

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480025384.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 11 日

[11] 公开号 CN 1845726A

[22] 申请日 2004.9.6

[21] 申请号 200480025384.7

[30] 优先权

[32] 2003.9.4 [33] DK [31] PA200301264

[86] 国际申请 PCT/EP2004/052046 2004.9.6

[87] 国际公布 WO2005/023237 英 2005.3.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.3

[71] 申请人 波塞东医药公司

地址 丹麦巴勒鲁普

[72] 发明人 S·P·奥勒森 M·格伦奈特

P·克里斯托弗森 D·斯特罗贝克

J·德姆尼兹 R·S·汉森

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 顾颂邈

权利要求书 22 页 说明书 43 页 附图 4 页

[54] 发明名称

用于治疗心脏心律失常的 ERG 通道开放剂

[57] 摘要

本发明涉及 ERG 通道开放剂用于治疗心律失常的用途，以及各具体化合物用于治疗这类疾病的用途。在本发明一单独方面，提供了可用作 ERG 通道开放剂的新颖化合物。

1. 用于治疗、预防或缓解心脏疾病、障碍或病症的药物组合物，所述组合物包括

- 治疗有效量的能够活化 ERG 通道的化合物，和
- 可药用载体或赋型剂。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述 ERG 通道是人类 ERG1（人类 Ether-a-go-go 相关基因通道，HERG1 通道）、小鼠（家鼠）ERG1 通道、大鼠（大鼠）ERG1 通道、昆虫（黑腹果蝇）ERG1 通道、犬（家犬）ERG1 通道、或马（家马）ERG1 通道。

3. 权利要求 1-2 中任意一项的药物组合物，其中所述化合物能够选择性地活化与 KCNE1 和/或 KCNE2、和/或其它辅助蛋白形成复合物的 ERG 通道。

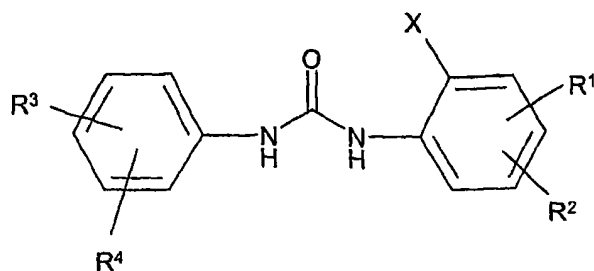
4. 权利要求 1-2 中任意一项的药物组合物，其中所述化合物能够选择性地活化与 KCNE1 和/或 KCNE2 形成复合物的 HERG1 通道。

5. 权利要求 1-4 中任意一项的药物组合物，其中所述心脏疾病、障碍或病症是心律失常、房性心律失常、室性心律失常、心房颤动、心室颤动、过速心律失常、房性过速心律失常、室性过速心律失常、缓慢心律失常、或者任意的由例如心肌缺血、心肌梗塞、心脏肥大、心肌病或遗传疾病引起的其它异常节律。

6. 权利要求 1-4 中任意一项的药物组合物，其中所述心脏疾病、障碍或病症是心肌缺血、缺血性心脏疾病、肥厚性心脏、心肌炎或心力衰竭。

7. 权利要求 1-4 中任意一项的药物组合物，其中所述心脏疾病、障碍或病症是心律失常、心房颤动和/或室性过速心律失常。

8. 权利要求 1-7 中任意一项的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐，



(I)

其中

X表示羟基、烷氧基、氨基、羧基、烷基-羰基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、或者1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

9. 权利要求8的药物组合物，其中

X表示羟基、氨基、羧基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、或者1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

10. 权利要求8的药物组合物，其中所述ERG通道活化化合物是式I化合物，其中

X表示羟基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

11. 权利要求10的药物组合物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲

酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基。

12. 权利要求 11 的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是

- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-3-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,4-二羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧羰基-5-氯苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧羰基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,5-二羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲氧基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-甲氧羰基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(3-羧基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-羟基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-甲氧羰基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-硝基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-6-硝基-苯基)-脲;
- 1-[4-(N-乙基-氨基磺酰基)-苯基]-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1,3-双-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
- 1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二羟基-苯基)-脲;
- 1-(4-氯-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-溴-苯基)-脲; 或者

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;

或其可药用盐。

13. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

X 表示羧基; 同时

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

14. 权利要求 13 的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是式 I 化合物, 其中

X 表示羧基; 并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷氧基-羰基和卤代烷基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

15. 权利要求 14 的药物组合物, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、和/或苯基。

16. 权利要求 15 的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是

- 1-苯基-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(2-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(3-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(3-硝基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(4-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(4-溴-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(4-硝基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-3-甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-溴-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-氟-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-6-甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-氟-苯基)-脲;
- 1-(4-氟-苯基)-3-(2-羧基-3-碘-苯基)-脲;
- 1-(2-氟-苯基)-3-(2-羧基-5-氟-苯基)-脲;
- 1-(4-氟-苯基)-3-(2-羧基-5-氟-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-溴-苯基)-脲;
- 1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-4-溴-苯基)-脲;

1-(4-联苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲; 或者

1-(2-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;

或其可药用盐。

17. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

X 表示四唑基; 并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

18. 权利要求 17 的药物组合物, 其中

X 表示 1H-四唑基; 并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示 Cl、Br、F、羟基、烷基、烷氧基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、氨基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代: Cl、Br、F、 CF_3 、 OCF_3 、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-

烷基-氨磺酰基；其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲；

1-(3-乙酰基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲；

1-(4-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲；

1-(2-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(2-氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(2-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(2-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(2-乙基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(2-硝基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-乙酰基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-甲氧基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-硝基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3,4-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-硝基-4-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-(3-三氟甲基-4-氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-

脲；

1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

1-[3,5-双-三氟甲基-苯基]-3-[4-溴-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-

脲；

1-(3,5-二甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲；

- 1-(4-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(4-乙氧基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(4-甲氧基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(4-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(4-硝基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(4-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-[4-(2-丙基)-苯基]-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氨基-苯基]-脲;
- 1-(3-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-联苯基]-脲;
- 1-(3-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-硝基)-联苯基]-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-硝基)-联苯基]-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-三氟甲基)-联苯基]-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-乙氧羰基)-联苯基]-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-羧基)-联苯基]-脲;
- 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基磺酰基)-联苯基]-脲;
- 1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基磺酰基)-联苯基]-脲;
- 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基甲酰基)-联苯基]-脲;
- 1-(3,5-二氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-三氟甲基)-联苯基]-脲;
- 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基磺酰基)-联苯基]-脲;
- 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4,6-二氟-苯基]-脲;

基]-脲;

1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-N,N-二甲基氨基甲酰基-乙基)-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氨基-苯基]-脲;

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(N-羧基-甲基)-氨基甲酰基-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-N,N-二甲基-氨基甲酰基-乙烯基)-苯基]-脲;

1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-甲氧基-羰基-乙烯基)-苯基]-脲;

1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;

1-(4-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氯-苯基]-脲;

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氯-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(甲基-羰基-氨基)-苯基]-脲; 或者

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-氯-联苯基)]-脲;

或其可药用盐。

20. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

X 表示 2, 4-二氢-[1, 2, 4]三唑-3-酮; 并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

21. 权利要求 20 的药物组合物, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代: 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

22. 权利要求 21 的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-1H-[1, 2, 4]三唑-3-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基甲酰基)-联苯基]-脲;

或其可药用盐。

23. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

X 表示 4H-[1, 2, 4]噁二唑-5-酮; 并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

24. 权利要求 23 的药物组合物, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代: 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

25. 权利要求 24 的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-[1, 2, 4]噁二唑-3-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基甲酰基)-联苯基]-脲; 或

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-[1, 2, 4]噁二唑-3-基)-5-氯-苯基]-脲;

或其可药用盐。

26. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

X 表示 1, 2-二氢-[1, 2, 4]三唑-3-酮; 并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

27. 权利要求 26 的药物组合物, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代: 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

28. 权利要求 27 的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(3-氧代-2, 3-二氢-[1, 2, 4]三唑-1-基)-苯基]-脲;

或其可药用盐。

29. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

X 表示氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基或 N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

30. 权利要求 29 的药物组合物，其中

X 表示氨磺酰基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、 CF_3 、 OCF_3 ；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

31. 权利要求 30 的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨磺酰基-5-氯-苯基)-脲；或其可药用盐。

32. 权利要求 8 的药物组合物，其中

X 表示羟基氨基羰基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲

酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

33. 权利要求 32 的药物组合物，其中

X 表示羟基氨基羰基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、 CF_3 、 OCF_3 ；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

34. 权利要求 33 的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(羟基-氨基-羰基)-苯基]-脲；

或其可药用盐。

35. 权利要求 8 的药物组合物，其中

X 表示氨基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-

二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其中

X 表示氨基；并且

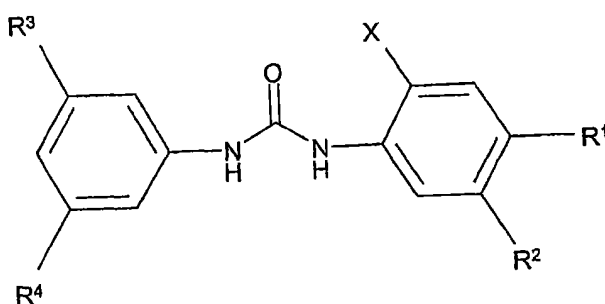
R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、 CF_3 、 OCF_3 ；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

37. 权利要求 36 的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨基-5-氯-苯基)-脲；

或其可药用盐。

38. 权利要求 1-7 中任意一项的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是式 II 的二苯基脲衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐，



(II)

其中 X 表示羟基、羧基、氨基、羟基氨基羰基、氨磺酰基或 1H-四唑-5-基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素和/或卤代烷基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

39. 权利要求 38 的药物组合物，其中所述 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲；

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[4-溴-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲；

1, 3-双-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(3, 5-二氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-三氟甲基-联苯基)]-脲;

1-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-氟-苯基)-脲;

1-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4, 6-二氟-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨基磺酰基-5-氟-苯基)-脲;

1-(4-氟-苯基)-3-(2-羧基-3-碘-苯基)-脲;

1-(2-氟-苯基)-3-(2-羧基-5-氟-苯基)-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(4-氟-苯基)-3-(2-羧基-5-氟-苯基)-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲基-苯基)-脲;

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(羟基-氨基-羰基)-苯基]-脲;

1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氟-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨基-5-氟-苯基)-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-溴-苯基)-脲;

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氟-苯基)-脲;

1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

脲;

1-(3, 5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氟-苯基]-脲;

脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3-氟-4-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

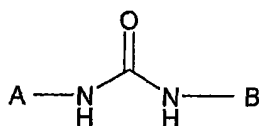
1-(3, 5-二氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氟-苯基]-脲;

1-(3, 5-二氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲; 或者

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氯-苯基]-
脲;

或其可药用盐。

40. 权利要求 1-7 中任意一项的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是式 III 的脲衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐、或其 N-氧化物,



(III)

其中 A 和 B 各自独立地表示任选被 X、R¹ 和/或中的一个或多个 R² 取代的单环碳环或杂环基团, 其中

X 表示羟基、烷氧基、氨基、羧基、烷基-羰基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、或 1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮; 并且

R¹ 和 R² 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基。

41. 权利要求 40 的药物组合物, 其中

A 表示选自环己基和苯基的单环碳环基团, 所述单环碳环基团任选被 R^1 和/或 R^2 取代; 并且

B 表示苯基或者选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基的单环杂环基团、或其 N-氧化物, 所述碳环或杂环基团任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代。

42. 权利要求 41 的药物组合物, 其中

A 表示任选被 R^1 和/或 R^2 取代的苯基; 并且

B 表示吡啶基或嘧啶基、或其 N-氧化物, 所述碳环或杂环基团任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代。

43. 权利要求 40 的药物组合物, 其中

A 表示任选被 R^1 和/或 R^2 取代的吡啶基; 并且

B 表示苯基或者选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基的单环杂环基团、或其 N-氧化物, 所述碳环或杂环基团任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代。

44. 权利要求 40-43 中任意一项的药物组合物, 其中

X 表示羟基、羧基或四唑基。

45. 权利要求 40-44 中任意一项的药物组合物, 其中

R^1 和 R^2 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、羧基和/或烷氧基-羰基。

46. 权利要求 40 的药物组合物, 其中所述脲衍生物是

1-嘧啶-2-基-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(2-羟基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(3-氟甲基-苯基)-脲;

1-(1-氧基-吡啶-2-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(3,5-二羟基-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;

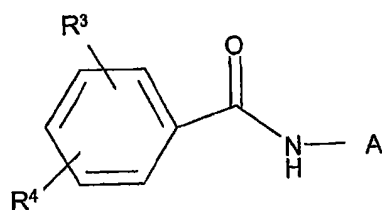
1-(1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-4-羧基-嘧啶-5-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;

1-(2-羧基-吡嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;

1-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-苯基-脲;

1-(2-羧基-5-氯-苯基)-3-环己基-脲;
 1-(3-羧基-吡啶-2-基)-3-(2-氯-吡啶-3-基)-脲;
 1-(2-氯-吡啶-3-基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;
 1-(3-羧基-5-氯-吡啶-2-基)-3-(3, 5-二氯-苯基)-脲;
 或其可药用盐。

47. 权利要求 1-7 中任意一项的药物组合物, 其中所述 ERG 通道活化化合物是式 IV 的苯甲酰胺衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐,



(IV)

其中 A 表示任选被 X、R¹ 和/或 R² 中的一个或多个取代的单环碳环或杂环基团, 其中

X 表示羟基、烷氧基、氨基、羧基、烷基-羰基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、或 1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮; 并且

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基、苯基和/或苯胺基, 所述苯基或苯胺基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷

氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氮磺酰基、N-烷基-氮磺酰基、和 N,N-二-烷基-氮磺酰基。

48. 权利要求 47 的药物组合物，其中

A 表示任选被 X、R¹ 和/或 R² 中的一个或多个取代的苯基或吡啶基。

49. 权利要求 47-48 中任意一项的药物组合物，其中

X 表示羟基、羧基或四唑基。

50. 权利要求 47-49 中任意一项的药物组合物，其中

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、羧基和/或烷氧基-羰基、苯基和/或苯胺基，所述苯基或苯胺基可以任选地被一个或两个选自卤素、卤代烷基和卤代烷氧基的取代基取代。

51. 权利要求 50 的药物组合物，其中

R¹ 和 R² 各自独立地表示卤素、羟基、硝基、CF₃、苯基和/或苯胺基，所述苯基或苯胺基任选被卤素和/或 CF₃ 取代；并且

R³ 和 R⁴ 各自独立地表示卤素、羟基、硝基和/或 CF₃。

52. 权利要求 51 的药物组合物，其中所述苯甲酰胺衍生物是

N-[3-氯-4-(4-氯-苯基氨基)-苯基]-2-羟基-5-硝基-苯甲酰胺；

N-[3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺；

或其可药用盐。

53. 能够活化 ERG 通道的化合物、或其可药用加成盐在制备用于治疗、预防或缓解哺乳动物包括人的心脏疾病、障碍或病症的药物组合物/药物中的用途。

54. 根据权利要求 53 的用途，其中所述心脏疾病、障碍或病症是心律失常、房性心律失常、室性心律失常、心房颤动、心室颤动、过速心律失常、房性过速心律失常、室性过速心律失常、缓慢心律失常、或者任意的由例如心肌缺血、心肌梗塞、心脏肥大、心肌病或遗传疾病引起的其它异常节律。

55. 根据权利要求 53 的用途, 其中所述心脏疾病、障碍或病症是心肌缺血、缺血性心脏疾病、肥厚性心脏、心肌炎或心力衰竭。

56. 权利要求 53 的用途, 其中所述心脏疾病、障碍或病症是心律失常、心房颤动和/或室性过速心律失常。

57. 治疗、预防或缓解活的动物体包括人的心脏疾病、障碍或病症的方法, 该疾病、障碍或病症对 ERG 通道的活化有应答, 所述方法包括向有此需要的活的动物体施用治疗有效量的能够活化 ERG 通道的化合物、或其可药用加成盐的步骤。

用于治疗心脏心律失常的 ERG 通道开放剂

技术领域

本发明涉及 ERG 通道开放剂用于治疗心律失常的用途，以及各具体化合物用于治疗这类疾病的用途。在本发明一单独方面，提供了可用作 ERG 通道开放剂的新颖化合物。

背景技术

心脏这种肌肉通过每秒钟收缩 1-3 次来抽吸循环中的血液。心跳就是由于单独的心脏肌肉细胞（心肌细胞）同时收缩而引起的。细胞收缩的同步受电心脏冲动（心脏动作电位）控制，而电心脏冲动产生于正结点的起搏细胞中，它通过特定传导系统迅速向心脏传播。

冲动产生和冲动传导出现故障可能是因为疾病、药物治疗或者电解质失衡引起的结果。这种冲动障碍被称作心律不齐或心律障碍（dysrhythmia），它们可能导致不安、血栓（emboli）、晕厥或者猝死。

一类在分子水平上被称作离子通道的蛋白质因为能够跨过细胞膜传导电流而构成了心脏电事件的基础。因此，不同类型的离子通道通过各自的神经系统可以在心脏动作电位的产生和传导以及心率的调节中发挥作用，另外还可以在个体心脏细胞的收缩过程中发挥作用。因此，不同类型的离子通道成了抗心律失常药物的良好靶点，而很多市售抗心律失常药物正是通过与离子通道相互作用而产生治疗效果。

负责终止心脏动作电位的一类离子通道是人类 ERG1 通道（人类 Ether-a-go-go 相关基因通道，HERG1 通道），它对钾离子的渗透具有选择性。由药物或遗传功能障碍引起的上述通道被阻断可能会导致心律不齐。

很多药物已经显示出可以阻断 ERG 通道，包括那些具有抗精神病、抗抑郁、抗组胺和抗菌活性的化合物。最近几年，其中的几种药物由

于具有促心律失常 (pro-arrhythmic) 效应已经被撤出市场、或者被划入处方用药。使用药物阻断 HERG1 通道可能导致动作电位复极期间和静息相的心脏动作电位延长和钾电导降低。动作电位延长在 ECG 中反映为 Q 和 T 波之间的距离延长, 因而这种病症被称作获得性长 QT 综合征。接受 HERG1 阻断药物治疗的患者可能会发展为严重的室性心动过速 (称作扭转型室性心动过速), 这样最终可能导致晕厥, 甚至可能心脏停搏。

HERG1 通道是很多引起遗传性长 QT 综合征的遗传突变的靶点。这类患者也会形成严重的扭转性心动过速类型的心律不齐以及很多其它类型的心律不齐, 包括缓慢心律失常。这类患者目前通常使用肾上腺素能 β -受体阻断剂或者可能具有心脏内除颤器 (ICD) 的起搏器进行治疗。

绝大多数现有的市售抗心律失常药是在发现其分子靶点之前被研发出来的。然而, 后来才发现其中很多药物的分子靶点是离子通道。

抗心律失常药通常被分为四大类。

第一类化合物阻断心脏电压依赖型钠通道。某些第一类化合物还具有影响心脏动作电位的其它活性, 因而进一步被细分为三小类:

第 1A 类化合物是延长动作电位的钠通道阻断剂, 例如奎尼丁或丙吡胺。

第 1B 类化合物是缩短动作电位的钠通道阻断剂, 例如利多卡因、美西律或苯妥英。

第 1C 类化合物是不改变动作电位持续时间的钠通道阻断剂, 例如氟卡尼或普罗帕酮。

第一类化合物 1 与钠通道在其开放期或失活期发生相互作用, 在闭合期 (舒张期) 从钠通道上离解出来。离解的速率决定了它们是否显示出依赖于频率的通道阻断作用。某些第一类化合物除了具有钠通道阻断活性之外, 还可以阻断钾或钙渗透性通道的亚型。

第二类化合物是 β -肾上腺素受体阻断剂, 包括药物例如阿替洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔或普萘洛尔。 β -肾上腺素受体阻断剂可选择

性地针对心脏 $\beta 1$ -受体, 或者对 $\beta 1$ -和 $\beta 2$ -受体具有亲和力。某些这类化合物也具有内在的 β -刺激活性。

第三类化合物是钾通道阻断剂例如胺碘酮, 这类化合物通过阻断钾通道延迟动作电位的复极化而使动作电位延长。第三类化合物在很多患者中不显示作用, 甚至可能促心律失常, 这可能是因为它们对降低的钾电流具有扰动活性。

第四类化合物是 L-类型钙通道的阻断剂, 例如维拉帕米。

除了这四类化合物之外, 还发现地高辛和腺苷也可用于治疗心律不齐。

WO 96/28537 描述了长 QT 基因以及用于诊断或预防出现长 QT 综合征的方法。WO 00/06772 描述了长 QT 基因 HERG1 中的突变现象及其基因体结构。WO 02/42417 描述了一种新的人类 ERG (HERG2) 通道。WO 02/42735 描述了一种识别 HERG 通道抑制剂的方法。然而, HERG1 通道开放剂用于治疗心律失常的用途还从来没有被报道过。

另外, WO 94/22807、WO 96/25157、WO 97/45400、WO 97/45111、WO 98/47879、WO 00/24707 和 WO 2004/022529 描述了可用作钾通道调节剂或氯化物通道阻断剂的豚衍生物, 但是并没有报道这些化合物对 HERG1 通道具有活性。

发明概述

本发明基于下述发现, 即与人类 ERG 通道功能障碍或阻断使心肌细胞脱稳定以及使复极化延迟相反, 我们发现心脏 ERG 电流增加有助于使心肌细胞复极化, 同时可以稳定处于复极化和静息期的细胞。ERG 电流增加可以抑制早期和晚期后除极以及再进入心律不齐的机制。因此, 我们发现活化 ERG 通道可治疗所有的重度心律失常。

如上所述, 用于本发明中的 HERG 通道开放剂不同于已知的抗心律失常药, 并且代表了一种新的治疗原理, 在提高动作电位易激期 (vulnerable period) 期间的钾电流、以及因为缓慢闭合通道而稳定易激期之后的心肌细胞两方面均具有优势。

其次，本发明还基于发现某些脲和苯甲酰胺衍生物可用作 ERG 通道活化剂。

因此，在第一方面，本发明提供了用于治疗、预防或缓解哺乳动物包括人的心脏疾病、障碍或病症的药物组合物，所述组合物包括

- 治疗有效量的能够活化 ERG 通道的化合物，和
- 可药用载体或赋型剂。

在另一方面，本发明涉及能够活化 ERG 通道的化合物、或其可药用加成盐在制备可用于治疗、预防或缓解哺乳动物包括人的心脏疾病、障碍或病症的药物组合物/药物中的用途。

在又一方面，本发明提供了一种治疗、预防或缓解活动物体包括人的心脏疾病、障碍或病症的方法，该疾病、障碍或病症对 ERG 通道的活化有应答，所述方法包括向前述有该需要的活的动物体施用治疗有效量的能够活化 ERG 通道的化合物、或其可药用加成盐的步骤。

在最后一方面，本发明提供了可用作 ERG 通道开放剂的新颖化合物。

根据下面的详细说明和实施例，本发明其它的目的对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

发明详述

ERG 通道开放化合物

从一方面来看，本发明涉及 ERG 通道开放化合物用于治疗、预防或缓解哺乳动物包括人的心脏疾病、障碍或病症的用途。

在本发明上下文中，ERG 通道开放化合物是指通过电生理学方法、特别是描述在例如 Hamill OP, Marly A, Neher E, Sakmann B & Sigworth FJ: Improved patch-clamp techniques for high resolution current recordings from cells and cell-free membrane patches; Pfluoers Arch. 1981 391 85-100 中的膜片钳(patch clamp)技术检测在等于或大于 30 μmol 、优选等于或大于 10 μmol 、更优选等于或大于 1 μmol 、最优选等于或大于 0.1 μmol 的浓度下能够

活化(提高)ERG 电流的化合物。

在优选实施方案中,本发明的 ERG 通道开放化合物是选择性的 ERG 通道开放化合物。

在优选实施方案中,所述 ERG 通道是 ERG1 通道。在更优选的实施方案中,所述 ERG 通道是由 Warmke & Ganetzky; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 3438-3442 克隆的、由 Trudeau Mc 等人; Science 1995, 269, 92-95 和 Sanguinetti MC 等人; Cell 1995, 81, 299-307 功能性描述的人类 ERG1 (人类 Ether-a-go-go 相关基因通道, HERG1 通道)通道。

在另一优选实施方案中,所述 ERG 通道是由 London B 等人; Circ. Res. 1997, 81, 870-878 克隆的小鼠(家鼠(*Mus musculus*)) ERG1 通道。

在第三优选实施方案中,所述 ERG 通道是由 Bauer CK 等人; Receptors Channels 1998, 6, 19-29 克隆的大鼠(大鼠(*Rattus norvegicus*)) ERG1 通道。

在第四优选实施方案中,所述 ERG 通道是由 Titus SA 等人; J. Neurosci. 1997, 17, 875-881 克隆的昆虫(黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)) ERG1 通道。

在第五优选实施方案中,所述 ERG 通道是由 Zehelein J 等人; Eur. J. Physio. 2001, 442, 875-881 克隆的犬(家犬(*Canis familiaris*)) ERG1 通道。

在第六优选实施方案中,所述 ERG 通道是由 Finley MR 等人; Am. J. Physio. Heart Circ. Physio. 2002, 283, H126-H138 克隆的马(家马(*Equus caballus*)) ERG1 通道。

测量化合物活化 ERG 通道的能力可以基于单独的 ERG 通道测量,也可以利用 ERG 通道与 KCNE1、和/或 KCNE2、和/或其它辅助蛋白形成的复合物测量。KCNE1 也称作 mirK, KCNE2 也称作 mirP, 描述在 Abbott GW 等人; Cell 1999 97 175-187 中。

特别地,测量化合物活化 ERG 通道的能力可以通过任意一种常规

的电生理学方法完成，优选描述在例如操作实施例中的膜片钳技术。

心脏疾病

本发明涉及 ERG 通道开放化合物用于治疗、预防或缓解心脏疾病、障碍或病症的用途。在本发明上下文中，心脏疾病、障碍或病症是指任意一种与心脏异常节律相关的疾病、障碍或病症。

在更具体的实施方案中，本发明的心脏疾病、障碍或病症是心律失常、房性心律失常、室性心律失常、心房颤动、心室颤动、过速心律失常、房性过速心律失常、室性过速心律失常、缓慢心律失常、或者任意的由例如心肌缺血、心肌梗塞、心脏肥大、心肌病或遗传疾病引起的其它异常节律。

在另一具体的实施方案中，心脏疾病、障碍或病症是心肌缺血、缺血性心脏疾病、肥厚性心脏 (hypertrophic heart)、心肌炎 (cardiomyopathia) 或心力衰竭 (failing heart)。

在更优选的实施方案中，本发明的心脏疾病、障碍或病症是心脏心律失常、心房颤动和/或室性过速心律失常。

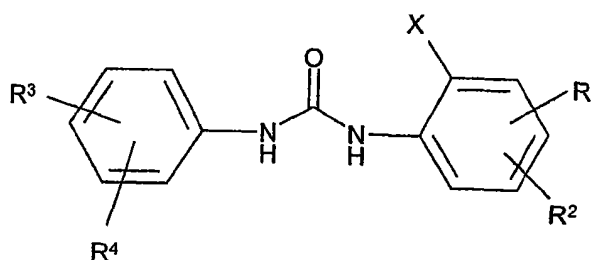
在最优选的实施方案中，本发明的心脏疾病、障碍或病症是心脏心律失常。

ERG 通道活化剂

从另一方面来看，本发明涉及治疗有效量的能够活化 ERG 通道、尤其是人类 ERG1 通道 (人类 Ether-a-go-go 相关基因通道，HERG1 通道) 的化合物的用途。

用于本发明中的优选 ERG 通道活化化合物是描述在例如 WO 94/22807、WO 96/25157、WO 97/45400、WO 97/45111、WO 98/47879、WO 2000/24707 和 WO 2004/022529 中的豚衍生物。

在更优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基豚衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐，



(I)

其中

X表示羟基、烷氧基、氨基、羧基、烷基-羰基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、或者1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在进一步更优选的实施方案中,用于本发明中的ERG通道活化化合物是式I的二苯基脲衍生物,其中

X 表示 OH、烷氧基、羧基、烷基-羰基、或四唑基；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、和烷氧基-羰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在再一更优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中

X 表示羟基、氨基、羧基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、或者 1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；并且

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在第二优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中

X 表示羟基；同时 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-

二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代:卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基;并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中, X 表示羟基;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代:卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷氧基-羰基和卤代烷基;并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中,用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-3-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,4-二羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧羰基-5-氯苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧羰基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-4-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,5-二羟基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲氧基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-甲氧羰基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-硝基-苯基)-脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-甲氧基-苯基)-脲;

1-(3-羧基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
1-(3-羟基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
1-(3-甲氧羰基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
1-(3-甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
1-(3-硝基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-6-硝基-苯基)-脲;
1-[4-(N-乙基-氨磺酰基)-苯基]-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
1,3-双-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2,6-二羟基-苯基)-脲;
1-(4-氯-苯基)-3-(2-羟基-4-甲氧基-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-溴-苯基)-脲; 或者
1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲; 或其可药用盐。

在第三优选实施方案中, 用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物, 其中 X 表示羧基; 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基, 所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、

和 N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，X 表示羧基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷氧基-羰基和卤代烷基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在进一步更优选的实施方案中，X 表示羧基；同时 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、和/或苯基。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

- 1-苯基-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(2-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(3-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(3-硝基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(4-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(4-溴-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(4-硝基-苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-3-甲基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-羟基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-硝基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲氧基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-溴-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-氟-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4,5-二甲氧基-苯基)-脲；
- 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-硝基-苯基)-脲；

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-6-甲基-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-硝基-苯基)-脲;
1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;
1-(4-氯-苯基)-3-(2-羧基-3-碘-苯基)-脲;
1-(2-氟-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;
1-(4-氯-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲基-苯基)-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-溴-苯基)-脲;
1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-4-溴-苯基)-脲;
1-(4-联苯基)-3-(2-羧基-苯基)-脲; 或者
1-(2-甲氧基-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;
或其可药用盐。

在第四优选实施方案中,用于本发明中的ERG通道活化化合物是式I的二苯基脲衍生物,其中X表示四唑基;并且时 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和N,N-二-烷基-氨基磺酰基;并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中,X表示1H-四唑基;并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4

中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代:卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、和烷氧基-羰基;其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在进一步更优选的实施方案中, X 表示 1H-四唑基; 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示 Cl、Br、F、羟基、烷基、烷氧基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、氨基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代: Cl、Br、F、 CF_3 、 OCF_3 、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基; 并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中, 用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

- 1-(3-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲;
- 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲;
- 1-(4-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲;
- 1-(2-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(2-氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(2-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(2-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(2-乙基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(2-硝基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(2-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(3-乙酰基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
- 1-(3-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-甲氧基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-硝基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3,4-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-硝基-4-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-
脲;
1-(3-三氟甲基-4-氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-[3,5-双-三氟甲基-苯基]-3-[4-溴-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲;
1-(3,5-二甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(4-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(4-乙氧基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(4-甲氧基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(4-甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(4-硝基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(4-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-[4-(2-丙基)-苯基]-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氨基-苯基]-脲;
1-(3-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-联苯基]-脲;
1-(3-溴-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-硝基)-联苯基]-
脲;
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-硝基)-联苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-三氟甲基)-联苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-乙氧羰基)-联苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-羧基)-联苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基磺酰基)-联苯基]-脲;

1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基磺酰基)-联苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基甲酰基)-联苯基]-脲;

1-(3,5-二氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-三氟甲基)-联苯基]-脲;

1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基磺酰基)-联苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4,6-二氯-苯基]-脲;

1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-N,N-二甲基氨基甲酰基-乙基)-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氨基-苯基]-脲;

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(N-羧基-甲基)-氨基甲酰基-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-N,N-二甲基-氨基甲酰基-乙烯基)-苯基]-脲;

1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-甲氧基-羰基-乙烯基)-苯基]-脲;

1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;

1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;

1-(4-联苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氯-苯基]-脲;

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氯-苯基]-脲;

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(甲基-羰基-氨基)-苯基]-脲; 或者

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(4'-氯-联苯基)]-脲;

或其可药用盐。

在第五优选实施方案中,用于本发明中的ERG通道活化化合物是式I的二苯基脲衍生物,其中X表示2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮;并且R¹、R²、R³和R⁴中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基,所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰

基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，X 表示 2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基甲酰基)-联苯基]-脲；

或其可药用盐。

在第六优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中 X 表示 4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-

二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，X 表示 4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-[1, 2, 4] 噁二唑-3-基)-4-(4'-N,N-二甲基-氨基甲酰基)-联苯基]-脲；或

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(5-氧代-4, 5-二氢-[1, 2, 4] 噁二唑-3-基)-5-氯-苯基]-脲；

或其可药用盐。

在第七优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中 X 表示 1, 2-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基

基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，X 表示 1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被选自下述的取代基取代：卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-脲；

或其可药用盐。

在第八优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中 X 表示氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基或 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-

烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中 X 表示氨磺酰基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、 CF_3 、 OCF_3 ；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨磺酰基-5-氟-苯基)-脲；

或其可药用盐。

在第九优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中 X 表示羟基氨基羰基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，X 表示羟基氨基羰基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、 CF_3 、 OCF_3 ；其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

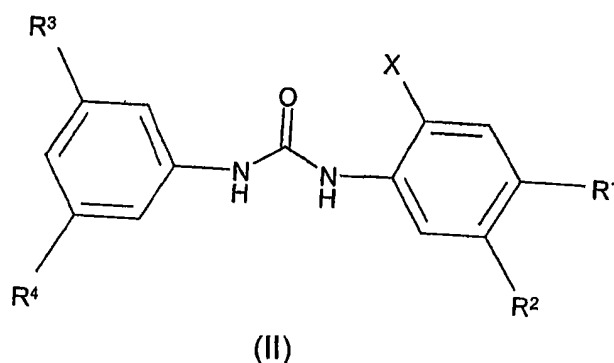
在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(羟基-氨基-羰基)-苯基]-脲；或其可药用盐。

在第十优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 I 的二苯基脲衍生物，其中 X 表示氨基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨基磺酰基；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在更优选的实施方案中，X 表示氨基；并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个各自独立地表示卤素、 CF_3 、 OCF_3 ；并且其余的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨基-5-氟-苯基)-脲；或其可药用盐。

在第十一优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 II 的二苯基脲衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐，



其中 X 表示羟基、羧基、氨基、羟基氨基羰基、氨磺酰基或 1H-四唑-5-基；并且 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个各自独立地表示卤素和/或卤代烷基；并且其余的 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲；

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[4-溴-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲；

1,3-双-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲；

1-(3,5-二氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(3'-三氟甲基-联苯基)]-脲；

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲；

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4,6-二氯-苯基]-脲；

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨磺酰基-5-氯-苯基)-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-(2-羧基-3-碘-苯基)-脲；

1-(2-氟-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲；

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲；

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羧基-4-甲基-苯基)-脲；

1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲；

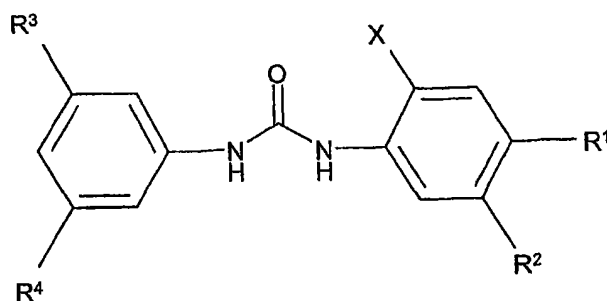
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(羟基-氨基-羰基)-苯基]-脲；

1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲；

1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-氨基-5-氯-苯基)-脲;
 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-溴-苯基)-脲;
 1-(2-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲;
 1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
 1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;
 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
 1-(3-氯-4-氟-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲;
 1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-氯-苯基]-脲;
 1-(3,5-二氯-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]-脲; 或者
 1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-5-氯-苯基]-脲;

或其可药用盐。

在第十二优选实施方案中,用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 II 的二苯基脲衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐,



(II)

其中 X 表示羟基、羧基或 1H-四唑-5-基; 并且 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中的至少一个各自独立地表示卤素和/或卤代烷基; 并且其余的 R¹、R²、

R^3 和 R^4 表示氢。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

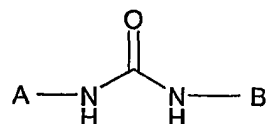
1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯-苯基)-脲；

1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[4-溴-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲；或

1,3-双-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲；

或其可药用盐。

在第十三优选实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 III 的脲衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐、或其 N-氧化物，



(III)

其中 A 和 B 各自独立地表示任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代的单环碳环或杂环基团，其中 X 表示羟基、烷氧基、氨基、羧基、烷基-羰基、羟基氨基羰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基、四唑基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮或 1,2-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；并且 R^1 和 R^2 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、N,N-二-烷基-氨磺酰基和/或苯基，所述苯基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨

基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和 N,N-二-烷基-氨磺酰基。

在更优选的实施方案中，A 表示选自环己基和苯基的单环碳环基团，所述单环碳环基团任选被 R^1 和/或 R^2 取代；B 表示苯基或者选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基的单环杂环基团、或其 N-氧化物，所述碳环或杂环基团任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代。

在进一步更优选的实施方案中，A 表示任选被 R^1 和/或 R^2 取代的苯基；B 表示吡啶基或嘧啶基、或其 N-氧化物，所述碳环或杂环基团任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代。

在另一优选的实施方案中，A 表示任选被 R^1 和/或 R^2 取代的吡啶基；B 表示苯基或者选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基的单环杂环基团、或其 N-氧化物，所述碳环或杂环基团任选被 X、 R^1 和/或 R^2 中的一个或多个取代。

在更优选的实施方案中，X 表示羟基、羧基或四唑基。

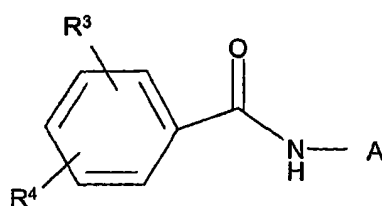
在进一步更优选的实施方案中， R^1 和 R^2 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、羧基和/或烷氧基-羰基。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是

- 1-嘧啶-2-基-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲；
- 1-(2-羟基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(3-氟甲基-苯基)-脲；
- 1-(1-氧基-吡啶-2-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲；
- 1-(3,5-二羟基-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲；
- 1-(1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-4-羧基-嘧啶-5-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲；
- 1-(2-羧基-吡嗪-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲；
- 1-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-苯基-脲；
- 1-(2-羧基-5-氟-苯基)-3-环己基-脲；

1-(3-羧基-吡啶-2-基)-3-(2-氯-吡啶-3-基)-脲;
 1-(2-氯-吡啶-3-基)-3-(2-羧基-5-氯-苯基)-脲;
 1-(3-羧基-5-氯-吡啶-2-基)-3-(3, 5-二氯-苯基)-脲;
 或其可药用盐。

在第十四优选实施方案中, 用于本发明中的 ERG 通道活化化合物是式 IV 的苯甲酰胺衍生物、或其对映体或对映体的混合物、或其可药用盐,



(IV)

其中 A 表示任选被 X、R¹ 和/或 R² 中的一个或多个取代的单环碳环或杂环基团, 其中 X 表示羟基、烷氧基、氨基、羧基、烷基-羰基、羟基氨基羰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基、四唑基、2, 4-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮、或 1, 2-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮; 并且 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨基磺酰基、N-烷基-氨基磺酰基、N,N-二-烷基-氨基磺酰基、苯基和/或苯胺基, 所述苯基或苯胺基可以任选地被一个或两个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、酰基、烷氧基-羰基、烷氧基-羰基-烷基、烷氧基-羰基-链烯基、N-(烷基-羰基)-氨基、氨基甲酰基、N-烷基-氨基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基

基甲酰基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-烷基、N,N-二-烷基-氨基甲酰基-链烯基、N-(羧基-烷基)-氨基甲酰基、氨磺酰基、N-烷基-氨磺酰基、和N,N-二-烷基-氨磺酰基。

在更优选的实施方案中，A表示任选被X、R¹和/或R²中的一个或多个取代的苯基或吡啶基。

在进一步优选的实施方案中，X表示羟基、羧基或四唑基。

在进一步更优选的实施方案中，R¹、R²、R³和R⁴各自独立地表示卤素、羟基、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、羧基和/或烷氧基-羰基、苯基和/或苯胺基，所述苯基或苯胺基可以任选地被一个或两个选自卤素、卤代烷基和卤代烷氧基中的取代基取代。

在再一步更优选的实施方案中，R¹和R²各自独立地表示卤素、羟基、硝基、CF₃、苯基和/或苯胺基，所述苯基或苯胺基任选被卤素和/或CF₃取代；并且R³和R⁴各自独立地表示卤素、羟基、硝基和/或CF₃。

在最优选的实施方案中，用于本发明中的ERG通道活化苯甲酰胺化合物是

N-[3-氯-4-(4-氯-苯基氨基)-苯基]-2-羟基-5-硝基-苯甲酰胺；
N-[3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺；
或其可药用盐。

在另一方面，本发明提供了可用作ERG通道活化剂的新颖化合物。

在优选实施方案中，本发明的化合物是选自下述的式III的豚衍生物：

- 1-嘧啶-2-基-3-(3-三氟甲基-苯基)-豚；
- 1-(2-羟基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(3-氟甲基-苯基)-豚；
- 1-(1-氧基-吡啶-2-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-豚；
- 2,6-二氧代-5-[3-(3-三氟甲基-苯基)-豚基]-1,2,3,6-四氢-嘧啶-4-甲酸；
- 3-[3-(3-三氟甲基-苯基)-豚基]-吡嗪-2-甲酸；
- 1-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-豚；

1-(5-氯-2-羟基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(3,5-二羟基-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;
4-氯-2-[3-(2-氟-苯基)-脲基]-苯甲酸;
4-氯-2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯磺酰胺;
1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-N,N-二甲基氨基甲酰基-乙基)-苯基]-脲;
1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-脲;
1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲;
3'-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲酰胺; 以及
3'-(5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲酰胺;
或其可药用盐。

在另一优选实施方案中,本发明的化合物是选自下述的式 I 的二苯基脲衍生物:

1-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(5-氯-2-羟基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲;
1-(3,5-二羟基-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;
4-氯-2-[3-(2-氟-苯基)-脲基]-苯甲酸;
4-氯-2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯磺酰胺;
1-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-(2-N,N-二甲基氨基甲酰基-乙基)-苯基]-脲;
1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-脲;
1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲;
3'-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲酰胺; 和
3'-(5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟

甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲酰胺;

或其可药用盐。

在第三优选实施方案中,本发明的化合物是选自下述的式 IV 的苯甲酰胺衍生物:

N-[3-氯-4-(4-氯-苯基氨基)-苯基]-2-羟基-5-硝基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺;

或其可药用盐。

本发明的化合物可以按照实施例 5 中描述的方法制备得到。

取代基定义

在本发明上下文中,卤素表示氟、氯、溴或碘。因此,三卤代甲基表示例如三氟甲基、三氯甲基和类似的三卤代甲基。

在本发明上下文中,烷基是指单价饱和、直链或支链烃链。所述烃链优选含有 1-18 个碳原子(C_{1-18} -烷基),更优选含有 1-6 个碳原子(C_{1-6} -烷基;低级烷基),包括戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基和异己基。在优选实施方案中,烷基表示 C_{1-4} -烷基,包括丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在本发明另一优选实施方案中,烷基表示 C_{1-3} -烷基,特别是甲基、乙基、丙基或异丙基。

在本发明上下文中,烷氧基是指"烷基-O-"基团,其中烷基定义同上。本发明优选的烷氧基实例包括甲氧基和乙氧基。

在本发明上下文中,烷氧基-羰基是指"烷基-O-(C=O)-"基团,其中烷基定义同上。本发明优选的烷氧基-羰基实例包括甲氧基-羰基和乙氧基-羰基。

在本发明上下文中,烷氧基-羰基-烷基是指"烷基-O-(C=O)-烷基-"基团,其中烷基定义同上。本发明优选的烷氧基-羰基-烷基实例包括甲氧基-羰基-甲基和乙氧基-羰基-甲基、甲氧基-羰基-乙基和乙氧基-羰基-乙基。

在本发明上下文中,烷氧基-羰基-链烯基是指"烷基-O-(C=O)-链烯基-"基团,其中烷基和链烯基定义同上。本发明优选的烷氧基-羰基-

链烯基实例包括甲氧基-羰基-乙烯基、乙氧基-羰基-乙烯基、甲氧基-羰基-丙烯基和乙氧基-羰基-丙烯基。

在本发明上下文中，硫代烷基是指"烷基-S-"基团，其中烷基定义同上。

在本发明上下文中，卤代烷基是指定义同上的烷基，所述烷基被卤素一或多次取代。本发明优选的卤代烷基包括三卤代甲基和三卤代乙基。

在本发明上下文中，卤代烷氧基是指定义同上的烷氧基，所述烷氧基被卤素一或多次取代。本发明优选的卤代烷氧基包括三卤代甲氧基和三卤代乙氧基。

在本发明上下文中，酰基是指羧基(-COOH)或烷基-羰基(烷基-CO-)，其中烷基定义同上。本发明优选的酰基实例包括羧基、乙酰基和丙酰基。

在本发明上下文中，仅含碳作为环原子的单环碳环基团具体可以是芳香性的(即芳基)、或饱和或部分饱和的。本发明优选的单环碳环基团包括5-和6-元单环碳环基团。本发明最优选的单环碳环基团包括环己基和苯基。

在本发明上下文中，单环杂环基团是环结构中含有一个或多个杂原子的环状化合物。优选的杂原子包括氮(N)、氧(O)和硫(S)。所述环结构中的一个或多个具体可以是芳香性的或部分饱和的(即杂芳基)、或完全饱和的。本发明优选的杂环单环基团包括5-和6-元杂环单环基团。

本发明优选的5-6元单环杂环基团包括呋喃基，特别是呋喃-2-或3-基；噻吩基，特别是噻吩-2-或3-基；硒代苯基，特别是硒代苯-2-或3-基；吡咯基(吡咯基)，特别是吡咯-2-或3-基；咪唑基，特别是咪唑-2、4-或5-基；噻唑基，特别是噻唑-2、4-或5-基；咪唑基，特别是咪唑-2-或4-基；吡唑基，特别是吡唑-3-或4-yl；异咪唑基，特别是异咪唑-3、4-或5-基；异噻唑基，特别是异噻唑-3-、4-或5-基；噁二唑基，特别是1、2、3-噁二唑-4-或5-基、或1,3,4-噁二唑

-2-基；三唑基，特别是1,2,3-三唑-4-基或1,2,4-三唑-3-基；噻二唑基，特别是1,2,3-噻二唑-4-或5-基、或1,3,4-噻二唑-2-基；吡啶基，特别是吡啶-2-、3-或4-基；哒嗪基，特别是哒嗪-3-或4-基；嘧啶基，特别是嘧啶-2-、4-或5-基；吡嗪基，特别是吡嗪-2-或3-基；以及三嗪基，特别是1,2,4-或1,3,5-三嗪基。

本发明最优选的5-6元单环杂环基团包括吡啶基，特别是吡啶-2、3或4-基；哒嗪基，特别是哒嗪-3-或4-基；嘧啶基，特别是嘧啶-2、4或5-基；和吡嗪基，特别是吡嗪-2或3-基。

可药用盐

用于本发明中的化合物可以以适合所需给药途径的任意形式提供。适宜的形式包括用于本发明中的化合物的可药用(即生理学上可接受的)盐以及前药或药物前体形式。

可药用加成盐的实例非限制性地包括无毒无机和有机酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、阿康酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、双羟萘酸盐、庚酸盐(enantate)、富马酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、乙磺酸盐、萘-2-磺酸盐衍生物、邻苯二甲酸盐、水杨酸盐、山梨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯对磺酸盐等。这类盐可以通过本领域熟知和已公开过的方法形成。

用于本发明中的化合物的可药用阳离子盐的实例非限制性地包括含有阴离子基团的本发明化合物的钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锂盐、和铵盐等。这类盐可以通过本领域熟知和已公开过的方法形成。

制备方法

用于本发明中的化合物可以通过常规的化学合成方法制备，例如描述在WO 94/22807、WO 96/25157、WO 97/45400、WO 97/45111、WO 98/47879、WO 2000/24707和WO 2004/022529中的方法。

药物组合物

在另一方面，本发明提供了新颖的药物组合物，它含有治疗有效量的用于本发明中的化合物。

尽管本发明的化合物在治疗中可以以原料化合物的形式给药，但是优选将该活性成分(任选为生理学上可接受的盐形式)与一种或多种辅助剂、赋型剂、载体、缓冲剂、稀释剂、和/或其它常规药物助剂一起混合的药物组合物形式引入。

因此，在优选实施方案中，本发明提供了药物组合物，它同时含有用于本发明中的化合物与一种或多种可药用载体，同时任选含有本领域已知和使用的其它治疗和/或预防成分。在与制剂中其它成分相配伍的意义上说，载体必须是“可接受的”，并且对其使用者无害。

本发明的药物组合物可以通过任意一种适合所需治疗的常规途径给药。优选的给药途径包括口服给药，特别是片剂、胶囊剂、糖衣丸、散剂、或液体形式，和非肠道给药，特别是经皮、皮下、肌肉内、或静脉内注射。本发明的药物组合物可以由本领域技术人员运用适合于所需制剂的常规方法和常规技术制备。如果需要的话，可以使用能够使活性成分持续释出的组合物。

有关制剂和给药技术的其它细节可以参见最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)。

实际使用剂量取决于所需治疗疾病的性质和严重程度，这可以由医生斟酌考虑，并且剂量可以随适合产生所需治疗效果的特定条件变化而变化。然而，目前可以预期的是，含有大约 0.1 至大约 500 mg、优选大约 1 至大约 100 mg、最优选大约 1 至大约 10 mg 活性成分/单剂量的药物组合物适合用于治疗性处理。

活性成分每天可以服用一次或几次。在某些情形下，低至 0.1 μ g/kg i.v. 和 1 μ g/kg p.o. 的剂量可以获得满意的效果。目前所考虑的剂量范围上限是大约 10 mg/kg i.v. 和 100 mg/kg p.o.。优选的范围是大约 0.1 μ g/kg 至大约 10 mg/kg/天 i.v.，大约 1 μ g/kg 至大

约 100 mg/kg/天 p.o.。

治疗方法

在另一方面，本发明提供了一种治疗、预防或缓解活动物体包括人的心脏疾病、障碍或病症的方法，该疾病、障碍或病症对 ERG 通道、特别是人类 ERG1 通道(人类 Ether-a-go-go 相关基因通道，HERG1 通道)的活化有应答，所述方法包括向前述有该需要的活的动物体施用治疗有效量的能够活化 ERG 通道的化合物、或其可药用加成盐的步骤。

在优选实施方案中，所述心脏疾病、障碍或病症是心律失常、房性心律失常、室性心律失常、心房颤动、心室颤动、过速心律失常、房性过速心律失常、室性过速心律失常、缓慢心律失常、或者任意的由心肌缺血、心肌梗塞、心脏肥大、心肌病或遗传疾病引起的其它异常节律。

在另一具体的实施方案中，心脏疾病、障碍或病症是心肌缺血、缺血性心脏疾病、肥厚性心脏、心肌炎或心力衰竭。

在最优选的实施方案中，本发明的心脏疾病、障碍或病症是心律失常。

目前预期的是，所述活性药物成分(API)的适宜剂量为大约 0.1 至大约 1000 mg API 每天，更优选为大约 1 至大约 500 mg API 每天，最优选为大约 1 至大约 100 mg API 每天，当然，这取决于给药的具体方式、活性成分的给药形式、所考虑的症状、患者(尤其是患者的体重)、以及负责医生或兽医的习惯和经验。

附图简述

下面参照附图对本发明进行进一步说明，其中

图 1 示出了电流(-6-0 nA)与时间(0.0-1.2 秒钟)的关系。给稳定表达 HERG1 通道的哺乳动物 HEK293 细胞施加如图所示的模拟心脏动作电位。达到稳定电流水平后，加入化合物 A。示出了对照试验以及对 10 μ M 化合物 A 应答的电流踪迹。观察到复极化电流显著升高；

图 2 示出了由短暂表达 HERG1 通道的非洲爪蛙 (*Xenopus laevis*) 卵母细胞得到的结果。通过将电压钳由 -80 mV 持续 3 秒钟调至 +10 mV 持续 1 秒钟, 然后在 -60 mV 下持续 3 秒钟, 从而获得结果。示出了对照试验以及对 30 μ M 化合物 B 或化合物 C 应答的电流踪迹。尾电流是指在 -60 mV 的电压下测得的电流;

图 3 示出了由豚鼠心肌细胞得到的结果。通过注入电流引起心脏动作电位。在接近完全复极化的时间点上, 注入阈下电流攻击细胞以模拟延迟后除极。在对照情形中, 上述电流注入的总和足以触发新的动作电位。然而, 在该试验中, 施用 10-30 μ M 化合物 D 稳定了细胞, 同时降低了心脏动作电位的长度, 从而使得能够抵抗后面的电流注入。在电流钳模型中获得结果, 通过注入电流引发动作电位。示出了对照试验以及对 30 μ M 化合物 D 应答的电流踪迹; 以及

图 4 示出了使用豚鼠遥测模型, 通过遥测唤醒后的豚鼠测得的一定时间内 (0-230 分钟) 的 QT 间隔 (QT; 毫秒)、校正心率后的 QT 间隔 (QTc; 毫秒)、和心率 (每秒), 使用该模型在 IV 给药 50 mg/kg 化合物 B 之前和之后获得心率和 ECG 测量结果。IV 给药化合物 B 对校正后的 QT 间隔具有显著影响, 相对于对照而言, 前者使长度降低了 23%。

实施例

参照下面的实施例对本发明进行进一步描述, 这些实施例并不意味着以任何方式对本发明所要求保护的范围构成限制。

实施例 1

HERG1 通道在哺乳动物细胞中的表达和功能特征

在本实施例中, 使用稳定表达 HERG1 通道的哺乳动物 HEK293 细胞测量用于本发明中的二苯基脲衍生物 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-(2-羟基-5-氯苯基)-脲 (化合物 A) 的 HERG1 通道开放活性。

克隆和表达

在 HEK293 细胞中表达 HERG1 通道。按照 Warmke & Ganetzky; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 3438-3442 中描述的方法克隆编码 HERG1 通道的基因。

为了保证在 HEK293 细胞中的功能性表达, 将 HERG1 基因按照如 Jespersen 等人; Biotechniques 2002, 32, 536-540 描述的方法在穿梭载体 pXOOM 中亚克隆。

通过将上述基因构建体稳定转染在 HEK293 细胞中, 从而实现哺乳动物表达。

电生理测定

使用膜片钳技术测量通过 HERG1 通道的电流。HERG1 电流通过模拟的心脏动作电位活化。

简单地说, 该方案采取由 -90 mV 的静息膜电位经短暂的初始除极步骤达到 +30 mV, 接着在 0 mV 迅速结束。上述平台期通过复极化终止, 在 70 ms 内由 -15 mV 变至 -90 mV, 再返回静息膜电位, 其如同图 1 中的电压方案所示。

结果

给稳定表达 HERG1 通道的 HEK293 细胞施加如图 1 所示的心脏动作电位方案。达到稳定的电流水平后, 加入化合物 A。可以观察到复极化电流有明显提高。

结果如图 1 所示。

在于 HEK293 细胞中实施的实验中, 给予 3-30 μM 化合物 A 导致反映天然心脏动作电位中的复极化电流的心脏模拟电压方案晚期的电流增加。

另外还观察到, 静息期的第一个 200 ms 具有提高的 HERG1 电流。

实施例 2

HERG1 通道在非洲爪蛙卵母细胞中的表达和功能特性特征

在本实施例中,使用短暂表达 HERG1 通道的非洲爪蟾卵母细胞分别测量用于本发明中的二苯基胍衍生物的 HERG1 通道开放活性,即按照 WO 98/47879 中实施例 1 得到的 1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[2-(1H-四唑-5-基)-4-溴-苯基]胍(化合物 B)、和按照实施例 5 得到的 N-[3-(1H-四唑-5-基)-联苯基-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 15)。

克隆和表达

在 HEK293 细胞中表达 HERG1 通道。按照 Warmke & Ganetzky; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 3438-3442 中描述的方法克隆编码 HERG1 通道的基因。

为了保证在 HEK293 细胞中的功能性表达,将 HERG1 基因按照如 Jespersen 等人; Biotechniques 2002, 32, 536-540 描述的方法在穿梭载体 pXOOM 中亚克隆。

电生理测量

使用 2-电极电压钳技术测量通过 HERG1 通道的电流。HERG1 电流通过梯级方案活化。

简单地说,该方案采取由 -80 mV (持续 3 秒钟)的静息膜电位至 +10mV 的 1 秒钟的除极步骤,接着在 -60 mV 进行复极化步骤。重复上述方案至多 500 次。

结果

给短暂表达 HERG1 通道的非洲爪蛙卵母细胞施加 -80 mV 至 +10 mV 再至 -60 mV 的电压方案。每隔 7 秒钟重复一次上述方案直到获得稳定的电流水平。在独立的试验中分别加入化合物 B 和化合物 15。可以观察到在 -60 mV 记录的复极化电流有明显提高。

结果如图 2 所示。

在于非洲爪蛙卵母细胞实施的实验中,给予 1-30 μ M 化合物 B

和化合物 15 的试验中导致电流增加。

实施例 3

天然心肌细胞中动作电位的调节

在本实施例中测量了按照 WO 2002/064128 得到的本发明代表性化合物 1, 3-双-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 C)对来自豚鼠的天然心肌细胞的活性。

电生理测量

使用膜片钳技术在电流钳模型中测量天然心肌细胞的膜电位。在试验开始之前, 将膜电位调节至大约-80 mV。通过施加 20 组(round)电流攻击细胞。应用的单组电流如下所示: 通过施加 1 nA 单一电流脉冲持续 5-15 ms 引发动作电位。单脉冲后接着 30 组持续 1-5 ms 的重复脉冲, 电流振幅为 100-700 pA。在引发动作电位的末期施加上述重复脉冲。在有或没有化合物 C 的存在下进行上述试验。

结果

天然心肌细胞通过产生动作电位而对上述电压方案作出应答。下述重复脉冲(模拟早期或晚期后除极)导致心肌膜电位出现干扰, 从而防止膜电位正常复极化。在对照试验的 20 组电流中的 10 组中观察到上述现象(被干扰膜电位的代表性实例如图 3 所示)。与此相反, 在 30 组如图 3 所示的重复脉冲存在下, 应用化合物 C 导致心脏动作电位缩短, 同时得到稳定的膜电位。在全部 20 组电流施加中观察到这一稳定化作用。

实施例 4

豚鼠心电图 QT 间隔的调节

在本试验中, 在唤醒的豚鼠遥测模型(通常用于针对人类 ERG-阻断剂的安全性评价)中对本发明预期使用的化合物进行了评价。

化合物通过 IV 给药，然后测量 ECG's 和心率。针对心率的任何变化对 QT 间隔进行校正 (QTc)。

在该模型中，使用打开 HERG 通道的化合物可以使得 QT 间隔随着剂量降低，这证明该通道对于豚鼠心脏动作电位的终止 (复极化) 而言是重要的。

本试验的结果如图 4 所示，其中描述了一种浓度 (50 mg/kg) 的化合物 B 的效果。

实施例 5

制备实施例

1-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 1);

将 1-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (1 g) 溶解于无水二氯甲烷 (20 ml) 中，于冰浴中冷却。逐滴加入 1M BBr₃ 的二氯甲烷 (4 ml) 溶液，溶液在室温下搅拌 30 分钟。加入水，剧烈搅拌后，混合物用二氯甲烷萃取。干燥 (MgSO₄)，过滤，真空浓缩并快速色谱法处理得到产物，将其用汽油 (petrol) 打浆，过滤，用汽油洗涤并干燥得到 1-(2-羟基-5-三氟甲基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (340 mg)。Mp. = 158-159°C。

1-嘧啶-2-基-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 2);

将 2-氨基嘧啶 (1 g) 悬浮于甲苯 (50 ml) 中，用 3-三氟甲基苯基异氰酸酯 (1.5 ml) 处理。反应搅拌过夜后真空浓缩得到白色固体，将其吸收于 700 ml 沸腾甲醇中并过滤。滤液回流得到透明油状物，缓慢冷却至 3°C 过夜。过滤后，用甲醇洗涤并风干，得到 1-嘧啶-2-基-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (2.24 g)。Mp. = 224-225°C。

1-(5-氯-2-羟基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 3);

将 5-氯-2-羟基苯胺 (1 g) 悬浮于甲苯 (50 ml) 中，用 2-三氟甲基

苯基异氰酸酯 (1.2 ml) 处理。反应搅拌过夜后过滤。滤饼浆化后用 15 ml 甲苯过滤两次，然后用汽油洗涤多次。在 55℃ 下干燥得到 1-(5-氯-2-羟基-苯基)-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲 (2.06 g)。Mp. = 183-184℃。

1-(2-羟基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 4)；

将 1-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (0.5 g) 悬浮于无水二氯甲烷 (10 ml) 中，加入 BBr_3 (0.14 ml) 后溶液在室温下搅拌。5 小时后加入更多的 BBr_3 (50 μl)，1 小时后反应用更多的二氯甲烷稀释，用冰水猝灭。混合物用乙酸乙酯萃取， MgSO_4 干燥，过滤并浓缩得到浅紫色残余物。将其重新装填在硅胶上色谱处理得到为白色固体的 1-(2-羟基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (210 mg)。Mp. = 223-224℃。

1-(1-氧基-吡啶-2-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 5)；

将 1-(吡啶-2-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (1 g) 的二氯甲烷 (50 ml) 溶液用 60% 间-CPBA (1 g) 处理，然后在室温下搅拌过夜。混合物浓缩后，吸收入 EtOAc (60 ml) 中，温热并冷却至室温。过滤并用 EtOAc 洗涤，风干得到为白色固体的 1-(1-氧基-吡啶-2-基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (820 mg)。Mp. = 213-214℃。

1-(3,5-二羟基苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 6)；

将 1-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (1 g) 的二氯甲烷 (25 ml) 溶液用 BBr_3 (1 ml) 处理，同时在室温下搅拌 3 小时，然后倾入水中并过滤。油状残余物经硅胶色谱处理得到同时含有部分单-脱甲基化产物的 1-(3,5-二羟基苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (130 mg)。Mp. = 174-175℃。

2,6-二氧化-5-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-1,2,3,6-四氢-嘧啶-4-甲酸(化合物 7);

将 5-氨基-乳清酸(0.86 g)溶解于 DMSO (10 ml) 中, 用 3-三氟甲基苯基异氰酸酯(0.9 ml)处理, 1 小时后再用 0.5 ml 3-三氟甲基苯基异氰酸酯处理。反应在室温下搅拌三天。加水后, 混合物过滤并用水洗涤。残余物在水中浆化, 用 NaOH 处理直到呈碱性。过滤后, 滤液酸化得到沉淀, 将其过滤, 用水洗涤并干燥。由 96% EtOH 重结晶得到 2,6-二氧化-5-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-1,2,3,6-四氢-嘧啶-4-甲酸(330 mg)。Mp. > 300℃。

3-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-吡嗪-2-甲酸(化合物 8);

将 3-氨基吡嗪-2-甲酸(0.7 g)的 DMSO (10 ml)溶液用 3-三氟甲基苯基异氰酸酯(0.9 ml)处理, 在室温下搅拌过夜, 然后用水猝灭。分离树脂状残余物。残余物倾析后用水洗涤, 用 NaOH 搅拌至碱性 pH, 过滤并经硅胶色谱法处理, 先后用 CH₂Cl₂:MeOH:丙酮(4:1:1)和 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (40:9:1)洗脱至离柱。得到 3-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-吡嗪-2-甲酸。Mp. > 300℃。

4-氯-2-[3-(2-氟-苯基)-脲基]-苯甲酸(化合物 9);

将 2-氨基-4-氯苯甲酸(0.3 g)、2-氟苯基异氰酸酯(0.2 ml)和三乙胺(0.24 ml)在甲苯(20 ml)中搅拌一周。加入更多的 2-氟苯基异氰酸酯(0.1 ml), 继续搅拌一周。混合物浓缩近干, 加入水后, 使用稀 HCl 调节 pH 至 1。倾出水后, 残余物溶解于温热的 96% EtOH 中。使用稀 4N HCl 再次将 pH 调节至 1, 析出固体, 过滤并干燥得到 4-氯-2-[3-(2-氟-苯基)-脲基]-苯甲酸(0.25 mg)。Mp. = 195-197℃。

4-氯-2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯磺酰胺(化合物 10);

按照类似于 1-嘧啶-2-基-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲(化合物 2)的方法, 由 2-氨基-4-氯-苯磺酰胺和 3-三氟甲基苯基异氰酸酯制备上述

化合物，得到 4-氯-2-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯磺酰胺 (550 mg)。Mp. = 163-165℃。

3-[4-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-N,N-二甲基-丙酰胺 (化合物 11);

将 3-[4-氨基-3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-N,N-二甲基-丙酰胺 (90 mg) 在 65℃、氩气氛下溶解于乙腈中，用 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯 (85.6 mg) 处理，混合物搅拌过夜。冷却至室温后，过滤得到 3-[4-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-N,N-二甲基-丙酰胺。Mp. = 184.5-189.3℃。

1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-脲 (化合物 12);

将 4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基胺 (500 mg) 溶解于甲苯 (15 ml) 中，用 3,5-二氯苯基异氰酸酯 (500 mg) 处理，搅拌 1 周。析出的沉淀产物过滤后，用甲苯洗涤，溶解于丙酮中，硅藻土过滤，再次用水沉淀，过滤并干燥。残余物在 96% EtOH 中浆化，使用 10N NaOH 调节至碱性 pH。溶液通过硅藻土过滤，再次用 4N HCl 和少许水酸化。沉淀析出的产物过滤后，用水洗涤得到为白色固体的 1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-脲 (720 mg)，Mp. = 234-236℃。

1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 13);

将 4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基胺 (500 mg) 溶解于甲苯 (15 ml) 中用 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯 (600 mg) 处理，搅拌 1 周。析出的沉淀过滤后经酸/碱萃取，按照类似于对于 1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(3,5-二氯-苯基)-脲 (化合物 12) 的描述的方法在酸水溶液中再次沉淀得到为白色固体的 1-[4-氯-2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-脲 (850 mg)。Mp. = 245-247℃。

3'-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲基酰胺(化合物 14);

将 3'-(N-异丁氧羰基氧基 carbamimidoyl)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲基酰胺(150 mg)的二噁烷(6 ml)溶液使用 1N NaOH 调节至 pH > 10, 同时在室温下搅拌 2.5 小时。加水, 用 EtOAc 萃取, 盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩得到为浅黄色固体的 3'-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲基酰胺(102 mg)。Mp. > 165°C (分解)。

N-[3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 15);

将 N-[3-氟基-联苯-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺(100 mg)、叠氮化钠(40 mg)和三乙胺盐酸盐(103 mg)在 100°C、DMF (3 ml)中搅拌 20 小时。反应混合物倾入 5% KHSO₄溶液(10 ml), 过滤除去固体, 干燥得到为白色固体的 N-[3-(1H-四唑-5-基)-联苯-4-基]-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺(120 mg)。Mp. = 156°C (分解)。

3'-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]三唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲基酰胺(化合物 16);

将 3'-(N-氨基 carbamimidoyl)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲基酰胺(322 mg)和三乙胺(212 微升)在-50°C下溶解于二氯甲烷(5 ml)中, 用三光气(236 mg)的二氯甲烷(5 ml)溶液处理。混合物在环境温度下搅拌 2.5 小时, 然后倾入水。使用碳酸氢钠水溶液调节至 pH 7 后, 混合物用 EtOAc 萃取。有机层用 Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。硅胶柱色谱处理得到为白色固体的 (5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-4'-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-联苯-4-甲酸二甲基酰胺。Mp. = 212°C。

N-[3-氯-4-(4-氯-苯基氨基)-苯基]-2-羟基-5-硝基-苯甲酰胺
(化合物 17);

将 N-[3-氯-4-(4-氯-苯基氨基)-苯基]-2-乙酰氧基-5-硝基-苯甲酰胺 (155 mg) 溶解于 THF 和水 (12 ml) 的 1:1 混合物中, 加入 LiOH·H₂O (64 mg)。在室温下搅拌 2 小时后, 蒸发除去溶剂, 向残余物中加入水。过滤得到的滤液酸化后, 过滤沉淀得到残余物, 将其经快速色谱处理 (EtOAc; 1:3) 得到为咖喱色粉末的 N-[3-氯-4-(4-氯-苯基氨基)-苯基]-2-羟基-5-硝基-苯甲酰胺 (70 mg)。Mp. > 219°C (分解)。

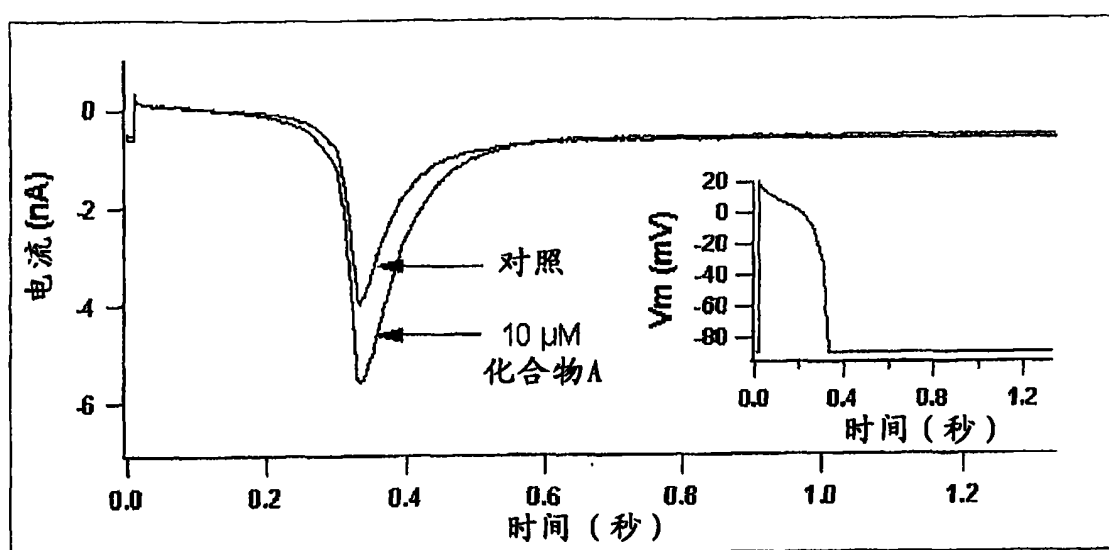


图1

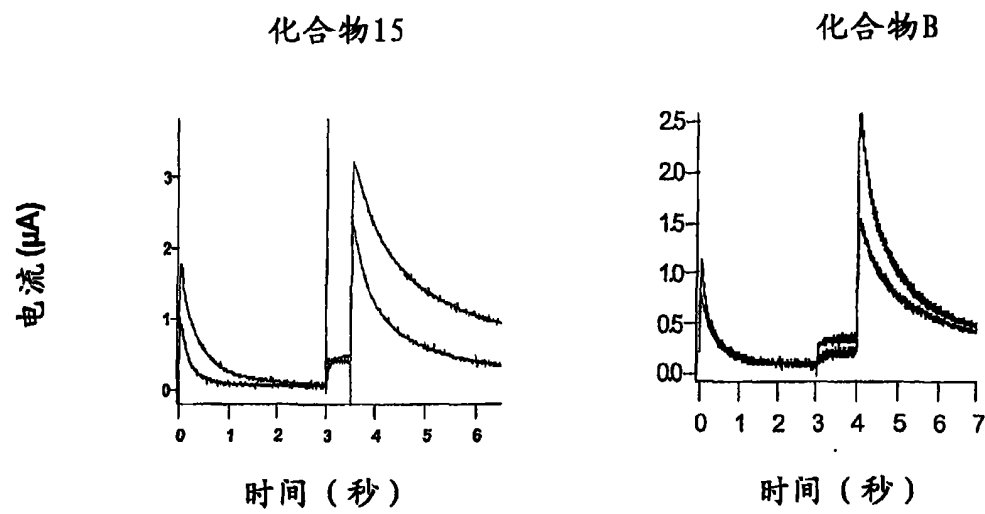


图2

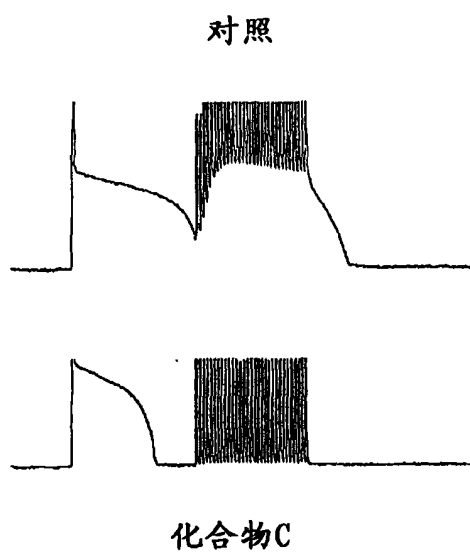


图3

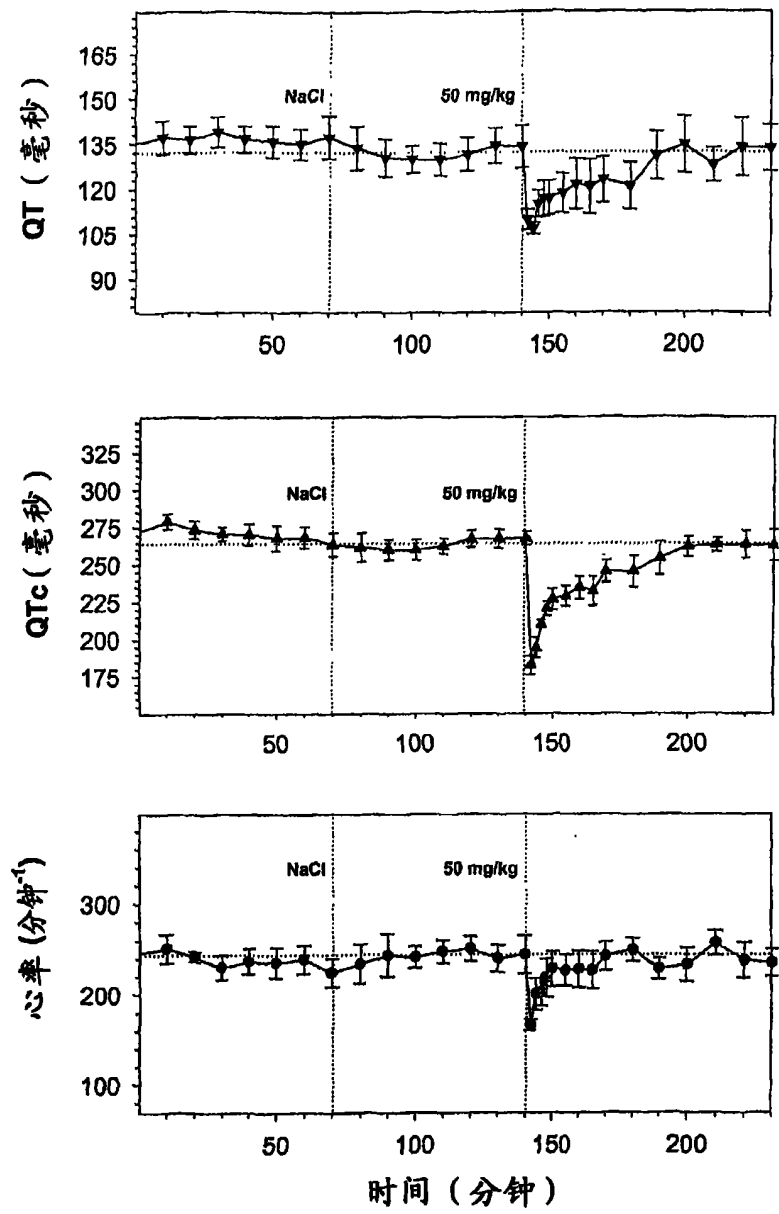


图 4