



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102762204 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201080063651. 5

A61K 45/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 10

G01N 33/50 (2006. 01)

A61P 31/16 (2006. 01)

(30) 优先权数据

0921730. 8 2009. 12. 11 GB

(56) 对比文件

CN 102256964 A, 2011. 11. 23, 权利要求 14.

W0 2008157518 A1, 2008. 12. 24, 全文.

US 2004009173 A1, 2004. 01. 15, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2010/052067 2010. 12. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/070369 EN 2011. 06. 16

(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 C. E. 查伦 R. 芬顿 S. 克罗

伊藤一洋 P. 斯特朗 G. 拉帕波特

K. 雷

审查员 庄崧

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 徐晶 庞立志

(51) Int. Cl.

A61K 31/4155 (2006. 01)

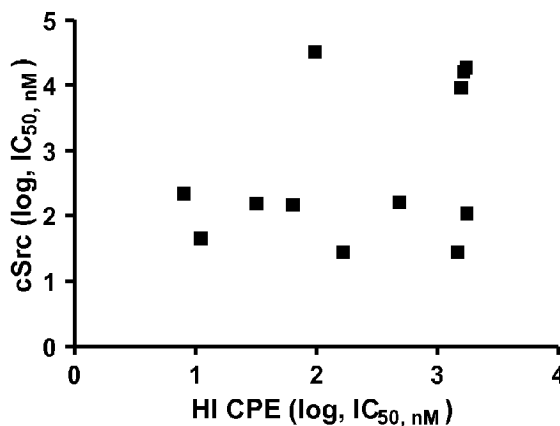
权利要求书2页 说明书102页 附图3页

(54) 发明名称

造血细胞激酶 (P59-HCK) 的抑制剂及其在流感感染治疗中的用途

(57) 摘要

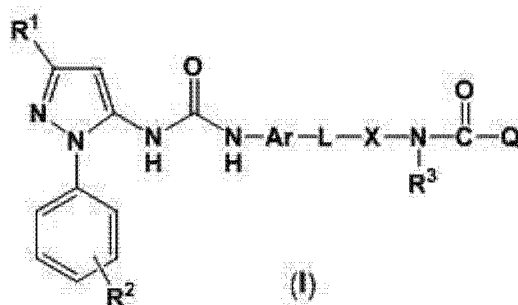
本发明尤其涉及采用抑制 p59-HCK 活性的化合物治疗或预防流感病毒感染 (包括亚型甲型流感病毒、乙型流感病毒、禽毒株 H5N1、A/H1N1、H3N2 和 / 或大流行流感) 和涉及筛选旨在预防或治疗受治者流感病毒感染的候选药物物质的方法, 所述方法包括鉴别能抑制 p59-HCK 活性的试验物质。



1. 能抑制 p59-HCK 活性的化合物在制备用于治疗或预防流感病毒 A、B 和 C 毒株感染的药物中的用途 ; 其中的化合物不是 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-甲氧基乙酰胺或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是 p59-HCK 活性的化学抑制剂。

3. 根据权利要求 2 的用途, 其中的化学抑制剂是式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐 :



其中 R^1 是任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基 ;

R^2 是 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基 ;

R^3 是 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{0-3} 烷基 C_{3-6} 环烷基 ;

Ar 是萘基或苯环, 它们中的任一个可被独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基的一个或多个基团任选取代 ;

L 是饱和或不饱和支链或非支链 C_{1-8} 亚烷基链, 其中一个或多个碳任选被 -O- 置换, 并且该链任选被一个或多个卤原子取代 ;

X 是含有至少一个氮原子和任选包括选自 O、S 和 N 的 1 或 2 个另外的杂原子的 5 或 6 元杂芳基 ;

Q 选自 :

a) 饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代, 其中所述的链任选被独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基的一个或多个基团取代,

各芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基带有选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基的 0-3 个取代基,

前提是, 直接连接 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基的原子不是氧或硫原子 ; 和

b) C_{0-8} 烷基 - 杂环基, 所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子, 和其任选被独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O)NC₀₋₆ 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{0-6} 杂烷基的 1、2 或 3 个基团取代 ; 和

p 是 0、1 或 2 ; 和

q 是 0、1 或 2 ;

其中所述化学抑制剂不是 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-甲氧基乙酰胺或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求 1 的用途, 其中的化合物是 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)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1的用途,其中的化合物是p59-HCK活性的生物化学抑制剂。

6. 根据权利要求5的用途,其中的化合物是RNAi分子。

7. 根据权利要求1-6中任一项的用途,其中的化合物是p59 HCK活性的竞争性抑制剂。

8. 根据权利要求1-6中任一项的用途,其中流感病毒感染的治疗或预防针对选自以下的面临危险的患者:

i. 孕妇或接受化疗的患者;或

ii. 患有流感病毒A、B和C毒株感染引起的肺和全身并发症的患者;或

iii. 患有慢性糖尿病、充血性心力衰竭、肾衰竭或慢性阻塞性肺病的患者。

9. 根据权利要求1-6中任一项的用途,其中的化合物与选自扎那米韦、奥塞米韦、拉尼米韦、培拉米韦、利巴韦林和外源性干扰素的一种或多种抗病毒药联合给予。

10. 一种分开、同时或相继采用的组合物,其包含能抑制p59-HCK活性的化合物和选自扎那米韦、奥塞米韦、拉尼米韦、培拉米韦和利巴韦林的一种或多种抗病毒药。

11. 一种筛选旨在预防或治疗受治者流感病毒A、B和C毒株感染的候选药物的方法,其包括通过测量所述试验物质对p59-HCK活性的作用鉴别能抑制p59-HCK活性的试验物质。

12. 根据权利要求11的筛选方法,其包括:

a. 在FRET肽和ATP的存在下,使p59-HCK接触试验物质;

b. 在指定期间后测量FRET肽磷酸化的水平;和

c. 将测定的磷酸化水平与未添加试验物质时观察到的磷酸化水平相比较。

13. 根据权利要求11的体外筛选方法,其包括:

a. 使所述物质接触p59-HCK或表达p59-HCK的细胞;和

b. 确定p59-HCK酶活性是否被抑制;

从而,p59-HCK酶活性的抑制表明所述物质是旨在预防或治疗受治者中流感病毒A、B和C毒株感染的候选药物。

造血细胞激酶 (P59-HCK) 的抑制剂及其在流感感染治疗中的用途

[0001] 本申请涉及在治疗和 / 或预防流感病毒感染中能抑制 p59-HCK 活性的化合物的用途。可作为单一疗法或与其它抗病毒药同时或相继地联合给予所述化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 季节性流感是因感染流感病毒 (A、B 或 C 毒株) 引起的亚急性疾病,其特征通常有体温突然升高和全身疼痛,并可能伴随食欲缺乏和咳嗽。在定义明确的人群子集中,季节性流感导致显著的死亡,尤其是,极年幼者、年长者和患有慢性病,诸如充血性心力衰竭的那些人群最具风险。在美国,估计每年 30,000-40,000 人死于感染流感病毒。公共卫生政策承认,当评估风险时,环境条件是重要的附加因素。例如,认为在季节性流感爆发期间,住在住宅或疗养院有额外的风险,因为接触感染的可能性会显著上升。除了增加的死亡风险外,感染流感病毒还显著地使更广泛的人群发病 (Nichol K.L. 等, N. Engl. J. Med., 1995, 333 : 889-93)。

[0004] 季节性流感通常遵循大流行传染模式,立即在确定的地理区域内影响许多人。尽管病毒影响所有年龄组,但最高的感染发生率通常出现于学龄儿童。季节性流感的公共健康影响受到人群的免疫力的存在和广泛的预防接种的限制。当新的流感病毒出现时,由于世界人口没多少或完全没有免疫力和由于没有要快速开发的、可得到的有效疫苗,流感疾病也可能遵循大流行传染模式。大流行对公共健康的影响取决于成为起因的流感病毒的性质。在“西班牙流感”(1918-1920)的情况下,死亡病例是不典型的流感。估计 4 千万-1 亿病死者中的 99% 的年龄在 65 岁以下,超过 50% 的为 20-40 岁的成年人 (Simonsen L. 等, J. Infect. Dis. 1998, 178 :53-60)。有趣的是,当时的报道认为,该流感病毒产生不寻常的严重症状,包括尤其是来自鼻、胃和肠的粘膜出血 (Barry J.M., Workshop Summary, The National Academies Press, 2005, 60-61)。

[0005] 尽管死亡的罕有模式和程度的起因并不确定,但最广泛持有的假说是,病毒能够利用先前健康的个体的免疫系统并引起“细胞因子风暴”,这导致改变的死亡模式。由 H1N1 甲型流感病毒感染引起的人类历史中最近的大流行于 2009 年 3 月在墨西哥被发现,并在不断发展中。

[0006] 预防接种是实施的主要干预,以控制季节性流感对有危险人群和更广泛人口的影响。有危险患者中的许多人群,诸如患有糖尿病、充血性心力衰竭、肾衰竭、哮喘或慢性阻塞性肺病的患者适于通过接种来预防性治疗。然而,预防接种并不向一定百分比的总人口提供有效保护,且其不适于免疫抑制人群,诸如接受化疗的癌症患者。此外,由于这些制品传统上通过蛋孵化制备,它们不适于给予对蛋过敏的个体。此外,预防接种和有效保护之间的时间进程可能有点长,在接种疫苗和免疫系统响应完成之间的期间留下个体对感染保持易被感染的时间窗。而且,为使预防接种最有效,不得不制备针对作为流感疾病起因出现的每种新流感病毒的新疫苗。尽管季节性流感的相对可预见的传播模式允许及时制备新的疫苗,但在这点上大流行流感横跨更广泛地理区域的快速传播是更具挑战性的。

[0007] 预防接种的最常见形式涉及肌肉注射含有具有目前流行的流感病毒显型的失活

病毒的制品。此外,新的喷雾疫苗 FluMist 于 2003 年被首度核准,并指明针对介于 5-49 岁之间的患者。疫苗被喷入鼻腔并以类似于注射制品的方式起作用。一个主要的差别是,该疫苗包括活的流感病毒,所以不能将其给予免疫系统弱的人或孕妇。

[0008] 公共健康机构已经决定,控制流感流行病引起的威胁需要通过采用直接靶向病毒传播的治疗补充预防接种方案,从而限制受感染个体的临床疾病和病毒传递的风险,尽管在症状开始前一天受感染个体可能是有传染性的。目前,可获得的临床使用的主要药品靶向病毒神经氨酸酶,包括药品扎那米韦 (Relenza) 和奥塞米韦 (Tamiflu)。这些药品的功效受到几个因素的限制,包括需要以预防性方案或在感染开始后极快地给药,以得到最好的效果 (Gubareva L. V. 等, Lancet, 2000 :355 :827-35)。产生于更广泛的人口的已确定 (12-24 hr) 感染的治疗的益处 (症状缓解和持续时间) 已经显示很有限,尽管高剂量的神经氨酸酶抑制剂被用作重症监护病房的治疗方案的一部分。与其它病毒一样,表达赋予病毒抗这些治疗的突变体酶的流感毒株已经出现 (例如,参见 Aoki F. Y. 等, Antivir. Ther. 2007 ;12 :603-16)。有趣地,绝大多数流行于 2009 年的大流行 H1N1 甲型流感病毒的毒株似乎在体外对神经氨酸酶抑制剂,奥塞米韦和扎那米韦敏感,但全部受测试毒株已经对较旧的抗流感疾病的药品金钢烷胺和金刚乙胺耐药,一种突变体耐奥塞米韦 (疾病和预防中心 (CDC), Morb. Mortal. Wkly. Rep., 2009 ;58 :433-435 ;Wang B. 等, Antiviral. Res., 2010, 87 :16-21)。

[0009] 由流感病毒感染引起的疾病的临床表现可能难以与由引起上呼吸道感染的其它病毒引起的临床表现相区别。值得注意的是,扎那米韦和奥塞米韦的作用机理意味着这些药品只对由甲型流感病毒或乙型流感病毒感染引起的疾病提供益处。

[0010] 还值得注意的是,在传染病治疗中,联合治疗可能是高效途径并作为使源自治疗的耐药毒株的风险降至最低的策略特别有效。对 HIV 感染的药物治疗的发展很好地说明这点,其以单一治疗开始但平稳发展到采用针对两种不同病毒蛋白的药物的三重治疗阶段,这被认为这是金标准。事实上,在治疗流感病毒感染的上下文中,最近的出版物已经报道,结合奥塞米韦、金钢烷胺和利巴韦林的抗流感组合对多种流感病毒株表现出体外协同活性 (Nguyen J. T., 等, AntiMicrob. Agents Chemother., 2009, 53 :4115-4126)。因此,适于与现有神经氨酸酶抑制剂联合采用的新药物可能是有利的,尤其在重症监护病房的环境下。

[0011] 总的说来,预防接种为对抗流感病毒感染打下公共健康途径的基础。然而,它是有局限性的途径,且其用途需要用针对病毒进入和复制的药物增强,以传递最佳效果。目前耐药毒株普遍针对核准的第一类流感药物金钢烷胺,并已经开始表现出抗神经氨酸酶抑制剂的耐药性。这些因素使得很需要鉴别新的、安全和更有效的药物,其抑制流感病毒的传播并在缓解或预防季节性和大流行性流感疾病的临床后果方面提供更大的益处。

[0012] 图的描述

[0013] 图 1 表示 p38 α 下的抑制强度和人流感 (HI) 介导的 CPE 之间的相关性 (Spearman $r=-0.29$, $p=0.36$)。

[0014] 图 2 表示 c-SRC 下的抑制强度和人流感 (HI) 介导的 CPE 之间的相关性 (Spearman $r=0.18$, $p=0.59$)。

[0015] 图 3 表示 HCK 下的抑制强度和流感介导的 CPE 之间的相关性 (Spearman $r=0.76$, $p=0.004$)。

[0016] 发明详述

[0017] 本申请涉及第一次鉴别造血细胞激酶 (p59-HCK) 在流感病毒感染中的作用。p59-HCK 是研究不多的激酶, 其为酶的 Src B 家族的成员。先前仅将其描述为涉及 Fc 受体的连接活化, 以活化嗜中性粒细胞和巨噬细胞的呼吸爆发 (Guiet R., Poincloux R. 等, Eur. J. Cell Biol., 2008, 87 :527-42)。出人意外地, 已经发现, 抑制 p59-HCK 的化合物也导致体外和体内模型二者中的流感病毒载量下降。

[0018] 因此, 在第一个方面, 本发明提供抑制 p59-HCK 活性的化合物在制备治疗或预防 (即防止) 流感病毒 (A、B 和 C 毒株包括亚型甲型流感病毒、乙型流感病毒、禽毒株 H5N1、A/H1N1、H3N2 和 / 或大流行流感) 感染的药物方面的用途。同样, 本发明还提供能抑制造血细胞激酶 (p59-HCK) 活性的化合物, 其用于治疗或预防流感病毒 (A、B 和 C 毒株包括亚型甲型流感病毒、乙型流感病毒、禽毒株 H5N1、A/H1N1、H3N2 和 / 或大流行流感) 感染, 治疗或预防流感病毒 (A、B 和 C 毒株包括亚型甲型流感病毒、乙型流感病毒、禽毒株 H5N1、A/H1N1、H3N2 和 / 或大流行流感) 感染的方法, 该方法包括给予患者治疗有效量的能抑制患者 p59-HCK 活性的化合物。能抑制 p59-HCK 活性的化合物或者可直接作用于 p59-HCK 酶, 例如, 通过降低该酶水平或减少存在的酶的活性, 起到降低存在的 p59-HCK 酶的活性的作用, 或者可起到减少 p59-HCK 酶的底物的可利用性的作用。

[0019] 在一个实施方案中, 化合物是 p59-HCK 活性的化学抑制剂 (例如具有例如小于 1500、小于 1000 或小于 750 道尔顿分子量的小分子)。具体说来, 化学抑制剂可为式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中, 化学抑制剂不是式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在又一个实施方案中, 化学抑制剂不是 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-甲氧基乙酰胺或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0020] 在另一个实施方案中, 化合物是 p59-HCK 活性的生物化学抑制剂。具体说来, 化合物可为抑制 p59-HCK 表达的 RNAi 分子或小分子 RNA (miRNA) 分子。RNAi 分子可为反义寡核苷酸、小干扰 RNA (siRNA) 分子。反义寡核苷酸是长度在 16 个碱基范围内的短单链寡核苷酸, 其通过采用天然产生的细胞内酶核糖核酸酶 H 起作用, 裂解并降解 mRNA。siRNAs 是长度在 19 个碱基对范围内的双链寡核苷酸, 其通过采用天然存在的细胞内 RNA- 诱导的沉默复合物 (RISC) 机制起作用。小分子 RNA (MicroRNA) 分子是进化保守的、小的 (20-24 个碱基) 非编码分子, 其以转译水平调节人的基因表达。可通过结合经修饰的主链, 例如结合 2' 脱氧核苷酸硫代磷酸酯 (phosphothioate)、2' 脱氧核苷酸磷酸甲酯或肽核酸, 修饰 RNAi 分子, 以增强稳定性和效力。通过结合进脂质纳米粒, RNAi 分子和 miRNA 可作为适配体 (aptomer) 共轭的 siRNA 传递, 其可作为动态多共轭物 (polyconjugates), 通过结合进环糊精纳米粒, 其可作为亲脂共轭的 siRNA 或简单地作为“裸的” RNAi 分子任选被靶向特定细胞。

[0021] 本领域技术人员会意识到, 适于根据本发明的应用的化合物可通过竞争性抑制、非竞争性抑制、混合性抑制和 / 或非竞争抑制, 起到抑制 p59-HCK 活性的作用。

[0022] 本发明的用途尤其适合于治疗或预防归类为“有危险患者”的患者。“有危险患者”的实例包括, 但不限于, 孕妇或接受化疗的患者。同样, 本发明的用途适于治疗或预防患由流感病毒 (A、B 和 C 毒株) 感染引起的并发症 (肺和全身的) 的患者。本发明的用途也适

于治疗或预防患有慢性疾病,诸如,但不限于,糖尿病、充血性心力衰竭、肾衰竭、慢性阻塞性肺病的患者。

[0023] 在本发明的一个实施方案中,作为单一治疗给予能抑制 p59-HCK 活性的化合物。

[0024] 在本发明的另一个实施方案中,与一种或多种抗病毒药联合给予能抑制 p59-HCK 活性的化合物。适当的抗病毒药物的实例包括,但不限于,扎那米韦、奥塞米韦、拉尼米韦(laninamivir)、培拉米韦、利巴韦林和(外源性)干扰素(包括它们的全部生理学上可接受的衍生物诸如盐)。与单独采用抗病毒药能达到的效果相比,采用这类联合药物对与流感病毒(A、B 和 C 毒株)感染相关的症状给予更快速的控制和/或更快速的消退。与在作为单一治疗给予抗病毒药时的常规用于临床实践的药物相比,采用这类联合药物还允许以更低的剂量或减少的次数给予抗病毒药。例如,当与能抑制 p59-HCK 活性的化合物联合给药时,扎那米韦的剂量范围可减少至每次治疗 0.03-3 mg 或优选每次治疗 0.3-3 mg。

[0025] 本领域技术人员会意识到,可针对要给予的具体化合物优化这类联合给药的剂量方案。例如,可与能抑制 p59-HCK 活性的化合物同时或相继给予抗病毒药。如果同时给予抗病毒药和能抑制 p59-HCK 活性的化合物,还应意识到,可以单一制剂或分开的制剂给予它们。

[0026] 在本发明设想的一个实施方案中,可按适于每日给药一次的剂量给予能抑制 p59-HCK 活性的化合物。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,经吸入途径给予能抑制 p59-HCK 活性的化合物。可用计量剂量吸入器、干粉递药装置、鼻泵或喷雾器进行这类给药。本发明的其它方案中,经鼻内途径或经口腔途径给予能抑制 p59-HCK 活性的化合物。局部给予肺或鼻具有优点:其能递药到感兴趣的靶器官并能典型地通过避免全身暴露导致改善的副作用。

[0028] 在本发明的一个方面,提供包含能抑制 p59-HCK 活性的化合物和抗病毒药(诸如,但不限于,扎那米韦、奥塞米韦、拉尼米韦、培拉米韦、利巴韦林和(外源性)干扰素)的新的联合治疗。在一个实施方案中,能抑制 p59-HCK 活性的化合物可以是式(I)化合物。可以微粒形式,特别是适于作为干粉吸入的微粒形式提供这类联合治疗。这类微粒形式的实例是具有至少 50%,但理想地大于 80% 的精细微粒部分的微粒形式。联合治疗可适于通过 pMDI 吸入。还可作为进一步含有抛射剂、溶剂和水的溶液制剂提供这类联合治疗。

[0029] 在本发明的一个方面,提供筛选能抑制 p59-HCK 活性的物质的方法,其为 p59-HCK 抑制剂,及其在治疗中的用途。

[0030] 在本发明的一个方面,提供筛选旨在预防或治疗受治者的流感病毒感染(A、B 和 C 毒株)的候选药物的方法,所述方法包括通过测定所述试验物质对 p59-HCK 活性的作用鉴别能抑制 p59-HCK 活性的试验物质。

[0031] 在一个实施方案中,筛选旨在预防或治疗受治者的流感病毒感染(A、B 和 C 毒株)的候选药物的方法包括以下步骤:

[0032] a. 在 FRET 肽和 ATP 的存在下,使 p59-HCK 接触试验物质;

[0033] b. 在设定期间后,测定 FRET 肽的磷酸化水平;和

[0034] c. 比较实测的磷酸化水平和无测试物质加入时观察的磷酸化水平。

[0035] 还提供筛选旨在预防或治疗受治者,例如人受治者流感病毒感染的候选药物的体外方法,其包括:

[0036] a. 使所述物质与 p59-HCK 或表达 p59-HCK 的细胞接触 ; 和

[0037] b. 测定是否抑制 p59-HCK 酶活性 (例如底物的磷酸化) ;

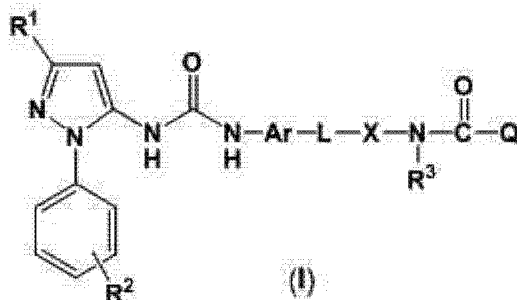
[0038] 从而, p59-HCK 酶活性的抑制表明, 该物质是旨在预防或治疗受治者流感病毒感染的候选药物。

[0039] 本领域技术人员会意识到, 筛选方法提供针对鉴别能抑制 p59-HCK 活性的化合物的具体指导。这类化合物是本发明的目的, 前提是它们不是式 (I) 化合物。

[0040] 式 (I) 化合物

[0041] 由下式定义用于本发明的式 (I) 化合物 :

[0042]



[0043] 其中 R^1 是任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基 ;

[0044] R^2 是 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基 ;

[0045] R^3 是 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{0-3} 烷基 C_{3-6} 环烷基 ;

[0046] Ar 是萘基或苯环, 它们中的任一个可被独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基的一个或多个基团 (例如 1-3, 诸如 1、2 或 3 个基团) 任选取代 ;

[0047] L 是饱和或不饱和支链或非支链 C_{1-8} 亚烷基链, 其中一个或多个碳 (例如 1-3, 诸如 1、2 或 3 个碳) 任选被 -O- 置换, 该链任选被一个或多个 (例如 1-6 个) 卤原子取代 ;

[0048] X 是含有至少一个氮原子和任选包括选自 O、S 和 N 的 1 或 2 个另外的杂原子的 5 或 6 元杂芳基 ;

[0049] Q 选自 :

[0050] a) 饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3 个碳, 适当地 1 或 2 个, 尤其是 1 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代, 其中所述的链任选被独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基的一个或多个基团 (例如 1、2 或 3 个基团) 取代,

[0051] 各芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基带有选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基的 0-3 个取代基,

[0052] 前提是, 直接连接 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基的原子不是氧或硫原子 ; 和

[0053] b) C_{0-8} 烷基 - 杂环基, 所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子 (例如 1、2 或 3, 适当地 1 或 2 个, 尤其是 1 个杂原子), 和其任选被独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O)NC₀₋₆ 烷基 C_{0-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{0-6} 杂烷基的 1、2 或 3 个基团取代 ; 和

[0054] p 是 0、1 或 2；

[0055] q 是 0、1 或 2；或

[0056] 其药学上可接受的盐，包括其全部立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0057] 如本文所用的烷基指直链或支链烷基，诸如，不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基和叔丁基。在一个实施方案中，烷基指直链烷基。

[0058] 如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。如本文所用的烷氧基也延伸到其中氧原子定位在烷基链中的实施方案，例如 $-C_{1-3}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基，诸如 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。因此，在一个实施方案中，烷氧基经碳连至分子的其余部分。在一个实施方案中，烷氧基通过氧原子连至分子的其余部分，例如 $-C_0$ 烷基 OC_{1-6} 烷基。在一个实施方案中，所公开的涉及直链烷氧基。

[0059] 如本文所用的杂烷基打算指支链或直链烷基，其中 1 个或多个，诸如 1、2 或 3 个碳被选自 N、O 或 S(O)_q 的杂原子置换，其中 q 表示 0、1 或 2。杂原子可替换伯、仲或叔碳，即例如，对于 CH_3 的 SH、OH 或 NH_2 ，或对于 $-CH_2-$ 的 NH 或 O 或 SO_2 或对于 $-CH-$ （或当技术上合适时，支链碳原子）的 N。

[0060] 如本文所用的卤代烷基指具有 1-6 个卤原子，例如 1-5 个卤素的烷基，诸如全卤代烷基，特别是全氟代烷基，更特别是 $-CF_2CF_3$ 或 CF_3 。

[0061] C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基分别打算指 $-NHC(O)C_{1-3}$ 烷基和指 $(-NC(O)C_{1-3} \text{ 烷基})C(O)C_{1-3}$ 烷基)。

[0062] C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基分别打算指 $-NHC_{1-4}$ 烷基和 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。

[0063] 如本文所用的芳基指，例如 C_{6-14} 单或具有 1-3 个环的多环基，其中至少一个环是包括苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4-四氢萘基等的芳基，诸如苯基和萘基。

[0064] 杂芳基是 6-10 元芳族单环或双环系统，其中至少一个环是含有独立地选自 O、N 和 S 的一个或多个，例如 1、2、3 或 4 个杂原子芳族核。杂芳基的实例包括：吡咯、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、苯并噻吩、苯并呋喃或 1,2,3 和 1,2,4 三唑。

[0065] 如本文所用的杂环基指含有独立地选自 O、N 和 S 的一个或多个，例如 1、2、3 或 4 个杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和非芳族环，环中的一个或两个碳可任选带有氧代取代基。如本文所用的 C_{5-6} 杂环的定义指含有独立地选自 O、N 和 S 的一个或多个，例如 1、2、3 或 4 个杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和非芳族碳环，其中各杂原子替代碳原子，一个或两个碳任选可带有氧代取代基。显然，根据情况，在形成或保持环结构中未被采用的杂原子的任何价可被氢或取代基填满。因此，杂环上的取代基可在碳上或在杂原子例如根据情况在 N 上。杂环和 C_{5-6} 杂环的实例包括吡咯啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、氧代咪唑烷、二氧戊环、噻唑烷、异噻唑烷、吡喃、二氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、二氧杂环己烷、硫代吗啉和氧硫杂环己烷。

[0066] 卤素包括氟代、氯代、溴代或碘代，具体为氟代、氯代或溴代，尤其是氟代或氯代。

[0067] 如本文所用的氧代基指 $C=O$ 和并通常会被表示为 $C(O)$ 。

[0068] 如本文所用的 C_{3-8} 环烷基打算指含有 3-8 个碳原子的饱和或部分不饱和的非芳族环。

[0069] C_{1-10} 烷基包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 或 C_9 以及 C_1 和 C_{10} 。

[0070] C_{0-8} 烷基包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_7 以及 C_0 和 C_8 。

[0071] 涉及饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链时,其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适当地 1 或 2 个,尤其是 1 个)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代,其中所述链被独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基的一个或多个基团任选取代,本领域技术人员会明白,杂原子可替代伯、仲或叔碳,即 CH_3 、 $-CH_2-$ 或 $-CH-$ 或支链碳基团(在技术上合适时)。

[0072] 在本公开的一个实施方案中,提供式 (I) 化合物,其中 R^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基,特别是叔丁基。

[0073] 在一个实施方案中, R^1 为 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

[0074] 在一个实施方案中, R^2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基,特别是甲基。

[0075] 在一个实施方案中, R^2 为 $-CH_2OH$ 。

[0076] 在一个实施方案中, R^2 在 2、3 或 4 位(即邻、间或对位),特别是对 (4) 位。

[0077] 在一个实施方案中,Ar 是萘基。

[0078] 在一个实施方案中,Ar 未被任选的取代基取代。

[0079] 在一个实施方案中,Ar 被 1 或 2 个基团取代。

[0080] 在一个实施方案中,Ar 是被独立地选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基的 1 或 2 个取代基任选取代的苯基,例如甲苯基、二甲苯基、茴香酰基、二甲氧基苯或甲氧基-甲基苯。苯环可例如通过碳 1 连着脲的氮,通过碳 4 连着基团 L。在这种情况下,选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基的任选的一个或两个取代基可位于芳环中任何未被占据的位置,例如在 2 位或 3 位或 2 和 3 位或 2 和 6 位或 3 和 5 位。涵盖可能的其它位置异构体的实施方案也形成本发明的一个方面。

[0081] 在一个实施方案中,L 是直链连接基(linker),例如:

[0082] $-(CH_2)_n-$ 其中 n 是 1、2、3、4、5、6、7 或 8;或

[0083] $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立为 0、1、2、3、4、5、6 或 7,前提是, $n+m$ 是 0 或 1-7 的整数,例如其中 n 是 0 和 m 是 1 或 2,或作为选择,例如,其中 n 是 1 或 2 和 m 是 0。

[0084] 在一个实施方案中,L 是 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 或 $-CH_2CH_2O-$ 。例如,L 可表示 $-OCH_2-$ 。

[0085] 在一个实施方案中,L 是支链连接基 $R^aO(CH_2)_m$, 其中 m 是 0 或整数 0、1、2、3、4 或 5 和 R^a 是 C_{2-7} 支链烷基,前提是, R^a 中的碳原子数加上 m 是 2-7 的整数,特别地,其中 m 是 0, 诸如 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)O-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2O-$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2O$, 特别是 $-CH(CH_3)O-$ 。

[0086] 在一个实施方案中,L 是支链连接基 $(CH_2)_nOR^b$, 其中 n 是 0 或整数 1、2、3、4 或 5 和 R^b 是 C_{2-7} 支链烷基,前提是, R^b 中的碳原子数加上 n 是 2-7 的整数,例如 n 是 0, 诸如 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OC(CH_3)_2CH_2-$ 或 $-OCH_2C(CH_3)_2$ 和特别是 $-OCH(CH_3)-$ 或 $-OC(CH_3)_2CH_2-$ 。

[0087] 在一个实施方案中,L 是支链连接基 R^aOR^b , 其中 R^a 和 R^b 独立地选自 C_{2-7} 支链亚烷基,前提是, R^a 和 R^b 中的碳原子总数是 4-7 的整数。

[0088] 在一个实施方案中,L 是饱和或非支链 C_1-C_8 亚烷基链或饱和支链或非支链 C_{2-8} 亚烷基链。

- [0089] 在一个实施方案中, L 中至少一个碳被 -O- 替代。
- [0090] 在一个实施方案中, L 为 -O-。
- [0091] 如本文所用的亚烷基指支链或非支链碳基团, 诸如亚甲基 (-CH₂-) 或它的链。在本说明书的上下文中, 其中烷基是连接基, 因此后者可与术语亚烷基互换使用。
- [0092] 在一个实施方案中, 链 L 包括独立地选自氟代、氯代和溴代的 1、2 或 3 个卤原子取代基, 例如亚烷基碳可结合 1 或 2 个氯原子或 1 或 2 个氟原子, 例如, 亚烷基链的支链的末端碳原子可连至 1、2 或 3 个氟原子或 1、2 或 3 个氯原子, 得到诸如三氟甲基或三氯甲基的基团。
- [0093] 在一个实施方案中, 链 L 不包括一个或多个卤原子。
- [0094] 在一个实施方案中, R³ 是 H。
- [0095] 在一个实施方案中, R³ 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。
- [0096] 在一个实施方案中, R³ 是环丙基。
- [0097] 在一个实施方案中, X 选自吡咯、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、噁二唑、哒嗪、嘧啶、吡嗪或 1, 2, 3 和 1, 2, 4 三唑, 诸如吡唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪或 1, 2, 3 和 1, 2, 4 三唑, 特别是嘧啶、咪唑或吡啶, 和尤其是吡啶或嘧啶, 更尤其是吡啶。
- [0098] 在一个实施方案中, 在 Q 的烷基链中的 1、2、3 或 4 个碳原子被独立地选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代。
- [0099] 在一个实施方案中, Q 的烷基链片段中替代碳的杂原子选自 N 和 O。
- [0100] 在一个实施方案中, Q 是饱和或不饱和、支链或非支链 C₁₋₈ 烷基链或 C₁₋₆ 烷基链, 其中至少一个碳被选自 -O、-N、S(O)_p 的杂原子替代。作为选择, 在该实施方案中, 烷基链可为 C₂₋₈ 烷基或 C₃₋₆ 烷基, 诸如 C₄ 烷基或 C₅ 烷基。
- [0101] 在一个实施方案中, 烷基链中的氮原子直接连至片段 -NR³C(O) 的羰基, 而且可能为, 例如, 末端氨基。
- [0102] 在一个实施方案中, Q 表示 C₁₋₆ 烷基 NH₂ 或 NH₂。
- [0103] 在一个实施方案中, Q 表示 -NHC₁₋₆ 烷基诸如 -NHCH₃ 或 -NHCH₂CH₃ 或 -NHCH(CH₃)₂。
- [0104] 在一个实施方案中, 片段 Q 是饱和或不饱和、支链或非支链 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2、3 或 4 个碳, 尤其是 1 或 2 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代, 例如于是, 这样得到稳定的 N-酰基 NR³C(O)Q, 其中所述链被选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C₃₋₈ 环烷基的一个或多个基团任选取代, 各芳基、杂芳基或杂环基或 C₃₋₈ 环烷基带有独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基的 0-3 个取代基。
- [0105] 在一个实施方案中, 片段 Q 是饱和或不饱和、支链或非支链 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2、3 或 4 个碳, 尤其是 1 或 2 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代, 例如于是, 以这样的方式得到稳定的 N-酰基 NR³C(O)Q, 其中所述链被选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基一个或多个基团任选取代, 各芳基、杂芳基或杂环基带有独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 单或 C₂₋₈ 二烷基氨基和 C₁₋₄ 单或 C₂₋₈ 二酰基氨基的 0-3 个取代基。
- [0106] 在一个实施方案中, 后者的链被选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基的一个或多个基团任选取代, 各芳基、杂芳基或杂环基带有选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基和 C₁₋₄ 单或 C₂₋₈ 二烷基氨基的 0-3 个取代基。

[0107] 在一个实施方案中, Q 是 C_{1-4} 烷基 $-V-R^4$, 诸如 C_{1-3} 烷基 $-V-R^4$, 其中:

[0108] V 是选自 NR^V 、O 或 $S(O)_p$ 的杂原子;

[0109] R^V 表示 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0110] R^4 是 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基, 和 p 为如上所述的定义。

[0111] 前提是, 包括替代杂原子的总烷基链长不超过 10 个碳原子, 和生成的基团 Q 是稳定基团, 例如 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CHNHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0112] 在一个实施方案中, Q 是 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{1-3} \text{ 烷基 } -Z-R^5)_k$, 诸如 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{2-3} \text{ 烷基 } -Z-R^5)_k$, 其中:

[0113] V 是选自 N、NH、O 或 $S(O)_p$ 的杂原子, 诸如 N 或 NH

[0114] (在其中 $k=2$ 的情况下, V 是 N, 或在其中 $k=1$ 的情况下, 将选自 NH、O 或 $S(O)_p$, 特别是 NH);

[0115] Z 独立地选自 NH、O 或 $S(O)_p$;

[0116] R^5 是 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0117] k 是整数 1 或 2 (诸如 1); 和

[0118] p 为如上所述的定义。

[0119] 前提是, 包括替代杂原子的总烷基链长不超过 10 个碳原子, 和所生成的基团 Q 是稳定基团。适当地, Q 是 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{1-3}$ 烷基 $-OCH_3$, 例如 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{2-3}$ 烷基 $-OCH_3$, 诸如 C_{1-3} 烷基 $-V-(CH_2)_2OCH_3$, 特别是 $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 和 $CH_2S(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{1-3} \text{ 烷基 } -OCH_3)_k$, 其中 k 表示 2, 例如 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{2-3} \text{ 烷基 } -OCH_3)_k$, 诸如 $-CH_2N[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 。

[0120] 在一个实施方案中, Q 是 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{1-2}$ 烷基 $-Z-C_{1-2}$ 烷基 $-Y-R^6$ 或 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{2-3}$ 烷基 $-Z-C_{2-3}$ 烷基 $-Y-R^6$, 其中 V、Z 和 Y 独立为选自 NH、O 或 $S(O)_p$ 的杂原子,

[0121] R^6 是 H 或甲基, 和

[0122] p 为如上所述的定义。

[0123] 前提是, 包括替代杂原子的总烷基链长不超过 10 个碳原子, 和所生成的基团 Q 是稳定基团。适当地 Q 是 $-CH_2V(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, 诸如 $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, 或者作为选择, $-CH_2NH(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-CH_2S(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0124] 在一个实施方案中, Q 表示 $-NR^7R^8$ 和 $-NR^3C(O)Q$ 形成脲, 其中 R^7 和 R^8 独立地表示氢或 C_{1-9} 饱和或不饱和、支链或非支链的烷基链, 其中一个或多个碳, 诸如 1、2 或 3 个任选被选自 O、N 或 $S(O)_p$ 的杂原子替代。所述链被独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基的一个或多个基团任选取代, 各芳基、杂芳基或杂环基携带独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 0-3 个取代基, 前提是, 包括替代杂原子的总烷基链长不超过 10 个碳原子和所生成的基团 Q 是稳定基团。

[0125] 在一个实施方案中, Q 表示 $-NR^7R^8$ 和 $-NR^3C(O)Q$ 形成脲, 其中 R^7 和 R^8 独立地表示氢或 C_{1-9} 饱和或不饱和、支链或非支链的烷基链, 其中一个或多个碳, 诸如 1、2 或 3 个被选自 O、N 或 $S(O)_p$ 的杂原子任选替代。所述链被独立地选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基的一个或多个基团任选取代, 各芳基、杂芳基或杂环基携带独立地选自以上对式 (I) 化

合物列出的相关取代基,例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 0-3 个取代基,前提是,包括替代杂原子的总烷基链长不超过 10 个碳原子,和所生成的基团 Q 是稳定基团。

[0126] 在该脲实施方案中,在一个亚实施方案中, R^7 表示氢。

[0127] 脲的实例包括其中 R^7 和 R^8 都是氢和 Q 是 $-NH_2$, 或其中 Q 是 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的那些,以提供,例如,片段 $-NR^3C(O)NH_2$ 或 $-NR^3C(O)NHCH_3$ 或 $-NR^3C(O)N(CH_3)_2$ 。

[0128] 在烷基链含有杂原子的脲的实例包括其中 Q 是 $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-N[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 的那些。在一个实施方案中, Q 表示 $-NHC_{2-6}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基,诸如 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0129] 含有氧取代基的脲的实例包括其中 Q 是 $-NHCH_2C(O)NH-C_{2-3}$ 烷基 $-X^1-C_{1-3}$ 烷基的那些,其中 X^1 是选自 N、O 或 $S(O)_p$ 的杂原子和 p 为如上所定义。后者的实例包括其中 Q 是 $-NHCH_2C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 的那些。因此,在一个实施方案中, Q 表示 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)NHC_2$ 烷基 OCH_3 , 诸如 $-NHCH_2C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0130] 在一个实施方案中, Q 表示 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)R^6$, 其中 R^6 选自 OH 或 $-NR'R''$, 其中 R' 是氢或 C_{1-3} 烷基, 和 R'' 是氢或 C_{1-3} 烷基, 例如 $-NHCH_2C(O)OH$ 、 $-NHCH_2C(O)NH_2$ 或 $-NHCH_2C(O)NHCH_3$, 诸如 $-NHCH_2C(O)OH$ 或 $-NHCH_2C(O)NHCH_3$ 。

[0131] 在一个实施方案中, 基团 Q 表示 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)OC_{1-3}$ 烷基, 诸如 $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 。

[0132] 在另一个脲亚实施方案中, Q 表示 $-N-R^9C_{1-3}$ 烷基 $-V-(C_{1-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$, 例如 $-N-R^9C_{2-3}$ 烷基 $-V-(C_{2-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$, 其中:

[0133] V 表示 N、NH、O、 $S(O)_p$;

[0134] Z 表示 NH、O、 $S(O)_p$;

[0135] k 是整数 1 或 2;

[0136] p 是整数 0、1 或 2。

[0137] R^9 表示 H 或 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{1-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$, 诸如 C_{2-3} 烷基 $-V-(C_{2-3}$ 烷基 $-Z-R^{10})_k$; 和

[0138] R^{10} 是 H 或 C_{1-3} 烷基诸如 C_{1-3} 烷基;

[0139] 前提是,包括替代杂原子的总烷基链长不超过 10 个碳原子,和所生成的基团 Q 是稳定基团。

[0140] 在一个实施方案中, Q 是饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳被选自 O、N 和 $S(O)_p$ 的杂原子替代,其中所述链被携带独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基,例如选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 0-3 个取代基,例如 1、2 或 3 个,诸如 1 或 2 个取代基的芳基取代,诸如饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳被选自 O、N 和 $S(O)_p$ 的杂原子替代,其中所述链被携带独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基的 0-3 个取代基,例如 1、2 或 3 个,诸如 1 或 2 个取代基的芳基取代。在一个实施方案中,所述的芳基是苯基,例如取代的苯基或未取代的苯基。

[0141] 在一个实施方案中, Q 表示 $-NHC_{0-6}$ 烷基苯基,诸如 $-NH$ 苯基或 NH 苄基。

[0142] 其中 Q 含取代的苄基的片段 $-NR^3C(O)Q$ 的实例包括:

[0143] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)$, 例如其中甲氧基取代基在邻位、间位或对位, 例如对位。

[0144] 在一个实施方案中, Q 是饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子替代, 其中所述的链被携带独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 0-3 个取代基 (例如 1、2 或 3, 诸如 1 或 2 个取代基) 的杂芳基取代, 诸如饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子替代, 其中所述的链被携带选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基的 0-3 个取代基例如 1、2 或 3 个, 诸如 1 或 2 个取代基的杂芳基取代。在一个实施方案中, 所述的杂芳基选自噻吩、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、噁二唑、1, 2, 3 或 1, 2, 4 三唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪, 特别是吡啶和嘧啶, 尤其是吡啶。

[0145] 在一个实施方案中, Q 表示 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基杂芳基, 例如 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ 咪唑基或 $-\text{NHCH}_2$ 异噁唑, 其中的异噁唑为任选取代的诸如 $-\text{NHCH}_2$ 异噁唑 (CH_3)。

[0146] 在一个实施方案中, Q 表示 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-3}$ 烷基杂芳基, 如含氮杂芳基或含氮和氧的杂芳基, 更特别是 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 吡啶基, 特别是其中吡啶基经碳连接, 例如吡啶 -4- 基, 或者 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 咪唑基, 特别是其中咪唑基经氮连接。

[0147] 在一个实施方案中, Q 是饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子取代, 其中所述链被携带独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 0-3 个取代基 (例如 1、2 或 3, 诸如 1 或 2 个取代基) 的杂环基取代, 诸如饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子取代, 其中所述链被携带选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基的 0-3 个取代基, 例如 1、2 或 3 个, 诸如 1 或 2 个取代基的杂环基取代。

[0148] 在一个实施方案中, 所述杂环基选自含有独立地选自 O、N 和 S 的一个或多个 (例如 1、2 或 3 尤其是 1 或 2 个) 杂原子的 5 或 6 元饱和或部分不饱和环系统, 例如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉、1, 4- 二氧杂环己烷、吡咯烷和氧代咪唑烷诸如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉和 1, 4- 二氧杂环己烷, 特别是哌啶、哌嗪和吗啉。

[0149] 杂环基可经碳或氮, 特别是氮原子连至 Q 的烷基链或连至 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})-$ 的羰基。

[0150] 在一个实施方案中, Q 为 $-\text{C}_{0-3}$ 烷基杂环 (例如 $-\text{C}_{0-1}$ 烷基杂环), 所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子 (例如 1、2 或 3, 尤其是 1 或 2 个杂原子), 并被独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 1 或 2 或 3 个基团任选取代。

[0151] 在一个实施方案中, Q 为 $-\text{C}_0$ 烷基杂环, 例如四氢吡喃基或吡咯烷基或吗啉基或哌嗪基或氧代咪唑啉基, 诸如 2- 氧代咪唑啉基。

[0152] 在一个实施方案中, 其中 Q 为 $-\text{C}_0$ 烷基杂环, 杂环经碳连接, 并为, 例如, C- 连接的四氢吡喃或 C- 连接的哌啶或 C- 连接的吗啉或 C- 连接的哌嗪。

[0153] 在一个实施方案中, 其中 Q 为 $-\text{C}_0$ 烷基杂环, 含有一个或多个 N 原子的杂环基经 N 连接。该实施方案提供脲, 其中的一个脲氮嵌在杂环内。该实施方案的实例包括, 但不限

于, N- 连接的吗啉或 N- 连接的哌啶或 N- 连接的哌嗪, 所述 N- 连接的哌嗪基任选带有另外的 C- 或 N- 取代基 (诸如 N- 甲基或 $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 基团。在一个实施方案中, Q 是经氮连接的杂环基, 诸如哌啶基, 特别是 4- 羟基哌啶基或哌嗪基, 诸如 4- 甲基哌嗪基。

[0154] 在一个实施方案中, Q 表示杂环基, 例如特别是经 N 连接的含氮杂环基, 诸如任选被甲基, 特别是 4- 甲基取代的吗啉基或哌嗪基, 或哌啶基。

[0155] 在一个实施方案中, Q 是 -C_{1-6} 烷基杂环, 例如任选携带取代基 (例如 C_{1-6} 烷基取代基, 诸如甲基或 C_{1-6} 烷氧基取代基, 诸如 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$) 的四氢吡喃基甲基或 C- 或 N- 连接的哌嗪基甲基。其它实例包括 C- 或 N- 连接的吡咯烷基甲基或 C- 或 N- 连接的氧代咪唑啉基甲基 (诸如 2- 氧代咪唑啉烷基甲基, 所述杂环任选携带取代基 (诸如 N- 甲基或 $\text{N-SO}_2\text{CH}_3$))。

[0156] 在一个实施方案中, Q 表示 -NH 杂环基 (其中的杂环基携带选自以上对式 (I) 化合物列出的取代基的相关名单, 例如卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基、 $\text{-S(O)}_q\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 杂烷基的 0-3 个取代基) , 诸如其中的环经碳连接, 例如 2- 哌啶基或 3- 哌啶基或 4- 哌啶基, 尤其是 1- 乙酰基哌啶 -4- 基、1- 甲基哌啶 -4- 基、1- (甲基磺酰基) 哌啶 -4- 基或 1- (2- (2- 甲氧基乙氧基) 乙酰基) 哌啶 -4- 基。

[0157] 在一个实施方案中, Q 表示 -NHC_{1-6} 烷基杂环基, 例如含氮杂环基, 特别是经氮连接的杂环基, 诸如 $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2$ 吗啉、 $\text{-NH(CH}_2)_3$ 吗啉或 $\text{-NH(CH}_2)_4$ 吗啉。

[0158] 在一个实施方案中, Q 表示 -NHC_{1-6} 烷基 C(O) 杂环基 (其中的杂环基携带选自以上对式 (I) 化合物列出的取代基的相关名单, 例如卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O)C_{1-6} 杂烷基的 0-3 个取代基) , 例如含氮杂环基, 特别是经氮连接的, 诸如 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-1-}$ 吡咯烷基、 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-1-}$ 哌啶基、 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-4-}$ 吗啉基, 或者作为选择, $\text{-NHCH}_2\text{C(O)}$ 哌嗪基, 诸如 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-4-}$ 甲基 -1- 哌嗪基。

[0159] 在一个实施方案中, Q 表示 -NHC_{1-4} 烷基 C(O)NHC_{1-3} 烷基杂环基, 例如含氮杂环基或含氮和 / 或氧的杂环基, 诸如 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2$ 吗啉基, 特别是其中吗啉基经氮连接。

[0160] 在一个实施方案中, Q 表示 $\text{-N(C}_{1-3}\text{ 烷基)C}_{1-6}$ 烷基杂环基, 例如特别是经氮连接的含氮杂环基, 诸如 $\text{-N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2$ 吗啉、 $\text{-N(CH}_3\text{)(CH}_2)_3$ 吗啉或 $\text{-N(CH}_3\text{)(CH}_2)_4$ 吗啉。

[0161] 在一个实施方案中, Q 是 -C_{1-3} 烷基 -G-C_{1-3} 烷基杂环, 其中 G 是选自 NH、O 或 S(O)_p 的杂原子, 所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子 (例如 1、2 或 3 个, 尤其是 1 或 2 个杂原子) , 并被独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基和 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基的 1 或 2 或 3 个基团, 诸如一个或两个或三个基团卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基任选取代。适当地, Q 是 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 杂环, 例如 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 四氢吡喃基; 或 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 吗啉基, 其中的杂环基经氮或碳连接; 或 $\text{CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 哌嗪基, 其中的杂环基经氮或碳连接并任选携带另外的 C- 或 N- 取代基 (例如 C_{1-6} 烷基取代基, 诸如甲基, 或 C_{1-6} 烷氧基取代基, 诸如 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$) ; 或 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 吡咯烷基, 其中的杂环基经氮或碳连接, 例如经氮连接; 或 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 氧代咪唑啉基 (诸如 2- 氧代咪唑啉基) 例如通过 N 连接并任选携带另外的 C- 或 N- 取代基 (诸如 N- 甲基或 $\text{N-SO}_2\text{CH}_3$) , 和其中 G 是 O 或 NH。

[0162] 在一个实施方案中, G 是 O。

[0163] 在一个实施方案中, G 是 NH。

[0164] 在一个实施方案中, Q 是饱和或不饱和 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子取代, 其中所述链被 C_{3-8} 碳环基团取代, 和所述烷基链被选自氧代和卤素的一个或多个 (例如 1 或 2 个) 基团任选取代。在一个实施方案中, 所述 C_{3-8} 碳环基团携带独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基的一个或多个基团 (例如 1、2 或 3 个基团)。

[0165] 在一个实施方案中, Q 表示 $-NHC_{3-6}$ 环烷基, 诸如 $-NH$ 环丙基、 $-NH$ 环戊基或 $-NH$ 环己基。

[0166] 在一个实施方案中, 芳基、杂芳基或杂环基携带至少一个 $-S(O)_qC_{1-6}$ 烷基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的取代基名单的一个或两个其它相关取代基。

[0167] 在一个实施方案中, C_{5-6} 杂环携带至少一个 $-S(O)_qC_{1-6}$ 烷基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的取代基的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0168] 在一个实施方案中, 芳基、杂芳基或杂环基携带至少一个羟基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的取代基的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0169] 在一个实施方案中, C_{5-6} 杂环携带至少一个羟基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的取代基的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0170] 在一个实施方案中, 芳基、杂芳基或杂环基携带至少一个 C_{1-4} 单和 / 或 C_{2-8} 二酰基氨基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0171] 在一个实施方案中, C_{5-6} 杂环携带至少一个 C_{1-4} 单和 / 或 C_{2-8} 二酰基氨基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0172] 在一个实施方案中, 芳基、杂芳基或杂环基携带至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0173] 在一个实施方案中, C_{5-6} 杂环携带至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0174] 在一个实施方案中, 芳基、杂芳基或杂环基携带至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的相关名单的一个或两个其它取代基。

[0175] 在一个实施方案中, C_{5-6} 杂环携带至少一个 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基取代基并任选携带独立地选自以上对式 (I) 化合物定义的相关取代基的一个或两个其它取代基。

[0176] 在一个实施方案中, Q 表示四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基诸如携带一个羟基取代基的哌啶基、哌嗪基诸如携带一个甲基取代基的哌嗪基或吡咯烷基例如携带一个二甲基氨基取代基的吡咯烷基。环可经杂原子, 诸如氮连接。作为选择, 环可经碳连接。取代基可在, 例如相对于环经其连至分子其余部分的原子的对位。

[0177] 在一个实施方案中, Q 的烷基链片段不携带任何任选的取代基。

[0178] 在一个实施方案中, 烷基链是饱和的。

- [0179] 在一个实施方案中,烷基链是支链。
- [0180] 在一个实施方案中,Q 的烷基链片段携带 1、2 或 3 个,例如 1 或 2 个,特别是 1 个任选的取代基。
- [0181] 本领域技术人员会明白,在技术上合适的情况下,杂原子可替代伯、仲或叔碳,即 CH_3 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}-$ 基团。
- [0182] 在一个实施方案中,p 是 0 或 2。
- [0183] 在一个实施方案中,p 是 1。
- [0184] 在一个实施方案中,本公开的化合物包括其中片段 Q 为如下的那些:
- [0185] $-\text{CH}_2\text{OH}$;
- [0186] $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,特别是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0187] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0188] $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0189] $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- [0190] $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- [0191] $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0192] $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;或
- [0193] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ 。
- [0194] 在一个实施方案中,本公开的化合物包括其中式 (I) 中的片段 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 表示为以下基团的那些:
- [0195] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$;
- [0196] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,特别是 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,尤其是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0197] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0198] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- [0199] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}_{1-3}$ 烷基,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$;
- [0200] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- [0201] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$;
- [0202] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,诸如 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0203] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
- [0204] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- [0205] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
- [0206] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0207] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
- [0208] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0209] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0210] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SOCH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SOCH}_3$;
- [0211] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
- [0212] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$;
- [0213] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$;
- [0214] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-9}$ 烷基,诸如 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-7}$ 烷基,和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$

[0215] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{C}_{1-5}\text{烷基}$, 和特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 或

[0216] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。

[0217] 在一个实施方案中, 本公开的化合物包括其中的片段 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}_{0-8}\text{烷基杂环基}$ 表示为以下基团的式 (I) 化合物:

[0218] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢吡喃基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢-2H-吡喃-4-基})$;

[0219] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吗啉基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-(4\text{-吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-(3\text{-吗啉基})$;

[0220] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吡咯烷基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吡咯烷-1-基})$;

[0221] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪-1-基})$;

[0222] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{甲基哌嗪基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})$;

[0223] $-\text{NHC}(\text{O})-[(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}]$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-[4\text{-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基}]$;

[0224] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{氧代咪唑烷基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})-(2\text{-氧代咪唑烷基})$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})-(2\text{-氧代咪唑烷-1-基})$;

[0225] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{四氢吡喃基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{四氢-2H-吡喃-4-基})$;

[0226] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$;

[0227] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吡咯烷基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吡咯烷-1-基})$;

[0228] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{哌嗪基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{哌嗪-1-基})$;

[0229] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{甲基哌嗪基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})$;

[0230] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[(\text{甲氧基烷基})\text{哌嗪基}]$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[4\text{-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基}]$;

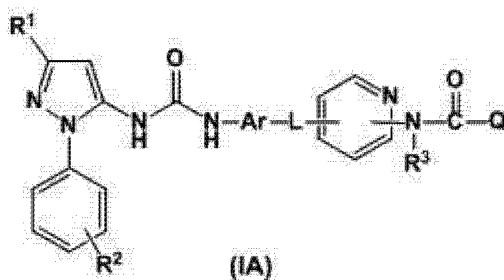
[0231] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$, 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(3\text{-吗啉基})$; 和

[0232] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 诸如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-吗啉基})$, 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-吗啉基})$ 。

[0233] 在片段 Q 的一个实施方案中, 其中至少一个碳被选自 $-\text{O}$ 、 $-\text{N}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子替代的饱和或不饱和、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 是选自以下的连接基: $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。这些片段可任选终止于芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基, 诸如如以上片段 Q 定义的芳基、杂芳基、杂环基。

[0234] 在一个实施方案中, 本公开涉及式 (IA) 化合物:

[0235]

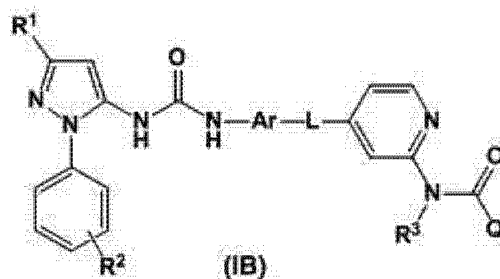


[0236] 其中 R^1 、 R^2 、 Ar 、 L 、 R^3 和 Q 为如上所述的定义。

[0237] 在式 (IA) 化合物的一个实施方案中, 取代基 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 在 2 或 3 位。

[0238] 在另一个实施方案中,本公开涉及式 (IB) 化合物:

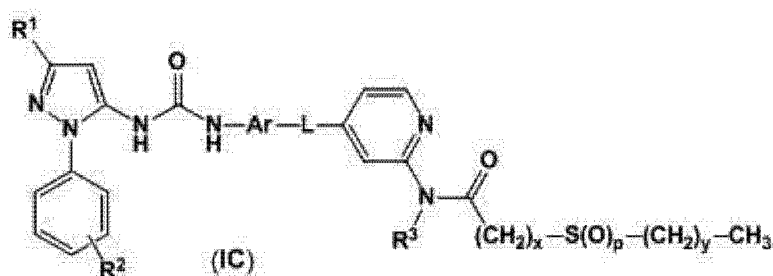
[0239]



[0240] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L、 R^3 和 Q 为如上所述的定义。

[0241] 在又一个实施方案中,本公开涉及式 (IC) 化合物:

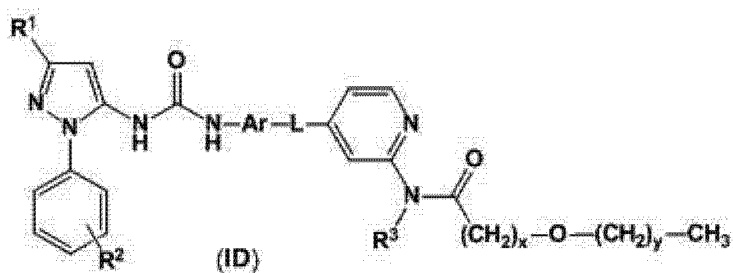
[0242]



[0243] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L 和 R^3 为如上所述的定义和 p 是 0、1 或 2,特别是 0 或 2,和 x 是 1-6 的整数 (包括 2、3、4 和 5) 和 y 是 0 或是 1-5 的整数 (包括 2、3 和 4),前提是, x 和 y 的和为 1-8 诸如 1-6 的整数,例如 x 为 1 和 y 为 1。

[0244] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (ID) 化合物:

[0245]



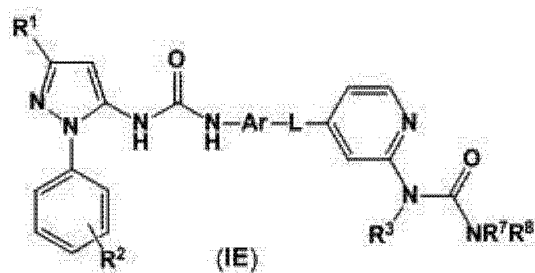
[0246] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L 和 R^3 为如上所述的定义。

[0247] x 是 1-6 的整数 (包括 2、3、4 和 5) 和 y 是 0 或是 1-5 的整数 (包括 2、3 和 4),前提是, x 和 y 的和为 1-6 的整数,例如 x 为 1 和 y 为 0。

[0248] 在式 (ID) 化合物的一个实施方案中, $-NR^3C(O)(CH_2)_xO(CH_2)_yCH_3$ 表示的片段为: $-NR^3C(O)CH_2OCH_3$,特别是 $-NHC(O)CH_2OCH_3$ 。

[0249] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IE) 化合物:

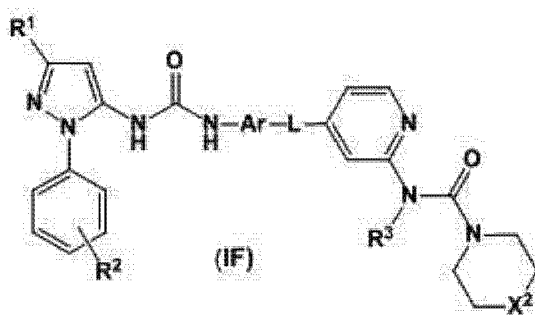
[0250]



[0251] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L、 R^3 、 R^7 和 R^8 为如上所述的定义。

[0252] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IF) 化合物:

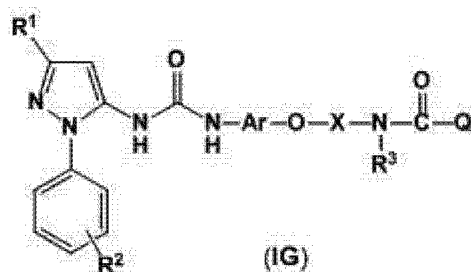
[0253]



[0254] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L 和 R^3 为如上所述的定义和 X^2 表示 O、 CH_2 、NH、 NCH_3 或 $NCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0255] 一方面,提供式 (IG) 化合物:

[0256]



[0257] 其中 R^1 是任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0258] R^2 是 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0259] R^3 是 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{0-3} 烷基 C_{3-6} 环烷基;

[0260] Ar 是萘基或苯环,它们中的任一个可任选被独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基的一个或多个基团取代;

[0261] X 是含有至少一个氮原子的 5 或 6 元杂芳基;

[0262] 和任选包括 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的其它杂原子;

[0263] Q 选自:

[0264] a) 饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适当地 1 或 2 个,特别是 1 个)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代,其中所述链任选被独立地选自氧到、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基的一个或多个(例如 1、2 或 3 个)基团取代,

[0265] 各芳基、杂芳基或杂环基带有选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、

氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、 $S(O)_q C_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基的 0-3 个取代基,

[0266] 前提是, $-NR^3C(O)-$ 中直接连着羰基的原子不是氧或硫原子; 和

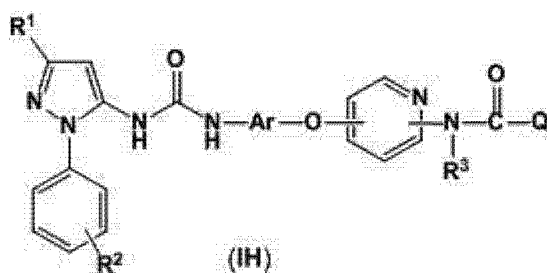
[0267] b) C_{0-8} 烷基 C_{5-6} 杂环或所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子 (例如 1、2 或 3 个, 适当地 1 或 2 个, 尤其是 1 个杂原子), 和被独立地选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 单或 C_{2-8} 二酰基氨基、 $S(O)_q C_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基的 1、2 或 3 个基团任选取代; 和

[0268] p 是 0、1 或 2;

[0269] 或其药学上可接受的盐, 包括其全部立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0270] 在一个实施方案中, 本公开涉及式 (IH) 化合物:

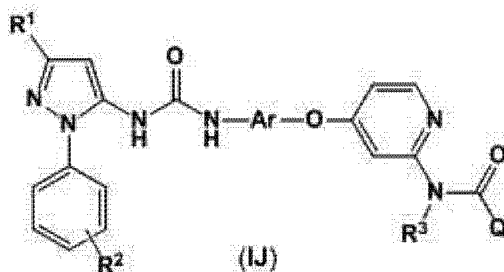
[0271]



[0272] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、 R^3 和 Q 为如上所述的定义。

[0273] 在另一个实施方案中, 本公开涉及式 (IJ) 化合物:

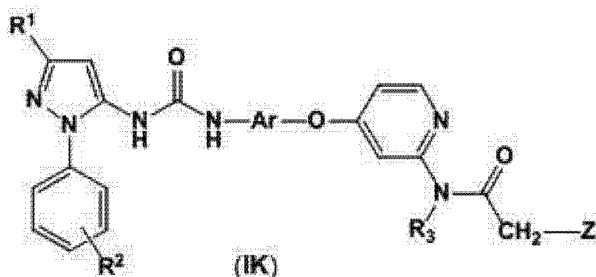
[0274]



[0275] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、 R^3 和 Q 为如上所述的定义。

[0276] 在又一个实施方案中, 本公开涉及式 (IK) 化合物:

[0277]



[0278] 其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 为如上所述的定义, 和

[0279] Z 表示饱和或不饱和、支链或非支链 C_{1-9} 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3

个碳,适当地 1 或 2 个,尤其是 1 个)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子替代,或

[0280] C₀₋₇ 烷基 C₅₋₆ 杂环,所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子(例如 1、2 或 3 个,适当地 1 或 2 个,尤其是 1 个杂原子),和被独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基,例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 单和 C₂₋₈ 二烷基氨基的 1 或 2 或 3 个基团任选取代。

[0281] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 是 -OCH₃ 或 -OCH₂CH₂OCH₃。

[0282] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 是 -SO₂CH₃。

[0283] 在式 (IK) 一个实施方案中,Z 是 -NR^AR^B,其中 R^A 和 R^B 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 烷氧基,如此,例如 Z 表示 -NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂ 或 -NHCH₂CH₂OCH₃。

[0284] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 是 -S(O)_nCH₃,其中 n 是 0、1 或 2,诸如 0 或 2。

[0285] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 表示 -C₅₋₆ 杂环,所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子(例如 1、2 或 3,适当地 1 或 2 个,尤其是 1 个杂原子),并被独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基,例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 单和 C₂₋₈ 二烷基氨基的 1、2 或 3 个基团任选取代,例如:

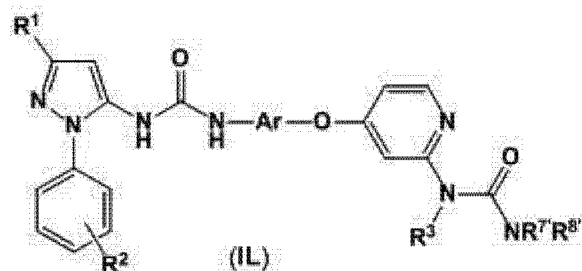
[0286] 吗啉基(特别是经氮连接的)或

[0287] 四氢吡喃基,或

[0288] 在第二个氮上任选被 -CH₃ 或 -CH₂CH₂OCH₃ 取代的哌嗪基(特别是经氮连接的)。

[0289] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IL) 化合物:

[0290]



[0291] 其中 R¹、R²、Ar 和 R³ 为如上所述的定义,和

[0292] R⁷ 和 R⁸ 独立地表示氢、C₁₋₆ 烷基,或

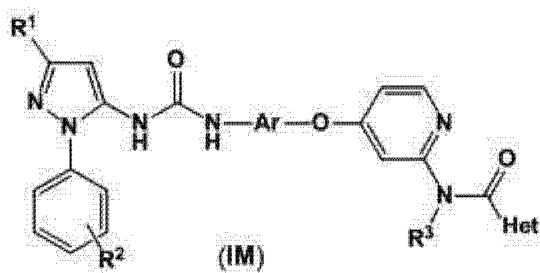
[0293] R⁷ 和 R⁸ 与它们所连接的氮一起表示任选包含选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5 或 6 元杂环,其中所述杂环被独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基,例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 单和 C₂₋₈ 二烷基氨基的 1 或 2 或 3 个基团任选取代。

[0294] 在式 (IL) 化合物的一个实施方案中,基团 -NR⁷R⁸ 表示 -NH₂、-NHCH₃ 或 NHCH₂CH₃。

[0295] 在式 (IL) 化合物的一个实施方案中,-NR⁷R⁸ 表示吗啉基或哌嗪基。

[0296] 在一个供选择的实施方案中,本公开涉及式 (IM) 化合物:

[0297]



[0298] 其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 为如上所述的定义, 和

[0299] Het 表示 C_{5-6} 杂环, 所述杂环基包含选自 O、N 和 S 的至少一个杂原子 (例如 1、2 或 3 个, 适当地 1 或 2 个, 尤其是 1 个杂原子), 并被独立地选自以上对式 (I) 化合物列出的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 单和 C_{2-8} 二烷基氨基的 1 或 2 或 3 个基团任选取代。

[0300] 在式 (IM) 化合物的一个实施方案中, Het 是吗啉基或四氢吡喃基。

[0301] 在一个实施方案中, 所述化合物不是:

[0302] 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。

[0303] 在一个实施方案中, 所述化合物是:

[0304] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺或其药学上可接受的盐, 包括其全部立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0305] 在一个实施方案中, 所述化合物是:

[0306] 甲基 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-基脲;

[0307] 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)甲基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0308] (S)-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)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0309] (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0310] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

[0311] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

[0312] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0313] (S)-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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0314] (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;

[0315] (S)-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)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;

[0316] 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)甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

[0317] 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)甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0318] 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)甲基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

[0319] 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

[0320] 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)甲基)吡啶-2-基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺;

[0321] 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)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)丙酰胺;

[0322] 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)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺;

[0323] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

[0324] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基亚硫酸基)乙酰胺;

[0325] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;

[0326] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺;

[0327] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

[0328] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺;

[0329] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;

[0330] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;

[0331] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺;

[0332] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺;

[0333] 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙硫基)乙酰胺;

[0334] 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)

甲基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)乙酰胺;

[0335] N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙硫基)乙酰胺;

[0336] N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基磺酰基)乙酰胺;

[0337] 2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺;

[0338] 1-(4-((3-甲基脲基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲;

[0339] N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0340] N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0341] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0342] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0343] 4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基)脲;

[0344] 4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-3-(吡啶-2-基)脲;

[0345] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0346] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0347] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0348] N-(4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0349] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0350] N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0351] N-(4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0352] N-(4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0353] N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0354] 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)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0355] 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-(甲基磺酰基)乙酰胺;

[0356] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0357] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0358] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

[0359] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

[0360] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

[0361] N-(4-(4-(3-(3-异丙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0362] N-(4-(4-(3-(3-乙基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0363] 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;

[0364] N-(4-(4-(3-(3-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0365] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-(2,3,5,6-四氘代-4-(三氘代甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0366] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;

[0367] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-(二甲基氨基)乙酰胺;

[0368] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;

[0369] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-脲基乙酰胺;

[0370] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙酰胺;

[0371] N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0372] N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)异烟酰胺;

[0373] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)

吡啶-2-基)-2-(2-(甲基磺酰基)乙酰氨基)乙酰胺;

[0374] N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-3-吗啉代丙酰胺;

[0375] N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺;

[0376] N-(2-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲酰胺;

[0377] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0378] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-2-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0379] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-3-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0380] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0381] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-2,3-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0382] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0383] N-乙基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0384] 4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0385] N-丙烷-2-基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0386] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-((2-(3-苯基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0387] 1-(4-((2-(3-苄基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲;

[0388] 1-(4-((2-(3-环丙基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲;

[0389] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-((2-(3-(2-甲氧基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0390] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-((2-(3-环戊基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0391] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0392] 2-(3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)

萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)脲基)醋酸乙酯;

[0393] 4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0394] N-乙酰基 4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0395] 2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)乙酮;

[0396] N-甲基磺酰基-4-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0397] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0398] N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

[0399] 3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-1,1-二甲基脲;

[0400] N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0401] N-甲基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0402] N-(4-(吗啉-4-基)丁基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0403] N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0404] N-(3-甲基异噁唑-5-基)甲基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0405] N-(1-甲基)哌啶-4-基-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0406] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;

[0407] N-(3-(咪唑-1-基)丙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0408] N-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)吡咯烷;

[0409] (R)-N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0410] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0411] 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-甲基乙酰胺;

[0412] 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺；

[0413] 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基吗啉；

[0414] 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)乙酰胺；

[0415] N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺；

[0416] 1-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)-4-甲基哌嗪；

[0417] N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺；

[0418] N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺；

[0419] N-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺；

[0420] N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

[0421] 3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲；

[0422] 1-甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲；

[0423] 1,1-二甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲；

[0424] 1-环丙基-3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲；

[0425] (4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺；

[0426] 3-(6-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲；

[0427] 2-(3-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酸；

[0428] 或其药学上可接受的盐，包括其全部立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0429] 化合物(I)的盐的实例包括全部药学上可接受的盐，诸如，不限于，无机酸的加成盐，诸如 HCl 和 HBr 盐和有机酸的加成盐诸如甲磺酸盐。

[0430] 本文的公开延伸到式(I)化合物的溶剂合物。溶剂合物的实例包括水合物。

[0431] 本公开的化合物包括其中指定的原子是天然存在或非天然存在的同位素的那些。在一个实施方案中，同位素是稳定同位素。因此，本公开的化合物包括，例如含氘化合物等。

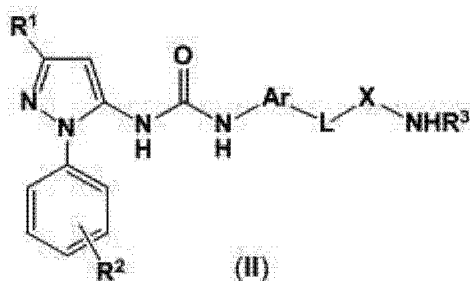
[0432] 本文描述的化合物可包括一个或多个手性中心，本公开扩大至包括外消旋体、两

种对映异构体（例如各自基本不含有其它对映异构体）和由此生成的全部立体异构体。在一个实施方案中，一种对映异构体形式以基本上纯的形式存在，其基本不含相应的对映异构体形式。

[0433] 本公开还扩大至本文定义的化合物的全部多晶型物。

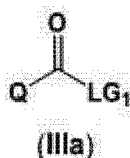
[0434] 式 (I) 化合物可通过包括使式 (II) 化合物：

[0435]



[0436] 其中 Q 不是 -NHR*（其中 R* 是 Q 片段的其余部分），与式 (IIIa) 化合物：

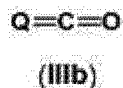
[0437]



[0438] 其中 LG₁ 是离去基团例如卤素，诸如氯代，反应的方法制备。

[0439] 当 NR³C(O)Q 是 NR³C(O)NHR* 时，可通过使式 (II) 化合物与式 (IIIb) 化合物反应制备式 (I) 化合物：

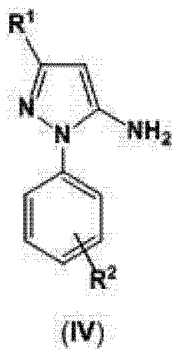
[0440]



[0441] 适当地，在碱（例如 DIPEA）的存在下，进行该反应。适当地，在质子惰性溶剂或溶剂混合物，例如 DCM 和 DMF 中，进行该反应。

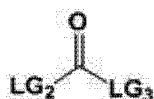
[0442] 可通过使式 (IV) 化合物：

[0443]



[0444] 其中 R¹ 和 R² 为如上对式 (I) 化合物的定义，与式 (VI) 化合物反应：

[0445]



(VI)

[0446] 其中 LG_2 和 LG_3 分别独立地表示离去基团（例如 LG_2 和 LG_3 ，二者表示咪唑基），随后与式 (V) 化合物反应：

[0447]



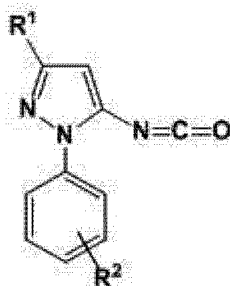
(V)

[0448] 其中 Ar、L、X 和 R^3 为如上对式 (I) 化合物的定义，制备式 (II) 化合物。

[0449] 适当地，在质子惰性溶剂（例如二氯甲烷）中，采用对化学敏感基团的适当的保护基和碱，例如 DIPEA，进行该反应。

[0450] 具体说来，式 (II) 化合物可通过使式 (IVa) 化合物：

[0451]



(IVa)

[0452] 其中 R^1 和 R^2 为如上对式 (I) 化合物的定义，与式 (V) 化合物反应制备。

[0453] 可在位阻碱诸如 DIPEA 的存在下，在适用的惰性溶剂诸如二氯甲烷中，进行该反应。

[0454] DIPEA，在适用的惰性溶剂诸如二氯甲烷中。

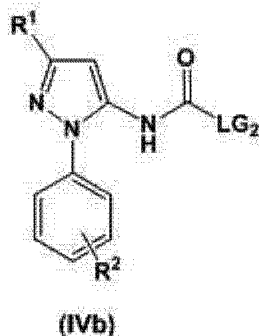
[0455] 例如，可通过使（肼基苯基）链烷酸与烷酰基乙腈诸如 $R^1C(O)CH_2CN$ 反应，制备其中 R^2 是羟烷基的式 (I) 化合物。在醇溶剂诸如乙醇和无机酸，诸如 HCl 的存在下，随后用在溶剂诸如 THF 中的氢氧化锂处理，实现偶合。可通过采用在适用溶剂例如 THF 中的硼烷还原，生成含有羟基烷基的取代基 R^2 ，得到其中 R^2 为羟基化烷基的式 (IV) 化合物。然后可将羟基保护为，例如甲硅烷基醚，和经本章别处描述的一种途径实现的 (IV)，生成其中 R^2 是被保护的羟烷基的式 (I) 化合物。可通过例如用氟化四丁基铵裂解甲硅烷基，得到羟基。

[0456] 可通过采用类似于正好以上描述的那些条件，使被保护苄氧基烷酰基乙腈与芳基肼反应，制备其中 R^1 是羟基化烷基类的式 (I) 化合物。

[0457] 可通过在碱如 DIPEA 的存在下，使式 (IV) 化合物与光气或光气等价物诸如双光气或三光气反应制备式 (IVa) 化合物。本领域技术人员将会明白，式 (IVa) 化合物通常为反应性中间体，并可被分离，并直接用于后续的转化，或者可为瞬时中间体，其在原位生成并不分离而采用。

[0458] 更具体地说，式 (II) 化合物可通过使式 (IVb) 化合物：

[0459]



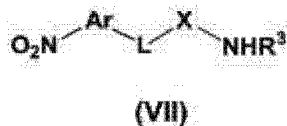
[0460] 其中 LG₂ 为如上所述的定义,与式 (VI) 化合物反应来制备。

[0461] 可在位阻碱诸如 DIPEA 的存在下,在适用的惰性溶剂诸如二氯甲烷中,进行该反应。

[0462] 可通过在碱诸如 DIPEA 的存在下,使式 (IV) 化合物与式 (VI) 化合物反应制备 (IVb) 化合物。本领域技术人员将会明白,式 (IVb) 化合物可为中间体,包括不可分离出的瞬时中间体。

[0463] 式 (V) 化合物可通过还原式 (VII) 化合物:

[0464]

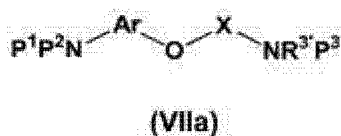


[0465] 其中 Ar、L、X 和 R³ 为如上对式 (I) 化合物的定义,例如通过在催化剂诸如披铂碳的存在下氢化来制备。

[0466] 该反应在极性质子溶剂或多种溶剂(例如甲醇和乙酸)的混合物的存在下适当地进行。

[0467] 作为选择,其中 L 是 O 的式 (V) 化合物可通过使式 (VIIa) 化合物去保护而制备:

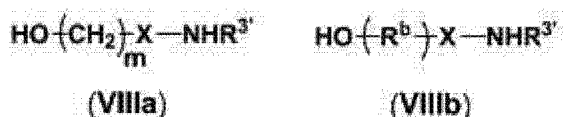
[0468]



[0469] 其中 P¹、P² 和 P³ 是保护基和 R^{3'} 是保护基,例如乙酰基诸如 -C(O)CH₂OCH₃ 或 R³ 为如上对式 (I) 化合物的定义。

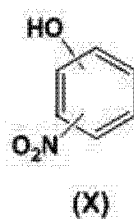
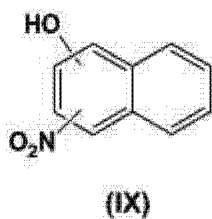
[0470] 如上定义的,其中 L 表示 -(CH₂)_nO(CH₂)_m 或 (CH₂)_nOR^b,其中 n 是 0 和连接基 L 含有至少一个 -CH₂- 的式 (VII) 化合物,可通过使式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 化合物:

[0471]



[0472] 或其类似物,其中 m、X 和 R^b 为如上对式 (I) 化合物的定义和 R^{3'} 是保护基或 R³ 为如上对式 (I) 化合物的定义,与式 (IX) 或 (X) 化合物反应来制备:

[0473]

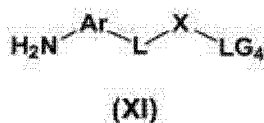


[0474] 其中化合物 (IX) 和 (X) 可携带如上对式 (I) 化合物定义的任选取代基。

[0475] 可在 Mitsunobu 条件下, 诸如在三苯基磷和偶氮二羧酸二异丙酯存在下, 进行该反应。该反应适于在极性质子惰性溶剂 (例如四氢呋喃, 特别是无水四氢呋喃) 中进行。

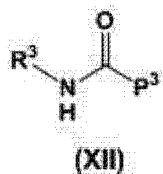
[0476] 在供选择的工艺中, 其中 Ar、L 和 X 为如上对式 (I) 化合物的定义某些式 (V) 化合物可通过使式 (XI) 化合物:

[0477]



[0478] 或其被保护衍生物, 诸如氨基甲酸酯, 其中 Ar、L 和 X 为如上所述的定义和 LG₄ 表示离去基团诸如氯代基 (特别是其中 L 表示 O), 与酰胺化试剂, 例如与氨基甲酸酯 (XII):

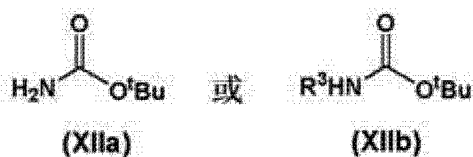
[0479]



[0480] 其中 P³ 和 R³ 为如上所述的定义, 在无水惰性溶剂诸如 THF 和适用的钯催化剂的存在下, 例如在氮气氛围下反应, 随后例如采用二氯甲烷和 TFA 对原有的和新引入的保护胺去保护来制备。

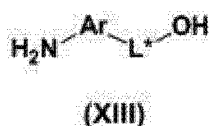
[0481] 在一个实施方案中, 式 (XII) 化合物是:

[0482]



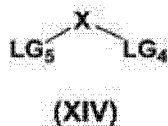
[0483] 式 (XI) 化合物, 其中 L 通过 O 连至 X, 例如, 其中 L 如上定义地表示 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 或 $R^aO(CH_2)_m$, 其中 m 是 0, 可通过使式 (XIII) 化合物:

[0484]



[0485] 或其被保护衍生物, 例如其中游离胺被保护为氨基甲酸酯, 其中 Ar 为如上所述的定义, L* 和 OH 共同表示 L (特别是 L* 表示亚烷基或键), 与式 (XIV) 化合物反应来制备:

[0486]

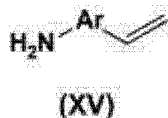


[0487] 其中X为如上所述的定义, LG₄表示离去基团诸如氯代和 LG₅表示离去基团如氟代。

[0488] 可在强碱诸如氢氧化钠的存在下,在极性质子惰性溶剂诸如 DMF 中进行该反应。

[0489] 可自式 (XV) 化合物:

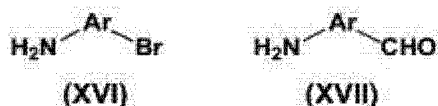
[0490]



[0491] 其中的游离胺被适当地保护为例如氨基甲酸酯,和 Ar 为如上所述的定义,和其中 L 表示如上定义的 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m$, 其中 n 为 2 和 m 是 0, 通过用试剂诸如 9-BBN 硼氢化,随后在碱诸如氢氧化钠的存在下,用过氧化氢氧化,制备式 (XIII) 化合物。

[0492] 可在自式 (XVI) 化合物经式 (XVII) 化合物的两步骤转化中,制备式 (XV) 化合物,其中 Ar 为如上所述的定义,和游离胺被适当地保护为,例如氨基甲酸酯:

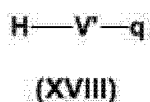
[0493]



[0494] 用碱诸如正丁基锂在惰性溶剂诸如 THF 中,处理式 (XVI) 化合物,随后加入 DMF,得到式 (XVII) 化合物。通过烯化作用步骤诸如通过与原位生成的 Wittig 试剂,诸如在碱如叔丁醇钾的存在下,自溴化甲基三苯磷鎓生成的内鎓盐反应,可将式 (XVII) 化合物转化为式 (XV) 化合物。通常在惰性溶剂,例如 THF 中,和在惰性氛围诸如氮气下,在低温如 -78°C 下,进行该反应。

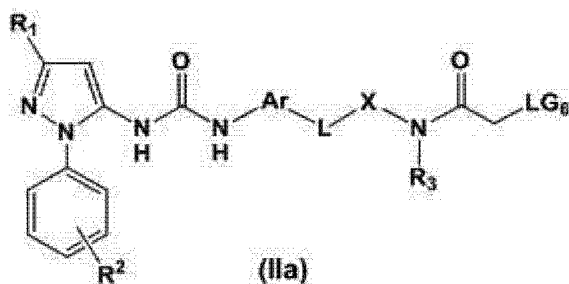
[0495] 可通过包括用式 (XVIII) 化合物:

[0496]



[0497] 其中 H 表示氢, V' 表示选自 N、NH、O 或 S 的杂原子和 q 表示 Q (即 $-\text{CH}_2\text{V}'-\text{q} = \text{Q}$) 的残余部分,进行的式 (IIa) 化合物上的亲核置换反应的方法,制备其中 Q 经 $-\text{CH}_2\text{V}'$ 连至 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$ 的式 (I) 化合物,其中 V' 是选自 N、O 或 S 的杂原子:

[0498]



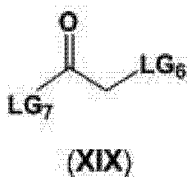
[0499] 在式 (IIa) 中, R¹、R²、Ar、L、X、NR³ 为如上对式 (I) 化合物的定义和 LG₆ 表示离去

基团,例如卤素诸如氯代。

[0500] 可在位阻碱,例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中的 DIPEA 的存在下,进行该反应。

[0501] 式 (IIa) 化合物可通过使式 (II) 化合物与式 (XVI) 化合物反应而制备:

[0502]

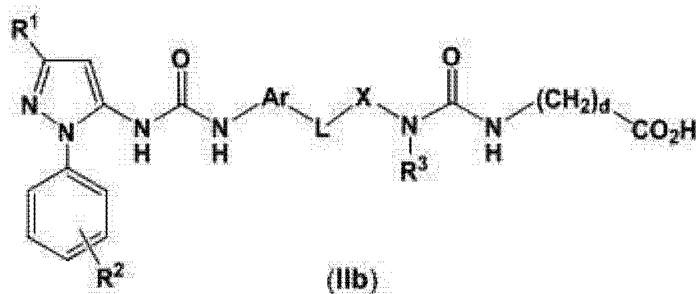


[0503] 其中 LG₆ 为对式 (IIa) 化合物定义的,和 LG₇ 是离去基团,例如卤素诸如氯代。

[0504] 例如,可在位阻碱,例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中的 DIPEA 的存在下,进行该反应。

[0505] 可通过包括采用偶合试剂,诸如 EDC,由 (IIb):

[0506]



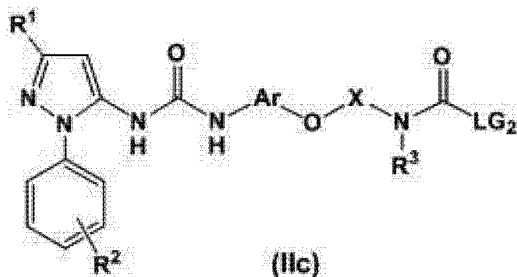
[0507] 其中 R¹、R²、Ar、L、X 和 R³⁹ 为如上对式 (I) 化合物的定义,和 d 是 1-5 (诸如 1-4) 的整数,和胺 R⁸NH₂ 之间的酰胺偶合的方法,制备其中 Q 是 NH-(CH₂)_d-C(O)NHR⁸ 的式 (I) 化合物。

[0508] 可通过化合物 (II) 与其中 Q 是 N-(CH₂)_p-CO₂Et 的式 (IIIb) 的异氰酸酯反应,随后用例如, THF 中的含水氢氧化锂,水解生成的乙酯产物,合成式 (IIb) 化合物。

[0509] 可在位阻碱,例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中的 DIPEA 的存在下,进行该反应。

[0510] 可通过包括胺 RR'NH 和式 (IIc) 化合物之间的反应的方法制备其中 Q 是 NR⁷R⁸ 的式 (I) 化合物:

[0511]



[0512] 其中 R¹、R²、Ar、X 和 R³ 为如上对式 (I) 化合物的定义,和 LG₂ 是离去基团诸如 2-异丙烯氧基。

[0513] 可通过在位阻碱诸如 DIPEA 的存在下,使化合物 (II) 与式 (VI) 化合物,诸如氯代甲酸异丙烯酯反应,合成式 (IIc) 化合物。

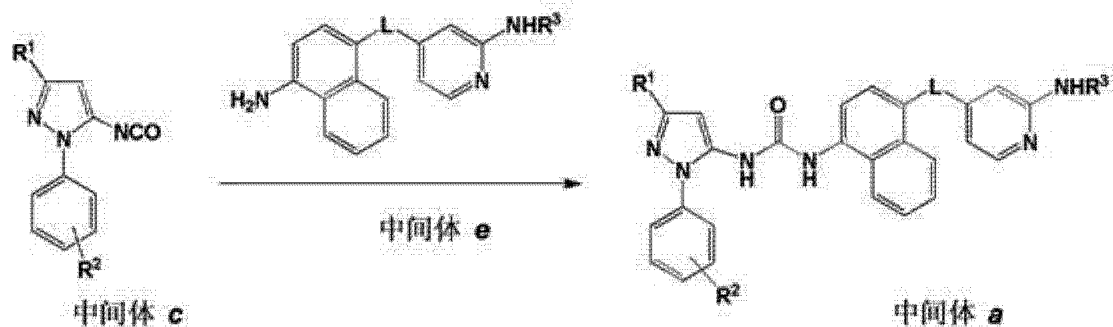
[0514] 可在位阻碱,例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中的 DIPEA 的存在下,进行该反应。

[0515] 下面概述具有广泛合成功效的各类中间体的制备和供实现本发明各实施方案的通用途径(流程 1-16)。

[0516] 针对由中间体 a 表示的氨基吡啶结构单元的制备的合成途径概述如下(流程 1),其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 L 为如上对式 (I) 化合物的定义。

[0517] 流程 1

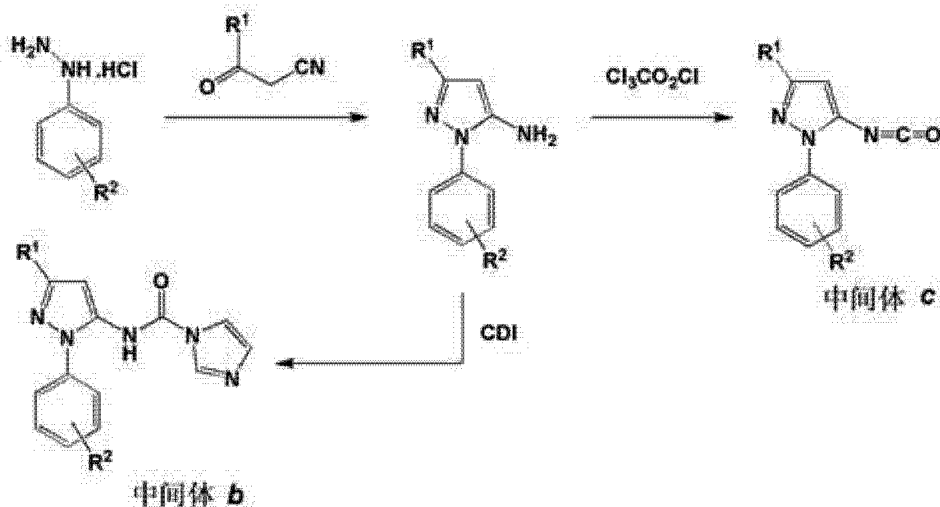
[0518]



[0519] 下面说明由来自通过商业途径得到的中间体 b 和中间体 c 表示的活化氨基吡啶的制备,其中 R^1 和 R^2 为如上对式 (I) 化合物的定义(流程 2)。

[0520] 流程 2

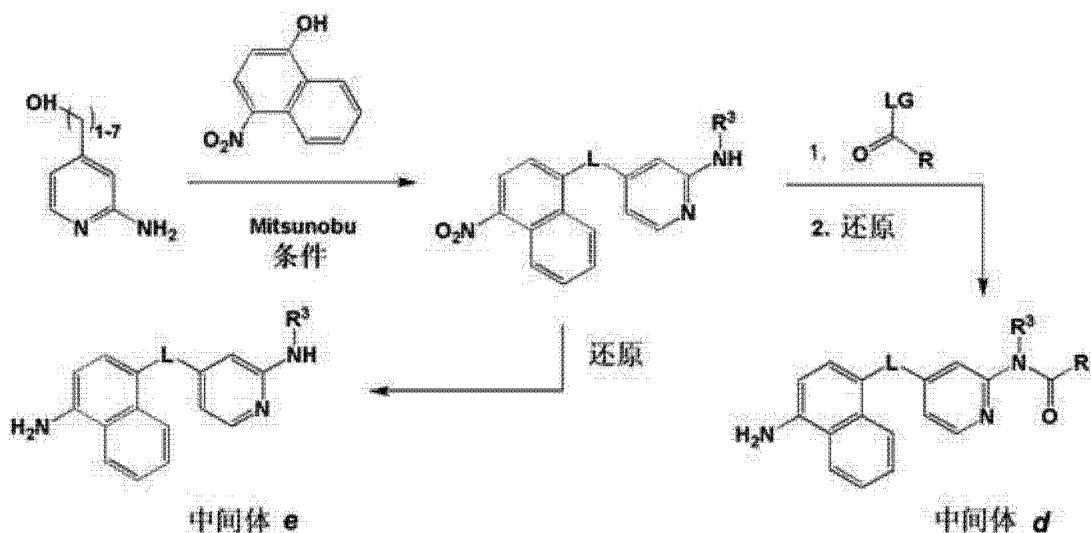
[0521]



[0522] 下面表示由中间体 d 和中间体 e 表示的化合物的制备途径,其中 L 表示 $O(CH_2)_n$ (流程 3) :

[0523] 流程 3

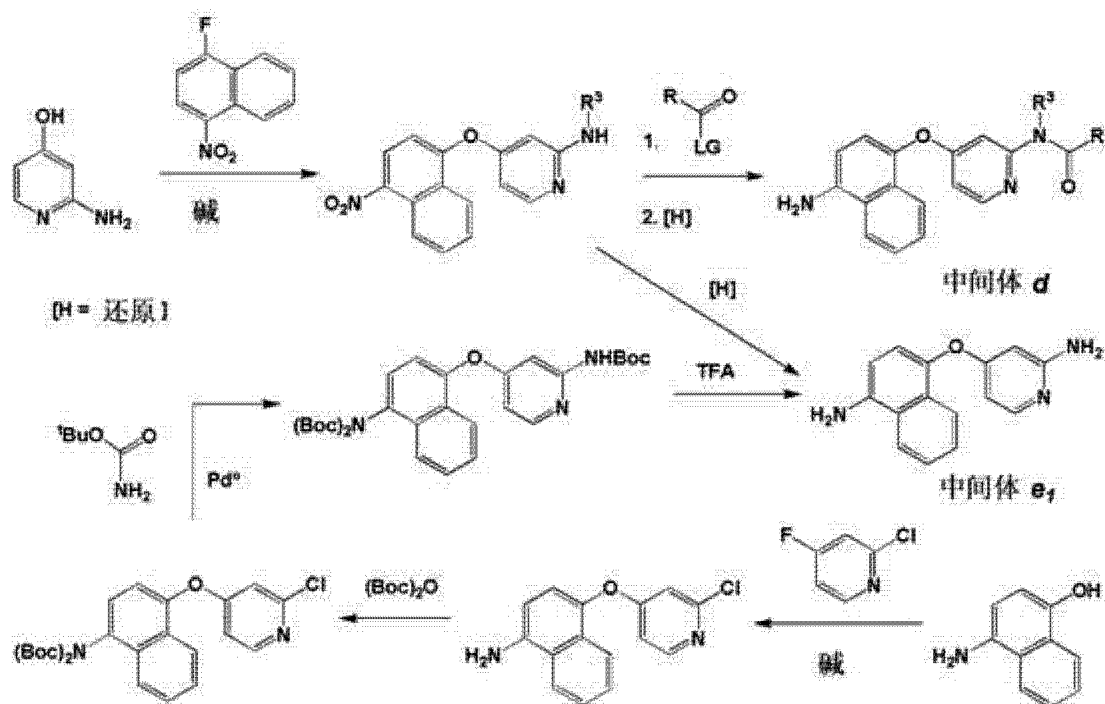
[0524]



[0525] 下面概述可开发来制备由其中 L 表示 O 的中间体 d 表示的那类化合物的方法学和特殊的二胺中间体 e1 (流程 4)。

[0526] 流程 4

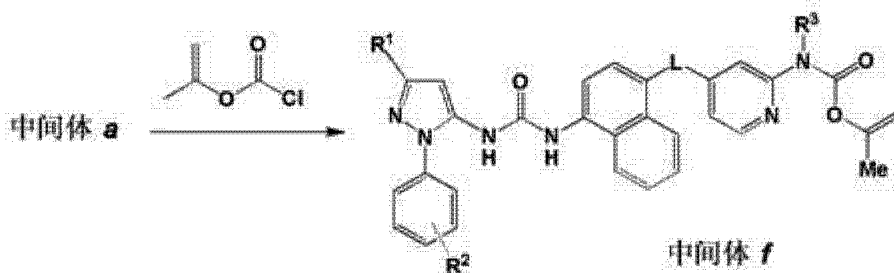
[0527]



[0528] 下面概述由中间体 f 表示的化合物的制备, 其中 R^1 、 R^2 和 L 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和 X 是吡啶基 (流程 5)。

[0529] 流程 5

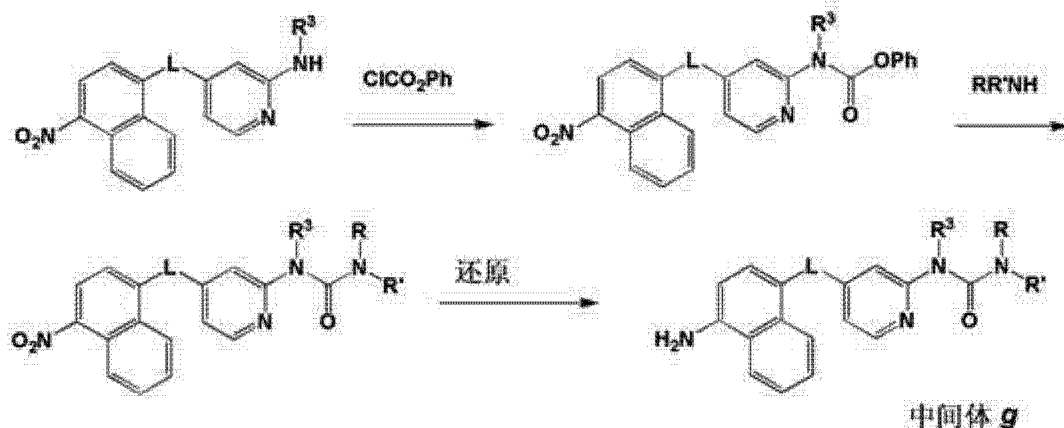
[0530]



[0531] 下面概述制备由中间体系 g 表示的化合物的通用所述, 其中 L 和 R^3 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基, X 是吡啶基和 Q 是 NRR' (流程 6)。

[0532] 流程 6

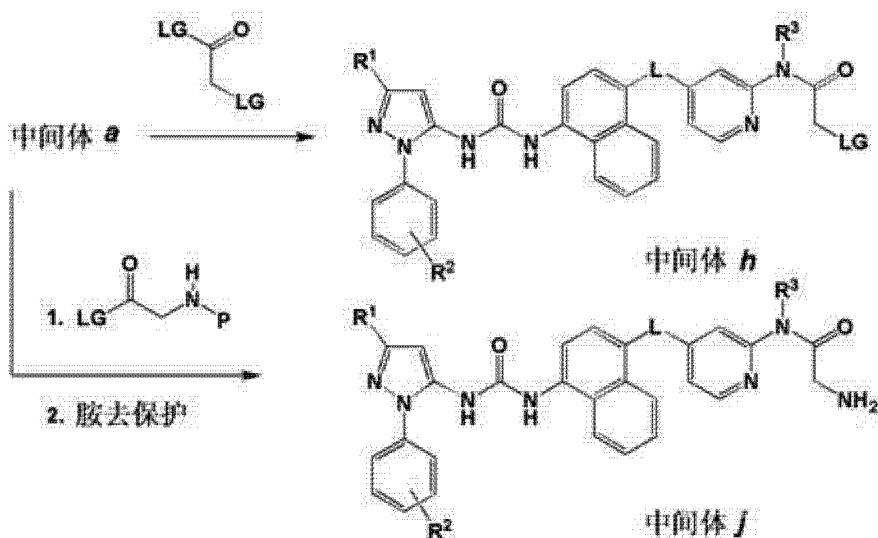
[0533]



[0534] 以下概述由中间体系 h 和中间体系 j 表示的化合物的制备, 其中 L 、 R^1 、 R^2 和 R^3 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和 X 是吡啶基 (流程 7)。

[0535] 流程 7

[0536]

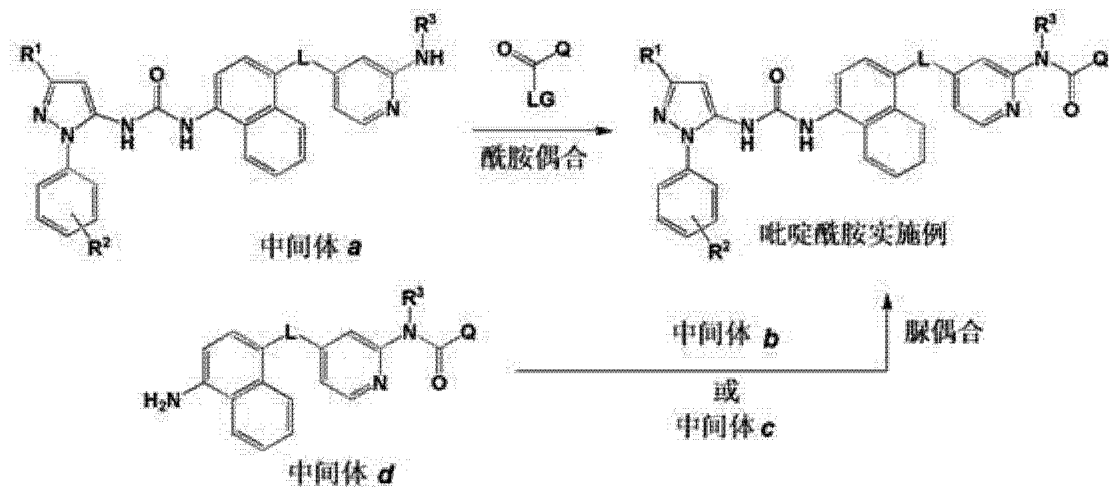


[0537] 可根据以下提出的转化 (流程 8a-f), 从本文上述的中间体, 制备本公开的实施例化合物, 其中 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 Q 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和 X 是吡啶基。以下公开的具体途径 (流程 8b 和 8c) 为式 (I) 化合物的实施例作准备, 其中 NHR 或 NRR' 表示

Q 和其中 Q 与 NHC(O) 一起形成脲。

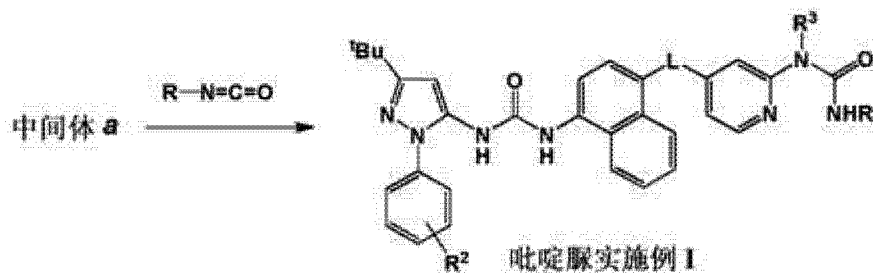
[0538] 流程 8a

[0539]



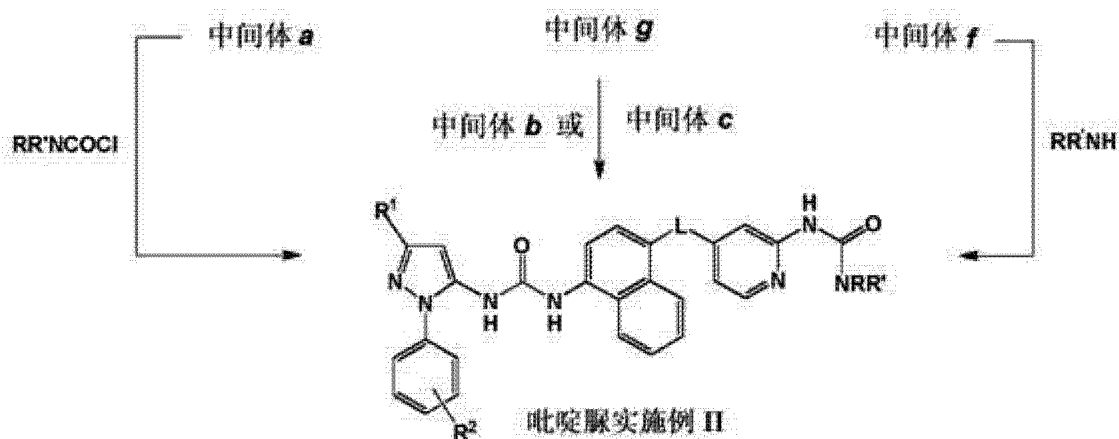
[0540] 流程 8b

[0541]



[0542] 流程 8c

[0543]

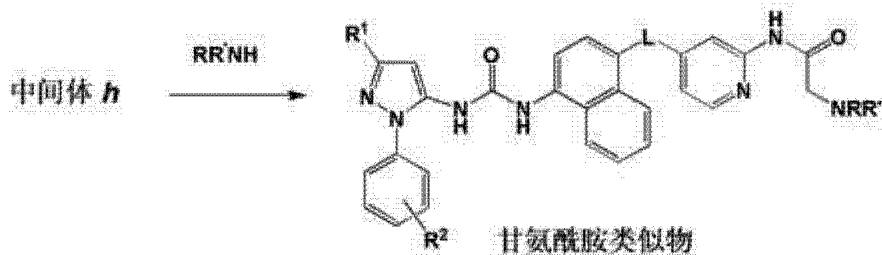


[0544] 可用类似方法制备式 (I) 化合物, 其中 Ar 是苯基和 X 为如上对式 (I) 化合物的定义。

[0545] 以下提供制备式 (I) 化合物的通用方法 (流程 9), 其中 Ar 是萘基和 X 是吡啶基和片段 $\text{NR}^3\text{C(O)Q}$ 是甘氨酸衍生物

[0546] 流程 9

[0547]

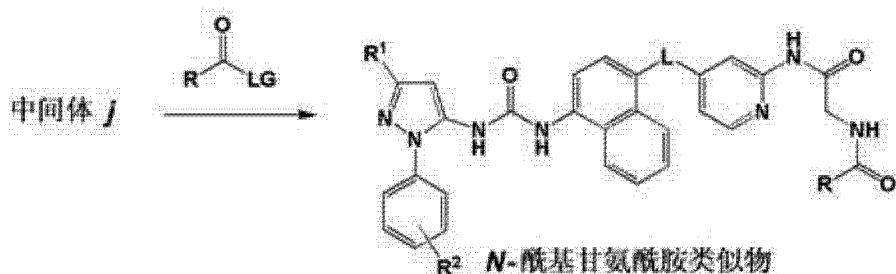


[0548] 可用类似方法制备式 (I) 化合物, 其中 Ar 是苯基和 X 为如上对式 (I) 化合物的定义。

[0549] 以下提供制备式 (I) 化合物的合成途径 (流程 10), 其中 Ar 是萘基和 X 是吡啶基和片段 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 是 N-酰基甘氨酸衍生物, 其中 LG 是离去基团和 $\text{RC}(\text{O})\text{NHCH}_2$ 是 Q。

[0550] 流程 10

[0551]



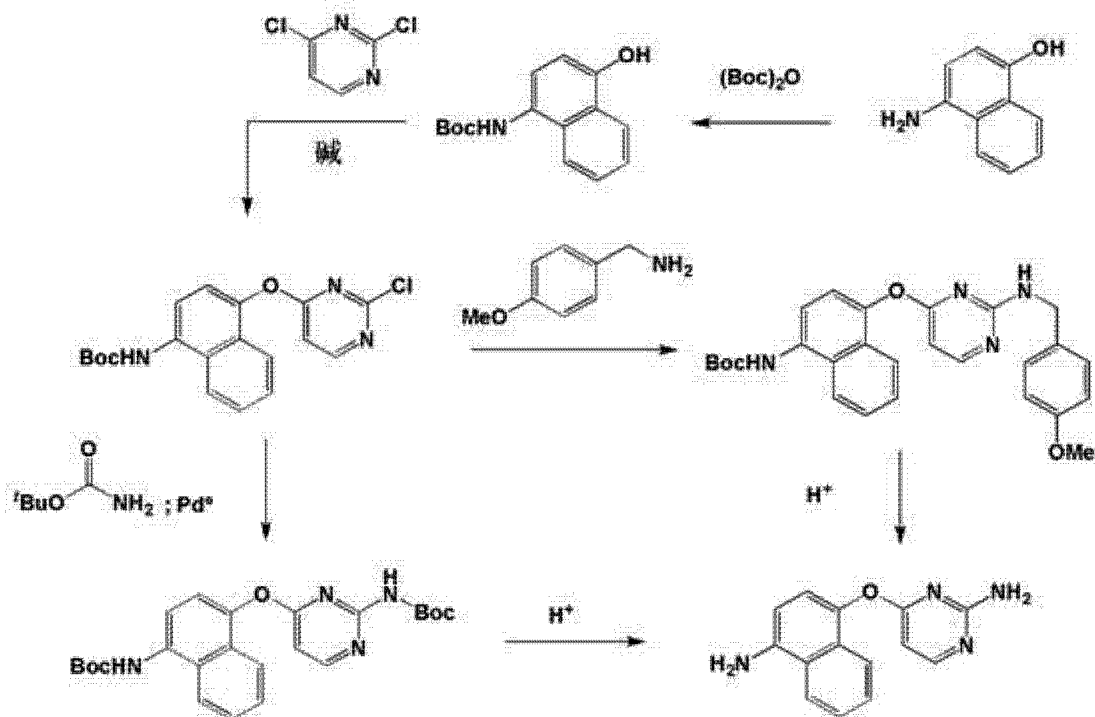
[0552] 可用类似方法制备式 (I) 化合物, 其中 Ar 是苯基和 X 为如上对式 (I) 化合物的定义。

[0553] 下面公开适于生成制备式 (I) 化合物实施例需要的其它中间体的合成途径, 其中的片段 XNHR^3 表示 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基。

[0554] 以下概述片段 $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}-\text{L}-\text{X}-\text{NHR}^3$ 的合成方法, 其中 Ar 是萘基和 L 是 O 和片段 $\text{X}-\text{NHR}^3$ 是 2-氨基嘧啶基 (流程 11)。

[0555] 流程 11

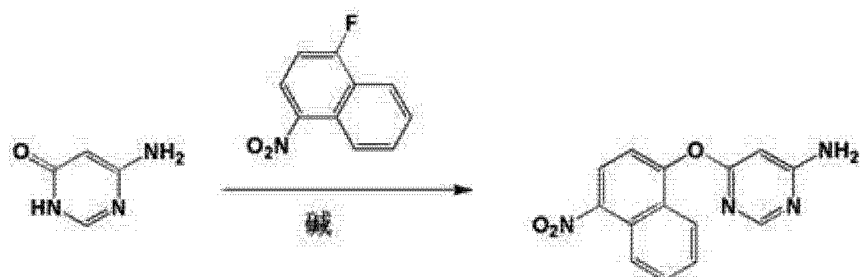
[0556]



[0557] 以下公开片段 $O_2N-Ar-L-X-NHR^3$ 的制备程序, 其中 Ar 是萘基和 L 是 O 和片段 $X-NHR^3$ 是 4-氨基嘧啶基 (流程 12)。

[0558] 流程 12

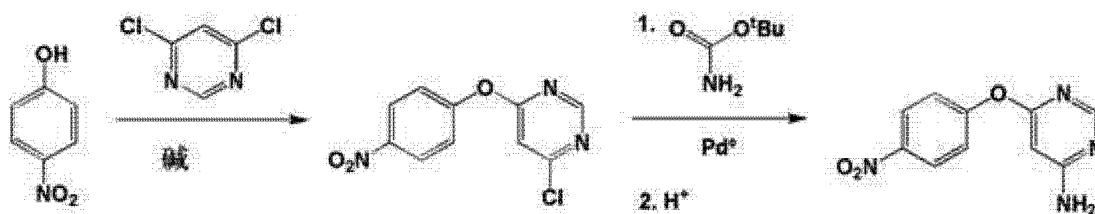
[0559]



[0560] 以下公开片段 $O_2N-Ar-L-X-NHR^3$ 的制备程序, 其中 Ar 是苯基和 L 是 O 和片段 $X-NHR^3$ 是 4-氨基嘧啶基 (流程 13)。

[0561] 流程 13

[0562]



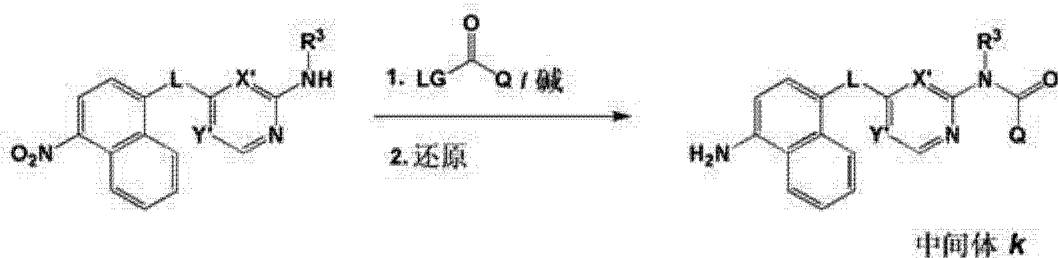
[0563] 可通过与上面表示的那些方法的类似方法制备 $H_2N-Ar-L-X-NHR^3$ 和 $O_2N-Ar-L-X-NHR^3$ 类的那些起始原料, 其中的片段 $X-NHR^3$ 是氨基嘧啶基和其中 L 是并非 O 的连接基。

[0564] 以下概述制备由中间体 k 表示的化合物的通用方法, 其中 L 和 R^3 为如上对式 (I)

化合物的定义, Ar 是萘基和片段 XNR^3 为 2-氨基嘧啶基 [$\text{Y}'=\text{CH}; \text{X}'=\text{N}$] 或 4-氨基嘧啶基 [$\text{Y}'=\text{N}; \text{X}'=\text{CH}$] 和 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 共同表示酰胺 (流程 14)。

[0565] 流程 14

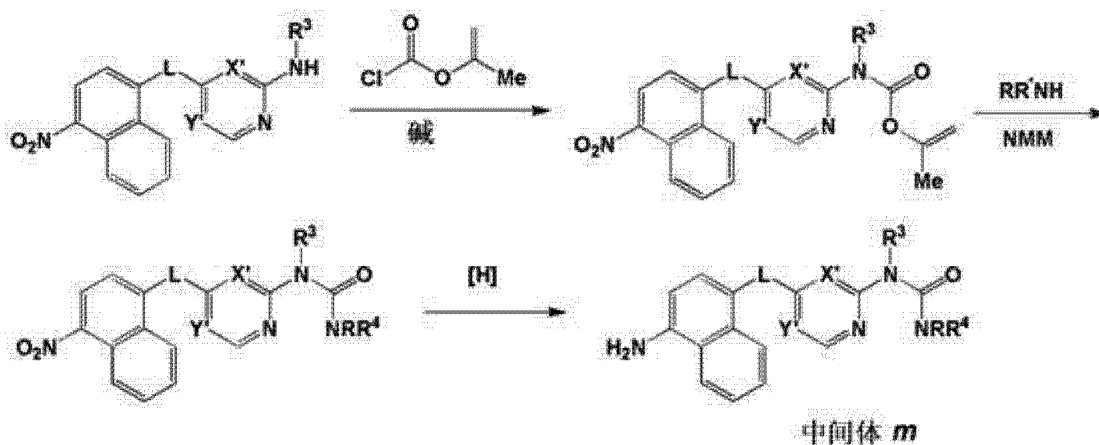
[0566]



[0567] 通过下述方法可得到由中间体 *m* 表示的类似结构, 其中 L 和 R^3 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和片段 XNR^3 为 2-氨基嘧啶基 [$\text{Y}'=\text{CH}; \text{X}'=\text{N}$] 或 4-氨基嘧啶基 [$\text{Y}'=\text{N}; \text{X}'=\text{CH}$] 和 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 共同表示脲 (流程 15)。

[0568] 流程 15

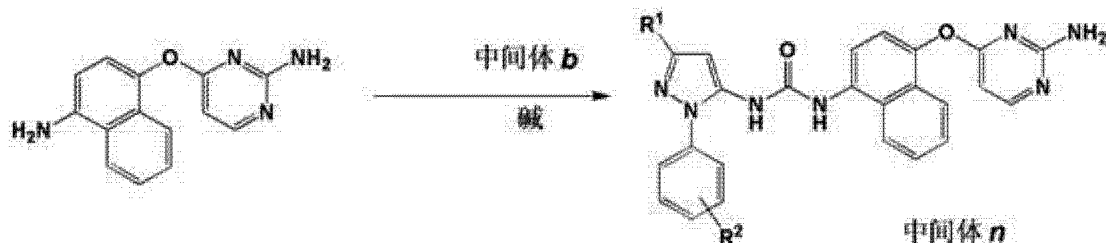
[0569]



[0570] 可通过下述方法, 制备由中间体 *n* 表示的化合物, 其中 R^1 、 R^2 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和 L 是 O 和片段 XNR^3 是 2-氨基嘧啶基和 R^3 是 H (流程 16)。

[0571] 流程 16

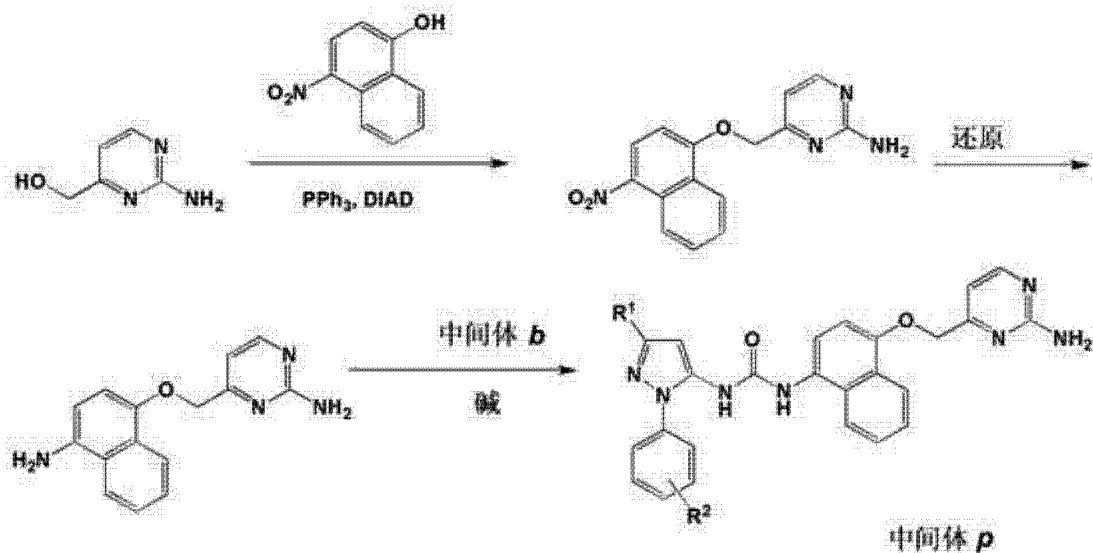
[0572]



[0573] 可如以下公开的制备由中间体 *p* 表示的化合物, 其中 R^1 和 R^2 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和 L 是 OCH_2 和片段 XNR^3 是 2-氨基嘧啶基和 R^3 是 H (流程 17)。

[0574] 流程 17

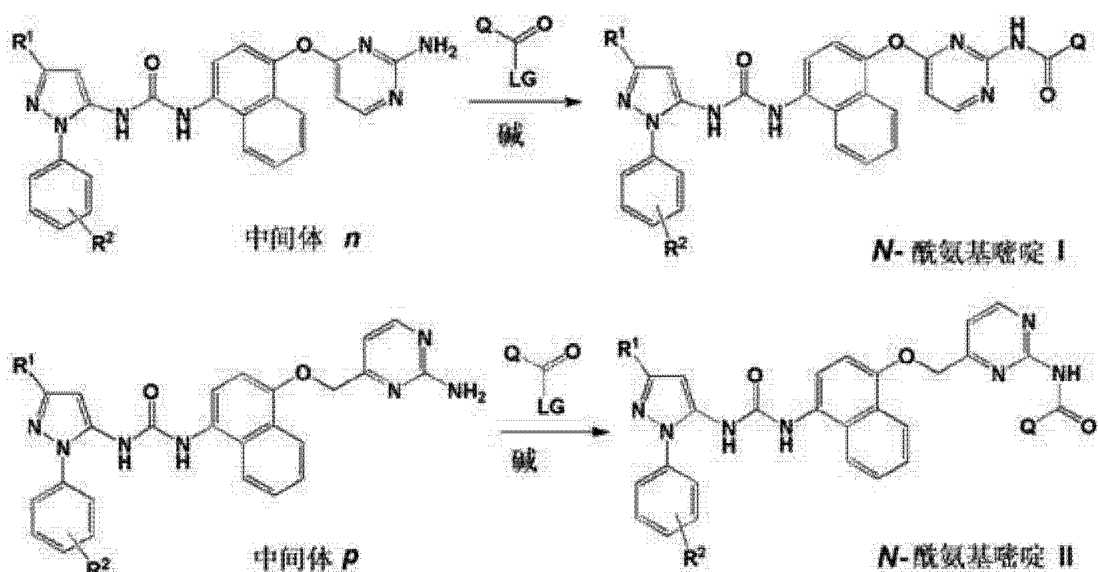
[0575]



[0576] 可根据下面提出的转化 (流程 18a-d), 从本文上述的中间体, 制备本公开的实施例, 其中 L、R¹、R²、R³ 和 Q 为如上对式 (I) 化合物的定义, Ar 是萘基和其中的片段 XNHR³ 表示 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基。以下公开的特定途径 (流程 18c 和 18d) 为式 (I) 化合物的实施例作准备, 其中 NHR 或 NRR' 表示 Q 和其中 Q 与 NHC(O) 一起形成脒。

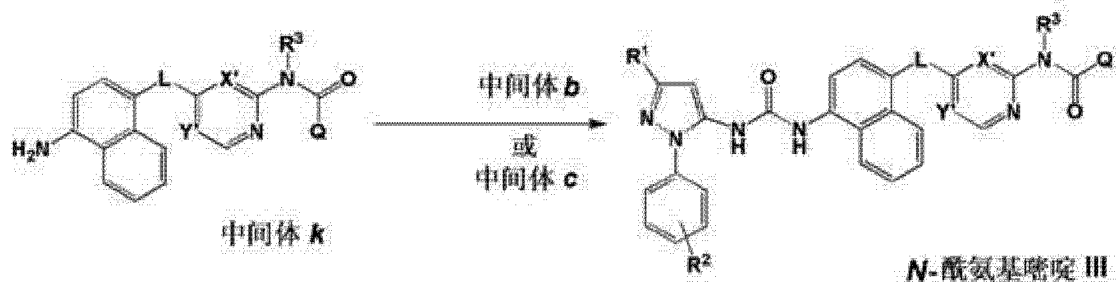
[0577] 流程 18a

[0578]



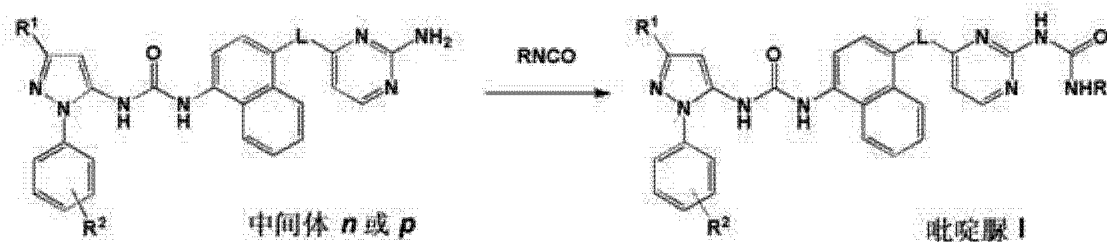
[0579] 流程 18b

[0580]



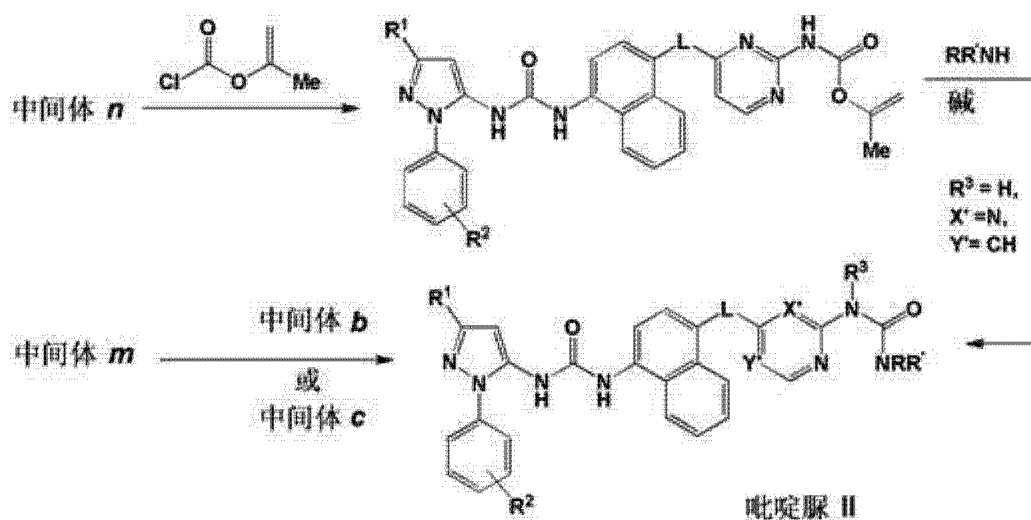
[0581] 流程 18c

[0582]



[0583] 流程 18d

[0584]



[0585] 可用类似方法制备式 (I) 化合物, 其中 L、R¹、R² 和 R³ 为如上对式 (I) 化合物的定义, 片段 XNHR³ 表示 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基和其中 NHR 或 NRR' 表示 Q 和其中 Q 与 NHC(O) 一起形成脲和其中 Ar 表示苯基。

[0586] 式 (IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(VI)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(X)、(XII)、(XIIa)、(XIIb)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVI) 和 (XIX) 化合物和在流程中说明的某些其它化合物或者是可通过商业途径得到的或者是已知的或者是新的, 并可易于通过常规方法制备。参见例如 Regan, J. 等, J. Med. Chem., 2003, 46, 4676-4686、WO 00/043384、WO 2007/087448 和 WO 2007/089512。

[0587] 在一个或多个上述反应期间, 可能需要保护基保护化学敏感基团, 以确保该方法有效。因此, 如想要或需要, 可用常规保护基保护中间体化合物。保护基及其去除方法描述于 Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts 的“有机合成中的保护基”, John Wiley & Sons Inc 出版; 第 4 次修订版, 2006, ISBN-10 :0471697540。

[0588] 实验部分

[0589] 缩写词

[0590]

AcOH	冰醋酸
Akt	蛋白激酶 B
ATCC	美国典型培养物保藏中心
aq	含水
Ac	乙酰基
ATP	腺苷-5'-三磷酸
BALF	支气管肺泡灌洗液
9-BBN	9-硼双环[3.3.1]壬烷
Boc	叔丁氧基羰基
br	宽峰
BSA	牛血清白蛋白
CatCart ®	催化筒柱
CCID ₅₀	细胞培养半数感染量
CDI	1,1-羰基-二咪唑
CFC	含氯氟烃
COPD	慢性阻塞性肺病
CPE	细胞病变效应
d	双峰
DCM	二氯甲烷
DIAD	氮杂二羧酸二异丙酯
DIBAL-H	氢化二异丁基锂
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMEM	达尔伯克氏改良伊格尔培养基
d-U937	分化型 U937 细胞
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
E. coli	大肠杆菌(<i>Escherichia coli</i>)
EDAC.HCl	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
ELISA	酶联免疫吸附试验
(ES ⁺)	电喷雾电离, 正离子模式
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
FCS	胎牛血清

[0591]

HFC	氟代烃
HFC-134a	四氟乙烷
HFC-227	七氟丙烷
HIV	人免疫缺陷病毒
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPA	健康保护署
hr	小时
HRP	辣根过氧化物酶
HRV	人鼻病毒
IC ₅₀	50%抑制浓度
i.n.	鼻内
i.p.	腹膜内
JNK	c-Jun N-末端激酶
LPS	脂多糖
KHMDS	六甲基二甲硅烷基氨基钾
KD	剔除
(M+H) ⁺	质子化分子
MAPK	丝裂原活化蛋白激酶
MDCK	马-达二氏(Madin-Darby)犬肾细胞
Me	甲基
MEK	Map-erk 激酶
MeOH	甲醇
MHz	兆赫
min	分钟
MMAD	质量平均直径
MOI	多重感染
Mtt	最大耐受试验
MTT	溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑
m/z:	质荷比
NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮(N-甲基-2-吡咯烷酮)
NMR	核磁共振(光谱学)
OD	光密度
OXONE®	过一硫酸氢钾

[0592]

PBS	磷酸缓冲盐水
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
PI3 K	磷酸肌醇 3-激酶
Pfu	空斑生成单位
PMA	乙酸肉豆蔻佛波醇
pMDI	压力定量吸入器
PPh ₃	三苯基膦
PyBOP®	(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷鎓六氟咯磷酸盐
q	四重峰
R-EC ₅₀ :	相对的 EC ₅₀ 50%有效浓度值
RSV:	呼吸道合胞病毒
RT	室温
RP HPLC	反相高效液相色谱
s	单峰
SCX	固载阳离子交换(树脂)
SDS	十二烷基硫酸钠
siRNA	小干扰 RNA
t	三重峰
TCID ₅₀	50%组织培养感染剂量
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMB	3,3',5,5'-四甲基联苯胺
TNF α	肿瘤坏死因子 α
TPCK	L-1-甲苯磺酰基酰氨基-2-苺基乙基氯甲基酮
WB	洗涤缓冲液
XantPhos	4,5-双(联苺基)-9,9-二甲基咕吨

[0593] 化合物实施例

[0594] 给予实施例中的中间体的符号独立于给予本说明书中其它部分中的中间体的符号。

[0595] 通用程序

[0596] 全部原料和溶剂或者得自商业渠道或者根据引用文献制备。按常规有机溶液经硫酸镁干燥。在指定条件下在 Thales H-cube 流动反应器中进行氢化。SCX 购自 Supelco 并在使用前用 1M 盐酸处理。除非另有说明,要纯化的反应混合物首先经 MeOH 稀释并用几滴 AcOH 成为酸性。直接将该溶液装至 SCX,并用 MeOH 洗涤。然后通过用 MeOH 中的 1% NH₃ 洗

涤,洗脱想要的原料。用预先装有二氧化硅(230-400 目, 40-63 μM)的柱,用指定量,进行柱层析法。

[0597] 制备型反相高效液相色谱:Agilent Scalar 柱 C18, 5 μm (21.2 x 50 mm), 流速 28 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。用含有 0.1% 体积甲酸的 H_2O -MeCN 梯度,经 10 mins 洗脱,用 215 和 254 nm 的 UV 检测。梯度信息:0.0-0.5 min:95% H_2O -5% MeCN;0.5-7.0 min:自 95% H_2O -5% MeCN 升至 5% H_2O -95% MeCN;7.0-7.9 min:于 5% H_2O -95% MeCN 保持;7.9-8.0 min:回到 95% H_2O -5% MeCN;8.0-10.0 min:于 95% H_2O -5% MeCN 保持。

[0598] 分析方法

[0599] 通过下述两种方法之一进行反相高效液相色谱:

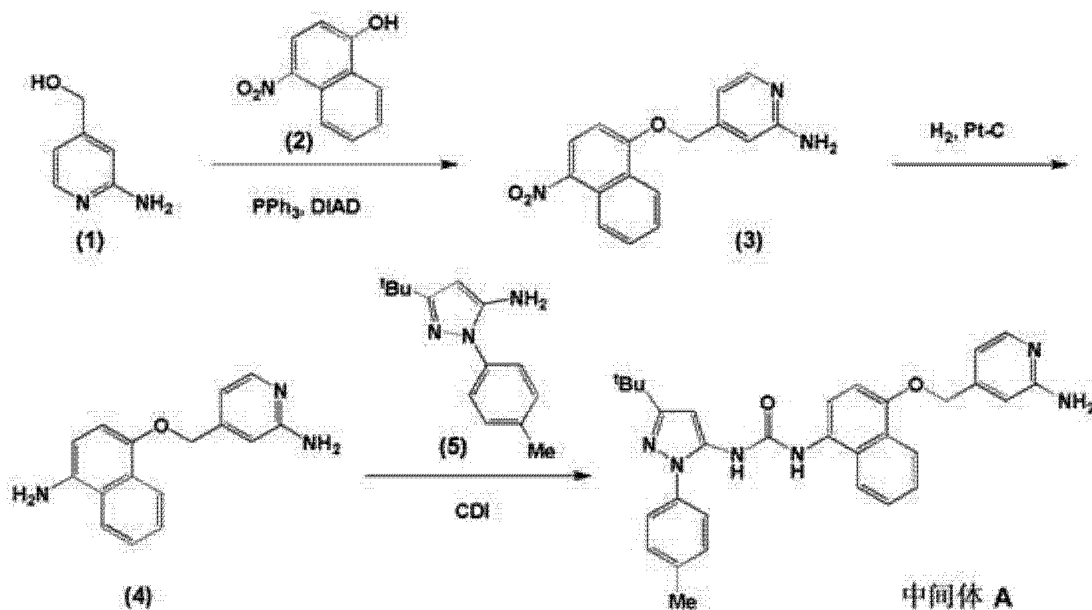
[0600] 方法 1:Agilent Scalar 柱 C18, 5 μm (4.6 x 50 mm) 或 Waters XBridge C18, 5 μm (4.6 x 50 mm) 流速 2.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,用含有或者 0.1% v/v 甲酸(方法 1 酸性)或者 NH_3 (方法 1 碱性)的 H_2O -MeCN 梯度经 7 min 洗脱,采用 215 和 254 nm UV 检测。梯度信息:0.0-0.1 min, 95% H_2O -5% MeCN;0.1-5.0 min,自 95% H_2O -5% MeCN 升至 5% H_2O -95% MeCN;5.0-5.5 min,于 5% H_2O -95% MeCN 保持;5.5-5.6 min,于 5% H_2O -95% MeCN 保持,流速增加到 3.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;5.6-6.6 min,于 5% H_2O -95% MeCN 保持,流速 3.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;6.6-6.75 min,回到 95% H_2O -5% MeCN,流速 3.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;6.75-6.9 min,在 95% H_2O -5% MeCN 保持,流速 3.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;6.9-7.0 min,在 95% H_2O -5% MeCN 保持,流速减低到 2.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

[0601] 方法 2:Agilent Extend C18 柱,40 $^{\circ}\text{C}$ 下 1.8 μm (4.6 x 30 mm);流速 2.5-4.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。用含有 0.1% v/v 甲酸的 H_2O -MeCN 梯度经 4 min 洗脱,采用 254 nm UV 检测。梯度信息:0-3.00 min,自 95% H_2O -5% MeCN 升至 5% H_2O -95% MeCN;3.00-3.01 min,于 5% H_2O -95% MeCN 保持,流速增加到 4.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;3.01-3.50 min,于 5% H_2O -95% MeCN 保持;3.50-3.60 min,回到 95% H_2O -5% MeCN,流速减低到 3.50 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;3.60-3.90 min,于 95% H_2O -5% MeCN 保持;3.90-4.00 min,于 95% H_2O -5% MeCN 保持,流速减低到 2.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

[0602] 采用残余的未氧化溶剂作为内参比标准,用 Bruker Avance III 400 MHz 分光计进行 ^1H NMR 光谱学。

[0603] 中间体 A: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。

[0604]



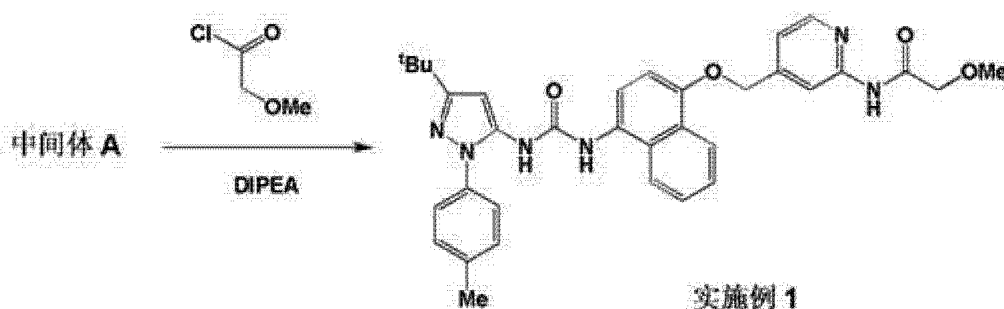
[0605] -15°C 下,向4-硝基萘-1-醇 (2) (5.17 g, 27.3 mmol)、 PPh_3 (10.75 g, 41.0 mmol) 和 2-氨基吡啶-4-基甲醇 (1) (5.09g, 41.0 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液逐滴加入 DIAD (8.07 mL, 41.0 mmol)。RT 下搅拌混合物过夜,真空除去挥发物。粗产物自 EtOAc (150 mL) 研磨并经过滤收集,用 EtOAc (100 mL) 洗涤。自 MeOH (100 mL) 中的第二次研磨产生呈黄色固体的 2-氨基-4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (3) (4.54 g, 56%) : m/z 296 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0606] 使 (3) (4.50 g, 15.24 mmol) 在 MeOH (200 mL) 和 AcOH (200 mL) 混合物中的溶液通过 Thales H-立方体 (Thales H-cube) ($2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 40°C , 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式),真空除去挥发物。粗产物经 SCX 俘获并释放,用 1% NH_3 的 MeOH 溶液洗脱,真空除去溶剂,生成呈紫色固体的 2-氨基-4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (4) (3.82g, 94%) : m/z 266 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0607] 氮气下,经 40 min,向 CDI (4.18 g, 25.8 mmol) 的 DCM (15 mL) 溶液逐滴加入 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (W0 200/0043384) (5.91g, 25.8 mmol) 的 DCM (15 mL) 溶液。RT 下搅拌生成的溶液 1 hr,然后氮气下,逐滴加入 2-氨基-4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (4) (3.80 g, 12.9 mmol) 溶液。搅拌混合物过夜,真空除去挥发物。粗原料经柱层析法纯化 (120 g);用 DCM 中的 0-6%MeOH 洗脱,生成呈灰白色固体的标题化合物中间体 A (4.27 g, 63%) : m/z 521 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

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

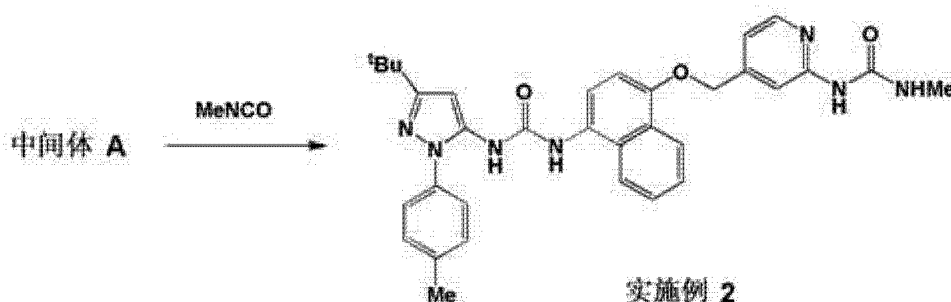
[0609]



[0610] 向中间体 A (526 mg, 0.96 mmol) 和 DIPEA (184 μ L, 1.06 mmol) 在 DCM/DMF (10 : 1, 11 mL) 中的混合物加入甲氧基乙酰氯 (92 μ L, 1.01 mmol)。RT 下搅拌 1 hr 后, 继续加入另外的 DIPEA (184 μ L, 1.06 mmol) 和甲氧基乙酰氯 (92 μ L, 1.01 mmol) 并继续搅拌 1 hr。在加入 1% NH_3 的 MeOH (40 mL) 溶液后, 搅拌混合物 15 min 并真空蒸发。粗产物经柱层析法纯化 (40 g); 用 DCM 中的 0-6% MeOH 洗脱, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 1 (286 mg, 49%) : m/z 593 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 4.08 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.02 (1H, s)。

[0611] 实施例 2 : 甲基 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-基脲 :

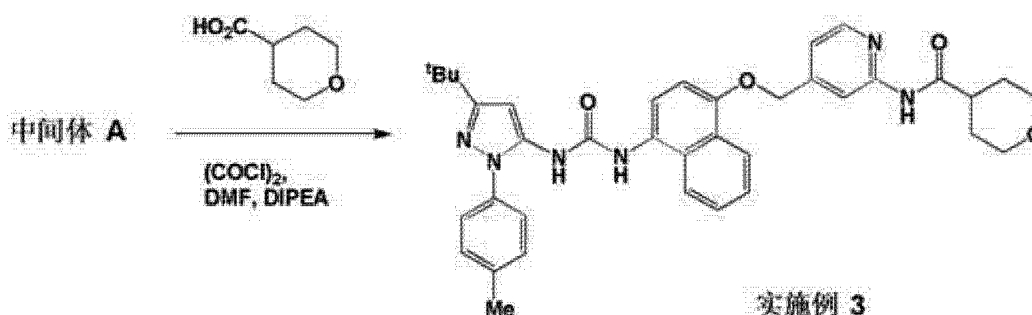
[0612]



[0613] 向中间体 A (70 mg, 0.13 mmol) 的无水吡啶 (1.5 mL) 溶液加入异氰酸甲酯 (14 μ L, 0.24 mmol), RT 下搅拌混合物 72 hr。真空除去吡啶, 用 DCM (3.0 mL) 研磨残余物。过滤得到呈灰白色粉末的标题化合物实施例 2 (36 mg, 45%) : m/z 578 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.74 (3H, d), 5.30 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.05 (d, 1H), 7.35, (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.54-7.64 (4H, m), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, brs), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.36 (1H, s)。

[0614] 实施例 3 : N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 :

[0615]

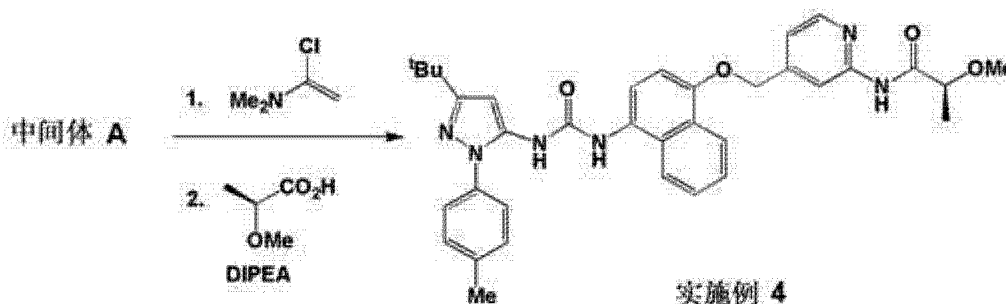


[0616] 将纯 DMF (2 滴) 加至四氢吡喃-2H-4-羧酸和草酰氯 (21 μ L, 0.25 mmol) 的经搅拌的 DCM (1.0 mL) 溶液中, 于 RT 下搅拌生成的溶液 1 hr。真空蒸发溶液, 生成无色油, 将其再溶解于 DCM (1.0 mL) 并逐滴加至中间体 A (50 mg, 0.10 mmol) 和 DIPEA (84 μ L, 0.50 mmol)

在 DCM (1.0 mL) 中的经搅拌的混合物中。继续搅拌 18 hr。在 MeOH (20 mL) 中的 1% NH₃ 中搅拌反应混合物 30 mins, 真空蒸发, 在二氧化硅上预吸附, 并经柱层析法 (12 g, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 生成呈浅黄褐色固体的标题化合物实施例 3 (18 mg, 28%) : m/z 633 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.26 (9H, s), 1.57-1.72 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.88 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.27-8.33 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.50 (1H, s)。

[0617] 实施例 4 : (S)-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)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺 :

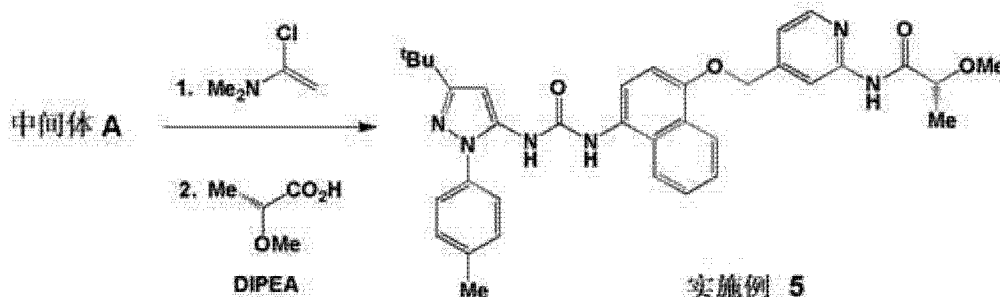
[0618]



[0619] 将 1-氯-N,N-二甲基乙胺 (50 μL, 0.48 mmol) 加至 (S)-2-甲氧基丙酸 (50 mg, 0.48 mmol) 的 DCM (1.0 mL) 的搅拌的溶液中, RT 下搅拌生成的黄色溶液 1 hr。将溶液逐滴加至中间体 A (50 mg, 0.10 mmol) 和 DIPEA (167 μL, 0.96 mmol) 在 DCM (1.0 mL) 的搅拌混合物中。继续搅拌过夜。在 MeOH (20 mL) 中的 1% NH₃ 中搅拌反应混合物, 真空蒸发, 在二氧化硅上预吸附并经柱层析法 (12 g, 10-50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 生成呈无色固体的标题化合物实施例 4 (18 mg, 30%) : m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, d), 1.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.02 (1H, q), 5.39 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.37 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

[0620] 实施例 5 : (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺 :

[0621]

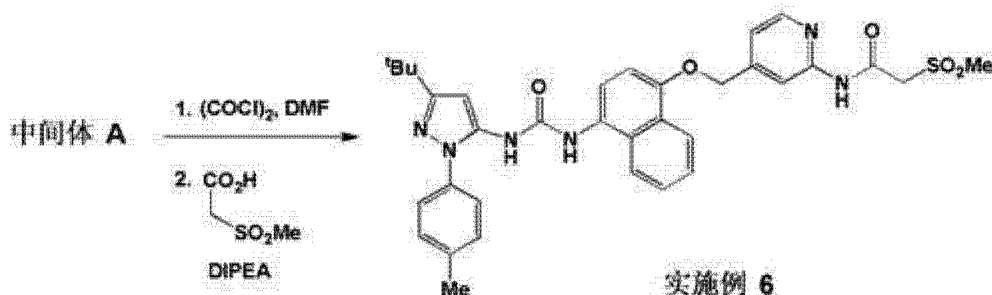


[0622] 将 1-氯-N,N-二甲基乙胺 (38 μL, 0.36 mmol) 加至 (R)-2-甲氧基丙酸 (37 mg, 0.36 mmol) 的经搅拌的 DCM (1.0 mL) 溶液中, RT 下搅拌生成的溶液 1 hr。0℃下, 将溶液逐滴加至中间体 A (75 mg, 0.14 mmol) 和 DIPEA (75 μL, 0.43 mmol) 在 DCM (2.0 mL) 的经搅拌混合物中。继续搅拌另外 48 hr。将混合物倒入 MeOH (20 mL) 中的 1% NH₃ 中并搅拌 1 hr,

真空蒸发,生成黄色残余物。柱层析法(12 g, 20–50% EtOAc 在异己烷中)产生呈浅粉红固体的标题化合物实施例 5 (39 mg, 43%): m/z 607 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, d), 1.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.02 (1H, q), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56–7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.37 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

[0623] 实施例 6: 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺:

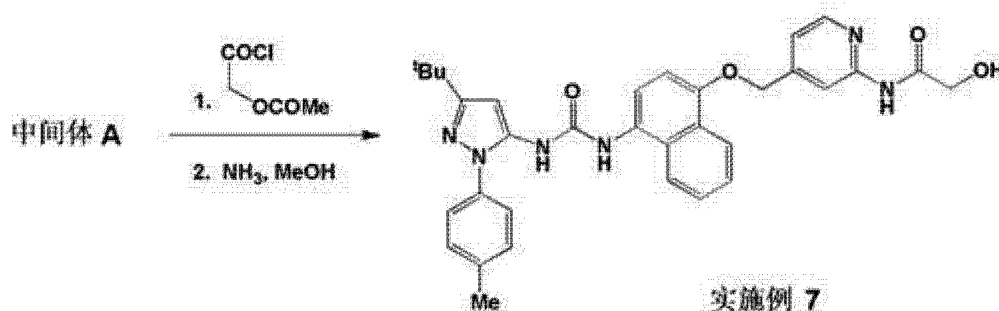
[0624]



[0625] 向甲烷磺酰基乙酸 (40 mg, 0.29 mmol) 和草酰氯 (29 μL , 0.34 mmol) 在 DCM (1.0 mL) 中的经搅拌的悬液加入 DMF (1 滴) 和 RT 下搅拌反应混合物 1 hr。将溶液逐滴加至中间体 A (50 mg, 0.10 mmol) 和 DIPEA (167 μL , 1.0 mmol) 在 DCM / DMF (10:1 v/v, 1.1 mL) 的经搅拌的混合物中并继续搅拌 18 hr。与 MeOH (2.0 mL) 中的 1% NH_3 一起搅拌反应混合物并真空蒸发。残余物经 SCX 俘获和释放,得到呈浅黄色固体的标题化合物实施例 6 (11 mg, 18%): m/z 641 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.44 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56–7.64 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.33 (2H, 重叠峰 m), 8.39 (1H, dd), 8.59 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.98 (1H, br s)。

[0626] 实施例 7: 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)甲基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺:

[0627]

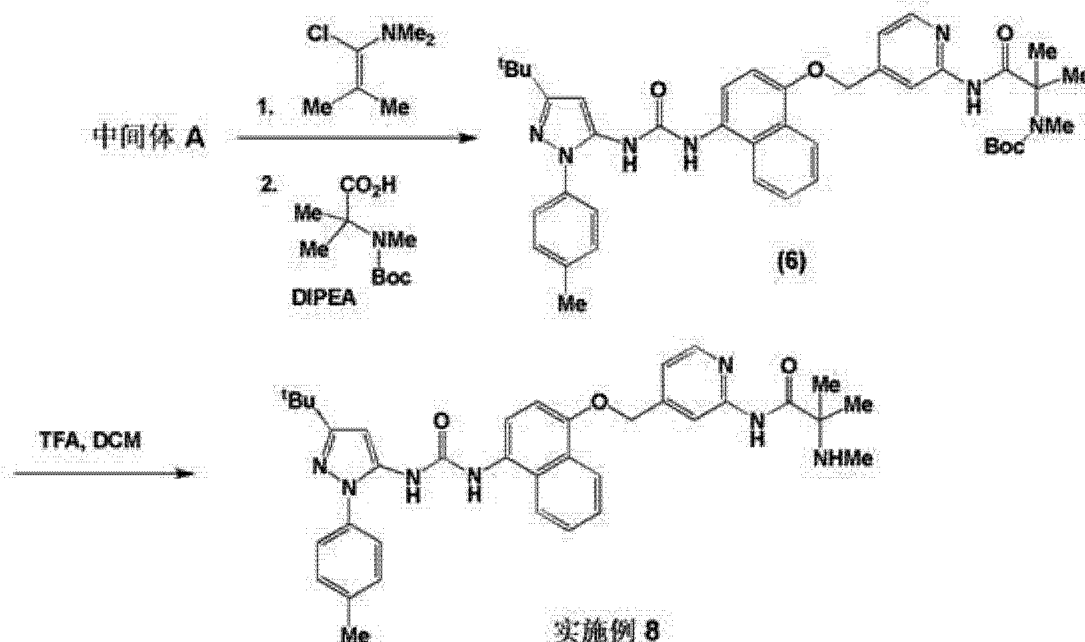


[0628] 向中间体 A (75 mg, 0.14 mmol) 和 DIPEA (125 μL , 0.72 mmol) 的 DCM / DMF (10:1 v/v, 1.10 mL) 溶液加入乙酸基乙酰胺 (39 μL , 0.36 mmol) 的 DCM (0.25 mL) 溶液。RT 下搅拌反应混合物 2 hr, 然后加入 MeOH (3.0 mL) 中的 1% NH_3 , 继续搅拌 18 hr。真空蒸发反应混合物, 和残余物经快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 12 g, 30–100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到呈浅橙色固体的标题化合物实施例 7 (24 mg, 28%): m/z 579 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 4.06 (2H, d), 5.39 (2H, s), 5.77 (1H, t),

6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56–7.64 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.32 (1H, m) 8.34 (1H, d), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.75 (1H, br s)。

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

[0630]

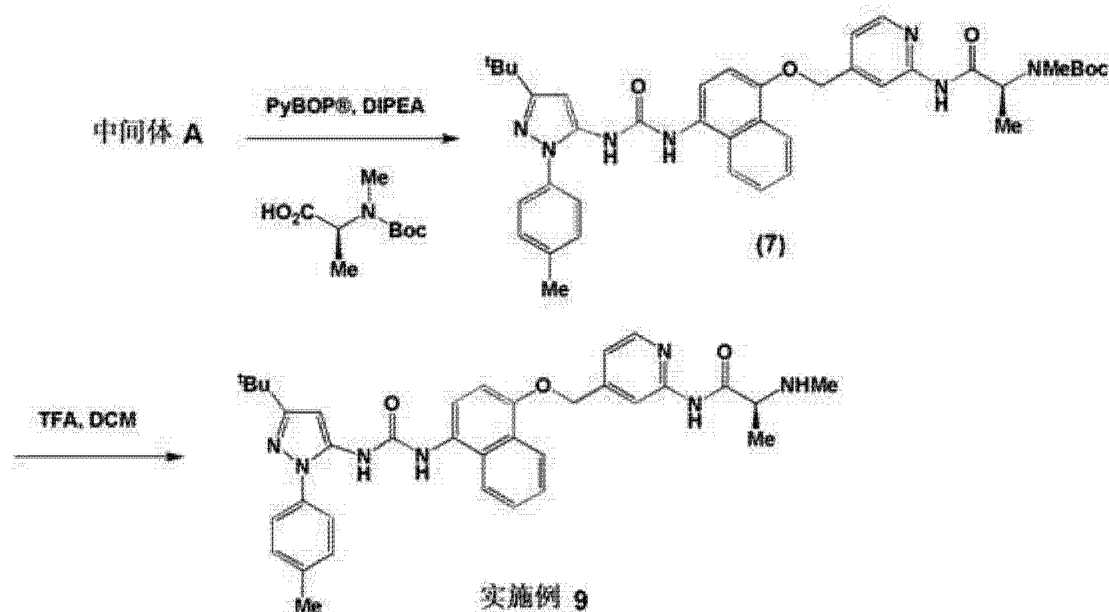


[0631] 向 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-2-甲基丙酸 (125 mg, 0.58 mmol) 在 DCM (2.0 mL) 中的经搅拌的悬液加入 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (95 μ L, 0.72 mmol), RT 下搅拌混合物 2 hr。然后将反应混合物加至中间体 A (75 mg, 0.14 mmol) 和 DIPEA (101 μ L, 0.58 mmol) 的 DCM (1.0 mL) 溶液中并搅拌 18 hr。加入氨的 MeOH (7M, 1 mL) 溶液, 真空蒸发混合物。残余物经柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0–100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化两次, 得到呈灰白色固体的 1-(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)-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (6) (30 mg, 28%) : m/z 620 ((M-Boc)+H)⁺ (ES⁺)。

[0632] RT 下搅拌氨基甲酸酯 (6) (25 mg, 0.04 mmol) 的 DCM / TFA (1:1 v/v, 2.0 mL) 溶液 30 min。真空蒸发反应混合物, 生成的残余物经 SCX 俘获并释放, 得到呈浅褐色固体的标题化合物实施例 8 (20mg, 89%) : m/z 620 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.25 (6H, s), 1.27 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58–7.62 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.29–8.34 (3H, 重叠峰 m), 8.59 (1H, br s), 8.79 (1H, br s)。

[0633] 实施例 9 : (S)-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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺 :

[0634]

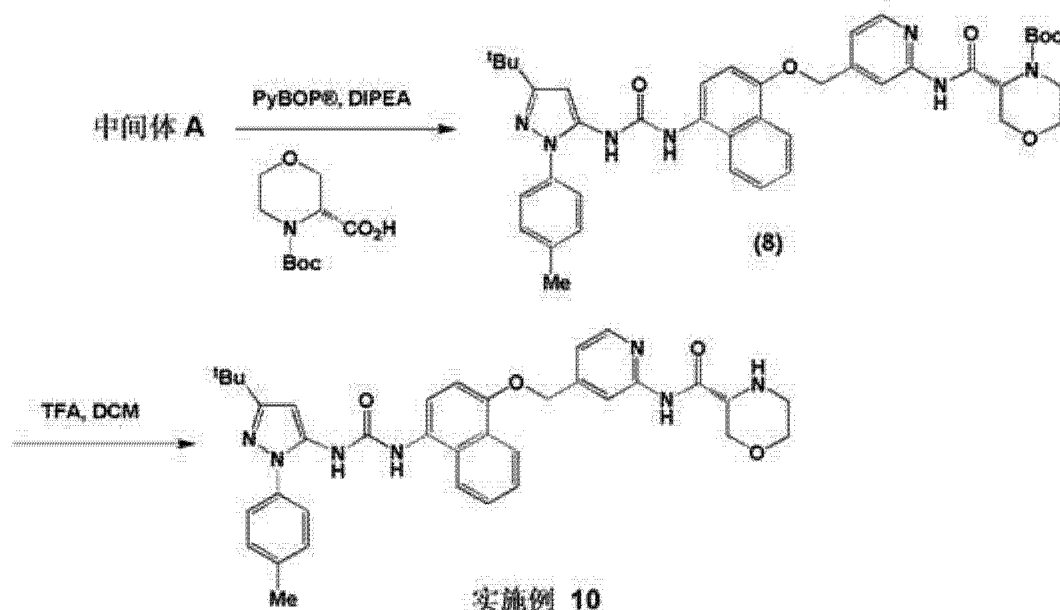


[0635] 向 N-Boc- 甲基 -L- 丙氨酸 (117 mg, 0.58 mmol)、PyBOP® (300 mg, 0.58 mmol) 和 DIPEA (101 μ L, 0.58 mmol) 在 DMF (2.0 mL) 中的经搅拌的悬液一次性加入中间体 A (75 mg, 0.14 mmol)。加热反应混合物至 55°C, 搅拌 18 hr 并冷却至 RT, 分配在水 (10 mL) 和 EtOAc (10 mL) 之间。分离有机层, 真空蒸发, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化。生成的不纯产物经 SCX 俘获和释放纯化, 得到呈褐色固体的 1-(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)-1-氧代丙烷-2-基(甲基)氨基甲酸(S)-叔丁酯 (7) (25 mg, 23%) :m/z 706 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0636] RT 下搅拌氨基甲酸酯 (7) (25 mg, 0.04 mmol) 的 DCM / TFA (1:1 v/v, 2.0 mL) 溶液 30 min。真空蒸发反应混合物, 生成的残余物经 SCX 俘获并释放, 然后经快速柱层析法 (SiO_2 , 4 g, 0-100% EtOAc 在 MeOH 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (实施例 9) (13 mg, 57%) :m/z 606 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.20 (3H, d), 1.27 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.20 (1H, q), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.34 (1H, dd), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

[0637] 实施例 10 : (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺 :

[0638]

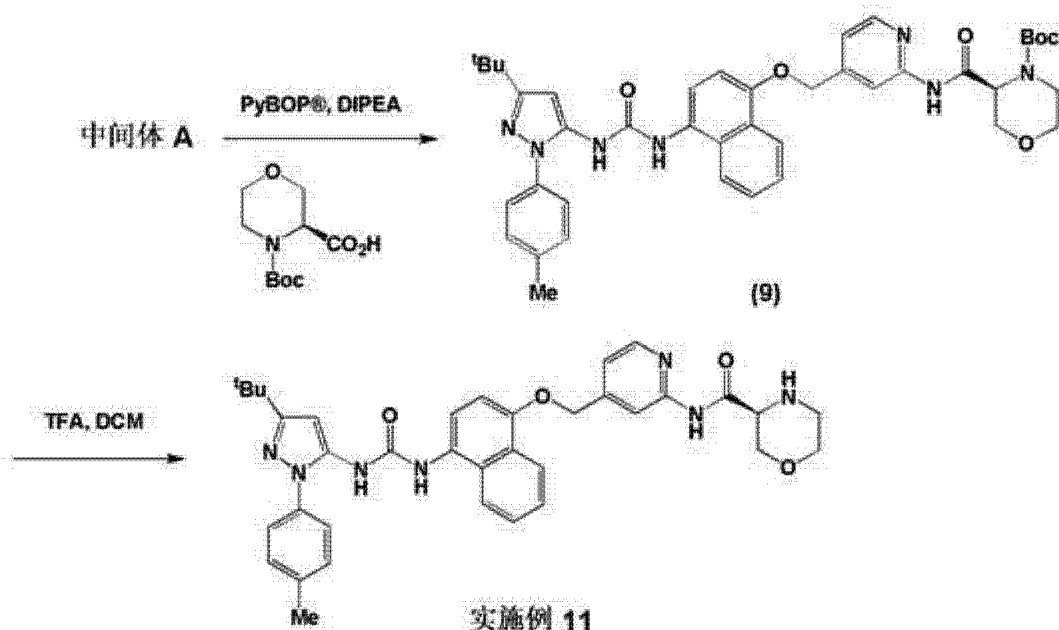


[0639] 向(R)-吗啉-3,4-二羧酸-4-叔丁酯(133 mg, 0.58 mmol)、PyBOP®(300 mg, 0.58 mmol)和DIPEA(101 μ L, 0.58 mmol)在DMF(2.0 mL)中的经搅拌的悬液一次性加入中间体A(75 mg, 0.14 mmol)。加热反应混合物至55℃并搅拌18 hr。冷却反应混合物至RT,分配在水(10 mL)和EtOAc(10 mL)之间。真空蒸发有机萃取物,残余物经快速柱层析法(SiO_2 , 12 g, 0-100% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱)纯化,得到不纯产物,其进一步经SCX俘获和释放纯化,生成呈褐色固体的3-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸(R)-叔丁酯(8)(28 mg, 25%) :m/z 734 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0640] RT下搅拌氨基甲酸酯(8)(28 mg, 0.04 mmol)的DCM/TFA(1:1 v/v, 2.0 mL)溶液30 min。真空蒸发反应混合物,生成的残余物经SCX俘获和释放,然后自乙醚(10 mL)中研磨,得到呈灰白色固体的标题化合物实施例10(13 mg, 53%) :m/z 634 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :1.26 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.73-2.92 (3H, 重叠峰 m), 3.56-3.64 (4H, 重叠峰 m), 3.82 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.62 (3H, 重叠峰 m), 7.92 (1H, m), 8.28-8.35 (3H, 重叠峰 m), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.09 (1H, br s) [部分陈述]。

[0641] 实施例11:(S)-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)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺:

[0642]

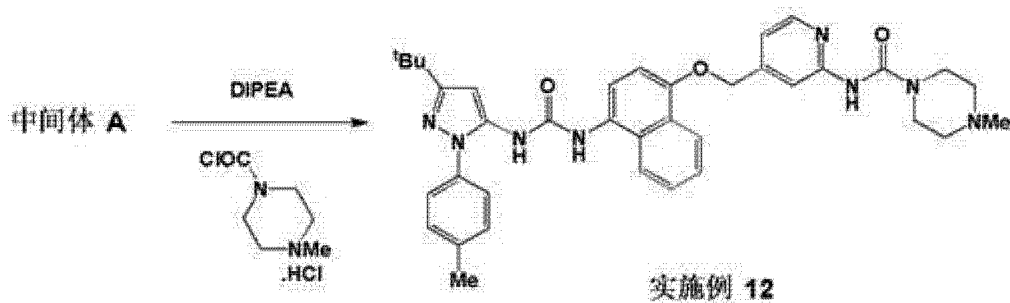


[0643] 向(S)-吗啉-3,4-二羧酸-4-叔丁酯(133 mg, 0.58 mmol)、PyBOP®(300 mg, 0.58 mmol)和DIPEA(101 μ L, 0.58 mmol)在DMF(2.0 mL)中的经搅拌的悬液一次性加入中间体A(75 mg, 0.14 mmol)。在预热油浴中加热反应混合物至55℃并搅拌18 hr。冷却反应混合物至RT,分配在水(10 mL)和EtOAc(10 mL)之间。分离有机层,真空蒸发,残余物经柱层析法(12 g, 0-100% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱)纯化。真空浓缩产物流分,残余物自DCM(5.0 mL)和异己烷(5.0 mL)中研磨,得到呈白色固体的3-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸(S)-叔丁酯(9)(50 mg, 43%); m/z 734 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0644] RT下搅拌氨基甲酸酯(9)(30 mg, 0.04 mmol)的DCM/TFA(1:1体积, 2.0 mL)溶液1hr,然后真空蒸发。生成的残余物经SCX俘获和释放,然后自DCM(5.0 mL)和异己烷(5.0 mL)中研磨,得到呈褐色固体的标题化合物实施例11(15 mg, 63%); m/z 634 ($M+H$)⁺ (ES^+)。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26(9H, s), 2.39(3H, s), 2.73-2.92(3H, 重叠峰 m), 3.56-3.64(4H, 重叠峰 m), 3.82(1H, m), 5.38(2H, s), 6.34(1H, s), 7.00(1H, d), 7.29(1H, dd), 7.35(2H, m), 7.42(2H, m), 7.55-7.62(3H, 重叠峰 m), 7.91(1H, m), 8.30(1H, dd), 8.32(1H, br s), 8.35(1H, dd), 8.56(1H, br s), 8.77(1H, br s) 10.16(1H, br s)。

[0645] 实施例12:N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺:

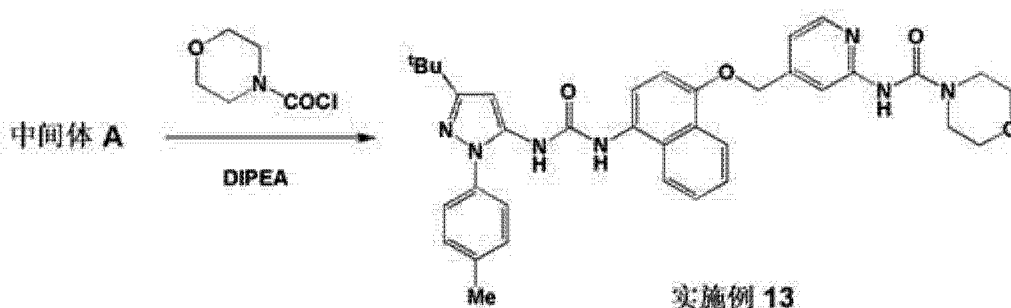
[0646]



[0647] 向中间体 A (50 mg, 0.10 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液加入 4-甲基哌嗪-1-羧基氯酸盐 (38 mg, 0.19 mmol) 在吡啶 (1.50 mL) 中的悬液中。加入 DIPEA (50 μ L, 0.29 mmol), RT 下搅拌混合物 3 天。真空蒸发反应混合物, 将残余物分配在 DCM (10 mL) 和水 (10 mL) 之间。分离有机层, 真空蒸发, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 4 g, 0-10% DCM 在 MeOH 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈褐色固体的标题化合物实施例 12 (17 mg, 27%): m/z 647 ($M+H$)⁺ (ES^+). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (4H, t), 2.39 (3H, s), 3.46 (4H, t), 5.32 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.92 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.60 (1H, br s), 8.80 (1H, br s), 9.22 (1H, br s)。

[0648] 实施例 13: N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺:

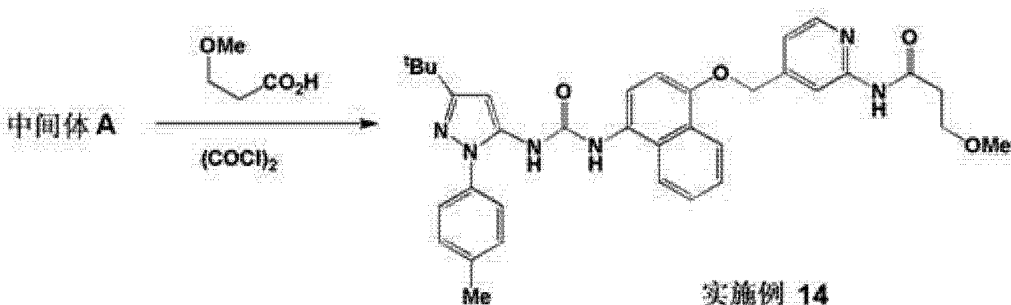
[0649]



[0650] 向中间体 A (70 mg, 0.13 mmol) 的吡啶 (1.50 mL) 溶液加入吗啉-4-羧基氯 (28 μ L, 0.24 mmol), RT 下搅拌溶液 18 hr。将另一部分吗啉-4-羧基氯 (28 μ L, 0.24 mmol) 加至反应混合物, 继续搅拌 24 hr。与 MeOH (3.0 mL) 中的 1% NH_3 一起搅拌混合物, 然后真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化并自异丙醇 (5.0 mL) 中再结晶, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 13 (17 mg, 20%): m/z 634 ($M+H$)⁺ (ES^+). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.45 (4H, t), 3.59 (4H, t), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.92 (1H, m), 8.01 (1H, br s), 8.26 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.27 (1H, br s)。

[0651] 实施例 14: N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺:

[0652]

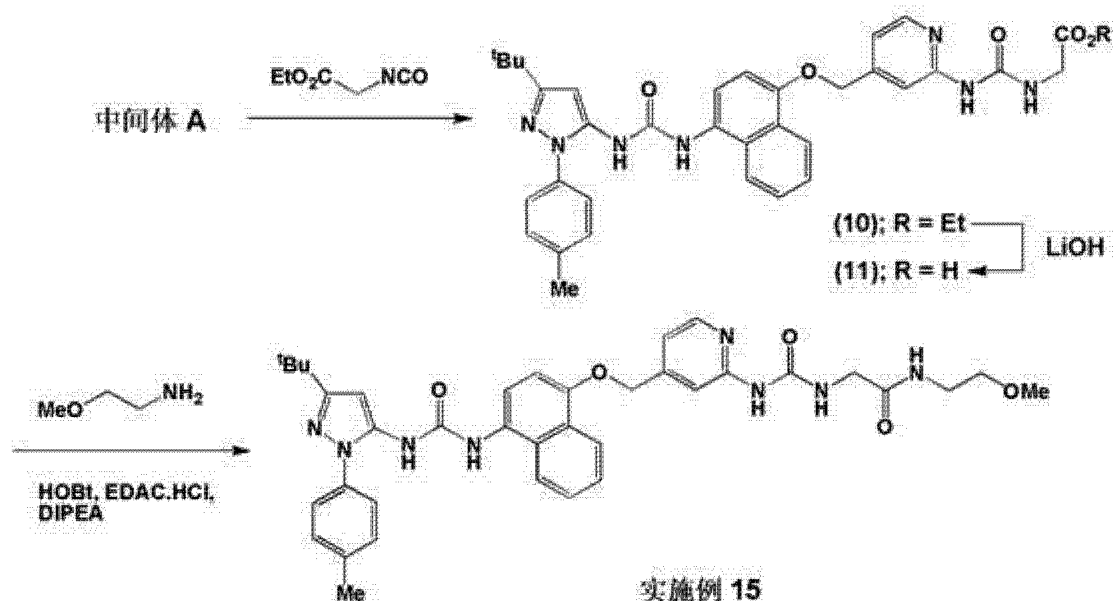


[0653] 先后将草酰氯 (11.0 μ L, 0.115 mmol) 和 DMF (1 滴) 加至 3-甲氧基丙酸 (9.0 μ L, 0.096 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的悬液, 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 10 min, 然后加热至 RT。2 hr 后, 真

空除去溶剂,将残余物溶于 DCM (1 mL) 并加至中间体 A (50 mg, 0.096 mmol) 和 DIPEA (33.5 μ L, 0.192 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液中。16 hr 后,通过加入 NaHCO_3 饱和水溶液猝灭混合物。分离有机层,加入 NH_3 的 MeOH (7M) 溶液,搅拌混合物 10 min,然后真空蒸发。残余物经快速层析法 (SiO_2 , 4g, 0-100% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱) 纯化,得到呈浅黄色固体的标题化合物实施例 14 (15 mg, 26%)。 m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.23 (3H, s), 3.61 (2H, t), 5.37 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.83-7.85 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.29-8.34 (3H, 重叠峰 m), 8.62 (1H, br s), 8.82 (1H, br s), 10.54 (1H, br s)。

[0654] 实施例 15 :2-(3-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺:

[0655]



[0656] 向中间体 A (200 mg, 0.384 mmol) 的吡啶 (3 mL) 溶液加入异氰酸根合醋酸乙酯 (ethyl isocynoacetate) (129 μ L, 1.152 mmol), RT 下搅拌反应 16 hr。混合物被真空蒸发,然后与甲苯一起共蒸发,用甲醇研磨残余物,得到呈固体的 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)醋酸乙酯 (10) (191 mg, 76%) ; m/z 650 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (ES^+)。

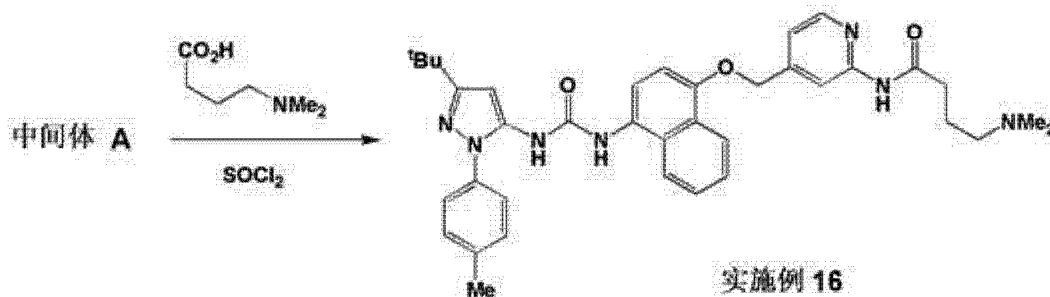
[0657] 向该酯 (10) (200 mg, 0.308 mmol) 在 THF / H_2O (4:1 v/v, 5 mL) 混合物中的悬液加入氢氧化锂 (10.0 mg, 0.418 mmol), RT 下搅拌混合物 1 hr。通过加入 1M 盐酸酸化反应混合物至 pH3,真空蒸发至原体积的一半。生成的沉淀经过滤收集,经水洗涤,真空干燥,得到 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)乙酸 (11) (185mg, 97%) ; m/z 622 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, (ES^+)。

[0658] 向该酸 (11) (60 mg, 0.097 mmol) 在 DCM (1.5 mL) 中的悬液加入 2-甲氧基乙胺 (25.0 μ L, 0.290 mmol)、HOBt (19.56 mg, 0.145 mmol)、DIPEA (50.5 μ L, 0.290 mmol) 和 EDC. HCl (27.8 mg, 0.145 mmol), RT 下搅拌混合物 1 hr。反应混合物变得极粘,用 DMF (1 mL) 稀释,搅拌 16 hr。反应混合物经 DCM 稀释,经水洗涤。干燥 (MgSO_4) 有机相,真空蒸发

溶剂。用 MeOH 研磨残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物实施例 15 (22 mg, 34%) :m/z 679 (M+H)⁺, (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.82 (2H, d), 5.31 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58–7.65 (4H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.03 (1H, t), 8.21 (1H, d), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, 极 br s), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.46 (1H, br s)。

[0659] 实施例 16 :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)甲基)吡啶-2-基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺:

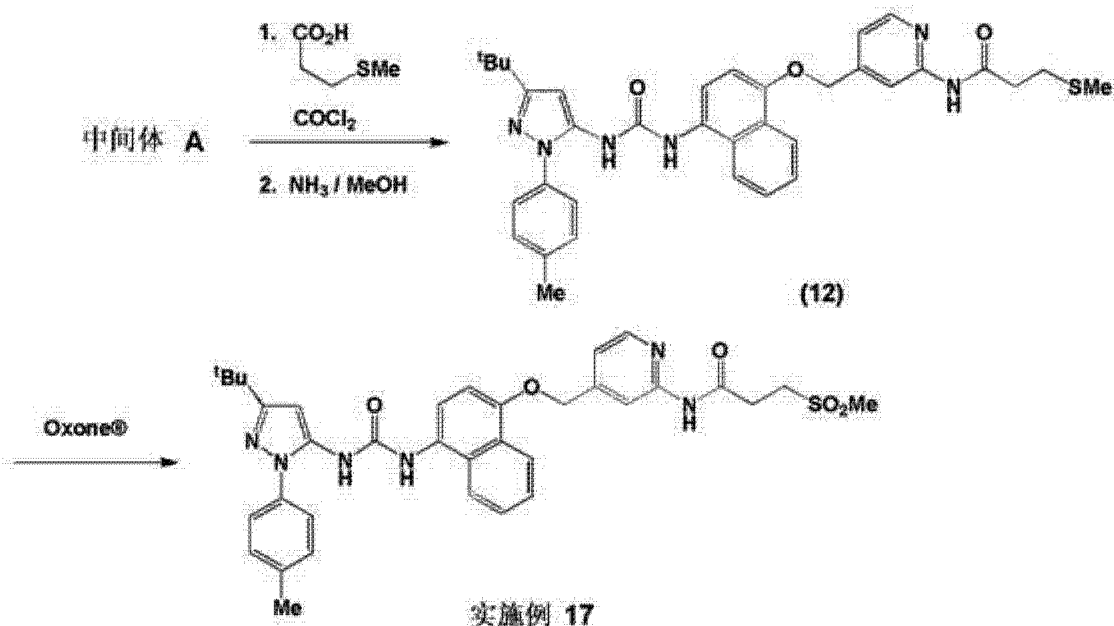
[0660]



[0661] 0℃下,向 4-(二甲基氨基)丁酸·HCl (97 mg, 0.576 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的经搅拌的悬液加入亚硫酸氯 (42.0 μL, 0.576 mmol) 和 DMF (1 滴),加热混合物至 RT。16 hr 后,真空蒸发反应混合物,使残余物溶解于 DCM / THF (1:1 v/v, 2 mL) 并加至中间体 A (60 mg, 0.115 mmol) 的含 DIPEA (101 μL, 0.576 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中。55℃下搅拌混合物,4 hr 后,冷却混合物至 RT,用水 (10 mL) 稀释并用 EtOAc (10 mL) 萃取。分离有机层,用氨溶液 (7M 在 MeOH 中,2 mL) 处理 5 min,真空蒸发混合物。残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 12g, (10% NH₃ 在 MeOH 中) - EtOAc 梯度洗脱) 纯化,得到呈浅褐色固体的标题化合物实施例 16 (25 mg, 34%) :m/z 634 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9 H, s), 1.74 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.35 (2H, m), 2.39 (3 H, s), 2.40 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54–7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.37 (3H, 重叠峰 m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.54 (1H, br s)。

[0662] 实施例 17 :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)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)丙酰胺:

[0663]

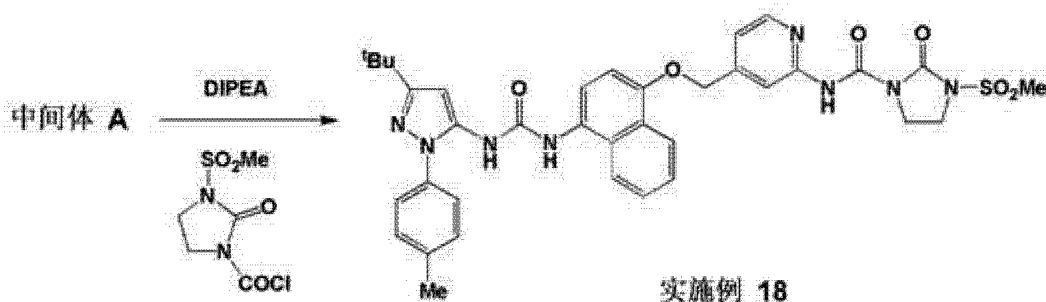


[0664] 向 3- 甲烷硫代丙酸 (117 mg, 0.97 mmol) 在 DCM (1.0 mL) 中的悬液先后加入草酰氯 (85.0 μL , 0.97 mmol) 和 DMF (2 滴), RT 下搅拌混合物 1 hr。真空蒸发除去溶剂,使残余物再溶解于 DCM (2.5 mL),然后逐滴加至中间体 A (145 mg, 0.28 mmol) 和 DIPEA (218 μL , 1.25 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 溶液中。2 hr 后,加入氨的 MeOH (7M, 3.0 mL) 溶液,继续搅拌 1 hr。真空蒸发挥发物,残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0–5% MeOH 在 DCM 中,梯度洗脱) 纯化,得到 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)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲硫基)丙酰胺 (12) (110 mg, 61%) :m/z 623 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0665] 向该硫化物 (12) (47 mg, 0.075 mmol) 的经搅拌的 DMF (0.5 mL) 溶液加入过硫酸氢钾制剂 (Oxone) (93 mg, 0.151 mmol) 的水 (1.0 mL) 溶液。10 min 后,形成沉淀,加入 MeOH (2 mL),继续搅拌 1 hr。用另一份的 MeOH (2.0 mL) 稀释混合物,加入冰 AcOH (0.5 mL)。使悬液经 SCX 俘获和释放,然后经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 2–8% MeOH 在 DCM 中,梯度洗脱) 纯化,得到标题化合物实施例 17 (20 mg, 38%) :m/z 655 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.90 (2H, t), 3.01 (3H, s), 3.43 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56–7.65 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.29–8.33 (2H, 重叠峰 m), 8.34 (1H, d), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.72 (1H, br s)。

[0666] 实施例 18 :N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺 :

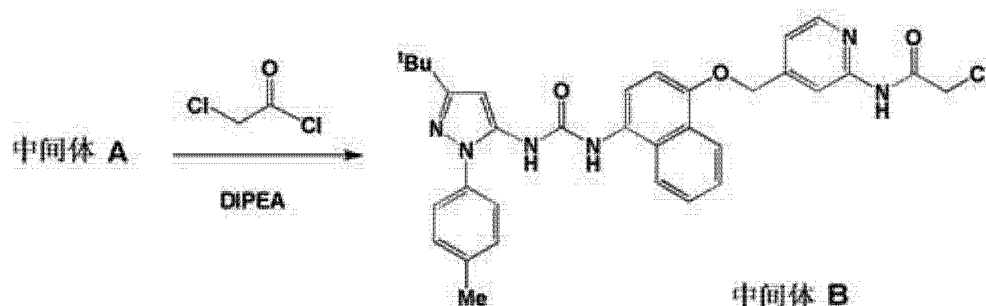
[0667]



[0668] 向中间体 A (100 mg, 0.192 mmol) 的吡啶 (1.5 mL) 溶液加入吡啶 (1.5 mL) 中的 3-氯代羰基-1-甲烷磺酰基-2-咪唑烷酮 (131 mg, 0.576 mmol), RT 下搅拌反应混合物。3 天后, 真空蒸发反应混合物, 与 NH_3 (1% v/v 在 MeOH 中) 一起搅拌残余物。真空蒸发溶剂, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 4 g, 100% DCM, 然后 DCM 中的 2% MeOH, 等度洗脱) 纯化, 得到不纯产物, 其自甲醇再结晶, 生成呈白色晶状固体的标题化合物实施例 18 (12 mg, 9%): m/z 711 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.87 (4H, s), 5.40 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.21 (1H, br s), 8.31 (1H, m), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.40 (1H, br s)。

[0669] 中间体 B: 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)甲基)吡啶-2-基)-2-氯代乙酰胺。

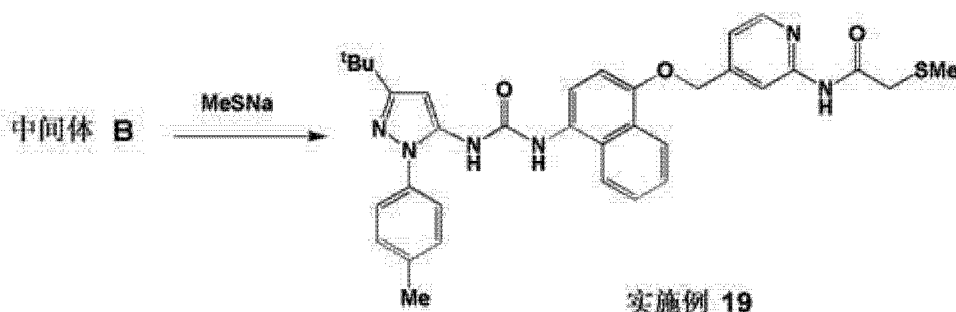
[0670]



[0671] 向 DIPEA (1.37 mL, 7.68 mmol) 和中间体 A (2.00 g, 3.84 mmol) 的 DCM (40 mL) 和 DMF (8.0 mL) 溶液加入氯代乙酰氯 (0.61 mL, 7.68 mmol)。RT 下搅拌反应混合物 1 hr, 加入另一份氯代乙酰氯 (100 μ l, 1.25 mmol)。于 RT 下 1 hr 后, 将反应混合物分配在 DCM (40 mL) 和 NaHCO_3 饱和水溶液 (40 mL) 之间。真空浓缩有机相, 并经柱层析法 (80 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。真空浓缩产物流分, 用乙醚 (20 mL) 和异己烷 (20 mL) 研磨残余物。过滤收集固体, 得到呈浅紫色固体的标题化合物中间体 B (1.07 g, 42%): m/z 597, 599 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0672] 实施例 19: 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

[0673]

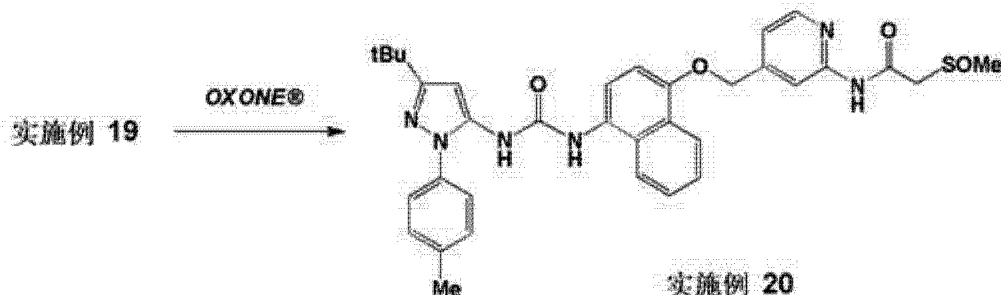


[0674] 将中间体 B (100 mg, 0.17 mmol) 分批加至甲硫醇钠 (sodium thiomethoxide) (35 mg, 0.50 mmol) 的经搅拌的 MeOH (5.0 mL) 溶液中, RT 下搅拌生成的混合物 1 hr。混合物被真空蒸发, 分配在盐水 (20 mL) 和 DCM (30 mL) 之间。真空浓缩有机层, 残余物在二氧化硅上

预吸附并经柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 10-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化。真空蒸发产物流分, 生成呈浅黄色固体的标题化合物实施例 19 (28 mg, 26%) : m/z 610 ($M+H$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.53 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.60 (1H, s)。

[0675] 实施例 20 : 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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基亚硫酸基)乙酰胺 :

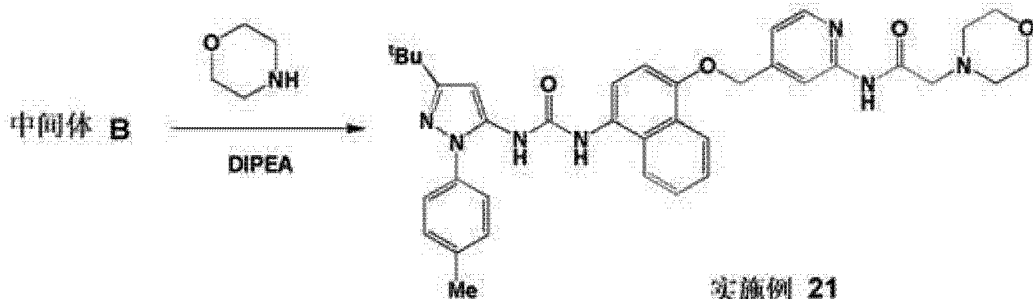
[0676]



[0677] 向化合物实施例 19 (20 mg, 0.03 mmol) 在 DMF / H_2O (1:1 v/v, 1.0 mL) 的混合物中的溶液加入 OXONE® (10 mg, 0.03 mmol), RT 下搅拌反应 3 天。加入第二份 OXONE® (10 mg, 0.03 mmol), 搅拌混合物另外 24 hr, 然后分配在盐水 (20 mL) 和 DCM (20 mL) 之间。用盐水 (20 mL) 洗涤有机萃取物, 干燥 (MgSO_4), 真空蒸发, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 4 g, 30-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化并经 SCX 俘获和释放, 得到呈黄褐色固体的标题化合物实施例 20 (11 mg, 52%) : m/z 625 ($M+H$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.88 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.64 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.33 (2H, 重叠峰 m), 8.37 (1H, d), 8.59 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.85 (1H, br s)。

[0678] 实施例 21 : 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)甲基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺 :

[0679]

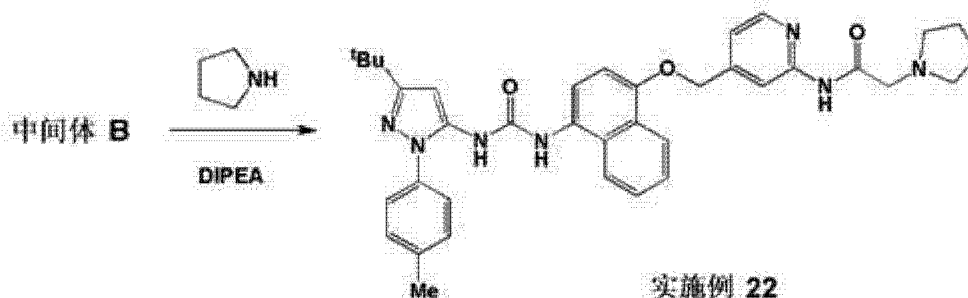


[0680] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (21.9 μL , 0.13 mmol) 的经搅拌的混合物中的溶液加入吗啉 (11.0 μL , 0.13 mmol), RT 下搅拌反应混合物 3 hr, 然后于 40°C 搅拌 12 hr。加入另一份吗啉 (11.0 μL , 0.13 mmol), 40°C 下搅拌反应混合物 5 hr。粗反应混合物经柱层析法 (12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。

真空浓缩产物流分,用 MeOH(5.0 mL) 研磨残余物。过滤收集固体,得到呈浅黄色固体的标题化合物实施例 21 (11 mg, 20%) :m/z 648 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.54 (4 H, m), 3.20 (2 H, s), 3.63 (4 H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.63 – 7.56 (3H, m), 7.92 (1H, d), 8.37 – 8.29 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.01 (1H, s)。

[0681] 实施例 22 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺:

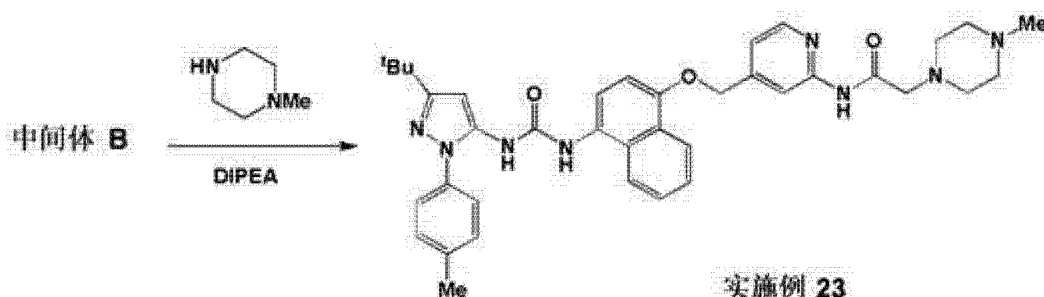
[0682]



[0683] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 的 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (22 μL, 0.13 mmol) 溶液加入吡咯烷 (7.0 μL, 0.08 mmol)。RT 下搅拌反应混合物 3 hr, 然后于 40℃ 下搅拌 12 hr。加入另一份吡咯烷 (7.0 μL, 0.08 mmol), 40℃ 下搅拌反应混合物 5 hr。粗反应混合物经柱层析法 (12 g, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈浅橙色固体的标题化合物实施例 22 (17 mg, 32%) :m/z 632 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9 H, s), 1.76 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.62 (4 H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.65–7.55 (3H, m), 7.92 (1H, d), 8.36–8.29 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.93 (1H, s)。

[0684] 实施例 23 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺:

[0685]

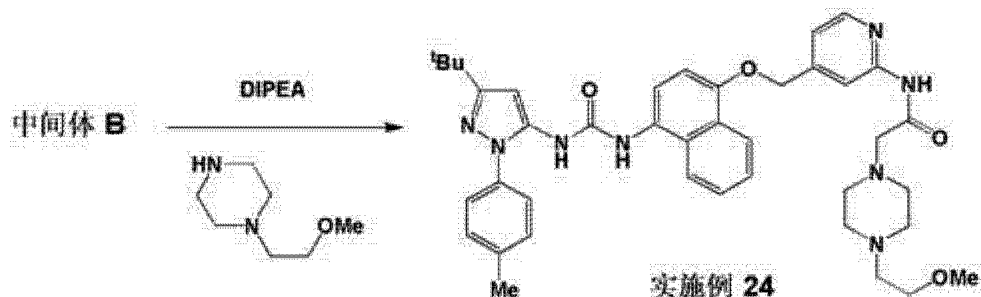


[0686] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (22 μL, 0.13 mmol) 的混合物中的溶液加入 N-甲基哌嗪 (9.3 μL, 0.08 mmol)。RT 下搅拌反应混合物 3 hr, 然后于 40℃ 下搅拌 12 hr。加入另一份 N-甲基哌嗪 (9.0 μL, 0.08 mmol), 40℃ 下搅拌反应混合物 5 hr。粗反应混合物经柱层析法 (12 g, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。真空浓缩产物流分, 用乙醚、DCM 和异己烷的混合物 (2:1:2, 5.0 mL) 研磨残余物, 生成呈浅橙色固体的标题化合物实施例 23 (26 mg, 47%) :m/z 661 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.69–2.60 (3 H, br m), 2.88–2.73 (3 H,

br m), 3.17-2.95 (4 H, br m), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.66-7.56 (3H, m), 7.98 (1H, d), 8.37-8.28 (3H, m), 8.73 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.12 (1H, s)。

[0687] 实施例 24 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺:

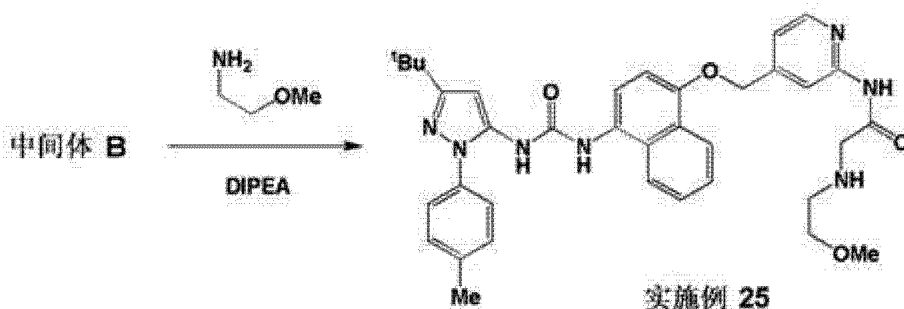
[0688]



[0689] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (22 μ L, 0.13 mmol) 的混合物中的溶液加入 N-甲氧基乙基哌嗪 (12.5 μ L, 0.08 mmol)。RT 下搅拌反应混合物 3 hr, 然后于 40°C 下搅拌 12 hr。加入另一份 N-甲氧基乙基哌嗪 (12.5 μ L, 0.08 mmol), 40°C 下搅拌反应混合物 5 hr。粗反应混合物经柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈浅橙色固体的标题化合物实施例 24 (45 mg, 73%); m/z 705 ($M+H$)⁺ (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.46-2.48 (3 H, m, 被 DMSO 遮蔽), 2.57-2.50 (4 H, m), 3.17 (2 H, s), 3.23 (3 H, s), 3.42 (2 H, t), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.65-7.55 (3H, m), 7.93 (1H, d), 8.36-8.30 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.92 (1H, s)。

[0690] 实施例 25 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺:

[0691]

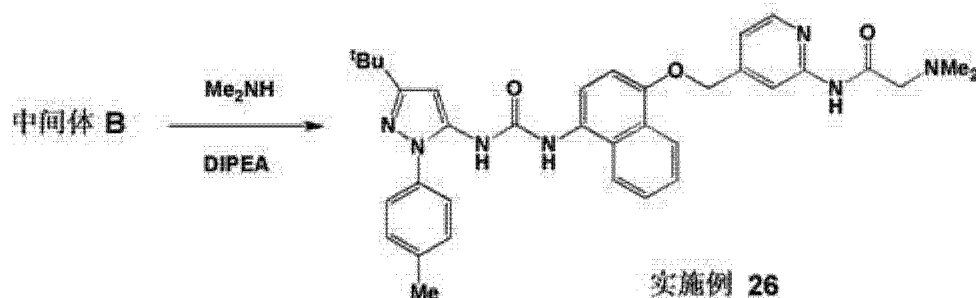


[0692] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入 2-甲氧基乙胺 (7.0 μ L, 0.08 mmol)。加热反应混合物至 40°C 并搅拌 12 hr。粗反应混合物经柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。真空浓缩产物流分, 用乙醚、DCM 和异己烷的混合物研磨残余物 (2:1:2, 5.0 mL), 得到呈灰白色固体的标题化合物实施例 25 (6 mg, 11%); m/z 637 ($M+H$)⁺ (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.71 (2 H, t), 3.24 (3 H, s), 3.33

(2 H, m (被 DHO 遮蔽)), 3.40 (2 H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64 – 7.57 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.36 – 8.30 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s)。

[0693] 实施例 26 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺:

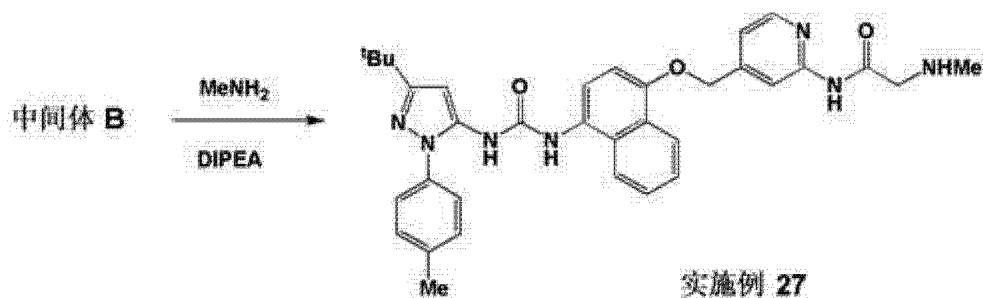
[0694]



[0695] 向中间体B (50 mg, 0.08 mmol) 在DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和DIPEA (17 μ L, 0.1 mmol) 溶液加入二甲胺 (THF 中的 2.0M 溶液) (41 μ L, 0.08 mmol)。加热反应混合物至 40°C 并搅拌 12 hr。粗反应混合物经柱层析法 (12 g 硅胶, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。真空浓缩产物流分, 用乙醚、DCM 和异己烷的混合物研磨残余物 (2 : 1 : 2, 5.0 mL), 得到呈橙色固体的标题化合物实施例 26 (18 mg, 35%) :m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9 H, s), 2.31 (6 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.14 (2 H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.65–7.55 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.38–8.28 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.93 (1H, s)。

[0696] 实施例 27 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺:

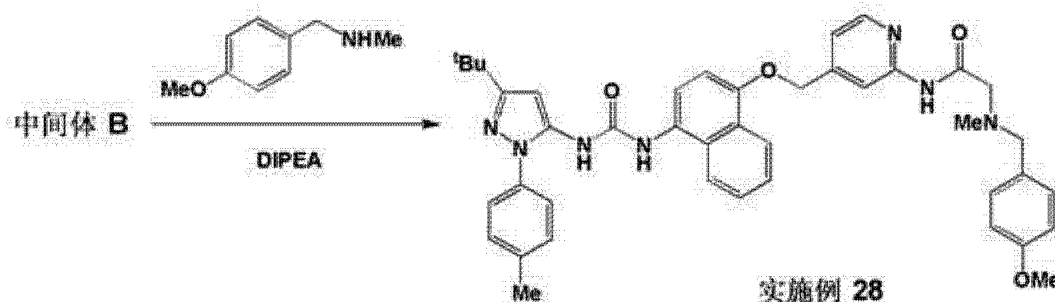
[0697]



[0698] 向中间体B (50 mg, 0.08 mmol) 的 DCM (1.0 mL)、DMF (0.2 mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入甲胺 (THF 中的 2.0M 溶液) (41 μ L, 0.08 mmol)。加热反应混合物至 40°C 并搅拌 12 hr。粗反应混合物经柱层析法 (12 g, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。产物各流分被杂质污染, 粗原料经柱层析法 (SiO₂, 12 g, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 再纯化, 生成呈浅褐色固体的标题化合物实施例 27 (6 mg, 12%) :m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9 H, s), 2.32 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.28 (2 H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.63–7.55 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.37 – 8.30 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

[0699] 实施例 28 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺:

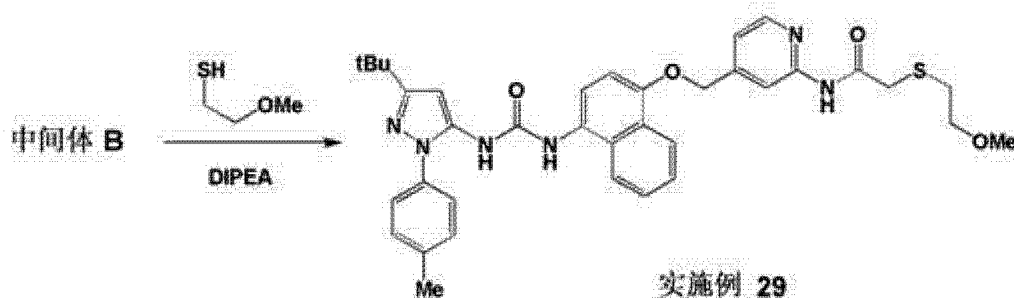
[0700]



[0701] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.2 mL) 和 DIPEA (17.5 μ L, 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入 N-(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)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺 (15.5 μ L, 0.09 mmol), 55°C 下搅拌反应混合物 12 hr。粗反应混合物经柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。真空浓缩产物流分, 用乙醚、DCM 和异己烷的混合物研磨残余物 (2:1:2, 5.0 mL), 得到呈白色固体的标题化合物实施例 28 (7 mg, 11%): m/z 713 ($M+H$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9 H, s), 2.25 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.22 (2 H, s), 3.59 (2 H, s), 3.72 (3 H, s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.64-7.55 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.37-8.28 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

[0702] 实施例 29 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙硫基)乙酰胺:

[0703]

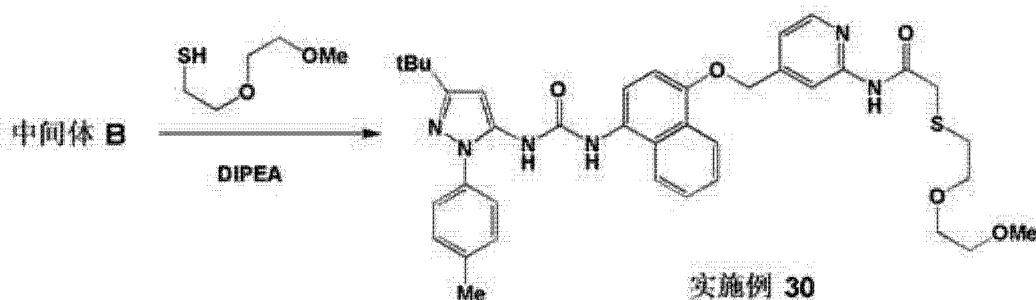


[0704] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入 2-甲氧基乙烷-1-硫醇 (8.0 μ L, 0.10 mmol)。加热反应混合物至 40°C 并搅拌 18 hr, 在另一份 2-甲氧基乙烷-1-硫醇 (8.0 μ L, 0.10 mmol) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10 mmol) 加入后, 于 40°C 下继续搅拌 2 天。真空蒸发反应混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到不纯产物, 其经乙醚 (3.0 mL) 研磨并经 SCX 俘获和释放进一步纯化, 生成标题化合物实施例 29 (25 mg, 44%): m/z 653 ($M+H$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.22 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.51 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.29-8.33 (2H, 重叠峰 m), 8.35 (1H, m), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.61

(1H, br s)。

[0705] 实施例 30 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)乙酰胺：

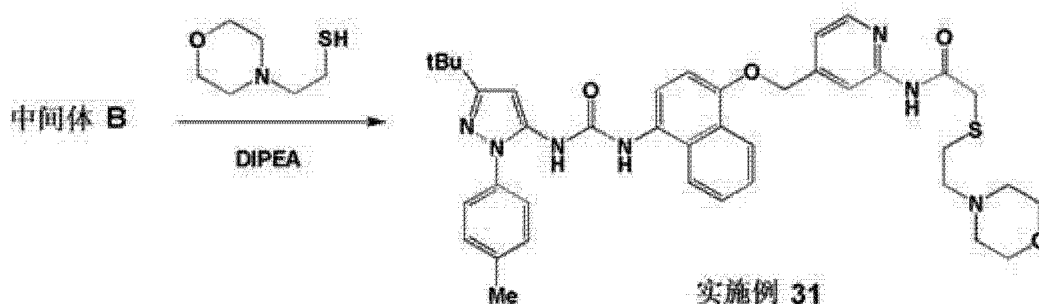
[0706]



[0707] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (17 μL , 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷硫醇 (14 μL , 0.10 mmol)。加热反应混合物至 40℃ 并搅拌 18 hr, 在另一份 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷硫醇 (14 μL , 0.10 mmol) 和 DIPEA (17 μL , 0.10 mmol) 加入后, 于 40℃ 下继续搅拌 2 天。真空蒸发反应混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到不纯产物, 其经乙醚 (3.0 mL) 研磨, 并经 SCX 俘获和释放进一步纯化, 生成标题化合物实施例 30 (19 mg, 32%) : m/z 697 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.79 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.39-3.42 (4H, 重叠峰 m), 3.49 (1H, d), 3.50 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.29-8.32 (2H, 重叠峰 m), 8.35 (1H, dd), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.61 (1H, br s)。

[0708] 实施例 31 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙硫基)乙酰胺：

[0709]

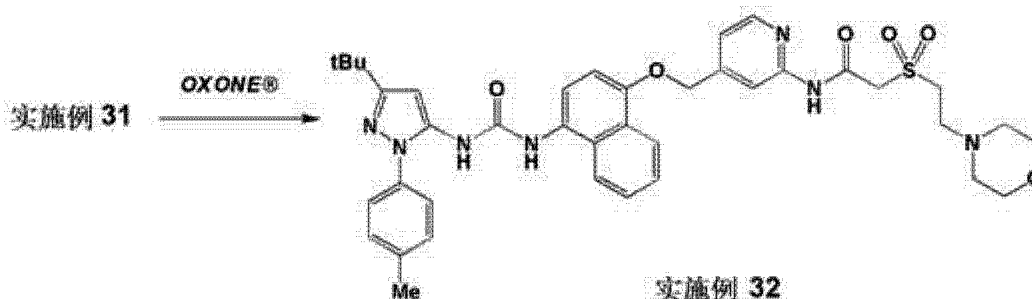


[0710] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 的 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (17 μL , 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入 2-吗啉-4-基-乙烷-1-硫醇 (12 μL , 0.10 mmol)。经 18 hr 加热反应混合物至 40℃, 在另一份 2-吗啉-4-基-乙烷-1-硫醇 (12 μL , 0.10 mmol) 和 DIPEA (17 μL , 0.10 mmol) 加入后, 于 40℃ 下继续搅拌 2 天。真空蒸发反应混合物, 经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到不纯产物, 其经乙醚 (3.0 mL)、DCM (3.0 mL) 和异己烷 (5.0 mL) 混合物研磨, 并经 SCX 俘获和释放进一步纯化, 得到标题化合物实施例 31 (14 mg, 21%) : m/z 708 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.43 (4H, 极 br s), 2.59 (2H, 极 br s), 2.78 (2H, br

t), 3.42 (2H, s), 3.55 (4H, br s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55–7.64 (3H, 重叠峰 m), 7.95 (1H, m), 8.29–8.32 (2H, 重叠峰 m), 8.35 (1H, dd), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.63 (1H, s)。

[0711] 实施例 32 :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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基磺酰基)乙酰胺:

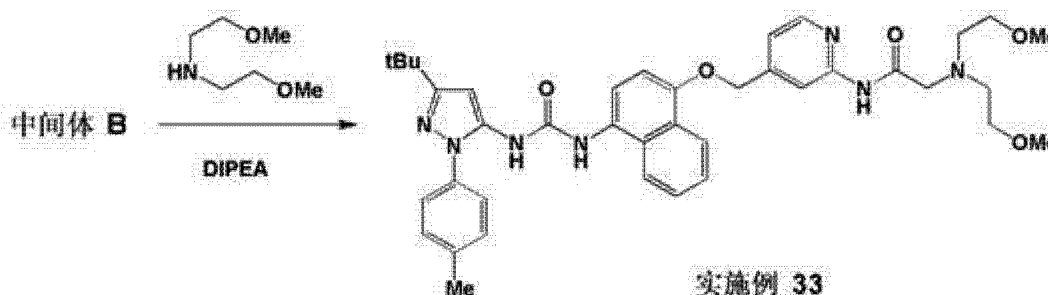
[0712]



[0713] 将 OXONE® (39 mg, 0.13 mmol) 的水 (0.4 mL) 溶液加至化合物实施例 31, (30 mg, 0.04 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液中, RT 下搅拌混合物 18 hr。反应混合物经冰 AcOH (1.0 mL) 和盐水 (4.0 mL) 稀释, 用 DCM (4.0 mL) 萃取。真空蒸发有机相, 残余物经 SCX 俘获并释放, 然后经快速柱层析法 (SiO₂, 12 g, 0–10% (1% NH₃ 在 MeOH 中) 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。用 DCM (0.5 mL) 和异己烷 (3.0 mL) 研磨这样得到的不纯产物, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 32 (7 mg, 21%) :m/z 740 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.43 (4H, br m), 2.77 (2H, t), 3.51 (2H, t), 3.56 (4H, br t), 4.53 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.32 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54–7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.32 (2H, 重叠峰 m), 8.38 (1H, d), 8.64 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 10.98 (1H, br s)。

[0714] 实施例 33 :2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺:

[0715]

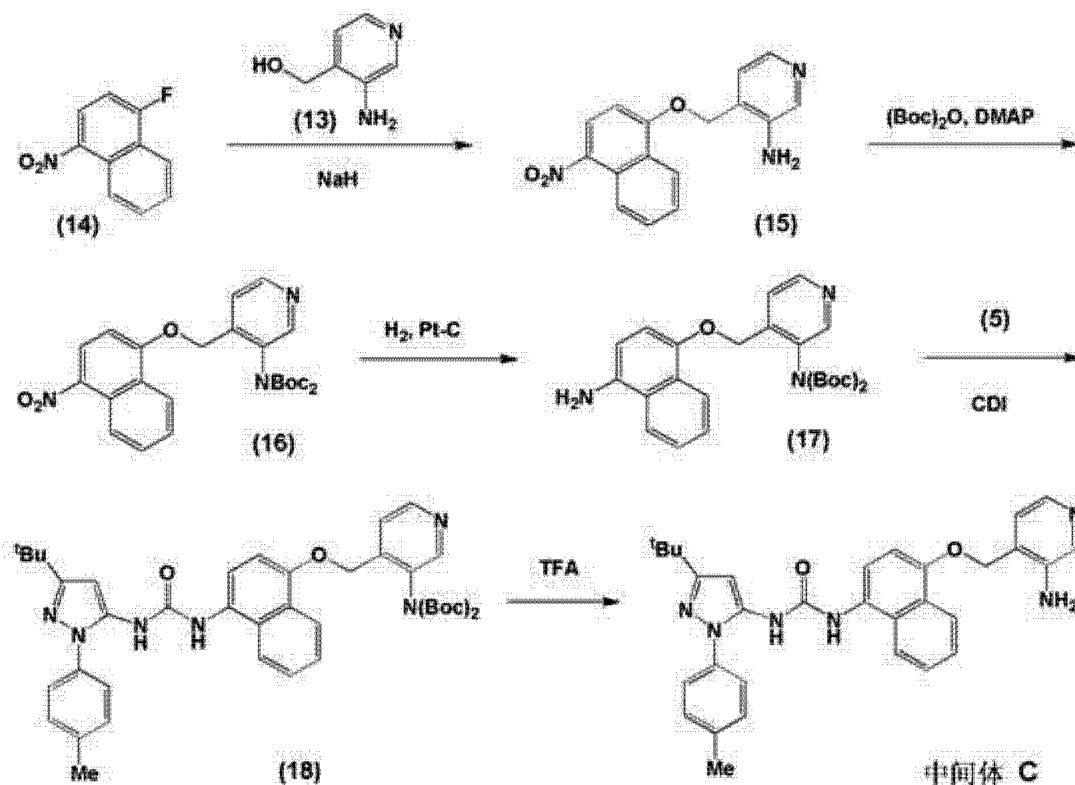


[0716] 向中间体 B (50 mg, 0.08 mmol) 在 DCM (1.0 mL)、DMF (0.1 mL) 和 DIPEA (17 μL, 0.10 mmol) 的混合物中的溶液加入二(2-甲氧基乙基)胺 (15 μL, 0.10 mmol)。40℃下搅拌反应混合物 18 hr, 然后加入另一份二(2-甲氧基乙基)胺 (15 μL, 0.10 mmol) 和 DIPEA (17 μL, 0.10 mmol), 并于 40℃下继续搅拌 4 天。真空蒸发反应混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 2 x 12 g, 0–20% MeOH 在 DCM 中, 和 SiO₂, 4 g, 0–10% [1% NH₃ 在 MeOH 中] 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化三次, 得到标题化合物实施例 33 (13 mg, 22%) :m/z 694 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.79–2.81 (4H, t), 3.21 (6H,

s), 3.34 (2H, s), 3.42 (4H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56–7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.35 (2H, 重叠峰 m), 8.38 (1H, br s), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.14 (1H, br s).

[0717] 中间体 C : 1-((4-((3-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲基苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0718]



[0719] 0℃下,向(3-氨基-吡啶-4-基)-甲醇(13)(4.00 g, 32.2 mmol)的无水THF(160 mL)溶液加入氢化钠(1.55 g, 38.7 mmol, 60%重量)。搅拌20 min后,加入1-氟-4-硝基萘(14)(6.16 g, 32.2 mmol),移开冰浴,加热反应混合物至RT并搅拌12 hr。将反应混合物分配在EtOAc(200 mL)和饱和 NaHCO_3 水溶液(150 mL)之间。经过滤收集残余的黄色固体,连续用水(50 mL)、MeOH(50 mL)和乙醚(100 mL)洗涤,并经LC-MS和 ^1H NMR鉴定为想要的产物。使滤液回到分液漏斗;收集有机相,用盐水(100 mL)洗涤,干燥并真空浓缩,得到橙色残余物。用MeOH(200 mL)研磨橙色残余物,得到橙色固体,其用乙醚(200 mL)洗涤。橙色固体的LC-MS和 ^1H NMR分析等同于对先前得到的不溶固体观察到的。合并这两种产物,得到4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-胺(15)(7.80 g, 77%): m/z 296 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

[0720] 向(15)(3.00 g, 10.2 mmol)和DMAP(0.25 g, 2.03 mmol)在THF(30 mL)中的悬液加入二碳酸二叔丁酯(2.33 g, 10.7 mmol)的THF(15 mL)溶液。2-3 min后,得到溶液。RT下搅拌反应混合物12 hr,然后加入另外的二碳酸二叔丁酯(2.33 g, 10.7 mmol),RT下搅拌反应混合物12 hr。将反应分配在EtOAc(100 mL)和 NaHCO_3 饱和水溶液(50 mL)之间。收集有机层,干燥并真空浓缩,得到橙色油。该油经柱层析法(0-50% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱)纯化,得到呈橙色油的4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基亚氨基二碳

酸二叔丁酯 (16), 随后其经放置结晶 (2.33 g, 43%) :m/z 496 (M+H)⁺ (ES⁺).

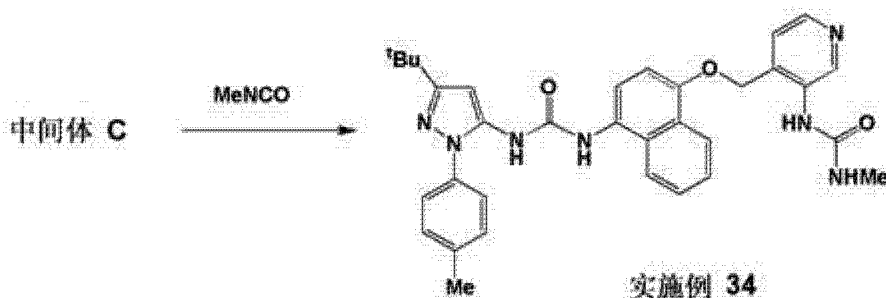
[0721] 使 (16) (2.30 g, 4.64 mmol) 的 MeOH (100 mL) 和 AcOH (20 mL) 溶液通过 Thales H-cube (1.0 mL·min⁻¹, 25°C, 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 真空除去挥发物, 得到呈褐色油的 4-((4-氨基萘-1-基氧基) 甲基) 吡啶-3-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (17) (2.12 g, 82%) :m/z 466 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0722] RT 下, 将 (5) (1.55 g, 6.77 mmol) 的 DCM (4.0 mL) 溶液经 25 min 逐滴加至 CDI (1.10 g, 6.77 mmol) 在 DCM (4.0 mL) 的悬液中. RT 下搅拌反应混合物 80 min, 将 4-((4-氨基萘-1-基氧基) 甲基) 吡啶-3-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (17) (2.10 g, 4.51 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液一次性加至反应混合物中并搅拌 12 hr. 将反应混合物分配在 NaHCO₃ 饱和水溶液 (20 mL) 和 DCM (20 mL) 之间. 收集有机层, 干燥并真空浓缩, 得到紫色残余物. 粗原料经柱层析法 (80 g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈紫色固体的 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-3-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (18) (1.77 g, 53%) :m/z 721 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0723] 向亚氨基二碳酸酯 (18) (1.70 g, 2.36 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液加入 TFA (2.0 mL). RT 下 1 hr 后, 加入另外的 TFA (2.0 mL), RT 下搅拌反应混合物 12 hr. 真空除去溶剂, 产物经 SCX 俘获和释放纯化, 随后用 DCM (20 mL) 研磨, 得到呈浅黄褐色固体的标题化合物中间体 C (0.96 g, 77%) :m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 5.16 (2 H, s), 5.38 (2 H, s), 6.35 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, m), 7.64-7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.91 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.29 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.78 (1H, s).

[0724] 实施例 34 :1-(4-((3-甲基脲基吡啶-4-基) 甲氧基) 萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲:

[0725]

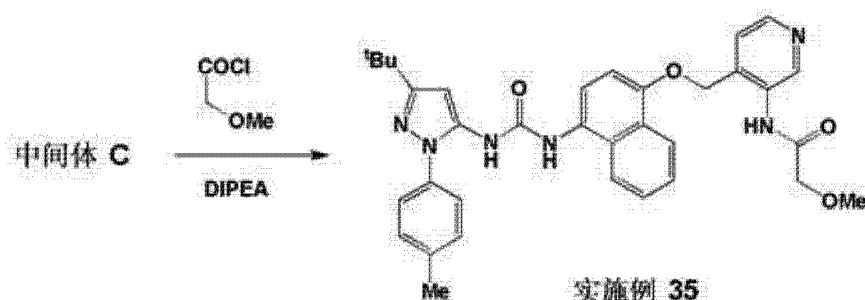


[0726] 将异氰酸甲酯 (8.5 μL, 0.14 mmol) 加至中间体 C (50 mg, 0.10 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液中. RT 下搅拌反应混合物 2 hr, 加入另一份异氰酸甲酯 (8.5 μL, 0.14 mmol), RT 下继续搅拌 72 hr. 真空除去溶剂, 粗产物经柱层析法 (SiO₂, 4 g, 10-25% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化. 合并粗产物流分, 用 DCM (20 mL) 研磨. 滤出固体, 得到标题化合物 (实施例 34) (8 mg, 14%) :m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.68 (3 H, d), 5.27 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.53 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.65-7.52 (4H, m), 7.92 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.28 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.88 (1H, s).

[0727] 实施例 35 :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) 甲基) 吡啶-3-基亚氨基二碳酸二叔丁酯 (18) (1.77 g, 53%) :m/z 721 (M+H)⁺ (ES⁺).

萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺:

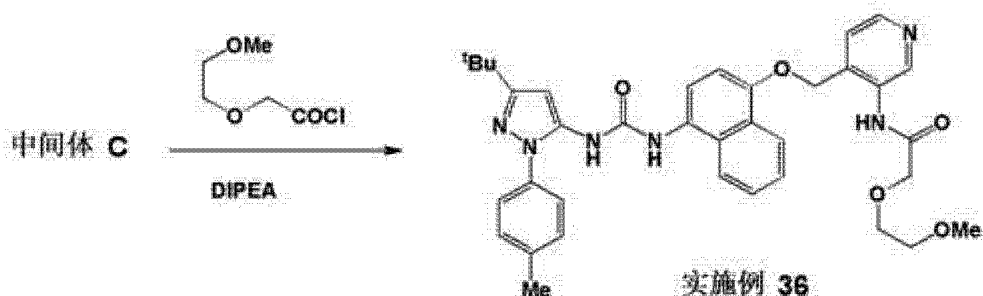
[0728]



[0729] 向中间体 C (50 mg, 0.10 mmol) 和 DIPEA (33.5 μL , 0.19 mmol) 的无水 DCM (1.0 mL) 和无水 DMF (0.1 mL) 溶液加入甲氧基乙酰氯 (10 μL , 0.11 mmol), RT 下搅拌反应混合物 12 hr。加入另外的甲氧基乙酰氯 (10 μL , 0.11 mmol), RT 下搅拌反应混合物 5 hr。加入另一部分甲氧基乙酰氯 (8 μL , 0.09 mmol), 2 hr 后, 加入氨溶液 (1% 在 MeOH 中, 10 mL), RT 下搅拌反应混合物 20 min。真空除去溶剂, 得到紫色油性固体。使其溶解于 MeOH (2.0 mL), 加入 3 滴 AcOH。溶液经 SCX 俘获和释放, 用 MeOH 中的 1% NH_3 洗脱。真空除去溶剂, 残余物用乙醚 (10 mL) 研磨, 得到呈浅紫色固体的标题化合物实施例 35 (24 mg, 41%) m/z 593 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.31 (3 H, s (被 DHO 遮蔽的峰)), 4.06 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64–7.54 (4H, m), 7.93 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.76 (1H, s)。

[0730] 实施例 36: N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺:

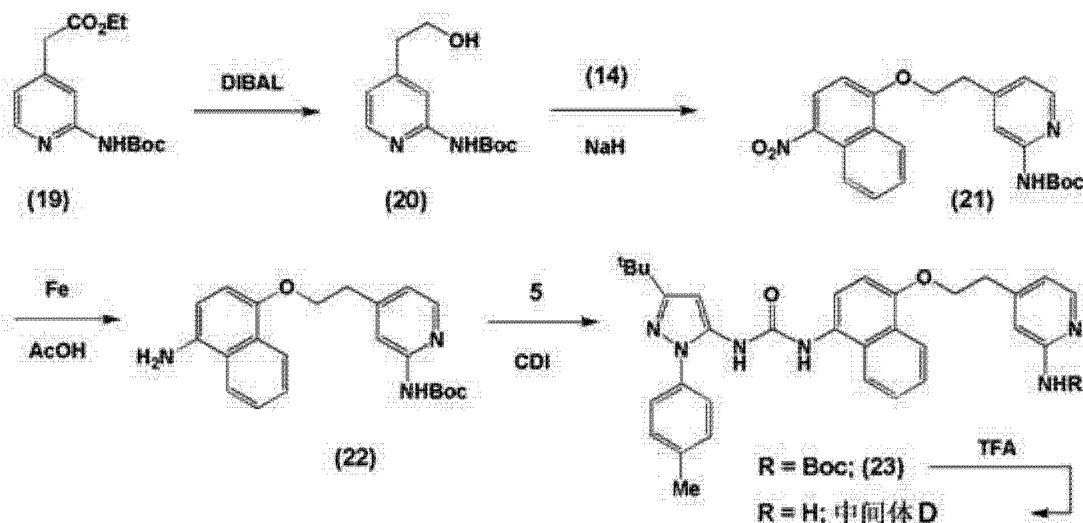
[0731]



[0732] 向中间体 C (50 mg, 0.10 mmol) 和 DIPEA (33.5 μL , 0.19 mmol) 的无水 DCM (1.0 mL) 和无水 DMF (0.2 mL) 的混合物中的溶液加入 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰氯 (15 μL , 0.11 mmol), 于 RT 下搅拌反应混合物 12 hr。加入第二份 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰氯 (15 μL , 0.11 mmol), RT 下搅拌反应混合物 6 hr。加入甲醇 (2.0 mL) 和 AcOH (5 滴), 反应混合物经 SCX 俘获和释放, 用 MeOH 中的 1% NH_3 洗脱。真空除去溶剂, 粗原料经柱层析法 (SiO_2 , 4 g, 0–10% MeOH 在 EtOAc 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 36 (27 mg, 43%) m/z 637 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 3.36 (2 H, m), 3.61 (2 H, m), 4.14 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.67–7.55 (4H, m), 7.92 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.65 (1H, s)。

[0733] 中间体 D : 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0734]



[0735] 氮气, -78°C 下, 经 1 hr 向 2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)醋酸乙酯 (19) (WO 2007/089512) (10.0 g, 35.7 mmol) 的经搅拌的 THF (100 mL) 溶液加入 DIBAL (THF 中的 1M 溶液, 71.3 mL, 71.3 mmol)。 -78 至 -60°C 下搅拌反应混合物 40 min, 然后经 1 hr 加热至 -15°C 。再冷却溶液至 -78°C 并用另外的 DIBAL (1M THF 中的溶液, 35 mL, 35.7 mmol) 处理。加热混合物至 -40°C 并搅拌 1 hr。小心加入水 (10 mL) 以猝灭反应, 随后加入 MgSO_4 (20 g), 过滤除去固体。真空蒸发滤液至干, 残余物经柱层析法 (SiO_2 , 330 g, 65 % EtOAc 在己烷中), 生成呈黄色固体的 4-(2-羟基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (20) (6.00 g, 64%) : m/z 239 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+)。

[0736] 0°C 下, 向 4-(2-羟基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (20) (6.00 g, 25.2 mmol) 的 THF (70 mL) 溶液加入氢化钠 (2.52 g, 63.0 mmol, 60 % 重量)。 0°C 下搅拌亮黄色悬液 20 min, 一次性加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (4.81 g, 25.2 mmol)。RT 下搅拌 2 hr 后, 先后加入水 (100 mL) 和 EtOAc (100 mL)。经过滤收集形成于各层之间的固体, 用 NaHCO_3 饱和水溶液 (100 mL)、盐水 (100 mL) 洗涤有机相并干燥。除去挥发物, 生成橙色固体。合并各固体, 自 MeOH (50 mL) 研磨, 生成呈黄色固体的 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (21) (11.0 g, 98%) : m/z 410 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+)。

[0737] 使 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (21) (5.20 g, 12.7 mmol) 和铁网 (4.30 g, 76 mmol) 的混合物悬浮于 AcOH 和 EtOH (1:2, 120 mL) 并加热至 60°C , 快速搅拌, 直到经 LC-MS 判断反应完成。冷却混合物至 RT, 小心倒至 NaHCO_3 饱和水溶液 (1000 mL) 中, 用 EtOAc (500 mL x 2) 萃取。用 NaHCO_3 饱和水溶液 (1000 mL)、水 (1000 mL)、盐水 (1000 mL) 洗涤经合并的各有机层, 并干燥。溶液经过滤, 真空蒸发, 生成呈黄色油的 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (22) (5.00 g, 95%) : m/z 380 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+)。

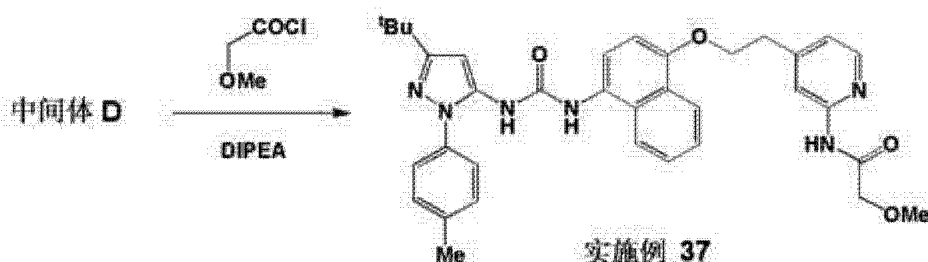
[0738] 经 1.5 hrs, 向 CDI (3.00 g, 18.18 mmol) 在 DCM (15 mL) 中的经搅拌的悬液加入吡唑胺 (5) (4.17 g, 18.18 mmol) 的 DCM (40 mL) 溶液。2 hr 后, RT 下, 加入萘基胺 (22) (3.00 g, 7.91 mmol) 的 DCM (15 mL) 溶液。搅拌过夜后, 溶液经 MeOH (10 mL) 稀释并吸附

至硅胶 (30 g), 经柱层析法 (SiO_2 , 330 g, 30%-100% EtOAc 在异己烷中, 然后 0%-6% MeOH 在 EtOAc 中), 得到呈米色固体的 4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (23) (4.20 g, 80%) : m/z 635 ($M+H$)⁺ (ES^+).

[0739] 向氨基甲酸酯 (23) (1.35 g, 2.20 mmol) 在 DCM (10 mL) 中的悬液加入 TFA (10 mL)。RT 下搅拌 2 hr 后, 蒸发挥发物, 将残余物溶于 EtOAc (50 mL), 用 NaHCO_3 饱和水溶液 (50 mL) 萃取。分离有机层, 用盐水 (50 mL) 洗涤, 然后干燥和蒸发, 生成呈浅粉红色固体的标题化合物中间体 D (1.20 g, 100%) : m/z 535 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0740] 实施例 37 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 :

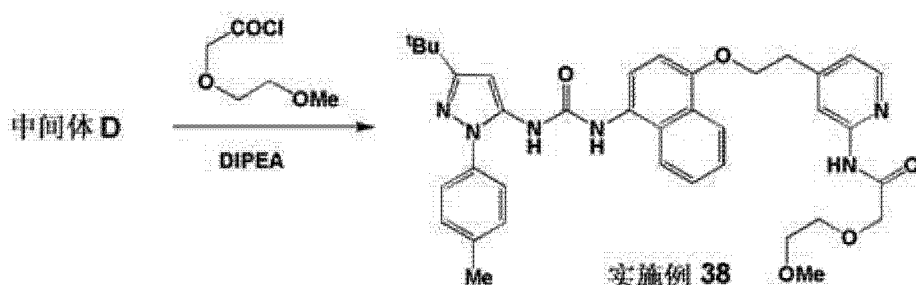
[0741]



[0742] 向中间体 D (35 mg, 0.065 mmol) 在 DCM (0.5 mL) 中的悬液加入 DIPEA (23 μL , 0.131 mmol) 和甲氧基乙酰氯 (7 μL , 0.072 mmol), RT 下搅拌混合物, 直到经 LC-MS 判断完成。反应混合物经 NaHCO_3 饱和水溶液 (1.5 mL) 稀释, 各层经相分离器筒柱分离。收集有机物, 减压下蒸发, 残余物经 SCX 俘获和释放。生成的残余物进一步经制备型 RP HPLC 纯化, 生成呈白色固体的标题化合物实施例 37 (5 mg, 13%) : m/z 607 ($M+H$)⁺ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (9 H, s), 2.37 (3 H, s), 3.20 (2 H, t), 3.37 (3 H, s), 4.06 (2 H, s), 4.38 (2 H, t), 6.33 (1 H, s), 6.95 (1 H, d), 7.19 (1 H, dd), 7.33 (2 H, m), 7.42-7.47 (3 H, m), 7.54 (1 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.12 (1 H, d), 8.18 (1 H, br s), 8.23 (1 H, d), 8.67 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 9.89 (1 H, s)。

[0743] 实施例 38 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺 :

[0744]

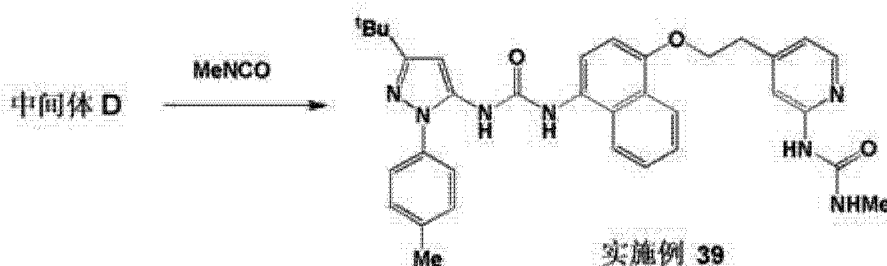


[0745] 向中间体 D (35 mg, 0.065 mmol) 在 DCM (0.5 mL) 中的悬液加入 DIPEA (23 μL , 0.131 mmol) 和 2-(2-甲氧基)乙氧基乙酰氯 (11 mg, 0.072 mmol), RT 下搅拌混合物直到经 LC-MS 判断完成。反应混合物经 NaHCO_3 饱和水溶液 (1.5 mL) 稀释, 各层经相分离器筒柱分离。收集有机物, 减压下蒸发, 残余物经 SCX 俘获和释放。生成的残余物进一步经制备

型 RP HPLC 纯化,生成呈灰白色固体的标题化合物实施例 38 (13 mg, 31%) :m/z 651 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.21 (2 H, t), 3.28 (3 H, s), 3.49-3.51 (2 H, m), 3.66-3.68 (2 H, m), 4.13 (2 H, s), 4.38 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.95 (1 H, d), 7.19 (1 H, dd), 7.34 (2 H, m), 7.41-7.48 (3 H, m), 7.51-7.56 (1 H, m), 7.59 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.11-8.14 (1 H, dd), 8.20 (1 H, br s), 8.23-8.25 (1 H, dd), 8.55 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 9.83 (1 H, s)。

[0746] 实施例 39 :4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基)脲:

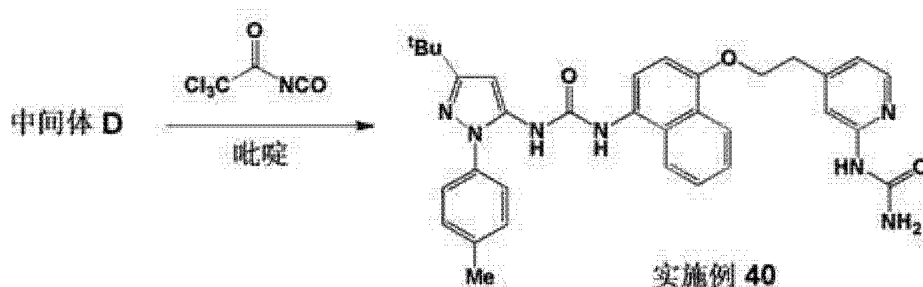
[0747]



[0748] 向中间体 D (50 mg, 0.094 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液加入异氰酸甲酯 (5.3 mg, 0.094 mmol), RT 下搅拌混合物 72 hr。减压下蒸发溶剂,生成的残余物自 MeOH (5.0 mL) 研磨,生成呈灰白色固体的标题化合物实施例 39 (7 mg, 13%) :m/z 592 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.13 (2 H, t), 3.31 (3 H, s, 被 H₂O 遮蔽), 4.32 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.93 (1 H, d), 7.34 (2 H, m), 7.40-7.48 (6 H, m), 7.53-7.57 (1 H, m), 7.61 (1 H, d), 7.81-7.83 (2 H, d), 7.86-7.89 (1 H, d), 8.02-8.04 (1 H, dd), 8.55 (1 H, s), 8.75 (1 H, s)。

[0749] 实施例 40 :4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-3-(吡啶-2-基)脲:

[0750]

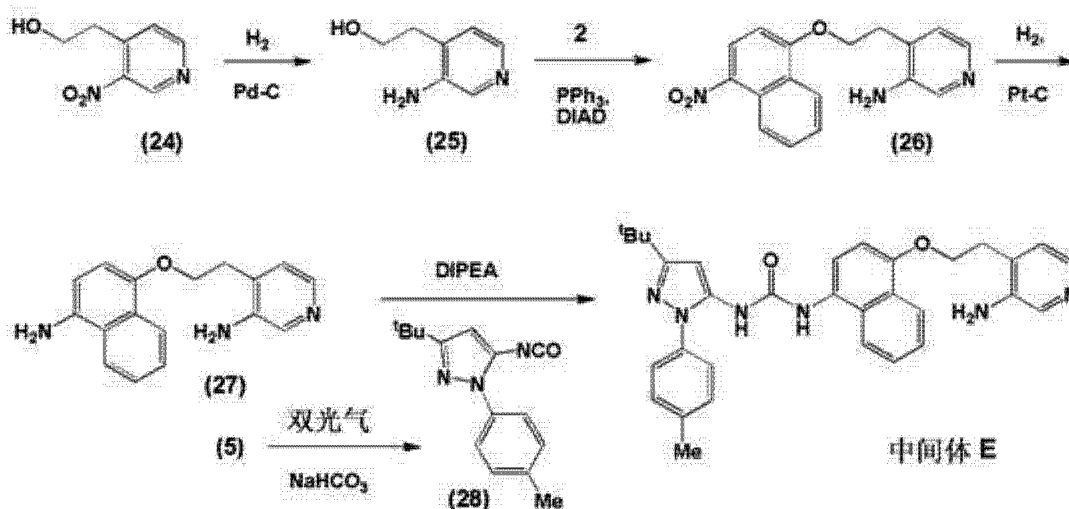


[0751] 向中间体 D (50 mg, 0.094 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液加入三氯乙酰基异氰酸酯 (12 μL, 0.103 mmol), RT 下搅拌混合物直到经 LC-MS 判断完成。真空蒸发溶剂,生成的残余物经 SCX 俘获并释放,然后自 DCM (10 mL) 研磨,生成呈灰白色固体的标题化合物实施例 40 (25 mg, 44%) :m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.26 (9 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.12 (2 H, t), 4.35 (2 H, t), 6.34 (1 H, s), 6.94-6.99 (2 H, m), 7.19 (1 H, dd), 7.33-7.35 (2 H, m), 7.41-7.50 (5 H, m), 7.52-7.56 (1 H, m), 7.60 (1 H, d), 7.87 (1 H, d), 8.09-8.13 (2 H, m), 8.54 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 9.08 (1 H, s)。

[0752] 中间体 E :1-(4-(2-(3-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对

甲基-1H-吡啶-5-基)脲。

[0753]



[0754] 使 2-(3-硝基吡啶-4-基)乙醇 (24) (WO 2006/136562) (2.00 g, 11.89 mmol) 的 MeOH (150 mL) 溶液通过 Thales H-cube (2.0 mL.min⁻¹, 30°C, 30 bar, Pd/C Cat-Cart, 55 mm, 受控模式)。LC-MS 分析表明,仍存在显著量的起始原料,使溶液多通过 H-立方体 (H-cube) (2.0 mL.min⁻¹, 全氢模式, RT 和 2.0 mL.min⁻¹, 全氢模式, 40°C) 两次。蒸发挥发物,产生呈紫色油的 2-(3-氨基吡啶-4-基)乙醇 (25) (1.30 g, 81%); m/z 139 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0755] -15°C下,向 4-硝基萘-1-醇 (2) (0.95 g, 5.00 mmol)、PPh₃ (1.97 g, 7.50 mmol) 和 2-(3-氨基吡啶-4-基)乙醇 (25) (1.04 g, 7.50 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液逐滴加入 DIAD (590 μL, 3.75 mmol)。RT 下搅拌混合物 1 hr,真空除去挥发物。使残余物吸附于二氧化硅 (20 g),经柱层析法纯化 (SiO₂, 80 g, 50-100% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱,然后 5% MeOH 在 EtOAc 中,等度洗脱),生成 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (26) (1.36 g, 88%); m/z 310 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0756] 使 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (26) (700 mg, 2.263 mmol) 在 MeOH (50 mL)、EtOAc (25 mL) 和 DCM (25 mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube (10% Pt/C, 30mm, 1.0 mL.min⁻¹, 40°C, 全氢模式)。真空除去溶剂,生成呈褐色固体的 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (27) (612 mg, 92%); m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺)。

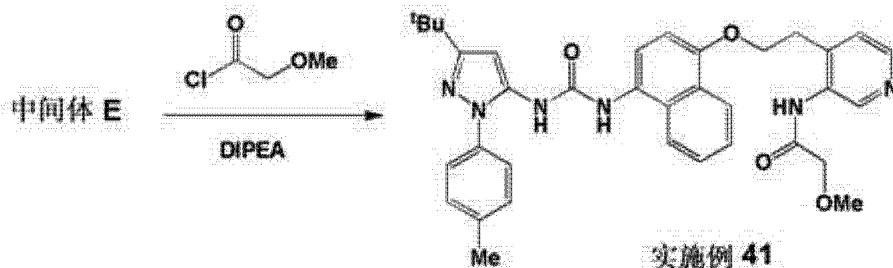
[0757] 向 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-胺 (5) (1.00 g, 4.36 mmol) 的 DCM (90 mL) 溶液加入 NaHCO₃ 饱和水溶液 (60 mL)。剧烈搅拌混合物,冷却至 0°C,一次性加入双光气 (2.1 mL, 17.4 mmol)。RT 下搅拌 1 hr 后,分离各层,干燥并蒸发有机层,生成褐色油。用异己烷 (5.0 mL) 研磨该油,过滤固体。真空浓缩滤液,生成呈浅褐色油的 3-叔丁基-5-异氰酸根合-1-对甲苯基-1H-吡啶 (28) (1.00 g, 3.92 mmol, 90%); m/z 288 (MeOH 中) (M+H+MeOH)⁺ (ES⁺)。

[0758] 将 3-叔丁基-5-异氰酸根合-1-对甲苯基-1H-吡啶 (28) (530 mg, 2.076 mmol) 的 THF (2.0 mL) 溶液加至 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (27) (580 mg, 2.076 mmol) 和 DIPEA (1085 μL, 6.23 mmol) 的 THF (10 mL) 和 MeCN (1.0 mL) 溶液中,RT 下搅拌反应混合物过夜。将混合物倒入盐水 (25 mL),用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取,干燥,过滤,真

空除去溶剂。使产物预吸附于 hyflo (10 g), 经反相柱层析法 (40 g, C₁₈ [来自 Silicycle], 乙腈 / 水, 0-100%) 纯化, 真空浓缩产物流分, 生成呈灰白色固体的标题化合物中间体 E (410 mg, 36 %). m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0759] 实施例 41 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺 :

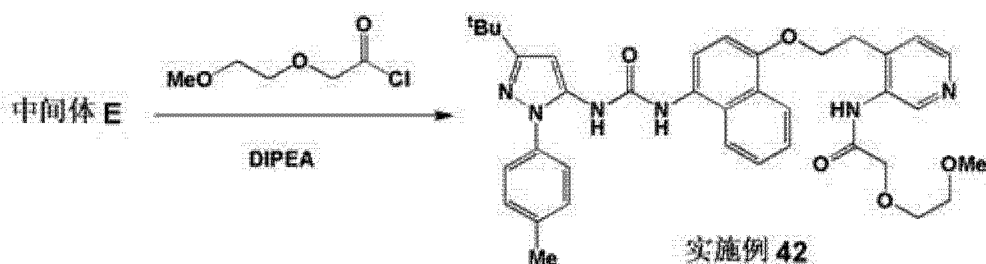
[0760]



[0761] 0℃下, 向中间体 E (50 mg, 0.094 mmol) 和 DMAP (5.71 mg, 0.047 mmol) 的 DCM (3.0 mL) 溶液加入甲氧基乙酰氯 (25.7 μL , 0.281 mmol), RT 下搅拌反应混合物 1.5 hr。真空除去溶剂, 残余物经 SCX 俘获和释放。不纯产物经快速柱层析法 (SiO₂, 4.0 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 生成呈浅粉红色固体的标题化合物实施例 41 (45 mg, 77%) : m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.18 (2H, t), 3.40 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.39 (2H, t), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 8.37 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.56 (1H, br s), 8.76 (1H, br s), 9.66 (1H, br s.)。

[0762] 实施例 42 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺 :

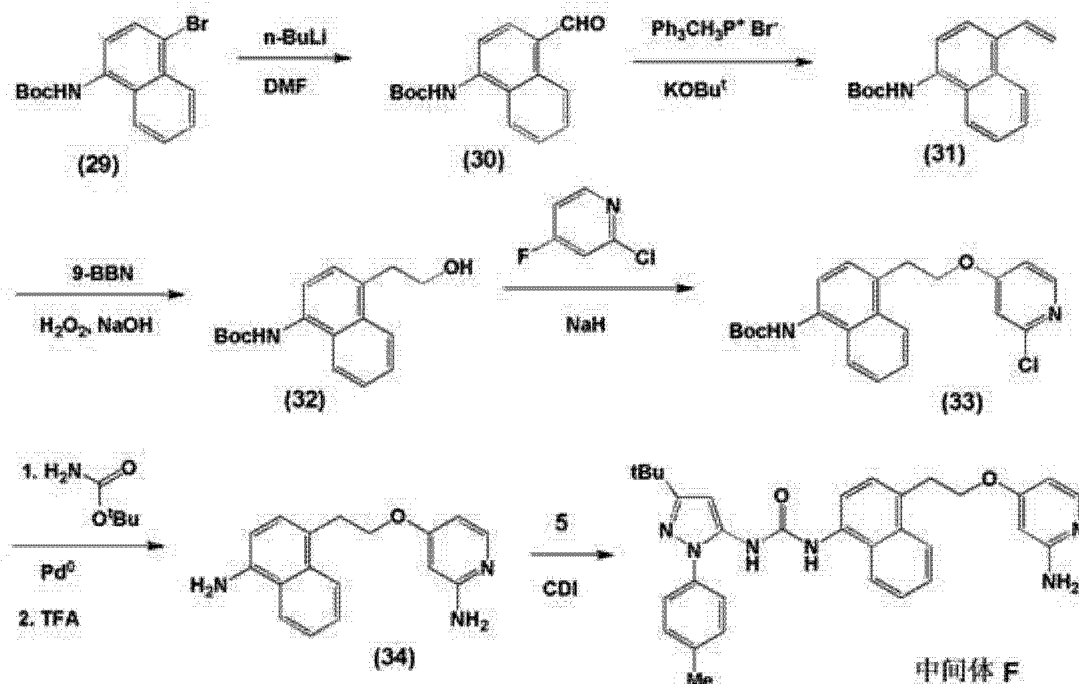
[0763]



[0764] 0℃下, 向中间体 E (50 mg, 0.094 mmol) 和 DMAP (5.71 mg, 0.047 mmol) 的 DCM (3.0 mL) 溶液加入 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺氯 (30 μL , 0.281 mmol), RT 下搅拌反应混合物 1.5 hr。真空除去溶剂, 残余物经 SCX 俘获和释放。残余物经柱层析法 (SiO₂, 4.0 g, 0-8% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 真空浓缩产物流分, 生成呈浅紫色固体的标题化合物实施例 42 (35 mg, 56%) : m/z 651 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.25 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.26 (5H, m), 3.50 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.40 (2H, t), 6.35 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.62 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.36 (1H, d), 8.56 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, br s), 9.55 (1H, br s.)。

[0765] 中间体 F: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基氧基)乙基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0766]



[0767] -78°C , 氮气下, 向 4-溴代基萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (29) (3.00 g, 9.31 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液加入 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 在己烷中, 20.4 mL, 32.6 mmol), -78°C 下搅拌反应混合物 1 hr。加入纯 DMF (4.50 mL, 58.1 mmol), -78°C 下搅拌反应混合物 1hr, 然后加热至 RT 并搅拌另外 1 hr。加入水 (5 mL), 将混合物分配在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 之间。用盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。用异己烷研磨残余物, 得到呈米色固体的 4-甲酰基萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (30) (2.20 g, 87%) :m/z 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0768] 于 0°C 、氮气下, 向溴化甲基三苯基磷鎓 (3.82 g, 10.69 mmol) 在 THF (20 mL) 中的悬液加入叔丁醇钾 (1.20 g, 10.69 mmol), 0°C 下搅拌反应混合物 15 min, 然后加热至 RT 并搅拌另外 45 min。冷却悬液至 0°C , 逐滴加入 (30) (1.16 g, 4.28 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液。加热反应混合物至 RT 并搅拌 2 hr。加入 NH_4Cl 饱和水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤乙酸乙酯萃取物, 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 0-10% 乙酸乙酯在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的 4-乙烯基萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (31) (0.831 g, 72%) :m/z 268 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[0769] 于 0°C 、氮气下, 向 (31) (0.83 g, 3.08 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液逐滴加入 9-BBN (0.5M 在 THF 中, 9.9 mL, 4.95 mmol)。加热混合物至 RT 并搅拌 16 hr。加入水 (1 mL)、NaOH 水溶液 (3M, 10.0 mL, 30 mmol) 和过氧化氢 (35% 在水中, 8.0 mL)。加热反应混合物至 50°C 并搅拌 2 hr, 然后用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤乙酸乙酯萃取物, 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 10-60% 乙酸乙酯, 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 4-(2-羟基乙基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (32) (763 mg, 86%) :m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (ES^+)

[0770] 在氮气、 0°C 下, 向 (32) (0.64 g, 2.23 mmol) 的 DMF (10 mL) 脱气溶液加入氢化钠

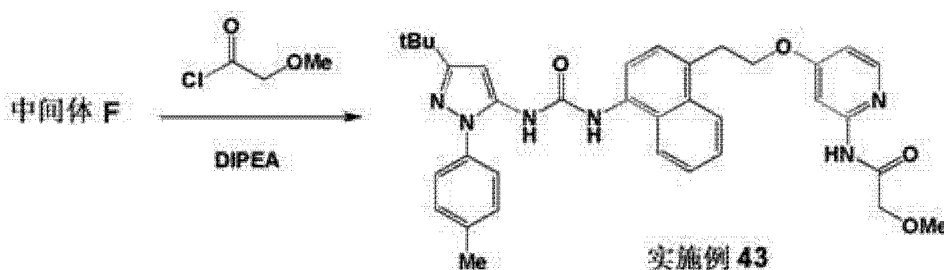
(0.267 g, 60% 矿物油中的分散体, 6.68 mmol)。将溶液加热至 RT 并搅拌 30 min, 然后冷却至 0°C。向该混合物加入 2-氯-4-氟-吡啶 (0.381 g, 2.90 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 溶液, 加热反应混合物至 RT 并搅拌 16 hr。加水, 用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤乙酸乙酯萃取物 (3x), 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 0-40% 乙酸乙酯, 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到 4-(2-(2-氯代吡啶-4-基氧基)乙基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (33) (670 mg, 75%) ; m/z 399 ($\text{M}+\text{H}^+$), (ES^+)

[0771] 向 (33) (600 mg, 1.50 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (176 mg, 1.50 mmol)、 Cs_2CO_3 (733 mg, 2.26 mmol) 和 Xanthphos (43 mg, 0.075 mmol) 在 THF (10 mL) 中的脱气悬液加入 Pd_2dba_3 (34 mg, 0.038 mmol), 氮气下回流加热反应混合物 16 hr。加水, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤有机萃取物, 干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 0-50% 己烷在乙酸乙酯中, 梯度洗脱), 得到想要的 Boc 保护产物和起始原料的混合物, 使其溶解于 DCM (2 mL) 和 TFA (2 mL) 的混合物, 于 RT 下搅拌 1 hr。真空蒸发溶剂, 使残余物溶解于 DCM, 用 NaHCO_3 饱和水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 5% MeOH 在 DCM 中, 等度洗脱) 纯化, 得到 4-(2-(4-氨基萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-胺 (34) (45 mg, 11%) ; m/z 280 ($\text{M}+\text{H}^+$), (ES^+)。

[0772] 向 CDI (122 mg, 0.752 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的悬液加入 (5) (172 mg, 0.752 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 溶液, RT 下搅拌反应混合物 16 hr。将一份 (1.0 mL) 该反应混合物加至 (34) (42 mg, 0.150 mmol) 在 DCM (2.0 mL) 中的经搅拌的悬液中。加入 THF (0.5 mL) 和搅拌反应混合物 1 hr。加入第二份 (1.0 mL) 的 CDI 反应混合物, RT 下搅拌混合物另外 20 hr。加入甲醇, 继续搅拌 30 min。蒸发溶剂, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化。使生成的不纯产物溶解于乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 真空蒸发, 得到标题化合物中间体 F (42 mg, 52%) ; m/z 535 ($\text{M}+\text{H}^+$), (ES^+)。

[0773] 实施例 43 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 :

[0774]

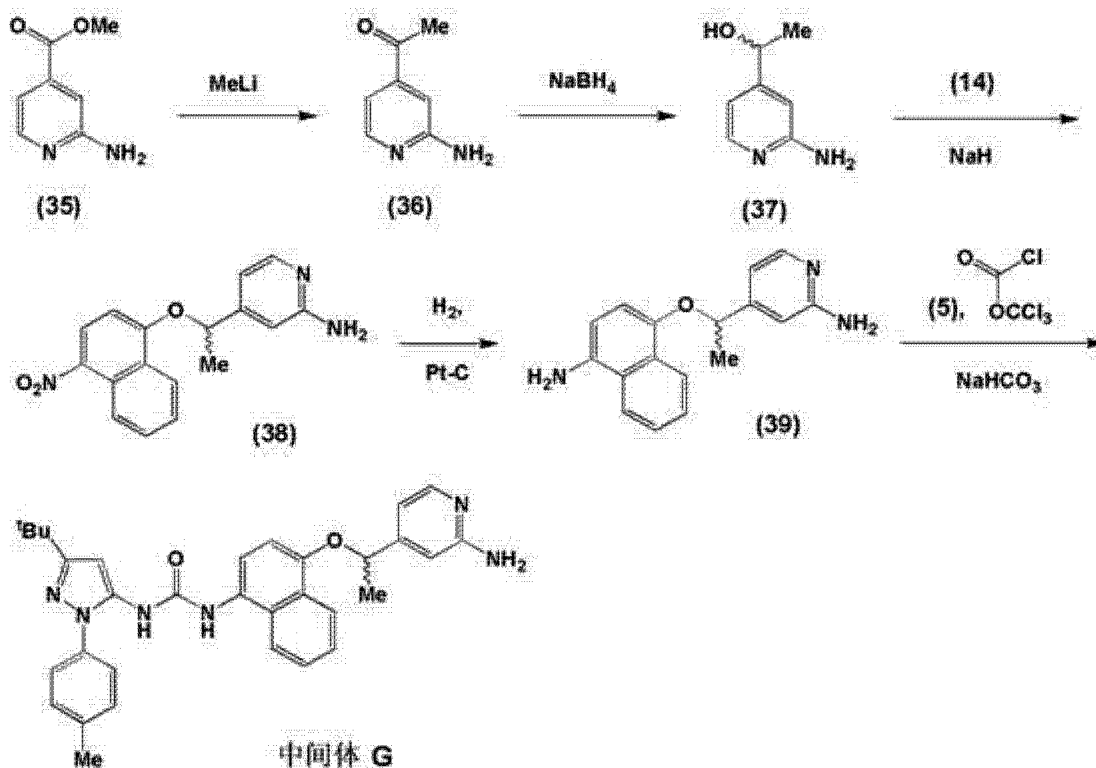


[0775] 向中间体 F (40 mg, 0.075 mmol) 和 DIPEA (0.059 mL, 0.337 mmol) 的 DCM (1.5 mL) 溶液加入甲氧基乙酰氯 (32 mg, 0.299 mmol), RT 下搅拌反应混合物 16 hr。加入氨水溶液 (1% 甲醇中) 并继续搅拌 30 min。真空蒸发溶剂, 残余物经 SCX 俘获和释放进行纯化。粗产物经快速柱层析法 (SiO_2 , 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到标题化合物实施例 43 (10 mg, 20%) ; m/z 607 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.51 (2H, t), 4.03 (2H, s), 4.35 (2H, t), 6.39 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.42-7.47 (3H, 重叠峰 m), 7.55-7.63 (2H, 重叠峰 m), 7.67 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.72 (1H, br s), 9.01

(1H, br s), 9.87 (1H, br s).

[0776] 中间体G: 1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲基苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0777]



[0778] 于-78℃、氮气下,经 10 min 向甲基-2-氨基吡啶-4-羧酸酯 (35) (1.00 g, 6.57 mmol) 的 THF (100 mL) 的经搅拌的溶液加入甲基锂 (1.6 M 在乙醚中, 16.4 mL, 26.3 mmol)。于-78℃下搅拌另外 30 min 后,加热粘性反应混合物至 0℃。另外 3 hr 后,于 0℃下小心加入异丙醇 (8.0 mL) 猝灭反应。加热混合物至 RT,加入盐水 (200 mL) 和 EtOAc (150 mL),分离各层。用 EtOAc 萃取含水层 (3 x 100 mL),干燥合并的有机萃取物,真空除去溶剂。粗产物经柱层析法 (SiO₂, 80 g, 0-8% MeOH 在 EtOAc 中,梯度洗脱) 纯化,生成呈黄色粉末的 1-(2-氨基吡啶-4-基)乙酮 (36) (176 mg, 20%) :m/z 137 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0779] 在氮气、0℃下,向 (36) (168 mg, 1.234 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的混合物加入硼氢化钠 (46.7 mg, 1.234 mmol)。RT 下搅拌反应混合物 2 hr,减压下除去挥发物。将残余物溶于 EtOAc (25 mL),用 NaHCO₃ 饱和水溶液 (30 mL) 萃取。用 EtOAc (2 x 20 mL) 反萃取含水层,用盐水 (30 mL) 洗涤合并的有机萃取物,干燥并真空除去溶剂,生成呈黄色油的 1-(2-氨基吡啶-4-基)乙醇 (37) (77 mg, 45%) :m/z 139 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0780] 在氮气、0℃下,向 (37) (73 mg, 0.528 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 的经搅拌的溶液加入氢化钠 (32 mg, 0.793 mmol, 60% 重量)。0℃下搅拌生成的混合物 40 min,逐滴加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (101 mg, 0.528 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 溶液。0℃下搅拌生成的暗红色混合物 5 min,RT 下搅拌 40 min,经加入 1.0 mL NH₄Cl 溶液猝灭。加入水 (20 mL) 和 EtOAc (20 mL),分离各层。用 EtOAc 萃取含水层 (3 x 15 mL)。用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥,真空除去溶剂。粗原料经柱层析法 (SiO₂, 12 g, 0-80% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱) 纯

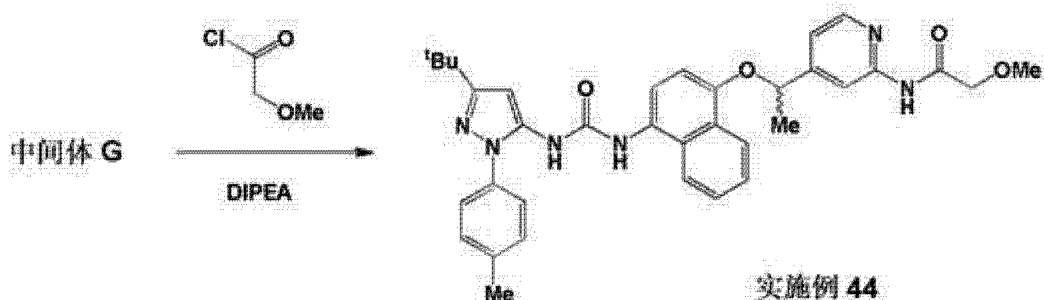
化,生成呈橙色胶的4-(1-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺(38)(94.6 mg, 57%): m/z 310 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0781] 使(38)(91 mg, 0.294 mmol)的MeOH(15 mL)和AcOH(3.0 mL)溶液通过Thales H-立方体(Thales H-cube)(1.0 mL·min⁻¹, 30 °C, 55 mm, 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。减压下除去挥发物,留下紫色固体,然后使其经SCX俘获和释放,生成呈紫色油的4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺(39)(81 mg, 99%): m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0782] 向(5)(57 mg, 0.250 mmol)的DCM(6.0 mL)溶液加入NaHCO₃饱和水溶液(4.0 mL)。剧烈搅拌混合物并冷却至0 °C,一次性加入氯代甲酸三氯甲酯(0.091 mL, 0.750 mmol)。0 °C下搅拌生成的混合物1.5 hr。分离两相混合物,干燥有机萃取物,减压下除去溶剂,得到油,35 °C下高真空下干燥35 min。将生成的油溶于THF(5.0 mL),然后加至4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺(39)(81 mg, 0.290 mmol)。加入DIPEA(179 μL, 1.029 mmol),RT下搅拌反应混合物16 hr。将水(15 mL)和EtOAc(10 mL)加至反应混合物,分离各层。用EtOAc(15 mL)萃取含水层。用盐水(20 mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥,减压下除去溶剂。使生成的残余物溶解于MeOH(5.0 mL)和AcOH(2.0 mL),并经SCX俘获和释放。粗产物经柱层析法(SiO₂, 12 g, 0-10% MeOH在DCM中,梯度洗脱)纯化,生成呈米色粉末的标题化合物中间体G(63 mg, 38%): m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0783] 实施例44:N-(4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺:

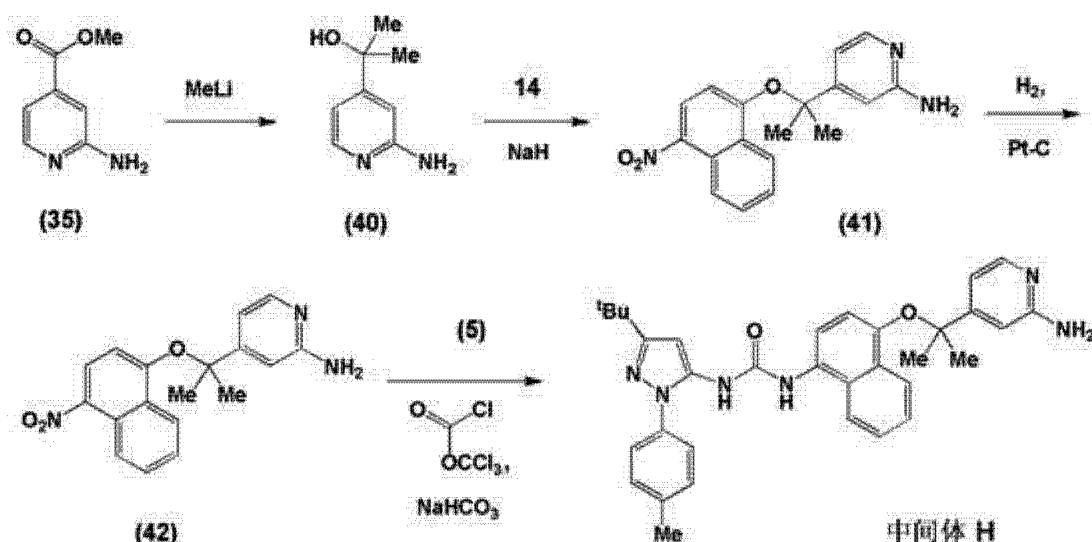
[0784]



[0785] 在氮气、0 °C下,将甲氧基乙酰氯(17.5 μL, 0.192 mmol)逐滴加至中间体G(41 mg, 0.077 mmol)和DIPEA(40.1 μL, 0.230 mmol)的DCM(3 mL)溶液中。15 min后,加热反应混合物至RT,并搅拌1.5 hr。加入NH₃(1%在MeOH中,1.5 mL)溶液,继续搅拌另外2 hr。真空蒸发反应混合物,残余物经SCX俘获并释放。合并含有想要原料的各流分,真空蒸发经快速柱层析法(SiO₂, 12 g, 3-6% MeOH在DCM中,梯度洗脱;然后SiO₂, 12 g, 0-40% EtOAc在乙醚中,梯度洗脱)纯化,生成呈米色固体的标题化合物实施例44(24 mg, 51%): m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(400 MHz, DMSO d₆) δ: 1.26(9H, s), 1.67(3H, d), 2.38(3H, s), 4.03(2H, s), 5.75(1H, q), 6.32(1H, s), 6.81(1H, d), 7.22(1H, dd), 7.35(2H, m), 7.42(2H, m), 7.48(1H, s), 7.59(2H, m), 7.88(1H, m), 8.24(1H, br s), 8.27(1H, d), 8.36(1H, m), 8.59(1H, br s), 8.76(1H, br s), 9.99(1H, br s).

[0786] 中间体H:1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0787]



[0788] 于 -78°C 、氮气下,经 10 min 向甲基-2-氨基吡啶-4-羧酸酯 (35) (2.00 g, 13 mmol) 的 THF (200 mL) 的经搅拌的溶液加入甲基锂 (1.6 M 在乙醚中, 33 mL, 53 mmol)。30 min 后,加热粘性反应混合物至 0°C 3.5 hr 并于 0°C 下小心加入异丙醇 (15 mL) 猝灭。加热混合物至 RT,加入盐水 (400 mL) 和 EtOAc (300 mL)。分离含水层,用 EtOAc (3 x 200 mL) 萃取,干燥 (MgSO_4) 合并的有机萃取物,并真空蒸发。粗残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 120 g, 0-10% MeOH 在 EtOAc 中,梯度洗脱) 纯化,得到呈黄色非晶形固体的 2-(2-氨基吡啶-4-基)丙烷-2-醇 (40) (1.27 g, 63%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :1.47 (6H, s), 6.68-6.71 (2H, 重叠峰 m), 7.80-7.81 (1H, dd)。

[0789] 在氮气、 0°C 下,向 (40) (1.55 g, 10.0 mmol) 的 DMF (30 mL) 的经搅拌的溶液加入氢化钠 (60% 重量, 0.61 g, 15.0 mmol), 0°C 下搅拌生成的混合物 5 min。逐滴加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (1.95 g, 10 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液, 0°C 下搅拌生成的暗红色混合物另外 5 min,然后于 RT 下搅拌 2 hr。加入 NH_4Cl 饱和水溶液 (10 mL) 猝灭反应混合物。加入水 (150 mL) 和 EtOAc (150 mL),分离各层。用 EtOAc (3 x 100 mL) 萃取含水层,用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。粗残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 80 g, 0-60% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱) 纯化,得到呈红色油的 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-胺 (41) (282 mg, 8%) : m/z 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ (ES^{+})。

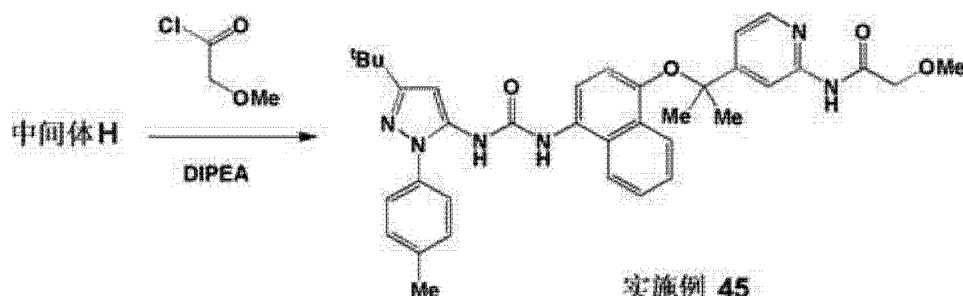
[0790] 使 (41) (282 mg, 0.87 mmol) 的 MeOH (45 mL) 溶液通过 Thales H-立方体 (Thales H-cube) ($1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 30°C , 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。真空蒸发反应混合物,得到呈褐色泡沫的 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-胺 (42) (253 mg, 89%) : m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ (ES^{+})。

[0791] 向 (5) (447 mg, 1.75 mmol) 的 DCM (40 mL) 溶液加入 NaHCO_3 饱和水溶液 (27 mL)。剧烈搅拌混合物并冷却至 0°C ,然后一次性加入氯代甲酸三氯甲酯 (0.63 mL, 5.25 mmol)。 0°C 下搅拌生成的混合物 1.5 hr。分离两相混合物,有机层经干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。将油性残余物溶于 THF (15 mL) 并加至 (42) (253 mg, 0.86 mmol) 的 THF (2.0 mL) 溶液。加入纯 DIPEA (451 μL , 2.59 mmol),RT 下搅拌反应混合物 2 hr。加入水 (30 mL) 和 EtOAc (20 mL),分离各层。用 EtOAc 萃取含水层 (3 x 15 mL),用盐水洗涤合并的各有机层 (40 mL),干燥 (MgSO_4),并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 40 g, 0-10% MeOH 在 DCM 中,梯度

洗脱) 纯化, 得到呈紫色非晶形固体的标题化合物中间体 H (249 mg, 51%) :m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0792] 实施例 45 :N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺:

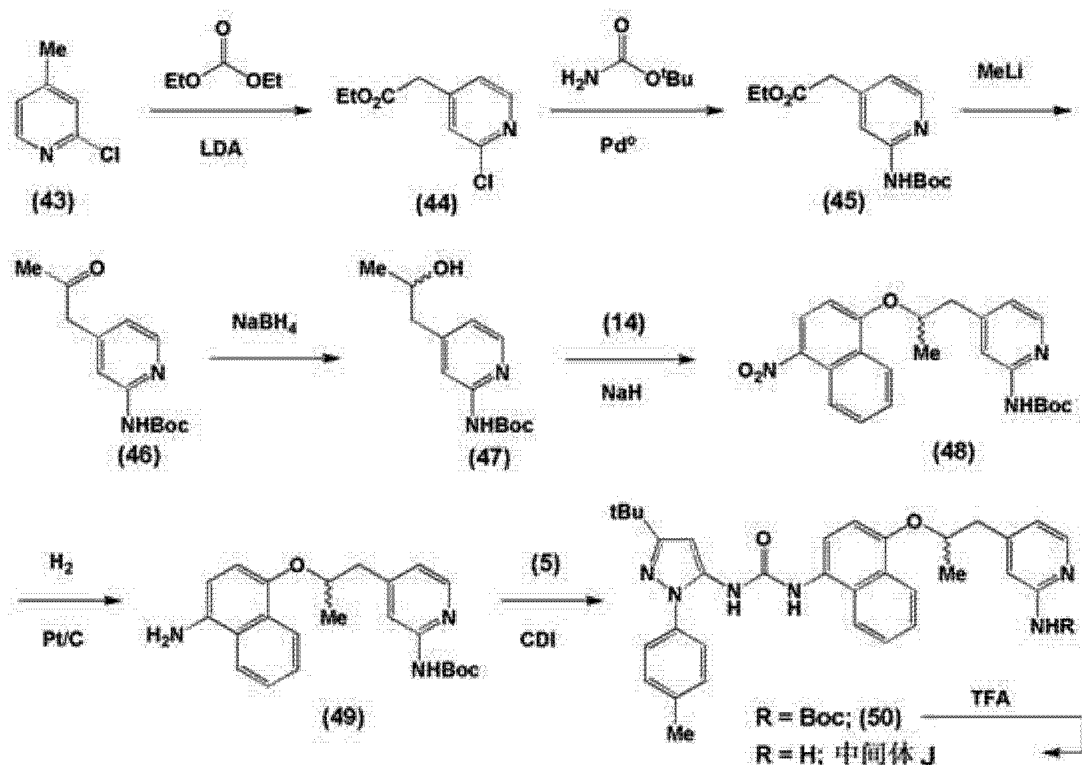
[0793]



[0794] 于 0°C、氮气下, 将甲氧基乙酰胺氯 (28 μL , 0.30 mmol) 逐滴加至中间体 H (66 mg, 0.12 mmol) 的 DCM (3.0 mL) 和 DIPEA (63 μL , 0.36 mmol) 溶液中。于 0°C 下搅拌反应混合物 15 min, 然后于 RT 下搅拌 2.5 hr。加入 NH_3 (1% 在 MeOH 中, 1.5 mL) 溶液, 搅拌混合物 30 min, 然后真空蒸发。使残余物经 SCX 俘获和释放, 然后经柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0-7% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱; C_{18} , 12 g, 0-100% MeCN 在水中, 梯度洗脱和 SiO_2 , 12 g, 0-65% EtOAc 在 Et_2O 中, 梯度洗脱) 纯化三次, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 45 (18 mg, 24%) :m/z 621 (M+H)⁺ (ES⁺). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 1.39 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.80 (1H, d), 4.16 (1H, d), 5.27 (1H, s), 6.41 (1H, s), 7.26 (1H, dd), 7.37 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.60 (2H, 重叠峰 m), 7.76 (1H, br s), 7.95 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.09 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.94 (1H, br s), 9.28 (1H, br s).

[0795] 中间体 J :1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)丙烷-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0796]



[0797] -78°C 下,经 3 hr 将 LDA (2.0 M, THF 中, 809 mL, 1.62 mol) 溶液逐滴加至 2-氯代甲基吡啶 (43) (59.1 mL, 674 mmol) 的 THF (500 mL) 的经搅拌的溶液中。搅拌反应混合物另外 15 min, 然后一次性加入碳酸二乙酯 (106 mL, 876 mmol)。10 min 后, 加热反应混合物至 0°C , 于该温度下搅拌 20 min, 然后加入 NH_4Cl 饱和水溶液 (800 mL)。用乙醚萃取混合物, 用水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4), 真空蒸发, 生成黑色油 (约 200g), 其分成三批经快速柱层析法 (SiO_2 , 330 g, 5-20% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 生成 2-(2-氯代基吡啶-4-基) 醋酸乙酯 (44) (72 g, 51%) : m/z 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)

[0798] 用氮气吹洗 (44) (15.0 g, 75.0 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (26.4 g, 225 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.719 g, 1.88 mmol)、碳酸铯 (36.7 g, 113 mmol) 和 Xantphos® (2.17 g, 3.76 mmol) 在 THF (100 mL) 中的混合物, 然后于 65°C 下搅拌 8 hr。冷却混合物至 RT, 用水稀释, 用乙醚萃取。合并乙醚萃取物, 用水和盐水洗涤。然后干燥 (MgSO_4), 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 330g, 5-20% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 然后经 SCX 俘获和释放, 得到 2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基) 醋酸乙酯 (45) (12.0g, 51%) : m/z 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0799] 在氮气、 -78°C 下, 经 12 min 将甲基锂 (1.6 M 在乙醚中, 17.4 mL, 27.9 mmol) 溶液逐滴加至 (45) (1.56 g, 5.58 mmol) 的 THF (140 mL) 的经搅拌的溶液中。3 hr 后, 加入异丙醇 (5.0 mL), 将反应混合物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 萃取含水层两次, 用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 80g, 0-80% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的 4-(2-氧代丙基) 吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (46) (300 mg, 21%) : m/z 251.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0800] 于 0°C 、氮气下, 向 (46) (300 mg, 1.20 mmol) 的甲醇 (12 mL) 的经搅拌的溶液加入硼氢化钠 (45.3 mg, 1.20 mmol)。10 min 后, 加热反应混合物至 RT, 继续搅拌 75 min。混合物被真空蒸发, 将残余物溶于 EtOAc, 用 NaHCO_3 水溶液洗涤。用 EtOAc 萃取含水层两次, 用

盐水洗涤合并的有机萃取物,然后干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 12 g, 10–80% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱),得到呈白色粉末的 4-(2-羟基丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (47) (262 mg, 85%) ; m/z 253.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

[0801] 于 0°C、氮气下,将氢化钠 (119 mg, 2.97 mmol) 加至 (47) (250 mg, 0.991 mmol) 的 DMF (6.0 mL) 的经搅拌的溶液中,45 min 后,经 2 min 逐滴加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (189 mg, 0.991 mmol) 的 DMF (6.0 mL) 溶液。0°C 下搅拌生成的深褐色反应混合物 5 min,然后加热至 RT。70 min 后,加入 NH_4Cl 饱和水溶液 (3.0 mL),将混合物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 萃取含水层两次,用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 40 g ;0–70% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱) 纯化,得到呈橙色泡沫的 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (48) (293 mg, 65%) ; m/z 424.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

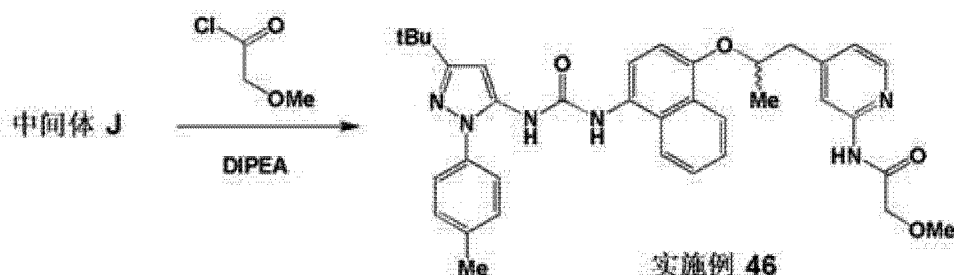
[0802] 使 (48) (271 mg, 0.614 mmol) 的 MeOH (30 mL) 溶液通过 Thales H-立方体 (Thales H-cube) ($1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 30°C, 55 mm, 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式),真空除去挥发物,得到 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (49) (241 mg, 100%) as a purple foam ; m/z 394.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

[0803] 在氮气、RT 下,经 5 min 将 (5) (212 mg, 0.923 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液加至 CDI (150 mg, 0.923 mmol) 的 DCM (1 mL) 的经搅拌的溶液中。1.5 hr 后,加入 (49) (242 mg, 0.615 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液,RT 下继续搅拌 16 hr。以类似于第一份的方式,通过与 DCM (1 mL) 中的 CDI (100 mg, 0.615 mmol) 反应,处理第二份 DCM (1 mL) 中的 3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (141 mg, 0.615 mmol),然后将生成的加合物加至反应混合物。另外 2.5 hr 小时后,将混合物分配在水和 DCM 之间。用 DCM 萃取含水层,用盐水洗涤合并的有机萃取物,然后干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 40 g, 0–100% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱),得到呈紫色泡沫的 4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (50) (163 mg, 40%) ; m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

[0804] 于 0°C、氮气下向氨基甲酸叔丁酯 (50) (158 mg, 0.244 mmol) 的 DCM (4.0 mL) 的经搅拌的溶液加入 TFA (2.0 mL)。5 min 后,加热反应混合物至 RT 并搅拌另外 2 hr。混合物被真空蒸发,残余物经 SCX 俘获并释放,得到标题化合物中间体 J (138 mg, >100%) ; m/z 549 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

[0805] 实施例 46 :N-(4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 :

[0806]

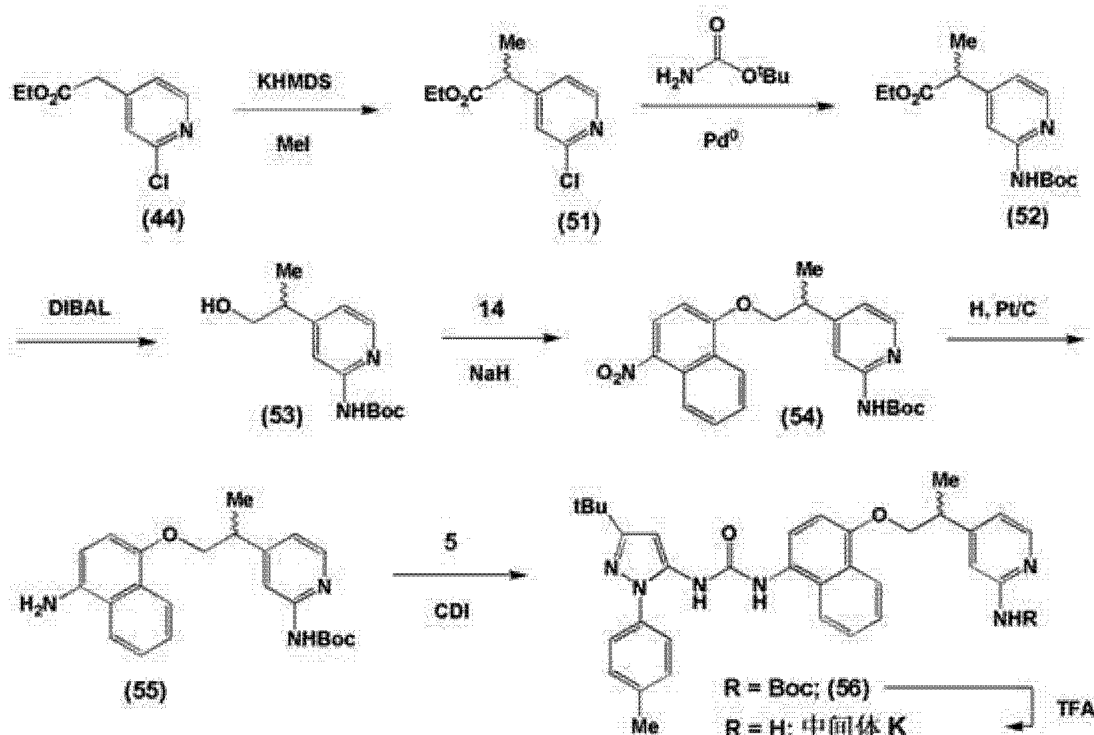


[0807] 于 0°C、氮气下,将甲氧基乙酰氯 (17 μL , 0.18 mmol) 逐滴加至中间体 J (40 mg,

0.073 mmol) 和 DIPEA (38 μ L, 0.22 mmol) 的 DCM (3 mL) 的经搅拌的溶液中。20 min 后, 加热反应混合物至 RT。另外 4 hr 后, 加入 NH_3 (1% 在 MeOH 中, 3 mL) 溶液并继续搅拌 1 hr。真空蒸发反应混合物, 残余物经 SCX 俘获并释放, 然后经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0–5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 生成标题化合物实施例 46 (5.6 mg, 12%): m/z 621 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 1.45 (3H, d), 2.22 (3H, s), 3.06 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 3.47 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.86 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 6.71 (1H, d), 6.89 (2H, br d), 6.97 (2H, br d), 7.00 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.81 (1H, br m), 8.17 (1H, d), 8.19 (1H, br s), 8.26 (1H, m), 8.83 (1H, br s).

[0808] 中间体 K: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)丙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0809]



[0810] 氮气、 -78°C 下, 向 2-(2-氯代基吡啶-4-基)醋酸乙酯 (44) (2.5 g, 12.52 mmol) 的 THF (25 mL) 的经搅拌的溶液加入 KHMDS 溶液 (0.5M 在甲苯中, 26.3 mL, 13.2 mmol)。加热混合物 10 min 至 RT, 然后再冷却至 -78°C , 一次性加入甲基碘 (0.820 mL, 13.15 mmol), 加热混合物至 RT。加入 NH_4Cl 饱和水溶液, 用乙醚稀释混合物。用水和盐水洗涤有机层, 然后干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 100g, 5–10% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 2-(2-氯代基吡啶-4-基)丙酸乙酯 (51) (1.57 g, 56%): m/z 214 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

[0811] 用氮气吹洗 (51) (1.55 g, 7.25 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (2.55 g, 21.76 mmol)、 Pd_2dba_3 (0.166 g, 0.181 mmol)、碳酸铯 (3.55 g, 10.88 mmol) 和 Xantphos (0.210 g, 0.363 mmol) 在 THF (10 mL) 中的混合物, 65°C 下加热 48 hr。然后将混合物冷却至 RT, 用水稀释, 用乙醚萃取。用水和盐水洗涤乙醚层, 然后干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法

(SiO₂, 100g, 5-10% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)丙酸乙酯 (52) (1.35 g, 61%) :m/z 295 (M+H)⁺ (ES⁺)

[0812] 在氮气、-78℃下, 经 10 min, 将 DIBAL (1M 在 DCM 中, 13.8 mL, 13.8 mmol) 逐滴加至酯 (52) (1.35 g, 4.59 mmol) 的 THF (25 mL) 的经搅拌的溶液中。加热反应混合物至 RT, 然后再冷却至 -78℃, 加入第二份 DIBAL (1M 在 DCM 中, 4.5 mL, 4.5 mmol)。加热反应混合物至 RT, 然后冷却至 0℃, 先后加入水 (5 mL)、MgSO₄。用 DCM 稀释混合物, 过滤除去固体。用 EtOAc、MeOH 和 DCM 洗涤滤饼, 真空蒸发合并的滤液和洗涤液。残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 40g, 25-50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 4-(1-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (53) (0.62 g, 50%) :m/z 253 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0813] 向醇 (53) (0.62 g, 2.46 mmol) 的 DMF (4.0 mL) 溶液一次性加入氢化钠 (60% 矿物油中的分散体, 0.246 g, 6.14 mmol), 在氮气流下经超声处理混合物, 然后于 RT 下搅拌 30 min。冷却生成的黄色悬液至 0℃, 经 10 min 加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (470 mg, 2.46 mmol) 的 DMF (2.0 mL) 溶液。加热反应混合物至 RT, 加入冰醋酸 (1.0 mL)。将混合物倒至 NaHCO₃ 饱和水溶液, 用 EtOAc 萃取。用 Na₂CO₃ 饱和水溶液洗涤有机层, 用水洗涤三次, 用盐水洗涤两次, 然后干燥 (MgSO₄), 真空蒸发, 生成黄色固体。使固体悬浮于 MeOH (20 mL), 超声处理, 经过滤收集不溶性残余物, 先后用 MeOH (10 mL)、乙醚洗涤, 得到呈灰白色固体的 4-(1-(4-硝基萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (54) (0.73 g, 67%) :m/z 424 (M+H)⁺ (ES⁺)。

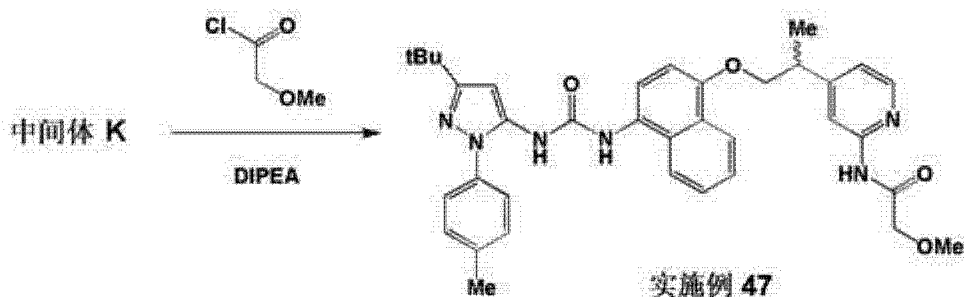
[0814] 使硝基芳烃 (54) (0.61 g, 1.441 mmol) 在 MeOH (20.0 mL)、AcOH (5.0 mL) 和 EtOAc (10.0 mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-立方体 (Thales H-Cube) (1.0 mL·min⁻¹, 45℃, 55 mm, 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。真空蒸发溶剂, 将残余物分配在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 EtOAc 之间。用水和盐水洗涤有机层, 然后干燥, 真空蒸发, 得到 4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (55) (610 mg, 97%) :m/z 394 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0815] 在氮气下, 经 1.5 hr 将 (5) 612 mg, 2.67 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 溶液逐滴加至 CDI (433 mg, 2.67 mmol) 在 DCM (2.0 mL) 中的悬液, RT 下搅拌混合物 1 hr。一次性加入胺 (55) (700 mg, 1.78 mmol) 的 DCM (4.0 mL) 溶液, 搅拌反应混合物 16 hr, 在此期间, 形成沉淀。将混合物溶于 DCM (10 mL) 并经快速柱层析法 (SiO₂, 80g, 0-20% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (56) (590 mg, 50%) :m/z 649 (M+H)⁺ (ES⁺)

[0816] 向氨基甲酸叔丁酯 (56) (0.57 g, 0.88 mmol) 在 DCM (10.0 mL) 中的悬液加入 TFA (5.0 mL), RT 下搅拌生成的深绿色溶液 1 hr。混合物被真空蒸发, 使残余物溶解于 MeOH (10.0 mL) 并经 SCX 俘获和释放, 得到呈红色油的标题化合物中间体 K (488 mg, 98%) :m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0817] 实施例 47 :N-(4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 :

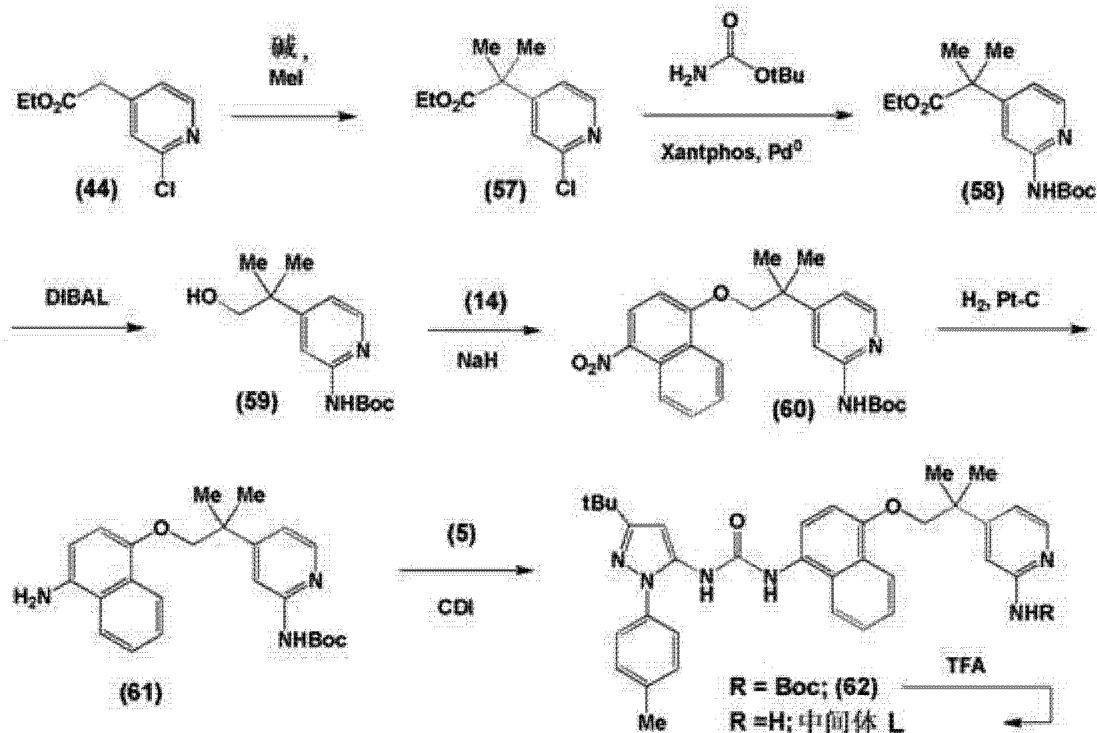
[0818]



[0819] 向中间体 K (58 mg, 0.106 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 的经搅拌的溶液先后加入甲氧基乙酰氯 (9.7 μL , 0.106 mmol)、DIPEA (18.4 μL , 0.106 mmol), RT 下搅拌混合物 1 hr。加入 NH_3 (1% 在 MeOH 中, 3.0 mL) 溶液, 搅拌混合物 30 min, 然后真空蒸发。使残余物经 SCX 俘获和释放, 用 MeCN (5.0 mL) 研磨产物, 先后用 MeCN (5.0 mL)、乙醚 (5.0 mL) 洗涤, 得到呈白色固体的标题化合物 (实施例 47) (32 mg, 48%) : m/z 621 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 1.42 (3H, d), 2.39 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.40 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.21–4.30 (2H, 重叠峰 m), 6.35 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.40–7.47 (3H, 重叠峰 m), 7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.20 (1H, br s), 8.25 (1H, d), 8.55 (1H, br s), 8.75 (1H, d), 9.94 (1H, br s)。

[0820] 中间体 L : 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基丙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0821]



[0822] 在氮气、 -78°C 下, 向 2-(2-氯代基吡啶-4-基)醋酸乙酯 (44) (3.47 g, 17.4 mmol) 的 THF (40 mL) 的经搅拌的溶液一次性加入 KHMDS (36.5 mL, 0.5M 在甲苯中, 18.25 mmol) 溶液, 加热混合物 10 min 至 RT, 然后再冷却至 -78°C , 用甲基碘 (1.14 mL, 18.3 mmol) 处理。加热混合物至 RT, 此期间形成沉淀。冷却混合物至 -78°C , 加入另一份的 KHMDS 溶

液 (36.5 mL, 0.5M 在甲苯中, 18.25 mmol)。加热混合物 10 min 至 RT, 然后再冷却悬液至 -78°C , 加入第二份甲基碘 (1.1 mL, 18.3 mmol)。加热混合物至 RT, 加入氢化钠 (0.730 g, 18.25 mmol), 此温度下搅拌混合物 1 hr, 然后加入第三份的甲基碘 (1.1 mL, 18.3 mmol)。1 hr 后, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 用乙醚萃取混合物。用水和盐水洗涤合并的有机层, 然后干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 100g, 5-10% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 2-(2-氯代吡啶-4-基)-2-甲基丙酸乙酯 (57) (2.81 g, 67%) : m/z 228 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0823] 用氮气吹洗 (57) (2.80 g, 12.3 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (4.32 g, 36.9 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (281 mg, 0.307 mmol)、Xantphos (355 mg, 0.615 mmol) 和碳酸铯 (6.01 g, 18.5 mmol) 在 THF (10.0 mL) 中的混合物, 然后于 65°C 下搅拌 72 hr。冷却混合物至 RT, 用水稀释, 用乙醚萃取。用水和盐水洗涤有机层, 然后干燥, 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 120g, 5-8% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 生成 2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)醋酸乙酯 (58) (1.47 g, 37%) : m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0824] 于 -78°C 、氮气下, 向该酯 (58) (1.43 g, 4.64 mmol) 的 THF (25 mL) 的经搅拌的溶液经 10 min 逐滴加入 DIBAL (18.5 mL, 1M 在 DCM 中, 18.5 mmol) 溶液。加热反应混合物至 RT, 然后冷却至 0°C , 先后加入水 (5.0 mL)、 MgSO_4 。用 DCM 稀释混合物, 并过滤, 连续用 EtOAc、MeOH 和 DCM 洗涤滤饼。合并滤液和洗涤液, 真空蒸发, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 40 g, 25-50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 生成 4-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (59) (1.13 g, 86%) : m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0825] 于 0°C 、氮气下, 向醇 (59) (1.11 g, 4.17 mmol) 的 DMF (10.0 mL) 的经搅拌的溶液一次性加入氢化钠 (350 mg, 8.75 mmol)。加热混合物 30 min 至 RT, 然后超声处理, 用氮气吹洗, 并再冷却至 0°C 。经 5 min 加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (797 mg, 4.17 mmol) 的 DMF (4.0 mL) 溶液, 加热反应混合物至 RT, 30 min 后加入冰醋酸 (1.0 mL)。将反应混合物倒入 NaHCO_3 饱和水溶液, 用 EtOAc 萃取两次。用水和用盐水洗涤合并的有机萃取物三次, 然后干燥 (MgSO_4), 并真空蒸发。残余物自 EtOAc 研磨, 用醚 (20 mL) 洗涤, 得到呈黄色固体的 4-(2-甲基-1-(4-硝基萘-1-基氧基)丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (60) (1.23 g, 64%) : m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

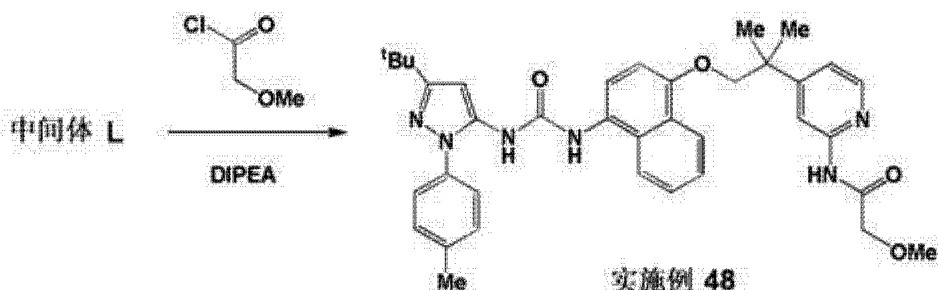
[0826] 使硝基芳烃 (60) (1.15 g, 2.63 mmol) 在 MeOH (40 mL)、AcOH (10 mL) 和 DCM (20 mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-立方体 (Thales H-Cube) ($1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 45°C , 55 mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。真空蒸发溶剂, 使残余物经 SCX 俘获和释放, 得到 4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-甲基丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (61) (1.15 g, 84%) : m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0827] 在氮气下, 经 1.5 hr 将 (5) (760 mg, 3.31 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 溶液逐滴加至 CDI (537 mg, 3.31 mmol) 在 DCM (2.0 mL) 的悬液中, RT 下搅拌该溶液 1 hr。一次性加入萘胺 (61) (1.00 g, 2.21 mmol) 的 DCM (4.0 mL) 溶液, 搅拌该溶液 16 hr, 在此期间生成沉淀。将反应混合物溶于 DCM (10 mL), 经快速柱层析法 (SiO_2 , 80 g, 20-80% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到 4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙烷-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (62) (780 mg, 52%) : m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0828] 向 (62) (780 mg, 1.18 mmol) 在 DCM (10 mL) 的悬液中加入 TFA (8.0 mL), 于 RT 下搅拌生成的深绿色溶液 2 hr。真空蒸发混合物, 将残余物溶于 MeOH (10 mL) 中并经 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物中间体 L (690 mg, 100%) : m/z 563 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0829] 实施例 48 : N-(4-(1-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 :

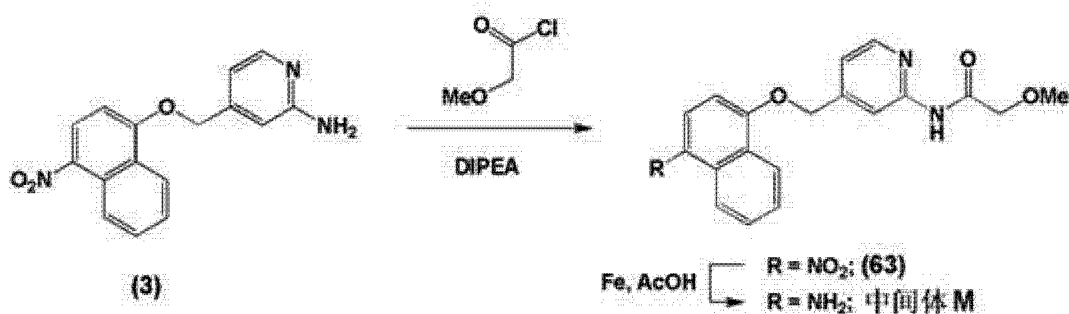
[0830]



[0831] 向中间体 L (52 mg, 0.092 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 溶液先后加入甲氧基乙酰氯 (8.5 μ L, 0.092 mmol)、DIPEA (16. μ L, 0.092 mmol), RT 下搅拌混合物 1 hr。加入 NH₃ (1% 在 MeOH 中, 3.0 mL) 溶液, 搅拌混合物 30 min, 然后真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 12g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到标题化合物实施例 48 (32 mg, 53%) : m/z 635 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (9H, s), 1.50 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.19 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.34 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 8.25 (1H, d), 8.34 (1H, br s), 8.54 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 9.90 (1H, br s)。

[0832] 中间体 M : N-(4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺。

[0833]



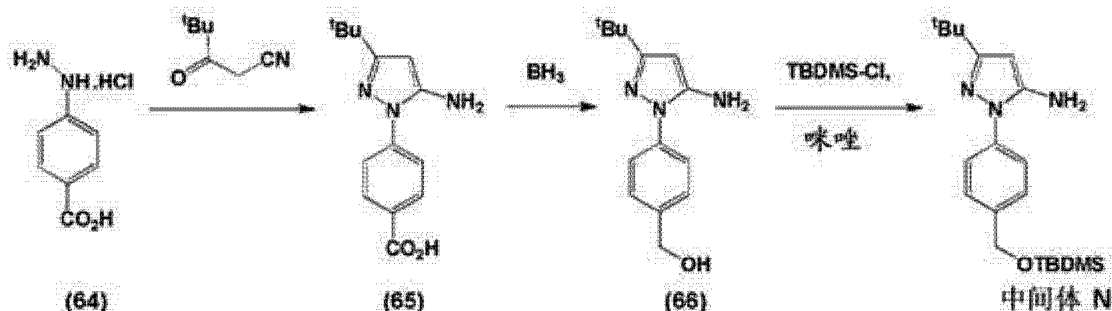
[0834] 在氮气、-5℃下, 经 10 min 将甲氧基乙酰氯 (24.2 mL, 264 mmol) 逐滴加至 stirred suspension of the 胺 (3) (60.0 g, 203 mmol) 在 DCM (300 mL)、THF (450 mL) 和 DIPEA (53.1 mL, 305 mmol) 的混合物中的经搅拌的悬液中。10 min 后, 加热反应混合物至 RT, 在此期间, 生成黑色溶液。30 min 后, 加入 NH₃ 的 MeOH (7M, 30 mL) 溶液, 继续搅拌 1 hr, 在此期间生成沉淀。真空蒸发悬液, 残余物用水 (500 mL) 研磨。过滤收集沉淀, 用水 (300 mL) 和乙醚 (500 mL) 洗涤, 然后 60℃ 下真空干燥, 得到呈黄色固体的 2-甲氧基-N-(4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺 (63) (68 g, 88%) : m/z 368 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0835] 于 50℃ 加热硝基芳烃 (63) (30.0 g, 82.0 mmol) 和铁粉 (22.8 g, 408 mmol) 在

AcOH (300 mL) 中的悬液 1.5 hr, 然后冷却至 RT。将固体碳酸钠分批加至反应混合物中, 直到观察到不再出现泡腾。用乙酸乙酯萃取混合物 (2 x 700 mL), 用碳酸钠饱和水溶液和用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO_4)。真空蒸发, 提供呈褐色固体的标题化合物中间体 M (25.0 g, 77%); m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0836] 中间体 N: 3-叔丁基-1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯基)-1H-吡唑-5-胺。

[0837]



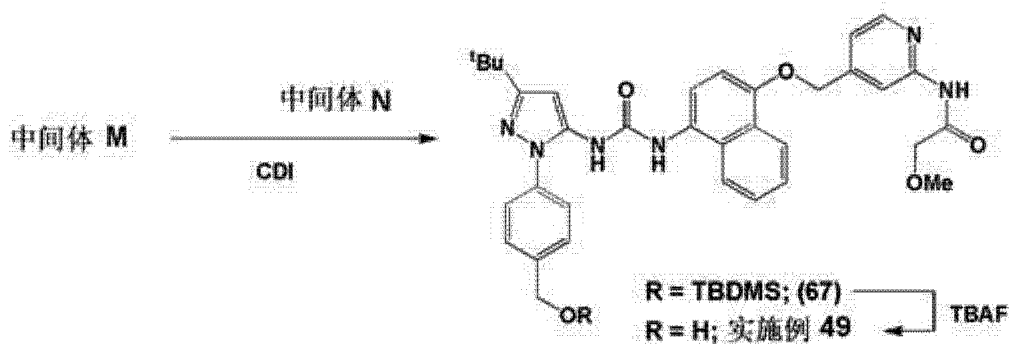
[0838] 向含有浓盐酸 (0.5 mL) 的 4-肼基苯甲酸 (64) (1.00 g, 5.30 mmol) 在 EtOH (20 mL) 中的悬液加入新戊酰乙腈 (0.730 g, 5.83 mmol), 加热混合物至回流 5 hr。RT 下搅拌反应混合物 64 hr, 真空蒸发溶剂。使残余物悬浮于 THF, 加入 LiOH 的水溶液 (1M, 30 mL, 30 mmol), RT 下搅拌混合物 2 hr。真空蒸发除去 THF, 用 AcOH 稀释生成的水溶液, 经 SCX 俘获和释放。合并含有想要的化合物的流分, 真空蒸发。使残余物溶解于 DCM, 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。与乙腈共真空蒸发, 得到呈橙色固体的 4-(5-氨基-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)苯甲酸 (65) (1.50 g, >100% recovery); m/z 260 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+); 258 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-)。

[0839] 于 0°C 下, 向苯甲酸 (65) (1.50 g, 5.7 mmol) 的 THF 的经搅拌的溶液加入硼烷溶液 (2M 在 THF 中, 17.4 mL, 34.8 mmol)。加热反应混合物至 RT, 并搅拌 16 hr。加入另一份的 BH_3 溶液 (2M 在 THF 中, 8.0 mL, mmole), 继续搅拌另外 3 hr。冷却反应混合物至 0°C, 加入 1 M 盐酸猝灭反应。中和溶液, 并萃取进入 EtOAc。用 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤萃取物, 然后干燥, 真空蒸发, 得到 4-(5-氨基-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)苯基)甲醇 (66) (0.64 g, 45%)。

[0840] RT 下, 向苄基醇 (66) (640 mg, 2.61 mmol) 和咪唑 (266 mg, 3.91 mmol) 的 DMF (5.0 mL) 的经搅拌的溶液加入 TBDMS-Cl (590 mg, 3.91 mmol)。3 hr 后, 反应混合物经水稀释, 用 Et_2O 萃取。用盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 然后真空蒸发, 得到标题化合物中间体 N (875 mg, 89%); m/z 360 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0841] 实施例 49: N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺:

[0842]

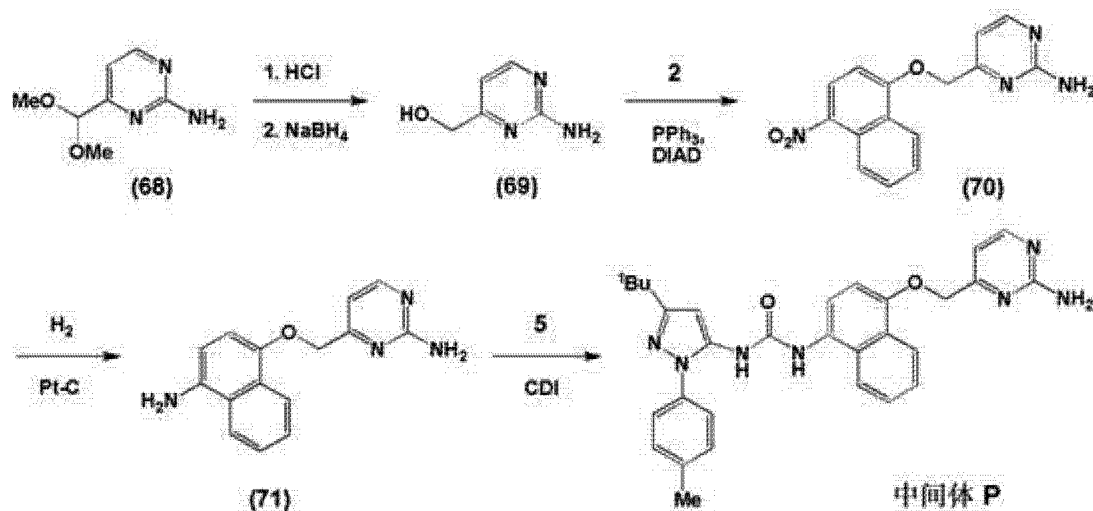


[0843] 经 1hr 将吡啶胺中间体 N (100 mg, 0.278 mmol) 分批加至 CDI (45.1 mg, 0.278 mmol) 在 DCM (0.5 mL) 中的经搅拌的悬液中, RT 下搅拌混合物 16 hr。经 2 hr 逐滴加入中间体 M (47 mg, 0.139 mmol) 的 DCM (0.5 mL) 溶液中, 在另外 2 hr 后, 真空蒸发混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12g, 30–70% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 生成 N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 (67) (42 mg, 20%) :m/z 723 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0844] 在氮气、 -5°C 下, 向甲硅烷基醚 (67) (42 mg, 58 μmol) 的 THF 溶液加入 TBAF 溶液 (1M 在 THF 中, 58 μL , 58 μmol)。加热混合物至 RT, 加入第二份 TBAF (1M 在 THF 中, 58 μL , 58 μmol)。1 hr 后, 用 EtOAc 稀释混合物, 用氯化铵饱和水溶液洗涤。用 EtOAc 萃取含水层, 用水和盐水洗涤合并的有机层, 然后干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 2–6% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化, 得到标题化合物实施例 49 (23 mg, 63%) :m/z 609 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 3.37 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.59 (2H, d), 5.32 (1H, t), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.48 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.54–7.63 (3H, 重叠峰 m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.37 (3H, 重叠峰 m), 8.63 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.02 (1H, br s)。

[0845] 中间体 P: 1-(4-((2-氨基嘧啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲。

[0846]



[0847] 将盐酸 (2M, 207 mL, 414 mmol) 加至 4-(二甲氧基甲基)嘧啶-2-胺 (68) (WO

2007/096764) (14.0 g, 83 mmol) 中, 48℃下加热混合物 16 hr。冷却混合物至 RT 并用固体 Na_2CO_3 中和, pH 7 下生成沉淀。用 EtOAc (300 mL) 稀释悬液, 过滤除去固体。分离有机层, 用 THF 中的 1% MeOH 萃取含水层 (4 x 300 mL)。合并有机物, 干燥, 然后真空蒸发。使残余物 (约 4.0 g) 悬浮于 MeOH (100 mL)、THF (100 mL) 和水 (100 mL) 的混合物, 用 NaBH_4 (1.57 g, 41.4 mmol) 处理。搅拌 1 hr 后, 加入 NaOH 溶液 (1M, 20 mL), RT 下放置混合物 48 hr。蒸发溶剂, 生成黄色固体, 将其分配在水 (50 mL) 和 EtOAc (100 mL) 之间。过滤除去界面处形成的固体, 用 THF (3 x 300 mL) 萃取含水层, 然后干燥, 蒸发, 生成黄色固体。使原料悬浮于 THF (100 mL) 和 MeOH (50 mL), 吸附至硅胶 (20 g) 上, 经柱层析法 (80 g, 15% MeOH 在 DCM 中, 等度洗脱), 生成呈灰白色固体的 (2-氨基嘧啶-4-基) 甲醇 (69) (720 mg, 7%): m/z 126 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

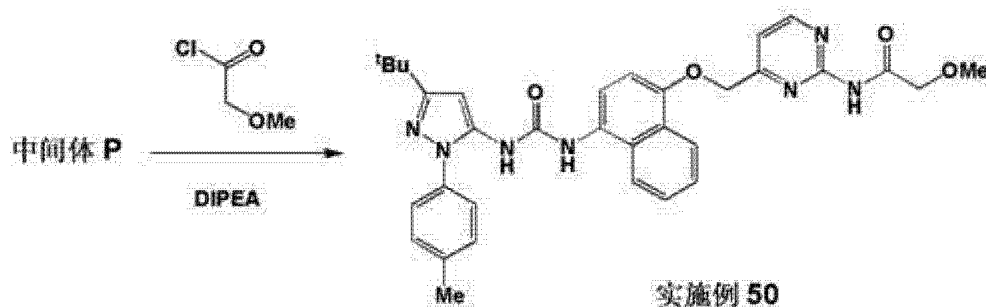
[0848] 在氮气、-50℃下, 将 (69) (700 mg, 3.92 mmol)、4-硝基萘酚 (2) (741 mg, 3.92 mmol) 和 PPh_3 (1.23 g, 4.70 mmol) 在 THF (20 mL) 中的经搅拌的混合物经 5 min 逐滴加入 DIAD (996 μL , 4.70 mmol)。加热混合物至 RT 并搅拌 1 hr, 在此期间, 生成黄色沉淀。搅拌悬液过夜, 真空蒸发挥发物。残余物自 MeOH (50 mL) 中研磨, 过滤收集浅黄色固体, 用乙醚 (50 mL) 洗涤, 生成 4-((4-硝基萘-1-基氧基) 甲基) 嘧啶-2-胺 (70) (1.10 g, 93%): m/z 297 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0849] 使硝基芳烃 (70) (1.10 g, 3.71 mmol) 在 DCM (50 mL) 和 AcOH (40 mL) 混合物中的溶液通过 Thales H-立方体 (Thales H-Cube) (1.0 mL min^{-1} , 55 mm, 10% Pt/C, 40℃, 全氢模式)。生成溶液的 LC-MS 分析表明混合物主要由原料和约 20% 产物组成。真空蒸发除去 DCM, RT 下, 用相同条件使溶液再次还原。真空蒸发挥发物, 生成呈紫色固体的 4-((4-氨基萘-1-基氧基) 甲基) 嘧啶-2-胺 (71) (约 70% 经 LC-MS) (0.90 g, 64% 得率): m/z 267 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0850] 经 1 hr, 将 (5) (980 mg, 4.26 mmol) 的 DCM (4.0 mL) 溶液逐滴加至 CDI (690 mg, 4.26 mmol) 在 DCM (3.0 mL) 中的悬液, RT 下搅拌混合物 2 hr。然后将该溶液逐滴加至萘胺 (71) (900 mg, 2.37 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中, 每加入 1.0 mL 等分试样后, 搅拌反应 1 hr。用 MeOH (20 mL) 猝灭反应, 加入二氧化硅 (20 g), 真空蒸发挥发物。使残余物经柱层析法 (100 g, 50-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化。生成的产物自 DCM (20 mL) 中研磨, 收集固体, 用乙醚 (50 mL) 洗涤, 生成呈紫色固体的标题化合物中间体 P (480 mg, 38%): m/z 523 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0851] 实施例 50: 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) 甲基) 嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺:

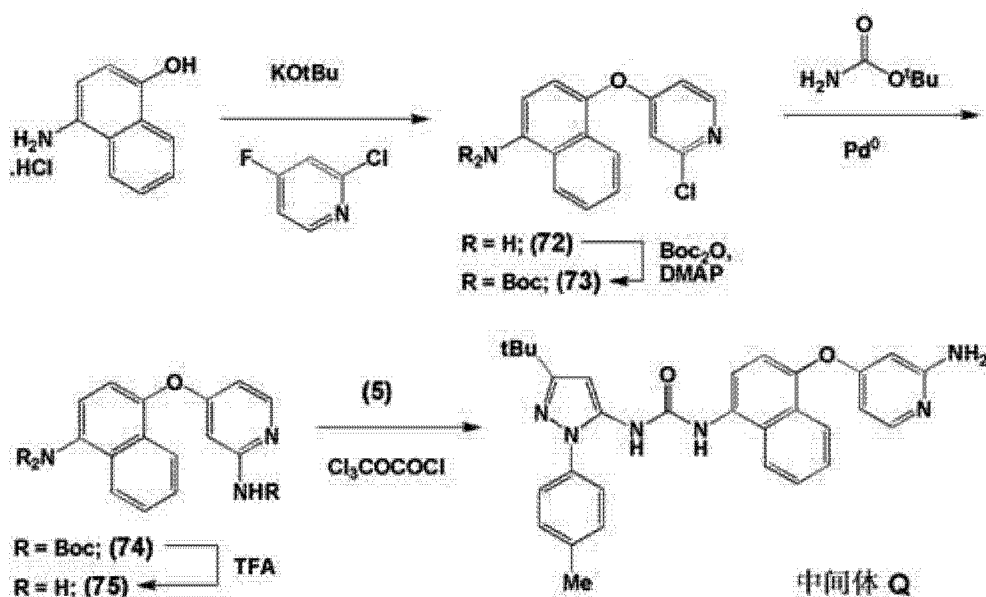
[0852]



[0853] RT 下,先后用甲氧基乙酰氯 (27 μ L, 0.30 mmol)、DIPEA (52 μ L, 0.30 mmol) 处理中间体 P (52 mg, 0.10 mmol) 在 DCM (1.0 mL) 和 DMF (100 μ L) 中的悬液,搅拌混合物过夜。真空蒸发挥发物,使残余物悬浮于 MeOH (2.0 mL) 和 AcOH (2.0 mL) 的混合物中。使悬液在标准条件下经 SCX 俘获和释放。由于只获得回收率低的原料,用 MeOH (50 mL) 萃取 SCX 筒,蒸发溶剂,生成灰白色固体。使其自 MeOH (1.0 mL) 和乙醚 (5.0 mL) 中研磨,生成呈白色固体的标题化合物实施例 50 (12 mg, 19%) :m/z 594 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ :1.27 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (3H, m), 7.60 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.36 (1H, m), 8.59 (1H, br s), 8.68 (1H, d), 8.80 (1H, br s), 10.44 (1H, br s).

[0854] 中间体 Q :1-(4-(2-氨基吡啶-4-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[0855]



[0856] -20℃下,向 2-氯-4-氟代吡啶 (1.26 g, 9.58 mmol) 和 4-氨基-1-萘酚盐酸盐 (750 mg, 3.83 mmol) 的 NMP (40 mL) 的经搅拌的溶液加入叔丁醇钾 (1.290 g, 11.50 mmol)。加热反应混合物至 RT, 2.5 hr 后,反应混合物经水 (100 mL) 稀释,用 EtOAc 萃取 (100 mL, 然后 2 x 80 mL)。用盐水 (150 mL) 洗涤合并的有机萃取物,干燥并真空蒸发。粗产物经 SCX 俘获并释放,真空除去溶剂,生成呈褐色固体的 4-(2-氯代吡啶-4-基氧基)萘-1-胺 (72) (1.02 g, 92%) :m/z 271 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0857] 0℃下,向 (72) (1.02 g, 3.76 mmol) 的 THF (30 mL) 的经搅拌的溶液加入 DMAP (0.034 g, 0.282 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (0.904 g, 4.14 mmol), 0℃下搅拌反应混合物 30 min, 然后于 RT 下搅拌 1.5 hr。冷却混合物至 0℃, 加入另一等份的二碳酸二叔丁酯 (0.904 g, 4.14 mmol), 0℃下继续搅拌 15 min, 然后于 RT 下搅拌 16 hr。反应混合物经水 (40 mL) 稀释,用 EtOAc 萃取 (2 x 40 mL)。用盐水 (75 mL) 洗涤合并的有机萃取物,干燥并真空蒸发。粗原料经快速柱层析法 (SiO₂; 80 g, 0-40% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱) 纯化,生成呈紫色固体的氨基甲酸 4-(2-氯代吡啶-4-基氧基)萘-1-N, N-二-叔丁酯 (73) (892 mg, 48%) : m/z 471 (M+H)⁺ (ES⁺).

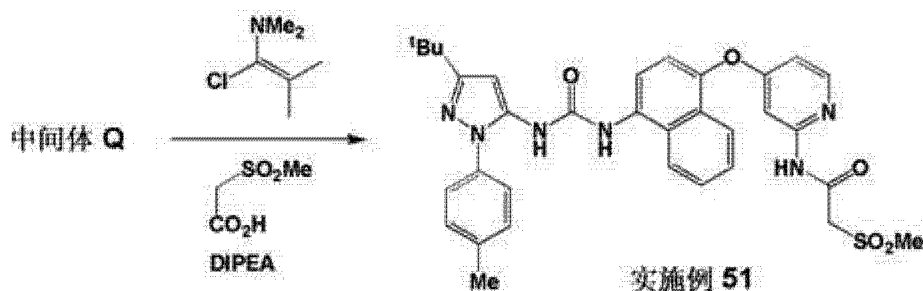
[0858] 使氯代吡啶 (73) (892 mg, 1.89 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (666 mg, 5.68 mmol)、碳酸铯 (926 mg, 2.84 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg, 0.047 mmol) 和 XantPhos (55 mg, 0.095 mmol) 悬浮于 THF (10 mL)。用氮气吹洗反应混合物, 然后回流下加热 15 hr。冷却混合物至 RT, 用水 (35 mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取 (35 mL, 25 mL)。用盐水 (50 mL) 洗涤合并的有机萃取物, 干燥并真空蒸发。粗原料经快速柱层析法 (SiO_2 ; 80 g, 0–30% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 生成呈白色固体的 4-(4-(N,N-二-叔丁基氨基甲酰基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (74) (289 mg, 28%); m/z 552 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0859] 0℃下, 向双氨基甲酸叔丁酯 (74) (289 mg, 0.524 mmol) 的 DCM (8.0 mL) 的经搅拌的溶液加入 TFA (4.0 mL)。搅拌生成的混合物, 加热至 RT。5 hr 后, 真空除去挥发物, 将残余物溶于 MeOH (5 mL), 经 SCX 俘获和释放。真空除去溶剂, 得到呈褐-橙色油的 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺 (75) (116 mg, 85%); m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0860] 向 (5) (206 mg, 0.900 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液加入 NaHCO_3 饱和水溶液 (14 mL)。剧烈搅拌混合物, 冷却至 0℃, 一次性加入氯代甲酸三氯甲酯 (0.326 mL, 2.70 mmol)。0℃下剧烈搅拌反应混合物另外 80 min。分离各层, 干燥有机层, 真空蒸发, 高真空下干燥生成的橙色油另外 30 min。将生成的粗异氰酸酯溶于 THF (6.0 mL) 并在氮气、0℃下保持。0℃下, 向 (75) (116 mg, 0.462 mmol) 和 DIPEA (241 μL , 1.385 mmol) 的 THF (3.0 mL) 的经搅拌的溶液加入以上制备的异氰酸酯的一份溶液 (2.0 mL, 0.30 mmol), 剧烈搅拌生成的混合物, 加热至 RT。将另外两份异氰酸酯溶液加至反应混合物, 第一份在 1.5 hr 后 (1.0 mL, 0.15 mmol), 第二份在 3.5 hr 后 (0.50 mL, 0.075 mmol) 加入。在另外 20 hr 后加入水 (30 mL), 用 EtOAc 萃取混合物 (2 x 30 mL)。用盐水 (50 mL) 洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 ; 12 g, 25–100% [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈棕色油的标题化合物中间体 Q (127 mg, 49%); m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0861] 实施例 51: N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡啶-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基) 乙酰胺:

[0862]

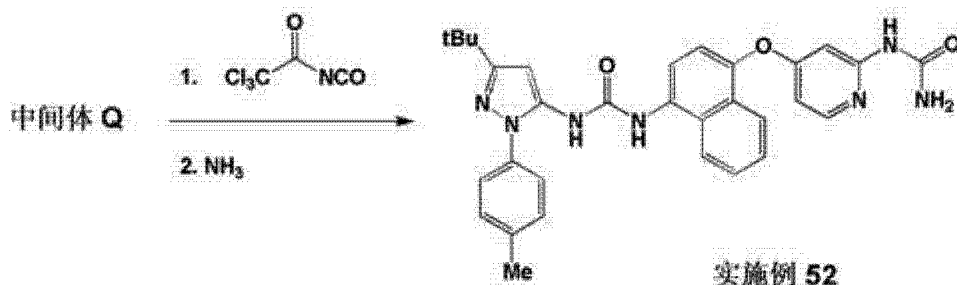


[0863] 氮气下, 向甲烷磺酰基乙酸 (40 mg, 0.29 mmol) 在 DCM (2.0 mL) 中的悬液加入 1-氯-N,N,2-三甲基丙烯胺 (48 μL , 0.37 mmol), RT 下搅拌混合物 2 hr。将生成的混合物加至中间体 Q (37 mg, 0.07 mmol) 和 DIPEA (51 μL , 0.29 mmol) 的 DCM (2.0 mL) 溶液中, RT 下继续搅拌 3 hr。用 MeOH (3.0 mL) 中的 1% NH_3 处理反应混合物 45 min, 然后真空蒸发。使残余物经 SCX 俘获和释放, 然后经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, 0–70% [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色粉末的标题化合物实施例 51 (13 mg, 28%); m/z 627 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.10 (3H,

s), 4.36 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 7.33–7.38 (3H, 重叠峰 m), 7.47 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.85 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.91 (1H, br s), 9.23 (1H, br s), 10.96 (1H, br s)。

[0864] 实施例 52: 4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲:

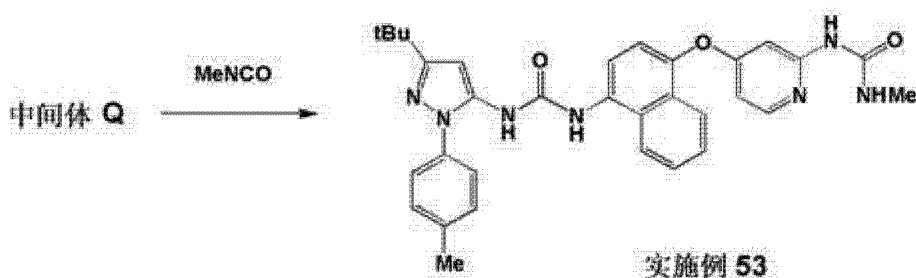
[0865]



[0866] 0℃、氮气下,向中间体 Q (50 mg, 0.099 mmol) 的无水吡啶 (1.5 mL) 溶液加入异氰酸三氯乙酰酯 (15 μL, 0.12 mmol), 30 min 后, 0℃下, 加热反应混合物至 RT。24 hr 后, 加入另一份异氰酸三氯乙酰基酯 (29 μL, 0.25 mmol), 42 hr 后, 加入 MeOH (2.0 mL) 中的 1% NH₃ 猝灭反应。在另外 30 min 后, 真空蒸发生成的混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 12 g, [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 0–75%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 52 (7 mg, 13%): R^t 2.21 min (方法 2); m/z 550 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.41 (1H, s), 6.52 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.45–7.47 (2H, m), 7.54–7.61 (1H, m), 7.62–7.67 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.81 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.15 (1H, s)。

[0867] 实施例 53: 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲:

[0868]

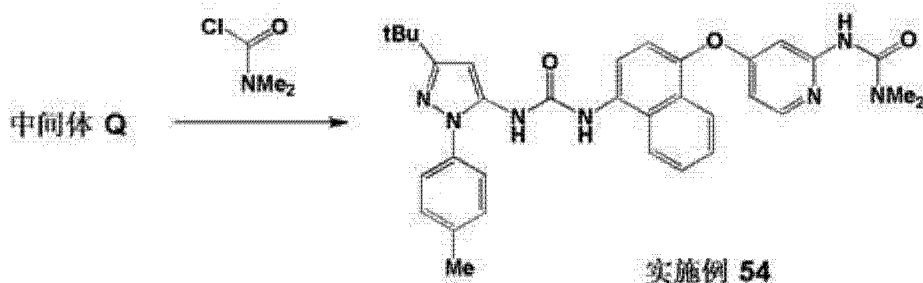


[0869] 向中间体 Q (50 mg, 0.099 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液加入异氰酸甲酯 (50 μL, 0.806 mmol), RT 下保持混合物 24 hr。加入另外份的异氰酸甲酯 (150 μL, 0.26 mmol) 和吡啶 (0.5 mL), RT 下保持反应混合物 96 hr, 然后分配在 DCM (30 mL) 和 NaHCO₃ 饱和水溶液 (10 mL) 之间。分离含水层, 用 DCM (10 mL) 萃取。干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄), 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 12 g, MeOH 在 DCM 中, 0–10%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物实施例 53 (12 mg, 21%): R^t 5.24 min (方法 1 basic); m/z 564 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, d), 6.40 (1H,

s), 6.54 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.88 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.76 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.11 (1H, s)。

[0870] 实施例 54 :3-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-1,1-二甲基脲:

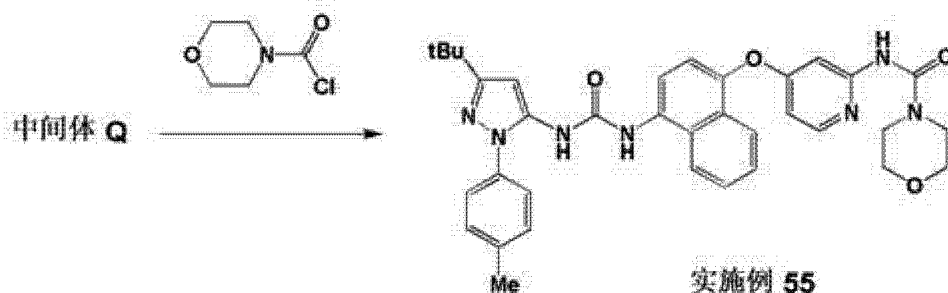
[0871]



[0872] 向中间体 Q (50 mg, 0.099 mmol) 和 DIPEA (34 μL , 0.20 mmol) 的无水吡啶 (1.5 mL) 溶液加入二甲基氨基甲酰氯 (18 μL , 0.20 mmol), RT 下保持反应混合物 64 hr。加入 MeOH (2.0 mL) 中的 1% NH_3 猝灭反应, 30 min 后, 真空蒸发生成的混合物。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, MeOH 在 DCM 中, 0-5%, 梯度洗脱; 然后 SiO_2 , 4 g, [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 50-90%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈灰白色固体的标题化合物实施例 54 (5 mg, 8%); R^t 5.15 min (方法 1 basic); m/z 578 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.86 (6H, s), 6.41 (1H, s), 6.67 (1H, br s), 7.32 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.58 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.84 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.09-8.13 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.00 (1H, br s), 9.15 (1H, s)。

[0873] 实施例 55 :N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺:

[0874]

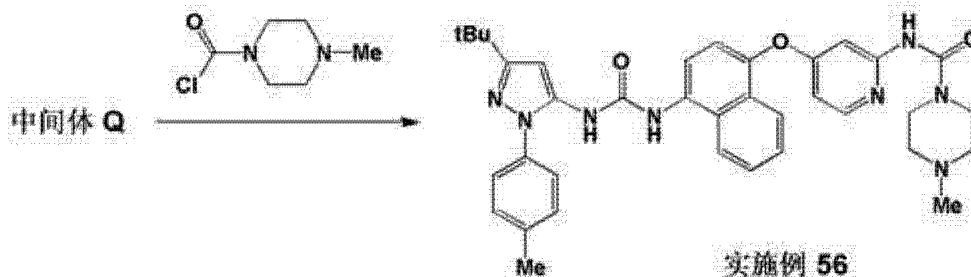


[0875] 在氮气、0℃下, 向中间体 Q (50 mg, 0.099 mmol) 和 DIPEA (52 μL , 0.30 mmol) 的无水吡啶 (1.5 mL) 溶液逐滴加入吗啉-4-羰基氯 (14 μL , 0.12 mmol)。于 0℃ 保持反应混合物 15 min, 经 4 hr 加热至 40℃, 然后 RT 下放置 20 hr。再加热反应混合物 3 hr 至 40℃, 然后加入 MeOH (2.0 mL) 中的 1% NH_3 猝灭。45 min 后, 真空蒸发生成的混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 12 g, [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 0-80%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈浅褐色粉末的标题化合物实施例 55 (16 mg, 25%); R^t 2.18 min (方法 2); m/z 620 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.36 (4H, t), 3.53 (4H, t), 6.41 (1H, s), 6.61 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.34-7.41 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.55-7.59

(1H, m), 7.63–7.68 (1H, m), 7.84 (1H, dd), 7.96 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.80 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.25 (1H, s)。

[0876] 实施例 56 :N-(4-((4-(3-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺 :

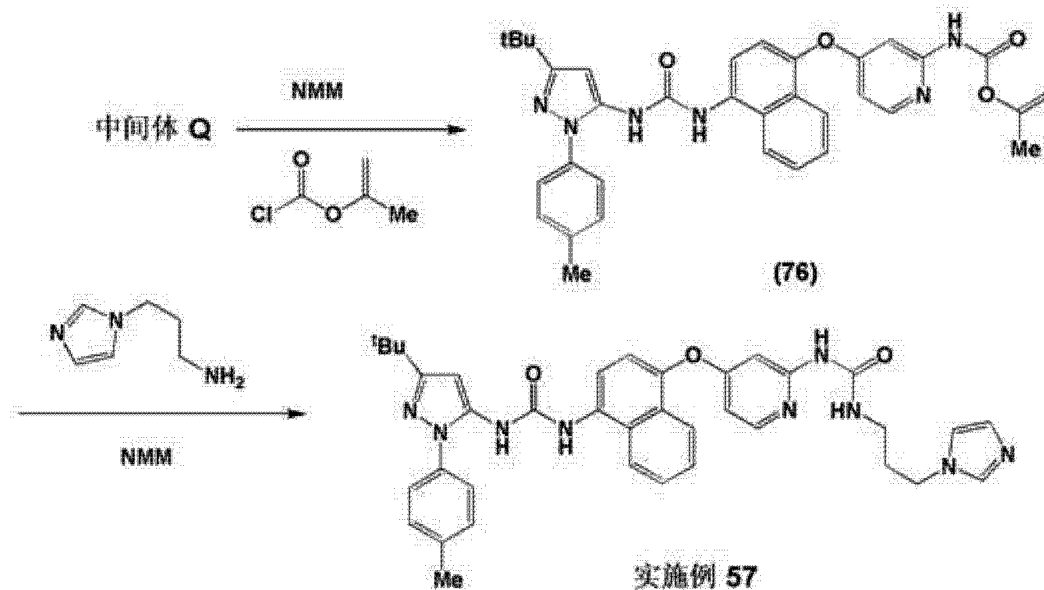
[0877]



[0878] 向中间体 Q (70 mg, 0.138 mmol) 和 DIPEA (120 μ L, 0.691 mmol) 的无水吡啶 (1.5 mL) 溶液加入 4-甲基哌嗪-1-羧基氯盐酸盐 (138 mg, 0.691 mmol), RT 下保持混合物 64 hr。加入 MeOH (2.0 mL) 中的 1% NH_3 猝灭反应, 30 min 后, 真空蒸发生成的混合物, 将残余物溶于 EtOAc。用水和盐水洗涤有机溶液, 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , [7% NH_3 在 MeOH 中] 在 DCM 中, 0–5%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈浅褐色固体的标题化合物实施例 56 (28 mg, 31%) : R^t 5.15 min (方法 1 basic) ; m/z 633 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.23 (4H, t), 2.40 (3H, s), 3.37 (4H, t), 6.41 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.84 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.07–8.11 (2H, m), 8.79 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.19 (1H, s)。

[0879] 实施例 57 :N-(3-(咪唑-1-基)丙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲 :

[0880]

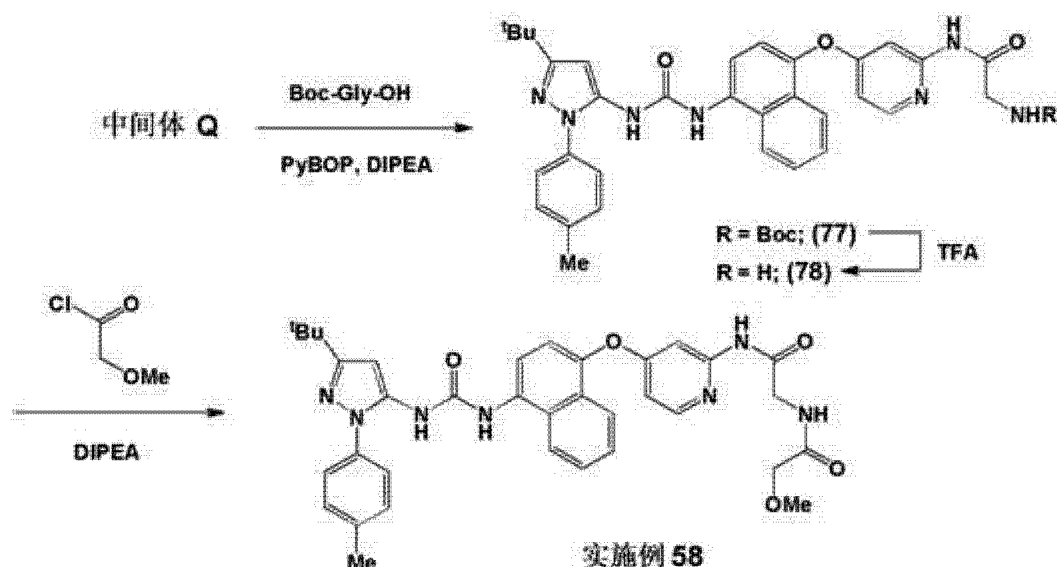


[0881] -78°C 下, 向中间体 Q (1.1 g, 2.2 mmol) 和 N-甲基吗啉 (290 μ L, 2.6 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液逐滴加入氯甲酸丙-1-烯-2-基酯 (prop-1-en-2-yl carbonochloridate)

(280 μ L, 2.6 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液, 一旦完成加入, 就加热混合物至 RT。16 hr 后, 加入另一份 N-甲基吗啉 (290 μ L, 2.6 mmol), 冷却反应混合物至 -78°C , 加入氯甲酸丙-1-烯-2-基酯 (280 μ L, 2.6 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液。RT 下保持反应混合物另外 2 hr, 然后加入 MeOH (7 M, 4.0 mL) 中的 NH_3 猝灭。1 hr 后, 用 EtOAc (30 mL) 稀释生成的混合物, 经水 (30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 然后干燥并真空蒸发。用乙酸乙酯 (20 mL) 研磨残余物, 并经快速柱层析法 (SiO_2 , EtOAc 在 DCM 中, 20-50%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈灰白色固体的 4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (76) (0.60 g, 84%, 经 HPLC 纯化, 40%) R^t 2.78 min (方法 2); m/z 591 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 589 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)。

[0882] 向 (76) (50 mg, 85 μ mol) 和 N-甲基吗啉 (1.0 μ L, 9 μ mol) 的 THF (5.0 mL) 溶液加入 3-(1H-咪唑-1-基)丙烷-1-胺 (10.6 mg, 85 μ mol), 加热反应混合物 16 hr 至 55°C 。真空蒸发生成的混合物, 残余物经快速柱层析法 (SiO_2 , 4 g, MeOH 在 DCM 中, 2-5%, 梯度洗脱, 然后 SiO_2 , 12 g, 4% [1% NH_3 在 MeOH 中] 在 DCM 中, 等度洗脱) 纯化, 得到呈紫色固体的标题化合物实施例 57 (9 mg, 16%) : R^t 5.37 min (方法 1 basic); m/z 658 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (9H, s), 1.85 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.95 (2H, m), 6.40 (1H, s), 6.56 (1H, dd), 6.86 (1H, t), 6.89 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.57 (1H, m), 7.60 (1H, t), 7.64 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.06-8.10 (3H, 重叠峰 m), 8.77 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0883] 实施例 58 : N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-(2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙酰胺) :
[0884]



[0885] 于 0°C 、氮气下, 向 2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸 [Boc-Gly-OH] (415 mg, 2.37 mmol)、PyBOP (1.23 g, 2.37 mmol) 和 DIPEA (413 μ L, 2.37 mmol) 在无水 DMF (12 mL) 中的混合物加入中间体 Q (300 mg, 0.592 mmol), 加热混合物 16 hr 至 50°C 。冷却生成的混合物至 RT, 并分配在 EtOAc (60 mL) 和 NaHCO_3 饱和水溶液 (80 mL) 之间。用 EtOAc (60 mL) 萃取含水层, 用盐水洗涤合并的有机萃取物 (80 mL), 干燥并真空蒸发。残余物经快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 40 g EtOAc 在异己烷中, 0-65%, 梯度洗脱), 得到呈紫色固体的 2-(4-(4-(3-(3-叔

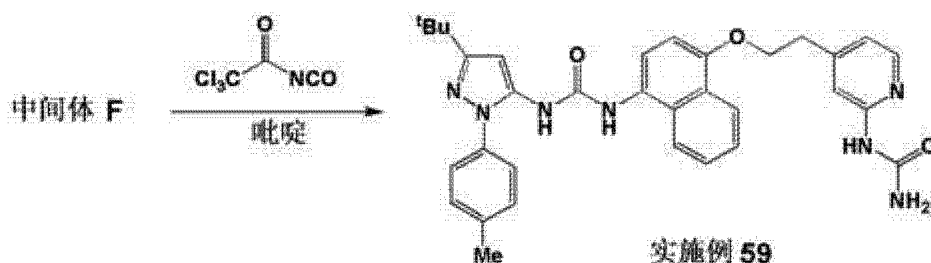
丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (77) (197 mg, 92% 纯度, 46%); R^t 2.65 min (方法 2); m/z 664 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0886] 于 0℃、氮气下,向氨基甲酸酯 (77) (187 mg, 92% 纯, 0.259 mmol) 的无水 DCM (6.0 mL) 的经搅拌的溶液加入 TFA (2.0 mL), 0℃ 下保持反应混合物 20 min, 然后加热 3 hr 至 RT。真空蒸发生成的混合物, 残余物经 SCX 俘获和释放纯化, 得到呈褐色固体的 2-氨基-N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)乙酰胺 (87) (130 mg, 87%); R^t 1.82 min (方法 2); m/z 564 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0887] 在氮气、0℃ 下,向 (78) (35 mg, 62 μmol) 和 DIPEA (43.3 μL, 248 μmol) 的无水 THF (2.5 mL) 溶液加入 2-甲氧基乙酰氯 (17.0 μL, 186 μmol), 0℃ 下保持反应混合物 15 min, 然后加热至 RT。1.75 hr 后,通过加入 MeOH (2.0 mL) 中的 1% NH₃ 溶液猝灭反应, RT 下保持生成的混合物 1 hr, 然后真空蒸发。使残余物经 SCX 俘获和释放, 将这样得到的粗产物经快速柱层析法 (SiO₂, 12 g, [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 25-100%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈浅褐色固体的标题化合物实施例 58 (14 mg, 34%); R^t 2.28 min (方法 2); m/z 636 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.28 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.90 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.92 (1H, t), 7.96 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.82 (1H, br s), 9.14 (1H, br s), 10.59 (1H, br s)。

[0888] 实施例 59: 4-(2-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-3-(吡啶-2-基)脲:

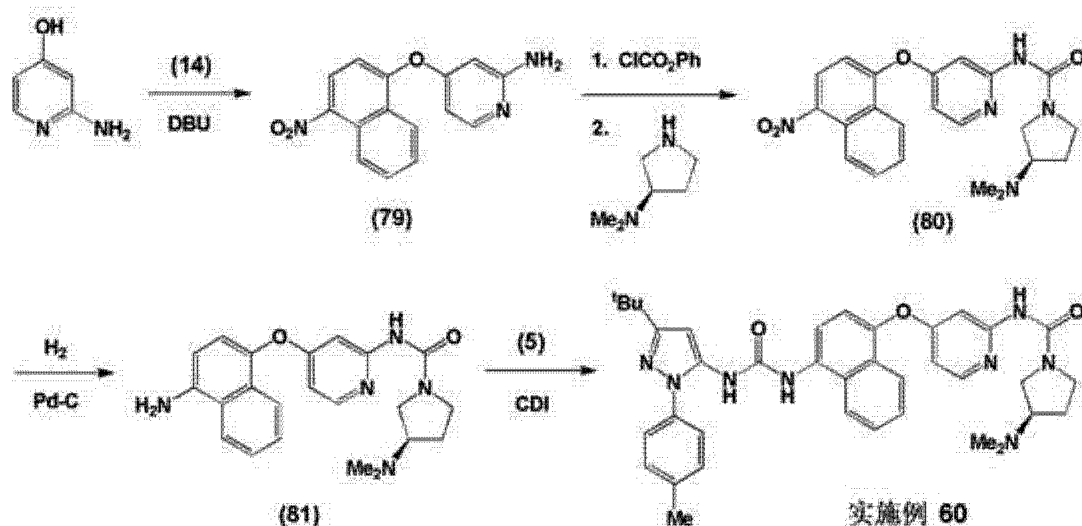
[0889]



[0890] 向中间体 F (50 mg, 0.094 mmol) 的吡啶 (1.0 mL) 溶液加入异氰酸三氯代乙酰酯 (12 μL, 0.103 mmol), RT 下搅拌混合物直到经 LC-MS 判断完成。真空蒸发溶剂, 生成的残余物经 SCX 俘获并释放, 然后自 DCM (10 mL) 研磨, 生成呈灰白色固体的标题化合物实施例 59 (25 mg, 44%); m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.12 (2H, t), 4.35 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.94-6.99 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.33-7.35 (2H, m), 7.41-7.50 (5H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.09-8.13 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.08 (1H, s)。

[0891] 实施例 60: (R)-N-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺:

[0892]



[0893] 向 2-氨基吡啶-4-醇 (53.9 g, 489 mmol) 在 MeCN (500 mL) 中的经搅拌的悬液经 30 min 逐滴加入 DBU (102 mL, 678 mmol)。RT 下保持生成的溶液 30 min, 然后经 50 min 逐滴用 1-氟-4-硝基萘 (14) (72.0 g, 377 mmol) 的乙腈 (400 mL) 溶液处理。RT 下搅拌反应混合物过夜, 然后加热 2 h 至 50℃。去掉加热, 用水 (600 mL) 小心稀释经搅拌的混合物, 之后经 2 hr 冷却至 RT, 然后进一步冷却至 0℃。通过过滤收集这样制备的黄色沉淀, 相继用水和乙腈 (1:1, 2 x 100 mL) 的混合物, 然后用水 (500 mL) 洗涤, 生成呈黄色固体的 4-(4-硝基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺 (77) (76.0 g, 70%); m/z 283 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0894] 向 (77) (200 mg, 0.71 mmol) 和 Et₃N (0.20 mL, 1.42 mmol) 的无水 THF 溶液加入氯甲酸苯基酯 (98 μL, 0.78 mmol), RT 下保持反应混合物 1 hr。将一份 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (270 μL, 2.13 mmol) 加至该混合物, 于 RT 下 15 hr 后, 加入第二份 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (100 μL, 0.79 mmol), RT 下保持混合物另外 1 hr。将生成的混合物分配在 NH₄Cl (10 mL) 水溶液和 DCM (10 mL) 之间, 分离含水层, 用 DCM 萃取 (3 x 10 mL)。干燥并真空蒸发合并的有机萃取物。残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 40 g, [5% MeOH 在 DCM 中] 在 DCM 中, 0-100%, 梯度洗脱, 然后, 10% [2% NH₃ (7M 在 MeOH 中) 在 MeOH 中] 在 DCM 中纯化, 等度洗脱, 最终, 30% MeOH 在 DCM 中, 等度洗脱), 得到呈黄色/褐色固体的 (R)-3-(二甲基氨基)-N-(4-(4-硝基萘-1-基氧基) 吡啶-2-基) 吡咯烷-1-甲酰胺 (78) (250 mg, 81%); R^t 1.54 min (方法 2); m/z 422 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0895] 经通过 Thales H-立方体 (Thales H-Cube) (1.0 mL min⁻¹, 25℃, 70 mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式), 氢化含有 AcOH (4 滴) 的 (78) (250 mg, 0.593 mmol) 的 MeOH 溶液 (40 mL), 然后真空蒸发。将粗产物分配在 DCM (20 mL) 和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 之间, 分离有机层, 用盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥, 真空蒸发, 得到呈绿色非晶形固体的 (R)-N-(4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基) 吡咯烷-1-甲酰胺 (79) (200 mg, 78%, 90% pure); R^t 1.13 min (方法 2); m/z 392 ($M+H$)⁺ (ES^+), 其直接用于下一步骤。

[0896] 向 CDI (100 mg, 0.370 mmol) 的无水 DCM (1.0 mL) 溶液经 20 min 分批加入 (5) (85 mg, 0.370 mmol), RT 下保持生成的溶液 2.5 hr。将一部分该溶液 (0.70 mL) 加至 (79) (100 mg, 0.255 mmol) 的 DCM (1.0 mL) 溶液中, RT 下保持混合物 18 hr。通过加入 MeOH (3.0 mL) 猝灭反应, 真空蒸发混合物。残余物经快速柱层析法 (SiO₂, 4 g, [5% NH₃ (7M 在 MeOH 中) 在

DCM 中] 在 DCM 中, 0-100%, 梯度洗脱) 纯化, 得到呈褐色玻璃的标题化合物实施例 60 (52 mg, 30%); R^t 4.92 min (方法 1 基本的); m/z 647 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.58 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.58 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.60 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.44-7.47 (3H, 重叠峰 m), 7.56 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.08 (1H, d), , 8.10 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.12 (1H, s)。

[0897] 生物学部分

[0898] 定义

[0899] “抑制”指正常观察的生物学活性的水平的下降。下降可为部分的或完全的, 即生物学活性可能下降, 但仍存在, 或者可能下降到完全被有效阻断的这样的程度。

[0900] “竞争性抑制”指其中底物和抑制剂不能同时结合到酶的抑制作用。这通常源自对还结合有底物的酶的活性部位具有亲和性的抑制剂; 底物和抑制剂为到达酶的活性部位而竞争。这类抑制作用可能被足够高浓度的底物即, 通过使抑制剂退出竞争 (out-competing) 所克服。竞争性抑制剂在结构上经常类似于真正的底物。

[0901] “非竞争性抑制”指其中的抑制剂只结合至底物-酶复合体的抑制。在非竞争性抑制中, 最高速度 (V_{max}) 和结合效率 (K_m) 两者均下降。

[0902] “混合性抑制”指其中的抑制剂可与酶的底物同时结合至酶的抑制。然而, 抑制剂的结合影响底物的结合, 反之亦然。增加底物浓度会降低但不会解决这类抑制。尽管混合类型的抑制剂可能结合于活性部位, 但该类型的抑制通常源自其中的抑制剂结合至酶的不同部位的变构效应。结合至该变构部位的抑制剂改变酶的构型 (即, 三级结构或三-二位形状), 以至底物对活性部位的亲合性下降。

[0903] “非竞争性抑制”指混合性抑制的形式, 其中抑制剂对酶的结合减少其活性, 但不影响底物的结合。因此, 抑制的程度只取决于抑制剂的浓度。

[0904] “流感”指 A、B 或 C 毒株的流感病毒的病毒感染引起的疾病。

[0905] “感染”指体内的寄生有机体的生长。仅接触或进入寄生有机体体内只是感染的第一个步骤。针对本专利申请的目的, “寄生有机体”包括“病毒”。

[0906] 实验方法和结果

[0907] 人磷酸化激酶芯片

[0908] 使 75-T 烧瓶中的 BEAS2B 细胞 (人支气管上皮细胞, ATCC) 感染 H1N1 (毒株 A (Strain A)/PR/8/34, HPA, Salisbury, UK) 的 2 MOI (感染多重度 2), 并于 37°C 培养 2 hr。用 PBS 漂洗细胞并经刮擦收集。用 Proteome Profiler™ 试剂盒提供的细胞溶解缓冲液、人磷酸化激酶芯片 (human phosphor kinase array) (R&D Systems), 按照说明, 制备细胞提取物。将芯片膜与稀释的细胞提取物一起孵化过夜, 然后用检测抗体合剂 A 孵化 2 hr, 用链霉抗生物素- HRP 孵化另外 30 min。通过暴露于化学发光试剂, 使磷酸化激酶可视化, 并经图像分析仪获取图像。用图像分析仪计算各斑点的密度, 并将该值表示为无治疗和流感治疗之间的比。评价全部 46 个磷酸化激酶和转录因子。

[0909] HCK 酶试验

[0910] 采用供体和受体荧光团 (Z'-LYTE, Invitrogen) 标记的合成肽, 经荧光共振能量

转移 (FRET) 确定化合物的酶抑制活性。RT 下, 将 HCK 酶 (Invitrogen) 与测试化合物一起孵化 2 hr。然后将 FRET 肽 (Z' -LYTE™ 试剂盒 - 酪氨酸 2 肽; 2 μ M) 和 15 μ M ATP 溶液加至酶 / 化合物混合物, 并孵化 1 hr。加入显影剂后, 孵化混合物 1 小时, 通过用微量滴定板读出仪 (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific) 检测荧光水平完成试验方案。

[0911] p38 α 和 c-Src 酶试验

[0912] 还采用如上所示的 Z' -LYTE 系统 (Invitrogen) 确定化合物的酶抑制活性。对于 p38 MAPK α (MAPK14; Invitrogen), 通过确定下游分子 MAPKAP-K2 的活化 / 磷酸化, 直接评估酶活性。在 RT 下, 使 p38 MAPK α 蛋白与其失活靶标 MAPKAP-K2 (Invitrogen) 和化合物混合 2 hr。然后将作为 MAPKAP-K2 的磷酸化靶标的 FRET 肽 (Z' -LYTE™ 试剂盒 - Ser/Thr 4 肽; 2 μ M) 和 ATP (10 μ M) 加至酶 / 化合物混合物中, 并孵化 1 hr。然后, 对于 c-SRC 试验, 将 FRET 肽 (Z' -LYTE™ 试剂盒 - 酪氨酸 2 肽; 2 μ M) 和 200 μ M ATP 溶液加至 c-Src 酶 (Invitrogen) / 化合物混合物中并孵化 1 hr。

[0913] 加入显影剂后, 将该混合物孵化 1 hr, 通过用微量滴定板读出仪 (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific) 检测荧光水平完成试验方案。

[0914] 流感介导的 CPE 试验

[0915] 在含 1.5 μ g/mL TPCK 处理过的胰蛋白酶的无 FCS 培养基中, 用流感 (H1N1A/PR/8/34, HPA, Salisbury, UK), 以 0.1 MOI 感染 MDCK (犬肾传代 ((Madin-Darby canine kidney))) 细胞, 并于 37°C 培养 1 hr 以便吸附。然后用 PBS 洗涤细胞, 加入的新鲜培养基并培养细胞 2 天 (44-56 hr)。其中将适当的细胞与化合物一起预培养 2 hr, 然后在冲洗病毒后再次加入。然后用 10% FCS DMEM 洗涤细胞, 并在含有 0.25 mg/mL MTT 的 10% FCS DMEM 中培养 2 hr。然后除去培养基, 将 200 μ L DMSO 加至各孔, 在读取 550 nm 下的吸光率前, 轻轻摇晃培养板 1 hr。

[0916] 计算各孔的百分抑制率, 与赋形剂相比较。自化合物的连续稀释液产生的浓度 - 响应曲线计算 IC₅₀ 值。

[0917] 体内试验: 流感病毒在小鼠肺中的繁殖

[0918] 首先将小鼠 (n=6 只每组) 暴露于卷烟烟气 14 天 (每天 3 次)。在第 15 天, 对小鼠鼻内给予流感 (H3N1 Memphis 71)。第 14、15、16、17 和 18 天, 每天一次气管内给予小鼠 2 μ g 实施例化合物或其赋形剂。第 18 天, 处死动物, 检查肺, 采用空斑测定评估病毒滴度。

[0919] 为进行空斑测定, 将系列稀释液加至细胞的近汇合单层。开始感染一小时后, 用可凝结的熔融琼脂糖覆盖该单层, 用流感病毒孵化细胞。然后将细胞固定在甲醛中, 随后用染料染色。计算空斑, 用空斑形成单位 (pfu) 确定滴度。

[0920] MTT 试验 (MDCK 细胞)

[0921] 在含有 1.5 μ g/mL TPCK 处理过的胰蛋白酶的无 FCS 培养基中, 将 MDCK 细胞与所述化合物一起培养 54 hr。然后用 10% FCS DMEM 洗涤细胞, 并在含有 0.25 mg/mL MTT 的 10% FCS DMEM 中培养 2 hr。然后除去培养基, 将 200 μ L DMSO 加至各孔, 在读取 550 nm 下的吸光率前轻轻晃动培养板 1 hr。

[0922] RNA 干扰

[0923] 将 BEAS2B 细胞 (ex, ATCC) 接种到 24 孔板。用 Lipofectamine LTX (Invitrogen) 将两份 HCK siRNAs (Invitrogen Ltd., Paisley, UK), 各 100 nM, 转染到细胞中。将 siRNAs

(各 12 μ L, 100 mM 储备液) 加至 LHC 基础培养基 (1200 μ L) 并孵化 5 min。将 Lipofectamine (30 mL) 加至含 Plus Reagent (24 μ L; Invitrogen) 的 LHC 基础培养基 (1200 μ L) 并培养 5 min。然后轻轻地将两种溶液混合在一起, 于 RT 下培养 30 min。将 100 mL siRNA 复合物加至各孔并于 37°C, 5% CO₂ 下培养 48 hr。也转染 siRNA- 阴性对照物 (200 nM, Invitrogen) 以作比较。

[0924] 然后, 用 H1N1 病毒 (A/WSN/33), 以 1 MOI 感染这些细胞 1 hr。经抽吸除去培养基, 用加热的 LHC 基础培养基洗涤各孔两次。于 37°C 下进一步孵化培养皿 48 hr。收集上清液, 如下经用 MDCK 细胞的 CPE 试验评价病毒滴定度。收集一份 (20 μ L) 的上清液, 以含有 1.5 μ g/mL TPCK 处理过的胰蛋白酶的无 FCS DMEM 制备 10 倍的系列稀释液。通过用系列稀释的上清液制剂 (10^{-1} – 10^{-5}) 感染汇合的 MDCK 细胞单层 (96 孔板) 进行全部滴定。感染后 3 天, 通过肉眼检查评价生成的细胞病变效应 (CPE)。针对每次处理计算感染 50% MDCK 细胞需要的病毒量, 并表示为 $\log[\text{TCID}_{50}]$ (U/20 μ L)。

[0925] 结果

[0926] 已发现, 在用流感病毒接种后, 蛋白磷酸化的感兴趣模式出现于 BEAS2B 细胞中。该模式表明, 病毒接种涉及有限数量的蛋白, 其中磷酸化强度增加到超过 1.5 倍。这些蛋白中的一种是 p38MAPK α 及其下游靶分子 HSP27。此外, Src 激酶家族 (例如 LCK、HCK 和 c-Src、Fyn) 被支配性地磷酸化。下表 (表 1) 表示在流感病毒感染后表现出增加的磷酸化水平的那些蛋白和观察到的磷酸化水平的增加程度。

[0927] 表 1

[0928] 接种时磷酸化的蛋白 (介导倍数)

[0929]

1.25 ~1.5 倍介导	tion	>1.5 倍介导
GSK3 α (1.3)		p38MAPK α (1.7)
MEK1/2 (1.4)		mTOR (1.9)
c-Src (1.4)		HSP27 (1.7)
Fyn (1.3)		LCK (1.9)
JNK (pan) (1.5)		HCK (1.7)
		CHK2 (1.8)

[0930] 开始研究在流感病毒感染后的不同水平的磷酸化基础上, 在犬肾传代 (MDCK) 细胞中, 化合物抑制 p38 α 、HCK 或 c-SRC 活性的能力和化合物抑制流感-介导的细胞病变效应 (CPE) 响应的能力之间的关系。所用化合物是式 (I) 化合物, 发明人先前已经鉴定其具有激酶调节活性。研究结果概述如下 (表 2), 其还包括来自采用 MDCK 细胞进行的最大耐受量试验 (MTT) 测定的结果。

[0931] 表 2: 对酶活性、介导流感 CPE 的作用和在最大耐受量试验中的作用

[0932]

试验化合物	IC ₅₀ (nM)				MTT 试验 ¹	
实施例编号	p38 α	HCK	c-SRC	流感-介导的 CPE	4 hr	24hr
1	3	47	162	6	-ve	-ve
41	3.3	586	16307	NE ²	-ve	-ve
2	2.8	17	45	11	-ve	-ve
34	2.1	742	>17301	NE ²	+ve	-ve
40	0.3	276	>17331	97	-ve	-ve
36	14.4	>1570	9331	NE ²	-ve	-ve
20	0.7	176	161	486**	-ve	+ve
15	14.4	65	28	NE ²	-ve	-ve
16	10.3	20	28	166	+ve	+ve
49	5	24	155	32	-ve	+ve
17	2.7	60	149	64	-ve	-ve
32	1	183	111	NE ³	-ve	-ve

[0933] 1) 在最终浓度 10 μ g/mL、<30% = -ve、> 30% = +ve 下进行 ;2) 0.2 μ g/mL 下无作用 3) 0.04 μ g/mL 下无作用 ** 线性回归否则非线性回归计算 IC₅₀ ;

[0934] 表 2 中的和本文公开的图中概述的数据表明,化合物预防流感 - 介导的 CPE 响应的能力及其作为 p38 α 或 c-SRC 酶的抑制剂的功效之间毫无可发觉的相关性。

[0935] 然而,出乎意料地,与上述观察相比,化合物预防流感 - 介导的 CPE 响应能力及其作为 HCK 酶抑制剂的功效之间观察到极强的相关性 (p=0.004)。

[0936] 该强相关性是抑制 p59-HCK 酶和抑制流感病毒感染之间的联系的良好证据。

[0937] 为确认我们在体外研究中的相关性,进一步研究化合物实施例 1 抑制小鼠流感病毒体内病毒载量的能力 (与流感 H3N1、Memphis 71 毒株相比)。自该分布研究得到的结果呈现如下 (表 3),表明与介质对照物相比,治疗导致病毒载量下降约 80%。

[0938] 表 3 :用化合物实施例 1 治疗对小鼠肺的病毒载量的影响

[0939]

治疗	肺病毒载量 ¹
介质	46.6 $\pm$ 16.6
实施例 1	8.1 $\pm$ 1.9

[0940] 1) pfu / g 肺组织 (x 10⁶)

[0941] 就以上讨论的结果而言,采用特异性 RNA 干扰作为备选策略,以降低酶活性,研究在人支气管上皮细胞中的流感感染中 HCK 的作用。

[0942] 在 BEAS2B 细胞中,经 HCK- 特异性 siRNA 转染, HCK 蛋白表达下降超过 40%。以 1

MOI, 用流感 H1N1 (A/WSN/33) 感染细胞 48 hr, 采用 MDCK 细胞经滴定试验确定病毒载量。已经用非编码 siRNA 转染的对照细胞表现出类似于非转染的对照物的病毒滴度, 而在 HCK-KD 细胞中的病毒滴度显著下降 ($p < 0.05$) (表 4)。

[0943] 表 4

[0944]

治疗	n 值	Log ₁₀ TCID ₅₀ /20 μ L (均值 $\pm$ SEM)
未治疗	3	4.4 $\pm$ 0.20
非编码 siRNA (阴性对照)	3	4.7 $\pm$ 0.15
HCK-siRNA	4	3.8 $\pm$ 0.17*

[0945] * $P < 0.05$ 与非编码 siRNA 对照物相比 (Mann-Whitney U 检验)。

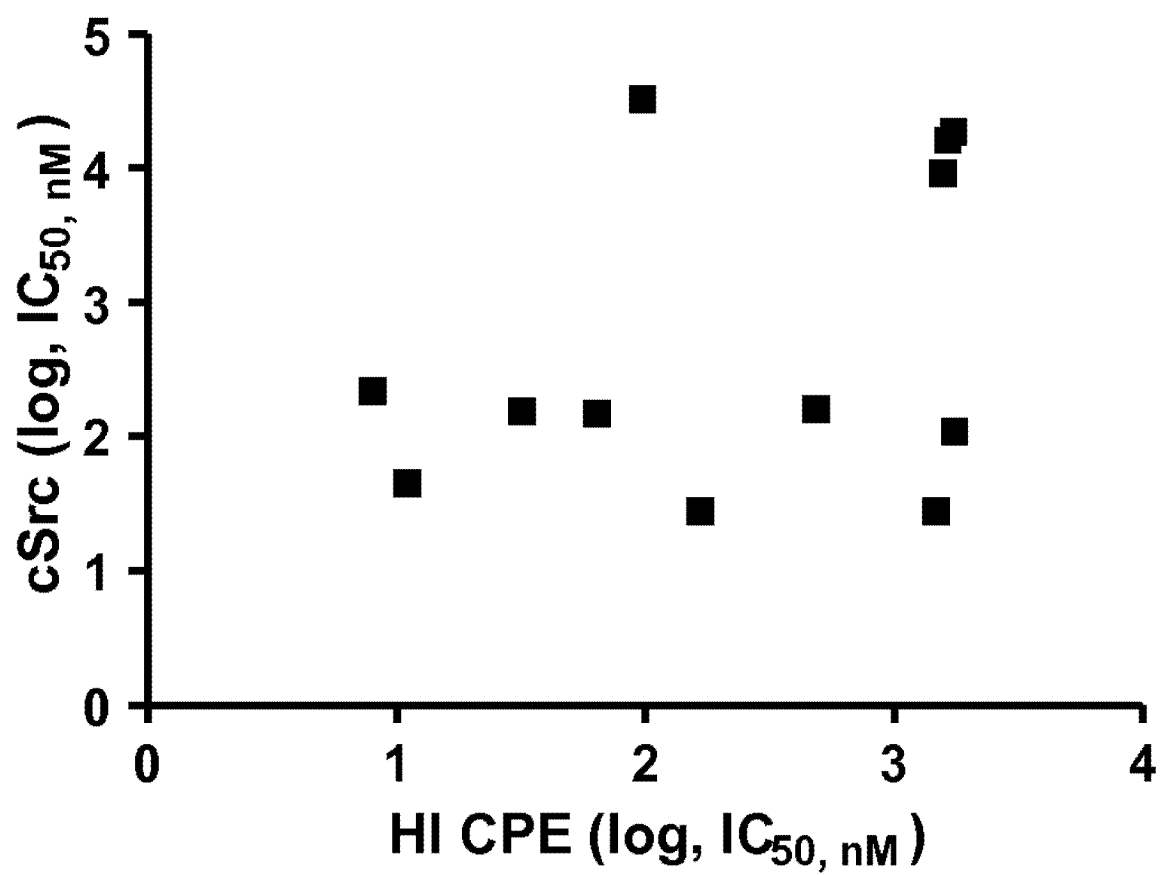


图 1

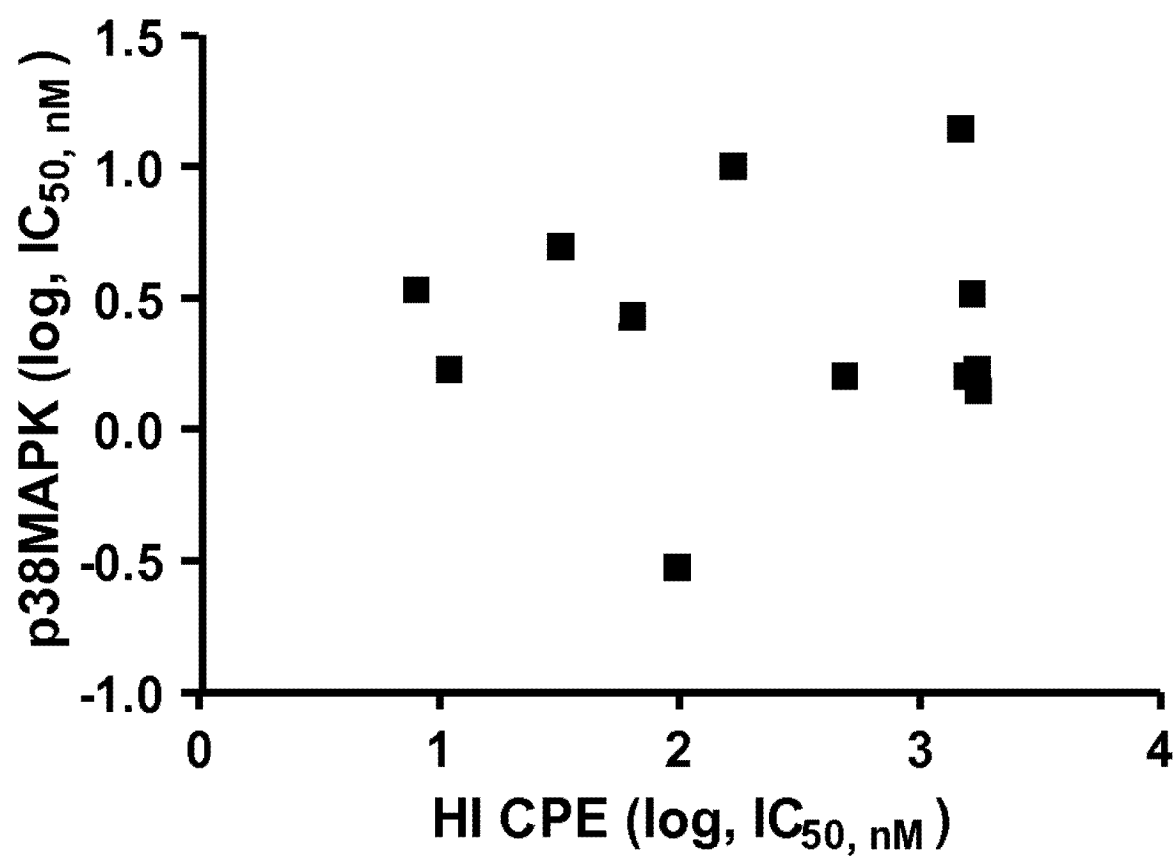


图 2

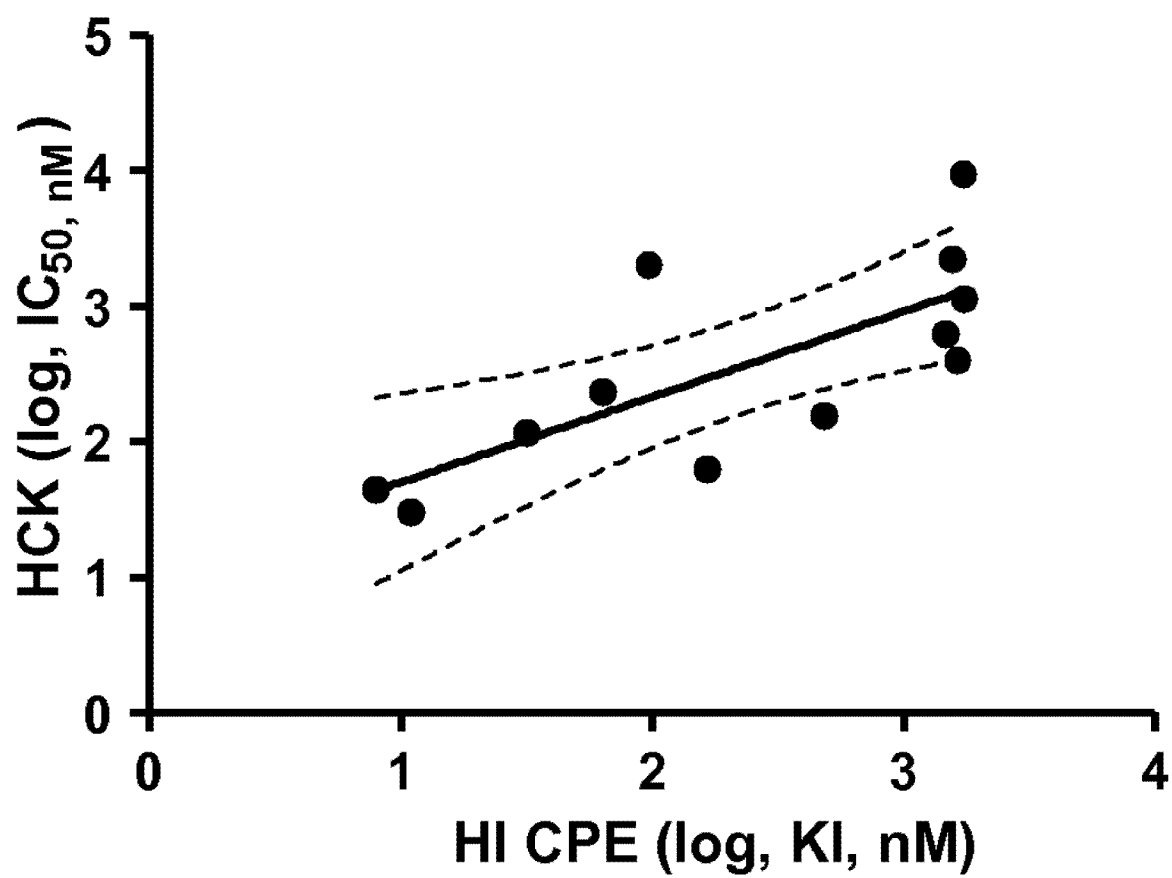


图 3