



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106029651 A

(43)申请公布日 2016. 10. 12

(21)申请号 201480069332.3

(22)申请日 2014.12.19

(30)优先权数据

1322672.5 2013.12.20 GB

1416430.5 2014.09.17 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2014/053781 2014.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/092423 EN 2015.06.25

(71)申请人 瑞斯比维特有限公司

地址 英国白金汉郡

申请人 托皮维特制药有限公司

(72)发明人 M.C.T.费夫 S.M.托姆 T.M.贝克

G.W.哈博特尔 V.哈辛贝戈维奇

A.里格比

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄登高 彭昶

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

C07D 239/47(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61K 31/4427(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

C07D 213/74(2006.01)

C07D 213/75(2006.01)

C07F 9/53(2006.01)

C07D 401/02(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

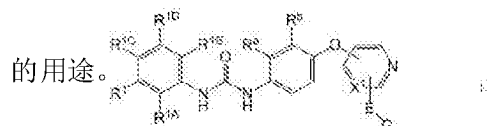
权利要求书21页 说明书201页

(54)发明名称

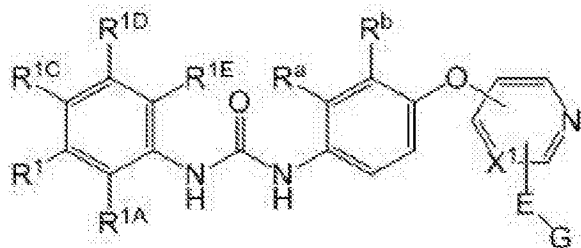
用作激酶抑制剂的脲衍生物

(57)摘要

提供式I的化合物,其中R¹、R^{1A}、R^{1C}至R^{1E}、R^a、R^b、X¹、E和G具有说明书中给出的含义,所述化合物具有抗炎活性(例如通过抑制以下家族的一个或多个成员:p38促分裂原活化蛋白激酶家族;Syk激酶;和酪氨酸激酶的Src家族的成员)并具有治疗用途,包括在药物组合中的用途,特别是在治疗炎症疾病(包括肺、眼和肠的炎症疾病)中



1. 式I的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物



其中

R^1 表示

$-L^1-C(O)N(R^{2a})R^{2b}$,

$-L^{2a}-S(O)_{0-1}-R^{2c1}$,

$-L^{2b}-S(O)_2-R^{2c2}$,

$-L^3-P(O)R^{2d}R^{2e}$,

$-CH_2N(R^{2d1})-Q-R^{2f}$,

$-O-S(O)_2-N(R^{2g})R^{2h}$,

$-N=S(O)(CH_3)_2$,

$-S(=O)(=NR^{2i})CH_3$

$-O-C(R^{2x})(R^{2y})(R^{2z})$ 或

$-CH_2-Het^2$;

L^1 、 L^{2a} 、 L^{2b} 和 L^3 独立地表示键、 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_{1-2}-$ 或 $-OC(R^{3a})(R^{3b})-$,其中后一取代基的O-原子与苯环连接,

或 L^1 、 L^{2b} 或 L^3 表示O;

R^{2a} 表示 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]-[C_{1-4}亚烷基]-R^{3c}$,或者当 L^1 不是键时, R^{2a} 可替代地表示H或 R^4 ;

R^{2b} 表示H或 C_{1-6} 烷基,

或者当 L^1 不是键时, R^{2a} 和 R^{2b} 连同它们所连接的N-原子可替代地形成完全饱和或部分不饱和的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{2a} 和 R^{2b} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{3c} 表示 $-[O-CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2]_{1-12}-R^{5a}$ 、 Het^1 或 Het^2 ;

R^{2c1} 和 R^{2c2} 独立地表示

被一个或多个卤素基团任选取代的甲基,

Het^1 ,

Het^2 或

被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代的 C_{3-7} 环烷基,

或者,当 L^{2a} 不是键时, R^{2c1} 可替代地表示 R^{2c3} ,

或者,当 L^{2b} 不是键时, R^{2c2} 可替代地表示 R^{2c3} ;

R^{2c3} 表示 C_{2-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{2-7} 炔基或苯基,所述后四个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{2d} 表示 C_{1-4} 烷基;

R^{2e} 表示 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基或OH；

或者 R^{2d} 和 R^{2e} 一起组合形成 C_{3-6} 亚烷基；

R^{2d1} 表示H或 R^{2d} ；

Q表示C(O)或S(O)₂；

R^{2f} 表示 R^4 ，或者当Q表示C(O)时， R^{2f} 可替代地表示H；

R^{2g} 和 R^{2h} 独立地表示H或 R^4 ；

R^{2i} 表示H或甲基；

R^{2x} 表示被一个或多个OH基团取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{2y} 和 R^{2z} 独立地表示H或被OH任选取代的 C_{1-4} 烷基；

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地表示H或甲基；

R^4 在每次出现时独立地表示Het¹、Het²、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或苯基，所述后三个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、氧代、OH、 C_{1-2} 烷氧基和N(R^{4a}) R^{4b} 的一个或多个取代基任选取代；

R^{5a} 表示OR^{5b}或N(R^{5c}) R^{5d} ；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{5b} 至 R^{5d} 独立地表示H或被一个或多个卤素或OH取代基任选取代的 C_{1-4} 烷基，或 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基，和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 连接的原子)和任选地，选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子，和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代；

R^{1A} 表示

H、OH、卤素、氰基，

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基，所述后四个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代，

Het¹或苯基，所述后一基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代；

R^{1C} 和 R^{1E} 独立地表示H、卤素、氰基或甲基；

R^{1D} 表示三甲基甲硅烷基、Het¹、Het²、三氟甲基、 C_{2-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{2-7} 炔基、 C_{3-7} 环烷基或苯基，所述后五个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代；

Het¹在每次出现时独立地表示完全芳族的5-10元杂环基，所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、卤素、N(R^{4a}) R^{4b} 、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代，所述后两个基团被一个或多个卤素原子任选取代；

Het²在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基，所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、氧代、N(R^{4a}) R^{4b} 、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代；

R^a 和 R^b 连同它们连接的C-原子一起形成稠合苯环或吡啶环，所述后两个环被选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、氰基和卤素的一个或多个取代基任选取代，

或者 R^a 和 R^b 之一表示H、卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基和另一个独立地表示卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，

或者 R^a 和 R^b 一起组合形成 C_{3-5} 亚烷基或 C_{3-5} 亚烯基，所述后两个基团被选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3}

卤代烷基、氰基和卤素的一个或多个取代基任选取代；

X^1 表示CH或N；

E表示N(G^1)、O或S；

G表示

被一个或多个 Y^1 任选取代的苯基，

被一个或多个 Y^2 任选取代的Het³，

R^{6a} 或

$C(O)R^{6b}$ ；

G^1 表示H或 C_{1-3} 烷基；

或者G和 G^1 一起组合形成

C_{3-6} n-亚烷基，

在C2和C3之间被-O-、-S(O)₀₋₂-或-N(R^c)-间断的 C_{4-5} n-亚烷基，或者

在C2和C3之间或在C3和C4之间被-O-、-S(O)₀₋₂-或-N(R^c)-间断的 C_6 n-亚烷基，

所述n-亚烷基中的任一个被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代，所述后两个基团被一个或多个卤素原子或被OH任选取代；

各个 Y^1 独立地选自

卤素、OH、氰基、 SF_5 、 CO_2H 、-OC(O)NH₂，

$P(O)R^{6c}R^{6d}$ ，

$E^1-N(R^{6e})R^{6f}$ ，

$E^2-S(O)_2R^{6g}$ ，

$E^3-[C(R^{3a})(R^{3b})(CH_2)_{0-1}CH_2-O]_{2-8}-R^{6h}$ ，

$-C\equiv C-R^{6i}$ ，

$-N=S(O)R^{6j}R^{6k}$ ，

Het^a，

C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、-S(O)₀₋₁- C_{1-6} 烷基和-S(O)₀₋₁- C_{3-6} 环烷基，所述后六个基团被选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的一个或多个取代基任选取代；

各个 Y^2 独立地表示氧代或 Y^1 ；

E^1 表示

直接的键，

-C(O)-，

-S(O)₂-，

-[C(O)]_p- C_{1-8} 亚烷基，

-C(O)-NR^{7a}-CH₂-[C_{1-7} 亚烷基]-，

-Q¹-CH₂-[C_{1-5} 亚烷基]-，

所述后三个基团的亚烷基部分被选自卤素、 C_{1-3} 烷基和OH的一个或多个取代基任选取代；

E^2 表示

直接的键，

-O-,

-NR^{7a}-

C₁₋₆亚烷基或

-Q²-CH₂-[C₁₋₅亚烷基]-,

所述后两个基团的亚烷基部分被选自卤素、C₁₋₃烷基和OH的一个或多个取代基任选取代;

E³表示-C(O)NR^{7a}、-O-或S(O)₀₋₂;

Q¹和Q²独立地表示O或S(O)₀₋₂;

p表示0或1;

R^{6a}表示C₁₋₈烷基,其中所述烷基的不直接与E连接的一个或两个非相邻的C-原子任选地被独立地选自O和N的杂原子替换,和/或其中所述烷基被一个或多个R⁸取代基取代;

R^{6b}表示C₁₋₈烷基,其中所述烷基的一个C-原子,或所述烷基的两个非相邻的C-原子,任选地被独立地选自O和N的杂原子替换,和/或其中所述烷基被一个或多个R⁸取代基取代;

R^{6c}和R^{6d}独立地表示C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基,或R^{6c}和R^{6d}一起组合形成C₄₋₆亚烷基;

R^{6e}和R^{6f}独立地表示H、Het⁴或C₁₋₈烷基,所述后两个基团被R^{7b}和/或选自C₁₋₂烷基、卤素、N(R^{7c})R^{7d}和OH的一个或多个取代基任选取代,或

R^{6e}和R^{6f}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{6e}和R^{6f}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基和C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{6g}表示C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基,所述后三个基团被选自卤素、OH、Het⁵、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基任选取代;

R^{6h}、R⁶ⁱ、R^{6j}和R^{6k}独立地表示被一个或多个卤素原子任选取代的C₁₋₄烷基,或R^{6h}和R⁶ⁱ独立地表示H;

R^c、R^{7a}、R^{7c}和R^{7d}在每次出现时独立地表示H或C₁₋₃烷基;

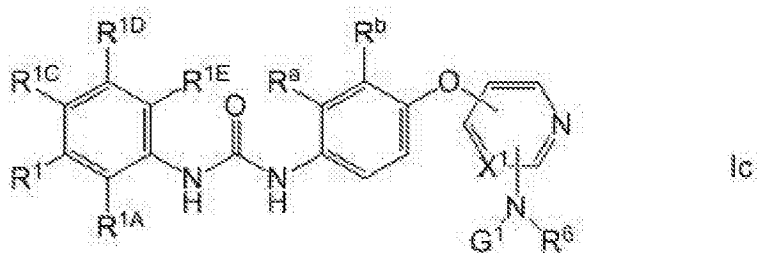
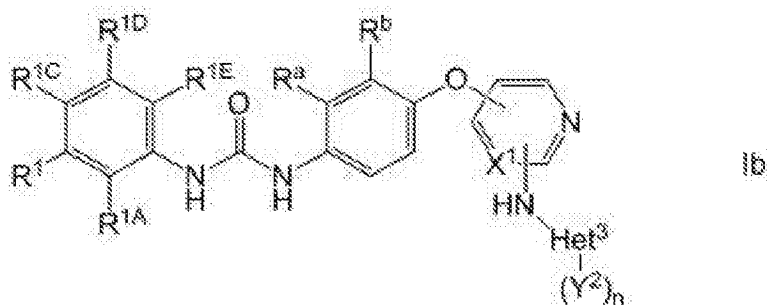
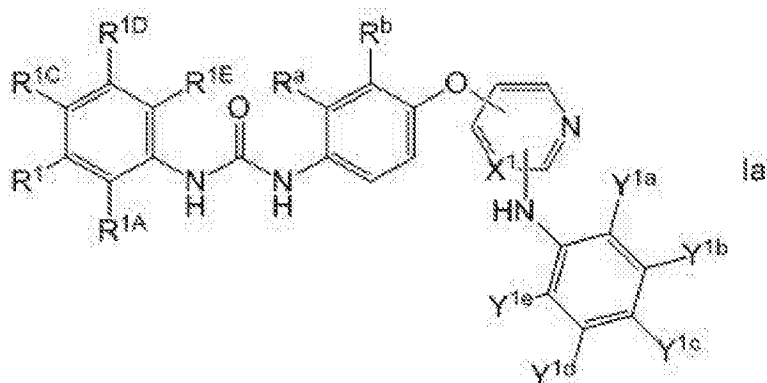
R^{7b}表示C₁₋₄烷氧基、-(S)₀₋₂-C₁₋₄烷基、-S(O)₁₋₂-C₁₋₄烷基、苯基或Het⁶,所述后两个基团被选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基任选取代,和所述Het⁶基团还可被氧代取代;

R⁸在每次出现时独立地表示卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、Het⁷或苯基,所述后四个基团被选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基任选取代,和所述Het⁷基团还可被氧代取代;

Het³、Het⁴、Het⁵、Het⁶和Het⁷独立地表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-10元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的一个或多个杂原子;和

Het^a表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-6元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子,和所述基团被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基任选取代。

2. 权利要求1的化合物,其为式Ia、Ib或Ic的化合物,



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,其中 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、 Het^3 、 Y^2 和 G^1 如权利要求1所定义,并且:

Y^{1a} 至 Y^{1e} 各自独立地表示H或 Y^1 ,如权利要求1所定义;

n 表示0、1、2、3或4;和

R^b 表示 CH_2 -苯基、 C_{1-2} 烷基或 $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ 亚烷基- Het^7 ,其中 Het^7 基团如权利要求1所定义,和被选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代。

3. 权利要求1或权利要求2的化合物,其中:

R^1 表示

$-L^1-C(O)N(R^{2a})R^{2b}$,

$-L^{2a}-S(O)-CH_3$,

$-L^{2b}-S(O)_2-CH_3$,

$-L^3-P(O)R^{2d}R^{2e}$,

$-OCH_2P(O)(CH_3)_2$,

$-O-S(O)_2-C_{1-2}$ 烷基,

$-CH_2N(R^{2d1})-Q-C_{1-3}$ 烷基,

$-CH_2N(R^{2d1})-Q-(CH_2)_{1-3}-N(R^{4a})R^{4b}$,

$-O-CH_2CH_2-OH$,

$-O-CH(CH_2OH)_2$,

-O-CH₂C(CH₂OH)₃或

-CH₂-Het²,

L¹、L^{2a}、L^{2b}和L³独立地表示键或-CH₂-;

R^{2a}表示-[C(R^{3a})(R^{3b})]-[C₁₋₂亚烷基]-R^{3c}

或者当L¹表示-CH₂-时,R^{2a}可替代地表示H或C₁₋₂烷基,或R^{2a}和R^{2b}连同它们所连接的N-原子一起可形成完全饱和的5-6元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{2a}和R^{2b}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的另外的杂原子,和所述杂环基被选自氧代和C₁₋₂烷基的1-3个取代基任选取代,

或者R^{2b}表示H或甲基;

R^{2d1}表示H或甲基;

R^{3b}和R^{3b}独立地表示H或甲基;

R^{3c}表示Het¹、Het²或-[O-CH₂CH₂]₂₋₅-R^{5a};

R^{2d}表示甲基或乙基;

R^{2e}表示甲基或乙基,

或者R^{2d}和R^{2e}一起组合形成-(CH₂)₄₋₅-;

R^{5a}表示N(R^{5c})(R^{5d})或O-C₁₋₂烷基;和/或

R^{4a}、R^{4b}、R^{5c}和R^{5d}独立地表示H或甲基,或R^{5c}和R^{5d}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-6元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{5c}和R^{5d}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个另外的杂原子,和所述杂环基被选自OH、氧代和C₁₋₂烷基的一个或多个取代基任选取代。

4. 前述权利要求中任一项的化合物,其中:

R^{1A}表示H或C₁₋₂烷氧基,所述后一基团被一个或多个氟原子任选取代;

R^{1C}和R^{1E}均表示H;和/或

R^{1D}表示三甲基甲硅烷基、-C(CH₃)₂-C≡CH、吗啉基、C₃₋₆烷基或C₃₋₅环烷基,所述后一基团被甲基任选取代。

5. 前述权利要求中任一项的化合物,其中:

Het¹表示完全芳族的5-6元杂环基,所述基团包含一个N-原子和任选地包含选自N、O和S的一个或两个另外的杂原子,和所述基团被选自卤素、甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代;和/或

Het²表示完全饱和或部分不饱和的4-6元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或两个杂原子和所述基团被选自氧代、甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代。

6. 前述权利要求中任一项的化合物,其中X¹表示CH和/或G¹表示H或甲基。

7. 前述权利要求中任一项的化合物,其中R^a和R^b连同它们连接的C-原子一起形成稠合苯环。

8. 前述权利要求中任一项的化合物,其中:

Y^{1a}至Y^{1e}中的至少两个是H且Y^{1a}至Y^{1e}中的剩余部分独立地选自H、卤素、OH、氰基、-CH₂OH、-C(O)OH、-S(O)₂R^{6g}、-S(O)₂N(R^{6e})R^{6f}、-O-CH₂-[C₁₋₂亚烷基]-N(R^{6e})R^{6f}、-P(O)(CH₃)₂、E¹-N(R^{6e})R^{6f}、-C(O)N(R^{6e})R^{6f}、-C(O)NH-CH₂-[C₁₋₂亚烷基]-N(R^{6e})R^{6f}、-O-S(O)₂-C₁₋₄烷基、E³-[CH₂CH₂-O]₂₋₅-R^{6h}、-C≡C-H、-N=S(O)(CH₃)₂和C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基,所述后两个基团被一个

或多个氟原子任选取代；

E^1 表示直接的键或 C_{1-2} 亚烷基；

R^{6e} 和 R^{6f} 独立地表示

H,

被1-3个OH基团或被Het⁶任选取代的 C_{1-5} 烷基,或

被甲基任选取代的Het⁴,

或者 R^{6e} 和 R^{6f} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-6元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{6e} 和 R^{6f} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或两个另外的杂原子,和所述杂环基被选自OH、氧代、甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代；

E^3 表示-O-或-C(O)NH；

R^{6g} 表示 C_{1-2} 烷基或 C_{3-5} 环烷基；和/或

R^{6h} 表示H或甲基。

9. 权利要求1-7中任一项的化合物,其中：

Het³表示部分不饱和或完全芳族的5-10元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的1-4个杂原子,

或者Het³表示完全饱和的5-6元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的一个或两个杂原子；

各个 Y^2 独立地表示氧代、OH、-N(R^{6e}) R^{6f} 、 C_{1-2} 烷氧基或 C_{1-2} 烷基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代；和/或

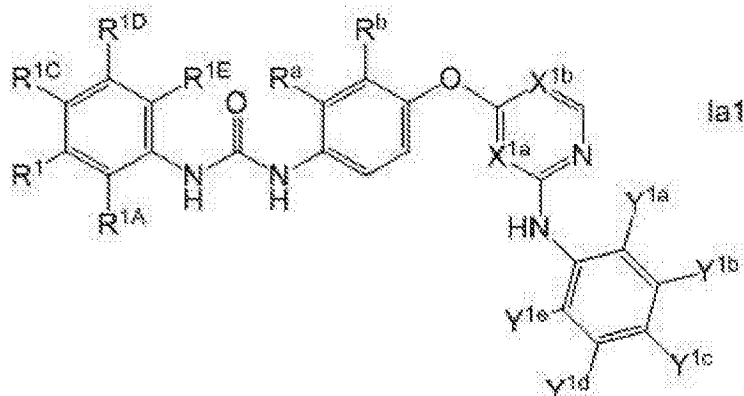
n表示0、1或2。

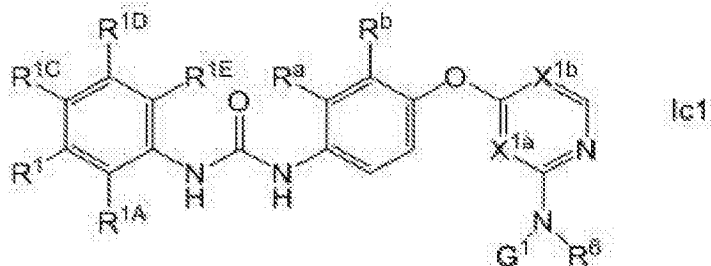
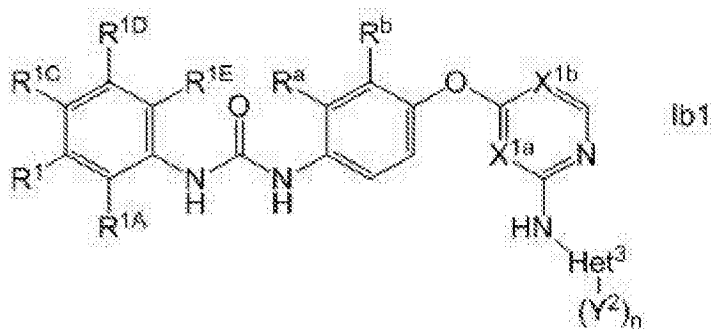
10. 权利要求1-7中任一项的化合物,其中：

R^6 表示 C_{1-2} 烷基或-[C(O)]₀₋₁-(CH₂)₁₋₃-Het⁷,其中Het⁷基团被选自甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代；和/或

Het⁷表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-6元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的1-3个杂原子。

11. 前述权利要求中任一项的化合物,其为式Ia1、Ib1或Ic1的化合物,





或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,其中 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 Het^3 、 Y^{1a} 至 Y^{1e} 、 Y^2 、 R^6 和 G^1 如任何前述权利要求所定义,并且:

X^{1a} 和 X^{1b} 之一表示CH而另一个表示CH或N。

12. 权利要求1-8和11中任一项的式Ia或Ia1的化合物,其中:

Y^{1a} 至 Y^{1e} 都是H;或者

Y^{1a} 至 Y^{1e} 中的三个或四个是H, Y^{1a} 至 Y^{1e} 中的剩余部分独立地选自氟、氯、氰基、 $-S(O)_2N(R^{6e})R^{6f}$ 、 $-S(O)_2R^{6g}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基、 $-N(R^{6e})R^{6f}$ 、 $-C(O)N(R^{6e})R^{6f}$ 、 $-C(O)N(H)-CH_2(CH_2)_{1-2}-N(R^{6e})R^{6f}$ 、 $-C(O)N(H)-[CH_2CH_2-O]_{2-4}-CH_3$ 、 $-O-S(O)_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2(CH_2)_{1-2}-N(R^{6e})R^{6f}$ 、 $-O-[CH_2CH_2-O]_{2-4}-CH_3$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-N=S(O)(CH_3)_2$ 、 $-C\equiv C-H$ 、 $-CH_2OH$ 、甲基和甲氧基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代。

13. 前述权利要求中任一项的化合物,其中:

R^1 表示 $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-R^{3c}$ 、 $-CH_2-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(O)-(吗啉-4-基)-S(O)-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-O-S(O)_2-CH_3$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2P(O)(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2P(O)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHS(O)_2CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_2-OH$ 、 $-O-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-O-CH_2C(CH_2OH)_3$ 或 $-CH_2-Het^2$;

R^{3c} 表示 $-[O-CH_2CH_2]_{2-4}-R^{5a}$ 或 Het^2 ;

R^{1A} 表示H或甲氧基,所述后一基团被一个或多个氟原子任选取代;

R^{1C} 和 R^{1E} 均表示H;

R^{1D} 表示三甲基甲硅烷基、 $-C(CH_3)_2-C\equiv CH$ 、吗啉代或 C_{3-5} 烷基;和/或

Het^2 表示完全饱和的4、5、6元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或两个杂原子,和所述基团被氧代或被一个或多个甲基任选取代。

14. 前述权利要求中任一项的化合物,其为选自包含以下的列表的化合物:

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-

(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-乙炔基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((6-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基甲磺酸酯;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)-苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(3-(叔丁基)-5-(二甲基磷酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)

吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲氧基-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((4-甲氧基-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((7-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(嘧啶-5-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)苯基甲磺酸酯;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-氧代二氢吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-((二甲基(氧代)- λ -6-亚硫烷基)氨基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2,2-二氧桥-1,3-二氢苯并[c]噻吩-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(异噻唑-4-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二乙基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基哌啶-4-基)

氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

(R)-1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

(S)-1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(二甲基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-吗啉代乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲基-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氯-5-甲基甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氟-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)-萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(4-((2-((2-(1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)甲磺酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺;

(R)-1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

(S)-1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

1-(4-((2-(苄基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)-N-甲基乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(2-吗啉代-2-氧代乙基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(2,3-二氟-4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)苯基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)

氧基)吡啶-2-基)氨基)苯基甲磺酸酯;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(二氟甲氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)-N-甲基乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(环丙基磺酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(2,3-二氯-4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)苯基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

3-((4-(4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)-2,3-二氯苯氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-氨基磺酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)-

苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-羟基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(2-羟基乙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((1,3-二羟基丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(3-(1-氧桥硫代吗啉代)丙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-吗啉代乙基)苯磺酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

1-(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲;

4-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-2-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺;

4-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-N-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-苯甲酰胺;

1-(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[[2-[3-甲氧基-5-[甲基(3-吗啉代丙基)氨磺酰基]苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-甲基亚磺酰基-苯基)-3-[4-[[2-[3-氰基-5-(3-吗啉代丙氧基)苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲;

3-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-N-甲基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯磺酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;和

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物。

15. 药物制剂,其包含权利要求1-14中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体的混合物。

16. 组合产品,其包含

(A)权利要求1-14中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,和

(B)另一种治疗剂,

其中组分(A)和(B)各自与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合配制。

17. 权利要求1-14中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,其用于医学用途。

18. 权利要求1-14中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或权利要求15定义的药物制剂或权利要求16定义的组合产品,其用于治疗或预防炎症性疾病。

19. 权利要求1-14中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或权利要求15定义的药物制剂或权利要求16定义的组合产品在制备用于治疗或预防炎症性疾病的药物中的用途。

20. 治疗或预防炎症性疾病的方法,所述方法包括给予受试者有效量的

权利要求1-14中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或者

权利要求15定义的药物制剂或权利要求16定义的组合产品。

21. 根据权利要求14的化合物、根据权利要求15的用途或根据权利要求16的方法,其中所述炎症性疾病选自:溃疡性结肠炎、克罗恩病、谷蛋白敏感性肠病(腹部疾病)、嗜酸性食管炎、肠移植物对抗宿主病、结膜炎、过敏性结膜炎、干燥性角结膜炎(干眼)、青光眼、糖尿病视网膜病、黄斑水肿(包括糖尿病黄斑水肿)、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、干性和/或湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)、术后白内障炎症、葡萄膜炎(包括后葡萄膜炎、前葡萄膜炎和

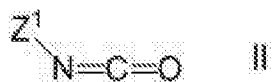
泛葡萄膜炎)、角膜移植和缘细胞移植排斥、囊性纤维化、肺动脉高压、肺结节病、特发性肺纤维变性、COPD (包括慢性支气管炎和肺气肿)、哮喘、儿科哮喘、特应性皮炎、过敏性皮炎、接触性皮炎或银屑病、过敏性鼻炎、鼻炎和鼻窦炎。

22. 根据权利要求14的化合物、根据权利要求15的用途或根据权利要求16的方法, 其中所述炎性疾病是溃疡性结肠炎、克罗恩病或葡萄膜炎。

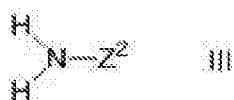
23. 根据权利要求14的化合物、根据权利要求15的用途或根据权利要求16的方法, 其中所述炎性疾病是哮喘或COPD。

24. 用于制备式I的化合物的方法, 所述方法包括:

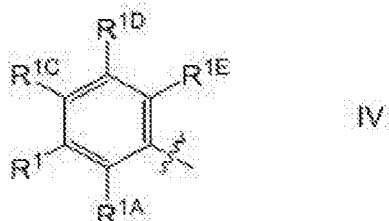
(a) 将式II的化合物



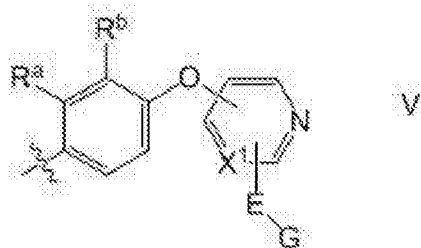
与式III的化合物



反应, 其中 Z^1 和 Z^2 之一是式IV的结构片段

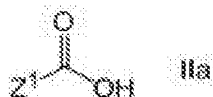


和 Z^1 和 Z^2 的另一个是式V的结构片段



其中 R^1 、 $\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{1\text{C}}$ 、 $\text{R}^{1\text{D}}$ 、 $\text{R}^{1\text{E}}$ 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、E和G如权利要求1-13中任一项所定义;

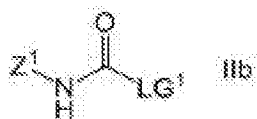
(b) 将式IIa的化合物



其中 Z^1 如上文所定义, 与合适的叠氮化物形成剂反应,

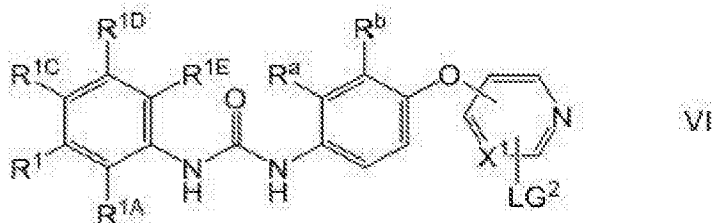
无需分离, 所述反应随后是中间产物酰基叠氮化物(具有式 $\text{Z}^1-\text{C}(\text{O})-\text{N}_3$)的热重排, 以原位提供式II的化合物, 该化合物然后与上文定义的式III的化合物反应;

(c) 将式IIb的化合物



其中 LG^1 表示离去基团和 Z^1 如上文定义, 与上文定义的式III的化合物反应;

(d) 将式VI的化合物

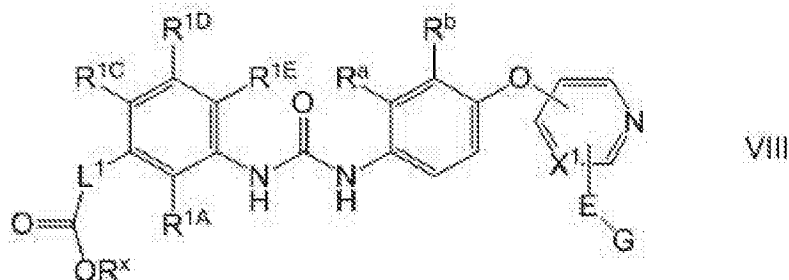


其中LG²表示离去基团和R¹、R^{1A}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^a、R^b和X¹如权利要求1-13中任一项所定义，与式VII的化合物反应，

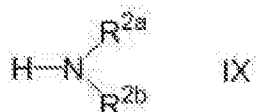


其中E和G如权利要求1-13中任一项所定义；

(e) 对于其中R¹表示-L¹-C(O)N(R^{2a})R^{2b}的式I的化合物，将式VIII的化合物

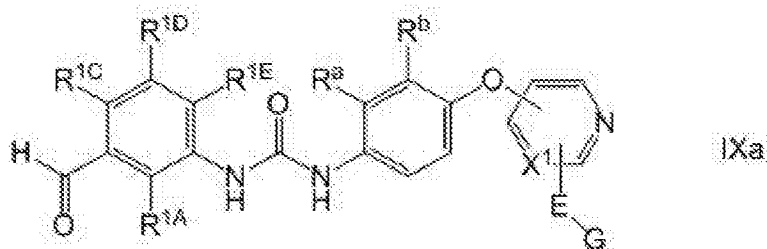


其中R^{1A}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^a、R^b、X¹、E和G如权利要求1-13中任一项所定义和R^x表示H或C₁₋₄烷基，与式IX的化合物反应



其中R^{2a}和R^{2b}如权利要求1-13中任一项所定义；

(f) 对于其中R¹表示-CH₂-Het²，其中Het²与CH₂基团通过N-原子连接的式I的化合物，将式IXa的化合物



其中R^{1A}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^a、R^b、X¹、E和G如权利要求1-13中任一项所定义，与

(i) 式IXb的化合物



其中Het^{2a}表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基，所述基团包含至少一个N-原子（对于式IXb的化合物所述的H-原子与其连接），所述基团任选地包含选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子和所述基团被选自OH、氧代、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代；和

(ii) 还原剂反应；或者

(g) 将式I的化合物的受保护的衍生物脱保护,其中所述受保护的衍生物在式I的化合物的O-或N-原子上带有保护基。

用作激酶抑制剂的脘衍生物

[0001] 本发明尤其涉及作为抗炎剂的化合物(例如,通过抑制以下家族的一个或多个成员:p38促分裂原活化蛋白激酶家族(在本文中称为p38 MAP激酶抑制剂),例如其 α 激酶亚型;Syk激酶;和酪氨酸激酶的Src家族)。本发明还涉及这样的化合物在疗法中的用途,包括在单一疗法和组合疗法中的用途,尤其是在治疗炎症性疾病中的用途,所述炎症性疾病包括肺(例如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))、眼(例如葡萄膜炎)和胃肠道(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎)的炎症性疾病。

[0002] 本说明书中明显在先公布的资料的列表或论述不应必然被认为承认所述资料是现有技术的一部分,或者是共知常识。

[0003] 已鉴定了四种p38 MAPK同种型(分别为 α 、 β 、 γ 和 δ),各自显示不同的组织表达模式。发现p38 MAPK α 和 β 同种型普遍存在于整个身体中,存在于许多不同的细胞类型,和受许多先前描述的小分子量化合物抑制。由于这些同种型的广泛的组织分布(其导致所述化合物的脱靶作用)所致,早期类型的抑制剂是高度毒性的。一些更近期鉴定的抑制剂显示对p38 MAPK α 和 β 同种型改进的选择性和具有更宽的安全限度。

[0004] 认为p38 MAP激酶在许多信号转导途径中起关键作用,所述信号转导途径参与引发和维持人类疾病的慢性、持续性炎症,所述疾病例如严重哮喘、COPD和炎症肠病(IBD)。目前有大量文献证实,p38 MAP激酶被许多促炎细胞因子活化,并且其活化导致更多促炎细胞因子的募集和释放。事实上,来自一些临床研究的数据证实在用p38 MAP激酶抑制剂治疗期间患者的疾病活动的有益改变。例如,Smith描述了p38 MAP激酶抑制剂对TNF α (而不是IL-8)从人PBMC释放的抑制作用(Smith, S. J., *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 149:393-404)。

[0005] 还提出了p38 MAP激酶抑制剂在治疗COPD和IBD中的用途。靶向p38 MAPK α/β 的小分子抑制剂已证明在以下中有效减少炎症的各种参数:

- 获自COPD患者的细胞和组织,所述患者通常是皮质类固醇不敏感的(Smith, S. J., *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 149:393-404);
- 来自IBD患者的活检(Docena, G.等, *J. of Trans. Immunol.*, 2010, 162:108-115);和
- 体内动物模型(Underwood, D. C.等, *Am. J. Physiol.*, 2000, 279:L895-902; Nath, P.等, *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, 544:160-167)。

[0006] Irusen和其同事还提示了p38 MAPK α/β 通过降低细胞核中的糖皮质激素受体(GR)的结合亲和力而参与皮质类固醇不敏感性的可能性(Irusen, E.等, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, 109:649-657)。已描述了用许多p38 MAP激酶抑制剂(包括AMG548、BIRB 796、VX702、SCI0469和SCI0323)对炎症性疾病的临床研究(Lee, M. R.和Dominguez, C., *Current Med. Chem.*, 2005, 12:2979-2994.)。然而,妨碍p38 MAP激酶抑制剂在治疗人类慢性炎症性疾病中的效用的主要障碍是在患者中观察到的毒性。其足够严重而导致已进行的许多化合物(包括上文具体提到的那些)从临床开发中撤出。

[0007] COPD是这样的病况,其中据报道,基础炎症显著抵抗吸入的皮质类固醇的抗-炎性作用。因此,治疗COPD的较好的策略是开发同时具有内在抗-炎性作用和增加COPD患者的肺

组织对吸入的皮质类固醇的敏感性的能力的干预。Mercado等的近期出版物(2007; *American Thoracic Society Abstract A56*)证实,沉默p38 MAPK γ 具有恢复对皮质类固醇的敏感性的潜力。因此,在使用p38 MAP激酶抑制剂以治疗COPD时,可存在对患者的双重益处。

[0008] 诊断患有哮喘或COPD的许多患者持续遭受不受控制的症状和其医学病况的恶化,可能导致住院。尽管使用最先进的目前可用的治疗方案(包括吸入皮质类固醇和长效 β -激动剂的组合产品),但这仍发生。在过去十年中积累的数据表明,未能有效管控肺中疾病的基础炎性组分是发生恶化的最可能的原因。鉴于皮质类固醇和特别是吸入皮质类固醇作为治疗哮喘中的抗炎剂的确立的功效,这些发现引起强烈的研究。得到的研究结果确定,一些环境刺激引起患者的肺中的皮质类固醇-不敏感的炎性改变。实例是自病毒介导的上呼吸道感染(URTI)产生的应答,其在增加与哮喘和COPD相关的发病率中具有特殊的意义。

[0009] 先前已经公开了抑制c-Src和Syk激酶两者的活性的化合物是抗鼻病毒复制的有效作用剂(Charron, C.E.等, WO 2011/158042),并且抑制p59-HCK的化合物有效对抗流感病毒复制(Charron, C.E.等, WO 2011/070369)。与p38 MAPK的抑制一起,这些是意欲治疗慢性呼吸疾病的患者的化合物所具有的特别有吸引力的性质。

[0010] 某些p38 MAPK抑制剂还描述为呼吸道合胞病毒的复制的抑制剂(Cass L.等, WO 2011/158039)。

[0011] IBD的准确病因学是不确定的,但认为受相互作用以促进针对腔内微生物群组分的过度但弱控制的粘膜炎性应答的遗传和环境因素的支配。该应答通过来自外周的炎性嗜中性粒细胞、树突细胞和T-细胞的浸润介导。因为p38在炎性细胞中普遍存在的表达,p38已成为IBD模型的明显的研究靶标。在IBD的动物模型和来自IBD患者的人活检中研究p38抑制剂的功效的结果表明,p38可能是用于治疗IBD的靶标(Hove, T. ten等, *Gut*, 2002,50: 507-512, Docena, G.等, *J. of Trans. Immunol.*, 2010, 162:108-115)。然而,这些发现与报告用p38抑制剂没有作用的其它组不完全一致(Malamut G.等, *Dig. Dis. Sci*, 2006,51:1443-1453)。在克罗恩患者中使用p38 α 抑制剂BIRB796的临床研究证实具有C-反应蛋白水平改善的潜在临床益处。然而该改善是暂时的,第8周时返回基线(Schreiber, S.等, *Clin. Gastro. Hepatology*, 2006, 4:325-334)。在严重克罗恩病的患者中研究CNI-1493 (一种P38和Jnk抑制剂)的功效的小型临床研究显示在8周期间临床评分的显著改善(Hommes, D.等 *Gastroenterology*. 2002 122:7-14)。

[0012] 已知T细胞在介导胃肠道的炎症中起重要作用。Powrie和其同事的先驱工作证实,幼稚CD4⁺细胞转移至严重缺乏免疫力的免疫缺陷(SCID)动物中导致发生依赖于共生细菌的存在的结肠炎(Powrie F.等 *Int Immunol*. 1993 5:1461-71)。此外,来自IBD患者的粘膜的研究显示CD4⁺细胞的增量调节,所述细胞为Th1 (IFN γ /IL-2)或Th2 (IL5/ TGF β)偏好的,这取决于患者患有克罗恩病还是溃疡性结肠炎(Fuss IJ.等 *J Immunol*. 1996 157: 1261-70.)。类似地,已知T细胞在眼的炎性病症中起重要作用,数个研究结果报告了在贝切特(Beçhets)患者的血清中T细胞相关细胞因子(IL-17和IL-23)的水平增加(Chi W.等 *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 49:3058-64)。作为支持,Direskeneli和其同事证实,在贝切特患者的外周血中Th17细胞增加和Treg细胞减少(Direskeneli H.等 *J Allergy Clin Immunol*. 2011 128:665-6)。

[0013] 一种抑制T细胞活化的方法是靶向参与T细胞受体信号转导复合物的活化的激酶。已知Syk和Src家族激酶在该途径中起重要作用,其中Src家族激酶Fyn和Lck是在T细胞受体下游待活化的第一个信号转导分子(Barber EK.等 *PNAS* 1989, 86:3277-81)。它们启动T细胞受体的酪氨酸磷酸化,导致Syk家族激酶ZAP-70的募集。动物研究显示,ZAP-70敲除产生SCID表型(Chan AC.等 *Science*. 1994, 10;264(5165):1599-601)。

[0014] 用Syk抑制剂Fostamatinib的类风湿性关节炎患者的临床试验证实Syk作为抗炎靶标的潜力,其中患者显示临床结果改善以及IL-6和MMP-3的血清水平降低(Weinblatt ME.等 *Arthritis Rheum*. 2008 58:3309-18)。Syk激酶在造血系统的细胞中广泛表达,最显著是在B细胞和成熟T细胞中。通过与基于免疫受体酪氨酸的活化(ITAM)基序相互作用,它在调节T细胞和B细胞扩大以及在炎性细胞中介导免疫-受体信号转导中起重要作用。Syk活化导致IL-6和MMP释放 - 通常发现在炎性病症包括IBD和类风湿性关节炎中增量调节的炎性介质(Wang YD.等 *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5926-5932, Litinsky I等 *Cytokine*. 2006 Jan 33:106-10)。

[0015] 除了在控制促-炎性途径的活性的细胞信号转导事件中起重要作用之外,目前还认识到,激酶调节多种细胞功能的活性,包括DNA完整性的保持(Shilo, Y. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3: 155-168)和细胞分裂的复杂过程的共协调。事实上,已发现某些激酶抑制剂(所谓的“Olaharsky激酶”)改变体外微核形成的频率(Olaharsky, A. J.等, *PLoS Comput. Biol.*, 2009, 5(7))。微核形成涉及有丝分裂过程的中断或与之相关,因此是不合需要的。发现糖原合酶激酶3 α (GSK3 α)的抑制是特别重要的因素,其增加激酶抑制剂促进微核形成的可能性。此外,已报道用RNAi抑制激酶GSK3 β 促进微核形成(Tighe, A.等, *BMC Cell Biology*, 2007, 8:34)。

[0016] 尽管有可能通过将剂量最优化和/或通过改变分子的给药途径来减弱Olaharsky激酶例如GSK3 α 的抑制的不良作用,但鉴定其它在治疗上有用的分子将是有利的,所述分子具有低的或可忽略的Olaharsky激酶例如GSK 3 α 的抑制和/或具有低的或可忽略的有丝分裂过程的中断(例如,在有丝分裂测定法中所测量)。

[0017] 公开了抑制一种或多种激酶的多种化合物,包括脲衍生物。这样的化合物的实例可见于WO 99/23091、WO 00/041698、WO 00/043384、WO 00/055139、WO 01/36403、WO 01/4115、WO 02/083628、WO 02/083642、WO 02/092576、WO 02/096876、WO 2003/005999、WO 2003/068223、WO 2003/068228、WO 2003/072569、WO 2004/014870、WO 2004/113352、WO 2005/005396、WO 2005/018624、WO 2005/023761、WO 2005/044825、WO 2006/015775、WO 2006/043090、WO 2007/004749、WO 2007/053394、WO 2013/050756、WO 2013/050757、WO 2014/027209、WO 2014/033446、WO 2014/033447、WO 2014/033448、WO 2014/033449、WO 2014/076484、WO 2014/140582、WO 2014/162126、WO 2014/162122和WO 2014/162121。其它实例可见于在以下中公开的论文:

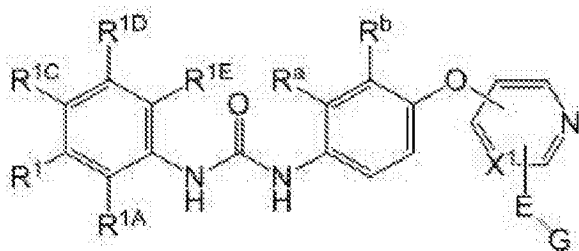
- *Curr. Opin. Drug Devel.* (2004, 7 (5), 600-616);
- *J. Med. Chem.* (2007, 50, 4016-4026; 2009, 52, 3881-3891;和2010, 53, 5639-5655);
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007, 17, 354-357; 2008, 18, 3251-3255; 2009, 19, 2386-2391;和2010, 20, 4819-4824);

- *Curr. Top. Med. Chem.* (2008, 8, 1452-1467);
- *Bioorg. Med. Chem.* (2010, 18, 5738-5748);
- *Eur. J. Pharmacol.* (2010, 632, 93-102)和
- *J. Chem. Inf. Model.* (2011, 51, 115-129)。

[0018] 尽管如此,对鉴定和开发新的激酶抑制剂仍存在需要,特别是适合治疗炎症的替代的p38 MAP激酶抑制剂。尤其需要这样的抑制剂,其相对于目前可用的治疗具有改进的治疗潜力,或者具体而言,其显示优良的治疗指数(例如,至少同样有效的抑制剂,和在一个或多个方面,与之前的药剂相比在相关治疗剂量下具有更少毒性的抑制剂)。

[0019] 出人意料的是,目前我们发现某些苯基脲抑制p38 MAP激酶、Syk和Src家族激酶中的一种或多种,因此具有良好的抗-炎性质。

[0020] 因此,根据本发明的第一方面,提供式I的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物



其中

R^1 表示

$-L^1-C(O)N(R^{2a})R^{2b}$,

$-L^{2a}-S(O)_{0-1}-R^{2c1}$,

$-L^{2b}-S(O)_2-R^{2c2}$,

$-L^3-P(O)R^{2d}R^{2e}$,

$-CH_2N(R^{2d1})-Q-R^{2f}$,

$-O-S(O)_2-N(R^{2g})R^{2h}$,

$-N=S(O)(CH_3)_2$,

$-S(=O)(=NR^{2i})CH_3$

$-O-C(R^{2x})(R^{2y})(R^{2z})$ 或

$-CH_2-Het^2$;

L^1 、 L^{2a} 、 L^{2b} 和 L^3 独立地表示键、 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_{1-2}$ -或 $-OC(R^{3a})(R^{3b})-$,其中后一取代基的O-原子与苯环连接,

或者, L^1 、 L^{2b} 或 L^3 表示O;

R^{2a} 表示 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]-[C_{1-4}$ 亚烷基] $-R^{3c}$,或者当 L^1 不是键时, R^{2a} 可替代地表示H或 R^4 ;

R^{2b} 表示H或 C_{1-6} 烷基,

或者,当 L^1 不是键时, R^{2a} 和 R^{2b} 连同它们所连接的N-原子一起可代替地形成完全饱和或部分不饱和的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{2a} 和 R^{2b} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{3c} 表示 $-[O-CH_2(CH_2)_{0-1}CH_2]_{1-12}-R^{5a}$ 、 Het^1 或 Het^2 ;

R^{2c1} 和 R^{2c2} 独立地表示

被一个或多个卤素基团任选取代的甲基,

Het^1 ,

Het^2 或

被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代的 C_{3-7} 环烷基,

或者当 L^{2a} 不是键时, R^{2c1} 可替代地表示 R^{2c3} ,

或者当 L^{2b} 不是键时, R^{2c2} 可替代地表示 R^{2c3} ;

R^{2c3} 表示 C_{2-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{2-7} 炔基或苯基,所述后四个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{2d} 表示 C_{1-4} 烷基;

R^{2e} 表示 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基或OH;

或者 R^{2d} 和 R^{2e} 一起组合形成 C_{3-6} 亚烷基;

R^{2d1} 表示H或 R^{2d} ;

Q表示C(O)或S(O)₂;

R^{2f} 表示 R^4 或者当Q表示C(O)时 R^{2f} 可替代地表示H;

R^{2g} 和 R^{2h} 独立地表示H或 R^4 ;

R^{2i} 表示H或甲基;

R^{2x} 表示被一个或多个OH基团取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{2y} 和 R^{2z} 独立地表示H或被OH任选取代的 C_{1-4} 烷基;

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地表示H或甲基;

R^4 在每次出现时独立地表示 Het^1 、 Het^2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或苯基,所述后三个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、氧代、OH、 C_{1-2} 烷氧基和 $N(R^{4a})R^{4b}$ 的一个或多个取代基任选取代;

R^{5a} 表示 OR^{5b} 或 $N(R^{5c})R^{5d}$;

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{5b} 至 R^{5d} 独立地表示H或被一个或多个卤素或OH取代基任选取代的 C_{1-4} 烷基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{1A} 表示

H、OH、卤素、氰基,

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基,所述后四个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代,

Het^1 或苯基,所述后一基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{1C} 和 R^{1E} 独立地表示H、卤素、氰基或甲基;

R^{1D} 表示三甲基甲硅烷基、 Het^1 、 Het^2 、三氟甲基、 C_{2-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{2-7} 炔基、 C_{3-7} 环烷基或苯基,所述后五个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

Het¹在每次出现时独立地表示完全芳族的5-10元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、卤素、N(R^{4a})R^{4b}、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代,所述后两个基团被一个或多个卤素原子任选取代;

Het²在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、氧代、N(R^{4a})R^{4b}、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^a和R^b连同它们连接的C-原子一起形成稠合苯基或吡啶环,所述后两个环被选自C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、氰基和卤素的一个或多个取代基任选取代,

或者R^a和R^b之一表示H、卤素、氰基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基和另一个独立地表示卤素、氰基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基,

或者R^a和R^b一起组合形成C₃₋₅亚烷基或C₃₋₅亚烯基,所述后两个基团被选自C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、氰基和卤素的一个或多个取代基任选取代;

X¹表示CH或N;

E表示N(G¹)、O或S;

G表示

被一个或多个Y¹任选取代的苯基,

被一个或多个Y²任选取代的Het³,

R^{6a}或

C(O)R^{6b};

G¹表示H或C₁₋₃烷基;

或者G和G¹一起组合形成

C_{3-6n}-亚烷基,

在C2和C3之间被-O-、-S(O)₀₋₂-或-N(R^c)-间断的C_{4-5n}-亚烷基,或者

在C2和C3之间或在C3和C4之间被-O-、-S(O)₀₋₂-或-N(R^c)-间断的C_{6n}-亚烷基,

所述n-亚烷基中的任一个被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代,所述后两个基团被一个或多个卤素原子或被OH任选取代;

各个Y¹独立地选自

卤素、OH、氰基、SF₅、CO₂H、-OC(O)NH₂,

P(O)R^{6c}R^{6d},

E¹-N(R^{6e})R^{6f},

E²-S(O)₂R^{6g},

E³-[C(R^{3a})(R^{3b})(CH₂)₀₋₁CH₂-O]₂₋₈-R^{6h},

-C≡C-R⁶ⁱ,

-N=S(O)R^{6j}R^{6k},

Het^a,

C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷氧基、-S(O)₀₋₁-C₁₋₆烷基和-S(O)₀₋₁-C₃₋₆环烷基,所述后六个基团被选自卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基任选取代;

各个Y²独立地表示氧代或Y¹;

E^1 表示

直接的键,

$-C(O)-$,

$-S(O)_2-$,

$-[C(O)]_p-C_{1-8}$ 亚烷基,

$-C(O)-NR^{7a}-CH_2-[C_{1-7}$ 亚烷基] $-$,

$-Q^1-CH_2-[C_{1-5}$ 亚烷基] $-$,

所述后三个基团的亚烷基部分被选自卤素、 C_{1-3} 烷基和OH的一个或多个取代基任选取代;

E^2 表示

直接的键,

$-O-$,

$-NR^{7a}-$

C_{1-6} 亚烷基,或者

$-Q^2-CH_2-[C_{1-5}$ 亚烷基] $-$,

所述后两个基团的亚烷基部分被选自卤素、 C_{1-3} 烷基和OH的一个或多个取代基任选取代;

E^3 表示 $-C(O)NR^{7a}$ 、 $-O-$ 或 $S(O)_{0-2}$;

Q^1 和 Q^2 独立地表示O或 $S(O)_{0-2}$;

p表示0或1;

R^{6a} 表示 C_{1-8} 烷基,其中所述烷基的不直接与E连接的一个或两个非相邻的C-原子任选地被独立地选自O和N的杂原子替换,和/或其中所述烷基被一个或多个 R^8 取代基取代;

R^{6b} 表示 C_{1-8} 烷基,其中所述烷基的一个C-原子或所述烷基的两个非相邻的C-原子任选地被独立地选自O和N的杂原子替换,和/或其中所述烷基被一个或多个 R^8 取代基取代;

R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,或 R^{6c} 和 R^{6d} 一起组合形成 C_{4-6} 亚烷基;

R^{6e} 和 R^{6f} 独立地表示H、Het⁴或 C_{1-8} 烷基,所述后两个基团被 R^{7b} 和/或选自 C_{1-2} 烷基、卤素、 $N(R^{7c})R^{7d}$ 和OH的一个或多个取代基任选取代,或者

R^{6e} 和 R^{6f} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{6e} 和 R^{6f} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{6g} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,所述后三个基团被选自卤素、OH、Het⁵、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的一个或多个取代基任选取代;

R^{6h} 、 R^{6i} 、 R^{6j} 和 R^{6k} 独立地表示被一个或多个卤素原子任选取代的 C_{1-4} 烷基,或 R^{6h} 和 R^{6i} 独立地表示H;

R^c 、 R^{7a} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 在每次出现时独立地表示H或 C_{1-3} 烷基;

R^{7b} 表示 C_{1-4} 烷氧基、 $-(S)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{1-2}-C_{1-4}$ 烷基、苯基或Het⁶,所述后两个基团被选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基任选取代,和所述Het⁶基团还可被氧代取代;

R⁸在每次出现时独立地表示卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、Het⁷或苯基,所述后四个基团被选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基任选取代,和所述Het⁷基团还可被氧代取代;

Het³、Het⁴、Het⁵、Het⁶和Het⁷独立地表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-10元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的一个或多个杂原子;和

Het^a表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-6元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子,和所述基团被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基任选取代;

所述化合物在下文中可被称为“本发明的化合物”。

[0021] 可提及的药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。这样的盐可通过常规方式形成,例如通过将式I的化合物的游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的合适的酸或碱任选地在溶剂中或在介质中(其中所述盐为不溶的)反应,接着使用标准技术(例如在真空中、通过冷冻干燥或通过过滤)除去所述溶剂或所述介质。盐还可通过交换呈盐形式的式I的化合物的反荷离子为另一反荷离子,例如使用合适的离子交换树脂制备。

[0022] 药学上可接受的盐的实例包括源自无机酸和有机酸的酸加成盐,和源自金属的盐。

[0023] 为避免疑惑,式I的化合物可含有呈任一种其天然或非天然同位素形式的所述原子。在该方面,可提及的本发明的实施方案包括这样的实施方案,其中:

(a) 关于式I的化合物的任何原子,所述化合物不是同位素富集或标记的;和

(b) 关于式I的化合物的一个或多个原子,所述化合物是同位素富集或标记的。

[0024] 本文对“同位素衍生物”的提及,涉及这两个实施方案的第二个。在本发明的具体的实施方案中,式I的化合物是用一种或多种稳定同位素进行同位素富集或标记的(关于化合物的一个或多个原子)。因此,可提及的本发明的化合物包括,例如用一个或多个原子例如氘等进行同位素富集或标记的式I的化合物。

[0025] 式I的化合物可显示互变异构性。所有互变异构形式和其混合物包括在本发明的范围内。具体而言,本发明包括在二氢吡啶-2-酮和2-羟基吡啶之间存在的酮-烯醇互变异构性。

[0026] 除非另外说明,否则本文定义的烷基和烷氧基可以是直链的,或者当存在足够数量(即最少3个)的碳原子时,是分支的。可提及的具体烷基包括,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基和叔丁基。可提及的具体烷氧基包括,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0027] 除非另外说明,否则当存在足够数量(即最少4个)的碳原子时,本文定义的环境基可以是部分环状/非环状的。

[0028] 除非另外说明,否则本文定义的亚烷基可以是直链的,或者当存在足够数量(即最少2个)的碳原子时,是分支的。在本发明的具体的实施方案中,亚烷基是指直链亚烷基。

[0029] 除非另有说明,否则芳基的连接点可以经由环系的任何原子。然而,当芳基是二环或三环的时,它们经由芳环与分子的剩余部分连接。C₆₋₁₄芳基包括苯基、萘基等。可提及的本发明的实施方案包括其中芳基是苯基的那些实施方案。

[0030] 为避免疑惑,通过Het²、Het³、Het⁴、Het⁵、Het⁶、Het⁷、Het^a、N(R^{2a})R^{2b}、N(R^{4a})R^{4b}、N

(R^{5c})R^{5d}或N(R^{6e})R^{6f}表示的杂环基上可存在的氧代取代基可与杂环中的任何合适的原子连接,在化合价允许的情况下,所述原子包括环内的C-、N-和/或S-原子(从而形成酮、N-氧化物、S(O)和/或S(O)₂基团)。

[0031] 可提及的Het²的值包括氮杂环丁烷基(例如氮杂环丁烷-1-基)、吗啉基(例如吗啉-4-基)、哌嗪基(例如哌嗪-1-基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基)或硫代吗啉基(例如硫代吗啉-1-基),例如吗啉基、哌嗪基或吡咯烷基。

[0032] 可提及的Het³的值包括2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基(例如2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)、1,3-二氢苯并[c]噻吩基(例如1,3-二氢苯并[c]-噻吩-5-基)、吡唑基(例如1H-吡唑-5-基)、二氢吡唑基(例如二氢吡唑-6-基)、异噁唑基(例如异噁唑-4-基)、异二氢吡唑基(例如异二氢吡唑-5-基)、哌啶基(例如哌啶-4-基)、吡喃基(例如吡喃-4-基)、吡嗪基(例如吡嗪-2-基)、吡啶基(例如吡啶-3-基,或者特别是吡啶-4-基)、吡啶基(例如吡啶-2-基)、嘧啶基(例如嘧啶-5-基)、四氢呋喃基(例如四氢呋喃-3-基)和三唑基(例如三唑-4-基)。

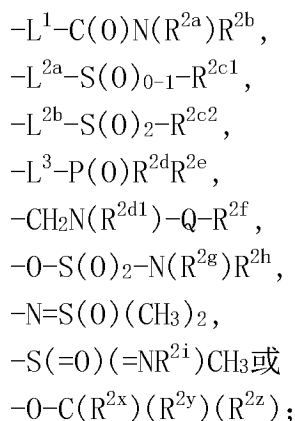
[0033] 可提及的Het⁴的值包括哌啶基(例如哌啶-4-基)。

[0034] 可提及的Het⁶的值包括哌嗪基(例如哌嗪-1-基)或哌啶基(例如哌啶-4-基)。

[0035] 可提及的Het⁷的值包括吗啉基(例如吗啉-4-基)、吡唑基(例如吡唑-1-基)和吡啶基(例如吡啶-2-基)。

[0036] 除非另外指明,否则术语“卤素”包括提及氟、氯、溴或碘,特别是氟、氯或溴,尤其是氟或氯。

[0037] 可提及的本发明的实施方案包括式I的化合物,其中R¹表示:



R^{6e}和R^{6f}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{6e}和R^{6f}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

R^{6g}表示C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基,所述后三个基团被选自卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基任选取代;

R^{7b}表示C₁₋₄烷氧基、-(S)₀₋₂-C₁₋₄烷基、苯基或Het⁶,所述后两个基团被选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基任选取代,和所述Het⁶基团还可被氧代取代;

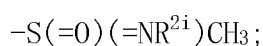
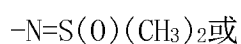
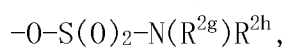
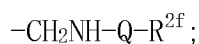
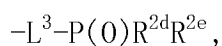
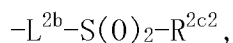
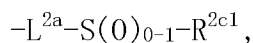
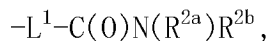
Het¹在每次出现时独立地表示完全芳族的5-10元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的

一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、卤素、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代,所述后两个基团被一个或多个卤素原子任选取代;和

Het²在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、氧代、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代。

[0038] 可提及的本发明的其它实施方案包括式I的化合物,其中:

(a) R¹表示:



其中L¹、L^{2a}、L^{2b}、L³、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c1}、R^{2c2}、R^{2d}、R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}、R^{2h}、R²ⁱ和Q如前文所定义;

(b) R⁴在每次出现时独立地表示Het¹、Het²、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或苯基,所述后三个基团被选自C₁₋₂烷基、卤素、氧代、OH和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(c) R^{5b}至R^{5d}独立地表示H或被一个或多个卤素原子任选取代的C₁₋₄烷基,或R^{5c}和R^{5d}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{5c}和R^{5d}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(d) R^{1A}表示

H、卤素、氰基,

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基,所述后四个基团被选自C₁₋₂烷基、卤素、OH和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代,

Het¹或苯基,所述后一基团被选自卤素、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(e) Het¹在每次出现时独立地表示完全芳族的5-10元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、卤素、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代,所述后两个基团被一个或多个卤素原子任选取代;和

(f) Het²在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被选自OH、氧代、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(g) G表示

被一个或多个Y¹任选取代的苯基,

被一个或多个Y²任选取代的Het³,

R^{6a}或

$C(O)R^{6b}$,

G^1 表示H或 C_{1-3} 烷基;

或者G和 G^1 一起组合形成

C_{3-6} n-亚烷基,

在C2和C3之间被-O-或-N(R^c)-间断的 C_{4-5} n-亚烷基,或

在C2和C3之间或在C3和C4之间被-O-或-N(R^c)-间断的 C_6 n-亚烷基,

所述n-亚烷基中的任一个被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代,所述后两个基团被一个或多个卤素原子或被OH任选取代;

(h) 各个 Y^1 独立地选自

卤素、OH、氰基、 SF_5 、 $-OC(O)NH_2$,

$P(O)R^{6c}R^{6d}$,

$E^1-N(R^{6e})R^{6f}$,

$E^2-S(O)_2R^{6g}$,

$E^3-[C(R^{3a})(R^{3b})(CH_2)_{0-1}CH_2-O]_{2-8}-R^{6h}$,

$-C\equiv C-R^{6i}$,

$-N=S(O)R^{6j}R^{6k}$,

Het^a,

C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-S(O)_{0-1}-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(O)_{0-1}-C_{3-6}$ 环烷基,所述后六个基团被选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的一个或多个取代基任选取代;

(i) R^{6e} 和 R^{6f} 独立地表示H或 C_{1-8} 烷基,所述后一基团被 R^{7b} 和/或选自卤素和OH的一个或多个取代基任选取代,或

R^{6e} 和 R^{6f} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{6e} 和 R^{6f} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(j) R^{6g} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,所述后三个基团被选自卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的一个或多个取代基任选取代;和

(k) R^{7b} 表示 C_{1-4} 烷氧基、 $S-C_{1-4}$ 烷基、苯基或Het⁶,所述后两个基团被选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基任选取代,和所述Het⁶基团还可被氧代取代。

[0039] 可提及的本发明的备选实施方案包括前文定义的式I的化合物,其中一个或多个以下内容(例如下文的(a)、(b)、(e)至(i)和(1)中的一个或多个)适用:

(a) R^1 表示

$-CH_2N(R^{2d})-Q-R^{2f}$,

$-O-C(R^{2x})(R^{2y})(R^{2z})$ 或

$-CH_2-Het^2$

(例如 R^1 表示 $-CH_2N(R^{2d})-Q-R^{2f}$ 或 $-O-C(R^{2x})(R^{2y})(R^{2z})$);

(b) R^4 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或苯基,所述后三个基团被 $N(R^{4a})R^{4b}$ 取代和任选地还

被选自C₁₋₂烷基、卤素、氧代、OH、C₁₋₂烷氧基和N(R^{4a})R^{4b}的一个或多个取代基取代；

(c) Het¹在每次出现时独立地表示完全芳族的5-10元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被N(R^{4a})R^{4b}取代和任选地还被选自OH、卤素、N(R^{4a})R^{4b}、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基取代,所述后两个基团任选被一个或多个卤素原子取代；

(d) Het²在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被N(R^{4a})R^{4b}取代和任选地还被选自OH、氧代、N(R^{4a})R^{4b}、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基取代；

(e) R^{5b}或R^{5c}和/或R^{5d}表示被OH取代和任选地还被一个或多个卤素或OH取代基取代的C₁₋₄烷基；

(f) G和G¹一起组合形成

在C2和C3之间被-S(O)₀₋₂-间断的C₄₋₅ n-亚烷基,或

在C2和C3之间或在C3和C4之间被-S(O)₀₋₂-间断的C₆ n-亚烷基,

所述n-亚烷基中的任一个被一个或多个取代基任选取代,所述取代基选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基,所述后两个基团被一个或多个卤素原子或被OH任选取代；

(g) 至少一个Y¹是CO₂H和其它Y¹基团,如果存在的话,独立地选自

卤素、OH、氰基、SF₅、CO₂H、-OC(O)NH₂,

P(O)R^{6c}R^{6d},

E¹-N(R^{6e})R^{6f},

E²-S(O)₂R^{6g},

E³-[C(R^{3a})(R^{3b})(CH₂)₀₋₁CH₂-O]₂₋₈-R^{6h},

-C≡C-R⁶ⁱ,

-N=S(O)R^{6j}R^{6k},

Het^a,

C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷氧基、-S(O)₀₋₁-C₁₋₆烷基和-S(O)₀₋₁-C₃₋₆环烷基,所述后六个基团被一个或多个取代基任选取代,所述取代基选自卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基；

(h) R^{6e}和/或R^{6f}表示被R^{7b}和/或选自C₁₋₂烷基、卤素、N(R^{7c})R^{7d}和OH的一个或多个取代基任选取代的Het⁴；

(i) R^{6e}和/或R^{6f}表示被C₁₋₂烷基或N(R^{7c})R^{7d}取代和任选地还被R^{7b}和/或选自C₁₋₂烷基、卤素、N(R^{7c})R^{7d}和OH的一个或多个取代基取代的C₁₋₈烷基；

(j) R^{6e}和R^{6f}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{6e}和R^{6f}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被C₃₋₇环烷基取代和任选地还被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基和C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基取代；

(k) R^{6g}表示C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基,所述后三个基团被Het⁵取代和任选地还被选自卤素、OH、Het⁵、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基取代；

(l) R^{7b}表示-S(O)₁₋₂-C₁₋₄烷基、苯基或Het⁶,所述后两个基团被C₃₋₇环烷基取代和任选地还被选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或

多个取代基取代,和所述Het⁶基团还可被氧代取代,

或者,特别地,R^{7b}表示C₁₋₄烷基或-(S)₂-C₁₋₄烷基。

[0040] 可提及的特别的备选实施方案包括其中一个或多个以下内容适用的那些:

(a) R¹表示-CH₂-Het²;

(b) Het¹在每次出现时独立地表示完全芳族的5-10元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被N(R^{4a})R^{4b}取代和任选地还被选自OH、卤素、N(R^{4a})R^{4b}、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基取代,所述后两个基团任选被一个或多个卤素原子取代;

(c) Het²在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或多个杂原子和所述基团被N(R^{4a})R^{4b}取代和任选地还被选自OH、氧代、N(R^{4a})R^{4b}、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基取代;

(d) R^{6e}和R^{6f}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{6e}和R^{6f}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或多个另外的杂原子,和所述杂环基被C₃₋₇环烷基取代和任选地还被选自卤素、OH、氧代、C₁₋₄烷基、C₃₋₇环烷基和C₁₋₄烷氧基的一个或多个取代基取代;

(e) R^{6g}表示C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苯基,所述后三个基团被Het⁵取代和任选地还被选自卤素、OH、Het⁵、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₆环烷基的一个或多个取代基取代;

(f) R^{7b}表示-S(O)₁₋₂-C₁₋₄烷基、苯基或Het⁶,所述后两个基团被C₃₋₇环烷基取代和任选地还被选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、氨基和氰基的一个或多个取代基取代,和所述Het⁶基团还可被氧代取代。

[0041] 可提及的本发明的实施方案包括式I的化合物,与其相关的一个或多个以下内容适用:

(i) R¹表示

-L¹-C(O)N(R^{2a})R^{2b},

-L^{2a}-S(O)-R^{2c1},

-L^{2b}-S(O)₂-R^{2c2},

-L³-P(O)R^{2d}R^{2e},

-CH₂N(R^{2d1})-Q-R^{2f},

-O-C(R^{2x})(R^{2y})(R^{2z})或

-CH₂-Het²

(例如R¹表示-CH₂N(R^{2d})-Q-R^{2f}、-O-C(R^{2x})(R^{2y})(R^{2z})或特别是-L¹-C(O)N(R^{2a})R^{2b}、-L^{2a}-S(O)-R^{2c1}、-L^{2b}-S(O)₂-R^{2c2}、-L³-P(O)R^{2d}R^{2e}或-CH₂NH-Q-R^{2f});

(ii) L¹、L^{2a}、L^{2b}和L³独立地表示键或-(CH₂)₁₋₂-或-OCH₂-,其中O-原子与苯环连接,

或者L¹、L^{2b}或L³表示O;

(iii) R^{2a}表示-[C(R^{3a})(R^{3b})]-[C₁₋₃亚烷基]-R^{3c}

或者,当L¹不是键时,R^{2a}可替代地表示H或C₁₋₄烷基,或R^{2a}和R^{2b}连同它们所连接的N-原子可一起形成完全饱和的4-7元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{2a}和R^{2b}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或两个另外的杂原子,和所述杂环基被选自OH、氧代、C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基的一个或多个取代基任选取代

- (例如 R^{2a} 表示 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]-[C_{1-3}\text{亚烷基}]-R^{3c}$ 或者, 当 L^1 不是键时, R^{2a} 可替代地表示 H 或 C_{1-4} 烷基);
- (iv) R^{2b} 表示甲基, 或者特别是 H;
- (v) R^{3c} 表示 $-[O-CH_2CH_2]_{2-6}-R^{5a}$ 、Het¹ 或 Het²;
- (vi) R^{2c1} 和 R^{2c2} 独立地表示被一个或多个卤素基团任选取代的甲基, 或者当 L^{2a} 不是键时, R^{2c1} 可替代地表示 R^{2c3} , 或者当 L^{2b} 不是键时, R^{2c2} 可替代地表示 R^{2c3} ;
- (vii) R^{2c3} 表示 C_{2-7} 烷基或苯基, 所述后两个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH 和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;
- (viii) R^{2d} 表示 C_{1-2} 烷基;
- (ix) R^{2e} 表示 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或 OH, 或者 R^{2d} 和 R^{2e} 一起组合形成 C_{4-5} 亚烷基;
- (x) R^{2f} 表示 C_{1-4} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或苯基, 所述后三个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH、 C_{1-2} 烷氧基和 $N(R^{4a})R^{4b}$ 的一个或多个取代基 (例如被选自 C_{1-2} 烷基、卤素、OH 和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基) 任选取代或者当 Q 表示 C(O) 时, R^{2f} 可替代地表示 H;
- (xi) R^{2x} 表示被 1-3 个 OH 基团取代的 C_{1-5} 烷基和 R^{2y} 和 R^{2z} 独立地表示 H 或 CH_2OH ;
- (xii) R^{5b} 表示 H, 或者特别是被一个或多个卤素原子任选取代的 C_{1-2} 烷基 (例如甲基);
- (xiii) R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地表示 H 或 C_{1-2} 烷基, 或 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 连同它们所连接的 N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的 5-6 元杂环基, 和所述杂环基包含一个 N 原子 (与 R^{5c} 和 R^{5d} 或 R^{4a} 和 R^{4b} 连接的原子) 和任选地, 选自 O、S 和 N 的 1-3 个另外的杂原子, 和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;
- (xiv) R^{1A} 表示 OH 或者特别是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代;
- (xv) R^{1C} 和 R^{1E} 独立地表示卤素或者特别是 H;
- (xvi) R^{1D} 表示三甲基甲硅烷基、 C_{3-7} 烷基、 $-C(C_{1-2}\text{烷基})_2-C\equiv CH$ 、 C_{3-5} 环烷基、苯基或 Het², 所述后三个基团被选自 C_{1-2} 烷基、卤素和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;
- (xvii) Het¹ 表示完全芳族的 5-6 元杂环基, 所述基团包含选自 N、O 和 S 的 1-4 个杂原子, 和所述基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;
- (xviii) Het² 在每次出现时独立地表示完全饱和或部分不饱和的 4-6 元 (例如 5 或 6 元) 杂环基, 所述基团包含选自 N、O 和 S 的一个或两个杂原子, 和所述基团被选自 OH、氧代、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;
- (xix) R^a 和 R^b 连同它们连接的 C-原子一起形成稠合苯环, 或 R^2 和 R^3 独立地表示卤素或 C_{1-2} 烷基;
- (xx) E 表示 $N(G^1)$;
- (xxi) G^1 表示 C_{1-2} 烷基 (例如甲基) 或者特别是 H;
- (xxii) 各个 Y^1 独立地选自 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 或者特别是

卤素、OH、氰基,

$P(O)R^{6c}R^{6d}$,

$E^1-N(R^{6e})R^{6f}$,

$E^2-S(O)_2R^{6g}$,

$E^3-[C(R^{3a})(R^{3b})CH_2-O]_{2-6}-R^{6h}$,

$-C\equiv C-H$,

$-N=S(O)(CH_3)_2$ 和

C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代;

(xxiii) 各个 Y^2 独立地表示氧代或 Y^1 (例如各个 Y^2 独立地表示氧代、卤素、OH、氰基、 $-N(R^{6e})R^{6f}$ 、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代);

(xxiv) E^1 表示

C_{1-3} 亚烷基,

$S(O)_2$,

$-O-CH_2-[C_{1-3}\text{亚烷基}]$ -或者特别是

直接的键,

$-C(O)-$ 或

$-C(O)-NR^{7a}-CH_2-[C_{1-3}\text{亚烷基}]$ -,

所述后一基团的亚烷基部分被选自氟和 C_{1-2} 烷基的一个或多个取代基任选取代;

(xxv) E^2 表示

直接的键或者特别是 $-O-$;

(xxvi) E^3 表示 $-C(O)NH$ 或 $-O-$;

(xxvii) R^{6a} 和 R^{6b} 独立地表示被一个或多个取代基任选取代的 C_{1-4} 烷基,所述取代基选自卤素、OH、 C_{1-2} 烷氧基、Het⁷或苯基,所述后两个基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(xxviii) R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示 C_{1-2} 烷基或一起组合形成 C_{4-5} 亚烷基;

(xxix) R^{6e} 和 R^{6f} 独立地表示

H,

被 C_{1-2} 烷基任选取代的Het⁴,或者

被一个或多个OH基团或被苯基或Het⁶任选取代的 C_{1-6} 烷基,所述后两个基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代

(例如 R^{6e} 和 R^{6f} 独立地表示H或 C_{1-2} 烷基,所述后一基团被苯基或Het⁶任选取代,所述后两个基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代),

或者 R^{6e} 和 R^{6f} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5或6元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{6e} 和 R^{6f} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或两个另外的杂原子,和所述杂环基被选自卤素、OH、氧代、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

(xxx) R^{6g} 表示 C_{3-5} 环烷基或者特别是 C_{1-4} 烷基或苯基,所述后两个基团被选自卤素、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;

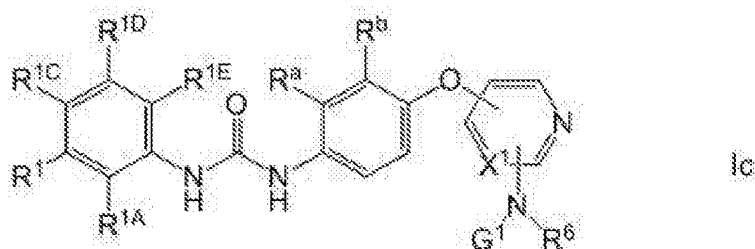
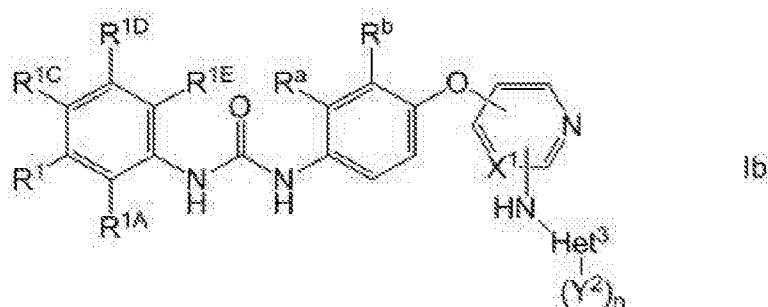
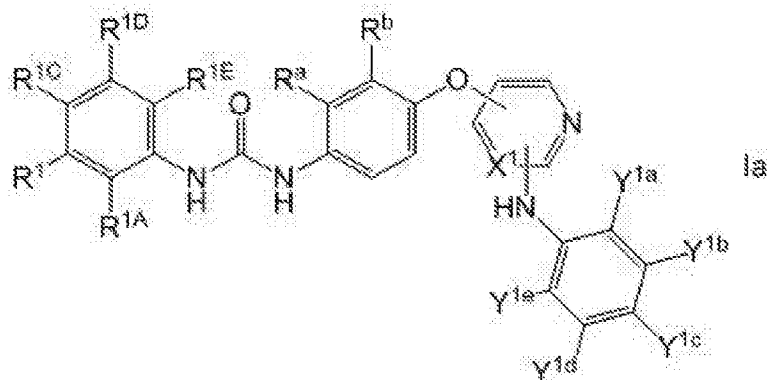
(xxxi) R^{6h} 表示H或者特别是 C_{1-2} 烷基;

(xxxii) R^{7c} 和 R^{7d} 独立地表示H或甲基;

(xxxiii) Het^3 独立地表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-10元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的1-4个杂原子;

(xxxiv) Het^4 、 Het^6 和 Het^7 独立地表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5-6元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的1-3个杂原子。

[0042] 可提及的本发明的实施方案包括其中式I的化合物是式Ia、Ib或Ic的化合物的那些,



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,其中 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、 Het^3 、 Y^2 和 G^1 如前文所定义,和:

Y^{1a} 至 Y^{1e} 各自独立地表示H或 Y^1 ,如上文所定义;

n 表示0、1、2、3或4;和

R^6 表示 CH_2 -苯基或者特别是 C_{1-2} 烷基或 $-[C(O)]_{0-1}-C_{1-4}$ 亚烷基- Het^7 ,其中 Het^7 基团如上文所定义和被选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代。

[0043] 可提及的本发明的实施方案包括其中一个或多个以下定义适用于式I、Ia、Ib或Ic的化合物的那些:

(i) R^1 表示

$-CH_2-Het^2$ 或者特别是

$-L^1-C(O)N(R^{2a})R^{2b}$,
 $-L^{2a}-S(O)-CH_3$,
 $-L^{2b}-S(O)_2-CH_3$,
 $-L^3-P(O)R^{2d}R^{2e}$,
 $-OCH_2P(O)(CH_3)_2$,
 $-O-S(O)_2-C_{1-2}$ 烷基,
 $-CH_2N(R^{2d1})-Q-C_{1-3}$ 烷基,
 $-CH_2N(R^{2d1})-Q-(CH_2)_{1-3}-N(R^{4a})R^{4b}$,
 $-O-CH_2CH_2-OH$,
 $-O-CH(CH_2OH)_2$ 或
 $-O-CH_2C(CH_2OH)_3$

(例如 R^1 表示 $-L^1-C(O)N(H)R^{2a}$ 、 $-L^{2a}-S(O)-CH_3$ 、 $-L^{2b}-S(O)_2-CH_3$ 、 $-L^3-P(O)R^{2d}R^{2e}$ 、 $-OCH_2P(O)(CH_3)_2$ 、 $-O-S(O)_2-C_{1-2}$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 或 $-CH_2NHS(O)_2CH_3$);

(ii) L^1 、 L^{2a} 、 L^{2b} 和 L^3 独立地表示键或 $-CH_2-$;

(iii) R^{2a} 表示 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]-[C_{1-2}$ 亚烷基] $-R^{3c}$

或者当 L^1 表示 $-CH_2-$ 时, R^{2a} 可替代地表示H或 C_{1-2} 烷基,或 R^{2a} 和 R^{2b} 连同它们所连接的N-原子可一起形成完全饱和的5或6元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{2a} 和 R^{2b} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的另外的杂原子,和所述杂环基被选自氧代和 C_{1-2} 烷基的1-3个取代基任选取代,

或者 R^{2b} 表示甲基或者特别是H;

(iv) R^{2d1} 表示甲基或者特别是H;

(v) R^{3b} 和 R^{3b} 独立地表示甲基或者特别是H;

(vi) R^{3c} 表示Het¹或者特别是 $-[O-CH_2CH_2]_{2-5}-R^{5a}$ 或Het²;

(vii) R^{2d} 表示乙基或者特别是甲基;

(viii) R^{2e} 表示乙基或者特别是甲基,

或者 R^{2d} 和 R^{2e} 一起组合形成 $-(CH_2)_{4-5}-$;

(ix) R^{5a} 表示 $N(R^{5c})(R^{5d})$ 或者特别是 $O-C_{1-2}$ 烷基;

(x) R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地表示H或甲基,或 R^{5c} 和 R^{5d} 连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5或6元杂环基和所述杂环基包含一个N原子(与 R^{5c} 和 R^{5d} 连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个另外的杂原子,和所述杂环基被选自OH、氧代和 C_{1-2} 烷基的一个或多个取代基任选取代;

(xi) R^{1A} 表示H或 C_{1-2} 烷氧基,所述后一基团被一个或多个氟原子任选取代;

(xii) R^{1C} 和 R^{1E} 均表示H;

(xiii) R^{1D} 表示三甲基甲硅烷基、 $-C(CH_3)_2-C\equiv CH$ 或 C_{3-5} 环烷基,所述后一基团被甲基任选取代

或者特别是 R^{1D} 表示吗啉基或 C_{3-6} 烷基,例如叔丁基;

(xiv) Het¹表示完全芳族的5或6元杂环基,所述基团包含一个N-原子和任选地包含选自N、O和S的一个或两个另外的杂原子,和所述基团被选自卤素、甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代;

(xv) Het²表示完全饱和或部分不饱和的4-6元(例如5或6元)杂环基,所述基团包含选自N、O和S的一个或两个杂原子,和所述基团被选自氧代、甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代;

(xvi) R^a和R^b连同它们连接的C-原子一起形成稠合苯环;

(xvii) X¹表示N或者特别是CH;

(xviii) G¹表示H或甲基;

(xix) Y^{1a}至Y^{1e}的至少两个是H和Y^{1a}至Y^{1e}的剩余部分独立地选自H、卤素、OH、氰基、-CH₂OH、-C(O)OH、-S(O)₂R^{6g}、-S(O)₂N(R^{6e})R^{6f}、-O-CH₂-[C₁₋₂亚烷基]-N(R^{6e})R^{6f}、-P(O)(CH₃)₂、E¹-N(R^{6e})R^{6f}、-C(O)N(R^{6e})R^{6f}、-C(O)NH-CH₂-[C₁₋₂亚烷基]-N(R^{6e})R^{6f}、-O-S(O)₂-C₁₋₄烷基、E³-[CH₂CH₂-O]₂₋₅-R^{6h}、-C≡C-H、-N=S(O)(CH₃)₂和C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代

(例如Y^{1a}至Y^{1e}的剩余部分独立地选自-S(O)₂N(R^{6e})R^{6f}、-O-CH₂-[C₁₋₂亚烷基]-N(R^{6e})R^{6f}或者特别是H、卤素、OH、氰基、-P(O)(CH₃)₂、-N(R^{6e})R^{6f}、-C(O)N(H)R^{6e}、-C(O)NH-CH₂CH₂-N(R^{6e})R^{6f}、-O-S(O)₂-C₁₋₄烷基、E³-[CH₂CH₂-O]₂₋₅-R^{6h}、-C≡C-H、-N=S(O)(CH₃)₂和C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代);

(xx) E¹表示直接的键或C₁₋₂亚烷基(例如CH₂);

(xxi) R^{6e}和R^{6f}独立地表示

H,

被1-3个OH基团或被Het⁶任选取代的C₁₋₅烷基(例如甲基、乙基或*n*-丙基),或被甲基任选取代的Het⁴

(例如R^{6e}和R^{6f}独立地表示H或C₁₋₂烷基),

或者R^{6e}和R^{6f}连同它们所连接的N-原子一起形成完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5或6元杂环基,和所述杂环基包含一个N原子(与R^{6e}和R^{6f}连接的原子)和任选地,选自O、S和N的一个或两个另外的杂原子,和所述杂环基被选自OH、氧代、甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代;

(xxii) E³表示-O-或-C(O)NH;

(xxiii) R^{6g}表示C₁₋₂烷基(例如甲基)或C₃₋₅环烷基(例如环丙基);

(xxiv) R^{6h}表示H或者特别是甲基;

(xxv) Het³表示部分不饱和或完全芳族的5-10元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的1-4个杂原子,

或者Het³表示完全饱和的5或6元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的一个或两个杂原子;

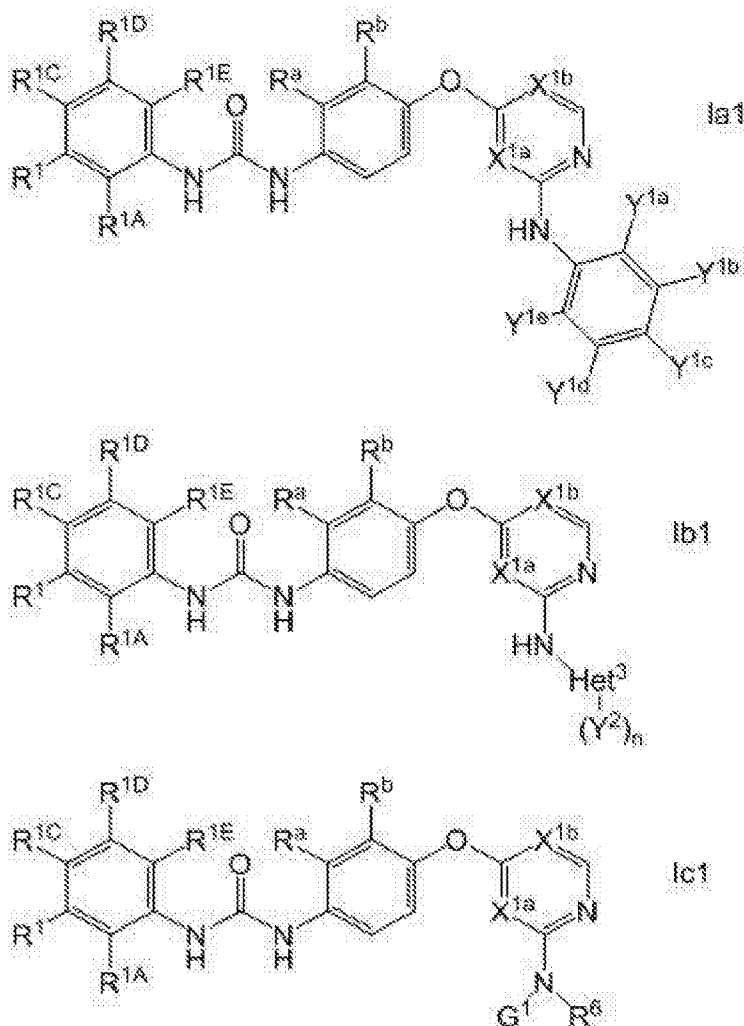
(xxvi) 各个Y²独立地表示氧代、OH、-N(R^{6e})R^{6f}、C₁₋₂烷氧基或C₁₋₂烷基,所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代;

(xxvii) *n*表示0、1或2;

(xxviii) R⁶表示C₁₋₂烷基或-[C(O)]₀₋₁-(CH₂)₁₋₃-Het⁷,其中Het⁷基团被选自甲基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代;

(xxix) Het⁴、Het⁶和Het⁷独立地表示完全饱和、部分不饱和或完全芳族的5或6元杂环基,所述杂环基包含选自N、O和S的1-3个杂原子。

[0044] 可提及的本发明的特别的实施方案包括其中式I、Ia、Ib或Ic的化合物是式Ia1、Ib1或Ic1的化合物的那些，



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物，其中 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 Het^3 、 Y^{1a} 至 Y^{1e} 、 Y^2 、 R^6 和 G^1 如前文所定义，和：

X^{1a} 和 X^{1b} 之一表示CH和另一个表示CH或N。

[0045] 可提及的本发明的特别的实施方案包括其中式Ia或Ia1的化合物是其中以下任一个的化合物的那些：

(i) Y^{1a} 至 Y^{1e} 全都是H；或者

(ii) Y^{1a} 至 Y^{1e} 的3或4个是H， Y^{1a} 至 Y^{1e} 的剩余部分（例如 Y^{1b} 和 Y^{1c} ，或者特别是 Y^{1b} 和/或 Y^{1d} ）独立地选自氟、氯、氰基、 $-S(O)_2N(R^{6e})R^{6f}$ （例如 $-S(O)_2NH_2$ ， $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{6e})-(CH_2)_{2-3}-Het^6$ ）， $-S(O)_2R^{6g}$ （例如 $-S(O)_2CH_3$ 或 $-S(O)_2$ -环丙基）， $-C(O)OH$ ， $-C_{1-2}$ 亚烷基- $N(R^{6e})R^{6f}$ （例如 $-CH_2-(1-甲基哌嗪-4-基)$ ）， $-C(O)N(R^{6e})R^{6f}$ （例如 $-C(O)N(R^{6e})-(CH_2)_{2-3}-Het^6$ ，或者特别是 $-C(O)NH_2$ ， $-C(O)N(H)CH_3$ ， $-C(O)N(H)CH_2C(CH_2OH)_3$ ，或 $-C(O)-(4-甲基哌嗪-1-基)$ ）， $-C(O)N(H)-CH_2(CH_2)_{1-2}-N(R^{6e})R^{6f}$ （例如 $-C(O)N(H)-CH_2(CH_2)_{1-2}-N(CH_3)_2$ 或 $-C(O)N(H)-CH_2(CH_2)_{1-2}-(1-甲基哌嗪-4-基)$ ，或者特别是吗啉-4-基或1-氧代-硫代吗啉-4-基）， $-C(O)N(H)-[CH_2CH_2-O]_{2-4}-CH_3$ ， $-O-S(O)_2-CH_3$ ， $-O-CH_2(CH_2)_{1-2}-N(R^{6e})R^{6f}$ （例如 $-O-CH_2(CH_2)_{1-2}$ -吗啉-4-基）， $-O-[CH_2CH_2-O]_{2-4}-CH_3$ ， $-P(O)(CH_3)_2$ ， $-N=S(O)(CH_3)_2$ ，

$-C\equiv C-H$, $-CH_2OH$, 甲基和甲氧基, 所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代

(例如 Y^{1a} 至 Y^{1e} , 例如 Y^{1b} 和/或 Y^{1d} 独立地选自氰基、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(R^{6e})R^{6f}$, $-O-CH_2CH_2-N(R^{6e})R^{6f}$, 或者特别是氟、氯、 $-P(O)(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-O-S(O)_2-CH_3$, $-O-[CH_2CH_2-O]_{2-4}-CH_3$, $-C(O)N(H)-[CH_2CH_2-O]_{2-4}-CH_3$, $-C\equiv C-H$, $-N=S(O)(CH_3)_2$ 、甲基和甲氧基, 所述后两个基团被一个或多个氟原子任选取代)。

[0046] 可提及的本发明的更特别的实施方案包括其中式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物是其中以下的化合物的那些:

(i) R^1 表示 $-CH_2-Het^2$, 或者特别是 $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-R^{3c}$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)N(H)CH_3$, $-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2-C(O)-($ 吗啉-4-基 $)$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-O-S(O)_2-CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2P(O)(CH_3)_2$, $-OCH_2P(O)(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)C(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2-OH$, $-O-CH(CH_2OH)_2$ 或 $-O-CH_2C(CH_2OH)_3$

(例如 R^1 表示 $-CH_2NHC(O)CH_2-N(CH_3)_2$, 或者特别是 $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-R^{3c}$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-O-S(O)_2-CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-CH_2P(O)(CH_3)_2$, $-OCH_2P(O)(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$ 或 $-CH_2NHS(O)_2CH_3$);

(ii) R^{3c} 表示 $-[O-CH_2CH_2]_{2-4}-R^{5a}$ 或者特别是, Het^2 ;

(iii) R^{1A} 表示H或甲氧基, 所述后一基团被一个或多个氟原子任选取代;

(iv) R^{1C} 和 R^{1E} 均表示H;

(v) R^{1D} 表示三甲基甲硅烷基、 $-C(CH_3)_2-C\equiv CH$ 、吗啉基或 C_{3-5} 烷基, 特别是叔丁基; 和/或

(vi) Het^2 表示完全饱和的4元或者特别是5或6元杂环基, 所述基团包含选自N、O和S的一个或两个杂原子和所述基团被氧代或者特别是被一个或多个甲基任选取代。

[0047] 可提及的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的其它化合物包括下文描述的实施例的化合物。因此, 可提及的本发明的实施方案包括其中式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物是选自包含以下的列表的化合物的那些:

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-乙炔基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((6-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基甲磺酸酯;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙

氧基)乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)-苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(3-(叔丁基)-5-(二甲基磷酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基-乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((4-甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,4-二甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡啶-2-基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(嘧啶-5-基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)苯基甲磺酸酯;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-氧代二氢吡唑-6-基)氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-((二甲基(氧代)- λ -6-亚硫烷基)氨基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2,2-二氧桥-1,3-二

氢苯并[c]噻吩-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(异噻唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氧代异二氢吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二乙基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)-吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

(R)-1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

(S)-1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-吗啉代乙基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氯-5-甲基甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氟-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)-萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(4-((2-((2-(1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)甲磺酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺;

(R)-1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

(S)-1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)

萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

1-(4-((2-(苄基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)-N-甲基乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(2-吗啉代-2-氧代乙基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(2,3-二氟-4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)苯基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)苯基甲磺酸酯;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(二氟甲氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)-N-甲基乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(环丙基磺酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(2,3-二氯-4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)苯基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

3-((4-(4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)-2,3-二氯苯氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-氨磺酰基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(N,N-二甲基氨磺酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)-苄基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-羟基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺;

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(2-羟基乙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)

吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((1,3-二羟基丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(3-(1-氧桥硫代吗啉代)丙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-2-甲氧基苯甲酰胺;

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)噻啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-吗啉代乙基)苯磺酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

1-(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基哌

嗪-1-羰基)苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲;

4-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-2-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺;

4-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-N-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-苯甲酰胺;

1-(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[[2-[3-甲氧基-5-[甲基(3-吗啉代丙基)氨磺酰基]苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲;

1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-甲基亚磺酰基-苯基)-3-[4-[[2-[3-氧基-5-(3-吗啉代丙氧基)苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲;

3-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-N-甲基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯磺酰胺;

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙基)苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-苯甲酰胺;

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)

嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺;和3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺,

或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物。

[0048] 式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物的盐的实例包括所有药学上可接受的盐,例如而不限于,强无机酸的酸加成盐例如HCl和HBr盐,和强有机酸例如甲磺酸的加成盐。

[0049] 本文对本发明的化合物(式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物)的提及意欲包括提及所述化合物和所述化合物的所有药学上可接受的盐、溶剂合物和/或互变异构体,除非上下文明确另外说明。在该方面,可提及的溶剂合物包括水合物。

[0050] 本发明的化合物(式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物)是p38 MAP激酶抑制剂(尤其具有 α 亚型),因此可用于医学,特别是用于治疗炎症性疾病。因此,可提及的本发明的进一步的方面包括以下内容。

[0051] (a)药物制剂,包含与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合的前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物。

[0052] (b)组合产品,包含

(A) 前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,和

(B) 另一治疗剂,

其中组分(A)和(B)各自与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合配制。

[0053] 在本发明的该方面,组合产品可以是单一(组合)药物制剂或分部药盒(kit of parts)。

[0054] 因此,本发明的该方面包括药物制剂,其包含与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合的前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物和另一治疗剂(所述制剂在下文称为“组合制剂”)。

[0055] 还包括分部药盒,其包含以下组分:

(i)药物制剂,包含与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合的前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物;和

(ii)药物制剂,包含与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合的另一治疗剂,

所述组分(i)和(ii)各自以合适于彼此联合给药的形式提供。

[0056] 因此,分部药盒的组分(i)是上文与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合的组分(A)。类似地,组分(ii)是上文与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体混合的组分(B)。

[0057] (c)用于制备上文方面(a)的药物制剂的方法,所述方法包括混合前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物与药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体的步骤。

[0058] 可提及的本发明的该方面的实施方案包括这样的实施方案,其中药学上可接受的辅剂、稀释剂或载体是局部可接受的辅剂、稀释剂或载体(和/或其中所述方法用于制备局部药物制剂,即适合于局部给予的药物制剂)。

[0059] (d)前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,其用于医学用途(或用作药物或药剂)。

[0060] (e)前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或关于本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品,其用于治疗或预防炎性疾病。

[0061] (f)前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或

关于本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品,
在制备用于治疗或预防炎性疾病的药物中的用途。

[0062] (g)治疗或预防炎性疾病的方法,所述方法包括给予受试者有效量的

前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或者

关于本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品。

[0063] (h)敏化受试者对皮质类固醇的抗炎性作用的方法,所述方法包括给予所述受试者有效量的

前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或者

关于本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品。

[0064] 可提及的本发明该方面的实施方案包括这样的实施方案,其中所述受试者是已变得对皮质类固醇的抗炎性作用不应受的受试者。

[0065] 本文对“预防炎性疾病”的提及包括提及预防受试者的炎性疾病的复发(或降低其可能性),所述受试者之前已经患有这样的疾病(例如所述受试者之前已经接受对该疾病的治疗,例如根据上文(g)中描述的方法的治疗)。

[0066] 因此,可提及的本发明的又一方面包括以下内容。

[0067] (i) 如前文所定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或如结合本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品,用于降低受试者的炎性疾病的复发的可能性,所述受试者之前已经接受对该疾病的治疗(例如用前文所定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物或结合本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品的治疗)。

[0068] (j) 如前文所定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物,或

如结合本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品在制备药物中的用途,所述药物用于降低受试者的炎性疾病的复发的可能性,所述受试者之前已经接受对该疾病的治疗(例如用前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物或结合本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品的治疗)。

[0069] (k) 降低受试者的炎性疾病的复发的可能性的方法,所述受试者之前已经接受对该疾病的治疗(例如用前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物或结合本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品的治疗),所述方法包括给予所述受试者有效量的

如前文定义的式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合

物或同位素衍生物,或

如结合本发明的方面(a)或(b)定义的药物制剂或组合产品。

[0070] 制剂

关于上文的方面(a)和(b),可提及的稀释剂和载体包括合适于胃肠外、口服、局部、粘膜和直肠给药的那些。

[0071] 上文的方面(a)和(b)的药物制剂和组合产品可经制备用于例如胃肠外、皮下、肌内、静脉内、关节内、玻璃体内、眼周、眼球后、结膜下、囊下(sub-Tenon)、局部眼或关节周围给药,特别是呈液体溶液剂、乳剂或混悬剂的形式;用于口服给药,特别是呈片剂或胶囊剂的形式,和尤其包括目的为提供结肠靶向的药物释放的技术(Patel, M. M. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011, 8 (10), 1247-1258);用于局部例如经肺或鼻内给药,特别是呈粉剂、鼻滴剂或气雾剂的形式,和经皮给药;用于局部眼给药,特别是呈溶液剂、乳剂、混悬剂、软膏剂、植入物/插入物、凝胶剂、胶冻剂或脂质体微粒制剂的形式(Ghate, D.; Edelhauser, H. F. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2006, 3 (2), 275-287);用于眼给药,特别是呈可生物降解的和不能生物降解的植入物、脂质体和纳米粒的形式(Thrimawithana, T. R.等 *Drug Discov. Today* 2011, 16 (5/6), 270-277);用于粘膜给药至例如颊、舌下或阴道粘膜,和用于直肠给药,例如呈栓剂或灌肠剂的形式。

[0072] 上文的方面(a)和(b)的药物制剂和组合产品可合适地以单位剂型给予,并且可通过制药领域众所周知的任何方法制备,例如描述于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)。用于胃肠外给予的制剂可包含作为赋形剂的无菌水或盐水、亚烷基二醇例如丙二醇、聚亚烷基二醇例如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。用于经鼻给予的制剂可以是固体,和可以包含赋形剂,例如乳糖或葡聚糖,或可以是以鼻滴剂或计量喷雾剂的形式使用的水性或油性溶液剂。对于经颊给药,典型的赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶化淀粉等。

[0073] 合适于口服给予的药物制剂和组合产品可包含一种或多种生理学上相容的载体和/或赋形剂和可以呈固体或液体形式。片剂和胶囊剂可用以下制备:结合剂,例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、西黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮;填充剂,例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸;润滑剂,例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或二氧化硅;和表面活性剂,例如月桂基硫酸钠。液体组合物可包含常规添加剂,例如助悬剂,例如山梨糖醇糖浆、甲基纤维素、糖浆、明胶、羧甲基-纤维素或食用脂;乳化剂,例如卵磷脂或阿拉伯胶;植物油,例如杏仁油、椰子油、鱼肝油或花生油;防腐剂,例如丁羟基茴香醚(BHA)和丁羟基甲苯(BHT)。液体组合物可包封在例如明胶中以提供单位剂型。

[0074] 固体口服剂型包括片剂、双片硬壳胶囊剂和软弹性明胶(SEG)胶囊剂。这样的双片硬壳胶囊剂可自例如明胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)制备。

[0075] 干壳制剂通常包含约40%-60% w/w浓度的明胶、约20%-30%浓度的增塑剂(例如甘油、山梨糖醇或丙二醇)和约30%-40%浓度的水。其它材料例如防腐剂、染料、遮光剂和矫味剂也可存在。液体填充材料包括已经溶解、增溶或分散的固体药物(用助悬剂例如蜂蜡、氢化蓖麻油或聚乙二醇4000)或在载体或载体的组合(例如矿物油、植物油、甘油三酯、二醇、多元醇和表面活性剂)中的液体药物。

[0076] 本发明的化合物可局部给予(例如至肺、眼或肠)。因此,上文可提及的方面(a)和

(b)的实施方案包括适合于局部给予的药物制剂和组合产品。这样的制剂包括其中赋形剂(包括任何辅剂、稀释剂和/或载体)为局部可接受的那些。

[0077] 局部给予至肺可通过使用气雾剂制剂实现。气雾剂制剂通常包含悬浮或溶解于合适的气雾剂抛射剂(例如氟氯化碳(CFC)或氢氟化碳(HFC))中的活性成分。合适的CFC抛射剂包括三氯一氟甲烷(抛射剂11)、二氯四氟甲烷(抛射剂114)和二氯二氟甲烷(抛射剂12)。合适的HFC抛射剂包括四氟乙烷(HFC-134a)和七氟丙烷(HFC-227)。抛射剂通常包含总吸入组合物重量的40%–99.5% (例如40%–90%)。制剂可包含赋形剂,其包括共-溶剂(例如乙醇)和表面活性剂(例如卵磷脂、去水山梨糖醇三油酸酯等)。其它可能的赋形剂包括聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油等。气雾剂制剂包装在罐中,合适的剂量通过剂量阀(例如由Bespak、Valois或3M提供或由Aptar、Coster或Vari提供)来递送。

[0078] 局部给予至肺还可通过使用非增压制剂例如水性溶液剂或混悬剂实现。这可通过喷雾器给予,例如可手持和便携式的喷雾器,或家用或医院用的喷雾器(即非便携式)。制剂可包含赋形剂,例如水、缓冲液、张度调节剂、pH调节剂、表面活性剂和共-溶剂。混悬液体剂和气雾剂制剂(无论是增压还是非增压的)将通常包含呈细粉形式的本发明的化合物,例如 D_{50} 为0.5–10 μm ,例如约1–5 μm 。粒径分布可使用 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 值表示。粒径分布的 D_{50} 中位值定义为以微米计的将分布分成两半的粒径。源自激光衍射的测量更准确地描述为体积分布,因此使用该程序获得的 D_{50} 值更有意义地称为 Dv_{50} 值(体积分布的中位值)。本文所用的 Dv 值称为使用激光衍射测量的粒径分布。类似地,在激光衍射的情况下使用的 D_{10} 和 D_{90} 值意指 Dv_{10} 和 Dv_{90} 值,指的是这样的粒径,其中分别地,10%的分布在 D_{10} 值之下而90%的分布在 D_{90} 值之下。

[0079] 局部给予至肺还可通过使用干粉制剂实现。干粉制剂将含有呈细粉形式的本公开内容的化合物,通常具有1–10 μm 的总气体动力学中位数直径(MMAD)或0.5–10 μm 例如约1–5 μm 的 D_{50} 。呈细粉形式的本发明的化合物的粉剂可通过微粉化过程或类似的尺寸减小过程制备。微粉化可使用气流粉碎机例如由Hosokawa Alpine制造的那些来进行。得到的粒径分布可使用激光衍射测量(例如用Malvern Mastersizer 2000S仪器)。制剂将通常含有局部可接受的稀释剂,例如乳糖、葡萄糖或甘露醇(优选乳糖),通常具有大的粒径,例如50 μm 或更大、例如100 μm 或更大的MMAD,或40–150 μm 的 D_{50} 。本文所用的术语“乳糖”是指含乳糖的组分,包括 α -乳糖一水合物、 β -乳糖一水合物、无水 α -乳糖、无水 β -乳糖和无定形乳糖。乳糖组分可通过微粉化、筛分、研磨、压制、团聚或喷雾干燥加工。还包括呈各种形式的市售可得形式的乳糖,例如Lactohale[®] (吸入级乳糖;DFE Pharma)、InhaLac[®]70 (用于干粉吸入器的筛分乳糖;Meggle)、Pharmatose[®] (DFE Pharma)和Respitose[®] (筛分吸入级乳糖;DFE Pharma)产品。在一个实施方案中,乳糖组分选自 α -乳糖一水合物、无水 α -乳糖和无定形乳糖。优选地,乳糖是 α -乳糖一水合物。

[0080] 干粉制剂还可包含其它赋形剂,例如硬脂酸钠、硬脂酸钙或硬脂酸镁。

[0081] 干粉制剂通常使用干粉吸入器(DPI)装置来递送。干粉递送系统的实例包括旋转式吸入器(SPINHALER)、DISKHALER、TURBOHALER、DISKUS和CLICKHALER。干粉递送系统的其它实例包括ECLIPSE、NEXT、ROTAHALER、HANDIHALER、AEROLISER、CYCLOHALER、BREEZHALER/NEOHALER、MONODOSE、FLOWCAPS、TWINCAPS、X-CAPS、TURBOSPIN、ELPENHALER、MIATHALER、TWISTHALER、NOVOLIZER、PRESSAIR、ELLIPTA、ORIEL干粉吸入器、MICRODOSE、PULVINAL、

EASYHALER、ULTRAHALER、TAIFUN、PULMOJET、OMNIHALER、GYROHALER、TAPER、CONIX、XCELOVAIR和PROHALER。

[0082] 在一个实施方案中,本发明的化合物以微粉化的干粉制剂提供,例如进一步包含合适级别的乳糖,任选地连同硬脂酸镁一起,填充入单剂量装置例如AEROLISER或填充入多剂量装置例如DISKUS。

[0083] 本发明的化合物还可经直肠给予,例如呈栓剂或灌肠剂的形式,其包括水性或油性溶液剂以及混悬剂和乳剂。这样的组合物按照本领域技术人员众所周知的标准程序制备。例如,栓剂可通过将活性成分与常规栓剂基质(例如可可脂或其它甘油酯)混合制备。在该情况下,将药物与合适的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在常温下是固体,但在直肠温度下是液体,因此将在直肠中熔化以释放药物。这样的材料是可可脂和聚乙二醇。

[0084] 一般而言,对于意欲局部给予至眼的呈眼滴剂或眼软膏剂形式的组合物,抑制剂的总量将为约0.0001至低于4.0% (w/w)。

[0085] 优选地,对于局部眼给药,按照本发明给予的组合物将被配制为溶液剂、混悬剂、乳剂和其它剂型。根据配制的容易性以及患者通过将1-2滴溶液滴入受累的眼睛里容易地给予这样的组合物的能力,水性溶液剂通常是优选的。然而,组合物也可以是混悬剂、粘稠或半粘稠凝胶剂或其它类型的固体或半固体组合物。对于难溶于水的化合物,混悬剂可为优选的。

[0086] 根据本发明给予的组合物还可包括各种其它成分,包括但不限于,张度剂、缓冲剂、表面活性剂、稳定聚合物、防腐剂、共-溶剂和粘度构造剂。本发明的优选的药物组合物包括具有张度剂和缓冲剂的抑制剂。本发明的药物组合物还可任选地包括表面活性剂和/或姑息剂和/或稳定聚合物。

[0087] 可使用各种张度剂以调节组合物的张度,对于眼用组合物,优选地调节至天然眼泪的张度。例如,氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、单糖例如葡萄糖、果糖、半乳糖和/或简单多元醇例如糖醇甘露醇、山梨醇、木糖醇、拉克替醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇和氢化淀粉水解产物可加入至组合物中以接近生理张度。这样的张度剂的量将根据待加入的具体作用剂而改变。然而,一般而言,组合物具有足以导致最终组合物具有眼用可接受的渗透压(通常约150-450 mOsm,优选地250-350 mOsm和最优选地大约290 mOsm)的量的张度剂。一般而言,本发明的张度剂将以2-4% w/w的范围存在。本发明的优选的张度剂包括单糖或糖醇,例如D-甘露醇。

[0088] 合适的缓冲剂系统(例如,磷酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或硼酸)可加入至组合物中以阻止在贮存条件下pH改变。具体的浓度将根据所用的作用剂而改变。然而,优选地,选择缓冲剂以维持靶pH在pH 5-8的范围内,和更优选地靶pH为pH 5-7。

[0089] 表面活性剂可任选地用于递送更高浓度的抑制剂。表面活性剂起增溶抑制剂和稳定胶体分散液(例如胶束溶液、微乳液、乳液和混悬液)的作用。可任选使用的表面活性剂的实例包括聚山梨醇酯、泊洛沙姆、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚乙二醇蓖麻油、泰洛沙泊、triton和脱水山梨醇单月桂酸酯。用于本发明的优选的表面活性剂具有范围为12.4-13.2的亲水/亲脂/平衡“HLB”和对于眼用是可接受的,例如TritonX114和泰洛沙泊。

[0090] 可加入本发明的眼用组合物的其它作用剂是缓和剂,其起稳定聚合物的作用。稳定聚合物应该是优先用于局部眼用的离子的/带电荷的实例,更特别地,在其表面上带负电

荷的聚合物,其可显示(-)10-50 mV的 ζ -电势而提供物理稳定性并且能够在水中形成分散液(即水溶性的)。本发明的优选的稳定聚合物是0.1-0.5% w/w的一种或多种(如果超过一种)聚电解质,其来自交联聚丙烯酸酯家族,例如卡波姆和Pemulen(R),特别是卡波姆974p(聚丙烯酸)。

[0091] 其它化合物也可加入至本发明的眼用组合物以增加载体的粘度。粘度增强剂的实例包括但不限于:多糖例如透明质酸和其盐、硫酸软骨素和其盐、葡聚糖、纤维素家族的各种聚合物、乙烯基聚合物和丙烯酸聚合物。

[0092] 局部眼用产品通常以多剂量形式包装。因此需要防腐剂以防止在使用时的微生物污染。合适的防腐剂包括:苯扎氯铵、氯丁醇、苯扎溴铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯基乙醇、乙二胺四乙酸二钠、山梨酸、聚季铵盐-1或本领域技术人员已知的其它防腐剂。这样的防腐剂通常以0.001-1.0% w/v的水平使用。本发明的单位剂量组合物是无菌的,但通常是不防腐的。因此,这样的组合物通常不含防腐剂。

[0093] 医学从业者或其它技术人员将能够确定本发明的化合物的合适的剂量,因此能够确定应包括在任何特定药物制剂中的本发明的化合物的量(无论是呈单位剂型还是其它形式)。

[0094] 结合上文(b)中所述的组合产品可提及的本发明的实施方案包括这样的实施方案,其中其它治疗剂是本领域技术人员已知的合适于治疗炎症性疾病(例如下文提及的特定疾病)的一种或多种治疗剂。

[0095] 例如,对于治疗呼吸病症(例如COPD或哮喘),其它治疗剂是选自以下的一种或多种药剂:

- 类固醇(例如布地奈德、二丙酸氯地米松、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、糠酸氟替卡松;另一实例是环索奈德);
- β 激动剂,特别是 β_2 激动剂(例如特布他林、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗;另一实例是维兰特罗、奥达特罗、瑞普特罗和非诺特罗);和
- 黄嘌呤(例如茶碱)。

[0096] 例如,对于治疗呼吸病症(例如COPD或哮喘),其它治疗剂是选自以下的一种或多种药剂:

- 毒蕈碱拮抗剂(例如tiotropium、umeclidinium、glycopyrronium、aclidinium和daratropium,这些的任何一种例如作为溴化物盐);和
- 磷酸二酯酶抑制剂。

[0097] 此外,对于治疗胃肠病症(例如克罗恩病或溃疡性结肠炎),其它治疗剂可以是例如选自以下的一种或多种药剂:

- 5-氨基水杨酸或其前药(例如柳氮磺吡啶、奥沙拉嗪或bisalazide);
- 皮质类固醇(例如泼尼松龙、甲基泼尼松龙或布地奈德);
- 免疫抑制剂(例如环孢菌素、他克莫司、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤);
- 抗-TNF α 抗体(例如,英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗或戈利木单抗);
- 抗-IL12/IL23抗体(例如,ustekinumab)或小分子IL12/IL23抑制剂(例如,apilimod);
- 抗- α 4 β 7抗体(例如,vedolizumab);

- MAdCAM-1阻滞剂(例如,PF-00547659);
- 针对细胞粘附分子 $\alpha 4$ -整联蛋白的抗体(例如,那他珠单抗);
- 针对IL2受体 α 亚基的抗体(例如,达珠单抗或巴利昔单抗);
- JAK3抑制剂(例如,托法替尼或R348);
- Syk抑制剂和其前药(例如,fostamatinib和R-406);
- 磷酸二酯酶-4抑制剂(例如,tetomilast);
- HMPL-004;
- 益生菌;
- 德沙拉秦(Dersalazine);
- 塞马莫德(semapimod)/CPSI-2364;和
- 蛋白激酶C抑制剂(例如AEB-071)。

[0098] 对于治疗眼病症(例如葡萄膜炎),其它治疗剂可以是例如选自以下的一种或多种药剂:

- 皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松龙、曲安奈德、二氟泼尼酯或氟轻松);
- 免疫抑制剂(例如环孢菌素、voclosporin、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、麦考酚酸莫酯或他克莫司);
- 抗-TNF α 抗体(例如,英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、ESBA-105或戈利木单抗);
- 抗-IL-17A抗体(例如,secukinumab);
- mTOR抑制剂(例如,西罗莫司);
- VGX-1027;
- JAK3抑制剂(例如,托法替尼或R348);和
- 蛋白激酶C抑制剂(例如AEB-071)。

[0099] 医学用途

本发明的化合物可用作炎性疾病的单一疗法,或所述疾病的组合疗法。

[0100] 因此,可提及的上文方面(e)-(g)的实施方案包括这样的实施方案,其中式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物(或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物)是治疗中使用的唯一的药理学活性成分。

[0101] 然而,在上文方面(e)-(g)的其它实施方案中,将式I、Ia、Ib、Ic、Ia1、Ib1或Ic1的化合物(或其药学上可接受的盐、溶剂合物或同位素衍生物)给予受试者,还给予所述受试者一种或多种其它治疗剂(例如,其中所述一种或多种其它治疗剂如上文关于组合产品所定义)。

[0102] 当用于本文时,术语“炎性疾病”特别包括提及以下的任何一种或多种:

(i) 具有炎性组分的肺疾病或病症,例如囊性纤维化、肺动脉高压、肺结节病、特发性肺纤维变性,或者特别地,COPD(包括慢性支气管炎和肺气肿)、哮喘或儿科哮喘;

(ii) 具有炎性组分的皮肤疾病或病症,例如特应性皮炎、变应性皮炎、接触性皮炎或银屑病;

(iii) 具有炎性组分的鼻疾病或病症,例如变应性鼻炎、鼻炎或鼻窦炎;

(iv) 具有炎性组分的眼疾病或病症,例如结膜炎、过敏性结膜炎、干燥性角结膜炎(干

眼)、青光眼、糖尿病视网膜病、黄斑水肿(包括糖尿病黄斑水肿)、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)、干性和/或湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)、术后白内障炎症,或者特别地,葡萄膜炎(包括后葡萄膜炎、前葡萄膜炎和泛葡萄膜炎)、角膜移植和缘细胞移植排斥;和

(v) 具有炎症组分的胃肠疾病或病症,例如谷蛋白敏感性肠病(腹部疾病)、嗜酸性食管炎、肠移植物对抗宿主病,或者特别地,克罗恩病或溃疡性结肠炎。

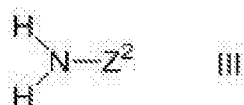
[0103] 本文对具有炎症组分的疾病的提及包括对涉及炎症的疾病的提及,无论是否存在所述疾病的其它(非-炎性)症状或后果。

[0104] 根据本发明的进一步的方面,提供制备式I的化合物的方法,所述方法包括:

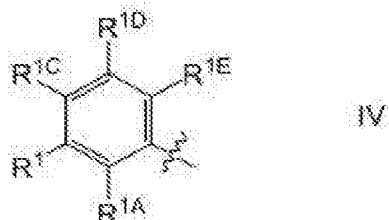
(a)将式II的化合物,



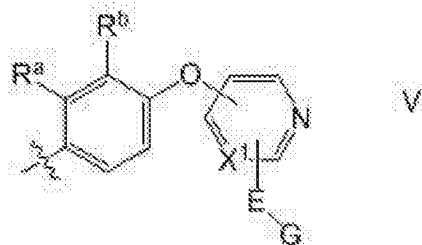
与式III的化合物,



其中 Z^1 和 Z^2 之一是式IV的结构片段

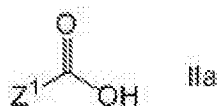


和 Z^1 和 Z^2 的另一个是式V的结构片段



其中 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、E和G如前文定义,例如在本领域技术人员已知的条件下,例如在环境温度(例如15-30℃)至约110℃的温度下,在合适的有机溶剂(例如极性非质子溶剂,例如DMF、THF、1,4-二噁烷或其混合物)的存在下反应;

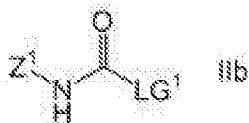
(b)将式IIa的化合物,



其中 Z^1 如上文所定义,与合适的叠氮化物形成剂(即离去基团和活化的叠氮化物离子的合适来源,例如叠氮磷酸二苯酯;参见例如, *Tetrahedron* 1974, 30, 2151-2157)在本领域技术人员已知的条件下,例如在亚环境温度至环境温度(例如自约-5至5℃的起始温度至反应后的环境温度)下在胺碱(例如三乙基胺或空间位阻碱例如*N,N*-二异丙基乙基胺)和合适的有机溶剂(例如极性非质子溶剂,例如DMF、THF、1,4-二噁烷或其混合物)的存在下

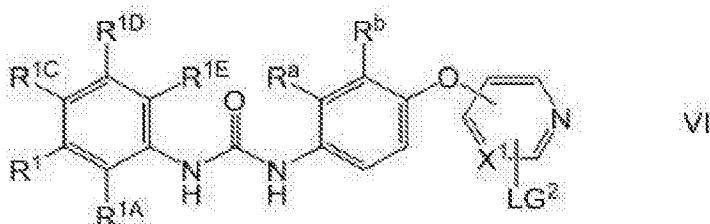
反应,该反应之后无需分离,接着中间体酰基叠氮化物(具有式 $Z^1-C(O)-N_3$)的热重排(例如在加热下),例如在环境温度(例如15-30℃)下,以原位提供式II的化合物,该化合物然后与上文定义的式III的化合物反应,提供式I的化合物;

(c)将式IIb的化合物,



其中 LG^1 表示合适的离去基团(例如咪唑基、氯或芳基氧基)和 Z^1 如上文所定义,与如上文定义的式III的化合物,例如在本领域技术人员已知的条件下,例如在环境温度(例如自环境温度至80℃)下,任选地在胺碱(例如空间位阻碱例如 N,N -二异丙基乙基胺)和合适的有机溶剂(例如非质子溶剂,例如二氯甲烷)的存在下反应;

(d)将式VI的化合物,



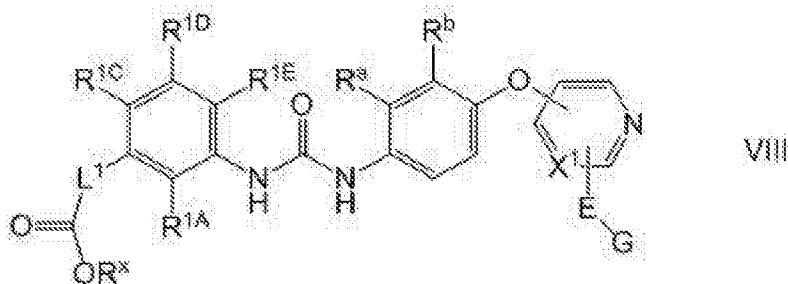
其中 LG^2 表示合适的离去基团(例如卤素基团例如氯或溴)和 R^1 、 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 和 X^1 如前文定义,与式VII的化合物,

H-E-G

VII

其中E和G如前文定义,例如在本领域技术人员已知的条件下(例如,当E表示 $N(G^1)$ 时,如描述于*J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 15686-15696),例如在升高的温度(例如50-110℃)下在合适的有机溶剂(例如极性非质子溶剂,例如DMF、THF、1,4-二噁烷或其混合物)和任选酸性催化剂(例如磺酸,例如对甲苯磺酸)的存在下反应;

(e)对于其中 R^1 表示 $-L^1-C(O)N(R^{2a})R^{2b}$ 的式I的化合物,将式VIII的化合物,



其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、E和G如前文所定义,和 R^x 表示H或 C_{1-4} 烷基,与式IX的化合物



其中 R^{2a} 和 R^{2b} 如前文所定义,在本领域技术人员已知的条件下反应,例如

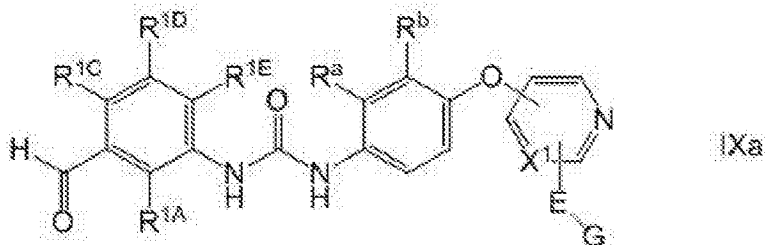
当 R^x 表示H时,在合适的溶剂、碱(例如三乙胺或 N,N -二异丙基乙基胺)和酰胺(肽)偶联剂例如HATU、CDI、 N,N' -二环己基碳二亚胺、 N,N' -二异丙基碳二亚胺、BOP或PyBOP,任

选地与活化酯形成剂例如HOBt或1-羟基-7-氮杂苯并三唑组合的存在下反应,

当 R^X 表示H时,将羧酸转化成氢卤酸(例如通过与卤化剂例如亚硫酸氯反应),然后与式(XI)的化合物在合适的溶剂和碱(例如三乙胺或 N,N -二异丙基乙胺)的存在下反应,或者

当 R^X 表示 C_{1-4} 烷基(例如甲基)时,在三烷基铝(例如三甲基铝)和非质子溶剂(例如THF)的存在下反应;或者

(f)对于其中 R^1 表示 $-CH_2-Het^2$ 的式I的化合物(其中 Het^2 与 CH_2 基团通过N-原子连接),将式IXa的化合物,



其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^a 、 R^b 、 X^1 、E和G如前文所定义,与

(i) 式IXb的化合物,

$H-Het^{2a}$

IXb

其中 Het^{2a} 表示完全饱和或部分不饱和的4-8元杂环基,所述基团包含至少一个N-原子(对于式IXb的化合物所述的H-原子与其连接),所述基团任选地包含选自N、O和S的一个或多个另外的杂原子和所述基团被选自OH、氧代、 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基的一个或多个取代基任选取代;和

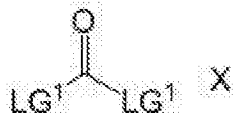
(ii) 还原剂,例如基于硼的还原剂(例如 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_3CN$ 、硼烷和吡啶的混合物、甲基吡啶或二甲硫醚,或金属硼氢化物例如 $NaBH_4$ 或 $Zn(BH_4)_2$ 与二价金属盐例如 $Mg(ClO_4)_2$ 、 $CoCl_2$ 或 $ZnCl_2$ 的混合物), H_2 和氢化催化剂(例如Pd/C或Pt/C)的组合或Zn和 HCO_2NH_4 或水性碱的混合物,

例如在本领域技术人员已知的条件下,例如通过在环境温度下反应(例如当还原剂是基于硼的时,例如 $NaBH(OAc)_3$ 在非质子有机溶剂(例如THF)的存在下反应。

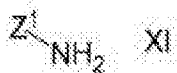
[0105] (g)在本领域技术人员已知的条件下将式I的化合物的经保护的衍生物脱保护,其中经保护的衍生物在式I的化合物的O-或N-原子上带有保护基(并且为避免疑惑,一种式I的化合物的经保护的衍生物可以或不表示另一种式I的化合物)。

[0106] 式II的化合物可根据或通过类似于本领域技术人员已知的方法制备,例如通过上文定义的式IIa的化合物与叠氮化物形成剂反应,接着中间体酰基叠氮化物的重排(如上文(b)中所述;见例如*Tetrahedron* 1974, 30, 2151-2157)。

[0107] 式IIb的化合物可通过式X的化合物,



其中 LG^1 如前文所定义,与式XI的化合物,

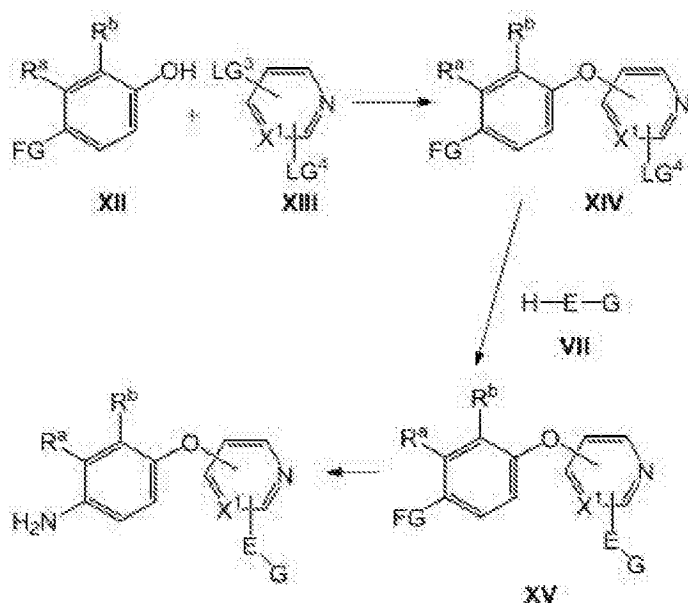


其中 Z^1 如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下反应制备。

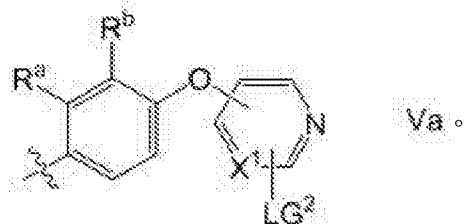
[0108] 式XI的胺可自式IIa的羧酸通过上文(b)中所述的路线制备,其中中间体异氰酸酯II用水水解,产生氨基甲酸,其失去二氧化碳得到XI。同理,中间体异氰酸酯II可与醇例如叔丁醇反应,产生受保护形式的XI。或者,式XI的胺可通过还原(在本领域技术人员已知的条件下)相应的NO₂化合物制备。

[0109] 某些式III的化合物(其中Z²表示式V的结构片段)或式XI的化合物(其中Z¹表示式V的结构片段)可使用流程1中概述的路线合成(参见例如:WO 2003/072569;和WO 2008/046216),其中R^a、R^b和X¹如前文定义,LG³和LG⁴表示离去基团,例如卤素或甲烷磺酰基,和FG表示真实的或潜在的NH₂基团,即容易转化成NH₂基团的基团,例如硝基或受保护的变体NH-PG²,其中PG²是典型的保护基(参见例如:Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley, 第四次修订版, 2006; ISBN-10: 0471697540),例如,氨基甲酸酯或甲酰胺。顺序开始于XIII中的LG³经碱介导的S_NAr置换为当XII被碱处理以产生醚XIV时形成的芳氧化物(aroxyde)。然后,醚XIV的剩余的卤素或甲烷磺酰基取代基(LG⁴) i) 在第二个S_NAr反应中被置换为式VII的胺、醇或硫醇;或(ii) 通过Buchwald偶联(参见例如WO 2009/017838)被置换为式VII的胺、醇或硫醇以得到所需的化合物(当FG为NH₂时)或XV(当FG是硝基或NH-PG²时)。当在XV中FG为硝基时,NH₂基团可通过还原反应而显露,通常使用合适的催化剂例如披钨碳或使用溶解金属条件例如用在冰乙酸中的铁通过氢化进行。或者,当FG是保护基时,NH₂基团可通过脱保护反应显露。尽管仅描述为在所述顺序的最后步骤中发生,但应注意,由FG表示的潜在NH₂基团的暴露可在流程1所示的合成路线的任何阶段中发生。

[0110] 流程1

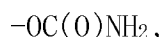
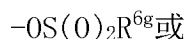
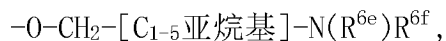
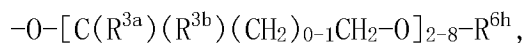


式VI的化合物可通过类似于式I的化合物而合成(参见例如,上文备选方法(a)-(c))。例如,式VI的化合物可通过式IIx的化合物与式IIIx的化合物反应制备,其中式IIx和IIIx的化合物的定义与式II和III的化合物相同,除了Z¹和Z²之一表示前文定义的式IV的结构片段和Z¹和Z²的另一个表示式Va的结构片段之外,

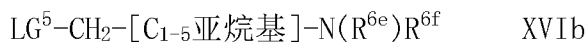
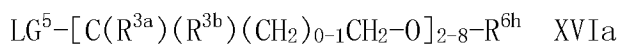


[0111] 式VII的化合物可根据或通过类似于本领域技术人员已知的程序,例如下文所述制备。

[0112] (i)对于其中G表示被以下取代的苯基或Het³的式VII的化合物,



将相应的式VII的化合物,其中G表示被OH取代的苯基或Het³和其中氨基任选地呈保护形式(例如用PG²保护或以掩蔽形式存在,例如硝基),与式XVIa、XVIb、XVIc或XVIId的化合物

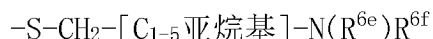
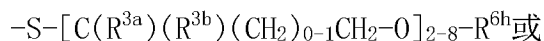


其中M⁺表示单价金属阳离子(例如碱金属阳离子,例如钾阳离子)和LG⁵表示合适的离去基团,例如卤素、(全氟)烷磺酸酯或芳基磺酸酯(例如甲磺酸酯或对甲苯磺酸酯),R^{6e}、R^{6f}、R^{6g}和R^{6h}如前文所定义,在本领域技术人员已知的条件下(例如在有机溶剂和合适的碱的存在下;或者在与式XVIId的化合物反应的情况下,在有机溶剂和合适的酸,例如三氟乙酸的存在下)反应,接着

当氨基被PG²保护时,除去PG²保护基,或者

当氨基作为NO₂以掩蔽形式存在时,将NO₂还原为NH₂。

[0113] (ii)对于其中G表示被以下取代的苯基或Het³的式VII的化合物,

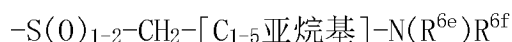
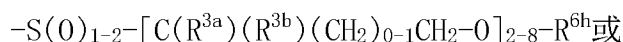


将相应的式VII的化合物,其中G表示被SH取代的苯基或Het³和其中氨基任选地呈保护形式(例如用PG²保护或以掩蔽形式存在,例如硝基)与上文定义的式XVIa或XVIb的化合物,在本领域技术人员已知的条件下(例如在合适的碱和有机溶剂的存在下)反应,接着

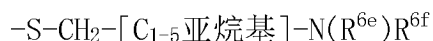
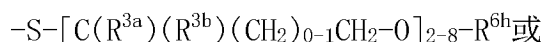
当氨基被PG²保护时,除去PG²保护基,或者

当氨基作为NO₂以掩蔽形式存在时,将NO₂还原为NH₂。

[0114] (iii)对于其中G表示被以下取代的苯基或Het³的式VII的化合物



将相应的式VII的化合物,其中G表示被以下取代的苯基或Het³

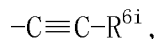
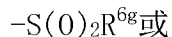


和其中氨基任选地呈保护形式(例如用PG²保护或以掩蔽形式存在,例如硝基),在本领域技术人员已知的条件下(例如在过酸,例如间-氯过苯甲酸的存在下)氧化,接着

当氨基被PG²保护时,除去PG²保护基,或者

当氨基作为NO₂以掩蔽形式存在时,将NO₂还原为NH₂。

[0115] (iv)对于其中G表示被以下取代的苯基或Het³的式VII的化合物



将相应的式VII的化合物,其中G表示被LG⁵取代的苯基或Het³和其中氨基任选地呈保护形式(例如用PG²保护或以掩蔽形式存在,例如硝基)与式XVIIa或XVIIb的化合物,



其中R^{6g}、R⁶ⁱ和M⁺如前文所定义,在本领域技术人员已知的条件下(例如在Pd(0)催化剂、碘化酮(I)和合适的碱的存在下)偶联,接着

当氨基用PG²保护时,除去PG²保护基,或者

当氨基作为NO₂以掩蔽形式存在时,将NO₂还原为NH₂。

[0116] (v)对于其中G表示被-N=S(O)R^{6j}R^{6k}取代的苯基或Het³的式VII的化合物,将其中G表示被NH₂取代的苯基或Het³的相应的式VII的化合物与式XVIII的化合物,



其中R^{6j}和R^{6k}如前文所定义,在本领域技术人员已知的条件下(例如在氧化剂例如C₁₋₆烷基次卤酸盐(例如叔丁基次氯酸盐)的存在下)反应,接着

当氨基用PG²保护时,除去PG²保护基,或者

当氨基作为NO₂以掩蔽形式存在时,将NO₂还原为NH₂。

[0117] (vi)对于其中G表示被P(O)R^{6c}R^{6d}取代的苯基或Het³的式VII的化合物,将其中G表示被LG⁵取代的苯基或Het³的相应的式VII的化合物与式XIX的化合物,

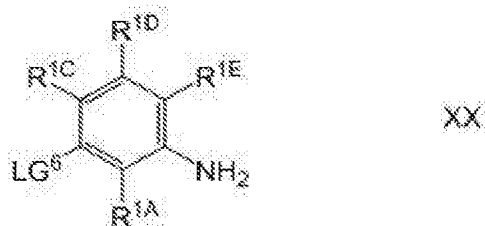


在本领域技术人员已知的条件下偶联(例如反应可通过在极性非质子溶剂(例如DMF)中含钯催化剂(例如乙酸钯(II),任选地在二齿膦配体例如4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)的存在下)的存在下加热进行)。

[0118] 其中Z²表示式IV的结构片段的式III的化合物可使用苯环上取代基互变的类似技术制备。

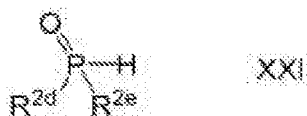
[0119] 例如,其中Z²表示式IV的结构片段的式III的化合物可按下所述制备。

[0120] (a)对于其中Z²表示式IV的结构片段和L³表示键的式III的化合物,将式XX的化合物,



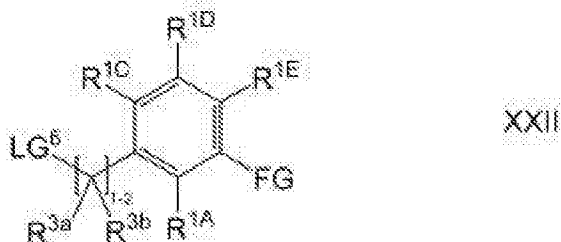
其中R^{1A}、R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}如前文所定义和LG⁶表示合适的离去基团例如卤素(例如溴或碘),

与式XXI的化合物,

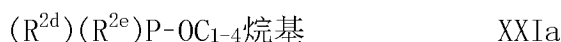


其中R^{2d}和R^{2e}如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下交叉偶联,例如在含钯催化剂(例如乙酸钯(II),任选地在二齿膦配体例如4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)的存在下;参见例如WO 2009/143389)的存在下,以得到芳基膦氧化物。

[0121] (b)对于其中Z²表示式IV的结构片段和L³表示-[C(R^{3a})(R^{3b})]₁₋₂的式III的化合物,将式XXII的化合物



其中R^{1A}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{3a}、R^{3b}、LG⁶和FG如前文所定义,与前文定义的式XXI的化合物,例如在本领域技术人员已知的条件下交叉偶联,例如利用过渡金属例如钯(参见例如*Org. Lett.* 2011, 13, 3270-3273和WO 2009/143389)或镍(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2053-2058)催化剂,以产生磷酰基-碳键,或者,式XXII的化合物在Arbuzov型反应(WO 2010/141406; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2053-2058)中与化合物XXIa偶联,

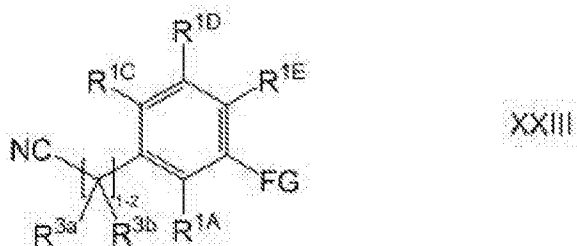


其中R^{2d}和R^{2e}如前文所定义,并且XXIa通常原位通过相应的氯代膦(R^{2d})(R^{2e})P-Cl与C₁₋₄烷基醇在碱(例如二异丙基乙胺)的存在下反应,或与C₁₋₄烷基醇的碱金属盐反应制备,接着

当FG表示NH-PG²时,除去PG²保护基,或者

当FG表示NO₂时,将NO₂还原为NH₂。

[0122] (c)对于其中Z²表示式IV的结构片段,L¹表示-[C(R^{3a})(R^{3b})]₁₋₂和R^{2a}和R^{2b}均表示H的式III的化合物,将式XXIII的腈

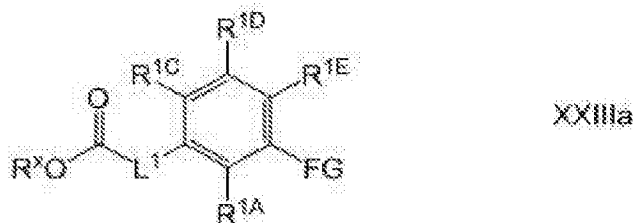


其中R^{1A}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{3a}、R^{3b}和FG如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下水解,例如用浓盐酸在升高的温度下例如从30至70℃水解成伯酰胺,接着

当FG表示NH-PG²时,除去PG²保护基,或者

当FG表示NO₂时,将NO₂还原为NH₂。

[0123] (d)对于其中Z²表示式IV的结构片段和R¹表示-L¹-C(O)N(R^{2a})R^{2b}的式III的化合物,将式XXIIIa的羧酸

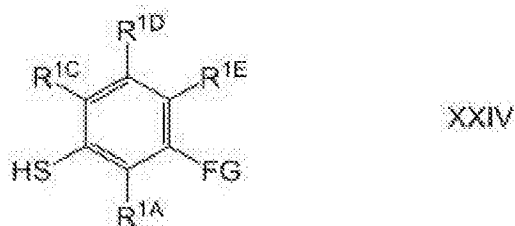


其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^x 、 L^1 和FG如前文所定义,与式IX的胺,例如在本领域技术人员已知的条件下缩合(参见例如上文关于式I的化合物的方法(e)),接着

当FG表示NH-PG²时,除去PG²保护基,或者

当FG表示NO₂时,将NO₂还原为NH₂。

[0124] (e)对于其中Z²表示式IV的结构片段和R¹表示-S-R^{2c1}的式III的化合物,将式XXIV的苯硫酚



其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 和FG如前文所定义,与式XXV的化合物



其中LG⁶如前文所定义,例如在碱性(碳酸钾、乙醇钠或三乙胺)条件下(当R^{2c1}是甲基、Het²或C₃₋₇环烷基时)或在过渡金属-催化的交叉偶联条件例如碘化酮(I) (*J. Org. Chem.* 2010, 75, 3626-3643)或含钯催化剂(WO 2007117381, 18 Oct 2007)下(当R^{2c1}是Het¹)缩合,接着

当FG表示NH-PG²时,除去PG²保护基,或者

当FG表示NO₂时,将NO₂还原为NH₂。

[0125] (f)对于其中Z²表示式IV的结构片段和R¹表示-[C(R^{3a})(R^{3b})]₁₋₂-S-R^{2c1}的式III的化合物,将上文定义的式XXII的化合物与式XXVI的化合物或其钠盐(通过用碱例如氢化钠或氢氧化钠处理制备)

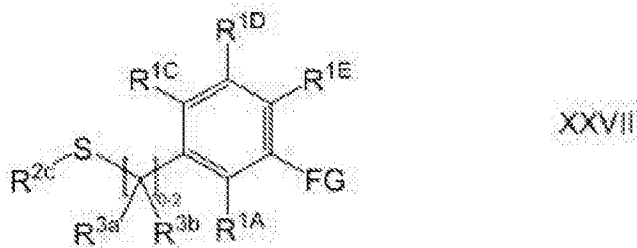


其中R^{2c1}如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下,例如在极性溶剂例如乙醇或DMF中反应,接着

当FG表示NH-PG²时,除去PG²保护基,或者

当FG表示NO₂时,将NO₂还原为NH₂。

[0126] (g)对于其中Z²表示式IV的结构片段和R¹表示-[C(R^{3a})(R^{3b})]₀₋₂-S(O)-R^{2c1}或-[C(R^{3a})(R^{3b})]₀₋₂-S(O)₂-R^{2c2}的式III的化合物,将式XXVII的化合物

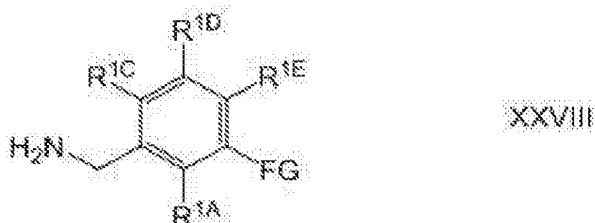


其中 R^{2c} 表示 R^{2c1} 或 R^{2c2} 和 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和FG如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下(例如在过酸例如间氯过苯甲酸的存在下)氧化,得到所需的亚砷或砷中间体。得到砷中间体的另一途径包括用式XXII化合物对合适烷亚磺酸钠进行烷基化。在所有情况下,亚砷或砷中间体的形成之后接着

当FG表示 $NH-PG^2$ 时,除去 PG^2 保护基,或者

当FG表示 NO_2 时,将 NO_2 还原为 NH_2 。

[0127] (h)对于其中 Z^2 表示式IV的结构片段和 R^1 表示 $CH_2-NH-Q-R^{2f}$ 的式III的化合物,将式XXVIII的化合物



其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 和FG如前文所定义,与式XXIX的化合物

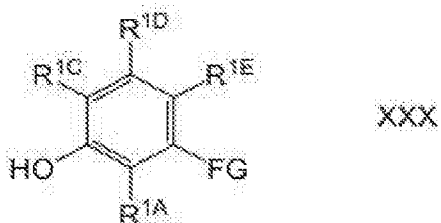


其中 R^{2f} 、Q和 LG^6 如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下反应 — 例如,其中通过非质子溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃中在碱例如二异丙基乙胺的存在下缩合,将XXVIII与酰基氯或磺酰基氯缩合 — 接着

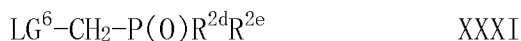
当FG表示 $NH-PG^2$ 时,除去 PG^2 保护基,或者

当FG表示 NO_2 时,将 NO_2 还原为 NH_2 。

[0128] (i)对于其中 Z^2 表示式IV的结构片段的式III的化合物,其中 R^1 表示 $-OCH_2-P(O)R^{2d}R^{2e}$,将式XXX的化合物



其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1E} 、 R^{1D} 和FG如前文所定义,与式XXXI的化合物



其中 R^{2d} 、 R^{2e} 和 LG^6 如前文所定义,例如在本领域技术人员已知的条件下反应(例如在升高的温度下,在碱例如 K_2CO_3 和极性非质子溶剂例如DMF的存在下),接着

当FG表示 $NH-PG^2$ 时,除去 PG^2 保护基,或者

当FG表示 NO_2 时,将 NO_2 还原为 NH_2 。

[0129] (j)对于其中 Z^2 表示式IV的结构片段和 L^{2b} 是O的式III的化合物,将式XXX的酚与式XXXII的磺酰基氯



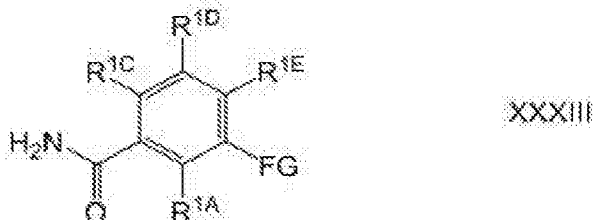
其中 R^{2c2} 如前文所定义,例如在碱例如三乙胺的存在下在非质子溶剂例如二氯甲烷中反应,接着

当FG表示 $NH-PG^2$ 时除去 PG^2 保护基,或者

当FG表示 NO_2 时,将 NO_2 还原为 NH_2 。

[0130] 式XXIII的腈可通过式XXII的化合物中的 LG^6 氰化物的置换制备(例如用氰化钠或氰化钾在DMSO中在环境温度下)。以类似的方式,式XXVIII的胺可例如从其中 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_{1-2}$ 表示 CH_2 的相应的式XXII的化合物,通过与氨水代替物反应制备,包括例如叠氮化物置换接着用三苯基膦的Staudinger还原,或经典Gabriel胺合成,包括与酞酰亚胺钾反应,接着用肼的水溶液或乙醇溶液在回流下裂解形成的亚胺。

[0131] 式XXVIII的化合物还可通过还原苯甲酰胺XXXIII



其中 R^{1A} 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、 R^{1E} 和FG如前文所定义,例如使用本领域技术人员已知的条件(例如用硼烷或氢化铝锂还原)制备。

[0132] 式XXII的化合物本身可通过本领域技术人员已知的路线,通常从酮、羧酸或酯前体制备。例如,对于其中 LG^6 表示卤素和 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_{1-2}$ 表示 CH_2 的式XXII的化合物,可从相应的苯甲酸XXIIa或烷基苯甲酸酯XXIIb获得。将酸XXIIa(例如用硼烷)或烷基苯甲酸酯XXIIb(例如用氢化铝锂或硼氢化锂在含醚溶剂中)还原,得到苄醇XXIIc,其可通过卤化反应,使用例如亚硫酸氯(当 LG^6 是氯或三苯基膦时)和溴(当 LG^6 是溴时),转化成其中 $-[C(R^{3a})(R^{3b})]_{1-2}$ 表示 CH_2 的式XXII的化合物。

[0133] 其中 R^x 表示H的式XXIIIa的化合物可通过用酸或碱水溶液,或用过氧化钠和水水解式XXIII的腈制备(*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2000, 2399)。其中 L^1 表示 $-OC(R^{3a})(R^{3b})-$ 的式XXIIIa的化合物可通过用卤代酯 $Ha1-C(R^{3a})(R^{3b})-C(O)OC_{1-4}$ 烷基将式XXX的酚烷基化,接着(对于其中 R^x 表示H的式XXIIIa的化合物)用碱水溶液(例如氢氧化锂)或酸水溶液(例如盐酸)将酯水解制备。

[0134] 本领域技术人员将理解,式II和IIb表示的化合物通常是活性中间体。这些中间体可原位形成且无需分离而直接与式III的化合物反应,得到式I的化合物。此外,本领域技术人员将理解,在上述方法中对于具有化学敏感性官能团例如羟基或氨基官能的基团 Z^1 和 Z^2 的任一个,使用合适的保护基可能是需要的。

[0135] 流程中示出的许多化合物是市售可得的,或可使用引用的程序获得,或可通过常规方法由本领域技术人员容易制备。参见例如Regan, J.等; *J. Med. Chem.* 2003, 46, 4676-4686、WO 2000/043384、WO 2007/053346、WO 2007/087448、WO 2007/089512和WO 2009/117080。

[0136] 本文描述的本发明的各方面(例如上述化合物、组合、方法和用途)可在治疗本文所述病况中具有优势,与现有技术中已知用于治疗这些病况的类似的化合物、组合、方法(治疗)或用途或其它方面相比,它们可更适合于医师和/或患者,更有效,具有较少毒性,具有更好的选择性,具有更广范围的活性,更有效力,产生较少的副作用,具有更好的药代动力学和/或药效学特征,具有更合适的固态形态学,具有更好的长期稳定性或可具有其它有用的药理学性质。

[0137] 另外地(或备选地),本发明的化合物可:

- 显示长的作用持续时间和/或作用持久性(例如,与其它之前公开的p38 MAP激酶抑制剂例如BIRB796相比);
- 显示有效的Syk抑制(例如,针对Syk,它们可具有500 nM或更低,例如350 nM或更低的IC₅₀);
- 不强烈抑制GSK 3 α (例如它们可具有1,000 nM或更大;例如1,500、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000或10,000 nM或更大的针对GSK 3 α 的IC₅₀);
- 靶向激酶(kinome)的较小部分,即具有改进的选择性,如通过降低的KinomeScan选择性评分所示;
- 在给药之间保持相对高的药物浓度(例如,相对于其它之前公开的p38 MAP激酶抑制剂例如BIRB796高的浓度);
- 显示特别适合于局部给药的性质(例如在局部给药后,产生高的靶组织浓度但低血浆浓度的式(I)的化合物,和/或从血浆快速清除式(I)的化合物);
- 细胞显示很少或没有 β -联蛋白诱导和/或有丝分裂抑制;
- 在人淋巴细胞体外微核试验中不产生含有微核的双核细胞的增加;
- 对细胞色素P450超家族的成员显示很少或没有时间依赖性抑制;
- 与之前公开的p38 MAP激酶抑制剂例如BIRB796相比,在水的存在下显示改进的化学稳定性(例如,在含水混合物中在升高的温度下对水解的稳定性);
- 在给予患者后,产生伴随很少或没有安全性(例如毒性)顾虑的代谢产物;
- 相对于例如已知化合物(例如WO 2014/162122中公开的化合物),显示良好的溶解度(例如,在结肠液中的溶解度,例如在禁食状态刺激的结肠液[FaSSCoF]中10 μ g/mL或更大的溶解度(例如20、30、50、100、200、300、500或1,000 μ g/mL或更大))和/或细胞渗透性;
- 具有高度的结晶性;和/或
- 在固体时显示很少或没有吸湿性。

[0138] 实验方法

通用程序

所有原料和溶剂自市售来源获得,或根据引用的文献制备。除非另外说明,否则所有反应经搅拌。有机溶液经无水硫酸镁常规干燥。在Thales H-cube流式反应器中在规定的条件下或在氢气球下进行氢化。微波反应在CEM Discover和Smithcreator微波反应器中进行,使用可变功率微波辐射加热至恒定温度。

[0139] 正相柱色谱在自动化快速色谱系统例如CombiFlash Companion或CombiFlash RF系统上使用预填装的二氧化硅(230-400目,40-63 μ m)柱常规进行。SCX购自Supelco,在使用前用1M盐酸处理。除非另外说明,否则待纯化的反应混合物首先用MeOH稀释,用几滴AcOH

调成酸性。将该溶液直接负载到SCX上,用MeOH洗涤。然后通过用含1% NH₃的MeOH洗涤,洗脱所需材料。

[0140] 分析方法

分析型HPLC使用Waters Xselect CSH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm柱进行,用含0.1%甲酸的MeCN/0.1%甲酸水溶液的梯度洗脱;使用Waters Xbridge BEH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm柱进行,用MeCN/10 mM碳酸氢铵水溶液的梯度洗脱。使用二极管阵列或Agilent 1100系统上的可变波长检测器测量洗脱峰的UV谱。

[0141] 分析型LCMS使用Waters Xselect CSH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm柱进行,用含0.1%甲酸的MeCN/0.1%甲酸水溶液的梯度洗脱;使用Waters Xbridge BEH C18, 2.5 μ m, 4.6x30 mm柱进行,用MeCN/10 mM碳酸氢铵水溶液的梯度洗脱。洗脱峰的UV和质谱使用Agilent 1200或Agilent Infinity 1260 LCMS上的可变波长检测器与具有正离子和负离子电喷射的6120单个四极质谱仪测量。

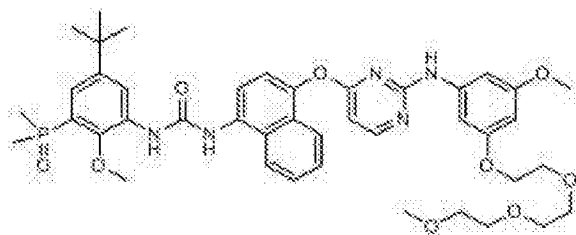
[0142] 制备型HPLC使用Waters Xselect CSH C18, 5 μ m, 19x50 mm柱使用含0.1%甲酸的MeCN/0.1%甲酸水溶液的梯度或MeCN/10 mM碳酸氢铵水溶液的梯度进行;使用Waters Xbridge BEH C18, 5 μ m, 19x50 mm柱使用MeCN/10 mM碳酸氢铵水溶液的梯度进行。在Gilson 215制备型HPLC或Varian PrepStar制备型HPLC上通过可变波长检测器测量的单波长UV而检测后;通过具有正离子和负离子电喷射的ZQ单个四极质谱仪和在Waters FractionLynx LCMS上的双波长检测器测量的质量和单波长UV而检测后,收集流分。

[0143] ¹H NMR波谱 ¹H NMR波谱在Bruker Avance III波谱仪上以400 MHz获得。氯仿-d₃、二甲基亚砜-d₆或四甲基甲硅烷的内部标准的中央峰用作参考。

[0144] 本发明的化合物的制备

实施例1

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 3-甲氧基-5-硝基酚

将KOH (29.0 g, 517 mmol)和1-溴-3-甲氧基-5-硝基苯(30 g, 129 mmol)在水(70 mL)和二噁烷(70 mL)中的混合物脱气5分钟,然后加入二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(1.263 g, 2.97 mmol)和Pd₂(dba)₃ (1.184 g, 1.293 mmol)。将得到的混合物脱气另外2分钟,然后在氮气氛下在100℃加热2h。将混合物冷却,然后用5M HCl酸化至~pH 1和用EtOAc (2 x 500 mL)萃取。有机层用饱和盐水(200 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下浓缩。粗产物通过硅土垫纯化,用30% EtOAc/异己烷洗脱,得到子标题化合物(20.76 g),为黄色固体。

[0145] ¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.82 (s, 3H). LCMS m/z 168 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 1-甲氧基-3-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-5-硝基苯

向来自上文步骤(i)的产物(8.14 g, 45.7 mmol)和 K_2CO_3 (12.64 g, 91 mmol)在丙酮(150 mL)的搅拌悬浮液中加入1-溴-2-(2-(2-甲氧基-乙氧基)乙氧基)乙烷(8.85 mL, 48.0 mmol)。将得到的混合物回流过夜,冷却和过滤。将滤液在减压下蒸发和残留物通过硅胶色谱(220 g柱, 0-60% EtOAc/异己烷)纯化,得到子标题化合物(13.41 g),为黄色油状物。

[0146] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.34-7.32 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 4H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 3H). LCMS m/z 316 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

(iii) 3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯胺

将来自上文步骤(ii)的产物(13.4 g, 42.5 mmol)溶于乙醇(150 mL)和加入Fe粉(13 g, 233 mmol),接着加入 NH_4Cl (2.3 g, 43.0 mmol)的水溶液(150 mL)。将得到的悬浮液在80℃加热3 h。将反应冷却至室温和通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩,然后在水(250 mL)和EtOAc (400 mL)之间分配。有机层经分离,干燥($MgSO_4$),过滤和在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱(120 g柱, 0-4% MeOH/DCM)纯化,得到子标题化合物(10.95 g),为油状物。

[0147] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.76-5.73 (m, 2H), 5.68 (t, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 6H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.24 (s, 3H).

LCMS m/z 286 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

(iv) (4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将在DMF (10 mL)中的(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见例如Ito, K.等, WO 2010/067130, 17 Jun 2010; 1 g, 2.69 mmol)、上文步骤(iii)的产物(1.15 g, 4.03 mmol)和p-TsOH一水合物(0.100 g, 0.526 mmol)在55℃ (内部温度)加热14h。将混合物冷却和滴加至饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL),然后用EtOAc (2 x 50 mL)分配。有机物经合并和用20%w/w $NaCl$ 溶液(50 mL)洗涤,然后干燥($MgSO_4$),过滤和溶剂蒸发。粗产物通过硅胶色谱(40 g柱)纯化,得到子标题化合物(1.14 g),为澄清棕色油。

[0148] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.05 (t, 1H), 3.88 (dd, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 9H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

LCMS m/z 621 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

(v) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)嘧啶-2-胺

将TFA (2.8 mL, 36.3 mmol)滴加至上文步骤(iv)的产物(1.1 g, 1.772 mmol)在DCM (5 mL)中的搅拌溶液。将反应在室温下搅拌2 h。将混合物滴加至搅拌的水(10 mL)和1M K_2CO_3 溶液(35 mL, 35.0 mmol),和继续搅拌直至沸腾停止。混合物用DCM (2 x 25 mL)萃取,然后合并的有机相经干燥($MgSO_4$)和在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱,

2% MeOH:DCM至5%),得到棕色胶状物。自iPrOAc (3 mL)再结晶得到子标题化合物(0.80 g),为无色固体。

[0149] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.22–8.03 (m, 1H), 7.69–7.56 (m, 1H), 7.51–7.35 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.94–3.78 (m, 2H), 3.74–3.64 (m, 2H), 3.60–3.47 (m, 9H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.22 (s, 3H). LCMS m/z 521 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(vi) (4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(0.730 mL, 5.76 mmol)加入上文步骤(v)的产物(3 g, 5.71 mmol)和 NaHCO_3 (1 g, 11.90 mmol)在THF (30 mL)和DCM (100 mL)中的搅拌溶液。将混合物在室温下搅拌2 h。混合物用水(30 mL)和DCM (20 mL)稀释,和混合物通过相分离柱。得到的滤液经真空浓缩,得到粉红色泡沫。将该物质在己烷中剧烈搅拌过夜和得到的固体通过过滤收集,得到子标题化合物(2.83 g),为浅粉红色固体。

[0150] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04–7.77 (m, 3H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.64–6.57 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.05 (t, 1H), 3.77–3.71 (m, 6H), 3.69–3.61 (m, 7H), 3.58–3.55 (m, 2H), 3.35 (s, 3H).

(vii) 2-溴-4-(叔丁基)-1-甲氧基苯

将2-溴-4-(叔丁基)苯酚(5 g, 21.82 mmol)、 K_2CO_3 (4.52 g, 32.7 mmol)和MeI (1.5 mL, 23.99 mmol)在丙酮(70 mL)中的混合物在室温下搅拌3天。将溶剂蒸发和残留物在DCM (200 mL)和水(200 mL)之间分配。有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发,得到子标题化合物(5.29 g),为油状物。

[0151] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

(viii) 1-溴-5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯

在0–5 $^\circ\text{C}$ 将 HNO_3 (70%, 2 mL, 31.3 mmol)加入 Ac_2O (2 mL)。在0 $^\circ\text{C}$ 经5分钟将该混合物滴加至来自上文步骤(vii)的产物5.25 g, 21.59 mmol)在 Ac_2O (20 mL)中的溶液。在30分钟后,将混合物升温至室温和搅拌5 h。将混合物冷却至0 $^\circ\text{C}$,然后经5分钟滴加 HNO_3 (2 mL, 31.3 mmol)。将混合物升温至室温,搅拌20h,然后倾入冰冷的水(150 mL)中。将固体滤出和溶于乙醚(200 mL),干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(120 g柱, 0–20%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(4.349 g),为固体。

[0152] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

(ix) 3-溴-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯胺

将来自上文步骤(viii)的产物(325 mg, 1.105 mmol)溶于EtOH (6 mL)和加入铁粉(617 mg, 11.05 mmol),接着加入氯化铵(591 mg, 11.05 mmol)在水(3 mL)中的溶液。将得到的悬浮液在80 $^\circ\text{C}$ 加热1 h。将反应冷却至室温和通过硅藻土垫过滤。通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液将滤液碱化至pH 10,然后用EtOAc (3 x 40 mL)萃取。合并的有机萃取物经

干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到子标题化合物(260 mg),为橙色油状物。

[0153] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.71–6.66 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).

LCMS m/z 258/260 (M+H)⁺ (ES⁺)

(x) (3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)二甲基膦氧化物

向来自上文步骤(ix)的产物(251 mg, 0.933 mmol)在DMF (3 mL)的溶液中加入二甲基膦氧化物(89 mg, 1.027 mmol)、乙酸钨(II)(11 mg, 0.049 mmol)、磷酸钾(218 mg, 1.027 mmol)和xantphos (32 mg, 0.055 mmol),并将混合物用N₂鼓泡,同时超声处理20分钟。将反应混合物在微波中(CEM, 150 °C, 200W)加热20分钟。将反应冷却至室温,然后在DCM (40 mL)和水(40 mL)之间分配。水层用DCM (40 mL)反萃取。合并的有机萃取物用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将混合物通过相分离柱和滤液经真空浓缩,得到深棕色油状物(247 mg)。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–10% MeOH/EtOAc),得到子标题化合物(80 mg),为橙色油状物,其静置固化。

[0154] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.97 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.63 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 256 (M+H)⁺ (ES⁺)

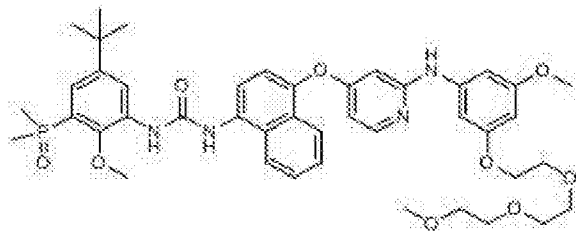
(xi) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

向来自上文步骤(x)的产物(76 mg, 0.223 mmol)和来自上文步骤(vi)的产物(143 mg, 0.223 mmol)在i-PrOAc (3 mL)中的搅拌溶液加入三乙胺(7 μL, 0.050 mmol)。将得到的溶液在60 °C加热过夜。将反应冷却至室温和真空除去溶剂,得到橙色油状物。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–10% (1% NH₃/MeOH)/DCM),得到橙色油状物,其用乙醚(加上数滴异己烷)研磨,得到浅米色固体。将该固体溶于最少量的MeOH和上样至SCX。柱用MeOH (3个柱体积)洗脱,然后用1% NH₃/MeOH (3个柱体积)洗脱。将含产物的流分真空浓缩,得到无色玻璃,其用乙醚研磨,得到标题化合物(35 mg),为浅米色固体。

[0155] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.43 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36–7.33 (m, 1H), 6.83–6.77 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89–3.84 (m, 2H), 3.67–3.63 (m, 2H), 3.55–3.47 (m, 9H), 3.40–3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 802 (M+H)⁺ (ES⁺); 800 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例2

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-胺

在-20℃在N₂下将KOtBu (25.8 g, 230 mmol)分批加入至4-氨基萘-1-醇盐酸盐(15 g, 77 mmol)在DMF (250 mL)的搅拌混合物。将混合物搅拌20分钟,然后加入2-氯-4-氟吡啶(10.4 mL, 115 mmol)和将混合物升温至0-5℃。在搅拌2h后,加入活性炭(20g),搅拌30分钟,然后过滤。将滤液在乙醚(400 mL)和水(400 mL)之间分配,乙醚层经分离和水层用乙醚(300 mL)洗涤。合并的乙醚层用水(200 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和加入活性炭(15g)。将混合物搅拌30分钟,然后过滤和在减压下蒸发。残留物用乙醚(100 mL)研磨,过滤和用乙醚(3 x 50mL)洗涤,得到子标题化合物(5.44 g)。

[0156] ¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ 8.18 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.79-6.76 (m, 3H), 4.24 (br s, 2H). LCMS m/z 271 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) (4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将来自上文步骤(i)的产物(1000 mg, 3.69 mmol)和二碳酸二-叔丁酯(750 mg, 3.44 mmol)在t-BuOH (10 mL)中的混合物回流搅拌18 h。将混合物用水(15 mL)稀释和通过过滤收集固体。将固体在乙醚中研磨,得到子标题化合物(1002 mg),为浅灰色固体。

[0157] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.37 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.82 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 371 (M+H)⁺ (ES⁺); 369 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iii) (4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

在N₂下将Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol)和BINAP (30 mg, 0.048 mmol)在1,4-二噁烷(1 mL)中搅拌10分钟。在分开的用N₂吹扫的容器中,将Cs₂CO₃ (455 mg, 1.396 mmol)、3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯胺(265 mg, 0.930 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(345 mg, 0.930 mmol)在1,4-二噁烷(5 mL)中搅拌。加入催化剂溶液至主反应混合物和全部加热至90℃达48 h。加入Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol)和BINAP (30 mg, 0.048 mmol)和将混合物搅拌另外18 h。加入水(15 mL)和混合物用EtOAc (3 x 15 mL)萃取。合并的有机相用饱和盐水(15 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 50-100% EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(194 mg),为粘性棕色油状物。

[0158] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.07-6.02 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.74-6.67 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 6H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 620 (M+H)⁺ (ES⁺); 618 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iv) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)吡啶-2-胺

来自上文步骤(iii)的产物(190 mg, 0.307 mmol)在DCM (0.5 mL)中的溶液用TFA (500 μL, 6.49 mmol)处理和室温下搅拌3 h。混合物用水(10 mL)和DCM (10 mL)稀释。混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和并通过相分离柱。有机相干燥(MgSO₄)和浓缩,得到子标题化合物(135 mg),为棕色胶状物。

[0159] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.08 (s, 1H), 8.20–8.10 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.49–7.39 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.06–5.55 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.00–3.90 (m, 2H), 3.74–3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60–3.47 (m, 6H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.23 (s, 3H). LCMS m/z 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(v) 4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(76 μL , 0.600 mmol)加入来自上文步骤(iv)的产物(300 mg, 0.572 mmol)和 NaHCO_3 (96 mg, 1.143 mmol)在THF (3 mL)和DCM (10 mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物用水(10 mL)和DCM (10 mL)稀释,和混合物通过相分离柱。得到的滤液真空浓缩,得到产物,为浅粉红色泡沫。泡沫用异己烷研磨,过滤和干燥,得到子标题化合物(182 mg),为浅粉红色固体。

[0160] LCMS m/z 640 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

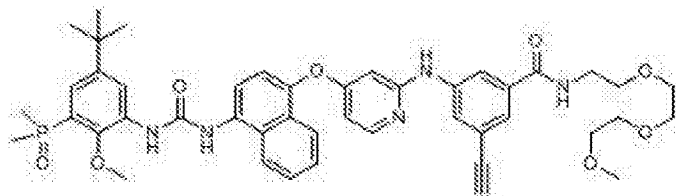
(vi) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将三乙胺(17 μL , 0.122 mmol)加入(3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)二甲基磷氧化物(参见上文实施例1(x); 64 mg, 0.241 mmol)和来自上文步骤(v)的产物(180 mg, 0.239 mmol)在 $i\text{-PrOAc}$ (4 mL)中的搅拌混合物。将反应在60 $^\circ\text{C}$ 加热过夜。将反应冷却至室温,然后真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–10% MeOH/DCM),得到无色玻璃,其用乙醚研磨,过滤和干燥,得到标题化合物(69 mg),为白色固体。

[0161] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.13–8.09 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.58–6.56 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 3.98–3.96 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71–3.68 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.57–3.55 (m, 2H), 3.53–3.49 (m, 4H), 3.42–3.40 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 801 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 799 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例3

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-乙炔基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



(i) 3-氨基-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酸

将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.36 g, 8.10 mmol)加入3-氨基-5-溴苯甲酸(50 g, 231 mmol)、 CuI (1.499 g, 7.87 mmol)和乙炔基三异丙基甲硅烷(80 mL, 356 mmol)在三乙胺(300 mL)和DMF (300 mL)中的脱气悬浮液。将混合物加热至90 $^\circ\text{C}$ 达2h。将混合物冷却并小心倾入冰冷的HCl (2.0M aq.) (1100 mL, 2200 mmol)和用乙醚(500 mL)稀释。将二相混合物过滤,以

除去钯残留物。滤液的各层经分离和水相用另外一份乙醚(300 mL)萃取。有机相经合并和用20%盐水(2 x 300 mL)、40%盐水(300 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到浅橙色固体。将固体在乙腈(250 mL)中再结晶和通过过滤收集,用新鲜的乙腈(2 x 30 mL)洗涤,得到产物,为黄色固体。将固体在己烷(250 mL)中浆化5h,然后过滤,用更多己烷洗涤,得到子标题化合物(45.5 g),为浅黄色固体。

[0162] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.87 (bs, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.54 (bs, 2H), 1.10 (s, 21H). LCMS m/z 318 (M+H)⁺ (ES⁺); 316 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)苯甲酸

将N₂鼓泡通过(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 0.5 g, 1.348 mmol)、来自上文步骤(i)的产物(0.490 g, 1.544 mmol)、Cs₂CO₃ (0.966 g, 2.97 mmol)、BINAP (0.078 g, 0.125 mmol)和Pd₂dba₃ (0.056 g, 0.061 mmol)在二噁烷(15 mL)中的混合物10分钟,然后在90℃加热4h。将混合物在乙醚(100 mL)和1M HCl (50 mL)之间分配,将有机层分离,用水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。残留物用乙醚/异己烷研磨,过滤和干燥,得到子标题化合物(760mg),其原样用于下一步骤。

[0163] (iii) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-乙炔基苯甲酸

将1.0 M TBAF/THF (2.5 mL, 2.500 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(760 mg)在THF (15 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h,然后加入水(10 mL)和用1M HCl酸化至pH~4。将混合物在EtOAc (70 mL)和水(40 mL)之间分配,有机相用饱和盐水(50 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-100%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(344 mg),为泡沫。

[0164] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 400 MHz, δ: 13.07 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 4H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 496 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iv) (4-((2-((3-乙炔基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将HATU (500 mg, 1.315 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(500 mg, 1.009 mmol)、2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙胺(277 mg, 1.695 mmol)和三乙胺(250 μL, 1.796 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中的搅拌溶液。将混合物在室温下搅拌18 h。混合物用EtOAc (50 mL)稀释和用水(50 mL)、20%盐水(3 x 50 mL)和饱和盐水(50 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO₄),过滤和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, EtOAc),得到子标题化合物(580 mg),为黄褐色泡沫。

[0165] LCMS m/z 641 (M+H)⁺ (ES⁺); 639 (M-H)⁻ (ES⁻)

(v) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-乙炔基-N-(2-(2-(2-甲氧基-乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺

在室温下将TFA (1 mL, 12.98 mmol)加入来自上文步骤(iv)的产物(580 mg, 0.905 mmol)在DCM (5 mL)中的溶液和搅拌过夜。在减压下除去挥发物并将残留物再溶于DCM (20 mL)。有机相用饱和NaHCO₃溶液(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和在减压下浓缩,得到子标题化合物(475 mg)。

[0166] LCMS m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); 539 (M-H)⁻ (ES⁻)

(vi) (5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(66 μ L, 0.520 mmol)加入(3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)二甲基磷氧化物(参见上文实施例1(x); 125 mg, 0.470 mmol)在THF (2.5 mL)和DCM (8 mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物用水(10 mL)和DCM (10 mL)稀释和通过相分离柱。将滤液真空浓缩,然后用乙醚研磨,过滤和干燥,得到子标题化合物(134 mg),为灰白色固体。

[0167] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.71 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 376 (M+H)⁺ (ES⁺)

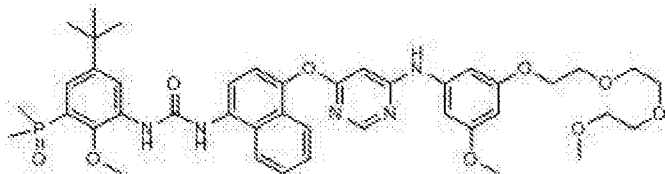
(vii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-乙炔基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙基)苯甲酰胺

向来自上文步骤(vi)的产物(127 mg, 0.321 mmol)和来自上文步骤(v)的产物(176 mg, 0.321 mmol)在i-PrOAc (6 mL)中的搅拌混合物中加入三乙胺(10 μ L, 0.072 mmol)。将反应混合物在60°C加热过夜。将反应冷却至室温,然后真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-10% MeOH/DCM),得到油状物,其用乙醚研磨,过滤和干燥,得到标题化合物(146 mg),为灰白色固体。

[0168] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.35 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 8H), 3.40-3.37 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 822 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例4

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((6-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (4-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将DBU (1.7 mL, 11.28 mmol)加入(4-羟基萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.45 g, 9.45 mmol)和4,6-二氯嘧啶(1.48 g, 9.93 mmol)在MeCN (30 mL)中的混合物和在室温下搅拌20h。将混合物在EtOAc (150 mL)和aq 2M HCl (150 mL)之间分配,有机层用水(150 mL)洗

涤,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(120 g柱, 0-25% EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(2.695 g),为白色固体。

[0169] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.56 (s, 1H), 7.94(br d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (brs, 1H)。

(ii) (4-((6-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

来自上文步骤(i)的产物(1.0 g, 2.69 mmol)、3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯胺(1.0 g, 3.50 mmol)和p-TsOH一水合物(0.1 g, 0.526 mmol)在THF (15 mL)中在40℃ (加热块温度)搅拌18 h。将温度升至50℃和放置搅拌另外3天。然后升温至70℃和放置搅拌另外24 h。将混合物冷却,然后用水(20 mL)和饱和aq NaHCO₃ (20 mL)稀释。含水混合物用EtOAc (3 x 25 mL)萃取和合并有机相。有机相用0.5 M HCl溶液(2 x 50 mL)、饱和盐水(50 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 50-100% EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(0.898 g),为无色玻璃。

[0170] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.52 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.19 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.76-6.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。LCMS m/z 621 (M+H)⁺ (ES⁺); 619 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iii) 6-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)嘧啶-4-胺

将三氟乙酸(600 μL, 7.78 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(898 mg, 1.447 mmol)在DCM (4 mL)中的搅拌溶液和在室温下搅拌2 h。将混合物浓缩以除去过量的TFA,然后将残留物再溶于DCM (25 mL)。有机溶液用饱和aq NaHCO₃溶液洗涤,干燥(MgSO₄)和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, EtOAc),得到子标题化合物(715 mg),为黄褐色泡沫。

[0171] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.81 (br s, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H)。LCMS m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); 520 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iv) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((6-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

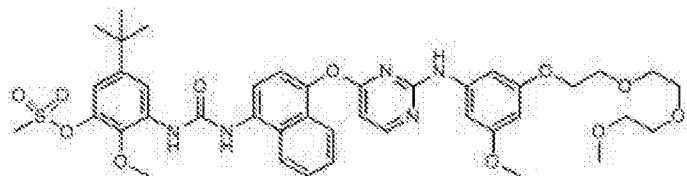
来自上文步骤(iii)的产物(150 mg, 0.288 mmol)、(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 125 mg, 0.333 mmol)和三乙胺(10 μL, 0.072 mmol)在*i*PrOAc (5 mL)和THF (5 mL)中加热至50℃ (加热块温度)达18 h。混合物用EtOAc稀释(25 mL),然后序贯用1 M HCl溶液(2 x 25 mL)、水(25 mL)、饱和aq NaHCO₃溶液(2 x 25 mL)和饱和盐水(25 mL)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄)和过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗产物,为棕色泡沫。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0-10%

MeOH/EtOAc), 得到标题化合物(120 mg), 为白色泡沫。

[0172] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.19 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.06–3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77–3.69 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61–3.47 (m, 6H), 3.45–3.38 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 802 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 800 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

实施例5

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基甲磺酸酯



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基酚

将KOH (0.5g, 8.91 mmol)和1-溴-5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯(0.5 g, 1.735 mmol)在水(5 mL)和二噁烷(5 mL)中的混合物脱气5分钟, 然后加入二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(0.033 g, 0.078 mmol)和Pd₂(dba)₃ (0.032 g, 0.035 mmol)。将得到的混合物脱气另外2分钟, 然后在氮气氛下在100℃加热2h。将混合物冷却, 在1M HCl (50 mL)和EtOAc (60 mL)之间分配, 将有机层分离, 用水(20 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–35% EtOAc/异己烷), 得到子标题化合物(344 mg), 为棕色油状物。

[0173] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). LCMS m/z 226 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 224 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基甲磺酸酯

在室温下将甲烷磺酰基氯(130 μL , 1.668 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(330 mg, 1.465 mmol)和三乙胺(600 μL , 4.30 mmol)在DCM (10 mL)中的混合物。将混合物搅拌3h, 然后在DCM (50 mL)和饱和aq NaHCO₃ (30 mL)之间分配。有机层用1M HCl (30 mL)、盐水(20 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和在减压下蒸发, 得到子标题化合物(442 mg), 为胶状物。

[0174] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

(iii) 3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基甲磺酸酯

将5% Pd-C (120 mg, JM型87L)和来自上文步骤(ii)的产物(430 mg, 1.418 mmol)在EtOH (8 mL)中的混合物在氢气球下氢化64h, 然后在5巴下24h。将混合物过滤, 将滤液在减压下蒸发和残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–50%EtOAc/异己烷), 得到子标题化合物(246 mg), 为油状物。

[0175] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.71 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 274 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(iv) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基甲磺酸酯

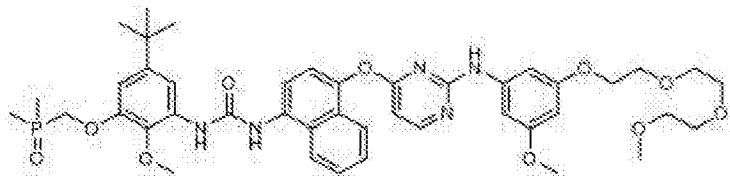
将三乙胺(5 μ L, 0.036 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(50 mg, 0.183 mmol)和(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例1(vi); 120 mg, 0.187 mmol)在*i*PrOAc (3 mL)中的混合物和将混合物在60°C (加热块温度)加热4h。将反应冷却至室温并真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-4% MeOH/DCM), 得到产物, 为无色固体。将该物质溶于DCM (10 mL)并用1M HCl溶液(10 mL)洗涤。有机相通过疏水玻璃料过滤, 然后真空浓缩, 得到标题化合物(97 mg), 为浅黄色固体。

[0176] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.06 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.41 (dd, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

LCMS m/z 820 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

实施例6

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) ((5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯氧基)甲基)二甲基膦氧化物

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基酚(350 mg, 1.554 mmol)、(氯甲基)二甲基膦氧化物(236 mg, 1.865 mmol)和 K_2CO_3 (430 mg, 3.11 mmol)在DMF (8 mL)中的混合物在80°C加热48h。将混合物在EtOAc (80 mL)和水(40 mL)之间分配, 有机层用盐水洗涤(40 mL), 干燥($MgSO_4$), 过滤和在减压下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-5% MeOH/DCM), 得到子标题化合物(375 mg), 为白色固体。

[0177] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.72 (d, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS m/z 316 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(ii) ((3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯氧基)甲基)二甲基膦氧化物

将来自上文步骤(i)的产物(370 mg, 1.173 mmol)和5% Pd-C (150 mg)在EtOH (8 mL)中的混合物在氢气球下氢化3天。将混合物通过硅藻土过滤, 将滤液蒸发, 和残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, EtOAc), 得到子标题化合物(236 mg), 为油状物。

[0178] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.50 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.70 (d, 6H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 286 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-

甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-萘-1-基)脒

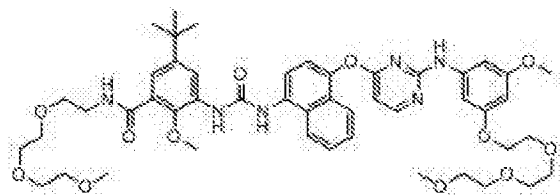
将三乙胺(5 μ L, 0.036 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(50 mg, 0.175 mmol)和(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例1(vi); 112 mg, 0.175 mmol)在*i*PrOAc (3 mL)中的混合物和将混合物在60 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热过夜。将反应冷却至室温和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-5% MeOH/DCM),得到标题化合物(113 mg),为无色固体。

[0179] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.43 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.81-6.83 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.86-3.88 (m, 2H) 3.86 (s, 3H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (dd, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.58 (d, 6H), 1.29 (s, 9H)。

[0180] LCMS m/z 832 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 830 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

实施例7

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脒基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙基)苯甲酰胺



(i) 3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯甲酸

将5% Pd-C (50 mg)加入5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸(450 mg, 1.777 mmol)在EtOH (3 mL)和乙酸(2滴)中的溶液。将反应在氢气下(5巴)搅拌2h。滤出催化剂和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(380 mg),为深棕色泡沫。

[0181] LCMS m/z 224 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脒基)苯甲酸

将TEA (30 μ L, 0.215 mmol)加入(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例1(vi); 100 mg, 0.156 mmol)和来自上文步骤(i)的产物(50 mg, 0.168 mmol)在THF (5 mL)中的溶液,将反应在50 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 5% MeOH:DCM至10%)。该产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-55% MeCN/水),得到子标题化合物(25 mg),为浅黄色固体。

[0182] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72-

7.63 (m, 1H), 7.63–7.51 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.92–6.70 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 3.86 (s, 5H), 3.72–3.62 (m, 2H), 3.57–3.45 (m, 9H), 3.44–3.35 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 770 ($M+H$)⁺ (ES^+)

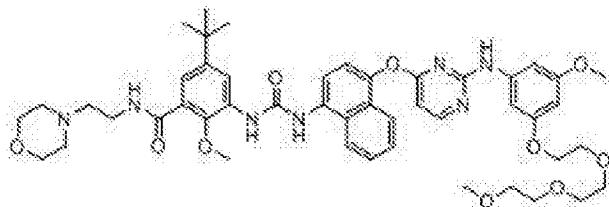
(iii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)乙基)苯甲酰胺

将来自上文步骤(ii)的产物(70 mg, 0.091 mmol)、2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙胺(30 mg, 0.184 mmol)和三乙胺(38.0 μ L, 0.273 mmol)在DCM (4 mL)中的搅拌混合物在冰浴中冷却。加入50 wt% T3P/EtOAc (80 μ L, 0.134 mmol), 除去冰浴和将反应混合物升至室温和在该温度下搅拌2 h。将反应混合物在饱和aq. $NaHCO_3$ (10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。水相用新鲜的DCM (10 mL)反萃取。合并的有机萃取物用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1–5% MeOH/DCM), 得到标题化合物(41 mg), 为白色固体。

[0183] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.27–8.31 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 3.86–3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65–3.67 (m, 2H), 3.47–3.61 (m, 16H), 3.51 (s, 3H), 3.39–3.45 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 458 ($M+2H$)²⁺ (ES^+)

实施例8

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)-苯甲酰胺



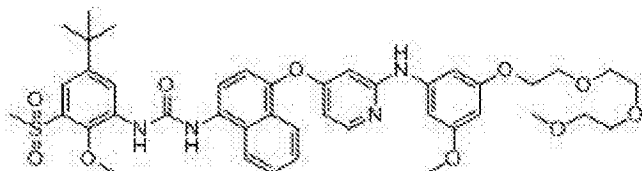
将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸(参见上文实施例7(ii); 60 mg, 0.078 mmol)、2-吗啉代乙胺(20 μ L, 0.152 mmol)和三乙胺(35 μ L, 0.251 mmol)在DCM (4 mL)中的搅拌混合物在冰浴中冷却。加入50 wt% T3P/EtOAc (70 μ L, 0.118 mmol), 除去冰浴和将反应混合物升至室温和在该温度下搅拌2 h。将反应混合物在饱和aq. $NaHCO_3$ (10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。水相用新鲜的DCM (10 mL)反萃取。合并的有机萃取物用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1–5% MeOH/DCM), 得到标题化合物(41 mg), 为灰白色固体。

[0184] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.43 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23–8.29 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.86 (d, 1H),

7.69 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 3.86–3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65–3.67 (m, 2H), 3.62 (t, 4H), 3.48–3.55 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 3.39–3.45 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.51–2.54 (m, 2H), 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 442 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+)

实施例9

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(0.5 mL, 3.98 mmol)加入5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯胺(参见例如Wagner, H.等, WO 2010/026095, 11 Mar 2010; 1.0 g, 3.89 mmol)和 $NaHCO_3$ (700 mg, 8.33 mmol)在THF (10 mL)和DCM (10 mL)中的搅拌悬浮液。将得到的混合物在室温下搅拌1.5 h。混合物用水(40 mL)和DCM (40 mL)稀释。将有机相分离,用饱和盐水(50 mL)洗涤,干燥($MgSO_4$)和在减压下浓缩。将残留物在环己烷中再结晶,得到标题化合物(1.45 g),为无色针状物。

[0185] LCMS m/z 378 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

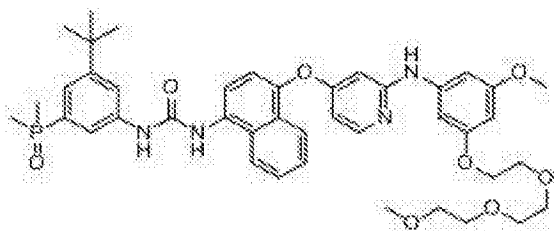
(ii) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将来自上文步骤(i)的产物(125 mg, 0.331 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例2 (iv); 150 mg, 0.289 mmol)和 Et_3N (20 μ L, 0.143 mmol)在乙酸异丙酯(5 mL)中的溶液加热至60 $^{\circ}C$ (加热块温度)达18 h。将混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀释和用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(50 mL)和饱和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥($MgSO_4$),过滤和浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, $EtOAc$),得到胶状固体。将该固体溶于乙酸异丙酯(2 mL),然后用叔丁基甲基醚(8 mL)稀释和搅拌过夜。将得到的沉淀物通过过滤收集,得到标题化合物(48 mg),为白色固体。

[0186] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.48 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.16–8.06 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.12–5.99 (m, 2H), 4.03–3.94 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75–3.67 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60–3.46 (m, 6H), 3.45–3.39 (m, 2H), 3H 在水峰下, 3.22 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 803 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 801 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

实施例10

1-(3-(叔丁基)-5-(二甲基磷酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (5-(叔丁基)-1,3-亚苯基)二氨基甲酸二-叔丁酯

向5-(叔丁基)异邻苯二甲酸(1.0 g, 4.50 mmol)和三乙胺(1.38 mL, 9.90 mmol)在二噁烷(15 mL)和tBuOH (10 mL, 105 mmol)的搅拌溶液中在N₂下在0℃加入DPPA (2.15 mL, 9.98 mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后加热至80℃达4h。将反应冷却至室温并用EtOAc (100 mL)稀释。有机相用1M HCl aq. (50 mL)、水(50 mL)、饱和NaHCO₃ aq. (50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 0-15% EtOAc/己烷),得到子标题化合物(1.01 g),为白色固体。

[0187] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.14 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.21 (s, 9H). LCMS m/z 253 (M+H- 2 x tBu)⁺ (ES⁺)

(ii) (3-氨基-5-(叔丁基)苯基)氨基甲酸叔丁酯, HCl

将2M HCl/Et₂O (100 mL, 200 mmol)滴加至含来自上文步骤(i)的产物(8 g, 21.95 mmol)的乙醚(100 mL)中,将反应混合物搅拌16h。将沉淀滤出并用乙醚洗涤,得到子标题化合物(2g)。

[0188] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.11 (s, 3H), 9.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

(iii) (3-溴-5-(叔丁基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

在0℃将来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.378 mmol)的游离碱(通过在aq. 饱和NaHCO₃和DCM之间分配而成为游离碱)在MeCN (1 mL)中的溶液滴加至溴化铜(I) (80 mg, 0.558 mmol)和亚硝酸异戊酯(150 μL, 1.114 mmol)在MeCN (2 mL)中的溶液,将混合物升至室温并搅拌过夜。将反应混合物在EtOAc (10 mL)和水(10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和溶剂蒸发成深棕色胶状物。将粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 0% EtOAc:异己烷至20%),得到子标题化合物(35 mg),为黄色固体。

[0189] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

(iv) 3-溴-5-(叔丁基)苯胺

将TFA (500 μL, 6.49 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(100 mg, 0.305 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液并将反应混合物搅拌2h。蒸发溶剂,将残留物在饱和NaHCO₃溶液(3 mL)和DCM (5 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和溶剂蒸发,得到子标题化合物(70 mg),为棕色胶状物。

[0190] LCMS m/z 228/230 (M+H)⁺ (ES⁺)

(v) (3-氨基-5-(叔丁基)苯基)二甲基膦氧化物

在氮气下将二甲基膦氧化物(50 μL, 0.794 mmol)加入来自上文步骤(iv)的产物(65 mg, 0.285 mmol)、乙酸钡(II)(2 mg, 8.91 μmol)、xantphos (10 mg, 0.017 mmol)和三

碱式磷酸钾(150 mg, 0.707 mmol)在DMF (2 mL)中的脱气悬浮液,将混合物在微波反应器中加热(CEM, 150℃, 200W) 1h。将混合物过滤和将滤液蒸发至深色胶状物。粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至10%),得到子标题化合物(60 mg),为深棕色胶状物。

[0191] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87 (dt, 1H), 6.79–6.70 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 1.56 (d, 6H), 1.25 (s, 9H). LCMS m/z 226 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(vi) (3-(叔丁基)-5-(二甲基磷酰基)苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(55 μL , 0.438 mmol)加入来自上文步骤(v)的产物(60 mg, 0.266 mmol)和 NaHCO_3 (90 mg, 1.071 mmol)在THF (1 mL)和DCM (1 mL)中的搅拌溶液。将反应混合物搅拌1h,然后过滤和滤液蒸发至棕色固体,将其在环己烷中搅拌1h。将固体滤出和干燥,得到子标题化合物(100 mg),为米色固体。

[0192] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50–7.38 (m, 3H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.23–7.14 (m, 2H), 1.79 (d, 6H), 1.35 (s, 9H).

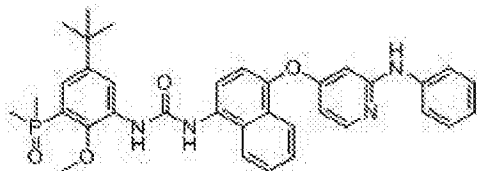
(vii) 1-(3-(叔丁基)-5-(二甲基磷酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

在60℃ (加热块温度)将三乙胺(10 μL , 0.072 mmol)加入来自上文步骤(vi)的产物(100 mg, 0.290 mmol)和4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例2(iv); 150 mg, 0.290 mmol)在THF (3 mL)中的溶液和将混合物搅拌16h。在减压下蒸发溶剂,残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–6%MeOH/DCM),以~93%纯度得到泡沫。粗产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm , 19x50 mm柱, 40–80% MeCN/水),得到泡沫,其用乙醚研磨和过滤,得到标题化合物(42 mg),为固体。

[0193] ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz, δ : 9.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75–7.68 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H), 7.42–7.38 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.58–3.41 (m, 8H), 3.23 (s, 3H), 1.66 (d, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS m/z 771 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

实施例11

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将氮气鼓泡通过苯胺(1.1 g, 11.81 mmol)、4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 4 g, 10.79 mmol)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.441 g, 0.709 mmol)、 Pd_2dba_3 (0.324 g, 0.354 mmol)和碳酸铯(6.16 g, 18.90

mmol)在二噁烷(50 mL)中的混合物5分钟,然后将混合物在100℃加热3h。混合物用EtOAc稀释(200 mL),过滤和在减压下蒸发溶剂。加入乙醚(20 mL)并将白色固体滤出,用乙醚洗涤(5 mL)和干燥,得到产物(3.33 g),为白色固体。滤液通过硅胶色谱纯化(220g柱, 0-50% EtOAc/异己烷),得到固体,其用乙醚研磨,过滤和干燥,得到另外的产物(608 mg),为白色固体。将各物质合并,得到子标题化合物(3.938 g),为白色固体。

[0194] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.87 (brd, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.86 (brs, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 1.59 (s, 9H). 在 CHCl_3 下的峰. LCMS m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 426 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯基吡啶-2-胺

将TFA (10 mL, 130 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(3.9 g, 9.12 mmol)在DCM (50 mL)中的溶液和在室温下搅拌1h。在减压下除去挥发物并将残留物再溶于DCM (75 mL)。溶液用饱和 NaHCO_3 溶液(50 mL)接着饱和盐水(50 mL)洗涤和干燥(MgSO_4)。通过过滤除去干燥剂并将滤液在减压下浓缩,得到浅粉红色固体。将固体在iPrOAc (60 mL)中再结晶,得到子标题化合物(1.1 g),为白色固体。将滤液在减压下浓缩和再溶于回流的iPrOAc (60 mL)。加入异己烷(60 mL)并将混合物冷却同时搅拌。第二批通过过滤收集,得到子标题化合物(1.2 g),为浅粉红色固体。合并收率为2.3g。

[0195] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.82 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.81 (br s, 2H). LCMS m/z 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

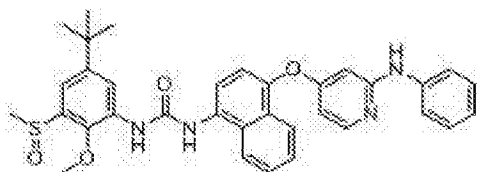
(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将来自上文步骤(iii)的产物(70 mg, 0.214 mmol)、(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 70 mg, 0.186 mmol)和 Et_3N (10 μL , 0.072 mmol)在iPrOAc (6 mL)中的混合物在60℃加热2h,加入THF (3 mL)和加热另外24h。将混合物冷却,过滤和用MeCN (3 mL)然后乙醚(2 mL)洗涤。将固体溶于DCM (3 mL),加入MeCN (1 mL)并将DCM蒸发,得到固体,其经过滤,用MeCN (1 mL)洗涤和干燥,得到标题化合物(45 mg),为固体。

[0196] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 400 MHz, δ : 9.35 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.41-7.35 (dd, 2H), 7.22-7.18 (dd, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 609 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 607 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例12

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基)(甲基)硫烷

将亚硝酸异戊酯(0.901 mL, 6.69 mmol)和1,2-二甲基二硫烷(0.6 mL, 6.75 mmol)序贯加入5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯胺(0.5 g, 2.230 mmol)在乙腈(30 mL)中的搅拌溶液。在配备有冷凝器和漂白涤气器的容器(dreschel瓶)中将混合物加热至回流2 h。将混合物在减压下浓缩,然后用甲苯(2 x 100 mL)共蒸发。将残留物再溶于乙醚(100 mL)和用水洗涤(100 mL),接着用饱和NaHCO₃溶液(100 mL)和饱和盐水(100 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO₄),过滤和将滤液在减压下浓缩,得到子标题化合物,其原样用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0197] (ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-1-(甲基亚磺酰基)-3-硝基苯

将*m*-CPBA (0.55 g, 2.390 mmol)分批加入至来自上文步骤(i)的产物(0.57 g, 2.232 mmol)在DCM (10 mL)中的冰冷却溶液。将混合物升温至室温和搅拌1.5 h。将混合物缓慢加入25%的亚硫酸钠溶液(20 mL)和搅拌5分钟。有机层经分离和用饱和NaHCO₃溶液(2 x 20 mL)和饱和盐水(20 mL)洗涤。有机层经干燥(MgSO₄)和过滤,将滤液浓缩至松散的硅土上。硅酸盐通过Companion色谱纯化(40 g柱, EtOAc/CH₂Cl₂),得到子标题化合物(170 mg),为橙色油状物。

[0198] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LCMS *m/z* 272 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯胺

将来自上文步骤(ii)的产物(170 mg, 0.627 mmol)、铁粉(350 mg, 6.27 mmol)和氯化铵(35 mg, 0.654 mmol)在乙醇(4 mL)和水(1 mL)中加热至回流1h。将混合物通过硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩,得到粗产物。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 75-100% EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(118 mg),为橙色油状物。

[0199] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). LCMS *m/z* 242 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iv) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(70 μL, 0.558 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(118 mg, 0.489 mmol)和NaHCO₃ (80 mg, 0.952 mmol)在THF (1 mL)和DCM (1 mL)中的搅拌悬浮液和在室温下搅拌18 h。混合物用DCM (30 mL)稀释,然后用水(30 mL)和饱和盐水(30 mL)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄),然后浓缩,得到固体。将该固体在乙醚(50 mL)中研磨,得到子标题化合物(144 mg),为米色固体。

[0200] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.33-7.20 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

(v) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

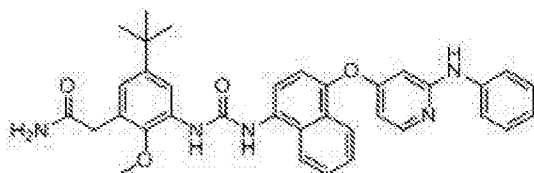
将来自上文步骤(iv)的产物(35 mg, 0.097 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯

基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 31.7 mg, 0.097 mmol)和三乙胺(4 μ L, 0.029 mmol)在THF (2 mL)中加热至60℃达18 h。将混合物在减压下浓缩以除去挥发性成分,然后再溶于DCM (10 mL)。加入1 M碳酸钠溶液(5 mL),然后全部通过相分离柱和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1.5-5% MeOH/CH₂Cl₂),得到泡沫。将该泡沫通过溶于MeCN (5 mL),然后加入水(4 mL)和置于开放管中过夜而再结晶,得到标题化合物(28 mg),为白色结晶固体。

[0201] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 595 (M+H)⁺ (ES⁺); 593 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例13

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基甲醇

将2.0 M 硼氢化锂/THF (6.0 mL, 12.00 mmol)加入5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(3.2 g, 11.97 mmol)在乙醚(20 mL)中的冰冷却溶液。将混合物在0℃搅拌15分钟,然后升温至室温和搅拌18 h。混合物用乙醚稀释(80 mL),然后缓慢用1 M盐酸溶液(80 mL)处理。一旦沸腾停止,将有机相分离,用饱和盐水(10 mL)洗涤,干燥(MgSO₄)和在减压下浓缩,得到子标题化合物(3.0 g)。

[0202] ¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz, δ : 7.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS m/z 222 (M-OH)⁺ (ES⁺)

(ii) 5-(叔丁基)-1-(氯甲基)-2-甲氧基-3-硝基苯

在室温下将亚硫酰氯(191 μ L, 2.61 mmol)小心加入来自上文步骤(i)的产物(500 mg, 2.090 mmol)在DCM (8 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌18 h。用甲苯(200 mL)稀释和在减压下浓缩。残留物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 50%CH₂Cl₂/异己烷),得到子标题化合物(570 mg),为黄色油状物,其静置结晶。

[0203] ¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz, δ : 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

(iii) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基)乙腈

将来自上文步骤(ii)的产物(320 mg, 1.242 mmol)在DMSO (2 mL)中的溶液在室温下加入氰化钠(60.9 mg, 1.242 mmol)在DMSO (3 mL)中的搅拌溶液和搅拌18 h。混合物用水稀释(20 mL)和用乙酸乙酯萃取(25 mL)。有机相经干燥和在减压下浓缩。将残留物在环己烷中再结晶,得到子标题化合物(200 mg),为黄色固体。

[0204] ¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz, δ : 7.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 3.96 (s, 3H),

3.83 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

(iv)2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺

在40℃将来自上文步骤(iii)的产物(490 mg, 1.974 mmol)在浓盐酸(5 mL)中搅拌24 h。混合物用冰水(100 mL)稀释和用乙醚(50 mL)萃取。有机相用1 M碳酸钠溶液(2 x 50 mL)、饱和盐水(50 mL)洗涤和干燥(MgSO₄)。将溶剂在减压下除去,得到子标题化合物(368 mg),为油状物,其静置结晶。

[0205] ¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz, δ: 7.80 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.35 (s, 9H). LCMS m/z 267 (M+H)⁺ (ES⁺)

(v)2-(3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺

在室温下将来自上文步骤(iv)的产物(368 mg, 1.382 mmol)和10%披钨碳(用水得到50%糊膏)(40 mg)在乙醇(10 mL)中的悬浮液在氢气球下搅拌66 h。加入另外的10%披钨碳(用水得到50%糊膏)(120 mg)和将混合物搅拌另外18 h。通过过滤除去催化剂,将滤液在减压下浓缩,得到子标题化合物(310 mg),为膏状固体。

[0206] LCMS m/z 237 (M+H)⁺ (ES⁺)

(vi) (3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(175 μL, 1.395 mmol)加入来自上文步骤(v)的产物(310 mg, 1.312 mmol)和NaHCO₃ (225 mg, 2.68 mmol)在THF (4 mL)和DCM (4 mL)中的搅拌悬浮液。将混合物在室温下搅拌1.5h。混合物用DCM稀释(15 mL),然后用水洗涤(10 mL),接着用饱和盐水(20 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO₄)和浓缩,得到粘性固体。将该固体在乙醚中研磨,得到标题化合物(380 mg),为白色固体。

[0207] LCMS m/z 357 (M+H)⁺ (ES⁺)

(vii)2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺

将来自上文步骤(vi)的产物(149 mg, 0.418 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 137 mg, 0.418 mmol)和三乙胺(20 μL, 0.143 mmol)在THF (3 mL)中加热至60℃ (加热块温度)达18 h。将混合物在减压下浓缩和残留物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 5-95% MeCN/水),得到粉红色固体。将该固体再溶于DCM (10 mL)和加入三乙胺(0.1 mL)。将混合物浓缩至松散硅土上和硅酸盐通过Companion色谱纯化(12 g柱, 2-8% MeOH/DCM),得到标题化合物(35mg),为白色固体。

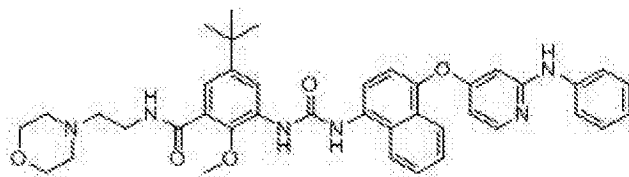
[0208] ¹H NMR (DMSO-d₆) 400 MHz, δ: 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

LCMS m/z 590 (M+H)⁺ (ES⁺); 588 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例14

5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧

基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((苯氧基羰基)氨基)苯甲酸甲酯

在室温下将氯甲酸苯酯(264 μ L, 2.107 mmol)加入3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(500 mg, 2.107 mmol)和 NaHCO_3 (354 mg, 4.21 mmol)在DCM (20 mL)和THF (5 mL)中的搅拌混合物。将混合物搅拌过夜,然后在DCM (20 mL)和水(20 mL)之间分配。将有机层分离和通过疏水玻璃料干燥,得到子标题化合物(812 mg),为浅黄色油状物,其静置固化。

[0209] LCMS m/z 358 ($M+H$)⁺ (ES^+)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸甲酯

将三乙胺(48 μ L, 0.344 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(610 mg, 1.707 mmol)和4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 560 mg, 1.711 mmol)在iPrOAc (20 mL)中的混合物,和将混合物在70 $^{\circ}\text{C}$ (加热块温度)加热过夜。反应混合物用THF稀释和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 0.5-3% MeOH/DCM),得到子标题化合物(688 mg),为浅棕色泡沫。

[0210] LCMS m/z 591 ($M+H$)⁺ (ES^+); 589 ($M-H$)⁻ (ES^-)

(iii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-脲基)苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(ii)的产物(688 mg, 1.165 mmol)在THF (25 mL)和水(5 mL)的搅拌溶液中加入NaOH (2M aq.) (3500 μ L, 7.00 mmol)。加入MeOH (2 mL)和持续搅拌48h。加入另外的NaOH (1 mL)和持续搅拌过周末。将反应经真空浓缩,得到棕色胶状物。将该物质悬浮于水中,和用1M HCl酸化,使固体沉淀。该固体通过过滤收集,用水洗涤,将固体在真空下在40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥,得到子标题化合物(590 mg),为粉红色固体。

[0211] LCMS m/z 577 ($M+H$)⁺ (ES^+); 575 ($M-H$)⁻ (ES^-)

(iv) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺

将来自上文步骤(iii)的产物(80 mg, 0.130 mmol)、2-吗啉代乙胺(25.7 μ L, 0.196 mmol)和 Et_3N (54.6 μ L, 0.391 mmol)在DCM (4 mL)中的搅拌混合物在冰浴中冷却。加入T3P (50 wt%, 在EtOAc中) (78 μ L, 0.130 mmol),除去冰浴和将反应混合物升至室温和搅拌过夜。加入另外一份胺(15 μ L)、 Et_3N (25 μ L)和T3P (20 μ L)并继续搅拌过夜。将反应混合物在饱和aq. NaHCO_3 (10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。水相用新鲜的DCM (10 mL)反萃取。合并的有机萃取物用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-5% MeOH/DCM),得到标题化合物(66 mg),为粉红色/棕色固体。

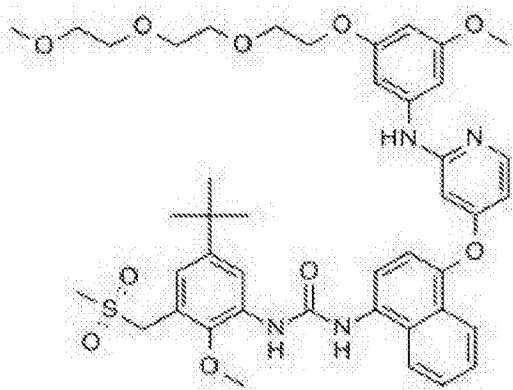
[0212] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.45 (s, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.47 (d, 1H),

8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.08–8.10 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58–7.64 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61–3.62 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 2.53–2.54 (m, 2H), 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H)。LCMS m/z 689 (M+H)⁺ (ES⁺); 687 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例15

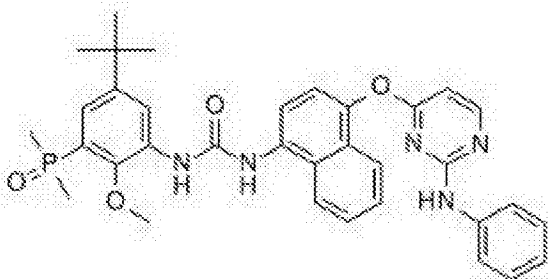
以下化合物通过类似于本文描述的那些方法(包括上文和/或下文的实施例)的方法制备。在报告自¹H NMR谱的化学位移时,其在DMSO-d₆中以400 MHz和环境温度获得,除非另外指明。

[0213] (a) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ : 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74–3.68 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.60–3.55 (m, 2H), 3.55–3.49 (m, 4H), 3.44–3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 817 (M+H)⁺ (ES⁺)

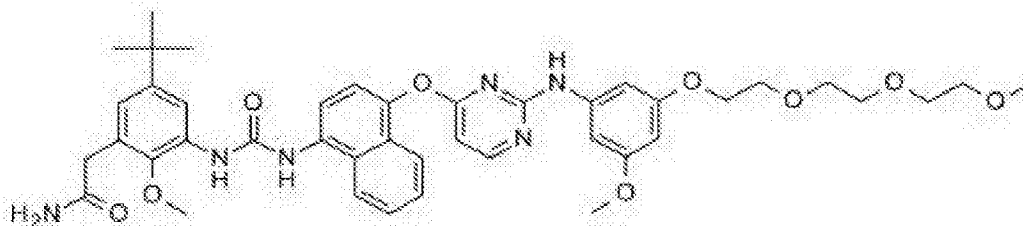
(b) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ : 9.52 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.28 (brd, 2H), 6.99 (dd, 2H), 6.77 (dd,

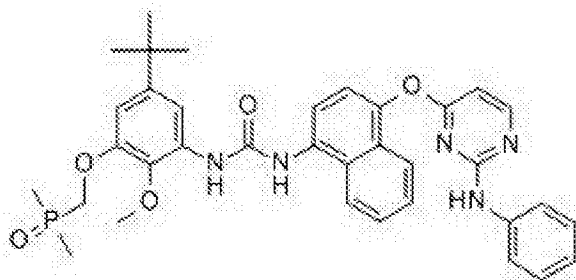
1H), 6.59 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 610 (M+H)⁺ (ES⁺)

(c) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



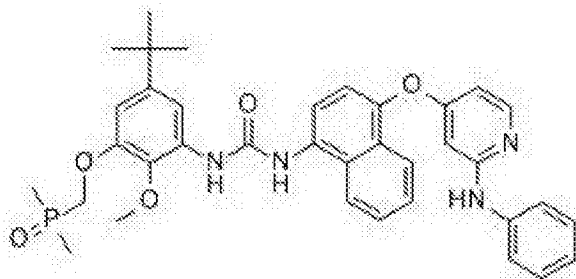
¹H NMR δ: 9.42 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.87-6.75 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 13 H), 3.22 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 783 (M+H)⁺ (ES⁺)

(d) 1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ: 9.51 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (bd, 2H), 6.99 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.58 (d, 6H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 640 (M+H)⁺ (ES⁺)

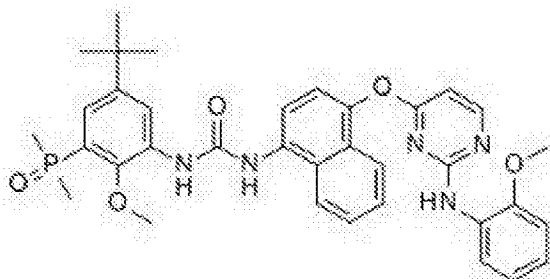
(e) 1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ: 9.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04-8.09 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.58-7.63 (m, 3H), 7.38 (d, 1H),

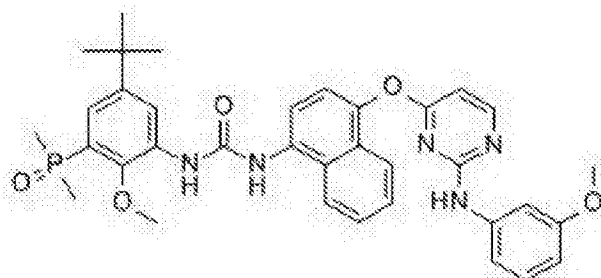
7.20 (t, 2H), 6.83–6.86 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.58 (d, 6H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 639 (M+H)⁺ (ES⁺)

(f) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲氧基-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



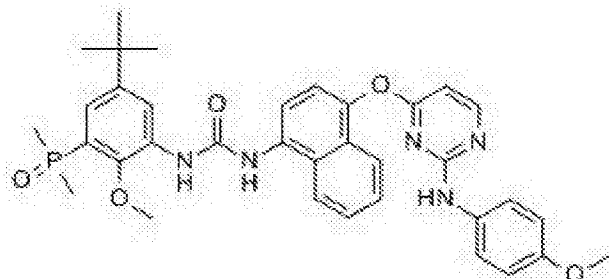
¹H NMR δ 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85–7.70 (m, 2H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.57–7.45 (m, 1H), 7.41–7.32 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 6.89–6.81 (m, 1H), 6.78 (td, 1H), 6.55–6.44 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.24 (s, 9H). LCMS m/z 640 (M+H)⁺ (ES⁺)

(g) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ 9.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66–7.56 (m, 1H), 7.56–7.47 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93–6.78 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.31 (dt, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 640 (M+H)⁺ (ES⁺)

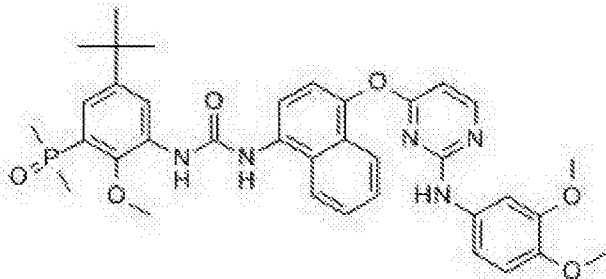
(h) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((4-甲氧基-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ 9.28 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.65–7.55 (m, 1H), 7.55–7.45

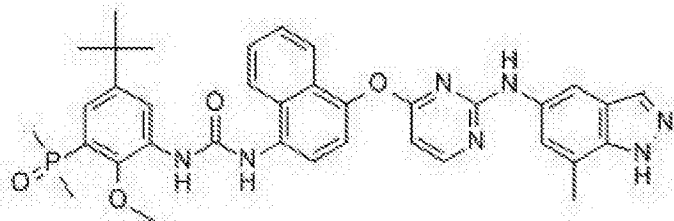
(m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.56-6.47 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 640 (M+H)⁺ (ES⁺)

(i) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



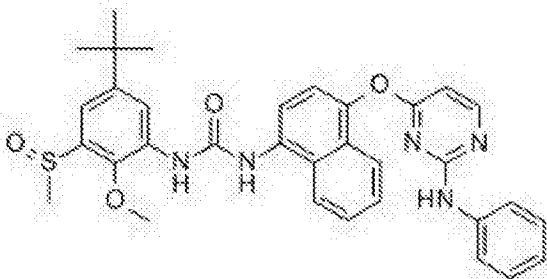
¹H NMR δ 9.26 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 670 (M+H)⁺ (ES⁺)

(j) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((7-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ 12.84 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 664 (M+H)⁺ (ES⁺)

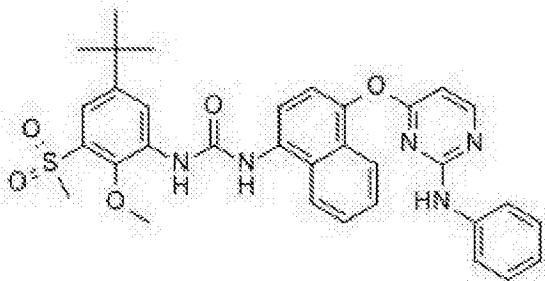
(k) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ : 9.53 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.59 (ddd,

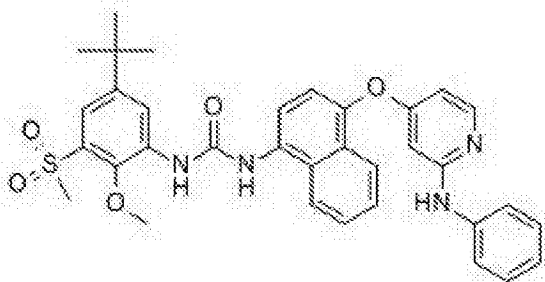
1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.34–7.20 (m, 2H), 6.99 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 596 ($M+H$)⁺ (ES⁺)

(l) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



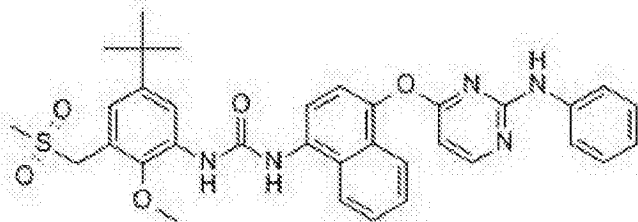
¹H NMR δ : 9.53 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37–7.17 (m, 2H), 6.99 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 612 ($M+H$)⁺ (ES⁺)

(m) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ : 9.46 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.88–6.81 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 611 ($M+H$)⁺ (ES⁺)

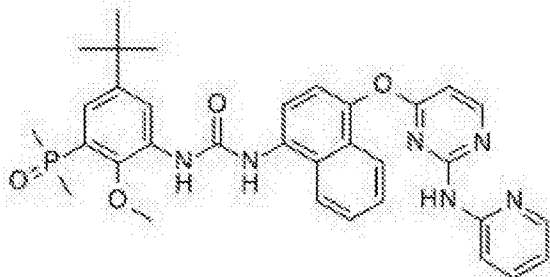
(n) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ : 9.53 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.58 (ddd,

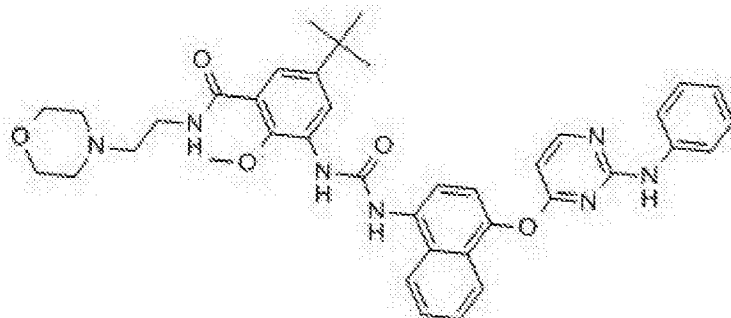
1H), 7.42 (d, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 626 (M+H)⁺ (ES⁺)

(o) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



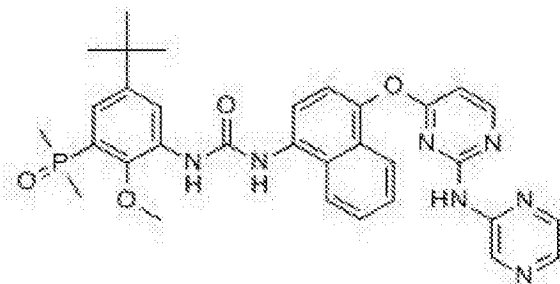
¹H NMR δ 9.71 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51-8.31 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.78-6.68 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 611 (M+H)⁺ (ES⁺)

(p) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺



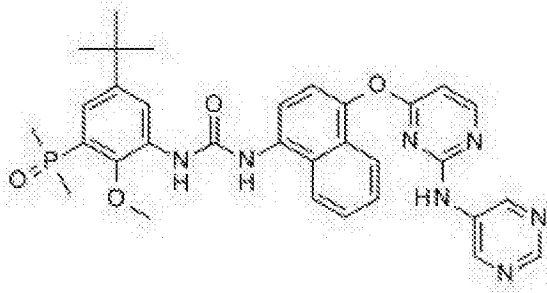
¹H NMR δ: 9.53 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.29 (bd, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 2.51-2.54 (m, 2H), 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 690 (M+H)⁺ (ES⁺)

(q) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



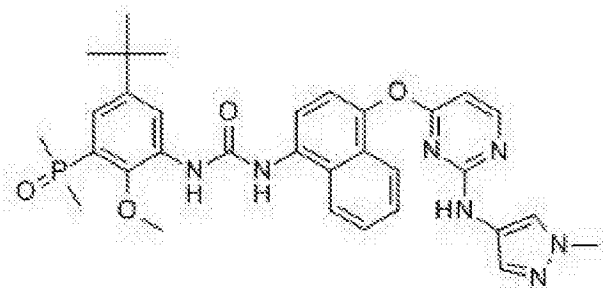
^1H NMR δ 10.24 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75–7.64 (m, 1H), 7.64–7.53 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 612 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(r) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(嘧啶-5-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



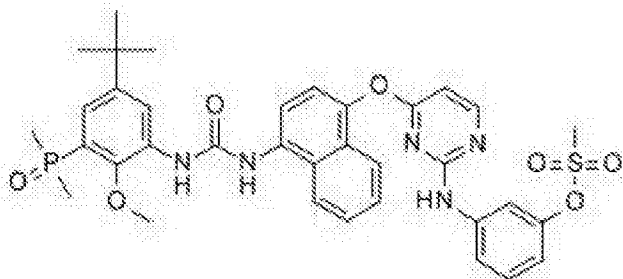
^1H NMR δ 9.87 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73–7.64 (m, 1H), 7.64–7.54 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 612 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(s) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



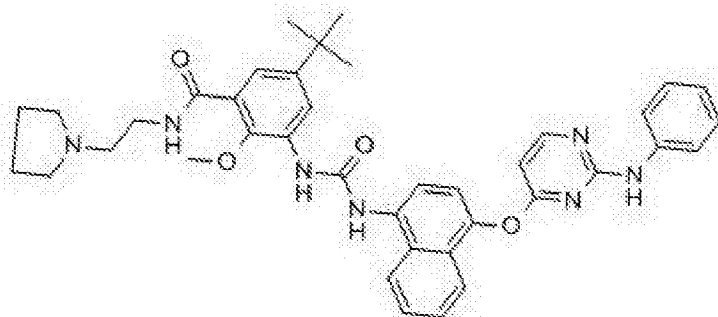
^1H NMR (373K) δ 9.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.31–8.26 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.34 (s, 9H). LCMS m/z 614 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(t) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)苯基甲磺酸酯



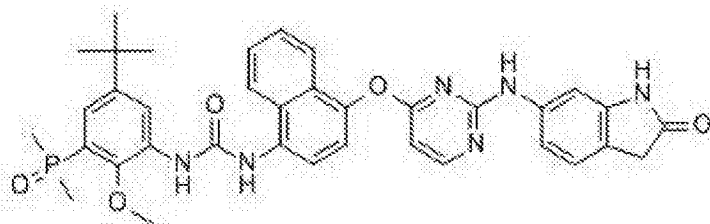
^1H NMR δ 9.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54–8.37 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91–7.79 (m, 1H), 7.72–7.63 (m, 1H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41–7.28 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.86–6.73 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 704 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(u) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR δ : 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28–8.33 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.26–7.29 (m, 3H), 6.99 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.53–2.55 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 674 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

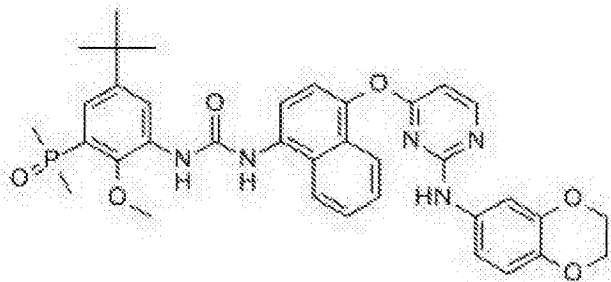
(v) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-氧代二氢吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 10.22 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.91–7.78 (m, 1H), 7.74–7.65 (m, 1H), 7.65–7.53 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03–6.88 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 665 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

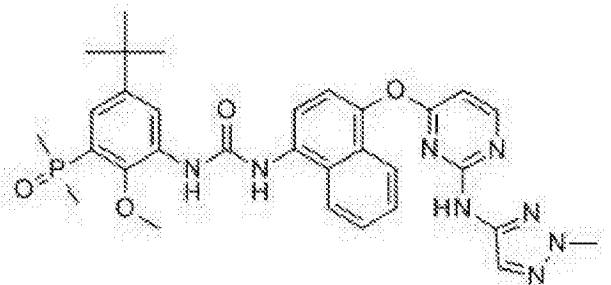
(w) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2,3-二氢苯并

[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



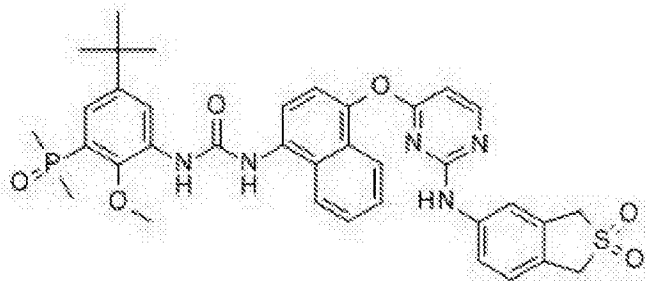
^1H NMR δ 9.47–9.23 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.94–7.74 (m, 1H), 7.74–7.62 (m, 1H), 7.62–7.51 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57–6.38 (m, 2H), 4.22–3.98 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 668 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(x) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 10.24 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). 一个可交换的质子不可见. LCMS m/z 615 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

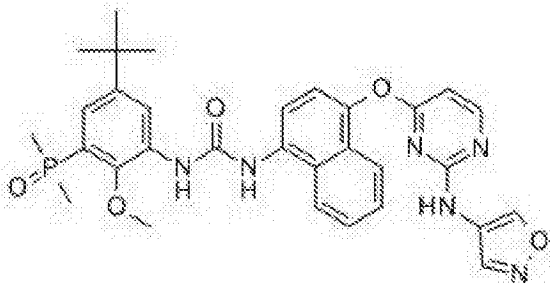
(y) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2,2-二氧桥-1,3-二氢苯并[c]噻吩-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.77 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50–8.41 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.89–7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 700 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

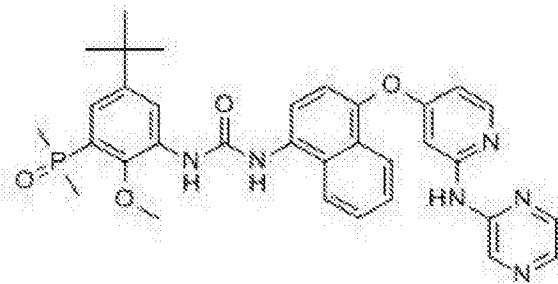
(z) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(异噻唑-4-基氨基

基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



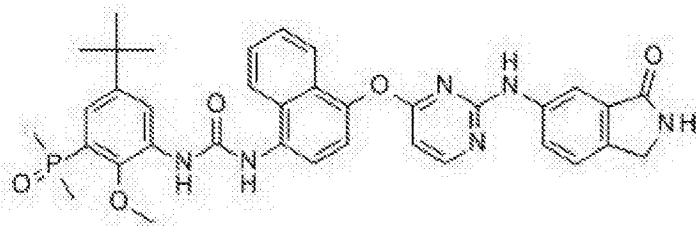
^1H NMR δ 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92–7.79 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.66–7.55 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). 一个可交换的质子不可见. LCMS m/z 601 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(aa) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡嗪-2-基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.99 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.23–8.08 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 7.97–7.82 (m, 1H), 7.77–7.66 (m, 1H), 7.66–7.53 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 611 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

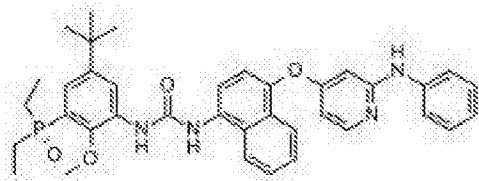
(ab) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氧代异二氢吡咯-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.73 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.48–8.41 (m, 3H), 8.28 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 665 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

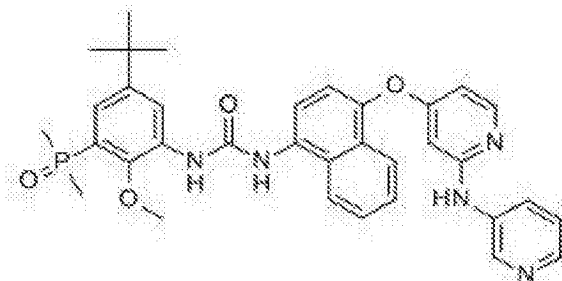
(ac) 1-(5-(叔丁基)-3-(二乙基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

啉-4-基)氧基)萘-1-基)脲



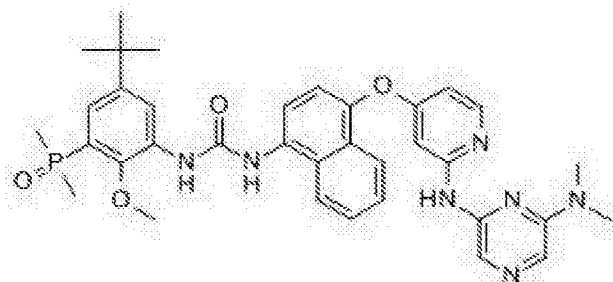
^1H NMR δ : 9.31 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.65–7.54 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (ddd, 2H), 6.84 (tt, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.12–1.87 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.01 (dt, 6H). LCMS m/z 637 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ad) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14–8.02 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71–7.60 (m, 1H), 7.59–7.51 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.68 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 610 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

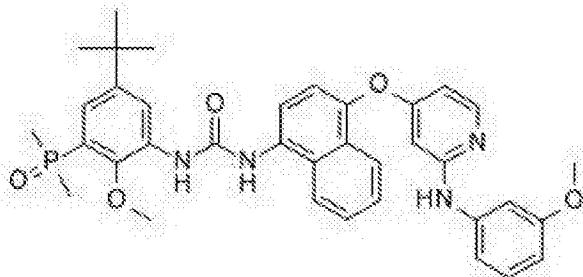
(ae) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((6-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77–7.65 (m, 1H), 7.65–7.53 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40–7.33 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 654 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

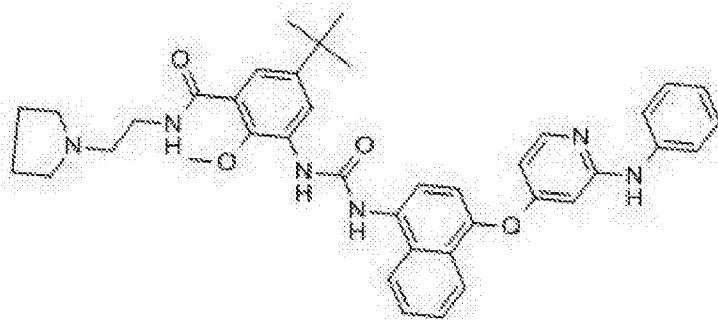
(af) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



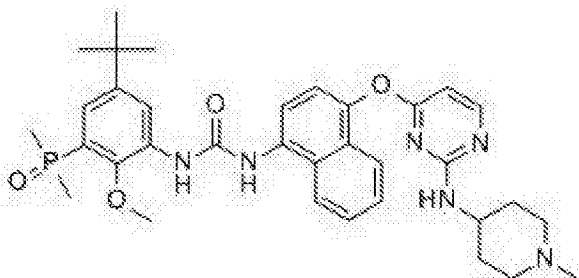
^1H NMR δ 9.33 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79–7.66 (m, 1H), 7.67–7.55 (m, 1H), 7.44–7.27 (m, 3H), 7.20–6.99 (m, 2H), 6.56 (dd, 1H), 6.49–6.37 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 639 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ag) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR δ : 9.47 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.29–8.32 (m, 2H), 8.08–8.10 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.58–7.64 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 2.70 (bs, 2H), 2.60 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 673 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

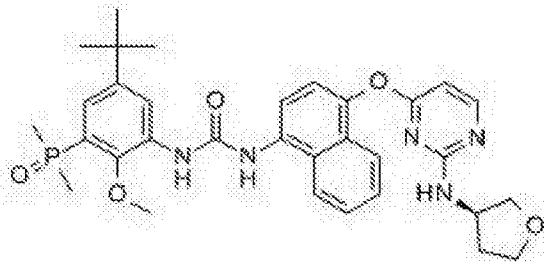
(ah) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR (100 $^{\circ}\text{C}$) δ 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91–1.79 (m, 2H), 1.75 (d, 6H), 1.65

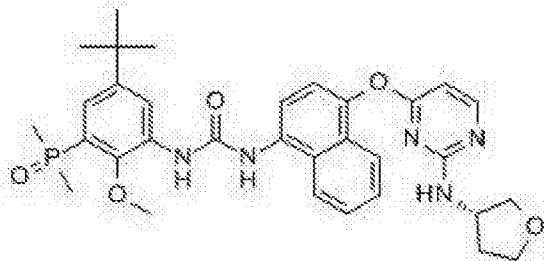
(m, 2H), 1.49–1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 9H). LCMS m/z 631 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ai) (R)-1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



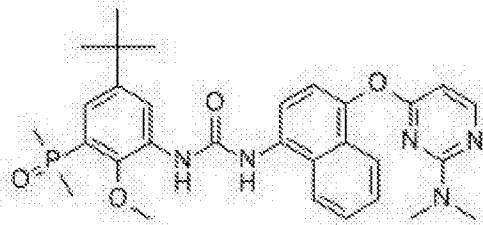
¹H NMR (100°C) δ 9.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.77–3.69 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.39 (dd, 1H), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.83–1.77 (m, 1H), 1.75 (d, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS m/z 604 (M+H)⁺ (ES⁺)

(aj) (S)-1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



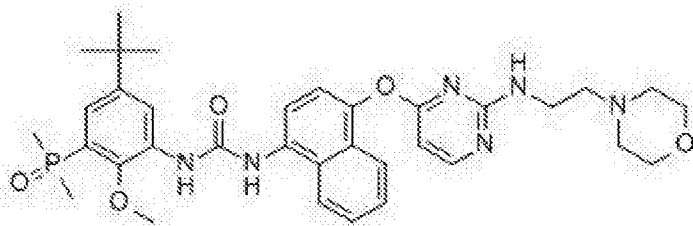
¹H NMR (100°C) δ 9.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.39 (dd, 1H), 2.03–1.92 (m, 1H), 1.83–1.77 (m, 1H), 1.75 (d, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS m/z 604 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ak) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(二甲基氨基)-嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



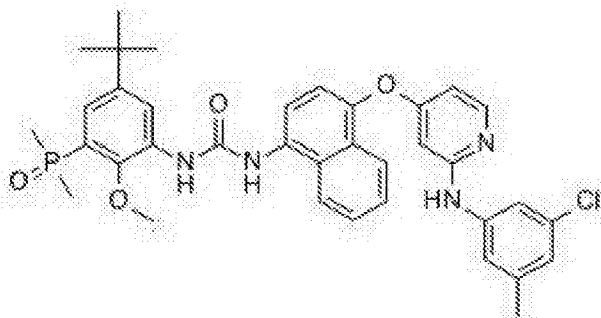
¹H NMR (100°C) δ 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.31–8.20 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.94–7.85 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.33 (s, 9H). (注意在2.95 ppm成为-N(Me)₂ (二甲基氨基)信号,其与水峰重叠) LCMS m/z 562 (M+H)⁺ (ES⁺)

(a1) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-吗啉代乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



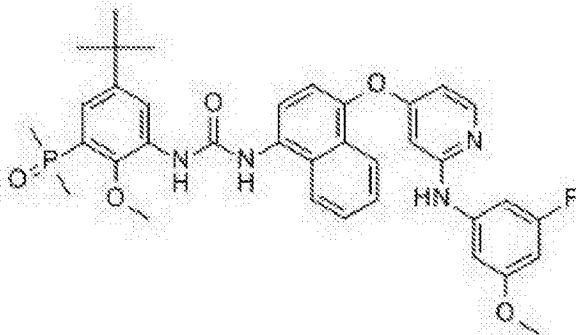
^1H NMR (100°C) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56–3.42 (m, 4H), 3.19 (q, 2H), 2.37–2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 4H), 1.75 (d, 6H), 1.34 (s, 9H). LCMS m/z 647 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(am) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氯-5-甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18–8.06 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.79–7.68 (m, 2H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 657/659 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

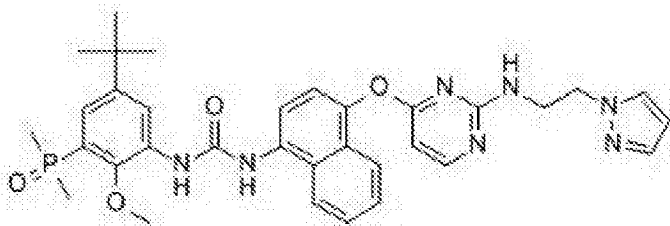
(an) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-氟-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



^1H NMR δ 9.34 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79–7.67 (m, 1H), 7.67–7.55 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.26 (dt, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (dd,

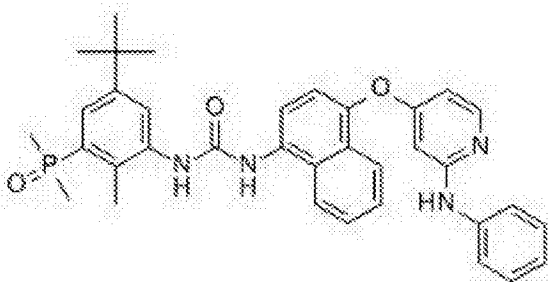
1H), 6.29 (dt, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 657 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ao) 1-(4-((2-((2-(1H-吡唑-1-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲



¹H NMR (100°C) δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.51 (q, 2H), 1.75 (d, 6H), 1.34 (s, 9H). LCMS m/z 628 (M+H)⁺ (ES⁺)

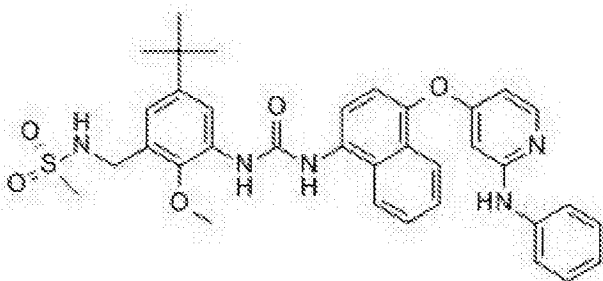
(ap) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05-8.09 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.77 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

LCMS m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺); 591 (M-H)⁻ (ES⁻)

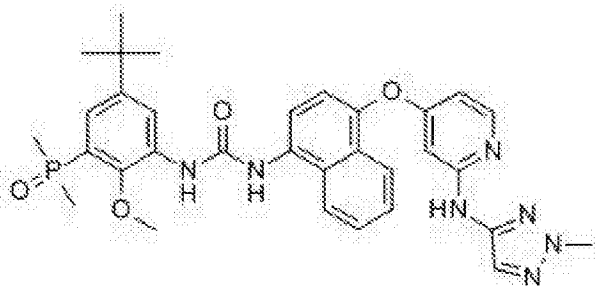
(aq) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)甲磺酰胺



¹H NMR δ 9.41 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.13

(d, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。LCMS m/z 640 (M+H)⁺ (ES⁺); 638 (M-H)⁻ (ES⁻)

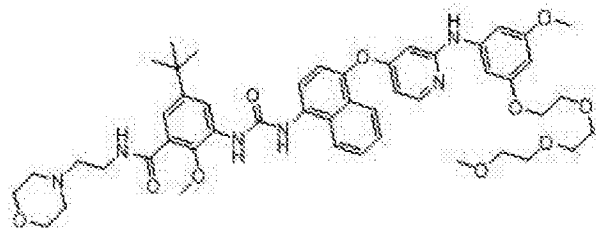
(ar) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((2-甲基-2H-1, 2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



¹H NMR δ 9.53 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.45-7.27 (m, 2H), 6.53-6.40 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 614 (M+H)⁺ (ES⁺); 612 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例16

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)-3-硝基苯甲酰胺

向5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲酰氯(100 mg, 0.368 mmol)和三乙胺(155 μ L, 1.112 mmol)在DCM (5 mL)中的搅拌溶液加入2-吗啉代乙胺(48 μ L, 0.366 mmol),将反应搅拌过夜。加入50 wt% T3P/EtOAc (175 μ L, 0.294 mmol)和将反应搅拌过周末。混合物用DCM稀释(10 mL)和用饱和NaHCO₃溶液淬灭。水相用更多DCM萃取,合并的有机相用水和盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-5% MeOH/DCM),得到子标题化合物(91 mg),为浅黄色油状物。

[0214] LCMS m/z 366 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

将来自上文步骤(i)的产物(91 mg, 0.249 mmol)溶于乙醇(3 mL)和加入Fe粉(139 mg, 2.490 mmol),接着加入NH₄Cl (133 mg, 2.490 mmol)的水溶液(1 mL)。将得到的悬浮液在80℃加热2 h。将反应冷却至室温和过滤。将滤液真空浓缩,然后在水(10 mL)和EtOAc (10 mL)之间分配。水相用EtOAc (10 mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(15 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到子标题化合物(74 mg),为浅黄色油状物。

[0215] LCMS m/z 336 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸苯酯

在室温下将氯甲酸苯酯(30 μ L, 0.240 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(74 mg, 0.221 mmol)和 NaHCO_3 (40 mg, 0.476 mmol)在DCM (3 mL)和THF (1 mL)中的搅拌混合物。将混合物搅拌过夜,然后在DCM (10 mL)和水(10 mL)之间分配。将有机层分离,用盐水洗涤(10 mL),干燥(MgSO_4)和在减压下蒸发。

[0216] LCMS m/z 456 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)

(iv) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)-苯甲酰胺

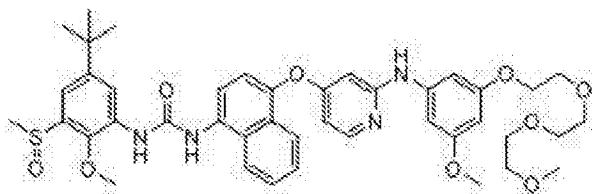
将三乙胺(5 μ L, 0.036 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(81 mg, 0.178 mmol)和4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例2(iv); 93 mg, 0.178 mmol)在乙酸异丙酯(3 mL)中的混合物和将混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ (加热块温度)加热过夜。将反应冷却至室温和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-5% MeOH/DCM),得到浅粉红色固体。将粗产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 50-75% MeCN/水),得到标题化合物(43 mg),为白色固体。

[0217] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.46 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 3.97-3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 6H), 3.41-3.47 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 在DMSO下2个质子, 2.46-2.50 (m, 4H), 1.29 (s, 9H)。

LCMS m/z 881 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 441 ($\text{M}+2\text{H}^+$) (ES^+)

实施例17

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



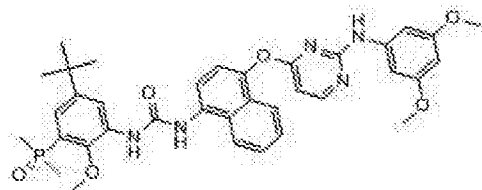
将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 70 mg, 0.194 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)乙氧基)苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例2(iv); 101 mg, 0.194 mmol)和三乙胺(10 μ L, 0.072 mmol)的搅拌溶液在乙酸异丙酯(2 mL)中加热至60 $^{\circ}\text{C}$ (加热块温度)达18 h。将混合物在减压下浓缩和残留物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-60% MeCN/水)。将含有产物的流分合并,和在减压下除去大部分乙腈。然后将含水混合物用饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)碱化和用乙酸乙酯萃取(20 mL)。有机相用饱和盐水(10 mL)洗涤,干燥(MgSO_4)和在减压下浓缩,得到标题化合物(63 mg),为黄褐色泡沫。

[0218] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74–3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60–3.55 (m, 2H), 3.55–3.49 (m, 4H), 3.45–3.38 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

LCMS m/z 787 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 785 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例18

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸苯酯

在250 mL烧瓶中,4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-胺(参见例如,Cirillo, P. F.等, WO 2002/92576, 21 Nov 2000; 4 g, 14.72 mmol)和 NaHCO_3 (2.473 g, 29.4 mmol)在THF (31 mL)和DCM (98 mL)中的溶液用氯甲酸苯酯(3.51 mL, 28.0 mmol)逐滴处理。将得到的棕色悬浮液在室温下搅拌20 h。将混合物过滤和滤液用DCM (50 mL)稀释。滤液用水洗涤(120 mL)和DCM相通过相分离柱过滤。将得到的滤液真空浓缩,得到产物,为深粉色固体。该物质用环己烷(60 mL)研磨和过滤,得到子标题化合物(5.54g)。

[0219] ^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ 8.57 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.53–7.43 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.16 (d, 1H). LCMS m/z 392 / 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将TEA (150 μL , 1.076 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(2 g, 5.10 mmol)和(3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)二甲基磷氧化物(参见上文实施例1(x); 1.4 g, 5.48 mmol)在THF (30 mL)中的溶液,并将反应在60 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)加热16 h。将得到的沉淀滤出,得到1.5 g,为浅粉红色固体。将该固体在MeOH中搅拌72 h和过滤。蒸发滤液,得到子标题化合物(500 mg),为无色固体。

[0220] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77–7.67 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 553/555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

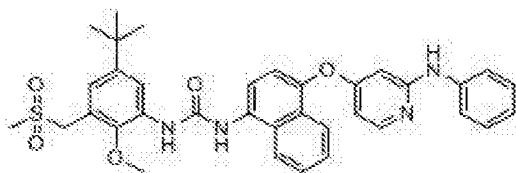
将来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.181 mmol)溶于DMF (3 mL)和加入至3,5-二甲氧基苯胺(50 mg, 0.326 mmol)和p-TsOH一水合物(15 mg, 0.079 mmol)。将反应在70 $^\circ\text{C}$

(加热块温度)搅拌7 h。将反应冷却至室温和倾入饱和NaHCO₃溶液(20 mL)和产物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合并有机物并用20%w/w盐水溶液(20 mL)洗涤,分离和干燥(MgSO₄),过滤和蒸发。粗产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到子标题化合物(100 mg),为无色固体。

[0221] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.92 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 1.68 (d, 6H), 1.23 (s, 9H). LCMS m/z 670 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例19

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(90 μ L, 0.717 mmol)加入5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯胺(参见例如,Wagner, H.等, WO 2010/026096, 11 Mar 2010;180 mg, 0.663 mmol)和NaHCO₃ (120 mg, 1.428 mmol)在THF (1 mL)和DCM (1 mL)中的搅拌悬浮液,和在室温下搅拌2 h。混合物用DCM稀释(30 mL),然后用水(30 mL)和饱和盐水(30 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO₄),然后浓缩得到油状物。该油状物自环己烷(20 mL)结晶,得到子标题化合物(210 mg),为白色固体。

[0222] LCMS m/z 392 (M+H)⁺ (ES⁺); 296 (M-PhOH)⁻ (ES⁻)

(ii) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

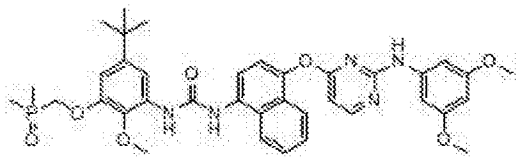
将来自上文步骤(i)的产物(70 mg, 0.179 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 58.5 mg, 0.179 mmol)和Et₃N (8 μ L, 0.057 mmol)在THF (2 mL)中加热至60℃达18 h。将混合物在减压下浓缩,以除去挥发成分,然后再溶于DCM (10 mL)。加入1 M Na₂CO₃溶液(5 mL),然后全部通过相分离柱和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0.5-2.5% MeOH/DCM),得到泡沫。该泡沫通过溶于乙腈(5 mL)再结晶,然后加入水(4 mL)和置于开放管中过周末,得到标题化合物(57 mg),为白色结晶固体。

[0223] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 625 (M+H)⁺ (ES⁺); 623

(M-H)⁻ (ES⁻)

实施例20

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见例如, Ito, K.等, WO 2010/067130, 17 Jun 2010; 300 mg, 0.807 mmol)溶于DMF (10 mL)和加入至3,5-二甲氧基苯胺(200 mg, 1.306 mmol)和p-TsOH一水合物(62 mg, 0.326 mmol)。将反应在70℃(加热块温度)搅拌7 h。将反应冷却至室温和倾入饱和NaHCO₃溶液(100 mL),得到米色固体沉淀。该固体通过过滤收集,用另外的水洗涤。将固体溶于DCM和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 20-50% EtOAc/己烷),得到子标题化合物(275 mg),为白色固体。

[0224] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 3.50 (s, 6H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 489 (M+H)⁺ (ES⁺), 487 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)嘧啶-2-胺

在室温下将TFA (1 mL, 12.98 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(275 mg, 0.563 mmol)在DCM (10mL)中的搅拌溶液,然后搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,然后残留物在DCM/THF (4:1)和NaHCO₃水溶液之间分配。有机相经干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到子标题化合物(200 mg),为浅粉色泡沫。

[0225] LCMS m/z 389 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) (5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯

在室温下将氯甲酸苯酯(360 μL, 2.87 mmol)加入((3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯氧基)甲基)二甲基磷氧化物(参见上文实施例6(ii); 820 mg, 2.87 mmol)和NaHCO₃ (483 mg, 5.75 mmol)在DCM (25 mL)和THF (8 mL)中的搅拌混合物达5 h。混合物用DCM (20 mL)和水(20 mL)稀释。将有机层分离和通过疏水玻璃料干燥,得到白色泡沫。将该物质悬浮于环己烷(20 mL)和搅拌2 h。将产物通过过滤分离,用己烷洗涤,得到子标题化合物(1.06 g),为白色固体。

[0226] LCMS m/z 406 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iv) 1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

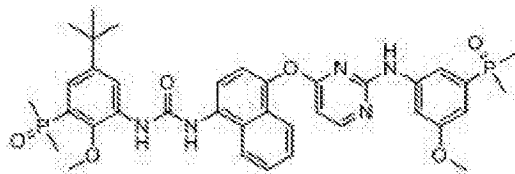
将来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.257 mmol)、来自上文步骤(iii)的产物(104 mg, 0.257 mmol)和Et₃N (8 μL, 0.057 mmol)在iPrOAc (6 mL)中的混合物在60℃加热过夜。反应用DCM稀释和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 3-6%

MeOH/DCM),得到粉红色固体。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(63 mg),为灰白色固体。

[0227] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.45 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 1.58 (d, 6H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 700 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 698 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

实施例21

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i)(3-甲氧基-5-硝基苯基)二甲基膦氧化物

将1-溴-3-甲氧基-5-硝基苯(500 mg, 2.155 mmol)、xantphos (125 mg, 0.215 mmol)、Pd(OAc) $_2$ (24.19 mg, 0.108 mmol)和三碱式磷酸钾一水合物(503 mg, 2.155 mmol)在N $_2$ 下在含有磁力搅拌子的微波管中合并。将二甲基膦氧化物(181 μ L, 2.59 mmol)溶于脱气的无水DMF (4 mL)。将反应物在氮气下合并并将反应在120 $^{\circ}$ C加热40 min。将混合物过滤和溶剂蒸发。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 2% MeOH:DCM至5%),得到子标题化合物(310 mg),为浅黄色固体。

[0228] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.02 (ddd, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.80 (d, 6H).

(ii)(3-氨基-5-甲氧基苯基)二甲基膦氧化物

将Pd-C, 10%w/w (30 mg)加入来自上文步骤(i)的产物(300 mg, 1.309 mmol)在乙醇(3 mL)中的溶液和在氢气下搅拌16 h。将混合物过滤和溶剂蒸发,得到黄色胶状物。将产物再溶于EtOH (3 mL)和加入Pd-C, 10%w/w (30 mg),然后搅拌另外3 h。将混合物过滤和溶剂蒸发,得到子标题化合物(250 mg),为黄色胶状物。

[0229] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.54 (dt, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.56 (d, 6H). LCMS m/z 200 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(iii)1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

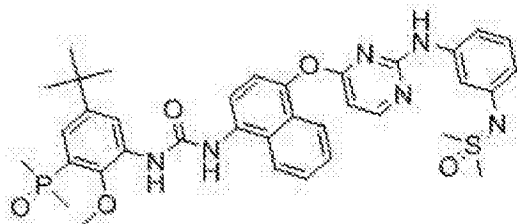
在20 mL管中,1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲(参见上文实施例18(ii); 100 mg, 0.181 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.502 mmol)的DMF (3 mL)溶液用p-TsOH一水合物(15 mg, 0.079 mmol)处理。将反应在70 $^{\circ}$ C (加热块温度)搅拌7 h,然后冷却至室温和倾入饱和NaHCO $_3$ 溶液(20 mL)和产物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。将有机物合并和用20%w/w盐水溶液(20 mL)洗涤,分离,干燥(Na $_2$ SO $_4$),过滤和蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2-10% MeOH/

DCM), 得到标题化合物(95 mg), 为固体。

[0230] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.54–8.37 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.91–7.77 (m, 1H), 7.74–7.63 (m, 1H), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.50–7.39 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 2H), 6.84–6.70 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.51 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 716 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

实施例22

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-((二甲基(氧代)- λ -6-亚硫烷基)氨基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) S,S-二甲基-N-(3-硝基苯基)-亚砷亚胺(sulfoximine)

在 -60°C 在 N_2 下将DMSO (5 mL, 70.5 mmol)在DCM (15 mL)中的溶液缓慢加入次氯酸叔丁酯(2.61 g, 24 mmol)在DCM (40 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌1 h, 然后加入3-硝基苯胺(2.76 g, 20 mmol)在DCM (80 mL)中的混合物。在 -50°C 搅拌6 h后, 加入 Et_3N (5 mL, 35.9 mmol)的DCM (10 mL)溶液, 将混合物升温至室温。将溶剂在减压下蒸发, 将残留物在EtOAc (200 mL)和水(200 mL)之间分配。将有机层分离, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(80 g柱, 10–80% EtOAc/异己烷), 得到子标题化合物(1.237 g), 为黄色固体。

[0231] ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ 7.89–7.88 (m, 1H), 7.83–7.81 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 3.21 (s, 6H). LCMS m/z 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ii) S,S-二甲基-N-(3-氨基苯基)-亚砷亚胺

将来自上文步骤(i)的产物(1.23 g, 5.74 mmol)和10% Pd/C (200 mg)在EtOH (25 mL)中的搅拌混合物在氢气球下氢化5 h。混合物用氮气冲洗, 过滤和在减压下蒸发, 得到子标题化合物(1.006 g), 为固体。

[0232] ^1H NMR (DMSO-d_6) 400 MHz, δ : 6.80 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.12–6.09 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.15 (s, 6H).

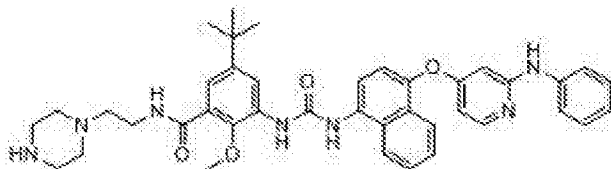
(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-((二甲基(氧代)- λ -6-亚硫烷基)氨基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

在20 mL管中, 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲(参见上文实施例18(ii); 100 mg, 0.181 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(66 mg, 0.358 mmol)在DMF (3 mL)中的溶液用p-TsOH-水合物(15 mg, 0.079 mmol)处理。反应在 70°C (加热块温度)搅拌7 h。将反应冷却至室温和倾入至饱和 NaHCO_3 溶液(20 mL)和产物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。有机物合并和用20%w/w盐水溶液(20 mL)洗涤, 分离, 干燥(Na_2SO_4), 过滤和蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2–20% MeOH/DCM), 得到标题化合物(75 mg), 为固体。

[0233] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90–7.77 (m, 1H), 7.73–7.64 (m, 1H), 7.64–7.55 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.47–6.39 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 701 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

实施例23

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺



(i) 4-(2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)-萘-1-基)脲基)苯甲酰胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸, HCl (参见上文实施例14(iii)); 80 mg, 0.130 mmol)、4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(59.8 mg, 0.261 mmol)和三乙胺(72.7 μL , 0.522 mmol)在DCM (4 mL)中的搅拌混合物在冰浴中冷却。加入50 wt% T3P/EtOAc (93 μL , 0.157 mmol), 除去冰浴和将反应混合物升至室温和搅拌36 h。将反应混合物在饱和aq. NaHCO_3 (10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。水相用新鲜的DCM (10 mL)反萃取。合并的有机萃取物用水(20 mL)、盐水(20 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1–5% MeOH/DCM), 得到标题化合物(52 mg), 为粉红色/棕色固体。

[0234] LCMS m/z 788 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 786 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺

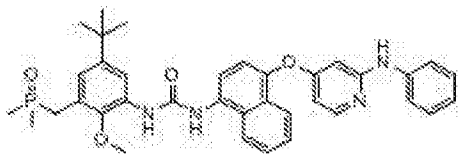
将TFA (100 μL , 1.298 mmol)滴加至来自上文步骤(i)的产物(52 mg, 0.066 mmol)在DCM (2 mL)中的搅拌溶液。将反应在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩和残留物在DCM (3 mL)和饱和 NaHCO_3 溶液(4 mL)之间分配。将水相分离和用DCM (2 mL)萃取。将合并的有机物干燥(MgSO_4), 过滤和真空浓缩, 得到标题化合物(49 mg), 为粉红色/棕色固体。

[0235] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.46 (s, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.08–8.10 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58–7.64 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 1H在 H_2O 下, 2.77–2.80 (m, 4H), 2H在DMSO下, 2.42 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H).

LCMS m/z 345 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$ (ES^+)

实施例24

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 5-(叔丁基)-1-(氯甲基)-2-甲氧基-3-硝基苄基

在室温下将 SOCl_2 (2.0 mL, 27.4 mmol)小心加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苄基)甲醇(参见上文实施例13(i); 5.5 g, 22.99 mmol)在DCM (80 mL)中的溶液。将混合物搅拌18 h,然后用甲苯(200 mL)稀释和在减压下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(50 g柱, 50% DCM/异己烷),得到子标题化合物(5.05 g),为黄色油状物,其静置结晶。

[0236] ^1H NMR (CDCl_3) 400 MHz, δ : 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

(ii) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苄基)二甲基膦氧化物

在0-5°C在 N_2 下将氯二甲基膦(4.10 mL, 51.8 mmol)滴加至Hünig's碱(10 mL, 57.3 mmol)和甲醇(2.2 mL, 54.4 mmol)在THF (50 mL)中的搅拌溶液。将混合物升温至室温,搅拌1 h,然后将固体过滤和用THF (10 mL)洗涤。将来自上文步骤(i)的产物(3.5 g, 13.58 mmol)在THF (15 mL)中的溶液加入滤液,将溶液在密封容器中在100°C加热24 h。将混合物冷却,和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(220 g柱, 2-8% MeOH/DCM),得到子标题化合物(0.91 g),为黄色油状物。

[0237] ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ 7.77 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (d, 6H), 3.64 (d, 2H), 1.35 (s, 9H). LCMS m/z 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+), 85%纯度

(iii) (3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)二甲基膦氧化物

将来自上文步骤(ii)的产物(910 mg, 2.58 mmol)、铁粉(1.5 g, 26.9 mmol)和 NH_4Cl (150 mg, 2.80 mmol)在乙醇(16 mL)和水(4 mL)中加热至回流1h。将混合物通过硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩得到粗产物。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 1-5% MeOH/DCM),得到子标题化合物(300 mg),为黄色油状物,其静置结晶。

[0238] LCMS m/z 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iv) (5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(150 μL , 1.196 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(300 mg, 1.114 mmol)和 NaHCO_3 (200 mg, 2.381 mmol)在THF (5 mL)和DCM (5 mL)中的搅拌悬浮液和在室温下搅拌2 h。混合物用DCM稀释(50 mL),然后用水(50 mL)和饱和盐水(50 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO_4),然后浓缩,得到固体。固体用乙醚(20 mL)研磨,得到子标题化合物(285 mg),为白色固体。

[0239] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (br s, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (d, 2H), 1.48 (d, 6H), 1.26 (s, 9H).

LCMS m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(v) 1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苄基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

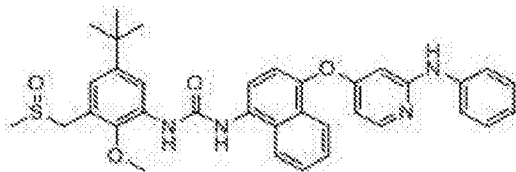
将来自上文步骤(iv)的产物(90 mg, 0.231 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯

基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 76 mg, 0.231 mmol)和Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)在THF (3 mL)中加热至60 $^{\circ}$ C (加热块温度)达18 h。在减压下除去挥发物和粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 3-10% MeOH/DCM),得到标题化合物(70 mg),为浅粉红色固体。

[0240] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.38 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.19 (ddd, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (d, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 623 (M+H)⁺ (ES⁺); 621 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例25

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(115 μ L, 0.917 mmol)加入5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯胺(参见例如, Wagner, H.等, WO 2010/026096, 11 Mar 2010; 220 mg, 0.861 mmol)和NaHCO₃ (150 mg, 1.786 mmol)在THF (3 mL)和DCM (3 mL)中的搅拌悬浮液,在室温下搅拌18 h。混合物用DCM稀释(10 mL),然后用水(10 mL)和饱和盐水(10 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO₄),然后浓缩,得到胶状物。该胶状物自环己烷(20 mL)结晶,得到子标题化合物(215 mg),为膏状白色固体。

[0241] LCMS m/z 376 (M+H)⁺ (ES⁺).

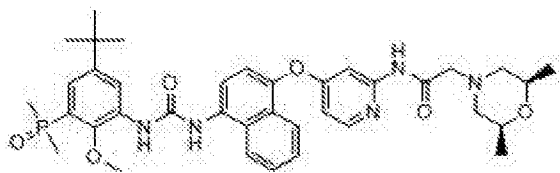
(ii) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)-吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将来自上文步骤(i)的产物(70 mg, 0.186 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 62 mg, 0.189 mmol)和Et₃N (8 μ L, 0.057 mmol)在THF (3 mL)中加热至60 $^{\circ}$ C (加热块温度)达18 h。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 3-7% MeOH/DCM),得到浅黄色固体。该固体进一步通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0-25% 丙酮/EtOAc),得到粘性粉色胶状物。将该胶状物再溶于乙酸叔丁酯(3 mL)和用异己烷(6 mL)稀释。将得到的沉淀通过过滤收集,得到标题化合物(45 mg),为浅粉红色固体。

[0242] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (ddd, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.84 (ddd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 609 (M+H)⁺ (ES⁺); 607 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例26

N-(4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-2-(顺式-2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺



(i) 2-(顺式)-2,6-二甲基吗啉代)-N-(4-((4-硝基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)乙酰胺
在0-5℃在N₂下将氯乙酰基氯(290 μL, 3.62 mmol)加入4-((4-硝基萘-1-基)氧基)吡啶-2-胺(参见例如,King-Underwood, J.等, WO 2011/124930, 13 Oct 2011; 1 g, 3.56 mmol)和Et₃N (1 mL, 7.17 mmol)在DCM (20mL)中的溶液。将混合物搅拌30 min,然后加入另一份氯乙酰基氯(200 μL)。在10 min后,加入顺式-2,6-二甲基吗啉(825 mg, 7.16 mmol),将混合物升温至室温和搅拌24 h。将混合物在DCM (100 mL)和水(100 mL)之间分配,有机层用盐水洗涤(50 mL),干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(80 g柱, 0-80% EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(886 mg),为泡沫。

[0243] LCMS m/z 437 (M+H)⁺ (ES⁺); 435 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) N-(4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-2-(顺式-2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺
将来自上文步骤(i)的产物(880 mg, 2.016 mmol)、Fe粉(1.2 g, 21.49 mmol)和NH₄Cl (55 mg, 1.028 mmol)在EtOH (20 mL)和水(5 mL)中的混合物在80℃加热1 h。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc (120 mL)洗涤。滤液用饱和aq NaHCO₃ (50 mL)、盐水(50 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-70% EtOAc-异己烷),得到子标题化合物(564 mg),为泡沫。

[0244] ¹H NMR (CDCl₃) 400 MHz, δ: 8.08 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 3.91-3.81 (brm, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.77 (d, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.18 (d, 6H). LCMS m/z 407 (M+H)⁺ (ES⁺)

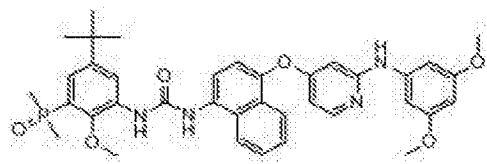
(iii) N-(4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-2-(顺式-2,6-二甲基吗啉代)乙酰胺

将Et₃N (10 μL, 0.072 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 75 mg, 0.200 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(80 mg, 0.197 mmol)在THF (2 mL)中的溶液和将反应在65℃ (加热块温度)加热16 h。将反应混合物冷却,将得到的固体滤出和用THF (1 mL)洗涤,得到标题化合物(65 mg),为无色固体。

[0245] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.65 (dt, 2H), 1.76 (t, 2H), 1.67 (d, 6H), 1.23 (s, 9H), 0.96 (d, 6H). LCMS m/z 688 (M+H)⁺ (ES⁺); 686 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例27

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将Pd₂(dba)₃ (120 mg, 0.131 mmol)加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 1 g, 2.70 mmol)、3,5-二甲氧基苯胺(0.45 g, 2.94 mmol)、xantphos (150 mg, 0.259 mmol)和Cs₂CO₃ (1.4 g, 4.30 mmol)在4-二噁烷(10 mL)中的脱气悬浮液,将反应在氮气下在85℃加热5 h。将反应混合物过滤和将溶剂蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(80 g柱, 1% MeOH:DCM至4%),得到棕色泡沫。将该产物溶于DCM (20 mL),用15%w/w柠檬酸(20 mL)分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发,得到子标题化合物(1.2 g),为黄褐色泡沫。

[0246] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.04 (t, 1H), 3.66 (s, 6H), 1.52 (s, 9H).

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺

将TFA (1 mL, 12.98 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(1.2 g, 2.461 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液和将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发,将残留物在饱和NaHCO₃溶液(10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(930 mg),为棕色泡沫。

[0247] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.70-7.55 (m, 1H), 7.53-7.35 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.01 (d, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.64 (s, 6H). LCMS m/z 388 (M+H)⁺ (ES⁺)

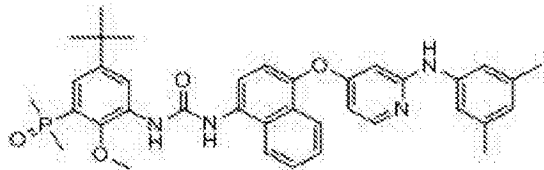
(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将Et₃N (10 μL, 0.072 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 75 mg, 0.200 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(75 mg, 0.194 mmol)在THF (2 mL)中的溶液和将反应在65℃(加热块温度)加热16 h。将溶剂蒸发和粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到无色固体,其用MeCN (1 mL)研磨,得到标题化合物(60 mg),为无色固体。

[0248] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 1H), 7.47-7.25 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 669 (M+H)⁺ (ES⁺); 667 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例28

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.044 mmol)加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 300 mg, 0.809 mmol)、3,5-二甲基苯胺(100 μL, 0.802 mmol)、xantphos (50 mg, 0.086 mmol)和Cs₂CO₃ (400 mg, 1.228 mmol)在1,4-二噁烷(2 mL)中的脱气悬浮液和将反应在氮气下在85℃加热5 h。将反应混合物过滤和将溶剂蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 10% EtOAc:异己烷至50%),得到棕色泡沫。将该产物溶于DCM (20 mL),用15%w/w柠檬酸(20 mL)分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发,得到子标题化合物(85 mg)。

[0249] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89–7.78 (m, 1H), 7.64–7.52 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.21–7.07 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 456 (M+H)⁺ (ES⁺); 454 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲基苯基)吡啶-2-胺

将TFA (500 μL, 6.49 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(85 mg, 0.187 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液和将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发和将残留物在饱和NaHCO₃溶液(10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(50 mg)。

[0250] LCMS m/z 356 (M+H)⁺ (ES⁺)

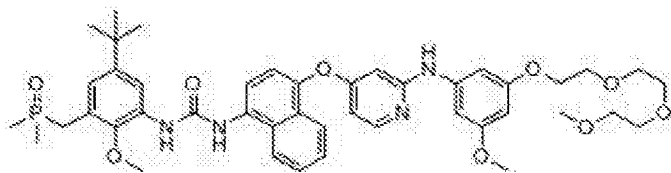
(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将Et₃N (5 μL, 0.036 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 55 mg, 0.147 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(50 mg, 0.141 mmol)在THF (1 mL)中的溶液和将反应在65℃ (加热块温度)加热16 h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至10%),得到黄褐色泡沫,将其在50℃在MeCN (2 mL)中搅拌1 h,此后沉淀出无色固体。将固体滤出和用MeCN洗涤(1 mL),得到标题化合物(40 mg),为无色固体。

[0251] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76–7.66 (m, 1H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.47–7.29 (m, 2H), 7.22–7.05 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 637 (M+H)⁺ (ES⁺); 635 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例29

1-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



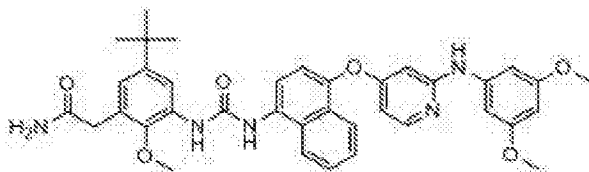
将(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例24(iv); 90 mg, 0.231 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例2(iv); 120 mg, 0.231 mmol)和Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)在THF (3 mL)中加热至60 $^{\circ}$ C (加热块温度)达18 h。在减压下除去挥发物和残留物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 5-8% MeOH/DCM), 得到无色泡沫, 其用乙醚研磨, 得到标题化合物(87 mg), 为白色固体。

[0252] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (d, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.29 (s, 9H).

LCMS m/z 815 (M+H)⁺ (ES⁺); 813 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例30

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺

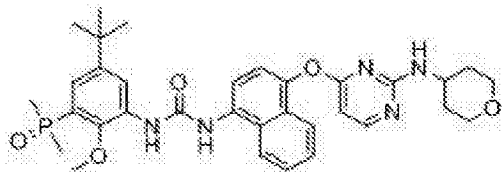


将Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)加入(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 100 mg, 0.281 mmol)和4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例27(ii); 100 mg, 0.258 mmol)在THF (2 mL)中的溶液和将反应在65 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热48 h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至10%), 得到粉色玻璃, 将其在50 $^{\circ}$ C在MeCN (2 mL)中搅拌1 h。将得到的固体滤出和用MeCN洗涤(1 mL), 得到标题化合物(100 mg), 为无色固体。

[0253] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 650 (M+H)⁺ (ES⁺); 648 (M-

H)⁻ (ES⁻)实施例31

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



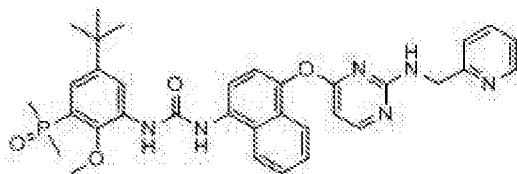
在20 mL管中,将1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲(参见上文实施例18(ii); 100 mg, 0.181 mmol)和四氢-2H-吡喃-4-胺(37.3 μ L, 0.362 mmol)在NMP (3 mL)中的溶液用TEA (126 μ L, 0.904 mmol)处理。将得到的黄色溶液在65 $^{\circ}$ C (加热块)加热40 h。将反应冷却至室温和倾入水(20 mL)中,产物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合并有机物和用20%w/w盐水溶液(20 mL)洗涤,分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发。粗产物通过硅胶色谱(40 g柱, 2% MeOH:DCM至8%),接着制备型HPLC (Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水)纯化,得到标题化合物(23 mg),为白色固体。

[0254] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 50 $^{\circ}$ C) δ 9.20 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.23 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (br s, 2H), 3.22 (在水下的峰) 1.75 (d, 6H), 1.60 (br m, 2H), 1.40-1.30 (br s, 2H) 1.31 (s, 9H).

LCMS m/z 618 (M+H)⁺ (ES⁺); 616 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例32

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



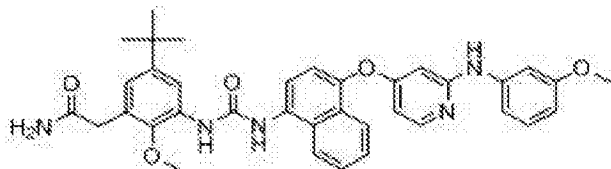
在20 mL管中,将1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲(参见上文实施例18(ii); 100 mg, 0.181 mmol)和吡啶-2-基甲胺(55.9 μ L, 0.543 mmol)在NMP (3 mL)中的溶液用TEA (126 μ L, 0.904 mmol)处理。将得到的黄色溶液在65 $^{\circ}$ C总共加热(加热块) 16 h。将反应冷却至室温和倾入水(20 mL)中,产物用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合并有机物和用盐水溶液(20 mL)洗涤,分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发。残留物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(37 mg)。

[0255] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 $^{\circ}$ C) δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89-7.83

(m, 1H), 7.68–7.52 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.24–7.13 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS m/z 625 (M+H)⁺ (ES⁺); 623 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例33

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



(i) 4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将Pd₂(dba)₃ (120 mg, 0.131 mmol)加入4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 1 g, 2.70 mmol)、3-甲氧基苯胺(0.32 mL, 2.85 mmol)、xantphos (150 mg, 0.259 mmol)和Cs₂CO₃ (1.4 g, 4.30 mmol)在1,4-二噁烷(10 mL)中的脱气悬浮液,将反应在氮气下在85℃加热5 h。将反应混合物过滤和将溶剂蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(80 g柱, 1% MeOH:DCM至4%),得到棕色泡沫。将该产物溶于DCM (20 mL),用15%w/w柠檬酸(20 mL)分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发,得到子标题化合物(1 g)。

[0256] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88–7.81 (m, 1H), 7.67–7.53 (m, 3H), 7.43–7.25 (m, 2H), 7.16–6.96 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.49–6.36 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 458 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-胺

将TFA (1 mL, 12.98 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(1 g, 2.186 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液和将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发和将残留物在饱和NaHCO₃溶液(10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(800 mg)。

[0257] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.21–8.10 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.69–7.57 (m, 1H), 7.52–7.39 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.14–7.00 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.43 (dt, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H). LCMS m/z 358 (M+H)⁺ (ES⁺).

(iii) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺

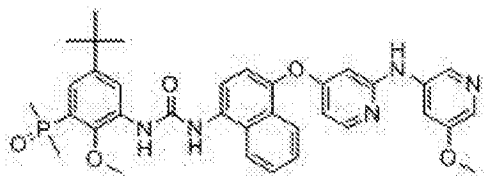
将Et₃N (10 μL, 0.072 mmol)加入(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 100 mg, 0.281 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.280 mmol)在THF (2 mL)中的溶液和将反应在65℃ (加热块温度)加热16 h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至10%),得到粉色玻璃,将其在50℃在MeCN (2 mL)中搅拌1 h。将得到的固体滤出和用MeCN洗涤(1 mL),得到标题化合物(75 mg),为无色固体。

[0258] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16–8.04 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.77–7.67 (m, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.17–7.03 (m, 2H), 6.99–6.85 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.49–6.38 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

LCMS m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 618 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-).

实施例34

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0.027 mmol)加入4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 200 mg, 0.539 mmol)、5-甲氧基吡啶-3-胺(75 mg, 0.604 mmol)、xantphos (30 mg, 0.052 mmol)和 Cs_2CO_3 (275 mg, 0.844 mmol)在1,4-二噁烷(2 mL)中的脱气悬浮液和将反应在氮气下在85°C加热5 h。将反应混合物过滤和将溶剂蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2% MeOH:DCM至6%),得到标题化合物(90 mg)。

[0259] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19–8.06 (m, 2H), 7.97–7.89 (m, 1H), 7.88–7.76 (m, 2H), 7.71–7.52 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 459($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ii) 4-(((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2-胺

将TFA (500 μL , 6.49 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(90 mg, 0.196 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液和将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发和将残留物在饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO_4),过滤和将溶剂蒸发,得到标题化合物(70 mg),为黄褐色泡沫。

[0260] LCMS m/z 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

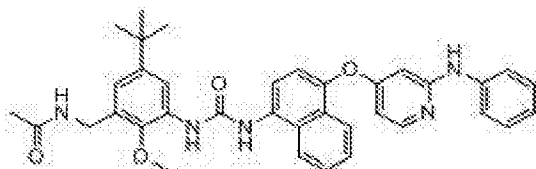
将 Et_3N (10 μL , 0.072 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 80 mg, 0.213 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(80 mg, 0.223 mmol)在THF (1 mL)中的溶液和将反应在65°C (加热块温度)加热16 h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至10%),得到粉红色固体,将其在MeCN (2 mL)中在50°C搅拌30分钟,冷却,和将得到的固体滤出,得到标题化合物(70 mg),为无色固体。

[0261] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H),

8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76–7.68 (m, 1H), 7.67–7.57 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 640 (M+H)⁺ (ES⁺); 638 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例35

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺



(i) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苄基)异二氢吡啶-1,3-二酮

将邻苯二甲酸钾(1.5 g, 8.10 mmol)加入5-(叔丁基)-1-(氯甲基)-2-甲氧基-3-硝基苄(参见上文实施例24(i); 1.1 g, 4.27 mmol)在DMF (10 mL)中的搅拌溶液和在室温下搅拌4 h。混合物用水(150 mL)稀释和用乙酸乙酯(2 x 70 mL)萃取。合并的有机相用20%盐水(2 x 70 mL)、饱和盐水(70 mL)洗涤和干燥(MgSO₄)。将溶剂在减压下除去,得到油状物,其自环己烷结晶,得到子标题化合物(1.23 g),为白色固体。

[0262] LCMS m/z 369 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苄基)甲胺

将来自上文步骤(i)的产物(1.20 g, 3.26 mmol)和1.0 M肼/THF (7.0 mL, 7.00 mmol)在EtOH (100 mL)中的溶液加热至回流10 h。通过过滤除去固体和滤液在减压下浓缩。将得到的固体/油混合物重悬于乙醚(50 mL)和用0.5 M氢氧化钠溶液(2 x 50 mL)洗涤,接着用饱和盐水(50 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO₄),过滤和在减压下浓缩,得到子标题化合物(630 mg),其用于下一步骤无需进一步纯化。

[0263] LCMS m/z 239 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苄基)乙酰胺

将AcCl (75 μ L, 1.055 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(200 mg, 0.755 mmol)和吡啶(100 μ L, 1.236 mmol)在DCM (3 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌18 h,用DCM (5 mL)和1 M水性HCl (5 mL)稀释,然后通过相分离柱倾出。将有机相直接上样到硅胶柱上和Companion上纯化(12 g柱, 50–100% Et₂O/异己烷),得到子标题化合物(162 mg),为黄色油状物,其静置结晶。

[0264] LCMS m/z 281 (M+H)⁺ (ES⁺); 279 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iv) N-(3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺

将来自上文步骤(iii)的产物(160 mg, 0.571 mmol)和5% Pd/C (50 mg)在乙醇(5 mL)中的混合物在氢气球下在室温下搅拌2 h。通过过滤除去催化剂和将滤液在减压下浓缩,得到子标题化合物(132 mg),为无色油状物,其静置结晶。

[0265] LCMS m/z 192 (M-AcNH)⁺ (ES⁺)

(v) (3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(75 μ L, 0.597 mmol)加入来自上文步骤(iv)的产物(132 mg, 0.506 mmol)和 NaHCO_3 (100 mg, 1.190 mmol)在THF (2 mL)和DCM (2 mL)中的搅拌混合物。将混合物在室温下搅拌2 h。混合物用DCM (10 mL)和水(10 mL)稀释。有机相经分离,干燥(MgSO_4)和在减压下浓缩。残留物用乙醚:异己烷(1:1)研磨,得到子标题化合物(163 mg),为白色固体。

[0266] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.45–7.33 (m, 2H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.21–7.16 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

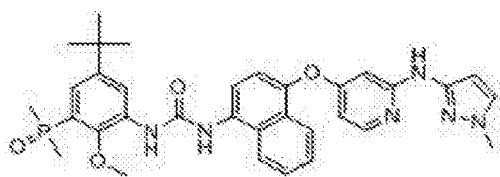
(vi) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺

将来自上文步骤(v)的产物(75 mg, 0.202 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-苯基吡啶-2-胺(参见上文实施例11(ii); 66 mg, 0.202 mmol)和 Et_3N (10 μ L, 0.072 mmol)的溶液在乙酸异丙酯(3 mL)中加热至60 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)达18 h。将混合物在减压下浓缩和残留物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 50–100% EtOAc/异己烷),得到米色固体。固体通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 15–75% MeCN/水)。合并纯的流分,然后蒸发以除去乙腈,然后加入饱和 NaHCO_3 (5 mL)。混合物用乙酸乙酯萃取(25 mL),然后用饱和盐水(15 mL)洗涤和干燥(MgSO_4)。将溶剂在减压下除去,得到标题化合物(25 mg),为白色固体。

[0267] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.39 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33–8.21 (m, 3H), 8.12–8.05 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.19 (ddd, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (ddd, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 604 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 602 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例36

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苄基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺

将BrettPhos G1前催化剂(25 mg, 0.031 mmol)加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 300 mg, 0.809 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(100 mg, 1.030 mmol)和 NaOtBu (120 mg, 1.249 mmol)在 $t\text{BuOH}$ (5 mL)中的脱气溶液和将混合物在氮气下在80 $^\circ\text{C}$ 加热块温度加热1 h。混合物用DCM稀释(10 mL)和过滤。将滤液蒸发,得到黄褐色泡沫,将其再溶于DCM (10 mL)和加入TFA (1 mL, 12.98 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16 h,然后将溶剂蒸发,残留物用甲苯(10 mL)共沸,然后在DCM (10 mL)和饱和 NaHCO_3 (10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO_4),过滤和蒸发至棕色玻璃。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 1% MeOH:DCM至6%),得到子标题化合物(130 mg),为黄

褐色玻璃。

[0268] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.20–8.09 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.69–7.57 (m, 1H), 7.50–7.34 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.64 (s, 3H). LCMS m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

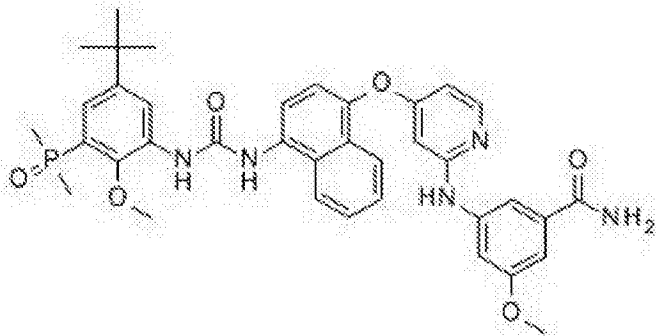
(ii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将 Et_3N (10 μL , 0.072 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 100 mg, 0.266 mmol)和来自上文步骤(i)的产物(75 mg, 0.226 mmol)在THF (2 mL)中的溶液和在65 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)加热48 h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至10%),得到无色玻璃,将其在MeCN (3 mL)中在50 $^\circ\text{C}$ 搅拌直到无色固体沉淀。将悬浮液冷却至室温,过滤和用MeCN洗涤(1 mL),得到标题化合物(75 mg),为无色固体。

[0269] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77–7.65 (m, 1H), 7.66–7.55 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40–7.28 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 613 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 611 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例37

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



(i) (4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0.016 mmol)加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 130 mg, 0.351 mmol)、3-氨基-5-甲氧基苯甲酰胺(60 mg, 0.361 mmol)、xantphos (20 mg, 0.035 mmol)和 Cs_2CO_3 (175 mg, 0.537 mmol)在1, 4-二噁烷(2 mL)中的脱气悬浮液和将反应在氮气下在85 $^\circ\text{C}$ 加热5h。将反应混合物过滤和将溶剂蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 1% MeOH:DCM至4%),得到子标题化合物(68 mg)。

[0270] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.23–8.01 (m, 2H), 7.94–7.74 (m, 2H), 7.67–7.47 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00–

6.84 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 501 (M+H)⁺ (ES⁺); 499 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺

将TFA (500 μ L, 6.49 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(65 mg, 0.130 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液和将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发和将残留物在饱和NaHCO₃溶液(10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到标题化合物(40 mg)。

[0271] LCMS m/z 401 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺

将三乙胺(3 μ L, 0.022 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 40 mg, 0.107 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(40 mg, 0.100 mmol)在THF (1 mL)中的溶液,将反应在65°C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(20 mg),为无色固体。

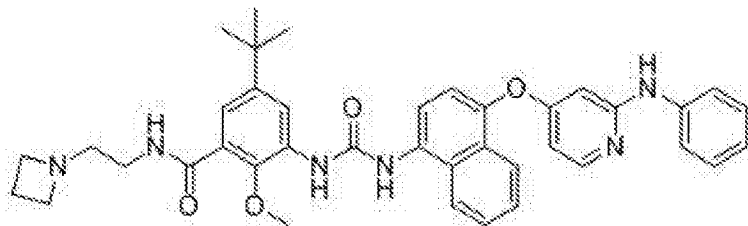
[0272] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37-8.22 (m, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

LCMS m/z 682 (M+H)⁺ (ES⁺); 680 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例38

以下化合物通过类似于本文描述的那些方法(包括上文和/或下文的实施例)的方法制备。在报告自¹H NMR谱的化学位移时,其在400 MHz和环境温度下获得,除非另外指明。

[0273] (a) N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酰胺

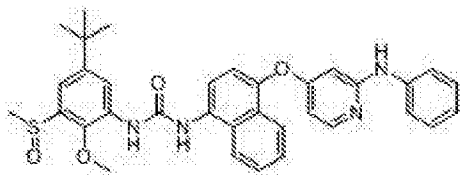


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 3.19 (t, 4H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.01 (quint, 2H), 1.29 (s, 9H).

LCMS m/z 330 (M+2H)²⁺ (ES⁺); 657 (M-H)⁻ (ES⁻)

(b) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-

4-基)氧基)萘-1-基)脲



外消旋物(实施例12)的手性制备型HPLC分离使用以下条件进行:手性IA柱, 45-min运行, 15% EtOH/己烷。

[0274] (b1) 对映体1:

手性保留时间:24.95 min。

[0275] LCMS m/z 595 $(M+H)^+$ (ES^+); 593 $(M-H)^-$ (ES^-)

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

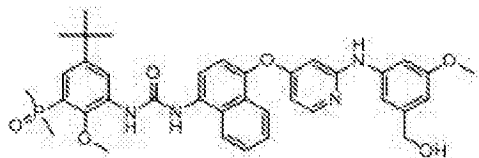
(b2) 对映体2:

手性保留时间:28.80 min。

[0276] LCMS m/z 595 $(M+H)^+$ (ES^+); 593 $(M-H)^-$ (ES^-)

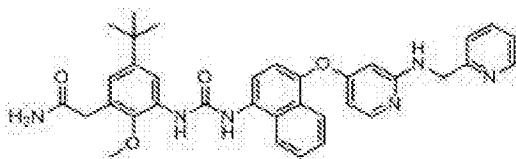
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

(c) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18-8.02 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 669 $(M+H)^+$ (ES^+)

(d) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺

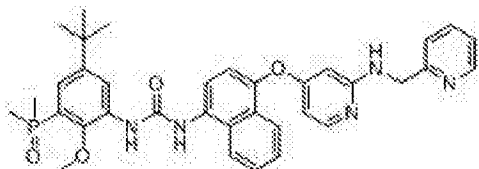


1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.36 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.45 (ddd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.73-7.64 (m,

2H), 7.59 (ddd, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27–7.16 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

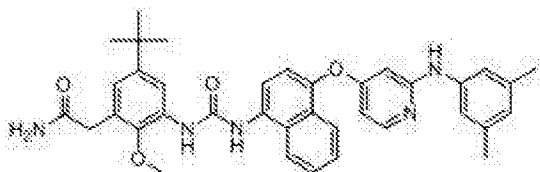
LCMS m/z 605 ($M+H$)⁺ (ES^+); 603 ($M-H$)⁻ (ES^-)

(e) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



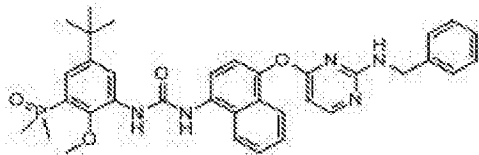
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.32 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (ddd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.90–7.82 (m, 2H), 7.74–7.65 (m, 2H), 7.60 (ddd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 624 ($M+H$)⁺ (ES^+); 622 ($M-H$)⁻ (ES^-)

(f) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.14–8.01 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.73–7.64 (m, 1H), 7.64–7.56 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.00–6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 618 ($M+H$)⁺ (ES^+); 616 ($M-H$)⁻ (ES^-)

(g) 1-(4-((2-(苄基氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲

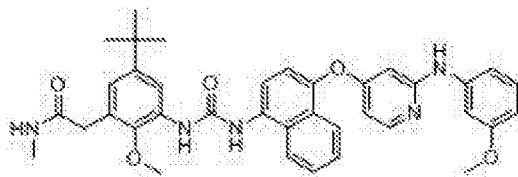


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29–7.31 (m, 2H), 7.08–7.20 (m, 5H), 6.24 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.33 (s, 9H).

LCMS m/z 624 ($M+H$)⁺ (ES^+)

(h) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧

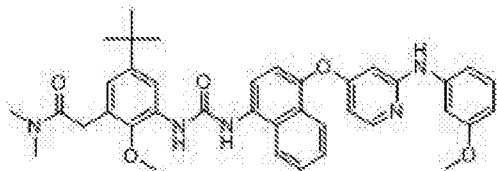
基)萘-1-基)脲基)苯基)-N-甲基乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10 (t, 2H), 7.96–7.82 (m, 2H), 7.77–7.66 (m, 1H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.15–7.04 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.47–6.37 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.63 (d, 3H), 1.27 (s, 9H).

LCMS m/z 634 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 632 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

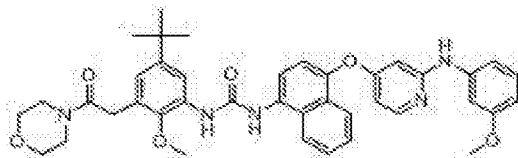
(i) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.15–8.05 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76–7.65 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36–7.29 (m, 1H), 7.15–7.03 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.48–6.39 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

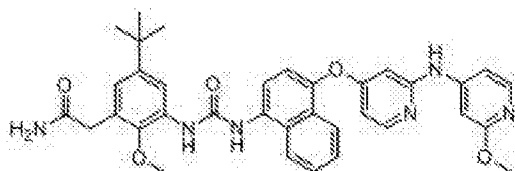
LCMS m/z 648 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 646 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

(j) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(2-吗啉代-2-氧代乙基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)萘-1-基)脲基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



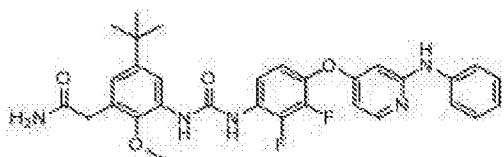
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.17–8.01 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.77–7.66 (m, 1H), 7.65–7.54 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.17–6.99 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.49–6.36 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61–3.55 (m, 2H), 3.55–3.45 (m, 6H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 690 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 688 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

(k) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



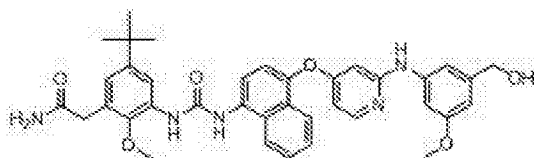
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.18–8.21 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.84–7.87 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 621 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 311 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$ (ES^+)

(1) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(2,3-二氟-4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)苯基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



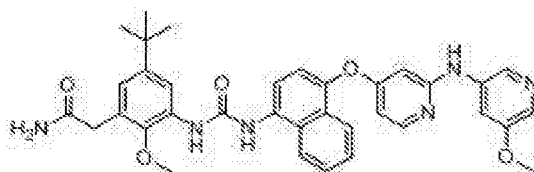
^1H NMR (DMSO-d_6) 400 MHz, δ : 9.47 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 7.28–7.16 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 576 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 574 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

(m) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16–8.04 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76–7.67 (m, 1H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.52–7.42 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07–7.00 (m, 1H), 7.00–6.89 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.47–6.34 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 650 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

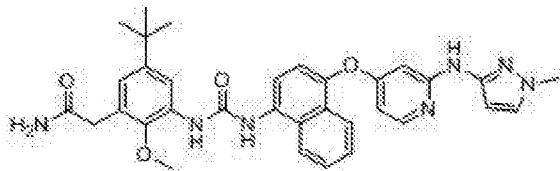
(n) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.40 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11–8.15 (m, 2H), 7.92 (t, 1H),

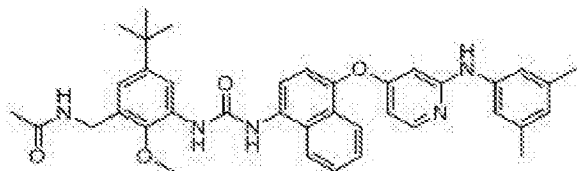
7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 621 (M+H)⁺ (ES⁺); 311 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(o) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺



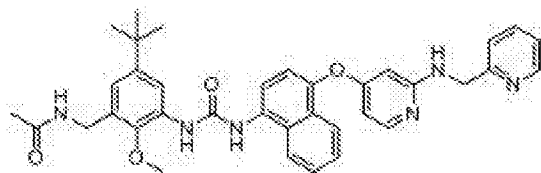
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.36 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.44-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 594 (M+H)⁺ (ES⁺)

(p) N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.40 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 632 (M+H)⁺ (ES⁺); 630 (M-H)⁻ (ES⁻)

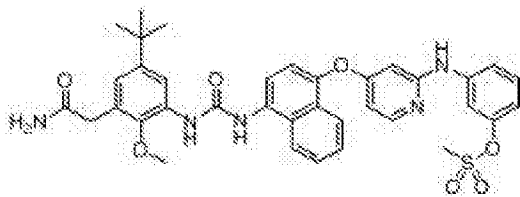
(q) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32-8.21 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.59 (ddd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 619 (M+H)⁺ (ES⁺); 617 (M-H)⁻ (ES⁻)

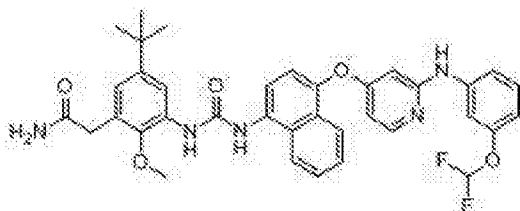
(r) 3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)脲基)萘-

1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)苯基甲磺酸酯



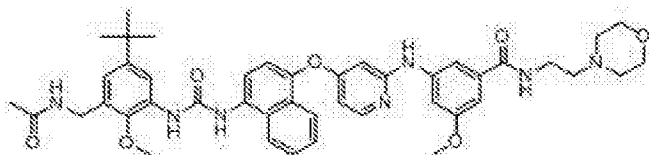
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10–8.14 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 684 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(s) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(二氟甲氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



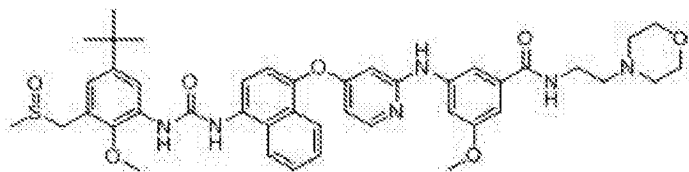
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10–8.14 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.68–7.73 (m, 2H), 7.59–7.63 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.33–7.35 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.15 (bt, 1H), 6.94–6.96 (m, 2H), 6.62–6.65 (m, 2H), 6.10 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 656 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(t) 3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



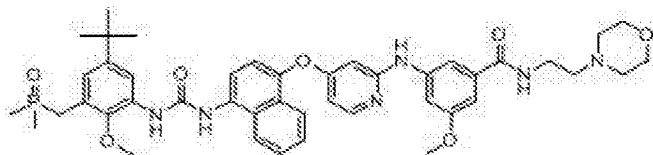
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.34–8.22 (m, 4H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75–7.68 (m, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 2.45–2.39 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). (CH_2 在水峰下). LCMS m/z 790 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 788 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

(u) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



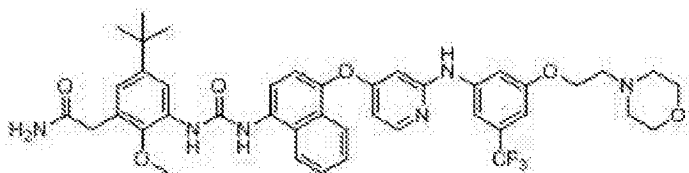
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34–8.28 (m, 2H), 8.25 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75–7.67 (m, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.48–2.33 (m, 6H), 1.28 (s, 9H). (CH_2 在水峰下). LCMS m/z 795 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 793 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

(v) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((二甲基磷酰基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



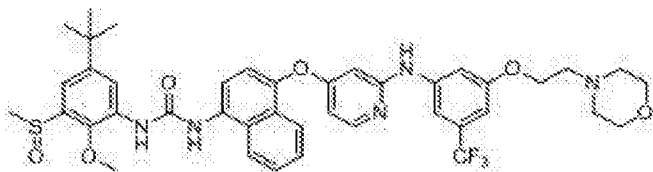
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77–7.66 (m, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 3.19 (d, 2H), 2.48–2.33 (m, 6H), 1.41 (d, 6H), 1.27 (s, 9H). (CH_2 在水峰下). LCMS m/z 809 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 807 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

(w) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.99–6.91 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.48–2.42 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 394 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$ (ES^+)

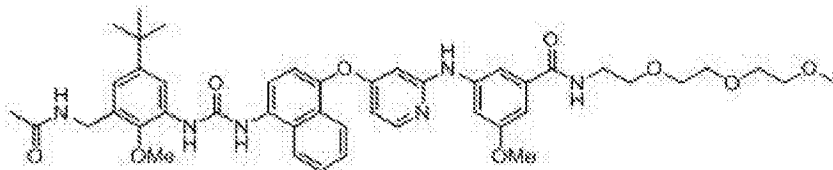
(x) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61–3.51 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.49–2.41 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).

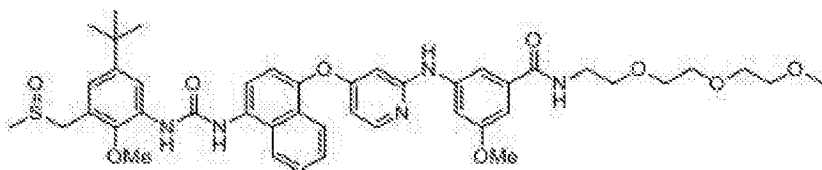
LCMS m/z 396 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+)

(y) 3-((4-((4-(3-(3-(乙酰氨基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



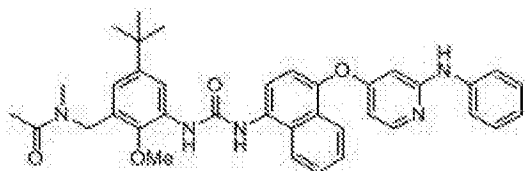
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.37–8.29 (m, 2H), 8.29–8.23 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74–7.67 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 8H), 3.44–3.35 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 412 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+)

(z) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



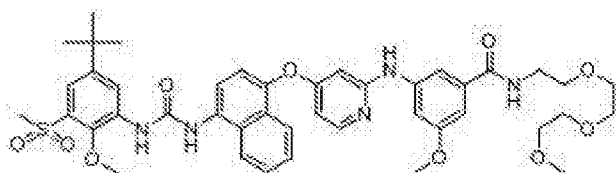
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42–8.22 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 7.65–7.55 (m, 2H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93–6.85 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62–3.46 (m, 8H), 3.45–3.36 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 414 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+)

(aa) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)-N-甲基乙酰胺



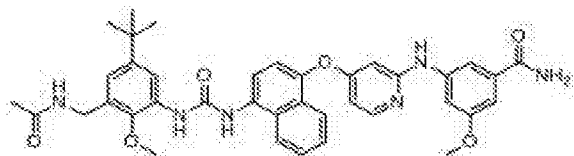
^1H NMR 373K (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38–8.24 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72–7.64 (m, 1H), 7.63–7.53 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.25–7.16 (m, 2H), 6.87 (tt, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ab) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.07 (d, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79–7.67 (m, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.55–3.47 (m, 8H), 3.42–3.37 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 830 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

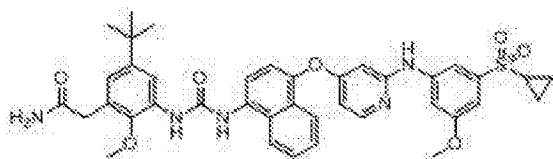
(ac) 3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

LCMS m/z 677 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

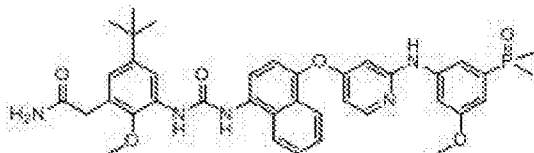
(ad) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(环丙基磺酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.40 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72–7.67 (m, 3H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.81–2.77 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.08–1.01 (m, 4H).

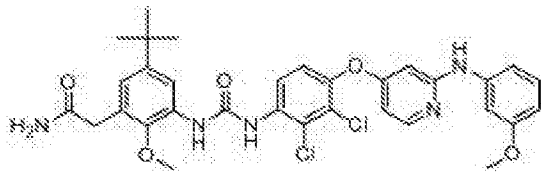
LCMS m/z 724 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ae) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(二甲基磷酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



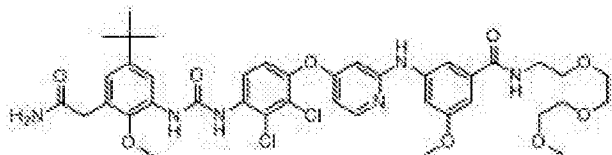
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.44 (bs, 1H), 7.40–7.37 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.76–6.72 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 696 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(af) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(2,3-二氯-4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)苯基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



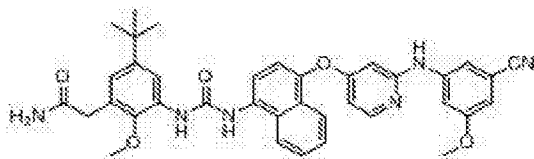
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16–8.00 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.18–7.09 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.48–6.43 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 638/640 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ag) 3-((4-(4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)-2,3-二氯苯氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



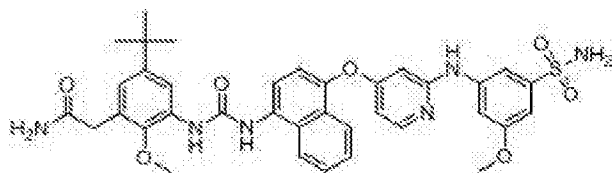
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.17–8.04 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.95–6.85 (m, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.58–3.48 (m, 8H), 3.46–3.36 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 827/829 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ah) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



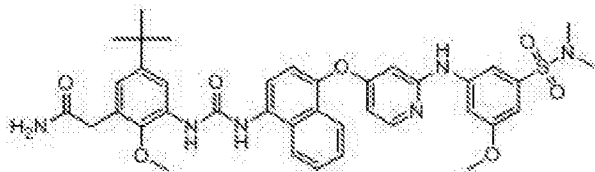
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.41 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 323 ($M+2H$) $^{2+}$ (ES^+)

(ai) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-氨基磺酰基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



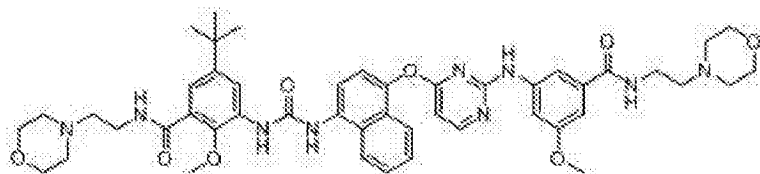
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 699 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(aj) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



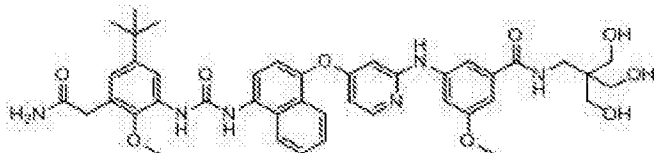
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18-8.07 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.03-6.87 (m, 2H), 6.73-6.61 (m, 2H), 6.10 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 727 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(ak) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



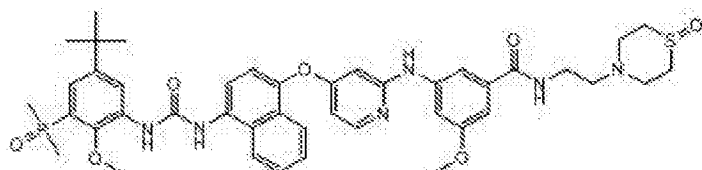
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.23–8.29 (m, 2H), 8.18 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.56–7.62 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61–3.63 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.54–3.56 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 3.32–3.37 (m, 2H), 2.40–2.46 (m, 12H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 877 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(a1) 3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-5-甲氧基苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.17–8.07 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.01–6.89 (m, 2H), 6.88–6.78 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.46 (t, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.24 (d, 2H), 1.27 (s, 9H). (6H 在水峰下在3.32ppm). LCMS m/z 781 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(am) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.27–8.20 (m, 1H), 8.18–8.06 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.77–7.68 (m, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42–7.32 (m, 2H), 6.90–6.81 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.01–2.79 (m, 4H), 2.71 (q, 4H), 2.59–2.52 (m, 2H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). (CH_2 在水峰下在3.32 ppm). LCMS m/z 827 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 825 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

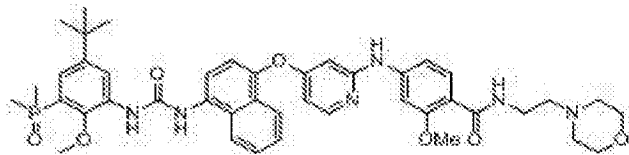
(an) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.18–8.99 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.17–8.06 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.79–7.68 (m, 1H), 7.68–7.59 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40

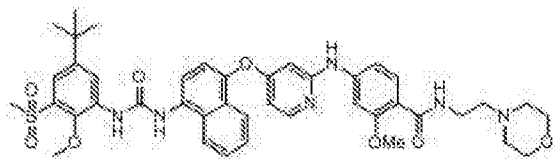
(d, 1H), 6.93–6.81 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.02–2.80 (m, 4H), 2.79–2.62 (m, 4H), 2.59–2.53 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). (CH₂和–SO₂CH₃ 在水峰下在3.32 ppm). LCMS m/z 829 (M+H)⁺ (ES⁺); 827 (M–H)[–] (ES[–])

(ao) 4-(((4-(((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61–3.59 (m, 4H), 3.40–3.35 (m, 2H), 2.47–2.41 (m, 6H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). LCMS m/z 795 (M+H)⁺ (ES⁺); 793 (M–H)[–] (ES[–])

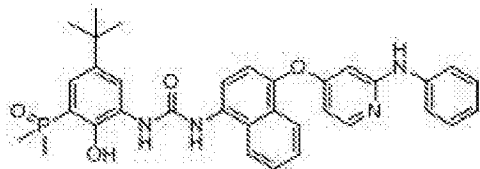
(ap) 4-(((4-(((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61–3.59 (m, 4H), 3.38–3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.45–2.41 (m, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 797 (M+H)⁺ (ES⁺); 795 (M–H)[–] (ES[–])

实施例39

1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-羟基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



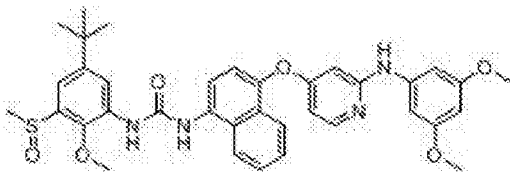
在0–5℃将BBr₃ (60 μL, 0.635 mmol)加入1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲(参见上文实施例11; 184 mg, 0.302 mmol)在DCM (10 mL)中的溶液。将混合物升温至室温和搅拌24h。混合物用MeOH (1 mL)小心淬灭,然后在DCM (15 mL)和水(15 mL)之间分配。有机层经分离,用盐水洗涤(10 mL)和通过疏水玻璃料干燥。粗产物通过硅胶色谱纯化(12g柱, 2–10% MeOH/DCM),得

到标题化合物(21 mg),为灰白色固体。

[0277] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.08 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 1.85 (d, 6H), 1.28 (s, 9H). LCMS m/z 595 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 593 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例40

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

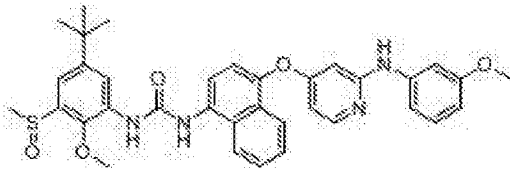


将三乙胺(5 μL , 0.036 mmol)加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 60 mg, 0.166 mmol)和4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例27(ii); 60 mg, 0.155 mmol)在THF (3 mL)中的混合物,将混合物在65 $^{\circ}\text{C}$ (加热块温度)加热16h。将反应冷却至室温和将混合物真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-5% MeOH/DCM),得到粉红色固体。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm , 19x50 mm柱, 25-75% MeCN/水),得到标题化合物(51 mg),为白色固体。

[0278] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 655 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

实施例41

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



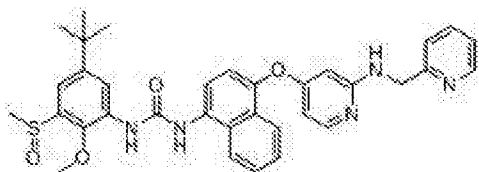
将三乙胺(5 μL , 0.036 mmol)加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 60 mg, 0.166 mmol)和4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例33(ii); 60 mg, 0.168 mmol)在THF (3 mL)中的混合物和将混合物在65 $^{\circ}\text{C}$ (加热块温度)加热16h。将反应冷却至室温和将混合物真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-10% MeOH/DCM),得到浅粉色固体。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters

X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-75% MeCN/水), 得到标题化合物(53 mg), 为白色固体。

[0279] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09-7.10 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.41-6.46 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 625 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 623 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

实施例42

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



(i) 4-((2-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 1.0 g, 2.70 mmol)、吡啶-2-基甲胺(0.350 g, 3.24 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.150 g, 0.164 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.60 mmol)和BINAP (0.200 g, 0.321 mmol)在1,4-二噁烷(15 mL)中的混合物用氮气鼓泡10分钟。然后将混合物加热至90 $^\circ\text{C}$ 达18 h。混合物用DCM稀释(50 mL)和过滤。将滤液在减压下浓缩和通过Companion色谱纯化(80 g柱, 50-100% EtOAc/异己烷), 得到子标题化合物(390 mg), 为橙色玻璃。

[0280] LCMS m/z 443 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 441 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(吡啶-2-基甲基)吡啶-2-胺

将来自上文步骤(i)的产物(390 mg, 0.749 mmol)和TFA (1.0 mL, 12.98 mmol)在DCM (5 mL)中在室温下搅拌1 h。将混合物在甲苯(40 mL)中共蒸发, 然后再溶于DCM (15 mL)。溶液用饱和 NaHCO_3 溶液(15 mL)洗涤, 然后直接上样到Companion上(40 g柱, 50-100% EtOAc/异己烷), 得到子标题化合物(235 mg), 为棕色泡沫。

[0281] LCMS m/z 343 ($M+H$) $^+$ (ES^+); 341 ($M-H$) $^-$ (ES^-)

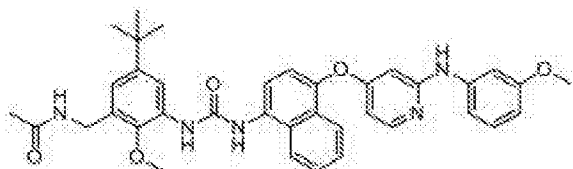
(iii) 1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-(吡啶-2-基甲基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 60 mg, 0.166 mmol)、来自上文步骤(ii)的产物(50 mg, 0.146 mmol)和 Et_3N (5 μ L, 0.036 mmol)在乙酸异丙酯/THF (1:1, 5 mL)中加热至70 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)达18 h。在减压下除去挥发物和残留物通过制备型HPLC纯化(Varian, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 15-60% MeCN/水), 得到甲酸盐。将该盐在MeOH中上样到SCX柱上(250 mg)。柱用MeOH洗涤, 然后产物用含0.7 M氨水的MeOH洗脱。将得到的混合物真空浓缩, 然后通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-95% MeCN/0.1%碳酸氢铵/水), 得到标题化合物(31 mg), 为白色固体。

[0282] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.45 (ddd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.74–7.65 (m, 2H), 7.60 (ddd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 610 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 608 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)

实施例43

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺



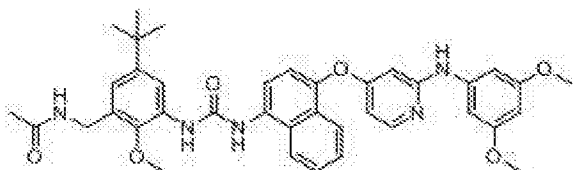
将(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例35(v); 100 mg, 0.270 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例33(ii); 100 mg, 0.280 mmol)和 Et_3N (10 μL , 0.072 mmol)的溶液在乙酸异丙酯(3 mL)中加热至60 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)达24 h。混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀释,然后用饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)洗涤,接着用饱和盐水(10 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO_4),过滤和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 2–5% MeOH/DCM),得到标题化合物(100 mg),为浅粉红色固体。

[0283] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.47–6.39 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

LCMS m/z 634 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 632 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)

实施例44

N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺



将(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例35(v); 100 mg, 0.270 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例27(ii); 100 mg, 0.258 mmol)和 Et_3N (10 μL , 0.072 mmol)的溶液在乙酸异丙酯(3 mL)中加热至60 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)达24 h。混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀释,然后用饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)洗涤,接着用饱和盐水(10 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO_4),过滤和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 2–5% MeOH/DCM),然后进一步通过Companion色谱纯化(40 g柱, 0–40% 丙酮/ PhMe),得到标题化合物(90

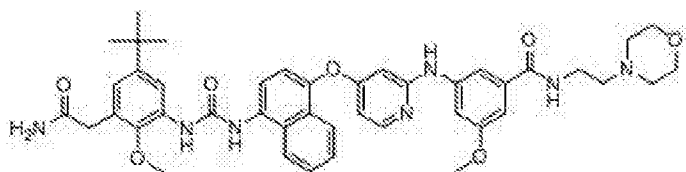
mg), 为白色固体。

[0284] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

LCMS m/z 664 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 662 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)

实施例45

3-((4-((4-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) (4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将3-氨基-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺(参见例如, Cariou, C. A. M.等, WO 2014/027209, 20 Feb 2014; 0.8 g, 2.86 mmol)、(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 1 g, 2.70 mmol)、 K_2CO_3 (0.75 g, 5.43 mmol)、BrettPhos G1前催化剂(0.05 g, 0.063 mmol)和tBuBrettPhos (0.03g, 0.062 mmol)的混合物在真空下脱气,用氮气回填3次。加入tBuOH (20 mL),将悬浮液在真空下脱气,用氮气回填3次。然后将反应在氮气下在90℃加热1h。将反应混合物冷却和用DCM (50 mL)稀释,过滤和将滤液蒸发至粉色玻璃。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2% MeOH:DCM 至8%),得到子标题化合物 (1.75 g),为黄褐色玻璃。

[0285] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66-3.48 (m, 4H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 6H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 614 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)

(ii) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

将TFA (2 mL, 26.0 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(1.75 g, 2.65 mmol)在DCM (30 mL)中的溶液和将反应搅拌16h。将溶剂蒸发和残留物用甲苯(2 x 100mL)共沸。将残留物在饱和 NaHCO_3 溶液(200 mL)和DCM (200 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO_4),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(1.5 g)。

[0286] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.36 (d, 2H), 2.43 (dd,

6H). LCMS m/z 514 (M+H)⁺ (ES⁺)

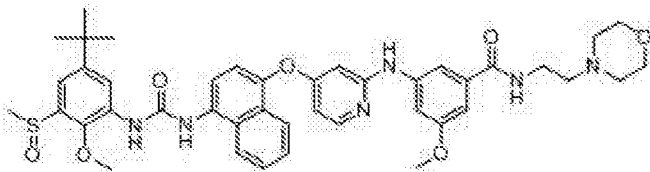
(iii) 3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

将(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 100 mg, 0.281 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(115 mg, 0.224 mmol)和TEA (10 μ L, 0.072 mmol)在2-Me-THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至15%),得到棕色玻璃,其进一步通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(75 mg),为无色固体。

[0287] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (t, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48-2.33 (m, 6H), 1.27 (s, 9H). (CH₂ 在水峰下). LCMS m/z 776 (M+H)⁺ (ES⁺); 774 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例46

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

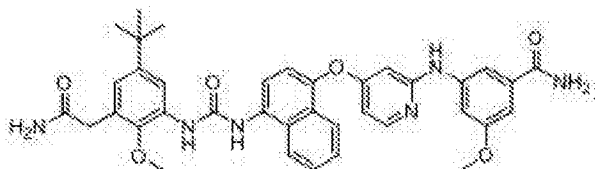


将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 100 mg, 0.277 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例45(ii); 115 mg, 0.224 mmol)和TEA (10 μ L, 0.072 mmol)在2-Me-THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至15%),得到棕色玻璃,其进一步通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(36 mg)。

[0288] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.36-8.22 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.46-2.40 (m, 6H), 1.32 (s, 9H). (CH₂ 在水峰下). LCMS m/z 781 (M+H)⁺ (ES⁺); 779 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例47

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



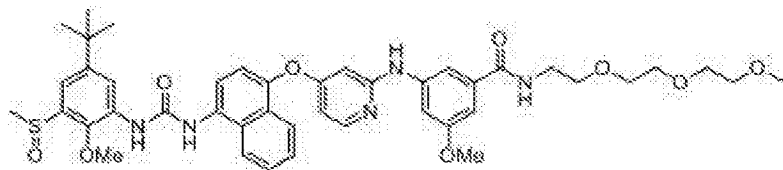
将Et₃N (9 μ L, 0.065 mmol)加入(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 90 mg, 0.253 mmol)和3-((4-((4-氨基萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺(参见上文实施例37(ii); 100 mg, 0.250 mmol)在THF (3 mL)中的溶液和将反应在65 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热16h。粗产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(62 mg),为无色固体。

[0289] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.39 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 9.02 (s, 9H).

LCMS m/z 332 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

实施例48

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



(i) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

将装有含(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萸-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 20.1 g, 54.2 mmol)、3-氨基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(10.80 g, 59.6 mmol)、BrettPhos G1前催化剂(550 mg, 0.689 mmol)和K₂CO₃ (14.98 g, 108 mmol)的无水tBuOH (300 mL)的烧瓶用氮气(x3)回填,然后置于加热块(预加热至90 $^{\circ}$ C)中。悬浮液用氮气脱气,搅拌8 h,然后冷却至室温和搅拌8 h。将反应混合物升温至50 $^{\circ}$ C,然后冷却至室温和用DCM (1 L)稀释,将悬浮液通过硅藻土过滤和将溶剂蒸发。棕色油状物用乙醚(500 mL)超声处理,将固体在抽吸下过滤,用另外的乙醚洗涤,得到子标题化合物(21.55 g),为米色固体。

[0290] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). (90%纯度)

LCMS m/z 516 (M+H)⁺ (ES⁺); 514 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸

将氢氧化锂(0.103 g, 4.31 mmol)、然后水(5 mL, 3.59 mmol)连续加入来自上文步骤(i)的产物(1.85g, 3.59 mmol)在THF (10 mL)和MeOH (5 mL)中的搅拌溶液。将混合物在室温下搅拌23h,然后真空除去溶剂。将残留物溶于水(75 mL),然后用乙醚洗涤(50 mL)。有机层用水(25 mL)萃取,然后合并的水层用乙醚洗涤(50 mL),然后用1M HCl酸化至pH = 1。白色固体沉淀通过过滤收集,然后用水(20 mL)、乙醚(20 mL)洗涤,然后通过真空抽吸干燥,得到子标题化合物(1.076 g)。

[0291] 另一批产物通过萃取水层获得,得到另外516 mg。合并收率为1.592 g。

[0292] ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz, δ : 12.9 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 502 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

(iii) (4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下将Et₃N (0.840 mL, 6.02 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(1.59 g, 3.01 mmol)和HATU (1.374 g, 3.61 mmol)在DMF (16 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌5分钟,然后加入含2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙胺(0.521 g, 3.16 mmol)的DMF (4 mL)。1小时后,真空除去大部分溶剂,将残留物溶于EtOAc (250 mL),然后用饱和NaHCO₃ (75 mL)、水(75 mL)、盐水(75 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,然后真空减少,留下粉色泡沫。粗产物通过Companion色谱纯化(80 g柱, 0-100%, 10% MeOH/DCM : DCM),得到子标题化合物(1.83g),为泡沫。

[0293] ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz, δ : 9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.83 (bdd, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.50 (bt, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 8H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 647 (M+H) $^+$ (ES $^+$); 645 (M-H) $^-$ (ES $^-$)

(iv) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺

将TFA (3 mL, 38.9 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(1.83 g, 2.72 mmol)在DCM (15 mL)中的搅拌溶液。将溶液放置在氮气下,搅拌4h,然后真空浓缩。将残留物溶于DCM (100 mL),用饱和NaHCO₃ (50 mL)、盐水(50 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,然后真空浓缩以获得残留物,将其用乙醚(2 x 20 mL)共沸,得到子标题化合物(1.347g),为浅粉色泡沫。

[0294] ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz, δ : 8.99 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.56 (bt, 1H), 7.49 (bt, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.83 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 8H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.20 (s, 3H). LCMS m/z 547 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

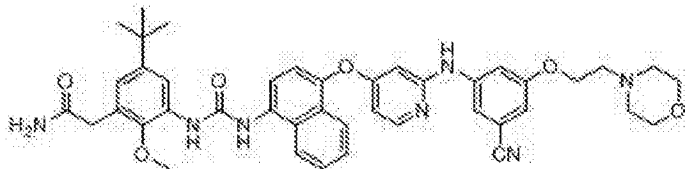
(v) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺

将TEA (8.92 μ L, 0.064 mmol)加入来自上文步骤(iv)的产物(100mg, 0.183 mmol)和(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 81 mg, 0.220 mmol)在iPrOAc (2.5 mL)中的搅拌悬浮液。将混合物置于氮气下,然后在70°C加热过夜。19小时后,使用DCM将反应真空浓缩以转移反应混合物,粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0-70% of 10% MeOH/DCM : DCM),得到标题化合物(123mg),为白色固体。

[0295] ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz, δ : 9.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.57 (bt, 1H), 7.50 (bt, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 8H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 814 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

实施例49

2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯基)乙酰胺



(i) 4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

向烧瓶中加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 400 mg, 1.079 mmol)、3-氨基-5-(2-吗啉代乙氧基)苕腈(Fyfe, M. C. T.等, WO 2014/033446, 06 Mar 2014; 280 mg, 1.132 mmol)、BrettPhos Pd G1甲基-叔丁基醚加合物(30 mg, 0.034 mmol)和K₂CO₃ (300 mg, 2.171 mmol),然后用氮气鼓泡。向其中加入脱气的叔丁醇(10 mL)和将混合物加热至回流3 h。混合物用DCM稀释(40 mL),然后过滤和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 2-4% MeOH/DCM),得到子标题化合物(640 mg),为黄褐色泡沫。

[0296] LCMS m/z 582 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

(ii) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-(2-吗啉代乙氧基)-苕腈

来自上文步骤(i)的产物(640 mg, 1.100 mmol)在异丙醇(4 mL)中的溶液用含5 M盐酸的异丙醇(8 mL)处理和室温下搅拌过夜。将得到的沉淀通过过滤收集和用乙醚(20 mL)洗涤。将滤饼再溶于甲醇(10 mL)和水(30 mL),然后加入饱和NaHCO₃ (20 mL)和水(20 mL)的搅拌溶液。得到的固体用乙酸乙酯萃取(40 mL),然后有机相用饱和盐水(40 mL)洗涤和干燥(MgSO₄)。将溶剂在减压下除去,然后将残留物再溶于乙酸异丙酯和滴加至异己烷(150 mL)的剧烈搅拌烧瓶。将得到的沉淀通过过滤收集,得到子标题化合物(350 mg),为浅粉红色固体。

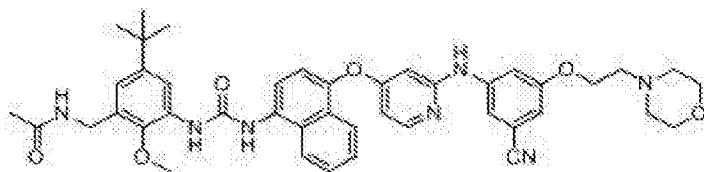
[0297] LCMS m/z 482 (M+H) $^+$ (ES $^+$)

(iii) 2-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯基)氨基)吡

啉-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺

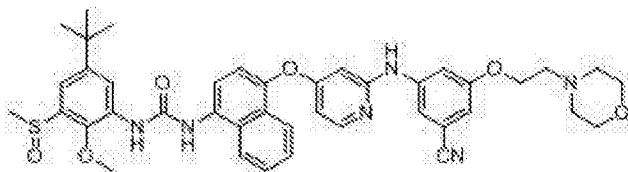
将(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸苄酯(参见上文实施例13(vi); 74.0 mg, 0.208 mmol)、来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.208 mmol)和Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)在乙酸异丙酯(3 mL)中加热至70℃ (加热块温度)达18 h。将混合物冷却,加入Et₃N (40 μ L, 0.287 mmol)和直接在Companion上纯化(40 g柱, 2-8% MeOH/DCM),得到无色固体。将该固体溶于乙酸异丙酯(3 mL),然后用异己烷(10 mL)稀释。将得到的沉淀通过过滤收集和用异己烷洗涤,得到标题化合物(87 mg),为白色固体。

[0298] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.48-2.41 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 744 (M+H)⁺ (ES⁺); 742 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例50N-(5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苄基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苄基)乙酰胺

将(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)氨基甲酸苄酯(参见上文实施例35(v); 77 mg, 0.208 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-(2-吗啉代乙氧基)苄腈(参见上文实施例49(ii); 100 mg, 0.208 mmol)和Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)在乙酸异丙酯中加热至70℃ (加热块温度)达18 h。将得到沉淀通过过滤收集和用另外一份乙酸异丙酯(3 mL)洗涤,得到标题化合物(92 mg),为无色固体。

[0299] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.48-2.41 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 758 (M+H)⁺ (ES⁺)

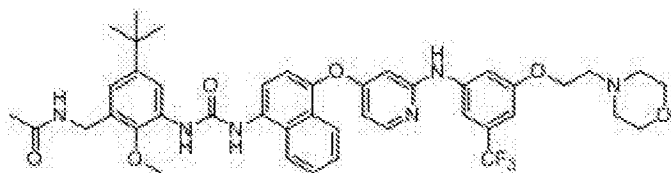
实施例511-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苄基)-3-(4-((2-((3-氰基-5-(2-吗啉代乙氧基)苄基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苄酯(参见上文实施例12(iv); 75 mg, 0.208 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-(2-吗啉代乙氧基)苄腈(参见上文实施例49(ii); 100 mg, 0.208 mmol)和Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)在乙酸异丙酯(3 mL)中加热至70°C (加热块温度)达18 h。将混合物冷却,加入三乙胺(40 μ L)和直接在Companion上纯化(40 g柱, 2-8%MeOH/DCM),得到无色固体。将固体溶于乙酸异丙酯(3 mL),然后用异己烷(10 mL)稀释。得到的沉淀通过过滤收集和用异己烷洗涤,得到标题化合物(55 mg),为无色固体。

[0300] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.49 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.48-2.39 (m, 4H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 749 (M+H)⁺, 375 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

实施例52

N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺



(i) (4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

向烧瓶中加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 400 mg, 1.079 mmol)、3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯胺(Adams, R. S.等, WO 2006/076706, 20 Jul 2006; 310 mg, 1.068 mmol)、BrettPhos Pd G1甲基叔丁基醚加合物(30 mg, 0.034 mmol)和K₂CO₃ (300 mg, 2.171 mmol),然后用氮气鼓泡。向其中加入脱气的叔丁醇(10 mL)和将混合物加热至回流达3 h。混合物用DCM稀释(40 mL),然后过滤和在减压下浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 2-4% MeOH/DCM),得到子标题化合物(616 mg),为黄褐色泡沫。

[0301] LCMS m/z 625 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺

将来自上文步骤(i)的产物(610 mg, 0.977 mmol)在异丙醇(4 mL)中的溶液用含5 M盐酸的异丙醇(8 mL)处理和室温下搅拌过夜。混合物用乙醚稀释(50 mL)和得到的固体通过过滤收集。将固体再溶于甲醇(10 mL)和水(30 mL),然后缓慢加入5%碳酸氢钠溶液(50 mL)的搅拌烧瓶。将得到的固体通过过滤收集,得到子标题化合物(412 mg),为浅粉红色固体。

[0302] LCMS m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-(2-吗啉代乙氧基)-5-(三氟甲

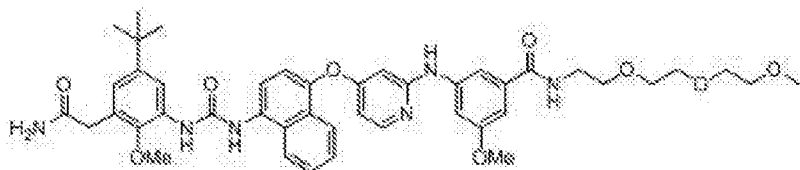
基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苄基)乙酰胺

将(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例35(v); 75 mg, 0.202 mmol)、来自上文步骤(ii)的产物(105 mg, 0.200 mmol)和Et₃N (10 μ L, 0.072 mmol)在乙酸异丙酯(3 mL)中加热至70℃ (加热块温度)达18 h。将混合物冷却,加入Et₃N (40 μ L)和直接在Companion上纯化(40 g柱, 2-8%MeOH/DCM),然后通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-75% MeCN/水),得到无色固体(部分的甲酸盐)。将固体溶于甲醇(5 mL),然后加入4%碳酸氢钠水溶液的搅拌溶液(25 mL)。得到的沉淀通过过滤收集和用水洗涤(2 x 2 mL),得到标题化合物(70 mg),为无色固体。

[0303] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 401 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

实施例53

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



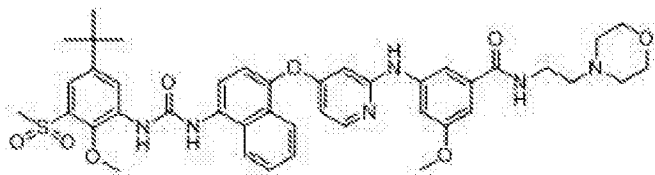
将TEA (8.92 μ L, 0.064 mmol)加入3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例48(iv); 100mg, 0.183 mmol)和(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 90 mg, 0.220 mmol)在iPrOAc (2.5 mL)中的搅拌悬浮液。将混合物置于氮气下,然后在70℃加热过夜。19小时后,将反应真空浓缩,粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0-70%的10% MeOH/DCM : DCM),然后通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 40-65% MeCN/水),得到标题化合物(68 mg),为无色固体。

[0304] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 8H), 3.46 (s, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 405(M+2H)²⁺ (ES⁺)

实施例54

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡

吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

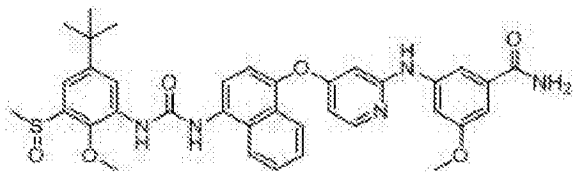


将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例9(i); 100 mg, 0.265 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例45(ii); 120 mg, 0.234 mmol)和TEA (10 μ L, 0.072 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至15%),得到棕色玻璃,其进一步通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 30-65% MeCN/水),得到标题化合物(49 mg)。

[0305] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.07 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 2.48-2.35 (m, 6H), 1.32 (s, 9H). (-CH₂和-SO₂CH₃ 在水峰下 3.37-3.31 ppm). LCMS m/z 797 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例55

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



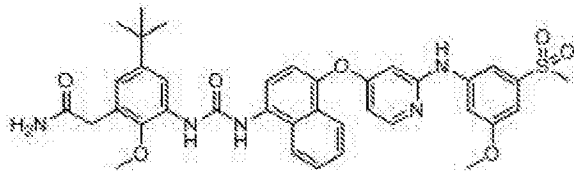
将三乙胺(9 μ L, 0.065 mmol)加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 95 mg, 0.263 mmol)和3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺(参见上文实施例37(ii); 100 mg, 0.250 mmol)在THF (3 mL)中的溶液,将反应在65°C (加热块温度)加热16h。粗产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到白色固体,其通过制备型HPLC再纯化(Waters, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水)。将固体溶于MeOH和DCM的混合物,并用饱和NaHCO₃溶液分配。有机相通过疏水玻璃料干燥和真空浓缩,得到固体,其自乙腈(5 mL)再结晶,得到标题化合物(60 mg),为白色固体。

[0306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.14 (d,

1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 668 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例56

2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺



(i) 4-((2-((3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯胺(Casillas, L. N.等, WO 2011/120026, 29 Sep 2011; 300 mg, 1.491 mmol)、4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 553 mg, 1.491 mmol)、K₂CO₃ (412 mg, 2.98 mmol)和BrettPhos G1前催化剂(23.82 mg, 0.030 mmol)的混合物在真空下脱气,用氮气回填3次。加入tBuOH (3 mL)和将悬浮液脱气另外3次。将反应在氮气下在85℃加热16小时。反应混合物用DCM (20 mL)稀释,通过硅藻土过滤和真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0-100% 乙酸乙酯/异己烷),得到子标题化合物(698 mg),为粘性黄色胶状物。

[0307] LCMS m/z 536 (M+H)⁺ (ES⁺); 534 (M-H)⁻ (ES⁻)

(ii) 4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-胺

在室温下将来自上文步骤(i)的产物(698 mg, 1.238 mmol)在DCM (20 mL)和HCl (5 mL, 5N, 在iPrOH中)中的溶液搅拌过周末。加入乙醚(50 mL),将新形成的白色沉淀过滤和用乙醚洗涤得到灰白色固体。固体用DCM稀释和用饱和NaHCO₃溶液洗涤。有机层经真空浓缩,得到子标题化合物(482mg),为酒红色胶状物。

[0308] LCMS m/z 436 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯基)乙酰胺

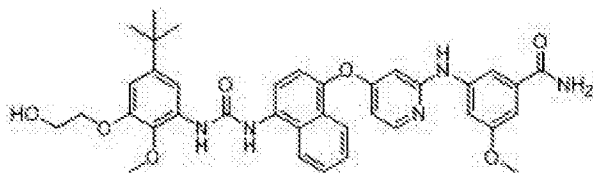
将三乙胺(7 μL, 0.050 mmol)加入(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 98 mg, 0.276 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.230 mmol)在乙酸异丙酯(2 mL)中的混合物和将混合物在70℃ (加热块温度)加热过夜(17小时)。将反应混合物真空浓缩和粗产物通过制备型HPLC纯化(Waters, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 35-60% MeCN/水),得到白色固体,其用DCM (2 mL)稀释和用饱和NaHCO₃溶液(2 mL)洗涤。有机层通过疏水相分离器干燥和真空浓缩,得到白色固体。残留物用MeCN (3 mL)研磨。将得到的固体过滤和真空干燥,得到标题化合物(54 mg),为光亮的无色固体。

[0309] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.93-6.90 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (s, 2H),

3.15 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 698 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例57

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(2-羟基乙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



(i) 叔丁基(2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯氧基)乙氧基)二甲基甲硅烷

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基酚(600 mg, 2.66 mmol)、(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(700 mg, 2.93 mmol)和K₂CO₃ (736 mg, 5.33 mmol)在DMF中的混合物在60℃加热4h。将混合物在乙醚(80mL)和水(80mL)之间分配,有机层经分离,用水洗涤(50mL),干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-10%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(918 mg),为油状物。

[0310] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

(ii) 5-(叔丁基)-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲氧基苯胺

将10% Pd/C (150mg)和来自上文步骤(i)的产物(910 mg, 2.373 mmol)在EtOH (15mL)中的混合物在氢气球下氢化24h。将混合物通过硅藻土过滤和将滤液在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-25%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(694 mg),为油状物。

[0311] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). LCMS m/z 354 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) (5-(叔丁基)-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(265 μL, 2.116 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(680 mg, 1.923 mmol)和NaHCO₃ (323 mg, 3.85 mmol)在DCM (7 mL)和THF (7 mL)中的混合物。将混合物搅拌3h,然后在DCM (50 mL)和水(30 mL)之间分配。有机层经分离,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发,得到子标题化合物(895 mg),为油状物。

[0312] LCMS m/z 474 (M+H)⁺ (ES⁺), 92%纯度

(iv) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺

将来自上文步骤(iii)的产物(445 mg, 0.939 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺(参见上文实施例37(ii); 376 mg, 0.939 mmol)和Et₃N (40 μL, 0.287 mmol)在THF (5 mL)中的混合物在60℃加热48h。将混合物冷却,在EtOAc (30 mL)和盐水(20 mL)之间分配,有机层经分离,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-100%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(320 mg),为泡沫。

[0313] LCMS m/z 780 $(M+H)^+$ (ES^+), 77%纯度.

(v) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(2-羟基乙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺

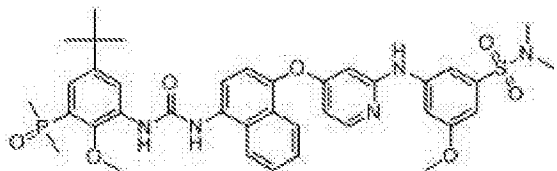
将1M TBAF (500 μ L, 0.500 mmol)的THF溶液加入来自上文步骤(iv)的产物(310 mg, 0.306 mmol)在THF (5 mL)中的溶液,将混合物在室温下搅拌4h。将混合物在EtOAc (40 mL)和水(20 mL)之间分配,有机层经分离,用盐水洗涤(20 mL),干燥($MgSO_4$),过滤和在减压下蒸发。残留物用MeCN研磨,过滤和干燥,得到标题化合物(85 mg),为灰白色固体。

[0314] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

LCMS m/z 666 $(M+H)^+$ (ES^+)

实施例58

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺



(i) 3-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基苯磺酰胺

将3-甲氧基-5-硝基苯-1-磺酰基氯(300 mg, 1.192 mmol)在MeCN (3 mL)中的溶液滴加至搅拌冰冷的含二甲基胺33%w/w的水(2 mL, 13.03 mmol)。将反应升温至室温,然后用水稀释(10 mL)。将得到的结晶固体滤出,用水洗涤和干燥至恒重,得到子标题化合物(250 mg),为浅棕色板。

[0315] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.04 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70 (s, 6H). LCMS m/z 261 $(M+H)^+$ (ES^+)

(ii) 3-氨基-5-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺

将5% Pd/C (用水得到50%糊膏) (150 mg)加入来自上文步骤(i)的产物(300 mg, 1.153 mmol)在MeOH (8 mL)中的溶液和将反应在氢气下(5巴)搅拌1h。反应混合物过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(220 mg),为无色结晶固体。

[0316] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.54 (t, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.60 (s, 6H). LCMS m/z 231 $(M+H)^+$ (ES^+)

(iii) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺

将BrettPhos G1前催化剂(20 mg, 0.023 mmol)加入(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 170 mg, 0.458 mmol)、来自上文步骤(ii)的产物(120 mg, 0.521 mmol)和 K_2CO_3 (100 mg, 0.724 mmol)在tBuOH (5 mL)中的脱气悬浮液和将反应在氮气下在85°C加热2h。反应混合物用DCM (10 mL)稀释,过滤和将溶剂蒸

发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0% MeOH:DCM至5%), 得到棕色玻璃。将该物质溶于DCM (2 mL), 然后加入TFA (500 μ L, 6.49 mmol)。将反应在室温下搅拌72h, 将溶剂蒸发和残留物用甲苯共沸(2 x 10mL)。将残留物在饱和NaHCO₃溶液(10 mL)和DCM (10 mL)之间分配。有机物经分离, 干燥(MgSO₄), 过滤和将溶剂蒸发, 得到子标题化合物(200 mg), 为棕色玻璃。

[0317] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.22–8.13 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50–7.38 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (s, 6H). LCMS m/z 465 (M+H)⁺ (ES⁺)

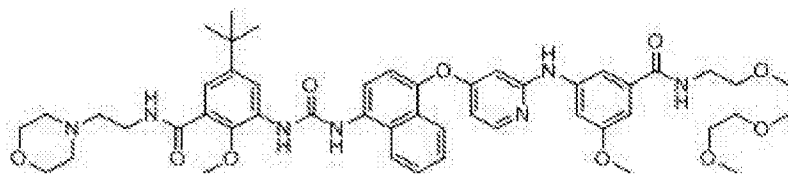
(iv) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯磺酰胺

将(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 100 mg, 0.266 mmol)、来自上文步骤(iii)的产物(100 mg, 0.215 mmol)和TEA (10 μ L, 0.072 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热4天。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2% MeOH:DCM至10%), 得到黄褐色玻璃, 其进一步通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25–70% MeCN/水), 得到标题化合物(50 mg)。

[0318] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20–8.07 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.77–7.67 (m, 2H), 7.66–7.59 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 746 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例59

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸甲酯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((苯氧基羰基)氨基)苯甲酸甲酯(参见上文实施例14(i); 157 mg, 0.439 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例48(iv); 200 mg, 0.366 mmol)和三乙胺(11 μ L, 0.079 mmol)在iPrOAc (5 mL)中加热至70°C达18h, 期间固体自溶液沉淀。将固体通过过滤分离, 得到子标题化合物(255 mg), 为浅粉红色固体。

[0319] LCMS m/z 405 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)

乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(i)的产物(255 mg, 0.315 mmol)在THF (10 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (3.0 mL, 6.00 mmol)。加入MeOH (2 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓缩,得到棕色固体。将该物质悬浮于水中,用1M HCl酸化,导致固体沉淀。将固体通过过滤收集,用水洗涤,将固体在40℃在真空下干燥,得到子标题化合物(240 mg),为粉红色固体。

[0320] LCMS m/z 399 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

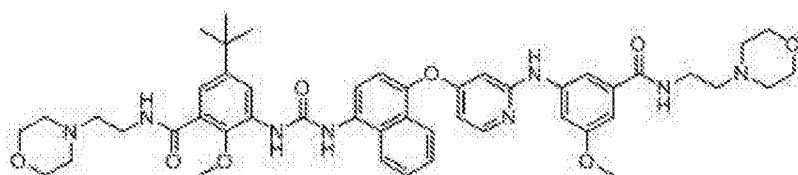
(iii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)-苯甲酰胺

在室温下将HATU (50 mg, 0.131 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.120 mmol)、2-吗啉代乙胺(20 μL, 0.152 mmol)和Hünig's碱(75 μL, 0.429 mmol)在DMF (2 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h 然后倾入水(30 mL)中,用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。有机相用盐水洗涤(20 mL),然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到红色油状物。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 35%-65% MeCN/水),得到标题化合物(56 mg),为白色固体。

[0321] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.46 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.49-3.52 (m, 8H), 3.37-3.47 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2质子,在DMSO下, 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 909 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例60

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸甲酯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((苯氧基羰基)氨基)苯甲酸甲酯(参见上文实施例14(i); 167 mg, 0.467 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例45(ii); 200 mg, 0.389 mmol)和三乙胺(11 μL, 0.079 mmol)在iPrOAc (5 mL)中加热至70℃达18h。混合物在减压下浓缩至硅胶上和通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-6% MeOH/EtOAc),得到子标题化合物(226 mg),为浅黄色玻璃。

[0322] LCMS m/z 389 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸, 2HCl

向来自上文步骤(i)的产物(226 mg, 0.291 mmol)在THF (10 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (1.5 mL, 3.00 mmol)。加入MeOH (1 mL)和继续搅拌过夜。加入另外的NaOH (2M, 1.0 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓缩,得到米色固体。将该物质悬浮于水中,和用1M HCl酸化,导致固体沉淀。将固体通过过滤收集,用水洗涤和将固体在40℃在真空下干燥,得到子标题化合物(200 mg),为浅粉红色固体。

[0323] LCMS m/z 382 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

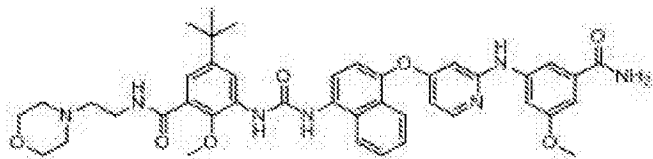
(iii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基-5-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)-苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

在室温下将HATU (50.0 mg, 0.132 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.120 mmol)、2-吗啉代乙胺(20 μL, 0.152 mmol)和Hünig's碱(96 μL, 0.549 mmol)在DMF (2 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h,然后倾入水中(30 mL),产生浅粉色固体沉淀。固体通过过滤回收,用水洗涤和将得到的物质在40℃在真空下干燥2h。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 35%-65% MeCN/水),得到白色固体。将固体溶于MeCN和真空浓缩,得到标题化合物(49 mg),为白色固体。

[0324] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.46 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (t, 4H), 3.57 (t, 4H), 3.45 (q, 2H), 3.35 (q, 2H), 2H在DMSO下, 2.41-2.46 (m, 10H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 876 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例61

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((苯氧基羰基)氨基)苯甲酸甲酯(参见上文实施例14(i); 214 mg, 0.599 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺(参见上文实施例37(ii); 200 mg, 0.499 mmol)和三乙胺(15 μL, 0.108 mmol)在iPrOAc (5 mL)中加热至70℃达18h。将混合物在减压下浓缩至硅胶上和通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-6% MeOH/DCM),得到子标题化合物(265 mg),为浅黄色玻璃。

[0325] LCMS m/z 333 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(ii) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(i)的产物(265 mg, 0.399 mmol)在THF (10 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (4.0 mL, 8.00 mmol)。加入MeOH (2 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓缩,得到米色固体。将该物质悬浮于水中和用1M HCl酸化,导致固体沉淀。将固体通过过滤收集,用水洗涤和将固体在40℃在真空下干燥,得到子标题化合物(244 mg),为灰白色固体。

[0326] LCMS m/z 326 ($M+2H$)²⁺ (ES^+)

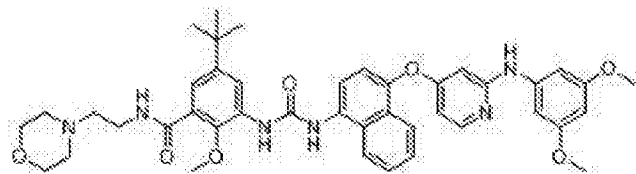
(iii) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3-氨基甲酰基-5-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

在室温下将HATU (60 mg, 0.158 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.146 mmol)、2-吗啉代乙胺(25 μ L, 0.190 mmol)和Hünig's碱(90 μ L, 0.515 mmol)在DMF (2 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h 然后倾入水中(30 mL),产生灰白色固体沉淀。固体通过过滤回收,用水洗涤和将得到的物质在40℃在真空下干燥2h。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 35%-65% MeCN/水),得到白色固体。产物通过制备型HPLC再纯化(Waters, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到标题化合物(27 mg),为白色固体。

[0327] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.48 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 2H在DMSO下, 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 762 ($M+H$)⁺ (ES^+)

实施例62

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((苯氧基羰基)氨基)苯甲酸甲酯(参见上文实施例14(i); 221 mg, 0.619 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)-吡啶-2-胺(参见上文实施例27(ii); 200 mg, 0.516 mmol)和三乙胺(15 μ L, 0.108 mmol)在iPrOAc (5 mL)中加热至70℃达18h。将混合物在减压下浓缩至硅胶上和通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-6% MeOH/DCM),得到子标题化合物(230 mg),为浅粉色泡沫。

[0328] LCMS m/z 326 ($M+2H$)²⁺ (ES^+)

(ii) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(i)的产物(230 mg, 0.353 mmol)在THF (10 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (4.0 mL, 8.00 mmol)。加入MeOH (2 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓缩,得到米色固体。将该物质悬浮于水中并用1M HCl酸化,导致固体沉淀。固体通过过滤收集,用水洗涤和将固体在40℃在真空下干燥,得到子标题化合物(209 mg),为灰白色固体。

[0329] LCMS m/z 637 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

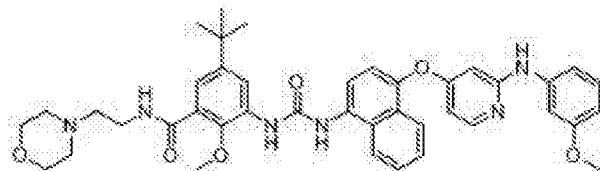
在室温下将HATU (60 mg, 0.158 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.149 mmol)、2-吗啉代乙胺(25 μ L, 0.190 mmol)和Hünig's碱(90 μ L, 0.515 mmol)在DMF (2 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h,然后倾入水中(30 mL),产生灰白色固体沉淀。固体通过过滤回收,用水洗涤和将得到的物质在40℃在真空下干燥2h。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-10% MeOH/DCM),得到标题化合物(70 mg),为白色固体。

[0330] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.45 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 2H在DMSO下, 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H)。

LCMS m/z 749 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例63

5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸甲酯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((苯氧基羰基)氨基)苯甲酸甲酯(参见上文实施例14(i); 180 mg, 0.504 mmol)、4-((4-氨基萘-1-基)氧基)-N-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-胺(参见上文实施例33 (ii); 150 mg, 0.420 mmol)和三乙胺(8 μ L, 0.057 mmol)在iPrOAc (5 mL)中加热至70℃达18h。将混合物在减压下浓缩至硅胶上和通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-6% MeOH/DCM),得到子标题化合物(140 mg),为浅粉色玻璃。

[0331] LCMS m/z 311 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(ii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(i)的产物(140 mg, 0.226 mmol)在THF (10 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (3.0 mL, 6.00 mmol)。加入MeOH (2 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓

缩,得到米色固体。将该物质悬浮于水中和用1M HCl酸化,导致固体沉淀。固体通过过滤收集,用水洗涤和将固体在40℃在真空下干燥,得到标题化合物(120 mg),为灰白色固体。

[0332] LCMS m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺)

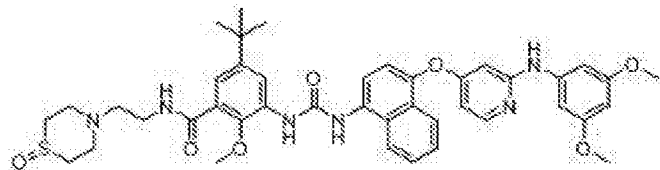
(iii) 5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-(4-((2-((3-甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

在室温下将HATU (60 mg, 0.158 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.155 mmol)、2-吗啉代乙胺(25 μ L, 0.190 mmol)和Hünig's碱(90 μ L, 0.515 mmol)在DMF (2 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h,然后倾入水中(30 mL)和用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-10% MeOH/DCM),得到标题化合物(72 mg),为白色固体。

[0333] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.45 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.45 (q, 2H), 2H在DMSO下, 2.46 (bs, 4H), 1.29 (s, 9H). LCMS m/z 719 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例64

5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺



在室温下将HATU (60 mg, 0.158 mmol)加入5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲基)-2-甲氧基苯甲酸, HCl (参见上文实施例62(ii); 100 mg, 0.149 mmol)、4-(2-氨基乙基)硫代吗啉1-氧化物(35 mg, 0.216 mmol)和Hünig's碱(90 μ L, 0.515 mmol)在DMF (2 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌2h,然后倾入水中(30 mL)和用EtOAc (2 x 20 mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 1-10% MeOH/DCM),得到标题化合物(76 mg),为白色固体。

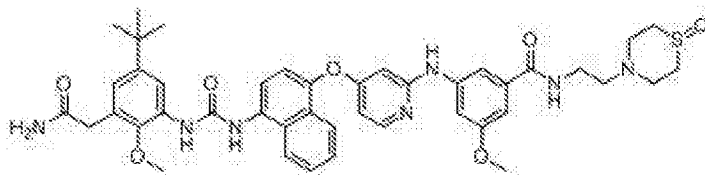
[0334] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.45 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.45 (q, 2H), 2.87-3.03 (m, 4H), 2.73-2.78 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.29 (s, 9H).

LCMS m/z 781 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例65

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)

氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺



(i) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

将5M HCl/IPA (10 mL)加入3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(参见上文实施例48(i); 1 g, 1.940 mmol)在DCM (10 mL)中的溶液和将反应搅拌2小时。加入乙醚(20 mL),并将白色固体滤出。将固体在DCM (50 mL)和饱和NaHCO₃溶液(50 mL)之间分配。有机层经MgSO₄干燥,过滤和真空浓缩,得到浅粉色泡沫(700mg)。

[0335] LCMS m/z 416 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

将(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 200 mg, 0.561 mmol)、来自上文步骤(i)的产物(200 mg, 0.481 mmol)和TEA (15 μ L, 0.108 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热4天。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至8%),得到子标题化合物(238 mg),为浅粉红色固体。

[0336] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18-8.08 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 678 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸

将LiOH (9 mg, 0.376 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(225 mg, 0.332 mmol)在THF (2 mL)中的溶液和加入几滴水。将反应搅拌过夜。加入LiOH (9 mg, 0.376 mmol)和继续搅拌另外的24h。将反应混合物在水(5mL)和EtOAc (5mL)之间分配,水层经分离并用浓HCl酸化至~pH 5。将得到的沉淀物过滤和干燥,得到子标题化合物(170 mg),为黄褐色固体。

[0337] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.97 (s, 1H), 9.79-9.36 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01-6.86 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 664 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iv) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺

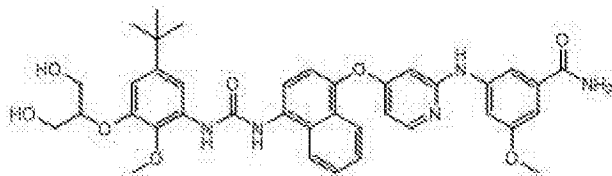
将HATU (75 mg, 0.197 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(82 mg, 0.124 mmol)、

4-(2-氨基乙基)硫代吗啉1-氧化物(30 mg, 0.185 mmol) 和Hünig's碱(70 μ L, 0.401 mmol)在DMF (2 mL)中的溶液和在室温下搅拌2 h。混合物用水稀释(10 mL),然后沉淀物通过过滤收集和用水洗涤(2 x 3 mL)。将滤饼通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至15%),得到标题化合物(65 mg),为黄褐色固体。

[0338] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.15–8.06 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.76–7.66 (m, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.90–6.81 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.99–2.79 (m, 4H), 2.77–2.63 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 1.27 (s, 9H). (CH_2 在水峰下). LCMS m/z 808 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

实施例66

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((1,3-二羟基丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



(i) 1,3-双(苄基氧基)丙-2-基甲磺酸酯

在0–5 $^{\circ}\text{C}$ 将Ms-Cl (300 μ L, 3.86 mmol)加入1,3-双(苄基氧基)丙-2-醇(1 g, 3.67 mmol)和 Et_3N (560 μ L, 4.02 mmol)在DCM (15 mL)中的溶液。将混合物搅拌3h,然后在DCM (50 mL)和水(30 mL)之间分配。有机层经分离,用水洗涤(30 mL),干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发,得到子标题化合物(1.27 g),为油状物,其原样用于下一步骤。

[0339] (ii) (((2-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯氧基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))双(亚甲基))-联苯

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基酚(600 mg, 2.66 mmol)、来自上文步骤(i)的产物(1.2 g, 3.42 mmol)和 K_2CO_3 (800 mg, 5.79 mmol)在DMF (10 mL)中的混合物在100 $^{\circ}\text{C}$ 加热10h,冷却和在乙醚(70 mL)和水(50 mL)之间分配。将有机层干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–10%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(870 mg),为油状物。

[0340] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.29 (m, 12H), 4.64 (pent, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (d, 4H), 1.25 (s, 9H).

(iii) 3-((1,3-双(苄基氧基)丙-2-基)氧基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯胺

将来自上文步骤(ii)的产物(860 mg, 1.793 mmol)、Fe粉(900 mg, 16.12 mmol)和 NH_4Cl (50 mg, 0.935 mmol)在EtOH (15 mL)和水(5 mL)中的混合物在65 $^{\circ}\text{C}$ 加热4h。将混合物冷却,通过硅藻土过滤和在减压下蒸发。将残留物在EtOAc (50 mL)和饱和 NaHCO_3 水溶液(30 mL)之间分配,有机层经分离,用水洗涤(20 mL),干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–30%EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(650 mg),为油状物。

[0341] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.28 (m, 10H), 6.56 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.63–4.59 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (d, 4H), 1.25 (s, 9H). LCMS m/z 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iv) 3-((1,3-双(苄基氧基)丙-2-基)氧基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(200 μL , 1.594 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(640 mg, 1.424 mmol)和 NaHCO_3 (243 mg, 2.90 mmol)在DCM (7 mL)和THF (7 mL)中的混合物。将混合物搅拌3h,然后在DCM (50 mL)和水(30 mL)之间分配。有机层经分离,干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发,得到标题化合物(815 mg),为油状物。

[0342] LCMS m/z 570 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

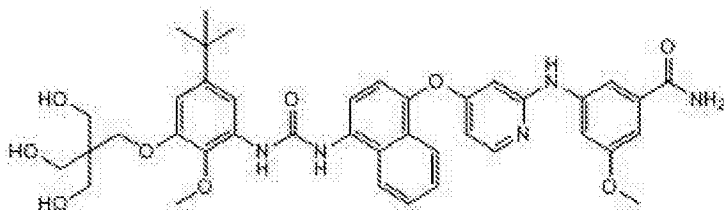
(v) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((1,3-二羟基丙-2-基)氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺

将来自上文步骤(iv)的产物(385 mg, 0.676 mmol)和10% Pd-C (100 mg)在THF (10 mL)中的混合物以5巴氢化4h,然后过滤。将3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺(参见上文实施例37(ii); 200 mg, 0.499 mmol)和 Et_3N (45 μL , 0.323 mmol)加入,将混合物在60 $^\circ\text{C}$ 加热48h。将溶剂在减压下蒸发和残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–10% MeOH/DCM),然后通过制备型HPLC纯化(Waters, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm , 19x50 mm柱, 20–50% MeCN/水),得到标题化合物(50 mg),为无色固体。

[0343] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99–6.87 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.31 (p, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71–3.58 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 696 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

实施例67

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



(i) (5-((5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基酚(1 g, 4.44 mmol)、(5-(溴甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(1.2 g, 5.02 mmol)和 K_2CO_3 (2 g, 14.47 mmol)在DMF (20 mL)中的混合物在100 $^\circ\text{C}$ 加热24h。将混合物在乙醚(100 mL)和水(60 mL)之间分配,有机层用盐水洗涤(60 mL),干燥(MgSO_4),过滤和在减压下蒸发。粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–70%

EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(955 mg),为黄色油状物。

[0344] LCMS m/z 384 (M+H)⁺ (ES⁺)

在CDCl₃中的¹H NMR与70%纯度的产物结构一致。发生了丙酮化合物的脱保护,~5:2,产物:脱保护产物。

[0345] (ii) 5-((3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇

将来自上文步骤(i)的粗产物(500 mg)和10% Pd-C(100 mg)在THF(8mL)中的混合物以5巴氢化20h。将混合物过滤和将滤液在减压下蒸发,得到子标题化合物(460 mg),为棕色油状物。

[0346] LCMS m/z 354 (M+H)⁺ (ES⁺)

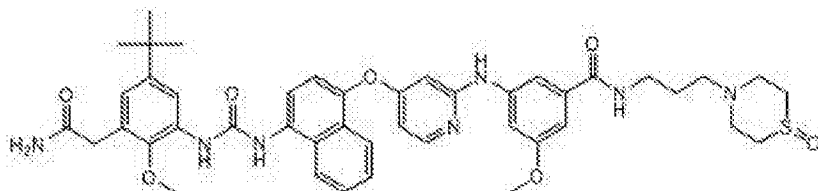
(iii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙氧基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺

在室温下将氯甲酸苯酯(180 μ L, 1.435 mmol)加入来自上文步骤(ii)的粗产物(455 mg)和NaHCO₃(324 mg, 3.86 mmol)在THF(5 mL)和DCM(5 mL)中的混合物。将混合物搅拌2h,然后在DCM(30 mL)和水(30 mL)之间分配。有机层经分离,干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发,得到粗氨基甲酸酯,为泡沫(541 mg)。将3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺(参见上文实施例37(ii); 300 mg, 0.749 mmol)、粗氨基甲酸酯(535mg)和Et₃N(80 μ L, 0.574 mmol)在THF(5 mL)中的混合物在60℃加热24h。将混合物冷却,然后加入MeOH(5mL)和aq 1M HCl(5 mL)并在室温下搅拌3h。加入饱和NaHCO₃水溶液(5 mL),搅拌5 min,溶剂从形成的胶状物中倾析。将胶状物预吸附到硅土上和通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 5-15%MeOH/DCM),然后通过制备型HPLC纯化(Waters, Acidic(0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到标题化合物(40 mg),为无色固体。

[0347] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 6H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 740 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例68

3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(3-(1-氧桥硫代吗啉代)丙基)苯甲酰胺



(i) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸, 锂盐

将LiOH(0.28 g, 11.69 mmol)的水溶液(5mL)加入3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨

基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(参见上文实施例48(i); 3 g, 5.82 mmol)在THF (30 mL)中的溶液。将反应搅拌16h,然后加入另外一份含LiOH (0.28 g, 11.69 mmol)的水(5 mL),和继续搅拌24h。将反应混合物在水(50 mL)和EtOAc (100 mL)之间分配。有机层经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(3 g),为黄褐色固体。

[0348] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.92-7.76 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS m/z 502 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) (4-((2-((3-甲氧基-5-((3-(1-氧桥硫代吗啉代)丙基)氨基甲酰基)苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将HATU (0.5 g, 1.315 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(0.6 g, 1.180 mmol)、4-(3-氨基丙基)硫代吗啉1-氧化物(0.25 g, 1.418 mmol)和Hünig's碱(0.5 mL, 2.86 mmol)在DMF (5 mL)中的溶液和在室温下搅拌2 h。混合物用水稀释(50 mL),然后沉淀通过过滤收集和用水洗涤(2 x 3 mL)。滤饼通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2% MeOH:DCM至10%),得到子标题化合物(545 mg),为黄褐色固体。

[0349] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.23-8.04 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.74-7.52 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.76-2.57 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 1.67 (p, 2H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 660 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(3-(1-氧桥硫代吗啉代)丙基)苯甲酰胺

将TFA (750 μL, 9.73 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(545 mg, 0.826 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液,将反应搅拌16h。将溶剂蒸发和将残留物溶于5% MeOH:DCM (10 mL),然后用饱和NaHCO₃溶液(10 mL)分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(370 mg)。

[0350] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.78-2.56 (m, 4H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.68 (s, 2H). LCMS m/z 560 (M+H)⁺ (ES⁺)

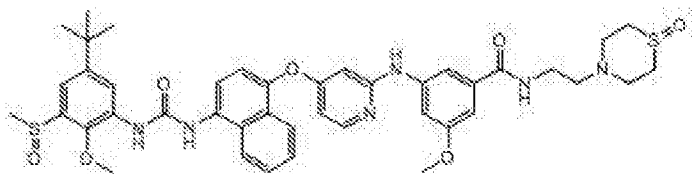
(iv) 3-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(3-(1-氧桥硫代吗啉代)丙基)苯甲酰胺

将(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 80 mg, 0.224 mmol)、来自上文步骤(iii)的产物(100 mg, 0.179 mmol)和TEA (5 μL, 0.036 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热4天。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至20%),得到标题化合物(85 mg),为无色固体。

[0351] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38–8.27 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.93–2.78 (m, 4H), 2.76–2.56 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 1.67 (p, 2H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 822 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+); 820 $(\text{M}-\text{H})^-$ (ES^-)

实施例69

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺



(i) 4-((2-((3-甲氧基-5-((2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)氨基甲酰基)苯基)-氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

将HATU (2 g, 5.26 mmol)加入3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸, 锂盐(参见上文实施例68(i); 2 g, 3.93 mmol)、4-(2-氨基乙基)硫代吗啉 1-氧化物(0.8 g, 4.93 mmol)和Hünig's碱(1.2 mL, 6.87 mmol)在DMF (20 mL)中的溶液和在室温下搅拌2 h。混合物用水稀释(200 mL), 然后沉淀通过过滤收集和用水洗涤(2 x 100 mL)。将滤饼预吸附到硅土(10 g)上和通过硅胶色谱纯化(80 g柱, 2% MeOH:DCM至10%), 得到子标题化合物(2.45 g), 为黄褐色固体。

[0352] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.18–8.08 (m, 2H), 7.88–7.80 (m, 1H), 7.68–7.54 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41–3.34 (m, 2H), 2.99–2.79 (m, 4H), 2.76–2.64 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 646 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+)

(ii) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺

将TFA (2 mL, 26.0 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(2.4 g, 3.72 mmol)在DCM (20 mL)中的溶液和将反应搅拌16h。将溶剂蒸发和将残留物溶于5% MeOH:DCM (100 mL), 然后用饱和 NaHCO_3 溶液(50 mL)分配。有机物经分离, 干燥(MgSO_4), 过滤和溶剂蒸发, 得到子标题化合物(1.8 g), 为黄褐色泡沫。

[0353] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.20–8.11 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.70–7.59 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42–3.34 (m, 2H), 3.04–2.80 (m, 4H), 2.79–2.61 (m, 4H), 2.60–2.52 (m, 2H). LCMS m/z 546 $(\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+); 544 $(\text{M}-\text{H})^-$ (ES^-)

(iii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-

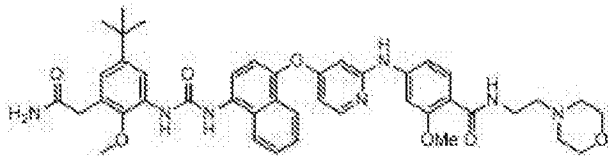
基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺

将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 80 mg, 0.221 mmol)和来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.183 mmol)和TEA (5 μ L, 0.036 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在65°C (加热块温度)加热4天。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至20%),得到标题化合物(120 mg),为无色固体。

[0354] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55-8.45 (m, 1H), 8.34-8.19 (m, 2H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.87 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.32 (s, 9H) (CH_2 在水峰下 3.32ppm). LCMS m/z 813 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 811 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例70

4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺



(i) 4-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 2.8 g, 7.55 mmol)、4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.4 g, 7.73 mmol)、BINAP (375 mg, 0.602 mmol)和碳酸铯(4.90 g, 15.03 mmol)在1,4-二噁烷(45 mL)中的悬浮液用氮气脱气10分钟。加入 Pd_2dba_3 (275 mg, 0.300 mmol)和将混合物加热至90°C过夜。混合物用乙醚稀释(60 mL)和通过硅藻土过滤。滤液然后用水(2 x 100 mL)和饱和盐水(50 mL)洗涤。有机相经干燥(MgSO_4),过滤和在减压下浓缩,得到粗产物,为橙色泡沫,其通过Companion色谱纯化(80 g柱, 20-50% EtOAc/己烷),得到子标题化合物(3.05 g),为黄色泡沫。

[0355] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.38 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.54-7.66 (m, 5H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LCMS m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(ii) 4-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(i)的产物(2.3 g, 4.46 mmol)在THF (20 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (20 mL, 40.0 mmol)。加入MeOH (4 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓缩,得到黄褐色胶状物。将该物质悬浮于水中和用1M HCl酸化,导致棕色固体沉淀。固体通过过滤收集和在40°C在真空下干燥,得到子标题化合物(1.29 g),为棕色固体。

[0356] LCMS m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iii) 4-((2-((3-甲氧基-4-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰基)苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气氛下将Et₃N (1 mL, 7.17 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(1.29 g, 2.398 mmol)和HATU (1.094 g, 2.88 mmol)在DMF (10 mL)中的搅拌混合物。将混合物搅拌3分钟,然后加入2-吗啉代乙胺(0.405 mL, 3.09 mmol)。2小时后,将大部分溶剂在真空中除去,然后将残留物溶于EtOAc (50 mL),用饱和NaHCO₃ (20 mL)接着盐水(20 mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,然后真空减少,留下棕色泡沫。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 0-10% 甲醇/DCM),得到子标题化合物(1.15 g),为絮凝的灰白色粉末。

[0357] LCMS m/z 307 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(iv) 4-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

将TFA (5 mL, 64.9 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(1.15 g, 1.874 mmol)在DCM (100 mL)中的溶液和在室温下搅拌1h。在减压下除去挥发物并将残留物再溶于DCM (50 mL)。溶液用饱和NaHCO₃溶液(20 mL)洗涤。两层通过疏水相分离器分离。有机层经真空浓缩,得到子标题化合物(921 mg),为浅粉红色固体。

[0358] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.83 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (bs, 4H), 3.38 (bs, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H) (2H质子在DMSO峰下)。LCMS m/z 257 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

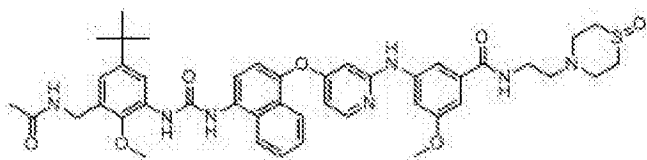
(v) 4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

将三乙胺(7.15 μL, 0.051 mmol)加入(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 91 mg, 0.254 mmol)和来自上文步骤(iv)的产物(150 mg, 0.254 mmol)在乙酸异丙酯(5 mL)中的混合物和将混合物在70℃(加热块温度)加热过夜(17小时)。加入第二等份三乙胺(7.15 μL, 0.051 mmol),并将反应在70℃加热24小时。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0.5-2% MeOH/DCM, 用20% MeOH/DCM冲洗),得到黄褐色粉末。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(40 mg),为明亮的无色粉末。

[0359] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (t, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 6H), 1.26 (s, 9H)。LCMS m/z 776 (M+H)⁺ (ES⁺); 774 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例71

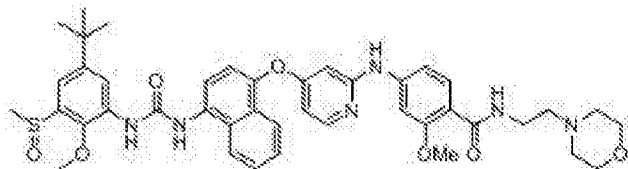
3-((4-((4-(3-(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺



将(3-(乙酰胺基甲基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例35(v); 85 mg, 0.229 mmol)和3-((4-((4-氨基萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(1-氧桥硫代吗啉代)乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例69(ii); 100 mg, 0.183 mmol)和TEA (5 μ L, 0.036 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在65 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热4天。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至20%)成黄褐色固体,其进一步通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到标题化合物(70 mg),为无色固体。
[0360] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39-8.18 (m, 4H), 8.19-8.03 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.02-2.79 (m, 4H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). (CH_2 在水峰下在3.32 ppm). LCMS m/z 822 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 820 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例72

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺

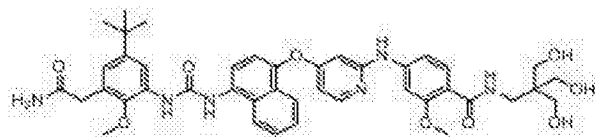


将三乙胺(7.15 μ L, 0.051 mmol)加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 92 mg, 0.254 mmol)和4-((4-((4-氨基萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例70(iv); 150 mg, 0.254 mmol)在乙酸异丙酯(5 mL)中的混合物和将混合物在70 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热过夜(17小时)。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 0.5-10% MeOH/DCM),然后通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 35-60% MeCN/水),得到标题化合物(30 mg),为黄褐色粉末。

[0361] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.21-8.20 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.86 (2 x s, 6H), 3.61-3.62 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 781 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+); 779 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ (ES^-)

实施例73

4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-2-甲氧基苯甲酰胺



(i) 4-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将TFA (7 mL, 91 mmol)加入4-((4-((4-((叔丁氧基羰基)-氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(参见上文实施例70(i); 2.34 g, 4.08 mmol, 90%纯度)在DCM (50 mL)中的溶液和将反应搅拌2h。将溶剂蒸发,将残留物在饱和NaHCO₃溶液(100 mL)和DCM (60 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(1.5 g),为浅棕色泡沫。

[0362] LCMS m/z 416 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例13(vi); 70 mg, 0.196 mmol)、来自上文步骤(i)的产物(82 mg, 0.196 mmol)和Et₃N (10 μL, 0.072 mmol)在THF (3 mL)中的混合物在60°C加热24h。将溶剂在减压下蒸发和残留物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 0-7%MeOH/DCM),得到子标题化合物(103 mg),为泡沫。

[0363] LCMS m/z 678 (M+H)⁺ (ES⁺); 676 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iii) 4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸, HCl

将来自上文步骤(ii)的产物(100 mg, 0.148 mmol)和LiOH (15 mg, 0.626 mmol)在MeOH (2 mL)、水(2 mL)和THF (2 mL)中的混合物在室温下搅拌24h。加入1M NaOH (1 mL),搅拌20h,然后在减压下蒸发。将残留物在1M HCl (6 mL)中搅拌1h,过滤,用水然后乙醚洗涤,得到子标题化合物(82 mg),为白色固体。

[0364] LCMS m/z 664 (M+H)⁺ (ES⁺); 662 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iv) 4-((4-((4-(3-(3-(2-氨基-2-氧代乙基)-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-(3-羟基-2,2-双(羟基甲基)丙基)-2-甲氧基苯甲酰胺

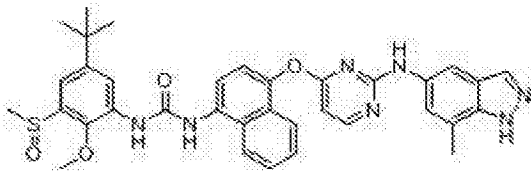
将HATU (50 mg, 0.131 mmol)加入来自上文步骤(iii)的产物(81 mg, 0.116 mmol)、2-(氨基甲基)-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇(25 mg, 0.185 mmol)和Hünig's碱(60 μL, 0.344 mmol)在DMF (2 mL)中的混合物和在室温下搅拌20h。加入HATU (50 mg, 0.131 mmol),搅拌3h,然后加入水(8mL)。将固体过滤,然后通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到子标题化合物(16 mg),为固体。

[0365] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.14

(d, 1H), 4.52 (t, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.28 (d, 2H), 1.27 (s, 9H)。6H在H₂O峰下。LCMS m/z 781 (M+H)⁺ (ES⁺); 779 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例74

1-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)-3-(4-((2-((7-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲



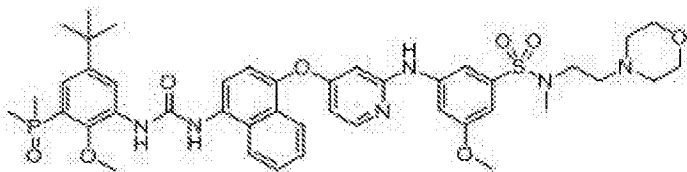
在70℃ (加热块温度)将三乙胺(8 μL, 0.057 mmol)加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 105 mg, 0.290 mmol)和N-(4-((4-氨基萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)-7-甲基-1H-吡唑-5-胺(参见W0 2014/033448; 100 mg, 0.261 mmol)在iPrOAc (4 mL)中的溶液和将混合物搅拌24h。将反应冷却至室温并将得到的悬浮固体通过过滤收集。粗产物通过Companion色谱纯化(12g柱, 2-5% MeOH/DCM),得到标题化合物(54 mg),为浅粉红色固体。

[0366] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.84 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.56-7.70 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

LCMS m/z 650 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例75

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-吗啉代乙基)苯磺酰胺



(i) 3-甲氧基-N-甲基-N-(2-吗啉代乙基)-5-硝基苯磺酰胺

将3-甲氧基-5-硝基苯-1-磺酰基氯(300 mg, 1.192 mmol)在MeCN (3 mL)中的溶液滴加至搅拌冰冷的N-甲基-2-吗啉代乙胺(172 mg, 1.192 mmol)和三乙胺(500 μL, 3.59 mmol)在MeCN (3 mL)中的溶液。将反应搅拌5分钟,然后升温至室温和搅拌1h。将反应真空浓缩。将残留物在EtOAc (15 mL)中浆化,将得到的悬浮液过滤。滤饼用EtOAc (5 mL)洗涤和将滤液真空浓缩,得到棕色油状物。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 0.5-2.5% MeOH/DCM),得到子标题化合物(268 mg),为黄色油状物。

[0367] LCMS m/z 360 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 3-氨基-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-吗啉代乙基)苯磺酰胺

将5% Pd/C (用水得到50%糊膏) (150 mg)加入来自上文步骤(i)的产物(268 mg, 0.746 mmol)在MeOH (8 mL)中的脱气溶液。反应用H₂脱气和在H₂气氛下搅拌2h。反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液真空浓缩,得到子标题化合物(251 mg),为无色油状物。

[0368] LCMS m/z 330 $(M+H)^+$ (ES^+)

(iii) 1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲

在70℃ (加热块温度)将三乙胺(90 μ L, 0.646 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 1.30 g, 3.46 mmol)和4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-胺(参见上文实施例2(i); 830 mg, 3.07 mmol)在iPrOAc (40 mL)中的溶液和将混合物搅拌24h。加入另外500 mg氨基甲酸苯酯和继续搅拌过夜。将反应冷却至室温和真空浓缩。粗产物通过Companion色谱纯化(80g柱, 2-7% MeOH/DCM),得到子标题化合物(1.38 g),为粉色泡沫。

[0369] LCMS m/z 277 $(M+2H)^{2+}$ (ES^+)

(iv) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-吗啉代乙基)苯磺酰胺

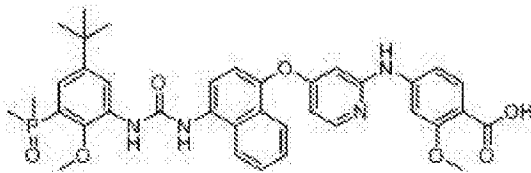
将来自上文步骤(ii)的产物(125 mg, 0.379 mmol)、来自上文步骤(iii)的产物(200 mg, 0.362 mmol)、 K_2CO_3 (150 mg, 1.085 mmol)和BrettPhos G1前催化剂(15 mg, 0.019 mmol)的混合物在真空下脱气,用氮气回填3次。加入DMF (2 mL)和悬浮液在真空下脱气,用氮气回填3次。然后将反应在氮气下在85℃ (加热块温度)加热2h。将反应冷却和用水淬灭,得到米色悬浮液。固体通过过滤回收,用更多水洗涤,然后真空干燥。粗产物通过Companion色谱纯化(12 g柱, 2-8% MeOH/DCM),得到浅米色固体,其用Et₂O (5 mL)研磨,然后通过过滤回收,用更多Et₂O洗涤。固体通过制备型HPLC纯化(Gilson, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到白色泡沫。将该物质在DCM和NaHCO₃溶液之间分配。有机相通过疏水玻璃料干燥,然后真空浓缩。残留物从MeCN再真空浓缩,然后在40℃在真空下干燥。粗产物通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 25-70% MeCN/水),得到标题化合物(33 mg),为白色固体。

[0370] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.51-3.53 (m, 4H), 3.07 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.34 (bs, 4H), 1.75 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

LCMS m/z 845 $(M+H)^+$ (ES^+)

实施例76

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸



(i) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(200 mg, 1.104 mmol)、1-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)-3-(4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲(参见上文实施例75 (iii); 600 mg, 1.087 mmol)、K₂CO₃ (450 mg, 3.26 mmol)和BrettPhos G1前催化剂(45 mg, 0.056 mmol)的混合物在真空下脱气,用氮气回填3次。加入DMF (5 mL)和将悬浮液在真空下脱气,用氮气回填3次。然后将反应在氮气下在75°C (加热块温度)加热2h。将反应冷却,在EtOAc和水之间分配。将二相混合物过滤。滤液的有机组分经干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩至硅胶上。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 2-10% MeOH/DCM),得到子标题化合物(313 mg),为浅粉色玻璃。

[0371] LCMS m/z 349 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

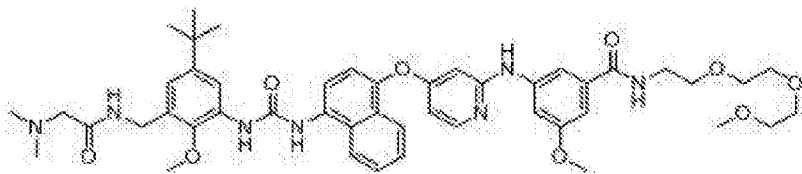
(ii) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸

向来自上文步骤(i)的产物(313 mg, 0.449 mmol)在THF (18 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (6.0 mL, 12.00 mmol)。加入MeOH (3 mL)和继续搅拌过周末。将反应真空浓缩,得到黄色固体。将该物质悬浮于水中并用1M HCl酸化,导致粉红色固体沉淀。固体通过过滤收集,用水洗涤。将湿的固体溶于MeCN和真空浓缩。将得到的固体在40°C在真空下干燥,得到4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸, HCl (270 mg),为米色固体。40 mg通过制备型-HPLC纯化(Varian, basic),得到标题化合物(28 mg),为白色固体。

[0372] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.75 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13-8.18 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.76 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 683 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例77

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺



(i) 5-(叔丁基)-1-(氯甲基)-2-甲氧基-3-硝基苯

在室温下将亚硫酸氯(2.0 mL, 27.4 mmol)小心加入(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基)甲醇(4.9 g, 20.48 mmol)在DCM (80 mL)中的溶液。在室温下将混合物搅拌18 h,然后用甲苯(200 mL)稀释和在减压下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(50 g柱, 50%CH₂Cl₂/异己烷),得到子标题化合物(3.96 g),为黄色油状物,其静置结晶。

[0373] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

(ii) (5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯基)甲胺

在45℃将叠氮化钠(0.6 g, 9.23 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(2.5 g, 8.25 mmol)在DMSO (100 mL)中的溶液和继续搅拌16h。将反应混合物用水(500 mL)和Et₂O (250 mL)分配。分离水相和用新鲜的Et₂O (50 mL)萃取。合并有机物和用20%w/w NaCl溶液(250 mL)洗涤。有机物经分离和加入三苯基膦(2.6 g, 9.91 mmol)和水(5 mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将溶剂蒸发,将粗产物在MeOH中上样到SCX柱(40 g)。柱用MeOH洗涤,然后产物用含0.7 M氨水的MeOH洗脱。将得到的混合物真空浓缩,得到子标题化合物(1.0 g),为粘稠的黄色油状物。

[0374] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). $-\text{NH}_2$ 不可见. LCMS m/z 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iii) N-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苄基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

将HATU (1.2 g, 3.16 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(500 mg, 2.098 mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸(260 mg, 2.52 mmol)和Hünig's碱(1 mL, 5.73 mmol)在EtOAc (10 mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌72h。将固体滤出,滤液用EtOAc (20 mL)和水(50 mL)分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和将溶剂蒸发至黄色油状物。粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, EtOAc:异己烷)。得到的物质再次通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 0.1% 0.88氨水/MeCN),得到子标题化合物(400 mg),为粘稠的黄色油状物。

[0375] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 324 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iv) N-(3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苄基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

将来自上文步骤(iii)的产物(400 mg, 1.237 mmol)和5%披钨碳(用水得到50%糊膏)(50 mg, 0.012 mmol)在EtOH (5 mL)中的溶液在氢气下(5巴)搅拌2h。通过过滤除去催化剂,将滤液在减压下浓缩,得到子标题化合物(310 mg),为粘稠的灰色油状物。

[0376] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.19 (s, 9H)

(v)(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(130 μL , 1.038 mmol)加入来自上文步骤(iv)的产物(300 mg, 1.022 mmol)和 NaHCO_3 (180 mg, 2.143 mmol)在DCM (3 mL)和THF (1 mL)中的混合物和在室温下搅拌1h。反应再次加入氯甲酸苯酯(130 μL , 1.038 mmol)并搅拌另外1h。将混合物在DCM (10 mL)和水(10 mL)之间分配。有机层经分离,干燥(MgSO_4),过滤和将溶剂蒸发,得到棕色油状物。粗制油状物用环己烷研磨,得到棕色固体,将其过滤并用环己烷洗涤,得到子标题化合物(180 mg),为白色固体。

[0377] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47–7.37 (m, 2H), 7.34–7.16 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.31 (s, 9H)

(vi) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)-脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧

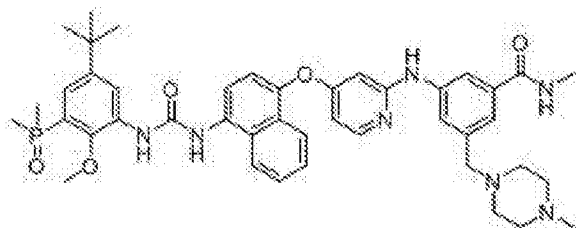
基)乙基)苯甲酰胺

将来自上文步骤(v)的产物(80 mg, 0.193 mmol)和 3-((4-((4-氨基萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例48(iv); 100 mg, 0.183 mmol)和Et₃N (5 μ L, 0.036 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在60℃ (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 5% MeOH:DCM至20%),得到黄褐色固体,其进一步通过制备型HPLC纯化(Waters, Acidic (0.1% 甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到无色胶状物,将其在DCM (5 mL)和饱和NaHCO₃ (5 mL)之间分配。有机物经分离,干燥,过滤和将溶剂蒸发,得到标题化合物(35 mg),为无色玻璃。

[0378] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40-8.27 (m, 2H), 8.27-8.18 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 8H), 3.43-3.35 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.26 (s, 9H). LCMS m/z 866 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例78

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萸-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

(i)3-(羟基甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯

在室温下将BH₃-THF (1M,在THF中) (9 mL, 9.00 mmol)经10分钟加入3-(甲氧基羰基)-5-硝基苯甲酸(2.0 g, 8.88 mmol)在THF (20 mL)中的溶液。将混合物搅拌40h。将反应加热至60℃和继续搅拌4h。经10分钟滴加另外的BH₃-THF (1M,在THF中) (9 mL, 9.00 mmol),将得到的溶液再加热至60℃达5h。反应用MeOH (5 mL)小心淬灭,搅拌2h和将混合物在Et₂O (100 mL)和1 M HCl (50 mL)之间分配。有机层用盐水洗涤(25 mL),干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发,得到黄色油状物。粗产物通过Companion色谱纯化(80 g柱, 0-50% EtOAc/异己烷),得到子标题化合物(1.4 g),为无色油状物,其静置缓慢固化。

[0379] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.68 (t, 1H), 4.71 (d, 2H), 3.93 (s, 3H). LCMS m/z 212 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) 3-(溴甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯

向来自上文步骤(i)的产物(400 mg, 1.894 mmol)在THF (5 mL)中的搅拌溶液在0℃加入三苯基膦(994 mg, 3.79 mmol)。分批加入N-溴琥珀酰亚胺(708 mg, 3.98 mmol),将反应升温至室温并搅拌过夜。反应用EtOAc (50 mL)稀释并用NaHCO₃ (50 mL)溶液和盐水(30 mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩,得到深棕色固体。粗产物通过Companion色谱纯化(40 g柱, 0-25% EtOAc/己烷),得到子标题化合物(470 mg),为白色固体。

[0380] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.62 (t, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.47 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

(iii) 3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯

向来自上文步骤(ii)的产物(470 mg, 1.715 mmol)和 Et_3N (480 μL , 3.44 mmol)在DCM (15 mL)中的搅拌溶液加入1-甲基哌嗪(285 μL , 2.57 mmol)。将反应搅拌过夜。反应用DCM (15 mL)稀释和用饱和 NaHCO_3 水溶液(20 mL)和水(20 mL)稀释。有机相通过疏水玻璃料干燥和真空浓缩,得到子标题化合物(400 mg),为黄色油状物。

[0381] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.23–2.50 (m, 8H), 2.16 (s, 3H). LCMS m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(iv) 3-氨基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

将来自上文步骤(iii)的产物(400 mg, 1.364 mmol)溶于 EtOH (15 mL)和加入铁粉(700 mg, 12.53 mmol),接着加入 NH_4Cl (70 mg, 1.309 mmol)的水溶液(5 mL)。将得到的悬浮液在80 $^\circ\text{C}$ 加热2 h。将反应冷却至室温和通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩,得到黄色油状物。将该物质溶于 MeOH 和上样到预调制的SCX树脂柱上。树脂用 MeOH 洗涤,然后将产物释放在1% NH_3 / MeOH 中。将 NH_3 溶液真空浓缩,得到子标题化合物(228 mg),为无色油状物。

[0382] LCMS m/z 264 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(v) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

将来自上文步骤(iv)的产物(228 mg, 0.866 mmol)、4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)氨基甲酸叔丁酯(参见上文实施例2(ii); 321 mg, 0.866 mmol)、碳酸钾(320 mg, 2.315 mmol)和BrettPhos G1前催化剂(14 mg, 0.018 mmol)的混合物在真空下脱气,用氮气回填3次。加入DMF (4 mL)和悬浮液在真空下脱气,用氮气回填3次。然后将反应在氮气下在85 $^\circ\text{C}$ (加热块温度)加热1 h。将反应冷却,在 EtOAc (40 mL)和水(100 mL)之间分配。有机相经干燥(MgSO_4),过滤和真空浓缩,得到深棕色油。粗产物通过Companion色谱纯化(12g柱, 3–10% MeOH/DCM),得到子标题化合物(432 mg),为黄色油状物。

[0383] LCMS m/z 598 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(vi) 3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

将TFA (1.0 mL, 12.98 mmol)加入来自上文步骤(v)的产物(432 mg, 0.723 mmol)在DCM (10 mL)中的溶液,将反应搅拌过夜。将溶剂蒸发,将残留物在饱和 NaHCO_3 溶液(40 mL)和DCM (40 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO_4),过滤和将溶剂蒸发,得到子标题化合物(375 mg),为棕色胶状物。

[0384] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15–8.17 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63–7.65 (m, 1H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.24–2.42 (m, 8H), 2.14 (s, 3H). LCMS m/z 250 ($\text{M}+2\text{H}$) $^{2+}$ (ES^+)

(vii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-

基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

在70℃ (加热块温度)将Et₃N (30 μL, 0.215 mmol)加入(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例3(vi); 300 mg, 0.799 mmol)和来自上文步骤(vi)的产物(375 mg, 0.754 mmol)在THF (10 mL)中的溶液,将混合物搅拌2 h。将反应冷却至室温和真空浓缩,得到棕色泡沫。将粗产物溶于MeOH和上样到预调制的SCX树脂柱上。树脂用MeOH洗涤,然后产物用1% NH₃ /MeOH释放。将氨水溶液真空浓缩,得到子标题化合物(523 mg),为棕色油状物,82%纯度,其原样用于下一反应。

[0385] LCMS m/z 390 (M+2H)²⁺ (ES⁺)

(viii)3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸, 2HCl

向来自上文步骤(vii)的产物(523 mg, 0.551 mmol)在THF (20 mL)中的搅拌溶液加入NaOH (2M aq.) (6.0 mL, 12.00 mmol)。加入MeOH (3 mL)和继续搅拌过夜。将反应真空浓缩,得到米色固体。该物质用1M HCl酸化,将得到的溶液再真空浓缩,得到粉红色固体。将该物质在DMF (5 mL)中浆化和过滤。将滤液真空浓缩,得到红色胶状物。将胶状物悬浮于MeCN (10 mL)和搅拌30分钟。将得到的悬浮固体通过过滤分离,用另外的MeCN洗涤,得到子标题化合物(507 mg),为米色固体。

[0386] LCMS m/z 765 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ix)3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

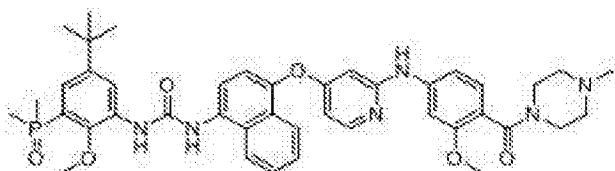
在室温下将HATU (130 mg, 0.342 mmol)加入来自上文步骤(viii)的产物(200 mg, 0.239 mmol)、甲基胺盐酸盐(20 mg, 0.296 mmol)和Hünig's碱(250 μL, 1.431 mmol)在DMF (4 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌过周末。将混合物倾入水中(10 mL)和用EtOAc (10 mL)分配。将有机相真空浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化(Waters, Acidic (0.1%甲酸), Acidic, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm柱, 10-35% MeCN/水),得到橙色固体。将固体在饱和NaHCO₃水溶液和10% MeOH/DCM之间分配。有机相通过疏水玻璃料干燥和真空浓缩。残留物自MeCN再浓缩,将残留物在45℃真空干燥,得到标题化合物(75 mg),为浅橙色固体。

[0387] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25-8.31 (m, 2H), 8.10-8.14m (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.75 (d, 3H), 2.21-2.41 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 778 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例79

以下化合物通过类似于本文描述的那些方法(包括上文和/或下文的实施例)的方法制备。在报告自¹H NMR谱的化学位移时,其以400 MHz和室温获得,除非另外指明。

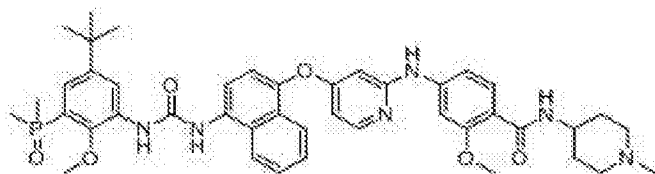
[0388] (a) 1-(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12–8.14 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.34–7.41 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.52–3.59 (m, 2H), 3.13 (bs, 2H), 2.17–2.33 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H).

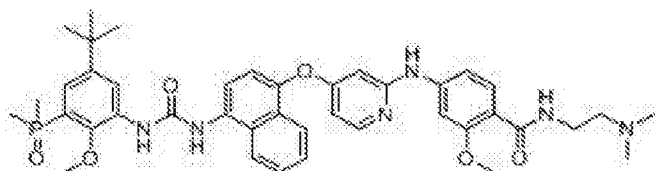
LCMS m/z 765 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(b) 4-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-2-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺



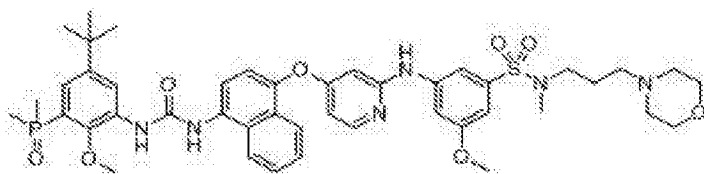
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13–8.17 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69–7.74 (m, 2H), 7.58–7.64 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.71–3.78 (m, 1H), 2.61–2.67 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (t, 2H), 1.73–1.82 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.46–1.56 (m, 2H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 779 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(c) 4-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-N-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.36 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13–8.17 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2H 在水下, 2.38 (t, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 753 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

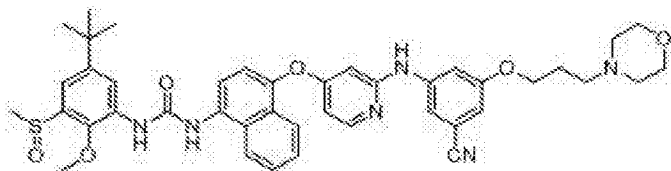
(d) 1-(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)-3-[4-[[2-[3-甲氧基-5-[甲基(3-吗啉代丙基)氨磺酰基]苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.35 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13–8.16 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.60–7.65 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51–3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.22–2.28 (m, 6H), 1.76 (d, 6H), 1.59 (quint, 2H), 1.31 (s, 9H).

LCMS m/z 859 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

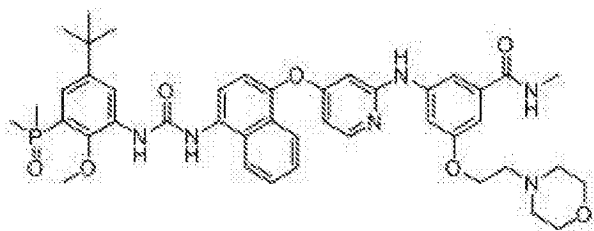
(e) 1-(5-叔丁基-2-甲氧基-3-甲基亚磺酰基-苯基)-3-[4-[[2-[3-氰基-5-(3-吗啉代丙氧基)苯胺基]-4-吡啶基]氧基]-1-萘基]脲



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.42 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70–7.74 (m, 2H), 7.60–7.64 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55–3.57 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.35–2.41 (m, 6H), 1.86 (quint, 2H), 1.32 (s, 9H).

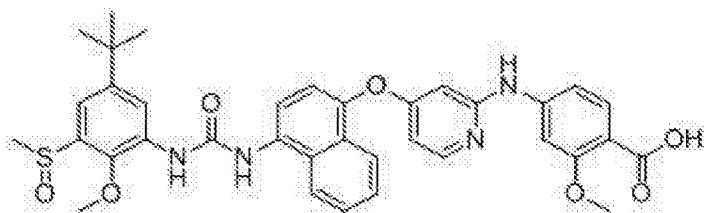
LCMS m/z 763 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(f) 3-[[4-[[4-[(5-叔丁基-3-二甲基磷酰基-2-甲氧基-苯基)氨基甲酰基氨基]-1-萘基]氧基]-2-吡啶基]氨基]-N-甲基-5-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺



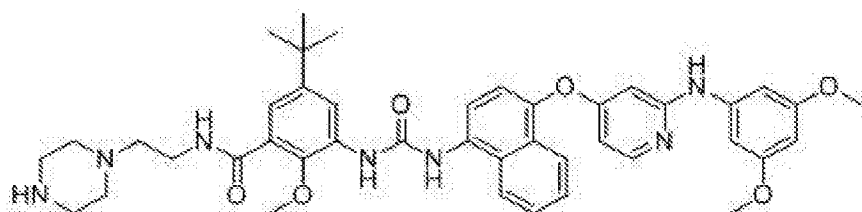
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.34 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25–8.30 (m, 2H), 8.11–8.15 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.60–7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57–3.59 (m, 4H), 2.75 (d, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.46–2.48 (m, 4H), 1.75 (d, 6H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 795 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(g) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.60–7.64 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). LCMS m/z 669 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 667 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)

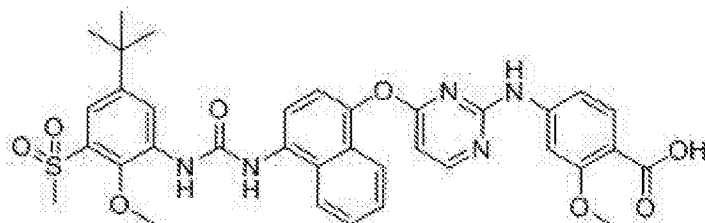
(h) 5-(叔丁基)-3-(3-(4-((2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)吡啶-4-基)氧基)苯-1-基)脲基)-2-甲氧基-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.02 (t, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.42 (q, 2H), 2.72 (t, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.37 (bs, 4H), 1.28 (s, 9H).

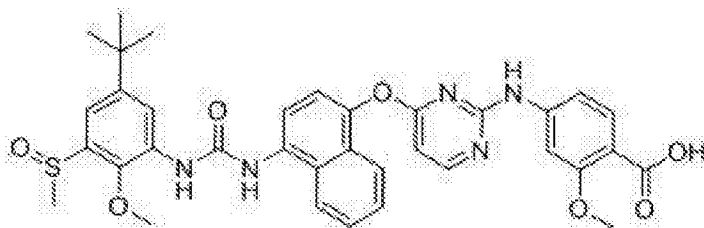
LCMS m/z 748 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); 746 ($\text{M}-\text{H}^-$) (ES^-)

(i) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸



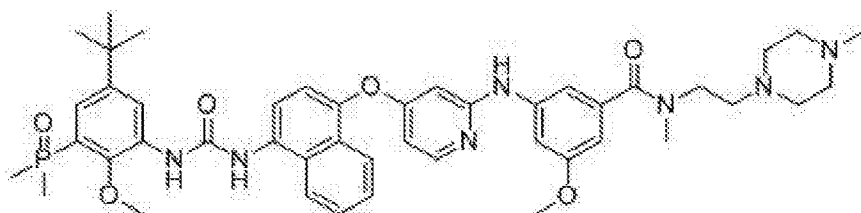
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.71–7.67 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 686 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)

(j) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸



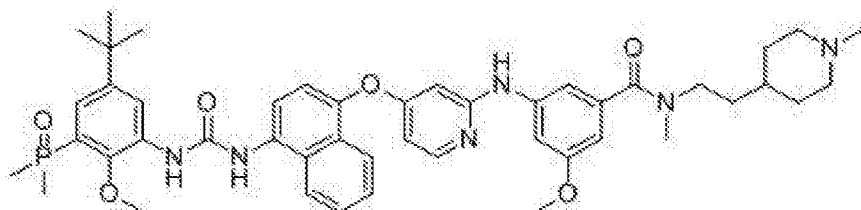
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 670 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(k) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺



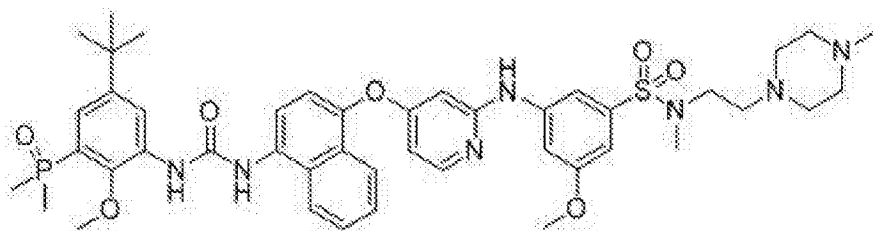
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298K) δ 9.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13–8.10 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (bs, 1H), 3.26 (bs, 1H), 2.92–2.86 (m, 3H), 2.41–2.05 (m, 11H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H). (2H在DMSO下). LCMS m/z 822 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(1) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)苯甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 333K) δ 9.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.26 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (bs, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.64 (bs, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.77–1.73 (m, 8H), 1.49–1.46 (m, 4H), 1.31 (s, 9H), 1.10 (bs, 3H). LCMS m/z 821 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

(m) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-(二甲基磷酰基)-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺

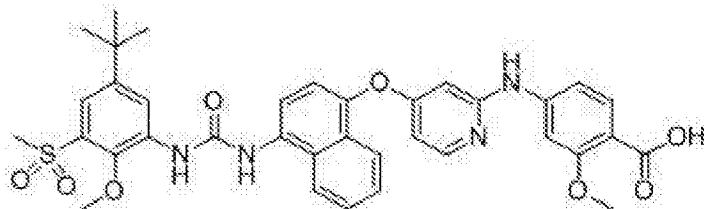


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49–2.21 (m, 10H), 2.10 (s, 3H), 1.74 (d, 6H), 1.30 (s, 9H).

LCMS m/z 858 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)

实施例80

4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸



(i) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例9(i); 200 mg, 0.530 mmol)、4-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(参见上文实施例73(i); 150 mg, 0.361 mmol)和 Et_3N (15 μL , 0.108 mmol)在THF (4 mL)中的混合物在60 $^\circ\text{C}$ 加热48h。将溶剂蒸发和残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0–5%MeOH/DCM),然后进一步通过硅胶色谱(40 g柱, 0–100%EtOAc/异己烷)纯化,得到标题化合物(195 mg),为泡沫。

[0389] LCMS m/z 699 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+) 在2.39 min (85%纯度)。

(ii) 4-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯基)氨基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸

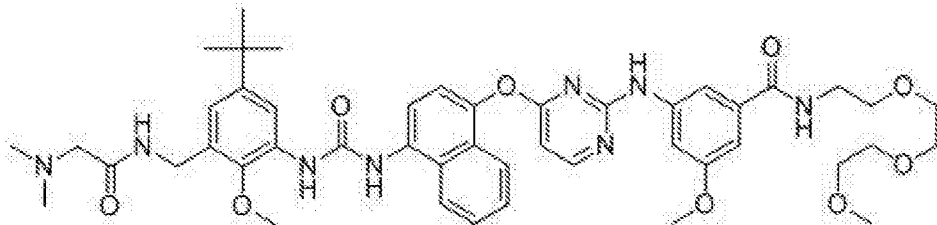
将来自上文步骤(i)的产物(193 mg, 0.276 mmol)和aq 2M NaOH (600 μL , 1.200 mmol)在THF (3 mL)和MeOH (1 mL)中的混合物在室温下搅拌72h,然后在减压下蒸发。加入1M HCl水溶液(15 mL),将混合物搅拌1h,然后过滤。固体用乙醚洗涤和通过制备型HPLC纯化(Gilson, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μm , 19x50 mm柱, MeCN/水),得到标题化合物(38 mg),为灰白色固体。

[0390] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.35

(s, 3H, 在水峰下), 1.31 (s, 3H). LCMS m/z 685 ($M+H$)⁺ (ES^+); 683 ($M-H$)⁻ (ES^-)

实施例81

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺

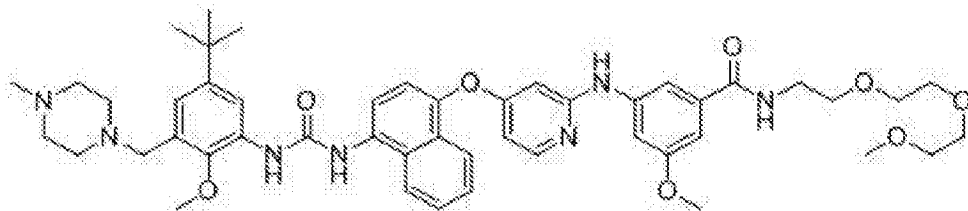


将(5-(叔丁基)-3-((2-(二甲基氨基)乙酰胺基)甲基)-2-甲氧基-苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例77(v); 80 mg, 0.193 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基)乙基)苯甲酰胺(参见Fyfe, M. C. T., WO 2014/140582; 100 mg, 0.183 mmol)和TEA (5 μ L, 0.036 mmol)在THF (2 mL)中的溶液在60 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热48h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(12 g柱, 2-10 % MeOH/DCM),得到浅黄色固体,其进一步通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 35-65% MeCN/水),得到标题化合物(62 mg),为浅黄色固体。

[0391] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.60 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H), 8.22-8.25 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 8H), 3.36-3.40 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.25 (s, 9H). LCMS m/z 868 ($M+H$)⁺ (ES^+)

实施例82

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)脲基)-萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)-苯甲酰胺



(i) 3-氨基-5-(叔丁基)-2-甲氧基苯甲醛

将5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-硝基苯甲醛(1.0 g, 4.21 mmol)溶于乙醇(30 mL)和加入铁粉(2.3 g, 41.2 mmol),接着加入氯化铵(300 mg, 5.61 mmol)的水溶液(10 mL)。将得到的悬浮液在80 $^{\circ}$ C加热2 h。将反应冷却至室温和过滤。将滤液真空浓缩,得到浅黄色固体。将固体悬浮于EtOAc (30 mL)和将悬浮液超声处理5分钟。将混合物过滤,将浅黄色滤液真空浓缩,得到子标题化合物(856 mg),为浅黄色玻璃。

[0392] LCMS m/z 208 (M+H)⁺ (ES⁺)

(ii) (5-(叔丁基)-3-甲酰基-2-甲氧基苯基)氨基甲酸苯酯

将氯甲酸苯酯(0.70 mL, 5.58 mmol)加入来自上文步骤(i)的产物(856 mg, 4.13 mmol)和碳酸氢钠(1.1 g, 13.09 mmol)在THF (15 mL)和DCM (30 mL)中的搅拌溶液。将混合物搅拌6h。反应用DCM (30 mL)和水(50 mL)稀释,有机相通过疏水玻璃料干燥,然后真空浓缩,得到黄色油状物。将油状物悬浮于环己烷(20 mL)和再浓缩,得到产物,为浅黄色泡沫。将泡沫在环己烷中搅拌过夜,产物通过过滤回收,得到子标题化合物(1.13 g),为白色固体,将其在40℃在干燥器中干燥2h。

[0393] LCMS m/z 328 (M+H)⁺ (ES⁺)

(iii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-3-甲酰基-2-甲氧基苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺

将来自上文步骤(ii)的产物(700 mg, 2.138 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺(参见上文实施例48(iv); 974 mg, 1.782 mmol)和Et₃N (75 μ L, 0.538 mmol)在THF (10 mL)中的混合物在60℃加热24h。将溶剂蒸发,残留物用乙醚/DCM研磨,将固体过滤和干燥,得到子标题化合物(1.19 g),为固体。

[0394] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 8H), 3.41-3.36 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). LCMS m/z 780 (M+H)⁺ (ES⁺); 778 (M-H)⁻ (ES⁻)

(iv) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺

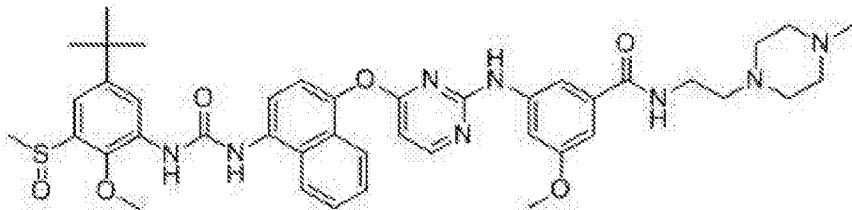
将来自上文步骤(iii)的产物(200 mg, 0.256 mmol)、1-甲基哌嗪(50 μ L, 0.449 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(70 mg, 0.330 mmol)在THF (2 mL)中的混合物在室温下搅拌24h。加入另一份1-甲基哌嗪(50 μ L, 0.449 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(70 mg, 0.330 mmol),搅拌另外4h。将混合物在DCM (50 mL)和饱和NaHCO₃水溶液(50 mL)之间分配,有机层用盐水洗涤(30 mL),干燥(MgSO₄),过滤和在减压下蒸发。残留物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 0-10%MeOH/DCM),得到标题化合物(122 mg),为灰白色固体。

[0395] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72-7.57 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 10H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.50-2.24 (br m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS m/z 864 (M+H)⁺ (ES⁺); 862 (M-H)⁻ (ES⁻)

实施例83

3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)

嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺



(i) 3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺

将HATU (200 mg, 0.526 mmol)加入3-((4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸(参见Fyfe, M. C. T.等, WO 2014/162126; 200 mg, 0.398 mmol)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺(100 mg, 0.698 mmol)和Hünig's碱(200 μ L, 1.145 mmol)在DMF (2 mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌72h。将反应混合物在水(10 mL)和DCM (20 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发,得到棕色胶状物。将该物质溶于IPA (2 mL),加入含6N HCl的IPA (2 mL, 12.00 mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将溶剂蒸发,将残留物在饱和NaHCO₃ (10 mL)和DCM (20 mL)之间分配。有机物经分离,干燥(MgSO₄),过滤和蒸发,得到子标题化合物(200 mg),为黄褐色玻璃。

[0396] LCMS m/z 528 (M+H)⁺ (ES⁺)

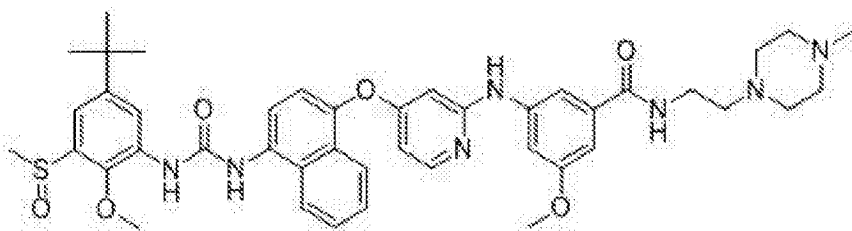
(ii) 3-((4-((4-((叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺

将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12 (iv); 200 mg, 0.553 mmol)、来自上文步骤(i)的产物(200 mg, 0.379 mmol)和TEA (10 μ L, 0.072 mmol)在THF (10 mL)中的溶液在60°C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2% MeOH:DCM至8%),得到黄褐色玻璃。其进一步通过制备型HPLC纯化(Varian, Basic (0.1%碳酸氢铵), Basic, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm柱, 20-50% MeCN/水),得到标题化合物(150 mg),为无色固体。

[0397] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.47-2.17 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). (2H 在水峰下在3.32 ppm). LCMS m/z 795 (M+H)⁺ (ES⁺)

实施例84

3-((4-((4-((叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺



(i) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

将(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)氨基甲酸苯酯(参见上文实施例12(iv); 500 mg, 1.383 mmol)、3-((4-((4-氨基萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(参见上文实施例65(i); 440 mg, 1.059 mmol)和TEA (30 μ L, 0.215 mmol)在THF (10 mL)中的溶液在60 $^{\circ}$ C (加热块温度)加热16h。将溶剂蒸发和粗产物通过硅胶色谱纯化(40 g柱, 2% MeOH:DCM至8%),得到子标题化合物(660 mg, 82%纯度),为无色固体。

[0398] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.91–7.85 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.74–7.67 (m, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 683 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(ii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸, HCl

向来自上文步骤(i)的产物(650 mg, 0.952 mmol)在THF (5 mL)和MeOH (1 mL)中的搅拌溶液加入LiOH (50 mg, 2.088 mmol)和水(1 mL),将反应在40 $^{\circ}$ C搅拌4h。将溶剂蒸发和将残留物溶于水(50 mL)。用1N HCl将得到的溶液调整至pH 1,将悬浮液在20%MeOH:DCM (150 mL)和水(50 mL)之间分配。有机物经分离,干燥($MgSO_4$),过滤和蒸发,得到子标题化合物(660 mg),为黄褐色固体。

[0399] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80–7.68 (m, 1H), 7.69–7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 669 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

(iii) 3-((4-((4-(3-(5-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(甲基亚磺酰基)苯基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺

将HATU (150 mg, 0.394 mmol)加入来自上文步骤(ii)的产物(200 mg, 0.284 mmol)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺(60 mg, 0.419 mmol)和二异丙基乙胺(150 μ L, 0.859 mmol)在DMF (2 mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌72h。加入水(10 mL),将得到的固体滤出,用水洗涤(2 mL)和干燥,得到标题化合物(0.19 g)。

[0400] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77–7.67 (m, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.43 (t, 2H), 2.32 (s, br, 10H), 2.15 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS m/z 794 ($M+H$) $^+$ (ES^+)

生物试验:实验方法

酶结合测定法(Kinomescan)

本文公开的化合物的激酶结合活性可使用专有的测定法测定,其测量与固定化配体的

活性位点定向的竞争结合(Fabian, M.A.等, *Nature Biotechnol.*, 2005, 23:329-336)。这些测定法可通过DiscoverX (以前的Ambit; San Diego, CA)进行。通过与试验化合物孵育产生的抑制百分比可相对于非-抑制对照计算。

[0401] 酶抑制测定法

本文公开的化合物的酶抑制活性通过FRET使用用供体和受体荧光团(Z-LYTE, Invitrogen Ltd., Paisley, UK)标记的合成肽测定。

[0402] *p38 MAPK α* 酶抑制

以下两种测定法变型可用于测定p38 MAPK α 抑制。

[0403] 方法1

试验化合物针对p38 MAPK α 同种型(MAPK14: Invitrogen)的抑制活性通过测定下游分子MAPKAP-K2的活化/磷酸化水平间接评价。将p38 MAPK α 蛋白(80 ng/mL, 2.5 μ L)与试验化合物(2.5 μ L, 4 μ g/mL、0.4 μ g/mL、0.04 μ g/mL或0.004 μ g/mL)在室温下混合2小时。然后加入p38 α 无活性靶MAPKAP-K2 (Invitrogen, 600 ng/mL)和FRET肽(8 μ M; MAPKAP-K2的磷酸化靶)的混合溶液(2.5 μ L), 激酶反应通过加入ATP (40 μ M, 2.5 μ L)而开始。将混合物在室温下孵育1小时。加入显色剂(蛋白酶, 5 μ L)后1小时, 在荧光微板阅读器(Varioskan[®] Flash, ThermoFisher Scientific)上检测。

[0404] 方法2

该方法按照与上文方法1相同的步骤, 但使用更高浓度的p38 MAPK α 蛋白(2.5 μ L 200 ng/mL蛋白代替2.5 μ L 80 ng/mL蛋白), 与试验化合物混合。

[0405] *p38 MAPK γ* 酶抑制

本发明的化合物对p38MAPK γ (MAPK12: Invitrogen)的抑制活性以与上文描述的类似方式评价。将酶(800 ng/mL, 2.5 μ L)与试验化合物(2.5 μ L 4 μ g/mL、0.4 μ g/mL、0.04 μ g/mL或0.004 μ g/mL)在室温下孵育2小时。然后加入FRET肽(8 μ M, 2.5 μ L)和合适的ATP溶液(2.5 μ L, 400 μ M)至酶/化合物混合物, 并孵育1小时。加入显色剂(蛋白酶, 5 μ L)后1小时, 在荧光微板阅读器(Varioskan[®] Flash, Thermo Scientific)上检测。

[0406] *c-Src和Syk酶抑制*

本发明的化合物对c-Src和Syk酶(Invitrogen)的抑制活性以与上文描述的类似方式评价。将相关的酶(分别为3000 ng/mL或2000 ng/mL, 2.5 μ L)与试验化合物(4 μ g/mL、0.4 μ g/mL、0.04 μ g/mL或0.004 μ g/mL, 各自2.5 μ L)在室温下孵育2小时。然后加入FRET肽(8 μ M, 2.5 μ L)和合适的ATP溶液(2.5 μ L, 800 μ M对于c-Src, 和60 μ M ATP对于Syk)至酶/化合物混合物, 并孵育1小时。加入显色剂(蛋白酶, 5 μ L)后1小时, 在荧光微板阅读器(Varioskan[®] Flash, ThermoFisher Scientific)上检测。

[0407] *GSK 3 α* 酶抑制

以下两种测定法变型可用于测定GSK 3 α 抑制。

[0408] 方法1

本发明的化合物对GSK 3 α 酶同种型(Invitrogen)的抑制活性通过测定靶肽的活化/磷酸化水平来评价。将GSK3- α 蛋白(500 ng/mL, 2.5 μ L)与试验化合物(2.5 μ L 4 μ g/mL、0.4 μ g/mL、0.04 μ g/mL或0.004 μ g/mL)在室温下混合2小时。然后加入FRET肽(8 μ M, 2.5 μ L) (其为GSK3 α 的磷酸化靶)和ATP (40 μ M, 2.5 μ L)至酶/化合物混合物, 将得到的混合物孵

育1小时。加入显色剂(蛋白酶, 5 μ L)后1小时,在荧光微板阅读器(Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific)中检测。

[0409] 在所有情况下,位点特异性蛋白酶仅切割非磷酸化肽并消除FRET信号。各反应的磷酸化水平使用香豆素发射(供体)与荧光素发射(受体)的比率来计算,其中高比率表示高磷酸化而低比率表示低磷酸化水平。各反应的抑制百分比相对于非抑制对照计算,然后自浓度反应曲线计算50%抑制浓度(IC₅₀值)。

[0410] 方法2

该方法按照与上文方法1相同的步骤,但使用更短的试验化合物(105分钟代替2小时)与GSK3- α 蛋白混合的时间。

[0411] 细胞测定法

本发明的化合物使用以下测定法的一个或多个进行研究。

[0412] (a) 在d-U937细胞中LPS-诱导的TNF α / IL-8释放

U937细胞(人单核细胞细胞系)通过与吡啶醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA; 100 ng/mL)孵育48-72小时而分化成巨噬细胞型细胞。将细胞与终浓度的试验化合物预孵育2小时,然后用0.1 μ g/mL的LPS(来自大肠杆菌: 0111:B4, Sigma)刺激4小时。收集上清液用于通过夹心ELISA (Duo-set, R&D systems)测定TNF α 和IL-8浓度。TNF α 产生的抑制计算为在各浓度的试验化合物下通过10 μ g/mL的BIRB796实现的抑制与溶媒对照相比的百分比。相对50%有效浓度(REC₅₀)从得到的浓度反应曲线测定。IL-8产生的抑制在各浓度的试验化合物下通过与溶媒对照比较而计算。50%抑制浓度(IC₅₀)自得到的浓度反应曲线测定。

[0413] (b) 在PBMC细胞中LPS-诱导的TNF α / IL-8释放

使用密度梯度(Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare)从全血分离来自健康受试者的外周血单核细胞(PBMC)。将PBMC接种在96孔板中,用所需浓度的化合物处理2小时,然后在正常组织培养条件(37°C, 5%CO₂)下加入1 ng/mL LPS(大肠杆菌0111:B4,来自Sigma Aldrich)达24小时。收获上清液用于通过夹心ELISA (Duo-set, R&D systems)测定IL-8和TNF α 浓度,在荧光微板阅读器(Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific)上读数。在50%抑制IL-8和TNF α 产生时的浓度(IC₅₀)从剂量反应曲线计算。

[0414] (c) 在CD3/CD28刺激的PBMC细胞中IL-2和IFN γ 释放

来自健康受试者的PBMC自全血使用密度梯度(Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare)分离。将细胞加入用CD3/CD28单克隆抗体的混合物(分别为0.3 μ g/mL eBioscience和3 μ g/mL BD Pharmingen)预包被的96孔板。然后将所需浓度的化合物加入各孔,在正常组织培养条件下将板放置3天。收获上清液,通过夹心ELISA (Duo-set, R&D System)测定IL-2和IFN γ 释放。IC₅₀从剂量反应曲线测定。

[0415] (d) 在HT29细胞中IL-1 β -诱导的IL-8释放

将HT29细胞(人结肠腺癌细胞系)放置在96孔板中(24小时),用所需浓度的化合物预处理2小时,然后加入5 ng/mL的IL-1 β (Abcam)达24小时。收获上清液用于通过夹心ELISA (Duo-set, R&D System)定量IL-8。IC₅₀从剂量反应曲线测定。

[0416] (e) 在原发巨噬细胞中LPS-诱导的IL-8和TNF α 释放

来自健康受试者的PBMC从全血使用密度梯度(Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare)分离。将细胞孵育2小时,通过洗涤除去非粘附的细胞。为将细胞分化成巨噬细

胞,将细胞与5 ng/mL的GM-CSF (Peprotech)一起在正常组织培养条件下孵育7天。然后将所需浓度的化合物加入细胞进行2小时预处理,然后用10 ng/mL LPS刺激24小时。收获上清液,通过夹心ELISA (Duo-set, R&D System)测定IL-8和TNF α 释放。IC₅₀从剂量反应曲线测定。

[0417] (f) 在BEAS2B细胞中多聚I:C-诱导的ICAM-1表达

多聚I:C作为简单的RNA病毒模拟物用于这些研究。将多聚I:C-Oligofectamine混合物(1 μ g/mL多聚I:C, $\pm$ 2% Oligofectamine, 25 μ L; 分别为Invivogen Ltd., San Diego, CA和Invitrogen, Carlsbad, CA)转染至BEAS2B细胞(人支气管上皮细胞, ATCC)。细胞用终浓度的试验化合物预孵育2小时,在细胞表面上表达的ICAM1的水平通过基于细胞的ELISA测定。在多聚I:C转染后18小时的时间点,细胞用含4%甲醛的PBS固定,然后内源过氧化物酶通过加入含0.1%叠氮化钠和1%过氧化氢的洗涤缓冲液(100 μ L, 含0.05% Tween的PBS: PBS-Tween)淬灭。细胞用洗涤缓冲液(3 x 200 μ L)洗涤,在用含5%牛奶的PBS-Tween (100 μ L)封闭各孔1小时后,将细胞与含抗-人ICAM-1抗体(50 μ L; Cell Signalling Technology, Danvers, MA)的1% BSA PBS在4 $^{\circ}$ C孵育过夜。

[0418] 细胞用PBS-Tween (3 x 200 μ L)洗涤并与第二抗体(100 μ L; HRP-缀合的抗-兔IgG, Dako Ltd., Glostrup, Denmark)一起孵育。然后将细胞与底物(50 μ L)一起孵育2-20分钟,接着加入终止溶液(50 μ L, 1N H₂SO₄)。使用分光光度计,通过读出相对于655 nm的参比波长的450 nm的吸光度,检测ICAM-1信号。然后细胞用PBS-Tween (3 x 200 μ L)洗涤,在结晶紫染色(50 μ L含2%的PBS溶液)和通过含1% SDS的蒸馏水溶液(100 μ L)洗脱后,通过读出595 nm的吸光度检测各孔中的总细胞数。测量的OD 450-655读数通过除以各孔中OD595读数针对细胞数校正。在各浓度的试验化合物下通过与溶媒对照比较,计算ICAM-1表达的抑制。根据得到的浓度反应曲线,测定50%抑制浓度(IC₅₀)。

[0419] (g) 细胞有丝分裂测定法

来自健康受试者的外周血单核细胞(PBMC)使用密度梯度(Histopaque[®]-1077, Sigma-Aldrich, Poole, UK)从全血(Quintiles, London, UK)分离。PBMC (3百万个细胞/样品)随后用2% PHA (植物血细胞凝集素, Sigma-Aldrich, Poole, UK)处理48小时,接着暴露于各种浓度的试验化合物20小时。收集前2小时, PBMC用秋水仙胺(0.1 μ g/mL; Invitrogen, Paisley, UK)处理以使细胞停止在分裂中期。为观察有丝分裂的细胞, PBMC通过加入Intraprep (50 μ L; Beckman Coulter, France)透化和固定,用抗-磷酸-组蛋白3 (0.26 ng/L; #9701; Cell Signalling, Danvers, MA)和碘化丙啶(1 mg/mL; Sigma-Aldrich, Poole, UK)染色,如前所述(Muehlbauer P.A.和Schuler M.J., *Mutation Research*, 2003, 537:117-130)。使用ATTUNE流式细胞仪(Invitrogen, Paisley, UK),门控淋巴细胞,观察荧光。对于各处理,相对于溶媒(0.5% DMSO)处理,计算有丝分裂的抑制百分比。

[0420] (h) 鼻病毒-诱导的IL-8释放和ICAM-1表达

人鼻病毒RV16自美国典型培养物保藏中心(Manassas, VA)获得。通过用HRV感染Hela细胞直到80%的细胞发生细胞病变,产生病毒贮液。

[0421] BEAS2B细胞用HRV以5的MOI感染并在33 $^{\circ}$ C孵育2小时,同时轻轻摇动以促进吸收。然后细胞用PBS洗涤,加入新鲜的培养基,将细胞孵育另外72小时。收集上清液用于使用

Duoset ELISA显色试剂盒(R&D systems, Minneapolis, MN)测定IL-8浓度。

[0422] 表达ICAM-1的细胞表面的水平通过基于细胞的ELISA测定。在感染后72小时,细胞用含4%甲醛的PBS固定。在通过加入0.1%叠氮化钠和1%过氧化氢淬灭内源过氧化物酶后,各孔用洗涤缓冲液(含0.05% Tween的PBS: PBS-Tween)洗涤。在用含5%牛奶的PBS-Tween封闭孔1小时后,将细胞与含抗-人ICAM-1抗体的5% BSA PBS-Tween (1:500)孵育过夜。各孔用PBS-Tween洗涤,并与第二抗体(HRP-缀合的抗-兔IgG, Dako Ltd.)一起孵育。通过加入底物和使用分光光度计在450 nm(用参比波长655 nm)读出,检测ICAM-1信号。然后各孔用PBS-Tween洗涤,在结晶紫染色和用1% SDS溶液洗脱后通过读出595 nm的吸光度,确定各孔中的总细胞数。测量的OD₄₅₀₋₆₅₅读数通过除以各孔中的OD₅₉₅读数对细胞数进行校正。HRV感染前2小时以及感染后2小时(此时将未感染的HRV洗出)加入化合物。

[0423] (i) MRC5细胞中HRV16诱导的CPE的评估

MRC5细胞用HRV16以1的MOI在含5% FCS和1.5 mM MgCl₂的DMEM中感染,接着在33℃孵育1小时以促进吸附。吸出上清液,然后加入新鲜的培养基,接着孵育4天。合适时,将细胞与化合物或DMSO一起预孵育2小时,在洗出病毒后再次加入化合物和DMSO。

[0424] 在室温下,吸出上清液并与亚甲基蓝溶液(100 μL, 2%甲醛、10%甲醇和0.175%亚甲基蓝)一起孵育2小时。洗涤后,向各孔加入含1% SDS的蒸馏水(100 μL),将板轻轻摇动1-2小时,然后读出660 nm的吸光度。计算各孔的抑制百分比。IC₅₀值从通过连续稀释试验化合物产生的浓度反应曲线计算。

[0425] (j) 原代支气管上皮细胞中的体外RSV病毒负载

生长在96孔板中的正常人支气管上皮细胞(NHBEC)用RSV A2 (毒株A2, HPA, Salisbury, UK)以0.001的MOI在含15 mM氯化镁的LHC8培养基:RPMI-1640 (50:50)中感染,在37℃孵育1小时用于吸附。然后细胞用PBS (3 x 200 μL)洗涤,加入新鲜的培养基(200 μL)和继续孵育4天。合适时,将细胞与化合物或DMSO一起预孵育2小时,然后在病毒洗出后再次加入。

[0426] 细胞用含4%甲醛的PBS溶液(50 μL)一起孵育20分钟,用WB (3 x 200 μL) (洗涤缓冲液,含0.5% BSA和0.05% Tween-20的PBS)洗涤,与封闭溶液(含5%炼乳的PBS)一起孵育1小时。然后细胞用WB (3 x 200 μL)洗涤和在室温下用含抗-RSV (2F7) F-融合蛋白抗体(40 μL; 小鼠单克隆, lot 798760, Cat. No.ab43812, Abcam)的5% BSA/PBS-tween孵育1小时。洗涤后,将细胞与含HRP-缀合的第二抗体溶液(50 μL)的5% BSA/PBS-Tween (lot 00053170, Cat.No. P0447, Dako)一起孵育,然后加入TMB底物(50 μL; 底物试剂包, lot 269472, Cat. No. DY999, R&D Systems, Inc.)。该反应通过加入2N H₂SO₄ (50 μL)终止,将得到的信号在微板阅读器(Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific)中比色测定(OD: 450 nm与参比波长655 nm)。

[0427] 然后洗涤细胞,施加2.5%结晶紫溶液(50 μL; lot 8656, Cat. No. PL7000, Pro-Lab Diagnostics)达30分钟。用WB洗涤后,向各孔中加入含1% SDS的蒸馏水(100 μL),在振荡器上将板轻轻摇动1小时,然后读出595 nm的吸光度。测量的OD₄₅₀₋₆₅₅读数通过将OD₄₅₀₋₆₅₅除以OD₅₉₅读数对细胞数进行校正。计算各孔的抑制百分比,IC₅₀值根据自连续稀释的化合物产生的浓度反应曲线计算。

[0428] (k) 细胞成活力测定法 MTT测定

将分化的U937细胞与各试验化合物(终浓度为1 $\mu\text{g/mL}$ 或10 $\mu\text{g/mL}$,在200 μL 下文显示的培养基中)以两个方案预孵育:第一个方案为在5% FCS RPMI1640培养基中4小时,第二个方案为在10% FCS RPMI1640培养基中24小时。上清液置换为新鲜的培养基(200 μL),向各孔加入MTT贮液(10 μL , 5 mg/mL)。孵育1小时后,除去培养基,向各孔加入DMSO (200 μL),将板轻轻摇动1小时,然后读出550 nm的吸光度。相对于溶媒(0.5% DMSO)处理,计算各孔的细胞成活力的损失百分比。因此,药物处理相对于溶媒的细胞成活力的明显增加作为负百分比显示。

[0429] (1) 人活检测定法

肠粘膜活检自IBD患者的结肠的发炎区域获得。将活检材料切成小块(2-3 mm),在器官培养室中在37°C在5% CO_2 /95% O_2 气氛中在无血清培养基中置于钢网上。向组织加入DMSO对照或所需浓度的试验化合物,在器官培养室中孵育24小时。收获上清液用于通过R&D ELISA测定IL-6、IL-8、IL-1 β 和TNF α 水平。相对于对于DMSO对照(100%)测定的细胞因子释放,计算通过试验化合物的细胞因子释放的抑制百分比。

[0430] (m) β 联蛋白在d-U937细胞中的累积

U937细胞(一种人单核细胞细胞系)通过与PMA (100 ng/mL)一起孵育48-72小时分化成巨噬细胞型细胞。然后将细胞与终浓度的试验化合物或溶媒一起孵育18小时。通过试验化合物诱导 β -联蛋白通过置换培养基为4%甲醛溶液来终止。内源过氧化物活性通过与淬灭缓冲液(100 μL , 含0.1%叠氮化钠、1% H_2O_2 的PBS,含0.05% Tween-20)一起孵育20分钟中和。细胞用洗涤缓冲液(200 μL ; 含0.05% Tween-20的PBS)洗涤,与封闭溶液(200 μL ; 含5%牛奶的PBS)一起孵育1小时,用洗涤缓冲液(200 μL)再洗涤,然后与在1% BSA/PBS中的抗- β -联蛋白抗体溶液(50 μL) (BD, Oxford, UK)一起孵育过夜。

[0431] 用洗涤缓冲液(3 x 200 μL ; 含0.05% Tween-20的PBS)洗涤后,将细胞与含HRP-缀合的第二抗体溶液(100 μL)的1% BSA/PBS (Dako, Cambridge, UK)一起孵育,得到的信号使用TMB底物(50 μL ; R&D Systems, Abingdon, UK)比色测定(OD: 450 nm与参比波长655 nm)。该反应通过加入1N H_2SO_4 溶液(50 μL)终止。然后用洗涤缓冲液洗涤细胞,施加2%结晶紫溶液(50 μL)达30分钟。用洗涤缓冲液(3 x 200 μL)洗涤后,向各孔加入1% SDS (100 μL),将板轻轻摇动1小时,然后测量595 nm的吸光度(Varioskan® Flash, Thermo-Fisher Scientific)。

[0432] 测量的OD₄₅₀₋₆₅₅读数通过将OD₄₅₀₋₆₅₅除以OD₅₉₅读数对细胞数进行校正。相对于溶媒计算各孔的诱导百分比,并且将诱导比率与通过包含作为100%定义的参比化合物(*N*-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺)(1 $\mu\text{g/mL}$)的标准对照产生的诱导相比进行标准化。

[0433] (n) T细胞增殖

来自健康受试者的PBMC使用密度梯度(Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare)从全血分离。按照制造商的说明书(Miltenyi Biotec 130-091-155),淋巴细胞级分首先针对CD4⁺ T细胞通过负磁细胞分选进行富集。然后按照制造商的说明书(130-045-901),幼稚CD4⁺ T细胞使用正磁筛选CD45RA⁺细胞,使用微珠进行分离。将细胞以 2×10^5 个细胞/孔在100 μL RPMI/10%FBS中置于96孔平底板(Corning Costar)中。将25 μL 的试验化合物在正常培养基中稀释至合适的浓度(8x终浓度),加入至板上的一式两份的孔中,得到0.03 ng/

mL - 250 ng/mL的剂量反应范围。加入DMSO作为阴性对照。将板预孵育2小时,然后用1 µg/mL抗-CD3 (OKT3; eBioscience)刺激。72小时后,各孔中的培养基用150 µL含10 µM BrdU (Roche)的新鲜的培养基置换。16小时后,除去上清液,将板干燥和按照制造商的说明书 (Roche),通过向各孔中加入100 µL的固定/变性溶液达20分钟使细胞固定。用PBS将板洗涤一次,然后加入抗-BrdU检测抗体和在室温下孵育90分钟。然后用提供的洗涤缓冲液将板轻轻洗涤3次,通过加入100 µL的底物溶液显色。反应通过加入50 µL的1 M H₂SO₄终止,和在读板仪 (Varioskan® Flash, ThermoFisher Scientific)上读出450 nm的吸光度。IC₅₀从剂量反应曲线测定。

[0434] (o) 在来自IBD患者的CD3/CD28刺激的LPMC细胞中IL-2和IFN γ 释放

固有层单核细胞(LPMC)从手术样本的发炎的IBD粘膜或从手术样本的正常粘膜如下分离和纯化:

粘膜用解剖刀从手术样本的较深层移出,切成大小3-4mm的碎片。通过用含1 mM EDTA (Sigma-Aldrich, Poole, UK)的HBSS (Sigma-Aldrich)洗涤组织碎片三次同时使用磁力搅拌器搅拌而除去上皮,每次洗涤后弃去上清液。接着在37°C用1A型胶原酶(1 mg/mL; Sigma-Aldrich)处理样品1小时,同时搅拌。然后使用100 µm细胞过滤器将得到的细胞混悬液过滤,洗涤两次,再悬浮于含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 µg/mL链霉素的RPMI-1640培养基(Sigma-Aldrich),和用于细胞培养。

[0435] 在DMSO对照或合适浓度的化合物的存在下,新分离的LPMC (2x10⁵个细胞/孔)用1 µg/mL α -CD3/ α -CD28刺激48小时。48小时后,除去上清液和通过R&D ELISA测定TNF α 和IFN γ 的存在。相对于对DMSO对照(100%)测定的细胞因子释放,计算试验化合物对细胞因子释放的抑制百分比。

[0436] (p) 自IBD患者分离的成肌纤维细胞的细胞因子释放的抑制

来自发炎的IBD粘膜的成肌纤维细胞如下分离:

将粘膜切下和弃去,将1 mm大小的粘膜样品在37°C在潮湿的CO₂培养箱中在添加20% FBS、1%非必需氨基酸(Invitrogen, Paisley, UK)、100 U/mL青霉素、100 µg/mL链霉素、50 µg/mL庆大霉素和1 µg/mL两性霉素(Sigma-Aldrich)的Dulbecco's改良的Eagle's培养基(DMEM, Sigma-Aldrich)中培养。将建立的成肌纤维细胞集落接种在25-cm²培养烧瓶中,在添加20% FBS和抗生素的DMEM中培养至至少第4代,以提供足够数量用于刺激实验。

[0437] 然后将以3x10⁵个细胞/孔接种在12孔板中的亚汇合的单层成肌纤维细胞在无血清培养基中在37°C, 5%CO₂中饥饿24 h,然后在DMSO对照或合适浓度的化合物的存在下培养24 h。24小时后,除去上清液和通过R&D ELISA测定IL-8和IL-6的存在。相对于对DMSO对照(100%)测定的细胞因子释放,计算试验化合物对细胞因子释放的抑制百分比。

[0438] (q) 人嗜中性粒细胞脱粒

嗜中性粒细胞自人外周血如下分离:

通过静脉穿刺收集血液,并通过加入1:1 EDTA:无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS, 无Ca⁺/Mg⁺)而抗凝固。加入葡聚糖(3% w/v) (1份葡聚糖溶液对4份血液),在室温下将血液放置约20分钟。将上清液在密度梯度(Lymphoprep, Axis-Shield Healthcare)上小心分层和离心(15分钟,2000rpm,无制动)。吸出上清液,将细胞沉淀再悬浮于无菌盐水(0.2%)中不超过60秒(以裂解污染的红细胞)。然后加入10倍体积的PBS,将细胞离心(5分钟,1200 rpm)。将

细胞再悬浮于HBSS+ (含细胞松弛素B (5 $\mu\text{g/mL}$)和1 mM CaCl_2 的Hanks缓冲盐溶液(无酚红)),获得 5×10^6 个细胞/mL。

[0439] 向V-底96孔板的各孔中加入 5×10^4 个细胞并与合适浓度的试验化合物(0.3 - 1000 ng/mL)或溶媒(DMSO, 0.5%终浓度)一起孵育(30分钟, 37°C)。通过加入fMLP (终浓度1 μM)刺激脱粒。进一步孵育(30分钟, 37°C)后,通过离心(5分钟, 1500 rpm)除去细胞,将上清液转移至平底96孔板。加入等体积的四甲基联苯胺(TMB),10分钟后,通过加入等体积的硫酸(0.5 M)终止反应,读出450 nm的吸光度(减去655nm的背景)。50%抑制浓度(IC_{50})从得到的浓度反应曲线测定。

[0440] (r) 细胞毒性测定法

在195 μL 培养基(补充10%胎牛血清的RPMI)中,将 5×10^4 个TK6细胞(成淋巴细胞T细胞系)加入至96孔板的合适数量的孔中。将5 μL 的DMSO对照(终浓度0.5% v/v)或试验化合物(终浓度5或1 $\mu\text{g/mL}$)加入至各孔中,并在37°C, 5% CO_2 中孵育。24小时后,将板以1300 rpm离心3分钟和弃去上清液。然后将细胞再悬浮于含7.5 $\mu\text{g/mL}$ 碘化丙啶(PI)的PBS中。15分钟后,将细胞通过流式细胞术(BD accuri)分析。%存活力计算为在标准化至DMSO对照的试验孔中为PI阴性的细胞的%。

[0441] 体内筛选 药效学和抗炎活性

(i) 在小鼠中LPS诱导的嗜中性粒细胞积聚

将未禁食的Balb/c小鼠通过气管内途径以指定的次数(在2-8小时范围内)给予溶媒或试验物质,然后通过施用LPS攻击刺激炎症反应。在 $T = 0$ 时,将小鼠置于暴露室中,暴露于LPS (7.0 mL, 0.5 mg/mL溶液,在PBS中) 30分钟。另外8小时后,将动物麻醉,将它们的气管插管,和通过灌注提取BALF,然后从它们的肺中经过气管导管抽出1.0 mL的PBS。在BALF样品中的总白细胞计数和白细胞分类计数使用Neubaur血球计测量。BALF样品的细胞离心涂片通过在室温下以200 rpm离心5分钟制备,并使用DiffQuik染色系统(Dade Behring)染色。使用油浸显微镜将细胞计数。将BAL中的嗜中性粒细胞数的数据表示为平均值 $\pm$ S.E.M. (平均值的标准误差)。相对于溶媒处理,计算各处理的嗜中性粒细胞积聚的抑制百分比。

[0442] (ii) 香烟烟雾模型

使用用于小动物的Tobacco Smoke Inhalation Experiment System (Model SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokyo, Japan),将A/J小鼠(雄性, 5周龄)暴露于香烟烟雾(4%香烟烟雾,用空气稀释) 30分钟/天达11天。在最后的香烟烟雾暴露后,将试验物质经鼻内给予(35 μL 的溶液,在50% DMSO/PBS中)每天一次达3天。最后给药后12小时,将各动物麻醉,将气管插管,收集支气管肺泡灌洗液(BALF)。使用抗-小鼠MOMA2抗体(巨噬细胞)或抗-小鼠7/4抗体(嗜中性粒细胞),肺泡巨噬细胞和嗜中性粒细胞的数量通过FACS分析(EPICS[®] ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA)测定。

[0443] (iii) 小鼠中DSS诱导的结肠炎

通过用葡聚糖硫酸钠(DSS)处理刺激炎症反应前一天(第-1天),未禁食的10-12周龄、雄性BDF1小鼠通过口服强饲每日两次给予溶媒、参考物(5-ASA)或试验化合物。在研究的第0天,在饮用水中给予DSS (5% w/v),接着BID给予溶媒(5 mL/kg)、参考(100 mg/kg)或试验化合物(5 mg/kg)达7天。含DSS的饮用水每3天装满一次。在研究期间,每天对动物称重,进

行粪便观察和基于粪便稠度记录作为评分。在第+6天处死时,移出大肠,记录长度和重量。将结肠切片用于MPO分析以测定嗜中性粒细胞浸润,或用于组织病理学评分以确定疾病严重性。

[0444] (iv) 小鼠中TNBS诱导的结肠炎

通过用2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS) (15 mg/mL,在50%乙醇/50%盐水中)处理刺激炎症反应前一天(第-1天),未禁食的10-12周龄、雄性BDF1小鼠通过口服强饲每日两次给予溶媒(5 mL/kg)、参考物(布地奈德2.5 mg/kg)或试验化合物(1或5 mg/kg)。在研究的第0天,通过塑料导管结肠内给予TNBS (200 μ L),BID给予溶媒、参考或试验化合物持续2或4天。在研究期间,每天对动物称重,进行粪便观察和基于粪便稠度记录作为评分。在第2天(或第4天)处死时,移出大肠,和记录长度和重量。将结肠切片用于组织病理学评分以确定疾病严重性。

[0445] (v) 小鼠中的过继转移

在研究第0天,处死雌性Balb/C小鼠和获得脾用于CD45RB^高细胞分离(使用SCID IBD细胞分离方案)。然后将大约 4×10^5 个细胞/mL CD45RB^高细胞经腹膜内注射(100 μ L/小鼠)到雌性SCID动物。在研究第14天,对小鼠称重,和基于体重随机分成治疗组。在第14天,化合物在花生油溶媒中以下文概述的剂量水平和5 mL/kg的剂量体积,通过口服强饲BID给予。继续治疗直到研究第42天,在该点在给药后4小时将动物尸检。记录结肠长度和重量,并用作研究的第二终点,作为结肠水肿的测量。然后将结肠分成六个横切片,其中四个用于组织病理学评分(第一终点),两个经匀浆用于细胞因子分析。显示的数据是在首次用于实验的动物和载体动物之间的诱导窗的%抑制,其中越高的抑制意味着越接近于无疾病的首次用于实验的表型。

[0446] (vi) 在大鼠中内毒素诱导的葡萄膜炎

将雄性Lewis大鼠(6-8周龄, Charles River UK Limited)在3个笼中在19-21°C以12小时光/暗周期(07:00/19:00)饲养,饲喂标准的啮齿动物饲料和随意饮用水。对未禁食的大鼠称重,分别在尾部用永久标记鉴别,并接受单次玻璃体内给予100 ng/动物i.v.t.的LPS (大肠杆菌0111:B4,在PBS中制备, Sigma Aldrich, UK)至右玻璃体液(5 μ L剂量体积),使用32-规针头。未治疗的大鼠用PBS注射。在LPS前30分钟、在LPS给予时和LPS给予后1、2和4小时,试验化合物、地塞米松(Dex)或溶媒(20%羟基丙基- β -环糊精、0.1% HPMC、0.01%苯扎氯铵、0.05% EDTA、0.7% NaCl,在去离子水中)通过局部途径给予至动物的右眼(10 μ L)。在给予前,将待给予的溶液或混悬液搅拌5分钟以确保均匀的混悬液。LPS给予后6小时,通过过量给予戊巴比妥(i.v.)将动物安乐死。安乐死后,将各动物的右眼摘出,围绕晶状体切成前和后切片。将各切片称重和在500 μ L无菌磷酸盐缓冲盐水中匀浆,接着以12000 rpm在4°C离心20分钟。将得到的上清液分成3个等份和贮藏在-80°C直到随后通过R&D DuoSet ELISA进行细胞因子分析。

[0447] 体外和体内筛选结果概述

试验化合物 实施例号	离解常数(nM)			
	Lck	p38 MAPK		Syk
		α	β	
实施例 9	8.6	26	340	29
实施例 12	3.6	11	57	18
实施例 37	1.2	4.5	NT	5.1

表1a:使用KINOMEscan™技术,通过LeadHunter Discover Services (DiscoverX Corporation, Fremont, CA)测量的选择的激酶的离解常数(NT = 未测试)。

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC50 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
1	34	9	30	330
2	51	11	53	2815
3	91	38	>1217	4903
4	~	~	~	4102

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
5	—	—	—	>9383
6	211	16	58	1201
7	108	—	57	1070
8	188	14	42	788
9	290	52	233	>10660
10	45	16	>887	>8338
11	141	32	186	3826
12	193	201	656	>9904
13	108	239	1387	7579
14	392	135	364	>10112
15(a)	177	28	134	>12241
15(b)	59	14	273	785
15(c)	52	16	103	844
15(d)	—	61	477	919
15(e)	360	120	551	2894
15(f)	—	—	—	3100
15(g)	—	—	—	757
15(h)	—	—	—	779
15(i)	—	—	—	359
15(j)	173	19	16	855
15(k)	—	—	—	1171
15(l)	—	—	—	8222
15(m)	747	—	—	>16374
15(n)	—	—	—	1644
15(o)	—	—	—	5803
15(p)	—	—	—	1948
15(q)	—	211	>1635	3482
15(r)	—	—	—	188
15(s)	—	—	—	239
15(t)	—	—	—	283
15(u)	—	—	—	3061
15(v)	—	—	—	302
15(w)	—	—	—	1671
15(x)	219	356	>1627	4657

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC50 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
15(y)	--	--	--	194
15(z)	--	--	--	1497
15(aa)	--	46	114	192
15(ab)	--	--	--	97
15(ac)	--	--	--	>14677
15(ad)	181	129	1004	1604
15(ae)	--	--	--	871
15(af)	226	77	278	9395
15(ag)	--	--	--	5808
15(ah)	--	--	--	602
15(ai)	--	--	--	127
15(aj)	--	--	--	68
15(ak)	38	>1781	>1781	>17806
15(al)	--	--	--	339
15(am)	--	--	--	>11656
15(an)	344	116	712	>15228
15(ao)	--	--	--	387
15(ap)	--	--	--	>16873
15(aq)	--	160	1516	3288
15(ar)	--	--	--	356
16	230	40	93	5668
17	68	30	134	10270
18	218	15	69	1311
19	208	145	189	>16006
20	368	33	188	2061
21	--	--	--	282
22	--	--	--	280
23	--	--	--	7942
24	220	168	289	7450
25	323	224	724	9618
26	--	--	--	249
27	230	44	137	11252
28	254	48	157	8258
29	31	24	123	5470

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC50 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
30	132	60	708	>15391
31	—	—	—	186
32	6	1110	1601	988
33	100	63	519	10524
34	56	43	228	1585
35	294	112	369	>11821
36	31	27	54	1072
37	62	32	347	2158
38(a)	119	74	54	3324
38(b1)	—	—	—	>9657
38(b2)	—	—	—	>11123
38(c)	27	12	31	2224
38(d)	13	>1568	>1654	2238
38(e)	5	522	>1603	1981
38(f)	226	69	837	14790
38(g)	9	—	—	2373
38(h)	123	181	1075	>14607
38(i)	—	—	—	>15438
38(j)	—	—	—	>14497
38(k)	152	166	>1611	2624
38(l)	—	—	—	472
38(m)	48	33	364	3376
38(n)	43	95	>1611	1199
38(o)	9	47	381	1053
38(p)	—	—	—	>15829
38(q)	6	383	>1616	1500
38(r)	151	94	>1462	2206
38(s)	—	363	>1525	>15251
38(t)	—	—	—	839
38(u)	15	13	—	1067
38(v)	—	—	—	1154
38(w)	—	—	—	>12709
38(x)	—	—	—	>12628
38(y)	21	15	393	867

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC50 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
38(z)	—	—	—	789
38(aa)	—	—	—	8292
38(ab)	50	61	>1205	4833
38(ac)	—	—	—	834
38(ad)	87	155	>1382	11004
38(ae)	—	—	—	800
38(af)	—	44	249	1011
38(ag)	—	—	—	370
38(ah)	619	311	>1551	13941
38(ai)	—	—	—	885
38(aj)	295	220	>1376	>13233
38(ak)	—	—	—	461
38(al)	44	—	—	1970
38(am)	—	—	—	1504
38(an)	48	24	99	3600
38(ao)	—	—	—	3272
38(ap)	—	—	—	>5805
39	—	—	—	>12573
40	302	78	201	>15272
41	179	72	247	10219
42	8	>1640	>1640	3408
43	129	54	132	7696
44	175	67	95	>15066
45	21	12	>706	1595
46	25	25	996	2058
47	36	34	>1509	1464
48	25	37	>1229	2673
49	124	39	>1344	4509
50	—	40	799	3267
51	158	55	>1335	8711
52	>1249	235	>1249	>12486
53	12	22	>1236	1559
54	63	43	590	>5017
55	38	37	>692	2478

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC50 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
56	188	83	>1433	1597
57	209	98	>1502	3866
58	527	101	>1341	7103
59	127	43	560	2512
60	128	35	206	1698
61	211	—	—	1613
62	482	105	145	>11423
63	811	98	154	7664
64	945	90	156	9392
65	17	15	190	1225
66	222	54	918	4281
67	284	—	—	4255
68	13	18	143	1324
69	16	12	124	1965
70	28	—	—	2281
71	25	14	26	1201
72	32	20	98	3665
73	31	29	120	1981
74	—	—	—	1228
75	134	78	>1095	2317
76	—	—	—	70
77	20	17	51	2621
78	—	—	—	773
79(a)	—	—	—	480
79(b)	—	—	—	1880
79(c)	—	—	—	1771
79(d)	39	218	>1164	3939
79(e)	269	81	>1194	>13108
79(f)	—	—	—	957
79(g)	—	17	5	—
79(h)	—	—	—	—
79(i)	—	—	—	—
79(j)	—	—	—	—
79(k)	—	—	—	—

试验化合物 实施例号	对于酶抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	p38 MAPK α	c-Src	Syk	GSK3 α
79(l)	—	—	—	—
79(m)	6	25	7	—
80	—	—	—	—
81	—	—	—	—
82	—	—	—	—
83	—	—	—	—
84	—	—	—	—

[0448] 表1b:体外p38 MAPK α (方法 2)、c-Src、Syk和GSK3 α (方法 2)抑制测定的结果

试验化合物 实施例号	对于细胞因子释放的抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	PBMCs			HT29 细胞
	IL-8	IL-2	IFN γ	IL-8
1	1.1	61.2	3.8	—
2	1.0	76.1	2.9	1.7
3	2.8	180.8	18.4	14.5
4	5.6	—	—	—
5	8.7	—	—	7.3
6	1.9	—	15.5	5.3
7	4.6	—	—	—
8	1.3	41.4	2.2	—
9	3.5	42.7	9.4	4.3
10	2.0	88.6	31.3	8.2
11	2.3	80.6	10.5	15.8
12	3.6	67.0	8.6	8.6
13	6.4	203.7	50.4	18.2
14	3.3	39.2	16.3	—
15(a)	3.6	43.2	27.2	4.2
15(b)	4.5	—	—	—
15(c)	1.6	—	—	3.6
15(d)	6.2	—	—	—
15(e)	4.7	25.6	60.4	—
15(f)	26.2	—	—	—
15(g)	1.9	—	—	—
15(h)	4.6	—	—	—

试验化合物 实施例号	对于细胞因子释放的抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	PBMCs			HT29 细胞
	IL-8	IL-2	IFN γ	IL-8
15(i)	1.5	—	—	—
15(j)	3.2	—	—	—
15(k)	5.6	—	—	—
15(l)	17.5	—	—	—
15(m)	16.0	—	—	—
15(n)	13.5	—	—	—
15(o)	20.4	—	—	—
15(p)	9.4	—	—	—
15(q)	6.2	—	1635.0	—
15(r)	4.8	—	—	—
15(s)	1.4	—	—	—
15(t)	0.5	—	—	—
15(u)	7.9	—	—	—
15(v)	2.8	—	—	—
15(w)	10.5	—	—	—
15(x)	6.1	623.7	35.9	—
15(y)	0.9	—	—	—
15(z)	36.1	—	—	—
15(aa)	0.8	58.6	14.7	—
15(ab)	5.5	—	—	—
15(ac)	9.1	—	—	—
15(ad)	3.7	1109.3	16.2	—
15(ae)	3.9	—	—	—
15(af)	2.7	—	—	—
15(ag)	9.8	—	—	—
15(ah)	299.3	—	—	—
15(ai)	3.7	—	—	—
15(aj)	1.8	—	—	—
15(ak)	26.0	—	—	—
15(al)	3.7	—	—	—
15(am)	6.1	—	—	—
15(an)	2.7	251.3	6.2	—
15(ao)	4.1	—	—	—

试验化合物 实施例号	对于细胞因子释放的抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	PBMCs			HT29 细胞
	IL-8	IL-2	IFN γ	IL-8
15(ap)	48.3	—	—	—
15(aq)	4.4	—	—	—
15(ar)	0.8	—	—	—
16	1.7	7.7	4.3	1.5
17	0.9	30.5	4.9	2.0
18	2.1	19.4	8.2	—
19	6.2	256.8	26.8	8.6
20	2.5	10.5	7.9	3.3
21	3.2	—	—	—
22	3.3	—	—	—
23	6.8	—	—	—
24	3.1	276.4	64.0	—
25	5.3	175.1	29.5	—
26	2.2	—	—	—
27	1.0	—	—	—
28	2.5	63.3	1.4	—
29	0.8	—	—	—
30	1.7	94.5	6.4	—
31	2.6	—	—	—
32	1.8	—	—	—
33	1.7	116.9	11.0	—
34	1.2	—	—	—
35	3.4	221.2	10.9	—
36	1.1	—	—	—
37	1.7	48.0	0.7	—
38(a)	3.8	—	—	25.7
38(b1)	8.3	—	—	—
38(b2)	6.0	—	—	—
38(c)	1.7	—	—	7.3
38(d)	4.5	1653.7	105.8	—
38(e)	2.9	—	—	15.9
38(f)	5.5	75.8	16.5	4.8
38(g)	3.3	1603.4	22.5	—

试验化合物 实施例号	对于细胞因子释放的抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	PBMCs			HT29 细胞
	IL-8	IL-2	IFN γ	IL-8
38(h)	2.7	160.4	17.7	--
38(i)	11.4	--	--	--
38(j)	12.5	--	--	--
38(k)	2.1	281.4	14.6	--
38(l)	5.9	--	--	--
38(m)	2.0	93.8	7.0	--
38(n)	1.4	347.5	14.1	--
38(o)	1.3	60.8	7.8	--
38(p)	7.2	--	--	--
38(q)	1.4	443.0	26.1	--
38(r)	1.9	153.3	9.8	25.9
38(s)	5.3	190.3	26.7	--
38(t)	0.7	287.9	7.4	--
38(u)	1.0	170.7	2.9	2.6
38(v)	1.7	84.5	8.1	--
38(w)	4.0	--	--	--
38(x)	4.1	--	--	--
38(y)	0.5	28.3	7.9	--
38(z)	0.6	--	--	--
38(aa)	2.5	--	--	--
38(ab)	1.4	317.3	10.9	--
38(ac)	0.4	--	--	--
38(ad)	2.2	214.1	10.9	--
38(ae)	1.2	--	--	--
38(af)	2.6	63.3	4.5	--
38(ag)	0.6	--	--	--
38(ah)	2.3	350.1	10.6	--
38(ai)	1.6	91.7	11.1	--
38(aj)	2.1	340.5	9.6	--
38(ak)	1.2	--	--	--
38(al)	7.2	--	--	--
38(am)	6.2	--	--	--
38(an)	3.8	81.8	8.2	--

试验化合物 实施例号	对于细胞因子释放的抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	PBMCs			HT29 细胞
	IL-8	IL-2	IFN γ	IL-8
38(ao)	2.7	219.4	15.7	—
38(sp)	4.5	—	—	—
39	31.4	—	—	—
40	2.7	179.2	5.2	3.0
41	2.0	184.2	6.9	2.2
42	4.3	—	—	2.0
43	1.4	30.4	2.8	3.7
44	1.3	28.3	2.3	5.2
45	1.2	36.4	5.2	8.0
46	0.8	47.3	2.8	2.8
47	2.2	57.1	3.0	26.1
48	0.4	115.9	3.7	—
49	0.8	91.0	5.7	—
50	1.2	30.1	0.9	—
51	1.3	100.7	5.2	—
52	2.8	43.5	5.5	—
53	1.1	52.5	6.0	—
54	1.5	37.9	3.7	—
55	0.6	31.2	6.2	—
56	1.2	234.2	9.5	—
57	1.1	92.9	7.8	—
58	1.4	586.9	3.2	—
59	1.7	55.6	2.9	—
60	2.4	101.3	7.0	—
61	1.9	7.8	1.6	—
62	2.4	24.9	4.8	—
63	2.5	17.5	7.7	—
64	2.6	62.7	13.3	—
65	4.3	31.3	7.6	—
66	2.2	60.9	7.7	—
67	5.6	—	—	—
68	3.8	40.6	8.0	—
69	2.3	75.7	7.6	—

试验化合物 实施例号	对于细胞因子释放的抑制的 IC ₅₀ 值(nM)			
	PBMCs			HT29 细胞
	IL-8	IL-2	IFN γ	IL-8
70	2.3	98.1	11.1	--
71	3.4	33.7	7.2	--
72	2.1	156.1	7.5	--
73	1.5	60.1	6.3	--
74	1.6	--	--	--
75	1.6	115.3	3.0	--
76	41.5	--	--	--
77	0.9	18.9	2.3	--
78	23.0	--	--	--
79(a)	5.1	--	--	--
79(b)	7.4	--	--	--
79(c)	7.0	--	--	--
79(d)	3.9	624.3	14.6	--
79(e)	4.1	51.9	6.9	--
79(f)	3.9	--	--	--
79(g)	5.3	--	--	--
79(h)	16.4	--	--	--
79(i)	12.2	--	--	--
79(j)	13.3	--	--	--
79(k)	7.0	--	--	--
79(l)	22.5	--	--	--
79(m)	1.8	--	--	--
80	4.5	415.4	6.6	--
81	0.4	--	--	--
82	1.7	--	--	--
83	1.5	--	--	--
84	1.8	--	--	--

表2: 在PBMC和HT29细胞中的细胞测定的结果(其方案描述于上文的测定法(b)至(d))。

[0449] 如下文表3a中所示, 在上文测定法(g) (其在PBMC中测量对细胞分裂(有丝分裂)的影响)中, 本发明的实施例化合物在很大程度上具有比参比化合物(*N*-(4-(4-(3-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺)显著更低的活性。

试验化合物 参比化合物	在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, %有丝分裂抑制 87.8 ^a
1	NT
2	58.9
3	29.4
4	NT
5	NT
6	52.4
7	NT
8	58.1
9	50.8
10	39.3
11	61.0
12	23.2
13	13.9
14	51.9
15(a)	56.8
15(b)	NT
15(c)	NT
15(d)	NT
15(e)	NT
15(f)	NT
15(g)	NT
15(h)	NT
15(i)	NT
15(j)	NT
15(k)	NT
15(l)	NT
15(m)	NT
15(n)	NT
15(o)	NT
15(p)	NT
15(q)	12.9
15(r)	NT
15(s)	NT
15(t)	NT

试验化合物	在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, %有丝分裂抑制
15(u)	NT
15(v)	NT
15(w)	NT
15(x)	18.4
15(y)	NT
15(z)	NT
15(aa)	98.1
15(ab)	NT
15(ac)	NT
15(ad)	31.0
15(ae)	NT
15(af)	NT
15(ag)	NT
15(ah)	NT
15(ai)	NT
15(aj)	NT
15(ak)	NT
15(al)	NT
15(am)	NT
15(an)	50.3
15(ao)	NT
15(ap)	NT
15(aq)	NT
15(ar)	NT
16	43.3
17	41.3
18	NT
19	36.9
20	55.0
21	NT
22	NT
23	NT
24	37.9
25	24.5
26	NT

试验化合物	在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, %有丝分裂抑制
27	52.0
28	54.4
29	49.4
30	48.7
31	NT
32	NT
33	31.3
34	81.1
35	50.6
36	86.6
37	43.2
38(a)	86.2
38(b1)	NT
38(b2)	NT
38(c)	90.2
38(d)	28.1
38(e)	41.6
38(f)	37.8
38(g)	28.8
38(h)	30.3
38(i)	NT
38(j)	NT
38(k)	70.5
38(l)	NT
38(m)	77.4
38(n)	66.1
38(o)	83.2
38(p)	NT
38(q)	82.1
38(r)	56.1
38(s)	NT
38(t)	77.3
38(u)	72.2
38(v)	NT
38(w)	23.9

试验化合物	在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, %有丝分裂抑制
38(x)	35.0
38(y)	65.7
38(z)	NT
38(aa)	NT
38(ab)	30.7
38(ac)	NT
38(ad)	14.5
38(ae)	NT
38(af)	89.3
38(ag)	NT
38(ah)	6.7
38(ai)	67.6
38(aj)	-1.0
38(ak)	NT
38(al)	NT
38(am)	NT
38(an)	30.1
38(ao)	78.0
38(ap)	NT
39	NT
40	44.3
41	36.0
42	29.9
43	62.1
44	42.8
45	49.6
46	45.8
47	30.1
48	35.6
49	43.9
50	57.7
51	28.0
52	46.8
53	22.3
54	51.9

试验化合物	在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, %有丝分裂抑制
55	51.7
56	17.6
57	50.6
58	2.9
59	30.9
60	47.5
61	68.7
62	54.1
63	45.1
64	32.4
65	8.7
66	46.4
67	NT
68	-0.6
69	8.9
70	62.8
71	48.3
72	36.8
73	19.8
74	NT
75	13.9
76	NT
77	58.7
78	NT
79(a)	NT
79(b)	NT
79(c)	NT
79(d)	19.9
79(e)	72.4
79(f)	NT
79(g)	NT
79(h)	NT
79(i)	NT
79(j)	NT
79(k)	NT

试验化合物	在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时, %有丝分裂抑制
79(l)	NT
79(m)	NT
80	NT
81	NT
82	NT
83	NT
84	NT

[0450] 表3a:在PBMC中实施例化合物对细胞分裂的影响(NT = 未测试)

^a 参见例如,WO 2013/050757中报告的值。

[0451] 如下文表3b中所示,当在上文测定法(m)中研究时,本发明的实施例化合物未引起任何实质的 β -联蛋白诱导。因此,发现这些化合物增加 β -联蛋白的细胞浓度的潜力是阴性的,因为它们在各种测试浓度下的诱导效果显著低于1 $\mu\text{g/mL}$ 的参比化合物产生的效果。

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
参比化合物	100	NT	NT
1	NT	NT	NT
2	4.0	32.5	31.5
3	5.7	9.7	7.3
4	NT	NT	NT
5	NT	NT	NT
6	1.0	29.0	65.0
7	NT	NT	NT
8	2.5	22.5	26.5
9	4.5	5.5	0.0
10	-2.5	-6.0	-4.0
11	5.0	19.7	27.3
12	-0.5	5.0	6.0
13	-4.0	6.5	9.5
14	-0.5	22.0	25.5

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
15(a)	-4.0	-5.0	-3.0
15(b)	NT	NT	NT
15(c)	5.5	36.0	33.0
15(d)	11.0	92.0	31.0
15(e)	2.0	20.5	32.5
15(f)	NT	NT	NT
15(g)	15.0	94.0	94.0
15(h)	NT	NT	NT
15(i)	NT	NT	NT
15(j)	NT	NT	NT
15(k)	NT	NT	NT
15(l)	NT	NT	NT
15(m)	-3.0	5.0	5.0
15(n)	NT	NT	NT
15(o)	NT	NT	NT
15(p)	NT	NT	NT
15(q)	5.0	9.5	2.5
15(r)	NT	NT	NT
15(s)	NT	NT	NT
15(t)	NT	NT	NT
15(u)	NT	NT	NT
15(v)	NT	NT	NT
15(w)	NT	NT	NT
15(x)	7.0	4.0	4.0
15(y)	NT	NT	NT
15(z)	NT	NT	NT
15(aa)	50.5	58.5	49.5
15(ab)	NT	NT	NT
15(ac)	NT	NT	NT
15(ad)	12.0	36.0	49.0
15(ae)	NT	NT	NT
15(af)	-2.0	13.0	32.0
15(ag)	NT	NT	NT

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
15(ah)	NT	NT	NT
15(ai)	NT	NT	NT
15(aj)	NT	NT	NT
15(ak)	NT	NT	NT
15(al)	NT	NT	NT
15(am)	NT	NT	NT
15(an)	1.5	11.5	13.5
15(ao)	NT	NT	NT
15(ap)	NT	NT	NT
15(aq)	NT	NT	NT
15(ar)	NT	NT	NT
16	0.0	-3.0	-6.5
17	-2.0	-7.0	-5.5
18	6.5	35.5	39.0
19	2.5	9.0	13.0
20	2.5	20.5	16.5
21	NT	NT	NT
22	NT	NT	NT
23	NT	NT	NT
24	-3.0	13.0	16.5
25	1.0	8.0	17.5
26	NT	NT	NT
27	5.7	13.0	13.3
28	3.0	6.7	11.3
29	6.5	9.0	45.0
30	6.5	23.5	1.0
31	NT	NT	NT
32	NT	NT	NT
33	-1.0	3.5	9.5
34	2.0	28.5	23.0
35	5.5	16.5	23.5
36	17.5	84.5	27.5
37	2.0	15.5	25.5

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
38(a)	5.0	10.7	19.0
38(b1)	NT	NT	NT
38(b2)	NT	NT	NT
38(c)	3.5	16.0	28.5
38(d)	2.5	19.5	30.0
38(e)	2.0	30.5	32.5
38(f)	2.0	3.3	8.3
38(g)	4.5	24.5	38.0
38(h)	1.5	4.0	6.0
38(i)	NT	NT	NT
38(j)	NT	NT	NT
38(k)	10.5	39.5	52.0
38(l)	NT	NT	NT
38(m)	3.0	23.0	37.0
38(n)	2.0	21.0	23.5
38(o)	13.0	38.0	35.0
38(p)	NT	NT	NT
38(q)	11.5	41.5	57.5
38(r)	NT	NT	NT
38(s)	NT	NT	NT
38(t)	NT	NT	NT
38(u)	NT	NT	NT
38(v)	NT	NT	NT
38(w)	NT	NT	NT
38(x)	NT	NT	NT
38(y)	NT	NT	NT
38(z)	NT	NT	NT
38(aa)	NT	NT	NT
38(ab)	NT	NT	NT
38(ac)	NT	NT	NT
38(ad)	NT	NT	NT
38(ae)	NT	NT	NT
38(af)	NT	NT	NT

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
38(ag)	NT	NT	NT
38(ah)	NT	NT	NT
38(ai)	NT	NT	NT
38(aj)	NT	NT	NT
38(ak)	NT	NT	NT
38(al)	NT	NT	NT
38(am)	NT	NT	NT
38(an)	NT	NT	NT
38(ao)	NT	NT	NT
38(ap)	NT	NT	NT
39	NT	NT	NT
40	-2.0	-2.0	-0.5
41	-1.0	-1.5	1.5
42	-5.0	12.0	20.5
43	7.5	19.5	20.5
44	5.0	8.0	11.0
45	NT	NT	NT
46	NT	NT	NT
47	NT	NT	NT
48	NT	NT	NT
49	NT	NT	NT
50	NT	NT	NT
51	NT	NT	NT
52	NT	NT	NT
53	NT	NT	NT
54	NT	NT	NT
55	NT	NT	NT
56	NT	NT	NT
57	NT	NT	NT
58	NT	NT	NT
59	NT	NT	NT
60	NT	NT	NT
61	NT	NT	NT

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
62	NT	NT	NT
63	NT	NT	NT
64	NT	NT	NT
65	NT	NT	NT
66	NT	NT	NT
67	NT	NT	NT
68	NT	NT	NT
69	NT	NT	NT
70	NT	NT	NT
71	NT	NT	NT
72	NT	NT	NT
73	NT	NT	NT
74	NT	NT	NT
75	NT	NT	NT
76	NT	NT	NT
77	NT	NT	NT
78	NT	NT	NT
79(a)	NT	NT	NT
79(b)	NT	NT	NT
79(c)	NT	NT	NT
79(d)	NT	NT	NT
79(e)	NT	NT	NT
79(f)	NT	NT	NT
79(g)	NT	NT	NT
79(h)	NT	NT	NT
79(i)	NT	NT	NT
79(j)	NT	NT	NT
79(k)	NT	NT	NT
79(l)	NT	NT	NT
79(m)	NT	NT	NT
80	NT	NT	NT
81	NT	NT	NT
82	NT	NT	NT

试验化合物	% β -联蛋白诱导		
	试验化合物的浓度		
	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
83	NT	NT	NT
84	NT	NT	NT

[0452] 表3b: 实施例化合物对 β -联蛋白诱导的影响, 表示为相对于参比化合物的百分比 (NT = 未测试) (其方案描述于上文测定法(m))。

[0453] 如下表4所示, 实施例9、13、14和30的化合物还在经2天进行的上述体内测定法(iv)中进行筛选, 其利用自微乳化药物递送系统(SMEDDS)作为溶媒, 其包含一种或多种油、表面活性剂、溶剂和共表面活性剂的确定混合物。组织病理分析揭示, 实施例9、13、14和30的化合物在该体内结肠炎症模型中显示显著活性。具体而言, 与溶媒对照相比, 实施例9、13和30的化合物, 当以5 mg/kg口服给予时, 显示溃疡级别和上皮修复的显著改善。此外, 实施例9、13、14和30的化合物在网状区和固有层区中产生炎性细胞浸润的显著降低。

实验号	处理组	TNBS		
		N	溃疡级别	LP 炎症
1	无疾病	1	0.2 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.2
1	TNBS + 溶媒	1	4.3 $\pm$ 0.2	4.6 $\pm$ 0.1
1	TNBS + 实施例9 (5 mg/kg)	1	3.6 $\pm$ 0.3	2.9 $\pm$ 0.3
2	无疾病	6	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.2
2	TNBS + 溶媒	24	4.0 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.1
2	TNBS + 实施例13 (5 mg/kg)	12	2.6 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.5
2	TNBS + 实施例14 (5 mg/kg)	12	3.5 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 0.2
3	无疾病	6	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.2
3	TNBS + 溶媒	24	4.0 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.2
3	TNBS + 实施例30 (5 mg/kg)	12	3.1 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.4

[0454] 表4: 实施例化合物对小鼠中TNBS-诱导的结肠炎的影响。

[0455] 如下表5中所示, 实施例37的化合物显著降低在用玻璃体内内毒素LPS处理的大鼠的眼睛的前段和后段两者中细胞因子水平(参见上文测定法(vi))。

处理	n	IL-1 β (pg/mL) 前段组织	IL-1 β (pg/mL) 后段组织	细胞计数
无疾病	5	8.2 $\pm$ 3.5	33.3 $\pm$ 19.0	2.4 $\pm$ 0.4
溶媒对照	8	1404.3 $\pm$ 238.4	777.3 $\pm$ 135.3	75.6 $\pm$ 16.5
地塞米松(1 mg/mL)	8	313.9 $\pm$ 109.6	215.2 $\pm$ 88.5	30.1 $\pm$ 6.4
实施例 37 (1 mg/mL)	8	330.4 $\pm$ 94.2	285.8 $\pm$ 96.4	32.6 $\pm$ 9.5
实施例 37 (0.1 mg/mL)	8	480.1 $\pm$ 113.7	319.6 $\pm$ 64.8	39.1 $\pm$ 7.1

[0456] 表5:实施例37的化合物对LPS-刺激的大鼠的眼睛中细胞因子水平和细胞计数的影响。

[0457] 附加研究概述

在禁食状态模拟的结肠液(FaSSCoF)中溶解度测定

在pH 6.5下,本发明的化合物在FaSSCoF中的溶解度使用之前报道的程序(Vertzoni, M.,等 *Pharm. Res.* 2010, 27, 2187-2196)的改良来测定。替换用于原始程序的胆盐提取物(所述提取物不再可用),改良的程序使用牛磺氯酸钠(0.15 g)、甘胆酸(0.15 g)、熊去氧胆酸(0.05 g)、胆酸(0.05 g)和甘去氧胆酸(0.05 g)的混合物。这五种胆酸用研钵和杵一起研磨,以产生精细的白色粉末,其掺入至FaSSCoF,如下文所述。

[0458] FaSSCoF介质:将三(羟基甲基)氨基甲烷(Tris; 0.275 g)和马来酸(0.44 g)溶于水(35 mL),得到溶液,其pH通过用0.5M NaOH (约12 mL)处理调整至6.5。然后用水将溶液补足至50 mL。将该Tris/马来酸盐缓冲溶液的一部分(约25 mL)加入至0.5 L圆底烧瓶,然后用0.00565 g的上述胆酸混合物处理。加入磷脂酰胆碱(0.0111 g)的DCM溶液(0.15 mL)和棕榈酸(0.0013 g)的DCM溶液(0.15 mL),然后将有机溶剂在减压下在40℃蒸发,直到得到澄清溶液,无可感觉的DCM气味。通过加入剩余的Tris/马来酸盐缓冲液,将蒸发溶液的体积调整至50 mL,然后加入BSA (0.115 g),然后通过轻轻搅动溶解。

[0459] 溶解度测定:将试验化合物悬浮于pH 6.5 FaSSCoF介质,以得到约6 mg/mL的最大终浓度。将悬浮液在25℃平衡24 h,然后通过玻璃纤维C滤器过滤。然后适当地稀释滤液用于注射,和通过HPLC相对于标准品进行量化。注射不同体积的标准品,稀释和未稀释的样品溶液,并且使用通过在与标准品注射的主峰相同保留时间下发现的峰的积分测定的峰面积,计算溶解度。

[0460] 如下表6所示,实施例72、73、77和84的化合物显示在pH 6.5下在超过0.01 mg/mL时在FaSSCoF介质中的溶解度。

试验化合物 实施例号	pH 6.5 FaSSCoF 溶解度(mg/mL)	
	第一次运行	第二次运行
72	0.0107	0.0112
73	0.0152	0.0166
77	0.0123	0.0130
84	0.015	0.016

[0461] 表6:在FaSSCoF中在pH 6.5下对于实施例72、73、77和84测量的溶解度。

[0462] 缩写表

AcOH	冰乙酸
aq	水性
5-ASA	5-氨基水杨酸
ATP	腺苷-5'-三磷酸
BALF	支气管肺泡灌洗液
BID	一日两次
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联苯
BOP	(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氧基)磷六氟磷酸盐
br	峰宽
BrdU	5-溴-2'-脱氧基尿苷
BSA	牛血清白蛋白
CatCart®	催化柱
CDI	1,1'-羰基-二咪唑
COPD	慢性阻塞性肺病
d	二重峰
dba	二苯亚甲基丙酮

DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCC	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMEM	Dulbecco 氏改良的 eagle 培养基
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
DPPA	联苯基磷酰基叠氮化物
d-U937 cells	PMA 分化型 U-937 细胞
EDTA	乙二胺四乙酸
ELISA	酶联免疫吸附测定法
(ES ⁻)	电喷射电离, 负模式
(ES ⁺)	电喷射电离, 正模式
Et	乙基
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FACS	荧光激活的细胞分选
FaSSCoF	禁食状态模拟的结肠液
FBS	胎牛血清
FCS	胎牛血清
fMLP	甲酰基-甲硫氨酰基-亮氨酸基-苯丙氨酸
FRET	荧光共振能量转移
GSK3α	糖原合酶激酶 3α
HATU	2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HBEc	原代人支气管上皮细胞
HBSS	Hank 氏平衡盐溶液
HPLC	高效液相色谱
HPMC	羧基丙基甲基纤维素
h 或 hr	小时
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HOBt	羧基苯并三唑
HRP	辣根过氧化物酶
HRV	人鼻病毒

ICAM-1	胞间粘连分子 1
IFN γ	干扰素- γ
IL	白介素
IPA	异丙醇
iPrOAc	乙酸异丙酯
JNK	c-Jun N-端激酶
LC	液相色谱
Lck	淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶
LPS	脂多糖
m	多重峰
(M+H) ⁺	质子化分子离子
MAPK	促分裂原活化蛋白激酶
MAPKAP-K2	促分裂原活化蛋白激酶-激活的蛋白激酶-2
mCPBA	间-氯过苯甲酸
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MHz	兆赫
min 或 mins	分钟
MMAD	总气体动力学中位数直径
MOI	多重性感染
MPO	髓过氧化物酶
MTT	3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-联苯基溴化四唑鎓
MS	质谱
m/z	质荷比
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振(光谱法)
OD	光密度
PBMC	外周血单核细胞
PBS	磷酸缓冲盐水
Ph	苯基
PHA	植物凝集素
PMA	叶啉醇肉豆蔻酸乙酸酯
p-TsOH 或 pTSA	4-甲基苯磺酸(对甲苯磺酸)
PyBOP	(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷并六氟磷酸盐
q	四重峰
rt 或 RT	室温

RP HPLC	反相高效液相色谱
rpm	转数/分钟
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RSV	呼吸道合胞病毒
s	单峰
sat 或 satd	饱和
SCID	严重联合免疫缺陷病
SCX	固体支持的阳离子交换(树脂)
SDS	十二烷基硫酸钠
S _N Ar	亲核芳族取代
Syk	脾酪氨酸激酶
t	三重峰
T3P	1-丙烷膦酸环酐
TBAF	四丁基氟化铵
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TCID ₅₀	50%组织培养感染剂量
TEA	三乙胺
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸
TGFβ	转化生长因子β
TIPS	三异丙基甲硅烷基
TMB	3,3',5,5'-四甲基联苯胺
TMS-Cl	三甲基甲硅烷基氯
TNBS	2,4,6-三硝基苯磺酸
TNFα	肿瘤坏死因子α
UV	紫外

前缀 *n* - 、*s* - 、*i* - 、*t* - 和 *tert* - 具有其通常的含义: 正、仲、异和叔。