



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103435553 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201310417978. 3

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 09. 16

A61P 35/02 (2006. 01)

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道
639 号

(72) 发明人 唐伟方 吴增 张帆 陆涛
陈亚东 顾亚洲 李同辉 于志成
胡诗合 严明

(51) Int. Cl.

C07D 235/24 (2006. 01)

C07D 209/42 (2006. 01)

C07D 207/34 (2006. 01)

C07D 231/12 (2006. 01)

C07D 295/192 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

A61K 31/495 (2006. 01)

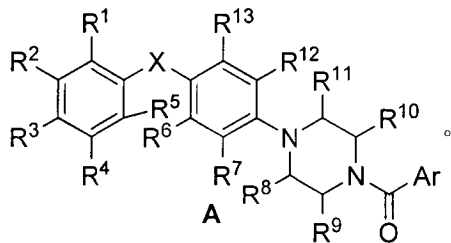
权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

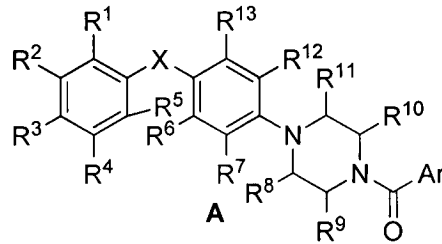
基于哌嗪结构的芳甲酰胺类 Raf 激酶抑制剂
及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域, 具体涉及一类双芳基脲类化合物 (A), R¹~R¹³、Ar 和 X 的定义见说明书。本发明还公开了通式 (A) 化合物的制备方法、含有这些化合物的药用组合物以及它们的医疗用途, 特别是作为 Raf 激酶抑制剂的用途。



1. 通式 (A) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 R^{13} 各自独立的表示氢、羟基、硝基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、卤素、氰基；

Ar 表示五元芳杂环基、六元芳杂环基、苯基或取代苯基、吡啶基、苯并咪唑基；

X 表示 $-NHCONH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 或 $-CONH-$ 。

2. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 或 R^{13} 表示氢。

3. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐， R^2 表示氢、三氟甲基。

4. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐， R^3 表示氢、卤素。

5. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐， R^{12} 表示氢、甲基、卤素。

6. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐，Ar 表示 2-吡咯基、2-吡啶基、2-氨基苯基、2-羟基苯基、2-吡啶基、2-苯并咪唑基。

7. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐，X 表示 $-NHC(=O)NH-$ 。

8. 根据权利要求 1 的通式 (A) 化合物或其药学上可接受的盐，其中为下列任一化合物或其药学上可接受的盐：

N-[4-[4-(1H-苯并咪唑-2-基甲酰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5a)，

N-[4-[4-(1H-苯并咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5b)，

N-[4-[4-(1H-苯并咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-氯苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5c)，

N-[4-[4-(1H-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5d)，

N-[4-[4-(1H-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5e)，

N-[4-[4-[(2-氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5f)，

N-[4-[4-[(2-氨基苯甲酰基)]哌嗪-1-基]-2-氯苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5g)，

N-[4-[4-[(2-羟基苯甲酰基)]哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5h)，

N-[4-[4-(1H-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 (5i)，

N-[4-[4-(1H-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-氯苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲(5j),

N-[4-[4-(1H-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲(5k),

N-[4-[4-(1H-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲(5l)。

9. 根据权利要求1的通式(A)化合物或其药学上可接受的盐,其中药学上可接受的盐包括通式(A)化合物与下列酸形成的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、富马酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸。

10. 一种药物组合物,其中含有根据权利要求1的通式(A)化合物和药学上可接受盐和药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求1的通式(A)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗与Raf激酶抑制剂有关的临床疾病的药物中的用途。

12. 根据权利要求11的用途,其中Raf激酶抑制剂有关的临床疾病是黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃癌或间皮瘤。

基于哌嗪结构的芳甲酰胺类 Raf 激酶抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一类哌嗪类化合物、它们的制备方法、含有这些化合物的药用组合物以及它们的医疗用途,特别是作为 Raf 激酶抑制剂的用途。

背景技术

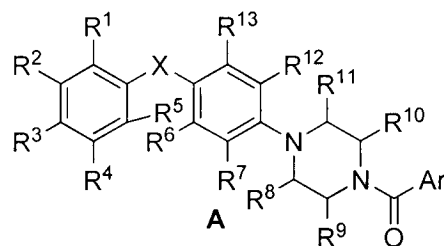
[0002] Raf 激酶已成为一个治疗肿瘤的重要的药物作用靶点。Ras / Raf / MEK / ERK 信号转导通路的重要组成成分。此信号转导通路在细胞的生长和分化起着重要的作用。如果 Raf 激酶发生突变,则可能引起此信号转导通路变构性的激活而导致细胞不可控的生长和增殖。2005 年,由 Onyx Pharmaceuticals (Emeryville, CA, USA) 与 Bayer (Leverkusen, Germany) 公司合作研发的 Raf-1 抑制剂 Sorafenib (BAY43-9006) 已被 FDA 批准上市,用于治疗晚期肾癌;2007 年 FDA 又批准其用于治疗肝癌。Sorafenib 是一种双芳基脲类化合物,能强效抑制 Raf-1 激酶从而阻断 Ras / Raf / MAPK / ERK 信号转导通路,临床数据显示 Sorafenib 对肾癌、前列腺癌,直肠癌,小细胞和非小细胞肺癌等肿瘤疾病都具有较好的治疗作用。此外包括 Sorafenib 在内的双芳基脲类化合物常常具有肿瘤信号转导通路中其他激酶的抑制活性,这些激酶包括血管内皮生长因子受体 2 / 3 (VEGFR-2、VEGFR-3)、血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR- β)、KIT、FLT-3、RET。使得此类药物不仅可以抑制肿瘤细胞增生,还可以阻止肿瘤新生血管的生成。这进一步增强了这类化合物抑制肿瘤的临床效果和研究价值。

发明内容

[0003] 本发明研究了包括 Sorafenib 在内的大量双芳基脲类化合物,利用同源模建 Raf-1 激酶蛋白、Docking、COMFA / COMSIA,构建药效团模型等计算机辅助药物设计手段初步搭建了双芳基脲类化合物的构效关系模型和药物虚拟筛选模型,在此基础上设计了一系列全新结构的化合物。计算机计算结果和初步药理实验结果表明所设计的化合物与先导化合物有相似的作用机理,可能保留 Sorafenib 对靶的作用。活性水平超过或近似 Sorafenib。通过这些工作,期望得到选择性强,药效好,毒副作用小的先导化合物。

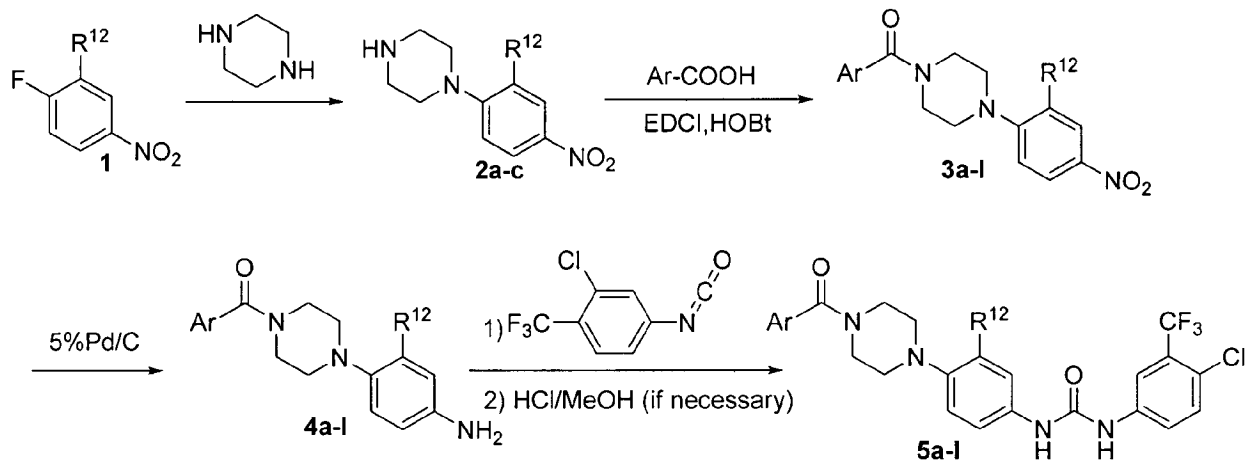
[0004] 本发明的化合物通式 A 如下:

[0005]



[0006] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 或 R^{13} 各自独立的表示氢、羟基、硝基、氨基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、氟、氯、溴、碘、氰基;

- [0007] Ar 表示五元芳环或芳杂环、苯或取代苯、吡啶、苯并咪唑；
- [0008] X 表示 -NHC(O)NH-、-NHC(O)- 或 -C(O)NH-；
- [0009] 优选的化合物是 R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 或 R¹³ 表示氢；
- [0010] R² 表示氢、三氟甲基；
- [0011] R³ 表示氢、卤素；
- [0012] R¹² 表示氢、甲基、卤素；
- [0013] Ar 表示 2- 吡咯基、2- 吡啶基、2- 氨基苯基、2- 羟基苯基、2- 吡啶基、2- 苯并咪唑基；
- [0014] X 表示 -NHC(O)NH-。
- [0015] 上述通式的化合物及其药学上可接受的盐可以是：
- [0016] N-[4-[4-(1H- 苯并咪唑-2- 基甲酰基) 哌嗪-1- 基] 苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5a)，
- [0017] N-[4-[4-(1H- 苯并咪唑-2- 羰基) 哌嗪-1- 基]-2- 甲基苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5b)，
- [0018] N-[4-[4-(1H- 苯并咪唑-2- 羰基) 哌嗪-1- 基]-2- 氯苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5c)，
- [0019] N-[4-[4-(1H- 吡啶-2- 羰基) 哌嗪-1- 基] 苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5d)，
- [0020] N-[4-[4-(1H- 吡啶-2- 羰基) 哌嗪-1- 基]-2- 甲基苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5e)，
- [0021] N-[4-[4-[(2- 氨基苯甲酰基) 哌嗪-1- 基] 苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5f)，
- [0022] N-[4-[4-[(2- 氨基苯甲酰基)] 哌嗪-1- 基]-2- 氯苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5g)，
- [0023] N-[4-[4-[(2- 羟基苯甲酰基)] 哌嗪-1- 基] 苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5h)，
- [0024] N-[4-[4-(1H- 吡咯-2- 羰基) 哌嗪-1- 基] 苯基]-3-(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5i)，
- [0025] N-[4-[4-(1H- 吡咯-2- 羰基) 哌嗪-1- 基]-2- 氯苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5j)，
- [0026] N-[4-[4-(1H- 吡啶-3- 羰基) 哌嗪-1- 基] 苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5k)，
- [0027] N-[4-[4-(1H- 吡啶-3- 羰基) 哌嗪-1- 基]-2- 甲基苯基]-N' -(4- 氯-3- 三氟甲基苯基) 脲 (5l)。
- [0028] 本发明的部分化合物制备方法如下：
- [0029]



[0030] 本发明化合物都可以用上述的制备方法制备得到,根据取代基的不同和取代基位置的不同选用相应的原料即可。

[0031] 药理测试结果表明,本发明化合物具有 Raf 激酶抑制活性,可用于预防或治疗与 Raf 激酶抑制剂有关的临床疾病,这些疾病可以是:黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃癌或间皮瘤等。

[0032] 药理活性测试:

[0033] 一、Braf 激酶活性测试材料和方法

[0034] 1、材料

[0035] Braf (Invitrogen, USA)

[0036] 5X Kinase Buffer A

[0037] Kinase Tracer178

[0038] LanthaScreen™ Eu-anti-GST Antibody

[0039] 384 孔黑色微孔板 (Corning, USA)

[0040] 枪头 (Axygen, USA)

[0041] 2、实验步骤

[0042] 1) 确定示踪剂的 Kd

[0043] i) 配制不同浓度的示踪剂,每孔加入 5 μ l。

[0044] ii) 配制激酶和抗体的混合溶液 (3 倍终浓度),每孔加入 5 μ l。

[0045] iii) 配制不同浓度的阳性药 (dasatinib) 同时设不加阳性药的 DMSO 对照,每孔加入 5 μ l。

[0046] iv) 室温反应 1h 后检测。

[0047] 2) 确定阳性药的 IC₅₀, 示踪剂浓度与 Kd 接近

[0048] i) 配制不同浓度的阳性药 (索拉菲尼),每孔加入 5 μ l。

[0049] ii) 配制激酶和抗体的混合溶液 (3 倍终浓度),每孔加入 5 μ l。

[0050] iii) 配制与 Kd 相近示踪剂浓度,每孔加入 5 μ l。

[0051] iv) 室温反应 1h 后检测。

[0052] 3、待测样品处理

[0053] 待测样品用 DMSO 配置母液,用反应缓冲液稀释到工作浓度。

[0054] 二、细胞活性测试的材料和方法

[0055] 1、材料和仪器

[0056] HepG2 细胞株、A431 细胞株、HUVEC 细胞株（中国药科大学药物筛选中心保存）

[0057] 96 孔细胞培养板 (Coming, USA)

[0058] T25 细胞培养瓶 (Corning, USA)

[0059] T75 细胞培养瓶 (Corning, USA)

[0060] 离心管 (Corning, USA)

[0061] 移液管 (Corning, USA)

[0062] alamarBlue[®]染料 (Invitrogen, USA)

[0063] 3% SDS 磷酸盐缓冲液 (Invitrogen, USA)

[0064] 384 孔黑壁培养板 (Coming, USA)

[0065] 枪头 (Axygen, USA)

[0066] Multidrop 加样器 (Thermo, USA)

[0067] Janus 液体处理系统 (Perkinelmer, USA)

[0068] Safire2 全波长微孔板测读仪 (Tecan, Switzerland)

[0069] 2、实验步骤

[0070] 细胞株为本室细胞库保存,复苏后按照以下条件进行培养观察,传代后用

[0071]

细胞	中文名称	培养基	消化液条件	离心条件	培养条件	所用耗材
HepG2、 A431、 HUVEC	人肝癌细 胞、 人肺癌细 胞、 人脐血管内 皮细胞	1640+10%F BS+1%双 抗、 DMEM+10 %FBS+1% 双抗、 DMEM+10% FBS+ 1%双抗	2-3ml 0.25%Trypsin-0.53m M EDTA, 消化5-10min, 6-8ml 完全培养基终 止	1000rpm/min 5-10min	37°C+5%C O2	10ml 移液管, 15ml 离心管, T75 培养瓶

[0072] 检测前细胞用待测化合物处理 24-72 小时, alamarBlue[®]按照十倍稀释比例加入细胞培养基中, 37°C, 避光孵育 1-4 小时。使用 50 μ l 13% SDS 加入 100 μ l 含 alamarBlue[®]的细胞体系中终止反应。采用全波长微孔板测读仪 (Safire2, Switzerland) 检测荧光值, 仪器设置 Em :540nm, Em :585nm。

[0073] 3、待测样品处理

[0074] 待测样品和阳性药由陆涛教授课题组提供, DMSO 配置母液, 反应缓冲液稀释到工作浓度 50 μ mol / L。

[0075] 4、药理测试结果

[0076]

编号	BRaf ^a IR ^b (%)	HepG2 ^a IR ^b (%)	HUVEC ^a IR ^b (%)	A431 ^a IR ^b (%)	编号	BRaf ^a IR ^b (%)	HepG2 ^a IR ^b (%)	HUVEC ^a IR ^b (%)	A431 ^a IR ^b (%)
5a	65.90	27.19	109.81	38.15	5g	41.65	15.58	110.21	-10.69
5b	39.56	86.21	109.61	33.76	5h	36.67	98.05	108.72	-12.23
5c	36.45	32.51	110.10	20.22	5i	53.61	25.58	108.78	6.94
5d	21.41	37.22	106.87	39.17	5h	41.75	4.27	109.68	-5.01
5e	70.64	20.92	95.38	58.01	5j	40.46	23.68	108.76	9.17
5f	32.89	87.48	109.69	33.76	5l	75.32	67.76	108.16	2.88

[0077] ^a 药理测试的浓度为 50 μmol / L。

[0078] ^b IR:inhibition Ratio (抑制率)。

具体实施方式：

[0079] 实施例 1

[0080] 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a

[0081] 将起始原料对氟硝基苯 (4.20g, 30mmol), 哌嗪 (8.61g, 10mmol), 碳酸钾 (4.15g, 30mmol) 和无水乙腈 100ml 加入 250ml 的园底瓶中, 于 90℃ 下反应 5h, 冷却后, 减压浓缩除去乙腈, 加入约 200ml 的水, 再转移至分液漏斗中, 以乙酸乙酯萃取, 100ml × 2, 以水洗有机相, 收集有机相干燥后, 抽滤浓缩出去乙酸乙酯后倒入水中, 得到浅黄色固体 2a (4.00g, 19.31mmol), 收率 64.4%。mp: 128 ~ 131℃; MS [M+H]⁺ 208.0。

[0082] 实施例 2

[0083] 1-(2-甲基 4-硝基苯基)哌嗪 2b

[0084] 以 1-氟-2-甲基 4-硝基苯为起始原料, 类似化合物 2a 的合成方法, 得到浅黄色固体 2b, 收率 50.3%。MS [M+H] 222.1。

[0085] 实施例 3

[0086] 1-(2-氯 4-硝基苯基)哌嗪 2c

[0087] 以 1-氟-2-氯 4-硝基苯为起始原料, 类似化合物 2a 的合成方法, 得到浅黄色固体 2c, 收率 61.67%。MS [M+H] 242.1。

[0088] 实施例 4

[0089] (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1基]甲酮 3a

[0090] 冰浴下将 1H-苯并咪唑-2-甲酸 (486mg, 3mmol), EDCI (603mg, 3.15mmol) 和 HOBt (426mg, 3.15mmol) 加入盛有无水 CH₂Cl₂ 30ml 的 50ml 茄形瓶中, 继续冰浴下反应 30min 后, 将 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a (414.2mg, 2mmol) 加入反应体系中, 于室温下反应过夜。将减压浓缩出去溶剂, 加入适量水后以饱和 NaHCO₃ 的溶液调 pH 值之 8-9, 加入乙酸乙酯萃取 50ml × 2, 水洗有机相 50ml × 2, 无水硫酸镁干燥后, 抽滤, 浓缩, 柱层析分离得到浅黄色固体 3a (649mg, 1.85mmol), 收率 92.4%。mp: MS [M-H]⁻ 350.2;

[0091] 实施例 5

[0092] (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1基]甲酮 3b

[0093] 以 1H-苯并咪唑-2-甲酸 (486mg, 3mmol), EDCI (603mg, 3.15mmol) 和 HOBt (426mg,

3.15mmol) 和 1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪 2b(442mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3b(657mg, 1.80mmol), 收率 89.9%。MS[M-H]⁻364.1。

[0094] 实施例 6

[0095] (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3c

[0096] 以 1H-苯并咪唑-2-甲酸(486mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪 2c(482mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3c(660mg, 1.71mmol), 收率 85.7%。MS[M-H]⁻384.1。

[0097] 实施例 7

[0098] (1H-吡啶-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3d

[0099] 以 1H-吡啶-2-甲酸(483mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a(414.2mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3d(632mg, 1.81mmol), 收率 90.3%。MS[M-H]⁻349.2。

[0100] 实施例 8

[0101] (1H-吡啶-2-基)[4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3e

[0102] 以 1H-吡啶-2-甲酸(483mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪 2b(442mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3e(664mg, 1.82mmol), 收率 91.2%。MS[M-H]⁻363.1。

[0103] 实施例 9

[0104] [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3f

[0105] 以 2-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(711mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a(414.2mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3f(820mg, 1.92mmol), 收率 96.2%。MS[M+H]⁺427.2。

[0106] 实施例 10

[0107] [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3g

[0108] 以 2-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(711mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪 2c(482mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3g(862mg, 1.87mmol), 收率 93.7%。MS[M-H]⁻459.1。

[0109] 实施例 11

[0110] (2-羟基苯基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3h

[0111] 以 2-羟基苯甲酸(414mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a(414.2mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3h(582mg, 1.78mmol), 收率 88.9%。MS[M-H]⁻325.2。

[0112] 实施例 12

[0113] (1H-吡咯-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3i

[0114] 以 1H-吡咯-2-甲酸(333mg, 3mmol), EDCI(603mg, 3.15mmol) 和 HOBt(426mg, 3.15mmol) 和 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a(414.2mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3i(527mg, 1.76mmol), 收率 87.8%。MS[M+H]⁺301.2。

[0115] 实施例 13

[0116] (1H-吡咯-2-基)[4-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3j

[0117] 以 1H-吡咯-2-甲酸 (333mg, 3mmol), EDCI (603mg, 3.15mmol) 和 HOBt (426mg, 3.15mmol) 和 1-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪 2c (482mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3j (560mg, 1.76mmol), 收率 83.9%。MS[M+H]⁺335.1。

[0118] 实施例 14

[0119] (1H-吡唑-3-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3k

[0120] 以 1H-吡唑-3-甲酸 (336mg, 3mmol), EDCI (603mg, 3.15mmol) 和 HOBt (426mg, 3.15mmol) 和 1-(4-硝基苯基)哌嗪 2a (414.2mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3k (497mg, 1.65mmol), 收率 82.5%。MS[M-H]⁻300.1。

[0121] 实施例 15

[0122] (1H-吡唑-3-基)[4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3l

[0123] 以 1H-吡唑-3-甲酸 (336mg, 3mmol), EDCI (603mg, 3.15mmol) 和 HOBt (426mg, 3.15mmol) 和 1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪 2a (442mg, 2mmol) 为起始原料, 类似化合物 3a 的合成方法, 得到浅黄色固体 3l (529mg, 1.68mmol), 收率 83.9%。MS[M-H]⁻314.1。

[0124] 实施例 16

[0125] (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4a

[0126] 将 (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3a (526mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4a (482mg, 1.50mmol), 收率 100.0%, mp: 203 °C。[M+H]⁺322.2; ¹HNMR (DMSO, 300MHz) δ: 13.11 (s, 1H), 7.75 (dd, 2H, J = 4.8), 7.54 (dd, 2H, J = 4.8), 7.32 (t, 2H, J = 4.5), 7.26 (t, 2H, J = 4.5), 6.75 (dd, 2H, J = 5.1), 6.52 (dd, 2H, J = 5.1), 4.60 (br, 2H), 4.58 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.02 (t, 4H)。

[0127] 实施例 17

[0128] (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-甲基-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4b

[0129] 将 (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3b (548mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4b (516mg, 1.54mmol), 收率 102.7%。MS[M+H]⁺336.2。

[0130] 实施例 18

[0131] (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-氯-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4c

[0132] 将 (1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-氯-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3c (578mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4c (529mg, 1.48mmol), 收率 99.0%。MS[M+H]⁺356.2。

[0133] 实施例 19

[0134] (1H-咪唑-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4d

[0135] 将 (1H-咪唑-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3d (525mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd/C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4d (474mg, 1.48mmol), 收率 98.7%。MS[M+H]⁺577.2

[0136] 实施例 20

[0137] (1H-咪唑-2-基)[4-(2-甲基-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4e

[0138] 将 (1H- 吡啶 -2- 基) [4-(2- 甲基 -4- 硝基苯基) 哌嗪 -1- 基] 甲酮 3e (546mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4e (341mg, 1.53mmol), 收率 102.0%。MS[M+H]⁺335.1。

[0139] 实施例 21

[0140] [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4f

[0141] 将 [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3f (639mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4f (598mg, 1.51mmol), 收率 100.7%。MS[M+H]⁺397.2。

[0142] 实施例 22

[0143] [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(2-甲基-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4g

[0144] 将 [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3g (639mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4g (399mg, 1.51mmol), 收率 100.7%。MS[M+H]⁺431.2。

[0145] 实施例 23

[0146] (2-羟基苯基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4h

[0147] 将 (2-羟基苯基)[4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3h (491mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4h (452mg, 1.52mmol), 收率 101.4%。MS[M+H]⁺298.2。

[0148] 实施例 24

[0149] (1H-吡咯-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4i

[0150] 将 (1H-吡咯-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4i (450mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4i (396mg, 1.47mmol), 收率 97.8%。MS[M+H]⁺271.2。

[0151] 实施例 25

[0152] (1H-吡咯-2-基)[4-(2-氯-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4j

[0153] 将 (1H-吡咯-2-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3j (501mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4j (435mg, 1.43mmol), 收率 95.3%。MS[M+H]⁺305.1。

[0154] 实施例 26

[0155] (1H-吡啶-3-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4k

[0156] 将 (1H-吡啶-3-基)[4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3k (452mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4k (381mg, 1.40mmol), 收率 93.6%。MS[M+H]⁺272.1。

[0157] 实施例 27

[0158] (1H-吡啶-3-基)[4-(2-甲基-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4l

[0159] 将 (1H-吡啶-3-基)[4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 3l (473mg, 1.50mmol), 10mg5% Pd / C, 甲醇 5ml 加入 10ml 的二颈瓶中, 通入氢气, 室温下反应 1h, 抽滤出去固体, 滤液浓缩的白色固体 4l (394mg, 1.38mmol), 收率 92.1%。MS[M+H]⁺286.1。

[0160] 实施例 28

[0161] N-[4-[4-(1H-苯并咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5a

[0162] 将(1H-苯并咪唑-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4a(321mg, 1mmol), 4-氯-3-三氟甲基苯异氰酸酯(221mg, 1mmol) 将入盛有 5ml 干燥的 CH_2Cl_2 的 10ml 茄形瓶中, 于室温下反应 1h, 有白色固体析出, 抽滤, 以干燥的 CH_2Cl_2 洗涤滤饼, 得白色粉末状固体 5a(414mg, 0.763mmol), 产率 76.3%。mp: 234 °C; MS[M+H]⁺543.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ : 13.17(br, 1H), 9.16(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.56(m, 3H), 7.31(m, 4H), 6.97(s, 1H), 4.63(s, 2H), 3.87(t, 2H), 3.20(t, 4H)。

[0163] 实施例 29

[0164] N-[4-[4-(1H-苯并咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5b

[0165] 以(1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-甲基-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4b(335mg, 1mmol) 起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体 5b(413mg, 0.742mmol), 产率 74.2%。mp: 217 °C。MS[M+H]⁺557.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ : 9.08(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.61(m, 4H), 7.24(m, 4H), 4.62(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.92(s, 4H), 2.31(s, 3H)。

[0166] 实施例 30

[0167] N-[4-[4-(1H-苯并咪唑-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-氯苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5c

[0168] 以(1H-苯并咪唑-2-基)[4-(2-氯-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4c(355mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体 5c(412mg, 0.715mmol), 产率 71.5%。mp: 221 °C。MS[M+H]⁺577.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ : 13.17(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.39(m, 3H), 7.17(d, 1H), 4.64(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.04(s, 4H)。

[0169] 实施例 31

[0170] N-[4-[4-(1H-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5d

[0171] 以(1H-吡啶-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4d(320mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体 5d(440mg, 0.813mmol), 产率 81.3%。mp: 211 °C。MS[M+H]⁺542.2, [M+Na]⁺564.1; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ : 11.62(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.62(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.34(d, 2H), 7.19(t, 1H), 7.07(t, 1H), 6.95(d, 2H), 6.85(s, 1H), 3.91(t, 4H), 3.16(t, 4H)。

[0172] 实施例 32

[0173] N-[4-[4-(1H-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5e

[0174] 以(1H-吡啶-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4e(334mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体 5e(470mg, 0.847mmol), 产率 84.7%。mp: 218 °C。MS[M+H]⁺556.2, [M-H]⁻554.3; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ : 11.64(s, 1H), 9.13(s, 1H),

8.69(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.61(s, 2H), 7.42(s, 1H), 7.27(m, 4H), 7.04(m, 2H), 6.84(s, 1H), 3.92(s, 4H), 2.87(s, 4H), 2.30(s, 3H)。

[0175] 实施例 33

[0176] N-[4-[4-[(2-氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5f

[0177] 以 [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4f(430mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体, 然后将白色固体溶于盛有 10ml MeOH 中, 加入过量的浓盐酸, 与 40℃ 下反应 4h 后, 减压浓缩出去溶剂, 加入适量水, 以饱和 NaCO₃ 溶液调 pH 值至 8~9, 有白色固体析出, 抽滤的白色固体 5f(358mg, 0.692mmol), 产率 69.2%。mp: 228℃。MS[M+H]⁺518.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ: 9.05(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.60(s, 2H), 7.32(d, 2H), 7.06(m, 4H), 6.72(d, 1H), 5.56(t, 1H), 5.19(br, 1H), 3.59(s, 4H), 3.09(s, 4H)。

[0178] 实施例 34

[0179] N-[4-[4-[(2-氨基苯甲酰基)]哌嗪-1-基]-2-氯苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5g

[0180] 以 [2-(叔丁氧羰基氨基)苯基][4-(2-氯-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4g(430mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5f 的合成方法, 得白色固体 5g(372mg, 0.676mmol), 产率 67.6%。mp: 224℃。MS[M+H]⁺552.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ: 9.17(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.12(d, 2H), 7.04(m, 1H), 7.02(d, 1H), 6.57(t, 1H), 5.19(s, 2H), 3.62(s, 4H), 2.93s, 4H)。

[0181] 实施例 35

[0182] N-[4-[4-[(2-羟基苯甲酰基)]哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5h

[0183] 以 (2-羟基苯基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4h(297mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体 5h(365mg, 0.704mmol), 产率 70.4%。mp: 224℃。MS[M+H]⁺519.2, [M+Na]⁺541.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ: 9.79(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.61(m, 2H), 7.23(m, 4H), 6.88(m, 3H), 3.73(t, 4H), 3.07(t, 4H)。

[0184] 实施例 36

[0185] N-[4-[4-(1H-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5i

[0186] 以 (1H-吡咯-2-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4i(270mg, 1mmol) 为起始原料, 类似化合物 5a 的合成方法, 得白色固体 5i(370mg, 0.754mmol), 产率 75.4%。mp: 219℃。MS[M+H]⁺492.2; ¹HNMR(DMSO, 300MHZ) δ: 11.46(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.61(t, 1H), 7.33(t, 2H), 6.90(m, 3H), 6.53(m, 1H), 6.13(m, 1H), 3.84(t, 4H), 3.12(t, 4H)。

[0187] 实施例 37

[0188] N-[4-[4-(1H-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基]-2-氯苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5j

[0189] 以 (1H-吡咯-2-基)[4-(2-氯-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4j(304mg, 1mmol)

为起始原料,类似化合物 5a 的合成方法,得白色固体 5j(406mg,0.773mmol),产率 77.3%。mp :221 °C。MS[M+H]⁺526.1 ;¹HNMR(DMSO,300MHZ) δ :11.47(s,1H),9.20(s,1H),8.92(s,1H),8.09(s,1H),7.64(d,2H),7.31(d,1H),7.14(d,1H),6.90(d,1H),6.54(d,1H),6.13(d,1H),5.76(s,1H),3.85(t,4H),2.95(t,4H)。

[0190] 实施例 37

[0191] N-[4-[4-(1H-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基]苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 5k

[0192] 以(1H-吡唑-3-基)[4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 4k(271mg,1mmol)为起始原料,类似化合物 5a 的合成方法,得白色固体 5k(355mg,0.721mmol),产率 72.1%。mp :223 °C。MS[M+H]⁺493.2 ;¹HNMR(DMSO,300MHZ) δ :13.20(s,1H),9.06(s,1H),8.59(s,1H),8.08(t,1H),7.82(s,1H),7.60(t,2H),7.32(d,2H),6.93(d,2H),6.60(s,1H),4.10(s,2H),3.77(s,2H),3.32(s,4H)。

[0193] 实施例 38

[0194] N-[4-[4-(1H-吡唑-3-羰基)哌嗪-1-基]-2-甲基苯基]-N'-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲 51

[0195] 以(1H-吡唑-3-基)[4-(2-甲基-4-氨基苯基)哌嗪-1-基]甲酮 41(285mg,1mmol)为起始原料,类似化合物 5a 的合成方法,得白色固体 51(355mg,0.682mmol),产率 68.2%。mp :227 °C。MS[M+H]⁺507.2 ;¹HNMR(DMSO,300MHZ) δ :13.18(s,1H),9.08(s,1H),8.62(s,1H),8.10(s,1H),7.82(s,1H),7.60(s,2H),7.29(s,1H),7.22(d,1H),6.98(d,1H),6.60(d,1H),4.07(s,2H),3.77(s,2H),2.82(s,4H),2.50(s,3H)。