(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113264921 B
(45)授权公告日 2024.09.13

(21)申请号 202110516085.9
(22)申请日 2015.02.13
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113264921 A
(43)申请公布日 2021.08.17
(30)优先权数据
61/940282 2014.02.14 US
61/941064 2014.02.18 US
(62)分案原申请数据
201580019810.4 2015.02.13
(73)专利权人 瑞斯比维特有限公司
地址 英国白金汉郡
(72)发明人 A.I.朗肖 E.A.F.福代斯
S.T.奥尼恩斯 J.金-昂德伍德
J.D.维纳布尔 I.沃特斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 黄希贵
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
(56)对比文件
US 2015203475 A1,2015.07.23
审查员 李青翠

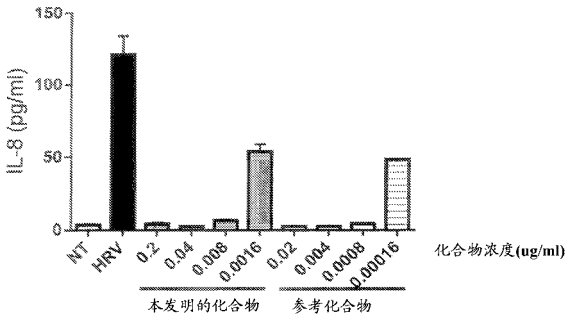
权利要求书2页 说明书162页 附图1页

(54)发明名称

作为激酶抑制剂的吡唑基-脲

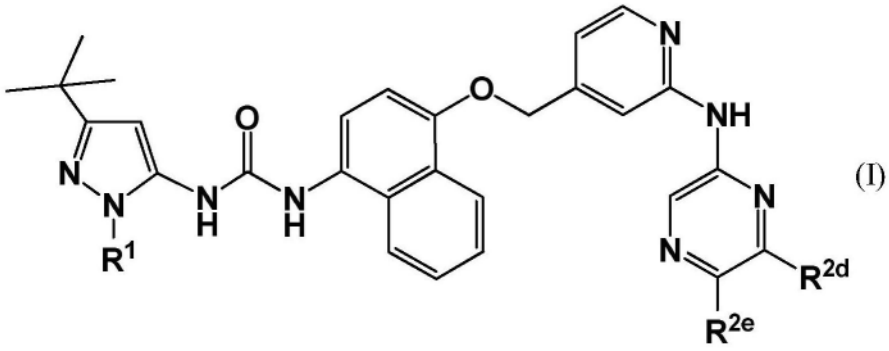
(57)摘要

提供了如说明书中所定义的式(I)化合物，其为p38 MAP激酶抑制剂，用作治疗特别是炎性疾病的药物。



CN 113264921 B

1.一种包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的干粉制剂,



(I)

其中:

R^1代表



Q代表N或CH;

R^{2a},R^{2b}和R^{2c}独立选自氢,羟基,卤素,-C_{1-6}烷基,-C_{1-6}卤烷基,C_{3-5}环烷基;-C_{1-3}亚烷基-OH,-OC_{2-3}亚烷基-OH,-C_{1-6}烷氧基,-C_{1-3}亚烷基-N-(C_{1-3}烷基)$_2$,-N(C_{1-3}烷基)$_2$,-SC_{1-3}烷基和-C_{1-3}亚烷基-S-C_{1-3}烷基;

R^{2d}和R^{2e}定义如下:

(i)R^{2d}代表氢,其中1至3个碳原子任选被卤素取代的-C_{1-8}烷基,-C_{0-2}亚烷基-Cyc,-C_{0-2}亚烷基-Het,-CH_2-J,-C≡C-CH_2-J,-NR^3R^4,-OR^5或-CN;且R^{2e}代表氢或-C_{1-6}烷基;或

(ii)R^{2e}代表-C_{0-2}亚烷基-Cyc,-C_{0-2}亚烷基-Het,-CO-K-Cyc,-CO-K'-Het,-CO-K'-HetAr,-CH_2-J,-CO-J',或其中1至3个碳原子任选被卤素取代的-C_{1-8}烷基;且R^{2d}代表氢或-C_{1-6}烷基;或

(iii)R^{2d}和R^{2e}连接在一起代表C_{3-5}亚烷基链,其中所述亚烷基链的不在与吡嗪环邻接的位置中的一个碳原子任选被O或NR^{2f}置换,其中R^{2f}代表H或C_{1-3}烷基,且其中所述亚烷基链的碳原子任选被一个或多个选自卤素,氧代和甲基的基团取代;

J和J'独立代表C_{1-10}烷基部分,其中1,2或3个碳原子被选自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,通过至少两个碳原子来分开,且其中1或2个碳原子任选被氧代取代,且该部分任选被1至3个卤素基团取代,前提是J'不代表OH;

K和K'独立代表键或C_{1-10}亚烷基链,其中1,2或3个碳原子任选被选自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,通过至少两个碳原子来分开,且前提是K和K'均不代表O;

R^3和R^4独立代表H或-C_{1-8}烷基,其任选被1至3个选自羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素的基团取代,且其中所述烷基中的1或2个碳原子任选被氧代取代;或R^3和R^4连接在一起使得-NR^3R^4一起代表4-7元杂环,其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素的基团取代,其中通过至少两个碳原子而与氮原子分开的碳原子任选被选自O和N的杂原子置换;且其中亚甲基任选被氧代取代;或R^3代表C_{3-6}环烷基和R^4代表氢;

R^5代表-C_{1-8}烷基,其任选被1至3个选自羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素的基团取代,且其中1至3个碳原子任选被卤素取代;

Het代表含有1或2个选自O,S和N的杂原子的4至7元非芳族杂环或含有1,2或3个选自O,S和N的杂原子的8至10元非芳族二环杂环,在任一情况中任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基-,C_{1-3}卤烷基,卤素,氧代,-N(C_{1-3}烷基)$_2$,-C(=O)C_{1-3}烷基,-C(=O)OC_{1-3}烷基,-C_{1-3}亚烷基-N-(C_{1-3}烷基)$_2$,-C_{1-3}亚烷基-O-C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基和含有1或2个选自O,S和N的杂原子的任选被甲基取代的4-6元非芳族杂环的基团取代,前提是Het并非直接经由杂原子而连接至吡嗪环,且其中亚甲基任选被氧代取代;

Cyc代表3至7元非芳族碳环,其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素的基团取代,且其中亚甲基任选被氧代取代;且

HetAr代表5-或6元杂芳族环,其含有1至3个选自O,N和S的杂原子且任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-4}烷基-,卤素和C_{1-3}卤烷基的基团取代。

2.根据权利要求1的干粉制剂,其中所述化合物为其马来酸盐的形式。

3.根据权利要求1的干粉制剂,其中该化合物是其游离碱的形式。

4.根据权利要求1至3中任一项的干粉制剂,其中所述化合物为具有质量平均直径1-10μm的细粉形式。

5.根据权利要求1至3中任一项的干粉制剂,其中所述化合物被微粉化。

6.根据权利要求1至3中任一项的干粉制剂,其包含选自乳糖、葡萄糖和甘露醇的稀释剂。

7.根据权利要求1至3中任一项的干粉制剂,其包含α-乳糖一水合物作为稀释剂。

8.根据权利要求1至3中任一项的干粉制剂,其包含硬脂酸镁或硬脂酸钙。

9.根据权利要求1至8中任一项的干粉制剂在制备用于治疗呼吸系统疾病的药物中的用途,其中所述呼吸系统疾病是COPD、特发性肺纤维化或哮喘。

10.根据权利要求1至8中任一项的干粉制剂在制备用于在患有一种或多种慢性病的患者中治疗炎症性疾病的加重的药物中的用途,其中所述慢性病是COPD、特发性肺纤维化或哮喘。

11.根据权利要求10的用途,其中所述干粉制剂与抗病毒剂联合使用。

12.根据权利要求11的用途,其中所述抗病毒剂是扎那米韦、奥塞米韦、帕拉米韦或拉尼米韦。

13.根据权利要求11的用途,其中所述抗病毒剂是奥塞米韦磷酸盐。

14.根据权利要求9至13中任一项的用途,其用于局部施用于肺。

15.一种干粉吸入器装置,其包括根据权利要求1至8中任一项的干粉制剂。

作为激酶抑制剂的吡唑基-脲

[0001] 本申请是与母案发明名称相同的分案申请,母案的中国申请号是201580019810.4,国际申请号是PCT/GB2015/050401,申请日是2015年2月13日。

发明领域

[0002] 本发明涉及化合物,其为p38有丝分裂原活化蛋白激酶家族(例如其α和γ激酶亚型)的抑制剂(本文中称为p38 MAP激酶抑制剂),和酪氨酸激酶的Src家族的抑制剂,和涉及其治疗用途,包括在药物组合物中的用途,尤其是在治疗炎性疾病,特别是肺部的炎性疾病,例如哮喘和COPD,以及胃肠道的炎性疾病,例如溃疡性结肠炎,肠易激病和克罗恩病和眼睛的炎性疾病,例如葡萄膜炎中的用途。

发明背景

[0003] 四种p38 MAPK同种型(分别为α,β,γ和δ),业证实各自在人中显示不同的组织表达模式。p38MAPKα和β同种型发现遍布于身体内,存在于许多不同类型的细胞中。α同种型在其炎症作用方面良好表征。虽然使用于小鼠中的化学遗传学方法的研究表明,p38 MAPKβ同种型在炎症中不起作用(O'Keefe,S.J.et al.,J.Biol.Chem.,2007,282(48),34663-71),但它可能经由调节COX2的表达而参与疼痛机制(Fitzsimmons,B.L.et al.,Neuroreport,2010,21(4),313-7)。这些同种型通过若干先前描述的小分子量化合物来抑制。早期的抑制剂种类,由于这些同种型的广泛组织分布而为剧毒,这导致该化合物的多重脱靶效应。此外,由于在临床研究中不可接受的安全性特征,相当数量抑制剂的发展业已中止(Pettus,L.H.and Wurz,R.P.,Curr.Top.Med.Chem.,2008,8(16),1452-67)。由于这些不利的影响随化学类型而变化,且该化合物具有独特的激酶选择性模式,观察到的毒性可以是结构相关的,而不是以p38的机制为基础。最近,已经开发对于p38α/βMAPK具有较大功效和特异性的化合物;然而,在治疗慢性炎性疾病,包括类风湿性关节炎(SCIO-469,Genovese et al.,J.Rheumatol.,2011,38,846-54;Pamapimod,Cohen et al.,Arthritis Rheum.,2009,60,335-344;BMS-582949,Schieven et al.,Arthritis Rheum.,2010,62,Suppl.10:1513)和COPD(Losmapimod,Watz et al.,Lancet Resp.Med.,2014,2,63-72)时所达到的功效水平一直令人失望。此外,值得注意的是,发现p38 MAPK抑制剂在一周的治疗后给IBD患者提供益处,其在4周的治疗期间并未持续(BIRB-796,Schreiber,S.etal.,Clin.Gastro.Hepatology,2006,4,325-334)。

[0004] 从这些研究中得到的重要结论是,使用靶特异性激酶抑制剂可能并不足以在复杂的炎性疾病中实现并维持治疗益处,其中多个免疫炎性通路和生物适应的失调可以绕过单一靶机制的阻断,从而导致响应损失。可以这样说,对于复杂的炎性疾病例如COPD,类风湿性关节炎和IBD,靶向一组激酶(其对于调节与病理关联的不同免疫炎性机制是关键的)的抑制剂将有更大的潜力以实现功效和持续治疗的响应。

[0005] p38 MAPK-α在调节炎性途径的作用已被广泛研究,并良好确立。对于p38 MAPKγ和δ同种型知之甚少,不同于α和β同工酶,其在特定的组织和细胞中表达。该p38 MAPK-δ同种

型在胰腺,睾丸,肺部,小肠和肾脏上表达更多。其亦在巨噬细胞中丰富,并可在嗜中性粒细胞,CD4+T细胞和内皮细胞中检出(Shmueli,O.et al.,Comptes Rendus Biologies,2003,326(10-11),1067-1072;Smith,S.J.Br.J.Pharmacol.,2006,149,393-404;Hale,K.K.,J.Immunol.,1999,162(7),4246-52;Wang,X.S.et al.,J.Biol.Chem.,1997,272(38),23668-23674)。对于p38 MAPKγ的分布所知甚少,尽管它在脑部,骨骼肌和心脏,以及在淋巴细胞和巨噬细胞中表达更多(Shmueli,O.et al.,Comptes Rendus Biologies,2003,326(10-11),1067-1072;Hale,K.K.,J.Immunol.,1999,162(7),4246-52;Court,N.W.et al.,J.Mol.Cell.Cardiol.,2002,34(4),413-26;Mertens,S.et al.,FEBS Lett.,1996,383(3),273-6)。p38 MAPK-γ和P38 MAPK-δ激酶在免疫重要且促炎性细胞类型中表达的证据,引起了相对于P38 MAPK-α的功能的兴趣。p38 MAPKγ和p38 MAPKδ的选择性小分子抑制剂目前无法药理上评估这些激酶的作用,尽管之前揭示的一个化合物,BIRB 796,已知具有泛同种型抑制活性。在比抑制p38 MAPKα和p38β所需的更高的化合物浓度时观察到p38 MAPKγ和δ同种型的抑制(Kuma,Y.,J.Biol.Chem.,2005,280,19472-19479)。此外,BIRB796亦通过上游激酶MKK6或MKK4损害p38 MAPK或JNK的磷酸化。Kuma讨论以下可能性,即抑制剂结合至MAPK蛋白质所造成的构象改变可以影响上游活化剂的磷酸化位置和停靠位置两者的结构,从而损害p38 MAPK或JNK的磷酸化。

[0006] p38 MAP激酶被认为在许多信号通路上扮演举足轻重的角色,所述通路涉及起始和维持在人类疾病例如严重哮喘和COPD中的慢性、持续性炎症(Chung,F.,Chest,2011,139(6),1470-1479)。现有大量的文献证明p38 MAP激酶是通过一列促炎性细胞因子来活化,且其激活造成额外促炎性细胞因子的聚集和释放。例如,Smith说明p38 MAP激酶抑制剂对于人类PBMC的TNFα释放的抑制功效。然而,由吸烟者和戒烟者肺部组织分离出来的巨噬细胞所生成的某些细胞因子(IL-8和GM-CSF)对于p38α/βMAPK抑制剂相对不敏感,且Smith建议,在这些细胞中表达的大量p38 MAPK-δ可以解释该化合物削弱的功效(Smith et al.,Br.J.Pharmacol.,2006,149,393-404)。Risco等,(Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2012,109,11200-11205)使用p38 MAPK-γ和p38 MAPK-δ基因敲除小鼠来研究这些p38同种型在通过巨噬细胞调节细胞因子生成的通路中的作用。这些研究确立了在小鼠中两种激酶对于包括促炎性细胞因子生成的先天免疫炎性响应是必需的。更近的,Criado,G.等人,(Arthritis Rheum.,2014,66(5),1208-17)证明了在炎性关节炎的小鼠模型中,与正常对照小鼠相比,在p38γ/δ-/-小鼠中降低的疾病严重性与较少细胞因子生成和免疫激活有关联,表示p38 MAPKγ和p38 MAPKδ为炎性关节病理学的重要调节剂。这些调查结果显示,除了p38 MAPKα之外,p38 MAPKγ和p38 MAPKδ也是涉及先天和适应性免疫反应的复杂疾病如COPD的潜在治疗指标。

[0007] 使用p38 MAP激酶抑制剂治疗慢性阻塞性肺病(COPD)亦已被研究。靶向p38 MAPKα/β的小分子抑制剂被证明可有效降低多种得自COPD患者,其通常为皮质类固醇不敏感(Smith,S.J.,Br.J.Pharmacol.,2006,149,393-404)以及在多种体内动物模型(Underwood,D.C.et al.,Am.J.Physiol.,2000,279,L895-902;Nath,P.et al.,Eur.J.Pharmacol.,2006,544,160-167)的细胞和组织中的炎症参数。Irusen和其同事亦曾提示通过在细胞核中降低糖皮质激素受体(GR)的结合亲和力,p38 MAPKα/β和皮质类固醇不敏感性可能牵涉其中(Irusen,E.et al.,J.Allergy Clin.Immunol.,2002,109,649-

657)。一系列p38 MAP激酶抑制剂的临床经验,包括AMG548,BIRB 796,VX702,SCIO469和SCIO323已被描述(Lee,M.R.and Dominguez,C.,Current Med.Chem.,2005,12,2979-2994)。

[0008] COPD是这样的病况,其中据报道,基础炎症显著抵抗吸入的皮质类固醇的抗-炎性作用。因此,治疗COPD的较好的策略是开发同时具有内在抗-炎性作用和增加COPD患者的肺组织对吸入的皮质类固醇的敏感性的能力的干预。Mercado的近期出版物证实,沉默p38 MAPKγ具有恢复对皮质类固醇的敏感性的潜力(Mercado,N.,et al.,Mol.Pharmacol.,2011,80(6):1128-1135)。P38 MAPKα(Mercado,N.et al.,PLoS ONE,2012,7(7),e41582,1-9)和JNK(Papi et al.,J.Allergy Clin.Immunol.,2013,132,1075-1085)业经报导具有调节皮质类固醇不敏感性的作用,且Armstrong等(JPET,2011,338,732-740)也表明混合的p38同种型抑制剂BIRB-796和皮质类固醇地塞米松对于COPD肺泡巨噬细胞具有协同的抗炎性作用。因此,使用较少p38α-特异性的MAP激酶抑制剂以治疗COPD和严重哮喘时,可能对患者有益。

[0009] 许多被诊断罹患哮喘或罹患COPD的患者继续患有不受控制的症状和他们的医学病况恶化,导致住院治疗。尽管使用最先进,目前可用的治疗方案,包括吸入性皮质类固醇和长效β-激动剂的组合产品,这种情况仍发生。在过去十年中累积的数据显示,未能有效的管理肺部疾病的潜在炎性组分是发生恶化的最可能原因。鉴于皮质类固醇和特别是吸入式皮质类固醇在治疗哮喘中作为抗炎性剂的既定功效,这些发现引起了热烈的研究。所得到的研究证实,某些环境损伤在患者肺部中引起皮质类固醇不敏感的炎性改变。一个例子是起因在病毒介导的上呼吸道感染(URTI)的响应,其在增加与哮喘和COPD有关的发病率中具有特别的重要性。

[0010] 流行病学研究揭露上呼吸道的病毒感染与已诊断罹患慢性呼吸道疾病的患者恶化的高百分比之间有强关联性。一些在这方面最引人注目的数据由罹患哮喘的儿童的纵向研究导出(Papadopoulos,N.G.et al.,Paediatr.Respir.Rev.,2004,5(3),255-260)。多种额外的研究所支持的结论是病毒感染可预期病情加重且提高疾病的严重性。例如已报道用鼻病毒的实验临床感染造成在用皮质类固醇治疗时无回应的哮喘患者中对组胺的支气管过度反应(Grunberg,K.et al.,Am.J.Respir.Crit.Care Med.,2001,164(10),1816-1822)。更多的证据衍生自罹患囊性纤维化的患者病情加重和HRV感染之间所观察到的关联性(Wat,D.et al.,J.Cyst.Fibros.,2008,7,320-328)。亦与此主体数据一致的发现是呼吸道病毒感染,包括鼻病毒,代表独立的风险因子,其与小儿肺移植接受者的12月存活率为负相关(Liu,M.et al.,Transpl.Infect.Dis.,2009,11(4),304-312)。

[0011] TLR3为内体病原模式识别受体,其感应在病毒感染期间生成的病毒dsRNA。在人类支气管上皮细胞(BEAS2B)中,该TLR3途径被激活以响应鼻病毒感染(RV1B和RV39)(Wang et al.,J.Immunol.,2009,183,6989-6997)。在确立的实验性哮喘的过敏性小鼠中,吸入的dsRNA和鼻病毒感染引起嗜中性粒细胞增加(Mahmutovic-Persson et al.,Allergy,2014,69(3),348-358)。在过敏性哮喘模型中,当与TLR3阳性对照比较时,感染鼻病毒的TLR3敲除小鼠证实降低了肺部嗜中性粒细胞和巨噬细胞的浸润且显著降低呼吸道炎症(Wang,Q.et al.,PLoS Pathog.,7(5),e1002070)。综合以上意见,这些观察结果显示TLR3-途径的激活在发展呼吸道炎症和呼吸道疾病加重以响应鼻病毒介导的呼吸道感染中可能起重要作用。

[0012] 在人类鼻病毒感染的细胞中,TLR3的活化已显示涉及c-Src激酶的受体募集和激活,其介导多种下游细胞效应。少数的研究显示细胞中Src(Src1或p60-Src)或Src家族激酶的激活与感染病毒后的特定响应相关联。这些包括以下报告,即经由c-Src依赖机制,腺病毒引起由PI3激酶介导的Akt的激活。Syk激酶活性据报导,通过在HRV感染中作为上游激酶的c-Src来控制(Lau et al.,J.Immunol.,2008,180,870-880)。亦有建议,鼻病毒-39所诱发的在上皮细胞中IL-8的生成取决于Src激酶的激活(Bentley,J.K.et al.,J.Virol.,2007,81:1186-1194)。最后,有人提出,Src激酶的激活涉及通过鼻病毒-14在上皮细胞和粘膜下层腺体中诱导黏蛋白生成(Inoue,D.and Yamaya,M.,Respir.Physiol.Neurobiol.,2006,154(3):484-499)。

[0013] 前文公开了抑制c-Src和Syk激酶两者的活性的化合物为对抗鼻病毒复制的有效试剂(Charron,C.E.et al.,WO 2011/158042)且抑制p59-HCK的化合物可有效对抗流感病毒复制(Charron,C.E.et al.,WO 2011/070369)。某些p38 MAPK抑制剂也被描述为呼吸道合胞病毒的复制抑制剂(Cass,L.et al.,WO 2011/158039)。

[0014] 总结以上原因,旨在治疗慢性呼吸道疾病并将抑制c-Src和p59-HCK激酶和抑制p38MAPK合并的化合物,预计将特别有效。

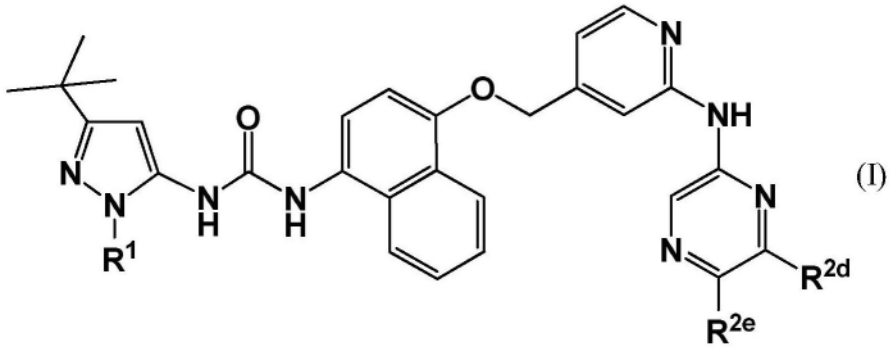
[0015] 除了在控制促炎性途径的活性的细胞信号转导事件中起重要作用以外,现今激酶酶亦被认定可调节一系列细胞功能的活性。近来已讨论过的那些中的是DNA完整性的维持(Shilo,Y.Nat.Rev.Cancer,2003,3,155-168)和细胞分裂的复杂过程的协调。最近发现的例子为描述一系列的抑制剂作用于所谓的“Olaharsky激酶”对于体外微核形成频率的影响的公布(Olaharsky,A.J.et al.,PLoS Comput.Biol.,2009,5(7),e1000446)。微核形成牵涉在,或有关于,有丝分裂过程的破坏,且因此为不想要的潜在毒性表现。糖原合酶激酶3α(GSK3α)的抑制经发现为特别重要的因子,其提高了激酶抑制剂促进微核形成的可能性。近来,用RNAi来抑制激酶GSK3β亦被报导可促进微核形成(Tighe,A.et al.,BMC Cell Biology,2007,8:34)。

[0016] 可能的是,通过优化剂量和/或通过改变给药途径而减弱由药物与Olaharsky激酶,如GSK3α,相互作用所产生的不利影响。然而,更有利的是鉴定治疗上有用的分子,其证实对于这些靶外酶具有很低或测不到的活性,因而对于有丝分裂过程引起很小破坏或无破坏,如在有丝分裂分析中所测定。

[0017] 考虑本文中所引述的文献,显而易见的是仍然需要鉴定和开发新的p38 MAP激酶抑制剂,其较目前可用的治疗具有改善的治疗潜力。想要的化合物为表现出优异的治疗指数的那些,至少发挥出与先前试剂相等有利功效,但在一或多方面,在相关的治疗剂量时毒性较低。因此,本发明的目的是提供这样的新化合物,其抑制p38 MAP激酶的酶活性,例如具有某些子类型的特异性(特别为α和γ),以及抑制在Src家族内的酪氨酸激酶的酶活性(特别为c-Src),因而具有良好抗炎特性,且适合于在治疗中使用。本发明的优选实施方案为这样的化合物,其对于Olaharsky激酶,如GSK3α显示弱或不具抑制活性。本发明的优选实施方案为这样的化合物,其抑制p59-HCK的酶活性。本发明的优选实施方案为这样的化合物,其对于SYK激酶显示弱抑制活性或不具抑制活性。

发明内容

[0018] 根据本发明,提供式(I)化合物:

[0019] 

(I)

[0020] 其中:

[0021] R^1代表

[0022] 

[0023] Q代表N或CH;

[0024] R^{2a},R^{2b}和R^{2c}独立选自氢,羟基,卤素,-C_{1-6}烷基,-C_{1-6}卤烷基,C_{3-5}环烷基;-C_{1-3}亚烷基-OH,-OC_{2-3}亚烷基-OH,-C_{1-6}烷氧基,-C_{1-3}亚烷基-N-(C_{1-3}烷基)$_2$,-N(C_{1-3}烷基)$_2$,-SC_{1-3}烷基和-C_{1-3}亚烷基-S-C_{1-3}烷基;

[0025] R^{2d}和R^{2e}定义如下:

[0026] (i)R^{2d}代表氢,其中1至3个碳原子任选被卤素(例如F)取代的-C_{1-8}烷基,-C_{0-2}亚烷基-Cyc,-C_{0-2}亚烷基-Het,-CH_2-J,-C≡C-CH_2-J,-NR^3R^4,-OR^5或-CN;且R^{2e}代表氢或-C_{1-6}烷基(例如甲基);或

[0027] (ii)R^{2e}代表-C_{0-2}亚烷基-Cyc,-C_{0-2}亚烷基-Het,-CO-K-Cyc,-CO-K'-Het,-CO-K'-HetAr,-CH_2-J,-CO-J',或其中1至3个碳原子任选被卤素(例如F)取代的-C_{1-8}烷基;且R^{2d}代表氢或-C_{1-6}烷基(例如甲基);或

[0028] (iii)R^{2d}和R^{2e}连接在一起代表C_{3-5}亚烷基链,其中所述亚烷基链中的一个碳原子,非位于邻接吡嗪环的位置,任选被O或NR^{2f}置换,或其中R^{2f}代表H或C_{1-3}烷基且其中所述亚烷基链的碳原子任选被一个或多个选自卤素(例如F),氧代和甲基的基团取代;

[0029] J和J'独立代表C_{1-10}烷基部分,其中1,2或3个碳原子被选自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,通过至少两个碳原子来分开,且其中1或2个碳原子任选被氧代取代,且该部分任选被1至3个卤素(例如F)基团取代,前提是J'不代表OH;

[0030] K和K'独立代表键或C_{1-10}亚烷基链,其中1,2或3个碳原子任选被选自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,通过至少两个碳原子来分开,且前提是K和K'均不代表O;

[0031] R^3和R^4独立代表H或-C_{1-8}烷基,任选被1至3个选自羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代且其中所述烷基中的1或2个碳原子任选被氧代取代;或R^3和R^4连接在一起使得-NR^3R^4一起代表4-7元杂环,其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代,其中通过至少两个碳原子而与氮原子分开的碳原

子,任选被选自O和N的杂原子置换;且其中亚甲基任选被氧代取代;或R^3代表C_{3-6}环烷基且R^4代表氢;

[0032] R^5代表-C_{1-8}烷基,其任选被1至3个选自羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团所取代,且其中1至3个碳原子任选被卤素(例如F)取代;

[0033] Het代表含有1或2个选自O,S和N的杂原子的4至7元非芳族杂环或含有1,2或3个选自O,S和N的杂原子的8至10元非芳族二环杂环,在任何一种情况下任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基-,C_{1-3}卤烷基,卤素(例如F),氧代,-N(C_{1-3}烷基)$_2$,-C(=O)C_{1-3}烷基,-C(=O)OC_{1-3}烷基,-C_{1-3}亚烷基-N-(C_{1-3}烷基)$_2$,-C_{1-3}亚烷基-O-C_{1-3}烷基,C_{3-6}环烷基和含有1或2个选自O,S和N的杂原子且任意被甲基取代的4-6元非芳族杂环的基团取代,前提是Het并非直接经由杂原子而连接至该吡嗪环,且其中亚甲基任选被氧代取代;

[0034] Cyc代表任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代的3至7元非芳族碳环,且其中亚甲基任选被氧代取代;且

[0035] HetAr代表含有1至3个选自O,N和S的杂原子且任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-4}烷基-,卤素和C_{1-3}卤烷基的基团取代的5-或6元杂芳族环;

[0036] 或其药学上可接受的盐。

[0037] 式(I)化合物与其药学上可接受的盐在本文中有时被称为“本发明化合物”或类似者。

附图简述

[0038] 图1显示测试化合物(作为本发明化合物的实施例2和参考化合物)在BEAS2B细胞中对鼻病毒诱发的IL-8释放的效果。

发明详述

[0039] 烷基可为分支链或直链。C_{1-8}烷基可例如代表C_{1-6}烷基,C_{1-4}烷基或C_{1-3}烷基。烷基的实例包括甲基,乙基,n-丙基,i-丙基,n-丁基,t-丁基和CH_2CHMe_2。在一个实施方案中,烷基指直链烷基。

[0040] C_{3-6}环烷基包括具有3-6环成员的环烷基,其可任选被甲基取代,例如环丙基,1-Me-环丙基,环丁基,环戊基和环己基。

[0041] 卤烷基意指被一个或多个卤素原子,例如1,2或3个卤素原子取代的烷基。卤素原子适当的为Cl,Br或F,尤其是F。卤烷基的实例包括-CF_3和CH_2CF_3。

[0042] 本文所用的烷氧基指直链或支链烷氧基,例如甲氧基,乙氧基,丙氧基,丁氧基。本文所用的烷氧基亦延伸至其中氧原子(例如单一氧原子)位于烷基链中的实施方案,例如-C_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基,例如-$CH_2CH_2OCH_3$或-CH_2OCH_3。因此,在一个实施方案中,烷氧基经由碳而连接至分子的其余部分,例如-C_{6-n}烷基-O-C_{6-m}烷基其中n=1-5,m=1-5且n+m=2-6。在一个实施方案中,烷氧基经由氧而连接至分子的其余部分,例如-OC_{1-6}烷基。在一个实施方案中,本公开涉及直链烷氧基。在一个实施方案中,烷氧基经由氧而连接至分子的其余部分但该烷氧基含有另一氧原子,例如-$OCH_2CH_2OCH_3$。

[0043] 当烷基可被卤素取代时,它们可适当地被Br,Cl或F,尤其是Cl或F,特别是F取代。实例包括CF_3和CH_2CF_3。

[0044] 除非另外说明,本文中使用的亚烷基指直链或支链碳连接基团,例如包括亚甲基,在两个其它部分之间。在一个实施方案中,亚烷基部分为直链亚烷基部分。

[0045] 本领域技术人员应明了,当指出碳原子被杂原子置换时,该杂原子可置换伯碳,仲碳或叔碳,其为CH_3,-CH_2-或-CH-基团,例如技术上适当,且烷基或亚烷基链上的氢或分支会适当填充该杂原子的化学价到该位置。因此,例如,当末端伯碳被氧杂原子置换时,该末端基团为醇。

[0046] Cyc基团可为完全饱和或部分未饱和,例如它们可含有一个C=C键。适当地,它们为完全饱和。

[0047] Het基团可为完全饱和或部分未饱和,例如它们可含有一个C=C键或C=N键。适当地,它们为完全饱和。

[0048] Het可代表的含有1或2个选自O,S和N的杂原子的4-7元非芳族杂环的实例包括氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪,吗啉,二噁烷,四氢呋喃和硫代吗啉。

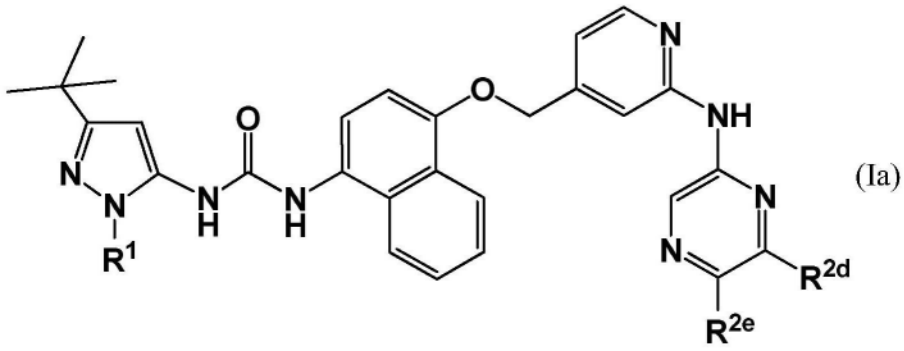
[0049] Het可代表的含有1或2个选自O,S和N的杂原子的8-10元非芳族二环杂环的实例包括八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪。

[0050] Het取代基可,例如,包括甲基,羟基,甲氧基,羟基甲基和氟,尤其是甲氧基。在一个实施方案中,Het不携带取代基。Het的其它实例为硫代吗啉。Het取代基的其它实例包括氧代,-COOMe,-COMe,-CH_2OMe,NMe_2,和-CH_2CH_2OH。Het取代基的其它实例为吗啉基。

[0051] 经取代的Het部分的实例包括3-甲氧基哌啶-1-基,4-甲氧基哌啶-1-基,3-甲氧基吡咯烷-1-基,3-羟基吡咯烷-1-基,1-甲基哌啶-3-基,1-甲基哌啶-4-基,1-甲基吡咯烷-3-基,4-羟基哌啶-1-基,3-羟基哌啶-1-基,3,4-二羟基吡咯烷-1-基,2,6-二甲基吗啉-4-基,1-甲基-氮杂环丁烷-3-基,4-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基,3-甲氧基甲基-氮杂环丁烷-1-基,3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-基,4-氟-氮杂环丁烷-1-基,4-氟哌啶-1-基,4,4-二氟哌啶-1-基,3-(吗啉-4-基)-四氢呋喃-3-基,3-氟吡咯烷-1-基,3-氟-哌啶-1-基,1-(2-羟基乙基)-哌啶-4-基,4-乙酰基-哌嗪-1-基,4-羧基甲基-哌嗪-1-基,4-甲基哌嗪-1-基,5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基,3-氧代-4-甲基-哌嗪-1-基,3-氧代-哌嗪-1-基,3-二氨基甲基-吡咯烷-1-基,4-乙基哌嗪-1-基,4-二甲基氨基-哌嗪-1-基,4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基,4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基,1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基和1,1-二氧代硫代吗啉-1-基。

[0052] 部分HetAr的实例包括5元杂芳族环,例如噻吩,吡咯,呋喃,咪唑,噻唑,噻二唑,吡唑和四唑和6元杂芳族环,例如吡啶,嘧啶和吡嗪。HetAr的示例性取代基包括甲基,甲氧基,卤素和三氟甲基。经取代的HetAr的实例为1-甲基-咪唑-2-基。

[0053] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物为式(Ia)化合物:

[0054] 

(Ia)

[0055] 其中：

[0056] R^1代表

[0057] 

[0058] Q代表N或CH；

[0059] R^{2a}，R^{2b}和R^{2c}独立选自氢，羟基，卤素，-C_{1-6}烷基，-C_{1-6}卤烷基，C_{3-5}环烷基；-C_{1-3}亚烷基-OH，-OC_{2-3}亚烷基-OH，和-C_{1-6}烷氧基；

[0060] R^{2d}和R^{2e}定义如下：

[0061] R^{2d}代表氢，其中1至3个碳原子任选被卤素(例如F)的-C_{1-8}烷基，-C_{0-2}亚烷基-Cyc，-C_{0-2}亚烷基-Het，-CH_2-J，-NR^3R^4，-OR^5或-CN；且R^{2e}代表氢或-C_{1-6}烷基(例如甲基)；或R^{2e}代表-C_{1-8}烷基其中1至3个碳原子任选被卤素(例如F)，-C_{0-2}亚烷基-Cyc，-C_{0-2}亚烷基-Het，-CO-K-Cyc，-CO-K'-Het，-CH_2-J，-CO-J'取代；且R^{2d}代表氢或-C_{1-6}烷基(例如甲基)；或

[0062] R^{2d}和R^{2e}连接在一起代表C_{3-5}亚烷基链，其中所述亚烷基链中的一个碳原子，非位于邻接吡嗪环的位置，任选被O或NR^{2f}置换，其中R^{2f}代表H或C_{1-3}烷基且其中所述亚烷基链的碳原子任选被一个或多个选自卤素(例如F)，氧代和甲基的基团取代；

[0063] J和J'独立代表C_{1-7}烷基部分其中1，2或3个碳原子被选自O和N的杂原子置换，前提是任何两个杂原子，如果存在，通过至少两个碳原子来分开，且其中1或2个碳原子任选被氧代取代，且该部分任选被1至3个卤素(例如F)基团取代，前提是J'不代表OH；K和K'独立代表键或C_{1-7}亚烷基链其中1，2或3个碳原子任选被选自O和N的杂原子置换，前提是任何两个杂原子，如果存在，通过至少两个碳原子来分开，且前提是K和K'均不代表O；

[0064] R^3和R^4独立代表H或-C_{1-8}烷基，其任选被1至个选自羟基，C_{1-3}烷氧基，羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代，且其中所述烷基中的1或2个碳原子任选被氧代取代；或R^3和R^4连接在一起使得-NR^3R^4一起代表4-7元杂环，其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基，羟基，C_{1-3}烷氧基，羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代，其中通过至少两个碳原子而与氮原子分开的碳原子，任选被选自O和N的杂原子置换；且其中亚甲基任选被氧代取代；

[0065] R^5代表-C_{1-8}烷基，其任选被1至3个选自羟基，C_{1-3}烷氧基，羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代，且其中1至3个碳原子任选被卤素(例如F)取代；

[0066] Het代表含有1或2个选自O，S和N的杂原子的4-7元非芳族杂环，其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基，羟基，C_{1-3}烷氧基，羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)基团取代，前提是Het并非直接经由杂原子连接至吡嗪环，且其中亚甲基任选被氧代取代；且

[0067] Cyc代表3-7元非芳族碳环,其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代,且其中亚甲基任选被氧代取代;

[0068] 或其药学上可接受的盐。

[0069] 关于式(I)化合物和式(Ia)化合物(如果适当):

[0070] 适当地,Q代表CH。

[0071] 当Q代表N,其优选在相对于连接吡唑环的点的间位(亦即Q代表任选取代的吡啶-3-基)。

[0072] 当R^1代表经取代的吡啶-3-基,适当地,R^{2b}为氢且R^{2a}为在位置6的取代基。

[0073] 当R^1代表经取代的噻吩-2-基,适当地,R^{2c}为在位置5的取代基。

[0074] 当R^1代表经取代的噻吩-3-基,适当地,R^{2c}为在位置5的取代基。

[0075] 当Q代表CH,适当地,R^{2b}为氢且R^{2a}为在位置4的取代基。

[0076] 适当地,R^{2a}不为氢。因此适当地,R^{2a}代表Cl,F,CF_3,$-CH_2OH$,-OH,$-C_{1-6}$烷基例如甲基,乙基或异丙基或C_{1-6}烷氧基例如甲氧基,更适当地,$-CH_2OH$,-OH,$-C_{1-6}$烷基例如甲基或乙基或C_{1-6}烷氧基例如甲氧基,最适当地,R^{2a}代表甲基或甲氧基尤其是甲基。R^{2a}亦可,例如,代表$-CH_2CH_2OH$,甲氧基甲基-,甲氧基乙基-或甲氧基乙氧基-。

[0077] 适当地,R^{2b}代表氢或甲基,尤其是氢。

[0078] 适当地,R^{2c}代表$-C_{1-6}$烷基,例如甲基。

[0079] 适当地,R^1代表苯基或吡啶基,其被R^{2a}取代(且R^{2b}代表氢)尤其是被R^{2a}取代的苯基。

[0080] 适当地,R^1代表3-甲基-苯基,4-甲基-苯基,4-甲氧基苯基,6-甲氧基-吡啶-3-基,5-甲基-噻吩-2-基,5-甲基-噻吩-3-基,4-羟甲基苯基,4-羟基苯基,3-甲基-4-甲氧基苯基,4-异丙基-苯基,4-乙基苯基,4-氯苯基,3-氯-4-甲氧基苯基,3-氯苯基,3-氟苯基,3,4-二甲基苯基或3-三氟甲基-4-甲基苯基。

[0081] 其它适当的R^1部分包括3-甲氧基苯基,3-硫代甲基苯基,4-硫代甲基苯基,6-(二甲基氨基)吡啶-3-基,6-甲基吡啶-4-基,6-甲氧基吡啶-4-基,3-异丙基苯基,3-氟-4-甲氧基苯基,3-氟-4-乙氧基苯基,3-氟-4-甲基苯基,3-氟-5-甲基苯基,3-甲基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基,3-乙基苯基,3-羟基甲基苯基,3-(2-羟基乙基)苯基,3-甲氧基-4-甲基苯基,3-甲氧基-5-甲基苯基,6-甲基-吡啶-3-基,3-甲氧基-5-氟苯基,4-氟苯基,3-甲基-4-乙氧基苯基,3-甲基-5-甲氧基苯基,3-甲基-5-氟苯基,3-甲氧基甲基苯基,4-甲氧基甲基苯基,3-(2-甲氧基乙氧基)苯基,3-二甲基氨基甲基苯基和4-二甲基氨基甲基苯基。

[0082] 更适当地,R^1代表3-甲基-苯基,4-甲基-苯基,4-甲氧基苯基,6-甲氧基-吡啶-3-基,5-甲基-噻吩-2-基或5-甲基-噻吩-3-基,最适当地,3-甲基-苯基或4-甲基-苯基,尤其是4-甲基-苯基。

[0083] 适当地,J代表C_{1-7}烷基部分(例如C_{1-5}烷基部分),其中1或2(例如1)个碳原子被选自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,由至少2个碳原子来分开且其中1个碳原子任选被氧代取代。

[0084] 在一个实施方案中,J代表NHCOMe,$CONH_2$,$CONMe_2$CONHMe,OH或NH_2,尤其是CONHMe,OH或NH_2。J的替代实例包括OMe,CH_2OMe,CH_2CH_2OMe,CH_2CH_2OH,CH_2OH和$CONHCH_2CH_2OMe$。

[0085] 适当地,J'代表C_{1-7}烷基部分(例如C_{1-5}烷基部分),其中1或2(例如1)个碳原子被选

自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,由至少2个碳原子来分开,且其中1个碳原子任选被氧代取代,前提是J'不代表OH。

[0086] 在一个实施方案中,J'代表NMe_2,NHMe或$NHCH_2CH_2OMe$,尤其是NHMe或$NHCH_2CH_2OMe$。J'的替代实例包括NHEt,$NHCH_2CH_2OH$,$NMeCH_2CH_2CMe_2OH$,$N(CH_2CH_2OMe)_2$,$NHCH_2CMe_2OMe$,$NHCH_2CH_2OCHMe_2$,$NHCH_2CH_2OCMe_3$,$NHCH_2CH_2CH_2OH$,$NHCH_2CH_2CH_2OMe$,$NMeCH_2CH_2CH_2OH$,$NMeCH_2CH_2OMe$和$NHCH_2CH_2CH_3$。

[0087] 适当地,J'的第一个原子为N。

[0088] 适当地,K和K'独立代表键或C_{1-4}亚烷基链,其中1或2(例如1)个碳原子任选被选自O和N的杂原子置换,前提是任何两个杂原子,如果存在,通过至少两个碳原子来分开且前提是K和K'均不代表O。

[0089] 在一个实施方案中,K'代表键。在另一个实施方案中,K'代表NCH_2CH_2。K'的替代实例包括NH,NCH_2,$NCH_2CH(OH)CH_2$,$NCH(Me)CH_2$,$NCH_2CH_2CH_2$,NCH_2CMe_2和$NCMe_2CH_2$。

[0090] K可,例如,代表上文对于K'描述的特定基团。

[0091] 适当地,R^3和R^4独立代表H或-C_{1-8}烷基,其任选被1或2(例如1)个选自羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代,且其中所述烷基中的1个碳原子任选被氧代取代;或R^3和R^4连接在一起使得-NR^3R^4一起代表4-7元杂环,其任选被1至3个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代,其中通过至少两个碳原子而与氮原子分开的碳原子,任选被选自O和N的杂原子置换;且其中,亚甲基任选被氧代取代。

[0092] 适当地,R^3和R^4独立代表H或-C_{1-8}烷基例如独立代表C_{1-4}烷基例如各自代表甲基。R^3的其它实例包括乙基和OCH_2OMe。

[0093] 当R^3和R^4连接在一起,适当地,-NR^3R^4代表-氮杂环丁烷-1-基,-吡咯烷-1-基,哌啶-1-基,-N-吗啉基或4-甲基-哌嗪-1-基和其经取代的衍生物,例如3-羟基-氮杂环丁烷-N-基和3-氟-氮杂环丁烷-N-基。

[0094] 适当地,R^5代表-C_{1-8}烷基,其任选被1或2(例如1)个选自羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代。

[0095] 适当地,R^5代表C_{1-8}烷基例如C_{1-4}烷基,例如甲基。R^5的其它实例包括CH_2CH_2OH和CH_2CHMe_2。

[0096] 适当地,Het代表含有1或2个选自O和N的杂原子的5-7(例如5-6)元非芳族杂环,其任选被1或2(例如1)个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代,前提是Het并非直接经由杂原子而连接至吡嗪环且其中亚甲基任选被氧代取代。

[0097] 适当地,Het代表吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,N-甲基哌嗪基或吗啉基,特别是吡咯烷基,哌啶基或吗啉基。

[0098] 适当地,Het经由氮原子而连接至-C_{1-2}亚烷基Het部分的-C_{1-2}亚烷基。

[0099] 适当地,Het经由氮原子而连接至-CO-K'-Het部分的K'。

[0100] 适当地,Cyc代表3-6(例如3-5)元非芳族碳环(尤其是完全饱和环),其任选被1或2(例如1)个选自C_{1-3}烷基,羟基,C_{1-3}烷氧基,羟基C_{1-3}烷基和卤素(例如F)的基团取代,且其中亚甲基任选被氧代取代。

[0101] 适当地,Cyc代表环丙基,环丁基,环戊基或环己基,尤其是环丙基。

[0102] 当R^{2e}代表-CO-K'-Het,实例包括-CO-Het,其中Het选自氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,

4-甲氧基哌啶和吗啉基,在各情况中Het经由氮原子而连接至-CO-。

[0103] 当R^{2d}代表-C≡C--CH_2-J,实例包括-C≡C--CH_2-OMe。

[0104] 当R^{2d}和R^{2e}连接在一起代表C_{3-5}亚烷基链,其中所述亚烷基链中的一个碳原子,非位于邻接吡嗪环的位置,任选被O或NR^{2f}置换,其中R^{2f}代表H或甲基,且其中在所述亚烷基链上的碳原子任选被一个或多个选自F和甲基的基团取代,实例包括CH_2NHCH_2-,-CH_2)$_4$-,-$CH_2CH_2OCH_2$-,-$CH_2CH_2NHCH_2$-,-$CH_2CH_2NMeCH_2$-,-$CH_2OCH_2CH_2$-,$CH_2NHCH_2CH_2$-,-(CH_2)$_5$-,-$CH_2CHFCH_2CH_2$-和-$CH_2CHMeCH_2CH_2$-。例如,R^{2d}和R^{2e}可通过-(CH_2)$_3$-或-(CH_2)$_4$-链而连接在一起,

[0105] 适当地(i)R^{2d}代表-NMe_2,OMe,-OCH_2CH_2OH,3-羟基-氮杂环丁烷-N-基,3-氟-氮杂环丁烷-N-基,甲基,乙基,环丙基,-CN,CH_2OH,CH_2CONH_2,$CH_2CONHMe$或CH_2CONMe_2(更适当地甲基,乙基,环丙基,-CN,CH_2OH,CH_2CONH_2,$CH_2CONHMe$或CH_2CONMe_2,最适当地甲基,乙基,环丙基或-CN)和R^{2e}代表H;或(ii)R^{2e}代表甲基,乙基,环丙基,-CH_2OH,-CONH(CH_2)$_2$-N-吗啉基,-CO-吡咯烷-N-基,-CO-哌啶-N-基,-CO-(4-甲氧基)哌啶-N-基,-CO-吗啉-N-基,-$CONMe_2$,-$CH_2NHCOMe$-$CH_2CONHMe$,-CH_2CONMe_2,-CH_2CONH_2,-CONHMe,-CONH(CH_2)$_2$OMe或-CH_2NH_2(更适当地甲基,乙基,环丙基,-CH_2OH,-CONH(CH_2)$_2$-N-吗啉基,-CO-吡咯烷-N-基,-CO-(4-甲氧基)哌啶-N-基,-$CH_2CONHMe$,-CONHMe,-CONH(CH_2)$_2$OMe或-CH_2NH_2)和R^{2d}代表H;或(iii)R^{2d}和R^{2e}各个代表H;或(iv)R^{2d}和R^{2e}各代表甲基。

[0106] 或者,适当地(v)R^{2d}代表环丁基,环戊基,吡咯烷-1-基,异丙基,二甲基氨基,氨基,NHCOCH_2OMe,(CH_2)$_2$OMe,(CH_2)$_3$OMe,(CH_2)$_3$OH,4-吡喃基,乙氧基,NHCHMe_2,吗啉-4-基,NH-环丙基,NHMe,OCH_2CH_2OH,OCH_2CHMe_2,3-羟基-氮杂环丁烷-1-基,CH_2CH_2OH,n-丙基,$CH_2CONHCH_2CH_2OMe$,CH_2-吗啉-4-基,C≡C--CH_2OMe,或1-甲基-哌啶-4-基和R^{2e}代表氢;或(vi)R^{2e}代表CONH(CH_2)$_2$OH,CONH(CH_2)$_2$-(3-甲氧基)哌啶-1-基,CO-(4-甲氧基)哌啶-1-基,$CONMeCH_2CH_2OMe$,CO-(3-甲氧基)-吡咯烷-1-基,CO-(3-羟基)-吡咯烷-1-基,$CONHCH_2CH_2CMe_2OH$,CON(CH_2CH_2OMe)$_2$,$CONHCH_2CMe_2OMe$,$CONHCH_2CH_2$(哌啶-1-基),CONH(1-Me)-哌啶-4-基,$CONHCH_2$(1-Me)-哌啶-4-基,CONH-(1-Me)-吡咯烷-3-基,$CONHCH_2CH_2$-(4-OH)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2$(2,6-二甲基)-吗啉-4-基,$CONHCH_2CH_2$吡咯烷-1-基,$CONHCH_2CH$(OH)CH_2吗啉-4-基,CONH-(1-Me)-哌啶-3-基,CONH-(1-Me)-氮杂环丁烷-3-基,$CONHCH_2CH_2$-(2-Me)-咪唑-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(4-COOMe)-哌嗪-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(4-OMe)-哌啶-1-基,CONH-(3-吗啉-4-基)-四氢呋喃-3-基,$CONHCH_2CH_2$-(4,4-二氟)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(3-OH)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(4-F)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(3-OH)-吡咯烷-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(3-OMe)-吡咯烷-1-基,$CONHCH_2$-(1-Me)-哌啶-4-基,$CONHCH_2CH_2$-(3-F)-吡咯烷-1-基,$CONHCH_2CH_2$-(3-F)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2$(4-乙酰基)-哌嗪-1-基,CONH(1-CH_2CH_2OH)-哌啶-4-基,OMe,$CONHCH_2CH_2OMe$,CO-(3-OH)-吡咯烷-1-基,CO-(4-OMe)-氮杂环丁烷-1-基,$CONHCH_2CH_2O$iPr,$CONHCH_2CH_2O$t-Bu,CO-(3-OH)-吡咯烷-1-基,CO-(4-OH)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2CH_2OH$,CO-氮杂环丁烷-1-基,CO-(4-Me)-哌嗪-1-基,CO-(4-F)-哌啶-1-基,CO-(4-Me)-哌啶-1-基,$CONHCH_2CH_2CH_2OMe$,$CH_2CH_2CH_2OMe$,CH_2OMe,CONHEt,$CONHCH_2CH_2CH_3$,CO-(4-F)-氮杂环丁烷-1-基,CH_2OMe,CO-(3-OMe)-吡咯烷-1-基,$CONMeCH_2CH_2OMe$,CO-(4-OMe)-哌啶-1-基,CO-(2,6-二-Me)-吗啉-4-基,$CONMeCH_2CH_2CH_2OH$,CO-(3-OMe)-氮杂环丁烷-1-基,CO-(3-CH_2OMe)-氮杂环丁烷-1-基,$CONHCH_2CH_2CH_2OH$,CO-

(3-OH)-哌啶-1-基,CO-(3-OMe)-哌啶-1-基,CO-4-乙酰基哌嗪-1-基,CO-(5-氧代)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基,CO-(3-F)-吡咯烷-1-基,CO-1,1-二氧代硫代吗啉-4-基,CO-3-氧代-4-甲基-哌嗪-1-基,CO-(4,4-二氟)-哌啶-1-基,CO-(3,4-二羟基)-吡咯烷-1-基,CO-3-氧代哌嗪-1-基,CO-(3-二甲基氨基)-吡咯烷-1-基,$CONHCH_2CH_2$(4-Me-哌嗪-1-基),CH_2-吗啉-1-基,$CONHCH_2CH_2$(1-Me-哌啶-4-基),$CONHCH_2CH_2NMe_2$,$CONHCH_2CH_2$吗啉-1-基,CO-(4-Et)-哌嗪-1-基,CO-4-二甲基氨基-哌嗪-1-基,CO-(4-$CH_2CH_2NMe_2$)哌嗪-1-基,CO-(4-甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基,CO-(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基),CH_2(4-Me-哌嗪-1-基),$CONHCHMeCH_2$吗啉-1-基,$CONHCH_2CH_2CH_2$吗啉-1-基,$CONHCH_2CH_2CH_2$(4-Me-哌嗪-1-基),$CONHCH_2CMe_2$-吗啉-1-基,CONH-(N-CH_2CH_2OMe-哌啶-4-基),CO-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基),$CONHCMe_2CH_2$(N-吗啉基)或$CONHCH_2$(1-Me-咪唑-2-基)和R^{2d}代表氢;或(vii)R^{2d}代表环丙基或乙基和R^{2e}代表甲基;或(viii)R^{2d}代表甲基或乙基和R^{2e}代表乙基。

[0107] 在一个实施方案中,R^{2d}和R^{2e}均代表氢。在另一个实施方案中,R^{2d}和R^{2e}均代表甲基。在一个实施方案中,R^{2e}代表乙基且R^{2d}代表氢。

[0108] 适当地,R^{2d}和R^{2e}部分不含有连接至邻接吡嗪环的碳原子上的任何F原子。

[0109] 适当地,R^{2f}代表H或甲基,尤其是H。

[0110] 式(I)化合物的实例包括:

[0111] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0112] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0113] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0114] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0115] 1-(4-((2-((5-(氨基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0116] N-((5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)乙酰胺;

[0117] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0118] 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0119] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0120] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0121] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-氰基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0122] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基

氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0123] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0124] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0125] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0126] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0127] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-吗啉代乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0128] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0129] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0130] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0131] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0132] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0133] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0134] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0135] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0136] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0137] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0138] 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N-甲基乙酰胺;

[0139] 2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺;

[0140] 2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺;

[0141] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0142] 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺;

[0143] 2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N-甲基乙酰胺;

[0144] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0145] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吗啉-4-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0146] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0147] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0148] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0149] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0150] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0151] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0152] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0153] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0154] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0155] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0156] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0157] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丁基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0158] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环戊基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0159] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0160] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0161] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨

基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;和

[0162] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0163] 和其中任一种的药学上可接受的盐。

[0164] 化合物式(I)的其它实施例化合物包括:

[0165] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0166] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0167] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0168] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0169] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0170] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0171] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0172] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0173] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.;

[0174] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0175] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0176] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0177] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0178] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0179] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0180] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-异丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0181] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0182] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0183] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0184] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-3-甲基丁基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0185] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0186] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0187] 1-(3-(叔丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0188] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲基硫代)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0189] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0190] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0191] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0192] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0193] (R)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0194] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0195] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0196] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0197] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0198] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基-3-吗啉代丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0199] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0200] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0201] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0202] 甲基4-(2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯;

[0203] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0204] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-((3R,4R)-4-吗啉代四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0205] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0206] (R)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0207] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0208] (R)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0209] (R)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0210] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0211] (R)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0212] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-氟哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0213] N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0214] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0215] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0216] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0217] 1-(4-((2-((6-氨基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0218] N-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0219] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0220] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡

嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0221] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0222] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0223] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0224] 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0225] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0226] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0227] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0228] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(异丙基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0229] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-吗啉代吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0230] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0231] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0232] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0233] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-异丁氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0234] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0235] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-异丙氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0236] N-(2-(叔丁氧基)乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0237] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0238] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-羟基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0239] 1-(4-((2-((5-(氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0240] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-乙基-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0241] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6,7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0242] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0243] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0244] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0245] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0246] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0247] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0248] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0249] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6,7,8-四氢喹喔啉-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0250] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0251] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0252] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0253] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0254] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0255] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0256] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0257] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0258] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0259] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基

氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0260] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲基硫代)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0261] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0262] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0263] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0264] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0265] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0266] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(3-羟基丙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0267] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0268] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0269] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0270] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0271] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0272] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0273] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0274] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0275] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0276] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0277] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0278] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0279] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0280] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0281] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0282] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(2-羟基乙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0283] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0284] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0285] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0286] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0287] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-氟哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0288] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0289] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0290] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0291] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0292] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0293] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0294] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0295] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0296] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0297] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0298] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡

啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0299] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0300] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0301] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0302] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-乙基吡嗪-2-甲酰胺;

[0303] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-丙基吡嗪-2-甲酰胺;

[0304] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0305] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0306] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0307] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0308] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0309] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0310] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0311] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0312] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0313] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0314] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0315] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0316] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0317] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0318] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0319] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0320] 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

[0321] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0322] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0323] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0324] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0325] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0326] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0327] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0328] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0329] 1-(3-(叔丁基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0330] 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0331] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0332] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0333] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0334] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基丙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;

[0335] 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0336] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0337] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡

咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0338] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0339] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0340] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0341] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0342] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0343] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0344] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0345] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0346] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0347] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0348] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(2-羟基乙基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0349] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0350] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0351] 1-(4-((2-((5-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0352] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0353] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-氟吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0354] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0355] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0356] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-氟吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0357] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0358] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0359] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0360] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-氧代哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0361] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0362] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0363] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0364] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0365] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0366] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0367] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0368] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0369] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0370] (R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0371] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0372] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0373] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0374] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0375] 1-(3-(叔丁基)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0376] 1-(3-(叔丁基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨

基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0377] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0378] 1-(3-(叔丁基)-1-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0379] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0380] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0381] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-吗啉代乙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0382] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-乙基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0383] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0384] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0385] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0386] (S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0387] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0388] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0389] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-吗啉代丙烷-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0390] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-吗啉代丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0391] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0392] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-2-吗啉代丙基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0393] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0394] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-乙基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0395] 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0396] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0397] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(1-甲基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲;

[0398] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-1-吗啉代丙烷-2-基)吡嗪-2-甲酰胺;和

[0399] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0400] 和其中任一种的药学上可接受的盐。

[0401] 在一个实施方案中,式(I)化合物不为1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲或其药学上可接受的盐。

[0402] 式(I)化合物可以药学上可接受的盐的形式制备或使用,包括式(I)化合物能够形成的治疗活性的无毒性酸加成盐。这些药学上可接受的酸加成盐可通过用这样的适当酸在适当溶剂或溶剂混合物中处理游离碱形式而方便地得到。适当酸包括,例如,无机酸例如氢卤酸,例如氢氯酸或氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等;或有机酸,例如,乙酸,丙酸,羟基乙酸,乳酸,丙酮酸,丙二酸,琥珀酸,马来酸,富马酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,甲磺酸,乙磺酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,环拉酸,水杨酸,对氨基水杨酸,双羟萘酸等。反之,所述盐形式可通过用适当碱处理而转化为游离碱形式。式(I)化合物酸的其它盐类包括元素周期表1族和2族的金属盐类,例如钠,钾,钙和镁盐,和铵盐。这些药学上可接受的盐可通过用这样的适当碱在适当溶剂或溶剂的混合物中处理游离碱形式而方便得到。

[0403] 本文提供的本发明延伸至式(I)化合物的所有立体异构体。本文中所使用的术语立体异构体指具有相同分子式和键合原子序列(构成)的异构分子,但不同之处仅在于它们原子在空间的三维取向。

[0404] 如本文中所使用,式(I)化合物的定义意欲包括所述化合物的所有互变异构体,和所述化合物的溶剂合物(包括所述化合物的盐的溶剂合物),除非上下文另外明确说明。溶剂合物的实例包括水合物。

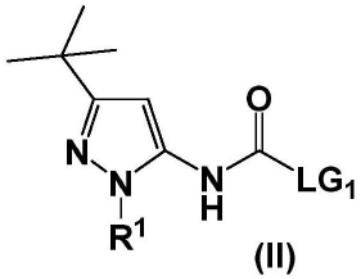
[0405] 本文提供的本发明延伸至式(I)化合物的前药,也就是说,在体内分解和/或代谢而提供活性式(I)化合物的化合物。前药的一般实例包括简单酯,和其它酯例如混合的碳酸酯,氨基甲酸酯,糖苷,醚,缩醛和缩酮。

[0406] 本发明另一方面提供式(I)化合物的一种或多种代谢产物,特别是保留式(I)化合物的一种或多种治疗活性的代谢产物。代谢产物,如本文所使用的,在体内由式(I)化合物代谢而产生的化合物,例如但不限于,氧化性代谢产物和/或例如由O-去烷化而产生的代谢产物。

[0407] 所公开的化合物包括这样的化合物,其中所指定的原子是天然存在或非天然存在的同位素。在一个实施方案中,同位素为稳定的同位素。因此本公开的化合物包括,例如含氘化合物等。

[0408] 本公开亦延伸至本文定义的化合物的所有多晶型形式。

[0409] 制备式(I)化合物或其经保护的衍生物的第一种方法包括将式(II)化合物

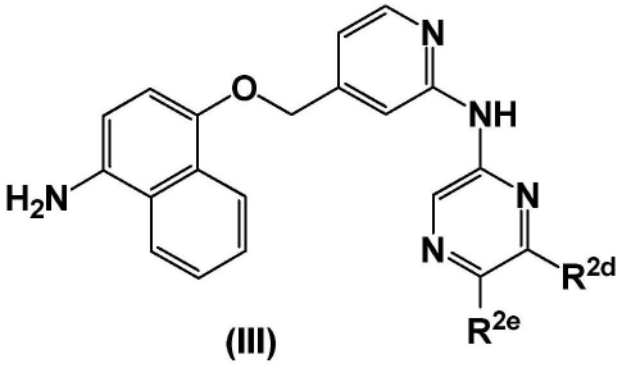
[0410] 

(II)

[0411] 或其经保护的衍生物

[0412] 其中LG^1代表离去基团;

[0413] 与式(III)化合物

[0414] 

(III)

[0415] 或其经保护的衍生物进行反应;

[0416] 且任选将产物去保护而得到式(I)化合物。

[0417] 在式(II)化合物中,离去基团LG^1的实例包括卤素(尤其是Cl,Br)和芳基氧基-,尤其是苯氧基-。

[0418] 式(II)化合物可任选以其中侧链R^1经保护的形式使用。

[0419] 式(III)化合物可任选以其中侧链R^{2d}或R^{2e}经保护的形式使用。

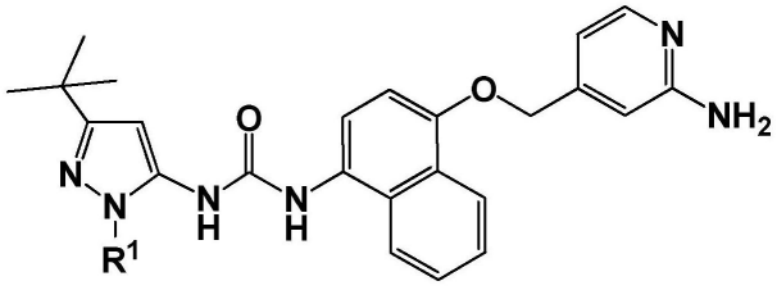
[0420] 适当的保护基和它们的除去手段如下文所述。

[0421] 式(II)和(III)化合物的反应的适当条件包括将(II)和(III)的混合物在适当溶剂例如THF,DCM或乙酸异丙酯中用三乙胺或Hunig氏碱处理并将反应温热至例如40℃的温度。

[0422] 制备式(I)化合物的第二种方法包括修饰另一种式(I)化合物。因此,具有特定R^{2d}或R^{2e}基团的式(I)化合物可转化为具有不同R^{2d}或R^{2e}基团的式(I)化合物。

[0423] 通过阐述方式,式(I)化合物,其中R^{2d}含有羧酸基团,可通过与胺进行反应而转化为相应酰胺。胺与酸进行反应以形成酰胺的条件为本领域技术人员所熟知且包括用偶合剂例如HATU在溶剂例如DCM中任选在碱例如Hunig's碱存在下处理胺和酸的混合物。其它方法包括将酸转化为酰基氯或酐,接着用胺在碱例如Hunig's碱存在下在溶剂例如DCM中处理。类似的,式(I)化合物,其中R^{2d}含有伯胺基或仲胺基,可通过与活化羧酸(例如以酐的形式)进行反应而转化为相应的酰胺。某些式(I)化合物,其中R^{2e}代表-CO-K'-Het,可由式(I)化合物,其中R^{2e}代表CO-J',制备。

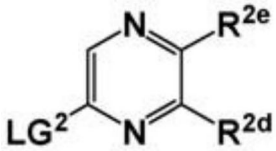
[0424] 制备式(I)化合物的第三种方法包括将式(IV)化合物

[0425] 

(IV)

[0426] 或其经保护的衍生物，

[0427] 与式(V)化合物

[0428] 

(V)

[0429] 其中LG^2代表离去基团，例如卤素且尤其是Cl，或其经保护的衍生物进行反应，

[0430] 且任选将产物去保护而得到式(I)化合物。

[0431] 式(IV)化合物可任选以其中侧链R^1经保护的形式来使用。

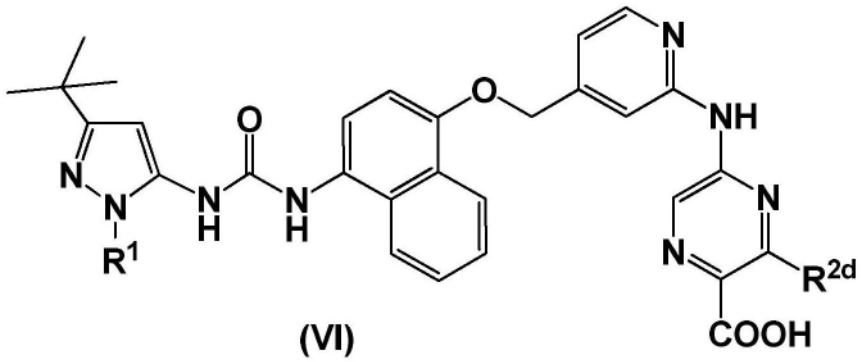
[0432] 式(V)化合物可任选以其中侧链R^{2d}或R^{2e}经保护的形式使用。

[0433] 适当的保护基和它们的除去手段如下文所述。

[0434] 式(IV)和(V)化合物的反应的适当条件包括通常用于Buchwald反应的那些条件，亦即将(IV)和(V)在溶剂例如1,4-二噁烷中的溶液，用钯源和配体例如$Pd_2(dba)_3$和BINAP和碱例如叔丁醇钠或碳酸铯在升高温度时处理。

[0435] 可替代的配体包括二苯基膦二茂铁和三苯基膦；可替代的钯源包括乙酸钯(II)和四(三苯膦)钯(0)；可替代的碱包括双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂和磷酸钾；可替代的溶剂包括THF和甲苯。更广泛范围的条件，参见Surry,D.S.,Buchwald,S.L.(2008),"Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination",Angew.Chem.Int.Ed.,47,6338-6361,和其中的参考文献。

[0436] 制备式(I)化合物的第四种方法，其中R^{2e}代表-CO-J'其中连接至CO的J'原子为N，包括将式(VI)化合物

[0437] 

(VI)

[0438] 与式HNJ"化合物进行反应，其中J"代表部分J'的其余部分。

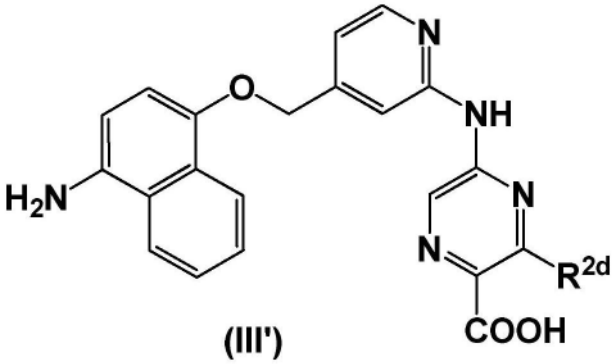
[0439] 式(VI)化合物与式HNJ”化合物的反应的适当条件包括将HNJ”和(VI)的混合物用偶合剂例如HATU在溶剂例如DCM中任选在碱例如Hunig’s碱存在下处理。

[0440] 式HNJ”化合物为已知或可通过技术人员已知的方法制备。

[0441] 式(VI)化合物可通过类似于本文中说明的制备式(I)化合物的那些方法来制备。

[0442] 任选,式(VI)化合物或在其制备步骤中携带-COOH取代的吡嗪的中间体可以其中所述COOH基团经保护的形式(例如作为羧酸的烷基酯例如甲基酯或乙基酯)来制备。羧酸可由其烷基酯衍生物通过用碱(例如LiOH)处理而再生。

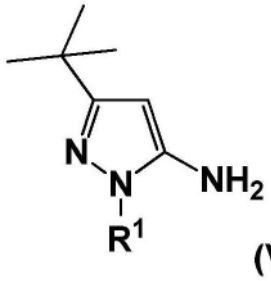
[0443] 因此,例如,式(VI)化合物可通过将式(II)化合物与式(III’)化合物进行反应而制备:

[0444] 

(III')

[0445] 式(III’)化合物通过将其相应的烷基酯衍生物(例如其甲基酯衍生物)通过用碱(例如LiOH)处理进行水解而制备。

[0446] 式(II)化合物可通过将式(VII)化合物

[0447] 

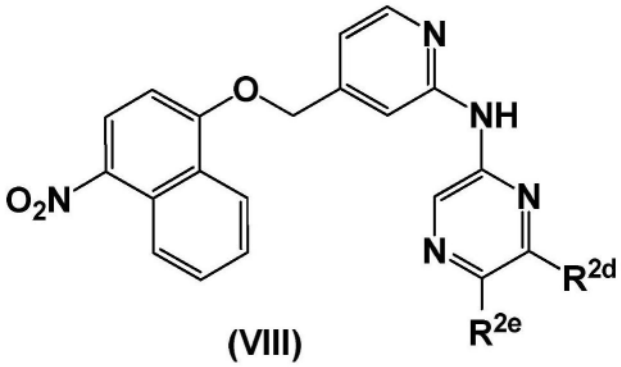
(VII)

[0448] 与式$LG^1C(=O)LG^3$化合物进行反应而制备,其中LG^3代表离去基团,例如卤素且尤其是Cl。

[0449] 式(VII)化合物与式$LG^1C(=O)LG^3$化合物的反应的适当条件,其中,LG^1为PhO且LG^3为Cl,包括将式(VII)化合物在溶剂例如乙酸异丙酯的溶液和无机碱例如碳酸钠的水溶液的混合物用氯甲酸苯酯来处理。

[0450] 式(VII)化合物为已知或可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0451] 制备式(III)化合物的第一种方法包括将式(VIII)化合物还原

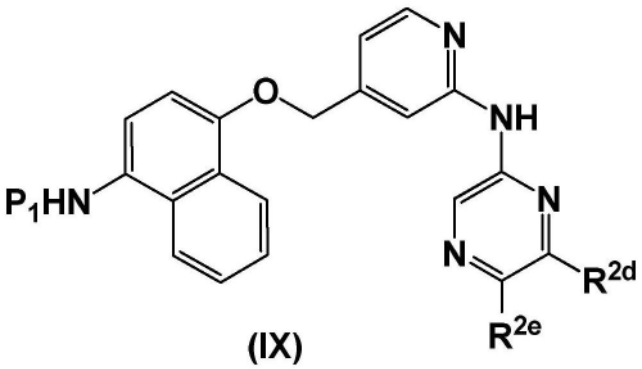
[0452] 

(VIII)

[0453] 还原式(VIII)化合物的适当条件包括用披铂碳催化剂上的氢处理。此反应可在升高压力时在溶剂,例如用乙酸酸化的THF中进行。替代地,其可在溶剂例如DCM/MeOH中在H-cube氢化器在流动条件下进行。

[0454] 此方法亦适用于制备式(III')化合物或其-COOH基团的烷基酯(例如甲基酯)衍生物。在此情况中,可使用具有R^{2e}=COOH(或其烷基酯例如甲基酯衍生物)的式(VIII)化合物类似物。

[0455] 制备式(III)化合物的第二种方法包括将式(IX)化合物去保护

[0456] 

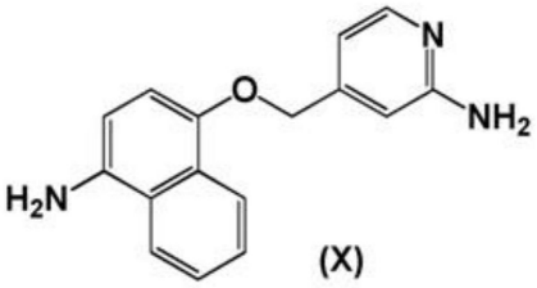
(IX)

[0457] 其中P_1代表胺保护基团。

[0458] 适当的保护基和它们的除去手段如下文所述。最适合的保护基为Boc,其可通过用酸例如TFA或HCl处理而除去。

[0459] 此方法亦适用于制备式(III')化合物或其-COOH基团的烷基酯(例如甲基酯)衍生物。在此情况中,可使用具有R^{2e}=COOH(或其烷基酯例如甲基酯衍生物)的式(IX)化合物类似物。在本文中,这样的化合物被称为式(IX')化合物。

[0460] 制备式(IV)化合物的方法包括将式(X)化合物

[0461] 

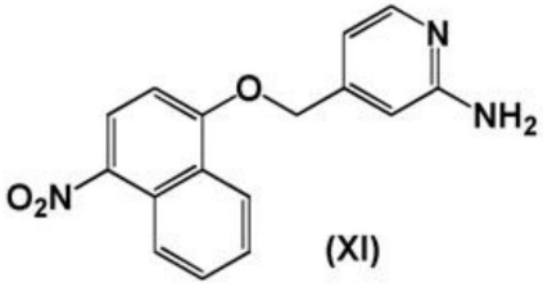
(X)

[0462] 与式(II)化合物进行反应。

[0463] 式(X)和(II)化合物的适当反应条件包括前文对于式(II)和(III)化合物的反应

所述的那些条件。

[0464] 制备式(VIII)化合物的第一个方法包括将式(XI)化合物

[0465] 

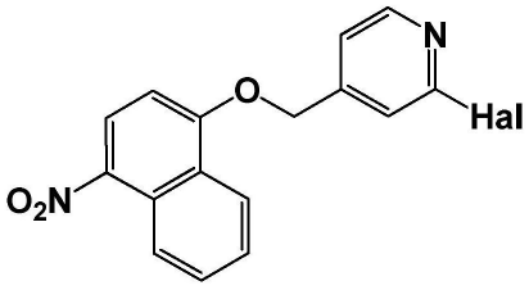
(XI)

[0466] 与式(V)化合物进行反应

[0467] 其中LG^2代表卤素,尤其是Cl。

[0468] 式(XI)和(V)化合物的适当反应条件包括前文对于式(IV)和(V)化合物的反应所述的那些条件。

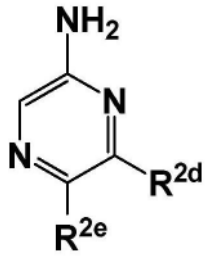
[0469] 制备式(VIII)化合物的第二种方法包括将式(XII)化合物

[0470] 

(XII)

[0471] 其中Hal代表卤素,尤其是Cl,

[0472] 与式(XIII)化合物进行反应

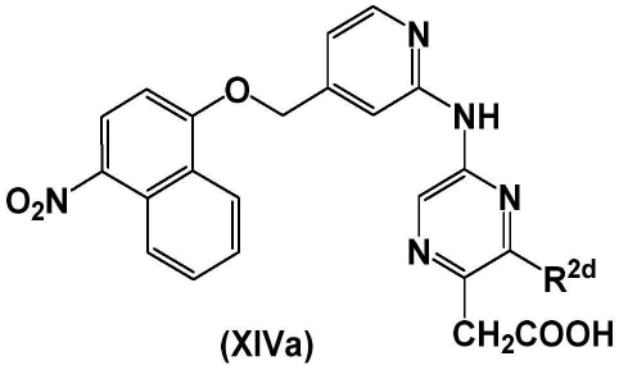
[0473] 

(XIII)

[0474] 式(XII)和(XIII)化合物的适当反应条件包括将(XII)和(XIII)在溶剂例如1,4-二噁烷的溶液,用钯源和配体例如$Pd_2(dba)_3$和BINAP和碱例如叔丁醇钠或碳酸铯,在升高温度时处理。

[0475] 此方法亦适用于制备上述所提及的具有R^{2e}=COOH(或其烷基酯例如甲基酯衍生物)的式(VIII)化合物。在此情况中,可使用具有R^{2e}=COOH(或其烷基酯例如甲基酯衍生物)的式(XIII)化合物类似物。

[0476] 制备式(VIII)化合物的第三种方法,其中R^{2e}代表-CH_2-J且J代表-COJ^a(J^a为部分J的其余部分)其中J^a连接至CO的原子为N,其包括将式(XIVa)化合物

[0477] 

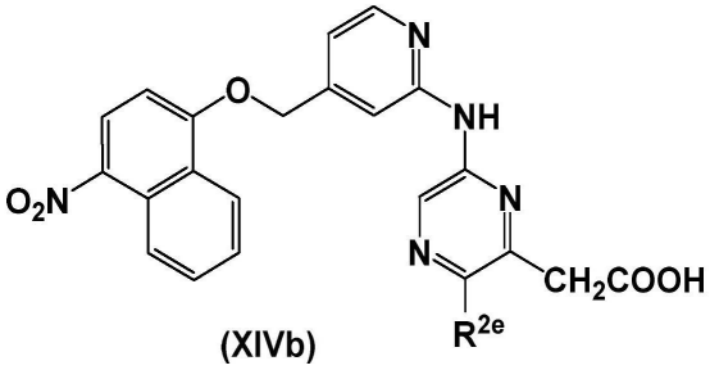
(XIVa)

[0478] 与式HNJ^b化合物进行反应,其中J^b代表部分J^a的其余部分。

[0479] 式(XIVa)化合物与式HNJ^b化合物的适当反应条件包括将HNJ^b和(XIVa)的混合物用偶合剂例如HATU在溶剂例如DCM,任选在碱例如Hunig's碱存在下处理。

[0480] 式HNJ^b化合物为已知或可通过技术人员已知的方法制备。

[0481] 式(VIII)化合物的第四种方法,其中R^{2d}代表$-CH_2-J$且J代表$-COJ^a$(J^a为部分J的其余部分),其中连接至CO的原子为N,包括将式(XIVb)化合物

[0482] 

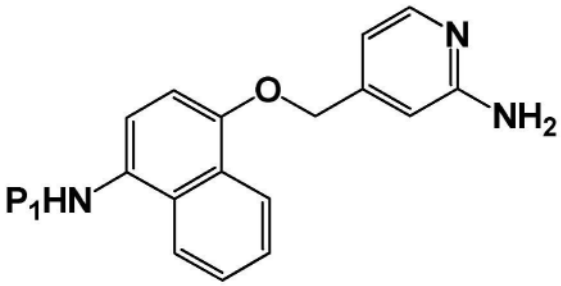
(XIVb)

[0483] 与式HNJ^b化合物进行反应,其中,J^b代表部分J^a的其余部分。

[0484] 式(XIVb)化合物与式HNJ^b化合物的适当反应条件与上述式(XIVa)化合物与式HNJ^b化合物的反应中所述的相同。

[0485] 式(XIVa)和(XIVb)化合物可通过类似于本文在制备式(VIII)化合物中说明的方法来制备。式(XIVa)或(XIVb)化合物可方便的以经保护形式,例如以羧酸的烷基酯例如甲基或乙基酯形式来制备。该羧酸可由其烷基酯衍生物通过用碱(例如LiOH)处理而再生。因此,式(XIVa)或(XIVb)化合物,其中-COOH基团经保护为烷基(例如甲基)酯,可通过将式(XI)化合物与具有R^{2e}或R^{2d}=CH_2COO烷基(例如烷基=甲基)的式(V)化合物的类似物进行反应而制备。

[0486] 制备式(IX)化合物的第一种方法包括将式(XV)化合物

[0487] 

(XV)

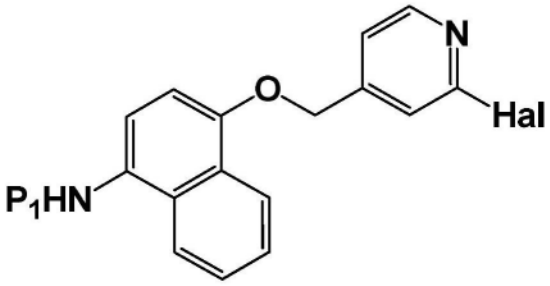
[0488] 与式(V)化合物进行反应

[0489] 其中LG^2代表卤素,尤其是Cl。

[0490] 式(XV)与(V)化合物进行反应的适当条件与上述那些式(XI)和(V)化合物的反应中所述的相同。

[0491] 此方法亦适用于制备式(IX')化合物(其式(IX)化合物具有R^{2e}=COOH或其烷基酯例如甲基酯衍生物)。在此情况中,可使用具有R^{2e}=COOH(或其烷基酯例如甲基酯衍生物)的式(V)化合物的类似物。在本文中这样的化合物被称为式(XI')化合物。

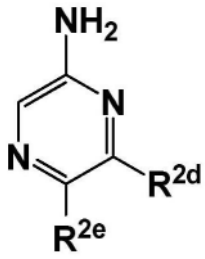
[0492] 制备式(IX)化合物的第二种方法包括将式(XVI)化合物

[0493] 

(XVI)

[0494] 其中,Hal代表卤素,尤其是Cl

[0495] 与式(XIII)化合物进行反应

[0496] 

(XIII)

[0497] 式(XVI)和(XIII)化合物进行反应的适当条件与上述那些式(XII)和(XIII)化合物的反应中所述的相同。

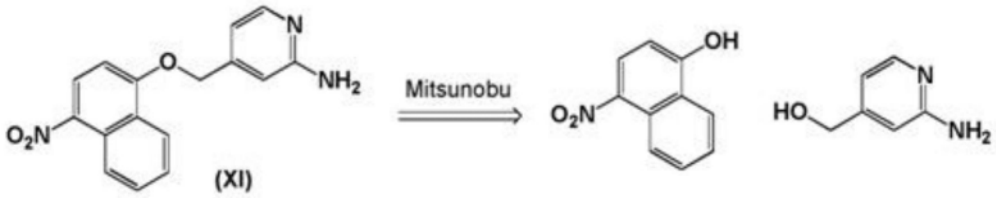
[0498] 此方法亦适用于制备式(IX')化合物(其式(IX)化合物具有R^{2e}=COOH或其烷基酯例如甲基酯衍生物)。在此情况中,可使用具有R^{2e}=COOH(或其烷基酯例如甲基酯衍生物)的式(XIII)化合物的类似物。在本文中这样的化合物被称为式(XIII')化合物。

[0499] 某些式(IX)化合物,其中R^{2e}代表CO-K-Cyc或CO-K'-Het,其中K或K'的第一个原子

为N,亦可由相应的式(IX')化合物其中R^{2e}=COOH,通过标准酰胺形成方法来制备(亦即通过将所述式(IX')化合物或其活性衍生物与式HNK^c化合物进行反应,其中K^c代表部分R^{2e}的其余部分)。

[0500] 某些式(IX)化合物,其中R^{2d}代表-CH_2-J且J代表-COJ^a(J^a为部分J的其余部分),其中J^a连接至CO的原子为N,亦可由相应的式(IX")化合物其中R^{2d}=CH_2COOH,通过标准酰胺形成方法来制备(亦即通过将该式(IX")化合物或其活性衍生物与式HNJ^b化合物进行反应,其中J^b代表部分J^a的其余部分)。式(IX")化合物可由式(XIVb)化合物以其烷基酯(例如甲基酯)形式经由本文中说明的方法来制备(亦即将NO_2基团还原成相应的胺,保护胺,并将酯水解)。

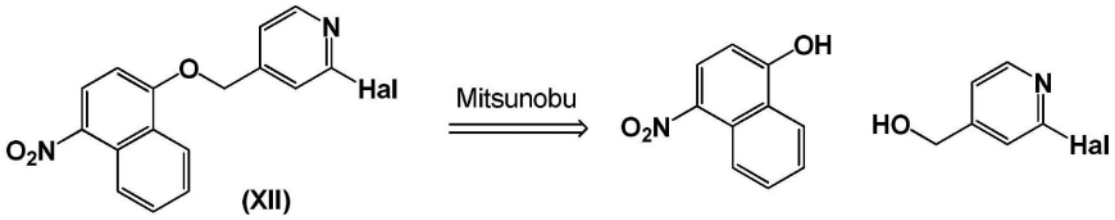
[0501] 式(XI)化合物可如下列程序所示来制备:

[0502] 

[0503] 此方法的试剂为已知化合物。Mitsunobu条件包括将酚和醇的混合物在溶剂例如THF中用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯处理。更宽范围的条件,参见Swamy,K.C.;Kumar,N.N.;Balaraman,E.;Kumar,K.V.(2009)。"Mitsunobu and Related Reactions:Advances and Applications"Chemical Rev.109(6):2551-2651,和其中的参考文献。

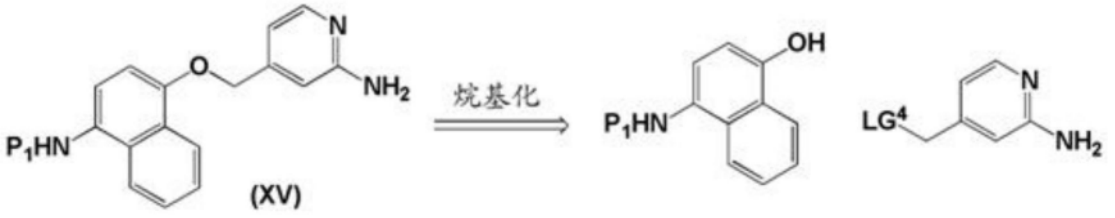
[0504] 式(X)化合物可通过将式(XI)化合物还原而制备。适当的条件包括用于还原式(VIII)化合物的上述那些条件。

[0505] 式(XII)化合物可如下列反应式所示而制备:

[0506] 

[0507] 此方法的试剂为已知化合物。Mitsunobu条件包括上文给出的那些条件。

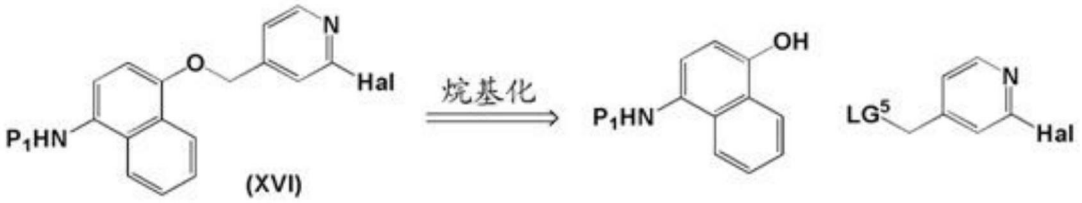
[0508] 式(XV)化合物可如下列反应式所示而制备:

[0509] 

[0510] 其中LG^4为离去基团,如卤素,尤其是Cl。

[0511] 此方法的试剂为已知化合物。烷基化条件包括将酚和烷基卤化物的混合物用碱例如碳酸铯或碳酸钾在溶剂例如乙腈或DMF中任选在升高温度时处理。

[0512] 式(XVI)化合物可如下列反应式所示而制备:

[0513] 

[0514] 其中LG^5为离去基团,例如上文对于LG^4所述的那些。

[0515] 此方法的试剂为已知化合物。烷基化条件包括上文给出的那些条件。

[0516] 通常,式(V),(XI'),(XIII)和(XII')化合物为已知或可通过本领域技术人员已知的方法制备。可提及的制备式(V)和(XIII)化合物的特定方法包括将式(V)化合物,其中R^{2e}为COOH,用胺处理而形成酰胺。此转化的适当条件包括将该酸用氯化剂例如草酰氯转化为酰基氯,接着用胺在碱例如Hunig's碱存在下在溶剂例如DCM中处理。

[0517] 在一种或多种上述反应期间,可能需要保护基来保护化学敏感基团,以确保该方法有效。因此,如果期需或必要,中间体化合物(包括前文强调的式(II)至(V)化合物,以及式(VI)至(XVI)化合物)可使用传统保护基来保护。保护基和它们的除去手段描述于"Protective Groups in Organic Synthesis",by Theodora W.Greene and Peter G.M.Wuts,published by John Wiley&Sons Inc;4^{th} Rev Ed.,2006,ISBN-10:0471697540。因此示例性胺保护基团包括Boc,其可通过TFA而除去,且示例性醇保护基为THP,其可通过HCl而除去。

[0518] 式(III),(III'),(VI),(VIII),(IX),(XIVa)和(XIVb)化合物和某些式(V)和(XIII)化合物为新的。要求保护这些新化合物,连同它们的盐类(包括药学上可接受的盐),作为本发明的方面。

[0519] 式(I)化合物为p38 MAP激酶抑制剂(尤其是α亚型的抑制剂),且在一方面,提供本发明化合物用作药物,例如治疗炎性疾病,例如COPD和/或哮喘。

[0520] 意想不到的,在至少一些实施方案中,与其它先前公开的变构p38 MAP激酶抑制剂相比,式(I)化合物具有长的作用持续时间和/或作用持久性,例如BIRB-796(Pargellis,C et al.,Nature Struct.Biol.,2002,9(4):268-272)。

[0521] 在一个实施方案中,式(I)化合物并非强烈抑制,或结合至GSK 3α,例如它们对抗GSK 3α的IC_{50}值为1000nM或更大;例如1,500,2,000,3,000,4,000,5,000,6,000,7,000,8,000,9,000或10,000nM或更大。

[0522] 在一个实施方案中,式(I)化合物对抗GSK3α的抑制活性至少10倍(例如至少100倍)弱于对抗p38MAPKα(亦即对抗GSK3α的IC_{50}值为对抗pMAPK38α的IC_{50}值的至少10倍(例如至少100倍))。

[0523] 本文使用的作用持久性涉及化合物从靶(例如受体)的解离速率,或解离常数。低的解离速率可导致持久性。

[0524] 低的解离速率与高的结合速率组合趋向于提供有效的治疗实体。

[0525] 式(I)化合物预期为体内有效。

[0526] 典型的,迄今开发的现有技术化合物意欲用于口服给药。此策略包括优化药物物质的药物动力学分布,以便获得足够的作用持续期间。以此方式,建立了足够高的药物浓度并维持在剂量之间,以提供持续的临床益处。这种方法不可避免的结果是,所有的身体组

织,且尤其是肝和肠,有可能会暴露于超治疗活性浓度的药物,无论它们是否受到所治疗疾病的不利影响。

[0527] 一个可替代的策略是设计治疗模式,其中药物直接给予炎性器官,亦即利用局部给药。虽然此方法不适于治疗所有慢性炎性疾病,其已用于肺部病症,例如哮喘和COPD;用于皮肤疾病,例如,对抗特应性皮炎和银屑病;用于鼻病况,以过敏性鼻炎为代表;和用于胃肠道疾病,例如溃疡性结肠炎,IBD和克罗恩病和眼睛的炎性疾病,例如葡萄膜炎。

[0528] 在局部疗法中,可达到功效的其中一种方式为通过使用具有持续作用持续期间和被保持在相关器官的药物,从而将全身毒性的风险降到最小。或者,在某些情况中,可以开发产生活性药物的"储库"的制剂,其可用于维持想要的效果。第一种方法实例为抗胆碱能药物噻托溴铵(Spiriva)。此化合物局部给予肺部作为COPD的治疗,并且对于其靶受体具有异常高的亲和力而导致非常慢的解离速率,且因此显示持续的作用持续期间。

[0529] 在本公开的一方面,式(I)化合物特别适用于局部传送,例如局部递送至肺部,特别是用来治疗呼吸道疾病,例如慢性呼吸道疾病,例如COPD和/或哮喘。

[0530] 在一个实施方案中,式(I)化合物适用于使患者对用皮质类固醇治疗敏化,所述患者对于所述治疗方案变得难治。

[0531] 式(I)化合物可具有抗病毒特性,例如能够防止细胞(例如呼吸道上皮细胞)感染小核糖核酸病毒,特别是鼻病毒,流感或呼吸道合胞病毒。

[0532] 因此,所述化合物被认为是抗病毒剂,特别适用于防止,治疗或改善小核糖核酸病毒感染,例如鼻病毒感染,流感或呼吸道合胞病毒。

[0533] 在一个实施方案中,式(I)化合物能够降低由病毒感染诱发的炎症,例如鼻病毒感染且特别是病毒感染,其导致释放细胞因子例如IL-8,尤其是在体内。此活性可,例如,使用鼻病毒诱发的IL-8分析在体外测试,如在本文的实施例中描述的。

[0534] 在一个实施方案中,式(I)化合物可降低由鼻病毒诱发的ICAM1表达,尤其是在体内。ICAM1为所谓的大沟鼻病毒血清型用于感染细胞的受体机制。此活性可,例如通过本文实施例中说明的方法来测定。

[0535] 预期上述性能使得式(I)化合物特别适用于在具有一种或多种慢性病况例如充血性心脏衰竭,COPD,哮喘,糖尿病,癌症的患者中和/或在免疫抑制患者,例如器官移植后的患者中治疗(包括预防)炎性疾病的加重,特别是病毒加重,或治疗病毒感染。这样的用途可与抗病毒剂例如扎那米韦,奥塞米韦(例如奥塞米韦磷酸盐),帕拉米韦或拉尼米韦组合。

[0536] 通常,式(I)化合物可用于治疗一种或多种具有炎性组分的病况,其适当地可通过局部或局部疗法而治疗。

[0537] 特别是,式(I)化合物可用于治疗一种或多种呼吸道病症包括COPD(包括慢性支气管炎和肺气肿),哮喘,儿科哮喘,囊性纤维化,结节病,特发性肺纤维化,过敏性鼻炎,鼻炎和鼻窦炎,尤其是哮喘或COPD(包括慢性支气管炎和肺气肿)。

[0538] 因此,式(I)化合物可用于治疗患有囊性纤维化的受试者的肺部炎症(和其症状)。

[0539] 式(I)化合物可用于治疗眼睛疾病或病症包括干燥性角结膜炎(干眼症),过敏性结膜炎,结膜炎,糖尿病性视网膜病变,黄斑水肿(包括湿性黄斑水肿和干性黄斑水肿),术后白内障炎症,或特别为葡萄膜炎(包括后,前和泛葡萄膜炎)。

[0540] 式(I)化合物可用于治疗皮肤疾病或病症,包括过敏性皮炎,接触性皮炎,特应性

皮炎或银屑病。

[0541] 式(I)化合物可用于治疗胃肠道疾病或病症包括溃疡性结肠炎,IBD或克罗恩病。

[0542] 式(I)化合物可用于治疗关节疾病或病症包括类风湿性关节炎或骨关节炎且特别为所述病症继发的炎性关节。

[0543] 式(I)化合物可用于治疗癌症,包括胃癌和抑制肿瘤的生长和转移,包括肺癌例如非小细胞肺癌,胃癌,结肠直肠癌和恶性黑色素瘤。

[0544] 亦预期式(I)化合物可用于治疗某些其它病况包括牙周炎,牙龈炎和咽炎。

[0545] 式(I)化合物亦可使患者对用皮质类固醇的治疗再敏化,当患者的状况对所述治疗变得难治时。

[0546] 此外,本发明提供药物组合物,其包含根据本公开的化合物,任选与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载剂组合。

[0547] 稀释剂和载剂可包括适用于经肠胃外,口服,局部,粘膜和直肠给药的那些。

[0548] 本发明亦提供制备这样的药物组合物(例如药物组合物,以供肠胃外,口服,局部,粘膜和直肠给药)的方法,所述方法包含将各组分混合。

[0549] 如上所述,这样的组合物可制备,例如以供肠胃外,皮下,肌内,静脉内,关节内或关节周围给药,特别为液态溶液或悬浮液形式;对于口服给药,特别为片剂或胶囊形式或液态溶液或悬浮液形式;对于局部例如肺部或鼻内给药,特别为粉末,水溶液或悬浮液,鼻滴剂或水性或非水性气溶胶形式,和对于经皮给药例如贴剂,乳膏,软膏;对于粘膜给药例如至颊,舌下或阴道粘膜,和用于直肠给药例如以栓剂,乳膏,软膏或泡沫的形式。

[0550] 组合物可方便地以单位剂量或多剂量形式给药且可通过制药领域熟知的任何方法制备,例如如Remington's Pharmaceutical Sciences,17th ed.,Mack Publishing Company,Easton,PA.,(1985)描述的。供肠胃外给药的制剂可含有作为赋形剂的无菌水或盐水,亚烷基二醇例如丙二醇,聚亚烷基二醇例如聚乙二醇,植物来源的油,氢化萘等。经鼻给药的制剂可以是固体且可含有赋形剂,例如,乳糖或葡聚醣,或可为水性或油性溶液或悬浮液以用作鼻滴剂或计量喷雾剂形式。对于口腔给药,典型的赋形剂包括糖,硬脂酸钙,硬脂酸镁,预明胶化淀粉等。

[0551] 适用于口服给药的组合物可包括一种或多种生理学相容的载剂和/或赋形剂且可为固体或液体形式。片剂和胶囊可与粘合剂一起制备,例如,糖浆,阿拉伯胶,明胶,山梨糖醇,黄蓍胶,或聚乙烯吡咯烷酮;填充剂,例如乳糖,蔗糖,玉米淀粉,磷酸钙,山梨糖醇,或甘氨酸;润滑剂,例如硬脂酸镁,滑石,聚乙二醇,或二氧化硅;和表面活性剂,例如月桂基硫酸钠。液态组合物可含有常规添加剂例如助悬剂,例如山梨糖醇糖浆,甲基纤维素,糖浆,明胶,羧甲基-纤维素,或食用脂肪;乳化剂例如卵磷脂,或阿拉伯胶;植物油例如杏仁油,椰子油,鳕鱼肝油,或花生油;防腐剂例如丁基羟基茴香醚(BHA)和丁基羟基甲苯(BHT)。液态组合物可被封装在,例如,明胶中以提供单位剂量形式。

[0552] 固体口服剂型包括片剂,两片式硬壳胶囊和软弹性明胶(SEG)胶囊。

[0553] 干壳制剂典型的包括约40%至60%w/w浓度的明胶,约20%至30%浓度的增塑剂(例如甘油,山梨糖醇或丙二醇)和约30%至40%浓度的水。其它物质例如防腐剂,染料,遮光剂和调味剂亦可存在。液态填充物质包括固体药物,其经溶解,增溶或分散(用助悬剂例如蜂蜡,氢化蓖麻油或聚乙二醇4000)或在载剂或载剂组合例如矿物油,植物油,甘油三酯,

二醇类,多元醇和表面活性剂中的液态药物。

[0554] 适当地将式(I)化合物局部给予肺部,眼睛或肠道。因此,我们根据本发明提供药物组合物,其包含本发明化合物,任选与一种或多种局部可接受的稀释剂或载剂组合。

[0555] 局部给予至肺可通过使用气雾剂制剂实现。气雾剂制剂通常包含悬浮或溶解于合适的气雾剂抛射剂(例如氟氯化碳(CFC)或氢氟化碳(HFC))中的活性成分。合适的CFC抛射剂包括三氯一氟甲烷(抛射剂11)、二氯四氟甲烷(抛射剂114)和二氯二氟甲烷(抛射剂12)。合适的HFC抛射剂包括四氟乙烷(HFC-134a)和七氟丙烷(HFC-227)。抛射剂通常包含总吸入组合物重量的40%-99.5%(例如40%-90%)。制剂可包含赋形剂,其包括共-溶剂(例如乙醇)和表面活性剂(例如卵磷脂、去水山梨糖醇三油酸酯等)。其它可能的赋形剂包括聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油等。气雾剂制剂包装在罐中,合适的剂量通过剂量阀(例如由Bespak、Valois或3M提供或由Aptar、Coster或Vari提供)来递送。

[0556] 局部给予至肺还可通过使用非增压制剂例如水性溶液剂或混悬剂实现。这些可通过喷雾器给予,例如可手持和便携式的喷雾器,或家用或医院用的喷雾器(即非便携式)。制剂可包含赋形剂,例如水、缓冲液、张度调节剂、pH调节剂、表面活性剂和共-溶剂。混悬液体剂和气雾剂制剂(无论是增压还是非增压的)将通常包含呈细粉形式的本发明的化合物,例如D_{50}为0.5-10μm,例如约1-5μm。粒径分布可使用D_{10}、D_{50}和D_{90}值表示。粒径分布的D_{50}中位值定义为以微米计的将分布分成两半的粒径。源自激光衍射的测量更准确地描述为体积分布,因此使用该程序获得的D_{50}值更有意义地称为Dv_{50}值(体积分布的中位值)。本文所用的Dv值称为使用激光衍射测量的粒径分布。类似地,在激光衍射的情况下使用的D_{10}和D_{90}值意指Dv_{10}和Dv_{90}值,指的是这样的粒径,其中分别地,10%的分布在D_{10}值之下而90%的分布在D_{90}值之下。

[0557] 局部给予至肺还可通过使用干粉制剂实现。干粉制剂将含有呈细粉形式的本公开内容的化合物,通常具有1-10μm的质量平均直径(MMAD)或0.5-10μm例如约1-5μm的D_{50}。呈细粉形式的本发明的化合物的粉剂可通过微粉化过程或类似的尺寸减小过程制备。微粉化可使用气流粉碎机例如由Hosokawa Alpine制造的那些来进行。得到的粒径分布可使用激光衍射测量(例如用Malvern Mastersizer 2000S仪器)。制剂将通常含有局部可接受的稀释剂,例如乳糖、葡萄糖或甘露醇(优选乳糖),比较而言通常具有大的粒径,例如50μm或更大、例如100μm或更大的质量平均直径(MMAD),或40-150μm的D_{50}。本文所用的术语"乳糖"是指含乳糖的组分,包括α-乳糖一水合物、β-乳糖一水合物、无水α-乳糖、无水β-乳糖和无定形乳糖。乳糖组分可通过微粉化、筛分、研磨、压制、团聚或喷雾干燥加工。还包括呈各种形式的市售可得形式的乳糖,例如Lactohale® (吸入级乳糖;DFE Pharma)、InhaLac®70(用于干粉吸入器的筛分乳糖;Meggle)、Pharmatose® (DFE Pharma)和Respitose® (筛分吸入级乳糖;DFE Pharma)产品。在一个实施方案中,乳糖组分选自α-乳糖一水合物、无水α-乳糖和无定形乳糖。优选地,乳糖是α-乳糖一水合物。

[0558] 干粉制剂还可包含其它赋形剂。因此,在一个实施方案中,根据本公开的干粉制剂包括硬脂酸镁或硬脂酸钙。所述制剂可具有优异的化学和/或物理稳定性尤其是当所述制剂亦含有乳糖时。

[0559] 干粉制剂通常使用干粉吸入器(DPI)装置来递送。干粉递送系统的实例包括旋转式吸入器SPINHALER®, DISKHALER®, TURBOHALER®, DISKUS®, SKYEHALER®,

ACCUHALER® and CLICKHALER®。干粉递送系统的其它实例包括ECLIPSE,NEXT,ROTAHALER,HANDIHALER,AEROLISER,CYCLOHALER,BREEZHALER/NEOHALER,MONODOSE,FLOWCAPS,TWINCAPS,X-CAPS,TURBOSPIN,ELPENHALER,MIATHALER,TWISTHALER,NOVOLIZER,PRESSAIR,ELLIPTA,ORIEL干粉吸入器,MICRODOSE,PULVINAL,EASYHALER,ULTRAHALER,TAIFUN,PULMOJET,OMNIHALER,GYROHALER,TAPER,CONIX,XCELOVAIR和PROHALE。

[0560] 在一个实施方案中,本发明化合物以微粒化干粉制剂来提供,例如包含适当级别的乳糖。

[0561] 在一个实施方案中,本发明化合物以微粒化干粉制剂提供,包含适当级别的乳糖和硬脂酸镁,该制剂填充至装置例如DISKUS中。适当地,所述装置是多剂量装置,例如将所述制剂填充到泡罩中用于多剂量装置例如DISKUS。

[0562] 在另一实施方案中,本发明化合物作为微粉化的干粉制剂提供,例如包含适当级别的乳糖,填充至硬壳胶囊以用于单一剂量装置例如AEROLISER。

[0563] 在另一实施方案中,本发明化合物作为微粉化的干粉制剂提供,包含适当级别的乳糖和硬脂酸镁,填充至硬壳胶囊以用于单一剂量装置例如AEROLISER。

[0564] 在另一实施方案中,本发明化合物作为细粉末提供以用于吸入性剂量形式中,其中粉末呈细颗粒,D_{50}为0.5-10μm,例如约1-5μm,其通过尺寸减小过程来生成而非喷射研磨微粉化,例如喷雾干燥,喷雾冷冻,微流体化,高压均质化,超临界流体结晶,超声波结晶或这些方法的组合,或其它适当的本领域已知的用来制造空气动力学粒径为0.5-10μm的细颗粒的颗粒形成法。所得到的粒径分布可用激光衍射(例如用Malvern Mastersizer 2000S仪器)来测量。颗粒可单独包括化合物或与可有助于操作的适当的其它赋形剂组合。所得到的细颗粒可形成最终制剂以递送至人或可任选进一步与其它适当的赋形剂配制以促进用可接受的剂型来递送。

[0565] 本发明的化合物还可经直肠给予,例如呈栓剂或灌肠剂的形式,其包括水性或油性溶液剂以及混悬剂和乳剂和泡沫。这样的组合物按照本领域技术人员众所周知的标准程序制备。例如,栓剂可通过将活性成分与常规栓剂基质(例如可可脂或其它甘油酯)混合制备。在该情况下,将药物与合适的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在常温下是固体,但在直肠温度下是液体,因此将在直肠中熔化以释放药物。这样的材料是可可脂和聚乙二醇。

[0566] 通常,当组合物意欲以眼药水或眼药膏形式局部给予眼睛时,本发明化合物的总量为约0.0001至小于4.0%(w/w)。

[0567] 优选地,对于局部眼给药,按照本发明给予的组合物将被配制为溶液剂、混悬剂、乳剂和其它剂型。根据配制的容易性以及患者通过将1-2滴溶液滴入受累的眼睛里容易地给予这样的组合物的能力,水性溶液剂通常是优选的。然而,组合物也可以是混悬剂、粘稠或半粘稠凝胶剂或其它类型的固体或半固体组合物。对于难溶于水的化合物,混悬剂可为优选的。

[0568] 给予眼睛的替代法为将本发明化合物的溶液或悬浮液通过玻璃体内注射。此外,本发明化合物亦可通过眼部植入体或插入物而引入。

[0569] 根据本发明给予的组合物还可包括各种其它成分,包括但不限于,张度剂、缓冲剂、表面活性剂、稳定聚合物、防腐剂、共-溶剂和粘度构造剂。本发明的合适的药物组合物包括用张度剂和缓冲剂配制的本发明化合物。本发明的药物组合物还可任选地包括表面活

性剂和/或姑息剂和/或稳定聚合物。

[0570] 可使用各种张度剂以调节组合物的张度,对于眼用组合物,优选地调节至天然眼泪的张度。例如,氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、单糖例如葡萄糖、果糖、半乳糖和/或简单多元醇例如糖醇甘露醇、山梨醇、木糖醇、拉克替醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇和氢化淀粉水解产物可加入至组合物中以接近生理张度。这样的张度剂的量将根据待加入的具体作用剂而改变。然而,一般而言,组合物具有足以导致最终组合物具有眼用可接受的渗透压(通常约150-450mOsm,优选地250-350mOsm和最优选地大约290mOsm)的量的张度剂。一般而言,本发明的张度剂将以2-4%w/w的范围存在。本发明的优选的张度剂包括单糖或糖醇,例如D-甘露醇。

[0571] 合适的缓冲剂系统(例如,磷酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或硼酸)可加入至组合物中以阻止在贮存条件下pH改变。具体的浓度将根据所用的作用剂而改变。然而,优选地,选择缓冲剂以维持靶pH在pH 5-8的范围内,和更优选地靶pH为pH 5-7。

[0572] 表面活性剂可任选地用于递送更高浓度的本发明化合物。表面活性剂起增溶化合物和稳定胶体分散液(例如胶束溶液、微乳液、乳液和混悬液)的作用。可任选使用的表面活性剂的实例包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚乙二醇蓖麻油、泰洛沙泊、triton和脱水山梨醇单月桂酸酯。用于本发明的优选的表面活性剂具有范围为12.4-13.2的亲水/亲脂/平衡"HLB"和对于眼用是可接受的,例如TritonX114和泰洛沙泊。

[0573] 可加入本发明化合物的眼用组合物的其它作用剂是缓和剂,其起稳定聚合物的作用。稳定聚合物应该是优先用于局部眼用的离子的/带电荷的实例,更特别地,在其表面上带负电荷的聚合物,其可显示(-)10-50mV的ζ-电势而提供物理稳定性并且能够在水中形成分散液(即水溶性的)。本发明的优选的稳定聚合物是0.1-0.5%w/w的一种或多种(如果超过一种)聚电解质,其来自交联聚丙烯酸酯家族,例如卡波姆和Pemulen(R),特别是卡波姆974p(聚丙烯酸)。

[0574] 其它化合物也可加入至本发明化合物的眼用组合物以增加载体的粘度。粘度增强剂的实例包括但不限于:多糖例如透明质酸和其盐、硫酸软骨素和其盐、葡聚糖、纤维素家族的各种聚合物、乙烯基聚合物和丙烯酸聚合物。

[0575] 局部眼用产品通常以多剂量形式包装。因此需要防腐剂以防止在使用时的微生物污染。合适的防腐剂包括:苯扎氯铵、氯丁醇、苯扎溴铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯基乙基醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸、聚季铵盐-1或本领域技术人员已知的其它防腐剂。这样的防腐剂通常以0.001-1.0%w/v的水平使用。本发明的单位剂量组合物是无菌的,但通常是不防腐的。因此,这样的组合物通常不含防腐剂。

[0576] 医学从业者或其它技术人员将能够确定本发明的化合物的合适的剂量,因此能够确定应包括在任何特定药物制剂中的本发明的化合物的量(无论是呈单位剂型还是其它形式)。

[0577] 式(I)化合物具有治疗活性。因此,在另一方面,本发明提供如本文中说明的化合物以用于治疗一种或多种上述病况。

[0578] 在另一方面,本发明提供本文所述的化合物在制备用于治疗一种或多种上述病况的药物中的用途。

[0579] 在另一方面,本发明提供治疗一种或多种上述病况的方法,其包括将有效量的本

发明化合物或包含所述化合物的药物组合物给予受试者。

[0580] 词语“治疗”意欲包括预防以及治疗性治疗。治疗病况或病症亦包括治疗其加重。

[0581] 本发明化合物亦可与一种或多种其它活性组分,例如适于治疗上述病况的活性组分组合给药。

[0582] 例如,治疗呼吸道病症的可能组合物包括含以下的组合:类固醇(例如布地奈德(budesonide),二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate),丙酸氟替卡松(fluticasone propionate),糠酸莫米松(mometasone furoate),糠酸氟替卡松(fluticasone furoate),环索奈德(ciclesonide)),β激动剂(例如特布他林(terbutaline),沙丁胺醇(salbutamol),沙美特罗(salmeterol),福莫特罗(formoterol),维兰特罗(vilanterol),欧达特罗(olodaterol),茚达特罗(indacaterol),瑞普特罗(reproterol),非诺特罗(fenoterol)),黄嘌呤(例如茶碱),抗胆碱能药物或毒蕈碱拮抗剂(例如异丙托溴铵(ipratropium),噻托溴铵(tiotropium),阿地尼亚(aclidinium),蜜希尼亚(umeclidinium)或格隆(glycopyrronium)例如呈溴盐),PI3激酶抑制剂和抗病毒剂(例如扎那米韦(zanamivir),奥司他韦(oseltamivir),例如呈磷酸盐,帕拉米韦(peramivir)和拉尼米韦(laninamivir))。

[0583] 在一个实施方案中,提供用作药物的本发明化合物,以与一种或多种其它活性组分例如选自皮质类固醇,β激动剂,黄嘌呤,毒蕈碱拮抗剂和PI3激酶抑制剂组合给药。适当地,β激动剂为β2激动剂。

[0584] 在一个实施方案中,本公开的化合物通过吸入给药且皮类固醇经口给药或通过吸入给药,或组合或分开。

[0585] 在一个实施方案中,本公开的化合物通过吸入给药且β2激动剂经口给药或通过吸入给药,或组合或分开。

[0586] 在一个实施方案中,本公开的化合物通过吸入给药且毒蕈碱拮抗剂经口给药或通过吸入给药,或组合或分开。

[0587] 在一个实施方案中,本公开的化合物与一种或多种皮质类固醇,β2激动剂和毒蕈碱拮抗剂,通过组合或分开吸入,全部经口服或通过吸入给药。

[0588] 此外,在治疗胃肠道病症时(例如克罗恩病或溃疡性结肠炎),可能的组合包括,例如,含有一种或多种选自包含下列的试剂的组合:

[0589] -5-氨基水杨酸或其前药(例如柳氮磺吡啶、奥沙拉嗪或bisalazide);

[0590] -皮质类固醇(例如泼尼松龙、甲基泼尼松龙或布地奈德);

[0591] -免疫抑制剂(例如环孢菌素、他克莫司、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤);

[0592] -抗-TNFα抗体(例如,英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗或戈利木单抗);

[0593] -抗-IL12/IL23抗体(例如,ustekinumab)或小分子IL12/IL23抑制剂(例如,apilimod);

[0594] -抗-α4β7抗体(例如,vedolizumab);

[0595] -MAdCAM-1阻滞剂(例如,PF-00547659);

[0596] -针对细胞粘附分子α4-整联蛋白的抗体(例如,那他珠单抗);

[0597] -针对IL2受体α亚基的抗体(例如,达珠单抗或巴利昔单抗);

[0598] -JAK3抑制剂(例如,托法替尼或R348);

[0599] -Syk抑制剂和其前药(例如,fostamatinib和R-406);

[0600] -磷酸二酯酶-4抑制剂(例如,tetomilast);

[0601] -HMPL-004;

[0602] -益生菌;

[0603] -德沙拉秦(Dersalazine);

[0604] -塞马莫德(semapimod)/CPSI-2364;和

[0605] -蛋白激酶C抑制剂(例如AEB-071)。

[0606] 在治疗眼睛病症(例如干燥性角结膜炎或葡萄膜炎)时,可能的组合包括,例如,含有一种或多种选自包含下列试剂的组合物:

[0607] -皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松龙、曲安奈德、二氟泼尼酯或氟轻松);

[0608] -免疫抑制剂(例如环孢菌素、voclosporin、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、麦考酚酸莫酯或他克莫司);

[0609] -抗-TNFα抗体(例如,英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、ESBA-105或戈利木单抗);

[0610] -抗-IL-17A抗体(例如,secukinumab);

[0611] -mTOR抑制剂(例如,西罗莫司);

[0612] -VGX-1027;

[0613] -JAK3抑制剂(例如,托法替尼或R348);和

[0614] -蛋白激酶C抑制剂(例如AEB-071)。

[0615] 因此,本发明另一方面提供式(I)化合物,其与一种或多种其它活性组分例如一种或多种上述活性组分组合。

[0616] 类似的,本发明另一方面提供组合产品,其包含:

[0617] (A)本发明化合物;和

[0618] (B)一种或多种其它治疗剂,

[0619] 其中,各个组分(A)和(B)与药学上可接受的佐剂,稀释剂或载剂混合而配制。

[0620] 在本发明的这一方面,该组合产品可为单一(组合物)药物制剂或部分试剂盒。

[0621] 因此,本发明此方面涵盖包含本发明化合物和其它治疗剂的药物制剂,混合有药学上可接受的佐剂,稀释剂或载剂(该制剂在下文中被称为“合并的制剂”)。

[0622] 其亦涵盖包含以下组分的部分试剂盒:

[0623] (i)药物制剂,其包含本发明化合物,混合有药学上可接受的佐剂,稀释剂或载剂;和

[0624] (ii)药物制剂,其包含一种或多种其它治疗剂,混合有药学上可接受的佐剂,稀释剂或载剂,

[0625] 其中组分(i)和(ii)各自提供,其形式适于与另一组分联合给药。

[0626] 因此,部分试剂盒的组分(i)因此是上述组分(A),混合有药学上可接受的佐剂,稀释剂或载剂。同样的,组分(ii)为上述组分(B),混合有药学上可接受的佐剂,稀释剂或载剂。

[0627] 所述一种或多种其它治疗剂(即上述组分(B))可,例如,为任何上述与治疗呼吸道,胃肠道和眼睛病症有关的试剂。

[0628] 如果组分(B)为多于一种其它治疗剂,这些其它治疗剂可互相配制或与组分(A)配制或它们可分别配制。

[0629] 在一个实施方案,组分(B)为一种其它治疗剂。在其它实施方案中,组分(B)为两种其它治疗剂。

[0630] 本发明此方面的组合产品(或是组合制剂或试剂盒)可用来治疗或预防炎性疾病,例如上述炎性疾病,例如:

[0631] -呼吸病症包括COPD(包括慢性支气管炎和肺气肿),哮喘,儿科哮喘,囊性纤维化,结节病,特发性肺纤维化,过敏性鼻炎,鼻炎和鼻窦炎,尤其是哮喘,或COPD(包括慢性支气管炎和肺气肿);

[0632] -眼睛疾病或病症包括过敏性结膜炎,结膜炎,干燥性角结膜炎(干眼症),青光眼,糖尿病性视网膜病变,黄斑水肿(包括糖尿病性黄斑水肿),视网膜中央静脉阻塞(CRVO),干性和/或湿性年龄相关性黄斑变性,术后白内障炎症或,特别为,葡萄膜炎(包括后,前和泛葡萄膜炎),角膜移植和角膜缘细胞移植排斥;

[0633] -皮肤疾病或病症包括过敏性皮炎,接触性皮炎,特应性皮炎或银屑病;和

[0634] -胃肠道疾病或病症包括麸质敏感性肠病(腹腔疾病),嗜酸性食道炎,小肠移植物抗宿主疾病或,特别为,溃疡性结肠炎或克罗恩病。

[0635] 本文描述的本发明的各方面(例如上述化合物、组合、方法和用途)可在治疗本文所述病况中具有优势,与现有技术中已知用于治疗这些病况的类似的化合物、组合、方法(治疗)或用途相比,它们可更适合于医师和/或患者,更有效,具有较少毒性,更长的作用,具有更好的选择性,具有更广范围的活性,更有效力,产生较少的副作用,具有更好的药代动力学和/或药效学特征,具有更合适的固体状态特征,具有更好的稳定性或可具有其它有用的药理学性质。

[0636] 相对于现有技术的化合物,在至少一些实施方案中的式(I)化合物可额外(或替代的):

[0637] -具有这样的性质,特别适用于局部给药(例如式(I)化合物在局部给药之后,产生高的靶组织浓度,但低的血浆或全身浓度,和/或式(I)化合物由血浆或全身循环的快速清除);

[0638] -在静脉给药之后,降低血管外暴露的风险(例如由于式(I)化合物的低体积分布);

[0639] -对于选择的激酶和/或激酶组,例如p38 MAPKα,p38 MAPKγ,Src和p59-HCK具有优异效能;

[0640] -具有低的对抗Olaharsky激酶,特别为GSK3α的抑制活性,或不具有抑制活性;

[0641] -具有降低的β-连环蛋白诱导和/或抑制细胞有丝分裂;

[0642] -对于细胞色素P450超家族的成员不具有或具有较低的时间依赖性抑制;和/或

[0643] -产生较少问题(例如毒性较小)的代谢产物,例如在给予患者后。

[0644] 实验部分

[0645] 本文中所使用的缩写定义如下(表1)。任何未定义的缩写旨在传达它们通常接受的含义。

[0646] 表1:缩写

[0647]

AcOH	冰乙酸
Ac_2O	乙酸酐
aq	含水
b	宽
BEH	乙烯桥接杂合物
BINAP	1,1-联萘基-2,2-二胺
Boc	叔丁氧羰基
CSH	荷电表面杂合物
d	双峰
δ	化学位移
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
(ES^+)	电喷雾电离，正模式
(ES^-)	电喷雾电离，负模式
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
Hunig 碱	N,N-二异丙基乙基胺
IPA	异丙醇
^iPrOAc	乙酸异丙酯
m	多重峰
$(M+H)^+$	质子化的分子离子
$(M-H)^-$	去质子化的分子离子
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MHz	兆赫
min	分钟
m/z	质荷比
NMR	核磁共振(光谱)
$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄丙酮)二钯(0)
Ph	苯基
q	四重峰

	RT	室温
	HPLC	高效液体色谱
	s	单峰
	sat	饱和
	SCX	固体支撑阳离子交换(树脂)
	t	三重峰
	^{t}Bu	叔丁基
	THF	四氢呋喃
	TFA	三氟乙酸
	UV	紫外线
	AKT	v-akt 小鼠胸腺瘤病毒癌基因同系物 1
	ATP	腺苷-5'-三磷酸
	BALF	支气管肺泡灌洗液
	BSA	牛血清白蛋白
	COPD	慢性阻塞性肺病
	CXCL1	趋化因子(C-X-C 基序)配体 1
	COX2	细胞色素 C 氧化酶亚基 II
	DSS	葡聚醣硫酸钠
	DTT	二硫苏糖醇
[0648]	d-U937 cells	PMA 分化的 U-937 细胞
	DVS	动态蒸气吸附
	dsRNA	双链 RNA
	ELISA	酶联免疫吸附测定
	FACS	荧光激活细胞分选
	FBS	胎牛血清
	FRET	荧光共振能量转移
	GM-CSF	CSF2: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
	GSK3α	糖原合成酶激酶 3α
	GSK3β	糖原合成酶激酶 3β
	HBSS	Hank 氏平衡盐溶液
	HCK	造血细胞激酶
	HRV	人类鼻病毒
	IBD	炎性肠病
	IC_{50}	50%抑制浓度
	ICAM-1	细胞间黏附分子 1
	IFN	干扰素
	IL-2	白细胞介素 2
	IL-8	白细胞介素 8
	JNK	c-Jun N-末端激酶

[0649]

KC	角质细胞化学引诱物
LPMC	粘膜固有层单核细胞
LPS	脂多醣
MAPK	有丝分裂原活化蛋白质激酶
MAPKAP-K2	有丝分裂原活化蛋白质激酶-活化蛋白质激酶-2
MKK4	有丝分裂原活化蛋白质激酶激酶 4
MKK6	有丝分裂原活化蛋白质激酶激酶 6
MOI	多重感染
MTT	3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑溴化物
OD	光密度
PBMC	外周血单核细胞
PBS	Dulbecco 氏磷酸盐缓冲盐水
PHA	植物血凝素
PI3	磷酸肌醇 3 激酶
PMA	佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯
REC50	相对 50%有效浓度
RNA	核糖核酸
RNAi	RNA 干扰
RT	室温
RSV	呼吸道合胞病毒
SDS	十二烷基硫酸钠
SRC	v-src 肉瘤(Schmidt-Ruppin A-2)病毒致癌基因同源物(禽类)
Syk	脾酪氨酸激酶
TCID50	50%组织培养感染剂量
TLR3	Toll 样受体 3
TNBS	2,4,6-三硝基苯磺酸
TNFα	肿瘤坏死因子 α
URTI	上呼吸道感染

[0650] 化学实施例

[0651] 一般程序

[0652] 所有的起始物质和溶剂或从商业来源获得或根据所引述文献制备。除非另有注明,所有反应均要搅拌。有机溶液按常规在无水硫酸镁上干燥。氢化反应在Thales H-cube流动反应器中在所述条件下进行。

[0653] 柱色谱法在预填充的硅胶筒上(230-400筛孔,40-63μm)以所注明的量来进行。SCX购自Supelco且在使用前用1M氢氯酸处理。除非另有注明,首先将要被纯化的反应混合物用MeOH稀释且用数滴AcOH予以酸化。将此溶液直接负载至SCX并用MeOH洗涤。然后将想要的物质通过用含0.7M NH3的MeOH洗涤而洗脱。

[0654] 制备型逆相高效液体色谱法

[0655] 使用于215和254nm的UV检测,以Waters X-Select Prep-C18,5μm,19x50mm柱,用含有0.1%v/v甲酸的H2O-MeCN梯度在10分钟期间洗脱,或以Waters X-Bridge Prep-C18,5μm,19x50mm柱,用含有0.1%碳酸氢铵的H2O-MeCN梯度在10分钟期间洗脱进行。

[0656] 分析方法

[0657] 逆相高效液体色谱法

[0658] 方法1:Waters XSelect CSH C182.5μm(4.6x30mm)在40℃;流速2.5-4.5mL min-1,用含有0.1%v/v甲酸的H2O-MeCN梯度在4分钟期间洗脱,使用254nm的UV来检测。梯度信息:0-3.00min,斜率为由95%H2O-5%MeCN至5%H2O-95%MeCN;3.00-3.01min,在5%H2O-95%MeCN进行,流速提高至4.5mL min-1;3.01-3.50min,在5%H2O-95%MeCN进行;3.50-3.60min,回到95%H2O-5%MeCN,流速降低至3.50mL min-1;3.60-3.90min,在95%H2O-5%MeCN进行;3.90-4.00min,在95%H2O-5%MeCN进行,流速降低至2.5mLmin-1。

[0659] 方法2:Waters XBridge BEH C18,2.5μm(4.6x30mm)在40℃;流速2.5-4.5mL min-1,用含有10mM碳酸氢铵的H2O-MeCN梯度在4分钟期间洗脱,使用254nm的UV来检测。梯度信息:0-3.00min,斜率为由95%H2O-5%MeCN至5%H2O-95%MeCN;3.00-3.01min,在5%H2O-95%MeCN进行,流速提高至4.5mL min-1;3.01-3.50min,在5%H2O-95%MeCN进行;3.50-3.60min,回到95%H2O-5%MeCN,流速降低至3.50mL min-1;3.60-3.90min,在95%H2O-5%MeCN进行;3.90-4.00min,在95%H2O-5%MeCN进行,流速降低至2.5mLmin-1。

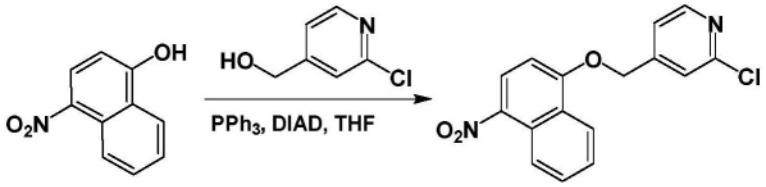
[0660] 1H NMR光谱法

[0661] 1H NMR光谱在Bruker Avance III光谱仪上在400MHz用残留的未氘化的溶剂作为参考且除非另有指明在DMSO-d6中运行而得到。

[0662] 本发明的化合物实施例

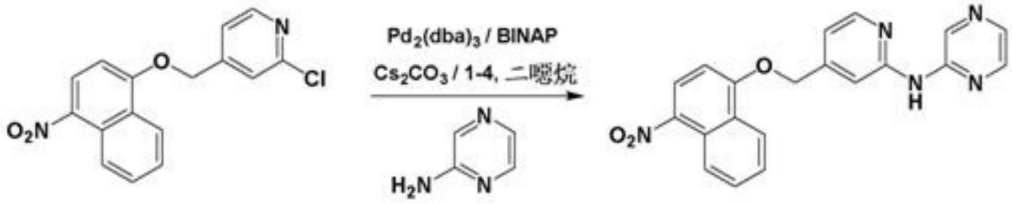
[0663] 实施例1:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0664] 中间体A:2-氯-4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶

[0665] 

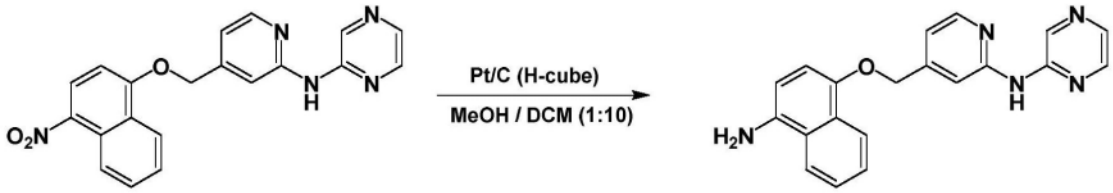
[0666] 将含有(2-氯吡啶-4-基)甲醇(2.52g,17.6mmol),4-硝基萘-1-醇(3.01g,15.9mmol)和PPh_3(5.58g,21.3mmol)的混合物在氮气气氛下溶解在THF(30mL)中并在干冰/丙酮浴中冷却。将DIAD(4.30mL,22.1mmol)在10分钟期间加至该冷却的经搅拌的混合物中,然后让其温热至环境温度。在环境温度搅拌19小时后,将MeOH(6mL)加入并将混合物在真空中蒸发。将甲醇(12mL)添加至所产生的暗色残余物中,然后对其进行声波处理20min。将产生的固体通过过滤法收集并用MeOH(50mL)和乙醚(50mL)洗涤而得到暗黄色胶状物。将粗物质通过硅胶色谱法(80g,梯度0-50%EtOAc在异己烷中)纯化而得到呈黄色固体的子标题化合物2-氯-4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶。(2.66g,48%);R^t 2.50min(方法1);m/z 315$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:5.58(2H,s),7.18(1H,d),7.62(1H,m),7.70(1H,bs),7.76(1H,m),7.87(1H,m),8.45-8.49(3H,重叠m),8.59(1H,d)。

[0667] 中间体B:N-(4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺

[0668] 

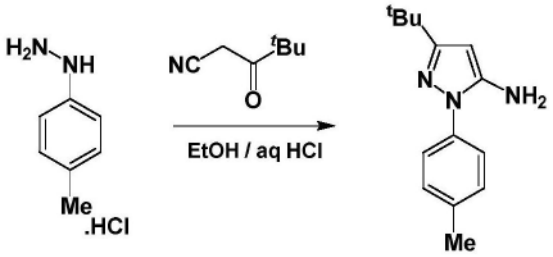
[0669] 将含有2-氯-4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶(中间体A)(308mg,0.88mmol),2-氨基吡嗪(125mg,1.31mmol),BINAP(110mg,0.18mmol)和碳酸铯(556mg,1.71mmol)在1,4-二噁烷中的混合物在氮气气氛中吹洗10min。将$Pd_2(dba)_3$(77mg,0.08mmol)加入并将混合物用氮气再吹洗10min且然后加热至90℃。在90℃搅拌19小时后,将反应混合物冷却至环境温度并在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将各层分离并将有机相用水(2x50mL),盐水(2x50mL)洗涤且然后干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩而得到呈橙色固体的粗产物。将该固体用MeOH研制(20mL)并用MeOH(2x20mL)洗涤而得到呈橙色固体的子标题化合物N-(4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(156mg,36%);R^t 1.69min(方法1);m/z 374$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0670] 中间体C:N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺

[0671] 

[0672] 将含有N-(4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(中间体B)(156mg,0.32mmol)在含有DCM(10mL)和MeOH(1mL)的混合物中的溶液通过Thales H-cube(10%Pt/C,30x4mm,充满氢气,40℃,1mL/min)。将挥发物在真空中除去而得到呈黄褐色固体的子标题化合物N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(121mg,88%);R^t 0.81min(方法1);m/z 344$(M+H)^+$$(ES^+)$。

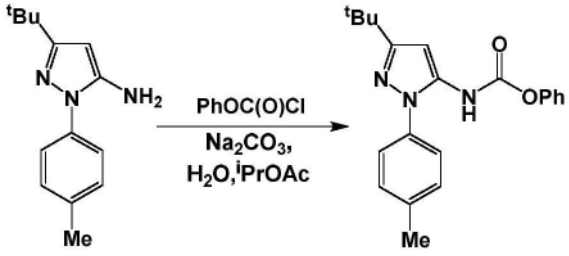
[0673] 中间体D:3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺

[0674] 

[0675] 在含有对甲苯基肼盐酸盐(100g,630mmol)在EtOH(1251mL)的经搅拌的溶液中加入4,4-二甲基-3-氧代戊腈(88g,699mmol)和HCl(62.5mL,750mmol)。将产生的混合物在回流中搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩至约原体积的1/3。然后将反应混合物在冰浴中冷却并用6M水性NaOH调至约pH 8-9。将反应混合物用乙醚(500mL)萃取并将有机相用水洗涤(2x300mL),之后在硫酸镁上干燥并在真空中浓缩而得到橙色固体。将固体悬浮在异己烷中并在回流中搅拌2.5h,之后冷却并在仍热时过滤而得到呈浅棕色固体的子标题产物3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺(76.5g,52%);R^t 1.31min(方法1);m/z 230$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:1.20(9H,s),2.32(3H,s),5.10(2H,br s),5.35(1H,s),7.24(2H,

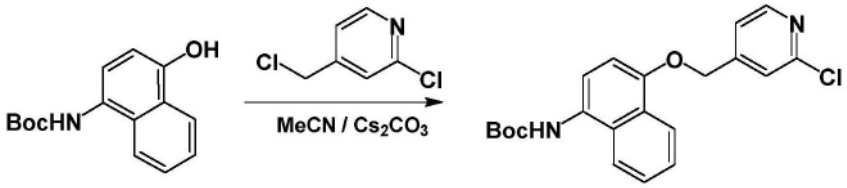
d),7.42(2H,m)。

[0676] 中间体E:(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯

[0677] 

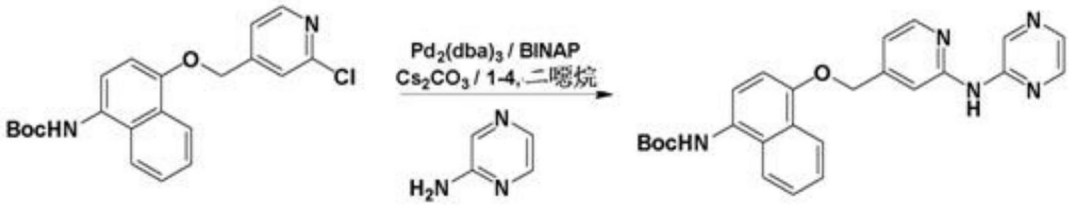
[0678] 将含有3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-胺(中间体D)(20g,87.0mmol)在乙酸异丙酯(240mL)中的溶液添加至含有碳酸钠(11.3g,106mmol)在水(80mL)中的经搅拌的溶液中。10分钟后,将氯甲酸苯酯(12.1mL,96mmol)加入并将产生的混合物在环境温度搅拌过夜。将反应混合物用水(160mL)稀释,将各层分离并将有机物用水(2x80mL),盐水(80mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)并在真空中浓缩。将产生的黄色固体悬浮在10%乙醚/异己烷(320mL)中搅拌直至得到均匀悬浮液。将固体通过过滤法收集并用异己烷洗涤而得到呈白色粉末的子标题化合物(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(27.3g,88%);R^t 2.65min(方法1);m/z 350$(M+H)^+$$(ES^+)$;^{1}H NMRδ:1.29(9H,s),2.37(3H,s),6.35(1H,s),7.10-7.23(3H,重叠m),7.33-7.46(6H,重叠m),9.99(1H,s)。

[0679] 中间体F:(4-((2-氯吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0680] 

[0681] 在含有2-氯-4-(氯甲基)吡啶(30g,185mmol)和(4-羟基萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(40.0g,154mmol)在乙腈(200mL)的混合物中加入碳酸铯(75g,231mmol)并将产生的混合物加热至55℃。16小时后,将反应混合物用30%MeOH在DCM(600mL)和水(400mL)中稀释。将各层分离并将含水层用更多量的30%MeOH/DCM(2x600mL)萃取并将有机物在真空中浓缩而得到粗产物。将粗产物用MeOH碾制(200mL),用声波处理约5min并浆化1天。将产生的固体通过过滤法收集并用MeOH(2x10mL)洗涤而得到呈黄色固体的子标题化合物(4-((2-氯吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(43g,70%);R^t 2.60min(方法1);m/z 383$(M-H)^-$$(ES^-)$;^{1}H NMRδ:1.47(9H,s),5.41(2H,s),6.98(1H,d),7.36(1H,d),7.55-7.61(3H,重叠m),7.65(1H,m),7.94(1H,m),8.29(1H,m),8.45(1H,m),9.00(1H,bs)。

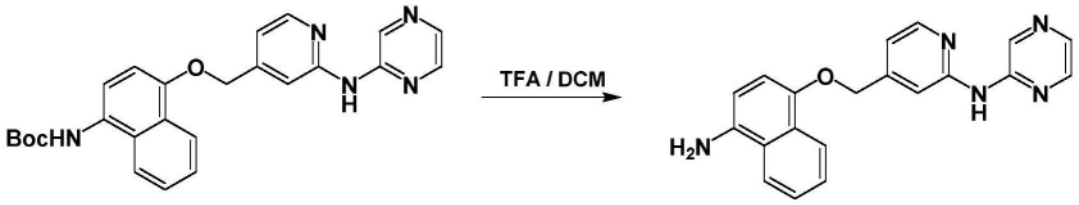
[0682] 中间体C(经保护):(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0683] 

[0684] 下列过程进行两次:将含有(4-((2-氯吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁

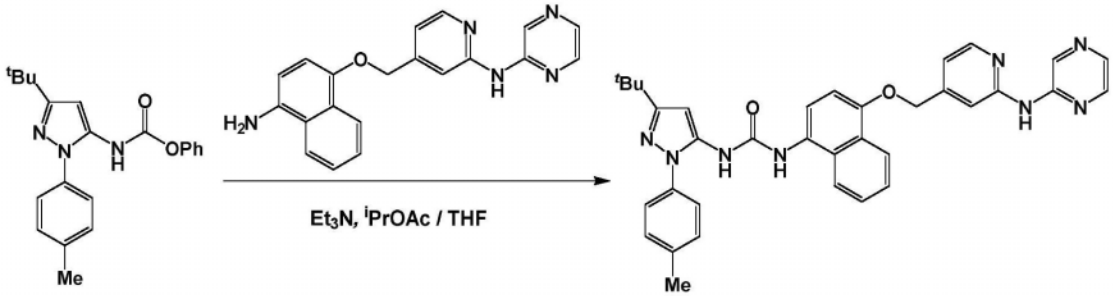
酯(中间体F)(10.0g,25.5mmol),2-氨基吡嗪(7.27g,76.0mmol)和碳酸铯(16.6g,50.9mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的悬浮液用氮气吹洗10min。将含有$Pd_2(dba)_3$(1.17g,1.27mmol)和BINAP(1.59g,2.55mmol)的1,4-二噁烷(40mL)加入并将产生的混合物加热至90℃。6.5h后,将两批反应混合物冷却至环境温度,合并,用10%MeOH/DCM(300mL)稀释并经由硅藻土垫过滤。将硅藻土垫用10%MeOH/DCM(300mL)洗涤,将溶剂在真空中浓缩并将残余物溶解在MeOH(200mL)并在环境温度搅拌2h。将产生的固体通过过滤法收集并用MeOH(20mL)和乙醚(20mL)洗涤而得到呈亮橙色固体的不纯产物。将粗物质合并,在含有MeOH(200mL)和EtOH(200mL)的混合物中浆化16h。将固体通过过滤法收集并干燥(94%纯度)。将固体用MeOH(200mL)和EtOH(200mL)处理并再浆化16h。将固体通过过滤法收集并用异己烷(2x100mL)洗涤而得到呈黄褐色固体的子标题化合物(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(13.7g,60%);R^t 2.4min(方法2);m/z 444$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:1.47(9H,s),5.36(2H,s),7.01(1H,d),7.07(1H,m),7.36(1H,d),7.57-7.62(2H,重叠m),7.95(1H,m),8.01(1H,bs),8.09(1H,m),8.22(1H,m),8.29(1H,m),8.38(1H,m),8.99(1H,bs),9.08(1H,m),10.2(1H,s)。

[0685] 中间体C(替代方法):N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺

[0686] 

[0687] 在环境温度时,在含有(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体C(经保护))(13.9g,31.3mmol)的DCM(140mL)的悬浮液中加入TFA(24mL)并将产生的溶液在环境温度搅拌。3h后,将溶剂在真空中除去并将残余物倒至饱和水性$NaHCO_3$(500mL)中。将产生的混合物用声波处理2min,浆化16h并将产生的沉淀物通过过滤法收集并用水(300mL)和乙腈(100mL)洗涤而得到呈黄褐色固体的子标题化合物N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺,部分TFA盐(10g,92%);R^t 1.9min(方法2);m/z 344$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:5.20(2H,s),5.23(2H,s),6.60(1H,d),6.84(1H,d),7.06(1H,m),7.43-7.51(2H,重叠m),7.98(1H,s),8.05(1H,d),8.08(1H,m),8.22(1H,m),8.25-8.29(2H,重叠m),9.07(1H,m),10.1(1H,s)。

[0688] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

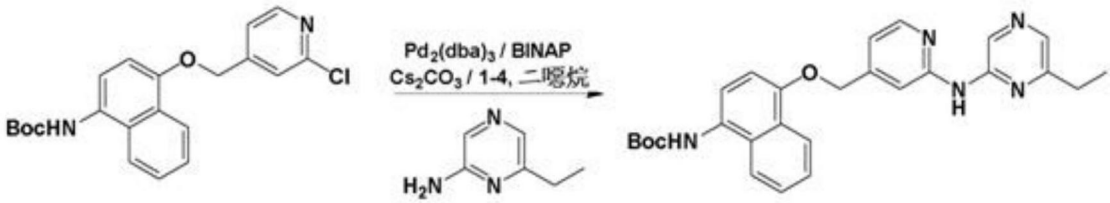
[0689] 

[0690] 在含有(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(14.1g,40.4mmol)和N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(中间体

C)(10g,28.8mmol)的乙酸异丙酯(400mL)的加热至40℃的混合物中加入三乙胺(0.804mL,5.77mmol)。将产生的混合物搅拌1小时且然后冷却至环境温度并再搅拌16h。将过多的溶剂在真空中除去并将残余物溶解在20％含MeOH的DCM(1000mL)中并用饱和水性$NaHCO_3$(300mL)洗涤。将含水层用更多量的20％MeOH/DCM(200mL)萃取并将合并的有机物用盐水(200mL)洗涤并在真空中浓缩。将得到的物质与乙腈(200mL)合并且浆化5h。将产生的混合物温热至50℃并冷却至环境温度(循环重复两次)并将固体通过过滤法收集而得到灰色结块固体。将物质与乙腈(700mL)合并,温热至50℃达30min,冷却至环境温度,搅拌3h并过滤。将固体与乙腈(300mL)合并且再浆化72h。将产生的固体通过过滤法收集而得到呈米黄色固体的标题化合物1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(14g,80％);R^t 1.97min(方法1);m/z 599$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:1.27(9H,s),2.39(3H,s),5.35(2H,s),6.36(1H,s),7.04(1H,d),7.08(1H,dd),7.36(2H,m),7.44(2H,m),7.59-7.66(3H,重叠m),7.95(1H,m),8.01(1H,bs),8.09(1H,d),8.21(1H,m),8.30(1H,d),8.40(1H,m),8.59(1H,s),8.80(1H,s),9.08(1H,d),10.15(1H,s)。

[0691] 实施例2:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0692] 中间体G(经保护):(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0693] 

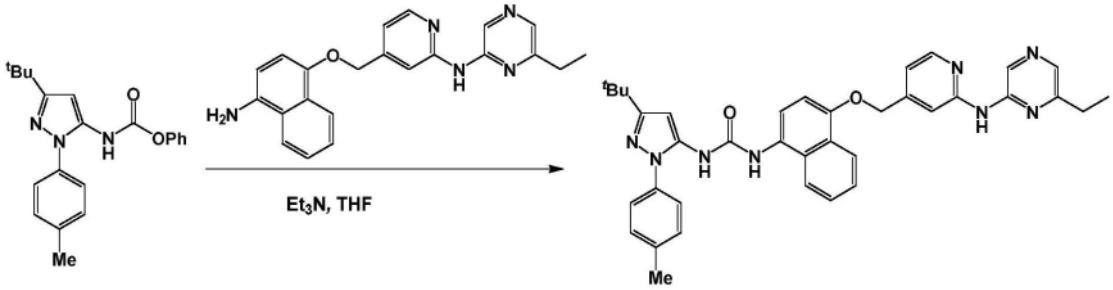
[0694] 将含有(4-((2-氯吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体F)(1050mg,2.73mmol),6-乙基吡嗪-2-胺(437mg,3.55mmol),和碳酸铯(1333mg,4.09mmol)的1,4-二噁烷(15mL)的混合物用氮气脱气5min。将含有$Pd_2(dba)_3$(125mg,0.136mmol)和BINAP(170mg,0.273mmol)的1,4-二噁烷(5mL)的溶液加入,并将反应混合物在90℃搅拌6h。将反应混合物冷却并在室温搅拌16h,然后用10％MeOH/DCM(25mL)稀释并经由硅藻土垫过滤,用另外的10％MeOH/DCM(15mL)洗涤。将溶剂在真空中除去并将粗产物与MeOH(15mL)合并且浆化3h。将产生的橙色固体通过过滤法分离出来,然后与MeOH/EtOH(5mL)溶液合并且搅拌72h。再次将产生的橙色固体通过过滤法分离出来,然后将丙酮(20mL)加入并将混合物浆化2h。将残留的固体过滤出来,并将滤液蒸发而得到子标题化合物(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg,27％);R^t 2.6min(方法2);m/z 472$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:1.18(3H,t),1.47(9H,s),2.63(2H,q),5.36(2H,s),6.99(1H,d),7.06(1H,d),7.36(1H,d),7.53-7.63(2H,m),7.90-8.06(3H,重叠m),8.29(1H,d),8.36(1H,m),8.91(1H,s),8.96(1H,s),10.06(1H,s)。

[0695] 中间体G:N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-6-乙基吡嗪-2-胺

[0696] 

[0697] 将TFA(1.485mL,19.09mmol)添加至含有(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体G(经保护))(360mg,0.763mmol)在DCM(15mL)的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌4h,然后在真空中浓缩。将残余物与饱和碳酸氢钠溶液合并并在室温搅拌16h。将固体过滤,用乙腈洗涤,并在真空中干燥而得到呈米黄色固体的子标题化合物N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-6-乙基吡嗪-2-胺(200mg,69%);R^t 2.14min(方法2);m/z 372$(M+H)^+$$(ES^+)$;^{1}H NMRδ:1.20(3H,t),2.64(2H,q),5.18-5.24(4H,重叠m),6.59(1H,d),6.82(1H,d),7.03(1H,d),7.41-7.51(2H,重叠m),7.98-8.01(2H,m),8.04(1H,m),8.22-8.29(2H,重叠m),8.91(1H,s),10.04(1H,s)。

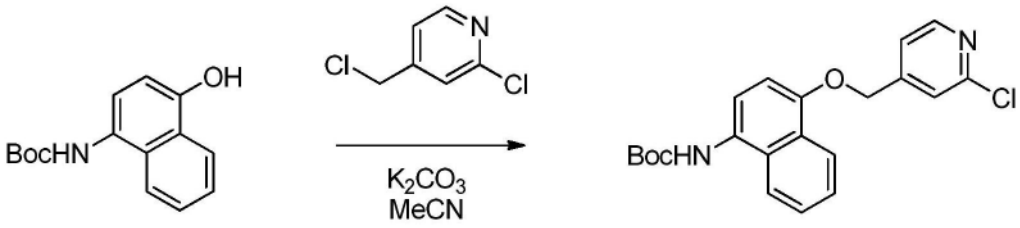
[0698] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0699] 

[0700] 在40℃时,将三乙胺(0.013mL,0.093mmol)添加至含有(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(0.042g,0.121mmol)和N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-6-乙基吡嗪-2-胺(中间体G)(0.093g,0.250mmol)在THF的溶液中(1.5mL)。将反应混合物在40℃搅拌40min然后冷却至RT并搅拌3天,且然后在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(12g柱,0至5%MeOH在DCM)纯化而得到灰白-褐色固体。将产物通过制备性HPLC再纯化(Gilson,Acidic(0.1%甲酸),Acidic,Waters X-Select Prep-C18,5μm,19x50mm柱,45-75%MeCN在水)而得到呈灰白色固体的标题化合物1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(0.029g,49%);R^t 2.26min(方法1);m/z 627$(M+H)^+$$(ES^+)$,625$(M-H)^-$$(ES^-)$;^{1}H NMRδ:1.18(3H,t),1.28(9H,s),2.40(3H,s),2.63(2H,q),5.36(2H,s),6.36(1H,s),7.02(1H,d),7.07(1H,dd),7.37(2H,m),7.45(2H,m),7.56-7.67(3H,重叠m),7.94(1H,m),7.99(1H,s),8.02(1H,s),8.30(1H,d),8.39(1H,m),8.60(1H,s),8.81(1H,s),8.92(1H,s),10.08(1H,s)。

[0701] 实施例2A:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(游离碱和马来酸盐)

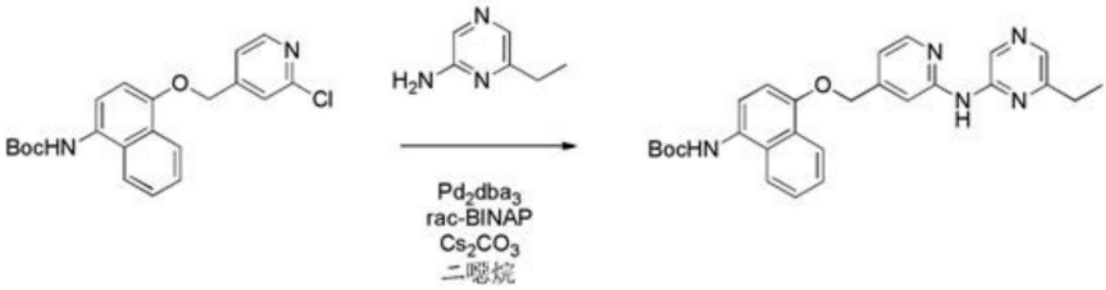
[0702] 中间体G(i):N-[4-[(2-氯-4-吡啶基)甲氧基]-1-萘基]氨基甲酸叔丁酯

[0703] 

[0704] 将乙腈(420mL)添加至2-氯-4-(氯甲基)吡啶(59.5g)(1.05eq)中,并将混合物在20℃搅拌。将(4-羟基萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(90.8g)添加至混合物中然后将碳酸钾(72.6g)加入。将非均相混合物以速率1.0K/min温热至55℃。

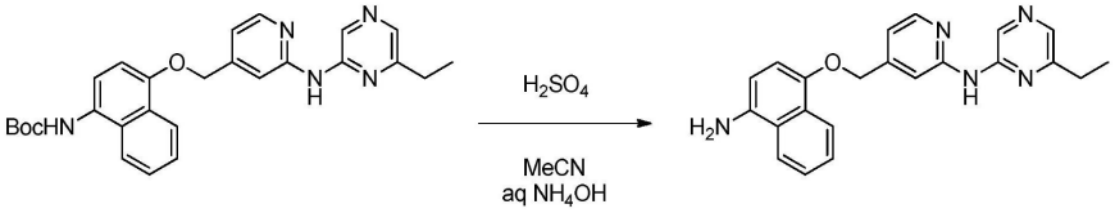
[0705] 将混合物在55℃搅拌16小时,然后将反应混合物冷却至22℃。将水(1260mL)在30min期间加入并将混合物在22℃搅拌30min。将沉淀物过滤并用水洗涤(2x200mL)。将产物在50℃真空中干燥20h而得到N-[4-[(2-氯-4-吡啶基)甲氧基]-1-萘基]氨基甲酸叔丁酯(100.0g,90.6%)。

[0706] 中间体G(ii)(经保护):(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0707] 

[0708] 将1,4-二噁烷(125mL)添加至叔丁基-N-[4-[(2-氯-4-吡啶基)甲氧基]-1-萘基]氨基甲酸酯(中间体G(i))(9.6g)中并将混合物在20℃搅拌。将碳酸铯(16.3g)(2eq)和2-氨基-6-乙基吡嗪(4.8g)(1.5eq)在20℃时添加至经搅拌的混合物。将氩气吹洗通过反应混合物。将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(1.14g)(0.05eq)和消旋BINAP(1.56g)(0.10eq)添加至反应混合物中。将混合物在20℃再搅拌15min。将混合物以速率1.5K/min加热至90℃,然后在90℃搅拌12小时。将混合物冷却至20℃并再继续6h。将非均相混合物经由硅藻土过滤,并将过滤器用1,4-二噁烷(两次5mL)洗涤。将滤液在20mbar和50℃真空中浓缩。将残余物溶解在乙醇(150mL)。产生自发性结晶。将非均相混合物在22℃搅拌3小时。将沉淀物过滤并用乙醇(10mL)洗涤。将产物在50℃真空中干燥20h而得到(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9.05g,76.8%)。

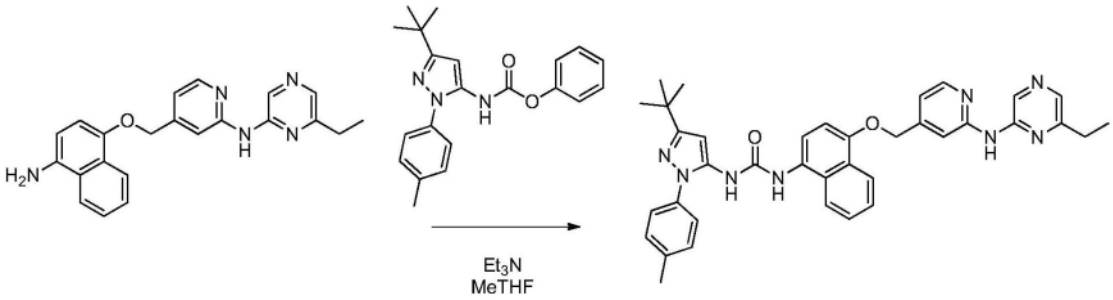
[0709] 中间体G(ii):N-[4-[(4-氨基-1-萘基)氧基甲基]-2-吡啶基]-6-乙基-吡嗪-2-胺



[0710] 将乙腈(200mL)添加至叔丁基-N-[4-[[2-[(6-乙基吡嗪-2-基)氨基]-4-吡啶基]甲氧基]-1-萘基]氨基甲酸酯(中间体D(经保护))(10.5g)中并将该非均相混合物在20℃搅拌。将硫酸(5.5mL)(4.5eq)在20℃时,在2小时期间加入。将非均相混合物在20℃再搅拌2h。

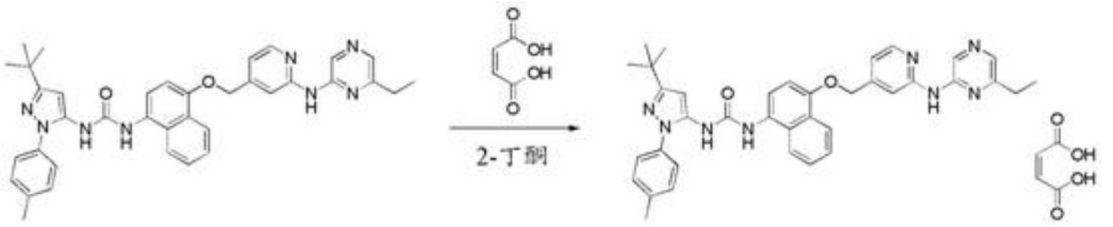
将氨水(17mL)(10eq)在15分钟期间添加至反应混合物中,通过冷却而将温度保持在20℃。将水(33.4mL)在20℃时5分钟期间添加至非均相混合物。在20℃搅拌30分钟后,将混合物冷却至5℃并在5℃再搅拌2小时。将沉淀物过滤出来并用水(33.4mL)和2-丙醇(18mL)洗涤。将产物在50℃真空中干燥24h而得到N-[4-[(4-氨基-1-萘基)氧基甲基]-2-吡啶基]-6-乙基-吡嗪-2-胺(6.2g,75%)。

[0711] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0712] 

[0713] 将2-甲基四氢呋喃(1809mL)添加至N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-6-乙基吡嗪-2-胺(中间体D)(41.3g)并将混合物在20℃搅拌。将(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(51.3g)(1.2eq)添加至该混合物中。将三乙胺(3.9mL)(0.25eq)加入并将混合物在20℃再搅拌10分钟。将非均相反应混合在30分钟期间温热至48℃并保持在48℃达3.5h。在48℃10分钟后,混合物变得均匀,并种上晶体1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(60mg)。将反应混合物冷却至20℃并再搅拌16h。将形成的沉淀物过滤出来并用2-甲基四氢呋喃洗涤(两次139mL)。将产物在45℃真空中干燥18小时而得到1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(54.1g,77.5%)。

[0714] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐(形式2)

[0715] 

[0716] 将2-丁酮(4442mL)添加至1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(111.04g)并在20℃搅拌。将非均相混合物温热至65℃并成为均相溶液。将SilicaMetS Thiol(金属清除剂)(5.55g)加入并将混合物在65℃搅拌30分钟。将Norit A Supra(活性炭)(5.55g)加入并将混合物在65℃再搅拌20分钟。将混合物经由硅藻土温热过滤。将滤器用温热(60℃)2-丁酮(1555mL)洗涤。将2-丁酮(2887mL)添加至滤液中并在搅拌时带至60℃。

[0717] 将马来酸(20.56g)(1.0eq)溶解在2-丁酮(555mL)。将马来酸溶液在65℃时在80分钟期间添加至1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-

基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲溶液。加入10％马来酸溶液之后,将混合物种上晶体1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐形式2。将混合物在60℃保持搅拌1h,然后在6小时期间以指数2.3非线性的冷却至5℃。将沉淀物过滤并用2-丁酮(278mL)洗涤两次。将产物在45℃真空中干燥20小时而得到1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐形式2(113.8g,86.5％)。

[0718] 此物质样本的粉末XRD模式(CuKα辐射)在无卤素的存在下具有在4.2,8.4,8.7,11.0,11.5,12.6,14.4,14.9,16.0,17.0,17.4,18.8,19.5,20.2,21.7,22.4,23.8,25.8和26.3(±0.2)2-θ度的衍射峰,显示此化合物以结晶产物存在(形式2多晶型物)。

[0719] 实施例2B:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐(形式2)(不同批次)

[0720] 将2-丁酮(750mL)添加至1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(7.50g)并将该混合物搅拌。将混合物在20min期间温热至60℃。将含有马来酸(1.39g)的2-丁酮(12mL)的溶液在5min期间添加至混合物中。在加入大约一半马来酸溶液后产生自发性结晶。将混合物在60℃搅拌30分钟,然后以指数斜率(指数＝2.3)在6小时期间冷却至5℃,然后在5℃搅拌30分钟,然后在30分钟期间加热至65℃,然后在65℃搅拌30分钟,然后以指数斜率(指数＝2.3)在6小时期间冷却至5℃,然后在5℃搅拌30分钟,然后在30分钟期间加热至65℃,然后在65℃搅拌30分钟,然后以指数斜率(指数＝2.3)在6小时期间冷却至5℃。将产物过滤并用2-丁酮(50mL)洗涤,随即在45℃真空中干燥得到1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐(形式2)(7.0g)。

[0721] 实施例2C:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐(形式1)

[0722] 将1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐(15mg)在50℃时溶解在THF(100vol.)并将温度在50℃和室温之间循环24h(在各温度4h)。然后将溶液保存在冰箱达24h,之后将固体物质(形式1)分离出来。

[0723] 实施例2D:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲马来酸盐(形式1)(不同批次)

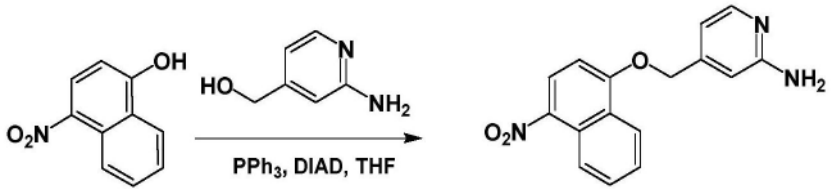
[0724] 在50℃时,将1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲溶解在THF(40vol.)中并将1当量马来酸加入。将样本放置在室温和50℃之间使熟成(在各温和4小时)达2天。将固体物质(形式1)分离出来。

[0725] 此物质样本的粉末XRD模式(CuKα辐射)在无卤素的存在下具有在3.8,6.3,7.8,9.3,9.9,10.7,11.2,12.7,15.4,16.5,17.9,19.2和19.6(±0.2)度的衍射峰,显示此化合物以结晶产物存在(形式1多晶型物)。

[0726] 实施例3:5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-

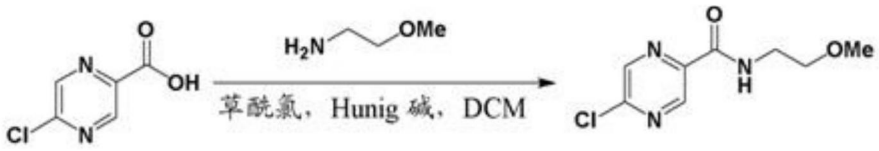
1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

[0727] 中间体H:4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺

[0728] 

[0729] 将4-硝基萘-1-醇(60g,317mmol),(2-氨基吡啶-4-基)甲醇(44.6g,359mmol)和三苯基膦(120g,458mmol)溶解在四氢呋喃(616mL,7516mmol)并冷却在干冰/丙酮浴中。将(E)-二异丙基二氮烯-1,2-二甲酸酯(89mL,458mmol)在20分钟期间逐滴加入。将反应混合物予以回软至室温并予以搅拌过夜。将反应混合物用MeOH(80mL)稀释并浓缩成一黑胶体。将该胶体在MeOH(430mL)中提取,用声波处理40min并在室温搅拌3小时。将固体经由真空过滤法予以收集,用MeOH(300mL)洗涤,而得到呈黑-黄色固体的子标题化合物4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(28g,27%);R^t 1.31min(方法1);m/z 296$(M+H)^+$$(ES^+)$。

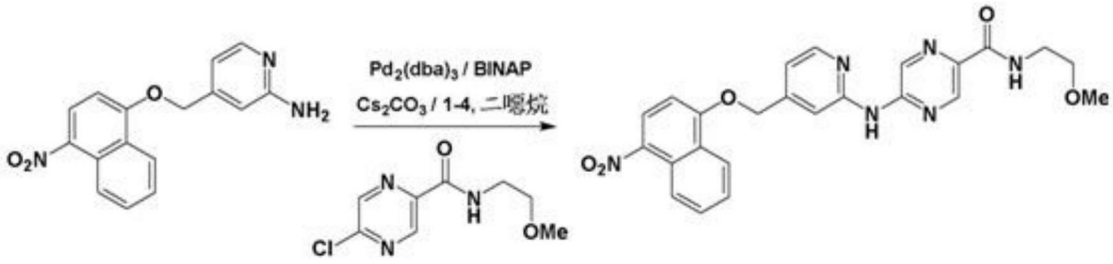
[0730] 中间体I:5-氯-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

[0731] 

[0732] 将草酰氯(0.974mL,11.35mmol)和数滴DMF添加至含有5-氯吡嗪-2-甲酸(1.5g,9.46mmol),在二氯甲烷(20mL)的悬浮液中并将该反应混合物在室温的氮气气氛中搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩并溶解在二氯甲烷(10mL)中并冷却至0℃。然后将2-甲氧基乙胺(0.905mL,10.41mmol)逐滴添加至该溶液中,接着加入Hunig碱(1.756mL,10.41mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,在水和二氯甲烷之间分配之前,将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。

[0733] 将粗产物通过硅胶色谱法(40g柱,异己烷-乙酸乙酯0-50%)纯化而得到呈无色固体的子标题化合物5-氯-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(1.67g,78%);R^t 1.86min(方法1);m/z 216$(M+H)^+$$(ES^+)$。

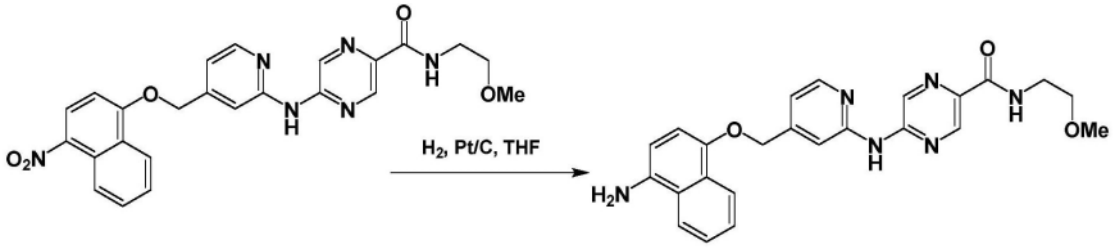
[0734] 中间体J:N-(2-甲氧基乙基)-5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺

[0735] 

[0736] 将4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(中间体H)(2.410g,8.16mmol),5-氯-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(中间体I)(1.6g,7.42mmol),$Pd_2(dba)_3$(0.340g,0.371mmol),2,2'-联(二苯基膦)-1,1'-双萘(0.462g,0.742mmol)和碳酸铯(3.63g,11.13mmol)用氮气冲洗并悬浮在1,4-二噁烷(35mL)。将产生的混合物用氮气脱气达10分钟

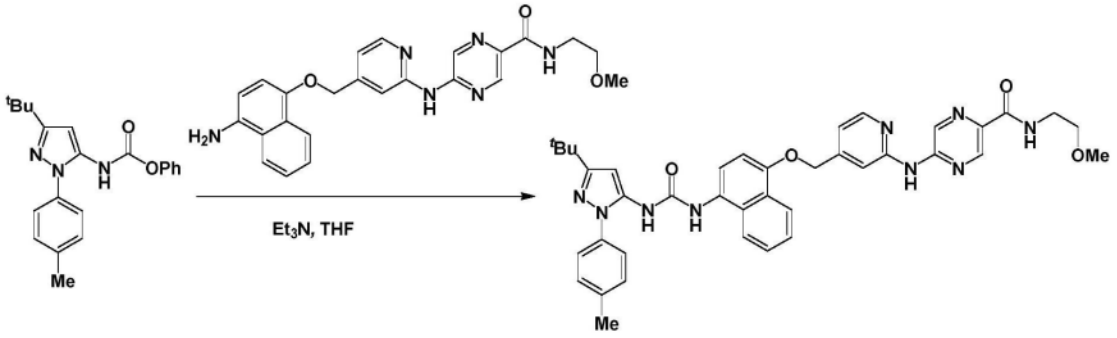
并将暗褐色混合物在90℃加热15h。将粗混合物冷却且然后用10％MeOH/DCM(10mL)稀释并经由硅藻土过滤,用更多10％MeOH/DCM(50mL)洗涤。将溶剂除去而得到呈暗褐色残余物的粗品。将其用甲醇碾制并过滤而得到呈褐色固体的子标题化合物N-(2-甲氧基乙基)-5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺(3g,75％);R^t 1.93min(方法1);m/z 475$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0737] 中间体K:5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

[0738] 

[0739] 在含有N-(2-甲氧基乙基)-5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺(中间体J)(1g,2.108mmol)在THF(25mL)的经搅拌的溶液中,加入数滴乙酸并将产生的混合物用氮气脱气10min。然后加入Pt/C(0.1g)。将产生的混合物在5巴氢中过夜。将悬浮液经由硅藻土过滤,并将溶剂在真空中除去而得到呈暗褐色残余物的粗品。将其溶解在MeOH/DCM/THF的混合物中并吸收至SCX,用MeOH洗涤并用1％含NH_3的MeOH来释放。将1％含NH_3的MeOH馏份在减压下浓缩而得到呈褐色固体的子标题化合物5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(0.7g,61％);R^t 1.13min(方法1);m/z 445$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0740] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

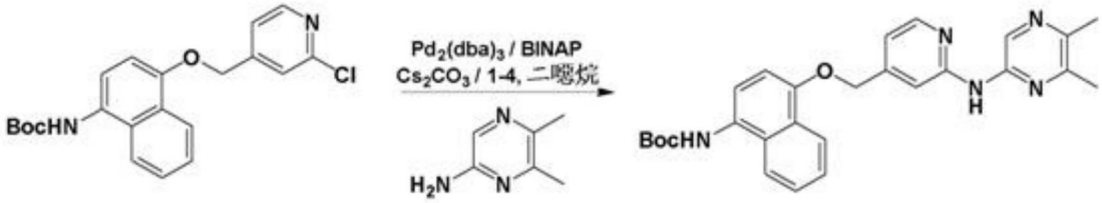
[0741] 

[0742] 将(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(259mg,0.742mmol)添加至含有5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(中间体K)(300mg,0.675mmol)在四氢呋喃(6mL)的溶液中。将反应混合物加热至40℃且然后将三乙胺(0.033mL,0.240mmol)加入。将反应混合物置于40℃加热1h,然后冷却至室温并予以搅拌过夜。将甲醇(3mL)加入并将产物通过过滤法收集而得到标题化合物5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(120mg,25％);R^t 1.88min(方法1);m/z 700$(M+H)^+$$(ES^+)$;^{1}H NMRδ:1.28(9H,s),2.40(3H,s),3.28(3H,s),3.43-3.49(4H,m),5.39(2H,s),6.35(1H,s),7.05(1H,d),7.17(1H,m),7.37(2H,m),7.46

(2H,m),7.58-7.68(3H,重叠m),7.95(1H,m),8.10(1H,s),8.34(1H,d),8.41(1H,d),8.47(1H,m),8.59(1H,s),8.75(1H,s),8.94(1H,s),9.06(1H,s),10.61(1H,s)。

[0743] 实施例4:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

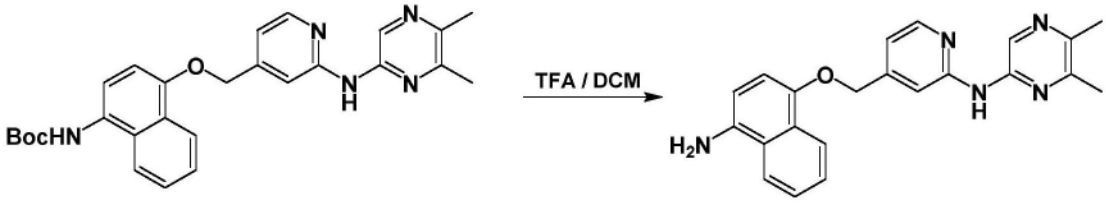
[0744] 中间体L(经保护):(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0745] 

[0746] 该反应以相同规模进行两次:

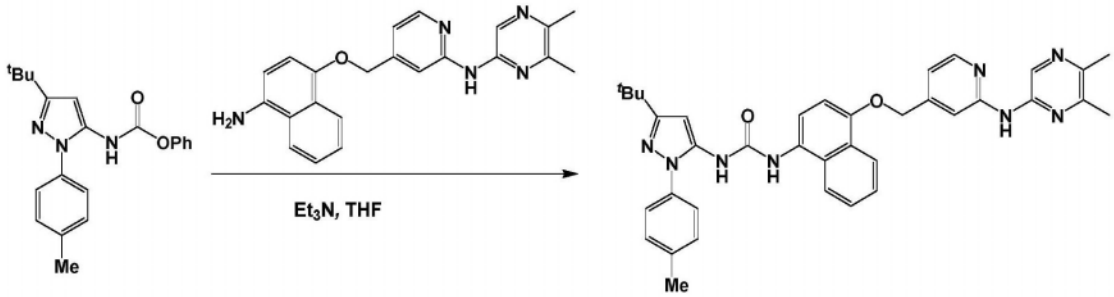
[0747] 将碳酸铯(13.23g,40.6mmol)在室温的氮气中添加至含有(4-((2-氯吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体F)(10.42g,27.1mmol),5,6-二甲基吡嗪-2-胺(5g,40.6mmol),$Pd_2(dba)_3$(1.239g,1.353mmol)和BINAP(1.685g,2.71mmol)在1,4-二噁烷(100mL)的悬浮液中。将悬浮液用声波处理5min并用氮气脱气10min,之后在90℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并用含10%MeOH的DCM(500mL)溶液稀释,之后经由硅藻土垫过滤,用更多含10%MeOH的DCM(100mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩。在此阶段,将两个相同的反应物合并。将合并的残余物悬浮在MeOH(125mL),之后搅拌16h。将固体经由过滤法收集。将残余物在MeOH(100mL)中浆化2h并将该固体过滤(3x)。将物质在含10%MeOH的DCM/EtOH 1:1混合物(100mL)中浆化1hr两次,过滤并干燥。将固体干燥过夜而得到呈米黄色固体的子标题化合物4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯)(13.3g,51%);R^t 2.56min(方法2);m/z 472$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0748] 中间体L:N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-5,6-二甲基吡嗪-2-胺

[0749] 

[0750] 将三氟乙酸(41.8mL,543mmol)添加至含有(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体L(经保护))(13.2g,27.2mmol)在二氯甲烷(608mL)的经搅拌的溶液中。将反应物在室温搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,并将DCM(100mL)添加至残余物中,并将溶剂再次在真空中除去。将残余物在$NaHCO_3$溶液(700mL)中浆化,用声波处理并搅拌1h并将固体过滤出来。将固体用水洗涤(300mL)并在真空中干燥16h而得到呈灰白色固体的子标题化合物N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-5,6-二甲基吡嗪-2-胺(9.33g,92%);R^t 2.0min(方法2);m/z 372$(M+H)^+$$(ES^+)$。

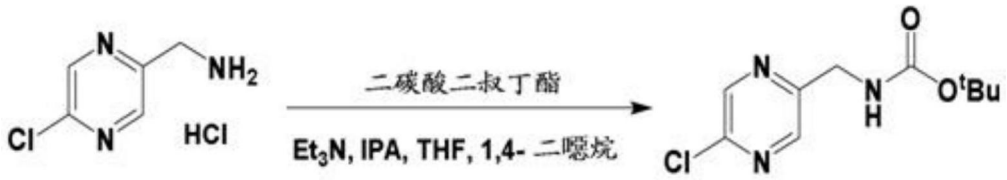
[0751] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0752] 

[0753] 将(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(6.95g,19.69mmol),添加至含有N-(4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-5,6-二甲基吡嗪-2-胺(中间体L)(7g,17.90mmol)在四氢呋喃(150mL)的溶液中,将反应混合物加热至40℃并将三乙胺(0.886mL,6.36mmol)加入。将反应混合物置于40℃加热1h,然后冷却至室温并予以搅拌过夜。将反应混合物用20%含MeOH的DCM溶液(250mL)稀释并将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)和水(300mL)洗涤,并将有机层与硅胶(25g)合并并将溶剂蒸发。将粗产物首先通过硅胶色谱法(2x220g Hi负载硅柱,0-5%MeOH/DCM)纯化,且其次通过在丙酮(200mL)中浆化16h。将所得到的固体通过过滤法收集并在真空中干燥而得到呈白色固体的标题化合物1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(5.2g,46%);R^t 2.60min(方法2);m/z 627 $(M+H)^+$ (ES^+);^1H NMRδ:1.28(9H,s),2.37(3H,s),2.39(3H,s),2.40(3H,s),5.34(2H,s),6.37(1H,s),6.99-7.06(2H,重叠m),7.37(2H,m),7.45(2H,m),7.58-7.67(3H,重叠m),7.88(1H,s),7.94(1H,m),8.27(1H,d),8.41(1H,m),8.60(1H,s),8.80(1H,s),8.89(1H,s),9.90(1H,s)。

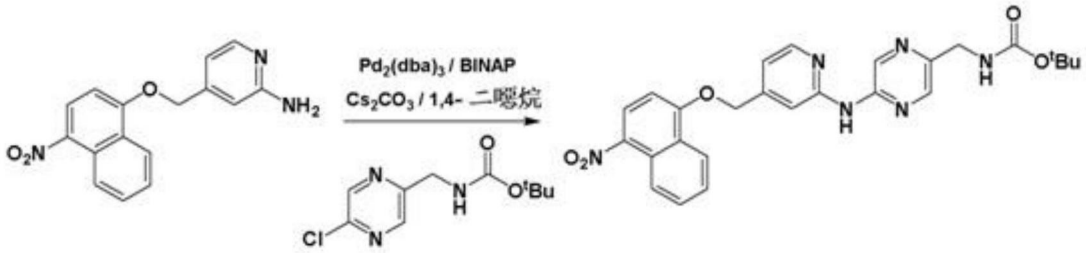
[0754] 实施例5:1-(4-((2-((5-(氨基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

[0755] 中间体M:((5-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0756] 

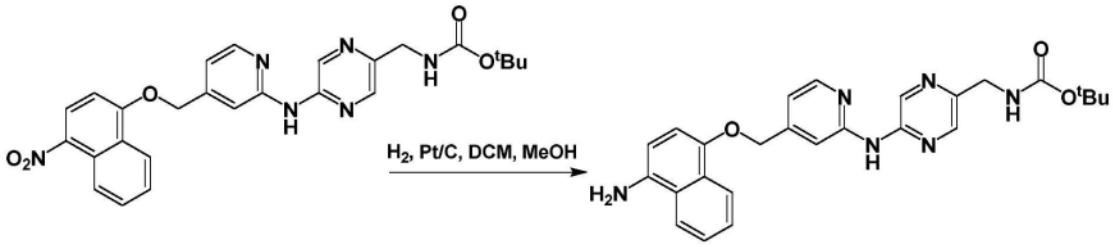
[0757] 将(5-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(0.100g,0.555mmol)悬浮在异丙醇中(1.0mL,12.98mmol)。将三乙胺(0.100mL,0.717mmol)和然后将二碳酸二叔丁酯(0.160mL,0.689mmol)加入。将产生的混合物在室温搅拌2h,然后将1,4-二噁烷(1mL)加入,接着再加入三乙胺(0.100mL,0.717mmol)和THF(2mL)。总共5h后,将反应混合物在减压下浓缩而得到呈褐色固体的粗产物,将其通过硅胶色谱法(12g柱,异己烷-乙酸乙酯0-50%)纯化而得到呈白色固体的子标题化合物((5-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(106mg,77%);R^t 1.76min(方法1);m/z 143$(M+H-Boc)^+$ (ES^+),m/z 188$(M+H-{}^tBu)^+$ (ES^+)。

[0758] 中间体N:((5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0759] 

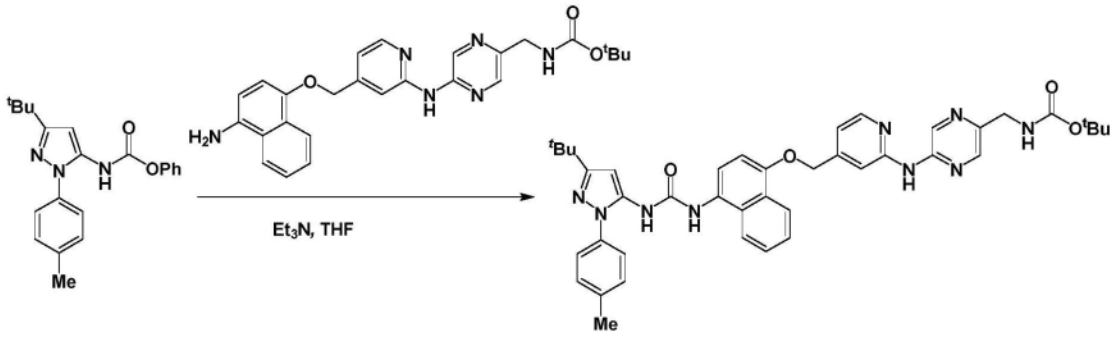
[0760] 将4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(中间体H)(0.129g,0.419mmol),((5-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体M)(0.106g,0.426mmol),碳酸铯(0.218g,0.669mmol),BINAP(0.033g,0.053mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.020g,0.022mmol)悬浮在1,4-二噁烷(3.2mL)中。将反应混合物用氮气脱气15min且然后在90℃搅拌24h。将反应混合物冷却,然后用10%MeOH/DCM(25mL)稀释,并经由硅藻土过滤,经由用10%MeOH/DCM(2x25mL)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩而得到暗色残余物,将其用MeOH碾制。将得到的固体过滤并用MeOH(2x20mL)洗涤,然后通过硅胶色谱法(12g柱,10%MeOH/DCM-DCM 0-50%)纯化而得到呈黄色固体的子标题化合物((5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(91mg,32%);R^t 1.97min(方法1);m/z 503$(M+H)^+$$(ES^+)$,501$(M-H)^-$$(ES^-)$。

[0761] 中间体O:((5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0762] 

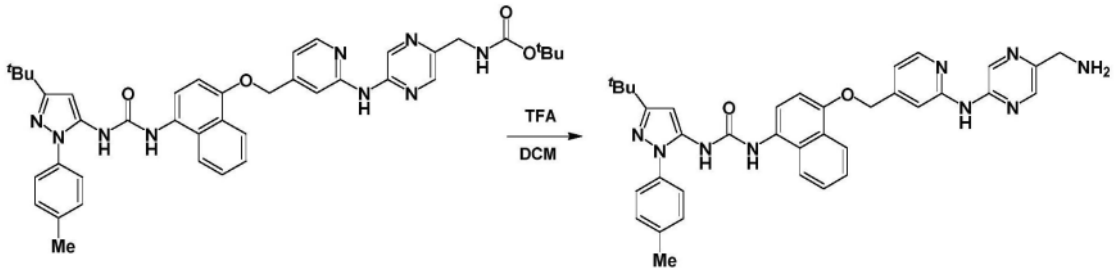
[0763] 将((5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体N)(0.091g,0.136mmol)溶解在10%MeOH/DCM(10.0mL)。将反应混合物在H-Cube(10%Pt/C,30x4mm,Full氢,40℃,1mL/min)中予以氢化。将反应混合物在减压下减少体积且然后吸收至SCX,用MeOH洗涤并用含1%NH_3的MeOH予以释放。将含1%NH_3的MeOH馏份在减压下浓缩而得到呈黄色似玻璃固体的子标题化合物((5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(53mg,74%);R^t 1.26min(方法1);m/z 473$(M+H)^+$$(ES^+)$,471$(M-H)^-$$(ES^-)$。

[0764] 中间体P:((5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0765] 

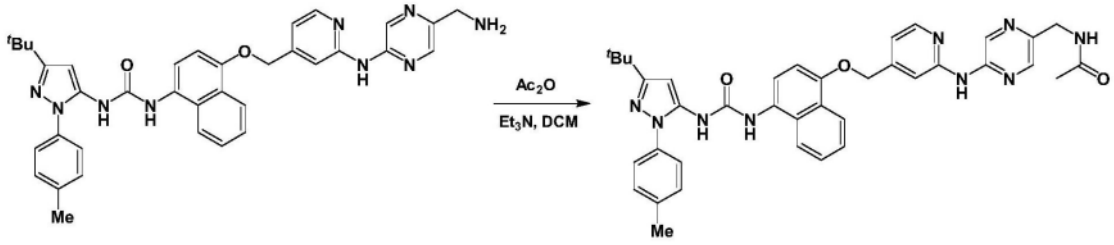
[0766] 将((5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体O)(0.053g,0.101mmol)和(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(0.041g,0.116mmol)溶解在THF(1.0mL)。将反应混合物加热至40℃且然后将三乙胺(0.005mL,0.036mmol)加入。将反应混合物置于40℃加热1h然后冷却至室温并予以搅拌过夜。总共21.5h后,将反应混合物用MeOH(2mL)稀释,蒸发至硅胶上并通过硅胶色谱法(12g柱,10%MeOH/DCM-DCM 0-50%)纯化而得到呈淡黄褐色固体的子标题化合物((5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(54mg,66%);R^t 2.19min(方法1);m/z 728(M+H)$^+$(ES^+),726(M-H)$^-$(ES^-)。

[0767] 1-(4-((2-((5-(氨基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

[0768] 

[0769] 将TFA(0.200mL,2.60mmol)添加至含有((5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体P)(0.054g,0.067mmol)在DCM(1.0mL)的溶液中。将产生的溶液在室温搅拌2.5h,然后将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在MeOH,吸收至SCX上,用MeOH洗涤并用含1%NH_3的MeOH来释放。将含1%NH_3的MeOH馏份在减压下浓缩而得到呈黄色固体的粗产物。将其通过硅胶色谱法(4g柱,10%(1%NH_3/MeOH)/DCM-DCM 0-100%)纯化而得到呈灰黄色固体的标题化合物1-(4-((2-((5-(氨基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲(20mg,45%);R^t 1.57min(方法1);m/z 628(M+H)$^+$(ES^+),626(M-H)$^-$(ES^-);^{1}H NMRδ:1.27(9H,s),2.39(3H,s),3.77(2H,s),5.34(2H,s),6.36(1H,s),7.00-7.07(2H,重叠m),7.34(2H,m),7.44(2H,m),7.59-7.67(3H,重叠m),7.93-7.95(2H,重叠m),8.25-8.30(2H,重叠m),8.40(1H,m),8.59(1H,s),8.80(1H,s),9.03(1H,d),10.04(1H,s)。

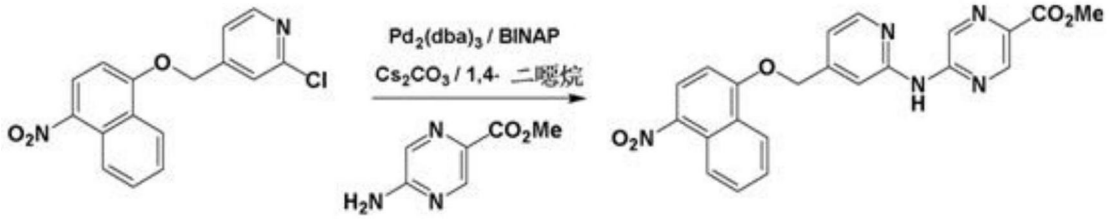
[0770] 实施例6:N-((5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)乙酰胺

[0771] 

[0772] 将乙酸酐(0.005mL,0.053mmol)添加至含有1-(4-((2-((5-(氨基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲(实施例5)(0.017g,0.026mmol)和三乙胺(0.010mL,0.072mmol)在DCM(1.0mL)的混合物中。将反应混合物在室温搅拌90min且然后在减压下浓缩。将残余物溶解在MeOH/DCM并吸收至SCX,用MeOH洗涤并用含1%NH_3的MeOH释放。将含1%NH_3的MeOH馏份在减压下浓缩而得到呈淡黄色固体的标的N-((5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲基)乙酰胺(15mg,84%);R^t 1.81min(方法1);m/z 670$(M+H)^+$$(ES^+)$,668$(M-H)^-$$(ES^-)$;$^1H$ NMRδ:1.28(9H,s),1.89(3H,s),2.40(3H,s),4.30(2H,d),5.35(2H,s),6.37(1H,s),7.01-7.10(2H,重叠m),7.37(2H,m),7.44(2H m),7.60-7.67(3H,重叠m),7.93(1H,dd),8.00(1H,s),8.16(1H,d),8.29(1H,m),8.42(2H,重叠m),8.60(1H,s),8.81(1H,s),9.03(1H,d),10.13(1H,s)。

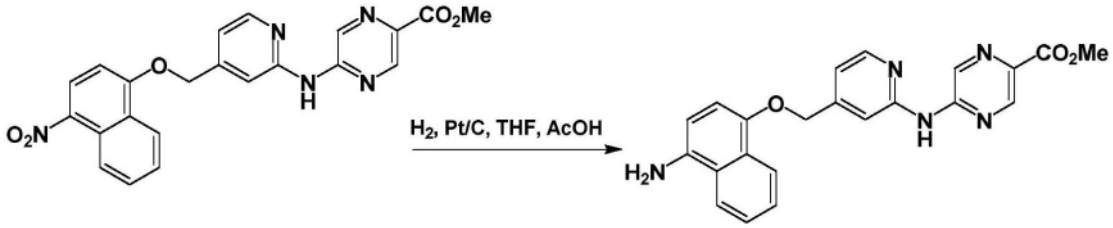
[0773] 实施例7:5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0774] 中间体Q:5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0775] 

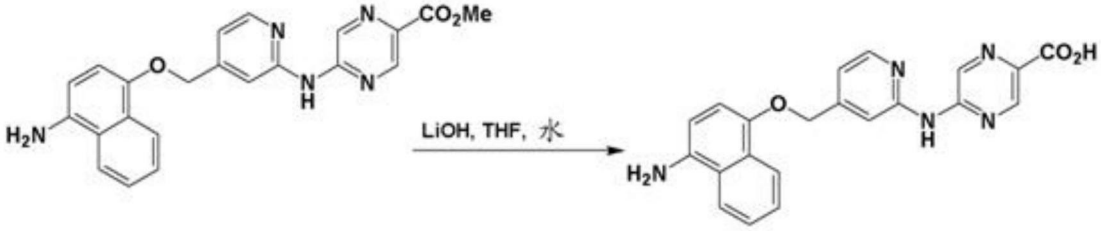
[0776] 将含有$Pd_2(dba)_3$(0.299g,0.327mmol),2-氯-4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶(中间体A),5-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯(1.00g,6.53mmol),BINAP(0.407g,0.653mmol)和碳酸铯(3.19g,9.80mmol)在1,4-二噁烷(20mL)的溶液用氮气脱气10min且然后加热至90℃达16h。将反应混合物冷却,用MeOH(30mL)稀释并将悬浮液经由硅藻土垫过滤,用含1%NH_3的MeOH(100mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物悬浮在DCM(20mL),MeOH(100mL)并将产生的固体用MeOH(50mL)和己烷(50mL)捕获并漂洗,得到子标题化合物5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.58g,18%);R^t 2.09min(方法1);m/z 432$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0777] 中间体R:5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯

[0778] 

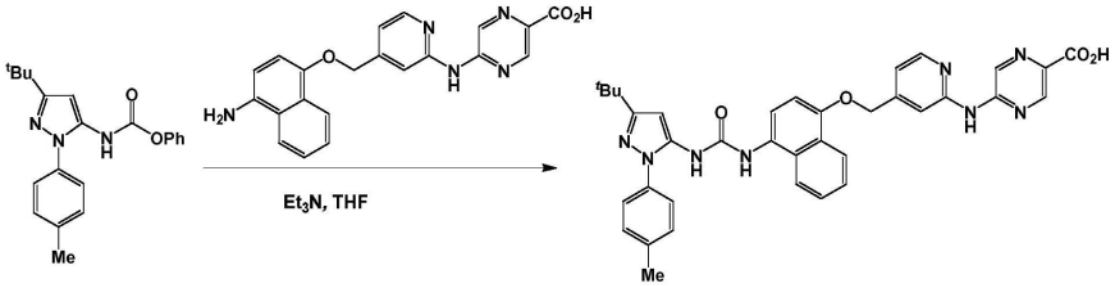
[0779] 将湿Pt/C(0.267g,0.065mmol)添加至含有5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体Q)(0.557g,1.291mmol)在THF(20mL)和AcOH(3滴)的溶液中。将反应混合物在5巴氢中搅拌5小时。将反应物用MeOH(20mL)稀释并经由硅藻土垫过滤,用MeOH(20mL)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩而得到子标题化合物5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.28g,35%);R^t 1.16min(方法1);m/z 402$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0780] 中间体S:5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸盐酸盐

[0781] 

[0782] 将氢氧化锂(0.034g,1.420mmol)添加至含有5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体R)(0.228g,0.568mmol)在THF:水(10mL:3mL)的溶液中并将反应混合物加热至40℃达3h,然后在减压下浓缩。在残余物中加入1M HCl(10mL)并将悬浮液过滤,用水(10mL)和乙醚(10mL)洗涤。得到褐色吸湿性固体,将其溶解在MeOH(30mL),干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下浓缩而得到呈暗褐色固体的子标题化合物5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸盐酸盐(0.208g,82%);R^t 0.97min(方法1);m/z 388$(M+H)^+$$(ES^+)$。

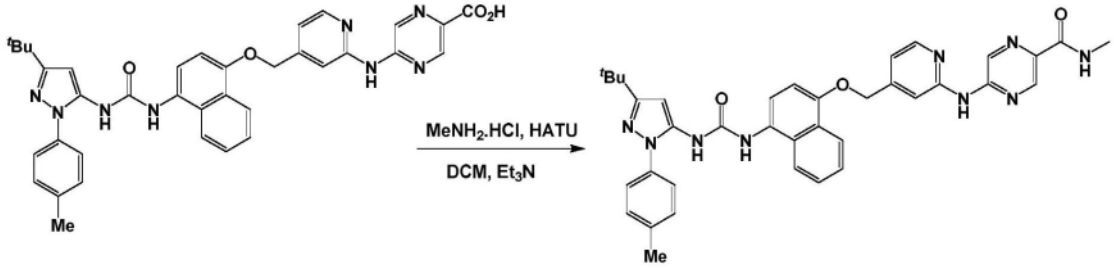
[0783] 中间体T:5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸

[0784] 

[0785] 将三乙胺(0.374mL,2.68mmol)添加至含有(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(0.281g,0.805mmol)和5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸盐酸盐(中间体S)(0.208g,0.491mmol)在THF(10mL)的溶液中并将反应混合物在40℃搅拌5h。将反应物在减压下浓缩并将残余物用DCM(10mL)和乙醚(20mL)碾制。将产生的悬浮液过滤,用乙醚(20mL)洗涤,而得到子标题化合物5-((4-

(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸(0.215g,56%);R^t 2.08min(方法1);m/z 643$(M+H)^+$$(ES^+)$。

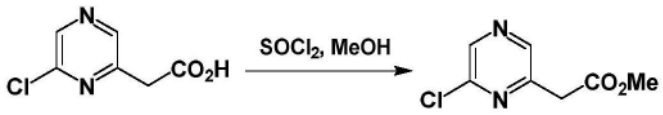
[0786] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0787] 

[0788] 将Hunig碱(0.109mL,0.622mmol)添加至含有5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸(中间体T)(0.080g,0.124mmol),HATU(0.062g,0.162mmol)和甲基胺盐酸盐(0.042g,0.622mmol)在DCM(3mL)的经搅拌的溶液中。将反应混合物在40℃搅拌16h。将水(10mL)加入并将溶液用声波处理,之后将固体通过过滤法收集。将粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson,Basic(0.1%碳酸氢铵),Basic,Waters X-Bridge Prep-C18,5μm,19x50mm柱,25-70%MeCN/水)而得到呈淡褐色固体的标题化合物5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺(3mg,3.6%);R^t 2.17min(方法1);m/z656$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:1.28(9H,s),2.40(3H,s),2.83(3H,d),5.39(2H,s),6.36(1H,s),7.05(1H,d),7.16(1H,d),7.38(2H,m),7.44(2H,m),7.59-7.66(3H,重叠m),7.95(1H,m),8.10(1H,s),8.36(1H,s),8.41(1H,m),8.54(1H,q),8.65(1H,br s),8.75(1H,d),8.85(1H,s),9.05(1H,s),10.57(1H,s)。

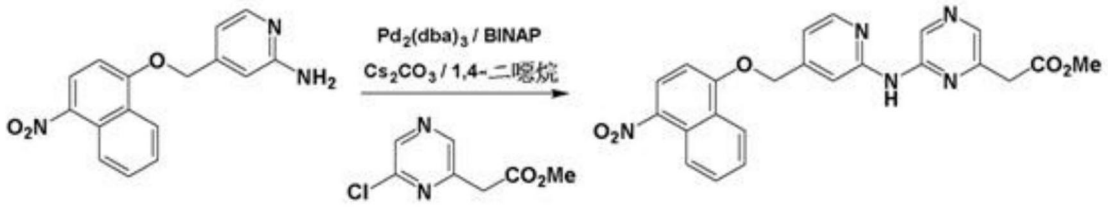
[0789] 实施例8:2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0790] 中间体U:2-(6-氯吡嗪-2-基)乙酸甲酯

[0791] 

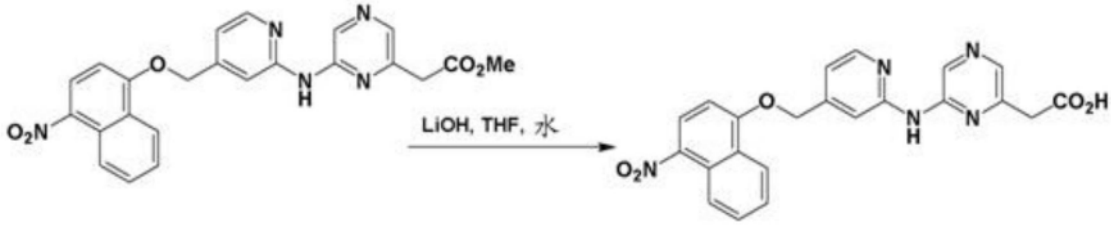
[0792] 在含有2-(6-氯吡嗪-2-基)乙酸(0.6g,3.48mmol)在MeOH(7mL)的用冰冷却的溶液(0-4℃)中逐滴加入亚硫酰氯(0.508mL,6.95mmol)。将产生的溶液予以温热至室温并搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩并将固体残余物溶解在EtOAc(50mL)并用饱和水性$NaHCO_3$(50mL)处理。将各层分离并将有机相在$MgSO_4$上干燥,然后过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的子标题化合物2-(6-氯吡嗪-2-基)乙酸甲酯(0.647g,95%);R^t 1.21min(方法1);m/z 187$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0793] 中间体V:2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酸甲酯

[0794] 

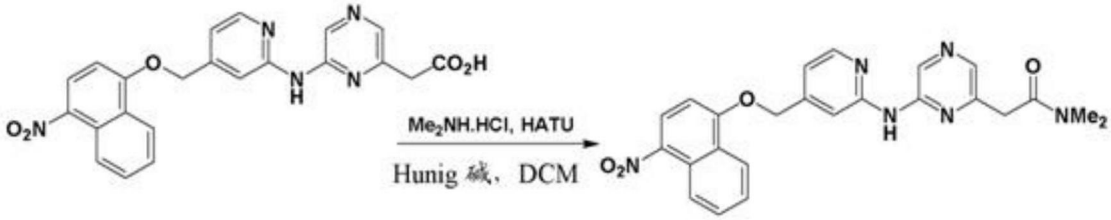
[0795] 将4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(中间体H)(1g,3.39mmol),2-(6-氯吡嗪-2-基)乙酸甲酯(中间体U)(0.632g,3.39mmol),BINAP(0.211g,0.339mmol),碳酸铯(1.655g,5.08mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.155g,0.169mmol)填充至烧瓶中。在其中加入,4-二噁烷(25mL)并将产生的混合物用氮气吹洗5min且然后加热至90℃达2h。将反应混合物冷却至室温并在含有10%MeOH的DCM的混合物中提取并通过硅藻土垫并在真空中浓缩而得到褐色半固体。将其用MeOH碾制(10mL)而得到呈褐色固体的子标题化合物2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酸甲酯(856mg,53%);R^t 1.83min(方法1);m/z 446$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0796] 中间体W:2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酸

[0797] 

[0798] 将含有LiOH(0.056g,2.357mmol)在水(1.8mL)的溶液添加至含有2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酸甲酯(中间体V)(0.7g,1.572mmol)在THF(6mL)的溶液中。将产生的混合物加热至40℃达2h且然后在室再搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物用1M水性HCl处理而得到黄褐色沉淀。将其通过真空过滤来收集,用水(2x5mL)洗涤,而得到呈黄褐色固体的子标题化合物2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酸(682mg,89%);R^t 1.60min(方法1);m/z 432$(M+H)^+$$(ES^+)$。

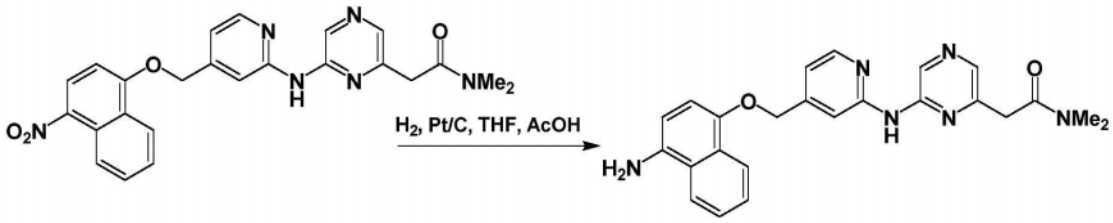
[0799] 中间体X:N,N-二甲基-2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[0800] 

[0801] 在含有2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酸(中间体W)(0.151g,0.350mmol)在DCM(5mL)的经搅拌的溶液中加入二甲基胺盐酸盐(0.143g,1.750mmol)和Hunig碱(0.306mL,1.750mmol),接着加入HATU(0.200g,0.525mmol),并将产生的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用1M HCl处理,将各层分离,并将有机相用饱和水性$NaHCO_3$(10mL)和盐水(2x20mL)洗涤,并通过相分离筒而在将溶

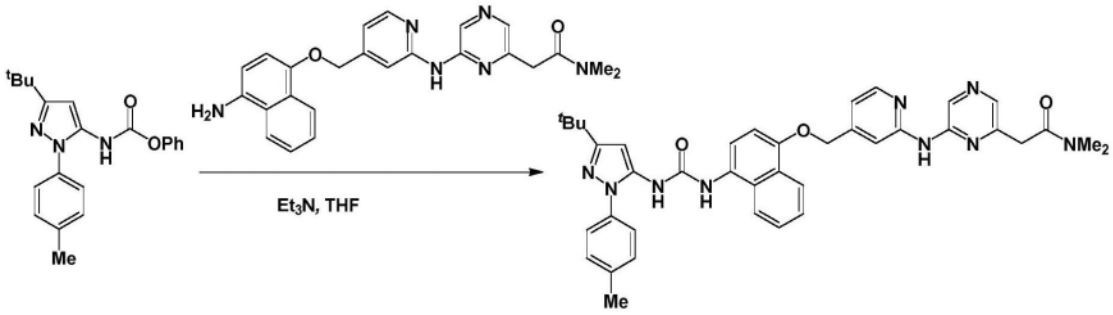
剂蒸发后得到褐色黏稠油。将该油通过硅胶色谱法(12g柱,0-5%MeOH/DCM)纯化而得到呈黄色固体的子标题化合物N,N-二甲基-2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺(64mg,38%);R^t 1.61min(方法1);m/z 459$(M+H)^+(ES^+)$,457$(M-H)^-(ES^-)$。

[0802] 中间体Y:2-(6-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0803] 

[0804] 将铂/C糊(25.5mg,0.013mmol)添加至含有N,N-二甲基-2-(6-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺(中间体X)(60mg,0.131mmol)在THF(5mL)的溶液中并滴一滴AcOH。将产生的混合物在5巴氢气气氛中搅拌5小时。将反应混合物通过硅藻土垫并在真空中浓缩而得到褐色玻璃物。将粗产物负载至SCX(2g)柱/MeOH。将柱用MeOH洗涤且然后将产物用0.7M氨/MeOH洗脱。将产生的混合物在真空中浓缩而得到呈褐色玻璃物的子标题化合物2-(6-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺(56mg,80%);R^t 0.95min(方法1);m/z 429$(M+H)^+(ES^+)$。

[0805] 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺

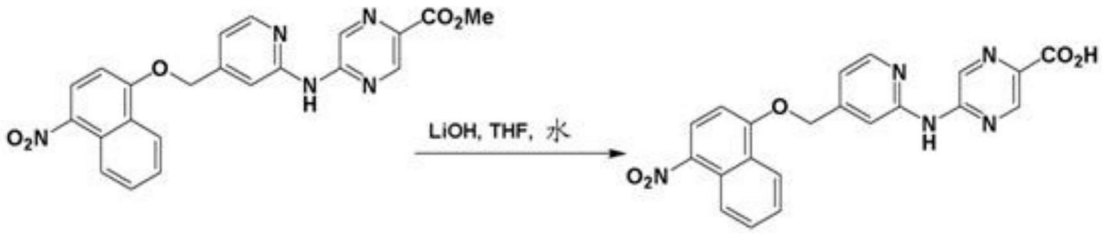
[0806] 

[0807] 在含有2-(6-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体Y)(50mg,0.093mmol)和(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(42.4mg,0.121mmol)在THF(1.5mL)的经搅拌的溶液中加入三乙胺(13.01μl,0.093mmol)。将产生的混合物加热至40℃达3h,然后用MeOH淬灭并在真空中浓缩而得到粉红色固体。将其用MeOH碾制(2mL)而得到呈淡粉红色固体的标题化合物2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺(22mg,33.8%);R^t 1.88min(方法1);m/z 684$(M+H)^+(ES^+)$;^{1}H NMRδ:1.27(9H,s),2.39(3H,s),2.81(3H,s),3.00(3H,s),3.78(2H,s),5.33(2H,s),6.35(1H,s),7.02(1H,d),7.07(1H,dd),7.36(2H,d),7.44(2H,m),7.56-7.61(2H,重叠m),7.64(1H,d),7.88(1H,s),7.93(1H,m),7.99(1H,s),8.30(1H,m),8.36(1H,m),8.58(1H,s),8.79(1H,s),9.03(1H,s),10.10(1H,s)。

[0808] 实施例9:5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-

1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0809] 中间体Z:5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸

[0810] 

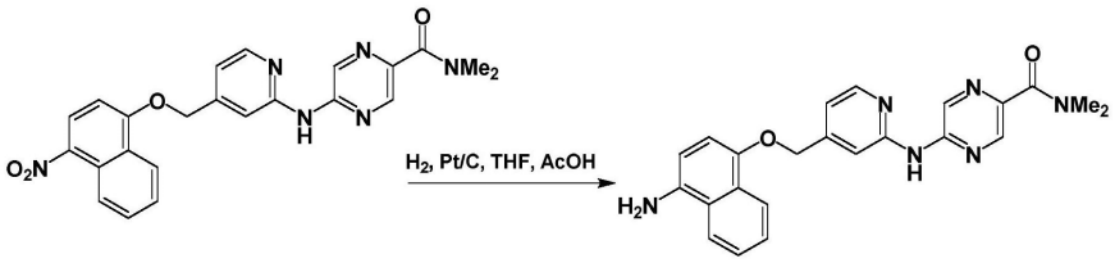
[0811] 将氢氧化锂(0.024g,0.985mmol)添加至含有5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体Q)(0.085g,0.197mmol)在THF/水(5mL,1:1)的溶液中。将反应混合物在40℃加热16小时,然后在减压下浓缩。将水(2mL)添加至残余物中并将水溶液用1M HCl水溶液(2mL)予以酸化,得到沉淀物,将其通过过滤法分离出来,而得到呈淡黄褐色固体的子标题化合物5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸(80mg,88%);R^t 1.85min(方法1);m/z 418$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0812] 中间体AA:N,N-二甲基-5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺

[0813] 

[0814] 将Hunig碱(0.335mL,1.917mmol)添加至含有5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸(中间体Z)(0.08g,0.192mmol),HATU(0.095g,0.249mmol)和二甲基胺盐酸盐(0.156g,1.917mmol)在DCM(5mL)的搅拌溶液中并将反应混合物搅拌16h。将反应物在减压下浓缩并将水(20mL)添加至该残余物中。将产生的悬浮液过滤而得到呈褐色固体的子标题化合物N,N-二甲基-5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺(80mg,85%);R^t 1.78min(方法1);m/z 445$(M+H)^+$$(ES^+)$,443$(M-H)^-$$(ES^-)$。

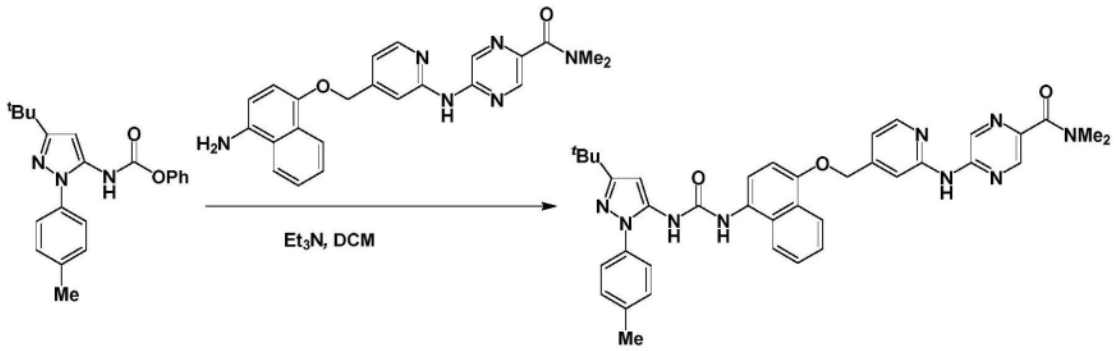
[0815] 中间体BB:5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0816] 

[0817] 在氮气气氛中,将Pt/C(3.73mg,0.018mmol)添加至含有N,N-二甲基-5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺(中间体AA)(0.08g,0.180mmol)在THF(5mL)和AcOH(1滴)的溶液中。然后将反应混合物在室温的1巴氢气中搅拌24h。将反应物经由硅藻土过滤并用MeOH(20mL)和DCM(20mL)漂洗。将滤液在减压下浓缩并将残余物用

MeOH(5mL)稀释并负载至SCX筒。将筒用MeOH(3柱体积)漂洗并将产物用1％NH_3MeOH(3柱体积)洗脱。将该氨/甲醇溶液在减压下浓缩而得到子标题化合物5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺(22mg,22％);R^t 1.01min(方法1);m/z 415$(M+H)^+$$(ES^+)$。

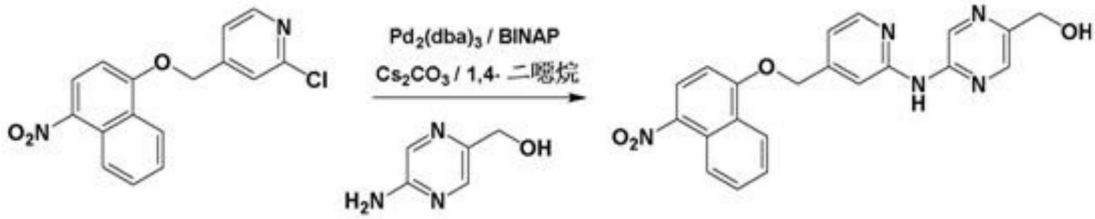
[0818] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺

[0819] 

[0820] 将三乙胺(8.32μl,0.060mmol)添加至含有(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(0.021g,0.060mmol)和5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺(中间体BB)(0.022g,0.040mmol)在DCM(5mL)的经搅拌的溶液中,并将反应混合物在40℃搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩并负载至硅胶垫上并将粗产物通过色谱法在硅胶上(12g柱,梯度0-5％MeOH/DCM)纯化而得到呈淡黄褐色固体的标题化合物5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺(7mg,24％);R^t 2.03min(方法1);m/z 670$(M+H)^+$$(ES^+)$;^{1}H NMRδ:1.28(9H,s),2.40(3H,s),3.02(3H,s),3.10(3H,s),5.38(2H,s),6.36(1H,s),7.05(1H,d),7.14(1H,d),7.37(2H,m),7.44(2H,m),7.59-7.66(3H,重叠m),7.94(1H,m),8.01(1H,s),8.35(1H,d),8.41(1H,m),8.47(1H,d),8.59(1H,s),8.80(1H,s),9.08(1H,s),10.47(1H,s)。

[0821] 实施例10:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

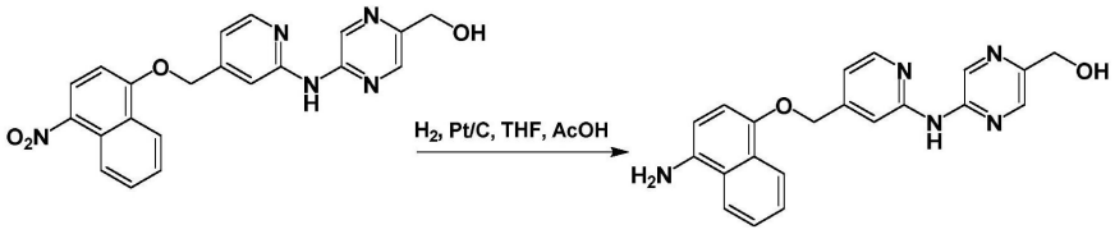
[0822] 中间体CC:(5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲醇

[0823] 

[0824] 将含有2-氯-4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶(中间体A)(0.265g,0.842mmol),(5-氨基吡嗪-2-基)甲醇(0.105g,0.842mmol),BINAP(0.052g,0.084mmol),碳酸铯(0.412g,1.263mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.039g,0.042mmol)在1,4-二噁烷(6mL)的混合物用氮气吹洗10min,然后置在氮气气氛中并加热至90℃达2h。将反应混合物冷却至室温,用10％MeOH/DCM(100mL)稀释,并通过硅藻土垫,用再多的10％MeOH/DCM(2x30mL)洗涤。将滤

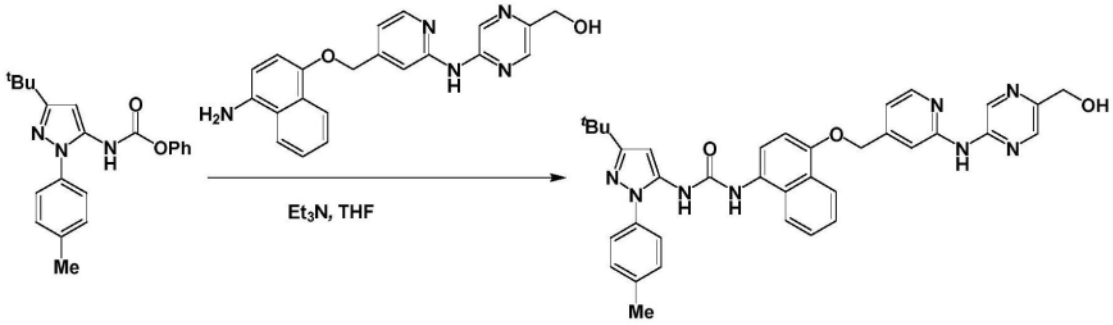
液在真空中浓缩并用MeOH研制(10mL)而得到呈焦橙色固体的子标题化合物(5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲醇(274mg,77%);R^t 1.57min(方法1);m/z 404$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0825] 中间体DD:(5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲醇

[0826] 

[0827] 将(5-((4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲醇(中间体CC)(0.27g,0.669mmol)在含5%AcOH的THF(15mL)中提取并将反应混合物在H-Cube(10%Pt/C,30x4mm,充满氢气,环境温度,1mL/min;2passes)予以氢化。然后将反应混合物在真空中浓缩而得到紫色固体。将粗产物在含5%AcOH的MeOH/DCM中负载至SCX(4g)柱。将柱用MeOH(2x10mL)洗涤且然后将产物用0.7M氨/MeOH(2x20mL)洗脱。将产物馏份在真空中浓缩而得到呈暗紫色固体的子标题化合物(5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲醇(150mg,33%);R^t 1.70min(方法1);m/z 374$(M+H)^+$$(ES^+)$。

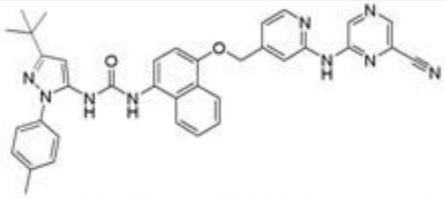
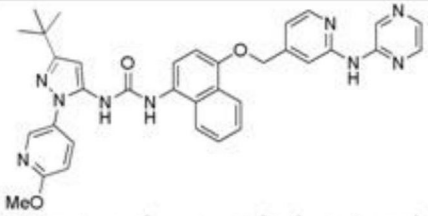
[0828] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0829] 

[0830] 将三乙胺(0.024mL,0.175mmol)添加至含有(5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)甲醇(中间体DD)(119mg,0.175mmol)和(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(中间体E)(80mg,0.228mmol)在THF(2.5mL)的溶液中。将产生的混合物加热至40℃达2h。将反应混合物冷却至室温,用MeOH淬灭(2mL)并在真空中浓缩而得到暗紫色固体。将其在MeOH/DCM混合物中提取,浓缩至硅胶上并通过硅胶色谱法(12g柱,0-5%MeOH/DCM)纯化而得到呈粉红色固体的标题化合物1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(19mg,16%);R^t 1.79min(方法1);m/z 629$(M+H)^+$$(ES^+)$;^{1}H NMRδ:1.27(9H,s),2.39(3H,s),4.54(2H,d),5.35(1H,s),5.37(2H,t),6.36(1H,s),6.99-7.12(2H,重叠m),7.36(2H,d),7.44(2H,d),7.56-7.70(3H,重叠m),7.93(1H,m),7.97(1H,s),8.26(1H,d),8.29(1H,dd),8.40(1H,m),8.58(1H,s),8.79(1H,s),9.03(1H,s),10.09(1H,s)。

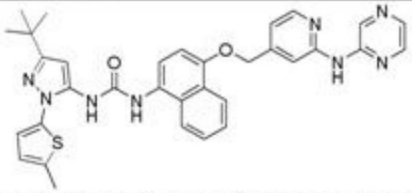
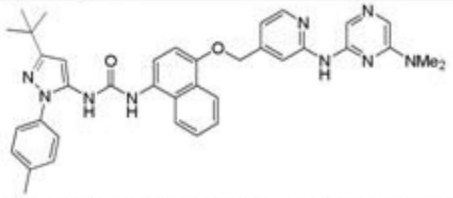
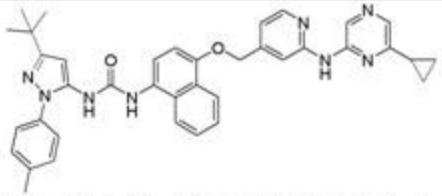
[0831] 实施例11-52

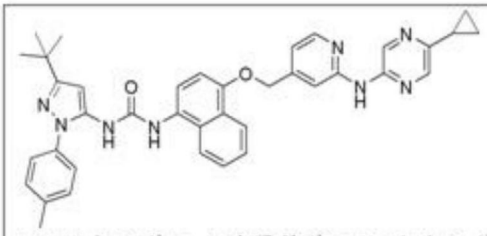
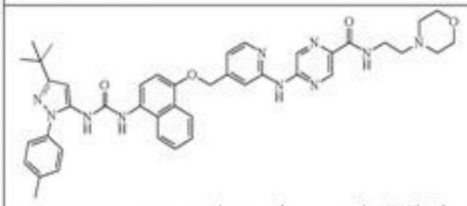
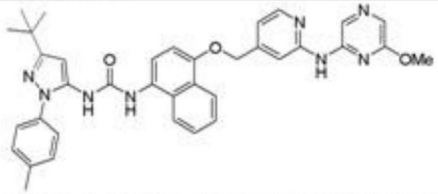
[0832] 下列实施例使用类似在前文中说明用来制备实施例1-10的方法而制备:

实施例 **11:**	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-氰基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 1.17 min (方法 1); m/z 624 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.57-7.66 (3H, 重叠 m), 7.89-7.96 (2H, 重叠 m), 8.35-8.42 (2H, 重叠 m), 8.60-8.65 (2H, 重叠 m), 8.83 (1H, s), 9.35 (1H, s), 10.70 (1H, s).
途径代码*: 3	
实施例 **12:**	
 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 1.77 min (方法 1); m/z 616 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (9H, s), 3.94 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.97-7.05 (2H, 重叠 m), 7.08 (1H, dd), 7.57-7.67 (3H, 重叠 m), 7.84-7.94 (2H, 重叠 m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.30 (1H, dd), 8.35-8.42 (2H, 重叠 m), 8.64 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.08 (1H, d),

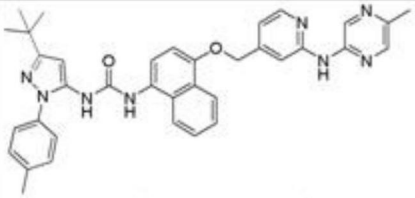
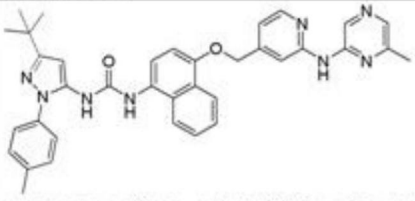
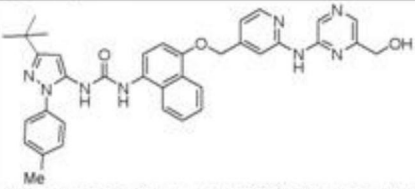
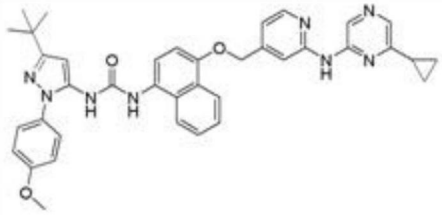
[0833]

[0834]

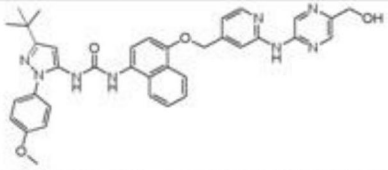
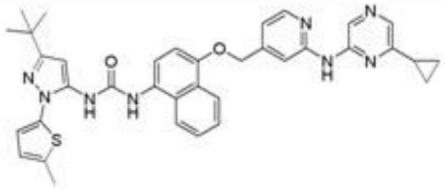
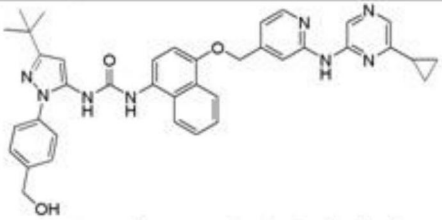
	10.16 (1H, s).
途径代码*: 3	
实施例 13:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 1.96 min (方法 1); m/z 605 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (9H, s), 2.49 (3H, d), 5.37 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.82 (1H, m), 7.04, (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 7.607.70 (3H, 重叠 m), 7.97-8.04 (2H, 重叠 m), 8.10 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.31 (1H, dd), 8.41 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.94 (1H, s), 9.09 (1H, d), 10.17 (1H, s).
途径代码*: 3	
实施例 14:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.6 min (方法 2); m/z 642 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.97 (6H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.03 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54-7.64 (4H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.31 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.65 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 15:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.73 min (方法 2); m/z 639 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85-0.94 (4H, 重叠 m), 1.27 (9H, s), 1.98-2.06 (1H, m), 2.39 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠 m), 7.89-7.95 (2H, 重叠 m), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.77-8.80 (2H, 重叠 m), 9.94 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 16:	

 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^1 2.11 min (方法 1); m/z 639 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.27 (9H, s), 2.10 (1H, ddd), 2.39 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.97 – 7.08 (2H, 重叠 m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56 – 7.67 (3H, 重叠 m), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.17 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.38 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.96 (1H, d), 9.93 (1H, s).
途径代码*: 3	
实施例 17:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-吗啉代乙基)吡嗪-2-甲酰胺.	R^1 1.68 min (方法 1); m/z 755 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 2.42-2.40 (7H, 重叠 m), 3.40-3.35 (4H, 重叠 m), 3.58 (4H, t), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.59-7.66 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.46 (1H, t), 8.64 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.85 (1H, d), 9.06 (1H, d), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 4	
实施例 18:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^1 2.36 min (方法 1); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.29 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.38 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.64 (3H, 重叠 m), 7.33 (1H, s), 7.92-9.95 (2H, 重叠 m), 8.32 (1H, d), 8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.06 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 19:	

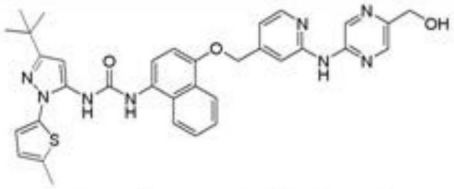
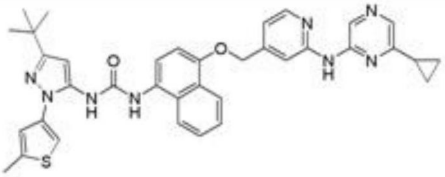
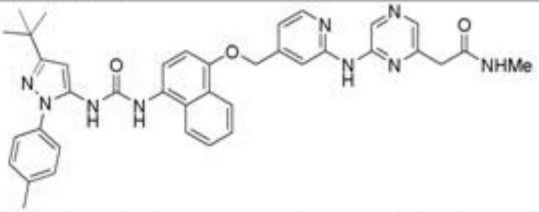
[0835]

 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.03 min (方法 1); m/z 613 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.40 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01-7.05 (2H, 重叠 m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.65 (3H, 重叠 m), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.39 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.97 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 20:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.10 min (方法 1); m/z 613 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01-7.06 (2H, 重叠 m), 7.36 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.57-7.67 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 7.98 (2H, s), 8.29 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.94 (1H, s), 10.10 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 21:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 1.82 min (方法 1); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 4.53 (2H, d), 5.35 (2H, s), 5.48 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.06 (1H, m), 7.36 (2H, d), 7.45 (2H, m), 7.59-7.68 (3H, 重叠 m), 7.91-7.98 (2H, 重叠 m), 8.16 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.13 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 22:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-	R^t 2.25 min (方法 1); m/z 655 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85-0.93 (4H, 重叠 m), 1.26 (9H, s), 2.02 (1H, m), 3.83 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.05-7.12 (3H, 重叠 m), 7.45 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, 重

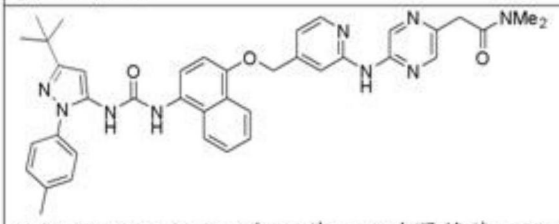
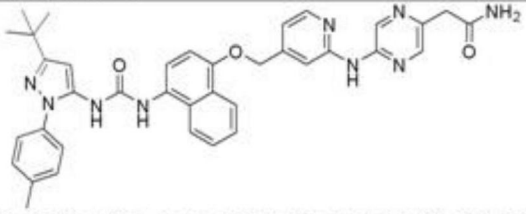
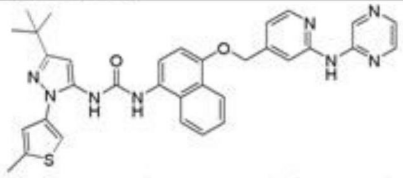
[0836]

(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	叠 m), 7.90-7.93 (2H, 重叠 m), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, m), 8.52 (1H, br s), 8.77 (1H, br s), 8.78 (1H, br s), 9.94 (1H, br s).
途径代码*: 1	
实施例 23:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 1.72 min (方法 1); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+); 643 $(M-H)^-$ (ES^-); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.26 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.30-5.42 (3H, 重叠 m), 6.34 (1H, s), 7.01-7.13 (4H, 重叠 m), 7.45 (2H, m), 7.59-7.66 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 7.97 (1H, br s), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.53 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.02 (1H, br s), 10.10 (1H, br s).
途径代码*: 1	
实施例 24:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.39 min (方法 1); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+); 643 $(M-H)^-$ (ES^-); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85-0.95 (4H, 重叠 m), 1.25 (9H, s), 2.02 (1H, m), 2.48 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.81 (1H, m), 6.99-7.08 (3H, 重叠 m), 7.56-7.66 (3H, 重叠 m), 7.92 (1H, s), 7.98 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.64 (1H, br s), 8.78 (1H, br s), 8.92 (1H, br s), 9.94 (1H, br s).
途径代码*: 1	
实施例 25:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.01 min (方法 1); m/z 655 $(M+H)^+$ (ES^+); 653 $(M-H)^-$ (ES^-); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85-0.94 (4H, 重叠 m), 1.27 (9H, s), 2.02 (1H, m), 4.59 (2H, d), 5.30-5.36 (3H, 重叠 m), 6.36 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.46-7.53 (4H, 重叠 m), 7.55-7.64 (3H, 重叠 m), 7.91-7.95 (2H, 重叠 m), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.78 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.94 (1H, br s).

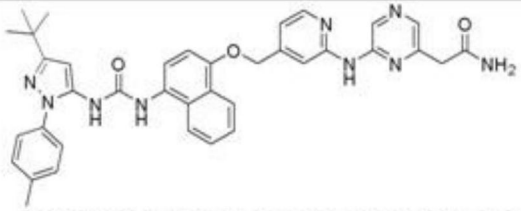
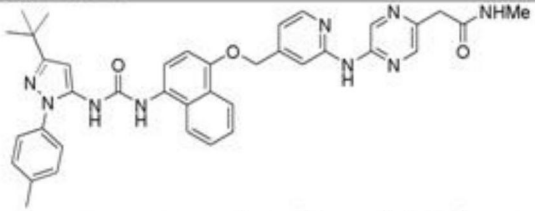
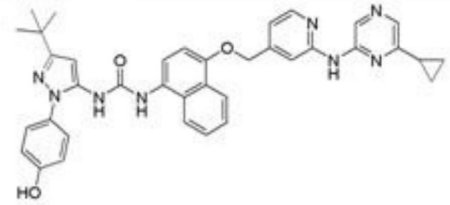
[0837]

途径代码*: 1，其中化合物(II)通过该方法保护和去保护作为最后步骤	
实施例 26:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 1.82 min (方法 1); m/z 635 $(M+H)^+$ (ES^+); 633 $(M-H)^-$ (ES^-); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.25 (9H, s), 2.48 (3H, br s), 4.54 (2H, s), 5.36 (3H, s), 6.34 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.02-7.08 (3H, 重叠 m), 7.59-7.68 (3H, 重叠 m), 7.96-8.02 (2H, 重叠 m), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.65 (1H, br s), 8.93 (1H, br s), 9.02 (1H, br s), 10.10 (1H, br s).
途径代码*: 1	
实施例 27:	
[0838]  1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.36 min (方法 1); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+); 643 $(M-H)^-$ (ES^-); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85-0.95 (4H, 重叠 m), 1.25 (9H, s), 2.02 (1H, m), 5.35 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.06-7.08 (2H, 重叠 m), 7.39 (1H, d), 7.56-7.65 (3H, 重叠 m), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.60 (1H, br s), 8.78 (1H, br s), 8.86 (1H, br s), 9.94 (1H, br s). 缺少 CH_3 共振推测 2.50ppm 被残留的 DMSO 峰 2.49-2.51ppm 遮蔽。
途径代码*: 1	
实施例 28:	
 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-*N*-甲基乙酰胺	R^t 1.82 min (方法 1); m/z 670 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.60 (3H, d), 3.55 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.07 (2H, 重叠 dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.64 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.38 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.12 (1H, s).
途径代码*: 5	

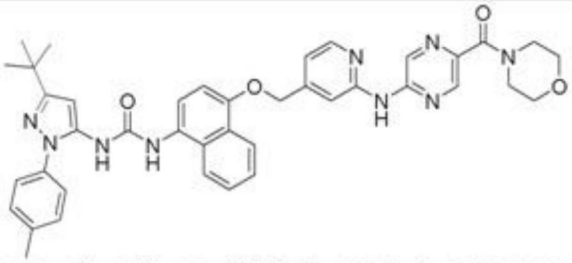
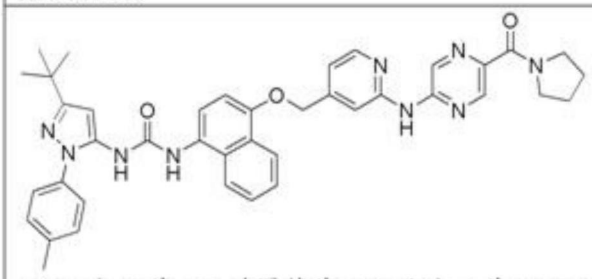
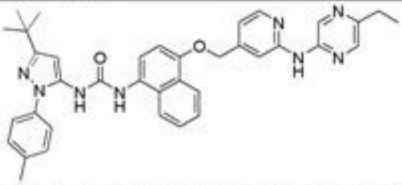
[0839]

实施例 29:
 2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-*N*,*N*-二甲基乙酰胺 R^t 1.88 min (方法 1); m/z 684 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.07 (2H, dd), 7.36 (2H, d), 7.44 (2H, m), 7.64 – 7.53 (2H, 重叠 m), 7.64 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.36 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.10 (1H, s).
途径代码*: 5
实施例 30:
 2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺 R^t 1.77 min (方法 1); m/z 656 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.54 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.06-7.09 (2H, 重叠 m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54 – 7.67 (4H, 重叠 m), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.39 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.12 (1H, s).
途径代码*: 5
实施例 31:
 1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲. R^t 2.42 min (方法 1); m/z 605 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.26 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.03-7.10 (3H, 重叠 m), 7.40 (1H, s), 7.62-7.67 (3H, 重叠 m), 7.98-8.02 (2H, 重叠 m), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.20 (1H, s). 缺少 CH_3 共振推测 2.50 ppm 被残留的 DMSO 峰 2.49-2.52ppm 遮蔽。
途径代码*: 1
实施例 32:

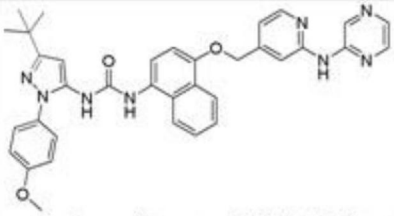
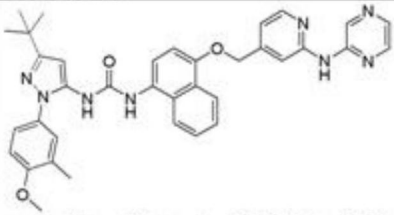
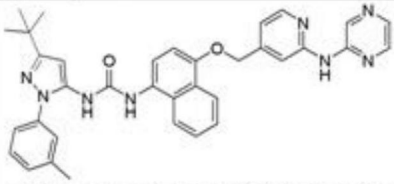
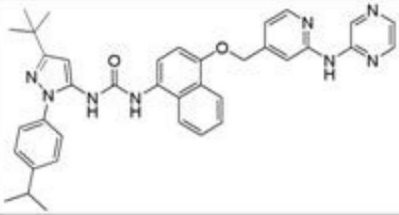
[0840]

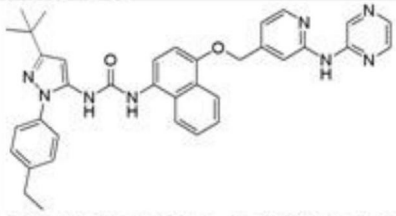
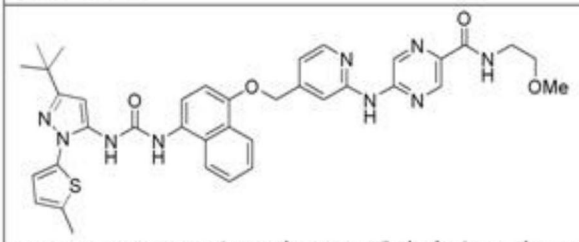
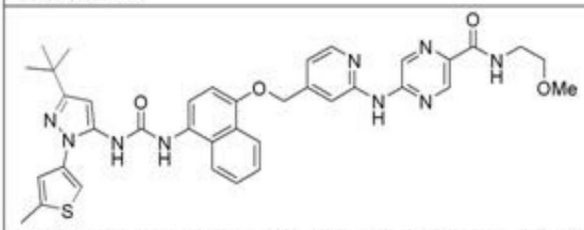
 2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)乙酰胺	R^t 1.78 min (方法 1); m/z 656 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.54 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.06 – 7.09 (2H, 重叠 m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.53 – 7.67 (4H, 重叠 m), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 8.39 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.12 (1H, s).
途径代码*: 5	
实施例 33:	
 2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N-甲基乙酰胺	R^t 1.83 min (方法 1); m/z 670 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.60 (3H, d), 3.55 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, 重叠 m), 7.64 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.38 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.12 (1H, s).
途径: 5	
实施例 34:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-羟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.07 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+); 639 $(M-H)^-$ (ES^-); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0.85-0.95 (4H, 重叠 m), 1.26 (9H, s), 2.02 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.92 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.32 (2H, m), 7.56-7.63 (3H, 重叠 m), 7.89-7.94 (2H, 重叠 m), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.36 (1H, m), 8.48 (1H, br s), 8.77 (1H, br s), 8.78 (1H, br s), 9.77 (1H, br s), 9.94 (1H, br s).
途径代码*: 1，其中化合物(II)中的羟基经由所述过程而保护并将去保护作为最后步骤。	
实施例 35:	

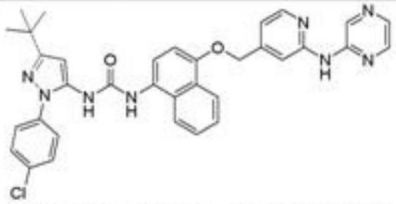
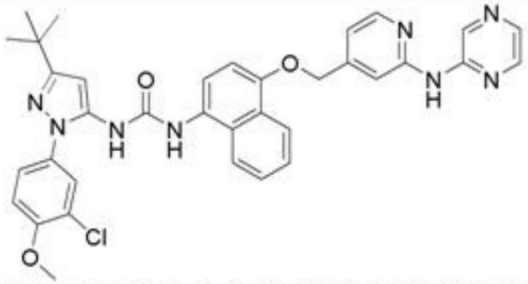
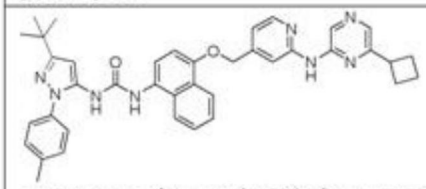
[0841]

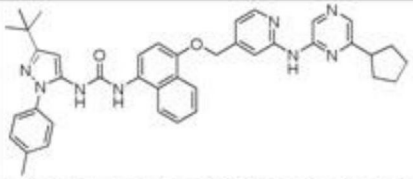
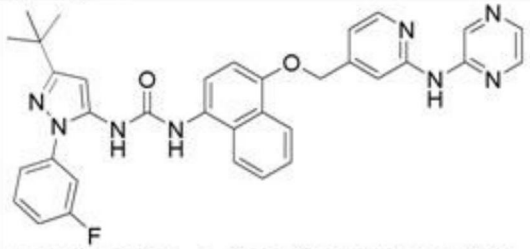
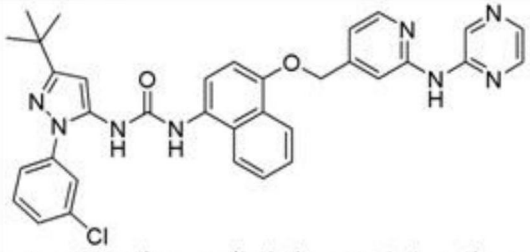
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吗啉-4-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.08 min (方法 1); m/z 712.4 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.18 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.55-3.59 (8H, 重叠 m), 5.30 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.27 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.50-7.53 (3 H, 重叠 m), 7.90-7.93 (2H, 重叠 m), 8.27 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.46 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 36:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.29 min (方法 1); m/z 696.4 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.27 (9H, s), 1.86 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.76 (2H, m), 5.37 (2H, m), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.64 (3H, 重叠 m), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.53 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 37:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.11 min (方法 1); m/z 627 $(M+H)^+(ES^+)$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t), 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.70 (2H, q), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00-7.07 (2H, 重叠 m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, m), 8.11 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.39 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.02 (1H, d), 9.98 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 38:	

[0842]

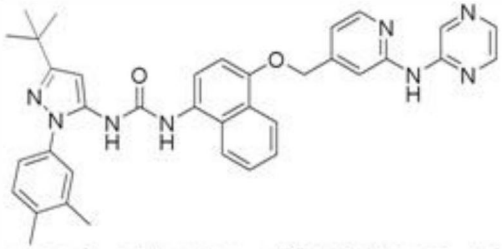
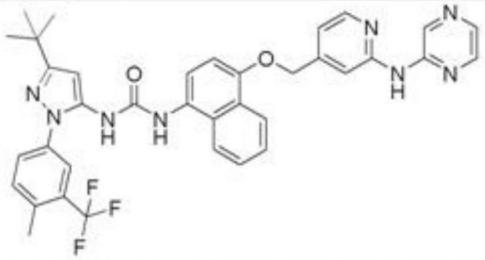
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.40 min (方法 2); m/z 615 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 3.83 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.07-7.13 (3H, 重叠 m), 7.46 (2H, m), 7.58-7.65 (3H, 重叠 m), 7.92 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.14 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 39:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.53 min (方法 2); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.24 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.08-7.11 (2H, 重叠 m), 7.32-7.34 (2H, 重叠 m), 7.60-7.66 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.39 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.80 (1H ,s), 9.09 (1H, s), 10.15 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 40:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.00 min (方法 1); m/z 599 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 2.41 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.35-7.39 (2H, 重叠 m), 7.44 (1H, t), 7.60-7.64 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.23 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 41:	
	R^t 1.79 min (方法 1); m/z 627 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.26-1.28 (15H, 重叠 m), 2.99 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.44 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.62-

1-(3-(叔丁基)-1-(4-异丙基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	7.67 (3H, 重叠 m), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 42:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^1 2.60 min (方法 2); m/z 613 $(M+H)^+$ (ES^+); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.26-1.28 (12H, 重叠 m), 2.70 (2H, q), 5.36 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.41 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.61-7.66 (3H, 重叠 m), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.32 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 43:	
[0843]  5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^1 2.22 min (方法 1); m/z 706 $(M+H)^+$ (ES^+); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.25 (9H, s), 2.49 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.48-3.45 (4H, m), 5.40 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.03-7.08 (2H, 重叠 m), 7.14 (1H, d), 7.57-7.62 (3H, 重叠 m), 8.01 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.42-8.47 (2H, 重叠 m), 8.67 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.60 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 44:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基噻吩-3-基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^1 2.20 min (方法 1); m/z 706 $(M+H)^+$ (ES^+); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 3.28 (3H, s), 3.45-3.48 (4H, 重叠 m), 5.40 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.08-7.04 (2H, 重叠 m), 7.16 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.57-7.62 (3H, 重叠 m), 8.01 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.42-8.46 (2H, 重叠 m), 8.62 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.88 (1H, s),

	9.06 (1H, s), 10.60 (1H, s). 来自 CH_3-Ar 的 3H 推测在 DMSO 下
途径代码*: 2	
实施例 45:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-氯苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.00 min (方法 1); m/z 619 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.60-7.64 (7H, 重叠 m), 7.92 (1H, m). 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 46:	
[0844]  1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 1.99 min (方法 1); m/z 649 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 3.94 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04-7.13 (2H, 重叠 m), 7.32 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.58-7.68 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.42 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 47:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丁基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.86 min (方法 2); m/z 653 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.77 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.14-2.35 (4H, 重叠 m), 2.40 (3H, s), 3.57 (1H, 五重峰), 5.35 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.08 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.37 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.09 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 48:	

 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环戊基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^1 2.94 min (方法 2); m/z 667 $(M+H)^+$ (space) (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.46-1.58 (2H, 重叠 m), 1.59-1.77 (4H, 重叠 m), 1.87-2.02 (2H, 重叠 m), 2.40 (3H, s), 3.08 (1H, 五重峰), 5.33 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.5-7.69 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.30 (1H, d),8.34 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.04 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 49:	
[0845]  1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^1 2.55 min (方法 2); m/z 603 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.45-7.51 (2H, 重叠 m), 7.58-7.68 (4H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, s),8.10 (1H, d), 8.21 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.68 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 50:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^1 2.6 min (方法 2); m/z 619 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.39 (1H, s),7.04 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.48 (1H, m), 7.55-7.68 (6H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.21 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 51:	

[0846]

 1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.6 min (方法 2); m/z 613 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.31 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.27 (1H, m), 7.30-7.33 (2H, 重叠 m), 7.59-7.66 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.21 (1H, m), 8.31 (1 H, d), 8.40 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.16 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 52:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.7 min (方法 2); m/z 667 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.38 (1H, s),7.04 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.59-7.65 (3H, 重叠 m), 7.79 (1H, d), 7.85-7.90 (2H, 重叠 m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.21 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.39 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.16 (1H, s). 来自 CH_3-Ar 的 3H 推测在 DMSO 下。
途径代码*: 1	

[0847] *途径代码:

[0848] 1:化合物(I)(其可任选经保护),制自化合物(II)与化合物(III)的反应;化合物(III)-由化合物(IX)去保护而制得;化合物(IX)-由化合物(XVI)与化合物(XIII)进行反应而制得。此途径阐述在实施例2的合成法中。

[0849] 2:化合物(I)(其可任选经保护)-由化合物(II)与化合物(III)进行反应而制得;化合物(III)-由化合物(VIII)还原而制得;化合物(VIII)-由化合物(XI)与化合物(V)进行反应而制得。此途径阐述在实施例5的合成法中。

[0850] 3:化合物(I)-由化合物(II)与化合物(III)进行反应而制得;化合物(III)-由化合物(VIII)还原而制得;化合物(VIII)-由化合物(XII)与化合物(XIII)进行反应而制得。此途径阐述在实施例1的合成法中。

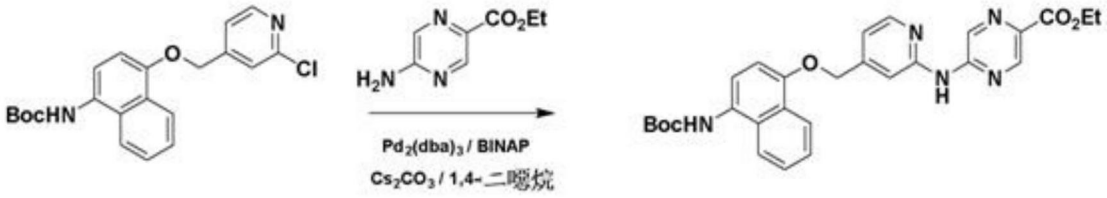
[0851] 4:化合物(I)-由式(VI)化合物制得;式(VI)化合物-由化合物(II)与化合物(III')进行反应而制得。化合物(III')-通过类似在途径代码3中制备化合物(III)的方法而制得,其中,-COOH基团作为对于硝基还原步骤的甲基酯受到保护。此途径阐述在实施例7的合成法中。

[0852] 5:化合物(I)-由化合物(II)与化合物(III)进行反应而制得;化合物(III)-由化合物(VIII)还原而制得;化合物(VIII)-由式(XIVa/b)化合物制得;式(XIVa/b)化合物-由相关甲基酯水解而制得;甲基酯-通过类似在途径代码2中制备化合物(VIII)的方法而制得。此途径阐述在实施例8的合成法中。

[0853] 实施例53:5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-

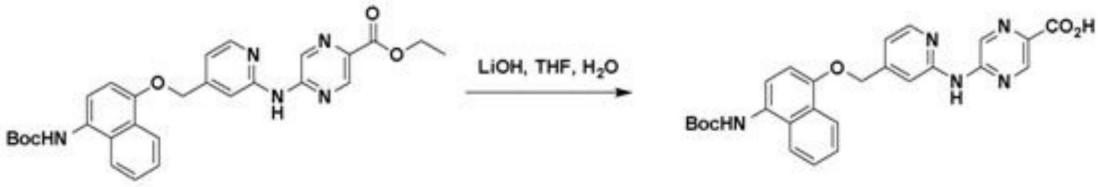
1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

[0854] 中间体EE:5-((4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸乙酯

[0855] 

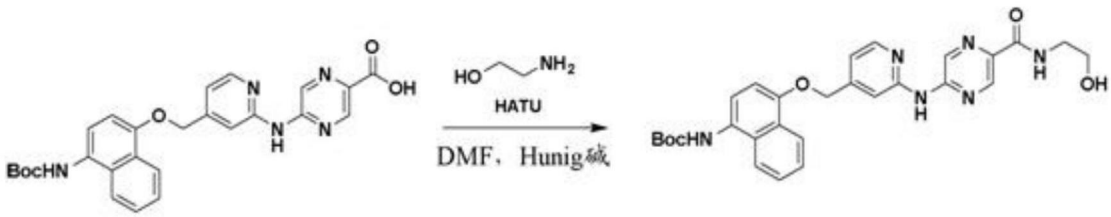
[0856] 在室温和氮气中,将碳酸铯(15.87g,48.7mmol)添加至含有(4-((2-氯吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(12.5g,32.5mmol),5-氨基吡嗪-2-甲酸乙酯(6.52g,39.0mmol),$Pd_2(dba)_3$(1.487g,1.624mmol)和BINAP(2.022g,3.25mmol)在1,4-二噁烷(55mL,32.5mmol)的悬浮液中。将悬浮液用声波处理5min并脱气10min,之后在90℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并用含10%MeOH的DCM(750mL),甲醇(100mL)和1,4-二噁烷(100mL)的溶液稀释,之后经由硅藻土垫过滤。将滤液在真空中浓缩而得到残余物,将其悬浮在EtOH(500mL),之后搅拌16h并经由过滤法收集固体。将固体在40℃真空干燥箱中干燥3h,然后在乙醚(30mL)中浆化10min并过滤而得到呈淡黄色固体的子标题化合物5-((4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸乙酯(7g,37%);R^t2.62 min(方法1);m/z 516$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0857] 中间体FF:5-((4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸

[0858] 

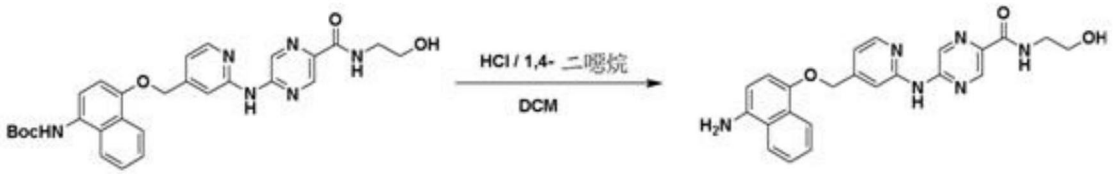
[0859] 将含有氢氧化锂(1.463g,61.1mmol)在水(100mL)的溶液添加至含有5-((4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸乙酯(中间体EE)(7g,13.58mmol)在四氢呋喃(100mL)的悬浮液中。将反应混合物在40℃加热4h,然后在室温搅拌过夜。将有机层蒸发,并将残留的固体物质通过过滤法分离出来,再用水洗涤。然后将固体在水中提取并将混合物用1M HCl予以酸化。将产生的固体通过过滤法分离出来,用水(200mL)和己烷(200mL)洗涤,并在40℃真空中干燥而得到呈淡黄色固体的子标题化合物5-((4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸(5g,68%);R^t1.91min(方法1);m/z 488$(M+H)^+$$(ES^+)$。

[0860] 中间体GG:(4-((2-((5-((2-羟基乙基)氨基甲酰)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0861] 

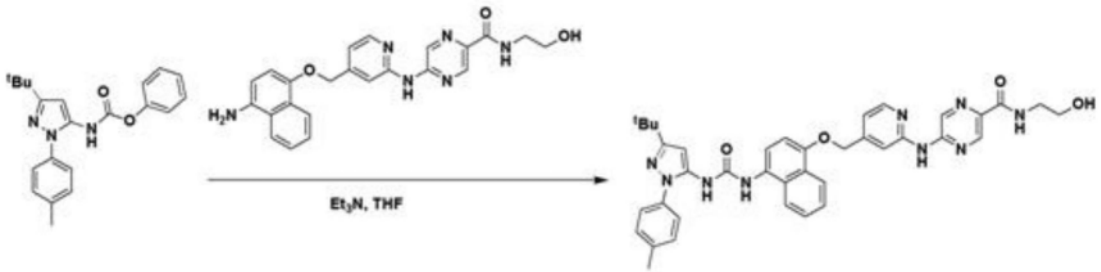
[0862] 2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(5.62g,14.77mmol)添加至含有5-((4-(((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酸(中间体FF)(4.8g,9.85mmol)在无水DMF(144mL,1861mmol)的悬浮液中。在室温搅拌20min后,将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.14mL,29.5mmol)加入,接着加入2-氨基乙醇(1.783mL,29.5mmol)。将反应混合物加热至40℃过夜,然后冷却至0℃,并将饱和水性$NaHCO_3$(350mL)加入。将产生的浆料搅拌20min,之后将固体在减压时通过过滤法收集并用水洗涤(100mL)。将固体在真空中干燥过夜而得到呈黄色固体的子标题化合物(4-((2-((5-((2-羟基乙基)氨基甲酰)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9g,153%产率),其未经进一步纯化即使用于下一个反应中;R^t 1.73min(方法1);m/z 531(M+H)$^+$(ES^+)。

[0863] 中间体HH:5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

[0864] 

[0865] 将含有(4-((2-((5-((2-羟基乙基)氨基甲酰)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体GG)(5.23g,9.85mmol)在DCM(44mL)的悬浮液用含有氯化氢的1,4-二噁烷(49.3mL,197mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌1h。将饱和水性$NaHCO_3$(250mL)缓缓加入并将淬灭的混合物在室温搅拌过夜。将产生的固体过滤并用水洗涤(2x200mL),并在40℃真空中干燥过夜而得到呈黄色固体的子标题化合物5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(2.1g,48%产率);R^t1.00min(方法1);m/z 431(M+H)$^+$(ES^+)。

[0866] 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺

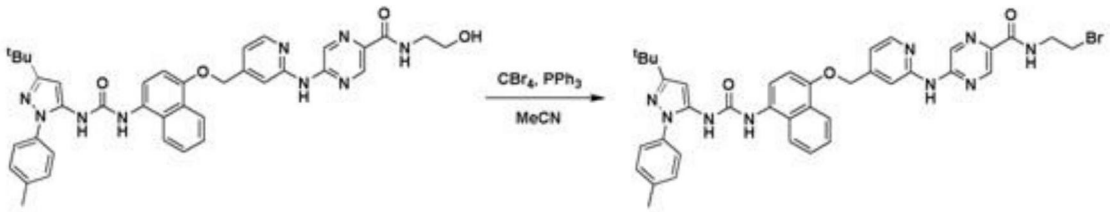
[0867] 

[0868] 在室温的氮气气氛中,在含有5-((4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(中间体HH)(2g,4.65mmol)在THF(57.1mL)的经搅拌的浆料中加入(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(1.786g,5.11mmol)。将反应混合物搅拌5min,然后将Et_3N(0.648mL,4.65mmol)在2min期间加入并将反应混合物在40℃搅拌20min。然后将THF(50mL)加入并继续搅拌过夜。将溶剂在真空中除去并将固体悬浮在10%MeOH,并吸收至硅胶上。将粗产物通过色谱法在硅胶上(80g柱,梯度0-30%MeOH/DCM)纯化而得到呈暗橙色固体的标题化合物5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)

吡嗪-2-甲酰胺(2.5g,74%);R^t 1.94min(方法1);m/z 686(M+H)$^+$(ES$^+$);^{1}H NMRδ:1.28(9H,s),2.40(3H,s),3.39(2H,m),3.54(2H,m),4.80(1H,t),5.39(2H,s),6.37(1H,s),7.05(1H,d),7.16(1H,d),7.36(2H,m),7.45(2H,m),7.56-7.68(3H,重叠m),7.96(1H,m),8.10(1H,s),8.35(1H,d),8.39-8.47(2H,重叠m),8.63(1H,s),8.77(1H,d),8.84(1H,s),9.06(1H,d),10.59(1H,s)。

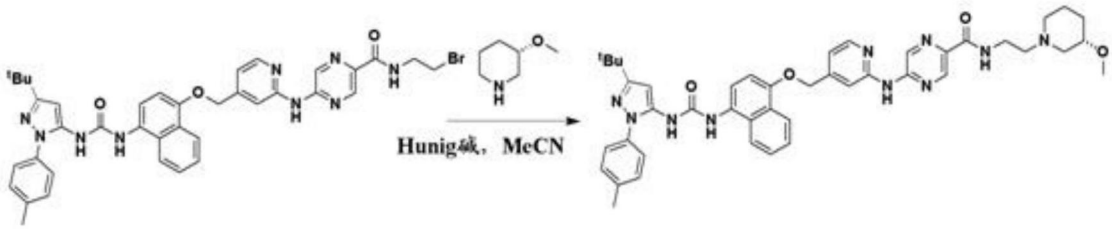
[0869] 实施例54:(S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺

[0870] 中间体II:N-(2-溴乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺

[0871] 

[0872] 在室温的氮气气氛中,在含有5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)吡嗪-2-甲酰胺(实施例53)(0.254g,0.370mmol)在无水MeCN(12.7mL)的经充分搅拌的浆料中加入三苯基膦(0.291g,1.111mmol)和四溴化碳(0.368g,1.111mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将产生的沉淀物通过过滤法分离出来,用MeCN(50mL)洗涤,然后溶解在DMF并吸收至硅胶上。将粗产物通过色谱法在硅胶上(12g柱,梯度0-15%MeOH/DCM)纯化而得到呈淡黄色固体的子标题化合物N-(2-溴乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺)(0.1g,35%);R^t2.37min(方法1);m/z 748/750(M+H)$^+$(ES$^+$);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1.27(9H,s),2.39(3H,s),3.54-3.72(4H,重叠m),5.40(2H,s),6.35(1H,s),7.04(1H,d),7.19(1H,d),7.36(2H,m),7.44(2H,m),7.56-7.69(3H,重叠m),7.95(1H,m),8.08(1H,s),8.36(1H,d),8.41(1H,m),8.60(1H,s),8.77(1H,d),8.79-8.85(2H,重叠m),9.02(1H,d),10.72(1H,s)。

[0873] (S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺

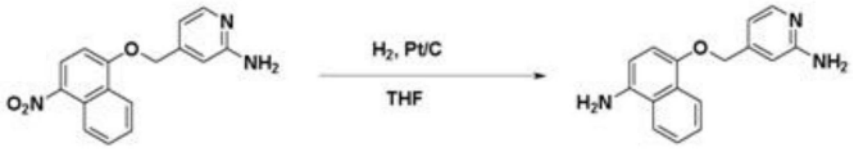
[0874] 

[0875] 在室温时,在含有(S)-3-甲氧基哌啶盐酸盐(0.608g,4.01mmol)在无水MeCN(15.0mL)的经搅拌的溶液中在氮气气氛中加入Hunig碱(0.525mL,3.01mmol)并将溶液搅拌1小时,之后将N-(2-溴乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺(0.150g,0.200mmol)以单份加入。继续搅拌2天且然后将产生的沉淀物通过过滤法分离出来,用MeCN(10mL)洗涤。将粗产

物通过制备型HPLC(Waters,Acidic(0.1%甲酸),Acidic,Waters X-Select Prep-C18,5μm,19x50mm柱,20-50%MeCN/水)纯化而得到呈淡橙色固体的标题化合物(S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(3-甲氧基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺(28mg,18%);R^t1.72min(方法1);m/z 783(M+H)$^+$(ES$^+$);^{1}H NMRδ:1.00-1.24(3H,重叠m),1.28(9H,s),1.42(1H,m),1.66(1H,m),1.81-2.04(3H,重叠m),2.40(3H,s),2.69(1H,m),2.98(1H,d),3.20(1H,dq),3.26(3H,s),3.42(2H,q),5.39(2H,s),6.36(1H,s),7.05(1H,d),7.17(1H,dd),7.36(2H,m),7.45(2H,m),7.57-7.69(3H,重叠m),7.95(1H,m),8.10(1H,s),8.35(1H,m),8.39-8.47(2H,重叠m),8.64(1H,s),8.76(1H,d),8.84(1H,s),9.06(1H,d),10.59(1H,s)。

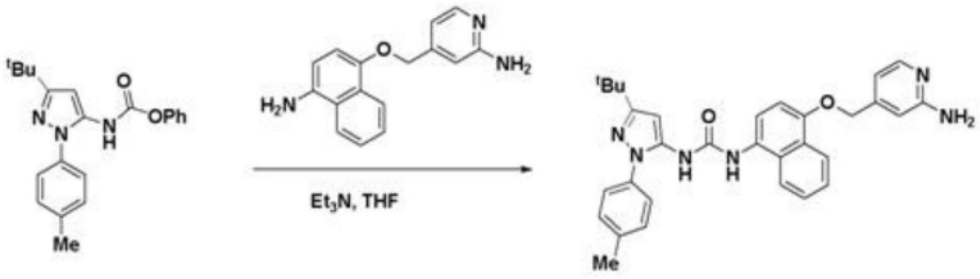
[0876] 实施例55:1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

[0877] 中间体JJ:4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺

[0878] 

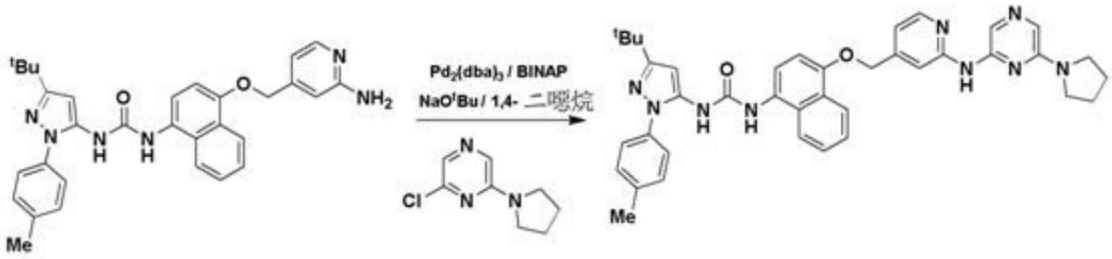
[0879] 将含有4-(((4-硝基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(3g,3.39mmol)在THF(20mL)和AcOH(数滴)的溶液在H-Cube(10%Pd/C,55x4mm,全氢,45℃,1mL/min)中氢化。将反应混合物在真空中浓缩而得到呈黑色固体的子标题化合物4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(2.3g,71%产率);R^t0.35min(方法1);m/z 266(M+H)$^+$(ES+)。

[0880] 中间体KK:1-(4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲

[0881] 

[0882] 在含有4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-胺(中间体JJ)(2.3g,8.67mmol)在THF(40mL)的经搅拌的溶液中加入(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯酯(3.33g,9.54mmol)和三乙胺(0.224mL,1.734mmol)。将反应混合物在40℃搅拌1h,之后冷却并在室温搅拌过夜。将反应混合物吸收至硅胶上并通过色谱法在硅胶上(80g柱,梯度0-10%MeOH/DCM)纯化而得到呈黑色固体的子标题化合物1-(4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲(441mg,9%产率);R^t1.81min(方法1);m/z 521(M+H)$^+$(ES+)。

[0883] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲

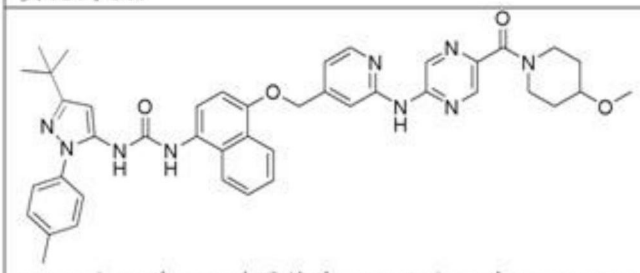
[0884] 

[0885] 将含有1-(4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲(150mg,0.288mmol),2-氯-6-(吡咯烷-1-基)吡嗪(52.9mg,0.288mmol),$Pd_2(dba)_3$(13.19mg,0.014mmol),BINAP(17.94mg,0.029mmol)和叔丁醇钠(41.5mg,0.432mmol)的混合物用氮气冲洗并悬浮在1,4-二噁烷(2.1mL)。将产生的混合物用声波处理2min,用氮气脱气5min并在90℃加热3h。将反应混合物在室温冷却,用2mL含10%MeOH的DCM稀释,用声波处理1min,并经由硅藻土过滤,用含10%MeOH的DCM(2x4mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,并首先将粗产物通过制备型HPLC(Waters,Acidic(0.1%甲酸),Acidic,Waters X-Select Prep-C18,5μm,19x50mm柱,30-60%MeCN/水)纯化,然后通过含0.7M氨的MeOH(25mL)的柱过滤,而得到呈米黄色固体的标题化合物1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲(36mg,18%产率);R^t 2.12min(方法1);m/z 668$(M+H)^+$$(ES^+)$;$^1H$ NMRδ:1.26(9H,s),1.70(4H,m),2.38(3H,s),5.32(2H,s),6.34(1H,s),6.97(1H,d),7.02(1H,d),7.32-7.36(3H,重叠m),7.43(2H,m),7.53-7.63(3H,重叠m),7.92(1H,m),7.98(1H,s),8.22-8.26(2H,重叠m),8.29(1H,m),8.60(1H,br s),8.80(1H,br s),9.64(1H,s),缺少$(CH_2)_2$共振,推测3.31ppm(4H,s)被H_2O峰3.29-3.34ppm遮蔽。

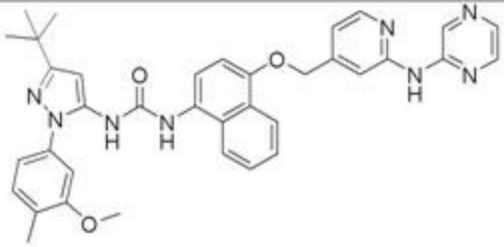
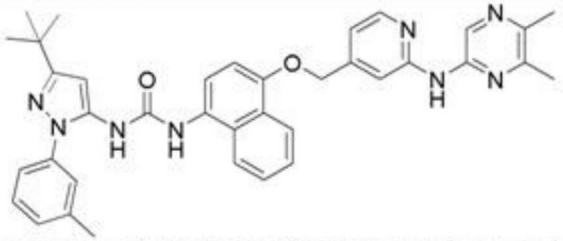
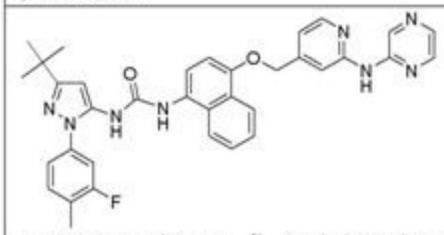
[0886] 实施例56-288

[0887] 下列实施例使用类似在上述制备实施例1-10和53-55中说明的方法来制备:

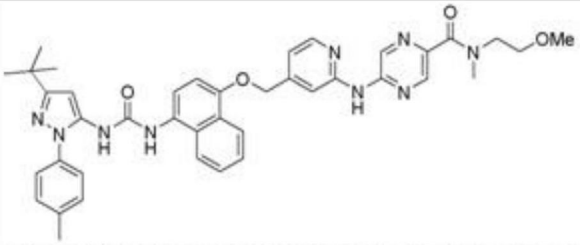
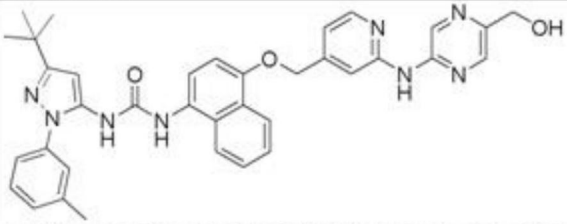
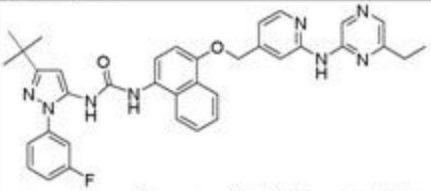
[0888]

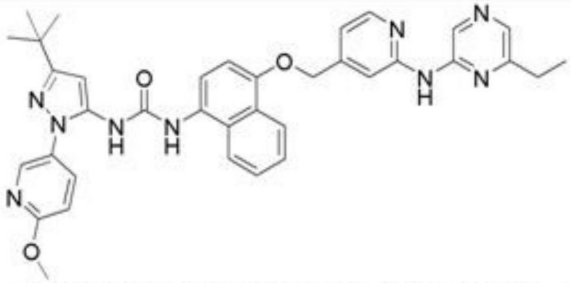
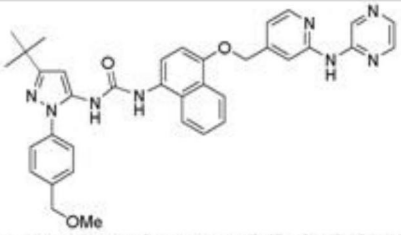
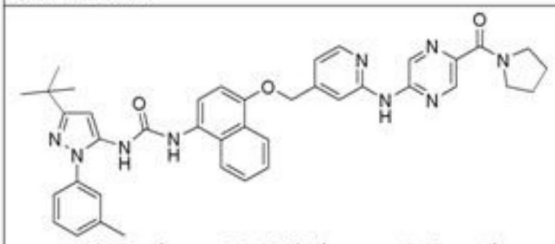
实施例 56:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.15 min (方法 1); m/z 740 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.46 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.29 – 3.50 (3H, 重叠 m), 3.77 (1H, m), 3.93 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.57 – 7.66 (3H, 重叠 m), 7.92 – 8.00 (2H, 重叠 m), 8.34 (1H, d), 8.39 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.54 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 57:	

[0889]

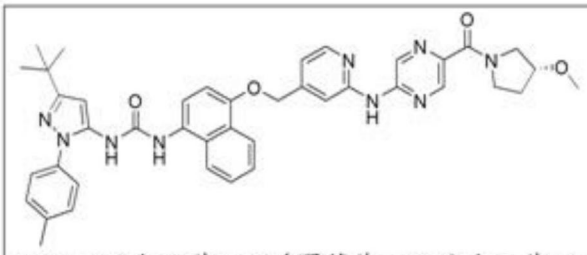
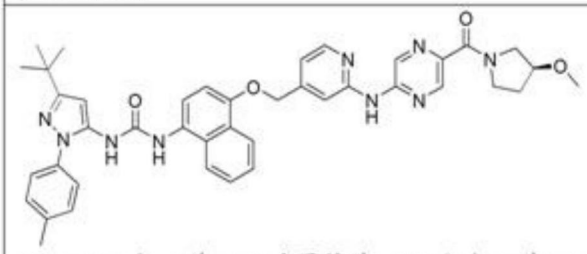
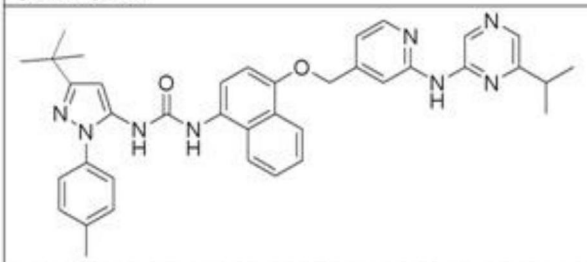
 1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	Rt 2.57 min (方法 2); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 2.22 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.00 – 7.13 (4H, 重叠 m), 7.30 (1H, d), 7.57 – 7.68 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.08 (1H, d), 10.15 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 58:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	R^t 2.69 min (方法 2); m/z 627 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.40 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.99 – 7.04 (2H,重叠 m), 7.25 (1H, d), 7.33 – 7.46 (3H, 重叠 m), 7.56 – 7.65 (3H, 重叠 m), 7.87 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.25 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.88 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 59:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.02 min (方法 1); m/z 309 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.31 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.30 – 7.51 (3H, 重叠 m), 7.56 – 7.65 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, m), 8.21 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.15 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 60:	

[0890]

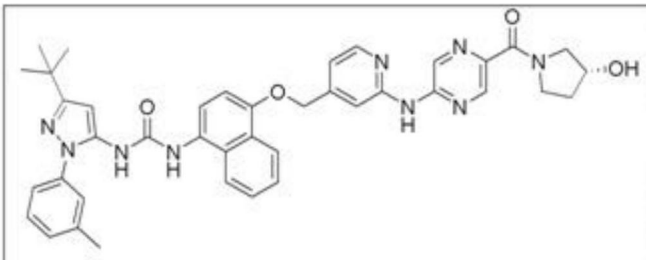
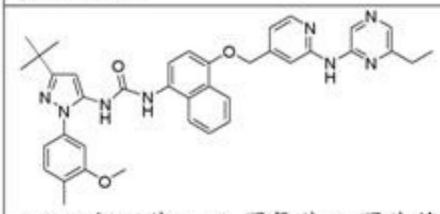
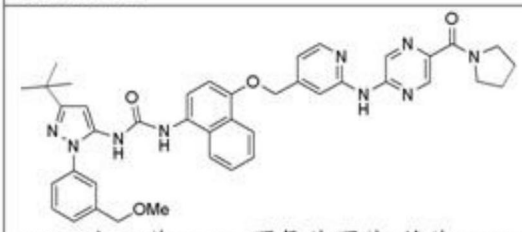
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.88 min (方法 1); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.03 (2H, s), 3.13 (1H, s), 3.16 (2H, s), 3.30 (1H, s), 3.55 (2H, m), 3.67 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.59-7.66 (3H, 重叠, m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, d), 9.09 (1H, d), 10.47 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 61:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲.	Rt 2.36 min (方法 2); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.41 (3H, s), 4.54 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 – 7.08 (2H, 重叠 m), 7.25 (1H, d), 7.32 – 7.47 (3H, 重叠 m), 7.58 – 7.65 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.11 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 62 :	
 1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.10 min (方法 1); m/z 316 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.18 (3H, t), 1.28 (9H, s), 2.62 (2H, q), 5.35 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 7.26 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.54 – 7.66 (4H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.38 (1H, m), 8.68 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.07 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 63:	

 1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.54 min (方法 2); m/z 644 $(M+H)^+$ (ES^+);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.17 (3H, t), 1.27 (9H, s), 2.62 (2H, q), 3.94 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.99 - 7.03 (2H, 重叠 m), 7.06 (1H, d), 7.54 – 7.64 (3H, 重叠 m), 7.85 – 7.91 (2H, 重叠 m), 7.98 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.34 – 8.40 (2H, 重叠 m), 8.63 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.06 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 64:	
[0891]  1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	Rt 2.37 min (方法 1); m/z 315 $(M+2H)^{2+}$ (ES+);1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 3.33 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.49 – 7.54 (3H, 重叠 m), 7.57 – 7.65 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.39 (1H, m), 8.71 (2H, s), 9.08 (1H, d), 10.15 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 65:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.14 min (方法 1); m/z 696 $(M+H)^+$ (ES^+); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.86-1.89 (4H, m), 2.36 (3H, s), 3.51 (2H, t), 3.74 (2H, t), 5.36 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.35-7.42 (2H, 重叠, m), 7.45 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, 重叠, m), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.59-8.62 (2H, 重叠, m), 8.78 (1H, s), 9.08 (1H, d), 10.50 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 66:	

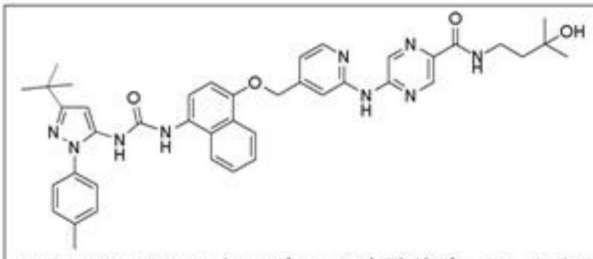
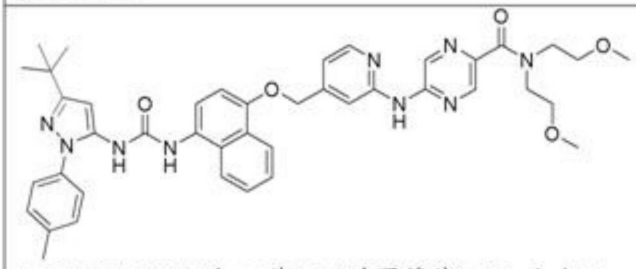
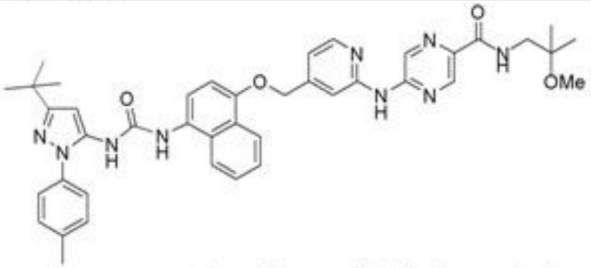
[0892]

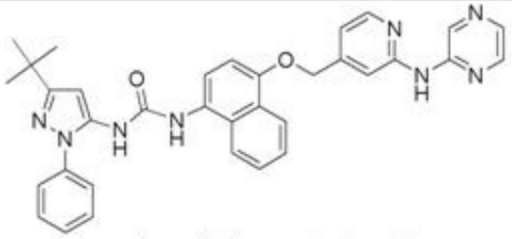
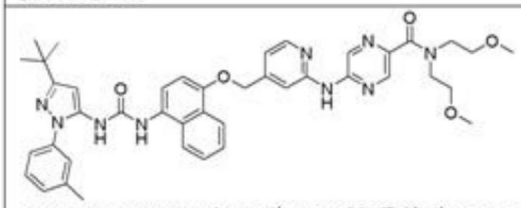
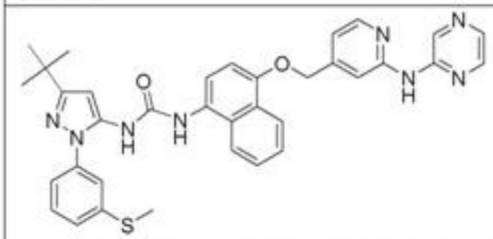
 (*R*)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.20 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.86 – 2.08 (2H, 重叠 m), 2.39 (3H, s), rotamers: 3.21 (1.5H, s), 3.26 (1.5H, s), 3.43 – 3.66 (2H, m), 3.72 – 3.90 (2H, 重叠 m), 3.99 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.57 – 7.68 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.62 (1H, m), 8.81 (1H, s), 9.09 (1H, d), 10.55 (1H, d).
途径代码*: 6	
实施例 67:	
 (*S*)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.19 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.85 – 2.08 (2H, 重叠 m), 2.39 (3H, s), rotamers: 3.21 (1.5H, s), 3.27 (1.5H, s), 3.45 - 3.65 (2H, m), 3.72 – 3.90 (2H, 重叠 m), 3.99 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56 – 7.68 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.63 (1H m), 8.81 (1H, s), 9.09 (1H, d), 10.55 (1H, d).
途径代码*: 6	
实施例 68:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-异丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	Rt 2.35 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES+); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.17 (6H, d), 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.90 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.58 (1H, s) ,8.79 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.04 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 69:	

[0893]

 (*R*)-1-(3-(*叔丁基*)-1-(*间甲苯基*)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 1.97 min (*方法* 1); m/z 712 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.74 – 1.96 (2H, 重叠 m), 2.40 (3H, s), 3.40 – 3.66 (3H, 重叠 m), 3.84 (1H m), 4.31 (1H, m), 4.96 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.24 (1H m), 7.33 – 7.46 (3H, 重叠 m), 7.57 – 7.65 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.62 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.51 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 70:	
 1-(3-(*叔丁基*)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.25 min (*方法* 1); m/z 329 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+);^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.17 (3H, t), 1.28 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.62 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.99 – 7.07 (3H, 重叠 m), 7.11 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.55 – 7.68 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.38(1H, m), 8.59 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.06 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 71:	
 1-(3-(*叔丁基*)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.15 min (*方法* 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.83-1.88 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.52 (2H, t), 3.74 (2H, t), 4.50 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.50 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.60-7.65 (3H, 重叠, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.59-8.62 (2H, 重叠, m), 8.81 (1 H, s), 9.09 (1H, d), 10.50 (1H, s).
途径代码*: 2	
实施例 72:	

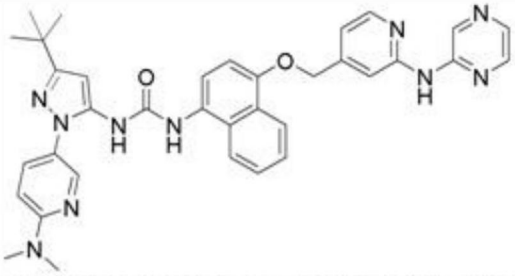
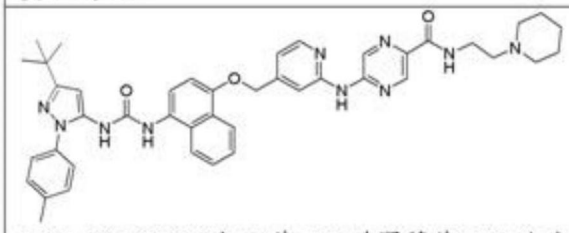
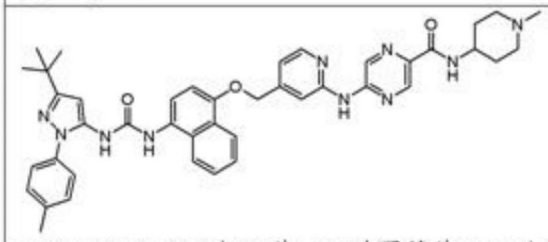
[0894]

 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(3-羟基-3-甲基丁基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 2.05 min (方法 1); m/z 728 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.20 (6H, s), 1.27 (9H, s), 1.65 (2H, t), 2.40 (3H, s), 3.41 (2H, q), 4.45 (1H, s), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.38 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, 重叠, m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.42 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, t), 8.75 (1 H, d), 8.81 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.58 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 73:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 2.16 min (方法 1); m/z 758 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.52 (4H, m), 3.68 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.57-7.67 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.46 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 74:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-甲氧基-2-甲基丙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 2.10 min (方法 1); m/z 728 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.13 (6H, s), 1.27 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.38 (2H, d), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.35-7.40 (2H, 重叠, m), 7.43-7.48 (2H, 重叠, m), 7.60-7.67 (3H, 重叠, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.03 (1H, t), 8.08 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.39-8.44 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.81 (1H, s), 9.10 (1H, d), 10.63 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 75:	

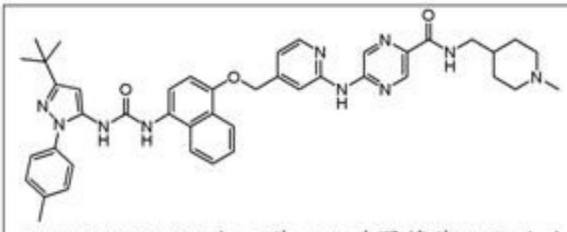
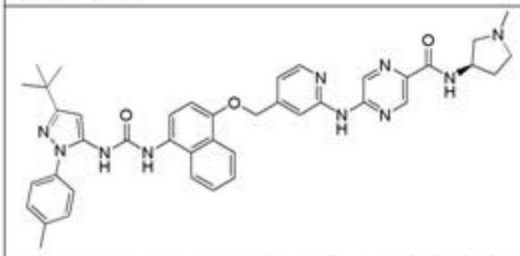
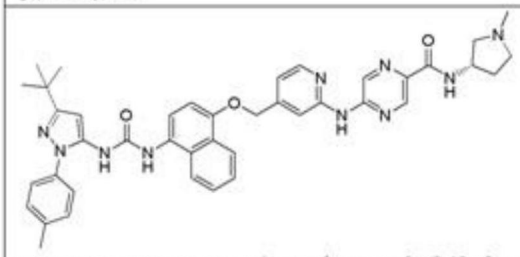
 1-(3-(叔丁基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 1.9 min (方法 1); m/z 585 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.29 (9H, s), 5.36 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.44 (1H, m), 7.64-7.55 (7H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.09 (1H, d), 10.15 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 76:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-双(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 2.22 min (方法 1); m/z 380 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.52 (4H, dt), 3.68 (4H, dt), 5.37 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.33 – 7.47 (3H, 重叠 m), 7.56 – 7.68 (3H, 重叠 m), 7.93(1H, m), 7.98 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.34 (1H, m), 8.46 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.46 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 77:	
 1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲基硫代)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^t 2.08 min (方法 1); m/z 316 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 2.53 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 7.26 – 7.37 (2H, m), 7.40 – 7.52 (2H, m), 7.56 – 7.65 (3H, m), 7.88 – 7.97 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.19 – 8.24 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.36 – 8.43 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.08 (1H, d), 10.17 (1H, s)
途径代码*: 1	
实施例 78:	

[0895]

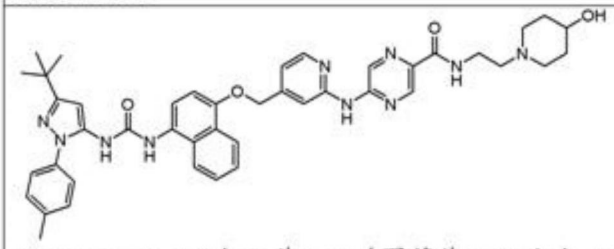
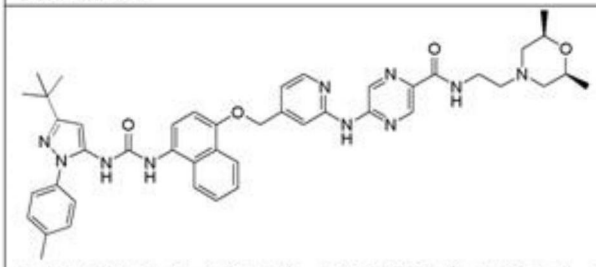
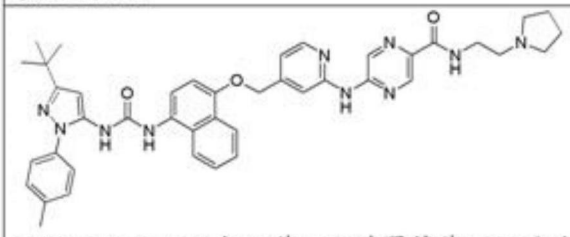
[0896]

 1-(3-(叔丁基)-1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲	R^1 1.53 min (方法 1); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 3.12 (6H, s), 5.36 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.80 (1H, d) 7.04 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.68-7.57 (4H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.24-8.20 (2H, 重叠 m), 8.31 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.08 (1H, d), 10.19 (1H, s).
途径代码*: 1	
实施例 79:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	Rt 1.75 min (方法 1); m/z 753 $(M+H)^+$ (ES+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.26 (9H, s), 1.32-1.62 (6H, 重叠 m), 2.36-2.51 (9H, 重叠 m), 3.35-3.55 (2H, 重叠 m), 5.38 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.57-7.66 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.32-8.42 (3H, 重叠 m), 8.61 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.61 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 80:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(1-甲基哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	R^1 1.66 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.64 – 1.79 (4H, 重叠 m), 2.11 (2H, m), 2.24 (3H, br s), 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.80 (1H, br s), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.58 – 7.67 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.33 – 8.43 (3H, 重叠 m), 8.61 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.58 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 81:	

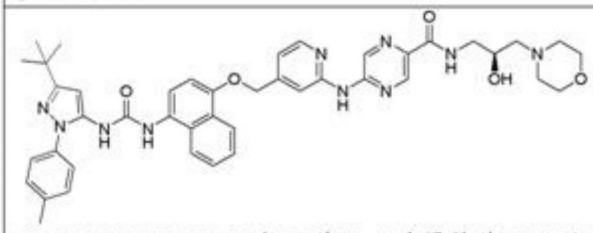
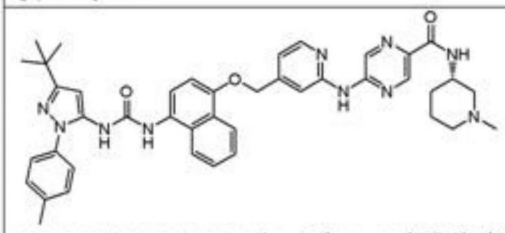
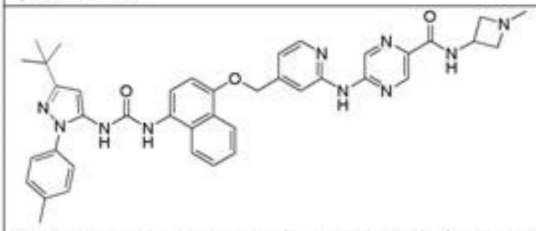
[0897]

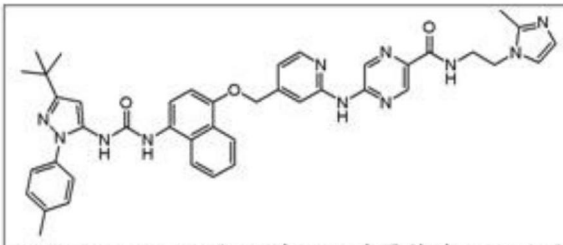
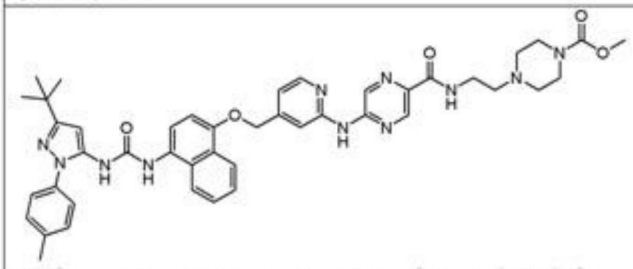
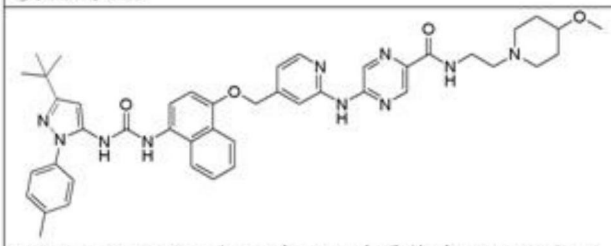
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.70 min (方法 1); m/z 753 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.18 – 1.30 (11H, 重叠 m), 1.52 – 1.70 (3H, 重叠 m), 2.03 (2H, m), 2.26 (3H, br s), 2.82 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.19 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58 – 7.67 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.58 – 8.65 (2H, 重叠 m), 8.74 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 82:	
 (*R*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.63 min (方法 1); m/z 725 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.77 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.32-2.54 (3H, 重叠 m), 2.61-2.69 (2H, 重叠 m), 2.66 (2H, m), 4.41 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.57-7.67 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.30-8.36 (2H, 重叠 m), 8.41 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.58 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 83:	
 (*S*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.64 min (方法 1); m/z 725 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.77 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.32-2.56 (8H, 重叠 m), 2.61-2.69 (2H, 重叠 m), 4.41 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.30-8.36 (2H, 重叠 m), 8.41 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.58 (1H, s).

[0898]

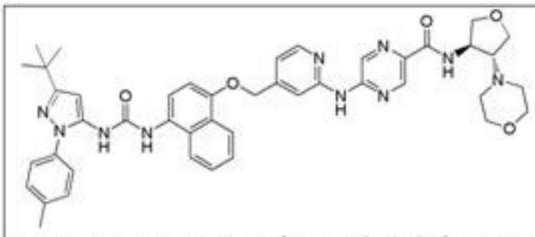
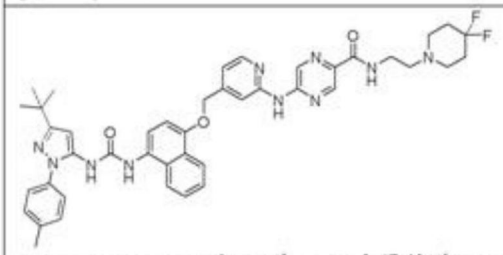
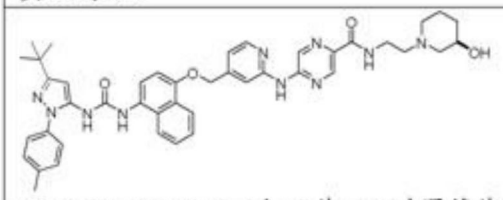
途径代码*: 6	
实施例 **84:**	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.63 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.39 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.37-2.57 (5H, 重叠 m), 2.74 (2H, m), 3.34-3.50 (3H, 重叠 m), 4.53 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.33-8.45 (3H, 重叠 m), 8.59 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 **85:**	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.73 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.00-1.18 (6H, 重叠 m), 1.27 (9H, s), 1.64 (2H, m), 2.30-2.85 (7H, 重叠 m), 3.35-3.75 (4H, 重叠 m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.33-8.49 (3H, 重叠 m), 8.60 (1H, s), 8.75 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.06 (1H, s),10.59 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 **86:**	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.67 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.79 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-3.10 (6H, 重叠 m), 3.50 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.96 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.62-8.65 (2H, 重叠 m), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.60 (1H, s).

[0899]

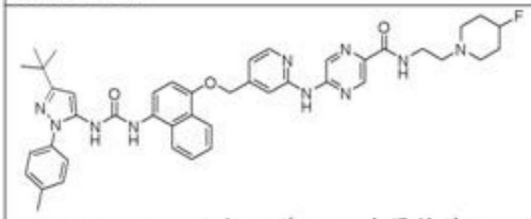
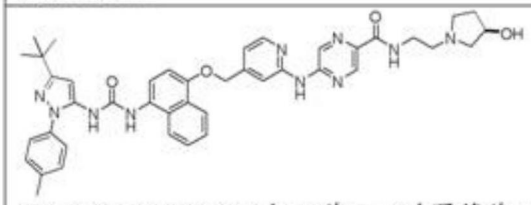
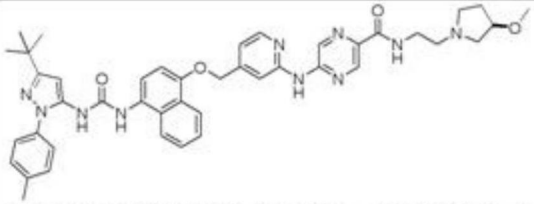
途径代码*: 6	
实施例 87:	
 (*S*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-羟基-3-吗啉代丙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.64 min (方法 1); m/z 785 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.31-2.53 (9H, 重叠 m), 3.28-3.46 (4H, 重叠 m), 3.60 (2H, t), 3.82 (1H, m), 4.90 (1H, d), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.55-8.60 (2H,重叠 m), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 88:	
 (*S*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(1-甲基哌啶-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.67 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.51 (2H, m), 1.64 (2H, m), 2.10-2.60 (10H,重叠 m), 4.01 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H,重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 89:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.64 min (方法 1); m/z 711 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.15 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.50 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.57-7.67 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.60 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 90:	

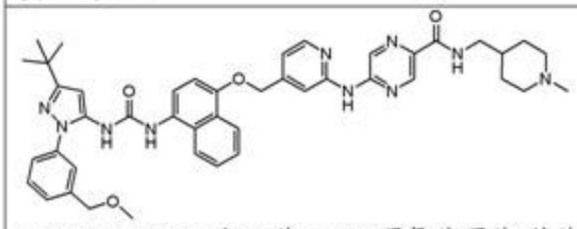
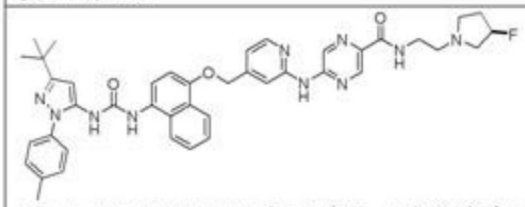
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.70 min (方法 1); m/z 750 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.57 (2H, m), 4.07 (2H, t), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.93 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.72-8.78 (2H, 重叠 m), 8.83 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.62 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 91:	
 甲基 4-(2-(5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯	R^t 1.73 min (方法 1); m/z 812 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.37-2.43 (9H, 重叠 m), 3.30-3.45 (6H, 重叠 m), 3.59 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.68 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.49 (1H, t), 8.60 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.60 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 92:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.75 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.41 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.45 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.39 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.68 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.39-8.47 (2H, 重叠 m), 8.60 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.61 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 93:	

[0900]

 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-吗啉代四氢呋喃-3-基)吡嗪-2-甲酰胺	Rt 1.77 min (方法 1); m/z 797 $(M+H)^+$ (ES+); ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 2.32-2.57 (7H, 重叠 m), 3.15 (1H, m), 3.51-3.59 (5H, 重叠 m), 3.70 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, 重叠 m), 4.53 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.62 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.61 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 94:	
[0901]  5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.75 min (方法 1); m/z 789 $(M+H)^+$ (ES^+); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.88 - 2.02 (4H, 重叠 m), 2.40 (3H, s), 2.54 - 2.60 (6H, 重叠 m), 3.43 (2H, q), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.56 - 7.71 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.41 (1H, m), 8.48 (1H, t), 8.65 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.82 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 7	
实施例 95:	
 (*R*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(3-羟基哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.64 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES^+); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.07 (1H, m), 1.27 (9H, s), 1.42 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.79 (2H, t), 1.89 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.21-3.53 (5H, 重叠 m), 4.59 (1H, s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54-7.69 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (1H, dd), 8.38-8.47 (2H, 重叠 m), 8.63 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.83 (1H, s), 9.05 (1H, d), 10.58 (1H, s).

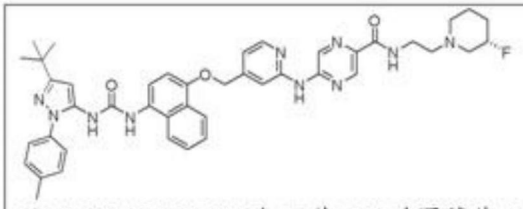
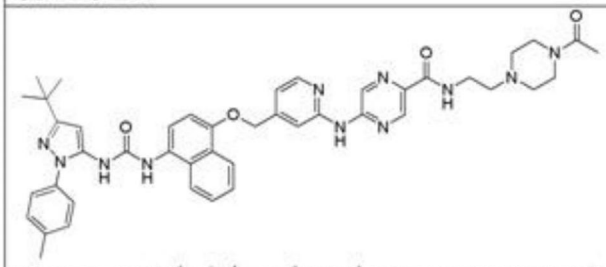
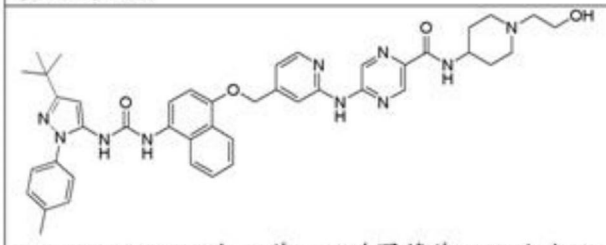
[0902]

途径代码*: 7	
实施例 96:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.71 min (方法 1); m/z 771 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.62 - 1.95 (3H, 重叠 m), 2.30 - 2.42 (4H, 重叠 m), 2.55 (3H, 重叠 m), 3.41 (2H, q), 4.68 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.37 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.57 - 7.69 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.36 (1H, dd), 8.43 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.84 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.59 (1H, s). 缺少 3H，其被 2.5 ppm 的 DMSO 溶剂峰掩蔽.
途径代码*: 7	
实施例 97:	
 (*R*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.65 min (方法 1); m/z 755 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.56 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.32 - 2.38 (2H, 重叠 m), 2.40 (3H, s), 2.55 - 2.64 (3H, 重叠 m), 2.77 (1H, m), 3.40 (2H, q), 4.21 (1H, d), 4.70 (1H, d), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.37 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56 - 7.74 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H ,m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.39 - 8.51 (2H, 重叠 m), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.81 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 7	
实施例 98:	
 (*R*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.70 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.65 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.53 - 2.65 (3H, 重叠 m), 2.73 (1H, dd), 3.17 (3H, s), 3.40 (2H, q), 3.87 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.37 (2H, m), 7.45

	(2H, m), 7.56 - 7.68 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, dd), 8.42 (1H, m), 8.47 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.87 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.61 (1H, s). 4H 缺失; 其被 2.5 ppm 的 DMSO 溶剂峰掩蔽.
途径代码*: 7	
实施例 99:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.60 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.40 (2H, m), 1.72-1.88 (3H, 重叠 m), 2.58-2.91 (7H, 重叠 m), 3.19-3.39 (5H, 重叠 m), 4.50 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.48-7.65 (5H, 重叠 m), 7.97 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.69-8.74 (2H, 重叠 m), 8.76 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.47 (1H, s), 10.58 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 100:	
 (*R*)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.70 min (方法 1); m/z 757 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.90 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.59 - 2.66 (2H, 重叠 m), 2.79 - 2.94 (2H, 重叠 m), 3.42 (2H, q), 5.20 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.37 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.59 - 7.67 (3H, 重叠 m), 7.95 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, m), 8.42 (1H, m), 8.49 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.59 (1H, s).
途径代码*: 7	
实施例 101:	

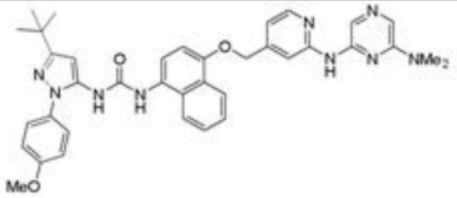
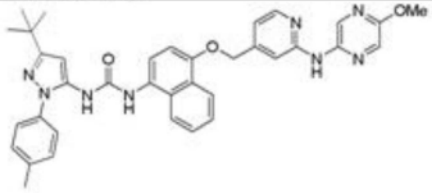
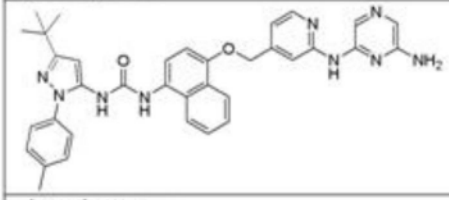
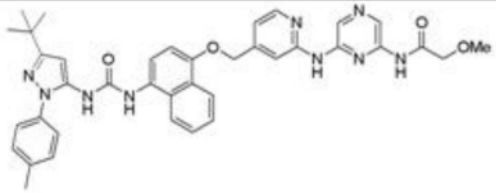
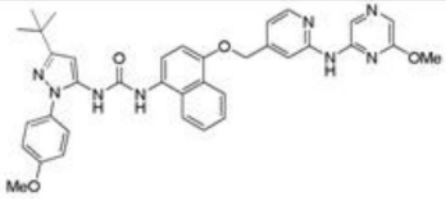
[0903]

[0904]

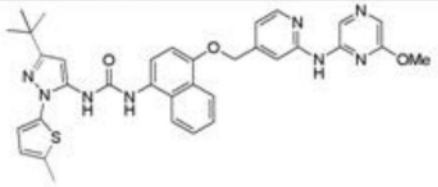
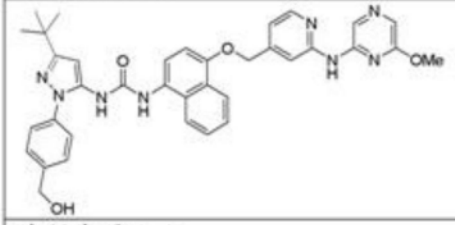
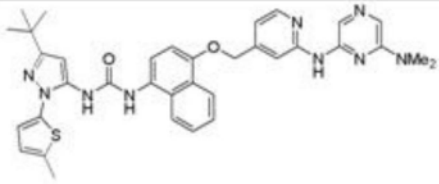
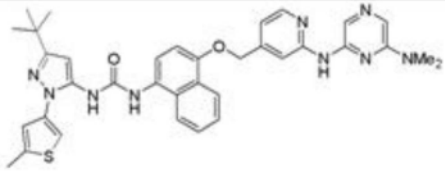
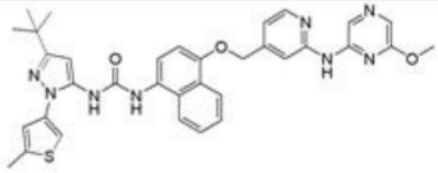
 (*S*)-5-((4-(((4-(3-(3-(*叔丁基*)-1-(*对甲苯基*)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(2-(3-氟哌啶-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.72 min (方法 1); m/z 771 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.28 (9H, s), 1.39 - 1.59 (2H, 重叠 m), 1.65 - 1.92 (2H, 重叠 m), 2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q), 4.62 (1H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.55 - 7.71 (3H, 重叠 m), 7.96 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, m), 8.38 - 8.52 (3H, 重叠 m), 8.67 - 8.81 (2H, 重叠 m), 8.95 (1H, s), 9.06 (1H, d), 10.59 (1H, s). 缺少 3H, 其被 2.5 ppm 的 DMSO 溶剂峰掩蔽
途径代码*: 7	
实施例 102:	
 *N*-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(*叔丁基*)-1-(*对甲苯基*)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺	R^t 1.66 min (方法 1); m/z 796 $(M+H)^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.35-2.54 (9H, 重叠 m), 3.38-3.47 (6H, 重叠 m), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.67 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.38 (1H, m), 8.50 (1H, t), 8.60 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.61 (1H, s).
途径代码*: 6	
实施例 103:	
 5-((4-(((4-(3-(3-(*叔丁基*)-1-(*对甲苯基*)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-*N*-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	Rt 1.64 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES+); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.27 (9H, s), 1.60 – 1.78 (4H, 重叠 m), 2.08 (2H, m), 2.38 – 2.44 (5H, 重叠 m), 2.89 (2H, m), 3.50 (2H, t), 3.79 (1H, m), 4.45 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.57 – 7.67 (3H, 重叠 m), 7.94 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.33 – 8.43 (3H, 重叠 m), 8.63 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.06 (1H, s),

	10.59 (1H, s).
途径代码*: 6	

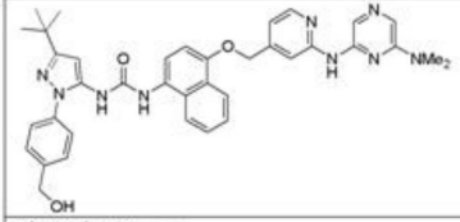
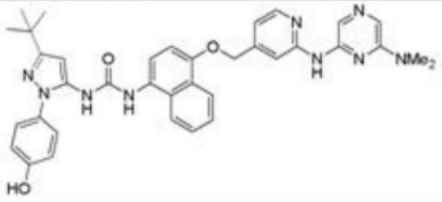
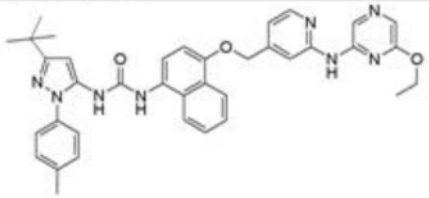
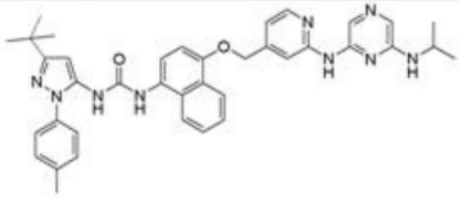
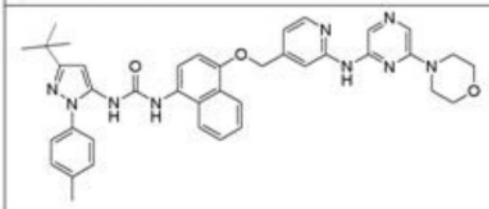
[0905]

实施例 104：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.92 min (方法 1); m/z 658 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：3	
实施例 105：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.06 min (方法 1); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 106：	
	1-(4-((2-((6-氨基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲 R^t 1.83 min (方法 1); m/z 614 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：3	
实施例 107：	
	N-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 R^t 1.94 min (方法 1); m/z 686 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：3	
实施例 108：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.25 min (方法 1); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+)。

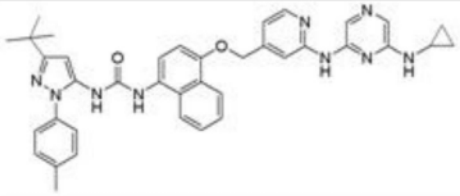
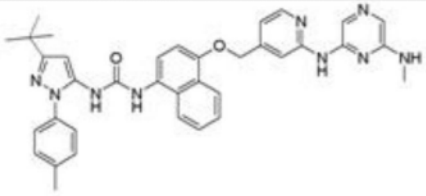
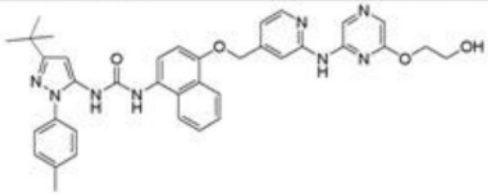
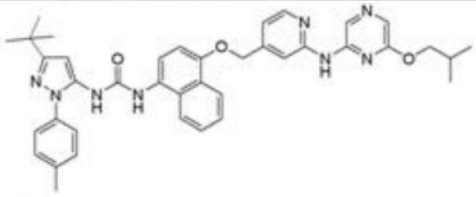
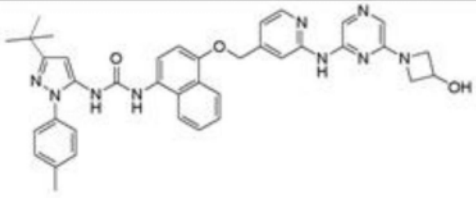
[0906]

途径代码*：1	
实施例 109：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.39 min (方法 1)；m/z 635 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 110：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.96 min (方法 1)；m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 111：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.05 min (方法 1)；m/z 648 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 112：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基嘧啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.03 min (方法 1)；m/z 648 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 113：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(5-甲基嘧啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.38 min (方法 1)；m/z 635 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 114：	

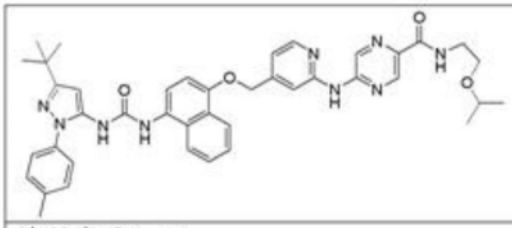
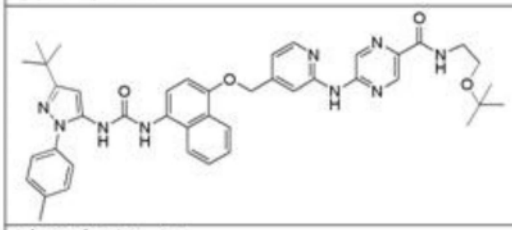
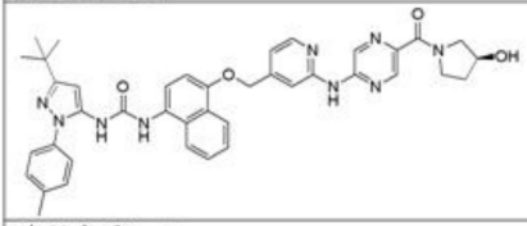
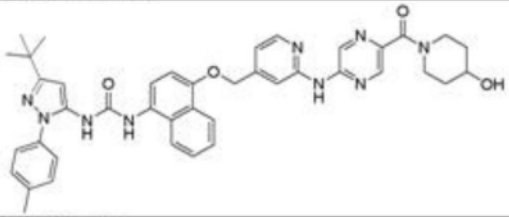
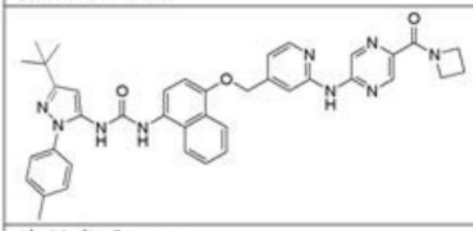
[0907]

	1-(3-(叔丁基)-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.75 min (方法 1); m/z 658 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 115：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.79 min (方法 1); m/z 644 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 116：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-乙氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.50 min (方法 1); m/z 643 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 117：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(异丙基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.05 min (方法 1); m/z 656 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 118：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-吗啉代吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t min 2.11 (方法 1); m/z 684 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 119：	

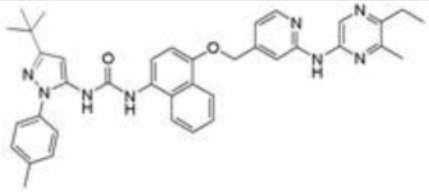
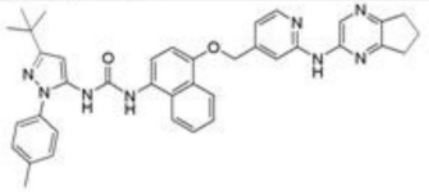
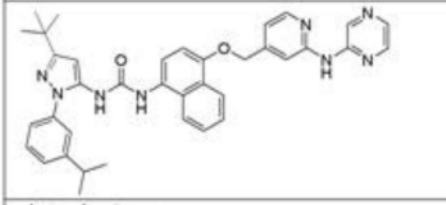
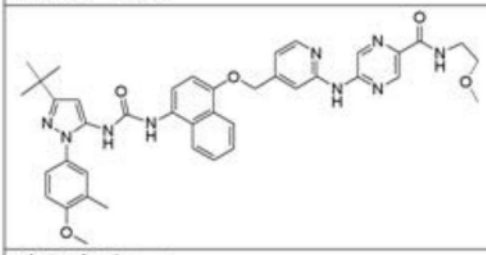
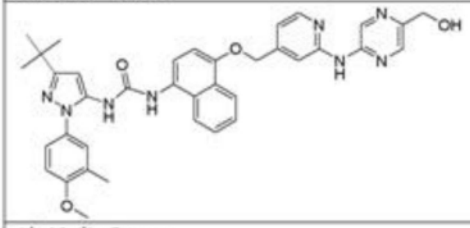
[0908]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.98 min (方法 1); m/z 654 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 120：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.95 min (方法 1); m/z 628 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 121：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.05 min (方法 1); m/z 659 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 122：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-异丁氧基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.78 min (方法 1); m/z 671 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 123：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.86 min (方法 1); m/z 670 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：8	
实施例 124：	

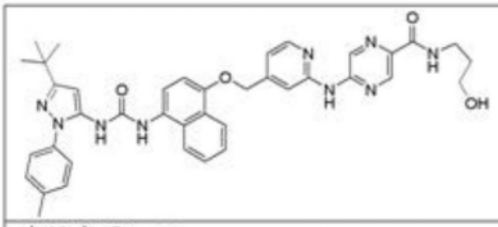
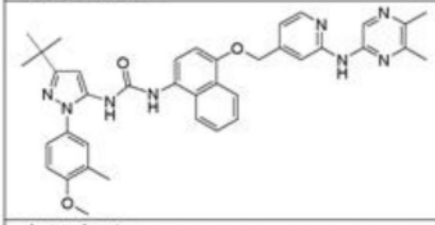
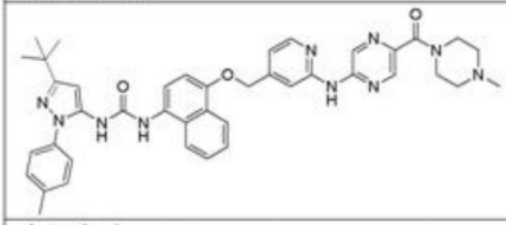
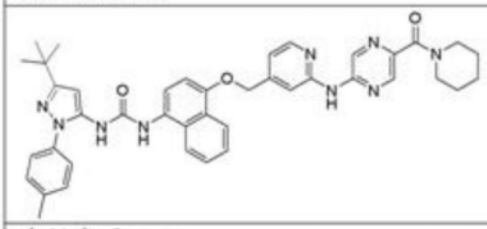
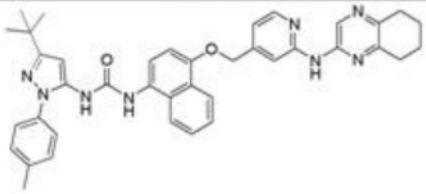
[0909]

	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-异丙氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.48 min (方法 1); m/z 728 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 125：	
	N-(2-(叔丁氧基)乙基)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.38 min (方法 1); m/z 742 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 126：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.66 min (方法 1); m/z 712 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 127：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-羟基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.93 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 128：	
	1-(4-((2-((5-(氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3- (叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲 R^t 2.20 min (方法 1); m/z 682 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 129：	

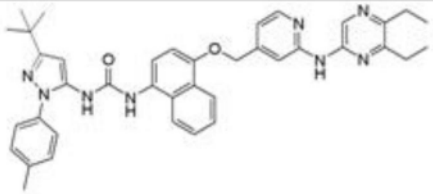
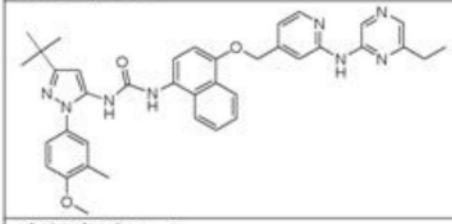
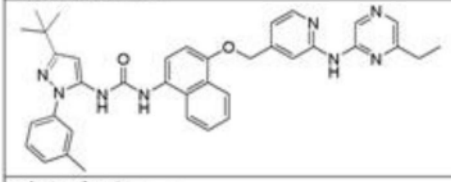
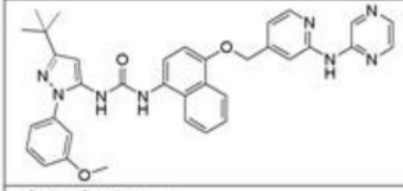
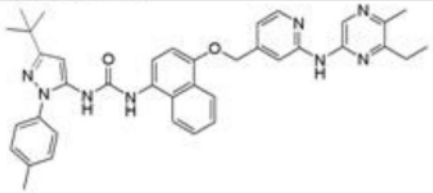
[0910]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-乙基-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.80 min (方法 2); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 130：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6,7-二氢-5H-环戊[b]吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.68 min (方法 2); m/z 639 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 131：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.74 min (方法 2); m/z 627 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 132：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.24 min (方法 1); m/z 365.5 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 133：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.79 min (方法 1); m/z 659 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 134：	

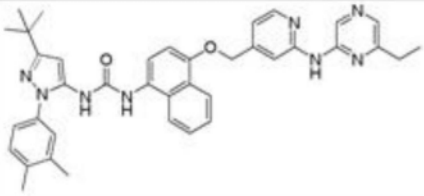
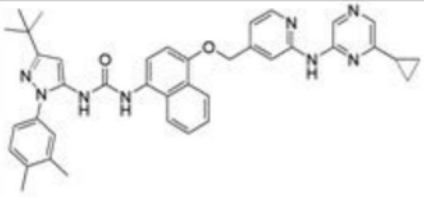
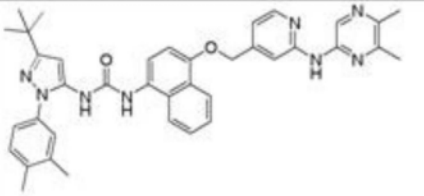
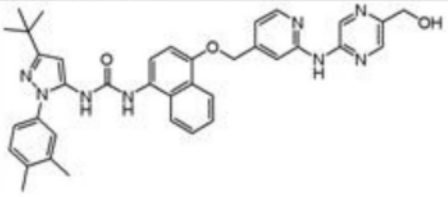
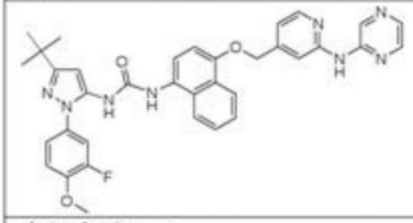
[0911]

	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N- (3-羟基丙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.87 min (方法 1); m/z 700 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 135：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.99 min (方法 1); m/z 657 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 136：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.62 min (方法 1); m/z 725 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 137：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.22 min (方法 1); m/z 710 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 138：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5,6,7,8-四氢喹喏啉-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.78 min (方法 2); m/z 653 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 139：	

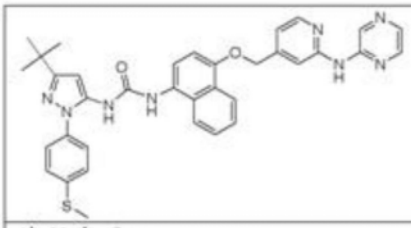
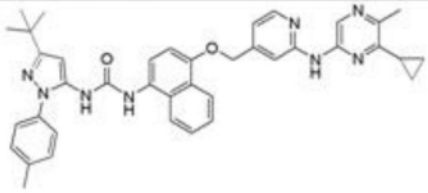
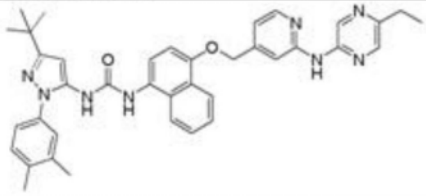
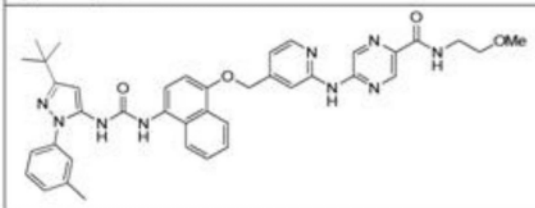
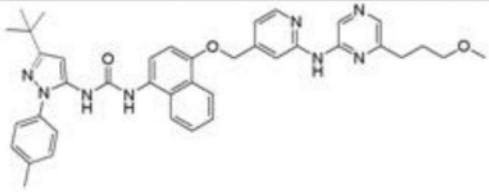
[0912]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5,6-二乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.92 min (方法 2); m/z 655 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 140：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.15 min (方法 1); m/z 657 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 141：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.73 min (方法 2); m/z 627 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 142：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.48 min (方法 2); m/z 615 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 143：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-乙基-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.79 min (方法 2); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 144：	

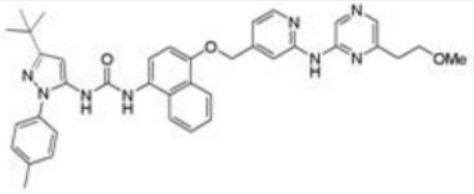
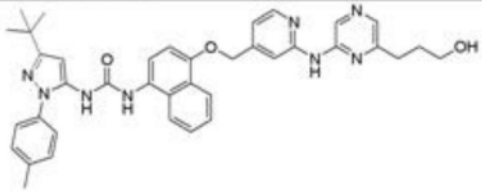
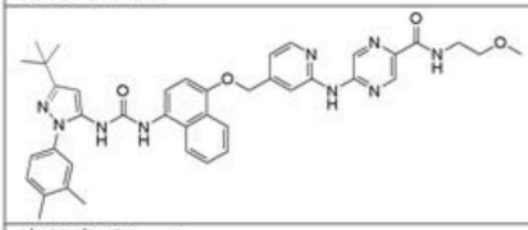
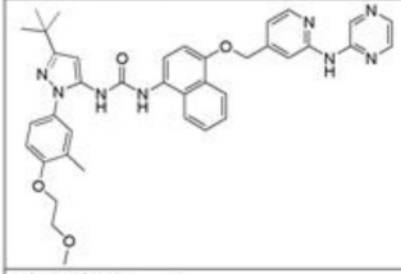
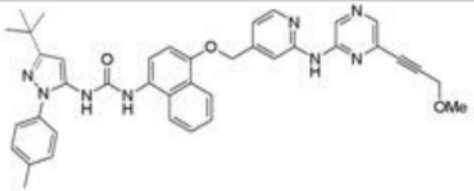
[0913]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)- 3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.35 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 145：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.53 min (方法 1); m/z 653 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 146：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.18 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 147：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.95 min (方法 1); m/z 643 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 148：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.87 min (方法 1); m/z 633 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 149：	

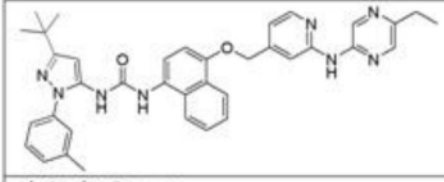
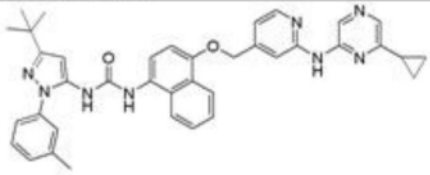
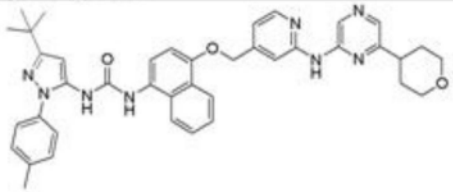
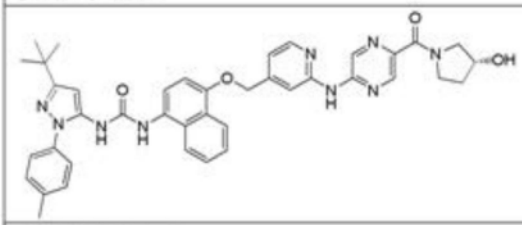
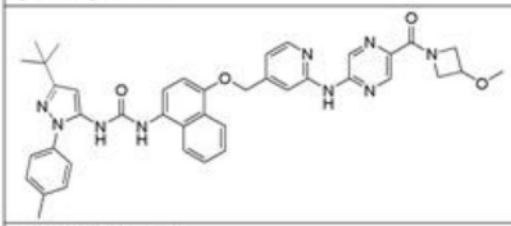
[0914]

	1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲基硫代)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.97 min (方法 1); m/z 631 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 150：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-环丙基-5-甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.82 min (方法 2); m/z 653 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 151：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)- 3-(4-((2-((5-乙基吡嗪- 2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.05 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 152：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑- 5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.56 min (方法 2); m/z 700 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 153：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.09 min (方法 1); m/z 671 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 154：	

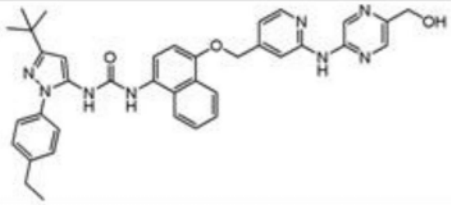
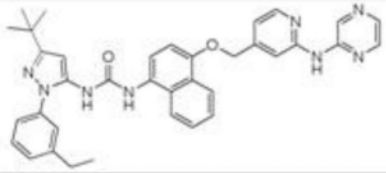
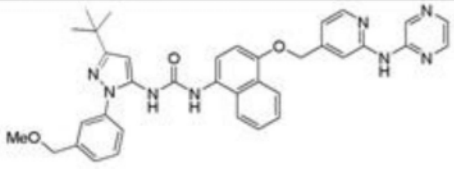
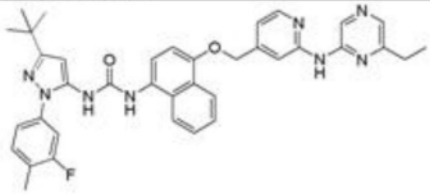
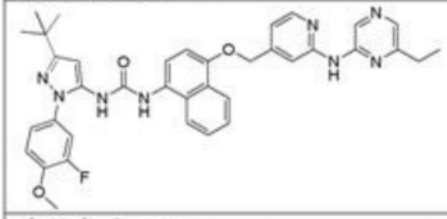
[0915]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.06 min (方法 1); m/z 657 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 155：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(3-羟基丙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.91 min (方法 1); m/z 657 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 156：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(3,4-二甲基苯基)- 1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.28 min (方法 1); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 157：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.97 min (方法 1); m/z 673 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 158：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(3-甲氧基丙-1-炔- 1-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.38 min (方法 1); m/z 667 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 159：	

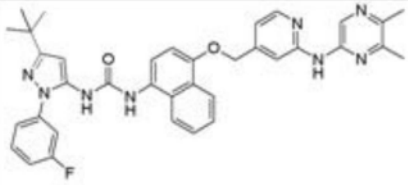
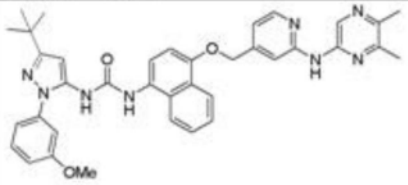
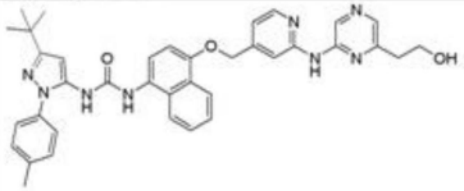
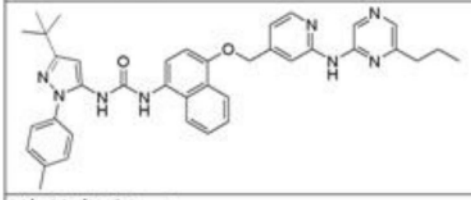
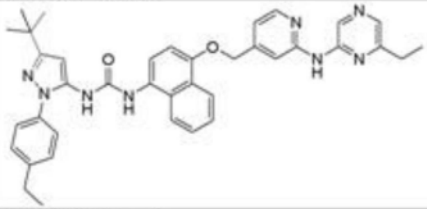
[0916]

	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.73 min (方法 2); m/z 627 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 160：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.75 min (方法 2); m/z 639 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 161：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.61 min (方法 2); m/z 683 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 162：	
	(R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.94 min (方法 1); m/z 710 $(M-H)^-$ (ES^-)。
途径代码*：1	
实施例 163：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.19 min (方法 1); m/z 712 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 164：	

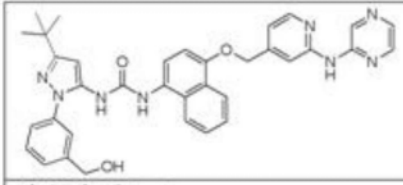
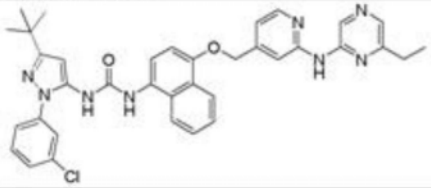
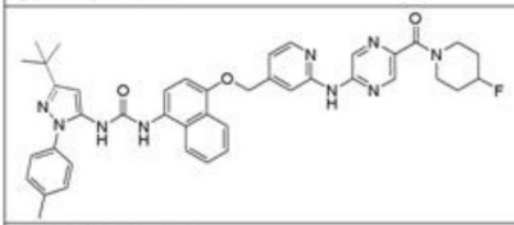
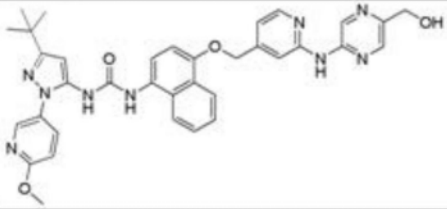
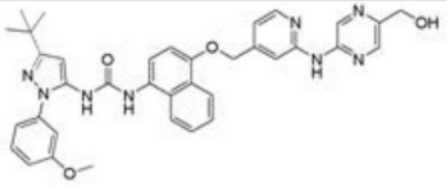
[0917]

	1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.92 min (方法 1); m/z 641 $(M-H)^-$ (ES^-)。
途径代码*：1	
实施例 165：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.07 min (方法 1); m/z 613 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 166：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.89 min (方法 1); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 167：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.25 min (方法 1); m/z 323 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 168：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.12 min (方法 1); m/z 331 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 169：	

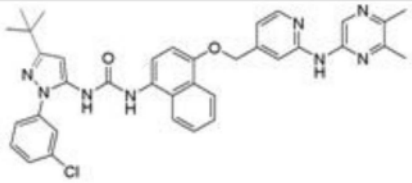
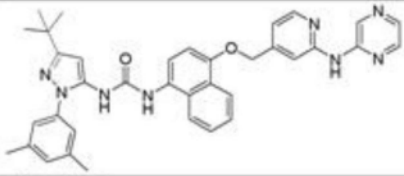
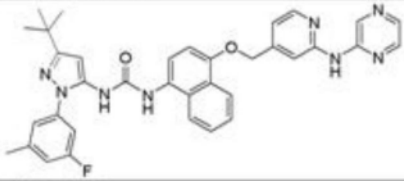
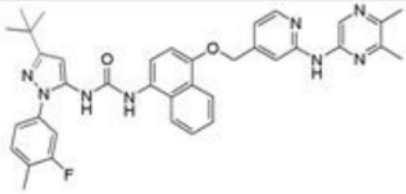
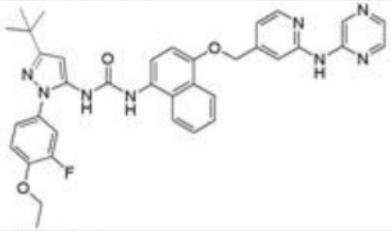
[0918]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.67 min (方法 2); m/z 631 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 170：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.59 min (方法 2); m/z 643 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 171：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(2-羟基乙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.85 min (方法 1); m/z 643 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 172：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.28 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 173：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.82 min (方法 2); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 174：	

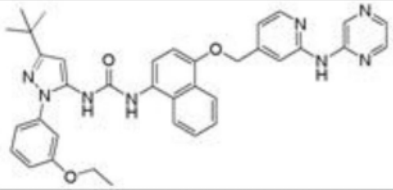
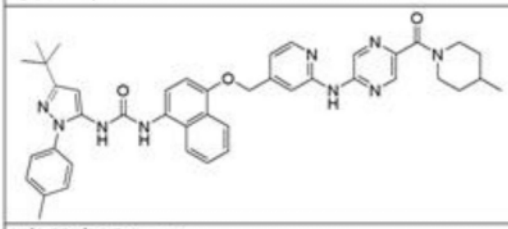
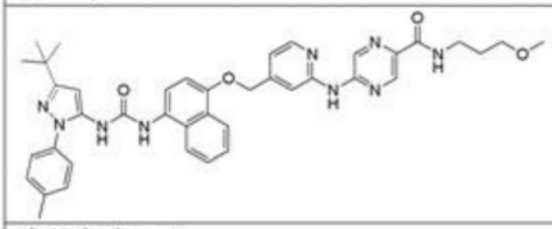
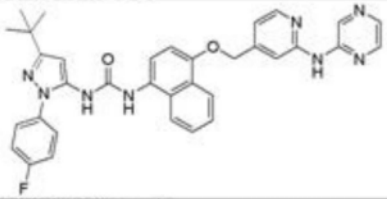
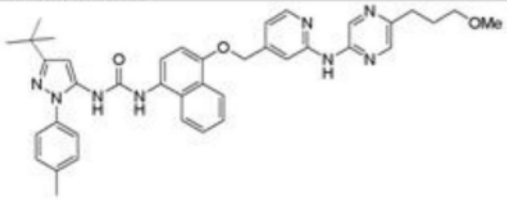
[0919]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.70 min (方法 1); m/z 308 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 175：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.24 min (方法 1); m/z 324 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 176：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-氟哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.23 min (方法 1); m/z 728 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 177：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.70 min (方法 1); m/z 646 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 178：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.77 min (方法 1); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 179：	

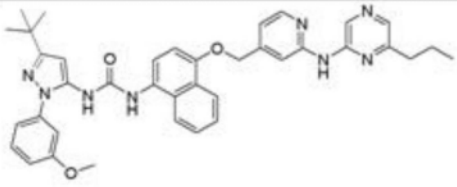
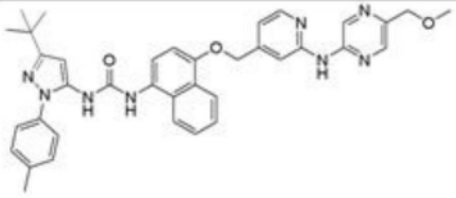
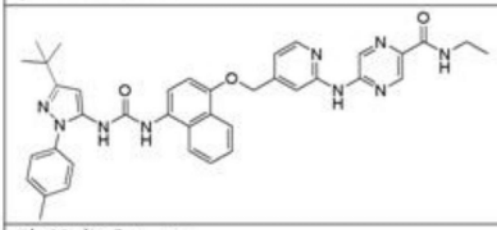
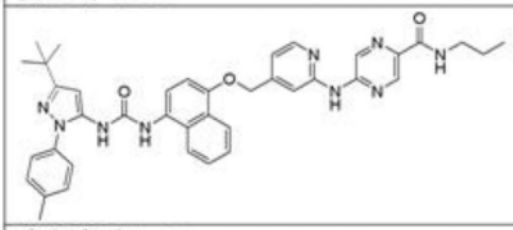
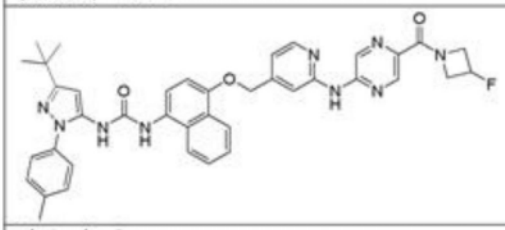
[0920]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.77 min (方法 2); m/z 647 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 180：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.65 min (方法 2); m/z 613 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 181：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)- 3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.62 min (方法 2); m/z 617 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 182：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.88 min (方法 2); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 183：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.03 min (方法 1); m/z 324 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 184：	

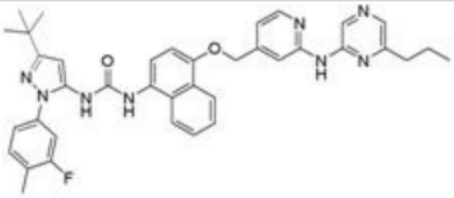
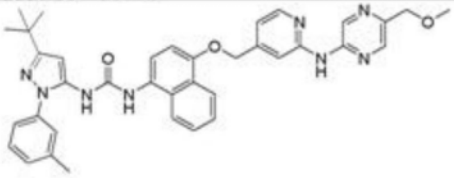
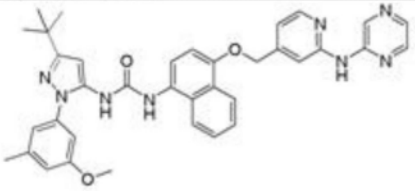
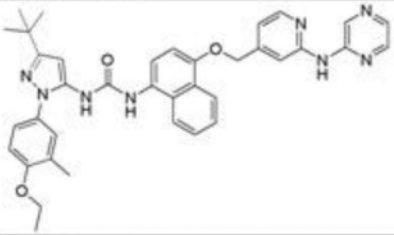
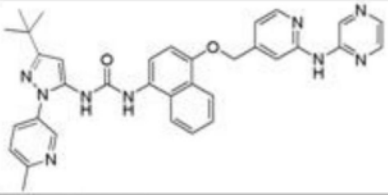
[0921]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.01 min (方法 1); m/z 315 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 185：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.45 min (方法 1); m/z 724 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 186：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.26 min (方法 1); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 187：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.43 min (方法 2); m/z 603 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 188：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基丙基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.07 min (方法 1); m/z 671 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 189：	

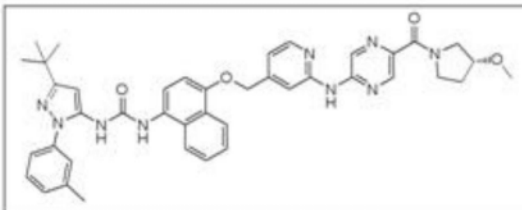
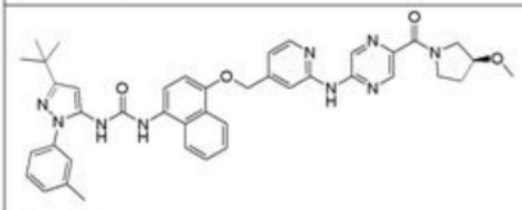
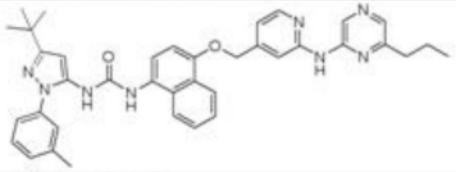
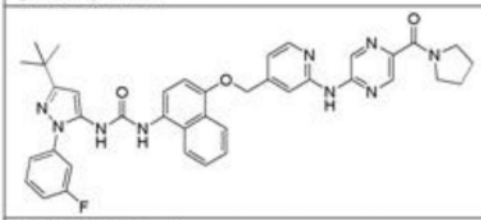
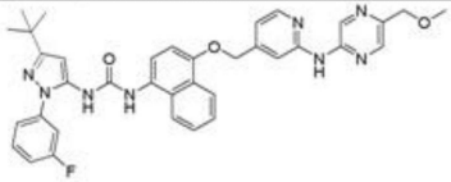
[0922]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.25 min (方法 1); m/z 657 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 190：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.05 min (方法 1); m/z 643 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 191：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-乙基吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.27 min (方法 1); m/z 670 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 192：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-丙基吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.39 min (方法 1); m/z 684 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 193：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-氟氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.27 min (方法 1); m/z 700 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 194：	

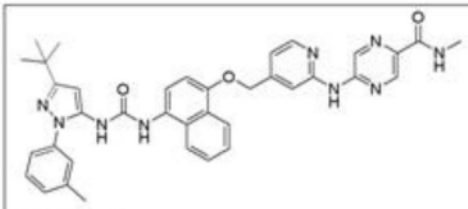
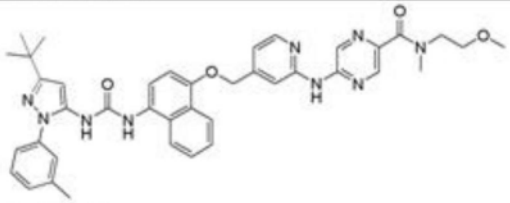
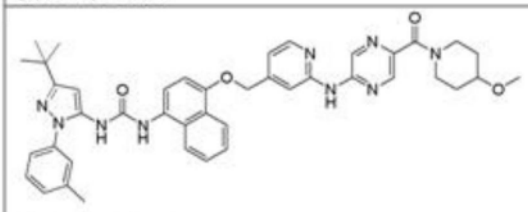
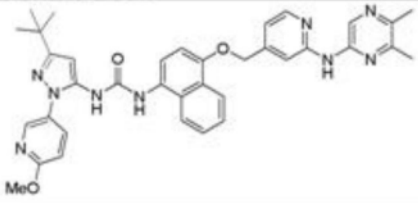
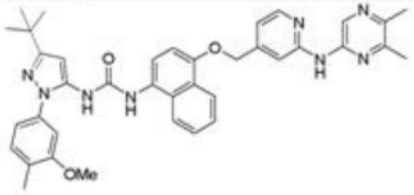
[0923]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-丙基吡嗪- 2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.39 min (方法 1); m/z 659 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 195：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.96 min (方法 1); m/z 643 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 196：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-吡唑- 5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.00 min (方法 1); m/z 315 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 197：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙氧基-3-甲基苯基)-1H-吡唑- 5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.09 min (方法 1); m/z 322 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 198：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.60 min (方法 1); m/z 600 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 199：	

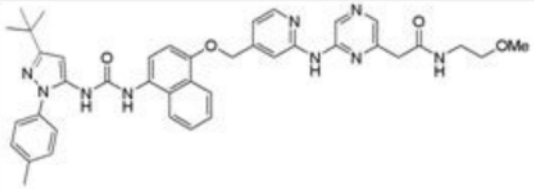
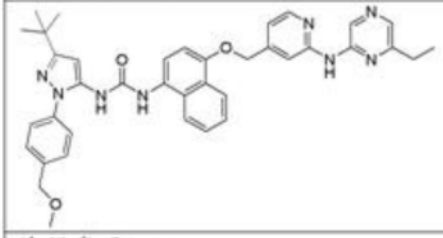
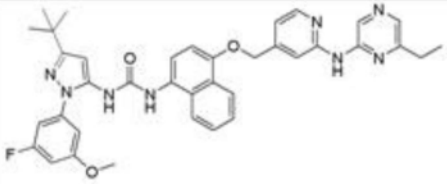
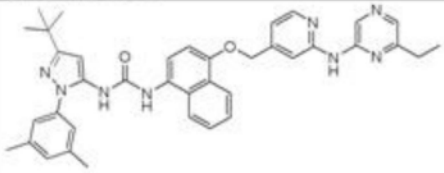
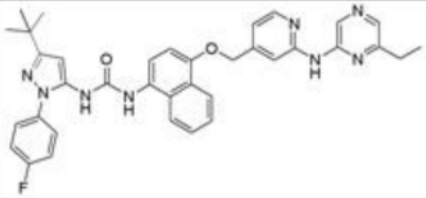
[0924]

	(R)-1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.19 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 200：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-甲氧基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.19 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 201 ：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.33 min (方法 1); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 202：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.24 min (方法 1); m/z 700 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 203：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.96 min (方法 1); m/z 647 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 204：	

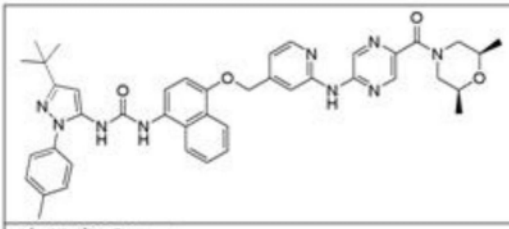
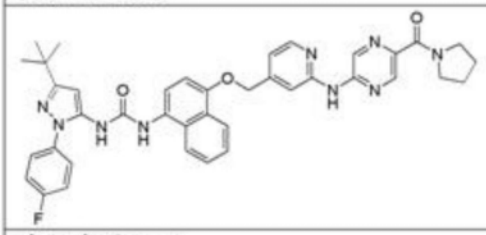
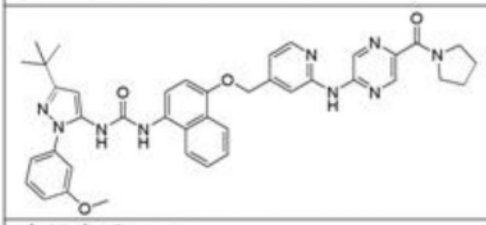
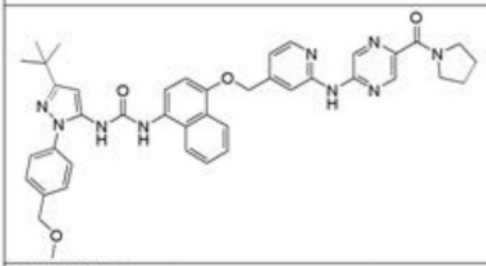
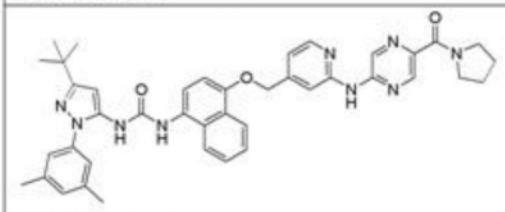
[0925]

	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.76 min (方法 1); m/z 656 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 205：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-N- (2-甲氧基乙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.05 min (方法 1); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 206：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氧基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.18 min (方法 1); m/z 740 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 207：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氧基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.50 min (方法 2); m/z 644 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 208：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氧基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.71 min (方法 2); m/z 657 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 209：	

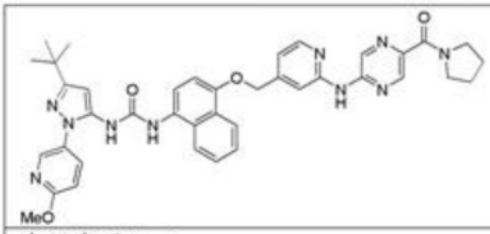
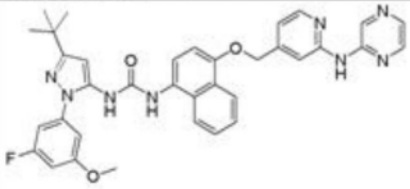
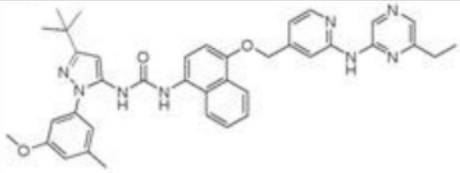
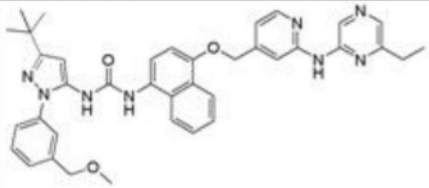
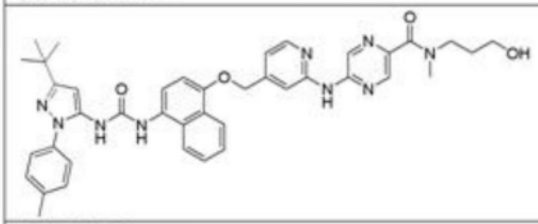
[0926]

	2-(6-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)吡嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺 R^t 1.86 min (方法 1); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+).
途径代码*：5a	
实施例 210：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪- 2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.11 min (方法 1); m/z 329 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+).
途径代码*：1	
实施例 211：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪- 2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.24 min (方法 1); m/z 331 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+).
途径代码*：1	
实施例 212：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪- 2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.42 min (方法 1); m/z 321 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+).
途径代码*：1	
实施例 213：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.15 min (方法 1); m/z 316 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+).
途径代码*：1	
实施例 214：	

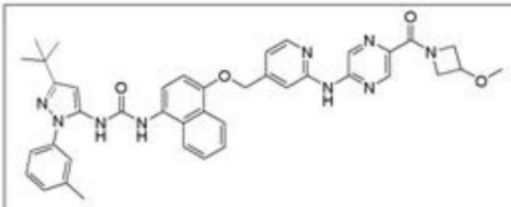
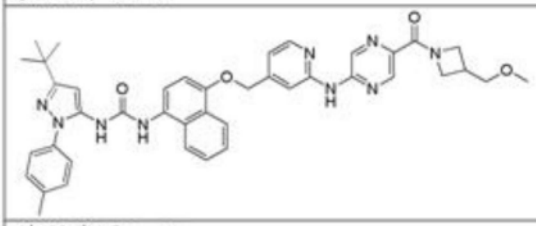
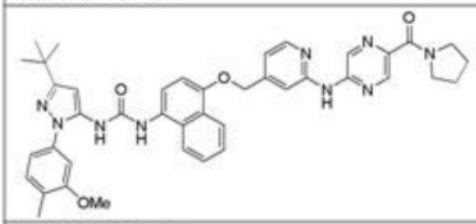
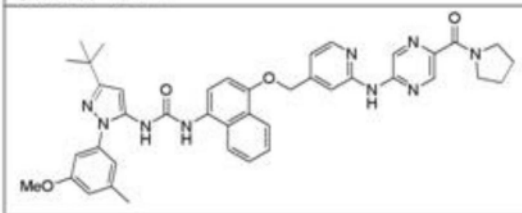
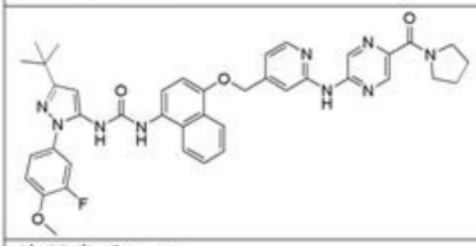
[0927]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代-4-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.31 min (方法 1); m/z 740 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 215：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.21 min (方法 1); m/z 700 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 216：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)- 3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.31 min (方法 1); m/z 712 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 217：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.28 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 218：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.74 min (方法 2); m/z 710 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 219：	

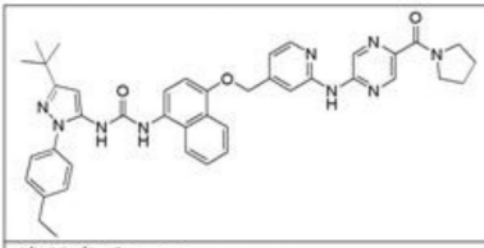
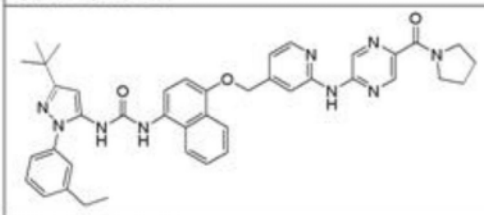
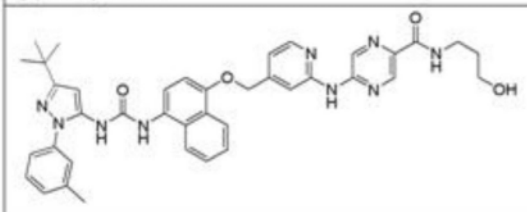
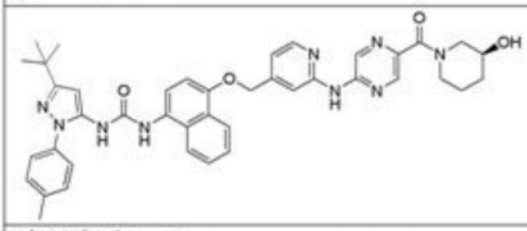
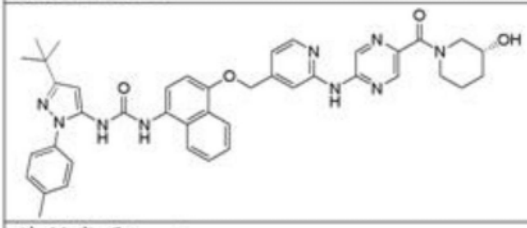
[0928]

	1-(3-(叔丁基)-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.04 min (方法 1); m/z 713 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 220：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.04 min (方法 1); m/z 317 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 221：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-吡唑- 5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.22 min (方法 1); m/z 329 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 222：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.13 min (方法 1); m/z 329 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 223：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑- 5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基丙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.98 min (方法 1); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 224：	

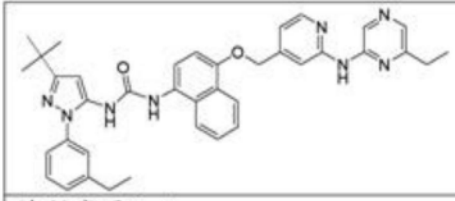
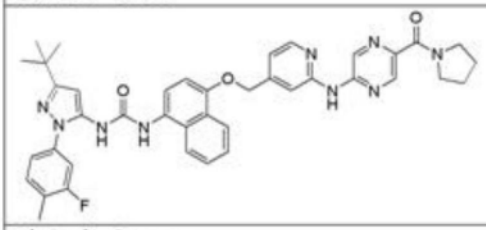
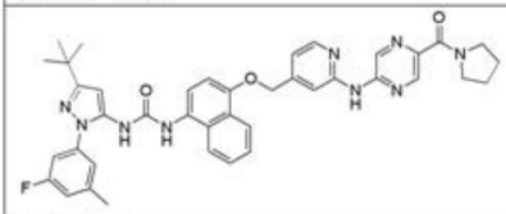
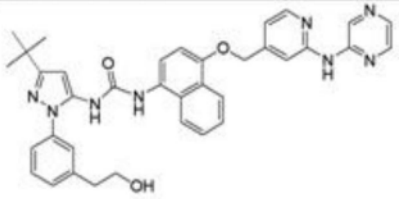
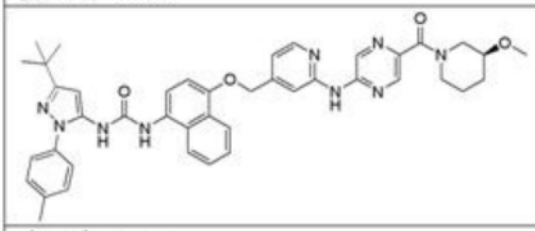
[0929]

	1-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.22 min (方法 1); m/z 712 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 225：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.29 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 226：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.63 min (方法 2); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 227：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-甲氧基-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.28 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 228：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.30 min (方法 1); m/z 730 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 229：	

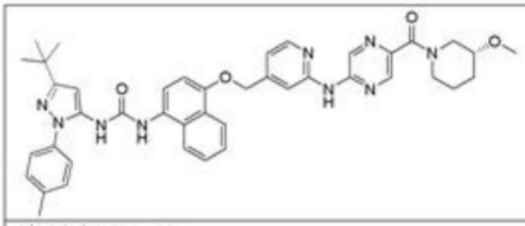
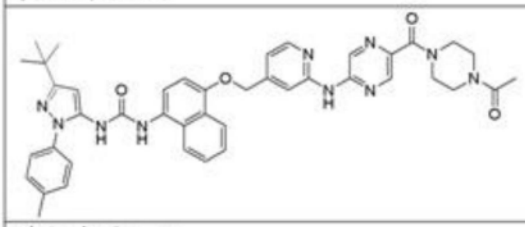
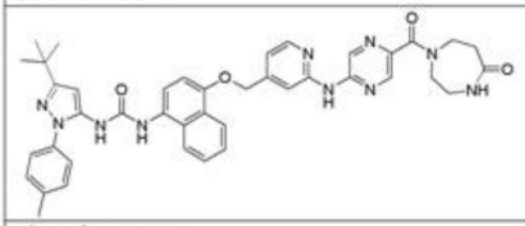
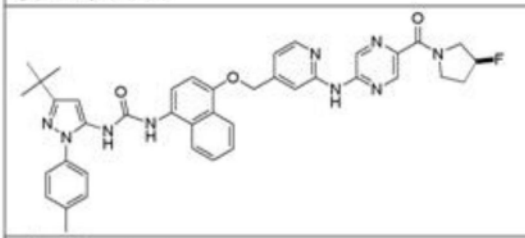
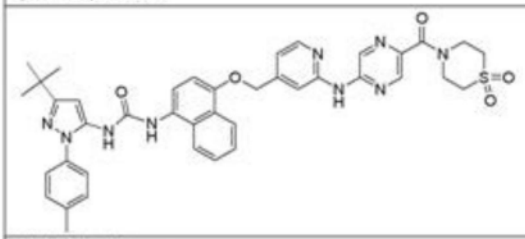
[0930]

	1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.35 min (方法 1); m/z 710 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 230：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.35 min (方法 1); m/z 710 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：2	
实施例 231：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(间甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基丙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 2.09 min (方法 1); m/z 700 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 232：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.05 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 233：	
	(R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-羟基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.97 min (方法 1); m/z 726 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 234：	

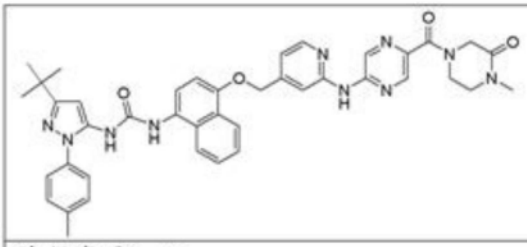
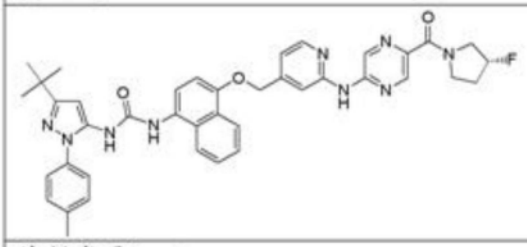
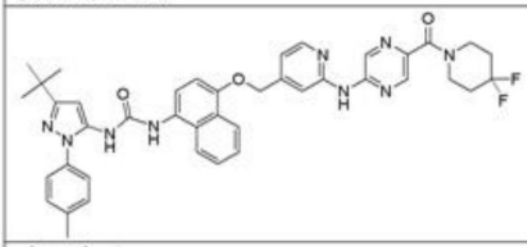
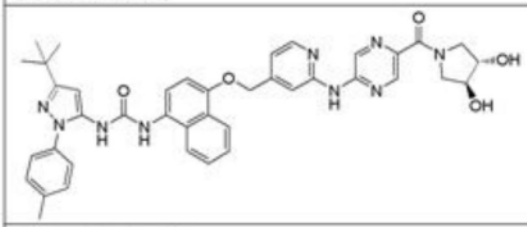
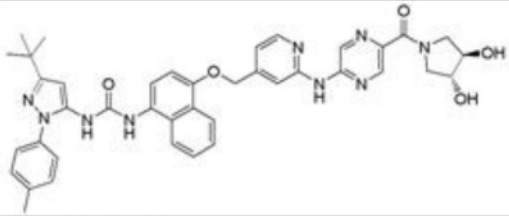
[0931]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.30 min (方法 1); m/z 321.2 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 235：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.64 min (方法 2); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 236：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.71 min (方法 2); m/z 714 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 237：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(2-羟基乙基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.72 min (方法 1); m/z 629 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 238：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.19 min (方法 1); m/z 740 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 239：	

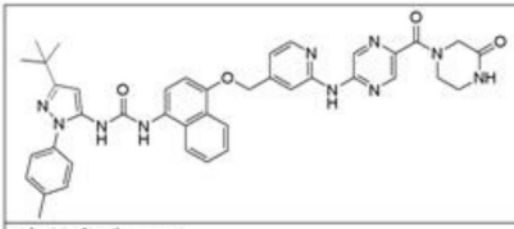
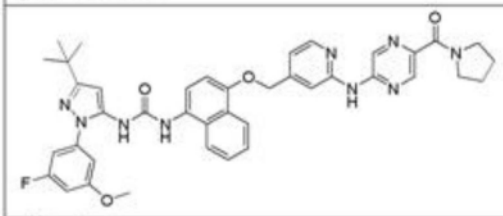
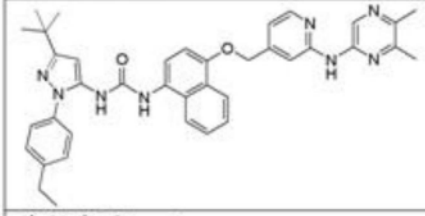
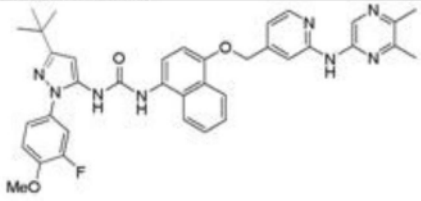
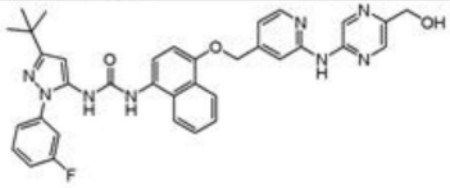
[0932]

	(R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-甲氧基哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 2.19 min (方法 1); m/z 740 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 240：	
	1-(4-((2-((5-(4-乙酰哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲 R^1 2.00 min (方法 1); m/z 753 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 241：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(5-氧代-1,4-二氮杂环庚-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 1.96 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 242：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-氟吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 2.28 min (方法 1); m/z 357.5 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 243：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(1,1-二氧噻硫代吗啉代-4-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 2.16 min (方法 1); m/z 380.8 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 244：	

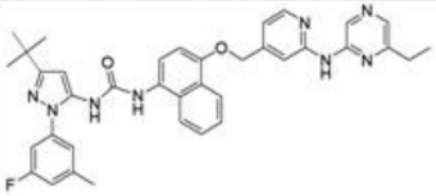
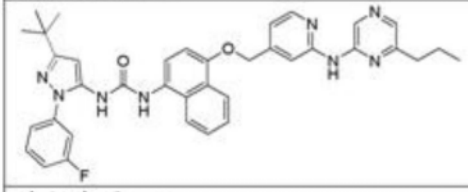
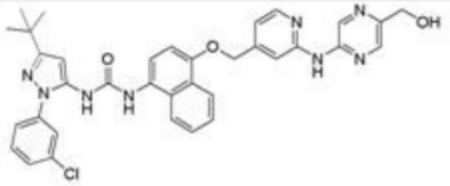
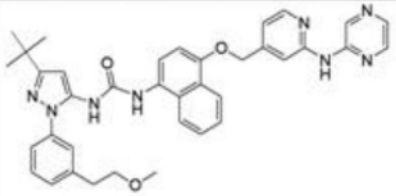
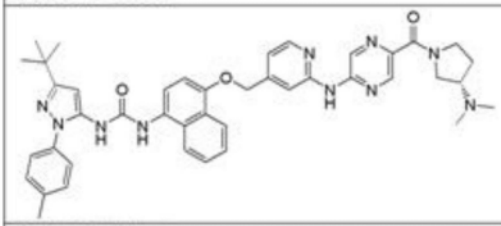
[0933]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.04 min (方法 1); m/z 370.2 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 245：	
	(R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(3-氟吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.24 min (方法 1); m/z 357.7 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 246：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.40 min (方法 1); m/z 373.7 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 247：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.85 min (方法 1); m/z 728 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 248：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.85 min (方法 1); m/z 728 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 249：	

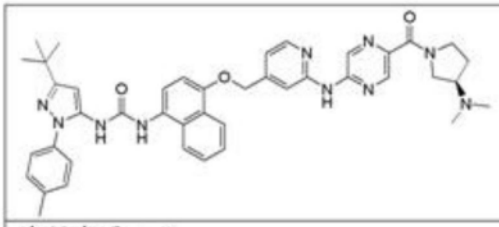
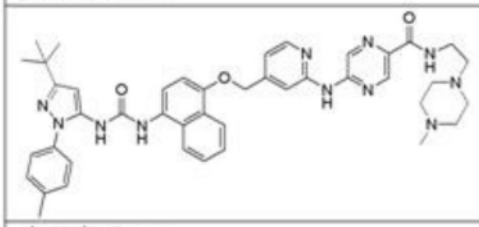
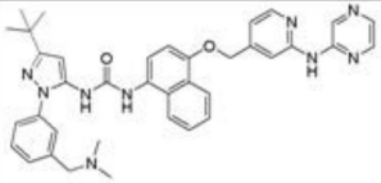
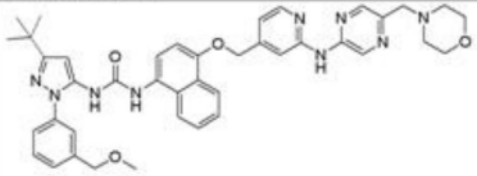
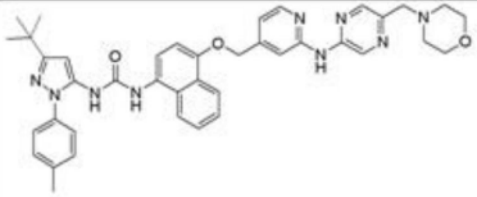
[0934]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(3-氧代哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.91 min (方法 1); m/z 725 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 250：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.66 min (方法 2); m/z 730 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 251：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.73 min (方法 2); m/z 641 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 252：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5,6-二甲基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.59 min (方法 2); m/z 661 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 253：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.83 min (方法 1); m/z 633 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 254：	

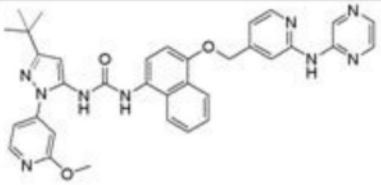
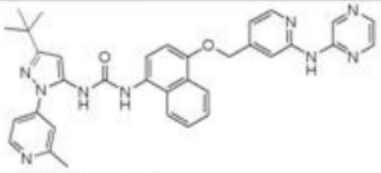
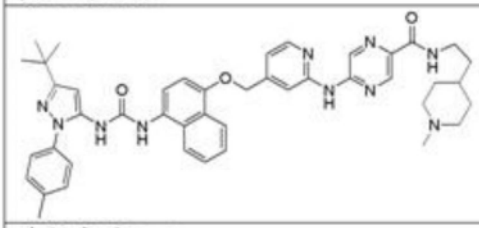
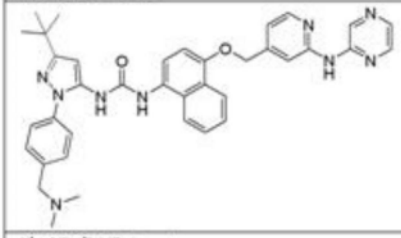
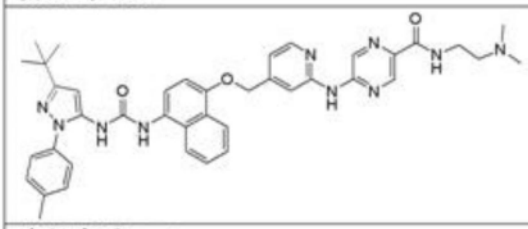
[0935]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((6-乙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.22 min (方法 1); m/z 323.1 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 255：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-丙基吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.30 min (方法 1); m/z 645 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 256：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(羟基甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.91 min (方法 1); m/z 649 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 257：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-吡唑- 5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.00 min (方法 1); m/z 322.2 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 258：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.66 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 259：	

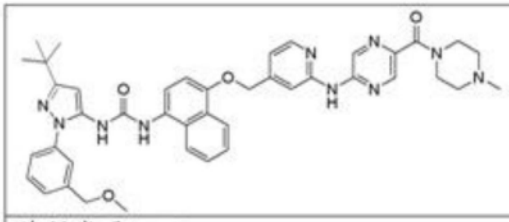
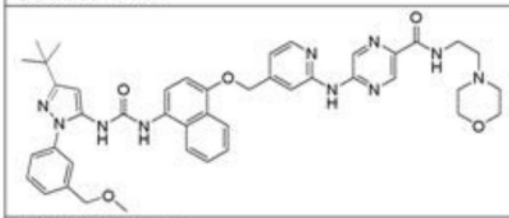
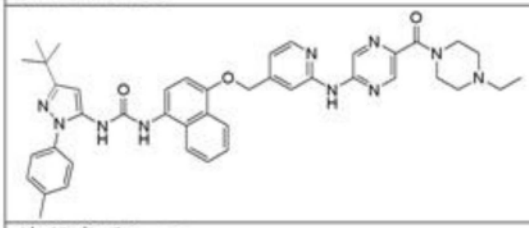
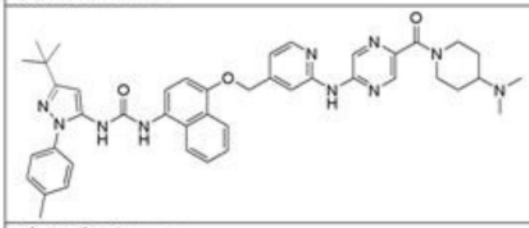
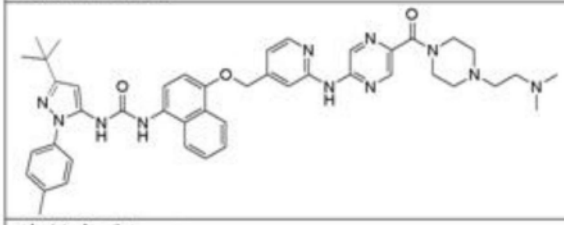
[0936]

	(R)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.65 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 260：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.63 min (方法 1); m/z 768 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 261	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3- ((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.45 min (方法 1); m/z 642 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 262：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.62 min (方法 1); m/z 364.7 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 263：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.68 min (方法 1); m/z 349.8 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 264：	

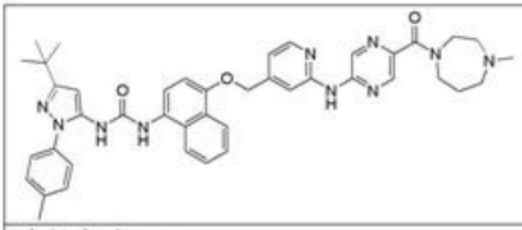
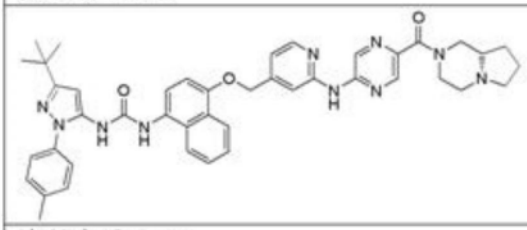
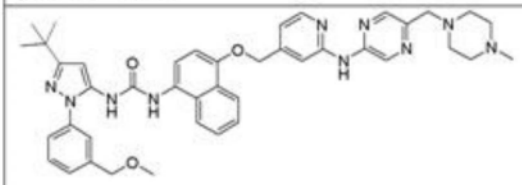
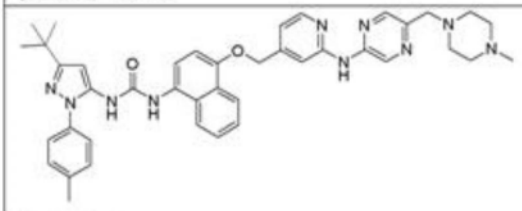
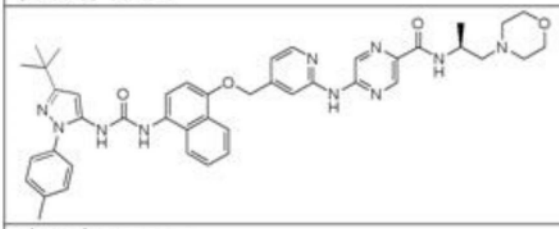
[0937]

	1-(3-(叔丁基)-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.41 min (方法 2); m/z 616 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 265：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 2.26 min (方法 2); m/z 600 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 266：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.71 min (方法 1); m/z 767 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 267：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.45 min (方法 1); m/z 642 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 268：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.66 min (方法 1); m/z 713 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 269：	

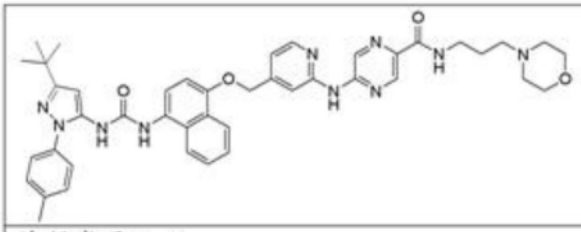
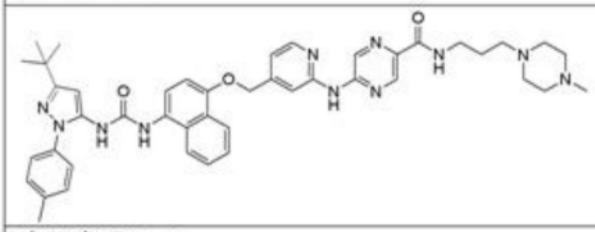
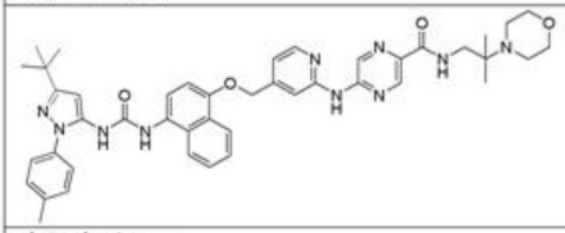
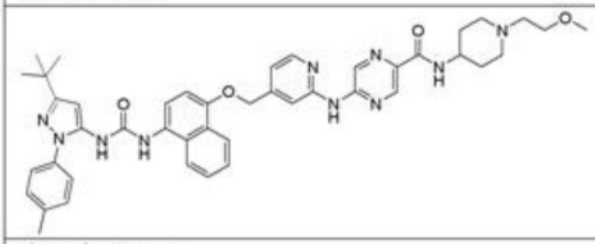
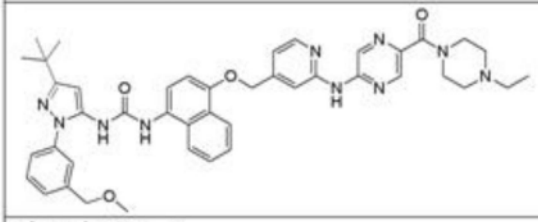
[0938]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.59 min (方法 1); m/z 755 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 270：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-吗啉代乙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.64 min (方法 1); m/z 785 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 271：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-乙基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶- 4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.69 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 272：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.65 min (方法 1); m/z 753 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 273：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.58 min (方法 1); m/z 782 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 274：	

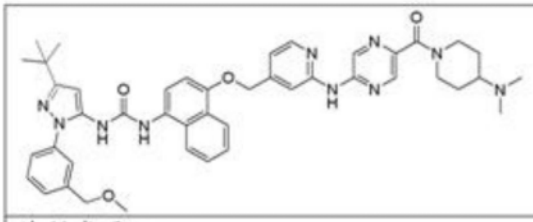
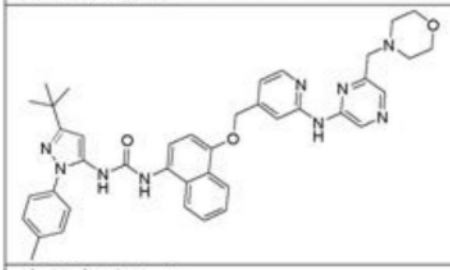
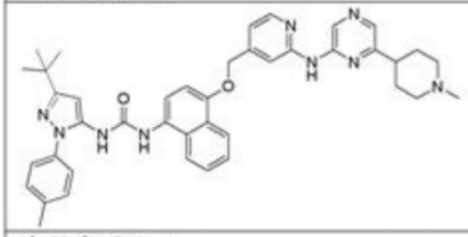
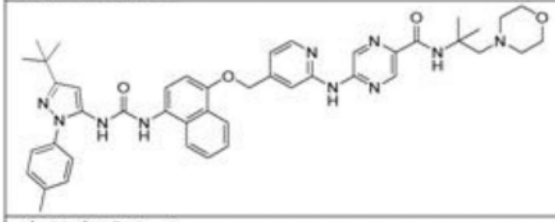
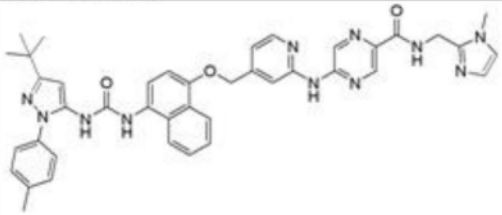
[0939]

	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.60 min (方法 1); m/z 739 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 275：	
	(S)-1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3- (4-((2-((5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.64 min (方法 1); m/z 751 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 276：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.60 min (方法 1); m/z 371.3 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 277：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.66 min (方法 1); m/z 356.2 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)。
途径代码*：1	
实施例 278：	
	(S)-5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)- N-(1-吗啉代丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.69 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 279：	

[0940]

	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑- 5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)- N-(3-吗啉代丙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.65 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 280：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑- 5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3- (4-甲基哌嗪-1-基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.55 min (方法 1); m/z 782 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 281：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑- 5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(2-甲基-2-吗啉代丙基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.73 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 282：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑- 5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N- (1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺 R^t 1.69 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 283：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-乙基哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^t 1.58 min (方法 1); m/z 769 $(M+H)^+$ (ES^+)。
途径代码*：6	
实施例 284：	

[0941]

	1-(3-(叔丁基)-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-((5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 1.56 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+).
途径代码*：6	
实施例 285：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 1.77 min (方法 1); m/z 349.8 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+).
途径代码*：1	
实施例 286：	
	1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4- ((2-((6-(1-甲基哌啶-4-基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脲 R^1 1.66 min (方法 1); m/z 349 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+).
途径代码*：1	
实施例 287：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N- (2-甲基-1-吗啉代丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 R^1 1.79 min (方法 1); m/z 783 $(M+H)^+$ (ES^+).
途径代码*：6	
实施例 288：	
	5-((4-(((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N- ((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡嗪-2-甲酰胺 R^1 1.69 min (方法 1); m/z 736 $(M+H)^+$ (ES^+).

[0942] *途径代码：

[0943] 1-5与对于实施例10-52的相同

[0944] 5a:化合物(I)-由化合物(II)与化合物(III)进行反应而制得;化合物(III)-由化合物(IX)去保护而制得;化合物(IX)-由化合物(IX")制得;化合物(IX")-由化合物(XIVb)的甲基酯衍生物通过硝基还原反应接着通过Boc保护作用和酯水解反应而制得;化合物(XIVb)的烷基酯衍生物-通过化合物(XI)与具有R^{2d}=CH_2COOMe的式(V)化合物类似物进行反应而制得。

[0945] 6:化合物(I)-由化合物(II)与化合物(III)进行反应而制得;化合物(III)-由化

合物(IX)去保护而制得;化合物(IX)-由化合物(IX')(羧酸)通过酰胺形成反应而制得;化合物(IX')(羧酸)-由化合物(IX')(羧酸酯)通过水解反应而制得;化合物(IX')(羧酸酯)-由化合物(XVI)与化合物(XIII')(羧酸酯)进行反应而制得。此途径阐述在实施例53的合成法中。

[0946] 7:化合物(I)-通过将另一个式(I)化合物转化而制得。此途径阐述在实施例54的合成法中。

[0947] 8:化合物(I)-由化合物(IV)与化合物(V)进行反应而制得。化合物(IV)-由化合物(II)与化合物(X)进行反应而制得。化合物(X)-由化合物(XI)还原而制得。此途径阐述在实施例55的合成法中。

[0948] 生物实验

[0949] 生物测试的实验方法

[0950] 酶抑制性分析

[0951] 本文所公开的化合物的酶抑制活性通过FRET使用标记有供体和受体荧光团两者的合成肽来测定(Z-LYTE,Life Technologies,Paisley,UK)。

[0952] p38 MAPKα酶抑制

[0953] 本发明化合物对抗p38 MAPKα同种型的抑制活性(MAPK14:Life Technologies),通过测定p38 MAPKα下游分子,MAPKAP-K2的靶肽的活化/磷酸化水平而间接评估。该酶(40ng/mL,2.5μL)用测试化合物(2.5μL的40μg/mL,12μg/mL,4μg/mL,1.2μg/mL,0.4μg/mL,0.12μg/mL,0.04μg/mL,0.012μg/mL,0.004μg/Ml或0.0012μg/mL)在室温孵育2小时。然后将FRET肽(8μM,2.5μL)和p38α非活性靶MAPKAP-K2(Life Technologies,2000ng/mL),和适当的ATP溶液(2.5μL,40μM)添加至酶/化合物混合物中并在室温孵育1小时。将显色试剂(蛋白酶,5μL)在检测前1小时加至荧光微量板读数器中(EnVision,Perkin Elmer,Waltham,MA,USA)。

[0954] p38 MAPKγ酶抑制

[0955] 本发明化合物对抗p38MAPKγ(MAPK12:Life Technologies)的抑制活性,通过测量靶肽的活化/磷酸化水平而评估。将酶(800ng/mL,2.5μL)用测试化合物(2.5μL的40μg/mL,12μg/mL,4μg/mL,1.2μg/mL,0.4μg/mL,0.12μg/mL,0.04μg/mL,0.012μg/mL,0.004μg/mL或0.0012μg/mL)在室温孵育2小时。然后将FRET肽(8μM,2.5μL),和适当ATP溶液(2.5μL,400μM)添加至酶/化合物混合物中并在室温孵育1小时。将显色试剂(蛋白酶,5μL)在检测前1小时加至荧光微量板读数器中(EnVision,Perkin Elmer)。

[0956] Hck,c-Src和Syk酶抑制

[0957] 本发明化合物对抗Hck,c-Src和Syk酶(Life Technologies)的抑制活性以前文所描述的类似方式进行评估。将相关的酶(分别为1000ng/mL,1400ng/mL或2000ng/mL,2.5μL)与测试化合物一起(40μg/mL,12μg/mL,4μg/mL,1.2μg/mL,0.4μg/mL,0.12μg/mL,0.04μg/mL,0.012μg/mL,0.004μg/mL或0.0012μg/mL,各2.5μL)在室温孵育2小时。然后将FRET肽(8μM,2.5μL),和适当的ATP溶液(2.5μL,对于c-Src为800μM,和对于HCK和Syk为60μM ATP)添加至酶/化合物混合物中并在室温孵育1小时。将显色试剂(蛋白酶,5μL)在检测前1小时加至荧光微量板读数器中(EnVision,Perkin Elmer)。

[0958] GSK 3α酶抑制

[0959] 本发明化合物对抗GSK 3α酶同种型的抑制活性(Life Technologies)以前文所述的类似方式来评估。将GSK3α蛋白质(500ng/mL,2.5μL)与测试化合物(2.5μL的40μg/mL,12μg/mL,4μg/mL,1.2μg/mL,0.4μg/mL,0.12μg/mL,0.04μg/mL,0.012μg/mL,0.004μg/mL或0.0012μg/mL)在室温孵育2小时。然后将FRET肽(8μM,2.5μL),其为GSK3α的磷酸化靶标,和ATP(40μM,2.5μL)添加至酶/化合物混合物中并将产生的混合物在室温孵育1小时。将显色试剂(蛋白酶,5μL)在检测前1小时加至荧光微量板读数器中(EnVision,Perkin Elmer)。

[0960] 在所有情况中,该位点特异性蛋白酶仅裂解未磷酸化的肽并消除了FRET信号。各反应的磷酸化程度使用香豆素放射(供体)与荧光素放射(受体)的比例来计算,其中低比率表示高的磷酸化程度而高比率表示低的磷酸化程度。各反应的抑制百分比相对于未抑制的对照来计算且然后50%抑制浓度(IC50值)由浓度-响应曲线来计算。

[0961] 细胞分析(使用于实施例中)

[0962] 使用下列细胞分析以评估本发明化合物且结果列在下文。

[0963] 在d-U937细胞中LPS-诱导的TNFα/IL-8释放

[0964] 将U937细胞,人类单核细胞系,通过与PMA(100-200ng/mL)孵育48至72小时而分化成巨噬细胞型细胞。将细胞与最终浓度的测试化合物预孵育2小时且然后用LPS(0.1μg/mL;来自E.Coli:0111:B4,Sigma)刺激达4小时。收集上层清液通过夹心ELISA(Duo-set,R&D systems)以测定TNFα和IL-8浓度。TNFα的生成抑制,作为通过10μg/mL的BIRB796所达到抑制的百分比,在各浓度的测试化合物与载剂对照比较而计算。相对50%有效浓度(REC50)由得到的浓度-响应曲线来测定。IL-8的生产抑制在各浓度的测试化合物通过与载剂对照相比较而计算。50%抑制浓度(IC50)由得到的浓度-响应曲线来确定。

[0965] 在BEAS2B细胞中Poly I:C-诱导的ICAM-1表达

[0966] Poly I:C在这些研究中用作简单的RNA病毒模拟物。

[0967] Poly I:C-Oligofectamine混合物(2%Oligofectamine±1μg/mL Poly I:C,25μL;Life Technologies and Invivogen Ltd.,San Diego,CA,分别)转染至BEAS2B细胞(人类支气管上皮细胞,ATCC)。将细胞与最终浓度的测试化合物预孵育2小时并将在细胞表面上的ICAM-1表达水平通过基于细胞的ELISA来测定。在时间点18小时poly I:C转染后,将细胞用4%甲醛(在PBS中)(100μL)固定且然后将内源性过氧化物酶通过添加含有0.1%叠氮化钠和1%过氧化氢的洗涤缓冲液而淬灭(100μL,0.05%Tween在PBS中:PBS-Tween)。用洗涤缓冲液(3x200μL)洗涤细胞。用含5%牛奶的PBS-Tween(100μL)封闭孔1小时后,将细胞用抗人类ICAM-1抗体(50μL;Cell Signaling Technology,Danvers,MA)在4℃时在1%BSAPBS中孵育过夜。

[0968] 将细胞用PBS-Tween(3x200μL)洗涤并用第二抗体(100μL;HRP-缀合的抗兔IgG,Dako Ltd.,Glostrup,Denmark)孵育。然后将细胞用底物(50μL)孵育2-20min,接着添加终止溶液(50μL,1N H2SO4)。ICAM-1信号通过使用分光光度计读取相对于参考波长655nm的450nm的吸光度而检测。然后,在用Crystal Violet染色(50μL的2%溶液/PBS)并通过在PBS中的1%SDS溶液(100μL)洗脱后,将细胞用PBS-Tween(3x200μL)洗涤并通过读取在595nm的吸光度而确定各孔的总细胞数目。所测得的OD450-655读数通过除以在各孔的OD595读数而校正细胞数。在各浓度的测试化合物时,ICAM-1表达的抑制通过与载剂对照相比较而计算。50%抑制浓度(IC50)由所得到的浓度-响应曲线来确定。

[0969] 细胞有丝分裂分析

[0970] 将来自健康个体的外周血液单核细胞(PBMC)使用密度梯度(Histopaque®-1077,Sigma-Aldrich,Poole,UK)而由全血中分离出来(Quintiles,London,UK)。随即将PBMC(每样本中三百万个细胞)用2%PHA(Sigma-Aldrich,Poole,UK)处理48小时,接着暴露在各种浓度的测试化合物达20小时。在收集前2小时,将PBMC用秋水仙胺处理(0.1μg/mL;Life Technologies,Paisley,UK,)以停止细胞在分裂中期。为了观察有丝分裂的细胞,将PBMC渗透并通过加入Intraprep而固定(50μL;Beckman Coulter,France),并用抗磷酸化组蛋白3(0.26ng/L;#9701;Cell Signalling)和碘化丙锭(1mg/mL;Sigma-Aldrich)如前所述来染色(Muehlbauer P.A.等,Mutation Res.,2003,537,117-130)。使用ATTUNE流式细胞仪(Life Technologies)来观察荧光,以选通淋巴细胞。计算各处理组相对于载剂(0.5%DMSO)处理组的有丝分裂抑制百分比。

[0971] 测试化合物对细胞存活力的功效:MTT分析

[0972] 将经分化的U937细胞用各测试化合物(最终浓度10μg/mL在200μL下述介质中)在两个方案中预孵育:第1个-在5%FCS RPMI1640介质中4小时,而第2个-在10%FCS RPMI1640介质中4小时。将上层清液置在新的介质(200μL)中并将MTT储备溶液(10μL,5mg/mL)添加至各孔中。孵育1小时后,将介质除去,将DMSO(200μL)添加至各孔中并将平板轻轻地摇动1小时后在550nm读取吸光度。计算各孔中相对于载剂(0.5%DMSO)处理组的细胞存活力的损失百分比。因此,药物处理组相对于载剂的细胞存活力的表观增加作为负百分比列表显示。

[0973] 在来自COPD患者经LPS-处理的痰巨噬细胞中的细胞因子生成

[0974] 让罹患COPD的患者吸入3%(w/v)高渗盐水的雾化溶液,使用超音波雾化器(Devilbiss,Carthage,MO)以潮式呼吸5分钟。此步骤最多重复3次直到得到足够的痰。将该痰样本均质化并用旋涡混合器在0.02%v/v二硫苏糖醇(DTT)溶液中剧烈混合。将样本再悬浮在PBS(40mL)中,接着以1500rpm在4℃予以离心10分钟而得到痰细胞沉淀。将该沉淀用PBS(40mL)洗涤。然后将痰细胞再悬浮在4mL巨噬细胞无血清介质(巨噬细胞-SFM,Life technologies,含有20U/mL青霉素,0.02mg/mL链霉素和5μg/mL两性霉素B)中并接种至高界96孔板上,接着在37℃和在5%CO2孵育1小时以允许巨噬细胞附着至板的底部。将平板上的细胞用新鲜巨噬细胞-SFM(200μL/孔)洗涤以除去嗜中性粒细胞和其它被污染的细胞。将平板上的黏附细胞(主要为痰巨噬细胞)用于进一步的分析中。痰的诱导在Guys Hospital的Quintiles Drug Research Unit中来进行且伦理委员会的批准和签署的知情同意书由Quintiles得到。

[0975] 如果适当,1μL含有所说明浓度的测试化合物或参考制品的溶液(0.1μg/mL,0.01μg/mL,或0.001μg/mL)或替代地以1μL DMSO作为载剂对照而添加至各个孔(200μL在介质中)并将细胞孵育2小时。将细胞用LPS溶液(50μL,最终浓度:1μg/mL)予以刺激并在37℃和5%CO2孵育18小时。然后收集上层清液并置在-80℃。使用适当的luminex试剂盒来测量所选择的分析物。将上层清液解冻后,多路复用磁性抗体小球并在4℃时在96-孔平板上与标准,背景溶液或合适体积的样品一起震荡孵育过夜。每一孔以200μL由试剂盒所提供的洗涤缓冲液用磁性洗板机来洗涤两次后,将小球在室温时用由试剂盒所提供的生物素缀合的抗体溶液震荡孵育1小时。将链霉抗生物素溶液加入30分钟并在室温震荡。用200μL洗涤缓冲液洗

涤各孔后,将小球再悬浮在鞘液(150μL)中并立刻分析。将在上层清液的各分析物的浓度用Xcel Fit软件以4或5-参数方程式使用各标准曲线来计算。将各细胞因子生成的抑制通过将各浓度与载剂对照相比较而计算。

[0976] 鼻病毒-诱发的IL-8释放

[0977] 人类鼻病毒RV16得自American Type Culture Collection(Manassas,VA)。病毒储备库通过用HRV感染MRC5细胞直到80％细胞产生病变而生成。

[0978] 将BEAS2B细胞用HRV在MOI为1.2时感染,并在33℃温和振荡孵育1小时以促进吸收。然后将细胞用PBS洗涤,将新鲜介质加入并将细胞再孵育72小时。收集上层清液以供分析IL-8浓度,使用Duoset ELISA显色试剂盒(R&D systems,Minneapolis,MN)。在用HRV感染之前2小时加入化合物,且当未感染的HRV被洗出时,在感染1小时后加入化合物。

[0979] 细胞分析(在实施例中未采用)

[0980] 下列细胞分析可采用来评估本发明的化合物:

[0981] 鼻病毒-诱发的IL-8释放(在前法中的变化)和ICAM-1表达

[0982] 人类鼻病毒RV16得自American Type Culture Collection(Manassas,VA)。病毒储备库通过用HRV感染Hela细胞直到80％细胞产生病变而生成。

[0983] BEAS2B细胞用HRV在MOI为5时感染,并在33℃温和振荡孵育1至2小时以促进吸收。然后将细胞用PBS洗涤,将新鲜介质加入并将细胞再孵育72小时。收集上层清液以供分析IL-8浓度,使用Duoset ELISA显色试剂盒(R&D systems,Minneapolis,MN)。

[0984] 细胞表面ICAM-1表达的水平通过基于细胞的ELISA来测定。感染后72小时,将细胞用4％甲醛(在PBS中)固定。通过添加0.1％叠氮化钠和1％过氧化氢淬灭内源性过氧化物酶之后,将孔用洗涤缓冲液(0.05％Tween在PBS中:PBS-Tween)洗涤。用含5％牛奶的PBS-Tween封闭孔1小时后,将细胞用抗人类ICAM-1抗体在5％BSA PBS-Tween(1:500)中孵育过夜。将孔用PBS-Tween洗涤并以第二抗体(HRP-缀合的抗兔IgG,Dako Ltd.)孵育。ICAM-1信号通过加入底物并使用分光光度计读取在450nm和参考波长655nm的吸光度而检测。然后,在用Crystal Violet染色并通过1％的SDS溶液洗脱后,将孔用PBS-Tween洗涤并读取在595nm的吸光度而测定各孔的总细胞数目。所测得的OD450-655读数通过除以在各孔的OD595读数而校正细胞数。在用HRV感染之前2小时加入化合物,且当未感染的HRV被洗出时,在感染后1至2小时加入化合物。

[0985] 在PBMC细胞中,LPS-诱发的TNFα/IL-8释放

[0986] 将来自健康个体的外周血液单核细胞(PBMC)由全血中使用密度梯度(Lymphoprep,Axis-Shield Healthcare)而分离出来。将PBMC接种至96孔平板,且以所想要浓度的化合物处理2小时,之后添加1ng/mL LPS(大肠杆菌0111:B4,来自Sigma Aldrich)在正常组织的培养条件下(37℃,5％CO2)24小时。收集上层清液并通过夹心ELISA测定TNFα浓度(Duo-set,R&D systems)并在荧光微板读数器(Varioskan® Flash,ThermoFisher Scientific)上读取。50％抑制(IC50)IL-8和TNFα生成的浓度由剂量响应曲线计算得到。

[0987] 在用CD3/CD28刺激的PBMC细胞中,IL-2和IFNγ的释放将来自健康个体的PBMC使用密度梯度而由全血中分离出来(Lymphoprep,Axis-Shield Healthcare)。将细胞添加至用CD3/CD28单克隆抗体混合物(分别为0.3μg/mL eBioscience和3μg/mL BD Pharmingen)预包被的96孔平板中。然后将想要浓度的化合物添加至孔中并将平板置在正常组织培养条件

下达3天。收集上层清液并通过夹心ELISA测定IL-2和IFNγ的释放(Duo-set,R&D System)。IC50由剂量响应曲线来确定。

[0988] 在HT29细胞中,由IL-1β-诱发的IL-8的释放

[0989] 将HT29细胞,人类大肠腺癌细胞系,置在96孔平板上(24小时)并用想要浓度的化合物预处理2小时,之后添加5ng/mL IL-1β(Abcam)达24小时。收集上层清液,通过夹心ELISA定量IL-8(Duo-set,R&D System)。IC50由剂量响应曲线来确定。

[0990] T细胞增殖

[0991] 将来自健康个体的PBMC使用密度梯度而由全血中分离出来(Lymphoprep,Axis-Shield Healthcare)。首先将淋巴细胞部分通过负磁性细胞分选而富含CD4+T细胞,如依制造商的说明(Miltenyi Biotec 130-091-155)。然后将幼稚CD4+T细胞使用微珠通过正磁性选择CD45RA+细胞而分离出来,如依制造商的说明(130-045-901)。将细胞,以每一孔2x105细胞,接种至含100μL RPMI/10%FBS的96孔平底平板上(Corning Costar)。将25μL测试化合物在普通培养基中稀释至适当浓度(8x最终浓度)且添加至平板的两重复孔中以达到0.03ng/mL-250ng/mL剂量反应范围。加入DMSO作为阴性对照。将平板予以预孵育2小时,之后用1μg/mL抗-CD3(OKT3;eBioscience)来刺激。72小时后,将各孔的介质替换为150μL含有10μM BrdU(Roche)的新鲜介质。16小时后,将上层清液除去,将平板干燥并将细胞通过添加100μL固定/变性溶液至各孔达20分钟而固定,如根据制造商的指示(Roche)。在添加抗-BrdU检测抗体之前将平板用PBS洗涤一次并在室温孵育90分钟。然后将平板用提供的洗涤缓冲液温和洗涤三次,通过添加底物溶液而显色。该反应通过添加50μL的1M H2SO4而停止,并在450nm在平板读数器读取吸光度(Varioskan®Flash,ThermoFisher Scientific)。IC50由剂量响应曲线来确定。

[0992] 人类活检分析

[0993] 肠粘膜活检得自IBD患者的大肠的炎性区。将活检物质切成小片(2-3mm)并在37℃置在5%CO2/95%O2大气在无血清培养基的器官培养室中的钢网格上。将DMSO对照或在想要浓度的测试化合物添加至组织上并在器官培养室中孵育24小时。采集上层清液以通过R&DELISA来测定IL-6,IL-8,IL-1β和TNFα水平。测试化合物的细胞因子释放抑制百分比相对于DMSO对照(100%)测定的细胞因子释放来计算。

[0994] 在由IBD患者的经CD3/CD28刺激的LPMC细胞中,IL-2和IFNγ的释放

[0995] 将固有层单核细胞(LPMC)如下由手术标本的炎性IBD粘膜或由手术标本的正常粘膜中分离出来并纯化:

[0996] 用解剖刀将粘膜由手术标本的较深层处移出,并切割成3-4mm大小的片段。将上皮通过用1mM EDTA(Sigma-Aldrich,Poole,UK)在HBSS(Sigma-Aldrich)中洗涤组织片段三次而除去,用磁力搅拌器搅拌,在每次洗涤后倾出上层清液。随即在37℃时,将样本用1A型胶原酶(1mg/mL;Sigma-Aldrich)搅拌处理1小时。然后将得到的细胞悬浮液用100μm细胞过滤器予以过滤,洗涤两次,再悬浮在含有10%胎牛血清,100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的RPMI-1640介质(Sigma-Aldrich)中,并用来细胞培养。

[0997] 在DMSO对照或适当浓度的化合物存在时,将新鲜分离的LPMC(2x105细胞/孔)用1μg/mLα-CD3/α-CD28刺激48小时。48小时后,将上层清液除去并通过R&D ELISA来分析TNFα和IFNγ的存在。测试化合物的细胞因子释放抑制百分比相对于DMSO对照所测定的细胞因子释

放(100％)来计算。

[0998] 由IBD患者分离出来的肌成纤维细胞的细胞因子释放的抑制

[0999] 将来自炎性的IBD粘膜的肌成纤维细胞如下分离出来:

[1000] 将粘膜解剖并取出,且在37℃时,将1mm-大小的粘膜样本在潮湿的CO2培养箱中的Dulbecco改良的Eagle介质中培养(DMEM,Sigma-Aldrich),补充有20％FBS,1％非必需氨基酸(Invitrogen,Paisley,UK),100U/mL青霉素,100μg/mL链霉素,50μg/mL庆大霉素,和1μg/mL两性霉素(Sigma-Aldrich)。将所建立的肌成纤维细胞克隆接种至25-cm2培养烧瓶中并在补充有20％FBS和抗生素的DMEM中培养到至少第4代以提供足够的量供刺激实验使用。

[1001] 然后,将肌纤维细胞的亚汇合单层(subconfluent monolayers)以每孔3x105细胞接种至12-孔平板并在37℃,5％CO2的无血清培养基中饥饿24小时,然后在DMSO对照或适当浓度的化合物的存在时培养24小时。24小时后,将上层清液移出并通过R&D ELISA分析IL-8和IL-6的存在。测试化合物对于细胞因子释放的抑制百分比相对于DMSO对照(100％)所测定的细胞因子释放来计算。

[1002] 人类嗜中性粒细胞脱颗粒

[1003] 嗜中性粒细胞系如下由人类外周血液中分离出来:

[1004] 通过静脉穿刺收集血液并通过添加1:1EDTA:无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS,无Ca+/Mg+)抗凝固。将葡聚糖(3％w/v)加入(1份葡聚醣溶液至4份血液)并将血液在室温大约静置20分钟。小心将上层清液层迭至密度梯度(Lymphoprep,Axis-Shield Healthcare)并离心(15min,2000rpm,不制动)。将上层清液吸除并将细胞颗粒再悬浮在无菌盐水(0.2％)中不超过60秒(以裂解污染的红血球)。然后将10倍体积的PBS加入并将细胞离心(5min,1200rpm)。将细胞再悬浮在HBSS+(Hank氏平衡盐溶液(不含酚红),含有细胞松弛素B(5μg/mL)和1mM $CaCl_2$)以达到5x106细胞/mL。

[1005] 在V-底96孔平板的每孔中加入5x104细胞并用适当浓度的测试化合物(0.3-1000ng/mL)或载剂(DMSO,0.5％最终浓度)孵育(30min,37℃)。通过加入fMLP(最终浓度1μM)刺激而脱颗粒,其在进一步孵育后(30min,37℃)将细胞通过离心法移出(5min,1500rpm)并将上层清液转移至平底96孔平板。将等体积的四甲基联苯胺(TMB)加入并在10分钟后,通过添加等体积的硫酸(0.5M)而终止反应并读取在450nm的吸光度(扣除在655nm的背景)。50％抑制浓度(IC50)由所得到的浓度-响应曲线来测定。

[1006] 细胞毒性试验

[1007] 将5x104 TK6细胞(成淋巴细胞T细胞系)添加至含195μL介质的96孔平板的适当数目的孔中(补充有10％胎牛血清的RPMI)。将5μL的DMSO对照(最终浓度0.5％v/v)或测试化合物(最终浓度为5或1μg/mL)添加至孔中并在37℃,5％CO2孵育。24小时后,将平板在1300rpm离心3分钟并将上层清液倾出。然后将细胞再悬浮在含7.5μg/mL碘化丙锭(PI)的PBS中。15分钟后,将细胞通过流式细胞仪(BD accuri)来分析。％存活力以在标准化至DMSO对照的测试孔中为PI阴性的％细胞来计算。

[1008] 体内筛选:药效学和抗炎性活性(使用于实施例中)

[1009] 使用下列体内筛选来评估本发明化合物且结果给定如下。

[1010] 在小鼠中,LPS-诱发的嗜中性粒细胞聚集

[1011] 在通过施用LPS攻击而刺激炎性响应之前,在指定时间(在范围2-8小时内),将未

禁食的Balb/c小鼠经由气管内途径给药以载剂,或测试物质。在T＝0时,将小鼠置在暴露箱而暴露至LPS(7.0mL,0.5mg/mL溶液,在PBS达30min)。再8小时后,将动物麻醉,将它们的气管插管并通过灌注而提取BALF,且然后经由气管导管而由它们的肺部抽取1.0mL的PBS。将在BALF样本中全部和分类的白细胞的计数用Neubaur血细胞计数器来测量。BALF样本的离心涂片通过在室温时以200rpm离心5分钟而制备,并用DiffQuik染色系统来染色(Dade Behring)。将细胞用油浸式显微镜来计数。在BAL中的嗜中性粒细胞数目数据以平均±S.E.M.(平均值的标准误差)出示。各治疗组的嗜中性粒细胞累积的抑制百分比相对于载剂治疗组来计算。

[1012] 香烟烟雾模型

[1013] 使用小动物的Tobacco Smoke Inhalation Experiment System(Model SIS-CS;Sibata Scientific Technology,Tokyo,Japan)将A/J小鼠(雄性,5周大)每天30分钟暴露在香烟烟雾(4％香烟烟雾,用空气稀释)达11天。在最后香烟烟雾暴露后,将测试物质一天一次经鼻内给药(35μL的溶液,在10％DMSO/PBS中)达3天。在最后一次给药后12小时,将每只动物麻醉,气管插管并收集支气管肺泡灌洗液(BALF)。肺泡巨噬细胞和嗜中性粒细胞的数目通过FACS分析来测定(EPICS®ALTRA II,Beckman Coulter,Inc.,Fullerton,CA,USA),使用抗小鼠MOMA2抗体(巨噬细胞)或抗小鼠7/4抗体(嗜中性粒细胞)。将BALF离心并收集上层清液。使用Quantikine®mouse KC ELISA kit(R&D systems,Inc.,Minneapolis,MN,USA)来定量测定在BALF中的角质细胞趋化因子(KC;CXCL1)水平。

[1014] 体内筛选:药效学和抗炎性活性(未使用于实施例中)

[1015] 下列体内筛选可用来评估本发明的化合物:

[1016] 在小鼠中DSS-诱导的结肠炎

[1017] 未禁食,10-12周大,雄性BDF1小鼠,在通过用DSS处理而刺激炎性响应之前一天(第-1天),以一天两次经口管饲给予载剂,参考项目(5-ASA)或测试化合物。在研究的第0天,将DSS(5％w/v)在饮用水中给药,接着BID给予载剂(5mL/kg),参考物质(100mg/kg)或测试化合物(5mg/kg)达7天。该含有DSS的饮用水每3天补充。在研究期间,将动物每天称重并观察粪便且根据大便稠度来纪录得分。在第+6天处死的时间时,将大肠移出并纪录长度和重量。将结肠部分进行MPO分析以判定嗜中性细胞浸润或进行组织病理学评分来确定疾病严重性。

[1018] 在小鼠中TNBS-诱发的结肠炎

[1019] 未禁食,10-12周大,雄性BDF1小鼠,在通过用2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)(15mg/ml在50％乙醇/50％盐水中)处理而刺激炎性响应之前一天(第-1天),以一天两次经口管饲给予载剂(5mL/kg),参考项目(布地奈德2.5mg/kg)或测试化合物(1,5或50mg/kg)。在研究的第0天,将TNBS(200μL)经由一塑料导管而结肠内给药,接着BID给药以载剂,参考物质或测试化合物达2或4天。在研究期间,将动物每天称重并观察粪便且根据大便稠度来纪录得分。在第+2天(或第4天)处死的时间时,将大肠移出并纪录长度和重量。将结肠部分进行MPO分析以判定嗜中性细胞浸润或进行涉及评分的组织病理学来确定疾病严重性。

[1020] 在小鼠中的继承性转移

[1021] 在研究的第0天,将雌性Balb/C小鼠杀死并取得脾脏以供$CD45RB^{high}$细胞分离(使用SCID IBD细胞分离方案)。然后将大约4x105细胞/mL的$CD45RB^{high}$细胞以IP(100μL/小鼠)

注射至雌性SCID动物。在研究的第14天,将小鼠称重并根据体重而随机分至治疗组。在第21天,以下面所列剂量水平和5mL/kg的剂量体积,将化合物在花生油载剂中经口灌食BID给药。继续处理直到研究的第42天,在此时,将动物在上午给药后4小时予以尸体解剖。纪录结肠长度和重量并用作研究的第二终点以测量结肠水肿。然后将结肠分成六个横截面,将其中四个用于组织病理学评分(主要终点)而将两个予以均质化而供细胞因子分析。所示数据为首次用于实验的(naïve)动物组和载剂动物组之间诱导窗口的抑制%,其中,较高的抑制意味着更接近未患病的幼稚表型。

[1022] 体外和体内筛选结果

[1023] 实施例的体外筛选结果出示在下表2A,表2B,表3,表4,表5A,表5B,表6A和表6B以及图1。在图1中,本发明的化合物为实施例2。用先前描述为具有抗病毒功效的有效抗炎剂的结构上相关的参考化合物N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺(WO2010/112936的实施例1)以及熟知的抗炎剂丙酸氟替卡松进行比较。

[1024] 表2A:实施例的p38 MAPKα和γ,HCK,c-Src,Syk和GSK3α酶概况

[1025]

实施例编号	酶抑制的 IC_{50} 值(nM)					
	p38 MAPK α	p38 MAPK γ	HCK	c-Src	Syk	GSK3α
参考化合物	10	87	7	11	42	18
1	25	67	29	98	>16703	>16703
2	26	152	55	199	>15955	>15105
3	9	222	66	144	>14289	>14289
4	22	441	111	447	>15955	>4957
5	<0.48	16	<0.48	<0.48	>15930	2770
6	3	37	10	24	7522	922
7	15	151	64	358	>15249	>15249
8	1	43	10	32	>14624	138
9	134	9242	1500	2514	>14931	3322
10	8	31	16	47	>15905	>15905
11	52	682	>8886	600	>16033	>16033
12	14	198	39	105	>16242	>16242

13	9	63	49	129	>16536	>14661
14	12	237	6	29	>15582	3367
15	96	160	15	34	>15655	3651
16	87	>7150	355	2520	>15655	>15655
17	8	74	17	34	>13247	2818
18	13	104	41	196	>15905	9168
19	13	229	53	151	>16320	>16320
20	15	62	52	150	>16320	9043
21	5	31	12	33	>15905	1583
22	22	377	14	27	6698	1711
23	4	209	13	33	2153	626
24	38	334	18	42	8826	1129
25	7	49	5	10	2220	523
26	7	74	20	56	1584	469
27	17	376	13	42	9160	1029
28	5	106	11	32	>14931	5169
29	5	80	10	28	>14624	207
30	2	29	6	19	>15250	1488
31	4	112	59	154	>16536	11319
32	3	37	7	25	>15250	1324
33	3	53	11	35	>14931	5963
34	13	274	7	18	4262	1198
35	9	171	42	51	>14048	3430
36	19	1074	48	61	>14371	>13810
37	24	569	142	512	>15955	>10010
38	14	>16268	60	153	>16268	5994
39	18	310	31	82	>15905	>15905
40	11	79	23	85	>16703	8776
41	189	>15955	1428	10986	6131	3572

[1026]

42	15	521	89	543	>16320	6942
43	12	394	53	73	>14167	7918
44	11	454	58	233	>14167	>14167
45	120	>16152	2244	7894	>16152	1898
46	85	1947	68	385	6703	7052
47	87	473	110	402	4152	2800
48	91	1233	133	459	>14996	4213
49	11	129	115	556	9251	4478
50	22	356	113	966	5816	7079
51	14	171	36	160	>16320	>16320
52	116	>14999	316	>14999	>14999	>14999

[1027]

[1028] 表2B:实施例的38MAPKα和γ酶概况

实施例编号	p38 MAPKα	p38 MAPKγ	实施例编号	p38 MAPKα	p38 MAPKγ
参考化合物	10	87	参考化合物	10	87
53	17	95	91	NT	176
54	NT	150	92	NT	117
55	15	151	93	NT	103
56	21	262	94	NT	772
57	15	229	95	NT	55
58	18	435	96	NT	269
59	18	105	97	NT	34
60	14	144	98	NT	116
61	5.6	32	99	NT	11
62	24	560	100	NT	202
63	25	312	101	NT	374
64	9.7	39	102	NT	46
65	23	3116	103	NT	72
66	28	319	104	8.9	223
67	39	345	105	<1.59	4558
68	132	624	106	3.4	401
69	8.0	106	107	27	5735
70	70	372	108	17	15510

[1029]

[1030]

71	24	272	109	115	1330
72	11	118	110	1.6	23
73	19	259	111	33	125
74	43	482	112	43	277
75	17	179	113	37	3203
76	15	148	114	2.0	26
77	NT	106	115	7.5	725
78	21	422	116	23	2818
79	<0.40	101	117	16	150
80	<0.41	54	118	5.5	115
81	NT	16	119	13	175
82	NT	46	120	4.8	173
83	NT	39	121	38	79
84	NT	67	122	2779	8740
85	NT	166	123	60	171
86	NT	19	124	288	>13736
87	NT	63	125	302	>13477
88	NT	233	126	47	187
89	NT	42	127	6.8	93
90	NT	83	128	55	>14663
129	40	>15601	171	12	49
130	31	2795	172	31	169
131	14	>15949	173	54	571
132	11	>13699	174	7.7	56
133	7.3	10245	175	38	>15456
134	3.8	35	176	36	458
135	52	>15244	177	5.2	81
136	<0.41	41	178	5.8	36
137	6.0	>14085	179	46	>15456
138	29	>15337	180	19	112
139	53	1108	181	15	64
140	29	>15244	182	44	1137
141	18	438	183	38	>15480
142	5.7	78	184	19	>15898
143	19	211	185	110	2507
144	63	518	186	25	>14006
145	43	260	187	16	180
146	69	1550	188	32	442

[1031]

147	4.1	119	189	72	579
148	13	247	190	23	232
149	13	>15873	191	47	460
150	25	229	192	46	>14620
151	35	439	193	89	>14286
152	14	240	194	207	8407
153	20	77	195	15	245
154	10	49	196	29	219
155	8.9	31	197	37	>15576
156	21	495	198	10	111
157	23	>14881	199	11	>13774
158	435	>14993	200	13	1243
159	36	427	201	112	7901
160	34	510	202	19	1127
161	10	74	203	17	250
162	4.7	37	204	16	330
163	19	389	205	13	263
164	6.8	2344	206	22	517
165	12	128	207	30	2389
166	6.2	52	208	50	>15244
167	25	259	209	6.5	54
168	34	1200	210	28	509
169	26	449	211	60	582
170	35	329	212	89	>15625
213	36	735	251	81	>15625
214	31	1931	252	NT	>15129
215	15	>14306	253	NT	75
216	15	401	254	NT	1935
217	17	424	255	NT	>15504
218	28	>14085	256	NT	>15408
219	18	>14025	257	12	68
220	31	164	258	2.4	77
221	81	1267	259	1.2	146
222	23	175	260	<0.39	47
223	11	103	261	<0.47	146
224	54	>14045	262	11	174
225	14	342	263	21	218
226	35	>13774	264	23	109

[1032]

227	43	>13774	265	11	57
228	35	>13717	266	<0.39	51
229	27	>14104	267	<0.47	2036
230	43	>14104	268	<0.42	74
231	15	95	269	<0.40	138
232	18	117	270	4.5	66
233	9.4	98	271	NT	108
234	64	>15625	272	NT	4.0
235	65	>14006	273	NT	4.7
236	42	>14006	274	NT	13
237	8.4	29	275	NT	129
238	19	151	276	NT	8.4
239	14	130	277	NT	31
240	12	80	278	NT	197
241	3.4	48	279	NT	116
242	19	>14025	280	NT	31
243	8.5	96	281	NT	289
244	3.0	46	282	NT	62
245	18	1704	283	NT	35
246	58	3729	284	NT	1.7
247	7.0	61	285	NT	83
248	4.7	51	286	NT	5.8
249	3.6	46	287	NT	>12771
250	11	>13699	288	NT	>13587

[1033] NT＝未经测试

[1034] 表3:实施例的LPS诱导的TNFα和IL-8释放以及PolyIC诱导的ICAM-表达的抑制

[1035]

	LPS 诱导的释放(nM)		PolyIC/ ICAM1 (nM)
	IL-8	TNFα	
实施例编号	IC_{50} (dU937)	REC_{50} (dU937)	IC_{50} (BEAS2B)
参考化合物	1.2	0.7	3.8
1	13.0	1.6	81.8
2	11.4	5.5	61.1
3	8.8	5.5	460.3

	4	25.4	25.6	>1596
	5	2.4	2.8	473.5
	6	90.7	8.5	52.4
	7	16.7	10.7	>1525
	8	10.3	3.9	31.5
	9	8.8	1.3	72.5
	10	15.3	2.8	32.5
	11	12.5	2.3	>1603
	12	9.3	16.8	241.9
	13	7.8	18.2	556.1
	14	5.5	2.9	64.3
	15	1.9	2.1	15.7
	16	89.6	144.0	>1565
	17	16.5	12.7	433.2
[1036]	18	2.1	2.6	97.8
	19	1.4	13.2	339.5
	20	1.3	1.3	151.9
	21	7.9	0.6	76.5
	22	1.6	2.1	19.6
	23	6.2	3.1	33.5
	24	4.5	3.1	55.1
	25	5.8	1.4	13.1
	26	14.6	4.5	972.9
	27	4.0	4.3	71.2
	28	29.9	2.7	75.5
	29	8.5	4.2	43.0
	30	6.9	5.2	114.7
	31	33.4	1.0	874.3
	32	15.0	13.0	65.6

[1037]

33	42.4	2.6	150.4
34	8.3	5.4	41.1
35	102.2	12.1	113.4
36	2.8	1.6	187.8
37	19.3	14.3	611.2
38	9.6	2.7	75.5
39	12.8	3.4	46.6
40	11.7	3.0	636.8
41	43.8	3.0	>1596
42	18.3	4.3	197.3
43	41.4	16.8	>1417
44	52.2	88.2	1154.5
45	17.1	3.5	1437.1
46	268.2	0.7	211.7
47	15.6	5.8	151.3
48	16.7	0.3	92.5
49	24.3	2.3	474.5
50	30.3	7.1	>1615
51	25.7	2.2	280.6
52	>1500	18.7	>1500

[1038] NT＝未经测试

[1039] 表4:实施例对细胞存活力的影响

[1040]

	MTT 分析[1]	
	在 d-U937 细胞中在指出的时间点的细胞存活力	
实施例编号	4h	24h
参考化合物	-	+
1	-	-
2	-	-

3	-	-
4	-	-
5	-	+
6	-	-
7	+	+
8	-	+
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12	-	-
13	-	-
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	-	+
19	-	-
20	-	-
21	-	-
22	-	-
23	-	+
24	-	-
25	-	+
26	-	+
27	-	+
28	-	+
29	-	+
30	-	-
31	-	-

[1041]

[1042]

32	-	-
33	-	-
34	-	-
35	-	-
36	-	-
37	-	-
38	-	-
39	-	-
40	-	-
41	-	-
42	-	-
43	-	-
44	-	+
45	-	-
46	-	-
47	-	-
48	-	-
49	-	-
50	-	-
51	-	-
52	-	-

[1043] 1.细胞存活力筛选:-ve和+ve分别意指该值较低或较高,非显著效果阈值定义为在指示的时间点以10μg/mL的30％抑制。

[1044] 表5A:实施例1对细胞分裂的影响

[1045]

	有丝分裂分析
测试物质	5 μg/mL 时在 PBMC 细胞的抑制%
实施例 1	29.9
参考化合物	87.9

[1046] 表5B:实施例2对细胞分裂的影响

[1047]

测试物质	有丝分裂分析 5 μg/mL 时在 PBMC 细胞的抑制%[1]
实施例 2	18 ± 7
参考化合物	93 ± 5

[1048] 1.平均±SEM

[1049] 表6A:实施例1和丙酸氟替卡松对于来自COPD患者的经LPS-处理的痰巨噬细胞的细胞因子的生产的影响

[1050]

细胞类型	细胞因子	所指测试物质的 IC_{50} 值(nM)和/或 E max (%在括号中)[1]	
		实施例 1	丙酸氟替卡松
痰巨噬细胞	IL-6	28 (60%)	ND (42%)

[1051] 1.E-max值(最大抑制)以在0.1μg/mL获得的抑制%来计算。ND=未测定(单剂量测试)

[1052] 表6B:实施例2和丙酸氟替卡松对于来自COPD患者的经LPS-处理的痰巨噬细胞的细胞因子的生产的影响

[1053]

测试化合物	在 0.1 μg/mL 的抑制百分比[1] IL-6
丙酸氟替卡松	29 ± 21
实施例 2	48 ± 9

[1054] 1.平均±SEM

[1055] 实施例1的其它体内研究

[1056] 对实施例1进行其它体内研究,如下表7-9中所示:

[1057] 表7:在小鼠中用实施例1处理对LPS-诱导的呼吸道嗜中性粒细胞增多的影响

[1058]

实施例 1 (mg/mL)	在指定的给药前时间在 BALF 中的嗜中性粒细胞数目($x10^5$/mL) (抑制%)[1]	
	2 hr	8hr
载剂	15.28	
0.2	4.92 (67.8%)	7.59 (50.3%)

[1059] [1]N＝每组8只

[1060] 表8:在小鼠中用实施例1处理对于香烟烟雾的影响

[1061]

处理 实施例 1 (μg/小鼠)	BALF 中的细胞数 x 10^4/mL (抑制%)	
	巨噬细胞	嗜中性粒细胞
载剂+ 空气	4.25	1.81
载剂+ 香烟烟雾	18.76	10.63
7	11.34 (51.1%)	6.04 (52.0%)
0.7	14.92 (26.5%)	7.66 (33.7%)
0.07	17.27 (10.2%)	9.42 (13.7%)

[1062] 细胞数目数据以平均±SEM来显示,N＝5-6

[1063] 表9:在小鼠中用实施例1处理对于香烟烟雾在BALF中的CXCL1(KC)释放的影响

[1064]

处理 实施例 1 (μg/小鼠)	在 BALF 中的 CXCL1 pg/mL (抑制%)
载剂+空气	6.14
载剂+香烟烟雾	15.89
7	9.03 (70.3%)
0.7	12.49 (34.9%)
0.07	14.47 (14.6%)

[1065] CXCL1水平的数据以平均±SEM来显示,N＝5-6

[1066] 体外和体内筛选结果概述

[1067] 本发明的实施例证明在体外和体内分析中与良好的抗炎性活性一致的概况。在多数情况下,它们对Syk和GSK3α激酶具有极弱的活性且在细胞成活力分析时具有低的毒性(表2A,2B,3和4)。

[1068] 实施例1和2证明与参考化合物在激酶分析范围上具有类似抑制概况,显著不同之处在于对抗酶Syk和GSK3α激酶的抑制活性远弱于参考化合物(表2A)。实施例1和2在细胞分析中证明与参考化合物类似的概况,显示对抗由内毒素所介导的TNFα和IL-8两者的释放的抗炎性特性(表3)。

[1069] 通常,实施例在测量它们对细胞成活力的影响的分析系统中显示出明显较低的活性,显示它们可能较参考化合物具有更优异的治疗指数(表4)。

[1070] 实施例1和2在测量其对细胞分裂(有丝分裂)的影响的分析系统中显示出明显较低的活性,进一步显示该化合物很可能较参考化合物具有更优异的治疗指数(表5A和5B)。

[1071] 相对于皮质类固醇丙酸氟替卡松,在抑制痰巨噬细胞生产促炎细胞因子上实施例1和2显示出更高功效(表6A和6B)。

[1072] 经发现,用实施例1处理小鼠可对于LPS-诱导的嗜中性粒细胞聚集产生抑制,且时

间过程实验显示该药物物质具有长的作用持续时间(表7)。

[1073] 经发现,用实施例1处理小鼠,对于通过香烟烟雾诱导的BALF中的巨噬细胞和嗜中性粒细胞聚集两者可产生剂量依赖性抑制(表8)。此研究中使用的香烟烟雾模型经报导为皮质类固醇难治系统,(Medicherla S.等,J.Pharmacol.Exp.Ther.,2008,324(3):921-9)且其经确认1.75μg/小鼠(35μL,bid,i.n.)的丙酸氟替卡松不抑制嗜中性粒细胞或巨噬细胞聚集至呼吸道,该剂量是产生LPS-诱导的嗜中性粒细胞聚集的>80%抑制的相同剂量。

[1074] 用实施例1处理小鼠亦可以剂量-依赖性方式抑制香烟烟雾诱导的在BALF中的CXCL1(KC)生产(表9)。

[1075] 实施例2显示HRV-诱导的IL-8的剂量-依赖性抑制(图1)。

[1076] 综上所述,这些结果提示本发明化合物,以实施例1和2和其它实施例举例说明,与上文公开参考化合物具有类似的抗炎性特性且,有利的是,伴随优异的治疗指数。

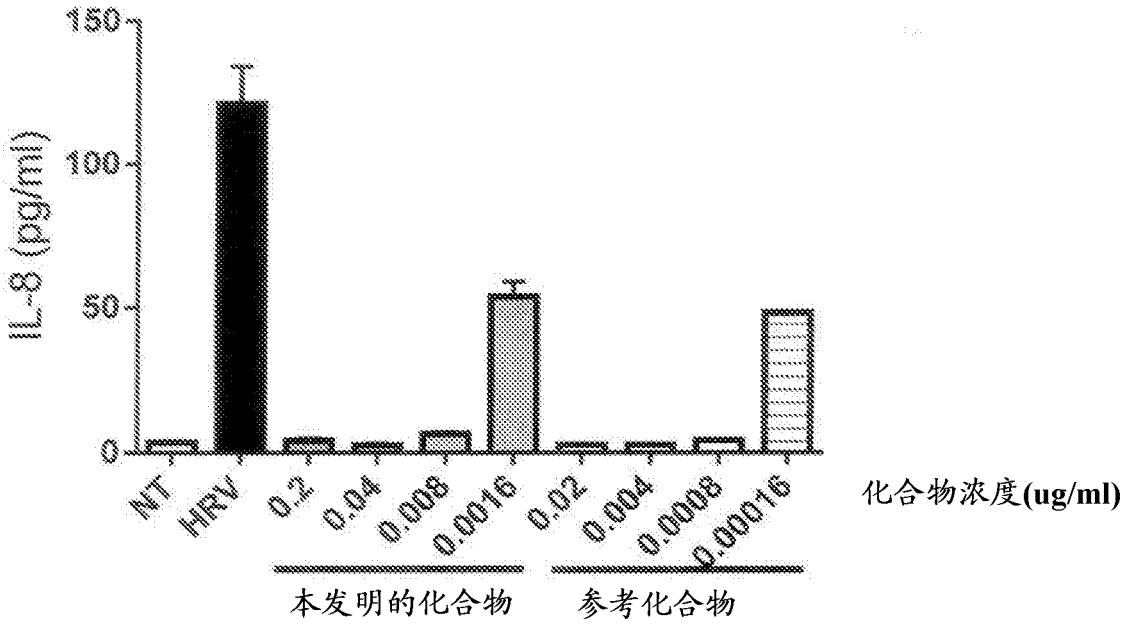

150
100
50
0
IL-8 (pg/ml)
NT
HRV
0.2
0.04
0.008
0.0016
0.02
0.004
0.0008
0.00016
化合物浓度(ug/ml)
本发明的化合物
参考化合物

图 1