



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107935983 A

(43)申请公布日 2018.04.20

(21)申请号 201710483611.X

约翰·卡恩 廖俊凯

(22)申请日 2009.10.02

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

(30)优先权数据

代理人 许静 刘伟

61/102,541 2008.10.03 US

(62)分案原申请数据

(51)Int.Cl.

200980147488.8 2009.10.02

C07D 319/18(2006.01)

(71)申请人 简詹姆公司

C07D 409/12(2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

C07D 317/58(2006.01)

(72)发明人 克雷格·席格

C07D 413/14(2006.01)

西西莉亚·M·巴斯托斯

C07D 417/12(2006.01)

大卫·J·哈里斯

C07D 405/12(2006.01)

安琪拉丝·迪欧司 爱德华·李

C07D 413/04(2006.01)

理查·席尔瓦 丽莎·M·卡夫

C07D 295/13(2006.01)

蜜卡爱拉·乐维恩

C07D 319/20(2006.01)

卡珊卓拉·A·西拉卡

C07D 317/46(2006.01)

汤玛斯·H·乔札菲亚克

C07D 207/12(2006.01)

斐德烈克·维尼克 向义彬

C07D 409/06(2006.01)

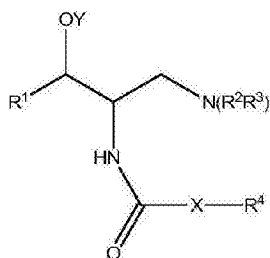
权利要求书1页 说明书232页

(54)发明名称

2-酰胺基丙醇型葡糖神经酰胺合酶抑制剂

(57)摘要

本发明涉及一种2-酰胺基丙醇型葡糖神经酰胺合酶抑制剂。本发明公开了一种由结构式(I)表示的用于治疗多囊性肾病的化合物：

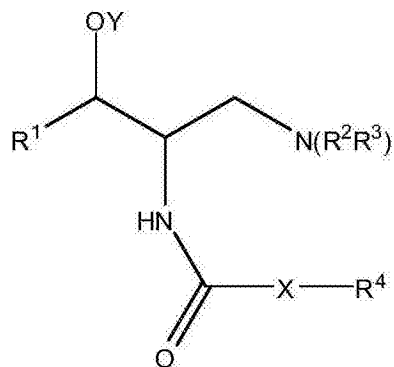


或其药学上可接

(I)

受的盐。一种药物组合物，该药物组合物包括由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物是葡糖神经酰胺合成的抑制剂。这样，可以将它们用于治疗多种与GSL代谢相关的疾病，包括糖尿病以及溶酶体贮存病。本发明的化合物可以有效地抑制葡糖神经酰胺合成并且同时在肝中具有高的代谢稳定性。

1. 一种通过以下结构式表示的用于治疗多囊性肾病的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R¹是取代的或未取代的芳基基团；

Y是-H，可水解的基团，或取代的或未取代的烷基基团；

R²和R³各自独立地是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团，或R²和R³与N(R²R³)的氮原子一起形成取代的或未取代的非芳香族杂环；并且

X是-(CR⁵R⁶)_n-Q-；Q是-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O-、-C(S)O-、-C(S)S-、-C(O)NR⁷-、-NR⁷-、-NR⁷C(O)-、-NR⁷C(O)NR⁷-、-OC(O)-、-SO₃-、-SO-、-S(O)₂-、-SO₂NR⁷-、或-NR⁷SO₂-；并且R⁴是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团；或

X是-O-、-S-或-NR⁷-；并且R⁴是取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团；或

X是-(CR⁵R⁶)_n-；并且R⁴是取代的或未取代的环烷基团、或取代的或未取代的环链烯基团、取代的或未取代的芳基基团、-CN、-NCS、-NO₂或卤素；或

X是共价键；并且R⁴是取代的或未取代的芳基基团；并且

R⁵和R⁶各自独立地是-H、-OH、-SH、卤素、取代的或未取代的低级烷氧基团、取代的或未取代的低级烷硫基团、或取代的或未取代的低级脂肪烃基团；

n是1、2、3、4、5或6；并且

每个R⁷独立地是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团，或R⁷和R⁴与NR⁷R⁴的氮原子一起形成取代的或未取代的非芳香族杂环基团。

2-酰胺基丙醇型葡糖神经酰胺合酶抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2008年10月3日提交的美国临时申请号61/102,541的权益。将上述申请的全部传授内容通过引用结合在此。本申请是国际申请号 PCT/US2009/005435,国际申请日20091002,名称“2-酰胺基丙醇型葡糖神经 酰胺合成酶抑制剂”的PCT案件进中国案件的分案申请,母案进入中国国家 阶段的日期为2011年05月26日,国家申请号200980147488.8。

技术领域

[0003] 本申请涉及抑制剂领域,特别涉及2-酰胺基丙醇型葡糖神经酰胺合酶抑制剂。

背景技术

[0004] 神经节苷脂类,例如GM1、GM2以及GM3,是由神经酰胺和至少一种 酸性的糖形成的糖鞘脂类(GSL)。神经节苷酯类通常被发现于质膜的外层中 (Nojri et al., Proc.Natl.Acad.ScL USA 83:782(1986))。神经节苷酯类涉及细胞信号传导并且作为受体活性的调节剂起作用(Yamashita et al.,Proc.Natl. Acad.ScL USA 100(6):3445(2003))。许多GSL是从葡糖神经酰胺衍生的,该 葡糖神经酰胺是从神经酰胺和UDP-葡萄糖在酶作用下形成的。葡糖神经酰胺 的形成是由葡糖神经酰胺合酶催化的。

[0005] 已经发现的是GSL的水平控制了多种细胞功能,例如生长、分化、细胞 间或细胞与基质蛋白之间的粘附,微生物和病毒与细胞的结合,以及肿瘤细胞的转移。此外,该葡糖神经酰胺前体,神经酰胺,可以引起细胞生长的分化或 抑制并且涉及维生素D₃、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素类、以及凋亡的功能。鞘氨醇,神经酰胺的前体,以及神经酰胺分解代谢的产物还显示了可能通过抑制蛋白激酶C来影响许多细胞系统。

[0006] GSL代谢酶中的缺陷可以引起严重的疾病。例如,泰-萨克斯病、戈谢氏 病、以及法布里氏病是由于在GSL降解途径以及GSL的积累中酶的缺陷造成的。具体地,GM1积累在神经系统中导致智力发育迟缓以及肝肿大。在泰-萨 克斯病中,GM2积累在脑组织中导致智力发育迟缓以及失明。这些观察表明 糖基神经酰胺合酶的抑制剂在治疗溶酶体病(例如泰-萨克斯病、戈谢氏病、以及法布里氏病)中可能是有效的。实际上,为了这个目的已经描述了多种葡 糖神经酰胺合酶抑制剂(参见美国专利号6,569,889、6,255,336、5,916,911、5,302,609、6,660,749、6610,703、5,472,969、以及5,525,616)。

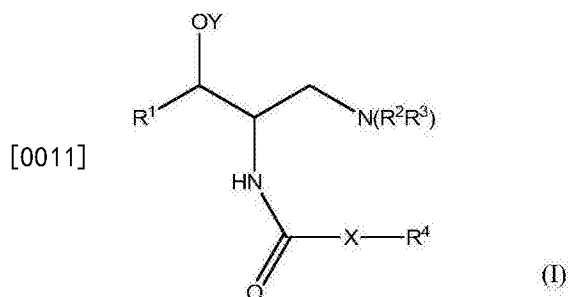
[0007] 最近已经披露的是胰岛素诱导的信号级联放大的中断可能与GM3的升高 的水平相关联。还已经表明的是涉及胰岛素耐受性的细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)导致了GM3的表达增加(Tagami et al.,J.Biol.Chem.277(5):3085(2002))。并且,也已经披露的是缺乏GM3合酶并且因此缺乏GM3的突变体 小鼠被保护避免由高脂肪膳食引起的胰岛素耐受性(Yamashita et al.,Proc. Natl.Acad.Sc.USA 100:3445-3449(2003))。这些观察表明糖基神经酰胺合酶 的抑制剂在治疗糖尿病方面可能是有效的。实际上,葡糖神经酰胺合酶的抑制 剂已经被推荐用于治疗2型糖尿病(参见WO 2006/053043)。

[0008] 因此,抑制葡萄糖神经酰胺合成或降低GSL(例如GM3)的细胞内含量的试剂具有治疗与改变的GSL水平和/或GSL前体水平相关的病症的潜力。对于 可以用作葡萄糖神经酰胺合酶抑制剂的另外的试剂存在需要。

发明内容

[0009] 现在已经发现的是由以下结构式 (I) 所表示的2-酰氨基丙醇衍生物可以 有效地抑制糖鞘脂的合成,例如GM3的合成。这样,可以将这些化合物用于 治疗糖尿病或溶酶体贮存病,例如泰-萨克斯病、戈谢氏病、或法布里氏病。此外,多种这些化合物被测试并且发现在动物组织中显著地抑制糖鞘脂合成并 且发现在肝中具有高的代谢稳定性。这些化合物还可以用于患有多囊性肾病 (PKD) 的受试者。基于这个发现,在此披露了多种新的2-酰氨基丙醇衍生物, 包括这些2-酰氨基丙醇衍生物的药物组合物,以及使用这些2-酰氨基丙醇衍生物 的多种治疗方法。

[0010] 在一个实施方案中,本发明是针对由结构式 (I) 所表示的化合物:



[0012] 以及它们的药学上可接受的盐,其中

[0013] R¹是取代的或未取代的芳基基团;

[0014] Y是-H,可水解的基团,或取代的或未取代的芳基基团。

[0015] R²和R³各自独立地是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团,或R²和R³与N(R²R³)的氮原子一起形成取代的或未取代的非芳香族杂环;

[0016] X是-(CR⁵R⁶)_n-Q-;Q是-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O-、-C(S)O-、-C(S)S-、-C(O)NR⁷-、-NR⁷-、-NR⁷C(O)-、-NR⁷C(O)NR⁷-、-OC(O)-、-SO₃-、-SO-、-S(O)₂-、-SO₂NR⁷-、或-NR⁷SO₂-;并且R⁴是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团;

[0017] 可替代地,X是-O-、-S-或-NR⁷-;并且R⁴是取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团;

[0018] 可替代地,X是-(CR⁵R⁶)_n-;并且R⁴是取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的芳基基团、-CN、-NCS、-NO₂或卤素;

[0019] 可替代地,X是共价键;并且R⁴是取代的或未取代的芳基基团;

[0020] R⁵和R⁶各自独立地是-H、-OH、-SH、卤素、取代的或未取代的低级烷氧基基团、取代的或未取代的低级烷硫基基团、或取代的或未取代的低级脂肪烃基团;

[0021] n是1、2、3、4、5或6;

[0022] 每个R⁷独立地是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团,或R⁷和R⁴与NR⁷R⁴的氮原子一起形成取代的或未取代的非芳香族杂环基团;

[0023] 在另一个实施方案中,本发明是针对一种药物组合物,该药物组合物包括一种药学上可接受的载体以及一种由结构式 (I) 所表示的化合物或一种其药学上可接受的盐。

[0024] 在又一个实施方案中,本发明是针对一种治疗患有2型糖尿病的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0025] 一种治疗患有糖尿病性肾病变相关的肾肥大或增生的受试者的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] 一种在对其有需要的受试者体内减少血浆TNF- α 的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0027] 一种在对其有需要的受试者体内降低血糖水平的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0028] 一种在对其有需要的受试者体内降低糖化的血红蛋白水平的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0029] 一种在对其有需要的受试者体内抑制葡糖神经酰胺合酶或在对其有需要的受试者体内降低糖鞘脂浓度的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 一种治疗患有泰-萨克斯病、戈谢氏病、或法布里氏病受试者的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0031] 一种治疗患有多囊性肾病的受试者的方法也包括在本发明中。该方法包括向该受试者施用一种治疗有效量的由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐。

[0032] 并且,包括在本发明中的是一种由结构式(I)所表示的化合物或其药学上可接受的盐用于制造药物的用途。这种药物是用于治疗患有2型糖尿病的受试者、用于治疗患有糖尿病性肾病变相关的肾肥大或增生的受试者、用于在对其有需要的受试者体内减少血浆TNF- α 、用于在对其有需要的受试者体内降低血糖水平、用于在对其有需要的受试者体内减少糖化的血红蛋白水平、用于在对其有需要的受试者体内抑制葡糖神经酰胺合酶或降低糖鞘脂浓度、或用于治疗患有泰-萨克斯病、戈谢氏病、或法布里氏病的受试者。可替代地,该药物是用于治疗患有多囊性肾病的受试者。

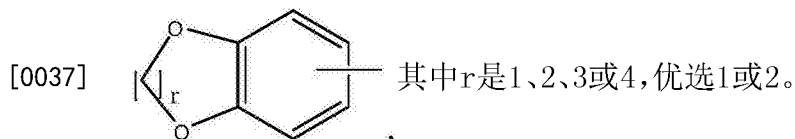
[0033] 本发明的化合物是葡糖神经酰胺合成的抑制剂。这样,可以将它们用于治疗多种与GSL代谢相关的疾病,包括糖尿病以及溶酶体贮存病。本发明的化合物可以有效地抑制葡糖神经酰胺合成并且同时在肝中具有高的代谢稳定性。例如,在肝中相对于肝血流量,本发明的化合物可以具有清除率值为小于50%,并且通常小于30%。

[0034] 本发明具有多种优点。具体地,本发明提供了用于PKD的疗法,该疗法着手解决了潜在的疾病状态,而不是简单地缓解与PKD相关的症状。这类化合物可以在患有PKD的患者中减少对肾透析或移植的需要。

具体实施方式

[0035] 在一个实施方案中,本发明是针对由结构式(I)所表示的化合物,或其药学上可接受的盐。结构式(I)中变量的第一组值和优选值在以下段落中提供:

[0036] R^1 是取代的或未取代的芳基基团,例如取代的或未取代的苯基基团。优选地, R^1 是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、卤烷基、 Ar^1 、 $-OR^{30}$ 、 $-O$ (卤烷基)、 $-SR^{30}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-NR^{31}C(O)OR^{32}$ 、 $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(S)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-SO_3R^{30}$ 、 $-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-O$ (卤烷基)、 $-V_o-SR^{30}$ 、 $-V_o-NO_2$ 、 $-V_o-CN$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}CO_2R^{32}$ 、 $-V_o-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(S)R^{30}$ 、 $-V_o-CO_2R^{30}$ 、 $-V_o-OC(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)_2R^{30}$ 、 $-V_o-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)R^{32}$ 、 $-V_o-SO_3R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(S)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(S)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-V_o-Ar^1$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_o-Ar^1$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-Ar^1$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 、或 $-[CH_2]_q-$ 。更优选地, R^1 是芳基基团,例如苯基,该芳基基团任选地用一个或多个以下各项来取代:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 、或 $-[CH_2]_q-$ 。更优选地, R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、 $-OH$ 、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。甚至更优选地, R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 或 $-O-[CH_2]_p-O-$ 来取代。甚至更优选地, R^1 是



[0038] Y是 $-H$,可水解的基团,或取代的或未取代的芳基基团。可水解的基团的实例包括 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 或 $-C(S)NRR'$ 。优选地,Y是 $-H$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 或 $-C(O)NRR'$;更优选 $-H$ 。

[0039] R^2 和 R^3 各自独立地是 $-H$ 、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团,或 R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成取代的或未取代的非芳香族杂环。优选地, R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成了5元的或6元的,任选地取代的非芳香族杂环。更优选地, $-N(R^2R^3)$ 是一种任选地取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。甚至更优选地, $-N(R^2R^3)$ 是一种未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团,优选一种未取代的吡咯烷基基团。

[0040] 适合用于由 R^2 和 R^3 表示的脂肪烃基团以及芳基基团的取代基,以及适合用于由 $N(R^2R^3)$ 表示的非芳香族杂环的取代基每一个独立地包括:卤素、烷基、卤烷基、 $-OR^{40}$ 、 $-O$ (卤

烷基)、 $-\text{SR}^{40}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{40}$ 、 Ar^2 、 $\text{V}_2\text{-Ar}^2$ 、 $-\text{V}_2\text{-OR}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-O}$ (卤烷基)、 $-\text{V}_2\text{-SR}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-NO}_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-CN}$ 、 $-\text{V}_2\text{-N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-NR}^{41}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-NR}^{41}\text{CO}_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{V}_2\text{-N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{S})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-CO}_2\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-OC}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-S}(\text{O})_2\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-S}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{V}_2\text{-SO}_3\text{R}^{40}$ 、 $-\text{O-V}_2\text{-Ar}^2$ 以及 $-\text{S-V}_2\text{-Ar}^2$ 。优选地,适合用于由 R^2 和 R^3 表示的脂肪烃基团以及芳基基团的取代基,以及适合用于由 $\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ 表示的非芳香族杂环的取代基各自独立地包括卤素、烷基、卤烷基、 $-\text{OR}^{40}$ 、 $-\text{O}$ (卤烷基)、 $-\text{SR}^{40}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 Ar^2 、 $\text{V}_2\text{-Ar}^2$ 、 $-\text{V}_2\text{-OR}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-O}$ (卤烷基)、 $-\text{V}_2\text{-SR}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-NO}_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-CN}$ 、 $-\text{V}_2\text{-N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{S})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-CO}_2\text{R}^{40}$ 、 $-\text{V}_2\text{-OC}(\text{O})\text{R}^{40}$ 、 $-\text{O-V}_2\text{-Ar}^2$ 以及 $-\text{S-V}_2\text{-Ar}^2$ 。更优选地,适合用于由 R^2 和 R^3 表示的脂肪烃基团和芳基基团的取代基,以及适合用于由 $\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ 表示的非芳香族杂环的取代基各自独立地包括:卤素、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、 $-\text{O}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{苯基})$ 、 $-\text{O}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{苯基})$ 、 $-\text{S}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C1-C10烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C1-C10卤烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{苯基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C1-C10卤烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{C1-C10卤烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{苯基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-苯基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-O-苯基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-O}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-O}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-S-苯基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-S}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-S}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-NO}_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-CN}$ 、 $-\text{V}_2\text{-NH}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-N}(\text{C1-C10烷基})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-NH}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-N}(\text{C1-C10卤烷基})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-N}(\text{苯基})_2$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{C1-C10卤烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{S})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{S})\text{C1-C10卤烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{S})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C10烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{O}(\text{C1-C10卤烷基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-C}(\text{O})\text{O}(\text{苯基})$ 、 $-\text{V}_2\text{-OC}(\text{O})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-OC}(\text{O})\text{C1-C10卤烷基}$ 、 $-\text{V}_2\text{-OC}(\text{O})\text{C1-C10烷基}$ 、 $-\text{O-V}_2\text{-苯基}$ 以及 $-\text{S-V}_2\text{-苯基}$ 。甚至更优选地,适合用于由 R^2 和 R^3 表示的脂肪烃基团以及芳基基团的取代基,以及适合用于由 $\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ 表示的非芳香族杂环的取代基各自独立地包括:卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基、C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷氨基以及C1-C5二烷氨基。

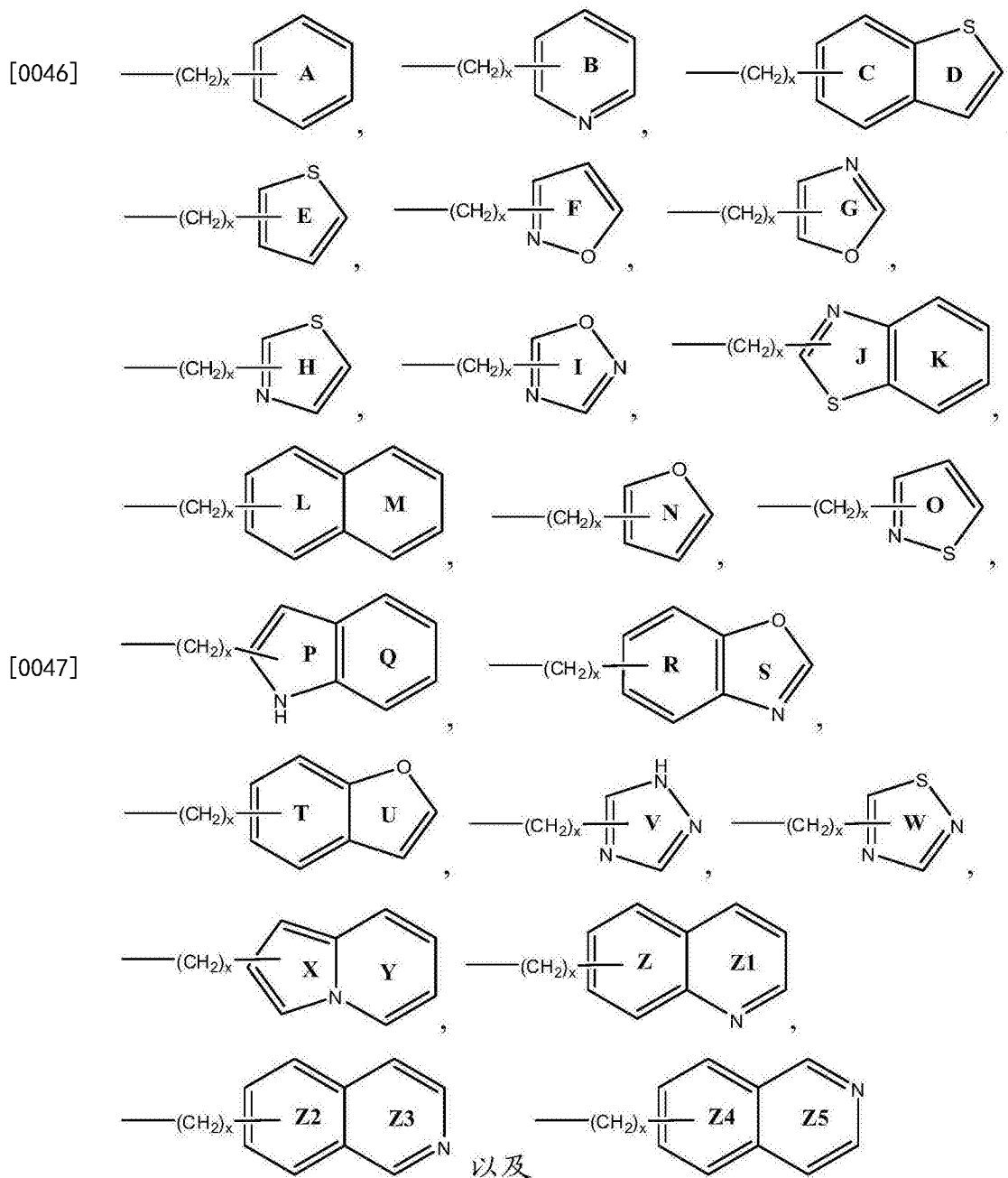
[0041] X是 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n\text{-Q-}$;Q是 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{-}$ 、 $-\text{NR}^7\text{-}$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{-}$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{-}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{-}$ 、 $-\text{SO}_3\text{-}$ 、 $-\text{SO-}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{-}$ 、或 $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{-}$;并且 R^4 是-H、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团。优选地,Q是 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{-}$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{-}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{-}$ 、 $-\text{SO}_3\text{-}$ 、 $-\text{SO-}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{-}$ 或 $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{-}$ 。更优选地,Q是 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O-}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{-}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{-}$ 。甚至更优选地,Q是 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ 或 $-\text{C}(\text{S})\text{-}$ 。

[0042] 可替代地,X是 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 或 $-\text{NR}^7\text{-}$;并且 R^4 是取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团。

[0043] 在另一个替代方案中,X是 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n\text{-}$;并且 R^4 是取代的或未取代的环烷基(例如,C3-C8)基团、或取代的或未取代的环烯基(C3-C8)基团、取代的或未取代的芳基基团、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或卤素。

[0044] 在另一个替代方案中, X是共价键; 并且 R^4 是取代的或未取代的芳基基团。

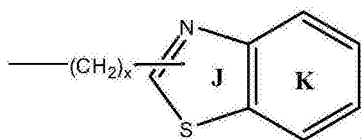
[0045] 优选地, R^4 是任选地取代的脂肪烃基团, 例如低级烷基、或芳基基团。更优选地, R^4 是任选地取代的芳基或低级芳烷基基团。甚至更优选地, R^4 是选自下组, 该组的组成为:



[0048] 其中环A-Z5的每个是任选地并且独立地取代的; 并且每个x独立地是0 或1, 具体

地, x是0。甚至更优选地, R^4 是任选地取代的  基团。可替代地, R^4 是任选

地取代的苯基基团。可替代地, R^4 是一个用 Ar^3 取代的芳基基团, 例如用 Ar^3 取代的苯基基团。值得注意的是, 如以上所示, 环 A-Z5可以在环A-Z5的任何不是桥联两个芳基基团的位置的环碳上通过 $-(CH_2)_x-$ 连接到结构式(I)的变量“X”上。例如, 由



表示的 R^4 是指 R^4 通过环J或环K之一连接到变量“X”上。

[0049] 用于由 R^4 (包括低级烷基、芳烷基以及环A至Z5) 表示的脂肪烃基团以及芳基基团中的每一个的优选的取代基包括: 卤素、烷基、卤烷基、 Ar^3 、 Ar^3-Ar^3 、 $-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤烷基)、 $-SR^{50}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-NR^{51}C(O)OR^{52}$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)R^{50}$ 、 $-C(S)R^{50}$ 、 $-C(O)OR^{50}$ 、 $-OC(O)R^{50}$ 、 $-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)_2R^{50}$ 、 $-SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)R^{52}$ 、 $-SO_3R^{50}$ 、 $-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}SO_2R^{52}$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-V_4-O$ (卤烷基)、 $-V_4-SR^{50}$ 、 $-V_4-NO_2$ 、 $-V_4-CN$ 、 $-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-NR^{51}CO_2R^{52}$ 、 $-V_4-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(S)R^{50}$ 、 $-V_4-CO_2R^{50}$ 、 $-V_4-OC(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-S(O)_2R^{50}$ 、 $-V_4-SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-S(O)R^{52}$ 、 $-V_4-SO_3R^{50}$ 、 $-V_4-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-NR^{51}SO_2R^{52}$ 、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-S-V_4-Ar^3$ 、 $-S-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(S)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-C(S)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-O-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-S(O)_2-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)_2-V_4-Ar^3$ 、 $-SO_2N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-SO_2N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-S(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-S(O)_2-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_4-Ar^3$ 、 $-NR^{51}SO_2-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}SO_2-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。更优选地, 用于由 R^4 (包括低级烷基、芳烷基以及环A至Z5) 表示的脂肪烃基团以及芳基基团中的每一个的取代基包括: 卤素、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、 Ar^3 、 Ar^3-Ar^3 、 $-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤烷基)、 $-SR^{50}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-C(O)R^{50}$ 、 $-C(O)OR^{50}$ 、 $-OC(O)R^{50}$ 、 $-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-V_4-O$ (卤烷基)、 $-V_4-SR^{50}$ 、 $-V_4-NO_2$ 、 $-V_4-CN$ 、 $-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-CO_2R^{50}$ 、 $-V_4-OC(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-S-V_4-Ar^3$ 、 $-S-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-O-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。更优选地, 用于由 R^4 (包括低级烷基、芳烷基以及环A至Z5) 表示的脂肪烃基团以及芳基基团中的每一个的取代基包括: 卤素、氰基、硝基、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、氨基、C1-C10烷氨基、C1-C10二烷氨基、芳基、芳氧基、羟基、C1-10烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。甚至更优选地, 用于由 R^4 (包括低级烷基、芳烷基以及环A至Z5) 表示的脂肪烃基团以及芳基基团中的每一个的取代基包括: 卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6烷氧基、羟基以及C1-C6卤代烷氧基。甚至更优选地, 用于由 R^4 (包括低级烷基、芳烷基以及环A至Z5) 表示的脂肪烃基团和芳基基团中的每一个的取代基包括: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 以及 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。优选地, 苯环A任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、氨基、C1-C10烷氨基、C1-C10二烷氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O$ (C1-C10卤烷基)、 $-V_4-O$ (C1-C10卤烷基)、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。更优选地, 苯环A任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、氨基、C1-C10烷氨基、C1-C10二烷氨基、芳基、芳氧基、羟基、C1-C10烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。甚至更优选地, 苯环A任选地用选自下组的一个

或多个取代基来取代,该组的组成为: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 以及 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 。具体地,当 R^4 是苯环A时,环A的取代基中的至少一个是位于对位的。

[0050] R^5 和 R^6 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、卤素、取代的或未取代的低级烷氧基基团、取代的或未取代的低级烷硫基基团、或取代的或未取代的低级脂肪烃基团。优选地, R^5 和 R^6 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、或低级烷氧基或低级烷基基团。更优选地, R^5 和 R^6 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 或卤素。甚至更优选地, R^5 和 R^6 各自独立地是 $-\text{H}$ 。

[0051] 每个 R^7 独立地是 $-\text{H}$ 、取代的或未取代的脂肪烃基团、或取代的或未取代的芳基基团,或 R^7 和 R^4 与 NR^7R^4 的氮原子一起形成取代的或未取代的非芳香族杂环基团;优选地,每个 R^7 独立地是 $-\text{H}$ 、脂肪烃基团或苯基。甚至更优选地,每个 R^7 独立地是 $-\text{H}$ 或 C_1 - C_6 烷基。

[0052] 每个 n 独立地是1、2、3、4、5或6。优选地,每个 n 独立地是1、2、3或4。可替代地,每个 n 独立地是2、3、4或5。

[0053] 每个 p 独立地是1、2、3或4,优选1或2。

[0054] 每个 q 独立地是3、4、5或6,优选3或4。

[0055] 每个 p' 独立地是1、2、3或4,优选1或2。

[0056] 每个 q' 独立地是3、4、5或6,优选3或4。

[0057] 每个 V_0 独立地是 C_1 - C_{10} 亚烷基基团,优选 C_1 - C_4 亚烷基基团。

[0058] 每个 V_1 独立地是 C_2 - C_{10} 亚烷基基团,具体为 C_2 - C_4 亚烷基基团。

[0059] 每个 V_2 独立地是 C_1 - C_4 亚烷基基团。

[0060] 每个 V_4 独立地是 C_1 - C_{10} 亚烷基基团,优选 C_1 - C_4 亚烷基基团。

[0061] 每个 V_5 独立地是 C_2 - C_{10} 亚烷基基团,优选 C_2 - C_4 亚烷基基团。

[0062] 每个 Ar^1 是芳基基团,该芳基基团任选地并且独立地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基以及卤烷基。优选地, Ar^1 是芳基基团,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、 C_1 - C_6 烷基、氨基、 C_1 - C_6 烷氨基、 C_1 - C_6 二烷氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基以及 C_1 - C_6 卤烷基。更优选地, Ar^1 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、 C_1 - C_6 烷基、氨基、 C_1 - C_6 烷氨基、 C_1 - C_6 二烷氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基以及 C_1 - C_6 卤烷基。

[0063] 每个 Ar^2 是芳基基团,该芳基基团任选地并且独立地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 烷氨基以及 C_1 - C_6 二烷氨基。

[0064] 每个 Ar^3 独立地是芳基基团,例如苯基,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基以及卤烷基。优选地, Ar^3 独立地是芳基基团,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤烷基、羟基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、硝基、氰基、 C_1 - C_{10} 烷氧基羰基、 C_1 - C_{10} 烷基羰基、 C_1 - C_{10} 卤代烷氧基、氨基、 C_1 - C_{10} 烷氨基以及 C_1 - C_{10} 二烷氨基。甚至更优选地, Ar^3 独

立地是芳基基团,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C4烷基、C1-C4卤烷基、羟基、C1-C4烷氧基、硝基、氰基、C1-C4烷氧基羰基、C1-C4烷基羰基、C1-C4 卤代烷氧基、氨基、C1-C4烷氨基以及C1-C4二烷氨基。

[0065] 每个 R^{30} 独立是氢;芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基;或烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基以及烷基羰基。优选地,每个 R^{30} 独立地是氢;芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该C1-C10烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C1二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基以及C1-C6烷基羰基。更优选地,每个 R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C1二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基以及C1-C6烷基羰基。

[0066] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-SO_2R^{30}$ 或 $-C(O)R^{30}$;或 $-N(R^{31})_2$ 作为整体是任选地取代的非芳香族杂环基团。优选地,每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0067] 每个 R^{32} 独立是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基;或烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基以及烷基羰基。优选地,每个 R^{32} 独立地是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C1二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基以及C1-C6烷基羰基。更优选地,每个 R^{32} 独立地是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C1二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基以及C1-C6烷基羰基。

[0068] 每个 R^{40} 独立地是氢;芳基基团(例如苯基基团),该芳基基团任选地用选自下组的

一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷 基羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、C1-C6烷 基氨基以及C1-C6二烷基氨基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取 代,该组的组成为:卤素、C1-C6卤代烷基、羟基、C1-C6烷氧基、硝基、氰 基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷氨基和C1-C6二烷 氨基。

[0069] 每个 R^{41} 独立地是 R^{40} 、 $-CO_2R^{40}$ 、 $-SO_2R^{40}$ 或 $-C(O)R^{40}$;或 $-N(R^{41})_2$ 作为整 体是任选地取 代的非芳香族杂环基团。

[0070] 每个 R^{42} 独立地是芳基基团(例如苯基基团),该芳基基团任选地用选自 下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6烷 氧基、硝基、氰基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷 基羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、C1-C6烷 基氨基以及C1-C6二烷基氨基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取 代,该组的组成为:卤素、C1-C6卤代烷基、羟基、C1-C6烷氧基、硝基、氰 基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷氨基和C1-C6二烷 氨基。

[0071] 每个 R^{50} 独立是氢;芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多 个取代基 来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、烷 氧基、硝基、氰基、羟基、卤 代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基;或烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组 的一个或多个取代基来取代,该组 的组成为:卤素、氨基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、 氰基、羟基、卤 代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基。优选地,每个 R^{50} 独立地是氢; 芳基基团(例如苯基基团),该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代 基来取代,该 组的组成为:卤素、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6烷氧 基羰基、C1-C6烷基羰基、C1-C6卤代烷氧 基、氨基、C1-C6烷基氨基以及C1-C6二烷基氨基; 或C1-C10烷基基团,该 烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组 成为:卤素、 C1-C6卤代烷基、羟基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基。

[0072] 每个 R^{51} 独立地是 R^{50} 、 $-CO_2R^{50}$ 、 $-SO_2R^{50}$ 或 $-C(O)R^{50}$;或 $-N(R^{51})_2$ 作为整 体是任选地取 代的非芳香族杂环基团。优选地,每个 R^{51} 独立地是 R^{50} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香 族杂环基团。

[0073] 每个 R^{52} 独立是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或两个取 代基来 取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、 硝基、氰基、羟基、卤代 烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基;或烷基 基团,该烷基基团任选地用选自下组 的一个或多个取代基来取代,该组的组成 为:卤素、氨基、烷氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰 基、羟基、卤代烷氧 基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基。优选地,每个 R^{52} 独立地是芳基基 团(例如苯基基团),该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的 组成为:卤素、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、羟基、C1-C6烷氧基、 硝基、氰基、C1-C6烷氧基羰 基、C1-C6烷基羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、 C1-C6烷基氨基以及C1-C6二烷基氨基;或C1- C10烷基基团,该烷基基团任 选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为: 卤素、C1-C6卤 代烷基、羟基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基 羰

基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、C1-C6烷氨基和C1-C6二烷氨基。

[0074] R和R'各自独立地是-H;低级脂肪烃基团,该低级脂肪烃基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、低级烷氧基、低级卤代烷氧基以及芳基;或芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、低级脂肪烃基团以及低级卤代脂肪烃基团;或R和R'与NRR'的氮原子一起形成非芳香族杂环,该杂环任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素;-OH;-CN;-NCS;-NO₂;-NH₂;低级烷氧基;低级卤代烷氧基;低级脂肪烃基团,该低级脂肪烃基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、低级烷氧基、低级卤代烷氧基以及芳基;以及芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、低级脂肪烃基团以及低级卤代脂肪烃基团。优选地,R和R'各自独立地是-H;低级脂肪烃基团;一个用苯基取代的低级脂肪烃基团;或芳基基团。更优选地,R和R'各自独立地是-H、C1-C4烷基、苯基或苄基。

[0075] 在以下段落中提供了结构式(I)中变量的第二组值:

[0076] Y是-H、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR',优选-H。

[0077] R¹是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、卤烷基、Ar¹、-OR³⁰、-O(卤烷基)、-SR³⁰、-NO₂、-CN、-NCS、-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)R³⁰、-NR³¹C(O)OR³²、-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂、-C(O)R³⁰、-C(S)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-C(O)N(R³¹)₂、-S(O)₂R³⁰、-SO₂N(R³¹)₂、-S(O)R³²、-SO₃R³⁰、-NR³¹SO₂N(R³¹)₂、-NR³¹SO₂R³²、-V_o-Ar¹、-V_o-OR³⁰、-V_o-O(卤烷基)、-V_o-SR³⁰、-V_o-NO₂、-V_o-CN、-V_o-N(R³¹)₂、-V_o-NR³¹C(O)R³⁰、-V_o-NR³¹CO₂R³²、-V_o-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂、-V_o-C(O)R³⁰、-V_o-C(S)R³⁰、-V_o-CO₂R³⁰、-V_o-OC(O)R³⁰、-V_o-C(O)N(R³¹)₂、-V_o-S(O)₂R³⁰、-V_o-SO₂N(R³¹)₂、-V_o-S(O)R³²、-V_o-SO₃R³⁰、-V_o-NR³¹SO₂N(R³¹)₂、-V_o-NR³¹SO₂R³²、-O-V_o-Ar¹、-O-V_o-N(R³¹)₂、-S-V_o-Ar¹、-S-V_o-N(R³¹)₂、-N(R³¹)-V_o-Ar¹、-N(R³¹)-V_o-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)-V_o-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)-V_o-Ar¹、-C(O)-V_o-N(R³¹)₂、-C(O)-V_o-Ar¹、-C(S)-V_o-N(R³¹)₂、-C(S)-V_o-Ar¹、-C(O)O-V_o-N(R³¹)₂、-C(O)O-V_o-Ar¹、-O-C(O)-V_o-N(R³¹)₂、-O-C(O)-V_o-Ar¹、-C(O)N(R³¹)-V_o-N(R³¹)₂、-C(O)N(R³¹)-V_o-Ar¹、-S(O)₂-V_o-N(R³¹)₂、-S(O)₂-V_o-Ar¹、-SO₂N(R³¹)-V_o-N(R³¹)₂、-SO₂N(R³¹)-V_o-Ar¹、-S(O)-V_o-N(R³¹)₂、-S(O)-V_o-Ar¹、-S(O)₂-O-V_o-N(R³¹)₂、-S(O)₂-O-V_o-Ar¹、-NR³¹SO₂-V_o-N(R³¹)₂、-NR³¹SO₂-V_o-Ar¹、-O-[CH₂]_p-O-、-S-[CH₂]_p-S-以及-[CH₂]_q-。

[0078] 结构式(I)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对该第一组值的描述。

[0079] 在以下四个段落中提供了结构式(I)中变量的第三组值:

[0080] Y是-H、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR',优选-H。

[0081] R¹是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、卤烷基、Ar¹、-OR³⁰、-O(卤烷基)、-SR³⁰、-NO₂、-CN、-NCS、-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)R³⁰、-NR³¹C(O)OR³²、-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂、-C(O)R³⁰、-C(S)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-C(O)N(R³¹)₂、-S(O)₂R³⁰、-SO₂N(R³¹)₂、-S(O)R³²、-SO₃R³⁰、-NR³¹SO₂N(R³¹)₂、-NR³¹SO₂R³²、-V_o-Ar¹、-V_o-OR³⁰、-V_o-O(卤烷基)、-V_o-SR³⁰、-V_o-NO₂、-V_o-CN、-V_o-N(R³¹)₂、-V_o-NR³¹C(O)R³⁰、-V_o-NR³¹CO₂R³²、-V_o-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂、-V_o-C(O)R³⁰、-V_o-C(S)R³⁰、-V_o-CO₂R³⁰、-V_o-OC(O)R³⁰、-V_o-C(O)N(R³¹)₂、-V_o-S(O)₂R³⁰、-V_o-SO₂N(R³¹)₂、-V_o-S(O)R³²、-V_o-SO₃R³⁰、-V_o-NR³¹SO₂N(R³¹)₂、-V_o-NR³¹SO₂R³²、-O-V_o-Ar¹、-O-V_o-N(R³¹)₂、-S-V_o-Ar¹、-S-V_o-N(R³¹)₂、-N(R³¹)-V_o-Ar¹、-N(R³¹)-V_o-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)-V_o-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)-V_o-Ar¹、-C(O)-V_o-N(R³¹)₂、-C(O)-V_o-Ar¹、-C(S)-V_o-N(R³¹)₂、-C(S)-V_o-Ar¹、-C(O)O-V_o-N(R³¹)₂、-C(O)O-V_o-Ar¹、-O-C(O)-V_o-N(R³¹)₂、-O-C(O)-V_o-Ar¹、-C(O)N(R³¹)-V_o-N(R³¹)₂、-C(O)N(R³¹)-V_o-Ar¹、-S(O)₂-V_o-N(R³¹)₂、-S(O)₂-V_o-Ar¹、-SO₂N(R³¹)-V_o-N(R³¹)₂、-SO₂N(R³¹)-V_o-Ar¹、-S(O)-V_o-N(R³¹)₂、-S(O)-V_o-Ar¹、-S(O)₂-O-V_o-N(R³¹)₂、-S(O)₂-O-V_o-Ar¹、-NR³¹SO₂-V_o-N(R³¹)₂、-NR³¹SO₂-V_o-Ar¹、-O-[CH₂]_p-O-、-S-[CH₂]_p-S-以及-[CH₂]_q-。

R^{30} 、 $-V_o-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)_2R^{30}$ 、 $-V_o-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)R^{32}$ 、 $-V_o-SO_3R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(S)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(S)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-V_o-Ar^1$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_o-Ar^1$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-Ar^1$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0082] R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成5-元的或6-元的,任选地取代的非芳香族杂环。适合用于由 $-NR^2R^3$ 表示的非芳香族杂环的取代基的实例如结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0083] 结构式(I)的其余变量的值和优选值如以上对该第一组值的描述。

[0084] 在以下段落中提供了结构式(I)中变量的第四组值:

[0085] Y是-H、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 或 $-C(O)NRR'$,优选-H。

[0086] R^1 是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、卤烷基、 Ar^1 、 $-OR^{30}$ 、 $-O$ (卤烷基)、 $-SR^{30}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-NR^{31}C(O)OR^{32}$ 、 $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(S)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-SO_3R^{30}$ 、 $-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-O$ (卤烷基)、 $-V_o-SR^{30}$ 、 $-V_o-NO_2$ 、 $-V_o-CN$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}CO_2R^{32}$ 、 $-V_o-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(S)R^{30}$ 、 $-V_o-CO_2R^{30}$ 、 $-V_o-OC(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)_2R^{30}$ 、 $-V_o-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)R^{32}$ 、 $-V_o-SO_3R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(S)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(S)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-V_o-Ar^1$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_o-Ar^1$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-Ar^1$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0087] R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成5-元的或6-元的,任选地取代的非芳香族杂环。

[0088] R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0089] 结构式(I)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

[0090] 在以下段落中提供了结构式(I)中变量的第五组值:

[0091] Y是-H、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 或 $-C(O)NRR'$,优选-H。

[0092] R^1 是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、卤烷基、 Ar^1 、 $-OR^{30}$ 、 $-O$ (卤烷基)、 $-SR^{30}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-NR^{31}C(O)OR^{32}$ 、 $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(S)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-SO_3R^{30}$ 、 $-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-O$ (卤烷基)、 $-V_o-SR^{30}$ 、 $-V_o-NO_2$ 、 $-V_o-CN$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、

$-V_o-NR^{31}CO_2R^{32}$ 、 $-V_o-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(S)R^{30}$ 、 $-V_o-CO_2R^{30}$ 、 $-V_o-OC(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)_2R^{30}$ 、 $-V_o-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)R^{32}$ 、 $-V_o-SO_3R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(S)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(S)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-V_o-Ar^1$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_o-Ar^1$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-Ar^1$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0093] R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成5-元的或6-元的,任选地取代的非芳香族杂环。

[0094] R^4 是脂肪烃基团或芳基基团,该脂肪烃基团或芳基基团的每一个都任选地用一个或多个取代基来取代。适合的取代基的实例如以上对该第一组值的描述。

[0095] R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0096] 结构式(I)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

[0097] 在以下段落中提供了结构式(I)中变量的第六组值:

[0098] Y是-H、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR',优选-H。

[0099] R^1 是芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成:卤素、烷基、卤烷基、 Ar^1 、 $-OR^{30}$ 、 $-O$ (卤烷基)、 $-SR^{30}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-NR^{31}C(O)OR^{32}$ 、 $-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(S)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-SO_3R^{30}$ 、 $-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-O$ (卤烷基)、 $-V_o-SR^{30}$ 、 $-V_o-NO_2$ 、 $-V_o-CN$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}CO_2R^{32}$ 、 $-V_o-N(R^{31})C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-C(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(S)R^{30}$ 、 $-V_o-CO_2R^{30}$ 、 $-V_o-OC(O)R^{30}$ 、 $-V_o-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)_2R^{30}$ 、 $-V_o-SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-S(O)R^{32}$ 、 $-V_o-SO_3R^{30}$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-NR^{31}SO_2R^{32}$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(S)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-C(S)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-C(O)-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-C(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-V_o-Ar^1$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-SO_2N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)-V_o-Ar^1$ 、 $-S(O)_2-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_o-Ar^1$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-NR^{31}SO_2-V_o-Ar^1$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0100] R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成5-元的或6-元的,任选地取代的非芳香族杂环。

[0101] R^4 是任选地取代的环烷基基团,或任选地取代的环链烯基基团、任选地取代的芳基基团、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 或卤素。适合的取代基的实例如以上对该第一组的描述。

[0102] R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0103] 结构式(I)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

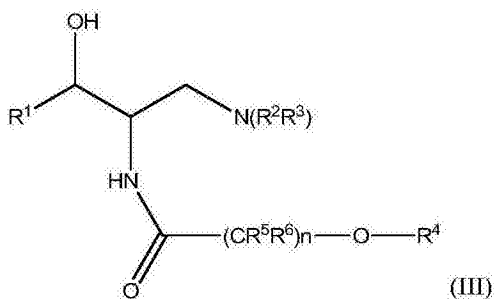
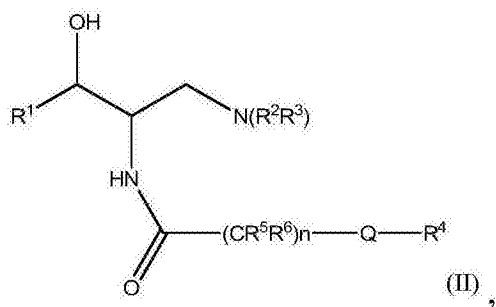
[0104] 结构式(I)中变量的第七组值和优选值在以下段落中提供:

[0105] R^1 、Y、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 的值和优选值各自独立地如以上对该第六组的描述。

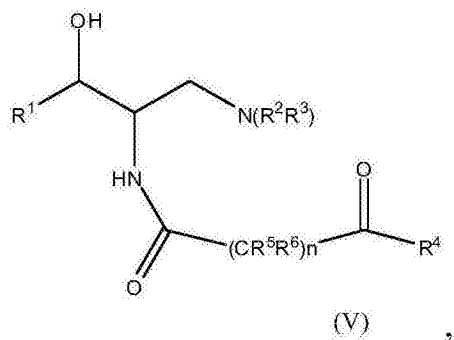
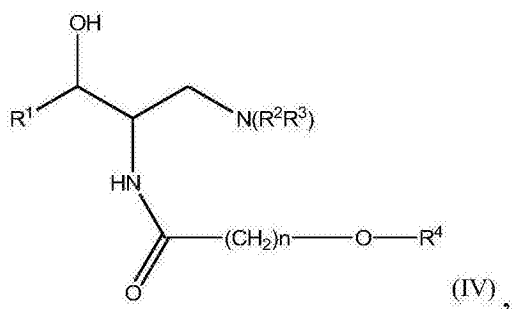
[0106] R^4 是任选地取代的环烷基基团,或任选地取代的环链烯基基团、或任选地取代的芳基基团、具体地是任选地取代的芳基基团。适合的取代基的实例如以上对该第一组的描述。

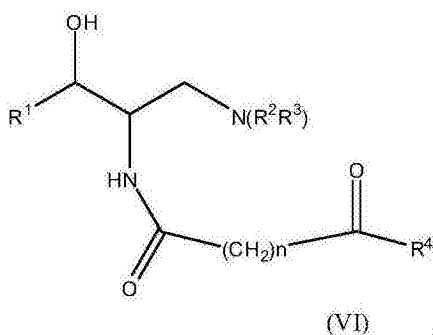
[0107] 结构式(I)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

[0108] 在第二实施方案中,本发明的化合物由结构式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)来表示:

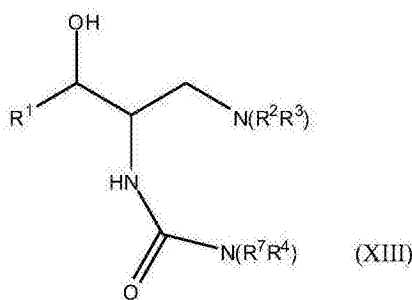
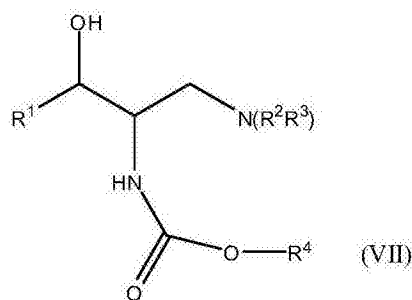


[0109]





[0110]



[0111] 或其药学上可接受的盐。在以下段落中提供了结构式 (II) - (VIII) 的变量 的第一组值：

[0112] R^1 是苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代，该组的组成为：卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。优选地， R^1 是苯基基团，该苯基基团任选地用选自 下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氰基、硝基、C1-C6 烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、 $-OH$ 、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0113] Ar^1 是芳基基团，该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个 取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷 氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地， Ar^1 是苯基基团，该 苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组 成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷 基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0114] R^{30} 独立地是氢;芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0115] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。适合的取代基的实例如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0116] R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成5-元的或6-元的,任选地取代的非芳香族杂环。适合用于由 $-NR^2R^3$ 表示的非芳香族杂环的取代基的实例如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0117] R^4 是脂肪烃基团或芳基基团,该脂肪烃基团或芳基基团各自独立地用如以上结构式(I)的第一组值中所描述的一个或多个取代基来取代。

[0118] 结构式(II)、(III)和(V)的 R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0119] 对于结构式(VIII), R^7 是-H或C1-C6烷基,优选-H。

[0120] 结构式(II)-(VIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0121] 在以下段落中提供了结构式(II)-(VIII)的变量的第二组值:

[0122] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-Ar^1$ 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。优选地, R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、-OH、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0123] Ar^1 是芳基基团,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, Ar^1 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0124] R^{30} 独立地是氢;芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0125] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0126] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团,所述吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤代烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基或C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷基氨基和C1-C5二烷基氨基。

[0127] R^4 是脂肪烃基团或芳基基团,该脂肪烃基团或芳基基团每一个都任选地用一个或多个取代基来取代。适合的取代基的实例如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0128] 结构式(II)、(III)和(V)的 R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0129] 对于结构式(VIII), R^7 是-H或C1-C6烷基,优选-H。

[0130] 结构式(II)-(VIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0131] 在以下段落中提供了结构式(II)-(VIII)的变量的第三组值:

[0132] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。优选地, R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、-OH、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0133] Ar^1 是芳基基团,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, Ar^1 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤

烷基。

[0134] R^{30} 独立地是氢；芳基基团，该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基；或C1-C10烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地， R^{30} 独立地是氢；苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基；或C1-C10烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0135] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ，或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0136] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团，所述吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤代烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基或C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷基氨基和C1-C5二烷基氨基。

[0137] R^4 是任选地取代的芳基或任选地取代的低级芳烷基基团。适合的取代基的实例如结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0138] 结构式(II)、(III)和(V)的 R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0139] 对于结构式(VIII)， R^7 是-H。

[0140] 优选地，结构式(II)中的Q是-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-NR⁷(CO)-或-C(O)NR⁷-。

[0141] 结构式(II)-(VIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。优选地，对于结构式(II)，Q是-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-NR⁷(CO)-或-C(O)NR⁷-。

[0142] 在以下段落中提供了结构式(II)-(VIII)的变量的第四组值：

[0143] R^1 是苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代，该组的组成为：卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³¹)₂、Ar¹、-V_o-OR³⁰、-V_o-N(R³¹)₂、-V_o-Ar¹、-O-V_o-Ar¹、-O-V₁-N(R³¹)₂、-S-V_o-Ar¹、-S-V₁-N(R³¹)₂、-N(R³¹)-V_o-Ar¹、-N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂、-O-[CH₂]_p-O-、-S-[CH₂]_p-S-或-[CH₂]_q-。优选地， R^1 是苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、-OH、C1-C6烷氧基、-O-[CH₂]_p-O-以及-[CH₂]_q-。

[0144] Ar¹是苯基基团，该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷

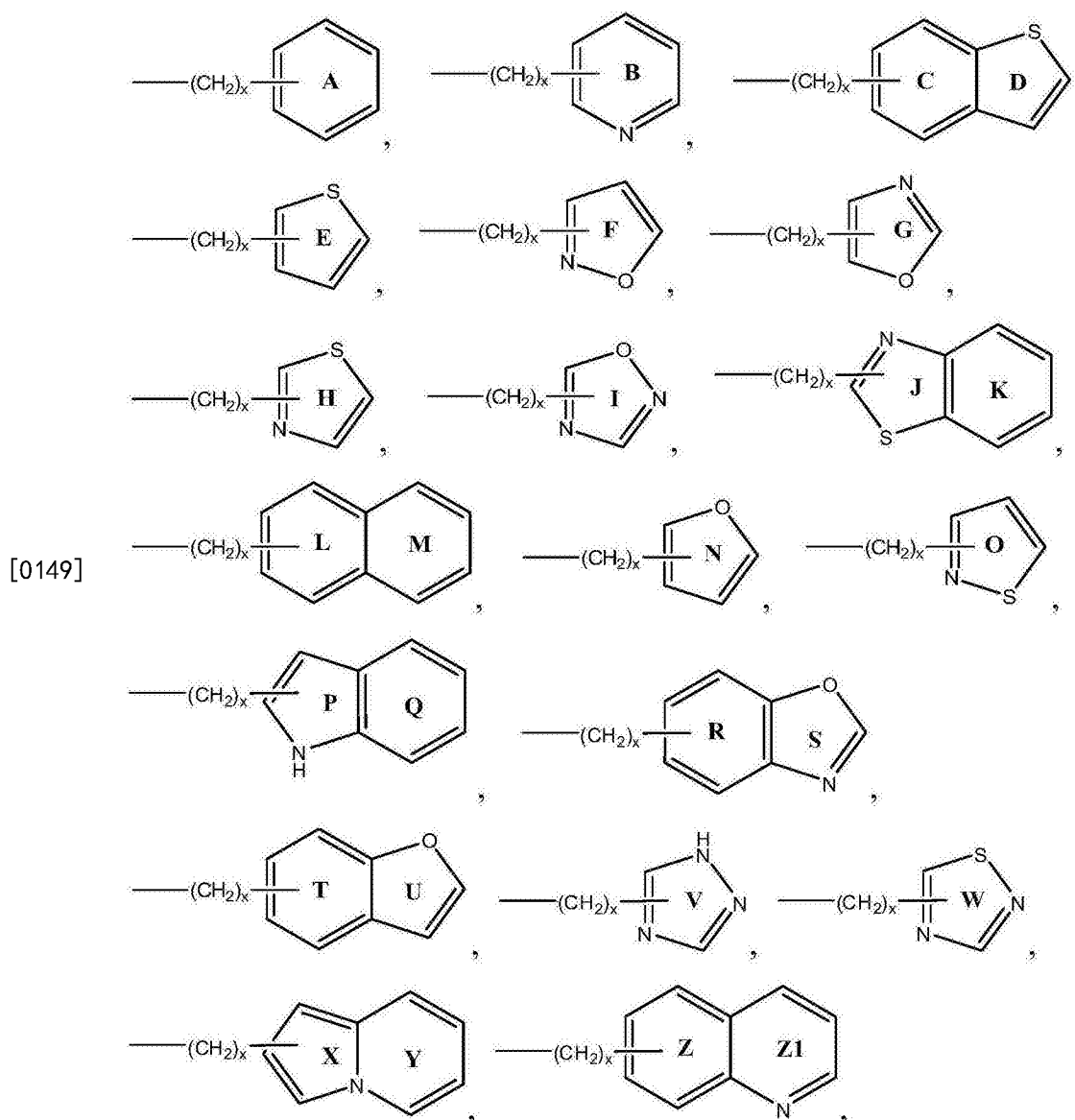
基。

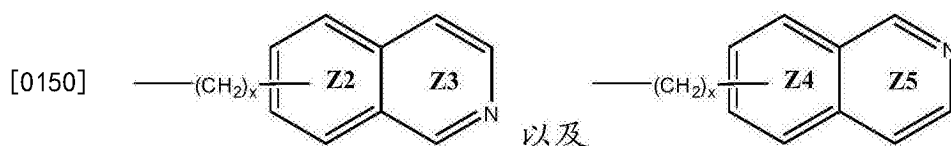
[0145] 每个 R^{30} 独立地是氢；苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基；或C1-C10烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0146] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ，或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0147] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团，该吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团任选用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基或 C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷氨基和C1-C5二烷氨基。

[0148] R^4 是任选地取代的芳基或任选地取代的低级芳烷基基团。适合用于 R^4 的 取代基的实例如以上结构式(I)的第一组值中所提供的。优选地， R^4 是选自 下组，该组的组成为：





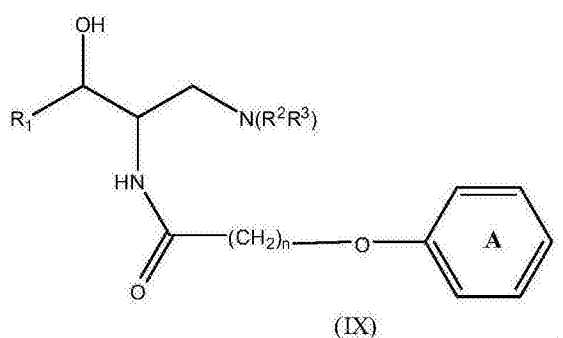
[0151] 环A-Z5的每一个都是任选地并且独立地取代的。

[0152] 对于结构式(VIII), R^7 是-H。

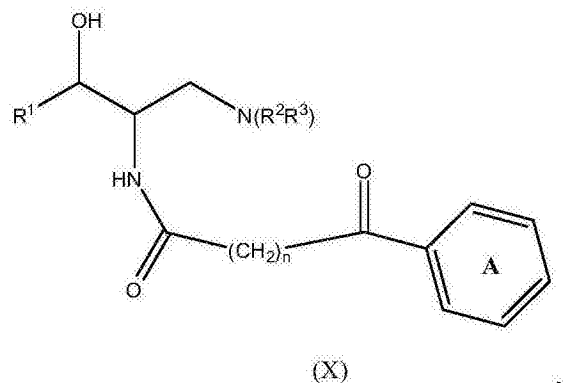
[0153] 结构式(II)-(VIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。当本发明的化合物或其药学上可接受的盐由结构式(III)或(IV)来表示时, n 是1、2、3或4。可替代地, 当本发明的化合物或其药学上可接受的盐由结构式(V)或(VI)来表示时, n 是3、4或5。

[0154] 结构式(II)-(VIII)的变量的第五组值独立地如结构式(I)的变量的第一组、第二组、第三组、第四组、第五组、第六组或第七组值中所定义的。

[0155] 在第三实施方案中, 本发明的化合物由结构式(IX)或(X)来表示:



[0156]



[0157] 或其药学上可接受的盐。在以下段落中定义了结构式(IX)和(X)中变量的第一组值:

[0158] R^1 是任选地用一个或多个取代基来取代的苯基基团。适合的取代基的实例包括: 卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$; 优选地, R^1 是苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 以及 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

[0159] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团, 该吡咯烷基、

氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团任选用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基或 C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷氨基和C1-C5二烷氨基;优选地, $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

[0160] 苯环A任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、氨基、C1-C10烷氨基、C1-C10二烷氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O(C1-C10\text{卤烷基})$ 、 $-V_4-O(C1-C10\text{卤烷基})$ 、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0161] Ar^3 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个 取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷 氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0162] 每个 R^{50} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或 多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷 基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0163] 对于结构式(IX), n 是1、2、3或4。对于结构式(X), n 是3、4或5。

[0164] 结构式(IX)和(X)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0165] 如以下段落中定义了结构式(IX)和(X)中变量的第二组值和优选值:

[0166] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取 代,该组的组成为: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 以及 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

[0167] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基。

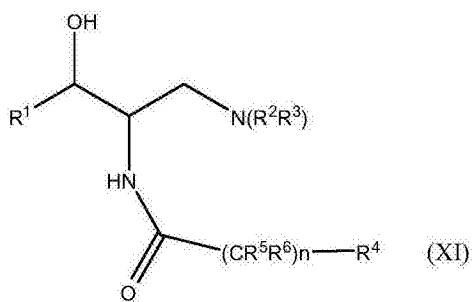
[0168] 苯环A任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、氨基、C1-C10烷氨基、C1-C10二烷氨基、芳基、芳氧基、羟基、C1-C10烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、以 及 $-[CH_2]_q-$ 。优选地,苯环A任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OC_2H_5$ 。

[0169] 对于结构式(IX), n 是1、2、3或4。对于结构式(X), n 是3、4或5。

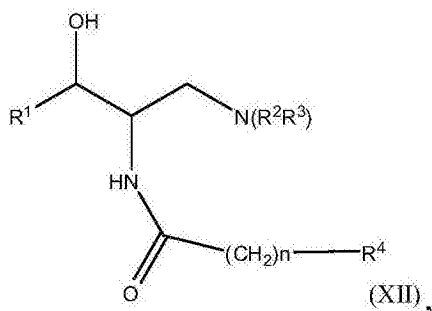
[0170] 结构式(IX)和(X)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0171] 结构式(IX)和(X)的变量的第三组值独立地如结构式(II)-(VIII)的第 一组、第二组、第三组、第四组、或第五组值中所定义的。

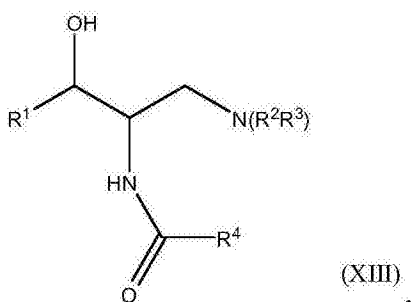
[0172] 在第四实施方案中,本发明的化合物由结构式(XI)、(XII)或(XIII)来 表示:



[0173]



[0174]



[0175] 或其药学上可接受的盐。结构式 (XI) - (XIII) 的变量的第一组值和优选值 在以下段落中定义：

[0176] R^1 是苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代, 该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。优选地, R^1 是苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、 $-OH$ 、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0177] Ar^1 是芳基基团, 该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, Ar^1 是苯基基团, 该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0178] R^{30} 独立地是氢; 芳基基团, 该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来

取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷 氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基 基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代 基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷 氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基 基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0179] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。适 合的取代基的实例如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0180] R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成5-元的或6-元的,任选地取代的非 芳香族杂环。适合用于由 $-NR^2R^3$ 表示的非芳香族杂环基团的取代基的实例如 以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0181] R^4 是任选地取代的芳基基团。适合用于 R^4 的取代基的实例如以上结构式 (I)的第一组值中所提供的。

[0182] 结构式(XI)的 R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团 或低级烷基基团。

[0183] 结构式(XI)-(XIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式 (I)的第一组值中所描述的。

[0184] 结构式(XI)-(XIII)的变量的第二组值和优选值在以下段落中定义:

[0185] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代, 该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。优选地, R^1 是苯基基团,该苯基 基团任选地用选自下 组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷 基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、-OH、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0186] Ar^1 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个 取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷 氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0187] 每个 R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或 多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、 C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷 基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该 组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、

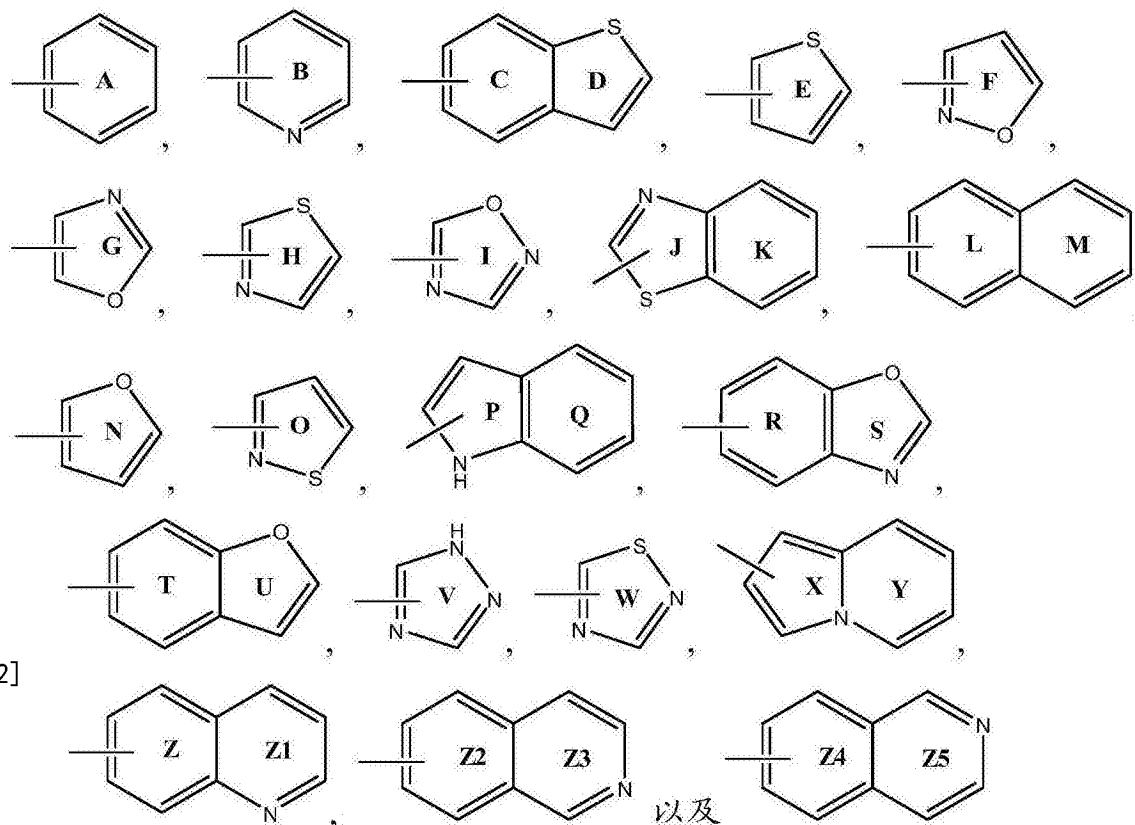
C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基；并且

[0188] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ，或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

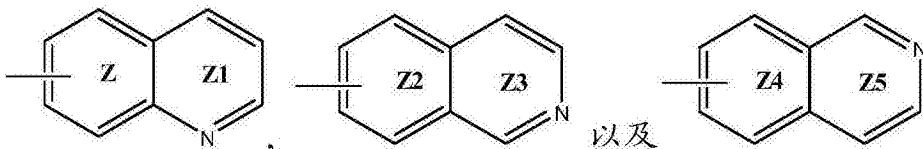
[0189] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团，该吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团任选用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基或 C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷氨基和C1-C5二烷氨基。

[0190] R^4 是任选地取代的芳基基团。适合的取代基和优选的取代基如以上结构式(I)的第一组值中所提供的。优选地， R^4 是选自下组，该组的组成为：

[0191]



[0192]



[0193] 环A-Z5的每一个都是任选地并且独立地取代的。优选地，环A-Z5的每一个都任选地并且独立地用选自 Ar^3 和 Ar^3-Ar^3 的一个或多个取代基来取代，其中 Ar^3 的值和优选值如以上结构式(I)的第一组值所描述的。优选地， Ar^3 是芳基基团，该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、羟基、C1-C10烷氧基、硝基、氰基、C1-C10烷氧基羰基、C1-C10烷基羰基、C1-C10卤代烷氧基、氨基、C1-C10烷氨基以及C1-C10二烷氨基。更优选地， Ar^3 是芳基基团，该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C4烷基、C1-C4卤烷基、羟基、C1-C4烷氧基、硝基、氰基、C1-C4烷氧基羰基、C1-C4烷基羰基、C1-C4卤代烷氧基、氨基、C1-C4烷氨基以及C1-C4二烷氨基。

[0194] 结构式(XI)的 R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0195] 结构式(XI)-(XIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第

一组值中所描述的。

[0196] 结构式(XI) - (XIII)的变量的第三组值在以下段落中定义：

[0197] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。优选地, R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、 $-OH$ 、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0198] Ar^1 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0199] 每个 R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0200] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0201] $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

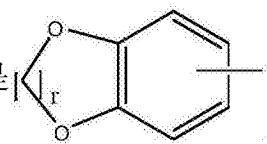
[0202] R^4 是一个联芳基基团,例如一个联苯基基团,该联芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氧基、羟基以及C1-C6卤代烷氧基。

[0203] 结构式(XI)的 R^5 和 R^6 各自独立地是 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团,优选 $-H$ 。

[0204] 结构式(XI) - (XIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0205] 结构式(XI) - (XIII)的变量的第四组值在以下段落中定义：

[0206] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 和 $-O-[CH_2]_p-O-$,优选地, R^1 是



其中 r 是1、2、3或4,优选1或2。

[0207] $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基基团。

[0208] R^4 是一个联芳基基团,例如一个联苯基基团,该联芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氧基、羟基以及C1-C6卤代烷氧基。

[0209] 结构式(XI)的 R^5 和 R^6 各自独立地是 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

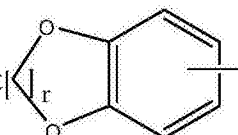
团, 优选-H。

[0210] n是从1至4的一个整数。

[0211] 结构式(XI)-(XIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0212] 结构式(XI)-(XIII)的变量的第五组值和优选值在以下段落中定义:

[0213] R^1 是苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组

的组成为: -OH、-OCH₃、-OC₂H₅以及-O-[CH₂]_p-O-。优选地, R^1 是  其中r是1、2、3或4, 优选1或2。

[0214] -N(R²R³)是吡咯烷基。

[0215] R^4 是 , 该  任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该

组的组成为: 卤素、氰基、氨基、硝基、Ar³、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6 烷氧基、羟基以及C1-C6卤代烷氧基。

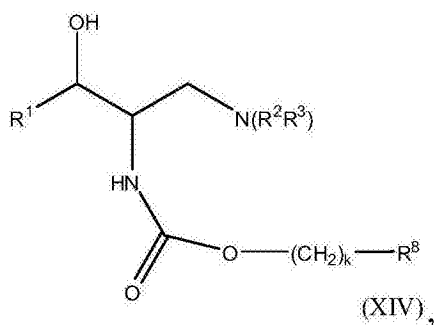
[0216] n是1。

[0217] 结构式(XI)的R⁵和R⁶各自独立地是-H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团, 优选-H。

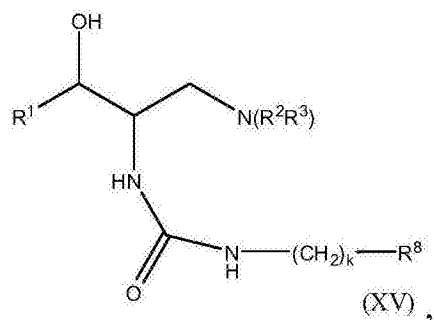
[0218] 结构式(XI)-(XIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0219] 结构式(XI)-(XIII)的变量的第六组值独立地如结构式(I)的第一组、第二组、第三组、第四组、第五组、第六组或第七组值中所定义的。

[0220] 在第五实施方案中, 本发明的化合物由结构式(XIV)或(XV)来表示:



[0221]



[0222] 或其药学上可接受的盐。如以下段落中定义了结构式 (XIV) 和 (XV) 的变量的第一组值和优选值:

[0223] R^1 是苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代, 该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V_o-OR^{30}$ 、 $-V_o-N(R^{31})_2$ 、 $-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_o-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V_o-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V_o-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。优选地, R^1 是苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、芳基、芳氧基、 $-OH$ 、C1-C6烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0224] Ar^1 是苯基基团, 该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、以及C1-C6卤烷基。

[0225] 每个 R^{30} 独立地是氢; 苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基; 或C1-C10烷基基团, 该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

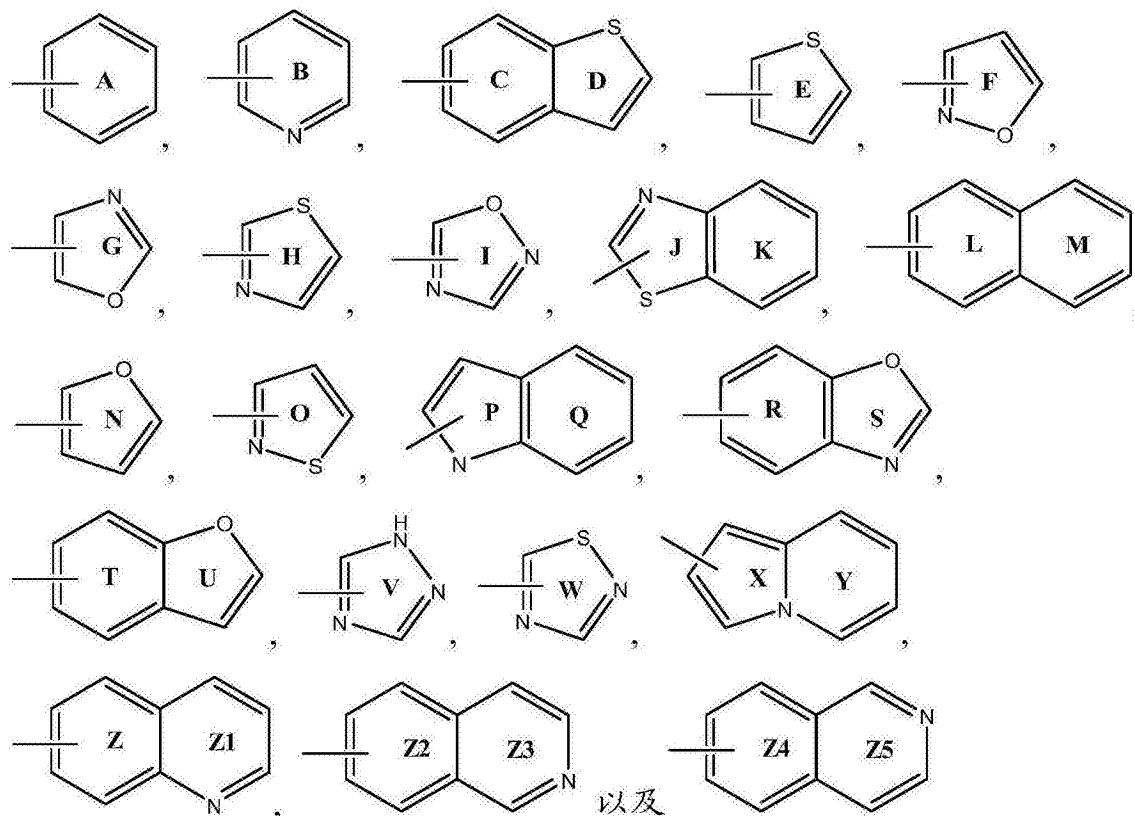
[0226] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} , 或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0227] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团, 该吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团任选用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C5烷基、C1-C5卤烷基、羟基、C1-C5烷氧基、硝基、氰基、C1-C5烷氧基羰基、C1-C5烷基羰基或C1-C5卤代烷氧基、氨基、C1-C5烷氨基和C1-C5二烷氨基。

[0228] k 是0、1、2、3、4、5或6。

[0229] R^8 是 $-H$, 或任选地取代的芳基或任选地取代的低级烷基基团。适合的取代基的实例如结构式 (I) 的第一组值所描述的。优选地, R^8 是选自下组, 该组的组成为:

[0230]



[0231] 环A-Z5的每一个都是任选地并且独立地取代的。适合用于 R^8 的取代基的实例 如

以上结构式(I)中的 R^4 的第一组值中所提供的。更优选地, R^8 是一个  基团。可替

代地, R^8 是一个用 Ar^3 取代的芳基基团,例如一个用 Ar^3 取代的苯基基团,其中 Ar^3 的值和优选值如以上结构式(I)中所描述。

[0232] 结构式(XIV)和(XV)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0233] 在以下段落中定义了结构式(XIV)和(XV)中变量的第二组值:

[0234] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个基团来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-V-OR^{30}$ 、 $-V-N(R^{31})_2$ 、 $-V-Ar^1$ 、 $-O-V-Ar^1$ 、 $-O-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-S-V-Ar^1$ 、 $-S-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})-V-Ar^1$ 、 $-N(R^{31})-V_1-N(R^{31})_2$ 、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p-S-$ 以及 $-[CH_2]_q-$ 。

[0235] Ar^1 是苯基基团,该苯基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0236] 每个 R^{30} 独立地是氢;苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤

烷基;或C1-C10烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。

[0237] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ,或 $-N(R^{31})_2$ 是任选地取代的非芳香族杂环基团。

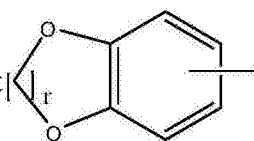
[0238] $-N(R^2R^3)$ 是一种未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团,优选一种未取代的吡咯烷基基团。

[0239] 用于 k 和 R^8 的值和优选值如以上结构式(XIV)和(XV)的第一组值中提供的。

[0240] 结构式(XIV)和(XV)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0241] 在以下段落中定义了结构式(XIV)和(XV)中变量的第三组值:

[0242] R^1 是苯基基团,该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的

的组成为: $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 以及 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。优选地, R^1 是 其中 r 是1、

2、3或4,优选1或2。

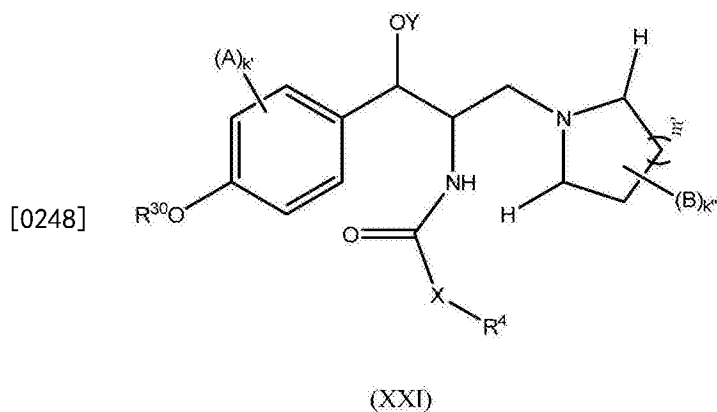
[0243] $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基。

[0244] 用于 k 和 R^8 的值和优选值各自独立地如以上结构式(XIV)和(XV)的第一组值中所提供的。

[0245] 结构式(XIV)和(XV)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式(I)的第一组值中所描述的。

[0246] 结构式(XIV)-(XV)中的变量的第四组值如结构式(I)的第一组、第二组、第三组、第四组、第五组、第六组或第七组值中所定义的。

[0247] 在第六实施方案中,本发明的化合物由结构式(XXI)来表示:



[0249] 或其药学上可接受的盐。如以下段落中定义了结构式(XXI)中的变量的第一组值和优选值:

[0250] A和B各自独立地是卤素、羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6卤代烷氧基。

[0251] k' 是0、1或2。

[0252] k'' 是0、1或2。优选地, k'' 是0或1。更优选地, k'' 是1。

[0253] m' 是0、1或2。优选地, m' 是1。

[0254] 结构式 (XXI) 中其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述的。

[0255] 在以下段落中提供了结构式 (XXI) 中变量的第二组值：

[0256] Y 是 -H、-C(O)R、-C(O)OR 或 -C(O)NRR'，优选 -H。

[0257] 用于 A、B、k'、k'' 和 m' 的值和优选值各自独立地如以上结构式 (XXI) 的第一组值中所描述的。

[0258] 结构式 (XXI) 中其余变量的值和优选值各自独立地如以上用于结构式 (I) 的第一组值中所描述的。

[0259] 在以下段落中提供了结构式 (XXI) 中变量的第三组值：

[0260] R³⁰ 独立地是氢；芳基基团，该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基以及 C1-C6 卤烷基；或 C1-C10 烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基以及 C1-C6 卤烷基。优选地，R³⁰ 独立地是氢；苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基以及 C1-C6 卤烷基；或 C1-C10 烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基以及 C1-C6 卤烷基。更优选地，R³⁰ 独立地是氢；或 C1-C10 烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6 烷氨基、C1-C6 二烷氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基以及 C1-C6 卤烷基。甚至更优选地，R³⁰ 独立地是氢；或一种 C1-C10 烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基以及羟基。

[0261] A、B、Y、k'、k'' 和 m' 的值和优选值各自独立地如以上结构式 (XXI) 的第二组值中所描述的。

[0262] 结构式 (XXI) 中其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述的。

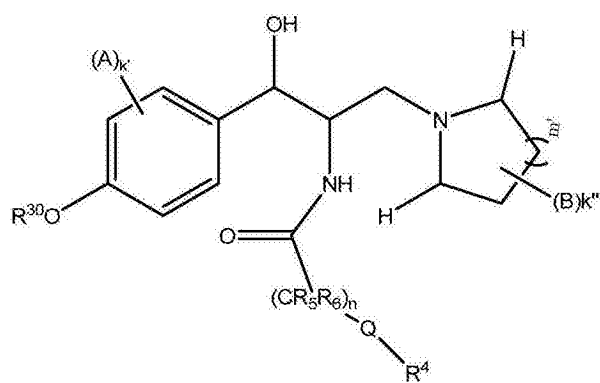
[0263] 在以下段落中提供了结构式 (XXI) 中变量的第四组值：

[0264] Y 是 -H。

[0265] R³⁰、A、B、k'、k'' 和 m' 的值和优选值各自独立地如以上结构式 (XXI) 的第三组值中所描述的。

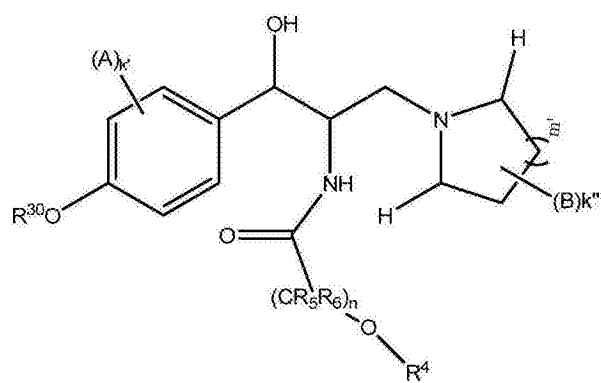
[0266] 结构式 (XXI) 中其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述的。

[0267] 在第七实施方案中，本发明的化合物由结构式 (XXII)、(XXIII)、(XXIV)、(XXV)、(XXVI)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXIX)、(XXX) 或 (XXXI) 来表示。

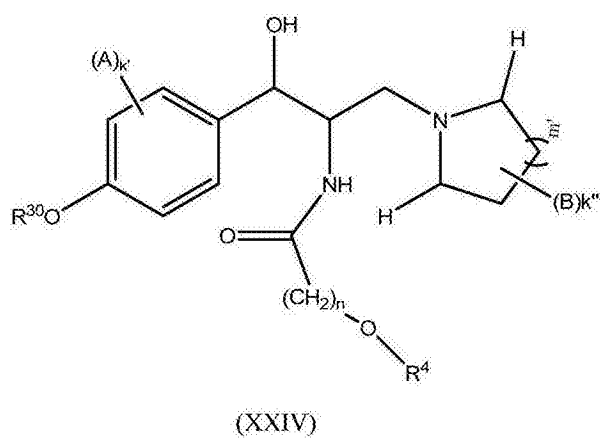


(XXII)

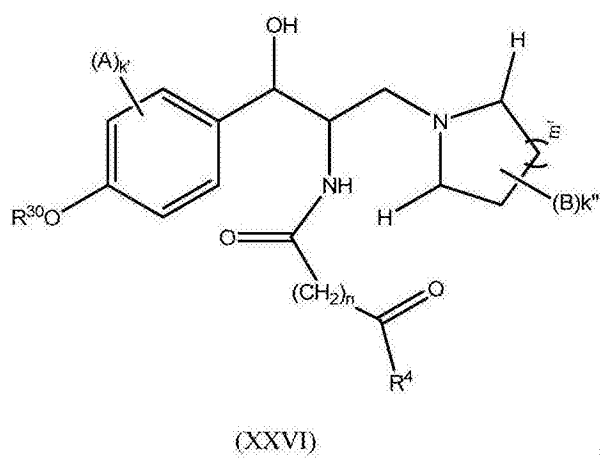
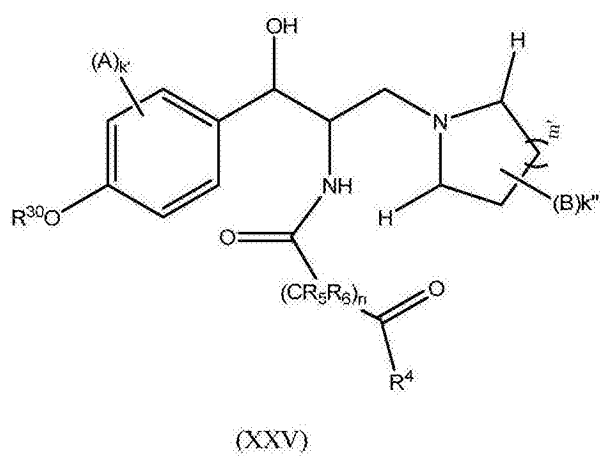
[0268]

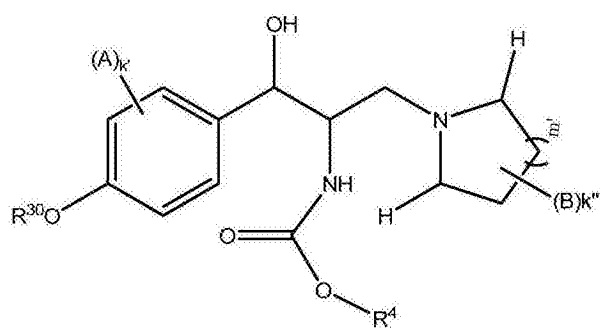


(XXIII)

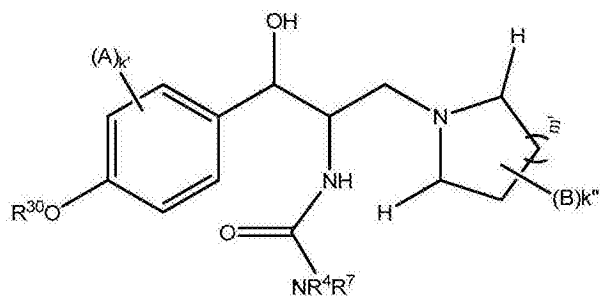


[0269]



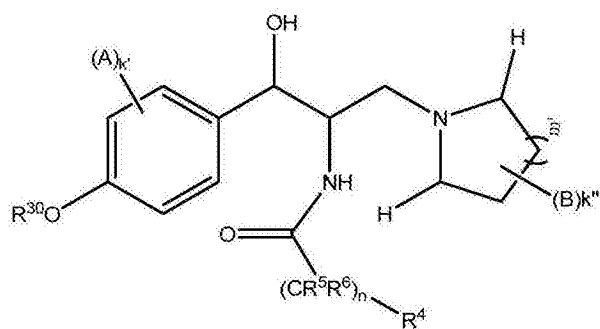


(XXVII)

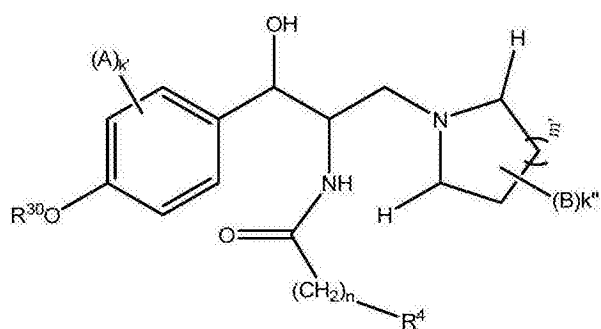


(XXVII)

[0270]

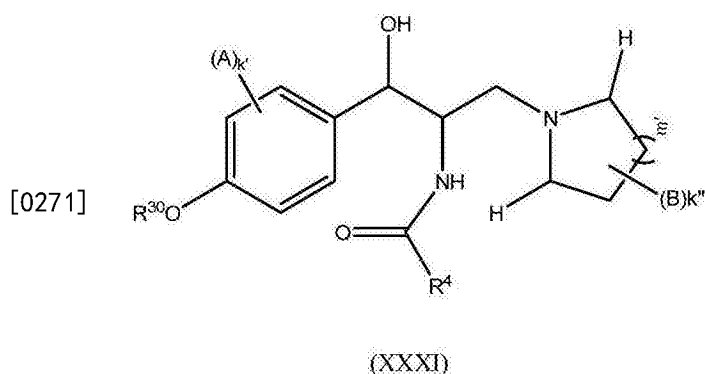


(XXIX)



(XXX)

，或



[0272] 或其药学上可接受的盐。如以下段落中定义了结构式 (XXII) – (XXXI) 中 变量的第一组值和优选值：

[0273] A和B各自独立地是卤素、羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6 烷氧基或C1-C6卤代烷氧基。

[0274] 每个 R^{30} 独立地是氢；苯基基团，该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基；或C1-C10烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地， R^{30} 独立地是氢；或C1-C10烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。更优选地， R^{30} 独立地是氢；或一种C1-C10烷基基团，该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代，该组的组成为：卤素、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基以及羟基。

[0275] 每个 k' 独立地是0、1或2。

[0276] 每个 k'' 独立地是0、1或2。

[0277] 每个 m' 独立地是0、1或2。优选地，每个 m' 是1。

[0278] 每个 n 独立地是1、2、3、4、5或6。优选地，在结构式 (XXV) 和 (XXVI) 中每个 n 独立地是1、2、3、或4，并且在结构式 (XXIII) 或 (XXIV) 中每个 n 独立地是2、3、4或5。

[0279] 结构式 (XXII) – (XXXI) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结 构式 (I) 的第一组值中所描述。

[0280] 在以下段落中提供了结构式 (XXII) – (XXXI) 中变量的第二组值：

[0281] 结构式 (XXII) – (XXVIII) 中每个 R^4 独立地是脂肪烃基团或芳基基团，该脂肪烃基团或芳基基团各自任选地用如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述的一个或多个取代基来取代。优选地，结构式 (XXII) – (XXVIII) 中每个 R^4 独立地是任选地取代的芳基或任选地取代的低级芳烷基基团。适合的取代基的 实例如结构式 (I) 的第一组值中所描述。

[0282] 结构式 (XXIX) – (XXXI) 中每个 R^4 独立地是芳基基团，该芳基基团任选 地用如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述的一个或多个取代基来取代。

[0283] 结构式 (XXII)、(XXIII)、(XV) 和 (XXIX) 中的 R^5 和 R^6 各自独立地是-H、-OH、卤素、C1-C6烷氧基基团或C1-C6烷基基团。

[0284] 对于结构式 (XXVIII), R^7 是 -H 或 C1-C6 烷基, 优选 -H。

[0285] A、B、 R^{30} 、 k' 、 k'' 、 m' 和 n 的值和优选值各自独立地如以上结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第一组值中所描述。优选地, 结构式 (XXV) 和 (XXVI) 中 每个 n 独立地是 1、2、3 或 4, 并且结构式 (XXIII) 或 (XXIV) 中每个 n 独立 地是 2、3、4 或 5。

[0286] 结构式 (XXII) - (XXXI) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结 构式 (I) 的第一组值中所描述。

[0287] 在以下段落中提供了结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第三组值:

[0288] 结构式 (XXII) - (XXVIII) 中每个 R^4 独立地是任选地取代的芳基或任选 地取代的低级芳烷基基团。适合的取代基的实例如对结构式 (I) 的第一组值中 所描述。结构式 (XXIX) - (XXXI) 中每个 R^4 独立地是芳基基团, 该芳基基团 任选地用如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述的一个或多个取代基来取代。

[0289] 结构式 (XXII)、(XXIII)、(XXV) 以及 (XXIX) 的 R^5 和 R^6 各自独立 地是 -H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0290] 对于结构式 (XXVIII), R^7 是 -H。

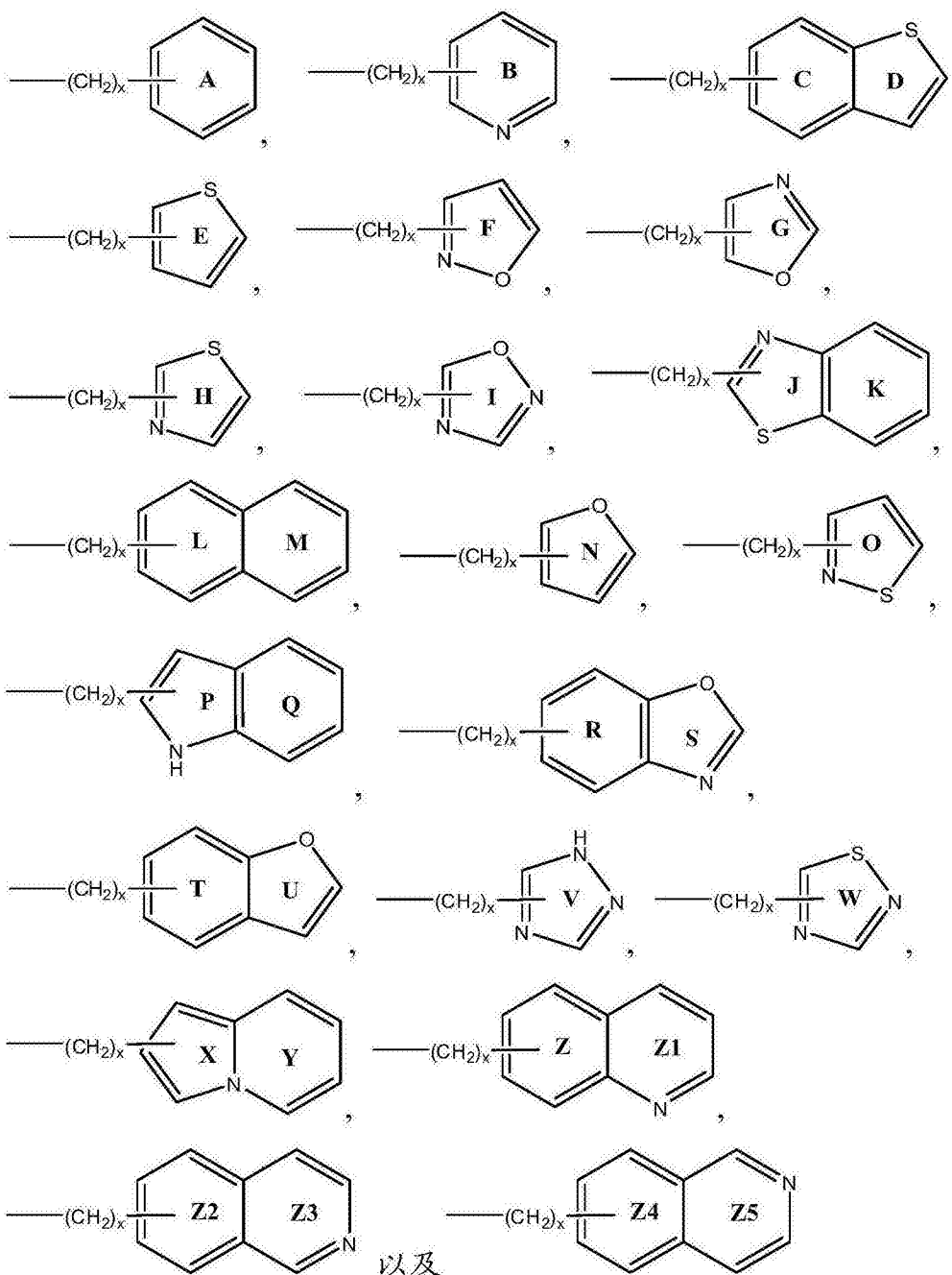
[0291] 结构式 (XXII) 中的 Q 是 -O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-NR⁷(CO)- 或 -C(O)NR⁷-。

[0292] A、B、 R^{30} 、 k' 、 k'' 、 m' 和 n 的值和优选值各自独立地如以上结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第一组值中所描述。优选地, 结构式 (XXV) 和 (XXVI) 中 每个 n 独立地是 1、2、3 或 4, 并且结构式 (XXIII) 或 (XXIV) 中每个 n 独立 地是 2、3、4 或 5。

[0293] 结构式 (XXII) - (XXXI) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结 构式 (I) 的第一组值中所描述。

[0294] 在以下段落中提供了结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第四组值:

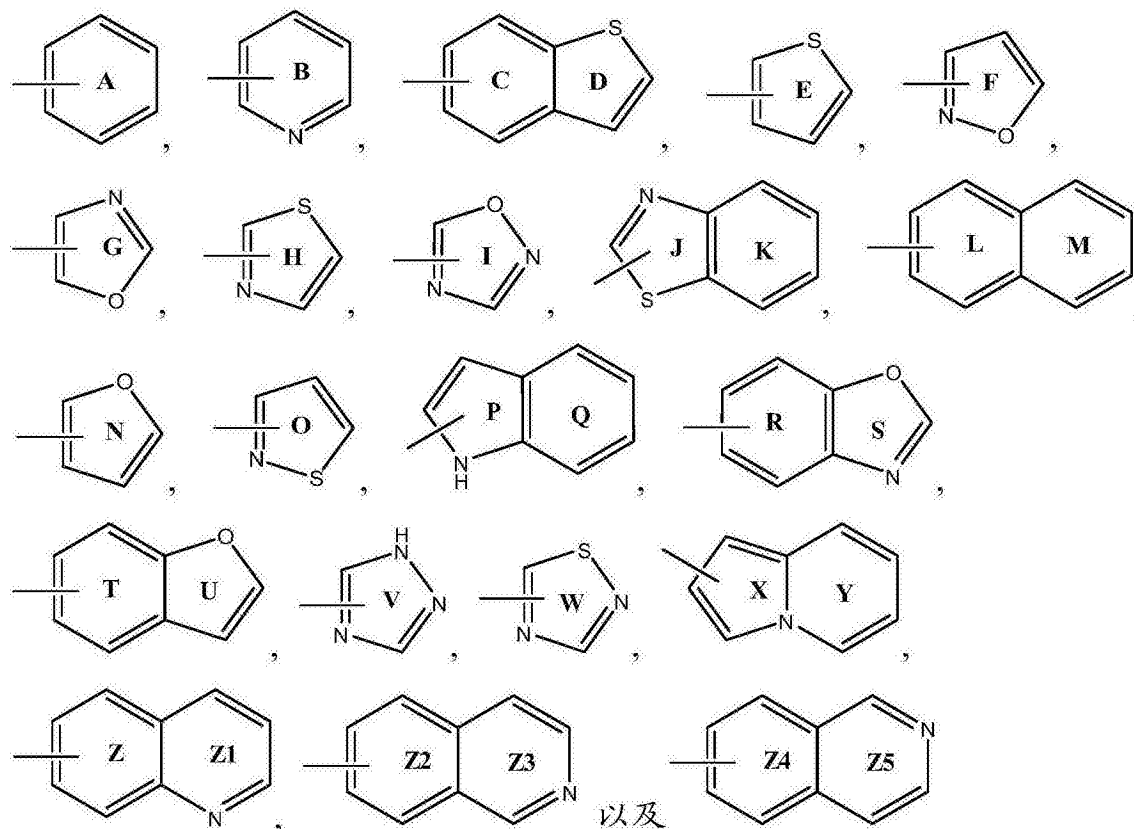
[0295] 结构式 (XXII) - (XXVIII) 中每个 R^4 独立地选自下组, 该组的组成为:



[0297] 其中每个x独立地是0或1,并且环A-Z5中每一个都是任选地并且独立地取代的。

[0298] 结构式 (XXIX) - (XXXI) 中每个R⁴是独立地选自下组的,该组的组成为:

[0299]



[0300] 其中,环A-Z5的每一个都是任选地并且独立地取代的。优选地,结构式 (XXII) - (XXXI) 中每个 R^4 独立地是单环的。

[0301] 适用于环A-Z5的取代基的实例如结构式 (I) 的第一组值中所描述。

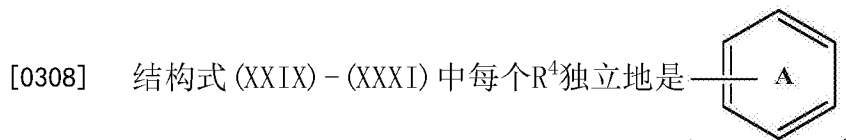
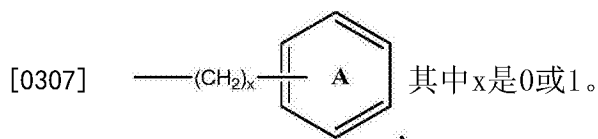
[0302] 优选地,在结构式 (XXIX) - (XXXI) 中,环A-Z5的每一个都任选地并且 独立地用选自 Ar^3 和 Ar^3-Ar^3 的一个或多个取代基来取代,其中 Ar^3 的值和优选 值如以上结构式 (I) 的第一组值所描述。优选地, Ar^3 是芳基基团,该芳基基 团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为: 卤素、C1-C10烷基、C1-C10卤烷基、羟基、C1-C10烷氧基、硝基、氰基、C1-C10烷氧基羰基、C1-C10烷基羰基、C1-C10卤代烷氧基、氨基、C1-C10 烷氨基以及C1-C10二烷氨基。更优选地, Ar^3 是芳基基团,该芳基基团的每 一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、 C1-C4烷基、C1-C4卤烷基、羟基、C1-C4烷氧基、硝基、氰基、C1-C4烷氧 基羰基、C1-C4烷基羰基、C1-C4卤代烷氧基、氨基、C1-C4烷氨基以及C1-C4 二烷氨基。

[0303] R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{30} 、Q、 k' 、 k'' 、 m' 以及n的值和优选值各自独立地如以上 结构式 (XXII) - (XXXII) 中变量的第三组值中所描述。优选地,结构式 (XXV) 和 (XXVI) 中每个n独立地是1、 2、3或4,并且结构式 (XXIII) 或 (XXIV) 中每个n独立地是2、3、4或5。

[0304] 结构式 (XXII) - (XXXI) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结 构式 (I) 的第一组值中所描述。

[0305] 在以下段落中提供了结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第五组值:

[0306] 结构式 (XXII) - (XXVIII) 中每个 R^4 独立地是:



[0309] 每个环A是任选地取代的。适合用于环A的取代基的实例如结构式(I)的第一组值中所描述。优选地,R⁴是任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代的,该组的组成为:卤素、氰基、氨基、硝基、Ar³、C1-C6烷基、C1-C6 卤烷基、C1-C6烷氧基、羟基以及C1-C6卤代烷氧基。

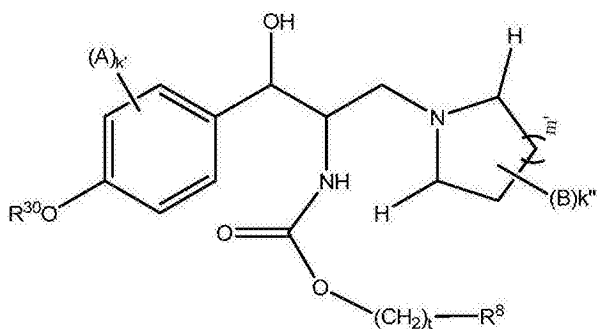
[0310] Ar³是芳基基团,该芳基基团的每一个都任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C4烷基、C1-C4卤烷基、羟基、C1-C4 烷氧基、硝基、氰基、C1-C4烷氧基羰基、C1-C4烷基羰基、C1-C4卤代烷氧基、氨基、C1-C4烷氨基以及C1-C4二烷氨基。

[0311] A、B、R⁵、R⁶、R⁷、R³⁰、Q、k'、k''、m'以及n的值和优选值各自独立地如以上结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第四组值中所描述。

[0312] 结构式 (XXII) - (XXXI) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上结构式 (I) 的第一组值中所描述。

[0313] 结构式 (XXII) - (XXXI) 中除了A、B、k'、k''以及m'之外的变量的第六组值是如结构式 (I) 的变量的第一组、第二组、第三组、第四组、第五组、第六组或第七组的值所定义的,并且A、B、k'、k''以及m'的值和优选值各自独立地如结构式 (XXII) - (XXXI) 中变量的第一组值中所描述。

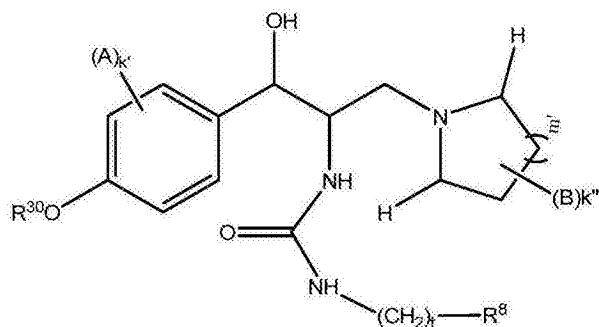
[0314] 在第八实施方案中,本发明的化合物由结构式 (XXXII) 或 (XXXIII) 来表示:



(XXXII)

, 或

[0315]



(XXXIII)

[0316] 或其药学上可接受的盐。如以下段落中定义了结构式 (XXXII) - (XXXIII) 中变量的第一组值和优选值:

[0317] A和B各自独立地是卤素、羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6 烷氧基或C1-C6卤代烷氧基。

[0318] 每个 R^{30} 独立地是氢; 苯基基团, 该苯基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C6烷基、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基; 或C1-C10烷基基团, 该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。优选地, R^{30} 独立地是氢; 或C1-C10烷基基团, 该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、氨基、C1-C6烷氨基、C1-C6二烷氨基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基以及C1-C6卤烷基。更优选地, R^{30} 独立地是氢; 或一种C1-C10烷基基团, 该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基以及羟基。

[0319] 每个 k' 独立地是0、1或2。

[0320] 每个 k'' 独立地是0、1或2。

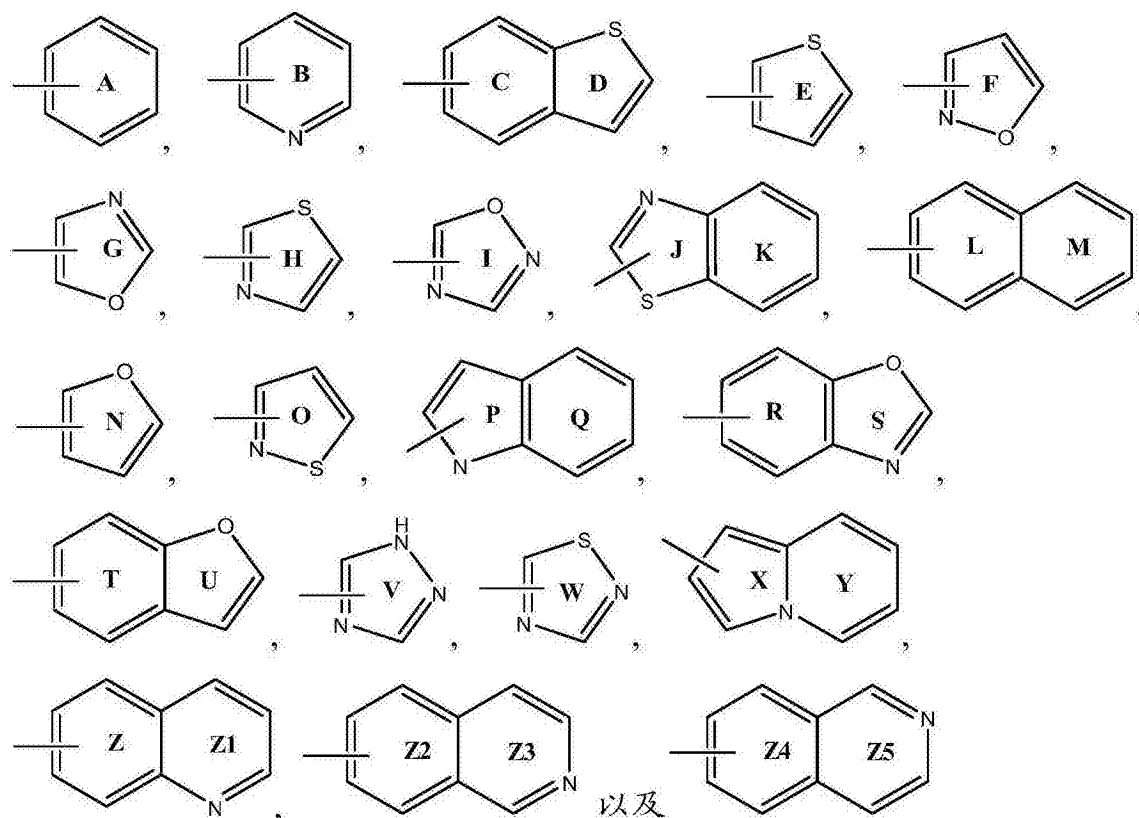
[0321] 每个 m' 独立地是0、1或2。

[0322] 每个 q 独立地是0、1、2、3、4、5或6。

[0323] 每个 R^8 独立地是-H, 或任选地取代的芳基或任选地取代的低级烷基基团。适合的取代基的实例如用于结构式 (I) 的第一组值所描述。优选地, 每个 R^8 是独立地选自下组, 该

组的组成为:

[0324]



[0325] 环A-Z5的每一个都是任选地并且独立地取代的。适合用于 R^8 的取代基的实例 如

以上结构式(I)中的 R^4 的第一组值中所提供。更优选地,每个 R^8 独立地是一个  基

团。可替代地,每个 R^8 独立地是一个用 Ar^3 取代的芳基基团,例如一个 用 Ar^3 取代的苯基基团,其中 Ar^3 的值和优选值如以上结构式(I)中所描述。

[0326] 结构式(XXXII)-(XXXIII)的其余变量的值和优选值各自独立地如以上 结构式(I)的第一组值中所描述。

[0327] 在一个优选的实施方案中,结构式(XXI)-(XXXIII)中每个 k' 独立地是0 或1。优选地,当 k' 是1时,每个A独立地位于该苯环的间位处。

[0328] 在另一个优选的实施方案中,结构式(XXI)-(XXXIII)中每个 k'' 独立地 是0或1,更优选1。

[0329] 在又一个优选的实施方案中,结构式(XXI)-(XXXIII)中每个 m' 独立地 是1。

[0330] 在又一个优选的实施方案中,结构式(XXI)-(XXXIII)中每个 k' 独立地 是0或1;并且结构式(XXI)-(XXXIII)中每个 k'' 独立地是0或1,更优选1。

[0331] 在又一个优选的实施方案中,在结构式(XXI)-(XXXIII)中:

[0332] 每个 R^{30} 独立地是氢;或C1-C6烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组 的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、C1-C3烷氨基、C1-C3 二烷氨基、C1-C3烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C3卤代烷氧基、C1-C3烷 氧基羰基以及C1-C3烷基羰基;

[0333] 结构式 (XXI) - (XXXIV) 中每个 k' 独立地是 0 或 1。优选地, 当 k' 是 1 时, 每个 A 独立地位于该苯环的间位处; 并且

[0334] 结构式 (XXI) - (XXXIV) 中每个 k'' 独立地是 0 或 1, 优选 1。

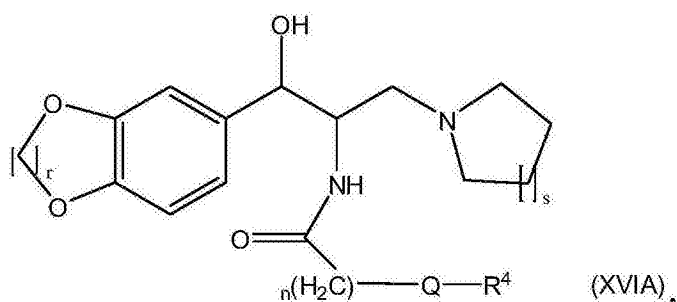
[0335] 在又一个优选的实施方案中, 在结构式 (XXI) - (XXXIII) 中:

[0336] 每个 $-OR^{30}$ 独立地是 $-OH$; 或 $-O-C1-C6$ 烷基, 该烷基任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代, 该组的组成为: 卤素、 $C1-C3$ 烷氧基、羟基 以及 $C1-C3$ 卤代烷氧基;

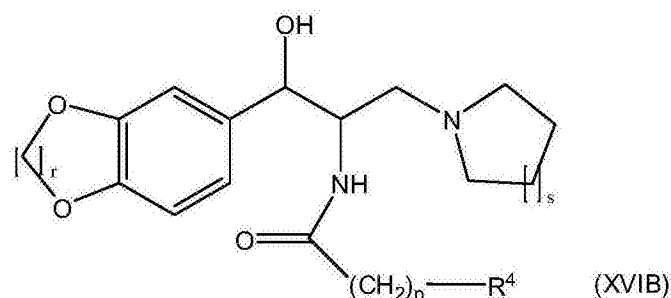
[0337] 结构式 (XXI) - (XXXIII) 中每个 k' 独立地是 0 或 1。优选地, 当 k' 是 1 时, 每个 A 独立地位于该苯环的间位处; 并且

[0338] 结构式 (XXI) - (XXXIII) 中每个 k'' 独立地是 0 或 1, 优选 1。

[0339] 在一个更优选的实施方案中, 本发明的化合物由结构式 (XVIA) 或 (XVIB) 来表示:

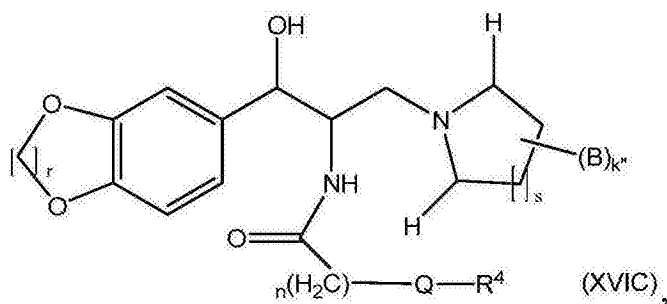


[0340]

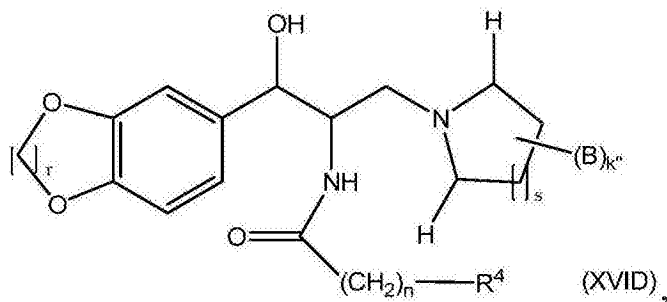


[0341] 或其药学上可接受的盐, 其中: Q 是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-NH-$, 具体地, $-O-$ 或 $-C(O)-$; r 和 s 各自独立地是 1、2、3 或 4; 每个 n 独立地是 1、2、3、4、5 或 6; 并且 R^4 具有如上结构式 (I) 的第一组值中所提供的值以及优选值。

[0342] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明的化合物由结构式 (XVIC) 或 (XVID) 来表示:



[0343]



[0344] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0345] Q是-O-、-C(O)-或-NH,具体地,-O-或-C(O)-;

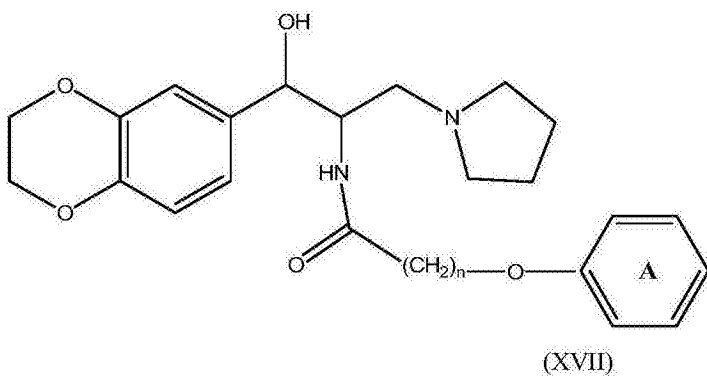
[0346] r和s各自独立地是1、2、3或4;

[0347] 每个n独立地是1、2、3、4、5或6;

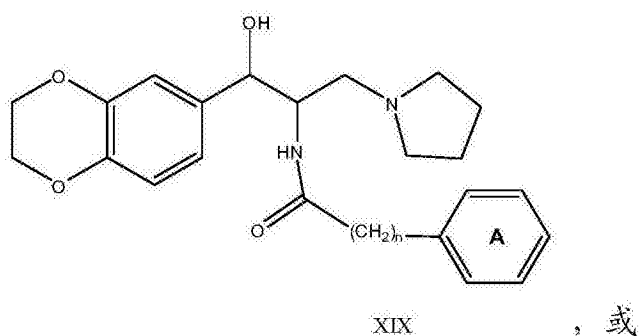
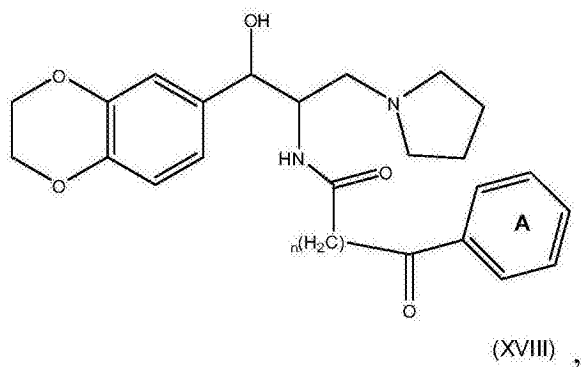
[0348] R⁴具有以上结构式(I)的第一组值中所提供的值以及优选值;并且

[0349] B是卤素、羟基、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6卤代烷氧基。优选地,B是卤素、羟基、C1-C5烷氧基或C1-C5卤代烷氧基。

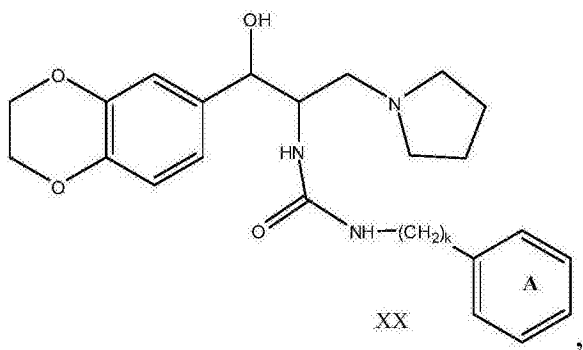
[0350] 在另一个更优选的实施方案中,本发明的化合物由结构式(XVII)、(XVIII)、(XIX)或(XX)来表示:



[0351]

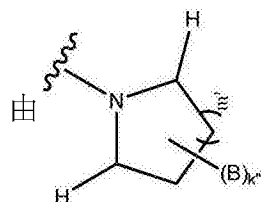


[0352]



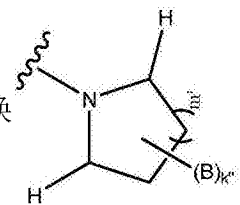
[0353] 或其药学上可接受的盐,其中苯环A是任选地取代的;每个n是1、2、3、4、5、或6;并且k是0、1或2。苯环A的适合的取代基的值以及优选值 如以上结构式(I)的第一组值中所描述。

[0354] 在以上对于结构式(XXI) - (XXXIII) 以及 (XVIC) - (XVID) 所描述所有 实施方案中,



由 表示的杂环可以用一个桥联的杂二环来替换,该 桥联的杂二环包括5-12个环碳原子以及1或2个氮原子。本发明还包括由结 构式 (XXI) - (XXXIII) 以及 (XVIC) -

(XVID) 所表示的化合物,这些结构式 具有用一个桥联的杂二环来替换

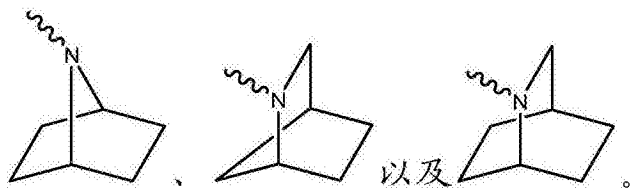


该

桥联的杂二环包括5-12个 环碳原子以及1或2个氮原子。关于结构式 (XXI) - (XXXIII) 以及 (XVIC) - (XVID),在结构式 (XXI) - (XXXIII) 以及 (XVIC) - (XVID) 中除了B、k'和 m'之外的变量的值(包括优选值)如上定义。

[0355] 类似地,在以上对于结构式 (I) - (XX) 所描述的所有实施方案中,由 $-NR^2R^3$ 表示的非芳香族杂环可以是一个桥联的杂二环,该桥联的杂二环包括 5-12个环碳原子以及1或2个氮原子。

[0356] 包括5-12个环碳原子以及1或2个氮原子的桥联的杂二环的实例包括



该桥联的杂二环碳原子可以任选地用 选自

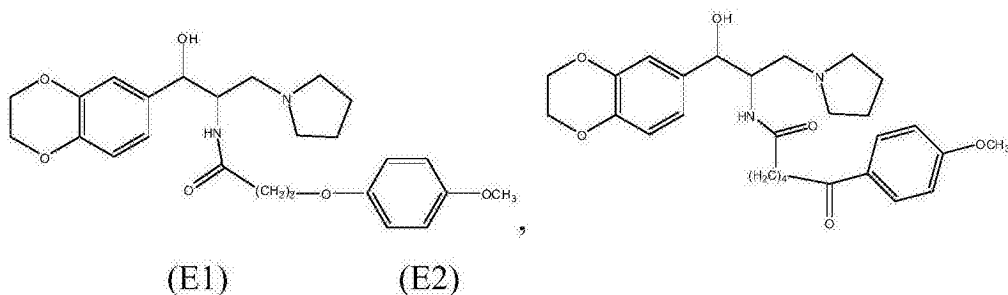
下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-O (C1-C6烷基)、-S (C1-C6烷基)、-O (C1-C6卤烷基)、-S (C1-C6卤烷基)、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、氨基、C1-C6烷氨基以及C1-C6二烷氨基。可替代地,该桥联的杂二环碳原子可以任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、-OH、-O (C1-C6烷基) 以及-O (C1-C6卤烷基)。该 桥联的杂二环氮原子可以任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组 的组成为:C1-C6烷基以及苯基,其中该烷基任选地用选自下组的取代基来取代,该组的组成为:卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-O (C1-C6烷基)、-S (C1-C6 烷基)、-O (C1-C6卤烷基)、-S (C1-C6卤烷基)、苯基、氨基、C1-C6烷氨基以 及C1-C6二烷氨基,并且该苯基任选地用选自下组的取代基来取代,该组的 组成为:卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-O (C1-C6烷基)、-S (C1-C6 烷基)、-O (C1-C6卤烷基)、-S (C1-C6卤烷基)、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、氨基、C1-C6烷氨基以及C1-C6二烷氨基。可替代地,桥联的杂二环氮原子可以任选 地用C1-C6烷基来取代,该C1-C6烷基任选地用卤素、-OH、-O (C1-C6烷基) 以及-O (C1-C6卤烷基) 来取代。

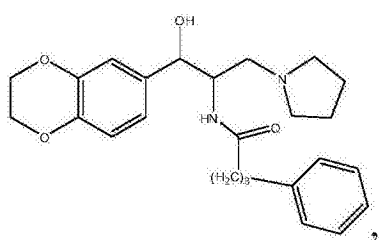
[0357] 在另一个实施方案中,本发明的化合物由选自结构式 (I) - (VIII) 以及 (XI) - (XV) 的结构式来表示,其中除了用于取代基 R^1 的 R^{30} 、 R^{31} 以及 R^{32} 之 外这些结构式中变量的值(包括优选值)是独立地如以上结构式 (I) - (VIII) 以 及 (XI) - (XV) 所述的每个实施方案中所定义的。在这个实施方案中,每个 R^{30} 独立地是:i) 氢;ii) 芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个 取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧 基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基以及卤烷基;或 iii) 烷基基

团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、苯基、苯氨基、二苯氨基、芳氧基、苯甲酰基、苯氧基羰基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、烷氧基羰基以及烷基羰基。每个 R^{31} 独立地是 R^{30} 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-SO_2R^{30}$ 或 $-C(O)R^{30}$;或 $-N(R^{31})_2$ 作为整体是任选地取代的非芳香族杂环基团。每个 R^{32} 独立地是:i)芳基基团,该芳基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、以及烷基羰基以及卤烷基;或ii)烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、苯基、苯氨基、二苯氨基、芳氧基、苯甲酰基、苯氧基羰基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、烷氧基羰基以及烷基羰基。用于由 R^{30} 和 R^{32} 表示的烷基基团的取代基的苯基、苯氨基、二苯氨基、芳氧基、苯甲酰基、苯氧基羰基中的每一个都独立地并且任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C1-C5烷基、C1-C5卤烷基、C1-C5烷氧基、C1-C5卤代烷氧基、C1-C5烷氨基、C1-C5二烷氨基、(C1-C5烷氧基)羰基以及(C1-C5烷基)羰基。用于由 R^{30} 和 R^{32} 表示的烷基基团的取代基的烷氨基、二烷氨基、烷氧基、烷氧基羰基以及烷基羰基中的每一个都独立地并且任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、苯基、C1-C5烷氧基、C1-C5卤代烷氧基、苯氨基、C1-C5烷氨基、C1-C5二烷氨基、二苯氨基、(C1-C5烷氧基)羰基、(C1-C5烷基)羰基、苯甲酰基以及苯氧基羰基。

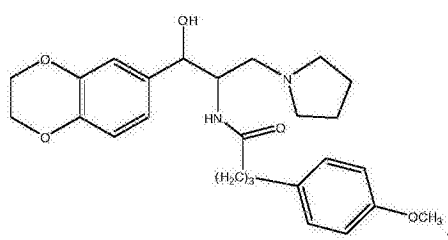
[0358] 本发明的化合物的具体实例显示如下:

[0359]

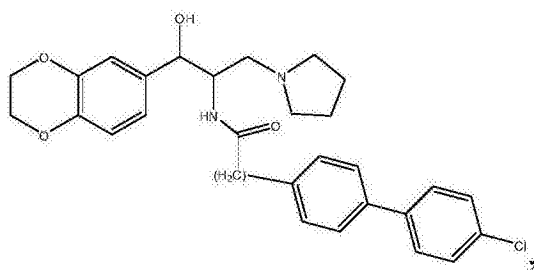




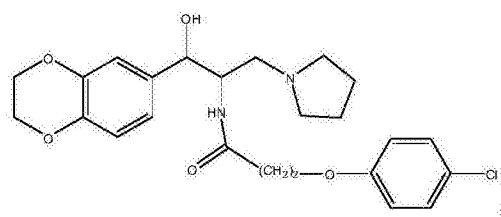
(E3)



(E4)

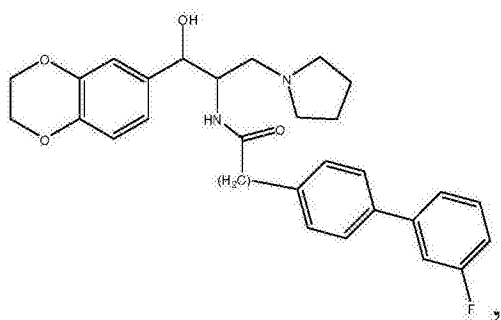


(E5)

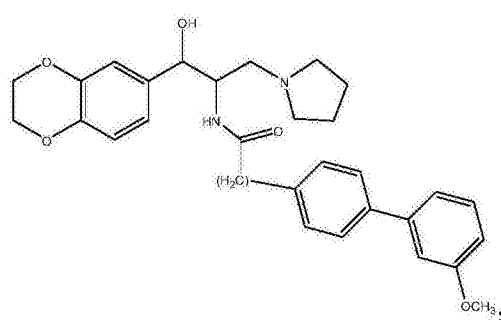


(E6)

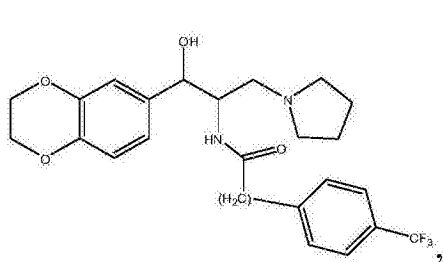
[0360]



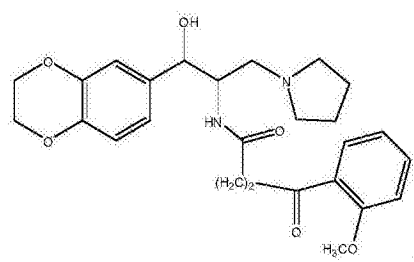
(E7)



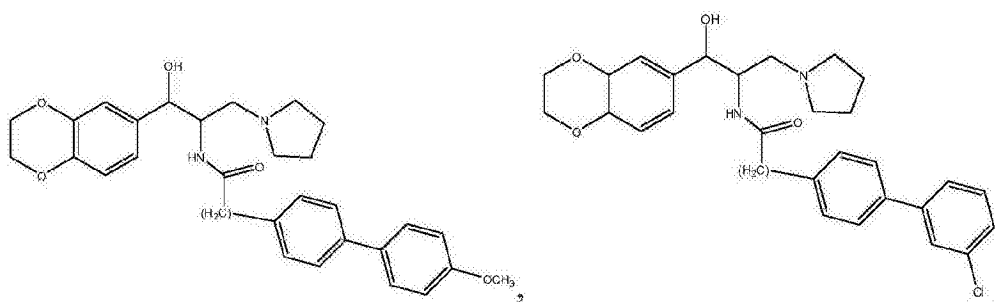
(E8)



(E9)

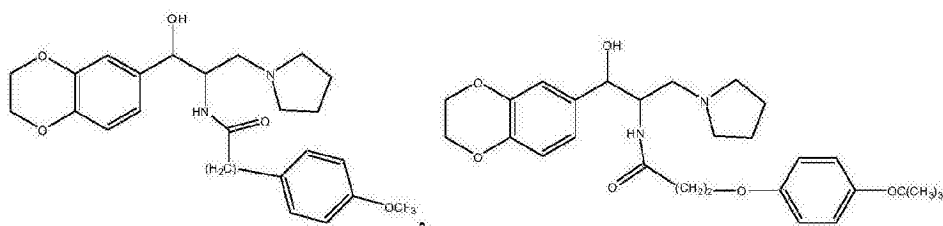


E(10)



E(11)

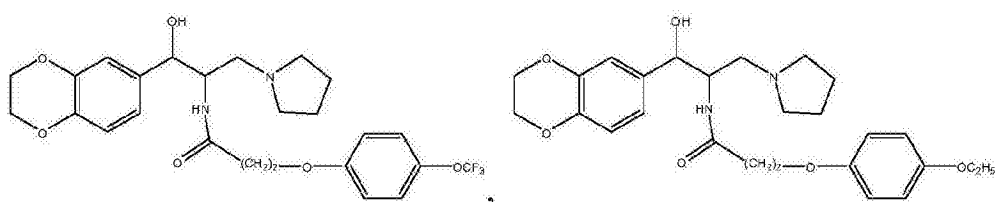
E(12)



(E13)

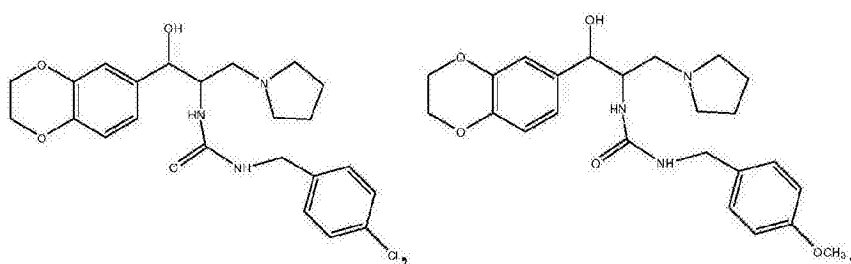
E(14)

[0361]



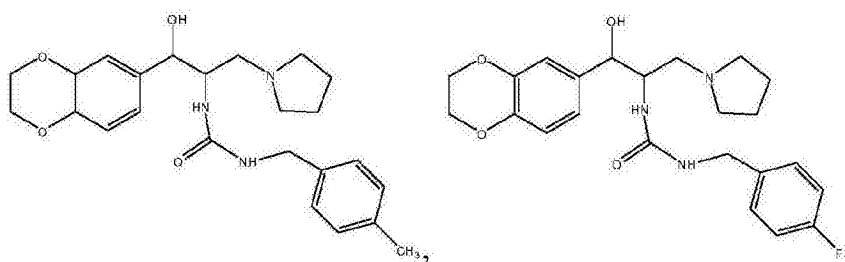
(E15)

E(16)

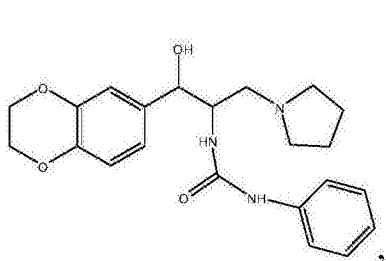


E(17)

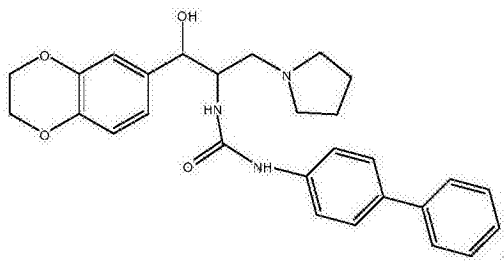
E(18)



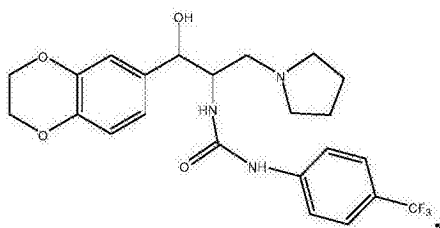
E(19)



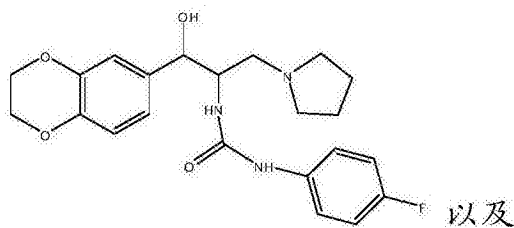
E(20)



E(21)



E(22)

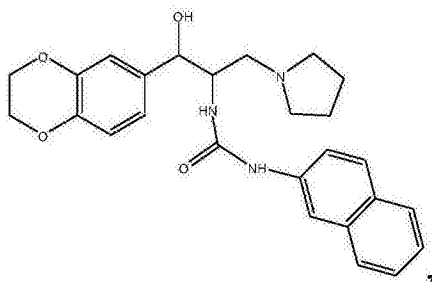


[0362]

E(23)

E(24)

以及



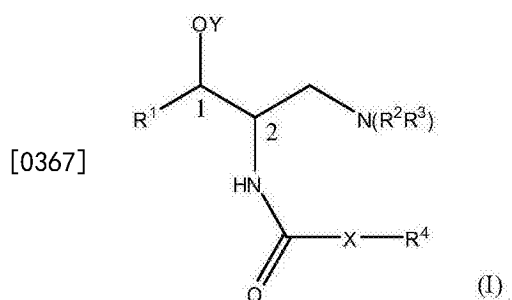
E(25)

[0363] 以及它们的药学上可接受的盐。

[0364] 本发明的化合物的其他具体实例包括表1和2中所示的化合物,以及下 面实例中举例说明的那些、它们的立体异构体、以及它们的药学上可接受的盐。

[0365] 还包括的是在此所披露的这些化合物的溶剂化物、水合物或多晶型物。因此,应当理解的是当在此通过名字和结构提及任何化合物时,在此包括其溶 剂化物、水合物以及多晶型物。

[0366] 本发明的化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键,并且因此可以 作为立体异构体而存在,例如双键异构体(即,几何异构体)、对映异构体、或非对映异构体。当描述并且命名本发明的化合物而没有指出该立体化学时,应当理解的是包括两种立体异构纯的形式(例如,几何异构体纯、对映异构体 纯、或非对映异构体纯)以及立体异构的混合物。例如,由下面结构式(I)所 表示的化合物具有手性中心1和2。因此,由结构式(I)所描述的本发明的化 合物包括(1R,2R)、(1R,2S)、(1S,2R)以及(1S,2S)立体异构体及其混合物。



[0368] 如在此使用的,外消旋混合物是指约50%的一种对映异构体与该分子中 相对于所有手性中心约50%的相应的对映异构体。本发明包括所有对映异构体 纯的、对映异构体富集的、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的本发明的 化合物,及其外消旋的混合物。

[0369] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物是(1R,2R)立体异构体。

[0370] 可以通过已知的方法将对映异构体的和非对映异构体的混合物溶于它们 的组分对映异构体或立体异构体中,例如手性相气相色谱法、手性相高效液相 色谱法、以手性盐复合物的形式结晶该化合物,或在手性溶剂中结晶该化合物。对映异构体和非对映异构体 还可以通过熟知的不对称合成方法从非对映异构 体地或对映异构体地纯的中间体、试剂、以及催化剂得到。

[0371] 包括在本发明中的的是在此披露的化合物的药学上可接受的盐。所披露的 化合物具有碱性胺基基团并且因此可以与药学上可接受的一种或多种酸形成 药学上可接受的盐。本发明的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐包括无 机酸盐(例如,盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、以及硫酸)以及有机酸 盐(例如,乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇 酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对-甲 基苯磺酸、以及酒石酸)。具有酸性基团(例如羧酸)的本发明的化合物可以 与药学上可接受的一种或多种碱形成药学上可接受的盐。适合的药学上可接受 的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(例如,钠盐和钾盐)以及碱土金属盐(例如, 镁盐和钙盐)。具有季铵基团的化合物还包括抗衡阴离子,例如氯化物、溴化 物、碘化物、乙酸盐、高氯酸盐、等。这类盐的其他实例包括盐酸盐、氢溴化 物、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或它们的混合物包括外消旋混合 物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及与氨基酸(例如谷氨酸)形成的盐。

[0372] 当通过结构来命名或描述所披露的化合物立体化学时,所命名的或描述 的立体异构体是相对于其他的立体异构体按重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯 的。当单一的对映异构体被命名或描述时,所描述或命名的对 映异构体是按重量计至少 60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯的。按 重量计的百分比光学纯度是对映异构 体的重量对于该对映异构体的重量加上 其光学异构体的重量的比率。

[0373] 如在此使用的,术语”可水解的基团”对应地是指一种酰胺、酯、氨基甲酸 酯、碳酸酯、酰胺、或磷酸酯类似物,该酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰 胺、或磷酸酯类似物或者1) 不破坏该化合物的生物活性并且在体内为该化合 物提供有利的特性,例如改进的水溶性、改进的血液中的循环半寿期(例如, 由于药物前体的代谢减少)、改进的吸收、改进的作用的持续时间、或改进的 作用的起始;亦或2) 本身是无生物活性的,但被转化为一种生物活 性化合物。可水解的酰胺的实例包括但不限于低级烷基酰胺、 α -氨基酰胺、烷氧基酰胺、

以及烷氨基烷基羰基酰胺。可生物水解的酯类的实例包括但不限于低级烷基酯类、烷氧羰基酯类、烷基酰氨基烷基酯类、以及胆碱酯类。可生物水解的氨基甲酸酯类的实例包括但不限于低级烷基胺类、取代的乙二胺类、氨基酸类、羟烷基胺类、杂环的以及杂芳香族的胺类、以及聚醚胺类。

[0374]

[0375] “脂肪烃基团”是非芳香的,仅由碳和氢组成,并且可以任选地包括一个或多个不饱和的单元,例如双键和/或三键。脂肪烃基团可以是直链的、支链的或环的。当是直链的或支链的时,脂肪烃基团典型地含有约一个至约二十个之间的碳原子,典型地约一个至约十个之间的碳原子,更典型地约一个至约六个之间的碳原子。当是环的时,脂肪烃基团典型地含有约三至约十个之间的碳原子,更典型地约三至约七个之间的碳原子。“取代的脂肪烃基团”是在任何一个或多个“可取代的碳原子”处进行取代的。脂肪烃基团中的“可取代的碳原子”是脂肪烃基团中的碳原子,该碳原子结合到一个或多个氢原子上。一个或多个氢原子可以任选地用一种适合的取代基来替换。“卤代脂肪烃基团”是用一个或多个卤素原子取代的如上定义的脂肪烃基团。在脂肪烃基团的可取代的碳原子上的适合的取代基与用于烷基基团的那些相同。

[0376] 独自地或作为较大部分(例如,“烷氧基”、“卤烷基”、“芳烷基”、“烷基胺”、“环烷基”、“二烷基胺”、“烷氨基”、“二烷氨基”、“烷基羰基”、“烷氧基羰基”及类似物)的一部分来使用的术语“烷基”包括如在此使用的,是指饱和的直链的、环的或支链的脂肪烃基团。如在此使用的,C1-C6烷基基团是指“低级烷基”。类似地,术语“低级烷氧基”、“低级卤烷基”、“低级芳烷基”、“低级烷基胺”、“低级环烷基烷基”、“低级二烷基胺”、“低级烷氨基”、“低级二烷氨基”、“低级烷基羰基”、“低级烷氧基羰基”包括含有一至六个碳原子的直链的和支链的饱和的链。

[0377] 术语“烷氧基”是指-O-烷基;“羟烷基”是指用羟基取代的烷基;“芳烷基”是指用芳基取代的烷基;“烷氧基烷基”是指用烷氧基取代的烷基;“烷基胺”是指用烷基取代的胺;“环烷基烷基”是指用环烷基取代的烷基;“二烷基胺”是指用两个烷基基团取代的胺;“烷基羰基”是指-C(O)-R*,其中R*是烷基;“烷氧基羰基”是指-C(O)-OR*,其中R*是烷基;并且其中烷基是如上定义的。

[0378] 在此贯穿全文术语“胺”和“氨基”是可互换地使用的并且是指-NH₂、-NHR或-NR₂,其中R是烷基。

[0379] “环烷基”是指饱和的碳环,具有三至八个碳。

[0380] 术语“卤烷基”和“卤代烷氧基”是指按照可能的情况用一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。优选地,在卤烷基或卤代烷氧基中的卤素是F。

[0381] 术语“酰基基团”是指-C(O)R,其中R是任选地取代的烷基基团或芳基基团(例如,任选地取代的苯基)。任选地R是未取代的烷基基团或苯基。

[0382] “亚烷基基团”是由-[CH₂]_z-来表示的,其中z是一个正整数,优选从一至八,更优选从一至四。

[0383] 如在此使用的,术语“链烯基”是指直链的或支链的烃基团,该烃基团包含碳原子之间的一个或多个双键。适合的链烯基基团包括,例如正丁烯基、环辛烯基、等。链烯基基

团可以是取代的。

[0384] 独自地或作为较大部分(如在“芳烷基”、“芳烷氧基”、或“芳氧基烷基”中)的一部分来使用的术语“芳基基团”包括碳环的芳环以及杂芳环。术语“芳香族的基团”可以与术语“芳基”、“芳环”、“芳族环”、“芳基基团”和“芳香基团”可互换地使用。芳香族基团典型地具有六至十四个环原子。“取代的芳基基团”是在任何一个或多个可取代的碳原子处进行取代的。

[0385] 碳环的芳环仅具有碳环原子(典型地六至十四个)并且包括单环的芳环,例如苯基以及其中两个或多个碳环的芳环彼此稠合而成的稠合的多环芳环系统。实例包括1-萘基、2-萘基、1-蒽基(1-anthracyl)。

[0386] 术语“杂芳基”、“杂芳香族的”、“杂芳基环”、“杂芳基基团”以及“杂芳香族基团”单独地或作为较大部分(如在“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中)的一部分使用,是指具有五至十四个选自碳以及至少至少一个(典型地1-4,更典型地1或2)杂原子(例如,氧、氮或硫)的环原子的芳香族环基团。它们包括单环以及多环,其中单环杂芳香族环稠合到一个或多个其他的碳环芳香族环或杂芳香族环上。单环杂芳基基团的实例包括呋喃基(例如,2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(例如,N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、异噁唑基(例如,3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噁二唑基(例如,2-噁二唑基、5-噁二唑基)、噁唑基(例如,2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡唑基(例如,3-吡唑基、4-吡唑基)、吡咯基(例如,1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基(例如,3-哒嗪基)、噻唑基(例如,2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、三唑基(例如,2-三唑基、5-三唑基)、四唑基(例如,4-四唑基)以及噻吩基(例如,2-噻吩基、3-噻吩基)。单环的六元含氮杂芳基基团的实例包括嘧啶基、吡啶基以及哒嗪基。多环的芳香族杂芳基基团的实例包括呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吡啶基、或苯并异噁唑基。

[0387] 术语“非芳香族杂环基团”,单独地或作为较大部分(如在“非芳香族杂环烷基基团”中)的一部分使用,是指典型地具有其中一个或多个环碳(优选地一个或两个)各自被一个杂原子(例如,N、O、或S)所替换的五至十二元(优选五至七元)的非芳香族环系统。非芳香族的杂环基团可以是单环的或稠合的二环的。“含氮的非芳香族杂环基团”是一个具有至少一个氮环原子的非芳香族杂环基团。

[0388] 非芳香族杂环基团的实例包括(四氢呋喃基(例如,2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基)、[1,3]-二氧戊环基(dioxalanyl)、[1,3]-二硫戊环基、[1,3]-二噁烷基、四氢噻吩基(例如,2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基)、氮杂环丁烷基(例如,N-氮杂环丁烷基、1-氮杂环丁烷基、2-氮杂环丁烷基)、噁唑烷基(例如,N-噁唑烷基、2-噁唑烷基、4-噁唑烷基、5-噁唑烷基)、吗啉基(例如,N-吗啉基、2-吗啉基、3-吗啉基)、硫代吗啉基(例如,N-硫代吗啉基、2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基)、吡咯烷基(例如,N-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基)、哌嗪基(例如,N-哌嗪基、2-哌嗪基)、哌啶基(例如,N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、噻唑烷基(例如,4-噻唑烷基)、重氮基(diazolonyl)以及N-取代的diazolonyl。在N-吗啉基、N-硫代吗啉基、N-吡咯烷基、N-哌嗪基、N-哌啶基及类似基团上的标识“N”表示非芳香杂环基团在环氮原子处连接到该分子的剩余部分上。

[0389] 芳香族基团中的“可取代的环原子”是键连到氢原子上的环碳或氮原子。氢可以任选地用一个适合的取代基基团来替换。因此,术语“可取代的环原子”不包括当两个芳香族环稠合时被共享的环氮原子或环碳原子。此外,“可取代的环原子”不包括当该结构描述它们已经被连接到一个部分上而不是氢上时的环碳原子或环氮原子。芳基基团可以包含一个或多个可取代的环原子,每个可取代的环原子键连到一个适合的取代基上。在芳基基团的可取代的环碳原子上的适合的取代基的实例包括:卤素、烷基、卤烷基、 Ar^A 、 $-\text{OR}^A$ 、 $-\text{O}$ (卤烷基)、 $-\text{SR}^A$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{CO}_2\text{R}^C$ 、 $-\text{N}(\text{R}^B)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ 、 $-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{V}_A-\text{OR}^A$ 、 $-\text{V}-\text{O}$ (卤烷基)、 $-\text{V}_A-\text{SR}^A$ 、 $-\text{V}_A-\text{NO}_2$ 、 $-\text{V}_A-\text{CN}$ 、 $-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{V}_A-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{V}_A-\text{NR}^B\text{CO}_2\text{R}^C$ 、 $-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{V}_A-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$ 、 $-\text{V}_A-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{V}_A-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$ 、 $-\text{V}_A-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{V}_A-\text{S}(\text{O})\text{R}^C$ 、 $-\text{V}_A-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{V}_A-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{R}^C$ 、 $-\text{O}-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{O}-\text{V}_B-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{S}-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{S}-\text{V}_B-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^B)-\text{V}_B-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{N}(\text{R}^B)-\text{V}_B-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(\text{O})-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{CO}_2-\text{V}_B-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{CO}_2-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^B)-\text{V}_B-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^B)-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^B)-\text{V}_B-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^B)-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{V}_A-\text{Ar}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2-\text{V}_A-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 或 $-\text{NR}^B\text{SO}_2-\text{V}_A-\text{Ar}^A$;或两个邻近的取代基作为整体形成了一个亚甲二氧基、亚乙二氧基或 $-\text{[CH}_2\text{]}_4-$ 基团。

[0390] 每个 V_A 独立地是C1-C10亚烷基基团。

[0391] 每个 V_B 独立地是C2-C10亚烷基基团。

[0392] Ar^A 是一个单环的芳香族基团,该单环的芳香族基团的每一个用独立地选自下组的零、一或两个基团来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基或卤烷基。

[0393] 每个 R^A 独立地是i) 氢;ii) 芳香族基团,该芳香族基团用由选自下组的基团表示的零、一个或两个基团来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基或卤烷基;或iii) 烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的取代基来取代,该组的组成为:卤素、羟基、烷氧基、硝基、氰基、烷氧基羰基、烷基羰基或卤代烷氧基。

[0394] 每个 R^B 独立地是 R^A 、 $-\text{CO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^A$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^A$;或 $-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 作为整体是任选地取代的非芳香族杂环基团。

[0395] 每个 R^C 独立地是i) 芳香族基团,该芳香族基团用由选自下组的基团表示的零、一个或两个基团来取代,该组的组成为:卤素、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基或卤烷基;或ii) 烷基基团,该烷基基团任选地用选自下组的取代基来取代,该组的组成为:卤素、羟基、烷氧基、硝基、氰基、烷氧基羰基、烷基羰基或卤代烷氧基。

[0396] 烷基或非芳香族杂环基团(包括但不限于由 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 以及 $-\text{N}(\text{R}^B)_2$ 表示的非芳香族杂环基团)可以含有一个或多个取代基。用于非芳香族杂环基团的烷基或环碳的适合的取代基的实例包括以上列出的用于芳基的可取代的碳的那些以及下面的: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^C$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^C)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^C$ 、 $=\text{NNHCO}_2$ (烷基)、 $=\text{NNHSO}_2$ (烷基)、 $=\text{NR}^C$ 、螺环烷基基团、稠合的环烷基基团或连接有一个环氮原子的单环的非芳香族含氮杂环基团(例如,N-哌啶基、N-吡咯烷基、N-氮杂环庚烷基、N-吗啉基、N-硫代吗啉基、N-哌嗪基或

N-二氮杂卓基基团)。每个 R^C 独立地选自下组,该组的组成为:氢、未取代的烷基基团或取代的烷基基团。由 R^C 表示的烷基基团上的取代基的实例包括氨基、烷氨基、二烷氨基、氨羰基、卤素、烷基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、羟基、卤代烷氧基、或卤烷基。用于非芳香族杂环基团的烷基或环碳的优选的取代基包括C1-C2烷基、-OH、N-吡咯烷基、N-哌啶基、N-(4-烷基)哌嗪基、N-吗啉基或N-吡咯基。

[0397] 非芳香族杂环基团或杂芳基基团的氮上的适合的取代基包括 $-R^D$ 、 $-N(R^D)_2$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-CO_2R^D$ 、 $-C(O)C(O)R^D$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^D$ 、 $-SO_2R^D$ 、 $-SO_2N(R^D)_2$ 、 $-C(=S)N(R^D)_2$ 、 $-C(=NH)N(R^D)_2$ 、以及 $-NR^DSO_2R^D$;其中 R^D 是氢、烷基基团、取代的烷基基团、苯基(Ph)、取代的Ph、-O(Ph)、取代的-O(Ph)、 $CH_2(Ph)$ 、取代的 $CH_2(Ph)$ 、或未取代的杂芳基或杂环。由 R^D 表示的烷基基团或苯环上的取代基的实例包括氨基、烷氨基、二烷氨基、氨羰基、卤素、烷基、烷氨基羰基、二烷基氨基羰基氧基、烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、羟基、卤代烷氧基、或卤烷基。含氮的杂芳基或含氮的非芳香族杂环基团的可选的氮原子上的优选的取代基包括C1-C2烷基、C1-C2羟烷基、或苄基,该苄基任选地用选自下组的取代基来取代,该组的组成为:卤素、硝基、氰基、C1-C2烷基、C1-C2卤烷基、C1-C2烷氧基或C1-C2卤代烷氧基。

[0398] 在一些具体的实施方案中,每个非芳香族杂环基团(包括但不限于由 $-N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{41})_2$ 、 $-N(R^{51})_2$ 以及 $-N(R^B)_2$ 所表示的非芳香族杂环基团)独立地任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、=O、=S、=N(C1-C6烷基)、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、羟基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷基)羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、(C1-C6烷基)氨基以及(C1-C6二烷基)氨基。在一些更具体的实施方案中,这些非芳香族杂环基团每一个都独立地任选地用选自下组的一个或多个取代基来取代,该组的组成为:卤素、C1-C6烷基、C1-C6卤烷基、羟基、C1-C6烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6烷氧基)羰基、(C1-C6烷基)羰基、C1-C6卤代烷氧基、氨基、(C1-C6烷基)氨基以及(C1-C6二烷基)氨基。

[0399] 可以使用葡糖神经酰胺合酶的抑制剂来治疗糖尿病,例如2型糖尿病(参见W0 2006/053043,其全部传授的内容通过引用结合在此)。这样,通过将治疗有效量的本发明的化合物施用于需要这种治疗的受试者,可以使用所披露的化合物(这些化合物是葡糖神经酰胺合酶的抑制剂)来治疗糖尿病(例如2型糖尿病)以及与糖尿病性肾病变相关的肾肥大或增生。

[0400] 葡糖神经酰胺合酶的抑制剂(例如,GM3合酶)已经显示对于治疗溶酶体贮存病是有用的(参见,例如美国专利号6,569,889、6,255,336、5,916,911、5,302,609、6,660,749、6,610,703、5,472,969、5,525,616,它们的所有传授的内容通过引用结合在此)。这样,通过将治疗有效量的本发明的化合物施用于需要这种治疗的受试者,可以使用所披露的化合物(这些化合物是葡糖神经酰胺合酶的抑制剂)来治疗溶酶体贮存病,例如泰-萨克斯病、戈谢氏病、或法布里氏病。

[0401] 在本发明的可替代的实施方案中,本发明的化合物可以用于:治疗涉及细胞生长和分裂的多种疾病,包括癌、胶原血管病、动脉硬化以及糖尿病患者肾肥大(参见,美国专利号6,916,802以及5,849,326,其全部传授的内容通过引用结合在此);抑制动脉上皮

细胞的生长(参见,美国专利号6,916,802 以及5,849,326);治疗遭受传染的患者(参见 Svensson,M.等人,“上皮葡萄糖 神经鞘脂类表达作为细菌粘着和细胞因子产生的决定物 (Epithelial Glucosphingolipid Expression as a Determinant of Bacterial Adherence and Cytokine Production),”*传染和免疫(Infect.and Immun.)*,62:4404-4410 (1994),其全部传授的内容通过引用结合在此);保护宿主(即患者)避免产生抗该肿瘤的抗体(参见Inokuchi,J.et al.,“鞘糖脂生物合成抑制的小鼠抗肿瘤活性 (Antitumor Activity in Mice of an Inhibitor of Glycosphingolipid Biosynthesis),”*癌症通讯(Cancer Lett.)*,38:23-30 (1987),其全部传授的内容通过引用结合在此);以及治疗肿瘤(参见Hakomori,S.“基于鞘糖脂异常表达的癌症治疗新 方向:抗粘附和原信号治疗(New Directions in Cancer Therapy Based on Aberrant Expression of Glycosphingolipids:Anti-adhesion and ortho-Signaling Therapy),”*癌细胞(Cancer Cells)*3:461-470 (1991),Inokuchi,J.et al.,“通过抑制葡萄糖基神经酰胺合酶的鼠类路易斯肺癌实验转移灶的抑制及其可能的作用机制 (Inhibition of Experimental Metastasis of Murine Lewis Long Carcinoma by an Inhibitor of Glucosylceramide Synthase and its Possible Mechanism of Action),”*癌症研究(Cancer Res.)*,50:6731-6737 (1990)以及Ziche,M.et al.,“通过改变 GM3:GD3神经节苷脂比例在体内血管生成能被激活或抑制(Angiogenesis Can Be Stimulated or Repressed in In Vivo by a Change in GM3:GD3Ganglioside Ratio),”*实验室研究(Lab.Invest.)*,67:711-715 (1992),其全部传授的内容通过 引用结合在此)。

[0402] 在可替代的实施方案中,本发明的化合物可以用于一种疫苗样制品(参见,例如美国专利号6,569,889、6,255,336、5,916,911、5,302,609、6,660,749、6,610,703、5,472,969、5,525,616)。因此,从患者体内取出癌细胞(优选尽可能完全地),并且将这些细胞在培养基中生长以得到大量的癌细胞。然后将这些细胞暴露于抑制剂持续足以排除它们的GSL的细胞的一段时间(通常地1至5天),并且再注射入该患者体内。这些再注入的细胞类似抗原起作用并且 被该患者的免疫防御系统消灭。剩余的癌细胞(可能没有被物理地取出)也将 被该患者的免疫防御系统所攻击。在一个优选的实施方案中,通过血浆取出法 取出患者的血浆中循环的神经节苷酯,因为这些循环的神经节苷酯可能倾向于 阻断该免疫防御系统。

[0403] 在本发明的可替代的实施方案中,可以使用本发明的化合物来治疗患有 多囊性肾病(PKD)的受试者。如实例4中所示,诸位申请人已经发现某些葡萄糖神经酰胺合酶抑制剂可能降低囊肿形成的生长和/或在动物模型PKD中的生长(参见,例如于2007年10月5日提交的美国临时申请号60/997,803,其全部传授的内容通过引用结合在此)。

[0404] 如在此使用的,受试者是哺乳动物,优选人类,但还可以是需要兽医治疗的动物,例如伴侣动物(例如,狗、猫、等)、家畜(例如,母牛、绵羊、猪、马、等)或实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠、等)。受试者和患者是可互换地使用的。“需要治疗的”受试者包括患有慢性肾衰竭的受试者。

[0405] “治疗”或“治疗的”是指治疗性治疗和预防性治疗两者。

[0406] 以上披露的“有效量”的药物组合物是一个量值,与缺少治疗的情况相比该量值导致正在用该药物组合物进行治疗的病症的有益的临床结果或对它 产生影响。上述披露

的药物组合物施用于受试者的量将取决于该疾病或病症的程度、严重性、以及类型,所希望的治疗的量以及该药用组合物的释放特征。它还将取决于受试者的健康、身高、体重、年龄、性别以及对药物的耐受性。有效量的活性试剂是足以对正在治疗的病症具有所希望的效果的量,所希望的效果可以是或者治疗一种活性疾病状态亦或预防性地抑制该活性疾病状态的出现或发展。例如,用于治疗多囊性肾病的化合物的有效量是导致多囊性肾病的进展的延缓、多囊性肾病状态的逆转、新囊肿形成的减少(部分地或完全地抑制囊肿生成)、囊肿块的减少、囊肿的大小及数量的减少、和/或与多囊性肾病(PDK)相关的症状的严重性降低的化合物的量。

[0407] 典型地,本发明的药物组合物被施用持续一段足够长的时间期间以实现所希望的治疗效果。剂量范围可以是0.1至500mg/kg体重/天。在一个实施方案中,该剂量范围是1-20mg/kg/天。本发明的化合物可以连续地或以特定的时间间隔施用。例如,本发明的化合物可以每天施用1、2、3或4次,例如像每天一次或每天两次的配方。可以使用商购的测定法来确定最佳剂量范围和/或给药方案。例如,用于测量血糖水平的测定法是可以商购的(例如, **OneTouch®Ultra®**, Lifescan, Inc. Milpitas, CA)。用于测量人胰岛素水平的试剂盒也是可以商购的(Linco Research, Inc. St. Charles, MO)。此外,可以从由动物模型中得到的剂量响应曲线来外推有效剂量(参见例如Comuzzie et al., *Obes. Res.* 11(1):75 (2003); Rubino et al., *Ann. Surg.* 240(2):389 (2004); Gill-Randall et al., *Diabet. Med.* 21(7):759 (2004),其全部传授的内容通过引用结合在此)。使用本领域已知的转换因子(参见,例如Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219 (1996),其全部传授的内容通过引用结合在此)以及以下表A的当量表面积剂量因子,可以将在一个动物模型上实现的治疗有效剂量转化以用于另一个动物(包括人)身上。

[0408]

来自:	小鼠 (20g)	大鼠 (150 g)	猴 (3.5 kg)	狗 (8 kg)	人 (60 kg)
至: 小鼠	1	1/2	1/4	1/6	1/12
至: 大鼠	2	1	1/2	1/4	1/7
至: 猴	4	2	1	3/5	1/3
至: 狗	6	4	3/5	1	1/2
至: 人	12	7	3	2	1

[0409] 典型地,可以在餐前或餐后或与餐一起施用本发明的药物组合物。如在此使用的,餐“前”或“后”典型地是对应地在开始或结束一餐的两个小时内,优选地在一个小时内,更优选地在三十分钟内,最优选地在十分钟内。

[0410] 在一个实施方案中,本发明的方法是一个单一疗法,其中本发明的药物组合物是独自地给药的。因此,在这个实施方案中,本发明的化合物是该药物组合物中唯一的药物有效成分。

[0411] 在另一个实施方案中,本发明的方法是与用于治疗所希望的疾病或适应症的本领域已知的其他治疗活性药物一起的联合疗法,例如用于治疗糖尿病、溶酶体疾病、肿瘤、等的一种或多种已知药物。

[0412] 在一个具体的实施方案中,本发明的方法是用于治疗糖尿病(例如,2型糖尿病)

的一个联合疗法。该联合疗法包括在此所描述的本发明的化合物中的任何一种以及至少一种适合用于治疗糖尿病的其他化合物。用于治疗2型糖尿病的药物或化合物的实例包括：胰岛素（例如，Novolin®、Novolog®、Velosulin®）；磺脲类（例如，Diabinese®、Glucotrol®、Glucotrol XL®、Diabeta®、Amaryl®、Orinase®、Tolinase®、Micronase®以及Glynase®）；二甲双胍；[α]-糖苷酶抑制剂（例如，Glyset®）；噻唑烷二酮类（例如，Actos®以及Avandia®）；纳格列奈（Starlix®）；瑞格列奈（Prandin®）以及复方药物，例如Avandamet®（Avandia®以及二甲双胍）。

[0413] 在另一个实施方案中，本发明的方法是一种用于治疗多囊性肾病(PDK)的联合疗法。在此所描述的本发明的化合物中的任何一个都或者以单一剂型同时地一同服用亦或连续地以分离的剂型与减轻症状和/或与PKD相关的并发症的其他试剂一起同时服用。与PKD相关的症状包括疼痛、头痛、泌尿道感染以及高血压。可以与本发明的化合物一起同时服用的这些试剂的实例包括但不限于非处方止痛药、抗生素、抗微生物剂、噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II拮抗剂（例如氯沙坦）、以及钙通道阻滞剂（例如地尔硫卓）。止痛剂的实例包括扑热息痛、阿司匹林、萘普生、布洛芬以及COX-2选择性抑制剂（例如，罗非考昔、塞来考昔以及伐地考昔）。抗生素和抗微生物剂的实例包括头孢菌素类、青霉素衍生物类、氨基糖甙环丙沙星（aminoglycosides ciprofloxacin）、红霉素、氯霉素（chloramphenicol）、四环素、氨比西林、庆大霉素、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶以及环丙沙星、链霉素、利福霉素、两性霉素B、灰黄霉素、头孢噻吩、头孢唑林、氟康唑、克林霉素、红霉素、杆菌肽、万古霉素以及梭链孢酸。噻嗪类利尿剂的实例包括苄氟噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、甲苯噻唑酮、泊利噻嗪、喹乙宗以及三氯噻嗪。血管紧张素转换酶抑制剂的实例包括贝那普利、卡托普利、西拉普利、恩纳普利、依那普利拉、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利以及群多普利。

[0414] 本发明的药物组合物任选地包括其对应的一种或多种药学上可接受的载体和/或其稀释剂，例如乳糖、淀粉、纤维素以及右旋糖。还可以包括其他赋形剂，例如调味剂；增甜剂；以及防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯以及对羟基苯甲酸丁酯。适合的赋形剂的更完整的列表可以在Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)) 中找到。

[0415] 载体、稀释剂和/或赋形剂是“可接受的”的意思是与该药物组合物的其他成分相容并且不会对它的接受者有害。药物组合物能够以单位剂型方便地提供并且可以通过普通技术人员已知的任何适合的方法来制备。总的来说，通过将在此披露的化合物与这些载体、稀释剂和/或赋形剂均匀地并且紧密地结合来制备药物组合物，并且然后如果需要的话，将该产物分成其单位剂型。

[0416] 本发明的药物组合物可以被配制成片剂、囊剂、膏剂、食物配制品、含片、胶囊、酞剂、悬浮体、糖浆、糯米纸囊剂、口香糖或锭剂。糖浆配制品通常地可以由在此描述的本发明的化合物或盐在液体载体中（例如，乙醇、甘油或水）的一种混悬液或溶液与一种调味剂或着色剂组成。当组合物处于片剂的形式时，可以使用一个或多个常规地用于制备固体配制品的药物载体。这类载体的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖以及蔗糖。当组合物处于胶囊

的形式时，使用常规的胶囊化通常是适合的，例如在硬明胶胶囊壳中使用上述的载体。当组合物处于软明胶壳胶囊的形式时，可以考虑常规地用于制备分散体或混悬液的药物载体，例如水胶质、纤维素、硅酸盐或油类，并且将其结合到软明胶胶囊壳中。

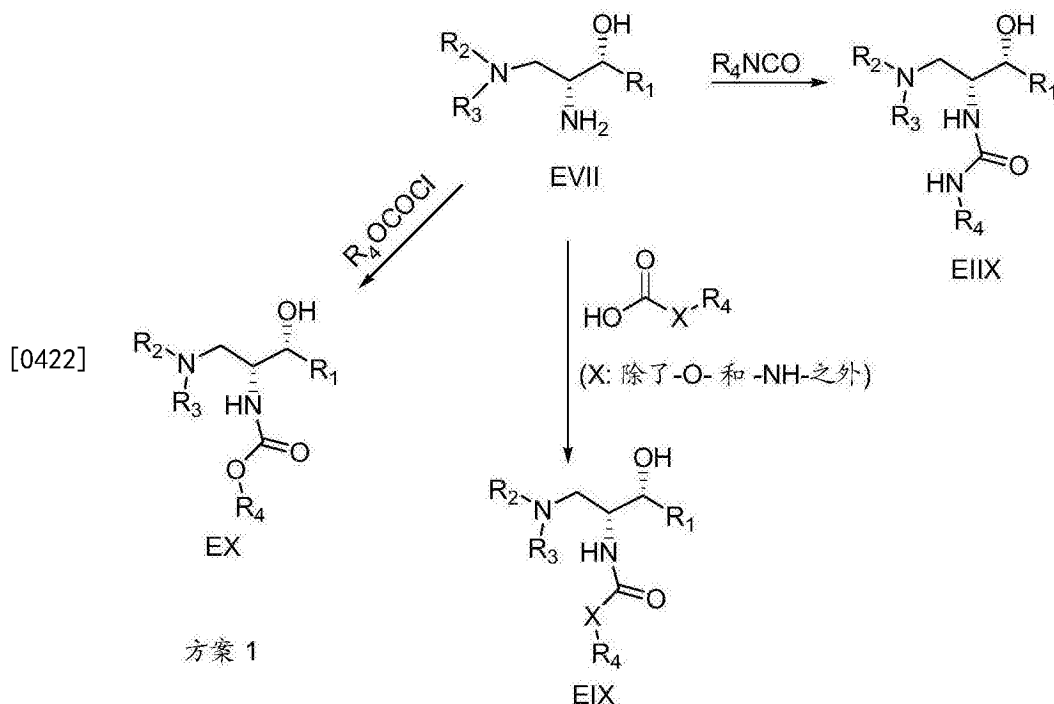
[0417] 虽然以上描述是针对与本发明的实施方案一致的药物组合物的口服施用途径，本领域的普通技术人员应当理解的是可以使用其他给药方式(利用常规使用的运载体或载体并且这些运载体或载体对于本发明的化合物是惰性的)来制备并且施用该药物组合物。例如，还可以将本发明的药物组合物配制成栓剂或保留灌肠剂(例如包含常规的栓剂基质，例如，可可脂或其他甘油酯)而用于直肠给药。还可以将本发明的药物组合物配制用于注射，或用于经皮或经粘膜给药。不同方式的给药方法、运载体以及载体的示例性说明是例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990) 中所描述的那些，其披露的内容通过引用结合在此。

[0418] 通过以下实例对本发明进行示例性说明，而不是意欲以任何方式进行限制。

[0419] 例证

[0420] 实例1:用于制备本发明的化合物的一般方法:

[0421] 在方案1中描述了一种用于合成最终化合物的一般方法。用于制备本发明的化合物的一般方法包括将类型EVII的胺与适当的试剂进行反应。可以根据美国专利6,855,830(其传授的全部内容通过引用结合组成)的中间体4的制备，或通过使用方案2-5中所描述的通用的合成步骤来制备类型EVII的胺(例如，(1R,2R)-2-氨基-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇)。可以使用用于形成酰胺的标准的反应条件通过将胺EVII与相应的酰化剂进行反应来制备最终的酰胺化合物(EIX)。可以通过将胺EVII与相应的异氰酸酯进行反应来制备脲化合物(EIIX)。可以通过将胺EVII与相应的氯甲酸酯进行反应来制备氨基甲酸酯类(EX)。



[0423] 实例1A本发明的化合物的合成:用于制备酰胺类似物的一般方法

[0424] 方法1

[0425] 将一种根据美国专利6,855,830(其传授的全部内容通过引用结合在此)的中间体4的制备方法,或使用方案2、3、4和5中所描述的方法制备的化合物EVII(1mmol)(例如,(1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇)、一种酸(1.2mmol)、DCC(二环己基碳二亚胺,1.2mmol)以及HOBT(1-羟基苯并三唑,1.2mmol)的混合物溶于CH₂Cl₂(5 ml)中。在室温下搅拌该混合物并且通过TLC(薄层液相层析法)来监测完成情况。在完成后,使用例如(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)的混合物通过柱层析法来过滤和纯化该混合物。

[0426] 方法2

[0427] 将一种根据美国专利6,855,830(其传授的全部内容通过引用结合在此)的中间体4的制备方法,或使用方案2、3、4和5中所描述的方法制备的化合物EVII(1mmol)(例如,(1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇)、一种酸以及DCC(二环己基碳二亚胺,1.2mmol)的混合物溶于CHCl₃(5ml)中。将该混合物置于微波反应器中(T=120℃,时间=1分钟)并且然后使用例如一种(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)的混合物通过柱层析法过滤并纯化该混合物。

[0428] 方法3

[0429] 将一种根据美国专利6,855,830(其传授的全部内容通过引用结合在此)的中间体4的制备方法,或使用方案2、3、4和5中所描述的方法制备的化合物EVII(1mmol)(例如,(1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇)、一种酰基氯(1.2mmol)以及K₂CO₃(2mmol)的混合物悬浮于THF(5ml)中。在室温下搅拌该混合物并且通过TLC来监测完成情况。在完成后,使用例如(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)的混合物通过柱层析法来过滤和纯化该混合物。

[0430] 方法4

[0431] 例如,在氮气氛下,将一种根据美国专利6,855,830(其传授的全部内容通过引用结合在此)的中间体4的制备方法,或使用方案2、3、4和5中所描述的方法制备的化合物EVII(例如,(1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇)与二氯甲烷中的多种N-羟基琥珀酰亚胺酯进行偶联,持续18至24小时(取决于所使用的酯)。

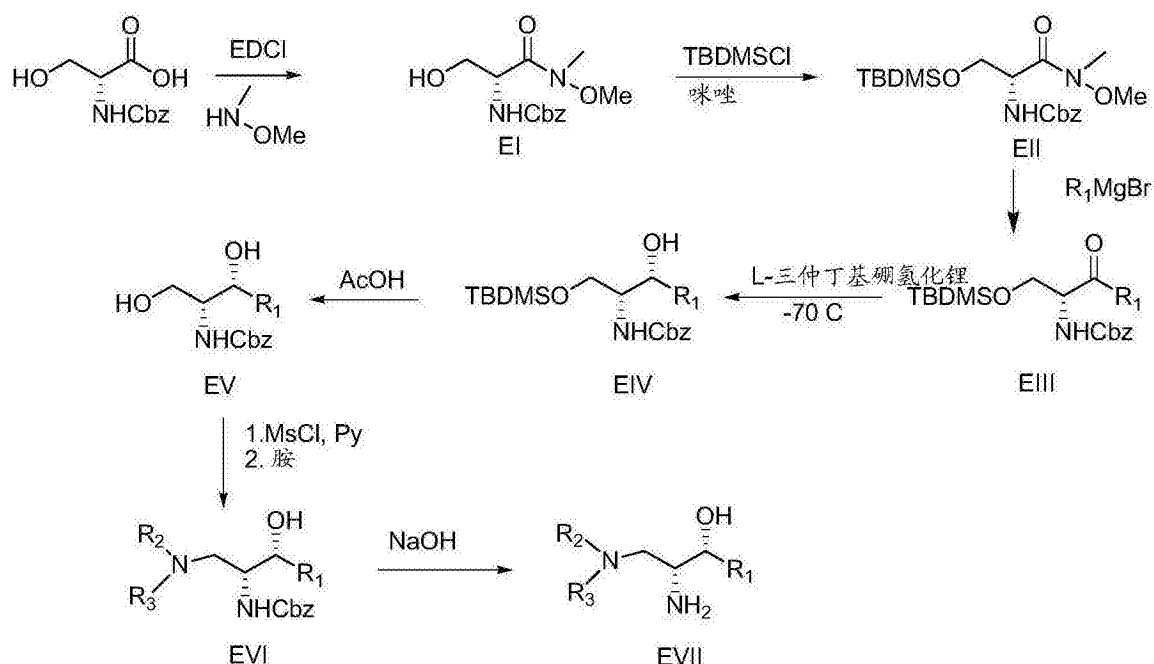
[0432] N-羟基琥珀酰亚胺酯的制备

[0433] 在氮气氛下,在乙酸乙酯中N,N'-二环己基碳二亚胺的存在下,将多种单酮酸以及二酮酸与N-羟基琥珀酰亚胺偶联18小时。将产物过滤以去除二环己基脲。这些酯的个性特征是由¹H NMR来证实的,并且然后将该粗材料没有进一步纯化而用于制备酰胺类似物。

[0434] 实例1B.用于制备中间体EVII的可替代的合成方法合成途径1

[0435] 方案2中描述了化合物EVII一种可替代的一般性合成方法。用EDCI和N,O-二甲基羟胺来处理(R)-2-(苯甲基氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸以优异的产量生成了weinreb酰胺EI。通过与DMF中的TBDMSCl进行反应以优异的产量将伯醇保护为TBDMS醚EII。在低温下EII与格利雅试剂的反应以良好至优异的产量生成了EIII。在-70℃下EIII与L-selectride(三仲丁基硼氢化锂)的立体选择性的还原以良好至优异的产量和选择性生成了EIV。在用乙酸脱保护之后,以良好至优异的产量得到了化合物EV。与甲磺酰氯和一种适合的胺的反应以良好至优异的产量生成了EVI。最后,在150℃下使用甲醇中的NaOH水溶

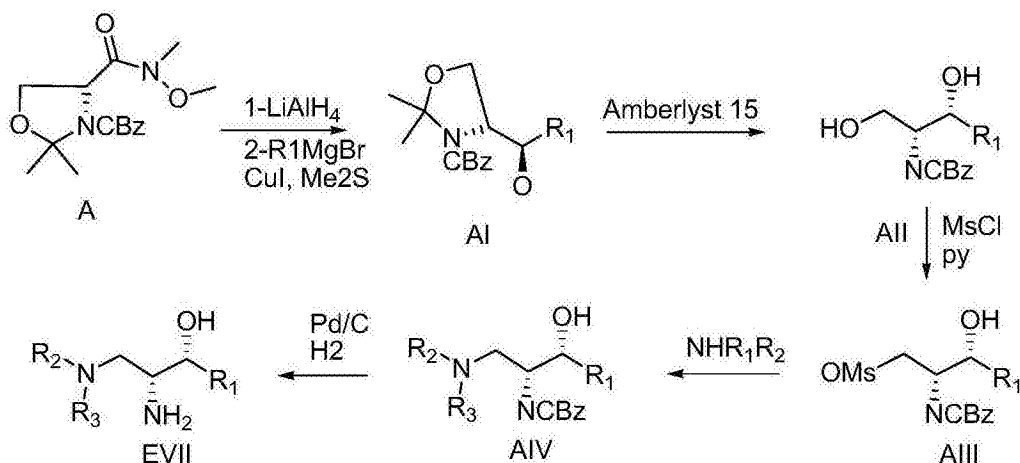
液在微波加热炉中完成脱保护成为伯胺EVII,持续一至三分钟(取决于具体的化合物)。
[0436]



方案 2

[0437] 实例1B.用于制备中间体EVII的可替代的合成方法合成途径2:

[0438] 方案3中描述了化合物EVII的一种可替代的一般性合成方法。通过用 LiAlH_4 还原化合物A随后在CuI和 Me_2S 的存在下与一种醛进行反应以优异的 非对映立体选择性 (96:4) 得到了中间体AI。通过与Amberlyst 15进行反应 随后通过与吡啶中的MsCl进行反应得到了甲磺酸酯中间体AIII。通过与吡咯 烷进行反应并且通过氢化去除CBz得到了最终的化合物EVII。



[0439]

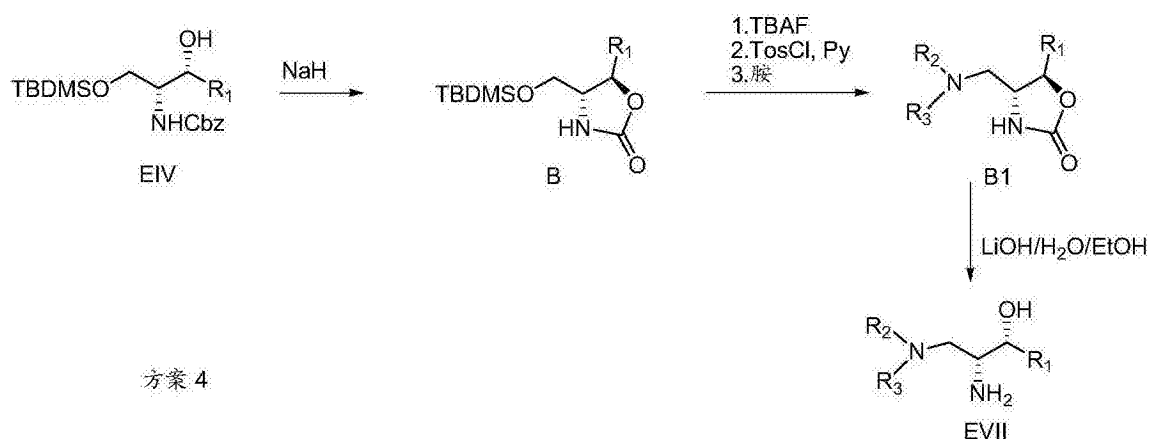
方案 3

[0440] 实例1B.用于制备中间体EVII的可替代的合成方法合成途径3

[0441] 方案4中描述了一种用于合成化合物EVII的一般性可替代的途径。如方案4中所示得到中间体EIV,使用DMF/THF溶液中的氢化钠将其环化成为噁 唑烷酮B。通过与 nBu_4NF 反应将伯醇脱保护,随后通过与吡啶中的甲苯磺酰 氯反应形成甲苯磺酸酯,最后通过适当的胺取代该甲苯磺酸酯,以良好至优异 的产量提供了化合物B1。用水乙醇混合物中的LiOH

来水解噁唑烷酮生成化合物EVII。

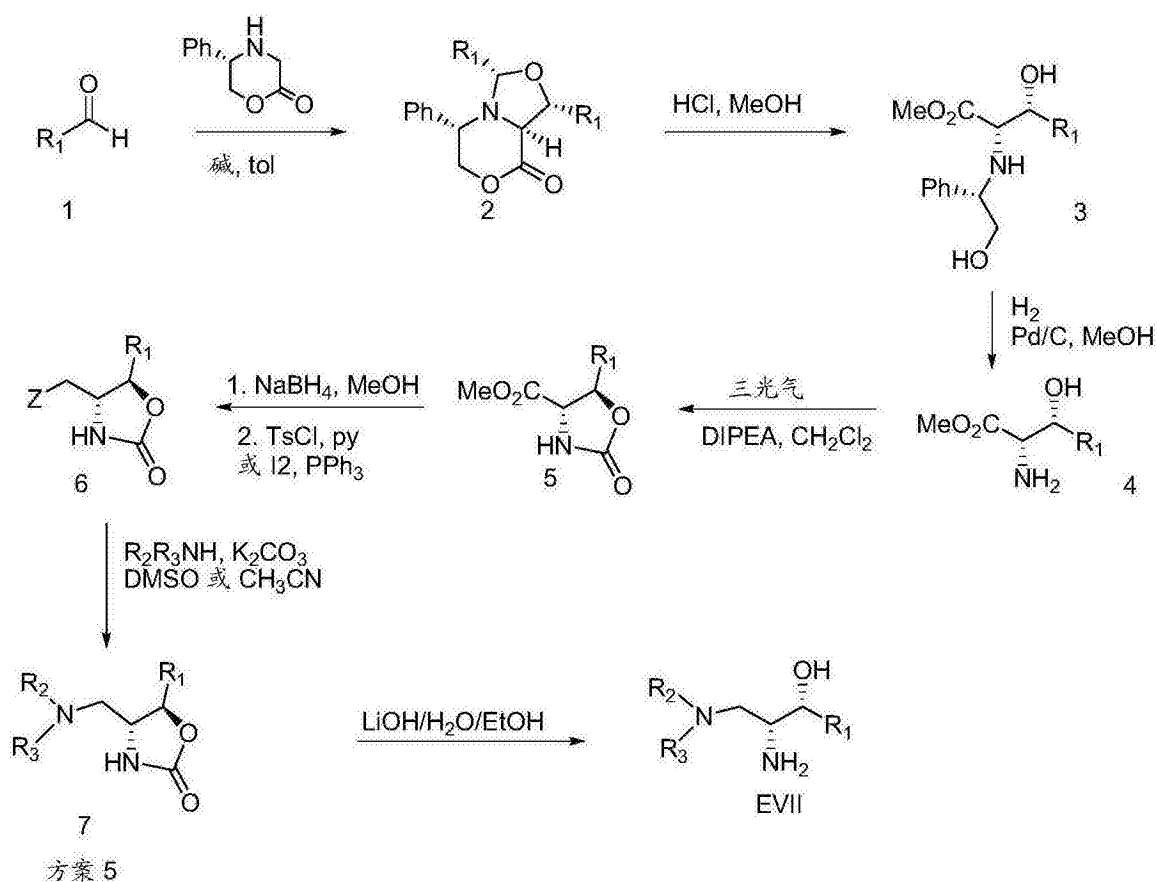
[0442]



[0443] 实例1B. 用于制备中间体EVII的可替代的合成方法合成途径4

[0444] 方案5中描述了化合物EVII一种可替代的一般性合成方法。将一种醛(2 当量)与甲苯中的该手性吗啉酮进行缩合,脱水以提供稠合的环加合物2。用醇溶剂(例如甲醇)中的氯化氢来处理2提供了氨基酸3。在钯催化剂的存在下可以用氢实现去除N-苯甲基官能团以提供4。用三光气和碱来环化4提供了酯5。可以用硼氢化钠来还原该酯官能团,并且得到的醇被转化成一个适当的离去基团(即,甲苯磺酸酯或碘化物)。在极性溶剂中(例如DMSO或CH₃CN)在过量碱(例如K₂CO₃)的存在下,6与一种适当的胺的反应提供了7。最后在碱性条件下脱保护提供了适合用于转化成所希望的酰胺最终产物的化合物EVII类似物。

[0445]



[0446] 实例1C.使用方案2制备化合物EVII

[0447] EII: (R)-苄基3,8,8,9,9-五甲基-4-氧代-2,7-二氧杂-3-氮杂-8-硅杂十-5-基氨基甲酸酯的制备

[0448] 将咪唑(1.8g, 26.5mmol)加入DMF(二甲基甲酰胺, 15mL)中的(R)-苄基3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯(3g, 10.6 mmol)的溶液中, 随后加入TBDMSiCl(叔丁基二甲基甲硅烷基氯, 2.4g, 15.95mmol)。在氮气氛下在室温下将该反应搅拌12小时并且用氯化铵水溶液(100mL)来淬灭。用二氯甲烷(200mL)和乙酸乙酯(100mL)萃取水层并且用盐水洗涤有机层并且浓缩。使用10%EtOAc(乙酸乙酯)-己烷通过柱层析法来纯化粗产物从而生成一种油(3g, 74%产量)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=0(s, 6H), 0.9(s, 9H), 3.2(s, 3H), 3.8(s, 3H), 3.8-3.9(m, 2H), 4.8(broad s, 1H), 5.1(q, 2H), 5.7(d, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

[0449] EIII: (R)-苄基3-(苄基-丁基二甲基甲硅氧烷基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯的制备。

[0450] 将在氮气氛下溶于40mL THF(四氢呋喃)的(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)溴化镁(26g, 78mmol)冷却到-70℃并且逐滴加入溶于THF(13mL)中的(R)-苄基3,8,8,9,9-五甲基-4-氧代-2,7-二噁-3-氮杂-8-硅杂十-5-基氨基甲酸酯(12.3g, 31mmol)。允许将反应混合物加热到15℃并且放置反应12小时 随后在室温下搅拌2小时。将反应混合物冷却到-40℃之后, 使用氯化铵水溶液将它淬灭并且用在硫酸镁上干燥的EtOAc来萃取水层并且浓缩。使用25% EtOAc-己烷通过柱层析法来纯化粗产物从而生成纯的产物(13g, 88%产量)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=0(d, 6H), 0.9(s, 9H), 4.0-4.2(m, 2H), 4.4(s, 2H), 4.5(s, 2H), 5.2(s, 2H), 5.4(m, 1H), 6.1(d, 1H), 7(d, 1H), 7.4-7.7(m, 7H)。

[0451] EIV: 苄基(1R,2R)-3-(叔丁基二甲基硅氧烷基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基氨基甲酸酯的制备。

[0452] 在氮气氛下将(R)-苄基3-(叔丁基二甲基硅氧烷基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯(3.1g, 6.6mmol)溶于THF(25mL)中并且冷却到-70℃。将L-selectride(三仲丁基硼氢化锂)(13.2mL 在THF中的1M溶液, 13mmol)逐滴加入同时将温度保持在-70℃。一小时后, 用1M酒石酸钾的水溶液(13mL)淬灭反应并且用EtOAc来萃取。将有机层蒸发掉并且使用2.5%EtOAc-2%丙酮-二氯甲烷通过柱层析法来纯化产物。以80%的产量(2.5g)得到所希望的非对映异构体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=0(d, 6H), 0.9(s, 9H), 3.5(broad s, 1H), 3.7-3.9(m, 2H), 4.2(s, 4H), 4.9(broad s, 1H), 5.0(d, 2H), 5.4(d, 1H), 6.8(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

[0453] EV: 苄基(1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1,3-二羟基丙烷-2-基氨基甲酸酯的制备。

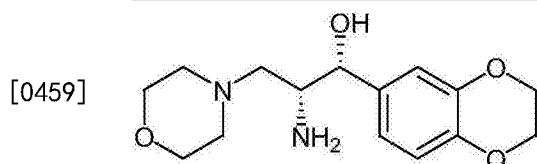
[0454] 将苄基(1R,2R)-3-(叔丁基二甲基硅氧烷基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基氨基甲酸酯(0.5g)溶于乙酸/THF/水(3/1/1)的4mL混合物中并且放置搅拌过夜。将粗产物蒸发掉并且用EtOAc(10mL)来共沸地干燥该产物。使用50% EtOAc-己烷通过柱层析法来纯化粗产物。以74%的产量(0.28g)得到所希望的纯的产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=3.4-3.8(m, 4H), 4.1(broad s, 4H), 4.8(s, 1H), 4.9(broad s, 2H), 5.7(broad s, 1H), 6.8(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H)。

[0455] 用于制备EVI和EVII的一般过程

[0456] 将苄基(1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1,3-二羟基丙烷-2-基氨基甲酸酯溶于过量的吡啶中,冷却到-15℃并且将一个当量的甲磺酰氯(methanesulfonyl chloride)加入该混合物中。将混合物搅拌约半小时,并且加入十当量的胺。允许将该反应混合物升温到室温并且然后在50℃下加热过夜。将该粗产物蒸发掉并且使用甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵的混合物通过柱层析法来纯化该产物。然后使用NaOH水溶液(以重量计40%)/甲醇溶液作为溶剂并且将该混合物加热到150℃持续约15分钟从而给出类型EVI的游离的胺,通过在微波中水解将纯的化合物EVI脱保护。使用甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵的混合物通过硅胶柱层析法来纯化最终产物。

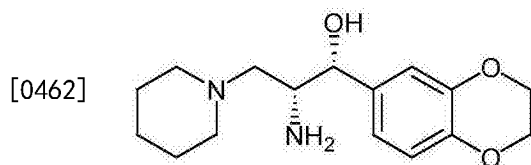
[0457] EVII化合物的实例

[0458] i) (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-吗啉代丙-1-醇。



[0460] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =2.3 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 4.2 (s, 4H), 4.4 (d, 1H), 6.5-6.9 (m, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为 294.8[M+H]。

[0461] ii) (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-醇。



[0463] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =1.4 (broad s, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.2-2.6 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.5 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 3H)。

[0464] 实例1D.取代的苯氧基丙酸的制备

[0465] 实例1D1:3-(4-甲氧基苯氧基)丙酸的制备。

[0466] i) 3-(4-甲氧基苯氧基)丙腈

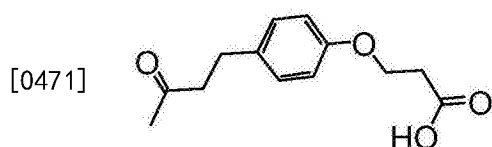
[0467] 在氮气下将740g (5.96mol, 1eq.) 4-甲氧基苯酚的样品倒入一个三颈的 5L烧瓶中。将Triton B (50mL甲醇中30%wt.溶液)倒入该烧瓶中,并且通过一个顶置式搅拌器开始搅拌。然后以单一部分将丙烯腈(2365mL, 35.76mol, 6eq.)倒入该反应烧瓶中,并且将该反应混合物在78℃下加热36小时。HPLC分析表明在这个时间点处反应完成。通过旋转蒸发去除溶剂,并且用甲苯逐出得到的油以去除过量的丙烯腈。将粗材料从TBME(叔丁基甲基醚)相对于粗制品重量为10体积)重结晶,并在真空烘箱中干燥以得到945g为白色晶体的3-(4-甲氧基苯氧基)丙腈(产率:89.48%)。 ^1H NMR (450MHz, CDCl_3): δ =2.72 (t, 2H; CH_2CN); δ =3.83 (s, 3H; OCH_3); δ =4.05 (t, 2H; OCH_2); δ =6.70 (m, 4H; Ar-H); ^{13}C NMR (112.5MHz, CDCl_3): δ =18.843 (CH_2CN); 55.902 (OCH_3); 63.699 (OCH_2); 114.947 (CH_3OCCH); 116.183 (CH_2OCCH); 117.716 (CN); 151.983 (CH_3OC); 154.775 (CH_2OC)。

[0468] ii) 3-(4-甲氧基苯氧基)丙酸。

[0469] 在 N_2 下将945g (5.34mol, 1eq.) 1 (3-(4-甲氧基苯氧基)丙腈)的样品倒入一个装备

有顶置式搅拌器的22L的圆底烧瓶中。向搅拌的固体中,缓慢加入 4L浓HCl,随后加入2L H₂O。将反应混合物加热至100℃,持续3.5小时,通过HPLC分析在该点反应完成。通过向反应混合物中加入冰将反应冷却至 10℃,并过滤。该干燥的固体生成920g粗的3-(4-甲氧基苯氧基)丙酸。将该粗材料溶于5L的6wt.%碳酸钠(例如pH=9)中,并且将2L的DCM(二氯甲烷)加入该反应器中。充分搅拌后,通过分液漏斗分离有机层并弃去,并将水层装回22L烧瓶中。通过缓慢加入6M HCl仔细调节水层的pH至4.0。将沉淀的固体过滤,并且在真空干燥箱中进行干燥从而生成900g的3-(4-甲氧基苯氧基)丙酸,为白色固体(产率:86.04%)。¹H NMR (450MHz, CDCl₃); δ = 2.78 (t, 2H; CH₂COOH); 3.70 (s, 3H; OCH₃); 4.18 (t, 2H; OCH₂); 6.78 (m, 4H; Ar-H); ¹³C NMR (112.5MHz, CDCl₃); δ = 34.703 (CH₂COOH); 55.925 (OCH₃); 64.088 (OCH₂); 114.855 (CH₃OCCH); 115.984 (CH₂OCCH); 152.723 (CH₃OC); 154.302 (CH₂OC); 177.386 (COOH)。

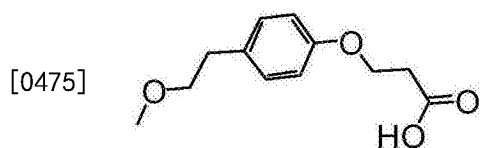
[0470] 实例1D2:3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙酸的制备



[0472] 步骤1:将4-(对羟基苯酚)-2-丁酮(1.032g), triton B(400μL)、丙烯腈 (4mL) 和 MeOH(0.8mL)的混合物在70℃加热20小时。将混合物冷却至室温并将溶剂除去至干燥。通过柱色谱法使用乙酸乙酯/己烷纯化后获得为白色固体的3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙腈(0.572g)。

[0473] 步骤2:将3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙腈(0.478g)在HCl(37%, 5mL)中混悬并放置在微波反应器中(T=110℃, 5分钟)。将混合物倾倒在冰水(20 g)上,过滤,并将固体用水(2X 5mL)洗涤。在使用二氯甲烷/甲醇混合物的柱色谱法纯化后,得到为白色固体的3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙酸(0.3g)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm); 2.2 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 2.85 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H)。

[0474] 实例1D3:3-(4-(2-甲氧乙基)苯氧基)丙酸的制备



[0476] 步骤1:将在CH₂Cl₂(15mL)中的4-(2-甲氧基乙基)苯酚(1.547g, 10.3 mmol)、丙炔酸叔丁基酯(1.367g, 10.8mmol)和N-甲基吗啉(1.18mL, 10.8mmol)的混合物在室温搅拌24小时。将混合物吸附在SiO₂(20g)上并通过柱色谱法使用二氯甲烷/己烷混合物进行纯化。获得的产物为2:1的(E)/(Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸叔丁酯异构体混合物(2.0g)。

[0477] 步骤2:将(E)/(Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸叔丁酯(0.57g)混悬于THF(5mL)/HCl(2M, 5mL)的混合物中并放置在微波反应器中(T=100℃, 15秒)。通过旋转蒸发除去THF并用CH₂Cl₂(10mL)萃取混合物。通过柱色谱法使用己烷/乙酸乙酯混合物纯化后获得为白色固体的(E)/(Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸。

[0478] 步骤3:将(E)/(Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸(0.3g)溶于EtOH(10mL)

中并加入Pd/c (5%, degussa E101型, 40mg)。将混合物在大气压 下氢化2小时, 然后过滤并除去溶剂至干燥。通过柱色谱法使用己烷/乙酸乙 酯混合物纯化后, 获得为白色固体的3-(4-(2-甲氧基乙基) 苯氧基) 丙酸(0.236g)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm); 2.85 (t, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.1 (d, 2H)。

[0479] 实例1D4: 3-(4-(3-甲基丁酰基) 苯氧基) 丙酸的制备

[0480] 步骤1: 将3-苯氧基丙酸(5.0g, 30mmol) 溶于MeOH(12mL) 中并且 加入H₂SO₄(18M, 3滴)。将混合物放置在微波反应器中(T: 140℃, t: 5分钟)。将溶剂蒸发, 将混合物在EtOAc(30mL) 和NaOH(2N, 20mL) 中 分配。有机相在MgSO₄上干燥, 过滤, 并蒸发得到3-苯氧基丙酸甲酯(5.0g, 27.7mmol, 92.5%)。

[0481] 步骤2: 将氯化铝(1.1g, 8.34mmol) 加入到CH₂Cl₂(9mL) 中3-苯氧基丙酸甲酯(1.0g, 5.56mmol) 和叔丁基乙酰氯(1.25mL, 8.34mmol) 的冷 溶液(0℃) 中, 并且将该反应混合物搅拌过夜。将该混合物蒸发并且用EtOAc(30mL) 将残余物稀释并且用水(2X 20mL) 进行洗涤。将有机相去除并且 使用梯度己烷/EtOAc(100:0→0:100) 用二氧化硅层析法来纯化从而生成3-苯氧基丙酸甲酯(600mg, 2.27mmol, 40%)。

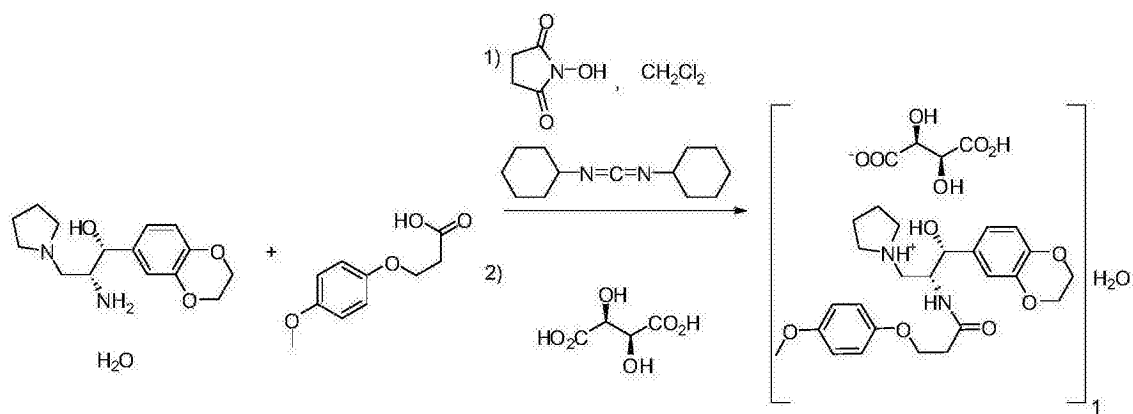
[0482] 步骤3: 将2mL的HCl(37%) 中3-苯氧基丙酸甲酯(200mg, 0.76mmol) 的溶液置于微波反应器中(T: 120℃, t: 5分钟)。将该混合物倒入冰水(2g) 中并且用EtOH(3X 10mL) 进行洗涤。将有机相合并, 并且蒸发。使用梯度 己烷/EtOAc(100:0→0:100) 用硅胶层析法来纯化粗产物从而生成3-(4-(3-甲基丁酰基) 苯氧基) 丙酸(120mg, 0.48mmol, 63%)。

[0483] 实例2本发明的化合物的制备

[0484] 可以通过遵循上述方案1来制备实例2以及表1-3中所示的示例性的化合物, 某些化合物的详细的合成描述也在下面以实例的方式进行描述。

[0485] 实例2E1. 化合物163 N-[2-羟基-2-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺的半水合物的制备

[0486]



(方案 1A)

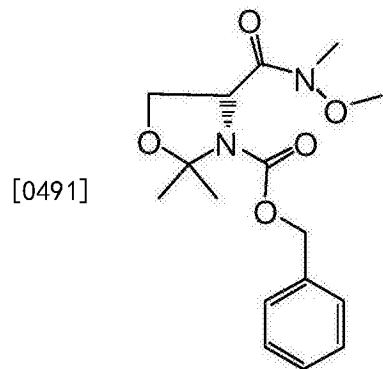
[0487] 通过按照上述方案1A来制备化合物163。将3-(4-甲氧基苯氧基) 丙酸(参见实例1D1, 34.47g, 169mmol, 96% HPLC纯)、DCC(34.78g, 169mmol) 以及N-羟基丁二酰亚胺(19.33, 169mmol) 合并为干燥的粉末并且加入二氯 甲烷(500mL)。在氮气氛下在环境温度下机械地将该悬浮液搅拌过夜。HPLC 分析显示酸完全转化为NHS酯(N-羟基琥珀酰酯)。向该混合物中加入(1R, 2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-3-吡咯烷-1-

基-丙-1-醇 (50g, 169 mmol) 并且继续搅拌2.5小时。HPLC显示转化为产物并且省去了NHS酯和步骤5胺这两者。在布氏漏斗上将该反应混合物进行真空过滤以去除DCC脬。用500mL二氯甲烷来洗涤该固体脬。将有机层结合, 置于分液漏斗中, 并且用500mL的1.0M NaOH进行处理。将这些层分离, 并且将混浊的有机层再次倒入分液漏斗中并且用6% HCl溶液 (调节到pH=0.03-0.34, 100mL溶液) 进行处理。形成了两个透明的层。将得到的双相溶液倒入埃伦迈尔烧瓶中并且用碳酸氢钠的饱和溶液 (约200mL溶液) 小心地中和到pH为7.2-7.4。从水层中分离该有机层, 在硫酸钠上进行干燥, 并且蒸发从而生成83.6g黄色的油 (理论产量: 77.03g)。在加热下将油溶于异丙醇 (500mL) 中并且转移到一个装备有一个机械搅拌器和加热套的1L圆底烧瓶中。将该溶液加热到50℃并且将该机械搅拌器设定为53-64rpm的速率。将酒石酸 (25.33g, 168mmol) 溶于去离子水 (50mL) 中并且在50℃下加入该搅拌的溶液中。一旦该溶液从乳白色转变成透明, 将晶种加入到该混合物中并且立即开始结晶 (温度跃迁到56℃)。20分钟后, 将该混合物设定为冷却到35℃的温度 (冷却耗时1.15小时)。去除加热并且允许将该溶液搅拌12小时。在布氏漏斗上过滤得到的稠的浆料。使用冰冷的异丙醇 (100mL) 将烧瓶中任何剩余的固体洗到漏斗上。将该物质转移到干燥盘上并且在真空下加热到48℃持续3天 (两天后该物质称重为76g并且三天后该物质称重为69.3g)。通过LC来分析该固体并且显示为98.1%纯 (AUC), 残留的溶剂分析显示该物质拥有3472ppm异丙醇, 并且DSC (差示扫描量热法) 显示熔点为134.89℃。共收集了69.3g白色固体 (65.7%总收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=1.8 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.86 (2, 2H), 4.18 (br s, 5H), 4.6 (s, 1H), 6.6-6.8 (m, 7H), 7.8 (d, 1H); 对于主峰 (游离碱) C₂₉H₄₀N₂O₁₃m/z的MS为457.3 [M+H]。

[0488] 实例2E2. 化合物247: N-((1R, 2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(对-甲苯氧基)丙酰胺的制备。

[0489] 使用方法1通过作为胺的 (1R, 2R)-2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇 (根据方案3制备的) 与3-(4-甲基苯氧基)丙酸进行反应制备化合物247。

[0490] A: (R)-苄基4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸盐的制备

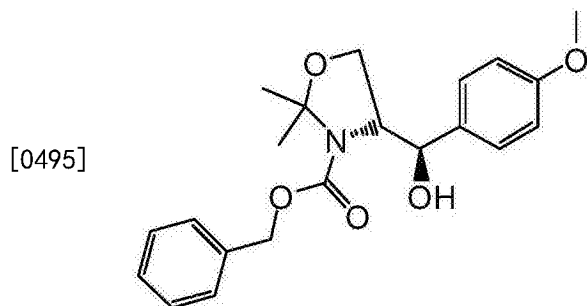


[0492] 将N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (45g, 0.46mmol, 1.5eq) 和N-甲基吗啉 (84 mL, 0.765mol, 2.5eq.) 缓慢地加入冰冷的 (-15℃) CH₂Cl₂ (560mL) 中d-CBz 丝氨酸 (73.0g, 0.305mol) 的悬浮液中, 将温度保持在-5℃以下。将该混合物冷却回到约-15℃并且加入EDCI (62g, 0.323mol, 1.05eq)。将该混合物搅拌5小时, 将温度保持在5℃以下。通过旋转蒸发去除溶剂并且将该混合物在HCl (1M, 300mL) 和EtOAc (500mL) 之间进行分配。将有机层分离并且用HCl (1M, 2X 100mL) 并且然后用饱和的NaHCO₃ (2X 150mL) 进行洗涤。将该混合物

在MgSO₄上干燥,过滤并且然后通过旋转蒸发去除溶剂。将(R)-苄基3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸酯再溶于丙酮(375mL)和2,2-二甲氧基丙烷(375mL)的混合物中并且加入三氟化硼合乙醚(boron trifluoride ethate)(3mL)。在室温下将该混合物搅拌5小时并且然后加入三乙基胺(3mL)。将溶剂去除至干燥并且在使用己烷/EtOAc/丙酮混合物在通过柱层析法纯化后得到(R)-苄基4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯,为白色固体(73.0g,74%产率,来自两个步骤)。

[0493] ¹H NMR(CDCl₃,400mHz,ppm);1.5(s,2H),1.6(s,3H),1.7(s,2H),1.75(s,3H),3.14(s,3H),3.24(2H),3.4(3H),3.76(s,2H),4.0(m,1.7H),4.16(m,1H),4.2(m,1.7),4.78(m,1H),4.88(m,0.6H),5.06(q,2H),5.18(q,1H),7.4(m,8H)。

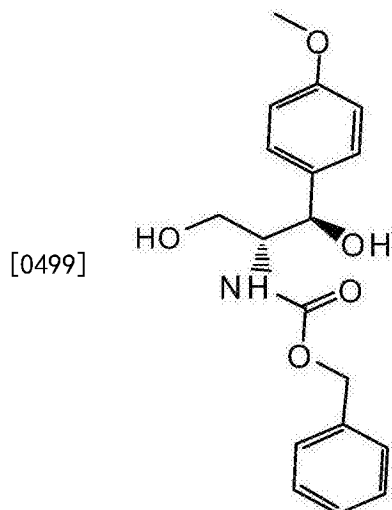
[0494] AI: (R)-苄基4-((R)-羟基(4-甲氧基苯基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯制备



[0496] 将LiAlH₄(1M,20mL,20mmol)溶液逐滴加入到冰冷的(-15℃)THF(75mL)中的(R)-苄基4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯(12.2g,37.9mmol)的溶液中。将混合物搅拌30分钟,将温度保持在0℃以下。将KHSO₄(100mL)的饱和溶液缓慢地加入该混合物中,并且将它升温至室温。将该混合物进行过滤并且将溶剂去除以干燥。通过柱色谱法(SiO₂,使用己烷/EtOAc的混合物)纯化后得到(R)-苄基4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯,为一种透明的油(9.161g,92%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400 mHz,ppm);1.7(m,6H),4.15(m,2H),4.4(m,1H),5.15(s,1H),5.2(m,1H),7.3(m,5H),9.6(m,1H)。

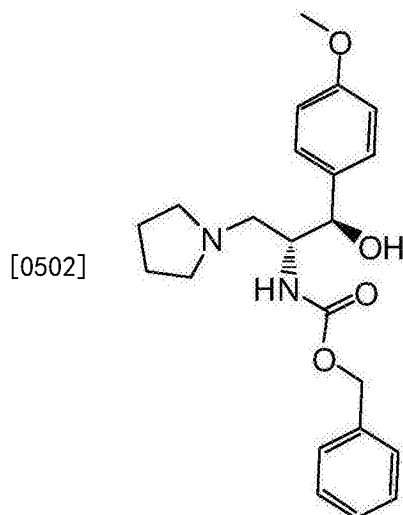
[0497] 将1,2-二溴乙烷(0.2mL)缓慢地加入到THF(14mL)中镁屑(0.91g,37mmol)的热(65℃)溶液中,随后逐滴加入THF(14mL)中4-溴茴香醚(4mL,32mmol)的溶液。将该混合物回流2小时,并且然后冷却到室温。在-78℃下将格氏溶液逐滴加入Me₂S(20mL)/THF(100mL)的混合物中的CuI(6.8g,36mmol)的悬浮液中。将该混合物缓慢地升温至-45℃并且搅拌30分钟,将温度保持在-45℃至-35℃之间。将该混合物冷却回到-78℃,并且逐滴地加入THF(15mL)中的Garner的醛[(R)-苄基4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸盐](3.20g,12.6mmol)的溶液中。在低温下将该混合物搅拌过夜(15小时,T_{max}=10℃)。用NH₄Cl(饱和,100mL)来淬灭反应混合物,并且用EtOAc(50mL)来萃取。将溶剂去除至干燥,并且通过柱层析法(SiO₂,使用己烷/EtOAc/丙酮的混合物)来纯化该混合物并且得到产物,为一种无色油(1.697g,36%产率)。

[0498] III: 苄基(1R,2R)-1,3-二羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙烷-2-基氨基甲酸酯的制备



[0500] 在室温下将MeOH (20mL) 中苄基4-(羟基-(4-甲氧基苯基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸酯(1.679g, 4.5mmol) 和Amberlyst 15 (1.85g) 的混合物搅拌2天。将该混合物离心并且用MeOH (2X 40mL) 来洗涤固体。将溶剂去除至干燥并且在通过柱层析法(SiO₂, 使用CH₂Cl₂/EtOAc的混合物) 纯化后得到产物, 为一种白色固体(1.26g, 84%产率)。

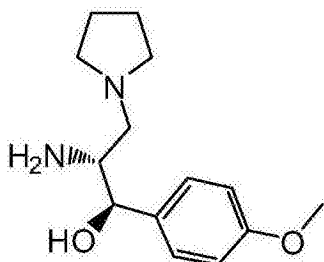
[0501] AIV的制备: 化合物289: 苄基(1R, 2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基氨基甲酸酯的合成



[0503] 将三甲苯基氯(0.28mL, 3.6mmol) 缓慢地加入吡啶(1.5mL) 中苄基(1R, 2R)-1,3-二羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙烷-2-基氨基甲酸酯(1.07g, 3.23mmol) 的冰冷的(-10℃) 溶液中。将该混合物搅拌30分钟, 并且然后将吡咯烷(2.7mL, 33mmol) 缓慢地加入到该混合物中。将该混合物加热至45℃持续6小时, 并且然后去除溶剂至干燥。通过柱层析法(SiO₂, 使用CH₂Cl₂, MeOH, NH₄OH的混合物) 纯化后, 得到产物, 为透明的油(0.816g, 66%产率)。

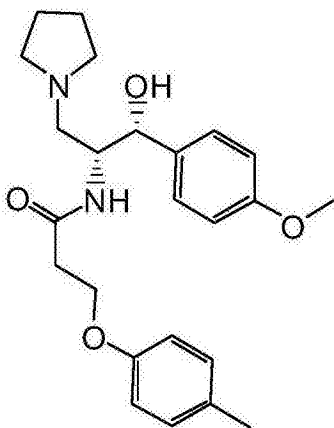
[0504] 通过以下所述过程制备作为胺的EVII: (1R, 2R)-2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇:

[0505]



[0506] 将(1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基氨基甲酸苄酯(0.10g,0.26mmol)和Pd/C(5%,21mg)在EtOH(1mL)/HCl(1M,50μL)中的混合物脱气并加入氢气。将混合物在大气压下氢化2小时。在c盐上将混合物过滤并除去溶剂至干燥。获得为无色油状物的产物(63.5mg,85%产率)。

[0507]

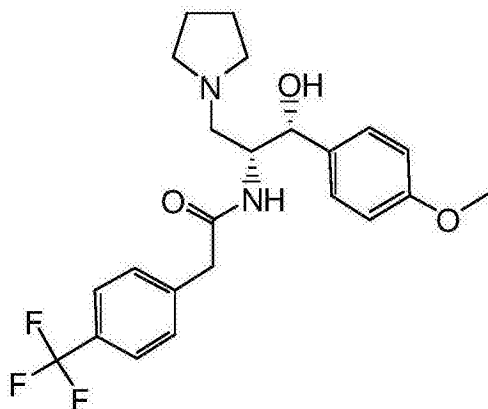


[0508] 化合物247:N-((1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(对-甲苯氧基)丙酰胺的制备。

[0509] ^1H NMR(CDCl_3 ,400mHz,ppm):1.75(br,4H),2.3(s,3H),2.65(br,6H),2.85(m,2H),3.75(s,3H),4.1(m,2H),4.25(m,1H),5.05(sd,1H),6.5(br,1H),6.8(m,4H),7.1(d,2H),7.2(d,2H)。C₂₄H₃₂N₂O₄[M-H]⁻的M/Z=413。

[0510] 实例2E3.化合物251:N-((1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺的制备。

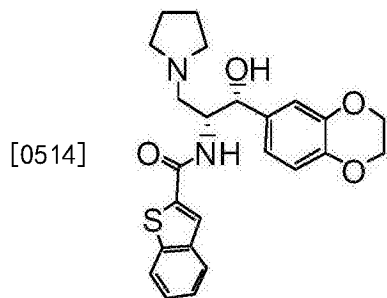
[0511]



[0512] ^1H NMR(CDCl_3 ,400mHz,ppm):1.75(br,4H),2.55(br,4H),2.85(m,2H),3.5(s,2H),3.8(s,3H),4.2(m,1H),5.05(sd,1H),5.8(d,1H),6.8(d,2H),7.1(d,2H),7.2(d,2H),7.55(d,2H)。C₂₃H₂₇F₃N₂O₃[M-H]⁻的M/Z=437。

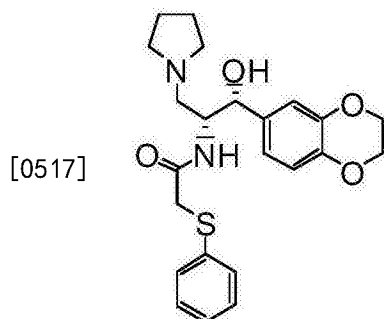
[0513] 实例2E4.化合物5:N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟

基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺的制备



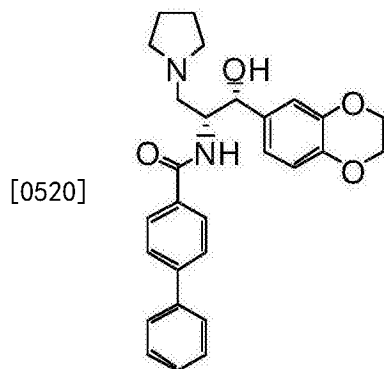
[0515] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H) , 2.7 (br, 4H) , 3.0 (m, 2H) , 4.25 (s, 4H) , 4.45 (m, 1H) , 5.05 (sd, 1H) , 6.6 (br, 1H) , 6.85 (s, 2H) , 6.95 (s, 1H) , 7.4 (m, 2H) , 7.7 (s, 1H) , 7.85 (m, 2H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=439$ 。

实例2E5. 化合物11: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(苯硫)乙酰胺的制备



[0518] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H) , 2.5 (br, 4H) , 2.8 (br, 2H) , 3.6 (q, 2H) , 4.1.5 (m, 1H) , 4.2 (s, 4H) , 5.9 (sd, 1H) , 6.7 (m, 2H) , 6.8 (s, 1H) , 7.2 (m, 7H) 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=429$ 。

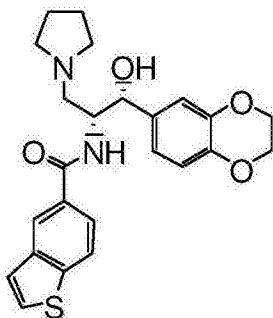
实例2E6. 化合物12: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)联苯基-4-甲酰胺的制备



[0521] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H) , 2.7 (br, 4H) , 3.0 (m, 2H) , 4.25 (s, 4H) , 4.4 (br, 1H) , 5.05 (sd, 1H) , 6.6 (sd, 1H) , 6.85 (m, 2H) , 6.95 (s, 1H) , 7.45 (m, 3H) , 7.6 (m, 4H) , 7.75 (m, 2H) 。 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=459$ 。

实例2E7. 化合物19: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)苯并[b]噻吩-5-甲酰胺的制备

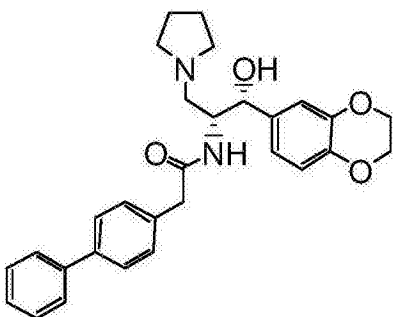
[0523]



[0524] ^1H NMR (d_6 -dmsO, 400MHz, ppm) : 1.6 (br, 4H) , 2.4 (br, 5H) , 2.65 (m, 1H) , 4.15 (s, 4H) , 4.25 (m, 1H) , 4.75 (sd, 1H) , 5.6 (br, 1H) , 6.7 (m, 3H) , 7.5 (sd, 1H) , 7.7 (sd, 1H) , 7.8 (sd, 1H) , 7.85 (sd, 1H) , 8.0 (sd, 1H) , 8.2 (s, 1H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=439$ 。

[0525] 实例2E8. 化合物23: 2-(联苯基-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备

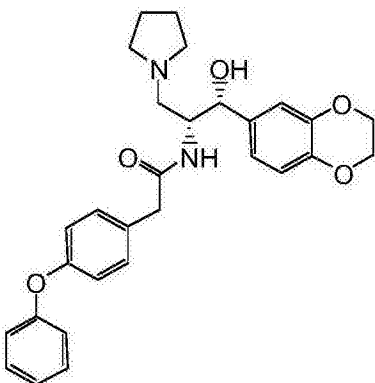
[0526]



[0527] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.7 (br, 4H) , 2.5 (br, 4H) , 2.8 (d, 2H) , 3.55 (s, 2H) , 4.2 (m, 5H) , 4.85 (sd, 1H) , 5.95 (br, 1H) , 6.6 (m, 1H) , 6.75 (m, 2H) , 7.2 (sd, 2H) , 7.4 (m, 1H) , 7.5 (st, 2H) , 7.6 (m, 4H) 。 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=473$ 。

[0528] 实例2E9. 化合物24: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-苯氧基苯基)乙酰胺的制备

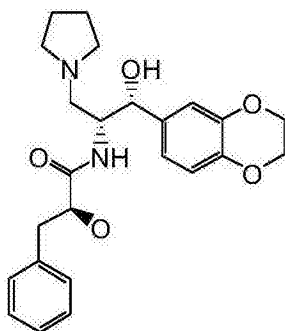
[0529]



[0530] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.8 (br, 4H) , 2.6 (br, 4H) , 2.8 (sd, 2H) , 3.45 (s, 2H) , 4.15 (m, 1H) , 4.25 (s, 4H) , 4.85 (sd, 1H) , 5.9 (br, 1H) , 6.6 (m, 1H) , 6.7 (s, 1H) , 6.8 (m, 1H) , 7.15 (m, 7H) , 7.4 (m, 2H) 。 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=489$ 。

[0531] 实例2E10. 化合物25: (S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-羟基-3-苯基丙酰胺的制备

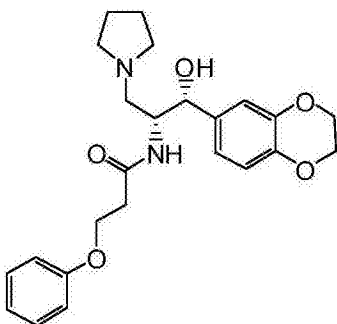
[0532]



[0533] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.8 (br, 4H) , 2.65 (br, 7H) , 3.1 (dd, 2H) , 4.2 (m, 6H) , 4.8 (sd, 1H) , 6.6 (m, 1H) , 6.8 (m, 3H) , 7.3 (m, 5H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=427$ 。

[0534] 实例2E11. 化合物27: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-苯氧基丙酰胺的制备

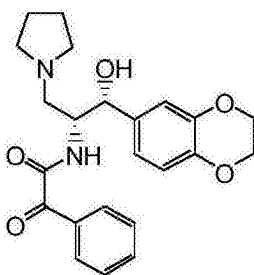
[0535]



[0536] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.8 (br, 4H) , 2.7 (br, 6H) , 2.9 (m, 2H) , 4.2 (m, 7H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.45 (m, 1H) , 6.75 (s, 1H) , 6.85 (m, 3H) , 6.95 (t, 1H) , 7.2 (m, 3H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=427$ 。

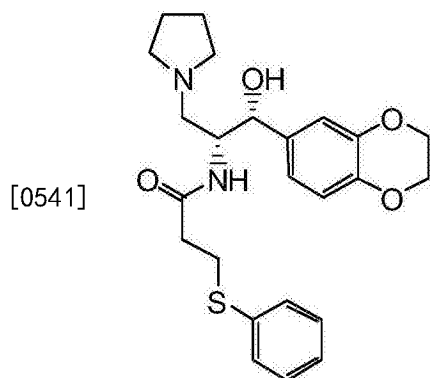
[0537] 实例2E12. 化合物31: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-苯乙酰胺的制备

[0538]



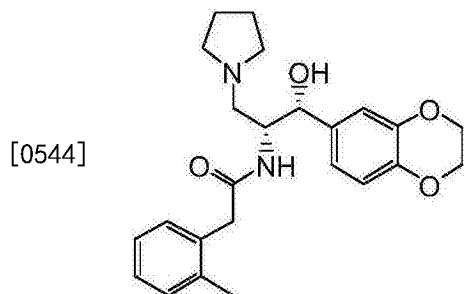
[0539] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.8 (br, 4H) , 2.8 (br, 4H) , 3.0 (m, 2H) , 4.2 (s, 4H) , 4.3 (m, 1H) , 5.05 (sd, 1H) , 6.8 (s, 2H) , 6.9 (s, 1H) , 7.35 (m, 1H) , 7.45 (t, 2H) , 7.6 (t, 1H) 8.2 (d, 2H) 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=411$ 。

[0540] 实例2E13. 化合物32: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(苯硫)丙酰胺的制备



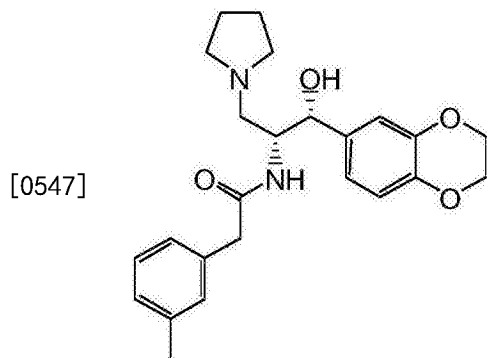
[0542] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.8 (br, 4H), 2.4 (t, 2H), 2.7 (br, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (sd, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=443$ 。

[0543] 实例2E14. 化合物35: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-邻-甲基苯基乙酰胺的制备



[0545] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.7 (br, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.8 (sd, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=411$ 。

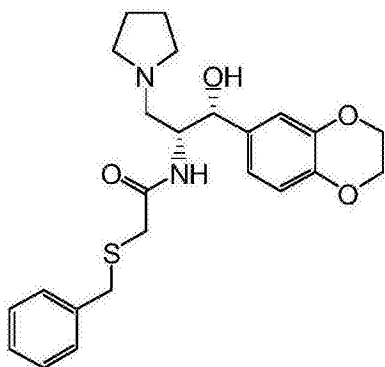
[0546] 实例2E15. 化合物36: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-间-甲基苯基乙酰胺的制备



[0548] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.7 (br, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.1 (sd, 1H), 7.2 (m, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=411$ 。

[0549] 实例2E16. 化合物39: 2-(苄硫基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备

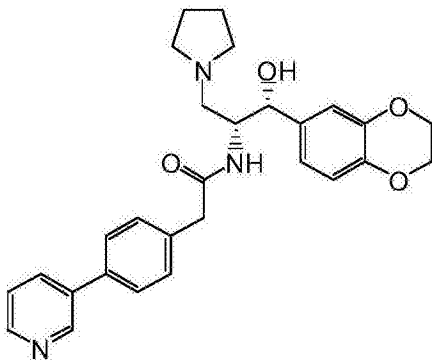
[0550]



[0551] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H) , 2.7 (br, 4H) , 2.9 (m, 2H) , 3.0 (m, 2H) , 3.3 (d, 1H) , 3.55 (d, 1H) , 4.2 (m, 5H) , 5.05 (sd, 1H) , 6.85 (s, 2H) , 6.9 (s, 1H) , 7.1 (sd, 2H) , 7.3 (m, 3H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=443$ 。

[0552] 实例2E17. 化合物47: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酰胺的制备

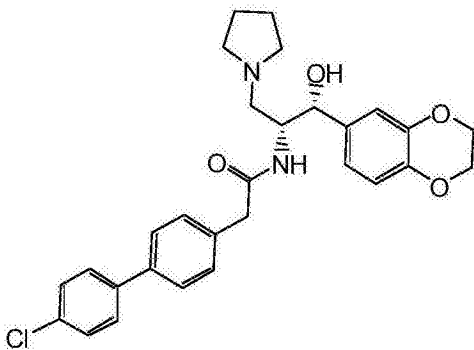
[0553]



[0554] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H) , 2.6 (br, 4H) , 2.8 (sd, 2H) , 3.55 (s, 2H) , 4.15 (m, 1H) , 4.2 (s, 4H) , 4.85 (sd, 1H) , 5.85 (br, 1H) , 6.6 (d, 1H) , 6.75 (m, 2H) , 7.25 (d, 3H) , 7.4 (m, 1H) , 7.6 (sd, 2H) , 7.9 (sd, 1H) , 8.6 (sd, 1H) , 8.85 (s, 1H) 。 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=474$

[0555] 实例2E18. 化合物48: 2-(4'-氯联苯-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备

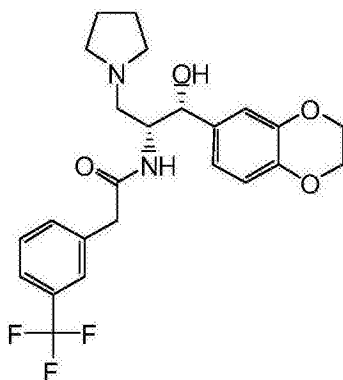
[0556]



[0557] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H) , 2.55 (br, 4H) , 2.8 (sd, 2H) , 3.55 (s, 2H) , 4.15 (m, 1H) , 4.2 (s, 4H) , 4.85 (sd, 1H) , 5.8 (br, 1H) , 6.6 (d, 1H) , 6.75 (m, 2H) , 7.2 (d, 2H) , 7.4 (m, 2H) , 7.55 (sd, 4H) 。 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=508$ 。

[0558] 实例2E19. 化合物51: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺的制备

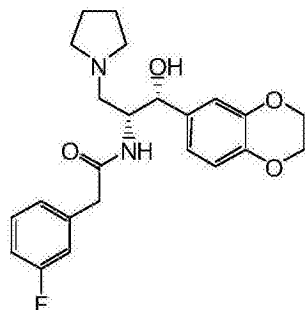
[0559]



[0560] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H) , 2.55 (br, 4H) , 2.8 (sd, 2H) , 3.55 (s, 2H) , 4.15 (m, 1H) , 4.25 (s, 4H) , 4.85 (sd, 1H) , 5.8 (br, 1H) , 6.6 (d, 1H) , 6.75 (m, 2H) , 7.35 (d, 1H) , 7.45 (m, 2H) , 7.55 (sd, 1H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ [M-H] $^-$ 的 M/Z = 465。

[0561] 实例2E20. 化合物53: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺的制备

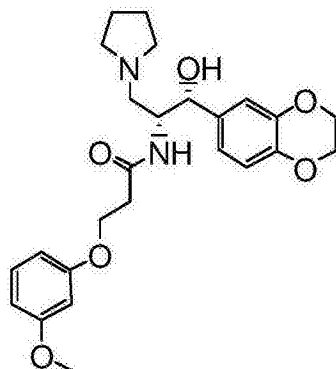
[0562]



[0563] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H) , 2.55 (br, 4H) , 2.8 (sd, 2H) , 3.50 (s, 2H) , 4.15 (m, 1H) , 4.25 (s, 4H) , 4.85 (sd, 1H) , 5.8 (br, 1H) , 6.6 (d, 1H) , 6.75 (m, 1H) , 6.8 (d, 1H) , 6.85 (d, 1H) , 6.9 (d, 1H) , 7.0 (t, 1H) , 7.3 (sq, 1H) 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ [M-H] $^-$ 的 M/Z = 415。

[0564] 实例2E21. 化合物54: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(3-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

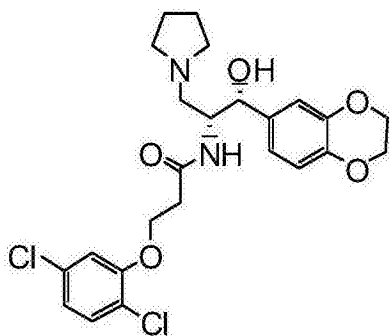
[0565]



[0566] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H) , 2.65 (br, 6H) , 2.85 (m, 2H) , 3.80 (s, 3H) , 4.2 (m, 7H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.45 (m, 4H) , 6.75 (s, 2H) , 6.85 (s, 1H) , 7.2 (t, 1H) 。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 的 M/Z = 457。

[0567] 实例2E22. 化合物55: 3-(2,5-二氯苯氧基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)丙酰胺的制备

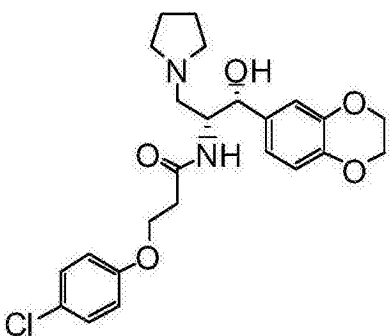
[0568]



[0569] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H) , 2.65 (br, 6H) , 2.8 (m, 2H) , 4.1 (m, 1H) , 4.25 (m, 6H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.3 (br, 1H) , 6.75 (s, 2H) , 6.8 (s, 1H) , 6.9 (m, 2H) , 7.25 (m, 1H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ [M-H] $^-$ 的M/Z= 496。

[0570] 实例2E23. 化合物57: 3-(4-氯苯氧基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)丙酰胺的制备

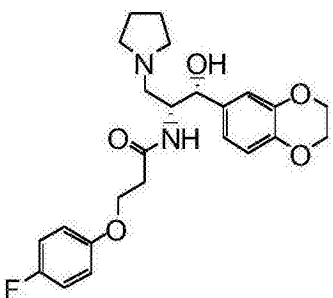
[0571]



[0572] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H) , 2.65 (br, 6H) , 2.8 (m, 2H) , 4.2 (m, 7H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.3 (br, 1H) , 6.8 (m, 5H) , 7.2 (m, 2H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ [M-H] $^-$ 的M/Z= 461。

[0573] 实例2E24. 化合物58: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-氟苯氧基)丙酰胺的制备

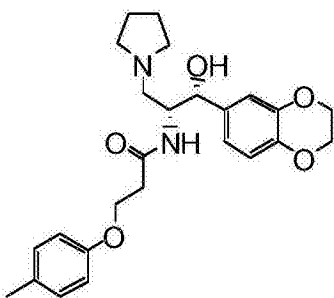
[0574]



[0575] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H) , 2.65 (br, 6H) , 2.8 (m, 2H) , 4.2 (m, 7H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.4 (br, 1H) , 6.8 (m, 5H) , 7.0 (m, 2H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ [M-H] $^-$ 的M/Z= 445。

[0576] 实例2E25. 化合物59: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(对-甲苯氧基)丙酰胺的制备

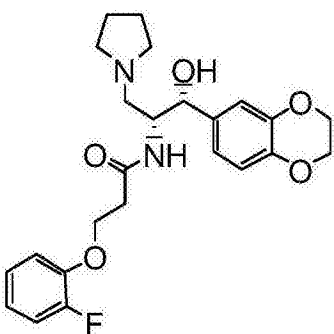
[0577]



[0578] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H) , 2.3 (s, 3H) , 2.65 (br, 6H) , 2.8 (m, 2H) , 4.2 (m, 7H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.45 (br, 1H) , 6.75 (m, 4H) , 6.85 (s, 1H) , 7.1 (m, 2H) 。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=441$ 。

[0579] 实例2E26. 化合物60: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(2-氟苯氧基)丙酰胺的制备

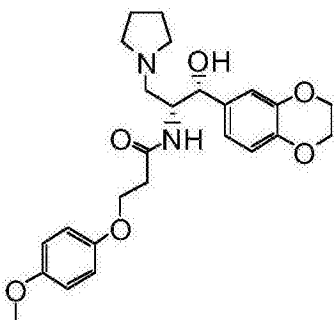
[0580]



[0581] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H) , 2.65 (br, 6H) , 2.75 (m, 2H) , 4.2 (m, 7H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.35 (br, 1H) , 6.7 (s, 2H) , 6.85 (s, 1H) , 6.95 (m, 2H) , 7.05 (m, 2H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=445$ 。

[0582] 实例2E27. 化合物61: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

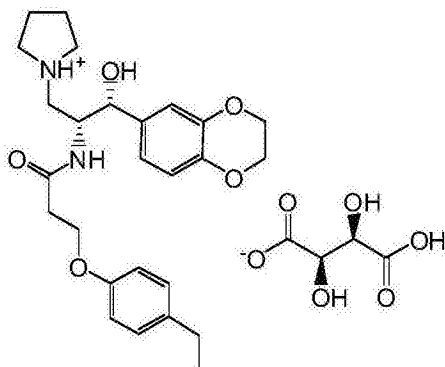
[0583]



[0584] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H) , 2.65 (br, 6H) , 2.75 (m, 2H) , 3.8 (s, 3H) , 4.1 (m, 2H) , 4.2 (br, 5H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.45 (br, 1H) , 6.8 (m, 7H) 。 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=457$ 。

[0585] 实例2E28. 化合物188: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-乙基苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

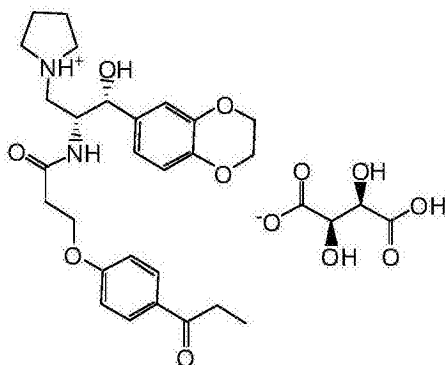
[0586]



[0587] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm); 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.35 (q, 2H), 2.4 (br, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=454$ 。

[0588] 实例2E29. 化合物189: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-丙酰基苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

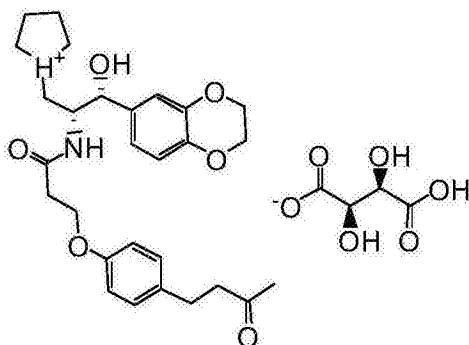
[0589]



[0590] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm); 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.8 (q, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.5 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.7 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$. $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=483$ 。

[0591] 实例2E30. 化合物193: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

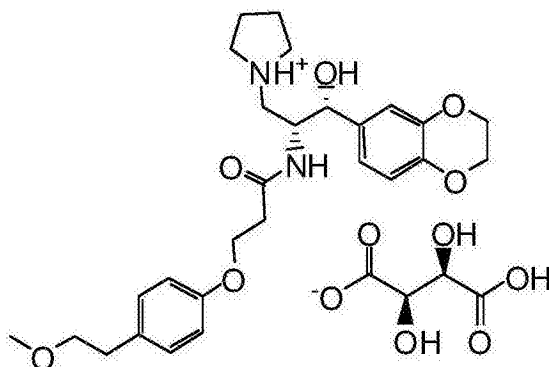
[0592]



[0593] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm); 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.45 (br, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=497$ 。

[0594] 实例2E31. 化合物202: N-((1R,R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(2-甲氧基)苯氧基)丙酰胺 (2R,R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

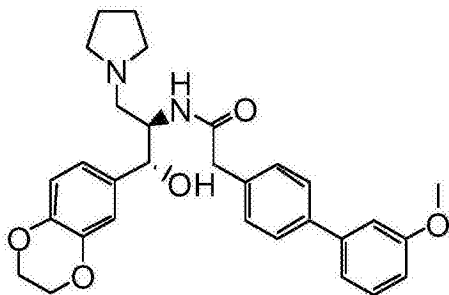
[0595]



[0596] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 2H) , 1.86 (br, 2H) , 2.45 (br, 2H) , 2.62 (t, 2H) , 2.9 (br, 2H) , 3.1 (s, 3H) , 3.25 (m, 2H) , 3.4 (br, 4H) , 3.9 (br, 6H) , 4.3 (br, 3H) , 4.6 (br, 1H) , 6.6 (m, 5H) , 7.0 (d, 2H) 。 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 [\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=485$ 。

[0597] 实例2E32. 化合物63: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3'-甲氧基联苯基-4-基)乙酰胺的制备

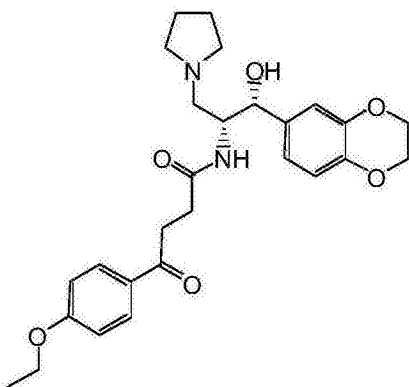
[0598]



[0599] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H) , 2.5 (br, 4H) , 2.75 (m, 2H) , 3.5 (br, 2H) , 3.9 (sd, 3H) , 4.2 (m, 5H) , 4.95 (sd, 1H) , 5.9 (br, 1H) , 6.5-7.6 (m, 11H) 。 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 [\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=503$ 。

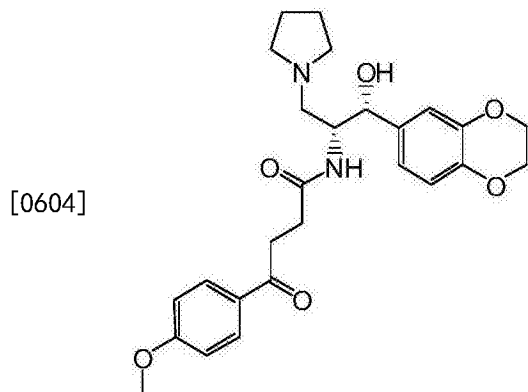
[0600] 实例2E33. 化合物127: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(4-乙氧基苯基)-4-氧代丁酰氨的制备

[0601]



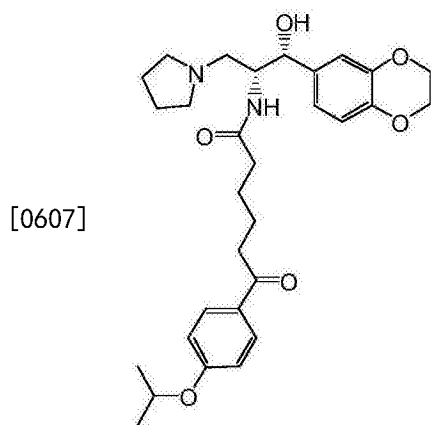
[0602] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.4 (t, 3H) , 1.8 (br, 4H) , 2.7 (br, 6H) , 3.2 (m, 2H) , 4.05 (q, 2H) , 4.2 (m, 2H) , 4.25 (m, 5H) , 4.95 (sd, 1H) , 6.05 (br, 1H) , 6.9 (m, 5H) , 7.95 (d, 2H) 。 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 [\text{M}-\text{H}]^-$ 的 $\text{M}/\text{Z}=483$ 。

[0603] 实例2E34. 化合物154: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酰氨的制备



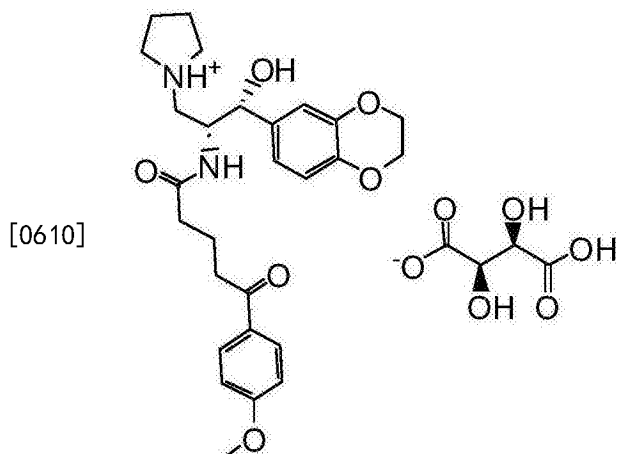
[0605] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 的M/Z=469。

[0606] 实例2E35. 化合物181: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-异丙氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备



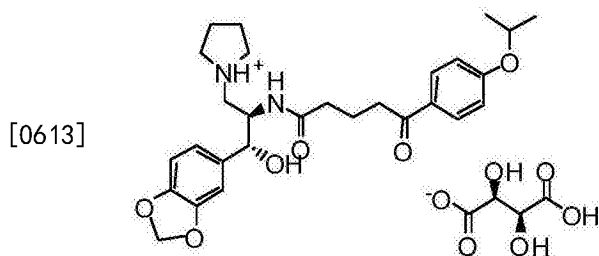
[0608] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.4 (d, 6H), 1.8 (br, 8H), 2.15 (br, 2H), 2.8 (br, 10H), 4.25 (m, 5H), 4.65 (m, 1H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 的M/Z=525。

[0609] 实例2E36. 化合物191: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-甲氧基苯基)-5-氧代戊酰胺(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备



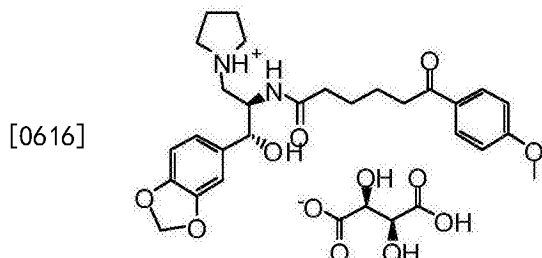
[0611] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm) ; 1.40 (br, 1H) , 1.53 (br, 1H) , 1.75 (br, 2H) , 1.91 (br, 2H) , 1.98 (m, 1H) , 2.15 (m, 1H) 2.45 (m, 2H) , 2.95 (m, 2H) , 3.35 (dd, 2H) , 3.4 (m, 2H) , 3.68 (br, 5H) , 3.77 (br, 2H) , 4.3 (br, 3H) , 4.68 (br, 1H) , 6.47 (d, 1H) , 6.65 (d, 2H) , 6.85 (d, 2H) , 7.63 (d, 2H) 。 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ [M-H] $^-$ 的M/Z=483。

[0612] 实例2E37. 化合物265: N-((1R,2R)-1-(苯并[δ][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-5-氧代戊酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备



[0614] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.30 (sd, 6H) , 1.70–1.85 (m, 2H) , 2.04 (br, 4H) , 2.09–2.26 (m, 2H) , 2.64–2.82 (m, 2H) , 3.31–3.48 (m, 5H) , 4.37 (s, 2H) , 4.43 (br, 1H) , 4.68 (m, 1H) , 4.71 (sd, 1H) , 5.76 (s, 2H) , 6.66 (d, 1H) , 6.82–6.95 (m, 4H) , 7.84 (d, 2H) ; $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为645。

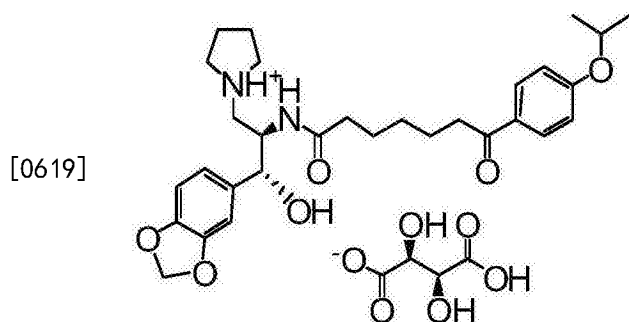
[0615] 实例2E38. 化合物267: N-((1R,2R)-1-(苯并[δ][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备



[0617] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.49 (br, 4H) , 2.03 (br, 4H) , 2.89 (t, 2H) , 3.33–3.46 (m, 6H) , 3.84 (s, 3H) , 4.37 (s, 2H) , 4.43 (d, 1H) , 4.76 (br, 1H) , 5.81 (s, 2H) , 6.68 (d, 1H) , 6.81 (d, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 6.96 (d, 2H) , 7.92 (d, 2H) ; $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M-H}]^-$ 的MS为633。

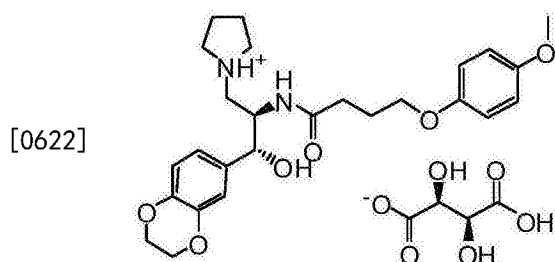
[0618] 实例2E39. 化合物268: N-((1R,2R)-1-(苯并[δ][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟

基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-7-(4-异丙氧基苯基)-7-氧代庚酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备



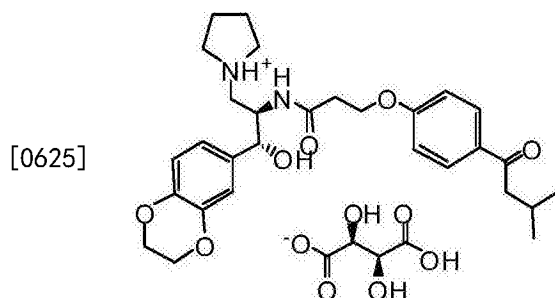
[0620] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.15-1.18 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.03 (br, 4H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.33-3.48 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.83 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为675。

[0621] 实例2E40. 化合物197: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基苯氧基)丁酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备



[0623] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.78-1.91 (m, 2H), 2.00 (br, 4H), 2.32 (t, 2H), 3.33-3.47 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.11 (br, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.69-6.86 (m, 7H); $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为621。

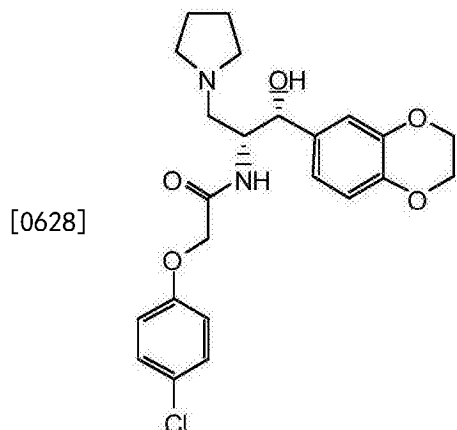
[0624] 实例2E41. 化合物187: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(3-甲基丁酰基)苯氧基)丙酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备



[0626] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.95 (d, 6H), 2.00 (br, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.78 (d, 2H), 3.34-3.44 (m, 5H), 4.12-4.17 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.73 (sd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.91 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为661。

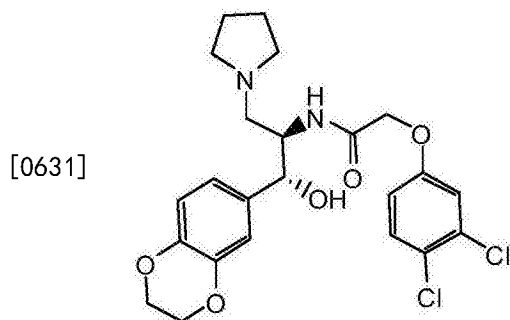
[0627] 实例2E42. 化合物83: 2-(4-氯苯氧基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二

噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备



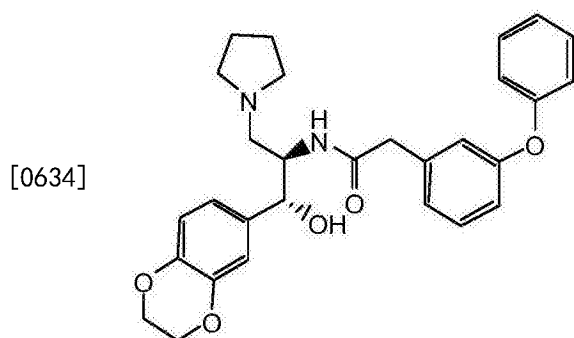
[0629] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 2.63 (br, 4H), 2.78 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.27 (br, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.94 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.77-6.82 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 7.24 (s, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为447。

实例2E43. 化合物87: 2-(3,4-二氯苯氧基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备



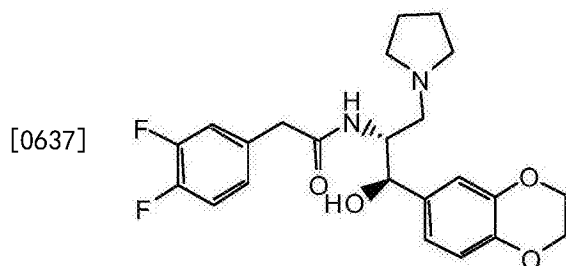
[0632] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.78 (br, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.79 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 4.25 (br, s, 5H), 4.35 (q, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.71-6.84 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 7.34 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为482。

实例2E44. 化合物86: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-苯氧基苯基)乙酰胺的制备



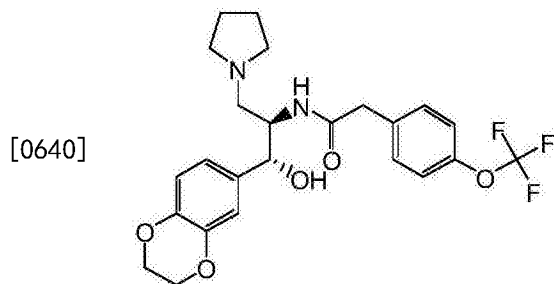
[0635] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.72 (br, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.84 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.80 (br, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为489。

[0636] 实例2E45. 化合物280: 2-(3,4-二氟苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备



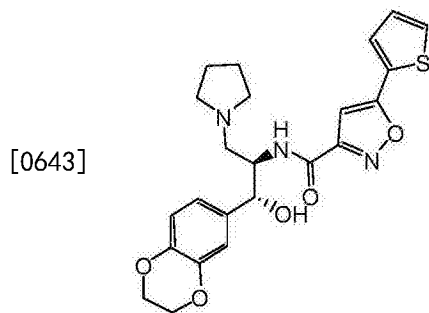
[0638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.80 (br, 4H), 2.68 (br, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.88 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.13 (q, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为434。

[0639] 实例2E46. 化合物103: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺的制备



[0641] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65 (br, 4H), 2.48 (br, 4H), 2.69 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (t, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为481。

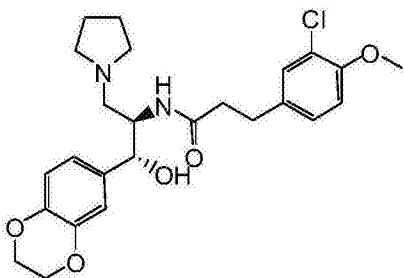
[0642] 实例2E47. 化合物90: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(苯硫-2-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备



[0644] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.82 (br, 4H), 2.73-2.81 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.41 (br, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为456

[0645] 实例2E48. 化合物92: 3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)丙酰胺的制备

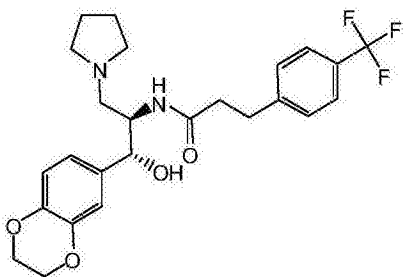
[0646]



[0647] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.60 (br, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (s, 1H); $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为475。

[0648] 实例2E49. 化合物96: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰胺的制备

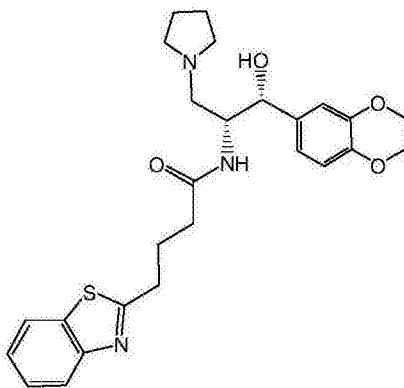
[0649]



[0650] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.73 (br, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 4.17 (br, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.83 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.50 (d, 2H); $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为479。

[0651] 实例2E50. 化合物101: 4-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二氢苯-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)丁酰氨的制备

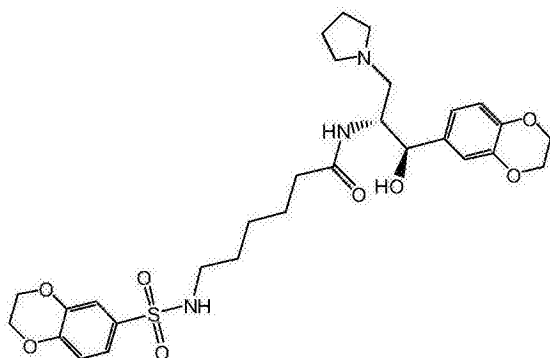
[0652]



[0653] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.26 (br, 1H), 4.92 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (d, 1H); $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为482。

[0654] 实例2E51. 化合物102: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-亚磺酰氨基)己酰胺的制备

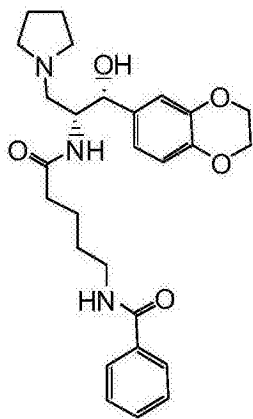
[0655]



[0656] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15–1.20 (m, 2H), 1.38–1.50 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.08 (q, 2H), 2.63–2.66 (m, 4H), 2.79 (d, 2H), 2.87 (t, 2H), 4.2 (m, 9H), 4.91 (br, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (s, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为590。

[0657] 实例2E52. 化合物104: N-(5-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基氨基)-5-氧代戊基)苯甲酰胺的制备

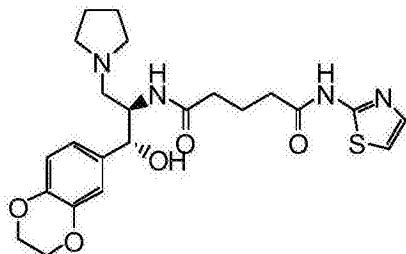
[0658]



[0659] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47–1.52 (m, 2H), 1.59–1.69 (m, 2H), 1.77 (br, 4H), 2.15–2.21 (m, 2H), 2.62–2.65 (m, 4H), 2.81 (br, 2H), 3.30–3.42 (m, 2H), 4.19–4.23 (m, 5H), 4.94 (br, 1H), 5.98 (br, 1H), 6.76 (br, 1H), 6.78–6.86 (m, 3H), 7.40–7.50 (m, 3H), 7.80 (d, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为482。

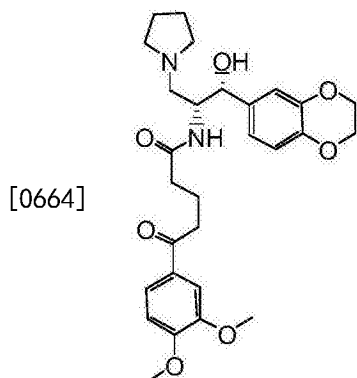
[0660] 实例2E53. 化合物281: N1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-N5-(噻唑-2-基)戊二酰胺的制备

[0661]



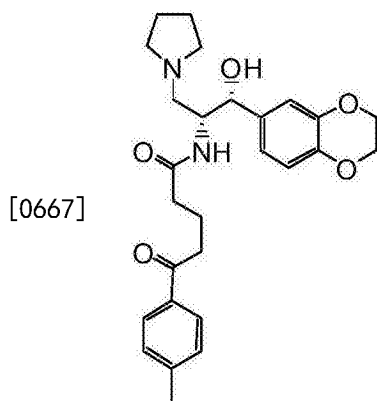
[0662] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.74 (br, 4H), 1.97–2.03 (m, 2H), 2.20–2.26 (m, 2H), 2.40–2.45 (m, 2H), 2.64–2.68 (m, 5H), 2.88 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.26–4.29 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.74–6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.41 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为475。

[0663] 实例2E54. 化合物282: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氧代戊酰胺的制备



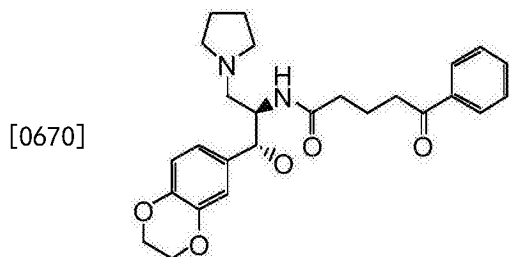
[0665] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.70-2.95 (m, 4H), 3.93 (d, 6H), 4.17-4.23 (m, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.96 (br, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为513。

[0666] 实例2E55. 化合物283: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-氧代-5-对-甲基苯基戊酰胺的制备



[0668] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.63-2.80 (m, 4H), 2.82-2.95 (m, 4H), 4.18-4.23 (m, 5H), 4.91 (d, 1H), 5.94 (br, 1H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.81 (d, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为467。

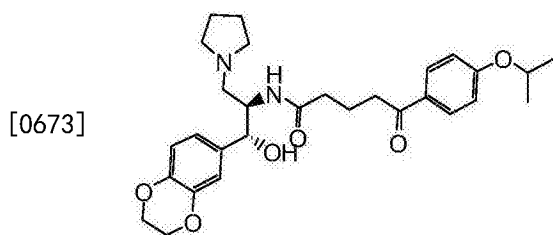
[0669] 实例2E56. 化合物113: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-氧代-5-苯基戊酰胺的制备



[0671] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.62-2.63 (m, 4H), 2.78-2.95 (m, 4H), 4.17-4.22 (m, 5H), 4.91 (sd, 1H), 5.99 (br, 1H), 6.77

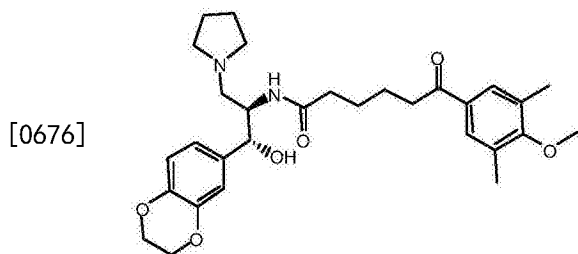
(st, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.44–7.58 (m, 3H), 7.92 (d, 2H); $C_{26}H_{32}N_2O_5$: $[M-H]^-$ 的MS 为453。

[0672] 实例2E57. 化合物284: N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β] [1, 4] 二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-5-氧代戊酰胺的制备



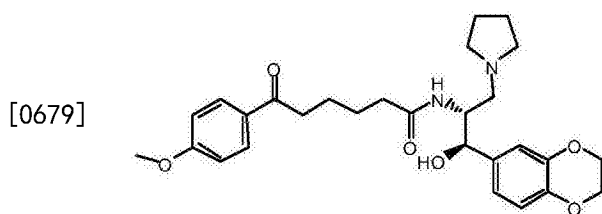
[0674] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (d, 6H), 1.75 (br, 4H), 1.90–2.02 (m, 2H), 2.20–2.25 (m, 2H), 2.60–2.66 (m, 4H), 2.70–2.86 (m, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.22 (br, 1H), 4.62–4.65 (m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); $C_{29}H_{38}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 的MS为511。

[0675] 实例2E58. 化合物140: N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β] [1, 4] 二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基-3, 5-二甲基苯基)-6-氧代己酰胺的制备



[0677] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.61–1.63 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.16 (t, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.61–2.67 (m, 4H), 2.74–2.89 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.75–6.82 (m, 2H), 6.85 (sd, 1H), 7.61 (s, 2H); $C_{30}H_{40}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 的MS为525。

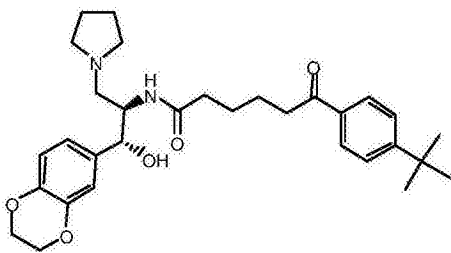
[0678] 实例2E59. 化合物141: N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β] [1, 4] 二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备



[0680] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.62–1.64 (m, 4H), 1.76 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.61–2.65 (m, 4H), 2.72–2.79 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.89 (d, 1H), 6.01 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); $C_{28}H_{36}N_2O_6$: $[M-H]^-$ 的MS为497。

[0681] 实例2E60. 化合物155: 6-(4-叔丁基苯基)-N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β] [1, 4] 二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-氧代己酰胺的制备

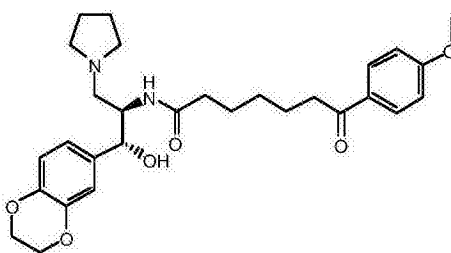
[0682]



[0683] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H), 1.63–1.65 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.64–2.66 (br, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.2.81 (dd, 1H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 6.02 (br, 1H), 6.77–6.82 (q, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为523。

[0684] 实例2E61. 化合物156: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-7-(4-甲氧基苯基)-7-氧代庚酰胺的制备

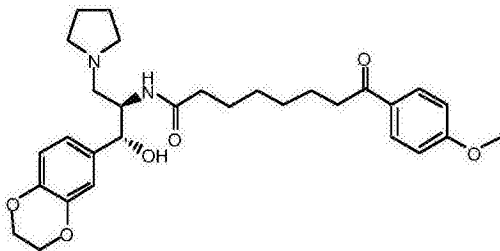
[0685]



[0686] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.30 (m, 2H), 1.55–1.70 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.61–2.66 (m, 4H), 2.74–2.82 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.78 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为511。

[0687] 实例2E62. 化合物144: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-8-(4-甲氧基苯基)-8-氧代辛酰胺的制备

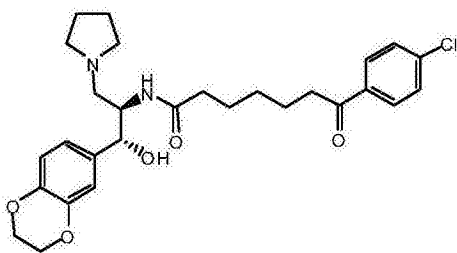
[0688]



[0689] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.33 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.68 (t, 2H), 1.78 (br, 4H), 2.11 (br, 2H), 2.65 (br, 4H), 2.76–2.11 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (br, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.78–6.84 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为525。

[0690] 实例2E63. 化合物159: 7-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-7-氧代庚酰胺的制备

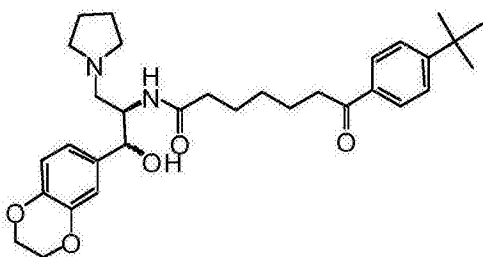
[0691]



[0692] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.37 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.78 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.87 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为515。

[0693] 实例2E64. 化合物160: 7-(4-叔丁基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-7-氧代庚酰胺的制备

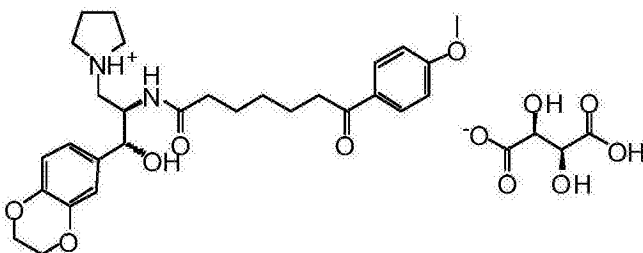
[0694]



[0695] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.34 (m, 11H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.76-2.819 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.81 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.88 (d, 2H); $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为537。

[0696] 实例2E65. 化合物168: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氢苯-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-7-(4-甲氧基苯基)-7-氧代庚酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

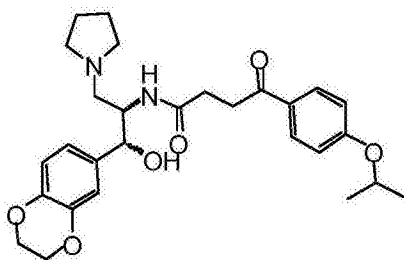
[0697]



[0698] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.02 (br, 4H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.35-3.49 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (br, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.74 (sd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (dq, 1H), 6.86 (sd, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为661。

[0699] 实例2E66. 化合物162: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代丁酰氨的制备

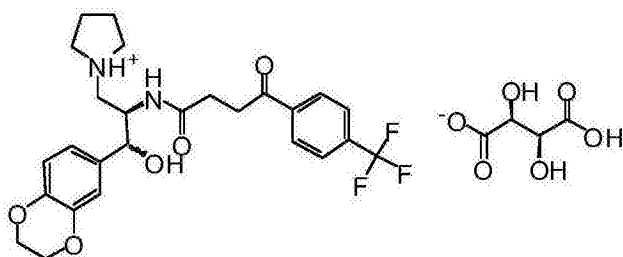
[0700]



[0701] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, 6H), 1.77 (br, 4H), 2.52–2.56 (m, 2H), 2.64–2.83 (m, 6H), 3.09–3.36 (m, 2H), 4.22 (br, 5H), 4.63–4.66 (m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.88 (t, 3H), 7.90 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为497。

[0702] 实例2E67. 化合物176: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸盐的制备

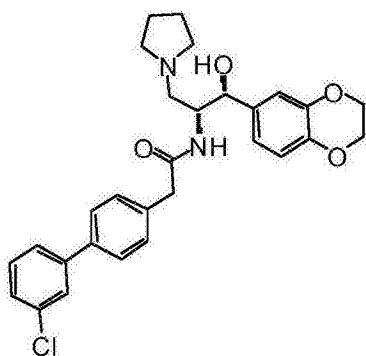
[0703]



[0704] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.08 (br, 4H), 2.54–2.72 (m, 2H), 3.24–3.48 (m, 6H), 4.19 (s, 4H), 4.29 (m, 4H), 4.74 (sd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.13 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 的MS为657。

[0705] 实例2E68. 化合物65 (Genz-528152-1): 2-(3'-氯联苯基-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备

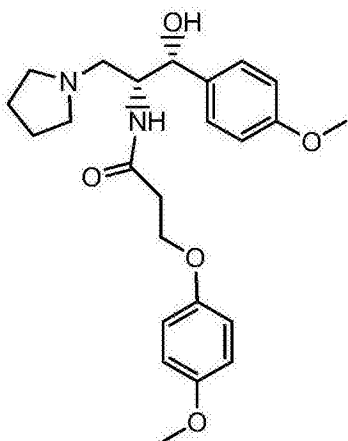
[0706]



[0707] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.70 (br, 4H), 2.54 (br, 4H), 2.72–2.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.12–4.23 (m, 5H), 4.85 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.70 (sd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.46–7.49 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 507。

[0708] 实例2E69. 化合物262: N-[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺的制备

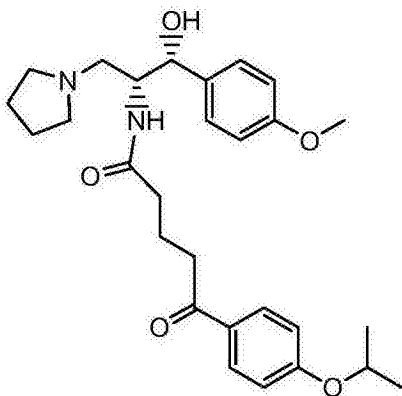
[0709]



[0710] ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm) ; 1.75 (m, 4H) , 2.55 (m, 2H) , 2.65 (m, 4H) , 2.85 (m, 2H) , 3.8 (s, 6H) , 4.1 (m, 2H) , 4.25 (m, 1H) , 5.0 (d, 1H) , 6.5 (br. d, 1H) , 6.8 (m, 4H) , 7.25 (m, 4H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 的 $\text{M}/\text{Z}=429$ 。

[0711] 实例2E70. 化合物270: 5-(4-异丙氧基-苯基)-5-氧代-戊酸[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-酰胺的制备

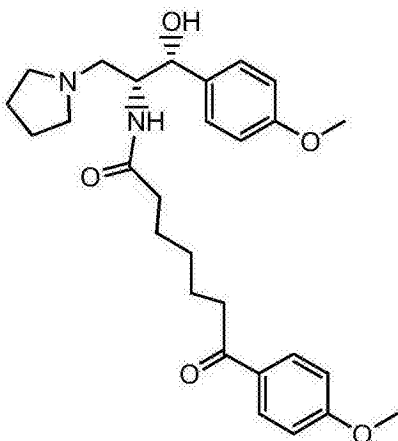
[0712]



[0713] ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm) ; 1.4 (d, 6H) , 1.8 (m, 4H) , 2.0 (m, 2H) , 2.2 (m, 2H) , 2.6 (m, 4H) , 2.8 (m, 4H) , 3.75 (s, 3H) , 4.25 (m, 1H) , 4.65 (m, 1H) , 5.0 (d, 1H) , 5.95 (br. d, 1H) , 6.85 (m, 4H) , 7.25 (m, 2H) , 7.9 (m, 2H) 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 的 $\text{M}/\text{Z}=483.3$ 。

[0714] 实例2E71. 化合物285: 7-(4-甲氧基-苯基)-7-氧代-庚酸[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-酰胺的制备

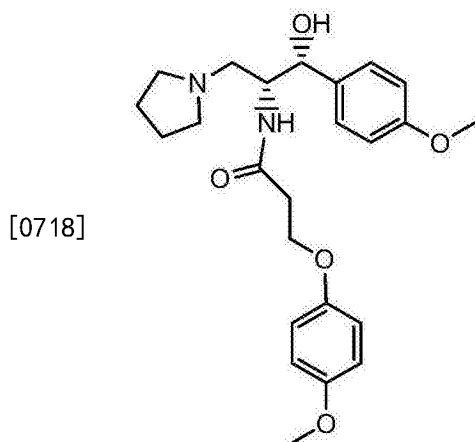
[0715]



[0716] ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz, ppm) ; 1.25 (m, 2H) , 1.6 (m, 4H) , 1.8 (m, 4H) , 2.15 (m, 2H) ,

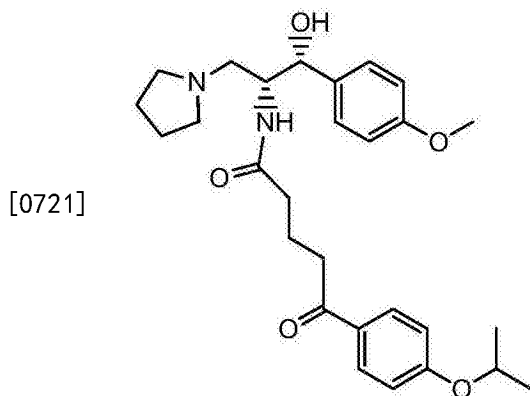
2.65 (m, 4H) , 2.85 (m, 4H) , 3.75 (s, 3H) , 3.9 (s, 3H) , 4.2 (m, 1H) , 5.0 (d, 1H) , 5.9 (br. d, 1H) , 6.85 (d, 2H) , 6.95 (d, 2H) , 7.2 (d, 2H) , 7.95 (d, 2H) 。 $C_{24}H_{32}N_2O_5$ [M-H]⁺的M/Z 为483.3。

[0717] 实例2E72. 化合物262: N-[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺的制备



[0719] ¹H NMR (CDCl₃400MHz, ppm) ; 1.75 (m, 4H) , 2.55 (m, 2H) , 2.65 (m, 4H) , 2.85 (m, 2H) , 3.8 (s, 6H) , 4.1 (m, 2H) , 4.25 (m, 1H) , 5.0 (d, 1H) , 6.5 (br. d, 1H) , 6.8 (m, 4H) , 7.25 (m, 4H) 。 $C_{24}H_{32}N_2O_5$ [M-H]⁺的M/Z为429。

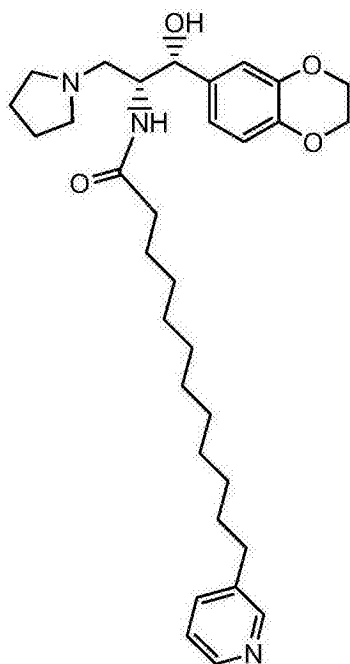
[0720] 实例2E73. 化合物270: 5-(4-异丙氧基-苯基)-5-氧代-戊酸[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-酰胺的制备



[0722] ¹H NMR (CDCl₃400MHz, ppm) ; 1.4 (d, 6H) , 1.8 (m, 4H) , 2.0 (m, 2H) , 2.2 (m, 2H) , 2.6 (m, 4H) , 2.8 (m, 4H) , 3.75 (s, 3H) , 4.25 (m, 1H) , 4.65 (m, 1H) , 5.0 (d, 1H) , 5.95 (br. d, 1H) , 6.85 (m, 4H) , 7.25 (m, 2H) , 7.9 (m, 2H) 。 $C_{24}H_{32}N_2O_5$ [M-H]⁺的M/Z为483.3。

[0723] 实例2E74. 化合物305的制备

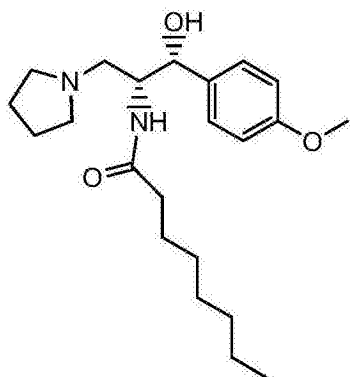
[0724]



[0725] ^1H NMR (CDCl_3 400MHz, ppm): 1.25 (m, 14H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (m, 6H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (d, 1H), 6.0 (br d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.4 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 的 M/Z 为 538。

[0726] 实例2E75. 化合物320: 辛酸[2-羟基-2(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷1-基甲基-乙基]-酰胺的制备

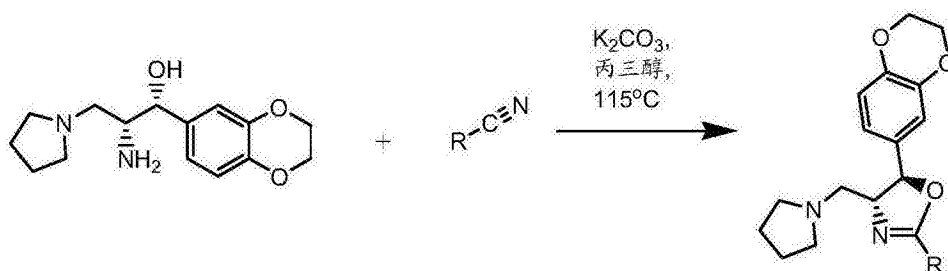
[0727]



[0728] ^1H NMR (CDCl_3 400MHz, ppm): 0.9 (t, 3H), 1.2 (m, 8H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.9 (br d, 1H), 6.9 (2s, 2H), 7.25 (m, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 的 M/Z 为 377.4。

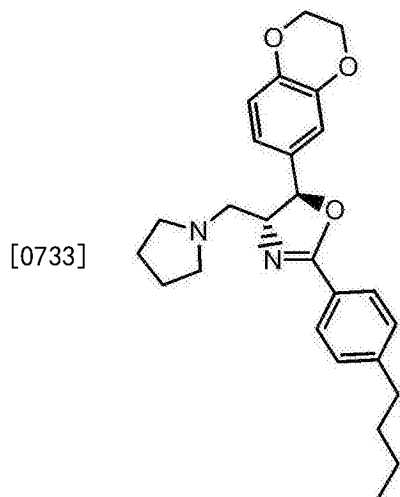
[0729] 实例2E76. 环酰胺类似物的制备

[0730]



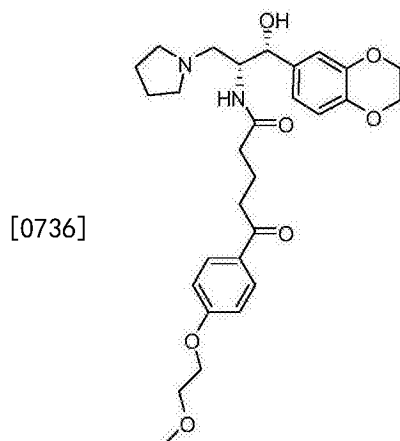
[0731] (方案6)

[0732] 根据方案6制备了环酰胺类似物。根据美国专利6,855,830B2的中间体4的制备方法制备了2-氨基-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-3-吡咯烷-1-基-丙烷-1-醇。例如在115℃下在氮气氛下在碳酸钾以及丙三醇中将这个胺与不同的腈偶联18小时。按照方案6制备了具有以下结构式特征的化合物323。使用甲醇和二氯甲烷的混合物通过柱层析法纯化化合物323。



[0734] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 0.95 (t, 3H) , 1.35 (m, 2H) , 1.6 (m, 2H) , 1.8 (m, 4H) , 2.7 (m, 6H) , 2.8 (m, 2H) , 4.2 (m, 5H) , 5.4 (d, 1H) , 6.85 (m, 3H) , 7.2 (m, 2H) , 7.9 (d, 2H) . $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 的M/Z为421.54。

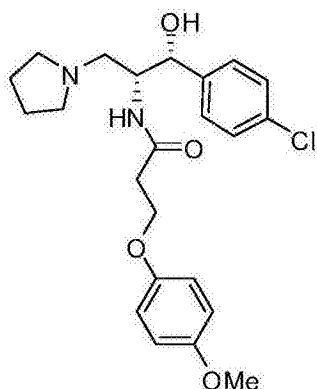
[0735] 实例2E77.N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-氧代戊酰胺的制备:



[0737] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.25 (t, 3H) , 1.8 (br, 4H) , 1.95 (m, 2H) , 2.05 (t, 3H) , 2.25 (m, 2H) , 3.65 (m, 4H) , 2.90 (m, 4H) , 3.4 (s, 4H) , 3.8 (m, 2H) , 4.15 (m, 9H) , 4.95 (br, 1H) , 5.95 (br, 1H) , 6.88-6.95 (m, 5H) , 7.9 (m, 2H) . $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]$ 的M/Z = 527。

[0738] 实例2E78.N-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

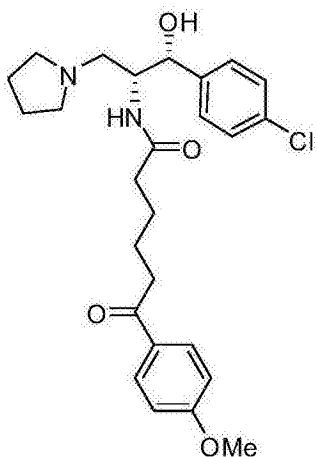
[0739]



[0740] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.76 (br, 4H), 2.52-2.57 (sq, 2H), 2.60-2.73 (br, 4H), 2.88-2.96 (st, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.96-4.0 (m, 1H), 4.06-4.11 (1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 6.57 (bd, 1H), 6.77-6.87 (sq, 4H), 7.20-7.27 (sd, 6H). $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 的 $M/Z=433$ 。

[0741] 实例2E79.N-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备

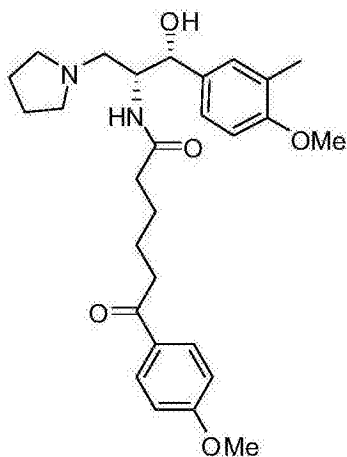
[0742]



[0743] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.54-1.62 (br, 4H), 1.79 (br, 4H), 2.14 (t, 2H), 2.63-2.69 (br, 4H), 2.83-2.89 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.24 (br, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.93 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 的 $M/Z=473$ 。

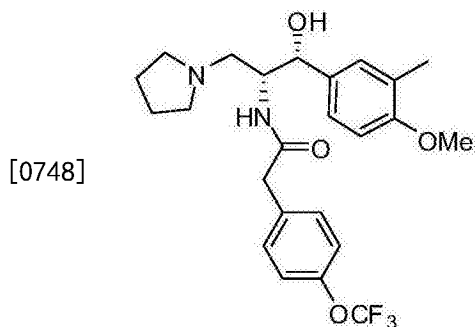
[0744] 实例2E80.N-((1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备

[0745]



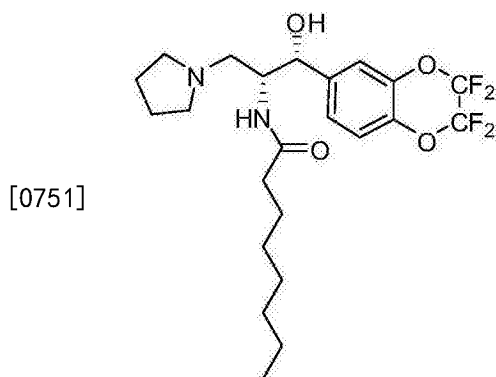
[0746] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.77 (br, 4H), 1.91–2.0 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.2–2.25 (m, 2H), 2.62–2.69 (m, 4H), 2.77–2.89 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.96 (sd, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.75 (br, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.1 (br, 2H), 7.88 (m, 2H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ [M+H] $^+$ 的M/Z=483。

[0747] 实例2E81.N-((1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺的制备:



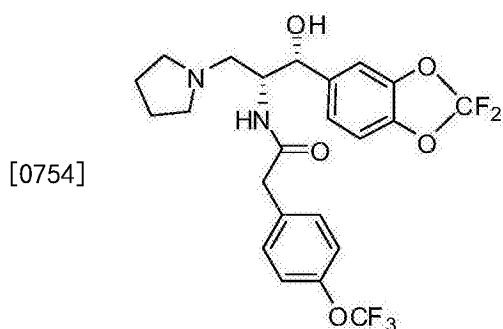
[0749] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.73 (br, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (br, 4H), 2.81 (st, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.92 (sd, 1H), 5.85 (br, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.95 (sd, 1H), 7.00 (br, 1H), 7.2 (m, 4H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 的M/Z=467。

[0750] 实例2E82.N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)丙烷-2-基)辛酰胺的制备



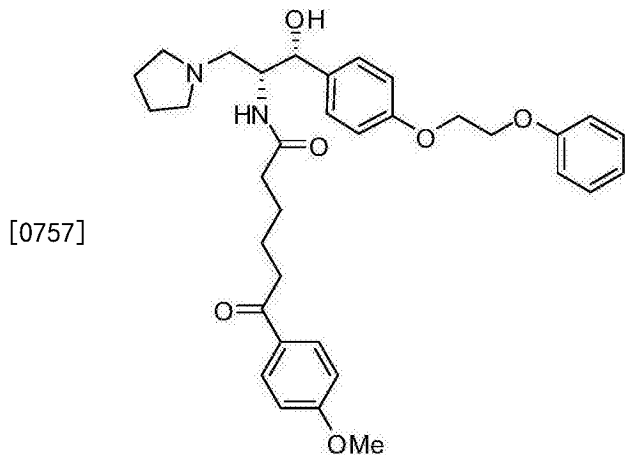
[0752] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 0.9 (t, 3H), 1.2 (rm, 11H), 1.5 (bm, 8H), 1.8 (br, 4H), 2.1 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.85 (br, 1H), 7.2 (m, 3H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 的M/Z=477。

[0753] 实例2E83.N-((1R,2R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺的制备:



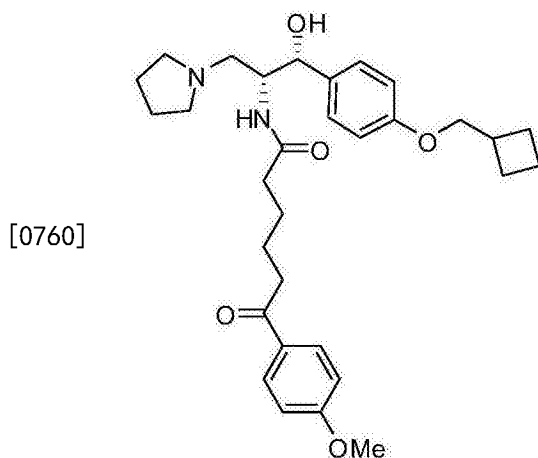
[0755] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.75 (br, 4H) , 2.55 (br, 4H) , 2.85 (m, 2H) , 3.45 (s, 2H) , 4.1 (m, 1H) , 5.0 (d, 1H) , 5.85 (br, 1H) , 6.8–6.95 (3H) , 7.1–7.20 (4H) 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] 的 $\text{M}/\text{Z}=503$ 。

[0756] 实例2E84.N-((1R,2R)-1-羟基-1-(4-(2-苯氧基乙氧基)苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备:



[0758] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.6 (m, 4H) , 1.8 (m, 4H) , 2.15 (t, 2H) , 2.7 (m, 4H) , 2.85 (m, 4H) , 3.8 (s, 3H) , 4.25 (m, 1H) , 4.3 (s, 3H) , 5.0 (d, 1H) , 5.95 (br, 1H) , 6.9 (m, 7H) , 7.2 (m, 4H) , 7.95 (m, 2H) 。 $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] 的 $\text{M}/\text{Z}=575$ 。

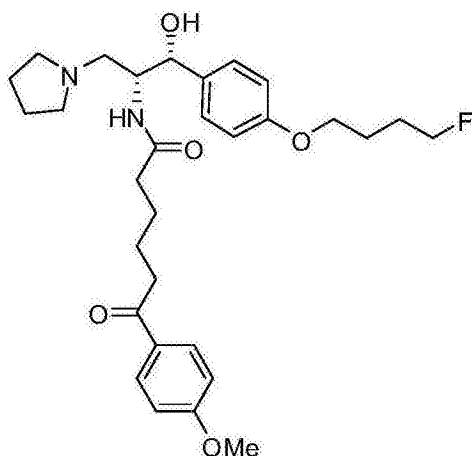
[0759] 实例2E85.N-((1R,2R)-1-(4-(环丁基甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备



[0761] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) : 1.6 (br, 4H) , 1.9 (m, 9H) , 2.05 (m, 5H) , 2.75–3.0 (m, 9H) , 3.8 (m, 5H) , 4.3 (m, 1H) , 5.0 (m, 1H) , 6.2 (br, 1H) , 6.9 (m, 4H) , 7.25 (m, 2H) , 7.9 (m, 2H) 。 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] 的 $\text{M}/\text{Z}=523$ 。

[0762] 实例2E86.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟代丁氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备:

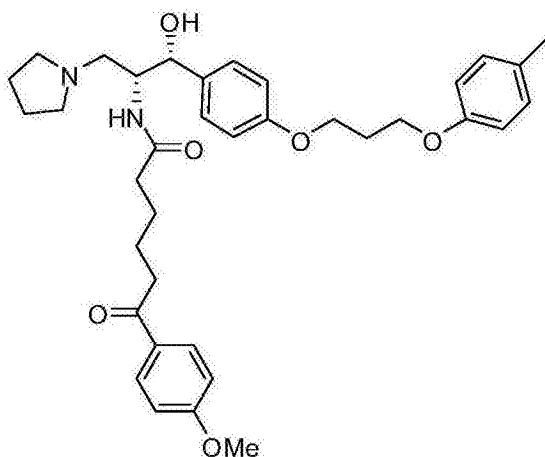
[0763]



[0764] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 10H), 2.15 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (d, 2H), 2.9 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 4.0 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.95 (br, 2H), 5.9 (br, 1H), 6.90 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.05 (br, 1H). $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_5$ [M+H] $^+$ 的M/Z=529。

[0765] 实例2E87.N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(4-(3-(对-甲苯氧基)丙氧基)苯基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备:

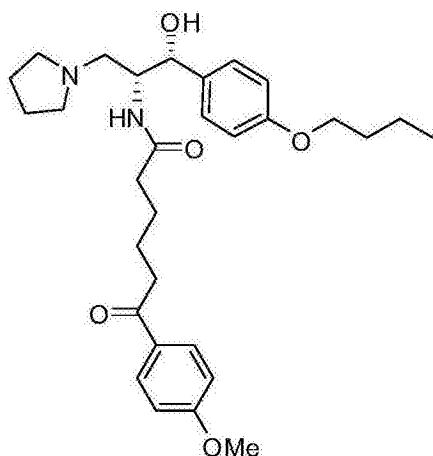
[0766]



[0767] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.65 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.95 (br, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.8-6.95 (m, 6H), 7.05 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.95 (2H). $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H] $^+$ 的M/Z=603。

[0768] 实例2E88.N-((1R,2R)-1-(4-丁氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备:

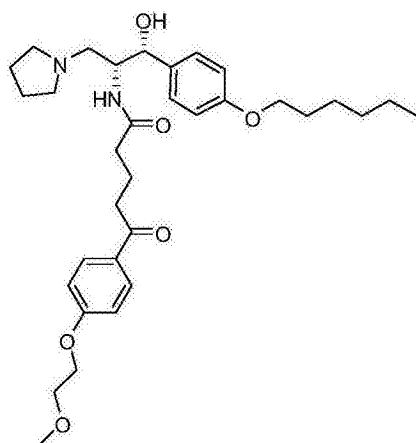
[0769]



[0770] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.0 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.8 (m, 6H), 2.15 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.9 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.95 (br, 1H), 5.90 (br, 1H), 6.8-6.95 (m, 4H), 7.2 (br, 2H), 7.90 (br, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ [M+H]⁺的M/Z=511。

[0771] 实例2E89.N-((1R,2R)-1-(4-(己氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-5-氧代戊酰胺的制备:

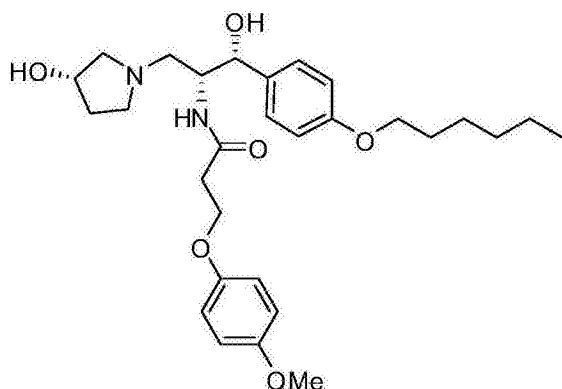
[0772]



[0773] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.7 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 6.0 (br, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.90 (m, 2H). $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H]⁺的M/Z=569。

[0774] 实例2E90.N-((1R,2R)-1-(4-(己氧基)苯基)-1-羟基-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

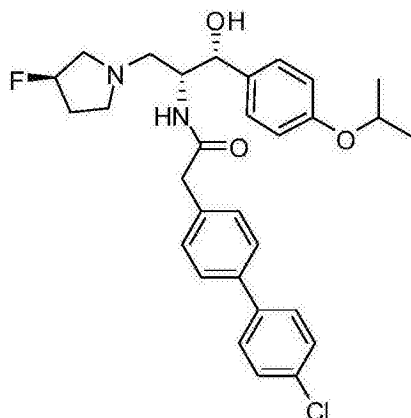
[0775]



[0776] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 5.0 (br, 1H), 6.6 (br, 1H), 6.8 (m, 6H), 7.2 (m, 2H). $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H] $^+$ 的M/Z=515。

[0777] 实例2E91. 2-(4'-氯联苯基-4-基)-N-((1R,2R)-3-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)丙烷-2-基)乙酰胺的制备:

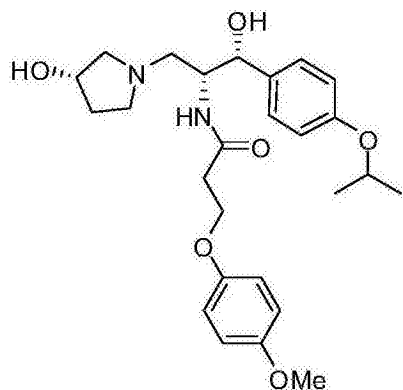
[0778]



[0779] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.15 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.4 (q, 1H), 2.5-2.75 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.85 (br, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.05 (br, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 4H). $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 的M/Z=528。

[0780] 实例2E92.N-((1R,2R)-1-羟基-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(4-异丙氧基苯基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备:

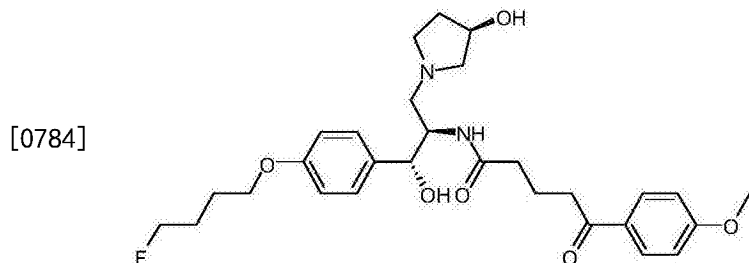
[0781]



[0782] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): 1.35 (d, 6H), 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.45 (m, 1H),

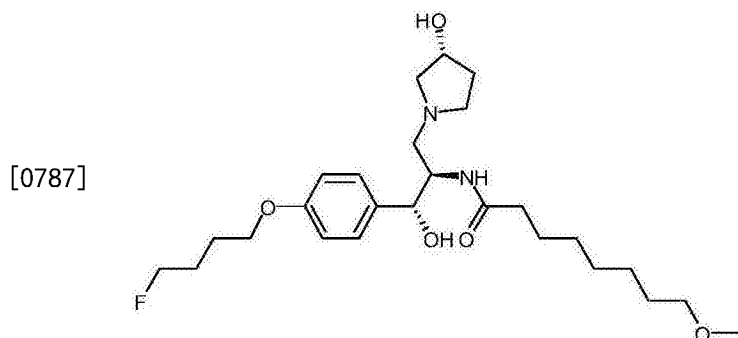
2.55 (t, 2H), 2.7-2.9 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.55 (br, 1H), 6.75-6.85 (m, 6H), 7.2 (m, 2H)。C₂₆H₃₆N₂O₆ [M+H]⁺的M/Z=473。

[0783] 实例2E93.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-5-(4-甲氧基苯基)-5-氧代戊酰胺的制备



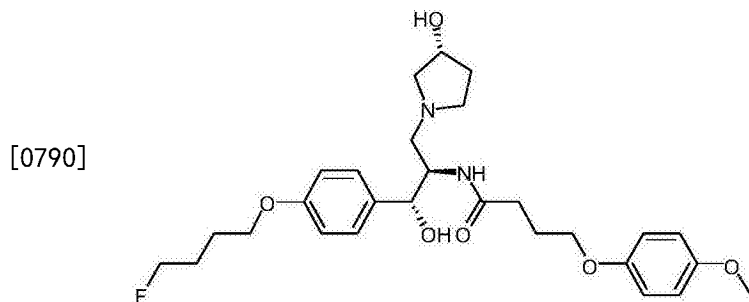
[0785] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=1.7-2.2 (m, 12H), 2.4 (dd, 1H), 2.65-2.9 (m, 6H), 3.0 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (dd, 2H), 4.1-4.22 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.6 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.9 (d, 2H); C₂₉H₃₉N₂O₆m/z的MS为531 [M+H]⁺。

[0786] 实例2E94.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-8-甲氧基辛酰胺的制备



[0788] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=1.2-1.34 (m, 6H), 1.45-1.6 (m, 4H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 4H), 2.0-2.2 (m, 4), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 4H), 2.98 (dd, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H), 4.0 (dd, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.9 (d, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.22 (d, 2H); C₂₆H₄₃N₂O₅m/z的MS为 483 [M+H]⁺。

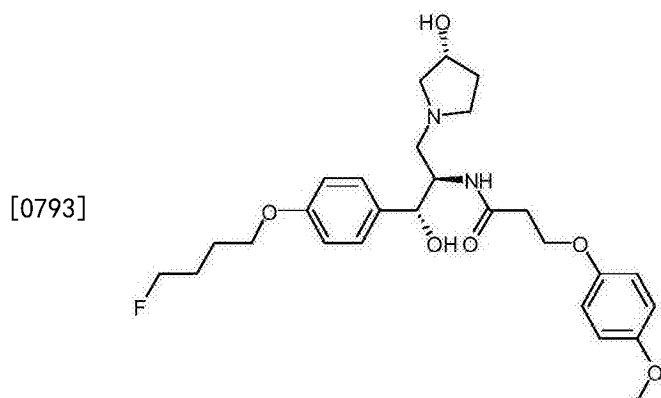
[0789] 实例2E95.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(4-甲氧基苯氧基)丁酰氨的制备



[0791] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=1.6-2.2 (m, 9H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 5), 2.9 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.85 (dd, 2H), 3.95 (dd, 2H), 4.2-4.3 (m, 2H), 4.5 (dd, 1H), 4.6 (dd,

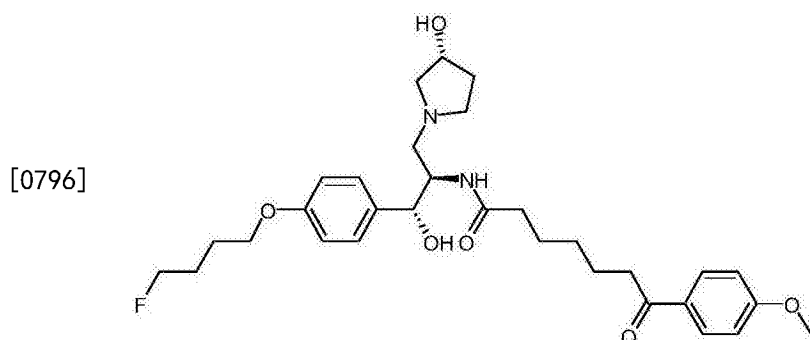
1H), 4.9 (d, 1H), 6.0 (d, 1H), 6.7-7 (m, 6H), 7.1-7.2 (d, 2H); $C_{28}H_{39}FN_2O_6$ m/z 的MS 为519 [M+H]。

[0792] 实例2E96.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备



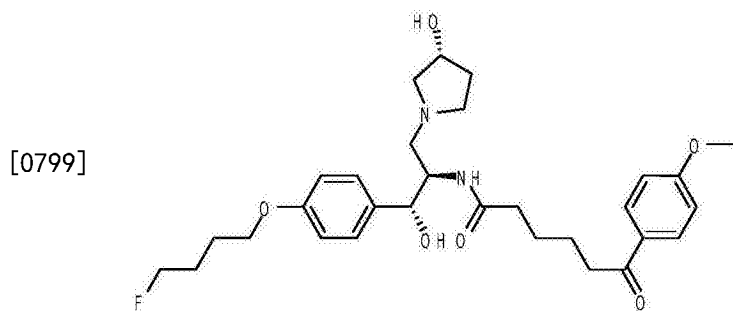
[0794] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.6-1.7 (m, 1H), 1.8-2 (m, 4H), 2.1-2.2 (m, 1), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 2.7-2.85 (m, 4H), 3.0 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.0 (t, 2H), 4.1-4.3 (m, 4H), 4.5 (dd, 1H), 4.6 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 6H), 7.1-7.22 (d, 2H); $C_{27}H_{37}FN_2O_6$ m/z 的MS为505 [M+H]。

[0795] 实例2E97.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-7-(4-甲氧基苯基)-7-氧代庚酰胺的制备



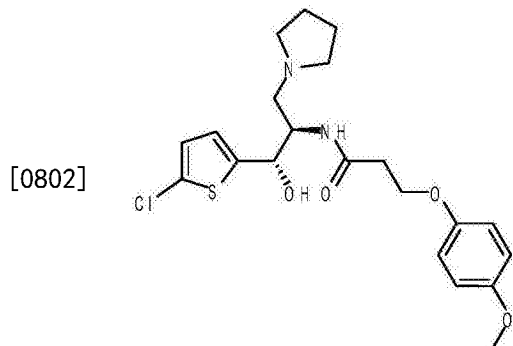
[0797] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.1-1.4 (m, 3H), 1.5-2.0 (m, 12H), 2.1-2.2 (dd, 4H), 2.4-2.90 (m, 10H), 3.0 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.9 (dd, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.3-4.4.5 (m, 2H), 4.57 (dd, 1H), 4.9 (d, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.9 (d, 2H); $C_{31}H_{43}FN_2O_6$ m/z 的MS为559 [M+H]。

[0798] 实例2E98.N-((1R,2R)-1-(4-(4-氟代丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备



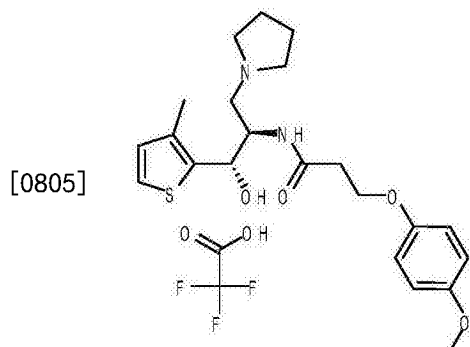
[0800] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta=1.4-1.6$ (m, 4H), $1.6-1.8$ (m, 5H), $2.0-2.2$ (m, 1H), $2.2-2.3$ (m, 2H), $2.4-2.6$ (m, 3H), $2.7-3.0$ (m, 5H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (dd, 1H), $4.1-4.25$ (m, 1H), $4.3-4.38$ (m, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.5 (dd, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 8 (d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_6\text{m/z}$ 的MS为545 [M+H]。

[0801] 实例2E99. N-((1S, 2R)-1-(5-氯噻吩-2-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备



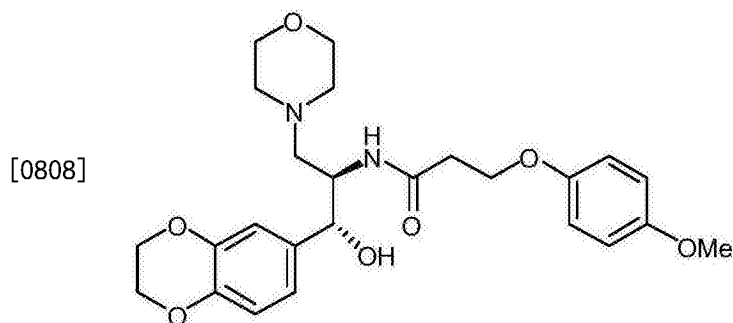
[0803] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta=1.7$ (broad s, 4H), $2.5-2.7$ (m, 7H), 2.8 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), $4.1-4.2$ (m, 2H), $4.3-4.35$ (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), $6.7-6.9$ (m, 4H); $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z的MS为439 [M+H]。

[0804] 实例2E100. N-((1S, 2R)-1-羟基-1-(3-甲硫基苯-2-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺2,2,2-三氟醋酸盐的制备



[0806] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta=1.8-2.2$ (m, 4H), 2.24 (s, 3H), $2.5-2.8$ (m, 2H), $3.0-3.2$ (m, 2H), 3.5 (dd, 2H), 3.7 (s, 3H), $3.6-3.8$ (m, 2H), $4.0-4.2$ (m, 2H), 4.5 (dd, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.84 (broad s, 4H), 7.2 (d, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ m/z的MS为419 [M+H]。

[0807] 实例2E101. 化合物257: N-((1R, 2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-吗啉代丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

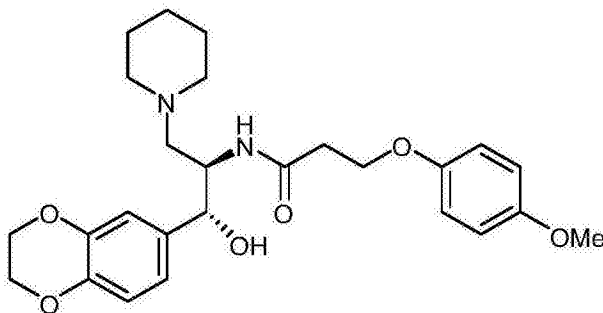


[0809] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta=2.4-2.6$ (m, 7H), 2.7 (dd, 1H), $3.5-3.7$ (m, 4H), 3.8 (s,

3H), 4-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H); $C_{25}H_{32}N_2O_7$ m/z 是 MS 为 473.1 [M+H]。

[0810] 实例2E102. 化合物261: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(哌啶-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

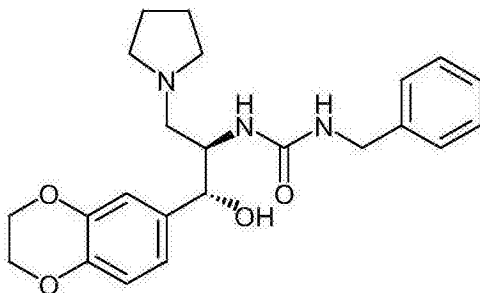
[0811]



[0812] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.4 (br, 2H), 1.6 (br, 4H), 2.2-2.8 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H); $C_{25}H_{34}N_2O_6$ m/z 的 MS 为 471.1 [M+H]。

[0813] 实例2B1. 化合物6: 1-苄基-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)脲的制备

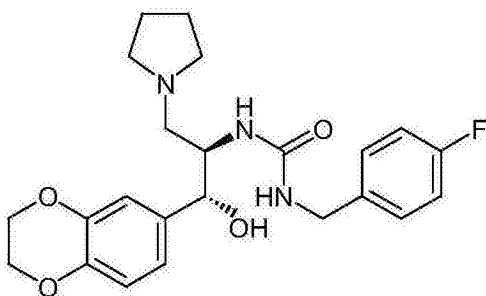
[0814]



[0815] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.6-2.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.0 (br, 1H), 6.6-6.9 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H); $C_{23}H_{29}N_3O_4$ m/z 的 MS 为 412.2 [M+H]。

[0816] 实例2B2. 化合物17: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-氟苄基)脲的制备

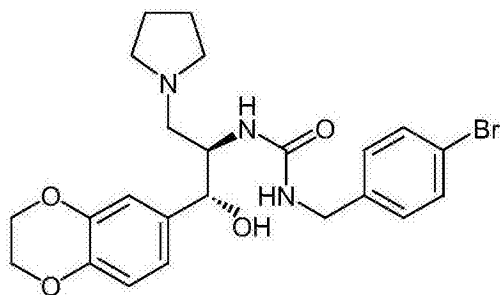
[0817]



[0818] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.6-7.1 (m, 7H); $C_{23}H_{28}FN_3O_4$ m/z 的 MS 为 430.2 [M+H]。

[0819] 实例2B3. 化合物40: 1-(4-溴代苄基)-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)脲的制备

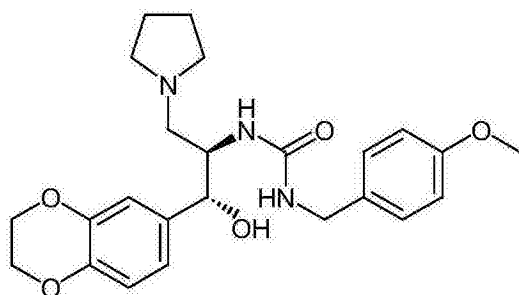
[0820]



[0821] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.8 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.1–4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.6–5.8 (br, 1H), 6.8–7.0 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为490 [M], 491 [M+H], 492 [M+2]。

[0822] 实例2B4. 化合物41: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧苄基)脲的制备

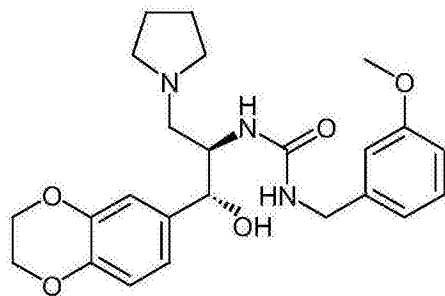
[0823]



[0824] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4–2.6 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.5–5.7 (br, 1H), 6.6–6.8 (m, 5H), 7.1 (d, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{m/z}$ 的MS为442.2 [M+H]。

[0825] 实例2B5. 化合物80: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(3-甲氧苄基)脲的制备

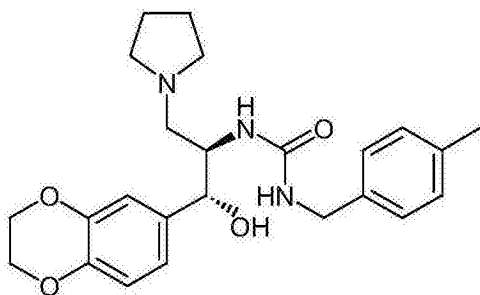
[0826]



[0827] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4–2.6 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.1–4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.2–5.4 (br, 1H), 6.6–6.8 (m, 6H), 7.2 (dd, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{m/z}$ 的MS为442.2 [M+H]。

[0828] 实例2B6. 化合物42: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲苄基)脲的制备

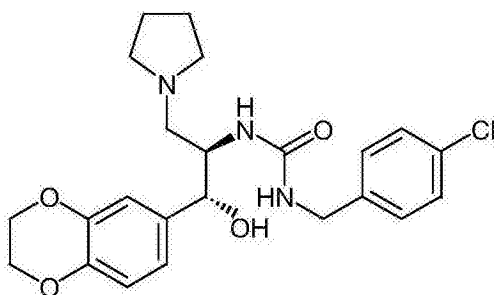
[0829]



[0830] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.4–2.6 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4–5.6 (br, 1H), 6.7–7.1 (m, 7H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为426.2 [M+H]。

[0831] 实例2B7. 化合物43: 1-(4-氯苄基)-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)脲的制备

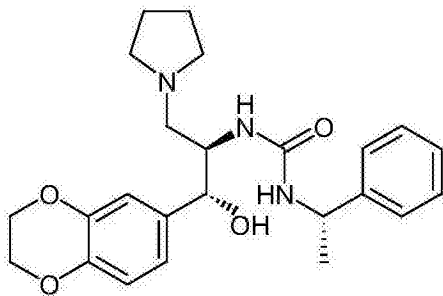
[0832]



[0833] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.5–2.7 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4–5.5 (br, 1H), 6.7–6.9 (m, 3H), 7.1 (d, 2H), 7.3 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{ClO}_4\text{m/z}$ 的MS为446 [M+H], 447.5 [M+2]。

[0834] 实例2B8. 化合物10: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-((S)-1-苯乙基)脲的制备

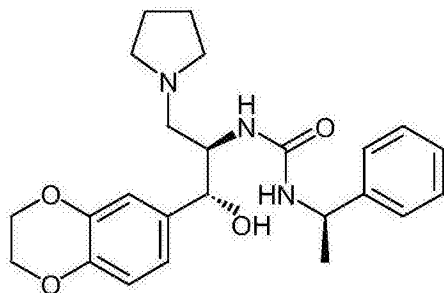
[0835]



[0836] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (d, 3H), 1.6 (s, 4H), 2.2–2.5 (m, 4H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.5 (m, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.1–5.3 (br, 1H), 6.6–6.9 (m, 3H), 7.2–7.4 (m, 5H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为426.2 [M+H]。

[0837] 实例2B9. 化合物286: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-((R)-1-苯乙基)脲的制备

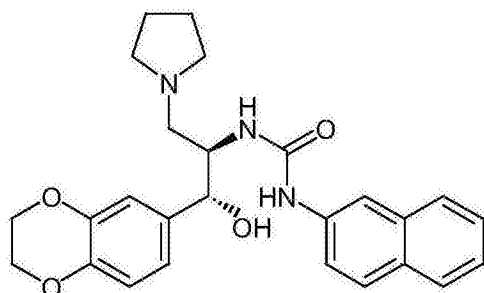
[0838]



[0839] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.3 (d, 3H), 1.7 (s, 4H), 2.2–2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.6–4.7 (m, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.6–5.7 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2–7.4 (m, 5H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为426.0 [M+H]。

[0840] 实例2B10. 化合物69: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(萘-2-基)脲的制备

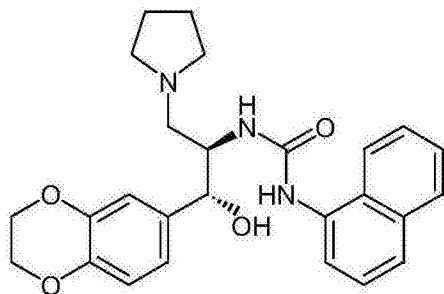
[0841]



[0842] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4–2.8 (m, 6H), 4.1 (s, 5H), 4.8 (s, 1H), 6.0 (d, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1–7.8 (m, 7H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为448.1 [M+H]。

[0843] 实例2B11. 化合物288: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(萘-1-基)脲的制备

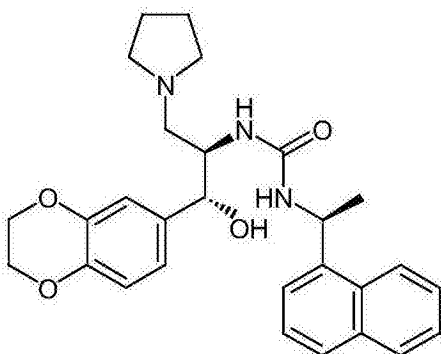
[0844]



[0845] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4 (s, 4H), 2.6 (d, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (d, 1H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为 448.1 [M+H]。

[0846] 实例2B12. 化合物71: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-((S)-1-(萘-1-基)乙基)脲的制备

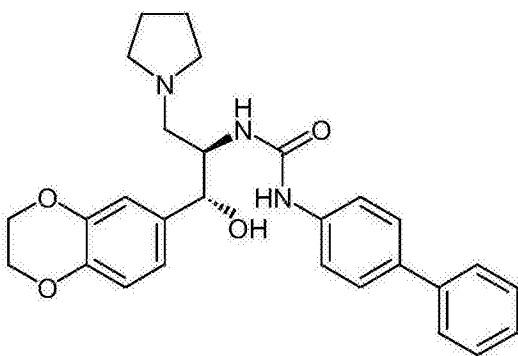
[0847]



[0848] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.4 (s, 4H), 1.5 (d, 3H), 2.3 (s, 4H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.9 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (s, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.3 (br, 1H), 5.5 (br, 1H), 6.6 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.1 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为476.2 [M+H]。

[0849] 实例2B13. 化合物70: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)脲的制备

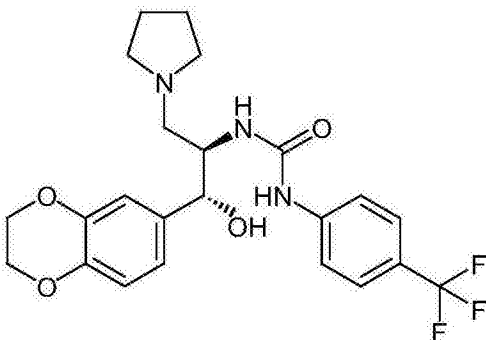
[0850]



[0851] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.6-2.8 (m, 6H), 4.1 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.9 (br, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 9H); $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为474.1 [M+H]。

[0852] 实例2B14. 化合物81: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲的制备

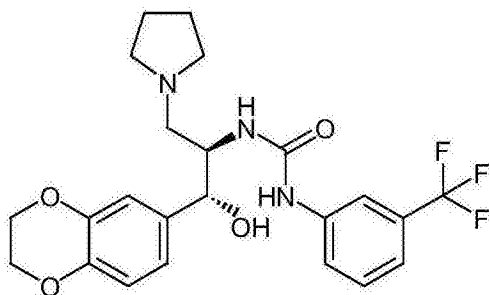
[0853]



[0854] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.7 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为465.97 [M+H]。

[0855] 实例2B15. 化合物68: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲的制备

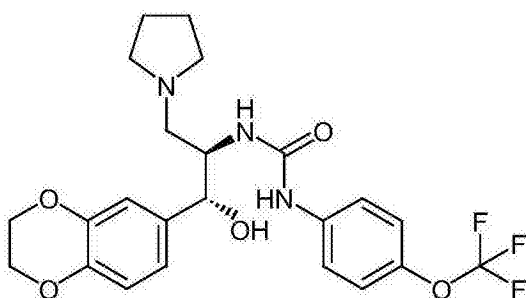
[0856]



[0857] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H) , 2.5-2.9 (m, 6H) , 4.0 (br, 1H) , 4.2 (s, 4H) , 4.8 (br, 1H) , 5.9 (br, 1H) , 6.8 (s, 2H) , 6.9 (s, 1H) , 7.2-7.6 (m, 4H) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为 466.0 [M+H]。

[0858] 实例2B16. 化合物82: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲的制备

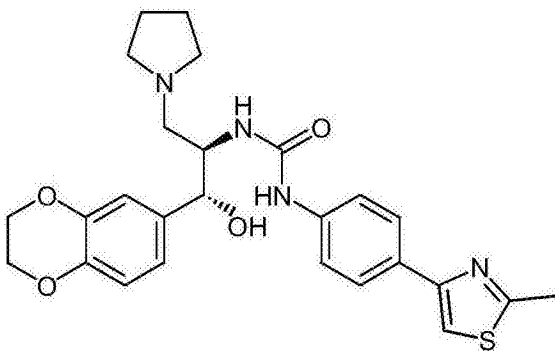
[0859]



[0860] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H) , 2.4-2.7 (m, 6H) , 4.0 (br, 1H) , 4.2 (s, 4H) , 4.8 (br, 1H) , 5.9 (br, 1H) , 6.8 (s, 2H) , 6.9 (s, 1H) , 7.0 (d, 2H) , 7.2 (d, 2H) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{m/z}$ 的MS为 481.5 [M] , 482.5 [M+H]。

[0861] 实例2B17. 化合物133: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)脲的制备

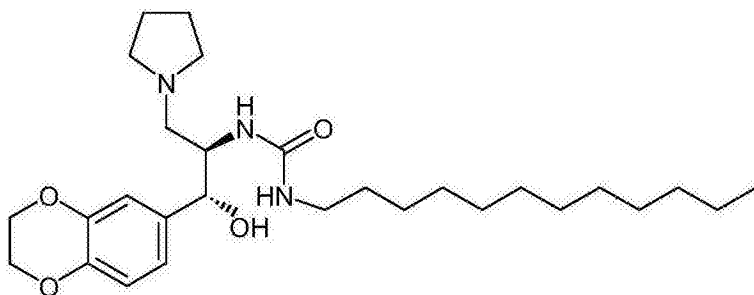
[0862]



[0863] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.7 (s, 4H) , 2.4-2.7 (m, 6H) , 2.7 (s, 3H) , 4.1 (br, 1H) , 4.2 (s, 4H) , 4.8 (br, 1H) , 5.9 (d, 1H) , 6.8 (s, 2H) , 6.9 (s, 1H) , 7.2 (s, 1H) , 7.3 (d, 2H) , 7.7 (d, 2H) ; $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ m/z 的MS为 494.9 [M+H]。

[0864] 实例2B18. 化合物7: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-十二烷基脲的制备

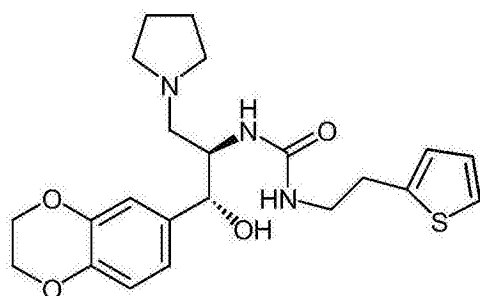
[0865]



[0866] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =0.9 (t, 3H), 1.3 (br, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.1 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.7-6.8 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{m/z}$ 的MS为489.7 [M+H], 490.9 [M+2]。

[0867] 实例2B19. 化合物287: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(2-(苯硫-2-基)乙基)脲的制备

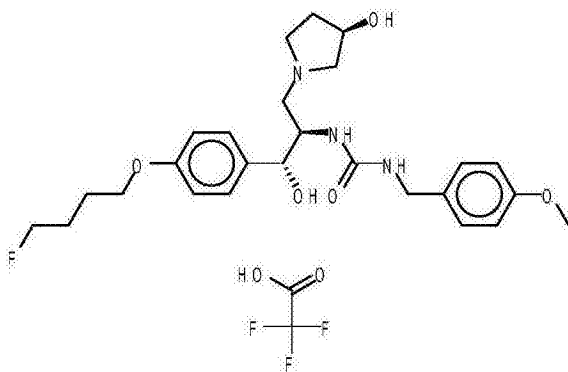
[0868]



[0869] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =1.7 (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.8 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 2H), 4.9 (d, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (dd-1H), 7.1 (d, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ m/z的MS为432.1 [M+H]。

[0870] 实例2B20. 1-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-3-(4-甲氧苄基)脲2,2,2-三氟醋酸盐的制备

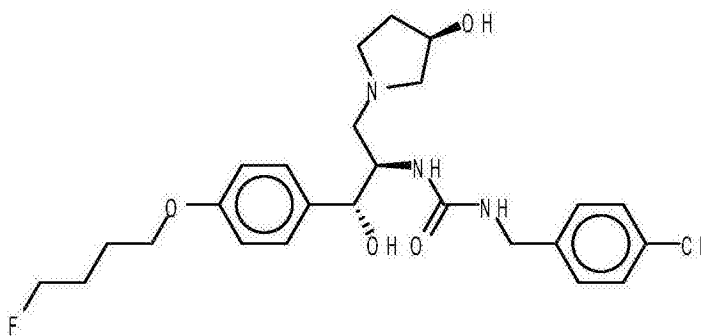
[0871]



[0872] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ =1.8-2.2 (m, 6H), 3.2-3.3 (dd, 2H), 3.4-3.7 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.82-4.1 (m, 4H), 4.3 (dd, 2H), 4.4 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 4.8 (dd, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7 (m, 2H), 7.3 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_5\text{m/z}$ 的MS为491 [M+H]。

[0873] 实例2B21. 1-(4-氯苄基)-3-((1R,2R)-1-(4-(4-氟丁氧基)苯基)-1-羟基-3-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)脲的制备

[0874]



[0875] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.6–1.8 (m, 3H), 1.8–2 (m, 5H), 2–2.2 (m, 2H), 2.2–2.3 (m, 2H), 2.8–2.4 (m, 5H), 2.9 (m, 1H), 3.9–4.0 (m, 3), 4.1–4.4 (m, 3H), 4.5 (t, 1H), 4.6–4.7 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.15–7.3 (m, 4H); $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4$ 的MS为494 [M+H]。

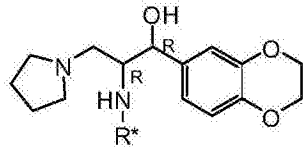
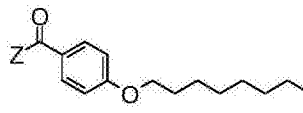
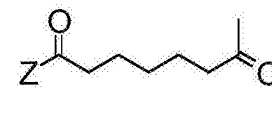
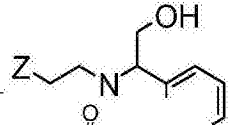
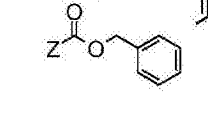
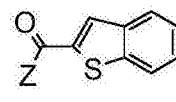
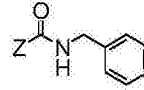
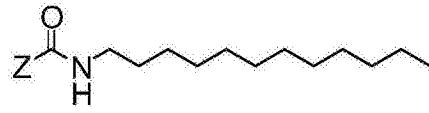
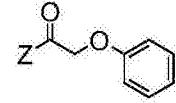
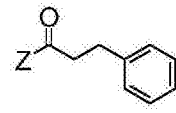
[0876] 实例3:GM3Elisa测定法

[0877] 将来自ATCC (美国组织培养收藏所) 的B16-F0细胞生长在含有10%胎牛血清 (Hyclone) 和Pen/Step/谷氨酰胺 (Biowhittaker) 的DMEM培养基 (ATCC) 中。4000个细胞/孔铺于胶原包被的板 (BD) 上并且在培养箱中 (37度, 5% CO_2) 允许附着6小时。6小时后, 将这些化合物和对照物加入到这些孔中, 将这些板混合并且返回到该培养箱中持续2天。在测定的当天, 用1%甲醛将细胞固定20分钟并且然后用Tris缓冲盐水 (TBS) 洗涤3次, 这些孔中留有150 μl 的TBS, 并且加入50 μl 的山羊血清 (Invitrogen), 在室温下将孔板混合并且孵育1小时。将孔板轻弹, 并且在室温下用抗GM3的单克隆抗体 (NeuAc) (Cosmo) 孵育细胞45分钟。然后用TBS将这些孔板洗涤3次, 这些孔中留有150 μl 的TBS并且加入50 μl 的过氧化物酶AffinPure F(ab')₂ 片段Gt抗小鼠IgM, μ 链特异性 (Jackson Immno Research), 在室温下将孔板混合并且孵育45分钟。用TBS将这些孔板洗涤3次, 轻拍并且印迹, 并且将100 μl 的Quantablu (Pierce) 加入孔中并且孵育1小时, 然后在一台荧光仪上在Ex 325 和Em 420下进行读取。然后使用标准程序来分析数据。

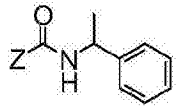
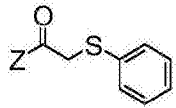
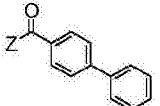
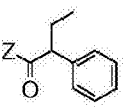
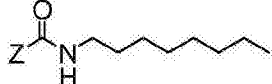
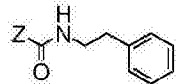
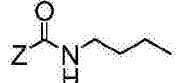
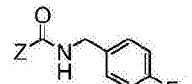
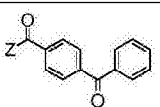
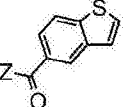
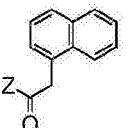
[0878] GM3Elisa测定的结果汇总于表1和2中。在表1和2中, 对于小于或等于0.1 μm 的那些, 大于0.1 μm 并且小于或等于1 μm 的那些, 大于1 μm 并且小于或等于3 μm 的那些, 大于3 μm 并且小于或等于10 μm 的那些, 大于10 μm 的那些, 对应地IC₅₀值表示为“A,” “B,” “C,” “D,” 和“E”。如表1、2和3中所示, 已经显示本发明的多种化合物是GM3的抑制剂。

[0879] 表1. 来自GM3 Elisa测定法的IC₅₀值

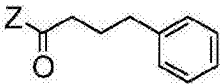
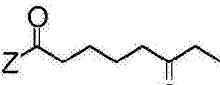
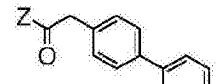
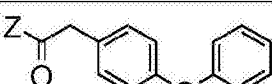
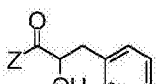
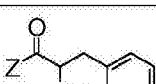
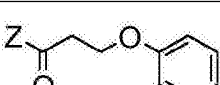
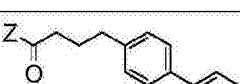
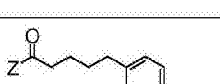
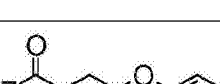
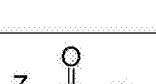
[0880]

$\text{Z-R}^* = $ 		
Z-R*	化合物	IC50 _uM 平均值
	1	B
	2	C
	3	C
	4	B
	5	B
	6	B
	7	A
	8	B
	9	B

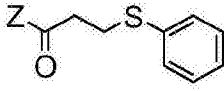
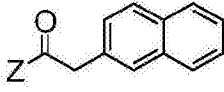
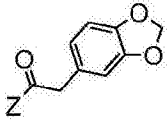
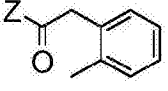
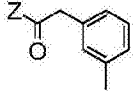
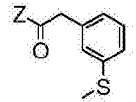
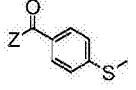
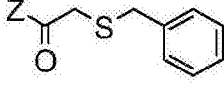
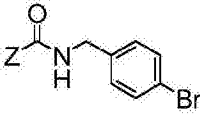
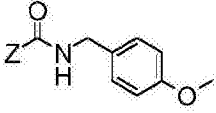
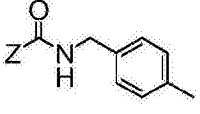
[0881]

	10	B
	11	A
	12	B
	13	B
	14	B
	15	B
	16	D
	17	A
	18	B
	19	B
	20	B

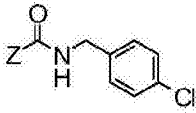
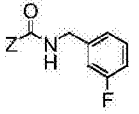
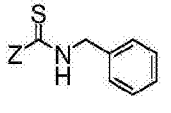
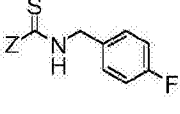
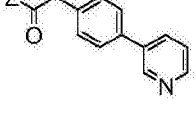
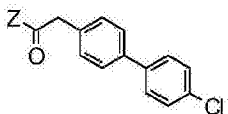
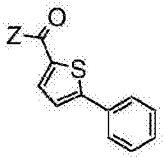
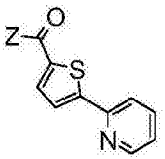
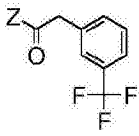
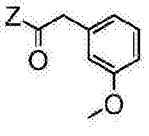
[0882]

	21	A
	22	C
	23	A
	24	B
	25	B
	26	B
	27	A
	28	A
	29	A
	30	B
	31	B

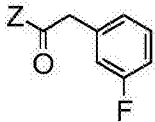
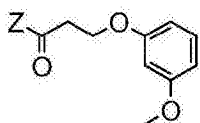
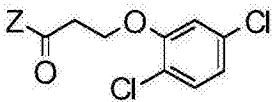
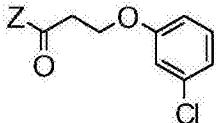
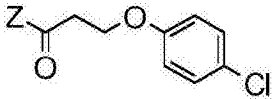
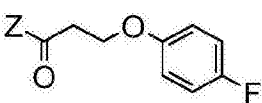
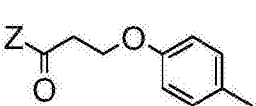
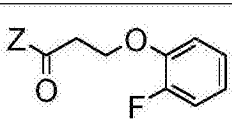
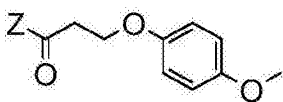
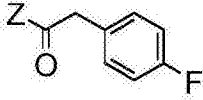
[0883]

	32	A
	33	A
	34	C
	35	C
	36	B
	37	B
	38	B
	39	A
	40	A
	41	A
	42	A

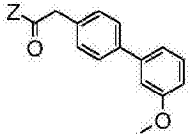
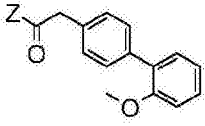
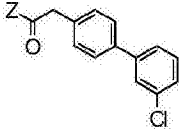
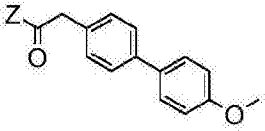
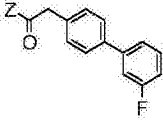
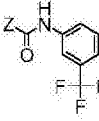
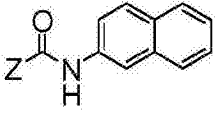
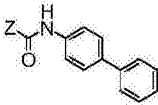
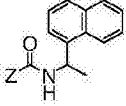
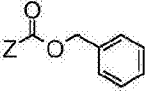
[0884]

	43	A
	44	B
	45	B
	46	B
	47	B
	48	A
	49	A
	50	B
	51	B
	52	B

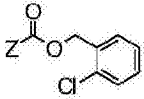
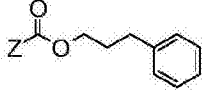
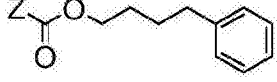
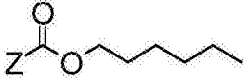
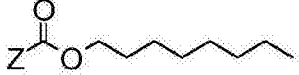
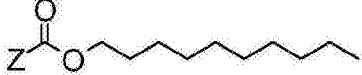
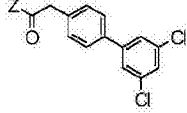
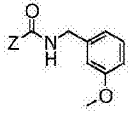
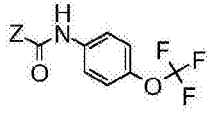
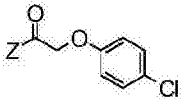
[0885]

	53	C
	54	A
	55	A
	56	A
	57	A
	58	B
	59	A
	60	A
	61	A
	62	B

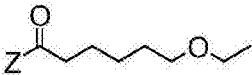
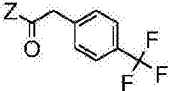
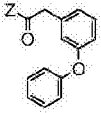
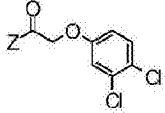
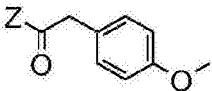
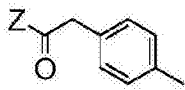
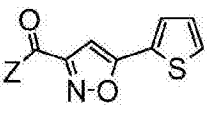
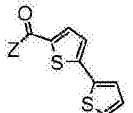
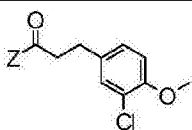
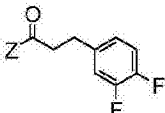
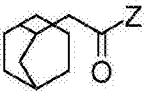
[0886]

	63	A
	64	A
	65	A
	66	A
	67	A
	68	B
	69	B
	70	A
	71	B
	72	B

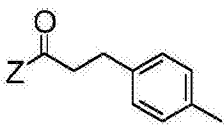
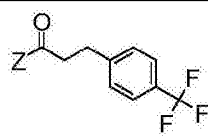
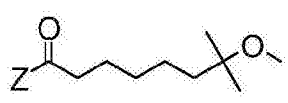
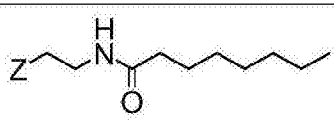
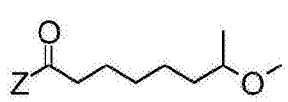
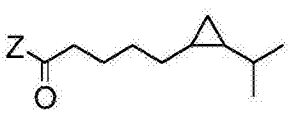
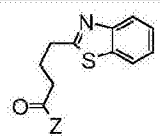
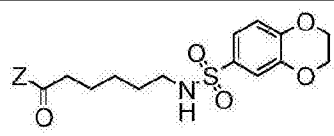
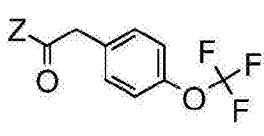
[0887]

	73	A
	74	B
	75	B
	76	B
	77	A
	78	B
	79	A
	80	B
	81	B
	82	A
	83	A

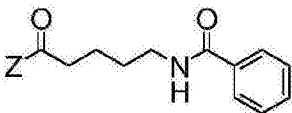
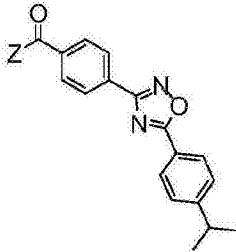
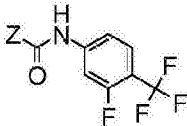
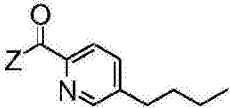
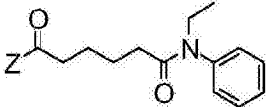
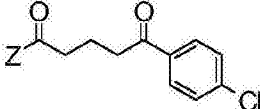
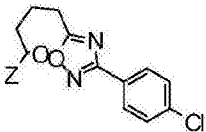
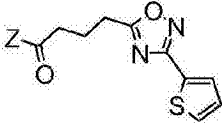
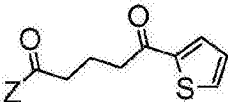
[0888]

	84	C
	85	A
	86	A
	87	A
	88	B
	89	B
	90	B
	91	B
	92	A
	93	A
	94	C

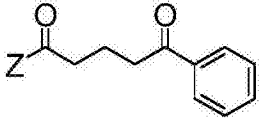
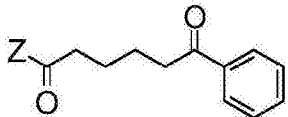
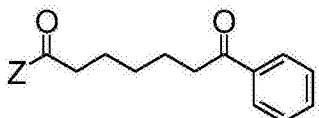
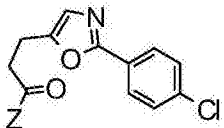
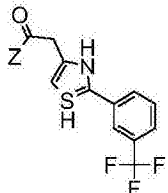
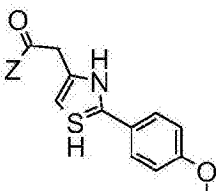
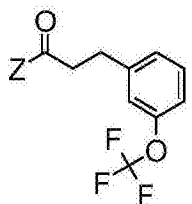
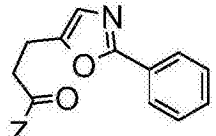
[0889]

	95	A
	96	A
	97	B
	98	D
	99	B
	100	A
	101	A
	102	C
	103	A

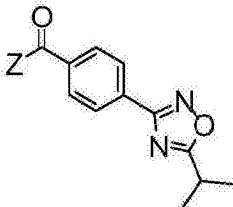
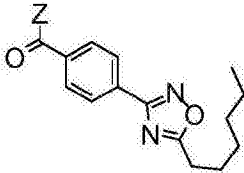
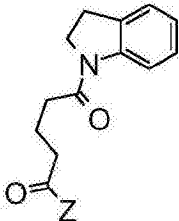
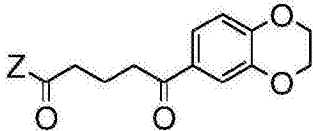
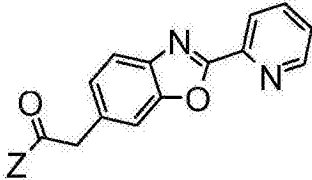
[0890]

	104	B
	105	B
	106	B
	107	D
	108	B
	109	A
	110	A
	111	B
	112	B

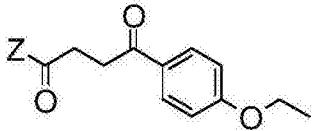
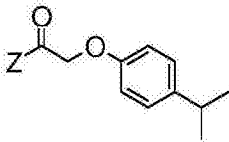
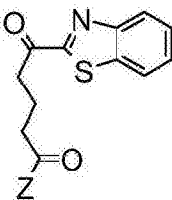
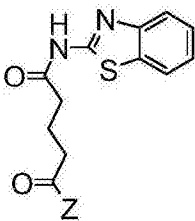
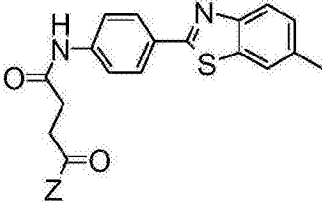
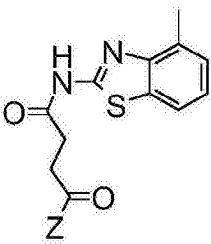
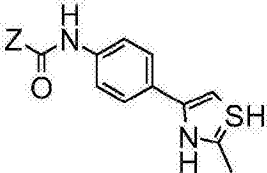
[0891]

	113	B
	114	B
	115	A
	116	B
	117	B
	118	B
	119	A
	120	B

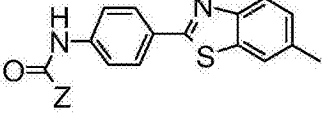
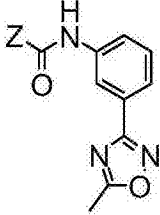
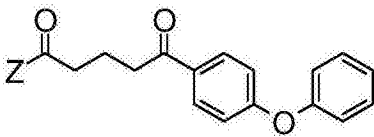
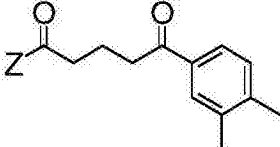
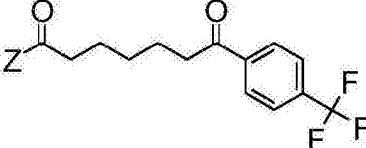
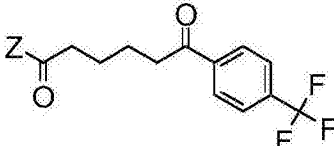
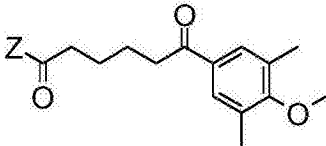
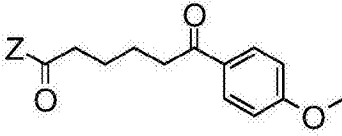
[0892]

	121	D
	122	D
	123	C
	124	C
	125	B
	126	D

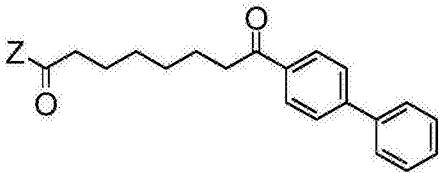
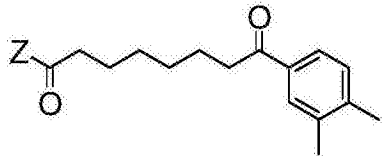
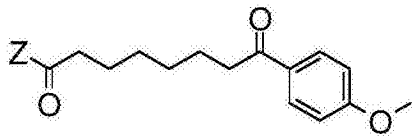
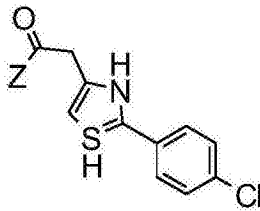
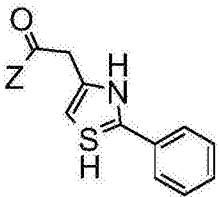
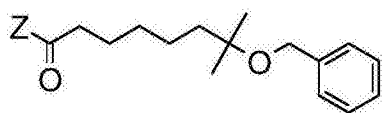
[0893]

	127	B
	128	C
	129	B
	130	C
	131	A
	132	D
	133	D

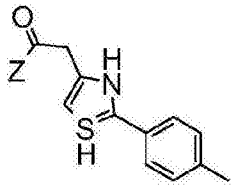
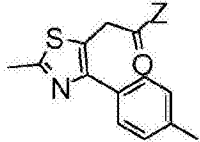
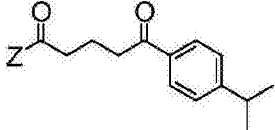
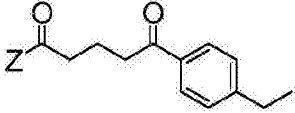
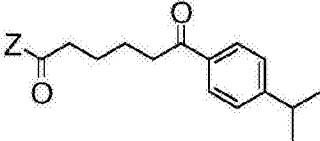
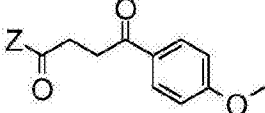
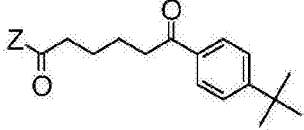
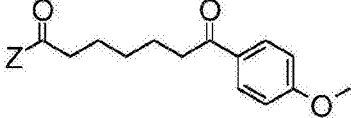
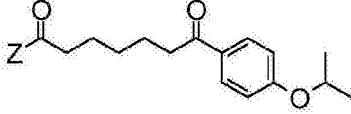
[0894]

	134	C
	135	C
	136	A
	137	A
	138	A
	139	A
	140	A
	141	A

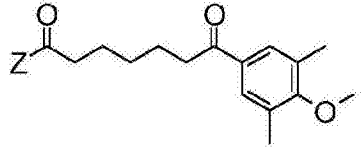
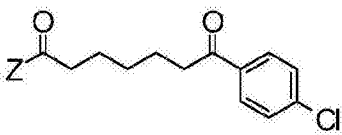
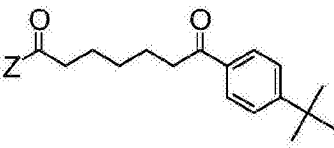
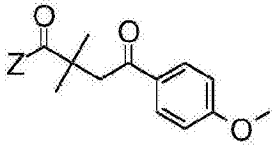
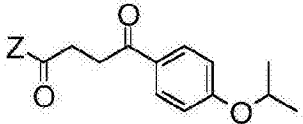
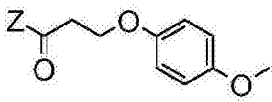
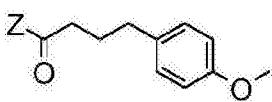
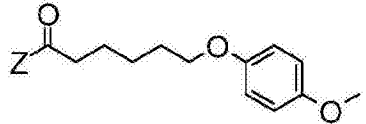
[0895]

	142	A
	143	A
	144	A
	145	B
	146	B
	147	B
	148	A

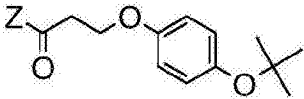
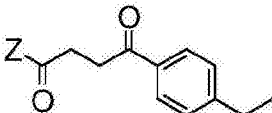
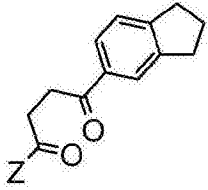
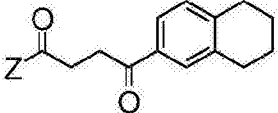
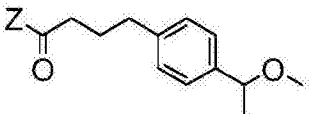
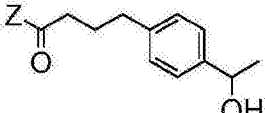
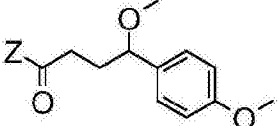
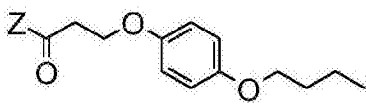
[0896]

	149	B
	150	C
	151	B
	152	A
	153	B
	154	B
	155	B
	156	A
	157	A

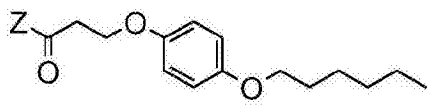
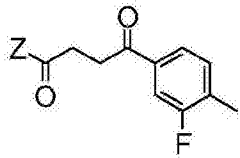
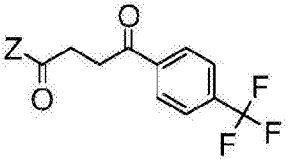
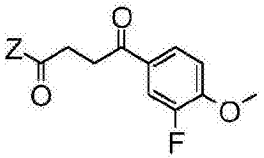
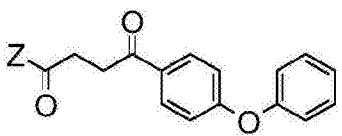
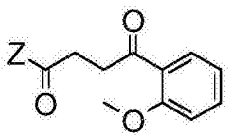
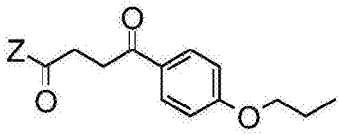
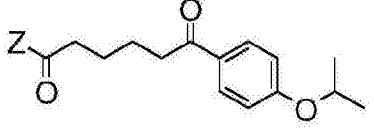
[0897]

	158	A
	159	A
	160	B
	161	B
	162	A
	163	A
	164	A
	165	A

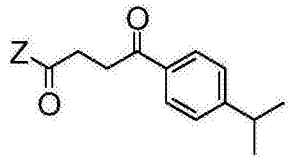
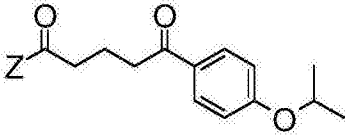
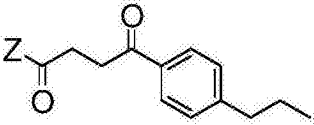
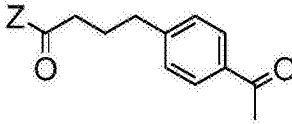
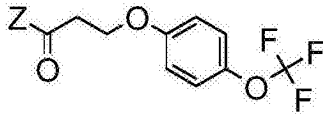
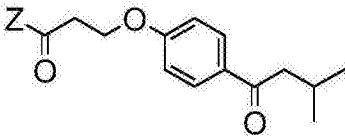
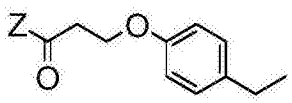
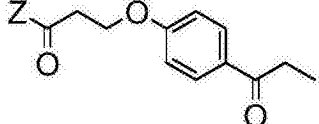
[0898]

	166	A
	167	A
	168	A
	169	A
	170	B
	171	C
	172	B
	173	A

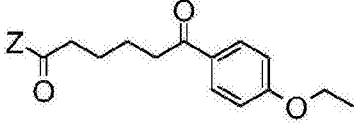
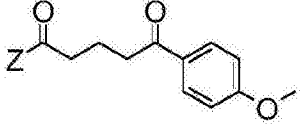
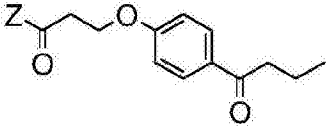
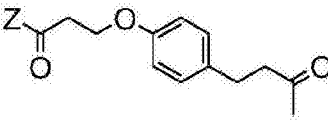
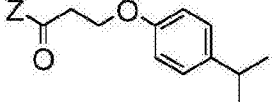
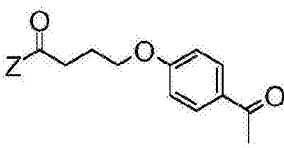
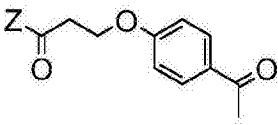
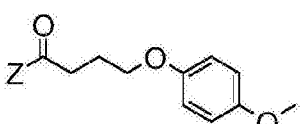
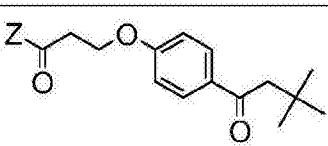
[0899]

	174	A
	175	A
	176	A
	177	B
	178	A
	179	A
	180	B
	181	A

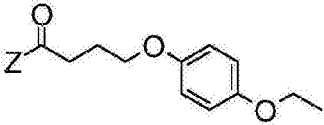
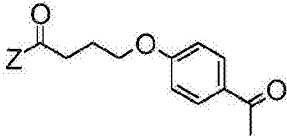
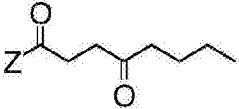
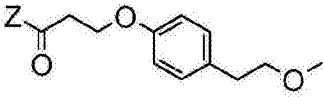
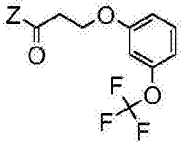
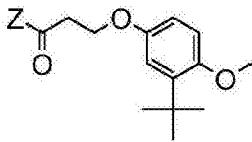
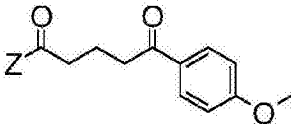
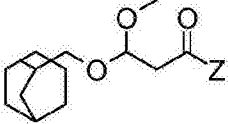
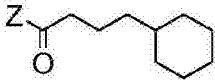
[0900]

	182	B
	183	A
	184	B
	185	B
	186	A
	187	B
	188	B
	189	B

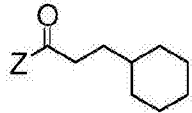
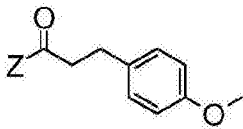
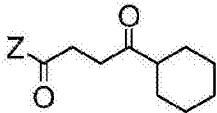
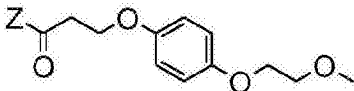
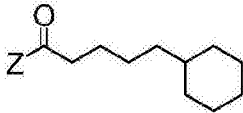
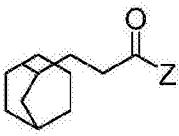
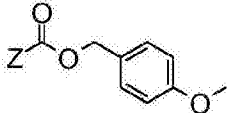
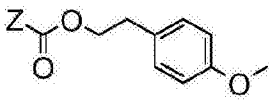
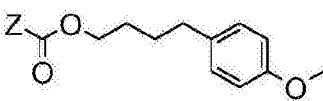
[0901]

	190	A
	191	A
	192	B
	193	B
	194	B
	195	B
	196	C
	197	A
	198	B

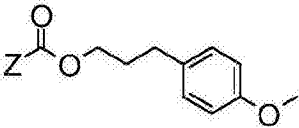
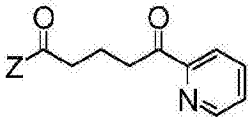
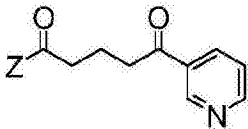
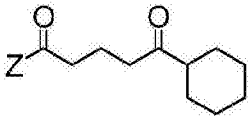
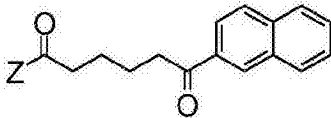
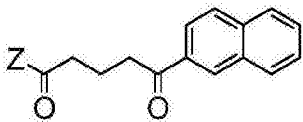
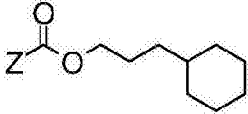
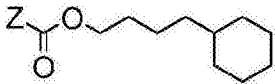
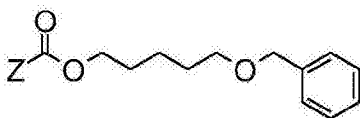
[0902]

	199	A
	200	B
	201	C
	202	B
	203	A
	204	B
	205	A
	206	B
	207	A

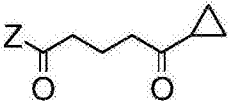
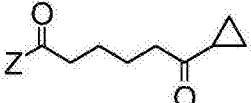
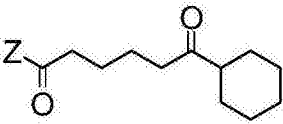
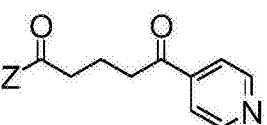
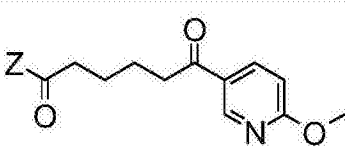
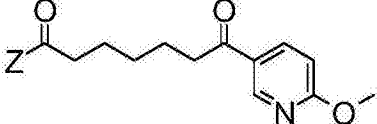
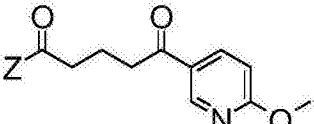
[0903]

	208	B
	209	A
	210	B
	211	B
	212	D
	213	B
	214	D
	215	B
	216	A

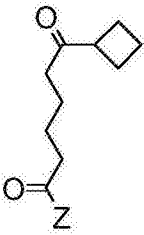
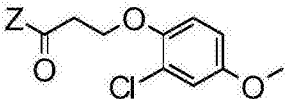
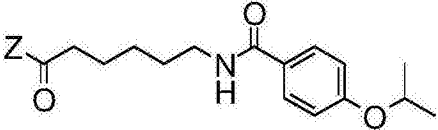
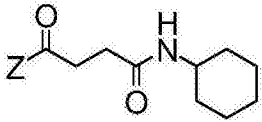
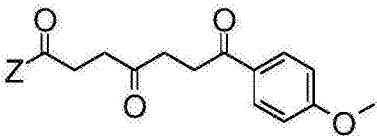
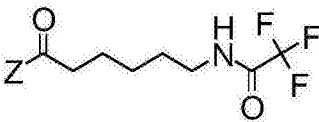
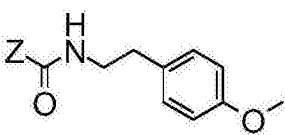
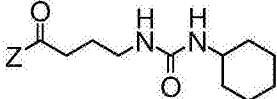
[0904]

	217	A
	218	D
	219	D
	220	B
	221	A
	222	A
	223	A
	224	B
	225	A

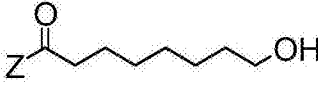
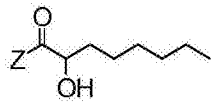
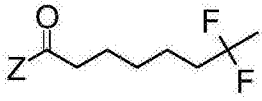
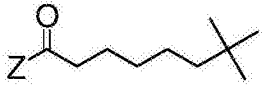
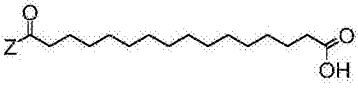
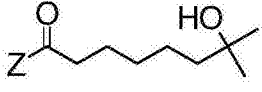
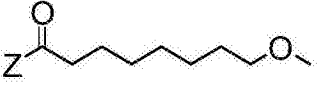
[0905]

	226	D
	227	C
	228	B
	229	E
	230	B
	231	A
	232	C
	233	C

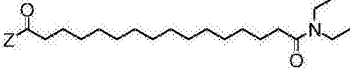
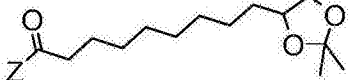
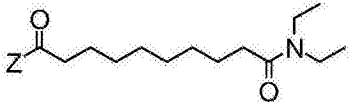
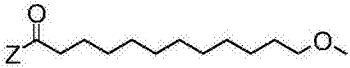
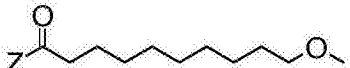
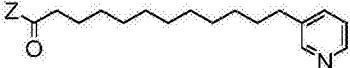
[0906]

	234	B
	235	B
	236	A
	237	A
	238	A
	239	D
	240	C
	241	A

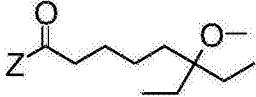
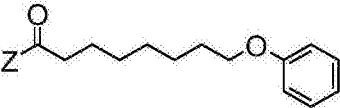
[0907]

	291	C
	292	C
	293	B
	294	B
	295	A
	296	B
	297	C
	298	B

[0908]

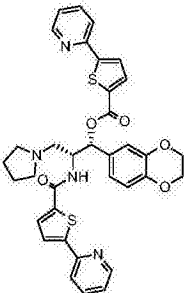
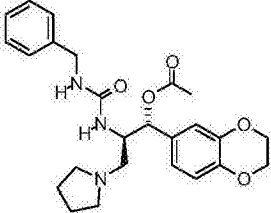
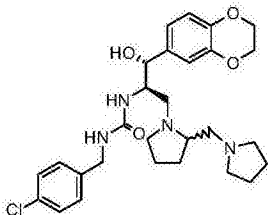
	299	A
	300	A
	301	A
	302	A
	303	A
	304	A
	305	A
	306	B

[0909]

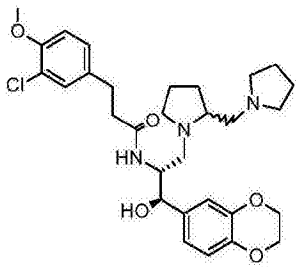
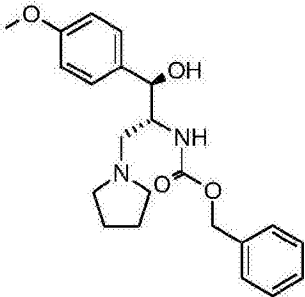
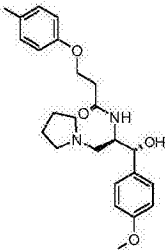
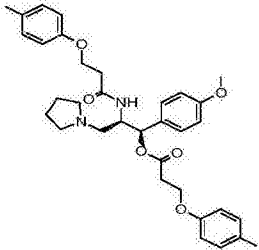
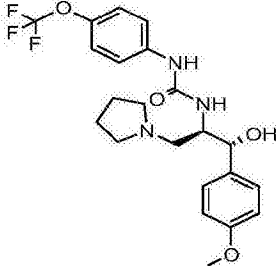
	307	A
	308	A

[0910] 表2. 来自GM3E1isa测定法的IC50值

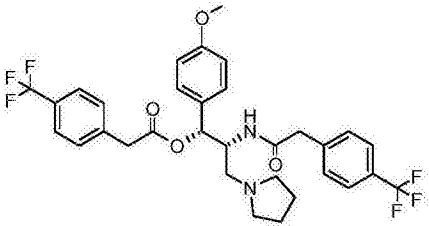
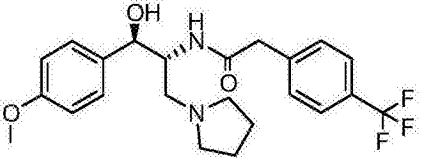
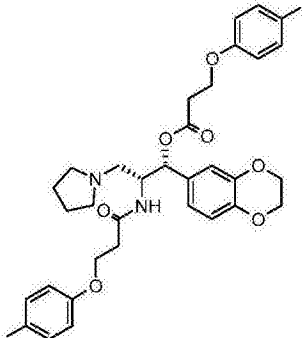
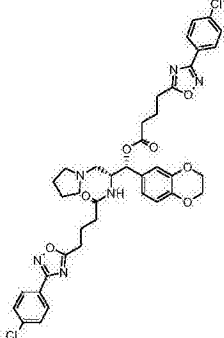
[0911]

结构	化合物	IC50 uM 平均值
	242	D
	243	A
	244	A

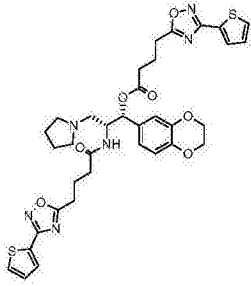
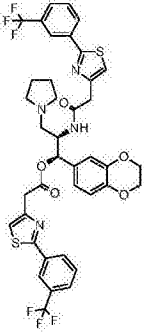
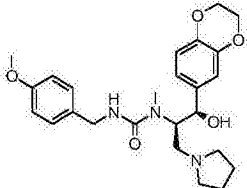
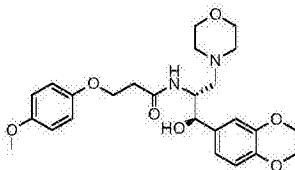
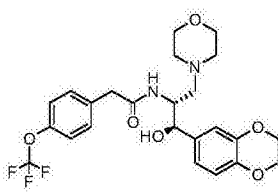
[0912]

	245	D
	246	C
	247	A
	248	B
	249	C

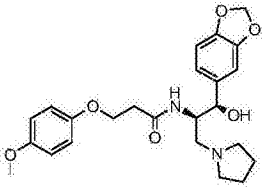
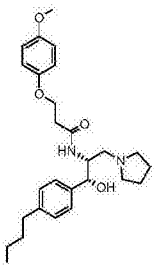
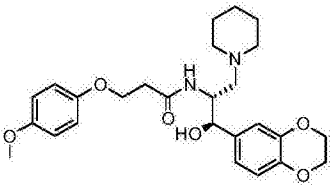
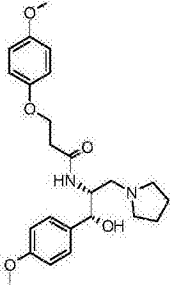
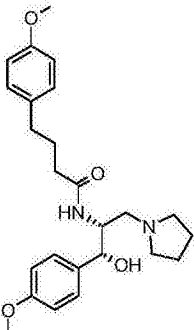
[0913]

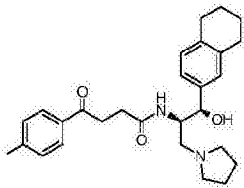
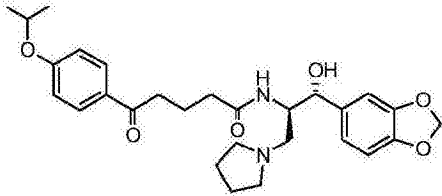
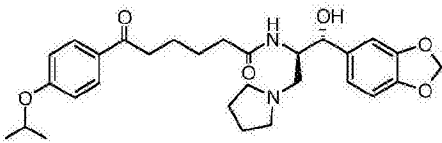
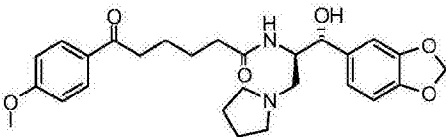
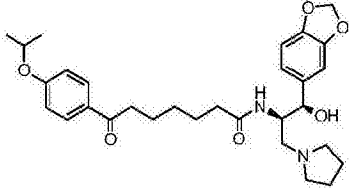
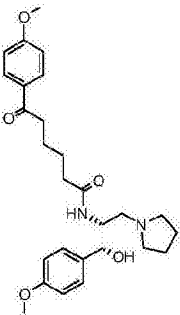
	250	B
	251	B
	252	B
	253	B

[0914]

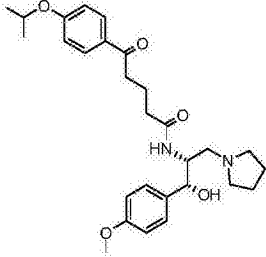
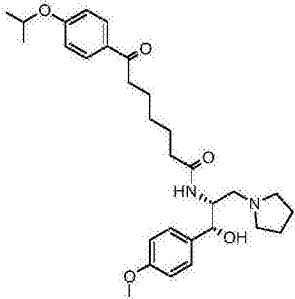
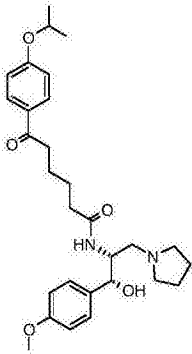
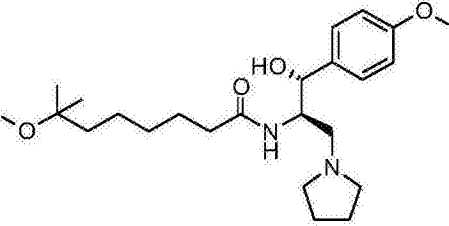
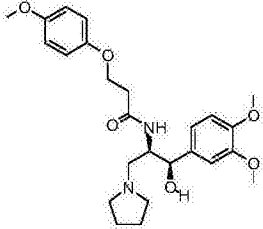
	254	B
	255	C
	256	B
	257	D
	258	D

[0915]

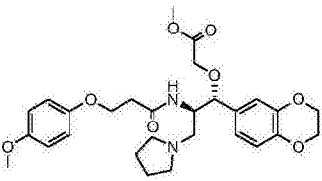
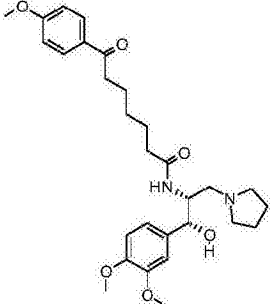
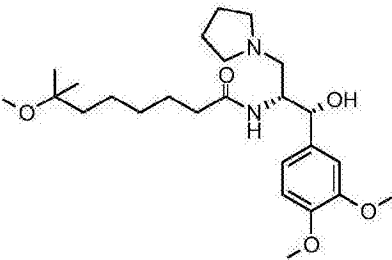
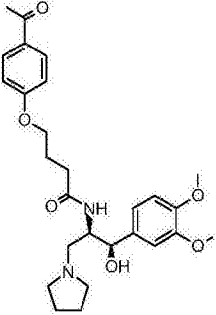
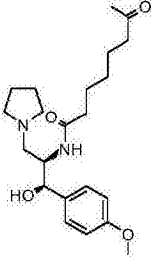
	259	A
	260	A
	261	B
	262	A
	263	B

	264	A
	265	A
	266	A
[0916] 	267	A
	268	A
	269	A

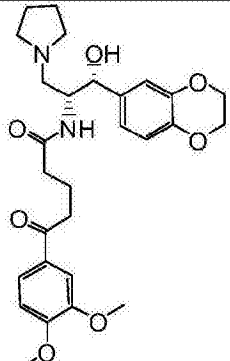
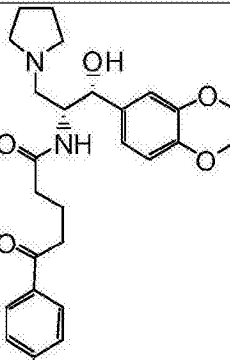
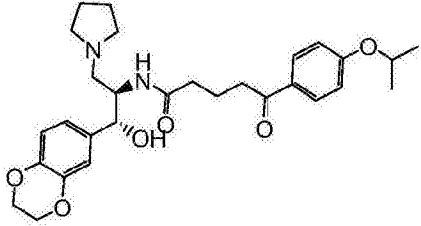
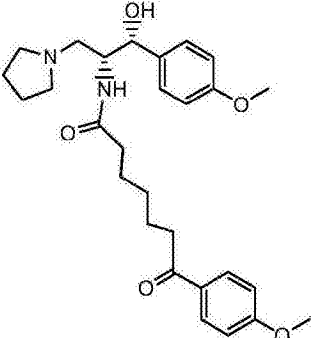
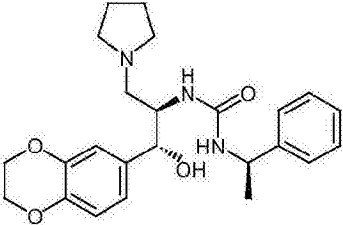
[0917]

	270	A
	271	A
	272	A
	273	B
	274	C

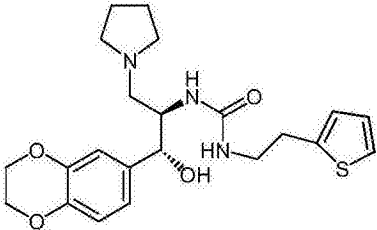
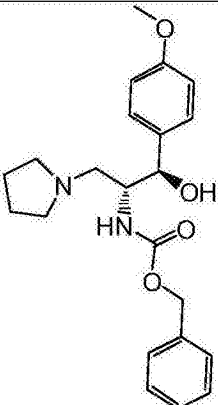
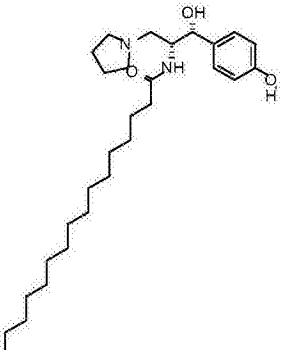
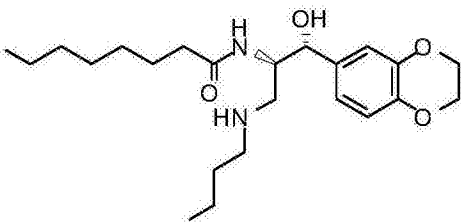
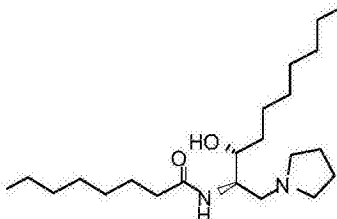
[0918]

	275	A
	276	B
	277	D
	278	E
	279	C

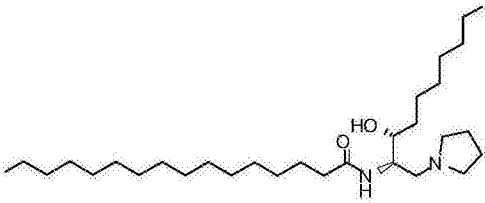
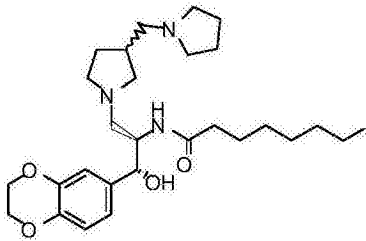
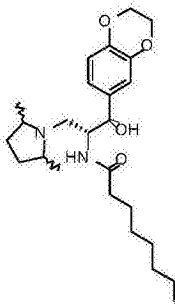
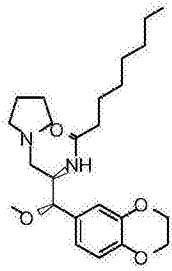
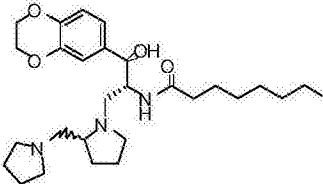
[0919]

	282	C
	283	A
	284	A
	285	A
	286	D

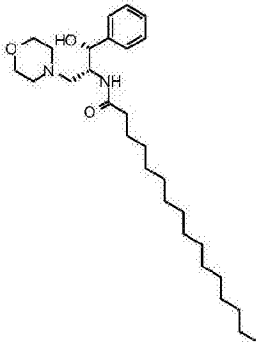
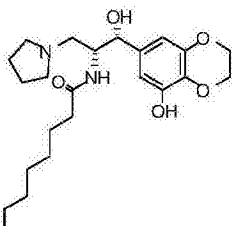
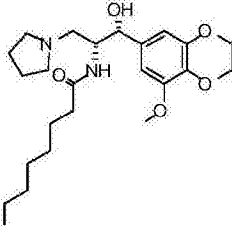
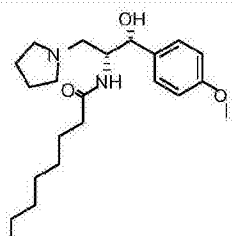
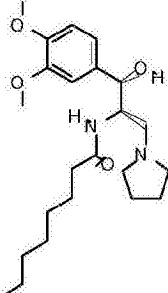
[0920]

	287	C
	289	B
	309	A
	310	C
	311	C

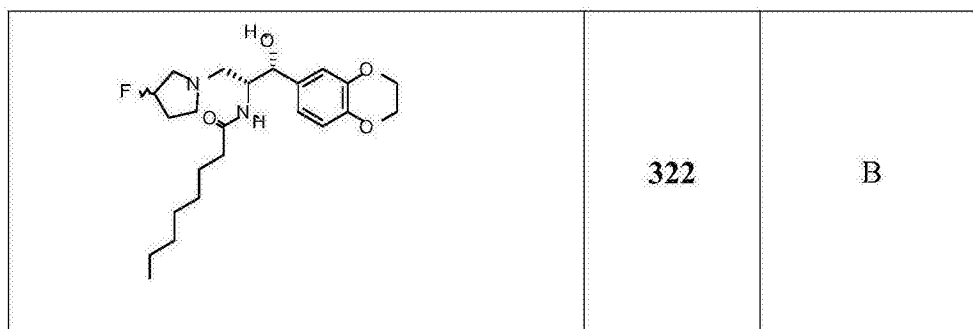
[0921]

	312	B
	313	A
	314	C
	315	B
	316	D

[0922]

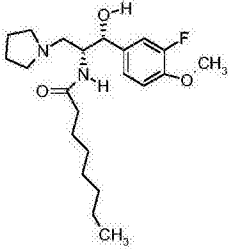
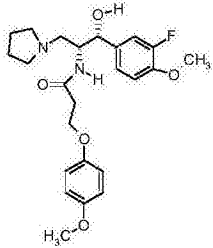
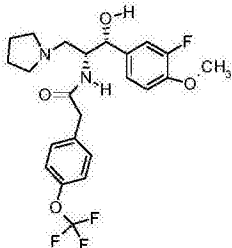
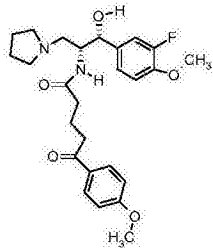
	317	B
	318	B
	319	B
	320	A
	321	C

[0923]

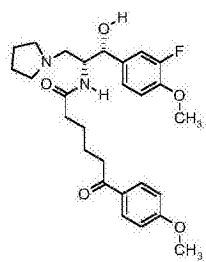


[0924]

表3: IC50值

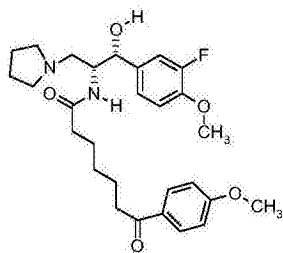
结构	IC50_uM 平均值	化合物
	B	340
	A	341
	B	342
	B	343

[0925]



A

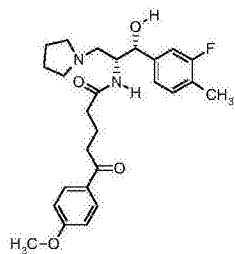
344



A

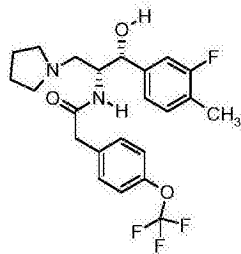
345

[0926]



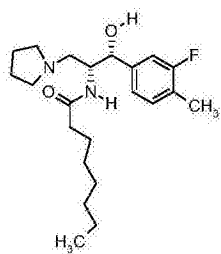
B

346



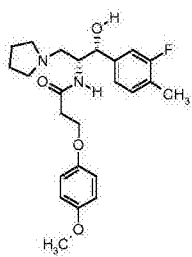
B

347



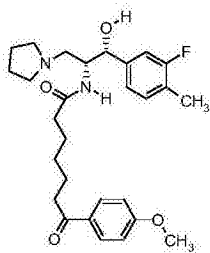
B

348



B

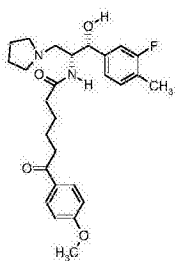
349



A

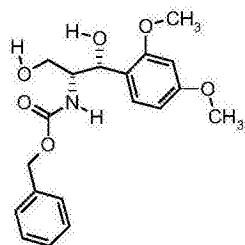
350

[0927]



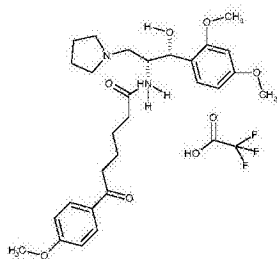
B

351



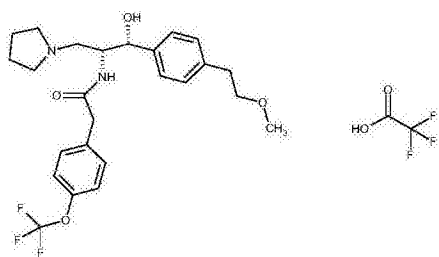
D

352



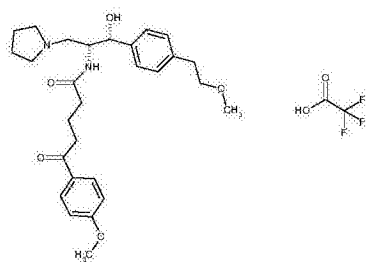
B

353



B

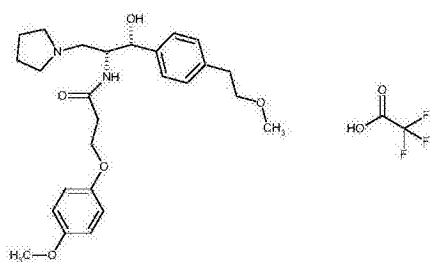
354



C

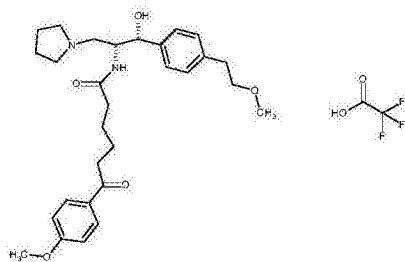
355

[0928]



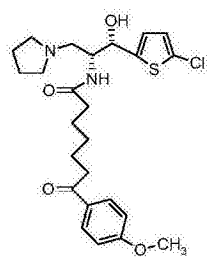
C

356



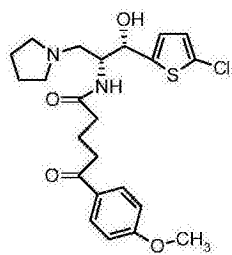
B

357



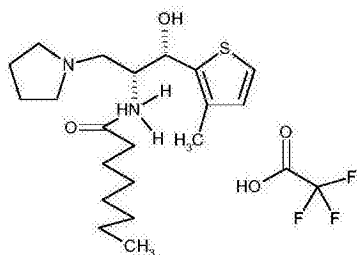
A

358



B

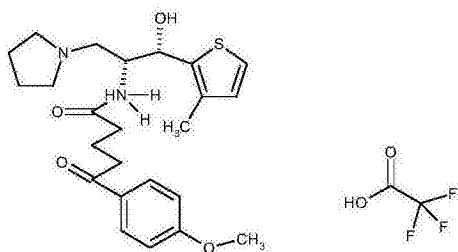
359



B

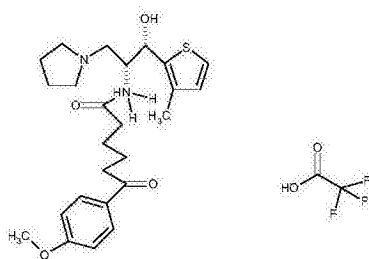
360

[0929]



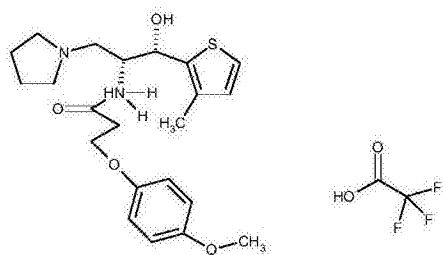
D

361



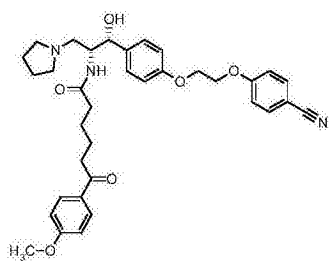
D

362



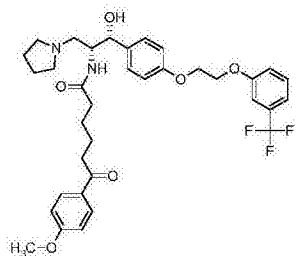
B

363



A

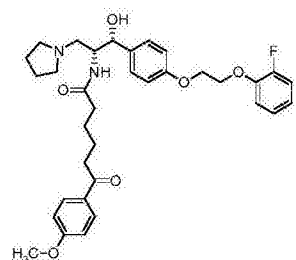
364



A

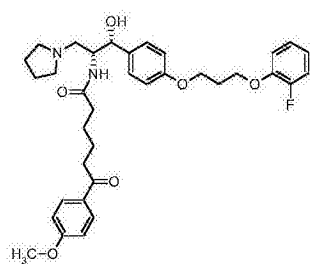
365

[0930]



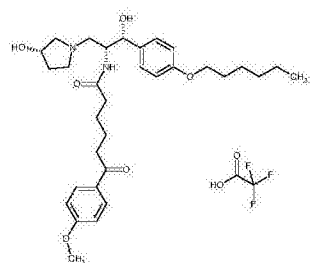
A

366



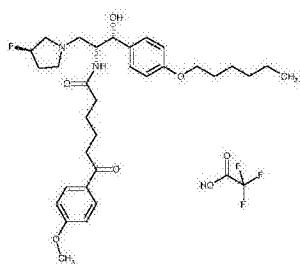
A

367



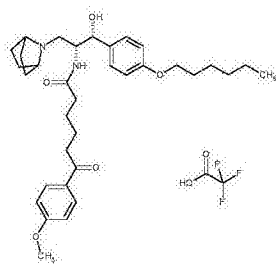
A

368



A

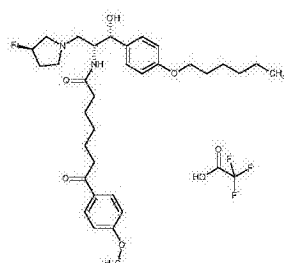
369



A

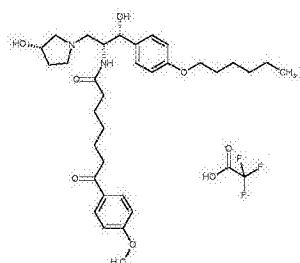
370

[0931]



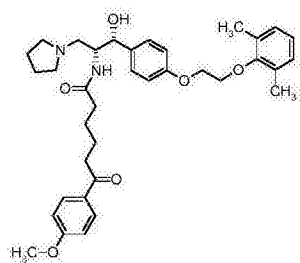
A

371



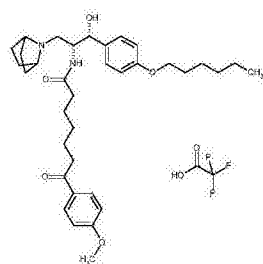
A

372



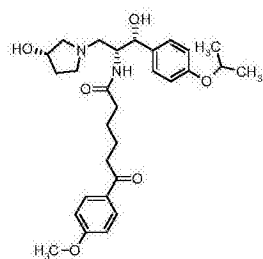
A

373



A

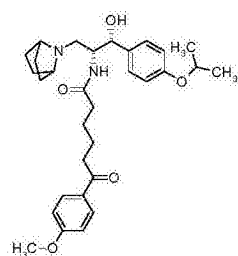
374



B

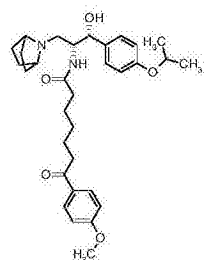
375

[0932]



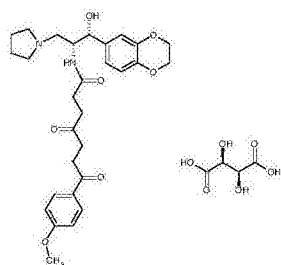
A

376



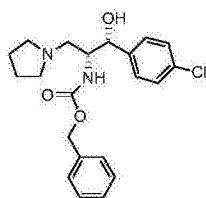
A

377



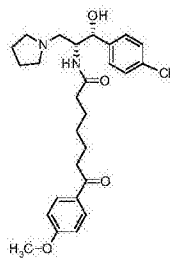
A

378



B

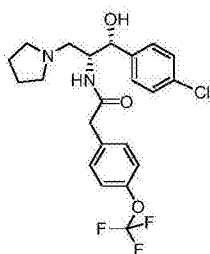
379



A

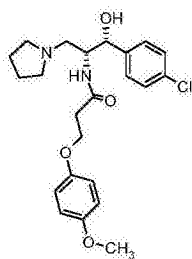
380

[0933]



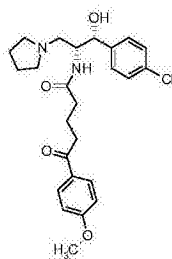
C

381



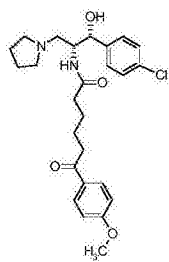
B

382



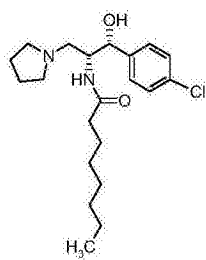
B

383



B

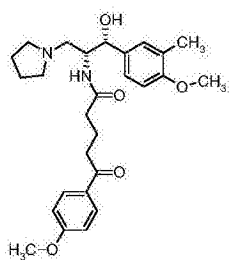
384



C

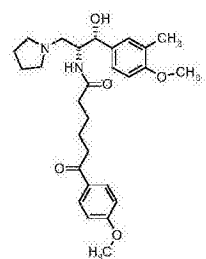
385

[0934]



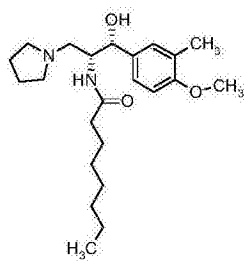
B

386



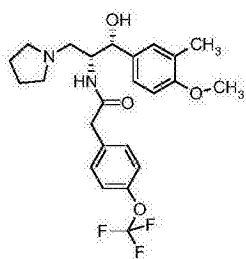
B

387



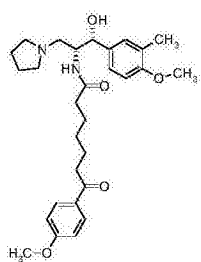
A

388



A

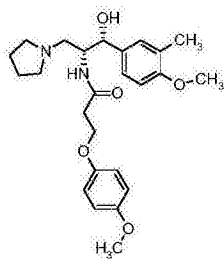
389



A

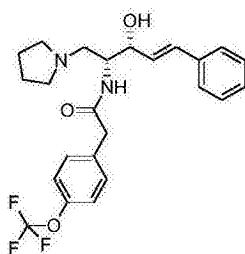
390

[0935]



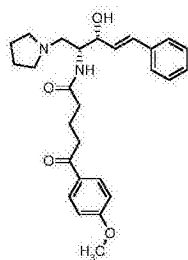
B

391



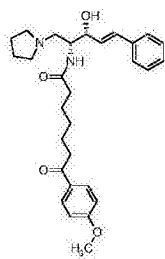
D

392



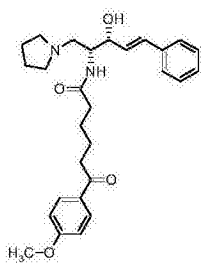
D

393



C

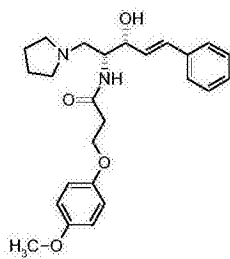
394



D

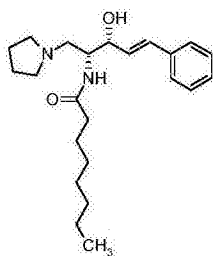
395

[0936]



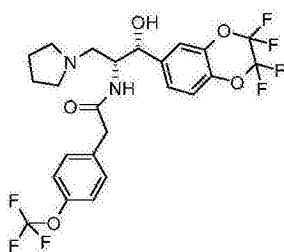
D

396



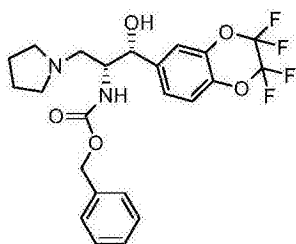
D

397



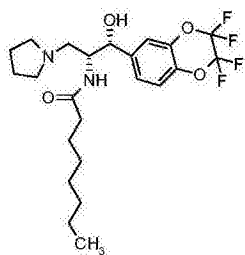
D

398



C

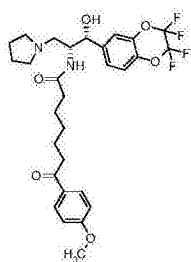
399



D

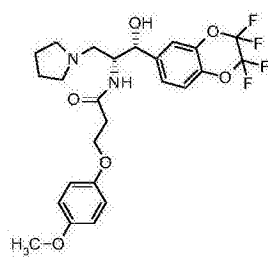
400

[0937]



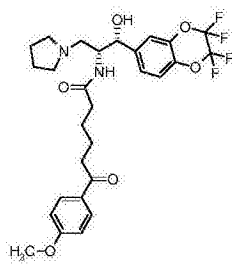
B

401



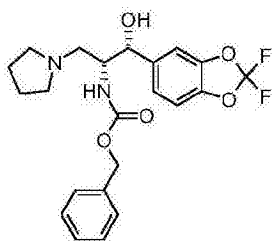
D

402



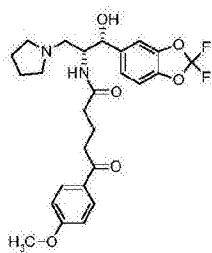
C

403



D

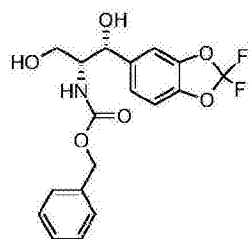
404



C

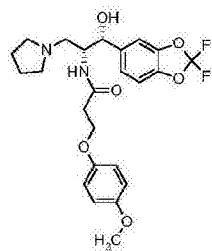
405

[0938]



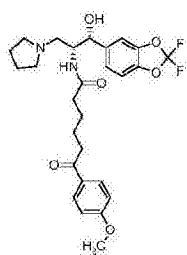
D

406



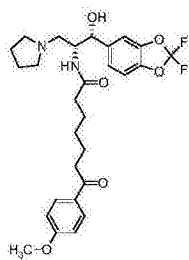
C

407



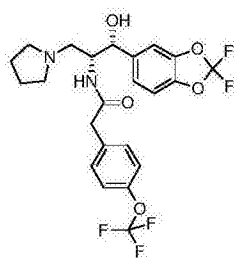
C

408



B

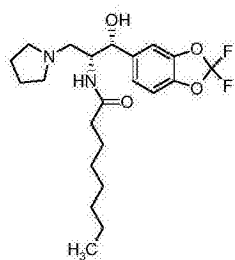
409



D

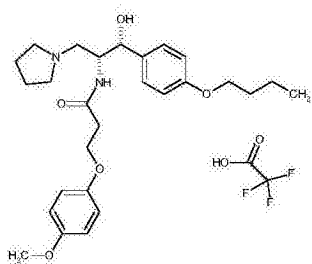
410

[0939]



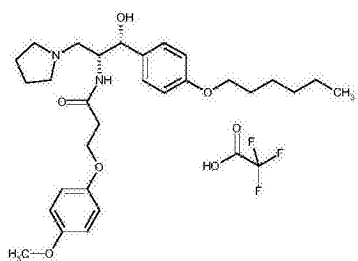
D

411



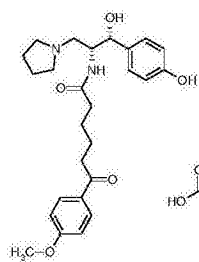
A

412



A

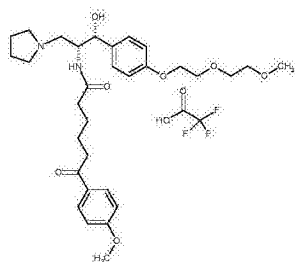
413



B

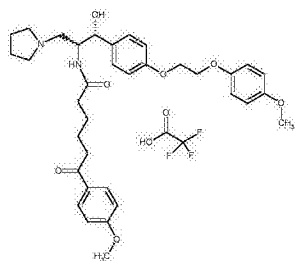
414

[0940]



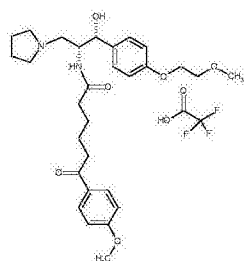
B

415



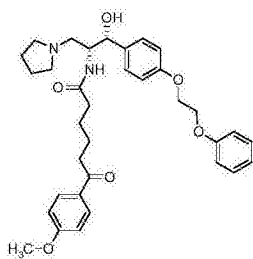
A

416



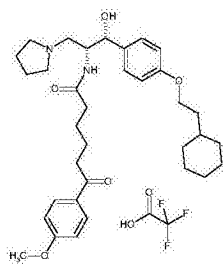
A

417



A

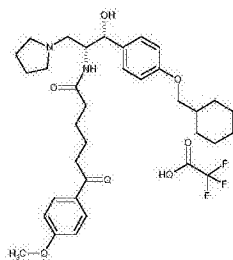
418



A

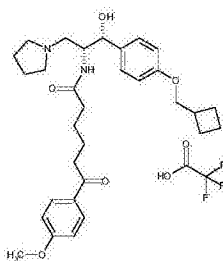
419

[0941]



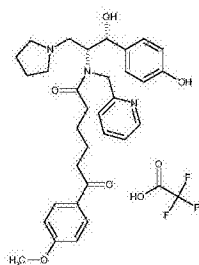
A

420



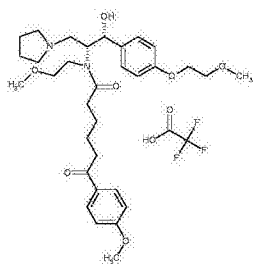
A

421



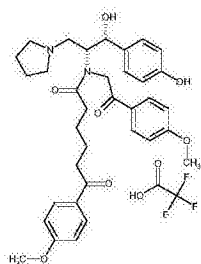
D

422



C

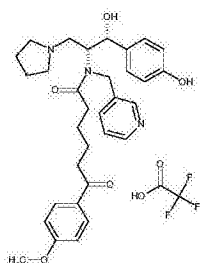
423



D

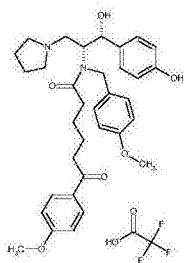
424

[0942]



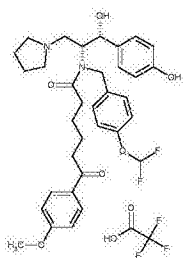
D

425



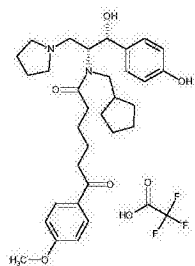
D

426



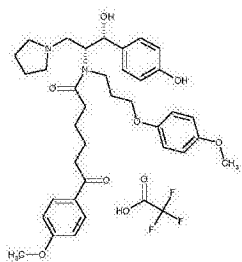
D

427



D

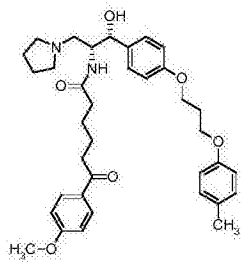
428



D

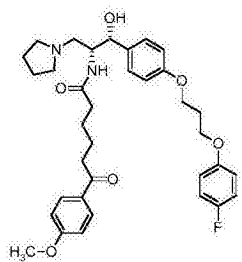
429

[0943]



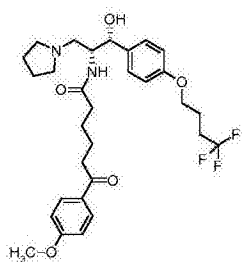
A

430



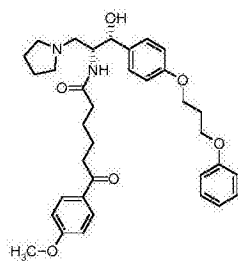
A

431



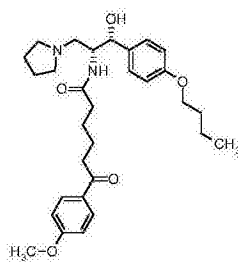
A

432



A

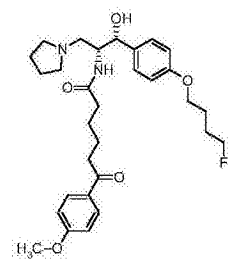
433



A

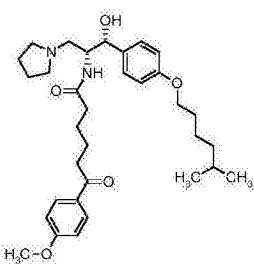
434

[0944]



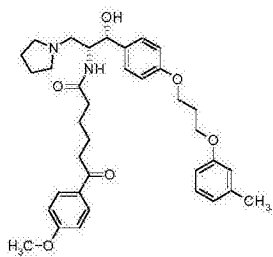
A

435



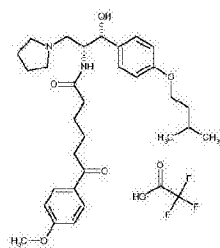
A

436



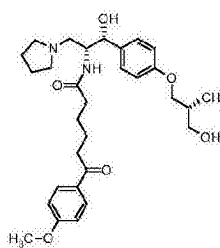
A

437



A

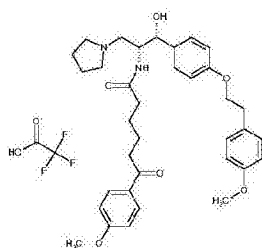
438



B

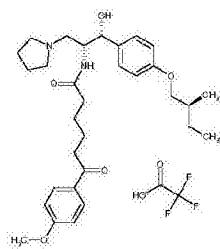
439

[0945]



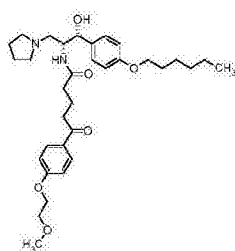
A

440



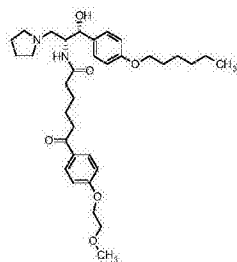
A

441



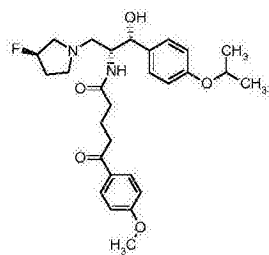
A

442



A

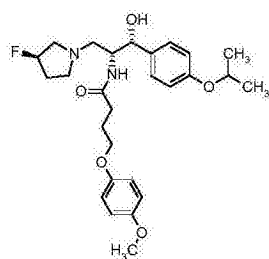
443



B

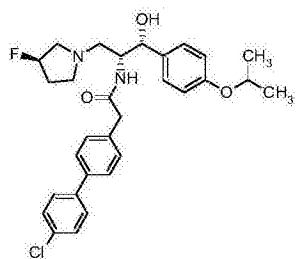
444

[0946]



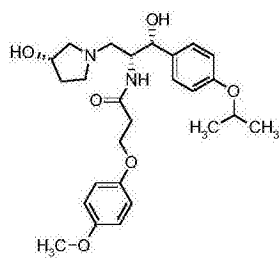
B

445



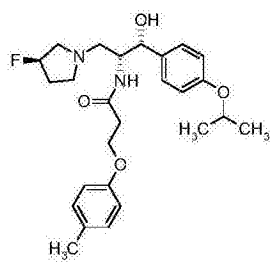
A

446



A

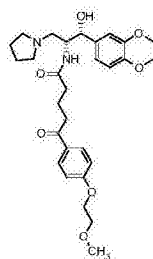
447



B

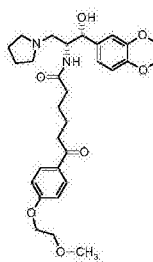
448

[0947]



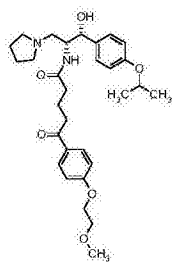
A

449



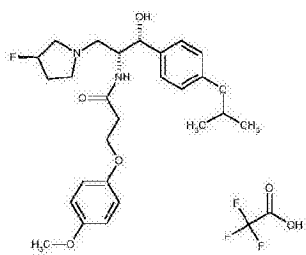
A

450



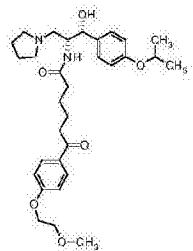
B

451



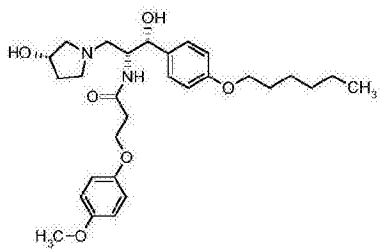
B

452



A

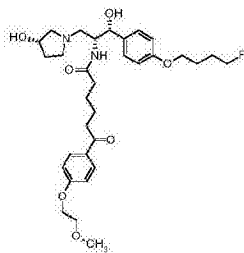
453



[0948]

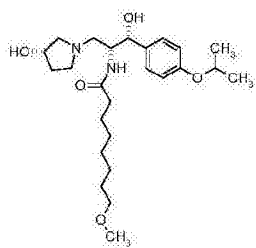
A

454



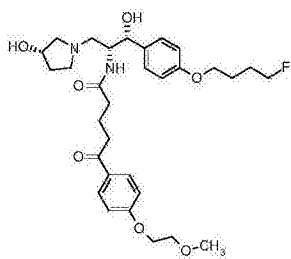
A

455



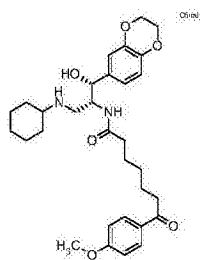
A

456



A

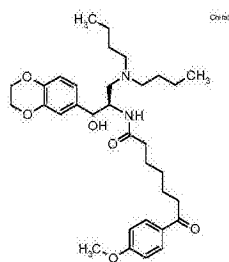
457



D

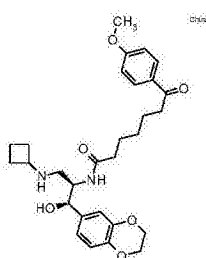
458

[0949]



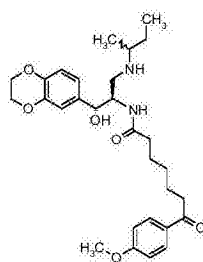
D

459



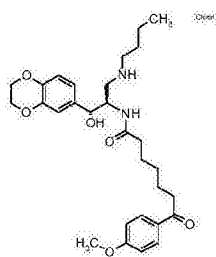
C

460



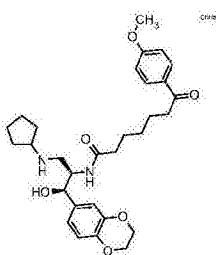
B

461



C

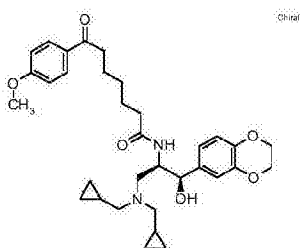
462



B

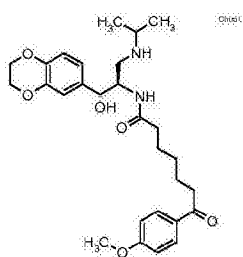
463

[0950]



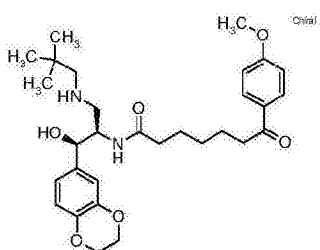
D

464



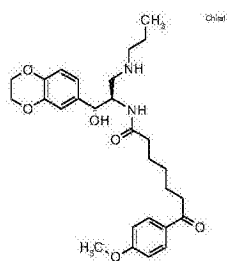
B

465



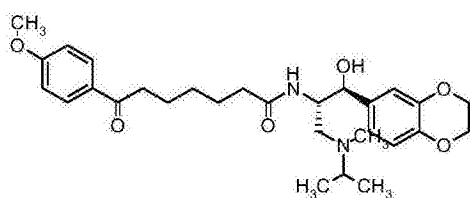
D

466



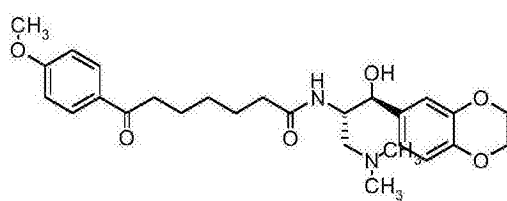
B

467



A

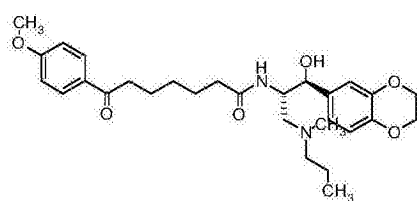
468



B

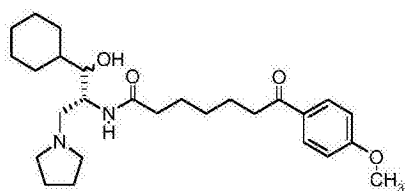
469

[0951]



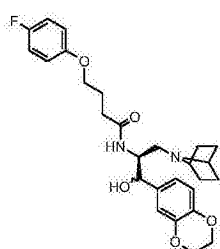
B

470



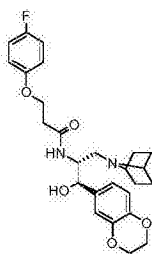
C

471



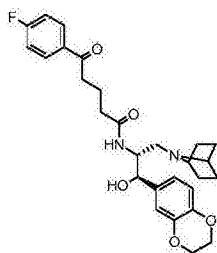
B

472



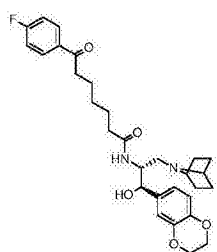
A

473



B

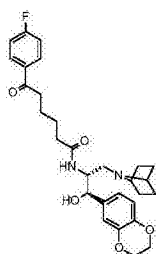
474



[0952]

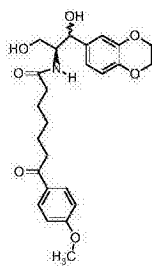
A

475



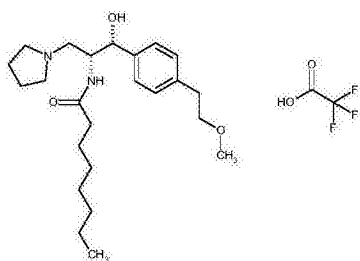
B

476



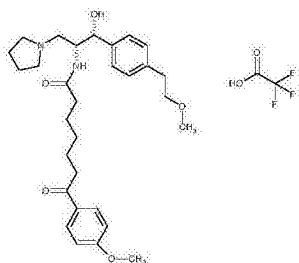
D

477



B

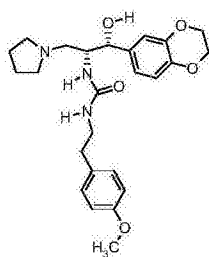
478



A

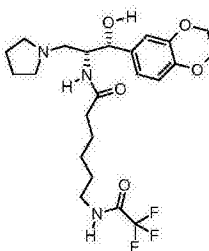
479

[0953]



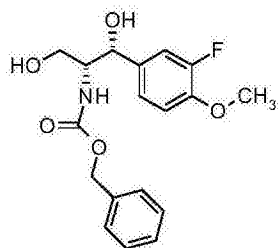
C

480



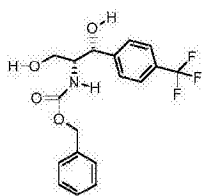
D

481



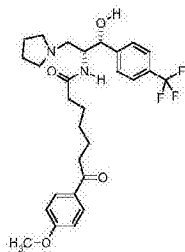
D

482



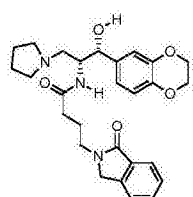
D

483



C

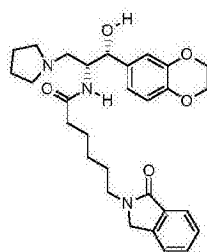
484



D

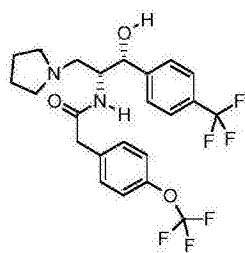
485

[0954]



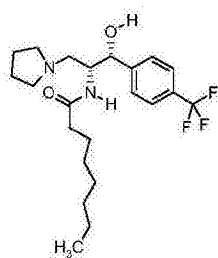
C

486



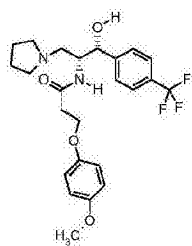
D

487



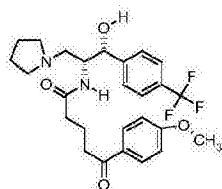
C

488



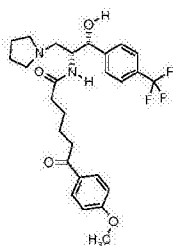
D

489



D

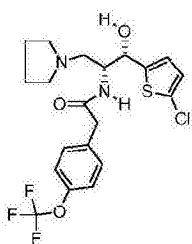
490



C

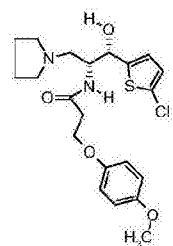
491

[0955]



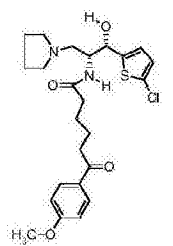
D

492



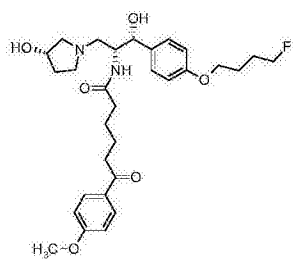
C

493



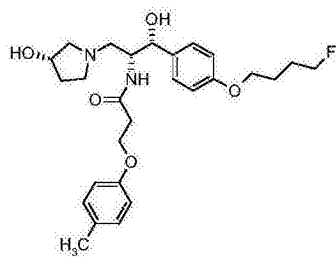
B

494



A

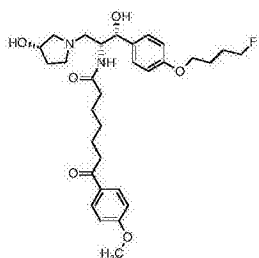
495



A

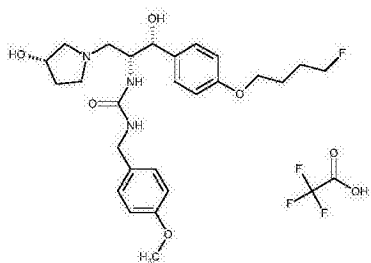
496

[0956]



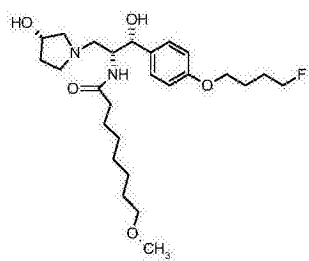
A

497



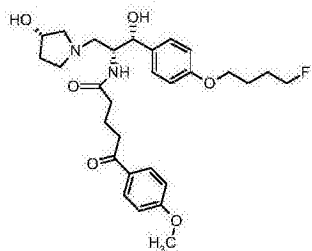
A

498



A

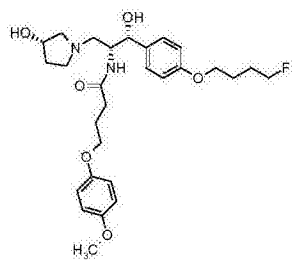
499



A

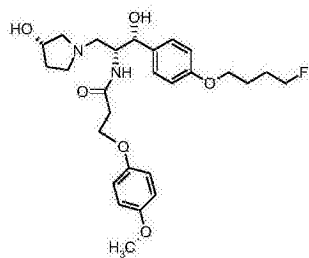
500

[0957]



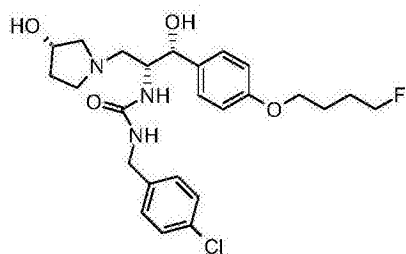
A

501



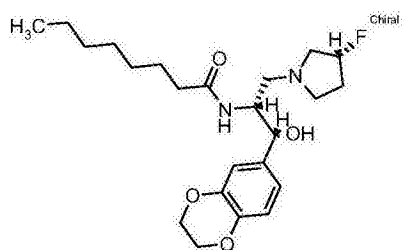
A

502



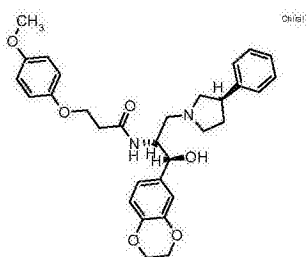
A

503



B

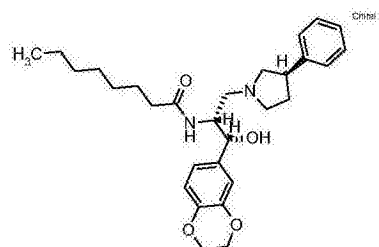
504



D

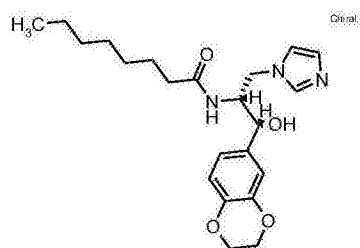
505

[0958]



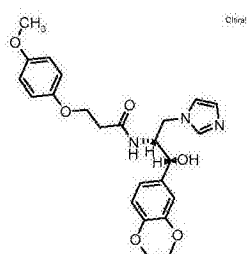
D

506



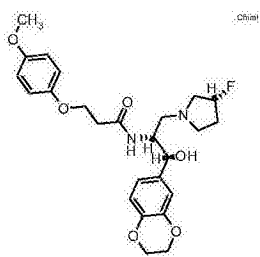
B

507



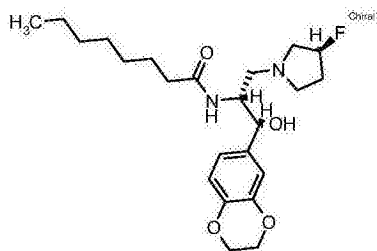
D

508



B

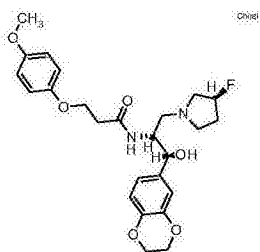
509



D

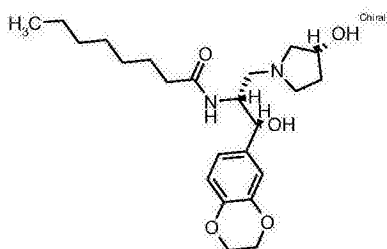
510

[0959]



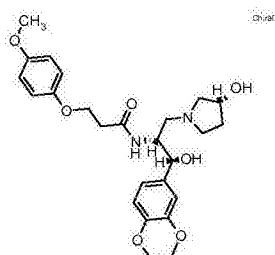
D

511



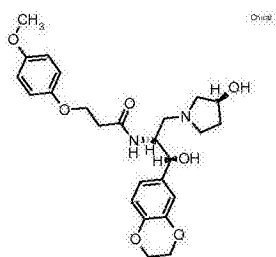
C

512



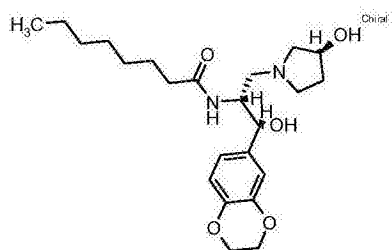
D

513



B

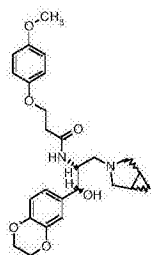
514



A

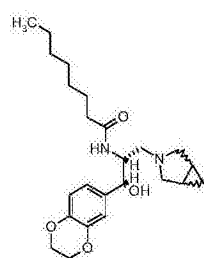
515

[0960]



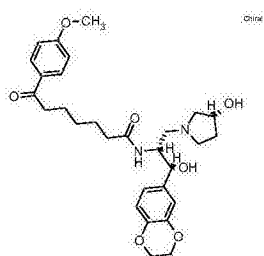
B

516



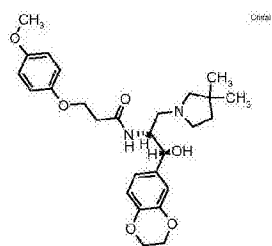
B

517



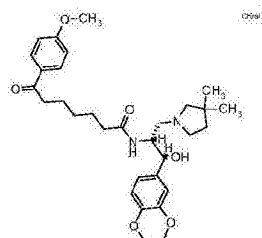
B

518



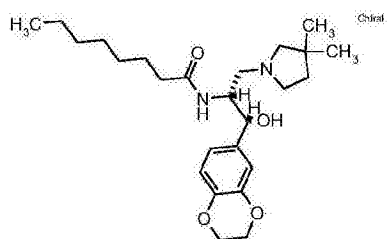
D

519



C

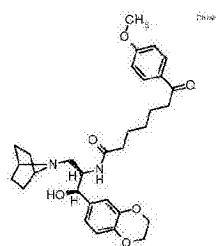
520



D

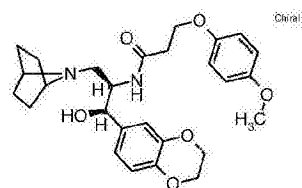
521

[0961]



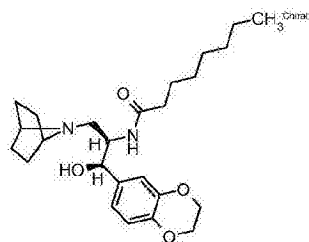
A

522



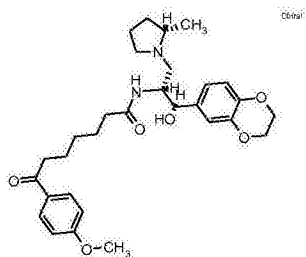
B

523



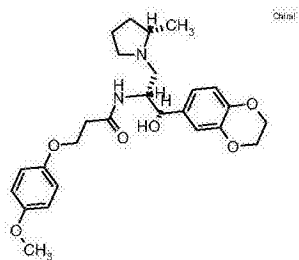
B

524



A

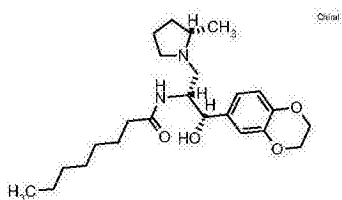
525



B

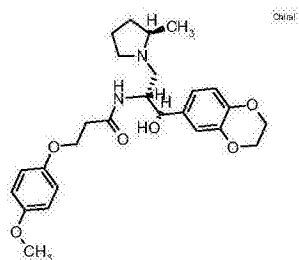
526

[0962]



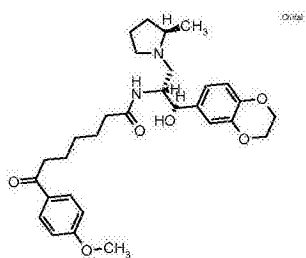
C

527



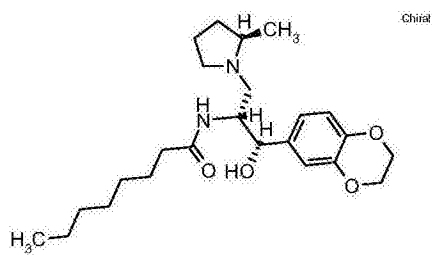
C

528



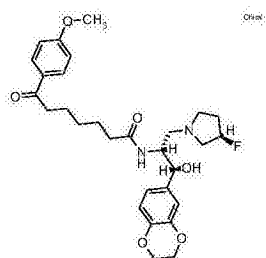
A

529



D

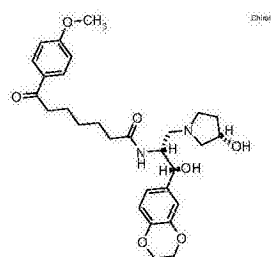
530



A

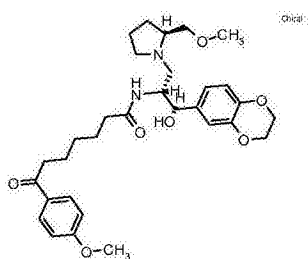
531

[0963]



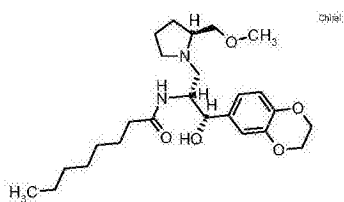
A

532



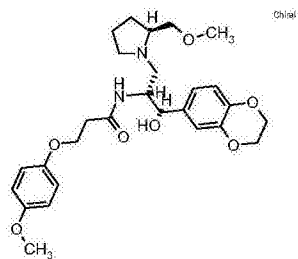
B

533



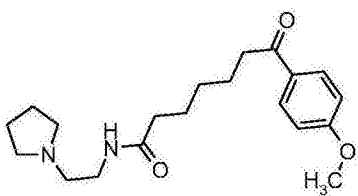
D

534



D

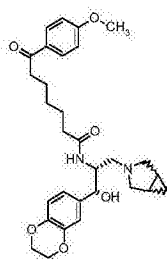
535



D

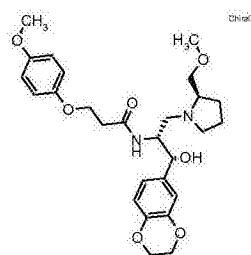
536

[0964]



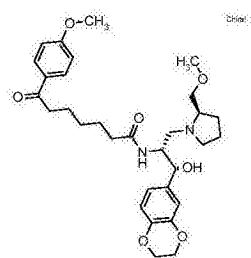
A

537



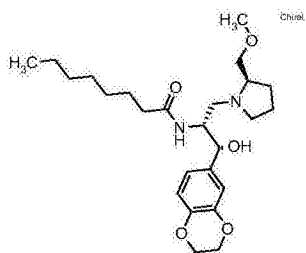
D

538



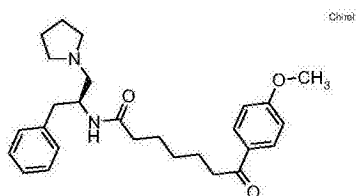
D

539



D

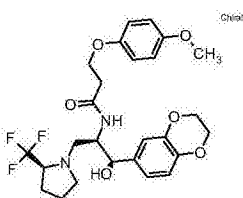
540



D

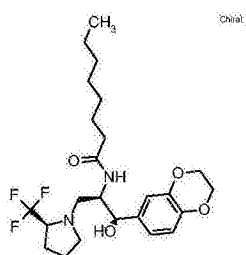
541

[0965]



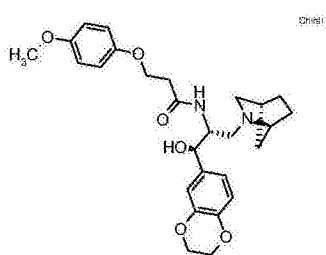
D

542



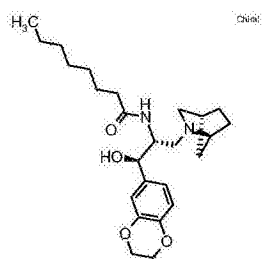
D

543



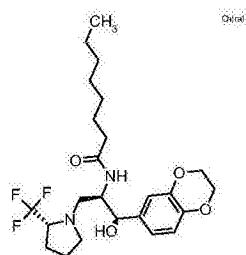
B

544



B

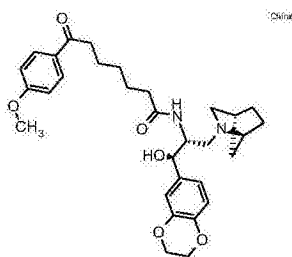
545



D

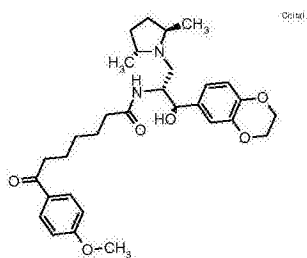
546

[0966]



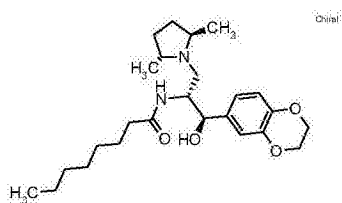
A

547



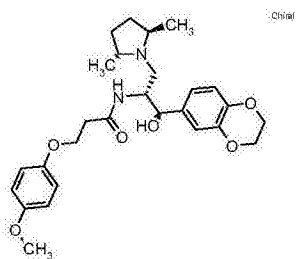
C

548



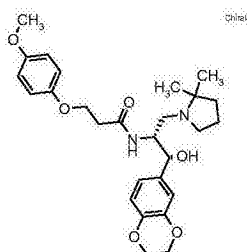
D

549



D

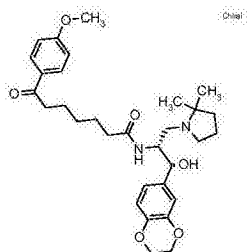
550



D

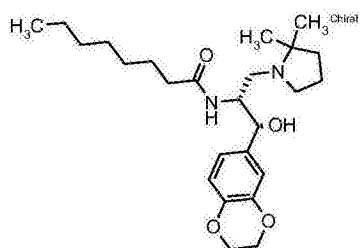
551

[0967]



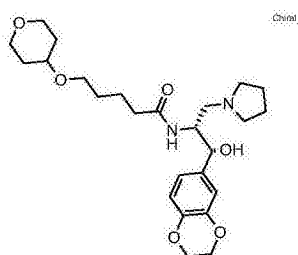
C

552



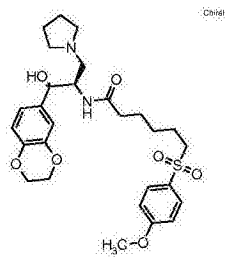
D

553



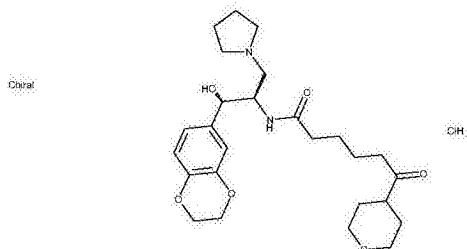
D

554



B

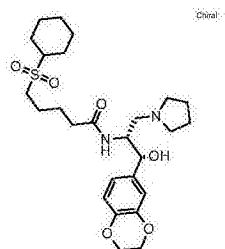
555



D

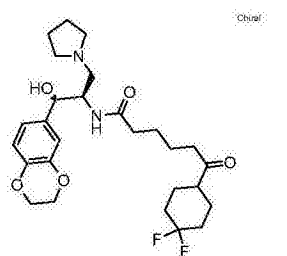
556

[0968]



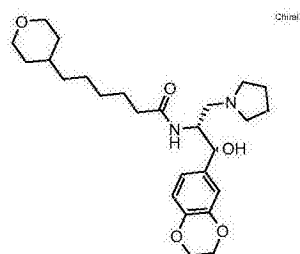
D

557



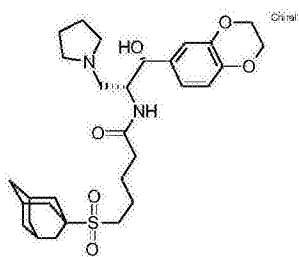
C

558



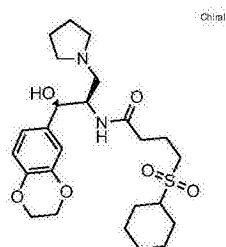
B

559



B

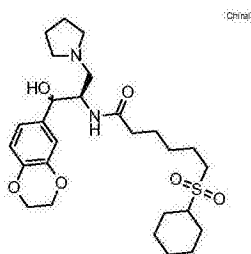
560



D

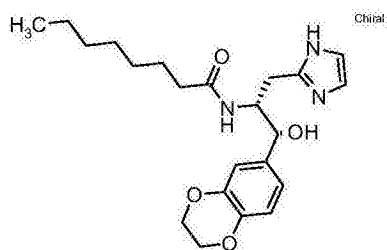
561

[0969]



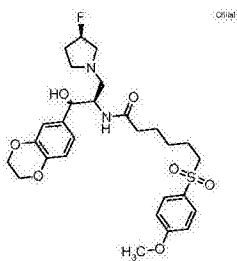
B

562



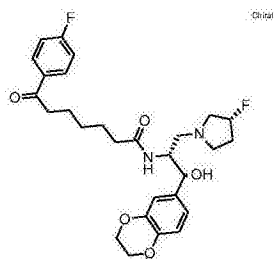
D

563



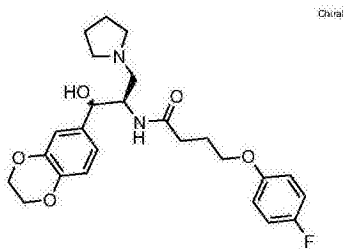
B

564



A

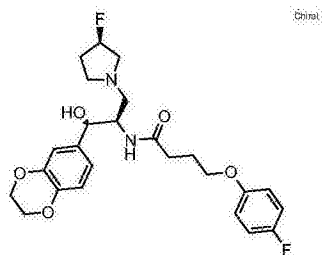
565



A

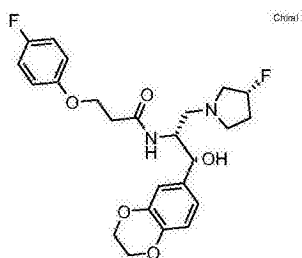
566

[0970]



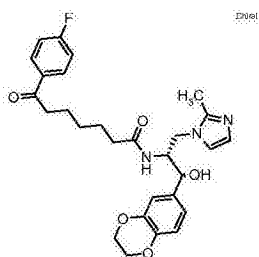
B

567



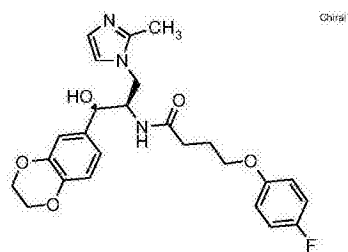
B

568



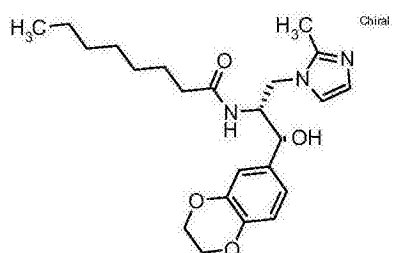
D

569



D

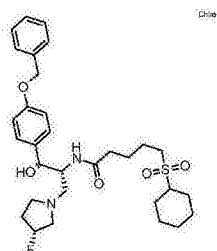
570



D

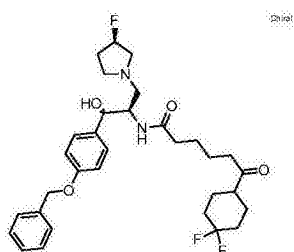
571

[0971]



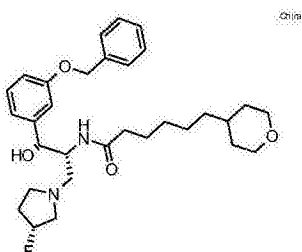
B

572



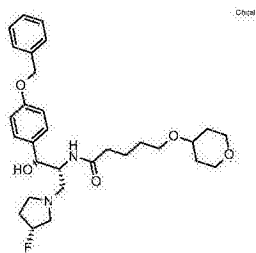
B

573



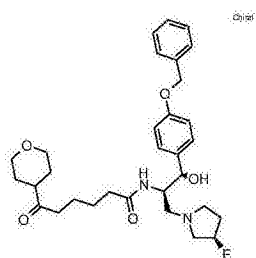
B

574



B

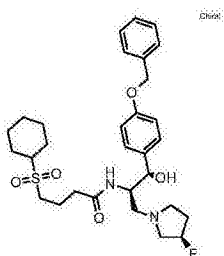
575



B

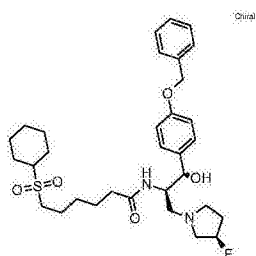
576

[0972]



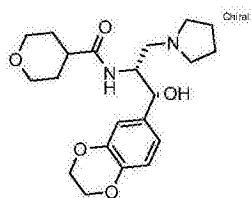
B

577



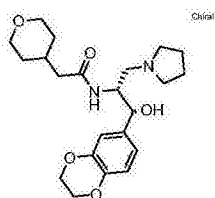
A

578



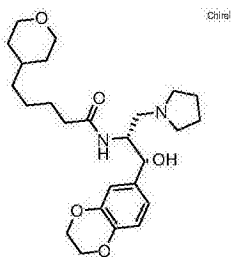
D

579



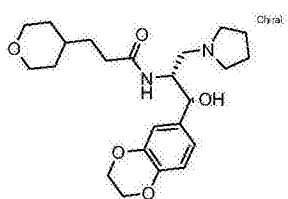
D

580



B

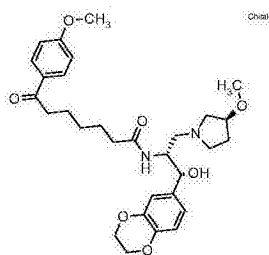
581



D

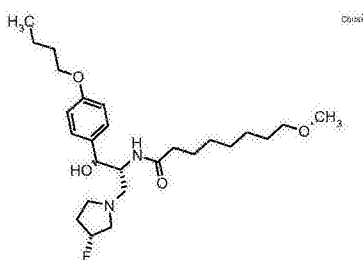
582

[0973]



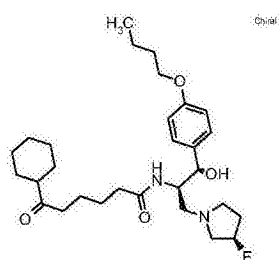
D

583



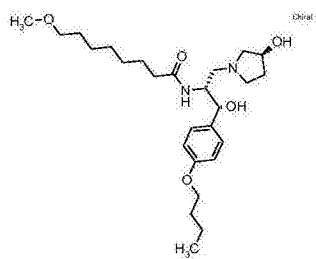
B

584



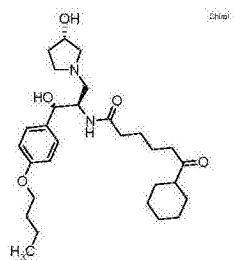
B

585



A

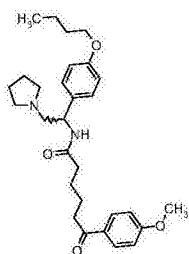
586



B

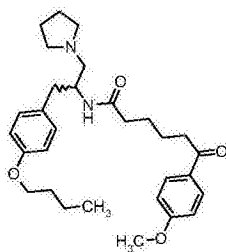
587

[0974]



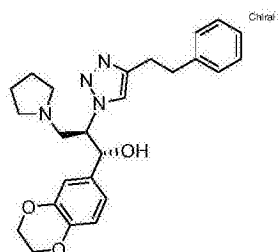
D

588



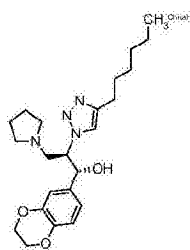
C

589



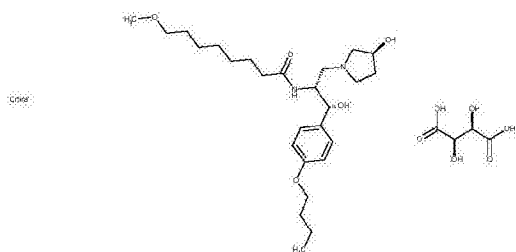
D

590



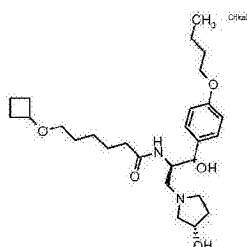
D

591



A

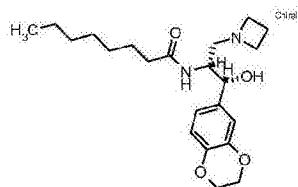
592



B

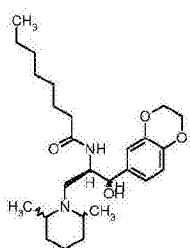
593

[0975]



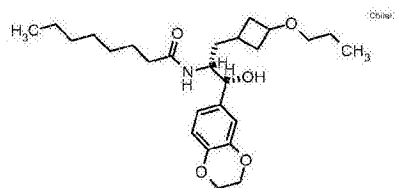
C

594



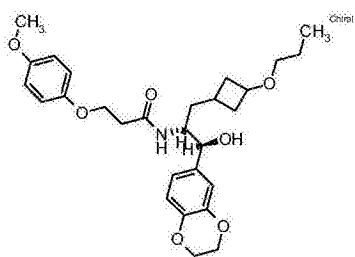
D

595



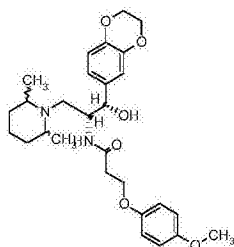
D

596



D

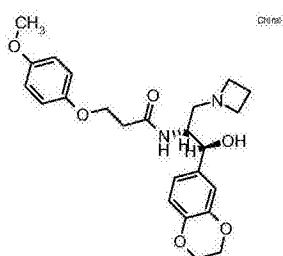
597



D

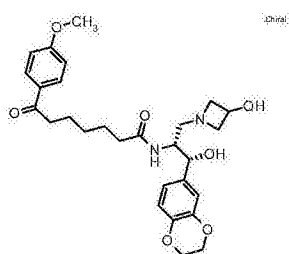
598

[0976]



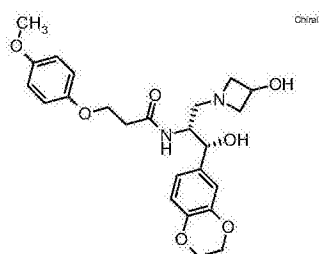
C

599



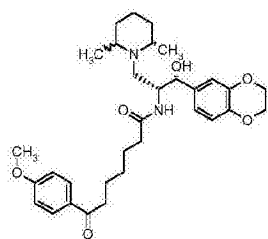
C

600



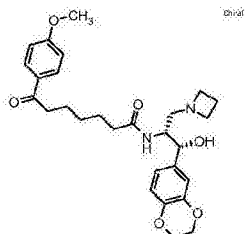
D

601



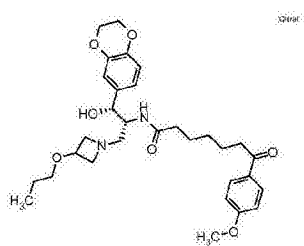
D

602



B

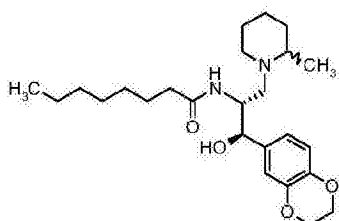
603



D

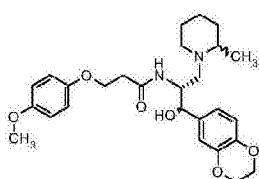
604

[0977]



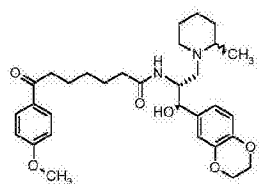
D

605



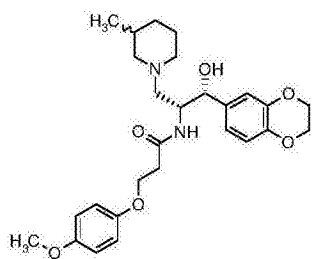
D

606



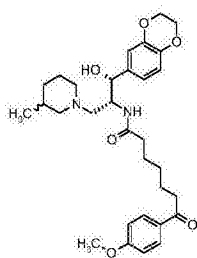
C

607



D

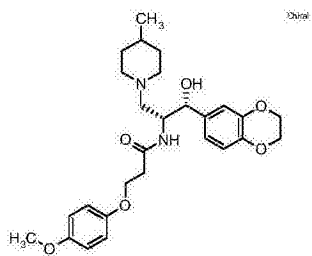
608



B

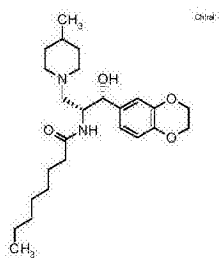
609

[0978]



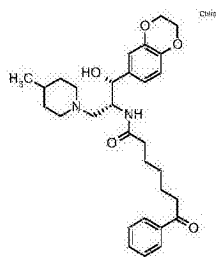
D

610



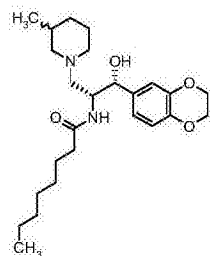
D

611



D

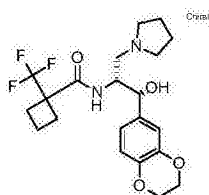
612



D

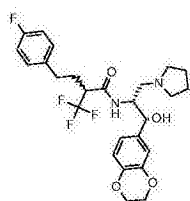
613

[0979]



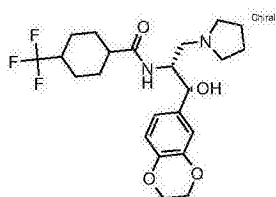
D

614



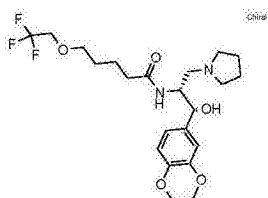
B

615



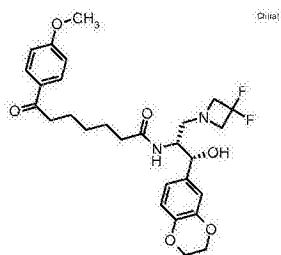
D

616



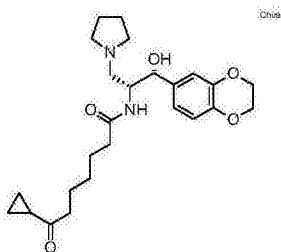
C

617



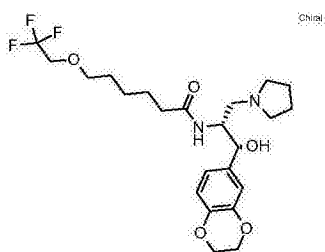
D

618



C

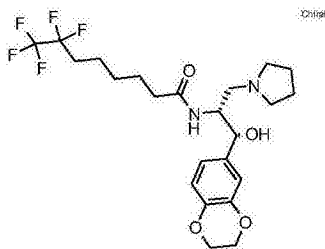
619



[0980]

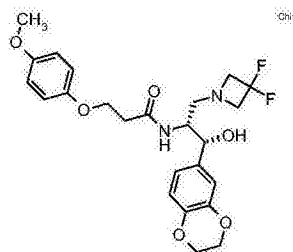
B

620



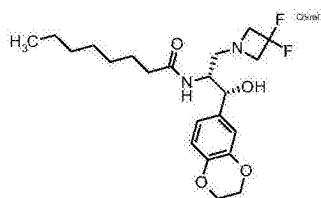
C

621



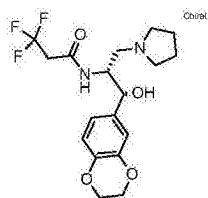
D

622



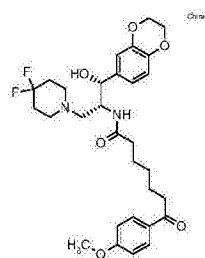
D

623



D

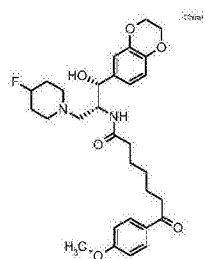
624



D

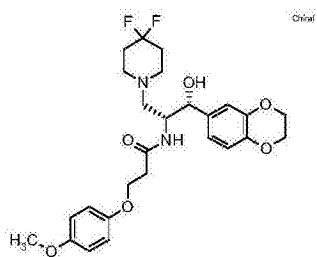
625

[0981]



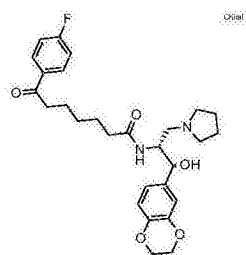
B

626



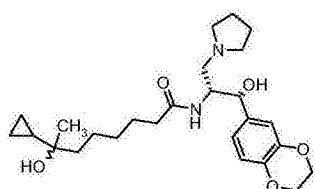
D

627



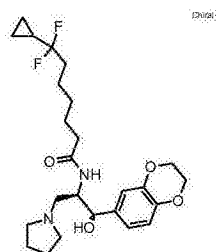
A

628



B

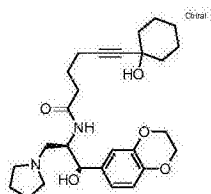
629



[0982]

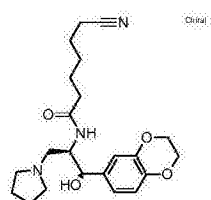
B

630



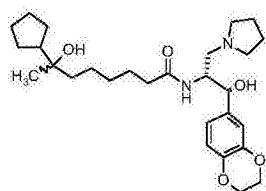
D

631



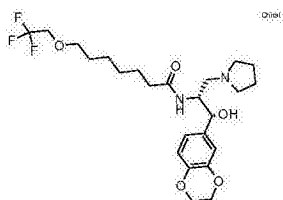
D

632



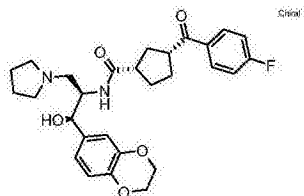
B

633



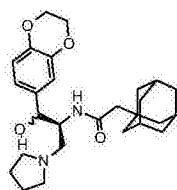
B

634



D

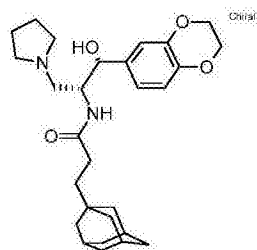
635



D

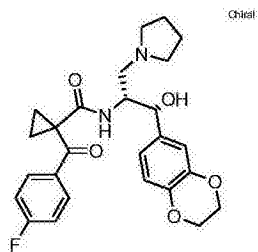
636

[0983]



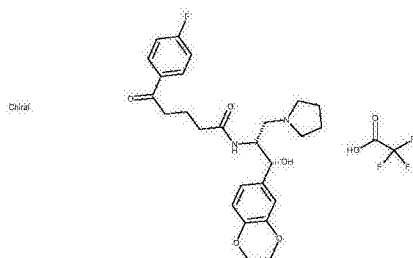
B

637



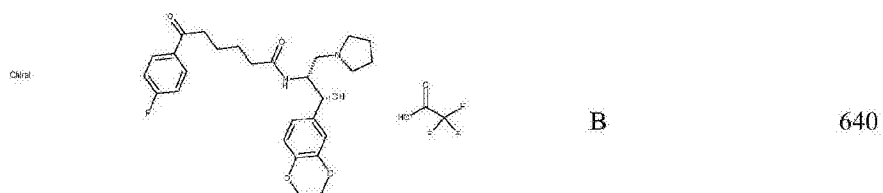
D

638

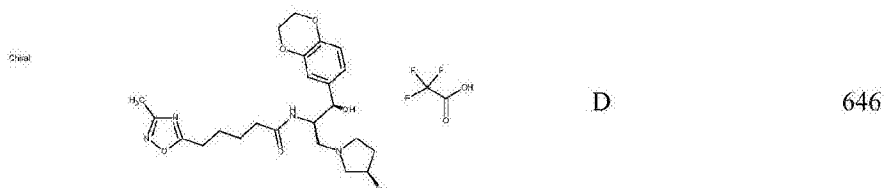
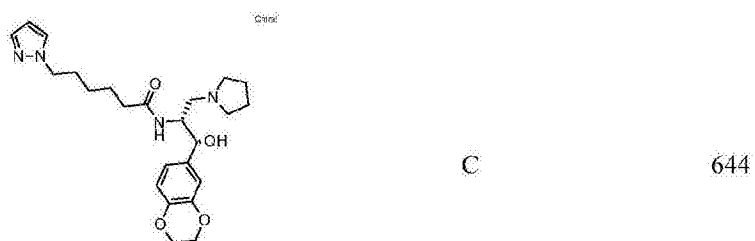
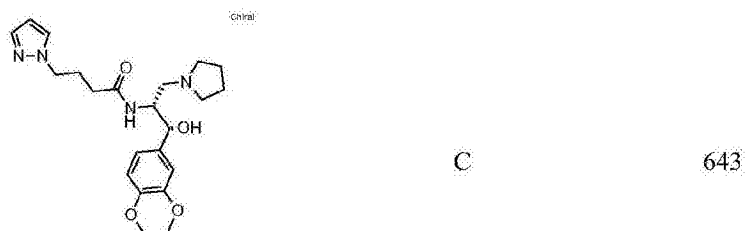


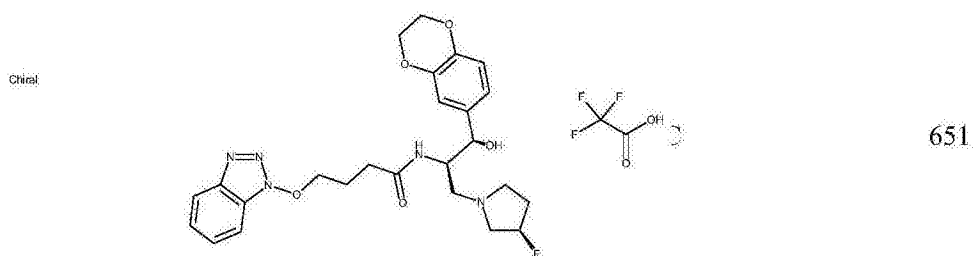
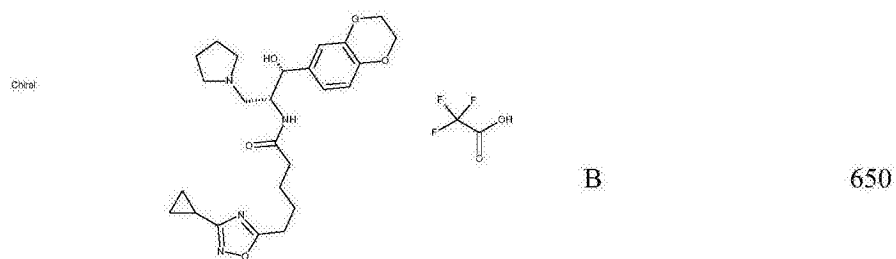
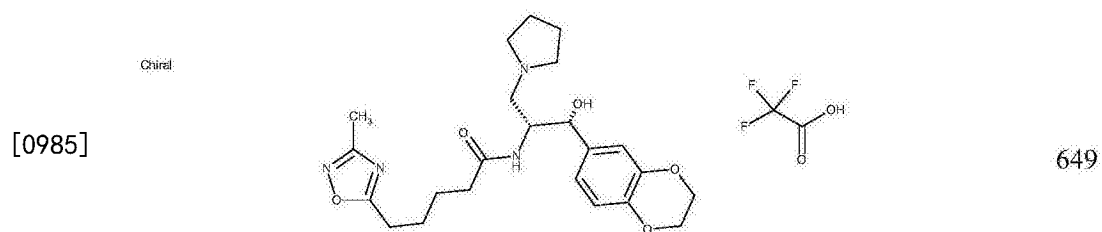
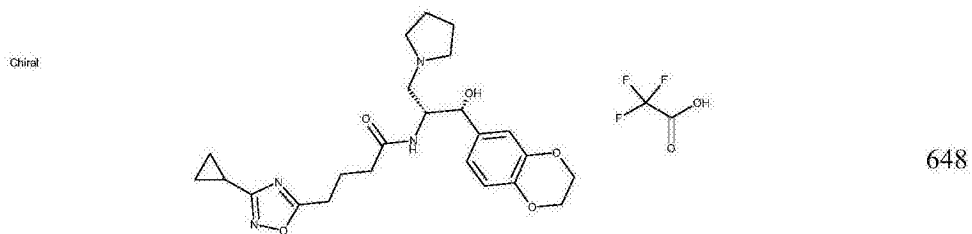
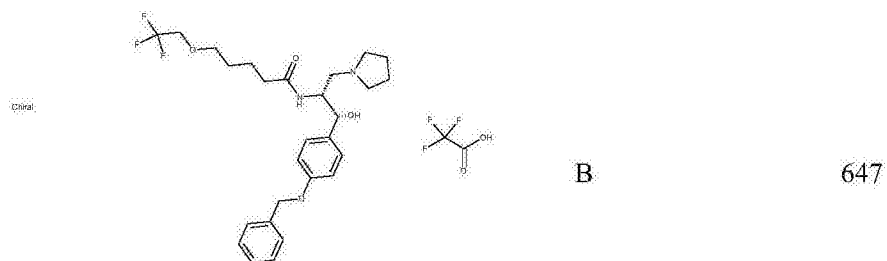
B

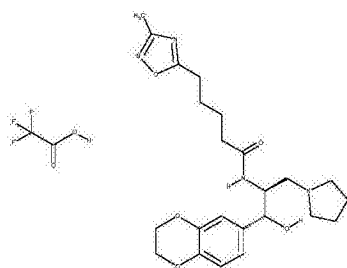
639



[0984]

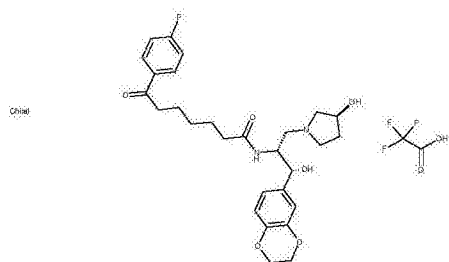






D

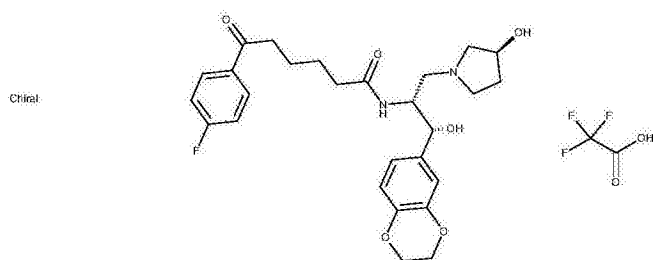
652



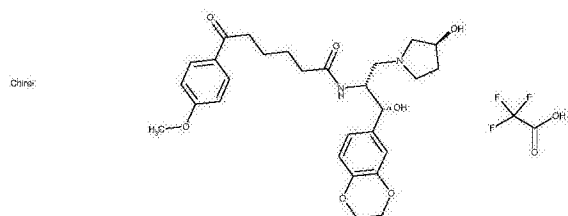
A

653

[0986]



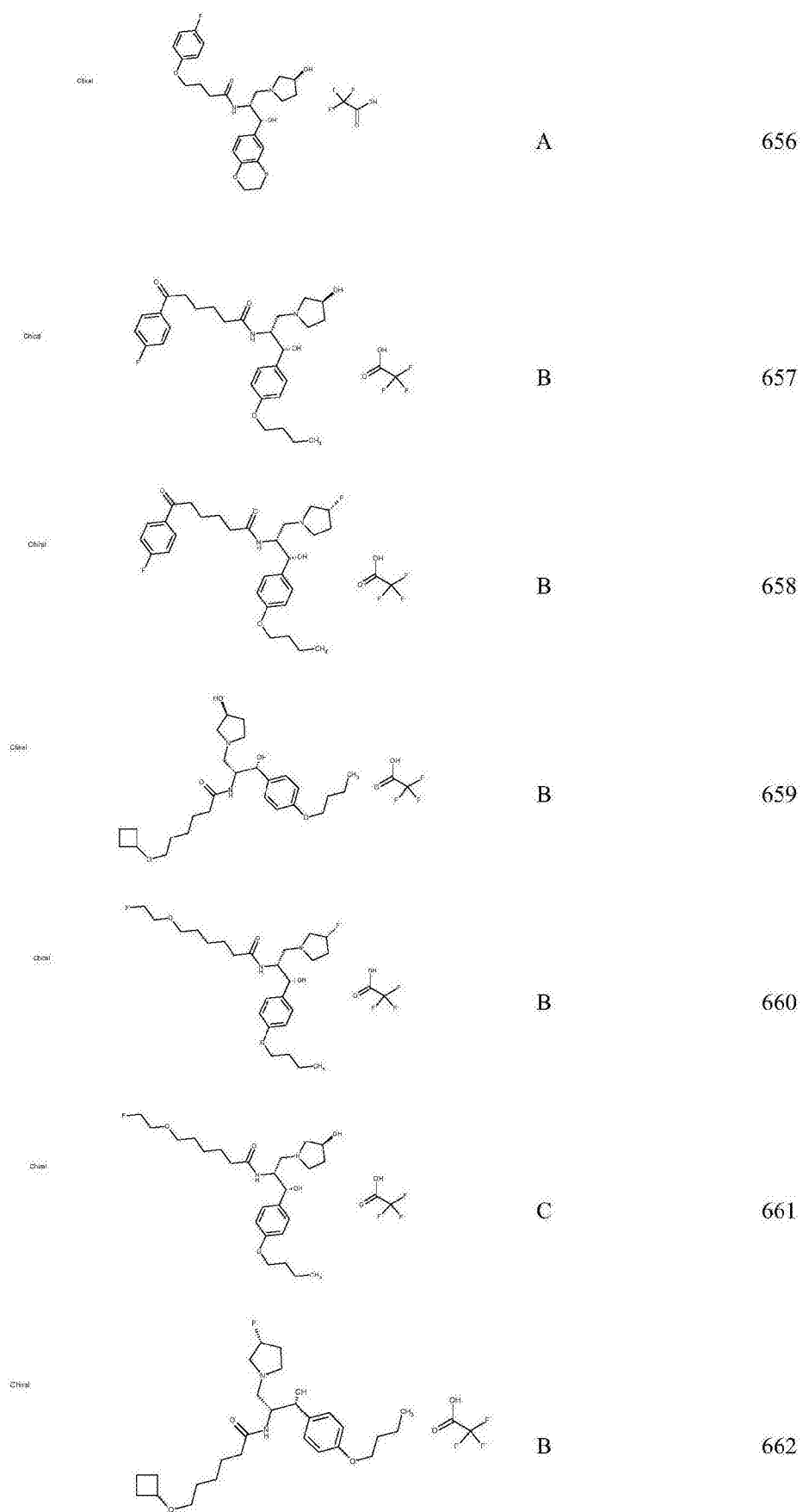
654

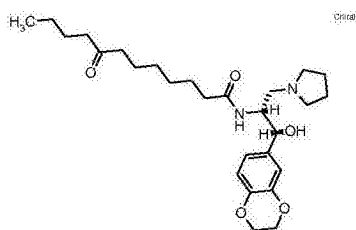


B

655

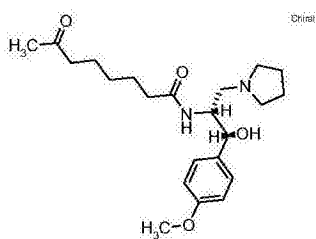
[0987]





B

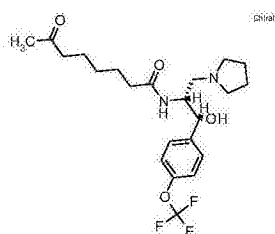
663



C

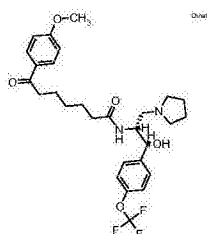
664

[0988]



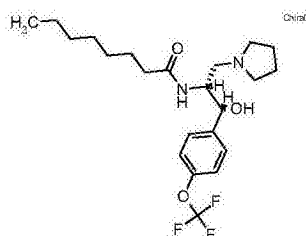
D

665



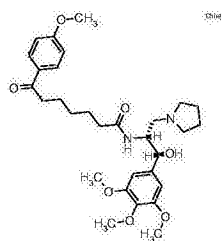
B

666



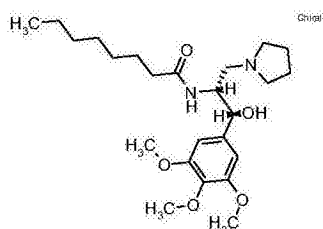
B

667



C

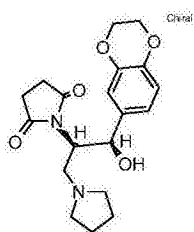
668



D

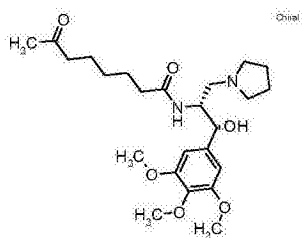
669

[0989]



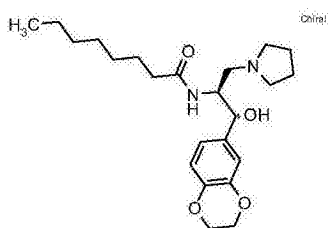
D

670



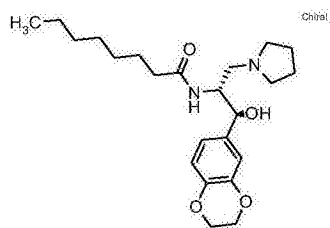
D

671



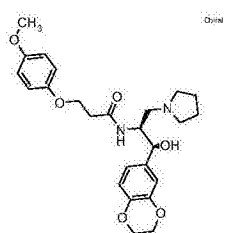
D

672



D

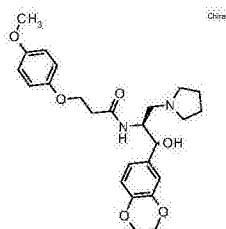
673



D

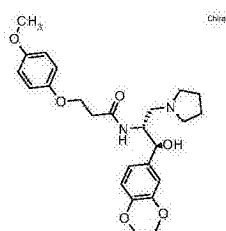
674

[0990]



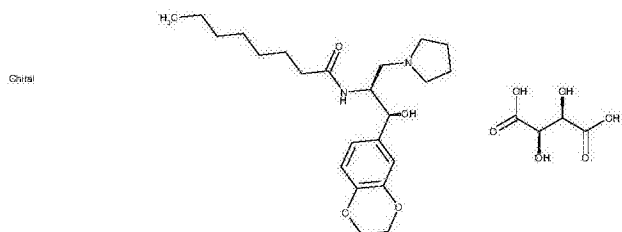
D

675



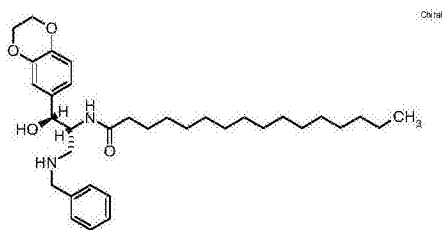
D

676



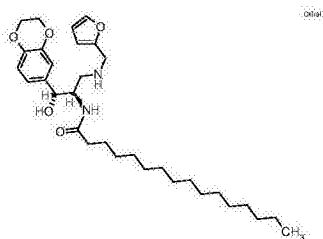
D

677



D

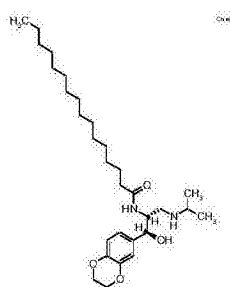
678



D

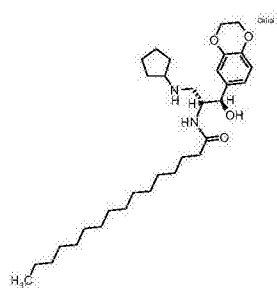
679

[0991]



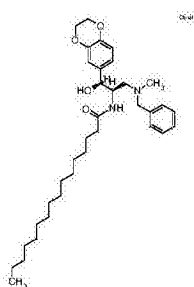
A

680



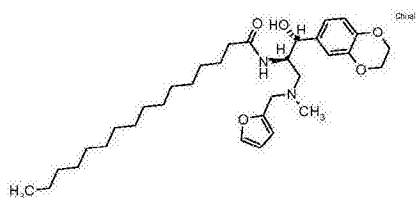
C

681



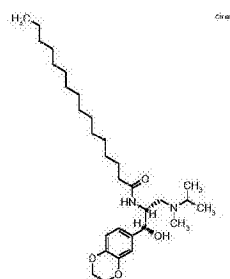
D

682



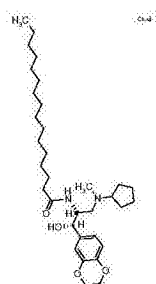
D

683



B

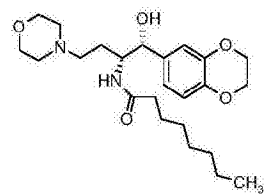
684



D

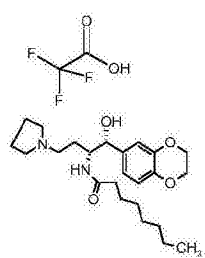
685

[0992]



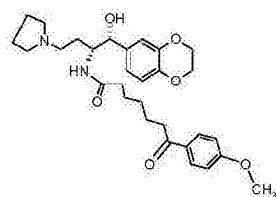
D

686



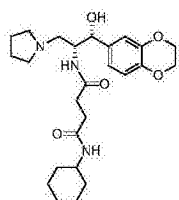
D

687



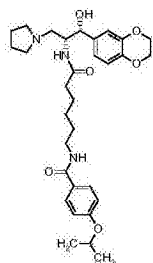
D

688



D

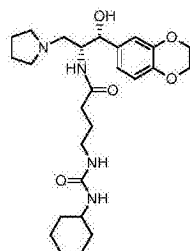
689



A

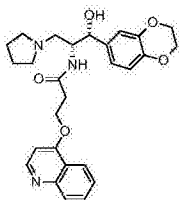
690

[0993]



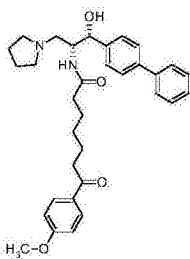
D

691



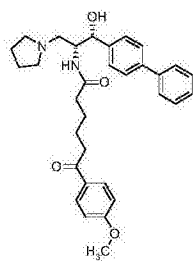
B

692



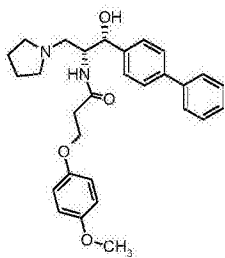
A

693



B

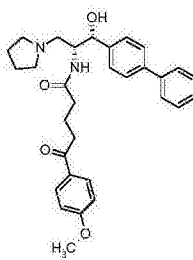
694



B

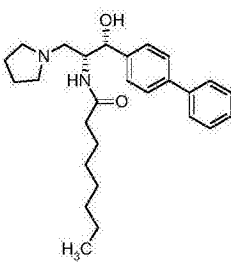
695

[0994]



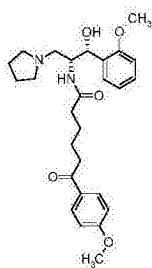
C

696



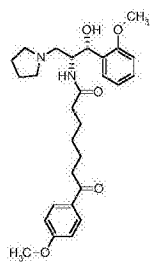
B

697



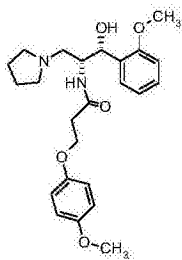
B

698



A

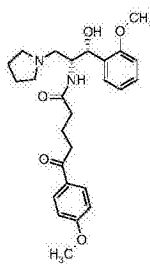
699



B

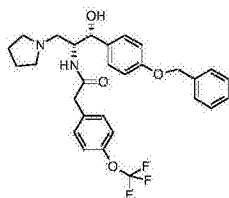
700

[0995]



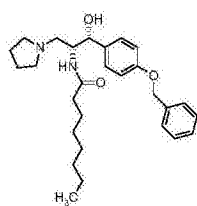
C

701



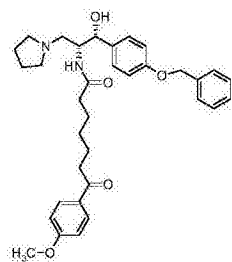
A

702



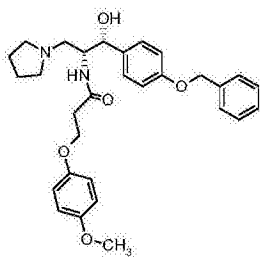
A

703



A

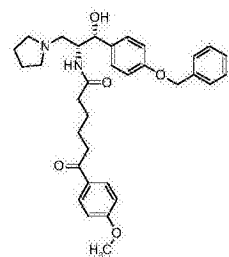
704



A

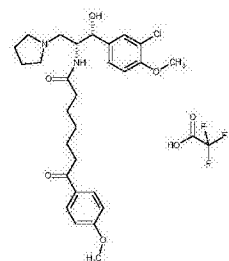
705

[0996]



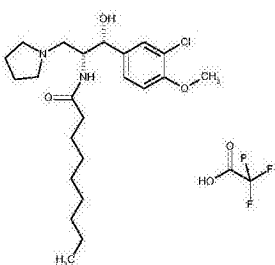
A

706



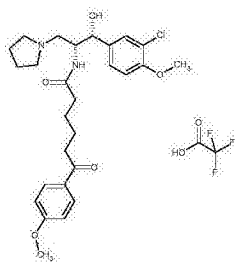
A

707



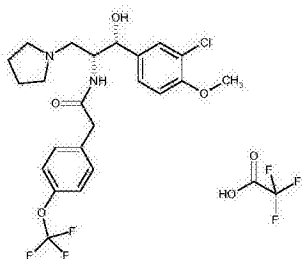
A

708



A

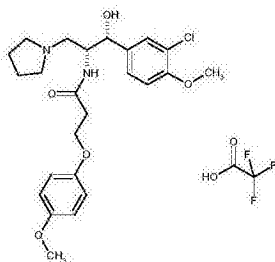
709



A

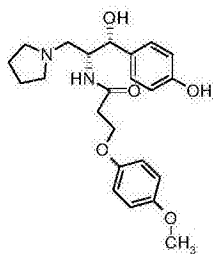
710

[0997]



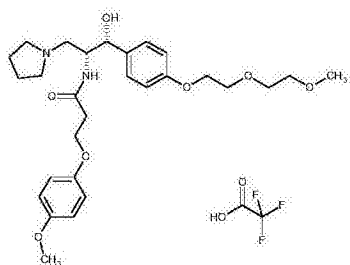
A

711



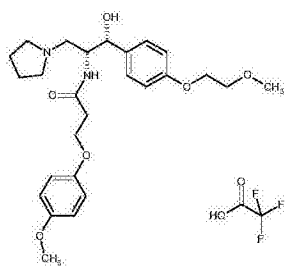
B

712



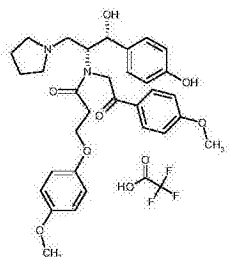
B

713



D

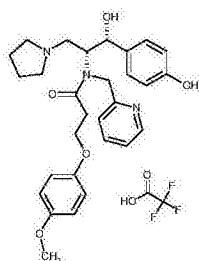
714



D

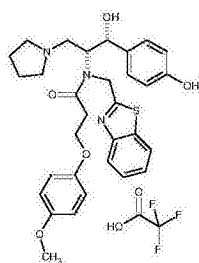
715

[0998]



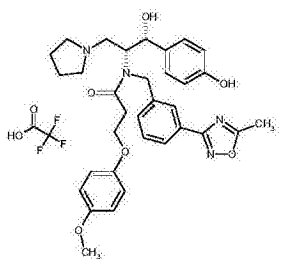
D

716



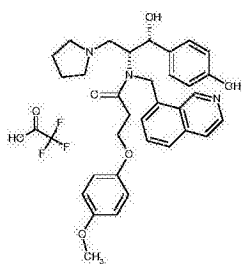
D

717



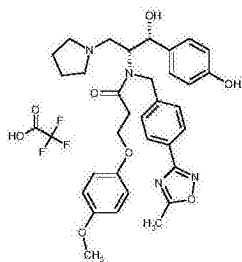
D

718



D

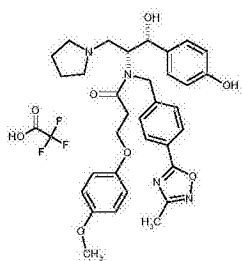
719



D

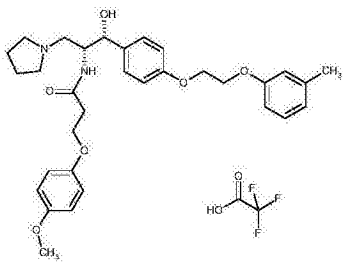
720

[0999]



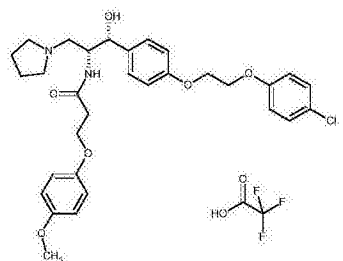
D

721



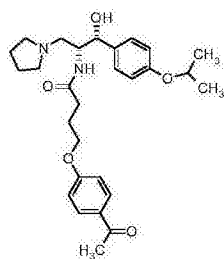
A

722



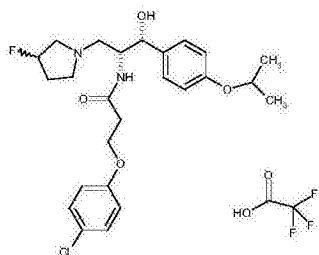
A

723



B

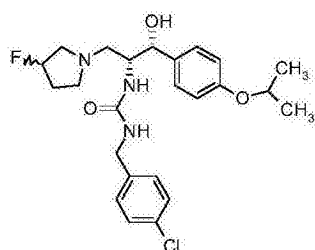
724



B

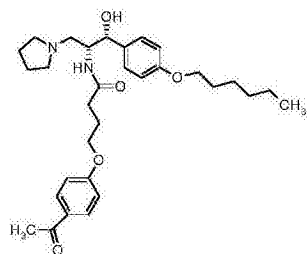
725

[1000]



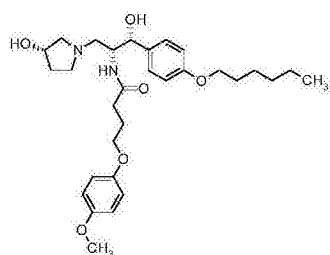
B

726



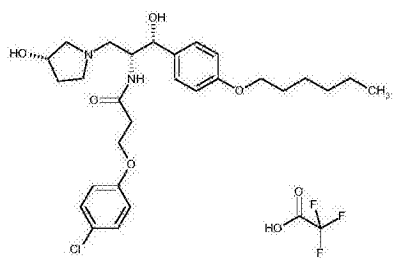
A

727



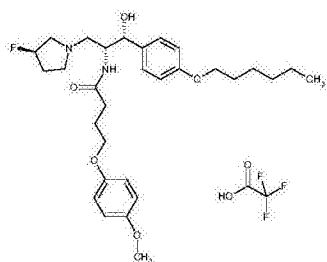
A

728



A

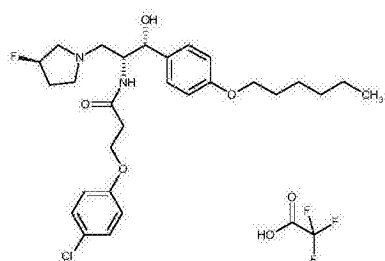
729



A

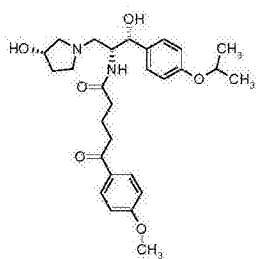
730

[1001]



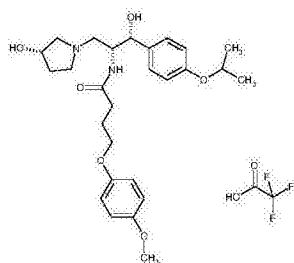
A

731



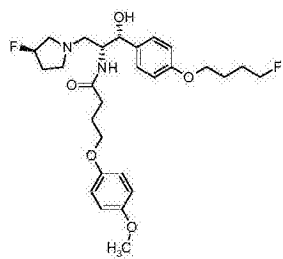
B

732



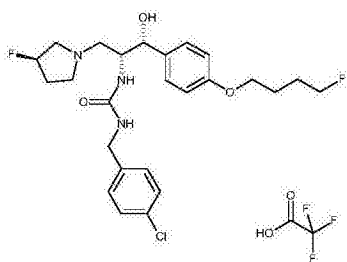
A

733



A

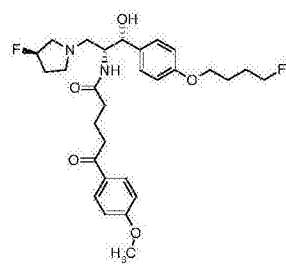
734



A

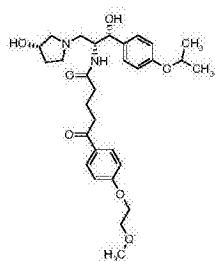
735

[1002]



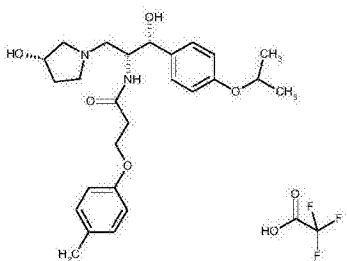
A

736



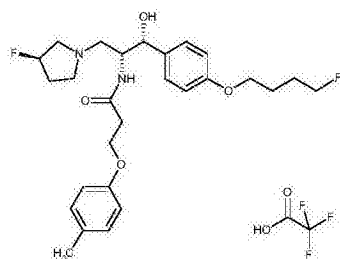
B

737



A

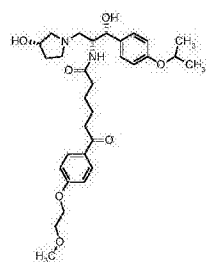
738



A

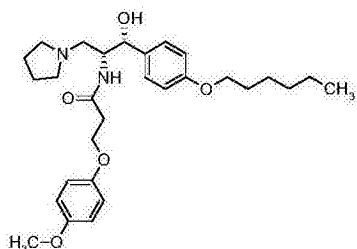
739

[1003]



A

740

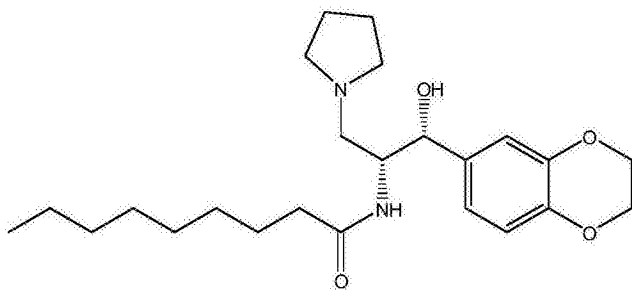


A

741

[1004] 实例4:在小鼠模型中化合物A(N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)壬酰胺)有效地抑制PKD

[1005]



[1006] 设计:

[1007] 从第26天至64天以进食的方式(0.225%化合物A与标准的饮食食物相混合物,为粉末状形式)随意地将化合物A施用于jck小鼠。从第26天至64天用对照的粉末状饮食来喂养对照的jck小鼠。在第63天,将动物转移到代谢笼中进行24小时的尿收集。在第64天,通过施用CO₂来处死动物。通过心脏穿刺来收集血液用于血清分离。将肾分离并且切成两份,每个肾的一半在PBS中的4%多聚甲醛中固定过夜用于石蜡包埋和H&E染色。

[1008] 结果:

[1009] 将结果汇总于表1中并且讨论如下。

表 4. 结果汇总, 饲料中 0.225%化合物 A, 第 26 至 64 天

动物数量	性别	剂量 (mg/kg)	体重(g)	K/BW 比率 (%)	囊肿体积 (%BW)	BUN (mg/dL)
9	雄性	载体	22.03 ± 1.58	7.55 ± 1.65	2.86 ± 1.04	90.11 ± 10.02
9	雄性	治疗过的	18.43 ± 1.82*	4.46 ± 0.46*	0.88 ± 0.23*	39.25 ± 10.70*
10	雌性	载体	19.20 ± 1.80	4.94 ± 0.73	1.22 ± 0.41	50.50 ± 14.32
10	雌性	治疗过的	15.93 ± 1.65*	3.57 ± 0.58*	0.58 ± 0.29*	34.67 ± 9.41*
*, p<0.05%与对照相比 (双尾 t-检验)						

[1011] 肾重和体重

[1012] 在处死时测定了总体重和肾重。总体重中统计显著地下降是值得注意的 (p-值<0.05, 双尾 t-检验)。对于治疗过的动物还观察到肾重/体重比率的显著的差异 (p-值<0.05, t 双尾 t-检验), 表明该药物的疗效。

[1013] 囊肿体积:

[1014] 通过定量来自治疗过的和对照动物的肾的组织切片中囊肿区域的百分比, 乘以肾重/体重比率来测量囊肿体积。对于治疗过的动物观察到囊肿体积的显著减少 (p-值<0.05, 双尾 t-检验)。

[1015] 肾功能:

[1016] 在处死时从得自动物的血清样品中测定血液尿素氮 (BUN) 水平。在未治疗的对照中 BUN 水平升高, 而治疗过的动物证实 BUN 水平的显著减少 (p-值<0.05, 双尾 t-检验)。

[1017] 结论:

[1018] 以 0.225% 浓度以进食方式施用化合物 A 导致了囊肿疾病的统计显著地减少 (如通过肾重/体重比率和囊肿体积所测量的)。这伴随着与对照相比治疗过的动物体内肾功能的提高。在雄性和雌性两者中都观察到这些改进。因此, 这些结果证实了葡糖神经酰胺合酶抑制是一种用于治疗多囊性肾病的有效的策略。