



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102060806 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 18

(21) 申请号 201010539892. 4

C07D 239/47 (2006. 01)

(22) 申请日 2004. 09. 10

C07D 213/74 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 237/44 (2006. 01)

60/502, 569 2003. 09. 11 US

A61K 31/5375 (2006. 01)

60/531, 234 2003. 12. 18 US

A61K 31/5377 (2006. 01)

60/575, 704 2004. 05. 28 US

A61K 31/495 (2006. 01)

60/585, 012 2004. 07. 02 US

A61K 31/496 (2006. 01)

A61K 31/167 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 43/00 (2006. 01)

200480033055. 7 2004. 09. 10

A61P 29/00 (2006. 01)

(71) 申请人 iTherX 药品公司

A61P 19/04 (2006. 01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 19/02 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

(72) 发明人 E·博曼 S·C·塞德 R·达尔

A61P 1/00 (2006. 01)

N·G·J·德拉埃特 J·厄恩斯特

A61P 25/00 (2006. 01)

A·G·蒙塔尔班 J·D·卡尔

A61P 37/06 (2006. 01)

C·拉森 S·米勒 H·中西

A61P 37/08 (2006. 01)

E·罗伯茨 E·萨亚 R·沙利文

A61P 13/12 (2006. 01)

Z·王

A61P 19/06 (2006. 01)

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

A61P 21/00 (2006. 01)

公司 11245

A61P 15/00 (2006. 01)

代理人 赵蓉民 杜艳玲

A61P 9/04 (2006. 01)

(51) Int. Cl.

A61P 9/00 (2006. 01)

C07D 295/088 (2006. 01)

A61P 9/10 (2006. 01)

C07D 231/40 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

C07D 333/38 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

C07D 261/14 (2006. 01)

A61P 3/04 (2006. 01)

C07D 409/12 (2006. 01)

C07D 295/205 (2006. 01)

C07D 285/135 (2006. 01)

权利要求书 8 页 说明书 173 页

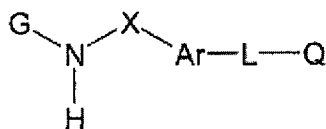
(54) 发明名称

细胞因子抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了用作细胞因子抑制剂的低分子量化合物及其组合物。特别地, 本发明的化合物可用作抗炎剂。本发明还提供了制备此类药剂的方法和它们在预防或治疗由细胞因子介导的状况诸如关节炎中的用途。

1. 具有式 IA 的化合物：



IA

其立体异构体、其互变异构体和其药学上可接受的盐，其中：

X 是 C(O) 或 C(S)；

G 是苯基、萘基、环丙基、吡啶基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、**噁唑基**、**异噁唑基**、呋喃基、噻吩基或吡啶基；其中，G 被 R¹、R² 或 R³ 中的一个或多个取代；

Ar 是 -(Y)- 萘基，其中，Ar 任选地用一个或多个 R⁴ 或 R⁵ 取代；

Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)-、-C(NNRR)-、-C(NNHC(O)NRR)- 或 -C(NOR)-；

L 是共价键，或饱和或不饱和的支链或无支链的 C₁₋₁₀ 碳链，其中，一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 S(O)_m 的杂原子取代；和其中 L 任选地被 0-2 个氧代和一个或多个 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基所取代，所述 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代；

每个 m 独立地是 0、1 或 2；

Q 是 -NR' R'、环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m、或苯基 -S(O)_m，其中环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m 每一个任选地用一个或多个 R²⁷ 取代；

每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基) 或取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(5-10 元杂环基)；

每一个 R¹ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、-C(O)R、-C(O)NR₂、-C(O)OR、-OR、-NR' R'、-SiR₃、-S(O)_mR、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基或 C₂₋₁₀ 炔基、取代的或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₈ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子；

每个 R²、R⁴ 和 R⁵ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₆ 烷基、取代的或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、-OR'、-OR⁶、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'₂、-NR'₂、-NO₂、-S(O)_mR''、-NR' SO₂R''、-NR' C(O)NR' R'、-NR' C(S)NR' R'、-NR' C(O)OR' 或 -SO₂NR'₂；

每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₀₋₄ 烷基 -C₆₋₁₀ 芳基或取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(5-10 元杂环基)；

每一个 R³ 独立地是取代的或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子、取代的或未取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₁₂ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₈ 烷基、R²⁰C(O)N(R²¹)-、R²²O-、R²³R²⁴NC(O)-、R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)-、R²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)-、取代的或未取代的 C₂₋₈ 链烯基、或取代的或未取代的 C₂₋₈ 炔基，其中，C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基或 C₂₋₈ 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 S(O)

m 取代。

每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或全部卤化, 并任选地用 R^{26} 取代;

每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二- $(\text{C}_{0-4}$ 烷基) 氨基, 其任选地被部分或全部卤化;

R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基、 OR' 或 NR'_2 ;

R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或全部卤化; 和

R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基, 其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基; 或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环;

每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{SiR}'_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、S(O) m 的杂原子;

然而, 假若当 Ar 是 $-(\text{Y})-(\text{萘基})$, G 是 N-(取代的或未取代的苯基)-吡唑基时, 吡唑基额外地用一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{NNRC}(\text{O})\text{OR})-$ 或 $-\text{C}(\text{NOR})-$ 。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 L 是共价键、 C_1-C_9 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$ 。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Q 是吗啉代、哌嗪基、噻啶基或吡啶基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 R^{27} 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O) m 的杂原子。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C_{3-10} 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ 或单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基) 氨羰基。

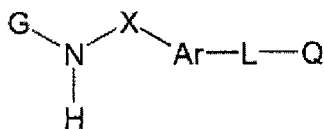
7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中每一个 R^2 独立地是 $-\text{NR}'_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{S})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}'_2$ 。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中每一个 R^3 独立地是苯基、哒嗪基或吡啶基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基、或单-或二- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基) 氨基;

C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 每一个任选地被部分或完全卤化, 或任选地用下述基团取代: R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基; 或

$\text{R}^{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $\text{R}^{22}\text{O}-$ 、 $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{26}(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ 或 $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{N}(\text{R}^{21})-$ 。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 X 是 C=O。
10. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 Y 是 -C(O)- 或 -C(=NOH)-,和 G 是苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、**噁**唑基、异**噁**唑基、呋喃基或噻吩基。
11. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 Y 是 -C(O)- 或 -C(=NOH)-,和 G 是苯基或吡啶基。
12. 如权利要求 11 所述的化合物,其中每一个 R¹ 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基。
13. 如权利要求 12 所述的化合物,其中每一个 R³ 独立地是 R²³R²⁴N-C(O)-、R²⁰-C(O)-NR²¹- 或 -OR²²。
14. 如权利要求 13 所述的化合物,其中每一个 R² 独立地是 -NR' SO₂R''、-Cl、-Br、-F、-C(O)NR'₂、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₆ 烷基、-NR'₂ 或 -OR'。
15. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 Y 是 -C(O)- 或 -C(=NOH)-,和 G 是吡唑基、噻吩基或异**噁**唑基。
16. 如权利要求 15 所述的化合物,其中每一个 R¹ 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基。
17. 如权利要求 16 所述的化合物,其中每一个 R³ 独立地是苯基或吡啶基,任选用一个、两个或三个下述基团取代:-F、-Cl、取代的或未取代的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基或取代的或未取代的 C₁₋₄ 烷氧基。
18. 药物组合物,包括权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。
19. 化合物在制备用于治疗由细胞因子介导的疾病的药物中的用途,其中所述化合物是下式 IA 的化合物,



IA

其立体异构体、其互变异构体和其药学上可接受的盐,其中:

X 是 C(O) 或 C(S);

G 是苯基、萘基、环丙基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、**噁**唑基、异**噁**唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基;其中,G 被 R¹、R² 或 R³ 中的一个或多个取代;

Ar 是 -(Y)- 萘基,其中,Ar 任选地用一个或多个 R⁴ 或 R⁵ 取代;

Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)-、-C(NNRR)-、-C(NNHC(O)NRR)- 或 -C(NOR)-;

L 是共价键,或饱和或不饱和的支链或无支链的 C₁₋₁₀ 碳链,其中,一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 S(O)_m 的杂原子取代;和其中 L 任选地被 0-2 个氧代和一个或多个 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基所取代,所述 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

每个 m 独立地是 0、1 或 2;

Q 是 -NR' R'、环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m、或苯基 -S(O)_m,其中环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m 每一个任选地用一个或多

个 R^{27} 取代；

每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (C_{6-10} 芳基) 或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (5-10 元杂环基)；

每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子；

每个 R^2 、 R^4 和 R^5 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ ；

每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基 - C_{6-10} 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (5-10 元杂环基)；

每一个 R^3 独立地是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基，其中， C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代。

每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或全部卤化，并任选地用 R^{26} 取代；

每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基，其任选地被部分或全部卤化；

R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 杂环基、 OR' 或 NR'_2 ；

R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或全部卤化；和

R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基，其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 杂环基；或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环；

每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子；

然而，假若当 Ar 是 $-(Y)-($ 蔡基 $)$ ，G 是 N- (取代的或未取代的苯基) - 吡唑基时，吡唑基额外地用一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代。

20. 根据权利要求 19 所述的用途,其中 $10\ \mu\text{M}$ 浓度的所述化合物抑制来自细胞的诱发性 TNF α - 释放约 50%或大于 50%。

21. 根据权利要求 20 所述的用途,其中所述细胞因子介导的疾病是类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、牛皮癣性关节炎、外伤性关节炎、风疹性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、中毒性休克综合征、过敏性肠综合征、肌肉恶化、同种异体移植物排斥、胰腺炎、胰岛炎、肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、肾脏纤维化、痛风、麻风病、急性滑膜炎、赖特氏综合征、痛风性关节炎、Behcet's 病、脊椎炎、子宫内膜异位症、非 - 关节性炎症状态、急性或慢性疼痛、中风、慢性心脏衰竭、血毒症;再灌注损伤、缺血再灌注、心肌缺血、再狭窄、血栓症、血管发生、冠心病、冠状动脉疾病、急性冠状动脉综合征、心力衰竭、高胆固醇血症、跟血液凝结或纤维蛋白溶解有关的疾病或状态、动脉硬化症、过敏性结膜炎、葡萄膜炎、绿内障、视 - 神经炎、视网膜缺血、糖尿病性视网膜病、激光诱导的视损害、手术或损伤 - 诱导的增殖性玻璃体视网膜病、过敏性鼻炎、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性肺部炎症、慢性阻塞性肺病、肺气肿、支气管炎、粘液分泌过多、硅肺病、SARS 感染、呼吸道炎症、牛皮癣、湿疹、遗传性过敏皮炎、接触性皮炎、痤疮、格 - 巴二氏综合征、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症和其他脱髓鞘病、病毒性和细菌性脑膜炎、CNS 外伤、脊髓损伤、癫痫发作、痉挛、橄榄体脑桥小脑萎缩、艾滋病痴呆综合征、MERRF 和 MELAS 综合征、勒伯尔病、韦尼克氏脑病、雷特氏综合征、同型胱氨酸尿症、高脯氨酸血症、高同型半胱氨酸血症、非酮类高甘氨酸血症、羟丁氨酸尿症、亚硫酸盐氧化酶缺乏症、综合系统疾病、铅毒性脑病、图雷特氏病、肝性脑病、药物成瘾、抗药性、药物依赖性、抑郁、焦虑症和精神分裂症、动脉瘤、癫痫、糖尿病、全身性恶病质、感染或恶性继发的恶病质、获得性免疫缺陷综合征继发的恶病质、肥胖、厌食症和暴食症、骨再吸收疾病、骨硬化病、骨质疏松症、脓血症、HIV、疟疾、感染性关节炎、利什曼病、莱姆病、癌症、Castleman's 病、干细胞治疗目标或抗药性。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其中所述细胞因子介导的疾病是类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、牛皮癣性关节炎、外伤性关节炎、风疹性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、中毒性休克综合征、过敏性肠综合征、肌肉退化、同种异体移植物排斥、胰腺炎、胰岛炎、肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、肾脏纤维化、痛风、急性滑膜炎、赖特氏综合征、痛风性关节炎、Behcet's 病、脊椎炎、子宫内膜异位症、非 - 关节性炎症状态、急性或慢性疼痛。

23. 根据权利要求 21 所述的用途,其中所述细胞因子介导的疾病是中风、慢性心脏衰竭、血毒症;再灌注损伤、缺血再灌注、心肌缺血、再狭窄、血栓症、血管发生、冠心病、冠状动脉疾病、急性冠状动脉综合征、心力衰竭、高胆固醇血症、跟血液凝结或纤维蛋白溶解有关的疾病或状态或动脉硬化症。

24. 权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物是 N-(5-叔 - 丁基 -3- 甲磺酰氨基 -2- 甲氧基 - 苯基)-2-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 萘 -1- 基]-2- 氧代 - 乙酰胺。

25. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物是 N-(5-叔 - 丁基 -2- 甲氧基 - 苯基)-2-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 萘 -1- 基]-2- 氧代 - 乙酰胺。

26. 如权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物选自:

N-(5-叔 - 丁基 -2- 对 - 甲苯基 -2H- 吡唑 -3- 基)-2-[(Z)- 肟基]-2-[4-(2- 吗

啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺氨基}-噻吩-2-羧酸甲酯;

N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

5-叔-丁基-N-环丙基-3-{2-亚肼基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺;

N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-亚肼基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

N-(3,5-二-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺;

N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺;

N-(5-叔-丁基-4-甲基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

N-(5-叔-丁基-2,3-二甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺氨基}-噻吩-2-羧酸甲酰胺;

N-(5-叔-丁基-4-甲基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

4-{2-[4-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯;

N-(5-叔-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯;

N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-乙酰胺;

N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯;

N' -[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯；

4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯；

4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯；

5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺；

2-[(Z)-肟基]-N-(3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

N-[5-叔-丁基-2-(吗啉-4-基)-噻吩-3-基]-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

N' -[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯；

N' -[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(Z)-亚甲基]-肼甲酰胺；

N' -[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺；

N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

5-叔-丁基-N-环丙基-3-[2-[(E)-肟基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；

N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺；

N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

4-{2-[4-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯；

N' -[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯；

5-叔-丁基-N-乙基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺；

4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯；

N' -[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺；

N' -[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(Z)-亚甲基]-肼甲酰胺；

5-叔-丁基-N-乙基-3-{2-亚肟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙

酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺；

N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

N'-[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肟甲酰胺；

N-(5-叔-丁基-噻吩-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

5-叔-丁基-N-环丙基-3-[2-[(Z)-肟基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；

N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

N'-[1-(5-叔-丁基-3-环丙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肟羧酸乙酯；

N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺；

N-(3-叔-丁基-异噻唑-5-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肟羧酸乙酯；

N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肟羧酸乙酯；

5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺；和

3-[2-(4-溴-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺基]-5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-苯甲酰胺。

细胞因子抑制剂

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2004年9月10日、申请号为200480033055.7(PCT/US2004/029372)、发明名称为“细胞因子抑制剂”。

[0002] 与相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求下述美国临时申请的优先权:2003年9月11日提交的美国临时申请号60/502,569;2003年12月18日提交的美国临时申请号60/531,234;2004年5月28日提交的美国临时申请号60/575,704;2004年7月2日提交的美国临时申请60/585,012;这些临时申请的全部内容在此被引入作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及可用作细胞因子抑制剂的低分子量的化合物及其组合物,和它们的制备。本发明还涉及预防和治疗细胞因子介导的疾病的方法。

[0005] 发明背景

[0006] 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素1(IL-1) 是促炎细胞因子,其介导与传染物(infectious agent) 和其他细胞应激(cellular stress) 有关的炎症应答。细胞因子诸如IL-1和TNF- α 的过量产生被认为是许多炎症性疾病进展(progression) 的基础,所述炎症性疾病包括类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis(RA))、克罗恩氏病、炎症性肠病、多发性硬化症、内毒素性休克(endotoxin shock)、骨质疏松症、阿耳茨海默氏病、充血性心力衰竭、和牛皮癣等其他疾病(Dinarello, C. A. et al., Rev. Infect. Diseases 1984,6:51;Salituro et al., Curr. Med. Chem. 1999,6:807-823;Henry et al., Drugs Fut. 1999,24:1345-1354)。对在这些状况中有潜力的药物干涉(intervention) 的一种可接受的治疗方法是减少促炎细胞因子,诸如TNF- α (也称为TNFa) 和白细胞介素-1 β (IL-1b)。

[0007] 最近的临床试验数据支持使用细胞因子的蛋白质拮抗剂,例如可溶性TNFa受体融合蛋白(依那西普(etanercept))(Moreland et al., Ann. Intern. Med. 1999,130:478-486) 或单克隆TNFa抗体(Enbrel),用于治疗类风湿性关节炎、克罗恩氏病、少年慢性关节炎和牛皮癣性关节炎(Rankin et al., Br. J. Rheumatol. 1995,34:334-342;Galadari et al. Int J Dermatol. 2003,42:231-7;Reimold, Am J Med Sci. 2003325(2):75-92)。因此,抑制或拮抗细胞因子诸如TNFa和或IL-1b的效应的小分子有望有利于治疗类风湿性关节炎、克罗恩氏病、少年慢性关节炎和牛皮癣性关节炎。

[0008] IL-1在患有骨关节炎的患者的滑液和软骨基质关节中被检测到。在各种实验关节炎模型中,IL-1拮抗剂已经显示出能减少软骨基质成分的降解(Chevalier, Biomed Pharmacother. 1997,51:58)。

[0009] IL-1受体拮抗剂已经在人类中被评估(Bresnihan et al., Arthritis Rheum. 1998,41:2196-2204)。已经显示出对治疗类风湿性关节炎具有功效(Antril, Amgen)。IL-1受体拮抗剂也展示出能减少患有败血症性休克综合症的患者组中的死亡率(Dinarello, Nutrition 1995,11:492)。

[0010] 细胞因子诸如 IL-1 和 TNF α 是一氧化氮 (NO) 产生的强效刺激物。NO 是心脏血管自身稳定 (cardiovascular homeostasis)、神经传递、免疫功能的介质,也是骨重建 (bone remodeling) 的介质,对造骨细胞和破骨细胞有效应 (van't Hof, Immunology 2001, 103(3) :255-61 Evans, et al., J. Bone Miner. Res. 1996, 11 :300)。

[0011] IL-1 也与 β -细胞破坏 (beta-cell destruction) 有关, β -细胞破坏是胰岛素依赖型糖尿病的标记之一。尽管其他因子也可能介导 β -细胞损伤,IL-1 通过它作用于环氧酶 II (COX-2) 和可诱导的 NO 合成酶而与该过程相联系 (McDaniel et al., Proc SocExp Biol Med. 1996, 211 :24)。

[0012] IL-1 也已经显示出能诱发鼠的葡萄膜炎,鼠葡萄膜炎可以用 IL-1 阻滞剂来抑制。(Xuan et al., J. Ocular Pharmacol. and Ther. 1998, 14 :31)。包括 IL-1、TNF α 和 GM-CSF 在内的细胞因子已经显示出刺激急性骨髓性白血病细胞的增生 (Bruserud, Leukemia Res. 1996, 20 :65)。IL-1 显示出对于刺激性和过敏接触性皮炎的发展是必需的。通过在过敏原的表皮施用之前,给予抗-IL-1 单克隆抗体,表皮致敏作用可以被预防 (Muller, et al., Am J Contact Dermat. 1996, 7 :177)。从剔除 IL-1 的小鼠获得的数据显示该细胞因子是发热的至关重要的参与者 (Kluger et al., Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998, 25 :141)。包括 TNF α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 在内的各种细胞因子引发急性-阶段的反应,该急性-阶段的反应的特征是发热、不适、肌痛、头疼、细胞新陈代谢亢进和多发性内分泌和酶应答 (Beisel, Am J Clin Nutr. 1995, 62 :813)。这些炎症性细胞因子在损伤或病原性生物体入侵之后迅速产生。

[0013] 鼻病毒引发各种催炎性细胞因子的产生,主要是 IL-8,其导致症状性疾病诸如急性鼻炎 (Winther et al., Am J Rhinol. 1998, 12 :17)。

[0014] 细胞因子抑制剂也有望抑制诱导型 COX-2,该诱导型 COX-2 是参与炎症的酶 (M. K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89 :4888)。细胞因子抑制剂诸如 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 有望对使用 COX-2 抑制剂 (诸如 NSAIDs) 的障碍显示出功效。这些障碍包括但不限于炎症性疾病、慢性疼痛和心血管疾病。

[0015] 已经知道,若干细胞因子在炎症性肠病 (IBD) 状况中被提高。IL-1 和 IL-1ra 之间的不平衡已经被描述于患有 IBD 的患者中。IL-1ra 不充分的产生可能至少部分地是 IBD 发病机理的原因所在 (Cominelli, et al. Aliment Pharmacol. Ther. 1996, 10 :49)。

[0016] 在阿耳茨海默氏病患者中已经被观察到在整个海马区域 (hippocampal region) 中存在 β -淀粉样蛋白质沉积、神经纤维缠结和类胆碱性功能紊乱。细胞因子诸如 IL-1 和 / 或 TNF α 的持续水平可能至少部分地造成在阿耳茨海默氏病患者脑中的损伤 (Grammas, Neurobiol. Aging 2001, 22(6) :837-42 ;Rempel, J. Neurochem. 2001, 78(3) :640-645)。

[0017] 细胞因子诸如 TNF α 和 IL-1 也与人类免疫缺陷型病毒 (HIV) 感染和急性炎症性事件的发病机理有关 (Kreuzer, Clin. Exp. Immunol. 1997, 109(1) :54-58 ;Baqui, Immunopharmacol Immunotoxicol 2000, 22(3) :401-421)。在伴随有血液学异常现象的 HIV- 感染患者的骨髓上清液中,细胞因子和受体的浓度被提高,并且这些浓度显示与这些患者的临床参数具有相关性 (Dallaglio, J. Investig. Med. 1999, 47(9) :477-483)。

[0018] 催炎性细胞因子诸如 TNF α 和 IL-1 β 白介素-6 (IL-6) 是败血症性休克、心肺功能异常、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和多发性器官衰竭的重要的介质。相比起出院的患有败

血症的患者,以及相比起那些患有预测的非传染性系统性炎症应答综合症(SIRS)的患者,确诊有预测的败血症的患者具有增加的细胞因子水平,这表明在这些患者中细胞因子与随后的败血症性并发症具有相关性(Terregino, Ann. Emerg. Med. 2000, 35(1):26-34)。

[0019] 细胞因子不平衡也涉及与 HIV 感染有关的恶病质和肌肉退化。炎症性细胞因子(IL-1b、TNFa、IL-6)和调节性细胞因子(白介素 12)的血清浓度已经在十个 AIDS 恶病质患者中被研究过,并与对照组进行了比较。在患者组中,观察到细胞因子不平衡和促炎性细胞因子(IL-1、IL-6、TNFa)的显著增加(Baronzio, In Vivo 1999, 13(6):499-502)。

[0020] 肥胖与传染、糖尿病和心血管疾病的增加现象有关。对于每一个上述状况,都已经注意到在 TNFa 表达中的异常现象(Loffreda, et al., FASEB J. 1998, 12:57)。已经有人指出,升高水平的 TNFa 参与其他与吃相关的紊乱诸如厌食症和暴食症。在神经性厌食症和癌症恶病质之间得出病理生理性对等性(Holden, et al., MedHypotheses 1996, 47:423)。在实验模型中, TNFa 产生的抑制剂 HU-211, 显示出改善闭合性脑损伤的结果(Shohami, et al., J Neuroimmunol. 1997, 72:169)。

[0021] 有基础性的证据表明,炎症在冠心病(CHD)和冠状动脉疾病(CAD)发展中起作用。在患有急性冠脉综合症的患者中发现升高浓度的急性期反应物,诸如 C-反应蛋白(CRP),并预测在表面健康的对象中的未来的危险。细胞因子诸如 TNFa、IL-1 和 IL-6 已经表现出能促进动脉硬化和心脏病。冠心病患者的特征是 TNFa 的血清浓度增加。似乎是,在冠脉患者中的免疫激活作用(TNFa, 可溶性 TNF 受体 1 和 2(sTNFR、sTNFR2), 和白介素-10(IL-10))与血清类脂水平有关(Mizia-Stec, ActaCardiol. 2003, 58(1):9-15)。

[0022] 大百分比的急性管状动脉综合症是不稳定的噬斑破裂(unstable plaquerupturing)的结果,随后形成血栓。这些不稳定的噬斑的特征是炎症细胞(巨噬细胞和 T 淋巴细胞)增加。CRP(C-反应蛋白)的血清浓度能反映动脉粥样硬化噬斑内的炎症数目,因此能提供对噬斑的不稳性的量度。CRP 因此被认为对于噬斑破裂的发生具有预测性价值。此外,有迹象显示 CRP 本身在炎症过程中具有活性。众多研究显示,所谓的高-敏感性 CRP(hsCRP)测量可以被用作测定急性冠状动脉综合症的危险的工具。能够减少 hsCRP 水平的抗炎剂能帮助减少噬斑破裂的危险(Abjil, Ned Tijdschr Geneesk 2003, 147(1):15-20; Branger, J. Immunol. 2002, 168(8):4070-7)。

[0023] 也发现升高的 TNFa 水平与充血性心力衰竭相关,细胞因子的水平与疾病的严重性相关。在患有心脏衰竭的患者中, TNFa 的血清水平升高,心肌的心脏细胞和浸润细胞能产生该促炎性细胞因子。动物模型研究和临床研究表明,抗-TNFa 治疗可以限制充血性心力衰竭的病理生理性结果(McTiernan, Curr. Cardiol. Rep. 2000, 2(3):189-97)。此外,用依那西普(可溶性 TNF 受体)治疗导致在左心室射血分数和重建中的显著的剂量-依赖型改善,并且在患者功能状态上有着改善的趋势,如通过临床组合分数所测定(Bozkurt, Circulation 2001 Feb 27;103(8):1044-7)。

[0024] 在患有慢性阻塞性肺病的患者的气道中, TNFa 水平升高,这可能是该疾病的发病机理的原因(M. A. Higham et al., Eur. Respiratory J. 2000, 15:281)。循环 TNFa 也可能促成与该疾病相关的体重减少(N. Takabatake et al., Amer. J. Resp. & Crit. Care Med. 2000, 161(4 Pt 1):1179)。也已经发现,升高的 TNFa 水平与充血性心力衰竭相关,以及该水平与疾病的严重性相关(A. M. Feldman et al., J. Amer. College of Cardiology 2000, 35:537)。

此外, TNF α 与在肺 (Borjesson et al., Amer. J. Physiol. 2000, 278 :L3-12)、肾脏 (Lemay et al., Transplantation 2000, 69 :959) 和神经系统 (Mitsui et al., Brain Res. 1999, 844 :192) 中的再灌注损伤 (reperfusion injury) 相关。也已知, 促炎性细胞因子在心脏、肾脏、小肠、皮肤和肝脏的缺血 - 再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury) 中发挥作用。例如, TNF α 和 IL-1 β 显示出能帮助调控肺缺血 - 再灌注损伤的发展。它们看起来能通过改变促炎性和抗 - 炎性细胞因子的表达来促进损伤。在动物接受抗 - TNF α 和抗 - IL-1 β 期间, 嗜中性粒细胞的补充和肺嗜中性粒细胞的积聚被显著减少, 它们的联合封阻给予了更大的保护 (Krishnadasan, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003, 12 (2) :261-72)。在脑损伤中, 用静脉内抗 - TNF α 抗体进行的预治疗, 减少了皮层和皮层下损伤, 增强了再灌注期间的大脑血液流动, 并且改善了神经结果。这支持了这样的论点, 即 TNF α 在中风中是有害的细胞因子, 然而针对 TNF- α 的循环抗体可以保护大脑免遭再灌注损伤 (Lavine, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18 (1) :52-8; Mitsui, Brain Res. 1999, 844 (1-2) :192-5)。TNF α 也被认为针对肾脏缺血 - 再灌注损伤产生应答而从肾脏中被释放出来, 并与肾脏缺血 - 再灌注损伤的发病机理相关 (Donnahoo, J. Urol. 1999, 162 (1) :196-203)。

[0025] 骨质量由再吸收骨的细胞 (破骨细胞) 和形成骨的细胞 (造骨细胞) 之间的平衡来维持。最近的观察已经证明, 配体和受体的 TNF 家族的成员是破骨细胞生成的关键调节物 (Horowitz, Cytokine Growth Factor Rev 2001, 12 (1) :9-18), 并且已经表明, 细胞因子诸如 TNF α 和 IL-1 α 可能在病理学骨再吸收中发挥重要的作用。数据支持这样的观点, 即 TNF α 关键性地参与假肢周围骨质溶解期间的破骨细胞生成和骨再吸收, 并显示 TNF α 抑制剂可以用作治疗涉及骨再吸收的疾病的的治疗剂 (Childs, J. Bone Miner. Res. 2001, 16 (2) :338-47; Abu-Amer, J. Biol. Chem. 2000, 275 (35) :27307-10)。

[0026] 牙周病是成人牙齿损失的重要原因, 其特征是较深牙周组织的改变和永久性破坏。研究显示, IL-1 和 TNF 拮抗剂显著减少结缔组织附件 (attachment) 的损失和牙槽骨高度的损失。这表明结缔组织附件的损失和牙周病的进程可以用针对细胞因子诸如 IL-1 的拮抗剂延缓 (Delima, J. Clin. Periodontol. 2001, 28 (3) :233-40)。

[0027] TNF α 在肾小球肾炎进展的许多方面发挥作用。研究显示, 对内源性 TNF α 的抑制能有效地预防急性肾小球炎症和新月细胞形成 (crescent formation) (Karkar, Nephrol. Dial. Transplant 2001, 16 (3) :518-24)。

[0028] 溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩氏病 (CD) 包括一系列的炎症性肠病 (IBD), 该疾病由粘膜免疫系统的慢性上调以及升高的细胞因子诸如 TNF α 、IL-1 β 和 IL-6 水平产生。旨在减少炎症性肠病患者中的细胞因子诸如 TNF α 水平的策略, 包括小鼠 / 人嵌合单克隆抗体英利昔单抗 (infliximab)、人源化的单克隆抗体 CDP571、人可溶性 TNF p55 受体 oncept、人单克隆抗体 D2E7 (阿达木单抗 (adalimumab))、抗 - TNF 人抗体 Fab' 片段 - 聚乙二醇 (PEG) 偶联物 CDP870 和小分子沙利度胺和 CNI-1493MAP- 激酶抑制剂 (Escher et al., Inflamm. Bowel Dis. 2003 Jan; 9 (1) :34-58; Sandbor et al., Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2003, 17 (1) :105-17)。

[0029] 据认为, 免疫应答异常在高血压发病机理中发挥作用。研究显示, 当全血在体内用脂多糖刺激时, 高血压患者具有增加的 IL-1 和 IL-6 产生能力 (Peeters, Eur. J. Clin. Invest. 2001, (1) :31-6)。已经表明, 存在于血管平滑肌细胞 (VSMC) 中的诱导

型一氧化氮合成酶 (iNOS) 在血管壁内一氧化氮 (NO) 的产生中发挥作用,从而调节压力正常和高血压中的血管协调。IL-1 β 显示出在转录水平上控制 iNOS 基因表达 (Singh, Am. J. Hypertens. 1996, (9) :867-77), 这表明,抑制细胞因子的试剂诸如 IL-1 抑制剂能够被用于治疗高血压。

[0030] 由 IL-8 导致的疾病包括心肌缺血和再灌注、炎症性肠病和许多其他疾病。

[0031] 促炎性细胞因子 IL-6 与急性期应答有关。IL-6 是许多肿瘤疾病中的生长因子,包括多发性骨髓瘤和相关的浆细胞恶液质 (Treon, et al., Current Opinion in Hematology 1998, 5 :42)。它也显示是中枢神经系统内炎症的重要介质。高水平的 IL-6 被发现于若干神经紊乱中,包括 AIDS 痴呆综合症、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、CNS 损伤及病毒性和细菌性脑膜炎 (Gruol, et al., Molecular Neurobiology 1997, 15 :307)。IL-6 也在骨质疏松症中发挥重要作用。在鼠模型中,它已经显示出导致骨再吸收以及诱导破骨细胞活性 (Ershler et al., Development and Comparative Immunol. 1997, 21 :487)。显著的细胞因子差异,诸如 IL-6 水平,在体内存在于正常骨的破骨细胞与佩季氏病患者的骨的破骨细胞之间 (Mills, et al., Calcif Tissue Int. 1997, 61 :16)。许多细胞因子已经显示出参与癌症恶疾质。通过用抗 IL-6 抗体或用 IL-6 受体拮抗剂治疗,该恶疾质的关键参数的严重性可以被减少 (Strassmann, et al., Cytokines Mol Ther. 1995, 1 :107)。若干传染性疾病,诸如流感,表明 IL-6 和 IFN α 是症状形成和宿主抵御中的关键因子 (Hayden, et al., J Clin Invest. 1998, 101 :643)。IL-6 的过表达与许多疾病的病理学有关,这些疾病包括多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、Castleman's 病、牛皮癣和绝经后骨质疏松症 (Simpson, et al., Protein Sci. 1997, 6 :929)。干扰细胞因子包括 IL-6 和 TNF α 产生的化合物能有效地阻断鼠中的被动性皮肤过敏 (Scholz et al., J. Med. Chem. 1998, 41 :1050)。

[0032] GM-CSF 是另一与许多治疗疾病有关的促炎性细胞因子。它不但影响干细胞的增殖和分化,也调控若干参与急性和慢性炎症的其他细胞。用 GM-CSF 治疗已经被尝试用于许多疾病状态,包括骨 - 伤愈合、皮肤移植消退 (skin-graft resolution) 以及抑制细胞的和放射性治疗诱发的粘膜炎 (Masucci, Medical Oncology 1996, 13 :149)。在与 AIDS 治疗相关的巨噬细胞谱系的细胞中,GM-CSF 也似乎在人免疫缺陷型病毒 (HIV) 的复制中发挥作用 (Crowe et al., Journal of Leukocyte Biology 1997, 62 :41)。支气管哮喘的特征是肺部的炎症性过程。有关的细胞因子包括 GM-CSF 及其他细胞因子 (Lee, J R Coll Physicians Lond 1998, 32 :56)。

[0033] 干扰素 - γ (IFN- γ) 与许多疾病有关。干扰素 - γ 与增加的胶原质沉积有关,胶原质沉积是移植物 - 抗 - 宿主疾病的主要组织病理学特征 (Parkman, Curr Opin Hematol. 1998, 5 :22)。肾脏移植之后,患者被诊断有急性骨髓性白血病。外周血细胞因子的回顾性分析 (Retrospective analysis) 揭示了升高水平的 GM-CSF 和 IFN- γ 。这些升高的水平与外周血白细胞数量的升高相符 (Burke, et al., Leuk Lymphoma. 1995, 19 :173)。胰岛素 - 依赖型糖尿病 (1 型) 的发展可能与产生 IFN- γ 的 T- 细胞的胰岛细胞的积累有关 (Ablumunits, et al., J Autoimmun. 1998, 11 :73)。对于疾病诸如多发性硬化症 (MS) 和 AIDS 痴呆综合症,在中枢神经系统中发展损伤之前,IFN- γ 以及 TNF α 、IL-2 和 IL-6 导致激活大部分的外周 T- 细胞 (Martino et al., Ann Neurol. 1998, 43 :340)。动脉粥样硬化损伤导致动脉疾病,该疾病能导致心脏梗塞和脑梗塞。许多活性免疫细胞存在于这

些损伤中,主要是 T- 细胞和巨噬细胞。这些细胞产生大量的促炎性细胞因子,诸如 TNF α 、IL-1 和 IFN- γ 。据认为,这些细胞因子参与促进周围血管平滑肌细胞的细胞凋亡或程序性细胞死亡,从而导致动脉粥样硬化损伤 (Geng, Heart Vessels 1997, Suppl 12 :76)。在用 *Vesputula* 毒液攻击之后,过敏性患者产生对 IFN- γ 具有特异性的 mRNA (Bonay, et al., Clin Exp Immunol. 1997, 109 :342)。延迟型超敏反应 (delayed type hypersensitivity reaction) 之后,许多细胞因子,包括 IFN- γ 显示出表达增加,从而表明 IFN- γ 在遗传性过敏皮炎中的作用 (Szepietowski, et al., Br J Dermatol. 1997, 137 :195)。在致命的脑型疟疾中,开展组织病理学和免疫组织学研究。观察到升高水平的 IFN- γ 及其他细胞因子的证据,这表明它们在该疾病中具有作用 (Udomsangpetch et al., Am J Trop Med Hyg. 1997, 57 :501)。已经确立了游离自由基物质在各种传染性疾病的发病机理中的重要性。在对携带某些病毒的传染的应答中,通过诱导促炎性细胞因子诸如 IFN- γ , 一氧化氮合成途径被激活 (Akaike, et al., Proc Soc Exp Biol Med. 1998, 217 :64)。缓慢地感染有乙型肝炎病毒 (HBV) 的患者可能会发展硬化症和肝细胞癌。在 HBV 转基因鼠中病毒基因表达和复制,可以被由 IFN- γ 、TNF α 和 IL-2 介导的转录后机制所抑制 (Chisari, et al., Springer Semin Immunopathol. 1995, 17 :261)。IFN- γ 可以选择性地抑制细胞因子诱导的骨再吸收。这似乎通过中间物一氧化氮 (NO) 完成,一氧化氮是骨重建的重要调节性分子。NO 可能作为介质参与骨病,骨病诸如类风湿性关节炎、跟肿瘤有关的骨质溶解和绝经后的骨质疏松症 (Evans, et al., J Bone Miner Res. 1996, 11 :300)。对基因缺陷型鼠的研究证明,IFN- γ 的 IL-12 依赖型产生是控制早期寄生生长的关键。尽管该过程独立于一氧化氮,对慢性传染的控制确实似乎是 NO 依赖性的 (Alexander et al., Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1997, 352 :1355)。NO 是重要的血管扩张剂,可信的证据因它在心血管休克 (cardiovascular shock) 作用而存在 (Kilbourn, et al., Dis Mon. 1997, 43 :277)。IFN- γ 是慢性肠炎症的进展所需要的,在诸如克罗恩氏病和炎症性肠病 (IBD) 中,主要通过中间物 CD4⁺ 淋巴细胞可能是 TH1 表现型来实现 (Sartor, Aliment Pharmacol Ther. 1996, 10 Suppl 2 :43)。提高水平的血清 IgE 与各种遗传性过敏疾病诸如支气管哮喘和遗传性过敏皮炎有关。IFN- γ 水平与血清 IgE 形成反比关系,这表示 IFN- γ 在遗传性过敏患者具有作用 (Teramoto et al., Clin Exp Allergy 1998, 28 :74)。

[0034] 最近显示,细胞因子通道在胚胎干细胞 (ES 细胞) 产生和维持中发挥作用 (Proc Natl Acad Sci USA. 2004, 101 :6027),这表明细胞因子抑制剂在与干细胞治疗的联合作用中具有潜在的应用性。

[0035] WO 01/01986 公开了独特的化合物,该化合物据称具有抑制 TNF α 的能力。公开的特殊抑制剂在结构上与下面本文中公开的本申请中描述的新型化合物不同。公开在 WO 01/01986 中的某些化合物表示出能有效地治疗下述疾病:与 HIV 感染有关的痴呆、绿内障、视-神经病、视神经炎、视网膜缺血、激光诱发的视损害 (laser induced optic damage)、手术或损伤-诱发的增殖性玻璃体视网膜病、脑缺血、缺氧-缺血、低血糖症、软骨藻酸中毒、缺氧症、一氧化碳或锰或氰化物中毒、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、巴金森病、脑膜炎、多发性硬化症和其他脱髓鞘病、肌萎缩性侧索硬化症、头和脊髓损伤、癫痫发作、痉挛、橄榄体脑桥小脑萎缩、神经性疼痛综合症、糖尿病性神经病、HIV-相关的神经病、MERRF 和 MELAS 综合症、勒伯尔病、韦尼克氏脑病、雷特氏综合症、同型胱氨酸尿症、高脯氨酸血症、高同型半

胱氨酸血症、非酮类高甘氨酸血症、羟丁氨基酸尿症 (hydroxybutyricaminoaciduria)、亚硫酸盐氧化酶缺乏症、综合系统疾病、铅毒性脑病、图雷特氏病、肝性脑病、药物成瘾、抗药性、药物依赖症、抑郁症、焦虑症和精神分裂症。WO 02/32862 公开了促-炎症细胞因子包括 TNF α 的抑制剂,该抑制剂据称可用于治疗由吸入烟诸如香烟引起的肺部急性和慢性炎症。TNF α 拮抗剂显然也可以用于治疗子宫内膜异位症,参见 EP 1022027A1。英利昔单抗,在临床实验中用于 RA,已经表明可以用于治疗各种炎症性疾病,包括 Behcet's 病、葡萄膜炎和强直性脊柱炎。胰腺炎也可以通过炎症介质产生而调控 (J Surg Res 2000,90(2):95-101; Shock1998,10(3):160-75)。

[0036] 本领域已知,抗-炎化合物诸如细胞因子抑制剂可以与其他活性成份组合使用,用于治疗疾病和病理性状态。例如,细胞因子抑制剂已经与抗-胆碱药剂组合使用,用于治疗呼吸道疾病(参见 WO 03/084539 和相应的美国申请 2003/0225089,和 WO 2004/004725 以及相应的美国申请 2004/0044020)。与细胞因子抑制剂以及各种其他活性成份的组合治疗已经公开在美国专利申请 2004/0110755 中。

[0037] 对新的治疗的需求在关节炎疾病中尤其重要。骨关节炎、类风湿性关节炎和化脓性关节炎的首要的使丧失能力的效应是关节软骨进行性损失,并因此导致正常的关节功能的进行性损失。

[0038] TNF α 在许多细胞类型中,在介导对外部刺激,诸如传染、损伤或分裂素的应答中起到重要的作用。

[0039] 因此,存在对可用于治疗细胞因子介导的疾病的的治疗剂的需要。尽管已经开发出了一些蛋白质治疗剂,它们却遭遇到生物可利用性和稳定性的问题。特别地,需要抑制 TNF α 和 / 或 IL-1 β 产生的低分子量的化合物。

[0040] 发明概述

[0041] 本发明提供了低分子量的化合物及其药物组合物。特别地,本发明的化合物可用作细胞因子释放抑制剂。本发明还提供了制备此类化合物的方法和它们在预防或治疗由细胞因子介导的各种疾病中的用途。

[0042] 因此,根据本发明的一个方面,提供了细胞因子抑制剂,包括:

[0043] 靶向部分 (targeting moiety), TM,至少包括一个含有酰胺 NH 的酰胺基团,该靶向部分能够与目标蛋白质形成一个或多个氢键,并且其中所述靶向部分不是尿素基团;

[0044] 袋-扩展部分 (pocket-expanding moiety), PEM,其直接附着到靶向部分上,袋-扩展部分包括附着到大体积 (bulky) 的非平面疏水部分上的平面部分,其中所述非-平面部分可以与目标蛋白形成疏水相互作用;

[0045] 定向部分 (orienting moiety), OM,包括平面疏水部分,并附着到靶向部分上的、与袋-扩展部分附着不相同的一个原子上,其中,定向部分能够与目标蛋白形成 π - π 或边-对-面 (edge-to-face) 的芳香相互作用 (aromatic interaction)。

[0046] 在本发明的这个方面,细胞因子抑制剂具有结构 PEM-TM-OM。在浓度 10 μ M 下,此类化合物一般抑制来自细胞的诱发性 TNF α -释放约 50%或大于 50%。

[0047] 靶向部分可以与目标蛋白的结合位点上的残基形成氢键,并且还可以包括也与目标蛋白形成氢键的额外的氢键供体或受体基团。靶向部分包括酰胺和硫代酰胺基团、甲基酰胺和硫代酰胺基团、氨基甲酸酯、羟甲基酰胺、 α -酮酰胺、二酰胺和类似物。环状靶向部

分也被考虑,诸如咪唑啉酮、咪唑啉二酮和三酮。

[0048] 袋-扩展部分具有足够的尺寸,以促使在目标蛋白中发生构象变化,从而在其中产生扩展的结合袋(expanded binding pocket)。此类部分包括例如,吡唑基、𫔇唑基、苯基或类似基团,它们中的每一个被大容量的部分取代。相比起例如甲基基团,大容量的部分充满大体积的空间,并包括基团诸如 t-丁基、冰片基(norbornyl)和类似基团。

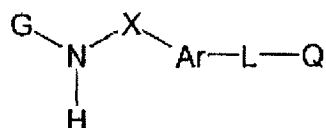
[0049] 为将细胞因子抑制剂结合到它的目标蛋白质上,定向部分通过结合到目标蛋白质上的疏水袋上,提供靶向部分和袋-扩展部分正确的取向。构成定向部分的平面疏水部分具有较少的极性基团或不具有极性基团。此类部分包括例如苯基、萘基、吲哚基和类似物。

[0050] 在其他实施方案中,细胞因子抑制剂还包括具有至少一个选自下述的官能度的亲水部分:氢-键供体、氢-键受体、碱性杂原子或酸性杂原子,其中,亲水部分间接附着到疏水定向部分,并且能够与蛋白质的主架形成氢键。一般地,亲水部分通过约 2 至约 10 埃长的连接链原子(linker chain of atoms),附着到定向部分上。亲水性部分结合在目标蛋白质上的 ATP-结合袋里或 ATP-结合袋附近,从而与 ATP-结合袋的残基形成至少一个氢键。亲水部分包括吗啉基、哌嗪基和嘧啶基基团和其他基团。此类部分可以通过例如氧代、亚乙基、亚甲氧基(methyleneoxy)和乙烯氧基(ethyleneoxy)链附着到定向部分。

[0051] 在本发明的细胞因子抑制剂的某些实施方案,如果细胞因子抑制剂是 PEM-CHR" C(O)NH-OM,其中 R"是 H 或任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 烷基,那么袋-扩展部分不是取代的 5-元杂环。在其他实施方案中,靶向部分不是取代的具有结合到靶向部分的酰胺羰基的氮原子环成员的三环杂环。

[0052] 根据本发明的另一方面,提供了具有式 IA 的第一组化合物,

[0053]



IA

[0054] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐,其中:

[0055] X 是 C(O)、C(S) 或 CH₂;

[0056] G 是 C₃₋₁₀ 碳环基、5-8 元单环杂环基、或 8-11 元二环杂环基,其含有 1 个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子;其中,G 被 R¹、R² 或 R³ 中的一个或多个取代;

[0057] Ar 是吲唑基、吲哚基、异吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、吡唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、二氢吲哚基、苯并异𫔇唑基(benzoisoxazolyl)、二氢苯并异𫔇唑基(dihydrobenzoisoxazolyl)、二氢异吲哚基(dihydroisindolyl)、苯并异噻唑基(benzisothiazolyl)、苯并异噻唑基二氧化物(benzisothiazolyl dioxide)、C₆₋₁₀ 芳基、-(C₁₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)、-(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)、或-(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(5-10 元杂芳基),它们中的每一个任选地用 R⁴ 或 R⁵ 中的一个或多个取代;

[0058] 每一个 Y 独立地是 -CHZ-、-CZ₂-、-CHR-、-O-、-C(=CHR)-、-C(=C-CO₂R)-;

[0059] 每一个 Z 独立地是 F、Cl、-OR、-NR₂、-SR、-NHCONHR 或 -NHCOR;

[0060] L 是共价键,或饱和或不饱和的支链或无支链的 C_{1-10} 碳链,其中,一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 $S(O)_m$ 的杂原子替代;和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基(oxo group)和一个或多个 C_{1-4} 支链或无支链的烷基所取代,所述 C_{1-4} 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

[0061] 每个 m 独立地是 0、1 或 2;

[0062] Q 是氢、 $-NR'R'$ 、环烷基、芳基、杂环基(heterocycllyl)、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$,其中环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 每一个任选地用一个或多个 R^{27} 取代;

[0063] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0064] 每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) $-(C_{6-10}$ 芳基) 或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) $-(5-10$ 元杂环基);

[0065] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0066] 每个 R^2 、 R^4 和 R^5 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$;

[0067] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) $-(5-10$ 元杂环基);

[0068] 每一个 R^3 独立地是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基,其中, C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0069] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化,并任选地用 R^{26} 取代;

[0070] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二- (C_{0-4} 烷基) 氨基,其任选地被部分或全部卤化;

[0071] R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基、 OR' 或 NR'_2 ;

[0072] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化;和

[0073] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基,其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断(interrupt)、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基;或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环;

[0074] 每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0075] 然而, 假若当 Ar 是 $-(Y)-(C_{6-10} \text{ 芳基})$, G 是 N-(取代的或未取代的苯基)-吡唑基时, 吡唑基额外地用一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代; 且 IA 不是 N-(5-叔-丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺。

[0076] 在式 IA 的第一组化合物的某些实施方案中, $10 \mu M$ 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 TNF α -释放约 50% 或大于 50%。

[0077] 在式 IA 的第一组化合物的某些实施方案中, G 是

[0078] 苯基、萘基、苯并环丁基 (benzocyclobutanyl)、二氢萘基 (dihydronaphthyl)、四氢萘基、苯并环庚基 (benzocycloheptanyl)、苯并环庚烯基 (benzocycloheptenyl)、2,3-二氢化茛基 (indanyl)、茛基、苯并呋喃-3-酮;

[0079] 吡唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基 (tetrahydroquinoyl)、异喹啉基、四氢异喹啉基 (tetrahydroisoquinoyl)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噻唑酮基、4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮基 (4H-benzo[1,4]oxazine-3-only)、苯并间二氧杂环戊烯基 (benzodioxolyl)、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基 (benzo[1,3]dioxol-2-onyl)、四氢苯并吡喃基 (tetrahydrobenzopyranyl)、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基 (indolinonyl)、邻苯二甲酰亚胺基 (phthalimidyl);

[0080] 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩磺基 (tetramethylene sulfonyl)、四亚甲基亚磺基 (tetramethylene sulfoxidyl)、噻唑基、噻唑基、咪唑基、四氢吡啶基、高哌啶基 (homopiperidinyl)、吡咯基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基 (thiomorpholinyl)、噻唑烷基、二氢噻嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基。

[0081] 在式 IA 的第一组化合物的其他实施方案中, G 是苯基、萘基、苯并环丁烷基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3-二氢化茛基 (indanyl)、茛基或苯并呋喃-3-酮。在还有其他的实施方案中, G 是吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基 (tetrahydroquinoyl)、异喹啉基、四氢异喹啉基 (tetrahydroisoquinoyl)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噻唑酮基、苯并[1,4]噻嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、或邻苯二甲酰亚胺基。可选择地, G 是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩磺基、四亚甲基亚磺基、噻唑基、噻唑基、咪唑基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噻嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基。在其他实施方案中, G 是苯基、萘基、吡唑基、

吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

[0082] 在式 IA 的第一组化合物的某些实施方案中, Ar 是吡唑基、吡唑基、异吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、二氢吡唑基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢异吡唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基二氧化物、或 C_{6-10} 芳基。在一些这样的实施方案中, Ar 用至少一个 R^4 或 R^5 取代。可选择地, Ar 是吡唑基、异吡唑基、吡唑基、吡咯啉基、苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、2,3 二氢化茛基、茛基或咪唑基。在还有其他此类实施方案中, Ar 是吡唑基、苯基、四氢萘基或萘基。

[0083] 在具有式 IA 的化合物的某些实施方案中, Ar 是 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 、 $-(Y)-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 、或 $-(Y)-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(5-10 \text{ 元杂芳基})$ 。在一些这样的实施方案中, Ar 用至少一个 R^4 或 R^5 取代。在一些这样的实施方案中, Y 是 $-CZ_2-$, 并且每一个 Z 独立地是 F、-OR 或 -CHR。例如, Y 是 $-CF_2-$ 。在其他实施方案中, Y 是 -CHR 或 -CHZ-, 以及 Z 是 -OR。因此, 例如 Y 是 -CHOH-。可选择地, Y 是 -O- 或 $-CH_2-$ 。在还有其他此类实施方案中, C_{6-10} 芳基是苯基或萘基, 和 / 或 5-10 元杂芳基是喹啉基、异喹啉基、酞嗪基或喹唑啉基。在还有其他此类实施方案中, Ar 是 $(C_{1-3} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 。

[0084] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中, L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 $S(O)_m$ 的杂原子替代。在其他实施方案中, L 是共价键、 C_1-C_9 烷氧基、 $-C(O)O-$ 、-NH- 或 -O-。

[0085] 如上所述, 除了 -H 或 -NR' R', Q 任选地用 R^{27} 取代。在式 IA 的第一组化合物的某些实施方案中, Q 是

[0086] 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萘基吡啶基 (naphthylpyridinyl)、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基、嘌呤基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、吡唑并 [3,4-b] 吡啶基、杀结核菌素基 (tubercidinyl)、噻唑并 [4,5-b] 吡啶基或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3- 二氧杂环戊酮、1,3- 二噻烷酮 (dioxanone)、1,4- 二噻烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砜 (thiomorpholino sulfoxide)、硫代吗啉代砜 (thiomorpholino sulfone)、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基 (piperidinonyl)、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇 (cyclohexanolol)、五甲撑硫 (pentamethylene sulfide)、环戊亚砜 (pentamethylene sulfoxide)、环戊砜 (entamethylene sulfone)、四氢噻吩、四亚甲基亚砜或四氢噻吩砜、 C_{1-6} 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮被共价结合到 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基烷基、苯基氨基; C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单- 或二- $(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 氨基、单- 或二- $(\text{苯基}-C_{1-3} \text{ 烷基})$ 氨基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、苯基 $-C_{1-3}-$ 烷氧基或苯氨基, 其中苯环任选地用一个至两个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0087] 在式 IA 的第一组化合物的一些其他实施方案中, Q 是氢、苯基、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪酮基 (piperazinonyl)、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在其他实施方案中, Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 $-C(O)OR'$ 、 $-NR' R'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、

2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。可选择地, Q 是嘧啶基, R²⁷ 是 -NR' R' 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。在又一些其他的此类实施方案中, Q 是吡啶基, R²⁷ 是 -NR' R'、取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。

[0088] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中, 当 R⁴ 和 R⁵ 不存在时, -L-Q 不是 -H。

[0089] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基; 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基, 它们任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷基基团、氰基、羟基 C₁₋₃ 烷基或芳基, 或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、S(O)_m、CHOH、C = O、C = S 或 NH 取代;

[0090] C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: C₁₋₅ 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基; 前述的每一个任选地被部分或完全卤化, 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基; 其中 C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 S(O)_m 中断;

[0091] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基, 每一个任选地用一个至三个 C₁₋₃ 烷基基团取代;

[0092] 氰基、F、Cl、Br 或 I;

[0093] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0094] 甲硅烷基, 含有三个 C₁₋₄ 独立地支链或无支链的烷基基团, 其任选地被部分或完全卤化;

[0095] C₂₋₆ 支链或无支链的烷基 -C(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)₂;

[0096] 任选地被部分或完全卤化的 C₂₋₆ 支链或无支链的炔基, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 和 S(O)_m 取代, 以及其中, 所述炔基基团任选地被下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基氨基。

[0097] 在式 IA 的第一组化合物的其他实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、

羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基；它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代：卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基。例如，每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基。

[0098] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中，每一个 R^2 独立地是 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ 。可选择地，每一个 R^2 独立地是 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $SO_2NR'_2$ 。

[0099] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中，每一个 R^3 独立地是氢或苯基、萘基或杂环基，它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化，并任选地被 1-3 个下述基团取：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基 (phenylamino)、萘胺基 (naphthylamino)、杂环氨基 (heterocyclamino)、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{11}N$)、羧基 - 单 - 或二 - (C_{1-5} 烷基) 氨基；

[0100] 稠合的芳基，选自苯并环丁烷基、2,3-二氢化茚基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基，或稠合杂环，选自环戊烯并吡啶 (cyclopentenopyridine)、环己烷并吡啶 (cyclohexanopyridine)、环戊烷并嘧啶 (cyclopentanopyrimidine)、环己烷并嘧啶 (cyclohexanopyrimidine)、环戊烷并吡嗪 (cyclopentanopyrazine)、环己烷并吡嗪 (cyclohexanopyrazine)、环戊烷并哒嗪 (cyclopentanopyridazine)、环戊烷并吲哚 (cyclopentanoindole)、环己烷并吲哚 (cyclohexanoindole)、环苯并咪唑 (cyclobenzimidazole)、环戊烷并咪唑 (cyclopentanoimidazole)、环己烷并咪唑 (cyclohexanoimidazole)、环戊烷并噻吩 (cyclopentanothiophene) 和环己烷并噻吩 (cyclohexanothiophene)；其中所述稠合的芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个下述基团取代：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环或杂芳氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-4} 烷基 $-C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基 $-S(O)_2$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{16}N$)；环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二

环戊基、二环己基或二环庚基,其任选地被部分或完全卤化,并任选地用一至三个下述基团取代:任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基;环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物,其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代;

[0101] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基,每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0102] C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-S(O)_m-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基;

[0103] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,每一个任选地被部分或完全卤化,或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} ,或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基取代。

[0104] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基,其任选地被部分或完全卤化,并任选地用一至三个:任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代,其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代;

[0105] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$;

[0106] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基;

[0107] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基,其任选地被部分或完全卤化,其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 替代,以及其中,所述炔基基团任选独立地用下述基团取代:0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基;或

[0108] 苯甲酰基或萘甲酰基;和其中

[0109] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二- $(C_{0-4}$ 烷基)氨基,其任选地被部分或完全卤化;

[0110] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化;和

[0111] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

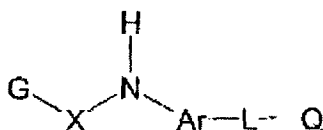
[0112] 在一些这样的实施方案中,每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基,它们中的每一个任选地被部分或完全卤化,并任选地用 1-3 个下述基团取代:苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯氨基、萘氨基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 (R^{11}) N 、或羧基-单-或

二-(C₁₋₅ 烷基) 氨基。在其他实施方案中, 每一个 R³ 独立地是苯基、哒嗪基或吡啶基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基; C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 每一个任选地被部分或完全卤化, 或任选地用下述基团取代: R¹⁷、氨基、OR¹⁸、任选地用 R¹⁹ 取代的 C₁₋₅ 单-或二-烷基氨基; R²⁰C(O)N(R²¹)-、R²²O-、R²³R²⁴NC(O)-、R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)- 或 R²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)-。例如 R³ 可以是苯基或甲苯基。

[0113] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中, X 是 C=O。

[0114] 在本发明的另一方面, 提供了具有式 IB 的第一组化合物:

[0115]



IB

[0116] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐, 其中:

[0117] X 是 C(O)、C(S) 或 CH₂;

[0118] G 是 C₃₋₁₀ 碳环基、5-8 元单环杂环基、或 8-11 元二环杂环基, 其含有 1 个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中, G 被 R¹、R² 或 R³ 中的一个或多个取代;

[0119] Ar 是吡啶基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基、吡啶啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、二氢咪唑基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢异咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基二氧化物、C₆₋₁₀ 芳基、-(C₁₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)、-(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)、或 -(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(5-10 元杂芳基), 它们中的每一个任选地用 R⁴ 或 R⁵ 中的一个或多个取代;

[0120] 每一个 Y 独立地是 -CHZ-、-CZ₂-、-CHR-、-C(=CHR)-、-C(=C-CO₂R)-;

[0121] 每一个 Z 独立地是 F、Cl、-OR、-NR₂、-SR、-NHCONHR 或 -NHCOR;

[0122] L 是共价键, 或饱和或不饱和的支链或无支链的 C₁₋₁₀ 碳链, 其中, 一个或多个亚甲基基团任选地被选自 O、NR 和 S(O)_m 的杂原子替代; 和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基所取代, 所述 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

[0123] 每个 m 独立地是 0、1 或 2;

[0124] Q 是氢、-NR' R'、环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m、或苯基-S(O)_m, 其中环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 或苯基-S(O)_m 每一个任选地用一个或多个 R²⁷ 取代; 假若 R⁴ 和 R⁵ 不存在, 那么 -L-Q 不是 -H;

[0125] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基;

[0126] 每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基) 或取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(5-10 元杂环基);

[0127] 每一个 R¹ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、-C(O)R、-C(O)NR₂、-C(O)

OR、-OR、-NR' R'、-SiR₃、-S(O)_mR、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基或 C₂₋₁₀ 炔基、取代的或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₈ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子;

[0128] 每个 R²、R⁴ 和 R⁵ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₆ 烷基、取代的或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、-OR'、-OR⁶、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'₂、-NR'₂、-NO₂、-S(O)_mR''、-NR' SO₂R''、-NR' C(O)NR' R'、-NR' C(S)NR' R'、-NR' C(O)OR' 或 -SO₂NR'₂;

[0129] 每一个 R''独立地是取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₀₋₄ 烷基 -C₆₋₁₀ 芳基或取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基) - (5-10 元杂环基);

[0130] 每一个 R³ 独立地是取代的或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子、取代的或未取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₁₂ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₈ 烷基、R²⁰C(O)N(R²¹)-、R²²O-、R²³R²⁴NC(O)-、R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)-、R²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)-、取代的或未取代的 C₂₋₈ 链烯基、或取代的或未取代的 C₂₋₈ 炔基,其中, C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基或 C₂₋₈ 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 S(O)_m 取代。

[0131] 每一个 R⁶ 是 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化,并任选地用 R²⁶ 取代;

[0132] 每一个 R²⁶ 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二-(C₀₋₄ 烷基) 氨基,其任选地被部分或全部卤化;

[0133] R²⁰ 是取代的或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基、取代的或未取代的 C₀₋₆ 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C₀₋₆ 烷基 - 杂环基、OR' 或 NR'₂;

[0134] R²¹ 是氢或 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化;和 R²²、R²³ 和 R²⁴ 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C₁₋₁₀ 烷基,其中 C₁₋₁₀ 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断 (interrupt)、取代的或未取代的 C₀₋₆ 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C₀₋₆ 烷基 - 杂环基;或 R²³ 和 R²⁴ 一起任选地形成杂环或杂芳环;

[0135] 每一个 R²⁷ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、-C(O)R'、-C(O)NR'₂、-C(O)OR'、-OR'、-NR' R'、-SiR'₃、-S(O)_mR'、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、或 C₂₋₁₀ 炔基、取代的或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₈ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、S(O)_m 的杂原子;

[0136] 在式 IB 的第一组化合物的某些实施方案中,10 μM 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 TNFa- 释放约 50% 或大于 50%。

[0137] 在式 IB 的第一组化合物的某些实施方案中,G 是

[0138] 苯基、萘基、苯并环丁烷基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3 二氢化茚基、茚基、苯并呋喃-3-酮;

[0139] 吡唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、𫔇唑基、异𫔇唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、噻啶

基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并𫔿唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并𫔿唑酮基、4H-苯并[1,4]𫔿嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、邻苯二甲酰亚胺基；

[0140] 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二𫔿烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、𫔿唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢𫔿嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻𫔿烷基或二噻烷基。

[0141] 在式 IB 的第一组化合物的其他实施方案中，G 是苯基、萆基、苯并环丁烷基、二氢萆基、四氢萆基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3 二氢化茛基、茛基、或苯并呋喃-3-酮。可选择地，G 是吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、𫔿嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并𫔿唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并𫔿唑酮基、苯并[1,4]𫔿嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、或邻苯二甲酰亚胺基。在其他实施方案中，G 是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二𫔿烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、𫔿唑啉基、异𫔿唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢𫔿嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻𫔿烷基或二噻烷基。在还有其他实施方案中，G 是苯基、萆基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、𫔿唑基、异𫔿唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

[0142] 在式 IB 的第一组化合物的某些实施方案中，Ar 是吲唑基、吲哚基、异吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、哌啶基、𫔿嗪基、喹啉基、异喹啉基、𫔿嗪基、二氢吲哚基、苯并异𫔿唑基、二氢苯并异𫔿唑基、二氢异吲哚基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基二氧化物、或 C₆₋₁₀ 芳基。在一些这样的实施方案中，Ar 用至少一个 R⁴ 或 R⁵ 取代。在其他实施方案中，Ar 是吲唑基、异吲哚基、吡唑基、吡咯啉基、苯基、萆基、二氢萆基、四氢萆基、2,3 二氢化茛基、茛基或咪唑基。例如，Ar 是吲唑基、苯基、萆基或四氢萆基。在其他实施方案中，Ar 是 -(C₁₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)、-(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)、或 -(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(5-10 元杂芳基)。在一些此类实施方案中，Ar 用至少一个 R⁴ 或 R⁵ 取代。在其他实施方案中，Y 是 -CHR 或 -CHZ-，以及 Z 是 -OR。例如，Y 是 -CH₂-。在还有其他此类实施方案中，C₆₋₁₀ 芳基是苯基或萆基，或 5-10 元杂芳基是喹啉基、异喹啉基、𫔿嗪基或噻唑啉基。可选择地，Ar 是 -(C₁₋₃ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基)。

[0143] 在式 IB 的第一组化合物的一些实施方案中，L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 S(O)_m 的杂原子替代。可选择地，L 是共价键、C₁-C₉ 烷氧基、-C(O)O-、-NH- 或 -O-。

[0144] 如上所述，除了 -H 或 -NR' R'，Q 任选地用 R²⁷ 取代。在式 IB 的第一组化合物的某些实施方案中，Q 是苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、𫔿嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萆基吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并[3,4-b]嘧啶基、𫔿啉基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、杀结核菌

素基、𪔐唑并 [4,5-b] 吡啶基或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基；四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊酮、1,3-二𪔐烷酮、1,4-二𪔐烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砷、硫代吗啉代砷、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砷、环戊砷、四氢噻吩、四亚甲基亚砷或四氢噻吩砷、 C_{1-6} 烷基、仲胺或叔胺，其中氨基氮被共价结合到 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基烷基上、苯氨基； C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 。在一些这样的实施方案中， R^{27} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基、单-或二- (苯基 $-C_{1-3}$ 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、苯基 $-C_{1-3}$ 烷氧基或苯氨基，其中苯环任选地用卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基中的一个至两个取代。可选择地，Q 是氢、苯基、硫代吗啉代亚砷、硫代吗啉代砷、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中，Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中， R^{27} 是 $-C(O)OR'$ 、 $-NR'R'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，它们含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。可选择地，Q 是嘧啶基， R^{27} 是 $-NR'R'$ 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基，它们含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。在还有其他的此类实施方案中，Q 是吡啶基， R^{27} 是 $-NR'R'$ 、或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，它们含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。

[0145] 在式 IB 的第一组化合物的一些实施方案中，每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或完全卤化，并且任选地被一至三个下述基团取代： C_{3-10} 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异𪔐唑基或异噻唑基；它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代：卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨羰基；

[0146] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基，它们任选地被部分或完全卤化，并且任选地用一至三个下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基，或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 取代；

[0147] C_{3-10} 支链或无支链的链烯基，其任选地被部分或完全卤化，并且任选地用一至三个下述基团取代： C_{1-5} 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异𪔐唑基、异噻唑基；前述的每一个任选地被部分或完全卤化，任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、和 $NH_2C(O)$ 或单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨羰基；其中 C_{3-10} 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 $S(O)_m$ 中断；

[0148] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基，每一个任选地用一个至三个 C_{1-3} 烷基基团取代；

[0149] 氰基、F、Cl、Br 或 I；

[0150] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基；

[0151] 甲硅烷基, 含有三个 C_{1-4} 独立地支链或无支链的烷基基团, 其任选地被部分或完全卤化;

[0152] C_{2-6} 支链或无支链的烷基 $-C(O)$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S(O)$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S(O)_2$;

[0153] 任选地被部分或完全卤化的 C_{2-6} 支链或无支链的炔基, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 和 $S(O)_m$ 取代, 以及其中, 所述炔基基团任选地被下述基团取代: $0-2$ 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基。

[0154] 在式 IB 的第一组化合物的其他实施方案中, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C_{3-10} 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基羰基。例如, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基。

[0155] 在式 IB 的第一组化合物的一些实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ 。在其他实施方案中, R^2 独立地是 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $SO_2NR'_2$ 。

[0156] 在式 IB 的第一组化合物的一些实施方案中, 每一个 R^3 独立地是

[0157] 氢或苯基、萘基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化, 并任选地被 1-3 个下述基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吡啶基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 (R^{11})N、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基) 氨基;

[0158] 稠合的芳基, 选自苯并环丁烷基、2,3-二氢茚基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基, 或稠合杂环, 选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并吲哚、环己烷并吲哚、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩; 其中所述稠合的芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个基团取代, 所述基团选自: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、

呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环或杂芳基氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基羰基、 C_{1-4} 烷基 $-C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基 $-S(O)_2$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基 (R^{16})N；

[0159] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0160] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基，每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代；

[0161] C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-S(O)_m-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基；

[0162] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，每一个任选地被部分或完全卤化，或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基取代。

[0163] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0164] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

[0165] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基；

[0166] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基，其任选地被部分或完全卤化，其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 替代，以及其中，所述炔基基团任选地独立地用下述基团取代： $0-2$ 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基；或

[0167] 苯甲酰基或萘甲酰基；和其中

[0168] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{25} 和 R^{26} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二- $(C_{0-4}$ 烷基) 氨基，其任选地被部分或完全卤化；

[0169] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或完全卤化；和

[0170] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，任选地独立地用氧代或 R^{25} 取代。

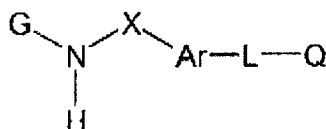
[0171] 在一些这样的实施方案中，每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用 $1-3$ 个下述基团取代：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、 $2,5$ -吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃

基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{11}N$)、或羧基-单-或二- (C_{1-5} 烷基) 氨基。在其他实施方案中, 每一个 R^3 独立地是苯基、噻吩基或吡啶基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基; C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 每一个任选地被部分或完全卤化, 或任选地用下述基团取代: R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二- 烷基氨基; $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。例如 R^3 可以是苯基或甲苯基。

[0172] 在式 IB 的第一组化合物的某些实施方案中, X 是 $C=O$ 。

[0173] 根据本发明的另一方面, 提供了具有式 IA 的第二组化合物:

[0174]



IA

[0175] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐, 其中:

[0176] X 是 $C(O)$ 或 $C(S)$;

[0177] G 是 C_{3-10} 碳环基、5-8 元单环杂环基、或 8-11 元二环杂环基, 其含有 1 个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中, G 被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代;

[0178] Ar 是 $-(Y)-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(\text{二环芳基})$ 、或 $-(Y)-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(\text{二环杂芳基})$, 其中二环杂芳基是吲唑基、异吲唑基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、二氢吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢异吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、或苯并异噻唑基二氧化物, 其中, Ar 是任选地用一个或多个 R^4 或 R^5 取代; 然而, 前提是二环芳基不是 1,1,4,4-四甲基-1,2,3,4-四氢-萘基;

[0179] Y 是 $-C(O)-$ 、 $-C(NNRC(O)OR)-$ 、 $-C(NNRR)-$ 、 $-C(NNC(O)NRR)-$ 或 $-C(NOR)-$;

[0180] L 是共价键, 或饱和或不饱和的支链或无支链的 C_{1-10} 碳链, 其中, 一个或多个亚甲基基团任选地被选自 O、NR 和 $S(O)_m$ 的杂原子替代; 和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C_{1-4} 支链或无支链的烷基所取代, 所述 C_{1-4} 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

[0181] 每个 m 独立地是 0、1 或 2;

[0182] Q 是氢、 $-NR'$ 、 R' 、环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、或苯基 $-S(O)_m$, 其中环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 每一个任选地用一

个或多个 R^{27} 取代；并且假若 R^4 和 R^5 不存在，那么 $-L-Q$ 不是 $-H$ ；

[0183] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0184] 每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (C_{6-10} 芳基) 或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (5-10 元杂环基)；

[0185] 每一个 R^1 独立地是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基 (heterocyclalkyl)，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N 、 O 、 $S(O)_m$ 的杂原子；

[0186] 每个 R^2 、 R^4 和 R^5 独立地是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ ；

[0187] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基 - C_{6-10} 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (5-10 元杂环基)；

[0188] 每一个 R^3 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N 、 O 、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基，其中， C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0189] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或全部卤化，并任选地用 R^{26} 取代；

[0190] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基，其任选地被部分或全部卤化；

[0191] R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 杂环基、 OR' 或 NR'_2 ；

[0192] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或全部卤化；和

[0193] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基，其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O 、 N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 杂环基；或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环；

[0194] 每一个 R^{27} 独立地是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N 、 O 、 $S(O)_m$ 的杂原子；

[0195] 然而，假若当 Ar 是 $-(Y)-($ 二环芳基 $)$ ， G 是 $N-($ 取代的或未取代的苯基 $)$ - 吡唑基时，吡唑基额外地用一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代；且 IA 不是 $N-(4-氯-3-甲基-异噻$

唑-5-基)-2-[2-(2,2-二甲基-丙基)-苯并噁唑-5-基]-2-氧代-乙酰胺。

[0196] 在式 IA 的化合物的某些实施方案中, 10 μ M 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 TNF α -释放约 50% 或大于 50%。

[0197] 在式 IA 的第二组化合物的某些实施方案中, G 是

[0198] 苯基、萘基、苯并环丁基、二氢萘基、环丙基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3-二氢化茛基、茛基、苯并呋喃-3-酮;

[0199] 吡唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噁唑酮基、4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、邻苯二甲酰亚胺基;

[0200] 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噁嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基。

[0201] 在其他实施方案中, G 是苯基、萘基、环丙基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3-二氢化茛基、茛基或苯并呋喃-3-酮。可选择地, G 是吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噁唑酮基、苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基或邻苯二甲酰亚胺基。在其他实施方案中, G 是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噁唑啉基、异噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噁嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基。在还有其他实施方案中, G 是苯基、萘基、环丙基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

[0202] 在式 IA 的第二组化合物的某些实施方案中, Ar 是 -(Y)-(C₀₋₃烷基)-(二环芳基), 并且二环芳基是萘基、四氢萘基、二氢萘基、茛基、2,3-二氢化茛基或甘菊环基(azulenyl)。在一些这样的实施方案中, Ar 用至少一个 R⁴ 或 R⁵ 取代。在其他实施方案中, Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)- 或 -C(NOR)-。可选择地, Ar 是 -C(O)-(二环芳基) 或 -C(NOR)-(二环芳基), 并且二环芳基可以是萘基、二氢萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基、茛基或甘菊环基。在其他实施方案中, Ar 是 -(Y)-(C₀₋₃烷基)-(二环杂芳基)。在一些这样的实施方案中, Ar 用 R⁴ 或 R⁵ 中的至少一个取代。在其他实施方案中, Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)- 或 -C(NOR)-。在还有其他的实施方案中, Ar 是 -C(O)-(二环杂芳基) 或 -C(NOR)-(二环杂芳基)。例如, 二环杂芳基是喹啉基、异喹啉基、酞嗪基或喹唑啉基。

[0203] 在式 IA 的第二组化合物的某些实施方案中, L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 S(O)_m 的杂原子替代。可选择地, L 是共价键、C₁-C₉ 烷氧基、-C(O)O-、-NH- 或 -O-。

[0204] 在式 IA 的第二组化合物的某些实施方案中, Q 是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萘基吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基、嘌呤基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、吡唑并 [3,4-b] 吡啶基、杀结核菌素基、𫟇唑并 [4,5-b] 吡啶基、或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基; 四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3- 二氧杂环戊酮、1,3- 二𫟇烷酮、1,4- 二𫟇烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪基、哌嗪酮基、oxazepinyl、二氮杂环庚烷酮基 (diazepanonyl)、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砜、环戊砜、四氢噻吩、四亚甲基亚砜或四氢噻吩砜; C₁₋₆ 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮共价结合到 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基烷基上、苯氨基; C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m。在一些这样的实施方案中, R²⁷ 是 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基、单-或二-(苯基-C₁₋₃ 烷基) 氨基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m、苯基 -C₁₋₃- 烷氧基或苯氨基, 其中苯环任选地用卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的一个至两个取代。

[0205] 在式 IA 的第二组化合物的其他实施方案中, Q 是氢、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中, Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R²⁷ 是 -C(O)OR、-NR'R'、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。例如, Q 是嘧啶基, R²⁷ 是 -NR'R' 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。可选择地, Q 是吡啶基, R²⁷ 是 -NR'R'、取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。

[0206] 在式 IA 的第二组化合物的一些实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异𫟇唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基; 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基, 它们任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷基基团、氰基、羟基 C₁₋₃ 烷基或芳基, 或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、S(O)_m、CHOH、C=O、C=S 或 NH 取代;

[0207] C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: C₁₋₅ 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异𫟇唑基、异噻唑基; 前述的每一个任选地被部分或完全卤化, 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基羰基; 其中 C_{3-10} 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 $S(O)_m$ 中断;

[0208] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基, 每一个任选地用一个至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0209] 氰基、F、Cl、Br 或 I;

[0210] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0211] 甲硅烷基, 含有三个 C_{1-4} 独立的支链或无支链的烷基基团, 其任选地被部分或完全卤化;

[0212] C_{2-6} 支链或无支链的烷基 -C(O)、 C_{2-6} 支链或无支链的 -S、 C_{2-6} 支链或无支链的 -S(O)、 C_{2-6} 支链或无支链的 -S(O)₂;

[0213] 任选地被部分或完全卤化的 C_{2-6} 支链或无支链的炔基, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 和 $S(O)_m$ 取代, 以及其中, 所述炔基基团任选独立地被下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基。可选择地, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C_{3-10} 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基羰基。例如, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基。

[0214] 在式 IA 的第二组化合物的一些实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 -OR'、-OR⁶、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'₂、-NR'₂、-NO₂、-S(O)_mR''、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)NR'R'、-NR'C(S)NR'R'、-NR'C(O)OR' 或 -SO₂NR'₂。可选择地, R^2 独立地是 -NR'₂、-NO₂、-C(O)NR'₂、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)NR'R'、-NR'C(S)NR'R'、-NR'C(O)OR' 或 SO₂NR'₂。

[0215] 在式 IA 的第二组化合物的一些实施方案中, 每一个 R^3 独立地是氢或苯基、萘基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化, 并任选地被 1-3 个下述基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩基、吲哚基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基羰基、 C_{1-5} 烷基 -C(O)- C_{1-4} 烷基、氨基 - C_{1-5} 烷基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - C_{1-5} 烷基、氨基 -S(O)₂、二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 -S(O)₂、 R^7 - C_{1-5} 烷基、 R^8 - C_{1-5} 烷氧基、 R^9 -C(O)- C_{1-5} 烷基、 R^{10} - C_{1-5} 烷基 (R^{11})N、羧基 - 单 - 或二 - (C_{1-5} 烷基) 氨基;

[0216] 稠合的芳基,选自苯并环丁基、2,3-二氢化茚基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基,或稠合杂环,选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并呋喃、环己烷并呋喃、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩;其中所述稠合的芳基或稠合杂环任选地、独立地被1至3个基团取代,所述基团选自:苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯氨基、萘胺基、杂环或杂芳氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基- $S(O)_2$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基(R^{16})N;

[0217] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基,其任选地被部分或完全卤化,并任选地用一至三个下述基团取代:任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基;或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物,其中一至三个环亚甲基基团独立地被O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或NH替代;

[0218] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基,每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0219] C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基- $C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基- $C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基- $S(O)_m-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基;

[0220] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,每一个任选地被部分或完全卤化,或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基取代。

[0221] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基,其任选地被部分或完全卤化,并任选地用一至三个任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代,其中一至三个环亚甲基基团独立地被O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或NH替代;

[0222] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$;

[0223] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基;

[0224] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基,其任选地被部分或完全卤化,其中一个或多个亚甲基基团任选地被O、NH或 $S(O)_m$ 替代,以及其中,所述炔基基团任选地独立地用下述基团取代:0-2个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基;或

[0225] 苯甲酰基或萘甲酰基;和其中

[0226] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二- $(C_{0-4}$ 烷基)氨基,其任选地被部分或完全卤化;

[0227] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化;和

[0228] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基, 任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

[0229] 在式 IA 的第二组化合物的一些此类实施方案中, 每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用 1-3 个下述基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{11}N$)、或羧基-单-或二- (C_{1-5} 烷基) 氨基。在其他这样的实施方案中, R^3 独立地是苯基、哒嗪基或吡啶基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基; C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 每一个任选地被部分或完全卤化, 或任选地用下述基团取代: R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基; $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。

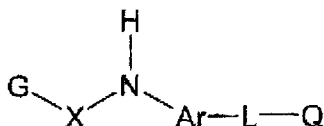
[0230] 在式 IA 的第二组化合物的一些实施方案中, X 是 $C=O$ 。

[0231] 在式 IA 的第二组化合物的一些实施方案中, Ar 是 $-(Y)-$ 萘基-, Y 是 $-C(O)-$ 、或 $-C(=NOH)-$, G 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。在其他实施方案中, Ar 是 $-(Y)-$ 萘基-, Y 是 $-C(O)-$ 或 $-C(=NOH)-$, G 是苯基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基, 每一个 R^3 可以独立地是 $R^{23}R^{24}N-C(O)-$ 、 $R^{20}-C(O)-NR^{21}-$ 或 OR^{22} 。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-NR'SO_2R''$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-C(O)-NR'_2$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、 $-NR'_2$ 、或 $-OR'$ 。

[0232] 在式 IA 的第二组化合物的其他实施方案中, Ar 是 $-(Y)-$ 萘基-, Y 是 $-C(O)-$ 或 $-C(=NOH)-$, 和 G 是吡唑基、噻吩基或异噁唑基。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基, 每一个 R^3 可以独立地是苯基或吡啶基, 它们任选地用一个、两个、或三个 $-F$ 、 $-Cl$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、或取代的或未取代的 C_{1-4} 烷氧基取代。

[0233] 根据本发明的另一方面, 提供了具有式 IB 的第二组化合物:

[0234]



IB

[0235] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐，其中：

[0236] X 是 C(O) 或 C(S)；

[0237] G 是 G'-(Y)-，其中 G' 是 C₃₋₁₀ 碳环基、5-8 元单环杂环基、或除吡啶基之外的 8-11 元二环杂环基，其含有 1 个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子；其中，G' 被 R¹、R² 或 R³ 中的一个或多个取代；

[0238] Ar 是二环芳基或 8-11 元二环杂芳基，含有 1 个或多个选自 N、O、S 的杂原子，其中 Ar 任选地用一个或多个 R⁴ 或 R⁵ 取代；

[0239] Y 独立地是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)-、-C(NNRR)-、-C(NNC(O)NRR) 或 -C(NOR)-；

[0240] L 是共价键，或饱和或不饱和的支链或无支链的 C₁₋₁₀ 碳链，其中，一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 S(O)_m 的杂原子替代；和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基所取代，所述 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代；

[0241] 每个 m 独立地是 0、1 或 2；

[0242] Q 是氢、-NR' R'、环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m，其中环烷基、芳基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m 中每一个任选地用一个或多个 R²⁷ 取代；假若 R⁴ 和 R⁵ 不存在，那么 -L-Q 不是 -H；

[0243] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

[0244] 每一个 R' 独立的是氢、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(C₆₋₁₀ 芳基) 或取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(5-10 元杂环基)；

[0245] 每一个 R¹ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、-C(O)R、-C(O)NR₂、-C(O)OR、-OR、-NR' R'、-SiR₃、-S(O)_mR、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基或 C₂₋₁₀ 炔基、取代的或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₈ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子；

[0246] 每个 R²、R⁴ 和 R⁵ 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₆ 烷基、取代的或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、-OR'、-OR⁶、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'₂、-NR'₂、-NO₂、-S(O)_mR''、-NR' SO₂R''、-NR' C(O)NR' R'、-NR' C(S)NR' R'、-NR' C(O)OR' 或 -SO₂NR'₂；

[0247] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₀₋₄ 烷基 -C₆₋₁₀ 芳基或取代的或未取代的 (C₀₋₄ 烷基)-(5-10 元杂环基)；

[0248] 每一个 R³ 独立地是取代的或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子、取代的或未取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、取代的或未取代的 C₅₋₁₂ 环烯基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、

取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基,其中, C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0249] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化,并任选地用 R^{26} 取代;

[0250] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二- $(C_{0-4}$ 烷基)氨基,其任选地被部分或全部卤化;

[0251] R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基、 OR' 或 NR'_2 ;

[0252] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化;和 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基,其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O 、 N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基;或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环;

[0253] 每一个 R^{27} 独立地是 F 、 Cl 、 Br 、 I 、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N 、 O 、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0254] 然而,前提是 IB 不是 2-[6-(2-联苯基-4-基-2-氧代-乙酰氨基)-吡啶-1-基甲基]-苯甲酸。

[0255] 在式 IB 的第二组化合物的某些实施方案中, $10\mu M$ 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 $TNF\alpha$ -释放约 50% 或大于 50%。

[0256] 在式 IB 的第二组化合物的一些实施方案中, G' 是

[0257] 苯基、萘基、环丙基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3-二氢化茛基、茛基、苯并呋喃-3-酮;

[0258] 吡唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基(tetrahydroquinoyl)、异喹啉基、四氢异喹啉基(tetrahydroisoquinoyl)、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噻唑酮基、4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吡啶基、二氢吡啶基、吡啶酮基、吡啶满酮基、邻苯二甲酰亚胺基;

[0259] 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩基、四亚甲基亚砷基、噻唑基、噻唑基、咪唑基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噻唑基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噻烷基或二噻烷基。

[0260] 在式 IB 的第二组化合物的其他实施方案中, G' 是苯基、萘基、环丙基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3-二氢化茛基、茛基或苯并呋喃基。

喃-3-酮。在其他实施方案中, G' 是吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并𫔪唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并𫔪唑酮基、苯并 [1,4] 𫔪嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、或邻苯二甲酰亚胺基。可选择地, G' 是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二𫔪烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、𫔪唑啉基、异𫔪唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢𫔪嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻𫔪烷基或二噻烷基。在还有其他实施方案中, G' 是苯基、萘基、吡唑基、环丙基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、𫔪唑基、异𫔪唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

[0261] 在式 IB 的第二组化合物的某些实施方案中, Y 是 $-C(O)-$ 、 $-C(NNRC(O)OR)-$ 或 $-C(NOR)-$ 。

[0262] 在式 IB 的第二组化合物的某些实施方案中, Ar 是萘基、二氢萘基、四氢萘基、茛基或甘菊环基。可选择地, Ar 是吲唑基、异吲唑基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、吲哚基、二氢吲哚基、苯并呋喃基、苯并𫔪唑基、苯并异𫔪唑基、二氢苯并异𫔪唑基、二氢异吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基或苯并异噻唑基二氧化物。

[0263] 在式 IB 的第二组化合物的一些实施方案中, L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 $S(O)_m$ 的杂原子替代。可选择地, L 是共价键、 C_1-C_9 烷氧基、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ 。

[0264] 在式 IB 的第二组化合物的某些实施方案中, Q 是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萘基吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基、嘌呤基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、吡唑并 [3,4-b] 吡啶基、杀结核菌素基、𫔪唑 [4,5-b] 吡啶基、或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基; 四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊酮、1,3-二𫔪烷酮、1,4-二𫔪烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪基、哌嗪酮基、oxazepinyl、二氮杂环庚烷酮基、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砜、环戊砜、四氢噻吩、四亚甲基亚砜或四氢噻吩砜; C_{1-6} 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮被共价结合到 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基烷基上、苯氨基; C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单-或二- (C_{1-3} 烷基) 氨基、单-或二- (苯基 $-C_{1-3}$ 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、苯基 $-C_{1-3}-$ 烷氧基或苯氨基, 其中苯环任选地用一个至两个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0265] 在式 IB 的化合物的其他实施方案中, Q 是氢、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中, Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。例如, Q 是嘧啶基, R^{27} 是 $-NR'R'$ 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。可选择地, Q 是吡啶基, R^{27} 是 $-NR'R'$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环

基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。

[0266] 在式 IB 的第二组化合物的某些实施方案中,每一个 R¹ 独立地是:

[0267] C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化,并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基;它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨羰基;

[0268] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基,它们任选地被部分或完全卤化,并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷基基团、氰基、羟基 C₁₋₃ 烷基或芳基,或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物,其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、S(O)_m、CHOH、C=O、C=S 或 NH 取代;

[0269] C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基,其任选地被部分或完全卤化,并且任选地用一至三个下述基团取代: C₁₋₅ 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基;前述的每一个任选地被部分或完全卤化,任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、NH₂C(O) 或单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨羰基;其中 C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 S(O)_m 中断;

[0270] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基,每一个任选地用一个至三个 C₁₋₃ 烷基基团取代;

[0271] 氰基、F、Cl、Br 或 I;

[0272] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0273] 甲硅烷基,含有三个 C₁₋₄ 独立地支链或无支链的烷基基团,其任选地被部分或完全卤化;

[0274] C₂₋₆ 支链或无支链的烷基 -C(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)₂;

[0275] 任选地被部分或完全卤化的 C₂₋₆ 支链或无支链的炔基,其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 和 S(O)_m 取代,以及其中,所述炔基基团任选独立地被下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基氨基。

[0276] 在其他实施方案中,每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化,并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基;它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨羰基。例如,每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链

或无支链的烷基。

[0277] 在式 IB 的第二组化合物的一些实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ 。在有些实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $SO_2NR'_2$ 。

[0278] 在式 IB 的第二组化合物的一些实施方案中, 每一个 R_3 独立地是:

[0279] 氢或苯基、萆基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化, 并任选地被 1-3 个下述基团取: 苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萆基吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩基、吲哚基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萆基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萆氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萆胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{11}N$)、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基) 氨基;

[0280] 稠合芳基, 选自苯并环丁基、2,3-二氢化茛基、茛基、二氢萆基、四氢萆基、苯并环庚基和苯并环庚烯基, 或稠合杂环, 选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并吲哚、环己烷并吲哚、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩; 其中所述稠合的芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个基团取代, 选自: 苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萆氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萆胺基、杂环或杂芳氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基、 C_{1-4} 烷基 $-C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基 $-S(O)_2$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{16}N$);

[0281] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基, 其任选地被部分或完全卤化, 并任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基; 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代;

[0282] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基, 每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0283] C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-S(O)_m-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基;

[0284] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 每一个任选地被部分或完全卤化, 或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单 - 或二 - 烷基氨基取代。

[0285] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基, 其任选地被部分或完全卤化, 并任选地用一至三个: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代;

[0286] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$;

[0287] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基;

[0288] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基, 其任选地被部分或完全卤化, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 替代, 以及其中, 所述炔基基团任选独立地用下述基团取代: $0-2$ 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基; 或

[0289] 苯甲酰基或萘甲酰基; 和其中

[0290] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基, 其任选地被部分或完全卤化;

[0291] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化; 和

[0292] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基, 任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

[0293] 在一些此类实施方案中, 每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用 $1-3$ 个下述基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、 $2,5-$ 吡咯烷 - 二酮、咪唑基、吡唑基、噁吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 - $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 - C_{1-5} 烷基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - C_{1-5} 烷基、氨基 - $S(O)_2$ 、二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 (R^{11}) N 、或羧基 - 单 - 或二 - (C_{1-5} 烷基) 氨基。在其他此类实施方案中, 每一个 R^3 独立地是苯基、哒嗪基或吡啶基, 它们中的每一个任选地被部分或完全卤化, 并任选地用下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基; C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 每一个任选地被部分或完全卤化, 或任选地用下述基团取代: R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单 - 或二 - 烷基氨基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。

[0294] 在式 IB 的第二组化合物的一些实施方案中, X 是 $C=O$ 。

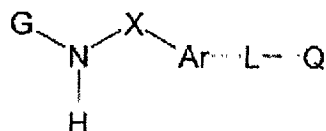
[0295] 在式 IB 的第二组化合物的某些实施方案中, Ar 是萘基, G 是 $G'-(Y)-$, Y

是 $-C(O)-$ 或 $-C(=NOH)-$, G' 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。在其他实施方案中, Ar 是萘基, G 是 $G'-(Y)-$, Y 是 $-C(O)-$ 或 $-C(=NOH)-$, G' 是苯基或吡啶基, 被一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支 C_{1-10} 烷基。在这些实施方案中, 每一个 R^3 可以独立地是 $R^{23}R^{24}N-C(O)-$ 、 $R^{20}-C(O)-NR^{21}-$ 或 OR^{22} 。在其他此类实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-NR'SO_2R''$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-C(O)-NR'_2$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、 $-NR'_2$ 或 $-OR'$ 。

[0296] 在式 IB 的第二组化合物的其他实施方案中, Ar 是 - 萘基 -, G 是 $G'-(Y)-$, 其中 Y 选自 $-C(O)-$ 和 $-C(=NOH)-$, G' 是吡唑基、异噁唑基或呋喃基, 它们被一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基。在这些实施方案中, 每一个 R^3 可以独立地是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、吡啶基或苯基, 它们任选地用一个至三个 $-F$ 、 $-Cl$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、或取代的或未取代的 C_{1-3} 烷氧基取代。

[0297] 根据本发明的另一方面, 提供了具有式 IA 的第三组化合物:

[0298]



IA

[0299] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐, 其中:

[0300] X 是 $C(O)$ 、 $C(S)$ 或 CH_2 ;

[0301] G 是 C_{3-5} 环烷基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯啉基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶酮基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基、茛基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噁唑酮基、4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、邻苯二甲酰亚胺基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噁嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基; 其中 G 被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代。

[0302] Ar 是 $-(Y)-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(\text{苯基})$ 、或 $-(Y)-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(\text{单环杂芳基})$, 其中 Ar 任选地用 R^4 或 R^5 中的一个或多个取代;

[0303] Y 是 $-C(O)-$ 、 $-C(NNRC(O)OR)-$ 、 $-C(NNRR)-$ 、 $-C(NNC(O)NRR)-$ 或 $-C(NOR)-$;

[0304] L 是共价键, 或饱和或不饱和的支链或无支链的 C_{1-10} 碳链, 其中, 一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O 、 NR 和 $S(O)_m$ 的杂原子替代; 和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C_{1-4} 支链或无支链的烷基所取代, 所述 C_{1-4} 支链或无支链的烷基任选地被一个

或多个 F、Cl、Br 或 I 取代；

[0305] 每个 m 独立地是 0、1 或 2；

[0306] Q 是氢、 $-NR'R'$ 、环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、或苯基 $-S(O)_m$ ，其中环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 每一个任选地用一个或多个 R^{27} 取代；假若 R^4 和 R^5 不存在，那么 $-L-Q$ 不是 $-H$ ；

[0307] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0308] 每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (C_{6-10} 芳基) 或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (5-10 元杂环基)；

[0309] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子；

[0310] 每个 R^2 、 R^4 和 R^5 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ ；

[0311] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基 - C_{6-10} 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基) - (5-10 元杂环基)；

[0312] 每一个 R^3 独立地是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基，其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基，其中， C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0313] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或全部卤化，并任选地用 R^{26} 取代；

[0314] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基，其任选地被部分或全部卤化；

[0315] R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 杂环基、 OR' 或 NR'_2 ；

[0316] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或全部卤化；和

[0317] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基，其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基 - 杂环基；或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环；

[0318] 每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未

取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、S(O)_m 的杂原子;

[0319] 然而,假若当 Ar 是苯基, G 是 N-(取代的或未取代的苯基)-吡唑基时,吡唑基另外地用 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代;且 IA 不是 2-[6-(2-联苯基-4-基-2-氧代-乙酰氨基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸。

[0320] 在式 IA 的第三组化合物的某些实施方案中,10 μ M 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 TNF α -释放约 50%或大于 50%。

[0321] 在式 IA 的第三组化合物的某些实施方案中, G 是环丙基、环丁基或环戊基。在其他实施方案中, G 是环丙基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、呋喃基或噻吩基。

[0322] 在式 IA 的第三组化合物的一些实施方案中, Ar 是 -(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(苯基), Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)-或 -C(NOR)-。在一些这样的实施方案中, Ar 是被 R^4 或 R^5 中的至少一个取代。在其他实施方案中, Ar 是 -C(O)-(苯基)。在还有其他实施方案中, Ar 是 -(Y)-(C₀₋₃ 烷基)-(单环杂芳基),且单环杂芳基是吡唑基、咪唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基。在一些这样的实施方案中, Ar 是被 R^4 或 R^5 中的至少一个取代。可选择地, Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)-或 -C(NOR)-。在还有其他实施方案中, Ar 是 -C(O)-(单环杂芳基)或 -C(NOR)-(单环杂芳基)。例如,单环杂芳基可以是吡唑基、咪唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、嘧啶或哒嗪基。

[0323] 在式 IA 的第一组化合物的一些实施方案中, L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 S(O)_m 的杂原子替代。在其他实施方案中, L 是共价键、C₁-C₉ 烷氧基、-C(O)O-、-NH- 或 -O-。

[0324] 在式 IA 的第三组化合物的某些实施方案中, Q 是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萘基吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基、嘌呤基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、吡唑并 [3,4-b] 吡啶基、杀结核菌素基、噁唑并 [4,5-b] 吡啶基、或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基;四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊酮、1,3-二噁烷酮、1,4-二噁烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪基、哌嗪酮基、oxazepinyl、二氮杂环庚烷酮基、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砜、环戊砜、四氢噻吩、四亚甲基亚砜、或四氢噻吩砜;C₁₋₆ 烷氧基、仲胺或叔胺,其中氨基氮共价结合到 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基烷基、苯氨基;C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基)氨基、单-或二-(苯基-C₁₋₃ 烷基)氨基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m、苯基 -C₁₋₃-烷氧基或苯氨基,其中苯环任选地用一个至两个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代。

[0325] 在其他实施方案中, Q 是氢、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中, Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 -C(O)OR、-NR' R'、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。例如, Q 是嘧啶基, R^{27} 是 -NR' R' 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基,其含

有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。可选择地, Q 是吡啶基, R²⁷ 是 -NR' R'、取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。

[0326] 在式 IA 的第三组化合物的某些实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是:

[0327] C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基;

[0328] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基, 它们任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷基基团、氰基、羟基 C₁₋₃ 烷基或芳基, 或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基; 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、S(O)_m、CHOH、C=O、C=S 或 NH 取代;

[0329] C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: C₁₋₅ 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基; 前述的每一个任选地被部分或完全卤化, 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基; 其中 C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 S(O)_m 中断;

[0330] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基, 每一个任选地用一个至三个 C₁₋₃ 烷基基团取代;

[0331] 氰基、F、Cl、Br 或 I;

[0332] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0333] 甲硅烷基, 含有三个 C₁₋₄ 独立地支链或无支链的烷基基团, 其任选地被部分或完全卤化;

[0334] C₂₋₆ 支链或无支链的烷基 -C(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)₂;

[0335] 任选地被部分或完全卤化的 C₂₋₆ 支链或无支链的炔基, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 和 S(O)_m 取代, 以及其中, 所述炔基基团任选地被下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基氨基。

[0336] 在具有式 IA 的第三组化合物的一些其他实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任

选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基。例如, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基。

[0337] 在式 IA 的第三组化合物的某些实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ 。可选择地, 每一个 R^2 独立地是 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $SO_2NR'_2$ 。

[0338] 在式 IA 的第三组化合物的一些实施方案中, 每一个 R^3 独立地是

[0339] 氢或苯基、萆基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化, 并任选地被 1-3 个下述基团取: 苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻啉基、蝶啶基、酞嗪基、萆基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萆基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萆氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萆胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{11}N$)、羧基 - 单 - 或二 - (C_{1-5} 烷基) 氨基;

[0340] 稠合的芳基, 选自苯并环丁基、2,3-二氢化茛基、茛基、二氢萆基、四氢萆基、苯并环庚基和苯并环庚烯基, 或稠合杂环, 选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并吲哚、环己烷并吲哚、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩; 其中所述稠合的芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个基团取代, 所述基团选自: 苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萆氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萆胺基、杂环或杂芳氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-4} 烷基 $-C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基 $-S(O)_2$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{16}N$);

[0341] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基, 其任选地被部分或完全卤化, 并任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基; 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代;

[0342] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基, 每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0343] C_{1-4} 烷基或亚烷基 - 苯基 - $C(O) - C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 - $C(O) - C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 - 苯基 - $S(O)_m - C_{0-4}$ 烷基或亚烷基；

[0344] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，每一个任选地被部分或完全卤化，或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单 - 或二 - 烷基氨基取代。

[0345] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0346] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

[0347] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基；

[0348] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基，其任选地被部分或完全卤化，其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 替代，以及其中，所述炔基基团任选独立地用下述基团取代： $0-2$ 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基；或

[0349] 苯甲酰基或萘甲酰基；和其中

[0350] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基，其任选地被部分或完全卤化；

[0351] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或完全卤化；和

[0352] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

[0353] 在式 IA 的第三组化合物的一些此类实施方案中，每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用 $1-3$ 个下述基团取代：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、 $2,5$ -吡咯烷 - 二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基羰基、 C_{1-5} 烷基 - $C(O) - C_{1-4}$ 烷基、氨基 - C_{1-5} 烷基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - C_{1-5} 烷基、氨基 - $S(O)_2$ 、二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - $S(O)_2$ 、 $R^7 - C_{1-5}$ 烷基、 $R^8 - C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^9 - C(O) - C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10} - C_{1-5}$ 烷基 (R^{11}) N 、或羧基 - 单 - 或二 - (C_{1-5} 烷基) 氨基。在其他实施方案中， R^3 是苯基、哒嗪基或吡啶基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基、或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基； C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，每一个任选地被部分或完全卤化，或任选地用下述基团取代： R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单 - 或二 - 烷基氨基； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)$

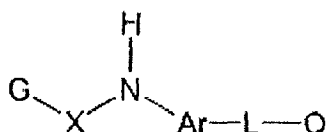
$(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{21})-$ 。

[0354] 在式 IA 的第三组化合物的一些实施方案中, X 是 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0355] 在式 IA 的第三组化合物的某些实施方案中, Ar 是 $-(\text{Y})-$ 苯基-, Y 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NOH})-$, G 选自吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。在其他实施方案中, Ar 是 $-(\text{Y})-$ 苯基-, Y 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{NOH})-$, G 是吡唑基、噻吩基或异噁唑基。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基。在这些实施方案中, 每一个 R^3 可以独立地是苯基或吡啶基, 它们任选地用一个、两个或三个 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基或取代的或未取代的 C_{1-4} 烷氧基取代。

[0356] 根据本发明的另一方面, 提供了具有式 IB 的第三组化合物:

[0357]



IB

[0358] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐, 其中:

[0359] X 是 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{C}(\text{S})$;

[0360] G 是 $\text{G}'-(\text{Y})-$, 其中 G' 是 C_{3-10} 环烷基、苯基、萘基、除 1,1,4,4-四甲基-1,2,3,4-四氢萘基之外的四氢萘基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哒嗪基、咪唑基、除呋喃-2-基外的呋喃基、除噻吩-2-基外的噻吩基、二氢萘基、2,3-二氢化茛基、茛基、喹啉基、异喹啉基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡唑基或高哌啶基; 其中 G' 被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代。

[0361] Ar 是苯基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、二噁唑基、异噻唑基、吡咯啉基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基; 其中 Ar 任选被 R^4 或 R^5 中的一个或多个取代。

[0362] Y 独立地是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{NNRC}(\text{O})\text{OR})-$ 、 $-\text{C}(\text{NNRR})-$ 、 $-\text{C}(\text{NNC}(\text{O})\text{NRR})-$ 或 $-\text{C}(\text{NOR})-$;

[0363] L 是共价键, 或饱和或不饱和的支链或无支链的 C_{1-10} 碳链, 其中, 一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 $\text{S}(\text{O})_m$ 的杂原子替代; 和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C_{1-4} 支链或无支链的烷基所取代, 所述 C_{1-4} 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

[0364] 每个 m 独立地是 0、1 或 2;

[0365] Q 是氢、 $-\text{NR}'$ R' 、环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})_m$ 或苯基 $-\text{S}(\text{O})_m$, 其中环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})_m$ 或苯基 $-\text{S}(\text{O})_m$ 每一个任选地用一个或多个 R^{27} 取代; 并且假若 R^4 和 R^5 不存在, $-\text{L}-\text{Q}$ 不是氢;

[0366] 每一个 R 独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0367] 每一个 R' 独立的是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 $(\text{C}_{0-4}$ 烷基) $-(\text{C}_{6-10}$ 芳基) 或取代的或未取代的 $(\text{C}_{0-4}$ 烷基) $-(5-10$ 元杂环基);

[0368] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-OR$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0369] 每个 R^2 、 R^4 和 R^5 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$;

[0370] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基)-(5-10 元杂环基);

[0371] 每一个 R^3 独立地是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基,其中, C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0372] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化,并任选地用 R^{26} 取代;

[0373] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二- (C_{0-4} 烷基) 氨基,其任选地被部分或全部卤化;

[0374] R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基、 OR' 或 NR'_2 ;

[0375] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化;和

[0376] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基,其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基;或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环;

[0377] 每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0378] 然而,假若当 Ar-L-Q 是 -N-(取代的或未取代的苯基)-吡唑基, G 是苯基、萘基、2,3 二氢化茚基或四氢萘基,吡唑基额外地用 R^4 或 R^5 中的一个或多个取代;和 IB 不是 N-{2-氯-4-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙酰氨基]-5-羟基-苯基}-2-(3-十五烷基-苯磺酰基)-丁酰胺或 5-(4-乙氧基-苯基)-1-对-甲苯基-4-对-甲苯基氨基乙二酰-1H-吡唑-3-羧酸甲酯。

[0379] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中,10 μ M 浓度的化合物抑制来自细胞的

诱发性 TNF α - 释放约 50%或大于 50%。

[0380] 在式 IB 的第三组化合物的一些实施方案中, G' 是苯基、萘基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢萘基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哒嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、二氢萘基、2,3 二氢化茛基、茛基、喹啉基、异喹啉基、嘧啶基或吡嗪基。在其他实施方案中, G' 是苯基、萘基、吡唑基、环丙基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、或吡啶基。

[0381] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中, Y 是 -C(O)-、-C(NNRC(O)OR)- 或 -C(NOR)-。

[0382] 在式 IB 的第三组化合物的一些实施方案中, Ar 是苯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基或嘧啶基。

[0383] 在式 IB 的第三组化合物的其他某些实施方案中, L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 S(O)_m 的杂原子替代。可选择地, L 是共价键、C₁-C₉ 烷氧基、-C(O)O-、-NH- 或 -O-。

[0384] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中, Q 是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萘基吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基、嘌呤基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、吡唑并 [3,4-b] 吡啶基、杀结核菌素基、噁唑并 [4,5-b] 吡啶基或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基; 四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3- 二氧杂环戊酮、1,3- 二噁烷酮、1,4- 二噁烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砷、硫代吗啉代砷、哌嗪基、哌嗪酮基、oxazepinyl、二氮杂环庚烷酮基、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砷、环戊砷、四氢噻吩、四亚甲基亚砷或四氢噻吩砷; C₁₋₆ 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮被共价结合到 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基烷基上、苯氨基; C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m 或苯基 -S(O)_m。在一些这样的实施方案中, R²⁷ 是 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨基、单 - 或二 - (苯基 -C₁₋₃ 烷基) 氨基、C₁₋₆ 烷基 -S(O)_m、苯基 -C₁₋₃- 烷氧基或苯氨基, 其中苯环任选地用一个或多个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代。

[0385] 在式 IB 的第三组化合物的其他某些实施方案中, Q 是氢、硫代吗啉代亚砷、硫代吗啉代砷、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中, Q 是吗啉基、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R²⁷ 是 -C(O)OR、-NR' R'、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。例如, Q 是嘧啶基, R²⁷ 是 -NR' R' 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。可选择地, Q 是吡啶基, 和 R²⁷ 是 -NR' R' 或取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。

[0386] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部

分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基;

[0387] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基, 它们任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基, 或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 取代;

[0388] C_{3-10} 支链或无支链的链烯基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: C_{1-5} 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基; 前述的每一个任选地被部分或完全卤化, 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基; 其中 C_{3-10} 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O 、 N 或 $S(O)_m$ 中断;

[0389] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基, 每一个任选地用一个至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0390] 氰基、 F 、 Cl 、 Br 或 I ;

[0391] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0392] 甲硅烷基, 含有三个 C_{1-4} 独立的支链或无支链的烷基基团, 其任选地被部分或完全卤化;

[0393] C_{2-6} 支链或无支链的烷基 $-C(O)$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S(O)$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S(O)_2$;

[0394] 任选地被部分或完全卤化的 C_{2-6} 支链或无支链的炔基, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 和 $S(O)_m$ 取代, 以及其中, 所述炔基基团任选地独立地被下述基团取代: $0-2$ 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基。

[0395] 在式 IB 的第三组化合物的其他某些实施方案中, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C_{3-10} 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基。例如, 每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基。

[0396] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中, 每一个 R^2 独立地是 $-OR'$ 、 $-OR'^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ 。可选择地, 每一个 R^2 独立地是 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $SO_2NR'_2$ 。

[0397] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中, 每一个 R^3 独立地是

[0398] 氢或苯基、萘基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化, 并任选

地被 1-3 个下述基团取：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{11}N$)、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基) 氨基；

[0399] 稠合芳基，选自苯并环丁基、2,3-二氢茚基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基，或稠合杂环，选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并吲哚、环己烷并吲哚、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩；其中所述稠合芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个基团取代，所述基团选自：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氧基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环或杂芳氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基、 C_{1-4} 烷基 $-C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基 $-S(O)_2$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基 ($R^{16}N$)；

[0400] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氧基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0401] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基，每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代；

[0402] C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 $-C(O)-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基-苯基 $-S(O)_m-C_{0-4}$ 烷基或亚烷基；

[0403] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，每一个任选地被部分或完全卤化，或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基取代。

[0404] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0405] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

[0406] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基；

[0407] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基,其任选地被部分或完全卤化,其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 替代,以及其中,所述炔基基团任选独立地用下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基;或

[0408] 苯甲酰基或萘甲酰基;和其中

[0409] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二- $(C_{0-4}$ 烷基)氨基,其任选地被部分或完全卤化;

[0410] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化;和

[0411] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

[0412] 在式 IB 的第三组化合物的一些此类实施方案中,每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基,它们中的每一个任选地被部分或完全卤化,并任选地用 1-3 个下述基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吡啶基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 C_{1-5} 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- C_{1-5} 烷基、氨基- $S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基(R^{11})N、或羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基)氨基。在其他这样的实施方案中, R^3 独立地是苯基、哒嗪基或吡啶基,它们中的每一个任选地被部分或完全卤化,并任选地用下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)氨基; C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,每一个任选地被部分或完全卤化,或任选地用下述基团取代: R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。

[0413] 在式 IB 的第三组化合物的某些实施方案中,X 是 $C=O$ 。

[0414] 在式 IB 的第三组化合物的一些实施方案中,Ar 是苯基,G 是 $G'-(Y)-$,Y 是 $-C(O)-$ 或 $-C(=NOH)-$, G' 选自苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。在其他实施方案中,Ar 是苯基,G 是 $G'-(Y)-$,Y 是 $-C(O)-$ 或 $-C(=NOH)-$, G' 是苯基或吡啶基,其被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代。在一些这样的实施方案中,每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基。在这些实施方案中,每一个 R^3 独立地是 $R^{23}R^{24}N-C(O)-$ 、 $R^{20}-C(O)-NR^{21}-$ 或 OR^{22} 。可选择地,每一个 R^2 独立地是 $-NR'SO_2R''$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-C(O)-NR'_2$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、 $-NR'_2$ 或 $-OR'$ 。

[0415] 在式 IB 的第三组化合物的其他实施方案中, Ar 是苯基, G 是 $G'-(Y)-$, 其中 Y 选自 $-C(O)-$ 和 $-C(=NOH)-$, 并且 G' 是吡唑基、异噁唑基或呋喃基, 其被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代。在一些这样的实施方案中, 每一个 R^1 独立地是取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基。在这些实施方案中, 每一个 R^3 独立地是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、吡啶基或苯基, 其任选地用一至三个下述基团取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、取代的或未取代的 C_{1-3} 烷氧基。

[0416] 根据本发明的另一方面, 提供了具有式 IC 的化合物,

[0417] G -环-Ar-L-Q

[0418] IC

[0419] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐, 其中:

[0420] 环是马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、咪唑烷酮、咪唑烷-二酮、咪唑烷-三酮、三唑烷-二酮或三嗪-二酮;

[0421] G 是 C_{3-10} 碳环基、 C_{4-12} 碳环烷基、5-8 元单环杂环基或杂环烷基、或 8-11 元二环杂环基或杂环烷基, 其中所述杂环含有 1 个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子; G 被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代;

[0422] Ar 是吡唑基、吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、二氢吡啶基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、二氢苯并异噁唑基、二氢异吡啶基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基二氧化物、 C_{6-10} 芳基或 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$, 其中 Ar 任选地用 R^4 或 R^5 中的一个或多个取代。

[0423] L 是共价键, 或饱和或不饱和的支链或无支链的 C_{1-10} 碳链, 其中, 一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 $S(O)_m$ 的杂原子替代; 和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C_{1-4} 支链或无支链的烷基所取代, 所述 C_{1-4} 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

[0424] 每个 m 独立地是 0、1 或 2;

[0425] Q 是氢、 $-NR'R'$ 、环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、或苯基 $-S(O)_m$, 其中环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 每一个任选地用一个或多个 R^{27} 取代; 倘若 R^4 和 R^5 不存在, 则 $-L-Q$ 不是 $-H$;

[0426] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0427] 每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 $(C_{0-4} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 或取代的或未取代的 $(C_{0-4} \text{ 烷基})-(5-10 \text{ 元杂环基})$;

[0428] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0429] 每个 R^2 、 R^4 和 R^5 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)$

R' 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ ；

[0430] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基)-(5-10 元杂环基)；

[0431] 每一个 R^3 独立地是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基,其中, C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0432] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化,并任选地用 R^{26} 取代；

[0433] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二- (C_{0-4} 烷基) 氨基,其任选地被部分或全部卤化；

[0434] R^{20} 是取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基、 OR' 或 NR'_2 ；

[0435] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化；和

[0436] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-10} 烷基,其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个 O、N 或 S 中断、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-苯基、取代的或未取代的 C_{0-6} 烷基-杂环基；或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环；和

[0437] 每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。

[0438] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中, $10 \mu M$ 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 TNF α - 释放约 50% 或大于 50%。

[0439] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中, G 是

[0440] 苯基、萘基、苯并环丁基、二氢萘基、环丙基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3 二氢化茚基、茚基、苯并呋喃-3- 酮；

[0441] 吡唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噻唑酮基、4H- 苯并 [1,4] 噻嗪-3- 酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-2- 酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、邻苯二甲酰亚胺基；

[0442] 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噁唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌

啉基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噻唑基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噻烷基或二噻烷基。

[0443] 在式 IC 的化合物的其他实施方案中, G 是苯基、萆基、环丙基、苯并环丁基、二氢萆基、四氢萆基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3 二氢化茛基、茛基或苯并呋喃-3-酮。在还有其他实施方案中, G 是吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噻唑酮基、苯并[1,4]噻唑-3-酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-2-酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、或邻苯二甲酰亚胺基。在还有其他实施方案中, G 是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噻烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噻唑基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噻烷基或二噻烷基。例如 G 是苯基、萆基、环丙基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

[0444] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中, Ar 是吲唑基、吲哚基、异吲哚基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、二氢吲哚基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢异吲哚基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基二氧化物、C₆₋₁₀ 芳基。在一些这样的实施方案中, Ar 用至少一个 R⁴ 或 R⁵ 取代。可选择地, Ar 是吲唑基、异吲哚基、吡唑基、吡咯啉基、苯基、萆基、四氢萆基、二氢萆基、2,3 二氢化茛基、茛基或咪唑基。例如, Ar 是吲唑基, 苯基、萆基或四氢萆基。

[0445] 在式 IC 的化合物的一些实施方案中, L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 S(O)_m 的杂原子替代。可选择地, L 是共价键、C₁-C₉ 烷氧基、-C(O)O-、-NH- 或 -O-。

[0446] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中, Q 是氢、苯基、萆基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萆基吡啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并[3,4-b]嘧啶基、嘌呤基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、杀结核菌素基、噻唑并[4,5-b]吡啶基或咪唑并[4,5-b]吡啶基; 四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环酮、1,3-二噻烷酮、1,4-二噻烷基、吗啉代、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪基、哌嗪酮基、oxazepinyl、二氮杂环庚烷酮基、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砜、环戊砜、四氢噻吩、四亚甲基亚砜或四氢噻吩砜; C₁₋₆ 烷氧基、仲胺或叔胺, 其中氨基氮共价结合到 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基烷基上、苯氨基; C₁₋₆ 烷基-S(O)_m 或苯基-S(O)_m。在一些这样的实施方案中, R²⁷ 是 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基、单-或二-(苯基-C₁₋₃ 烷基) 氨基、C₁₋₆ 烷基-S(O)_m、苯基-C₁₋₃-烷氧基或苯氨基, 其中苯环任选地用一个至两个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代。

[0447] 在式 IC 的化合物的其他实施方案中, Q 是氢、硫代吗啉代亚砜、硫代吗啉代砜、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中, Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R²⁷ 是 -C(O)OR、-NR'R'、取代的或未取代的直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基、取代的或未取代的 C₇₋₂₀ 芳烷基、或取代的或未取代

的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。例如, Q 是嘧啶基, R²⁷ 是 -NR' R' 或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。可选择地, Q 是吡啶基, R 是 -NR''R'、取代的或未取代的 C₁₋₆ 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O)_m 的杂原子。

[0448] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中,每一个 R¹ 独立地是:

[0449] C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化,并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基;它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基;

[0450] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基,它们任选地被部分或完全卤化,并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷基基团、氰基、羟基 C₁₋₃ 烷基或芳基,或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物,其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、S(O)_m、CHOH、C=O、C=S 或 NH 取代;

[0451] C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基,其任选地被部分或完全卤化,并且任选地用一至三个下述基团取代: C₁₋₅ 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基;前述的每一个任选地被部分或完全卤化,任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基;其中 C₃₋₁₀ 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 S(O)_m 中断;

[0452] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基,每一个任选地用一个至三个 C₁₋₃ 烷基基团取代;

[0453] 氰基、F、Cl、Br 或 I;

[0454] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0455] 甲硅烷基,含有三个 C₁₋₄ 独立地支链或无支链的烷基基团,其任选地被部分或完全卤化;

[0456] C₂₋₆ 支链或无支链的烷基 -C(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)、C₂₋₆ 支链或无支链的 -S(O)₂;

[0457] 任选地被部分或完全卤化的 C₂₋₆ 支链或无支链的炔基,其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 和 S(O)_m 取代,以及其中,所述炔基基团任选地被下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基氨基。

[0458] 在具有式 IC 的化合物的其他实施方案中,每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或完全卤化,并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、

羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基；它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代：卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基。例如，每一个 R^1 独立地是 C_{3-10} 支链或无支链的烷基。

[0459] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中，每一个 R^2 独立地是 $-OR'$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ 。可选择地，每一个 R^2 独立地是 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $SO_2NR'_2$ 。

[0460] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中，每一个 R_3 独立地是氢或苯基、萘基或杂环基，它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化，并任选地被 1-3 个下述基团取：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、氨基 $-S(O)_2$ 、二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} 烷基、 R^8-C_{1-5} 烷氧基、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10}-C_{1-5}$ 烷基 (R^{11})N、羧基-单-或二- $(C_{1-5}$ 烷基) 氨基；

[0461] 稠合芳基，选自苯并环丁基、2,3-二氢茛基、茛基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基，或稠合杂环，选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并吲哚、环己烷并吲哚、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩；其中所述稠合芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个基团取代，所述基团选自：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环或杂芳氨基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨羰基、 C_{1-4} 烷基 $-C(O)$ 、 C_{1-5} 烷基氨基 $-S(O)_2$ 、单-或二- $(C_{1-3}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{12}-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{13}-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基、 $R^{15}-C_{1-5}$ 烷基 (R^{16})N；

[0462] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0463] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基，每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代；

[0464] C_{1-4} 烷基或亚烷基 - 苯基 - $C(0) - C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 - $C(0) - C_{0-4}$ 烷基或亚烷基、 C_{1-4} 烷基或亚烷基 - 苯基 - $S(O)_m - C_{0-4}$ 烷基或亚烷基；

[0465] C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，每一个任选地被部分或完全卤化，或任选地用 R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、或任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单 - 或二 - 烷基氨基取代。

[0466] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0467] $R^{20}C(0)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(0)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(0)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(0)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

[0468] 被 $R^{23}R^{24}NC(0)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基；

[0469] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基，其任选地被部分或完全卤化，其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 或 $S(O)_m$ 替代，以及其中，所述炔基基团任选独立地用下述基团取代：0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基；或

[0470] 苯甲酰基或萘甲酰基；和其中

[0471] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基，其任选地被部分或完全卤化；

[0472] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或完全卤化；和

[0473] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

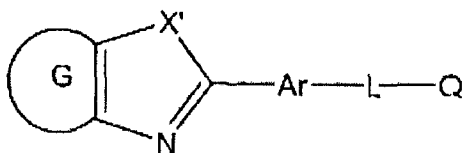
[0474] 在式 IC 化合物的一些这样的实施方案中，每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用 1-3 个下述基团取代：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷 - 二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(0)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-5} 烷基 - $C(0) - C_{1-4}$ 烷基、氨基 - C_{1-5} 烷基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - C_{1-5} 烷基、氨基 - $S(O)_2$ 、二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基 - $S(O)_2$ 、 $R^7 - C_{1-5}$ 烷基、 $R^8 - C_{1-5}$ 烷氧基、 $R^9 - C(0) - C_{1-5}$ 烷基、 $R^{10} - C_{1-5}$ 烷基 (R^{11}) N 、或羧基 - 单 - 或二 - (C_{1-5} 烷基) 氨基。在其他这样的实施方案中，每一个 R^3 独立地是苯基、哒嗪基或吡啶基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、硝基、氨基或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基； C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧

基, 每一个任选被部分或完全卤化, 或任选地用下述基团取代: R^{17} 、氨基、 OR^{18} 、任选地用 R^{19} 取代的 C_{1-5} 单-或二-烷基氨基; $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。

[0475] 在式 IC 的化合物的某些实施方案中, 环是马来酰亚胺、琥珀酰亚胺或三嗪-二酮。在其他实施方案中, 环是琥珀酰亚胺-1,4-二基、马来酰亚胺-1,4-二基、咪唑烷-2-酮-1,3-二基、咪唑烷-2,4,5-三酮-1,3-二基、[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮-1,4-二基、或 2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮-4,6-二基。

[0476] 在本发明的另一方面, 提供了具有式 II 的化合物,

[0477]



II

[0478] 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药物前体、和其药学上可接受的盐, 其中:

[0479] G 是 C_{3-10} 碳环基、5-8 元单环杂环基、或 8-11 元二环杂环基, 其含有 1 个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中, G 被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代;

[0480] X' 是 $CR' = CR'$ 、 $CR' = N$ 、 NR' 、 CR'_2 、O 或 S;

[0481] Ar 是苯基、萘基、喹啉、异喹啉、四氢萘基、吡啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、四氢喹啉、四氢异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、2,3-二氢化茚基、茚基、吲哚、或结构 $-(Y')-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$, 它们中的每一个任选地用一个或多个 R^4 基团取代;

[0482] Y' 不存在或是 $-O-$ 或 $-NH-$;

[0483] L 是共价键, 或饱和或不饱和的支链或无支链的 C_{1-10} 碳链, 其中, 一个或多个亚甲基基团任选独立地被选自 O、NR 和 $S(O)_m$ 的杂原子替代; 和其中 L 任选地被 0-2 个桥氧基和一个或多个 C_{1-4} 支链或无支链的烷基所取代, 所述 C_{1-4} 支链或无支链的烷基任选地被一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代;

[0484] 每个 m 独立地是 0、1 或 2;

[0485] Q 是氢、 $-NR'R'$ 、环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 、或苯基 $-S(O)_m$, 其中环烷基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 每一个任选地用一个或多个 R^{27} 取代;

[0486] 每一个 R 独立是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0487] 每一个 R' 独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 $(C_{0-4} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 或取代的或未取代的 $(C_{0-4} \text{ 烷基})-(5-10 \text{ 元杂环基})$;

[0488] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-OR$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[0489] 每个 R^2 和 R^4 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$ ；

[0490] 每一个 R'' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{0-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或取代的或未取代的 (C_{0-4} 烷基)-(5-10 元杂环基)；

[0491] 每一个 R^3 独立地是 H、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基,其中, C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代。

[0492] 每一个 R^6 是 C_{1-6} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化,并任选地用 R^{26} 取代；

[0493] 每一个 R^{26} 独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或单或二- (C_{0-4} 烷基) 氨基,其任选地被部分或全部卤化；

[0494] R^{20} 是被任选地部分或完全卤化的 C_{1-10} 支链或无直链的烷基、苯基、吡啶、 OR' 或 NR'_2 ；

[0495] R^{21} 是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基,其任选地被部分或全部卤化；和

[0496] R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中的每一个独立地是氢、 C_{1-6} 支链或无支链的烷基,其任选地被羰氨基-单-或二- C_{1-3} 烷基或氨基-单或二- C_{1-3} 烷基取代或其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被部分或全部卤化,并且任选地被一个或多个下述基团中断:O、N 或 S、苯基、吡啶、任选地被部分或全部卤化的单-或二- C_{0-4} 支链或无支链烷基、以及烷基氨基；或 R^{23} 和 R^{24} 一起任选地形成杂环或杂芳环；

[0497] 每一个 R^{27} 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子。

[0498] 在式 II 化合物的某些实施方案中,10 μ M 浓度的化合物抑制来自细胞的诱发性 TNF α -释放约 50% 或大于 50%。

[0499] 在式 II 化合物的某些实施方案中,G 是

[0500] 苯基、萘基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3 二氢化茚基、茚基、苯并呋喃-3-酮；

[0501] 吡唑基、吡咯基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噁唑酮基、4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮基、苯并间二

氧杂环戊烯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -2- 酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、邻苯二甲酰亚胺基；

[0502] 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噻唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噻嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基。

[0503] 在式 II 化合物的其他实施方案中，G 是苯基、萘基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基、苯并环庚烯基、2,3 二氢化茛基、茛基、苯并呋喃 -3- 酮、或 4H- 苯并 [1,4] 噻嗪 -3- 酮。在还有其他实施方案中，G 是吡啶基、吡啶基、吡啶酮基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并苯硫基、苯并噻唑酮基、苯并 [1,4] 噻嗪 -3- 酮基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -2- 酮基、四氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚酮基、吲哚满酮基、或邻苯二甲酰亚胺基。在还有其他实施方案中，G 是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、二噁烷基、四氢噻吩砜基、四亚甲基亚砜基、噻唑啉基、噻唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基、高哌啶基、吡咯啉基、四氢嘧啶基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、二氢噻嗪基、二氢吡喃基、oxocanyl、heptacanyl、噻噁烷基或二噻烷基。在某些实施方案中，G 是苯基、吡啶基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、或吡啶基。

[0504] 在式 II 化合物的某些实施方案中，Ar 是吲哚基、异吲哚基、吡啶基、咪唑基或咪唑酮基。在一些这样的实施方案中，Ar 用至少一个 R^4 取代。可选择地，Ar 是吲哚基，其任选地用一个或多个 R^4 取代。在还有其他实施方案中，Ar 是苯基或萘基。在一些此类的实施方案中，Ar 用至少一个 R^4 取代。

[0505] 在式 II 化合物的还有其他的实施方案中，Ar 是 $-(Y')-(C_{0-3} \text{ 烷基})-(C_{6-10} \text{ 芳基})$ 。在一些这样的实施方案中，Ar 用至少一个 R^4 取代。在其他实施方案中， C_{6-10} 芳基是苯基或萘基。可选择地， Y' 是 $-NH-$ 。

[0506] 在式 II 化合物的某些实施方案中，L 的一个或多个亚甲基基团独立地被选自 O、N 或 $S(O)_m$ 的杂原子替代。在其他实施方案中，L 是共价键、 C_1-C_9 烷氧基、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ 。

[0507] 在式 II 化合物的一些实施方案中，Q 是氢、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡咯烷基、苯并咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、萘基吡啶基、吡嗪基、吡啶基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基、噻唑并 [3,4-b] 吡啶基、吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、吡唑并 [3,4-b] 吡啶基、杀结核菌素基、噻唑并 [4,5-b] 吡啶基或咪唑并 [4,5-b] 吡啶基；四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,3- 二氧杂环戊酮、1,3- 二噁烷酮、1,4- 二噁烷基、吗啉代、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、四氢嘧啶酮基、环己酮、环己醇、五甲撑硫、环戊亚砜、环戊砜、四氢噻吩、四亚甲基亚砜或四氢噻吩砜； C_{1-6} 烷氧基、仲胺或叔胺，其中氨基氮被共价结合到 C_{1-3} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基烷基、苯氨基； C_{1-6} 烷基 $-S(O)_m$ 或苯基 $-S(O)_m$ 。在一些这样的实施方案中， R^{27} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基氨基、取代的或未取代的 5-10 元杂环基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、单 - 或二 - (苯基 $-C_{1-3}$ 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)$

m 、苯基 $-C_{1-3}-$ 烷氧基或苯氨基, 其中苯环任选地用一个至两个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0508] 在式 II 化合物的其他实施方案中, Q 是氢、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉代砷、哌嗪酮基、oxazepinyl、diazepinonyl、咪唑基、吡啶基或吗啉代。在还有其他实施方案中, Q 是吗啉代、哌嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些这样的实施方案中, R^{27} 是 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O) m 的杂原子。例如, Q 是嘧啶基, R^{27} 是 $-NR'R'$ 、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O) m 的杂原子。可选择地, Q 是吡啶基, R^{27} 是 $-NR'R'$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基, 其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、S(O) m 的杂原子。

[0509] 在式 II 化合物的某些实施方案中, 每一个 R^1 独立地是

[0510] C_{3-10} 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C_{3-10} 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基和 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基;

[0511] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环己基或二环庚基, 它们任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基; 或环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物, 其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O、S(O) m 、CHOH、C=O、C=S 或 NH 取代;

[0512] C_{3-10} 支链或无支链的链烯基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地用一至三个下述基团取代: C_{1-5} 支链或无支链的烷基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、异噻唑基; 前述的每一个任选地被部分或完全卤化, 任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环戊基、二环己基或二环庚基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 或单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基; C_{3-10} 支链或无支链的链烯基任选地被一个或多个 O、N 或 S(O) m 中断;

[0513] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基或二环庚烯基, 每一个任选地用一个至三个 C_{1-3} 烷基基团取代;

[0514] 氰基、F、Cl、Br 或 I;

[0515] 甲氧羰基、乙氧羰基或丙氧羰基;

[0516] 甲硅烷基, 含有三个 C_{1-4} 独立的支链或无支链的烷基基团, 其任选地被部分或完全卤化;

[0517] C_{2-6} 支链或无支链的烷基 $-C(O)$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S(O)$ 、 C_{2-6} 支链或无支链的 $-S(O)_2$;

[0518] 任选地被部分或完全卤化的 C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基, 其中一个或多个亚甲

基基团任选地被部分或完全卤化, 其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 和 S(O)_m 取代, 以及其中, 所述炔基基团任选地被下述基团取代: 0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一或多个任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或任选地被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 支链或无支链的烷基氨基。

[0519] 在式 II 化合物的其他实施方案中, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基, 其任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一至三个下述基团取代: C₃₋₁₀ 环烷基、羟基苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基或异噻唑基; 它们中的每一个任选地用 1 至 5 个下述基团取代: 卤素、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₅₋₈ 环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基和 NH₂C(O) 或单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基。例如, 每一个 R¹ 独立地是 C₃₋₁₀ 支链或无支链的烷基。

[0520] 在式 II 化合物的某些实施方案中, 每一个 R₃ 独立地是

[0521] 氢或苯基、萘基或杂环基, 它们中的每一个任选地被部分或完全地卤化, 并任选地被 1-3 个下述基团取代: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噻吩基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吡啶基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C₁₋₅ 烷基、萘基 C₁₋₅ 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、NH₂C(O)、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基、C₁₋₅ 烷基 -C(O)-C₁₋₄ 烷基、氨基 -C₁₋₅ 烷基、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨基 -C₁₋₅ 烷基、氨基 -S(O)₂、二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨基 -S(O)₂、R⁷-C₁₋₅ 烷基、R⁸-C₁₋₅ 烷氧基、R⁹-C(O)-C₁₋₅ 烷基、R¹⁰-C₁₋₅ 烷基 (R¹¹)N、羧基 - 单 - 或二 - (C₁₋₅ 烷基) 氨基;

[0522] 稠合芳基, 选自苯并环丁基、2,3-二氢茚基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基, 或稠合杂环, 选自环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环戊烷并吲哚、环己烷并吲哚、环苯并咪唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩; 其中所述稠合芳基或稠合杂环任选地、独立地被 1 至 3 个基团取代, 所述基团选自: 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷-二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、异噻唑基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、杂芳氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环或杂芳氨基、NH₂C(O)、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨羰基、C₁₋₄ 烷基 -C(O)、C₁₋₅ 烷基氨基 -S(O)₂、单 - 或二 - (C₁₋₃ 烷基) 氨基 -C₁₋₅ 烷基、R¹²-C₁₋₅ 烷基、R¹³-C₁₋₅ 烷氧基、R¹⁴-C(O)-C₁₋₅ 烷基、R¹⁵-C₁₋₅ 烷基 (R¹⁶)N;

[0523] 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基, 其任选地被部分或完全卤化, 并任选地用一至三个下述基团取代: 任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃

烷基基团、氰基、羟基 C_{1-3} 烷基或芳基；环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基或二环庚基的类似物，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0524] 环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、二环己烯基、二环庚烯基，每一个任选地用一至三个 C_{1-3} 烷基基团取代；

[0525] C_{1-4} 支链或无支链的烷基 - 苯基 - $C(O)-C_{0-4}$ 支链或无支链的烷基、 C_{1-4} 支链或无支链的烷基 - $C(O)-C_{0-4}$ 支链或无支链的烷基、 C_{1-4} 支链或无支链的烷基 - 苯基 - $S(O)_m-C_{0-4}$ 支链或无支链的烷基；

[0526] C_{1-6} 支链或无支链的烷基、或 C_{1-60} 支链或无支链的烷氧基，每一个任选地被部分或完全卤化，或任选用 R^{17} 取代；

[0527] C_{1-6} 支链或无支链的烷基，其任选地用 OR^{18} 取代；氨基或 C_1-C_5 支链或无支链的单 - 或二 - 烷基氨基，其任选地用 R^{19} 取代；

[0528] 环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基，其任选地被部分或完全卤化，并任选地用一至三个：任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷基基团取代，其中一至三个环亚甲基基团独立地被 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 NH 替代；

[0529] $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 或 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

[0530] 被 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 取代的 C_{2-6} 链烯基；

[0531] C_{2-6} 支链或无支链的碳链炔基，其任选地被部分或完全卤化，其中一个或多个亚甲基基团任选地被部分或完全卤化，其中一个或多个亚甲基基团任选地被 O 、 NH 和 $S(O)_m$ 或 S 替代，以及其中，所述炔基基团任选独立地用下述基团取代：0-2 个桥氧基、吡咯烷基、吡咯基、一个或多个任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基、腈、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基、或任选地被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 支链或无支链的烷基氨基；或苯甲酰基或萘甲酰基；和其中

[0532] R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氰基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、苯基、吡啶基、四唑基或单或二 - (C_{0-4} 烷基) 氨基，其任选地被部分或完全卤化；

[0533] R^{11} 和 R^{16} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，其任选地被部分或完全卤化；和

[0534] R^{18} 独立地是氢或 C_{1-4} 支链或无支链的烷基，任选独立地用氧代或 R^{25} 取代。

[0535] 在式 II 化合物的一些这样的实施方案中，每一个 R^3 独立地是苯基、萘基或杂环基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用 1-3 个下述基团取代：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、吡咯烷基、2,5-吡咯烷 - 二酮、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基、吲唑基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或无支链的烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环戊基、二环己基、二环庚基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、杂环氧基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨基、苯氨基、萘胺基、杂环氨基、 $NH_2C(O)$ 、单 - 或二 - (C_{1-3} 烷基) 氨羰基、 C_{1-5}

烷基-C(O)-C₁₋₄ 烷基、氨基-C₁₋₅ 烷基、单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基-C₁₋₅ 烷基、氨基-S(O)₂、二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基-S(O)₂、R⁷-C₁₋₅ 烷基、R⁸-C₁₋₅ 烷氧基、R⁹-C(O)-C₁₋₅ 烷基、R¹⁰-C₁₋₅ 烷基(R¹¹)N、或羧基-单-或二-(C₁₋₅ 烷基) 氨基。在其他实施方案中，R³ 独立地是苯基、吡嗪基或吡啶基，它们中的每一个任选地被部分或完全卤化，并任选地用下述基团取代：任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₆ 支链或无支链的烷基、羟基、氧代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C₁₋₃ 烷氧基、硝基、氨基、或单-或二-(C₁₋₃ 烷基) 氨基；C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，每一个任选被部分或完全卤化，或任选地用下述基团取代：R¹⁷、氨基、OR¹⁸、任选地用 R¹⁹ 取代的 C₁₋₅ 单-或二-烷基氨基；R²⁰C(O)N(R²¹)-、R²²O-、R²³R²⁴NC(O)-、R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)-或 R²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)-。例如 R³ 可以是苯基或甲苯基。

[0536] 在式 II 化合物的某些实施方案中，X' 是 NR'、CR' = N 或 CR' = CR'。

[0537] 根据本发明的又一个方面，提供了下述化合物，包括式 IA、IB、IC 和 II 的化合物的代表性例子：

[0538] 1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺；

[0539] 3-叔-丁基-5-苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；

[0540] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0541] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基(methanesulfonylamino)-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0542] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0543] N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-吗啉-4-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0544] N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0545] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0546] N-(5-叔-丁基-3-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0547] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0548] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0549] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺；

[0550] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(哌啶-1-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0551] 5-叔-丁基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酸；

[0552] N-(2-苯磺酰基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0553] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0554] 1-二环[2.2.1]庚-2-基-5-苯氨基-3-对-甲苯基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;

[0555] 1-二环[2.2.1]庚-2-基-3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;

[0556] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2,2-二氟-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0557] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N'-萘-1-基-草酰胺;

[0558] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0559] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0560] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙醇;

[0561] 1-(3-叔-丁基-苯基)-4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮;

[0562] 4-(3-叔-丁基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮;

[0563] (E)-3-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酸甲酯;

[0564] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧化-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-甲磺酰胺(methanesulfonamide);

[0565] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧化-吡咯烷-1-基}-苯基)-甲磺酰胺;

[0566] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0567] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0568] 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0569] 1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺;

[0570] N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙酰胺;

[0571] 1-苯基-环丙烷羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺;

[0572] N-[5-叔-丁基-2-(2,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

- [0573] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0574] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺；
- [0575] N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯甲酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0576] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0577] 4-[(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯；
- [0578] N-[3-(苯磺酰基-氨基甲酰基甲基-氨基)-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基]-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺；
- [0579] N-(3-叔-丁基-异噁唑-5-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0580] N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基(ethanesulfonylamino)-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-琥珀酰胺酸甲酯；
- [0581] 2-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0582] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0583] 5-叔-丁基-2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-酰胺；
- [0584] 2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺；
- [0585] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[3-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺；
- [0586] (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-(2,2-二甲基-丙基)-胺；
- [0587] 2-(4-苄氧基-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺；
- [0588] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0589] N-[5-叔-丁基-2-(4-氨基磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺；
- [0590] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(1-萘-1-基-3,5-二氧代-[1,2,4]三唑烷-4-基)-苯甲酰胺；
- [0591] 2-(4-溴-萘-1-基)-N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺；
- [0592] 5-叔-丁基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；

[0593] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺;

[0594] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0595] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0596] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0597] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(1-氧代-1 λ 4-硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺;

[0598] 5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸甲酯;

[0599] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0600] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-((2R,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺;

[0601] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0602] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0603] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0604] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0605] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺;

[0606] 4-叔-丁基-N-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-苯甲酰胺;

[0607] N-(2-乙酰基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0608] 5-叔-丁基-N-环丙基-3-{2-亚肼基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺;

[0609] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-丙酰胺;

[0610] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-苯基-乙酰胺;

[0611] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-亚肼基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0612] 2,3-二氢-吡啶-1-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺;

[0613] N-(3,4-二甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙

酰胺；

[0614] N-(5-叔-丁基-2-环己基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0615] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰胺；

[0616] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-(4-吡啶-3-基-萘-1-基)-乙酰胺；

[0617] N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0618] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0619] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(3-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷(diazepan)-1-基)-乙基]-萘-1-基}-乙酰胺；

[0620] 5-叔-丁基-N-乙基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺；

[0621] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-乙酰胺；

[0622] 5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-苯甲酰胺；

[0623] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-N-间-甲苯基-乙酰胺；

[0624] N-(2,5-二甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0625] 吡咯烷-1-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-酰胺；

[0626] 2-(4-溴-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-乙酰胺；

[0627] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[2-((S)-1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基氨基]-萘-1-基}-乙酰胺；

[0628] 5-叔-丁基-3-[1-(2,3-二甲基-苯基)-3,5-二氧代-[1,2,4]三唑烷-4-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；

[0629] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-2-基-乙酰胺；

[0630] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；

[0631] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲氧基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-丙酰胺；

[0632] 5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基甲基]-3-硝基-苯甲酰胺；

[0633] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-苯甲酰胺；

[0634] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,5-二氟-苯基)-乙酰

胺；

[0635] N-(3,5-二叔丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0636] N'-[1-(5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基(meth-(E)-yliden)]-肼甲酰胺(hydrazinecarboxamide)；

[0637] N-[2-(4-氨基-苯基)-5-叔丁基-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0638] 5-叔丁基-3-{2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺；

[0639] 乙磺酸(5-叔丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧代-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-酰胺；

[0640] 5-叔丁基-N-环丙基甲基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；

[0641] 5-氟-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺；

[0642] N-[5-叔丁基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-乙酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0643] 7-二环[2.2.1]庚-2-基-9-对-甲苯基-2-对-甲苯基氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮；

[0644] N-(5-叔丁基-2-异丙氧基-3-甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0645] N-[5-叔丁基-2-(3,4-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0646] 3-叔丁基-1-(3,4-二氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；

[0647] N-(5-叔丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-[4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0648] 5-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺；

[0649] N-(5-叔丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0650] 1-(2-氨基-4-叔丁基-6-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-吡啶鎓；

[0651] N-(5-叔丁基-2-异丙氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0652] N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺；

[0653] 2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基(silanyloxy))-N-(5-叔丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺；

[0654] N-(5-叔丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

- [0655] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺；
- [0656] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-苯基-乙酰胺；
- [0657] 5-叔-丁基-2-甲氧基-N-(2-甲氧基-乙基)-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0658] (E)-3-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酸甲酯；
- [0659] 1-异丙基-3-苯基-5-苯氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮；
- [0660] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0661] 2-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0662] 2-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0663] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺；
- [0664] (5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸甲酯；
- [0665] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸金刚烷-1-基酰胺；
- [0666] 3-叔-丁基-5-苯基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0667] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,4,5-三氧代-咪唑烷-1-基}-苯基)-甲磺酰胺；
- [0668] 3-叔-丁基-1-(3-氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0669] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺；
- [0670] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0671] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺；
- [0672] N-(5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0673] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0674] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸叔丁酰胺；
- [0675] 1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(2,3-二氯苯基)-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素；

- [0676] 2-(3,5-二氟-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0677] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸酰胺；
- [0678] N-烯丙基-5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0679] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0680] 3-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-吡咯-2,5-二酮；
- [0681] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0682] 3-叔-丁基-5-邻-甲苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0683] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(E)-肟基]-2-苯基-乙酰胺；
- [0684] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-苯基-乙酰胺；
- [0685] N-(3-乙酰氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0686] 1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺；
- [0687] 5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3-硝基-苯甲酰胺；
- [0688] 5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺；
- [0689] N-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0690] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0691] N-(5-叔-丁基-4-甲基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0692] 2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-(2-苯基-环丙基)-乙酰胺；
- [0693] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(6-吗啉-4-基-甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0694] N-(5-叔-丁基-2,3-二甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0695] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2-氯-苯基)-乙酰胺；
- [0696] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺；
- [0697] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-(1H-吡唑-3-基)-2-氧

代-乙酰胺；

[0698] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0699] N-(4-叔-丁基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0700] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-邻-甲苯基-乙酰胺；

[0701] 5-叔-丁基-3-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-噻吩-2-羧酸甲酰胺；

[0702] N-[5-叔-丁基-2-(3,5-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0703] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺；

[0704] 3-叔-丁基-1,5-联苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；

[0705] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-咪唑-1-基-乙基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0706] 3-叔-丁基-5-(3-氯-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；

[0707] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯基甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0708] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0709] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-4-基氧}-萘-1-基)-咪唑烷-2,4,5-三酮；

[0710] N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0711] 5-甲氧基-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺；

[0712] N-[5-叔-丁基-2-(6-氯-哒嗪-3-基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0713] N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0714] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2-甲氧基-苯基)-乙酰胺；

[0715] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺；

[0716] [(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯基)-甲磺酰-氨基]-乙酸乙酯；

[0717] N-(5-叔-丁基-4-甲基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0718] N-[5-叔-丁基-2-(2,5-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0719] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-[1,4]oxazepan-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0720] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯甲酰胺)-3-(4-甲氧基-苯基)-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素;

[0721] N-[5-叔-丁基-2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺;

[0722] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-4-氯-苯甲酰胺;

[0723] N-(2-溴-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0724] 3-异丙基-5-苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0725] 3,5-二-叔-丁基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0726] 5-叔-丁基-N-环戊基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0727] 2-[5-叔-丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0728] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰胺;

[0729] 1,3-二-叔-丁基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0730] 4-(4-溴-萘-1-基)-1-(3-叔-丁基-苯基)-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮;

[0731] N-[5-叔-丁基-2-(吗啉-4-羰基)-噻吩-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0732] 3-叔-丁基-5-(3-甲氧基-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0733] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0734] 1-叔-丁基-5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基氨基]-3-对-甲苯基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮;

[0735] 2-[5-叔-丁基-2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0736] 5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-羧酸[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基甲基]-酰胺;

[0737] 2-[5-叔-丁基-2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0738] 5-叔-丁基-N-环丙基甲基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺;

[0739] N-[5-叔-丁基-3-(3,3-二乙基-脲基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

- [0740] N-[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0741] N-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0742] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0743] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0744] (5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸异丙基酯；
- [0745] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮；
- [0746] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0747] 4-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑-5-基)-2-甲氧基-苯酚；
- [0748] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3,4-二氯-苯基)-乙酰胺；
- [0749] N-[3-(3-烯丙基-脲基)-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0750] 5-叔-丁基-N,N-二乙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0751] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-[1,4]oxazepan-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0752] N-(3-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0753] 5-叔-丁基-N-乙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0754] N-[5-叔-丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0755] N-[5-叔-丁基-2-(4-脲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0756] N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0757] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-(2-哌嗪-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0758] N-[5-叔-丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0759] 吡唑-1-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺；

- [0760] N-[3,5-双-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0761] 1-苄基-3-叔-丁基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0762] 2-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-硝基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0763] 4-{2-[4-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基)乙二酰]-萘-1-基氧基}-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯；
- [0764] 2-羟基-N-(5-异丙基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0765] 1-二环[2.2.1]庚-2-基-3-苯基-5-苯氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮；
- [0766] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0767] N-[5-叔-丁基-3-(2-二甲氨基-乙酰氨基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0768] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{6-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧化-2,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-4-基}-苯基)-甲磺酰胺；
- [0769] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0770] (R)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-苯基-乙酰胺；
- [0771] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0772] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0773] N-[2-(3-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0774] 2-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0775] 1,5-联苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0776] N-(5-叔-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0777] N-(5-叔-丁基-3-{2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙氨基}-2-甲氧基-苯基)-甲磺酰胺；
- [0778] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-4-氯-苯甲酰胺；
- [0779] N-(5-叔-丁基-2-乙氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0780] (5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸2-甲氧基-乙酯；

- [0781] (R)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙酰胺；
- [0782] 2-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [0783] 2-氨基-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-1-基-乙酰胺；
- [0784] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酰胺；
- [0785] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0786] N-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0787] 4-(4-苄氧基-苯基)-1-(3-叔-丁基-苯基)-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮；
- [0788] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[8-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0789] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-氯-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0790] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸二甲基酰胺；
- [0791] 1-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮；
- [0792] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0793] 1-苯甲酰基-3-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-尿素；
- [0794] N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基(meth-(Z)-ylidene)]-腈羧酸乙酯；
- [0795] 3-叔-丁基-5-(3-氟-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0796] 2-[3-溴-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺；
- [0797] 2-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0798] N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯磺酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0799] (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸对-甲苯基酯；
- [0800] N-(5-叔-丁基-2-二乙氨基-3-甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0801] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0802] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0803] 丙烷-1-磺酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧化-[1,2,4]三唑烷-1-基}-苯基)-酰胺;

[0804] 3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基甲基]-苯甲酰胺;

[0805] 2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺;

[0806] 4-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-6-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮;

[0807] N-[5-叔-丁基-2-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0808] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0809] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-苯基-乙酰胺;

[0810] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0811] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺;

[0812] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺;

[0813] 3-叔-丁基-1-环己基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0814] 3-叔-丁基-5-(4-氟-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0815] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧化-[1,2,4]三唑烷-1-基}-苯基)-甲磺酰胺;

[0816] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙基]-萘-1-基}-乙酰胺;

[0817] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0818] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-乙酰胺;

[0819] N-[5-叔-丁基-2-(4-甲磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0820] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-2,5-二氢-吡咯-1-羧酸叔丁酯;

[0821] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0822] N-[5-叔-丁基-2-(3,5-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗

啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0823] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0824] N-{5-叔-丁基-3-[氨基甲酰基甲基-(丙烷-1-磺酰基)-氨基]-2-甲氧基-苯基}-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺;

[0825] N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-腈羧酸乙酯;

[0826] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0827] N-[5-叔-丁基-2-(3-硝基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0828] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[3-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺;

[0829] N-(3-苯磺酰基氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0830] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸环己基酰胺;

[0831] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(2,2,2-三氟-乙磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0832] N'-[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-腈羧酸乙酯;

[0833] 5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺;

[0834] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺;

[0835] (5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸 2-二甲氨基-乙酯;

[0836] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[7-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0837] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0838] 3-叔-丁基-1-(4-氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[0839] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0840] 2-[5-叔-丁基-2-(3,4-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0841] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0842] N-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0843] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0844] N-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0845] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[2,3-二氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺;

[0846] N-(3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0847] 4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯;

[0848] (1-苄基-1H-苯并咪唑-2-基)-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺;

[0849] N-(3,5-二-叔-丁基-2-羟基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0850] N-(5-叔-丁基-2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0851] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0852] 4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯;

[0853] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0854] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0855] 4-苯基-哌啶-4-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-酰胺;

[0856] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0857] N-[2-(4-乙酰基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0858] 1-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮;

[0859] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酰胺;

[0860] N-[5-叔-丁基-3-(氨基甲酰基甲基-甲磺酰-氨基)-2-甲氧基-苯基]-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺;

[0861] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[2-甲基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺;

[0862] N-[2-(4-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0863] (5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸苯酯；

[0864] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0865] N-(5-叔-丁基-2-异丁氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0866] N-(4-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0867] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲基-苯甲酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0868] 5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺；

[0869] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-氯-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮；

[0870] (S)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-苯基-乙酰胺；

[0871] N-[5-叔-丁基-2-(2,3-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0872] N-[5-叔-丁基-2-(4-硝基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0873] 2-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0874] 2-[(Z)-肟基]-N-(3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0875] N-[5-叔-丁基-2-(吗啉-4-羰基)-噻吩-3-基]-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0876] N-(5-叔-丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0877] N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯；

[0878] N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼甲酰胺；

[0879] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0880] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺；

[0881] N-[5-叔-丁基-3-(3,3-二甲基-脲基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0882] 5-叔-丁基-3-{2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙

酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺；

[0883] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-间-甲苯基-乙酰胺；

[0884] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮；

[0885] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-苯基-丙酰胺；

[0886] 2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-喹啉-3-基-乙酰胺；

[0887] 1-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮；

[0888] (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-(3-三氟甲基-苄基)-胺；

[0889] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(吗啉-4-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0890] N-[5-叔-丁基-3-(3-异丙基-脲基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0891] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲氧基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺；

[0892] N-(3-氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0893] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0894] 3-甲基-1,5-联苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；

[0895] N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[0896] N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-2-(2-苯基-环丙基)-乙酰胺；

[0897] 2-{4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰胺；

[0898] 2-(1H-吡啶-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0899] N-[5-叔-丁基-2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0900] 2-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0901] N-[5-叔-丁基-2-(3,4-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0902] N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0903] N-[5-叔-丁基-2-(2,5-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[0904] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧

基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0905] 1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-酰胺;

[0906] N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0907] N-[5-(1,1-二甲基-丁基)-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0908] 1H-吡唑-3-羧酸[5-叔-丁基-2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-酰胺;

[0909] 1H-吡唑-3-羧酸[5-叔-丁基-2-(4-羟基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-酰胺;

[0910] N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺;

[0911] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N'-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-草酰胺;

[0912] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0913] N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0914] 5-叔-丁基-N-环丙基-3-[2-[(E)-炔基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺;

[0915] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺;

[0916] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[8-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0917] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3-氟-苯基)-乙酰胺;

[0918] 5-叔-丁基-N-呋喃-2-基甲基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0919] N-[5-叔-丁基-2-(3-三氟甲基-苯甲酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0920] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0921] 1-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮;

[0922] 1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素;

[0923] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺;

[0924] 2-{4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-萘-1-基}-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0925] N-(5-叔-丁基-2-苯乙酰-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0926] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(3-氧代-哌

嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺;

[0927] 2-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-呋基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0928] N-[5-叔-丁基-2-(3-脲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0929] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0930] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(3-氧代-哌嗪-1-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0931] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸丙酰胺;

[0932] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0933] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺;

[0934] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0935] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-N-丙基-苯甲酰胺;

[0936] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺;

[0937] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-呋基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[0938] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰胺;

[0939] 第117页

[0940] N-(5-异丙基-2-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0941] 7-异丙基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮;

[0942] (5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸吡啶-3-基甲酯;

[0943] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0944] N-(3,5-二-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0945] 2-氨基-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-2-基-乙酰胺;

[0946] N-[5-叔-丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

- [0947] 2-[5-叔-丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0948] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0949] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0950] N-[5-叔-丁基-2-(2,3-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0951] N-[3,5-双-(1,1-二甲基-丙基)-2-羟基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0952] 4-{2-[4-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯；
- [0953] 3-叔-丁基-1-萘-2-基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0954] 2-联苯基-4-基-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺；
- [0955] 5-叔-丁基-N-异丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0956] N-(5-叔-丁基-3-二乙氨基甲基-2-羟基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0957] 6-羟基-烟酸 3-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯氨羰基]-1H-吡唑-5-基酯；
- [0958] N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0959] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0960] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0961] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0962] 1,3,5-三苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [0963] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-环己基-乙酰胺；
- [0964] 2-[5-叔-丁基-2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0965] 7-环己基甲基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮；
- [0966] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸甲基酰胺；
- [0967] 5-叔-丁基-N-环丙基甲基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0968] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

- [0969] N'-[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯；
- [0970] 4-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-(2,3-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮；
- [0971] N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0972] 1-苄基-3-苯基-5-苯氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮；
- [0973] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-萘-2-基-乙酰胺；
- [0974] 2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基氨基甲酰基]-吡咯-1-羧酸叔-丁基酯；
- [0975] N-(2,5-二-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0976] 2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-((1S,2R)-2-苯基-环丙基)-乙酰胺；
- [0977] 2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺；
- [0978] N-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0979] N-[2-(4-溴-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0980] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮；
- [0981] 5-叔-丁基-2-甲氧基-N-甲基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0982] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0983] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺；
- [0984] N-(2,5-二-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [0985] (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸4-甲氧基-苯酯；N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺；
- [0986] 5-叔-丁基-N-乙基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺；
- [0987] 4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯；
- [0988] 5-叔-丁基-N-乙基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [0989] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-1-基-乙酰胺；
- [0990] N-(5-叔-丁基-2-乙氧基-3-甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0991] N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨羰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺;

[0992] 2-{4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺;

[0993] 5-叔-丁基-N-乙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺;

[0994] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酸;

[0995] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-乙酰胺;

[0996] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[0997] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺;

[0998] 2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-间-甲苯基-乙酰胺;

[0999] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸甲酯;

[1000] N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨羰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(Z)-亚甲基]-肼甲酰胺;

[1001] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1002] N-(5-异丙基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1003] N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1004] N-(2-苯甲酰基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1005] 6-溴-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺;

[1006] 5-叔-丁基-N-乙基-3-{2-亚肼基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺;

[1007] N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[1008] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1009] N-(5-叔-丁基-噻吩-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1010] N-[5-叔-丁基-2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

- [1011] N' -[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺；
- [1012] N-[5-叔-丁基-2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [1013] 5-叔-丁基-3-{2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-N-环丙基-2-甲氧基-苯甲酰胺；
- [1014] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺；
- [1015] 1-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2-酮；
- [1016] N-(5-叔-丁基-噻吩-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [1017] 5-叔-丁基-N-环丙基-3-[2-[(Z)-肟基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；
- [1018] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(4-吗啉-4-基-噻啶-2-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [1019] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [1020] N-[2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [1021] 2-[5-叔-丁基-2-(3,4-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [1022] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺；
- [1023] 5-叔-丁基-N-异丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺；
- [1024] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [1025] 3-叔-丁基-1-(2,3-二氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑；
- [1026] N-(3,5-二-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [1027] 5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸二甲基酰胺；
- [1028] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；
- [1029] N' -[1-(5-叔-丁基-3-环丙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯；
- [1030] N-茚满-5-基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；
- [1031] N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗

啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1032] N-[5-叔-丁基-3-(咪唑-1-羰基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1033] 2-(2,5-双-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1034] N-[5-叔-丁基-2-(2,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1035] 1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-酰胺;

[1036] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2,4-[2-(5-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺;

[1037] 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑;

[1038] N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1039] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸异丙基酰胺;

[1040] N-(5-叔-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[1041] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺;

[1042] N-[2-(3-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1043] 3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸苯基酰胺;

[1044] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-呋喃-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1045] N-(5-叔-丁基-2-邻-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1046] N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-乙酰胺;

[1047] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺;

[1048] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[1049] N-[5-叔-丁基-2-(2,4-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1050] N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-[4-(3-羟基-丙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1051] N-(3-叔-丁基-异噻唑-5-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[1052] 1H-吡啶-3-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-酰胺;

[1053] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1054] 7-二环[2.2.1]庚-2-基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮;

[1055] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-乙酰胺;

[1056] 5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-苯甲酰胺;

[1057] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-[2,3-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺;

[1058] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙酰胺;

[1059] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯甲酰胺)-3-(2,3-二甲基苯基)-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素;

[1060] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺;

[1061] 7-苄基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮;

[1062] 2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-酰胺;

[1063] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[2-(5-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺;

[1064] N-[5-叔-丁基-2-(3-氰基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1065] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯乙酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1066] 2-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1067] 1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮;

[1068] 2-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡啶-3-基)-2-羟基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺;

[1069] 5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺;

[1070] N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯;

[1071] N-(3-甲磺酰氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1072] N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;

[1073] 2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1074] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-[2-((S)-1-苯基-乙氨基)-吡啶-4-基氨基]-萘-1-基]-乙酰胺；

[1075] N-[5-叔-丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1076] N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-腈乙酸乙酯；

[1077] N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺；

[1078] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯基)-异丁酰胺；

[1079] N-[5-叔-丁基-2-(4-甲基-苯甲酰基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1080] N-[5-叔-丁基-2-(2-氯-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1081] N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-4-甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1082] 2-(4-溴-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-乙酰胺；

[1083] 2-(5-叔-丁基-2-甲基-呋喃-3-基)-N-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1084] 4-(4-{4-[2-(5-叔-丁基-2-甲基-呋喃-3-基)-2-氧代-乙酰胺基]-萘-1-基氨基}-苯氧基)-吡啶-2-羧酸甲基酰胺；

[1085] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1086] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺；

[1087] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基]-乙酰胺；

[1088] 3-[2-(4-溴-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺基]-5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-苯甲酰胺；

[1089] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1090] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺；

[1091] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-(4-吡啶-3-基-萘-1-基)-乙酰胺；

[1092] N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2-(4-吡啶-3-基-萘-1-基)-乙酰胺；

[1093] 2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺;或

[1094] 4-{4-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙酰胺基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酰胺。

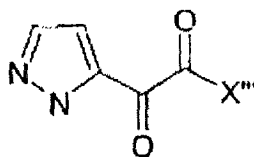
[1095] 在还有其他的方面,本发明提供了药物组合物,该药物组合物包括本文中描述的化合物(例如式 IA、IB、IC 或 II 的化合物)和药学上可接受的载体。

[1096] 根据本发明另外的方面,提供了制备本发明的细胞因子抑制剂的方法。例如,制备式 IA 的化合物的方法包括:将 $G-NH_2$ 和 $Q-L-Ar-X-OH$ 在偶联剂和碱存在下反应,或将 $G-NH_2$ 与 $Q-L-Ar-X-X''$ 在碱存在下反应,产生式 IA 的化合物,其中,可变物 G、Q、L 如任何本文中描述的化合物中所定义,X 是 C(O) 或 C(S),X'' 是激活部分(activating moiety)。式 IB 的化合物可以使用 $G-X-X''$ 和 $Q-L-Ar-NH_2$,通过类似的方法制备。

[1097] 在本发明的还有另一个方面,提供了制备式 II 的化合物——其中 X' 是 NH——的方法,包括用合适的有机胺(organoamine)加热 $G(NO)-NH-CH_2-Ar-L-Q$,以产生式 II 化合物,其中 G、Ar、L 和 Q 如式 II 中所定义。

[1098] 在本发明的另一个方面,提供了式 III 化合物,该化合物适合于制备本发明的化合物,诸如式 IB 化合物。

[1099]



III

[1100] 在式 III 化合物中,在 1-位置、3-位置或在两个上,吡唑部分被 R^1 、 R^2 或 R^3 中的一个或多个取代。

[1101] X''' 是 OR^x 或激活部分;

[1102] R^x 是 H、取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基、或取代的或未取代的芳烷基;

[1103] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-SiR_3$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[1104] 每个 R^2 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$;和

[1105] 每一个 R^3 独立地是 H、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的

C₂₋₈ 炔基, 其中, C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基或 C₂₋₈ 炔基中的一个或多个亚甲基基团任选地被 O、NH 或 S(O)_m 取代; 和

[1106] R、R'、R''、R²⁰、R²¹、R²³、R²⁴、R²⁶ 和 m 如任何本文描述的化合物中所定义。

[1107] 在另一方面, 本发明提供了预防或治疗由细胞因子介导的疾病的方法, 该方法包括给予需要此种治疗的患者治疗上有效量的本文描述的化合物, 例如式 IA、IB、IC 和 / 或 II 的化合物。此种细胞因子 - 介导的疾病包括: 类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、牛皮癣性关节炎、外伤性关节炎、风疹性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、移植物抗宿主病、系统性红斑狼疮、中毒性休克综合征、过敏性肠综合症、肌肉退化、同种异体移植物排斥、胰腺炎、胰岛炎、肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、肾脏纤维化、慢性肾衰竭、痛风、麻风病、急性滑膜炎、赖特氏综合症、痛风性关节炎、Behcet's 病、脊椎炎、子宫内膜异位症、非 - 关节性炎症状态 (non-articular inflammatory conditions), 诸如椎间盘综合症状态 (intervertebral disk syndrome conditions)、粘液囊炎、肌腱炎、腱鞘炎或纤维肌痛综合症; 和急性或慢性疼痛, 包括但不限于神经性疼痛、神经病、多发性神经病、糖尿病 - 相关的多发性神经病、外伤、偏头痛、紧张性疼痛和丛发性头痛 (cluster headache)、霍顿氏病、静脉曲张性溃疡、神经痛、肌 - 骨骼疼痛、骨 - 外伤性疼痛 (osteo-traumatic pain)、骨折、营养失调、脊椎关节炎、纤维肌痛症、假性肢痛、背疼、脊椎疼、术后疼痛、椎间盘脱出 - 诱发的坐骨神经痛、癌症 - 相关疼痛、血管性疼痛、内脏疼痛、分娩或 HIV- 相关的疼痛。其他细胞因子介导的疾病是中风、慢性心脏衰竭、血毒症、再灌注损伤、缺血再灌注、心肌缺血、再狭窄、血栓症、血管发生、冠心病、冠状动脉疾病、急性冠状动脉综合症、高安动脉炎、心力衰竭诸如心脏衰竭、心肌病、心肌炎、脉管炎、脉管再狭窄、心瓣膜病或冠状动脉旁路 (coronary artery bypass); 高胆固醇血症、跟血液凝结或纤维蛋白溶解有关的疾病或状态, 诸如例如急性静脉血栓症、肺栓塞、怀孕期间的血栓症、出血性皮肤病坏疽、急性或慢性弥漫性血管内凝血 (DIC)、由手术引起的凝结形成、长期卧床休息或长期固定 (long bed rest or long periods of immobilization)、静脉血栓症、爆发性脑膜炎球菌血症、急性血栓性中风、急性冠状动脉闭塞、急性外周动脉闭塞、大块肺栓塞、腋静脉血栓症、大块股静脉血栓症、闭塞性动脉或静脉套管、心肌病、肝脏的静脉闭塞性疾病、低血压、减少的心输出量、减少的血管阻力、肺高血压、减少的肺顺应性、白血球减少症或血小板减少症; 或动脉硬化症。还有其他的疾病是过敏性结膜炎、葡萄膜炎、绿内障、视神经炎、视网膜缺血、糖尿病性视网膜病、激光诱导的视损害 (laser induced optic damage)、或手术或损伤 - 诱导的增殖性玻璃体视网膜病。细胞因子介导的疾病还包括: 过敏性鼻炎、哮喘、成人呼吸窘迫综合症、慢性肺部炎症、慢性阻塞性肺病、肺气肿、支气管炎、粘液分泌过多 (mucus hypersecretion)、硅肺病、SARS 感染和呼吸道炎症。也包括牛皮癣、湿疹、遗传性过敏皮炎、接触性皮炎或痤疮。其他细胞因子介导的疾病是格 - 巴二氏综合症、巴金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症和其他脱髓鞘病、病毒性和细菌性脑膜炎、CNS 外伤、脊髓损伤、癫痫、痉挛、橄榄体脑桥小脑萎缩、艾滋病痴呆综合症、MERRF 和 MELAS 综合症、勒伯尔病、韦尼克氏脑病、雷特氏综合症、同型胱氨酸血症、高脯氨酸血症、高同型半胱氨酸血症、非酮类高甘氨酸血症、羟丁氨基酸尿症、亚硫酸盐氧化酶缺乏症、综合系统疾病 (combined systems disease)、铅毒性脑病、图雷特氏病、肝性脑病、药物成瘾、抗药性、药物依赖性、抑郁、焦虑症和精神分裂症、动脉瘤或癫痫。在本发明的另一

方面,细胞因子介导的疾病包括骨再吸收疾病 (boneresorption diseases)、骨硬化病、骨质疏松症或骨关节炎。也包括糖尿病、全身性恶病质、感染或恶性继发的恶病质 (cachexia secondary to infection or malignancy)、获得性免疫缺陷综合症 (AIDS) 继发的恶病质、肥胖、厌食症或暴食症。此外,细胞因子介导的疾病可以是脓血症、HIV、HCV、疟疾、感染性关节炎、利什曼病、莱姆病、癌症,包括但不限于乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、非-何杰金氏淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤、Castleman's 病或抗药性。

[1108] 在另一方面,本发明提供了治疗嗜中性粒细胞介导的疾病的方法,该方法包括给予需要此种治疗的患者治疗上有效量的本文描述的化合物,包括式 IA、IB、IC 和 / 或 II 的化合物,其中所述嗜中性粒细胞介导的疾病是:支气管哮喘、鼻炎、流感、中风、心肌梗塞、热损伤、成人呼吸窘迫综合征 (ARDS)、外伤继发的多发性器官损伤、急性肾小球性肾炎、伴有急性炎症成分的皮肤病 (dermatoses with acute inflammatory components)、急性化脓性脑膜炎、血液透析、白细胞清除术、粒细胞输血相关综合征 (granulocyte transfusion associated syndromes) 或坏死性小肠结肠炎。

[1109] 与细胞因子抑制剂的组合治疗提供了有益的治疗效果,特别是累加或超-累加效应 (over-additive effect),或治疗的副作用全面减少。此种有益的治疗效果在治疗本文中描述的细胞因子介导的疾病中是令人满意的,特别是在治疗类风湿性关节炎、克罗恩氏病和牛皮癣中。因此,本发明的另一方面提供了治疗细胞因子介导的疾病的方法,包括给予一种或多种,通常是一种本文描述的活性成份 (在这之后称为 A) 和一种或多种,通常是一种本发明的细胞因子抑制剂。当与以常规的方式、用于单一疗法的单个化合物和 A 和细胞因子抑制剂相比较时,本发明药物组合的累加或超-累加效应提供剂量减少、副作用减少和 / 或间隔延长的效果。当两种活性物质在单一活性物质配方中同时给药时,以及当它们在分开的配方中相继给药时,都观察到上述效果。在 A 是可注射的、特别是生物试剂的情况下,也可以观察到加入细胞因子抑制剂所产生的其他的益处。例如,伴随间隔和 / 或剂量减少的成本降低。

[1110] 许多活性成份 A 被考虑用于本发明的组合中。例如,可以使用非甾体抗炎药 (NSAIDs),该药被广泛用于治疗炎症、疼痛和发热。此类 NSAIDs 包括对乙酰氨基苯酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁 (choline magnesium salicylate)、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬钙、氟比洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯酚那酸钠、甲芬那酸、噻丙嗪、吡罗昔康、水杨酸钠、舒林酸、托美汀、美洛昔康、罗非考昔 (rofecoxib)、塞来考昔 (celecoxib)、埃托利考昔 (etoricoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、萘丁美酮、奈普生、氯诺昔康 (lomoxicam)、尼美舒利、吲哚洛芬、瑞芬宗 (remifenzone)、双水杨酯、噻洛芬酸、氟舒胺和类似物。

[1111] 血管发生抑制剂可以充当 A,诸如针对 VEGF 的化合物、紫杉醇、己酮可可碱 (pentoxifylline) 和沙利度胺。

[1112] 生物试剂应当被理解为指本领域已知的任何天然或人造 / 合成的生物分子或其片段,诸如抗体、蛋白质、融合蛋白质、受体、核酸、类脂、碳水化合物和类似物。因此,活性成份 A 包括生物试剂,诸如依那西普、英利昔单抗 (infliximab)、阿乐发单抗 (alefacept)、阿达木单抗 (adalimumab)、依法珠单抗 (efalizumab)、阿那白滞素 (anakinra)、IL-1RA、

α -干扰素、干扰素 β 1-B、CTLA-4 和针对 TNF- α 、IL1-6、LFA-1、和 C5 的其他抗体或受体结构物。

[1113] 也包括在本发明活性成份 A 范围内的是类甾醇, 诸如糖皮质激素和维生素 D3 和它们的类似物 (维生素 D₃), 单独使用 (后者主要用于牛皮癣) 或联合使用。类甾醇包括丁地去炎松、地塞米松、氟轻松醋酸酯、氢化可的松、倍他米松、卤倍他索 (halobetasol) (乌倍他索)、甲泼尼龙、泼尼松龙、氯倍他松、地氟可特、氟轻松、氟替卡松、曲安奈德、莫米松和二氟可龙。维生素 D₃ 的衍生物有卡泊三醇、他卡西醇、马沙卡醇 (maxacalcitol) 和 tacalitol、固钙性激素、1 α , 2, 5-二羟基维生素 D₃、和甲状旁腺激素-相关的肽。

[1114] 许多类型的免疫调节药物、免疫抑制药物或细胞抑制药物可以与细胞因子抑制剂组合使用。示范性试剂包括羟氯喹、D-青霉胺、柳氮磺吡啶、金诺芬、硫代苹果酸金钠、米诺环素、氨苯砜、苯丁酸氮芥、巯基嘌呤、他克莫司、西罗莫司、吡美莫司、霉酚酸吗啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、环孢霉素、来氟米特、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺、大环内酯、子囊霉素 (ascomycin)、羟基脲、6-硫鸟嘌呤 (Orfanos C.E., 1999, Cutis 64(5): 347-53); 阿乐发单抗、来氟米特、英利昔单抗、依那西普、依法珠单抗、抗-CD4、抗-CD25、肽 T、LFA3TIP、ICAM-1 ISIS 2302、DAB₃₈₉、CTLA-4Ig、抗-CD80, 例如 IDEC-114 或 ABX-IL8、DAB-IL-2、IL-10、抗-TAC、巴利西单抗 (basiliximab) 和达克珠单抗 (daclizumab)。此外, 作用于其他目标或免疫介导的产物的试剂或治疗剂也适合作为活性成份 A。这些包括例如蛋白质酪氨酸激酶 (PTKs) 的抑制剂, 诸如表皮生长因子受体 (EGFR)、E-选择素抑制剂、和广泛用于牛皮癣的治疗剂, 诸如蒽林、煤焦油、光治疗, 包括紫外线 B (UVB) 或补骨脂素紫外线 (psoralen ultraviolet) A (PUVA)、光动力学疗法 (photodynamic therapy) 和激光疗法 (laser therapy)。

[1115] 类视色素疗法也可以用作活性成份 A。因此, 例如, 贝沙罗汀 (bexarotene)、阿维 A、阿维 A 酯和塔扎罗汀 (tazarotene) 和羟基脲、6-硫鸟嘌呤和光治疗是合适的活性成份 (Orfanos C.E., 1999, Cutis 64(5): 347-53; 也参见 Saurat J.H., 1999, J. Am. Acad. Derm. 41(3Pt 2): S2-6)。

[1116] 适用于本发明的活性成份 A 还包括小分子抑制剂, 该小分子抑制剂针对参与信号转导途径的酶, 或针对细胞粘附分子如 LFA-1 或 ICAM-1。

[1117] 在另一方面, 提供了上述药物组合, 该药物组合包括 A 和细胞因子抑制剂, 其量通常是治疗上有效的剂量, 用作具有抗-细胞因子活性的药物组合物。此外, 包括 A 和细胞因子抑制剂的组合, 可以用于制备药物组合物, 用于治疗和 / 或预防细胞因子介导的疾病或状态。药物制剂——含有活性物质, 以及一种或多种包括 A 和细胞因子抑制剂的化合物组合——还包括其药学上可接受的衍生物, 并可以任选地与常规赋形剂和 / 或载体组合。

[1118] 对于治疗用途, A 和本发明细胞因子抑制剂的药物组合, 可以以任何常规剂型, 以任何常规方式给药, 包括任何本文中描述的途径。因此, 给药途径包括但是不限于静脉内、肌肉内、皮下、滑液内、通过灌输、舌下、经皮、口、局部和通过吸入给药。通常的给药方式是口、局部或静脉内给药。

[1119] A 和本发明的细胞因子抑制剂的药物组合可以独立给药, 或与其他活性成份或佐剂以组合配方 (combination formulation) 的形式给药, 这些其他活性成份或佐剂可增强抑制剂的稳定性、方便含有它们的药物组合物的给药、提供增加的溶解性或分散性、增加抑

制活性、提供辅助治疗,或提供类似的优点。此种组合治疗通常利用较低剂量的常规治疗剂,并避免当那些试剂用于单一疗法时产生的可能的毒性和不利的副作用。因此,A和细胞因子抑制剂的药物组合可以与常规治疗剂或其他佐剂以物理地方法组合成单一药物组合物。活性成份A和/或细胞因子抑制剂,可以作为盐、溶剂化物、互变异构体和/或药物前体以及作为单一立体异构体或立体异构体的混合物,包括外消旋酸酯而组合使用。

[1120] 根据本发明,两种活性物质,A和细胞因子抑制剂可以组合使用的比例是可变的。活性物质A和细胞抑制剂任选地以它们的溶剂化物或水合物的形式存在。依据化合物A和细胞因子抑制剂的选取,可以在本发明范围内使用的重量比根据各种化合物的不同的分子量以及它们的不同效价变化。重量比的确定取决于A的特定活性组分和细胞因子抑制剂,并在本领域技术范围内。

[1121] 在牛皮癣中,已知的组合治疗是有效的,并用作维持牛皮癣缓解的旋转[放射]治疗,或者如果常规的全身性产品难治的话,用作组合治疗。大部分的组合具有不同的作用方式,或者为了提供功效,或者为了通过减少剂量来减少副作用。参见 Van de Kerkhof, P. 1997 Clinics in Dermatology, 15 :831-834,该文献示出了对作为全身性药剂的局部性的类固醇或维生素D的兴趣。被广泛认可的两组合包括紫外线B(UVB)或紫外线A加补骨脂素(PUVA);甲氨蝶呤,或环孢菌素和类视色素的组合。

[1122] 治疗牛皮癣的典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与免疫治疗药物,免疫治疗药物包括环孢菌素、吡美莫司、他克莫司、子囊霉素、抗-CD4、抗-CD25、肽T、LFA3TIP、DAB₃₈₉、CTLA-4Ig、E-选择素抑制剂、阿法西普、英利昔单抗、依那西普、依法珠单抗,和那些公开在 Griffiths, Christopher E. M., 1998 Hospital Medicine, Vol 59 No 7 中的药物,以及其明显的变体。治疗牛皮癣的另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与甲氨蝶呤(MTX)。因为MTX短期内具有良好的耐受性的缘故,以及如果缓解得以维持并具有良好的生活质量时具有可接受性的缘故,组合有望具有效果。治疗牛皮癣的另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与环孢霉素,特别是因为环孢霉素有效的诱发牛皮癣缓解的缘故。本发明的另一实施方案包括以下面的顺序给药:用细胞因子抑制剂和环孢霉素诱导,在环孢霉素剂量减少并停止后,继续给予细胞因子抑制剂。治疗牛皮癣的另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物和类视色素组合。类视色素提供最小的功效,具有可能的CytP450相互作用以及致畸性危险,这将通过用细胞因子抑制剂进行持续治疗来缓解。还有另一治疗牛皮癣的典型组合是细胞因子抑制剂化合物与局部性的活性成份A的组合,该A选自糖皮质激素、维生素D衍生物、局部性类视色素和二噻烷醇(dithianol)。治疗牛皮癣较为典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与维生素D衍生物,最典型的是卡泊三醇或他卡西醇。治疗牛皮癣另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与大环内酯的组合,最典型的是局部地与子囊霉素类似物的组合,更为典型的是与可以口服的诸如吡美莫司的组合。治疗牛皮癣的另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与细胞粘附分子抑制剂诸如抗LFA3、抗LFA1的组合。这包括通过重组融合蛋白质如阿法西普、抗LFA3-IgC1,或通过抗-CD11单克隆抗体、依法珠单抗和它们显而易见的变体进行的粘附分子阻滞(blockage)。细胞粘附分子抑制剂似乎提供了可接受的反应速率,并具有有限的耐受性问题。与细胞因子抑制剂的组合能够避免它们可注射形式的缺点,同时CAM抑制剂被间歇性地使用。本发明的另一实施方案包括以下述顺序给药:用细胞因子抑制剂和CAM抑制剂诱导,然后单独用细胞因子抑制剂进行维持治疗,如

果出现明显的复发,用 CAM 抑制剂再次治疗。

[1123] 治疗牛皮癣的另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与另一抗-TNF- α 活性成份。典型的实施方案是这样的,其中其他抗-TNF- α 活性成份选自英利昔单抗或依那西普,通常是英利昔单抗。英利昔单抗被认为对于诱导牛皮癣缓解具有较高的反应速率,其最近显示被长期维持。在本发明范围内的是使用局部性的或一般性的 TNF α 反义抑制剂,诸如 ICAM-1ISIS 2302 与细胞因子抑制剂化合物的组合。治疗牛皮癣的另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与抗-CD4、抗 CD80 (EDC-114 或 ABX-IL8)、DAB IL-2、DAB₃₈₉ IL-2、CTLA4-Ig、IL10、IL2 受体抑制剂诸如达克珠单抗(抗-TAC)、巴利西单抗。(参见 Tutrone, W. D., 2001, Biologic Therapy for Psoriasis vol 68; Tutrone, W. D., 2001, Biologic Therapy for Psoriasis vol 68; Ben-Bassat, H. 2001 Current Opinion in Investigational Drugs Vol 2 No 11; Salim, A. et al, 2001 Current Opinion in Investigational Drugs Vol 2 No 11)。

[1124] 本发明范围内的任何上述组合可以通过本领域已知的动物模型测试。在这点上,可以参考 Schon, Michael P. 1999 Animal models of Psoriasis—What can we learn from them, The Society for Investigative Dermatology—Reviews, Vol 112. No. 4, 405–410。

[1125] 在类风湿性关节炎中,免疫抑制剂或免疫调节剂的组合是长的并已经得到确认的治疗范例。组合伴侣来自各种治疗实体。它们的鉴定或者基于经验数据,这些数据得到基础性机制的进展性知识支持,或者基于明确的作用方式。这些试剂通常被称为 Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) 或 Slow Acting Antirheumatic Drugs (SAARDs)。除了下面列出的组合外,细胞因子抑制剂与一种或多种归为 DMARD/SAARD 或 NSAID 和 / 或皮质类固醇的组合被考虑在本发明中。

[1126] 治疗类风湿性关节炎的典型组合是细胞因子抑制剂化合物与下述免疫抑制剂、免疫调节剂或细胞抑制药物中的一种或多种组合,诸如羟氯喹、D-青霉胺、柳氮磺吡啶、金诺芬、硫代苹果酸金钠、米诺环素、氨苯砞、苯丁酸氮芥、巯基嘌呤、他克莫司、西罗莫司、霉酚酸吗啉乙酯、环孢霉素、来氟米特、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和环磷酰胺。治疗类风湿性关节炎的另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与血管发生抑制剂的组合,血管发生抑制剂诸如针对 VEGF 的化合物、紫杉醇、己酮可可碱、沙利度胺、干扰素 β -1B 和 α -干扰素。治疗类风湿性关节炎的还有另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与细胞粘附抑制剂,诸如 LFA-1 或 ICAM-1 抑制剂组合。

[1127] 治疗类风湿性关节炎更为典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与下述物质组合: 抗-TNF 抗体或 TNF-受体拮抗剂诸如依那西普、英利昔单抗、阿达木单抗 (D2E7) 或生物试剂诸如 CTLA-4, 或针对目标如 CD-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1 和 C5 的生物试剂。在另一实施方案中,细胞因子抑制剂与英利昔单抗和甲氨蝶呤组合。治疗类风湿性关节炎的另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与 IL-1 受体拮抗剂诸如 Kineret 组合。治疗类风湿性关节炎还有另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与非甾体抗炎药 (NSAIDs) 组合,非甾体抗炎药包括对乙酰氨基苯酚、阿斯匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬钙、氟比洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯酚那酸钠、甲芬那酸、噁丙嗪、吡罗昔康、水杨酸钠、舒林酸、托美汀、美洛昔康、罗非考昔、塞来考昔、埃托利考昔、伐地考昔、萘丁美酮、奈普生、氯诺昔康、尼美舒利、

吲哚洛芬、瑞芬宗、双水杨酯、噻洛芬酸、氟舒胺和类似物。治疗类风湿性关节炎的另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与糖皮质激素,诸如倍他米松、地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙和地氟可特组合。

[1128] 本发明范围内的任何上述组合可以用本领域已知的动物模型测试(参见 Wooley, P. H. 1998, *Animal models of arthritis*, in Klippel J. H., Dieppe, P. A., (eds.) *Rheumatology*, second edition, 5. 8. 1-5. 8. 6. Mosby, London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokio)。

[1129] 在克罗恩氏病中,与细胞因子抑制剂组合的下述的组中的药物可以是有效的:类固醇诸如布的松、5-ASA 药物如美沙拉明、免疫抑制剂、生物试剂和粘附分子抑制剂。治疗克罗恩氏病的典型组合是细胞因子抑制剂化合物与下述物质中的一种或多种:类固醇包括所有在本文中列出的那些物质、5-ASA、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤。治疗克罗恩氏病的另一典型的组合是细胞因子抑制剂化合物与 IL-1 受体拮抗剂诸如 Kineret 组合。治疗克罗恩氏病的还有另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与下述物质组合:抗-TNF 抗体或 TNF-受体拮抗剂,诸如依那西普、英利昔单抗、阿达木单抗(D2E7),或生物试剂诸如 CTLA-4,或针对目标如 CD-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、和 C5 的生物试剂。在另一实施方案中,细胞因子抑制剂与英利昔单抗和甲氨蝶呤组合。更典型地,细胞因子抑制剂与英利昔单抗组合。治疗克罗恩氏病的另一典型组合是细胞因子抑制剂化合物与 IL-10、ISIS 2302(抗 ICAM1)或 Antegren(VCAM 受体拮抗剂)组合。

[1130] 已经发现,在人血毒症期间,细胞因子抑制剂拥有对促凝血和纤维蛋白溶酶原(profibrinolytic)应答的抑制性效应。本发明因此提供了针对与血液凝结或纤维蛋白溶解相关的疾病和状态的抗凝结和纤维蛋白溶解疗法,该方法包括给予需要它们的患者药理学上有效量的细胞因子抑制剂。假若对危险中的患者具有预防性作用,或对已经患有与这些反应途径有关的并发症的患者具有治疗性效果,那么该给药作用可以是有益的。

[1131] 也在本发明范围内的是细胞因子抑制剂和一种或多种其他抗凝结或纤维蛋白溶解剂的组合治疗。这些物质包括重组组织血纤维蛋白溶酶原活化剂(rtPA)、链激酶(SK)、尿激酶(UK)、proUK、肝素、依诺肝素(enoxoparin)、德它肝素(dalteparin)、香豆素抗凝血剂、阿斯匹林、dipyrimidamole、aggrenox、塞氯匹定、氯吡格雷(Plavix)、阿昔单抗、RheoPro、依替格淋(integrilin)、aggrestatin 和类似物。单独或组合给药的具体剂量、配方和方法在本发明的范围内。

[1132] 发明详述

[1133] 下面的术语贯穿运用于本文中,定义如下。

[1134] 一般地,当提及某些元素诸如氢或 H 时,旨在包括那种元素的所有同位素。例如,如果 R 基团被定义为包括氢或 H,它也包括氘和氚。因此,同位素标记的化合物在本发明的范围内。

[1135] 术语“未取代的烷基(unsubstituted alkyl)”指不含有杂原子的烷基基团。因此,该词语包括直链烷基基团诸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基和类似基团。该词语也包括直链烷基基团的支链异构体,包括但不限于下述以例子的方式提供的基团: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$

、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和其他基团。该词语也包括环烷基基团诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基和用上述定义的直链和支链烷基基团取代的此类环。该词语也包括多环烷基基团诸如,但不限于金刚烷基(adamantyl)、冰片基(norbornyl)和双环[2.2.2]辛基,和用上述定义的直链和支链烷基基团取代的此类环。因此,词语未取代的烷基基团包括伯烷基基团、仲烷基基团和叔烷基基团。未取代的烷基基团可以结合到母化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和/或硫原子上。典型的未取代的烷基基团包括具有1至20个碳原子的直链和支链烷基基团和环烷基基团,较典型地,具有1至10个碳原子的此类基团。更为典型的此类基团,也是公知的未取代的低级烷基基团,具有1至5个碳原子。典型地,未取代的烷基基团包括具有1至3个碳原子的直链和支链烷基基团,包括甲基、乙基、丙基和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[1136] 词语“取代的烷基(substituted alkyl)”是指上面定义的未取代的烷基基团,其中与碳或氢形成的一个或多个键被与非-氢和非-碳原子形成的键替代,非-氢和非-碳原子诸如但是不限于:卤原子诸如F、Cl、Br和I;各种基团诸如羟基基团、烷氧基基团、芳氧基和酯基团中的氧原子;在各种基团诸如硫醇基团、烷基和芳基硫化物基团、磺酰基基团、亚磺酰基基团和亚砷基团中的硫原子;在各种基团诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺(alkylaryl amines)、二芳基胺(diaryl amines)、N-氧化物、亚氨基(imide)和烯胺中的氮原子;在各种基团诸如三烷基甲硅烷基(trialkylsilyl)基团、二烷基芳基甲硅烷基基团(dialkylaryl silyl)、烷基二芳基甲硅烷基(alkyldiaryl silyl)基团、三芳基甲硅烷基(triaryl silyl)基团中的硅原子;以及在各种其他基团中的其他杂原子。取代的烷基基团也包括这样的基团,在其中,与碳或氢原子形成的一个或多个键,被与其他杂原子形成的键取代,其中杂原子诸如在基团如羰基、羧基和酯中的氧;在基团诸如亚胺、肟、肟和肟中的氮原子。除此之外,优选的取代的烷基基团包括这样的烷基基团,其中与碳或氢原子形成的一个或多个键,被与氟原子形成的一个或多个键替代。取代的烷基基团的一个例子是三氟甲基基团和含有三氟甲基基团的其他烷基基团。其他烷基基团包括那些基团,在其中与碳原子或氢原子形成的一个或多个键被与氧原子形成的键替代,这样取代的烷基基团含有羟基、烷氧基、芳氧基基团或杂环氧基基团。还有其他的烷基基团包括具有下列基团的烷基基团:胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、(烷基)(芳基)胺、二芳基胺、杂环基胺、(烷基)(杂环基)胺、(芳基)(杂环基)胺或二杂环基胺基团。

[1137] 术语“亚烷基(alkylene)”指饱和的、二价直链或支链烃基基团,通常具有约2至约20个碳原子,“取代的亚烷基”指还具有一个或多个上述取代基的亚烷基基团。

[1138] 词语“未取代的芳基(unsubstituted aryl)”指不含有杂原子的芳基基团。因此,以例子的方式,该词语包括但不限于通过例子的基团诸如苯基、联苯基、蒽环基(anthracenyl)、萘基。尽管词语“未取代芳基”包括含有稠环诸如萘的基团,它不包括具有其他基团的芳基基团,所述其他基团诸如结合到其中一个环成员(ringmember)的烷基或卤素基团,这是因为芳基基团诸如甲苯基在本文中被认为是取代的芳基基团,如下所述。典型的未取代芳基基团是苯基。然而,未取代的芳基基团可以结合到母化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和/或硫原子上。

[1139] 词语“取代的芳基基团 (substituted aryl group)”对于未取代的芳基基团同取代的烷基基团对与未取代的烷基基团,具有同样的含义。然而,取代的芳基基团也包括这样的芳基基团,其中一个芳香碳结合到上述的其中一个非-碳或非-氢原子上;并且也包括这样的芳基基团,在其中芳基基团的一个或多个芳香碳被结合到取代的和/或未取代的烷基(包括环烷基)、链烯基、炔基、芳烷基、杂环基或杂环烷基基团上,如本文中定义。这包括结合排列 (bonding arrangements),其中芳基基团的两个碳原子被结合到烷基、链烯基或炔基基团的两个原子上,以定义稠环系统(例如二氢萘基或四氢萘基)。还有,取代的芳基基团包括这样的芳基基团,其中,芳基基团的一个或多个芳香碳被结合到未取代的芳基上或用上述除另一芳基之外的任何基团取代的芳基上。因此,词语“取代的芳基 (substituted aryl)”包括但不限于甲苯基、羟基苯基等。

[1140] 词语“未取代的链烯基 (unsubstituted alkenyl)”指直链和支链以及环状基团,诸如那些依据上面定义的未取代的烷基基团而描述的基团,除了至少一个双键存在于两碳原子之间。例子包括但不限于乙烯基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基和其他基团。

[1141] 词语“取代的链烯基 (substituted alkenyl)”对于未取代的链烯基基团,同取代的烷基基团对于未取代的烷基基团具有同样的含义。取代的链烯基基团包括这样的链烯基基团,其中,非-碳或非-氢原子结合到与另一碳原子形成双键的碳原子上;以及包括这样的链烯基基团,其中一个非-碳或非-氢原子结合到不参与与另一碳形成双键的碳原子上。通常地,未取代的链烯基基团具有 2 至 20 个碳,在一些实施方案中,此类基团具有 2 至 10 个碳。

[1142] 术语“亚烯基 (alkenylene)”指具有至少一个碳-碳双键的二价直链或支链烃基,典型地具有约 2 至 20 个碳原子,“取代的亚烯基 (substituted alkenylene)”指还具有一个或多个上述取代基的亚烯基基团。

[1143] 词语“未取代的炔基 (unsubstituted alkynyl)”指直链和支链基团,诸如那些依据上面定义的未取代的烷基基团而描述的基团,除了至少一个三键存在于两个碳原子之间。例子包括但不限于 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。典型地,未取代的炔基基团具有 2 至 20 个碳,在一些实施方案中,此类基团具有 2 至 10 个碳。

[1144] 词语“取代的炔基 (substituted alkynyl)”对于未取代的炔基基团,同取代的烷基基团对于未取代的烷基基团具有同样的含义。取代的炔基基团包括这样的炔基基团,在其中,非-碳或非-氢原子结合到与另一碳原子形成三键的碳原子上;以及包括这样的炔基基团,在其中,非-碳或非-氢原子结合到不参与与另一碳形成三键的碳原子上。

[1145] “未取代的芳烷基 (unsubstituted aralkyl)”指上面定义的未取代的烷基基团,在其中未取代的烷基基团的氢或碳键被上面所定义的与芳基基团形成的键所替代。例如,甲基 ($-\text{CH}_3$) 是未取代的烷基基团。如果甲基基团的氢原子被与苯基基团形成的键替代,诸如如果甲基的碳结合到苯的碳上,那么该化合物是未取代的芳烷基基团(例如苄基基团)。因此,该词语包括但不限于基团诸如苄基、联苯甲基、和 1-苯乙基 ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$),和其他基团等。

[1146] 词语“取代的芳烷基 (substituted aralkyl)”对于未取代的芳烷基基团,同取代的芳基基团对于未取代的芳基基团具有同样的含义。然而,取代的芳烷基基团也包括这样的基团,在其中,基团的烷基部分的碳或氢键被与非-碳或非-氢原子形成的键取代。取代的芳烷基基团的例子,包括但不限于 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 和 $-\text{CH}_2(\text{C}_2\text{-甲基苯基})$ 和其他基团等。

[1147] 词语“未取代的杂环基 (unsubstituted heterocyclyl)”指芳环以及非芳环化合物,包括单环、二环和含有 3 个或多个环成员的多环化合物,其中一个或多个环成员是杂原子,诸如但不限于 N、O 和 S。尽管词语“未取代的杂环基”包括稠合杂环诸如苯并咪唑基,它不包括具有其他基团,诸如结合到其中一个环成员上的烷基或卤素基团的杂环基基团,因为化合物诸如 2-甲基苯并咪唑基是取代的杂环基基团。杂环基基团的例子包括但不限于:含有 1 至 4 个氮原子的不饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(例如 4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如 1H-四唑基、2H-四唑基等);含有 1 至 4 个氮原子的饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基;有 1 至 4 个氮原子的稠合不饱和杂环诸如,但不限于吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、中氮茛基(indolizinyl)、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基;含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于𫂇唑基,异𫂇唑基,𫂇二唑基(例如 1,2,4-𫂇二唑基、1,3,4-𫂇二唑基、1,2,5-𫂇二唑基等);含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于吗啉基;含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和稠合杂环基团,例如苯并𫂇唑基、苯并𫂇二唑基、苯并𫂇嗪基(例如 2H-1,4-苯并𫂇嗪基等);含有 1 至 3 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等);含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于噻唑烷基(thiazolodiny);含有 1 至 2 个硫原子的饱和及不饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于噻吩基、dihydrodithiiny、二氢二亚硫酰基(dihydrodithionyl)、四氢噻吩、四氢噻喃;含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和稠合杂环诸如,但不限于苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基(例如 2H-1,4-苯并噻嗪基等)、二氢苯并噻嗪基(例如 2H-3,4-二氢苯并噻嗪基等);含有氧原子的不饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于呋喃基;含有 1 至 2 个氧原子的不饱和稠合杂环诸如苯并间二氧杂环戊烯基(例如 1,3-苯并间二氧杂环戊烯基等);含有氧原子和 1 至 2 个硫原子的不饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于二氢氧硫杂环己二烯基(Dihydrooxathiiny);含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 2 个硫原子的饱和 3 至 8 元环诸如,但不限于 1,4-氧硫杂环己烷;含有 1 至 2 个硫原子的饱和稠环诸如苯并噻吩基、benzodithiiny;含有氧原子和 1 至 2 个氧原子的不饱和稠合杂环诸如苯并氧硫杂环己二烯基(benzoxathiiny)。杂环基基团也包括那些上面描述的基团,在其中,环中的一个或多个 S 原子以双键与一个或两个氧原子结合(亚砷和砷)。例如,杂环基基团包括氧化四氢噻吩(tetrahydrothiopheneoxide)和 1,1-二氧化四氢噻吩(tetradrothiophene 1,1-dioxide)。典型的杂环基含有 5 和 6 个环成员。示范性的杂环基基团包括吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、噻吩、硫代吗啉、硫代吗啉,在其中,硫代吗啉的 S 原子结合到一个和多个 O 原子上、吡咯、高哌嗪(homopiperazine)、𫂇唑

烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、噁唑、喹宁环、噻唑、异噁唑、呋喃和四氢呋喃。

[1148] 词语“取代的杂环基 (substituted heterocyclyl)”指上面定义的未取代的杂环基基团,在其中一个和多个环成员结合到非-氢原子上,诸如上面对于取代的烷基基团和取代的芳基基团描述的。例子包括但是不限于 2-甲基苯并咪唑基、5-甲基苯并咪唑基、5-氯苯并噻唑基、1-甲基哌嗪基、2-苯氧基-噻吩和 2-氯吡啶基等其他的基团。此外,取代的杂环基基团也包括这样的杂环基基团,与非-氢原子形成的键是与碳原子形成的键,其是取代的和未取代的芳基、取代的和未取代的芳烷基、未取代的杂环基或取代的杂环基的部分,在其中,取代基包括除了另一杂环基基团之外的上述那些任何取代基。例子包括但是不限于 1-苄基哌啶基、3-苯基硫代吗啉基、3-(吡咯烷-1-基)-吡咯烷基和 4-(哌啶-1-基)-哌啶基。

[1149] 词语“未取代的杂环烷基 (unsubstituted heterocyclalkyl)”指上面定义的未取代的烷基基团,在其中,未取代的烷基基团的氢或碳键被与上面定义的杂环基基团形成的键所取代。例如,甲基(-CH₃)是未取代的烷基基团。如果甲基基团的氢原子被与杂环基形成的键取代,诸如如果甲基的碳被结合到吡啶的碳 2(其中一个碳结合到吡啶的 N 上)或吡啶的碳 3 或 4 上,那么化合物是未取代的杂环烷基基团。

[1150] 词语“取代的杂环烷基 (substituted heterocyclalkyl)”对于未取代的杂环烷基基团,同取代的芳烷基基团对于未取代的芳烷基基团具有同样的含义。然而,未取代的杂环烷基基团也包括这样的基团,在其中,非-氢原子结合到杂环烷基基团的杂环基基团的杂原子上,诸如但不限于哌啶烷基基团的哌啶环中的氮原子。此外,取代的杂环烷基也包括这样的基团,在其中,基团的烷基部分的碳键或氢键被与取代的和未取代的芳基或取代的和未取代的芳烷基基团形成的键取代。例子包括但不限于苯基-(哌啶-1-基)-甲基和苯基-(吗啉-4-基)-甲基。

[1151] 词语“未取代的烷氧基 (unsubstituted alkoxy)”指这样的羟基基团(-OH),在其中,与氢原子的键被与如上面定义的另外的未取代的烷基基团的碳原子形成的键所取代。

[1152] 词语“取代的烷氧基 (substituted alkoxy)”指这样的羟基基团(-OH),在其中,与氢原子的键被与如上面定义的另外的取代的烷基基团的碳原子形成的键所取代。

[1153] 与羟基基团、胺基团和巯基基团有关的术语“被保护的 (protected)”指这些官能度的形式,它们用本领域技术人员知道的保护基进行保护以免遭受不利反应,诸如 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) 中所阐述的那些保护基,它们可以用该文献中描述的步骤加入或除去。被保护的羟基基团的例子包括但不限于甲硅烷基醚,诸如那些通过将羟基基团与下述试剂反应获得的:诸如但不限于叔丁基二甲基-氯硅烷、三甲基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、三乙基氯硅烷;取代的甲基和乙基醚诸如但不限于甲氧基甲醚、甲硫基甲醚 (methythiomethyl ether)、苄氧基甲醚 (benzyloxymethyl ether)、叔丁氧基甲醚、2-甲氧基乙氧基甲醚 (methoxyethoxymethylether)、四氢吡喃基醚、1-乙氧基乙醚、烯丙醚、二苄醚;酯诸如但不限于苯甲酰甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、和四氟乙酸酯。被保护的胺基团的例子包括但不限于酰胺,诸如甲酰胺、乙酰胺、三氟乙酰胺和苯甲酰胺;酰亚胺诸如邻苯二甲酰亚胺、二硫代琥珀酰亚胺;氨基甲酸酯诸如叔-氨基甲酸丁酯 (Boc)、氨基甲酸苄基甲酯 (fluorenylmethyl carbamate) (Fmoc)、和氨基甲酸苄酯 (Cbz);和其他。被

保护的巯基基团的例子包括但不限于硫醚诸如 S-叔丁基硫醚、S-苄基硫醚、和 S-4-吡啶甲基硫醚 (S-4-picolythioether)；取代的 S-甲基衍生物诸如半硫基 (hemithio)、二硫基和氨基硫基缩醛；和其他。

[1154] “药学上可接受的盐 (pharmaceutically acceptable salt)”包括与无机碱、有机碱、无机酸或有机酸或碱性或酸性氨基酸形成的盐。至于无机碱的盐，本发明包括例如碱金属盐诸如钠或钾盐；碱土金属盐，诸如钙和镁或铝；和氨。至于有机碱的盐，本发明包括例如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶 (picoline)、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。至于无机酸的盐，本发明包括例如盐酸、氢硼酸 (hydroboric acid)、硝酸、硫酸和磷酸的盐。至于有机酸的盐，本发明包括例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对-甲苯磺酸。至于碱性氨基酸的盐，本发明包括例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。酸性氨基酸包括例如天冬氨酸和谷氨酸。

[1155] 在式 IA、IB、IC 和 II 范围内的某些化合物是衍生物，称为药物前体。表述“药物前体 (prodrug)”表示已知的直接作用的药物的衍生物，例如酯和酰胺，相比起药物，该衍生物具有增强的传递特征和治疗价值，并且它通过酶或化学过程被转化为活性药物。参见 Notari, R.E., “Theory and Practice of Prodrug Kinetics,” Methods in Enzymology 112:309-323 (1985)；Bodor, N., “Novel Approaches in Prodrug Design,” Drugs of the Future 6:165-182 (1981)；和 Bundgaard, H., “Design of Prodrugs: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities,” in Design of Prodrugs (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, New York (1985), Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992。前述参考文献和本文中列出的所有参考文献通过参考整体并入本文。

[1156] 互变异构体指相互平衡的化合物的同分异构形式。各异构形式的浓度将取决于发现化合物的环境，并可以根据例如是否化合物是固体或是否在有机或含水溶液中而有所变化。例如，在含水溶液中，酮通常与它们的烯醇形式平衡。因此，酮和它们的烯醇被称为相互的互变异构体。如本领域技术人员所容易理解地，许多官能团和其他结构可以显示出互变异构，并且具有式 IA、IB 和 IC 的化合物的所有互变异构体在本发明的范围内。

[1157] 本发明的化合物包括在任何或所有不对称原子上的富集的或拆分的 (resolved) 旋光异构体，从说明书中这是显而易见的。外消旋和非对映异构体化合物，以及单个光学异构体可以分离或合成，以使得充分地与其对映异构体或非对映异构体伴侣分离，并且这些是在本发明的范围之内。

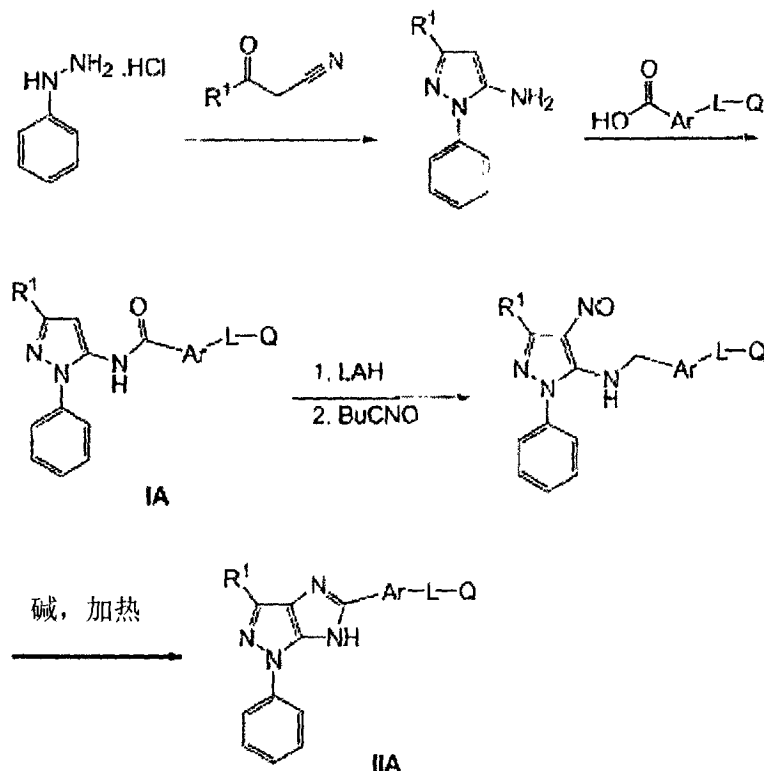
[1158] 在本发明范围内的“治疗 (treatment)”指全部或部分地，缓解与障碍或疾病相关的症状，或停止这些症状的进一步发展或恶化，或预防或防止疾病或障碍。类似地，如本文中所使用地，本发明的化合物的“治疗上有效量的 (therapeutically effective amount)”指的是这样的化合物数量，该量全部或部分地，缓解与障碍或疾病相关的症状，或停止这些症状的进一步发展或恶化，或预防或防止疾病或障碍。治疗也可以包括与其他治疗一起给予本发明的药物制剂。例如，本发明的化合物和药物制剂可以在手术程序和 / 或辐射治疗之前，期间或之后给药。可选择地，本发明的化合物也可以与本文中描述的其他抗-炎剂、抗肿瘤剂和其他试剂组合给药。

[1159] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员熟知的技术容易地合成。例如, 式 IA 化合物——其中 X 是 C(O)——可以通过将携带胺的 G 组分与携带羧基的 Ar-L-Q 组分偶联制备而得。偶联可以通过例如使用典型的酰胺键形成试剂诸如 EDC、PyBOP 和类似物来实现, 或可以通过形成酰卤或活性酯来实现。因此, 可以使用任何合适的酰胺键形成步骤, 诸如那些描述在下述文献中的步骤: Bodanszky, M. and Bodanszky, A., *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag(1984); 或 Jones, J. *Amino Acid and Peptide Synthesis* Ed. Steven G. Davies, Oxford Science(1992)。可以对所得的酰胺进行硫化作用 (Thionation), 例如使用 Lawesson's 试剂或类似物, 以提供式 IA 或 IB 的硫代酰胺 (为 C = S)。类似地, 式 IB 化合物——其中 X 是 C(O)——也可以, 例如以携带胺的 Ar-L-Q 组分和携带羧基的 G 起始制备而得。式 IA 或 IB 的酮酰胺 (分别通过上述方法将 G-NH₂ 和 HOOC-C(O)-Ar-L-Q 偶联, 或将 NH₂-Ar-L-Q 和 G'-C(O)-COOH 偶联而获得), 可以通过用羟基胺处理而被转化为相应的肟 (Y 是 C(=NOH))。

[1160] 作为例子, 方案 1 示出了本发明化合物的合成, 其中 G 是取代的吡唑。

[1161] 方案 1

[1162]



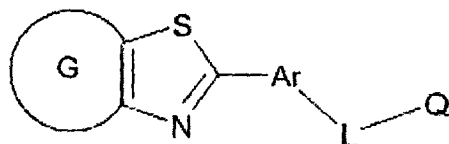
[1163] 因此, 在合适的溶剂诸如苯、甲苯或类似物中, 将取代的盐酸苯肼与 β -酮腈 (beta-ketonitrile) 一起加热, 给出所示取代的苯基氨基吡唑。然后将羧基 -Ar-L-Q 组分与游离胺偶联, 通常用偶联剂诸如 EDC、PyBOP、和类似物, 在合适的碱诸如 DIEA 以及其他碱存在下进行。偶联反应可以在任何合适的溶剂中实施, 合适的溶剂诸如二氯乙烷、DMF、乙酸乙酯、THF/ 水和类似溶剂。可选择地, 羧基组分可以转化为酰基卤诸如酰基氯, 这通过暴露于乙二酰氯、亚硫酰氯或 POCl₃ 以及其他物质来进行。偶联的产物是所示的式 IA 化合物的例子, 并且可以进一步修饰, 以形成本发明的其他化合物。

[1164] 式 II 化合物——其中 X' 是 N——可以被容易地制备。式 IA 和 IB 的化合物 (其

中 X 是 C(O)) 的酰胺键可以用任何合适的氢化物诸如 LAH 还原, 并且所得的化合物可以通过暴露于 BuCNO 而被转化为亚硝基衍生物。亚硝基衍生物的环化作用产生具有结构 IIA 的式 II 的化合物。通过用合适的碱诸如吡啶或类似物加热亚硝基化合物, 可以实施环化作用。

[1165] 式 II 的化合物——其中 X' 是 S——具有下述式,

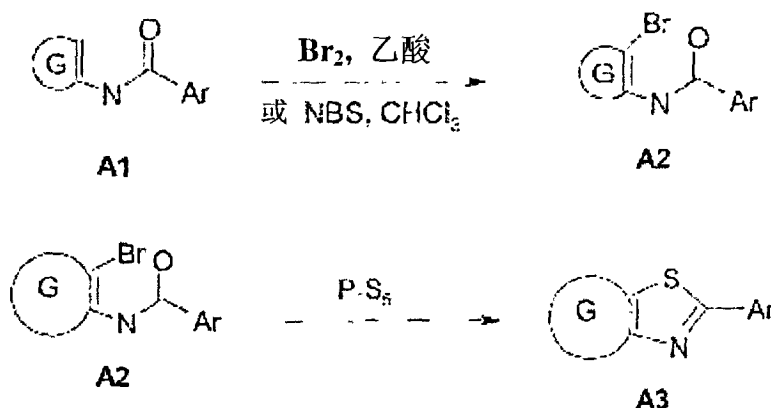
[1166]



[1167] 并可以用与文献中描述的相似的下述程序制备。例如类型 A1 的吡唑-酰胺中间产物 (如在方案 2, 方法 A 中描述的合成) 可以根据文献中描述的方法, 使用溴或 N-溴丁二酰亚胺溴化, 产生类型 A2 的溴化类似物 (Justus Liebigs Ann. Chem. 1955, 593:179-199; J. Chem. Soc., 1956, 4974-4977; Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 22, 2001, 2979-2982; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 10, 2000, 2049-2053; Bioorg. Med. Chem. 4, 2, 1996, 227-238)。

[1168] 方案 2

[1169]

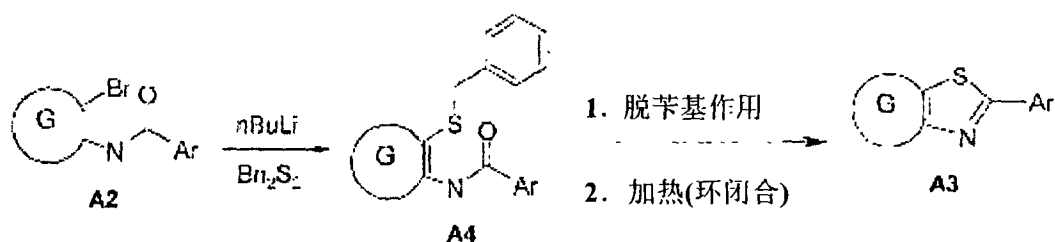


[1170] 所得中间产物 A2 可以通过加热用 P_2S_5 处理, 产生类型 A3 的二环噻唑中间产物, 所用条件与文献中描述的类似 (Chem. Heterocycl. Compd. 10, 1974, 813-815)。

[1171] 可选择地, 如方案 3 所示, 中间产物 A2 可以用碱诸如正丁基锂 ($n\text{-BuLi}$) 处理, 再加入二苄-双磺 (disulfane), 产生 S-苄基中间体 A4。使用于苯甲醚中的 HF (Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 1967, 2164), 或使用甲酚-硫酚-HF 混合物 (Int. J. Pept. Proteinres. 28, 1986, 498), 对硫醚进行脱苄基作用, 产生自由硫醇, 其转而能够环化并形成二环噻唑系统 (Chem. Soc. Jpn., 58, 1985, 785-786)。

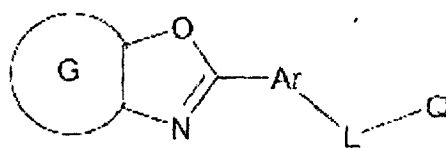
[1172] 方案 3

[1173]



[1174] 其中 X' 是 O 的式 II 化合物具有下述式,

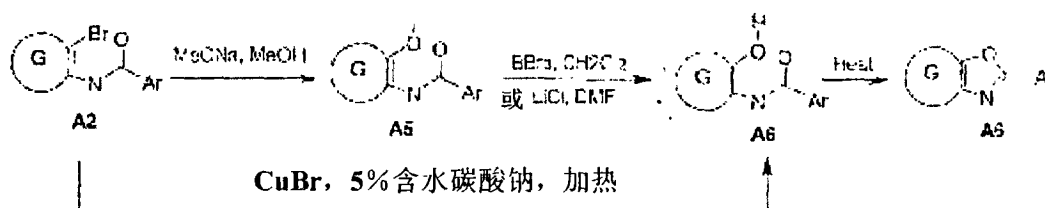
[1175]



[1176] 并可以用与文献中描述的相似的下述程序制备。上述类型 A2 的溴化的环, 诸如吡唑, 可以用于甲醇中的甲醇钠处理, 以提供甲氧基中间体 A5 (J. Chem. Soc. PerkinTrans. 1, 1984, 63-67)。

[1177] 方案 4

[1178]



[1179] 如方案 4 中所示, 甲氧基中间体 A5 可以被转化为相应的醇 A6, 这通过使用文献中描述的无数方法中的任何一种方法来实施 (J. Org. Chem. 1974, 39, 1427; Synthesis, 1989, 287, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7007)。可选择地, 溴中间体 A2 可以使用溴化铜和含水碳酸钠, 被直接转化为醇 A6 (Chem. Heterocycl. Compd. 22, 3, 1986, 265-267)。已经描述, 所得的醇类中间产物在加热条件下直接环化, 并因此不必进行分离, 直接提供想要的二环噁唑体系 (Heterocycles, 22, 10, 1984, 2309-2311)。

[1180] 根据本发明的一个方面, 提供了制备本发明的细胞因子抑制剂的方法。例如, 制备式 IA 的化合物方法, 包括将 G-NH₂ 与 Q-L-Ar-X-OH 在偶联剂和碱存在下反应, 或将 G-NH₂ 与 Q-L-Ar-X-X' 在碱存在下反应, 以产生式 IA 的化合物, 其中, 变量 G、Q 和 L 如本文中描述的任何化合物中所定义, X 是 C(O) 或 C(S), X' 是激活部分。激活部分通常是 F、Cl、Br、I、-N₃、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑、五氟苯酚、五氯苯酚、对-酰基苯酚、或 -O-C(O)-OR', 其中 R' 是低级烷基。合适的碱包括碳酸氢钠或合适的有机胺诸如吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或三乙胺。在本发明的一个方面, 提供了制备式 IA 化合物的方法, 其中, Ar 是 -(Y)-萘基-, Y 是 -CH(OH)- 或 -CH₂-, G 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基。在另一方面, 本发明提供了制备式 IA 化合物的方法, 其中 Ar 是 C(O)-萘基-, G 是苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基。也提供了在第二种碱存在下用 NH₂OR 处理其中 Y 是 -C(O)- 的此类式 IA 化合物以提供其中 Y 是 -C(NOR) 的化合物 IA 的方法。通常, 第二种碱是吡啶或乙酸盐。通常反应在纯吡啶中, 在吡啶/醇混合物中, 或在乙醇中, 在乙酸钠存在下进行, 并且将反应混合物加热至约 40°C 至约 80°C 的温度范围内。因此, 本发明提供了制备式 IA 化合物的方法, 其中 Ar 是 -C(=NOH)-萘基-, G 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基。

[1181] 在还有另一方面, 本发明提供了制备式 IA 化合物的方法, 其中 Ar 是 -(Y)-苯基-, Y 是 -C(O)-, 以及 G 选自环丙基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑酮基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。也提供了在第二种碱存在下, 用 NH₂OR 处理其中 Y 是 -C(O)- 的此

类化合物以提供其中 Y 是 $-C(NOR)$ 的式 IA 化合物的方法,其中第二种碱和反应条件如上面所描述。因此,本发明提供了制备式 IA 化合物的方法,其中 Ar 是 $-C(=NOH)-$ 苯基-,G 选自吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。

[1182] 也提供了制备具有式 IB 的化合物的方法,该方法包括将 $G-X-OH$ 与 $Q-L-Ar-NH_2$ 在偶联剂和碱存在反应,或将 $Q-L-Ar-NH_2$ 与 $G-X-X''$ 在碱存在下反应,得到所述化合物,其中变量 Ar、G、Q 和 L 如本文中所定义,X 是 C(O) 或 C(S),X'' 是激活部分。在一个方面,提供了制备式 IB 化合物的方法,其中,Ar 是 $-(Y)-$ 萘基-,Y 是 $-CH(OH)-$ 或 $-CH_2-$,G 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基或噻吩基。在另一方面,提供了制备式 IB 化合物的方法,其中,Ar 是 $-$ 萘基-,G 是 $G'-(Y)-$,Y 是 $-C(O)-$,G' 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。也提供了在第二种碱存在下,用 NH_2OR 处理其中 Y 是 $-C(O)-$ 的此种式 IB 化合物以提供其中 Y 是 $-C(NOR)-$ 的式 IB 化合物的方法,其中第二种碱和反应条件如上面所述。因此,提供了制备式 IB 化合物方法,其中 Ar 是 $-$ 萘基-,G 是 $G'-C(=NOH)-$,G' 选自苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基或噻吩基。

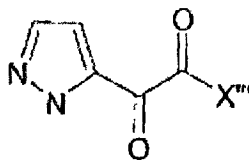
[1183] 在还有另一方面,本发明提供了制备式 IB 化合物的方法,其中 Ar 是 $-$ 苯基-,G 是 $G'-(Y)-$,Y 是 $-C(O)-$,G' 选自吡唑基、异噁唑基或呋喃基。也提供了在第二种碱存在下,用 NH_2OR 处理其中 Y 是 $-C(O)-$ 的此种式 IB 化合物以提供其中 Y 是 $-C(NOR)-$ 的式 IB 化合物的方法,其中第二种碱和反应条件如上面所述。因此,提供了制备式 IB 化合物方法,其中 Ar 是 $-$ 萘基-,G 是 $G'-C(=NOH)-$,G' 选自吡唑基、异噁唑基或呋喃基。

[1184] 在另一方面,本发明提供了制备式 IC 化合物的方法,其中环是三唑烷二酮,该方法包括将 $G-NHNHC(O)O-Et$ 与 $Q-L-Ar-NCO$ 在无质子溶剂中反应,并在碱存在下,环化所得的中间体,产生所述化合物,其中 G、Ar、L 和 Q 如前面所述。通常,无质子溶剂是 DCM、氯仿或 THF,碱是选自 NaOH、LiOH 和 K_2CO_3 的无机碱,或选自 DBU、DIEA 和 TEA 的有机碱。通常,反应混合物维持在约 $0^\circ C$ 至 $60^\circ C$ 范围内的温度下。

[1185] 在另一方面,本发明提供了制备式 II 化合物的方法,其中 X' 是 NH,该方法包括将 $G(NO)-NH-CH_2-Ar-L-Q$ 与有机胺加热,产生所述化合物,其中 G、Ar、L 和 Q 如前面定义。合适的有机胺包括吡啶和类似物。通常,反应混合物被加热至约 $80^\circ C$ 至 $160^\circ C$ 范围内的温度,更通常地,加热至约 $100^\circ C$ 至约 $140^\circ C$ 。

[1186] 在本发明的另一个方面,提供了式 III 化合物,

[1187]



III

[1188] 其中,吡唑部分在 1- 位置、3- 位置或该两个位置上,被一个或多个 R^1 、 R^2 或 R^3 取代;

[1189] X'' 是 OR^x 或激活部分;

[1190] R^x 是 H、取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基或取代的或未取代的芳烷基;

[1191] 每一个 R^1 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-SiR_3$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_mR$ 、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-8} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 独立地个选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子;

[1192] 每一个 R^2 独立地是 F、Cl、Br、I、氰基、取代的或未取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 5-10 元杂芳基、 $-OR'$ 、 $-OR''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(S)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 或 $-SO_2NR'_2$;和

[1193] 每一个 R^3 独立地是 H、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的饱和或不饱和的 3-11 元杂环基或杂环烷基,其含有 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O、 $S(O)_m$ 的杂原子、取代的或未取代的 C_{3-12} 环烷基、取代的或未取代的 C_{5-12} 环烯基、取代的或未取代的 C_{7-20} 芳烷基、取代的或未取代的直链或支 C_{1-8} 烷基、 $R^{20}(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、取代的或未取代的 C_{2-8} 链烯基、或取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基,其中, C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或 C_{2-8} 炔基的一个或多个亚甲基基团,任选地被 O、NH 或 $S(O)_m$ 取代;

[1194] R 、 R' 、 R'' 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 和 m 如本文中描述的任何化合物所定义。

[1195] 激活部分是这样基团,该基团激活邻近的羰基,以加成亲核试剂,诸如胺、硫醇、醇或类似物。示范性的激活部分包括但不限于 F、Cl、Br 或 I、取代的或未取代的芳氧基基团、取代的或未取代的杂环氧基基团、氧酰烷氧基 (oxyacylalkoxy) 基团,其形成混合的酐。通常,激活部分是 F、Cl、Br、I、 $-N_3$ 、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑、五氟苯酚、五氯苯酚、对-硝基苯酚或 $-O-C(O)-OR^y$,其中 R^y 是低级烷基。

[1196] 本发明也提供了药物组合物,该药物组合物可以通过将下述一种或多种物质:式 IA、IB 和 IC 或 II 的化合物、其药物前体、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、或其溶剂化物,与药学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂、稀释剂或类似物混合制备而得,以预防和治疗与细胞因子过量产生有关的障碍。本发明的组合物可以用于产生配方,和预防或治疗与细胞因子过量产生有关的各种障碍,例如涉及炎症的疾病和病理条件。此种组合物可以是这样的形式,例如颗粒、粉末、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射剂、乳剂、酏剂、悬浮剂或溶液。本组合物可以配制用于各种给药途径,例如,通过口、肠胃外、局部、直肠、鼻、阴道给药,或通过可植入容器 (implanted reservoir) 给药。肠胃外或全身性给药包括但不限于,皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、关节内、滑液内、胸骨内、鞘内、损伤内和颅内注射。下面的剂型以例子的方式给予,并且不应该被认为限制本发明。

[1197] 对于口、口腔和舌下给药,粉末、悬浮剂、颗粒、片剂、药丸、胶囊、粒状胶囊 (gelcaps) 和囊片是可接受的固体剂型。这些剂型可以例如通过将一种或多种本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或其互变异构体,与至少一种添加剂诸如淀粉或其他添加剂混合制备而得。合适的添加剂是蔗糖、乳糖、纤维素糖、甘露糖、麦芽糖醇、葡聚糖、淀粉、琼脂糖、海藻酸盐、几丁质、壳聚糖、果胶、黄芪胶、阿拉伯胶、凝胶、胶原、酪蛋白、清蛋白、合成或半合成的聚合物或甘油酯。任选地,经口剂型可以含有其他组分以帮助给药,诸如无活性的稀释剂、或润滑剂诸如硬脂酸镁、或防腐剂诸如对羟基苯甲酸酯类 (paraben) 或山梨酸、

或抗氧化剂诸如抗坏血酸、生育酚或半胱氨酸、分解剂、粘合剂、增稠剂、缓冲液、甜味剂、增香剂或芳香剂。片剂和药丸可以进一步用本领域已知的合适的包衣材料处理。

[1198] 用于经口给药的液体剂型可以是药学上可接受的乳剂、糖浆、酏剂、悬浮液和溶液形式,其可以含有无活性的稀释剂诸如水。药物配方和药剂可以用无菌液体,诸如但不限于油、水、醇和这些物质的组合,制备成液体悬浮液或溶液。药学上合适的表面活性剂、悬浮剂、乳化剂可以被加入,以用于经口或肠胃外给药。

[1199] 如上所述,悬浮液可以包括油。此种油包括但不限于花生油、芝麻油、棉子油、玉米油和橄榄油。悬浮液配方也可以含有脂肪酸的酯,诸如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、甘油脂肪酸酯和乙酰化甘油脂肪酸酯。悬浮液配方可以包括醇类,诸如但不限于乙醇、异丙醇、十六碳烯-1-醇、甘油和丙二醇。醚,诸如但不限于聚(乙二醇)、石油烃诸如矿物油和石蜡;和水也可以用于悬浮液配方。

[1200] 可注射剂型一般包括水悬浮液,或油悬浮液,其可以用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂制备而得。可注射形式可以以溶液相(solution phase)或悬浮液形式,其用溶剂或稀释剂制备。可接受的溶剂或载体包括灭菌水、Ringer's 溶液、或等渗压含水盐水溶液。可选择地,无菌油可以被用作溶剂或悬浮剂。通常地,油或脂肪酸是非-挥发性的,包括天然或合成的油、脂肪酸、单酸甘油酯、甘油二酯或甘油三酯。

[1201] 对于注射,药物制剂和/或药剂可以是粉末,该粉末适合于用上面描述的合适的溶液重构。这些粉末的例子包括但是不限于冷冻干燥的、旋转干燥的、或喷雾干燥的粉末、无定形粉末、颗粒、沉淀物或微粒。对于注射,制剂可以任选地含有稳定剂、pH 调节修饰剂、表面活性剂、生物可利用性修饰剂(bioavailabilitymodifier)和这些物质的组合。

[1202] 对于直肠给药,药物制剂和药剂可以是栓剂、药膏、灌肠剂、片剂或乳剂形式,以在肠、乙状结肠和/或直肠内释放化合物。直肠栓剂通过将一种或多种本发明的化合物、或药学上可接受的盐或化合物的互变异构体,与可接受的载体,例如可可油或聚乙二醇混合制备而得,其在正常的储存温度中以固相存在,在适合于在体内,诸如直肠中释放药物的温度下以液相存在。油也可以用于制备软凝胶类型的制剂和栓剂。水、盐水、含水右旋糖和相关糖溶液和丙三醇可以用于制备悬浮制剂,该悬浮制剂也可以包括悬浮剂诸如果胶、卡波姆(carbomers)、甲基纤维素、羟丙基纤维素或羧甲基纤维素,以及缓冲液和防腐剂。

[1203] 本发明的化合物可以通过鼻子或嘴吸入而给予肺。用于吸入的合适的药物制剂包括溶液、喷雾、干粉或气雾剂,其含有任何合适的溶剂和任选地其他化合物,诸如但是不限于稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物可利用修饰剂和这些物质的组合。用于吸入给药的制剂含有赋形剂,例如乳糖、聚氧化乙烯-9-十二烷基醚、甘胆酸盐和脱氧胆酸盐。含水和不含水的气雾剂通常被用于通过吸入来传递本发明的化合物。

[1204] 通常情况下,含水气雾剂通过将化合物的含水溶液或悬浮液与常规的药学上可接受的载体和稳定剂一起配制而成。载体和稳定剂随着特定化合物的需求而变化,但是一般包括非离子表面活性剂(Tweens、Pluronic 或聚乙二醇)、无毒蛋白质如血清清蛋白、脱水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸诸如甘氨酸、缓冲液、盐、糖或糖醇。气雾剂一般由等渗溶液制备而得。非水悬浮液(例如碳氟推进剂)也可以用于传递本发明的化合物。

[1205] 含有用于本发明用途的化合物的气雾剂传统上通过使用下述物质传递:吸入器、喷雾器、加压包(pressurized pack)、或喷雾器和合适的推进剂,例如不受限制地,加压的

二氟二氯甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氮、空气或二氧化碳。在这些加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀来控制,以传递计量数量 (metered amount)。胶囊和弹药筒 (cartridge),例如用在吸入器或吹入器中的凝胶的胶囊和弹药筒可以配制成含有化合物和合适的粉末基诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。使用声波喷雾器 (sonic nebulizers) 传递本发明的气雾剂是有利的,这是因为喷雾器使得试剂经受最小的剪切力,而剪切力会降解化合物。

[1206] 对于经鼻给药,药物制剂和药剂可以是喷雾剂、滴鼻剂或气雾剂,它们含有合适的溶剂和任选地其他化合物,诸如但不限于稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物可利用修饰剂和这些物质的组合。对于滴鼻剂形式的给药,化合物可以作为油状溶液或作为胶体制配。对于鼻气雾剂给药,可以使用任何合适的推进剂,包括压缩空气、氮、二氧化碳、或碳氢化合物基低沸溶剂。

[1207] 用于局部 (包括口腔和舌下) 或经皮给予本发明化合物的剂型包括粉末、喷雾、膏、糊、乳、洗剂、胶、溶液和贴片 (patch)。活性组分可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和赋形剂混合,和与任何可能是需要的防腐剂或缓冲液混合。粉末和喷雾剂可以例如用赋形剂诸如乳糖、云母、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物制备。药膏、糊剂、乳剂和胶也可以含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅树脂、膨润土、硅酸、云母、和氧化锌、或这些物质的混合物。

[1208] 经皮贴剂具有增加的优点,即可控制本发明的化合物传递到身体。此种剂型可以通过将试剂溶解和分散在合适的介质中而制备。吸收增强剂也可以用于增加本发明化合物流经皮肤。该流速或者可以通过提供速度控制膜来控制,或者可以通过将化合物分散在聚合物基质和胶中而控制。

[1209] 眼用制剂、眼膏、粉末、溶液和类似物,也被考虑在本发明的范围内。本发明的化合物可以掺入到各种类型的眼用制剂中,以传递给眼睛 (例如局部地、前眼房内、或通过植入)。化合物通常掺入到局部眼用制剂中,以传递给眼睛。化合物可以与眼科可接受的防腐剂、粘性增强剂、渗透增强剂、缓冲液、氯化钠和水组合起来,形成含水的、无菌眼用悬浮液或溶液。眼用溶液制剂可以通过将化合物溶解在生理上可接受的等渗压含水缓冲液中制备而得。还有,眼用溶液可以包括眼科上可接受的表面活性剂,以帮助溶解化合物。此外,眼用溶液可以含有试剂,以增加粘性,诸如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或类似物,以增加制剂在结膜囊中的保持时间。也可以使用凝胶剂,包括但不限于 Gellan 和黄原胶。为了制备无菌眼膏制剂,活性组分与防腐剂在合适的载体诸如矿物油、液态羊毛脂或白矿脂中混合。根据公开的类似的眼科制剂的配方,无菌眼胶制剂可以通过将活性组分悬浮在亲水基本物 (hydrophilic base) 中制备而得,亲水基本物通过例如卡巴普-974 或类似物的组合制备而得。可以掺入防腐剂和张力剂 (tonicity agent)。

[1210] 鞘内给药,通过丸剂量或持续灌输进行,使得可以将化合物局部地给予脊髓区域,诸如背角区域,同时将化合物直接传递到含有 CSF (脑脊髓液) 的蛛网膜下腔。

[1211] 通过硬膜外注射至蛛网膜外的脊髓区域,也可以实施中枢传递至脊髓区域。通过使用增加脑膜渗透性的高渗压剂量溶液 (hypertonic dosing solutions),或通过加入渗透增强剂诸如但不限于脂质体封装、表面活性剂或离子-配对剂,可以增强活性化合物渗

透通过脑膜。

[1212] 除了上述那些代表性的剂型,药学上可接受的赋形剂和载体一般是本领域技术人员所知道,并且因此包括在本发明之中。赋形剂和载体被描述于,例如“Remingtons Pharmaceutical Sciences”Mack Pub.Co., New Jersey(1991)中,该文献通过参考并入本文。

[1213] 本发明的制剂也被设计成短效型的(short-acting)、快速释放型的(fast-releasing)、长效型的(long-acting)、持续释放型的(sustained-releasing),如下所述。因此,药物制剂也可以配制成可控释放或缓慢释放形式。

[1214] 本组合物也可以包括例如微胶粒或脂质体或一些其他的封装形式,或可以以延长释放的形式给药,以提供延长的存储和/或传递效果。因此,药物制剂和药剂可以压缩成丸或柱体,并作为贮存注射物(depot injections)或作为移植物诸如支架肌内或皮下植入。此种移植物可以利用已知的惰性材料诸如硅树脂和生物可降解聚合物。

[1215] 具体剂量可以根据疾病状况、年龄、体重、一般健康状况、性别、患者饮食、剂量间隔、给药途径、排泄速率和药物组合这些因素进行调整。含有有效量的任何上述剂型完全在常规实验范围内,因此完全在本发明的范围内。

[1216] 药学上有效量的本发明的化合物可以根据给药途径和剂型而变化。有效量的本发明化合物通常在约0.001至100mg/kg/天范围内,更通常地,在约0.05至10mg/kg/天范围内。通常,本发明的化合物或许多化合物被选择以提供展示出高治疗指数的制剂。治疗指数是毒性效果和治疗效果之间的剂量比,该指数可以表达为 LD_{50} 和 ED_{50} 之间的比率。 LD_{50} 是50%的群体致死的剂量, ED_{50} 是50%的群体有治疗效果的剂量。 LD_{50} 和 ED_{50} 在动物细胞培养物或实验动物中通过标准的药理学程序进行测定。

[1217] 所有本说明书参考的出版物、专利申请、出版的专利和其他文献都通过参考并入本文,即便是每一篇单独的出版物、专利申请、出版的专利和其他文献通过参考整体上特异性地和单独地表明并入本文。通过参考包含在本文中的定义如果与本公开中的定义相矛盾,便排除在范围外。

[1218] 通过参考下述实施例,本发明——以概括性地方式被描述——将更容易被理解,这些实施例以示范的方式提供,不旨在限制本发明。

实施例

[1219] 下述关于化学术语的缩写被运用于整个申请中:

[1220]

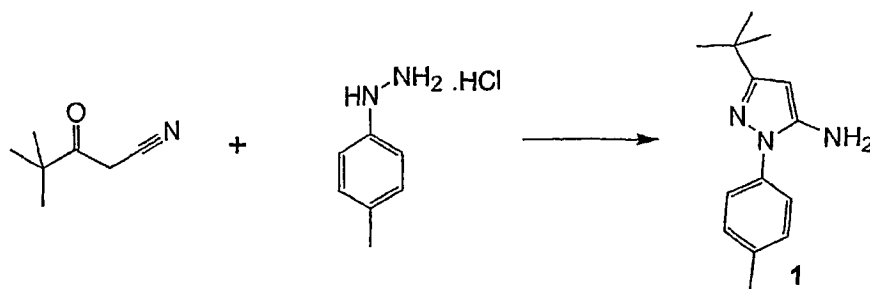
AcOH 或 HOAc:	乙酸
Boc:	N-叔-丁氧羰基
Bn:	苄基
Cbz:	苄氧羰基(Carbobenzyloxy)
dba:	二亚苄基丙酮(Dibenzylidene acetone)

[1221]

DIEA :	二异丙基乙胺
DCM :	二氯甲烷
DMF :	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
EDC 或 EDCI :	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)
EtOAc :	乙酸乙酯
EtOH :	乙醇
Fmoc :	9-芴甲氧羰基
HPLC :	高压液相色谱
IC ₅₀ 值	使得测量活性减少 50% 的抑制剂的浓度
LAH :	氢化铝锂
MeCN 或 AcN :	乙腈
MeOH :	甲醇
mL :	毫升(s)
μL :	微升(s)
PyBOP :	六氟磷酸化苯并三唑-1-基-氧三吡咯烷基 (benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate)
rt :	室温
THF :	四氢呋喃

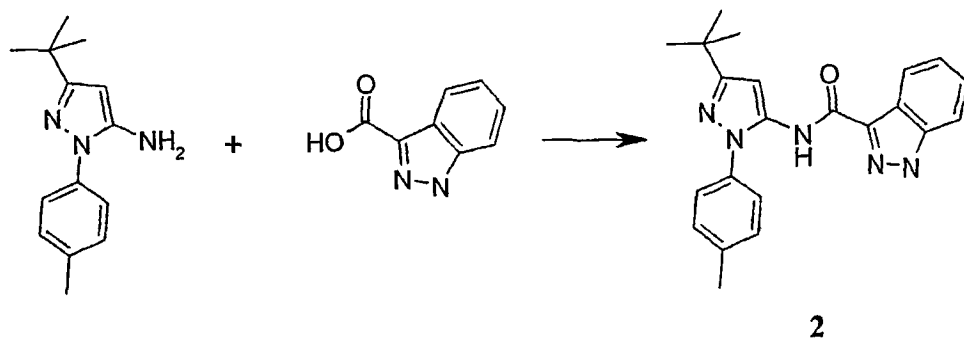
[1222] 实施例 1 : 吡唑甲酰胺衍生物的合成

[1223]



[1224] 3-氨基-5-叔-丁基-2-甲基苯基-2H-吡唑 (1)。将处于甲苯 (30mL) 中的盐酸甲基苯基肼 (tolyl hydrazine hydrochloride) (8.0g, 50mmol) 和 4,4-二甲基-3-氧代-戊腈 (6.3g, 50mmol) 的溶液加热回流过夜。在真空中除去挥发物, 得到残留物, 使用溶于己烷中的 30% 的乙酸乙酯作为洗脱液, 通过硅胶层析法纯化该残留物。真空中浓缩得到褐色固体 3-氨基-5-叔-丁基-2-甲基苯基-2H-吡唑 (10.5g, 92%)。对化合物进行 LC-MS 分析表明, 需要的产物以 > 99% 的纯度存在。计算的质量 = 229。观测的质量 = 230。

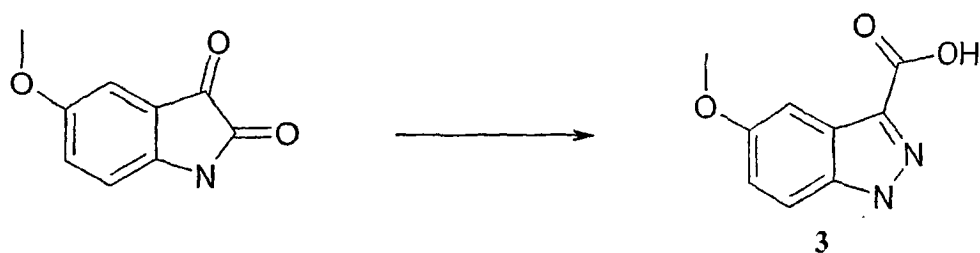
[1225]



[1226] 1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺(2)。向溶于 CH_2Cl_2 (3.5 mL) 中的吡唑-3-羧酸 (28 mg, 0.17 mmol)、EDC (50 mg, 0.26 mmol) 和二异丙基乙胺 (61 μL , 0.35 mmol) 的溶液, 加入 3-氨基-5-叔-丁基-2-甲苯基-2H-吡唑 (46 mg, 0.20 mmol)。在室温搅拌 14 h 后, 将混合物用水 (10 mL) 稀释, 并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 10\text{ mL}$) 萃取。合并的有机层用盐水洗, 用 (MgSO_4) 干燥, 在真空中浓缩。经由制备型 HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化给出 25 mg 的吡唑并吡唑 (indazolopyrazole) (40%)。LC-MS: 计算的质量 = 373。观测的质量 = 374。

[1227] 制备吡唑-3-羧酸的一般程序

[1228]



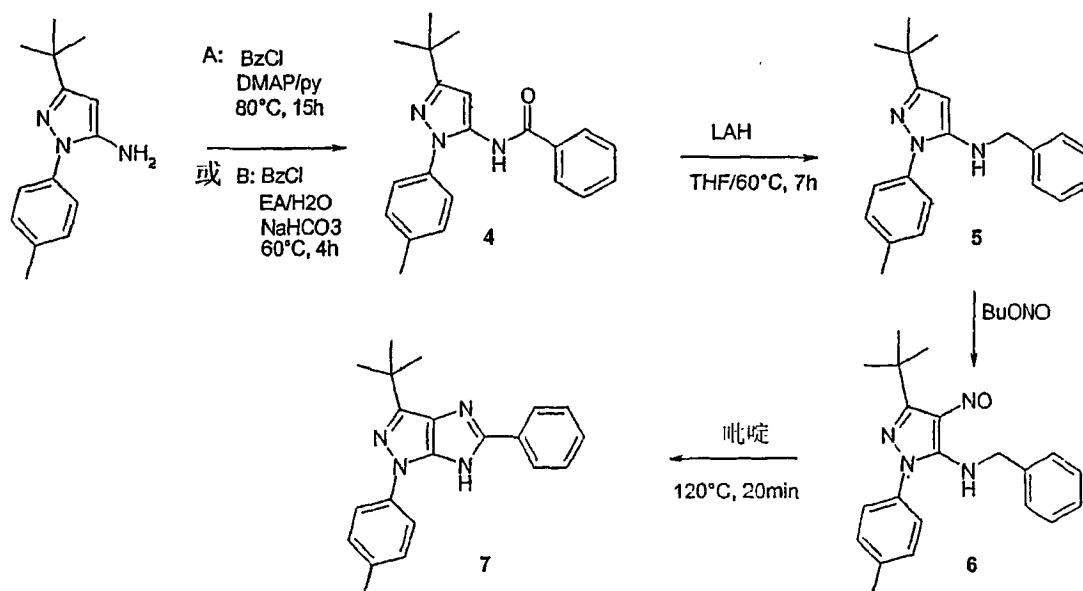
[1229] 5-甲氧基-1H-吡唑-3-羧酸(3)。在 -5°C , 向装备有机械搅拌器、温度计和漏斗的 1 L 的圆底三颈烧瓶中, 加入 110 mL 的水、6 mL 的浓硫酸。向冷却的溶液, 加入溶于 65 mL 水中的 10 g 的 5-甲氧基靛红、3.9 g 的硝酸钠、2.6 g 的氢氧化钠的溶液。搅拌 15 分钟之后, 使反应混合物升温到 0°C , 逐滴加入 SnCl_2 溶液 (35 g, 于 50 mL 的浓 HCl 中)。室温中持续搅拌 1 小时, 然后收集沉淀物, 用 EtOH 结晶, 得到 3 g 产物, 准备用于下一步。LC-MS: 计算的质量 = 192。观测的质量 = 193。

[1230] 实施例 2-咪唑并吡唑衍生物的合成

[1231] 由 5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基胺 (上面的化合物 1) 制备 2-烷基 (芳基) 咪唑并吡唑。

[1232] 方案 5

[1233]



[1234] 方法 A

[1235] 氨基吡唑的 N-乙酰化作用的一般程序

[1236] 有两种不同的程序用于对氨基吡唑进行乙酰化作用,如方案 5 以及下面所述。

[1237] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-苯甲酰胺 (4)

[1238] 在乙酸乙酯/水中对氨基吡唑进行乙酰化作用。将 2-氨基吡唑 (115mg, 0.5mmol) 溶解于 2.5mL 的 EtOAc 中, 并加入溶于 1mL 水中的 NaHCO₃ (46mg, 0.55mmol) 溶液。在室温中, 向该剧烈搅拌的混合物加入溶于 1.5mL 的乙酸乙酯中的苯甲酰氯 (57.5μL, 0.5mmol) 溶液。所得的混合物在 60°C 搅拌 4 小时。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯。有机相用 5% Na₂CO₃、水、1N HCl 洗涤, 最后用水再次洗涤。有机相通过 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩给出 115mg NMR 纯产物 (收率: 69%)。LC-MS: 计算的质量 = 333。观测的质量 = 334。

[1239] 在吡啶中对氨基吡唑进行乙酰化作用: 在 -85°C, 将 2mL 吡啶中的 2-氨基吡唑 (115mg, 0.5mmol)、苯甲酰氯 (63.3μL, 0.55mmol) 和 DMAP (3mg, 0.025mmol, 5mol%) 振荡过夜。蒸发和用甲苯共-蒸发之后, 将固体残留物溶解在 2mL DCM 中, 进行连续的 ISCO 纯化 (4g 柱, 0-40% B; A = PCM, B = 10% MeOH, 于 DCM 中)。将含有产物的部分蒸发得到 134mg 的纯物质。收率: 80%。计算的质量 = 333。观测的质量 = 334。

[1240] 用氢化铝锂还原酰胺的一般程序

[1241] 苄基-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺 (5)。将起始酰胺 (167mg, 0.5mmol) 溶解在 0.5mL 的无水 THF 中。在 4°C, 向该溶液中加入溶于 THF (1.5mmol) 中的 1.5mL 1M LAH。将所得的溶液在 60°C 振荡 7h。用冰-水冷却之后, 将反应混合物用无水 KOH (pH 9-10) 碱化。将悬浮液用硅藻土 (Celite) 过滤, 用 THF 洗涤。浓缩滤液, 将残留物溶解在乙酸乙酯中, 并用水洗涤。有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 得到 156mg 褐色油。化合物用 LC-MS 和 NMR 分析。收率: 89%。计算的质量 = 319。观测的质量 = 320。

[1242] 对 N-烷基氨基吡唑进行亚硝基化的一般程序

[1243] 苄基-(3-亚硝基-5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺 (6)。向 1mL 乙醇加入两滴浓 HCl 和 2 滴 H₂O, 然后加入 BuONO (270μL, 2.3mmol, 5eq)。在 4°C, 将该溶液逐滴加入到溶于 1mL 乙醇中的 N-烷基氨基吡唑 (148mg, 0.46mmol) 溶液。将反应混合

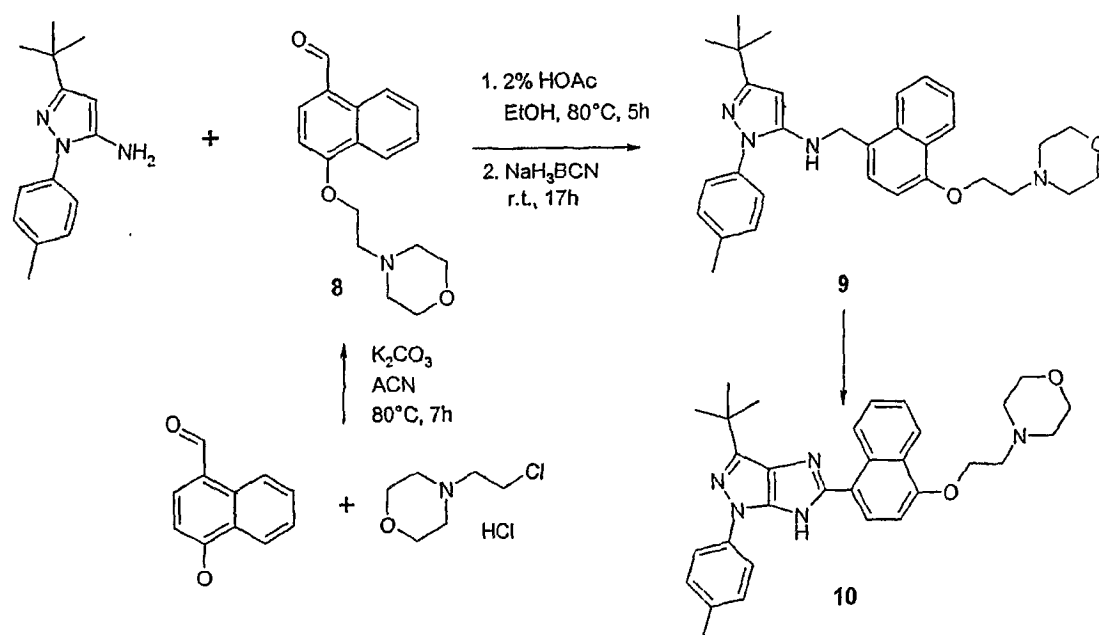
物在 4℃ 搅拌 30 分钟,然后在室温中搅拌 2h。浓缩之后,将固体残留物溶解在 2mL 的 DCM 中,并进行顺序柱纯化(sequential column purification)(12g 柱,0-40% B;A = DCM;B = 10% MeOH,于 DCM 中)。收率:48%,76.9mg。LC-MS:计算的质量 = 348。观测的质量 = 349。

[1244] 结晶的一般程序

[1245] 3-叔-丁基-5-苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑(7)。在 120℃,将溶于 3mL 吡啶中的亚硝基化合物(76mg,0.21mmol)的溶液在微波中加热 20 分钟。将反应混合物冷却到室温,将溶剂与甲苯共蒸发。将残留物溶解在 3mL 的二氯甲烷中,进行柱色谱法纯化,得到 46.9mg 的产物。收率 = 68%。LC-MS:计算的质量 = 330。观测的质量 = 331。

[1246] 方案 6

[1247]



[1248] 方法 B

[1249] 4-羟基-1-芳醛的 O-烷基化作用的一般程序

[1250] 4-(吗啉-4-基-乙氧基)-1-萘醛(8)。将溶于 12mL 乙腈中的 4-羟基-1-萘醛(258mg,1.5mmol)、N-(2-氯乙基)盐酸吗啉(morpholine hydrochloride)(307mg,1.65mmol,1.1eq)和 K_2CO_3 (915mg,6.6mmol,4eq)的混合物在 80℃ 剧烈搅拌 7h。过滤之后,浓缩深蓝色的滤液,得到深绿色的油,其缓慢结晶。TLC:(二氧化硅) $R_f = 0.18$,于乙酸乙酯中。化合物用 LC-MS 分析。将该粗产物直接进行下一步反应。计算的质量 = 285。观测的质量 = 286。

[1251] 对氨基吡唑进行还原性胺化作用的一般程序

[1252] (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基甲基]-胺(9)。将氨基吡唑(344mg,1.5mmol)和前面步骤的醛(1.5mmol,1eq)溶解在 4mL EtOH 中,加入 80 μ L HOAc。将所得的溶液在 80℃ 振荡 5h。冷却至室温之后,加入氰基硼氢钠(282mg,3eq)。将所得的溶液在室温振荡过夜(15h)。蒸发之后,将残留物溶解在乙酸乙酯中,用含水 $NaHCO_3$ 洗涤,然后用水洗涤。将有机相浓缩,并将残留物溶解

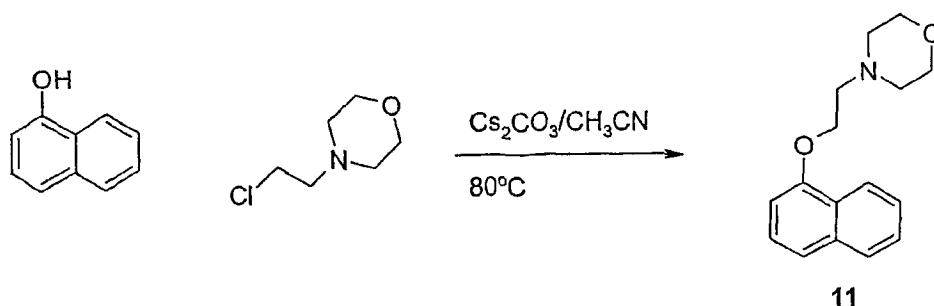
在 DCM 中, 然后进行柱纯化, 得到 540mg 的泡沫。收率: 72.3%。LC-MS: 计算的质量 = 498。观测的质量 = 499。

[1253] 3-叔-丁基-5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑(10)。使用上述结晶的一般程序制备标题化合物。计算的质量 = 509。观测的质量 = 510。

[1254] 实施例 3- α -酮酰胺的合成

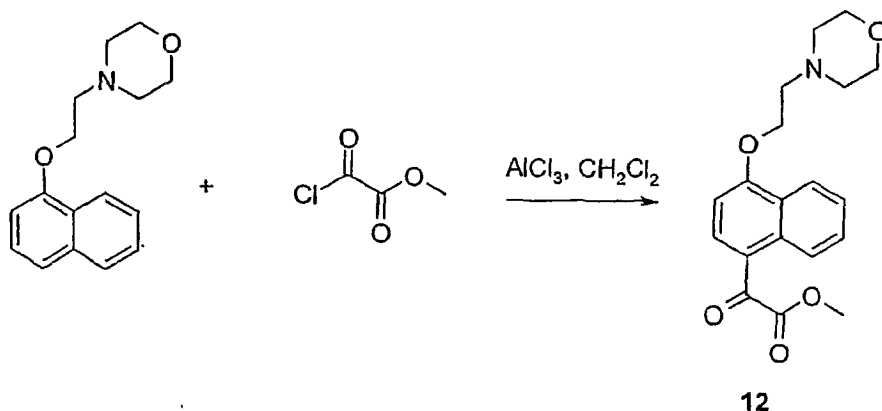
[1255] 方法 A: 通过萘-1-基-氧代-乙酸

[1256]



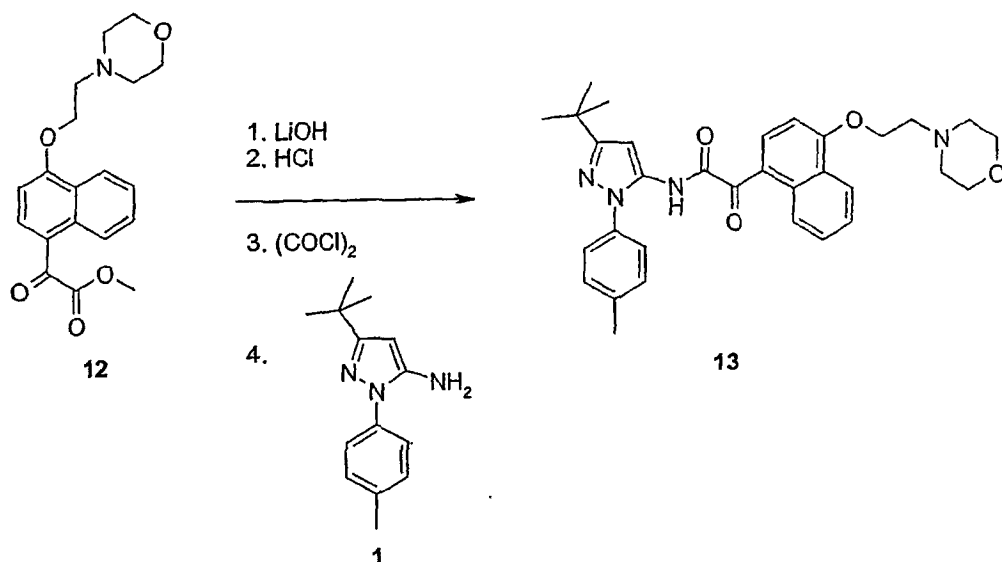
[1257] 4-[2-(萘-1-基氧)-乙基]-吗啉(11)。将 2-羟基-萘 (1.0g, 5.37mmol) 溶解在乙腈 (50mL) 中。向该溶液加入碳酸铯 (4.0g, 12.3mmol) 或碳酸钾 (2.97g, 21.5mmol), 然后加入 2-氯乙基吗啉 (chloroethylmorpholine) (0.774g, 5.37mmol)。使混合物在 80°C 搅拌过夜, 然后冷却到室温。将所得的混合物过滤, 用 EtOAc 稀释, 并用饱和 NaHCO₃ 萃取 3 次, 用 0.1M NaOH 萃取一次, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在减压下除去溶剂, 得到粗的褐色油。通过柱色谱法纯化油, 得到想要的化合物 11, 为浅黄色的油, 收率 64% 至 83%。计算的质量 = 257。观测的质量 = 258。

[1258]



[1259] [4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯(12)。向圆底烧瓶加入 CH₂Cl₂ (100mL), 再加入 AlCl₃ (2.2g, 16.3mmol)。将悬浮液在室温中搅拌 5 分钟, 加入甲基氯乙醛酸 (methylchloroglyoxylate) (1.66mL, 17.88mmol), 再搅拌 5 分钟, 然后加入 11 (0.841g, 3.27mmol)。将混合物在室温中搅拌过夜, 用水结束反应 (quench), 用 NaHCO₃ 中和, 用 EtOAc 提取三次。将合并的有机提取物用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 除去溶剂得到褐色的油。所得物质通过柱色谱法 (0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 1.08g 的黄色固体 12 (97%)。LC-MS: 计算的质量 = 343。观测的质量 = 344。

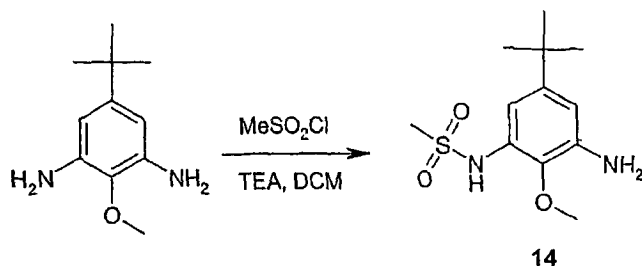
[1260]



[1261] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺, (13)。将化合物 12 (0.224g, 0.653mmol) 溶解在 THF (20mL) 中。向该溶液加入 1N LiOH (3eq, 1.96mmol)。使溶液搅拌 2 小时, 然后用溶于二噁烷中的 4N HCl 中和, 将溶剂蒸发得到白色固体。于 80℃, 在高真空下, 干燥残留物 30 分钟, 然后悬浮在 CH₂Cl₂ (50mL) 中。向悬浮液加入乙二酰氯 (0.56mL, 6.53mmol), 和少许滴 DMF。将悬浮液在室温搅拌 2 小时, 然后将溶剂蒸发掉。将所得的固体悬浮在乙酸乙酯 (20mL) 中, 并将之加入到溶解在乙酸乙酯 (20mL) 和 50% NaHCO₃ 溶液 (10mL) 中的 5-氨基-3-叔-丁基-1-(4-甲基苯基) 吡唑 (1) (0.159g, 0.663mmol), 在 60℃ 搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯稀释, 用 NaHCO₃ 提取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 除去溶剂得到褐色油。该物质通过柱色谱法纯化 (50-100% EtOAc/ 己烷) 或 (0-5% 甲醇 /DCM), 得到 0.346g (98%) 的想要的化合物, 为黄色固体。LC-MS: 计算的质量 = 540。观测的质量 = 541。

[1262] 额外的构造单元 (building blocks) 的制备和它们掺入 (incorporation) 的一般方法

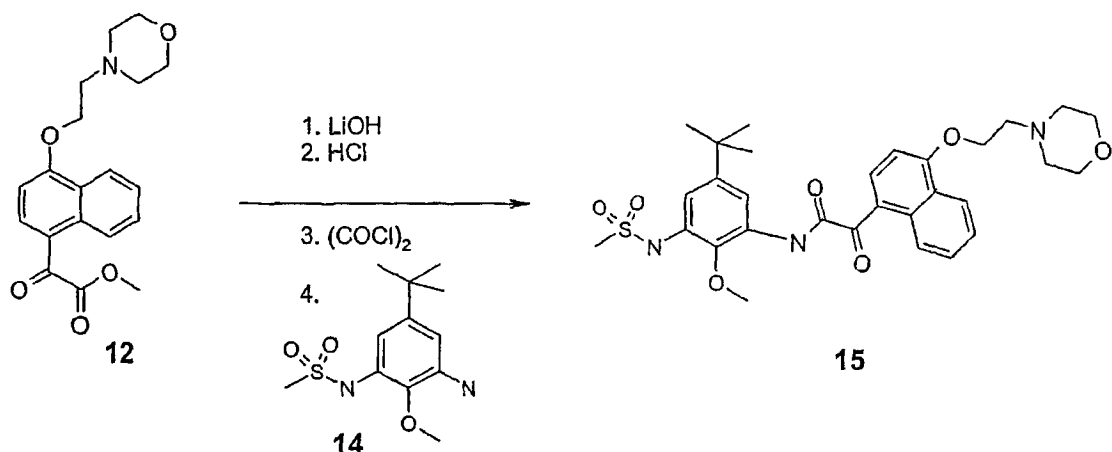
[1263]



[1264] N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-甲磺酰胺 (14)。向含有 5.0g (25.73mmol) 5-叔-丁基-2-甲氧基-苯-1,3-二胺的烘箱干燥的 250mL 圆底烧瓶, 加入 150mL DCM。将反应混合物冷却到 0℃, 之后, 加入三乙胺 (5.0mL, 36.0mmol), 然后逐滴加入甲磺酰氯 (1.99mL, 25.7mmol)。使反应物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后加温至室温, 再搅拌 2h。将反应物混合物倒在饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 上, 并分离层。含水层再用 50mL 二氯甲烷洗涤两次, 混合有机层用硫酸镁干燥, 在真空中浓缩得到粗油, 该粗油用急骤层析 (硅胶, 1 : 1EtOAc : Hex) 纯化, 产生 6.1g 的想要的产物 (87%)。计算的质量 = 272。观测

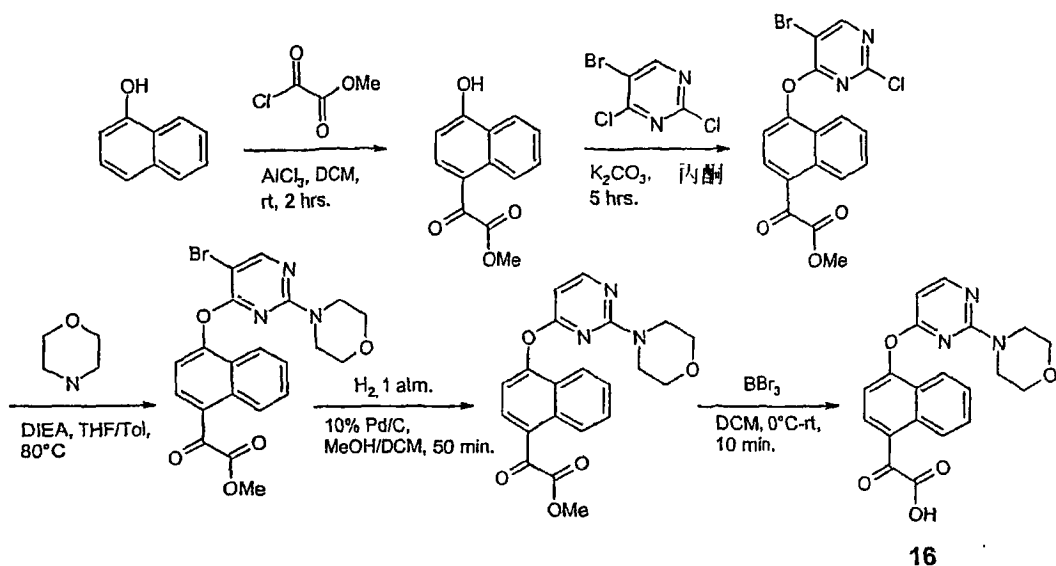
的质量 = 273。

[1265]



[1266] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (15)。由化合物 12 和化合物 14 起始,通过与为化合物 13 描述的同样的方法制备标题化合物。计算的质量 = 583。观测的质量 = 584。

[1267]



[1268] (4-羟基-萘-1-基)-氧代-乙酸甲酯。向溶于 50mL DCM 中的 AlCl_3 (1.11g, 8.3mmol) 悬浮液,加入甲基氯乙醛酸 (1.02g, 8.3mmol)。将所得的溶液搅拌 5min,之后,加入萘-1-醇 (1g, 6.9mmol)。室温下,搅拌 2h,加入水,分离相,之后,有机相用水洗涤,用 MgSO_4 干燥。有机溶剂蒸发之后获得的残留物,通过柱色谱法 (10-30% EtOAc/Hex) 纯化,得到目标化合物,收率为 38%。计算的质量 = 230。观测的质量 = 231。

[1269] [4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基-氧)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯。将在前面的反应中获得的化合物 (1.37g, 6mmol) 溶解在 30mL 丙酮中。加入 5-溴-2,4-二氯-嘧啶 (1.36g, 6mmol) 和 K_2CO_3 (2.05g, 14.8mmol), 并将反应在 60°C 搅拌 5h。蒸发掉丙酮,将残留物吸收入 DCM,将溶液运行通过硅胶床。蒸发掉溶剂之后,得到收率为 75% 的白色固体。计算的质量 = 421。观测的质量 = 422。

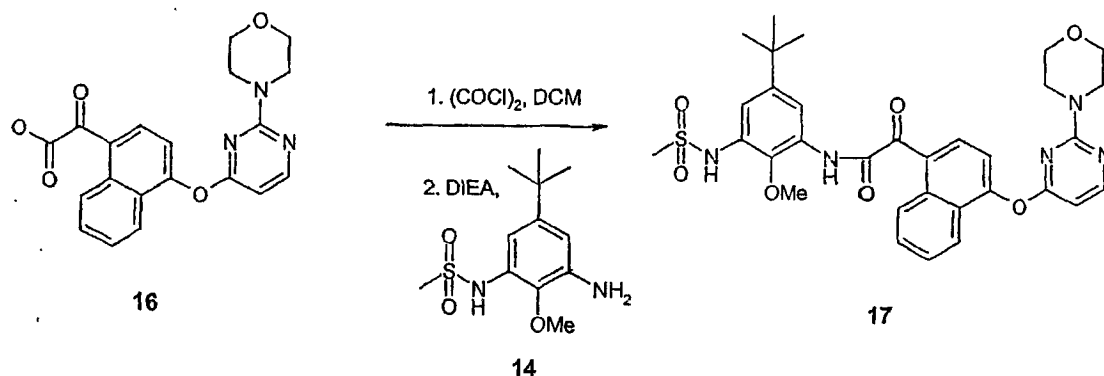
[1270] [4-(5-溴-2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯。将

如上所述获得的化合物 (0.50g, 1.19mmol) 溶解在 THF/ 甲苯 8/2 中。加入吗啉 (0.124mL, 2.97mmol) 和 DIEA (0.5mL, 2.97mmol), 并将溶液在 80℃ 搅拌过夜。蒸发掉丙酮, 残留物通过柱色谱法 (10-30% EtOAc/Hex) 纯化, 产生 80% 的目标化合物。计算的质量 = 472。观测的质量 = 473。

[1271] [4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基-氧)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯。将上述获得的化合物 (108mg, 0.228mmol) 溶解在 MeOH/DCM 3/1 中, 加入 10% Pd/C (30mg), 并在 1atm H_2 将化合物氢化 50min。将反应混合物过滤, 真空中浓缩。将所得的残留物溶解在 DCM 中, 通过柱色谱法 (10-30% EtOAc/Hex) 纯化, 产生 67% 的目标产物。计算的质量 = 393。观测的质量 = 394。

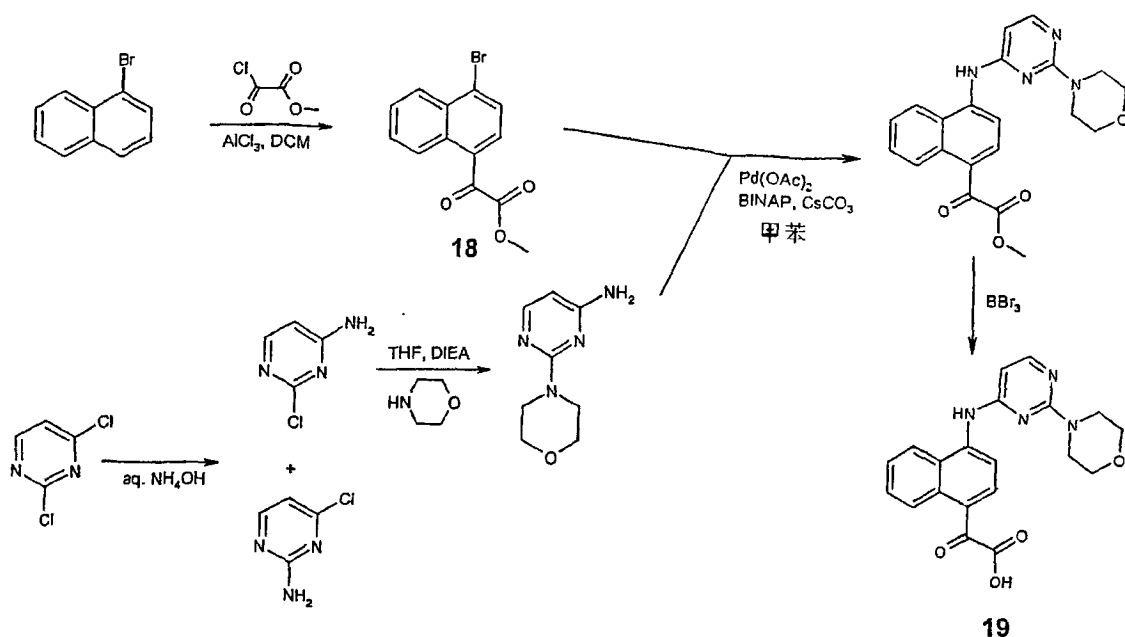
[1272] [4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基-氧)-萘-1-基]-氧代-乙酸 (16)。将来自前面反应的产物 (66mg, 0.168mmol) 溶解在 DCM 中, 并冷却到 0℃。加入溶于 DCM (0.2mL, 0.202mmol) 中的 1M 的 BBr_3 溶液, 并使反应在 10 分钟里加温到室温。将水加入到混合物中, 并将产物萃取到 EtOAc 中。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发, 残留物用己烷研磨, 定量地得到目标产物。计算的质量 = 379。观测的质量 = 380。

[1273]



[1274] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基-氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (17)。将上面获得的 [4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基-氧)-萘-1-基]-氧代-乙酸 (16) (36mg, 0.095mmol) 溶解在 2mL DCM 中, 加入乙二酰氯 (0.08mL, 0.949mmol), 再加入催化性的 DMF。将反应混合物在室温中搅拌, 之后, 加入 N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-甲磺酰胺 (14) (26mg, 0.096mmol) 和 DIEA (0.05mL, 0.284mmol), 继续搅拌 12h。真空中浓缩反应混合物, 通过 LC/MS (10-100% AcN/ H_2O , 8.5min) 纯化残留物。计算的质量 = 444。观测的质量 = 444。

[1275]



[1276] (4-溴-萘-1-基)-氧代-乙酸甲酯 (18)。在 1℃, 向溶于 100mL DCM 中的 AlCl_3 (3.20g, 24mmol) 的悬浮液, 加入甲基氯乙醛酸 (2.2mL, 24mmol)。将所得的溶液搅拌 5min., 之后, 加入 1-溴-萘 (5g, 24mmol)。在室温中搅拌 2h 后, 加入水, 并分离各相, 之后, 有机相用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥。将有机溶剂蒸发之后获得的残留物通过柱色谱法 (0-30% EtOAc/Hex) 纯化, 得到 2.6g 的目标化合物。 $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.92 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, H-arom); 8.31 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, H-arom); 7.82 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$, H-arom); 7.72 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$, H-arom); 7.57-7.68 (2H, m, H-arom); 3.94 (3H, s, OMe)。

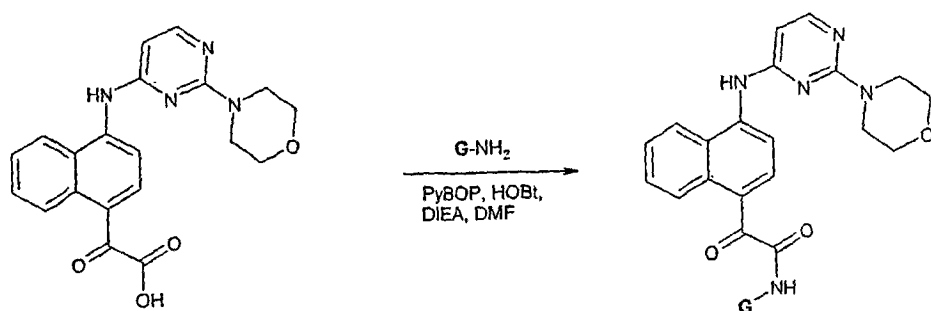
[1277] 2-氯-嘧啶基-4-基-胺。将 2,4-二氯-嘧啶 (7.45g, 50mmol) 在 150mL 的含水 NH_4OH 中搅拌过夜。将氯仿加入到混合物中, 分离有机和含水溶剂。有机层用水洗涤, 并用 MgSO_4 干燥。有机溶剂蒸发之后获得的残留物通过柱色谱法 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化, 获得 1.5g 的目标化合物和 2g 的异构体。计算的质量 = 129。观测的质量 = 130。

[1278] 2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基胺。将前面反应中获得化合物 (166mg, 1.286mmol) 溶解在 2mL THF 中。加入 DIEA (0.1mL) 和吗啉 (134mg, 1.5mmol), 并将反应在 75℃ 搅拌过夜。减压下, 除去溶剂, 将残留物溶解在 DCM 中, 通过柱色谱法 (50-100% EtOAc/Hex) 纯化, 产生收率为 88% 的目标产物。计算的质量 = 180。观测的质量 = 181。

[1279] [4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯。将 2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基胺 (140mg, 0.77mmol) 和 (4-溴-萘-1-基)-氧代-乙酸甲酯 (18) (228mg, 0.77mmol) 悬浮于 5mL 甲苯中, 并加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mg, 3mol%), BINAP (24mg, 5mol%) 和 Cs_2CO_3 (753mg, 2031mmol)。将反应混合物在 100℃ 搅拌 24hr。冷却的混合物通过柱色谱法 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化, 产生 169mg 的目标产物。

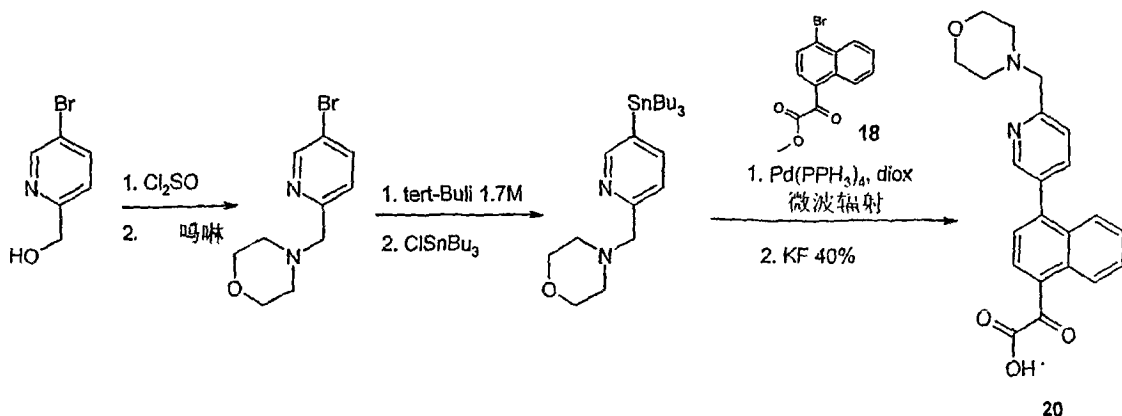
[1280] [4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-氧代-乙酸。将前述反应的产物 (170mg, 0.433mmol) 溶解在 DCM 中, 并冷却到 0℃。加入溶于 DCM (0.52mL, 0.52mmol) 中的 1M 的 BBr_3 溶液, 并将反应搅拌 35min。将水加入到混合物中, 蒸发掉溶剂, 产生 160mg 的粗目标产物, 这样, 该粗产物被用于偶联反应。

[1281]



[1282] 偶联 $G-NH_2$ 和 [4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-氧代-乙酸的一般程序。将来自前面反应的产物 (17mg, 0.044mmol) 溶解在 1.5mL DMF 中, 并加入胺组分 $G-NH_2$ (2eq., 0.88mmol), 再加入 PyBOP (46mg, 0.088mmol)、HOBT (14mg, 0.088mmol) 和 DIEA (0.02mL, 0.088mmol)。将反应搅拌过夜, 粗混合物通过 LC/MS (10-100% AcN) 纯化, 得到最终化合物。所述方法被应用于产生表 1 中举例的化合物。

[1283]



[1284] 4-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-吗啉。将溶于 DCM (2mL) 中的亚硫酸氯 (0.57g, 5mmol) 逐滴加入到溶于 DCM (5mL) 中的 (5-溴-吡啶-2-基)-甲醇 (0.3g, 1.59mmol) 搅拌溶液中, 同时冷却到 0℃。将混合物加温到室温, 并且 1 小时后, 在真空中蒸发至低体积。将残留物溶解在 $CHCl_3$ 中, 在 0℃ 加入溶于 $CHCl_3$ 中的吗啉 (0.41g, 5mmol) 溶液。3h 后, 反应完成。将溶剂蒸发, 加入醚得到目标化合物 (85%), 为白色固体。计算的质量 = 257。观测的质量 = 258。

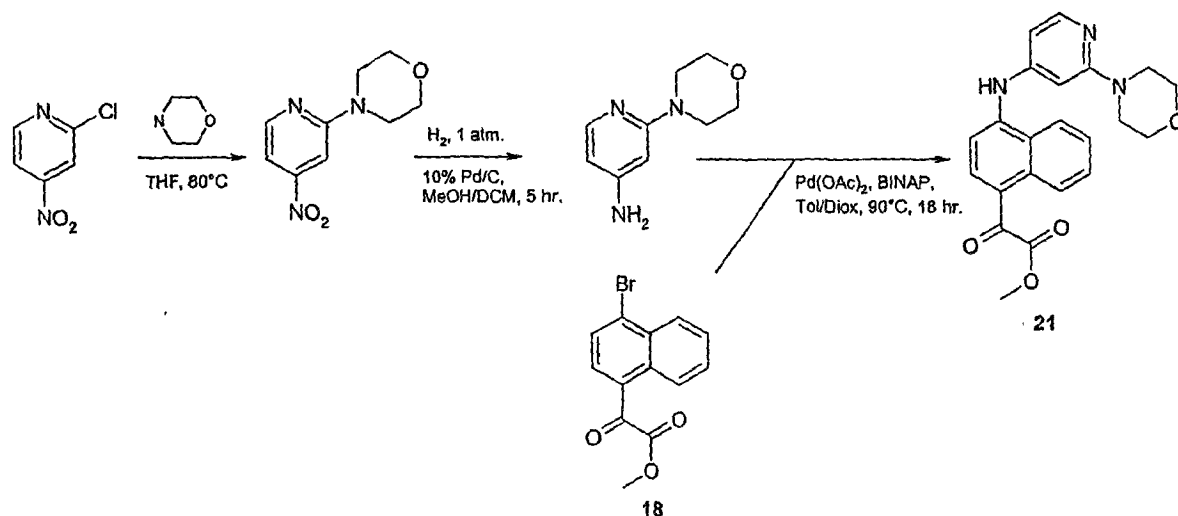
[1285] 4-(5-三-丁基锡烷基-吡啶-2-基甲基)-吗啉。向在干 THF 中的上面获得的化合物 (0.35g, 1.3mmol) 的溶液, 加入叔丁基锂 1.7M (1.7mL, 2.2eq) 溶液, 同时冷却到 -78℃。10 分钟之后, 在同样的温度中, 加入 $ClSnBu_3$ (2.2eq, 1.2g), 将反应混合物搅拌 15 分钟。然后加入 pH 7 K_2HPO_4/KH_2PO_4 缓冲液, 残留物用 EtOAc 提取, 用 $MgSO_4$ 干燥, 得到 81% 收率的目标化合物。计算的质量 = 467。观测的质量 = 469。

[1286] [4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-氧代-乙酸 (20)。在氮气氛围下, 将 4-(5-三-丁基锡烷基-吡啶-2-基甲基)-吗啉 (0.47g, 1.59mmol) 和 (4-溴-萘-1-基)-氧代-乙酸甲酯 (18) (0.6g, 1.3mmol) 和催化四(三苯基膦)合钯 (0) 溶解在 2mL 无水 2,4-二噁烷中。在 150℃, 将管在微波辐射下加热 10 分钟。冷却到室温之后, 混合物用 EtOAc 稀释, 加入 KF 40% 的溶液。分离有机相, 蒸发掉含水层, 通过 LC-MS 纯化, 得到收率为 54% 的目标产物。计算的质量 = 376。观测的质量 = 376。

[1287] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡

啉-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺(302)。目标化合物 302 通过酰基氯形成和与上述(1b)偶联而获得。计算的质量=631。观测的质量=631。

[1288]

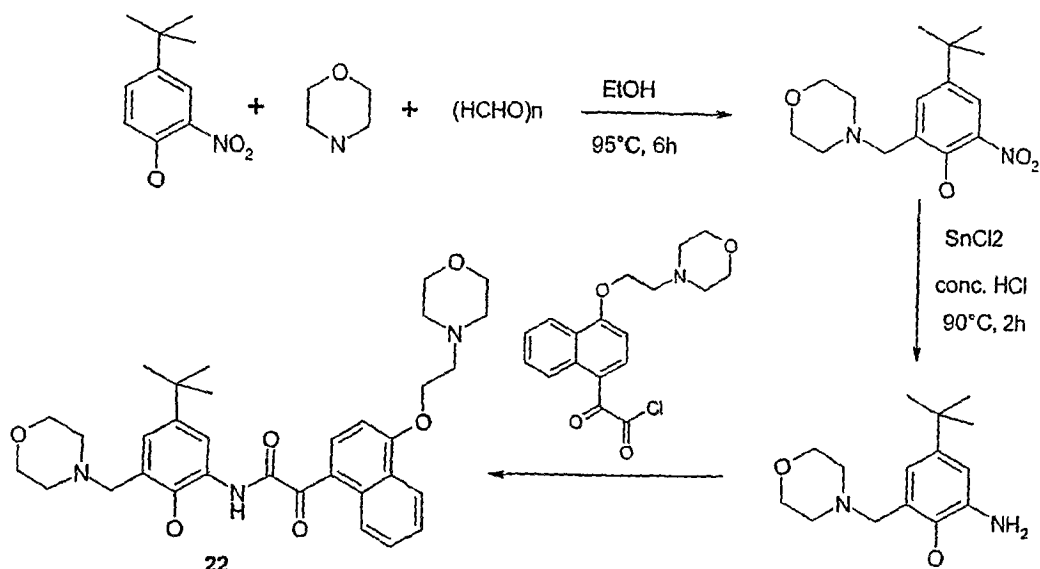


[1289] 4-(4-硝基-吡啶-2-基)-吗啉。向于 THF (3mL) 中的 2-氯,4-硝基吡啶 (0.2g, 1.27mmol) 溶液加入吗啉 (328mg, 38.1mmol)。将反应加热到 80°C, 并搅拌过夜。蒸发溶剂, 残留物通过柱色谱法 (2/1Hex/EtOAc) 纯化, 产生 150mg 的目标化合物。

[1290] 2-吗啉-4-基-吡啶-4-基胺。将上面获得的化合物 (40mg, 0.86mmol) 溶解在 MeOH/DCM 5/2 中, 加入 10% Pd/C (40mg), 并将化合物在 1atm H₂ 下氢化 5hr。将反应混合物过滤, 并在真空中浓缩。所得的残留物通过柱色谱法 (1/2EtOAc/Hex) 纯化, 得到 157mg 的目标产物。

[1291] [4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯 (21)。将 2-吗啉-4-基-吡啶-4-基胺 (159mg, 0.88mmol) 和 (4-溴-萘-1-基)-氧代-乙酸甲酯 (18) (260mg, 0.89mmol) 悬浮在 6mL 甲苯/二噁烷 1/1 中, 加入 Pd(OAc)₂ (6mg, 3mol%)、BINAP (27mg, 5mol%) 和 Cs₂CO₃ (858mg, 2.64mmol)。将反应混合物由 80°C 至 80°C 搅拌 18 小时。冷却的混合物通过柱色谱法 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化, 产生 140mg 产物。将该产物进行前面描述的方法, 以获得感兴趣的最终化合物。

[1292]

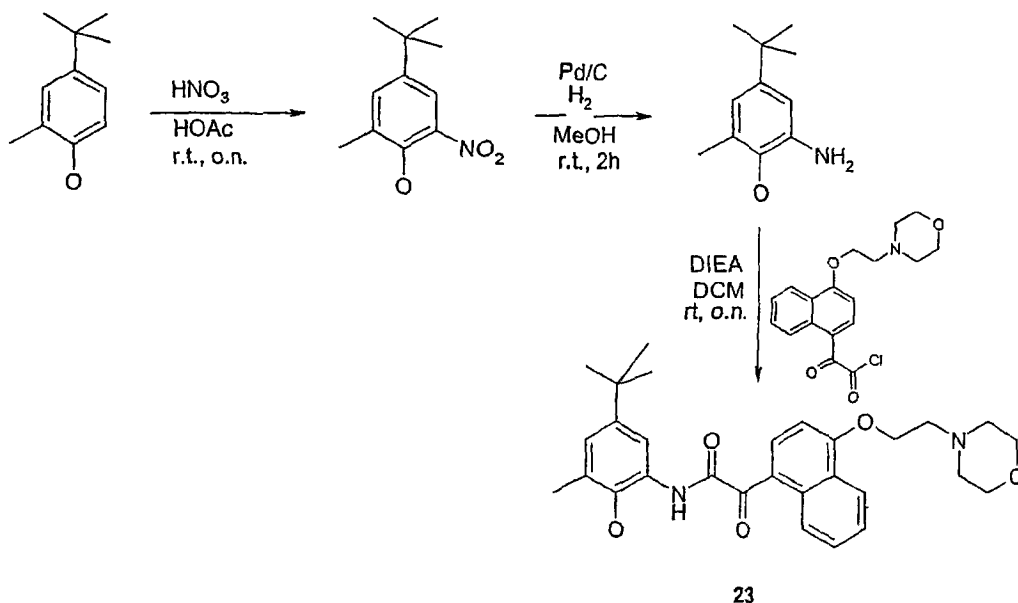


[1293] 4-叔-丁基-2-吗啉-4-基甲基-6-硝基-苯酚。将溶于 20mL 乙醇中的 4-叔-丁基-2-硝基-苯酚 (980mg, 5mmol)、吗啉 (50mmol) 和低聚甲醛 (1.5g, 50mmol) 的溶液在密封瓶中, 于 95°C 加热 6 小时。除去溶剂和吗啉之后, 残留物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 1.75g 的目标化合物, 为黄色固体。

[1294] 2-氨基-4-叔-丁基-6-吗啉-4-基甲基-苯酚。在 2mL 浓 HCl 中, 于 90°C, 将如上所述获得的化合物 (294mg, 1mmol) 用二水氯化锡 (II) (1.36g, 6mmol) 加热 2hr。冷却下来之后, 反应混合物用水稀释, 并加入二乙醚。通过加入固体 K_2CO_3 使得 pH = 9, 中和反应混合物。用二乙醚进行萃取, 合并的有机相用硫酸钠干燥。蒸发获得 222mg 纯产物, 为白色固体。

[1295] N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-吗啉-4-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (22)。向溶于 5mL DCM 中的获得的产物 (66mg, 0.25mmol) 和 DIEA (87 μ l, 0.5mmol) 的溶液, 加入酰基氯 (如上面所述而获得) (0.5mmol)。所得的混合物在室温搅拌过夜。在含水碳酸氢钠检查 (work-up) 以及硅胶柱色谱法之后, 获得 59.8mg 产量的最终产物。计算的质量 = 575.7。观测的质量 = 575.723。

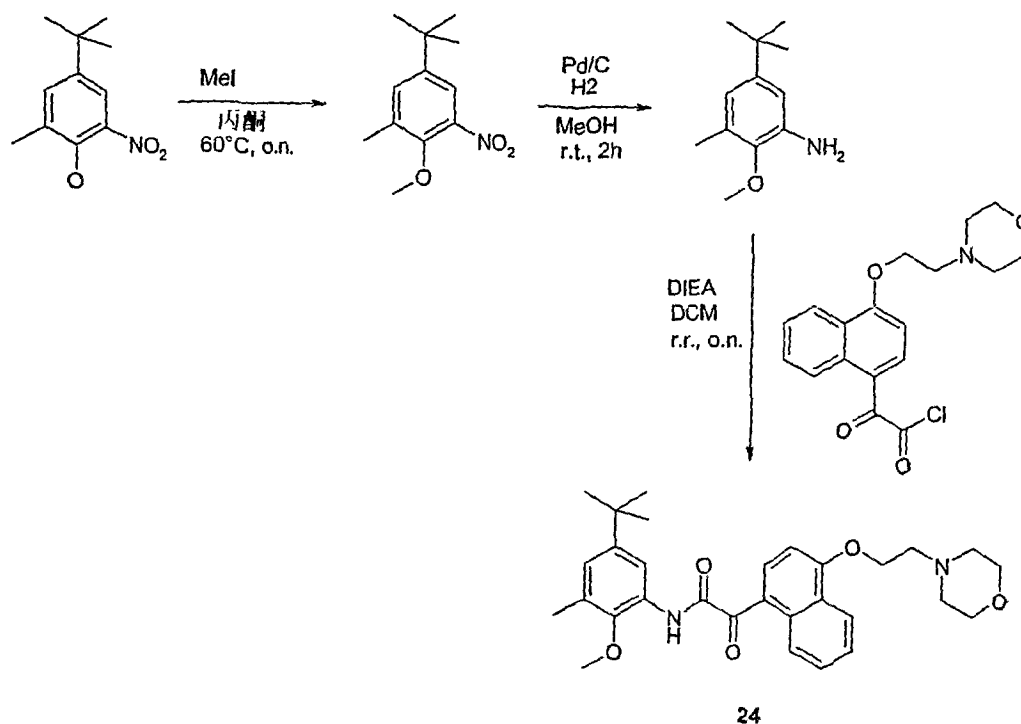
[1296]



[1297] 4-叔-丁基-2-甲基-6-硝基-苯酚。将4-叔-丁基-2-甲基-苯酚(1.64g, 10mmol)溶解在15mL乙酸中,加入发烟硝酸(0.47mL, 10mmol),所得的溶液在室温搅拌过夜。然后将反应混合物倾注在碎冰上,用氯仿提取。有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸发给出2.02g的硝化产物,为红色油。

[1298] N-(叔-丁基-2-羟基-3-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺(23)。在室温中,获得的硝基-化合物(31mg)在于3mL MeOH中的Pd/C和H₂还原2hr。过滤和除去溶剂之后,将残留物溶解在2mL DCM中,加入DIEA(0.25mmol),再加入[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-氧代-乙酰氯(0.1mmol)。室温中,持续搅拌过夜。溶剂蒸发之后获得的残留物通过LC-MS纯化,得到9.5mg最终产物。计算的质量=491。观测的质量=491。

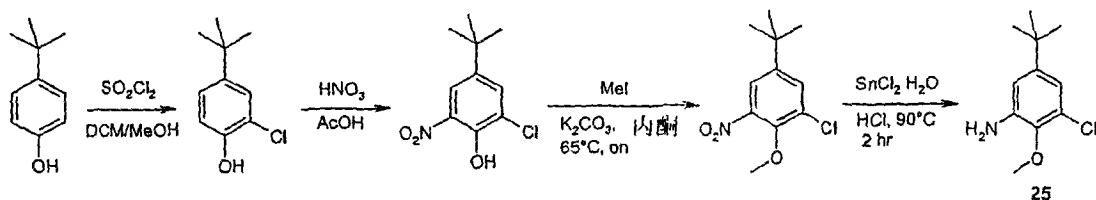
[1299]



[1300] 5-叔-丁基-2-甲氧基-1-甲基-3-硝基-苯。将4-叔-丁基-2-甲基-6-硝基-苯酚(209mg, 1mmol)溶解在3mL丙酮中。加入552mg K₂CO₃(4eq),再加入MeI(0.33mL, 5mmol)。将反应混合物在60°C剧烈搅拌过夜。除去丙酮之后,残留物用DCM振荡。溶液过滤和蒸发之后产生221mg产物,该产物便可使用。

[1301] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺(24)。在室温中,上面获得的产物(56mg, 0.25mmol)在5mL MeOH中用Pd/C和H₂还原5hr。过滤和除去溶剂之后,将残留物溶解在4mL DCM中。加入DIEA(0.5mmol),再加入酰基氯(0.2mmol)。反应在室温中持续过夜。含水碳酸氢钠检查以及硅胶柱色谱法之后,获得最终产物,产量为46.8mg。计算的质量=505。观测的质量=505。

[1302]



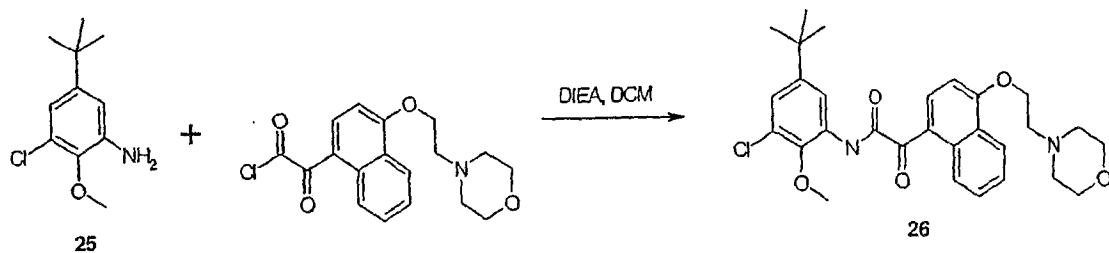
[1303] 4-叔-丁基-2-氯-苯酚。将4-叔-丁基-苯酚(2.64g, 17.5mmol)溶解在溶于DCM(17.5mL, 17.5mmol)中的1M的 SO_2Cl_2 溶液, 并加入MeOH(0.71mL, 17.5mmol)。反应在室温中搅拌, 监控进程。加入额外的1M SO_2Cl_2 /DCM(10mL) 和MeOH(0.36mL)。真空中浓缩反应混合物, 产生目标化合物。计算的质量= 186。观测的质量= 187。

[1304] 4-叔-丁基-2-氯-6-硝基-苯酚。将上面获得的产物(0.585g, 3.17mmol)溶解在6mL AcOH中, 冷却至0°C, 并加入 HNO_3 (0.16mL, 3.5mmol)。将反应加温到室温, 之后, 加入水, 并将化合物萃取到EtOAc中。有机层用 MgSO_4 干燥, 将溶液浓缩, 将浓缩物过滤通过硅胶以产生0.306g的目标化合物。计算的质量= 209。观测的质量= 210。

[1305] 5-叔-丁基-1-氯-2-甲氧基-3-硝基-苯。将4-叔-丁基-2-氯-6-硝基-苯酚(0.214g, 0.934mmol)溶解在3mL丙酮中, 并加入 K_2CO_3 (0.65g, 4.7mmol)和MeI(0.58mL, 9.3mmol)。将反应在65°C搅拌过夜, 这之后, 在减压下除去溶剂。将残留物吸收入DCM, 有机层用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩产生0.15g的目标产物。

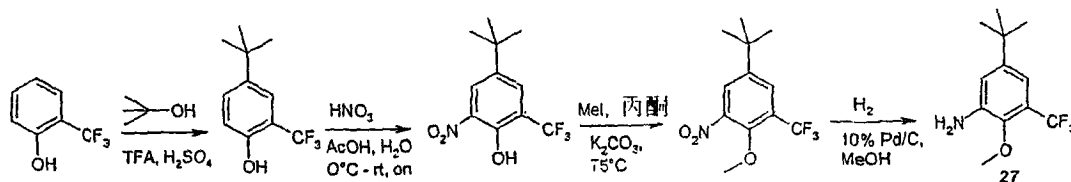
[1306] 5-叔-丁基-3-氯-2-甲氧基-苯胺(25)。将5-叔-丁基-1-氯-2-甲氧基-3-硝基-苯(157mg, 0.646mmol)溶解在3mL浓HCl中, 并加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.874g, 3.87mmol)。将反应在90°C搅拌2小时, 这之后, 加入水, 并将产物萃取入二乙醚中。有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。残留物通过柱色谱法(2/1Hex/EtOAc)纯化, 产生100mg最终产物。计算的质量= 213。观测的质量= 214。

[1307]



[1308] N-(5-叔-丁基-3-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺(26)。将5-叔-丁基-3-氯-2-甲氧基-苯胺(25)(77mg, 0.36mmol)溶解在10mL DCM中。加入如前面所述制备的[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-氧代-乙酰氯(0.54mmol)和DIEA(0.37mL, 1.44mmol), 并继续搅拌反应。将反应混合物进行蒸发, 残留物通过LC/MS(10-100% AcN)纯化。计算的质量= 524。观测的质量= 525。

[1309]



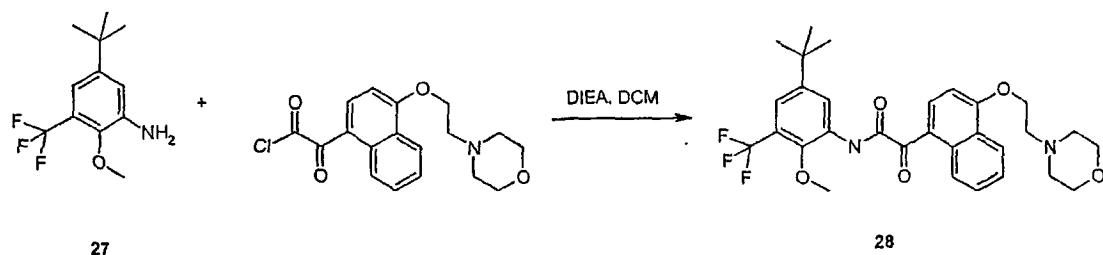
[1310] 4-叔-丁基-2-三氟甲基-苯酚。将 2-三氟甲基-苯酚 (2.98g, 18.3mmol) 溶解在 12mL TFA 中, 加入 t-丁醇 (1.43g, 19.3mmol) 和 H_2SO_4 (0.24mL)。将反应在室温下搅拌 48hr, 这之后, 加入水, 并将化合物萃取入 DCM 中。有机相用 MgSO_4 干燥, 真空中浓缩。残留物通过柱色谱法 (2/1Hex/EtOAc) 纯化, 产生 2.01g 的目标化合物。

[1311] 4-叔-丁基-2-三氟甲基-6-硝基-苯酚。将 4-叔-丁基-2-三氟甲基-苯酚 (70mg, 0.32mmol) 溶解在 3mL AcOH/1.5mL 水中, 并冷却到 0℃。加入 HNO_3 (1.5mL) 和催化 H_2SO_4 , 并允许反应加温到室温。继续搅拌过夜, 这之后, 加入水, 将化合物萃取入 EtOAc 中。有机层用 MgSO_4 干燥, 浓缩, 产生 34mg 的最终化合物。计算的质量 = 263。观测的质量 = 264。

[1312] 5-叔-丁基-2-甲氧基-1-三氟甲基-3-硝基-苯。将上面获得的化合物 (34mg, 0.163mmol) 溶解在 3mL 丙酮中, 并加入 K_2CO_3 (112mg, 0.81mmol) 和 MeI (0.1mL, 1.63mmol)。反应在 75℃ 中搅拌。将混合物浓缩, 并将残留物溶解在 DCM 中。过滤有机层, 经 MgSO_4 干燥, 并浓缩。残留物通过柱色谱法 (10-30% EtOAc/Hex) 纯化, 产生 30mg 的目标化合物。计算的质量 = 277。观测的质量 = 278。

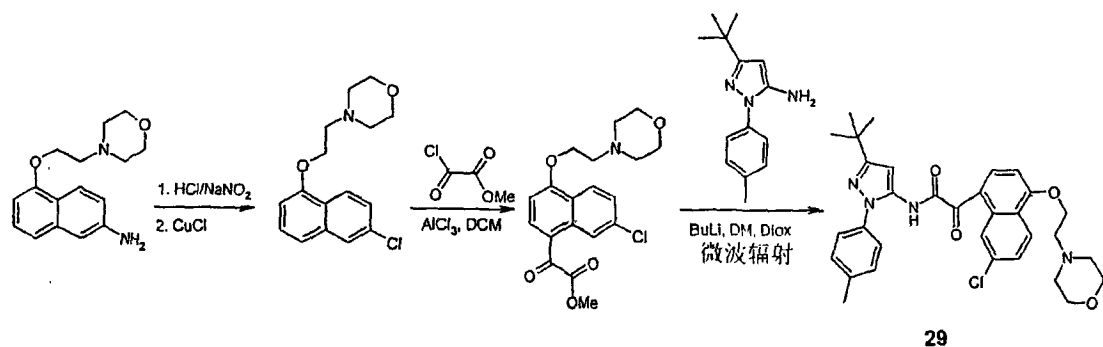
[1313] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-三氟甲基-苯胺 (27)。将上面获得的化合物 (100mg, 0.0.36mmol) 溶解在 MeOH, 加入 10% Pd/C (50mg), 在 1atm H_2 , 将化合物氢化。将反应混合物过滤, 并在真空中浓缩。将所得的残留物溶解在 DCM 中, 并通过柱色谱法 (4/1EtOAc/Hex) 纯化, 产生 72mg 的目标产物。计算的质量 = 247。观测的质量 = 248。

[1314]



[1315] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (28)。将 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-三氟甲基-苯胺 (32mg, 0.165mmol) 溶解在 2mL DCM 中。加入如之前描述所制备的 [4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-氧代-乙酰胺 (0.232mmol) 和 DIEA (0.02mL, 0.50mmol), 并继续搅拌反应。将反应混合物蒸发, 残留物通过 LC/MS (10-100% AcN) 纯化。计算的质量 = 558。观测的质量 = 559。

[1316]



[1317] 4-[2-(6-氯-萘-1-基氧)-乙基]-吗啉。向溶于 6M HCl (1.8mL, 11.01mmol) 中

的胺 (1.0g, 3.67mmol) 溶液, 加入 NaNO_2 (253mg, 3.67mmol), 并将反应在 0°C 搅拌 1hr。向该混合物加入 CuCl (363mg, 3.67mmol), 从而产生 (evolve) 气体。将反应加热到 100°C , 并搅拌 1 小时。混合物用 DCM 提取, 干燥有机层, 蒸发, 给出 9% 的目标产物。计算的质量 = 291。观测的质量 = 291。

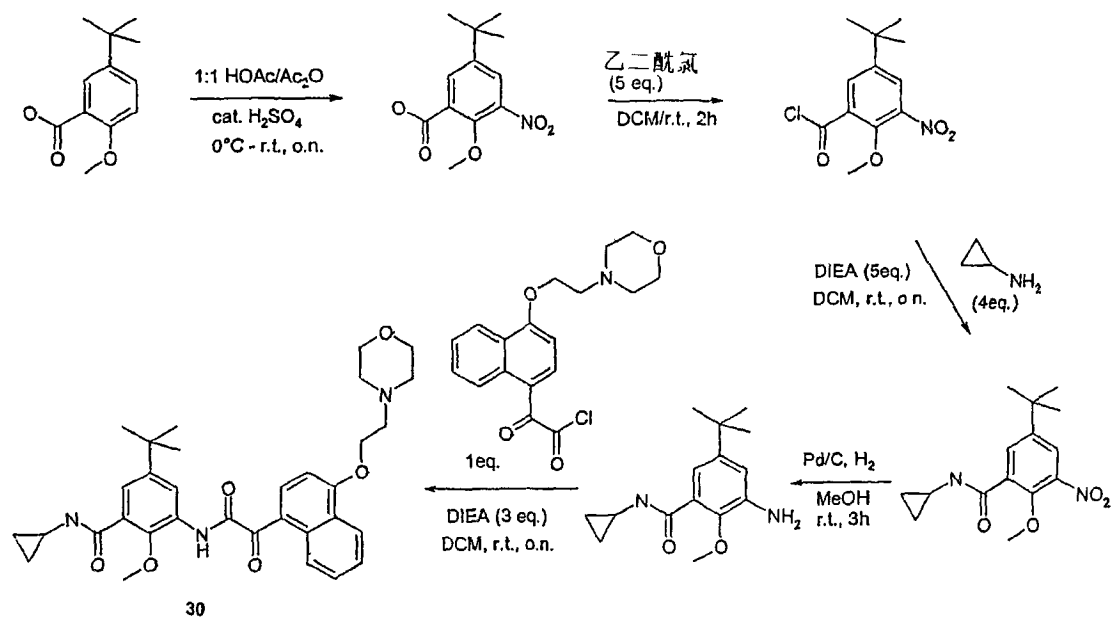
[1318] [7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-氧代-乙酸甲酯。向溶于 DCM 中的 AlCl_3 (430mg, 3.30mmol) 悬浮液, 加入氯乙酸甲酯 (0.30mL, 3.30mmol), 从而 AlCl_3 被溶解。向该溶液逐滴加入 4-[2-(6-氯-萘-1-基氧)-乙基]-吗啉 (95mg, 0.33mmol)。将混合物在室温中搅拌过夜。混合物用 DCM 稀释, 有机层用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 蒸发, 产生 83% 的目标物质。计算的质量 = 378。观测的质量 = 378。

[1319] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (29)。向溶于 1mL 二氯乙烷中的 5-(叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基胺) (50mg, 0.22mmol), 加入丁基锂 (BuLi) (0.11mL, 2M, 于 cHex 中), 并且将混合物静置 10min。向该混合物加入溶于 1mL DMF 中的酯 (83mg, 0.22mmol) 溶液, 并将所得的混合物在微波中, 于 150°C 加热 5min。混合物用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并蒸发。残留物通过 LC/MS 纯化, 产生 12% 的想要的产物。计算的质量 = 575。观测的质量 = 575。

[1320] 酰胺基-氨基苯甲醚衍生物合成的一般程序

[1321] 方法 a.

[1322]



[1323] 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸。向溶于 30mL AcOH 和 30mL 乙酸酐中的 5-叔-丁基-2-甲氧基苯甲酸 (5.5g, 26mmol) 溶液, 加入催化量的 (ca. 5 滴) 浓硫酸。将所得的反应在室温中搅拌过夜。反应之后, 将反应混合物倾倒在 ca. 1.2L 冰水中。白色沉淀形成, 将该白色沉淀过滤, 用水洗涤。在真空中, 于 80°C 干燥之后, 经 NMR 测定获得 5.98g (91%) 纯产物, 为白色固体。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 9H), 4.08 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。

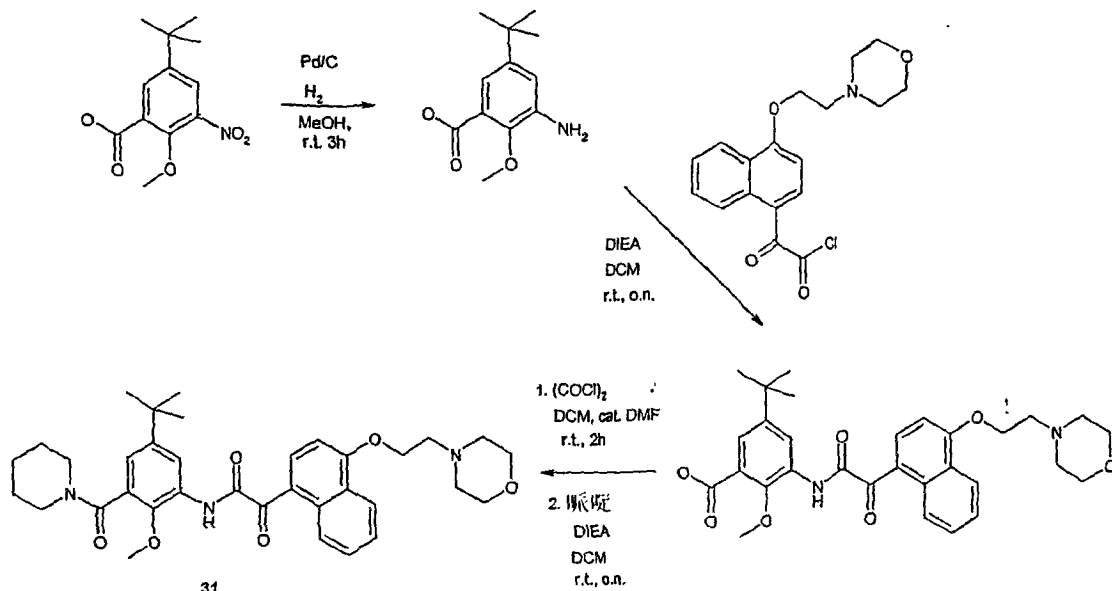
[1324] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-硝基-苯甲酰胺。向溶于 18mL DCM 中的 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸 (759mg, 3mmol) 溶液, 加入乙二酰氧 (1.8mL,

15mmol)。在室温中搅拌 2 小时后,将反应混合物浓缩至干燥。将所得的酰基氯溶解在 30mL DCM 中,并加入 DIEA (2.6mL, 15mmol) 和环丙胺 (0.83mL, 12mmol)。室温中,持续搅拌过夜,这之后,将 DCM 加入到反应混合物中。含水碳酸氢钠检查之后,使用 DCM 在 ISCO Optix (3×12g 硅胶柱) 上进行柱色谱法纯化。分离得到 678mg 纯产物,为浅黄色固体。计算的质量 = 292。观测的质量 = 295。

[1325] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺 (30)。在室温下,将在前述步骤中获得的化合物 (584mg, 2mmol) 在 30mL MeOH 中,用 Pd/C 和 H₂ 还原 3hr。过滤之后,除去甲醇,并将粗的还原的中间产物溶解在 25mL DCM 中。加入 DIEA (1.0mL, 6mmol),再加入酰基氯 (2mmol)。将所得的悬浮液在室温中搅拌过夜,这之后,将 DCM 加入到反应。有机层用含水碳酸氢钠和水洗涤。有机相用硫酸钠干燥,浓缩,残留物通过硅胶柱纯化方法 (ISCO Optix 7×12 克柱) 纯化,得到 948mg 的产物,为淡黄色泡沫 (收率:82.6%)。计算的质量 = 574。观测的质量 = 574。

[1326] 方法 b

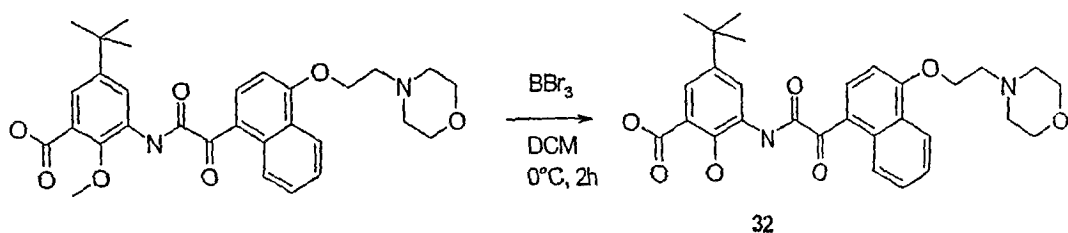
[1327]



[1328] 3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯甲酸。将 5-叔-丁基-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸 (1.5mmol) 在 MeOH 中,用 Pd/C 和 H₂ 还原,并将所得的胺与酰基氯 (1.5mmol) 偶联。反应如上面所述地那样检查,柱纯化 (3×12 硅胶) 得到 211mg 的目标化合物。

[1329] N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(哌啶-1-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (31)。在催化数量的 DMF (rt, 2h) 存在下,在 0.5mL DCM 中,通过与乙二酰氯 (54 μl, 0.5mmol) 反应,将 26mg (0.049mmol) 的上面获得的化合物转化为酰基氯。除去溶剂之后,将粗的酰基氯溶解在 1mL DCM 中。加入 DIEA (0.2mmol),再加入哌啶 (0.1mmol)。所得的混合物在室温中搅拌过夜。含水检查,以及通过 LC-MS 纯化产生 7.6mg 的纯产物。计算的质量 = 602。观测的质量 = 602。

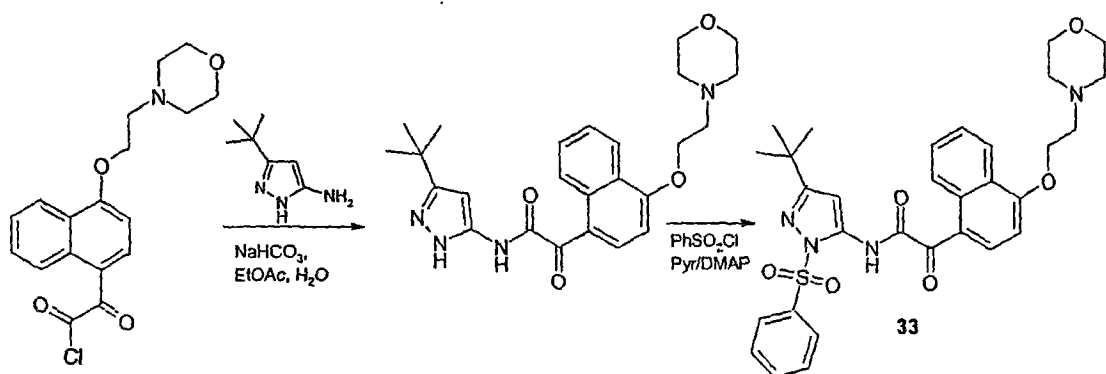
[1330]



[1331] 5-叔-丁基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酸 (32)。将起始物质 (11mg, 0.02mmol) 溶解在 1mL DCM 中。在 0℃, 加入溶于 DCM (0.1mL, 1M 溶液) 中的 BBr₃ 的溶液, 在用水结束反应之前, 使反应在同样的温度中持续 2hr。含水碳酸氢钠检查和通过 LC-MS 纯化, 产生 3.6mg 目标化合物。计算的质量 = 521。观测的质量 = 521。

[1332] 含吡啶基的化合物衍生作用的一般程序

[1333]



[1334] N-(5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺。向溶于 10mL EtOAc 中的酰基氯 (如前面制备 (695mg, 2mmol) 溶液, 加入溶于 2.5mL H₂O 中的 5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基胺 (278mg, 2mmol) 和 NaHCO₃ (504mg, 6mmol)。溶液在 60℃ 搅拌 15hr。分离层, 有机层通过柱色谱法 (0-6% MeOH/DCM) 纯化。获得 51% 收率的目标化合物, 为浅黄色油。计算的质量 = 450。观测的质量 = 451。

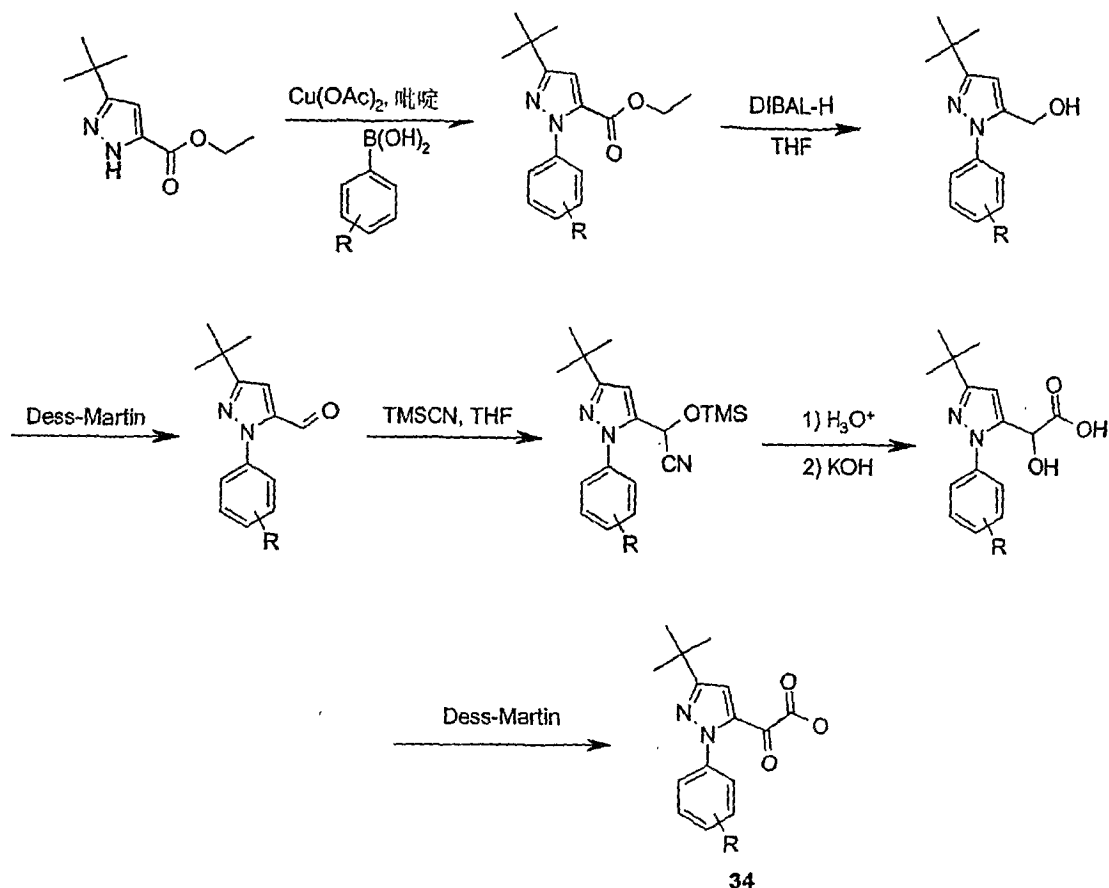
[1335] N-(5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (33)。在 DMAP (2mg) 存在下,在嘧啶 (1mL) 中,前面反应中获得的化合物 (17mg, 0.038mmol) 用苯磺酰氯 (9.8 μ L, 0.076mmol) 于 60℃ 中处理 16 小时。粗的混合物通过制备型 LC/MS 纯化,产生 3.1mg 的目标物质。计算的质量 = 591。观测的质量 = 591。

[1336] 其他的衍生物, 诸如酰胺和尿素衍生物, 通过基本上同样的方法合成。

[1337] α -酮酰胺的合成

[1338] 方法 B:通过 2H-吡唑-3-基-氧代-乙酸

[1339]



[1340] 5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-羧酸乙酯 (R = Me)。向含有溶于 25mLDCM 中搅拌着的 5-叔-丁基-2H-吡啶-3-羧酸乙酯 (0.5g, 2.6mmol) 的圆底烧瓶, 加入吡啶 (0.95mL, 11.7mmol)、对-甲苯基硼酸 (1.1g, 8.1mmol)、Cu(OAc)₂ (0.75g, 4.1mmol) 和 4A 分子筛 (0.75g)。反应在室温中, 于空气中搅拌 14h。所得的混合物过滤通过硅藻土垫 (pad), 并将滤液在真空中浓缩, 得到浅绿色固体。粗物质通过急骤层析纯化, 给出想要的产物 (0.64g, 83%), 为清澈的油 (0-50% EtOAc : 己烷, 于硅胶上)。预测质量 = 286。观测的质量 = 287。

[1341] (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-甲醇 (R = Me)。向含有 5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-羧酸乙酯 (0.64g, 2.2mmol) 的烘箱干燥的圆底烧瓶, 加入无水 THF (20mL), 再在氮气氛围中, 逐滴加入 DIBAL-H (0.96mL, 4.9mmol)。在室温中搅拌 30 分钟之后, 反应用 100mL 的二乙醚稀释, 并用 5mL 甲醇结束反应, 然后在室温中再搅拌 30 分钟。所得的浆用 5g MgSO₄ 处理, 并过滤通过硅藻土垫。滤饼用 3×75mL 份醚洗涤, 将合并的滤液在真空中浓缩, 得到想要的醇, 为清澈的油 (0.515g, 96%)。无需进一步纯化。预期质量 = 244。观测的质量 = 245。

[1342] 5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-甲醛 (carbaldehyde) (R = Me)。向含有 (5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-甲醇 (0.515g, 2.1mmol) 的闪烁管, 加入 15mLDCM, 再加入 Dess-Martin 过碘烷 (periodinane) (1.1g, 2.52mmol)。使反应混合物在室温中搅拌 20 分钟, 并倾注入含有 30mL 水的分液漏斗中。分离层, 含水层用 50mL DCM 提取 2 次以上。合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 真空中浓缩, 得到粗醛。粗物质通过急骤层析 (0-50% EtOAc : 己烷, 硅胶) 纯化, 产生想要的产物, 为清澈的油 (0.5g, 97%)。

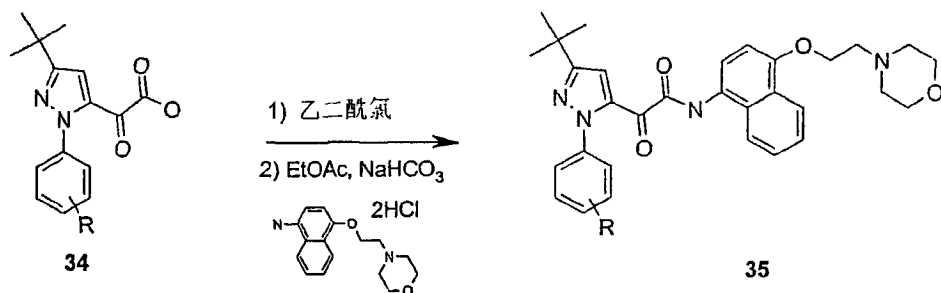
预期质量 = 242。观测的质量 = 243。

[1343] (5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-三甲基硅烷氧基-乙腈 (R = Me)。向含有 5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-甲醛 (0.5g, 2.0mmol)——其正在氮下, 于 0℃, 在无水 THF 中搅拌——的用烘箱干燥的烧瓶, 加入纯的三甲基甲硅烷基氰化物 (0.29mL, 2.2mmol), 再加入一滴 n-丁基锂 (2.0M, 于己烷中)。在加温至室温之前将混合物在 0℃ 搅拌 1h, 然后再搅拌过夜。真空中浓缩反应混合物, 得到产物, 为稠的油。无需进一步的纯化。预期质量 = 341。观测的质量 = 342。

[1344] (5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-羟基-乙酸 (R = Me)。向含有 (5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-三甲基硅烷氧基-乙腈的圆底烧瓶, 加入 100mL 的浓 HCl, 并加热到 80℃。过夜加热之后, 反应用 150mL 水稀释, 并用 DCM (3×100mL) 提取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空中浓缩。残留物然后再溶解在约 75mL 甲醇中, 然后加入 KOH (0.45g, 8mmol), 将溶液回流 2h。然后将反应混合物冷却到室温, 真空中浓缩。将若干片碎冰加入到含有反应残留物的烧瓶中, 并用 1N HCl 酸化。混合物然后用 100mL 水稀释, 并用 DCM (3×100mL) 提取。有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 真空中浓缩, 产生 0.35g (60%) 想要的产物。无需进一步的纯化。预期质量 = 288。观测的质量 = 289。

[1345] (5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-氧代-乙酸 (34, R = Me)。向含有 (5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-羟基-乙酸 (0.35g, 1.2mmol) 的闪烁管, 加入 15mL DCM, 再加入戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) (0.61g, 1.44mmol)。使反应混合物在室温中搅拌 20 分钟, 并倾倒入含有 30mL 0.5M HCl 的分液漏斗。分离层, 并将含水层用 50mL DCM 提取 2 次以上。合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并在真空中浓缩, 得到想要的产物 (纯度 > 80%, 经 NMR 分析)。无需进一步的纯化。预期质量 = 286。观测的质量 = 287。

[1346]

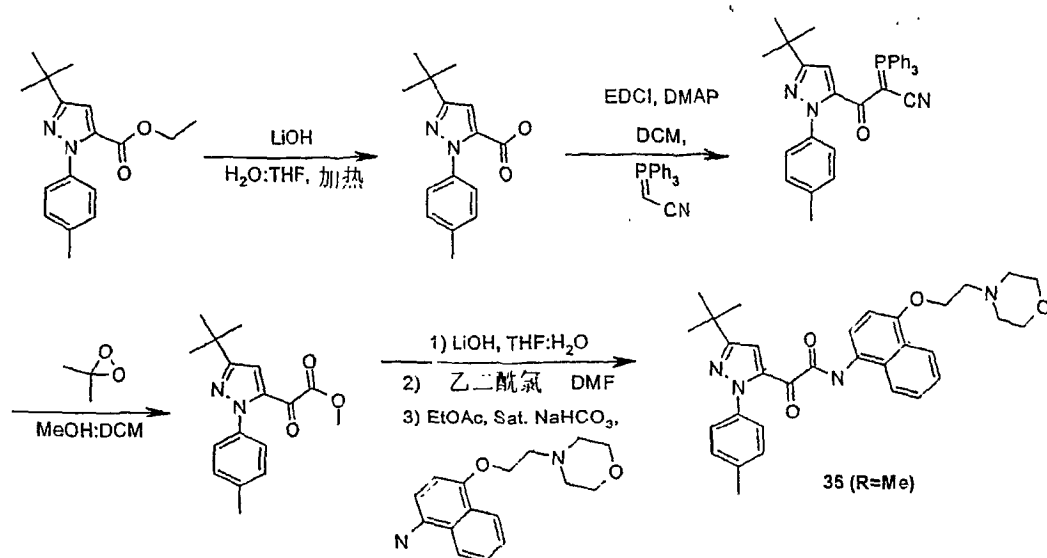


[1347] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (35, R = Me)。向在 40mL 闪烁管中的粗 (5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-氧代-乙酸 34 (0.4g, 1.4mmol), 加入乙二酰氯 (5mL) 和一滴 DMF。将悬浮液在室温中搅拌 1h, 真空中浓缩。将所得的固体溶解在 EtOAc (10mL) 中, 并加入到溶解于 EtOAc (10mL) / 50% NaHCO₃ (10mL) 中的 4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基胺 (0.45g, 1.2mmol) 中, 室温中搅拌过夜。混合物用 EtOAc 稀释, 并用 NaHCO₃ 提取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并除去溶剂, 得到深褐色的油。该物质通过柱色谱法 (50-100% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 0.357g (57%) 想要的化合物, 为黄色的固体。预期质量 = 540。观测的质量 = 541。

[1348] α -酮酰胺的合成

[1349] 方法 C:通过 2H-吡唑-3-基-3-氧代-2-(三苯基- λ 5-phosphanylidene)-丙腈

[1350]



[1351] 5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-羧酸。向在 40mL 闪烁管中的 5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯 (0.5g, 1.75mmol), 加入 2mL THF 和 2mL 1N LiOH。反应在 50℃加热 1hr, 这之后, 反应混合物在真空中浓缩, 粗残留物用 5mL 1N HCl 稀释。然后反应浆用 DCM (3×25mL) 提取, 合并的有机层用 (10mL) 盐水洗涤, 并用 MgSO_4 干燥。所得的溶液在真空下浓缩, 产生想要的产物 (0.432g, 96%), > 95% 纯度。分离的物质无需进一步纯化并使用。

[1352] 3-(5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-氧代-2-(三苯基- λ 5-phosphanylidene)-丙腈。向含有 5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-羧酸 (0.432g, 1.67mmol) 的圆底烧瓶, 加入 50mL DCM, 然后再加入 (三苯基- λ 5-phosphanylidene)-乙腈 (0.635g, 2.0mmol)、EDCI (0.394g, 2.0mmol) 和 DMAP (0.024g, 0.2mmol)。使反应混合物在室温中搅拌 16hr, 然后在真空下浓缩。粗残留物通过急骤层析 (0-20% EtOAc : DCM, 在硅胶上) 纯化, 产生想要的产物, 白色粉末 (0.722g, 81%)。

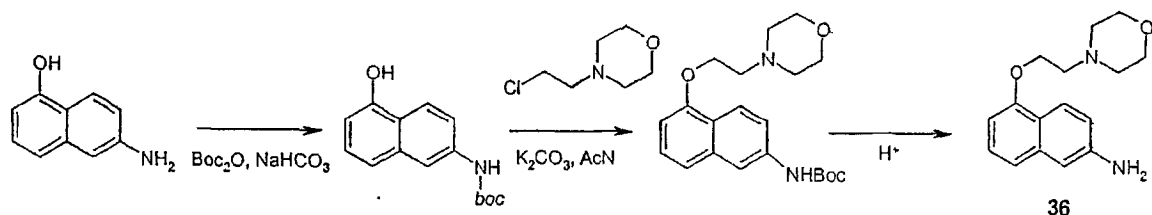
[1353] (5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-基)-氧代-乙酸甲酯: 向含有 3-(5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-氧代-2-(三苯基- λ 5-phosphanylidene)-丙腈 (0.722g, 1.3mmol) 的 100mL 圆底烧瓶, 加入 25mL DCM 和 25mL 甲醇。将起始物质充分溶解在溶剂混合物中, 这之后, 将二甲基双环氧乙烷 (dimethyl dioxirane) (25mL, 0.1M, 于丙酮中) 加入到反应中。使所得的溶液在室温中搅拌 30 分钟, 这之后, 将反应混合物在真空下浓缩, 粗物质通过急骤层析 (0-20% EtOAc : DCM, 在硅胶上) 纯化, 得到想要的酮-酯 (keto-ester), 为白色固体 (0.359g, 92%)。

[1354] 2-(5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺 (35, R = Me)。向于 40mL 闪烁管中的 (5-叔-丁基-2-对-甲基-2H-吡唑-3-基)-氧代-乙酸甲酯 (0.359g, 1.19mmol), 加入 2mL THF 和 2mL 1N LiOH。反应在 50℃加热 1hr, 在这之后, 真空下浓缩反应混合物, 粗产物用 5mL

1N HCl 稀释。然后将反应浆用 DCM (3×25mL) 提取, 合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 通过 MgSO_4 干燥。所得的溶液在真空下浓缩, 得到想要的酸。

[1355] 然后将纯酸溶解在最小数量的 DCM 中, ~2mL, 并加入乙二酰氯 (5mL), 再加入一滴 DMF。将悬浮液在室温中搅拌 1hr, 然后在真空下浓缩。将所得的固体溶解在 EtOAc (10mL) 中, 并加入到溶解于 EtOAc (10mL)/50% NaHCO_3 (10mL) 中的 4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基胺 (0.41g, 1.2mmol) 中, 并搅拌过夜。混合物用 EtOAc 稀释, 并用 NaHCO_3 洗涤。含水层用 30mL EtOAc 再提取两次, 合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 在真空下除去溶剂, 得到深褐色油。该物质通过柱色谱法 (0-100% EtOAc/DCM) 纯化, 产生 0.250g (47%) 的想要的化合物, 为黄色的固体。

[1356]



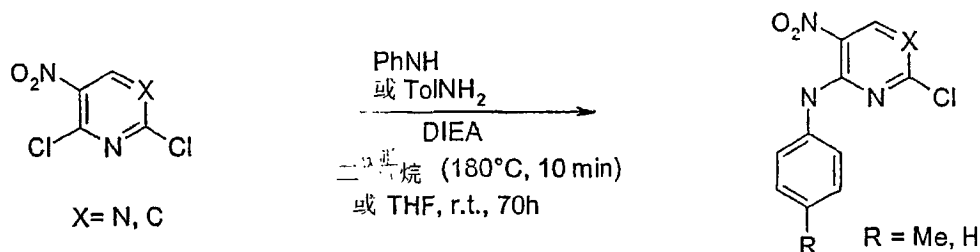
[1357] 6-Boc-氨基-萘-1-醇。将 6-氨基-萘-1-醇 (5g, 31.4mmol) 悬浮于 50mL 0.5N NaHCO_3 和 50mL EtOAc 中。加入 Boc_2O (6.85g, 31.4mmol), 并将反应混合物在 60°C 搅拌过夜。起始物质完全转化。分离溶剂层, 有机层用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 蒸发, 产生目标物质。

[1358] [(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-氨基甲酸叔丁酯。将上面获得的化合物 (8.14g, 31.4mmol) 溶解在 100mL AcN 中, 并加入 4-(2-氯-乙基)-吗啉 (5.80g, 34.5mmol) 和 K_2CO_3 (15.6g, 0.11mol)。反应在 75°C 搅拌过夜。将混合物过滤, 蒸发掉溶剂, 残留物通过硅胶层析法 (DCM/MeOH:15/1) 纯化, 产生 0.51g 的目标产物。计算的质量 = 372。观测的质量 = 372。

[1359] 6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基-Boc-胺 (36)。在室温中, 将 Boc 保护的物质 (1g, 2.7mmol) 于 95% TFA/DCM/ Et_3SiH 搅拌若干天。蒸发之后, 获得目标物质。计算的质量 = 272。观测的质量 = 272。

[1360] 实施例 4-咪唑并吡啶和咪唑并嘧啶的合成

[1361]



[1362] 在 DIEA 存在下, 或者在微波中 (二氯乙烷, 180°C, 10min), 或者在室温中 (THF, 70h), 将 2,6-二氯-硝基-吡啶或 2,4-二氯嘧啶与各种胺平稳偶联, 如示出于上面的方案中, 以及描述在方法 A 和方法 B 中。

[1363] 方法 A:

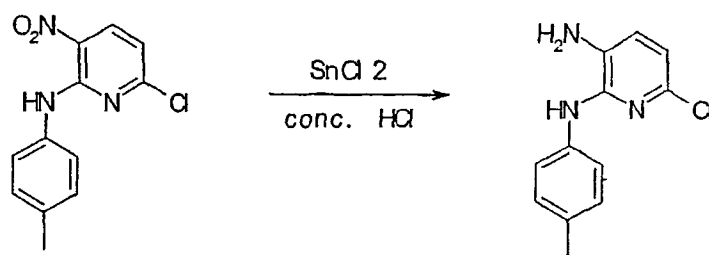
[1364] (6-氯-3-硝基-吡啶-2-基)-苯基-胺。将 3mL 二氯乙烷中的 2,6-二氯-3-硝基

吡啶 (386mg, 2mmol)、苯胺 (182 μ L, 2mmol) 和 DIEA (419 μ L, 2.4mmol) 的混合物, 在 180℃ 于微波中加热 10min。除去溶剂之后, 将残留物溶解在 3mL DCM 中, 进行硅胶柱纯化, 得到 308mg (收率 61.7%) (6-氯-3-硝基-吡啶-2-基)-苯基-胺。计算的质量 = 249。观测的质量 = 250。

[1365] 方法 B:

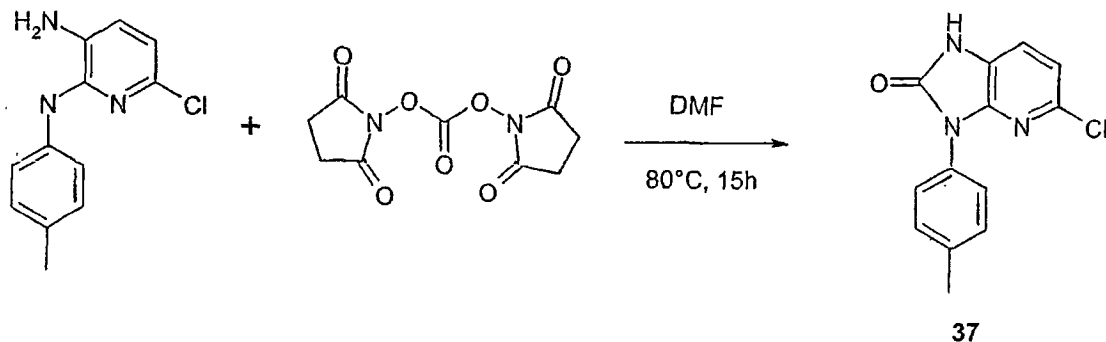
[1366] (6-氯-3-硝基-吡啶-2-基)-苯基-胺。将于 10mL THF 中的 2,6-二氯-3-硝基吡啶 (772mg, 4mmol)、苯胺 (364 μ L, 4mmol) 和 DIEA (838 μ L, 24.8mmol) 的混合物, 在室温中搅拌 70h。除去溶剂之后, 将残留物溶解在 DCM, 进行硅胶柱纯化, 得到 735mg (收率 74%) 的标题化合物, LC-MS: 计算的质量 = 249。观测的质量 = 250。

[1367]



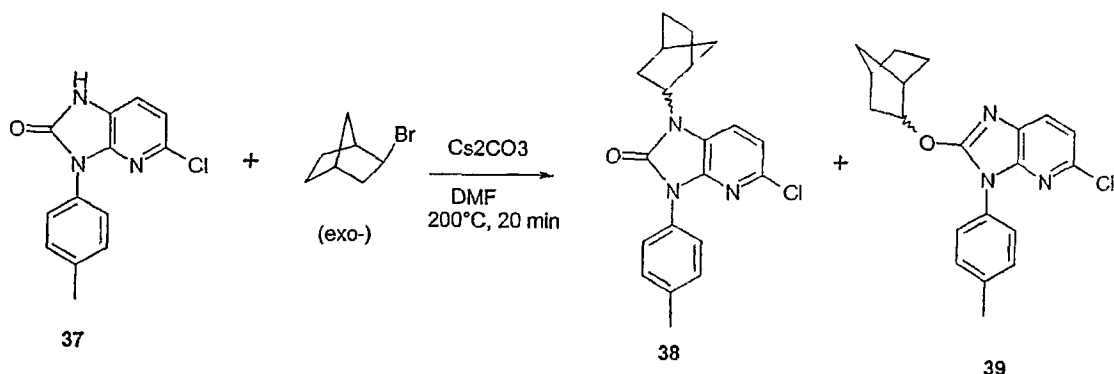
[1368] 3-氨基-6-氯-吡啶-2-基-对-甲基基-胺。将于 4mL 浓 HCl 中的 6-氯-3-硝基-吡啶-2-基-对-甲基基-胺 (527mg, 2mmol) 和二水氯化锡 (II) (2.72g, 12mmol) 的混合物, 在 90℃ 加热 2h。冷却之后, 将黄色悬浮液用乙酸乙酯稀释, 在 0℃, 用含水 K_2CO_3 在剧烈搅拌下处理, pH 调节到 10。乳状液用 5×30mL EtOAc 提取。组合的有机相经 Na_2SO_4 干燥。蒸发, 得到 479mg (产量: 定量的) 标题化合物, 该化合物通过 LC-MS 纯化, 无需任何纯化便用于下一步的反应。计算的质量 = 233。观测的质量 = 234。

[1369]



[1370] 5-氯-3-对-甲基基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (37)。将在 10mL DMF 中的 3-氨基-6-氯-吡啶-2-基-对-甲基基-胺 (470mg, 2mmol) 和 DSC (768mg, 3mmol) 的混合物于 80℃ 加热 15h。冷却下来之后, 红色溶液用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 用水洗涤 2 次。有机相用硫酸钠干燥, 蒸发得到 540mg (定量产量) 粉红色固体。TLC 显示单个点 ($R_f = 0.32$, 于 DCM/MeOH (15:1) 中)。LC-MS 分析表明化合物是纯的, 用于下一步骤。计算的质量 = 259。观测的质量 = 260。

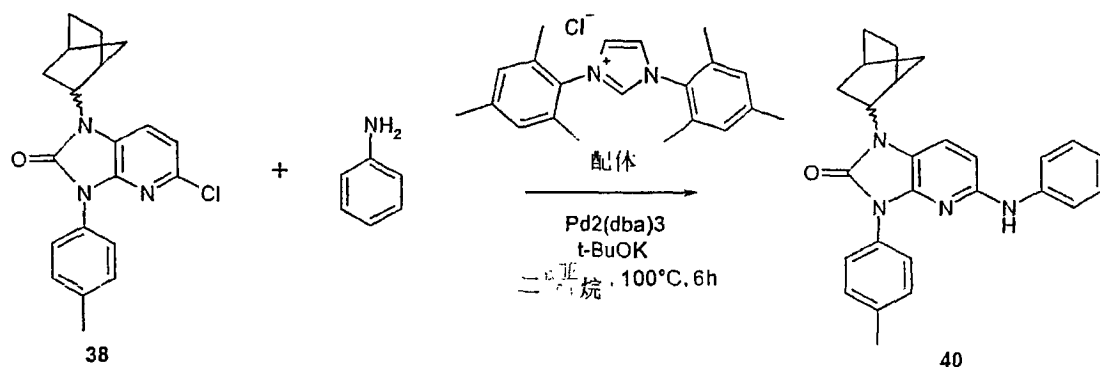
[1371]



[1372] 1-二环[2.2.1]庚-2-基-5-氯-3-对-甲基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (38) 和 2-(二环[2.2.1]庚-2-基氧)-5-氯-3-对-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (39)。

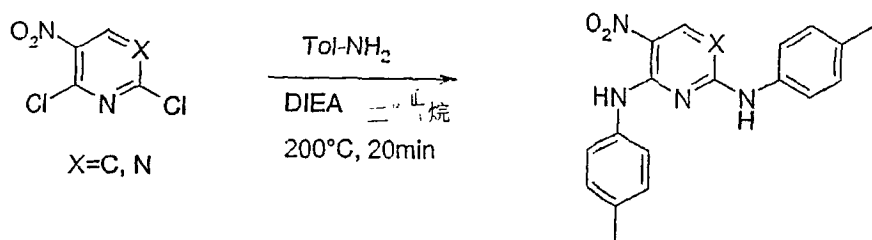
[1373] 将于 1.5mL DMF 中的 5-氯-3-对-甲基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (52mg, 0.2mmol)、外-2-溴降冰片烷 (103 μ L, 0.8mmol) 和 Cs_2CO_3 (195mg, 0.6mmol) 的混合物, 在 200°C 于微波中加热 20min。过滤之后, 滤液用 EtOAc 稀释, 用水洗涤。浓缩有机相, 将残留物溶解在最小数量的 DCM 中, 进行硅胶柱纯化, 得到 21.2mg (收率: 30%) 1-二环[2.2.1]庚-2-基-5-氯-3-对-甲基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (R_f = 0.60, 于 DCM 中), 以及 6.2mg (收率: 9%) 2-(二环[2.2.1]庚-2-基氧)-5-氯-3-对-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (R_f = 0.49, 于 DCM 中)。计算的质量 = 353。观测的质量 = 354。

[1374]



[1375] 1-二环[2.2.1]庚-2-基-5-苯氨基-3-对-甲基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (40)。 将于 1mL 甲苯中的 1-二环[2.2.1]庚-2-基-5-氯-3-对-甲基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (19mg, 0.054mmol)、15 μ L (0.16mmol) 苯胺、配体 (5.1mg, 0.015mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.9mg, 0.0075mmol)、t-BuOK (56mg, 0.162mmol) 的混合物, 在 100°C 加热 6h。制备 LC-MS 给出 32mg 的标题化合物的 TFA 盐。计算的质量 = 410。观测的质量 = 411。

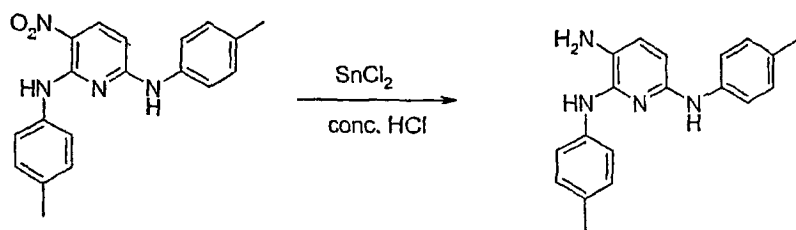
[1376]



[1377] 2,6-二(对-甲基氨基)-3-硝基-吡啶 (X=C)。将于 3mL 二氯乙烷中的 2,6-二氯-3-硝基吡啶 (193mg, 1mmol)、对-甲基苯胺 (236mg, 2.2mmol) 和 DIEA (524μL, 3mmol) 的混合物, 在微波中于 200°C 搅拌 20min。除去溶剂之后, 将残留物溶解在氯仿中, 进行硅胶柱纯化, 得到 291mg (收率: 87%) 标题化合物。计算的质量 = 334。观测的质量 = 335。

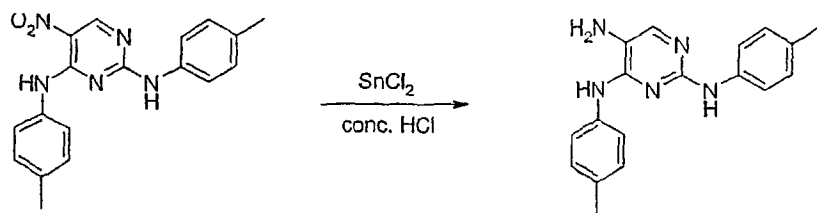
[1378] 2,6-二(对-甲基氨基)-3-硝基-咪唑 (X=N)。将于 3mL 二氯乙烷中的 2,6-二氯-3-硝基咪唑 (194mg, 1mmol)、对-甲基苯胺 (236mg, 2.2mmol) 和 DIEA (524μL, 3mmol) 的混合物, 在微波中于 200°C 搅拌 20min。除去溶剂之后, 将残留物溶解在氯仿中, 进行硅胶柱纯化, 得到 319mg (收率: 95%) 标题化合物。计算的质量 = 335。观测的质量 = 336。

[1379]



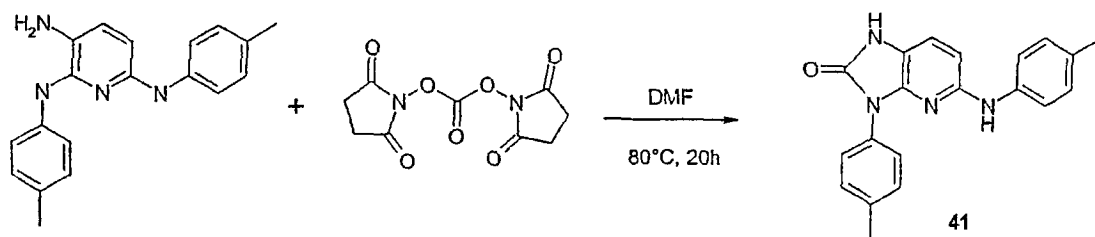
[1380] 3-氨基-2,6-二(对-甲基氨基)-吡啶。将于 3mL 浓 HCl 中的 2,6-二(对-甲基氨基)-3-硝基-吡啶 (288mg, 0.86mmol) 和二水氯化锡 (II) (1.25g, 5.5mmol), 在 90°C 加热 2h。冷却下来之后, 将悬浮液用乙酸乙酯稀释, 在 0°C, 在剧烈搅拌下用含水 K_2CO_3 处理, 至 pH 10。乳状液用 5×30mL EtOAc 提取。混合的有机相用 Na_2SO_4 干燥。蒸发, 得到 254mg (收率: 97%) 标题化合物, 经 LC-MS 分析, 该化合物是纯的, 无需任何纯化, 便于进一步的反应。计算的质量 = 304。观测的质量 = 305。

[1381]



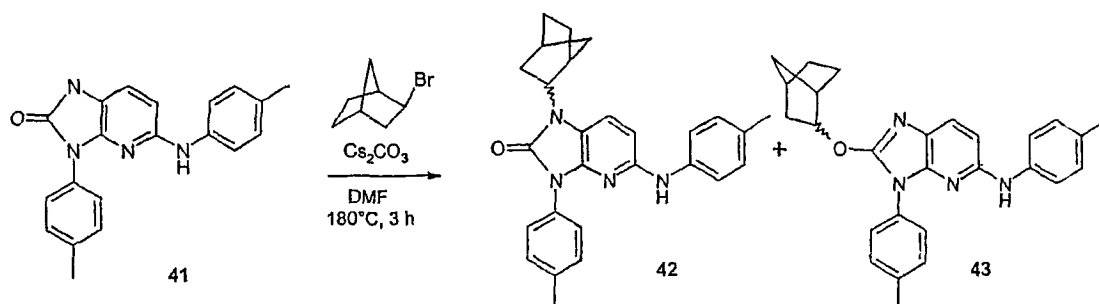
[1382] 3-氨基-2,6-二(对-甲基氨基)-咪唑。将 2,6-二(对-甲基氨基)-3-硝基-咪唑用前面描述的方法处理, 产生标题化合物, 经 LC-MS 分析, 该化合物是纯的, 无需任何纯化, 便于进一步的反应。计算的质量 = 305。观测的质量 = 306。

[1383]



[1384] 3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (41)。将于 6mL DMF 中的 3-氨基-2,6-(二-对-甲苯基氨基)-吡啶 (254mg, 0.84mmol) 和 DSC (323mg, 1.26mmol) 的混合物在 80°C 加热 20h。冷却下来之后, 红色溶液用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 用水洗涤 2 次。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 进行硅胶柱纯化, 得到 266mg (收率: 96%) 的标题化合物。LC-MS: 计算的质量 = 330。观测的质量 = 331。

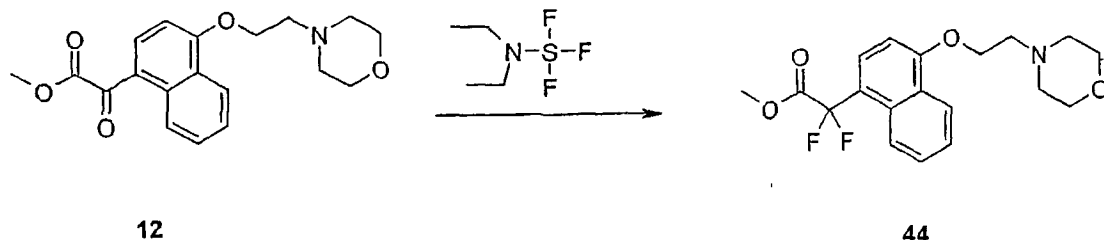
[1385]



[1386] 1-二环[2.2.1]庚-2-基-3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (42) 和 [2-(二环[2.2.1]庚-2-基氧)-3-对-甲苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-对-甲苯基-胺 (43)。将于 0.5mL DMF 中的 3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (33mg, 0.1mmol)、外-2-溴降冰片烷 (19 μ L, 0.15mmol) 和 Cs_2CO_3 (65mg, 0.2mmol) 的混合物, 在 180°C 加热 3h。冷却下来之后, 加入 EtOAc, 有机层用水洗涤。浓缩有机相, 将残留物溶解在最小数量的 DCM 中, 进行硅胶柱纯化, 得到 13.4mg (收率: 32%) 1-二环[2.2.1]庚-2-基-3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 ($R_f = 0.44$, 于 DCM 中), 以及 4.8mg (收率: 11%) 的 [2-(二环[2.2.1]庚-2-基氧)-3-对-甲苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-对-甲苯基-胺 ($R_f = 0.27$, 于 DCM 中)。

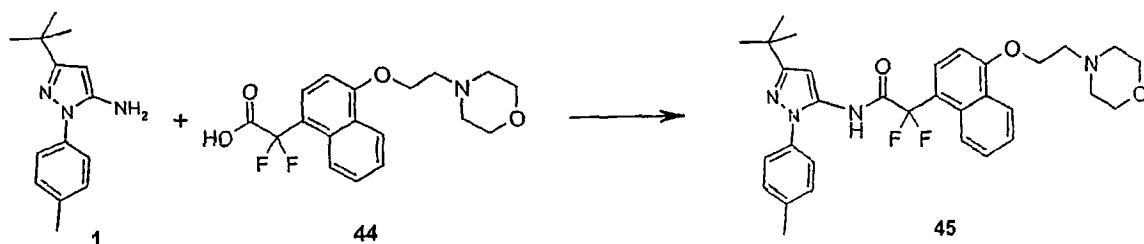
[1387] 实施例 5: 二氟-乙酸衍生物的一般程序

[1388]



[1389] 二氟-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酸甲酯 (44)。向溶于 CH_2Cl_2 (20mL) 中的酮-乙酯 12 (0.618g, 1.80mmol) 溶液, 加入三氟化二乙氨基硫 (1.70mL, 13.8mmol) 和 EtOH (3 滴)。将溶液在室温中搅拌 3 天。混合物用饱和 NaHCO_3 中和, 用

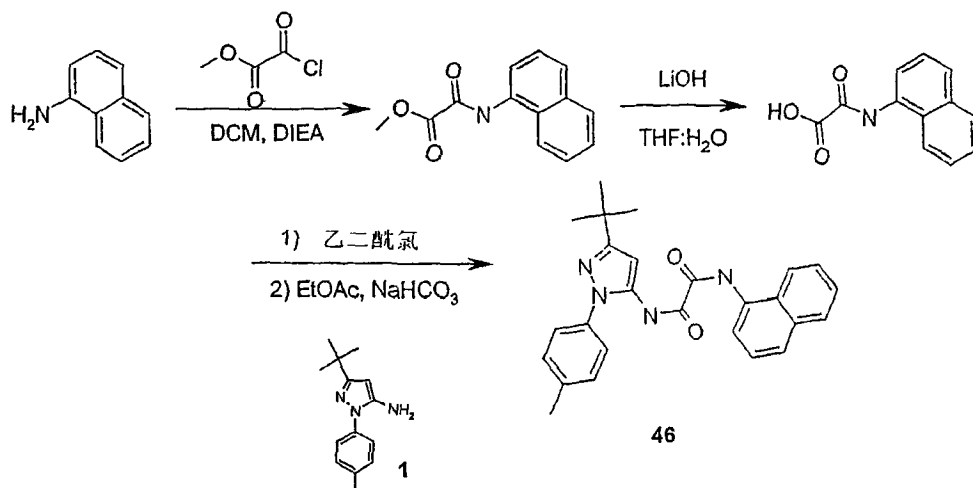
CH_2Cl_2 (3×20mL) 提取。合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并除去溶剂。通过制备 LCMS 纯化粗物质,产生 70mg (10% 收率) 的油。预期质量 = 365。观测的质量 = 366。
[1390]



[1391] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2,2-二氟-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺 (45)。将二氟甲酯 44 皂化,转化为酰基氯,并按照前述方法偶联。预期质量 = 562。观测的质量 = 563。

[1392] 实施例 6:二酰胺衍生物的合成

[1393]



[1394] N-萘-1-基-草氨酸甲酯 (oxalamic acid methyl ester)。在含有于 DCM (5mL) 中并正搅拌着的 1-萘胺 (0.1g, 0.68mmol) 的圆底烧瓶,加入 DIEA (0.18mL, 1.02mmol) 和氯-氧代-乙酸甲酯 (0.068mL, 0.748mmol)。使混合物在室温搅拌 1h。将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠,并分离层。含水层用 3×15mL DCM 洗涤两次以上。合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,真空中浓缩,得到褐色固体。粗物质用急骤层析 (0-50% EtOAc : 己烷,在硅胶上) 纯化。粗物质经纯化,产生想要的产物 (0.14g, 90%),为灰白色固体。预期质量 = 229。观测的质量 = 230。

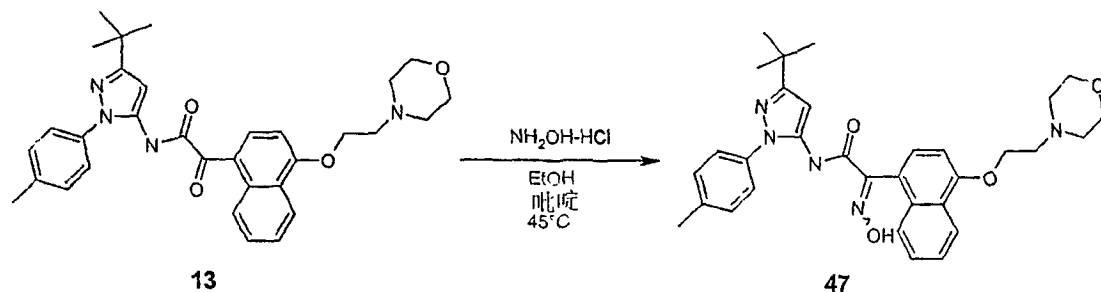
[1395] N-萘-1-基-草氨酸 (oxalamic acid)。向在 THF (2mL) 中搅拌着的 N-萘-1-基-草氨酸甲酯 (0.14g, 0.61mmol),加入 2mL 的氢氧化锂溶液。将反应加热到 50℃,并搅拌 2h。将所得的混合物真空中浓缩,得到黄色残留物,该残留物用 1N HCl 酸化。所得的混合物用 DCM (3×50mL) 提取,经 MgSO_4 干燥,真空中浓缩,得到粗产物。粗产物用急骤层析 (0-20% MeOH : DCM, 硅胶) 纯化,得到想要的产物 (0.128g, 98%),为稠的油。预期质量 = 215。观测的质量 = 216。

[1396] N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N'-萘-1-基-草酰胺 (46)。在含有于 DCM (5mL) 中搅拌的 N-萘-1-基-草氨酸 (0.128g, 0.6mmol) 的圆底烧瓶中,加入二异丙基碳二亚胺 (0.09g, 0.72mmol) 和 DIEA (0.19mL, 1.08mmol)。使反应在室温中搅拌

过夜,用 10mL 的饱和 NaHCO_3 终止反应。分离各层,含水层用 $2 \times 25\text{mL}$ DCM 再提取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,在真空中浓缩,得到褐色油。粗混合物用急骤层析 ($50\text{--}100\text{EtOAc} : \text{己烷}$, 硅胶) 纯化,得到想要的产物 (184g , 72%), 为灰白色固体。预期质量 = 426。观测的质量 = 427。

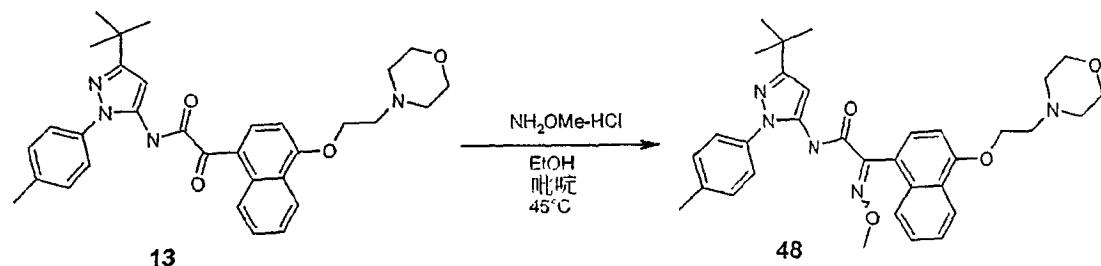
[1397] 实施例 7 : 肟衍生物形成的一般程序

[1398]



[1399] N-(5-叔-丁基-2-对-甲基基-2H-吡啶-3-基)-2-肟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺 (47)。将化合物 13 (10mg , 0.018mmol) 和盐酸羟基胺 (50eqv., 0.92mmol , 64mg) 溶解于 2mL 的 EtOH 中。加入吡啶 (0.1mL), 混合物在 45°C 搅拌 12h。然后真空中除去溶剂, 粗固体经 LCMS 纯化, 产生 6mg 的白色固体 (58% 收率; 异构体混合物)。预期质量 = 555。观测的质量 = 556。

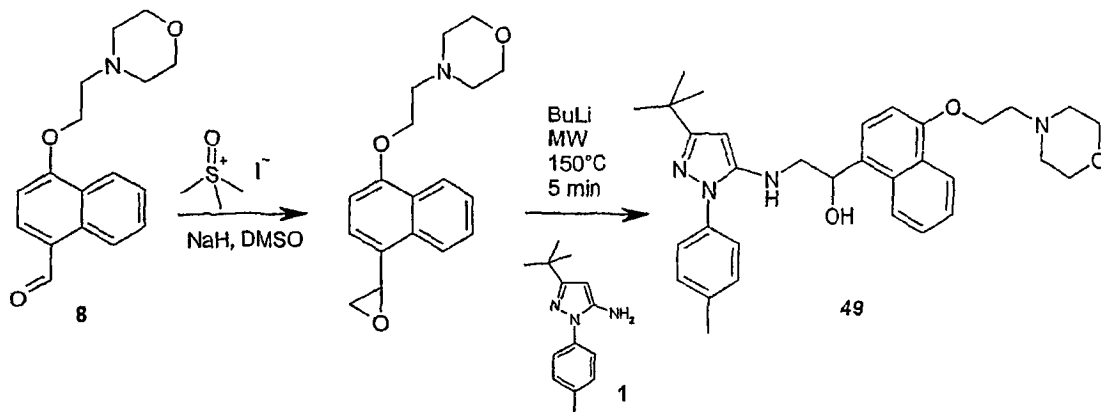
[1400]



[1401] N-(5-叔-丁基-2-对-甲基基-2H-吡啶-3-基)-2-甲氧基亚氨基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺 (48)。将化合物 13 (10mg , 0.018mmol) 和盐酸甲氧基胺 (50eqv., 0.92mmol , 77mg) 溶解在 2mL 的 EtOH 中。加入吡啶 (0.1mL), 混合物在 45°C 搅拌 12h。然后在真空中除去溶剂, 粗固体通过 LCMS 纯化, 产生 8mg 的白色固体 (76% 收率; 异构体的混合物)。预期质量 = 569。观测的质量 = 570。

[1402] 实施例 8

[1403]



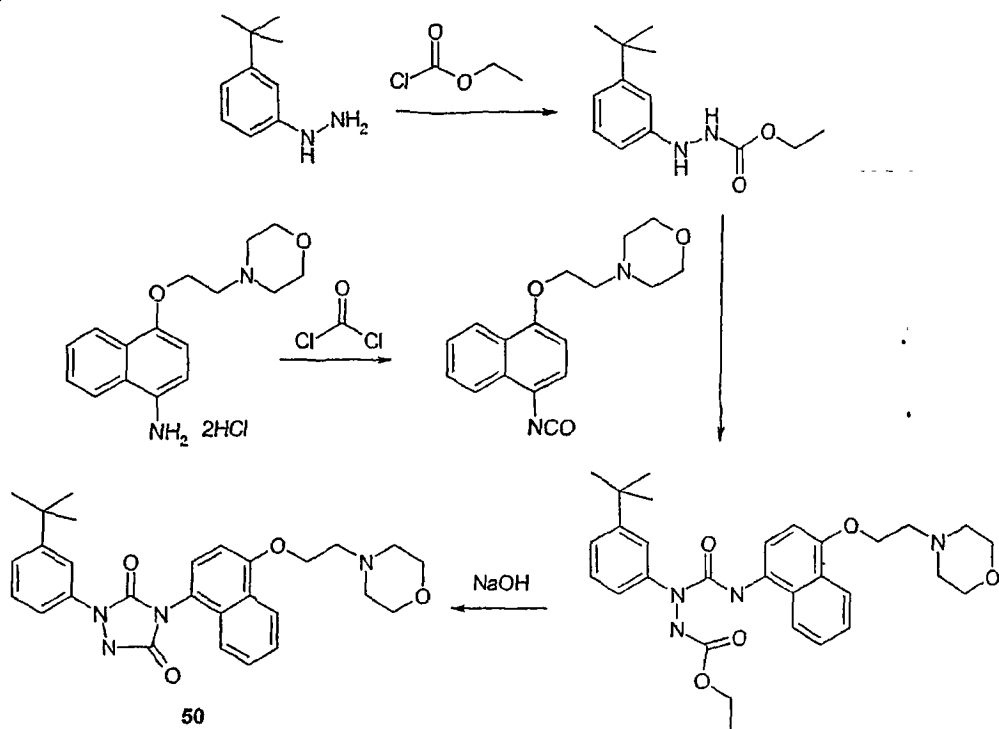
[1404] 4-(吗啉-4-基-乙氧基)-1-萘基环氧化物(naphthylepoxyde)。向于DMSO(1mL)中的NaH(24mg,1.0mmol)的悬浮液中,加入三甲基碘化亚砷(trimethylsulfoxoniumiodide)(220mg,1.0mmol)。停止产生H₂之后,加入溶于DMSO(0.5mL)中的醛8(285mg,1.0mmol)溶液,混合物在20℃搅拌12h。混合物用H₂O稀释,用Et₂O提取,干燥合并的有机层(MgSO₄),旋转蒸发得到黄色油,该油无需任何进一步的纯化便用于下一步骤。预期质量=299。观测的质量=300。

[1405] N-(5-叔-丁基-2-对-甲基苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙胺(49)。在20℃,于N₂下,向溶于1,4-二氯乙烷(2mL)中的5-氨基-3-叔-丁基-1-(4-甲基苯基)吡唑(1)(50mg,0.2mmol)溶液中,加入正丁基锂(n-BuLi)(0.1mL,0.2mmol,2.0M,于环己烷中)。加入溶于DMF(1mL)中的前述反应中获得的化合物的溶液,并在150℃,于微波中,加热褐色混合物5min。混合物用CH₂Cl₂稀释,用水洗涤,干燥有机层(MgSO₄),旋转蒸发得到褐色油,该油通过制备型LC-MS纯化,得到标题化合物(8.3mg,8%),为黄色蜡状固体;计算的质量=528。观测的质量=529。

[1406] 实施例9-三唑烷-二酮衍生物的合成

[1407] 途径A:

[1408]



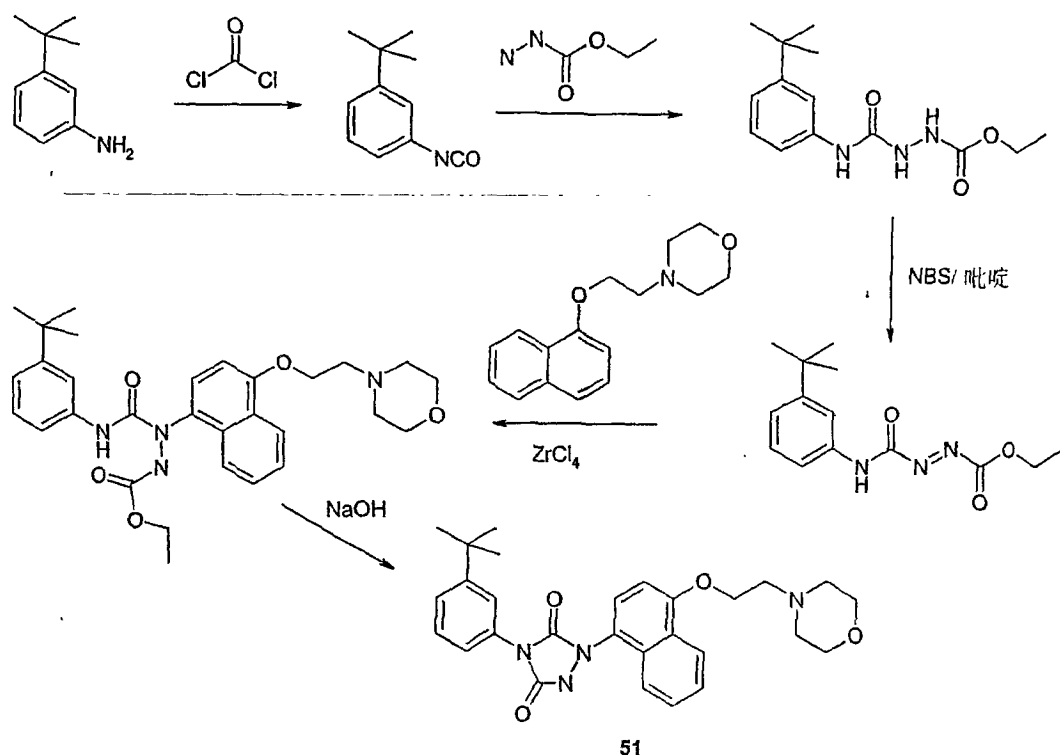
[1409] N'-(3-叔-丁基-苯基)-肼羧酸乙酯。将3-叔丁基肼氯化氧(3-t-Butylhydrazinehydrochloride)(600mg,3mmol)溶解在15mL DCM中,加入DIEA(1.7mL,10mmol),再加入氯甲酸乙酯(3mmol)。反应混合物在室温中搅拌过夜,再通过含水碳酸氢钠检查。有机相经Na₂SO₄干燥,浓缩,进行ISCO柱(4×12g)纯化,得到437mg产物,为褐色油。

[1410] 1-(3-叔-丁基-苯基)-4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮(50)。将4-(2-N-吗啉代乙氧基)萘胺二氯化氢(naphthyamine dihydrochloride)(70mg,0.2mmol)溶解在(0℃)4mL DCM和4mL饱和NaHCO₃溶液的冷

(0℃) 混合物中。停止搅拌。在将于甲苯中的 0.36mL 的 ca. 20% 光气加入到 DCM 层后, 继续剧烈的搅拌。反应在 0℃ 持续 30min。分离有机层, 含水层用 DCM 提取一次。将合并的有机层蒸发。将溶于 1mL DCM 中的 N'-(3-叔-丁基-苯基)-肼羧酸乙酯 (47mg, 0.2mmol) 溶液加入到粗异氰酸酯中。反应混合物在室温中搅拌过夜。除去溶剂, 将残留物溶解在 DMSO 中, 并进行制备 LC-MS 纯化, 得到 8.4mg 的目标化合物。将在前述步骤中获得的化合物 (8.4mg, 0.016mmol) 溶解在 1mL EtOH 中, 加入溶于 0.2mL 水中的 NaOH (2mg, 0.05mmol) 溶液。所得的混合物在室温中搅拌 2hr, 然后用浓 HCl 中和到 pH 4。粗物质的纯化通过制备 LC-MS 完成, 得到 6mg 最终产物。

[1411] 途径 B

[1412]



[1413] 1-叔-丁基-3-异氰酸基-苯。将 3-叔-丁基-苯胺 (150mg, 1mmol) 转化为异氰酸酯, 如上所述, 并溶解在 4mL DCM 中。加入 Hydrazate (104mg, 1mmol), 反应在室温中持续过夜。经制备 LC-MS 纯化, 得到 181mg 的目标化合物, 为白色固体。

[1414] 乙基 2-[(甲苯基氨基)羰基]肼羧酸酯 (hydrazinecarboxylate)。在室温中, 将 NBS (121mg, 0.68mmol) 加入至于 3mL DCM 和 105 μ l 吡啶中的 1-叔-丁基-3-异氰酸基-苯 (181mg, 0.65mmol) 的搅拌悬浮液。再搅拌 2hr 后, 加入 2mL 的水, 再加入 1mL 浓 HCl。分离有机相, 并用溶于 3mL 水中的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (65mg) 溶液、饱和 NaHCO_3 和水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到 182mg 的目标化合物, 为浅红色的稠油。

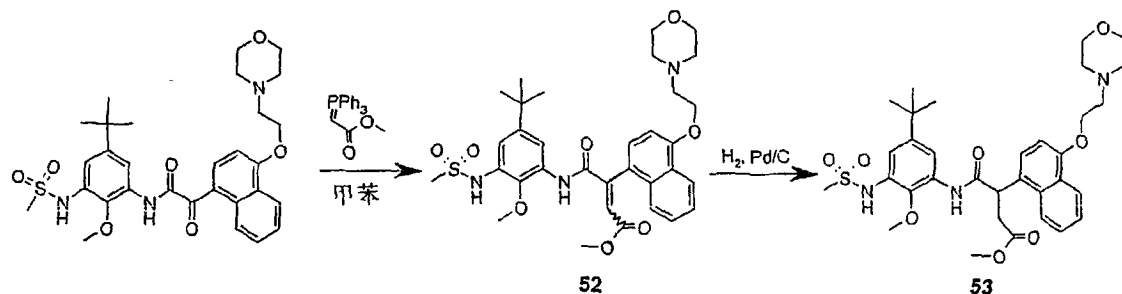
[1415] 4-(3-叔-丁基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮 (51)。在 -30℃, 将溶于 1.5mL DCM 中的上面获得的化合物 (55mg, 0.2mmol) 和 1-(2-吗啉代乙氧基)-萘 (51mg, 0.2mmol) 的冷溶液, 逐滴加入至于 0.5mL DCM 中的 ZrCl_4 的搅拌悬浮液中。反应在 -30℃ 持续 45min, 然后将其升温至室温, 加入 1mL 的水, 以结束反应。用饱和 NaHCO_3 进行中和。分离有机相, 含水相用 DCM 提取。合并的有机

相经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 进行制备 LC-MS 纯化, 得到 22.8mg 的目标化合物。

[1416] 将上面获得的化合物 (22.8mg, 0.43mmol) 溶解在 2mL EtOH 中。加入溶于 0.4mL 水中的 NaOH (4mg, 1mmol) 溶液。室温中搅拌 2hr 后, 反应混合物用浓 HCl 中和 (至 pH = 4), 直接进行制备 LC-MS 纯化, 得到 7mg 最终产物。

[1417] 实施例 10

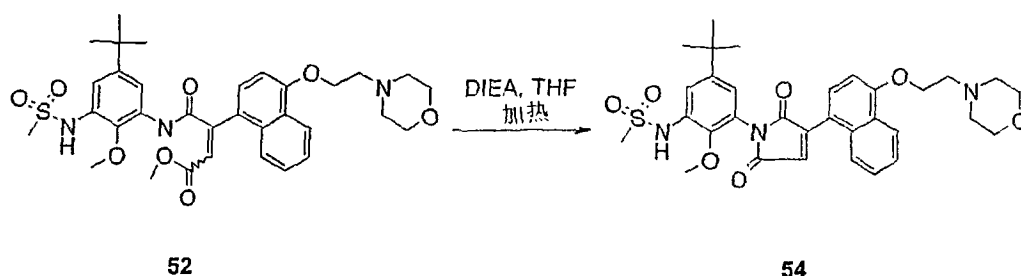
[1418]



[1419] N-(5-叔-丁基-3-甲基磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-琥珀酰胺酸甲酯 (52)。向于甲苯中搅拌着的酮-酰胺 (13b) (250mg, 0.43mmol), 加入 ylide (156mg, 0.52mmol) 和两滴二异丙基乙胺。将反应密封, 并加热到 100℃ 过夜。将反应冷却到室温, 并在真空下浓缩。粗产物通过 LCMS 纯化, 产生独立分离的两种异构体, 为白色固体 (105mg, 84%)。两种异构体都用于下一步骤。

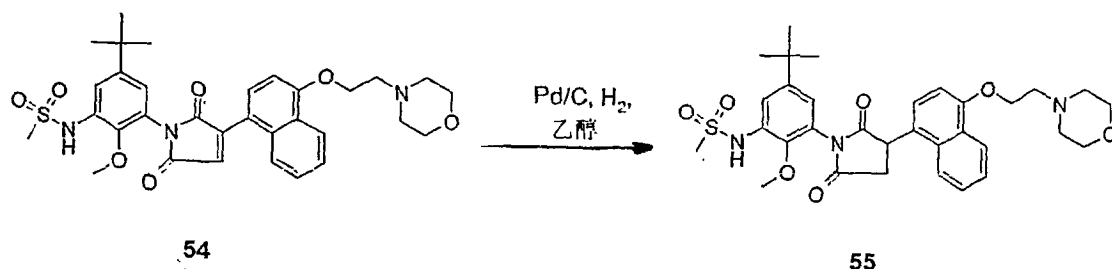
[1420] N-(5-叔-丁基-3-甲基磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-琥珀酰胺酸甲酯 (53)。将含有乙酸乙酯和在上面的反应中获得的琥珀酰胺酸 (75mg, 0.12mmol) 的 50mL 的圆底烧瓶, 用氮气喷射 (sparge) 5min。所得的溶液置于氮下, 并用 10% Pd/C (10 摩尔%) 处理。然后通过气球使空气与氢交换, 并将反应在室温搅拌 16h。所得的溶液通过硅藻土垫 (pad of celite) 过滤, 在真空中浓缩滤液, 产生粗产物。该粗物质通过急骤层析纯化, 产生想要的产物, 为白色固体 (65mg), 收率为 87%。

[1421]



[1422] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧化-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-甲基磺酰胺 (54)。在 40mL 闪烁管中, 放置 3-(5-叔-丁基-3-甲基磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酸甲酯 51 (25mg, 0.04mmol)、DIEA (13.6mL, 0.08mmol) 和 5mL THF。反应被加热到 80℃, 搅拌 16 小时。在真空中浓缩所得的反应混合物, 粗残留物通过反相制备 LC-MS 纯化, 得到 (10.2mg, 39%) 想要的化合物。计算的质量 = 607。观测的质量 = 608。

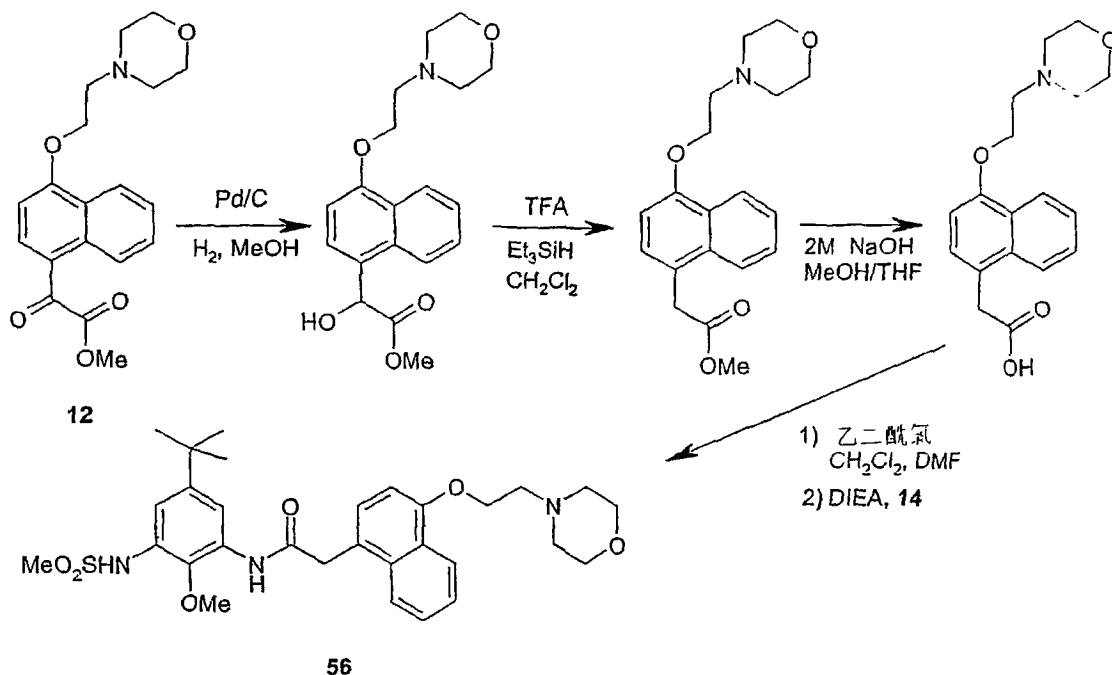
[1423]



[1424] N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧代-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-甲基磺酰胺 (55)。在 20mL 闪烁管中, 放置 (28mg, 0.046mmol) N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧代-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-甲基磺酰胺、5mL 乙醇和 Pd/C (15mg, 10 摩尔%)。闪烁管用隔膜密封, 反应混合物用室内氮气 (house nitrogen) 喷射 10 分钟。然后将所得的溶液用氢气通过气球喷射 5 分钟。气球重新装载氢气之后, 使反应在室温中搅拌 2 小时。所得的溶液通过硅藻土过滤, 并在真空中浓缩, 得到想要的产物 (27mg, 100%)。计算的质量 = 610。观测的质量 = 611。

[1425] 实施例 11

[1426]



[1427] 羟基-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酸甲酯。向溶于 MeOH (10mL) 中的 12 的溶液 (1g, 2.9mmol), 加入 Pd/C (10wt%), 并在室温中, 在 H₂ 气氛下, 搅拌混合物。一旦反应完成 (通过 LCMS 监控), 将混合物过滤通过硅藻土, 将滤液蒸发, 得到黄色的油, 停滞时便固化。计算的质量 = 345。观测的质量 = 345。

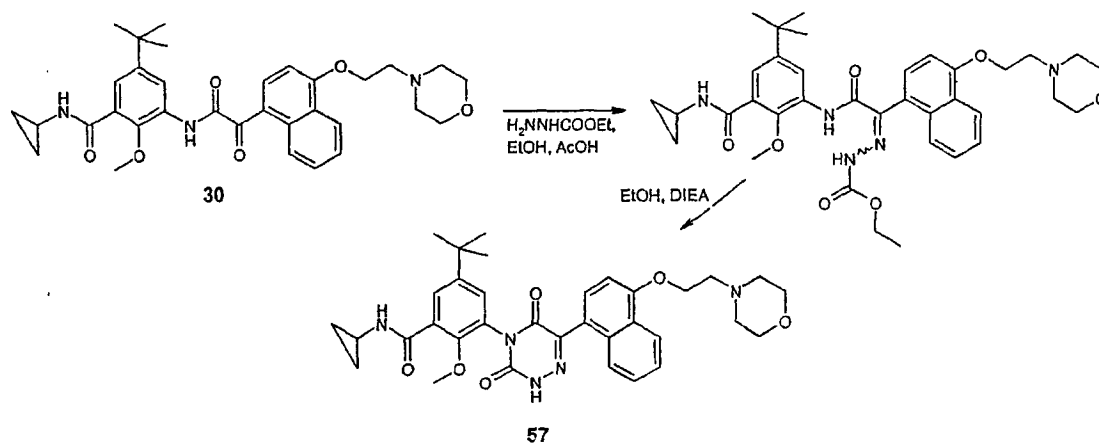
[1428] [4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酸。将黄色固体 (0.5g) 溶解在 CH₂Cl₂ (10mL) 中。向该溶液加入 TFA (10mL) 和 Et₃SiH (10eq., 30mmol), 将混合物在室温中搅拌, 直到反应完成 (在再加入 10eq. 的 Et₃SiH 后, 如 LCMS 所示)。蒸发溶剂, 残留物用己烷研磨。将沉淀的产物过滤, 用己烷洗涤, 真空中干燥, 并吸收入 MeOH/THF (1 : 1, 10mL)。向该溶液加入 2M NaOH (2.2mL), 并将混合物在室温搅拌 4h。混合物用 6M HCl 中和, 蒸发, 给

出褐色残留物。残留物用最小数量的 MeOH 反复吸收,并由残留的 NaCl 过滤。蒸发掉溶剂,酸在真空中于 50℃干燥。计算的质量 = 315。观测的质量 = 315。

[1429] N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺 (56)。向于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的酸悬浮液,加入乙二酰氯 (10eq) 和一滴 DMF。混合物在产生气体的情况下快速清洗,并在室温中搅拌 4h。蒸发溶剂,给出泡沫残留物,该泡沫残留物在真空中干燥,并再次用 CH_2Cl_2 处理 (take up) (5mL)。向该溶液加入 DIEA (3eq) 和 14 (1.2eq),将混合物在室温中搅拌 60h。褐色溶液用 H_2O 洗涤,干燥 (MgSO_4) 并蒸发。褐色残留物通过柱色谱法在二氧化硅上纯化,用 EtOA 作为洗脱液,得到最终产物,为浅黄色固体。计算的质量 = 569。观测的质量 = 569。

[1430] 实施例 12

[1431]



[1432] N'-(5-叔-丁基-3-仲-丁基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯胺羰基)-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-亚甲基}-胍羧酸乙酯。将化合物 30 (44mg, 0.077mmol) 溶解在 EtOH (1mL) 中,加入胍羧酸乙酯 (24mg, 0.231mmol) 和 1 滴 AcOH。在 120℃,将反应混合物搅拌 15hr,这之后,粗混合物通过 LC/MS 纯化。分离异构体,并将想要的异构体用于下一步骤。计算的质量 = 660。观测的质量 = 660。

[1433] 5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{6-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧代-2,5-二氢-3H-1,2,4-三唑-4-基}-苯甲酰胺 (57)。将在前面的步骤中获得的化合物 (~8mg, 0.1mmol) 溶解在 EtOH 中,加入 DIEA (0.1ml, 0.6mmol)。混合物在 120℃搅拌过夜,然后通过 LC/MS 纯化,得到 2.5mg 的目标产物。计算的质量 = 614。观测的质量 = 614。

[1434] 实施例 13:在 THP 细胞中 TNFa 产生的抑制。

[1435] 对细胞因子产生的抑制可以通过在脂多糖-刺激的 THP-1 细胞中测量对 TNFa 的抑制而观察到 (参见 Prichett et al. J. Inflammation, 1995, 45, 97)。THP-1 细胞 (ATCC TIB 202, American Type Culture Collection, Rockville, MD) 被维持在 37℃, RPMI 1640 培养基的 5% CO_2 下, RPMI 1640 培养基含有 10% 的胎牛血清、10mM Hepes、1mM 丙酮酸钠、4.5g/L 葡萄糖和 0.05mM 2-巯基乙醇,如 ATCC 所指示。对于测定,细胞和化合物用上述培养基稀释,除了用 1% 胎牛血清外 (测定培养基)。将于 DMSO 中的测试化合物贮存物稀释入测定培养基,为 6× 最终测定浓度,测定中的最终 DMSO 浓度为 0.3%。将 THP-1 细胞以 1×10^5 /孔铺在 96 孔组织培养板中。加入稀释的化合物 (或 DMSO 对照),在将 LPS (Sigma)

加入至最终浓度 $1\ \mu\text{g/mL}$ 之前,允许在 37°C , $5\%\ \text{CO}_2$ 中与细胞预温育 30 分钟。细胞然后在 37°C / $5\%\ \text{CO}_2$ 中培育 18-20h。通过在室温中离心板 10 分钟来终止测定。除去上清液以清理培养板,并移出等份样品,用于通过商业上可获得的 ELISA 试剂盒 (R&D Systems#DY210, Minneapolis, MN) 分析 TNFa。使用来自 Graphpad Software (San Diego, CA) 的 PRISM 4 软件,通过非-线性回归方法分析数据。计算的 IC_{50} 是引起最大 TNFa 产生减少 50% 的测试化合物的浓度。

[1436] 实施例 14

[1437] 表 1 列出了用实施例 1-13 的方法制备的本发明的化合物。每一个化合物都用 LC-MS 分析,并展示了预期的分子离子 (molecular ion)。表 1 中的每一个化合物在 TNFa ELISA 测定方法 (实施例 13) 中被测试,并发现在测定中具有活性,在该测定中一些化合物的 IC_{50} 低于 $10\ \mu\text{M}$ 。

[1438] 表 1

[1439]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
2	1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	373
7	3-叔-丁基-5-苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	330
13	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
15	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	584
17	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	634
22	N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-吗啉-4-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	576
23	N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	491
24	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	505
26	N-(5-叔-丁基-3-氯-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	525
28	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	559
29	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	575
30	5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	574
31	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(哌啶-1-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	602
32	5-叔-丁基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酸	521
33	N-(2-苯磺酰基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	591
35	2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
40	1-二环[2.2.1]庚-2-基-5-苯氨基-3-对-甲苯基-1,3-二氢-	411

[1440]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	
41	3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	330
42	1-二环[2.2.1]庚-2-基-3-对-甲苯基-5-对-甲苯基氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	425
45	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2,2-二氟-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	563
46	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-N'-萘-1-基-草酰胺	427
47	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	556
48	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	570
49	2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙醇	529
50	1-(3-叔-丁基-苯基)-4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮	489
51	4-(3-叔-丁基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮	489
52	(E)-3-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酸甲酯	640
54	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧代-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-甲磺酰胺	608
55	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧代-吡咯烷-1-基}-苯基)-甲磺酰胺	610
56	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	570
57	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺	632
58	3-叔-丁基-1-对-甲苯基-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶	398
59	1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-羧酸(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺;	530

[1441]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
60	N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙酰胺	447
61	1-苯基-环丙烷羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	373
62	N-[5-叔-丁基-2-(2,5-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	563
63	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	491
64	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺	485
65	N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	589
66	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	605
67	4-[(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)氨基甲酰基]-甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯	455
68	N-[3-(苯磺酰基-氨基甲酰基甲基-氨基)-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基]-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺	574
69	N-(3-叔-丁基-异噁唑-5-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	452
70	N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-琥珀酰胺酸甲酯	656
71	2-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
72	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	590
73	5-叔-丁基-2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-酰胺	533
74	2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺	456
75	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[3-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺	495
76	(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-(2,2-二甲基-丙基)-胺	299

[1442]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
77	2-(4-苄氧基-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺	454
78	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	543
79	N-[5-叔-丁基-2-(4-氮磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺],	606
80	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(1-萘-1-基-3,5-二氧代-[1,2,4]三唑烷-4-基)-苯甲酰胺	432
81	2-(4-溴-萘-1-基)-N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺	414
82	5-叔-丁基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	520
83	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺	444
84	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	631
85	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-甲氨基-噻啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	484
86	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-噻啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	498
87	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺	573
88	5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-噻吩-2-羧酸甲酯	540
89	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲磺酰-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	607
90	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-((2R,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	569
91	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	512
92	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	618

[1443]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
93	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-脞基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	599
94	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	538
95	5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺	475
96	4-叔-丁基-N-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-苯甲酰胺	431
97	N-(2-乙酰基-5-叔-丁基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	493
98	5-叔-丁基-N-环丙基-3-{2-亚胍基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺	588
99	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-丙酰胺	408
100	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2-苯基-乙酰胺	361
101	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-亚胍基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	598
102	2,3-二氢-吲哚-1-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-酰胺	374
103	N-(3,4-二甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	433
104	N-(5-叔-丁基-2-环己基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	533
105	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰胺	383
106	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-(4-吡啶-3-基-萘-1-基)-乙酰胺	439
107	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[(Z)-脞基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	467
108	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	570
109	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(3-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙基]-萘-1-}	552

[1444]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基}-乙酰胺	
110	5-叔-丁基-N-乙基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺	463
111	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-乙酰胺	538
112	5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-苯甲酰胺	570
113	2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-N-间-甲苯基-乙酰胺	299
114	N-(2,5-二甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	433
115	吡咯烷-1-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-酰胺	603
116	2-(4-溴-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-乙酰胺	376
117	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[2-((S)-1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基氨基]-萘-1-基}-乙酰胺	589
118	5-叔-丁基-3-[1-(2,3-二甲基-苯基)-3,5-二氧代-[1,2,4]三唑烷-4-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	410
119	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-2-基-乙酰胺	398
120	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	534
121	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲氧基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-丙酰胺	472
122	5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基甲基]-3-硝基-苯甲酰胺	522
123	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-苯甲酰胺	610
124	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,5-二氟-苯基)-乙酰胺	383
125	N-(3,5-二-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-呋基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	562
126	N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基)甲酰	522

[1445]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺	
127	N-[2-(4-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	544
128	5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-噻吩-2-羧酸酰胺	539
129	乙磺酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-二氧化-2,5-二氢-吡咯-1-基}-苯基)-酰胺	622
130	5-叔-丁基-N-环丙基甲基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	588
131	5-氟-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	391
132	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(2-甲氧基-乙酰胺基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	578
133	7-二环[2.2.1]庚-2-基-9-对-甲苯基-2-对-甲苯基氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮	426
134	N-(5-叔-丁基-2-异丙氧基-3-甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	612
135	N-[5-叔-丁基-2-(3,4-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
136	3-叔-丁基-1-(3,4-二氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	385
137	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-[4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	557
138	5-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	368
139	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	591
140	1-(2-氨基-4-叔-丁基-6-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯基)-吡啶鎓	554
141	N-(5-叔-丁基-2-异丙氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	519
142	N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,5-双-三氟甲基-	512

[1446]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	苯甲酰胺	
143	2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺	508
144	N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	556
145	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺	434
146	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-苯基-乙酰胺	361
147	5-叔-丁基-2-甲氧基-N-(2-甲氧基-乙基)-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	592
148	(E)-3-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酸甲酯	654
149	1-异丙基-3-苯基-5-苯氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	344
150	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	501
151	2-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	556
152	2-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	491
153	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺	408
154	(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸甲酯	564
155	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸金刚烷-1-基酰胺	628
156	3-叔-丁基-5-苯基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶	384
157	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2,4,5-三氧代-咪唑烷-1-基}-苯基)-甲磺酰胺	625
158	3-叔-丁基-1-(3-氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶	351
159	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧	510

[1447]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺	
160	2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	543
161	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	553
162	N-(5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	451
163	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	598
164	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸叔丁酰胺	550
165	1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-(2,3-二氯苯基)-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素	428
166	2-(3,5-二氟-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	440
167	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸酰胺	494
168	N-烯丙基-5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	574
169	N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	481
170	3-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-吡咯-2,5-二酮	489
171	2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	480
172	3-叔-丁基-5-邻-甲苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	344
173	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(E)-肟基]-2-苯基-乙酰胺	376
174	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-苯基-乙酰胺	313
175	N-(3-乙酰氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	548
176	1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺	417

[1448]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
177	5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3-硝基-苯甲酰胺	508
178	5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺	575
179	N-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	645
180	2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	515
181	N-(5-叔-丁基-4-甲基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	570
182	2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-(2-苯基-环丙基)-乙酰胺	445
183	N-(5-叔-丁基-异噻唑-3-基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	499
184	N-(5-叔-丁基-2,3-二甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	536
185	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2-氯-苯基)-乙酰胺	382
186	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	538
187	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-(1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙酰胺	444
188	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	539
189	N-(4-叔-丁基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	531
190	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-邻-甲苯基-乙酰胺	361
191	5-叔-丁基-3-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸甲酰胺	539
192	N-[5-叔-丁基-2-(3,5-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	596
193	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-	569

[1449]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基)-2-{4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	
194	3-叔-丁基-1,5-联苯基-1,6-二氢-咪唑并[4.5-c]吡唑	316
195	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-咪唑-1-基-乙基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	506
196	3-叔-丁基-5-(3-氯-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	365
197	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯基甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	660
198	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	533
199	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-(4-{2-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-4-基氧}-萘-1-基)-咪唑烷-2,4,5-三酮	603
200	N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	561
201	5-甲氧基-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	403
202	N-[5-叔-丁基-2-(6-氯-哒嗪-3-基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	563
203	N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
204	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2-甲氧基-苯基)-乙酰胺	377
205	5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	623
206	[(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-甲磺酰-氨基]-乙酸乙酯	670
207	N-(5-叔-丁基-4-甲基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	570
208	N-[5-叔-丁基-2-(2,5-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	596
209	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-	555

[1450]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基)-2-[4-(2-[1,4]oxazepan-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	
210	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯甲酰胺)-3-(4-甲氧基-苯基)-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素	459
211	N-[5-叔-丁基-2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺	444
212	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-4-氯-苯甲酰胺	368
213	N-(2-溴-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	551
214	3-异丙基-5-苯基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	316
215	3,5-二-叔-丁基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	310
216	5-叔-丁基-N-环戊基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	602
217	2-[5-叔-丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	559
218	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰胺	391
219	1,3-二-叔-丁基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	296
220	4-(4-溴-萘-1-基)-1-(3-叔-丁基-苯基)-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮	438
221	N-[5-叔-丁基-2-(吗啉-4-羰基)-噻吩-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	580
222	3-叔-丁基-5-(3-甲氧基-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	360
223	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
224	1-叔-丁基-5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基氨基]-3-对-甲苯基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	552
225	2-[5-叔-丁基-2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	560
226	5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-羧酸[4-(2-吗啉-4-基	527

[1451]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	-乙氧基)-萘-1-基甲基]-酰胺	
227	2-[5-叔-丁基-2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	545
228	5-叔-丁基-N-环丙基甲基-2-甲氧基-3-[2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺	489
229	N-[5-叔-丁基-3-(3,3-二乙基-脲基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	605
230	N-[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	545
231	N-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
232	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	583
233	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	632
234	(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸异丙基酯	592
235	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	540
236	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	633
237	4-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑-5-基)-2-甲氧基-苯酚	376
238	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3,4-二氯-苯基)-乙酰胺	416
239	N-[3-(3-烯丙基-脲基)-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	589
240	5-叔-丁基-N,N-二乙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	590
241	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-[1,4]oxazepan-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	598
242	N-(3-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	461

[1452]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
243	5-叔-丁基-N-乙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-苯甲酰胺	548
244	N-[5-叔-丁基-2-(6-甲基-吡啶-3-基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	542
245	N-[5-叔-丁基-2-(4-脲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	585
246	N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	499
247	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-[4-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺	539
248	N-[5-叔-丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	559
249	吡啶-1-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-酰胺	373
250	N-[3,5-双-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	575
251	1-苄基-3-叔-丁基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶	330
252	2-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-硝基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	536
253	4-{2-[4-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯	655
254	2-羟基-N-(5-异丙基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	529
255	1-二环[2.2.1]庚-2-基-3-苯基-5-苯氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	396
256	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
257	N-[5-叔-丁基-3-(2-二甲氨基-乙酰氨基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	591
258	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{6-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧代-2,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-4-基}-苯基)-甲磺酰胺	624
259	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	465

[1453]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
260	(R)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-羟基-2-苯基-乙酰胺	363
261	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	542
262	2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	465
263	N-[2-(3-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡啶-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	544
264	2-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯基)-2H-吡啶-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	561
265	1,5-联苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶	260
266	N-(5-叔-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	484
267	N-(5-叔-丁基-3-{2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙氨基}-2-甲氧基-苯基)-甲磺酰胺	622
268	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-4-氯-苯甲酰胺	368
269	N-(5-叔-丁基-2-乙氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	505
270	(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸 2-甲氧基-乙酯	608
271	(R)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-甲氧基-2-苯基-乙酰胺	377
272	2-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-羟基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	543
273	2-氨基-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-萘-1-基-乙酰胺	413
274	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-丙烯酰胺	582
275	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	522
276	N-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	551

[1454]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
277	4-(4-苄氧基-苯基)-1-(3-叔-丁基-苯基)-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮	415
278	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[8-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	618
279	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-氯-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	533
280	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸二甲基酰胺	538
281	1-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	493
282	N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	507
283	1-苯甲酰基-3-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-尿素	326
284	N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	648
285	3-叔-丁基-5-(3-氟-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	348
286	2-[3-溴-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺	556
287	2-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	507
288	N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-苯磺酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	625
289	(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸对甲苯基酯	363
290	N-(5-叔-丁基-2-二乙氨基-3-甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	625
291	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	527
292	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺	513
293	丙烷-1-磺酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧化-[1,2,4]三唑烷-1-基}-苯	640

[1455]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基]-酰胺	
294	3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基甲基]-苯甲酰胺	492
295	2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺	472
296	4-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-6-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮	505
297	N-[5-叔-丁基-2-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	595
298	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	619
299	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-苯基-乙酰胺	347
300	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	662
301	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	612
302	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺	428
303	3-叔-丁基-1-环己基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	322
304	3-叔-丁基-5-(4-氟-苯基)-1-对-甲苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	348
305	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{4-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3,5-二氧化-[1,2,4]三唑烷-1-基}-苯基)-甲磺酰胺	612
306	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙基]-萘-1-基}-乙酰胺	538
307	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	547
308	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-乙	603

[1456]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	酰胺	
309	N-[5-叔-丁基-2-(4-甲磺酰-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	605
310	2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基氨基甲酰基)-2,5-二氢-吡咯-1-羧酸叔丁酯	425
311	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	565
312	N-[5-叔-丁基-2-(3,5-二甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
313	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	589
314	N-{5-叔-丁基-3-[氨基甲酰基甲基-(丙烷-1-磺酰基)-氨基]-2-甲氧基-苯基}-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺	540
315	N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	551
316	5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-苯甲酰胺	560
317	N-[5-叔-丁基-2-(3-硝基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	572
318	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[3-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺	525
319	N-(3-苯磺酰基氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	646
320	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-吡啶-1-羧酸环己基酰胺	576
321	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(2,2,2-三氟-乙磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	652
322	N'-[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	620
323	5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯甲酰胺	584
324	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-萘	393

[1457]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	-1-基)-乙酰胺	
325	(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸 2-二甲氨基-乙酯	621
326	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[7-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	602
327	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	500
328	3-叔-丁基-1-(4-氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	351
329	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺	365
330	2-[5-叔-丁基-2-(3,4-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[(Z)-脞基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	570
331	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺	352
332	N-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	557
333	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	564
334	N-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	507
335	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[2,3-二氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺	603
336	N-(3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	542
337	4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯	596
338	(1-苄基-1H-苯并咪唑-2-基)-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-胺	436
339	N-(3,5-二叔-丁基-2-羟基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	533

[1458]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
340	N-(5-叔-丁基-2-萘-1-基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	577
341	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	540
342	4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸乙酯	612
343	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	583
344	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺	458
345	4-苯基-哌啶-4-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-酰胺	367
346	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-苯甲酰胺	520
347	N-[2-(4-乙酰基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	569
348	1-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	582
349	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酰胺	383
350	N-[5-叔-丁基-3-(氨基甲酰基甲基-甲磺酰-氨基)-2-甲氧基-苯基]-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺	512
351	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[2-甲基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺	429
352	N-[2-(4-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	542
353	(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯基)-氨基甲酸苯酯	626
354	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	451
355	N-(5-叔-丁基-2-异丁氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	533
356	N-(4-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	461
357	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲基-苯甲酰基)-2H-吡唑-3-	569

[1459]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	
358	5-叔-丁基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺	525
359	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-氯-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	531
360	(S)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-苯基-乙酰胺	363
361	N-[5-叔-丁基-2-(2,3-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
362	N-[5-叔-丁基-2-(4-硝基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	572
363	2-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
364	2-[(Z)-肟基]-N-(3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	557
365	N-[5-叔-丁基-2-(吗啉-4-羰基)-噻吩-3-基]-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	595
366	N-(5-叔-丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	527
367	N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	551
368	N'-[1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼甲酰胺	522
369	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	557
370	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-N-吡啶-2-基-苯甲酰胺	611
371	N-[5-叔-丁基-3-(3,3-二甲基-脲基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	577
372	5-叔-丁基-3-{2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺	568
373	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-间-甲苯基-	361

[1460]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	乙酰胺	
374	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吡咯烷-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	566
375	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-苯基-丙酰胺	377
376	2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-喹啉-3-基-乙酰胺	456
377	1-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	582
378	(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-(3-三氟甲基-苄基)-胺	387
379	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(吗啉-4-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	604
380	N-[5-叔-丁基-3-(3-异丙基-脲基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	591
381	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-甲氧基-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰胺	458
382	N-(3-氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	487
383	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	515
384	3-甲基-1,5-联苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	274
385	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	454
386	N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-2-(2-苯基-环丙基)-乙酰胺	445
387	2-{4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰胺	625
388	2-(1H-吡啶-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	444
389	N-[5-叔-丁基-2-(3-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	545
390	2-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	506

[1461]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
391	N-[5-叔-丁基-2-(3,4-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	596
392	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	502
393	N-[5-叔-丁基-2-(2,5-二甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
394	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	588
395	1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-吡啶-2-基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	360
396	N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺	408
397	N-[5-(1,1-二甲基-丁基)-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	569
398	1H-吡唑-3-羧酸[5-叔-丁基-2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-酰胺	389
399	1H-吡唑-3-羧酸[5-叔-丁基-2-(4-羟基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-酰胺	375
400	N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺	641
401	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-N'-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-草酰胺	556
402	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-甲氨基-噻啉-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	577
403	N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	570
404	5-叔-丁基-N-环丙基-3-[2-[(E)-肟基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	490
405	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	569
406	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[8-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	602
407	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3-氟-苯	365

[1462]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基)-乙酰胺	
408	5-叔-丁基-N-呋喃-2-基甲基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	614
409	N-[5-叔-丁基-2-(3-三氟甲基-苯甲酰基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	623
410	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	661
411	1-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	543
412	1-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素	539
413	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基]-乙酰胺	597
414	2-{4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-萘-1-基}-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙酰胺	566
415	N-(5-叔-丁基-2-苯乙酰-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	569
416	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2-{4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺	554
417	2-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	556
418	N-[5-叔-丁基-2-(3-脲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	585
419	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-甲氧基亚氨基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺	663
420	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(3-氧代-哌嗪-1-羰基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	617
421	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡啶-1-羧酸丙酰胺	536
422	5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	624
423	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-{4-[2-(4-甲	554

[1463]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	
424	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	556
425	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-N-丙基-苯甲酰胺	576
426	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺	393
427	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	480
428	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰胺	440
429	N-(5-异丙基-2-甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	461
430	7-异丙基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮	345
431	(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-氨基甲酸吡啶-3-基甲酯	641
432	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-乙氨基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	542
433	N-(3,5-二-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	517
434	2-氨基-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-2-基-乙酰胺	413
435	N-[5-叔-丁基-2-(3-氟-4-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	561
436	2-[5-叔-丁基-2-(3,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	563
437	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-甲氨基-噻啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	499
438	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	591
439	N-[5-叔-丁基-2-(2,3-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	596
440	N-[3,5-双-(1,1-二甲基-丙基)-2-羟基-苯基]-2-[4-(2-吗啉	561

[1464]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	-4-基-乙氧基)-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺	
441	4-{2-[4-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯氨基乙二酰)-萘-1-基氧基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	683
442	3-叔-丁基-1-萘-2-基-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	366
443	2-联苯基-4-基-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺	424
444	5-叔-丁基-N-异丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	576
445	N-(5-叔-丁基-3-二乙氨基甲基-2-羟基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	562
446	6-羟基-烟酸 3-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯氨基]-1H-咪唑-5-基酯	582
447	N-(5-叔-丁基-2-间-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	590
448	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	514
449	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	633
450	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	506
451	1,3,5-三苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	336
452	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-环己基-乙酰胺	354
453	2-[5-叔-丁基-2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	561
454	7-环己基甲基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮	399
455	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-噻吩-2-羧酸甲基酰胺	524
456	5-叔-丁基-N-环丙基甲基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-苯甲酰胺	574
457	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	606

[1465]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
458	N'-[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基羰基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	620
459	4-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-1-(2,3-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑烷-3,5-二酮	341
460	N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	490
461	1-苄基-3-苯基-5-苯氨基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮	392
462	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-萘-2-基-乙酰胺	347
463	2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基氨基甲酰基]-吡咯-1-羧酸叔-丁基酯	466
464	N-(2,5-二-叔-丁基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	517
465	2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-((1S,2R)-2-苯基-环丙基)-乙酰胺	445
466	2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	389
467	N-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	502
468	N-[2-(4-溴-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	606
469	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-噻啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	582
470	5-叔-丁基-2-甲氧基-N-甲基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-苯甲酰胺	548
471	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	588
472	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-萘-1-基-2-氧代-乙酰胺	361
473	N-(2,5-二-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	507
474	(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-氨基甲酸 4-甲氧基-苯酯;	379
475	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-萘-1-基-2-氧代	376

[1466]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	-乙酰胺	
476	5-叔-丁基-N-乙基-3-{2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基}-2-甲氧基-苯甲酰胺	577
477	4-{2-[4-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基氨基乙二酰)-萘-1-基]-乙基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯	624
478	5-叔-丁基-N-乙基-2-羟基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	548
479	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-萘-1-基-乙酰胺	398
480	N-(5-叔-丁基-2-乙氧基-3-甲磺酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	598
481	N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼甲酰胺	619
482	2-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基]-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺	582
483	5-叔-丁基-N-乙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酰胺	562
484	5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯甲酸	535
485	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-1-基]-乙酰胺	590
486	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	459
487	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺	558
488	2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-N-间-甲苯基-乙酰胺	418
489	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸甲酯	525
490	N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(Z)-亚甲基]-肼甲酰胺	641

[1467]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
491	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	605
492	N-(5-异丙基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	527
493	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	452
494	N-(2-苯甲酰基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
495	6-溴-1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	452
496	5-叔-丁基-N-乙基-3-{2-亚肼基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺基}-2-甲氧基-苯甲酰胺	576
497	N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	613
498	N-(3-氨基-5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	513
499	N-(5-叔-丁基-噻吩-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	467
500	N-[5-叔-丁基-2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	561
501	N'-[1-(5-叔-丁基-3-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	591
502	N-[5-叔-丁基-2-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	557
503	5-叔-丁基-3-{2-[7-氯-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺基}-N-环丙基-2-甲氧基-苯甲酰胺	608
504	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-2-氧代-乙酰胺	597
505	1-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-咪唑烷-2-酮	554
506	N-(5-叔-丁基-噻吩-3-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-	482

[1468]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
	基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	
507	5-叔-丁基-N-环丙基-3-[2-[(Z)-肟基]-2-(4-甲氧基-萘-1-基)-乙酰氨基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	490
508	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(4-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	514
509	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	572
510	N-[2-甲氧基-5-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	553
511	2-[5-叔-丁基-2-(3,4-二甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	555
512	5-叔-丁基-3-[2-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基]-噻吩-2-羧酸酰胺	559
513	5-叔-丁基-N-异丁基-2-甲氧基-3-[2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基]-苯甲酰胺	590
514	2-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[(Z)-肟基]-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	556
515	3-叔-丁基-1-(2,3-二氯-苯基)-5-苯基-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶	385
516	N-(3,5-二叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	547
517	5-叔-丁基-3-[2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰氨基]-噻吩-2-羧酸二甲基酰胺	553
518	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-甲基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	520
519	N'-[1-(5-叔-丁基-3-环丙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯氨基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	660
520	N-茚满-5-基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	445
521	N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-4-氟-苯基)-2H-吡啶-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	579
522	N-[5-叔-丁基-3-(咪唑-1-羰基)-2-甲氧基-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	585

[1469]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
523	2-(2,5-双-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	540
524	N-[5-叔-丁基-2-(2,4-二氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	563
525	1H-吡唑-3-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-酰胺	323
526	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2-4-[2-(5-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-萘-1-基]-乙酰胺	568
527	3-叔-丁基-1-对-甲苯基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-咪唑并[4,5-c]吡唑	398
528	N-(5-叔-丁基-3-乙磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	598
529	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸异丙基酰胺	536
530	N-(5-叔-丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	471
531	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-乙酰胺	649
532	N-[2-(3-氨基-苯基)-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	542
533	3-叔-丁基-5-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-吡唑-1-羧酸苯基酰胺	570
534	2-(5-叔-丁基-2-甲基-呋喃-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	465
535	N-(5-叔-丁基-2-邻-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	541
536	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	438
537	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-乙酰胺	327
538	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-噻啉-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺	560
539	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	586

[1470]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
540	N-[5-叔-丁基-2-(2,4-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	596
541	N-(5-叔-丁基-异噁唑-3-基)-2-[4-(3-羟基-丙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	396
542	N-(3-叔-丁基-异噁唑-5-基)-2-[(Z)-肟基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	467
543	1H-吡啶-3-羧酸(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-酰胺	322
544	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	612
545	7-二环[2.2.1]庚-2-基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮	397
546	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-乙酰胺	416
547	5-叔-丁基-2-甲氧基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-苯甲酰胺	463
548	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-[2,3-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氧代-乙酰胺	443
549	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-(3-氟-苯基)-乙酰胺	315
550	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯甲酰胺)-3-(2,3-二甲基苯基)-3'-(氨基甲酸乙酯)-尿素	457
551	2-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺	353
552	7-苯基-9-苯基-2-苯氨基-7,9-二氢-嘌呤-8-酮	393
553	2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-酰胺	324
554	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[2-(5-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-萘-1-基}-乙酰胺	611
555	N-[5-叔-丁基-2-(3-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	552
556	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-苯乙酰氨基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	624
557	2-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	557

[1471]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
558	1-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基氧)-萘-1-基]-咪唑烷-2,4,5-三酮	580
559	2-(2-苄基-5-叔-丁基-2H-吡唑-3-基)-2-羟基-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	543
560	5-叔-丁基-3-{2-[4-(2-二甲氨基-嘧啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-噻吩-2-羧酸酰胺	517
561	N'-[1-(5-叔-丁基-3-乙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	648
562	N-(3-甲磺酰氨基-5-三氟甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	566
563	N-(5-叔-丁基-2-羟基-3-哌啶-1-基甲基-苯基)-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	574
564	2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	458
565	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[2-((S)-1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基氨基]-萘-1-基}-乙酰胺	574
566	N-[5-叔-丁基-2-(4-氰基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	552
567	N'-[1-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-(E)-亚甲基]-肼羧酸乙酯	670
568	N-[5-叔-丁基-2-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-羟基-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-乙酰胺	559
569	N-(5-叔-丁基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰氨基}-苯基)-异丁酰胺	576
570	N-[5-叔-丁基-2-(4-甲基-苯甲酰基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	569
571	N-[5-叔-丁基-2-(2-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	561
572	N-[5-叔-丁基-2-(3-氯-4-甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	575
573	2-(4-溴-苯基)-N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺	426

[1472]

化合物编号	化合物名称	计算 MW
574	2-(5-叔-丁基-2-甲基-呋喃-3-基)-N-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	512
575	4-(4-{4-[2-(5-叔-丁基-2-甲基-呋喃-3-基)-2-氧代-乙酰胺氨基]-萘-1-基氨基}-苯氧基)-吡啶-2-羧酸甲基酰胺	577
576	N-[5-叔-丁基-2-甲氧基-3-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯基]-2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	660
577	5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-3-{2-[4-(2-吗啉-4-基-吡啶-4-基氨基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺氨基}-苯甲酰胺	622
578	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-{4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶-3-基]-萘-1-基}-乙酰胺	631
579	3-[2-(4-溴-萘-1-基)-2-氧代-乙酰胺氨基]-5-叔-丁基-N-环丙基-2-甲氧基-苯甲酰胺	523
580	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-[4-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	617
581	N-(5-叔-丁基-2-对-甲苯基-2H-吡啶-3-基)-2-[4-(6-吗啉-4-基甲基-吡啶-3-基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	588
582	N-(5-叔-丁基-3-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2-(4-吡啶-3-基-萘-1-基)-乙酰胺	532
583	N-(5-叔-丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2-(4-吡啶-3-基-萘-1-基)-乙酰胺	412
584	2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-N-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-萘-1-基]-2-氧代-乙酰胺	507
585	4-{4-[2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙酰胺氨基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲基酰胺	478

[1473] 如同会被本领域技术人员理解地是,对于任何和所有目的,特别是在提供书面描述方面,本文中公开的所有范围也包括任何和所有可能的亚范围和这些亚范围的组合。任何列出的范围可以被容易地认识到充分地描述并使得同样的范围分解为至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非-限制性例子,本文中公开的每一个范围可以容易地分解为较低的三分之一、中等三分之一和较高的三分之一等。如会被本领域技术人员理解地是,所有语言诸如“高达”、“至少”、“大于”、“少于”和类似语言包括被描述的数,并指随后可以被分解为上述亚范围的范围。最后,如会被本领域技术人员理解地是,范围包括每一个单个的数。因此,例如具有 1-3 个原子的基团指具有 1、2 或 3 个原子

的基团。类似地,具有 1-5 个原子的基团指具有 1、2、3、4 或 5 个原子的基团,依此类推。

[1474] 尽管某些实施方案已被示出并描述,应该理解,根据本领域的公知常识可以进行变化和修改,而不会在如同其权利要求所限定的较宽方面中背离本发明。