

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101636397 B

(45) 授权公告日 2012.06.13

(21) 申请号 200880008996.3
 (22) 申请日 2008.04.14
 (66) 本国优先权数据
 200710090129.6 2007.04.13 CN
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2009.09.18
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/CN2008/000760 2008.04.14
 (87) PCT申请的公布数据
 W02008/125014 ZH 2008.10.23
 (73) 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院
 毒物药物研究所
 地址 100850 中国北京市海淀区太平路 27
 号
 (72) 发明人 李松 周新明 钟武 郑志兵
 肖军海 王莉莉 刘洪英 谢云德
 (74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
 利商标事务所 11038
 代理人 袁志明

C07D 311/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

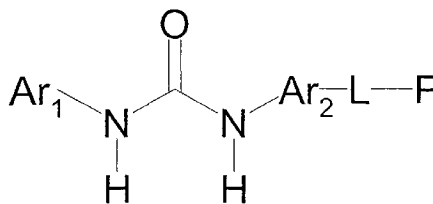
(56) 对比文件
 CN 1333767 A, 2002.01.30, 权利要求 1, 说明书第 22-24 页表格化合物.
 WO 2007/024754 A1, 2007.03.01, 权利要求 1-25.
 EP 1609789 A1, 2005.12.28, 权利要求 1-5.
 CN 1333767 A, 2002.01.30, 权利要求 1, 说明书第 22-24 页表格化合物.
 WO 2004/014873 A1, 2004.02.19, 权利要求 1-16.
 Xin Ming Zhou et al.. Synthesis of 1-aryl-3-(3,4-dihydro-2H-chromen-5-yl) ureas as TNF- α inhibitors. 《Chinese Chemical Letters》. 2007, 第 18 卷 905-908.

审查员 郝鹏

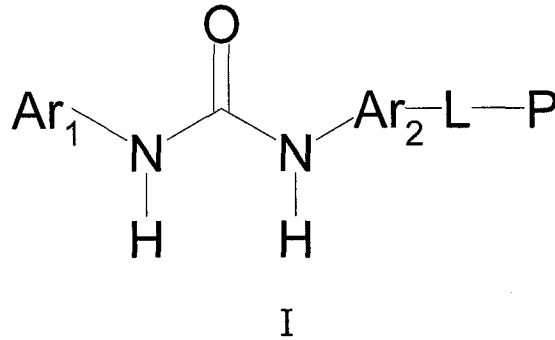
权利要求书 5 页 说明书 53 页

(54) 发明名称
 脲类化合物、其制备方法及其医药用途

(57) 摘要
 本发明涉及通式 I 的脲类化合物, 药学上可接受的盐和溶剂化物, 其制备方法, 含有所述化合物的药物组合物, 及其用作 p38 蛋白激酶抑制剂; 式 I 中各取代基团的定义如说明书所述。



1. 通式 I 化合物,或其可药用盐,



其中:

Ar_1 为吡唑基、咪唑基或异噁唑基;所述 Ar_1 独立地被一到多个 R_1, R_2 所取代;

Ar_2 为苯并吡喃基或苯并二氢吡喃基;

L 独立的为

(1) 键;

(2) C_1-C_4 饱和或不饱和的,直链或支链碳链;其中的一到多个亚甲基独立被 O, NH 或者 0-2 个羰基所替代;并且所述联接基团可被一到多个卤原子取代;

P 为咪唑基,吡唑基,1,2,4-三氮唑基,吗啉基或哌啶酮基;所述基团可任选被 1-3 个选自下面的取代基取代; C_1-C_6 直链或支链烷基;

R^1 独立的为 C_1-C_{10} 直链或支链烷基;

R^2 独立的为苯基或萘基,所述苯基或萘基可独立的被 0-5 个 R^4 基团取代;

R^3 独立的为氢原子;

R^4 独立的为卤素,硝基, C_1-C_6 直链或支链烷基,腈基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基,三氟甲基; $R^3NHS(O)_m$, m 为 0,1 或 2。

2. 以下化合物,其选自:

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{5-[8-[2-(4-吗啡啉基)乙酰胺基]-2H-色烯基]} 脲

1-[3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-硝基-2H-色烯基)] 脲

1-[3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-溴苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-硝基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-(4-吗啡啉基酰基甲氧基)-2H-色烯基}}脲

1-(3-叔丁基-5-异噁唑基)-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-(5-叔丁基-3-异噁唑基)-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[1-叔丁基-3-(4-甲基苯基)-1H-4-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[4-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-2-咪唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吡啶基)氧基乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-咪唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-1,2,4-三氮唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3,4-二氯苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[(3-叔丁基-1-萘基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-吡啶基)

乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-哌啶-4-酮基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙酰胺基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-乙基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-叔丁基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-咪唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吡啶基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-腈基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-(4-吗啡啉基酰基甲氧基)-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-溴苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基)-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-硝基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-腈基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(1-1,2,4-三氮唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-乙基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-叔丁基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3,4-二氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-(3-叔丁基-5-异噁唑基)-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-(5-叔丁基-3-异噁唑基)-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[1-叔丁基-3-(4-甲基苯基)-1H-4-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

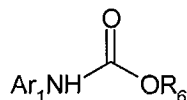
1-[(3-叔丁基-1-萘基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[4-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-2-咪唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-{2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

以及其可药用盐。

3. 制备权利要求 1 所述通式 I 化合物的方法,该方法包括下式的化合物:

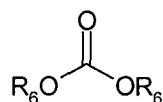


(A)

与 P-L-Ar₂-NH₂ 在合适的溶剂,合适的碱中于 0°C -100°C 反应 1 小时到 120 小时得到式 I 的化合物,其中, Ar₁, Ar₂, L, P 的定义同通式 I, R⁶ 为三氯甲基,对硝基苯基,乙氧基,咪唑基或三唑基。

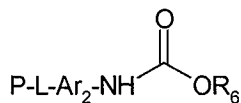
4. 权利要求 3 所述的方法,其中所述式 (A) 化合物制备如下:

使下式的化合物:



与 Ar_1NH_2 在合适的溶剂,合适的碱中于 -15°C -25°C 反应 10 分钟到 24 小时得到式 (A) 的化合物,其中, Ar_1 的定义同通式 I, R^6 为三氯甲基,对硝基苯基,乙氧基,咪唑基或三唑基。

5. 制备权利要求 1 所述通式 I 化合物的方法,该方法包括下式的化合物:

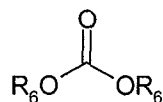


(B)

与 Ar_1NH_2 在合适的溶剂,合适的碱中于 0°C -100°C 反应 1 小时到 120 小时得到式 I 的化合物,其中, Ar_1 , Ar_2 , L, P 的定义同通式 I, R^6 为三氯甲基,对硝基苯基,乙氧基,咪唑基或三唑基。

6. 权利要求 5 所述的方法,其中所述式 (B) 化合物制备如下:

使下式的化合物:



与 $\text{P-L-Ar}_2\text{-NH}_2$ 在合适的溶剂,合适的碱中于 -15°C -25°C 反应 10 分钟到 24 小时得到式 (B) 的化合物,其中, Ar_2 , L, P 的定义同通式 I, R^6 为三氯甲基,对硝基苯基,乙氧基,咪唑基或三唑基。

7. 药用组合物,其含有权利要求 1 或 2 任一项的化合物或其可药用盐以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

8. 权利要求 7 的药用组合物,其中所述赋形剂为稀释剂。

9. 权利要求 1 或 2 任一项的化合物用于制备治疗 $\text{TNF-}\alpha$ 介导的疾病,危险因子或病症的药物的用途。

10. 权利要求 9 的用途,其中所述疾病、危险因子或病症为牛皮癣性关节炎,莱特尔氏综合征,痛风,外伤性关节炎,风疹性关节炎,急性滑膜炎,类风湿性关节炎,骨关节炎,痛风性关节炎,脓毒性休克,内毒素性休克,革兰氏阴性,败血症,中毒性休克综合征,脑型疟,脑膜炎,局部缺血性中风和出血性中风,神经外伤 / 闭合性颅脑损伤,哮喘,成人呼吸窘迫综合征,慢性肺炎,慢性阻塞性肺病,矽肺,肺肉瘤病,骨吸收病,骨质疏松,再狭窄,心脏及脑和肾再灌注损伤,充血性心力衰竭,冠状动脉旁路搭桥 (CABG) 术,血栓形成,肾小球性肾炎,慢性肾衰竭,糖尿病,糖尿病性视网膜病,黄斑变性,移植物抗宿主反应,同种移植物排斥,炎性肠疾病,节段性回肠炎,溃疡性结肠炎神经变性疾病,肌肉退化,肿瘤生长和转移,血管生成疾病,流感引起的肺炎,湿疹,接触性皮炎,牛皮癣,晒伤或结膜炎。

11. 权利要求 1 或 2 任一项的化合物用于制备抑制 p38 蛋白激酶药物的用途。

脲类化合物,其制备方法及其医药用途

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制 p38 蛋白激酶的脲类化合物,含有它们的药物组合物,制备这些化合物的方法及它们的医药用途。

背景技术

[0002] TNF 和 IL-1 在许多慢性炎症和自身免疫性疾病相关的病理过程中成为核心参与者。IL-1 涉及介导或恶化疾病,如类风湿性关节炎(参见, Arend, W. P. *Arthritis&Rheumatism* 38(2) :151-160, (1995)),骨关节炎,骨吸收,中毒性休克综合症,结核病,动脉粥样硬化,糖尿病,何杰金氏病,(参见, Benharroch, D. 等. *Euro. Cytokine Network* 7(1) :51-57) 和阿尔茨海默病。已经发现过度或失调的 TNF 生产参与介导或恶化疾病,如类风湿性关节炎((参见, Maini, R. N. 等 *APMIS*. 105(4) :257-263, (1997); Feldmann, M., *J. of the Royal College of Physicians of London* 30(6) :560-570, (1996); Lorenz, H. M. 等 *J. of Immunology* 156(4) :1646-1653, (1996)),骨关节炎,脊椎炎,脓毒症,脓毒性休克((参见, Abraham, E, 等 *JAMA*. 277(19) :1531-1538, (1997)),成人呼吸窘迫综合征,哮喘((参见, Shah, A. 等. *Clin. & Exp. Allergy* 1038-1044, (1995) 和 Lassalle, P. 等 *Clin. & Exp. Allergy* 94(1) :105-110, (1993)),骨吸收病,热病((参见, Cooper, A. L. 等 *Am. J. of Physiology* 267(6Pt. 2) :1431-1436)),脑脊髓炎,脱髓鞘作用(参见, Klindert, W. E. 等 *J. of Neuroimmunol.* 72(2) :163-168, (1997)) 和牙周疾病。

[0003] IL-1 和 TNF 受体拮抗剂的临床试验显示,阻断这些细胞因子通过其受体发出信号的能力可以在人体中明显改善炎症性疾病。所以,这些炎症细胞因子的调控被认为是一种最有效的阻断慢性炎症并具有阳性治疗效果的策略。

[0004] 丝裂素激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联是细胞内主要信号转导系统,细胞外刺激信号通过这一系统传递到细胞核,进而导致细胞生长,发育,分裂,细胞因子分泌及恶性转化等一系列生理和病理过程。

[0005] 细胞中大多数蛋白激酶处于非活性状态,当特定的上游激酶信号激活时,导致该激酶发生丝氨酸 (serine, S), 苏氨酸 (threonine, T) 或酪氨酸 (tyrosine, Y) 残基磷酸化而激活。与其它蛋白激酶不同,所有 MAPK 家族成员的活化均需对苏氨酸和酪氨酸残基双位点磷酸化来完成, MAPK 双位点磷酸化基团具有 Thr-Xaa-Tyr (T-X-Y) 的序列特征(参见 Seger R, Krebs EG. *The MAPK signaling cascade*. *FASEB J.* 1995; 9:726-735)。MAPK 的活化和磷酸化通过了包括上游多级激酶在内的级联反应,其中包括三级关键激酶:MAPK, MAPK 激酶 (MAPK kinase, MAPKK 或 MEK/MKK), MAPK 激酶激酶 (MAPK kinase kinase, MAPKKK)。MAPKKK 对 MAPKK 的丝氨酸,苏氨酸双位点磷酸化而将其激活;活化的 MAPKK 进一步对 MAPK 进行丝氨酸,苏氨酸双位点磷酸化而将其激活。(参见 Boulton T. G., Nye S. H., Robbins D. J. 等. *Cell* 1991, 65 :663 :675)。

[0006] 哺乳动物细胞 MAPK 家族至少包括四个亚家族,即 ERK (extracellular regulated protein kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase), p38, ERK5。不同亚家族主要通过双磷

酸化位点之间的 Xaa 和 / 或上游激酶的差别来区分。

[0007] Han 等于 1993 年首先在内毒素脂多糖 (LPS) 刺激后的前 B 细胞中发现和克隆了一种 38kDa 的 MAPK。p38MAPK 双磷酸化位点位于第 180 位点和第 182 位的酪氨酸和苏氨酸。p38MAPK 的特异性双磷酸化基团为 Thr-Gly-Tyr。迄今已发现四个 p38MAPK 亚型 :p38 α , p38 β , p38 γ , p38 δ 。四种异构体之间约有 60% 的同源性,与其它类 MAPKs 则约有 40-45% 的同源性,四种 p38 的结构中均有一含 TGY 三肽模块的环状活性中心,为上游分子的特异性双磷酸化位点。p38 α , p38 β 在人体内广泛存在, p38 γ 主要存在于骨骼肌中, p38 δ 主要分布于肺,肾,睾丸,胰腺和小肠中。不同亚型的 p38 在不同的细胞中分布不同。未活化的 p38 位于胞浆中,活化的 p38 在胞浆和胞核均可表达。

[0008] Lee 通过对 p38 激酶作为一类新的抗炎剂的靶分子的独立发现,提供了 p38 激酶参与 LPS 一激发的导致促炎性细胞因子生物合成产生的信号传导路径的确切证据 5 [Lee 等, Nature, 372, 739 (1994)]。p38 (Lee 将其命名为 CSBP1 和 2) 的发现提供了一类抗炎化合物的作用机制,其中 SK&F 86002 是原型实例。这些化合物在低 μ M 浓度范围内抑制人单核细胞中 IL-1 和 TNF 合成 [Lee 等, Int. J. Immunopharmac. 10 (7), 835 (1988)] 并在动物模型中表现出活性,这些动物模型对环加氧酶抑制剂有抗药性 [Lee 等, Annals N. Y. Acad. Sci. , 696, 10149 (1993)]。现在确信 CSBP/p38 是参与应激反应信号传导路径的几种激酶之一其平行于并在很大程度上独立于类似的丝裂素激活蛋白激酶级联。应激反应信号,包括 LPS, 促炎细胞因子,氧化剂,UV 线和渗透压,由 CSBP/p38 开始激活上游激酶,其依次在苏氨酸 180 和酪氨酸 182 位点磷酸化 CSBP/p38, 导致 CSBP/p38 活化。已确定 MAPKAP 激酶 -2, MAPKAP 激酶 -3 为 CSBP/p38 的下游底物,其依次磷酸化热激蛋白 Hsp27。已知被 p38 磷酸化的其它下游底物包括激酶 (Mnk 1/2, MSK1/2 和 PRAK) 以及转录因子 (CHOP, MEF2, ATF2 和 CREB)。虽然需要细胞因子生物合成的很多信号路径尚属未知,但似乎清楚其中涉及很多上述 p38 的底物 [Cohen, P. Trends Cell Biol. , 353-361 (1997) 和 Lee, J. C. 等, Pharmacol. Ther. 82 : 389-397, (1999)]。

[0009] 除了抑制 IL-1 和 TNF 外, p38 激酶抑制剂 (SK&F86002 和 SB203580) 还降低多种促炎蛋白包括 IL-6, IL-8, GM-CSF 和 COX-2 的合成。也已表明 CSBP/p 38 激酶的抑制剂抑制 TNF- α 诱发的 VCAM-1 在内皮细胞上的表达, TNF- α 诱发的细胞胞质 PLA2 的磷酸化和活化以及 IL-1 刺激的胶原酶和溶基质素的合成。这些以及其它数据表明 p38 不仅参与细胞因子的合成,还涉及细胞因子信号【有关 CSBP/P38 激酶综述,见 [Cohen, P. Trends Cell Biol. , 353-361 (1997)]

发明内容

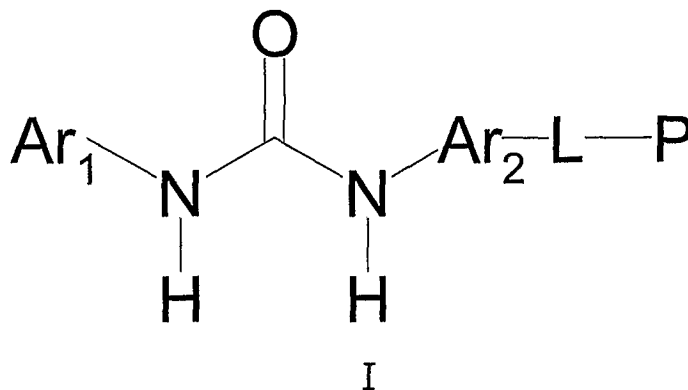
[0010] 本发明的目的是寻找并开发具有 p38MAPK 抑制活性的小分子化合物,用来治疗细胞因子 (TNF- α , IL-1 等) 介导的疾病,危险因子或病症,如为牛皮癣性关节炎,莱特尔氏综合征,痛风,外伤性关节炎,风疹性关节炎,急性滑膜炎,类风湿性关节炎,类风湿性脊椎炎,骨关节炎,痛风性关节炎及其它关节病,败血症,脓毒性休克,内毒素性休克,革兰氏阴性,败血症,中毒性休克综合征,脑型疟,脑膜炎,局部缺血性中风和出血性中风,神经外伤 / 闭合性颅脑损伤,哮喘,成人呼吸窘迫综合症,慢性肺炎,慢性阻塞性肺病,矽肺,肺肉瘤病,骨吸收病,骨质疏松,再狭窄,心脏及脑和肾再灌注损伤,充血性心力衰竭,冠状动脉旁路搭桥

(CABG) 术, 血检形成, 肾小球性肾炎, 慢性肾衰竭, 糖尿病, 糖尿病性视网膜病, 黄斑变性, 移植物抗宿主反应, 同种移植物排斥, 炎性肠疾病, 节段性回肠炎, 溃疡性结肠炎神经变性疾病, 肌肉退化, 糖尿病性视网膜病, 黄斑变性, 肿瘤生长和转移, 血管生成疾病, 流感引起的肺炎, 湿疹, 接触性皮炎, 牛皮癣, 晒伤或结膜炎等。

[0011] 本发明人已经发现通式 I 的化合物可以用于治疗或预防细胞因子 (TNF- α , IL-1 等) 介导的各种疾病、危险因子或病症。

[0012] 因此, 在本发明的一个方面, 本发明提供通式 (I) 化合物, 或其可药用盐或溶剂化物,

[0013]



[0014] 其中:

[0015] Ar_1 为 C_6 - C_{10} 芳香碳环, 包括但不限于苯环、取代苯环、环辛四烯、环癸五烯等; 或 C_3 - C_{10} 饱和或不饱和的非芳香碳环, 包括但不限于环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯、环己二烯等; C_5 - C_{10} 芳香杂环, 包括一到多个选自 O, N, S 的杂原子, 包括但不限于咪唑、吡唑、噻吩、噻唑、噁唑、吡嗪、吗啉吡啶、嘧啶、吡啶、吡咯、喹啉等; 或者 C_5 - C_8 的单杂环或者 C_8 - C_{11} 的双杂环, 包括一到多个选自 O, N, S 的杂原子, 包括但不限于四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、六氢嘧啶、八氢吡啶等; 所述 Ar_1 独立并选择性地被一到多个 R_1, R_2 所取代;

[0016] Ar_2 为苯并五元或六元杂环。当为五元杂环时, 环上包括 1-3 个选自 O, N, S 的杂原子, 包括但不限于苯并呋喃、苯并噻吩、苯并吡咯、苯并吡唑、苯并二氢呋喃、苯并二氢噻吩、苯并二氢吡咯、苯并二氢吡唑、苯并噻唑、苯并二氢噻唑等; 当为六元杂环时, 环上有一个选自 O, S 的杂原子或 2-4 个选自 O, N, S 的杂原子, 包括但不限于苯并吡喃、苯并噻喃、苯并嘧啶、苯并噁唑、苯并二氢吡喃、苯并二氢噻喃、苯并哌啶、苯并二氢噻吩、苯并吗啉等; 所述 Ar_2 可选择性地被 1-4 个选自下面的取代基取代: C_1 - C_6 直链或支链烷基, C_2 - C_6 直链或支链烯基, C_1 - C_6 直链或支链烷氧基, C_2 - C_6 直链或支链烯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 乙酰基, 芳酰基, 卤素, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 苯磺酰基, 羟基, 氨基, 单或双 C_1 - C_4 烷基取代的氨基, 单或双 C_1 - C_4 烷基取代的氨基磺酰基, 腈基, 硝基, 氨基磺酰基;

[0017] L 独立的为

[0018] (1) 键;

[0019] (2) C_1 - C_{10} 饱和或不饱和的, 直链或支链碳链; 其中的一到多个亚甲基独立且选择性被 O, NH, S(O) $_m$ 或者 0-2 个羰基所替代; 并且所述联接基团可选择性被一到多个卤原子取代;

[0020] m 为 0, 1 或 2;

[0021] P 为苯基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡咯基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡喃基, 萘啶基, 哌嗪基, 吡啶基, 噻唑基, 噁唑基, 噁唑基, 噁唑基, 吡啶并 [3,4-b] 嘧啶基, 吡咯并 [2,3-b] 吡啶基, 吡咯并 [3,4-b] 吡啶基, 1,3- 氧氮杂并 [4,5-b] 吡啶基, 1,2,3- 三氮唑基, 1,2,4- 三氮唑基, 四氮唑基, 四氢吡喃基, 四氢呋喃基, 二氢萘基, 四氢萘基, 二氢喹啉基, 四氢喹啉基, 二氢异喹啉基, 四氢异喹啉基, 1,3- 二氧环戊酮基, 1,3- 二氧环己酮基, 1,4- 二氧六环基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 亚砷代吗啉基, 砷代吗啉基, 哌啶基, 哌啶酮基, 哌啶醇基, 四氢嘧啶酮基, 环己酮基, 环己醇基, 硫杂己环基, 五亚甲基亚砷基, 五亚甲基砷基, 四氢噻吩基, 四亚甲基亚砷基, 四亚甲基砷基; 所述基团可任选被 1-3 个选自下面的取代基取代: C_1-C_6 直链或支链烷基, C_2-C_6 直链或支链烯基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基, C_2-C_6 直链或支链烯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 乙酰基, 芳酰基, 卤素, 苯磺酰基, 羧基, 氨基, 单或双 C_1-C_4 烷基取代的氨基, 单或双 C_1-C_4 烷基取代的氨基羰基, C_1-C_4 烷氧羰基, C_1-C_5 酰氧基, 单或双 C_1-C_4 烷基取代的氨基磺酰基, 腈基, 硝基, 氨基磺酰基;

[0022] R^1 独立的为

[0023] (1) C_1-C_{10} 直链或支链烷基, 所述烷基可部分或全部被卤代, 并且可选择性被 1-3 个苯基, 萘基或以下的杂环取代: 喹啉基, 异喹啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 哌嗪基, 吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 呋喃基, 噻吩基, 异噁唑基, 异噻唑基; 上述苯基, 萘基或杂环可被 0-5 个下述基团取代: 卤素, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_3-C_8 环烷基, C_5-C_8 环烯基, 羧基, 腈基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氨基羰基, 双 C_1-C_4 烷基取代的氨基羰基;

[0024] (2) C_3-C_{10} 环烷基或环烯基, 所述基团可部分或全部被卤代, 或选择性被 1-3 个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代; 上述的环烷基或环烯基的 1-3 个亚甲基可选择性被 O, NH, S, SO, SO₂, 羰基, 羧基替代; 上述环烷基或环烯基可独立的被 0-5 个以下基团取代: 卤素, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基;

[0025] (3) C_3-C_{10} 直链或支链烯基, 所述烷基可部分或全部被卤代, 并且可选择性被 1-3 个 C_1-C_6 直链或支链烷基, 苯基, 萘基或以下的杂环取代: 喹啉基, 异喹啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 哌嗪基, 吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 呋喃基, 噻吩基, 异噁唑基, 异噻唑基; 上述苯基, 萘基或杂环可被 0-5 个下述基团取代: 卤素, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_3-C_{10} 环烷基, C_5-C_8 环烯基, 羧基, 腈基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氨基羰基, 双 C_1-C_4 烷基取代的氨基羰基;

[0026] (4) 卤素, 硝基, 羧基, 羧基, 腈基, 三氟甲基, 三氟甲氧基;

[0027] (5) NH_2 -, R^3NH -, R^3_2N -, R^3NCO-R^3CONH -, R^3COO -, R^3OCO -, $R^3S(O)_m$, $R^3S(O)_mNH$, $R^3NHS(O)_m^-$;

[0028] R^2 独立的为

[0029] (1) 芳环, 芳杂环基或稠合芳环, 包括苯基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 吡喃基, 萘啶基, 哌嗪基, 吡啶基, 噻唑基, 噁唑基, 噁唑基, 吡啶并 [3,4-b] 嘧啶基, 吡咯并 [2,3-b] 吡啶基, 吡咯并 [3,4-b] 吡啶基, 1,3- 氧氮杂并 [4,5-b] 吡啶基,

1,2,3-三氮唑基,1,2,4-三氮唑基,四氮唑基,四氢吡喃基,四氢呋喃基,二氢萘基,四氢萘基,二氢喹啉基,四氢喹啉基,二氢异喹啉基,四氢异喹啉基,苯并环丁基,茛基,茛烯基。上述芳环,芳杂环或稠合芳环基可独立的被 0-5 个 R^4 基团取代;

[0030] (2) C_3-C_{10} 环烷基或环烯基,所述基团可部分或全部被卤代,或选择性被 1-3 个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代;

[0031] (3) C_1-C_{10} 直链或支链烷基,所述烷基可部分或全部被卤代;

[0032] (4) NH_2^- , R^3NH^- , $R^3_2N^-$, $R^3NCO-R^3CONH^-$, R^3COO^- , R^3OCO^- , $R^3S(O)_m$, $R^3S(O)_mNH$, $R^3NHS(O)_m^-$;

[0033] R^3 独立的为

[0034] 氢原子, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_1-C_6 直链或支链烯基,苯基,萘基,单或双 C_1-C_4 烷基氨基 C_1-C_6 烷基; m 为 0, 1 或 2;

[0035] R^4 独立的为

[0036] a) 卤素,硝基,羧基, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_1-C_6 直链或支链烯基, C_3-C_{10} 环烷基, C_5-C_8 环烯基,羟基,腈基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基,三氟甲基,三氟甲氧基;

[0037] b) NH_2^- , R^3NH^- , $R^3_2N^-$, $R^3NCO-R^3CONH^-$, R^3COO^- , R^3OCO^- , $R^3S(O)_m$, $R^3S(O)_mNH$, $R^3NHS(O)_m^-$ 。

[0038] 另一方面,本发明提供包含本发明通式 (I) 化合物的药用组合物,其含有至少一种通式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物,以及一种或多种药用载体或赋形剂。

[0039] 另一方面,本发明还涉及制备通式 (I) 化合物或者其可药用盐或溶剂化物的方法。

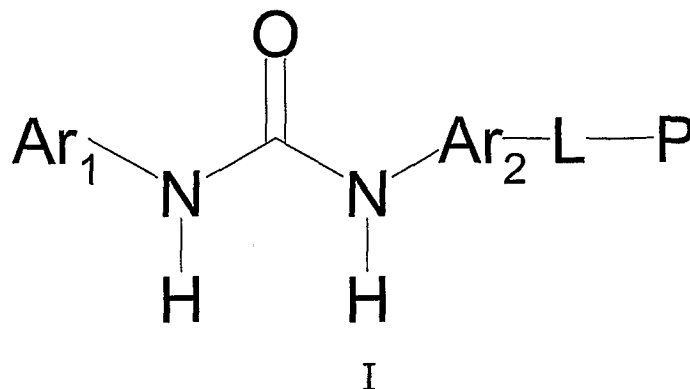
[0040] 再一方面,本发明涉及通式 (I) 化合物用于制备治疗和 / 或预防细胞因子 (TNF- α , IL-1 等) 介导的疾病或病症的药物的用途。

[0041] 在又一方面,本发明提供了治疗和 / 或预防细胞因子 (TNF- α , IL-1 等) 介导的疾病、危险因子或病症的方法,包括给予有此需要的对象治疗和 / 或预防有效量的本发明化合物。本发明中所述的细胞因子 (TNF- α , IL-1 等) 介导的疾病、危险因子或病症包括牛皮癣性关节炎,莱特尔氏综合征,痛风,外伤性关节炎,风疹性关节炎,急性滑膜炎,类风湿性关节炎,类风湿性脊椎炎,骨关节炎,痛风性关节炎及其它关节病,败血症,脓毒性休克,内毒素性休克,革兰氏阴性,败血症,中毒性休克综合征,脑型疟,脑膜炎,局部缺血性中风和出血性中风,神经外伤 / 闭合性颅脑损伤,哮喘,成人呼吸窘迫综合征,慢性肺炎,慢性阻塞性肺病,矽肺,肺癌,骨吸收病,骨质疏松,再狭窄,心脏及脑和肾再灌注损伤,充血性心力衰竭,冠状动脉旁路搭桥 (CABG) 术,血栓形成,肾小球性肾炎,慢性肾衰竭,糖尿病,糖尿病性视网膜病,黄斑变性,移植物抗宿主反应,同种移植物排斥,炎性肠疾病,节段性回肠炎,溃疡性结肠炎神经变性疾病,肌肉退化,糖尿病性视网膜病,黄斑变性,肿瘤生长和转移,血管生成疾病,流感引起的肺炎,湿疹,接触性皮炎,

[0042] 牛皮癣,晒伤或结膜炎等。

[0043] 在本发明的一个实施方式中,本发明提供了通式 I 化合物、其可药用盐或溶剂化物,

[0044]



[0045] 其中：

[0046] Ar_1 为 C_6-C_{10} 芳香碳环，包括但不限于苯环、取代苯环、环辛四烯、环癸五烯等；或 C_3-C_{10} 饱和或不饱和的非芳香碳环，包括但不限于环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯、环己二烯等； C_5-C_{10} 芳香杂环，包括一到多个选自 O, N, S 的杂原子，包括但不限于咪唑、吡唑、噁吩、噻唑、**噁唑**、吡嗪、吗啉吡啶、嘧啶、吡啶、咪唑、喹啉等；或者 C_5-C_8 的单杂环或者 C_8-C_{11} 的双杂环，包括一到多个选自 O, N, S 的杂原子，包括但不限于四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、六氢嘧啶、八氢吡啶等；所述 Ar_1 独立并选择性地被一到多个 R_1, R_2 所取代；

[0047] Ar_2 为苯并五元或六元杂环。当为五元杂环时，环上包括 1-3 个选自 O, N, S 的杂原子，包括但不限于苯并呋喃、苯并噁吩、苯并吡咯、苯并吡唑、苯并二氢呋喃、苯并二氢噁吩、苯并二氢吡咯、苯并二氢吡唑、苯并噻唑、苯并二氢噻唑等；当为六元杂环时，环上有一个选自 O, S 的杂原子或 2-4 个选自 O, N, S 的杂原子，**凶**、包括但不限于苯并吡喃、苯并噻喃、苯并嘧啶、苯并**噁**嗪、苯并二氢吡喃、苯并二氢噻喃、苯并哌啶、苯并二氢噻嗪、苯并吗啉等；所述 Ar_2 可选择性地被 1-4 个选自下面的取代基取代： C_1-C_6 直链或支链烷基， C_2-C_6 直链或支链烯基， C_1-C_6 直链或支链烷氧基， C_2-C_6 直链或支链烯氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，乙酰基，芳酰基，卤素，甲氧羰基，乙氧羰基，苯磺酰基，羟基，氨基，单或双 C_1-C_4 烷基取代的氨基，单或双 C_1-C_4 烷基取代的氨基磺酰基，腈基，硝基，氨基磺酰基；

[0048] L 独立的为

[0049] (1) 键；

[0050] (2) C_1-C_{10} 饱和或不饱和的，直链或支链碳链；其中的一到多个亚甲基独立的被 O, NH, S(O)_m 或者 0-2 个羰基所替代；并且所述联接基团可被一到多个卤原子取代；

[0051] m 为 0, 1 或 2；

[0052] P 为苯基，萘基，喹啉基，异喹啉基，吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，咪唑基，**噁唑**基，异**噁唑**基，噻唑基，异噻唑基，吡咯基，苯并咪唑基，呋喃基，噁吩基，吡喃基，萘啶基，哌嗪基，吡唑基，噻唑基，嘌呤基，吡唑并 [3,4-b] 嘧啶基，吡咯并 [2,3-b] 吡啶基，吡咯并 [3,4-b] 吡啶基，1,3-氧氮杂并 [4,5-b] 吡啶基，1,2,3-三氮唑基，1,2,4-三氮唑基，四氮唑基，四氢吡喃基，四氢呋喃基，二氢萘基，四氢萘基，二氢喹啉基，四氢喹啉基，二氢异喹啉基，四氢异喹啉基，1,3-二氧环戊酮基，1,3-二氧环己酮基，1,4-二氧六环基，吗啉基，硫代吗啉基，亚砷代吗啉基，砷代吗啉基，哌啶基，哌啶酮基，哌啶醇基，四氢嘧啶酮基，环己酮基，环己醇基，硫杂己环基，五亚甲基亚砷基，五亚甲基砷基，四氢噻吩基，四亚甲基亚砷基，四亚甲基砷基；所述基团可任选被 1-3 个选自下面的取代基取代： C_1-C_6 直链或支链烷基， C_2-C_6 直链

基氨基 C₁-C₆ 烷基 ;m 为 0, 1 或 2 ;

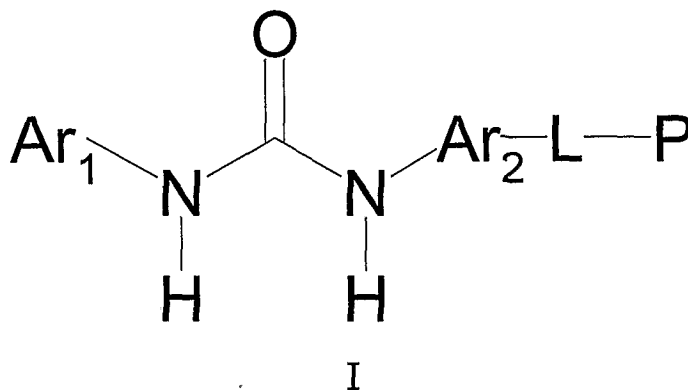
[0066] R⁴ 独立的为

[0067] a) 卤素, 硝基, 羧基, C₁-C₆ 直链或支链烷基, C₁-C₆ 直链或支链烯基, C₃-C₁₀ 环烷基, C₅-C₈ 环烯基, 羟基, 腈基, C₁-C₆ 直链或支链烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基 ;

[0068] b) NH₂⁻, R³NH⁻, R³₂N⁻, R³NCO-R³CONH⁻, R³COO⁻, R³OCO⁻, R³S(O)_m, R³S(O)_mNH, R³NHS(O)_m⁻ ;

[0069] 在本发明的一个优选实施方式中, 本发明提供了通式 I 所代表的化合物, 其可药用盐或溶剂化物,

[0070]



[0071] 其中 :

[0072] Ar₁ 为 C₆-C₁₀ 芳香碳环, 包括但不限于苯环、取代苯环、环辛四烯、环癸五烯等 ; 或 C₃-C₁₀ 饱和或不饱和的非芳香碳环, 包括但不限于环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯、环己二烯等 ; C₅-C₁₀ 芳香杂环, 包括一到多个选自 O, N, S 的杂原子, 包括但不限于咪唑、吡唑、噁吩、噻唑、**噁唑**、吡嗪、吗啉吡啶、嘧啶、吡啶、咪唑、喹啉等 ; 或者 C₅-C₈ 的单杂环或者 C₈-C₁₁ 的双杂环, 包括一到多个选自 O, N, S 的杂原子, 包括但不限于四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、六氢嘧啶、八氢吡啶等 ; 所述 Ar₁ 独立并选择性地被一到多个 R₁, R₂ 所取代 ;

[0073] Ar₂ 为苯并吡喃或苯并二氢吡喃基 ; 所述 Ar₂ 可被 1-4 个选自下面的取代基取代 : C₁-C₆ 直链或支链烷基, C₂-C₆ 直链或支链烯基, C₁-C₆ 直链或支链烷氧基, C₂-C₆ 直链或支链烯氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 乙酰基, 芳酰基, 卤素, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 苯磺酰基, 羟基, 氨基, 单或双 C₁-C₄ 烷基取代的氨基, 单或双 C₁-C₄ 烷基取代的氨基磺酰基, 腈基, 硝基, 氨基磺酰基 ;

[0074] L 独立的为

[0075] (1) 键 ;

[0076] (2) C₁-C₁₀ 饱和或不饱和的, 直链或支链碳链 ; 其中的一到多个亚甲基独立的被 O, NH, S(O)_m 或者 0-2 个羰基所替代 ; 并且所述联接基团可被一到多个卤原子取代 ;

[0077] m 为 0, 1 或 2 ;

[0078] P 为苯基, 萘基, 喹啉基, 异喹啉基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 咪唑基, **噁唑基**, 异**噁唑基**, 噻唑基, 异噻唑基, 吡咯基, 苯并咪唑基, 呋喃基, 噁吩基, 吡喃基, 萘啶基, 哌嗪基, 吡啶基, 噻唑基, 噁唑基, 嘌呤基, 吡啶并 [3, 4-b] 嘧啶基, 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶基, 吡咯并 [3, 4-b] 吡啶基, 1, 3- 氧氮杂并 [4, 5-b] 吡啶基, 1, 2, 3- 三氮唑基, 1, 2, 4- 三氮唑基, 四氮唑基, 四氢

- [0088] (3) C_1-C_{10} 直链或支链烷基, 所述烷基可部分或全部被卤代;
- [0089] (4) NH_2- , R^3NH- , R^3_2N- , R^3NCO-R^3CONH- , R^3COO- , R^3OCO- , $R^3S(O)_m$, $R^3S(O)_mNH$, $R^3NHS(O)_m^-$;
- [0090] R^3 独立的为
- [0091] 氢原子, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_1-C_6 直链或支链烯基, 苯基, 萘基, 单或双 C_1-C_4 烷基氨基 C_1-C_6 烷基; m 为 0, 1 或 2;
- [0092] R^4 独立的为
- [0093] a) 卤素, 硝基, 羧基, C_1-C_6 直链或支链烷基, C_1-C_6 直链或支链烯基, C_3-C_{10} 环烷基, C_5-C_8 环烯基, 羟基, 腈基, C_1-C_6 直链或支链烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基;
- [0094] b) NH_2- , R^3NH- , R^3_2N- , R^3NCO-R^3CONH- , R^3COO- , R^3OCO- , $R^3S(O)_m$, $R^3S(O)_mNH$, $R^3NHS(O)_m^-$;
- [0095] 本发明优选的化合物包括:
- [0096] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲
- [0097] 1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲
- [0098] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲
- [0099] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{5-[8-[2-(4-吗啡啶基)乙酰氨基]-2H-色烯基]} 脲
- [0100] 1-[3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲
- [0101] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0102] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-硝基-2H-色烯基)] 脲
- [0103] 1-[3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0104] 1-[3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0105] 1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0106] 1-[3-叔丁基-1-(4-溴苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0107] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0108] 1-[3-叔丁基-1-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲
- [0109] 1-[3-叔丁基-1-(4-硝基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啶基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲

啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0110] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-(4-吗啡啉基)乙酰基甲氧基]-2H-色烯基}}脲

[0111] 1-(3-叔丁基-5-异噁唑基)-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0112] 1-(5-叔丁基-3-异噁唑基)-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0113] 1-[1-叔丁基-3-(4-甲基苯基)-1H-4-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0114] 1-[4-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-2-咪唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0115] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吡啶基)氧基乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0116] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0117] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(1-咪唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0118] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(1-1,2,4-三氮唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0119] 1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0120] 1-[3-叔丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0121] 1-[3-叔丁基-1-(3,4-二氯苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0122] 1-[3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0123] 1-[(3-叔丁基-1-萘基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0124] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(1-吡啶基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0125] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(1-哌啶-4-酮基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0126] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙酰氨基]-2H-色烯基}}脲

[0127] 1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0128] 1-[3-叔丁基-1-(4-乙基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0129] 1-[3-叔丁基-1-(4-叔丁基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0130] 1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-咪唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0131] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0132] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吡啶基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0133] 1-[3-叔丁基-1-(4-腈基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0134] 1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0135] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2H-色烯基}}脲

[0136] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-(4-吗啡啉基酰基甲氧基)-2H-色烯基}}脲

[0137] 1-[3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0138] 1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0139] 1-[3-叔丁基-1-(4-溴苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0140] 1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基)-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0141] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0142] 1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0143] 1-[3-叔丁基-1-(4-硝基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0144] 1-[3-叔丁基-1-(4-腈基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0145] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(1,2,4-三氮唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0146] 1-[3-叔丁基-1-(4-乙基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0147] 1-[3-叔丁基-1-(4-叔丁基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0148] 1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)

乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0149] 1-[3-叔丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0150] 1-[3-叔丁基-1-(3,4-二氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0151] 1-(3-叔丁基-5-异噁唑基)-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0152] 1-(5-叔丁基-3-异噁唑基)-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0153] 1-[1-叔丁基-3-(4-甲基苯基)-1H-4-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0154] 1-[3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0155] 1-[(3-叔丁基-1-萘基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0156] 1-[4-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-2-咪唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0157] 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

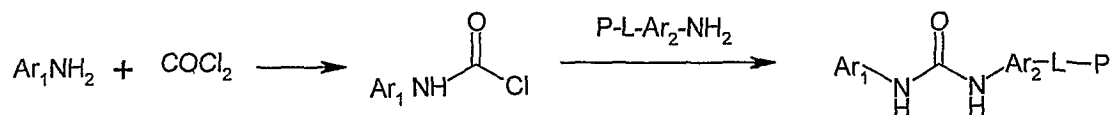
[0158] 及其可药用盐或溶剂化物。

[0159] 式 I 的化合物的制备：

[0160] 式 I 的化合物可以由下面的几种方法制备，优选方法 3。

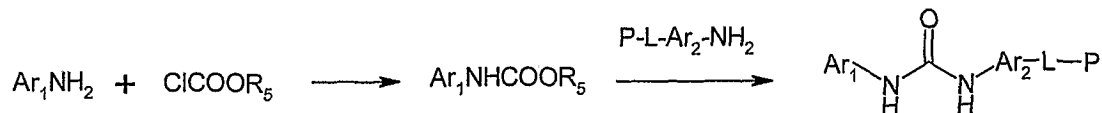
[0161] 方法 1

[0162]



[0163] 方法 2

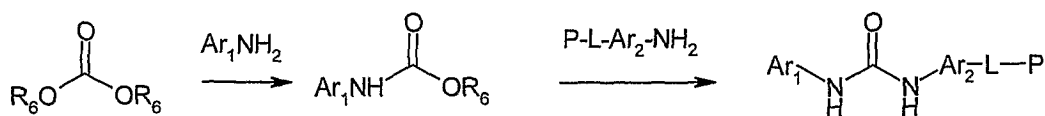
[0164]



$\text{R}_5 = \text{OPh}, \text{CCl}_3$

[0165] 方法 3

[0166]



[0167] $\text{R}_6 = \text{CCl}_3, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{Imidiazole}, \text{Triazole}$

[0168] 上述三种方法的反应次序可以颠倒,即光气,氯甲酸酯或碳酸酯可以先与 $P-L-Ar_2-NH_2$ 反应,生成的中间体再与 Ar_1NH_2 反应。 Ar_1, Ar_2, L, P 的定义同通式 I。

[0169] 在方法 1 中,一种杂环胺溶于二氯甲烷,氯仿或二氯乙烷中,加入碳酸氢钠或者碳酸钾的水溶液,冰水浴中冷却,加入光气,搅拌 5-30 分钟,得到的中间体与另一杂环胺在无水的非质子性溶剂中(如 THF,乙醚,甲苯,二氧六环,二氯甲烷,乙酸乙酯等)于 0-45℃ 反应 2-24 小时得到式 I 的化合物。

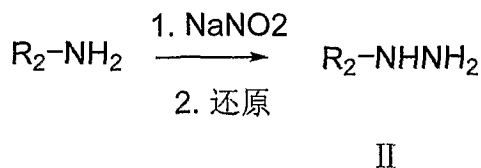
[0170] 在方法 2 中,一种杂环胺溶于二氯甲烷,氯仿或二氯乙烷中,加入适当的碱(如三乙胺等),然后加入氯甲酸酯,于 0-85℃ 反应 2-24 小时,得到的中间体与另一杂环胺在无水的非质子性溶剂中(如 THF,乙醚,甲苯,二氧六环,二氯甲烷,乙酸乙酯等)于 0-110℃ 反应 2-24 小时得到式 I 的化合物。

[0171] 在方法 3 中,一种杂环胺溶于二氯甲烷,氯仿或二氯乙烷中,加入适当的碱(如三乙胺等),然后加入碳酸酯,于 -20-45℃ 反应 2-24 小时,得到的中间体与另一杂环胺在无水的非质子性溶剂中(如 THF,乙醚,甲苯,二氧六环,二氯甲烷,乙酸乙酯等)于 0-110℃ 反应 2-240 小时得到式 I 的化合物。

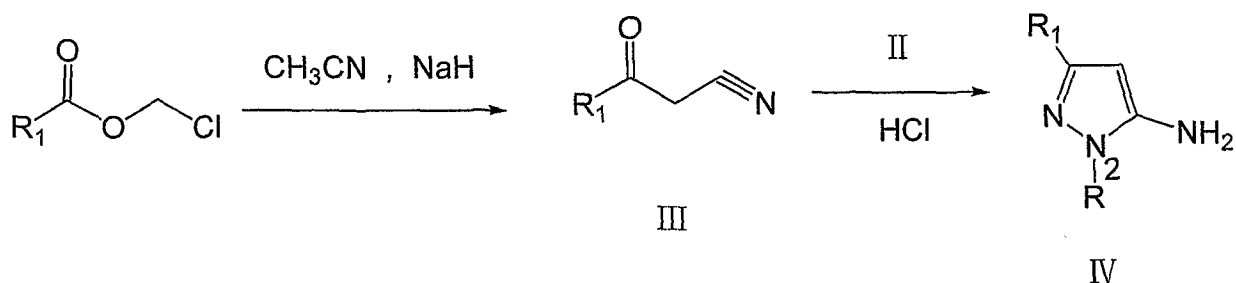
[0172] Ar_1NH_2 根据结构的不同,分别由以下路线合成。 R_1, R_2 定义同通式 I。

[0173] (1) 3-氨基吡唑类

[0174]



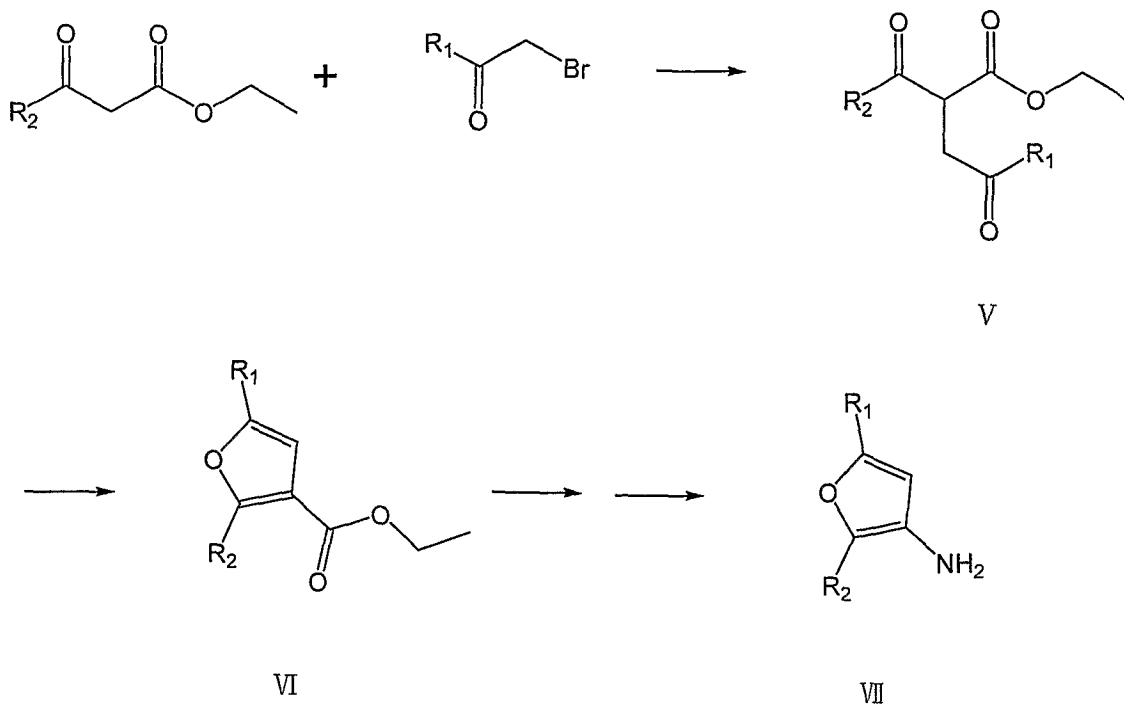
[0175]



[0176] 胺于 -10-10℃ 经过重氮化反应得到重氮盐,重氮盐经亚硫酸钠或氯化亚锡还原得到肼 II。取代的氯甲基酯在无水四氢呋喃中,在氢化钠等碱的作用下与无水乙腈回流反应得到中间体 III; III 和 II 在酸性条件下,在乙醇中回流 16-48 小时,得到 3-氨基吡唑 IV。

[0177] (2) 3-氨基咪唑类

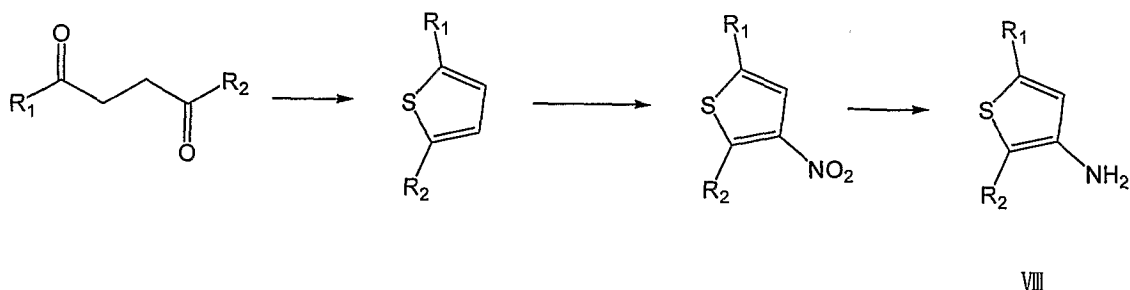
[0178]



[0179] 酰基乙酸乙酯在强碱（钠，氢化钠，乙醇钠等）的作用下与 α -溴代酮反应，得到的二酮酯 V 在乙醇等溶剂中和硫酸或盐酸反应得到 3-呋喃甲酸乙酯 VI，3-呋喃甲酸乙酯 VI 和水合肼以及甲酸反应得到 3-氨基呋喃类化合物 VII。

[0180] (3) 3-氨基噻吩类

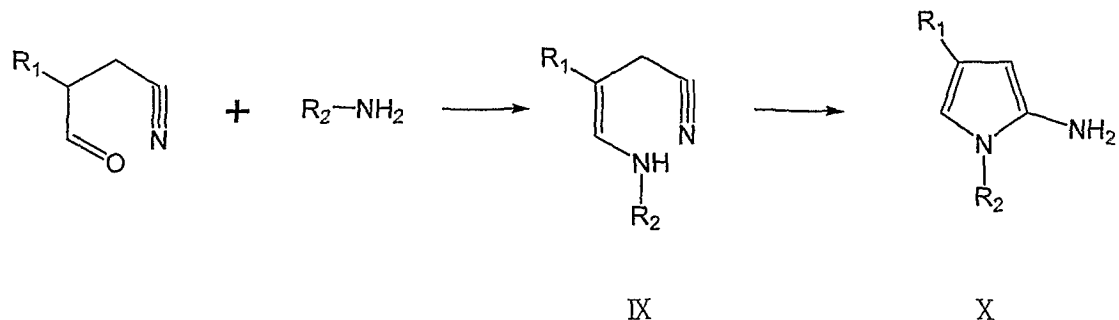
[0181]



[0182] 二酮和 Lawesson's 试剂在无水的非质子性溶剂中回流反应 1-10 小时得到取代的噻吩，然后经浓硝酸硝化，铁 / 盐酸或催化氢化还原得到 3-氨基噻吩类化合物 VIII。

[0183] (4) 2-氨基吡咯类

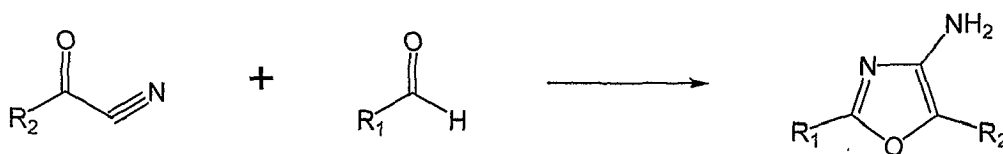
[0184]



[0185] 腈基醛和取代的胺在乙酸 / 水中于 50-90°C 反应 5-30 分钟得到氨基腈 IX，IX 在乙醇钠的存在下于室温环合生成 2-氨基吡咯类化合物 X。

[0186] (5) 4-氨基噁唑类

[0187]

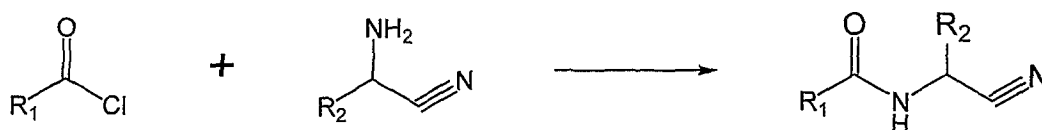


XI

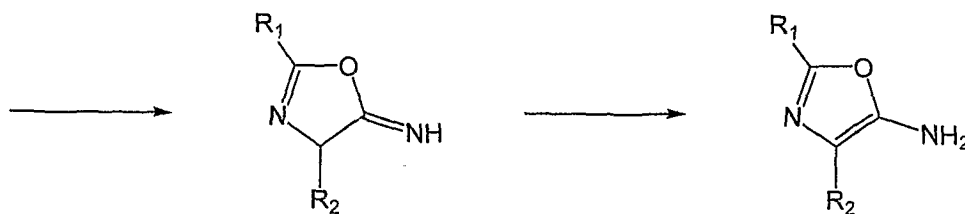
[0188] 酰基腈, 醛, 无水乙酸铵在乙酸中回流 3-6 小时, 得到 4-氨基噁唑类化合物 XI。

[0189] (6) 5-氨基噁唑类

[0190]



XII



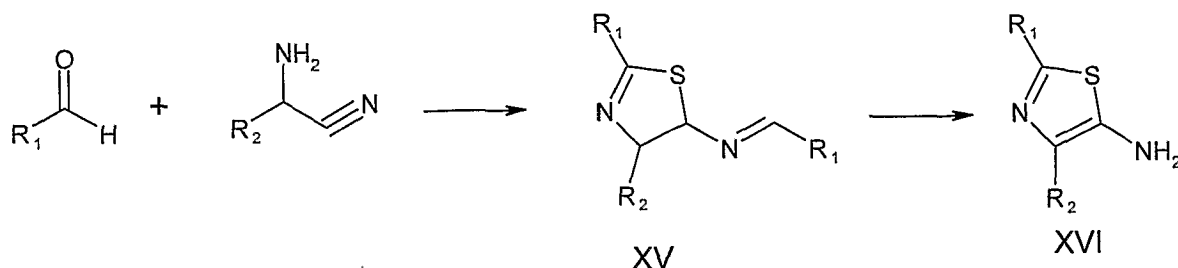
XIII

XIV

[0191] 酰氯与腈基胺在 0°C, 在四氢呋喃等溶剂中反应得到酰胺 XII, XII 溶解在干燥的二氯甲烷中, 加入乙硫醇, 通入干燥氯化氢气体, 反应 5-30 分钟, 得到的产品 XIII 于 0°C, 在干燥的吡啶中通入硫化氢至饱和, 4 小时后得到 5-氨基噁唑类化合物 XIV。

[0192] (7) 5-氨基噻唑类

[0193]



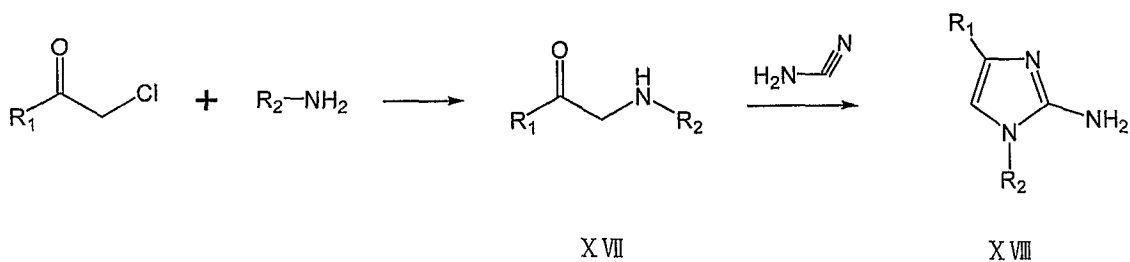
XV

XVI

[0194] 醛, 氨基腈, 硫磺溶于干燥的甲醇或乙醇, 滴加三乙胺, 加热到 50°C, 反应 1-3 小时, 得到产物 XV, XV 经盐酸或对甲苯磺酸水解得到 5-氨基噻唑 XVI。

[0195] (8) 2-氨基咪唑类

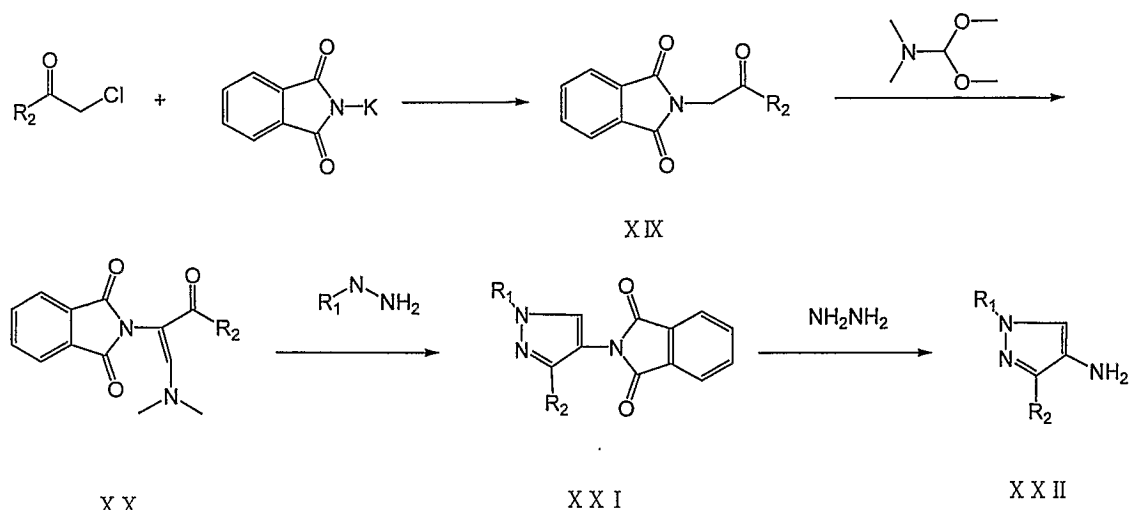
[0196]



[0197] 在碱（碳酸氢钾，碳酸钾等）存在下， α -氯代酮与取代的胺在 DMF 等溶剂中反应得到 α -氨基酮 XVII，XVII 在乙醇等溶剂中和脞胺回流 12 小时得到 2-氨基咪唑 XVIII。

[0198] (9) 4-氨基吡唑类

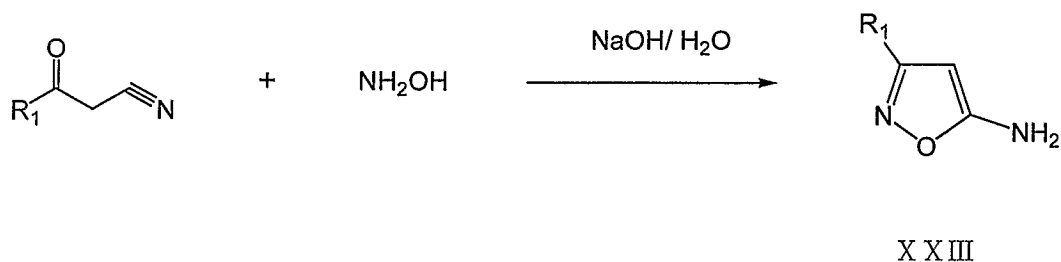
[0199]



[0200] 氯代酮与邻苯二甲酰亚胺钾盐在 DMF 中于 70°C 反应 2 小时，得到化合物 XIX，XIX 与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛在 DMF 中于 100°C 反应 12 小时，得到化合物 XX。XX 和取代的脞在 90% 乙醇中回流 12 小时得到化合物 XXI，XXI 在乙醇中脞解得到 4-氨基吡唑 XXII。

[0201] (10) 5-氨基异噁唑类

[0202]



[0203] 脞基酮再碱性条件下于 50-100°C 与盐酸羟胺反应，得到 5-氨基异噁唑 XXIII。

[0204] 本领域技术人员应该意识到，本发明化合物也可以以其可药用盐或溶剂化物的形式使用。通式 I 化合物的生理学上可接受的盐包括由药学上可接受的无机酸或有机酸或者无机碱或有机碱形成的常规的盐以及季铵的酸加成盐。合适的酸盐的更具体的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、steroid、鞣酸等的

盐。其它的酸,如草酸,虽然其本身并非药学上可接受的,但可以用于制备用作中间体的盐,以获得本发明化合物及其可药用盐。合适的碱盐的更具体的例子包括钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N, N' - 二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N- 甲基葡糖胺和普鲁卡因盐。此后涉及到本发明的化合物时,包括通式 I 化合物及其可药用盐和溶剂化物。

[0205] 本发明还包括本发明化合物的前药,该前药一经给药,即通过代谢过程进行化学转化,之后变成具有活性的药物。通常,这类前药是本发明化合物的功能性衍生物,其在体内容易转化成所需的式 (I) 的化合物。例如,在“Design Of Prodrugs”, H BundSaard, Elsevier 编辑,1985 中描述了选择和制备适宜前药衍生物的常规方法。

[0206] 本发明也包括本发明化合物的活性代谢物。

[0207] 本发明的另一个方面涉及药物组合物,其含有本发明化合物和至少一种药学上可接受的载体,其可用于体内治疗并具有生物相容性。所述药物组合物可以根据不同给药途径而制备成各种形式。本发明所提及的化合物也可以被制备成各种药学可接受的盐。

[0208] 本发明的化合物对 PPAR 的激动作用可以用下述方法进行测定。将 THP-1 细胞悬浮于含有 15% 胎牛血清, 0.02nM 2- 巯基乙醇的 RPMI 培养基中,细胞浓度为 $1-2 \times 10^6$ 个细胞 /mL,然后在 96 孔平板上铺板 (每孔含 0.2mL)。实验化合物在 DMSO 中溶解,然后用培养基稀释,使 DMSO 的终浓度为 5%。向每孔加入 25 μ L 实验化合物溶液或仅有 DMSO 的培养基 (对照)。

[0209] 将细胞与实验化合物的系列稀释液一起于 37 $^{\circ}$ C 保温 30 分钟,然后加入 IFN- γ (100U/mL) 与 LPS (5mg/mL),并继续保温 18-24 小时,于 1600RPM 离心 10 分钟终止保温。用市售的 ELISA 试剂盒分析上清液中的 TNF- α 含量。将本发明的化合物以 0.1-3 μ M 的浓度进行实验。代表性的本发明的化合物可以在实验中抑制 TNF- α 释放。

[0210] 表 1 部分本发明化合物对 TNF- α 的抑制作用 (3 μ M)

[0211]

化合物	抑制率 (%)	化合物	抑制率 (%)	化合物	抑制率 (%)
实施例 2	34.47	实施例 24	60.56	实施例 44	19.01
实施例 3	59.22	实施例 26	62.50	实施例 45	22.54
实施例 6	24.27	实施例 32	101.49	实施例 47	12.68
实施例 7	58.74	实施例 33	84.82	实施例 48	4.93
实施例 9	57.28	实施例 34	67.56	实施例 55	68.94
实施例 10	33.50	实施例 35	83.93	实施例 56	78.03
实施例 11	30.99	实施例 37	34.51	实施例 57	83.71
实施例 14	14.08	实施例 38	11.97	实施例 58	6.06
实施例 17	56.25	实施例 39	45.77	实施例 59	36.74

实施例 20	43.75	实施例 40	61.27	实施例 60	14.02
实施例 21	95.24	实施例 42	51.41	实施例 61	19.32
实施例 22	87.20	实施例 43	16.90	实施例 62	79.55

[0212] 本发明化合物的药物组合物可以以下面的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，局部用药，非肠道用药，如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内给药方式。

[0213] 当口服用药时，本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂、胶囊、水溶液或水悬浮液。其中，片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。

[0214] 当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官，如眼睛、皮肤或下肠道神经性疾病时，可根据不同的患面或器官将本发明化合物制成不同的局部用药制剂形式，具体说明如下：

[0215] 当眼部局部施用时，本发明化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基烷醇盐。对于眼用，也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。

[0216] 当皮肤局部施用时，本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式，其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苯醇和水。

[0217] 本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

[0218] 另外需要指出，本发明化合物的使用剂量和使用方法取决于诸多因素，包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100mg/kg 体重 / 天，其中最优化剂量在 5mg/kg-10mg/kg 体重 / 天。

具体实施方式

[0219] 本发明用下述的中间体和实施例进一步说明，这些中间体和实施例不构成对本发明的限制。

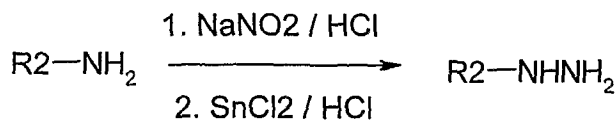
[0220] 化合物熔点由 YRT-3 型熔点仪测定，温度未经校正。¹H-NMR

[0221] 光谱由 Bruker ARX 400 型核磁仪测定。FAB 质谱由 Zabspect 高分辨磁质谱仪测定。

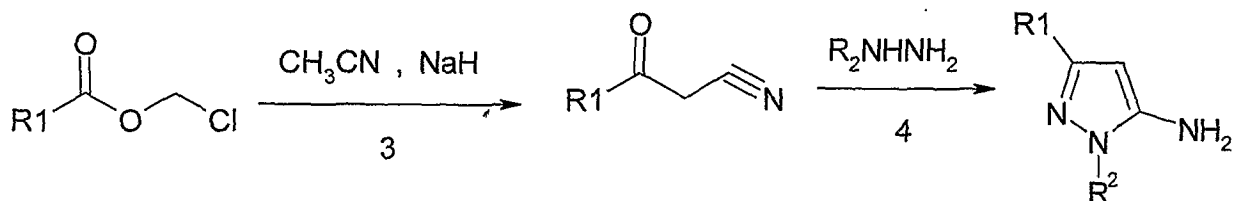
[0222] 中间体的制备

[0223] 由芳香胺制备 2,5-二取代的 3-氨基吡唑的一般操作 A

[0224]



[0225]



[0226] 1. 芳香胺 (0.04mol) 加入 40mL 浓盐酸中, 搅拌, 冷却到 -5°C , 析出白色细小颗粒状晶体。慢慢滴加亚硝酸钠溶液 (2.90g 亚硝酸钠溶于 20mL 水), 控制温度不超过 0°C , 加完后反应 1 小时。

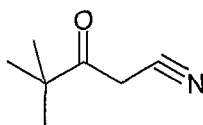
[0227] 2. 18.0g 氯化亚锡溶于 50mL 浓盐酸, 冷却到 -5°C , 滴加步骤 1 制备的重氮盐溶液, 析出白色晶体, 反应 1 小时, 过滤, 滤饼干燥即得产品芳香肼盐酸盐。

[0228] 3. 30mL 无水 THF 在 0°C 加入氢化钠 (0.6g, 60%, 0.015mol), 搅拌下加入取代的羧酸氯甲酯 (0.01mol) 和无水乙腈 (0.82g, 0.02mol), 加完后先室温反应 1 小时, 然后加热回流 24 小时。冷却, 倒入 100mL 冰水中, 用稀盐酸调到 pH 4, 乙酸乙酯提取, 干燥, 浓缩, 得到粗品。不纯化, 直接用于下一步的反应。

[0229] 4. 步骤 3 得到的酰基乙腈 (1.25g, 0.01mol) 和步骤 2 得到的芳香肼盐酸盐加入到 50mL 乙醇中, 滴加 2.0mL 浓盐酸, 加热回流 12-24 小时。冷却, 倒入 100mL 冰水中, 用稀氢氧化钠调到 pH 12, 乙酸乙酯提取, 干燥, 将得到的粗产物经硅胶柱层析, 得到白色固体产品。

[0230] 中间体 1

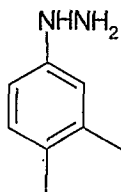
[0231]



[0232] 标题化合物以对特丁基氯甲酯为原料如一般操作 A, 步骤 3 所述制备, 得浅黄色油状物。

[0233] 中间体 2

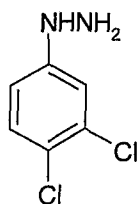
[0234]



[0235] 标题化合物以 3,4-二甲基苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1, 2 所述制备, 得白色固体。

[0236] 中间体 3

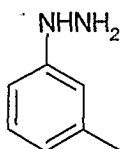
[0237]



[0238] 标题化合物以 3,4-二氯苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1,2 所述制备, 得白色固体。

[0239] 中间体 4

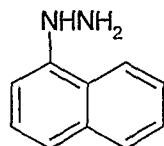
[0240]



[0241] 标题化合物以 3-甲基苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1,2 所述制备, 得白色固体。

[0242] 中间体 5

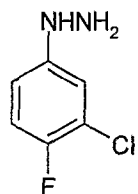
[0243]



[0244] 标题化合物以 1-萘胺为原料如一般操作 A, 步骤 1,2 所述制备, 得白色固体。

[0245] 中间体 6

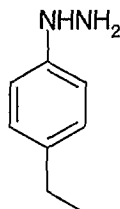
[0246]



[0247] 标题化合物以 3-氯 4-氟苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1,2 所述制备, 得白色固体。

[0248] 中间体 7

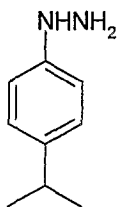
[0249]



[0250] 标题化合物以 4-乙基苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1,2 所述制备, 得白色固体。

[0251] 中间体 8

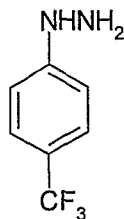
[0252]



[0253] 标题化合物以 4-异丙基苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1, 2 所述制备, 得白色固体。

[0254] 中间体 9

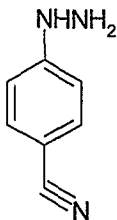
[0255]



[0256] 标题化合物以 4-三氟甲基苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1, 2 所述制备, 得白色固体。

[0257] 中间体 10

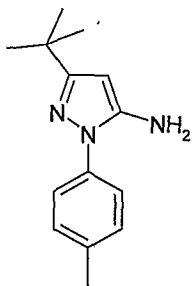
[0258]



[0259] 标题化合物以 4-腈基苯胺为原料如一般操作 A, 步骤 1, 2 所述制备, 得白色固体。

[0260] 中间体 11

[0261]

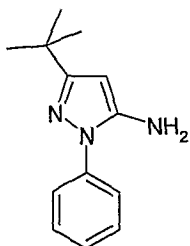


[0262] 标题化合物以中间体 1 和对甲基苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0263] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :7.40 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J = 3.08\text{Hz}$), 5.50 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

[0264] 中间体 12

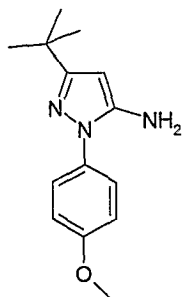
[0265]



[0266] 标题化合物以中间体 1 和苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0267] 中间体 13

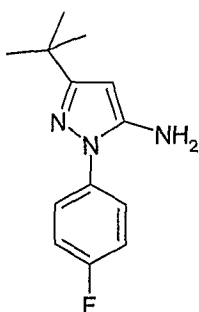
[0268]



[0269] 标题化合物以中间体 1 和对甲氧基苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0270] 中间体 14

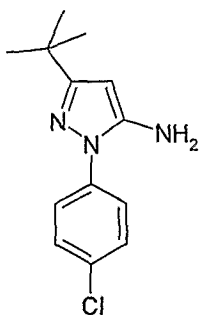
[0271]



[0272] 标题化合物以中间体 1 和对氟苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0273] 中间体 15

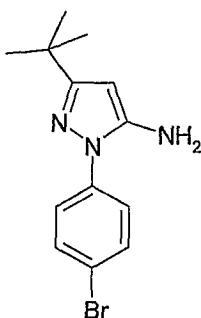
[0274]



[0275] 标题化合物以中间体 1 和对氯苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0276] 中间体 16

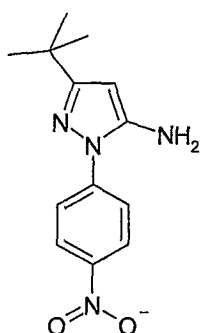
[0277]



[0278] 标题化合物以中间体 1 和对溴苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0279] 中间体 17

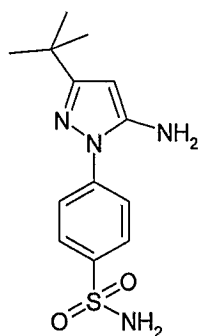
[0280]



[0281] 标题化合物以中间体 1 和对硝基苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得黄色固体。

[0282] 中间体 18

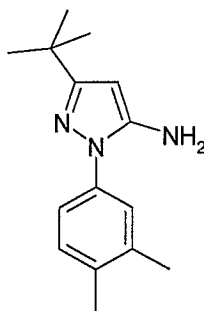
[0283]



[0284] 标题化合物以中间体 1 和对氨基磺酰基苯肼为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0285] 中间体 19

[0286]

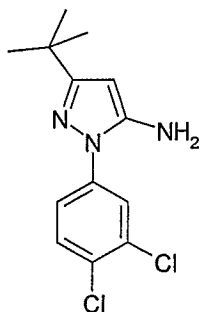


[0287] 标题化合物以中间体 1 和中间体 2 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.18-7.30 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

[0289] 中间体 20

[0290]

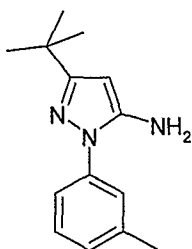


[0291] 标题化合物以中间体 1 和中间体 3 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0292] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.76 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.30 (s, 9H)。

[0293] 中间体 21

[0294]

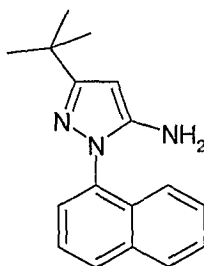


[0295] 标题化合物以中间体 1 和中间体 4 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

[0297] 中间体 22

[0298]

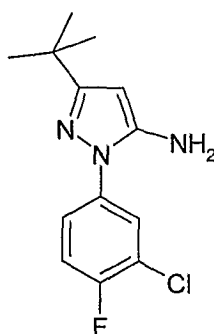


[0299] 标题化合物以中间体 1 和中间体 5 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0300] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7. 89-7. 91 (m, 2H), 7. 51-7. 55 (m, 5H), 5. 59 (s, 1H), 3. 50 (s, 2H), 1. 34 (s, 9H)。

[0301] 中间体 23

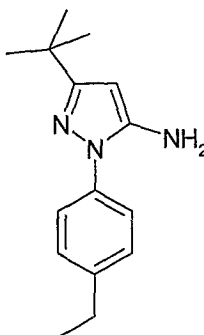
[0302]



[0303] 标题化合物以中间体 1 和中间体 6 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0304] 中间体 24

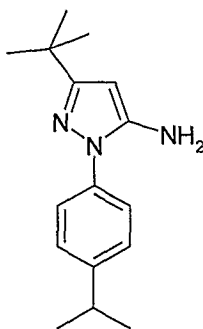
[0305]



[0306] 标题化合物以中间体 1 和中间体 7 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0307] 中间体 25

[0308]

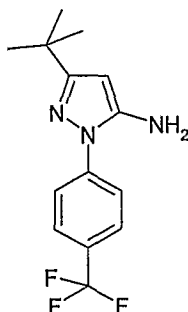


[0309] 标题化合物以中间体 1 和中间体 8 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.44 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.51 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.25 (d, 3H), 1.24 (d, 3H)。

[0311] 中间体 26

[0312]

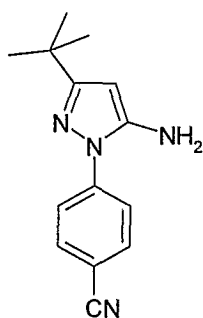


[0313] 标题化合物以中间体 1 和中间体 9 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0314] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.77 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.56 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[0315] 中间体 27

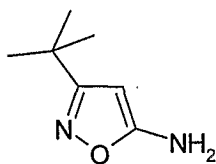
[0316]



[0317] 标题化合物以中间体 1 和中间体 10 为原料如一般操作 A, 步骤 4 所述制备, 得白色固体。

[0318] 中间体 28

[0319]

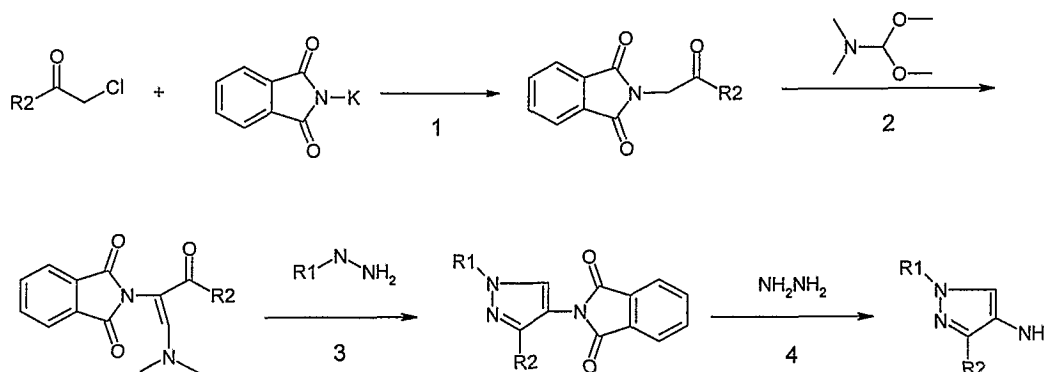


[0320] 在 50mL 圆底瓶中加入特戊酰基乙腈 (中间体 1) 1.25g (0.01mol), 氢氧化钠 (0.84g, 0.021mol) 以及水 10mL, 搅拌, 加热到 50℃, 分批加入盐酸羟胺 (0.76g, 0.011mol)。加完后升温到 100℃, 反应 4 小时, 冷却, 乙酸乙酯提取, 干燥, 柱分离, 得白色片状固体 1.23g, 收率 88.0%。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 5.03 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.27 (s, 9H)。

[0322] 由 α -氯代酮制备 1,3-二取代-4-氨基吡唑类的一般操作 B

[0323]



[0324] 1. α -氯代酮 (0.01mol) 溶于 10mL DMF, 加入邻苯二甲酰亚胺钾盐 (0.01mol), 70℃ 反应 2 小时, 冷却, 倒到 100mL 冰水中, 析出白色固体, 过滤, 干燥得到产品。

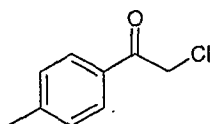
[0325] 2. 步骤 1 得到的产品 (0.01mol) 溶于 20mL DMF, 滴加 N, N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (1.44g, 0.012mol), 100℃ 反应 12 小时, 补加 N, N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (1.44g, 0.012mol), 继续反应 24 小时, 冷却, 倒到 100mL 冰水中, 乙酸乙酯提取, 干燥, 柱分离, 得到白色固体产品。

[0326] 3. 步骤 2 得到的产品 (0.01mol) 溶于 100mL 90% 乙醇, 加入取代的肼 (0.011mol), 加热回流 12 小时, 冷却, 析出固体, 过滤, 滤饼用无水乙醚洗涤, 干燥得到白色固体产品。

[0327] 4. 步骤 3 得到的产品 (0.01mol) 溶于 100mL 乙醇, 滴加 85% 的水合肼溶液 (0.04mol), 加热回流 2 小时, 析出白色固体, 冷却, 浓缩, 加入 20mL 乙醚, 过滤, 滤饼用无水乙醚洗涤, 合并滤液, 浓缩, 柱分离, 得到白色粉末状产品。

[0328] 中间体 29

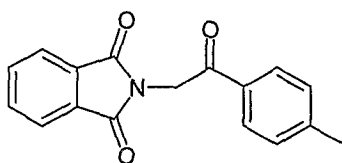
[0329]



[0330] 无水三氯化铝 (5.60g, 0.04mol) 悬浮于 40mL 无水甲苯中, 搅拌, 室温下慢慢滴加氯乙酰氯 (4.52g, 0.04mol), 三氯化铝逐渐溶解, 慢慢升温到 80℃ 反应 2 小时, 冷却, 倒入 100g 碎冰和 10mL 浓盐酸形成的溶液中, 分液, 水层用甲苯提取三次, 合并甲苯层, 依次用 10% 氢氧化钠, 水, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 柱分离, 得到产品, 收率 86.3%。

[0331] 中间体 30

[0332]

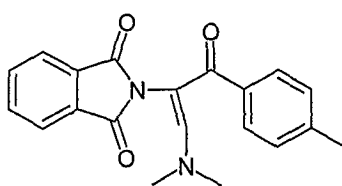


[0333] 标题化合物以中间体 29 和邻苯二甲酰亚胺钾盐为原料如一般操作 B, 步骤 1 所述制备, 得白色固体, 收率 87.8%。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.88-7.91 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[0335] 中间体 31

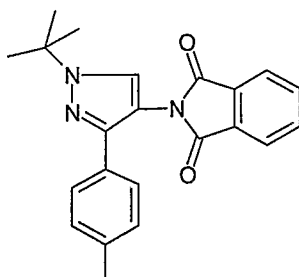
[0336]



[0337] 标题化合物以中间体 30 为原料如一般操作 B, 步骤 2 所述制备, 得白色固体, 收率 61.5%。

[0338] 中间体 32

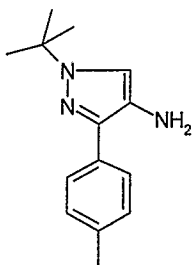
[0339]



[0340] 标题化合物以中间体 31 为原料如一般操作 B, 步骤 3 所述制备, 得白色固体, 收率 72.3%。

[0341] 中间体 33

[0342]

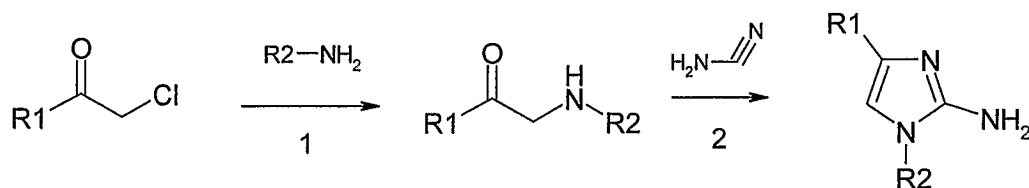


[0343] 标题化合物以中间体 32 为原料如一般操作 B, 步骤 4 所述制备, 得白色固体, 收率 82.6%。

[0344] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.21-7.26 (m, 5H), 2.68 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0345] 由 α -氯代酮制备 1,4-二取代-2-氨基咪唑类的一般操作 C

[0346]

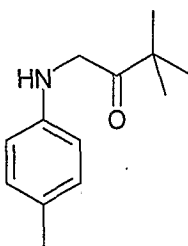


[0347] 1. α -氯代酮 (0.012mol) 与芳胺 (0.01mol) 溶于 20mLDMF, 加入碳酸氢钠 (1.26g, 0.015mol), 75°C 反应 48 小时, 冷却, 倒入 100mL 冰水中, 析出固体, 过滤, 干燥得到产品。收率 99.2%。

[0348] 2. 步骤 1 得到的产品 (0.01mol), 氰胺 (4.23g, 0.10mol) 在 100mL 乙醇中回流 12 小时。浓缩, 残余物加入水, 用乙酸乙酯提取三次, 合并有机层, 依次用稀氢氧化钠溶液, 水, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 柱分离得到白色固体产品。

[0349] 中间体 34

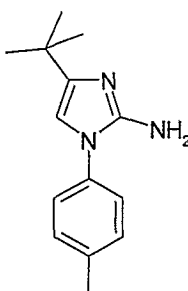
[0350]



[0351] 标题化合物以对甲基苯胺和特戊酰基甲基氯为原料如一般操作 C, 步骤 1 所述制备, 得白色固体, 收率 99.2%。

[0352] 中间体 35

[0353]



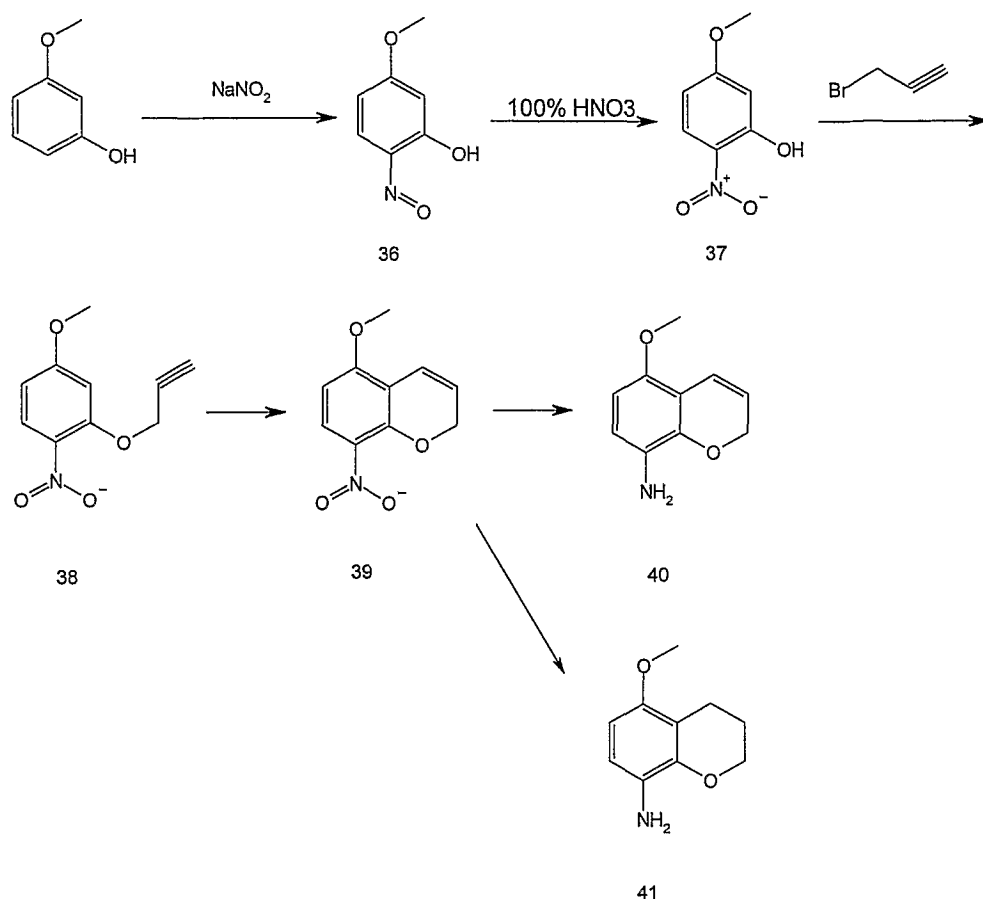
[0354] 标题化合物以中间体 35 为原料如一般操作 C, 步骤 2 所述制备, 得白色固体, 收率 56.7%。

[0355] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.26 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。

[0356] P-L-Ar₂NH₂ 根据结构的不同, 可以由以下路线合成。

[0357] 1. 8-氨基-5-甲氧基-2H-色烯的合成。

[0358]



[0359] (1) 3-甲氧基苯酚 (4.96g, 0.04mol) 溶于 50mL 丙酸, 冷却至 -10°C , 滴加 0.5mL 丙酸酐, 分批加入亚硝酸钠 (2.90g, 0.042mol), 析出棕色固体, 反应 1 小时, 倒入 250mL 冰水中, 过滤, 水洗, 干燥得到 4.03g 中间体 36, 为棕黄色固体。

[0360] (2) 中间体 36 (1.53g, 0.01mol) 溶于 16mL 丙酸, 冷却至 -12°C , 滴加发烟硝酸 (1.26g, 0.02mol), 搅拌 2 小时, 倒入 50mL 冰水中, 析出固体, 过滤, 水洗, 干燥得到 1.38g 中间体 37, 为棕黄色固体, 收率 77.4%。

[0361] (3) 中间体 37 (1.69g, 0.01mol) 溶于 15mL DMF, 加入 3-溴丙炔 (1.43g, 0.012mol), 70°C 反应 6 小时, 冷却, 倒入冰水中, 析出土黄色固体, 过滤, 洗涤, 干燥, 得到 1.87g 中间体 38, 为棕黄色固体, 收率 90.3%。

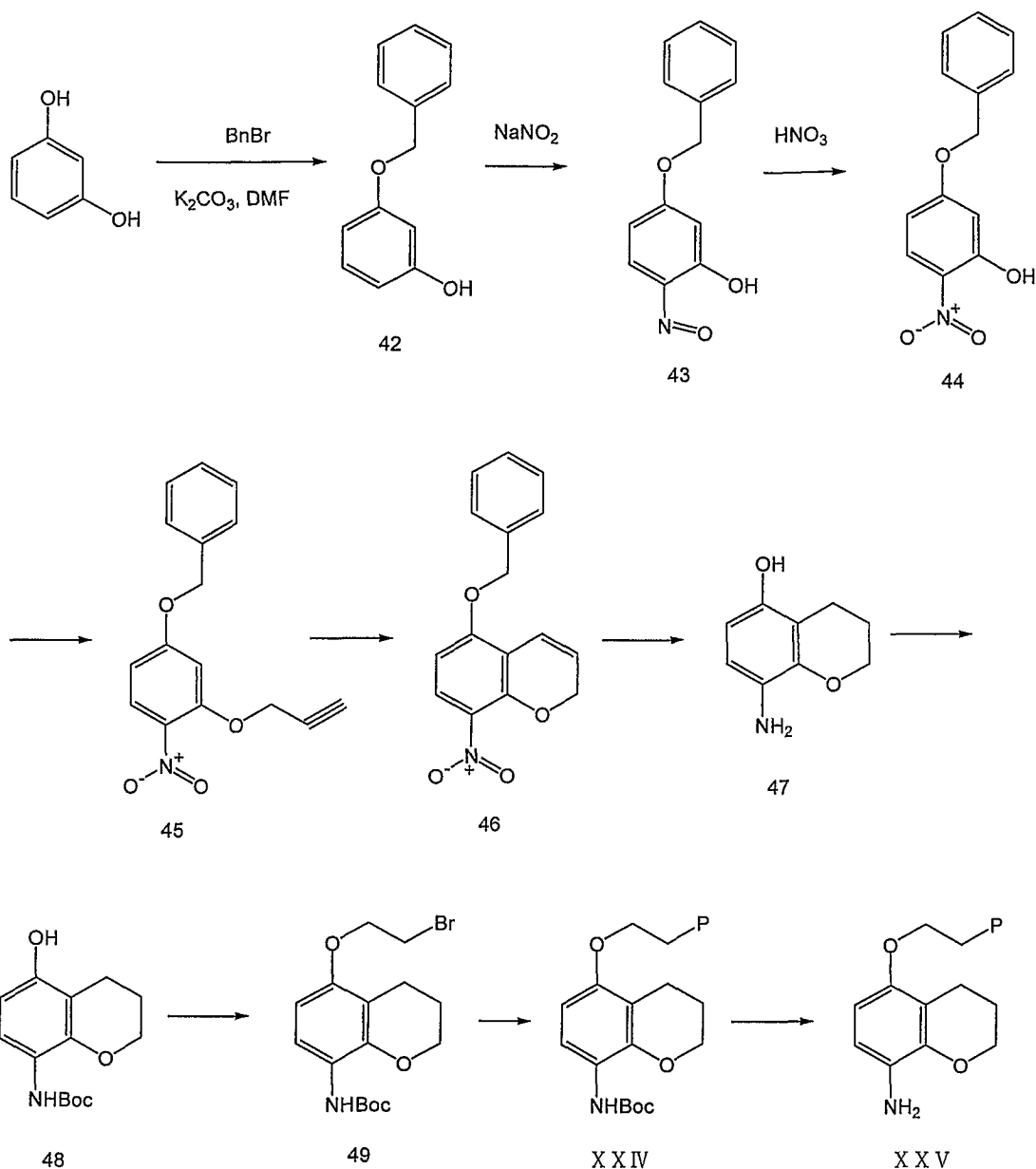
[0362] (4) 中间体 38 (8.46g, 0.041mol) 溶于 88mL N,N-二乙基苯胺, 加热到 $180-210^{\circ}\text{C}$ 反应 1-6 小时, 冷却, 倒入 500mL 冷稀盐酸中, 过滤, 滤液用乙酸乙酯提取三次, 合并乙酸乙酯层, 饱和食盐水洗, 干燥, 柱分离得到 1.84g 中间体 39, 为黄色固体, 收率 21.8%。

[0363] (5) 中间体 39 (1.24g, 6mmol) 溶于 50mL 乙酸乙酯和 50mL 乙醇, 分批加入二水合氯化亚锡 (5.41g, 24mmol), 反应液变混浊, 加热回流 8 小时, 冷却, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 直至出现明显分层, 分液, 水层用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱分离得到 0.64g 中间体 40, 收率 59.9%。

[0364] (6) 中间体 39 (1.04g, 0.005mol) 溶于 50mL 无水乙醇, 加入 0.2g 钯 / 炭, 升温到 70°C , 滴加 1.0mL 水合肼 (85%), 升温回流 4 小时, 冷却, 过滤, 滤液干燥, 浓缩得到 0.62g 中间体 41, 收率 72.5%。

[0365] 2,8-氨基-3,4-二氢-5-取代烷氧基-2H-色烯。P 的定义同通式 I。

[0366]



[0367] (1) 间苯二酚 (44.0g, 0.40mol) 溶于 150mLDMF, 加入无水碳酸钾 (66.24g, 0.48mol), 冰水浴冷却下滴加溴苄 (47.88g, 0.28mol), 加毕反应 5 小时, 倒入冷稀盐酸中, 使显酸性, 乙酸乙酯提取三次, 合并乙酸乙酯层, 饱和食盐水洗, 干燥, 柱分离得到 26.25g 中间体 42, 为无色油状物, 放置后变为白色固体, 收率 46.9%。

[0368] (2) 中间体 43 以中间体 42 为原料, 按照合成中间体 37 的方法制备, 为棕色固体, 收率 74.1%。

[0369] (3) 中间体 44 以中间体 43 为原料, 按照合成中间体 38 的方法制备, 为棕色固体, 收率 89.0%。

[0370] (4) 中间体 45 以中间体 44 为原料, 按照合成中间体 39 的方法制备, 为棕色固体, 收率 95.0%。

[0371] (5) 中间体 46 以中间体 45 为原料, 按照合成中间体 40 的方法制备, 为黄色固体, 收率 20-25%。

[0372] (6) 5.0g 中间体 46 溶于 100mL 无水乙醇, 滴加 2 滴盐酸, 加入 2.0g 钯 / 炭, 加热至 60℃, 滴加 10.0mL 水合肼 (85%), 升温回流 6 小时, 冷却, 过滤, 滤液干燥, 浓缩, 残余物溶于 100mL 二氯甲烷, 加入 3.0mL 三乙胺, 冰水浴冷却, 滴加 4.0g (Boc)₂O, 然后室温反应过夜, 倒入水中, 二氯甲烷提取, 干燥, 柱分离得到 1.69g 中间体 48, 为白色粉末状固体。

[0373] (7) 中间体 48 (2.20g, 8.3mmol) 溶于 50mL 乙腈, 加入 1.37g 无水碳酸钾, 滴加 1, 2- 二溴丙烷 (6.23g, 33mmol), 加热回流 72 小时, 浓缩, 残余物加入 30mL 水, 乙酸乙酯提取三次, 合并乙酸乙酯层, 饱和食盐水洗, 干燥, 柱分离得到 0.83g 中间体 49, 并且回收原料 1.61g。

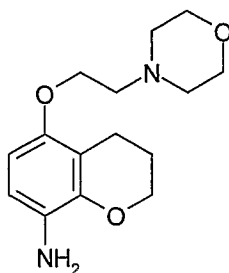
[0374] (8) 合成中间体 XXV 的一般操作 C。

[0375] a. 中间体 49 (1.86g, 5mmol) 溶于 20mL DMF, 加入 0.83g 无水碳酸钾, 加入 HP (6mmol), 80℃ 反应 1-6 小时, 冷却, 倒入冷水中, 乙酸乙酯提取, 干燥, 柱分离得到化合物 XXIV。

[0376] b. 化合物 XXIV (2mmol) 溶于 20mL 二氯甲烷, 冷却至 -5℃, 滴加 2.0mL 三氟乙酸, 反应 2 小时, 浓缩, 残余物加入 30mL 水, 用 1N 氢氧化钠调到 pH 10, 乙酸乙酯提取, 干燥, 浓缩, 得到 XXV 的粗品, 不纯化, 直接用于下一步的反应。

[0377] 中间体 50

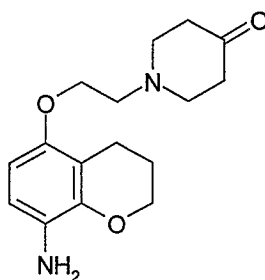
[0378]



[0379] 标题化合物以中间体 49 和吗啡啉为原料如一般操作 C 所述制备。

[0380] 中间体 51

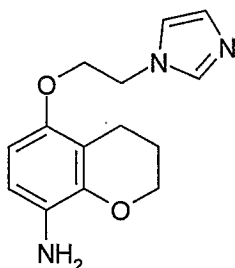
[0381]



[0382] 标题化合物以中间体 49 和 4- 哌啶酮为原料如一般操作 C 所述制备。

[0383] 中间体 52

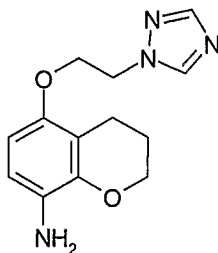
[0384]



[0385] 标题化合物以中间体 49 和咪唑为原料如一般操作 C 所述制备。

[0386] 中间体 53

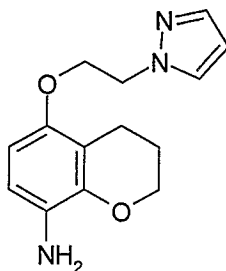
[0387]



[0388] 标题化合物以中间体 49 和 1,2,4-三氮唑为原料如一般操作 C 所述制备。

[0389] 中间体 54

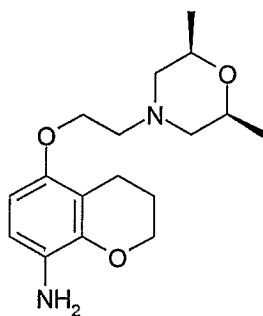
[0390]



[0391] 标题化合物以中间体 49 和吡唑为原料如一般操作 C 所述制备。

[0392] 中间体 55

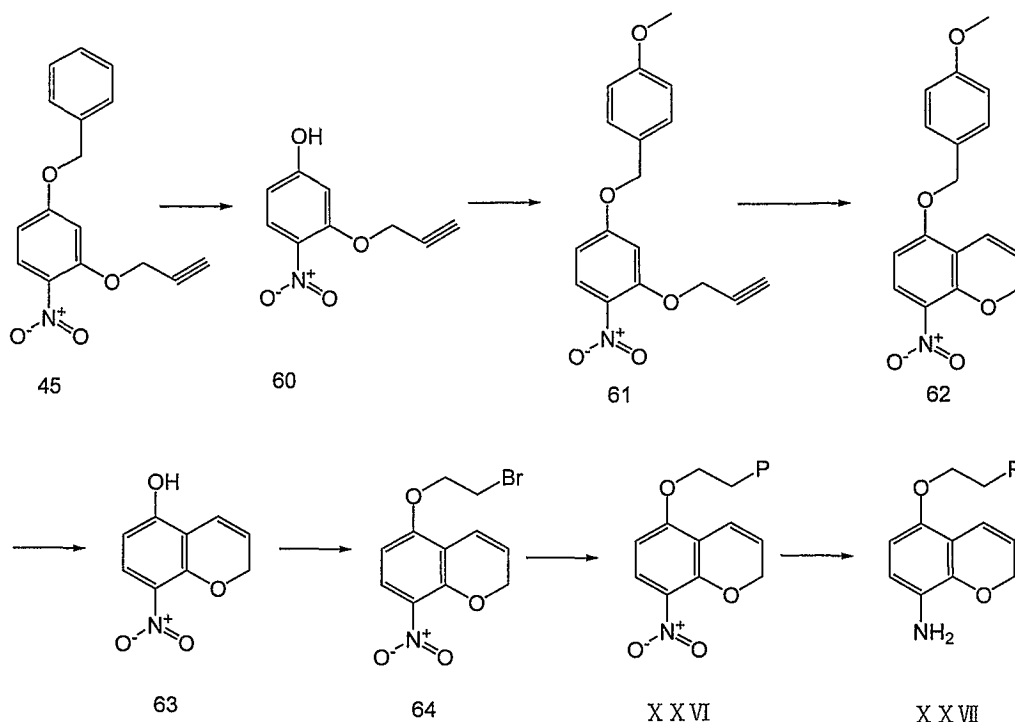
[0393]



[0394] 标题化合物以中间体 49 和顺式 -2,6-二甲基吗啡啉为原料如一般操作 C 所述制备。

[0395] 中间体 56

[0396]



[0409] (1) 中间体 45 (70.83g, 0.25mol) 溶于 300mL 乙酸乙酯, 加入 300mL 氢溴酸, 加热回流 8 小时, 减压蒸馏, 残余物柱分离得到 31.1g 中间体 60, 为红棕色固体, 收率 64.4%。

[0410] (2) 中间体 60 (38.26g, 0.198mol) 溶于 200mL DMF, 加入无水碳酸钾 (32.84g, 0.24mol), 加入对甲氧基氯苄 (6mmol), 室温反应 8 小时, 倒入冷水中, 析出棕黄色固体, 过滤, 干燥, 得到 58.96g 中间体 61, 收率 95.0%。

[0411] (3) 以中间体 61 为原料, 采用中间体 46 的制备方法, 得到黄色的 中间体 62, 收率 20-45%。

[0412] (4) 中间体 61 (18.2g, 0.058mol) 溶于 150mL 二氯甲烷, 冷却到 -10°C , 滴加 10.0mL 三氟乙酸, 反应 8 小时, 浓缩, 残余物加入 50mL 水, 用 1N 氢氧化钠调到 pH 10, 乙酸乙酯提取, 干燥, 浓缩, 柱分离得到 7.5g 中间体 63, 为黄色固体。

[0413] (5) 中间体 63 (5.97g, 31mmol) 溶于 150mL 乙腈, 加入 5.13g 无水碳酸钾, 滴加 1, 2-二溴丙烷 (23.23g, 124mmol), 加热回流 2.5 小时, 浓缩, 残余物加入 50mL 水, 乙酸乙酯提取三次, 合并乙酸乙酯层, 饱和食盐水洗, 干燥, 柱分离得到 4.69g 中间体 64, 为黄色固体, 收率 34.4%。

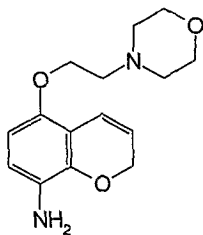
[0414] (6) 合成中间体 XXVII 的一般操作 D。

[0415] a. 中间体 64 (1.50g, 5mmol) 溶于 20mL DMF, 加入 0.83g 无水碳酸钾, 加入 HP (6mmol), 80°C 反应 2-6 小时, 冷却, 倒入冷水中, 乙酸乙酯提取, 干燥, 柱分离得到化合物 XXVI。

[0416] b. 化合物 XXVI (5mmol) 溶于 50mL 乙酸乙酯和 50mL 乙醇, 分批加入二水合氯化亚锡 (4.50g, 20mmol), 反应液变混浊, 加热回流 8 小时, 冷却, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 直至出现明显分层, 分液, 水层用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 XXVII, 收率 85-95%。不纯化, 直接用于下一步的反应。

[0417] 中间体 65

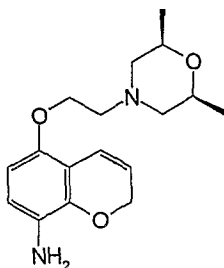
[0418]



[0419] 标题化合物以中间体 64 和吗啡啉为原料如一般操作 D 所述制备。

[0420] 中间体 66

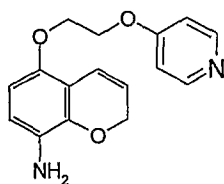
[0421]



[0422] 标题化合物以中间体 64 和顺式 -2,6- 二甲基吗啡啉为原料如一般操作 D 所述制备。

[0423] 中间体 67

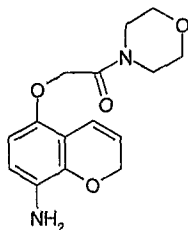
[0424]



[0425] 标题化合物以中间体 64 和 4- 羟基吡啶为原料如一般操作 D 所述制备。

[0426] 中间体 68

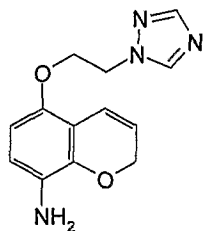
[0427]



[0428] 标题化合物以中间体 63 和 4-(2- 氯乙酰基) 吡啶为原料如一般操作 D 所述制备。

[0429] 中间体 69

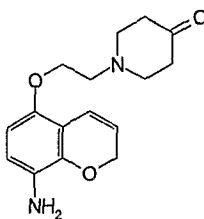
[0430]



[0431] 标题化合物以中间体 64 和 1,2,4- 三氮唑为原料如一般操作 D 所述制备。

[0432] 中间体 70

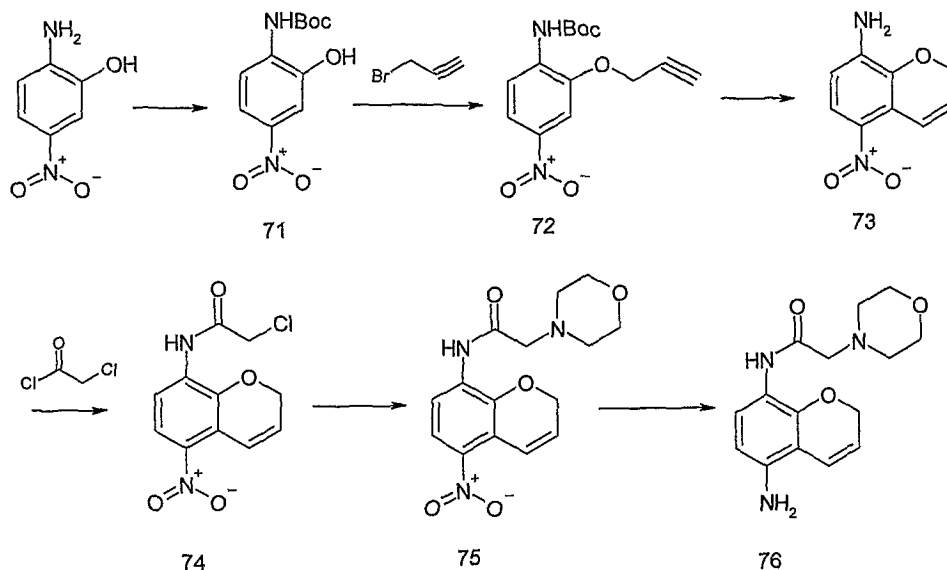
[0433]



[0434] 标题化合物以中间体 64 和 4-哌啶酮为原料如一般操作 D 所述制备。

[0435] 4. 8-氨基-5-取代氨基-2H-色烯。

[0436]



[0437] (1) 2-氨基-5-硝基苯酚 (46.2g, 0.30mol) 溶于 300mL 二氯甲烷, 冷却至 -5°C , 加入三乙胺 (36.3g, 0.33mol), 搅拌下滴加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (72.0g, 0.33mol), 然后加热回流 6 小时。冷却, 倒入 500mL 水中, 分液, 水层用二氯甲烷提取 2 次, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 中间体 71, 为黄色粘稠的固体。

[0438] (2) 上步得到的中间体 71 溶于 200mL DMF, 加入无水碳酸钾 (41.4g, 0.30mol) 和 3-溴丙炔 (35.7g, 0.30mol), 加热至 70°C 反应 8 小时, 冷却, 倒入水中, 析出黄色固体, 乙酸乙酯 / 石油醚重结晶得到 30.5g 中间体 72。

[0439] (3) 中间体 72 (15.32g) 溶于 100mL N, N-二乙基苯胺, 加热到 180°C 反应 4 小时, 减压蒸馏, 除去溶剂, 残余物经柱分离得到 7.94g 中间体 73, 为黄色固体, 收率 78.8%。

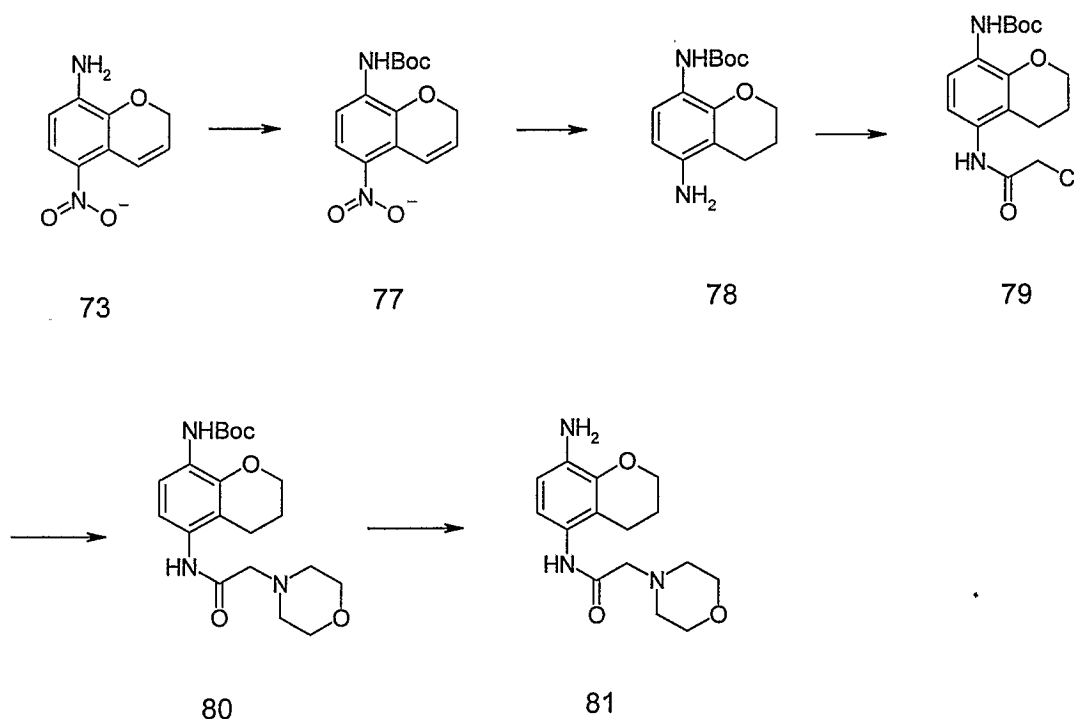
[0440] (4) 中间体 73 (1.92g, 10mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷, 冷却至 -5°C , 加入三乙胺 (1.21g, 11mmol), 搅拌下滴加氯乙酰氯 (1.24g, 11mmol), 回流 24 小时, 冷却, 倒入水中, 二氯甲烷提取, 干燥, 柱分离得到 1.53g 中间体 74, 为黄色固体, 收率 57.3%。

[0441] (5) 中间体 74 (1.34g, 5mmol) 溶于 10mL DMF, 加入无水碳酸钾 (0.83g, 6mmol) 和吗啡啉 (0.52g, 6mmol), 80°C 反应 4 小时, 倒入水中, 乙酸乙酯提取, 干燥, 柱分离得到 1.48g 中间体 75, 为黄色固体, 收率 92.7%。

[0442] (6) 中间体 75 (640mg, 2mmol) 溶于 30mL 乙酸乙酯和 30mL 乙醇, 分批加入二水合氯化亚锡 (1.80g, 8mmol), 反应液变混浊, 加热回流 8 小时, 冷却, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 直至出现明显分层, 分液, 水层用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到 545mg 中间体 76, 收率 94.3%。不纯化, 直接用于下一步的反应。

[0443] 5. 5-氨基-8-取代氨基-2H-色烯。

[0444]



[0445] (1) 中间体 73(1.92g, 10mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷, 冷却至 0℃, 加入三乙胺(1.21g, 11mmol), 搅拌下滴加 (Boc)₂O(2.38g, 11mmol), 回流 48 小时, 冷却, 倒入水中, 二氯甲烷提取, 干燥, 柱分离得到 1.34g 中间体 77, 为黄色固体, 收率 45.9%。

[0446] (2) 中间体 77(1.5g, 5.14mmol) 溶于 50mL 乙醇, 加入 0.3g 钨 / 炭, 加热至 60℃, 滴加 2.0mL 水合肼 (85%), 升温回流 1 小时, 冷却, 过滤, 滤液干燥, 浓缩, 得到 1.39g 中间体 78。

[0447] (3) 将中间体 78 溶于 30mL 二氯甲烷, 加入 1.2mL 三乙胺, 冰水浴冷却, 滴加氯乙酰氯 (0.68g, 6mmol), 反应 2 小时, 倒入水中, 二氯甲烷提取, 干燥, 柱分离得到 378mg 中间体 79, 为白色粉末状固体。

[0448] (4) 中间体 79(534mg, 1.57mmol) 溶于 10mL DMF, 加入无水碳酸钾 (324mg, 2.35mmol) 和吗啡啉 (204mg, 2.35mmol), 80℃ 反应 4 小时, 倒入水中, 乙酸乙酯提取, 干燥, 柱分离得到 313mg 中间体 80, 为白色颗粒状固体, 收率 50.9%。

[0449] (5) 中间体 80(313mg, 0.8mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷, 冷却至 0℃, 滴加 1.5mL 三氟乙酸, 反应 4 小时, 浓缩, 残余物加入 30mL 水, 用 1N 氢氧化钠调到 pH 10, 乙酸乙酯提取, 干燥, 浓缩, 得到 176mg 中间体 81 的粗品, 不纯化, 直接用于下一步的反应。

[0450] 实施例

[0451] 实施例 1 : 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)] 脲

[0452] 在 50mL 三口瓶中加入 20mL 干燥的二氯甲烷, 冷却到 -10℃, 加入三光气 (109mg, 0.36mmol), 滴加 0.4mL 干燥的三乙胺, 慢慢滴加中间体 41(180mg, 1.0mmol) 溶于 10mL 干燥二氯甲烷的溶液, 反应 1 小时。加入中间体 11(138mg, 0.6mmol), 升温至室温, 然后加热回流 48 小时。冷却, 倒入 50mL 水中, 用二氯甲烷提取 3 次, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无

水硫酸钠干燥,柱分离(洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯)得到 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)]脲 94mg,为白色晶体,收率 21.8%。

[0453] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) δ : 8.84(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.77(d, 1H, $J = 8.96\text{Hz}$), 7.33-7.37(m, 4H), 6.41(d, 1H, $J = 9.00\text{Hz}$), 6.33(s, 1H), 4.14(t, 2H, $J = 4.76\text{Hz}$), 3.71(s, 3H), 2.50(t, 2H), 2.37(s, 3H), 1.88(p, 2H), 1.25(s, 9H)。

[0454] MS(FAB)m/z: 435.1[M+1]⁺。

[0455] 实施例 2: 1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-甲氧基-2H-色烯基)]脲

[0456] 采用实施例 1 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 15,中间体 41 改为中间体 40,得到标题化合物,为白色固体。

[0457] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) δ : 8.91(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.52-7.60(m, 4H), 6.65(d, 1H, $J = 10.08\text{Hz}$), 6.50(d, 1H, $J = 9.28\text{Hz}$), 6.36(s, 1H), 5.87(m, 1H), 4.76(t, 2H, $J = 1.68\text{Hz}$), 3.74(s, 3H), 1.26(s, 9H)。

[0458] MS(FAB)m/z: 453.0[M+1]⁺。

[0459] 实施例 3: 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-甲氧基-2H-色烯基)]脲

[0460] 采用实施例 1 的制备方法,将其中的中间体 41 改为中间体 40,得到标题化合物,为白色固体。

[0461] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) δ : 8.83(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.81(d, 1H, $J = 9.24\text{Hz}$), 7.33-7.37(m, 4H), 6.65(d, 1H, $J = 8.12\text{Hz}$), 6.50(d, 1H, $J = 9.24\text{Hz}$), 6.33(s, 1H), 5.85(m, 1H), 4.75(t, 2H, $J = 1.68\text{Hz}$), 3.74(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.26(s, 9H)。

[0462] MS(FAB)m/z: 433.1[M+1]⁺。

[0463] 实施例 4: 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{5-[8-[2-(4-吗啡啉基)乙酰胺基]-2H-色烯基]}脲

[0464] 采用实施例 1 的制备方法,将其中的中间体 41 改为中间体 76,得到标题化合物,为白色固体。

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ : 9.46(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.17-7.26(m, 4H), 6.85(d, 1H), 6.71(d, 1H, $J = 1.36\text{Hz}$), 6.40(s, 1H), 6.36(d, 1H, $J = 10.64\text{Hz}$), 5.76(m, 1H), 4.76(t, 2H), 3.78(t, 4H), 3.04(s, 2H), 2.62(t, 4H), 2.35(s, 3H), 1.33(s, 9H)。

[0466] MS(FAB)m/z: 545.1[M+1]⁺。

[0467] 实施例 5: 1-[3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基]-3-[8-(3,4-二氢-5-甲氧基-2H-色烯基)]脲

[0468] 实施例 2 得到的产物 200mg 溶于 50mL 无水乙醇,加入 0.2g 钯/炭,加热到 60°C,滴加 1.0mL 水合肼,然后加热回流 6 小时,冷却,过滤,滤液浓缩,柱分离得到标题化合物 149mg,为白色固体。

[0469] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.67(d, 1H), 7.32-7.46(m, 5H), 7.18(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.42(s, 1H), 6.35(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.08(t, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.79(s, 3H), 2.62(t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.92(p, 2H), 1.37(s, 9H)。

[0470] MS(FAB)m/z :421.1[M+1]⁺。

[0471] 实施例 6 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0472] 采用实施例 1 的制备方法,将其中的中间体 41 改为中间体 40,得到标题化合物,为白色固体。

[0473] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.69(d,1H, J = 8.4Hz),7.29-7.31(m,3H),7.16(m,2H),6.84(s,1H),6.31-6.34(m,2H),4.04-4.07(m,4H),3.72(t,4H),2.80(t,2H, J = 5.2Hz),2.60(t,2H),2.59(t,4H),2.31(s,3H),1.91(p,2H),1.34(s,9H)。

[0474] MS(FAB)m/z :534.2[M+1]⁺。

[0475] 实施例 7 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-[8-(5-硝基-2H-色烯基)]脲

[0476] 采用实施例 1 的制备方法,将其中的中间体 41 改为中间体 73,得到标题化合物,为白色固体。

[0477] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :8.19(d,1H, J = 9.2Hz),7.87(s,1H),7.71(d,1H, J = 9.2Hz),7.19-7.35(m,5H),6.68(s,1H),6.35(s,1H),6.06(m,1H),4.78(t,2H),2.35(s,3H),1.37(s,9H)。

[0478] MS(FAB)m/z :448.2[M+1]⁺。

[0479] 实施例 8 :1-[3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0480] 在 50mL 三口瓶中加入 20mL 干燥的二氯甲烷,冷却到 -10℃,加入三光气 (109mg, 0.36mmol),慢慢滴加中间体 50 (280mg, 1.0mmol) 溶于 10mL 干燥二氯甲烷的溶液,有白色沉淀产生,反应 1 小时,滴加 0.4mL 干燥的三乙胺,沉淀溶解。加入中间体 12 (129mg, 0.6mmol),升温至室温,反应 5 天,倒入 50mL 水中,用二氯甲烷提取 3 次,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,柱分离(洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯)得到标题化合物 136mg,为白色晶体,收率 26.2%。

[0481] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.67(d,1H, J = 8.4Hz),7.32-7.45(m,2H),7.34(m,3H),7.28(m,1H),7.03(s,1H),6.35(s,1H),6.31(d,1H, J = 10.8Hz),4.04-4.06(m,4H),3.70(t,4H, J = 4.8Hz),2.77(t,2H, J = 5.6Hz),2.56-2.61(m,6H),1.90(p,2H),1.34(s,9H)。

[0482] MS(FAB)m/z :520.2[M+1]⁺。

[0483] 实施例 9 :1-[3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0484] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 14,得到标题化合物,为白色固体。

[0485] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.64(d,1H, J = 8.8Hz),7.38-7.41(m,3H),7.32(s,1H),6.99(m,2H),6.30-6.32(m,2H),4.04-4.08(m,4H),3.71(t,4H, J = 4.8Hz),2.79(t,2H, J = 5.6Hz),2.56-2.59(m,6H),1.90(p,2H),1.32(s,9H)。

[0486] MS(FAB)m/z :538.1[M+1]⁺。

[0487] 实施例 10 :1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二

氢 -5-[2-(4- 吗啡啉基) 乙氧基]-2H- 色烯基}} 脲

[0488] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 15, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0489] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 7.63(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.42(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.34(d, 1H), 4.08(m, 4H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.82(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.62-2.65(m, 6H), 1.94(p, 2H), 1.36(s, 9H)。

[0490] MS(FAB)m/z :554.0[M+1]⁺。

[0491] 实施例 11 :1-[3-叔丁基-1-(4-溴苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0492] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 16, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0493] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 7.64(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.47(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.20(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.08(m, 4H), 3.73(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.83(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.60-2.61(m, 6H), 1.92(p, 2H), 1.36(s, 9H)。

[0494] MS(FAB)m/z :598.0[M+1]⁺。

[0495] 实施例 12 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0496] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 13, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0497] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 7.70(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.35(m, 2H), 7.24(s, 1H), 6.90(m, 2H), 6.52(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.32(d, 1H), 4.08(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.81(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.59-2.63(m, 6H), 1.93(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0498] MS(FAB)m/z :550.1[M+1]⁺。

[0499] 实施例 13 :1-[3-叔丁基-1-(4-氨基磺酰基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0500] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 18, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0501] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 8.80(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.78(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.66(d, 1H), 6.29(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.56(s, 1H), 5.23(t, 2H), 4.12(t, 2H), 3.79(m, 6H), 2.90(t, 2H), 2.63-2.70(m, 6H), 2.00(p, 2H), 1.29(s, 9H)。

[0502] MS(FAB)m/z :599.1[M+1]⁺。

[0503] 实施例 14 :1-[3-叔丁基-1-(4-硝基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0504] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 17, 得到标题化合物, 为黄色固体。

[0505] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 8.13(d, 2H, $J = 9.6\text{Hz}$), 7.84(s, 1H), 7.73(d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.55(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.43(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.29(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.07(m, 4H), 3.72(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.81(t, 2H), 2.58-2.62(m, 6H), 1.91(p, 2H), 1.33(s, 9H)。

[0506] MS(FAB)m/z :565.0[M+1]⁺。

[0507] 实施例 15 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基} 脲

[0508] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 11,中间体 50 改为中间体 59,得到标题化合物,为白色固体。

[0509] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :7.75(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.34(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.25(d, 2H), 6.38(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.64(s, 2H), 4.11(t, 2H, $J = 3.6\text{Hz}$), 3.63-3.67(m, 8H), 2.67(t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.37(s, 3H), 1.95(p, 2H), 1.36(s, 9H)。

[0510] MS(FAB)m/z :548.1[M+1]⁺。

[0511] 实施例 16 :1-(3-叔丁基-5-异噁唑基)-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基} 脲

[0512] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 28,得到标题化合物,为白色固体。

[0513] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :8.59(s, 1H), 7.67(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.36(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 6.12(s, 1H), 4.08-4.10(m, 4H), 3.75(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.83(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.60-2.64(m, 6H), 1.92(p, 2H), 1.30(s, 9H)。

[0514] MS(FAB)m/z :445.1[M+1]⁺。

[0515] 实施例 17 :1-(5-叔丁基-3-异噁唑基)-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基} 脲

[0516] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为 3-氨基-5-叔丁基异噁唑,得到标题化合物,为白色固体。

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :8.75(s, 2H), 7.86(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.37(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.07(s, 1H), 4.23(t, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 4.10(t, 2H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.82(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.61-2.67(m, 6H), 1.99(p, 2H), 1.34(s, 9H)。

[0518] MS(FAB)m/z :445.1[M+1]⁺。

[0519] 实施例 18 :1-[1-叔丁基-3-(4-甲基苯基)-1H-4-吡唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基} 脲

[0520] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 33,得到标题化合物,为白色固体。

[0521] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :7.70(s, 1H), 7.63(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.14-7.17(m, 4H), 6.86(s, 1H), 6.29(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.80(s, 1H), 4.04-4.06(m, 4H), 3.71(t, 4H, $J = 4.0\text{Hz}$), 2.78(t, 2H), 2.56-2.58(m, 6H), 2.36(s, 3H), 1.92(p, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0522] MS(FAB)m/z :534.2[M+1]⁺。

[0523] 实施例 19 :1-[4-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-2-咪唑基]-3-{8-[3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基} 脲

[0524] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 35,得到标题化合物,为白色固体。

[0525] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :11.56(s, 1H), 7.98(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.21-7.26(m, 4H), 6.75(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.37(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.29(t, 2H), 4.08(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.71(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.79(t, 2H), 2.70(t, 2H), 2.58(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.39(s,

3H), 2.32(p, 2H), 1.34(s, 9H)。

[0526] MS(FAB)m/z :534.2[M+1]⁺。

[0527] 实施例 20 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吡啶基)氧基乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0528] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 56,得到标题化合物,为白色固体。

[0529] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :8.44(dd, 2H, J = 4.8Hz, 1.2Hz), 7.79(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.33(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.28(s, 1H), 7.21(d, 2H), 6.91(dd, 2H, J = 4.8Hz, 1.6Hz), 6.43(s, 1H), 6.40(d, 1H, J = 9.2Hz), 6.37(s, 1H), 4.40(t, 2H, J = 5.2Hz), 4.33(t, 2H, J = 5.2Hz), 4.12(t, 2H), 2.58(t, 2H, J = 6.8Hz), 2.36(s, 3H), 1.90(p, 2H), 1.36(s, 9H)。

[0530] MS(FAB)m/z :542.0[M+1]⁺。

[0531] 实施例 21 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0532] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 55,得到标题化合物,为白色固体。

[0533] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :7.71(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.31(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.21(d, 2H), 7.17(s, 1H), 6.31-6.36(m, 3H), 4.08-4.10(m, 4H), 3.71(m, 2H), 2.80-2.86(m, 4H), 2.63(t, 2H, J = 6.4Hz), 2.36(s, 3H), 1.92-1.95(m, 4H), 1.35(s, 9H), 1.17(d, 3H), 1.15(d, 3H)。

[0534] MS(FAB)m/z :562.2[M+1]⁺。

[0535] 实施例 22 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-咪唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0536] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 52,得到标题化合物,为白色固体。

[0537] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :7.88(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.73(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.32(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.15(d, 2H, J = 8.0Hz), 6.93(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.22(d, 1H, J = 8.8Hz), 4.32(t, 2H, J = 4.8Hz), 4.12(t, 2H, J = 5.6Hz), 3.62(t, 2H), 2.35(t, 2H), 2.32(s, 3H), 1.61(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0538] MS(FAB)m/z :515.2[M+1]⁺。

[0539] 实施例 23 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-1,2,4-三氮唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0540] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 53,得到标题化合物,为白色固体。

[0541] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :8.08(s, 1H), 7.82-7.84(m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.32(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.17(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.40(s, 1H), 6.27(d, 1H, J = 9.2Hz), 4.56(t, 2H, J = 4.8Hz), 4.23(t, 2H, J = 4.8Hz), 3.77(t, 2H), 2.33-2.36(m, 5H), 1.69(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0542] MS(FAB)m/z :516.3[M+1]⁺。

[0543] 实施例 24 :1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二

氢-5-[2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0544] 采用实施例8的制备方法,将其中的中间体12改为中间体15,中间体50改为中间体55,得到标题化合物,为白色固体。

[0545] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.63(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.42(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.34(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.16(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.06-4.09(m, 4H), 3.70(m, 2H), 2.80-2.85(m, 4H), 2.63(t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.91-1.95(m, 4H), 1.34(s, 9H), 1.17(d, 3H), 1.15(d, 3H)。

[0546] MS(FAB) m/z :582.1[M+1]⁺。

[0547] 实施例25:1-[3-叔丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0548] 采用实施例8的制备方法,将其中的中间体12改为中间体19,得到标题化合物,为白色固体。

[0549] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.68(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.30(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.08-7.10(m, 2H), 6.80(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.32(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.04-4.06(m, 4H), 3.71(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.79(t, 2H), 2.57-2.61(m, 6H), 2.20-2.21(m, 6H), 1.90(p, 2H), 1.34(s, 9H)。

[0550] MS(FAB) m/z :548.1[M+1]⁺。

[0551] 实施例26:1-[3-叔丁基-1-(3,4-二氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0552] 采用实施例8的制备方法,将其中的中间体12改为中间体20,得到标题化合物,为白色固体。

[0553] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.76(d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.58(d, 1H), 7.43(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.37(d, 1H), 7.17(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.09-4.11(m, 4H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.83(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.61-2.64(m, 6H), 1.94(p, 2H), 1.34(s, 9H)。

[0554] MS(FAB) m/z :588.0[M+1]⁺。

[0555] 实施例27:1-[3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0556] 采用实施例8的制备方法,将其中的中间体12改为中间体21,得到标题化合物,为白色固体。

[0557] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.68(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.21-7.26(m, 4H), 7.11(d, 1H), 6.83(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.32(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.05-4.08(m, 4H), 3.73(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.80(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.57-2.62(m, 6H), 2.32(s, 3H), 1.91(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0558] MS(FAB) m/z :534.2[M+1]⁺。

[0559] 实施例28:1-[(3-叔丁基-1-萘基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0560] 采用实施例8的制备方法,将其中的中间体12改为中间体22,得到标题化合物,为白色固体。

[0561] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.85-7.89(m, 2H), 7.43-7.45(m, 4H), 7.37(d, 1H), 7.04(s, 1H), 6.46(m, 2H), 6.19(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.03(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.97(t, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.70(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.80(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.55-2.57(m, 6H), 1.85(p, 2H), 1.38(s, 9H)。

[0562] MS(FAB) m/z :570.1[M+1]⁺。

[0563] 实施例 29 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-吡啶基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0564] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 54,得到标题化合物,为白色固体。

[0565] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.71(d, 1H), 7.50-7.53(m, 2H), 7.31(d, 2H), 7.21(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.37(s, 1H), 6.30(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.26(t, 1H), 4.52(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.28(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.07(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.54(t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 1.91(p, 2H), 1.36(s, 9H)。

[0566] MS(FAB) m/z :515.1[M+1]⁺。

[0567] 实施例 30 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-哌啶-4-酮基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0568] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 51,得到标题化合物,为白色固体。

[0569] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.73(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.30-7.32(m, 3H), 7.16(d, 2H), 6.85(s, 1H), 6.34-6.35(m, 2H), 4.10(t, 2H), 4.06(t, 2H), 2.91-2.94(m, 6H), 2.62(t, 2H), 2.47(t, 4H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.32(s, 3H), 1.91(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0570] MS(FAB) m/z :546.0[M+1]⁺。

[0571] 实施例 31 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙酰胺基]-2H-色烯基}}脲

[0572] 采用实施例 15 的制备方法,将其中的中间体 59 改为中间体 81,得到标题化合物,为白色固体。

[0573] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.94(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.47(s, 1H), 7.35(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.23(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.36-6.38(m, 2H), 4.12(t, 2H, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.79(t, 4H), 3.18(t, 2H), 2.61-2.68(m, 6H), 2.37(s, 3H), 2.03(p, 2H), 1.36(s, 9H)。

[0574] MS(FAB) m/z :547.2[M+1]⁺。

[0575] 实施例 32 :1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0576] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 26,得到标题化合物,为白色固体。

[0577] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.61-7.65(m, 5H), 7.07(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.07-4.09(m, 4H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.82(t, 2H), 2.61-2.64(m, 6H), 1.92(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0578] MS(FAB) m/z :588.0[M+1]⁺。

[0579] 实施例 33 :1-[3-叔丁基-1-(4-乙基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二

氢 -5-[2-(4- 吗啡啉基) 乙氧基]-2H- 色烯基}} 脲

[0580] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 24, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0581] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.70(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.32(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.16(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.93(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.32(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.04-4.06(m, 4H), 3.70(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.78(t, 2H), 2.57-2.61(m, 8H), 1.90(p, 2H), 1.34(s, 9H), 1.18(t, 3H, $J = 7.6\text{Hz}$)。

[0582] MS(FAB) m/z :548.1[M+1]⁺。

[0583] 实施例 34 :1-[3-叔丁基-1-(4-叔丁基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0584] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 25, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0585] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.72(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.34(d, 2H), 7.26(m, 2H), 7.18(s, 1H), 6.34-6.37(m, 3H), 4.08-4.11(m, 4H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.82(t, 2H), 2.62-2.65(m, 6H), 1.94(p, 2H), 1.35(s, 9H), 1.24(d, 3H), 1.23(d, 3H)。

[0586] MS(FAB) m/z :562.1[M+1]⁺。

[0587] 实施例 35 :1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(1-咪唑基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0588] 采用实施例 8 的制备方法, 将其中的中间体 12 改为中间体 26, 中间体 50 改为中间体 52, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0589] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:8.08(s, 1H), 7.91(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.63(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.54(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.46(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.18(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.29(t, 2H, $J = 4.4\text{Hz}$), 4.06(t, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.23(t, 2H), 2.18(t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.34(s, 9H)。

[0590] MS(FAB) m/z :569.3[M+1]⁺。

[0591] 实施例 36 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0592] 在 50mL 三口瓶中加入 20mL 干燥的二氯甲烷, 冷却到 -10°C , 加入三光气 (109mg, 0.36mmol), 慢慢滴加中间体 65 (277mg, 1.0mmol) 溶于 10mL 干燥二氯甲烷的溶液, 有白色沉淀产生, 反应 1 小时, 滴加 0.4mL 干燥的三乙胺, 沉淀溶解。加入中间体 11 (138mg, 0.6mmol), 升温至室温, 反应 5 天, 倒入 50mL 水中, 用二氯甲烷提取 3 次, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱分离 (洗脱体系: 石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到标题化合物 145mg, 为白色晶体, 收率 27.3%。

[0593] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.74(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.33(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.21(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.13(s, 1H), 6.72-6.74(dd, 1H, $J = 8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 6.39(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 6.35(s, 1H), 6.34(s, 1H), 5.72(m, 1H), 4.71(t, 2H, $J = 2.0\text{Hz}$), 4.11(t, 2H), 3.74(t, 4H), 2.82(t, 2H), 2.60(t, 4H), 2.36(s, 3H), 1.35(s, 9H)。

[0594] MS(FAB) m/z :532.2[M+1]⁺。

[0595] 实施例 37 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{3,4-二

氢 -5-[2-(4-吡啶基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0596] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 11,中间体 50 改为中间体 58,得到标题化合物,为白色固体。

[0597] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:8.57(d, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.75(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.38(s, 1H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.12(d, 2H), 6.82(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.27(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.14(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.94(t, 2H), 3.10(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.47(t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.28(s, 3H), 1.82(p, 2H), 1.34(s, 9H)。

[0598] MS(FAB) m/z :526.2[M+1]⁺。

[0599] 实施例 38 :1-[3-叔丁基-1-(4-腈基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0600] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 27,得到标题化合物,为白色固体。

[0601] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.63-7.70(m, 5H), 7.18(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.40(s, 1H), 6.35(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.08-4.11(m, 4H), 3.73(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.84(t, 2H), 2.61-2.65(m, 6H), 1.95(p, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0602] MS(FAB) m/z :545.3[M+1]⁺。

[0603] 实施例 39 :1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{3,4-二氢-5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0604] 采用实施例 8 的制备方法,将其中的中间体 12 改为中间体 23,得到标题化合物,为白色固体。

[0605] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.59(m, 2H), 7.36(m, 1H), 7.10-7.14(m, 2H), 6.88(s, 1H), 6.33-6.36(m, 2H), 4.08-4.11(m, 4H), 3.72(t, 4H, $J = 4.0\text{Hz}$), 2.81(t, 2H), 2.61-2.64(m, 6H), 1.93(p, 2H), 1.34(s, 9H)。

[0606] MS(FAB) m/z :572.2[M+1]⁺。

[0607] 实施例 40 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2H-色烯基}}脲

[0608] 中间体 62(617mg, 2mmol) 溶于 25mL 乙酸乙酯和 25mL 乙醇,分批加入二水合氯化亚锡(1.80g, 8mmol),反应液变混浊,加热回流 8 小时,冷却,加入饱和碳酸氢钠溶液,直至出现明显分层,分液,水层用乙酸乙酯提取 2 次,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到 541mg 还原产物,收率 95%。

[0609] 在 100mL 三口瓶中加入 30mL 干燥的二氯甲烷,冷却到 -10°C,加入三光气(208mg, 0.70mmol),慢慢滴加上步的得到的产物(541mg, 1.9mmol)溶于 20mL 干燥二氯甲烷的溶液,有白色沉淀产生,反应 1 小时,滴加 1.0mL 干燥的三乙胺,沉淀溶解。加入中间体 11(261mg, 1.14mmol),升温至室温,反应 5 天,倒入 50mL 水中,用二氯甲烷提取 3 次,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,柱分离(洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到标题化合物 350mg,为白色晶体,收率 34.2%。

[0610] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.68(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.32-7.35(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.91(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.77(d, 1H), 6.46(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 6.36(s, 1H), 5.68(m, 1H), 4.95(t, 2H), 4.68(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 3.83(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.35(s, 9H)。

[0611] MS(FAB)m/z :526.2[M+1]⁺。

[0612] 实施例 41 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-(4-吗啡啉基乙酰基甲氧基)-2H-色烯基]} 脲

[0613] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 50 改为中间体 59,得到标题化合物,为白色固体。

[0614] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.76(d,1H, J = 9.2Hz),7.34(d,2H, J = 8.4Hz),7.22(d,2H),6.72(d,1H, J = 10.0Hz),6.35-6.38(m,2H),5.73(m,1H),4.71(s,2H),4.64(s,2H),3.55-3.67(m,8H),2.36(s,3H),1.36(s,9H)。

[0615] MS(FAB)m/z :546.2[M+1]⁺。

[0616] 实施例 42 :1-[3-叔丁基-1-(4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲

[0617] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 14,得到标题化合物,为白色固体。

[0618] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.67(d,1H, J = 8.4Hz),7.43(m,2H),7.07-7.11(m,3H),6.73(d,1H, J = 10.4Hz),6.58(s,1H),6.38(d,1H, J = 9.2Hz),6.35(s,1H),5.73(m,1H),4.71(t,2H, J = 2.0Hz),4.11(t,2H, J = 5.2Hz),3.75(t,4H),2.83(t,2H),2.61(t,4H),1.35(s,9H)。

[0619] MS(FAB)m/z :536.2[M+1]⁺。

[0620] 实施例 43 :1-[3-叔丁基-1-(4-氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲

[0621] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 15,得到标题化合物,为白色固体。

[0622] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.65(d,1H, J = 8.8Hz),7.43(d,2H),7.35(d,2H, J = 8.8Hz),7.10(s,1H),6.74(d,1H, J = 10.0Hz),6.68(s,1H),6.36-6.38(m,2H),5.72(m,1H),4.69(t,2H, J = 2.0Hz),4.10(t,2H, J = 5.2Hz),3.74(t,4H, J = 4.4Hz),2.81(t,2H, J = 4.8Hz),2.59(t,4H),1.35(s,9H)。

[0623] MS(FAB)m/z :552.2[M+1]⁺。

[0624] 实施例 44 :1-[3-叔丁基-1-(4-溴苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲

[0625] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 16,得到标题化合物,为白色固体。

[0626] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.65(d,1H),7.50(d,2H, J = 8.8Hz),7.36(d,2H, J = 8.8Hz),7.12(s,1H),6.77(s,1H),6.73(d,1H, J = 10.4Hz),6.38(d,1H, J = 7.2Hz),6.36(s,1H),5.72(m,1H),4.69(t,2H, J = 1.6Hz),4.10(t,2H, J = 1.6Hz),3.74(t,4H, J = 4.4Hz),2.82(t,2H, J = 4.8Hz),2.60(t,4H),1.34(s,9H)。

[0627] MS(FAB)m/z :598.0[M+1]⁺。

[0628] 实施例 45 :1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-5-吡唑基)-3-{8-[5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基]} 脲

[0629] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 12,得到标题化合物,

为白色固体。

[0630] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.71(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.45(d, 2H), 7.40(t, 2H), 7.29(t, 1H), 7.20(s, 1H), 6.72(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.69(s, 1H), 6.36-6.38(m, 2H), 5.71(m, 1H), 4.69(t, 2H, $J = 2.0\text{Hz}$), 4.09(t, 2H), 3.73(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.81(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.59(t, 4H), 1.36(s, 9H)。

[0631] MS(FAB) m/z :518.1[M+1]⁺。

[0632] 实施例 46 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0633] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 13,得到标题化合物,为白色固体。

[0634] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.72(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.33(d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.25(s, 1H), 6.88(d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$), 6.75(d, 1H), 6.73(s, 1H), 6.36(d, 1H), 6.33(s, 1H), 5.70(m, 1H), 4.67(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.10(t, 2H), 3.77(s, 3H), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.80(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.59(t, 4H), 1.35(s, 9H)。

[0635] MS(FAB) m/z :548.1[M+1]⁺。

[0636] 实施例 47 :1-[3-叔丁基-1-(4-三氟甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0637] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 26,得到标题化合物,为白色固体。

[0638] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.65(m, 5H), 7.07(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.73(d, 1H, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.40(s, 1H), 6.38(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.70(m, 1H), 4.70(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.10(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.74(t, 4H, $J = 4.0\text{Hz}$), 2.82(t, 2H), 2.60(t, 4H), 1.36(s, 9H)。

[0639] MS(FAB) m/z :586.1[M+1]⁺。

[0640] 实施例 48 :1-[3-叔丁基-1-(4-硝基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0641] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 17,得到标题化合物,为黄色固体。

[0642] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:8.18(d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.74(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.55(d, 1H), 7.30(s, 1H), 6.71(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.39(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.70(m, 1H), 4.68(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.09(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.81(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.60(t, 4H), 1.34(s, 9H)。

[0643] MS(FAB) m/z :563.0[M+1]⁺。

[0644] 实施例 49 :1-[3-叔丁基-1-(4-腈基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0645] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 27,得到标题化合物,为白色固体。

[0646] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.64-7.70(m, 5H), 7.15(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.74(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.40(s, 1H), 6.38(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.73(m, 1H), 4.71(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.11(t, 2H, $J = 4.4\text{Hz}$), 3.74(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.83(t, 2H), 2.61(t, 4H), 1.34(s,

9H)。

[0647] MS(FAB)m/z :543.1[M+1]⁺。

[0648] 实施例 50 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(1-1,2,4-三氮唑基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

[0649] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 65 改为中间体 69,得到标题化合物,为白色固体。

[0650] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :8.10(s,1H),7.86(s,1H),7.83(d,1H,J = 8.0Hz),7.38(s,1H),7.32(d,2H,J = 8.4Hz),7.18(d,2H),6.39(s,1H),6.36(d,1H),6.29(d,1H,J = 9.2Hz),5.47(m,1H),4.55(t,2H,J = 4.8Hz),4.44(t,2H),4.28(t,2H,J = 4.8Hz),2.33(s,3H),1.35(s,9H)。

[0651] MS(FAB)m/z :514.2[M+1]⁺。

[0652] 实施例 51 :1-[3-叔丁基-1-(4-乙基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

[0653] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 24,得到标题化合物,为白色固体。

[0654] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.74(d,1H,J = 8.8Hz),7.36(d,2H,J = 8.4Hz),7.25(d,2H),7.14(s,1H),6.73(d,1H,J = 10.0Hz),6.35-6.40(m,3H),5.72(m,1H),4.71(t,2H,J = 2.0Hz),4.12(t,2H),3.75(t,4H),2.84(t,2H),2.62-2.68(m,6H),1.36(s,9H),1.22(t,3H)。

[0655] MS(FAB)m/z :546.0[M+1]⁺。

[0656] 实施例 52 :1-[3-叔丁基-1-(4-叔丁基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

[0657] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 25,得到标题化合物,为白色固体。

[0658] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.74(d,1H,J = 9.2Hz),7.34(d,2H),7.26(d,2H),7.15(s,1H),6.73(d,1H,J = 10.0Hz),6.43(s,1H),6.39(d,1H,J = 9.2Hz),6.35(s,1H),5.72(m,1H),4.71(t,2H,J = 2.0Hz),4.09(t,2H,J = 5.2Hz),3.73(t,4H),2.81(t,2H),2.59(t,4H),1.36(s,9H),1.24(d,3H),1.22(d,3H)。

[0659] MS(FAB)m/z :560.1[M+1]⁺。

[0660] 实施例 53 :1-[3-叔丁基-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

[0661] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 23,得到标题化合物,为白色固体。

[0662] ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ :7.60(m,2H),7.38(m,1H),7.08-7.14(m,3H),6.72(d,1H,J = 9.6Hz),6.38(d,1H,J = 8.8Hz),6.35(s,1H),5.72(m,1H),4.70(t,2H,J = 1.6Hz),4.10(t,2H,J = 5.2Hz),3.74(t,4H,J = 4.4Hz),2.83(t,2H),2.61(t,4H),1.34(s,9H)。

[0663] MS(FAB)m/z :570.0[M+1]⁺。

[0664] 实施例 54 :1-[3-叔丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}} 脲

[0665] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 19,得到标题化合物,为白色固体。

[0666] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.72(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.12-7.21(m, 4H), 6.72(d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$), 6.60(s, 1H), 6.38(d, 1H), 6.34(s, 1H), 5.70(m, 1H), 4.68(t, 2H, $J = 2.0\text{Hz}$), 4.10(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.74(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.82(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.60(t, 4H), 2.23(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.35(s, 9H)。

[0667] MS(FAB) m/z :546.0[M+1] $^+$ 。

[0668] 实施例 55 :1-[3-叔丁基-1-(3,4-二氯苯基)-1H-5-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0669] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 20,得到标题化合物,为白色固体。

[0670] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.67(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.23(s, 1H), 6.71(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.36(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 6.35(s, 1H), 5.69(m, 1H), 4.68(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.10(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.73(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.82(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.60(t, 4H), 1.34(s, 9H)。

[0671] MS(FAB) m/z :586.0[M+1] $^+$ 。

[0672] 实施例 56 :1-(3-叔丁基-5-异噁唑基)-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0673] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 28,得到标题化合物,为白色固体。

[0674] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:9.27(s, 1H), 7.74(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.40(s, 1H), 6.67(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.37(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 6.13(s, 1H), 5.63(m, 1H), 4.62(t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 4.10(t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.77(t, 4H, $J = 4.4\text{Hz}$), 2.83(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 2.69(t, 4H), 1.30(s, 9H)。

[0675] MS(FAB) m/z :443.0[M+1] $^+$ 。

[0676] 实施例 57 :1-(5-叔丁基-3-异噁唑基)-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0677] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为 3-氨基-5-叔丁基异噁唑,得到标题化合物,为白色固体。

[0678] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:8.77(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.86(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.75(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.42(d, 1H, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.02(s, 1H), 5.76(m, 1H), 4.84(t, 2H, $J = 2.0\text{Hz}$), 4.12(t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.76(t, 4H), 2.84(t, 2H), 2.62(t, 4H), 1.36(s, 9H)。

[0679] MS(FAB) m/z :443.0[M+1] $^+$ 。

[0680] 实施例 58 :1-[1-叔丁基-3-(4-甲基苯基)-1H-4-吡唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0681] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 33,得到标题化合物,为白色固体。

[0682] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:7.67-7.70(m, 2H), 7.18-7.20(m, 4H), 6.73(d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 6.68(s, 1H), 6.36(d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 5.72(m, 1H), 5.49(s, 1H), 4.71(t, 2H, $J =$

2. 0Hz), 4. 11 (t, 2H), 3. 76 (t, 4H), 2. 83 (t, 2H), 2. 62 (t, 4H), 2. 39 (s, 3H), 1. 46 (s, 9H)。

[0683] MS(FAB)m/z :532. 1[M+1]⁺。

[0684] 实施例 59 :1-[3-叔丁基-1-(3-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0685] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 21,得到标题化合物,为白色固体。

[0686] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :7. 22(d, 1H, J = 8. 8Hz), 7. 26-7. 29(m, 3H), 7. 15(d, 2H), 6. 73(d, 1H, J = 10. 0Hz), 6. 58(s, 1H), 6. 38(d, 1H, J = 9. 6Hz), 6. 36(s, 1H), 5. 72(m, 1H), 4. 71(t, 2H, J = 1. 6Hz), 4. 12(t, 2H), 3. 76(t, 4H), 2. 84(t, 2H), 2. 63(t, 4H), 2. 36(s, 3H), 1. 36(s, 9H)。

[0687] MS(FAB)m/z :532. 1[M+1]⁺。

[0688] 实施例 60 :1-[(3-叔丁基-1-萘基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0689] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 22,得到标题化合物,为白色固体。

[0690] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :7. 88-7. 90(m, 2H), 7. 48-7. 50(m, 5H), 7. 38(d, 1H), 6. 95(s, 1H), 6. 68(d, 1H, J = 10. 0Hz), 6. 48(s, 1H), 6. 24-6. 27(m, 2H), 5. 67(m, 1H), 4. 63(t, 2H, J = 1. 6Hz), 4. 07(t, 2H, J = 5. 2Hz), 3. 75(t, 4H, J = 4. 4Hz), 2. 82(t, 2H), 2. 61(t, 4H), 1. 40(s, 9H)。

[0691] MS(FAB)m/z :568. 1[M+1]⁺。

[0692] 实施例 61 :1-[4-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-2-咪唑基]-3-{8-{5-[2-(4-吗啡啉基)乙氧基]-2H-色烯基}}脲

[0693] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 11 改为中间体 35,得到标题化合物,为白色固体。

[0694] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :8. 03(d, 1H, J = 9. 2Hz), 7. 26-7. 30(m, 5H), 6. 78(d, 1H, J = 10. 0Hz), 6. 44(s, 1H), 6. 41(d, 1H, J = 9. 2Hz), 5. 77(m, 1H), 4. 88(t, 2H), 4. 13(t, 2H, J = 6. 8Hz), 3. 76(t, 4H), 2. 84(t, 2H), 2. 62(t, 4H), 2. 42(s, 3H), 1. 34(s, 9H)。

[0695] MS(FAB)m/z :532. 4[M+1]⁺。

[0696] 实施例 62 :1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-5-吡啶基]-3-{8-{5-{2-[4-(顺式-2,6-二甲基)吗啡啉基]乙氧基}-2H-色烯基}}脲

[0697] 采用实施例 36 的制备方法,将其中的中间体 50 改为中间体 66,得到标题化合物,为白色固体。

[0698] ¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz) δ :7. 74(d, 1H, J = 9. 2Hz), 7. 33(d, 2H, J = 8. 0Hz), 7. 22(d, 2H), 7. 14(s, 1H), 6. 74(d, 1H, J = 10. 0Hz), 6. 45(s, 1H), 6. 39(d, 1H, J = 9. 2Hz), 6. 35(s, 1H), 5. 72(m, 1H), 4. 71(t, 2H, J = 1. 6Hz), 4. 12(t, 2H, J = 4. 0Hz), 3. 74(m, 2H), 2. 83(m, 4H), 2. 36(s, 3H), 1. 94(m, 2H), 1. 36(s, 9H), 1. 17(d, 3H), 1. 16(d, 3H)。

[0699] MS(FAB)m/z :532. 4[M+1]⁺。