



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102341384 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 12

(21) 申请号 200980156757. 7

(22) 申请日 2009. 12. 11

(30) 优先权数据

0822609. 4 2008. 12. 11 GB

61/166, 594 2009. 04. 03 US

0912470. 2 2009. 07. 17 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2009/051703 2009. 12. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/067131 EN 2010. 06. 17

(73) 专利权人 瑞斯比维特有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 伊藤一洋 P·斯特隆

W·G·拉佩波特 P·J·默里

J·金-昂德伍德 J·G·威廉斯

S·T·奥尼安斯 S·C·赫斯特

D·M·A·塔代 C·E·沙朗

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 艾尼瓦尔

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03/072569 A1, 2003. 09. 04, 说明书第 1 页第 2 段, 第 11 页倒数第 1 段到第 23 页倒数第 2 段, 第 24 页倒数第 2 个化合物, 第 38 页第 2 段, 第 42 页第 1-2 段.

审查员 刘广宇

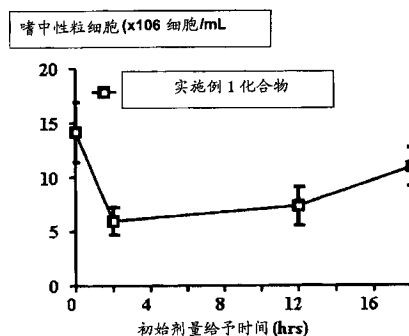
权利要求书6页 说明书99页 附图4页

(54) 发明名称

P38MAP 激酶抑制剂

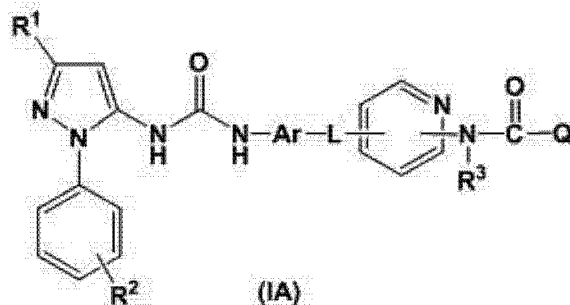
(57) 摘要

本公开涉及式 (I) 化合物: 它们是 p38 促分裂原活化蛋白激酶、特别是其 α 和 γ 激酶亚型的抑制剂, 及其在治疗中的用途, 包括在药物组合中的用途, 尤其是在治疗炎症性疾病包括肺部的炎症性疾病 (例如 COPD) 中的用途。



在 LPS-诱导的嗜中性粒细胞积聚的小鼠中, 实施例 1 化合物的初始剂量给予时间针对 BALF 中的嗜中性粒细胞数的作用

1. 一种式 (IA) 的化合物：



其中 R^1 为任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 为 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 为 H；

Ar 为萘基或苯基环，二者中的任何一个可任选被一个或多个基团取代，所述基团独立选自： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基；

L 选自 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OC(CH_3)_2CH_2-$ 和 $-OCH_2C(CH_3)_2-$ ；

Q 选自：

a) 饱和的支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链，其中至少一个碳被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换，其中所述链任选被一个或多个基团取代，所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基，

各芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基带有 0-3 个取代基，所述取代基选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基，

前提条件是直接与 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基连接的原子不是氧或硫原子；和

b) C_{0-8} 烷基 - 杂环，所述杂环基包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子，并且其任选被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O)NC₀₋₆ 烷基 C_{0-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{0-6} 杂烷基；且

p 为 0、1 或 2；

q 为 0、1 或 2；

其中，芳基是苯基或萘基；杂芳基是 6-10 元芳族单环或双环环系，其中至少一个环是包含 1 至 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的芳族核；并且杂环基是包含一个或多个独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和的非芳族环，其中任选所述环中的一个或两个碳带有氧代取代基；

其中所述式 (I) 化合物不是 *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)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺；

或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (IA) 化合物，其中 Ar 为萘基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (IA) 化合物，其中 R^1 为叔丁基。

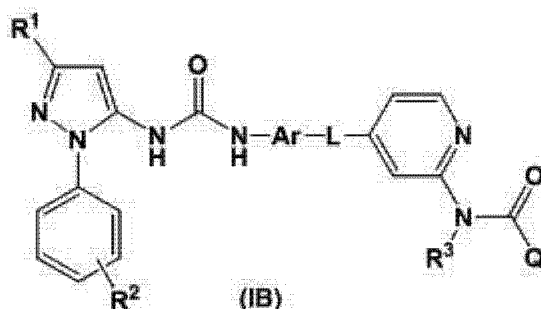
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (IA) 化合物, 其中 R^2 为甲基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (IA) 化合物, 其中 R^2 是在对位上。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (IA) 化合物, 其中 $NR^3C(O)Q$ 选自: $-NR^3C(O)CH_2OC_{1-6}$ 烷基、 $-NR^3C(O)CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NR^3C(O)CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-NR^3C(O)CH_2NHCH_3$ 、 $-NR^3C(O)CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NR^3C(O)CH_2SCH_3$ 、 $-NR^3C(O)NH_2$ 、 $-NR^3C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NR^3C(O)NHC_{1-7}$ 烷基、 $-NR^3C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) C_{1-5} 烷基和 $-NR^3C(O)CHN[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 。

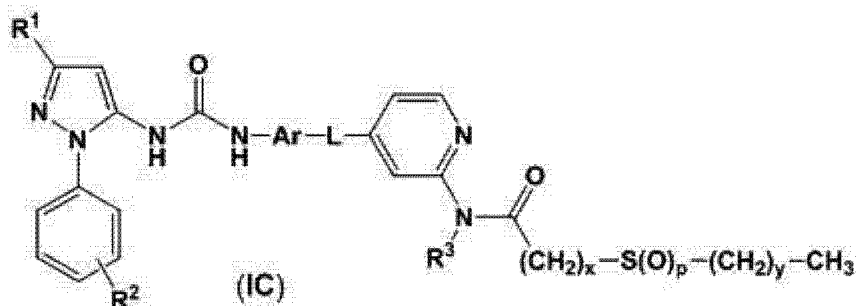
7. 根据权利要求 6 所述的式 (IA) 化合物, 其中 $NR^3C(O)Q$ 选自: $-NHC(O)NHCH_3$; $-NHC(O)CH_2OCH_3$; $-NHC(O)CH_2O(CH_2)_2OCH_3$; $-NHC(O)CH(CH_3)OCH_3$; $-NHC(O)CH_2NHCH_3$; $-NHC(O)CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$; $-NHC(O)CH_2SCH_3$; $-NHC(O)NH_2$; $-NHC(O)CH_2S(O)_2CH_3$; $-NHC(O)N(CH_3)_2$; 和 $-NHC(O)CHN[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 。

8. 根据权利要求 1 所述的式 (IA) 化合物, 其中所述化合物具有式 (IB):



或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其药学上可接受的盐。

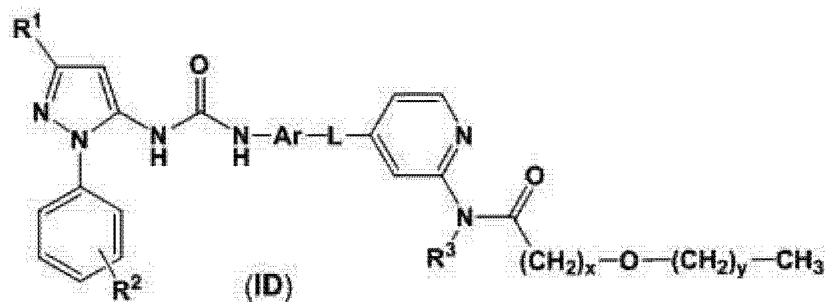
9. 根据权利要求 1 所述的式 (IA) 化合物, 其中所述化合物具有式 (IC):



其中 x 是 1-6 的整数和 y 为 0 或整数 1-5, 前提是 $x+y$ 是 1-6 的整数;

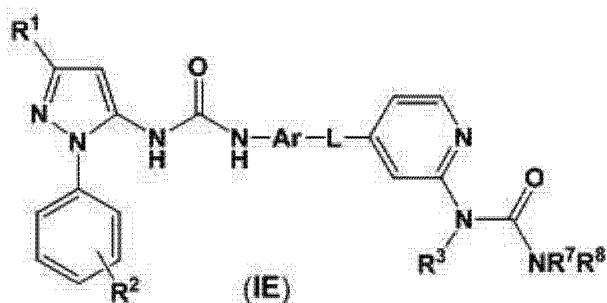
或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 1 所述的式 (IA) 化合物, 其中所述化合物具有式 (ID):



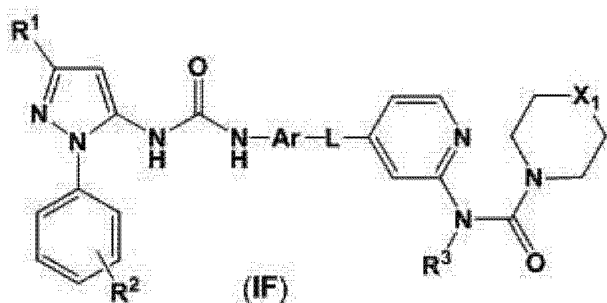
其中 x 是 1-6 的整数和 y 为 0 或整数 1-5, 前提是 $x + y$ 是 1-6 的整数, 或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求 1 所述的式 (IA) 化合物, 其中所述化合物具有式 (IE):



其中 R^7 和 R^8 独立表示氢或 C_{1-9} 饱和的分支或未分支的烷基链, 其一个或多个碳任选被选自 O、N 或 S(O)_p 的杂原子置换;

或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其药学上可接受的盐; 或其中所述化合物具有式 (IF):



其中 X_1 表示 O、CH₂、NH、NCH₃ 或 NCH₂CH₂OCH₃;

或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求 1 所述的式 (IA) 化合物, 其中所述化合物选自:

- 1) 1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基脒基)吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)脒;
- 2) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;
- 3) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;
- 4) (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;
- 5) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;
- 6) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;
- 7) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脒基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺;

8) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

9) (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;

10) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;

11) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

12) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

13) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

14) 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

15) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺;

16) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)丙酰胺;

17) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺;

18) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

19) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酰胺;

20) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;

21) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺;

22) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

23) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺;

24) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;

25) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;

26) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺;

27) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧

基)甲基)吡啶-2-基)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺;

28) *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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙硫基)乙酰胺;

29) *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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)乙酰胺;

30) *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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙硫基)乙酰胺;

31) *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)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基磺酰基)乙酰胺;

32) 2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-*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)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺;

33) 1-(4-((3-甲基脲基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲;

34) *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)甲基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

35) *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)甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

36) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

37) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

38) 1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-(2-(2-(3-甲基脲基)吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)脲;

39) 1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲苯基)-1*H*-吡唑-5-基)-3-(4-(2-(2-脲基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)脲;

40) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

41) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

42) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

43) *N*-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

44) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

45) *N*-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

46) *N*-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

47) *N*-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

48) *N*-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

或其立体异构体、互变异构体或同位素衍生物、或其任一种的药学上可接受的盐。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1-12 中任一项所述的式 (IA) 化合物,以及一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体。

14. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的式 (IA) 化合物在制备用于治疗或预防选自以下的疾病的药物中的用途:

COPD、哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、鼻炎,

结膜炎、变应性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎,

类风湿性关节炎、胰腺炎、恶病质;

在制备用于治疗或预防继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的炎症关节的药物中的用途;或者

在制备用于抑制包括非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑素瘤的肿瘤的生长和转移的药物中的用途。

15. 根据权利要求 14 所述的用途,其中所述 COPD 是慢性支气管炎或肺气肿。

16. 根据权利要求 14 所述的用途,其中所述哮喘是儿科哮喘。

17. 根据权利要求 14 所述的用途,其中所述鼻炎是过敏性鼻炎或鼻窦炎。

18. 根据权利要求 14 所述的用途,其中所述结膜炎是变应性结膜炎。

P38MAP 激酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及用作 p38 促分裂原活化蛋白激酶的抑制剂（本文中称为 p38MAP 激酶抑制剂）、特别是其 α 和 γ 激酶亚型的抑制剂的化合物及其在治疗中的用途，包括在联合用药中的用途，尤其是在治疗炎症性疾病包括肺的炎症性疾病（例如 COPD）中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 已经鉴定出四种 p38MAPK 同等型 (isoforms)（分别是 α 、 β 、 γ 和 δ ），每种都显示出组织特异性表达模式。p38MAPK α 和 β 同等型在全身广泛表达，并存在于许多不同的细胞类型中。p38MAPK α 和 β 同等型可被某些已知的小分子 p38MAPK 抑制剂所抑制。化合物的较早产生具有高毒性，这是由于这些同等型的遍在表达模式和这类化合物的离靶效应 (off-target effects) 所致。最近，人们改进了抑制剂使得对 p38MAPK α 和 β 同等型具有高选择性并且具有更宽的安全范围。

[0004] 关于 p38MAPK γ 和 δ 同等型知道得很少。这些同等型是在特定的组织/细胞中表达（与 p38 α 和 p38 β 同等型不同）。p38MAPK- δ 同等型更多在胰腺、睾丸、肺、小肠和肾脏中表达。它在巨噬细胞中也很丰富 (Smith, S. J. (2006) Br. J. Pharmacol. 149 :393-404) 并在嗜中性粒细胞、CD4+T 细胞和内皮细胞中可检测到 (www.genecard.org, Karin, K. (1999) J. Immunol.)。关于 p38MAPK γ 的表达知道得非常少，但它更多在脑、骨骼肌和心脏以及在淋巴细胞和巨噬细胞中表达 (www.genecard.org)。

[0005] p38MAPK- γ 和 MAPK- δ 的选择性小分子抑制剂目前无法利用，但是已经知道有一种现有的化合物，BIRB 796 具有泛同等型 (pan-isoform) 抑制活性。p38 γ 和 p38 δ 抑制要在高于抑制 p38 α 和 p38 β 所需要的化合物浓度下才能观察到 (Kuma, Y. (2005) J. Biol. Chem. 280 :19472-19479)。BIRB 796 也通过上游激酶 MKK6 或 MKK4 削弱了 p38MAPKs 或 JNKs 的磷酸化作用。Kuma 论述了由抑制剂与 MAPK 的结合所引起的构象变化可影响其对于上游激活物的磷酸化位点和停靠位点两者的结构，从而削弱 p38MAPKs 或 JNKs 的磷酸化作用的可能性。

[0006] 一般认为，p38MAP 激酶在参与引发和维持人类疾病（例如在严重哮喘和 COPD 中）的慢性、持久性炎症的许多信号传导途径中起决定性的作用。目前已有大量的文献证明了 p38MAP 激酶可被多种促炎细胞因子所活化，并且其活化导致了更多促炎细胞因子的募集和释放。实际上，来自一些临床研究的数据证明了在用 p38MAP 激酶抑制剂治疗期间的患者中疾病活动性方面的有益变化。举例来说，Smith, S. J. (2006) Br. J. Pharmacol. 149 :393-404 介绍了 p38MAP 激酶抑制剂对从人 PBMCs 释放的 TNF α （而不是 IL-8）的抑制作用。提出了应用 p38MAP 激酶的抑制剂治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)。已经证明靶向 p38MAPK α/β 的小分子抑制剂在降低从罹患 COPD 的患者（他们一般是皮质类固醇不敏感的）(Smith, S. J. (2006) Br. J. Pharmacol. 149 :393-404) 和体内 (in vivo) 动物模型 (Underwood, D. C. 等 Am. J. Physiol. (2000) 279 :L895-902; Nath, P. 等 (2006) Eur. J. Pharmacol. 544 : 160-167) 获取的细胞和组织中炎症的各种参数中是有效的。Irusen 及其同事们也提示了 p38MAPK α/β 通过降低细胞核的糖皮质激素受体 (GR) 结合亲和性对皮质类固醇不敏感性

的参与可能性 (Irusen, E. 等, (2002) J. Allergy Clin. Immunol., 109 :649-657)。使用多种 p38MAP 激酶抑制剂 (包括 AMG548、BIRB 796、VX702、SCI0469 和 SCI0323) 的临床经验在 Lee 等 (2005) Current Med. Chem. 12, :2979-2994 中已有描述。

[0007] COPD 是一种其基础炎症据报道对吸入皮质类固醇的抗炎作用有相当大抗性的疾病。因此,用于治疗 COPD 的高级策略必将是开发对既具有固有抗炎作用又能增加 COPD 患者肺组织对吸入皮质类固醇的敏感性能力的干预。Mercado 等人最新发表的论文 (2007; American Thoracic Society Abstract A56) 证明了沉默 p38 γ 具有恢复对皮质类固醇敏感性的潜力。因此,应用 p38MAP 激酶抑制剂治疗 COPD 和严重哮喘可能有“两种顶尖的 (two pronged)”益处。

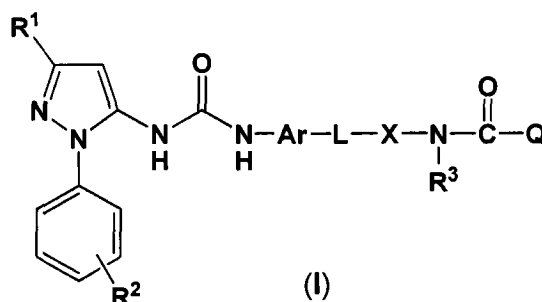
[0008] 然而,妨碍 p38MAP 激酶抑制剂在治疗人类慢性炎症性疾病中的应用的主要障碍一直是在患者中所观察到的毒性。这一直是十分严重的,导致了已进行的许多化合物的临床研发的停滞,包括上面特别提到的所有情况。

[0009] 仍然需要鉴定和开发治疗上可用作 p38MAP 激酶抑制剂的新化合物,它们具有改进的治疗潜力,特别是它们在相关治疗剂量时为更有效、更长效和 / 或更低毒性的。本发明的一个目的是提供抑制具有某种亚型特异性的 p38MAP 激酶的化合物,其显示有良好的抗炎潜力,尤其是适合用于疗法中。

[0010] 发明概述

[0011] 根据本发明,提供式 (I) 化合物:

[0012]



[0013] 其中 R¹ 为任选被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

[0014] R² 为 H 或任选被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

[0015] R³ 为 H、C₁₋₆ 烷基或 C₀₋₃ 烷基 C₃₋₆ 环烷基;

[0016] Ar 为萘基或苯基环,二者中的任何一个可任选被一个或多个基团 (例如 1-3, 如 1、2 或 3 个基团) 取代,所述取代基独立选自: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基;

[0017] L 是饱和或不饱和支链或非支链 C₁₋₈ 亚烷基链,其中一个或多个碳 (例如 1-3 个,如 1、2 或 3 个碳) 任选被 -O- 置换,并且所述链任选被一个或多个 (例如 1-6 个) 卤原子取代;

[0018] X 为 5 或 6 元杂芳基,其含有至少一个氮原子并任选还包括 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子;

[0019] Q 选自:

[0020] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链,其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3 个碳,适宜 1 或 2 个碳,特别是 1 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链任选

被一个或多个基团（例如 1、2 或 3 个基团）取代，所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基，带有 0-3 个取代基的各芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基，所述取代基选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 $S(O)_q C_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基，

[0021] 前提条件是直接与 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基连接的原子不是氧或硫原子；和

[0022] b) C_{0-8} 烷基 - 杂环，所述杂环基包含至少一个（例如 1、2 或 3 个，适宜 1 或 2 个，特别是 1 个杂原子）选自 O、N 和 S 的杂原子，并且其任选被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 $S(O)_q C_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)NC_{0-6}$ 烷基 C_{0-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{0-6}$ 杂烷基；且

[0023] p 为 0、1 或 2；

[0024] q 为 0、1 或 2；

[0025] 或其药学上可接受的盐，包括其所有立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0026] 在一个实施方案中，Q 选自：

[0027] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链，其中至少一个碳（例如 1、2 或 3 个碳，适合地为 1 或 2 个，特别是 1 个）被选自 O、N、 $S(O)_p$ 的杂原子置换，其中所述链任选被一个或多个基团取代，所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基，

[0028] 带有 0-3 个取代基的各芳基、杂芳基或杂环基，所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基，

[0029] 前提条件是直接与 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基连接的原子不是氧或硫原子；和

[0030] b) C_{0-8} 烷基 C_{5-6} 杂环，所述杂环基包含至少一个杂原子（例如 1、2 或 3 个，适合地为 1 或 2 个，特别是 1 个杂原子），所述杂原子选自 O、N 和 S，并且任选被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基。

[0031] 例如，Q 选自：

[0032] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链，其中至少一个碳（例如 1、2 或 3 个碳）被选自 O、N、 $S(O)_p$ 的杂原子置换，其中所述链任选被一个或多个基团取代，所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基，

[0033] 带有 0-3 个取代基的各芳基、杂芳基或杂环基，所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基，

[0034] 前提条件是直接与 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基连接的原子不是氧或硫原子；和

[0035] b) C_{0-8} 烷基 C_{5-6} 杂环，所述杂环基包含至少一个杂原子（例如 1、2 或 3 个，适合地为 1 或 2 个，特别是 1 个杂原子），所述杂原子选自 O、N 和 S，并且任选被一个或两个或三个独立选自以下的基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基，及 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基。

[0036] 附图简述

[0037] 图 1 显示在 LPS- 诱导的嗜中性粒细胞积聚试验中，给予实施例 1 化合物的初始剂量的时间针对 BALF 中所产生的嗜中性粒细胞数的作图。

[0038] 图 2 显示在 LPS- 诱导的嗜中性粒细胞积聚试验中，给予实施例 1 化合物的初始剂

量的时间对所产生的嗜中性粒细胞的%抑制率的作图。

[0039] 图3显示实施例1化合物的剂量对暴露于吸烟小鼠的BAL中活化巨噬细胞数的作用。

[0040] 图4显示实施例1化合物的剂量对暴露于吸烟小鼠的BAL中的嗜中性粒细胞数的作用。

[0041] 图5显示实施例1化合物对用卵清蛋白攻击的卵清蛋白敏化的、副流感病毒接种的豚鼠肺功能的作用。

[0042] 发明详述

[0043] 在一个实施方案中，Q选自：

[0044] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链，其中至少一个碳（例如1、2或3个碳，适合地为1或2个，特别是1个）被选自O、N、S(O)_p的杂原子置换，其中所述链任选被一个或多个基团（例如1、2或3个）取代，所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基，

[0045] 所述芳基、杂芳基或杂环基中的至少一个（例如每个基团）带有取代基 C_{1-4} 一或二-酰基氨基且任选地1或2个另外的取代基独立选自以上针对式(I)化合物的取代基的相关列表；或

[0046] b) C_{0-8} 烷基 C_{5-6} 杂环，所述杂环基包含至少一个杂原子（例如1、2或3个，适合地为1或2个，特别是1个杂原子），所述杂原子选自O、N和S，所述杂环基任选被 C_{1-4} 一或二-酰基氨基取代且任选地1或2个另外的取代基独立选自以上针对式(I)化合物的取代基的相关列表。

[0047] 本文所用的烷基是指直链或支链烷基，例如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、正丁基和叔丁基。在一个实施方案中，烷基是指直链烷基。

[0048] 本文所用的烷氧基是指直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。本文使用的烷氧基也延伸至其中氧原子位于烷基链中的多个实施方案，例如 $-C_{1-3}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基，例如 $-CH_2CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。因此，在一个实施方案中，烷氧基通过碳与分子的其余部分连接。在一个实施方案中，烷氧基通过氧与分子的其余部分连接，例如 $-C_0$ 烷基 OC_{1-6} 烷基。在一个实施方案中，本公开是指直链烷氧基。

[0049] 本文使用的杂烷基意指支链或直链烷基，其中一个或多个（例如1、2或3个）碳被选自N、O或S(O)_q的杂原子置换，其中q代表0、1或2。杂原子可以置换伯、仲或叔碳，也就是说，例如，如果技术上合适的话，SH、OH或NH₂置换CH₃，或NH或O或SO₂置换 $-CH_2-$ ，或N置换 $-CH-$ 或支链碳基团。

[0050] 本文使用的卤代烷基是指具有1-6个卤原子（例如1-5个卤素）的烷基，例如全卤代烷基，特别是全氟烷基，更特别是 $-CF_2CF_3$ 或 CF_3 。

[0051] C_{1-4} 一或二-酰基氨基分别意指 $-NHC(O)C_{1-3}$ 烷基和 $(-NC(O)C_{1-3}烷基)C(O)C_{1-3}烷基$ 。

[0052] C_{1-4} 一或二-烷基氨基分别意指 $-NHC_{1-4}烷基$ 和 $-N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)$ 。

[0053] 本文所用的芳基是指例如具有1-3个环的 C_{6-14} 单环或多环基团，其中至少一个环是芳族的，包括苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4-四氢萘基等，例如苯基和萘基。

[0054] 杂芳基是6-10元芳族单环或双环环系，其中至少一个环是包含一个或多个（例如

1、2、3 或 4 个) 独立选自 O、N 和 S 的杂原子的芳族核。杂芳基的实例包括: 吡咯、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、苯并噻吩、苯并呋喃、或 1,2,3- 三唑和 1,2,4- 三唑。

[0055] 本文使用的杂环基是指包含一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个) 独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和的非芳族环, 任选地, 环中的一个或两个碳可带有氧取代基。本文使用的 C_{5-6} 杂环的定义是指包含一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个) 独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元饱和或部分不饱和非芳族碳环, 其中每个杂原子都置换一个碳原子且任选一个或两个碳可带有氧取代基。当然, 适当的时候, 不用于构成或保留环结构的杂原子的任何化合价可由氢或取代基填补。因此, 适当的时候, 杂环上的取代基(substituents) 可以在碳上或者在杂原子(例如 N) 上。杂环和 C_{5-6} 杂环的实例包括吡咯啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑啉、咪唑啉、吡唑烷、咪唑烷、氧代咪唑烷、二氧戊环、噻唑烷、异噻唑烷、吡喃、二氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、二噁烷、硫代吗啉和氧硫杂环己烷。

[0056] 卤素包括氟、氯、溴或碘, 特别是氟、氯或溴, 尤其是氟或氯。

[0057] 本文所用的氧代是指 $C=O$ 并且通常用 $C(O)$ 表示。

[0058] 本文使用的 C_{3-8} 环烷基意指含有 3-8 个碳原子的饱和或部分不饱和的非芳族环。

[0059] C_{1-10} 烷基包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 或 C_9 以及 C_1 和 C_{10} 。

[0060] C_{0-8} 烷基包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 或 C_7 以及 C_0 和 C_8 。

[0061] 对于饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链(其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳, 适宜 1 或 2 个碳, 特别是 1 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换, 其中所述链任选被一个或多个基团取代, 所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基), 本领域技术人员十分清楚, 如果技术上合适的话, 杂原子可以置换伯、仲或叔碳, 即 CH_3 、 $-CH_2-$ 或 $-CH-$ 或支链碳基团。

[0062] 在本公开的一个实施方案中, 提供式 (I) 化合物, 其中 R^1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基, 特别是叔丁基。

[0063] 在一个实施方案中, R^1 为 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

[0064] 在一个实施方案中, R^2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或叔丁基, 特别是甲基。

[0065] 在一个实施方案中, R^2 为 $-CH_2OH$ 。

[0066] 在一个实施方案中, R^2 是在 2、3 或 4 位(即邻位、间位或对位) 上, 特别是在对 (4) 位上。

[0067] 在一个实施方案中, Ar 为萘基。

[0068] 在一个实施方案中, Ar 不被任选的取代基取代。

[0069] 在一个实施方案中, Ar 被 1 或 2 个基团取代。

[0070] 在一个实施方案中, Ar 为任选被 1 或 2 独立选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基的取代基取代的苯基, 例如甲苯基、二甲苯基、茴香酰基(anisoyl)、二-甲氧基苯或甲氧基-甲基苯。苯环可例如通过碳 1 连在脲的氮上和通过碳 4 连在基团 L 上。在这样一种情况下, 任选的一个或两个选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基的取代基可位于芳族环中任何未被占据的位置上, 例如位于位置 2 或位于位置 3 或位于位置 2 和 3 或位于位置 2 和 6 或位于位置 3 和 5。包括其它可能的区域异构体(regioisomers) 的实施方案也构成了本公开的一个方面。

[0071] 在一个实施方案中, L 为直链连接键, 例如:

[0072] $-(CH_2)_n-$ 其中 n 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8; 或

[0073] $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 其中 n 和 m 独立为 0、1、2、3、4、5、6 或 7, 前提是 $n+m$ 为 0 或 1-7 的整数, 例如其中 n 为 0 和 m 为 1 或 2 或者作为选择, 例如, 其中 n 为 1 或 2 和 m 为 0。

[0074] 在一个实施方案中, L 为 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 或 $-CH_2CH_2O-$ 。

[0075] 在一个实施方案中, L 为支链连接键 $R^aO(CH_2)_m$, 其中 m 为 0 或整数 1、2、3、4 或 5 和 R^a 为 C_{2-7} 支链烷基, 前提是 R^a 中的碳原子数 +m 为 2-7 的整数, 特别是其中 m 为 0, 例如 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)O-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2O-$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2O$, 特别是 $-CH(CH_3)O-$ 。

[0076] 在一个实施方案中, L 为支链连接键 $(CH_2)_nOR^b$, 其中 n 为 0 或整数 1、2、3、4 或 5 和 R^b 为 C_{2-7} 支链烷基, 前提是 R^b 中的碳原子数 +n 为 2-7 的整数, 例如 n 为 0, 例如 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2-$ 、 $-OC(CH_3)_2CH_2-$ 或 $-OCH_2C(CH_3)_2$, 特别是 $-OCH(CH_3)-$ 或 $-OC(CH_3)_2CH_2-$ 。

[0077] 在一个实施方案中, L 为支链连接键 R^aOR^b , 其中 R^a 和 R^b 独立选自 C_{2-7} 支链亚烷基, 前提是 R^a+R^b 中的碳原子数为 4-7 的整数。

[0078] 在一个实施方案中, L 为饱和的未分支的 C_1-C_8 亚烷基链或饱和的分支或未分支的 C_{2-8} 亚烷基链。

[0079] 在一个实施方案中, L 中的至少一个碳被 $-O-$ 置换。

[0080] 在一个实施方案中, L 为 $-O-$ 。

[0081] 本文所用的亚烷基指分支或未分支的碳基 (carbon radicals), 例如亚甲基 ($-CH_2-$) 或其链。在本申请的上下文中, 当烷基为连接键时, 则后者可以与术语亚烷基互换使用。

[0082] 在一个实施方案中, 链 L 包含 1、2 或 3 个独立选自氟、氯和溴的卤原子取代基, 例如亚烷基链可插入一个或两个氯原子或一个或两个氟原子和末端碳原子, 亚烷基链的支链可例如结合 1、2 或 3 个氟原子或 1、2 或 3 个氯原子, 以提供诸如三氟甲基或三氯甲基的基团。

[0083] 在一个实施方案中, 所述链 L 不包含卤原子。

[0084] 在一个实施方案中, R^3 为 H。

[0085] 在一个实施方案中, R^3 为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0086] 在一个实施方案中, R^3 为环丙基。

[0087] 在一个实施方案中, X 选自吡咯、**噁**唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异**噁**唑、**噁**二唑、哒嗪、嘧啶、吡嗪、或 1,2,3- 三唑和 1,2,4- 三唑, 例如吡唑、异**噁**唑、**噁**二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、或 1,2,3- 三唑和 1,2,4- 三唑, 特别是嘧啶、咪唑或吡啶, 和尤其是吡啶或嘧啶, 更具体的是吡啶。

[0088] 在一个实施方案中, 1、2、3 或 4 个碳原子在 Q 的烷基链中被独立选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换。

[0089] 在一个实施方案中, 置换 Q 的烷基链片段 (fragment) 中的碳的杂原子选自 N 和 O。

[0090] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-8} 烷基链或 C_{1-6} 烷基链, 其中至少一个碳被选自 $-O$ 、 $-N$ 、S(O)_p 的杂原子置换。或者, 在这个实施方案中, 烷基链

可以是 C_{2-8} 烷基或 C_{3-6} 烷基, 例如 C_4 烷基或 C_5 烷基。

[0091] 在一个实施方案中, 烷基链中的氮原子直接与片段 $-NR^3C(O)$ 中的羰基键合且另外可以例如是末端氨基。

[0092] 在一个实施方案中, Q 代表 C_{1-6} 烷基 NH_2 或 NH_2 。

[0093] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-6}$ 烷基, 例如 $-NHCH_3$ 或 $-NHCH_2CH_3$ 或 $-NHCH(CH_3)_2$ 。

[0094] 在一个实施方案中, 片段 Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2、3 或 4 个碳, 特别是 1 或 2 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换, 例如以这样一种方式来提供一种稳定的 N-酰基基团 $NR^3C(O)Q$, 其中所述链任选被一个或多个基团取代, 所述基团选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基, 或 C_{3-8} 环烷基, 每个芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基带有 0-3 个取代基, 所述取代基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基。

[0095] 在一个实施方案中, 片段 Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链, 其中至少一个碳 (例如 1、2、3 或 4 个碳, 特别是 1 或 2 个碳) 被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换, 例如以这样一种方式来提供一种稳定的 N-酰基基团 $NR^3C(O)Q$, 其中所述链任选被一个或多个基团取代, 所述基团选自氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基, 每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基和 C_{1-4} 一或二-酰基氨基。

[0096] 在一个实施方案中, 后一链任选被一个或多个选自以下的基团取代: 氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基, 每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、和 C_{1-4} 一或二-烷基氨基。

[0097] 在一个实施方案中, Q 为 C_{1-4} 烷基 $-V-R^4$, 例如 C_{1-3} 烷基 $-V-R^4$, 其中:

[0098] V 为选自 NR^V 、O 或 S(O)_p 的杂原子;

[0099] R^V 代表 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0100] R^4 为 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基, 且 p 如上所定义,

[0101] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子 (包括置换杂原子) 并且所得原子团 (radical) Q 是稳定的基团 (group), 例如 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3CHNHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 或 $-(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0102] 在一个实施方案中, Q 为 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{1-3} \text{ 烷基 } -Z-R^5)_k$, 例如 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{2-3} \text{ 烷基 } -Z-R^5)_k$, 其中:

[0103] V 为选自 N、NH、O 或 S(O)_p 的杂原子, 例如 N 或 NH

[0104] (在 $k = 2$ 的情况下, V 为 N, 或者在 $k = 1$ 的情况下, V 将选自 NH、O 或 S(O)_p, 特别是 NH);

[0105] Z 独立选自 NH、O 或 S(O)_p;

[0106] R^5 为 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0107] k 为整数 1 或 2 (例如 1); 且

[0108] p 如上所定义,

[0109] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子 (包括置换杂原子) 并且所得原子团 Q 为稳定的基团。Q 适宜为 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{1-3}$ 烷基 $-OCH_3$ 例如 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{2-3}$ 烷基 $-OCH_3$

例如 C_{1-3} 烷基 $-V-(CH_2)_2OCH_3$, 特别是 $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 和 $CH_2S(CH_2)_2OCH_3$, 或 $-CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{1-3} \text{ 烷基 } -OCH_3)_k$ (其中 k 代表 2), 例如 C_{1-3} 烷基 $-V-(C_{2-3} \text{ 烷基 } -OCH_3)_k$ 例如 $-CH_2N[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 。

[0110] 在一个实施方案中, Q 为 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{1-2}$ 烷基 $-Z-C_{1-2}$ 烷基 $-Y-R^6$ 或 C_{1-3} 烷基 $-V-C_{2-3}$ 烷基 $-Z-C_{2-3}$ 烷基 $-Y-R^6$, 其中 V 、 Z 和 Y 独立地为选自 NH 、 O 或 $S(O)_p$ 的杂原子,

[0111] R^6 为 H 或甲基, 且

[0112] p 如上所定义,

[0113] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子 (包括置换杂原子) 并且所得原子团 Q 为稳定的基团。 Q 适宜为 $-CH_2V(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, 例如 $-CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-CH_2S(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ 。

[0114] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NR^7R^8$ 且 $-NR^3C(O)Q$ 构成脲, 其中 R^7 和 R^8 独立地代表氢或 C_{1-9} 饱和或不饱和的、支链或非支链的烷基链, 其中一个或多个 (例如 1、2 或 3 个) 碳任选被选自 O 、 N 或 $S(O)_p$ 的杂原子置换。所述链任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: 氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基, 每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基和 C_{1-4} 一或二-酰基氨基, 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子 (包括置换杂原子) 并且所得原子团 Q 为稳定的基团。

[0115] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NR^7R^8$ 且 $-NR^3C(O)Q$ 构成脲, 其中 R^7 和 R^8 独立地代表氢或 C_{1-9} 饱和或不饱和的、支链或非支链的烷基链, 其中一个或多个 (例如 1、2 或 3 个) 碳任选被选自 O 、 N 或 $S(O)_p$ 的杂原子置换。所述链任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: 氧代、卤素、芳基、杂芳基或杂环基, 每个带有 0-3 个取代基的芳基、杂芳基或杂环基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基和 C_{1-4} 一或二-酰基氨基, 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子 (包括置换杂原子) 并且所得原子团 Q 为稳定的基团。

[0116] 在这个脲实施方案中的一个亚实施方案 (sub-embodiment) 中, R^7 代表氢。

[0117] 脲的实例包括其中 R^7 和 R^8 同时为氢且 Q 为 $-NH_2$ 的那些, 或其中 Q 为 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 以提供例如片段 $-NR^3C(O)NH_2$ 或 $-NR^3C(O)NHCH_3$ 或 $-NR^3C(O)N(CH_3)_2$ 的那些。

[0118] 烷基链中含有杂原子的脲的实例包括其中 Q 为 $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 或 $-N[(CH_2)_2OCH_3]_2$ 的那些。在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{2-6}$ 烷基 OC_{1-3} 烷基, 例如 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0119] 含有氧代取代基的脲的实例包括其中 Q 为 $-NHCH_2C(O)NH-C_{2-3}$ 烷基 $-X^1-C_{1-3}$ 烷基的那些, 其中 X^1 为选自 N 、 O 或 $S(O)_p$ 的杂原子, 且 p 如上所定义。后者的实例包括其中 Q 为 $-NHCH_2C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 的那些。因此, 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)NHC_2$ 烷基 OCH_3 例如 $-NHCH_2C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0120] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)R^Q$ (其中 R^Q 选自 OH 或 $-NR'R''$, 其中 R' 为氢或 C_{1-3} 烷基且 R'' 为氢或 C_{1-3} 烷基), 例如 $-NHCH_2C(O)OH$ 、 $-NHCH_2C(O)NH_2$ 或 $-NHCH_2C(O)NHCH_3$, 例如 $-NHCH_2C(O)OH$ 或 $-NHCH_2C(O)NHCH_3$ 。

[0121] 在一个实施方案中, Q 代表 $-NHC_{1-4}$ 烷基 $C(O)OC_{1-3}$ 烷基, 例如 $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ 。

[0122] 在又一个脲亚实施方案中, Q 代表 $-N-R^9C_{1-3}$ 烷基 $-V-(C_{1-3} \text{ 烷基 } -Z-R^{10})_k$, 例如 $-N-R^9C_{2-3}$ 烷基 $-V-(C_{2-3} \text{ 烷基 } -Z-R^{10})_k$, 其中:

[0123] V 代表 N、NH、O、S(O)_p；

[0124] Z 代表 NH、O、S(O)_p；

[0125] k 为整数 1 或 2；

[0126] p 为整数 0、1 或 2；

[0127] R⁹ 代表 H 或 C₁₋₃ 烷基 -V-(C₁₋₃ 烷基 -Z-R¹⁰)_k, 例如 C₂₋₃ 烷基 -V-(C₂₋₃ 烷基 -Z-R¹⁰)_k；
且

[0128] R¹⁰ 为 H 或 C₁₋₃ 烷基, 例如 C₁₋₃ 烷基；

[0129] 前提条件是烷基链的总长度不超过 10 个碳原子（包括置换杂原子）并且所得原子团 Q 为稳定的基团。

[0130] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基（例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基）的芳基取代, 所述取代基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 酰基氨基, 例如饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基（例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基）的芳基取代, 所述取代基独立选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基。在一个实施方案中, 所述芳基是苯基, 例如取代的苯基或未取代的苯基。

[0131] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC₀₋₆ 烷基苯基, 例如 -NH 苯基或 NH 苄基。

[0132] 片段 -NR³C(O)Q(其中 Q 包含取代的苄基) 的实例包括: -NR³C(O)CH₂NHCH₂C₆H₄(OCH₃), 例如 -NHC(O)CH₂NHCH₂C₆H₄(OCH₃), 例如在甲氧基取代基是在邻位、间位或对位上、例如在对位上的情况下。

[0133] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基（例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基）的杂芳基取代, 所述取代基独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基, 例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二 - 酰基氨基, 例如饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换, 其中所述链被带有 0-3 个取代基（例如 1、2 或 3 个, 例如 1 或 2 个取代基）的杂芳基取代, 所述取代基选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₄ 一或二 - 烷基氨基。在一个实施方案中, 所述杂芳基选自噁吩、噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、噁二唑、1,2,3- 三唑或 1,2,4- 三唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪, 且特别是吡啶和嘧啶, 尤其是吡啶。

[0134] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC₁₋₆ 烷基杂芳基, 例如 -NH(CH₂)₃ 咪唑基或 -NHCH₂ 异噁唑, 其中异噁唑是任选取代的, 例如 -NHCH₂ 异噁唑 (CH₃)。

[0135] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC₁₋₄ 烷基 C(O)NHC₁₋₃ 烷基杂芳基, 例如含氮的杂芳基或者含氮和氧的杂芳基, 更具体的是 -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂ 吡啶基, 特别是在吡啶基是通过碳连接的情况下, 例如吡啶 -4- 基或 -NHCH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂ 咪唑基, 特别是在咪唑基是通过氮连接的情况下。

[0136] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链, 其中至少

一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链被带有 0-3 个取代基(例如 1、2 或 3 个,例如 1 或 2 个取代基)的杂环基取代,所述取代基独立选自以上针对式(I)化合物所列举的相关取代基,例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₁₋₄ 一或二-烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二-酰基氨基,例如饱和或不饱和的、支链或非支链的 C₁₋₁₀ 烷基链,其中至少一个碳被选自 O、N 和 S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链被带有 0-3 个取代基(如 1、2 或 3 个,例如 1 或 2 个取代基)的杂环基取代,所述取代基选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₁₋₄ 一或二-烷基氨基。

[0137] 在一个实施方案中,所述杂环基选自包含一个或多个(例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个)独立选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元饱和或部分不饱和的环系,例如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉、1,4-二噁烷、吡咯烷和氧代咪唑烷,例如吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、吗啉和 1,4-二噁烷,特别是哌啶、哌嗪和吗啉。

[0138] 杂环基可以连在 Q 的烷基链上或者通过碳或氮(特别是氮)原子连在 -NR³C(O)- 的羰基上。

[0139] 在一个实施方案中, Q 为 -C₀₋₃ 烷基杂环(例如 -C₀₋₁ 烷基杂环),所述杂环基包含至少一个(例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个杂原子)选自 O、N 和 S 的杂原子,并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式(I)化合物所列举的相关取代基的基团取代:例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二-烷基氨基和 C₁₋₄ 一或二-酰基氨基。

[0140] 在一个实施方案中, Q 为 -C₀ 烷基杂环,例如四氢吡喃基或吡咯烷基或吗啉基或哌嗪基或氧代咪唑啉基(oxoimidazoliny),如 2-氧代咪唑啉基(2-oxoimidazolidinyl)。

[0141] 在其中 Q 为 -C₀ 烷基杂环的一个实施方案中,所述杂环是通过碳连接的,且是例如 C- 连接的四氢吡喃或 C- 连接的哌啶或 C- 连接的吗啉或 C- 连接的哌嗪。

[0142] 在其中 Q 为 -C₀ 烷基杂环的一个实施方案中,含有一个或多个 N 原子的杂环基是通过 N 连接的。这个实施方案提供脲,其中脲氮中的一个被嵌入杂环里面。这个实施方案的实例包括但不限于 N- 连接的吗啉或 N- 连接的哌啶或 N- 连接的哌嗪,所述 N- 连接的哌嗪基任选带有额外的 C- 或 N- 取代基(例如 N- 甲基或 N-CH₂CH₂OCH₃ 基团)。在一个实施方案中, Q 为通过氮连接的杂环基,例如哌啶基(特别是 4- 羟基哌啶基)或哌嗪基(例如 4- 甲基哌嗪基)。

[0143] 在一个实施方案中, Q 代表杂环基,例如含氮杂环基,特别是通过 N 连接的含氮杂环基,例如任选被甲基、尤其是 4- 甲基取代的吗啉基或哌嗪基,或哌啶基。

[0144] 在一个实施方案中, Q 为 -C₁ 烷基杂环,例如四氢吡喃基甲基或 C- 或 N- 连接的哌嗪基甲基,任选带有取代基(例如 C₁₋₆ 烷基取代基例如甲基或 C₁₋₆ 烷氧基取代基例如 -CH₂CH₂OCH₃)。另外的实例包括 C- 或 N- 连接的吡咯烷基甲基,或 C- 或 N- 连接的氧代咪唑啉基甲基(例如 2-氧代咪唑啉基甲基,所述杂环任选带有取代基(例如 N- 甲基或 N-SO₂CH₃)。

[0145] 在一个实施方案中, Q 代表 -NH 杂环基(其中所述杂环基带有 0-3 个选自以上针对式(I)化合物所列举的取代基的相关清单的取代基,例如卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一或二-烷基氨基、-S(O)_qC₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 一或二-酰基氨基、C₀₋₆ 烷基 C(O)C₁₋₆ 烷基或 C₀₋₆ 烷基 C(O)C₁₋₆ 杂烷基),例如在所述环是通过碳连接的情况下,例

如 2- 哌啶基或 3- 哌啶基或 4- 哌啶基,特别是 1- 乙酰基哌啶 -4- 基、1- 甲基哌啶 -4- 基、1-(甲基磺酰基) 哌啶 -4- 基或 1-(2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙酰基) 哌啶 -4- 基。

[0146] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC_{1-6} 烷基杂环基,例如含氮杂环基,特别是通过氮连接的含氮杂环基,例如 $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2$ 吗啉、 $\text{-NH(CH}_2)_3$ 吗啉或 $\text{-NH(CH}_2)_4$ 吗啉。

[0147] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC_{1-6} 烷基 C(O) 杂环基 (其中所述杂环基带有 0-3 个选自以上针对式 (I) 化合物所列举的取代基的相关清单的取代基,例如卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基), 例如含氮杂环基,特别是通过氮连接的含氮杂环基,例如 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-1-}$ 吡咯烷基、 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-1-}$ 哌啶基、 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-4-}$ 吗啉基或 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)}$ 哌嗪基,例如 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)-4-}$ 甲基 -1- 哌嗪基。

[0148] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC_{1-4} 烷基 C(O) NHC_{1-3} 烷基杂环基,例如含氮的杂环基或含氮和 / 或氧的杂环基,例如 $\text{-NHCH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2$ 吗啉基,特别是在吗啉基是通过氮连接的情况下。

[0149] 在一个实施方案中, Q 代表 $\text{-N(C}_{1-3}\text{ 烷基)C}_{1-6}$ 烷基杂环基,例如含氮杂环基,特别是通过氮连接的含氮杂环基,例如 $\text{-N(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 吗啉、 $\text{-N(CH}_3)(\text{CH}_2)_3$ 吗啉或 $\text{-N(CH}_3)(\text{CH}_2)_4$ 吗啉。

[0150] 在一个实施方案中, Q 为 -C_{1-3} 烷基 -G-C_{1-3} 烷基杂环,其中 G 为选自 NH、O 或 S(O)_p 的杂原子,所述杂环基包含至少一个 (例如 1、2 或 3 个,特别是 1 或 2 个杂原子) 选自 O、N 和 S 的杂原子,并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代:例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基和 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基,例如一个或两个或三个基团卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二 - 烷基氨基。Q 适宜为 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 杂环,例如 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 四氢吡喃基;或 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 吗啉基,其中杂环基是通过氮或碳连接的;或 $\text{CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 哌嗪基,其中杂环基是通过氮或碳连接的且任选还带有 C- 或 N- 取代基 (例如 C_{1-6} 烷基取代基例如甲基或 C_{1-6} 烷氧基取代基例如 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$);或 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 吡咯烷基,其中杂环基是通过氮 (nitrogen) 或碳连接的,例如通过氮连接的;或 $\text{-CH}_2\text{G(CH}_2)_2$ 氧代咪唑啉基 (例如 2- 氧代咪唑啉基), 例如通过 N 连接的且任选带有另外的 C- 或 N- 取代基 (例如 N- 甲基或 $\text{N-SO}_2\text{CH}_3$) 的,和其中 G 为 O 或 NH。

[0151] 在一个实施方案中, G 为 O。

[0152] 在一个实施方案中, G 为 NH。

[0153] 在一个实施方案中, Q 为饱和或不饱和的 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳 (例如 1、2 或 3 个碳) 被选自 O、N、 S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链被 C_{3-8} 碳环基取代且所述烷基链任选被一个或多个 (例如 1 或 2 个) 选自氧代和卤素的基团取代。在一个实施方案中,所述 C_{3-8} 碳环基带有一个或多个基团 (例如 1、2 或 3 个基团), 所述基团独立选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二 - 烷基氨基、 C_{1-4} 一或二 - 酰基氨基、 $\text{S(O)}_q\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基。

[0154] 在一个实施方案中, Q 代表 -NHC_{3-6} 环烷基,例如 -NH 环丙基、 -NH 环戊基或 -NH 环己基。

[0155] 在一个实施方案中,所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 $\text{-S(O)}_q\text{C}_{1-6}$ 烷基取代

基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基清单的相关取代基。

[0156] 在一个实施方案中,所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 $-S(O)_q C_{1-6}$ 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基相关清单的取代基。

[0157] 在一个实施方案中,所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个羟基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基相关清单的取代基。

[0158] 在一个实施方案中,所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个羟基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的取代基相关清单的取代基。

[0159] 在一个实施方案中,所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 C_{1-4} 一和 / 或二 - 酰基氨基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0160] 在一个实施方案中,所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 C_{1-4} 一和 / 或二 - 酰基氨基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0161] 在一个实施方案中,所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0162] 在一个实施方案中,所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 杂烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0163] 在一个实施方案中,所述芳基、杂芳基或杂环基带有至少一个 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关清单的取代基。

[0164] 在一个实施方案中,所述 C_{5-6} 杂环带有至少一个 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{1-6}$ 烷基取代基且任选还带有一个或两个独立选自以上针对式 (I) 化合物所定义的相关取代基的取代基。

[0165] 在一个实施方案中, Q 代表四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基 (例如带有一个羟基 (hydroxyl) 取代基的哌啶基)、哌嗪基 (例如带有一个甲基取代基的哌嗪基) 或吡咯烷基 (例如带有一个二甲氨基取代基的吡咯烷基)。所述环可以是通过杂原子 (例如氮) 连接的。或者,所述环可以是通过碳连接的。所述取代基可以例如位于相对于环与分子的其余部分连接的原子对位。

[0166] 在一个实施方案中, Q 的烷基链片段不带有任何任选的取代基。

[0167] 在一个实施方案中,所述烷基链是饱和的。

[0168] 在一个实施方案中,所述烷基链是非支链的。

[0169] 在一个实施方案中, Q 的烷基链片段带有 1、2 或 3 个,例如 1 或 2 个,特别是 1 个任选的取代基。

[0170] 本领域技术人员显而易见的是,如果技术上合适的话,杂原子可以置换伯、仲或叔碳,即 CH_3 、 $-CH_2-$ 或 $-CH-$ 基团。

[0171] 在一个实施方案中, p 为 0 或 2。

[0172] 在一个实施方案中, p 为 1。

[0173] 在一个实施方案中,本公开的化合物包括其中片段 Q 为以下基团的那些化合物:

[0174] $-CH_2OH$;

- [0175] $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,特别是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0176] $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0177] $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0178] $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- [0179] $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
- [0180] $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0181] $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;或
- [0182] $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ 。
- [0183] 在一个实施方案中,本公开的化合物包括其中式 (I) 中的片段 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 由以下基团表示的那些化合物 :
- [0184] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$;
- [0185] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,特别是 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,尤其是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0186] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0187] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
- [0188] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}_{1-3}$ 烷基,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$;
- [0189] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- [0190] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$;
- [0191] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,例如 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- [0192] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
- [0193] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- [0194] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}_{1-3}$ 烷基,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
- [0195] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0196] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
- [0197] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0198] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$;
- [0199] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SOCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SOCH}_3$;
- [0200] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
- [0201] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$;
- [0202] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$;
- [0203] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-9}$ 烷基,例如 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-7}$ 烷基,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$;
- [0204] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{C}_{1-5}$ 烷基,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;或
- [0205] $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,特别是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 。
- [0206] 在一个实施方案中,本公开的化合物包括式 (I) 化合物,其中片段 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{C}_{0-8}$ 烷基杂环基由以下基团表示 :
- [0207] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢吡喃基})$,例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{四氢}-2\text{H}-\text{吡喃}-4-\text{基})$;
- [0208] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吗啉基})$,例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(4-\text{吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})-(3-\text{吗啉基})$;
- [0209] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吡咯烷基})$,例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{吡咯烷}-1-\text{基})$;
- [0210] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪基})$,例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{哌嗪}-1-\text{基})$;
- [0211] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{甲基哌嗪基})$,例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(4-\text{甲基哌嗪}-1-\text{基})$;

[0212] $-\text{NHC}(\text{O})-[(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}]$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-[4-(2-\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪}-1-\text{基}]$;

[0213] $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{氧代咪唑烷基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})-(2-\text{氧代咪唑烷基})$, 特别是 $-\text{NHC}(\text{O})-(2-\text{氧代咪唑烷}-1-\text{基})$;

[0214] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{四氢吡喃基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{四氢}-2\text{H}-\text{吡喃}-4-\text{基})$;

[0215] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(4-\text{吗啉基})$;

[0216] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吡咯烷基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{吡咯烷}-1-\text{基})$;

[0217] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{哌嗪基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{哌嗪}-1-\text{基})$;

[0218] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(\text{甲基哌嗪基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-(4-\text{甲基哌嗪}-1-\text{基})$;

[0219] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[(\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪基}]$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-[4-(2-\text{甲氧基乙基})\text{哌嗪}-1-\text{基}]$;

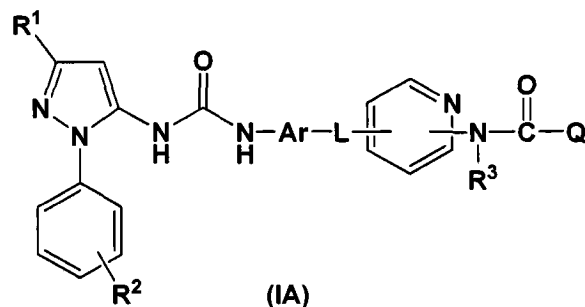
[0220] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(4-\text{吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-(3-\text{吗啉基})$; 和

[0221] $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{吗啉基})$, 例如 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-\text{吗啉基})$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3-\text{吗啉基})$ 。

[0222] 在片段 Q 的一个实施方案中, 所述饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链 (其中至少一个碳被选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子置换) 为选自 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 的连接键。这些片段可任选以芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基 (例如以上对片段 Q 所定义的芳基、杂芳基、杂环基) 封端。

[0223] 在一个实施方案中, 本公开涉及式 (IA) 化合物:

[0224]

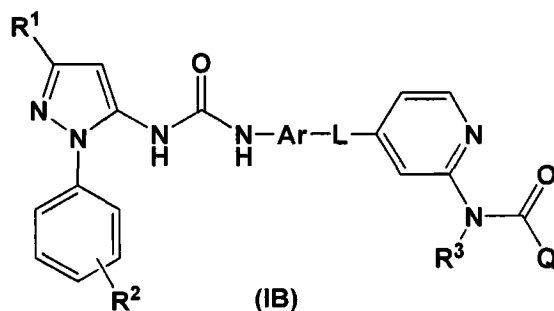


[0225] 其中 R^1 、 R^2 、 Ar 、 L 、 R^3 和 Q 如上所定义。

[0226] 在式 (IA) 化合物的一个实施方案中, 取代基 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{Q}$ 在 2 或 3 位。

[0227] 在又一个实施方案, 本公开涉及式 (IB) 化合物:

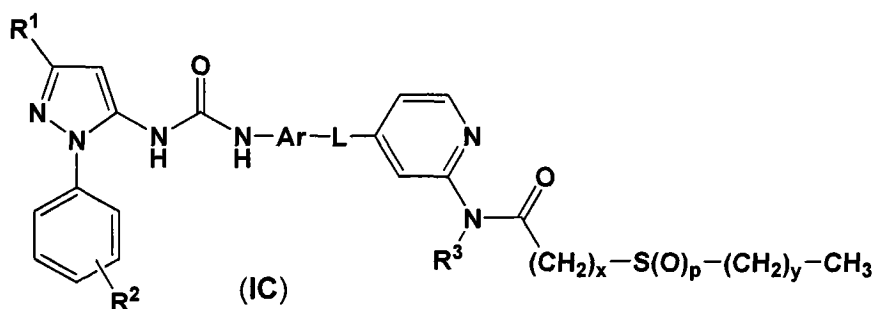
[0228]



[0229] 其中 R^1 、 R^2 、 Ar 、 L 、 R^3 和 Q 如上所定义。

[0230] 在再一个实施方案,本公开涉及式 (IC) 化合物:

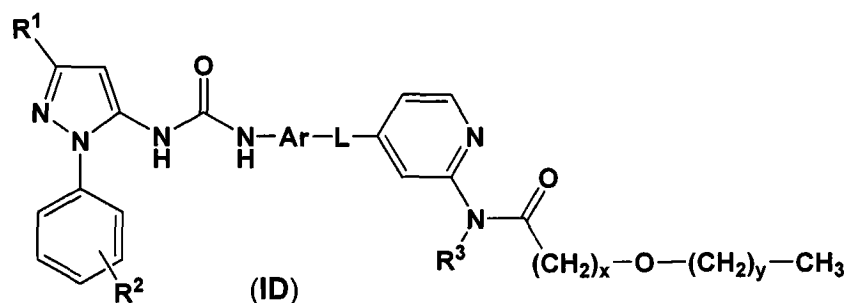
[0231]



[0232] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L 和 R^3 如上所定义,和 p 为 0、1 或 2,特别是 0 或 2,和 x 是 1-6 的整数 (包括 2、3、4 和 5) 和 y 为 0 或 1-5 的整数 (包括 2、3 和 4),前提是 $x+y$ 是 1-8 的整数如 1-6,例如 x 是 1 和 y 是 1。

[0233] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (ID) 化合物:

[0234]



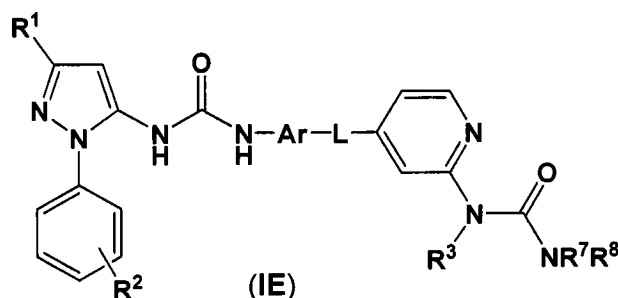
[0235] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L 和 R^3 如上所定义

[0236] x 为 1-6 的整数 (包括 2、3、4 和 5) 和 y 为 0 或 1-5 的整数 (包括 2、3 和 4),前提是 $x+y$ 为 1-6 的整数,例如 x 是 1 和 y 是 0。

[0237] 在式 (ID) 化合物的一个实施方案中,由 $-NR^3C(O)(CH_2)_xO(CH_2)_yCH_3$ 表示的片段是: $-NR^3C(O)CH_2OCH_3$,特别是 $-NHC(O)CH_2OCH_3$ 。

[0238] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IE) 化合物:

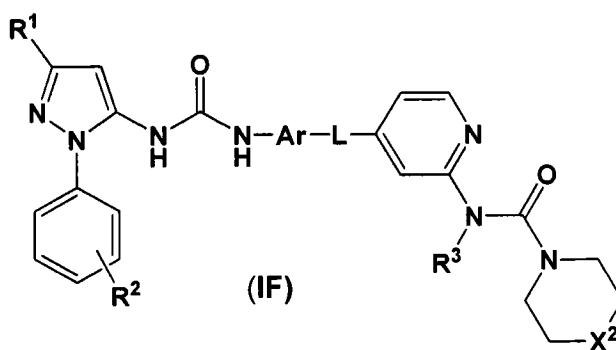
[0239]



[0240] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L、 R^3 、 R^7 和 R^8 如上所定义。

[0241] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IF) 化合物:

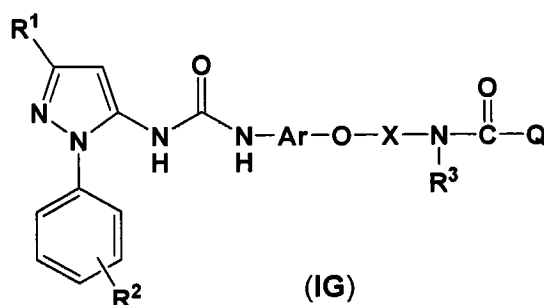
[0242]



[0243] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L 和 R^3 如上所定义和 X^2 表示 O、 CH_2 、NH、 NCH_3 或 $NCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0244] 在一个方面,提供式 (IG) 化合物:

[0245]



[0246] 其中 R^1 为任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0247] R^2 为 H 或任选被羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0248] R^3 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{0-3} 烷基 C_{3-6} 环烷基;

[0249] Ar 为萘基或苯基环,二者中的任何一个可任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基;

[0250] X 为 5 或 6 元杂芳基,其含有至少一个氮原子并任选还包括 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的另外的杂原子;

[0251] Q 选自:

[0252] a) 饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-10} 烷基链,其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适宜 1 或 2 个碳,特别是 1 个碳)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,其中所述链任选被一个或多个基团(例如 1、2 或 3 个基团)取代,所述基团独立选自氧代、卤素、芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基,带有 0-3 个取代基的各芳基、杂芳基、杂环基或 C_{3-8} 环烷基,所述取代基选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一或二-烷基氨基、 C_{1-4} 一或二-酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基,

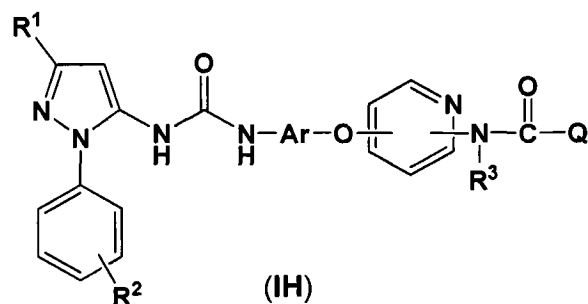
[0253] 前提条件是直接与 $-NR^3C(O)-$ 中的羰基连接的原子不是氧或硫原子;和

[0254] b) C_{0-8} 烷基-杂环,所述杂环基包含至少一个(例如 1、2 或 3 个,适宜 1 或 2 个,特别是 1 个杂原子)选自 O、N 和 S 的杂原子,并且其任选被一个、两个或三个独立选自以下的基团取代:卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二-烷基氨基、 C_{1-4} 一或二-酰基氨基、S(O)_q C_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 烷基或 C_{0-6} 烷基 C(O) C_{1-6} 杂烷基;且 p 为 0、1 或 2;

[0255] 或其药学上可接受的盐,包括其所有立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

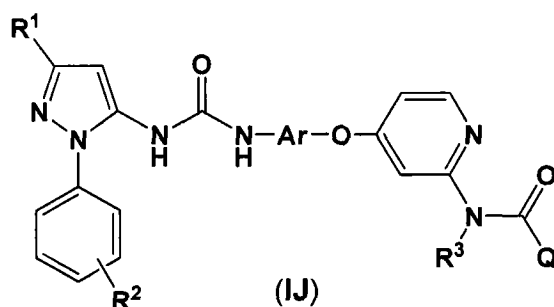
[0256] 在一个实施方案中,本公开涉及式 (IH) 化合物:

[0257]

[0258] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、 R^3 和 Q 如上所定义。

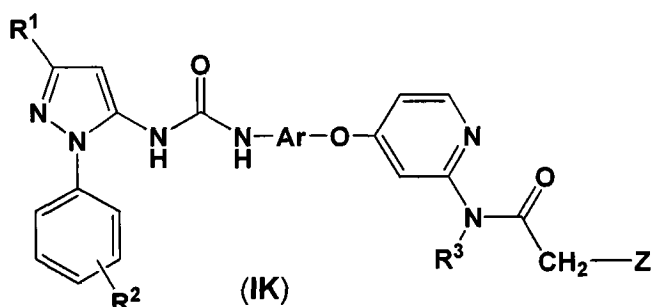
[0259] 在另一个实施方案中,本公开涉及式 (IJ) 化合物:

[0260]

[0261] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、 R^3 和 Q 如上所定义。

[0262] 在又一个实施方案中,本公开涉及式 (IK) 化合物:

[0263]

[0264] 其中 R^1 、 R^2 、Ar 和 R^3 如上所定义和[0265] Z 代表饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-9} 烷基链,其中至少一个碳(例如 1、2 或 3 个碳,适宜 1 或 2 个碳,特别是 1 个碳)被选自 O、N、S(O)_p 的杂原子置换,或[0266] C_{0-7} 烷基 C_{5-6} 杂环,所述杂环基包含至少一个杂原子(例如 1、2 或 3 个,适宜 1 或 2 个,特别是 1 个杂原子),所述杂原子选自 O、N 和 S,并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代:例如卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、 C_{1-4} 一和二-烷基氨基。[0267] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 为 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。[0268] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 为 $-SO_2CH_3$ 。[0269] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 为 $-NR^A R^B$,其中 R^A 和 R^B 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 烷氧基,从而使得例如 Z 代表 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 。[0270] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 为 $-S(O)_n CH_3$,其中 n 为 0、1 或 2,例如 0 或 2。[0271] 在式 (IK) 的一个实施方案中,Z 代表 $-C_{5-6}$ 杂环,所述杂环基包含至少一个杂原子

(例如 1、2 或 3 个, 适宜 1 或 2 个, 特别是 1 个杂原子), 所述杂原子选自 O、N 和 S, 并且任选被一个、两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代: 例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二 - 烷基氨基, 例如:

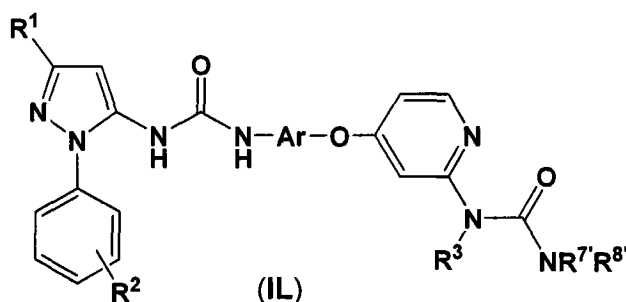
[0272] 吗啉基 (特别是通过氮连接的), 或

[0273] 四氢吡喃基, 或

[0274] 任选在第二个氮上被 -CH₃ 或 -CH₂CH₂OCH₃ 取代的哌嗪基 (特别是通过氮连接的)。

[0275] 在一个实施方案中, 本公开涉及式 (IL) 化合物:

[0276]



[0277] 其中 R¹、R²、Ar 和 R³ 如上所定义, 且

[0278] R^{7'} 和 R^{8'} 独立地代表氢、C₁₋₆ 烷基, 或

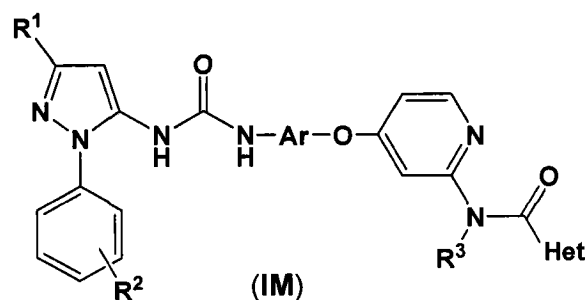
[0279] R^{7'} 和 R^{8'} 与它们所连接的氮一起代表任选还包含选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂环, 其中所述杂环任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基 (sustituents) 的基团取代: 例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二 - 烷基氨基。

[0280] 在式 (IL) 化合物的一个实施方案中, 基团 -NR^{7'}R^{8'} 代表 -NH₂、-NHCH₃ 或 NHCH₂CH₃。

[0281] 在式 (IL) 化合物的一个实施方案中, -NR^{7'}R^{8'} 代表吗啉基或哌嗪基。

[0282] 在一个替代的实施方案中, 本公开涉及式 (IM) 化合物:

[0283]



[0284] 其中 R¹、R²、Ar 和 R³ 如上所定义, 且

[0285] Het 代表 C₅₋₆ 杂环, 所述杂环基包含至少一个杂原子 (例如 1、2 或 3 个, 适宜 1 或 2 个, 特别是 1 个杂原子), 所述杂原子选自 O、N 和 S, 并且任选被一个或两个或三个独立选自以上针对式 (I) 化合物所列举的相关取代基的基团取代: 例如卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、氨基、C₁₋₄ 一和二 - 烷基氨基。

[0286] 在式 (IM) 化合物的一个实施方案中, Het 为吗啉基或四氢吡喃基。

[0287] 在一个实施方案中, 所述化合物不是: N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺。

[0288] 在一个实施方案中,所述化合物为:

[0289] 1) 甲基 4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基脲;

[0290] 2) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0291] 3) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0292] 4) (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0293] 5) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

[0294] 6) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;

[0295] 7) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺;

[0296] 8) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

[0297] 9) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺;

[0298] 10) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;

[0299] 11) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;

[0300] 12) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺;

[0301] 13) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺;

[0302] 14) 1-(4-((3-甲基脲基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲;

[0303] 15) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0304] 16) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0305] 17) N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0306] 18) N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0307] 19) 4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基)脲;

[0308] 20) 4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-3-(吡啶-2-基)脲;

[0309] 21) N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0310] 22) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0311] 23) N-(1-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0312] 24) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

[0313] 25) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

[0314] 26) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0315] 27) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;

[0316] 28) (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;

[0317] 29) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;

[0318] 30) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

[0319] 31) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0320] 32) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

[0321] 33) 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;

[0322] 34) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-(二甲氨基)丁酰胺;

[0323] 35) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)丙酰胺;

[0324] 36) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺;

[0325] 37) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酰胺;

[0326] 38) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙硫基)乙酰胺;

[0327] 39) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基

氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)乙酰胺;

[0328] 40)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙硫基)乙酰胺;

[0329] 41)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基磺酰基)乙酰胺;

[0330] 42)2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺;

[0331] 43)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0332] 44)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0333] 45)N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0334] 46)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0335] 47)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0336] 48)N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0337] 49)N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0338] 50)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0339] 51)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺

[0340] 或其药学上可接受的盐,包括其所有立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0341] 在一个实施方案中,依据本公开的所述化合物为:

[0342] 1) 甲基 4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基脲;

[0343] 2)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0344] 3) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0345] 4) (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺;

[0346] 5) 实施例 6 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺

[0347] 6)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

- [0348] 7) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0349] 8) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺;
- [0350] 9) (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;
- [0351] 10) (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺;
- [0352] 11) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;
- [0353] 12) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;
- [0354] 13) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;
- [0355] 14) 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺;
- [0356] 15) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺;
- [0357] 16) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)丙酰胺;
- [0358] 17) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺;
- [0359] 18) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;
- [0360] 19) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酰胺;
- [0361] 20) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;
- [0362] 21) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺;
- [0363] 22) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;
- [0364] 23) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺;
- [0365] 24) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;
- [0366] 25) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺;
- [0367] 26) N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基

氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺;

[0368] 27)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺;

[0369] 28)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙硫基)乙酰胺;

[0370] 29)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)乙酰胺;

[0371] 30)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙硫基)乙酰胺;

[0372] 31)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基磺酰基)乙酰胺;

[0373] 32)2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺;

[0374] 33)1-(4-((3-甲基脲基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲;

[0375] 34)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0376] 35)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0377] 36)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0378] 37)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0379] 38)4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基)脲;

[0380] 39)4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-3-(吡啶-2-基)脲;

[0381] 40)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0382] 41)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0383] 42)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0384] 43)N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0385] 44)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0386] 45)N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0387] 46)N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0388] 47)N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0389] 48)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0390] 49)N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0391] 50)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基)乙酰胺;

[0392] 51)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0393] 52)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺;

[0394] 53)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0395] 54)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺;

[0396] 55)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺;

[0397] 56)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺;

[0398] 57)N-(4-(4-(3-(3-异丙基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0399] 58)N-(4-(4-(3-(3-乙基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0400] 59)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0401] 60)N-(4-(4-(3-(3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0402] 61)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-(2,3,5,6-四氘-4-(三氘甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0403] 62)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺;

[0404] 63)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-(二甲基氨基)乙酰胺;

[0405] 64)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺;

[0406] 65)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基

氧基)吡啶-2-基)-2-脲基乙酰胺;

[0407] 66)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙酰氨基)乙酰胺;

[0408] 67)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺;

[0409] 68)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)异烟酰胺;

[0410] 69)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-2-(2-(甲基磺酰基)乙酰氨基)乙酰胺;

[0411] 70)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-3-吗啉代丙酰胺;

[0412] 71)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)吗啉-4-甲酰胺;

[0413] 72)N-(2-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基)-2-氧代乙基)-2,6-二氟-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲酰胺;

[0414] 73)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0415] 74)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-2-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0416] 75)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-3-甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0417] 76)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-2-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0418] 77)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-2,3-二甲基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0419] 78)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)-3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0420] 79)N-乙基-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0421] 80)4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0422] 81)N-丙-2-基-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡啶-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0423] 82)1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-((2-(3-苯基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0424] 83)1-(4-((2-(3-苄基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲苯基)-1H-吡啶-5-基)脲;

[0425] 84)1-(4-((2-(3-环丙基脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)-3-(3-(叔-丁

基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲;

[0426] 85) 1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-(2-甲氧基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0427] 86) 1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-环戊基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0428] 87) 1-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-((2-(3-甲基)脲基)吡啶-4-基)氧基)萘-1-基)脲;

[0429] 88) 2-(3-(4-((4-(3-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酸乙基酯;

[0430] 89) 4-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0431] 90) N-乙酰基 4-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0432] 91) 2-(2-甲氧基乙氧基)-1-(4-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶-1-基)乙酮(ethanone);

[0433] 92) N-甲基磺酰基-4-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)哌啶;

[0434] 93) N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0435] 94) N-(4-((4-(3-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺;

[0436] 95) 3-(4-((4-(3-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)-1,1-二甲基脲;

[0437] 96) N-(4-((4-(3-(3-(叔-丁基)-1-(对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)氧基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酰胺;

[0438] 97) N-甲基-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0439] 98) N-(4-(吗啉-4-基)丁基)-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0440] 99) N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0441] 100) N-(3-甲基异噁唑-5-基)甲基-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0442] 101) N-(1-甲基)哌啶-4-基-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0443] 102) N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;

[0444] 103) N-(3-(咪唑-1-基)丙基)-N'-4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲基)-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基脲;

[0445] 104)N-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)吡咯烷;

[0446] 105)(R)-N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0447] 106)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺;

[0448] 107)2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-甲基乙酰胺;

[0449] 108)2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-吗啉代乙基)乙酰胺;

[0450] 109)2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基吗啉;

[0451] 110)2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)乙酰胺;

[0452] 111)N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺;

[0453] 112)1-(2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰基)-4-甲基哌嗪;

[0454] 113)N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基)脲基)乙酰胺;

[0455] 114)N-(6-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0456] 115)N-(6-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0457] 116)N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺;

[0458] 117)3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0459] 118)1-甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0460] 119)1,1-二甲基-3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0461] 120)1-环丙基-3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)脲;

[0462] 121)(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺;

[0463] 122)3-(6-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)嘧啶-4-基)脲;2-(3-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)

脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基) 脲基) 乙酸;

[0464] 或其药学上可接受的盐, 包括其所有立体异构体、互变异构体和同位素衍生物。

[0465] 化合物 (I) 的盐的实例包括所有药学上可接受的盐, 例如但不限于无机酸的酸加成盐 (例如 HCl 盐和 HBr 盐) 以及有机酸的加成盐 (例如甲磺酸盐)。

[0466] 本文中的公开内容延伸至式 (I) 化合物的溶剂合物。溶剂合物的实例包括水合物。

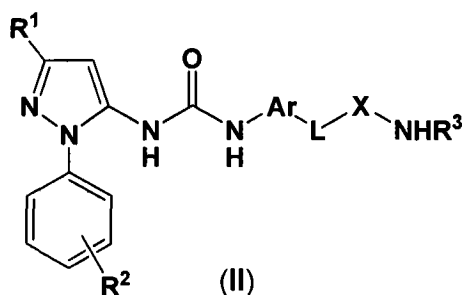
[0467] 本公开的化合物包括其中规定的原子为天然存在的或非天然存在的同位素的那些化合物。在一个实施方案中, 所述同位素是稳定的同位素。因此, 本公开的化合物包括例如含氘化合物等。

[0468] 本文所述的化合物可包括一个或多个手性中心, 因此本公开延伸至包括由其获得的外消旋体、两种对映体 (例如每一种基本不含其它的对映体) 和所有的立体异构体。在一个实施方案中, 一种对映体形式以基本纯的形式存在, 也就是说基本上没有相应的非对映体形式 (enantiomeric form)。

[0469] 本公开也延伸至本文中定义的化合物的所有多晶型物。

[0470] 式 (I) 化合物可通过包括下列步骤的方法制备: 使式 (II) 化合物与式 (IIIa) 化合物反应:

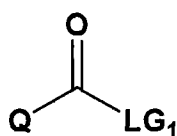
[0471]



[0472] 式 (II) 中, Ar、X、R¹、R² 和 R³ 如以上对式 (I) 化合物所定义,

[0473] 其中, Q 不为 -NHR* (其中 R* 为 Q 片段的其余部分),

[0474]



[0475] 式 (IIIa) 中, LG₁ 为离去基团例如卤素, 例如氯。

[0476] 当 NR³C(O)Q 为 NR³C(O)NHR* 时, 可通过使式 (II) 化合物与式 (IIIb) 化合物反应来制备式 (I) 化合物:

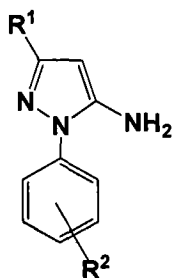
[0477] Q = C = O

[0478] (IIIb)

[0479] 该反应适宜在碱 (例如 DIPEA) 存在下进行。该反应适宜在非质子溶剂或溶剂混合物 (例如 DCM 和 DMF) 中进行。

[0480] 式 (II) 化合物可通过以下步骤来制备: 使式 (IV) 化合物与式 (VI) 化合物反应:

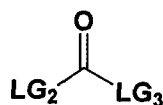
[0481]



(IV)

[0482] 式 (IV) 中, R^1 和 R^2 如以上对式 (I) 化合物所定义,

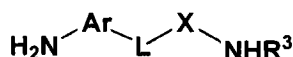
[0483]



(VI)

[0484] 式 (VI) 中, LG_2 和 LG_3 各自独立地代表离去基团 (例如 LG_2 和 LG_3 代表咪唑基), 接着与式 (V) 化合物反应:

[0485]



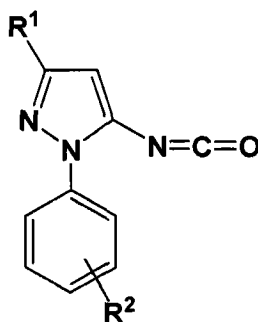
(V)

[0486] 式 (V) 中, Ar、L、X 和 R^3 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0487] 该反应适宜在以下条件下进行: 在非质子溶剂 (例如二氯甲烷) 中, 对于化学敏感的基团使用适当的保护基, 并使用碱 (例如 DIPEA)。

[0488] 特别地, 可通过使式 (IVa) 化合物与式 (V) 化合物反应来制备式 (II) 化合物:

[0489]



(IVa)

[0490] 式 (IVa) 中, R^1 和 R^2 如以上对式 (I) 化合物所定义。

[0491] 该反应可在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在合适的惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0492] 举例来说, 使 (肼基苯基) 链烷酸与链烷酰基乙腈例如 $R^1C(O)CH_2CN$ 反应, 可制备其中 R^2 为羟基烷基的式 (I) 化合物。在醇溶剂 (例如乙醇) 和无机酸 (例如 HCl) 存在下, 再用氢氧化锂在溶剂 (例如 THF) 进行处理, 可实现偶联。包含羟基烷基的取代基 R^2 可通过使用硼烷在合适的溶剂 (例如 THF) 中还原而暴露, 得到其中 R^2 为羟基化烷基的式 (IV) 化

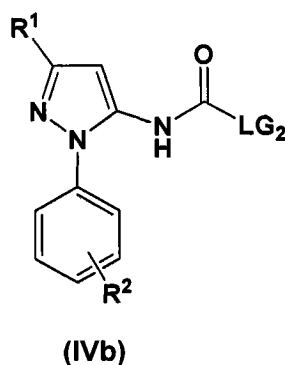
合物。然后羟基可以被保护成例如甲硅烷基醚,并可通过本小节其它地方所述路线之一进行(IV),得到其中 R^2 为被保护的羟基烷基的式(I)化合物。该羟基可以例如用四丁基氟化铵使甲硅烷基(silyl)裂解而暴露。

[0493] 可通过采用上文刚刚描述过的条件的类似条件,使被保护的苄氧基链烷酰基乙腈和芳基肼反应,来制备其中 R^1 为羟基化烷基种类的式(I)化合物。

[0494] 使式(IV)化合物与光气或光气等价物(例如二光气或三光气)在碱(例如DIPEA)存在下反应,可制备式(IVa)化合物。本领域技术人员将会知道,式(IVa)化合物一般是反应性中间体,并且可以被分离和直接用于后续转化或者可以是瞬时中间体,即原位产生后无需分离直接使用。

[0495] 更特别地,可通过使式(IVb)化合物与式(VI)化合物来制备式(II)化合物:

[0496]



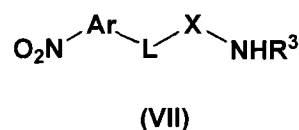
[0497] 式(IVb)中, LG_2 如上所定义。

[0498] 该反应可在位阻碱(例如DIPEA)存在下,在合适的惰性溶剂(例如二氯甲烷)中进行。

[0499] 使式(IV)化合物与式(VI)化合物在碱(例如DIPEA)存在下反应,可制备(IVb)化合物。本领域技术人员将会知道,式(IVb)化合物可以是中间体,包括瞬时中间体,即未分离的。

[0500] 使式(VII)化合物还原,例如,通过在催化剂例如碳上承载的铂存在下氢化,可制备式(V)化合物:

[0501]

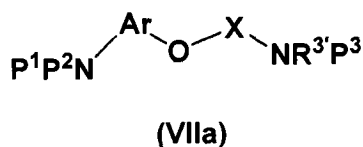


[0502] 式(VII)中, Ar 、 L 、 X 和 R^3 如以上对式(I)化合物所定义。

[0503] 该反应适宜在极性质子溶剂或溶剂(例如甲醇和乙酸)的混合物中进行。

[0504] 或者,使其中 L 为 O 的式(VIIa)化合物脱保护可制备式(V)化合物:

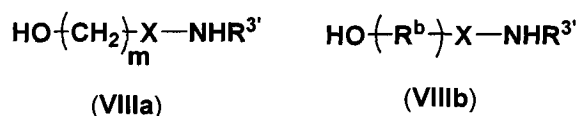
[0505]



[0506] 式(VIIa)中, P^1 、 P^2 和 P^3 均为保护基, $R^{3'}$ 为保护基,例如乙酰基,例如 $-C(O)CH_2OCH_3$ 或如上对式(I)化合物所定义的 R^3 。

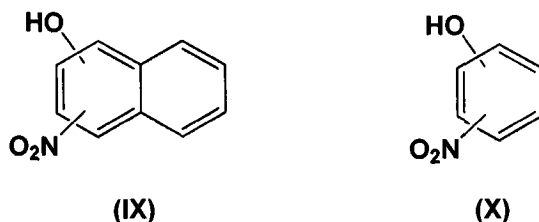
[0507] 式 (VII) 化合物 (其中 L 表示如上所定义的 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_nOR^b$, 其中 n 为 0 和连接键 L 含有至少一个 $-CH_2-$) 可通过使式 (VIIIa) 或 (VIIIb) 化合物或其类似物

[0508]



[0509] 并且其中 m、X 和 R^b 如上对式 (I) 化合物的定义和 $R^{3'}$ 为保护基或如上对式 (I) 化合物定义的 R^3 , 与式 (IX) 或 (X) 化合物反应而制备

[0510]

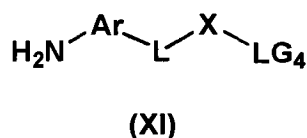


[0511] 其中化合物 (IX) 和 (X) 可携带如上对式 (I) 化合物定义的任选的取代基。

[0512] 该反应可在 Mitsunobu 条件下, 例如在三苯膦和偶氮二羧酸二异丙基酯的存在下进行。该反应适宜在极性非质子溶剂 (如四氢呋喃, 特别是无水四氢呋喃) 中进行。

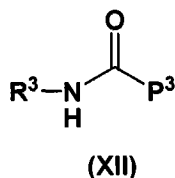
[0513] 在一个替代的方法中, 在无水惰性溶剂 (例如 THF) 和合适的钯催化剂存在下, 例如, 在氮气氛下, 使式 (XI) 化合物或其被保护的衍生物 (例如氨基甲酸酯) 与酰胺化试剂 (例如与氨基甲酸酯 (XII)) 反应, 再使原来的胺和新引入的被保护的胺二者脱保护 (例如使用二氯甲烷和 TFA), 可制备其中 Ar、L 和 X 如以上对式 (I) 化合物所定义的某些式 (V) 化合物:

[0514]



[0515] 式 (XI) 中, Ar、L 和 X 如上所定义, 和 LG_4 代表离去基团, 例如氯 (特别是在 L 代表 O 的情况下),

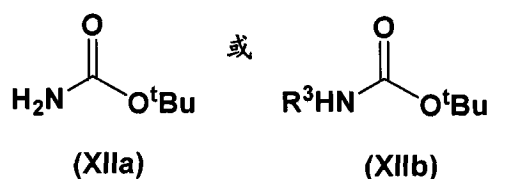
[0516]



[0517] 式 (XII) 中, P^3 和 R^3 如上所定义。

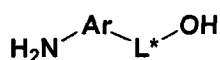
[0518] 在一个实施方案中, 式 (XII) 化合物是:

[0519]



[0520] 使式 (XIII) 化合物或其被保护的衍生物 (例如在游离胺被保护成氨基甲酸酯的情况下) 与式 (XIV) 化合物反应, 可制备式 (XI) 化合物 (其中 L 通过 O 连接于 X, 例如, 其中 L 表示如上定义的 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m$ 或 $R^aO(CH_2)_m$, 其中 m 为 0) :

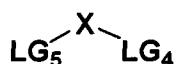
[0521]



(XIII)

[0522] 式 (XIII) 中, Ar 如上所定义且 L^* 和 OH 结合在一起表示 L (特别是 L^* 表示亚烷基或键),

[0523]



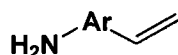
(XIV)

[0524] 式 (XIV) 中, X 如上所定义, 和 LG_4 代表离去基团 (例如氯), 及 LG_5 代表离去基团 (例如氟)。

[0525] 该反应可在强碱 (例如氢化钠) 存在下, 在极性非质子溶剂 (例如 DMF) 中进行。

[0526] 通过用试剂例如 9-BBN 氢硼化式 (XV) 化合物, 接着在碱例如氢氧化钠的存在下, 用过氧化氢氧化, 可由式 (XV) 化合物:

[0527]

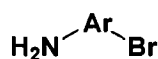


(XV)

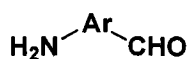
[0528] 其中游离胺被适当地保护, 例如作为氨基甲酸酯, 和 Ar 如上所定义, 和其中 L 表示如上定义的 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m$, 其中 n 是 2 和 m 为 0, 可制备式 (XIII) 化合物。

[0529] 式 (XV) 化合物可由式 (XVI) 化合物经由式 (XVII) 化合物的两步骤转化来制备, 其中 Ar 如上所定义和游离胺被适当地保护, 例如作为氨基甲酸酯:

[0530]



(XVI)

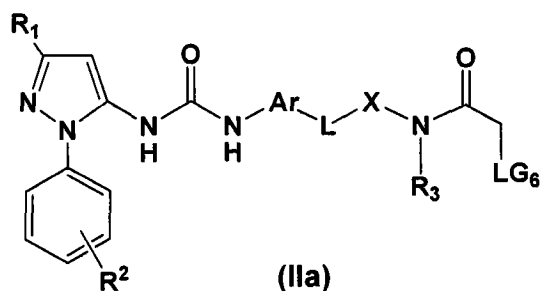


(XVII)

[0531] 用碱例如正-丁基锂在惰性溶剂例如 THF 中处理式 (XVI) 化合物, 接着加入 DMF, 得到式 (XVII) 化合物。式 (XVII) 化合物可通过烯化步骤, 例如通过与原位生成的 Wittig 试剂 (例如在碱如叔-丁醇钾的存在下, 由甲基三苯基溴化磷生成的内鎧盐) 反应而转化为式 (XV) 化合物。一般来说, 该反应应在惰性溶剂, 例如 THF 中和在惰性气氛例如氮气下, 于低温如 -78°C 下进行。

[0532] 其中 Q 通过 $-CH_2V'$ 与 $-NR^3C(O)$ 连接 (其中 V' 为选自 N、O 或 S 的杂原子) 的式 (I) 化合物可通过包括以下步骤的方法制备: 在式 (IIa) 化合物上进行亲核置换反应:

[0533]



[0534] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L、X 和 NR^3 如以上对式 (I) 化合物所定义, LG_6 代表离去基团 (例如卤素, 例如氯), 与式 (XVIII) 化合物反应:

[0535] $H-V' -q$

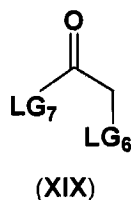
[0536] (XVIII)

[0537] 其中 H 代表氢, V' 代表选自 N、NH、O 或 S 的杂原子, 和 q 代表 Q 的残留部分 (即 $-CH_2V' -q = Q$)。

[0538] 该反应可在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0539] 使式 (II) 化合物与式 (XVI) 化合物反应可制备式 (IIa) 化合物:

[0540]

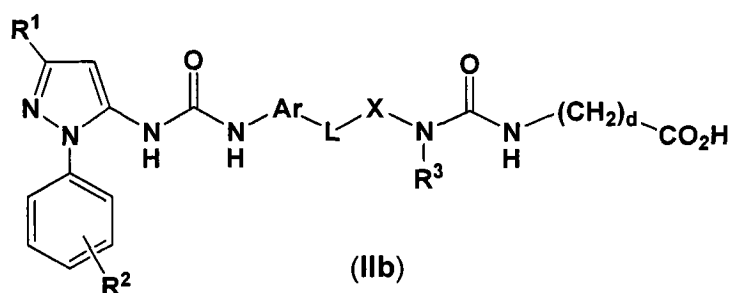


[0541] 其中 LG_6 如以上对式 (IIa) 化合物所定义, 和 LG_7 为离去基团 (例如卤素, 例如氯)。

[0542] 该反应可例如在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下, 在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0543] 其中 Q 为 $NH-(CH_2)_d-C(O)NHR^8$ 的式 (I) 化合物可通过包括以下步骤的方法制备: 使用偶联试剂 (例如 EDC), 使 (IIb) 和胺 R^dNH_2 (其中 R^d 为 Q 的片段) 之间进行酰胺偶联:

[0544]

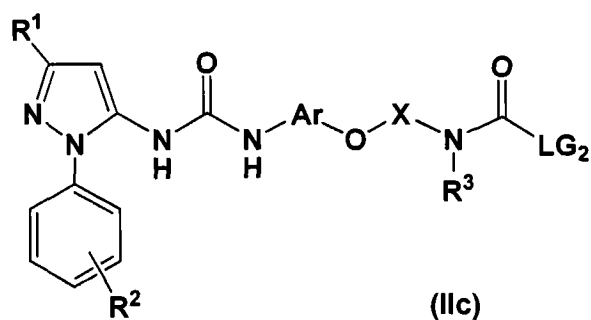


[0545] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、L、X 和 R^{39} 如以上对式 (I) 化合物所定义, 和 d 为整数 1-5 (例如 1-4)。

[0546] 使化合物 (II) 与式 (IIIb) 的异氰酸酯 (其中 Q 为 $N-(CH_2)_p-CO_2Et$) 反应, 接着例如使用氢氧化锂在 THF 中的水溶液使所得的乙酯产物水解, 可合成式 (IIb) 化合物。

[0547] 该反应可在位阻碱, 例如 DIPEA 的存在下, 在惰性溶剂, 例如二氯甲烷中进行。其中 Q 为 NR^7R^8 的式 (I) 化合物可通过胺 R^7R^8NH 和式 (IIc) 化合物之间的反应组成的方法制备:

[0548]



[0549] 其中 R^1 、 R^2 、Ar、X 和 R^3 如以上对式 (I) 化合物所定义, LG_2 为离去基团 (例如 2-异丙烯氧基)。

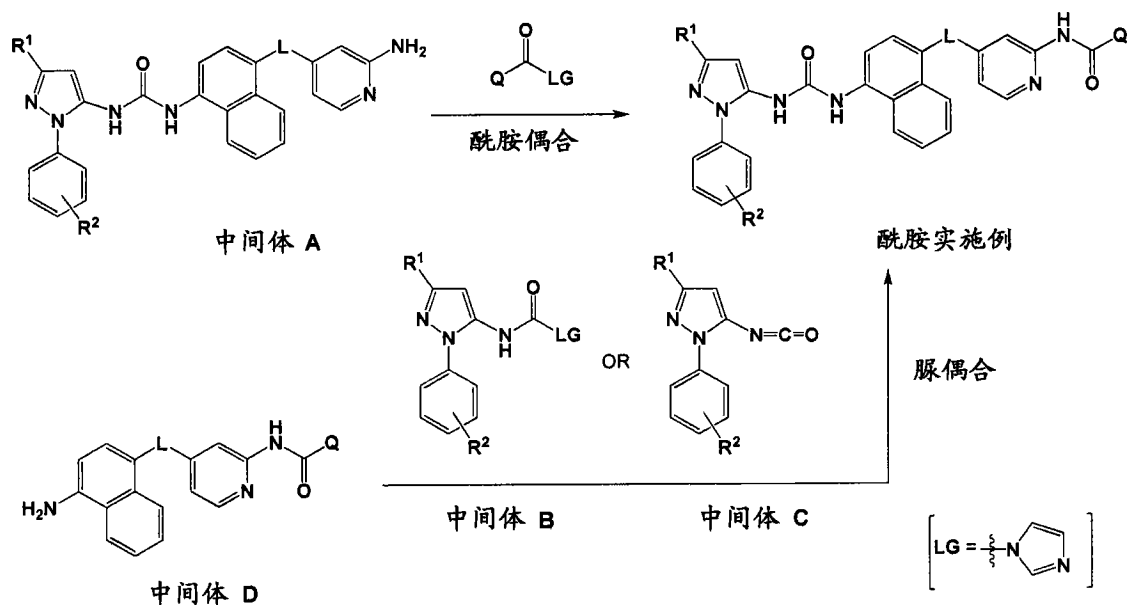
[0550] 在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下,使式 (II) 化合物与式 (VI) 化合物 (例如氯甲酸异丙烯基酯) 反应,可合成式 (IIc) 化合物。

[0551] 该反应可在位阻碱 (例如 DIPEA) 存在下,在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。

[0552] 制备式 (I) 化合物 (其中 Ar 为萘基和 X 为吡啶和 Q 通过酰胺连接) 的流程概括途径在流程 1 中提供:

[0553] 流程 1

[0554]

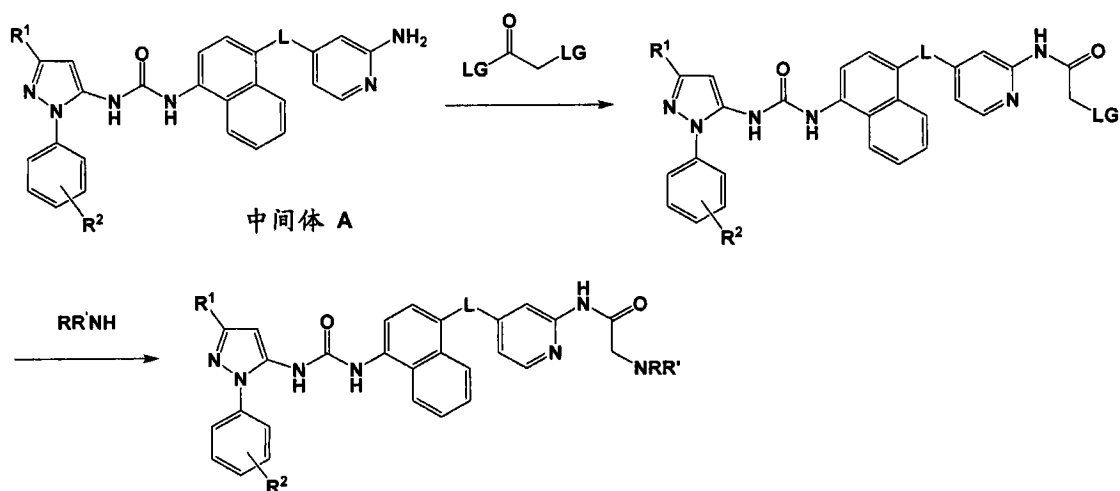


[0555] 类似的方法可用于制备式 (I) 化合物,其中 Ar 表示苯基和 X 如上对式 (I) 化合物的定义。

[0556] 制备式 (I) 化合物 (其中 Ar 为萘基和 X 为吡啶基和 Q 为甘氨酸衍生物) 的流程概括途径在流程 2 中提供:

[0557] 流程 2

[0558]

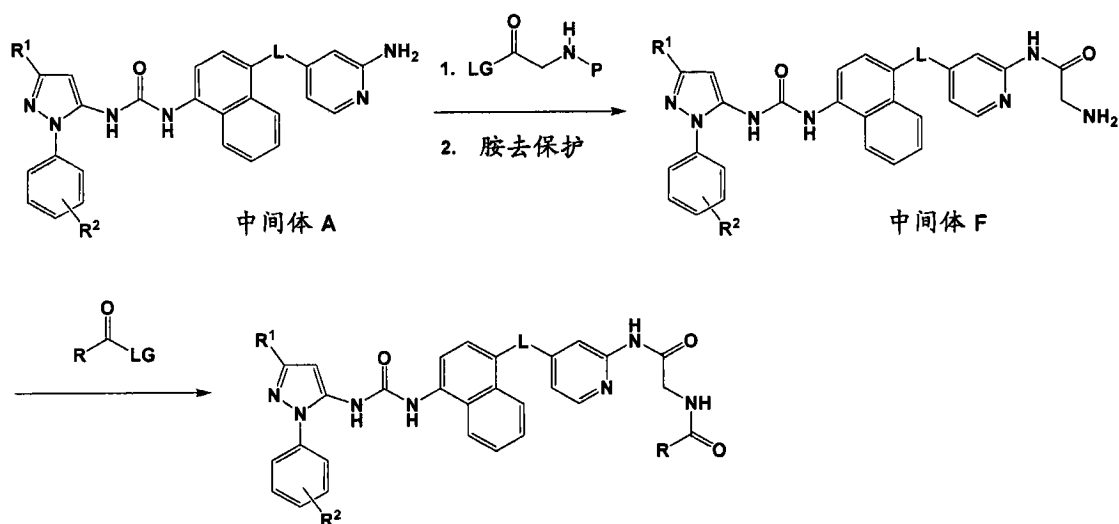


[0559] 类似的方法可用于制备式 (I) 化合物, 其中 Ar 为苯基和 X 如上对式 (I) 化合物的定义。

[0560] 制备式 (I) 化合物 (其中 Ar 为萘基和 X 为吡啶基和 Q 为 N-酰基甘氨酸衍生物) 的流程概括途径在流程 3 中提供:

[0561] 流程 3

[0562]



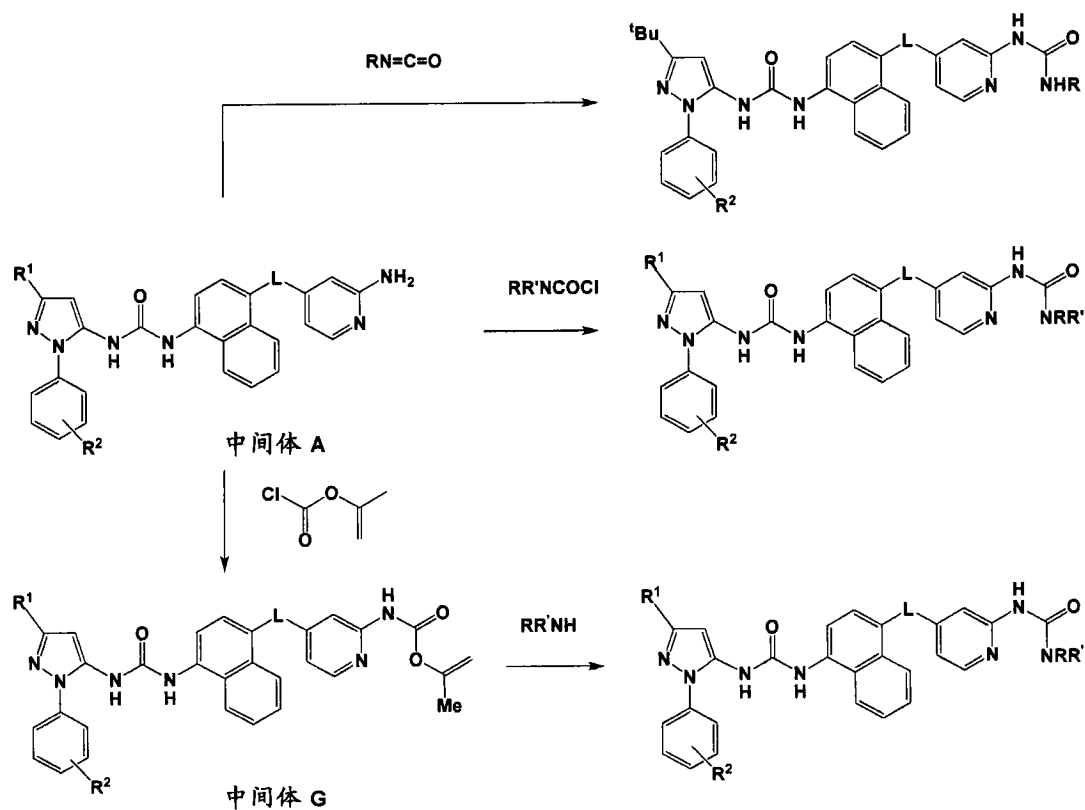
[0563] 其中 P 为保护基和 LG 为离去基团和 RC(O)NHCH₂ 为 Q。

[0564] 类似的方法可用于制备式 (I) 化合物, 其中 Ar 为苯基和 X 如上对式 (I) 化合物的定义。

[0565] 制备式 (I) 化合物 (其中 Ar 为萘基和 X 为吡啶基和 Q 与 NHC(O) 一起形成脲) 的流程概括途径在流程 4 中提供:

[0566] 流程 4

[0567]



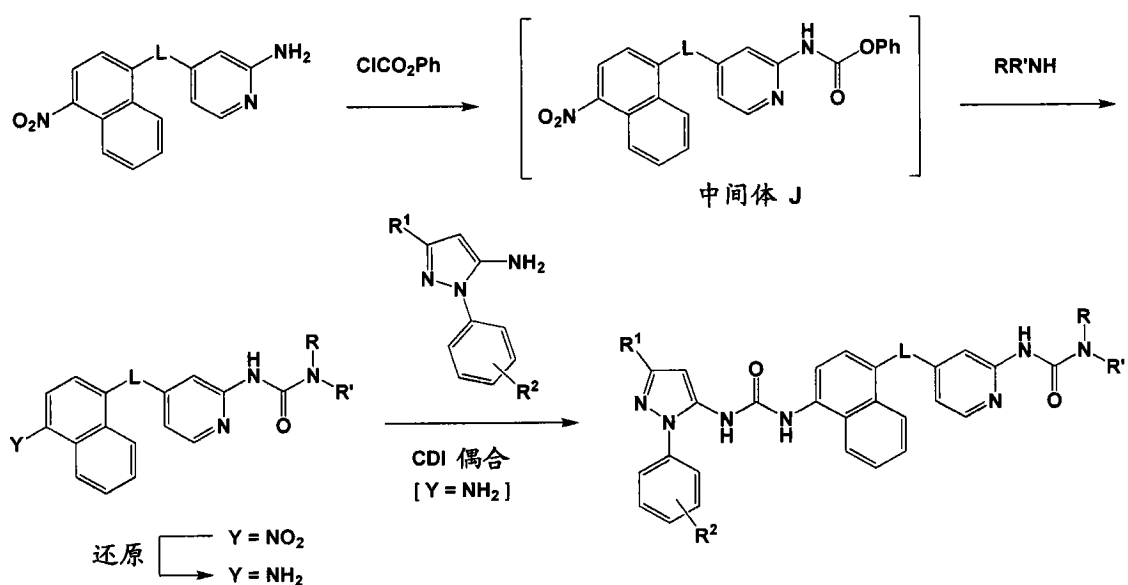
[0568] 其中 N、R 和 R' 一起表示 Q。

[0569] 类似的方法可用于制备式 (I) 化合物, 其中 Ar 为苯基和 X 如上对式 (I) 化合物的定义。

[0570] 制备式 (I) 化合物 (其中 Ar 为萘基和 X 为吡啶基和 Q 与 $NHC(O)$ 一起形成脲的流程概括途径于流程 5 中提供:

[0571] 流程 5

[0572]

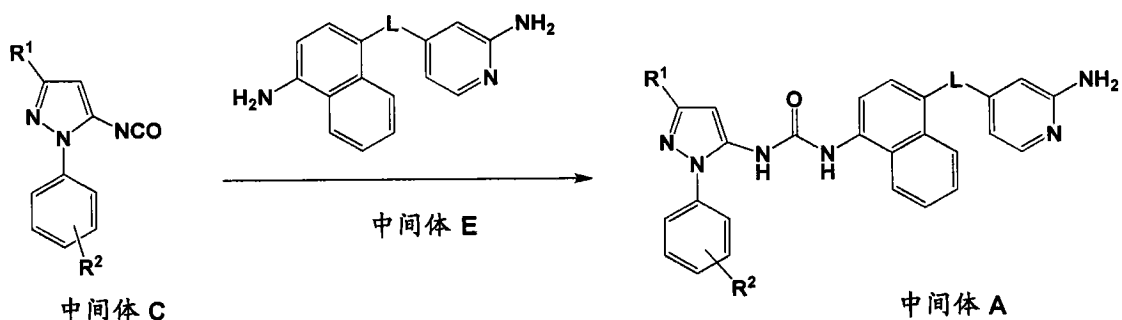


[0573] 其中 N、R 和 R' 一起表示 Q。

[0574] 按照以上流程 1-5, 概括中间体 A 的制备的流程示于流程 6 中:

[0575] 流程 6

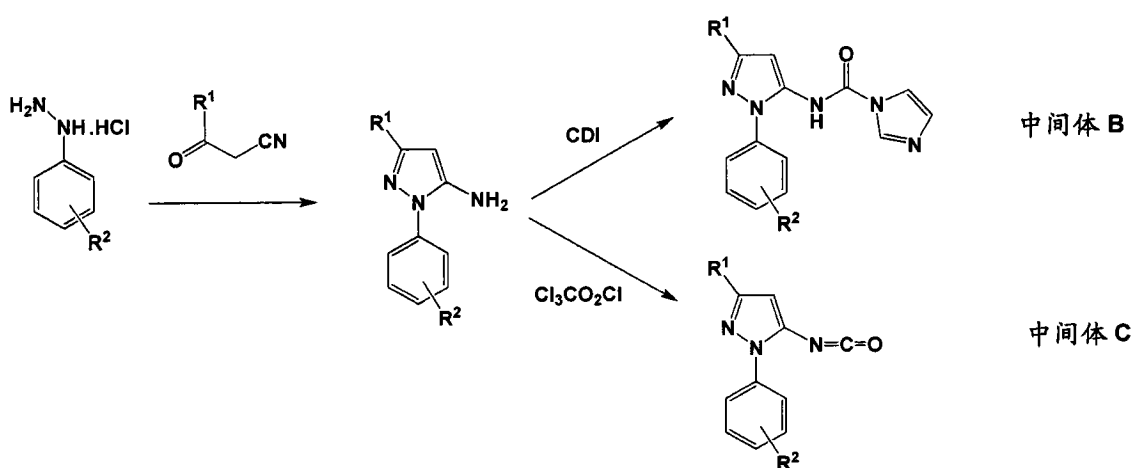
[0576]



[0577] 显示中间体 B 和 C 的制备的流程示于以下流程 7 中:

[0578] 流程 7

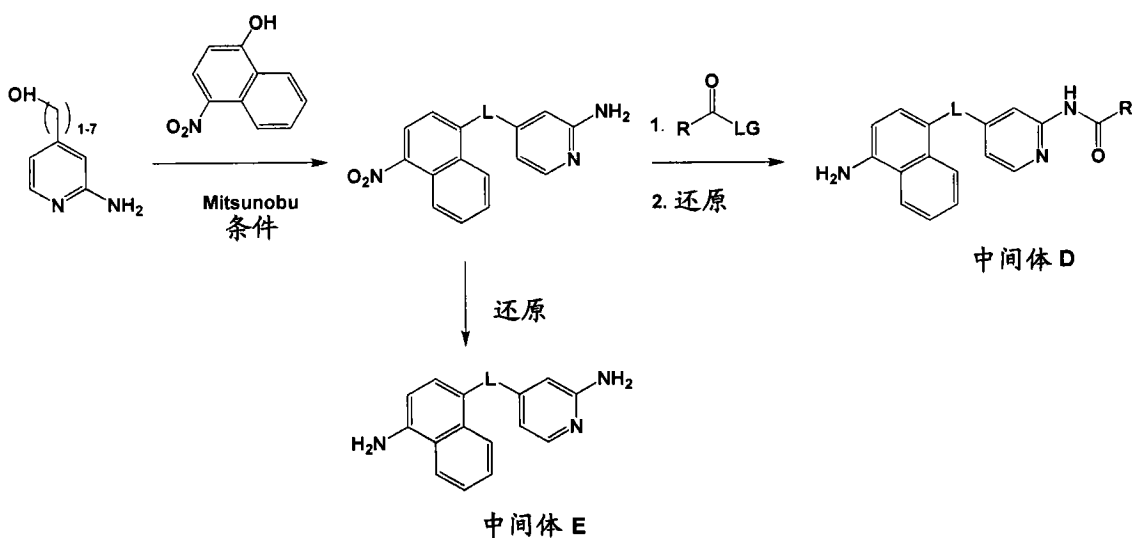
[0579]



[0580] 显示制备中间体 D 和 E (其中 L 在此不表示 O) 的化合物的流程示于以下流程 8 中:

[0581] 流程 8

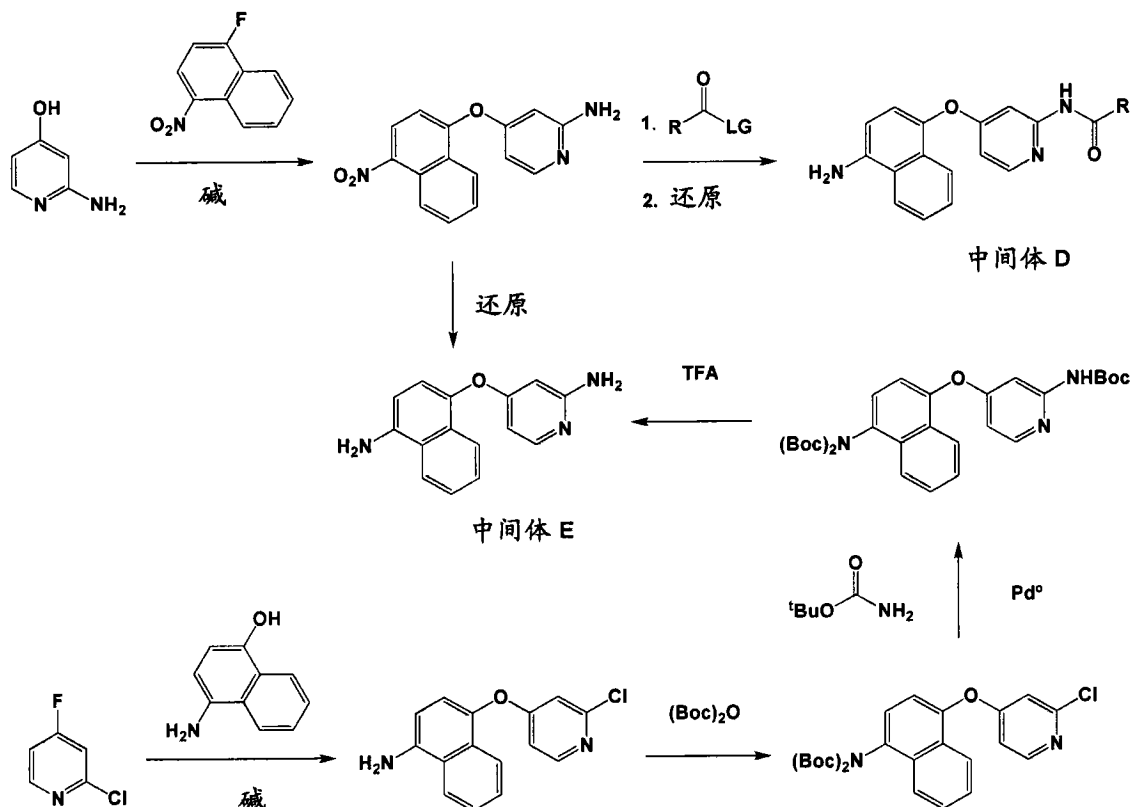
[0582]



[0583] 显示制备中间体 D 和 E (其中 L 在此表示 O) 的化合物的流程示于以下流程 9 中:

[0584] 流程 9

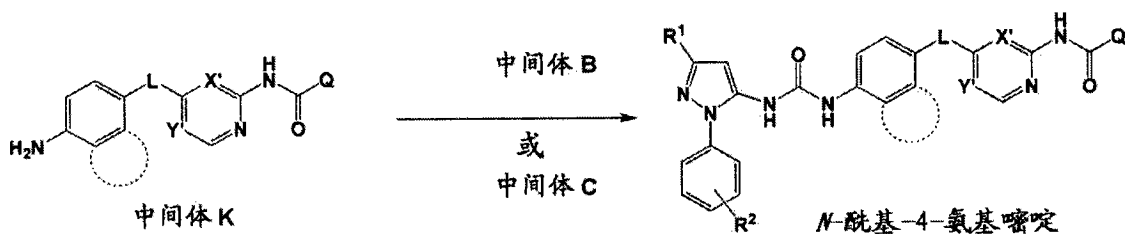
[0585]



[0586] 式 (I) 化合物 (其中 $\text{XNR}^3(\text{CO})\text{Q}$ 表示 N-酰基-2-氨基嘧啶基或 N-酰基-4-氨基嘧啶基) 可如以下流程 10 中概述的制备:

[0587] 流程 10

[0588]

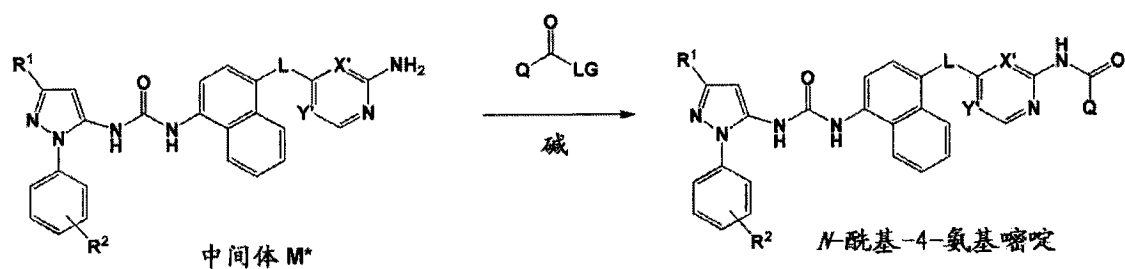


[0589] 其中各 X' 和 Y' 独立表示 CH 或 N。

[0590] 式 (I) 化合物 (其中 Ar 表示萘基和 $\text{XNR}^3\text{C(O)Q}$ 表示 N-酰基-2-氨基嘧啶基) 可如以下流程 11 中概述的制备:

[0591] 流程 11

[0592]

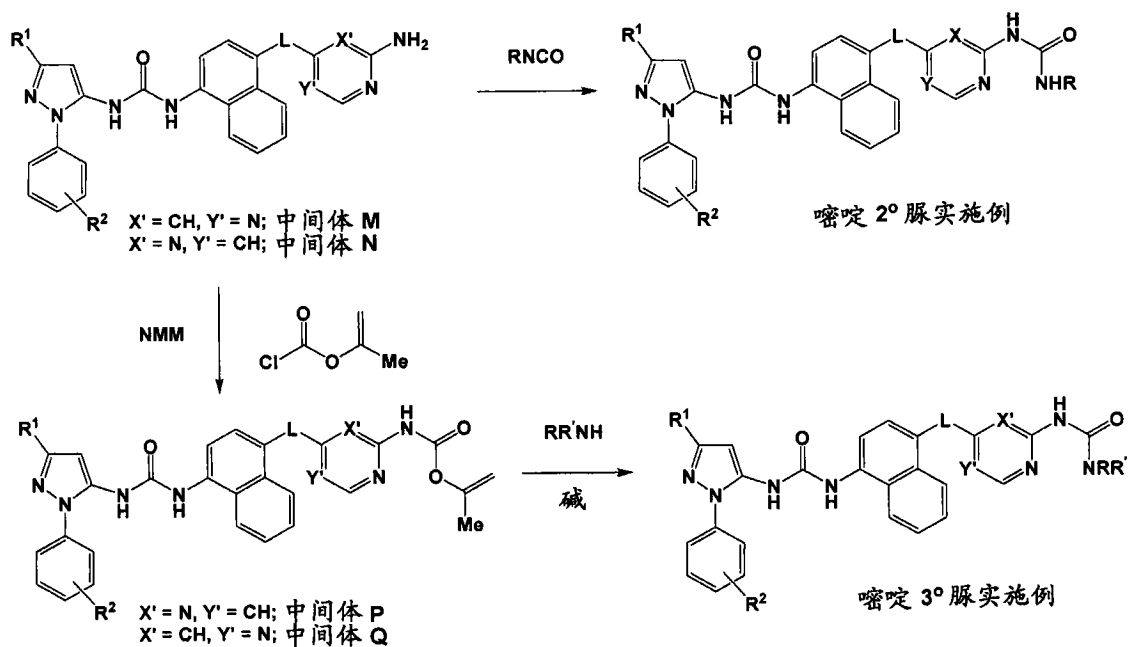


[0593] 其中 X' 和 Y' 独立表示 CH 或 N。

[0594] 式 (I) 化合物 (其中 $XNHR^3$ 表示 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基和 $NR^3(CO)Q$ 为脲) 可如以下流程 12 中概述的制备:

[0595] 流程 12

[0596]

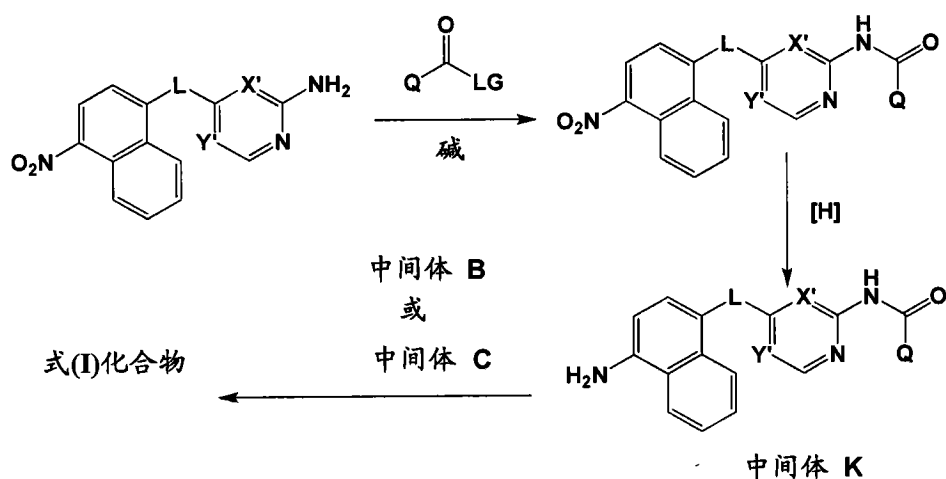


[0597] 其中 X' 和 Y' 独立表示 CH 或 N。

[0598] 以下流程 13 概括了其它式 (I) 化合物 (其中 Ar 为萘基和 $XNHR^3$ 表示 2-氨基嘧啶基或 4-氨基嘧啶基) 的制备:

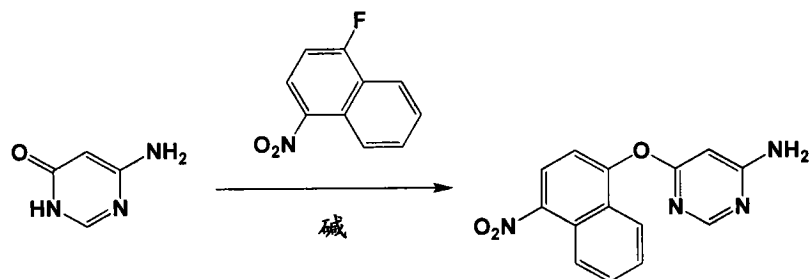
[0599] 流程 13

[0600]



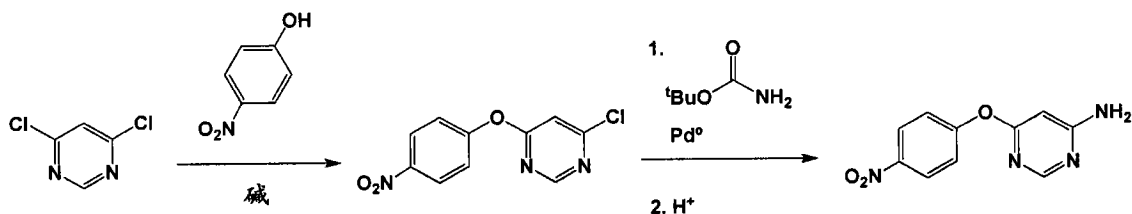
[0601] 用于流程 13 以制备 4-氨基嘧啶的起始原料 (其中 L 为 O) 可如以下流程 14 中所述制备:

[0602]



[0603] 或如流程 15 中所示制备:

[0604]

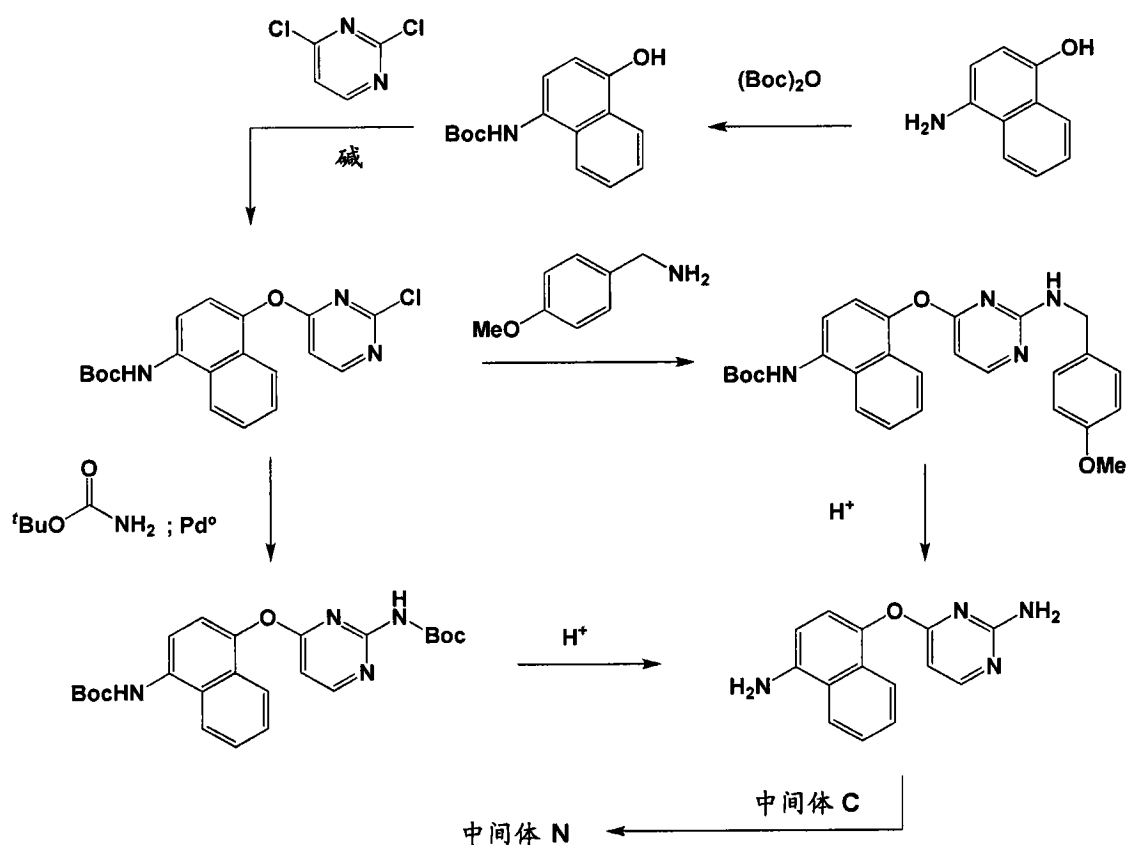


[0605] 用于流程 13 的起始原料 (包含嘧啶且其中 L 为 O) 可以通过类似于以上流程 8 中所示的那些制备:

[0606] 在中间体 M^* , 特别是中间体 N (其中 XNHR^3 为 2-氨基嘧啶基和 L 为 O) 的定义中的某些化合物可如流程 16 中所示制备:

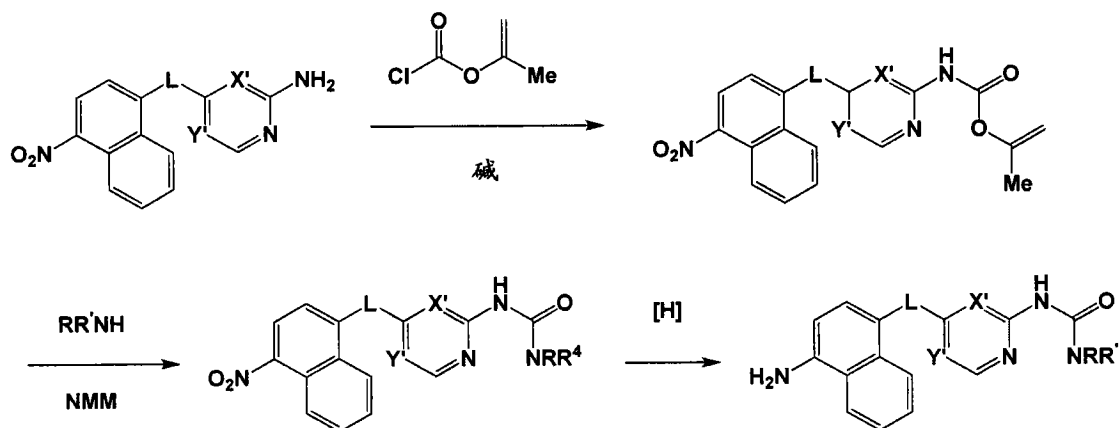
[0607] 流程 16

[0608]



[0609] 中间体 K (其中 Q 为 NRR') 可如以下流程 17 中所概述的制备:

[0610]



[0611] 其中各 X' 、 Y' 、 L 、 R 和 R' 如上所定义。

[0612] 式 (IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(VI)、(VIIIa)、(VIIIb)、(IX)、(X)、(XII)、(XIIa)、(XIIb)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVI) 和 (XIX) 化合物以及在流程中所举例说明的某些其它化合物或者是市售可获得的,或者是已知的,或者新的,以及或者可用引用的方法获得或者可以通过常规方法容易地制备。参见例如 Regan, J. 等, J. Med. Chem., 2003, 46, 4676-4686, W000/043384, W02007/087448 和 W02007/089512。

[0613] 在上述的一个或多个反应中可能需要用保护基来保护化学敏感基团,以保证所述方法是有效的。因此,如果需要或者必需,中间体化合物可利用常规保护基进行保护。保护基及其脱去的手段描述于“有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, Theodora W. Greene 和 Peter G. M., Wuts 编著, John Wiley & Sons Inc 出版;

第 4 版（修订版），2006，ISBN-10 :0471697540。

[0614] 新的中间体被请求构成本发明的一个方面。

[0615] 在一个方面，所述化合物可用于治疗例如 COPD 和 / 或哮喘。

[0616] 迄今所研发的化合物通常都用于口服给药。该策略包括优化化合物，以通过适当的药代动力学分布（profile）实现其作用持续时间。这保证了在给药后和给药之间有足够的药物浓度建立和维持，以提供临床益处。这种方法不可避免的后果是所有的机体组织、尤其是肝和肠很可能都暴露在治疗上有效的药物浓度下，无论它们是否受到了待治疗疾病的不利影响。

[0617] 一个替代的策略是设计以下治疗方法：在该方法中将药物直接给予到炎症器官（局部疗法）。尽管该方法对于治疗所有的慢性炎症性疾病并不合适，但是它广泛地应用于肺病（哮喘、COPD）、皮肤病（特应性皮炎和银屑病）、鼻病（过敏性鼻炎）和胃肠疾病（溃疡性结肠炎）。

[0618] 在局部疗法中，可通过以下（i）或（ii）方法来获得功效：（i）保证药物具有持续的作用时间并且留在相关器官中以使系统性毒性的风险减至最低，或（ii）制备产生活性药物的“贮库（reservoir）”的制剂，这种制剂可用来维持药物所需要的效果。方法（i）是抗胆碱能药 tiotropium（Spiriva）的示例方法，抗胆碱能药可局部地给予到肺作为 COPD 的一种疗法，并且它对其靶受体的异乎寻常的高亲和性导致了离解速率非常缓慢，从而作用时间持久。

[0619] 依据本公开的一个方面，提供配制为例如局部用药至肺的 p38MAP 激酶抑制剂的化合物的用途。

[0620] 在本公开的一个方面，本文中的化合物特别适合于局部递送，例如局部递送到肺，特别用来治疗 COPD。

[0621] 因此，提供式（I）化合物（通过吸入即局部给药至肺）治疗 COPD 和 / 或哮喘，特别是 COPD 或严重哮喘的用途是本发明的一个方面。有利地，给药至肺使得可实现所述化合物的有益效果，同时对患者的副作用降至最小。

[0622] 在一个方面，所述化合物的作用持续时间要比 BIRB 796 的长。

[0623] 在一个实施方案中，所述化合物适合用于使患者对用皮质类固醇治疗敏化。

[0624] 本文中的化合物还可用于治疗类风湿性关节炎。

[0625] 此外，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含根据本公开的化合物以及任选的一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体。

[0626] 稀释剂和载体可包括适合于胃肠外、口服、局部、粘膜和直肠给药的那些。

[0627] 正如上面所提及的，可制备这样的组合物例如用于胃肠外、皮下、肌内、静脉内、关节内或关节周给药，特别是以液体溶液剂或混悬剂的形式；用于口服给药，特别是以片剂或胶囊剂的形式；用于局部例如肺或鼻内给药（特别是以粉剂、滴鼻剂或气溶胶的形式）和经皮给药；用于粘膜给药，例如到口颊、舌下或阴道粘膜；和用于直肠给药，例如以栓剂的形式。

[0628] 所述组合物可以按单位剂型常规用药，并且可用药理学领域熟知的任何方法制备，例如描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)。用于胃肠外给药的制剂可含有诸如以下的物质作为赋形剂：无菌水或

盐水、烷撑二醇（例如丙二醇）、聚烷撑二醇（如聚乙二醇）、植物来源的油、氢化萘等。用于经鼻给药的制剂可以是固体并可含有赋形剂（例如乳糖或右旋糖酐），或者可以是以滴鼻剂或计量喷雾剂形式使用的水性或油性溶液剂。对于口颊给药，局部用赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶化淀粉等。

[0629] 适用于口服给药的组合物可包含一种或多种生理上相容的载体和 / 或赋形剂并且可以呈固体或液体形式。片剂和胶囊剂可以用以下物质制备：粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、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、山梨醇或甘氨酸；润滑剂，例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅；和表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠。液体组合物可含有常规的添加剂，例如助悬剂，例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、糖浆、明胶、羧甲基纤维素或食用脂肪；乳化剂，例如卵磷脂或阿拉伯胶；植物油，例如杏仁油、椰子油、鱼肝油（cod liver oil）或花生油；防腐剂，例如丁羟茴醚（BHA）和丁羟甲苯（BHT）。液体组合物可以用例如明胶胶囊化，得到单位剂型。

[0630] 固体口服剂型包括片剂、两节硬壳（two-piece hard shell）胶囊剂和软弹性明胶（SEG）胶囊剂。

[0631] 干燥的壳制剂通常包含约 40%～60%浓度的明胶、约 20%～30%浓度的增塑剂（例如甘油、山梨醇或丙二醇）和约 30%～40%浓度的水。也可以存在其它材料例如防腐剂、染料、遮光剂和矫味剂。液体填充材料包含已溶解、增溶或分散（用助悬剂例如蜂蜡、氢化蓖麻油或聚乙二醇 4000）的固体药物或液体药物（在溶媒中，或在溶媒例如矿物油、植物油、甘油三酯、二醇、多元醇和表面活性剂中的组合中）。

[0632] 式 (I) 化合物适合局部地给予到肺。因此，根据本发明，我们提供一种包含本公开化合物以及任选的一种或多种局部用可接受的稀释剂或载体的药物组合物。局部给药到肺可利用气溶胶制剂来实现。气溶胶制剂通常包含在合适的气雾剂抛射剂例如氟氯化碳（CFC）或氢氟烷（HFC）中悬浮或溶解的活性成分。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）。抛射剂通常以重量计占总吸入组合物的 40%～99.5%，例如 40%～90%。制剂可包含赋形剂包括助溶剂（例如乙醇）和表面活性剂（例如卵磷脂、三油酸脱水山梨醇等）。气溶胶制剂包装在滤毒罐（canister）中，并利用计量阀（例如由 Bepak、Valois 或 3M 公司供应的）递送合适的剂量。

[0633] 局部给药到肺也可利用不加压的制剂（例如水溶液或混悬液）来实现。这可利用喷雾器来给予。局部给药到肺也可利用干粉制剂来实现。干粉制剂将含有微细分散形式的本公开化合物，通常团块平均直径（MMAD）为 1-10 微米。制剂将典型地含有局部用可接受的稀释剂（例如乳糖），常常为大粒径，例如团块平均直径（mass mean diameter, MMAD）为 100 μ m 或更大。示例性的干粉递药系统包括 SPINHALER、DISKHALER、TURBOHALER、DISKUS 和 CLICKHALER。

[0634] 根据本公开的化合物意欲具有治疗活性。在又一个方面，本发明提供用作药物的本公开化合物。

[0635] 根据本公开的化合物还可用于治疗呼吸性疾病，包括 COPD（包括慢性支气管炎和肺气肿）、哮喘、儿科哮喘、囊性纤维化、结节病、特发性肺纤维化、过敏性鼻炎、鼻炎、鼻窦炎，尤其是哮喘、慢性支气管炎和 COPD。

[0636] 本公开的化合物也可使患者的病症再敏化以用皮质类固醇治疗,当患者的病症对用皮质类固醇治疗不应时。

[0637] 预期根据本公开的化合物还可用于治疗某些可通过局部或局限性疗法而医治的病症,包括变应性结膜炎、结膜炎、变应性皮炎、接触性皮炎、银屑病、溃疡性结肠炎、继发于类风湿性关节炎或骨关节炎的炎症关节。

[0638] 预期本公开的化合物还可用于治疗某些其它的病症,包括类风湿性关节炎、胰腺炎、恶病质,抑制肿瘤包括非小细胞肺癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和恶性黑素瘤的生长和转移。

[0639] 相信本公开的化合物可用作抗病毒药物,例如用于治疗包括流感在内的病症。具体地说,本公开的化合物可适合用于治疗或预防所述病毒感染,且特别是能够降低病毒负荷和 / 或缓解感染后的症状。

[0640] 因此,在又一个方面,本发明提供用于治疗上述病症的本文所描述的化合物。

[0641] 在又一个方面,本发明提供本文所描述的化合物在制备用于治疗上述病症的药物中的用途。

[0642] 在又一个方面,本发明提供治疗上述病症的方法,该方法包括给予受治疗者有效量的本公开化合物或其药物组合物。

[0643] 术语“治疗”意欲包括预防以及治疗性治疗。

[0644] 本公开的化合物还可与一种或多种其它的活性成分(例如适合于治疗上述病症的活性成分)联合用药。举例来说,用于治疗呼吸性疾病的可能组合包括与类固醇药(例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松、糠酸氟替卡松)、 β 激动药(例如特布他林、沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗)和 / 或黄嘌呤类药(例如茶碱)的组合。

[0645] 缩写

[0646]

AcOH	冰醋酸
Aq	水溶液
Ac	乙酰基
ATP	腺苷-5'-三磷酸
BALF	支气管肺泡灌洗液
9-BBN	9-硼杂双环[3.3.1]壬烷
Boc	叔丁氧基羰基
Br	宽峰
BSA	牛血清白蛋白

[0647]

CatCart®	催化性柱体
CDI	1,1-羰基-二咪唑
COPD	慢性阻塞性肺病
D	双峰
DCM	二氯甲烷
DIAD	氮杂二甲酸二异丙酯
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
EDAC.HCl	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
(ES ⁺)	电喷雾电离，正模式
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
FCS	胎牛血清
HOBt	1-羟基苯并三唑
Hr	小时
HRP	辣根过氧化物酶
JNK	c-Jun N-末端激酶
KHMDS	六甲基二硅烷基氯化钾
(M+H) ⁺	质子化分子
MAPK	促分裂原蛋白活化蛋白激酶
Me	甲基
MeOH	甲醇
MHz	兆赫
Min	分钟
MTT	溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓
m/z:	质荷比

[0648]

NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮(<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮)
NMR	核磁共振(波谱学)
PBS	磷酸缓冲盐溶液
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)
PPh ₃	三苯基膦
PyBOP®	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷-1-基磷
Q	四重峰
RT	室温
RP HPLC	反相高效液相色谱
S	单峰
SCX	固相承载的阳离子交换(树脂)
SDS	十二烷基硫酸钠
T	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMB	3,3',5,5'-四甲基联苯胺
TNF α	肿瘤坏死因子 α
XantPhos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨

实施例

[0649] 在实施例中对中间体给出的标号 (Lables) 独立于说明书中其它部分对中间体给出的标号。

[0650] 通用方法

[0651] 所有的起始原料和溶剂或得自商业来源或根据引用的文献方法制得。

[0652] 氢化反应在 Thales H-cube 流动反应器中, 在所述的条件下进行。

[0653] 有机溶液经硫酸镁常规干燥。

[0654] SCX 从 Supelco 公司购得并在使用前用 1M 盐酸处理。除非另有说明, 否则准备纯化的反应混合物先用 MeOH 稀释, 再用几滴 AcOH 制成酸性。将这种溶液直接加载到 SCX 上并用 MeOH 洗涤。然后, 所需要的原料通过用 1% NH₃ 的 MeOH 溶液洗涤而洗脱。

[0655] 柱色谱法使用给定的数量, 在预包装的硅胶 (230-400 目, 40-63 μ M) 柱体上进行。

[0656] 制备型反相高效液相色谱 :

[0657] Agilent Scalar 柱 C18, 5 μ m (21.2x 50mm), 流速 28mL/min, 用含有 0.1 % v/v 甲酸的 H₂O-MeCN 梯度洗脱, 历经 10min, 使用 UV 于 215nm 和 254nm 下检测。梯度信息 : 0.0-0.5min : 95 % H₂O-5 % MeCN ; 0.5-7.0min : 斜坡从 95 % H₂O-5 % MeCN 到 5 % H₂O-95 % MeCN ; 7.0-7.9min : 停留在 5 % H₂O-95 % MeCN 下 ; 7.9-8.0min : 再回到 95 % H₂O-5 % MeCN ;

8.0-10.0min:停留在 95% H₂O-5% MeCN 下。

[0658] 分析方法

[0659] 反相高效液相色谱:

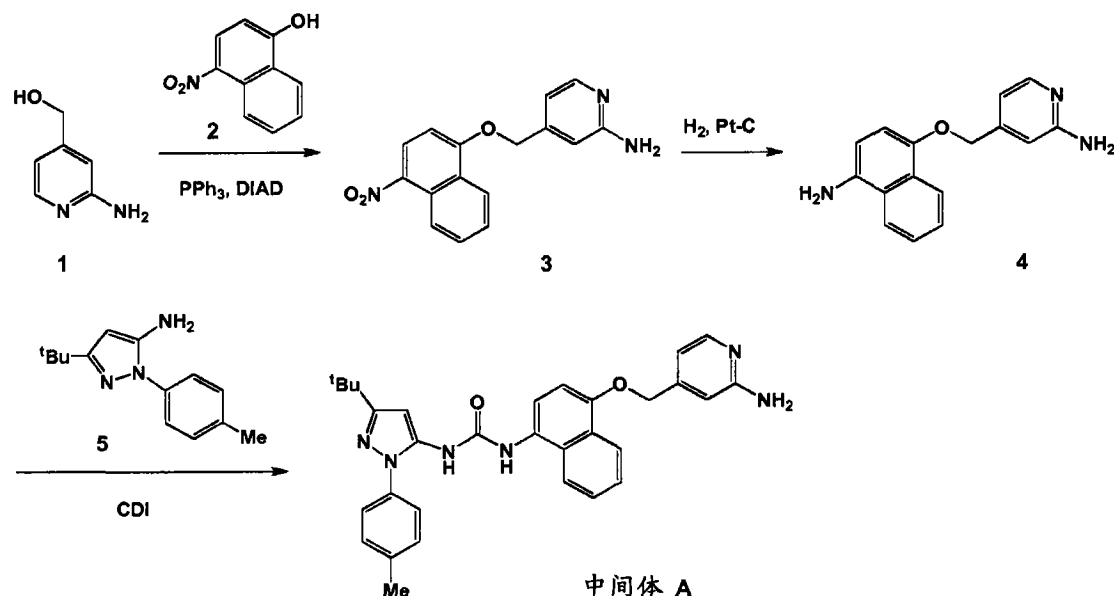
[0660] Agilent Scalar 柱 C18, 5 μ m (4.6x 50mm) 或 Waters XBridge C18, 5 μ m (4.6x 50mm), 流速 2.5mL/min, 用含有 0.1% v/v 甲酸的 H₂O-MeCN 梯度洗脱, 历经 7min, 使用 UV 于 215nm 和 254nm 下检测。梯度信息: 0.0-0.1min: 95% H₂O-5% MeCN; 0.1-5.0min: 斜坡从 95% H₂O-5% MeCN 到 5% H₂O-95% MeCN; 5.0-5.5min: 停留在 5% H₂O-95% MeCN 下; 5.5-5.6min: 停留在 5% H₂O-95% MeCN 下, 流速增加到 3.5mL/min; 5.6-6.6min: 停留在 5% H₂O-95% MeCN 下, 流速 3.5mL/min; 6.6-6.75min: 再回到 95% H₂O-5% MeCN, 流速 3.5mL/min; 6.75-6.9min: 停留在 95% H₂O-5% MeCN 下, 流速 3.5mL/min; 6.9-7.0min: 停留在 95% H₂O-5% MeCN 下, 流速降到 2.5mL/min。

[0661] ¹H NMR 波谱:

[0662] Bruker Avance III 400MHz, 使用残留的未氘化溶剂作为参考。

[0663] 中间体 A: 1-(4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0664]



[0665] 2-氨基-4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (3)

[0666] 于 -15 °C, 向 4-硝基萘酚 (2) (5.17g, 27.3mmol)、PPh₃ (10.75g, 41.0mmol) 和 2-氨基吡啶-4-基甲醇 (1) (5.09g, 41.0mmol) 的 THF (50mL) 溶液中滴加入 DIAD (8.07mL, 41.0mmol)。于室温下搅拌该混合物过夜并真空除去挥发物。粗产物自 EtOAc (150mL) 中研磨, 滤出并用 EtOAc (100mL) 洗涤。自 MeOH (100mL) 中进行第二次研磨, 得到标题化合物 (3) (4.54g, 56%), 为黄色固体: m/z 296 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0667] 2-氨基-4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (4)

[0668] 使在 MeOH (200mL) 和 AcOH (200mL) 中的 2-氨基-4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (3) (4.50g, 15.24mmol) 通过 Thales H-cube (2.0mL·min⁻¹, 40 °C, 55mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式) 并真空除去挥发物。粗产物经历 SCX 俘获和释放, 用 1% NH₃ 的 MeOH 溶液洗脱并真空除去溶剂, 得到标题化合物 (4) (3.82g, 94%), 为紫色固体: m/z

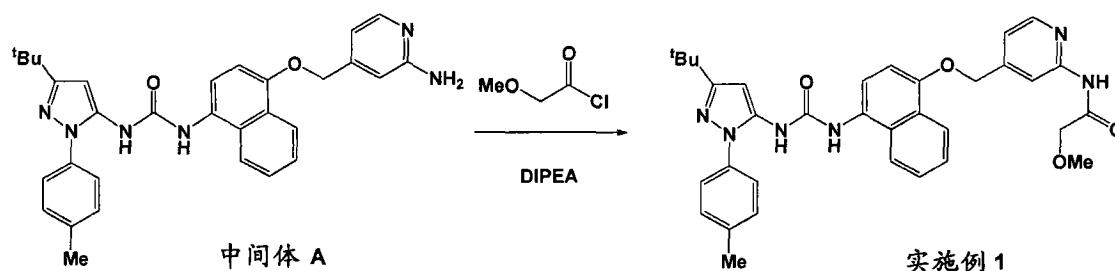
266 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0669] 中间体 A : 1-(4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0670] 用 40 分钟, 在氮气下, 向 CDI (4.18g, 25.8mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中滴加入 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (WO 2000043384) (5.91g, 25.8mmol) 的 DCM (15mL) 溶液。于室温下将生成的溶液搅拌 1hr, 然后在氮气下滴加入 2-氨基-4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶 (4) (3.80g, 12.9mmol) 溶液中。将该混合物搅拌过夜并真空除去挥发物。粗物质经柱层析 (120g) 纯化; 用 0-6% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物 (中间体 A), 为灰白色固体 (4.27g, 63%) : m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0671] 实施例 1 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

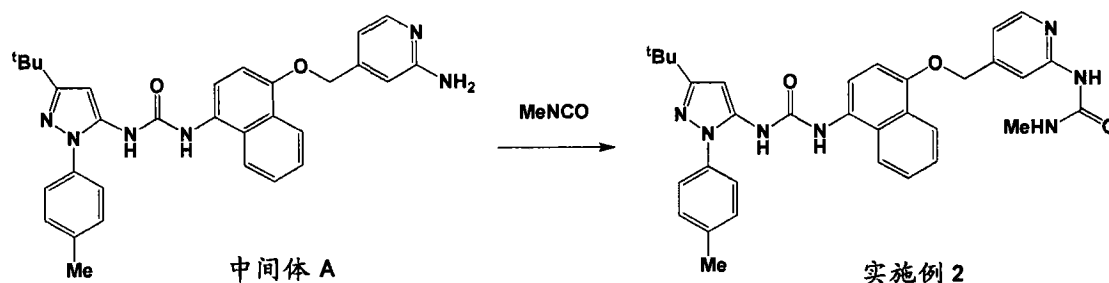
[0672]



[0673] 向中间体 A (526mg, 0.96mmol) 和 DIPEA (184 μL, 1.06mmol) 在 DCM/DMF (10 : 1, 11mL) 中的混合物中加入甲氧基乙酰氯 (92 μL, 1.01mmol)。于室温下搅拌 1 小时后, 顺序加入额外的 DIPEA (184 μL, 1.06mmol) 和甲氧基乙酰氯 (92 μL, 1.01mmol) 并继续搅拌 1hr。在加入 1% NH₃ 的 MeOH (40mL) 溶液后, 将该混合物搅拌 15min 并真空蒸发。粗产物经柱层析 (40g) 纯化; 用 0-6% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 得到标题化合物 (实施例 1), 为白色固体 (286mg, 49%) : m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.02 (1H, s)。

[0674] 实施例 2 : 甲基 4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基脲

[0675]

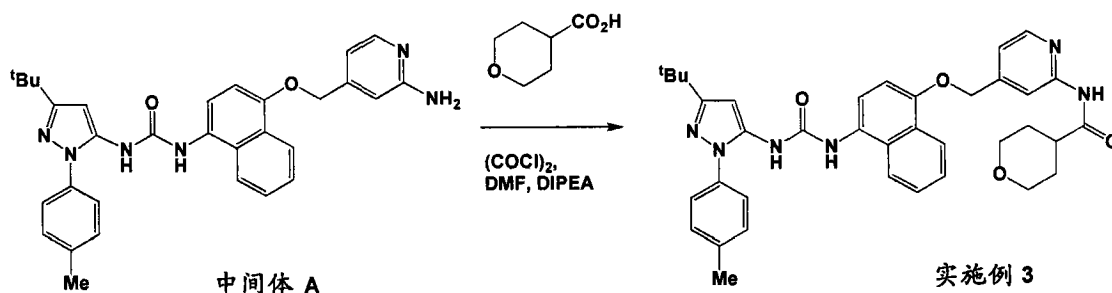


[0676] 向中间体 A (70mg, 0.13mmol) 的无水吡啶 (1.5mL) 溶液中加入异氰酸甲酯 (14 μL, 0.24mmol) 并将该混合物于室温下搅拌 72hr。真空除去吡啶和所得残留物用 DCM (3.0mL) 研磨。过滤得到标题化合物 (实施例 2), 为灰白色粉末, (36mg, 45%) : m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.74 (3H, d), 5.30 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.05 (d, 1H), 7.35, (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.54-7.64 (4H, m), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, brs), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.36 (1H, s).

[0677] 实施例 3 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

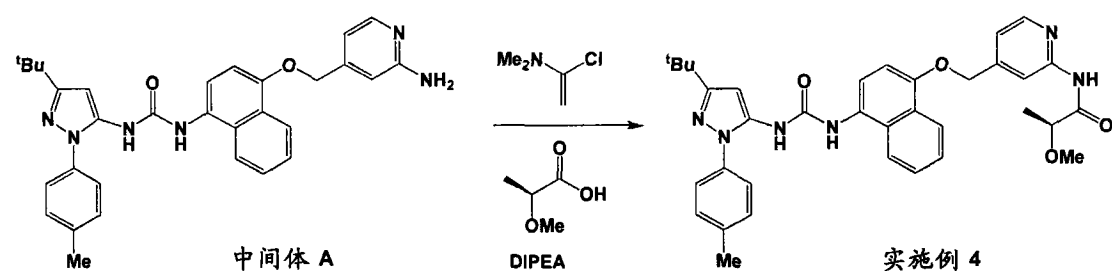
[0678]



[0679] 将纯的 DMF (2 滴) 加入到四氢吡喃-2H-4-羧酸和草酰氯 (21 μL , 0.25mmol) 的 DCM (1.0mL) 的搅拌溶液中并于室温下将生成的溶液搅拌 1hr。真空蒸发该溶液, 得到无色油, 使其再溶于 DCM (1.0mL) 中并滴加入中间体 A (50mg, 0.10mmol) 和 DIPEA (84 μL , 0.50mmol) 在 DCM (1.0mL) 中的搅拌的混合物中。继续搅拌 18hr。该反应混合物在 1% NH_3 的 MeOH (20mL) 中搅拌 30mins, 真空蒸发, 在硅胶上预吸收, 并经柱层析纯化 (12g, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 3), 为浅褐色固体 (18mg, 28%) : m/z 633 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26 (9H, s), 1.57-1.72 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.88 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.27-8.33 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.50 (1H, s).

[0680] 实施例 4 : (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺

[0681]

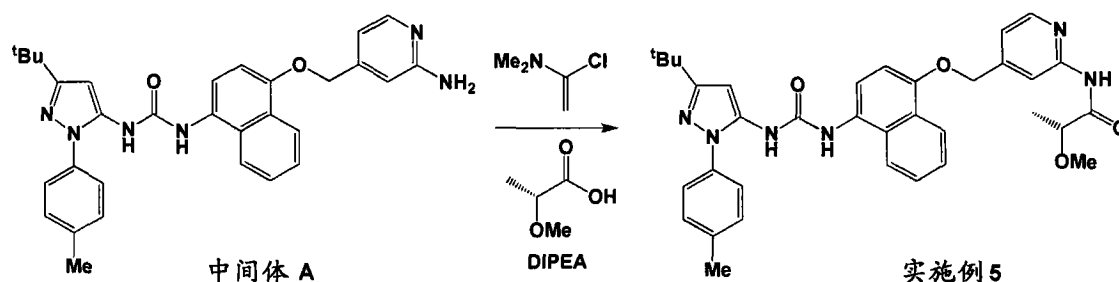


[0682] 将 1-氯-N,N-二甲基乙胺 (50 μL , 0.48mmol) 加入 (S)-2-甲氧基丙酸 (50mg, 0.48mmol) 的 DCM (1.0mL) 的搅拌溶液中并将生成的黄色溶液于室温下搅拌 1hr。将该溶液滴加入中间体 A (50mg, 0.10mmol) 和 DIPEA (167 μL , 0.96mmol) 在 DCM (1.0mL) 中的搅拌的混合物中。继续搅拌过夜。将该反应混合物在 1% NH_3 的 MeOH (20mL) 中搅拌, 真空蒸发, 在硅胶上预吸收并经柱层析纯化 (12g, 10-50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 4), 为无色固体 (18mg, 30%) : m/z 607 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27 (9H, d), 1.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.02 (1H, q), 5.39 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m),

8.30-8.37 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.06 (1H, s).

[0683] 实施例 5 : (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基丙酰胺

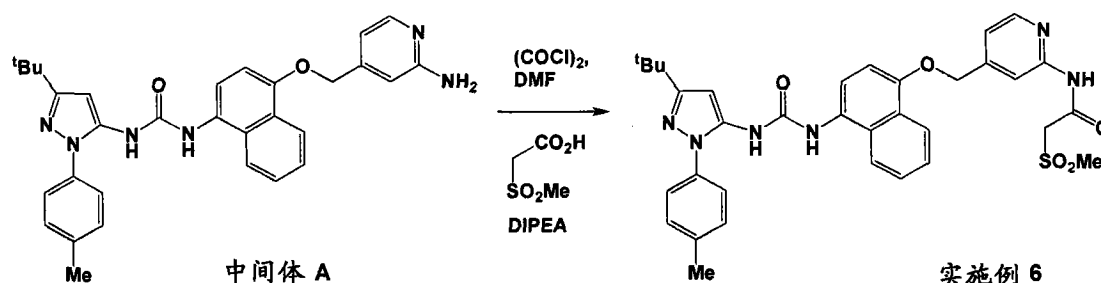
[0684]



[0685] 将 1-氯-N,N-二甲基乙胺 (38 μ L, 0.36mmol) 加入 (R)-2-甲氧基丙酸 (37mg, 0.36mmol) 的 DCM (1.0mL) 的搅拌溶液中并于室温下将生成的溶液搅拌 1hr。于 0 $^{\circ}$ C, 将该溶液滴加入中间体 A (75mg, 0.14mmol) 和 DIPEA (75 μ L, 0.43mmol) 在 DCM (2.0mL) 中的搅拌的混合物中。继续搅拌另外 48hr。将该混合物倾入 1% NH_3 的 MeOH (20mL) 中并搅拌 1hr, 然后真空蒸发, 得到黄色残留物。柱层析 (12g, 20-50% EtOAc 在异己烷中), 得到标题化合物 (实施例 5), 为浅粉红色固体 (39mg, 43%) : m/z 607 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, d), 1.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.02 (1H, q), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.37 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.09 (1H, s).

[0686] 实施例 6 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲磺酰基)乙酰胺

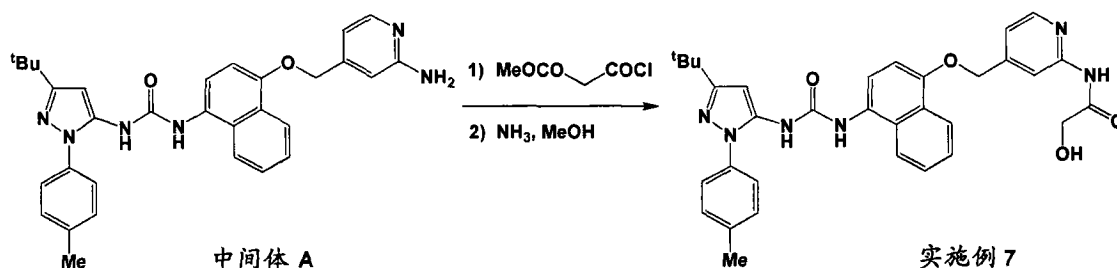
[0687]



[0688] 向甲磺酰基乙酸 (40mg, 0.29mmol) 和草酰氯 (29 μ L, 0.34mmol) 的 DCM (1.0mL) 的搅拌悬浮液中加入 DMF (1 滴) 并将该反应混合物于室温下搅拌 1hr。将该溶液滴加入中间体 A (50mg, 0.10mmol) 和 DIPEA (167 μ L, 1.0mmol) 在 DCM/DMF (10 : 1v/v, 1.1mL) 中的搅拌的混合物中并继续搅拌 18hr。将该反应混合物与 1% NH_3 的 MeOH (2.0mL) 溶液一起搅拌并真空蒸发。残留物在 SCX 上经历俘获和释放, 得到标题化合物 (实施例 6), 为淡黄色固体 (11mg, 18%) : m/z 641 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.44 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.33 (2H, 重叠的 m), 8.39 (1H, dd), 8.59 (1H, br s), 8.79 (1H, brs), 10.98 (1H, br s).

[0689] 实施例 7 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-羟基乙酰胺

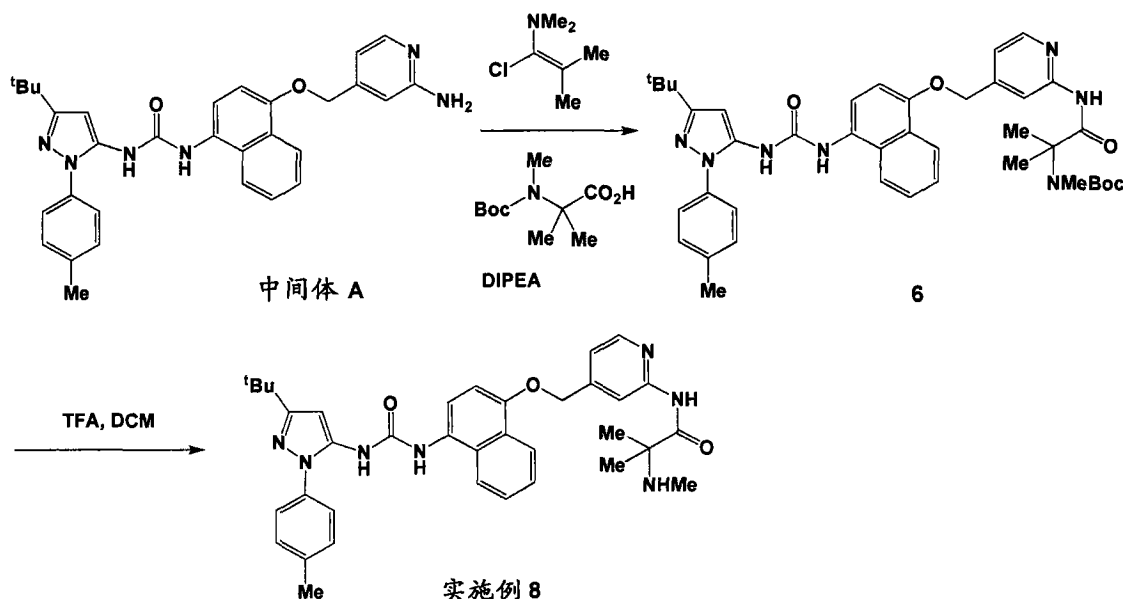
[0690]



[0691] 向中间体 A (75mg, 0.14mmol) 和 DIPEA (125 μ L, 0.72mmol) 的 DCM/DMF (10 : 1v/v, 1.10mL) 溶液中加入乙酰氧基乙酰氯 (39 μ L, 0.36mmol) 的 DCM (0.25mL) 溶液。该反应混合物于室温下搅拌 2hr, 然后加入 1% NH_3 的 MeOH (3.0mL) 溶液并继续搅拌 18hr。真空蒸发反应混合物, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 30-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 7), 为浅橙色固体 (24mg, 28%) : m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 4.06 (2H, d), 5.39 (2H, s), 5.77 (1H, t), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.75 (1H, br s)。

[0692] 实施例 8 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲基-2-(甲基氨基)丙酰胺

[0693]

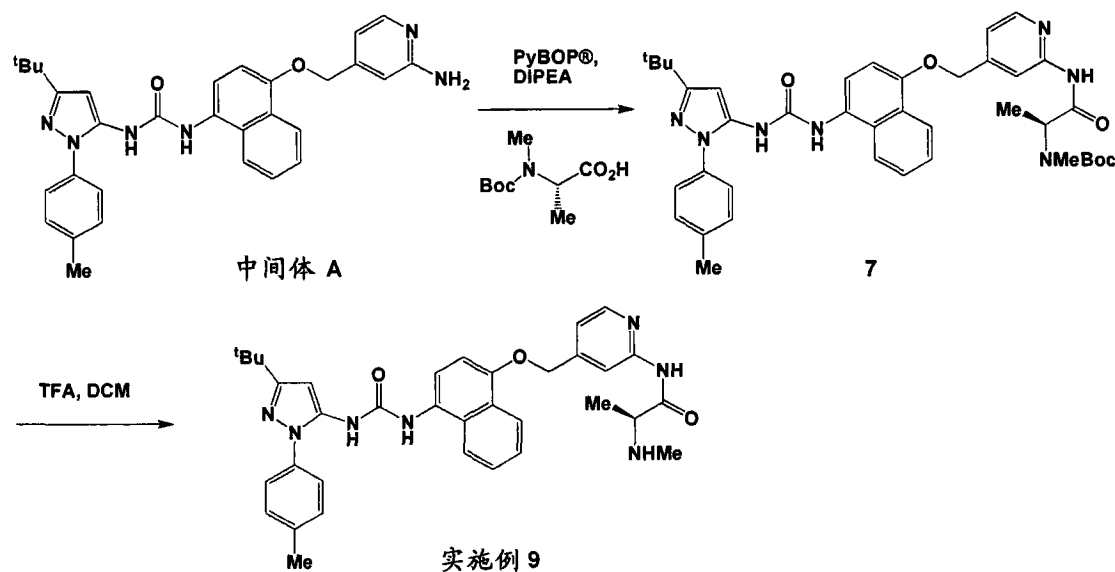


[0694] 向 2-(叔-丁氧基羰基(甲基)氨基)-2-甲基丙酸 (125mg, 0.58mmol) 的 DCM (2.0mL) 的搅拌的悬浮液中加入 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺 (95 μ L, 0.72mmol) 并将混合物于室温下搅拌 2hr。然后将该反应混合物加入中间体 A (75mg, 0.14mmol) 和 DIPEA (101 μ L, 0.58mmol) 的 DCM (1.0mL) 溶液中并搅拌 18hr。加入氨溶液 (7M 的 MeOH 溶液, 1mL) 并真空蒸发该混合物。残留物经柱层析 (SiO_2 , 12g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱) 纯化两次, 得到 1-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯 (6), 为灰白色固体 (30mg, 28%) : m/z 620 (($\text{M}-\text{Boc}$)+ H)⁺ (ES^+)

[0695] 将所述氨基甲酸酯 (6) (25mg, 0.04mmol) 的 DCM/TFA (1 : 1v/v, 2.0mL) 溶液于室温下搅拌 30min。真空蒸发反应混合物和生成的残留物经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (实施例 8), 为浅棕色固体 (20mg, 89%) ; m/z 620 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.25 (6H, s), 1.27 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.62 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.29-8.34 (3H, 重叠的 m), 8.59 (1H, br s), 8.79 (1H, br s)。

[0696] 实施例 9 : (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)丙酰胺

[0697]

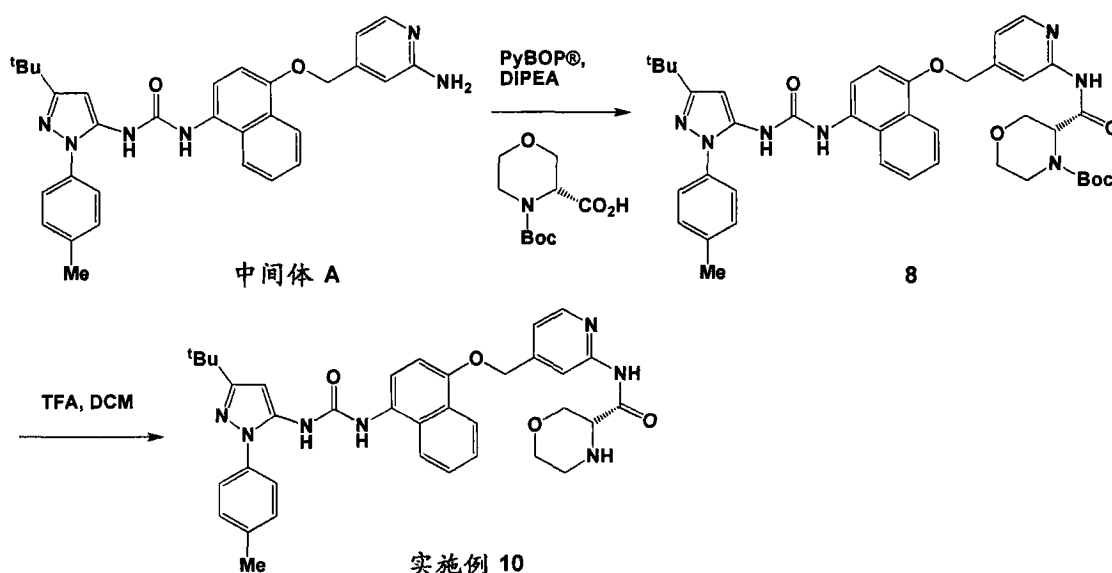


[0698] 向 N-Boc-甲基-L-丙氨酸 (117mg, 0.58mmol)、PyBOP[®] (300mg, 0.58mmol) 和 DIPEA (101 μ L, 0.58mmol) 的 DMF (2.0mL) 的搅拌的悬浮液中一次性加入中间体 A (75mg, 0.14mmol)。将该反应混合物加热至 55℃ 并搅拌 18hr, 然后冷却至 RT 并在水 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 之间分配。分离有机层并真空蒸发, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 12g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱)。生成的不纯产物经 SCX 俘获和释放来纯化, 得到 (S)-1-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基氨基)-1-氧代丙-2-基(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯 (7), 为棕色固体 (25mg, 23%) ; m/z 706 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0699] 将所述氨基甲酸酯 (7) (25mg, 0.04mmol) 的 DCM/TFA (1 : 1v/v, 2.0mL) 溶液于室温下搅拌 30min。真空蒸发反应混合物和生成的残留物经历 SCX 俘获和释放, 然后经快速柱层析纯化 (SiO₂, 4g, 0-100% EtOAc 在 MeOH 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 9), 为灰白色固体 (13mg, 57%) ; m/z 606 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.20 (3H, d), 1.27 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.20 (1H, q), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.34 (1H, dd), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

[0700] 实施例 10 : (R)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-3-甲酰胺

[0701]

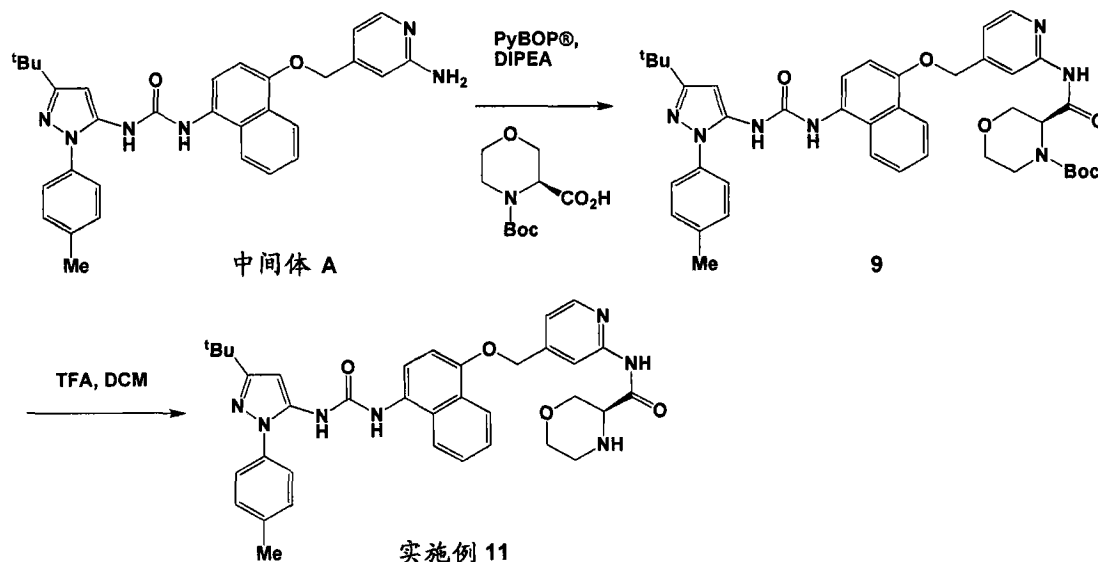


[0702] 向 (R)-吗啉-3,4-二羧酸-4-叔-丁基酯 (133mg, 0.58mmol)、PyBOP® (300mg, 0.58mmol) 和 DIPEA (101 μ L, 0.58mmol) 在 DMF (2.0mL) 中的搅拌悬浮液中一次性加入中间体 A (75mg, 0.14mmol), 将该反应混合物加热至 55℃ 并搅拌 18hr。使该反应混合物冷却至 RT 并在水 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 之间分配。真空蒸发有机提取物, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到不纯产物, 其经 SCX 俘获和释放而进一步纯化, 得到 (R)-3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 甲基) 吡啶-2-基氨基甲酰基) 吗啉-4-羧酸叔-丁基酯 (8), 为棕色固体 (28mg, 25%); m/z 734 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

[0703] 将所述氨基甲酸酯 (8) (28mg, 0.04mmol) 的 DCM/TFA (1 : 1v/v, 2.0mL) 溶液于室温下搅拌 30min。真空蒸发反应混合物并使生成的残留物在 SCX 上经历俘获和释放, 然后自乙醚 (10mL) 中研磨, 得到标题化合物 (实施例 10), 为灰白色固体 (13mg, 53%); m/z 634 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.73-2.92 (3H, 重叠的 m), 3.56-3.64 (4H, 重叠的 m), 3.82 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58-7.62 (3H, 重叠的 m), 7.92 (1H, m), 8.28-8.35 (3H, 重叠的 m), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.09 (1H, br s) [部分指定 (partial assignment)]。

[0704] 实施例 11: (S)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 甲基) 吡啶-2-基) 吗啉-3-甲酰胺

[0705]

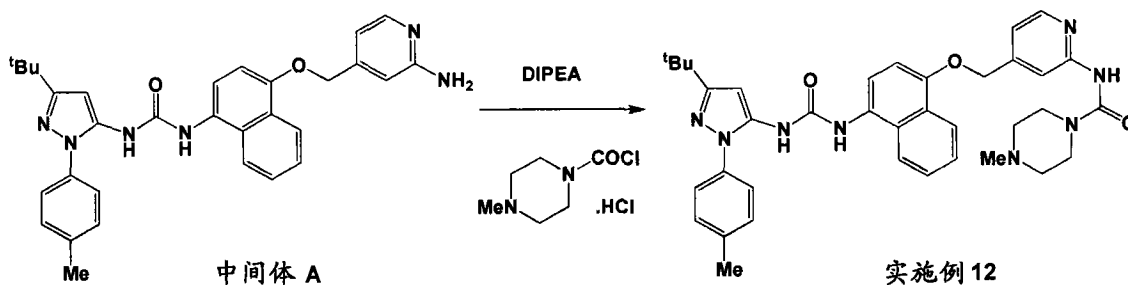


[0706] 向 (S)-吗啉-3,4-二羧酸-4-叔-丁基酯 (133mg, 0.58mmol)、PyBOP® (300mg, 0.58mmol) 和 DIPEA (101 μ L, 0.58mmol) 在 DMF (2.0mL) 中的搅拌悬浮液中一次性加入中间体 A (75mg, 0.14mmol)。该反应混合物在预热油浴中加热至 55℃ 并搅拌 18hr。使该反应混合物冷却至 RT 并在水 (10mL) 和 EtOAc (10mL) 之间分配。分离有机层, 真空蒸发, 残留物经柱层析纯化 (12g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物自 DCM (5.0mL) 和异己烷 (5.0mL) 中研磨, 得到 (S)-3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔-丁基酯 (9), 为白色固体 (50mg, 43%) : m/z 734 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0707] 将所述氨基甲酸酯 (9) (30mg, 0.04mmol) 的 DCM/TFA (1 : 1v/v, 2.0mL) 溶液于室温下搅拌 1hr, 然后真空蒸发。生成的残留物在 SCX 上经历俘获和释放, 然后自 DCM (5.0mL) 和异己烷 (5.0mL) 中研磨, 得到标题化合物 (实施例 11), 为棕色固体 (15mg, 63%) : m/z 634 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.26 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.73-2.92 (3H, 重叠的 m), 3.56-3.64 (4H, 重叠的 m), 3.82 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.55-7.62 (3H, 重叠的 m), 7.91 (1H, m), 8.30 (1H, dd), 8.32 (1H, br s), 8.35 (1H, dd), 8.56 (1H, br s), 8.77 (1H, br s) 10.16 (1H, br s)。

[0708] 实施例 12 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0709]

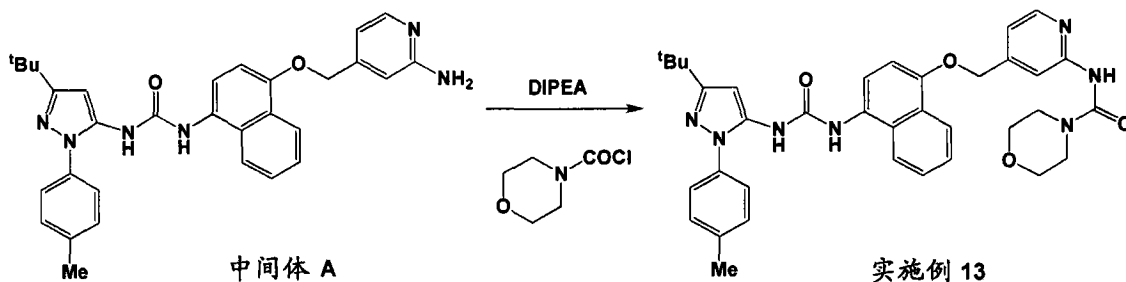


[0710] 向中间体 A (50mg, 0.10mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中加入 4-甲基哌嗪-1-碳酰氯盐酸盐 (38mg, 0.19mmol) 的吡啶 (1.50mL) 悬浮液。加入 DIPEA (50 μ L, 0.29mmol) 并将混合物于室温下搅拌 3 天。真空蒸发反应混合物, 使该残留物在 DCM (10mL) 和水 (10mL) 之间

分配。分离有机层并真空蒸发,残留物经快速柱层析纯化(SiO_2 , 4g, 0-10% DCM 在 MeOH 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物(实施例 12), 为棕色固体(17mg, 27%): m/z 647 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (4H, t), 2.39 (3H, s), 3.46 (4H, t), 5.32 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.92 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.60 (1H, br s), 8.80 (1H, br s), 9.22 (1H, br s)。

[0711] 实施例 13: N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)吗啉-4-甲酰胺

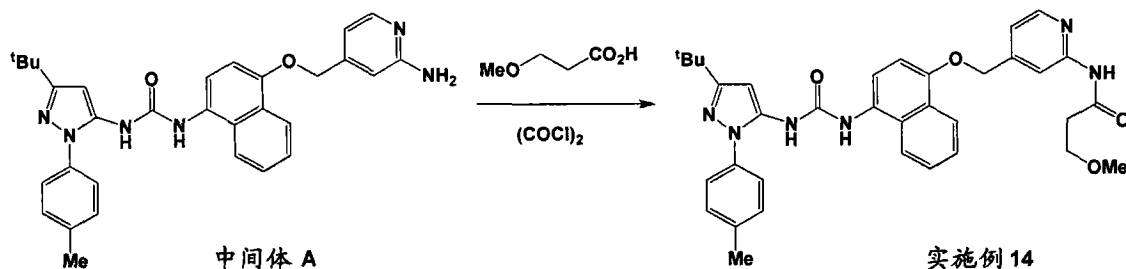
[0712]



[0713] 向中间体 A (70mg, 0.13mmol) 的吡啶 (1.50mL) 溶液中加入吗啉-4-碳酰氯 (28 μL , 0.24mmol) 并将溶液于室温下搅拌 18hr。将另一份吗啉-4-碳酰氯 (28 μL , 0.24mmol) 加入该反应混合物中并继续搅拌 24hr。将该混合物与 1% NH_3 一起在 MeOH (3.0mL) 中搅拌, 然后真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO_2 , 12g, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 并从异丙醇 (5.0mL) 中重结晶, 得到标题化合物(实施例 13), 为白色固体 (17mg, 20%): m/z 634 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.45 (4H, t), 3.59 (4H, t), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.92 (1H, m), 8.01 (1H, br s), 8.26 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.27 (1H, br s)。

[0714] 实施例 14: N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-甲氧基丙酰胺

[0715]

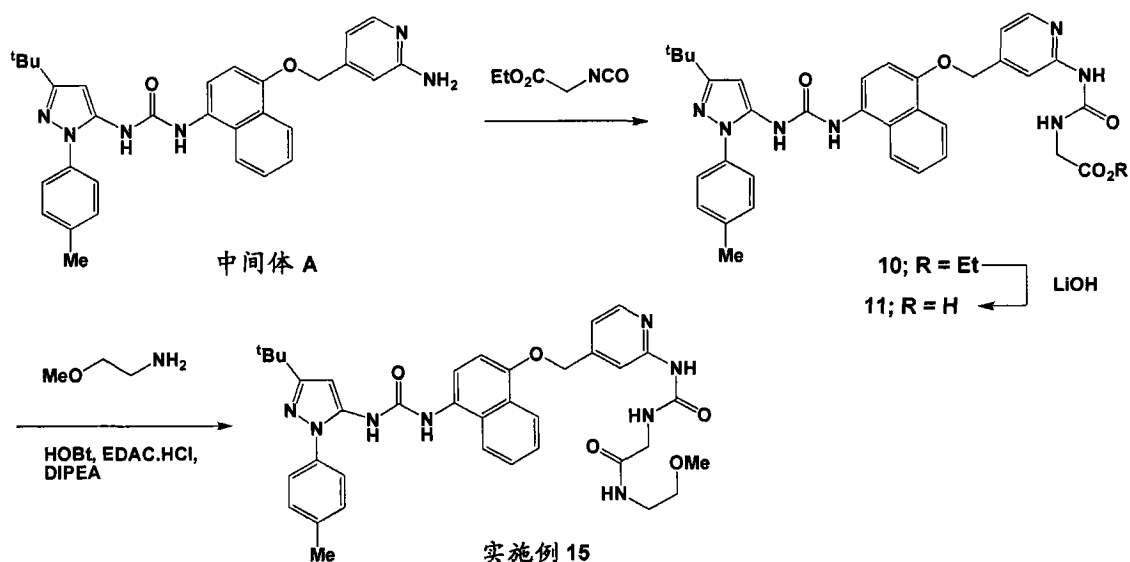


[0716] 将草酰氯 (11.0 μL , 0.115mmol) 和 DMF (1 滴) 先后加入到 3-甲氧基丙酸 (9.0 μL , 0.096mmol) 的 DCM (1mL) 悬浮液中, 然后于 0 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物 10min, 然后使之升温至 RT。2 小时后真空除去溶剂, 使该残留物溶于 DCM (1mL) 并加入到中间体 A (50mg, 0.096mmol) 和 DIPEA (33.5 μL , 0.192mmol) 的 DCM (1mL) 溶液中。16 小时后, 通过加入饱和的 NaHCO_3 水溶液猝灭该混合物。分离有机层并加入 NH_3 的 MeOH (7M) 溶液, 搅拌该混合物 10min, 然后真空蒸发。残留物经快速层析纯化(SiO_2 , 4g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标

题化合物 (实施例 14), 为淡黄色固体 (15mg, 26 %)。 m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1. 27 (9H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 65 (2H, t), 3. 23 (3H, s), 3. 61 (2H, t), 5. 37 (2H, s), 6. 35 (1H, s), 7. 00 (1H, d), 7. 25 (1H, d), 7. 36 (2H, m), 7. 44 (2H, m), 7. 56–7. 63 (3H, 重叠的 m), 7. 83–7. 85 (1H, d), 7. 93 (1H, d), 8. 29–8. 34 (3H, 重叠的 m), 8. 62 (1H, br s), 8. 82 (1H, brs), 10. 54 (1H, br s)。

[0717] 实施例 15 : 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺

[0718]



[0719] 向中间体 A (200mg, 0.384mmol) 的吡啶 (3mL) 溶液中加入异氰酸乙酸乙基酯 (ethyl isocyanatoacetate) (129 μ L, 1.152mmol) 并将该反应物于室温下搅拌 16hr。真空蒸发该混合物, 然后与甲苯一起共蒸发, 残留物用甲醇研磨, 得到 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)乙酸乙基酯 (10), 为固体 (191mg, 76 %) : m/z 650 (M+H)⁺ (ES⁺)。

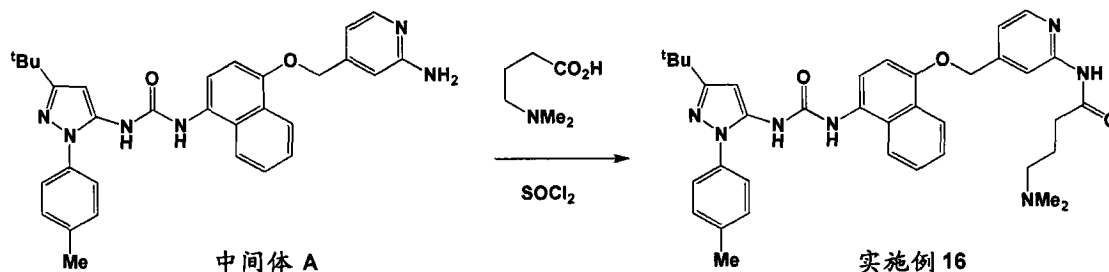
[0720] 向所述酯 (10) (200mg, 0.308mmol) 在 THF/H₂O (4 : 1v/v, 5mL) 的混合物中的悬浮液中加入氢氧化锂 (10.0mg, 0.418mmol) 并将混合物于室温下搅拌 1hr。通过加入 1M 盐酸将该反应混合物酸化至 pH3 并真空蒸发至其原始体积的一半。生成的沉淀物经过滤收集并用水洗涤, 真空干燥, 得到 2-(3-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)脲基)乙酸 (11) (185mg, 97 %) : m/z 622 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0721] 向所述酸 (11) (60mg, 0.097mmol) 的 DCM (1.5mL) 的悬浮液中加入 2-甲氧基乙胺 (25.0 μ L, 0.290mmol)、HOBt (19.56mg, 0.145mmol)、DIPEA (50.5 μ L, 0.290mmol) 和 EDC.HCl (27.8mg, 0.145mmol) 并将混合物于室温下搅拌 1hr。该反应混合物变得非常粘稠, 然后用 DMF (1mL) 稀释并搅拌 16hr。该反应混合物用 DCM 稀释并用水洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机相并真空蒸发溶剂。残留物用 MeOH 研磨, 得到标题化合物 (实施例 15), 为灰白色固体 (22mg, 34 %) : m/z 679 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1. 27 (9H, s), 2. 39 (3H, s), 3. 24 (3H, s), 3. 25 (2H, m), 3. 34 (2H, m), 3. 82 (2H, d), 5. 31 (2H, s), 6. 35 (1H, s), 7. 00 (1H, d), 7. 07 (1H, d), 7. 36 (2H, m), 7. 44 (2H, m), 7. 58–7. 65 (4H, 重叠的 m), 7. 93 (1H, m), 8. 03 (1H, t),

8.21 (1H, d), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, very br s), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 9.46 (1H, br s)

[0722] 实施例 16 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺

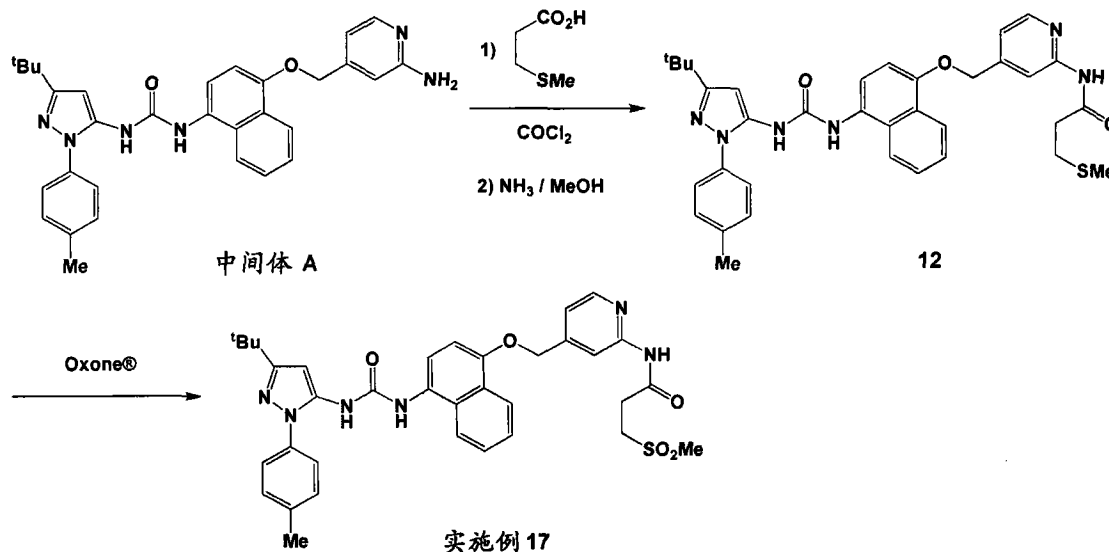
[0723]



[0724] 于 0℃, 向 4-(二甲基氨基)丁酸·HCl (97mg, 0.576mmol) 的 DCM (2mL) 的搅拌悬浮液中加入亚硫酰氯 (42.0 μL, 0.576mmol) 和 DMF (one 滴) 并使混合物升温至 RT。16 小时后, 真空蒸发反应混合物并使残留物溶于 DCM/THF (1 : 1v/v, 2mL) 中, 并加入到中间体 A (60mg, 0.115mmol) 的含有 THF (1mL) 的 DIPEA (101 μL, 0.576mmol) 溶液中。将混合物于 55℃ 搅拌, 4 小时后, 使混合物冷却至 RT, 用水 (10mL) 稀释并用 EtOAc (10mL) 提取。分离有机层并用氨溶液 (7M 在 MeOH 中, 2mL) 处理 5min, 真空蒸发混合物。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 12g, (10% NH₃ 在 MeOH 中)-EtOAc 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 16), 为浅棕色固体 (25mg, 34%) : m/z 634 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 1.74 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.35 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.40 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.37 (3H, 重叠的 m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.54 (1H, br s)

[0725] 实施例 17 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)丙酰胺

[0726]



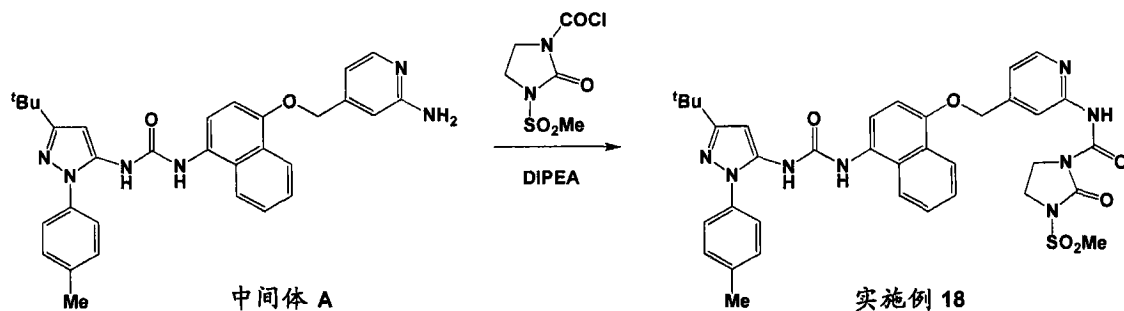
[0727] 向 3-甲硫基丙酸 (117mg, 0.97mmol) 的 DCM (1mL) 悬浮液中加入草酰氯 (85.0 μL, 0.97mmol), 接着加入 DMF (2 滴) 并将混合物于室温下搅拌 1hr。经真空蒸发除去溶剂并使残留物溶于 DCM (2.5mL) 中, 然后滴加入中间体 A (145mg, 0.28mmol) 和 DIPEA (218 μL,

1.25mmol) 的 DCM(2m L) 溶液中。2 小时后,加入氨溶液 (7M 在 MeOH 中,3mL) 并继续搅拌 1hr。真空蒸发挥发物,残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到 N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲硫基)丙酰胺 (12) (0.11g, 61%) :m/z 623(M+H)⁺(ES⁺)。

[0728] 向所述硫化物 (12) (47mg, 0.075mmol) 的 DMF(0.5mL) 的搅拌溶液中加入 Oxone(93mg, 0.151mmol) 的水溶液 (1mL)。10 分钟后形成沉淀物,加入 MeOH(2mL) 并继续搅拌 1hr。混合物用另一等份 MeOH(2mL) 稀释并加入冰 AcOH(0.5mL)。所述悬浮液经历 SCX 俘获和释放,然后经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 2-8% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 17) (20mg, 38%) :m/z 655(M+H)⁺(ES⁺)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27(9H, s), 2.39(3H, s), 2.90(2H, t), 3.01(3H, s), 3.43(2H, t), 5.38(2H, s), 6.35(1H, s), 7.00(1H, d), 7.27(1H, dd), 7.36(2H, m), 7.44(2H, m), 7.56-7.65(3H, 重叠的 m), 7.93(1H, m), 8.29-8.33(2H, 重叠的 m), 8.34(1H, d), 8.58(1H, br s), 8.79(1H, brs), 10.72(1H, br s)。

[0729] 实施例 18 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(甲基磺酰基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酰胺

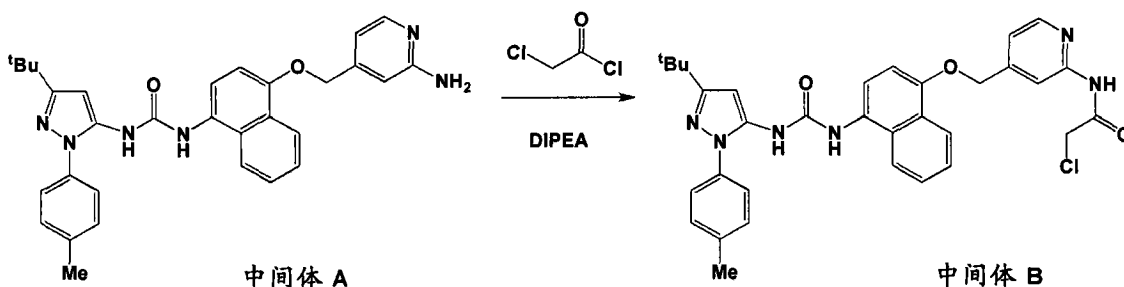
[0730]



[0731] 向中间体 A(100mg, 0.192mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液中加入在吡啶 (1.5mL) 中的 3-氯代羰基-1-甲磺酰基-2-咪唑烷酮 (131mg, 0.576mmol) 并将该反应混合物于 RT 搅拌。3 天后真空蒸发反应混合物,残留物与 NH₃(1% v/v 在 MeOH 中) 一起搅拌。真空蒸发溶剂,残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 4g, 100% DCM, 然后 2% MeOH 在 DCM 中, 等度洗脱), 得到不纯产物,将其从甲醇中重结晶,得到标题化合物 (实施例 18), 为白色结晶固体 (12mg, 9%) :m/z 711(M+H)⁺(ES⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :1.27(9H, s), 2.39(3H, s), 3.39(3H, s), 3.87(4H, s), 5.40(2H, s), 6.35(1H, s), 7.01(1H, d), 7.31(1H, dd), 7.36(2H, m), 7.44(2H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.93(1H, m), 8.21(1H, br s), 8.31(1H, m), 8.35(1H, d), 8.58(1H, br s), 8.79(1H, br s), 10.40(1H, br s)。

[0732] 中间体 B :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺

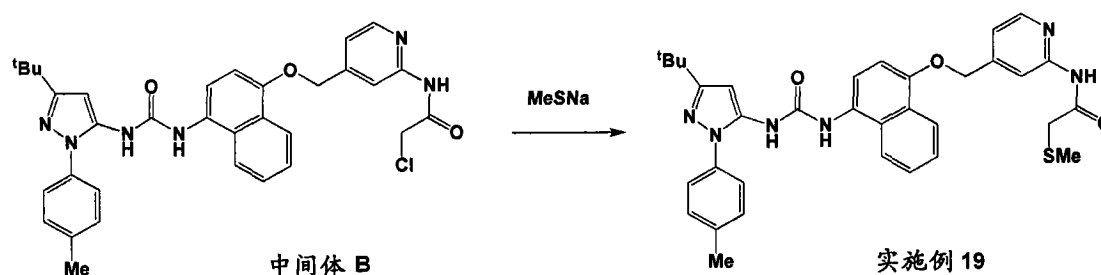
[0733]



[0734] 向 DIPEA (1.37mL, 7.68mmol) 和 中间 体 A (2.00g, 3.84mmol) 的 DCM (40mL) 和 DMF (8.0mL) 溶液中加入 氯 乙 酰 氯 (0.61mL, 7.68mmol)。将该反应混合物于室温下搅拌 1hr, 然后加入另一份 氯 乙 酰 氯 (100 μ l, 1.25mmol)。于 RT 下 1 小时后, 将该反应混合物在 DCM (40mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (40mL) 之间分配。真空浓缩有机相并经柱层析纯化 (80g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物用 乙 醚 (20mL) 和 异 己 烷 (20mL) 研磨。通过过滤收集固体, 得到标题化合物 (中间 体 B), 为浅紫色固体 (1.07g, 42%) : m/z 597, 599 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。

[0735] 实施 例 19 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺

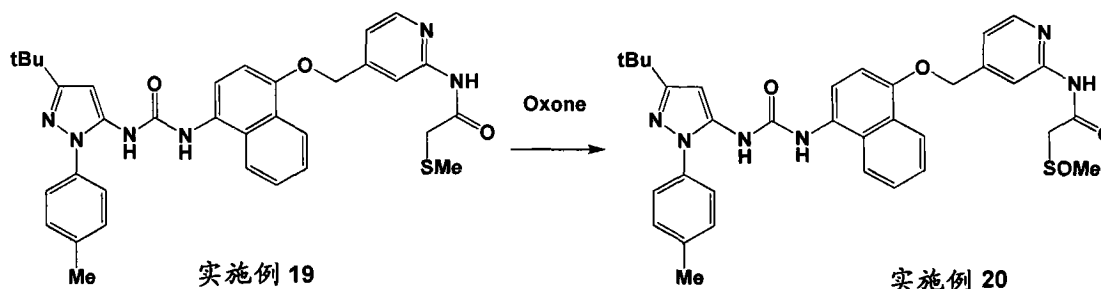
[0736]



[0737] 将 中间 体 B (100mg, 0.17mmol) 分批加入到 硫 代 甲 醇 钠 (35mg, 0.50mmol) 的 MeOH (5.0mL) 的搅拌溶液中并将生成的混合物于室温下搅拌 1hr。真空蒸发该混合物并在 盐 水 (20mL) 和 DCM (30mL) 之间分配。真空浓缩有机层, 残留物在二氧化硅上预吸收并经柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 10-100% EtOAc 在 异 己 烷 中, 梯度洗脱)。真空蒸发产物流分, 得到标题化合物 (实施 例 19), 为淡黄色固体 (28mg, 26%) : m/z 610 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.53 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.60 (1H, s)。

[0738] 实施 例 20 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酰胺

[0739]

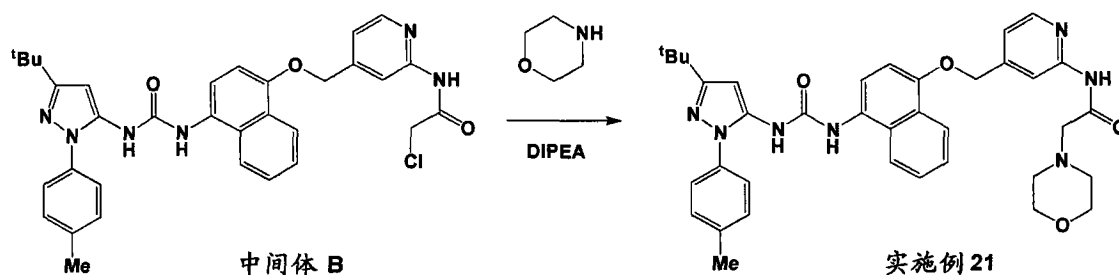


[0740] 向 N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲硫基)乙酰胺 (实施 例 19) (20mg, 0.03mmol) 在 DMF/ H_2O (1 : 1v/v, 1.0mL) 中的混合物的溶液中加入 Oxone (10mg, 0.03mmol) 并将该反应于室温下搅拌 3 天。加入第二份 Oxone[®] (10mg, 0.03mmol), 将该混合物搅拌另外 24hr, 然后在 盐 水 (20mL) 和 DCM (20mL) 之间分配。有机提取物用 盐 水 (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 4g, 30-100% EtOAc 在 异 己 烷 中, 梯度洗

脱) 并经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (实施例 20), 为褐色固体 (11mg, 52%): m/z 625 $(M+H)^+$ (ES^+)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.88 (2H, d), 4.04 (2H, d), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.58–7.64 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.30–8.33 (2H, 重叠的 m), 8.37 (1H, d), 8.59 (1H, br s), 8.79 (1H, brs), 10.85 (1H, br s)。

[0741] 实施例 21: N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-吗啉代乙酰胺

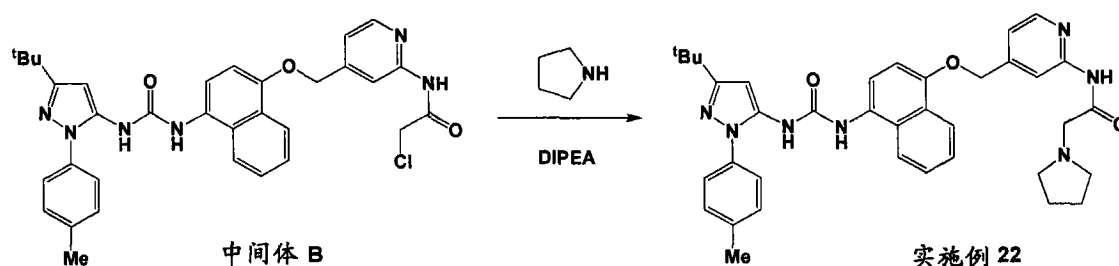
[0742]



[0743] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (21.9 μ L, 0.13mmol) 的混合物中的搅拌溶液中加入吗啉 (11.0 μ L, 0.13mmol)。将该反应混合物于室温下搅拌 3hr, 然后于 40℃ 搅拌 12hr。加入另一份吗啉 (11.0 μ L, 0.13mmol) 并将该反应混合物于 40℃ 搅拌 5hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (12g, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物用 MeOH 研磨 (5.0mL)。通过过滤收集固体, 得到标题化合物 (实施例 21), 为淡黄色固体 (11mg, 20%): m/z 648 $(M+H)^+$ (ES^+)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.54 (4H, m), 3.20 (2H, s), 3.63 (4H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.63–7.56 (3H, m), 7.92 (1H, d), 8.37–8.29 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.01 (1H, s)。

[0744] 实施例 22: N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(吡咯烷-1-基)乙酰胺

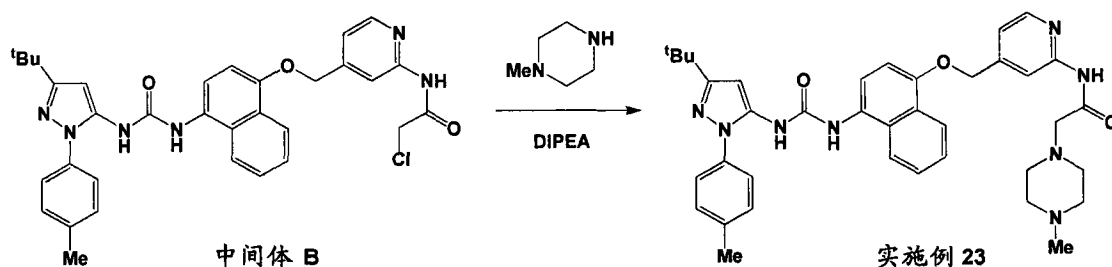
[0745]



[0746] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 的 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (22 μ L, 0.13mmol) 溶液中加入吡咯烷 (7.0 μ L, 0.08mmol)。该反应混合物于室温下搅拌 3hr, 然后于 40℃ 搅拌 12hr。加入另一份吡咯烷 (7.0 μ L, 0.08mmol) 并将该反应混合物于 40℃ 搅拌 5hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (12g, 0–10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 22), 为浅橙色固体 (17mg, 32%): m/z 632 $(M+H)^+$ (ES^+)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 1.76 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.62 (4H, m), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.65–7.55 (3H, m), 7.92 (1H, d), 8.36–8.29 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.93 (1H, s)。

[0747] 实施例 23 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

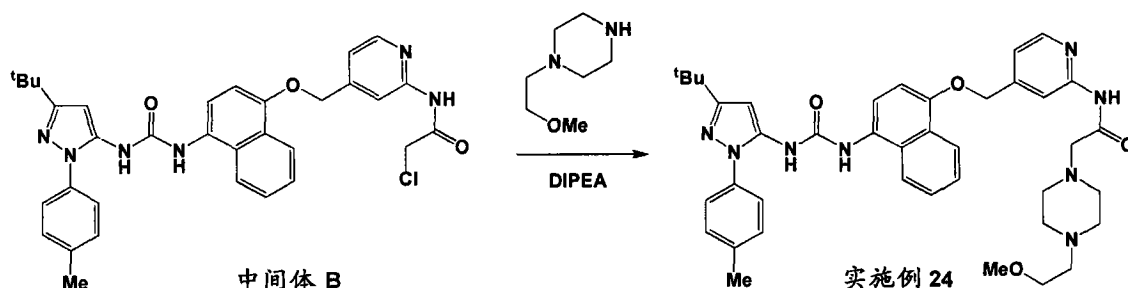
[0748]



[0749] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (22 μ L, 0.13mmol) 的混合物中的溶液中加入 N-甲基哌嗪 (9.3 μ L, 0.08mmol)。该反应混合物于室温下搅拌 3hr, 然后于 40°C 搅拌 12hr。加入另一份 N-甲基哌嗪 (9.0 μ L, 0.08mmol) 并将该反应混合物于 40°C 搅拌 5hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物用乙醚。DCM 和异己烷 (2 : 1 : 2, 5.0mL) 的混合物研磨, 得到标题化合物 (实施例 23), 为浅橙色固体 (26mg, 47%) : m/z 661 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.69-2.60 (3H, br m), 2.88-2.73 (3H, brm), 3.17-2.95 (4H, br m), 5.39 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.66-7.56 (3H, m), 7.98 (1H, d), 8.37-8.28 (3H, m), 8.73 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.12 (1H, s)。

[0750] 实施例 24 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙酰胺

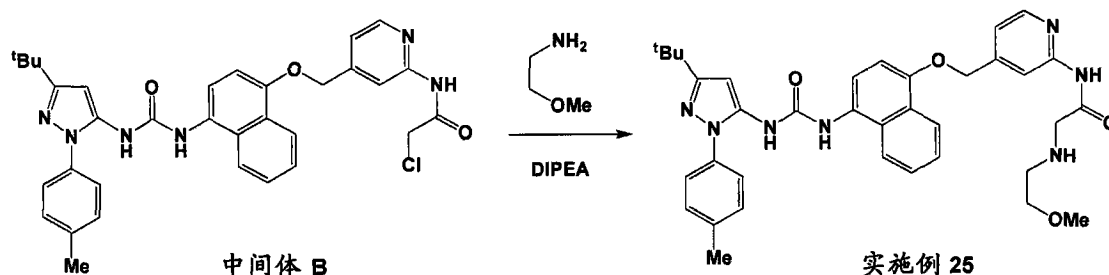
[0751]



[0752] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (22 μ L, 0.13mmol) 的混合物中的溶液中加入 N-甲氧基乙基哌嗪 (12.5 μ L, 0.08mmol)。将该反应混合物于室温下搅拌 3hr, 然后于 40°C 搅拌 12hr。加入另一份 N-甲氧基乙基哌嗪 (12.5 μ L, 0.08mmol) 并将该反应混合物于 40°C 搅拌 5hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (SiO₂, 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 24), 为浅橙色固体 (45mg, 73%) : m/z 705 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.46-2.48 (3H, m, obscured by DMSO), 2.57-2.50 (4H, m), 3.17 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.42 (2H, t), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.65-7.55 (3H, m), 7.93 (1H, d), 8.36-8.30 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.92 (1H, s)。

[0753] 实施例 25 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)乙酰胺

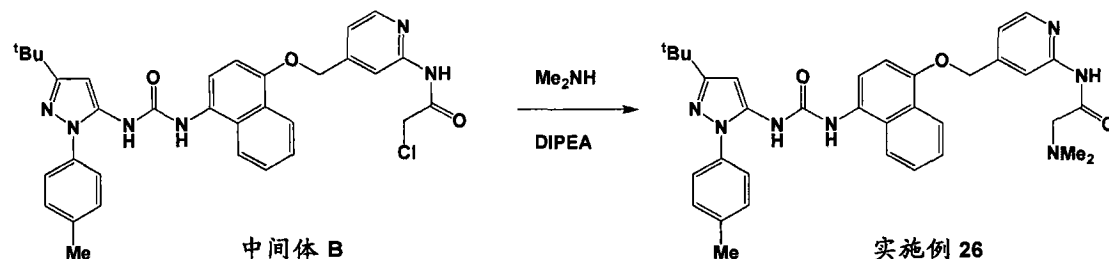
[0754]



[0755] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 的混合物中的溶液中加入 2-甲氧基乙基胺 (7.0 μ L, 0.08mmol)。将该反应混合物加热至 40°C 并搅拌 12hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (SiO₂, 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物用乙醚、DCM 和异己烷 (2 : 1 : 2, 5.0mL) 的混合物研磨, 得到标题化合物 (实施例 25), 为灰白色固体 (6mg, 11%) : m/z 637 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.71 (2H, t), 3.24 (3H, s), 3.33 (2H, m (obscured by DHO)), 3.40 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64-7.57 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.36-8.30 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s)。

[0756] 实施例 26 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(二甲基氨基)乙酰胺

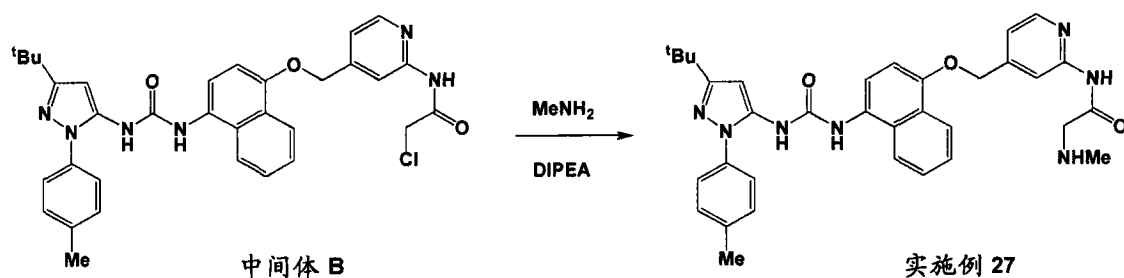
[0757]



[0758] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.1mmol) 的溶液中加入二甲基胺 (2.0M 的 THF 溶液) (41 μ L, 0.08mmol)。该反应混合物加热至 40°C 并搅拌 12hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (12g 二氧化硅, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物用乙醚、DCM 和异己烷 (2 : 1 : 2, 5.0mL) 的混合物研磨, 得到标题化合物 (实施例 26), 为橙色固体 (18mg, 35%) : m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.31 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.14 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.65-7.55 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.38-8.28 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.93 (1H, s)。

[0759] 实施例 27 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(甲基氨基)乙酰胺

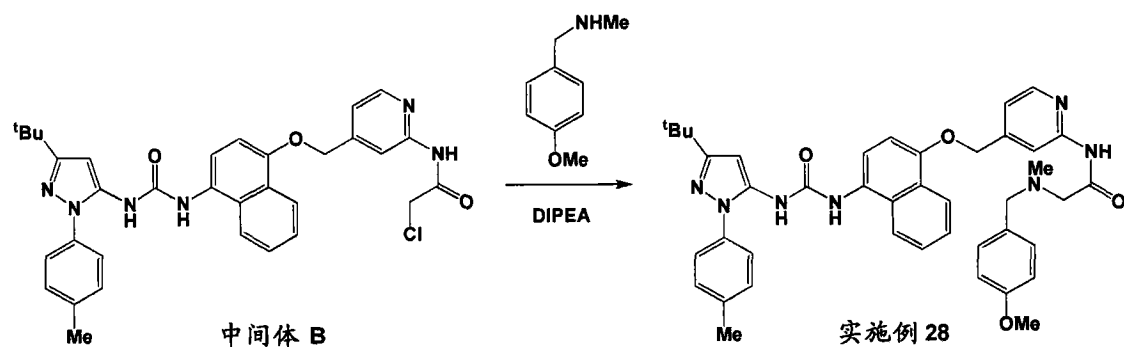
[0760]



[0761] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.2mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 的混合物的溶液中加入甲基胺 (2.0M 的 THF 溶液) (41 μ L, 0.08mmol)。将该反应混合物加热至 40℃ 并搅拌 12hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。产物流分污染有不纯物, 粗物质经柱层析再纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 27), 为浅棕色固体 (6mg, 12%) : m/z 593 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.28 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.63-7.55 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.37-8.30 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

[0762] 实施例 28 : N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)乙酰胺

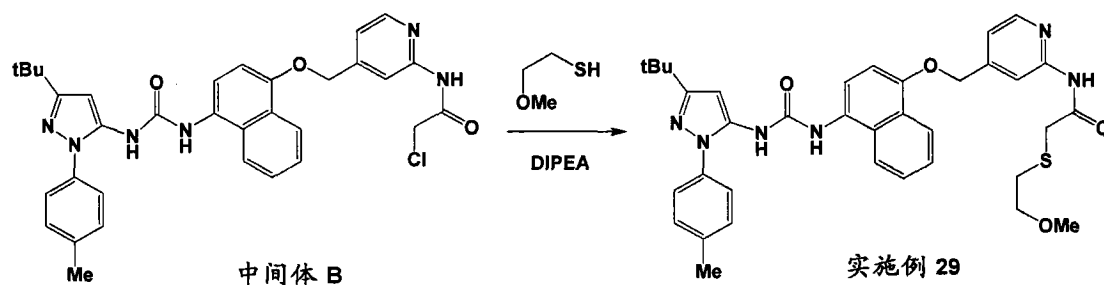
[0763]



[0764] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.2mL) 和 DIPEA (17.5 μ L, 0.10mmol) 的混合物中的溶液中加入 N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基胺 (15.5 μ L, 0.09mmol) 并将该反应混合物于 55℃ 搅拌 12hr。粗反应混合物经柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。真空浓缩产物流分, 残留物用乙醚、DCM 和异己烷 (2 : 1 : 2, 5.0mL) 的混合物研磨, 得到标题化合物 (实施例 28), 为白色固体 (7mg, 11%) : m/z 713 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.72 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.64-7.55 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.37-8.28 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

[0765] 实施例 29 : N-(4-((4-(3-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙硫基)乙酰胺

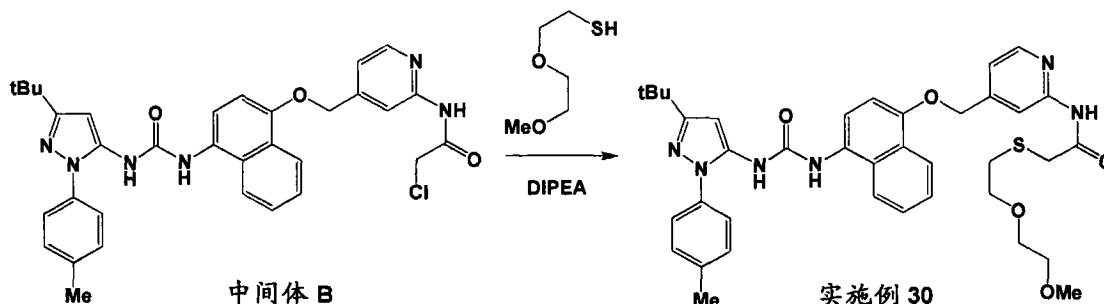
[0766]



[0767] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 的混合物中的溶液中加入 2-甲氧基乙烷-1-硫醇 (8.0 μ L, 0.10mmol)。该反应混合物加热至 40℃ 并搅拌 18hr, 此后加入另外份数的 2-甲氧基乙烷-1-硫醇 (8.0 μ L, 0.10mmol) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 并于 40℃ 继续搅拌 2 天。真空蒸发反应混合物, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到不纯产物, 将其用乙醚 (3.0mL) 研磨并经 SCX 俘获和释放而进一步纯化, 得到标题化合物 (实施例 29) (25mg, 44%) : m/z 653 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.22 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.51 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.29-8.33 (2H, 重叠的 m), 8.35 (1H, m), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.61 (1H, br s)。

[0768] 实施例 30 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)乙酰胺

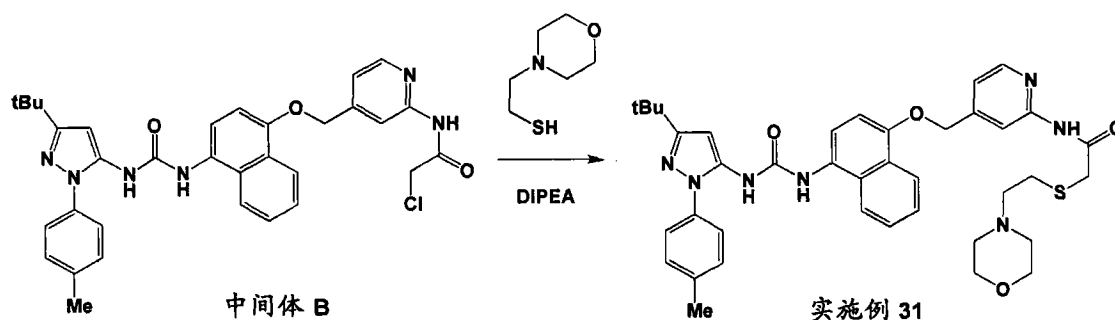
[0769]



[0770] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 的混合物中的溶液中加入 2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷硫醇 (14 μ L, 0.10mmol)。将该反应混合物加热至 40℃ 并搅拌 18hr, 此后加入另外份数的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷硫醇 (14 μ L, 0.10mmol) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 并于 40℃ 继续搅拌 2 天。真空蒸发反应混合物, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到不纯产物, 将其用乙醚 (3.0mL) 研磨并经 SCX 俘获和释放而进一步纯化, 得到标题化合物 (实施例 30) (19mg, 32%) : m/z 697 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.79 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.39-3.42 (4H, 重叠的 m), 3.49 (1H, d), 3.50 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.29-8.32 (2H, 重叠的 m), 8.35 (1H, dd), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.61 (1H, br s)。

[0771] 实施例 31 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙硫基)乙酰胺

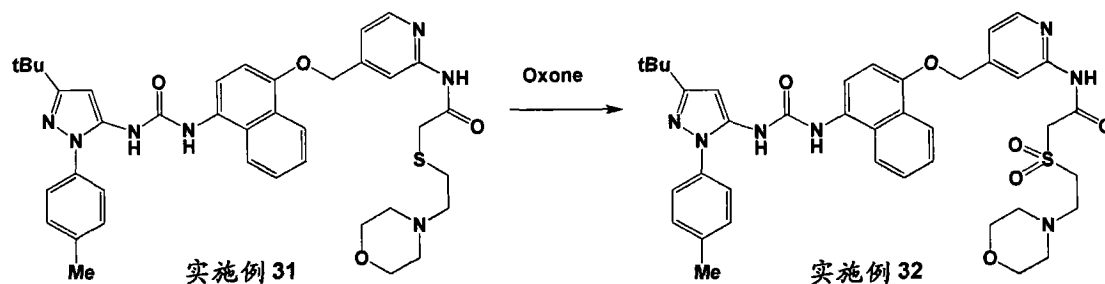
[0772]



[0773] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 的混合物中的溶液中加入 2-吗啉-4-基-乙烷-1-硫醇 (12 μ L, 0.10mmol)。将该反应混合物加热至 40℃ 并搅拌 18hr, 此后加入另外份数的 2-吗啉-4-基-乙烷-1-硫醇 (12 μ L, 0.10mmol) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 并于 40℃ 继续搅拌 2 天。真空蒸发反应混合物并经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到不纯产物将其用乙醚 (3.0mL)、DCM (3.0mL) 和异己烷 (5.0mL) 的混合物研磨并经 SCX 俘获和释放而进一步纯化, 得到标题化合物 (实施例 31) (14mg, 21%); m/z 708 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.43 (4H, very br s), 2.59 (2H, very br s), 2.78 (2H, br t), 3.42 (2H, s), 3.55 (4H, br s), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.55-7.64 (3H, 重叠的 m), 7.95 (1H, m), 8.29-8.32 (2H, 重叠的 m), 8.35 (1H, dd), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.63 (1H, s)。

[0774] 实施例 32: N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基磺酰基)乙酰胺

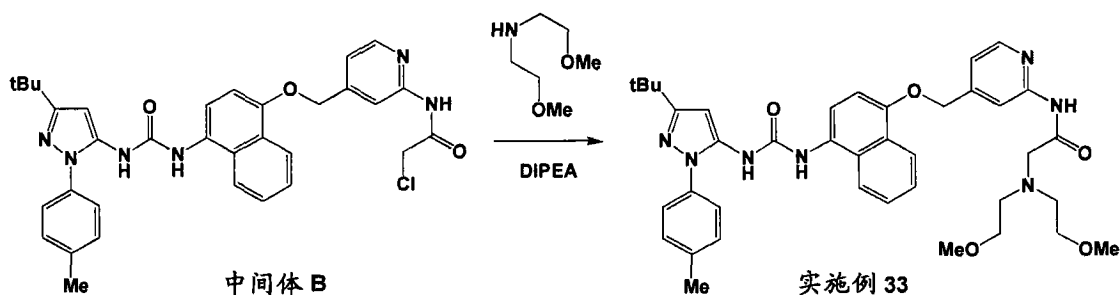
[0775]



[0776] 将 Oxone (39mg, 0.13mmol) 的水 (0.4mL) 溶液加入到 N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-(2-吗啉代乙基硫基)乙酰胺 (实施例 31) (30mg, 0.04mmol) 的 DMF (2.0mL) 溶液中并将混合物于室温下搅拌 18hr。该反应混合物用冰 AcOH (1.0mL) 和盐水 (4.0mL) 稀释并用 DCM (4.0mL) 提取。真空蒸发有机相, 残留物经历 SCX 俘获和释放, 然后经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% (1% NH_3 的 MeOH 溶液) 在 DCM 中, 梯度洗脱)。如此获得的不纯产物用 DCM (0.5mL) 和异己烷 (3.0mL) 研磨, 得到标题化合物 (实施例 32), 为白色固体 (7mg, 21%); m/z 740 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.43 (4H, br m), 2.77 (2H, t), 3.51 (2H, t), 3.56 (4H, br t), 4.53 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.32 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.54-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.32 (2H, 重叠的 m), 8.38 (1H, d), 8.64 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 10.98 (1H, br s)。

[0777] 实施例 33: 2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲

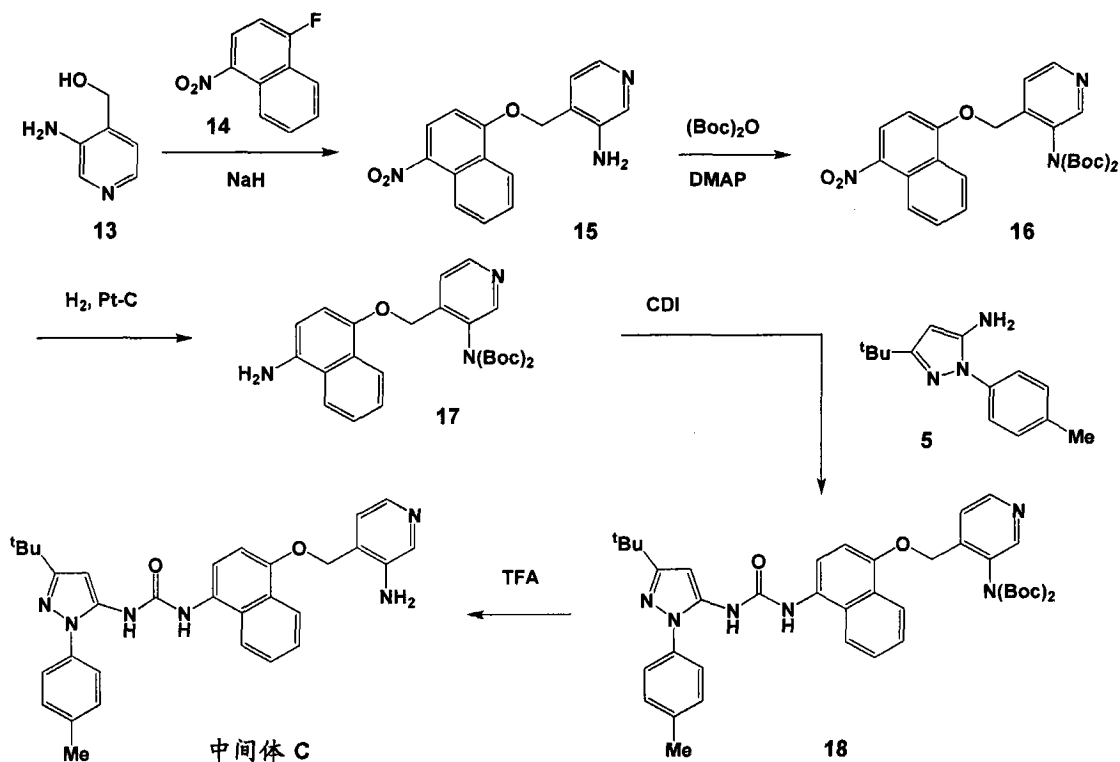
苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺
[0778]



[0779] 向中间体 B (50mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.0mL)、DMF (0.1mL) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 的混合物中的溶液中加入双 (2-甲氧基乙基) 胺 (15 μ L, 0.10mmol)。将该反应混合物于 40℃ 搅拌 18hr, 然后加入另外份数的双 (2-甲氧基乙基) 胺 (15 μ L, 0.10mmol) 和 DIPEA (17 μ L, 0.10mmol) 并于 40℃ 继续搅拌 4 天。真空蒸发反应混合物, 残留物经快速柱层析 (SiO_2 , 2x 12g, 0-20% MeOH 在 DCM 和 SiO_2 中, 4g, 0-10% [1% NH_3 的 MeOH 溶液] 在 DCM 中, 梯度洗脱) 纯化 3 次, 得到标题化合物 (实施例 33) (13mg, 22%): m/z 694 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.79-2.81 (4H, t), 3.21 (6H, s), 3.34 (2H, s), 3.42 (4H, t), 5.38 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.36 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.56-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.35 (2H, 重叠的 m), 8.38 (1H, br s), 8.58 (1H, br s), 8.79 (1H, br s), 10.14 (1H, br s)。

[0780] 中间体 C: 1-((4-((3-氨基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0781]



[0782] 4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-胺 (15)

[0783] 于 0℃, 向 (3-氨基-吡啶-4-基)-甲醇 (13) (4.00g, 32.2mmol) 的无水

THF(160mL) 溶液中加入氢化钠 (1.55g, 38.7mmol, 60wt %)。搅拌 20 分钟后, 加入 1- 氟 -4- 硝基萘 (14) (6.16g, 32.2mmol), 移去冰浴并使该反应混合物升温至 RT 并搅拌 12hr。使该反应混合物在 EtOAc (200mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (150mL) 之间分配。通过过滤收集剩余的黄色固体并用水 (50mL)、MeOH(50mL) 和乙醚 (100mL) 顺序洗涤并通过 LC-MS 和 ^1H NMR 鉴定为所需的产物。将滤液送回分液漏斗; 收集有机相并用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥并真空浓缩, 得到橙色残留物。橙色残留物用 MeOH(200mL) 研磨, 得到橙色固体, 将其用乙醚 (200mL) 洗涤。橙色固体的 LC-MS 和 ^1H NMR 分析与对早先获得的不溶性固体所观察到的分析相同。合并两种产物, 得到标题化合物 (15) (7.80g, 77%) : m/z 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0784] 4-((4- 硝基萘 -1- 基氧基) 甲基) 吡啶 -3- 基亚氨基二碳酸二 - 叔 - 丁基酯 (16)

[0785] 向 4-((4- 硝基萘 -1- 基氧基) 甲基) 吡啶 -3- 胺 (15) (3.00g, 10.2mmol) 和 DMAP(0.25g, 2.03mmol) 的 THF(30mL) 悬浮液中加入二碳酸二叔丁基酯 (2.33g, 10.7mmol) 的 THF(15mL) 溶液。2-3 分钟后, 获得该溶液。将该反应混合物于室温下搅拌 12hr, 向其中加入额外的二碳酸二叔丁基酯 (2.33g, 10.7mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 12hr。使该反应物在 EtOAc(100mL) 和饱和的 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 之间分配。收集有机层, 干燥并真空浓缩, 得到橙色油。该油经柱层析纯化 (0-50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (16), 为橙色油, 其在静置下结晶 (2.33g, 43%) : m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0786] 4-((4- 氨基萘 -1- 基氧基) 甲基) 吡啶 -3- 基亚氨基二碳酸二 - 叔 - 丁基酯 (17)

[0787] 将 4-((4- 硝基萘 -1- 基氧基) 甲基) 吡啶 -3- 基亚氨基二碳酸二 - 叔 - 丁基酯 (16) (2.30g, 4.64mmol) 的 MeOH(100mL) 和 AcOH(20mL) 溶液通过 Thales H-cube(1.0mL min^{-1} , 25 $^{\circ}\text{C}$, 55mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式) 并真空除去挥发物, 得到标题化合物 (17), 为棕色油 (2.12g, 82%) : m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

[0788] 4-((4-(3-(3- 叔 - 丁基 -1- 对 - 甲苯基 -1H- 吡唑 -5- 基) 脲基) 萘 -1- 基氧基) 甲基) 吡啶 -3- 基亚氨基二碳酸二 - 叔 - 丁基酯 (18)

[0789] 于室温下, 经 25min, 将 3- 叔 - 丁基 -1- 对 - 甲苯基 -1H- 吡唑 -5- 胺 (5) (1.55g, 6.77mmol) 的 DCM(4.0mL) 溶液滴加入 CDI(1.10g, 6.77mmol) 的 DCM(4.0mL) 悬浮液中。于室温下, 将该反应混合物搅拌 80min, 将 4-((4- 氨基萘 -1- 基氧基) 甲基) 吡啶 -3- 基亚氨基二碳酸二 - 叔 - 丁基酯 (17) (2.10g, 4.51mmol) 的 DCM(10mL) 溶液一次性加入该反应混合物中并搅拌 12hr。使该反应混合物在饱和的 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 和 DCM(20mL) 之间分配。收集有机层, 干燥并真空浓缩, 得到紫色残留物。粗物质经柱层析纯化 (80g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (18), 为紫色固体 (1.77g, 53%) : m/z 721 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。

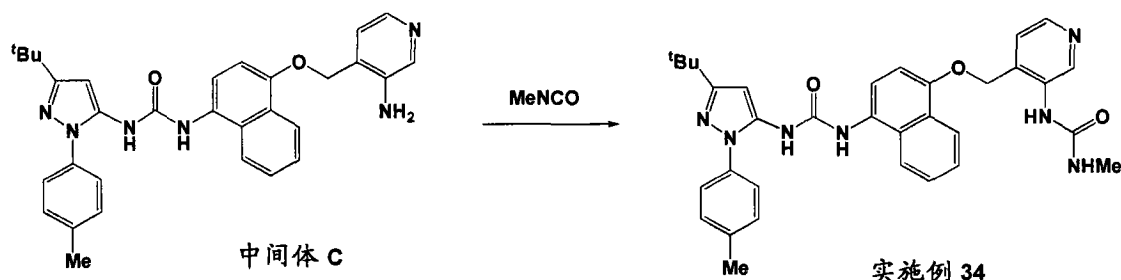
[0790] 中间体 C : 1-(4-((3- 氨基吡啶 -4- 基) 甲氧基) 萘 -1- 基) -3-(3- 叔 - 丁基 -1- 对 - 甲苯基 -1H- 吡唑 -5- 基) 脲

[0791] 将 TFA(2.0mL) 加入亚氨基二碳酸酯 (18) (1.70g, 2.36mmol) 的 DCM(10mL) 溶液中。于室温下搅拌 1hr 后, 加入额外的 TFA(2.0mL) 并将该反应混合物于室温下搅拌 12hr。真空除去溶剂, 产物经 SCX 俘获和释放而纯化, 接着用 DCM(20mL) 研磨, 得到标题化合物 (中间体 C), 为浅黄色固体 (0.96g, 77%) : m/z 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27(9H, s), 2.39(3H, s), 5.16(2H, s), 5.38(2H, s), 6.35(1H, s), 7.05(1H, d), 7.32(1H, d), 7.35(2H, d), 7.43(2H, m), 7.64-7.51(2H, m), 7.63(1H, d), 7.82(1H, d), 7.91(1H, m),

8.03(1H, s), 8.29(1H, m), 8.57(1H, s), 8.78(1H, s).

[0792] 实施例 34 : 1-(4-((3-甲基脲基吡啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

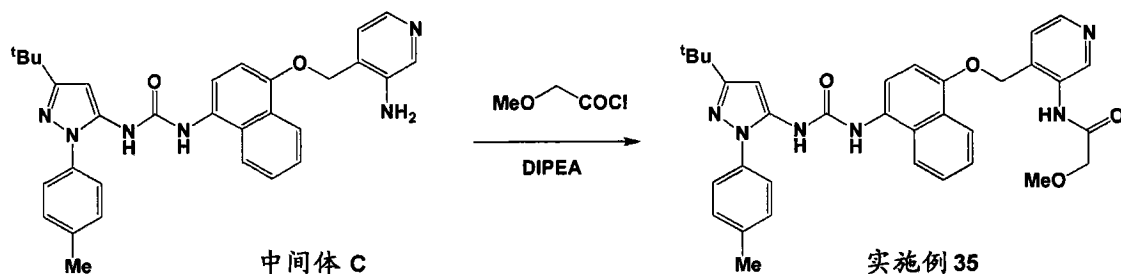
[0793]



[0794] 将异氰酸甲酯 (8.5 μ L, 0.14mmol) 加入到中间体 C (50mg, 0.10mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中。将该反应混合物于室温下搅拌 2hr, 加入另一份异氰酸甲酯 (8.5 μ L, 0.14mmol) 并于室温下继续搅拌 72hr。真空除去溶剂和粗产物经柱层析纯化 (SiO₂, 4g, 10-25% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。合并粗产物流分并用 DCM (20mL) 研磨。滤出固体, 得到标题化合物 (实施例 34) (8mg, 14%); m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.68 (3H, d), 5.27 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.53 (1H, m), 6.98 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.65-7.52 (4H, m), 7.92 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.28 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.88 (1H, s).

[0795] 实施例 35 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0796]

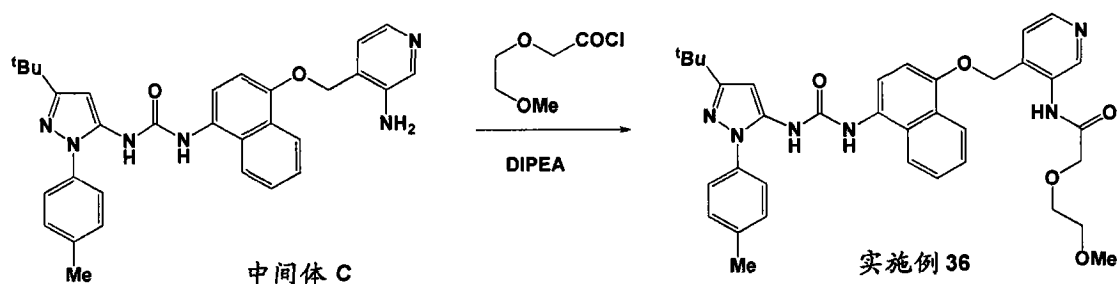


[0797] 向中间体 C (50mg, 0.10mmol) 和 DIPEA (33.5 μ L, 0.19mmol) 的无水 DCM (1.0mL) 和无水 DMF (0.1mL) 溶液中加入甲氧基乙酰氯 (10 μ L, 0.11mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 12hr, 加入额外的甲氧基乙酰氯 (10 μ L, 0.11mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 5hr。加入另一份甲氧基乙酰氯 (8 μ L, 0.09mmol), 2 小时后, 加入氨溶液 (1% 在 MeOH 中, 10mL) 并将该反应混合物于室温下搅拌 20min。真空除去溶剂, 得到紫色油状固体。使其溶于 MeOH (2.0mL) 并加入 3 滴 AcOH。溶液经历 SCX 俘获和释放, 用 1% NH₃ 的 MeOH 溶液洗脱产物。真空除去溶剂, 残留物用乙醚 (10mL) 研磨, 得到标题化合物 (实施例 35), 为淡紫色固体 (24mg, 41%) m/z 593 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.31 (3H, s (被 D₂O 峰遮蔽)), 4.06 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.64-7.54 (4H, m), 7.93 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.76 (1H, s).

[0798] 实施例 36 : N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)

萘-1-基氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺

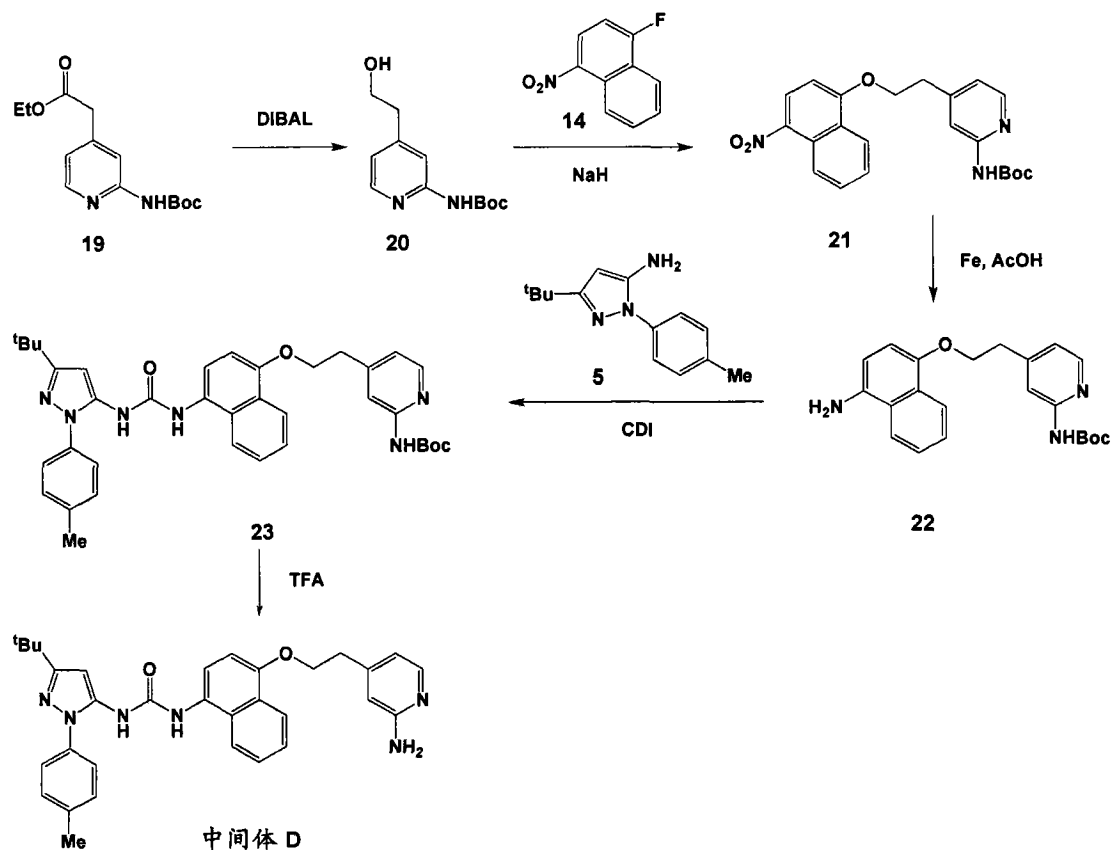
[0799]



[0800] 向中间体 C (50mg, 0.10mmol) 和 DIPEA (33.5 μ L, 0.19mmol) 在无水 DCM (1.0mL) 和无水 DMF (0.2mL) 的混合物中的溶液中加入 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺 (15 μ L, 0.11mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 12hr。加入第二等分的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺 (15 μ L, 0.11mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 6hr。加入甲醇 (2.0mL) 和 AcOH (5 滴), 该反应混合物经历 SCX 俘获和释放, 用 1% NH_3 的 MeOH 溶液洗脱。真空除去溶剂, 粗物质经柱层析纯化 (SiO_2 , 4g, 0-10% MeOH 在 EtOAc 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 36), 为白色固体 (27mg, 43%); m/z 637 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.61 (2H, m), 4.14 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.67-7.55 (4H, m), 7.92 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.65 (1H, s).

[0801] 中间体 D: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0802]



[0803] 4-(2-(2-羟基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (20)

[0804] 在氮气下,于-78℃,用1小时向2-(2-(叔-丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙酸乙基酯 (19) (WO 2007089512) (10.0g, 35.7mmol) 的 THF (100mL) 溶液中加入 DIBAL (1M 的 THF 溶液, 71.3mL, 71.3mmol), 将该反应混合物于-78至-60℃搅拌 40min, 然后用1小时升温至-15℃。使该溶液再次冷却至-78℃并用额外的 DIBAL (1M 的 THF 溶液, 35mL, 35.7mmol) 处理。使该混合物升温至-40℃并搅拌 1hr。小心地加入水 (10mL) 以猝灭该反应, 接着经 MgSO₄ (20g) 干燥, 通过过滤除去该固体。真空蒸发滤液至干, 残留物经历柱层析 (SiO₂, 330g, 65% EtOAc 在己烷中), 得到标题化合物 (20) (6.00g, 64%), 为黄色固体 :m/z 239 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0805] 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (21)

[0806] 于0℃, 向4-(2-(2-羟基乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (20) (6.00g, 25.2mmol) 的 THF (70mL) 溶液中加入氢化钠 (2.52g, 63.0mmol, 60wt%)。于0℃搅拌亮黄色悬浮液 20min 并一次性加入1-氟-4-硝基萘 (14) (4.81g, 25.2mmol)。于室温下搅拌 2 小时后, 先后加入水 (100mL) 和 EtOAc (100mL)。通过过滤收集在各层之间形成的固体, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤有机相并干燥。除去挥发物得到橙色固体。合并固体并自 MeOH (50mL) 中研磨, 得到标题化合物 (21), 为黄色固体 (11.0g, 98%) : m/z 410 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0807] 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (22)

[0808] 使4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (21) (5.20g, 12.7mmol) 和铁屑 (4.30g, 76mmol) 的混合物悬浮于 AcOH 和 EtOH (1 : 2, 120mL) 中, 加热至 60℃并快速搅拌直至经 LC-MS 判断该反应完成。使混合物冷却至 RT, 小心地倾入饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (1000mL) 并用 EtOAc (500mL x 2) 提取。合并的有机层用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (1000mL)、水 (1000mL)、盐水 (1000mL) 顺序洗涤并干燥。过滤溶液并真空蒸发, 得到标题化合物 (22), 为黄色油状物 (5.00g, 95%) : m/z 380 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0809] 4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (23)

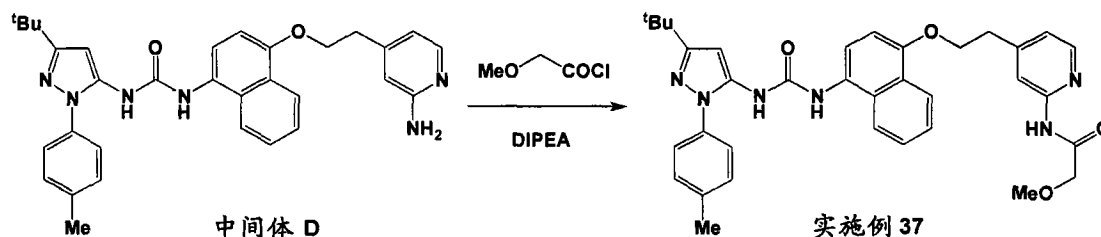
[0810] 用1.5hrs, 向 CDI (3.00g, 18.18mmol) 的 DCM (15mL) 的搅拌悬浮液中加入吡唑胺 (5) (4.17g, 18.18mmol) 的 DCM (40mL) 溶液。于室温下 2 小时后, 加入萘基胺 (22) (3.00g, 7.91mmol) 的 DCM (15mL) 溶液。搅拌过夜后, 用 MeOH (10mL) 稀释该溶液并吸收到硅胶 (30g) 中, 经柱层析 (SiO₂, 330g, 30% -100% EtOAc 在异己烷中, 然后 0% -6% MeOH 在 EtOAc 中), 得到标题化合物 (23), 为米色固体 (4.20g, 80%) : m/z 635 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0811] 中间体 D : 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0812] 向氨基甲酸酯 (23) (1.35g, 2.20mmol) 的 DCM (10mL) 悬浮液中加入 TFA (10mL)。于室温下搅拌 2 小时后, 蒸发挥发物, 使残留物溶于 EtOAc (50mL) 并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (50mL) 提取。分离有机层并用盐水 (50mL) 洗涤, 然后干燥并蒸发, 得到标题化合物 (中间体 D), 为淡粉红色固体 (1.20g, 100%) : m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0813] 实施例 37 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

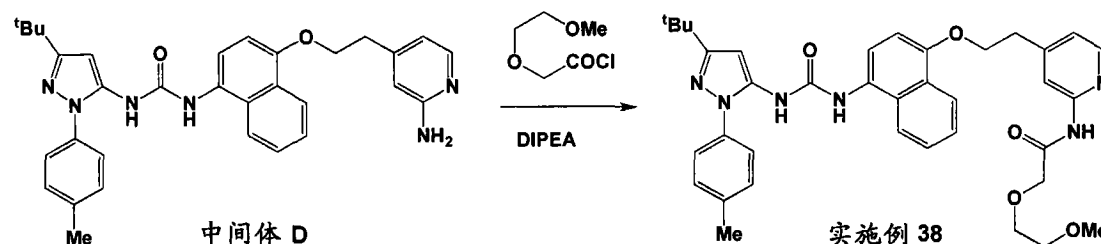
[0814]



[0815] 向中间体 D (35mg, 0.065mmol) 的 DCM (0.5mL) 的悬浮液中加入 DIPEA (23 μ L, 0.131mmol) 和甲氧基乙酰氯 (7 μ L, 0.072mmol) 并于室温下搅拌混合物, 直至经 LC-MS 判断完成。该反应混合物用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1.5mL) 稀释并通过相分离柱分离各相。收集有机物, 减压下蒸发, 使残留物经历 SCX 俘获和释放。生成的残留物经制备型 RP HPLC 进一步纯化, 得到标题化合物 (实施例 37), 为白色固体 (5mg, 13%) : m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.20 (2H, t), 3.37 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.38 (2H, t), 6.33 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.33 (2H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.18 (1H, br s), 8.23 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.89 (1H, s)。

[0816] 实施例 38 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺

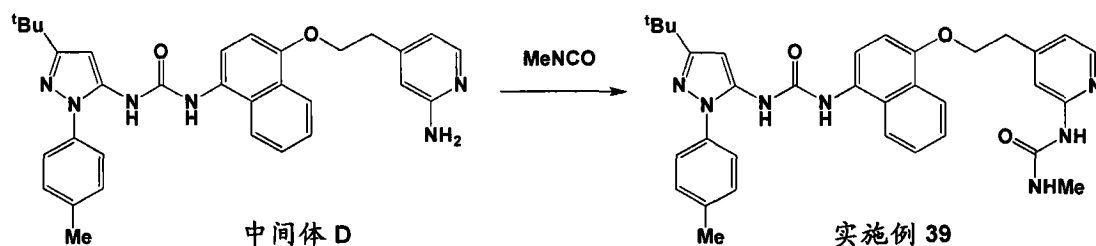
[0817]



[0818] 向中间体 D (35mg, 0.065mmol) 的 DCM (0.5mL) 的悬浮液中加入 DIPEA (23 μ L, 0.131mmol) 和 2-(2-甲氧基)乙氧基乙酰氯 (11mg, 0.072mmol), 将该混合物于室温下搅拌直至经 LC-MS 判断完成。该反应混合物用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1.5mL) 稀释并通过相分离柱分离各相。收集有机物, 减压下蒸发, 残留物经历 SCX 俘获和释放。生成的残留物经制备型 RP HPLC 进一步纯化, 得到标题化合物 (实施例 38), 为灰白色固体 (13mg, 31%) : m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.21 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.49-3.51 (2H, m), 3.66-3.68 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.38 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.34 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.11-8.14 (1H, dd), 8.20 (1H, br s), 8.23-8.25 (1H, dd), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.83 (1H, s)。

[0819] 实施例 39 : 4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基)脲

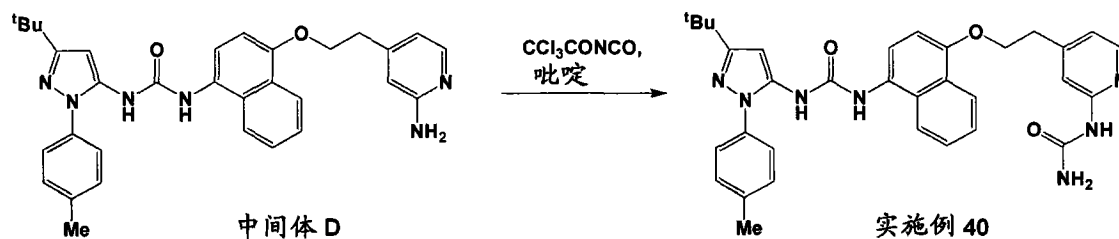
[0820]



[0821] 向中间体 D (50mg, 0.094mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中加入异氰酸甲酯 (5.3mg, 0.094mmol) 并将混合物于室温下搅拌 72hr。减压下蒸发溶剂, 生成的残留物从 MeOH (5.0mL) 中研磨, 得到标题化合物 (实施例 39), 为灰白色固体 (7mg, 13%) : m/z 592 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.13 (2H, t), 3.31 (3H, s, obscured by H₂O), 4.32 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.34 (2H, m), 7.40-7.48 (6H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.81-7.83 (2H, d), 7.86-7.89 (1H, d), 8.02-8.04 (1H, dd), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s)。

[0822] 实施例 40 : 4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)-3-(吡啶-2-基)脲

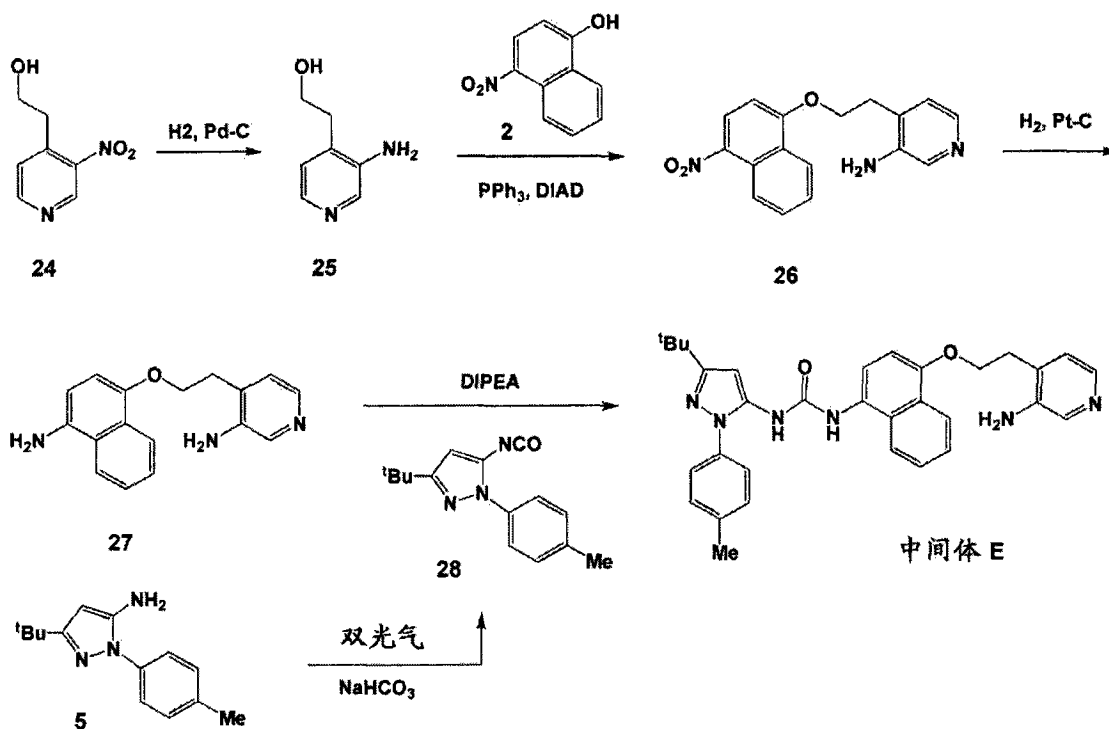
[0823]



[0824] 向中间体 D (50mg, 0.094mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中加入三氯乙酰基异氰酸酯 (12 μ L, 0.103mmol) 并将混合物于室温下搅拌直至经 LC-MS 判断完成。真空蒸发溶剂和生成的残留物经历 SCX 俘获和释放, 然后从 DCM (10mL) 中研磨, 得到标题化合物 (实施例 40), 为灰白色固体 (25mg, 44%) : m/z 578 ($M+H$)⁺ (ES^+)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.12 (2H, t), 4.35 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.94-6.99 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.33-7.35 (2H, m), 7.41-7.50 (5H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.09-8.13 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.08 (1H, s)。

[0825] 中间体 E : 1-(4-(2-(3-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0826]



[0827] 2-(3-氨基吡啶-4-基)乙醇 (25)

[0828] 将 2-(3-硝基吡啶-4-基)乙醇 (24) (WO 2006136562) (2.00g, 11.89mmol) 的 MeOH(150mL) 溶液通过 Thales H-cube (2.0mL.min⁻¹, 30℃, 30 巴, Pd/C Cat-Cart, 55mm, 控制模式)。经 LC-MS 的分析显示仍存在显著量的起始原料, 使该溶液通过 H-cube 两次以上 (2.0mL.min⁻¹, 全氢模式, RT, 和 2.0mL.min⁻¹, 全氢模式, 40℃)。蒸发挥发物, 得到标题化合物 (25), 为紫色油 (1.30g, 81%) :m/z 139 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0829] 4-(2-(4-硝基苯-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (26)

[0830] 于 -15℃, 向 4-硝基苯酚 (2) (0.95g, 5.00mmol)、PPh₃ (1.97g, 7.50mmol) 和 2-(3-氨基吡啶-4-基)乙醇 (25) (1.04g, 7.50mmol) 的 THF (20mL) 溶液中滴加入 DIAD (590 μL, 3.75mmol)。于室温下搅拌该混合物 1 小时并真空除去挥发物。使残留物吸收于二氧化硅 (20g) 中并经柱层析纯化 (SiO₂, 80g, 50-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱, 然后 5% MeOH 在 EtOAc 中, 等度洗脱), 得到标题化合物 (26) (1.36g, 88%) :m/z 310 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0831] 4-(2-(4-氨基苯-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (27)

[0832] 将 4-(2-(4-硝基苯-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (26) (700mg, 2.263mmol) 在 MeOH (50mL)、EtOAc (25mL) 和 DCM (25mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-cube (10% Pt/C, 30mm, 1.0mL.min⁻¹, 40℃, 全氢模式)。真空除去溶剂, 得到标题化合物 (27), 为棕色固体 (612mg, 92%) :m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0833] 3-叔-丁基-5-异氰酸基 (isocyanato)-1-对-甲苯基-1H-吡唑 (28)

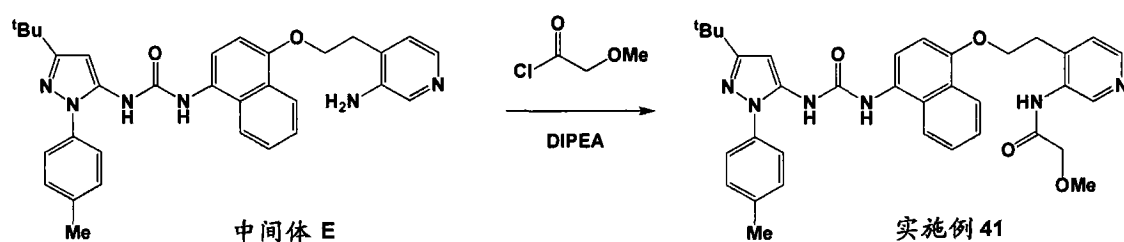
[0834] 向 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (1.00g, 4.36mmol) 的 DCM (90mL) 溶液中加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (60mL)。剧烈搅拌该混合物, 冷却至 0℃ 和一次性加入双光气 (2.1mL, 17.4mmol)。于室温下搅拌 1 小时后, 分离各层, 干燥并蒸发有机物, 得到棕色油。用异己烷 (5.0mL) 研磨该油并过滤该固体。真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (28), 为浅棕色油 (1.00g, 3.92mmol, 90%) :m/z 288 (in MeOH) (M+H+MeOH)⁺ (ES⁺)。

[0835] 中间体 E: 1-(4-(2-(3-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0836] 将 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑 (28) (530mg, 2.076mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中加入 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-胺 (27) (580mg, 2.076mmol) 和 DIPEA (1085 μ L, 6.23mmol) 的 THF (10mL) 和 MeCN (1.0mL) 溶液中并将该反应混合物于室温下搅拌过夜。将该混合物倾入盐水 (25mL) 中并用 EtOAc (2x 25mL) 提取, 干燥、过滤真空除去溶剂。产物再吸收于 hyflo (10g) 中, 并经反向柱层析纯化 (40g, C₁₈ [得自 Silicycle], 乙腈/水, 0-100%) 并真空浓缩产物流分, 得到标题化合物 (中间体 E), 为灰白色固体 (410mg, 36%)。m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0837] 实施例 41: N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-甲氧基乙酰胺

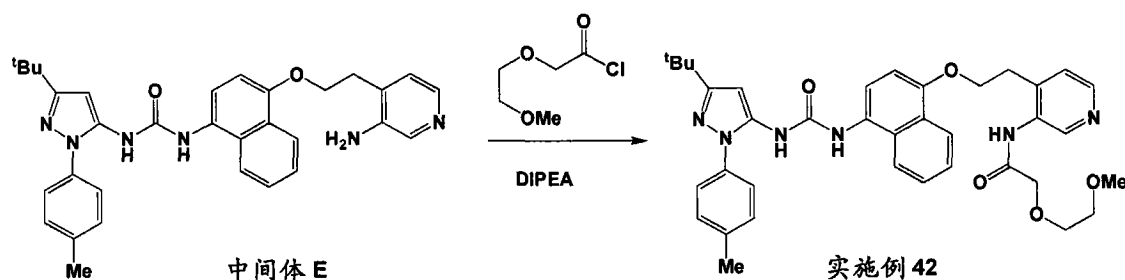
[0838]



[0839] 于 0℃, 向中间体 E (50mg, 0.094mmol) 和 DMAP (5.71mg, 0.047mmol) 的 DCM (3.0mL) 溶液中加入甲氧基乙酰氯 (25.7 μ L, 0.281mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 1.5hr。真空除去溶剂, 残留物经历 SCX 俘获和释放。不纯产物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 4.0g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 41), 为淡粉红色固体 (45mg, 77%)。m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.18 (2H, t), 3.40 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.39 (2H, t), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.61 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 8.37 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.56 (1H, br s), 8.76 (1H, br s), 9.66 (1H, br s.)。

[0840] 实施例 42: N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺

[0841]

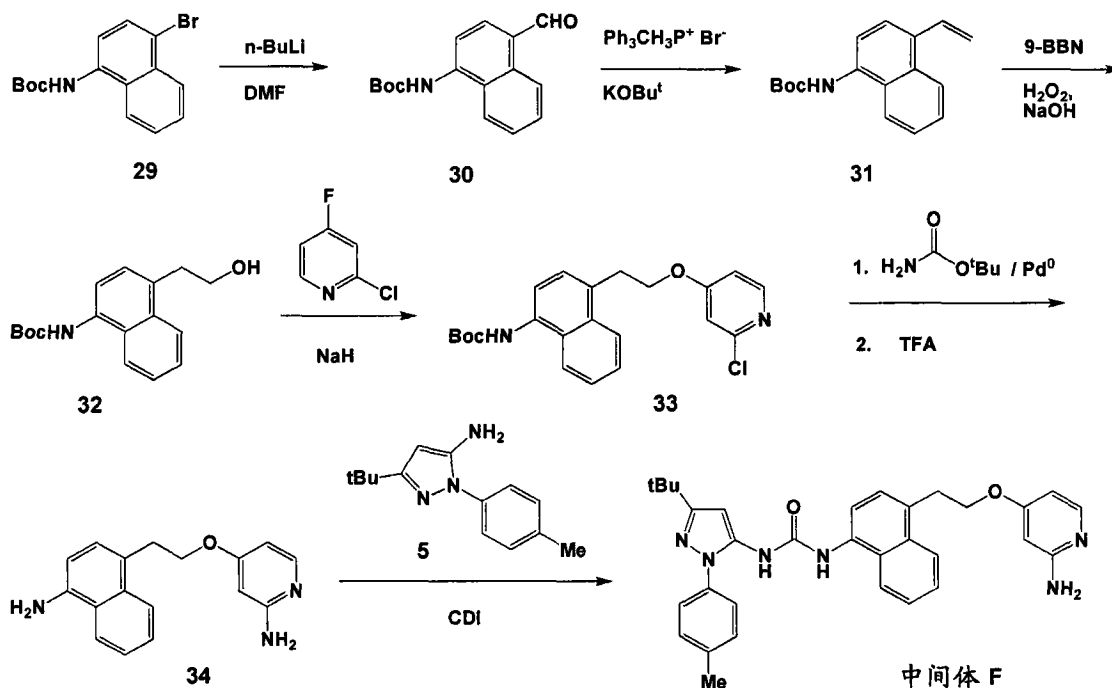


[0842] 于 0℃, 向中间体 E (50mg, 0.094mmol) 和 DMAP (5.71mg, 0.047mmol) 的 DCM (3.0mL) 溶液中加入 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰氯 (30 μ L, 0.281mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 1.5hr。真空除去溶剂, 残留物经历 SCX 俘获和释放。残留物经柱层析纯化 (SiO₂, 4.0g, 0-8% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱) 并真空浓缩产物流分, 得到标题化合物 (实施例 42), 为淡紫色固体 (35mg, 56%)。m/z 651 (M+H)⁺ (ES⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.25 (9H, s),

2.40 (3H, s), 3.26 (5H, m), 3.50 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.15 (2H, s), 4.40 (2H, t), 6.35 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.62 (1H, d), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.36 (1H, d), 8.56 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, br s), 9.55 (1H, br s).

[0843] 中间体 F: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基氧基)乙基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0844]



[0845] 4-甲酰基萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯 (30)

[0846] 于-78℃、氮气下,向4-溴代萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯(29)(3.00g,9.31mmol)的THF(100mL)溶液中加入n-BuLi(1.6M在己烷中,20.4mL,32.6mmol)并将该反应混合物于-78℃搅拌1hr。加入纯DMF(4.50mL,58.1mmol)并将该反应混合物于-78℃搅拌1hr,然后升温至RT并搅拌另外1hr。加入水(5mL)并使混合物在乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)之间分配。有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物用异己烷研磨,得到标题化合物(30),为米色固体(2.20g,87%):m/z 272(M+H)⁺(ES)⁺。

[0847] 4-乙烯基萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯 (31)

[0848] 于0℃、氮气下,向甲基三苯基溴化磷(3.82g,10.69mmol)的THF(20mL)悬浮液中加入叔丁醇钾(1.20g,10.69mmol)并将该反应混合物于0℃搅拌15min,然后升温至RT并再搅拌45min。使该悬浮液冷却至0℃并滴加入4-甲酰基萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯(30)(1.16g,4.28mmol)的THF(10mL)溶液。使该反应混合物升温至RT并搅拌2hr。加入饱和的NH₄Cl水溶液(30mL),该混合物用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤乙酸乙酯提取物,干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO₂,0-10%乙酸乙酯在异己烷中,梯度洗脱),得到标题化合物(31),为白色固体(0.831g,72%):m/z 268(M-H)⁻(ES)⁻

[0849] 4-(2-羟基乙基)萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯 (32)

[0850] 于0℃、氮气下,向4-乙烯基萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯(31)(0.83g,3.08mmol)的THF(10mL)溶液中滴加入9-BBN(0.5M在THF中,9.9mL,4.95mmol)。使该混合物升温至RT

并搅拌 16hr。加入水 (1mL), NaOH 水溶液 (3M, 10.0mL, 30mmol) 和过氧化氢 (35% 在水中, 8.0mL)。使该反应混合物升温至 50℃ 并搅拌 2hr, 然后用乙酸乙酯提取。乙酸乙酯提取物用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 10-60% 乙酸乙酯在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (32) (0.763g, 86%) ; m/z 288 (M+H)⁺, (ES⁺)

[0851] 4-(2-(2-氯代吡啶-4-基氧基)乙基)萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯 (33)

[0852] 于 0℃、氮气下, 向 4-(2-羟基乙基)萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯 (32) (0.64g, 2.23mmol) 的 DMF (10mL) 的脱气溶液中加入氢化钠 (0.267g, 在矿物油中的 60% 分散液, 6.68mmol)。使该溶液升温至 RT 并搅拌 30min, 然后冷却至 0℃。向该混合物中加入 2-氯代-4-氟-吡啶 (0.381g, 2.90mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液, 使该反应混合物升温至 RT 并搅拌 16hr。加入水, 混合物用乙酸乙酯提取。乙酸乙酯提取物用盐水洗涤 (3x), 干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 0-40% 乙酸乙酯在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (33) (0.67g, 75%) ; m/z 399 (M+H)⁺, (ES⁺)

[0853] 4-(2-(4-氨基萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-胺 (34)

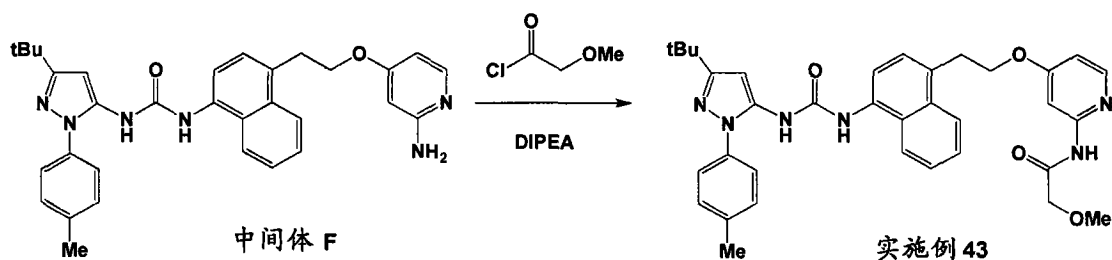
[0854] 向 4-(2-(2-氯代吡啶-4-基氧基)乙基)萘-1-基氨基甲酸叔-丁基酯 (33) (600mg, 1.50mmol)、氨基甲酸叔-丁基酯 (176mg, 1.50mmol), Cs₂CO₃ (733mg, 2.26mmol) 和 Xanthphos (43mg, 0.075mmol) 的 THF (10mL) 的脱气悬浮液中加入 Pd₂dba₃ (34mg, 0.038mmol) 并将该反应混合物在氮气下回流加热 16hr。加入水, 该反应混合物用乙酸乙酯提取。有机提取物用盐水洗涤, 干燥并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 0-50% 己烷在乙酸乙酯中, 梯度洗脱), 得到所需 Boc 保护的产物和起始原料的混合物, 使该混合物溶于 DCM (2mL) 和 TFA (2mL) 的混合物中并于室温下搅拌 1hr。真空蒸发溶剂, 使残留物溶于 DCM 并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 5% MeOH 在 DCM 中, 等度洗脱), 得到标题化合物 (34) (45mg, 11%) ; m/z 280 (M+H)⁺, (ES⁺)。

[0855] 中间体 F : 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基氧基)乙基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0856] 向 CDI (122mg, 0.752mmol) 的 DCM (2mL) 悬浮液中加入 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (172mg, 0.752mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液并将该反应混合物于室温下搅拌 16hr。将一等分 (1.0mL) 该反应混合物加入 4-(2-(4-氨基萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-胺 (34) (42mg, 0.150mmol) 的 DCM (2.0mL) 的搅拌的悬浮液中。加入 THF (0.5mL) 并将该反应混合物搅拌 1hr。加入第二等分 (1.0mL) 的 CDI 反应混合物并将混合物于室温下再搅拌 20hr。加入甲醇并继续搅拌 30min。蒸发溶剂, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱)。使生成的不纯产物溶于乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发, 得到标题化合物 (中间体 F) (42mg, 52%) ; m/z 535 (M+H)⁺, (ES⁺)。

[0857] 实施例 43 : N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基)乙氧基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

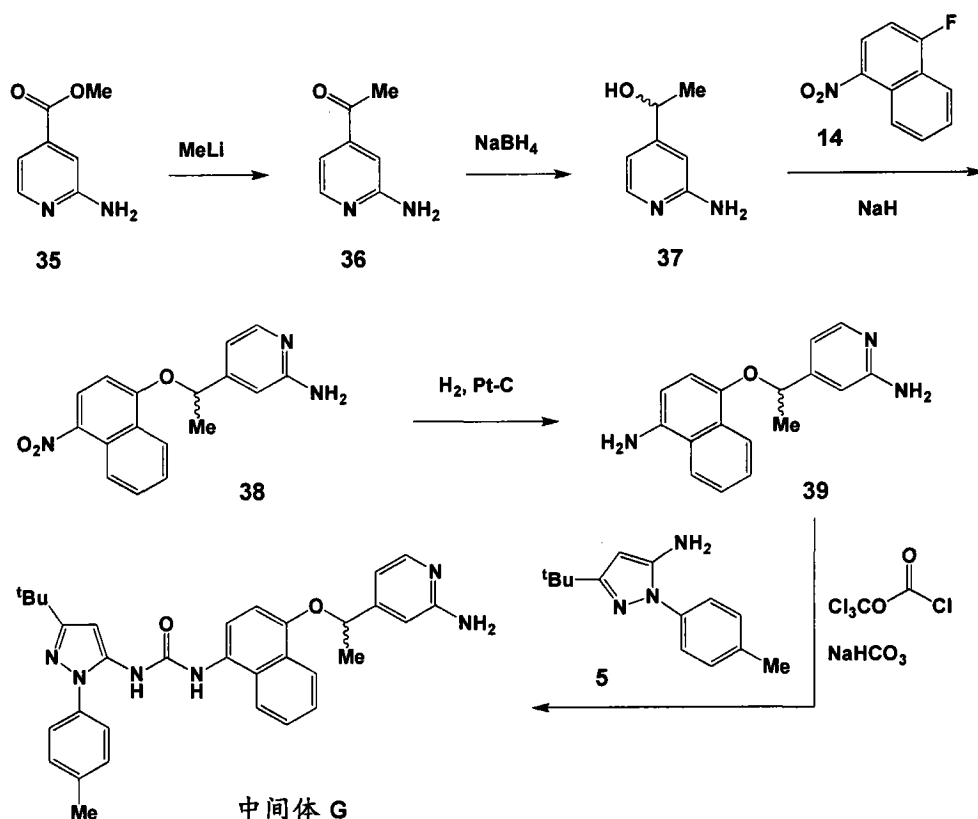
[0858]



[0859] 向中间体 F (40mg, 0.075mmol) 和 DIPEA (0.059mL, 0.337mmol) 的 DCM (1.5mL) 溶液中加入甲氧基乙酰氯 (32mg, 0.299mmol) 并将该反应混合物于室温下搅拌 16hr。加入氨溶液 (1% 在甲醇中) 并继续搅拌 30min。真空蒸发溶剂, 残留物经 SCX 俘获和释放来纯化。粗产物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 43) (10mg, 20%) : m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.51 (2H, t), 4.03 (2H, s), 4.35 (2H, t), 6.39 (1H, s), 6.72 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.42-7.47 (3H, 重叠的 m), 7.55-7.63 (2H, 重叠的 m), 7.67 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.72 (1H, br s), 9.01 (1H, br s), 9.87 (1H, br s)。

[0860] 中间体 G: 1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0861]



[0862] 1-(2-氨基吡啶-4-基)乙酮 (36)

[0863] 于 -78℃、氮气下, 用 10 分钟向甲基-2-氨基吡啶-4-羧酸酯 (35) (1.00g, 6.57mmol) 的 THF (100mL) 的搅拌溶液中加入甲基锂 (1.6M 在乙醚中, 16.4mL, 26.3mmol)。于 -78℃ 搅拌 30 分钟后, 使粘稠的反应混合物升温至 0℃。再过 3 小时后, 于 0℃ 通过小心地加入异丙醇 (8.0mL) 猝灭该反应。使该混合物升温至 RT, 加入盐水 (200mL) 和

EtOAc(150mL) 并分离各层。含水层用 EtOAc (3x100mL) 提取,干燥合并的有机提取物并真空除去溶剂。粗残留物经柱层析纯化 (SiO_2 , 80g, 0-8% MeOH 在 EtOAc 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (36) (176mg, 20%), 为黄色粉末 :m/z 137 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0864] 1-(2-氨基吡啶-4-基)乙醇 (37)

[0865] 于 0℃、氮气下, 向 1-(2-氨基吡啶-4-基)乙醇 (36) (168mg, 1.234mmol) 的 MeOH(10mL) 的混合物中加入硼氢化钠 (46.7mg, 1.234mmol)。将该反应混合物于室温下搅拌 2hr, 并减压除去挥发物。使残留物溶于 EtOAc(25mL), 并用饱和的 aq NaHCO_3 水溶液 (30mL) 提取。含水层用 EtOAc (2x 20mL) 回提, 合并的有机提取物用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥并真空除去溶剂, 得到标题化合物 (37) (77mg, 45%), 为黄色油 :m/z 139 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0866] 4-(1-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺 (38)

[0867] 于 0℃、氮气下, 向 1-(2-氨基吡啶-4-基)乙醇 (37) (73mg, 0.528mmol) 的 DMF(1.5mL) 的搅拌溶液中加入氢化钠 (32mg, 0.793mmol, 60wt%)。将生成的混合物于 0℃ 搅拌 40min 并滴加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (101mg, 0.528mmol) 的 DMF(1.5mL) 溶液。将生成的深红色混合物于 0℃ 搅拌 5min 和于室温下搅拌 40min, 通过加入 1.0mL NH_4Cl 溶液猝灭。加入水 (20mL) 和 EtOAc(20mL) 并分离各层。含水层用 EtOAc (3x 15mL) 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤, 干燥并真空除去溶剂。粗物质经柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-80% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (38) (94.6mg, 57%), 为橙色胶状物 :m/z 310 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0868] 4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺 (39)

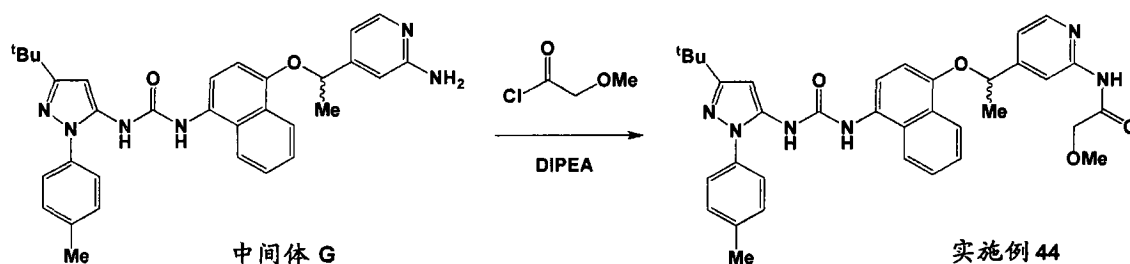
[0869] 使 4-(1-(4-硝基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺 (38) (91mg, 0.294mmol) 的 MeOH(15mL) 和 AcOH(3.0mL) 溶液通过 Thales H-cube (1.0mL.min⁻¹, 30℃, 55mm, 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。减压除去挥发物, 留下紫色固体, 然后使其经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (39) (81mg, 99%), 为紫色油 :m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0870] 中间体 G: 1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)乙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0871] 向 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (57mg, 0.250mmol) 的 DCM(6.0mL) 溶液中加入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (4.0mL), 剧烈搅拌该混合物, 然后冷却至 0℃ 并一次性加入氯代甲酸三氯甲基酯 (0.091mL, 0.750mmol)。将生成的混合物于 0℃ 搅拌 1.5hr。分离两相混合物, 干燥有机提取物并在减压下除去溶剂, 得到油, 将其于 35℃ 下高真空干燥 35min。使生成的油状物溶于 THF(5.0mL), 然后加入到 4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-胺 (39) (81mg, 0.290mmol) 中。加入 DIPEA(179 μL , 1.029mmol), 并将该反应混合物于室温下搅拌 16hr。将水 (15mL) 和 EtOAc(10mL) 加入到该反应混合物中并分离各层。含水层用 EtOAc(15mL) 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤 (20mL), 干燥并在减压下除去溶剂。生成的残留物溶于 MeOH(5.0mL) 和 AcOH(2.0mL) 并经历 SCX 俘获和释放。粗混合物经柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-10% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到目标化合物 (中间体 G) (63mg, 38%), 为米色粉末 :m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0872] 实施例 44: N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

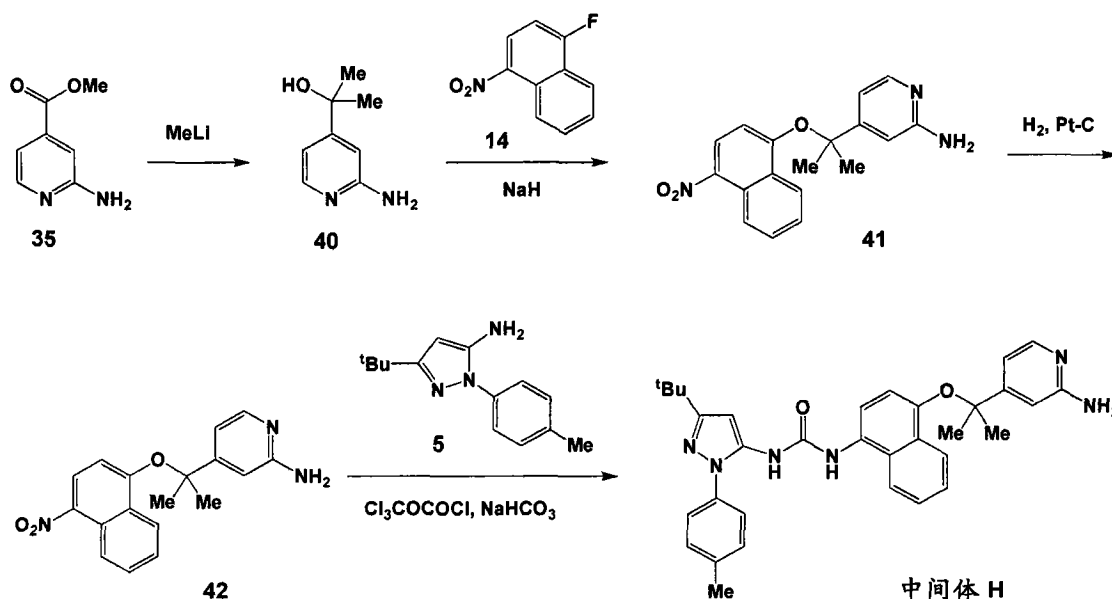
[0873]



[0874] 于 0℃、氮气下,将甲氧基乙酰氯 (17.5 μL, 0.192mmol) 滴加入中间体 G (41mg, 0.077mmol) 和 DIPEA (40.1 μL, 0.230mmol) 的 DCM (3mL) 溶液中。15 分钟后,使该反应混合物升温至 RT 并搅拌 1.5h。加入 NH₃ 溶液 (1% 在 MeOH 中, 1.5mL) 并继续搅拌另外 2hr。真空蒸发反应混合物,残留物经历 SCX 俘获和释放。合并含有所需物质的流分,真空蒸发和经快速柱层析纯化 (SiO₂, 12g, 3-6% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱; 然后 SiO₂, 12g, 0-40% EtOAc 在乙醚中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 44), 为米色固体 (24mg, 51%) : m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO d₆) δ : 1.26 (9H, s), 1.67 (3H, d), 2.38 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.75 (1H, q), 6.32 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.35 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.88 (1H, m), 8.24 (1H, br s), 8.27 (1H, d), 8.36 (1H, m), 8.59 (1H, br s), 8.76 (1H, br s), 9.99 (1H, br s)。

[0875] 中间体 H: 1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基丙-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0876]



[0877] 2-(2-氨基吡啶-4-基)丙-2-醇 (40)

[0878] 于 -78℃、氮气下,用 10 分钟向甲基-2-氨基吡啶-4-羧酸酯 (35) (2.00g, 13mmol) 的 THF (200mL) 的搅拌溶液中加入甲基锂 (1.6M 在乙醚中, 33mL, 53mmol)。30 分钟后,使粘性反应混合物升温至 0℃ 并保持 3.5hr 并于 0℃ 通过小心地加入异丙醇 (15mL) 猝灭。使该混合物升温至 RT 并加入盐水 (400mL) 和 EtOAc (300mL)。分离含水层并用 EtOAc (3x 200mL) 提取,干燥 (MgSO₄) 合并的有机提取物并真空蒸发。粗残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 120g, 0-10% MeOH 在 EtOAc 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (40) (1.27g, 63%), 为黄色无定形固体: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1.47 (6H, s), 6.68-6.71 (2H, 重叠的 m), 7.80-7.81 (1H, dd)。

[0879] 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-胺 (41)

[0880] 于 0℃、氮气下,向 2-(2-氨基吡啶-4-基)丙-2-醇 (40) (1.55g, 10.0mmol) 的 DMF (30mL) 的搅拌溶液中加入氢化钠 (60% wt, 0.61g, 15.0mmol) 并将生成的混合物于 0℃ 搅拌 5min。滴加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (1.95g, 10mmol) 的 DMF (30mL) 溶液,将生成的深红色混合物于 0℃ 搅拌另外 5min,然后于室温下搅拌 2hr。通过加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 猝灭反应混合物。加入水 (150mL) 和 EtOAc (150mL) 并分离各层。含水层用 EtOAc (3x 100mL) 提取,合并的有机提取物用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。粗残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 80g, 0-60% EtOAc 在异己烷中,梯度洗脱),得到标题化合物 (41) (282mg, 8%),为红色油 :m/z 324 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0881] 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-胺 (42)

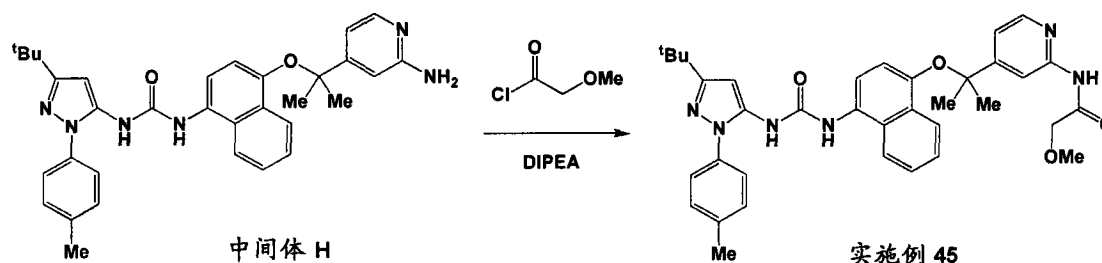
[0882] 使 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-胺 (41) (282mg, 0.87mmol) 的 MeOH (45mL) 溶液通过 Thales H-cube (1.0mL·min⁻¹, 30℃, 55mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。真空蒸发反应混合物,得到标题化合物 (42) (253mg, 89%),为棕色泡沫物 :m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0883] 中间体 H: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)丙-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0884] 向 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (447mg, 1.75mmol) 的 DCM (40mL) 溶液中加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (27mL)。剧烈搅拌该混合物,然后冷却至 0℃,然后一次性加入氯代甲酸三氯甲基酯 (0.63mL, 5.25mmol)。将生成的混合物于 0℃ 搅拌 1.5hr。分离两相混合物,干燥 (MgSO_4) 有机层并真空蒸发。使油状残留物溶于 THF (15mL) 并加入到 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-胺 (42) (253mg, 0.86mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中。加入纯 DIPEA (451 μL , 2.59mmol) 并该反应混合物于室温下搅拌 2hr,加入水 (30mL) 和 EtOAc (20mL) 并分离各层。含水层用 EtOAc (3x 15mL) 提取,合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4),并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 40g, 0-10% MeOH 在 DCM 中,梯度洗脱),得到标题化合物 (Interm. H) (249mg, 51%),为紫色无定形固体 :m/z 549 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0885] 实施例 45: N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0886]

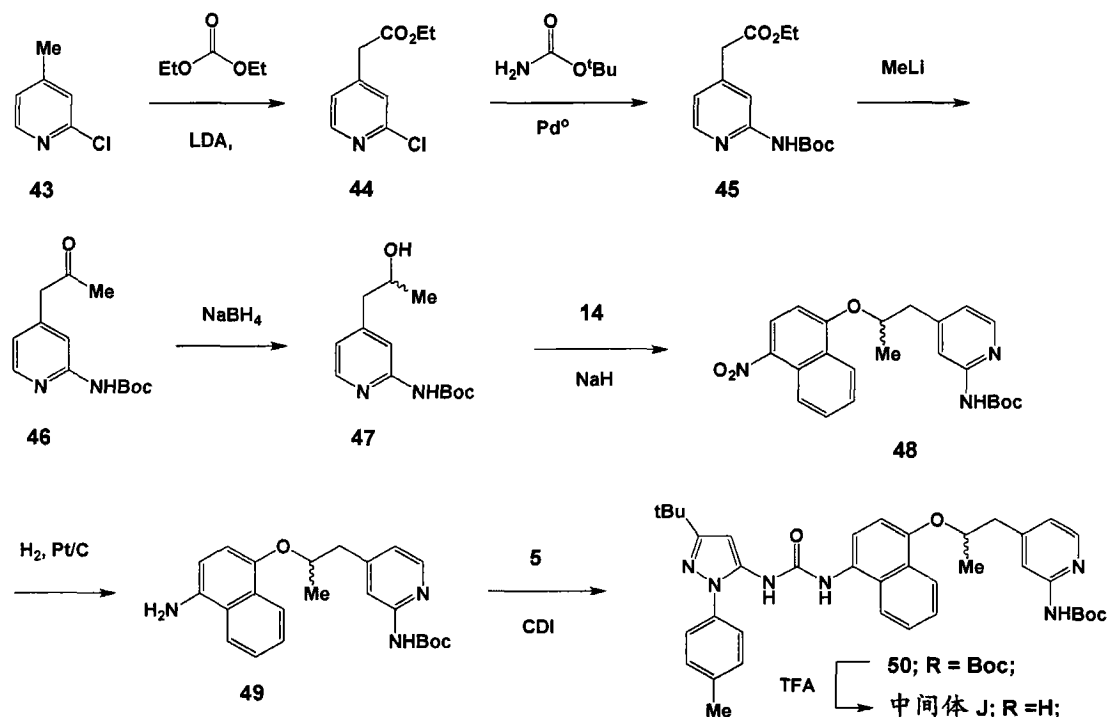


[0887] 于 0℃、氮气下,将甲氧基乙酰氯 (28 μL , 0.30mmol) 滴加入中间体 H (66mg, 0.12mmol) 的 DCM (3.0mL) 和 DIPEA (63 μL , 0.36mmol) 溶液中。将该反应混合物于 0℃ 搅拌 15min,然后于室温下搅拌 2.5hr。加入 NH_3 溶液 (1% 在 MeOH 中, 1.5mL) 并将混合物搅拌 30min,然后真空蒸发。残留物经历 SCX 俘获和释放,然后经柱层析 (SiO_2 , 12g, 0-7% MeOH 在 DCM 中,梯度洗脱; C_{18} , 12g, 0-100% MeCN 的水溶液,梯度洗脱和 SiO_2 , 12g, 0-65% EtOAc

在 Et₂O 中,梯度洗脱)纯化 3 次,得到标题化合物(实施例 45),为白色固体(18mg, 24%): m/z 621 (M+H)⁺(ES⁺)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :1.28(9H, s), 1.39(6H, s), 2.39(3H, s), 3.22(3H, s), 3.80(1H, d), 4.16(1H, d), 5.27(1H, s), 6.41(1H, s), 7.26(1H, dd), 7.37(2H, m), 7.46(2H, m), 7.56(1H, d), 7.60(2H, 重叠的 m), 7.76(1H, br s), 7.95(1H, m), 8.01(1H, d), 8.09(1H, m), 8.22(1H, d), 8.94(1H, br s), 9.28(1H, br s)。

[0888] 中间体 J: 1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)丙-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0889]



[0890] 2-(2-(2-氯代吡啶-4-基)乙酸乙基酯(44)

[0891] 于 -78℃, 用 3 小时将 LDA 溶液(2.0M 在 THF 中, 809mL, 1.62mol)滴加 2-氯代甲基吡啶(43)(59.1mL, 674mmol)的 THF(500mL)的搅拌溶液中。将该反应混合物搅拌另外 15min, 然后以一份加入碳酸二乙酯(106mL, 876mmol)。10 分钟后, 使该反应混合物升温至 0℃, 在该温度下搅拌 20min, 然后加入饱和的 NH₄Cl 水溶液(800mL)。混合物用乙醚提取, 有机相用水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空蒸发, 得到深色油(~200g), 其分三批经快速柱层析(SiO₂, 330g, 5-20% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱)纯化, 得到标题化合物(44)(72g, 51%): m/z 200 (M+H)⁺(ES⁺)

[0892] 2-(2-(叔-丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙酸乙基酯(45)

[0893] 将 2-(2-(2-氯代吡啶-4-基)乙酸乙基酯(44)(15.0g, 75.0mmol)、氨基甲酸叔-丁基酯(26.4g, 225mmol)、Pd₂(dba)₃(1.719g, 1.88mmol)、碳酸铯(36.7g, 113mmol)和 Xantphos®(2.17g, 3.76mmol)在 THF(100mL)中的混合物用氮气吹洗, 然后于 65℃ 搅拌 8hr。使该混合物冷却至 RT 并用水稀释, 用乙醚提取。合并乙醚提取物并用水和盐水洗涤, 然后干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO₂, 330g, 5-20% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 然后经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物(45)(12.0g, 51%): m/z 281 (M+H)⁺(ES⁺)。

[0894] 4-(2-氧代丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (46)

[0895] 于-78℃、氮气下,用12分钟将甲基锂(1.6M在乙醚中,17.4mL,27.9mmol)的溶液滴加入2-(2-(叔-丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙酸乙基酯(45)(1.56g,5.58mmol)的THF(140mL)的搅拌溶液中。3小时后加入异丙醇(5.0mL),使该反应混合物在水和EtOAc之间分配。含水层用EtOAc提取两次,合并的有机提取物用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO₂,80g,0-80% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱),得到标题化合物(46)(300mg,21%),为白色固体;m/z 251.0 (M+H)⁺(ES⁺)。

[0896] 4-(2-羟基丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (47)

[0897] 于0℃、氮气下,向4-(2-氧代丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯(46)(300ng,1.20mmol)的甲醇(12mL)的搅拌溶液中加入硼氢化钠(45.3mg,1.20mmol)。10分钟后,使该反应混合物升温至RT并继续搅拌75min。真空蒸发该混合物,使残留物溶于EtOAc并用NaHCO₃水溶液洗涤。含水层用EtOAc提取两次,合并的有机提取物用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO₂,12g,10-80% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱),得到标题化合物(47)(262mg,85%),为白色粉末;m/z 253.0 (M+H)⁺(ES⁺)。

[0898] 4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (48)

[0899] 于0℃、氮气下,将氢化钠(119mg,2.97mmol)加入4-(2-羟基丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯(47)(250mg,0.991mmol)的DMF(6mL)的搅拌溶液中,45分钟后,用2分钟滴加入1-氟-4-硝基萘(14)(189mg,0.991mmol)的DMF(6mL)溶液。于0℃搅拌生成的深-棕色反应混合物5min,然后升温至RT。70分钟后,加入饱和的NH₄Cl水溶液(3mL),使该混合物在水和EtOAc之间分配。含水层用EtOAc提取两次,合并的有机提取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO₂,40g;0-70% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱),得到标题化合物(48)(293mg,65%),为橙色泡沫物;m/z 424.0 (M+H)⁺(ES⁺)。

[0900] 4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (49)

[0901] 使4-(2-(4-硝基萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯(48)(271mg,0.614mmol)的MeOH(30mL)溶液通过Thales H-cube(1.0mL·min⁻¹,30℃,55mm,10% Pt/C Cat-Cart,全氢模式)并真空除去挥发物,得到标题化合物(49)(241mg,100%),为紫色泡沫物;m/z 394.0 (M+H)⁺(ES⁺)。

[0902] 4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (50)

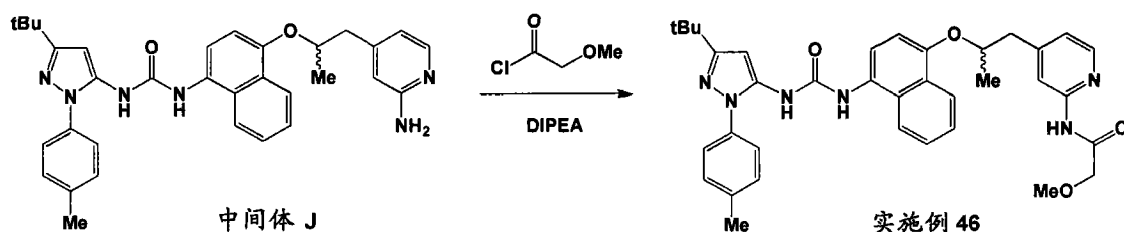
[0903] 于室温、氮气下,用5分钟将3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺(5)(212mg,0.923mmol)的DCM(1mL)溶液加入CDI(150mg,0.923mmol)的DCM(1mL)的搅拌溶液中。1.5小时后加入4-(2-(4-氨基萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯(49)(242mg,0.615mmol)的DCM(2mL)溶液并于室温下继续搅拌16hr。以类似于第一次的方式,通过在DCM(1mL)中与CDI(100mg,0.615mmol)反应,对第二份3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺(141mg,0.615mmol)的DCM(1mL)溶液进行处理,然后将生成的加合物加入该反应混合物中。再过2.5小时后,使该混合物在水和DCM之间分配。含水层用DCM提取,合并的有机提取物用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO₂,40g,0-100% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱),得到标题化合物(50)(163mg,40%),为紫色泡沫物;m/z 649 (M+H)⁺(ES⁺)。

[0904] 中间体 J: 1-(4-(1-(2-氨基吡啶-4-基)丙-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0905] 于 0℃、氮气下, 向氨基甲酸叔-丁基酯 (50) (158mg, 0.244mmol) 的 DCM (4mL) 的搅拌溶液中加入 TFA (2mL)。5 分钟后, 使该反应混合物升温至 RT 并搅拌另外 2hr。真空蒸发该混合物, 残留物经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (中间体 J) (138mg, > 100%) : m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0906] 实施例 46: N-(4-(2-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

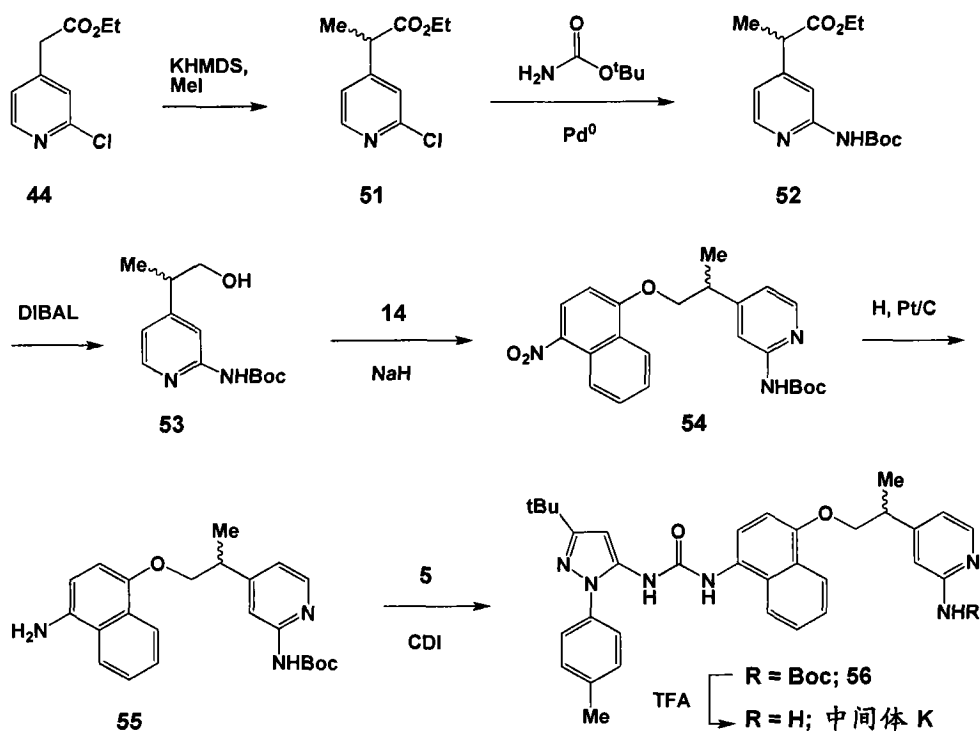
[0907]



[0908] 于 0℃、氮气下, 将甲氧基乙酰氯 (17 μL, 0.18mmol) 滴加入中间体 J (40mg, 0.073mmol) 和 DIPEA (38 μL, 0.22mmol) 的 DCM (3mL) 的搅拌溶液中。20 分钟后, 使该反应混合物升温至 RT。再过 4 小时后, 加入 NH₃ 溶液 (1% 在 MeOH 中, 3mL) 并继续搅拌 1hr。真空蒸发反应混合物, 残留物经历 SCX 俘获和释放, 然后经快速柱层析纯化 (SiO₂, 12g, 0-5% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 46) (5.6mg, 12%) : m/z 621 (M+H)⁺ (ES⁺)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (9H, s), 1.45 (3H, d), 2.22 (3H, s), 3.06 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 3.47 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.86 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 6.71 (1H, d), 6.89 (2H, br d), 6.97 (2H, br d), 7.00 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.81 (1H, br m), 8.17 (1H, d), 8.19 (1H, br s), 8.26 (1H, m), 8.83 (1H, br s)。

[0909] 中间体 K: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)丙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0910]



[0911] 2-(2-氯代吡啶-4-基)丙酸乙基酯 (51)

[0912] 于 78°C、氮气下,向 2-(2-氯代吡啶-4-基)乙酸乙基酯 (44) (2.5g, 12.52mmol) 的 THF (25mL) 的搅拌溶液中加入 KHMDs 溶液 (0.5M 在甲苯中, 26.3mL, 13.2mmol)。使该混合物升温至 RT 持续 10min, 然后再 - 冷却至 -78°C, 以一份加入甲基碘 (0.820mL, 13.15mmol) 并使混合物升温至 RT, 加入饱和的 NH₄Cl 水溶液, 该混合物用乙醚稀释。有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 100g, 5-10% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (51) (1.57g, 56%) :m/z 214 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0913] 2-(2-(叔-丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)丙酸乙基酯 (52)

[0914] 将 2-(2-氯代吡啶-4-基)丙酸乙基酯 (51) (1.55g, 7.25mmol)、氨基甲酸叔-丁基酯 (2.55g, 21.76mmol)、Pd₂dba₃ (0.166g, 0.181mmol)、碳酸铯 (3.55g, 10.88mmol) 和 Xantphos (0.210g, 0.363mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物用氮气吹洗并于 65°C 加热 48hr。然后使混合物冷却至 RT, 用水稀释并用乙醚提取。用水和盐水洗涤乙醚层, 然后干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 100g, 5-10% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (52) (1.35g, 61%) :m/z 295 (M+H)⁺ (ES⁺)

[0915] 4-(1-羟基丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (53)

[0916] 于 78°C、氮气下,用 10 分钟将 DIBAL 溶液 (1M 在 DCM 中, 13.8mL, 13.8mmol) 滴加入所述酯 (52) (1.35g, 4.59mmol) 的 THF (25mL) 的搅拌溶液中。使该反应混合物升温至 RT, 然后再 - 冷却至 -78°C 并加入第二等份 DIBAL (1M 在 DCM 中, 4.5mL, 4.5mmol), 使该反应混合物升温至 RT, 然后冷却至 0°C 并加入水 (5mL), 然后加入 MgSO₄。混合物用 DCM 稀释并过滤除去固体。用 EtOAc、MeOH 和 DCM 洗涤滤饼, 合并的滤液和洗液经真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 40g, 25-50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (53) (0.62g, 50%) :m/z 253 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0917] 4-(1-(4-硝基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (54)

[0918] 向所述醇 (53) (0.62g, 2.46mmol) 的 DMF (4mL) 溶液中以一份加入氢化钠 (60% 在

矿物油中的分散液, 0.246g, 6.14mmol) 并在氮气流中超声处理该混合物, 然后于室温下搅拌 30min。使生成的黄色悬浮液冷却至 0℃ 并用 10 分钟加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (0.470g, 2.457mmol) 的 DMF (2mL) 溶液。使该反应混合物升温至 RT 并加入冰醋酸 (1.0mL)。将该混合物倾入饱和 NaHCO₃ 水溶液中并用 EtOAc 提取。有机层用饱和 Na₂CO₃ 水溶液洗涤, 用水洗涤 3 次和用盐水洗涤两次, 然后干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发, 得到黄色固体。使固体悬浮于 MeOH (20mL) 中并经超声处理, 通过过滤收集不溶性残留物并用 MeOH (10mL) 洗涤, 然后用乙醚洗涤, 得到标题化合物 (54), 为灰白色固体 (0.73g, 67%) : m/z 424 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0919] 4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (55)

[0920] 将硝基芳烃 (54) (0.61g, 1.441mmol) 在 MeOH (20.0mL)、AcOH (5.0mL) 和 EtOAc (10.0mL) 的混合物中的溶液通过 Thales H-Cube (1.0mL·min⁻¹, 45℃, 55mm, 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。真空蒸发溶剂, 使残留物在饱和的 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 之间分配。有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发, 得到标题化合物 (55) (0.61g, 97%) : m/z 394 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0921] 4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (56)

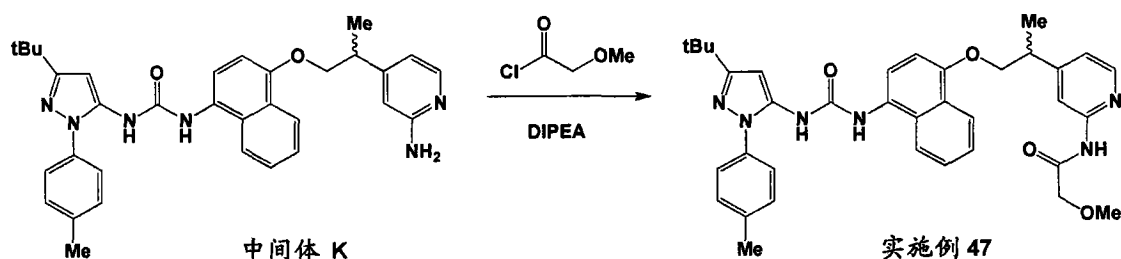
[0922] 在氮气下, 用 1.5hr 将 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) 612mg, 2.67mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液滴加入 CDI (433mg, 2.67mmol) 的 DCM (2.0mL) 的悬浮液中并于室温下搅拌该溶液 1hr。以一份加入萘基胺 (55) (700mg, 1.78mmol) 的 DCM (4.0mL) 溶液并将该溶液搅拌 16hr, 在此时形成沉淀。使该反应混合物溶于 DCM (10mL) 并经快速柱层析纯化 (SiO₂, 80g, 0-20% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (56) (0.59g, 50%) : m/z 649 (M+H)⁺ (ES⁺)

[0923] 中间体 K : 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)丙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0924] 向氨基甲酸叔-丁基酯 (56) (0.57g, 0.88mmol) 的 DCM (10.0mL) 的悬浮液中加入 TFA (5.0mL) 并将生成的深绿色溶液于室温下搅拌 1hr。真空蒸发该混合物, 使残留物溶于 MeOH (10.0mL) 并经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (中间体 K), 为红色油 (488mg, 98%) : m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0925] 实施例 47 : N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0926]

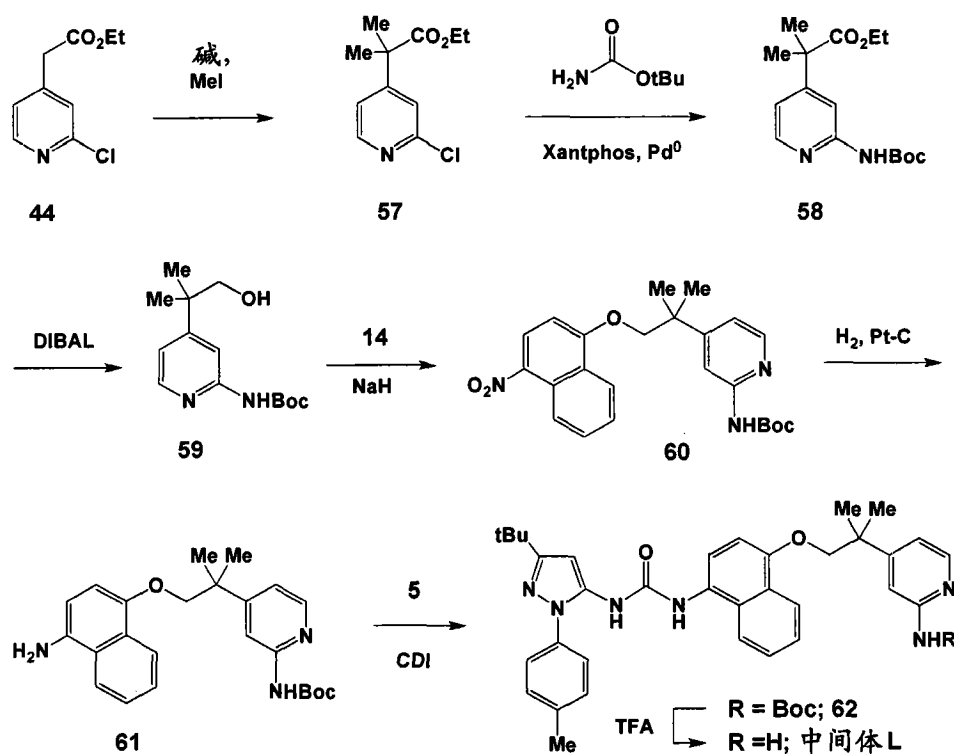


[0927] 向中间体 K (58mg, 0.106mmol) 的 DCM (2.0mL) 的搅拌溶液中加入甲氧基乙酰氯 (9.7 μL, 0.106mmol), 接着加入 DIPEA (18.4 μL, 0.106mmol), 将该混合物于室温下搅拌 1hr。加入 NH₃ 溶液 (1% 在 MeOH 中, 3.0mL) 并将该混合物搅拌 30min, 然后真空蒸发。残留物经历 SCX 俘获和释放, 产物用 MeCN (5.0mL) 研磨并用 MeCN (5.0mL) 洗涤, 然

后用乙醚 (5.0mL) 洗涤, 得到标题化合物 (实施例 47), 为白色固体 (32mg, 48%) : m/z 621 (M+H)⁺ (ES⁺) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (9H, s), 1.42 (3H, d), 2.39 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.40 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.21-4.30 (2H, 重叠的 m), 6.35 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.40-7.47 (3H, 重叠的 m), 7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.20 (1H, br s), 8.25 (1H, d), 8.55 (1H, br s), 8.75 (1H, d), 9.94 (1H, br s)。

[0928] 中间体 L: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基丙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0929]



[0930] 2-(2-氯代吡啶-4-基)-2-甲基丙酸乙基酯 (57)

[0931] 于 78℃、氮气下, 向 2-(2-氯代吡啶-4-基)乙酸乙基酯 (44) (3.47g, 17.4mmol) 的 THF (40mL) 的搅拌溶液中一次性加入 KHMDS 溶液 (36.5mL, 0.5M 在甲苯中, 18.25mmol)。使该混合物升温至 RT 持续 10min, 然后再 - 冷却至 -78℃, 并用甲基碘 (1.14mL, 18.3mmol) 处理。使该混合物升温至 RT, 此时沉降出沉淀物。使该混合物冷却至 -78℃ 并加入另一等份 KHMDS 溶液 (36.5mL, 0.5M 在甲苯中, 18.25mmol)。使该混合物升温至 RT 持续 10min, 然后将悬浮液再 - 冷却至 -78℃ 并加入第二等份的甲基碘 (1.1mL, 18.3mmol)。使该混合物升温至 RT 并加入氢化钠 (0.730g, 18.25mmol), 于该温度下搅拌混合物 1hr, 然后加入第三等份的甲基碘 (1.1mL, 18.3mmol)。1 小时后, 加入饱和 NH₄Cl 水溶液, 混合物用乙醚提取。合并的有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO₂, 100g, 5-10% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (57) (2.81g, 67%) : m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺)

[0932] 2-(2-(叔-丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙酸乙基酯 (58)

[0933] 将 2-(2-氯代吡啶-4-基)-2-甲基丙酸乙基酯 (57) (2.80g, 12.3mmol)、氨基甲酸叔-丁基酯 (4.32g, 36.9mmol)、Pd₂(dba)₃ (281mg, 0.307mmol)、Xantphos (355mg,

0.615mmol) 和碳酸铯 (6.01g, 18.5mmol) 在 THF (10.0mL) 中的混合物用氮气吹洗, 然后于 65℃ 搅拌 72hr。使该混合物冷却至 RT, 用水稀释并用乙醚提取。有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4), 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 120g, 5–8% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (58) (1.47g, 37%) : m/z 309 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)

[0934] 4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (59)

[0935] 于 -78℃、氮气下, 用 10 分钟向所述酯 (58) (1.43g, 4.64mmol) 的 THF (25mL) 的搅拌溶液中滴加入 DIBAL 溶液 (18.5mL, 1M 在 DCM 中, 18.5mmol), 使该反应混合物升温至 RT, 然后冷却至 0℃ 并加入水 (5.0mL), 接着加入 MgSO_4 。该混合物用 DCM 稀释并过滤, 滤饼用 EtOAc、MeOH 和 DCM 顺序洗涤。合并滤液和洗液, 真空蒸发, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 40g, 25–50% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (59) (1.13g, 86%) : m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。4-(2-甲基-1-(4-硝基萘-1-基氧基)丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (60)

[0936] 于 0℃、氮气下, 向所述醇 (59) (1.11g, 4.17mmol) 的 DMF (10.0mL) 的搅拌溶液中一次性加入氢化钠 (350mg, 8.75mmol)。使该混合物升温至 RT 持续 30min, 然后超声处理, 用氮气吹洗并再冷却至 0℃。用 5 分钟加入 1-氟-4-硝基萘 (14) (797mg, 4.17mmol) 的 DMF (4.0mL) 溶液, 使该反应混合物升温至 RT 并在 30min 后加入冰乙酸 (1.0mL)。将该反应混合物倾入饱和 NaHCO_3 水溶液和提取物并用 EtOAc 提取两次。合并的有机提取物用水和盐水洗涤 3 次, 然后干燥 (MgSO_4), 并真空蒸发。残留物从 EtOAc 中研磨并用乙醚洗涤 (20mL), 得到标题化合物 (60), 为黄色固体 (1.23g, 64%) : m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0937] 4-(1-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (61)

[0938] 将硝基芳烃 (60) (1.15g, 2.63mmol) 在 MeOH (40mL)、AcOH (10mL) 和 DCM (20mL) 中的混合物中的溶液通过 Thales H-cube (1.0mL·min⁻¹, 45℃, 55mm 10% Pt/C Cat-Cart, 全氢模式)。真空蒸发溶剂, 残留物经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (61) (1.15g, 84%) : m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0939] 4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁基酯 (62)

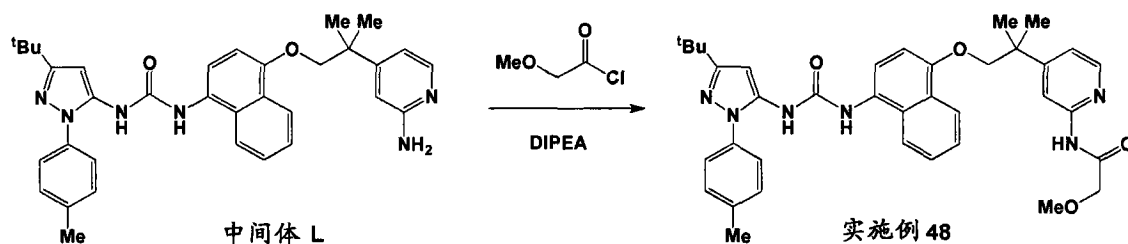
[0940] 在氮气下, 用 1.5hr 将 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (760mg, 3.31mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液中滴加入 CDI (537mg, 3.31mmol) 的 DCM (2.0mL) 悬浮液中并将溶液于室温下搅拌 1hr, 以一份加入萘基胺 (61) (1.00g, 2.21mmol) 的 DCM (4.0mL) 溶液, 将该溶液搅拌 16hr, 此时形成沉淀。使该反应混合物溶于 DCM (10mL) 并经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 80g, 20–80% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (62) (780mg, 52%) : m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)

[0941] 中间体 L: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)-2-甲基丙氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0942] 向氨基甲酸叔-丁基酯 (62) (780mg, 1.18mmol) 的 DCM (10mL) 悬浮液中加入 TFA (8.0mL) 并将生成的深绿色溶液于室温下搅拌 2hr。真空蒸发该混合物, 使残留物溶于 MeOH (10mL) 并经历 SCX 俘获和释放, 得到标题化合物 (中间体 L) (690mg, 100%) : m/z 563 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

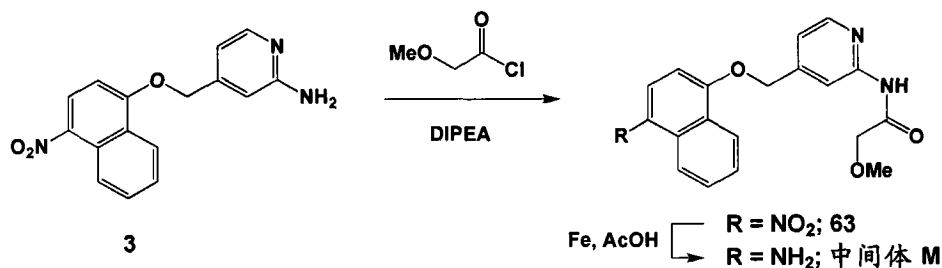
[0943] 实施例 48 :N-(4-(1-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)-2-甲基丙-2-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0944]



[0945] 向(中间体 L)(52mg, 0.092mmol) 的 DCM(2.0mL) 溶液中加入甲氧基乙酰氯(8.5 μ L, 0.092mmol), 接着加入 DIPEA(16. μ L, 0.092mmol) 并将混合物于室温下搅拌 1hr, 加入 NH_3 溶液(1% 在 MeOH 中, 3mL) 并将混合物搅拌 30min, 然后真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化(SiO_2 , 12g, 0-100% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物(实施例 48)(32mg, 53%); m/z 635 ($\text{M}+\text{H}^+$ (ES^+)); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.27(9H, s), 1.50(6H, s), 2.39(3H, s), 3.37(3H, s), 4.06(2H, s), 4.19(2H, s), 6.35(1H, s), 6.95(1H, d), 7.30(1H, dd), 7.34(2H, m), 7.43(2H, m), 7.45(1H, m), 7.53(1H, m), 7.61(1H, d), 7.87(1H, d), 8.02(1H, dd), 8.25(1H, d), 8.34(1H, br s), 8.54(1H, br s), 8.75(1H, br s), 9.90(1H, br s)。

[0946] 中间体 M :N-(4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺
[0947]



[0948] 2-甲氧基-N-(4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺(63)

[0949] 于 -5°C 、氮气下, 用 10 分钟将甲氧基乙酰氯(24.2mL, 264mmol) 滴加入所述胺(3)(60.0g, 203mmol) 在 DCM(300mL)、THF(450mL) 和 DIPEA(53.1mL, 305mmol) 的混合物中的搅拌悬浮液中。10min 后使该反应混合物升温至 RT, 此时形成深色溶液。30min 后加入 NH_3 溶液(7M 在 MeOH 中, 30mL) 并继续搅拌 1hr, 此时形成沉淀。真空蒸发悬浮液, 残留物用水(500mL) 研磨。经过滤收集沉淀, 用水(300mL) 和乙醚(500mL) 洗涤, 然后于 60°C 真空干燥, 得到标题化合物(63), 为黄色固体(68g, 88%); m/z 368 ($\text{M}+\text{H}^+$ (ES^+))。

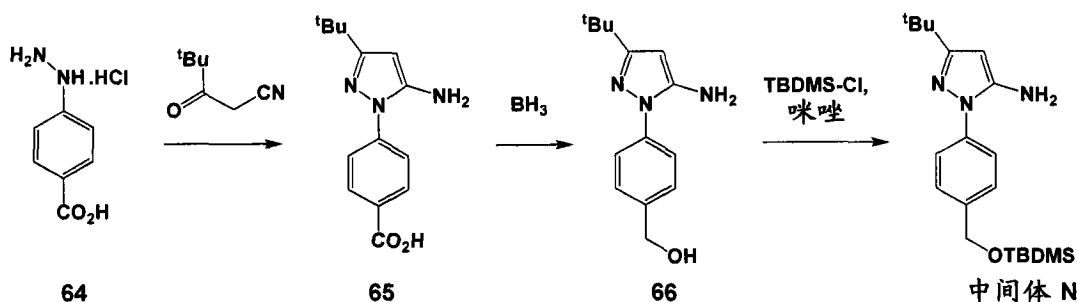
[0950] 中间体 M :N-(4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0951] 将硝基芳烃(63)(30.0g, 82.0mmol) 和铁粉(22.8g, 408mmol) 在 AcOH(300mL) 中的悬浮液于 50°C 加热 1.5hr, 然后冷却至 RT。将固体碳酸钠分批加入到该反应混合物直至不再观察到起泡。混合物用乙酸乙酯提取(2x 700mL), 合并的有机提取物用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 然后干燥(MgSO_4)。真空蒸发, 得到标题化合物(中间体 M), 为棕色固体(25.0g, 77%); m/z 338 ($\text{M}+\text{H}^+$ (ES^+))。

[0952] 中间体 N :3-叔-丁基-1-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)苯基)-1H-吡

唑-5-胺

[0953]



[0954] 4-(5-氨基-3-叔-丁基-1H-吡唑-1-基)苯甲酸 (64)

[0955] 向 4-胍基苯甲酸 (64) (1.00g, 5.30mmol) 在含浓盐酸 (0.5mL) 的 EtOH(20mL) 的悬浮液中加入新戊酰乙腈 (0.730g, 5.83mmol) 并将该混合物加热至回流 5hr。将该反应混合物于室温下搅拌 64hr 并真空蒸发溶剂。使残留物悬浮于 THF 中, 加入 LiOH 水溶液 (1M, 30mL, 30mmol) 将该混合物于室温下搅拌 2hr。真空蒸发除去 THF, 生成的水性溶液用 AcOH 稀释并经历 SCX 俘获和释放。合并含有所需产物的流分并真空蒸发。使残留物溶于 DCM, 干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。与乙腈真空共蒸发, 得到标题化合物 (65), 为橙色固体 (1.50g, >100% 回收); m/z 260 (M+H)⁺ (ES⁺); 258 (M-H)⁻ (ES⁻)。

[0956] (4-(5-氨基-3-叔-丁基-1H-吡唑-1-基)苯基)甲醇 (66)

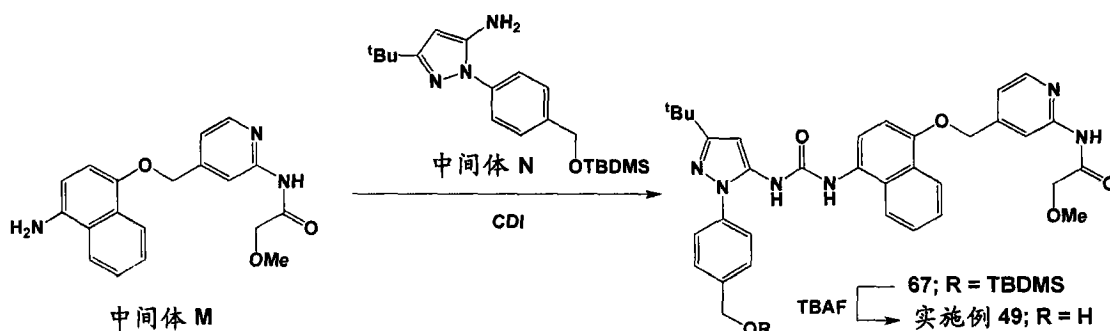
[0957] 于 0℃, 向苯甲酸 (65) (1.50g, 5.7mmol) 的 THF 的搅拌溶液中加入硼烷溶液 (2M 在 THF 中, 17.4mL, 34.8mmol), 使该反应混合物升温至 RT 并搅拌 16hr。加入另外的等份 BH_3 溶液 (2M 在 THF 中, 8.0mL, mmole) 并继续搅拌另外 3hr。使该反应混合物冷却至 0℃ 并加入 1M 盐酸以猝灭该反应。中和该溶液并提取到 EtOAc 中。提取物用 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发, 得到标题化合物 (66) (0.64g, 45%)。

[0958] 中间体N:3-叔-丁基-1-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)苯基)-1H-吡啶-5-胺

[0959] 于室温下,向苜醇(66)(640mg,2.61mmol)和咪唑(266mg,3.91mmol)的DMF(5.0mL)的搅拌溶液中加入TBDMS-Cl(590mg,3.91mmol)。3hr后用水稀释该反应混合物并用Et₂O提取。有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),然后真空蒸发,得到标题化合物(中间体N)(875mg,89%):m/z 360(M+H)⁺(ES⁺)

[0960] 实施例 49 :N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)脲基)羰-1-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0961]

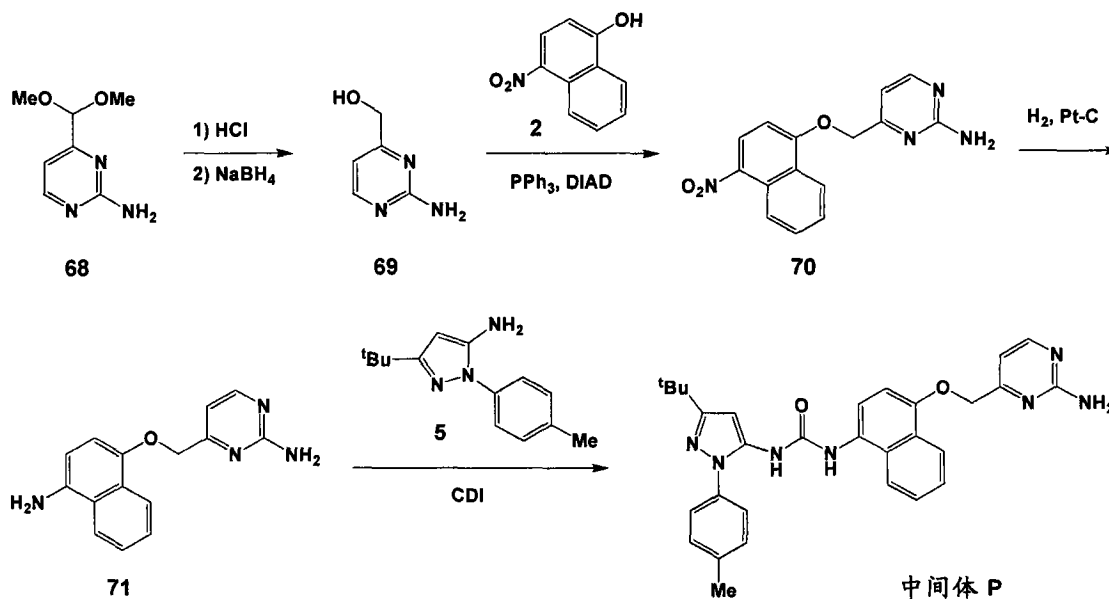


[0962] 用 1 小时将吡唑胺中间体 N(100mg, 0.278mmol) 分批加入到 CDI(45.1mg,

0.278mmol) 的 DCM(0.5mL) 的搅拌的悬浮液中并将该反应混合物于室温下搅拌 16hr。用 2 小时滴加入萘基胺、中间体 M(47mg, 0.139mmol) 的 DCM(0.5mL) 溶液。再过另外 2hr 后, 真空蒸发该混合物, 残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 30-70% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到 N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-(4-((叔-丁基二甲基甲硅烷氧基) 甲基) 苯基)-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 甲基) 吡啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺 (67) (42mg, 20%) :m/z 723 (M+H)⁺ (ES⁺)。在氮气下, 于 -5°C, 向甲硅烷基醚 (67) (42mg, 58 μmol) 的 THF 溶液中加入 TBAF 溶液 (1M 在 THF 中, 58 μL , 58 μmol) 中。使该混合物升温至 RT 并加入第二等份的 TBAF (1M 在 THF 中, 58 μL , 58 μmol)。1hr 后用 EtOAc 稀释该混合物并用饱和的氯化铵水溶液洗涤。含水层用 EtOAc 提取, 合并的有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 2-6% MeOH 在 DCM 中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 49) (23mg, 63%) :m/z 609 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 3.37 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.59 (2H, d), 5.32 (1H, t), 5.39 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.48 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.54-7.63 (3H, 重叠的 m), 7.93 (1H, m), 8.30-8.37 (3H, 重叠的 m), 8.63 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.02 (1H, br s)

[0963] 中间体 P: 1-(4-((2-氨基嘧啶-4-基) 甲氧基) 萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲

[0964]



[0965] (2-氨基嘧啶-4-基) 甲醇 (31)

[0966] 将盐酸 (2M, 207mL, 414mmol) 加入 4-(二甲氧基甲基) 嘧啶-2-胺 (68) (WO 2007096764) (14.0g, 83mmol) 中并于 48°C 加热该混合物 16hr。使混合物冷却至 RT 并用固体 Na_2CO_3 中和后于 pH 7 时产生沉淀。悬浮液用 EtOAc (300mL) 稀释并经过滤除去固体。分离有机层, 含水层用 1% MeOH 的 THF (4x 300mL) 提取。合并有机物, 干燥, 然后真空蒸发。使残留物 (ca. 4.0g) 悬浮于 MeOH (100mL)、THF (100mL) 和水 (100mL) 的混合物中并用 NaBH_4 (1.57g, 41.4mmol) 处理。搅拌 1hr 后加入 NaOH (1M, 20mL) 溶液并将混合物于室温下放置 48hr。蒸发溶剂, 得到黄色固体, 使其在水 (50mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分配。通过过滤除去在界面形成的固体, 含水层用 THF (3x 300mL) 提取, 然后干燥并蒸发, 得到黄色固体。使该物质悬浮于 THF (100mL) 和 MeOH (50mL) 中, 吸收到硅胶 (20g) 中并经柱层析 (80g, 15% MeOH 在 DCM

中,等度洗脱),得到标题化合物(369),为灰白色固体(720mg,7%): m/z 126 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。

[0967] 4-((4-硝基萘-1-基氧基)甲基)嘧啶-2-胺(70)

[0968] 在氮气下,于 -50°C ,用5分钟向(2-氨基嘧啶-4-基)甲醇(69)(700mg, 3.92mmol)、4-硝基萘酚(2)(741mg, 3.92mmol)和 PPh_3 (1.23g, 4.70mmol)的THF(20mL)的搅拌的混合物中滴加入DIAD(996 μL , 4.70mmol)。使该混合物升温至RT并搅拌1hr,此时形成黄色沉淀。将悬浮液搅拌过夜并真空蒸发挥发物。残留物自MeOH(50mL)中研磨,通过过滤收集淡黄色固体并用乙醚(50mL)洗涤,得到标题化合物(70)(1.10g, 93%): m/z 297 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。

[0969] 4-((4-氨基萘-1-基氧基)甲基)嘧啶-2-胺(71)

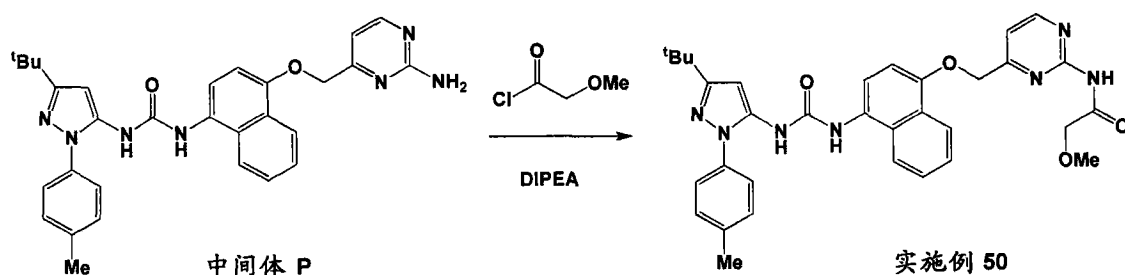
[0970] 将硝基芳烃(70)(1.10g, 3.71mmol)在DCM(50mL)和AcOH(40mL)的混合物中的溶液通过Thales H-cube(1.0mL $\cdot\text{min}^{-1}$, 55mm, 10% Pt/C, 40°C , 全氢模式)。生成的溶液经LC-MS分析,显示该混合物含有主要的起始原料和ca. 20%的产物。通过真空蒸发除去DCM并于室温下采用相同的条件将该溶液再次经历还原。真空蒸发挥发物,得到标题化合物(71)(经LC-MS为ca. 70%),为紫色固体(0.90g, 64% yield): m/z 267 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。

[0971] 中间体P:1-(4-((2-氨基嘧啶-4-基)甲氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0972] 用1小时将3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺(5)(0.98g, 4.26mmol)的DCM(4.0mL)溶液滴加入CDI(0.69g, 4.26mmol)的DCM(3.0mL)悬浮液中并将混合物于室温下搅拌2hr。然后将该溶液滴加入萘基胺(71)(0.90g, 2.37mmol)的DCM(10mL)溶液中,在每次以一份加入1.0mL后,将该反应搅拌1hr。用MeOH(20mL)猝灭反应,加入二氧化硅(20g),真空蒸发挥发物。残留物经柱层析(100g, 50-100% EtOAc在异己烷中,梯度洗脱)纯化。生成的产物用DCM(20mL)研磨,收集固体并用乙醚(50mL)洗涤,得到标题化合物(中间体P),为紫色固体(0.48g, 38%): m/z 523 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。

[0973] 实施例50:N-(4-((4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲基)萘-1-基氧基)甲基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基乙酰胺

[0974]

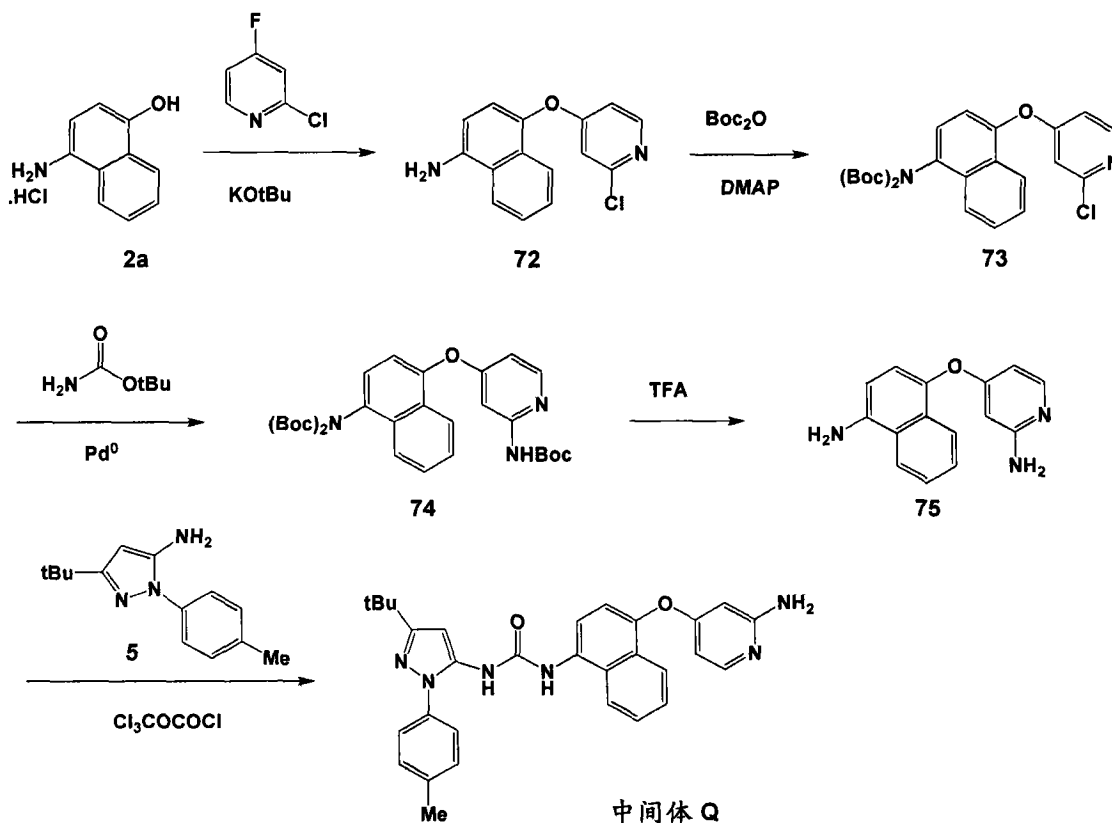


[0975] 将中间体P(52mg, 0.10mmol)在DCM(1.0mL)和DMF(100 μL)中的悬浮液用甲氧基乙酰氯(27 μL , 0.30mmol)处理,接着用DIPEA(52 μL , 0.30mmol)处理并于室温下将该混合物搅拌过夜。真空蒸发挥发物,使残留物悬浮于MeOH(2.0mL)和AcOH(2.0mL)的混合物中。使悬浮液在标准条件下经历SCX俘获和释放。因为只获得该物质的低回收率,用MeOH(50mL)提取SCX柱并蒸发溶剂,得到灰白色固体。将其自MeOH(1.0mL)和乙醚(5.0mL)中研磨,得到标题化合物(实施例50),为白色固体(12mg, 19%): m/z 594 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+})。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27(9H, s), 2.40(3H, s), 3.34(3H, s),

4. 24 (2H, s), 5. 34 (2H, s), 6. 35 (1H, s), 7. 02 (1H, d), 7. 35 (2H, d), 7. 44 (3H, m), 7. 60 (3H, m), 7. 95 (1H, m), 8. 36 (1H, m), 8. 59 (1H, br s), 8. 68 (1H, d), 8. 80 (1H, br s), 10. 44 (1H, br s).

[0976] 中间体 Q: 1-(4-(2-(2-氨基吡啶-4-基)丙-2-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[0977]



[0978] 4-(2-氯代吡啶-4-基氧基)萘-1-胺 (72)

[0979] 于 -20 °C, 向 2-氯代-4-氟吡啶 (1.26g, 9.58mmol) 和 4-氨基-1-萘酚盐酸盐 (2a) (750mg, 3.83mmol) 的 NMP (40mL) 的搅拌溶液中加入叔丁醇钾 (1.290g, 11.50mmol), 使该反应混合物升温至 RT, 2.5hr 后, 该反应混合物用水 (100mL) 稀释并用 EtOAc (100mL 然后 2x 80mL) 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤 (150mL), 干燥并真空蒸发。粗产物经历 SCX 俘获和释放并真空除去溶剂, 得到标题化合物 (72) (1.02g, 92%), 为棕色固体: m/z 271 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0980] 4-(2-氯代吡啶-4-基氧基)萘-1-N,N-二-叔-丁基氨基甲酸酯 (73)

[0981] 于 0 °C, 向 4-(2-氯代吡啶-4-基氧基)萘-1-胺 (72) (1.02g, 3.76mmol) 的 THF (30mL) 的搅拌溶液中加入 DMAP (0.034g, 0.282mmol) 和二碳酸二叔丁基酯 (0.904g, 4.14mmol) 并将该反应混合物于 0 °C 搅拌 30min, 然后于室温下搅拌 1.5hr。使该混合物冷却至 0 °C, 加入另外的等份二碳酸二叔丁基酯 (0.904g, 4.14mmol) 并于 0 °C 继续搅拌 15min, 然后于室温下搅拌 16hr。该反应混合物用水 (40mL) 洗涤并于 EtOAc (2x40mL) 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤 (75mL), 干燥并真空蒸发。粗物质经快速柱层析纯化 (SiO₂; 80g, 0-40% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (73) (892mg, 48%), 为紫色固体: m/z 471 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0982] 4-(4-(N,N-二-叔-丁基氨基甲酰基)萘-1-基氧基)吡啶-2-基氨基甲酸叔-丁

基酯 (74)

[0983] 将氯代吡啶 (73) (892mg, 1.89mmol)、氨基甲酸叔-丁基酯 (666mg, 5.68mmol)、碳酸铯 (926mg, 2.84mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.047mmol) 和 XantPhos (55mg, 0.095mmol) 的混合物悬浮于 THF (10mL) 中。该反应混合物用氮气吹洗, 然后回流加热 15hr。使该混合物冷却至 RT, 用水 (35mL) 稀释并用 EtOAc (35mL, 25mL) 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤 (50mL), 干燥并真空蒸发。粗物质经快速柱层析纯化 (SiO_2 ; 80g, 0-30% EtOAc 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (74) (289mg, 28%), 为白色固体: m/z 552 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0984] 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺 (75)

[0985] 于 0°C, 向二叔-丁基氨基甲酸酯 (74) (289mg, 0.524mmol) 的 DCM (8mL) 的搅拌溶液中加入 TFA (4.0mL)。搅拌生成的混合物并使之升温至 RT。5 小时后, 真空除去挥发物, 使该残留物溶于 MeOH (5mL) 并经历 SCX 俘获和释放。真空除去溶剂, 得到标题化合物 (75) (116mg, 85%), 为棕色-橙色油状物: m/z 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

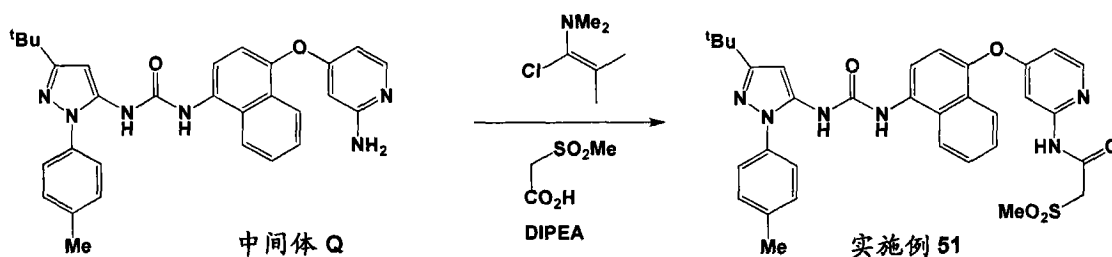
[0986] 1-(4-(2-氨基吡啶-4-基氧基) 萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲 (中间体 Q)

[0987] 将饱和的 NaHCO_3 水溶液 (14mL) 加入 3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-胺 (5) (206mg, 0.900mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中。剧烈搅拌该混合物, 冷却至 0°C, 以一份加入三氯甲基氯代甲酸酯 (0.326mL, 2.70mmol)。于 0°C 剧烈搅拌该反应混合物另外 80min。分离各层并干燥有机层, 真空蒸发, 在高真空中将生成的橙色油状物干燥另外 30min。然后使生成的粗异氰酸酯溶于 THF (6mL) 并于 0°C、氮气下保持。

[0988] 于 0°C, 向 4-(4-氨基萘-1-基氧基) 吡啶-2-胺 (75) (116mg, 0.462mmol) 和 DIPEA (241 μL , 1.385mmol) 的 THF (3mL) 的搅拌溶液中加入上面制备的异氰酸酯溶液的等分试样 (2mL, 0.300mmol)。剧烈搅拌生成的混合物并使之升温至 RT。将另外 2 个等份的异氰酸酯溶液加入到该反应混合物中, 第一份在 1.5hr (1mL, 0.150mmol) 后加入, 而第二份在 3.5hr (0.5mL, 0.075mmol) 后加入。20hr 后加入水 (30mL) 并将该混合物用 EtOAc (2x 30mL) 提取。合并的有机提取物用盐水洗涤 (50mL), 然后干燥并真空蒸发。残留物经快速柱层析纯化 (SiO_2 ; 12g, 25-100% [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (中间体 Q) (127mg, 49%), 为棕色油: m/z 507 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。

[0989] 实施例 51: N-(4-(4-(3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基) 脲基) 萘-1-基氧基) 吡啶-2-基)-2-(甲基磺酰基) 乙酰胺

[0990]



[0991] 在氮气下, 向甲磺酰基乙酸 (40mg, 0.29mmol) 的 DCM (2.0mL) 的悬浮液中加入 1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺 (48 μL , 0.37mmol), 将该混合物于室温下搅拌 2hr。将生成的混合物加入 (中间体 Q) (37mg, 0.07mmol) 和 DIPEA (51 μL , 0.29mmol) 的 DCM (2.0mL) 溶液中并于室温下继续搅拌 3hr。将该反应混合物与 1% NH_3 一起在 MeOH (3.0mL) 中搅拌 45min,

然后真空蒸发。残留物经历 SCX 俘获和释放,然后经快速柱层析纯化 (SiO_2 , 12g, 0-70% [5% MeOH 在 EtOAc 中] 在异己烷中, 梯度洗脱), 得到标题化合物 (实施例 51), 为白色粉末 (13mg, 28%); m/z 627 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.71 (1H, dd), 7.33-7.38 (3H, 重叠的 m), 7.47 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.85 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.91 (1H, br s), 9.23 (1H, br s), 10.96 (1H, br s)。

[0992] 生物学试验

[0993] 所有的示例性化合物相对于 LPS- 诱导的 $\text{TNF } \alpha$ 在分化型 U937 细胞中的释放, 显示小于 $1 \mu\text{M}$ 的 EC_{50} 值 (对于测定的详细描述见下文)。

[0994]

实施例 号	IC ₅₀ 值		R-EC ₅₀ 值 ^a	IC ₅₀ 值 ^a	MTT ^c	
	p38 α 酶 ^a	p38 γ 酶 ^b	d-U937 细 胞	THP-1 细胞	4 hr	24 hr
1	++	++	++	++	-	-
2	++	++	+	+	-	-
3	++	++	++	++	-	+
4	+	++	++	++	-	-
5	++	+	++	++	-	+
6	++	++	++	+	-	+
7	++	++	++	++	-	+
8	+	+	++	++	-	+
9	++	++	++	++	-	+
10	+	+	++	++	-	-
11	++	+	++	++	-	-
12	++	++	++	++	-	-
13	++	++	++	+	-	-
14	++	++	++	++	-	-
15	+	++	+	++	-	-
16	+	++	++	++	+	+
17	++	++	++	++	-	-
18	+	-	+	++	-	-
19	++	++	++	++	-	-
20	++	++	++	++	-	+
21	++	++	++	++	-	-
22	++	++	++	++	-	-
23	++	++	++	++	+	+

[0995]

24	++	++	++	++	-	-
25	++	++	++	++	-	-
26	++	++	++	+	-	-
27	+	++	++	++	-	-
28	+	+	++	++	-	-
29	+	++	++	++	-	-
30	+	++	++	++	-	-
31	+	++	++	++	-	+
32	++	++	++	+	-	-
33	++	+	++	++	-	-
34	++	+	+	+	+	-
35	++	-	+	+	-	-
36	+	-	++	+	-	-
37	+	-	+	+	-	-
38	+	-	++	+	-	-
39	+	-	+	+	-	-
40	++	+	+	+	-	-
41	++	++	+	++	-	-
42	+	+	++	+	+	-
43	+	+	+	+	-	-
44	++	+	+	++	-	-
45	+	+	+	++	-	-
46	+	-	+	+	-	-
47	+	-	++	++	-	-
48	+	-	+	+	-	-
49	++	++	++	+	-	+
50	++	-	++	+	-	-
51	++	++	++	++	-	+

[0996] ^a++EC₅₀/IC₅₀ 值 < 10nM ;+EC₅₀/IC₅₀ 值 < 500nM

[0997] ^b++IC₅₀ 值 < 500nM ;+IC₅₀ 值 < 5000nM ; -IC₅₀ 值 > 5000nM

[0998] ^c- < 30% ;+ > 30% , 10ug/ml ;

[0999] 采用体外和体内试验建立的实施例 1 特性的概述在下文提出：

[1000] 实施例 1 的体外试验

	酶		分化的 U937 细胞 LPS-诱导的 TNF α 释放		THP1 细胞 LPS-诱导的 TNF α 释放
	IC ₅₀ (nM)		EC ₅₀ (nM) ¹	MTT 试验	IC ₅₀ (nM)
[1001]	α 亚型	γ 亚型		4, 24 h (10 μ g/ml)	
	5.3	402	0.88	阴性 ²	2.3

[1002] ¹ 相对于 10 μ g/mL BIRB796 效果的 50%有效浓度 (作为 100%)。

[1003] ² 在 MTT 试验中未观察到明显的毒性作用

[1004] 这些试验的描述如下：

[1005] 酶抑制试验

[1006] 使用用供体和受体荧光团 (Z-LYTE, Invitrogen) 二者标记的合成肽, 通过荧光共振能量转移 (FRET) 测定了化合物的酶抑制活性。简而言之, 将重组的磷酸化 p38MAPK γ (MAPK12:Millipore) 在 HEPES 缓冲液中稀释, 与所需最终浓度的化合物混合后在室温下孵育 2 小时。接下来, 将 FRET 肽 (2 μ M) 和 ATP (100 μ M) 加入到酶 / 化合物的混合物中并孵育 1 小时。在荧光微量读板器中检测之前 1 小时加入研发试剂 (蛋白酶)。该位点特异性蛋白酶仅切割非磷酸化肽并消除 FRET 信号。运用香豆素发射 (供体) 与荧光素发射 (受体) 之比值计算出各反应的磷酸化水平, 其中高比值表示高磷酸化水平, 而低比值表示低磷酸化水平。计算出各反应相对于非抑制对照的抑制百分比, 然后根据浓度 - 反应曲线计算出 50%抑制浓度 (IC₅₀ 值)。

[1007] 对于 p38MAPK α (MAPK14:Invitrogen), 通过测定下游分子 MAPKAP-K2 的活化 / 磷酸化间接地评价酶活性。将 p38MAPK α 蛋白与其无活性的靶标 MAPKAP-K2 (Invitrogen) 和化合物一起在室温下混合 2 小时。然后, 将作为 MAPKAP-K2 的磷酸化靶标的 FRET 肽 (2 μ M) 和 ATP (10 μ M) 加入到酶 / 化合物的混合物中并孵育 1 小时。然后, 在通过荧光检测之前加入研发试剂并将混合物孵育 1 小时, 从而完成了该试验方案。

[1008] U937 细胞中 LPS 诱导的 TNF α 释放:功效

[1009] U937 细胞 (人单核细胞的细胞系) 通过与肉豆蔻酸乙酸佛波醇酯 (PMA; 100ng/ml) 一起孵育 48-72 小时而分化成巨噬细胞类型的细胞。适合时, 将细胞与最终浓度的化合物一起预孵育 2 小时。然后, 细胞用 0.1 μ g/mL 的 LPS (来自大肠杆菌 (E. Coli) :0111:B4, Sigma) 刺激 4 小时, 收集上清液, 通过夹心 ELISA (Duo-set, R&D systems) 测定 TNF α 浓度。THP-1, 人单核细胞系, 也用于该试验。THP-1 细胞用 1 μ g/ml LPS (来自 E. Coli :0111:B4, Sigma) 刺激 4hrs, 和收集的上清液用于测定 TNF 浓度。通过与溶媒对照相比较, 计算出在试验化合物各浓度下对 TNF α 产生的抑制作用作为由 10 μ g/ml 的 BIRB796 所达到的百分比。根据所获得的浓度 - 反应曲线确定了 50%有效浓度 (EC₅₀)。

[1010] THP-1 细胞中 LPS 诱导的 TNF α 释放:功效

[1011] THP-1 细胞 (一种人单核细胞的细胞系) 用 1 μ g/ml 的 LPS (来自大肠杆菌 (E. Coli) :0111:B4, Sigma) 刺激 4 小时, 收集上清液, 通过夹心 ELISA (Duo-set, R&D systems) 测定 TNF α 浓度。通过与溶媒对照相比较, 计算出各浓度下对 TNF α 产生的抑制作用。根据所获得的浓度 - 反应曲线确定了 50%抑制浓度 (IC₅₀)。

[1012] MTT 试验

[1013] 将已分化的 U937 细胞与化合物一起在 5% FCS 中预孵育 4 小时或者在 10% FCS 中预孵育 24 小时和 72 小时。上清液用 200 μ l 新培养基置换并将 10 μ l MTT 贮液 (5mg/mL) 加到各孔中。在孵育 1 小时之后,取出培养基,将 200 μ l DMSO 加到各孔中,把板轻轻摇动 1 小时后读出 550nm 处的吸光度。

[1014] 相对于溶媒 (0.5% DMSO) - 处理,计算出各孔内细胞活力损失的百分比。因此,把药物处理相对于溶媒的细胞活力明显增加制表作为负百分比。

[1015] 实施例 1 的体内测试

[1016] 小鼠中 LPS 诱导的嗜中性粒细胞:作用持续时间

[1017] 在相对于开始 LPS 处理时指定的时间点 (初始剂量 (pre-dose)),未禁食的小鼠通过气管内途径给予溶媒或试验物质。在 T = 0 时,将小鼠置于暴露室内并暴露于 LPS。LPS 攻击后 8 小时,麻醉动物,气管内插管,通过输注提取 BALF,通过气管导管将 1ml PBS 灌入肺内。使用 Neubaur 血细胞计数器,测定 BALF 样品中总的和分类的白细胞计数。BALF 样品的 Cytospin 涂片是在室温下以 200rpm 离心 5 分钟后制得的,再用 DiffQuik 染色系统 (Dade Behring) 染色。用油浸显微镜术对细胞进行计数。

[1018] 结果示于图 1 和 2。嗜中性粒细胞数的数据报告为细胞总数和分化数 (相对于溶媒的试验物质) / 每 mL BALF,均值 $\pm$ S. E. M. (n = 8)。

[1019] 吸烟模型

[1020] 采用针对小动物的烟草烟雾吸入实验系统 (模型 SIS-CS ;Sibata Scientific Technology, Tokyo, Japan),使 A/J 小鼠 (雄性,5 周龄) 每天暴露在香烟烟雾 (4% 香烟烟雾,用压缩空气稀释) 中 30 分钟,共 11 天。在最后一次香烟烟雾暴露后,鼻内给予试验物质 (35 μ l 的溶液剂,在 50% DMSO/PBS 中) 并且每天治疗性给予两次,共 3 天。在最后一次给药后 12 小时,麻醉动物,气管内插管后采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),通过 FACS 分析法 (EPICS®ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) 测定肺泡巨噬细胞和嗜中性粒细胞的数量。

[1021] 活化肺泡巨噬细胞的结果示于图 3 和嗜中性粒细胞的结果示于图 4。细胞数的数据用平均值 $\pm$ SEM 表示。本项研究所用的吸烟模型报道为皮质类固醇不应系统 (Medicherla S. 等, (2008) ;J. Pharmacol. Exp. Ther. 324 (3) :921-9),并且已证实丙酸氟替卡松按 50 μ g/ml (35 μ l, bid, in) 用药时不抑制嗜中性粒细胞或巨噬细胞积聚到气道内,但同一剂量能产生 LPS 诱导的嗜中性粒细胞积聚的 > 80% 抑制。

[1022] 卵清蛋白攻击 / 副流感病毒感染模型

[1023] 在第 2 天和第 6 天,雄性 Dunkin-Hartley 豚鼠 (300-350g, 每组 n = 6) 用在 1ml 生理盐水中的 100 μ g 卵清蛋白 (ovalubumin) (OVA)+100mgAl₂(OH)₃(i. p.) 敏化。在第 11 天和第 12 天,经鼻滴入副流感病毒 (PIV-3 ;10⁶ 感染单位) 或无病毒培养基。动物按下列方案进行治疗:使用雾化的丙酸氟替卡松,剂量为 1.5mg/ 天。初次研究建立了丙酸氟替卡松的这一剂量能抑制用 PIV3 培养基处理的敏化动物体内的卵清蛋白介导的肺功能变化)。实施例 1 (4.5mg/ 天),或溶媒 (DMSO : 乙醇 : 盐水, 30 : 30 : 40%),自第 10-15 天。所有动物都在第 15 天用雾化 OVA (10 μ g/ml) 攻击 1 小时,然后采用全身体积描记法,在 24 小

时的时期内重复测量特异性气道电导率 (sG_{aw})。将 OVA 攻击后的 sG_{aw} 测量值作图,作为相对于基线的 % 变化。见图 5。

[1024] 总结

[1025] 体外生物研究表明,所测试的化合物是 p38MAP 激酶亚型 α 和 γ 的强效抑制剂,在抗炎活性的体外模型(来自分化 U937 细胞和 THP-1 细胞的 LPS 诱导的 $TNF\alpha$ 释放)中具有良好的功效。根据 MTT 结果,可以得出的结论是,被测化合物在所使用的浓度下没有表现出明显的细胞毒性。

[1026] 体内生物研究表明,被测化合物在抑制动物模型中的 LPS 诱导的嗜中性粒细胞积聚中是有效的,并且效果的持续时间长,正如甚至在预给药的 12 小时或 12 小时以上时的显著抑制作用所表明的。

[1027] 在整个说明书和所附的权利要求书中,除非正文中另有说明,否则术语“包含 (comprise)”及其变体,例如“包括 (comprises)”和“含有 (comprising)”应该理解为暗示包括所陈述的整体、步骤、整体组或步骤组,但不排除任何其它的整体、步骤、整体组或步骤组。

[1028] 本文中提及的所有专利和专利申请都通过引用其全部结合到本文中。

[1029] 包括某些要素的本公开的方面也意欲扩展至“由相关要素组成”或“基本由相关要素组成”的备选实施方案。技术上合适的实施方案可以合并,因此本公开扩展至在此提供的实施方案的所有排列 / 组合。

[1030] 由本说明书和权利要求书所构成的本申请可以用作任何后来的申请的优先权基础。这种后来的申请的权利要求可以涉及本文所述特征中的任一特征或特征组合。它们可以撰写成产品、组合物、方法或用途权利要求的形式,并且作为实例,可以包括但不限制所述的权利要求。应该理解,在需要时,其一个或多个方面或组合可以作为放弃本公开的排除部分的基础。

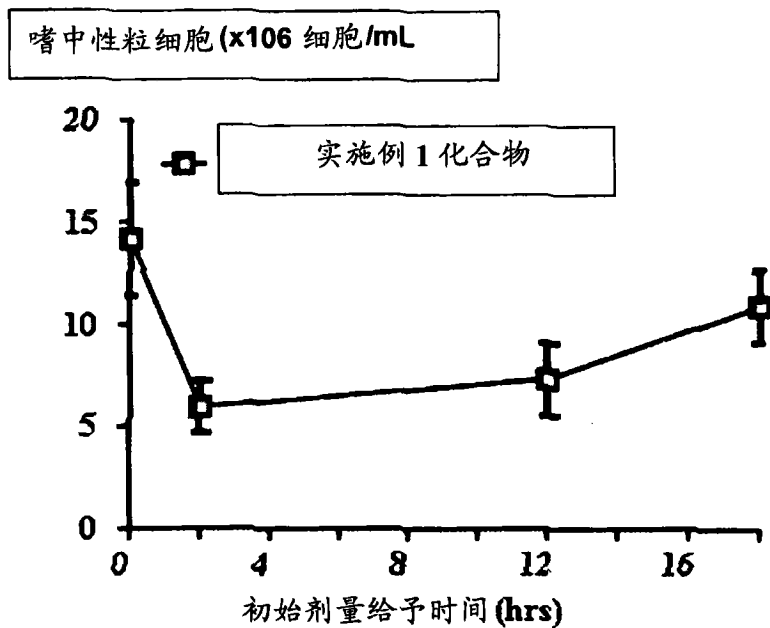


图 1:在 LPS- 诱导的嗜中性粒细胞积聚的小鼠中,实施例 1 化合物的初始剂量给予时间针对 BALF 中的嗜中性粒细胞数的作用

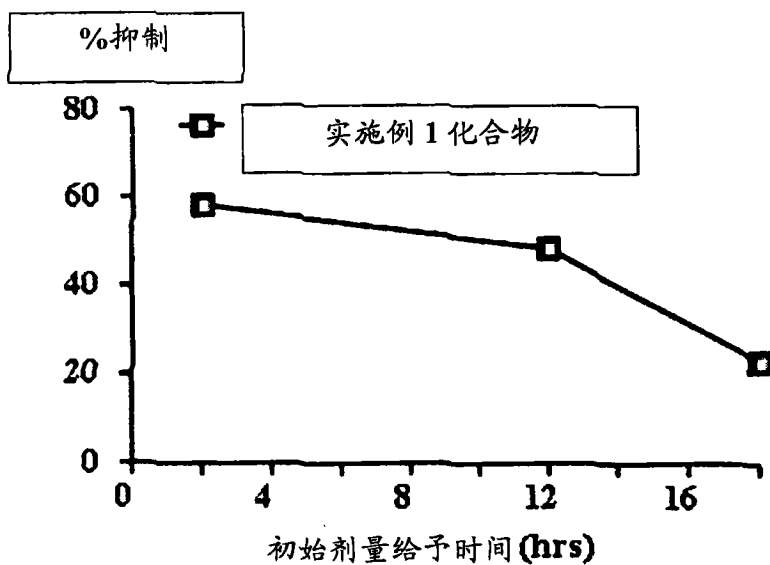
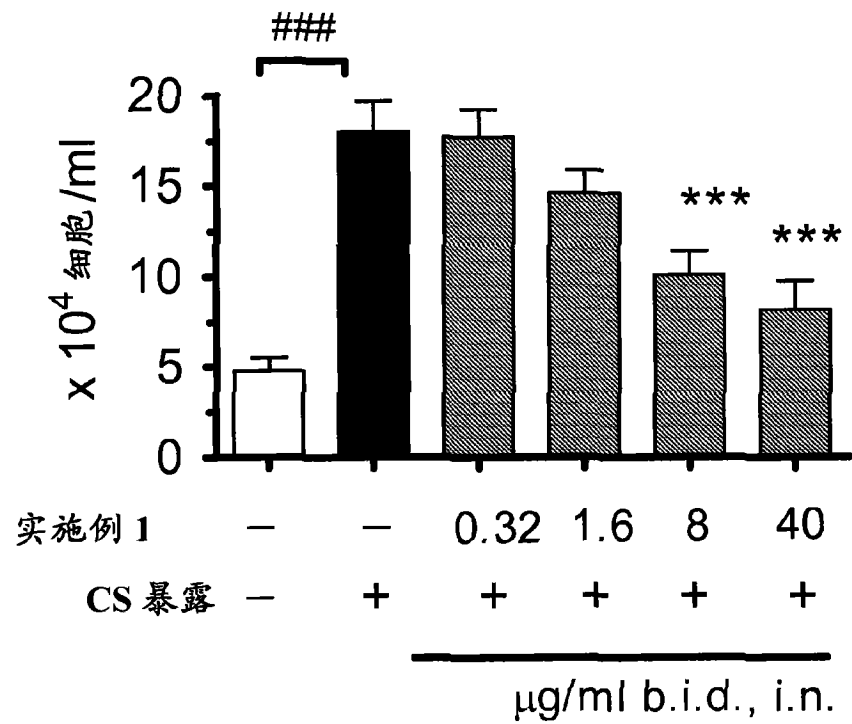


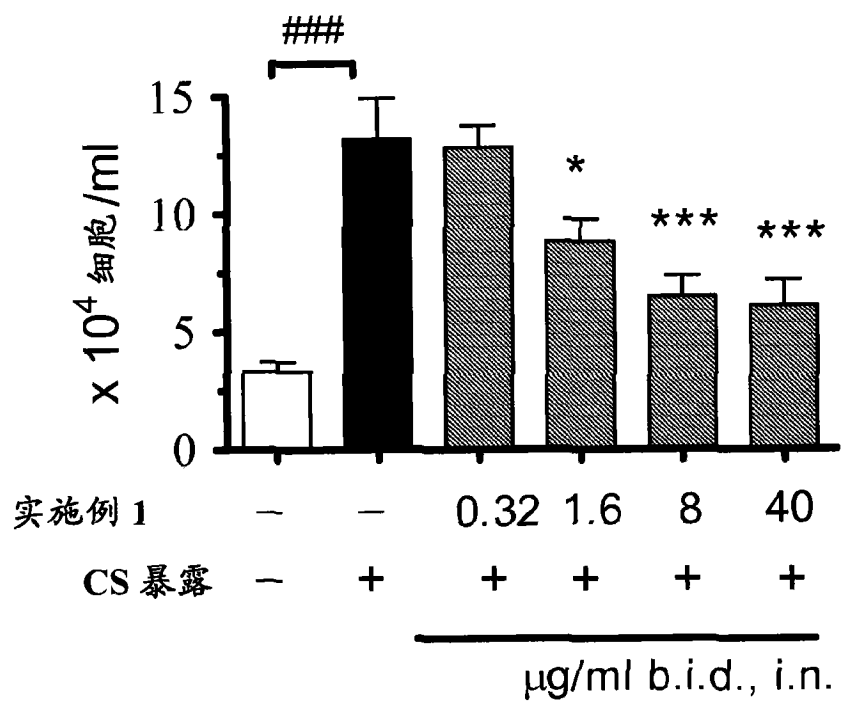
图 2:在 LPS- 诱导的嗜中性粒细胞积聚的小鼠中,实施例 1 化合物的初始剂量时间对所产生的嗜中性粒细胞的%抑制率的作用



空气暴露和吸烟暴露之间的显著差异

*** $P < 0.001$ 对比吸烟(CS)对照 (ANNOVA, Dunnett,s 多重比较), $n=6-11$

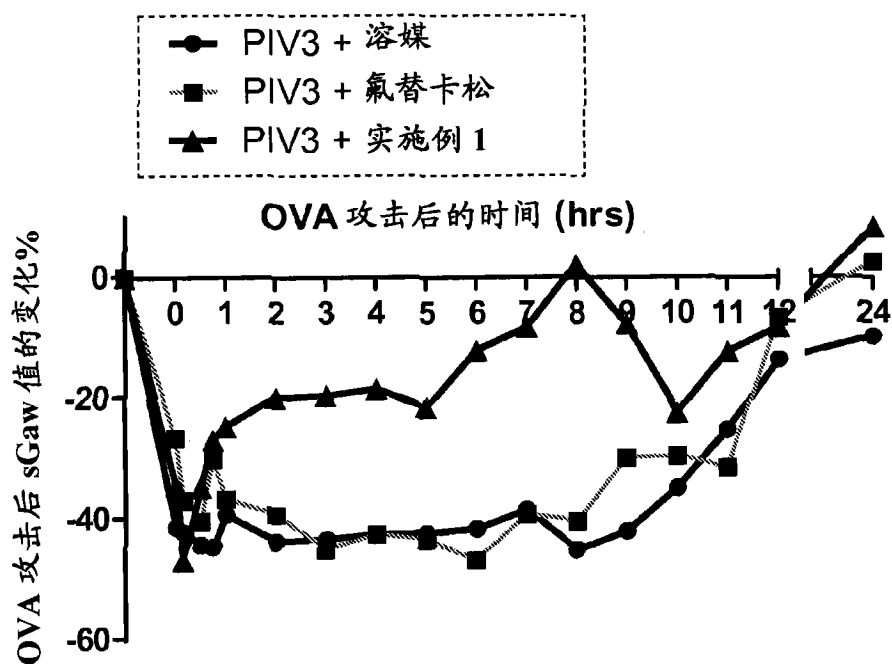
图 3 :BALF 中的 MOMA2⁺ 巨噬细胞积聚



空气暴露和吸烟暴露之间的显著差异

* $P < 0.05$ 或 *** $P < 0.001$ 对比吸烟(CS)对照 (ANNOVA, Dunnett,s 多重比较), $n = 6-11$

图 4 :BALF 中的嗜中性粒细胞积聚



数据以 6 次观察的平均值显示;

(●) PIV3 + 溶媒处理

(■) PIV3 + 丙酸氟替卡松治疗

(▲) PIV3 + 实施例 1 治疗

图 5 :在 OVA 敏化 PIV3 感染豚鼠中在 OVA 暴露后 sGaw 值的变化