选自：

[0043] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链，其中至少一个碳（例如 1、2 或 3 个碳）被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换，其中所述链任选被一个或多个基团取代，所述基团选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基，

[0044] 带有 0-3 个取代基的各芳基、杂芳基或杂环基，所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基，

[0045] 前提条件是 $-NR^3C(O)-$ 中直接与羰基连接的原子不是氧或硫原子；和

[0046] b) C_{0-8} 烷基 C_{5-6} 杂环基，所述杂环基包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，并且任选被一个或两个或三个独立选自以下的基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基；且

[0047] p 为 0、1 或 2；

[0048] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，包括其所有立体异构体和互变异构体。

[0049] 本文所用的烷基是指直链或支链烷基，例如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基和叔丁基。在一个实施方案中，烷基是指直链烷基。

[0050] 本文所用的烷氧基是指直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。本文使用的烷氧基也延伸至其中氧原子位于烷基链中的多个实施方案，例如 $-C_{1-3}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基，例如 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。因此，在一个实施方案中，烷氧基通过碳与分子的其余部分连接。在一个实施方案中，烷氧基通过氧与分子的其余部分连接，例如 $-C_0$ 烷基 OC_{1-6} 烷基。在一个实施方案中，本公开是指直链烷氧基。

[0051] 本文使用的杂烷基意指支链或直链烷基，其中一个或多个（例如 1、2 或 3 个）碳被选自 N、O 或 S(O)_q 的杂原子置换，其中 q 代表 0、1 或 2。杂原子可以置换伯、仲或叔碳，也就是说，例如，如果技术上合适的话，OH 或 NH_2 置换 CH_3 ，或 NH 或 O 或 SO_2 置换 $-CH_2-$ ，或 N 置换 $-CH-$ 或支链碳基团。

[0052] 本文使用的卤代烷基是指具有 1-6 个卤原子（例如 1-5 个卤素）的烷基，例如全卤代烷基，特别是全氟烷基，更特别是 $-CF_2CF_3$ 或 CF_3 。

[0053] C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基分别意指 $-NHC(O)C_{1-3}$ 烷基和 $(-NC(O)C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)C_{1-3}$ 烷基)。

[0054] C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基分别意指 $-NHC_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

[0055] 本文所用的芳基是指例如具有 1-3 个环的 C_{6-14} 单环或多环基团，其中至少一个环是芳族的，包括苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4- 四氢萘基等，例如苯基和萘基。

[0056] 杂芳基是 6-10 元芳族单环或双环环系，其中至少一个环是包含一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）独立选自 O、N 和 S 的杂原子的芳族核。杂芳基的实例包括：吡咯、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、苯并噻吩、苯并呋喃、或 1,2,3- 三唑和 1,2,4- 三唑。

[0057] 本文使用的杂环基是指包含一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和的非芳族环，任选地，环中的一个或两个碳可带有氧取代基。本文使用的 C_{5-6} 杂环的定义是指包含一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）独立

选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和非芳族碳环,其中每个杂原子都置换一个碳原子且任选一个或两个碳可带有氧取代基。当然,适当的时候,不用于构成或保留环结构的杂原子的任何化合价可由氢或取代基填补。因此,适当的时候,杂环上的取代基(substituents)可以在碳上或者在杂原子(例如 N)上。杂环和 C₅₋₆ 杂环的实例包括吡咯啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、吡啶啉、咪唑啉、吡啶烷、咪唑烷、氧代咪唑烷、二氧戊环、噻唑烷、异噻唑烷、吡喃、二氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、二噻烷、硫代吗啉和氧硫杂环己烷。

[0058] 卤素包括氟、氯、溴或碘,特别是氟、氯或溴,尤其是氟或氯。

[0059] 本文所用的氧代是指 C=O 并且通常用 C(O) 表示。

[0060] 本文使用的 C₃₋₈ 烷基意指含有 3-8 个碳原子的饱和或部分不饱和的非芳族环。

[0061] C₁₋₁₀ 烷基包括 C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈ 或 C₉ 以及 C₁ 和 C₁₀。

[0062] C₀₋₈ 烷基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆ 或 C₇ 以及 C₀ 和 C₈。

[0063] 对于饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链(其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适宜 1 或 2 个碳,特别是 1 个碳)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链任选被一个或多个基团取代,所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基),本领域技术人员十分清楚,如果技术上合适的话,杂原子可以置换伯、仲或叔碳,即 CH₃、-CH₂- 或 -CH- 或支链碳基团。

[0064] 在本公开的一个实施方案中,提供式 (I) 化合物,其中 R¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基,特别是乙基、异丙基或叔丁基,例如叔丁基。

[0065] 在一个实施方案中,R¹ 为 -C(CH₃)₂CH₂OH。

[0066] 在一个实施方案中,R² 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基,特别是甲基。

[0067] 在一个实施方案中,R² 为 -CH₂OH。

[0068] 在一个实施方案中,R² 是在 2、3 或 4 位(即邻位、间位或对位)上,特别是在对(4)位上。

[0069] 在一个实施方案中,Ar 被 1 或 2 个基团取代。

[0070] 在一个实施方案中,Ar 为萘基。

[0071] 在一个实施方案中,Ar 不被任选的取代基取代。

[0072] 在一个实施方案中,Ar 被 1 或 2 个基团取代。

[0073] 在一个实施方案中,Ar 为任选被 1 或 2 独立选自 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基的取代基取代的苯基,例如甲苯基、二甲苯基、茴香酰基(anisoyl)、二-甲氧基苯或甲氧基-甲基苯。苯环可例如通过碳 1 连在脲的氮上和通过碳 4 连在基团 L 上。在这样一种情况下,任选的一个或两个选自 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基的取代基可位于芳族环中任何未被占据的位置上,例如位于位置 2 或位于位置 3 或位于位置 2 和 3 或位于位置 2 和 6 或位于位置 3 和 5。包括其它可能的区域异构体(regioisomer)的实施方案也构成了本公开的一个方面。

[0074] 在一个实施方案中,R³ 为 H。

[0075] 在一个实施方案中,R³ 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0076] 在一个实施方案中,p 为 0 或 2。

[0077] 在一个实施方案中,X 选自吡咯、噻唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡啶、异噻唑、噻二唑、

哒嗪、嘧啶、吡嗪、或 1,2,3- 三唑和 1,2,4- 三唑,例如吡唑、异𧄂唑、𧄂二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、或 1,2,3- 三唑和 1,2,4- 三唑,特别是嘧啶、咪唑或吡啶,和尤其是吡啶或嘧啶,更具体的是吡啶。

[0078] 在一个实施方案中,1、2、3 或 4 个碳原子在 Q 的烷基链中被独立选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换。

[0079] 在一个实施方案中,置换 Q 的烷基链片段(fragment)中的碳的杂原子选自 N 和 O。

[0080] 在一个实施方案中,Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₈ 烷基链或 C₁₋₆ 烷基链,其中至少一个碳被选自 -O、-N、S(O)_p 的杂原子置换。或者,在这个实施方案中,烷基链可以是 C₂₋₈ 烷基或 C₃₋₆ 烷基,例如 C₄ 烷基或 C₅ 烷基。

[0081] 在一个实施方案中,烷基链中的氮原子直接与片段 -NR³C(O) 中的羰基键合且另外可以例如是末端氨基。

[0082] 在一个实施方案中,Q 代表 C₁₋₆ 烷基 NH₂ 或 NH₂。

[0083] 在一个实施方案中,Q 代表 -NHC₁₋₆ 烷基,例如 -NHCH₃ 或 -NHCH₂CH₃ 或 -NHCH(CH₃)₂。

[0084] 在一个实施方案中,片段 Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链,其中至少一个碳(例如 1、2、3 或 4 个碳,特别是 1 或 2 个碳)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,例如以这样一种方式来提供一种稳定的 N- 酰基基团 NR³C(O)Q,其中所述链任选被一个或多个基团取代,所述基团选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基,每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基,例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 酰基氨基。

[0085] 在一个实施方案中,后一链任选被一个或多个选自以下的基团取代:氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基,每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、和 C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基。

[0086] 在一个实施方案中,Q 为 C₁₋₄ 烷基 -V-R⁴,例如 C₁₋₃ 烷基 -V-R⁴,其中:

[0087] V 为选自 NR^V、O 或 S(O)_p 的杂原子;

[0088] R^V 代表 H 或 C₁₋₃ 烷基;

[0089] R⁴ 为 H 或 -C₁₋₃ 烷基,且 p 如上所定义,

[0090] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子(包括置换杂原子)并且所得原子团(radical)Q 是稳定的基团(group),例如 -CH₂SCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-CH(CH₃)N(CH₃)₂、-(CH₂)₃CHNHCH₃、-(CH₂)₃N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH(CH₃)OCH₃ 或 -(CH₂)₂OCH₃。

[0091] 在一个实施方案中,Q 为 C₁₋₃ 烷基 -V-(C₁₋₃ 烷基 -Z-R⁵)_k,例如 C₁₋₃ 烷基 -V-(C₂₋₃ 烷基 -Z-R⁵)_k,其中:

[0092] V 为选自 N、NH、O 或 S(O)_p 的杂原子,例如 N 或 NH

[0093] (在 k = 2 的情况下,V 将选自 N,或者在 k = 1 的情况下,V 将选自 NH、O 或 S(O)_p,特别是 NH);

[0094] Z 独立选自 NH、O 或 S(O)_p;

[0095] R⁵ 为 H 或 -C₁₋₃ 烷基;

[0096] k 为整数 1 或 2(例如 1);且

[0097] p 如上所定义,

[0098] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子（包括置换杂原子）并且所得原子团 Q 为稳定的基团。Q 适宜为 C₁₋₃ 烷基 -V-C₁₋₃ 烷基 -OCH₃ 例如 C₁₋₃ 烷基 -V-C₂₋₃ 烷基 -OCH₃ 例如 C₁₋₃ 烷基 -V-(CH₂)₂OCH₃，特别是 -CH₂O(CH₂)₂OCH₃ 和 CH₂S(CH₂)₂OCH₃，或 -CH₂NH(CH₂)₂OCH₃、C₁₋₃ 烷基 -V-(C₁₋₃ 烷基 -OCH₃)_k（其中 k 代表 2），例如 C₁₋₃ 烷基 -V-(C₂₋₃ 烷基 -OCH₃)_k 例如 -CH₂N[(CH₂)₂OCH₃]₂。

[0099] 在一个实施方案中，Q 为 C₁₋₃ 烷基 -V-C₁₋₂ 烷基 -Z-C₁₋₂ 烷基 -Y-R⁶ 或 C₁₋₃ 烷基 -V-C₂₋₃ 烷基 -Z-C₂₋₃ 烷基 -Y-R⁶，其中 V、Z 和 Y 独立地为选自 NH、O 或 S(O)_p 的杂原子，

[0100] R⁶ 为 H 或甲基，且

[0101] p 如上所定义，

[0102] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子（包括置换杂原子）并且所得原子团 Q 为稳定的基团。Q 适宜为 -CH₂V(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃，例如 -CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃、-CH₂NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃ 或 -CH₂S(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₃。

[0103] 在一个实施方案中，Q 代表 -NR⁷R⁸ 且 -NR³C(O)Q 构成脲，其中 R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢或 C₁₋₉ 饱和或不饱和的、支链或非支链的烷基链，其中一个或多个（例如 1、2 或 3 个）碳任选被选自 O、N 或 S(O)_p 的杂原子置换。所述链任选被一个或多个独立选自以下的基团取代：氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基，每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基，例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 酰基氨基，前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子（包括置换杂原子）并且所得原子团 Q 为稳定的基团。

[0104] 在一个实施方案中，Q 代表 -NR⁷R⁸ 且 -NR³C(O)Q 构成脲，其中 R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢或 C₁₋₉ 饱和或不饱和的、支链或非支链的烷基链，其中一个或多个（例如 1、2 或 3 个）碳任选被选自 O、N 或 S(O)_p 的杂原子置换。所述链任选被一个或多个独立选自以下的基团取代：氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基，每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基，例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 酰基氨基，前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子（包括置换杂原子）并且所得原子团 Q 为稳定的基团。

[0105] 在这个脲实施方案中的一个亚实施方案 (sub-embodiment) 中，R⁷ 代表氢。

[0106] 脲的实例包括其中 R⁷ 和 R⁸ 同时为氢且 Q 为 -NH₂ 的那些，或其中 Q 为 -NHCH₃ 或 -N(CH₃)₂ 以提供例如片段 -NR³C(O)NH₂ 或 -NR³C(O)NHCH₃ 或 -NR³C(O)N(CH₃)₂ 的那些。

[0107] 烷基链中含有杂原子的脲的实例包括其中 Q 为 -NH(CH₂)₂OCH₃ 或 -N[(CH₂)₂OCH₃]₂ 的那些。在一个实施方案中，Q 代表 -NHC₂₋₆ 烷基 OC₁₋₃ 烷基，例如 -NHCH₂CH₂OCH₃。

[0108] 含有氧代取代基的脲的实例包括其中 Q 为 -NHCH₂C(O)NH-C₂₋₃ 烷基 -X¹-C₁₋₃ 烷基的那些，其中 X¹ 为选自 N、O 或 S(O)_p 的杂原子，且 p 如上所定义。后者的实例包括其中 Q 为 -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃ 的那些。因此，在一个实施方案中，Q 代表 -NHC₁₋₄ 烷基 C(O)NHC₂ 烷基 OCH₃ 例如 -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃。

[0109] 在一个实施方案中，Q 代表 -NHC₁₋₄ 烷基 C(O)R^q（其中 R^q 选自 OH 或 -NR'R''，其中 R' 为氢或 C₁₋₃ 烷基且 R'' 为氢或 C₁₋₃ 烷基），例如 -NHCH₂C(O)OH、-NHCH₂C(O)NH₂ 或 -NHCH₂C(O)NHCH₃，例如 -NHCH₂C(O)OH 或 -NHCH₂C(O)NHCH₃。

[0110] 在一个实施方案中，Q 代表 -NHC₁₋₄ 烷基 C(O)OC₁₋₃ 烷基，例如 -NHCH₂C(O)OCH₂CH₃。

[0111] 在又一个脲亚实施方案中, Q 代表 $-N-R^9C_{1-3}$ 烷基 $-V-(C_{1-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$, 例如 $-N-R^9C_{2-3}$ 烷基 $-V-(C_{2-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$, 其中:

[0112] V 代表 N、NH、O、 $S(O)_p$;

[0113] Z 代表 NH、O、 $S(O)_p$;

[0114] k 为整数 1 或 2;

[0115] p 为整数 0、1 或 2;

[0116] R^9 代表 H 或 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{1-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$, 例如 C_{2-3} 烷基 $-V-(C_{2-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$; 且

[0117] R^{10} 为 H 或 C_{1-3} 烷基, 例如 C_{1-3} 烷基;

[0118] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子 (包括置换杂原子) 并且所得原子团 Q 为稳定的基团。

[0119] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $S(O)_p$ 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基 (例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基) 的芳基取代, 所述取代基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基和 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基和 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基, 例如饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $S(O)_p$ 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基 (例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基) 的芳基取代, 所述取代基独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基和 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基。在一个实施方案中, 所述芳基是苯基, 例如取代的苯基或未取代的苯基。

[0120] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{0-6}$ 烷基苯基, 例如 $-NH$ 苯基或 NH 苄基。

[0121] 片段 $-NR^3C(O)Q$ (其中 Q 包含取代的苄基) 的实例包括:

[0122] $-NR^3C(O)CH_2NHCH_2C_6H_4(OCH_3)$, 例如

[0123] $-NHC(O)CH_2NHCH_2C_6H_4(OCH_3)$, 例如在甲氧基取代基是在邻位、间位或对位上、例如在对位上的情况下。

[0124] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $S(O)_p$ 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基 (例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基) 的杂芳基取代, 所述取代基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基和 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基, 例如饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $S(O)_p$ 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基 (例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基) 的杂芳基取代, 所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基。在一个实施方案中, 所述杂芳基选自噻吩、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、噁二唑、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪, 且特别是吡啶和嘧啶, 尤其是吡啶。

[0125] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-6}$ 烷基杂芳基, 例如 $-NH(CH_2)_3$ 咪唑基或 $-NHCH_2$ 异噁唑, 其中异噁唑是任选取代的, 例如 $-NHCH_2$ 异噁唑 (CH_3)。

[0126] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)NHC_{1-3}$ 烷基杂芳基, 例如含氮的杂芳基

或者含氮和氧的杂芳基,更具体的是 $\text{-NHCH}_2\text{C(=O)NHCH}_2\text{CH}_2$ 吡啶基,特别是在吡啶基是通过碳连接的情况下,例如吡啶-4-基或 $\text{-NHCH}_2\text{C(=O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 咪唑基,特别是在咪唑基是通过氮连接的情况下。

[0127] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链被带有 0-3 个取代基(例如 1、2 或 3 个,例如 1 或 2 个取代基)的杂环基取代,所述取代基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基,例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基和 C_{1-4} 一或二-酰基氨基,例如饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链被带有 0-3 个取代基(如 1、2 或 3 个,例如 1 或 2 个取代基)的杂环基取代,所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基。

[0128] 在一个实施方案中,所述杂环基选自包含一个或多个(例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个)独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元饱和或部分不饱和的环系,例如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉、1,4-二噁烷、吡咯烷和氧代咪唑烷,例如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉和 1,4-二噁烷,特别是哌啶、哌嗪和吗啉。

[0129] 杂环基可以连在 Q 的烷基链上或者通过碳或氮(特别是氮)原子连在 $\text{-NR}^3\text{C(=O)-}$ 的羰基上。

[0130] 在一个实施方案中, Q 为 -C_{0-3} 烷基杂环(例如 -C_{0-1} 烷基杂环),所述杂环基包含至少一个(例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个杂原子)选自 O、N 和 S 的杂原子,并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代:例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二-烷基氨基和 C_{1-4} 一或二-酰基氨基。

[0131] 在其中 Q 为 -C_0 烷基杂环的一个实施方案中,所述杂环是通过碳连接的,且是例如 C-连接的四氢吡喃或 C-连接的哌啶或 C-连接的吗啉或 C-连接的哌嗪。

[0132] 在其中 Q 为 -C_0 烷基杂环的一个实施方案中,含有一个或多个 N 原子的杂环基是通过 N 连接的。这个实施方案提供脲,其中脲氮中的一个被嵌入杂环里面。这个实施方案的实例包括但不限于 N-连接的吗啉或 N-连接的哌啶或 N-连接的哌嗪,所述 N-连接的哌嗪基任选带有额外的 C-或 N-取代基(例如 N-甲基或 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 基团)。在一个实施方案中, Q 为通过氮连接的杂环基,例如哌啶基(特别是 4-羟基哌啶基)或哌嗪基(例如 4-甲基哌嗪基)。

[0133] 在一个实施方案中, Q 代表杂环基,例如含氮杂环基,特别是通过 N 连接的含氮杂环基,例如任选被甲基、尤其是 4-甲基取代的吗啉基或哌嗪基,或哌啶基。

[0134] 在一个实施方案中, Q 为 -C_1 烷基杂环,例如四氢吡喃基甲基或 C-或 N-连接的哌嗪基甲基,任选带有取代基(例如 C_{1-6} 烷基取代基例如甲基或 C_{1-6} 烷氧基取代基例如 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)。另外的实例包括 C-或 N-连接的吡咯烷基甲基,或 C-或 N-连接的氧代咪唑啉基(oxoimidazoliny)甲基(例如 2-氧代咪唑啉基(oxoimidazolidiny)甲基,所述杂环任选带有取代基(例如 N-甲基或 $\text{N-SO}_2\text{CH}_3$)。

[0135] 在一个实施方案中, Q 代表 -NH 杂环基(其中所述杂环基带有 0-3 个选自以上针

对式 (I) 化合物所列举的取代基的相关清单的取代基,例如卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 $-S(O)_q C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基),例如在所述环是通过碳连接的情况下,例如 2- 哌啶基或 3- 哌啶基或 4- 哌啶基,特别是 1- 乙酰基哌啶 -4- 基、1- 甲基哌啶 -4- 基、1-(甲基磺酰基) 哌啶 -4- 基或 1-(2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙酰基) 哌啶 -4- 基。

[0136] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-6}$ 烷基杂环基,例如含氮杂环基,特别是通过氮连接的含氮杂环基,例如 $-NHCH_2CH_2$ 吗啉、 $-NH(CH_2)_3$ 吗啉或 $-NH(CH_2)_4$ 吗啉。

[0137] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-6}$ 烷基 $C(O)$ 杂环基 (其中所述杂环基带有 0-3 个选自以上针对式 (I) 化合物所列举的取代基的相关清单的取代基,例如卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基),例如含氮杂环基,特别是通过氮连接的含氮杂环基,例如 $-NHCH_2C(O)-1-$ 吡咯烷基、 $-NHCH_2C(O)-1-$ 哌啶基、 $-NHCH_2C(O)-4-$ 吗啉基或 $-NHCH_2C(O)$ 哌嗪基,例如 $-NHCH_2C(O)-4-$ 甲基 -1- 哌嗪基。

[0138] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)NHC_{1-3}$ 烷基杂环基,例如含氮的杂环基或含氮和 / 或氧的杂环基,例如 $-NHCH_2C(O)NHCH_2CH_2$ 吗啉基,特别是在吗啉基是通过氮连接的情况下。

[0139] 在一个实施方案中, Q 代表 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基杂环基,例如含氮杂环基,特别是通过氮连接的含氮杂环基,例如 $-N(CH_3)CH_2CH_2$ 吗啉、 $-N(CH_3)(CH_2)_3$ 吗啉或 $-N(CH_3)(CH_2)_4$ 吗啉。

[0140] 在一个实施方案中, Q 为 $-C_{1-3}$ 烷基 $-G-C_{1-3}$ 烷基杂环,其中 G 为选自 NH、O 或 $S(O)_p$ 的杂原子,所述杂环基包含至少一个 (例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个杂原子) 选自 O、N 和 S 的杂原子,并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代:例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基和 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基,例如一个或两个或三个基团卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基。Q 适宜为 $-CH_2G(CH_2)_2$ 杂环,例如 $-CH_2G(CH_2)_2$ 四氢吡喃基;或 $-CH_2G(CH_2)_2$ 吗啉基,其中杂环基是通过氮或碳连接的;或 $CH_2G(CH_2)_2$ 哌嗪基,其中杂环基是通过氮或碳连接的且任选还带有 C- 或 N- 取代基 (例如 C_{1-6} 烷基取代基例如甲基或 C_{1-6} 烷氧基取代基例如 $-CH_2CH_2OCH_3$);或 $-CH_2G(CH_2)_2$ 吡咯烷基,其中杂环基是通过氮 (nitrogen) 或碳连接的,例如通过氮连接的;或 $-CH_2G(CH_2)_2$ 氧代咪唑啉基 (例如 2- 氧代咪唑啉基),例如通过 N 连接的且任选带有另外的 C- 或 N- 取代基 (例如 N- 甲基或 $N-SO_2CH_3$) 的,和其中 G 为 O 或 NH。

[0141] 在一个实施方案中, G 为 O。

[0142] 在一个实施方案中, G 为 NH。

[0143] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3 个碳) 被选自 O、N、 $S(O)_p$ 的杂原子置换,其中所述链被 C_{3-8} 碳环基取代且所述烷基链任选被一个或多个 (例如 1 或 2 个) 选自氧代和卤素的基团取代。在一个实施方案中,所述 C_{3-8} 碳环基带有一个或多个基团 (例如 1、2 或 3 个基团),所述基团独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 $S(O)_q C_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基。

[0144] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC_{3-6} 环烷基, 例如 -NH 环丙基、 -NH 环戊基或 -NH 环己基。

[0145] 在一个实施方案中, 所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 $\text{-S(O)}_q\text{C}_{1-6}$ 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基清单的相关取代基。

[0146] 在一个实施方案中, 所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 $\text{-S(O)}_q\text{C}_{1-6}$ 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基相关清单的取代基。

[0147] 在一个实施方案中, 所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个羟基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基相关清单的取代基。

[0148] 在一个实施方案中, 所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个羟基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基相关清单的取代基。

[0149] 在一个实施方案中, 所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 C_{1-4} 一和 / 或二 - 酰基氨基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0150] 在一个实施方案中, 所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 C_{1-4} 一和 / 或二 - 酰基氨基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0151] 在一个实施方案中, 所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 杂烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0152] 在一个实施方案中, 所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 杂烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0153] 在一个实施方案中, 所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0154] 在一个实施方案中, 所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关取代基的取代基。

[0155] 在一个实施方案中, Q 代表四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基 (例如带有一个羟基 (hydroxyl) 取代基的哌啶基)、哌嗪基 (例如带有一个甲基取代基的哌嗪基) 或吡咯烷基 (例如带有一个二甲氨基取代基的吡咯烷基)。所述环可以是通过杂原子 (例如氮) 连接的。或者, 所述环可以是通过碳连接的。所述取代基可以例如位于相对于环与分子的其余部分连接的原子的对位。

[0156] 在一个实施方案中, Q 的烷基链片段不带有任意任选的取代基。

[0157] 在一个实施方案中, 所述烷基链是饱和的。

[0158] 在一个实施方案中, 所述烷基链是非支链的。

[0159] 在一个实施方案中, Q 的烷基链片段带有 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个, 特别是 1 个任选的取代基。

[0160] 本领域技术人员显而易见的是, 如果技术上合适的话, 杂原子可以置换伯、仲或叔碳, 即 CH_3 、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 或 -CH- 基团。

[0161] 在一个实施方案中, p 为 0 或 2。

[0162] 在一个实施方案中, p 为 1。

[0163] 在一个实施方案中, 本公开的化合物包括其中片段 Q 为以下基团的那些化合物:

[0164] $-\text{CH}_2\text{OH}$;

[0165] $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 特别是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0166] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0167] $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;

[0168] $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;

[0169] $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

[0170] $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0171] $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; 或

[0172] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ 。

[0173] 在一个实施方案中, 本公开的化合物包括其中式 (I) 中的片段 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 由以下基团表示的那些化合物:

[0174] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$;

[0175] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 特别是 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 尤其是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0176] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;

[0177] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;

[0178] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}_{1-3}$ 烷基, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$;

[0179] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})_2$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0180] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$;

[0181] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 例如 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

[0182] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

[0183] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})_2$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0184] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

[0185] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;

[0186] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$;

[0187] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;

[0188] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;

[0189] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SOCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SOCH}_3$;

[0190] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

[0191] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$;

[0192] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$;

[0193] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-9}$ 烷基, 例如 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-7}$ 烷基, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$;

[0194] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{C}_{1-5}$ 烷基, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 或

[0195] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

[0196] 在一个实施方案中, 本公开的化合物包括式 (I) 化合物, 其中片段 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}_{0-8}$ 烷基杂环基由以下基团表示:

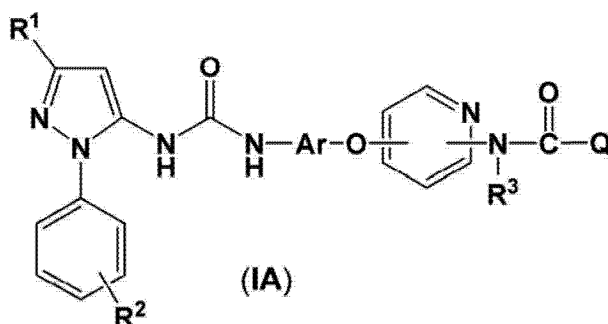
[0197] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢吡喃基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢}-2\text{H}-\text{吡喃}-4-\text{基})$;

[0198] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(4-\text{吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-(3-\text{吗啉基})$;

- [0199] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吡咯烷基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吡咯烷}-1\text{-基})$;
- [0200] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0201] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{甲基哌嗪基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(4\text{-甲基哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0202] $-\text{NHC}(\text{O})-[(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}]$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-[4-(2\text{-甲氧基乙基})\text{哌嗪}-1\text{-基}]$;
- [0203] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{氧代咪唑烷基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(2\text{-氧代咪唑烷基})$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})-(2\text{-氧代咪唑烷}-1\text{-基})$;
- [0204] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{四氢吡喃基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{四氢}-2\text{H-吡喃}-4\text{-基})$;
- [0205] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$;
- [0206] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吡咯烷基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吡咯烷}-1\text{-基})$;
- [0207] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{哌嗪基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0208] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{甲基哌嗪基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(4\text{-甲基哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0209] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}]$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[4-(2\text{-甲氧基乙基})\text{哌嗪}-1\text{-基}]$;
- [0210] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(3\text{-吗啉基})$; 和
- [0211] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-吗啉基})$ 。
- [0212] 在一个实施方案中, 本公开的化合物包括式 (I) 化合物, 其中 Q 为:
- [0213] $-(\text{四氢吡喃基})$, 例如 $-(\text{四氢}-2\text{H-吡喃}-4\text{-基})$;
- [0214] $-(\text{吗啉基})$, 例如 $-(4\text{-吗啉基})$;
- [0215] $-(\text{吡咯烷基})$, 例如 $-(\text{吡咯烷}-1\text{-基})$;
- [0216] $-(\text{哌嗪基})$, 例如 $-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0217] $-(\text{甲基哌嗪基})$, 例如 $-(4\text{-甲基哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0218] $-(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}$, 例如 $-4-(2\text{-甲氧基乙基})\text{哌嗪}-1\text{-基}$;
- [0219] $-\text{CH}_2-(\text{四氢吡喃基})$, 例如 $-\text{CH}_2-(\text{四氢}-2\text{H-吡喃}-4\text{-基})$;
- [0220] $-\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$;
- [0221] $-\text{CH}_2-(\text{吡咯烷基})$, 例如 $-\text{CH}_2-(\text{吡咯烷}-1\text{-基})$;
- [0222] $-\text{CH}_2-(\text{哌嗪基})$, 例如 $-\text{CH}_2-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0223] $-\text{CH}_2-(\text{甲基哌嗪基})$, 例如 $-\text{CH}_2-(4\text{-甲基哌嗪}-1\text{-基})$;
- [0224] $-\text{CH}_2-[(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}]$, 例如 $-\text{CH}_2-[4-(2\text{-甲氧基乙基})\text{哌嗪}-1\text{-基}]$;
- [0225] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢呋喃})$, 例如 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢}-2\text{H-吡喃}-4\text{-基})$;
- [0226] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(4\text{-吗啉基})$;
- [0227] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪基})$, 例如 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪}-1\text{-基})$; 和
- [0228] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(\text{甲基哌嗪基})$, 例如 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-(4\text{-甲基哌嗪}-1\text{-基})$ 。
- [0229] 在片段 Q 的一个实施方案中, 所述饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链 (其中至少一个碳被选自 $-\text{O}-, -\text{N}-, \text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子置换) 选自 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。这些片段可任选以芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基 (例如以上对片段 Q 所定义的芳基、杂芳基、杂环基) 封端。

[0230] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IA) 化合物:

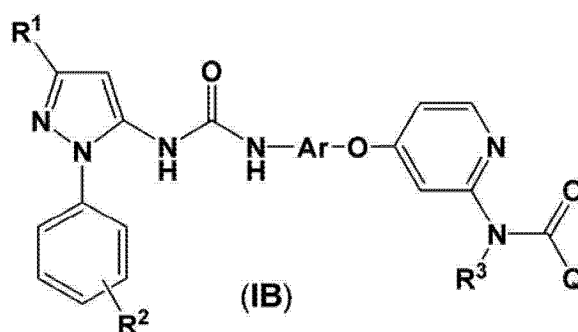
[0231]



[0232] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、 R^3 和 Q 如上所定义。

[0233] 在又一个实施方案,本公开涉及式 (IB) 化合物:

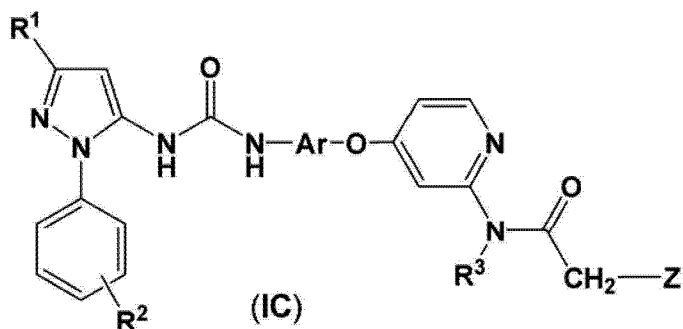
[0234]



[0235] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、 R^3 和 Q 如上所定义。

[0236] 在再一个实施方案,本公开涉及式 (IC) 化合物:

[0237]



[0238] 其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 如上所定义,且

[0239] Z 代表饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-9} 烷基链,其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适宜 1 或 2 个碳,特别是 1 个碳)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,或

[0240] C_{0-7} 烷基-杂环,所述杂环基包含至少一个(例如 1、2 或 3 个,适宜 1 或 2 个,特别是 1 个杂原子)选自 O、N 和 S 的杂原子,并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代;例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二-烷基氨基。

[0241] 在式 (IC) 的一个实施方案中,Z 为 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0242] 在式 (IC) 的一个实施方案中,Z 为 $-SO_2CH_3$ 。

[0243] 在式 (IC) 的一个实施方案中,Z 为 $-NR^A R^B$,其中 R^A 和 R^B 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基和

C₃₋₆ 烷氧基（其中烷氧基不是通过氧连接的），从而使得例如 Z 代表 -NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂ 或 -NHCH₂CH₂OCH₃。

[0244] 在式 (IC) 的一个实施方案中，Z 为 -S(O)_nCH₃，其中 n 为整数 0、1 或 2，例如 0 或 2。

[0245] 在式 (IC) 的一个实施方案中，Z 代表 5 或 6 元杂环，所述杂环基包含至少一个（例如 1、2 或 3 个，适宜 1 或 2 个，特别是 1 个杂原子）选自 O、N 和 S 的杂原子，并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代：例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二 - 烷基氨基，例如：

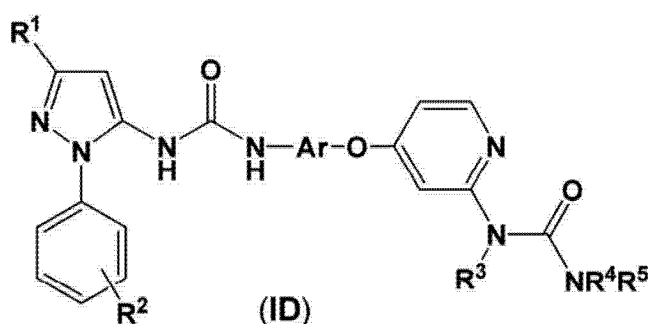
[0246] 吗啉基（特别是通过氮连接的），或

[0247] 四氢吡喃基，或

[0248] 任选在第二个氮上被 -CH₃ 或 -CH₂CH₂OCH₃ 取代的哌嗪基（特别是通过氮连接的）。

[0249] 在一个实施方案中，本公开涉及式 (ID) 化合物：

[0250]



[0251] 其中 R¹、R²、Ar 和 R³ 如上所定义，且

[0252] R⁴ 和 R⁵ 独立地代表氢、C₁₋₆ 烷基，或

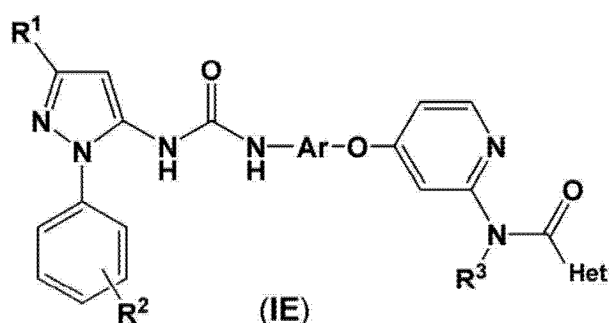
[0253] R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮一起代表任选还包含选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂环，其中所述杂环任选被一个或两个或三个独立选自以下的基团取代：以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基 (sustituent)，例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二 - 烷基氨基。

[0254] 在式 (ID) 化合物的一个实施方案中，基团 -NR⁴R⁵ 代表 -NH₂、-NHCH₃ 或 NHCH₂CH₃。

[0255] 在式 (ID) 化合物的一个实施方案中，-NR⁴R⁵ 代表吗啉基或哌嗪基。

[0256] 在一个替代的实施方案中，本公开涉及式 (IE) 化合物：

[0257]



[0258] 其中 R¹、R²、Ar 和 R³ 如上所定义，且

[0259] Het 代表 5 或 6 元杂环，所述杂环基包含至少一个（例如 1、2 或 3 个，适宜 1 或 2 个，特别是 1 个杂原子）选自 O、N 和 S 的杂原子，并且任选被一个或两个或三个独立选自以

上针对式(I)化合物所列举的相关取代基的基团取代:例如卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、氨基、C₁₋₄一和-二-烷基氨基。

[0260] 在式(IE)化合物的一个实施方案中,Het为吗啉基或四氢吡喃基。

[0261] 在一个实施方案中,所述化合物是:

[0262] 1)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0263] 2)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0264] 3)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

[0265] 4)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

[0266] 5)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

[0267] 6)N-(4-(4-(3-(3-异丙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0268] 7)N-(4-(4-(3-(3-乙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0269] 8)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0270] 9)N-(4-(4-(3-(3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0271] 10)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-(2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0272] 11)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;

[0273] 12)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-(二甲基氨基)乙酰胺;

[0274] 13)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;

[0275] 14)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-脲基乙酰胺;

[0276] 15)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙酰胺;

[0277] 16)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0278] 17)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)异烟酰胺;

[0279] 18)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧

基)吡啶-2-基)-2-(2-(甲基磺酰基)乙酰氨基)乙酰胺;

[0280] 19)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-3-吗啉代丙酰胺;

[0281] 20)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺;

[0282] 21)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲酰胺;

[0283] 22)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0284] 23)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-2-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0285] 24)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-3-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0286] 25)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0287] 26)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-2,3-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0288] 27)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0289] 28)N-乙基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0290] 29)4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0291] 30)N-丙-2-基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0292] 31)1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-苯基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0293] 32)1-(4-((2-(3-苄基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0294] 33)1-(4-((2-(3-环丙基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0295] 34)1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-(2-甲氧基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0296] 35)1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-环戊基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0297] 36)1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0298] 37)2-(3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)

萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酸乙酯;

[0299] 38)4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0300] 39)N-乙酰基4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0301] 40)2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)乙酮;

[0302] 41)N-甲基磺酰基-4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0303] 42)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0304] 43)N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

[0305] 44)3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-1,1-二甲基脲;

[0306] 45)N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0307] 46)N-甲基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0308] 47)N-(4-(吗啉-4-基)丁基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0309] 48)N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0310] 49)N-(3-甲基异噁唑-5-基)甲基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0311] 50)N-(1-甲基)哌啶-4-基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0312] 51)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;

[0313] 52)N-(3-(咪唑-1-基)丙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0314] 53)N-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)吡咯烷;

[0315] 54)(R)-N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0316] 55)N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0317] 56)2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-甲基乙酰胺;

[0318] 57) 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺;

[0319] 58) 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基吗啉;

[0320] 59) 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)乙酰胺;

[0321] 60) N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺;

[0322] 61) 1-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)-4-甲基哌嗪;

[0323] 62) N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺;

[0324] 63) N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0325] 64) N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0326] 65) N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0327] 66) 3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0328] 67) 1-甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0329] 68) 1,1-二甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0330] 69) 1-环丙基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0331] 70) (4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0332] 71) 3-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲;

[0333] 72) 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酸;

[0334] 或其药学上可接受的盐,包括其所有立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0335] 化合物(I)的盐的实例包括所有药学上可接受的盐,例如但不限于强无机酸的加成盐(例如HCl盐和HBr盐)以及强有机酸的加成盐(例如甲磺酸盐)。

[0336] 本文中的公开内容延伸至式(I)化合物的溶剂合物。溶剂合物的实例包括水合物。

[0337] 本公开的化合物包括其中规定的原子被天然存在的或非天然存在的同位素所置换的那些化合物。在一个实施方案中,所述同位素是稳定的同位素。因此,本公开的化合物

包括例如含氧化合物等。

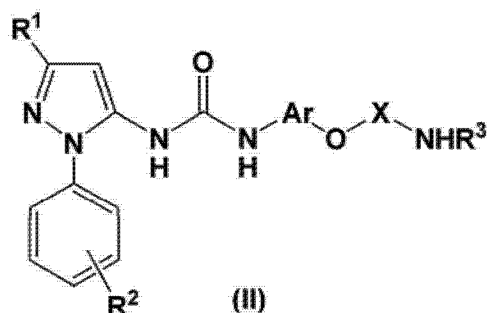
[0338] 本文所述的化合物可包括一个或多个手性中心,因此本公开延伸至包括由其获得的外消旋体、对映体和立体异构体。在一个实施方案中,一种对映体形式以基本纯的形式存在,也就是说基本上没有相应的非对映体形式(entantiomeric form)。

[0339] 本公开也延伸至本文中定义的化合物的所有多晶型物。

[0340] 除非文中另有说明,否则本文中提及式(I)化合物时包括提及了所公开的一种或多种(例如所有)结构和化合物。

[0341] 式(I)化合物可通过包括下列步骤的方法制备:使式(II)化合物与式(IIIa)化合物反应:

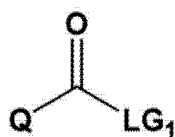
[0342]



[0343] 式(II)中, Ar、X、R¹、R²和R³如以上对式(I)化合物所定义,

[0344] 其中, Q 不为 -NHR* (其中 R* 为 Q 片段的其余部分),

[0345]



[0346] 式(IIIa)中, LG₁ 为离去基团例如卤素,例如氯。

[0347] 当 NR³C(O)Q 为 NR³C(O)NHR* 时,可通过使式(II)化合物与式(IIIb)化合物反应来制备式(I)化合物:

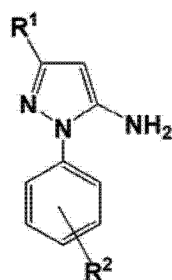
[0348] Q = C = O

[0349] (IIIb)

[0350] 该反应适宜在碱(例如 DIPEA)存在下进行。该反应适宜在非质子溶剂或溶剂混合物(例如 DCM 和 DMF)中进行。

[0351] 式(II)化合物可通过以下步骤来制备:使式(IV)化合物与式(VI)化合物反应:

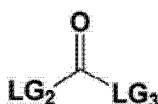
[0352]



(IV)

[0353] 式 (IV) 中, R^1 和 R^2 如以上对式 (I) 化合物所定义,

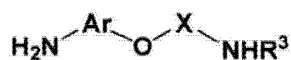
[0354]



(VI)

[0355] 式 (VI) 中, LG_2 和 LG_3 各自独立地代表离去基团 (例如 LG_2 和 LG_3 同时代表咪唑基), 接着与式 (V) 化合物反应:

[0356]



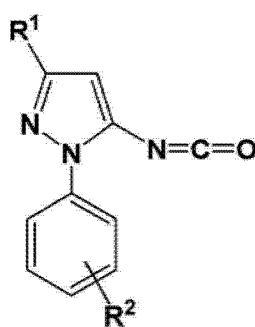
(V)

[0357] 式 (V) 中, Ar、X 和 R^3 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0358] 该反应适宜在以下条件下进行: 在非质子溶剂 (例如二氯甲烷) 中, 对于化学敏感的基团使用适当的保护基, 并使用碱 (例如 DIPEA)。

[0359] 特别地, 可通过使式 (IVa) 化合物与式 (V) 化合物反应来制备式 (II) 化合物:

[0360]



(IVa)

[0361] 式 (IVa) 中, R^1 和 R^2 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0362] 该反应可在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在合适的惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0363] 举例来说, 使 (肼基苯基) 链烷酸与链烷酰基乙腈例如 $R^1C(O)CH_2CN$ 反应, 可制备其中 R^2 为羟基烷基的式 (I) 化合物。在醇溶剂 (例如乙醇) 和无机酸 (例如 HCl) 存在下, 再用氢氧化锂在溶剂 (例如 THF) 进行处理, 可实现偶联。包含羟基烷基的取代基 R^2 可通过

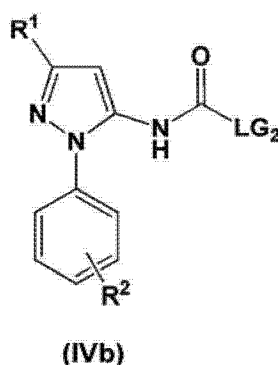
使用硼烷在合适的溶剂（例如 THF）中还原而暴露，得到其中 R^2 为羟基化烷基的式 (IV) 化合物。然后羟基可以被保护成例如甲硅烷基醚，并可通过本小节其它地方所述路线之一进行 (IV)，得到其中 R^2 为被保护的羟基烷基的式 (I) 化合物。该羟基可以例如用四丁基氟化铵使甲硅烷基 (silyl) 裂解而暴露。

[0364] 可通过采用上文刚刚描述过的条件的类似条件，使被保护的苄氧基链烷酰基乙腈和芳基肼反应，来制备其中 R^1 为羟基化烷基种类的式 (I) 化合物。

[0365] 使式 (IV) 化合物与光气或光气等价物（例如二光气或三光气）在碱（例如 DIPEA）存在下反应，可制备式 (IVa) 化合物。本领域技术人员将会知道，式 (IVa) 化合物一般是反应性中间体，并且可以被分离和直接用于后续转化或者可以是瞬时中间体，即原位产生后无需分离直接使用。

[0366] 更特别地，可通过使式 (IVb) 化合物与式 (VI) 化合物来制备式 (II) 化合物：

[0367]



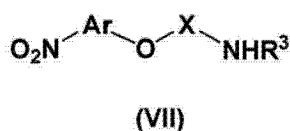
[0368] 式 (IVb) 中， LG_2 如上所定义。

[0369] 该反应可在位阻碱（例如 DIPEA）存在下，在合适的惰性溶剂（例如二氯甲烷）中进行。

[0370] 使式 (IV) 化合物与式 (VI) 化合物在碱（例如 DIPEA）存在下反应，可制备 (IVb) 化合物。本领域技术人员将会知道，式 (IVb) 化合物可以是中间体，包括瞬时中间体，即未分离的。

[0371] 使式 (VII) 化合物还原，例如，通过在催化剂例如碳上承载的铂存在下氢化，可制备式 (V) 化合物：

[0372]

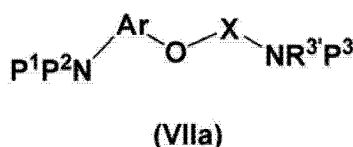


[0373] 式 (VII) 中，Ar、X 和 R^3 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0374] 该反应适宜在极性质子溶剂或溶剂（例如甲醇和乙酸）的混合物中进行。

[0375] 或者，使式 (VIIIa) 化合物脱保护可制备式 (V) 化合物：

[0376]



[0377] 式 (VIIIa) 中, P^1 、 P^2 和 P^3 均为保护基, $R^{3'}$ 为以上对式 (I) 化合物所定义的 R^3 或为保护基, 例如乙酰基, 例如 $-C(O)CH_2OCH_3$ 。

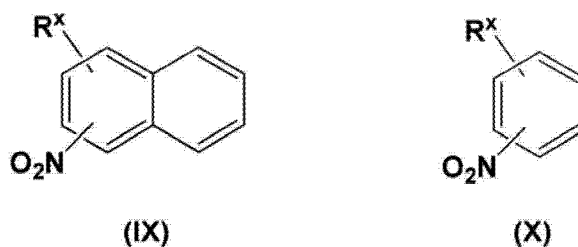
[0378] 使式 (VIII) 化合物与式 (IX) 或 (X) 化合物反应, 可制备式 (VII) 化合物:

[0379] $HO-X-NHR^{3'}$

[0380] (VIII)

[0381] 式 (VIII) 中, X 如以上对式 (I) 化合物所定义, 和 $R^{3'}$ 如以上对式 (VIIa) 化合物所定义;

[0382]

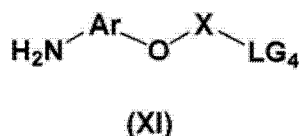


[0383] 式 (IX) 或 (X) 中, R^x 为卤素, 例如氟。化合物 (IX) 和 (X) 可带有以上对式 (I) 化合物所定义的任选取代基。在一个实施方案中, R^x 和 NO_2 相对于另一个呈对位排列。

[0384] 在 R^x 代表诸如氟的卤素的情况下, 那么该反应可在强碱 (例如 DBU) 存在下, 在极性非质子溶剂 (例如乙腈) 中进行。

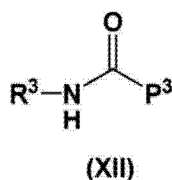
[0385] 在一个替代的方法中, 在无水惰性溶剂 (例如 THF) 和合适的钯催化剂存在下, 例如, 在氮气氛下, 使式 (XI) 化合物或其被保护的衍生物 (例如氨基甲酸酯) 与酰胺化试剂 (例如与氨基甲酸酯 (XII)) 反应, 再使原来的胺和新引入的被保护的胺二者脱保护 (例如使用二氯甲烷和 TFA), 可制备其中 Ar 和 X 如以上对式 (I) 化合物所定义的某些式 (V) 化合物:

[0386]



[0387] 式 (XI) 中, Ar 和 X 如上所定义, 和 LG_4 代表离去基团, 例如氯 (特别是在 X 代表 O 的情况下),

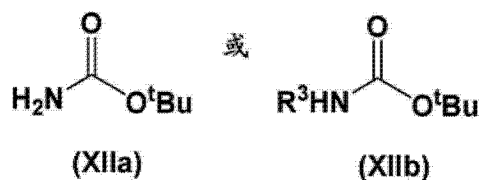
[0388]



[0389] 式 (XII) 中, P^3 和 R^3 如上所定义。

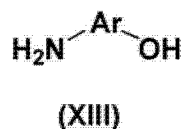
[0390] 在一个实施方案中, 式 (XII) 化合物是:

[0391]



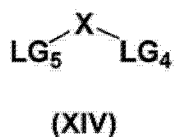
[0392] 使式 (XIII) 化合物或其被保护的衍生物 (例如在游离胺被保护成氨基甲酸酯的情况下) 与式 (XIV) 化合物反应, 可制备式 (XI) 化合物:

[0393]



[0394] 式 (XIII) 中, Ar 如上所定义,

[0395]



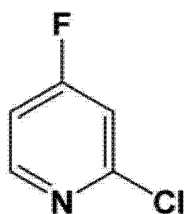
[0396] 式 (XIV) 中, X 如上所定义, 和 LG_4 代表离去基团 (例如氯), 及 LG_5 代表离去基团 (例如氟)。

[0397] 该反应可在强碱 (例如氢化钠) 存在下, 在极性非质子溶剂 (例如 DMF) 中进行。

[0398] 该反应可在惰性溶剂中在催化剂 (例如 Pd^0) 存在下进行。

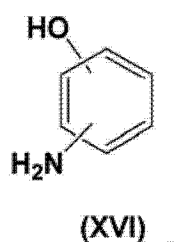
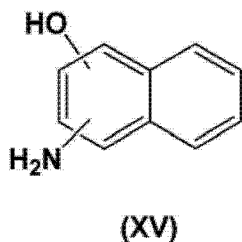
[0399] 在一个实施方案中, 式 (XIV) 化合物是:

[0400]



[0401] 并与式 (XV) 或 (XVI) 化合物反应:

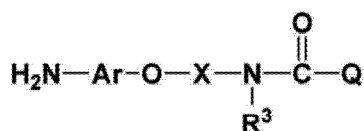
[0402]



[0403] 该反应可在强碱 (例如叔丁醇钾) 存在下, 在极性非质子溶剂 (例如 NMP) 中进行。

[0404] 或者, 使式 (XVII) 化合物与式 (XVIII) 化合物反应, 可制备式 (I) 化合物:

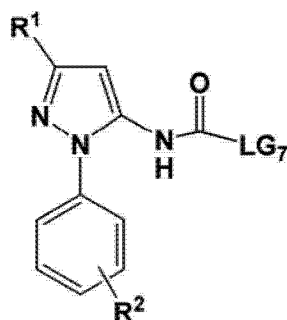
[0405]



(XVII)

[0406] 式 (XVII) 中, Ar、X、R³ 和 Q 如对式 (I) 化合物所定义,

[0407]



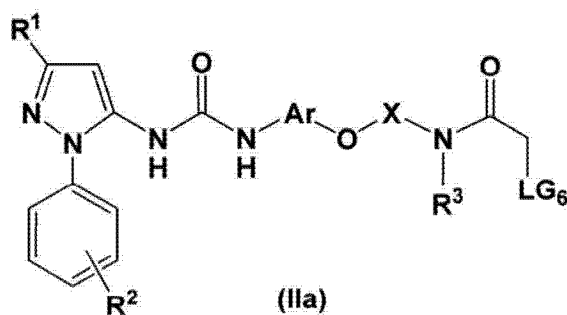
[0408] 式 (XVIII) 中, R¹ 和 R² 如对式 (I) 化合物所定义, 和 LG₇ 为离去基团。

[0409] 该反应可在极性非质子溶剂 (例如 DCM) 中在室温下完成。

[0410] 某些式 (I) 化合物, 例如其中 Q 代表 C₁₋₆ 烷基 NH₂ 的化合物, 可以通过与酰化剂反应而转化成其它的式 (I) 化合物。

[0411] 其中 Q 通过 -CH₂V' 与 -NR³C(O) 连接 (其中 V' 为选自 N、O 或 S 的杂原子) 的式 (I) 化合物可通过包括以下步骤的方法制备: 在式 (IIa) 化合物上进行亲核置换反应:

[0412]



(IIa)

[0413] 其中 R¹、R²、Ar、X 和 R³ 如以上对式 (I) 化合物所定义, LG₆ 代表离去基团 (例如卤素, 例如氯), 与式 (XIX) 化合物反应:

[0414] H-V' -q

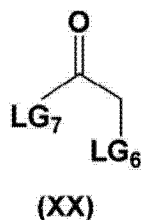
[0415] (XIX)

[0416] 其中 H 代表氢, V' 代表选自 N、NH、O 或 S 的杂原子, 和 q 代表 Q 的残留部分 (即 -CH₂V' -q = Q)。

[0417] 该反应可在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0418] 使式 (II) 化合物与式 (XX) 化合物反应可制备式 (IIa) 化合物:

[0419]

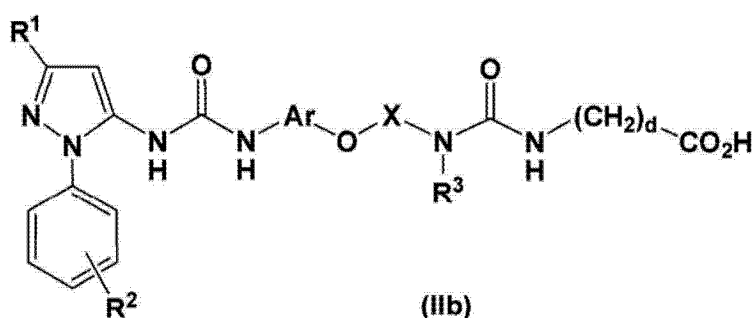


[0420] 其中 LG_6 如以上对式 (IIa) 化合物所定义, 和 LG_7 为离去基团 (例如卤素, 例如氯)。

[0421] 该反应可例如在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0422] 其中 Q 为 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_d-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^d$ 的式 (I) 化合物可通过包括以下步骤的方法制备: 使用偶联试剂 (例如 EDC), 使 (IIb) 和胺 R^dNH_2 (其中 R^d 代表 Q 的片段) 之间进行酰胺偶联:

[0423]

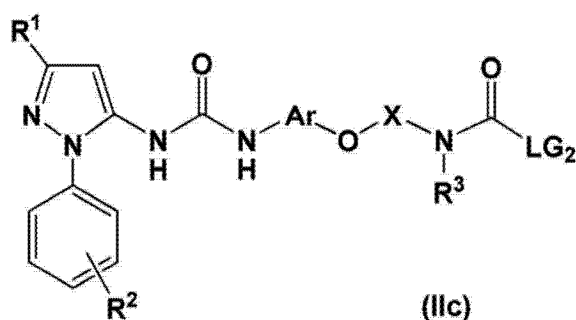


[0424] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、X 和 R^3 如以上对式 (I) 化合物所定义, 和 d 为整数 1-5 (例如 1-4)。

[0425] 使化合物 (II) 与式 (IIIb) 的异氰酸酯 (其中 Q 为 $\text{N}-(\text{CH}_2)_d-\text{CO}_2\text{Et}$) 反应, 接着例如使用氢氧化锂在 THF 水中的溶液使所得的乙酯产物水解, 可合成式 (IIb) 化合物。

[0426] 其中 Q 为 NR^4R^5 的式 (I) 化合物可通过由胺 $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$ 和式 (IIc) 化合物之间的反应组成的方法制备:

[0427]



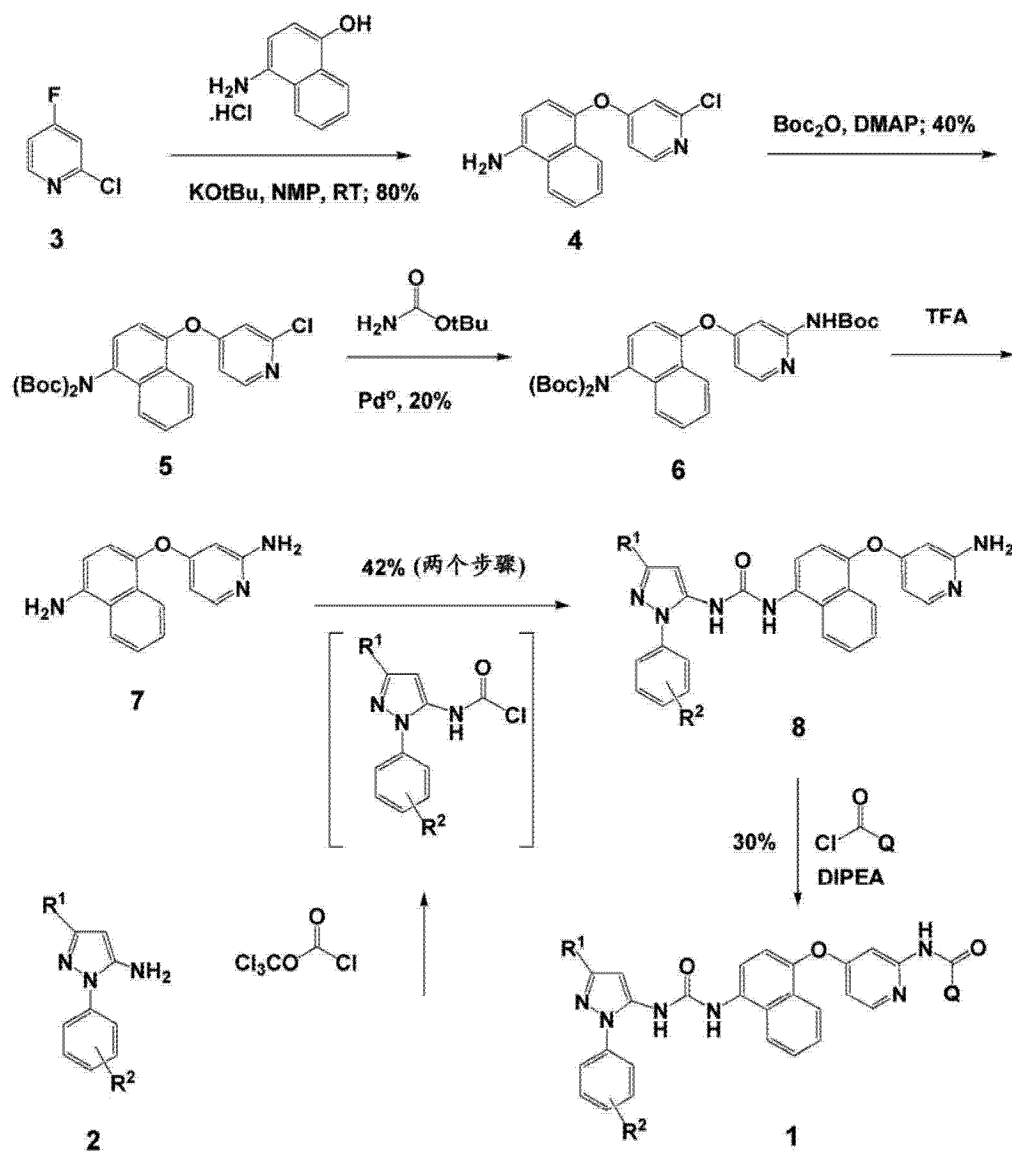
[0428] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、X 和 R^3 如以上对式 (I) 化合物所定义, LG_2 为离去基团 (例如 2-异丙烯氧基)。

[0429] 在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 使式 (II) 化合物与式 (VI) 化合物 (例如氯甲酸异丙烯基酯) 反应, 可合成式 (IIc) 化合物。该反应可在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0430] 制备其中 Ar 为萘基, X 为吡啶基的某些式 (I) 化合物的路线的实例描述于以下流程 1 和 2 中。

[0431] 流程 1

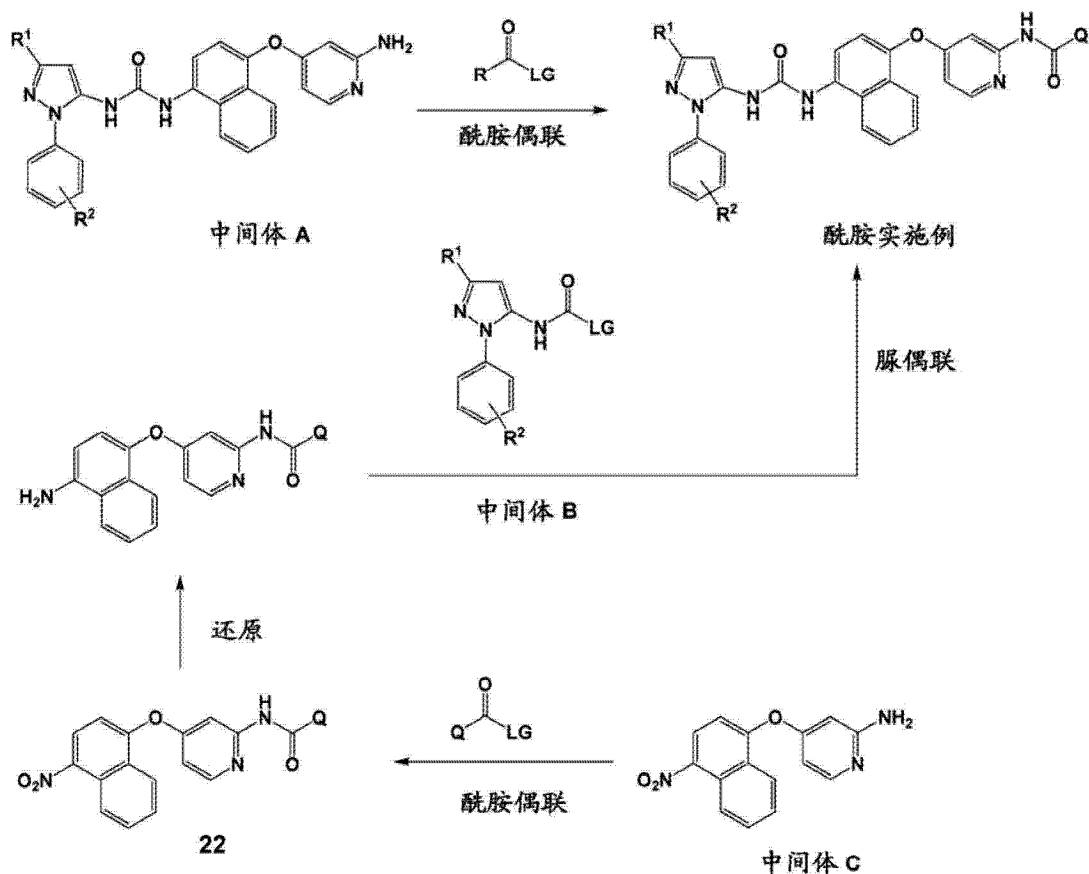
[0432]

[0433] 其中 R^1 和 R^2 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0434] 流程 2 概述了用于制备某些式 (I) 化合物的路线。

[0435] 流程 2

[0436]

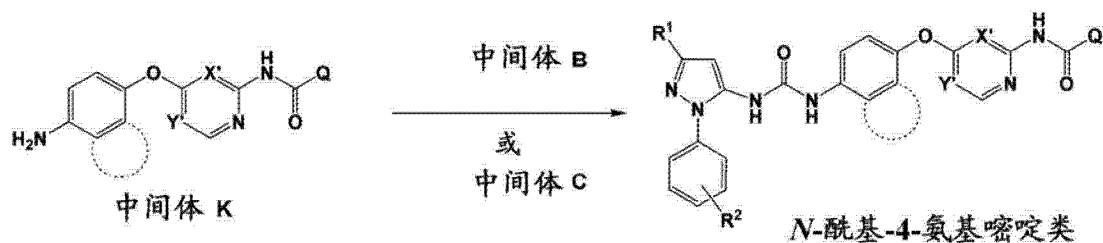


[0437] 其中 R^1 和 R^2 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0438] 其中 $XNR^3(CO)Q$ 代表 N-酰基-2-氨基嘧啶基或 N-酰基-4-氨基嘧啶基的式 (I) 化合物可按照以下流程 3 中概述的方法制备：

[0439] 流程 3

[0440]

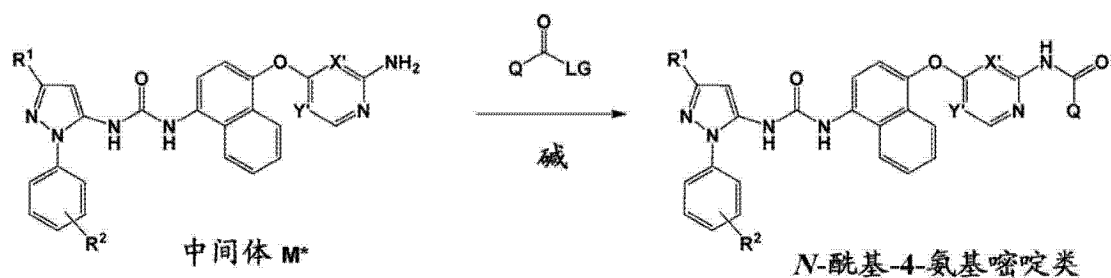


[0441] 其中每个 X' 和 Y' 独立地代表 CH 或 N。

[0442] 其中 Ar 代表萘基且 $XNR^3C(O)Q$ 代表 N-酰基-2-氨基嘧啶基的式 (I) 化合物可按照以下流程 4 中概述的方法制备：

[0443] 流程 4

[0444]

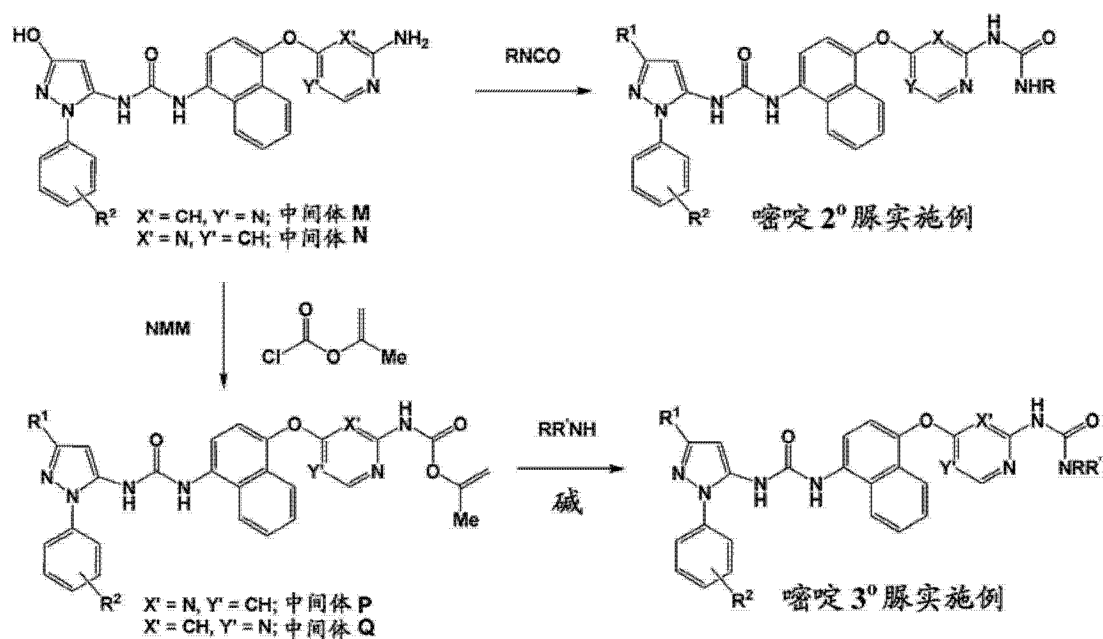


[0445] 其中 X' 和 Y' 独立地代表 CH 或 N。

[0446] 其中 $XNHR^3$ 代表 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基且 $NR^3(CO)Q$ 为脲的式 (I) 化合物可按照以下流程 5 中概述的方法制备：

[0447] 流程 5

[0448]

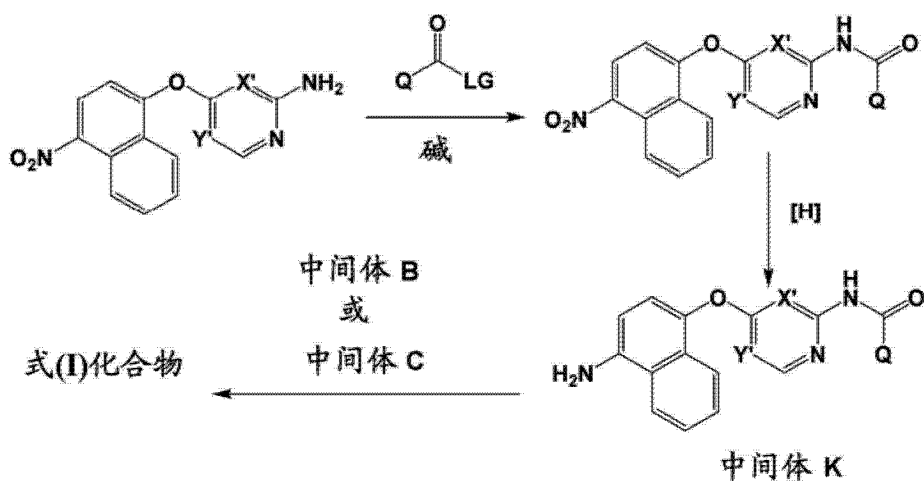


[0449] 其中 X' 和 Y' 独立地代表 CH 或 N。

[0450] 以下流程 6 概述了其中 Ar 为萘基且 $XNHR^3$ 代表 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基的另外的式 (I) 化合物的制备：

[0451] 流程 6

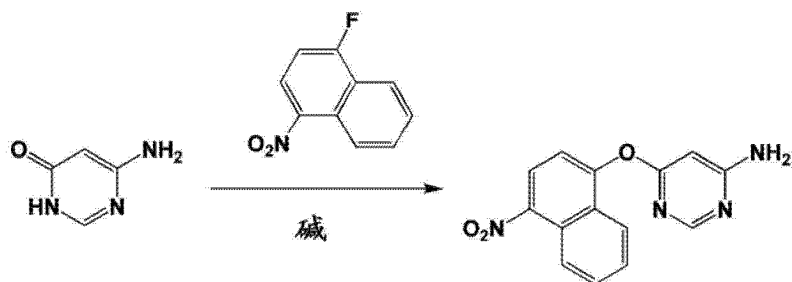
[0452]



[0453] 流程 6 所使用的用于制备 4-氨基嘧啶的起始原料可按照以下流程 7 中概述或流程 8 所示的方法制备：

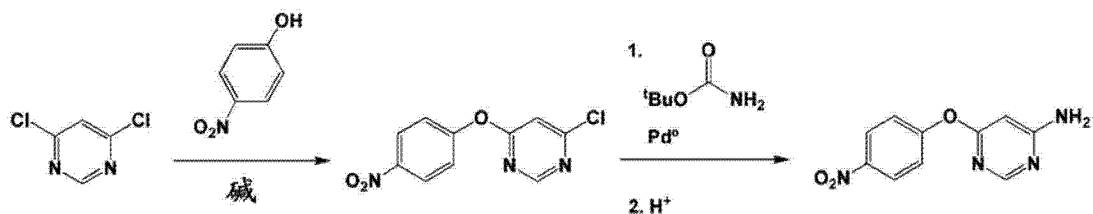
[0454] 流程 7

[0455]



[0456] 流程 8

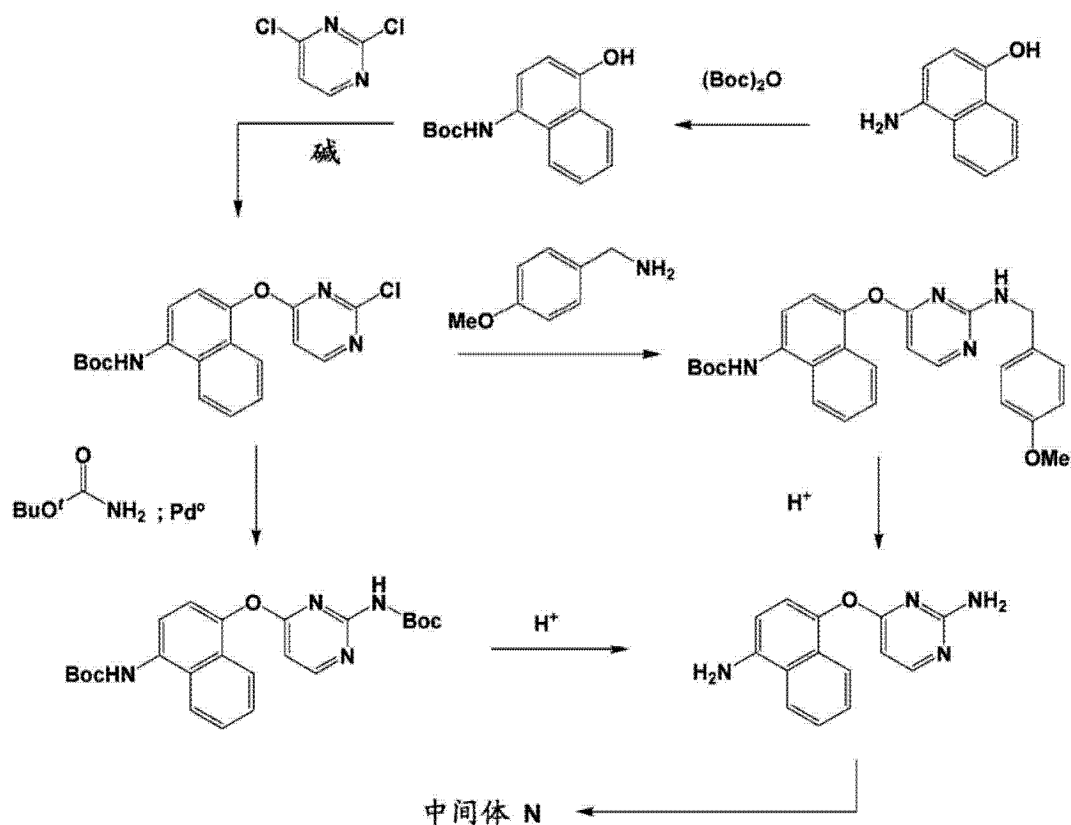
[0457]



[0458] 在中间体 M^* (特别是中间体 N) 的定义内,其中 XNHR^3 为 2-氨基嘧啶基且 L 为 O 的某些化合物可按流程 9 中所示的方法制备：

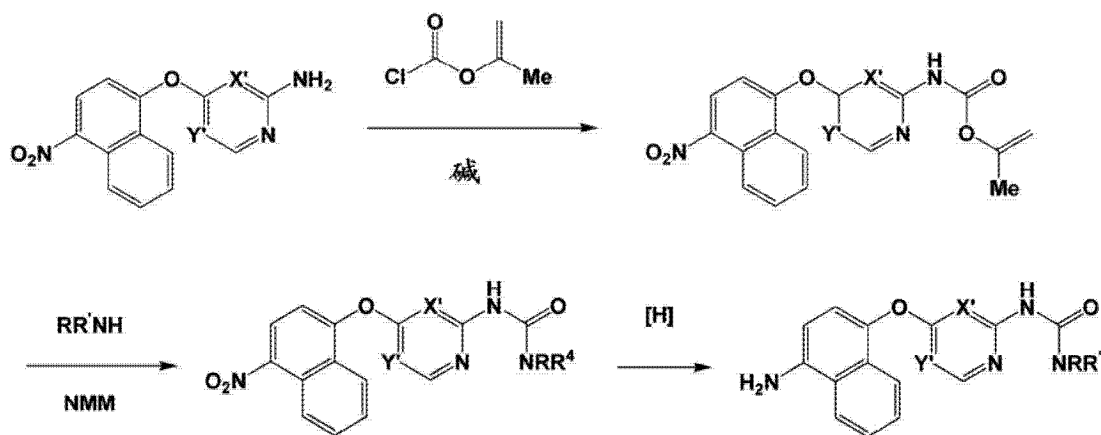
[0459] 流程 9

[0460]



[0461] 其中 Q 为 NRR' 的中间体 K 可按照以下流程 10 中概述的方法制备：

[0462]



[0463] 其中 X'、Y'、R 和 R' 中的每一个都如上所定义。

[0464] 式 (III)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)、(XII)、(XIIa)、(XIIb)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XIX) 和 (XX) 的化合物或者是市售可获得的,或者是已知的,或者新的并且可以通过常规方法容易地制备。参见例如 Regan, J. 等, J. Med. Chem., 2003, 46, 4676-4686, W000/043384, W02007/087448 和 W02007/089512。

[0465] 在上述的一个或多个反应中可能需要用保护基来保护化学敏感基团,以保证所述方法是有效的。因此,如果需要或者必需,中间体化合物可利用常规保护基进行保护。保护基及其脱去的手段描述于“有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, Theodora W. Greene 和 Peter G. M., Wuts 编著, John Wiley & Sons Inc 出版; 第 4 版 (修订版), 2006, ISBN-10 : 0471697540。

[0466] 新的中间体被请求构成本发明的一个方面。

[0467] 在一个方面,所述化合物可用于治疗例如 COPD 和 / 或哮喘。

[0468] 迄今所研发的化合物通常都用于口服给药。该策略包括优化化合物,以通过适当的药代动力学分布 (profile) 实现其作用持续时间。这保证了在给药后和给药之间有足够的药物浓度建立和维持,以提供临床益处。这种方法不可避免的后果是所有的机体组织、尤其是肝和肠很可能都暴露在治疗上有效的药物浓度下,无论它们是否受到了待治疗疾病的不利影响。

[0469] 一个替代的策略是设计以下治疗方法:在该方法中将药物直接给予到炎症器官(局部疗法)。尽管该方法对于治疗所有的慢性炎症性疾病并不合适,但是它广泛地应用于肺病(哮喘、COPD)、皮肤病(特应性皮炎和银屑病)、鼻病(过敏性鼻炎)和胃肠疾病(溃疡性结肠炎)。

[0470] 在局部疗法中,可通过以下 (i) 或 (ii) 方法来获得功效:(i) 保证药物具有持续的作用时间并且留在相关器官中以使系统性毒性的风险减至最低,或 (ii) 制备产生活性药物的“贮库 (reservoir)”的制剂,这种制剂可用来维持药物所需要的效果。方法 (i) 是抗胆碱能药 tiotropium (Spiriva) 的示例方法,抗胆碱能药可局部地给予到肺作为 COPD 的一种疗法,并且它对其靶受体的异乎寻常的高亲和性导致了离解速率非常缓慢,从而作用时间持久。

[0471] 在本公开的一个方面,本文中的化合物特别适合于局部递送,例如局部递送到肺,特别用来治疗 COPD。

[0472] 在一个方面,所述化合物的作用持续时间要比 BIRB796 的长。

[0473] 在一个实施方案中,所述化合物适合用于使患者对皮质类固醇治疗敏化。

[0474] 本文中的化合物还可用于治疗类风湿性关节炎。

[0475] 此外,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含根据本公开的化合物以及任选的一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体。

[0476] 稀释剂和载体可包括适合于胃肠外、口服、局部、粘膜和直肠给药的那些。

[0477] 正如上面所提及的,可制备这样的组合物例如用于胃肠外、皮下、肌肉、静脉内、关节内或关节周给药,特别是以液体溶液剂或混悬剂的形式;用于口服给药,特别是以片剂或胶囊剂的形式;用于局部例如肺或鼻内给药(特别是以粉剂、滴鼻剂或气溶胶的形式)和经皮给药;用于粘膜给药,例如到口腔、舌下或阴道粘膜;和用于直肠给药,例如以栓剂的形式。

[0478] 所述组合物可以按单位剂型常规用药,并且可用药理学领域熟知的任何方法制备,例如描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)。用于胃肠外给药的制剂可含有诸如以下的物质作为赋形剂: 无菌水或盐水、烷撑二醇(例如丙二醇)、聚烷撑二醇(如聚乙二醇)、植物来源的油、氢化萘等。用于经鼻给药的制剂可以是固体并可含有赋形剂(例如乳糖或右旋糖酐),或者可以是以滴鼻剂或计量喷雾剂形式使用的水性或油性溶液剂。对于口腔给药,局部用赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶化淀粉等。

[0479] 适用于口服给药的组合物可包含一种或多种生理上相容的载体和 / 或赋形剂并且可以呈固体或液体形式。片剂和胶囊剂可以用以下物质制备: 粘合剂,例如糖浆、阿拉伯

胶、明胶、山梨醇、西黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘氨酸；润滑剂，例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅；和表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠。液体组合物可含有常规的添加剂，例如助悬剂，例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、糖浆、明胶、羧甲基纤维素或食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂或阿拉伯胶；植物油，例如杏仁油、椰子油、鱼肝油 (cod liver oil) 或花生油；防腐剂，例如丁羟茴醚 (BHA) 和丁羟甲苯 (BHT)。液体组合物可以用例如明胶胶囊化，得到单位剂型。

[0480] 固体口服剂型包括片剂、两节硬壳 (two-piece hard shell) 胶囊剂和软弹性明胶 (SEG) 胶囊剂。

[0481] 干燥的壳制剂通常包含约 40%~60% 浓度的明胶、约 20%~30% 浓度的增塑剂 (例如甘油、山梨醇或丙二醇) 和约 30%~40% 浓度的水。也可以存在其它材料例如防腐剂、染料、遮光剂和矫味剂。液体填充材料包含已溶解、增溶或分散 (用助悬剂例如蜂蜡、氢化蓖麻油或聚乙二醇 4000) 的固体药物或液体药物 (在溶媒中，或在溶媒例如矿物油、植物油、甘油三酯、二醇、多元醇和表面活性剂中的组合中)。

[0482] 式 (I) 化合物适合局部地给予到肺。因此，根据本发明，我们提供一种包含本公开化合物以及任选的一种或多种局部用可接受的稀释剂或载体的药物组合物。局部给药到肺可利用气溶胶制剂来实现。气溶胶制剂通常包含在合适的气雾剂抛射剂例如氟氯化碳 (CFC) 或氢氟烷 (HFC) 中悬浮或溶解的活性成分。合适的 CFC 抛射剂包括三氯一氟甲烷 (抛射剂 11)、二氯四氟甲烷 (抛射剂 114) 和二氯二氟甲烷 (抛射剂 12)。合适的 HFC 抛射剂包括四氟乙烷 (HFC-134a) 和七氟丙烷 (HFC-227)。抛射剂通常以重量计占总吸入组合物的 40%~99.5%，例如 40%~90%。制剂可包含赋形剂包括助溶剂 (例如乙醇) 和表面活性剂 (例如卵磷脂、三油酸脱水山梨醇等)。气溶胶制剂包装在滤毒罐 (canister) 中，并利用计量阀 (例如由 Bepak、Valois 或 3M 公司供应的) 递送合适的剂量。

[0483] 局部给药到肺也可利用不加压的制剂 (例如水溶液或混悬液) 来实现。这可利用喷雾器来给予。局部给药到肺也可利用干粉制剂来实现。干粉制剂将含有微细分散形式的本公开化合物，通常团块平均直径 (MMAD) 为 1-10 微米。制剂将典型地含有局部用可接受的稀释剂 (例如乳糖)，常常为大粒径，例如团块平均直径 (mass mean diameter, MMAD) 为 100 μ m 或更大。示例性的干粉递药系统包括 SPINHALER、DISKHALER、TURBOHALER、DISKUS 和 CLICKHALER。

[0484] 根据本公开的化合物意欲具有治疗活性。在又一个方面，本发明提供用作药物的本公开化合物。

[0485] 根据本公开的化合物还可用于治疗呼吸性疾病，包括 COPD (包括慢性支气管炎和肺气肿)、哮喘、儿科哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、过敏性鼻炎、鼻炎、鼻窦炎，尤其是哮喘、慢性支气管炎和 COPD。

[0486] 本公开的化合物也可使患者的病症再敏化以用皮质类固醇治疗，当患者的病症对用皮质类固醇治疗不应时。

[0487] 预期根据本公开的化合物还可用于治疗某些可通过局部或局限性疗法而医治的病症，包括变应性结膜炎、结膜炎、变应性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎、继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的炎症关节。

[0488] 预期本公开的化合物还可用于治疗某些其它的病症，包括类风湿性关节炎、胰腺

炎、恶病质,抑制肿瘤包括非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑素瘤的生长和转移。

[0489] 相信本公开的化合物可用作抗病毒药物,例如用于治疗包括流感病毒感染在内的病症。具体地说,本公开的化合物可适合用于治疗或预防所述病毒感染,且特别是能够降低病毒负荷和 / 或缓解感染后的症状。

[0490] 因此,在又一个方面,本发明提供用于治疗上述病症的本文所描述的化合物。

[0491] 在又一个方面,本发明提供本文所描述的化合物在制备用于治疗上述病症的药物中的用途。

[0492] 在又一个方面,本发明提供治疗上述病症的方法,该方法包括给予受治疗者有效量的本公开化合物或其药物组合物。

[0493] 术语“治疗”意欲包括预防以及治疗性治疗。

[0494] 本公开的化合物还可与一种或多种其它的活性成分(例如适合于治疗上述病症的活性成分)联合用药。举例来说,用于治疗呼吸性疾病的可能组合包括与类固醇药(例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、糠酸氟替卡松)、 β 激动药(例如特布他林、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗)和 / 或黄嘌呤类药(例如茶碱)的组合。

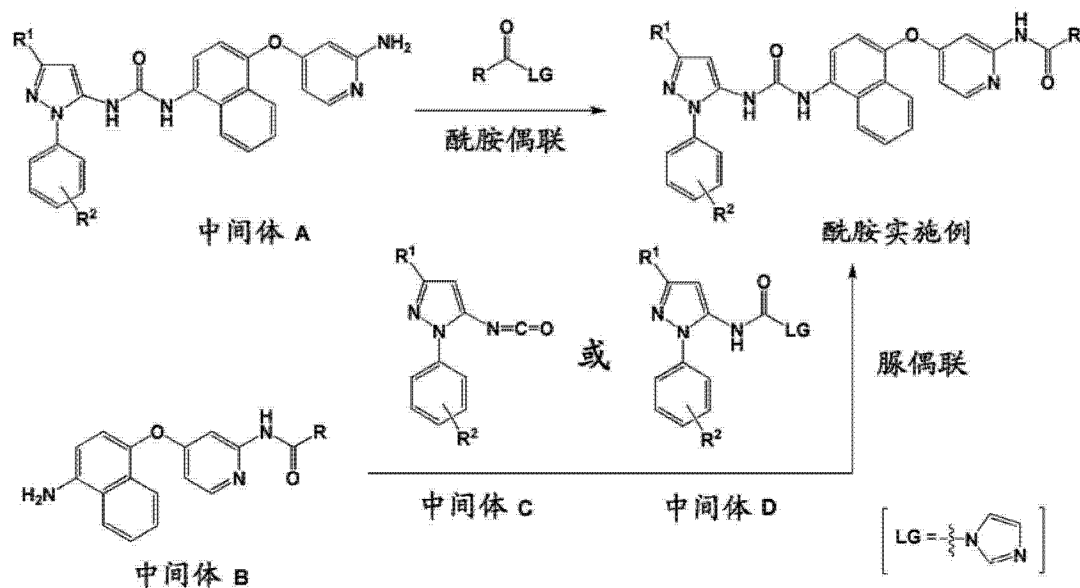
[0495] 缩写

[0496] 本文所使用的缩写如下表所定义。未定义的任何缩写都具有其通常可接受的含义。

[0497]	AcOH	冰醋酸
[0498]	aq	水溶液
[0499]	Ac	乙酰基
[0500]	ATP	腺苷-5' - 三磷酸
[0501]	BALF	支气管肺泡灌洗液
[0502]	9-BBN	9- 硼杂双环 [3. 3. 1] 壬烷
[0503]	Boc	叔丁氧基羰基
[0504]	br	宽峰
[0505]	BSA	牛血清白蛋白
[0506]	CatCart®	催化性柱体
[0507]	CBz	苄氧基羰基
[0508]	CDI	1,1- 羰基 - 二咪唑
[0509]	COPD	慢性阻塞性肺病
[0510]	d	双峰
[0511]	DCM	二氯甲烷
[0512]	DIAD	氮杂二甲酸二异丙酯
[0513]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0514]	DIPEA	N, N- 二异丙基乙胺
[0515]	DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
[0516]	DMSO	二甲亚砜
[0517]	EDC. HCl	1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 . 盐酸盐

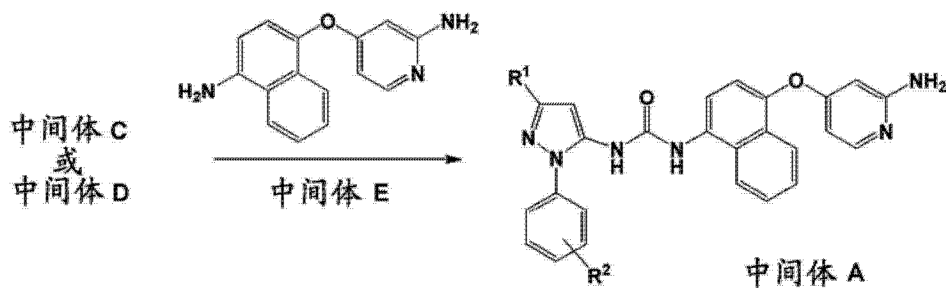
[0518]	(ES ⁺)	电喷雾电离, 正模式
[0519]	Et	乙基
[0520]	EtOAc	乙酸乙酯
[0521]	FCS	胎牛血清
[0522]	HOBt	1- 羟基苯并三唑
[0523]	hr	小时
[0524]	HRP	辣根过氧化物酶
[0525]	JNK	c-Jun N- 末端激酶
[0526]	KHMDS	六甲基二硅烷基氮化钾
[0527]	(M+H) ⁺	质子化分子
[0528]	MAPK	促分裂原蛋白活化蛋白激酶
[0529]	Me	甲基
[0530]	MeOH	甲醇
[0531]	MHz	兆赫
[0532]	min	分钟
[0533]	MOM-Br	溴甲基甲基醚
[0534]	MTT	溴化 3-(4,5- 二甲基噻唑 -2- 基)-2,5- 二苯基四唑鎓
[0535]	m/z :	质荷比
[0536]	NMM	N- 甲基吗啉 ; (4- 甲基吗啉)
[0537]	NMP	1- 甲基吡咯烷 -2- 酮 (N- 甲基 -2- 吡咯烷酮)
[0538]	NMR	核磁共振 (波谱学)
[0539]	Ph	苯基
[0540]	PBS	磷酸缓冲盐溶液
[0541]	Pd ₂ (dba) ₃	三 (二亚苺基丙酮) 合二钯 (0)
[0542]	PPh ₃	三苯基膦
[0543]	PyBOP®	六氟磷酸 (苯并三唑 -1- 基氧基) 三吡咯烷 -1- 基磷
[0544]	q	重峰
[0545]	RT	室温
[0546]	RP HPLC	反相高效液相色谱
[0547]	s	单峰
[0548]	SCX	固相承载的阳离子交换 (树脂)
[0549]	SDS	十二烷基硫酸钠
[0550]	t	三重峰
[0551]	TFA	三氟乙酸
[0552]	THF	四氢呋喃
[0553]	TMB	3,3' ,5,5' - 四甲基联苯胺
[0554]	TNF α	肿瘤坏死因子 α
[0555]	TMS-Cl	三甲基甲硅烷基氯 [氯三甲基硅烷]

- [0556] XantPhos 4,5- 双 (二苯基膦基)-9,9- 二甲基咕吨
- [0557] 通用方法
- [0558] 所有的起始原料和溶剂或得自商业来源或根据引用的文献方法制得。
- [0559] 氢化反应在 Thales H-cube 流动反应器中,在所述的条件下进行。
- [0560] 有机溶液经硫酸镁常规干燥。
- [0561] SCX 从 Supelco 公司购得并在使用前用 1M 盐酸处理。除非另有说明,否则准备纯化的反应混合物先用 MeOH 稀释,再用几滴 AcOH 制成酸性。将这种溶液直接加载到 SCX 上并用 MeOH 洗涤。然后,所需要的原料通过用 1% NH₃ 的 MeOH 溶液洗涤而洗脱。
- [0562] 柱色谱法使用给定的数量,在预包装的硅胶 (230-400 目,40-63 μm) 柱体上进行。
- [0563] 制备型反相高效液相色谱 :
- [0564] Agilent Scalar 柱 C18,5 μm (21.2x50mm), 流速 28mL/min, 用含有 0.1 % v/v 甲酸的 H₂O-MeCN 梯度洗脱, 历经 10min, 使用 UV 于 215nm 和 254nm 下检测。梯度信息 : 0.0-0.5min :95 % H₂O-5 % MeCN ;0.5-7.0min :斜坡从 95 % H₂O-5 % MeCN 到 5 % H₂O-95 % MeCN ;7.0-7.9min :停留在 5 % H₂O-95 % MeCN 下 ;7.9-8.0min :再回到 95 % H₂O-5 % MeCN ; 8.0-10.0min :停留在 95 % H₂O-5 % MeCN 下。
- [0565] 分析方法
- [0566] 反相高效液相色谱 :
- [0567] Agilent Scalar 柱 C18,5 μm (4.6x50mm) 或 Waters XBridge C18, 5 μm (4.6x50mm), 流速 2.5mL/min, 用含有 0.1 % v/v 甲酸的 H₂O-MeCN 梯度洗脱, 历经 7min, 使用 UV 于 215nm 和 254nm 下检测。梯度信息 :0.0-0.1min :95 % H₂O-5 % MeCN ;0.1-5.0min :斜坡从 95 % H₂O-5 % MeCN 到 5 % H₂O-95 % MeCN ;5.0-5.5min :停留在 5 % H₂O-95 % MeCN 下 ; 5.5-5.6min :停留在 5 % H₂O-95 % MeCN 下, 流速增加到 3.5mL/min ;5.6-6.6min :停留在 5 % H₂O-95 % MeCN 下, 流速 3.5mL/min ;6.6-6.75min :再回到 95 % H₂O-5 % MeCN, 流速 3.5mL/min ;6.75-6.9min :停留在 95 % H₂O-5 % MeCN 下, 流速 3.5mL/min ;6.9-7.0min :停留在 95 % H₂O-5 % MeCN 下, 流速降到 2.5mL/min。
- [0568] ¹H NMR 波谱 :
- [0569] Bruker Avance III 400MHz, 使用残留的未氧化溶剂作为参考。
- [0570] 本公开的某些化合物由包括用合适的酸衍生物使中间体 A 完成 N- 酰基化的方法制得。或者,在最后一步,使中间体 B 与中间体 C 或中间体 D 反应得到脲,从而获得了本公开的某些化合物。
- [0571]



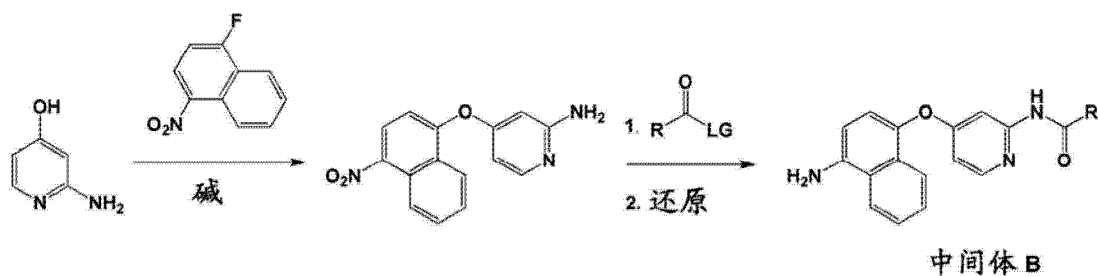
[0572] 使中间体 E 与由中间体 C 或中间体 D 代表的物质种类反应，制备由中间体 A 代表的化合物。

[0573]



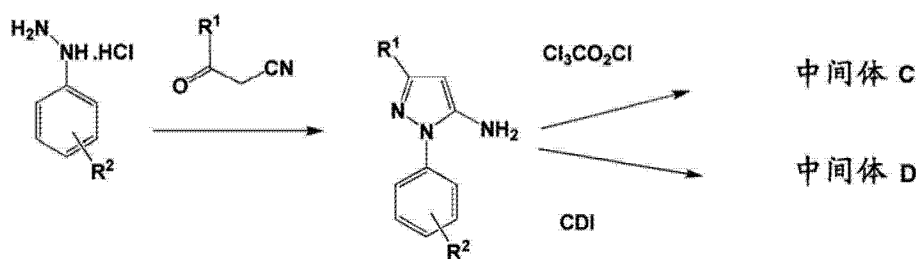
[0574] 由 2-氨基吡啶-4-酚和 1-氟-4-硝基萘通过 S_NAr 反应，再进行氨基吡啶的酰基化和硝基萘的还原，来制备由中间体 B 代表的化合物。

[0575]



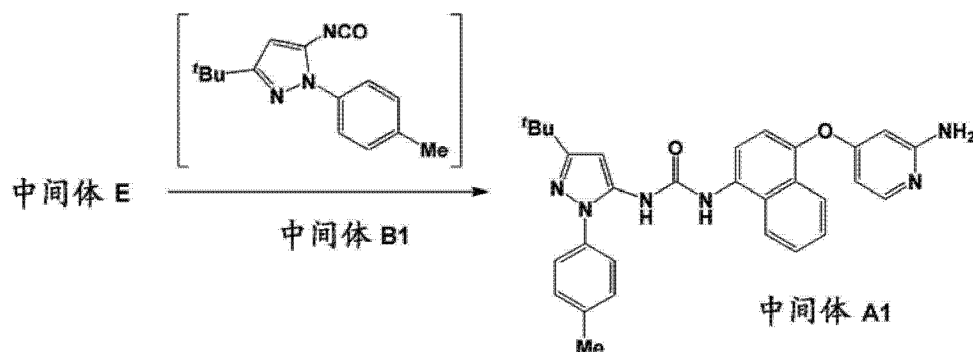
[0576] 由相应的胺通过适当的活化并且一般无需进一步纯化便可直接使用，获得由中间体 C 或中间体 D 代表的亲电化合物。由中间体 B 和中间体 C 所获取的 5-氨基吡唑类可以从商业来源购得，其中这些化合物都是可获得的，或者采用引用的文献方法制得，或者按照本文中所公开的方法获得。

[0577]



[0578] 中间体 A1 : 1-(4-(2-氨基吡啶-4-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

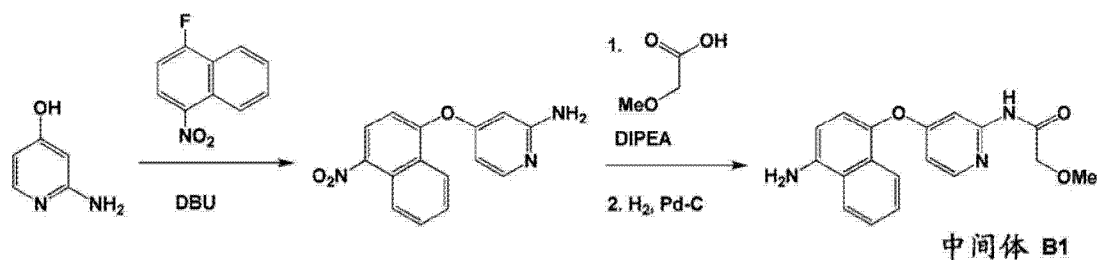
[0579]



[0580] 将饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (14mL) 加入到 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (WO2000043384) (206mg, 0.900mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中, 使混合物冷却至 $0^\circ C$ 并在剧烈搅拌的同时一次性加入氯甲酸三氯甲酯 ($325 \mu L$, 2.70mmol)。在 $0^\circ C$ 继续再剧烈搅拌 80 分钟。分离有机层, 干燥后真空蒸发, 得到 3-叔丁基-5-异氰酸基-1-对甲苯基-1H-吡唑, 中间体 B1, 为橙色油状物。该物质在高真空下用泵抽 30 分钟, 然后溶于 THF (6.0mL), 保持在氮气、 $0^\circ C$ 下并直接用于下一步骤。

[0581] 在 $0^\circ C$ 下, 向 4-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺, 中间体 E (116mg, 0.462mmol) 和 DIPEA ($240 \mu L$, 1.39mmol) 的 THF (3mL) 搅拌溶液中, 加入一等分的以上制备的异氰酸酯溶液 (2.0mL, 0.300mmol), 再使所得混合物缓慢升温至室温。向反应混合物中, 另外再加入等分的异氰酸酯的 THF 溶液, 其中在 1.5 小时后加入 (1mL, 0.150mmol), 再过 3.5 小时后加入 (0.5mL, 0.075mmol)。20 小时后, 加入水 (30mL), 混合物用 EtOAc (2x30mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥后真空蒸发。如此获得的粗物质用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ; 12g, 25-100% [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 中间体 A1, 为褐色油状物 (127mg, 49%): m/z 507 ($M+H$) $^+$ (ES^+)。中间体 B1 : N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0582]



[0583] 4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺

[0584] 在 30 分钟内向 2-氨基吡啶-4-酚 (53.9g, 489mmol) 的乙腈 (500mL) 搅拌悬浮液中滴加 DBU (102mL, 678mmol)。所得溶液在室温下搅拌 30 分钟后, 在 50 分钟内用逐滴加入的 1-氟-4-硝基萘 (72.0g, 377mmol) 的乙腈 (400mL) 溶液进行处理。在室温下搅拌过夜后, 反应物在 50℃ 下加热 2 小时。反应物在不加热也不冷却但搅拌的情况下用水 (6x100mL) 处理。使混合物在 2 小时内冷却至室温后, 再进一步冷却至 0℃。经过滤收集黄色沉淀物, 依次用水和乙腈的混合物 (1:1, 2x100mL) 和水 (500mL) 洗涤, 得到标题化合物, 为黄色固体 (76.0g, 70%) : m/z 283 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0585] 2-甲氧基-N-(4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

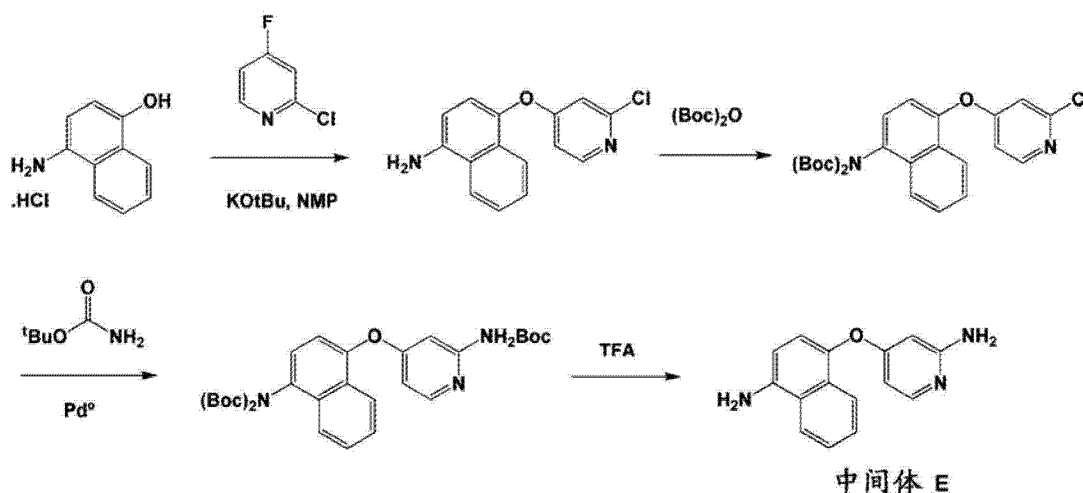
[0586] 在 20 分钟内向在冰浴中冷却的 4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺 (71.8g, 255mmol) 在无水的 DCM (1.1L) 和 DIPEA (84.0mL, 511mmol) 中的搅拌悬浮液中, 滴加 2-甲氧基乙酰基氯 (35.0mL, 383mmol)。将所得红色溶液在室温下搅拌 1 小时后, 用 NH₃ 的 MeOH 溶液 (7M, 100mL) 处理。立即有沉淀析出, 将反应混合物再搅拌 15 分钟后, 真空蒸发挥发物。固体残余物用水 (900mL) 研磨, 经过滤收集后用水 (2x250mL) 洗涤, 得到标题化合物, 为黄色固体 (89.1g, 96%) : m/z 354 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0587] N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0588] 在氮气下, 向 2-甲氧基-N-(4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (50.0g, 142mmol) 的 DMF (500mL) 溶液中加入披钯碳 (10% w/wPd/C, 5.0g, 14.15mmol), 混合物用氢气吹扫并且在轻微正氢气氛下维持 48 小时。催化剂通过硅藻土 (celite) 过滤除去, 滤垫依次用 DMF (2x100mL) 和 DCM (100mL) 洗涤。真空除去溶剂, 得到深褐色残余物, 再用水 (150mL) 处理并蒸发混合物。加入甲苯 (100mL) 后蒸发除去残留的水。真空干燥过夜后, 产物用乙醚 (250mL) 研磨, 得到标题化合物, 中间体 B1, 为绿色固体 (43.3g, 85%) : m/z 324 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0589] 中间体 E : 4-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺 [路线 1]

[0590]



[0591] 4-(2-氯吡啶-4-基氧基)萘-1-胺

[0592] 在 -20℃ 下, 向 2-氯-4-氟吡啶 (1.26g, 9.58mmol) 和 4-氨基-1-萘酚盐酸盐 (750mg, 3.83mmol) 的 NMP (40mL) 搅拌溶液中加入叔丁醇钾 (1.290g, 11.50mmol)。使反应混合物升温至室温并在 2.5 小时后用水 (100mL) 稀释, 用 EtOAc (100mL 然后 2x80mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (150mL) 洗涤, 干燥后真空蒸发。粗产物经过 SCX 俘获和释放 (用

1% NH_3 的 MeOH 溶液洗脱) 后, 真空除去溶剂, 得到标题化合物, 为褐色固体 (1.02g, 92%): m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0593] 4-(2-氯吡啶-4-基氧基) 萘-1-N, N-二叔丁基氨基甲酸酯

[0594] 在 0℃ 下, 向 4-(2-氯吡啶-4-基氧基) 萘-1-胺 (1.02g, 3.76mmol) 的 THF (30mL) 搅拌溶液中加入 DMAP (34mg, 0.282mmol), 再加入二碳酸二叔丁酯 (0.904g, 4.14mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后使其升温至室温。1.5 小时后, 反应混合物冷却至 0℃, 再次加入二碳酸二叔丁酯 (0.904g, 4.14mmol)。所得混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟后在室温下搅拌。16 小时后, 反应混合物用水 (40mL) 稀释后, 用 EtOAc (2x40mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (75mL) 洗涤, 干燥后真空蒸发。粗物质用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ; 80g, 0-40% EtOAc 的异己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为紫色固体 (0.892g, 48%): m/z 471 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0595] 4-(4-(N, N-二叔丁基氨基甲酰基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯

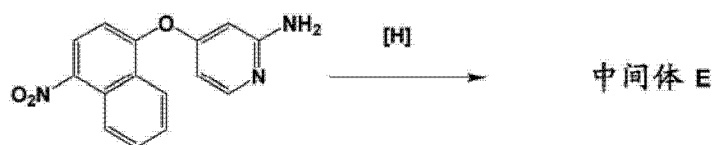
[0596] 将 4-(2-氯吡啶-4-基氧基) 萘-1-N, N-二叔丁基氨基甲酸酯 (4) (0.892g, 1.894mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (0.666g, 5.68mmol)、碳酸铯 (0.926g, 2.84mmol)、 $\text{Pd}2(\text{dba})_3$ (0.043g, 0.047mmol) 和 XantPhos (0.055g, 0.095mmol) 的混合物悬浮于 THF (10mL) 中。反应混合物用氮气彻底吹扫, 然后在回流下加热。15 小时后, 使混合物冷却至室温, 用水 (35mL) 稀释后, 用 EtOAc (35mL, 25mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥后真空蒸发。粗物质用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ; 80g, 0-30% EtOAc 的异己烷, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为白色固体 (289mg, 28%): m/z 552 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0597] 中间体 E: 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺

[0598] 在 0℃ 下, 向 4-(4-(N, N-二叔丁基氨基甲酰基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (289mg, 0.524mmol) 的 DCM (8mL) 搅拌溶液中, 加入 TFA (4mL)。所得混合物在搅拌的同时慢慢升温至室温, 在 5 小时后, 真空除去挥发物, 将残余物溶于 MeOH (5mL) 后经过 SCX 俘获和释放 (用 1% NH_3 的 MeOH 溶液洗脱)。真空除去溶剂, 得到标题化合物中间体 E (116mg, 85%), 为橙褐色油状物: m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0599] 中间体 E: 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺 [路线 2]

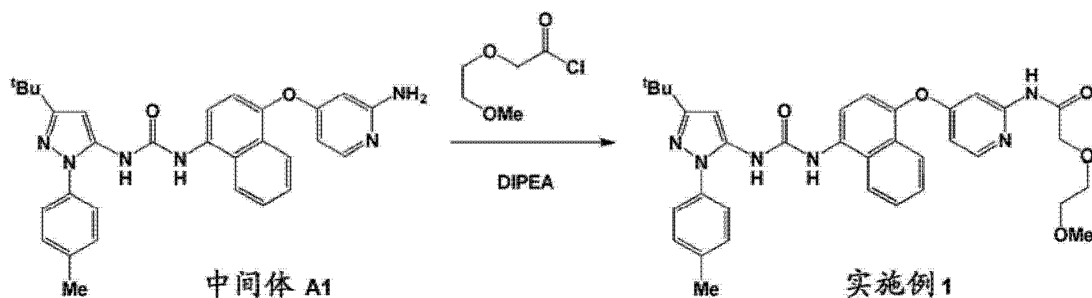
[0600]



[0601] 使 4-(4-硝基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺 (2.00g, 7.11mmol) 在甲醇 (70mL)、DCM (70mL) 和乙酸 (5mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, RT, 55mm10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 然后真空蒸发。将残余物溶于 DCM (100mL), 再用饱和 NaHCO_3 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 80g, EtOAc/ 异己烷, 20-80%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 中间体 E, 为褐色固体 (1.70g, 85%); R^t 1.04min (方法 2); m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0602] 实施例 1: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基) 乙酰胺

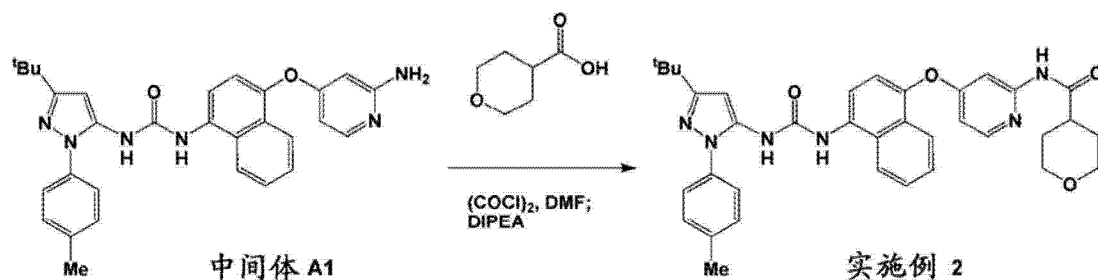
[0603]



[0604] 在 0℃、氮气下,向中间体 A1 (50mg, 0.099mmol) 和 DIPEA (86 μl, 0.493mmol) 的无水 THF (3.0mL) 溶液中滴加 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰基氯 (60.2mg, 0.395mmol), 将反应混合物在 0℃下维持 30 分钟, 然后升温至室温。3 小时后, 通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物, 再过 45 分钟后, 真空蒸发所得混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 0-75%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 1, 为白色固体 (40mg, 62%) ; R^t 2.56min (方法 2) ; m/z 623 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 7.35-7.38 (3H, 重叠 m), 7.46 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.66 (2H, 重叠 m), 7.84 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.79 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.95 (1H, br s)。

[0605] 实施例 2 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[0606]

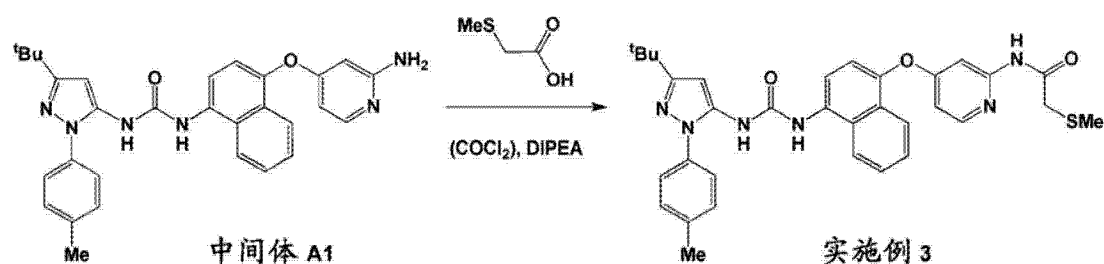


[0607] 在氮气、0℃下,向四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (38.5mg, 0.296mmol) 的无水 DCM (3.0mL) 悬浮液中依次加入草酰氯 (29.2 μl, 0.345mmol) 和 DMF (1 滴), 将混合物在 0℃下维持 20 分钟, 然后升温至室温。1 小时后, 使混合物冷却至 0℃, 再加入中间体 A1 (50mg, 0.099mmol) 和 DIPEA (86 μl, 0.493mmol)。将反应混合物在 0℃下保持 30 分钟, 然后升温至室温并在 2.25 小时后通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 而猝灭。再过 30 分钟后, 真空蒸发所得混合物, 残余物经过 SCX 俘获和释放。如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 0-85%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 2, 为白色固体 (25mg, 41%) ; R^t 2.43min (方法 2) ; m/z 619 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.29 (9H, s), 1.48-1.64 (4H, 重叠 m), 2.40 (3H, s), 2.68 (1H, m), 3.27 (2H, dt), 3.84 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.57 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.62 (1H, br s), 9.14 (1H, br s), 10.49 (1H, br s)。

[0608] 实施例 3 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

氧基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺

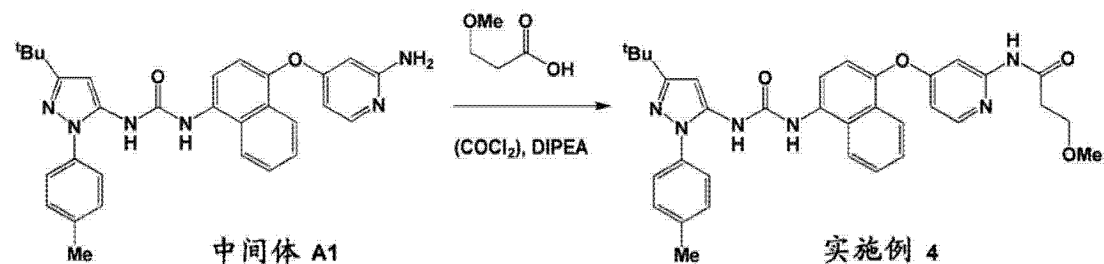
[0609]



[0610] 在氮气和 0℃ 下,向 2-(甲硫基)乙酸 (28.4 μ L, 0.326mmol) 的无水 DCM (3.0mL) 溶液中依次加入草酰氯 (32.2 μ L, 0.380mmol) 和 DMF (1 滴),将混合物在 0℃ 下维持 20 分钟,然后升温至室温。1 小时后,使混合物冷却至 0℃ 并加入中间体 A1 (55mg, 0.109mmol) 和 DIPEA (95 μ L, 0.543mmol)。将反应混合物在 0℃ 下保持 30 分钟,然后升温至室温并在 3 小时后通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 而猝灭。再过 16 小时后,真空蒸发所得混合物,残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-60%, 梯度洗脱)。如此获得的产物经过 SCX 俘获和释放,然后再次用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-55%, 梯度洗脱),得到标题化合物,实施例 3, 为白色固体 (12mg, 18%) ; R^t 2.57min (方法 2) ; m/z 595 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.27 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.66 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, 重叠 m), 7.84 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.82 (1H, br s), 9.15 (1H, br s), 10.62 (1H, br s)。

[0611] 实施例 4 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺 ; RV001148

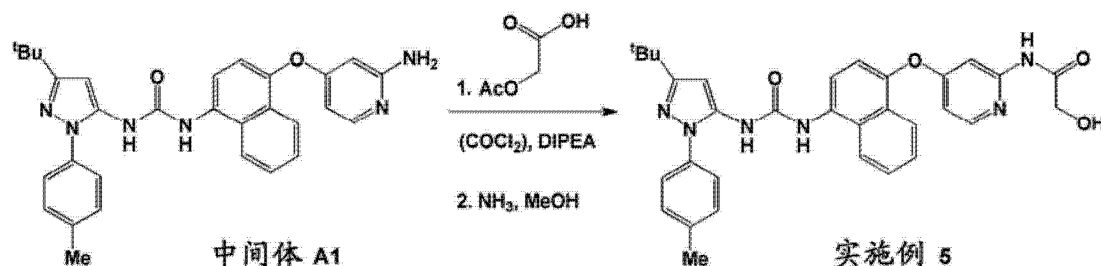
[0612]



[0613] 在氮气、0℃ 下,向 3-甲氧基丙酸 (30.6 μ L, 0.326mmol) 的无水 DCM (3.0mL) 溶液中依次加入草酰氯 (32.2 μ L, 0.380mmol) 和 DMF (1 滴)。将混合物在 0℃ 维持 20 分钟,然后升温至室温。1 小时后,使混合物冷却至 0℃,加入中间体 A1 (55mg, 0.109mmol) 和 DIPEA (95 μ L, 0.543mmol),将反应混合物在 0℃ 保持 30 分钟,然后升温至室温。2 小时后,通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 猝灭反应物,再过 16 小时后真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-70%, 梯度洗脱),得到标题化合物,实施例 4, 为白色固体 (35mg, 53%) ; R^t 2.43min (方法 2) ; m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.55 (2H, t), 3.18 (3H, s), 3.51 (2H, t), 6.41 (1H, s), 6.70 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.66 (2H, 重叠 m), 7.84 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.81 (1H, br s), 9.13 (1H, br s), 10.53 (1H, br s)。

[0614] 实施例 5 :N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺

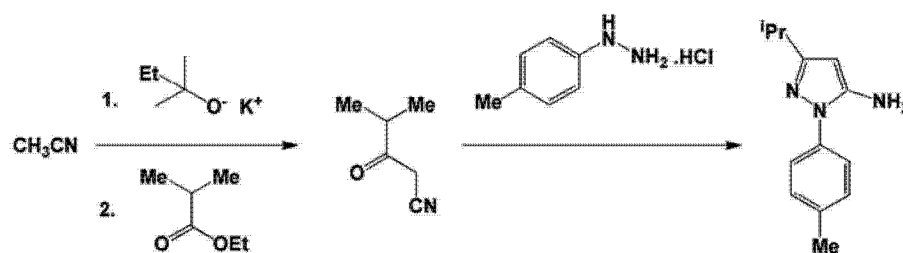
[0615]



[0616] 在氮气和 0℃下,向乙酰氧基乙酸 (34.3mg,0.290mmol) 的无水 DCM(1.5mL) 悬浮液中依次加入草酰氯 (28.6 μl,0.339mmol) 和 DMF(1 滴),将混合物在 0℃下维持 20 分钟,然后升温至室温。1 小时后,使混合物冷却至 0℃,加入中间体 A1(49mg,0.097mmol) 和 DIPEA(84 μl,0.484mmol) 的溶液。将反应混合物在 0℃下保持 30 分钟,然后升温至室温并在 2.75 小时后通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 而猝灭。再过 64 小时后,挥发物经真空蒸发,残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂,12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷,0-70%, 梯度洗脱)。如此获得的产物经过 SCX 俘获和释放,然后再次用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷,0-70%, 梯度洗脱),得到标题化合物,实施例 5,为白色固体 (11mg,20%) ;R^t2.25min(方法 2) ;m/z565(M+H)⁺(ES⁺) ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28(9H, s),2.40(3H, s),3.96(2H, d),5.64(1H, t),6.41(1H, s),6.72(1H, dd),7.35(1H, d),7.38(2H, d),7.47(2H, m),7.57(1H, m),7.65(2H, m),7.83(1H, dd),7.97(1H, d), 8.09(1H, d),8.19(1H, d),8.81(1H, br s),9.14(1H, brs),9.75(1H, br s)。

[0617] 3-异丙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺

[0618]

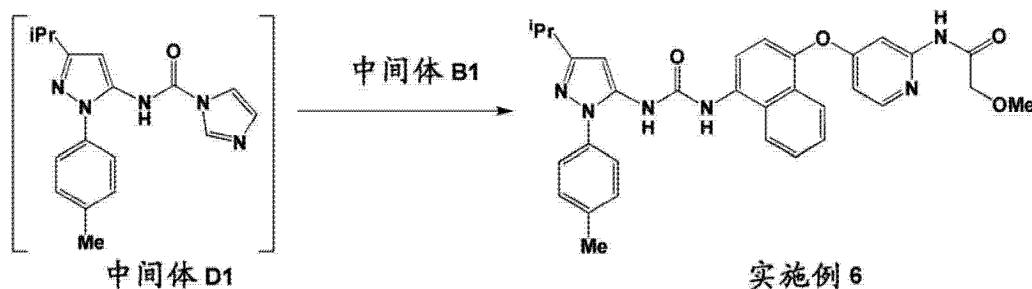


[0619] 在室温下,向乙腈 (0.50mL,9.57mmol) 的 THF(30mL) 混合物中加入 2-甲基丁-2-醇钾 (1.7M 的 2-甲基-丁-2-醇溶液,16.9mL,28.7mmol)。加入完成后,再滴加异丁酸乙酯 (5.12mL,38.3mmol),将混合物在室温下维持 16 小时。反应混合物经真空浓缩至约 20mL,用乙醇 (20mL) 稀释后,加入对甲苯基肼盐酸盐 (1.52g,9.57mmol)。通过加入浓盐酸把所得混合物酸化至 pH1 后,再将混合物加热至 70℃达 2 小时。使混合物冷却至室温后,真空浓缩至约 20mL,然后用水 (30mL) 稀释。通过加入 NaOH 水溶液 (6M) 把含水混合物调到 pH12,然后用 EtOAc(2X20mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (30mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发,得到标题化合物,为褐色油状物 (1.78g,纯度 90%,72%) ; R^t1.32min(方法 2) ;m/z216(M+H)⁺(ES⁺)。该物质无需进一步纯化便直接用于下一步骤。

[0620] 实施例 6 :N-(4-(4-(3-(3-异丙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基

氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

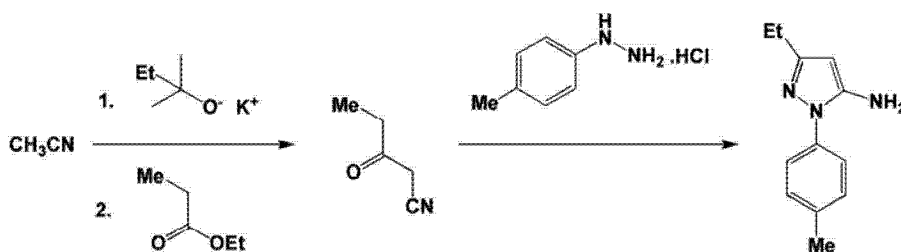
[0621]



[0622] 向 CDI (113mg, 0.696mmol) 的 DCM (2mL) 搅拌悬浮液中加入 3-异丙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (176mg, 纯度 90%, 0.737mmol), 将混合物在室温下维持 3 小时。加入中间体 B1 (90mg, 0.278mmol) 的 DCM (1.2mL) 溶液, 将反应混合物在室温下再保持 16 小时后, 使其在 DCM (15mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离有机层, 用盐水 (15mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , EtOAc/ 异己烷, 30-100%, 梯度洗脱), 然后通过研磨 (依次用 EtOAc 和 MeOH), 得到标题化合物, 实施例 6, 为浅粉红色固体 (32mg, 20%); R^t 4.80min (方法 1, 碱性的) (Method 1 basic); m/z 565 ($M+H$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (6H, d), 2.40 (3H, s), 2.89 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.70 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, m), 7.63-7.674 (2H, 重叠 m), 7.84 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.81 (1H, s), 9.13 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

[0623] 3-乙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺

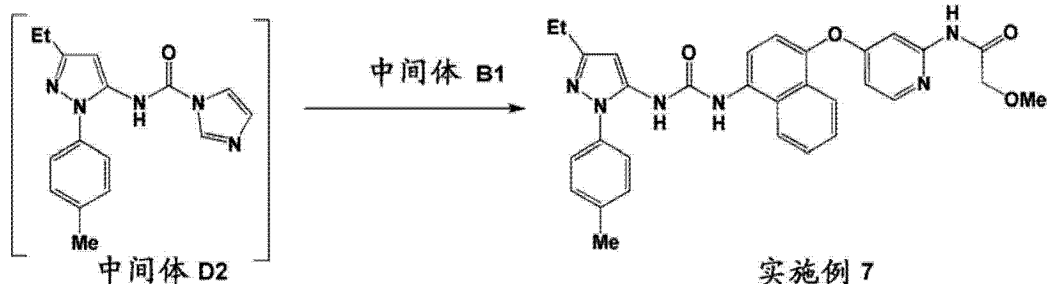
[0624]



[0625] 在室温下, 向乙腈 (0.50mL, 9.57mmol) 的 THF (30mL) 溶液中加入 2-甲基丁-2-醇钾 (1.7M 的 2-甲基-丁-2-醇溶液, 16.9mL, 28.7mmol)。加入完成后, 再滴加丙酸乙酯 (4.40mL, 38.3mmol), 将混合物在室温下维持 16 小时。反应混合物经真空浓缩至约 20mL, 用乙醇 (20mL) 稀释, 然后加入对甲苯基胍盐酸盐 (1.52g, 9.57mmol)。通过加入浓盐酸把所得混合物酸化至 pH1 后, 将混合物加热至 70℃ 达 2 小时。使混合物冷却至室温, 经真空浓缩至约 20mL, 再用水 (30mL) 稀释。通过加入 NaOH 水溶液 (6M) 把含水混合物调节到 pH12, 然后用乙醚 (2x20mL) 萃取。将有机萃取物合并、用盐水 (30mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , EtOAc/ 异己烷, 0-50%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为浅褐色固体 (1.42g, 72%); R^t 3.30min (方法 1, 碱性的); m/z 202 ($M+H$) $^+$ (ES^+);

[0626] 实施例 7: N-(4-(4-(3-(3-乙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

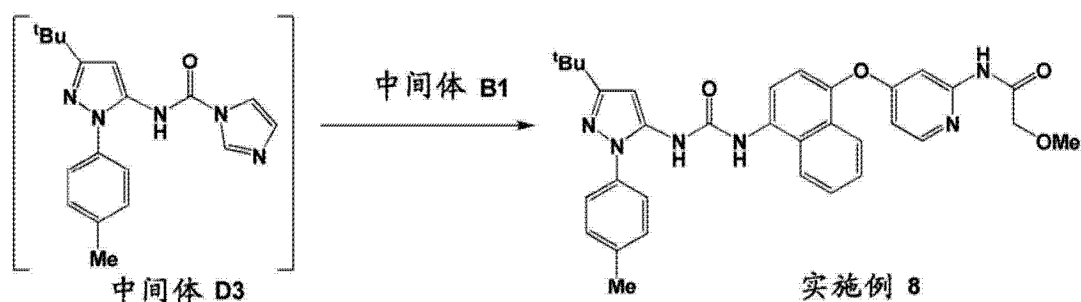
[0627]



[0628] 在室温下,向 CDI(113mg,0.696mmol) 的 DCM(2.0mL) 悬浮液中加入 3-乙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺(140mg,0.696mmol),3 小时后,加入中间体 B1(120mg,0.371mmol) 的 DCM(1.6mL) 溶液。将反应混合物在室温下再维持 16 小时后,使其在 DCM(15mL) 和水(15mL) 之间分配。有机层分离后用盐水(15ml) 洗涤、干燥(MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化(SiO_2 , EtOAc/ 异己烷,30-100%,梯度洗脱),然后用 MeOH 研磨,得到标题化合物,实施例 7,为浅粉红色固体(90mg,35%); R^t 4.64min(方法 1,碱性的); m/z 551($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :1.21(3H, t),2.40(3H, s),2.57(2H, q),3.30(3H, s),3.99(2H, s),6.36(1H, s),6.70(1H, d),7.33-7.39(3H, 重叠 m),7.46(2H, d),7.57(1H, t),7.63-7.67(2H, 重叠 m),7.84(1H, d),7.97(1H, d),8.09(1H, d),8.18(1H, d),8.82(1H, s),9.13(1H, s),10.05(1H, s)。

[0629] 实施例 8:N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

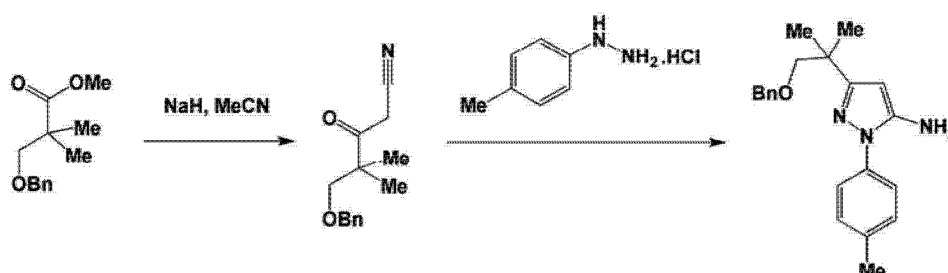
[0630]



[0631] 在 1 小时内向 CDI(32.5g,200mmol) 的无水 DCM(300mL) 悬浮液中分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺(WO2000/043384)(46.0g,200mmol),将混合物在室温下搅拌 2 小时,在这段时间内形成了黄色溶液。在 20 分钟内,将这种含有中间体 D3 的溶液的一等分(220mL) 滴加到中间体 B1(40.0g,111mmol) 的 DCM(600mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时后,加入乙醇(50.0mL)。再过 1.5 小时后,真空除去溶剂,得到紫色油状物,再将其溶于 EtOAc(1.0L),依次用饱和 NaHCO_3 溶液(2x250mL)、水(2x250mL) 和盐水(2x200mL) 洗涤,然后干燥(MgSO_4)。真空除去溶剂,得到深红色粘性油状物(75g),将其通过硅胶塞纯化(硅胶 60,500g, [EtOAc/ 异己烷,20-100%,梯度洗脱],得到褐色固体(64.5g)。把该物质与第二批合并(共 129g),再用异己烷/EtOAc 的混合物(2:5,4.0L) 重结晶,得到标题化合物,实施例 8,(101g,回收率 78%); m/z 579($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :1.29(9H, s),2.40(3H, s),3.31(3H, s),3.99(2H, s),6.41(1H, s),6.70(1H, dd),7.33-7.39(3H, m),7.46-7.48(2H, m),7.58(1H, ddd),7.63-7.67(2H, m),7.84(1H, dd),7.97(1H, d),8.10(1H, d),8.19(1H, d),8.79(1H, s),9.13(1H, s),10.03(1H, s)。

[0632] 3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺

[0633]

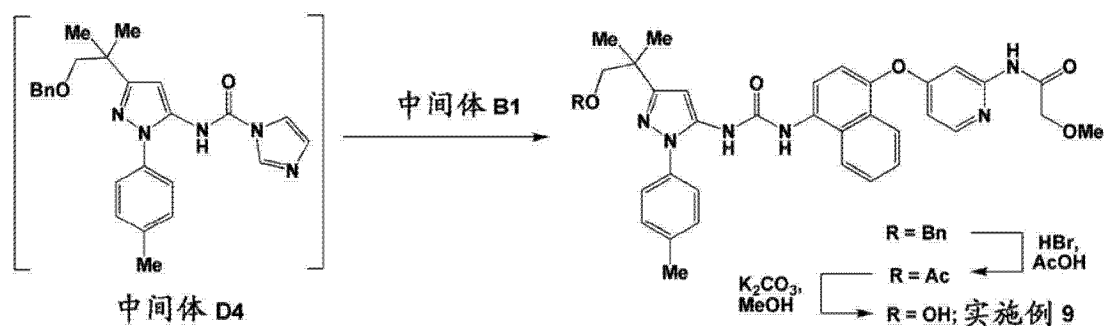


[0634] 在 1 小时内向氢化钠 (1.62g60 % w/w 的矿物油分散体, 40.5mmol) 的甲苯 (20mL) 悬浮液中, 在回流下滴加 3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 [Eur. J. Org. Chem., 2007(6)934-942] (6.00g, 27.0mmol) 和乙腈 (2.12mL, 40.5mmol) 的甲苯溶液。将反应混合物在回流下再加热 5 小时, 然后冷却至室温。用盐酸水溶液 (1M) 把混合物酸化至 pH4 后, 用 EtOAc 萃取。有机萃取物依次用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发, 得到 5-(苄氧基)-4,4-二甲基-3-氧代戊腈, 为黄色油状物 (7.50g, 96 %) ; m/z 232 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), 其无需纯化便可用于下一步骤。

[0635] 将对甲苯基胍盐酸盐 (1.99g, 12.6mmol) 和 5-(苄氧基)-4,4-二甲基-3-氧代戊腈 (4.00g, 13.8mmol, 纯度 80 %) 的 EtOH 溶液在回流下加热 16 小时, 然后冷却至室温。混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液中和后, 用 EtOAc 萃取。有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 后真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 80g, MeOH/DCM, 0-5 %, 梯度洗脱), 得到标题化合物, (2.62g, 60 %) ; R^t 3.05min (方法 1, 碱性的) ; m/z 336 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0636] 实施例 9 : N-(4-(4-(3-(3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0637]



[0638] 向 CDI (94mg, 0.580mmol) 的 DCM (1.0mL) 悬浮液中加入 3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (195mg, 0.580mmol) 的 DCM (1.0mL) 溶液, 将混合物在室温下维持 5 小时。加入中间体 B1 (100mg, 0.309mmol) 的 DCM (1.6mL) 溶液, 将反应混合物在室温下再保持 16 小时。加入另外一份吡唑 CDI 加合物, 中间体 D3 [由 CDI (30mg, 0.18mmol) 和吡唑 (60mg, 0.18mmol) 制得], 将混合物在室温下维持 24 小时后, 使其在 DCM (15mL) 和水 (15mL) 之间分配。有机层用盐水 (15mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , EtOAc/ 异己烷, 30-100 %, 梯度洗脱), 然后通过用甲醇研磨, 得到 N-(4-(4-(3-(3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺, 为浅粉红色固体 (110mg,

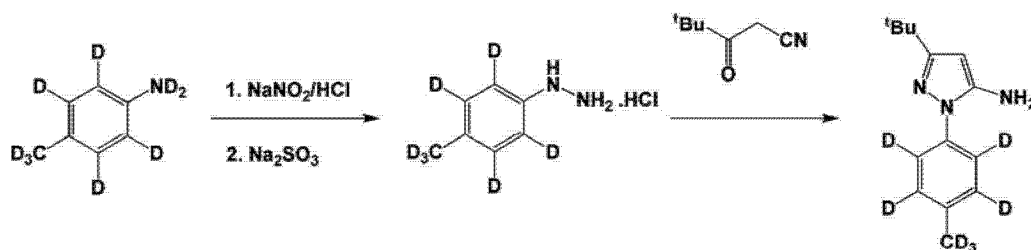
40%) ; R^t 2.86min (方法 2) ; m/z 685 (M+H)⁺ (ES⁺)。该物质直接用于下一步骤 (见下文)。

[0639] 向以上获得的茚基醚 (98mg, 0.143mmol) 的乙酸 (3.0mL) 溶液中加入 HBr 的乙酸溶液 (45% w/v, 181 μ L, 1.431mmol), 将反应混合物在室温下维持 16 小时。混合物用水 (15mL) 稀释, 碱化至 pH9 (2M NaOH) 后用乙酸乙酯 (2x15mL) 萃取。将有机萃取物合并、用盐水 (15mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, EtOAc/ 异己烷, 30-100%, 梯度洗脱), 得到乙酸 2-(5-(3-(4-(2-(2-甲氧基乙酰氨基) 吡啶-4-基氧基) 萘-1-基) 脲基)-1-对甲苯基-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙基酯, 为浅粉红色固体 (65mg, 70%) ; R^t 4.74min (方法 1, 碱性的) ; m/z 637 (M+H)⁺ (ES⁺)。该物质直接用于下一步骤 (见下文)。

[0640] 向以上获得的乙酸酯 (54mg, 0.085mmol) 的甲醇 (2.0mL) 溶液中加入碳酸钾 (23.4mg, 0.170mmol) 的水 (0.5mL) 溶液, 将反应混合物在室温下维持 3 小时。加入另外的碳酸钾 (11.7mg, 0.085mmol), 再过 1 小时后, 真空蒸发甲醇后, 加入水 (10mL)。混合物用 EtOAc (2x10mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, EtOAc/ 异己烷, 30-100%, 梯度洗脱), 得到 N-(4-(4-(3-(3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺, 实施例 9, 为浅粉红色固体 (33mg, 65%) ; R^t 4.50min (方法 1, 碱性的) ; m/z 595 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.21 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.44 (2H, d), 3.98 (2H, s), 4.61 (1H, t), 6.41 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.33-7.39 (3H, 重叠 m), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.63-7.66 (2H, 重叠 m), 7.83 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.81 (1H, s), 9.12 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

[0641] 3-叔丁基-1-(2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基)-1H-吡啶-5-胺

[0642]



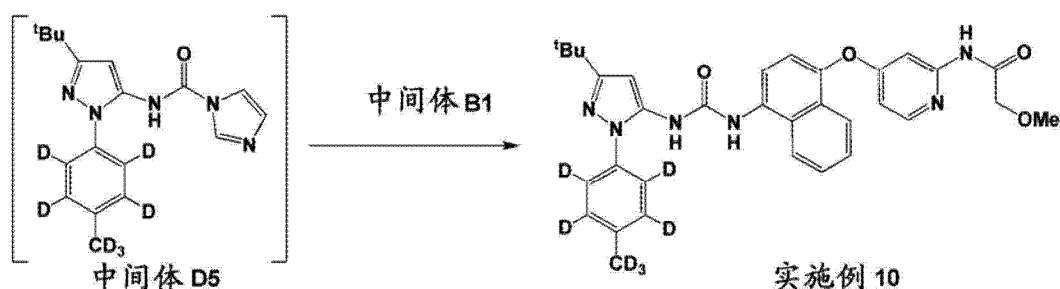
[0643] 在 0℃ 下, 向九氘-4-甲苯胺 (3.69g, 31.8mmol) 的 AcOH (25mL) 搅拌溶液和盐酸 (1M, 12mL) 中滴加亚硝酸钠 (2.52g, 36.5mmol) 的水 (12mL) 溶液。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在 0℃ 缓慢加入到亚硫酸钠 (9.21g, 73.0mmol) 的水 (20mL) 溶液中。将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后升温至室温并加入盐酸 (1M, 20mL)。在室温下 16 小时后, 真空浓缩反应混合物, 导致在除去大约 20mL 的水之后有沉淀形成。向该混合物加入 Et₂O (100mL), 固体经过滤收集后, 用 Et₂O (200mL) 洗涤, 再用异己烷洗涤, 得到 2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基肼盐酸盐, 为浅黄色固体 (4.87g, 70%) ; R^t 2.49min (方法 1, 碱性的) (Method 1, basic) ; m/z 未观测到。

[0644] 将 4,4-二甲基-3-氧代戊腈 (3.64g, 29.1mmol) 和 2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基肼盐酸盐 (4.87g, 26.5mmol) 在盐酸 (hydrochloric acid) (2.91mL, 10M, 29.1mmol) 和 EtOH (15mL) 的混合物中的溶液加热至回流 16 小时。使反应混合物冷却至室温后, 在冷却 (冰-水浴) 的同时用 2M NaOH 溶液 (约 100mL) 碱化至 pH12, 使得内温维持在 20-25℃。

混合物用 Et_2O (200mL) 萃取, 乙醚萃取物用水 (2x200mL) 洗涤。将含水洗涤液合并后用乙醚 (200mL) 萃取, 合并的乙醚萃取物用盐水 (2x200mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用异己烷 (50mL) 重结晶, 得到标题化合物的含杂质样品 (1.5g)。该物质的一部分 (800mg) 用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, EtOAc / 异己烷, 0-30%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为黄色固体 (400mg, 6%); R^t 4.16min (方法 1, 碱性的); m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0645] 实施例 10: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-(2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

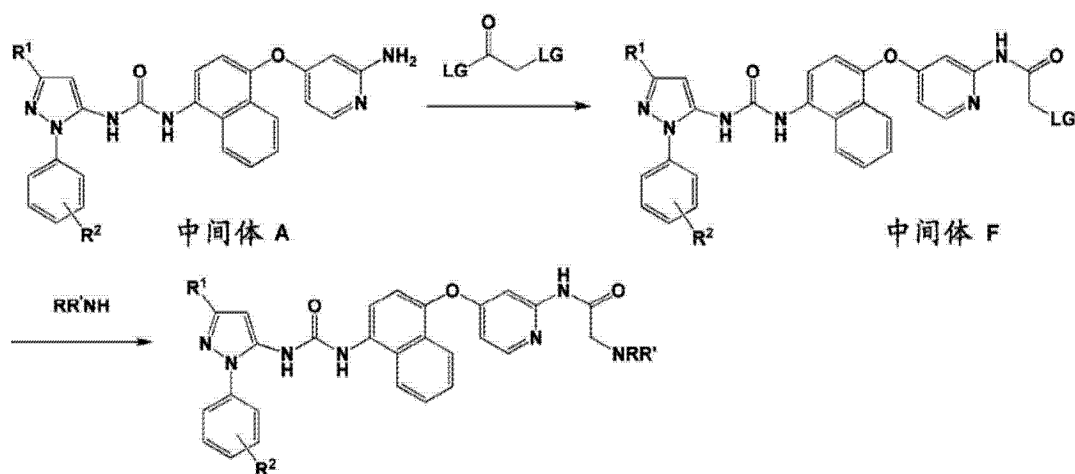
[0646]



[0647] 在 1 小时内向 CDI (144mg, 0.888mmol) 的 DCM (1.0mL) 搅拌悬浮液中加入 3-叔丁基-1-(2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基)-1H-吡唑-5-胺 (210mg, 0.888mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液, 将反应混合物在室温下维持 1 小时。将中间体 B1 (180mg, 0.557mmol) 的 DCM (1.0mL) 溶液一次性加入到混合物, 过 1 小时后再加入 MeOH (0.5mL), 真空浓缩反应混合物 (至 ~1mL)。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, EtOAc / 异己烷, 0-100%, 梯度洗脱), 然后用庚烷/ EtOAc 重结晶, 得到标题化合物, 实施例 10, 为灰白色固体 (125mg, 45%); R^t 5.18 (方法 1, 碱性的); m/z 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 3.31 (3H, s), 3.99 (2H, d), 6.42 (1H, s), 6.69 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.59 (1H, m), 7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.79 (1H, s), 9.13 (1H, s), 10.02 (1H, s)。

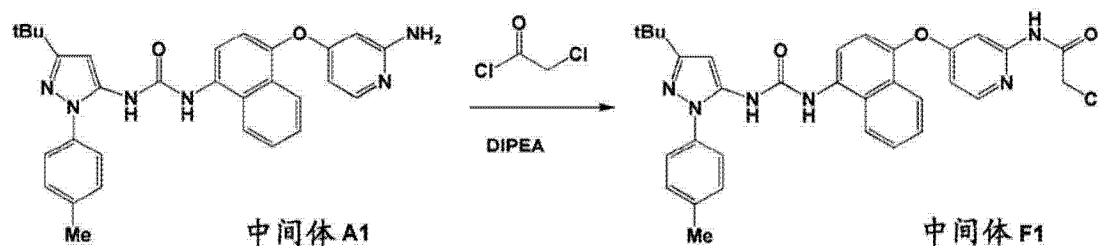
[0648] 本公开另外的实施例通过其中将中间体 A 转化成中间体 F 后再使中间体 F 与胺反应的方法制得。

[0649]



[0650] 中间体 F1: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺

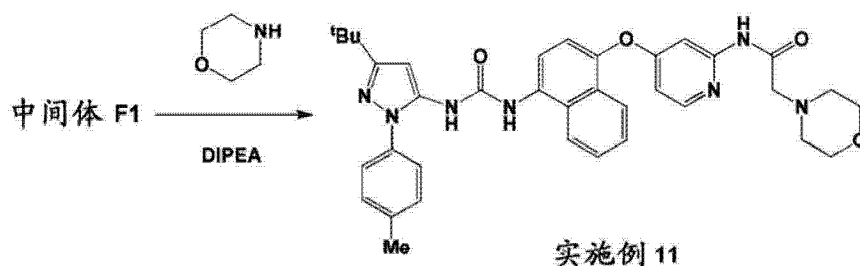
[0651]



[0652] 在氮气、0℃下,向中间体 A1 (488mg, 0.963mmol) 和 DIPEA (755 μL, 4.33mmol) 的无水 THF (25mL) 溶液中加入氯乙酰基氯 (268 μL, 3.37mmol)。将反应混合物在 0℃下再维持 30 分钟,然后升温至室温。经过 1.5 小时后,通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (15mL) 猝灭反应物,再过 45 分钟后真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-50%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 中间体 F1, 为米色固体 (527mg, 69%, 纯度 73%) ; R^t2.63min (方法 2) ; m/z 583 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0653] 实施例 11 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺

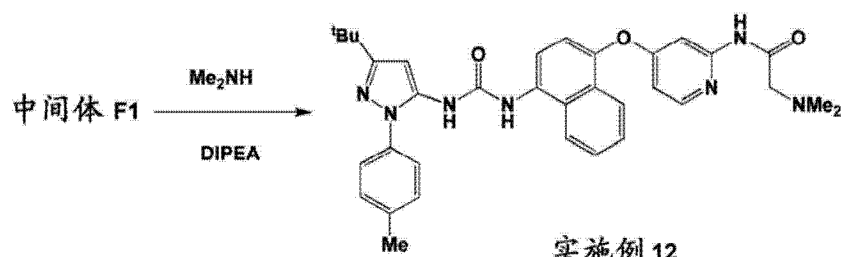
[0654]



[0655] 在氮气、0℃下,向中间体 F1 (50mg, 0.086mmol) 和 DIPEA (26.1 μL, 0.150mmol) 的无水 THF (3mL) 溶液中加入吗啉 (13.1 μL, 0.150mmol), 将混合物在 0℃下维持 30 分钟后,在室温下维持 22 小时。使所得混合物冷却至 0℃, 加入另外一等分的吗啉 (75 μL, 0.086mmol), 在室温下 23 小时后,真空蒸发混合物。残余物经过 SCX 俘获和释放,如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-85%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 11, 为白色固体 (16mg, 29%) ; R^t2.22min (方法 2) ; m/z 634 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.48 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.59 (4H, t), 6.41 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.66 (2H, 重叠 m), 7.83 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.82 (1H, br s), 9.15 (1H, brs), 9.98 (1H, br s)。

[0656] 实施例 12 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-(二甲基氨基)乙酰胺

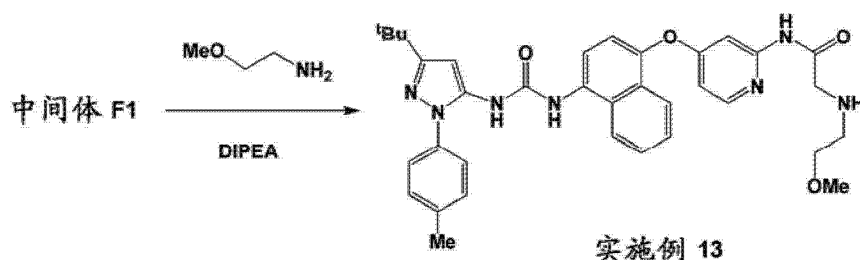
[0657]



[0658] 在氮气、0℃下,向中间体 F1 (50mg, 0.086mmol) 和 DIPEA (44.8 μL, 0.257mmol) 的无水 THF (3mL) 溶液中加入二甲胺 (2M 的 THF 溶液, 643 μL, 1.29mmol), 将混合物在 0℃下维持 20 分钟, 然后升温至室温。在 19 小时后真空蒸发混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 0-25%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 12, 为灰白色固体 (13mg, 26%); R^t1.92min (方法 2); m/z 592 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 (9H, s), 2.25 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.04 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.70 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.67 (2H, 重叠 m), 7.84 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.82 (1H, br s), 9.15 (1H, br s), 9.90 (1H, br s)。

[0659] 实施例 13: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺

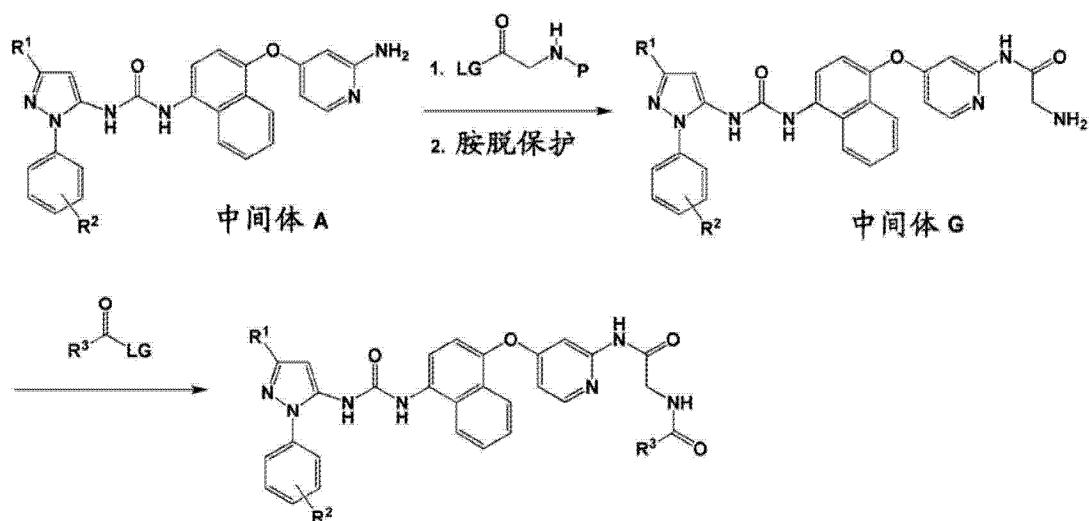
[0660]



[0661] 在氮气、0℃下,向中间体 F1 (50mg, 0.086mmol) 和 DIPEA (59.7 μL, 0.343mmol) 的无水 THF (3mL) 溶液中加入 2-甲氧基乙胺 (89 μL, 1.03mmol)。将反应混合物在 0℃下维持 30 分钟, 然后升温至室温并在 19 小时后, 加入另外一等分的 2-甲氧基乙胺 (45 μL, 0.520mmol)。将混合物在室温下再保持 21 小时后真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 0-25%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 13, 为灰白色固体 (14mg, 25%); R^t2.04 (方法 2); m/z 622 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.24 (2H, br s), 3.35 (2H, t), 6.41 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.64-7.66 (2H, 重叠 m), 7.83 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.81 (1H, br s), 9.14 (1H, br s), 10.21 (1H, br s)。

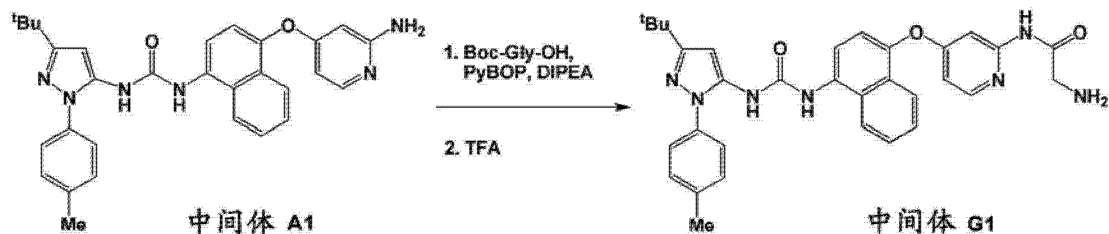
[0662] 本公开的其它实施例通过其中将中间体 A 转化成中间体 G 后再 N-酰基化的方法制得。

[0663]



[0664] 中间体 G1 : 2-氨基-N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0665]

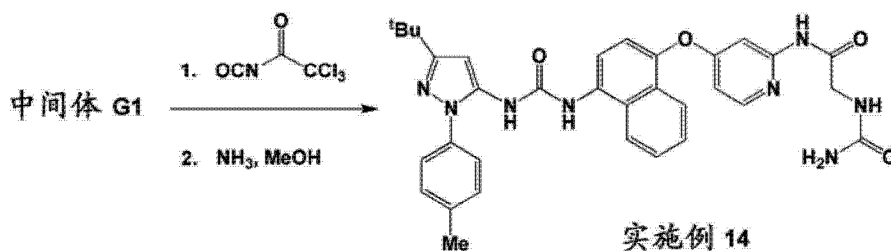


[0666] 在 0℃、氮气下, 向 2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸 [Boc-Gly-OH] (415mg, 2.37mmol)、PyBOP (1.23g, 2.37mmol) 和 DIPEA (413 μL, 2.37mmol) 在无水 DMF (12mL) 中的混合物中加入中间体 A1 (300mg, 0.592mmol), 将混合物升温至 50℃ 达 16 小时。将所得混合物冷却至室温后, 使其在 EtOAc (60mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (80mL) 之间分配。水层用 EtOAc (60mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水 (80mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, EtOAc/ 异己烷, 0-65%, 梯度洗脱), 得到 2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯, 为紫色固体 (197mg, 纯度 92%, 46%); R_t 2.65min (方法 2); m/z 664 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0667] 在 0℃、氮气下, 向 2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (187mg, 纯度 92%, 0.259mmol) 的无水 DCM (6mL) 搅拌溶液中加入 TFA (2.0mL), 将反应混合物在 0℃ 下维持 20 分钟后, 升温至室温维持 3 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物通过 SCX 俘获和释放进行纯化, 得到标题化合物, 中间体 G1, 为褐色固体 (130mg, 87%); R_t 1.82min (方法 2); m/z 564 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0668] 实施例 14 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-脲基乙酰胺

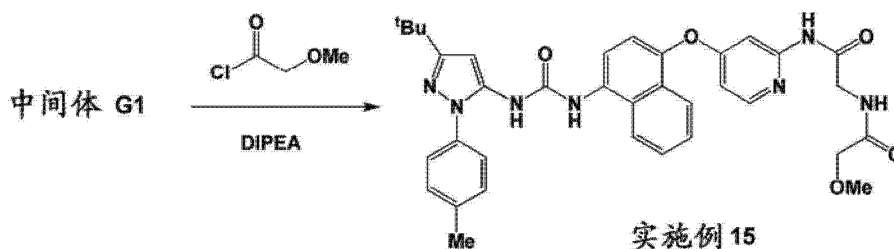
[0669]



[0670] 在氮气、0℃下,向中间体 G1 (35mg, 62 μmol) 的无水 DCM (2.5mL) 溶液中加入异氰酸三氯乙酰基酯 (8.5 μL , 71 μmol), 将反应混合物在 0℃下维持 15 分钟, 然后升温至室温。在 2.25 小时后, 使混合物冷却至 0℃并加入另外一等分的异氰酸三氯乙酰基酯 (4.0 μL , 31 μmol)。再过 1 小时后, 通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物, 将所得混合物在室温下保持 1 小时后真空蒸发。残余物经过 SCX 俘获和释放, 如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 50–100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 14, 为米色固体 (16mg, 40%); R^t 2.06min (方法 2); m/z 607 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.76 (2H, d), 5.66 (2H, s), 6.16 (1H, t), 6.41 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.63–7.66 (2H, 重叠 m), 7.83 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.81 (1H, br s), 9.15 (1H, br s), 10.43 (1H, br s)。

[0671] 实施例 15: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙酰胺

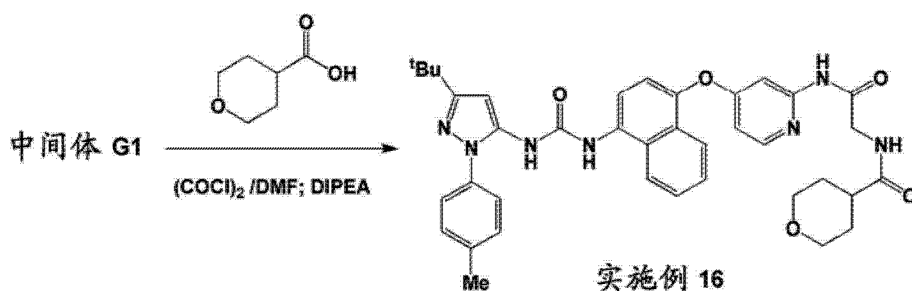
[0672]



[0673] 在氮气、0℃下,向中间体 G1 (35mg, 62 μmol) 和 DIPEA (43.3 μL , 248 μmol) 的无水 THF (2.5mL) 溶液中加入 2-甲氧基乙酰基氯 (17.0 μL , 186 μmol), 将反应混合物在 0℃下维持 15 分钟, 然后升温至室温。在 1.75 小时后, 通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物, 将所得混合物在室温下保持 1 小时后真空蒸发。残余物经过 SCX 俘获和释放, 如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 25–100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 15, 为米色固体 (14mg, 34%); R^t 2.28min (方法 2); m/z 636 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.92 (1H, t), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.82 (1H, br s), 9.14 (1H, br s), 10.59 (1H, br s)。

[0674] 实施例 16: N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

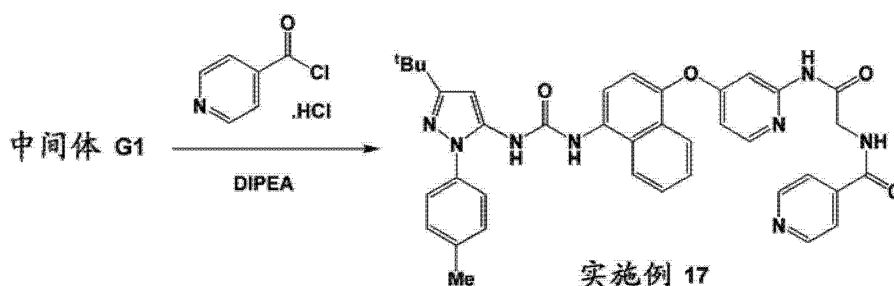
[0675]



[0676] 在氮气、0℃下，向四氢-2H-吡喃-4-甲酸(34.6mg, 0.266mmol)的无水DCM(3.0mL)悬浮液中依次加入草酰二氯(26.3μL, 0.310mmol)和1滴DMF。将反应混合物在0℃下维持20分钟，然后升温至室温。1小时后，使混合物冷却至0℃并加入中间体G1(50mg, 0.089mmol)和DIPEA(77.0μL, 0.444mmol)，将所得混合物在0℃下保持30分钟，然后升温至室温保持1.5小时。通过加入1% NH₃的MeOH溶液(3.0mL)猝灭反应物，将所得混合物在室温下维持30分钟后真空蒸发。残余物经过SCX俘获和释放，如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化(SiO₂, 12g, [5% MeOH的EtOAc]/异己烷, 40-100%，梯度洗脱)，得到标题化合物，实施例16，为米色固体(18mg, 29%)；R_t2.25min(方法2)；m/z676(M+H)⁺(ES⁺)；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28(9H, s), 1.54(4H, m), 2.40-2.42(4H, 重叠m), 3.27(2H, dt), 3.83(4H, m), 6.41(1H, s), 6.71(1H, dd), 7.33(1H, d), 7.38(2H, d), 7.47(2H, m), 7.56-7.64(3H, 重叠m), 7.83(1H, dd), 7.96(1H, d), 8.02(1H, t), 8.09(1H, d), 8.99(1H, d), 8.82(1H, br s), 9.14(1H, br s), 10.54(1H, br s)。

[0677] 实施例17: N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)异烟酰胺

[0678]

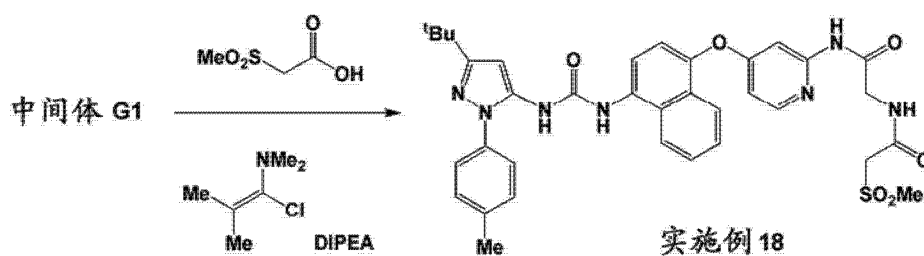


[0679] 在氮气、0℃下，向中间体G1(50mg, 89μmol)和DIPEA(77μL, 444μmol)的无水THF(2.5mL)溶液中加入异烟酰氯盐酸盐(47.4mg, 266μmol)，将反应混合物在0℃下维持15分钟后，在室温下维持1.5小时。通过加入1% NH₃的MeOH溶液(3.0mL)猝灭反应物，将所得混合物在室温下保持45分钟后真空蒸发。残余物经过SCX俘获和释放，如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化(SiO₂, 12g, [5% MeOH的EtOAc]/异己烷, 50-100%，梯度洗脱)，得到标题化合物，实施例17，为米色固体(31mg, 52%)；R_t2.17min(方法2)；m/z669(M+H)⁺(ES⁺)；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28(9H, s), 2.39(3H, s), 4.09(2H, dd), 6.39(1H, s), 6.74(1H, dd), 7.33(1H, d), 7.36(2H, d), 7.46(2H, m), 7.56-7.63(3H, 重叠m), 7.75(2H, dd), 7.83(1H, dd), 7.95(1H, d), 8.07(1H, d), 8.21(1H, d), 8.72(2H, dd), 8.80(1H, br s), 9.05(1H, br s), 9.12(1H, br s), 10.72(1H, br s)。

[0680] 实施例18: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)异烟酰胺

萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-(甲基磺酰基)乙酰氨基)乙酰胺

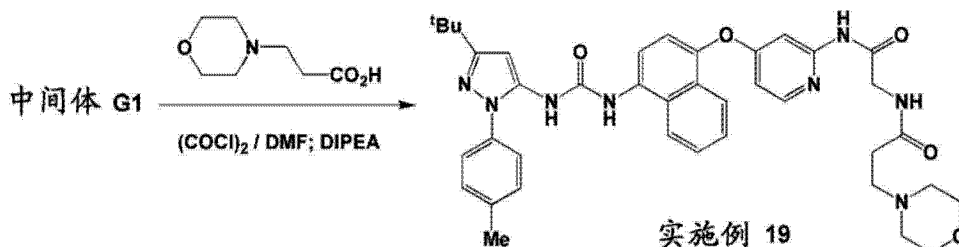
[0681]



[0682] 在氮气下,向 2-(甲基磺酰基)乙酸 (33.1mg, 240 μmol) 的无水 DCM (3.0mL) 溶液中加入 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (31.7 μL , 240 μmol), 将反应混合物在室温下维持 1.5 小时。在 0℃、氮气下,将所得混合物加入到中间体 G1 (45mg, 80 μmol) 和 DIPEA (55.6 μL , 319 μmol) 的无水 DCM (2.0mL) 溶液中,将合并的反应混合物在 0℃下保持 30 分钟后,在室温下保持 2 小时。通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 猝灭反应物,将所得混合物在室温下维持 1 小时后真空蒸发。残余物经过 SCX 俘获和释放,如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 35-85%, 梯度洗脱), 再用乙酸乙酯研磨,得到标题化合物,实施例 18, 为浅褐色固体 (7mg, 12%); R^t 2.21min (方法 2); m/z 684 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.98 (2H, d), 4.14 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.75 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.55 (1H, t), 8.79 (1H, br s), 9.12 (1H, brs), 10.65 (1H, br s)。

[0683] 实施例 19: N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-3-吗啉代丙酰胺

[0684]

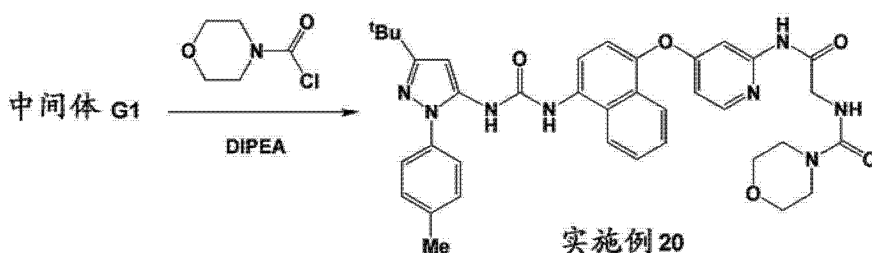


[0685] 在氮气、0℃下,向 3-吗啉代丙酸 (33.9mg, 213 μmol) 的无水 DCM (3.0mL) 悬浮液中依次加入草酰二氯 (21.0 μL , 248 μmol) 和 1 滴 DMF, 将反应混合物在 0℃下维持 20 分钟后,在室温下维持 1.25 小时。使混合物冷却至 0℃,加入中间体 G1 (40mg, 71 μmol) 和 DIPEA (61.8 μL , 355 μmol) 后,将合并的反应混合物在 0℃下保持 30 分钟后,在室温下保持 2.25 小时。通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 猝灭反应物,将所得混合物在室温下维持 16 小时后真空蒸发。残余物经过 SCX 俘获和释放,如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 50-100%, 梯度洗脱, 然后 10% MeOH 的 EtOAc), 得到标题化合物,实施例 19, 为米色固体 (20mg, 39%); R^t 2.00min (方法 2); m/z 705 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 2.29 (2H, t), 2.33 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.47 (2H, m), 3.52 (4H, t), 3.87 (2H, d), 6.40 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57-7.64 (3H, 重叠 m), 7.83 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H,

d), 8.19 (1H, d), 8.22 (1H, t), 8.85 (1H, br s), 9.16 (1H, brs), 10.48 (1H, br s)。

[0686] 实施例 20 :N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺

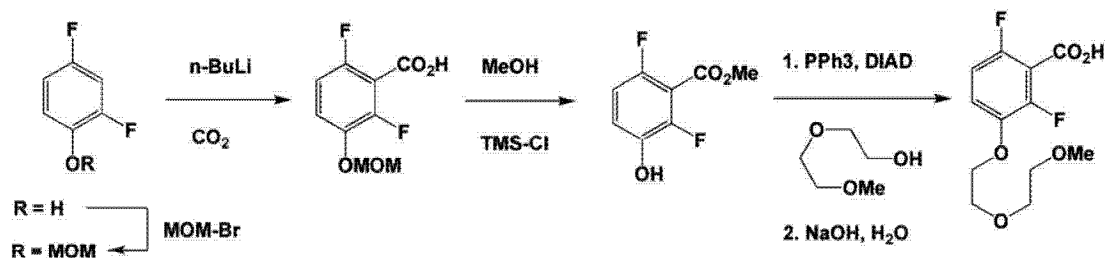
[0687]



[0688] 在氮气、0℃下,向中间体 G1 (45mg, 80 μmol) 和 DIPEA (48.7 μL, 279 μmol) 的无水 THF (3.0mL) 溶液中加入吗啉-4-甲酰氯 (22.9 μL, 200 μmol), 将反应混合物在 0℃下维持 20 分钟后,在室温下维持 2.5 小时。通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 猝灭反应物,将所得混合物在室温下保持 1.5 小时后真空蒸发。残余物经过 SCX 俘获和释放,如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 40-100%, 梯度洗脱),再用异己烷/EtOAc (2:1v/v) 研磨。将该物质溶于 EtOAc (15mL),用水 (2x20mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发,得到标题化合物,实施例 20,为米色固体 (12mg, 22%) ;R^t2.24min (方法 2) ;m/z677 (M+H)⁺ (ES⁺) ;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ :1.29 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.24 (4H, t), 3.52 (4H, t), 3.77 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 6.83 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.79 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 10.39 (1H, brs)。

[0689] 2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲酸

[0690]



[0691] 在 0℃、氮气下,在 1 小时内向 2,4-二氟苯酚 (11.0g, 85mmol) 和 DIPEA (15.5mL, 89mmol) 的 DCM (150mL) 溶液中加入 MOM-Br (7.33mL, 89mmol), 然后将反应混合物在室温下维持 16 小时。所得混合物依次用水、2M NaOH 水溶液、水和盐水洗涤,然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发,得到 2,4-二氟-1-(甲氧基甲氧基)苯,为无色油状物 (13.7g, 收率 88%)。R^t3.17min (方法 1, 碱性的, 未观察到电离),其直接用于下一步骤 (见下文)。

[0692] 在氮气、-70℃下,在 10 分钟内向 2,4-二氟-1-(甲氧基甲氧基)苯 (2.00g, 11.5mmol) 的 THF (30mL) 溶液中滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.4M, 8.20mL, 11.48mmol)。将混合物在 -70℃下搅拌 1.5 小时后淬析在新鲜研碎的干冰 (~20g) 上。一旦冒泡已沉寂,就使混合物升温至室温并加入水 (20mL)。水溶液用乙醚萃取两次后,通过加入浓盐酸而酸化至 pH1。所得悬浮液经超声处理 5 分钟后,用 DCM 萃取两次,将合并的 DCM 萃取物干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用异己烷和乙醚 (50 : 3v/v) 的混合物研磨,得到 2,6-二氟-3-(甲

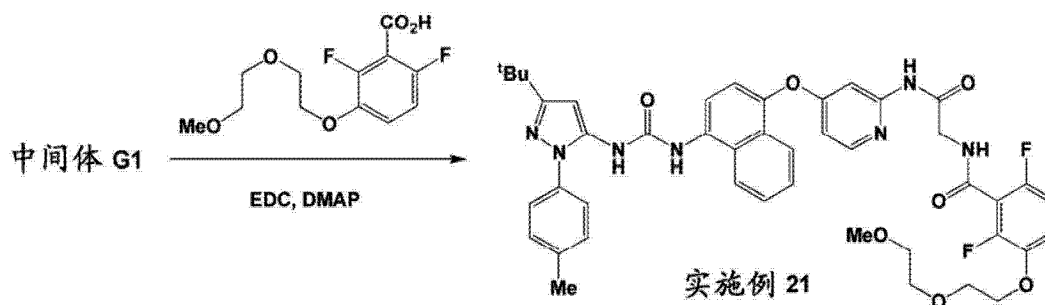
氧基甲氧基) 苯甲酸, 为白色固体 (1.99g, 收率 77%); R^t 2.31min (方法 1, 碱性的); m/z 219 $(M+H)^+$ (ES^+), 其直接用于下一步骤 (见下文)。

[0693] 向 2,6-二氟-3-(甲氧基甲氧基) 苯甲酸 (2.74g, 12.6mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液中滴加 TMS-Cl (7.94mL, 62.8mmol), 将所得无色溶液加热回流 3 小时。所得混合物冷却至室温后真空蒸发。残余物经过 SCX 俘获和释放, 得到 2,6-二氟-3-羟基苯甲酸甲酯, 为白色固体 (2.38g, 100%); R^t 2.29min (方法 1, 碱性的); m/z 187 $(M-H)^-$ (ES^-)。

[0694] 2,6-二氟-3-羟基苯甲酸甲酯 (500mg, 2.66mmol)、二甘醇-一甲基醚 (479mg, 3.99mmol) 和 PPh_3 (1046mg, 3.99mmol) 在 THF (12.0mL) 中的混合物用氮气吹扫, 冷却至 $-78^\circ C$ 后, 在 5 分钟内加入 DIAD (753 μ l, 3.99mmol)。使反应混合物升温至室温, 1 小时后加入 NaOH 水溶液 (2M, 10mL) 和水 (10mL), 再将混合物在室温下快速搅拌 1 小时。所得混合物用乙醚 (50mL) 萃取, 有机层用 NaOH 水溶液 (1M, 20mL) 反萃取。合并的 (碱性的 (basic)) 水相用乙醚萃取两次, 然后通过加入浓盐酸而酸化至 pH1, 混合物用乙醚萃取三次。将合并的乙醚萃取物干燥 ($MgSO_4$) 和真空蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.51g, 65%); R^t 1.81min, (方法 1, 碱性的); m/z 275 $(M-H)^-$ (ES^-)。

[0695] 实施例 21 : N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基) 乙氧基) 苯甲酰胺

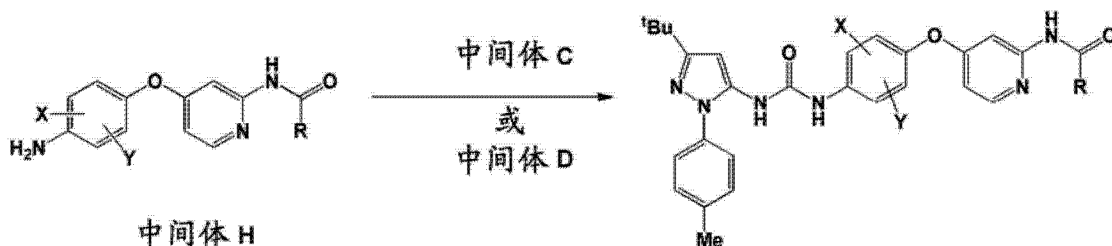
[0696]



[0697] 在氮气、 $0^\circ C$ 下, 向 2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基) 乙氧基) 苯甲酸 (29.4mg, 106 μ mol)、中间体 G1 (50mg, 89 μ mol) 和 EDC·HCl (22.1mg, 115 μ mol) 的无水 DCM (4mL) 溶液中加入 DMAP (1.6mg, 0.013mmol), 将反应混合物在室温下维持 24 小时。使所得混合物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (15mL) 和 DCM (15mL) 之间分配。分离水层, 用 DCM (15mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水 (20mL) 洗涤, 然后干燥 ($MgSO_4$) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 20-80% 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-10%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 21, 为白色固体 (9mg, 15%); R^t 2.55min (方法 2); m/z 822 $(M+H)^+$ (ES^+); 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.73 (2H, m), 4.10 (2H, d), 4.16 (2H, m), 6.40 (1H, s), 6.69 (1H, dd), 7.06 (1H, dt), 7.26 (1H, dt), 7.34 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.63-7.65 (2H, 重叠 m), 7.84 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.85 (1H, br s), 8.95 (1H, t), 9.17 (1H, brs), 10.60 (1H, br s)。

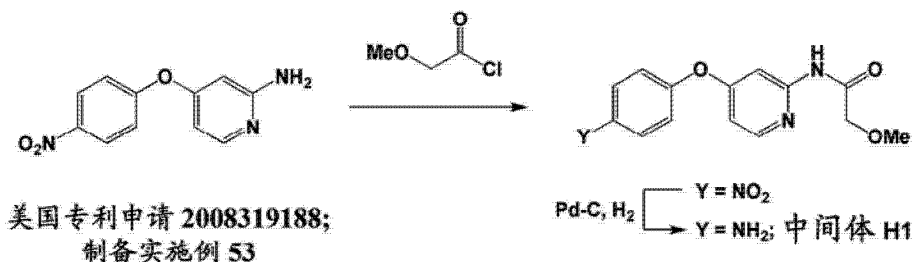
[0698] 本公开还有的其它实施例通过其中使中间体 H 与中间体 C 或中间体 D 反应的方法制得。

[0699]



[0700] 中间体 H1 :N-(4-(4-氨基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0701]

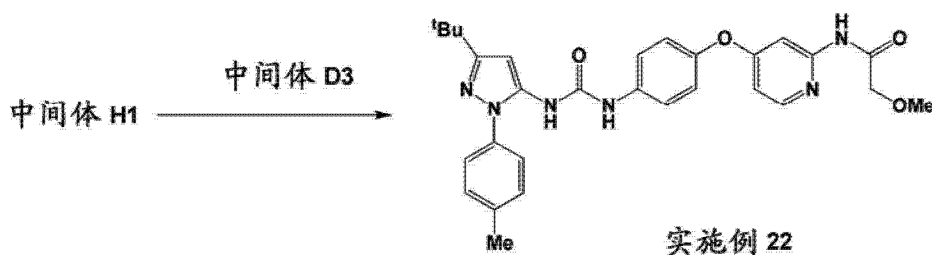


[0702] 在氮气、0℃下,在5分钟内向4-(4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺[美国专利申请2008319188,制备实施例53](0.60g,2.60mmol)和DIPEA(0.680μL,3.89mmol)的DCM(15.0mL)溶液中滴加2-甲氧基乙酰基氯(225μL,3.89mmol)。将反应物在室温下维持16小时,再通过加入1% NH₃的MeOH溶液(10mL)而猝灭。真空蒸发混合物,将残余物溶于DCM(50mL),用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化(SiO₂, EtOAc/DCM, 0-30%,梯度洗脱),得到2-甲氧基-N-(4-(4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺,为白色固体(0.73g,92%);R^t1.88min(方法2);m/z304(M+H)⁺(ES⁺)。

[0703] 使2-甲氧基-N-(4-(4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺(730mg,2.41mmol)的MeOH/DCM(1:1v/v,80mL)(含AcOH(5滴))溶液通过Thales H-cube的通道进行氢化(1.0mL/min, RT, 70mm10% Pt/CCat-Cart, 全氢模式),然后真空蒸发。使残余物在DCM(20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(10mL)之间分配。有机层用盐水(20mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄)和真空蒸发,得到标题化合物,中间体H1,为白色固体(0.63g,91%);R^t0.88min(方法2);m/z274(M+H)⁺(ES⁺)。

[0704] 实施例22:N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0705]

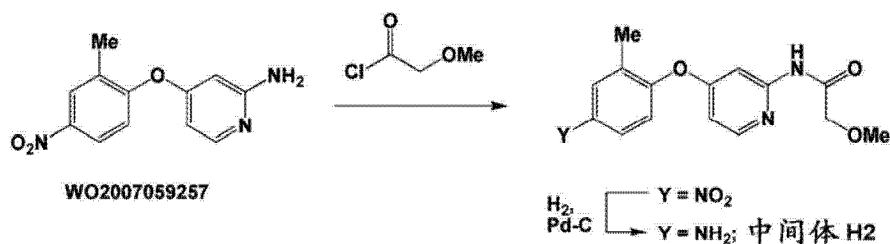


[0706] 向CDI(0.148g,0.915mmol)的DCM(5.0mL)悬浮液中分三批加入3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺(210mg,0.915mmol),将混合物在室温下维持16小时。加入中

中间体 H1 (60mg, 220 μ mol) 的 DCM (0.6mL) 溶液, 在室温下 1 小时后, 加入第二个等分的中间体 H1 (7.5mg, 28 μ mol) 的 DCM (0.075mL) 溶液。反应物用 MeOH (10mL) 猝灭, 在室温下 30 分钟后, 真空蒸发。使残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (20mL) 之间分配, 分离有机相, 用盐水 (20mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, EtOAc/ 异己烷, 0-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 22, 为白色固体 (112mg, 86%) ; R^t 2.40min (方法 2) ; m/z 529 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.33 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.66 (1H, dd), 7.10 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.61 (1H, m), 8.17 (1H, d), 8.37 (1H, s), 9.14 (1H, s), 10.03 (1H, s)。

[0707] 中间体 H2 : N-(4-(4-氨基-2-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0708]

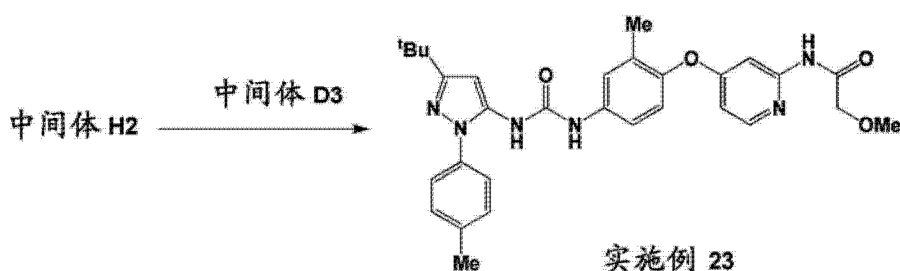


[0709] 在 0℃ 下, 向 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 [w02007059257] (405mg, 1.65mmol) 的 THF (5.0mL) 悬浮液中加入 2-甲氧基乙酰基氯 (604 μ L, 6.61mmol) 和 DIPEA (1.44mL, 8.26mmol), 使反应混合物升温至室温达 30 分钟。反应物通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (3.0mL) 猝灭后在室温下保持 16 小时。加入第二个等分的 NH_3 的 MeOH 溶液 (7M, 1.0mL), 在室温下 30 分钟后, 真空蒸发所得混合物。残余物经过 SCX 俘获和释放, 得到 2-甲氧基-N-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺, 为橙色油状物 (357mg, 纯度 92%, 63%) ; R^t 2.07min (方法 2) ; m/z 318 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), 其直接用于下一步骤 (见下文)。

[0710] 使 2-甲氧基-N-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (357mg, 估计纯度 92%, 1.04mmol) 在 MeOH (20mL) 和 AcOH (2.0mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, 25℃, 55mm10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 然后真空蒸发。将残余物溶于 MeOH (20mL) 和 AcOH (2mL) 的混合物中, 在同样的流动条件下, 在升高的温度下再次氢化 (1.0mL/min, 40℃, 55mm10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。通过真空蒸发浓缩混合物, 得到标题化合物, 中间体 H2, 为粘性液体 ; R^t 1.05min (方法 1) ; m/z 288 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) ; 其直接用于下一步骤 (见下文)。

[0711] 实施例 23 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-2-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

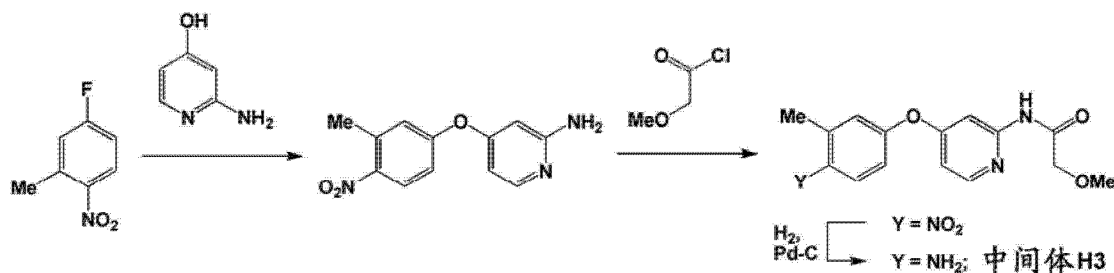
[0712]



[0713] 在室温下,向 CDI(0.811g,5.00mmol) 的 DCM(10mL) 的悬浮液中滴加 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (1.15g,5.00mmol) 的 DCM(10mL) 溶液。将该溶液的一等分 (7.0mL) 加入到以上制备的中间体 H2 样品的 DCM(5.0mL) 溶液中,将反应混合物在室温下维持 16 小时。真空蒸发所得反应混合物,残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ,12g,1% [1% NH_3 的 MeOH]/DCM,等度洗脱),得到标题化合物,实施例 23,为黄色固体 (54mg,两个步骤共 10%); R^t 2.52min(方法 2); m/z 543($M+H$) $^+$ (ES^+); 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :1.28(9H,s),2.06(3H,s),2.38(3H,s),3.33(3H,s),4.01(2H,s),6.36(1H,s),6.60(1H,dd),7.01(1H,d),7.29(1H,dd),7.34(2H,d),7.40(2H,d),7.44(1H,d),7.54(1H,d),8.16(1H,d),8.36(1H,s),9.07(1H,s),9.98(1H,s)。

[0714] 中间体 H3 :N-(4-(4-氨基-3-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0715]



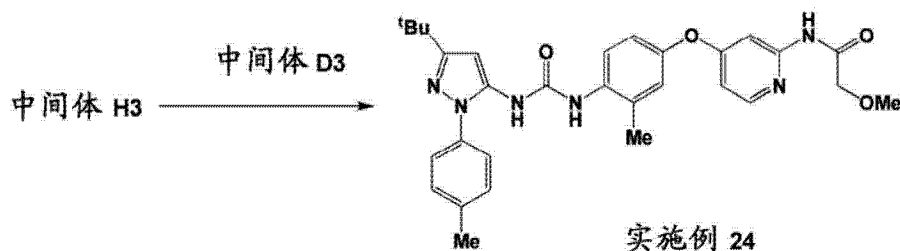
[0716] 在 0℃、氮气下,向 2-氨基吡啶-4-酚 (355mg,3.22mmol) 的 DMF(4.0mL) 溶液中分批加入氢化钠 (60%的矿物油分散体,193mg,4.83mmol),将反应混合物升温至室温达 2 小时,混合物冷却至 0℃后滴加 4-氟-2-甲基-1-硝基苯 (500mg,3.22mmol) 的 DMF(2.0mL) 溶液,反应混合物升温至室温达 16 小时。所得混合物用水 (20mL) 稀释后用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (20mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发,残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ,40g,25% EtOAc/DCM,等度洗脱),得到 4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺,为黄色固体 (351mg,44%); R^t 1.20min(方法 2); m/z 246($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[0717] 在 0℃下,向 4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (300mg,1.22mmol) 在 THF(5.0mL) 和 DIPEA(1.7mL,6.12mmol) 中的悬浮液中一次性加入 2-甲氧基乙酰基氯 (447 μL ,4.89mmol),反应混合物升温至室温达 30 分钟。加入 NH_3 的 MeOH 溶液 (7M,3.0mL),在室温下 30 分钟后,真空蒸发混合物。使残余物在 DCM(50mL) 和水 (40mL) 之间分配,分离有机相,然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ,40g,5% MeOH/DCM,等度洗脱),得到 2-甲氧基-N-(4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (210mg,53%),为黄色油状物; R^t 2.06min(方法 2); m/z 318($M+H$) $^+$ (ES^+)。

[0718] 使 2-甲氧基-N-(4-(3-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (208mg,0.656mmol) 在 MeOH(10.0mL) 和 AcOH(0.5mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min,40℃,55mm10% Pt/C Cat-Cart,全氢模式),然后真空蒸发,得到标题化合物,中间体 H3, (192mg,97%); R^t 1.19min(方法 2); m/z 288($M+H$) $^+$ (ES^+);其直接用于下一步骤(见下文)。

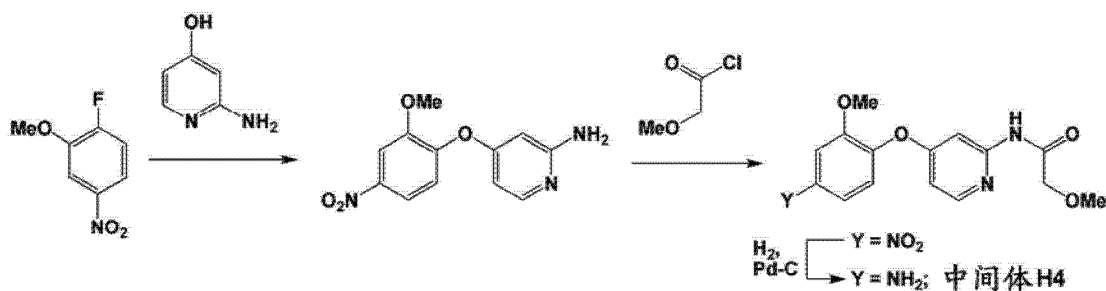
[0719] 实施例 24 :N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-3-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0720]



[0721] 向 CDI (811mg, 5.00mmol) 的 DCM (10.0mL) 悬浮液中滴加 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (1.147g, 5.00mmol) 的 DCM (10.0mL) 溶液, 将反应混合物在室温下维持 16 小时。将该溶液的一等分 (1.34mL) 滴加到中间体 H3 (192mg, 0.668mmol) 的 DCM (3.0mL) 溶液中, 将合并的反应混合物在室温下保持 30 分钟后, 用 MeOH (1.0mL) 处理。在 5 分钟后, 真空蒸发反应混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 24, 为黄色固体 (145mg, 38%); R^t 2.48min (方法 2); m/z 543 ($M+H$)⁺ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.66 (1H, dd), 6.96 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.63 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.03 (1H, s)。

[0722] 中间体 H4: N-(4-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
[0723]



[0724] 在室温下, 向 2-氨基吡啶-4-酚 (0.251g, 2.28mmol) 的 MeCN (4.0mL) 悬浮液中加入 DBU (423 μ l, 2.80mmol), 30 分钟后滴加 1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (300mg, 1.75mmol) 的 DMF (2.0mL) 溶液。将反应混合物在室温下维持 1 小时后加热至 80℃ 达 16 小时。在冷却至室温后, 加入水 (2.0mL), 真空蒸发混合物。使残余物在 DCM (30mL) 和盐水 (20mL) 之间分配, 分离有机层, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, EtOAc/异己烷, 20-100%, 梯度洗脱), 得到 4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺, 为亮黄色固体 (234mg, 50%); R^t 1.25min (方法 2); m/z 262 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0725] 在 0℃ 下, 向 4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (233mg, 0.892mmol) 在 THF (5.0mL) 和 DIPEA (775 μ l, 6.12mmol) 中的悬浮液中一次性加入 2-甲氧基乙酰基氯 (325 μ l, 3.57mmol)。使反应混合物升温至室温达 1 小时, 然后加入 NH_3 的 MeOH 溶液 (7M, 2.0mL)。在室温下 30 分钟后, 真空蒸发混合物, 再使残余物在 DCM (50mL) 和盐水 (40mL) 之间分配。分离有机相, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, 2% MeOH/DCM, 等度洗脱), 得到 2-甲氧基-N-(4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺, 为橙色油状物 (234mg, 78%); R^t 1.89min (方法 2); m/z 334 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

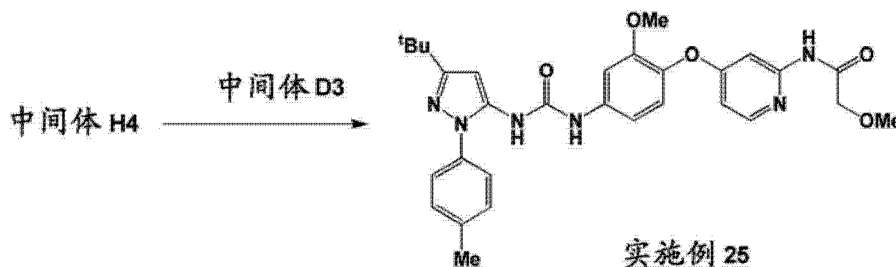
[0726] 使 2-甲氧基-N-(4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (232mg,

696 μmol) 在 MeOH(30mL) 和 AcOH(2.0mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, 50°C, 55mm10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 然后真空蒸发, 得到标题化合物, 中间体 H4, 为含杂质油性液体; R^t 1.08min (方法 2); m/z 304 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0727] 这种含有残留乙酸的物质无需进一步纯化便可直接用于下一步骤 (见下文)。

[0728] 实施例 25: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

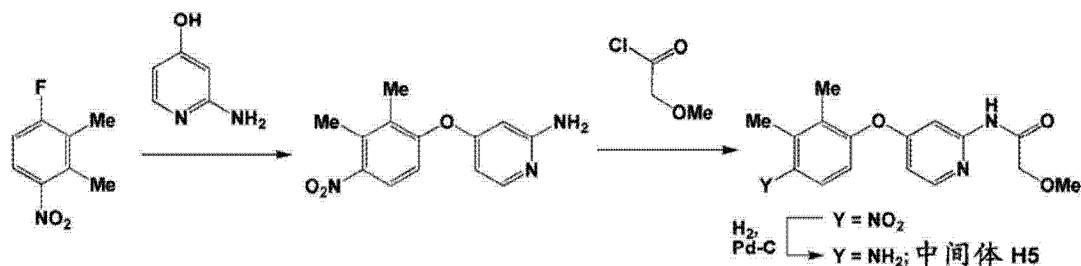
[0729]



[0730] 在室温下, 在 40 分钟内向 CDI(17.2g, 106mmol) 的 DCM(150mL) 悬浮液中以 1g 为单位分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (24.4g, 106mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将该溶液的一等分 (1.39mL) 滴加到以上获得的中间体 H4 制备物的 DCM(3.0mL) 溶液中, 将混合物在室温下维持 16 小时。反应混合物用 MeOH(2.0mL) 猝灭, 30 分钟后真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, EtOAc/ 异己烷, 20-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 25, 为浅黄色固体 (254mg, 64%); R^t 2.42min (方法 2); m/z 559 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.94 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.40-7.42 (3H, 重叠 m), 7.52 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.36 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.94 (1H, s)。

[0731] 中间体 H5: N-(4-(4-氨基-2,3-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0732]



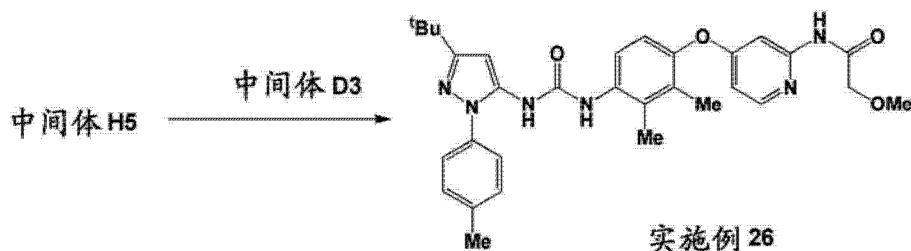
[0733] 在室温下, 向 2-氨基吡啶-4-酚 (339mg, 3.07mmol) 的 MeCN(4.0mL) 悬浮液中加入 DBU(570 μL , 3.78mmol), 30 分钟后滴加 1-氟-2,3-二甲基-4-硝基苯 (400mg, 2.36mmol) 的 MeCN(2.0mL) 溶液。将反应混合物在室温下维持 16 小时; 加入 DMF(2.0mL), 将混合物加热至 80°C 达 72 小时, 然后冷却至室温达 64 小时。真空蒸发所得混合物后, 使残余物在 DCM(50mL) 和盐水 (30mL) 之间分配。分离有机层, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, EtOAc/ 异己烷, 20-100%, 梯度洗脱, 然后 SiO₂, 12g, 50% EtOAc/ 异己烷, 等度洗脱), 得到 4-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺, 为黄色固体 (117mg, 19%); R^t 1.47min (方法 2); m/z 260 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0734] 在 0℃ 下, 向 4-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (110mg, 0.424mmol) 的 THF (3.0mL) (含有 DIPEA (370 μ L, 2.12mmol)) 悬浮液中一次性加入 2-甲氧基乙酰基氯 (155 μ L, 1.70mmol)。使反应混合物升温至室温达 1 小时, 加入 NH₃ 的 MeOH 溶液 (7M, 2.0mL), 将所得混合物在室温下维持 16 小时, 然后真空蒸发。使残余物在 DCM (50mL) 和盐水 (40mL) 之间分配, 分离有机相, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, 20-50% EtOAc/ 异己烷, 梯度洗脱), 得到 N-(4-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 (94mg, 67%), 为橙色油状物; R^t2.14min (方法 2); m/z 332 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0735] 使 N-(4-(2,3-二甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 (90mg, 0.272mmol) 在 MeOH (30mL) 和 AcOH (2.0mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, 50℃, 55mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 然后真空蒸发, 得到标题化合物, 中间体 H5, (82mg, 100%); R^t1.21min (方法 2); m/z 302 (M+H)⁺ (ES⁺)。

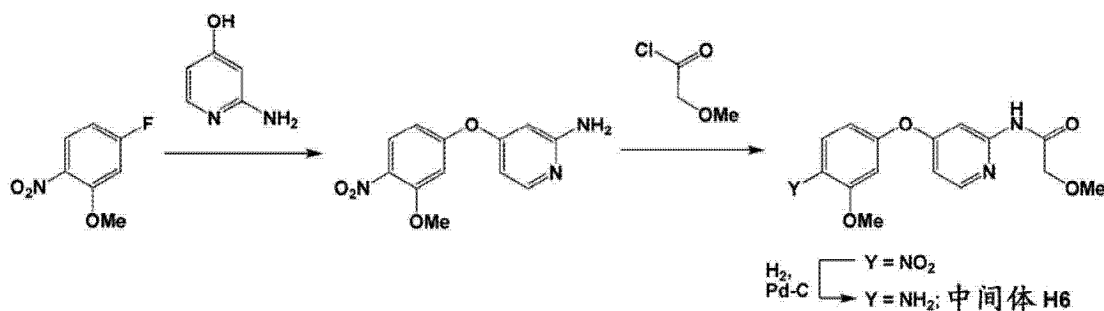
[0736] 实施例 26: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-2,3-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0737]



[0738] 在 40 分钟内向 CDI (17.2g, 106mmol) 的 DCM (150mL) 悬浮液中, 以 1g 为单位分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (24.3g, 106mmol), 然后将反应物在室温下搅拌 2 小时。在室温下, 将这种含有中间体 D3 的溶液的一等分 (0.54mL) 滴加到中间体 H5 (82mg, 0.272mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液中。在 40 分钟后加入这种含有中间体 D3 的溶液的第二个等分 (0.54mL), 在 2 小时后加入第三个等分 (0.2mL), 将所得混合物在室温下维持 16 小时。反应物用 MeOH (2.0mL) 猝灭, 再过 30 分钟后, 真空蒸发混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, EtOAc/ 异己烷, 20-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 26, 为浅黄色固体 (110mg, 72%); R^t2.50min (方法 2); m/z 557 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 4.01 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.56 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.99 (1H, s)。中间体 H6: N-(4-(4-氨基-3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0739]



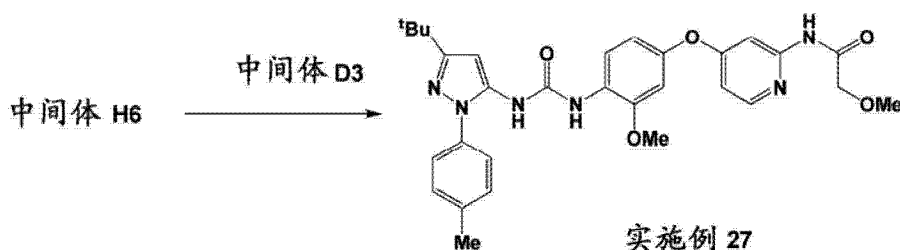
[0740] 向 2-氨基吡啶-4-酚 (483mg, 4.38mmol) 的 MeCN (2.0mL) 悬浮液中加入 DBU (661 μ L, 4.38mmol), 将反应混合物在室温下维持直到在此时形成了匀质溶液后, 加入 1-氟-3-甲氧基-4-硝基苯 (500mg, 2.92mmol)。将反应混合物在室温下保持 5 小时, 再加热至 80℃ 达 16 小时, 然后冷却至室温, 反应物用水 (5.0mL) 稀释后, 真空蒸发混合物。使残余物在 EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 之间分配, 分离水层, 用 EtOAc (20mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, EtOAc/DCM, 0-100%, 梯度洗脱), 得到 4-(3-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺, 为黄色固体 (420mg, 55%); R^t 1.30min (方法 2); m/z 262 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0741] 在 0℃ 下, 向 4-(3-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (420mg, 1.61mmol) 的 DCM (4.0mL) (含有 DIPEA (562 μ L, 3.22mmol)) 悬浮液中一次性加入 2-甲氧基乙酰基氯 (220 μ L, 2.41mmol)。使反应混合物升温至室温达 1 小时, 然后加入 NH_3 的 MeOH 溶液 (7M, 2.0mL)。将所得混合物在室温下保持 30 分钟后真空蒸发, 再使残余物在 DCM (5.0mL) 和水 (5.0mL) 之间分配。有机相分离后真空蒸发, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, EtOAc/异己烷, 0-100%, 梯度洗脱), 得到 2-甲氧基-N-(4-(3-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺, 为浅黄色油状物 (401mg, 75%); R^t 1.87min (方法 2); m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0742] 使 2-甲氧基-N-(4-(3-甲氧基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (400mg, 1.20mmol) 在 DCM (5.0mL)、MeOH (5.0mL) 和 AcOH (0.5mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (0.8mL/min, 60℃, 30mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 然后真空蒸发, 得到标题化合物, 中间体 H6; R^t 1.10min (方法 2); m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。这种含有残留乙酸的样品无需进一步便可用于下一步骤 (见下文)。

[0743] 实施例 27: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)-3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0744]

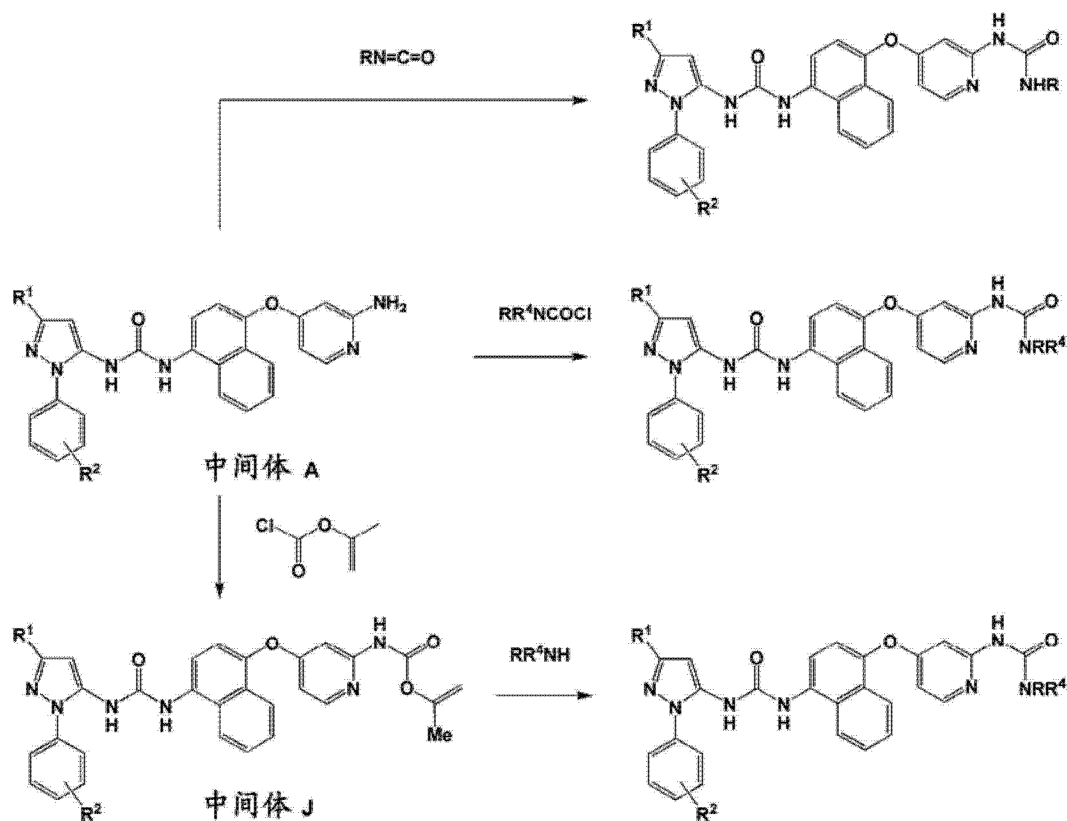


[0745] 在 40 分钟内向 CDI (17.2g, 106mmol) 的 DCM (150mL) 悬浮液中以 1g 为单位分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (24.4g, 106mmol), 然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。将这种含有中间体 D3 的溶液的一等分 (5.0mL) 滴加到以上制备的中间体 H6 样品的

DCM(2.0mL) 溶液中,将混合物在室温下保持 1 小时。反应混合物用 MeOH(6.0mL) 猝灭后真空蒸发(在硅胶上),残余物用快速柱色谱法纯化(SiO_2 , 40g, EtOAc/ 异己烷, 0-100%, 梯度洗脱)。将如此获得的粗产物溶于 DCM(2.0mL) 和 Et_2O (2.0mL) 的混合物,加入异己烷(4.0mL),这导致有沉淀物形成。轻轻倒出上清液,真空干燥固体,得到标题化合物,中间体 27,为浅褐色固体(485mg, 65%); R^1 2.50min(方法 2); m/z 559 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 1.24(9H, s), 2.38(3H, s), 3.40(3H, s), 3.84(3H, s), 4.01(2H, s), 6.31(1H, s), 6.67(1H, m), 6.69(1H, d), 6.86(1H, d), 7.31(2H, d), 7.39(2H, d), 7.65(1H, d), 8.06(1H, d), 8.17(1H, d), 8.30(1H, s), 8.70(1H, s) 和 9.47(1H, s)。

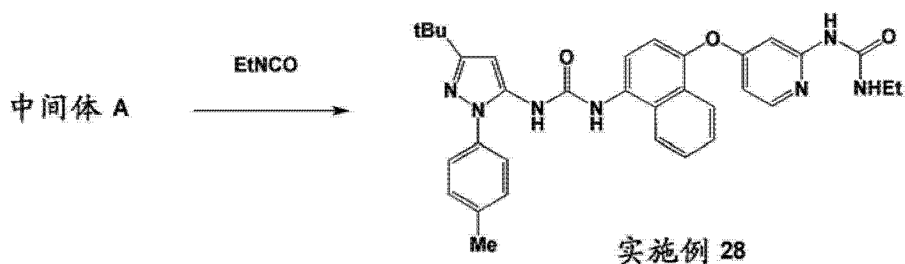
[0746] 本公开的其它实施例通过使中间体 A 与异氰酸酯或氨基甲酰氯反应而获得。或者,将中间体 A 转化成由中间体 J 代表的化合物,再与胺反应。

[0747]



[0748] 实施例 28 :N-乙基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

[0749]

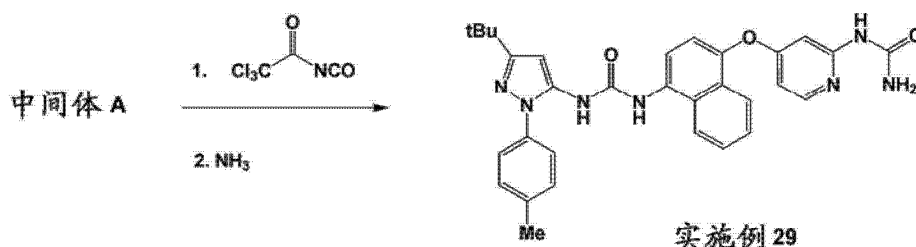


[0750] 在 0°C 、氮气下,向中间体 A(53mg, 0.105mmol) 的无水 DCM(3.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯($21\mu\text{L}$, 0.26mmol),在 0°C 20 分钟后,使反应混合物升温至室温达 45 小时。使混

合物冷却至 0℃, 加入第二个等分的异氰酸乙酯 (21 μ L, 0.26mmol), 在 20 分钟后, 使所得混合物升温至室温。另外, 第二反应如下进行: 在氮气、0℃下, 向中间体 A (50mg, 0.099mmol) 的无水吡啶 (2mL) 溶液中滴加异氰酸乙酯 (23 μ L, 0.30mmol), 使反应混合物缓慢升温至室温。在 48 小时后, 加入第二个等分的异氰酸乙酯 (23 μ L, 0.29mmol)。再过 3 小时后, 两个反应混合物均通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 而猝灭, 在 30 分钟后真空蒸发。将粗制残余物合并后用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 0-80%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 28, 为白色固体 (29mg, 25%) : R^t 2.42min (方法 2); m/z 578 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03 (3H, t), 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.08-3.14 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.55-7.59 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.82 (1H, dd), 7.89-7.99 (2H, m), 8.06 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.78 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0751] 实施例 29: 4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

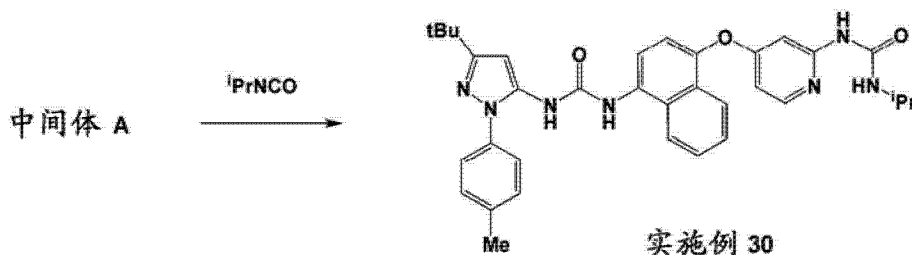
[0752]



[0753] 在 0℃、氮气下, 向中间体 A (50mg, 0.099mmol) 的无水吡啶 (1.5mL) 溶液中加入异氰酸三氯乙酰基酯 (15 μ L, 0.12mmol), 在 0℃ 30 分钟后, 使反应混合物升温至室温。在 24 小时后再加入一等分的异氰酸三氯乙酰基酯 (29 μ L, 0.25mmol), 在 42 小时后, 通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物。再过 30 分钟后, 真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 0-75%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 29, 为白色固体 (7mg, 13%) : R^t 2.21min (方法 2); m/z 550 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.41 (1H, s), 6.52 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.45-7.47 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.81 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.15 (1H, s)。

[0754] 实施例 30: N-丙-2-基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

[0755]

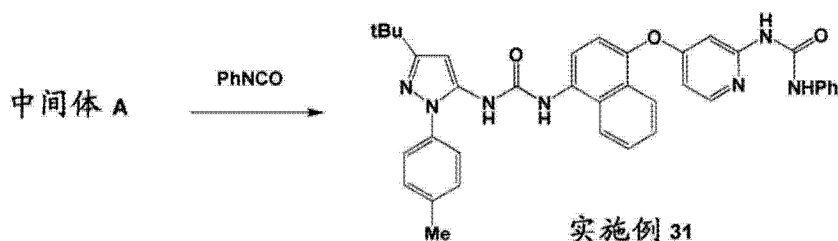


[0756] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入 2-异氰酸基丙烷

(68 μ L, 0.691mmol), 在室温下 24 小时后, 再加入一等分的 2- 异氰酸基丙烷 (68 μ L, 0.69mmol)。在 72 小时后, 通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物, 再过 30 分钟后, 真空蒸发所得混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用 MeOH 重结晶, 得到标题化合物, 实施例 30, 为粉红色固体 (32mg, 39%): R^t 5.47min (方法 1, 碱性的); m/z 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 (6H, d), 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.69-3.77 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.78 (1H, br d), 7.82 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.05-8.09 (2H, 重叠 m), 8.78 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0757] 实施例 31: 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-苄基脒基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

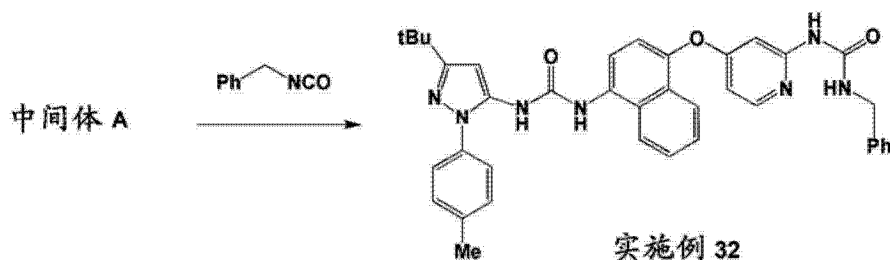
[0758]



[0759] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入异氰酸苯酯 (75 μ L, 0.691mmol), 在 16 小时后, 通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应混合物。再过 30 分钟后, 真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用 MeOH 研磨, 得到标题化合物, 实施例 31, 为灰白色固体 (17mg, 19%): R^t 5.70min (方法 1, 碱性的); m/z 626 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.42 (1H, s), 6.65 (1H, dd), 6.98-7.03 (2H, 重叠 m), 7.28 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, 重叠 m), 7.44-7.48 (4H, 重叠 m), 7.59 (1H, t), 7.66 (1H, t), 7.84 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.79 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.41 (1H, s)。

[0760] 实施例 32: 1-(4-((2-(3-苄基脒基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

[0761]

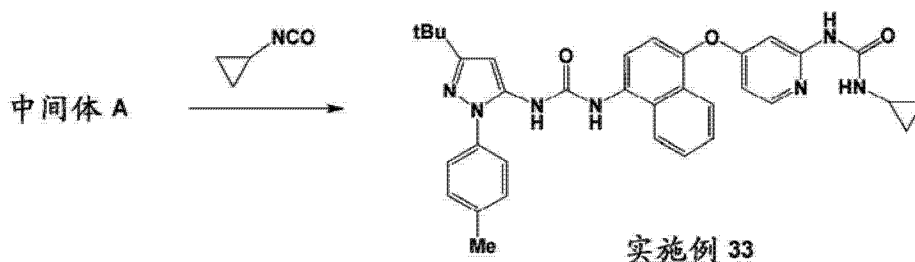


[0762] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入异氰酸苄酯 (85 μ L, 0.691mmol), 在室温下 16 小时后, 通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应混合物。再过 30 分钟后, 真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用 MeOH 研磨, 得到标题化合物, 实施例 32, 为灰白色固体 (42mg, 47%): R^t 5.64min (方法 1, 碱性的); m/z 640 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 4.33 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.93 (1H, s), 7.21-7.27 (3H, 重叠 m), 7.30-7.32 (3H, m), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.83 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.06-8.09 (2H, 重叠 m), 8.45 (1H, br, s), 8.77 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.18 (1H, s)。

[0763] 实施例 33: 1-(4-((2-(3-环丙基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

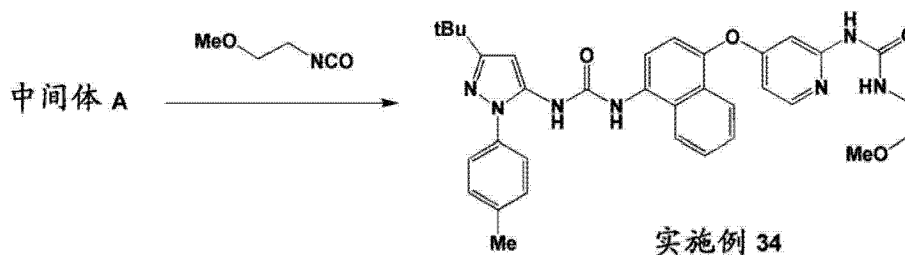
[0764]



[0765] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入异氰酸环丙酯 (57.4mg, 0.691mmol), 将混合物在室温下维持 64 小时。通过加入 MeOH (1.0mL) 猝灭反应物并在 30 分钟后真空蒸发混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用 MeOH 重结晶, 得到标题化合物, 实施例 33, 为灰白色固体 (11mg, 13%): R^t 5.47min (方法 1, 碱性的); m/z 590 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.36-0.40 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.52 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.97 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.92 (1H, br s), 7.96 (1H, d), 8.04-8.10 (2H, 重叠 m), 8.78 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0766] 实施例 34: 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-(2-甲氧基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

[0767]

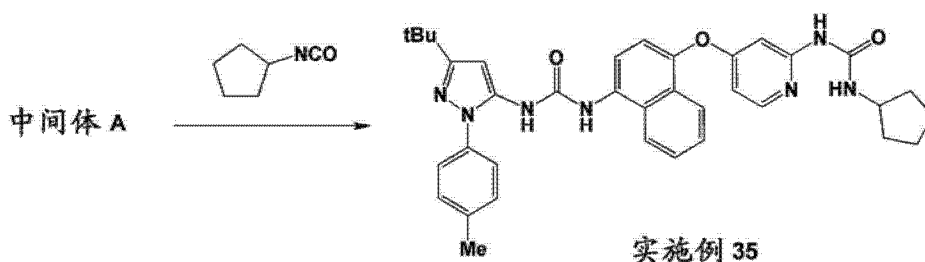


[0768] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入 1-异氰酸基-2-甲氧基乙烷 (14.0mg, 0.138mmol), 将混合物在室温下维持 64 小时。通过加入 MeOH (1.0mL) 猝灭反应物并在 30 分钟后真空蒸发所得混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用 MeOH 研磨, 得到标题化合物, 实施例 34, 为灰白色固体 (27mg, 32%): R^t 5.27min (方法 1, 碱性的); m/z 608 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.23-3.27 (5H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.56 (1H, dd), 6.94 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.03 (1H, br s), 8.05-8.09 (2H, 重叠 m), 8.78 (1H,

s), 9.10 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0769] 实施例 35 : 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-环戊基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

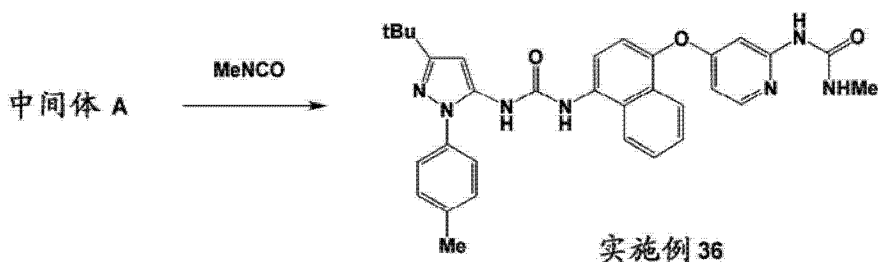
[0770]



[0771] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入异氰酸环戊酯 (78 μ L, 0.691mmol), 将混合物在室温下维持 64 小时。再加入一等分的异氰酸环戊酯 (78 μ L, 0.691mmol), 再过 24 小时后通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应混合物。在 30 分钟后真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用丙酮研磨, 得到标题 (title) 化合物, 实施例 35, 为粉红色固体 (17mg, 20%) : R^t 5.74min (方法 1, 碱性的); m/z 618 ($M+H$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 1.28-1.38 (2H, m), 1.49-1.64 (4H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.88-3.93 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.89 (1H, br s), 7.96 (1H, d), 8.05-8.10 (2H, 重叠 m), 8.78 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0772] 实施例 36 : 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

[0773]



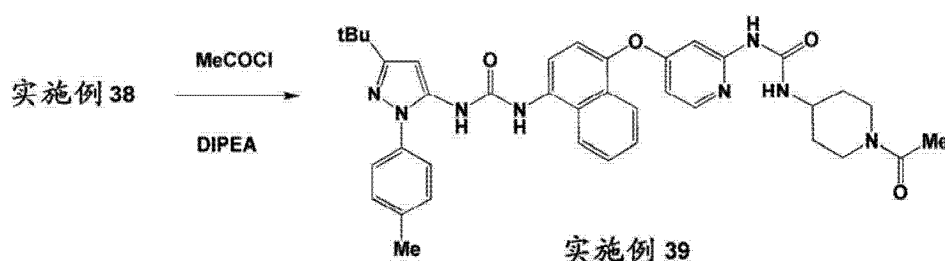
[0774] 向中间体 A (50mg, 0.099mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中加入异氰酸甲酯 (50 μ L, 0.806mmol), 将混合物在室温下维持 24 小时。再加入等分的异氰酸甲酯 (150 μ L, 0.26mmol) 和吡啶 (0.5mL), 然后将反应混合物在室温下维持 96 小时后, 使其在 DCM (30mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 之间分配。水层分离后用 DCM (10mL) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-10%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 36, 为白色固体 (12mg, 21%) : R^t 5.24min (方法 1, 碱性的); m/z 564 ($M+H$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, d), 6.40 (1H, s), 6.54 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.88 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.76 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.11 (1H, s)。

[0775] 实施例 37 : 2-(3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

溶液中加入 HBr (45% 的 AcOH 溶液, 248 μ L, 1.956 mmol), 使反应混合物升温至室温。在 16 小时后, 反应混合物用 MeCN (3.0 mL) 稀释, 通过 SCX 俘获和释放进行纯化。如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 50–100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 38, 为灰白色固体 (100 mg, 80%) : R^t 1.87 min (方法 2); m/z 633 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.12–1.27 (2H, m), 1.29 (9H, s), 1.70–1.74 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.42–2.50 (3H, m), 2.84–2.88 (2H, m), 3.50 (1H, br s), 6.41 (1H, s), 6.56 (1H, dd), 6.95 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.87 (1H, br s), 7.96 (1H, d), 8.05–8.10 (2H, m), 8.79 (1H, br s), 8.94 (1H, s), 9.13 (1H, s)。

[0782] 实施例 39 : N-乙酰基 4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶

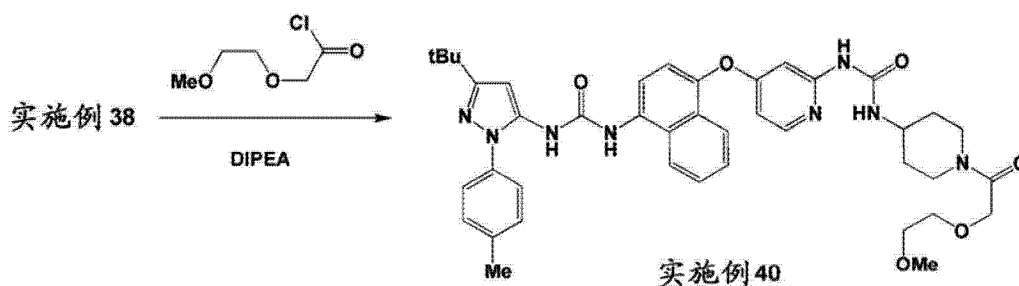
[0783]



[0784] 在 0 °C、氮气下, 向实施例 38 (30 mg, 47 μ mol) 和 DIPEA (16.5 μ L, 95 μ mol) 的 DCM (1.0 mL) 溶液中加入乙酰基氯 (4.1 μ L, 57 μ mol) 的 DCM (0.5 mL) 溶液, 反应混合物升温至室温达 1 小时。加入另外一等分的乙酰基氯 (2.0 μ L, 28 μ mol) 的 DCM (0.3 mL), 1 小时加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (2.0 mL), 反应混合物通过相分离柱体 (cartridge) 过滤。真空蒸发有机相, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 50–100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物实施例 39, 为灰白色固体 (25 mg, 76%) : R^t 5.15 min (方法 1, 碱性的); m/z 675 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13–1.40 (11H, m), 1.70–1.84 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.81 (1H, t), 3.14 (1H, t), 3.66–3.71 (2H, m), 4.06–4.09 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.94 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.97 (2H, d), 8.06–8.10 (2H, m), 8.80 (1H, br s), 9.00 (1H, s), 9.14 (1H, s)。

[0785] 实施例 40 : 2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)乙酮

[0786]

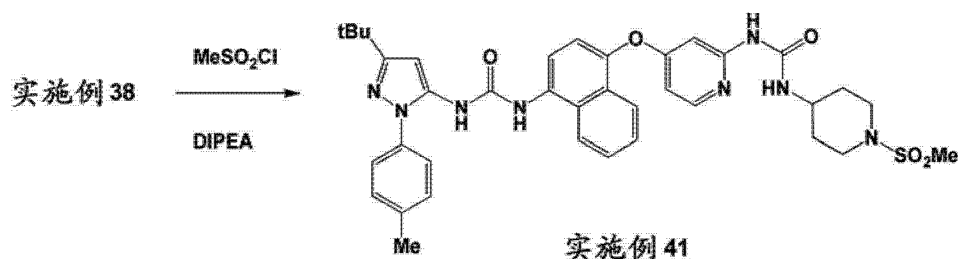


[0787] 在 0 °C、氮气下, 向实施例 38 (20 mg, 32 μ mol) 和 DIPEA (11.0 μ L, 63 μ mol) 的

DCM(1.0mL) 溶液中加入 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰基氯 (7.2mg, 47 μ mol) 的 DCM(0.5mL) 溶液, 反应混合物升温至室温达 1 小时。加入另外一等分的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰基氯 (3.5mg, 24 μ mol) 的 DCM(0.3mL) 溶液, 再过 1 小时后加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (2.0mL), 使反应混合物通过相分离柱体过滤。真空蒸发有机相, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 50-100%, 梯度洗脱), 然后经过 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物, 实施例 40, 为灰白色固体 (8.4mg, 32%) : R^t 5.18min (方法 1, 碱性的); m/z 749 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15-1.41 (11H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.84 (1H, t), 3.10 (1H, t), 3.24 (3H, s), 3.45-3.46 (2H, m), 3.53-3.55 (2H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 4.04-4.17 (3H, m), 6.41 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.95 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.05-8.10 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, s)。

[0788] 实施例 41 : N-甲基磺酰基-4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶

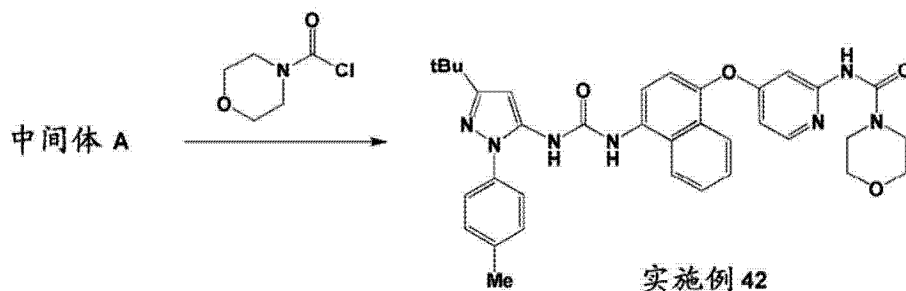
[0789]



[0790] 在 0℃、氮气下, 向实施例 38 (40mg, 63 μ mol) 和 DIPEA (22.0 μ L, 126 μ mol) 的 DCM(1.0mL) 溶液中加入甲烷磺酰基氯 (5.9 μ L, 76 μ mol) 的 DCM(0.5mL) 溶液。使反应混合物升温至室温并在 1 小时后加入另外一等分的甲烷磺酰基氯 (2.0 μ L, 28 μ mol) 的 DCM(0.3mL) 溶液。在 1 小时后, 反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2.0mL) 洗涤。蒸发有机相, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 50-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 41, 为淡紫色固体 (28mg, 60%) : R^t 5.20min (方法 1, 碱性的); m/z 711 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29 (9H, s), 1.40-1.48 (2H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.84-2.92 (5H, m), 3.37-3.47 (2H, m), 3.60 (1H, br s), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.96 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.00 (1H, br s), 8.07-8.10 (2H, m), 8.80 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.14 (1H, s)。

[0791] 实施例 42 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺

[0792]

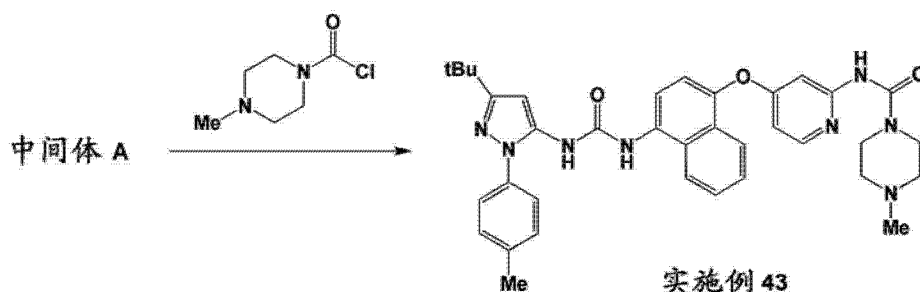


[0793] 在氮气、0℃下,向中间体 A (50mg, 0.099mmol) 和 DIPEA (52 μL, 0.30mmol) 的无水吡啶 (1.5mL) 溶液中滴加吗啉-4-甲酰氯 (14 μL, 0.12mmol), 将反应混合物在 0℃下维持 15 分钟后,再升温至 40℃维持 4 小时,然后留在室温下 20 小时。将反应混合物重新加热至 40℃达 3 小时,然后通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭。在 45 分钟后真空蒸发所得混合物,残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-80%, 梯度洗脱), 得到标题化合物,

[0794] 实施例 42, 为米色粉状物 (16mg, 25%) : R^t 2.18min (方法 2) ; m/z 620 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.36 (4H, t), 3.53 (4H, t), 6.41 (1H, s), 6.61 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.34-7.41 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.55-7.59 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.84 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.25 (1H, s)。

[0795] 实施例 43 : N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺

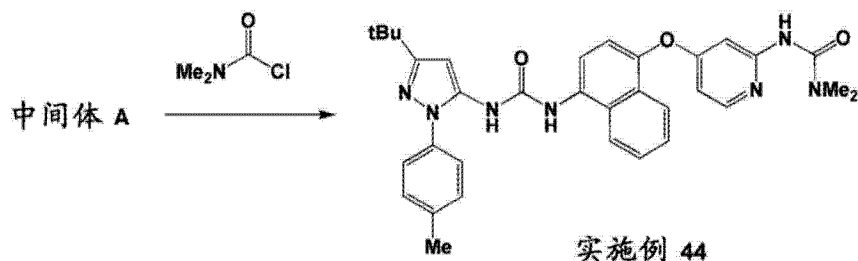
[0796]



[0797] 向中间体 A (70mg, 0.138mmol) 和 DIPEA (120 μL, 0.691mmol) 的无水吡啶 (1.5mL) 溶液中加入 4-甲基哌嗪-1-甲酰氯盐酸盐 (138mg, 0.691mmol), 将混合物在室温下维持 64 小时。通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物并在 30 分钟后真空蒸发所得混合物, 将残余物溶于 EtOAc。有机溶液用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, [7% NH₃ 的 MeOH]/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 43, 为浅褐色固体 (28mg, 31%) : R^t 5.15min (方法 1, 碱性的) ; m/z 633 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (4H, t), 2.40 (3H, s), 3.37 (4H, t), 6.41 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.84 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.07-8.11 (2H, m), 8.79 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.19 (1H, s)。

[0798] 实施例 44 : 3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-1,1-二甲基脲

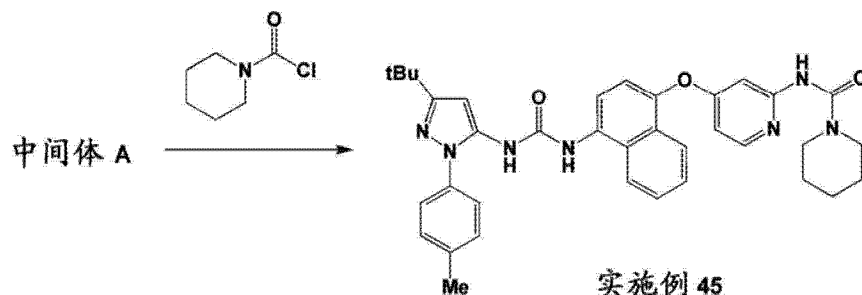
[0799]



[0800] 向中间体 A (50mg, 0.099mmol) 和 DIPEA (34 μ L, 0.20mmol) 的无水吡啶 (1.5mL) 溶液中加入二甲基氨基甲酰氯 (18 μ L, 0.20mmol), 将反应混合物在室温下维持 64 小时。通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物并在 30 分钟后真空蒸发所得混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱; 然后 SiO_2 , 4g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 50-90%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 44, 为灰白色固体 (5mg, 8%) : R^t 5.15min (方法 1, 碱性的) ; m/z 578 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+) ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.86 (6H, s), 6.41 (1H, s), 6.67 (1H, br s), 7.32 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.58 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.84 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.09-8.13 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.00 (1H, br s), 9.15 (1H, s)。

[0801] 实施例 45 : N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺

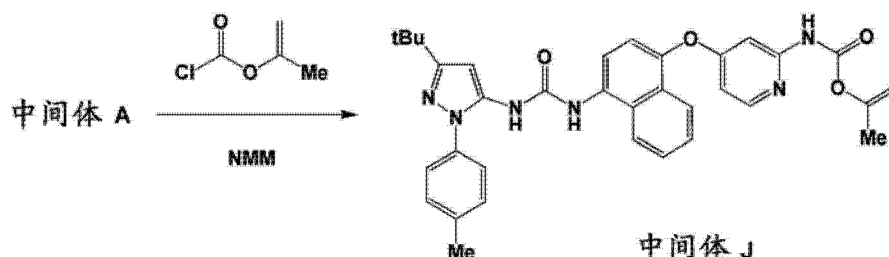
[0802]



[0803] 向中间体 A (130mg, 0.257mmol) 和 DIPEA (134 μ L, 0.770mmol) 的无水吡啶 (2mL) 溶液中加入哌啶-1-甲酰氯 (64 μ L, 0.51mmol), 将混合物在室温下维持 64 小时。通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (2.0mL) 猝灭反应物并在 1 小时后真空蒸发所得混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 12g, EtOAc/异己烷, 40-100%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 12g, MeOH/DCM, 0-3%, 梯度洗脱), 最后经过 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物, 实施例 45, 为粉红色固体 (30mg, 18%) : R^t 5.40min (方法 1, 碱性的) ; m/z 618 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+) ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 1.39-1.42 (4H, m), 1.44-1.54 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.33-3.36 (4H, m), 6.41 (1H, s), 6.74 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.35 (1H, br s), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.85 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.07-8.11 (2H, m), 8.80 (1H, s), 9.13 (2H, s)。

[0804] 中间体 J : 4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯

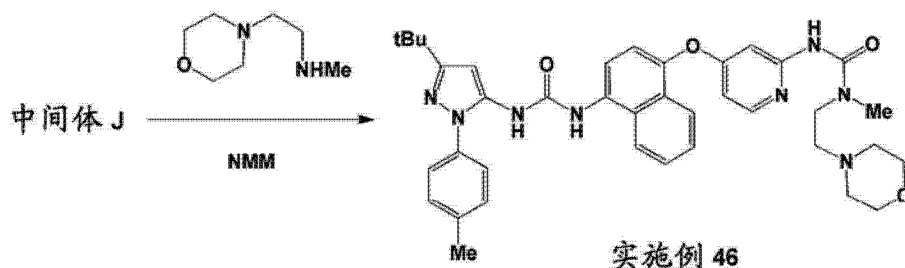
[0805]



[0806] 在 -78°C 下, 向中间体 A (50mg, 0.099mmol) 和 N-甲基吗啉 ($13\ \mu\text{L}$, 0.12mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中滴加氯甲酸丙-1-烯-2-基酯 ($13\ \mu\text{L}$, 0.12mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液。加入完成后, 使混合物升温至室温并在 72 小时后通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液 (10.0mL) 猝灭反应物。在 1 小时后真空蒸发所得混合物。一份 (70%) 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, EtOAc/ 异己烷, 0-50%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 中间体 J, 为灰白色固体 (21mg, 50%) R^t 2.74min (方法 2); m/z 591 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 589 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[0807] 实施例 46: N-甲基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

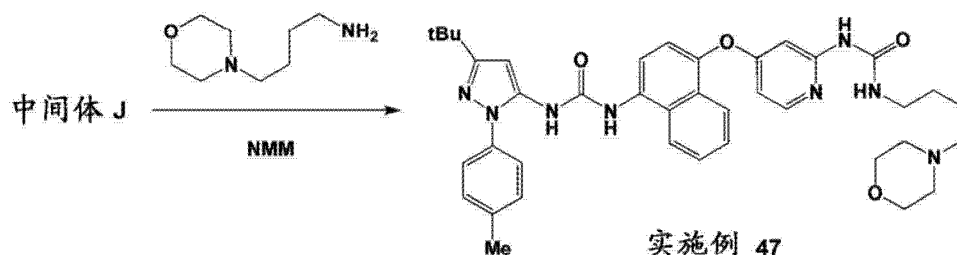
[0808]



[0809] 向中间体 J (50mg, 85 μmol) 和 N-甲基吗啉 ($1.0\ \mu\text{L}$, 9 μmol) 的 THF (5.0mL) 溶液中加入 N-甲基-2-吗啉代乙胺 (12.2mg, 85 μmol), 将反应混合物加热至 55°C 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, MeOH/DCM, 0-10%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 4g 硅胶, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 25g, 2.5% MeOH/DCM, 等度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 46, 为紫色固体 (15mg, 25%); R^t 1.90min (方法 2); m/z 677 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.46 (6H, 重叠 m, 部分被 DMSO 信号掩蔽), 2.81 (3H, s), 3.33 (2H, m, 部分被 H_2O 峰掩蔽) 3.67 (4H, m), 6.40 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.56 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.06-8.10 (2H, 重叠 m), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.42 (1H, br s)。

[0810] 实施例 47: N-(4-(吗啉-4-基)丁基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

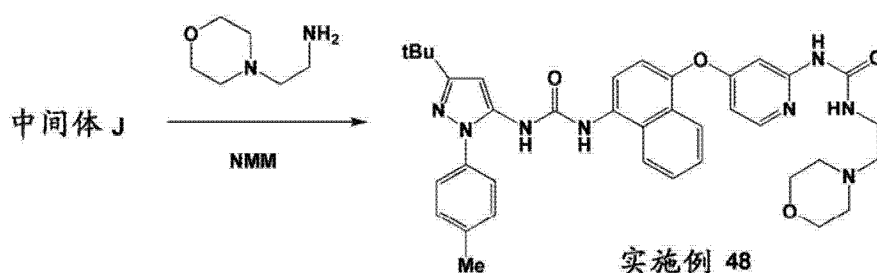
[0811]



[0812] 向中间体 J (50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉 (1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 4-吗啉代丁-1-胺 (13.4mg, 0.085mmol), 将反应混合物加热至 55℃ 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, MeOH/DCM, 0-10%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 4g, 2.5% MeOH/DCM, 等度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 47, 为紫色固体 (15mg, 25%); R^t 1.94min (方法 2); m/z 691 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (9H, s), 1.38-1.44 (4H, 重叠 m), 2.23 (2H, m), 2.29 (4H, 重叠 m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, m), 3.53 (4H, m), 6.40 (1H, s), 6.55 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.56 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.96 (1H, br s), 8.05 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.77 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.11 (1H, s)。

[0813] 实施例 48: N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

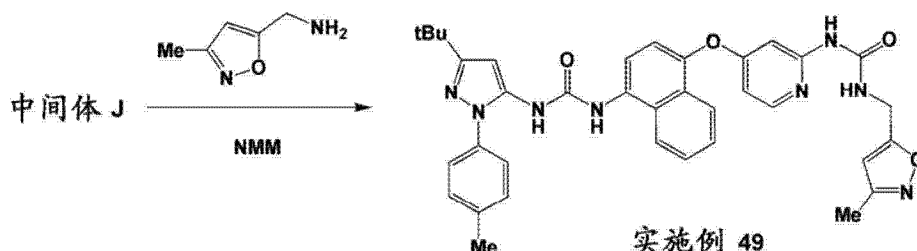
[0814]



[0815] 向中间体 J (50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉 (1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF (5.0mL) 溶液中加入 2-吗啉代乙胺 (11.0 μ L, 90 μ mol), 将反应混合物加热至 55℃ 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, MeOH/DCM, 2-5%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 48, 为紫色固体 (15mg, 26%); R^t 1.99min (方法 2); m/z 663 (M+H)⁺ (ES⁺); R^t 5.40min; m/z 618 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 于 100 °C δ ppm 1.31 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.75 (~6H, br s, 部分被 HOD 信号掩蔽), 3.37 (2H, br s), 3.69 (4H, br s), 6.34 (1H, s), 6.56 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.04 (1H, br s), 8.07 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.55 (1H, br s), 8.90 (1H, br s), 8.93 (1H, br s)。

[0816] 实施例 49: N-(3-甲基异噁唑-5-基)甲基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

[0817]

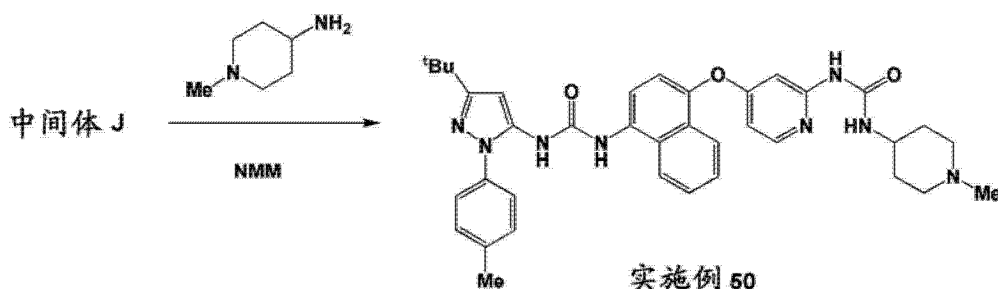


[0818] 向中间体 J (50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉 (1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF (5.0mL) 溶液中加入 (3-甲基异噁唑-5-基)甲胺 (9.5mg, 85 μ mol), 将反应混合物加热至 55℃ 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, MeOH/DCM, 2-5%, 梯

度洗脱),得到标题化合物,实施例 49,为紫色固体(16mg,28%): R^t 2.44min(方法2); m/z 645(M+H) $^+$ (ES $^+$): 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm1.27(9H, s), 2.16(3H, s), 2.39(3H, s), 4.44(2H, d), 6.13(1H, s), 6.40(1H, s), 6.59(1H, dd), 6.88(1H, d), 7.31(1H, d), 7.36(2H, d), 7.45(2H, d), 7.56(1H, m), 7.64(1H, m), 7.81(1H, d), 7.95(1H, d), 8.06–8.10(2H, 重叠 m), 8.54(1H, br s), 8.77(1H, s), 9.12(1H, s), 9.27(1H, s)。

[0819] 实施例 50:N-(1-甲基)哌啶-4-基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

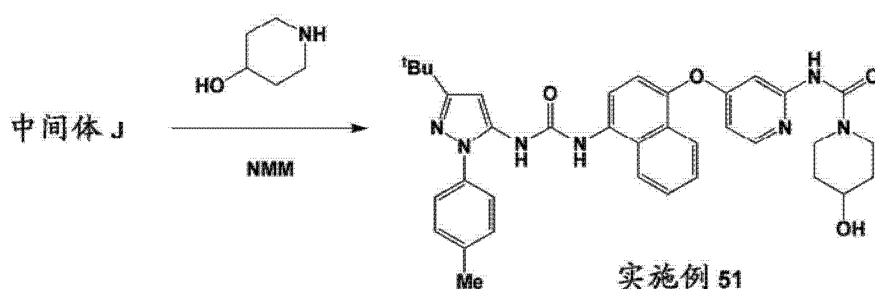
[0820]



[0821] 向中间体 J(50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉(1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF(5mL) 溶液中加入 1-甲基哌啶-4-胺(9.7mg, 85 μ mol), 将反应混合物加热至 55 $^{\circ}$ C 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化(SiO $_2$, 4g, MeOH/DCM, 2–5%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 50, 为紫色固体(19mg, 34%): R^t 1.96min(方法2); m/z 647(M+H) $^+$ (ES $^+$): 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm1.28(9H, s), 1.36(2H, m), 1.75(2H, m), 2.00(2H, m), 2.13(3H, s), 2.39(3H, s), 2.57(2H, m), 3.43(1H, s), 6.40(1H, s), 6.56(1H, dd), 6.94(1H, d), 7.30(1H, d), 7.37(2H, d), 7.46(2H, d), 7.56(1H, m), 7.64(1H, m), 7.81(1H, d), 7.89(1H, br s), 7.95(1H, d), 8.06–8.10(2H, 重叠 m), 8.77(1H, s), 8.96(1H, s), 9.11(1H, s)。

[0822] 实施例 51:N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺

[0823]

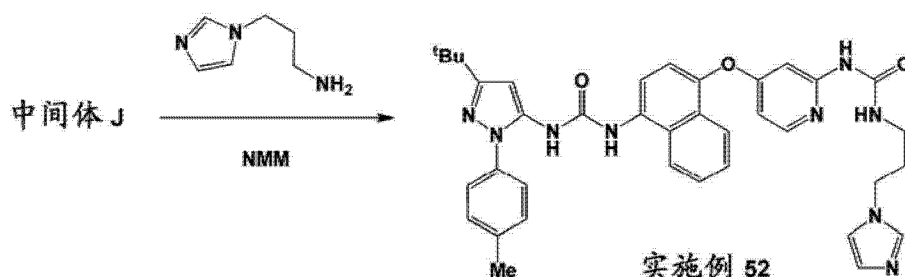


[0824] 向中间体 J(50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉(1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF(5.0mL) 溶液中加入哌啶-4-醇(8.6mg, 85 μ mol), 将反应混合物加热至 55 $^{\circ}$ C 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化(SiO $_2$, 4g, MeOH/DCM, 2–5%, 梯度洗脱), 得到标题化合物实施例 51, 为紫色固体(20mg, 34%): R^t 2.05min(方法2); m/z 634(M+H) $^+$ (ES $^+$): 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm1.27(9H, s), 1.24(2H, m), 1.65(2H, m), 2.39(3H, s), 2.99(2H, m), 3.57(1H, m), 3.74(2H, m), 4.64(1H, d), 6.40(1H, s), 6.57(1H, dd), 7.29(1H, d), 7.32–7.37(3H, 重叠 m), 7.45(2H, d), 7.56(1H, m), 7.63(1H, m), 7.84(1H, d), 7.94(1H, d),

8.06-8.10(2H, 重叠 m), 8.77(1H, s), 9.10(1H, s), 9.13(1H, s)。

[0825] 实施例 52 :N-(3-(咪唑-1-基)丙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲

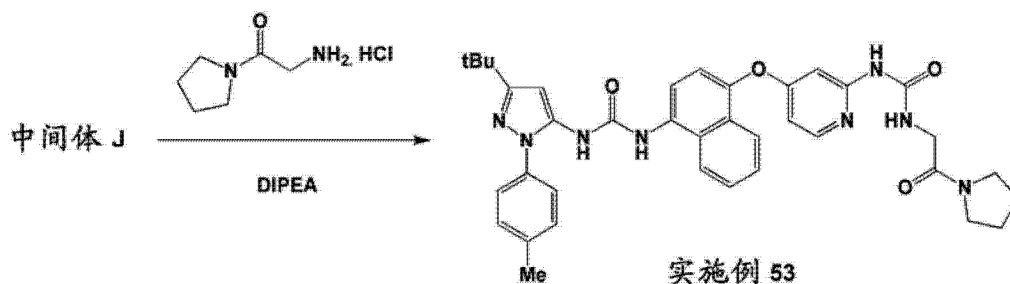
[0826]



[0827] 向中间体 J(50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉 (1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF(5.0mL) 溶液中加入 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺 (10.6mg, 85 μ mol), 将反应混合物加热至 55 $^{\circ}$ C 达 16 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, MeOH/DCM, 2-5%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 12g, 4% [1% NH_3 的 MeOH]/DCM, 等度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 52, 为紫色固体 (9mg, 16%) : R^t 5.37min (方法 1, 碱性的); m/z 658 ($M+H$) $^+$ (ES^+): 1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28(9H, s), 1.85(2H, m), 2.39(3H, s), 3.06(2H, m), 3.95(2H, m), 6.40(1H, s), 6.56(1H, dd), 6.86(1H, t), 6.89(1H, d), 7.16(1H, t), 7.31(1H, d), 7.37(2H, d), 7.46(2H, d), 7.57(1H, m), 7.60(1H, t), 7.64(1H, m), 7.81(1H, d), 7.95(1H, d), 8.06-8.10(3H, 重叠 m), 8.77(1H, s), 9.07(1H, s), 9.12(1H, s)。

[0828] 实施例 53 :N-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)吡咯烷

[0829]

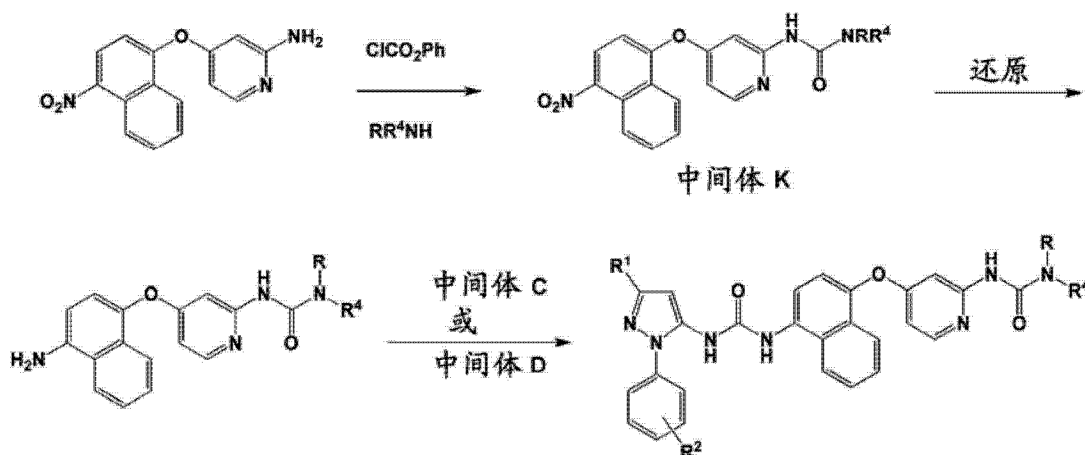


[0830] 向中间体 J(50mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉 (1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF(5.0mL) 溶液中加入 2-氨基-1-(吡咯烷-1-基)乙酮盐酸盐 (14.0mg, 85 μ mol) 和 DIPEA(14.0 μ L, 85 μ mol), 将反应混合物加热至 55 $^{\circ}$ C 达 20 小时。真空蒸发所得混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, 2% [1% NH_3 的 MeOH]/DCM, 等度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 53, 为紫色固体 (19mg, 32%) : R^t 2.19min (方法 2); m/z 661 ($M+H$) $^+$ (ES^+): 1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28(9H, s), 1.75(2H, m), 1.86(2H, m), 2.39(3H, s), 3.29(2H, m), 3.35(2H, m), 3.88(2H, d), 6.40(1H, s), 6.58(1H, dd), 6.96(1H, br s), 7.32(1H, d), 7.37(2H, d), 7.46(2H, d), 7.56(1H, m), 7.64(1H, m), 7.82(1H, d), 7.95(1H, d), 8.06-8.10(2H, 重叠 m), 8.14(1H, br s), 8.77(1H, s), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s)。

[0831] 本公开的其它实施例通过一种替代的合成方法获得, 该方法中, 将 4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺转化成氨基甲酸苯酯, 再与胺反应, 得到由中间体 K 代表的化合

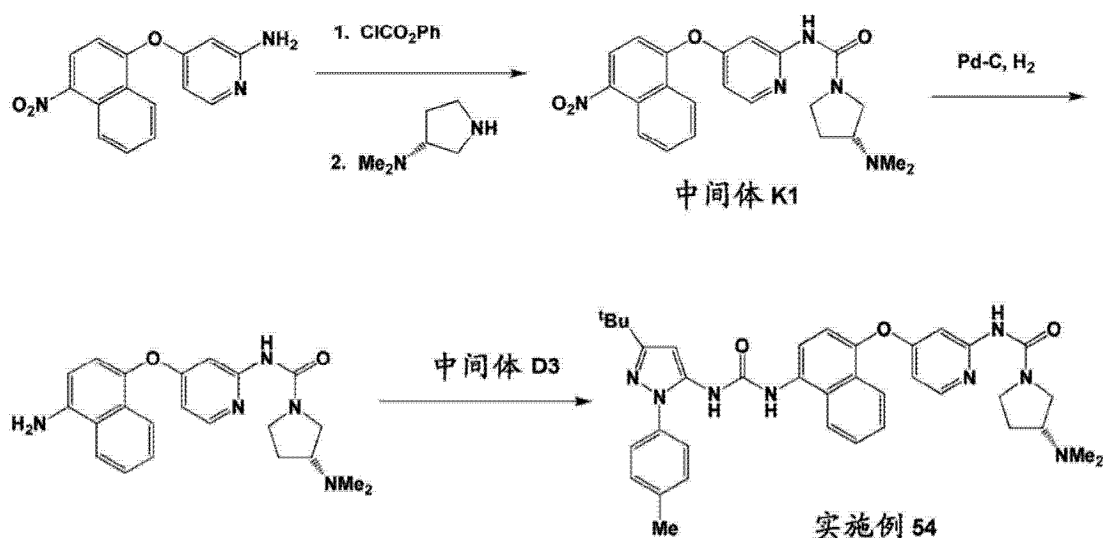
物。将中间体 K 还原成相应的萘胺衍生物,再与中间体 C 或中间体 D 反应,获得了本公开的实施例。

[0832]



[0833] 实施例 54 : (R)-N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺 :

[0834]



[0835] 向 4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺 (200mg, 0.71mmol) 和 Et_3N (0.20mL, 1.42mmol) 的无水 THF 溶液中加入氯甲酸苯酯 (phenyl carbonochloridate) (98 μL , 0.78mmol), 将反应混合物在室温下维持 1 小时。将一等分的 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (270 μL , 2.13mmol) 加入到该混合物, 在室温下 15 小时后, 加入第二个等分的 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (100 μL , 0.79mmol), 将混合物在室温下再维持 1 小时。使所得混合物在 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 和 DCM (10mL) 之间分配, 水层分离后用 DCM (3x10mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g, [5% MeOH 的 DCM]/DCM, 0-100%, 梯度洗脱, 然后, 10% [2% NH_3 (7M 的 MeOH) 的 MeOH]/DCM, 等度洗脱, 最后, 30% MeOH/DCM, 等度洗脱), 得到 (R)-3-(二甲基氨基)-N-(4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺, 中间体 K1, 为黄/褐色固体 (250mg, 81%); R^t 1.54min (方法 2); m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

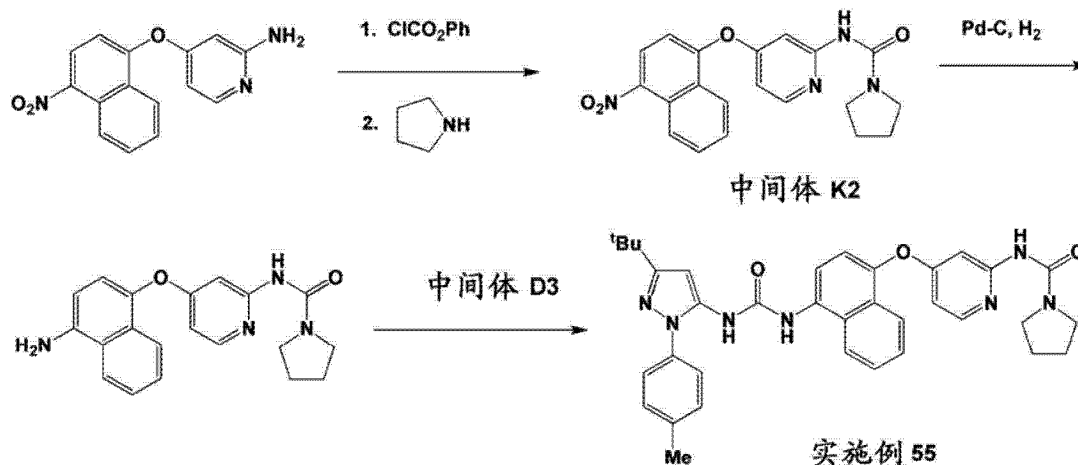
[0836] 使中间体 K1 (250mg, 0.593mmol) 的 MeOH (40mL) (含有 AcOH (4 滴)) 的溶液通过

Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, 25°C, 70mm10% Pt/C Ca-Cart, 全氢模式), 然后真空蒸发。使粗产物在 DCM(20mL) 和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 之间分配, 将有机层用盐水 (10mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发, 得到 (R)-N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺, 为绿色无定形固体 (200mg, 78%, 纯度 90%); R^t 1.13min (方法 2); m/z 392 (M+H)⁺ (ES⁺), 其直接用于下一步骤。

[0837] 在 20 分钟内向 CDI (100mg, 0.370mmol) 的无水 DCM (1.0mL) 溶液中分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (85mg, 0.370mmol), 将所得溶液在室温下维持 2.5 小时。将该溶液的一部分 (0.70mL) 加入到 (R)-N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺 (100mg, 0.255mmol) 的 DCM (1.0mL) 溶液中, 将混合物在室温下维持 18 小时。通过加入 MeOH (3.0mL) 猝灭反应物后, 真空蒸发混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 4g, [5% NH₃ (7M 的 MeOH) 的 DCM]/DCM, 0-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 54, 为褐色玻璃状物 (52mg, 30%); R^t 4.92min (方法 1, 碱性的); m/z 647 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.58 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.58 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.60 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.44-7.47 (3H, 重叠 m), 7.56 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0838] 实施例 55: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺

[0839]



[0840] 向 4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-胺 (100mg, 0.356mmol) 和 Et₃N (100 μ L, 0.71mmol) 的无水 THF 溶液中加入氯甲酸苯酯 (49 μ L, 0.39mmol), 将混合物在室温下维持 2 小时。加入吡咯烷 (88 μ L, 1.068mmol), 在室温下 16 小时后, 使所得混合物在 NH₄Cl 水溶液 (10mL) 和 DCM (10mL) 之间分配。水层分离后用 DCM (3x10mL) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, EtOAc/ 异己烷, 0-100%, 梯度洗脱), 得到 N-(4-(4-硝基萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺, 中间体 K2, 为黄色固体 (110mg, 79%); R^t 1.84min (方法 2); m/z 379 (M+H)⁺ (ES⁺)。

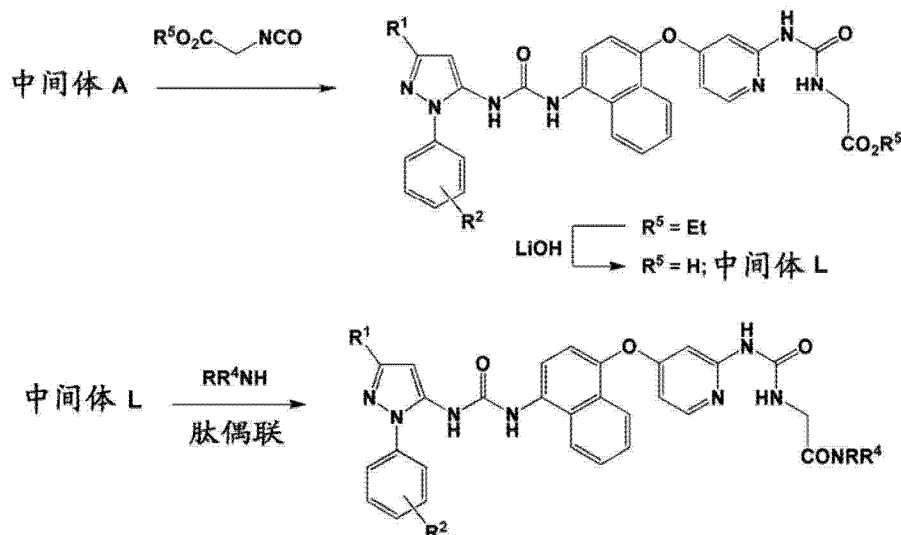
[0841] 使中间体 K2 (110mg, 0.29mmol) 的 MeOH (20mL) (含有 AcOH (4 滴)) 溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, 25°C, 70mm10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 然后真空

蒸发。使粗产物在 DCM (20mL) 和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 之间分配, 有机层用盐水 (10mL) 洗涤后真空蒸发, 得到 N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-基) 吡咯烷-1-甲酰胺, 为褐色固体 (680mg, 66%) ; R^1 1.43min (方法 2) ; m/z 349 ($M+H$)⁺ (ES^+), 其直接用于下一步骤。

[0842] 在 20 分钟内向 CDI (100mg, 0.197mmol) 的无水 DCM (1.0mL) 溶液中分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (85mg, 0.370mmol), 将所得溶液在室温下维持 16 小时。将该溶液的一部分 (0.6mL) 加入到 N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-基) 吡咯烷-1-甲酰胺 (680g, 0.255mmol) 的 DCM (1.0mL) 溶液中, 将混合物在室温下维持 18 小时。通过加入 MeOH (2.0mL) 猝灭反应物, 真空蒸发所得混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, [5% MeOH 的 DCM]/DCM, 0-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 55, 为黄褐色固体 (29mg, 24%) ; R^1 5.00min (方法 1, 碱性的) ; m/z 604 ($M+H$)⁺ (ES^+) ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 1.78 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.30 (4H, m, 部分被 HOD 峰掩蔽), 6.40 (1H, s), 6.60 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.45-7.47 (3H, 重叠 m), 7.56 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, s)。

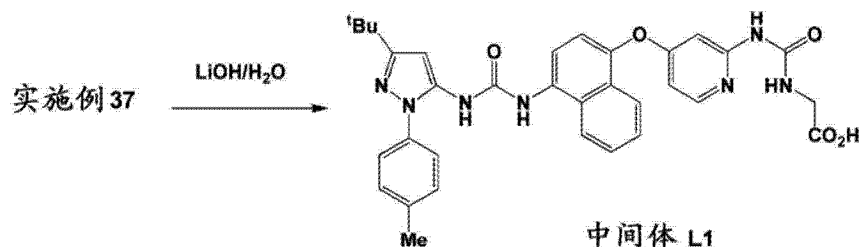
[0843] 本公开还有的其它实施例通过将中间体 A 转化成由中间体 L 代表的羧酸, 再使中间体 L 与胺在肽偶联条件下反应而制得。

[0844]



[0845] 中间体 L1 : 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基) 脲基) 乙酸

[0846]

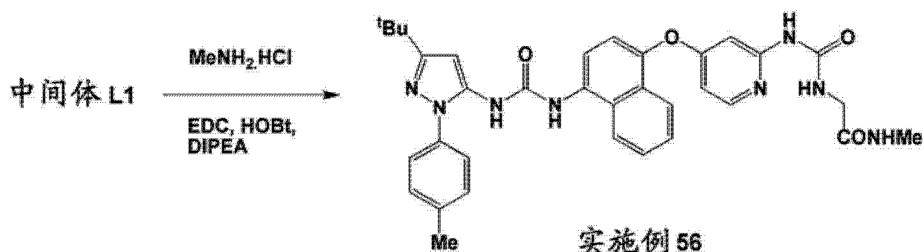


[0847] 向实施例 37 (160mg, 0.252mmol) 在 THF (4.0mL) 和水 (1.0mL) 中的溶液中加入氢氧化锂 (9.0mg, 0.38mmol), 将反应混合物在室温下维持 1 小时。加入水 (5.0mL), 通过真空蒸发除去 THF。用盐酸 HCl (1M) 把所得含水溶液酸化至 pH3, 如此生成的沉淀物通过过滤分

离后,得到标题化合物,中间体 L1,为白色固体(139mg,90%); R^t 3.72min(方法1,碱性的); m/z 608(M+H) $^+$ (ES $^+$); 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm1.29(9H, s), 2.39(3H, s), 3.82(6H, s), 6.40(1H, s), 6.79(2H, br s), 7.35-7.38(3H, m), 7.47(2H, d), 7.59(1H, t), 7.66(1H, t), 7.81(1H, d), 7.99(2H, d), 8.14(1H, d), 8.19(1H, d), 8.99(1H, s), 9.32(1H, s)。

[0848] 实施例 56:2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-甲基乙酰胺

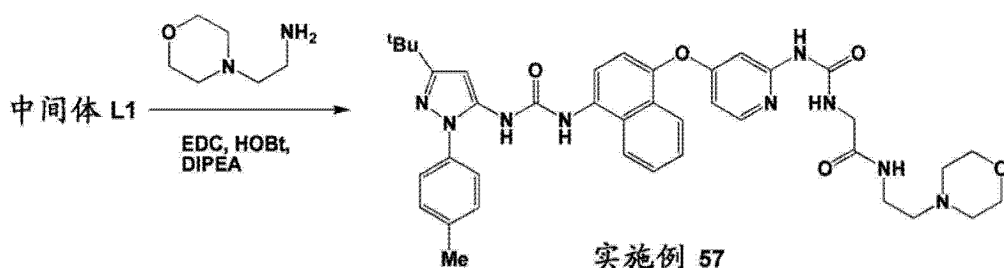
[0849]



[0850] 向中间体 L1(30mg,0.049mmol)的 DMF(1.5mL)溶液中加入 DIPEA(86 μ L, 0.49mmol)、EDC(14.2mg,0.074mmol)、HOBT(10.01mg,0.074mmol)和甲胺盐酸盐(33.3mg, 0.494mmol),将反应混合物在室温下维持 64 小时。所得混合物用甲醇(1.0mL)和乙酸(0.4mL)稀释后经过 SCX 俘获和释放进行纯化。如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g 硅胶, MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱),得到标题化合物,实施例 56,为灰白色固体(9.3mg,29%); R^t 4.97min(方法1,碱性的); m/z 621(M+H) $^+$ (ES $^+$); 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm1.28(9H, s), 2.40(3H, s), 2.57(3H, d), 3.70(3H, d), 6.41(1H, s), 6.58-6.60(1H, m), 6.92(1H, br s), 7.32(1H, d), 7.38(2H, m), 7.46(2H, d), 7.57(1H, t), 7.65(1H, t), 7.81-7.84(2H, m), 7.96(1H, d), 8.07-8.10(2H, m), 8.20(1H, br s), 8.79(1H, s), 9.14(1H, s), 9.26(1H, br s)。

[0851] 实施例 57:2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺

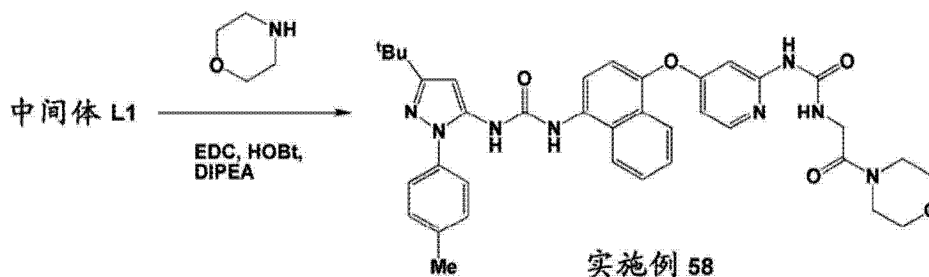
[0852]



[0853] 向中间体 L1(50mg,0.082mmol)的 DMF(1.5mL)溶液中加入 DIPEA(43.0 μ L, 0.247mmol)、EDC(23.7mg,0.123mmol)、HOBT(16.7mg,0.123mmol)和 2-吗啉代乙胺(32.4 μ L, 0.247mmol),在室温下 64 小时后,再加入催化量的 DMAP(10mg)。再过 24 小时后,反应混合物用甲醇(1.0mL)稀释,然后用乙酸酸化,再经过 SCX 俘获和释放进行纯化。如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化(SiO_2 , MeOH/DCM, 0-10%, 梯度洗脱),然后用乙醚研磨,得到标题化合物,实施例 57,为白色固体(16mg,26%); R^t 5.03min(方法1,碱性的); m/z 721(M+H) $^+$ (ES $^+$); 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm1.28(9H, s), 2.34(4H, br s), 2.40(3H, s), 3.18(2H, br s), 3.54(4H, br s), 3.73(2H, br s), 6.41(1H, s), 6.58(1H, dd), 6.91(1H,

br s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.80-7.86 (2H, m), 7.96 (1H, d), 8.07-8.11 (2H, m), 8.27 (1H, br s), 8.82 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.26 (1H, brs)。
 [0854] 实施例 58: 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基吗啉

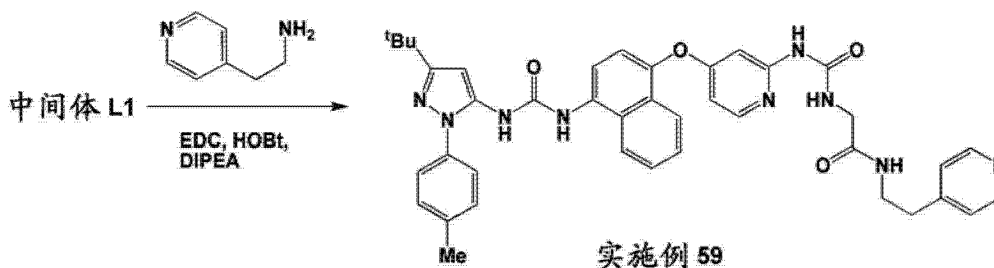
[0855]



[0856] 向中间体 L1 (60mg, 0.099mmol) 的 DMF (1.5mL) 溶液中加入 DIPEA (52 μ L, 0.296mmol)、EDC (28.4mg, 0.148mmol)、HOBT (20.0mg, 0.148mmol) 和吗啉 (26 μ L, 0.296mmol), 将反应混合物在室温下维持 16 小时。所得混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释, 然后用乙酸酸化, 再经过 SCX 俘获和释放。如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用甲醇 (1.5mL) 重结晶, 得到标题化合物, 实施例 58, 为白色固体 (25mg, 36%) ; R^t 5.02min (方法 1, 碱性的) ; m/z 677 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.36-3.38 (2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.53-3.57 (4H, m), 3.99 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.94 (1H, brs), 7.32 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.06-8.08 (2H, m), 8.18 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s)。

[0857] 实施例 59: 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)乙酰胺

[0858]

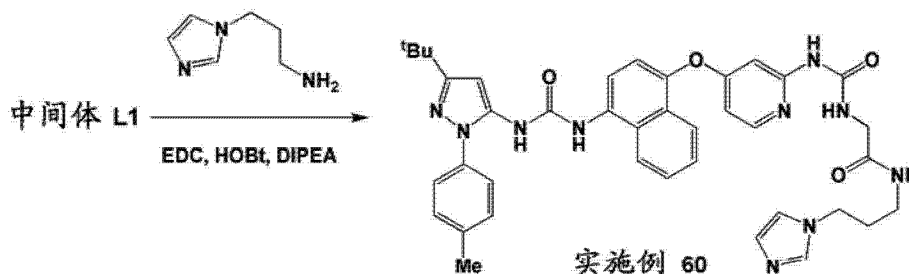


[0859] 向中间体 L1 (60mg, 0.099mmol) 的 DMF (1.5mL) 溶液中加入 DIPEA (52 μ L, 0.296mmol)、EDC (28.4mg, 0.148mmol)、HOBT (20.0mg, 0.148mmol) 和 2-(吡啶-4-基)乙胺 (36.2mg, 0.296mmol), 将反应混合物在室温下维持 16 小时。所得混合物用乙酸 (0.2mL) 酸化, 再经过 SCX 俘获和释放。如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化两次 (SiO_2 , 12g, [7M NH_3 的 MeOH]/DCM, 0-5%, 梯度洗脱, 然后; SiO_2 , {5% [7M NH_3 的 MeOH] 的乙酸乙酯}/己烷, 50-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 59, 为浅黄色固体 (15mg, 21%) ; R^t 1.94min (方法 2) ; m/z 712 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.71 (2H, t), 3.28-3.32 (2H, m), 3.69 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.92 (1H, br s), 7.21 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.64 (1H,

t), 7.82 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.01 (1H, t), 8.07–8.09 (2H, m), 8.22 (1H, br s), 8.43 (2H, d), 8.78 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.24 (1H, s)。

[0860] 实施例 60 :N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺

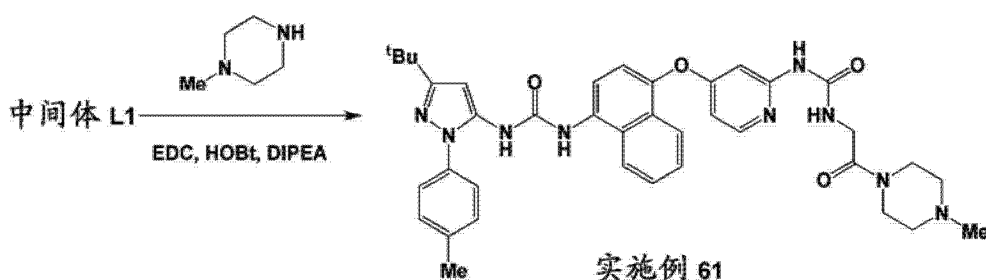
[0861]



[0862] 向中间体 L(50mg, 0.082mmol) 的 DMF(1.5mL) 溶液中加入 DIPEA(43 μ L, 0.247mmol)、EDC(31.5mg, 0.167mmol)、HOBT(22.2mg, 0.165mmol) 和 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺(30.9mg, 0.247mmol), 将反应混合物在室温下维持 16 小时。所得混合物用水(10mL)稀释后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取, 将合并的有机萃取物用盐水(2x10mL)洗涤、干燥(MgSO₄)和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化(SiO₂, 4g, {5% [7MNH₃ 的 MeOH] 的乙酸乙酯}/己烷, 50–100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 60, 为白色固体(13mg, 22%) :R^t1.90min(方法 2); m/z 715 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(9H, s), 1.75–1.85(2H, m), 2.40(3H, s), 2.99–3.04(2H, m), 3.73(2H, d), 3.94(2H, t), 6.41(1H, s), 6.57(1H, dd), 6.87(1H, br s), 6.93(1H, br s), 7.15(1H, s), 7.31(1H, d), 7.37(2H, d), 7.46(2H, d), 7.55–7.59(2H, m), 7.65(1H, t), 7.82(1H, d), 7.94–7.98(2H, m), 8.07–8.09(2H, m), 8.25(1H, br s), 8.79(1H, s), 9.13(1H, s), 9.24(1H, s)。

[0863] 实施例 61 :1-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺)-4-甲基哌嗪

[0864]

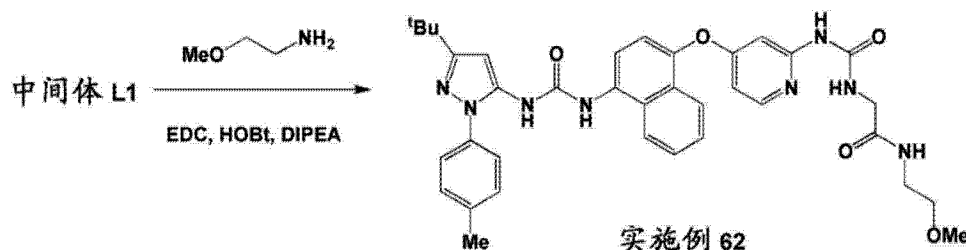


[0865] 向中间体 L1(50mg, 0.082mmol) 的 DMF(1.5mL) 溶液中加入 DIPEA(43 μ L, 0.247mmol)、EDC(31.5mg, 0.167mmol)、HOBT(22.2mg, 0.165mmol) 和 1-甲基哌嗪(24.72mg, 0.247mmol), 将反应混合物在室温下维持 16 小时。所得混合物用水(5mL)稀释后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取, 将合并的有机萃取物用盐水(2x10mL)洗涤、干燥(MgSO₄)和真空蒸发, 残余物用快速柱色谱法(SiO₂, 12g, [7M NH₃ 的 MeOH]/DCM, 0–5%, 梯度洗脱)和 SCX 俘获和释放进行纯化。将如此获得的产物溶于 DCM(0.3mL), 加入异己烷(2.0mL)。白色沉淀物通过过滤分离后, 用快速柱色谱法纯化(SiO₂, 12g, [7M NH₃ 的 MeOH]/DCM, 0–5%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 61, 为白色固体(9mg, 15%) :R^t5.12min(方法 1, 碱

性的); m/z 690 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.17-2.50 (10H, m), 3.24-3.51 (4H, m), 3.97 (2H, d), 6.40 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.94 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.06-8.10 (2H, m), 8.16 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.30 (1H, s)。

[0866] 实施例 62 : N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺

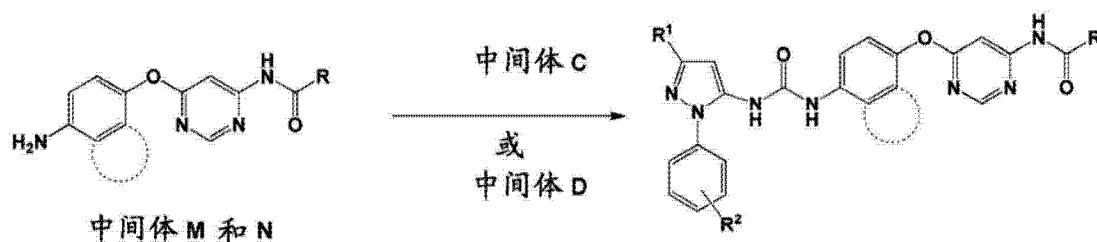
[0867]



[0868] 向中间体 L1 (50mg, 0.082mmol) 的 DMF (1.5mL) 溶液中加入 DIPEA (43 μ L, 0.247mmol)、EDC (31.5mg, 0.167mmol)、HOBT (22.2mg, 0.165mmol) 和 2-甲氧基乙胺 (21.5 μ L, 0.247mmol), 将反应混合物在室温下维持 16 小时。所得混合物用水 (10mL) 稀释后用乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用盐水 (2x10mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法 (SiO₂, [5% MeOH 的乙酸乙酯 1/ 异己烷, 50-100%, 梯度洗脱) 纯化两次, 得到标题化合物, 实施例 62, 为白色固体 (11mg, 20%); R^t 5.07min (方法 1, 碱性的); m/z 665 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.19-3.23 (5H, m), 3.30 (2H, t), 3.73 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.57 (1H, dd), 6.93 (1H, br s), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.94-7.99 (2H, m), 8.07-8.09 (2H, m), 8.19 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.23 (1H, s)。

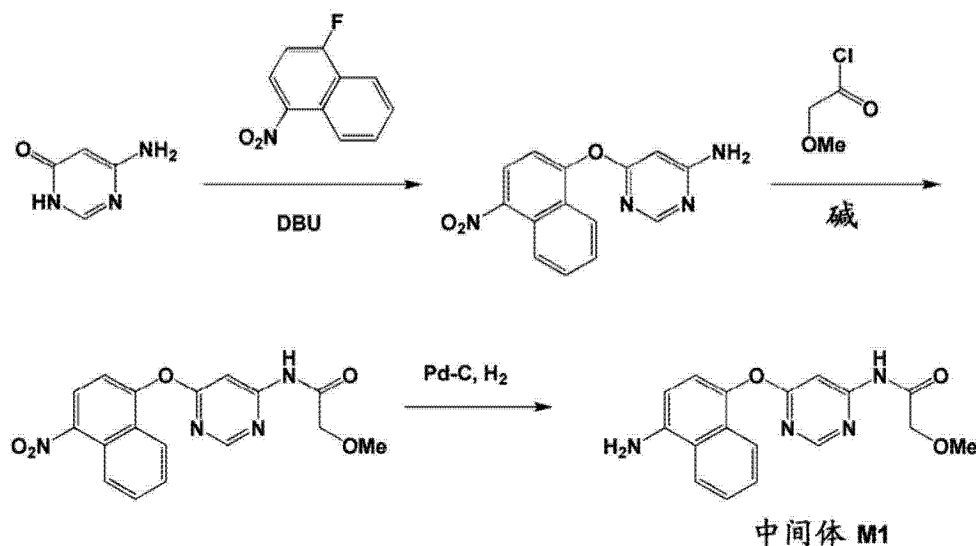
[0869] 本公开另外的实施例由中间体 M (对于萘胺衍生物) 和由中间体 N (对苯胺基衍生物) 通过与中间体 C 或中间体 D 反应而生成。

[0870]



[0871] 中间体 M1 : N-(6-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0872]



[0873] 6-(4-硝基苯-1-基氧基)嘧啶-4-胺

[0874] 在室温下,向 6-氨基嘧啶-4(3H)-酮 (866mg, 7.79mmol) 的 DMSO (10.0mL) 溶液中加入 DBU (1.29mL, 8.57mmol), 在 30 分钟后,在 2 分钟内加入 1-氟-4-硝基苯 (1.57g, 8.18mmol) 的 DMSO (3.0mL) 溶液。将所得混合物在室温下维持 2 小时,用 MeOH (20mL) 稀释,加入 TFA (2.0mL)。该溶液经过 SCX 俘获和释放,如此获得的粗产物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 80g, EtOAc/ 异己烷, 50-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为黄色固体 (370mg, 16.48%); R^t3.82min (方法 1, 碱性的); m/z 283 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0875] 2-甲氧基-N-(6-(4-硝基苯-1-基氧基)嘧啶-4-基)乙酰胺

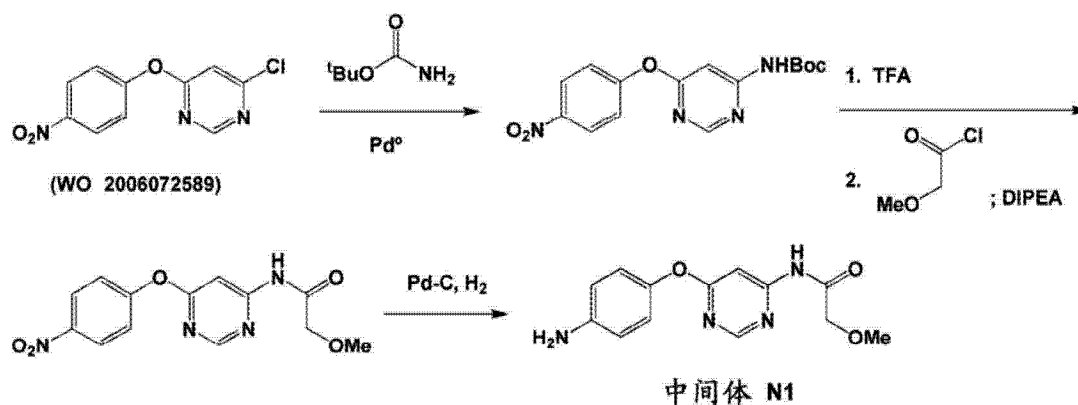
[0876] 在 0 °C 下,向 6-(4-硝基苯-1-基氧基)嘧啶-4-胺 (350mg, 1.24mmol) 在 DCM (10.0mL) 和 DIPEA (433 μL, 2.48mmol) 中的悬浮液中加入 2-甲氧基乙酰基氯 (170 μL, 1.860mmol)。使混合物升温至室温并在 3 小时之后,通过加入 NH₃ 的 MeOH 溶液 (7M, 20mL) 猝灭反应物,再过 10 分钟后真空蒸发。使残余物在 DCM (30mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL) 之间分配,有机层分离后用盐水 (30mL) 洗涤,然后干燥 (Na₂SO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g, MeOH/DCM, 0-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为黄色固体 (400mg, 86%); R^t4.60min (方法 1, 碱性的); m/z 355 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0877] 中间体 M1 :N-(6-(4-氨基苯-1-基氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺 (acetamid)

[0878] 使 2-甲氧基-N-(6-(4-硝基苯-1-基氧基)嘧啶-4-基)乙酰胺 (400mg, 1.13mmol) 在 MeOH 和 DCM 和 AcOH 的混合物 (2:2:1v/v/v, 15mL) 中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, RT, 55mmCatCart, 10% Pt/C, 全氢模式), 然后真空蒸发, 得到标题化合物, 中间体 M1, 为褐色油状物 (400mg, 纯度 90%, 98%); R^t3.57min (方法 1, 碱性的); m/z 325 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0879] 中间体 N1 :N-(6-(4-氨基苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0880]



[0881] 6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0882] 将 4-氯-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶 (W02006072589) (1.50g, 5.96mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (2.10g, 17.9mmol)、碳酸铯 (2.91g, 8.94mmol)、Pd2dba3 (0.218g, 0.238mmol) 和 Xantphos (0.276g, 0.477mmol) 的 DMF 脱气混合物加热回流 1 小时, 然后在室温下维持 16 小时。使所得混合物在水 (100mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分配, 有机层分离后用水 (2x50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, EtOAc/DCM, 0-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为米色固体 (1.22g, 纯度 85%, 52%); R^t4.90min (方法 1, 碱性的); m/z 331 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[0883] 4-氨基-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶

[0884] 向 6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (1.22g, 纯度 85%, 3.12mmol) 的 DCM (12.0mL) 悬浮液中加入 TFA (1.4mL, 18.4mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入另外一等分的 TFA (0.70mL), 将混合物在室温下保持 15 小时后真空蒸发。使残余物在 EtOAc (50mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50mL) 之间分配, 有机层分离后用盐水 (25mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。真空蒸发挥发物, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.66g, 89%); R^t1.38min (方法 2); m/z 233 (M-H)⁺ (ES⁺)。

[0885] 2-甲氧基-N-(6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基)乙酰胺

[0886] 在氮气、0°C 下, 在 5 分钟内向 4-氨基-6-(4-硝基苯氧基)嘧啶 (560mg, 2.41mmol) 和 DIPEA (630 μL, 3.62mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中滴加 2-甲氧基乙酰基氯 (330 μL, 3.62mmol)。使混合物升温至室温 1 小时后, 通过加入 1% NH₃ 的 MeOH 溶液 (10mL) 猝灭反应物, 然后真空蒸发。使残余物在 DCM (50mL) 和水 (25mL) 之间分配, 有机层分离后用盐水 (25mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。真空蒸发挥发物, 得到标题化合物, 为米色固体 (730mg, 97%); R^t1.87min (方法 2); m/z 305 (M-H)⁺ (ES⁺)。

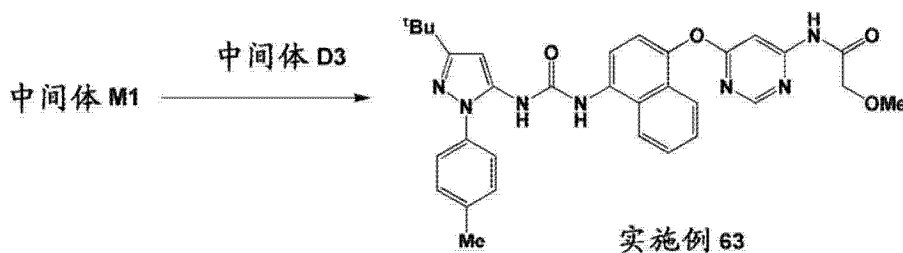
[0887] 中间体 N1 : N-(6-(4-氨基苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0888] 使 2-甲氧基-N-(6-(4-硝基苯氧基)嘧啶-4-基)乙酰胺 (730mg, 2.53mmol) 在 MeOH 和 DCM 的混合物 (1:1v/v, 80mL) (含有 AcOH (5 滴)) 中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, RT, 10% Pt/C, 全氢模式), 然后真空蒸发。使残余物在 DCM (100mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (25mL) 之间分配。有机层分离后用盐水 (25mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。真空蒸发挥发物, 得到标题化合物, 中间体 N1, (560mg, 66%, 纯度估计为 82%); R^t0.93min (方法 2); m/z 275 (M+H)⁺ (ES⁺)。该物质无需进一步纯化便可直接用于下一步骤。

[0889] 实施例 63 : N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)

萘-1-基氧基) 嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0890]



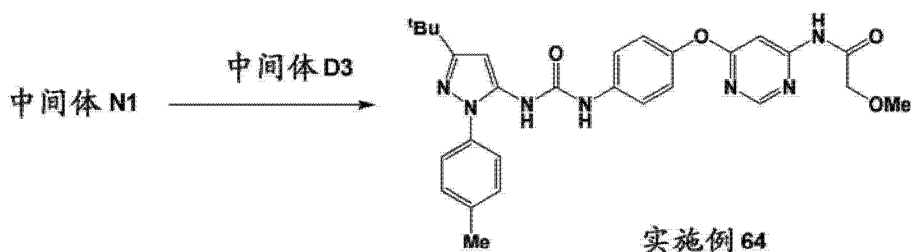
[0891] 向 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (509mg, 2.22mmol) 的 DCM (10.0mL) 溶液中加入 CDI (360mg, 2.22mmol), 将反应混合物在室温下维持 3 小时, 得到含有中间体 D3 的溶液 [第 1 批]。按类似的方式, 另外数量的活化氨基吡唑同样由 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (7.57g, 33.0mmol) 的 DCM (50mL) 溶液与 CDI (5.36g, 33mmol) 在室温下反应 3 小时来制备, 得到第二批含有中间体 D3 的溶液 [第 2 批]。

[0892] 将中间体 M1 (360mg, 1.00mmol) 的 DCM (6.0mL) 溶液加入到以上制备的含有中间体 D3 的溶液 [第 1 批] 中, 将混合物在室温下维持 1 小时。加入第二个等分的 CDI 加合物 (3.0mL, 第 2 批), 将反应混合物在室温下保持 16 小时后, 在硅胶上真空蒸发, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, EtOAc/异己烷, 0-100%, 梯度洗脱)。将如此获得的粗物质溶于 DCM (3.0mL), 通过加入 Et_2O (5.0mL) 和异己烷 (8.0mL) 而析出。将沉淀物溶于沸腾的 EtOAc (3.0mL), 再冷却至 0°C, 加入异己烷 (3.0mL), 得到两批沉淀产物 [产物 P1 和产物 P2]。

[0893] 将沉淀产物 P1 溶于 MeCN (2.0mL), 加入水 (2.0mL), 将混合物加热至沸腾, 然后冷却至 0°C, 最后在室温下保持 16 小时。所形成的沉淀物经过滤收集后与产物 P2 合并, 得到标题化合物, 实施例 63, 为浅粉红色固体 (120mg, 18%) ; R^t 5.03min (方法 1, 碱性的) ; m/z 580 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+) ; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 4.10 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.34-7.39 (3H, 重叠 m), 7.46 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.78 (1H, s), 9.12 (1H, s) 和 10.71 (1H, s)。

[0894] 实施例 64 : N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0895]

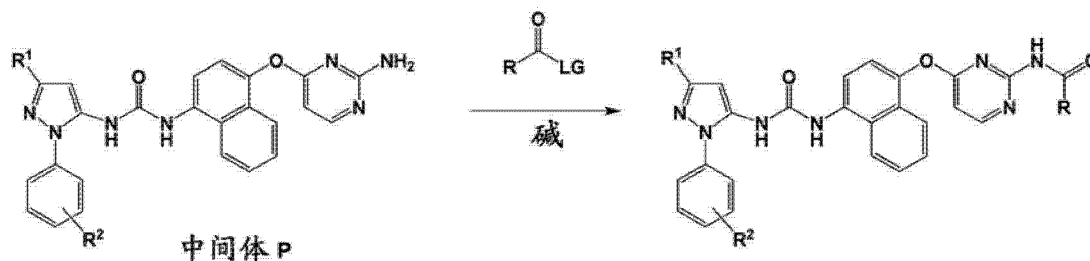


[0896] 向 CDI (296mg, 1.82mmol) 的 DCM (5.0mL) 悬浮液中分三批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (418mg, 1.82mmol), 将反应混合物在室温下维持 4 小时。向这种含有中间体 D3 的溶液的一等分 (2.7mL) 中, 加入以上制备的中间体 N1 (100mg, 纯度 82%, 0.30mmol) 的 DCM (1.5mL) 溶液, 将混合物在室温下维持 16 小时。通过在剧烈搅拌下加入

MeOH(2.0mL) 猝灭反应物,然后真空蒸发混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g, EtOAc/ 异己烷, 25-75%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 64, 为浅褐色固体 (50mg, 25%); R^1 2.43min (方法 2); m/z 530 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.11 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.50 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 9.11 (1H, s), 10.64 (1H, br s)。

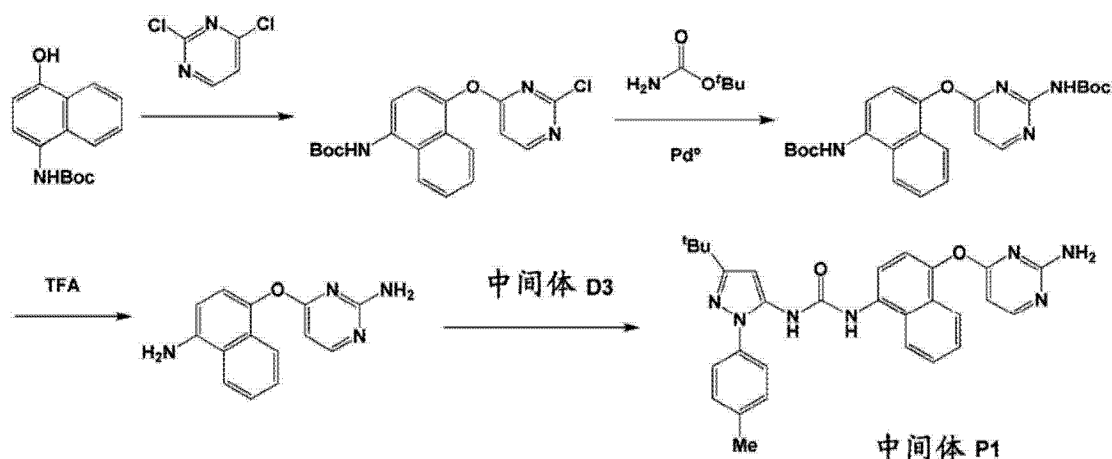
[0897] 本公开另外的实施例可从由中间体 P 代表的化合物的 N-酰基化而获得。

[0898]



[0899] 中间体 P1: 1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲 [路线 11]

[0900]



[0901] 4-(2-氯嘧啶-4-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0902] 在氮气下,向 4-羟基萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (13.3g, 51.3mmol) 和 DBU (12.6mL, 51.3mmol) 的 MeCN (80mL) 脱气溶液中加入 2,4-二氯嘧啶 (7.65g, 51.3mmol) 的乙腈 (19mL) 溶液,将反应混合物加热至回流 4 小时。真空蒸发溶剂,将残余物溶于 DCM (100mL),再用水 (2x100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 330g, EtOAc/ 异己烷, 0-50%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为浅粉红色固体 (6.80g, 34%); R^1 2.50min (方法 2); m/z 372/374 ($M+H$)⁺, (ES⁺)。

[0903] 4-(4-(叔丁氧基羰基氨基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0904] 向氨基甲酸叔丁酯 (1.89g, 16.1mmol)、4-(2-氯嘧啶-4-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (2.00g, 5.38mmol)、 Cs_2CO_3 (4.38g, 13.45mmol) 和 Xanthphos (0.249g, 0.430mmol) 的 THF (50mL) 脱气悬浮液中加入 $\text{Pd}2\text{dba}3$ (197mg, 0.215mmol), 将反应混合物在 75°C 下加热 16 小时。使反应混合物冷却至室温并在 EtOAc (40mL) 和水 (40mL) 之间分配。水层分离后用 EtOAc (40mL) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速

柱色谱法纯化 (SiO_2 , EtOAc/ 异己烷, 15-60%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为灰白色固体 (1.365g, 53%); R^t 2.53min (方法 2); m/z 453 ($M+H$)⁺, (ES)⁺。

[0905] 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 嘧啶-2-胺

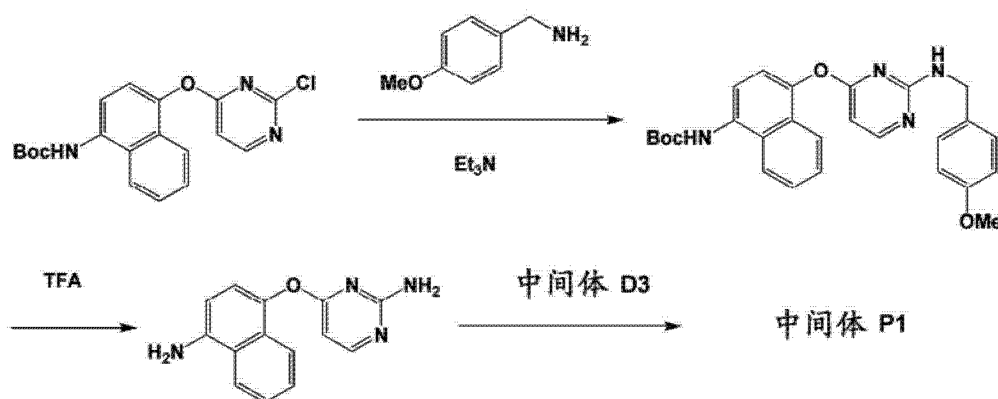
[0906] 向 4-(4-(叔丁氧基羰基氨基) 萘-1-基氧基) 嘧啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (1.35g, 2.98mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入 TFA (5.0mL), 使反应混合物在室温下放置 3 小时。真空蒸发混合物, 将残余物溶于 EtOAc (25mL), 再用饱和 NaHCO_3 溶液 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 真空蒸发, 得到标题化合物, 为米色固体 (735mg, 96%); R^t 0.98min (方法 2); m/z 253 ($M+H$)⁺, (ES)⁺。

[0907] 中间体 P1: 1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基氧基) 萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲

[0908] 在 40 分钟内向 CDI (17.24g, 106mmol) 的 DCM (150mL) 悬浮液中以 1g 为单位分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (24.38g, 106mmol), 将反应物在室温下搅拌 2 小时。将该溶液的一等分 (5.0mL) 滴加到 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 嘧啶-2-胺 (720mg, 2.85mmol) 的 DCM (15mL) 悬浮液中, 将混合物在室温下维持 2 小时。反应混合物用 DCM (20mL) 稀释, 用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , EtOAc/ 异己烷, 20-60%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 中间体 P1, 为米色固体 (1.21g, 83%); R^t 2.12min (方法 2); m/z 508 ($M+H$)⁺, (ES)⁺。

[0909] 中间体 P1: 1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基氧基) 萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲 [路线 2]

[0910]



[0911] 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 嘧啶-2-胺 [路线 2]

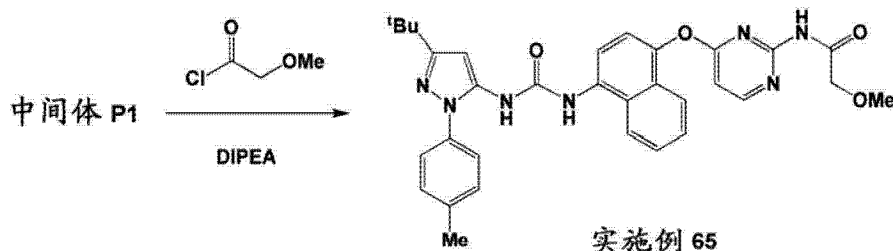
[0912] 向 4-(2-氯嘧啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 2.69mmol) 和三乙胺 (0.374mL, 2.69mmol) 的 DMSO (10mL) 溶液中加入 (4-甲氧基苄基) 甲胺 (350 μ l, 2.69mmol), 将反应混合物在密封管中于 95°C 加热 16 小时。使所得混合物在水和 EtOAc 之间分配, 有机层分离后用盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 乙酸乙酯/ 异己烷, 0-50%, 梯度洗脱), 得到 [据 LCMS 判断] 所需化合物的 1:1 混合物: 4-(2-(4-甲氧基苄基氨基) 嘧啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯以及 2-氯-N-(4-甲氧基苄基) 嘧啶-4-胺。该物质无需进一步纯化便可直接用于下一步骤。

[0913] 将以上描述的含有杂质的 4-(2-(4-甲氧基苄基氨基) 嘧啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (0.77g, 纯度 ~ 50%, 0.8mmol) 的 TFA (10mL) 溶液加热回流 8 小时, 然后

在室温下保持 16 小时。真空蒸发反应混合物,将残余物溶于 EtOAc,再依次用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 乙酸乙酯 / 异己烷, 50-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (111mg, 54%), 为褐色固体; m/z 253 ($\text{M}+\text{H}^+$), (ES^+)。

[0914] 实施例 65: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

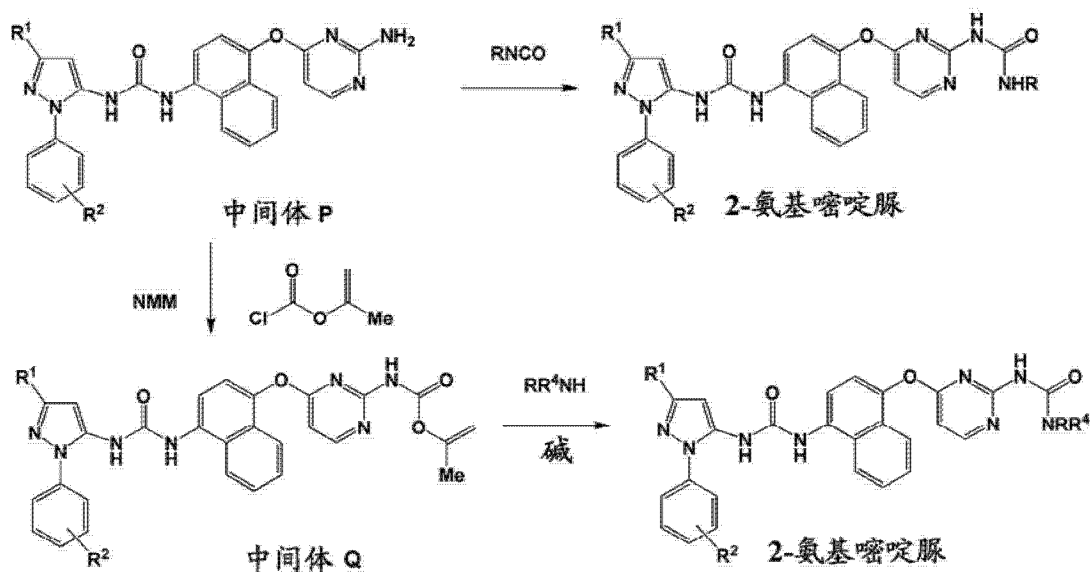
[0915]



[0916] 在 0 °C 下, 向中间件 P1 (65mg, 0.128mmol) 的 DCM (2.0ml) 溶液中加入 DIPEA (114 μL , 0.640mmol) 和 2-甲氧基乙酰基氯 (35 μL , 0.38mmol), 使反应混合物升温至室温达 16 小时。通过加入 1% NH_3 的甲醇溶液 (2.0mL) 猝灭反应物并在 30 分钟后, 真空蒸发挥发物。使残余物在 DCM (5.0mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (5.0mL) 之间分配, 有机相分离后真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , EtOAc / 异己烷, 20-100%, 梯度洗脱), 然后用 MeOH (2.0mL) 研磨, 得到标题化合物, 实施例 65, 为白色固体 (13mg, 17%); R^t 2.37min (方法 2); m/z 580.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.70 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.84 (1H, d), 7.38-7.45 (5H, 重叠 m), 7.57 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.76 (1H, s), 9.13 (1H, s), 10.30 (1H, s)。

[0917] 本公开的又一些实施例通过使中间件 P 与异氰酸酯反应和将中间件 P 转化成中间件 Q 后与胺反应而获得。

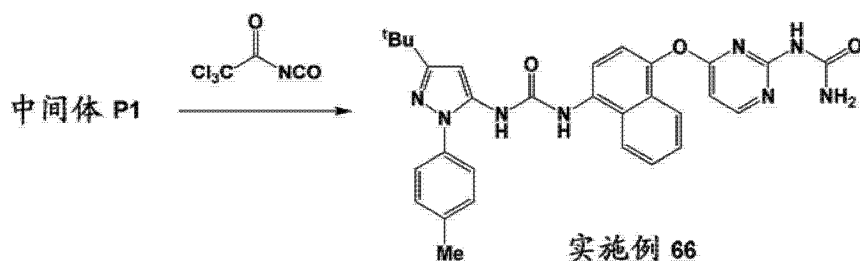
[0918]



[0919] 实施例 66: 3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲

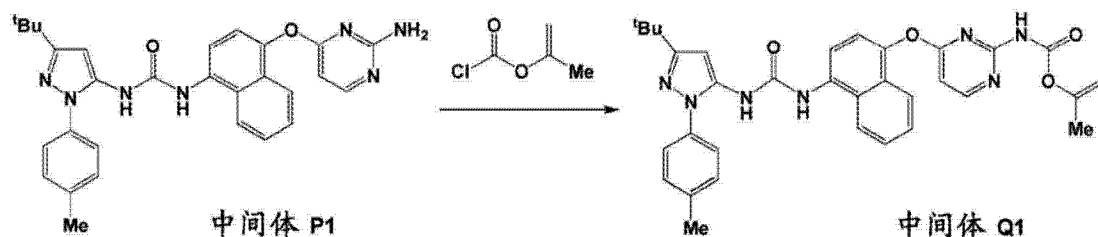
[0920]



[0921] 向中间体 P1 (65mg, 0.128mmol) 的吡啶 (2.0mL) 溶液中加入异氰酸三氯乙酰基酯 (24.1mg, 0.128mmol), 将反应混合物在室温下保持 16 小时。通过加入 1% NH_3 的 MeOH 溶液猝灭反应物并在 30 分钟后, 真空蒸发混合物。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , [5% MeOH 的 EtOAc]/ 异己烷, 20-70%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 实施例 66, 为白色固体 (24mg, 32%); R^t 2.30min (方法 2); m/z 551.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.41 (1H, s), 6.63 (1H, d), 6.76 (1H, br s), 7.39-7.45 (5H, 重叠 m), 7.58 (1H, t), 7.64 (1H, t), 7.79 (1H, d), 7.82 (1H, br s), 7.96 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.79 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

[0922] 中间体 Q1: 4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯

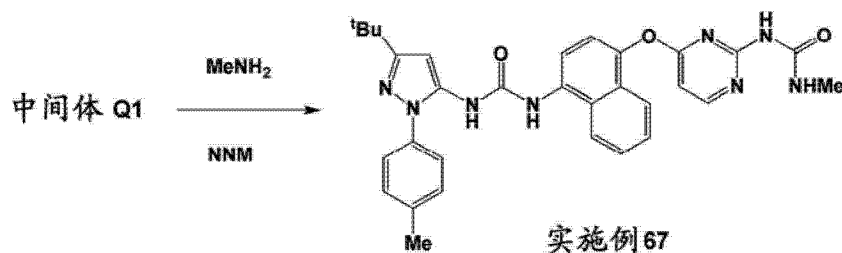
[0923]



[0924] 在 0°C 下, 向中间体 P (1.14g, 2.246mmol) 和 NMM (370 μL , 3.37mmol) 的 THF (20mL) 溶液中滴加氯甲酸丙-1-烯-2-基酯 (365 μL , 3.37mmol), 再将反应混合物在 0°C 下搅拌 1.5 小时。所得混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 再用饱和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发, 得到中间体 Q, 为米色固体 (1.08g, 81%); R^t 2.58min (方法 2); m/z 592 ($\text{M}+\text{H}^+$), (ES^+)。

[0925] 实施例 67: 1-甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲:

[0926]

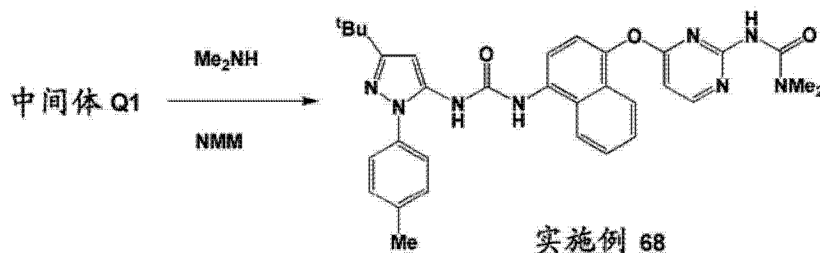


[0927] 向中间体 Q1 (70mg, 0.118mmol) 和 4-甲基吗啉 (1.3 μL , 12 μmol) 的 THF (5.0mL)

悬浮液中加入甲胺 (2M 的 THF 溶液, 89 μ L, 0.177mmol), 将反应混合物在密封管中于 55 $^{\circ}$ C 加热 16 小时。使反应混合物冷却至室温并在 EtOAc (1mL) 和水 (10mL) 之间分配。有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用甲醇重结晶, 得到标题化合物, 实施例 67, RV1581, 为白色固体 (21mg, 31%); R^t 5.07min (方法 1, 碱性的); m/z 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 2.23 (3H, d), 2.39 (3H, s), 6.41 (1H, s), 6.77 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.42-7.47 (3H, 重叠 m), 7.59 (1H, t), 7.66 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, br s), 7.97 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.74 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.64 (1H, s)。

[0928] 实施例 68: 1,1-二甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲

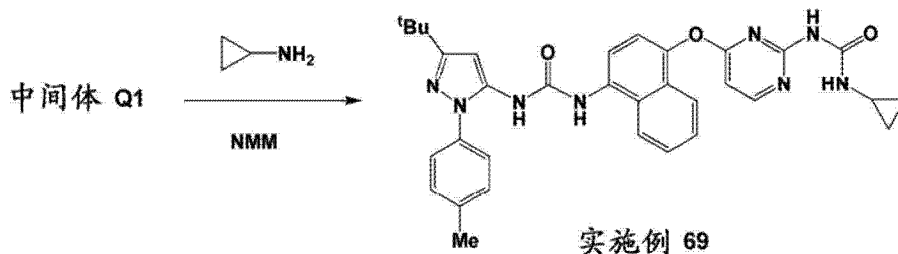
[0929]



[0930] 向中间体 Q1 (70mg, 118 μ mol) 和 4-甲基吗啉 (1.3 μ L, 12 μ mol) 的 THF (10mL) 悬浮液中加入二甲胺 (2M 的 THF 溶液, 89 μ L, 177 μ mol), 将反应混合物在密封管中于 55 $^{\circ}$ C 加热 64 小时。使反应混合物冷却至室温并在 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 之间分配。有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 20-70%, 梯度洗脱), 然后用制备型 HPLC 纯化 (反相 C_{18} , 水/MeCN 梯度), 得到标题化合物, 实施例 68, 为白色固体 (16mg, 22%); R^t 4.64min (方法 1, 碱性的); m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (ES^+); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.71 (6H, s), 6.39 (1H, s), 6.53 (1H, d), 7.36-7.39 (3H, 重叠 m), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.63 (1H, t), 7.80 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.83 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.18 (1H, s)。

[0931] 实施例 69: 1-环丙基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲

[0932]

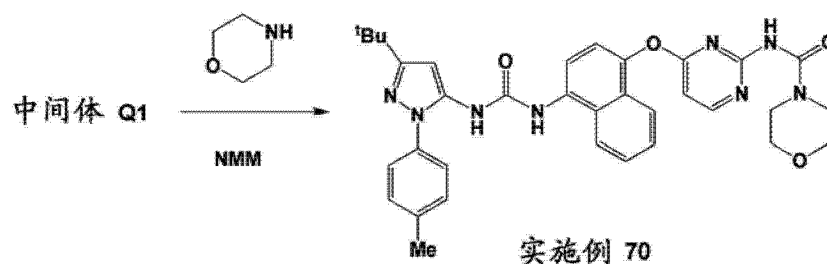


[0933] 向中间体 Q1 (70mg, 118 μ mol) 和 4-甲基吗啉 (1.3 μ L, 12 μ mol) 的 THF (10mL) 悬浮液中加入环丙胺 (12.3 μ L, 177 μ mol), 将反应混合物在 50 $^{\circ}$ C 下加热 96 小时。使反应混合物冷却至室温并在 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 之间分配。有机层分离后用盐水 (10mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱),

得到标题化合物, 实施例 69, 为白色固体 (29mg, 41%) ; R^t 2.53min (方法 2) ; m/z 591 ($M+H$)⁺, (ES^+) ; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : -0.25 (2H, m), 0.26 (2H, m), 1.29 (9H, s), 2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 6.42 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.38-7.46 (5H, 重叠 m), 7.58 (1H, t), 7.66 (1H, t), 7.76 (1H, d), 8.00 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.78 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.66 (1H, s)。

[0934] 实施例 70 : (4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺

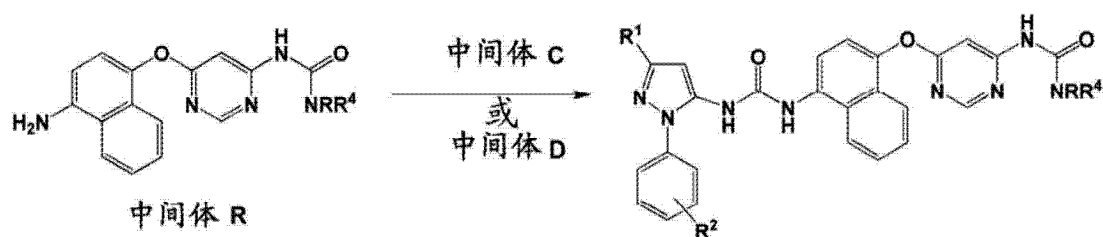
[0935]



[0936] 向中间体 Q1 (70mg, 118 μ mol) 和 4-甲基吗啉 (1.3 μ L, 12 μ mol) 的 THF (10mL) 悬浮液中加入吗啉 (15.6 μ L, 177 μ mol), 将反应混合物在 55°C 下加热 16 小时。使反应混合物冷却至室温并在 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 之间分配。有机层分离后用盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 ($MgSO_4$) 和真空蒸发。残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , MeOH/DCM, 0-5%, 梯度洗脱), 然后用乙醚研磨, 得到标题化合物, 实施例 70, 为白色固体 (20mg, 27%) ; R^t 2.26min (方法 2) ; m/z 621 ($M+H$)⁺, (ES^+) ; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.25 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.40 (1H, s), 6.56 (1H, d), 7.38-7.40 (3H, 重叠 m), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.63 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.75 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.38 (1H, s)。

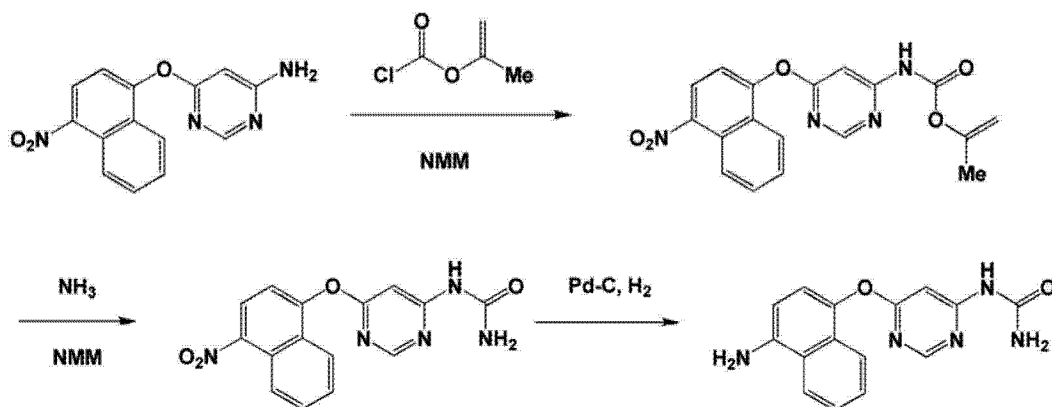
[0937] 本公开的又一些其它实施例通过使由中间体 R 代表的化合物与中间体 C 或中间体 D 反应而获得。

[0938]



[0939] 中间体 R1 : 1-(6-(4-氨基萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲

[0940]



中间体 R1

[0941] 6-(4-硝基萘-1-基氧基)嘧啶-4-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯

[0942] 在 0 °C 下, 向 6-(4-硝基萘-1-基氧基)嘧啶-4-胺 (89mg, 0.315mmol) 和 NMM (45 μ l, 0.410mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中滴加氯甲酸丙-1-烯-2-基酯 (45 μ l, 0.410mmol) 的 THF (1.0mL) 溶液, 将反应混合物升温至室温达 15 小时后, 使其在 EtOAc (20mL) 和水 (5.0mL) 之间分配。水层分离后用 EtOAc 萃取, 将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 后真空蒸发, 得到标题化合物, 为黄色油状物 (109mg, 87%) ; R^2 2.54min (方法 2) ; m/z 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。该物质无需进一步纯化便可直接用于下一步骤 (见下文)。

[0943] 1-(6-(4-硝基萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲

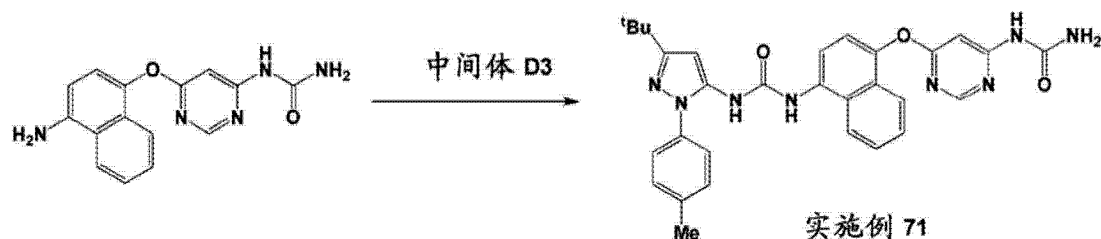
[0944] 向 6-(4-硝基萘-1-基氧基)嘧啶-4-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (109mg, 0.298mmol) 和 4-甲基吗啉 (3.3 μ L, 0.030mmol) 的无水 THF (27mL) 溶液中加入 NH_3 的 MeOH 溶液 (0.6mL, 1M, 0.6mmol), 将反应混合物加热至 55 °C。在 1 小时后再加入等分的 NH_3 的甲醇溶液 (0.6mL, 0.6mmol), 在 5 小时后加入等分的 NH_3 的甲醇溶液 (1.0mL, 1mmol), 再过 16 小时后真空蒸发反应混合物。将残余物溶于 THF (3.0mL), 加入 NMM (3.3 μ L, 0.030mmol) 和 NH_3 的 MeOH 溶液 (0.6mL, 1M, 0.6mmol) 后, 将反应混合物加热至 55 °C。然后分别在 2 小时和在 3 小时后加入等分的 NH_3 的甲醇溶液 (1M, 1.0mL, 1.0mmol)。在 3.5 小时后, 另外再加入等分的 NMM (3.3 μ L, 0.030mmol) 和 NH_3 的甲醇溶液 (1M, 1.0mL, 1.0mmol), 将反应混合物在 55 °C 下维持 15 小时。真空蒸发反应混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g, EtOAc/异己烷, 0-100%, 梯度洗脱), 得到标题化合物, 为黄色固体 (60mg, 61%) ; R^1 1.87min (方法 2) ; m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0945] 中间体 R1 : 1-(6-(4-氨基萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲

[0946] 使 1-(6-(4-硝基萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲 (60mg, 0.184mmol) 在 MeOH、DCM 和 THF 的混合物 (1:1:1 v/v/v, 30mL) (含有 AcOH (2 滴)) 中的溶液通过 Thales H-cube 的通道进行氢化 (1.0mL/min, RT, 70mmCatCart, 10% Pt/C, 全氢模式)。真空蒸发所得溶液, 得到标题化合物, 中间体 R1, 为褐色玻璃状固体 (58mg, 纯度 76%, 81%) ; R^1 1.23min (方法 1, 碱性的) ; m/z 296 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。该物质无需进一步纯化便可直接用于下一步骤 (见下文)。

[0947] 实施例 71 : 3-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲

[0948]



[0949] 在 40 分钟内向 CDI (17.24g, 106mmol) 的 DCM (150mL) 悬浮液中以 1g 为单位分批加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (24.38g, 106mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将这种含有中间体 D3 的溶液的一等分 (0.36mL) 加入到中间体 R1 (58mg, 0.179mmol) 的 DCM (500 μ L) 溶液中, 将混合物在室温下保持 1.5 小时。通过加入 MeOH (5.0mL) 猝灭反应物, 在 30 分钟后真空蒸发混合物, 残余物用快速柱色谱法纯化 (SiO₂, 4g, [5% MeOH 的 EtOAc]/异己烷, 0-100%, 梯度洗脱)。将如此获得的粗产物溶于 DCM 和 EtOAc 的混合物 (1:1, v/v, 20mL) 中, 用水 (5.0mL) 和盐水 (5mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发。将如此获得的残余物溶于 EtOAc (10mL), 用水 (5.0mL) 和盐水 (5.0mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 和真空蒸发, 得到标题化合物, 实施例 71, 为褐色固体 (34mg, 34%) ; R^2 2.23min (方法 2) ; m/z 551 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 6.41 (1H, s), 6.80 (2H, br 峰), 7.22 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.52 (1H, s)。

[0950] 生物学试验

[0951] 在酶活性试验中, 此处例举的所有化合物相对于 p38 α 都显示出 IC₅₀ < 5 μ M。精选化合物实施例的较宽作用分布型见以下各表。

[0952] 表 1

[0953]

实施例 编号	酶		THP-1	DU937	DU937	BEAS2B	DU937	
	p38 α	p38 γ	(LPS)	(LPS)	(LPS)	(polyIC)	(细胞活力)	
	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	TNF α	TNF α	IL-8	ICAM1	MTT 试验	
	(nM)	(nM)	IC ₅₀ ^a	REC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	4h ^c	4h ^c
	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	%	%
63	++	+	++	++	++	+	- ^{\$}	+ ^{\$}
65	+	+	++	++	+	+	-	-
66	+	+	++	++	++	+	-	-
67	+	+	++	++	++	+	-	-
68	++	+	+	++	++	++	-	-
69	++	+	+	++	++	NT	-	-

[0954] a : ++ : EC₅₀/IC₅₀ < 10nM, + : EC₅₀/IC₅₀ < 5000nM, - : EC₅₀/IC₅₀ $\geq$ 5000nM

[0955] b, ++ : EC₅₀/IC₅₀ < 100nM, + : EC₅₀/IC₅₀ < 5000nM, - : EC₅₀/IC₅₀ $\geq$ 5000nM

[0956] c : + : $\geq$ 30%, - : $\leq$ 30%, 在 1 μ g/ml ; “\$”表示在 10 μ g/ml 下进行的试验

[0957] NT : 未试验

[0958] 表 2

[0959]

实施例 编号	酶		THP-1	DU937	DU937	BEAS2B	DU937	
	p38 α	p38 γ	(LPS)	(LPS)	(LPS)	(polyIC)	(细胞活力)	
	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^b	TNF α	TNF α	IL-8	ICAM1	MTT 试验	
	(nM)	(nM)	IC ₅₀ ^a	REC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	4h ^c	24h ^c
	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	%	%
1	++	++	++	++	+	+	-\$	+\$
2	++	++	++	+	++	++	-\$	+\$
3	++	++	++	+	++	+	-\$	+\$
4	++	+	++	++	++	++	-\$	+\$
5	+	+	++	++	++	++	+\$	+\$
6	++	-	++	++	+	+	-	-
7	++	-	++	++	++	+	-	-
8	+	+	+	++	++	++	-	+
9	++	+	++	++	++	+	-	-
10	++	++	++	++	++	++	-	+
11	++	++	++	++	++	+	-\$	+\$
12	++	+	++	++	++	+	-\$	+\$
13	++	++	++	++	++	++	-\$	+\$
14	++	++	+	+	+	+	-	-
15	++	++	++	++	++	++	-	+
16	++	++	++	++	++	++	-	+
17	++	++	++	++	++	++	-	+
19	++	++	++	++	++	++	-	+

[0960]

20	++	++	++	++	+	+	-	-
22	+	++	++	++	++	+	-	+
23	+	++	++	++	++	+	-	-
24	+	++	++	++	++	NT	-	+
26	+	+	++	++	++	++	-	+

[0961] a : ++ : EC₅₀/IC₅₀ < 10nM, + : EC₅₀/IC₅₀ < 5000nM, - : EC₅₀/IC₅₀ ≥ 5000nM[0962] b, ++ : EC₅₀/IC₅₀ < 100nM, + : EC₅₀/IC₅₀ < 5000nM, - : EC₅₀/IC₅₀ ≥ 5000nM

[0963] c : + : > 30%, - : ≤ 30%, 在 1 μg/ml ; “\$” 表示在 10 μg/ml 下进行的试验

[0964] NT : 未试验

[0965] 表 3

[0966]

实施例 编号	酶		THP-1	DU937	DU937	BEAS2B	DU937	
	p38 α	p38 γ	(LPS)	(LPS)	(LPS)	(polyIC)	(细胞活力)	
	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^b	TNF α	TNF α	IL-8	ICAM1	MTT 试验	
	(nM)	(nM)	IC ₅₀ ^a	REC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	4h ^c	4h ^c
	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	%	%
28	+	+	++	+	+	+	-\$	-\$
29	++	+	++	++	+	++	-	-
33	+	-	++	++	NT	+	-	-
34	+	-	++	+	+	+	-\$	+\$
36	+	+	++	++	+	++	-	-
39	++	+	++	++	++	+	-	+
40	++	++	++	++	++	++	-	+
41	++	-	++	+	+	NT	-	+
42	+	++	++	++	+	++	-	-
43	++	++	++	++	++	++	-	-
44	+	++	++	++	++	++	-	-
45	++	++	++	++	++	++	-	-
46	++	+	+	++	++	+	-	-
47	++	++	++	++	++	++	-	-
49	++	+	++	++	+	+	-	-
50	++	++	++	++	++	++	-	+
51	++	+	++	++	++	++	-	+
52	+	+	++	++	++	++	-	-
53	++	+	++	++	+	++	-	-
54	++	++	++	++	++	++	-	-
55	++	+	++	++	++	++	-	-
57	++	++	++	+	+	+	-	-
58	++	+	++	NT	++	++	-	-
61	++	++	++	++	++	++	-	-
62	++	++	++	++	++	++	-	-

[0967] a :++ :EC₅₀/IC₅₀ < 10nM, + :EC₅₀/IC₅₀ < 5000nM, - :EC₅₀/IC₅₀ ≥ 5000nM

[0968] b, ++ :EC₅₀/IC₅₀ < 100nM, + :EC₅₀/IC₅₀ < 5000nM, - :EC₅₀/IC₅₀ ≥ 5000nM

[0969] c :+ :> 30%, - :≤ 30%, 在 1 μg/ml ; “\$” 表示在 10 μg/ml 下进行的试验

[0970] NT :未试验

[0971] 实验方法

[0972] 酶抑制试验

[0973] 使用用供体和受体荧光团 (Z-LYTE, Invitrogen) 二者标记的合成肽, 通过荧光共振能量转移 (FRET) 测定了化合物的酶抑制活性。简而言之, 将重组的磷酸化 p38MAPK γ (MAPK12; Millipore) 在 HEPES 缓冲液中稀释, 与所需最终浓度的化合物混合后在室温下孵育 2 小时。接下来, 将 FRET 肽 (2 μM) 和 ATP (100 μM) 加入到酶 / 化合物的混合物中并孵育 1 小时。在荧光微量读板器 (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific)

中检测之前 1 小时加入研发试剂（蛋白酶）。该位点特异性蛋白酶仅切割非磷酸化肽并消除 FRET 信号。运用香豆素发射（供体）与荧光素发射（受体）之比值计算出各反应的磷酸化水平，其中高比值表示高磷酸化水平，而低比值表示低磷酸化水平。计算出各反应相对于非抑制对照的抑制百分比，然后根据浓度 - 反应曲线计算出 50% 抑制浓度（IC₅₀ 值）。

[0974] 对于 p38MAPK α (MAPK14; Invitrogen)，通过测定下游分子 MAPKAP-K2 的活化 / 磷酸化间接地评价酶活性。将 p38MAPK α 蛋白与其无活性的靶标 MAPKAP-K2 (Invitrogen) 和化合物一起在室温下混合 2 小时。然后，将作为 MAPKAP-K2 的磷酸化靶标的 FRET 肽 (2 μ M) 和 ATP (10 μ M) 加入到酶 / 化合物的混合物中并孵育 1 小时。然后，在通过荧光检测之前加入研发试剂并将混合物孵育 1 小时，从而完成了该试验方案。

[0975] U937 细胞中 LPS 诱导的 TNF α / IL-8 释放：功效

[0976] U937 细胞（人单核细胞的细胞系）通过与肉豆蔻酸乙酸佛波醇酯 (PMA; 100 ng/ml) 一起孵育 48-72 小时而分化成巨噬细胞类型的细胞。将细胞与最终浓度的化合物一起预孵育 2 小时。然后，细胞用 0.1 μ g/ml 的 LPS（来自大肠杆菌 (E. Coli) ; 0111 : B4, Sigma）刺激 4 小时，收集上清液，通过夹心 ELISA (Duo-set, R&D systems) 测定 TNF α 和 IL-8 浓度。通过与溶媒对照相比较，计算出在试验化合物各浓度下对 TNF α 产生的抑制作用作为由 10 μ g/ml 的 BIRB796 所达到的百分比。根据所获得的浓度 - 反应曲线确定了相对 50% 有效浓度 (R-EC₅₀)。通过与溶媒对照相比较，计算出在试验化合物各浓度下对 IL-8 产生的抑制作用。根据所获得的浓度 - 反应曲线确定 50% 抑制浓度 (IC₅₀)。

[0977] THP-1 细胞中 LPS 诱导的 TNF α 释放：功效

[0978] THP-1 细胞（一种人单核细胞的细胞系）用 1 μ g/mL 的 LPS（来自大肠杆菌 (E. Coli) ; 0111 : B4, Sigma）刺激 4 小时，收集上清液，通过夹心 ELISA (Duo-set, R&D systems) 测定 TNF α 浓度。通过与溶媒对照相比较，计算出各浓度下对 TNF α 产生的抑制作用。根据所获得的浓度 - 反应曲线确定了 50% 抑制浓度 (IC₅₀)。

[0979] BEAS2B 细胞中 Poly I : C 诱导的 ICAM-1 诱导：功效

[0980] 用 Oligofectamine (Invitrogen, Carlsbad, CA) 把 Poly I : C (1 μ g/ml) (Invivogen Ltd., San Diego, CA) 转染到 BEAS2B 细胞（人支气管上皮细胞, ATCC）中。将细胞与最终浓度的化合物一起预孵育 2 小时。通过基于细胞的 ELISA 测定细胞表面的 ICAM1 表达水平。简而言之，在 poly I : C 转染后 18 小时，细胞用 4% 甲醛的 PBS 固定。在加入 0.1% 叠氮化钠和 1% 过氧化氢猝灭内源性过氧化物酶之后，用洗涤缓冲液 (0.1% 吐温 (Tween) 的 PBS : PBS-Tween) 洗涤细胞。在用 5% 牛奶的 PBS-Tween 封闭各孔 1 小时之后，将细胞与抗人 ICAM-1 抗体 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) 一起在 1% BSA PBS 中于 4°C 孵育过夜。细胞用 PBS-Tween 洗涤后与第二抗体 (HRP 缀合的抗兔 IgG, Dako Ltd., Glostrup, Denmark) 一起孵育。加入底物并使用分光光度计读出 450nm 处的读数（参比波长为 655nm），来检测 ICAM-1 信号。然后用 PBS-Tween 洗涤细胞，在 Crystal Violet（结晶紫）染色并用 1% SDS 溶液洗脱后，读出 595nm 处的吸光度，从而测得各孔的细胞总数。对于细胞数，所测出的 OD₄₅₀₋₆₅₅ 读数通过用各孔的 OD₅₉₅ 读数来除而进行校正。

[0981] MTT 试验

[0982] 将已分化的 U937 细胞与化合物一起在 5% FCS 中预孵育 4 小时或者在 10% FCS 中预孵育 24 小时。上清液用 200 μ l 新培养基置换并将 10 μ l MTT 贮液 (5mg/ml) 加到各孔

中。在孵育 1 小时之后,取出培养基,将 200u1 DMSO 加到各孔中,把板轻轻摇动 1 小时后读出 550nm 处的吸光度。

[0983] 相对于溶媒 (0.5% DMSO) - 处理,计算出各孔内细胞活力损失的百分比。因此,把药物处理相对于溶媒的细胞活力明显增加制表作为负百分比。

[0984] 小鼠中 LPS 诱导的嗜中性粒细胞积聚

[0985] 在指定的时间内 (在 2-12 小时范围内),在开始 LPS 处理之前,未禁食的小鼠通过气管内途径给予溶媒或试验物质。在 $T = 0$ 时,将小鼠置于暴露室内并暴露于 LPS。LPS 攻击后 8 小时,麻醉动物,气管内插管,通过输注提取 BALF,通过气管导管将 1ml PBS 灌入肺内。使用 Neubaur 血细胞计数器,测定 BALF 样品中总的和分类的白细胞计数。BALF 样品的 Cytospin 涂片是在室温下以 200rpm 离心 5 分钟后制得的,再用 DiffQuik 染色系统 (Dade Behring) 染色。用油浸显微镜术对细胞进行计数。

[0986] 表:用实施例 8 治疗的效果

[0987]

治疗	BAL 中的嗜中性粒细胞数 ($\times 10^5/\text{mL}$) 2 小时预给药	BAL 中的嗜中性粒细胞数 ($\times 10^5/\text{mL}$) 12 小时预给药
溶媒	20.2 ± 3.7	-
0.02 mg/ml 实施例 8	15.1 ± 2.1	20.1 ± 2.9
0.1 mg/ml 实施例 8	10.4 ± 1.6	16.7 ± 2.4

[0988]

0.2 mg/ml 实施例 8	4.6 ± 1.2	14.3 ± 2.0
-----------------	---------------	----------------

[0989] 结果用平均值 $\pm$ SEM 表示, $n = 8$

[0990] 表:用实施例 8 或实施例 42 治疗的效果

[0991]

治疗	BAL 中的嗜中性粒细胞数($\times 10^5/\text{mL}$) 8 小时预给药
溶媒	16.38 ± 2.53
实施例 8 0.2 mg/ml	9.65 ± 1.50
实施例 42 0.2 mg/ml	8.60 ± 1.59

[0992] 结果用平均值 $\pm$ SEM 表示, $n = 8$

[0993] 豚鼠中变应原诱导的嗜酸性粒细胞积聚

[0994] Dunkin Hartley 豚鼠用卵清蛋白免疫。通过气雾剂每 12 小时给予 6 剂溶媒或实

施例 8 (1.5mg/ml), 最后 1 剂是在变应原攻击开始前 2 小时给予 (V 级, OVA; 10 μ g/mL 溶液剂 (用 De Vibliss 超声雾化器 2000 气溶胶化), 在 30min 时期内)。两组动物接受了 6 剂实施例 8, 另外还有两组接受了 6 剂溶媒。在 OVA 攻击后 8 小时或 24 小时 (参见上面的分组细节), 气管内插管后提取 BALF。为此, 手术包括通过气管导管将 5ml PBS 抽吸进入肺内。使用 Neubaur 血细胞计数器, 测定 BAL 体液样品中总的和分类的白细胞计数。BAL 体液样品的 Cytospin 涂片是在室温下以 200rpm 离心 5 分钟后制得的, 再用 DiffQuik 染色系统 (Dade Behring) 染色。用油浸显微镜术对细胞进行了盲法计数。

[0995] 当在卵清蛋白攻击后 8 小时和 24 小时研究时, 发现用实施例 8 治疗豚鼠抑制了嗜酸性粒细胞积聚到 BALF 中 (见下表)。

[0996] 变应原攻击后 BALF 中嗜酸性粒细胞的抑制作用

[0997]

治疗	BAL 中的嗜中性粒细胞数 ($\times 10^5$ /mL) 2 小时预给药	BAL 中的嗜中性粒细胞数 ($\times 10^5$ /mL) 12 小时预给药
实施例 8	12.4 $\pm$ 1.7	21.6 $\pm$ 3.9

[0998] 结果用平均值 $\pm$ SEM 表示, n = 6

[0999] 吸烟模型

[1000] 采用针对小动物的烟草烟雾吸入实验系统 (模型 SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokyo, Japan), 使 A/J 小鼠 (雄性, 5 周龄) 每天暴露在香烟烟雾 (4% 香烟烟雾, 用压缩空气稀释) 中 30 分钟, 共 11 天。在最后一次香烟烟雾暴露后, 鼻内给予试验物质 (35 μ L 的溶液剂, 在 50% DMSO/PBS 中) 并且每天治疗性给予两次, 共 3 天。在最后一次给药后 12 小时, 麻醉动物, 气管内插管后采集支气管肺泡灌洗液 (BALF)。使用抗小鼠 MOMA2 抗体 (巨噬细胞) 或抗小鼠 7/4 抗体 (嗜中性粒细胞), 通过 FACS 分析法 (EPICS[®] ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) 测定肺泡巨噬细胞和嗜中性粒细胞的数量。

[1001] 用实施例 8 治疗的结果见图 1 (嗜中性粒细胞) 和图 2 (活化肺泡巨噬细胞)。用实施例 42 治疗的结果见图 3 (嗜中性粒细胞) 和图 4 (活化肺泡巨噬细胞)。细胞数的数据用平均值 $\pm$ SEM 表示。本项研究所用的吸烟模型报道为皮质类固醇不应系统 (Medicherla S. 等, (2008); J. Pharmacol. Exp. Ther. 324(3):921-9), 并且已证实丙酸氟替卡松按 50 μ g/mL (35 μ L, bid, in) 用药时不抑制嗜中性粒细胞或巨噬细胞积聚到气道内, 但同一剂量能产生 LPS 诱导的嗜中性粒细胞积聚的 > 80% 抑制。

[1002] 卵清蛋白攻击 / 副流感感染模型

[1003] 在第 2 天和第 6 天, 雄性 Dunkin-Hartley 豚鼠 (300-350g, 每组 n = 6) 用在 1ml 生理盐水中的 100 μ g 卵清蛋白 (ovalubumin) (OVA) + 100mgAl₂(OH)₃ (i. p.) 敏化。在第 11 天和第 12 天, 经鼻滴入副流感病毒 (PIV-3; 10⁶ 感染单位) 或无病毒培养基。动物按下列方案进行治疗: 使用雾化的 (i) 丙酸氟替卡松, 剂量为 1.5mg/天 (初次研究建立了丙酸氟替卡松的这一剂量能抑制用 PIV3 培养基处理的敏化动物体内的卵清蛋白介导的肺功能变化), 或 (ii) 实施例 8 (0.15mg/天), 或 (iii) 氟替卡松和实施例 8 的组合, 剂量同前, 或

(iv) 溶媒 (DMSO : 乙醇 : 盐水, 30 : 30 : 40%), 自第 10-15 天。所有动物都在第 15 天用雾化 OVA ($10 \mu\text{g/ml}$) 攻击 1 小时, 然后采用全身体积描记法, 在 24 小时的时期内重复测量特异性气道电导率 (sG_{aw})。将 OVA 攻击后的 sG_{aw} 测量值作图, 作为相对于基线的 % 变化。图 5 显示实施例 8 作为单一疗法的效果, 而图 6 显示当实施例 8 与丙酸氟替卡松联合用药时的效果。

[1004] 总结

[1005] 体外生物研究表明, 本公开的化合物是 p38MAP 激酶亚型 α 和 γ 的强效抑制剂, 经体外测试的所述化合物在抗炎活性模型中都显示出良好的功效 (包括来自分化 U937 细胞和 THP-1 细胞的 LPS 诱导的 $\text{TNF } \alpha$ 释放)。根据 MTT 结果, 可以得出的结论是, 被测化合物在所使用的浓度下没有表现出明显的细胞毒性。

[1006] 体内生物研究表明, 被测化合物在抑制动物模型中的 LPS 诱导的嗜中性粒细胞积聚中是有效的, 并且效果的持续时间长, 正如甚至在预给药的 8 小时时的显著抑制作用所表明的。

[1007] 在整个说明书和所附的权利要求书中, 除非正文中另有说明, 否则术语“包含 (comprise)”及其变体, 例如“包括 (comprises)”和“含有 (comprising)”应该理解为暗示包括所陈述的整体、步骤、整体组或步骤组, 但不排除任何其它的整体、步骤、整体组或步骤组。

[1008] 本文中提及的所有专利和专利申请都通过引用其全部结合到本文中。

[1009] 由本说明书和权利要求书所构成的本申请可以用作任何后来的申请的优先权基础。这种后来的申请的权利要求可以涉及本文所述特征中的任一特征或特征组合。它们可以撰写成产品、组合物、方法或用途权利要求的形式, 并且作为实例, 可以包括但不限制所述的权利要求。

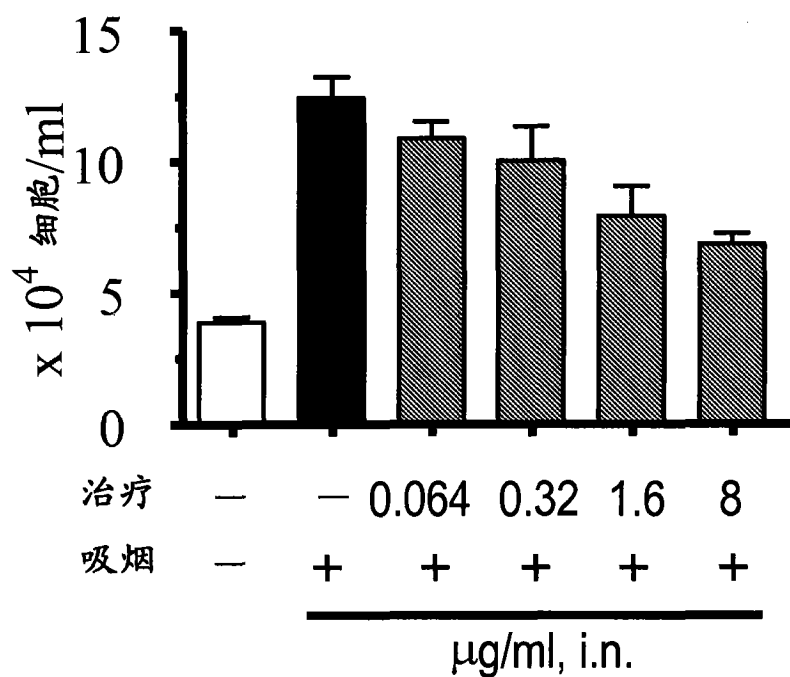
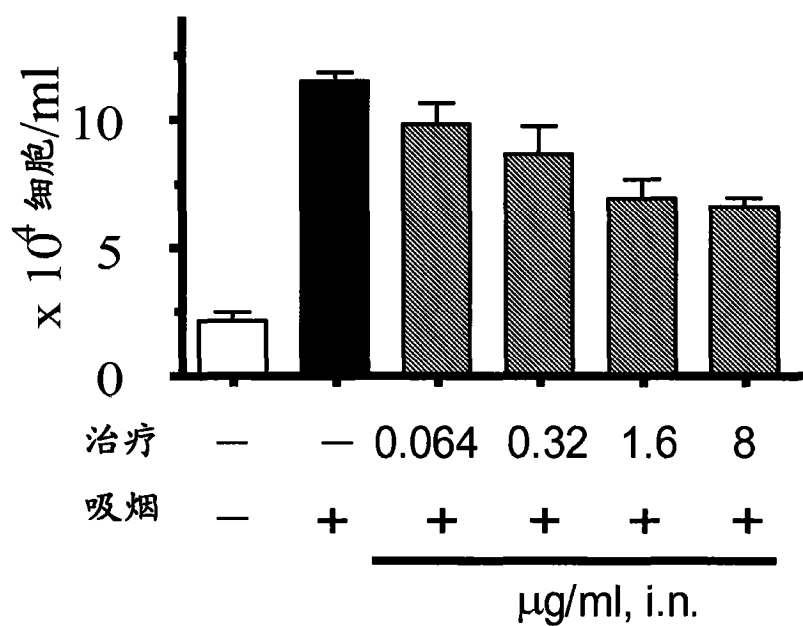


图 1 :BALF 中的嗜中性粒细胞积聚 (实施例 8)

图 2 :BALF 中的 MOMA2⁺ 巨噬细胞积聚 (实施例 8)

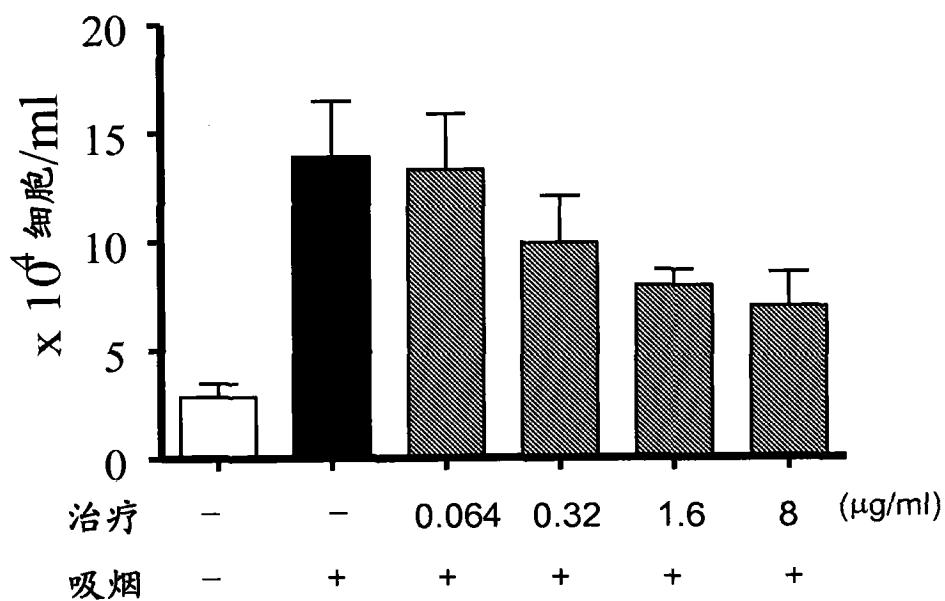
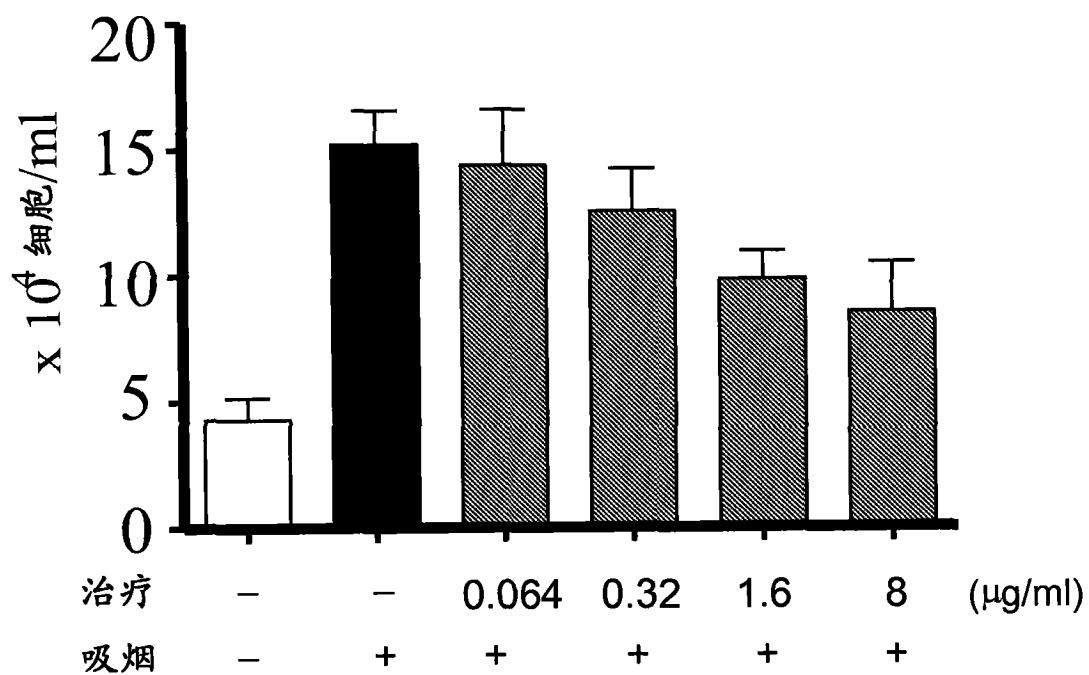


图 3: BALF 中的嗜中性粒细胞积聚 (实施例 42)

图 4: BALF 中的 MOMA2⁺ 巨噬细胞积聚 (实施例 42)

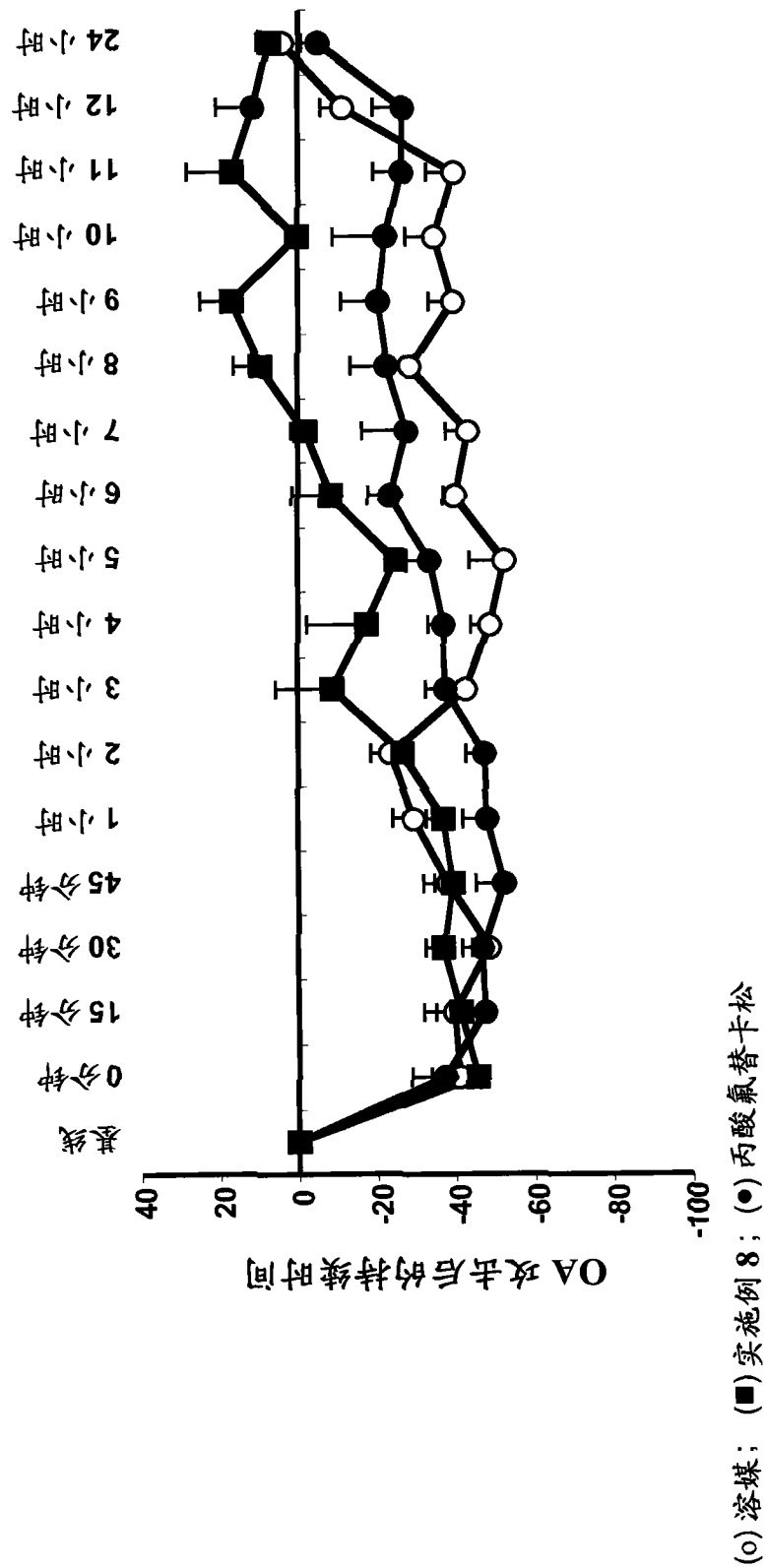


图 5：在 OVA 敏化 PIV3 感染豚鼠中在 OVA 暴露后 sGaw 值的变化

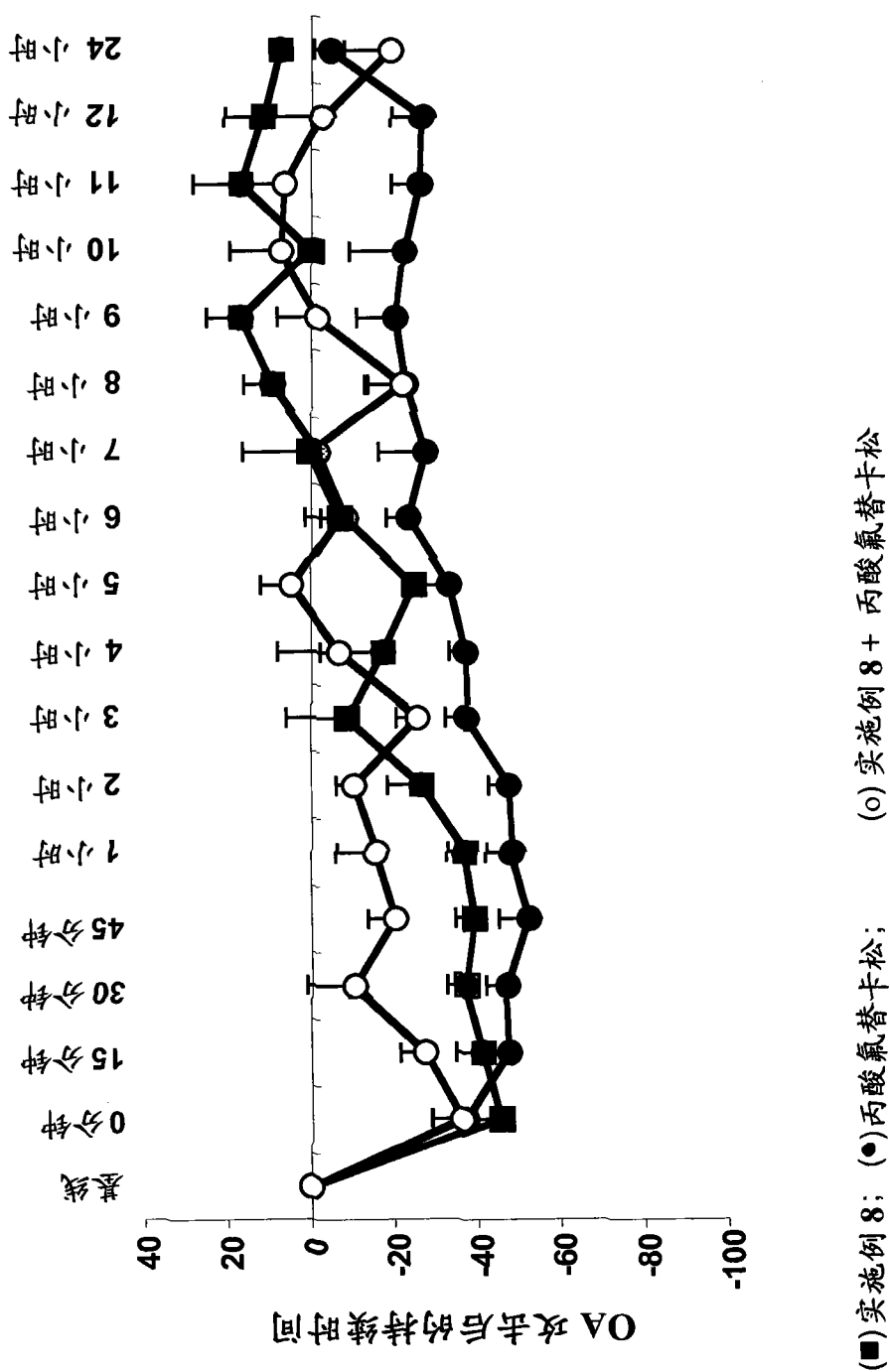


图 6 : 在 OVA 敏化 PIV3 感染豚鼠中在 OVA 暴露后 sGaw 值的变化