



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110177776 B

(45) 授权公告日 2025.02.28

(21) 申请号 201780079945.9

(22) 申请日 2017.11.15

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110177776 A

(43) 申请公布日 2019.08.27

(30) 优先权数据

62/422,344 2016.11.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/061677 2017.11.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/093818 EN 2018.05.24

(73) 专利权人 英联邦高等教育系统坦普尔大学

地址 美国宾夕法尼亚州

专利权人 普莱韦蒂克斯有限责任公司

(72) 发明人 D·J·坎尼 B·E·布拉斯

K·M·布拉特纳 D·A·皮平

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理人 顾云峰 吴瑜

(51) Int.CI.

C07D 307/33 (2006.01)

C07D 307/94 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2016016941 A1, 2016.01.21

审查员 蒋维

权利要求书14页 说明书169页

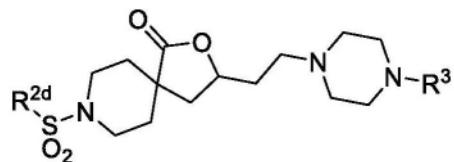
(54) 发明名称

5-羟色胺受体7的新型调节剂及其使用方法

(57) 摘要

本发明的药物组合物包含在治疗与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病时具有疾病改善作用的官能化内酯衍生物。

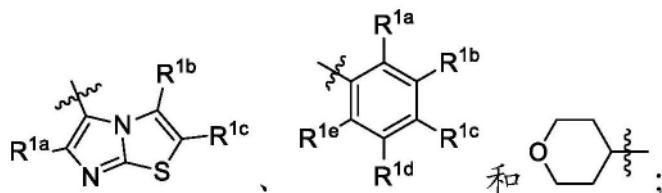
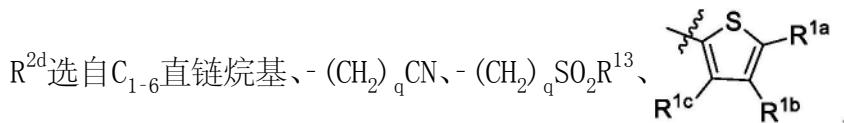
1. 一种化合物, 所述化合物具有式(XXV) :



(XXV)

或其可药用盐, 其中:

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}在每次出现时独立地选自H、卤素、CN、C₁₋₆直链烷基和C₁₋₆直链烷氧基;

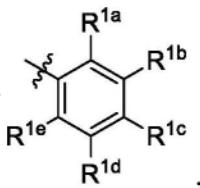


R¹³选自C₁₋₆直链烷基和C₃₋₇支链烷基;

并且q为1; 并且

其中所述任选取代的苯基是任选被1至4个独立地选自由以下组成的组的基团取代的

苯基: H、OH、卤素、-CN、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、和



2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R^{2d}为

R^{1a}为H或卤素;

R^{1b}为H;

R^{1c}为H、C₁₋₆直链烷基、C₁₋₆直链烷氧基、卤素或CN;

R^{1d}为H; 并且

R^{1e}为H,

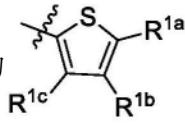
或其可药用盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R^{2d}为C₁₋₆直链烷基, 所述C₁₋₆直链烷基为甲基、乙基、正丙基或正丁基。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R^{2d}为甲基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中R^{2d}为-(CH₂)_qCN,其中q为1或-(CH₂)_qSO₂R¹³,其中q为1且R¹³为甲基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中R_{2d}为

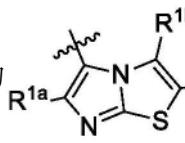


其中:

R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}为H,

或其可药用盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中R_{2d}为



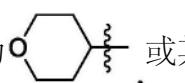
其中:

R^{1a}为H或卤素;并且

R^{1b}和R^{1c}为H,

或其可药用盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中R_{2d}为

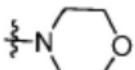


或其可药用盐。

9. 根据权利要求1至8中任意一项所述的化合物,其中R³为任选取代的苯基。

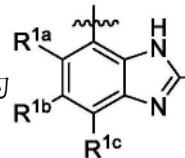
10. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述任选取代的苯基是任选被1至4个独立地选

自由以下组成的组的基团取代的苯基:H、OH、卤素、C₁₋₆直链烷基或



。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中R₃为



其中:

R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}为H;并且

R^{1d}为H或甲基,

或其可药用盐。

12. 一种化合物,所述化合物选自:

(R)-8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮,

(R)-3-(2-(4-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮,

(R)-8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(2-吗啉代苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮,

(R)-3-(2-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮,

(R)-8-(苯基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮,

(R)-8-((4-甲氧基苯基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-((噻吩-2-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-4-((1-氧代-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)苯甲腈，

(R)-8-((6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-(((甲基磺酰基)甲基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-2-((1-氧代-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)乙腈，

(R)-8-(丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-(异丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-(异丁基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-(乙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-((吡啶-3-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-((1H-咪唑-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-8-(呋喃-2-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-4-(4-(2-(8-(甲基磺酰基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲腈，

(R)-3-(2-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-3-(2-(4-(4-碘苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(R)-3-(2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]

癸-1-酮，

(S)-8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-3-(2-(4-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(2-吗啉代苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-3-(2-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(苯基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-((4-甲氧基苯基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-((噻吩-2-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-4-((1-氧代-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)苯甲腈，

(S)-8-((6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(((甲基磺酰基)甲基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，以及

(S)-2-((1-氧代-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)乙腈，

(S)-8-(丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(异丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(异丁基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(乙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(吡啶-3-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-((1H-咪唑-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-8-(呋喃-2-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

(S)-4-(4-(2-(8-(甲基磺酰基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲腈，

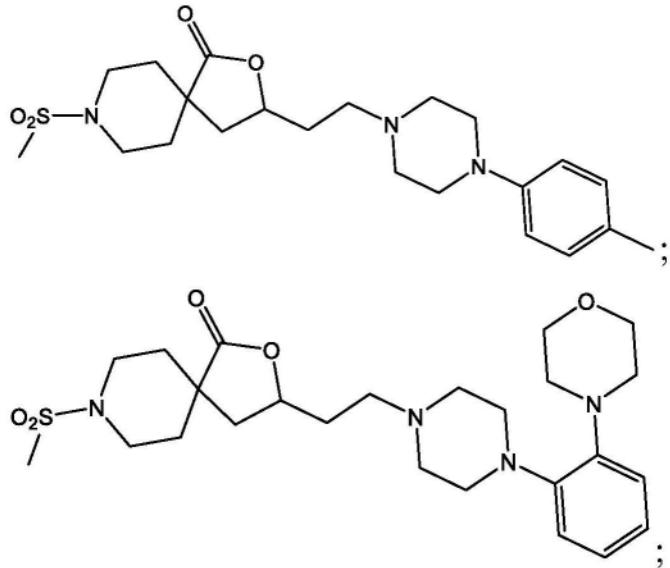
(S)-3-(2-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

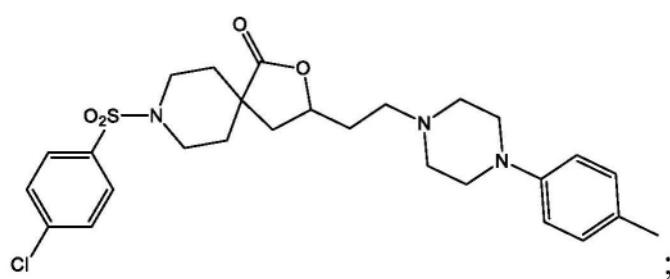
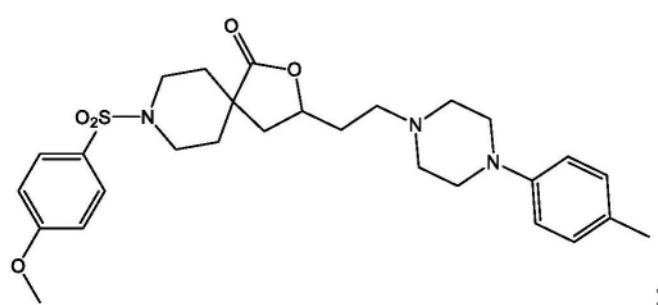
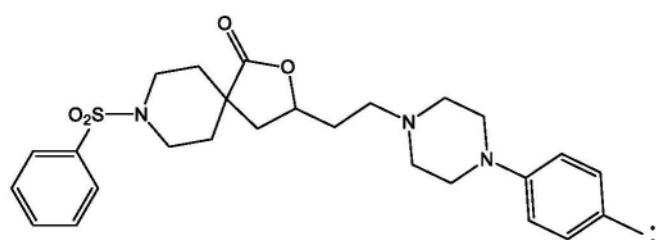
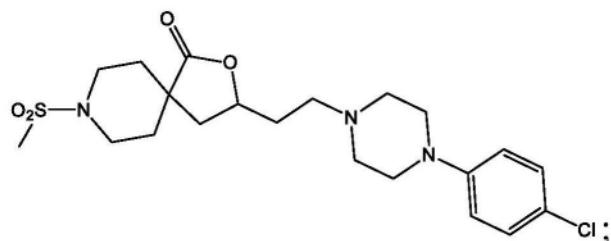
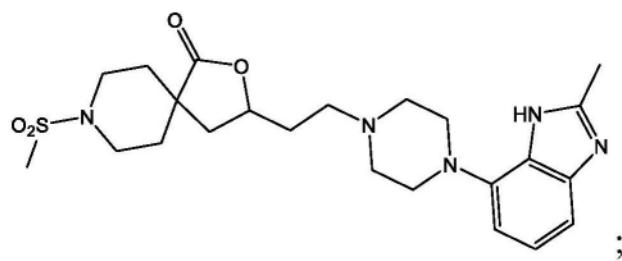
(S)-3-(2-(4-(4-碘苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

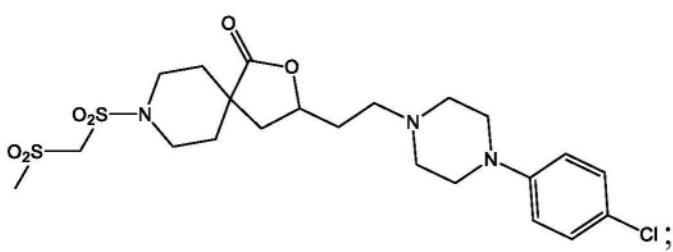
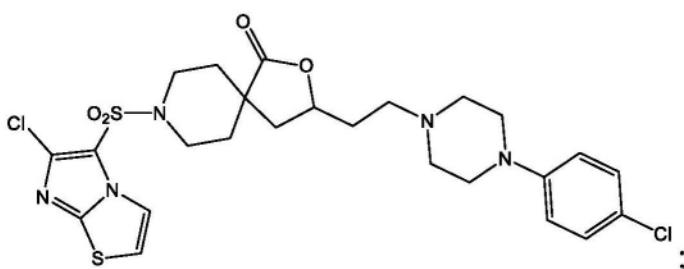
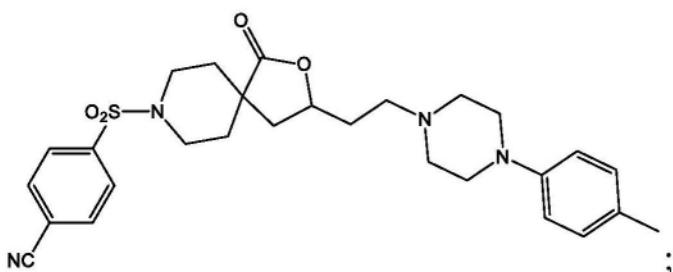
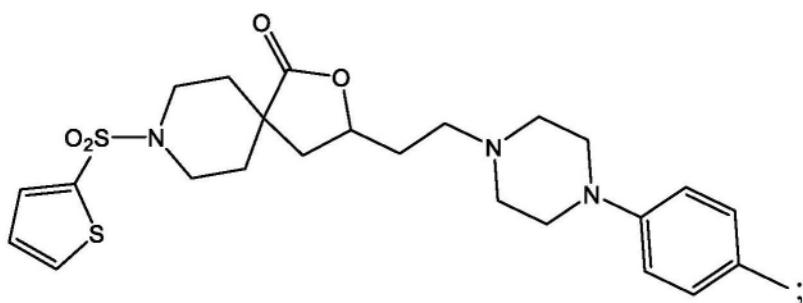
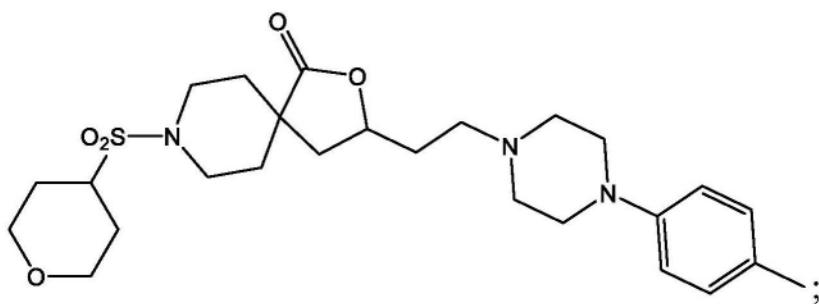
(S)-3-(2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮，

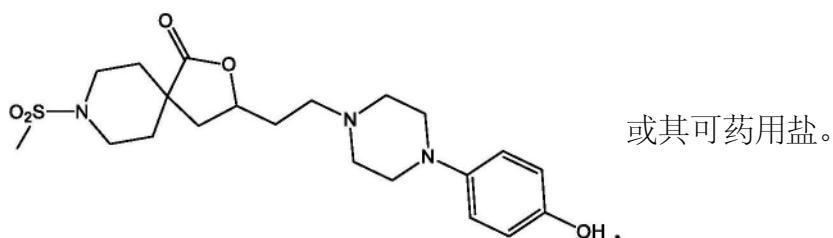
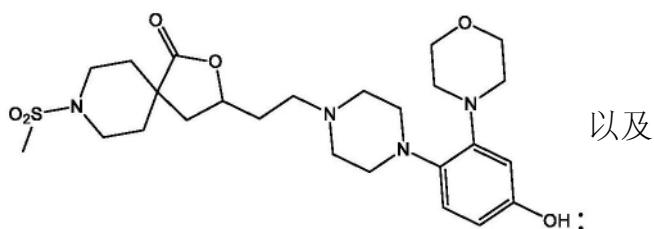
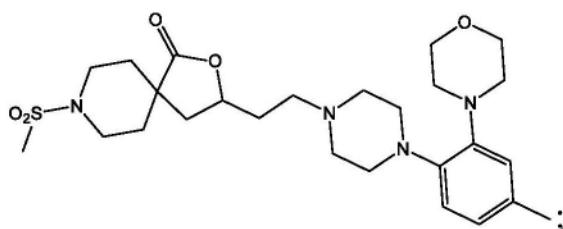
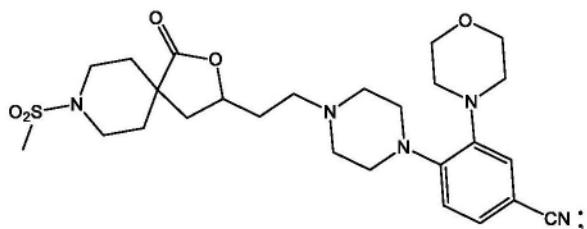
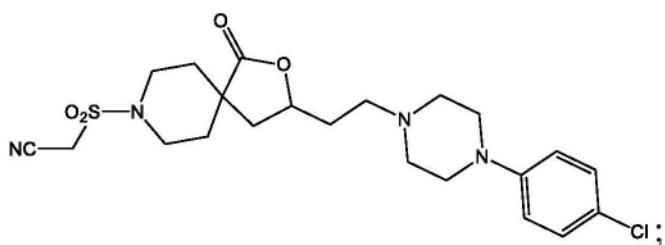
或其可药用盐。

13. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自由以下组成的组：

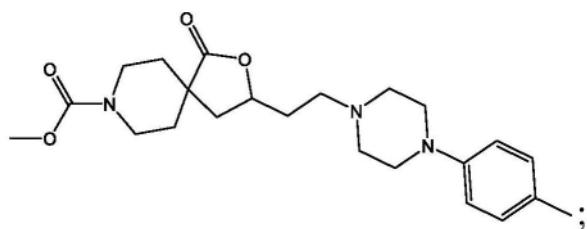
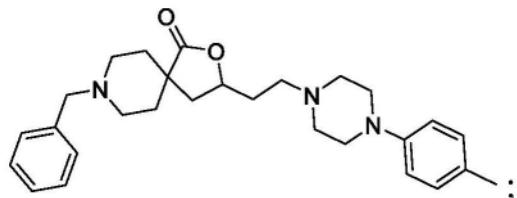


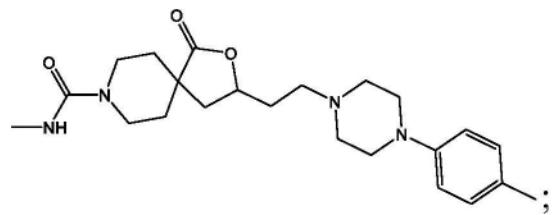
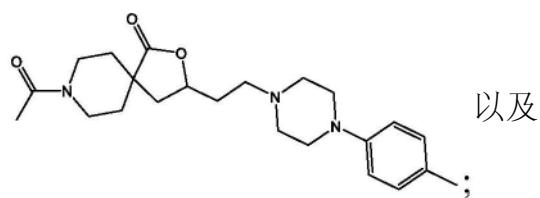






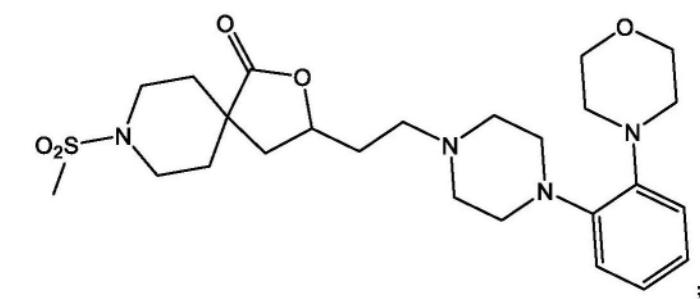
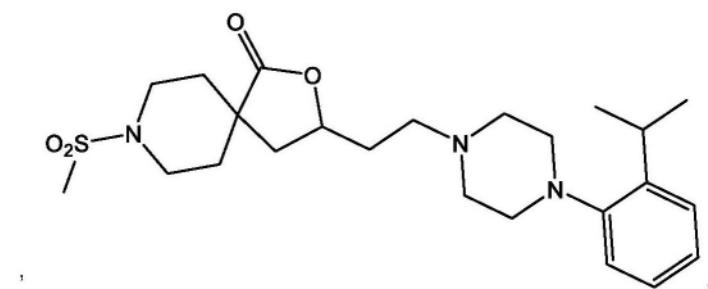
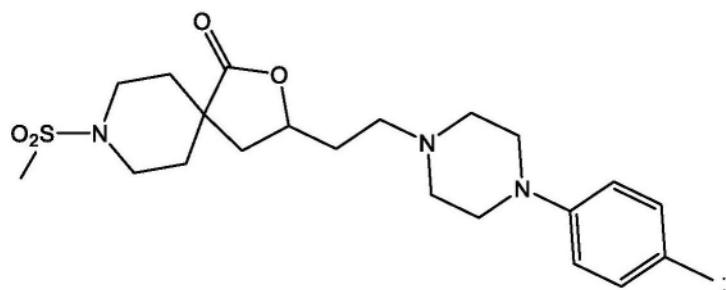
14. 一种化合物,所述化合物选自:

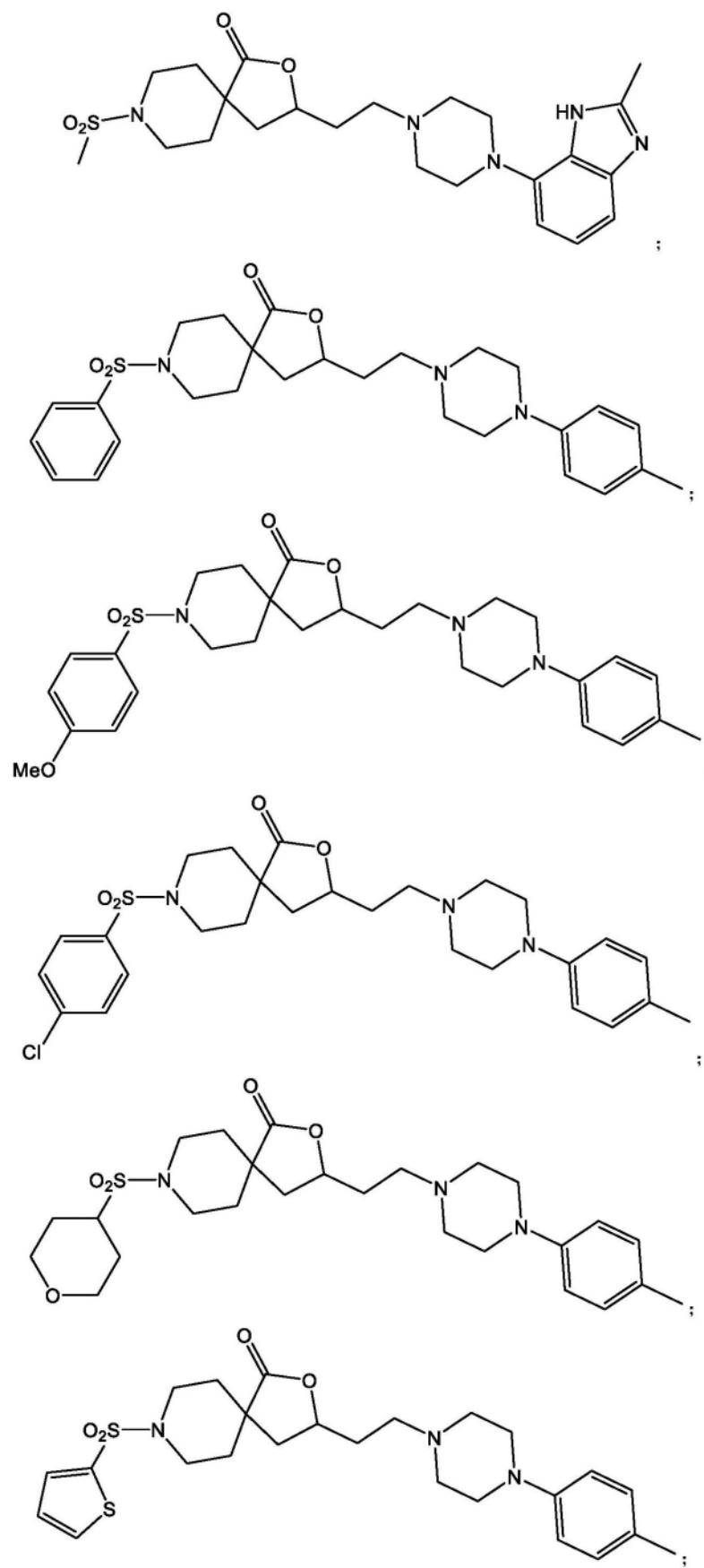


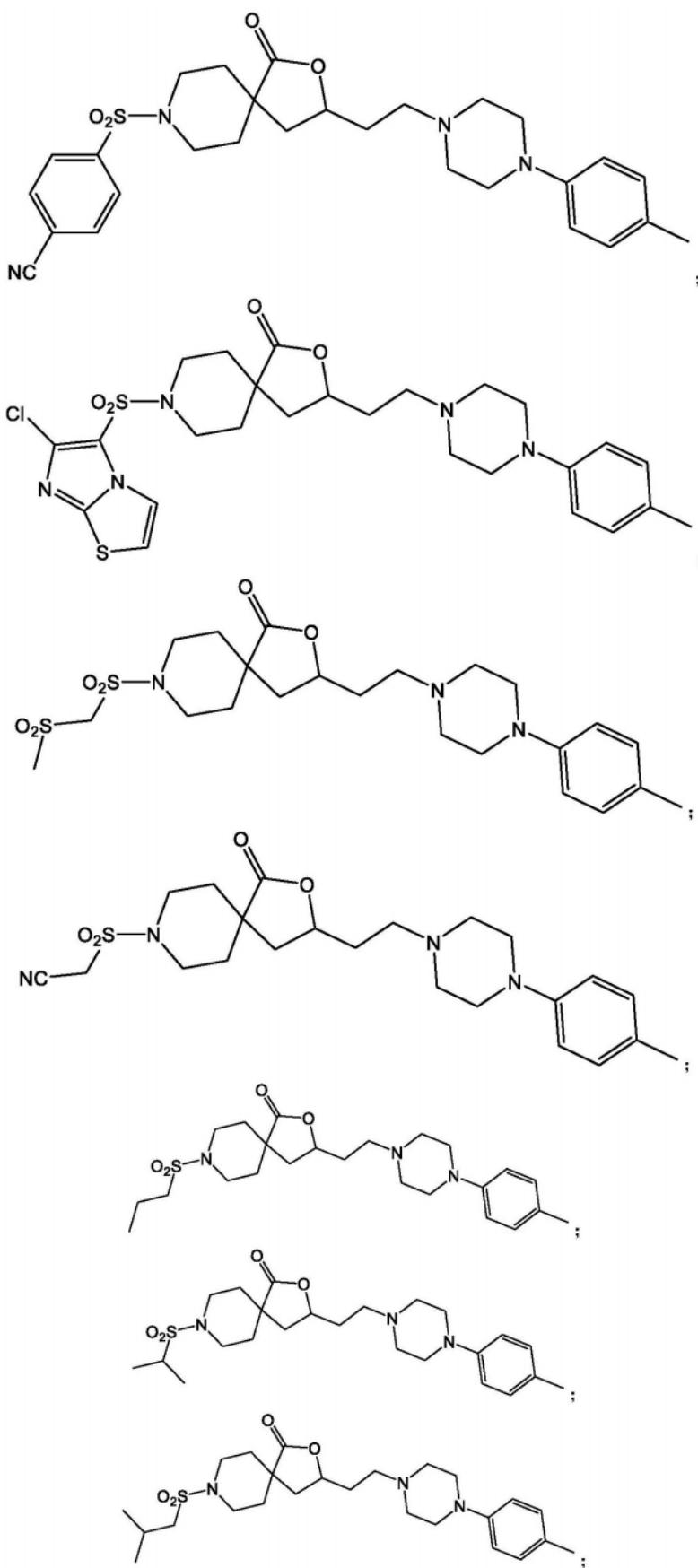


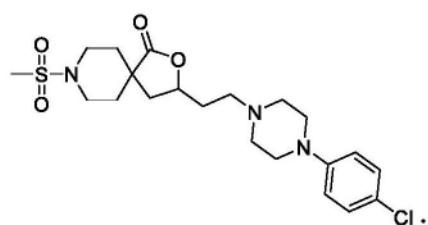
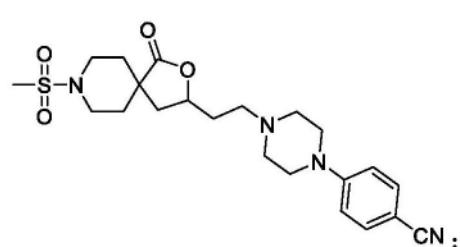
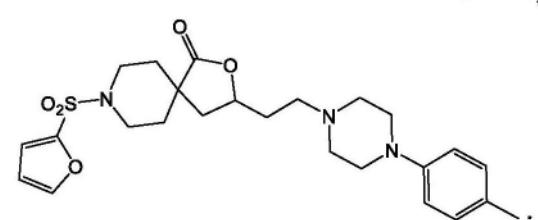
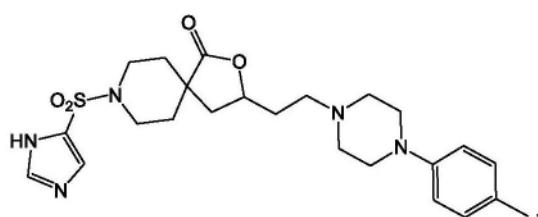
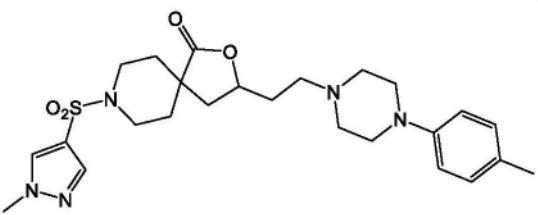
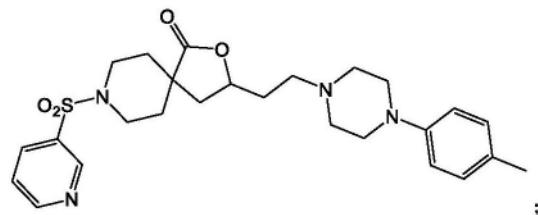
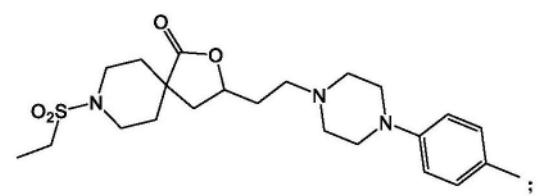
或其可药用盐。

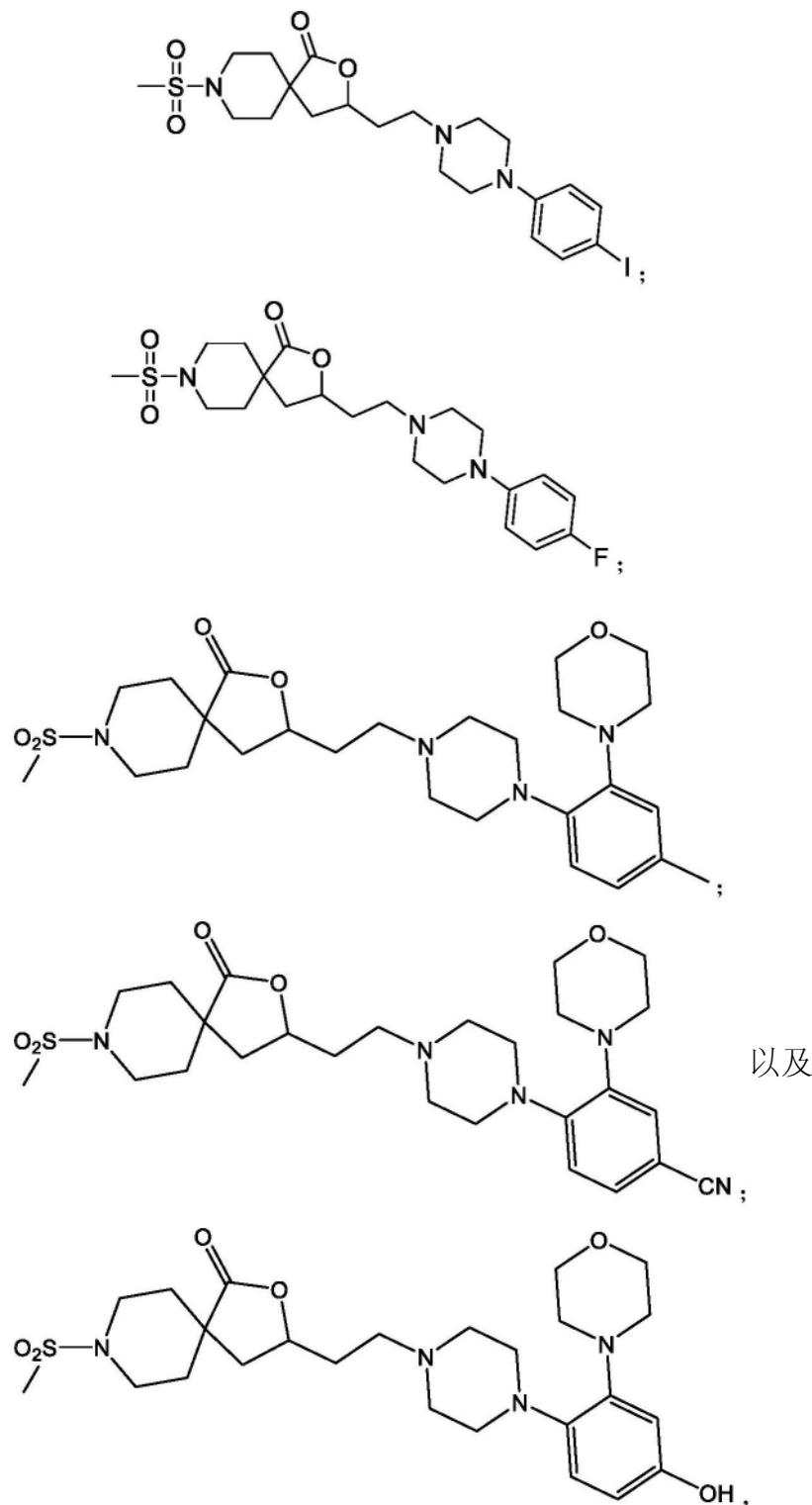
15. 一种化合物,所述化合物选自:











或其可药用盐。

16. 一种组合物,所述组合物包含有效量的至少一种根据权利要求1至15中任意一项所述的化合物,或其可药用盐。

17. 根据权利要求16所述的组合物,所述组合物还包含至少一种赋形剂。

18. 至少一种根据权利要求1至15中任意一项所述的化合物在制备用于治疗与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病的药物中的用途。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述药物包含至少一种赋形剂。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中所述与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病包括:炎性肠病、昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍或双相障碍。

21. 根据权利要求19所述的用途,其中所述与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病包括:炎性肠病、昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍或双相障碍。

5-羟色胺受体7的新型调节剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2016年11月15日提交的美国临时专利申请No. 62/422,344的权益,该专利申请全文以引用方式并入本文。

[0003] 联邦资助研究声明

[0004] 美国政府拥有本发明的已缴费许可证,并且在有限的情况下有权要求专利所有人按照美国国立精神卫生研究所授予的授权号HHSN-271-2008-00025-C规定的合理条款许可他人。

技术领域

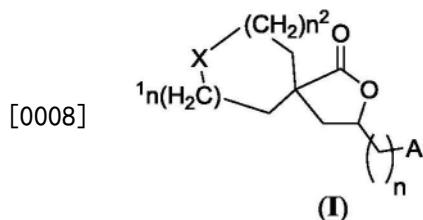
[0005] 本发明的实施方案涉及可用作5-羟色胺受体7 (5-HT₇) 活性调节剂的新型化合物及其使用方法。实施方案还涉及可用于治疗与5-羟色胺受体7活性失调相关的疾病的全新化学型。

背景技术

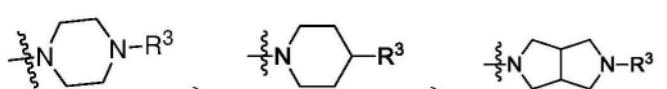
[0006] 血清素于20世纪40年代后期被发现并且存在于外周和中枢神经系统中 [Physiol. Res., 60 (2011) 15-25; Psychopharmacology 213 (2011) 167-169]。血清素或5-羟色胺 (5-HT) 是吲哚烷基胺基团的单胺神经递质,其作用于神经细胞的突触。已发现七个不同的血清素受体家族,并且基于序列相似性、信号转导偶联和药理学特征克隆了至少20个亚群。七个5-HT受体家族命名为5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆和5-HT₇,这些受体中的每一个继而具有亚族或亚群。已对所有七个家族的信号转导机制进行了研究,并且已知5-HT₁和5-HT₅受体的激活导致细胞内cAMP减少,而5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆和5-HT₇的激活导致细胞内IP3和DAG增加。脑中的5-HT途径是CNS疾病领域中药物开发的重要靶标。神经递质与其G蛋白偶联受体结合,参与多种作用,包括认知、情绪、焦虑、注意力、食欲、心血管功能、血管收缩、睡眠 (ACS Medicinal Chemistry Letters, 2011, 2, 929-932; Physiological Research, 2011, 60, 15-25)、炎性肠病 (IBD) 和肠炎 (WO 2012058769, Khan, W.I. 等人, Journal of Immunology, 2013, 190, 4795-4804)、癫痫、癫痫疾病 (Epilepsy Research (2007) 75, 39)、药物成瘾和酒精成瘾 (Hauser, S.R. 等人, Frontiers in Neuroscience, 2015, 8, 1-9) 等。

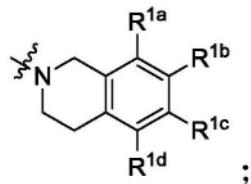
发明内容

[0007] 本发明涉及新型5-羟色胺受体7 (5-HT7) 活性调节剂,即式 (I) 的化合物,



[0009] 包括其水合物、溶剂化物、可药用盐、前药和复合物，其中：

[0010] A选自  和

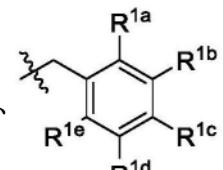


；

[0011] X选自O、S、SO、SO₂、NR；

[0012] n¹为0、1、2；

[0013] n²为0、1、2；

[0014] R选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、, COR²、CO₂R^{2a}、
CONR^{2b}R^{2c}、SO₂NR^{2b}R^{2c}和SO₂R^{2d}；

[0015] R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}在每次出现时独立地选自H、OH、NO₂、卤素、CN、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆直链烷氧基、C₃₋₇支链烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、C₁₋₆直链卤代烷基、C₃₋₇支链卤代烷基、C₁₋₆直链卤代烷氧基、-S(C₁₋₆直链烷基)、S(C₃₋₇支链烷基)、-S(C₃₋₇环烷基)、COR⁶、CO₂R⁷、CONR^{8a}R^{8b}、SO₂NR^{8a}R^{8b}、NR^{9a}R^{9b}、NR^{9a}COR¹⁰、NR^{9a}SO₂R¹¹和NR^{9a}SO₂R^{12a}R^{12b}；

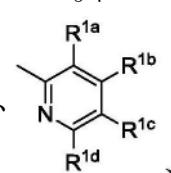
[0016] R²选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；

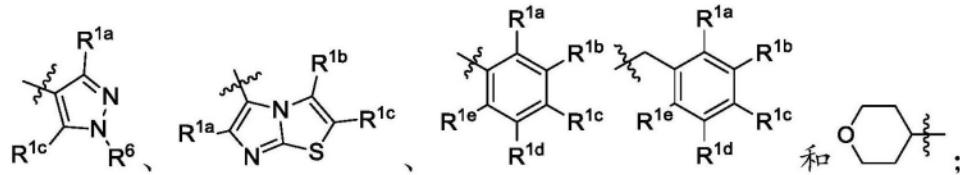
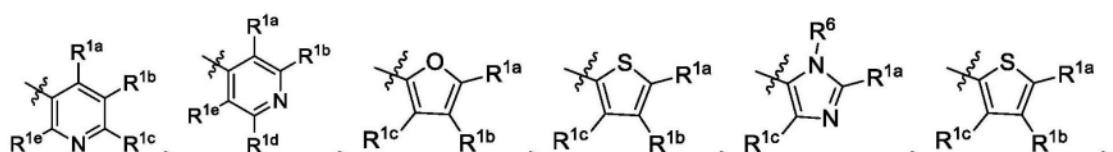
[0017] R^{2a}选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；

[0018] R^{2b}选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；

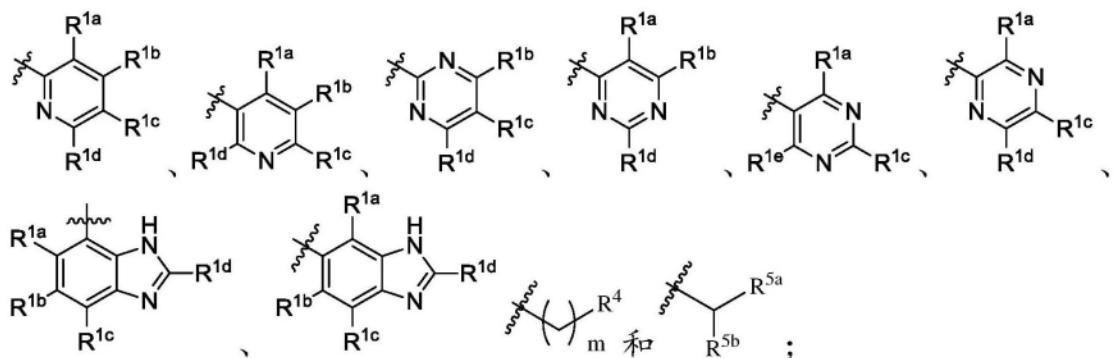
[0019] R^{2c}选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；

[0020] R^{2d}选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆直链卤代烷基、C₃₋₇支链卤代烷

基、-(CH₂)_qCN、-(CH₂)_qSO₂R¹³、-(CH₂)_qOR¹⁴、



[0021] R³选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、任选取代的芳基、



- [0022] R^4 为任选取代的芳基；
- [0023] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地任选地被芳基取代；
- [0024] R^6 在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0025] R^7 在每次出现时独立地选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0026] R^{8a} 在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0027] R^{8b} 在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0028] R^{9a} 在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0029] R^{9b} 在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0030] R^{10} 在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0031] R^{11} 在每次出现时独立地选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0032] R^{12a} 在每次出现时独立地选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0033] R^{12b} 在每次出现时独立地选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0034] R^{13} 选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0035] R^{14} 选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基；
- [0036] n为1、2或3；
- [0037] m为1或2；
- [0038] 并且q为1、2或3；
- [0039] 本发明还涉及包含下列的组合物：
- [0040] 有效量的一种或多种根据本发明的化合物以及赋形剂。
- [0041] 本发明还涉及一种用于治疗或预防涉及5-羟色胺受体7活性失调的疾病的方法，所述疾病包括例如昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病(IBD)、肠炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾和酒精成瘾，所述方法包括向受试者施用有效量的根据本发明的化合物或组合物。
- [0042] 本发明还涉及一种用于治疗或预防涉及5-羟色胺受体7活性失调的疾病的方法，所述疾病包括例如昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病(IBD)、肠

炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾和酒精成瘾，其中所述方法包括向受试者施用包含有效量的一种或多种根据本发明的化合物以及赋形剂的组合物。

[0043] 本发明还涉及一种用于治疗或预防疾病或病症的方法，所述疾病或病症与昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病 (IBD)、肠炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾、酒精成瘾和涉及5-羟色胺受体7活性失调的疾病相关。所述方法包括向受试者施用有效量的根据本发明的化合物或组合物。

[0044] 本发明还涉及一种用于治疗或预防疾病或病症的方法,所述疾病或病症与昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病 (IBD)、肠炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾、酒精成瘾和涉及5-羟色胺受体7活性失调的疾病相关,其中所述方法包括向受试者施用包含有效量的一种或多种根据本发明的化合物以及赋形剂的组合物。

[0045] 本发明还涉及一种用于治疗或预防与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病或病症的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的根据本发明的化合物或组合物。

[0046] 本发明还涉及一种用于治疗或预防与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向受试者施用包含有效量的一种或多种根据本发明的化合物以及赋形剂的组合物。

[0047] 本发明还涉及一种用于制备本发明的5-羟色胺受体7活性调节剂的方法。

[0048] 通过阅读下面的具体实施方式和所附权利要求，上述和其他目的、特征和优点对于本领域的普通技术人员将变得显而易见。除非另外指明，否则本文中的所有百分比、比率和比例均按重量计。除非另外指明，否则所有温度均以摄氏度(℃)为单位。所有引用的文献的相关部分以引用方式并入本文；对任何文献的引用不应理解为承认就本发明而言其为现有技术。

具体实施方式

[0049] 有证据表明5-HT₇受体在多种医学疾病中的作用。5-HT₇受体活性调节剂可能对患有这些疾病的患者具有有益作用。其中5-HT₇失调发挥作用并且通过治疗剂调节5-HT₇受体活性可能是治疗性缓解的可行方法的疾病包括但不限于昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛 (Vanhoenacker, P. 等人, Trends in Pharmacological Sciences, 2000, 21, 2, 70-77)、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛 (EP1875899)、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍 (WO20100197700)、注意力缺陷/多动障碍 (ADHD) (WO20100069390)、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍 (WO20040229874)、炎性肠病 (IBD)、肠炎 (WO2012058769, Khan, W. I. 等人, Journal of Immunology, 2013, 190, 4795-4804)、癫痫、癫痫疾病 (Epilepsy Research (2007) 75, 39)、药

物成瘾和酒精成瘾(Hauser,S.R.等人,Frontiers in Neuroscience,2015,8,1-9)。

[0050] 因此,长期需要新的5-HT₇调节剂,其将为患有与5-羟色胺受体7活性失调相关的疾病的患者提供治疗性缓解。本发明解决了鉴定能够治疗与5-羟色胺受体7活性失调相关的疾病的新型5-HT7调节剂的需求。本发明解决了开发新治疗剂的需求,该治疗剂用于治疗和预防昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病(IBD)、肠炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾和酒精成瘾。

[0051] 本发明的5-羟色胺受体7活性调节剂能够治疗和预防与5-羟色胺受体7活性失调有关的疾病,例如昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病(IBD)、肠炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾和酒精成瘾。已发现5-羟色胺受体7在多种医学疾病中起作用,因此,5-HT₇受体活性调节剂可能对患有这些疾病的患者具有有益作用。其中5-HT₇失调发挥作用并且通过治疗剂调节5-HT₇受体活性可能是治疗性缓解的可行方法的疾病包括但不限于昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛(Vanhoenacker,P.等人,Trends in Pharmacological Sciences,2000,21,2,70-77)、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛(EP1875899)、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍(WO20100197700)、注意力缺陷/多动障碍(ADHD)(WO20100069390)、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍(WO20040229874)、炎性肠病(IBD)、肠炎(WO2012058769)、癫痫、癫痫疾病(Epilepsy Research(2007)75,39)、药物成瘾和酒精成瘾(Hauser,S.R.等人,Frontiers in Neuroscience,2015,8,1-9)。

[0052] 不希望受理论限制,据信本发明的5-羟色胺受体7受体活性调节剂可以改善、减轻或其他方式使得控制与5-羟色胺受体7活性失调相关的疾病。这些疾病包括但不限于昼夜节律紊乱、抑郁症、精神分裂症、神经源性炎症、高血压、外周血管疾病、偏头痛、神经病理性疼痛、末梢性疼痛、异常性疼痛、体温调节障碍、学习障碍、记忆障碍、海马信号传导障碍、睡眠障碍、注意力缺陷/多动障碍、焦虑症、回避型人格障碍、早泄、进食障碍、经前期综合征、经前期烦躁障碍、季节性情感障碍、双相障碍、炎性肠病(IBD)、肠炎、癫痫、癫痫疾病、药物成瘾和酒精成瘾。

[0053] 在整个说明书中,当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时,或者在方法被描述为具有、包括或包含特定的方法步骤时,可以设想,本教导内容的组合物也基本上由所列举组分组成或者由所列举组分组成,并且本教导内容的方法也基本上由所列举方法步骤组成或者由所列举方法步骤组成。

[0054] 在应用中,其中元素或组分被称为包括在所列举元素或组分中和/或选自所列举元素或组分,应当理解,所述元素或组分可以是所列举元素或组分中的任一个,并且可以选自所列举元素或组分中的两个或更多个。

[0055] 除非另外明确说明,否则本文中单数的使用包括复数(反之亦然)。另外,在定量值之前使用术语“约”时,除非另外明确说明,否则本教导内容还包括具体定量值本身。

[0056] 应当理解,只要本教导内容仍然可操作,步骤的顺序或执行某些动作的顺序是不重要的。此外,可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0057] 如本文所用,术语“卤素”应意指氯、溴、氟和碘。

[0058] 如本文所用,除非另有说明,否则“烷基”和/或“脂族”无论单独使用还是作为取代基团的一部分使用,均指具有1至20个碳原子或在该范围内的任何数目(例如1至6个碳原子或1至4个碳原子)的直链和支链碳链。碳原子的指定数目(例如C₁₋₆)应独立地指烷基部分中的碳原子数目或指较大的含烷基的取代基的烷基部分的碳原子数目。烷基基团的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。烷基基团可以任选地被取代。取代的烷基基团的非限制性实例包括羟甲基、氯甲基、三氟甲基、氨基甲基、1-氯乙基、2-羟乙基、1,2-二氟乙基、3-羧丙基等。在具有多个烷基基团的取代基如(C₁₋₆烷基)₂氨基中,烷基基团可以相同或不同。

[0059] 如本文所用,术语“烯基”和“炔基”基团无论单独使用还是作为取代基基团的一部分使用,是指具有2个或更多个、优选2至20个碳原子的直链和支链碳链,其中烯基链在链中具有至少一个双键,炔基链在链中具有至少一个三键。烯基基团和炔基基团可以任选地被取代。烯基基团的非限制性实例包括乙烯基、3-丙烯基、1-丙烯基(也为2-甲基乙烯基)、异丙烯基(也为2-甲基乙烯-2-基)、丁烯-4-基等。取代的烯基基团的非限制性实例包括2-氯乙烯基(也为2-氯代乙烯基)、4-羟基丁烯-1-基、7-羟基-7-甲基辛-4-烯-2-基、7-羟基-7-甲基辛-3,5-二烯-2-基等。炔基基团的非限制性实例包括乙炔基、丙-2-炔基(也为炔丙基)、丙炔-1-基和2-甲基-己-4-炔-1-基。取代的炔基基团的非限制性实例包括5-羟基-5-甲基己-3-炔基、6-羟基-6-甲基庚-3-炔-2-基、5-羟基-5-乙基庚-3-炔基等。

[0060] 如本文所用,“环烷基”无论单独使用还是作为另一基团的一部分使用,是指包含例如具有3至14个环碳原子、优选3至7个或3至6个环碳原子或者甚至3至4个环碳原子的环化烷基、烯基和炔基基团并且任选地含有一个或多个(例如,1、2或3个)双键或三键的非芳族含碳环。环烷基基团可以是单环(例如,环己基)或多环(例如,含有稠合、桥连和/或螺环体系)的,其中碳原子位于环系的内部或外部。环烷基基团的任何合适的环位置可以共价连接到限定的化学结构。环烷基环可以任选地被取代。环烷基基团的非限制性实例包括:环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟基环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、十氢萘基、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茚-4-基、十氢奠基;双环[6.2.0]癸基、十氢萘基和十二氢-1H-芴基。术语“环烷基”还包括作为双环烃环的碳环,其非限制性实例包括双环-[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.2]辛基和双环[3.3.3]十一烷基。

[0061] “卤代烷基”旨在包括被1个或多个卤素取代的具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基。卤代烷基基团包括全卤代烷基基团,其中烷基基团的所有氢已被卤素置换(例如,-CF₃、-CF₂CF₃)。除卤素之外,卤代烷基还可任选地被一个或多个取代基取代。卤代烷基基团的实例包括但不限于氟甲基、二氯乙基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基基

团。

[0062] 术语“烷氧基”是指基团-0-烷基,其中烷基基团如上文所定义。烷氧基基团任选地可以被取代。术语C₃-C₆环烷氧基是指含有3至6个碳原子和至少一个氧原子的环(例如,四氢呋喃、四氢-2H-吡喃)。C₃-C₆环烷氧基任选地可以被取代。

[0063] 术语“卤代烷氧基”是指基团-0-卤代烷基,其中卤代烷基基团如上文所定义。卤代烷氧基基团的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和五氟乙氧基。

[0064] 其中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基”在本文中定义为6个碳成员的不饱和芳族单环或含10至14个碳成员的不饱和芳族多环。芳基环可以是例如各自任选地被能够置换一个或多个氢原子的一个或多个部分取代的苯环或萘环。芳基基团的非限制性实例包括:苯基、亚萘-1-基、亚萘-2-基、4-氟苯基、2-羟基苯基、3-甲基苯基、2-氨基-4-氟苯基、2-(N,N-二乙基氨基)苯基、2-氰基苯基、2,6-二叔丁基苯基、3-甲氧基苯基、8-羟基亚萘-2-基-4,5-二甲氧基亚萘-1-基和6-氰基-亚萘-1-基。芳基基团还包括例如与一个或多个饱和或部分饱和的碳环(例如,双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基、茚满基)稠合的苯环或萘环,其可在芳族环和/或饱和环或部分饱和环的一个或多个碳原子被取代。

[0065] 术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指基团-烷基-芳基,其中烷基和芳基基团如本文所定义。本发明的芳烷基基团任选地被取代。芳烷基基团的实例包括例如苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、芴基甲基等。

[0066] 术语“杂环”和/或“杂环基”无论单独使用还是作为另一基团的一部分使用,在本文中被定义为具有3至20个原子的一个或多个环,其中至少一个环中的至少一个原子是选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子,并且其中包含杂原子的环是非芳族的。在包含2个或更多个稠合环的杂环基团中,带有非杂原子的环可为芳基(例如,二氢吲哚基、四氢喹啉基、苯并二氢吡喃基)。示例性杂环基团具有3至14个环原子,其中1至5个是独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子。杂环基团中的一个或多个N或S原子可以被氧化。杂环基团可以任选地被取代。

[0067] 具有单个环的杂环单元的非限制性实例包括:双吖丙啶基、吖丙啶基、尿唑基、吖丁啶基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑啉基、噁噻唑烷酮基、噁唑烷酮基、乙内酰脲基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶-2-酮基(戊内酰胺)、2,3,4,5-四氢-1H-氮杂卓基、2,3-二氢-1H-吲哚和1,2,3,4-四氢-喹啉。具有2个或更多个环的杂环单元的非限制性实例包括:六氢-1H-吡咯嗪基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-吲哚基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、二氢吲哚基、异吲哚啉基和十氢-1H-环辛[b]吡咯基。

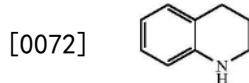
[0068] 术语“杂芳基”无论单独使用还是作为另一基团的一部分使用,在本文中被定义为具有5至20个原子的一个或多个环,其中至少一个环中的至少一个原子是选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子,并且其中包含杂原子的环中的至少一个是芳族的。在包含2个或更多个稠合环的杂芳基基团中,带有非杂原子的环可为碳环(例如,6,7-二氢-5H-环戊嘧啶)或芳基(例如,苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基)。示例性杂芳基基团具有5至14个环原子,并且含有1至5个独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的环杂原子。杂芳基基团中的一个或多个N或S原子可以被氧化。杂芳基基团可以被取代。含有单个环的杂芳基环的非限制性实例包括:1,

2,3,4-四唑基、[1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑基、三嗪基、噻唑基、1H-咪唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、2-苯基嘧啶基、吡啶基、3-甲基吡啶基和4-二甲基氨基吡啶基。含有2个或更多个稠环的杂芳基环的非限制性实例包括：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、噌啉基、萘啶基、菲啶基、7H-嘌呤基、9H-嘌呤基、6-氨基-9H-嘌呤基、5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、2-苯基苯并[d]噻唑基、1H-吲哚基、4,5,6,7-四氢-1H-吲哚基、喹喔啉基、5-甲基喹喔啉基、喹唑啉基、喹啉基、8-羟基-喹啉基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑基和异喹啉基。

[0069] 如上所述的杂芳基基团的一个非限制性实例是C₁-C₅杂芳基，其具有1至5个碳环原子和至少一个作为独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的杂原子的其他环原子(优选1至4个作为杂原子的其他环原子)。C₁-C₅杂芳基的实例包括但不限于三嗪基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、异噁唑啉-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基。

[0070] 除非另有说明，否则当两个取代基合在一起形成具有指定环原子数的环(例如，R²和R³与它们所连接的氮(N)合在一起形成具有3至7个环成员的环)时，该环可具有碳原子和任选的一个或多个(例如，1至3个)独立地选自氮(N)、氧(O)或硫(S)的另外的杂原子。环可以是饱和的或部分饱和的，并且可以任选地被取代。

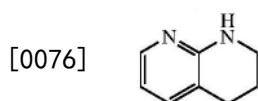
[0071] 出于本发明的目的，包含单个杂原子的稠环单元以及螺环、双环等将被认为属于对应于含杂原子的环的环状家族。例如，出于本发明的目的，具有下式的1,2,3,4-四氢喹啉：



[0073] 被认为是杂环单元。出于本发明的目的，具有下式的6,7-二氢-5H-环戊嘧啶：



[0075] 被认为是杂芳基单元。当稠环单元在饱和环和芳基环中都含有杂原子时，芳基环将占优势并确定为环所指定的类别类型。例如，出于本发明的目的，具有下式的1,2,3,4-四氢-[1,8]萘啶：



[0077] 被认为是杂芳基单元。

[0078] 每当术语或其任一前缀词根出现于取代基的名称中时，该名称应解释为包括本文提供的那些限制。例如，每当术语“烷基”或“芳基”或它们的任一前缀词根出现于取代基(例如，芳基烷基、烷基氨基)的名称中时，该名称应解释为包括上述对“烷基”和“芳基”给予的那些限制。

[0079] 术语“取代的”用于整个说明书中。术语“取代的”在本文中被定义为无论是无环的还是环状的，都具有被一个或若干个(例如，1至10个)如下文所定义的取代基置换的一个或多个氢原子的部分。取代基能够一次置换单个部分的一个或两个氢原子。另外，这些取代基可以置换两个相邻碳上的两个氢原子以形成所述取代基、新的部分或单元。例如，需要单个

氢原子置换的取代单元包括卤素、羟基等。两个氢原子置换包括羰基、肟基等。从相邻碳原子进行的两个氢原子置换包括环氧树脂等。术语“取代的”在整个说明书中用于表示部分可具有被取代基置换的一个或多个氢原子。当部分被描述为“取代的”时,可以置换任何数目的氢原子。例如,二氟甲基是取代的C₁烷基;三氟甲基是取代的C₁烷基;4-羟基苯基是取代的芳环;(N,N-二甲基-5-氨基)辛基是取代的C₈烷基;3-胍基丙基是取代的C₃烷基;并且2-羧基吡啶基是取代的杂芳基。

[0080] 本文定义的可变基团(例如本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、芳氧基、芳基、杂环和杂芳基基团)无论单独使用还是作为另一基团的一部分使用,可以任选地被取代。任选取代的基团将如此表示。

[0081] 以下是可取代部分上的氢原子的取代基的非限制性实例:卤素(氯(Cl)、溴(Br)、氟(F)和碘(I))、-CN、-NO₂、氧(=O)、-OR¹⁵、-SR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-NR¹⁵C(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵、-SO₂OR¹⁵、-SO₂N(R¹⁵)₂、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)N(R¹⁵)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₄环烷基、芳基、杂环或杂芳基,其中烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环和杂芳基基团中的每一个任选地被1-10个(例如,1-6或1-4个)独立地选自卤素、-CN、-NO₂、氧和R¹⁵的基团取代;其中R¹⁵在每次出现时独立地为氢、-OR¹⁶、-SR¹⁶、-C(O)R¹⁶、-C(O)OR¹⁶、-C(O)N(R¹⁶)₂、-SO₂R¹⁶、-S(O)OR¹⁶、-N(R¹⁶)₂、-NR¹⁶C(O)R¹⁶、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、环烷基(例如,C₃₋₆环烷基)、芳基、杂环或杂芳基,或者两个R¹⁵单元与它们所键合的原子合在一起形成任选取代的碳环或杂环,其中所述碳环或杂环具有3至7个环原子;其中R¹⁶在每次出现时独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、环烷基(例如,C₃₋₆环烷基)、芳基、杂环或杂芳基,或者两个R¹⁶单元与它们所键合的原子合在一起形成任选取代的碳环或杂环,其中所述碳环或杂环优选地具有3至7个环原子。

[0082] 在一些实施方案中,取代基选自

- [0083] i) -OR¹⁷;例如,-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃;
- [0084] ii) -C(O)R¹⁷;例如,-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COCH₂CH₂CH₃;
- [0085] iii) -C(O)OR¹⁷;例如,-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CO₂CH₂CH₂CH₃;
- [0086] iv) -C(O)N(R¹⁷)₂;例如,-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂;
- [0087] v) -N(R¹⁷)₂;例如,-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₃)₂;
- [0088] vi) 卤素:-F、-Cl、-Br和-I;
- [0089] vii) -CH_eX_g;其中X为卤素,m为0至2,e+g=3;例如,-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃或-CBr₃;
- [0090] viii) -SO₂R¹⁷;例如,-SO₂H、-SO₂CH₃、-SO₂C₆H₅;
- [0091] ix) C₁-C₆直链、支链或环状烷基;
- [0092] x) 胍基
- [0093] xi) 硝基;
- [0094] xii) N(R¹⁷)C(O)R¹⁷;
- [0095] xiii) 氧(=O);
- [0096] xiv) 杂环;以及
- [0097] xv) 杂芳基。
- [0098] 其中每个R¹⁷独立地为氢、任选取代的C₁-C₆直链或支链烷基(例如,任选取代的C₁-

C_4 直链或支链烷基)或任选取代的 C_3 - C_6 环烷基(例如,任选取代的 C_3 - C_4 环烷基);或者两个 R^{17} 单元可以合在一起形成包含3-7个环原子的环。在某些方面,每个 R^{17} 独立地为氢、任选地被卤素或 C_3 - C_6 环烷基取代的 C_1 - C_6 直链或支链烷基,或者 C_3 - C_6 环烷基。

[0099] 在本说明书中的各处,化合物的取代基以组或范围的形式公开。具体地讲,描述包括这些组和范围中的成员的每一个单独子组合。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”具体地讲旨在单独公开 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_5 、 C_1 - C_4 、 C_1 - C_3 、 C_1 - C_2 、 C_2 - C_6 、 C_2 - C_5 、 C_2 - C_4 、 C_2 - C_3 、 C_3 - C_6 、 C_3 - C_5 、 C_3 - C_4 、 C_4 - C_6 、 C_4 - C_5 和 C_5 - C_6 烷基。

[0100] 出于本发明的目的,术语“化合物”、“类似物”和“物质组合物”同样代表本文所述的5-羟色胺受体7活性调节剂,包括所有对映体形式、非对映体形式的盐等,并且术语“化合物”、“类似物”和“物质组合物”在本说明书中可互换使用。

[0101] 本文所述的化合物可含有不对称原子(也称为手性中心),并且一些化合物可含有一个或多个不对称原子或中心,因此可产生光学异构体(对映体)和非对映体。本文所公开的本教导内容和化合物包括这样的对映体和非对映体,以及外消旋和拆分的对映体纯R和S立体异构体,以及R和S立体异构体的其他混合物及其可药用盐。光学异构体可通过本领域技术人员已知的标准工序以纯形式获得,所述标准工序包括但不限于非对映体盐形成、动力学拆分和不对称合成。本教导内容还涵盖含有烯基部分(例如,烯烃和亚胺)的化合物的顺式和反式异构体。还应当理解,本教导内容涵盖所有可能的区域异构体及其混合物,这些可通过本领域技术人员已知的标准分离工序以纯形式获得,所述标准分离工序包括但不限于柱色谱、薄层色谱和高效液相色谱。

[0102] 可使用有机碱和无机碱形成本教导内容的化合物的可药用盐,其可具有酸性部分。可以设想单阴离子盐和多阴离子盐,具体取决于可用于去质子化的酸性氢的数量。与碱形成的合适的盐包括金属盐,例如碱金属盐或碱土金属盐,例如钠盐、钾盐或镁盐;氨盐和有机胺盐,例如与吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、单、二或三-低级烷基胺(例如,乙基-叔丁基胺、二乙基胺、二异丙基胺、三乙基胺、三丁基胺或二甲基丙基胺),或者单羟基、二羟基或三羟基低级烷基胺(例如,单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺)。无机碱的具体非限制性实例包括 $NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 和 Na_3PO_4 。也可以形成内盐。类似地,当本文所公开的化合物含有碱性部分时,可以使用有机酸和无机酸形成盐。例如,盐可以由以下酸形成:乙酸、丙酸、乳酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、二氯乙酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、邻苯二甲酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸和樟脑磺酸,以及其他已知的可药用酸。

[0103] 当任何变量在任何成分或任何公式中出现多于一次时,其在每次出现时的定义与其在所有其他时候出现时的定义无关(例如,在 $N(R^9)_2$ 中,每个 R^9 可以彼此相同或不同)。只有在这种组合产生稳定的化合物时,取代基和/或变量的组合才是允许的。

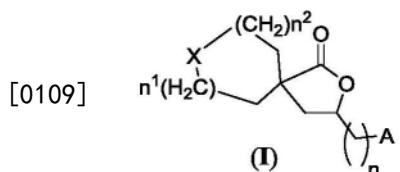
[0104] 如本文所用的术语“治疗”是指部分或完全地减轻、抑制、改善和/或缓解患者怀疑患有的病症。

[0105] 如本文所用,“治疗有效”和“有效剂量”是指引发期望的生物活性或效果的物质或量。

[0106] 除非另有说明,否则术语“受试者”或“患者”可互换使用,并且是指哺乳动物如人类患者和非人类灵长类动物,以及实验动物如兔、大鼠和小鼠,以及其他动物。因此,如本文所用的术语“受试者”或“患者”意指可以施用本发明化合物的任何哺乳动物患者或受试者。在本发明的一个示例性实施方案中,为了鉴定根据本发明的方法进行治疗的受试患者,采用公认的筛选方法来确定与靶向或疑似疾病或病症相关的风险因素或者确定受试者中现有疾病或病症的状态。这些筛选方法包括例如常规检查,以确定可能与靶向或疑似疾病或病症相关的风险因素。这些和其他常规方法使临床医生能够使用本发明的方法和化合物选择需要治疗的患者。

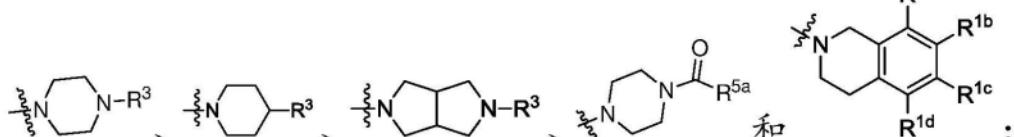
[0107] 5-羟色胺受体7活性调节剂

[0108] 本发明的5-羟色胺受体7活性调节剂包括具有下式的所有对映体和非对映体形式的盐



[0110] 包括其水合物、溶剂化物、可药用盐、前药和复合物,其中:

[0111] A选自

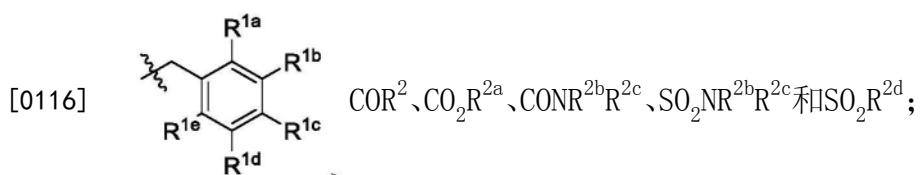


[0112] X选自O、S、SO、SO₂、NR;

[0113] n¹为0、1、2;

[0114] n²为0、1、2;

[0115] R选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、



[0117] R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}在每次出现时独立地选自H、OH、NO₂、卤素、CN、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆直链烷氧基、C₃₋₇支链烷氧基、C₃₋₇环烷氧基、C₁₋₆直链卤代烷基、C₃₋₇支链卤代烷基、C₁₋₆直链卤代烷氧基、-S(C₁₋₆直链烷基)、-S(C₃₋₇支链烷基)、-S(C₃₋₇环烷基)、COR⁶、CO₂R⁷、CONR^{8a}R^{8b}、SO₂NR^{8a}R^{8b}、NR^{9a}R^{9b}、NR^{9a}COR¹⁰、NR^{9a}SO₂R¹¹和NR^{9a}SO₂R^{12b};

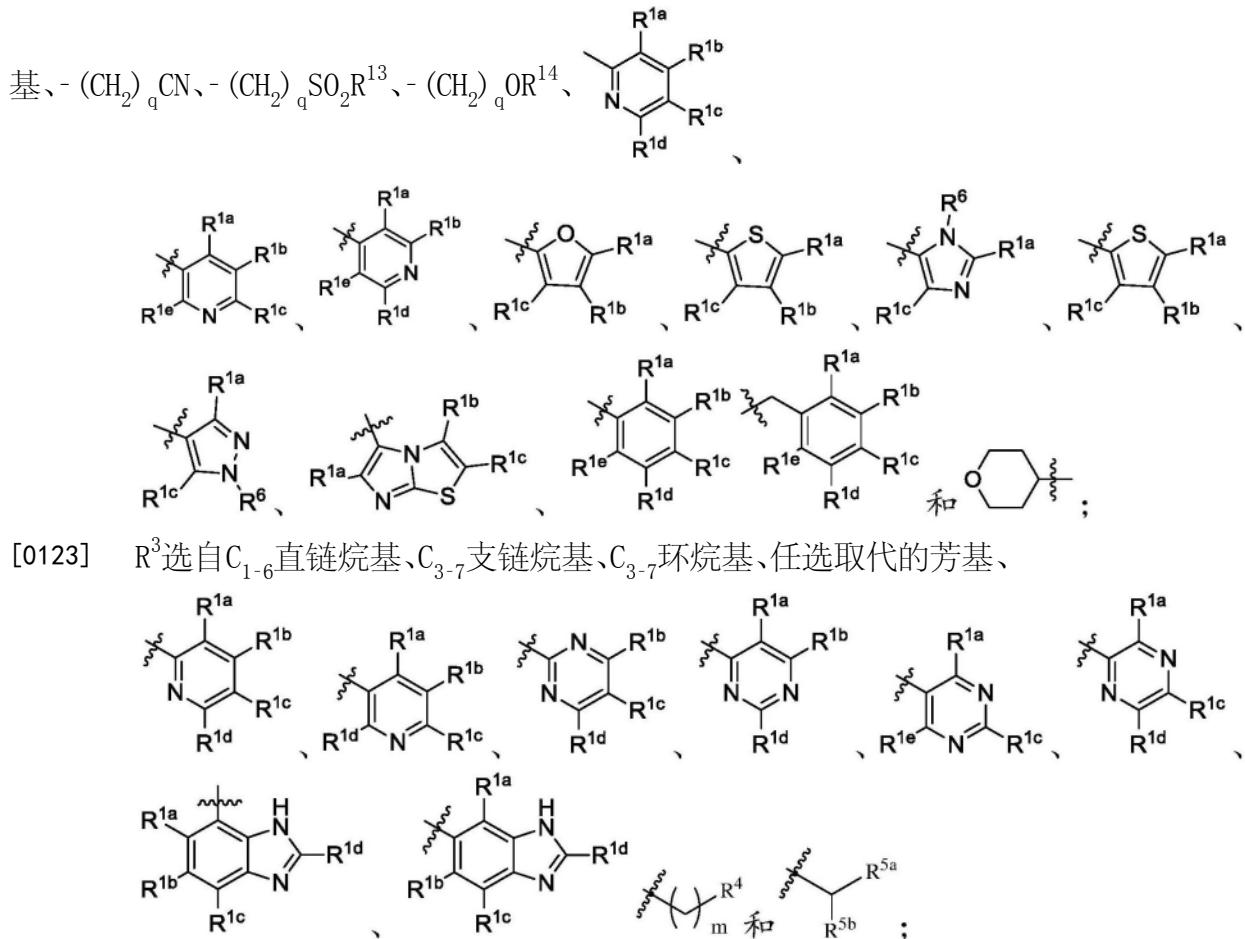
[0118] R²选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基;

[0119] R^{2a}选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基;

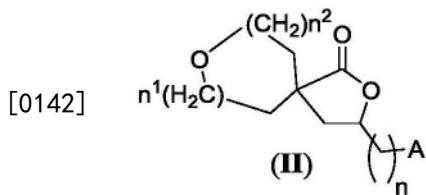
[0120] R^{2b}选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基;

[0121] R^{2c}选自H、C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基和C₃₋₇环烷基;

[0122] R^{2d}选自C₁₋₆直链烷基、C₃₋₇支链烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆直链卤代烷基、C₃₋₇支链卤代烷

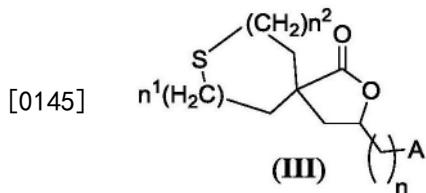


- [0124] R^4 为任选取代的芳基；
 - [0125] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地任选地被芳基取代；
 - [0126] R^6 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0127] R^7 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0128] R^{8a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0129] R^{8b} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0130] R^{9a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0131] R^{9b} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0132] R^{10} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0133] R^{11} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0134] R^{12a} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0135] R^{12b} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0136] R^{13} 选自 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0137] R^{14} 选自 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基和 C_{3-7} 环烷基；
 - [0138] n 为1、2或3；
 - [0139] m 为1或2；
 - [0140] 并且 q 为1、2或3；
 - [0141] 本发明的实施方案包括具有式(II)的化合物：



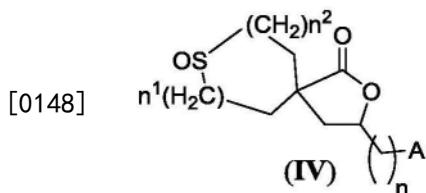
[0143] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0144] 本发明的实施方案包括具有式 (III) 的化合物：



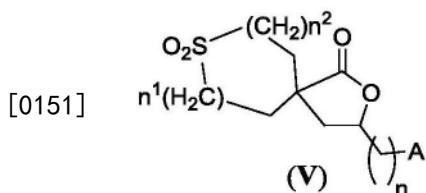
[0146] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0147] 本发明的实施方案包括具有式 (IV) 的化合物：



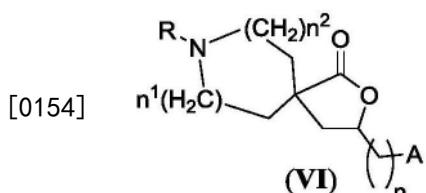
[0149] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0150] 本发明的实施方案包括具有式 (V) 的化合物：



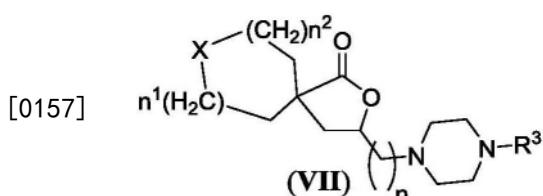
[0152] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0153] 本发明的实施方案包括具有式 (VI) 的化合物：



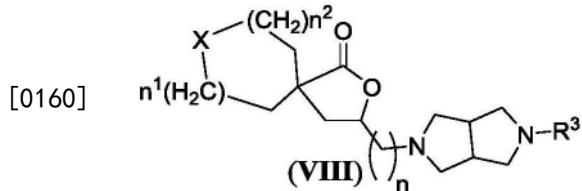
[0155] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0156] 本发明的实施方案包括具有式 (VII) 的化合物：



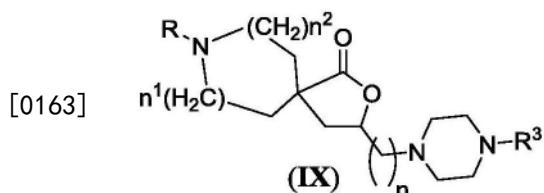
[0158] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0159] 本发明的实施方案包括具有式(VIII)的化合物：



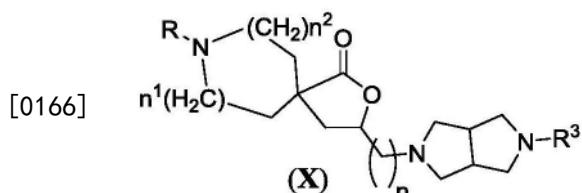
[0161] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0162] 本发明的实施方案包括具有式(IX)的化合物：



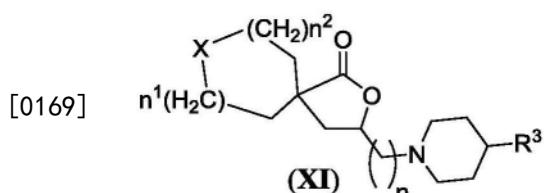
[0164] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0165] 本发明的实施方案包括具有式(X)的化合物：



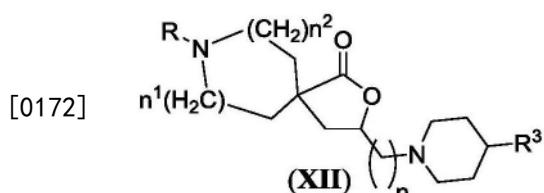
[0167] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0168] 本发明的实施方案包括具有式(XI)的化合物：



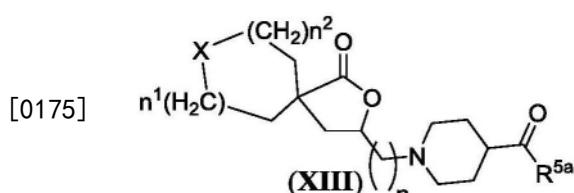
[0170] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0171] 本发明的实施方案包括具有式(XII)的化合物：



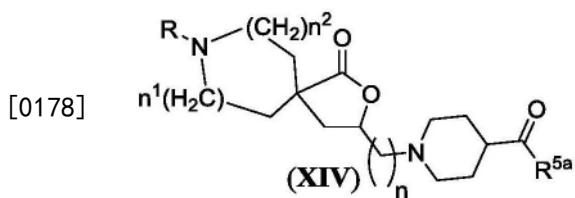
[0173] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0174] 本发明的实施方案包括具有式(XIII)的化合物：



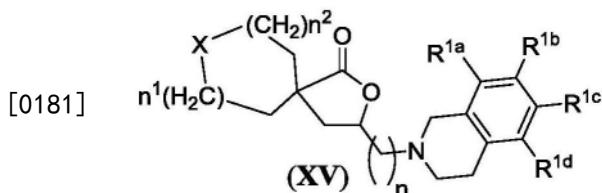
[0176] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

[0177] 本发明的实施方案包括具有式(XIV)的化合物：



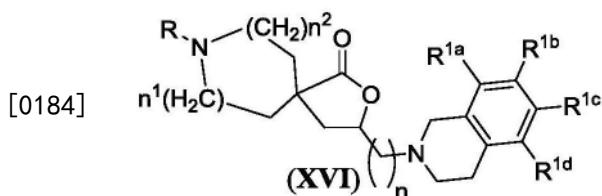
[0179] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

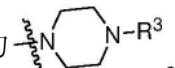
[0180] 本发明的实施方案包括具有式(XV)的化合物：

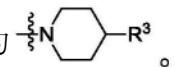


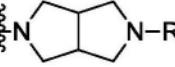
[0182] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。

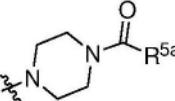
[0183] 本发明的实施方案包括具有式(XVI)的化合物：

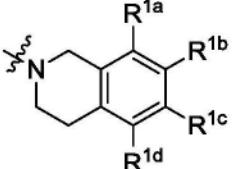


[0185] 包括其水合物、溶剂化物、对映体、非对映体、可药用盐和复合物。在一些实施方案中, A为 。

[0186] 在一些实施方案中, A为 。

[0187] 在一些实施方案中, A为 。

[0188] 在一些实施方案中, A为 。

[0189] 在一些实施方案中, A为 。

[0190] 在一些实施方案中, X为0。

[0191] 在一些实施方案中, X为S。

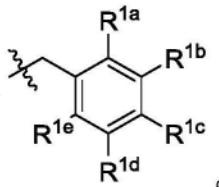
[0192] 在一些实施方案中, X为SO。

[0193] 在一些实施方案中, X为SO₂。

[0194] 在一些实施方案中, X为NR

[0195] 在一些实施方案中, n¹为0。

- [0196] 在一些实施方案中, n^1 为 1。
- [0197] 在一些实施方案中, n^1 为 2。
- [0198] 在一些实施方案中, n^2 为 0。
- [0199] 在一些实施方案中, n^2 为 1。
- [0200] 在一些实施方案中, n^2 为 2。
- [0201] 在一些实施方案中, R 为 H。
- [0202] 在一些实施方案中, R 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0203] 在一些实施方案中, R 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0204] 在一些实施方案中, R 为 C_{3-7} 环烷基。

- [0205] 在一些实施方案中, R 为 。

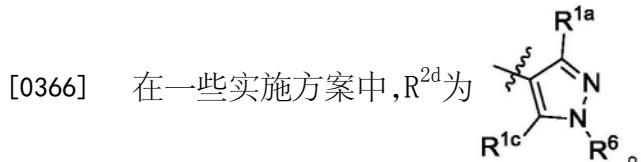
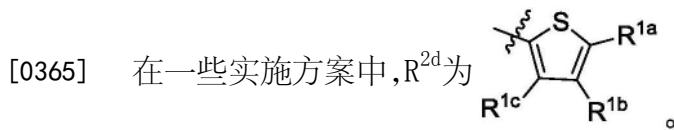
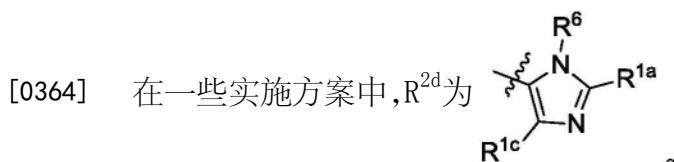
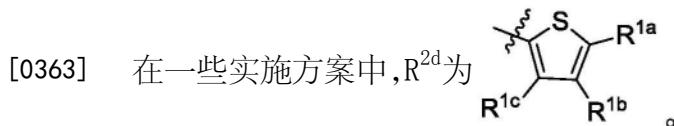
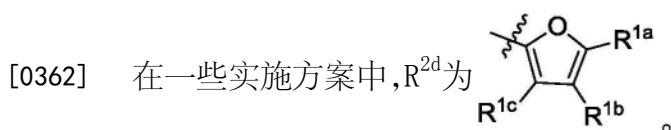
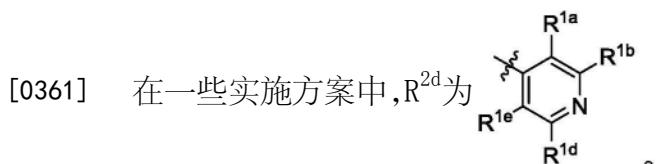
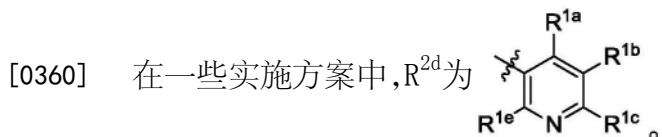
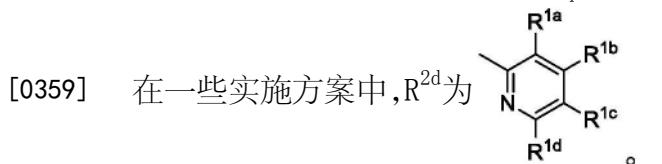
- [0206] 在一些实施方案中, R 为 COR^2 。
- [0207] 在一些实施方案中, R 为 CO_2R^{2a} 。
- [0208] 在一些实施方案中, R 为 $CONR^{2b}R^{2c}$ 。
- [0209] 在一些实施方案中, R 为 $SO_2NR^{2b}R^{2c}$ 。
- [0210] 在一些实施方案中, R 为 SO_2R^{2d} 。
- [0211] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 H。
- [0212] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 OH。
- [0213] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 NO_2 。
- [0214] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 卤素。
- [0215] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 CN。
- [0216] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0217] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0218] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0219] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 直链烷氧基。
- [0220] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{3-7} 支链烷氧基。
- [0221] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{3-7} 环烷氧基。
- [0222] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 直链卤代烷基。
- [0223] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{3-7} 支链卤代烷基。
- [0224] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 C_{1-6} 直链卤代烷氧基。
- [0225] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)。
- [0226] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $S(C_{3-7}$ 支链烷基)。
- [0227] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)。
- [0228] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 COR^6 。
- [0229] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 CO_2R^7 。
- [0230] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $CONR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0231] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 。

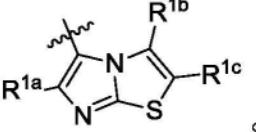
- [0232] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $NR^{9a}R^{9b}$ 。
- [0233] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $NR^{9a}COR^{10}$ 。
- [0234] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $NR^{9a}SO_2R^{11}$ 。
- [0235] 在一些实施方案中, R^{1a} 为 $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$ 。
- [0236] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 H。
- [0237] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 OH。
- [0238] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 NO_2 。
- [0239] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 卤素。
- [0240] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 CN。
- [0241] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0242] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0243] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0244] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 直链烷氧基。
- [0245] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{3-7} 支链烷氧基。
- [0246] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{3-7} 环烷氧基。
- [0247] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 直链卤代烷基。
- [0248] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{3-7} 支链卤代烷基。
- [0249] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 C_{1-6} 直链卤代烷氧基。
- [0250] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)。
- [0251] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $S(C_{3-7}$ 支链烷基)。
- [0252] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)。
- [0253] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 COR^6 。
- [0254] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 CO_2R^7 。
- [0255] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $CONR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0256] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0257] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $NR^{9a}R^{9b}$ 。
- [0258] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $NR^{9a}COR^{10}$ 。
- [0259] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $NR^{9a}SO_2R^{11}$ 。
- [0260] 在一些实施方案中, R^{1b} 为 $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$ 。
- [0261] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 H。
- [0262] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 OH。
- [0263] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 NO_2 。
- [0264] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 卤素。
- [0265] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 CN。
- [0266] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0267] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0268] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0269] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{1-6} 直链烷氧基。
- [0270] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{3-7} 支链烷氧基。

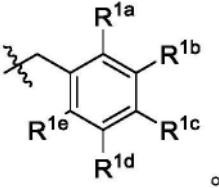
- [0271] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{3-7} 环烷氧基。
- [0272] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{1-6} 直链卤代烷基。
- [0273] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{3-7} 支链卤代烷基。
- [0274] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 C_{1-6} 直链卤代烷氧基。
- [0275] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)。
- [0276] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $S(C_{3-7}$ 支链烷基)。
- [0277] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)。
- [0278] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 COR^6 。
- [0279] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 CO_2R^7 。
- [0280] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $CONR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0281] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0282] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $NR^{9a}R^{9b}$ 。
- [0283] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $NR^{9a}COR^{10}$ 。
- [0284] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $NR^{9a}SO_2R^{11}$ 。
- [0285] 在一些实施方案中, R^{1c} 为 $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$ 。
- [0286] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 H 。
- [0287] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 OH 。
- [0288] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 NO_2 。
- [0289] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 卤素。
- [0290] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 CN 。
- [0291] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0292] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0293] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0294] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{1-6} 直链烷氧基。
- [0295] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{3-7} 支链烷氧基。
- [0296] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{3-7} 环烷氧基。
- [0297] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{1-6} 直链卤代烷基。
- [0298] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{3-7} 支链卤代烷基。
- [0299] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 C_{1-6} 直链卤代烷氧基。
- [0300] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)。
- [0301] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $S(C_{3-7}$ 支链烷基)。
- [0302] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)。
- [0303] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 COR^6 。
- [0304] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 CO_2R^7 。
- [0305] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $CONR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0306] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 。
- [0307] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $NR^{9a}R^{9b}$ 。
- [0308] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $NR^{9a}COR^{10}$ 。
- [0309] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $NR^{9a}SO_2R^{11}$ 。

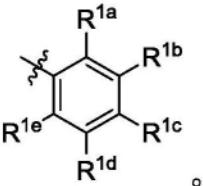
- [0310] 在一些实施方案中, R^{1d} 为 $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$ 。
- [0311] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 H。
- [0312] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 OH。
- [0313] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 NO_2 。
- [0314] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 卤素。
- [0315] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 CN。
- [0316] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0317] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0318] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0319] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{1-6} 直链烷氧基。
- [0320] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{3-7} 支链烷氧基。
- [0321] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{3-7} 环烷氧基。
- [0322] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{1-6} 直链卤代烷基。
- [0323] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{3-7} 支链卤代烷基。
- [0324] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 C_{1-6} 直链卤代烷氧基。
- [0325] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)。
- [0326] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 $S(C_{3-7}$ 支链烷基)。
- [0327] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)。
- [0328] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 COR⁶。
- [0329] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 CO₂R⁷。
- [0330] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 CONR^{8a}R^{8b}。
- [0331] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 SO₂NR^{8a}R^{8b}。
- [0332] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 NR^{9a}R^{9b}。
- [0333] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 NR^{9a}COR¹⁰。
- [0334] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 NR^{9a}SO₂R¹¹。
- [0335] 在一些实施方案中, R^{1e} 为 NR^{9a}SO₂NR^{12a}R^{12b}。
- [0336] 在一些实施方案中, R^2 为 H。
- [0337] 在一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0338] 在一些实施方案中, R^2 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0339] 在一些实施方案中, R^2 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0340] 在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0341] 在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0342] 在一些实施方案中, R^{2a} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0343] 在一些实施方案中, R^{2b} 为 H。
- [0344] 在一些实施方案中, R^{2b} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0345] 在一些实施方案中, R^{2b} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0346] 在一些实施方案中, R^{2b} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0347] 在一些实施方案中, R^{2c} 为 H。
- [0348] 在一些实施方案中, R^{2c} 为 C_{1-6} 直链烷基。

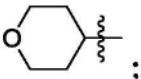
- [0349] 在一些实施方案中, R^{2c} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0350] 在一些实施方案中, R^{2c} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0351] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0352] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0353] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0354] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 C_{1-6} 直链卤代烷基。
- [0355] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 C_{3-7} 支链卤代烷基。
- [0356] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 $-(CH_2)_qCN$ 。
- [0357] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 $-(CH_2)_qSO_2R^{13}$ 。
- [0358] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 $-(CH_2)_qOR^{14}$ 。



[0367] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 。

[0368] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 。

[0369] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 。

[0370] 在一些实施方案中, R^{2d} 为 ;

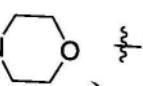
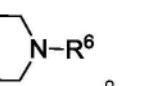
[0371] 在一些实施方案中, R^3 为 C_{1-6} 直链烷基。

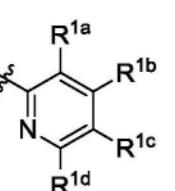
[0372] 在一些实施方案中, R^3 为 C_{3-7} 支链烷基。

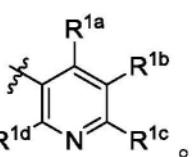
[0373] 在一些实施方案中, R^3 为 C_{3-7} 环烷基。

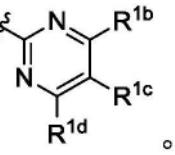
[0374] 在一些实施方案中, R^3 为任选取代的芳基。

[0375] 在一些实施方案中, R^3 为苯基。

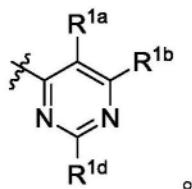
[0376] 在一些实施方案中, R^3 为任选地被1至4个单元取代的芳基, 所述单元独立地选自 OH 、 NO_2 、卤素、 CN 、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 直链烷氧基、 C_{3-7} 支链烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-6} 直链卤代烷基、 C_{3-7} 支链卤代烷基、 C_{1-6} 直链卤代烷氧基、 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)、 $S(C_{3-7}$ 支链烷基)、 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)、 COR^6 、 CO_2R^7 、 $CONR^{8a}R^{8b}$ 、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 、 $NR^{9a}R^{9b}$ 、 $NR^{9a}COR^{10}$ 、 $NR^{9a}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$ 、、 和 。

[0377] 在一些实施方案中, R^3 为 。

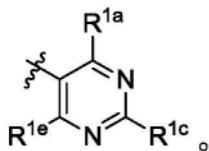
[0378] 在一些实施方案中, R^3 为 。

[0379] 在一些实施方案中, R^3 为 。

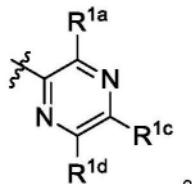
[0380] 在一些实施方案中, R^3 为



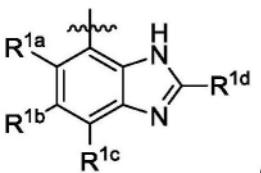
[0381] 在一些实施方案中, R^3 为



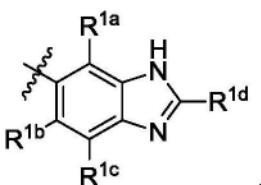
[0382] 在一些实施方案中, R^3 为



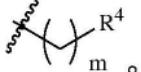
[0383] 在一些实施方案中, R^3 为



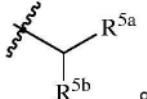
[0384] 在一些实施方案中, R^3 为



[0385] 在一些实施方案中, R^3 为



[0386] 在一些实施方案中, R^3 为



[0387] 在一些实施方案中, R^4 为任选取代的芳基。

[0388] 在一些实施方案中, R^4 为被1至4个单元取代的任选取代的芳基, 所述单元独立地选自 OH 、 NO_2 、卤素、 CN 、 C_{1-6} 直链烷基、 C_{3-7} 支链烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 直链烷氧基、 C_{3-7} 支链烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{1-6} 直链卤代烷基、 C_{3-7} 支链卤代烷基、 C_{1-6} 直链卤代烷氧基、 $-S(C_{1-6}$ 直链烷基)、 $-S(C_{3-7}$ 支链烷基)、 $-S(C_{3-7}$ 环烷基)、 COR^6 、 CO_2R^7 、 $CONR^{8a}R^{8b}$ 、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 、 $NR^{9a}R^{9b}$ 、 $NR^{9a}COR^{10}$ 、 $NR^{9a}SO_2R^{11}$ 、 $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$ 、 $\frac{1}{2}-N(\text{cyclohexyl})_2O$ 、 $\frac{1}{2}-N(\text{cyclohexyl})_2$ 和 $\frac{1}{2}-N(\text{cyclohexyl})N-R^6$ 。

[0389] 在一些实施方案中, R^5 为任选取代的芳基。

[0390] 在一些实施方案中, R^5 为任选取代的芳基。

[0391] 在一些实施方案中, R^6 为 H 。

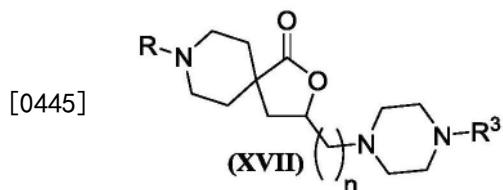
[0392] 在一些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 直链烷基。

[0393] 在一些实施方案中, R^6 为 C_{3-7} 支链烷基。

[0394] 在一些实施方案中, R^6 为 C_{3-7} 环烷基。

- [0395] 在一些实施方案中, R^7 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0396] 在一些实施方案中, R^7 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0397] 在一些实施方案中, R^7 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0398] 在一些实施方案中, R^{8a} 为 H。
- [0399] 在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0400] 在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0401] 在一些实施方案中, R^{8a} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0402] 在一些实施方案中, R^{8b} 为 H。
- [0403] 在一些实施方案中, R^{8b} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0404] 在一些实施方案中, R^{8b} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0405] 在一些实施方案中, R^{8b} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0406] 在一些实施方案中, R^{9a} 为 H。
- [0407] 在一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0408] 在一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0409] 在一些实施方案中, R^{9a} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0410] 在一些实施方案中, R^{9b} 为 H。
- [0411] 在一些实施方案中, R^{9b} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0412] 在一些实施方案中, R^{9b} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0413] 在一些实施方案中, R^{9b} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0414] 在一些实施方案中, R^{10} 为 H。
- [0415] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0416] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0417] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0418] 在一些实施方案中, R^{11} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0419] 在一些实施方案中, R^{11} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0420] 在一些实施方案中, R^{11} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0421] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0422] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0423] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0424] 在一些实施方案中, R^{12a} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0425] 在一些实施方案中, R^{12a} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0426] 在一些实施方案中, R^{12a} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0427] 在一些实施方案中, R^{12b} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0428] 在一些实施方案中, R^{12b} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0429] 在一些实施方案中, R^{12b} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0430] 在一些实施方案中, R^{13} 为 C_{1-6} 直链烷基。
- [0431] 在一些实施方案中, R^{13} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0432] 在一些实施方案中, R^{13} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0433] 在一些实施方案中, R^{14} 为 C_{1-6} 直链烷基。

- [0434] 在一些实施方案中, R^{14} 为 C_{3-7} 支链烷基。
- [0435] 在一些实施方案中, R^{14} 为 C_{3-7} 环烷基。
- [0436] 在一些实施方案中, n 为 1。
- [0437] 在一些实施方案中, n 为 2。
- [0438] 在一些实施方案中, n 为 3。
- [0439] 在一些实施方案中, m 为 1。
- [0440] 在一些实施方案中, m 为 2。
- [0441] 在一些实施方案中, q 为 1。
- [0442] 在一些实施方案中, q 为 2。
- [0443] 在一些实施方案中, q 为 3。
- [0444] 示例性实施方案包括具有式 (XVII) 的化合物



- [0446] 或其可药用盐形式, 如在下文表1中所定义。
- [0447] 表1

[0448]

条目	n	R	R^3	条目	n	R	R^3
1	1	H	苯基	622	1	H	4-OH-苯基
2	2	H	苯基	623	2	H	4-OH-苯基
3	3	H	苯基	624	3	H	4-OH-苯基
4	1	Me	苯基	625	1	Me	4-OH-苯基
5	2	Me	苯基	626	2	Me	4-OH-苯基
6	3	Me	苯基	627	3	Me	4-OH-苯基
7	1	CH_2Ph	苯基	628	1	CH_2Ph	4-OH-苯基

8	2	CH ₂ Ph	苯基	629	2	CH ₂ Ph	4-OH-苯基
9	3	CH ₂ Ph	苯基	630	3	CH ₂ Ph	4-OH-苯基
10	1	COMe	苯基	631	1	COMe	4-OH-苯基
11	2	COMe	苯基	632	2	COMe	4-OH-苯基
12	3	COMe	苯基	633	3	COMe	4-OH-苯基
13	1	CO ₂ Me	苯基	634	1	CO ₂ Me	4-OH-苯基
14	2	CO ₂ Me	苯基	635	2	CO ₂ Me	4-OH-苯基
15	3	CO ₂ Me	苯基	636	3	CO ₂ Me	4-OH-苯基
16	1	CO ₂ tBu	苯基	637	1	CO ₂ tBu	4-OH-苯基
17	2	CO ₂ tBu	苯基	638	2	CO ₂ tBu	4-OH-苯基
18	3	CO ₂ tBu	苯基	639	3	CO ₂ tBu	4-OH-苯基
19	1	CONHMe	苯基	640	1	CONHMe	4-OH-苯基
20	2	CONHMe	苯基	641	2	CONHMe	4-OH-苯基
21	3	CONHMe	苯基	642	3	CONHMe	4-OH-苯基
22	1	SO ₂ Me	苯基	643	1	SO ₂ Me	4-OH-苯基
23	2	SO ₂ Me	苯基	644	2	SO ₂ Me	4-OH-苯基
24	3	SO ₂ Me	苯基	645	3	SO ₂ Me	4-OH-苯基
25	1	SO ₂ NH ₂	苯基	646	1	SO ₂ NH ₂	4-OH-苯基
26	2	SO ₂ NH ₂	苯基	647	2	SO ₂ NH ₂	4-OH-苯基
27	3	SO ₂ NH ₂	苯基	648	3	SO ₂ NH ₂	4-OH-苯基
28	1	H	3-OH-苯基	649	1	H	2-OH-苯基
29	2	H	3-OH-苯基	650	2	H	2-OH-苯基
30	3	H	3-OH-苯基	651	3	H	2-OH-苯基
31	1	Me	3-OH-苯基	652	1	Me	2-OH-苯基
32	2	Me	3-OH-苯基	653	2	Me	2-OH-苯基
33	3	Me	3-OH-苯基	654	3	Me	2-OH-苯基
34	1	CH ₂ Ph	3-OH-苯基	655	1	CH ₂ Ph	2-OH-苯基
35	2	CH ₂ Ph	3-OH-苯基	656	2	CH ₂ Ph	2-OH-苯基
36	3	CH ₂ Ph	3-OH-苯基	657	3	CH ₂ Ph	2-OH-苯基
37	1	COMe	3-OH-苯基	658	1	COMe	2-OH-苯基
38	2	COMe	3-OH-苯基	659	2	COMe	2-OH-苯基
39	3	COMe	3-OH-苯基	660	3	COMe	2-OH-苯基
40	1	CO ₂ Me	3-OH-苯基	661	1	CO ₂ Me	2-OH-苯基
41	2	CO ₂ Me	3-OH-苯基	662	2	CO ₂ Me	2-OH-苯基
42	3	CO ₂ Me	3-OH-苯基	663	3	CO ₂ Me	2-OH-苯基
43	1	CO ₂ tBu	3-OH-苯基	664	1	CO ₂ tBu	2-OH-苯基
44	2	CO ₂ tBu	3-OH-苯基	665	2	CO ₂ tBu	2-OH-苯基

[0449]

45	3	CO ₂ tBu	3-OH-苯基	666	3	CO ₂ tBu	2-OH-苯基
46	1	CONHMe	3-OH-苯基	667	1	CONHMe	2-OH-苯基
47	2	CONHMe	3-OH-苯基	668	2	CONHMe	2-OH-苯基
48	3	CONHMe	3-OH-苯基	669	3	CONHMe	2-OH-苯基
49	1	SO ₂ Me	3-OH-苯基	670	1	SO ₂ Me	2-OH-苯基
50	2	SO ₂ Me	3-OH-苯基	671	2	SO ₂ Me	2-OH-苯基
51	3	SO ₂ Me	3-OH-苯基	672	3	SO ₂ Me	2-OH-苯基
52	1	SO ₂ NH ₂	3-OH-苯基	673	1	SO ₂ NH ₂	2-OH-苯基
53	2	SO ₂ NH ₂	3-OH-苯基	674	2	SO ₂ NH ₂	2-OH-苯基
54	3	SO ₂ NH ₂	3-OH-苯基	675	3	SO ₂ NH ₂	2-OH-苯基
55	1	H	4-NO ₂ -苯基	676	1	H	4-OMe-苯基
56	2	H	4-NO ₂ -苯基	677	2	H	4-OMe-苯基
57	3	H	4-NO ₂ -苯基	678	3	H	4-OMe-苯基
58	1	Me	4-NO ₂ -苯基	679	1	Me	4-OMe-苯基
59	2	Me	4-NO ₂ -苯基	680	2	Me	4-OMe-苯基
60	3	Me	4-NO ₂ -苯基	681	3	Me	4-OMe-苯基
61	1	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -苯基	682	1	CH ₂ Ph	4-OMe-苯基
62	2	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -苯基	683	2	CH ₂ Ph	4-OMe-苯基
63	3	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -苯基	684	3	CH ₂ Ph	4-OMe-苯基
64	1	COMe	4-NO ₂ -苯基	685	1	COMe	4-OMe-苯基
65	2	COMe	4-NO ₂ -苯基	686	2	COMe	4-OMe-苯基
66	3	COMe	4-NO ₂ -苯基	687	3	COMe	4-OMe-苯基
67	1	CO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	688	1	CO ₂ Me	4-OMe-苯基
68	2	CO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	689	2	CO ₂ Me	4-OMe-苯基
69	3	CO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	690	3	CO ₂ Me	4-OMe-苯基
70	1	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -苯基	691	1	CO ₂ tBu	4-OMe-苯基
71	2	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -苯基	692	2	CO ₂ tBu	4-OMe-苯基
72	3	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -苯基	693	3	CO ₂ tBu	4-OMe-苯基
73	1	CONHMe	4-NO ₂ -苯基	694	1	CONHMe	4-OMe-苯基
74	2	CONHMe	4-NO ₂ -苯基	695	2	CONHMe	4-OMe-苯基
75	3	CONHMe	4-NO ₂ -苯基	696	3	CONHMe	4-OMe-苯基
76	1	SO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	697	1	SO ₂ Me	4-OMe-苯基
77	2	SO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	698	2	SO ₂ Me	4-OMe-苯基
78	3	SO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	699	3	SO ₂ Me	4-OMe-苯基
79	1	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -苯基	700	1	SO ₂ NH ₂	4-OMe-苯基
80	2	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -苯基	701	2	SO ₂ NH ₂	4-OMe-苯基
81	3	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -苯基	702	3	SO ₂ NH ₂	4-OMe-苯基

[0450]

82	1	H	3-OMe-苯基	703	1	H	2-OMe-苯基	
83	2	H	3-OMe-苯基	704	2	H	2-OMe-苯基	
84	3	H	3-OMe-苯基	705	3	H	2-OMe-苯基	
85	1	Me	3-OMe-苯基	706	1	Me	2-OMe-苯基	
86	2	Me	3-OMe-苯基	707	2	Me	2-OMe-苯基	
87	3	Me	3-OMe-苯基	708	3	Me	2-OMe-苯基	
88	1	CH ₂ Ph	3-OMe-苯基	709	1	CH ₂ Ph	2-OMe-苯基	
89	2	CH ₂ Ph	3-OMe-苯基	710	2	CH ₂ Ph	2-OMe-苯基	
90	3	CH ₂ Ph	3-OMe-苯基	711	3	CH ₂ Ph	2-OMe-苯基	
91	1	COMe	3-OMe-苯基	712	1	COMe	2-OMe-苯基	
92	2	COMe	3-OMe-苯基	713	2	COMe	2-OMe-苯基	
93	3	COMe	3-OMe-苯基	714	3	COMe	2-OMe-苯基	
94	1	CO ₂ Me	3-OMe-苯基	715	1	CO ₂ Me	2-OMe-苯基	
95	2	CO ₂ Me	3-OMe-苯基	716	2	CO ₂ Me	2-OMe-苯基	
96	3	CO ₂ Me	3-OMe-苯基	717	3	CO ₂ Me	2-OMe-苯基	
97	1	CO ₂ tBu	3-OMe-苯基	718	1	CO ₂ tBu	2-OMe-苯基	
98	2	CO ₂ tBu	3-OMe-苯基	719	2	CO ₂ tBu	2-OMe-苯基	
99	3	CO ₂ tBu	3-OMe-苯基	720	3	CO ₂ tBu	2-OMe-苯基	
[0451]	100	1	CONHMe	3-OMe-苯基	721	1	CONHMe	2-OMe-苯基
	101	2	CONHMe	3-OMe-苯基	722	2	CONHMe	2-OMe-苯基
	102	3	CONHMe	3-OMe-苯基	723	3	CONHMe	2-OMe-苯基
	103	1	SO ₂ Me	3-OMe-苯基	724	1	SO ₂ Me	2-OMe-苯基
	104	2	SO ₂ Me	3-OMe-苯基	725	2	SO ₂ Me	2-OMe-苯基
	105	3	SO ₂ Me	3-OMe-苯基	726	3	SO ₂ Me	2-OMe-苯基
	106	1	SO ₂ NH ₂	3-OMe-苯基	727	1	SO ₂ NH ₂	2-OMe-苯基
	107	2	SO ₂ NH ₂	3-OMe-苯基	728	2	SO ₂ NH ₂	2-OMe-苯基
	108	3	SO ₂ NH ₂	3-OMe-苯基	729	3	SO ₂ NH ₂	2-OMe-苯基
	109	1	H	4-CN-苯基	730	1	H	3-CN-苯基
	110	2	H	4-CN-苯基	731	2	H	3-CN-苯基
	111	3	H	4-CN-苯基	732	3	H	3-CN-苯基
	112	1	Me	4-CN-苯基	733	1	Me	3-CN-苯基
	113	2	Me	4-CN-苯基	734	2	Me	3-CN-苯基
	114	3	Me	4-CN-苯基	735	3	Me	3-CN-苯基
	115	1	CH ₂ Ph	4-CN-苯基	736	1	CH ₂ Ph	3-CN-苯基
	116	2	CH ₂ Ph	4-CN-苯基	737	2	CH ₂ Ph	3-CN-苯基
	117	3	CH ₂ Ph	4-CN-苯基	738	3	CH ₂ Ph	3-CN-苯基
	118	1	COMe	4-CN-苯基	739	1	COMe	3-CN-苯基

119	2	COMe	4-CN-苯基	740	2	COMe	3-CN-苯基	
120	3	COMe	4-CN-苯基	741	3	COMe	3-CN-苯基	
121	1	CO ₂ Me	4-CN-苯基	742	1	CO ₂ Me	3-CN-苯基	
122	2	CO ₂ Me	4-CN-苯基	743	2	CO ₂ Me	3-CN-苯基	
123	3	CO ₂ Me	4-CN-苯基	744	3	CO ₂ Me	3-CN-苯基	
124	1	CO ₂ tBu	4-CN-苯基	745	1	CO ₂ tBu	3-CN-苯基	
125	2	CO ₂ tBu	4-CN-苯基	746	2	CO ₂ tBu	3-CN-苯基	
126	3	CO ₂ tBu	4-CN-苯基	747	3	CO ₂ tBu	3-CN-苯基	
127	1	CONHMe	4-CN-苯基	748	1	CONHMe	3-CN-苯基	
128	2	CONHMe	4-CN-苯基	749	2	CONHMe	3-CN-苯基	
129	3	CONHMe	4-CN-苯基	750	3	CONHMe	3-CN-苯基	
130	1	SO ₂ Me	4-CN-苯基	751	1	SO ₂ Me	3-CN-苯基	
131	2	SO ₂ Me	4-CN-苯基	752	2	SO ₂ Me	3-CN-苯基	
132	3	SO ₂ Me	4-CN-苯基	753	3	SO ₂ Me	3-CN-苯基	
133	1	SO ₂ NH ₂	4-CN-苯基	754	1	SO ₂ NH ₂	3-CN-苯基	
134	2	SO ₂ NH ₂	4-CN-苯基	755	2	SO ₂ NH ₂	3-CN-苯基	
135	3	SO ₂ NH ₂	4-CN-苯基	756	3	SO ₂ NH ₂	3-CN-苯基	
136	1	H	2-CN-苯基	757	1	H	2-Me-苯基	
[0452]	137	2	H	2-CN-苯基	758	2	H	2-Me-苯基
	138	3	H	2-CN-苯基	759	3	H	2-Me-苯基
	139	1	Me	2-CN-苯基	760	1	Me	2-Me-苯基
	140	2	Me	2-CN-苯基	761	2	Me	2-Me-苯基
	141	3	Me	2-CN-苯基	762	3	Me	2-Me-苯基
	142	1	CH ₂ Ph	2-CN-苯基	763	1	CH ₂ Ph	2-Me-苯基
	143	2	CH ₂ Ph	2-CN-苯基	764	2	CH ₂ Ph	2-Me-苯基
	144	3	CH ₂ Ph	2-CN-苯基	765	3	CH ₂ Ph	2-Me-苯基
	145	1	COMe	2-CN-苯基	766	1	COMe	2-Me-苯基
	146	2	COMe	2-CN-苯基	767	2	COMe	2-Me-苯基
	147	3	COMe	2-CN-苯基	768	3	COMe	2-Me-苯基
	148	1	CO ₂ Me	2-CN-苯基	769	1	CO ₂ Me	2-Me-苯基
	149	2	CO ₂ Me	2-CN-苯基	770	2	CO ₂ Me	2-Me-苯基
	150	3	CO ₂ Me	2-CN-苯基	771	3	CO ₂ Me	2-Me-苯基
	151	1	CO ₂ tBu	2-CN-苯基	772	1	CO ₂ tBu	2-Me-苯基
	152	2	CO ₂ tBu	2-CN-苯基	773	2	CO ₂ tBu	2-Me-苯基
	153	3	CO ₂ tBu	2-CN-苯基	774	3	CO ₂ tBu	2-Me-苯基
	154	1	CONHMe	2-CN-苯基	775	1	CONHMe	2-Me-苯基
	155	2	CONHMe	2-CN-苯基	776	2	CONHMe	2-Me-苯基

[0453]

156	3	CONHMe	2-CN-苯基	777	3	CONHMe	2-Me-苯基
157	1	SO ₂ Me	2-CN-苯基	778	1	SO ₂ Me	2-Me-苯基
158	2	SO ₂ Me	2-CN-苯基	779	2	SO ₂ Me	2-Me-苯基
159	3	SO ₂ Me	2-CN-苯基	780	3	SO ₂ Me	2-Me-苯基
160	1	SO ₂ NH ₂	2-CN-苯基	781	1	SO ₂ NH ₂	2-Me-苯基
161	2	SO ₂ NH ₂	2-CN-苯基	782	2	SO ₂ NH ₂	2-Me-苯基
162	3	SO ₂ NH ₂	2-CN-苯基	783	3	SO ₂ NH ₂	2-Me-苯基
163	1	H	3-Me-苯基	784	1	H	4-Me-苯基
164	2	H	3-Me-苯基	785	2	H	4-Me-苯基
165	3	H	3-Me-苯基	786	3	H	4-Me-苯基
166	1	Me	3-Me-苯基	787	1	Me	4-Me-苯基
167	2	Me	3-Me-苯基	788	2	Me	4-Me-苯基
168	3	Me	3-Me-苯基	789	3	Me	4-Me-苯基
169	1	CH ₂ Ph	3-Me-苯基	790	1	CH ₂ Ph	4-Me-苯基
170	2	CH ₂ Ph	3-Me-苯基	791	2	CH ₂ Ph	4-Me-苯基
171	3	CH ₂ Ph	3-Me-苯基	792	3	CH ₂ Ph	4-Me-苯基
172	1	COMe	3-Me-苯基	793	1	COMe	4-Me-苯基
173	2	COMe	3-Me-苯基	794	2	COMe	4-Me-苯基
174	3	COMe	3-Me-苯基	795	3	COMe	4-Me-苯基
175	1	CO ₂ Me	3-Me-苯基	796	1	CO ₂ Me	4-Me-苯基
176	2	CO ₂ Me	3-Me-苯基	797	2	CO ₂ Me	4-Me-苯基
177	3	CO ₂ Me	3-Me-苯基	798	3	CO ₂ Me	4-Me-苯基
178	1	CO ₂ tBu	3-Me-苯基	799	1	CO ₂ tBu	4-Me-苯基
179	2	CO ₂ tBu	3-Me-苯基	800	2	CO ₂ tBu	4-Me-苯基
180	3	CO ₂ tBu	3-Me-苯基	801	3	CO ₂ tBu	4-Me-苯基
181	1	CONHMe	3-Me-苯基	802	1	CONHMe	4-Me-苯基
182	2	CONHMe	3-Me-苯基	803	2	CONHMe	4-Me-苯基
183	3	CONHMe	3-Me-苯基	804	3	CONHMe	4-Me-苯基
184	1	SO ₂ Me	3-Me-苯基	805	1	SO ₂ Me	4-Me-苯基
185	2	SO ₂ Me	3-Me-苯基	806	2	SO ₂ Me	4-Me-苯基
186	3	SO ₂ Me	3-Me-苯基	807	3	SO ₂ Me	4-Me-苯基
187	1	SO ₂ NH ₂	3-Me-苯基	808	1	SO ₂ NH ₂	4-Me-苯基
188	2	SO ₂ NH ₂	3-Me-苯基	809	2	SO ₂ NH ₂	4-Me-苯基
189	3	SO ₂ NH ₂	3-Me-苯基	810	3	SO ₂ NH ₂	4-Me-苯基
190	1	H	2-F-苯基	811	1	H	3-F-苯基
191	2	H	2-F-苯基	812	2	H	3-F-苯基
192	3	H	2-F-苯基	813	3	H	3-F-苯基

193	1	Me	2-F-苯基	814	1	Me	3-F-苯基	
194	2	Me	2-F-苯基	815	2	Me	3-F-苯基	
195	3	Me	2-F-苯基	816	3	Me	3-F-苯基	
196	1	CH ₂ Ph	2-F-苯基	817	1	CH ₂ Ph	3-F-苯基	
197	2	CH ₂ Ph	2-F-苯基	818	2	CH ₂ Ph	3-F-苯基	
198	3	CH ₂ Ph	2-F-苯基	819	3	CH ₂ Ph	3-F-苯基	
199	1	COMe	2-F-苯基	820	1	COMe	3-F-苯基	
200	2	COMe	2-F-苯基	821	2	COMe	3-F-苯基	
201	3	COMe	2-F-苯基	822	3	COMe	3-F-苯基	
202	1	CO ₂ Me	2-F-苯基	823	1	CO ₂ Me	3-F-苯基	
203	2	CO ₂ Me	2-F-苯基	824	2	CO ₂ Me	3-F-苯基	
204	3	CO ₂ Me	2-F-苯基	825	3	CO ₂ Me	3-F-苯基	
205	1	CO ₂ tBu	2-F-苯基	826	1	CO ₂ tBu	3-F-苯基	
206	2	CO ₂ tBu	2-F-苯基	827	2	CO ₂ tBu	3-F-苯基	
207	3	CO ₂ tBu	2-F-苯基	828	3	CO ₂ tBu	3-F-苯基	
208	1	CONHMe	2-F-苯基	829	1	CONHMe	3-F-苯基	
209	2	CONHMe	2-F-苯基	830	2	CONHMe	3-F-苯基	
210	3	CONHMe	2-F-苯基	831	3	CONHMe	3-F-苯基	
[0454]	211	1	SO ₂ Me	2-F-苯基	832	1	SO ₂ Me	3-F-苯基
	212	2	SO ₂ Me	2-F-苯基	833	2	SO ₂ Me	3-F-苯基
	213	3	SO ₂ Me	2-F-苯基	834	3	SO ₂ Me	3-F-苯基
	214	1	SO ₂ NH ₂	2-F-苯基	835	1	SO ₂ NH ₂	3-F-苯基
	215	2	SO ₂ NH ₂	2-F-苯基	836	2	SO ₂ NH ₂	3-F-苯基
	216	3	SO ₂ NH ₂	2-F-苯基	837	3	SO ₂ NH ₂	3-F-苯基
	217	1	H	4-F-苯基	838	1	H	2-Cl-苯基
	218	2	H	4-F-苯基	839	2	H	2-Cl-苯基
	219	3	H	4-F-苯基	840	3	H	2-Cl-苯基
	220	1	Me	4-F-苯基	841	1	Me	2-Cl-苯基
	221	2	Me	4-F-苯基	842	2	Me	2-Cl-苯基
	222	3	Me	4-F-苯基	843	3	Me	2-Cl-苯基
	223	1	CH ₂ Ph	4-F-苯基	844	1	CH ₂ Ph	2-Cl-苯基
	224	2	CH ₂ Ph	4-F-苯基	845	2	CH ₂ Ph	2-Cl-苯基
	225	3	CH ₂ Ph	4-F-苯基	846	3	CH ₂ Ph	2-Cl-苯基
	226	1	COMe	4-F-苯基	847	1	COMe	2-Cl-苯基
	227	2	COMe	4-F-苯基	848	2	COMe	2-Cl-苯基
	228	3	COMe	4-F-苯基	849	3	COMe	2-Cl-苯基
	229	1	CO ₂ Me	4-F-苯基	850	1	CO ₂ Me	2-Cl-苯基

230	2	CO ₂ Me	4-F-苯基	851	2	CO ₂ Me	2-Cl-苯基
231	3	CO ₂ Me	4-F-苯基	852	3	CO ₂ Me	2-Cl-苯基
232	1	CO ₂ tBu	4-F-苯基	853	1	CO ₂ tBu	2-Cl-苯基
233	2	CO ₂ tBu	4-F-苯基	854	2	CO ₂ tBu	2-Cl-苯基
234	3	CO ₂ tBu	4-F-苯基	855	3	CO ₂ tBu	2-Cl-苯基
235	1	CONHMe	4-F-苯基	856	1	CONHMe	2-Cl-苯基
236	2	CONHMe	4-F-苯基	857	2	CONHMe	2-Cl-苯基
237	3	CONHMe	4-F-苯基	858	3	CONHMe	2-Cl-苯基
238	1	SO ₂ Me	4-F-苯基	859	1	SO ₂ Me	2-Cl-苯基
239	2	SO ₂ Me	4-F-苯基	860	2	SO ₂ Me	2-Cl-苯基
240	3	SO ₂ Me	4-F-苯基	861	3	SO ₂ Me	2-Cl-苯基
241	1	SO ₂ NH ₂	4-F-苯基	862	1	SO ₂ NH ₂	2-Cl-苯基
242	2	SO ₂ NH ₂	4-F-苯基	863	2	SO ₂ NH ₂	2-Cl-苯基
243	3	SO ₂ NH ₂	4-F-苯基	864	3	SO ₂ NH ₂	2-Cl-苯基
244	1	H	3-Cl-苯基	865	1	H	4-Cl-苯基
245	2	H	3-Cl-苯基	866	2	H	4-Cl-苯基
246	3	H	3-Cl-苯基	867	3	H	4-Cl-苯基
247	1	Me	3-Cl-苯基	868	1	Me	4-Cl-苯基
248	2	Me	3-Cl-苯基	869	2	Me	4-Cl-苯基
249	3	Me	3-Cl-苯基	870	3	Me	4-Cl-苯基
250	1	CH ₂ Ph	3-Cl-苯基	871	1	CH ₂ Ph	4-Cl-苯基
251	2	CH ₂ Ph	3-Cl-苯基	872	2	CH ₂ Ph	4-Cl-苯基
252	3	CH ₂ Ph	3-Cl-苯基	873	3	CH ₂ Ph	4-Cl-苯基
253	1	COMe	3-Cl-苯基	874	1	COMe	4-Cl-苯基
254	2	COMe	3-Cl-苯基	875	2	COMe	4-Cl-苯基
255	3	COMe	3-Cl-苯基	876	3	COMe	4-Cl-苯基
256	1	CO ₂ Me	3-Cl-苯基	877	1	CO ₂ Me	4-Cl-苯基
257	2	CO ₂ Me	3-Cl-苯基	878	2	CO ₂ Me	4-Cl-苯基
258	3	CO ₂ Me	3-Cl-苯基	879	3	CO ₂ Me	4-Cl-苯基
259	1	CO ₂ tBu	3-Cl-苯基	880	1	CO ₂ tBu	4-Cl-苯基
260	2	CO ₂ tBu	3-Cl-苯基	881	2	CO ₂ tBu	4-Cl-苯基
261	3	CO ₂ tBu	3-Cl-苯基	882	3	CO ₂ tBu	4-Cl-苯基
262	1	CONHMe	3-Cl-苯基	883	1	CONHMe	4-Cl-苯基
263	2	CONHMe	3-Cl-苯基	884	2	CONHMe	4-Cl-苯基
264	3	CONHMe	3-Cl-苯基	885	3	CONHMe	4-Cl-苯基
265	1	SO ₂ Me	3-Cl-苯基	886	1	SO ₂ Me	4-Cl-苯基
266	2	SO ₂ Me	3-Cl-苯基	887	2	SO ₂ Me	4-Cl-苯基

[0455]

267	3	SO ₂ Me	3-Cl-苯基	888	3	SO ₂ Me	4-Cl-苯基
268	1	SO ₂ NH ₂	3-Cl-苯基	889	1	SO ₂ NH ₂	4-Cl-苯基
269	2	SO ₂ NH ₂	3-Cl-苯基	890	2	SO ₂ NH ₂	4-Cl-苯基
270	3	SO ₂ NH ₂	3-Cl-苯基	891	3	SO ₂ NH ₂	4-Cl-苯基
271	1	H	2-Br-苯基	892	1	H	3-Br-苯基
272	2	H	2-Br-苯基	893	2	H	3-Br-苯基
273	3	H	2-Br-苯基	894	3	H	3-Br-苯基
274	1	Me	2-Br-苯基	895	1	Me	3-Br-苯基
275	2	Me	2-Br-苯基	896	2	Me	3-Br-苯基
276	3	Me	2-Br-苯基	897	3	Me	3-Br-苯基
277	1	CH ₂ Ph	2-Br-苯基	898	1	CH ₂ Ph	3-Br-苯基
278	2	CH ₂ Ph	2-Br-苯基	899	2	CH ₂ Ph	3-Br-苯基
279	3	CH ₂ Ph	2-Br-苯基	900	3	CH ₂ Ph	3-Br-苯基
280	1	COMe	2-Br-苯基	901	1	COMe	3-Br-苯基
281	2	COMe	2-Br-苯基	902	2	COMe	3-Br-苯基
282	3	COMe	2-Br-苯基	903	3	COMe	3-Br-苯基
283	1	CO ₂ Me	2-Br-苯基	904	1	CO ₂ Me	3-Br-苯基
284	2	CO ₂ Me	2-Br-苯基	905	2	CO ₂ Me	3-Br-苯基
285	3	CO ₂ Me	2-Br-苯基	906	3	CO ₂ Me	3-Br-苯基
286	1	CO ₂ tBu	2-Br-苯基	907	1	CO ₂ tBu	3-Br-苯基
287	2	CO ₂ tBu	2-Br-苯基	908	2	CO ₂ tBu	3-Br-苯基
288	3	CO ₂ tBu	2-Br-苯基	909	3	CO ₂ tBu	3-Br-苯基
289	1	CONHMe	2-Br-苯基	910	1	CONHMe	3-Br-苯基
290	2	CONHMe	2-Br-苯基	911	2	CONHMe	3-Br-苯基
291	3	CONHMe	2-Br-苯基	912	3	CONHMe	3-Br-苯基
292	1	SO ₂ Me	2-Br-苯基	913	1	SO ₂ Me	3-Br-苯基
293	2	SO ₂ Me	2-Br-苯基	914	2	SO ₂ Me	3-Br-苯基
294	3	SO ₂ Me	2-Br-苯基	915	3	SO ₂ Me	3-Br-苯基
295	1	SO ₂ NH ₂	2-Br-苯基	916	1	SO ₂ NH ₂	3-Br-苯基
296	2	SO ₂ NH ₂	2-Br-苯基	917	2	SO ₂ NH ₂	3-Br-苯基
297	3	SO ₂ NH ₂	2-Br-苯基	918	3	SO ₂ NH ₂	3-Br-苯基
298	1	H	4-Br-苯基	919	1	H	2-CF ₃ -苯基
299	2	H	4-Br-苯基	920	2	H	2-CF ₃ -苯基
300	3	H	4-Br-苯基	921	3	H	2-CF ₃ -苯基
301	1	Me	4-Br-苯基	922	1	Me	2-CF ₃ -苯基
302	2	Me	4-Br-苯基	923	2	Me	2-CF ₃ -苯基
303	3	Me	4-Br-苯基	924	3	Me	2-CF ₃ -苯基

[0457]	304	1	CH ₂ Ph	4-Br-苯基	925	1	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -苯基
	305	2	CH ₂ Ph	4-Br-苯基	926	2	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -苯基
	306	3	CH ₂ Ph	4-Br-苯基	927	3	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -苯基
	307	1	COMe	4-Br-苯基	928	1	COMe	2-CF ₃ -苯基
	308	2	COMe	4-Br-苯基	929	2	COMe	2-CF ₃ -苯基
	309	3	COMe	4-Br-苯基	930	3	COMe	2-CF ₃ -苯基
	310	1	CO ₂ Me	4-Br-苯基	931	1	CO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
	311	2	CO ₂ Me	4-Br-苯基	932	2	CO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
	312	3	CO ₂ Me	4-Br-苯基	933	3	CO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
	313	1	CO ₂ tBu	4-Br-苯基	934	1	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -苯基
	314	2	CO ₂ tBu	4-Br-苯基	935	2	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -苯基
	315	3	CO ₂ tBu	4-Br-苯基	936	3	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -苯基
	316	1	CONHMe	4-Br-苯基	937	1	CONHMe	2-CF ₃ -苯基
	317	2	CONHMe	4-Br-苯基	938	2	CONHMe	2-CF ₃ -苯基
	318	3	CONHMe	4-Br-苯基	939	3	CONHMe	2-CF ₃ -苯基
	319	1	SO ₂ Me	4-Br-苯基	940	1	SO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
	320	2	SO ₂ Me	4-Br-苯基	941	2	SO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
	321	3	SO ₂ Me	4-Br-苯基	942	3	SO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
	322	1	SO ₂ NH ₂	4-Br-苯基	943	1	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -苯基
	323	2	SO ₂ NH ₂	4-Br-苯基	944	2	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -苯基
	324	3	SO ₂ NH ₂	4-Br-苯基	945	3	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -苯基
	325	1	H	3-CF ₃ -苯基	946	1	H	4-CF ₃ -苯基
	326	2	H	3-CF ₃ -苯基	947	2	H	4-CF ₃ -苯基
	327	3	H	3-CF ₃ -苯基	948	3	H	4-CF ₃ -苯基
	328	1	Me	3-CF ₃ -苯基	949	1	Me	4-CF ₃ -苯基
	329	2	Me	3-CF ₃ -苯基	950	2	Me	4-CF ₃ -苯基
	330	3	Me	3-CF ₃ -苯基	951	3	Me	4-CF ₃ -苯基
	331	1	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -苯基	952	1	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -苯基
	332	2	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -苯基	953	2	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -苯基
	333	3	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -苯基	954	3	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -苯基
	334	1	COMe	3-CF ₃ -苯基	955	1	COMe	4-CF ₃ -苯基
	335	2	COMe	3-CF ₃ -苯基	956	2	COMe	4-CF ₃ -苯基
	336	3	COMe	3-CF ₃ -苯基	957	3	COMe	4-CF ₃ -苯基
	337	1	CO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	958	1	CO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	338	2	CO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	959	2	CO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	339	3	CO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	960	3	CO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	340	1	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -苯基	961	1	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -苯基

341	2	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -苯基	962	2	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -苯基	
342	3	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -苯基	963	3	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -苯基	
343	1	CONHMe	3-CF ₃ -苯基	964	1	CONHMe	4-CF ₃ -苯基	
344	2	CONHMe	3-CF ₃ -苯基	965	2	CONHMe	4-CF ₃ -苯基	
345	3	CONHMe	3-CF ₃ -苯基	966	3	CONHMe	4-CF ₃ -苯基	
346	1	SO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	967	1	SO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基	
347	2	SO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	968	2	SO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基	
348	3	SO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	969	3	SO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基	
349	1	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -苯基	970	1	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -苯基	
350	2	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -苯基	971	2	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -苯基	
351	3	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -苯基	972	3	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -苯基	
352	1	H	2-iPr-苯基	973	1	H	3-iPr-苯基	
353	2	H	2-iPr-苯基	974	2	H	3-iPr-苯基	
354	3	H	2-iPr-苯基	975	3	H	3-iPr-苯基	
355	1	Me	2-iPr-苯基	976	1	Me	3-iPr-苯基	
356	2	Me	2-iPr-苯基	977	2	Me	3-iPr-苯基	
357	3	Me	2-iPr-苯基	978	3	Me	3-iPr-苯基	
358	1	CH ₂ Ph	2-iPr-苯基	979	1	CH ₂ Ph	3-iPr-苯基	
[0458]	359	2	CH ₂ Ph	2-iPr-苯基	980	2	CH ₂ Ph	3-iPr-苯基
	360	3	CH ₂ Ph	2-iPr-苯基	981	3	CH ₂ Ph	3-iPr-苯基
	361	1	COMe	2-iPr-苯基	982	1	COMe	3-iPr-苯基
	362	2	COMe	2-iPr-苯基	983	2	COMe	3-iPr-苯基
	363	3	COMe	2-iPr-苯基	984	3	COMe	3-iPr-苯基
	364	1	CO ₂ Me	2-iPr-苯基	985	1	CO ₂ Me	3-iPr-苯基
	365	2	CO ₂ Me	2-iPr-苯基	986	2	CO ₂ Me	3-iPr-苯基
	366	3	CO ₂ Me	2-iPr-苯基	987	3	CO ₂ Me	3-iPr-苯基
	367	1	CO ₂ tBu	2-iPr-苯基	988	1	CO ₂ tBu	3-iPr-苯基
	368	2	CO ₂ tBu	2-iPr-苯基	989	2	CO ₂ tBu	3-iPr-苯基
	369	3	CO ₂ tBu	2-iPr-苯基	990	3	CO ₂ tBu	3-iPr-苯基
	370	1	CONHMe	2-iPr-苯基	991	1	CONHMe	3-iPr-苯基
	371	2	CONHMe	2-iPr-苯基	992	2	CONHMe	3-iPr-苯基
	372	3	CONHMe	2-iPr-苯基	993	3	CONHMe	3-iPr-苯基
	373	1	SO ₂ Me	2-iPr-苯基	994	1	SO ₂ Me	3-iPr-苯基
	374	2	SO ₂ Me	2-iPr-苯基	995	2	SO ₂ Me	3-iPr-苯基
	375	3	SO ₂ Me	2-iPr-苯基	996	3	SO ₂ Me	3-iPr-苯基
	376	1	SO ₂ NH ₂	2-iPr-苯基	997	1	SO ₂ NH ₂	3-iPr-苯基
	377	2	SO ₂ NH ₂	2-iPr-苯基	998	2	SO ₂ NH ₂	3-iPr-苯基

378	3	SO ₂ NH ₂	2-iPr-苯基	999	3	SO ₂ NH ₂	3-iPr-苯基
379	1	H	4-iPr-苯基	1000	1	H	4-NH ₂ -苯基
380	2	H	4-iPr-苯基	1001	2	H	4-NH ₂ -苯基
381	3	H	4-iPr-苯基	1002	3	H	4-NH ₂ -苯基
382	1	Me	4-iPr-苯基	1003	1	Me	4-NH ₂ -苯基
383	2	Me	4-iPr-苯基	1004	2	Me	4-NH ₂ -苯基
384	3	Me	4-iPr-苯基	1005	3	Me	4-NH ₂ -苯基
385	1	CH ₂ Ph	4-iPr-苯基	1006	1	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -苯基
386	2	CH ₂ Ph	4-iPr-苯基	1007	2	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -苯基
387	3	CH ₂ Ph	4-iPr-苯基	1008	3	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -苯基
388	1	COMe	4-iPr-苯基	1009	1	COMe	4-NH ₂ -苯基
389	2	COMe	4-iPr-苯基	1010	2	COMe	4-NH ₂ -苯基
390	3	COMe	4-iPr-苯基	1011	3	COMe	4-NH ₂ -苯基
391	1	CO ₂ Me	4-iPr-苯基	1012	1	CO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基
392	2	CO ₂ Me	4-iPr-苯基	1013	2	CO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基
393	3	CO ₂ Me	4-iPr-苯基	1014	3	CO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基
394	1	CO ₂ tBu	4-iPr-苯基	1015	1	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -苯基
395	2	CO ₂ tBu	4-iPr-苯基	1016	2	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -苯基
396	3	CO ₂ tBu	4-iPr-苯基	1017	3	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -苯基
397	1	CONHMe	4-iPr-苯基	1018	1	CONHMe	4-NH ₂ -苯基
398	2	CONHMe	4-iPr-苯基	1019	2	CONHMe	4-NH ₂ -苯基
399	3	CONHMe	4-iPr-苯基	1020	3	CONHMe	4-NH ₂ -苯基
400	1	SO ₂ Me	4-iPr-苯基	1021	1	SO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基
401	2	SO ₂ Me	4-iPr-苯基	1022	2	SO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基
402	3	SO ₂ Me	4-iPr-苯基	1023	3	SO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基
403	1	SO ₂ NH ₂	4-iPr-苯基	1024	1	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -苯基
404	2	SO ₂ NH ₂	4-iPr-苯基	1025	2	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -苯基
405	3	SO ₂ NH ₂	4-iPr-苯基	1026	3	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -苯基
406	1	H	3-NH ₂ -苯基	1027	1	H	2-NH ₂ -苯基
407	2	H	3-NH ₂ -苯基	1028	2	H	2-NH ₂ -苯基
408	3	H	3-NH ₂ -苯基	1029	3	H	2-NH ₂ -苯基
409	1	Me	3-NH ₂ -苯基	1030	1	Me	2-NH ₂ -苯基
410	2	Me	3-NH ₂ -苯基	1031	2	Me	2-NH ₂ -苯基
411	3	Me	3-NH ₂ -苯基	1032	3	Me	2-NH ₂ -苯基
412	1	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -苯基	1033	1	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -苯基
413	2	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -苯基	1034	2	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -苯基
414	3	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -苯基	1035	3	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -苯基

415	1	COMe	3-NH ₂ -苯基	1036	1	COMe	2-NH ₂ -苯基	
416	2	COMe	3-NH ₂ -苯基	1037	2	COMe	2-NH ₂ -苯基	
417	3	COMe	3-NH ₂ -苯基	1038	3	COMe	2-NH ₂ -苯基	
418	1	CO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1039	1	CO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
419	2	CO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1040	2	CO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
420	3	CO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1041	3	CO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
421	1	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -苯基	1042	1	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -苯基	
422	2	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -苯基	1043	2	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -苯基	
423	3	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -苯基	1044	3	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -苯基	
424	1	CONHMe	3-NH ₂ -苯基	1045	1	CONHMe	2-NH ₂ -苯基	
425	2	CONHMe	3-NH ₂ -苯基	1046	2	CONHMe	2-NH ₂ -苯基	
426	3	CONHMe	3-NH ₂ -苯基	1047	3	CONHMe	2-NH ₂ -苯基	
427	1	SO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1048	1	SO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
428	2	SO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1049	2	SO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
429	3	SO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1050	3	SO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
430	1	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -苯基	1051	1	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -苯基	
431	2	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -苯基	1052	2	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -苯基	
432	3	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -苯基	1053	3	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -苯基	
[0460]	433	1	H	2,4-二-Me-苯基	1054	1	H	2,6-二-Me-苯基
	434	2	H	2,4-二-Me-苯基	1055	2	H	2,6-二-Me-苯基
	435	3	H	2,4-二-Me-苯基	1056	3	H	2,6-二-Me-苯基
	436	1	Me	2,4-二-Me-苯基	1057	1	Me	2,6-二-Me-苯基
	437	2	Me	2,4-二-Me-苯基	1058	2	Me	2,6-二-Me-苯基
	438	3	Me	2,4-二-Me-苯基	1059	3	Me	2,6-二-Me-苯基
	439	1	CH ₂ Ph	2,4-二-Me-苯基	1060	1	CH ₂ Ph	2,6-二-Me-苯基
	440	2	CH ₂ Ph	2,4-二-Me-苯基	1061	2	CH ₂ Ph	2,6-二-Me-苯基
	441	3	CH ₂ Ph	2,4-二-Me-苯基	1062	3	CH ₂ Ph	2,6-二-Me-苯基
	442	1	COMe	2,4-二-Me-苯基	1063	1	COMe	2,6-二-Me-苯基
	443	2	COMe	2,4-二-Me-苯基	1064	2	COMe	2,6-二-Me-苯基
	444	3	COMe	2,4-二-Me-苯基	1065	3	COMe	2,6-二-Me-苯基
	445	1	CO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1066	1	CO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	446	2	CO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1067	2	CO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	447	3	CO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1068	3	CO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	448	1	CO ₂ tBu	2,4-二-Me-苯基	1069	1	CO ₂ tBu	2,6-二-Me-苯基
	449	2	CO ₂ tBu	2,4-二-Me-苯基	1070	2	CO ₂ tBu	2,6-二-Me-苯基
	450	3	CO ₂ tBu	2,4-二-Me-苯基	1071	3	CO ₂ tBu	2,6-二-Me-苯基
	451	1	CONHMe	2,4-二-Me-苯基	1072	1	CONHMe	2,6-二-Me-苯基

452	2	CONHMe	2,4-二-Me-苯基	1073	2	CONHMe	2,6-二-Me-苯基
453	3	CONHMe	2,4-二-Me-苯基	1074	3	CONHMe	2,6-二-Me-苯基
454	1	SO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1075	1	SO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
455	2	SO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1076	2	SO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
456	3	SO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1077	3	SO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
457	1	SO ₂ NH ₂	2,4-二-Me-苯基	1078	1	SO ₂ NH ₂	2,6-二-Me-苯基
458	2	SO ₂ NH ₂	2,4-二-Me-苯基	1079	2	SO ₂ NH ₂	2,6-二-Me-苯基
459	3	SO ₂ NH ₂	2,4-二-Me-苯基	1080	3	SO ₂ NH ₂	2,6-二-Me-苯基
460	1	H	2,6-二-iPr-苯基	1081	1	H	2-Ph-苯基
461	2	H	2,6-二-iPr-苯基	1082	2	H	2-Ph-苯基
462	3	H	2,6-二-iPr-苯基	1083	3	H	2-Ph-苯基
463	1	Me	2,6-二-iPr-苯基	1084	1	Me	2-Ph-苯基
464	2	Me	2,6-二-iPr-苯基	1085	2	Me	2-Ph-苯基
465	3	Me	2,6-二-iPr-苯基	1086	3	Me	2-Ph-苯基
466	1	CH ₂ Ph	2,6-二-iPr-苯基	1087	1	CH ₂ Ph	2-Ph-苯基
467	2	CH ₂ Ph	2,6-二-iPr-苯基	1088	2	CH ₂ Ph	2-Ph-苯基
468	3	CH ₂ Ph	2,6-二-iPr-苯基	1089	3	CH ₂ Ph	2-Ph-苯基
469	1	COMe	2,6-二-iPr-苯基	1090	1	COMe	2-Ph-苯基
470	2	COMe	2,6-二-iPr-苯基	1091	2	COMe	2-Ph-苯基
471	3	COMe	2,6-二-iPr-苯基	1092	3	COMe	2-Ph-苯基
472	1	CO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1093	1	CO ₂ Me	2-Ph-苯基
473	2	CO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1094	2	CO ₂ Me	2-Ph-苯基
474	3	CO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1095	3	CO ₂ Me	2-Ph-苯基
475	1	CO ₂ tBu	2,6-二-iPr-苯基	1096	1	CO ₂ tBu	2-Ph-苯基
476	2	CO ₂ tBu	2,6-二-iPr-苯基	1097	2	CO ₂ tBu	2-Ph-苯基
477	3	CO ₂ tBu	2,6-二-iPr-苯基	1098	3	CO ₂ tBu	2-Ph-苯基
478	1	CONHMe	2,6-二-iPr-苯基	1099	1	CONHMe	2-Ph-苯基
479	2	CONHMe	2,6-二-iPr-苯基	1100	2	CONHMe	2-Ph-苯基
480	3	CONHMe	2,6-二-iPr-苯基	1101	3	CONHMe	2-Ph-苯基
481	1	SO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1102	1	SO ₂ Me	2-Ph-苯基
482	2	SO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1103	2	SO ₂ Me	2-Ph-苯基
483	3	SO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1104	3	SO ₂ Me	2-Ph-苯基
484	1	SO ₂ NH ₂	2,6-二-iPr-苯基	1105	1	SO ₂ NH ₂	2-Ph-苯基
485	2	SO ₂ NH ₂	2,6-二-iPr-苯基	1106	2	SO ₂ NH ₂	2-Ph-苯基
486	3	SO ₂ NH ₂	2,6-二-iPr-苯基	1107	3	SO ₂ NH ₂	2-Ph-苯基
487	1	H	3-Ph-苯基	1108	1	H	4-Ph-苯基
488	2	H	3-Ph-苯基	1109	2	H	4-Ph-苯基

[0461]

[0462]

489	3	H	3-Ph-苯基	1110	3	H	4-Ph-苯基
490	1	Me	3-Ph-苯基	1111	1	Me	4-Ph-苯基
491	2	Me	3-Ph-苯基	1112	2	Me	4-Ph-苯基
492	3	Me	3-Ph-苯基	1113	3	Me	4-Ph-苯基
493	1	CH ₂ Ph	3-Ph-苯基	1114	1	CH ₂ Ph	4-Ph-苯基
494	2	CH ₂ Ph	3-Ph-苯基	1115	2	CH ₂ Ph	4-Ph-苯基
495	3	CH ₂ Ph	3-Ph-苯基	1116	3	CH ₂ Ph	4-Ph-苯基
496	1	COMe	3-Ph-苯基	1117	1	COMe	4-Ph-苯基
497	2	COMe	3-Ph-苯基	1118	2	COMe	4-Ph-苯基
498	3	COMe	3-Ph-苯基	1119	3	COMe	4-Ph-苯基
499	1	CO ₂ Me	3-Ph-苯基	1120	1	CO ₂ Me	4-Ph-苯基
500	2	CO ₂ Me	3-Ph-苯基	1121	2	CO ₂ Me	4-Ph-苯基
501	3	CO ₂ Me	3-Ph-苯基	1122	3	CO ₂ Me	4-Ph-苯基
502	1	CO ₂ tBu	3-Ph-苯基	1123	1	CO ₂ tBu	4-Ph-苯基
503	2	CO ₂ tBu	3-Ph-苯基	1124	2	CO ₂ tBu	4-Ph-苯基
504	3	CO ₂ tBu	3-Ph-苯基	1125	3	CO ₂ tBu	4-Ph-苯基
505	1	CONHMe	3-Ph-苯基	1126	1	CONHMe	4-Ph-苯基
506	2	CONHMe	3-Ph-苯基	1127	2	CONHMe	4-Ph-苯基
507	3	CONHMe	3-Ph-苯基	1128	3	CONHMe	4-Ph-苯基
508	1	SO ₂ Me	3-Ph-苯基	1129	1	SO ₂ Me	4-Ph-苯基
509	2	SO ₂ Me	3-Ph-苯基	1130	2	SO ₂ Me	4-Ph-苯基
510	3	SO ₂ Me	3-Ph-苯基	1131	3	SO ₂ Me	4-Ph-苯基
511	1	SO ₂ NH ₂	3-Ph-苯基	1132	1	SO ₂ NH ₂	4-Ph-苯基
512	2	SO ₂ NH ₂	3-Ph-苯基	1133	2	SO ₂ NH ₂	4-Ph-苯基
513	3	SO ₂ NH ₂	3-Ph-苯基	1134	3	SO ₂ NH ₂	4-Ph-苯基
514	1	H	2-吗啉代-苯基	1135	1	H	3-吗啉代-苯基
515	2	H	2-吗啉代-苯基	1136	2	H	3-吗啉代-苯基
516	3	H	2-吗啉代-苯基	1137	3	H	3-吗啉代-苯基
517	1	Me	2-吗啉代-苯基	1138	1	Me	3-吗啉代-苯基
518	2	Me	2-吗啉代-苯基	1139	2	Me	3-吗啉代-苯基
519	3	Me	2-吗啉代-苯基	1140	3	Me	3-吗啉代-苯基
520	1	CH ₂ Ph	2-吗啉代-苯基	1141	1	CH ₂ Ph	3-吗啉代-苯基
521	2	CH ₂ Ph	2-吗啉代-苯基	1142	2	CH ₂ Ph	3-吗啉代-苯基
522	3	CH ₂ Ph	2-吗啉代-苯基	1143	3	CH ₂ Ph	3-吗啉代-苯基
523	1	COMe	2-吗啉代-苯基	1144	1	COMe	3-吗啉代-苯基
524	2	COMe	2-吗啉代-苯基	1145	2	COMe	3-吗啉代-苯基
525	3	COMe	2-吗啉代-苯基	1146	3	COMe	3-吗啉代-苯基

[0463]

526	1	CO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1147	1	CO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
527	2	CO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1148	2	CO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
528	3	CO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1149	3	CO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
529	1	CO ₂ tBu	2-吗啉代-苯基	1150	1	CO ₂ tBu	3-吗啉代-苯基
530	2	CO ₂ tBu	2-吗啉代-苯基	1151	2	CO ₂ tBu	3-吗啉代-苯基
531	3	CO ₂ tBu	2-吗啉代-苯基	1152	3	CO ₂ tBu	3-吗啉代-苯基
532	1	CONHMe	2-吗啉代-苯基	1153	1	CONHMe	3-吗啉代-苯基
533	2	CONHMe	2-吗啉代-苯基	1154	2	CONHMe	3-吗啉代-苯基
534	3	CONHMe	2-吗啉代-苯基	1155	3	CONHMe	3-吗啉代-苯基
535	1	SO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1156	1	SO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
536	2	SO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1157	2	SO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
537	3	SO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1158	3	SO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
538	1	SO ₂ NH ₂	2-吗啉代-苯基	1159	1	SO ₂ NH ₂	3-吗啉代-苯基
539	2	SO ₂ NH ₂	2-吗啉代-苯基	1160	2	SO ₂ NH ₂	3-吗啉代-苯基
540	3	SO ₂ NH ₂	2-吗啉代-苯基	1161	3	SO ₂ NH ₂	3-吗啉代-苯基
541	1	H	4-吗啉代-苯基	1162	1	H	2-吡嗪基
542	2	H	4-吗啉代-苯基	1163	2	H	2-吡嗪基
543	3	H	4-吗啉代-苯基	1164	3	H	2-吡嗪基
544	1	Me	4-吗啉代-苯基	1165	1	Me	2-吡嗪基
545	2	Me	4-吗啉代-苯基	1166	2	Me	2-吡嗪基
546	3	Me	4-吗啉代-苯基	1167	3	Me	2-吡嗪基
547	1	CH ₂ Ph	4-吗啉代-苯基	1168	1	CH ₂ Ph	2-吡嗪基
548	2	CH ₂ Ph	4-吗啉代-苯基	1169	2	CH ₂ Ph	2-吡嗪基
549	3	CH ₂ Ph	4-吗啉代-苯基	1170	3	CH ₂ Ph	2-吡嗪基
550	1	COMe	4-吗啉代-苯基	1171	1	COMe	2-吡嗪基
551	2	COMe	4-吗啉代-苯基	1172	2	COMe	2-吡嗪基
552	3	COMe	4-吗啉代-苯基	1173	3	COMe	2-吡嗪基
553	1	CO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1174	1	CO ₂ Me	2-吡嗪基
554	2	CO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1175	2	CO ₂ Me	2-吡嗪基
555	3	CO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1176	3	CO ₂ Me	2-吡嗪基
556	1	CO ₂ tBu	4-吗啉代-苯基	1177	1	CO ₂ tBu	2-吡嗪基
557	2	CO ₂ tBu	4-吗啉代-苯基	1178	2	CO ₂ tBu	2-吡嗪基
558	3	CO ₂ tBu	4-吗啉代-苯基	1179	3	CO ₂ tBu	2-吡嗪基
559	1	CONHMe	4-吗啉代-苯基	1180	1	CONHMe	2-吡嗪基
560	2	CONHMe	4-吗啉代-苯基	1181	2	CONHMe	2-吡嗪基
561	3	CONHMe	4-吗啉代-苯基	1182	3	CONHMe	2-吡嗪基
562	1	SO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1183	1	SO ₂ Me	2-吡嗪基

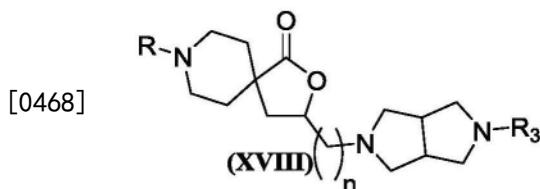
[0464]

563	2	SO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1184	2	SO ₂ Me	2-吡嗪基
564	3	SO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1185	3	SO ₂ Me	2-吡嗪基
565	1	SO ₂ NH ₂	4-吗啉代-苯基	1186	1	SO ₂ NH ₂	2-吡嗪基
566	2	SO ₂ NH ₂	4-吗啉代-苯基	1187	2	SO ₂ NH ₂	2-吡嗪基
567	3	SO ₂ NH ₂	4-吗啉代-苯基	1188	3	SO ₂ NH ₂	2-吡嗪基
568	1	H	2-嘧啶基	1189	1	H	5-吲哚基
569	2	H	2-嘧啶基	1190	2	H	5-吲哚基
570	3	H	2-嘧啶基	1191	3	H	5-吲哚基
571	1	Me	2-嘧啶基	1192	1	Me	5-吲哚基
572	2	Me	2-嘧啶基	1193	2	Me	5-吲哚基
573	3	Me	2-嘧啶基	1194	3	Me	5-吲哚基
574	1	CH ₂ Ph	2-嘧啶基	1195	1	CH ₂ Ph	5-吲哚基
575	2	CH ₂ Ph	2-嘧啶基	1196	2	CH ₂ Ph	5-吲哚基
576	3	CH ₂ Ph	2-嘧啶基	1197	3	CH ₂ Ph	5-吲哚基
577	1	COMe	2-嘧啶基	1198	1	COMe	5-吲哚基
578	2	COMe	2-嘧啶基	1199	2	COMe	5-吲哚基
579	3	COMe	2-嘧啶基	1200	3	COMe	5-吲哚基
580	1	CO ₂ Me	2-嘧啶基	1201	1	CO ₂ Me	5-吲哚基
581	2	CO ₂ Me	2-嘧啶基	1202	2	CO ₂ Me	5-吲哚基
582	3	CO ₂ Me	2-嘧啶基	1203	3	CO ₂ Me	5-吲哚基
583	1	CO ₂ tBu	2-嘧啶基	1204	1	CO ₂ tBu	5-吲哚基
584	2	CO ₂ tBu	2-嘧啶基	1205	2	CO ₂ tBu	5-吲哚基
585	3	CO ₂ tBu	2-嘧啶基	1206	3	CO ₂ tBu	5-吲哚基
586	1	CONHMe	2-嘧啶基	1207	1	CONHMe	5-吲哚基
587	2	CONHMe	2-嘧啶基	1208	2	CONHMe	5-吲哚基
588	3	CONHMe	2-嘧啶基	1209	3	CONHMe	5-吲哚基
589	1	SO ₂ Me	2-嘧啶基	1210	1	SO ₂ Me	5-吲哚基
590	2	SO ₂ Me	2-嘧啶基	1211	2	SO ₂ Me	5-吲哚基
591	3	SO ₂ Me	2-嘧啶基	1212	3	SO ₂ Me	5-吲哚基
592	1	SO ₂ NH ₂	2-嘧啶基	1213	1	SO ₂ NH ₂	5-吲哚基
593	2	SO ₂ NH ₂	2-嘧啶基	1214	2	SO ₂ NH ₂	5-吲哚基
594	3	SO ₂ NH ₂	2-嘧啶基	1215	3	SO ₂ NH ₂	5-吲哚基
595	1	H	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1216	1	H	1H-苯并[d]咪唑-4-基
596	2	H	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1217	2	H	1H-苯并[d]咪唑-4-基
597	3	H	2-甲基-1H-苯	1218	3	H	1H-苯并[d]咪唑

			并[d]咪唑-4-基				-4-基	
[0465]	598	1	Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1219	1	Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	599	2	Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1220	2	Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	600	3	Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1221	3	Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	601	1	CH ₂ Ph	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1222	1	CH ₂ Ph	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	602	2	CH ₂ Ph	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1223	2	CH ₂ Ph	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	603	3	CH ₂ Ph	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1224	3	CH ₂ Ph	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	604	1	COMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1225	1	COMe	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	605	2	COMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1226	2	COMe	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	606	3	COMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1227	3	COMe	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	607	1	CO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1228	1	CO ₂ Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	608	2	CO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1229	2	CO ₂ Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	609	3	CO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1230	3	CO ₂ Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	610	1	CO ₂ tBu	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1231	1	CO ₂ tBu	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	611	2	CO ₂ tBu	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1232	2	CO ₂ tBu	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	612	3	CO ₂ tBu	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1233	3	CO ₂ tBu	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	613	1	CONHMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1234	1	CONHMe	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	614	2	CONHMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1235	2	CONHMe	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	615	3	CONHMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1236	3	CONHMe	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基

[0466]	616	1	SO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1237	1	SO ₂ Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	617	2	SO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1238	2	SO ₂ Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	618	3	SO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1239	3	SO ₂ Me	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	619	1	SO ₂ NH ₂	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1240	1	SO ₂ NH ₂	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	620	2	SO ₂ NH ₂	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1241	2	SO ₂ NH ₂	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基
	621	3	SO ₂ NH ₂	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1242	3	SO ₂ NH ₂	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基

[0467] 示例性实施方案包括具有式 (XVIII) 的化合物



[0469] 或其可药用盐形式,如在下文表2中所定义。

[0470] 表2

条目	n	R	R ³	条目	n	R	R ³
1	1	H	苯基	622	1	H	4-OH-苯基
2	2	H	苯基	623	2	H	4-OH-苯基
3	3	H	苯基	624	3	H	4-OH-苯基
4	1	Me	苯基	625	1	Me	4-OH-苯基
5	2	Me	苯基	626	2	Me	4-OH-苯基
6	3	Me	苯基	627	3	Me	4-OH-苯基
7	1	CH ₂ Ph	苯基	628	1	CH ₂ Ph	4-OH-苯基
8	2	CH ₂ Ph	苯基	629	2	CH ₂ Ph	4-OH-苯基
9	3	CH ₂ Ph	苯基	630	3	CH ₂ Ph	4-OH-苯基
10	1	COMe	苯基	631	1	COMe	4-OH-苯基
11	2	COMe	苯基	632	2	COMe	4-OH-苯基
12	3	COMe	苯基	633	3	COMe	4-OH-苯基
13	1	CO ₂ Me	苯基	634	1	CO ₂ Me	4-OH-苯基
14	2	CO ₂ Me	苯基	635	2	CO ₂ Me	4-OH-苯基
15	3	CO ₂ Me	苯基	636	3	CO ₂ Me	4-OH-苯基
16	1	CO ₂ tBu	苯基	637	1	CO ₂ tBu	4-OH-苯基

[0472]

17	2	CO ₂ tBu	苯基	638	2	CO ₂ tBu	4-OH-苯基
18	3	CO ₂ tBu	苯基	639	3	CO ₂ tBu	4-OH-苯基
19	1	CONHMe	苯基	640	1	CONHMe	4-OH-苯基
20	2	CONHMe	苯基	641	2	CONHMe	4-OH-苯基
21	3	CONHMe	苯基	642	3	CONHMe	4-OH-苯基
22	1	SO ₂ Me	苯基	643	1	SO ₂ Me	4-OH-苯基
23	2	SO ₂ Me	苯基	644	2	SO ₂ Me	4-OH-苯基
24	3	SO ₂ Me	苯基	645	3	SO ₂ Me	4-OH-苯基
25	1	SO ₂ NH ₂	苯基	646	1	SO ₂ NH ₂	4-OH-苯基
26	2	SO ₂ NH ₂	苯基	647	2	SO ₂ NH ₂	4-OH-苯基
27	3	SO ₂ NH ₂	苯基	648	3	SO ₂ NH ₂	4-OH-苯基
28	1	H	3-OH-苯基	649	1	H	2-OH-苯基
29	2	H	3-OH-苯基	650	2	H	2-OH-苯基
30	3	H	3-OH-苯基	651	3	H	2-OH-苯基
31	1	Me	3-OH-苯基	652	1	Me	2-OH-苯基
32	2	Me	3-OH-苯基	653	2	Me	2-OH-苯基
33	3	Me	3-OH-苯基	654	3	Me	2-OH-苯基
34	1	CH ₂ Ph	3-OH-苯基	655	1	CH ₂ Ph	2-OH-苯基
35	2	CH ₂ Ph	3-OH-苯基	656	2	CH ₂ Ph	2-OH-苯基
36	3	CH ₂ Ph	3-OH-苯基	657	3	CH ₂ Ph	2-OH-苯基
37	1	COMe	3-OH-苯基	658	1	COMe	2-OH-苯基
38	2	COMe	3-OH-苯基	659	2	COMe	2-OH-苯基
39	3	COMe	3-OH-苯基	660	3	COMe	2-OH-苯基
40	1	CO ₂ Me	3-OH-苯基	661	1	CO ₂ Me	2-OH-苯基
41	2	CO ₂ Me	3-OH-苯基	662	2	CO ₂ Me	2-OH-苯基
42	3	CO ₂ Me	3-OH-苯基	663	3	CO ₂ Me	2-OH-苯基
43	1	CO ₂ tBu	3-OH-苯基	664	1	CO ₂ tBu	2-OH-苯基
44	2	CO ₂ tBu	3-OH-苯基	665	2	CO ₂ tBu	2-OH-苯基
45	3	CO ₂ tBu	3-OH-苯基	666	3	CO ₂ tBu	2-OH-苯基
46	1	CONHMe	3-OH-苯基	667	1	CONHMe	2-OH-苯基
47	2	CONHMe	3-OH-苯基	668	2	CONHMe	2-OH-苯基
48	3	CONHMe	3-OH-苯基	669	3	CONHMe	2-OH-苯基
49	1	SO ₂ Me	3-OH-苯基	670	1	SO ₂ Me	2-OH-苯基
50	2	SO ₂ Me	3-OH-苯基	671	2	SO ₂ Me	2-OH-苯基
51	3	SO ₂ Me	3-OH-苯基	672	3	SO ₂ Me	2-OH-苯基
52	1	SO ₂ NH ₂	3-OH-苯基	673	1	SO ₂ NH ₂	2-OH-苯基
53	2	SO ₂ NH ₂	3-OH-苯基	674	2	SO ₂ NH ₂	2-OH-苯基

[0473]

54	3	SO ₂ NH ₂	3-OH-苯基	675	3	SO ₂ NH ₂	2-OH-苯基
55	1	H	4-NO ₂ -苯基	676	1	H	4-OMe-苯基
56	2	H	4-NO ₂ -苯基	677	2	H	4-OMe-苯基
57	3	H	4-NO ₂ -苯基	678	3	H	4-OMe-苯基
58	1	Me	4-NO ₂ -苯基	679	1	Me	4-OMe-苯基
59	2	Me	4-NO ₂ -苯基	680	2	Me	4-OMe-苯基
60	3	Me	4-NO ₂ -苯基	681	3	Me	4-OMe-苯基
61	1	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -苯基	682	1	CH ₂ Ph	4-OMe-苯基
62	2	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -苯基	683	2	CH ₂ Ph	4-OMe-苯基
63	3	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -苯基	684	3	CH ₂ Ph	4-OMe-苯基
64	1	COMe	4-NO ₂ -苯基	685	1	COMe	4-OMe-苯基
65	2	COMe	4-NO ₂ -苯基	686	2	COMe	4-OMe-苯基
66	3	COMe	4-NO ₂ -苯基	687	3	COMe	4-OMe-苯基
67	1	CO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	688	1	CO ₂ Me	4-OMe-苯基
68	2	CO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	689	2	CO ₂ Me	4-OMe-苯基
69	3	CO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	690	3	CO ₂ Me	4-OMe-苯基
70	1	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -苯基	691	1	CO ₂ tBu	4-OMe-苯基
71	2	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -苯基	692	2	CO ₂ tBu	4-OMe-苯基
72	3	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -苯基	693	3	CO ₂ tBu	4-OMe-苯基
73	1	CONHMe	4-NO ₂ -苯基	694	1	CONHMe	4-OMe-苯基
74	2	CONHMe	4-NO ₂ -苯基	695	2	CONHMe	4-OMe-苯基
75	3	CONHMe	4-NO ₂ -苯基	696	3	CONHMe	4-OMe-苯基
76	1	SO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	697	1	SO ₂ Me	4-OMe-苯基
77	2	SO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	698	2	SO ₂ Me	4-OMe-苯基
78	3	SO ₂ Me	4-NO ₂ -苯基	699	3	SO ₂ Me	4-OMe-苯基
79	1	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -苯基	700	1	SO ₂ NH ₂	4-OMe-苯基
80	2	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -苯基	701	2	SO ₂ NH ₂	4-OMe-苯基
81	3	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -苯基	702	3	SO ₂ NH ₂	4-OMe-苯基
82	1	H	3-OMe-苯基	703	1	H	2-OMe-苯基
83	2	H	3-OMe-苯基	704	2	H	2-OMe-苯基
84	3	H	3-OMe-苯基	705	3	H	2-OMe-苯基
85	1	Me	3-OMe-苯基	706	1	Me	2-OMe-苯基
86	2	Me	3-OMe-苯基	707	2	Me	2-OMe-苯基
87	3	Me	3-OMe-苯基	708	3	Me	2-OMe-苯基
88	1	CH ₂ Ph	3-OMe-苯基	709	1	CH ₂ Ph	2-OMe-苯基
89	2	CH ₂ Ph	3-OMe-苯基	710	2	CH ₂ Ph	2-OMe-苯基
90	3	CH ₂ Ph	3-OMe-苯基	711	3	CH ₂ Ph	2-OMe-苯基

[0474]

91	1	COMe	3-OMe-苯基	712	1	COMe	2-OMe-苯基
92	2	COMe	3-OMe-苯基	713	2	COMe	2-OMe-苯基
93	3	COMe	3-OMe-苯基	714	3	COMe	2-OMe-苯基
94	1	CO ₂ Me	3-OMe-苯基	715	1	CO ₂ Me	2-OMe-苯基
95	2	CO ₂ Me	3-OMe-苯基	716	2	CO ₂ Me	2-OMe-苯基
96	3	CO ₂ Me	3-OMe-苯基	717	3	CO ₂ Me	2-OMe-苯基
97	1	CO ₂ tBu	3-OMe-苯基	718	1	CO ₂ tBu	2-OMe-苯基
98	2	CO ₂ tBu	3-OMe-苯基	719	2	CO ₂ tBu	2-OMe-苯基
99	3	CO ₂ tBu	3-OMe-苯基	720	3	CO ₂ tBu	2-OMe-苯基
100	1	CONHMe	3-OMe-苯基	721	1	CONHMe	2-OMe-苯基
101	2	CONHMe	3-OMe-苯基	722	2	CONHMe	2-OMe-苯基
102	3	CONHMe	3-OMe-苯基	723	3	CONHMe	2-OMe-苯基
103	1	SO ₂ Me	3-OMe-苯基	724	1	SO ₂ Me	2-OMe-苯基
104	2	SO ₂ Me	3-OMe-苯基	725	2	SO ₂ Me	2-OMe-苯基
105	3	SO ₂ Me	3-OMe-苯基	726	3	SO ₂ Me	2-OMe-苯基
106	1	SO ₂ NH ₂	3-OMe-苯基	727	1	SO ₂ NH ₂	2-OMe-苯基
107	2	SO ₂ NH ₂	3-OMe-苯基	728	2	SO ₂ NH ₂	2-OMe-苯基
108	3	SO ₂ NH ₂	3-OMe-苯基	729	3	SO ₂ NH ₂	2-OMe-苯基
109	1	H	4-CN-苯基	730	1	H	3-CN-苯基
110	2	H	4-CN-苯基	731	2	H	3-CN-苯基
111	3	H	4-CN-苯基	732	3	H	3-CN-苯基
112	1	Me	4-CN-苯基	733	1	Me	3-CN-苯基
113	2	Me	4-CN-苯基	734	2	Me	3-CN-苯基
114	3	Me	4-CN-苯基	735	3	Me	3-CN-苯基
115	1	CH ₂ Ph	4-CN-苯基	736	1	CH ₂ Ph	3-CN-苯基
116	2	CH ₂ Ph	4-CN-苯基	737	2	CH ₂ Ph	3-CN-苯基
117	3	CH ₂ Ph	4-CN-苯基	738	3	CH ₂ Ph	3-CN-苯基
118	1	COMe	4-CN-苯基	739	1	COMe	3-CN-苯基
119	2	COMe	4-CN-苯基	740	2	COMe	3-CN-苯基
120	3	COMe	4-CN-苯基	741	3	COMe	3-CN-苯基
121	1	CO ₂ Me	4-CN-苯基	742	1	CO ₂ Me	3-CN-苯基
122	2	CO ₂ Me	4-CN-苯基	743	2	CO ₂ Me	3-CN-苯基
123	3	CO ₂ Me	4-CN-苯基	744	3	CO ₂ Me	3-CN-苯基
124	1	CO ₂ tBu	4-CN-苯基	745	1	CO ₂ tBu	3-CN-苯基
125	2	CO ₂ tBu	4-CN-苯基	746	2	CO ₂ tBu	3-CN-苯基
126	3	CO ₂ tBu	4-CN-苯基	747	3	CO ₂ tBu	3-CN-苯基
127	1	CONHMe	4-CN-苯基	748	1	CONHMe	3-CN-苯基

[0475]

128	2	CONHMe	4-CN-苯基	749	2	CONHMe	3-CN-苯基
129	3	CONHMe	4-CN-苯基	750	3	CONHMe	3-CN-苯基
130	1	SO ₂ Me	4-CN-苯基	751	1	SO ₂ Me	3-CN-苯基
131	2	SO ₂ Me	4-CN-苯基	752	2	SO ₂ Me	3-CN-苯基
132	3	SO ₂ Me	4-CN-苯基	753	3	SO ₂ Me	3-CN-苯基
133	1	SO ₂ NH ₂	4-CN-苯基	754	1	SO ₂ NH ₂	3-CN-苯基
134	2	SO ₂ NH ₂	4-CN-苯基	755	2	SO ₂ NH ₂	3-CN-苯基
135	3	SO ₂ NH ₂	4-CN-苯基	756	3	SO ₂ NH ₂	3-CN-苯基
136	1	H	2-CN-苯基	757	1	H	2-Me-苯基
137	2	H	2-CN-苯基	758	2	H	2-Me-苯基
138	3	H	2-CN-苯基	759	3	H	2-Me-苯基
139	1	Me	2-CN-苯基	760	1	Me	2-Me-苯基
140	2	Me	2-CN-苯基	761	2	Me	2-Me-苯基
141	3	Me	2-CN-苯基	762	3	Me	2-Me-苯基
142	1	CH ₂ Ph	2-CN-苯基	763	1	CH ₂ Ph	2-Me-苯基
143	2	CH ₂ Ph	2-CN-苯基	764	2	CH ₂ Ph	2-Me-苯基
144	3	CH ₂ Ph	2-CN-苯基	765	3	CH ₂ Ph	2-Me-苯基
145	1	COMe	2-CN-苯基	766	1	COMe	2-Me-苯基
146	2	COMe	2-CN-苯基	767	2	COMe	2-Me-苯基
147	3	COMe	2-CN-苯基	768	3	COMe	2-Me-苯基
148	1	CO ₂ Me	2-CN-苯基	769	1	CO ₂ Me	2-Me-苯基
149	2	CO ₂ Me	2-CN-苯基	770	2	CO ₂ Me	2-Me-苯基
150	3	CO ₂ Me	2-CN-苯基	771	3	CO ₂ Me	2-Me-苯基
151	1	CO ₂ tBu	2-CN-苯基	772	1	CO ₂ tBu	2-Me-苯基
152	2	CO ₂ tBu	2-CN-苯基	773	2	CO ₂ tBu	2-Me-苯基
153	3	CO ₂ tBu	2-CN-苯基	774	3	CO ₂ tBu	2-Me-苯基
154	1	CONHMe	2-CN-苯基	775	1	CONHMe	2-Me-苯基
155	2	CONHMe	2-CN-苯基	776	2	CONHMe	2-Me-苯基
156	3	CONHMe	2-CN-苯基	777	3	CONHMe	2-Me-苯基
157	1	SO ₂ Me	2-CN-苯基	778	1	SO ₂ Me	2-Me-苯基
158	2	SO ₂ Me	2-CN-苯基	779	2	SO ₂ Me	2-Me-苯基
159	3	SO ₂ Me	2-CN-苯基	780	3	SO ₂ Me	2-Me-苯基
160	1	SO ₂ NH ₂	2-CN-苯基	781	1	SO ₂ NH ₂	2-Me-苯基
161	2	SO ₂ NH ₂	2-CN-苯基	782	2	SO ₂ NH ₂	2-Me-苯基
162	3	SO ₂ NH ₂	2-CN-苯基	783	3	SO ₂ NH ₂	2-Me-苯基
163	1	H	3-Me-苯基	784	1	H	4-Me-苯基
164	2	H	3-Me-苯基	785	2	H	4-Me-苯基

[0476]

165	3	H	3-Me-苯基	786	3	H	4-Me-苯基
166	1	Me	3-Me-苯基	787	1	Me	4-Me-苯基
167	2	Me	3-Me-苯基	788	2	Me	4-Me-苯基
168	3	Me	3-Me-苯基	789	3	Me	4-Me-苯基
169	1	CH ₂ Ph	3-Me-苯基	790	1	CH ₂ Ph	4-Me-苯基
170	2	CH ₂ Ph	3-Me-苯基	791	2	CH ₂ Ph	4-Me-苯基
171	3	CH ₂ Ph	3-Me-苯基	792	3	CH ₂ Ph	4-Me-苯基
172	1	COMe	3-Me-苯基	793	1	COMe	4-Me-苯基
173	2	COMe	3-Me-苯基	794	2	COMe	4-Me-苯基
174	3	COMe	3-Me-苯基	795	3	COMe	4-Me-苯基
175	1	CO ₂ Me	3-Me-苯基	796	1	CO ₂ Me	4-Me-苯基
176	2	CO ₂ Me	3-Me-苯基	797	2	CO ₂ Me	4-Me-苯基
177	3	CO ₂ Me	3-Me-苯基	798	3	CO ₂ Me	4-Me-苯基
178	1	CO ₂ tBu	3-Me-苯基	799	1	CO ₂ tBu	4-Me-苯基
179	2	CO ₂ tBu	3-Me-苯基	800	2	CO ₂ tBu	4-Me-苯基
180	3	CO ₂ tBu	3-Me-苯基	801	3	CO ₂ tBu	4-Me-苯基
181	1	CONHMe	3-Me-苯基	802	1	CONHMe	4-Me-苯基
182	2	CONHMe	3-Me-苯基	803	2	CONHMe	4-Me-苯基
183	3	CONHMe	3-Me-苯基	804	3	CONHMe	4-Me-苯基
184	1	SO ₂ Me	3-Me-苯基	805	1	SO ₂ Me	4-Me-苯基
185	2	SO ₂ Me	3-Me-苯基	806	2	SO ₂ Me	4-Me-苯基
186	3	SO ₂ Me	3-Me-苯基	807	3	SO ₂ Me	4-Me-苯基
187	1	SO ₂ NH ₂	3-Me-苯基	808	1	SO ₂ NH ₂	4-Me-苯基
188	2	SO ₂ NH ₂	3-Me-苯基	809	2	SO ₂ NH ₂	4-Me-苯基
189	3	SO ₂ NH ₂	3-Me-苯基	810	3	SO ₂ NH ₂	4-Me-苯基
190	1	H	2-F-苯基	811	1	H	3-F-苯基
191	2	H	2-F-苯基	812	2	H	3-F-苯基
192	3	H	2-F-苯基	813	3	H	3-F-苯基
193	1	Me	2-F-苯基	814	1	Me	3-F-苯基
194	2	Me	2-F-苯基	815	2	Me	3-F-苯基
195	3	Me	2-F-苯基	816	3	Me	3-F-苯基
196	1	CH ₂ Ph	2-F-苯基	817	1	CH ₂ Ph	3-F-苯基
197	2	CH ₂ Ph	2-F-苯基	818	2	CH ₂ Ph	3-F-苯基
198	3	CH ₂ Ph	2-F-苯基	819	3	CH ₂ Ph	3-F-苯基
199	1	COMe	2-F-苯基	820	1	COMe	3-F-苯基
200	2	COMe	2-F-苯基	821	2	COMe	3-F-苯基
201	3	COMe	2-F-苯基	822	3	COMe	3-F-苯基

[0477]

202	1	CO ₂ Me	2-F-苯基	823	1	CO ₂ Me	3-F-苯基
203	2	CO ₂ Me	2-F-苯基	824	2	CO ₂ Me	3-F-苯基
204	3	CO ₂ Me	2-F-苯基	825	3	CO ₂ Me	3-F-苯基
205	1	CO ₂ tBu	2-F-苯基	826	1	CO ₂ tBu	3-F-苯基
206	2	CO ₂ tBu	2-F-苯基	827	2	CO ₂ tBu	3-F-苯基
207	3	CO ₂ tBu	2-F-苯基	828	3	CO ₂ tBu	3-F-苯基
208	1	CONHMe	2-F-苯基	829	1	CONHMe	3-F-苯基
209	2	CONHMe	2-F-苯基	830	2	CONHMe	3-F-苯基
210	3	CONHMe	2-F-苯基	831	3	CONHMe	3-F-苯基
211	1	SO ₂ Me	2-F-苯基	832	1	SO ₂ Me	3-F-苯基
212	2	SO ₂ Me	2-F-苯基	833	2	SO ₂ Me	3-F-苯基
213	3	SO ₂ Me	2-F-苯基	834	3	SO ₂ Me	3-F-苯基
214	1	SO ₂ NH ₂	2-F-苯基	835	1	SO ₂ NH ₂	3-F-苯基
215	2	SO ₂ NH ₂	2-F-苯基	836	2	SO ₂ NH ₂	3-F-苯基
216	3	SO ₂ NH ₂	2-F-苯基	837	3	SO ₂ NH ₂	3-F-苯基
217	1	H	4-F-苯基	838	1	H	2-Cl-苯基
218	2	H	4-F-苯基	839	2	H	2-Cl-苯基
219	3	H	4-F-苯基	840	3	H	2-Cl-苯基
220	1	Me	4-F-苯基	841	1	Me	2-Cl-苯基
221	2	Me	4-F-苯基	842	2	Me	2-Cl-苯基
222	3	Me	4-F-苯基	843	3	Me	2-Cl-苯基
223	1	CH ₂ Ph	4-F-苯基	844	1	CH ₂ Ph	2-Cl-苯基
224	2	CH ₂ Ph	4-F-苯基	845	2	CH ₂ Ph	2-Cl-苯基
225	3	CH ₂ Ph	4-F-苯基	846	3	CH ₂ Ph	2-Cl-苯基
226	1	COMe	4-F-苯基	847	1	COMe	2-Cl-苯基
227	2	COMe	4-F-苯基	848	2	COMe	2-Cl-苯基
228	3	COMe	4-F-苯基	849	3	COMe	2-Cl-苯基
229	1	CO ₂ Me	4-F-苯基	850	1	CO ₂ Me	2-Cl-苯基
230	2	CO ₂ Me	4-F-苯基	851	2	CO ₂ Me	2-Cl-苯基
231	3	CO ₂ Me	4-F-苯基	852	3	CO ₂ Me	2-Cl-苯基
232	1	CO ₂ tBu	4-F-苯基	853	1	CO ₂ tBu	2-Cl-苯基
233	2	CO ₂ tBu	4-F-苯基	854	2	CO ₂ tBu	2-Cl-苯基
234	3	CO ₂ tBu	4-F-苯基	855	3	CO ₂ tBu	2-Cl-苯基
235	1	CONHMe	4-F-苯基	856	1	CONHMe	2-Cl-苯基
236	2	CONHMe	4-F-苯基	857	2	CONHMe	2-Cl-苯基
237	3	CONHMe	4-F-苯基	858	3	CONHMe	2-Cl-苯基
238	1	SO ₂ Me	4-F-苯基	859	1	SO ₂ Me	2-Cl-苯基

239	2	SO ₂ Me	4-F-苯基	860	2	SO ₂ Me	2-Cl-苯基
240	3	SO ₂ Me	4-F-苯基	861	3	SO ₂ Me	2-Cl-苯基
241	1	SO ₂ NH ₂	4-F-苯基	862	1	SO ₂ NH ₂	2-Cl-苯基
242	2	SO ₂ NH ₂	4-F-苯基	863	2	SO ₂ NH ₂	2-Cl-苯基
243	3	SO ₂ NH ₂	4-F-苯基	864	3	SO ₂ NH ₂	2-Cl-苯基
244	1	H	3-Cl-苯基	865	1	H	4-Cl-苯基
245	2	H	3-Cl-苯基	866	2	H	4-Cl-苯基
246	3	H	3-Cl-苯基	867	3	H	4-Cl-苯基
247	1	Me	3-Cl-苯基	868	1	Me	4-Cl-苯基
248	2	Me	3-Cl-苯基	869	2	Me	4-Cl-苯基
249	3	Me	3-Cl-苯基	870	3	Me	4-Cl-苯基
250	1	CH ₂ Ph	3-Cl-苯基	871	1	CH ₂ Ph	4-Cl-苯基
251	2	CH ₂ Ph	3-Cl-苯基	872	2	CH ₂ Ph	4-Cl-苯基
252	3	CH ₂ Ph	3-Cl-苯基	873	3	CH ₂ Ph	4-Cl-苯基
253	1	COMe	3-Cl-苯基	874	1	COMe	4-Cl-苯基
254	2	COMe	3-Cl-苯基	875	2	COMe	4-Cl-苯基
255	3	COMe	3-Cl-苯基	876	3	COMe	4-Cl-苯基
256	1	CO ₂ Me	3-Cl-苯基	877	1	CO ₂ Me	4-Cl-苯基
257	2	CO ₂ Me	3-Cl-苯基	878	2	CO ₂ Me	4-Cl-苯基
258	3	CO ₂ Me	3-Cl-苯基	879	3	CO ₂ Me	4-Cl-苯基
259	1	CO ₂ tBu	3-Cl-苯基	880	1	CO ₂ tBu	4-Cl-苯基
260	2	CO ₂ tBu	3-Cl-苯基	881	2	CO ₂ tBu	4-Cl-苯基
261	3	CO ₂ tBu	3-Cl-苯基	882	3	CO ₂ tBu	4-Cl-苯基
262	1	CONHMe	3-Cl-苯基	883	1	CONHMe	4-Cl-苯基
263	2	CONHMe	3-Cl-苯基	884	2	CONHMe	4-Cl-苯基
264	3	CONHMe	3-Cl-苯基	885	3	CONHMe	4-Cl-苯基
265	1	SO ₂ Me	3-Cl-苯基	886	1	SO ₂ Me	4-Cl-苯基
266	2	SO ₂ Me	3-Cl-苯基	887	2	SO ₂ Me	4-Cl-苯基
267	3	SO ₂ Me	3-Cl-苯基	888	3	SO ₂ Me	4-Cl-苯基
268	1	SO ₂ NH ₂	3-Cl-苯基	889	1	SO ₂ NH ₂	4-Cl-苯基
269	2	SO ₂ NH ₂	3-Cl-苯基	890	2	SO ₂ NH ₂	4-Cl-苯基
270	3	SO ₂ NH ₂	3-Cl-苯基	891	3	SO ₂ NH ₂	4-Cl-苯基
271	1	H	2-Br-苯基	892	1	H	3-Br-苯基
272	2	H	2-Br-苯基	893	2	H	3-Br-苯基
273	3	H	2-Br-苯基	894	3	H	3-Br-苯基
274	1	Me	2-Br-苯基	895	1	Me	3-Br-苯基
275	2	Me	2-Br-苯基	896	2	Me	3-Br-苯基

[0478]

276	3	Me	2-Br-苯基	897	3	Me	3-Br-苯基
277	1	CH ₂ Ph	2-Br-苯基	898	1	CH ₂ Ph	3-Br-苯基
278	2	CH ₂ Ph	2-Br-苯基	899	2	CH ₂ Ph	3-Br-苯基
279	3	CH ₂ Ph	2-Br-苯基	900	3	CH ₂ Ph	3-Br-苯基
280	1	COMe	2-Br-苯基	901	1	COMe	3-Br-苯基
281	2	COMe	2-Br-苯基	902	2	COMe	3-Br-苯基
282	3	COMe	2-Br-苯基	903	3	COMe	3-Br-苯基
283	1	CO ₂ Me	2-Br-苯基	904	1	CO ₂ Me	3-Br-苯基
284	2	CO ₂ Me	2-Br-苯基	905	2	CO ₂ Me	3-Br-苯基
285	3	CO ₂ Me	2-Br-苯基	906	3	CO ₂ Me	3-Br-苯基
286	1	CO ₂ tBu	2-Br-苯基	907	1	CO ₂ tBu	3-Br-苯基
287	2	CO ₂ tBu	2-Br-苯基	908	2	CO ₂ tBu	3-Br-苯基
288	3	CO ₂ tBu	2-Br-苯基	909	3	CO ₂ tBu	3-Br-苯基
289	1	CONHMe	2-Br-苯基	910	1	CONHMe	3-Br-苯基
290	2	CONHMe	2-Br-苯基	911	2	CONHMe	3-Br-苯基
291	3	CONHMe	2-Br-苯基	912	3	CONHMe	3-Br-苯基
292	1	SO ₂ Me	2-Br-苯基	913	1	SO ₂ Me	3-Br-苯基
293	2	SO ₂ Me	2-Br-苯基	914	2	SO ₂ Me	3-Br-苯基
294	3	SO ₂ Me	2-Br-苯基	915	3	SO ₂ Me	3-Br-苯基
295	1	SO ₂ NH ₂	2-Br-苯基	916	1	SO ₂ NH ₂	3-Br-苯基
296	2	SO ₂ NH ₂	2-Br-苯基	917	2	SO ₂ NH ₂	3-Br-苯基
297	3	SO ₂ NH ₂	2-Br-苯基	918	3	SO ₂ NH ₂	3-Br-苯基
298	1	H	4-Br-苯基	919	1	H	2-CF ₃ -苯基
299	2	H	4-Br-苯基	920	2	H	2-CF ₃ -苯基
300	3	H	4-Br-苯基	921	3	H	2-CF ₃ -苯基
301	1	Me	4-Br-苯基	922	1	Me	2-CF ₃ -苯基
302	2	Me	4-Br-苯基	923	2	Me	2-CF ₃ -苯基
303	3	Me	4-Br-苯基	924	3	Me	2-CF ₃ -苯基
304	1	CH ₂ Ph	4-Br-苯基	925	1	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -苯基
305	2	CH ₂ Ph	4-Br-苯基	926	2	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -苯基
306	3	CH ₂ Ph	4-Br-苯基	927	3	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -苯基
307	1	COMe	4-Br-苯基	928	1	COMe	2-CF ₃ -苯基
308	2	COMe	4-Br-苯基	929	2	COMe	2-CF ₃ -苯基
309	3	COMe	4-Br-苯基	930	3	COMe	2-CF ₃ -苯基
310	1	CO ₂ Me	4-Br-苯基	931	1	CO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
311	2	CO ₂ Me	4-Br-苯基	932	2	CO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基
312	3	CO ₂ Me	4-Br-苯基	933	3	CO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基

[0479]

313	1	CO ₂ tBu	4-Br-苯基	934	1	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -苯基	
314	2	CO ₂ tBu	4-Br-苯基	935	2	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -苯基	
315	3	CO ₂ tBu	4-Br-苯基	936	3	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -苯基	
316	1	CONHMe	4-Br-苯基	937	1	CONHMe	2-CF ₃ -苯基	
317	2	CONHMe	4-Br-苯基	938	2	CONHMe	2-CF ₃ -苯基	
318	3	CONHMe	4-Br-苯基	939	3	CONHMe	2-CF ₃ -苯基	
319	1	SO ₂ Me	4-Br-苯基	940	1	SO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基	
320	2	SO ₂ Me	4-Br-苯基	941	2	SO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基	
321	3	SO ₂ Me	4-Br-苯基	942	3	SO ₂ Me	2-CF ₃ -苯基	
322	1	SO ₂ NH ₂	4-Br-苯基	943	1	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -苯基	
323	2	SO ₂ NH ₂	4-Br-苯基	944	2	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -苯基	
324	3	SO ₂ NH ₂	4-Br-苯基	945	3	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -苯基	
325	1	H	3-CF ₃ -苯基	946	1	H	4-CF ₃ -苯基	
326	2	H	3-CF ₃ -苯基	947	2	H	4-CF ₃ -苯基	
327	3	H	3-CF ₃ -苯基	948	3	H	4-CF ₃ -苯基	
328	1	Me	3-CF ₃ -苯基	949	1	Me	4-CF ₃ -苯基	
329	2	Me	3-CF ₃ -苯基	950	2	Me	4-CF ₃ -苯基	
330	3	Me	3-CF ₃ -苯基	951	3	Me	4-CF ₃ -苯基	
[0480]	331	1	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -苯基	952	1	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -苯基
	332	2	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -苯基	953	2	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -苯基
	333	3	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -苯基	954	3	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -苯基
	334	1	COMe	3-CF ₃ -苯基	955	1	COMe	4-CF ₃ -苯基
	335	2	COMe	3-CF ₃ -苯基	956	2	COMe	4-CF ₃ -苯基
	336	3	COMe	3-CF ₃ -苯基	957	3	COMe	4-CF ₃ -苯基
	337	1	CO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	958	1	CO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	338	2	CO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	959	2	CO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	339	3	CO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	960	3	CO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	340	1	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -苯基	961	1	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -苯基
	341	2	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -苯基	962	2	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -苯基
	342	3	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -苯基	963	3	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -苯基
	343	1	CONHMe	3-CF ₃ -苯基	964	1	CONHMe	4-CF ₃ -苯基
	344	2	CONHMe	3-CF ₃ -苯基	965	2	CONHMe	4-CF ₃ -苯基
	345	3	CONHMe	3-CF ₃ -苯基	966	3	CONHMe	4-CF ₃ -苯基
	346	1	SO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	967	1	SO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	347	2	SO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	968	2	SO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	348	3	SO ₂ Me	3-CF ₃ -苯基	969	3	SO ₂ Me	4-CF ₃ -苯基
	349	1	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -苯基	970	1	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -苯基

350	2	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -苯基	971	2	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -苯基	
351	3	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -苯基	972	3	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -苯基	
352	1	H	2-iPr-苯基	973	1	H	3-iPr-苯基	
353	2	H	2-iPr-苯基	974	2	H	3-iPr-苯基	
354	3	H	2-iPr-苯基	975	3	H	3-iPr-苯基	
355	1	Me	2-iPr-苯基	976	1	Me	3-iPr-苯基	
356	2	Me	2-iPr-苯基	977	2	Me	3-iPr-苯基	
357	3	Me	2-iPr-苯基	978	3	Me	3-iPr-苯基	
358	1	CH ₂ Ph	2-iPr-苯基	979	1	CH ₂ Ph	3-iPr-苯基	
359	2	CH ₂ Ph	2-iPr-苯基	980	2	CH ₂ Ph	3-iPr-苯基	
360	3	CH ₂ Ph	2-iPr-苯基	981	3	CH ₂ Ph	3-iPr-苯基	
361	1	COMe	2-iPr-苯基	982	1	COMe	3-iPr-苯基	
362	2	COMe	2-iPr-苯基	983	2	COMe	3-iPr-苯基	
363	3	COMe	2-iPr-苯基	984	3	COMe	3-iPr-苯基	
364	1	CO ₂ Me	2-iPr-苯基	985	1	CO ₂ Me	3-iPr-苯基	
365	2	CO ₂ Me	2-iPr-苯基	986	2	CO ₂ Me	3-iPr-苯基	
366	3	CO ₂ Me	2-iPr-苯基	987	3	CO ₂ Me	3-iPr-苯基	
367	1	CO ₂ tBu	2-iPr-苯基	988	1	CO ₂ tBu	3-iPr-苯基	
[0481]	368	2	CO ₂ tBu	2-iPr-苯基	989	2	CO ₂ tBu	3-iPr-苯基
	369	3	CO ₂ tBu	2-iPr-苯基	990	3	CO ₂ tBu	3-iPr-苯基
	370	1	CONHMe	2-iPr-苯基	991	1	CONHMe	3-iPr-苯基
	371	2	CONHMe	2-iPr-苯基	992	2	CONHMe	3-iPr-苯基
	372	3	CONHMe	2-iPr-苯基	993	3	CONHMe	3-iPr-苯基
	373	1	SO ₂ Me	2-iPr-苯基	994	1	SO ₂ Me	3-iPr-苯基
	374	2	SO ₂ Me	2-iPr-苯基	995	2	SO ₂ Me	3-iPr-苯基
	375	3	SO ₂ Me	2-iPr-苯基	996	3	SO ₂ Me	3-iPr-苯基
	376	1	SO ₂ NH ₂	2-iPr-苯基	997	1	SO ₂ NH ₂	3-iPr-苯基
	377	2	SO ₂ NH ₂	2-iPr-苯基	998	2	SO ₂ NH ₂	3-iPr-苯基
	378	3	SO ₂ NH ₂	2-iPr-苯基	999	3	SO ₂ NH ₂	3-iPr-苯基
	379	1	H	4-iPr-苯基	1000	1	H	4-NH ₂ -苯基
	380	2	H	4-iPr-苯基	1001	2	H	4-NH ₂ -苯基
	381	3	H	4-iPr-苯基	1002	3	H	4-NH ₂ -苯基
	382	1	Me	4-iPr-苯基	1003	1	Me	4-NH ₂ -苯基
	383	2	Me	4-iPr-苯基	1004	2	Me	4-NH ₂ -苯基
	384	3	Me	4-iPr-苯基	1005	3	Me	4-NH ₂ -苯基
	385	1	CH ₂ Ph	4-iPr-苯基	1006	1	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -苯基
	386	2	CH ₂ Ph	4-iPr-苯基	1007	2	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -苯基

387	3	CH ₂ Ph	4-iPr-苯基	1008	3	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -苯基	
388	1	COMe	4-iPr-苯基	1009	1	COMe	4-NH ₂ -苯基	
389	2	COMe	4-iPr-苯基	1010	2	COMe	4-NH ₂ -苯基	
390	3	COMe	4-iPr-苯基	1011	3	COMe	4-NH ₂ -苯基	
391	1	CO ₂ Me	4-iPr-苯基	1012	1	CO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基	
392	2	CO ₂ Me	4-iPr-苯基	1013	2	CO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基	
393	3	CO ₂ Me	4-iPr-苯基	1014	3	CO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基	
394	1	CO ₂ tBu	4-iPr-苯基	1015	1	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -苯基	
395	2	CO ₂ tBu	4-iPr-苯基	1016	2	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -苯基	
396	3	CO ₂ tBu	4-iPr-苯基	1017	3	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -苯基	
397	1	CONHMe	4-iPr-苯基	1018	1	CONHMe	4-NH ₂ -苯基	
398	2	CONHMe	4-iPr-苯基	1019	2	CONHMe	4-NH ₂ -苯基	
399	3	CONHMe	4-iPr-苯基	1020	3	CONHMe	4-NH ₂ -苯基	
400	1	SO ₂ Me	4-iPr-苯基	1021	1	SO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基	
401	2	SO ₂ Me	4-iPr-苯基	1022	2	SO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基	
402	3	SO ₂ Me	4-iPr-苯基	1023	3	SO ₂ Me	4-NH ₂ -苯基	
403	1	SO ₂ NH ₂	4-iPr-苯基	1024	1	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -苯基	
404	2	SO ₂ NH ₂	4-iPr-苯基	1025	2	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -苯基	
405	3	SO ₂ NH ₂	4-iPr-苯基	1026	3	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -苯基	
[0482]	406	1	H	3-NH ₂ -苯基	1027	1	H	2-NH ₂ -苯基
	407	2	H	3-NH ₂ -苯基	1028	2	H	2-NH ₂ -苯基
	408	3	H	3-NH ₂ -苯基	1029	3	H	2-NH ₂ -苯基
	409	1	Me	3-NH ₂ -苯基	1030	1	Me	2-NH ₂ -苯基
	410	2	Me	3-NH ₂ -苯基	1031	2	Me	2-NH ₂ -苯基
	411	3	Me	3-NH ₂ -苯基	1032	3	Me	2-NH ₂ -苯基
	412	1	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -苯基	1033	1	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -苯基
	413	2	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -苯基	1034	2	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -苯基
	414	3	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -苯基	1035	3	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -苯基
	415	1	COMe	3-NH ₂ -苯基	1036	1	COMe	2-NH ₂ -苯基
	416	2	COMe	3-NH ₂ -苯基	1037	2	COMe	2-NH ₂ -苯基
	417	3	COMe	3-NH ₂ -苯基	1038	3	COMe	2-NH ₂ -苯基
	418	1	CO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1039	1	CO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基
	419	2	CO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1040	2	CO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基
	420	3	CO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1041	3	CO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基
	421	1	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -苯基	1042	1	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -苯基
	422	2	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -苯基	1043	2	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -苯基
	423	3	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -苯基	1044	3	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -苯基

424	1	CONHMe	3-NH ₂ -苯基	1045	1	CONHMe	2-NH ₂ -苯基	
425	2	CONHMe	3-NH ₂ -苯基	1046	2	CONHMe	2-NH ₂ -苯基	
426	3	CONHMe	3-NH ₂ -苯基	1047	3	CONHMe	2-NH ₂ -苯基	
427	1	SO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1048	1	SO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
428	2	SO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1049	2	SO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
429	3	SO ₂ Me	3-NH ₂ -苯基	1050	3	SO ₂ Me	2-NH ₂ -苯基	
430	1	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -苯基	1051	1	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -苯基	
431	2	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -苯基	1052	2	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -苯基	
432	3	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -苯基	1053	3	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -苯基	
433	1	H	2,4-二-Me-苯基	1054	1	H	2,6-二-Me-苯基	
434	2	H	2,4-二-Me-苯基	1055	2	H	2,6-二-Me-苯基	
435	3	H	2,4-二-Me-苯基	1056	3	H	2,6-二-Me-苯基	
436	1	Me	2,4-二-Me-苯基	1057	1	Me	2,6-二-Me-苯基	
437	2	Me	2,4-二-Me-苯基	1058	2	Me	2,6-二-Me-苯基	
438	3	Me	2,4-二-Me-苯基	1059	3	Me	2,6-二-Me-苯基	
439	1	CH ₂ Ph	2,4-二-Me-苯基	1060	1	CH ₂ Ph	2,6-二-Me-苯基	
440	2	CH ₂ Ph	2,4-二-Me-苯基	1061	2	CH ₂ Ph	2,6-二-Me-苯基	
441	3	CH ₂ Ph	2,4-二-Me-苯基	1062	3	CH ₂ Ph	2,6-二-Me-苯基	
[0483]	442	1	COMe	2,4-二-Me-苯基	1063	1	COMe	2,6-二-Me-苯基
	443	2	COMe	2,4-二-Me-苯基	1064	2	COMe	2,6-二-Me-苯基
	444	3	COMe	2,4-二-Me-苯基	1065	3	COMe	2,6-二-Me-苯基
	445	1	CO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1066	1	CO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	446	2	CO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1067	2	CO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	447	3	CO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1068	3	CO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	448	1	CO ₂ tBu	2,4-二-Me-苯基	1069	1	CO ₂ tBu	2,6-二-Me-苯基
	449	2	CO ₂ tBu	2,4-二-Me-苯基	1070	2	CO ₂ tBu	2,6-二-Me-苯基
	450	3	CO ₂ tBu	2,4-二-Me-苯基	1071	3	CO ₂ tBu	2,6-二-Me-苯基
	451	1	CONHMe	2,4-二-Me-苯基	1072	1	CONHMe	2,6-二-Me-苯基
	452	2	CONHMe	2,4-二-Me-苯基	1073	2	CONHMe	2,6-二-Me-苯基
	453	3	CONHMe	2,4-二-Me-苯基	1074	3	CONHMe	2,6-二-Me-苯基
	454	1	SO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1075	1	SO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	455	2	SO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1076	2	SO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	456	3	SO ₂ Me	2,4-二-Me-苯基	1077	3	SO ₂ Me	2,6-二-Me-苯基
	457	1	SO ₂ NH ₂	2,4-二-Me-苯基	1078	1	SO ₂ NH ₂	2,6-二-Me-苯基
	458	2	SO ₂ NH ₂	2,4-二-Me-苯基	1079	2	SO ₂ NH ₂	2,6-二-Me-苯基
	459	3	SO ₂ NH ₂	2,4-二-Me-苯基	1080	3	SO ₂ NH ₂	2,6-二-Me-苯基
	460	1	H	2,6-二-iPr-苯基	1081	1	H	2-Ph-苯基

461	2	H	2,6-二-iPr-苯基	1082	2	H	2-Ph-苯基
462	3	H	2,6-二-iPr-苯基	1083	3	H	2-Ph-苯基
463	1	Me	2,6-二-iPr-苯基	1084	1	Me	2-Ph-苯基
464	2	Me	2,6-二-iPr-苯基	1085	2	Me	2-Ph-苯基
465	3	Me	2,6-二-iPr-苯基	1086	3	Me	2-Ph-苯基
466	1	CH ₂ Ph	2,6-二-iPr-苯基	1087	1	CH ₂ Ph	2-Ph-苯基
467	2	CH ₂ Ph	2,6-二-iPr-苯基	1088	2	CH ₂ Ph	2-Ph-苯基
468	3	CH ₂ Ph	2,6-二-iPr-苯基	1089	3	CH ₂ Ph	2-Ph-苯基
469	1	COMe	2,6-二-iPr-苯基	1090	1	COMe	2-Ph-苯基
470	2	COMe	2,6-二-iPr-苯基	1091	2	COMe	2-Ph-苯基
471	3	COMe	2,6-二-iPr-苯基	1092	3	COMe	2-Ph-苯基
472	1	CO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1093	1	CO ₂ Me	2-Ph-苯基
473	2	CO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1094	2	CO ₂ Me	2-Ph-苯基
474	3	CO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1095	3	CO ₂ Me	2-Ph-苯基
475	1	CO ₂ tBu	2,6-二-iPr-苯基	1096	1	CO ₂ tBu	2-Ph-苯基
476	2	CO ₂ tBu	2,6-二-iPr-苯基	1097	2	CO ₂ tBu	2-Ph-苯基
477	3	CO ₂ tBu	2,6-二-iPr-苯基	1098	3	CO ₂ tBu	2-Ph-苯基
478	1	CONHMe	2,6-二-iPr-苯基	1099	1	CONHMe	2-Ph-苯基
479	2	CONHMe	2,6-二-iPr-苯基	1100	2	CONHMe	2-Ph-苯基
480	3	CONHMe	2,6-二-iPr-苯基	1101	3	CONHMe	2-Ph-苯基
481	1	SO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1102	1	SO ₂ Me	2-Ph-苯基
482	2	SO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1103	2	SO ₂ Me	2-Ph-苯基
483	3	SO ₂ Me	2,6-二-iPr-苯基	1104	3	SO ₂ Me	2-Ph-苯基
484	1	SO ₂ NH ₂	2,6-二-iPr-苯基	1105	1	SO ₂ NH ₂	2-Ph-苯基
485	2	SO ₂ NH ₂	2,6-二-iPr-苯基	1106	2	SO ₂ NH ₂	2-Ph-苯基
486	3	SO ₂ NH ₂	2,6-二-iPr-苯基	1107	3	SO ₂ NH ₂	2-Ph-苯基
487	1	H	3-Ph-苯基	1108	1	H	4-Ph-苯基
488	2	H	3-Ph-苯基	1109	2	H	4-Ph-苯基
489	3	H	3-Ph-苯基	1110	3	H	4-Ph-苯基
490	1	Me	3-Ph-苯基	1111	1	Me	4-Ph-苯基
491	2	Me	3-Ph-苯基	1112	2	Me	4-Ph-苯基
492	3	Me	3-Ph-苯基	1113	3	Me	4-Ph-苯基
493	1	CH ₂ Ph	3-Ph-苯基	1114	1	CH ₂ Ph	4-Ph-苯基
494	2	CH ₂ Ph	3-Ph-苯基	1115	2	CH ₂ Ph	4-Ph-苯基
495	3	CH ₂ Ph	3-Ph-苯基	1116	3	CH ₂ Ph	4-Ph-苯基
496	1	COMe	3-Ph-苯基	1117	1	COMe	4-Ph-苯基
497	2	COMe	3-Ph-苯基	1118	2	COMe	4-Ph-苯基

[0484]

[0485]

498	3	COMe	3-Ph-苯基	1119	3	COMe	4-Ph-苯基
499	1	CO ₂ Me	3-Ph-苯基	1120	1	CO ₂ Me	4-Ph-苯基
500	2	CO ₂ Me	3-Ph-苯基	1121	2	CO ₂ Me	4-Ph-苯基
501	3	CO ₂ Me	3-Ph-苯基	1122	3	CO ₂ Me	4-Ph-苯基
502	1	CO ₂ tBu	3-Ph-苯基	1123	1	CO ₂ tBu	4-Ph-苯基
503	2	CO ₂ tBu	3-Ph-苯基	1124	2	CO ₂ tBu	4-Ph-苯基
504	3	CO ₂ tBu	3-Ph-苯基	1125	3	CO ₂ tBu	4-Ph-苯基
505	1	CONHMe	3-Ph-苯基	1126	1	CONHMe	4-Ph-苯基
506	2	CONHMe	3-Ph-苯基	1127	2	CONHMe	4-Ph-苯基
507	3	CONHMe	3-Ph-苯基	1128	3	CONHMe	4-Ph-苯基
508	1	SO ₂ Me	3-Ph-苯基	1129	1	SO ₂ Me	4-Ph-苯基
509	2	SO ₂ Me	3-Ph-苯基	1130	2	SO ₂ Me	4-Ph-苯基
510	3	SO ₂ Me	3-Ph-苯基	1131	3	SO ₂ Me	4-Ph-苯基
511	1	SO ₂ NH ₂	3-Ph-苯基	1132	1	SO ₂ NH ₂	4-Ph-苯基
512	2	SO ₂ NH ₂	3-Ph-苯基	1133	2	SO ₂ NH ₂	4-Ph-苯基
513	3	SO ₂ NH ₂	3-Ph-苯基	1134	3	SO ₂ NH ₂	4-Ph-苯基
514	1	H	2-吗啉代-苯基	1135	1	H	3-吗啉代-苯基
515	2	H	2-吗啉代-苯基	1136	2	H	3-吗啉代-苯基
516	3	H	2-吗啉代-苯基	1137	3	H	3-吗啉代-苯基
517	1	Me	2-吗啉代-苯基	1138	1	Me	3-吗啉代-苯基
518	2	Me	2-吗啉代-苯基	1139	2	Me	3-吗啉代-苯基
519	3	Me	2-吗啉代-苯基	1140	3	Me	3-吗啉代-苯基
520	1	CH ₂ Ph	2-吗啉代-苯基	1141	1	CH ₂ Ph	3-吗啉代-苯基
521	2	CH ₂ Ph	2-吗啉代-苯基	1142	2	CH ₂ Ph	3-吗啉代-苯基
522	3	CH ₂ Ph	2-吗啉代-苯基	1143	3	CH ₂ Ph	3-吗啉代-苯基
523	1	COMe	2-吗啉代-苯基	1144	1	COMe	3-吗啉代-苯基
524	2	COMe	2-吗啉代-苯基	1145	2	COMe	3-吗啉代-苯基
525	3	COMe	2-吗啉代-苯基	1146	3	COMe	3-吗啉代-苯基
526	1	CO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1147	1	CO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
527	2	CO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1148	2	CO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
528	3	CO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1149	3	CO ₂ Me	3-吗啉代-苯基
529	1	CO ₂ tBu	2-吗啉代-苯基	1150	1	CO ₂ tBu	3-吗啉代-苯基
530	2	CO ₂ tBu	2-吗啉代-苯基	1151	2	CO ₂ tBu	3-吗啉代-苯基
531	3	CO ₂ tBu	2-吗啉代-苯基	1152	3	CO ₂ tBu	3-吗啉代-苯基
532	1	CONHMe	2-吗啉代-苯基	1153	1	CONHMe	3-吗啉代-苯基
533	2	CONHMe	2-吗啉代-苯基	1154	2	CONHMe	3-吗啉代-苯基
534	3	CONHMe	2-吗啉代-苯基	1155	3	CONHMe	3-吗啉代-苯基

535	1	SO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1156	1	SO ₂ Me	3-吗啉代-苯基	
536	2	SO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1157	2	SO ₂ Me	3-吗啉代-苯基	
537	3	SO ₂ Me	2-吗啉代-苯基	1158	3	SO ₂ Me	3-吗啉代-苯基	
538	1	SO ₂ NH ₂	2-吗啉代-苯基	1159	1	SO ₂ NH ₂	3-吗啉代-苯基	
539	2	SO ₂ NH ₂	2-吗啉代-苯基	1160	2	SO ₂ NH ₂	3-吗啉代-苯基	
540	3	SO ₂ NH ₂	2-吗啉代-苯基	1161	3	SO ₂ NH ₂	3-吗啉代-苯基	
541	1	H	4-吗啉代-苯基	1162	1	H	2-吡嗪基	
542	2	H	4-吗啉代-苯基	1163	2	H	2-吡嗪基	
543	3	H	4-吗啉代-苯基	1164	3	H	2-吡嗪基	
544	1	Me	4-吗啉代-苯基	1165	1	Me	2-吡嗪基	
545	2	Me	4-吗啉代-苯基	1166	2	Me	2-吡嗪基	
546	3	Me	4-吗啉代-苯基	1167	3	Me	2-吡嗪基	
547	1	CH ₂ Ph	4-吗啉代-苯基	1168	1	CH ₂ Ph	2-吡嗪基	
548	2	CH ₂ Ph	4-吗啉代-苯基	1169	2	CH ₂ Ph	2-吡嗪基	
549	3	CH ₂ Ph	4-吗啉代-苯基	1170	3	CH ₂ Ph	2-吡嗪基	
550	1	COMe	4-吗啉代-苯基	1171	1	COMe	2-吡嗪基	
551	2	COMe	4-吗啉代-苯基	1172	2	COMe	2-吡嗪基	
552	3	COMe	4-吗啉代-苯基	1173	3	COMe	2-吡嗪基	
[0486]	553	1	CO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1174	1	CO ₂ Me	2-吡嗪基
	554	2	CO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1175	2	CO ₂ Me	2-吡嗪基
	555	3	CO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1176	3	CO ₂ Me	2-吡嗪基
	556	1	CO ₂ tBu	4-吗啉代-苯基	1177	1	CO ₂ tBu	2-吡嗪基
	557	2	CO ₂ tBu	4-吗啉代-苯基	1178	2	CO ₂ tBu	2-吡嗪基
	558	3	CO ₂ tBu	4-吗啉代-苯基	1179	3	CO ₂ tBu	2-吡嗪基
	559	1	CONHMe	4-吗啉代-苯基	1180	1	CONHMe	2-吡嗪基
	560	2	CONHMe	4-吗啉代-苯基	1181	2	CONHMe	2-吡嗪基
	561	3	CONHMe	4-吗啉代-苯基	1182	3	CONHMe	2-吡嗪基
	562	1	SO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1183	1	SO ₂ Me	2-吡嗪基
	563	2	SO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1184	2	SO ₂ Me	2-吡嗪基
	564	3	SO ₂ Me	4-吗啉代-苯基	1185	3	SO ₂ Me	2-吡嗪基
	565	1	SO ₂ NH ₂	4-吗啉代-苯基	1186	1	SO ₂ NH ₂	2-吡嗪基
	566	2	SO ₂ NH ₂	4-吗啉代-苯基	1187	2	SO ₂ NH ₂	2-吡嗪基
	567	3	SO ₂ NH ₂	4-吗啉代-苯基	1188	3	SO ₂ NH ₂	2-吡嗪基
568	1	H	2-嘧啶基	1189	1	H	5-吲哚基	
569	2	H	2-嘧啶基	1190	2	H	5-吲哚基	
570	3	H	2-嘧啶基	1191	3	H	5-吲哚基	
571	1	Me	2-嘧啶基	1192	1	Me	5-吲哚基	

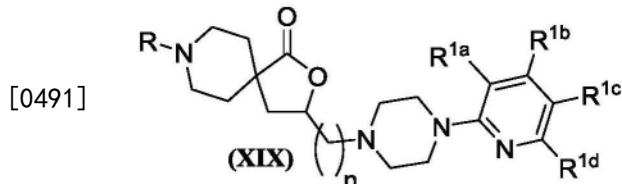
[0487]

572	2	Me	2-嘧啶基	1193	2	Me	5-吲哚基
573	3	Me	2-嘧啶基	1194	3	Me	5-吲哚基
574	1	CH ₂ Ph	2-嘧啶基	1195	1	CH ₂ Ph	5-吲哚基
575	2	CH ₂ Ph	2-嘧啶基	1196	2	CH ₂ Ph	5-吲哚基
576	3	CH ₂ Ph	2-嘧啶基	1197	3	CH ₂ Ph	5-吲哚基
577	1	COMe	2-嘧啶基	1198	1	COMe	5-吲哚基
578	2	COMe	2-嘧啶基	1199	2	COMe	5-吲哚基
579	3	COMe	2-嘧啶基	1200	3	COMe	5-吲哚基
580	1	CO ₂ Me	2-嘧啶基	1201	1	CO ₂ Me	5-吲哚基
581	2	CO ₂ Me	2-嘧啶基	1202	2	CO ₂ Me	5-吲哚基
582	3	CO ₂ Me	2-嘧啶基	1203	3	CO ₂ Me	5-吲哚基
583	1	CO ₂ tBu	2-嘧啶基	1204	1	CO ₂ tBu	5-吲哚基
584	2	CO ₂ tBu	2-嘧啶基	1205	2	CO ₂ tBu	5-吲哚基
585	3	CO ₂ tBu	2-嘧啶基	1206	3	CO ₂ tBu	5-吲哚基
586	1	CONHMe	2-嘧啶基	1207	1	CONHMe	5-吲哚基
587	2	CONHMe	2-嘧啶基	1208	2	CONHMe	5-吲哚基
588	3	CONHMe	2-嘧啶基	1209	3	CONHMe	5-吲哚基
589	1	SO ₂ Me	2-嘧啶基	1210	1	SO ₂ Me	5-吲哚基
590	2	SO ₂ Me	2-嘧啶基	1211	2	SO ₂ Me	5-吲哚基
591	3	SO ₂ Me	2-嘧啶基	1212	3	SO ₂ Me	5-吲哚基
592	1	SO ₂ NH ₂	2-嘧啶基	1213	1	SO ₂ NH ₂	5-吲哚基
593	2	SO ₂ NH ₂	2-嘧啶基	1214	2	SO ₂ NH ₂	5-吲哚基
594	3	SO ₂ NH ₂	2-嘧啶基	1215	3	SO ₂ NH ₂	5-吲哚基
595	1	H	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1216	1	H	1H-苯并[d]咪唑-4-基
596	2	H	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1217	2	H	1H-苯并[d]咪唑-4-基
597	3	H	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1218	3	H	1H-苯并[d]咪唑-4-基
598	1	Me	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1219	1	Me	1H-苯并[d]咪唑-4-基
599	2	Me	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1220	2	Me	1H-苯并[d]咪唑-4-基
600	3	Me	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1221	3	Me	1H-苯并[d]咪唑-4-基
601	1	CH ₂ Ph	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	1222	1	CH ₂ Ph	1H-苯并[d]咪唑-4-基

[0488]	602	2	CH ₂ Ph	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1223	2	CH ₂ Ph	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	603	3	CH ₂ Ph	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1224	3	CH ₂ Ph	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	604	1	COMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1225	1	COMe	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	605	2	COMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1226	2	COMe	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	606	3	COMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1227	3	COMe	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	607	1	CO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1228	1	CO ₂ Me	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	608	2	CO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1229	2	CO ₂ Me	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	609	3	CO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1230	3	CO ₂ Me	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	610	1	CO ₂ tBu	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1231	1	CO ₂ tBu	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	611	2	CO ₂ tBu	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1232	2	CO ₂ tBu	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	612	3	CO ₂ tBu	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1233	3	CO ₂ tBu	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	613	1	CONHMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1234	1	CONHMe	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	614	2	CONHMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1235	2	CONHMe	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	615	3	CONHMe	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1236	3	CONHMe	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	616	1	SO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1237	1	SO ₂ Me	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	617	2	SO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1238	2	SO ₂ Me	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	618	3	SO ₂ Me	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1239	3	SO ₂ Me	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	619	1	SO ₂ NH ₂	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1240	1	SO ₂ NH ₂	1H- 苯 并 [d] 咪唑 -4-基
	620	2	SO ₂ NH ₂	2- 甲 基 -1H- 苯	1241	2	SO ₂ NH ₂	1H- 苯 并 [d] 咪唑

			并[d]咪唑-4-基				-4-基	
[0489]	621	3	SO ₂ NH ₂	2- 甲 基 -1H- 苯 并[d]咪唑-4-基	1242	3	SO ₂ NH ₂	1H- 苯 并[d]咪唑 -4-基

[0490] 示例性实施方案包括具有式(XIX)的化合物



[0492] 或其可药用盐形式,如在下文表3中所定义。

[0493] 表3

条目	n	R	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ^{1d}
1	1	H	H	H	H	H
2	2	H	H	H	H	H
3	3	H	H	H	H	H
4	1	Me	H	H	H	H
5	2	Me	H	H	H	H
6	3	Me	H	H	H	H
7	1	CH ₂ Ph	H	H	H	H
8	2	CH ₂ Ph	H	H	H	H
9	3	CH ₂ Ph	H	H	H	H
10	1	COMe	H	H	H	H
11	2	COMe	H	H	H	H
12	3	COMe	H	H	H	H
13	1	CO ₂ Me	H	H	H	H
14	2	CO ₂ Me	H	H	H	H
15	3	CO ₂ Me	H	H	H	H
16	1	CO ₂ tBu	H	H	H	H
17	2	CO ₂ tBu	H	H	H	H
18	3	CO ₂ tBu	H	H	H	H
19	1	CONHMe	H	H	H	H
20	2	CONHMe	H	H	H	H
21	3	CONHMe	H	H	H	H
22	1	SO ₂ Me	H	H	H	H
23	2	SO ₂ Me	H	H	H	H
24	3	SO ₂ Me	H	H	H	H
25	1	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
26	2	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
27	3	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
28	1	H	H	H	OH	H

[0495]

29	2	H	H	H	OH	H
30	3	H	H	H	OH	H
31	1	Me	H	H	OH	H
32	2	Me	H	H	OH	H
33	3	Me	H	H	OH	H
34	1	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
35	2	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
36	3	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
37	1	COMe	H	H	OH	H
38	2	COMe	H	H	OH	H
39	3	COMe	H	H	OH	H
40	1	CO ₂ Me	H	H	OH	H
41	2	CO ₂ Me	H	H	OH	H
42	3	CO ₂ Me	H	H	OH	H
43	1	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
44	2	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
45	3	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
46	1	CONHMe	H	H	OH	H
47	2	CONHMe	H	H	OH	H
48	3	CONHMe	H	H	OH	H
49	1	SO ₂ Me	H	H	OH	H
50	2	SO ₂ Me	H	H	OH	H
51	3	SO ₂ Me	H	H	OH	H
52	1	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
53	2	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
54	3	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
55	1	H	H	H	OMe	H
56	2	H	H	H	OMe	H
57	3	H	H	H	OMe	H
58	1	Me	H	H	OMe	H
59	2	Me	H	H	OMe	H
60	3	Me	H	H	OMe	H
61	1	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
62	2	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
63	3	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
64	1	COMe	H	H	OMe	H
65	2	COMe	H	H	OMe	H
66	3	COMe	H	H	OMe	H
67	1	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
68	2	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
69	3	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
70	1	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H

[0496]

71	2	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
72	3	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
73	1	CONHMe	H	H	OMe	H
74	2	CONHMe	H	H	OMe	H
75	3	CONHMe	H	H	OMe	H
76	1	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
77	2	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
78	3	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
79	1	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
80	2	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
81	3	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
82	1	H	H	H	Me	H
83	2	H	H	H	Me	H
84	3	H	H	H	Me	H
85	1	Me	H	H	Me	H
86	2	Me	H	H	Me	H
87	3	Me	H	H	Me	H
88	1	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
89	2	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
90	3	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
91	1	COMe	H	H	Me	H
92	2	COMe	H	H	Me	H
93	3	COMe	H	H	Me	H
94	1	CO ₂ Me	H	H	Me	H
95	2	CO ₂ Me	H	H	Me	H
96	3	CO ₂ Me	H	H	Me	H
97	1	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
98	2	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
99	3	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
100	1	CONHMe	H	H	Me	H
101	2	CONHMe	H	H	Me	H
102	3	CONHMe	H	H	Me	H
103	1	SO ₂ Me	H	H	Me	H
104	2	SO ₂ Me	H	H	Me	H
105	3	SO ₂ Me	H	H	Me	H
106	1	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
107	2	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
108	3	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
109	1	H	H	H	CF ₃	H
110	2	H	H	H	CF ₃	H
111	3	H	H	H	CF ₃	H
112	1	Me	H	H	CF ₃	H

[0497]

113	2	Me	H	H	CF ₃	H
114	3	Me	H	H	CF ₃	H
115	1	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
116	2	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
117	3	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
118	1	COMe	H	H	CF ₃	H
119	2	COMe	H	H	CF ₃	H
120	3	COMe	H	H	CF ₃	H
121	1	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
122	2	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
123	3	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
124	1	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
125	2	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
126	3	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
127	1	CONHMe	H	H	CF ₃	H
128	2	CONHMe	H	H	CF ₃	H
129	3	CONHMe	H	H	CF ₃	H
130	1	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
131	2	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
132	3	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
133	1	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
134	2	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
135	3	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
136	1	H	H	H	F	H
137	2	H	H	H	F	H
138	3	H	H	H	F	H
139	1	Me	H	H	F	H
140	2	Me	H	H	F	H
141	3	Me	H	H	F	H
142	1	CH ₂ Ph	H	H	F	H
143	2	CH ₂ Ph	H	H	F	H
144	3	CH ₂ Ph	H	H	F	H
145	1	COMe	H	H	F	H
146	2	COMe	H	H	F	H
147	3	COMe	H	H	F	H
148	1	CO ₂ Me	H	H	F	H
149	2	CO ₂ Me	H	H	F	H
150	3	CO ₂ Me	H	H	F	H
151	1	CO ₂ tBu	H	H	F	H
152	2	CO ₂ tBu	H	H	F	H
153	3	CO ₂ tBu	H	H	F	H
154	1	CONHMe	H	H	F	H

[0498]

155	2	CONHMe	H	H	F	H
156	3	CONHMe	H	H	F	H
157	1	SO ₂ Me	H	H	F	H
158	2	SO ₂ Me	H	H	F	H
159	3	SO ₂ Me	H	H	F	H
160	1	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
161	2	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
162	3	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
163	1	H	H	H	Cl	H
164	2	H	H	H	Cl	H
165	3	H	H	H	Cl	H
166	1	Me	H	H	Cl	H
167	2	Me	H	H	Cl	H
168	3	Me	H	H	Cl	H
169	1	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
170	2	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
171	3	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
172	1	COMe	H	H	Cl	H
173	2	COMe	H	H	Cl	H
174	3	COMe	H	H	Cl	H
175	1	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
176	2	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
177	3	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
178	1	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
179	2	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
180	3	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
181	1	CONHMe	H	H	Cl	H
182	2	CONHMe	H	H	Cl	H
183	3	CONHMe	H	H	Cl	H
184	1	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
185	2	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
186	3	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
187	1	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
188	2	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
189	3	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
190	1	H	H	H	CN	H
191	2	H	H	H	CN	H
192	3	H	H	H	CN	H
193	1	Me	H	H	CN	H
194	2	Me	H	H	CN	H
195	3	Me	H	H	CN	H
196	1	CH ₂ Ph	H	H	CN	H

[0499]

197	2	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
198	3	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
199	1	COMe	H	H	CN	H
200	2	COMe	H	H	CN	H
201	3	COMe	H	H	CN	H
202	1	CO ₂ Me	H	H	CN	H
203	2	CO ₂ Me	H	H	CN	H
204	3	CO ₂ Me	H	H	CN	H
205	1	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
206	2	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
207	3	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
208	1	CONHMe	H	H	CN	H
209	2	CONHMe	H	H	CN	H
210	3	CONHMe	H	H	CN	H
211	1	SO ₂ Me	H	H	CN	H
212	2	SO ₂ Me	H	H	CN	H
213	3	SO ₂ Me	H	H	CN	H
214	1	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
215	2	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
216	3	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
217	1	H	H	OH	H	H
218	2	H	H	OH	H	H
219	3	H	H	OH	H	H
220	1	Me	H	OH	H	H
221	2	Me	H	OH	H	H
222	3	Me	H	OH	H	H
223	1	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
224	2	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
225	3	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
226	1	COMe	H	OH	H	H
227	2	COMe	H	OH	H	H
228	3	COMe	H	OH	H	H
229	1	CO ₂ Me	H	OH	H	H
230	2	CO ₂ Me	H	OH	H	H
231	3	CO ₂ Me	H	OH	H	H
232	1	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
233	2	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
234	3	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
235	1	CONHMe	H	OH	H	H
236	2	CONHMe	H	OH	H	H
237	3	CONHMe	H	OH	H	H
238	1	SO ₂ Me	H	OH	H	H

239	2	SO ₂ Me	H	OH	H	H
240	3	SO ₂ Me	H	OH	H	H
241	1	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
242	2	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
243	3	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
244	1	H	H	OMe	H	H
245	2	H	H	OMe	H	H
246	3	H	H	OMe	H	H
247	1	Me	H	OMe	H	H
248	2	Me	H	OMe	H	H
249	3	Me	H	OMe	H	H
250	1	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
251	2	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
252	3	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
253	1	COMe	H	OMe	H	H
254	2	COMe	H	OMe	H	H
255	3	COMe	H	OMe	H	H
256	1	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
257	2	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
258	3	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
259	1	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
260	2	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
261	3	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
262	1	CONHMe	H	OMe	H	H
263	2	CONHMe	H	OMe	H	H
264	3	CONHMe	H	OMe	H	H
265	1	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
266	2	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
267	3	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
268	1	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
269	2	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
270	3	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
271	1	H	H	Me	H	H
272	2	H	H	Me	H	H
273	3	H	H	Me	H	H
274	1	Me	H	Me	H	H
275	2	Me	H	Me	H	H
276	3	Me	H	Me	H	H
277	1	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
278	2	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
279	3	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
280	1	COMe	H	Me	H	H

[0500]

[0501]

281	2	COMe	H	Me	H	H
282	3	COMe	H	Me	H	H
283	1	CO ₂ Me	H	Me	H	H
284	2	CO ₂ Me	H	Me	H	H
285	3	CO ₂ Me	H	Me	H	H
286	1	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
287	2	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
288	3	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
289	1	CONHMe	H	Me	H	H
290	2	CONHMe	H	Me	H	H
291	3	CONHMe	H	Me	H	H
292	1	SO ₂ Me	H	Me	H	H
293	2	SO ₂ Me	H	Me	H	H
294	3	SO ₂ Me	H	Me	H	H
295	1	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
296	2	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
297	3	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
298	1	H	H	CF ₃	H	H
299	2	H	H	CF ₃	H	H
300	3	H	H	CF ₃	H	H
301	1	Me	H	CF ₃	H	H
302	2	Me	H	CF ₃	H	H
303	3	Me	H	CF ₃	H	H
304	1	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
305	2	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
306	3	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
307	1	COMe	H	CF ₃	H	H
308	2	COMe	H	CF ₃	H	H
309	3	COMe	H	CF ₃	H	H
310	1	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
311	2	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
312	3	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
313	1	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
314	2	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
315	3	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
316	1	CONHMe	H	CF ₃	H	H
317	2	CONHMe	H	CF ₃	H	H
318	3	CONHMe	H	CF ₃	H	H
319	1	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
320	2	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
321	3	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
322	1	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H

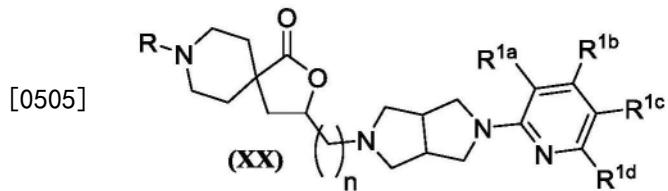
[0502]

323	2	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
324	3	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
325	1	H	H	F	H	H
326	2	H	H	F	H	H
327	3	H	H	F	H	H
328	1	Me	H	F	H	H
329	2	Me	H	F	H	H
330	3	Me	H	F	H	H
331	1	CH ₂ Ph	H	F	H	H
332	2	CH ₂ Ph	H	F	H	H
333	3	CH ₂ Ph	H	F	H	H
334	1	COMe	H	F	H	H
335	2	COMe	H	F	H	H
336	3	COMe	H	F	H	H
337	1	CO ₂ Me	H	F	H	H
338	2	CO ₂ Me	H	F	H	H
339	3	CO ₂ Me	H	F	H	H
340	1	CO ₂ tBu	H	F	H	H
341	2	CO ₂ tBu	H	F	H	H
342	3	CO ₂ tBu	H	F	H	H
343	1	CONHMe	H	F	H	H
344	2	CONHMe	H	F	H	H
345	3	CONHMe	H	F	H	H
346	1	SO ₂ Me	H	F	H	H
347	2	SO ₂ Me	H	F	H	H
348	3	SO ₂ Me	H	F	H	H
349	1	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
350	2	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
351	3	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
352	1	H	H	Cl	H	H
353	2	H	H	Cl	H	H
354	3	H	H	Cl	H	H
355	1	Me	H	Cl	H	H
356	2	Me	H	Cl	H	H
357	3	Me	H	Cl	H	H
358	1	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
359	2	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
360	3	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
361	1	COMe	H	Cl	H	H
362	2	COMe	H	Cl	H	H
363	3	COMe	H	Cl	H	H
364	1	CO ₂ Me	H	Cl	H	H

[0503]

365	2	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
366	3	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
367	1	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
368	2	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
369	3	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
370	1	CONHMe	H	Cl	H	H
371	2	CONHMe	H	Cl	H	H
372	3	CONHMe	H	Cl	H	H
373	1	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
374	2	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
375	3	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
376	1	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
377	2	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
378	3	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
379	1	H	H	CN	H	H
380	2	H	H	CN	H	H
381	3	H	H	CN	H	H
382	1	Me	H	CN	H	H
383	2	Me	H	CN	H	H
384	3	Me	H	CN	H	H
385	1	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
386	2	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
387	3	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
388	1	COMe	H	CN	H	H
389	2	COMe	H	CN	H	H
390	3	COMe	H	CN	H	H
391	1	CO ₂ Me	H	CN	H	H
392	2	CO ₂ Me	H	CN	H	H
393	3	CO ₂ Me	H	CN	H	H
394	1	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
395	2	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
396	3	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
397	1	CONHMe	H	CN	H	H
398	2	CONHMe	H	CN	H	H
399	3	CONHMe	H	CN	H	H
400	1	SO ₂ Me	H	CN	H	H
401	2	SO ₂ Me	H	CN	H	H
402	3	SO ₂ Me	H	CN	H	H
403	1	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H
404	2	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H
405	3	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H

[0504] 示例性实施方案包括具有式(XX)的化合物



[0506] 或其可药用盐形式,如在下文表4中所定义。

[0507] 表4

[0508]

Entry	n	R	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}	R^{1d}
1	1	H	H	H	H	H
2	2	H	H	H	H	H
3	3	H	H	H	H	H
4	1	Me	H	H	H	H
5	2	Me	H	H	H	H
6	3	Me	H	H	H	H
7	1	CH₂Ph	H	H	H	H
8	2	CH₂Ph	H	H	H	H
9	3	CH₂Ph	H	H	H	H
10	1	COMe	H	H	H	H
11	2	COMe	H	H	H	H
12	3	COMe	H	H	H	H
13	1	CO₂Me	H	H	H	H
14	2	CO₂Me	H	H	H	H
15	3	CO₂Me	H	H	H	H
16	1	CO₂tBu	H	H	H	H
17	2	CO₂tBu	H	H	H	H
18	3	CO₂tBu	H	H	H	H
19	1	CONHMe	H	H	H	H
20	2	CONHMe	H	H	H	H
21	3	CONHMe	H	H	H	H
22	1	SO₂Me	H	H	H	H
23	2	SO₂Me	H	H	H	H
24	3	SO₂Me	H	H	H	H
25	1	SO₂NH₂	H	H	H	H
26	2	SO₂NH₂	H	H	H	H
27	3	SO₂NH₂	H	H	H	H
28	1	H	H	H	OH	H
29	2	H	H	H	OH	H
30	3	H	H	H	OH	H
31	1	Me	H	H	OH	H
32	2	Me	H	H	OH	H
33	3	Me	H	H	OH	H

[0509]

34	1	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
35	2	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
36	3	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
37	1	COMe	H	H	OH	H
38	2	COMe	H	H	OH	H
39	3	COMe	H	H	OH	H
40	1	CO ₂ Me	H	H	OH	H
41	2	CO ₂ Me	H	H	OH	H
42	3	CO ₂ Me	H	H	OH	H
43	1	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
44	2	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
45	3	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
46	1	CONHMe	H	H	OH	H
47	2	CONHMe	H	H	OH	H
48	3	CONHMe	H	H	OH	H
49	1	SO ₂ Me	H	H	OH	H
50	2	SO ₂ Me	H	H	OH	H
51	3	SO ₂ Me	H	H	OH	H
52	1	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
53	2	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
54	3	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
55	1	H	H	H	OMe	H
56	2	H	H	H	OMe	H
57	3	H	H	H	OMe	H
58	1	Me	H	H	OMe	H
59	2	Me	H	H	OMe	H
60	3	Me	H	H	OMe	H
61	1	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
62	2	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
63	3	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
64	1	COMe	H	H	OMe	H
65	2	COMe	H	H	OMe	H
66	3	COMe	H	H	OMe	H
67	1	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
68	2	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
69	3	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
70	1	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
71	2	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
72	3	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
73	1	CONHMe	H	H	OMe	H
74	2	CONHMe	H	H	OMe	H
75	3	CONHMe	H	H	OMe	H

[0510]

76	1	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
77	2	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
78	3	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
79	1	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
80	2	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
81	3	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
82	1	H	H	H	Me	H
83	2	H	H	H	Me	H
84	3	H	H	H	Me	H
85	1	Me	H	H	Me	H
86	2	Me	H	H	Me	H
87	3	Me	H	H	Me	H
88	1	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
89	2	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
90	3	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
91	1	COMe	H	H	Me	H
92	2	COMe	H	H	Me	H
93	3	COMe	H	H	Me	H
94	1	CO ₂ Me	H	H	Me	H
95	2	CO ₂ Me	H	H	Me	H
96	3	CO ₂ Me	H	H	Me	H
97	1	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
98	2	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
99	3	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
100	1	CONHMe	H	H	Me	H
101	2	CONHMe	H	H	Me	H
102	3	CONHMe	H	H	Me	H
103	1	SO ₂ Me	H	H	Me	H
104	2	SO ₂ Me	H	H	Me	H
105	3	SO ₂ Me	H	H	Me	H
106	1	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
107	2	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
108	3	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
109	1	H	H	H	CF ₃	H
110	2	H	H	H	CF ₃	H
111	3	H	H	H	CF ₃	H
112	1	Me	H	H	CF ₃	H
113	2	Me	H	H	CF ₃	H
114	3	Me	H	H	CF ₃	H
115	1	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
116	2	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
117	3	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H

[0511]

118	1	COMe	H	H	CF ₃	H
119	2	COMe	H	H	CF ₃	H
120	3	COMe	H	H	CF ₃	H
121	1	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
122	2	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
123	3	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
124	1	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
125	2	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
126	3	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
127	1	CONHMe	H	H	CF ₃	H
128	2	CONHMe	H	H	CF ₃	H
129	3	CONHMe	H	H	CF ₃	H
130	1	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
131	2	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
132	3	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
133	1	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
134	2	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
135	3	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
136	1	H	H	H	F	H
137	2	H	H	H	F	H
138	3	H	H	H	F	H
139	1	Me	H	H	F	H
140	2	Me	H	H	F	H
141	3	Me	H	H	F	H
142	1	CH ₂ Ph	H	H	F	H
143	2	CH ₂ Ph	H	H	F	H
144	3	CH ₂ Ph	H	H	F	H
145	1	COMe	H	H	F	H
146	2	COMe	H	H	F	H
147	3	COMe	H	H	F	H
148	1	CO ₂ Me	H	H	F	H
149	2	CO ₂ Me	H	H	F	H
150	3	CO ₂ Me	H	H	F	H
151	1	CO ₂ tBu	H	H	F	H
152	2	CO ₂ tBu	H	H	F	H
153	3	CO ₂ tBu	H	H	F	H
154	1	CONHMe	H	H	F	H
155	2	CONHMe	H	H	F	H
156	3	CONHMe	H	H	F	H
157	1	SO ₂ Me	H	H	F	H
158	2	SO ₂ Me	H	H	F	H
159	3	SO ₂ Me	H	H	F	H

[0512]

160	1	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
161	2	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
162	3	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
163	1	H	H	H	Cl	H
164	2	H	H	H	Cl	H
165	3	H	H	H	Cl	H
166	1	Me	H	H	Cl	H
167	2	Me	H	H	Cl	H
168	3	Me	H	H	Cl	H
169	1	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
170	2	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
171	3	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
172	1	COMe	H	H	Cl	H
173	2	COMe	H	H	Cl	H
174	3	COMe	H	H	Cl	H
175	1	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
176	2	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
177	3	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
178	1	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
179	2	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
180	3	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
181	1	CONHMe	H	H	Cl	H
182	2	CONHMe	H	H	Cl	H
183	3	CONHMe	H	H	Cl	H
184	1	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
185	2	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
186	3	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
187	1	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
188	2	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
189	3	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
190	1	H	H	H	CN	H
191	2	H	H	H	CN	H
192	3	H	H	H	CN	H
193	1	Me	H	H	CN	H
194	2	Me	H	H	CN	H
195	3	Me	H	H	CN	H
196	1	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
197	2	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
198	3	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
199	1	COMe	H	H	CN	H
200	2	COMe	H	H	CN	H
201	3	COMe	H	H	CN	H

[0513]

202	1	CO ₂ Me	H	H	CN	H
203	2	CO ₂ Me	H	H	CN	H
204	3	CO ₂ Me	H	H	CN	H
205	1	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
206	2	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
207	3	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
208	1	CONHMe	H	H	CN	H
209	2	CONHMe	H	H	CN	H
210	3	CONHMe	H	H	CN	H
211	1	SO ₂ Me	H	H	CN	H
212	2	SO ₂ Me	H	H	CN	H
213	3	SO ₂ Me	H	H	CN	H
214	1	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
215	2	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
216	3	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
217	1	H	H	OH	H	H
218	2	H	H	OH	H	H
219	3	H	H	OH	H	H
220	1	Me	H	OH	H	H
221	2	Me	H	OH	H	H
222	3	Me	H	OH	H	H
223	1	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
224	2	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
225	3	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
226	1	COMe	H	OH	H	H
227	2	COMe	H	OH	H	H
228	3	COMe	H	OH	H	H
229	1	CO ₂ Me	H	OH	H	H
230	2	CO ₂ Me	H	OH	H	H
231	3	CO ₂ Me	H	OH	H	H
232	1	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
233	2	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
234	3	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
235	1	CONHMe	H	OH	H	H
236	2	CONHMe	H	OH	H	H
237	3	CONHMe	H	OH	H	H
238	1	SO ₂ Me	H	OH	H	H
239	2	SO ₂ Me	H	OH	H	H
240	3	SO ₂ Me	H	OH	H	H
241	1	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
242	2	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
243	3	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H

[0514]

244	1	H	H	OMe	H	H
245	2	H	H	OMe	H	H
246	3	H	H	OMe	H	H
247	1	Me	H	OMe	H	H
248	2	Me	H	OMe	H	H
249	3	Me	H	OMe	H	H
250	1	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
251	2	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
252	3	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
253	1	COMe	H	OMe	H	H
254	2	COMe	H	OMe	H	H
255	3	COMe	H	OMe	H	H
256	1	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
257	2	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
258	3	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
259	1	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
260	2	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
261	3	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
262	1	CONHMe	H	OMe	H	H
263	2	CONHMe	H	OMe	H	H
264	3	CONHMe	H	OMe	H	H
265	1	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
266	2	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
267	3	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
268	1	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
269	2	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
270	3	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
271	1	H	H	Me	H	H
272	2	H	H	Me	H	H
273	3	H	H	Me	H	H
274	1	Me	H	Me	H	H
275	2	Me	H	Me	H	H
276	3	Me	H	Me	H	H
277	1	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
278	2	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
279	3	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
280	1	COMe	H	Me	H	H
281	2	COMe	H	Me	H	H
282	3	COMe	H	Me	H	H
283	1	CO ₂ Me	H	Me	H	H
284	2	CO ₂ Me	H	Me	H	H
285	3	CO ₂ Me	H	Me	H	H

[0515]

286	1	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
287	2	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
288	3	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
289	1	CONHMe	H	Me	H	H
290	2	CONHMe	H	Me	H	H
291	3	CONHMe	H	Me	H	H
292	1	SO ₂ Me	H	Me	H	H
293	2	SO ₂ Me	H	Me	H	H
294	3	SO ₂ Me	H	Me	H	H
295	1	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
296	2	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
297	3	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
298	1	H	H	CF ₃	H	H
299	2	H	H	CF ₃	H	H
300	3	H	H	CF ₃	H	H
301	1	Me	H	CF ₃	H	H
302	2	Me	H	CF ₃	H	H
303	3	Me	H	CF ₃	H	H
304	1	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
305	2	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
306	3	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
307	1	COMe	H	CF ₃	H	H
308	2	COMe	H	CF ₃	H	H
309	3	COMe	H	CF ₃	H	H
310	1	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
311	2	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
312	3	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
313	1	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
314	2	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
315	3	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
316	1	CONHMe	H	CF ₃	H	H
317	2	CONHMe	H	CF ₃	H	H
318	3	CONHMe	H	CF ₃	H	H
319	1	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
320	2	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
321	3	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
322	1	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
323	2	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
324	3	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
325	1	H	H	F	H	H
326	2	H	H	F	H	H
327	3	H	H	F	H	H

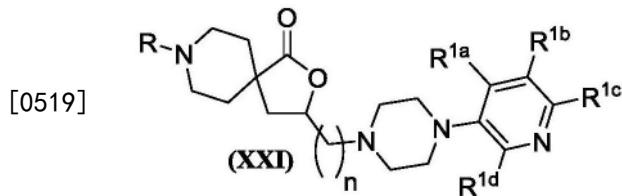
[0516]

328	1	Me	H	F	H	H
329	2	Me	H	F	H	H
330	3	Me	H	F	H	H
331	1	CH ₂ Ph	H	F	H	H
332	2	CH ₂ Ph	H	F	H	H
333	3	CH ₂ Ph	H	F	H	H
334	1	COMe	H	F	H	H
335	2	COMe	H	F	H	H
336	3	COMe	H	F	H	H
337	1	CO ₂ Me	H	F	H	H
338	2	CO ₂ Me	H	F	H	H
339	3	CO ₂ Me	H	F	H	H
340	1	CO ₂ tBu	H	F	H	H
341	2	CO ₂ tBu	H	F	H	H
342	3	CO ₂ tBu	H	F	H	H
343	1	CONHMe	H	F	H	H
344	2	CONHMe	H	F	H	H
345	3	CONHMe	H	F	H	H
346	1	SO ₂ Me	H	F	H	H
347	2	SO ₂ Me	H	F	H	H
348	3	SO ₂ Me	H	F	H	H
349	1	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
350	2	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
351	3	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
352	1	H	H	Cl	H	H
353	2	H	H	Cl	H	H
354	3	H	H	Cl	H	H
355	1	Me	H	Cl	H	H
356	2	Me	H	Cl	H	H
357	3	Me	H	Cl	H	H
358	1	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
359	2	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
360	3	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
361	1	COMe	H	Cl	H	H
362	2	COMe	H	Cl	H	H
363	3	COMe	H	Cl	H	H
364	1	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
365	2	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
366	3	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
367	1	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
368	2	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
369	3	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H

[0517]

370	1	CONHMe	H	Cl	H	H
371	2	CONHMe	H	Cl	H	H
372	3	CONHMe	H	Cl	H	H
373	1	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
374	2	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
375	3	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
376	1	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
377	2	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
378	3	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
379	1	H	H	CN	H	H
380	2	H	H	CN	H	H
381	3	H	H	CN	H	H
382	1	Me	H	CN	H	H
383	2	Me	H	CN	H	H
384	3	Me	H	CN	H	H
385	1	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
386	2	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
387	3	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
388	1	COMe	H	CN	H	H
389	2	COMe	H	CN	H	H
390	3	COMe	H	CN	H	H
391	1	CO ₂ Me	H	CN	H	H
392	2	CO ₂ Me	H	CN	H	H
393	3	CO ₂ Me	H	CN	H	H
394	1	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
395	2	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
396	3	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
397	1	CONHMe	H	CN	H	H
398	2	CONHMe	H	CN	H	H
399	3	CONHMe	H	CN	H	H
400	1	SO ₂ Me	H	CN	H	H
401	2	SO ₂ Me	H	CN	H	H
402	3	SO ₂ Me	H	CN	H	H
403	1	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H
404	2	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H
405	3	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H

[0518] 示例性实施方案包括具有式 (XXI) 的化合物



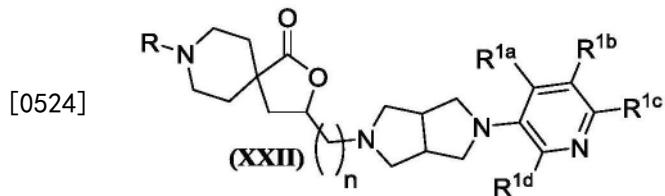
[0520] 或其可药用盐形式,如在下文表5中所定义。

[0521] 表5

[0522]

Entrv	n	R	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ^{1d}
1	1	H	H	H	H	H
2	2	H	H	H	H	H
3	3	H	H	H	H	H
4	1	Me	H	H	H	H
5	2	Me	H	H	H	H
6	3	Me	H	H	H	H
7	1	CH ₂ Ph	H	H	H	H
8	2	CH ₂ Ph	H	H	H	H
9	3	CH ₂ Ph	H	H	H	H
10	1	COMe	H	H	H	H
11	2	COMe	H	H	H	H
12	3	COMe	H	H	H	H
13	1	CO ₂ Me	H	H	H	H
14	2	CO ₂ Me	H	H	H	H
15	3	CO ₂ Me	H	H	H	H
16	1	CO ₂ tBu	H	H	H	H
17	2	CO ₂ tBu	H	H	H	H
18	3	CO ₂ tBu	H	H	H	H
19	1	CONHMe	H	H	H	H
20	2	CONHMe	H	H	H	H
21	3	CONHMe	H	H	H	H
22	1	SO ₂ Me	H	H	H	H
23	2	SO ₂ Me	H	H	H	H
24	3	SO ₂ Me	H	H	H	H
25	1	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
26	2	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
27	3	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H

[0523] 示例性实施方案包括具有式 (XXII) 的化合物



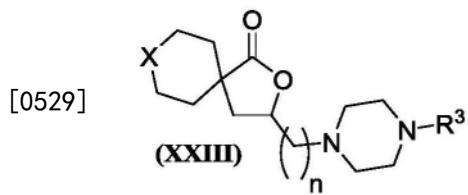
[0525] 或其可药用盐形式,如在下文表6中所定义。

[0526] 表6

[0527]

Entry	n	R	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ^{1d}
1	1	H	H	H	H	H
2	2	H	H	H	H	H
3	3	H	H	H	H	H
4	1	Me	H	H	H	H
5	2	Me	H	H	H	H
6	3	Me	H	H	H	H
7	1	CH ₂ Ph	H	H	H	H
8	2	CH ₂ Ph	H	H	H	H
9	3	CH ₂ Ph	H	H	H	H
10	1	COMe	H	H	H	H
11	2	COMe	H	H	H	H
12	3	COMe	H	H	H	H
13	1	CO ₂ Me	H	H	H	H
14	2	CO ₂ Me	H	H	H	H
15	3	CO ₂ Me	H	H	H	H
16	1	CO ₂ tBu	H	H	H	H
17	2	CO ₂ tBu	H	H	H	H
18	3	CO ₂ tBu	H	H	H	H
19	1	CONHMe	H	H	H	H
20	2	CONHMe	H	H	H	H
21	3	CONHMe	H	H	H	H
22	1	SO ₂ Me	H	H	H	H
23	2	SO ₂ Me	H	H	H	H
24	3	SO ₂ Me	H	H	H	H
25	1	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
26	2	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
27	3	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H

[0528] 示例性实施方案包括具有式(XXIII)的化合物



[0530] 或其可药用盐形式,如在下文表7中所定义。

[0531] 表7

[0532]

条目	n	X	R ³	条目	n	R	R ³
1	1	O	苯基	277	1	O	4-OH-苯基

[0533]

2	2	O	苯基	278	2	O	4-OH-苯基
3	3	O	苯基	279	3	O	4-OH-苯基
4	1	S	苯基	280	1	S	4-OH-苯基
5	2	S	苯基	281	2	S	4-OH-苯基
6	3	S	苯基	282	3	S	4-OH-苯基
7	1	SO	苯基	283	1	SO	4-OH-苯基
8	2	SO	苯基	284	2	SO	4-OH-苯基
9	3	SO	苯基	285	3	SO	4-OH-苯基
10	1	SO ₂	苯基	286	1	SO ₂	4-OH-苯基
11	2	SO ₂	苯基	287	2	SO ₂	4-OH-苯基
12	3	SO ₂	苯基	288	3	SO ₂	4-OH-苯基
13	1	O	3-OH-苯基	289	1	O	2-OH-苯基
14	2	O	3-OH-苯基	290	2	O	2-OH-苯基
15	3	O	3-OH-苯基	291	3	O	2-OH-苯基
16	1	S	3-OH-苯基	292	1	S	2-OH-苯基
17	2	S	3-OH-苯基	293	2	S	2-OH-苯基
18	3	S	3-OH-苯基	294	3	S	2-OH-苯基
19	1	SO	3-OH-苯基	295	1	SO	2-OH-苯基
20	2	SO	3-OH-苯基	296	2	SO	2-OH-苯基
21	3	SO	3-OH-苯基	297	3	SO	2-OH-苯基
22	1	SO ₂	3-OH-苯基	298	1	SO ₂	2-OH-苯基
23	2	SO ₂	3-OH-苯基	299	2	SO ₂	2-OH-苯基
24	3	SO ₂	3-OH-苯基	300	3	SO ₂	2-OH-苯基
25	1	O	4-NO ₂ -苯基	301	1	O	4-OMe-苯基
26	2	O	4-NO ₂ -苯基	302	2	O	4-OMe-苯基
27	3	O	4-NO ₂ -苯基	303	3	O	4-OMe-苯基
28	1	S	4-NO ₂ -苯基	304	1	S	4-OMe-苯基
29	2	S	4-NO ₂ -苯基	305	2	S	4-OMe-苯基
30	3	S	4-NO ₂ -苯基	306	3	S	4-OMe-苯基
31	1	SO	4-NO ₂ -苯基	307	1	SO	4-OMe-苯基
32	2	SO	4-NO ₂ -苯基	308	2	SO	4-OMe-苯基
33	3	SO	4-NO ₂ -苯基	309	3	SO	4-OMe-苯基
34	1	SO ₂	4-NO ₂ -苯基	310	1	SO ₂	4-OMe-苯基
35	2	SO ₂	4-NO ₂ -苯基	311	2	SO ₂	4-OMe-苯基
36	3	SO ₂	4-NO ₂ -苯基	312	3	SO ₂	4-OMe-苯基
37	1	O	3-OMe-苯基	313	1	O	2-OMe-苯基
38	2	O	3-OMe-苯基	314	2	O	2-OMe-苯基

39	3	O	3-OMe-苯基	315	3	O	2-OMe-苯基
40	1	S	3-OMe-苯基	316	1	S	2-OMe-苯基
41	2	S	3-OMe-苯基	317	2	S	2-OMe-苯基
42	3	S	3-OMe-苯基	318	3	S	2-OMe-苯基
43	1	SO	3-OMe-苯基	319	1	SO	2-OMe-苯基
44	2	SO	3-OMe-苯基	320	2	SO	2-OMe-苯基
45	3	SO	3-OMe-苯基	321	3	SO	2-OMe-苯基
46	1	SO ₂	3-OMe-苯基	322	1	SO ₂	2-OMe-苯基
47	2	SO ₂	3-OMe-苯基	323	2	SO ₂	2-OMe-苯基
48	3	SO ₂	3-OMe-苯基	324	3	SO ₂	2-OMe-苯基
49	1	O	4-CN-苯基	325	1	O	3-CN-苯基
50	2	O	4-CN-苯基	326	2	O	3-CN-苯基
51	3	O	4-CN-苯基	327	3	O	3-CN-苯基
52	1	S	4-CN-苯基	328	1	S	3-CN-苯基
53	2	S	4-CN-苯基	329	2	S	3-CN-苯基
54	3	S	4-CN-苯基	330	3	S	3-CN-苯基
55	1	SO	4-CN-苯基	331	1	SO	3-CN-苯基
56	2	SO	4-CN-苯基	332	2	SO	3-CN-苯基
57	3	SO	4-CN-苯基	333	3	SO	3-CN-苯基
58	1	SO ₂	4-CN-苯基	334	1	SO ₂	3-CN-苯基
59	2	SO ₂	4-CN-苯基	335	2	SO ₂	3-CN-苯基
60	3	SO ₂	4-CN-苯基	336	3	SO ₂	3-CN-苯基
61	1	O	2-CN-苯基	337	1	O	2-Me-苯基
62	2	O	2-CN-苯基	338	2	O	2-Me-苯基
63	3	O	2-CN-苯基	339	3	O	2-Me-苯基
64	1	S	2-CN-苯基	340	1	S	2-Me-苯基
65	2	S	2-CN-苯基	341	2	S	2-Me-苯基
66	3	S	2-CN-苯基	342	3	S	2-Me-苯基
67	1	SO	2-CN-苯基	343	1	SO	2-Me-苯基
68	2	SO	2-CN-苯基	344	2	SO	2-Me-苯基
69	3	SO	2-CN-苯基	345	3	SO	2-Me-苯基
70	1	SO ₂	2-CN-苯基	346	1	SO ₂	2-Me-苯基
71	2	SO ₂	2-CN-苯基	347	2	SO ₂	2-Me-苯基
72	3	SO ₂	2-CN-苯基	348	3	SO ₂	2-Me-苯基
73	1	O	3-Me-苯基	349	1	O	4-Me-苯基
74	2	O	3-Me-苯基	350	2	O	4-Me-苯基
75	3	O	3-Me-苯基	351	3	O	4-Me-苯基

[0534]

76	1	S	3-Me-苯基	352	1	S	4-Me-苯基
77	2	S	3-Me-苯基	353	2	S	4-Me-苯基
78	3	S	3-Me-苯基	354	3	S	4-Me-苯基
79	1	SO	3-Me-苯基	355	1	SO	4-Me-苯基
80	2	SO	3-Me-苯基	356	2	SO	4-Me-苯基
81	3	SO	3-Me-苯基	357	3	SO	4-Me-苯基
82	1	SO ₂	3-Me-苯基	358	1	SO ₂	4-Me-苯基
83	2	SO ₂	3-Me-苯基	359	2	SO ₂	4-Me-苯基
84	3	SO ₂	3-Me-苯基	360	3	SO ₂	4-Me-苯基
85	1	O	2-F-苯基	361	1	O	3-F-苯基
86	2	O	2-F-苯基	362	2	O	3-F-苯基
87	3	O	2-F-苯基	363	3	O	3-F-苯基
88	1	S	2-F-苯基	364	1	S	3-F-苯基
89	2	S	2-F-苯基	365	2	S	3-F-苯基
90	3	S	2-F-苯基	366	3	S	3-F-苯基
91	1	SO	2-F-苯基	367	1	SO	3-F-苯基
92	2	SO	2-F-苯基	368	2	SO	3-F-苯基
93	3	SO	2-F-苯基	369	3	SO	3-F-苯基
94	1	SO ₂	2-F-苯基	370	1	SO ₂	3-F-苯基
95	2	SO ₂	2-F-苯基	371	2	SO ₂	3-F-苯基
96	3	SO ₂	2-F-苯基	372	3	SO ₂	3-F-苯基
97	1	O	4-F-苯基	373	1	O	2-Cl-苯基
98	2	O	4-F-苯基	374	2	O	2-Cl-苯基
99	3	O	4-F-苯基	375	3	O	2-Cl-苯基
100	1	S	4-F-苯基	376	1	S	2-Cl-苯基
101	2	S	4-F-苯基	377	2	S	2-Cl-苯基
102	3	S	4-F-苯基	378	3	S	2-Cl-苯基
103	1	SO	4-F-苯基	379	1	SO	2-Cl-苯基
104	2	SO	4-F-苯基	380	2	SO	2-Cl-苯基
105	3	SO	4-F-苯基	381	3	SO	2-Cl-苯基
106	1	SO ₂	4-F-苯基	382	1	SO ₂	2-Cl-苯基
107	2	SO ₂	4-F-苯基	383	2	SO ₂	2-Cl-苯基
108	3	SO ₂	4-F-苯基	384	3	SO ₂	2-Cl-苯基
109	1	O	3-Cl-苯基	385	1	O	4-Cl-苯基
110	2	O	3-Cl-苯基	386	2	O	4-Cl-苯基
111	3	O	3-Cl-苯基	387	3	O	4-Cl-苯基
112	1	S	3-Cl-苯基	388	1	S	4-Cl-苯基

113	2	S	3-Cl-苯基	389	2	S	4-Cl-苯基	
114	3	S	3-Cl-苯基	390	3	S	4-Cl-苯基	
115	1	SO	3-Cl-苯基	391	1	SO	4-Cl-苯基	
116	2	SO	3-Cl-苯基	392	2	SO	4-Cl-苯基	
117	3	SO	3-Cl-苯基	393	3	SO	4-Cl-苯基	
118	1	SO ₂	3-Cl-苯基	394	1	SO ₂	4-Cl-苯基	
119	2	SO ₂	3-Cl-苯基	395	2	SO ₂	4-Cl-苯基	
120	3	SO ₂	3-Cl-苯基	396	3	SO ₂	4-Cl-苯基	
121	1	O	2-Br-苯基	397	1	O	3-Br-苯基	
122	2	O	2-Br-苯基	398	2	O	3-Br-苯基	
123	3	O	2-Br-苯基	399	3	O	3-Br-苯基	
124	1	S	2-Br-苯基	400	1	S	3-Br-苯基	
125	2	S	2-Br-苯基	401	2	S	3-Br-苯基	
126	3	S	2-Br-苯基	402	3	S	3-Br-苯基	
127	1	SO	2-Br-苯基	403	1	SO	3-Br-苯基	
128	2	SO	2-Br-苯基	404	2	SO	3-Br-苯基	
129	3	SO	2-Br-苯基	405	3	SO	3-Br-苯基	
130	1	SO ₂	2-Br-苯基	406	1	SO ₂	3-Br-苯基	
[0536]	131	2	SO ₂	2-Br-苯基	407	2	SO ₂	3-Br-苯基
	132	3	SO ₂	2-Br-苯基	408	3	SO ₂	3-Br-苯基
	133	1	O	4-Br-苯基	409	1	O	2-CF ₃ -苯基
	134	2	O	4-Br-苯基	410	2	O	2-CF ₃ -苯基
	135	3	O	4-Br-苯基	411	3	O	2-CF ₃ -苯基
	136	1	S	4-Br-苯基	412	1	S	2-CF ₃ -苯基
	137	2	S	4-Br-苯基	413	2	S	2-CF ₃ -苯基
	138	3	S	4-Br-苯基	414	3	S	2-CF ₃ -苯基
	139	1	SO	4-Br-苯基	415	1	SO	2-CF ₃ -苯基
	140	2	SO	4-Br-苯基	416	2	SO	2-CF ₃ -苯基
	141	3	SO	4-Br-苯基	417	3	SO	2-CF ₃ -苯基
	142	1	SO ₂	4-Br-苯基	418	1	SO ₂	2-CF ₃ -苯基
	143	2	SO ₂	4-Br-苯基	419	2	SO ₂	2-CF ₃ -苯基
	144	3	SO ₂	4-Br-苯基	420	3	SO ₂	2-CF ₃ -苯基
	145	1	O	3-CF ₃ -苯基	421	1	O	4-CF ₃ -苯基
	146	2	O	3-CF ₃ -苯基	422	2	O	4-CF ₃ -苯基
	147	3	O	3-CF ₃ -苯基	423	3	O	4-CF ₃ -苯基
	148	1	S	3-CF ₃ -苯基	424	1	S	4-CF ₃ -苯基
	149	2	S	3-CF ₃ -苯基	425	2	S	4-CF ₃ -苯基

150	3	S	3-CF ₃ -苯基	426	3	S	4-CF ₃ -苯基
151	1	SO	3-CF ₃ -苯基	427	1	SO	4-CF ₃ -苯基
152	2	SO	3-CF ₃ -苯基	428	2	SO	4-CF ₃ -苯基
153	3	SO	3-CF ₃ -苯基	429	3	SO	4-CF ₃ -苯基
154	1	SO ₂	3-CF ₃ -苯基	430	1	SO ₂	4-CF ₃ -苯基
155	2	SO ₂	3-CF ₃ -苯基	431	2	SO ₂	4-CF ₃ -苯基
156	3	SO ₂	3-CF ₃ -苯基	432	3	SO ₂	4-CF ₃ -苯基
157	1	O	2-iPr-苯基	433	1	O	3-iPr-苯基
158	2	O	2-iPr-苯基	434	2	O	3-iPr-苯基
159	3	O	2-iPr-苯基	435	3	O	3-iPr-苯基
160	1	S	2-iPr-苯基	436	1	S	3-iPr-苯基
161	2	S	2-iPr-苯基	437	2	S	3-iPr-苯基
162	3	S	2-iPr-苯基	438	3	S	3-iPr-苯基
163	1	SO	2-iPr-苯基	439	1	SO	3-iPr-苯基
164	2	SO	2-iPr-苯基	440	2	SO	3-iPr-苯基
165	3	SO	2-iPr-苯基	441	3	SO	3-iPr-苯基
166	1	SO ₂	2-iPr-苯基	442	1	SO ₂	3-iPr-苯基
167	2	SO ₂	2-iPr-苯基	443	2	SO ₂	3-iPr-苯基
168	3	SO ₂	2-iPr-苯基	444	3	SO ₂	3-iPr-苯基
169	1	O	4-iPr-苯基	445	1	O	4-NH ₂ -苯基
170	2	O	4-iPr-苯基	446	2	O	4-NH ₂ -苯基
171	3	O	4-iPr-苯基	447	3	O	4-NH ₂ -苯基
172	1	S	4-iPr-苯基	448	1	S	4-NH ₂ -苯基
173	2	S	4-iPr-苯基	449	2	S	4-NH ₂ -苯基
174	3	S	4-iPr-苯基	450	3	S	4-NH ₂ -苯基
175	1	SO	4-iPr-苯基	451	1	SO	4-NH ₂ -苯基
176	2	SO	4-iPr-苯基	452	2	SO	4-NH ₂ -苯基
177	3	SO	4-iPr-苯基	453	3	SO	4-NH ₂ -苯基
178	1	SO ₂	4-iPr-苯基	454	1	SO ₂	4-NH ₂ -苯基
179	2	SO ₂	4-iPr-苯基	455	2	SO ₂	4-NH ₂ -苯基
180	3	SO ₂	4-iPr-苯基	456	3	SO ₂	4-NH ₂ -苯基
181	1	O	3-NH ₂ -苯基	457	1	O	2-NH ₂ -苯基
182	2	O	3-NH ₂ -苯基	458	2	O	2-NH ₂ -苯基
183	3	O	3-NH ₂ -苯基	459	3	O	2-NH ₂ -苯基
184	1	S	3-NH ₂ -苯基	460	1	S	2-NH ₂ -苯基
185	2	S	3-NH ₂ -苯基	461	2	S	2-NH ₂ -苯基
186	3	S	3-NH ₂ -苯基	462	3	S	2-NH ₂ -苯基

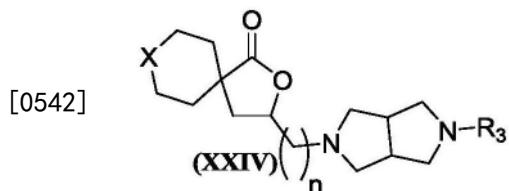
[0537]

187	1	SO	3-NH ₂ -苯基	463	1	SO	2-NH ₂ -苯基	
188	2	SO	3-NH ₂ -苯基	464	2	SO	2-NH ₂ -苯基	
189	3	SO	3-NH ₂ -苯基	465	3	SO	2-NH ₂ -苯基	
190	1	SO ₂	3-NH ₂ -苯基	466	1	SO ₂	2-NH ₂ -苯基	
191	2	SO ₂	3-NH ₂ -苯基	467	2	SO ₂	2-NH ₂ -苯基	
192	3	SO ₂	3-NH ₂ -苯基	468	3	SO ₂	2-NH ₂ -苯基	
193	1	O	2,4-二-Me-苯基	469	1	O	2,6-二-Me-苯基	
194	2	O	2,4-二-Me-苯基	470	2	O	2,6-二-Me-苯基	
195	3	O	2,4-二-Me-苯基	471	3	O	2,6-二-Me-苯基	
196	1	S	2,4-二-Me-苯基	472	1	S	2,6-二-Me-苯基	
197	2	S	2,4-二-Me-苯基	473	2	S	2,6-二-Me-苯基	
198	3	S	2,4-二-Me-苯基	474	3	S	2,6-二-Me-苯基	
199	1	SO	2,4-二-Me-苯基	475	1	SO	2,6-二-Me-苯基	
200	2	SO	2,4-二-Me-苯基	476	2	SO	2,6-二-Me-苯基	
201	3	SO	2,4-二-Me-苯基	477	3	SO	2,6-二-Me-苯基	
202	1	SO ₂	2,4-二-Me-苯基	478	1	SO ₂	2,6-二-Me-苯基	
203	2	SO ₂	2,4-二-Me-苯基	479	2	SO ₂	2,6-二-Me-苯基	
204	3	SO ₂	2,4-二-Me-苯基	480	3	SO ₂	2,6-二-Me-苯基	
[0538]	205	1	O	2,6-二-iPr-苯基	481	1	O	2-Ph-苯基
	206	2	O	2,6-二-iPr-苯基	482	2	O	2-Ph-苯基
	207	3	O	2,6-二-iPr-苯基	483	3	O	2-Ph-苯基
	208	1	S	2,6-二-iPr-苯基	484	1	S	2-Ph-苯基
	209	2	S	2,6-二-iPr-苯基	485	2	S	2-Ph-苯基
	210	3	S	2,6-二-iPr-苯基	486	3	S	2-Ph-苯基
	211	1	SO	2,6-二-iPr-苯基	487	1	SO	2-Ph-苯基
	212	2	SO	2,6-二-iPr-苯基	488	2	SO	2-Ph-苯基
	213	3	SO	2,6-二-iPr-苯基	489	3	SO	2-Ph-苯基
	214	1	SO ₂	2,6-二-iPr-苯基	490	1	SO ₂	2-Ph-苯基
	215	2	SO ₂	2,6-二-iPr-苯基	491	2	SO ₂	2-Ph-苯基
	216	3	SO ₂	2,6-二-iPr-苯基	492	3	SO ₂	2-Ph-苯基
	217	1	O	3-Ph-苯基	493	1	O	4-Ph-苯基
	218	2	O	3-Ph-苯基	494	2	O	4-Ph-苯基
	219	3	O	3-Ph-苯基	495	3	O	4-Ph-苯基
	220	1	S	3-Ph-苯基	496	1	S	4-Ph-苯基
	221	2	S	3-Ph-苯基	497	2	S	4-Ph-苯基
	222	3	S	3-Ph-苯基	498	3	S	4-Ph-苯基
	223	1	SO	3-Ph-苯基	499	1	SO	4-Ph-苯基

224	2	SO	3-Ph-苯基	500	2	SO	4-Ph-苯基
225	3	SO	3-Ph-苯基	501	3	SO	4-Ph-苯基
226	1	SO ₂	3-Ph-苯基	502	1	SO ₂	4-Ph-苯基
227	2	SO ₂	3-Ph-苯基	503	2	SO ₂	4-Ph-苯基
228	3	SO ₂	3-Ph-苯基	504	3	SO ₂	4-Ph-苯基
229	1	O	2-吗啉代-苯基	505	1	O	3-吗啉代-苯基
230	2	O	2-吗啉代-苯基	506	2	O	3-吗啉代-苯基
231	3	O	2-吗啉代-苯基	507	3	O	3-吗啉代-苯基
232	1	S	2-吗啉代-苯基	508	1	S	3-吗啉代-苯基
233	2	S	2-吗啉代-苯基	509	2	S	3-吗啉代-苯基
234	3	S	2-吗啉代-苯基	510	3	S	3-吗啉代-苯基
235	1	SO	2-吗啉代-苯基	511	1	SO	3-吗啉代-苯基
236	2	SO	2-吗啉代-苯基	512	2	SO	3-吗啉代-苯基
237	3	SO	2-吗啉代-苯基	513	3	SO	3-吗啉代-苯基
238	1	SO ₂	2-吗啉代-苯基	514	1	SO ₂	3-吗啉代-苯基
239	2	SO ₂	2-吗啉代-苯基	515	2	SO ₂	3-吗啉代-苯基
240	3	SO ₂	2-吗啉代-苯基	516	3	SO ₂	3-吗啉代-苯基
241	1	O	4-吗啉代-苯基	517	1	O	2-吡嗪基
242	2	O	4-吗啉代-苯基	518	2	O	2-吡嗪基
243	3	O	4-吗啉代-苯基	519	3	O	2-吡嗪基
244	1	S	4-吗啉代-苯基	520	1	S	2-吡嗪基
245	2	S	4-吗啉代-苯基	521	2	S	2-吡嗪基
246	3	S	4-吗啉代-苯基	522	3	S	2-吡嗪基
247	1	SO	4-吗啉代-苯基	523	1	SO	2-吡嗪基
248	2	SO	4-吗啉代-苯基	524	2	SO	2-吡嗪基
249	3	SO	4-吗啉代-苯基	525	3	SO	2-吡嗪基
250	1	SO ₂	4-吗啉代-苯基	526	1	SO ₂	2-吡嗪基
251	2	SO ₂	4-吗啉代-苯基	527	2	SO ₂	2-吡嗪基
252	3	SO ₂	4-吗啉代-苯基	528	3	SO ₂	2-吡嗪基
253	1	O	2-嘧啶基	529	1	O	5-吲哚基
254	2	O	2-嘧啶基	530	2	O	5-吲哚基
255	3	O	2-嘧啶基	531	3	O	5-吲哚基
256	1	S	2-嘧啶基	532	1	S	5-吲哚基
257	2	S	2-嘧啶基	533	2	S	5-吲哚基
258	3	S	2-嘧啶基	534	3	S	5-吲哚基
259	1	SO	2-嘧啶基	535	1	SO	5-吲哚基
260	2	SO	2-嘧啶基	536	2	SO	5-吲哚基

[0540]	261	3	SO	2-嘧啶基	537	3	SO	5-吲哚基
	262	1	SO ₂	2-嘧啶基	538	1	SO ₂	5-吲哚基
	263	2	SO ₂	2-嘧啶基	539	2	SO ₂	5-吲哚基
	264	3	SO ₂	2-嘧啶基	540	3	SO ₂	5-吲哚基
	265	1	O	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	541	1	O	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	266	2	O	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	542	2	O	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	267	3	O	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	543	3	O	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	268	1	S	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	544	1	S	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	269	2	S	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	545	2	S	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	270	3	S	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	546	3	S	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	271	1	SO	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	547	1	SO	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	272	2	SO	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	548	2	SO	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	273	3	SO	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	549	3	SO	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	274	1	SO ₂	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	550	1	SO ₂	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	275	2	SO ₂	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	551	2	SO ₂	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	276	3	SO ₂	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	552	3	SO ₂	1H-苯并[d]咪唑-4-基

[0541] 示例性实施方案包括具有式 (XXIV) 的化合物



[0543] 或其可药用盐形式,如在下文表8中所定义。表8

条目	n	X	R ³	条目	n	R	R ³
----	---	---	----------------	----	---	---	----------------

1	1	O	苯基	277	1	O	4-OH-苯基	
2	2	O	苯基	278	2	O	4-OH-苯基	
3	3	O	苯基	279	3	O	4-OH-苯基	
4	1	S	苯基	280	1	S	4-OH-苯基	
5	2	S	苯基	281	2	S	4-OH-苯基	
6	3	S	苯基	282	3	S	4-OH-苯基	
7	1	SO	苯基	283	1	SO	4-OH-苯基	
8	2	SO	苯基	284	2	SO	4-OH-苯基	
9	3	SO	苯基	285	3	SO	4-OH-苯基	
10	1	SO ₂	苯基	286	1	SO ₂	4-OH-苯基	
11	2	SO ₂	苯基	287	2	SO ₂	4-OH-苯基	
12	3	SO ₂	苯基	288	3	SO ₂	4-OH-苯基	
13	1	O	3-OH-苯基	289	1	O	2-OH-苯基	
14	2	O	3-OH-苯基	290	2	O	2-OH-苯基	
15	3	O	3-OH-苯基	291	3	O	2-OH-苯基	
16	1	S	3-OH-苯基	292	1	S	2-OH-苯基	
17	2	S	3-OH-苯基	293	2	S	2-OH-苯基	
18	3	S	3-OH-苯基	294	3	S	2-OH-苯基	
[0545]	19	1	SO	3-OH-苯基	295	1	SO	2-OH-苯基
	20	2	SO	3-OH-苯基	296	2	SO	2-OH-苯基
	21	3	SO	3-OH-苯基	297	3	SO	2-OH-苯基
	22	1	SO ₂	3-OH-苯基	298	1	SO ₂	2-OH-苯基
	23	2	SO ₂	3-OH-苯基	299	2	SO ₂	2-OH-苯基
	24	3	SO ₂	3-OH-苯基	300	3	SO ₂	2-OH-苯基
	25	1	O	4-NO ₂ -苯基	301	1	O	4-OMe-苯基
	26	2	O	4-NO ₂ -苯基	302	2	O	4-OMe-苯基
	27	3	O	4-NO ₂ -苯基	303	3	O	4-OMe-苯基
	28	1	S	4-NO ₂ -苯基	304	1	S	4-OMe-苯基
	29	2	S	4-NO ₂ -苯基	305	2	S	4-OMe-苯基
	30	3	S	4-NO ₂ -苯基	306	3	S	4-OMe-苯基
	31	1	SO	4-NO ₂ -苯基	307	1	SO	4-OMe-苯基
	32	2	SO	4-NO ₂ -苯基	308	2	SO	4-OMe-苯基
	33	3	SO	4-NO ₂ -苯基	309	3	SO	4-OMe-苯基
	34	1	SO ₂	4-NO ₂ -苯基	310	1	SO ₂	4-OMe-苯基
	35	2	SO ₂	4-NO ₂ -苯基	311	2	SO ₂	4-OMe-苯基
	36	3	SO ₂	4-NO ₂ -苯基	312	3	SO ₂	4-OMe-苯基
	37	1	O	3-OMe-苯基	313	1	O	2-OMe-苯基

[0546]

38	2	O	3-OMe-苯基	314	2	O	2-OMe-苯基
39	3	O	3-OMe-苯基	315	3	O	2-OMe-苯基
40	1	S	3-OMe-苯基	316	1	S	2-OMe-苯基
41	2	S	3-OMe-苯基	317	2	S	2-OMe-苯基
42	3	S	3-OMe-苯基	318	3	S	2-OMe-苯基
43	1	SO	3-OMe-苯基	319	1	SO	2-OMe-苯基
44	2	SO	3-OMe-苯基	320	2	SO	2-OMe-苯基
45	3	SO	3-OMe-苯基	321	3	SO	2-OMe-苯基
46	1	SO ₂	3-OMe-苯基	322	1	SO ₂	2-OMe-苯基
47	2	SO ₂	3-OMe-苯基	323	2	SO ₂	2-OMe-苯基
48	3	SO ₂	3-OMe-苯基	324	3	SO ₂	2-OMe-苯基
49	1	O	4-CN-苯基	325	1	O	3-CN-苯基
50	2	O	4-CN-苯基	326	2	O	3-CN-苯基
51	3	O	4-CN-苯基	327	3	O	3-CN-苯基
52	1	S	4-CN-苯基	328	1	S	3-CN-苯基
53	2	S	4-CN-苯基	329	2	S	3-CN-苯基
54	3	S	4-CN-苯基	330	3	S	3-CN-苯基
55	1	SO	4-CN-苯基	331	1	SO	3-CN-苯基
56	2	SO	4-CN-苯基	332	2	SO	3-CN-苯基
57	3	SO	4-CN-苯基	333	3	SO	3-CN-苯基
58	1	SO ₂	4-CN-苯基	334	1	SO ₂	3-CN-苯基
59	2	SO ₂	4-CN-苯基	335	2	SO ₂	3-CN-苯基
60	3	SO ₂	4-CN-苯基	336	3	SO ₂	3-CN-苯基
61	1	O	2-CN-苯基	337	1	O	2-Me-苯基
62	2	O	2-CN-苯基	338	2	O	2-Me-苯基
63	3	O	2-CN-苯基	339	3	O	2-Me-苯基
64	1	S	2-CN-苯基	340	1	S	2-Me-苯基
65	2	S	2-CN-苯基	341	2	S	2-Me-苯基
66	3	S	2-CN-苯基	342	3	S	2-Me-苯基
67	1	SO	2-CN-苯基	343	1	SO	2-Me-苯基
68	2	SO	2-CN-苯基	344	2	SO	2-Me-苯基
69	3	SO	2-CN-苯基	345	3	SO	2-Me-苯基
70	1	SO ₂	2-CN-苯基	346	1	SO ₂	2-Me-苯基
71	2	SO ₂	2-CN-苯基	347	2	SO ₂	2-Me-苯基
72	3	SO ₂	2-CN-苯基	348	3	SO ₂	2-Me-苯基
73	1	O	3-Me-苯基	349	1	O	4-Me-苯基
74	2	O	3-Me-苯基	350	2	O	4-Me-苯基

[0547]

75	3	O	3-Me-苯基	351	3	O	4-Me-苯基
76	1	S	3-Me-苯基	352	1	S	4-Me-苯基
77	2	S	3-Me-苯基	353	2	S	4-Me-苯基
78	3	S	3-Me-苯基	354	3	S	4-Me-苯基
79	1	SO	3-Me-苯基	355	1	SO	4-Me-苯基
80	2	SO	3-Me-苯基	356	2	SO	4-Me-苯基
81	3	SO	3-Me-苯基	357	3	SO	4-Me-苯基
82	1	SO ₂	3-Me-苯基	358	1	SO ₂	4-Me-苯基
83	2	SO ₂	3-Me-苯基	359	2	SO ₂	4-Me-苯基
84	3	SO ₂	3-Me-苯基	360	3	SO ₂	4-Me-苯基
85	1	O	2-F-苯基	361	1	O	3-F-苯基
86	2	O	2-F-苯基	362	2	O	3-F-苯基
87	3	O	2-F-苯基	363	3	O	3-F-苯基
88	1	S	2-F-苯基	364	1	S	3-F-苯基
89	2	S	2-F-苯基	365	2	S	3-F-苯基
90	3	S	2-F-苯基	366	3	S	3-F-苯基
91	1	SO	2-F-苯基	367	1	SO	3-F-苯基
92	2	SO	2-F-苯基	368	2	SO	3-F-苯基
93	3	SO	2-F-苯基	369	3	SO	3-F-苯基
94	1	SO ₂	2-F-苯基	370	1	SO ₂	3-F-苯基
95	2	SO ₂	2-F-苯基	371	2	SO ₂	3-F-苯基
96	3	SO ₂	2-F-苯基	372	3	SO ₂	3-F-苯基
97	1	O	4-F-苯基	373	1	O	2-Cl-苯基
98	2	O	4-F-苯基	374	2	O	2-Cl-苯基
99	3	O	4-F-苯基	375	3	O	2-Cl-苯基
100	1	S	4-F-苯基	376	1	S	2-Cl-苯基
101	2	S	4-F-苯基	377	2	S	2-Cl-苯基
102	3	S	4-F-苯基	378	3	S	2-Cl-苯基
103	1	SO	4-F-苯基	379	1	SO	2-Cl-苯基
104	2	SO	4-F-苯基	380	2	SO	2-Cl-苯基
105	3	SO	4-F-苯基	381	3	SO	2-Cl-苯基
106	1	SO ₂	4-F-苯基	382	1	SO ₂	2-Cl-苯基
107	2	SO ₂	4-F-苯基	383	2	SO ₂	2-Cl-苯基
108	3	SO ₂	4-F-苯基	384	3	SO ₂	2-Cl-苯基
109	1	O	3-Cl-苯基	385	1	O	4-Cl-苯基
110	2	O	3-Cl-苯基	386	2	O	4-Cl-苯基
111	3	O	3-Cl-苯基	387	3	O	4-Cl-苯基

112	1	S	3-Cl-苯基	388	1	S	4-Cl-苯基	
113	2	S	3-Cl-苯基	389	2	S	4-Cl-苯基	
114	3	S	3-Cl-苯基	390	3	S	4-Cl-苯基	
115	1	SO	3-Cl-苯基	391	1	SO	4-Cl-苯基	
116	2	SO	3-Cl-苯基	392	2	SO	4-Cl-苯基	
117	3	SO	3-Cl-苯基	393	3	SO	4-Cl-苯基	
118	1	SO ₂	3-Cl-苯基	394	1	SO ₂	4-Cl-苯基	
119	2	SO ₂	3-Cl-苯基	395	2	SO ₂	4-Cl-苯基	
120	3	SO ₂	3-Cl-苯基	396	3	SO ₂	4-Cl-苯基	
121	1	O	2-Br-苯基	397	1	O	3-Br-苯基	
122	2	O	2-Br-苯基	398	2	O	3-Br-苯基	
123	3	O	2-Br-苯基	399	3	O	3-Br-苯基	
124	1	S	2-Br-苯基	400	1	S	3-Br-苯基	
125	2	S	2-Br-苯基	401	2	S	3-Br-苯基	
126	3	S	2-Br-苯基	402	3	S	3-Br-苯基	
127	1	SO	2-Br-苯基	403	1	SO	3-Br-苯基	
128	2	SO	2-Br-苯基	404	2	SO	3-Br-苯基	
129	3	SO	2-Br-苯基	405	3	SO	3-Br-苯基	
[0548]	130	1	SO ₂	2-Br-苯基	406	1	SO ₂	3-Br-苯基
	131	2	SO ₂	2-Br-苯基	407	2	SO ₂	3-Br-苯基
	132	3	SO ₂	2-Br-苯基	408	3	SO ₂	3-Br-苯基
	133	1	O	4-Br-苯基	409	1	O	2-CF ₃ -苯基
	134	2	O	4-Br-苯基	410	2	O	2-CF ₃ -苯基
	135	3	O	4-Br-苯基	411	3	O	2-CF ₃ -苯基
	136	1	S	4-Br-苯基	412	1	S	2-CF ₃ -苯基
	137	2	S	4-Br-苯基	413	2	S	2-CF ₃ -苯基
	138	3	S	4-Br-苯基	414	3	S	2-CF ₃ -苯基
	139	1	SO	4-Br-苯基	415	1	SO	2-CF ₃ -苯基
	140	2	SO	4-Br-苯基	416	2	SO	2-CF ₃ -苯基
	141	3	SO	4-Br-苯基	417	3	SO	2-CF ₃ -苯基
	142	1	SO ₂	4-Br-苯基	418	1	SO ₂	2-CF ₃ -苯基
	143	2	SO ₂	4-Br-苯基	419	2	SO ₂	2-CF ₃ -苯基
	144	3	SO ₂	4-Br-苯基	420	3	SO ₂	2-CF ₃ -苯基
	145	1	O	3-CF ₃ -苯基	421	1	O	4-CF ₃ -苯基
	146	2	O	3-CF ₃ -苯基	422	2	O	4-CF ₃ -苯基
	147	3	O	3-CF ₃ -苯基	423	3	O	4-CF ₃ -苯基
	148	1	S	3-CF ₃ -苯基	424	1	S	4-CF ₃ -苯基

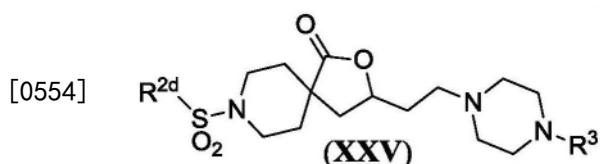
149	2	S	3-CF ₃ -苯基	425	2	S	4-CF ₃ -苯基	
150	3	S	3-CF ₃ -苯基	426	3	S	4-CF ₃ -苯基	
151	1	SO	3-CF ₃ -苯基	427	1	SO	4-CF ₃ -苯基	
152	2	SO	3-CF ₃ -苯基	428	2	SO	4-CF ₃ -苯基	
153	3	SO	3-CF ₃ -苯基	429	3	SO	4-CF ₃ -苯基	
154	1	SO ₂	3-CF ₃ -苯基	430	1	SO ₂	4-CF ₃ -苯基	
155	2	SO ₂	3-CF ₃ -苯基	431	2	SO ₂	4-CF ₃ -苯基	
156	3	SO ₂	3-CF ₃ -苯基	432	3	SO ₂	4-CF ₃ -苯基	
157	1	O	2-iPr-苯基	433	1	O	3-iPr-苯基	
158	2	O	2-iPr-苯基	434	2	O	3-iPr-苯基	
159	3	O	2-iPr-苯基	435	3	O	3-iPr-苯基	
160	1	S	2-iPr-苯基	436	1	S	3-iPr-苯基	
161	2	S	2-iPr-苯基	437	2	S	3-iPr-苯基	
162	3	S	2-iPr-苯基	438	3	S	3-iPr-苯基	
163	1	SO	2-iPr-苯基	439	1	SO	3-iPr-苯基	
164	2	SO	2-iPr-苯基	440	2	SO	3-iPr-苯基	
165	3	SO	2-iPr-苯基	441	3	SO	3-iPr-苯基	
166	1	SO ₂	2-iPr-苯基	442	1	SO ₂	3-iPr-苯基	
[0549]	167	2	SO ₂	2-iPr-苯基	443	2	SO ₂	3-iPr-苯基
	168	3	SO ₂	2-iPr-苯基	444	3	SO ₂	3-iPr-苯基
	169	1	O	4-iPr-苯基	445	1	O	4-NH ₂ -苯基
	170	2	O	4-iPr-苯基	446	2	O	4-NH ₂ -苯基
	171	3	O	4-iPr-苯基	447	3	O	4-NH ₂ -苯基
	172	1	S	4-iPr-苯基	448	1	S	4-NH ₂ -苯基
	173	2	S	4-iPr-苯基	449	2	S	4-NH ₂ -苯基
	174	3	S	4-iPr-苯基	450	3	S	4-NH ₂ -苯基
	175	1	SO	4-iPr-苯基	451	1	SO	4-NH ₂ -苯基
	176	2	SO	4-iPr-苯基	452	2	SO	4-NH ₂ -苯基
	177	3	SO	4-iPr-苯基	453	3	SO	4-NH ₂ -苯基
	178	1	SO ₂	4-iPr-苯基	454	1	SO ₂	4-NH ₂ -苯基
	179	2	SO ₂	4-iPr-苯基	455	2	SO ₂	4-NH ₂ -苯基
	180	3	SO ₂	4-iPr-苯基	456	3	SO ₂	4-NH ₂ -苯基
	181	1	O	3-NH ₂ -苯基	457	1	O	2-NH ₂ -苯基
	182	2	O	3-NH ₂ -苯基	458	2	O	2-NH ₂ -苯基
	183	3	O	3-NH ₂ -苯基	459	3	O	2-NH ₂ -苯基
	184	1	S	3-NH ₂ -苯基	460	1	S	2-NH ₂ -苯基
	185	2	S	3-NH ₂ -苯基	461	2	S	2-NH ₂ -苯基

186	3	S	3-NH ₂ -苯基	462	3	S	2-NH ₂ -苯基	
187	1	SO	3-NH ₂ -苯基	463	1	SO	2-NH ₂ -苯基	
188	2	SO	3-NH ₂ -苯基	464	2	SO	2-NH ₂ -苯基	
189	3	SO	3-NH ₂ -苯基	465	3	SO	2-NH ₂ -苯基	
190	1	SO ₂	3-NH ₂ -苯基	466	1	SO ₂	2-NH ₂ -苯基	
191	2	SO ₂	3-NH ₂ -苯基	467	2	SO ₂	2-NH ₂ -苯基	
192	3	SO ₂	3-NH ₂ -苯基	468	3	SO ₂	2-NH ₂ -苯基	
193	1	O	2,4-二-Me-苯基	469	1	O	2,6-二-Me-苯基	
194	2	O	2,4-二-Me-苯基	470	2	O	2,6-二-Me-苯基	
195	3	O	2,4-二-Me-苯基	471	3	O	2,6-二-Me-苯基	
196	1	S	2,4-二-Me-苯基	472	1	S	2,6-二-Me-苯基	
197	2	S	2,4-二-Me-苯基	473	2	S	2,6-二-Me-苯基	
198	3	S	2,4-二-Me-苯基	474	3	S	2,6-二-Me-苯基	
199	1	SO	2,4-二-Me-苯基	475	1	SO	2,6-二-Me-苯基	
200	2	SO	2,4-二-Me-苯基	476	2	SO	2,6-二-Me-苯基	
201	3	SO	2,4-二-Me-苯基	477	3	SO	2,6-二-Me-苯基	
202	1	SO ₂	2,4-二-Me-苯基	478	1	SO ₂	2,6-二-Me-苯基	
203	2	SO ₂	2,4-二-Me-苯基	479	2	SO ₂	2,6-二-Me-苯基	
204	3	SO ₂	2,4-二-Me-苯基	480	3	SO ₂	2,6-二-Me-苯基	
[0550]	205	1	O	2,6-二-iPr-苯基	481	1	O	2-Ph-苯基
	206	2	O	2,6-二-iPr-苯基	482	2	O	2-Ph-苯基
	207	3	O	2,6-二-iPr-苯基	483	3	O	2-Ph-苯基
	208	1	S	2,6-二-iPr-苯基	484	1	S	2-Ph-苯基
	209	2	S	2,6-二-iPr-苯基	485	2	S	2-Ph-苯基
	210	3	S	2,6-二-iPr-苯基	486	3	S	2-Ph-苯基
	211	1	SO	2,6-二-iPr-苯基	487	1	SO	2-Ph-苯基
	212	2	SO	2,6-二-iPr-苯基	488	2	SO	2-Ph-苯基
	213	3	SO	2,6-二-iPr-苯基	489	3	SO	2-Ph-苯基
	214	1	SO ₂	2,6-二-iPr-苯基	490	1	SO ₂	2-Ph-苯基
	215	2	SO ₂	2,6-二-iPr-苯基	491	2	SO ₂	2-Ph-苯基
	216	3	SO ₂	2,6-二-iPr-苯基	492	3	SO ₂	2-Ph-苯基
	217	1	O	3-Ph-苯基	493	1	O	4-Ph-苯基
	218	2	O	3-Ph-苯基	494	2	O	4-Ph-苯基
	219	3	O	3-Ph-苯基	495	3	O	4-Ph-苯基
	220	1	S	3-Ph-苯基	496	1	S	4-Ph-苯基
	221	2	S	3-Ph-苯基	497	2	S	4-Ph-苯基
	222	3	S	3-Ph-苯基	498	3	S	4-Ph-苯基

223	1	SO	3-Ph-苯基	499	1	SO	4-Ph-苯基	
224	2	SO	3-Ph-苯基	500	2	SO	4-Ph-苯基	
225	3	SO	3-Ph-苯基	501	3	SO	4-Ph-苯基	
226	1	SO ₂	3-Ph-苯基	502	1	SO ₂	4-Ph-苯基	
227	2	SO ₂	3-Ph-苯基	503	2	SO ₂	4-Ph-苯基	
228	3	SO ₂	3-Ph-苯基	504	3	SO ₂	4-Ph-苯基	
229	1	O	2-吗啉代-苯基	505	1	O	3-吗啉代-苯基	
230	2	O	2-吗啉代-苯基	506	2	O	3-吗啉代-苯基	
231	3	O	2-吗啉代-苯基	507	3	O	3-吗啉代-苯基	
232	1	S	2-吗啉代-苯基	508	1	S	3-吗啉代-苯基	
233	2	S	2-吗啉代-苯基	509	2	S	3-吗啉代-苯基	
234	3	S	2-吗啉代-苯基	510	3	S	3-吗啉代-苯基	
235	1	SO	2-吗啉代-苯基	511	1	SO	3-吗啉代-苯基	
236	2	SO	2-吗啉代-苯基	512	2	SO	3-吗啉代-苯基	
237	3	SO	2-吗啉代-苯基	513	3	SO	3-吗啉代-苯基	
238	1	SO ₂	2-吗啉代-苯基	514	1	SO ₂	3-吗啉代-苯基	
239	2	SO ₂	2-吗啉代-苯基	515	2	SO ₂	3-吗啉代-苯基	
240	3	SO ₂	2-吗啉代-苯基	516	3	SO ₂	3-吗啉代-苯基	
[0551]	241	1	O	4-吗啉代-苯基	517	1	O	2-吡嗪基
	242	2	O	4-吗啉代-苯基	518	2	O	2-吡嗪基
	243	3	O	4-吗啉代-苯基	519	3	O	2-吡嗪基
	244	1	S	4-吗啉代-苯基	520	1	S	2-吡嗪基
	245	2	S	4-吗啉代-苯基	521	2	S	2-吡嗪基
	246	3	S	4-吗啉代-苯基	522	3	S	2-吡嗪基
	247	1	SO	4-吗啉代-苯基	523	1	SO	2-吡嗪基
	248	2	SO	4-吗啉代-苯基	524	2	SO	2-吡嗪基
	249	3	SO	4-吗啉代-苯基	525	3	SO	2-吡嗪基
	250	1	SO ₂	4-吗啉代-苯基	526	1	SO ₂	2-吡嗪基
	251	2	SO ₂	4-吗啉代-苯基	527	2	SO ₂	2-吡嗪基
	252	3	SO ₂	4-吗啉代-苯基	528	3	SO ₂	2-吡嗪基
	253	1	O	2-嘧啶基	529	1	O	5-𫫇唑基
	254	2	O	2-嘧啶基	530	2	O	5-𫫇唑基
	255	3	O	2-嘧啶基	531	3	O	5-𫫇唑基
	256	1	S	2-嘧啶基	532	1	S	5-𫫇唑基
	257	2	S	2-嘧啶基	533	2	S	5-𫫇唑基
	258	3	S	2-嘧啶基	534	3	S	5-𫫇唑基
	259	1	SO	2-嘧啶基	535	1	SO	5-𫫇唑基

[0552]	260	2	SO	2-嘧啶基	536	2	SO	5-吲哚基
	261	3	SO	2-嘧啶基	537	3	SO	5-吲哚基
	262	1	SO ₂	2-嘧啶基	538	1	SO ₂	5-吲哚基
	263	2	SO ₂	2-嘧啶基	539	2	SO ₂	5-吲哚基
	264	3	SO ₂	2-嘧啶基	540	3	SO ₂	5-吲哚基
	265	1	O	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	541	1	O	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	266	2	O	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	542	2	O	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	267	3	O	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	543	3	O	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	268	1	S	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	544	1	S	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	269	2	S	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	545	2	S	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	270	3	S	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	546	3	S	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	271	1	SO	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	547	1	SO	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	272	2	SO	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	548	2	SO	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	273	3	SO	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	549	3	SO	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	274	1	SO ₂	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	550	1	SO ₂	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	275	2	SO ₂	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	551	2	SO ₂	1H-苯并[d]咪唑-4-基
	276	3	SO ₂	2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基	552	3	SO ₂	1H-苯并[d]咪唑-4-基

[0553] 示例性实施方案包括具有式(XXV)的化合物



[0555] 或其可药用盐形式,如在下文表9中所定义

[0556] 表9

Entry	R ^{2d}	Entry	R ^{2d}	Entry	R ³
-------	-----------------	-------	-----------------	-------	----------------

[0558]

1	乙基	4-CH ₃ -苯基	256	乙基	2-CH ₃ -苯基
2	正丙基	4-CH ₃ -苯基	257	正丙基	2-CH ₃ -苯基
3	异丙基	4-CH ₃ -苯基	258	异丙基	2-CH ₃ -苯基
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ -苯基	259	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CH ₃ -苯基
5	CF ₃	4-CH ₃ -苯基	260	CF ₃	2-CH ₃ -苯基
6	-CH ₂ CF ₃	4-CH ₃ -苯基	261	-CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -苯基
7	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CH ₃ -苯基	262	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -苯基
8	环丙基	4-CH ₃ -苯基	263	环丙基	2-CH ₃ -苯基
9	环丁基	4-CH ₃ -苯基	264	环丁基	2-CH ₃ -苯基
10	环戊基	4-CH ₃ -苯基	265	环戊基	2-CH ₃ -苯基
11	环己基	4-CH ₃ -苯基	266	环己基	2-CH ₃ -苯基
12	3-吡啶基	4-CH ₃ -苯基	267	3-吡啶基	2-CH ₃ -苯基
13	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-CH ₃ -苯基	268	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-CH ₃ -苯基
14	1H-咪唑-4-基	4-CH ₃ -苯基	269	1H-咪唑-4-基	2-CH ₃ -苯基
15	2-呋喃基	4-CH ₃ -苯基	270	2-呋喃基	2-CH ₃ -苯基
16	乙基	3-CH ₃ -苯基	271	乙基	4-OH-苯基
17	正丙基	3-CH ₃ -苯基	272	正丙基	4-OH-苯基
18	异丙基	3-CH ₃ -苯基	273	异丙基	4-OH-苯基
19	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ -苯基	274	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-OH-苯基
20	-CF ₃	3-CH ₃ -苯基	275	-CF ₃	4-OH-苯基
21	-CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -苯基	276	-CH ₂ CF ₃	4-OH-苯基
22	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -苯基	277	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-OH-苯基
23	环丙基	3-CH ₃ -苯基	278	环丙基	4-OH-苯基
24	环丁基	3-CH ₃ -苯基	279	环丁基	4-OH-苯基
25	环戊基	3-CH ₃ -苯基	280	环戊基	4-OH-苯基
26	环己基	3-CH ₃ -苯基	281	环己基	4-OH-苯基
27	3-吡啶基	3-CH ₃ -苯基	282	3-吡啶基	4-OH-苯基
28	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-CH ₃ -苯基	283	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-OH-苯基
29	1H-咪唑-4-基	3-CH ₃ -苯基	284	1H-咪唑-4-基	4-OH-苯基
30	2-呋喃基	3-CH ₃ -苯基	285	2-呋喃基	4-OH-苯基
31	乙基	3-OH-苯基	286	乙基	2-OH-苯基
32	正丙基	3-OH-苯基	287	正丙基	2-OH-苯基
33	异丙基	3-OH-苯基	288	异丙基	2-OH-苯基
34	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-OH-苯基	289	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-OH-苯基
35	-CF ₃	3-OH-苯基	290	-CF ₃	2-OH-苯基

[0559]

36	-CH ₂ CF ₃	3-OH-苯基	291	-CH ₂ CF ₃	2-OH-苯基
37	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-OH-苯基	292	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-OH-苯基
38	环丙基	3-OH-苯基	293	环丙基	2-OH-苯基
39	环丁基	3-OH-苯基	294	环丁基	2-OH-苯基
40	环戊基	3-OH-苯基	295	环戊基	2-OH-苯基
41	环己基	3-OH-苯基	296	环己基	2-OH-苯基
42	3-吡啶基	3-OH-苯基	297	3-吡啶基	2-OH-苯基
43	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-OH-苯基	298	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-OH-苯基
44	1H-咪唑-4-基	3-OH-苯基	299	1H-咪唑-4-基	2-OH-苯基
45	2-呋喃基	3-OH-苯基	300	2-呋喃基	2-OH-苯基
46	乙基	4-OMe-苯基	301	乙基	3-OMe-苯基
47	正丙基	4-OMe-苯基	302	正丙基	3-OMe-苯基
48	异丙基	4-OMe-苯基	303	异丙基	3-OMe-苯基
49	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-OMe-苯基	304	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-OMe-苯基
50	-CF ₃	4-OMe-苯基	305	-CF ₃	3-OMe-苯基
51	-CH ₂ CF ₃	4-OMe-苯基	306	-CH ₂ CF ₃	3-OMe-苯基
52	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-OMe-苯基	307	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-OMe-苯基
53	环丙基	4-OMe-苯基	308	环丙基	3-OMe-苯基
54	环丁基	4-OMe-苯基	309	环丁基	3-OMe-苯基
55	环戊基	4-OMe-苯基	310	环戊基	3-OMe-苯基
56	环己基	4-OMe-苯基	311	环己基	3-OMe-苯基
57	3-吡啶基	4-OMe-苯基	312	3-吡啶基	3-OMe-苯基
58	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-OMe-苯基	313	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-OMe-苯基
59	1H-咪唑-4-基	4-OMe-苯基	314	1H-咪唑-4-基	3-OMe-苯基
60	2-呋喃基	4-OMe-苯基	315	2-呋喃基	3-OMe-苯基
61	乙基	2-OMe-苯基	316	乙基	4-CN-苯基
62	正丙基	2-OMe-苯基	317	正丙基	4-CN-苯基
63	异丙基	2-OMe-苯基	318	异丙基	4-CN-苯基
64	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-OMe-苯基	319	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CN-苯基
65	-CF ₃	2-OMe-苯基	320	-CF ₃	4-CN-苯基
66	-CH ₂ CF ₃	2-OMe-苯基	321	-CH ₂ CF ₃	4-CN-苯基
67	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-OMe-苯基	322	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CN-苯基
68	环丙基	2-OMe-苯基	323	环丙基	4-CN-苯基
69	环丁基	2-OMe-苯基	324	环丁基	4-CN-苯基
70	环戊基	2-OMe-苯基	325	环戊基	4-CN-苯基

[0560]

71	环己基	2-OMe-苯基	326	环己基	4-CN-苯基
72	3-吡啶基	2-OMe-苯基	327	3-吡啶基	4-CN-苯基
73	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-OMe-苯基	328	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-CN-苯基
74	1H-咪唑-4-基	2-OMe-苯基	329	1H-咪唑-4-基	4-CN-苯基
75	2-呋喃基	2-OMe-苯基	330	2-呋喃基	4-CN-苯基
76	乙基	3-CN-苯基	331	乙基	2-CN-苯基
77	正丙基	3-CN-苯基	332	正丙基	2-CN-苯基
78	异丙基	3-CN-苯基	333	异丙基	2-CN-苯基
79	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CN-苯基	334	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CN-苯基
80	-CF ₃	3-CN-苯基	335	-CF ₃	2-CN-苯基
81	-CH ₂ CF ₃	3-CN-苯基	336	-CH ₂ CF ₃	2-CN-苯基
82	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CN-苯基	337	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CN-苯基
83	环丙基	3-CN-苯基	338	环丙基	2-CN-苯基
84	环丁基	3-CN-苯基	339	环丁基	2-CN-苯基
85	环戊基	3-CN-苯基	340	环戊基	2-CN-苯基
86	环己基	3-CN-苯基	341	环己基	2-CN-苯基
87	3-吡啶基	3-CN-苯基	342	3-吡啶基	2-CN-苯基
88	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-CN-苯基	343	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-CN-苯基
89	1H-咪唑-4-基	3-CN-苯基	344	1H-咪唑-4-基	2-CN-苯基
90	2-呋喃基	3-CN-苯基	345	2-呋喃基	2-CN-苯基
91	乙基	2-F-苯基	346	乙基	3-F-苯基
92	正丙基	2-F-苯基	347	正丙基	3-F-苯基
93	异丙基	2-F-苯基	348	异丙基	3-F-苯基
94	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-F-苯基	349	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-F-苯基
95	-CF ₃	2-F-苯基	350	-CF ₃	3-F-苯基
96	-CH ₂ CF ₃	2-F-苯基	351	-CH ₂ CF ₃	3-F-苯基
97	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-F-苯基	352	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-F-苯基
98	环丙基	2-F-苯基	353	环丙基	3-F-苯基
99	环丁基	2-F-苯基	354	环丁基	3-F-苯基
100	环戊基	2-F-苯基	355	环戊基	3-F-苯基
101	环己基	2-F-苯基	356	环己基	3-F-苯基
102	3-吡啶基	2-F-苯基	357	3-吡啶基	3-F-苯基
103	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-F-苯基	358	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-F-苯基
104	1H-咪唑-4-基	2-F-苯基	359	1H-咪唑-4-基	3-F-苯基

[0561]

105	2-呋喃基	2-F-苯基	360	2-呋喃基	3-F-苯基
106	乙基	4-F-苯基	361	乙基	2-Cl-苯基
107	正丙基	4-F-苯基	362	正丙基	2-Cl-苯基
108	异丙基	4-F-苯基	363	异丙基	2-Cl-苯基
109	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F-苯基	364	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Cl-苯基
110	-CF ₃	4-F-苯基	365	-CF ₃	2-Cl-苯基
111	-CH ₂ CF ₃	4-F-苯基	366	-CH ₂ CF ₃	2-Cl-苯基
112	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-F-苯基	367	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Cl-苯基
113	环丙基	4-F-苯基	368	环丙基	2-Cl-苯基
114	环丁基	4-F-苯基	369	环丁基	2-Cl-苯基
115	环戊基	4-F-苯基	370	环戊基	2-Cl-苯基
116	环己基	4-F-苯基	371	环己基	2-Cl-苯基
117	3-吡啶基	4-F-苯基	372	3-吡啶基	2-Cl-苯基
118	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-F-苯基	373	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-Cl-苯基
119	1H-咪唑-4-基	4-F-苯基	374	1H-咪唑-4-基	2-Cl-苯基
120	2-呋喃基	4-F-苯基	375	2-呋喃基	2-Cl-苯基
121	乙基	3-Cl-苯基	376	乙基	4-Cl-苯基
122	正丙基	3-Cl-苯基	377	正丙基	4-Cl-苯基
123	异丙基	3-Cl-苯基	378	异丙基	4-Cl-苯基
124	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Cl-苯基	379	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Cl-苯基
125	-CF ₃	3-Cl-苯基	380	-CF ₃	4-Cl-苯基
126	-CH ₂ CF ₃	3-Cl-苯基	381	-CH ₂ CF ₃	4-Cl-苯基
127	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Cl-苯基	382	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Cl-苯基
128	环丙基	3-Cl-苯基	383	环丙基	4-Cl-苯基
129	环丁基	3-Cl-苯基	384	环丁基	4-Cl-苯基
130	环戊基	3-Cl-苯基	385	环戊基	4-Cl-苯基
131	环己基	3-Cl-苯基	386	环己基	4-Cl-苯基
132	3-吡啶基	3-Cl-苯基	387	3-吡啶基	4-Cl-苯基
133	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-Cl-苯基	388	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-Cl-苯基
134	1H-咪唑-4-基	3-Cl-苯基	389	1H-咪唑-4-基	4-Cl-苯基
135	2-呋喃基	3-Cl-苯基	390	2-呋喃基	4-Cl-苯基
136	乙基	2-Br-苯基	391	乙基	3-Br-苯基
137	正丙基	2-Br-苯基	392	正丙基	3-Br-苯基
138	异丙基	2-Br-苯基	393	异丙基	3-Br-苯基
139	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Br-苯基	394	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Br-苯基

140	-CF ₃	2-Br-苯基	395	-CF ₃	3-Br-苯基	
141	-CH ₂ CF ₃	2-Br-苯基	396	-CH ₂ CF ₃	3-Br-苯基	
142	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Br-苯基	397	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Br-苯基	
143	环丙基	2-Br-苯基	398	环丙基	3-Br-苯基	
144	环丁基	2-Br-苯基	399	环丁基	3-Br-苯基	
145	环戊基	2-Br-苯基	400	环戊基	3-Br-苯基	
146	环己基	2-Br-苯基	401	环己基	3-Br-苯基	
147	3-吡啶基	2-Br-苯基	402	3-吡啶基	3-Br-苯基	
148	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-Br-苯基	403	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-Br-苯基	
149	1H-咪唑-4-基	2-Br-苯基	404	1H-咪唑-4-基	3-Br-苯基	
150	2-呋喃基	2-Br-苯基	405	2-呋喃基	3-Br-苯基	
151	乙基	4-Br-苯基	406	乙基	2-CF ₃ -苯基	
152	正丙基	4-Br-苯基	407	正丙基	2-CF ₃ -苯基	
153	异丙基	4-Br-苯基	408	异丙基	2-CF ₃ -苯基	
154	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Br-苯基	409	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CF ₃ -苯基	
155	-CF ₃	4-Br-苯基	410	-CF ₃	2-CF ₃ -苯基	
156	-CH ₂ CF ₃	4-Br-苯基	411	-CH ₂ CF ₃	2-CF ₃ -苯基	
[0562]	157	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Br-苯基	412	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CF ₃ -苯基
	158	环丙基	4-Br-苯基	413	环丙基	2-CF ₃ -苯基
	159	环丁基	4-Br-苯基	414	环丁基	2-CF ₃ -苯基
	160	环戊基	4-Br-苯基	415	环戊基	2-CF ₃ -苯基
	161	环己基	4-Br-苯基	416	环己基	2-CF ₃ -苯基
	162	3-吡啶基	4-Br-苯基	417	3-吡啶基	2-CF ₃ -苯基
	163	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-Br-苯基	418	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-CF ₃ -苯基
	164	1H-咪唑-4-基	4-Br-苯基	419	1H-咪唑-4-基	2-CF ₃ -苯基
	165	2-呋喃基	4-Br-苯基	420	2-呋喃基	2-CF ₃ -苯基
	166	乙基	3-CF ₃ -苯基	421	乙基	4-CF ₃ -苯基
	167	正丙基	3-CF ₃ -苯基	422	正丙基	4-CF ₃ -苯基
	168	异丙基	3-CF ₃ -苯基	423	异丙基	4-CF ₃ -苯基
	169	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CF ₃ -苯基	424	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CF ₃ -苯基
	170	-CF ₃	3-CF ₃ -苯基	425	-CF ₃	4-CF ₃ -苯基
	171	-CH ₂ CF ₃	3-CF ₃ -苯基	426	-CH ₂ CF ₃	4-CF ₃ -苯基
	172	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CF ₃ -苯基	427	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CF ₃ -苯基
	173	环丙基	3-CF ₃ -苯基	428	环丙基	4-CF ₃ -苯基
	174	环丁基	3-CF ₃ -苯基	429	环丁基	4-CF ₃ -苯基

[0563]

175	环戊基	3-CF ₃ -苯基	430	环戊基	4-CF ₃ -苯基
176	环己基	3-CF ₃ -苯基	431	环己基	4-CF ₃ -苯基
177	3-吡啶基	3-CF ₃ -苯基	432	3-吡啶基	4-CF ₃ -苯基
178	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-CF ₃ -苯基	433	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-CF ₃ -苯基
179	1H-咪唑-4-基	3-CF ₃ -苯基	434	1H-咪唑-4-基	4-CF ₃ -苯基
180	2-呋喃基	3-CF ₃ -苯基	435	2-呋喃基	4-CF ₃ -苯基
181	乙基	2-iPr-苯基	436	乙基	3-iPr-苯基
182	正丙基	2-iPr-苯基	437	正丙基	3-iPr-苯基
183	异丙基	2-iPr-苯基	438	异丙基	3-iPr-苯基
184	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-iPr-苯基	439	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-iPr-苯基
185	-CF ₃	2-iPr-苯基	440	-CF ₃	3-iPr-苯基
186	-CH ₂ CF ₃	2-iPr-苯基	441	-CH ₂ CF ₃	3-iPr-苯基
187	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-iPr-苯基	442	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-iPr-苯基
188	环丙基	2-iPr-苯基	443	环丙基	3-iPr-苯基
189	环丁基	2-iPr-苯基	444	环丁基	3-iPr-苯基
190	环戊基	2-iPr-苯基	445	环戊基	3-iPr-苯基
191	环己基	2-iPr-苯基	446	环己基	3-iPr-苯基
192	3-吡啶基	2-iPr-苯基	447	3-吡啶基	3-iPr-苯基
193	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-iPr-苯基	448	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-iPr-苯基
194	1H-咪唑-4-基	2-iPr-苯基	449	1H-咪唑-4-基	3-iPr-苯基
195	2-呋喃基	2-iPr-苯基	450	2-呋喃基	3-iPr-苯基
196	乙基	4-iPr-苯基	451	乙基	2-吗啉代-苯基
197	正丙基	4-iPr-苯基	452	正丙基	2-吗啉代-苯基
198	异丙基	4-iPr-苯基	453	异丙基	2-吗啉代-苯基
199	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-iPr-苯基	454	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-吗啉代-苯基
200	-CF ₃	4-iPr-苯基	455	-CF ₃	2-吗啉代-苯基
201	-CH ₂ CF ₃	4-iPr-苯基	456	-CH ₂ CF ₃	2-吗啉代-苯基
202	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-iPr-苯基	457	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-吗啉代-苯基

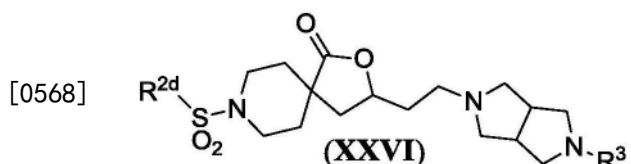
203	环丙基	4-iPr-苯基	458	环丙基	2-吗啉代-苯基	
204	环丁基	4-iPr-苯基	459	环丁基	2-吗啉代-苯基	
205	环戊基	4-iPr-苯基	460	环戊基	2-吗啉代-苯基	
206	环己基	4-iPr-苯基	461	环己基	2-吗啉代-苯基	
207	3-吡啶基	4-iPr-苯基	462	3-吡啶基	2-吗啉代-苯基	
208	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-iPr-苯基	463	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-吗啉代-苯基	
209	1H-咪唑-4-基	4-iPr-苯基	464	1H-咪唑-4-基	2-吗啉代-苯基	
210	2-呋喃基	4-iPr-苯基	465	2-呋喃基	2-吗啉代-苯基	
211	乙基	3-吗啉代-苯基	466	乙基	4-吗啉代-苯基	
[0564]	212	正丙基	3-吗啉代-苯基	467	正丙基	4-吗啉代-苯基
	213	异丙基	3-吗啉代-苯基	468	异丙基	4-吗啉代-苯基
	214	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-吗啉代-苯基	469	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-吗啉代-苯基
	215	-CF ₃	3-吗啉代-苯基	470	-CF ₃	4-吗啉代-苯基
	216	-CH ₂ CF ₃	3-吗啉代-苯基	471	-CH ₂ CF ₃	4-吗啉代-苯基
	217	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-吗啉代-苯基	472	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-吗啉代-苯基
	218	环丙基	3-吗啉代-苯基	473	环丙基	4-吗啉代-苯基
	219	环丁基	3-吗啉代-苯基	474	环丁基	4-吗啉代-苯基
	220	环戊基	3-吗啉代-苯基	475	环戊基	4-吗啉代-苯基
	221	环己基	3-吗啉代-苯基	476	环己基	4-吗啉代-苯基

					基
222	3-吡啶基	3-吗啉代-苯基	477	3-吡啶基	4-吗啉代-苯基
223	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-吗啉代-苯基	478	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-吗啉代-苯基
224	1H-咪唑-4-基	3-吗啉代-苯基	479	1H-咪唑-4-基	4-吗啉代-苯基
225	2-呋喃基	3-吗啉代-苯基	480	2-呋喃基	4-吗啉代-苯基
226	乙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	481	乙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
227	正丙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	482	正丙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
228	异丙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	483	异丙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
229	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4-氟基-2-吗啉代-苯基	484	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4-甲基-2-吗啉代-苯基
230	$-\text{CF}_3$	4-氟基-2-吗啉代-苯基	485	$-\text{CF}_3$	4-甲基-2-吗啉代-苯基
231	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-氟基-2-吗啉代-苯基	486	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-甲基-2-吗啉代-苯基
232	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-氟基-2-吗啉代-苯基	487	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-甲基-2-吗啉代-苯基
233	环丙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	488	环丙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
234	环丁基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	489	环丁基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
235	环戊基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	490	环戊基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
236	环己基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	491	环己基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
237	3-吡啶基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	492	3-吡啶基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
238	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	493	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
239	1H-咪唑-4-基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	494	1H-咪唑-4-基	4-甲基-2-吗啉代-苯基

[0565]

240	2-呋喃基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	495	2-呋喃基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
241	乙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
242	正丙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
243	异丙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
244	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
245	-CF ₃	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
246	-CH ₂ CF ₃	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
247	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
[0566]	248	环丙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	249	环丁基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	250	环戊基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	251	环己基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	252	3-吡啶基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	253	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	254	1H-咪唑-4-基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	255	2-呋喃基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		

[0567] 示例性实施方案包括具有式 (XXVI) 的化合物



[0569] 或其可药用盐形式,如在下文表10中所定义。

[0570] 表10

Entry	R ^{2d}	R ³	Entry	R ^{2d}	R ³
1	乙基	4-CH ₃ -苯基	256	乙基	2-CH ₃ -苯基
2	正丙基	4-CH ₃ -苯基	257	正丙基	2-CH ₃ -苯基
3	异丙基	4-CH ₃ -苯基	258	异丙基	2-CH ₃ -苯基
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ -苯基	259	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CH ₃ -苯基
5	CF ₃	4-CH ₃ -苯基	260	CF ₃	2-CH ₃ -苯基
6	-CH ₂ CF ₃	4-CH ₃ -苯基	261	-CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -苯基
7	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CH ₃ -苯基	262	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -苯基
8	环丙基	4-CH ₃ -苯基	263	环丙基	2-CH ₃ -苯基
9	环丁基	4-CH ₃ -苯基	264	环丁基	2-CH ₃ -苯基
10	环戊基	4-CH ₃ -苯基	265	环戊基	2-CH ₃ -苯基
11	环己基	4-CH ₃ -苯基	266	环己基	2-CH ₃ -苯基
12	3-吡啶基	4-CH ₃ -苯基	267	3-吡啶基	2-CH ₃ -苯基
13	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-CH ₃ -苯基	268	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-CH ₃ -苯基
14	1H-咪唑-4-基	4-CH ₃ -苯基	269	1H-咪唑-4-基	2-CH ₃ -苯基
15	2-呋喃基	4-CH ₃ -苯基	270	2-呋喃基	2-CH ₃ -苯基
16	乙基	3-CH ₃ -苯基	271	乙基	4-OH-苯基
17	正丙基	3-CH ₃ -苯基	272	正丙基	4-OH-苯基
18	异丙基	3-CH ₃ -苯基	273	异丙基	4-OH-苯基
19	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ -苯基	274	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-OH-苯基
20	-CF ₃	3-CH ₃ -苯基	275	-CF ₃	4-OH-苯基
21	-CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -苯基	276	-CH ₂ CF ₃	4-OH-苯基
22	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -苯基	277	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-OH-苯基
23	环丙基	3-CH ₃ -苯基	278	环丙基	4-OH-苯基
24	环丁基	3-CH ₃ -苯基	279	环丁基	4-OH-苯基
25	环戊基	3-CH ₃ -苯基	280	环戊基	4-OH-苯基
26	环己基	3-CH ₃ -苯基	281	环己基	4-OH-苯基
27	3-吡啶基	3-CH ₃ -苯基	282	3-吡啶基	4-OH-苯基
28	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-CH ₃ -苯基	283	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-OH-苯基
29	1H-咪唑-4-基	3-CH ₃ -苯基	284	1H-咪唑-4-基	4-OH-苯基
30	2-呋喃基	3-CH ₃ -苯基	285	2-呋喃基	4-OH-苯基
31	乙基	3-OH-苯基	286	乙基	2-OH-苯基
32	正丙基	3-OH-苯基	287	正丙基	2-OH-苯基

[0571]

[0572]

33	异丙基	3-OH-苯基	288	异丙基	2-OH-苯基
34	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-OH-苯基	289	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-OH-苯基
35	-CF ₃	3-OH-苯基	290	-CF ₃	2-OH-苯基
36	-CH ₂ CF ₃	3-OH-苯基	291	-CH ₂ CF ₃	2-OH-苯基
37	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-OH-苯基	292	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-OH-苯基
38	环丙基	3-OH-苯基	293	环丙基	2-OH-苯基
39	环丁基	3-OH-苯基	294	环丁基	2-OH-苯基
40	环戊基	3-OH-苯基	295	环戊基	2-OH-苯基
41	环己基	3-OH-苯基	296	环己基	2-OH-苯基
42	3-吡啶基	3-OH-苯基	297	3-吡啶基	2-OH-苯基
43	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-OH-苯基	298	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-OH-苯基
44	1H-咪唑-4-基	3-OH-苯基	299	1H-咪唑-4-基	2-OH-苯基
45	2-呋喃基	3-OH-苯基	300	2-呋喃基	2-OH-苯基
46	乙基	4-OMe-苯基	301	乙基	3-OMe-苯基
47	正丙基	4-OMe-苯基	302	正丙基	3-OMe-苯基
48	异丙基	4-OMe-苯基	303	异丙基	3-OMe-苯基
49	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-OMe-苯基	304	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-OMe-苯基
50	-CF ₃	4-OMe-苯基	305	-CF ₃	3-OMe-苯基
51	-CH ₂ CF ₃	4-OMe-苯基	306	-CH ₂ CF ₃	3-OMe-苯基
52	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-OMe-苯基	307	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-OMe-苯基
53	环丙基	4-OMe-苯基	308	环丙基	3-OMe-苯基
54	环丁基	4-OMe-苯基	309	环丁基	3-OMe-苯基
55	环戊基	4-OMe-苯基	310	环戊基	3-OMe-苯基
56	环己基	4-OMe-苯基	311	环己基	3-OMe-苯基
57	3-吡啶基	4-OMe-苯基	312	3-吡啶基	3-OMe-苯基
58	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-OMe-苯基	313	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-OMe-苯基
59	1H-咪唑-4-基	4-OMe-苯基	314	1H-咪唑-4-基	3-OMe-苯基
60	2-呋喃基	4-OMe-苯基	315	2-呋喃基	3-OMe-苯基
61	乙基	2-OMe-苯基	316	乙基	4-CN-苯基
62	正丙基	2-OMe-苯基	317	正丙基	4-CN-苯基
63	异丙基	2-OMe-苯基	318	异丙基	4-CN-苯基
64	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-OMe-苯基	319	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CN-苯基
65	-CF ₃	2-OMe-苯基	320	-CF ₃	4-CN-苯基
66	-CH ₂ CF ₃	2-OMe-苯基	321	-CH ₂ CF ₃	4-CN-苯基
67	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-OMe-苯基	322	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CN-苯基

[0573]

68	环丙基	2-OMe-苯基	323	环丙基	4-CN-苯基
69	环丁基	2-OMe-苯基	324	环丁基	4-CN-苯基
70	环戊基	2-OMe-苯基	325	环戊基	4-CN-苯基
71	环己基	2-OMe-苯基	326	环己基	4-CN-苯基
72	3-吡啶基	2-OMe-苯基	327	3-吡啶基	4-CN-苯基
73	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-OMe-苯基	328	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-CN-苯基
74	1H-咪唑-4-基	2-OMe-苯基	329	1H-咪唑-4-基	4-CN-苯基
75	2-呋喃基	2-OMe-苯基	330	2-呋喃基	4-CN-苯基
76	乙基	3-CN-苯基	331	乙基	2-CN-苯基
77	正丙基	3-CN-苯基	332	正丙基	2-CN-苯基
78	异丙基	3-CN-苯基	333	异丙基	2-CN-苯基
79	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CN-苯基	334	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CN-苯基
80	-CF ₃	3-CN-苯基	335	-CF ₃	2-CN-苯基
81	-CH ₂ CF ₃	3-CN-苯基	336	-CH ₂ CF ₃	2-CN-苯基
82	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CN-苯基	337	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CN-苯基
83	环丙基	3-CN-苯基	338	环丙基	2-CN-苯基
84	环丁基	3-CN-苯基	339	环丁基	2-CN-苯基
85	环戊基	3-CN-苯基	340	环戊基	2-CN-苯基
86	环己基	3-CN-苯基	341	环己基	2-CN-苯基
87	3-吡啶基	3-CN-苯基	342	3-吡啶基	2-CN-苯基
88	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-CN-苯基	343	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-CN-苯基
89	1H-咪唑-4-基	3-CN-苯基	344	1H-咪唑-4-基	2-CN-苯基
90	2-呋喃基	3-CN-苯基	345	2-呋喃基	2-CN-苯基
91	乙基	2-F-苯基	346	乙基	3-F-苯基
92	正丙基	2-F-苯基	347	正丙基	3-F-苯基
93	异丙基	2-F-苯基	348	异丙基	3-F-苯基
94	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-F-苯基	349	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-F-苯基
95	-CF ₃	2-F-苯基	350	-CF ₃	3-F-苯基
96	-CH ₂ CF ₃	2-F-苯基	351	-CH ₂ CF ₃	3-F-苯基
97	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-F-苯基	352	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-F-苯基
98	环丙基	2-F-苯基	353	环丙基	3-F-苯基
99	环丁基	2-F-苯基	354	环丁基	3-F-苯基
100	环戊基	2-F-苯基	355	环戊基	3-F-苯基
101	环己基	2-F-苯基	356	环己基	3-F-苯基
102	3-吡啶基	2-F-苯基	357	3-吡啶基	3-F-苯基

103	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-F-苯基	358	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-F-苯基
104	1H-咪唑-4-基	2-F-苯基	359	1H-咪唑-4-基	3-F-苯基
105	2-呋喃基	2-F-苯基	360	2-呋喃基	3-F-苯基
106	乙基	4-F-苯基	361	乙基	2-Cl-苯基
107	正丙基	4-F-苯基	362	正丙基	2-Cl-苯基
108	异丙基	4-F-苯基	363	异丙基	2-Cl-苯基
109	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F-苯基	364	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Cl-苯基
110	-CF ₃	4-F-苯基	365	-CF ₃	2-Cl-苯基
111	-CH ₂ CF ₃	4-F-苯基	366	-CH ₂ CF ₃	2-Cl-苯基
112	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-F-苯基	367	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Cl-苯基
113	环丙基	4-F-苯基	368	环丙基	2-Cl-苯基
114	环丁基	4-F-苯基	369	环丁基	2-Cl-苯基
115	环戊基	4-F-苯基	370	环戊基	2-Cl-苯基
116	环己基	4-F-苯基	371	环己基	2-Cl-苯基
117	3-吡啶基	4-F-苯基	372	3-吡啶基	2-Cl-苯基
[0574]	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-F-苯基	373	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-Cl-苯基
	1H-咪唑-4-基	4-F-苯基	374	1H-咪唑-4-基	2-Cl-苯基
	2-呋喃基	4-F-苯基	375	2-呋喃基	2-Cl-苯基
	乙基	3-Cl-苯基	376	乙基	4-Cl-苯基
	正丙基	3-Cl-苯基	377	正丙基	4-Cl-苯基
	异丙基	3-Cl-苯基	378	异丙基	4-Cl-苯基
	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Cl-苯基	379	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Cl-苯基
	-CF ₃	3-Cl-苯基	380	-CF ₃	4-Cl-苯基
	-CH ₂ CF ₃	3-Cl-苯基	381	-CH ₂ CF ₃	4-Cl-苯基
	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Cl-苯基	382	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Cl-苯基
	环丙基	3-Cl-苯基	383	环丙基	4-Cl-苯基
	环丁基	3-Cl-苯基	384	环丁基	4-Cl-苯基
	环戊基	3-Cl-苯基	385	环戊基	4-Cl-苯基
	环己基	3-Cl-苯基	386	环己基	4-Cl-苯基
	3-吡啶基	3-Cl-苯基	387	3-吡啶基	4-Cl-苯基
	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-Cl-苯基	388	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-Cl-苯基
	1H-咪唑-4-基	3-Cl-苯基	389	1H-咪唑-4-基	4-Cl-苯基
	2-呋喃基	3-Cl-苯基	390	2-呋喃基	4-Cl-苯基
	乙基	2-Br-苯基	391	乙基	3-Br-苯基

[0575]

137	正丙基	2-Br-苯基	392	正丙基	3-Br-苯基
138	异丙基	2-Br-苯基	393	异丙基	3-Br-苯基
139	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Br-苯基	394	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Br-苯基
140	-CF ₃	2-Br-苯基	395	-CF ₃	3-Br-苯基
141	-CH ₂ CF ₃	2-Br-苯基	396	-CH ₂ CF ₃	3-Br-苯基
142	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Br-苯基	397	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Br-苯基
143	环丙基	2-Br-苯基	398	环丙基	3-Br-苯基
144	环丁基	2-Br-苯基	399	环丁基	3-Br-苯基
145	环戊基	2-Br-苯基	400	环戊基	3-Br-苯基
146	环己基	2-Br-苯基	401	环己基	3-Br-苯基
147	3-吡啶基	2-Br-苯基	402	3-吡啶基	3-Br-苯基
148	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-Br-苯基	403	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-Br-苯基
149	1H-咪唑-4-基	2-Br-苯基	404	1H-咪唑-4-基	3-Br-苯基
150	2-呋喃基	2-Br-苯基	405	2-呋喃基	3-Br-苯基
151	乙基	4-Br-苯基	406	乙基	2-CF ₃ -苯基
152	正丙基	4-Br-苯基	407	正丙基	2-CF ₃ -苯基
153	异丙基	4-Br-苯基	408	异丙基	2-CF ₃ -苯基
154	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Br-苯基	409	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CF ₃ -苯基
155	-CF ₃	4-Br-苯基	410	-CF ₃	2-CF ₃ -苯基
156	-CH ₂ CF ₃	4-Br-苯基	411	-CH ₂ CF ₃	2-CF ₃ -苯基
157	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Br-苯基	412	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CF ₃ -苯基
158	环丙基	4-Br-苯基	413	环丙基	2-CF ₃ -苯基
159	环丁基	4-Br-苯基	414	环丁基	2-CF ₃ -苯基
160	环戊基	4-Br-苯基	415	环戊基	2-CF ₃ -苯基
161	环己基	4-Br-苯基	416	环己基	2-CF ₃ -苯基
162	3-吡啶基	4-Br-苯基	417	3-吡啶基	2-CF ₃ -苯基
163	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-Br-苯基	418	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-CF ₃ -苯基
164	1H-咪唑-4-基	4-Br-苯基	419	1H-咪唑-4-基	2-CF ₃ -苯基
165	2-呋喃基	4-Br-苯基	420	2-呋喃基	2-CF ₃ -苯基
166	乙基	3-CF ₃ -苯基	421	乙基	4-CF ₃ -苯基
167	正丙基	3-CF ₃ -苯基	422	正丙基	4-CF ₃ -苯基
168	异丙基	3-CF ₃ -苯基	423	异丙基	4-CF ₃ -苯基
169	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CF ₃ -苯基	424	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CF ₃ -苯基
170	-CF ₃	3-CF ₃ -苯基	425	-CF ₃	4-CF ₃ -苯基
171	-CH ₂ CF ₃	3-CF ₃ -苯基	426	-CH ₂ CF ₃	4-CF ₃ -苯基

[0576]

172	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CF ₃ -苯基	427	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CF ₃ -苯基
173	环丙基	3-CF ₃ -苯基	428	环丙基	4-CF ₃ -苯基
174	环丁基	3-CF ₃ -苯基	429	环丁基	4-CF ₃ -苯基
175	环戊基	3-CF ₃ -苯基	430	环戊基	4-CF ₃ -苯基
176	环己基	3-CF ₃ -苯基	431	环己基	4-CF ₃ -苯基
177	3-吡啶基	3-CF ₃ -苯基	432	3-吡啶基	4-CF ₃ -苯基
178	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-CF ₃ -苯基	433	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-CF ₃ -苯基
179	1H-咪唑-4-基	3-CF ₃ -苯基	434	1H-咪唑-4-基	4-CF ₃ -苯基
180	2-呋喃基	3-CF ₃ -苯基	435	2-呋喃基	4-CF ₃ -苯基
181	乙基	2-iPr-苯基	436	乙基	3-iPr-苯基
182	正丙基	2-iPr-苯基	437	正丙基	3-iPr-苯基
183	异丙基	2-iPr-苯基	438	异丙基	3-iPr-苯基
184	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-iPr-苯基	439	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-iPr-苯基
185	-CF ₃	2-iPr-苯基	440	-CF ₃	3-iPr-苯基
186	-CH ₂ CF ₃	2-iPr-苯基	441	-CH ₂ CF ₃	3-iPr-苯基
187	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-iPr-苯基	442	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-iPr-苯基
188	环丙基	2-iPr-苯基	443	环丙基	3-iPr-苯基
189	环丁基	2-iPr-苯基	444	环丁基	3-iPr-苯基
190	环戊基	2-iPr-苯基	445	环戊基	3-iPr-苯基
191	环己基	2-iPr-苯基	446	环己基	3-iPr-苯基
192	3-吡啶基	2-iPr-苯基	447	3-吡啶基	3-iPr-苯基
193	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-iPr-苯基	448	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-iPr-苯基
194	1H-咪唑-4-基	2-iPr-苯基	449	1H-咪唑-4-基	3-iPr-苯基
195	2-呋喃基	2-iPr-苯基	450	2-呋喃基	3-iPr-苯基
196	乙基	4-iPr-苯基	451	乙基	2-吗啉代-苯基
197	正丙基	4-iPr-苯基	452	正丙基	2-吗啉代-苯基
198	异丙基	4-iPr-苯基	453	异丙基	2-吗啉代-苯基
199	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-iPr-苯基	454	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-吗啉代-苯基
200	-CF ₃	4-iPr-苯基	455	-CF ₃	2-吗啉代-苯基
201	-CH ₂ CF ₃	4-iPr-苯基	456	-CH ₂ CF ₃	2-吗啉代-苯基

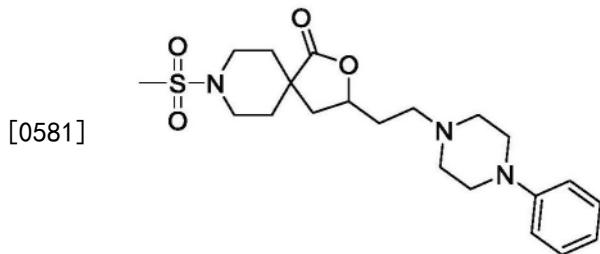
					基
202	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-iPr-苯基	457	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	2-吗啉代-苯基
203	环丙基	4-iPr-苯基	458	环丙基	2-吗啉代-苯基
204	环丁基	4-iPr-苯基	459	环丁基	2-吗啉代-苯基
205	环戊基	4-iPr-苯基	460	环戊基	2-吗啉代-苯基
206	环己基	4-iPr-苯基	461	环己基	2-吗啉代-苯基
207	3-吡啶基	4-iPr-苯基	462	3-吡啶基	2-吗啉代-苯基
208	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-iPr-苯基	463	1-甲基-1H-吡唑-4-基	2-吗啉代-苯基
209	1H-咪唑-4-基	4-iPr-苯基	464	1H-咪唑-4-基	2-吗啉代-苯基
210	2-呋喃基	4-iPr-苯基	465	2-呋喃基	2-吗啉代-苯基
211	乙基	3-吗啉代-苯基	466	乙基	4-吗啉代-苯基
212	正丙基	3-吗啉代-苯基	467	正丙基	4-吗啉代-苯基
213	异丙基	3-吗啉代-苯基	468	异丙基	4-吗啉代-苯基
214	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3-吗啉代-苯基	469	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4-吗啉代-苯基
215	$-\text{CF}_3$	3-吗啉代-苯基	470	$-\text{CF}_3$	4-吗啉代-苯基
216	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	3-吗啉代-苯基	471	$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-吗啉代-苯基
217	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	3-吗啉代-苯基	472	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	4-吗啉代-苯基
218	环丙基	3-吗啉代-苯基	473	环丙基	4-吗啉代-苯基
219	环丁基	3-吗啉代-苯基	474	环丁基	4-吗啉代-苯基

[0577]

220	环戊基	3-吗啉代-苯基	475	环戊基	4-吗啉代-苯基	
221	环己基	3-吗啉代-苯基	476	环己基	4-吗啉代-苯基	
222	3-吡啶基	3-吗啉代-苯基	477	3-吡啶基	4-吗啉代-苯基	
223	1-甲基-1H-吡唑-4-基	3-吗啉代-苯基	478	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-吗啉代-苯基	
224	1H-咪唑-4-基	3-吗啉代-苯基	479	1H-咪唑-4-基	4-吗啉代-苯基	
225	2-呋喃基	3-吗啉代-苯基	480	2-呋喃基	4-吗啉代-苯基	
226	乙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	481	乙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基	
227	正丙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	482	正丙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基	
228	异丙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	483	异丙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基	
[0578]	229	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-氟基-2-吗啉代-苯基	484	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	230	-CF ₃	4-氟基-2-吗啉代-苯基	485	-CF ₃	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	231	-CH ₂ CF ₃	4-氟基-2-吗啉代-苯基	486	-CH ₂ CF ₃	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	232	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-氟基-2-吗啉代-苯基	487	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	233	环丙基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	488	环丙基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	234	环丁基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	489	环丁基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	235	环戊基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	490	环戊基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	236	环己基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	491	环己基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	237	3-吡啶基	4-氟基-2-吗啉代-苯基	492	3-吡啶基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
	238	1-甲基-1H-吡唑	4-氟基-2-吗啉代-苯基	493	1-甲基-1H-吡唑	4-甲基-2-吗啉代-苯基

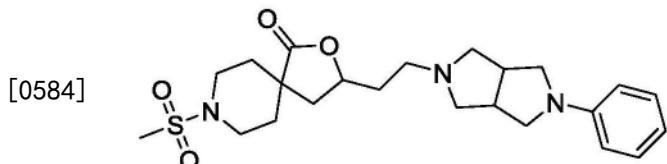
	-4-基	代-苯基		唑-4-基	代-苯基
239	1H-咪唑-4-基	4-氨基-2-吗啉代-苯基	494	1H-咪唑-4-基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
240	2-呋喃基	4-氨基-2-吗啉代-苯基	495	2-呋喃基	4-甲基-2-吗啉代-苯基
241	乙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
242	正丙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
243	异丙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
244	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
245	-CF ₃	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
246	-CH ₂ CF ₃	4-羟基-2-吗啉代-苯基			
[0579]	247	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	248	环丙基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	249	环丁基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	250	环戊基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	251	环己基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	252	3-吡啶基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	253	1-甲基-1H-吡唑-4-基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	254	1H-咪唑-4-基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		
	255	2-呋喃基	4-羟基-2-吗啉代-苯基		

[0580] 为了展示本发明的化合物在本文中命名和提及的方式,具有下式的化合物:



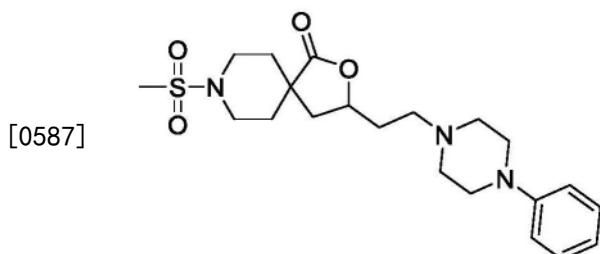
[0582] 化学名称为8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4-苯基哌嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮。

[0583] 为了展示本发明的化合物在本文中命名和提及的方式,具有下式的化合物:

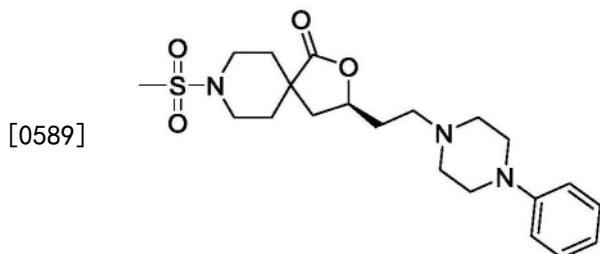


[0585] 化学名称为8- (甲基磺酰基) -3- (2- (5-苯基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮。

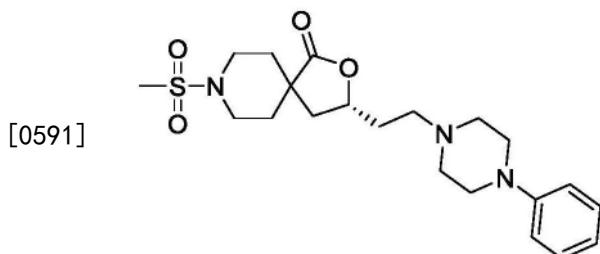
[0586] 出于本发明的目的,由外消旋式描绘的化合物,例如:



[0588] 将同样代表具有下式:



[0590] 或下式:



[0592] 的两种对映体中的任一种或它们的混合物,或者在存在第二手性中心的情况下,所有非对映体。

[0593] 在本文提供的所有实施方案中,合适的任选取代基的实例不旨在限制要求保护的

本发明的范围。本发明的化合物可含有本文提供的任一取代基或取代基的组合。

[0594] 用于制备本发明的5-羟色胺受体7活性调节剂的方法

[0595] 本发明还涉及一种用于制备本发明的5-羟色胺受体7活性调节剂的方法。

[0596] 本教导内容的化合物可以按照本文概述的工序,通过采用本领域技术人员已知的标准合成方法和工序,由市售原料、文献中已知的化合物或易于制备的中间体制备。用于制备有机分子和官能团转化和操作的标准合成方法和工序可以从相关科学文献或本领域的标准教科书中容易地获得。应当理解,在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但这些条件可以由本领域技术人员通过常规优化工序确定。有机合成领域的技术人员将认识到,为了优化本文所述化合物的形成,可以改变所提出的合成步骤的性质和顺序。

[0597] 本文所述的方法可按照本领域已知的任何合适方法监测。例如,产物形成可通过光谱手段诸如核磁共振光谱(例如,¹H或¹³C)、红外光谱、分光光度法(例如,UV-可见光)、质谱法或者通过色谱法诸如高压液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)、凝胶渗透色谱(GPC)或薄层色谱(TLC)来监测。

[0598] 化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需求以及适当保护基团的选择。保护基团的化学性质可见于例如 Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版(Wiley&Sons,1991)中,该文献的全部公开内容以引用方式并入本文以用于所有目的。

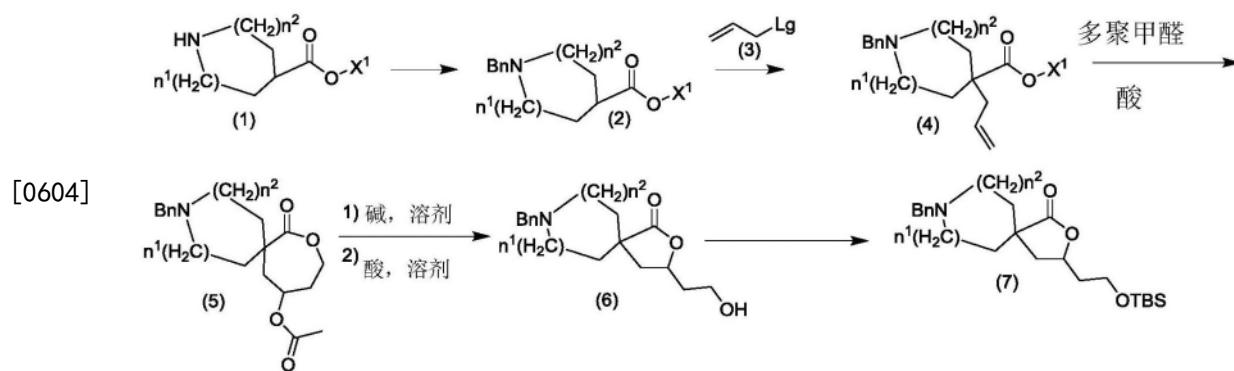
[0599] 本文所述的反应或方法可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂通常在进行反应的温度下与反应物、中间体和/或产物基本上不反应,所述温度是可在溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度范围内的温度。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据具体的反应步骤,可以选择适用于特定反应步骤的溶剂。

[0600] 这些教导内容的化合物可通过有机化学领域中已知的方法制备。用于制备这些教导内容的化合物的试剂可以是商购获得的,或者可通过文献中描述的标准工序进行制备。例如,本发明的化合物可按照通用合成方案中所示的方法制备:

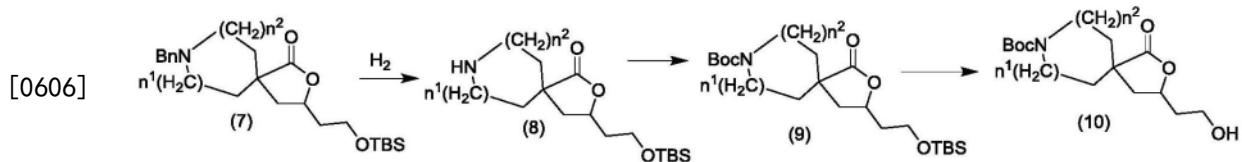
[0601] 用于制备化合物的通用合成方案

[0602] 用于制备本发明化合物的试剂可以是商购获得的,或者可通过文献中描述的标准工序进行制备。根据本发明,属中的化合物可通过以下反应方案之一制备。

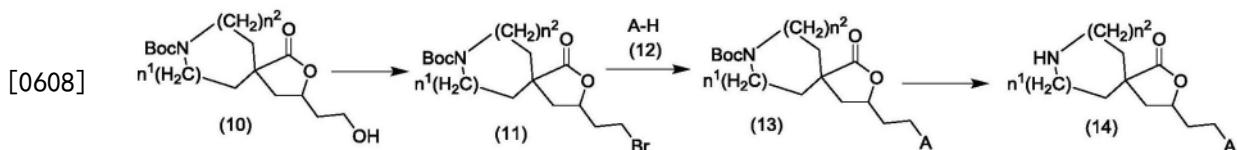
[0603] 本公开的化合物可按照方案1-x中概述的方法制备。



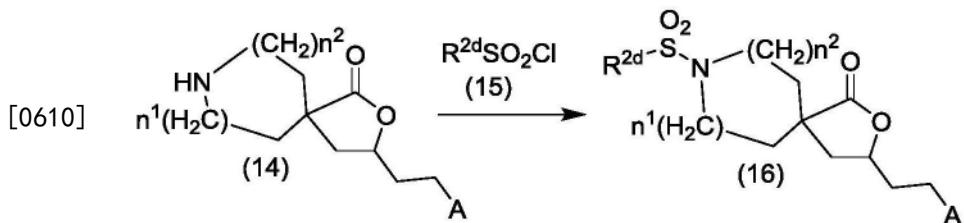
[0605] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在溶剂诸如乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使适当取代的式(1)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中X¹为C₁₋₆烷基)与苯基溴反应,从而得到式(2)化合物。在碱诸如二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钠、二异丙基氨基钾、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾、氢化钠等的存在下,在有机溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等中,使式(2)化合物与式(3)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中LG为离去基团,例如氯、溴、碘、甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应,从而得到式(4)化合物。然后,在酸诸如硫酸、盐酸等的存在下,在乙酸的存在下,并且任选地在有机溶剂诸如甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,用多聚甲醛处理式(4)化合物,从而得到式(5)化合物。接着,在溶剂诸如水、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,用碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等处理式(5)化合物,然后在溶剂诸如水、甲醇、乙醇、异丙醇等中,用酸诸如硫酸、盐酸等处理,从而得到式(6)化合物。在咪唑的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(6)化合物与叔丁基二甲基氯硅烷反应,从而得到式(7)化合物。另选地,在碱诸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(6)化合物与叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯反应,从而得到式(7)化合物。



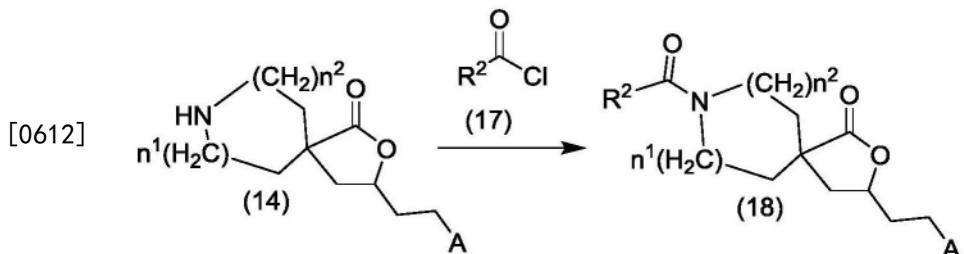
[0607] 在钯催化剂诸如碳载钯、硫酸钡载钯、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳载钯、双(乙腈)二氯化钯(II)等的存在下,在有机溶剂诸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中,使式(7)化合物与氢气反应,从而得到式(8)化合物。在碱诸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(8)化合物与二叔丁基二碳酸酯反应,从而得到式(9)化合物。在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(9)化合物与四正丁基氟化铵反应,从而得到式(10)化合物。



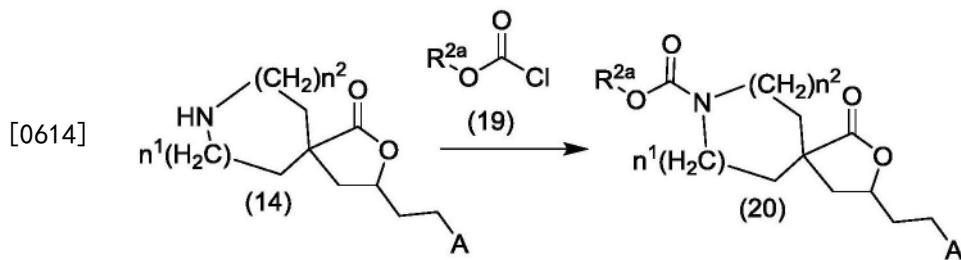
[0609] 在三苯基膦的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,用四溴化碳处理式(10)化合物,从而得到式(11)化合物。在碱诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(11)化合物与式(12)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(13)化合物。任选地在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(13)化合物与酸诸如三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸等反应,从而得到式(14)化合物。



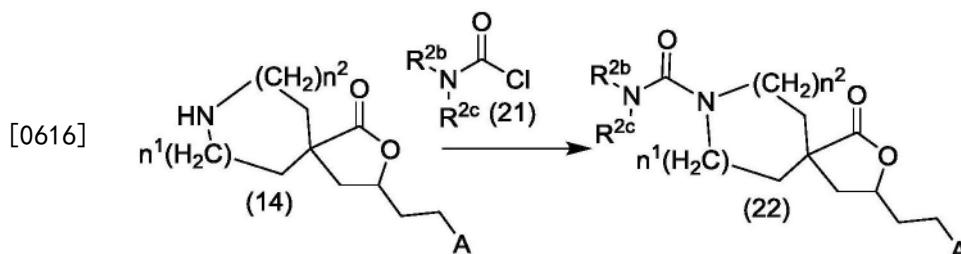
[0611] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(14)化合物与式(15)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(16)化合物。



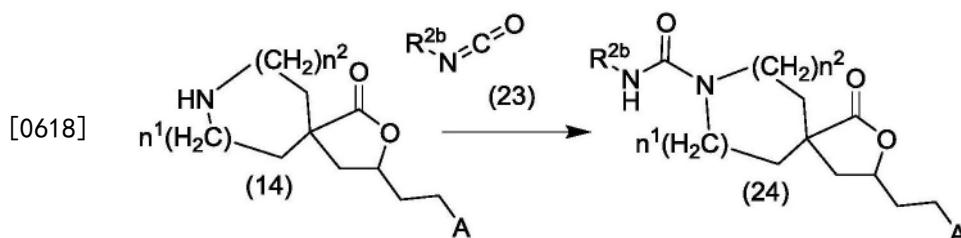
[0613] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(14)化合物与式(17)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(18)化合物。



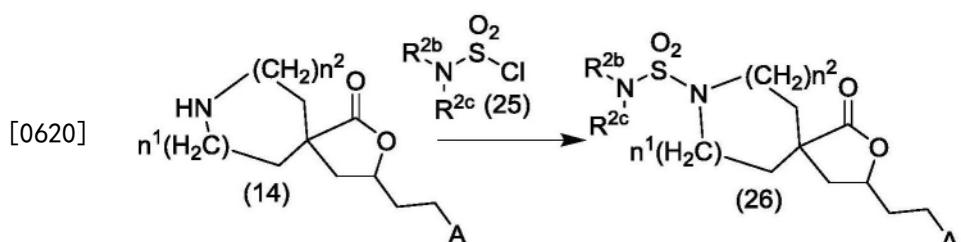
[0615] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(14)化合物与式(19)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(20)化合物。



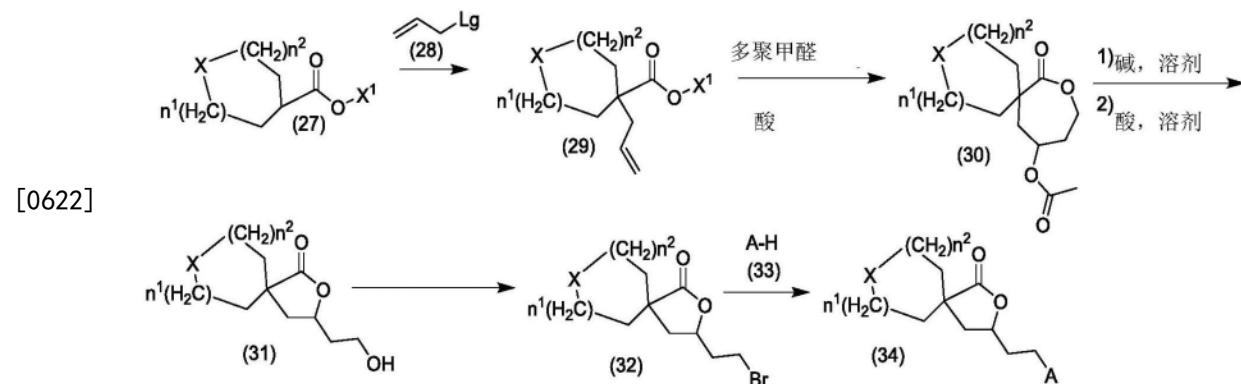
[0617] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(14)化合物与式(21)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(22)化合物。



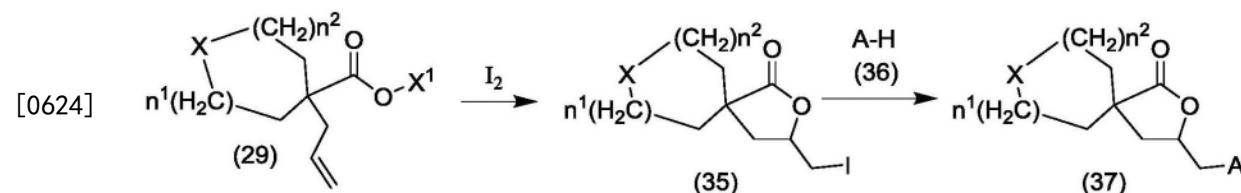
[0619] 在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(14)化合物与式(23)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(24)化合物。



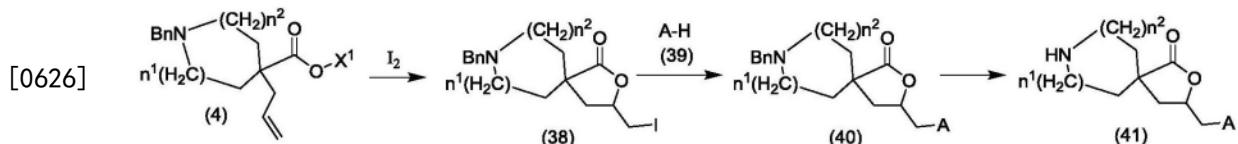
[0621] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(14)化合物与式(25)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(26)化合物。



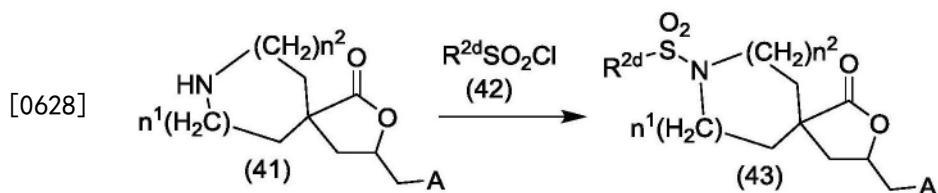
[0623] 在碱诸如二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钠、二异丙基氨基钾、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾、氢化钠等的存在下, 在有机溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等中, 使适当取代的式(27)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中X¹为C₁₋₆烷基)与式(28)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中LG为离去基团, 例如氯、溴、碘、甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应, 从而得到式(29)化合物。然后, 在酸诸如硫酸、盐酸等的存在下, 在乙酸的存在下, 并且任选地在有机溶剂诸如甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等中, 任选地通过加热, 任选地通过微波辐射, 用多聚甲醛处理式(29)化合物, 从而得到式(30)化合物。接着, 在溶剂诸如水、甲醇、乙醇、异丙醇等中, 任选地通过加热, 用碱诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等处理式(30)化合物, 然后在溶剂诸如水、甲醇、乙醇、异丙醇等中, 用酸诸如硫酸、盐酸等处理, 从而得到式(31)化合物。在三苯基膦的存在下, 在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下, 任选地通过加热, 任选地通过微波辐射, 用四溴化碳处理式(31)化合物, 从而得到式(32)化合物。在碱诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下, 在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中, 任选地通过加热, 任选地通过微波辐射, 使式(32)化合物与式(33)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应, 从而得到式(34)化合物。



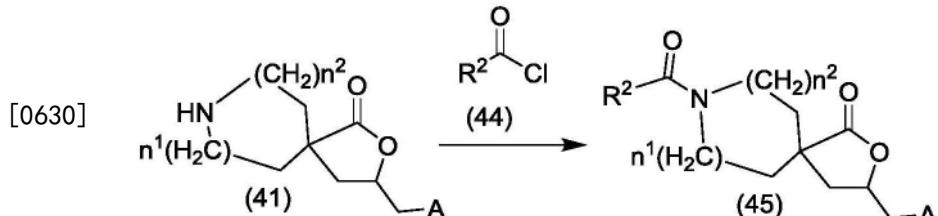
[0625] 然后, 在碱诸如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等的存在下, 在溶剂诸如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧杂环己烷等的存在下, 使式(29)化合物与碘反应, 从而得到式(35)化合物。在有机溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等中, 任选地在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下, 任选地通过加热, 任选地通过微波辐射, 使式(35)化合物与式(36)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应, 从而得到式(37)化合物。



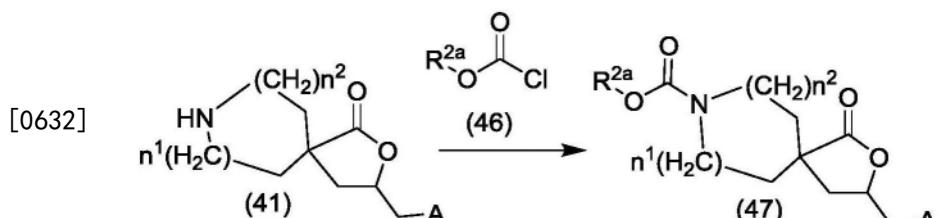
[0627] 然后,在碱诸如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等的存在下,在溶剂诸如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧杂环己烷等的存在下,使式(4)化合物与碘反应,从而得到式(38)化合物。在有机溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等中,任选地在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(38)化合物与式(39)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(40)化合物。在钯催化剂诸如碳载钯、硫酸钡载钯、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳载钯、双(乙腈)二氯化钯(II)等的存在下,在有机溶剂诸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中,使式(40)化合物与氢气反应,从而得到式(41)化合物。



[0629] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(42)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(43)化合物。

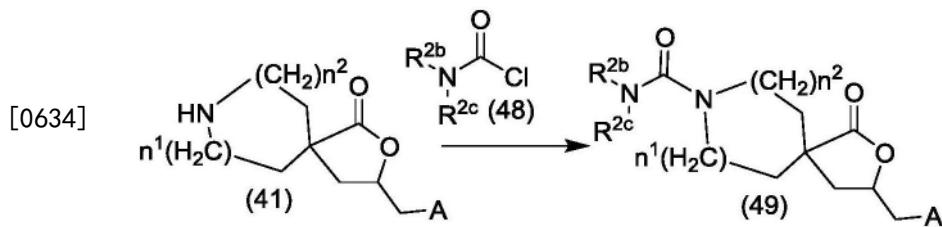


[0631] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(44)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(45)化合物。

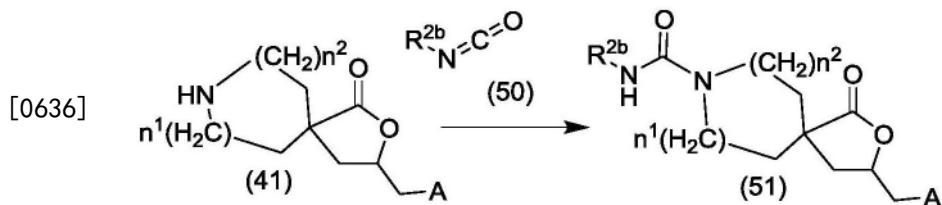


[0633] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(46)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(47)化合物。

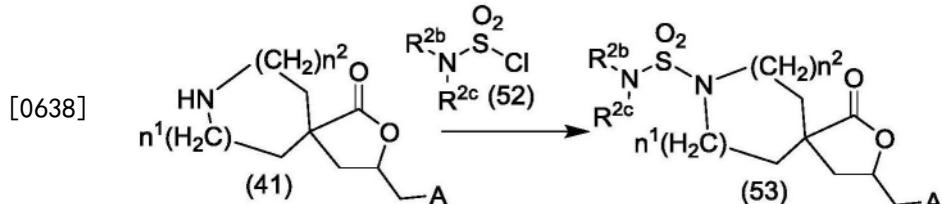
乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(46)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(47)化合物。



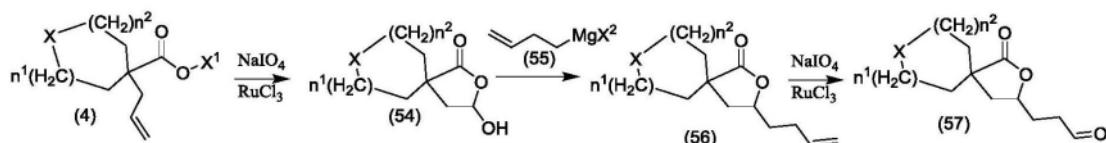
[0635] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(48)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(49)化合物。



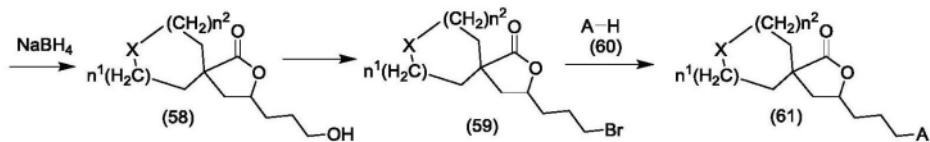
[0637] 在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(50)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(51)化合物。



[0639] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(41)化合物与式(52)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(53)化合物。

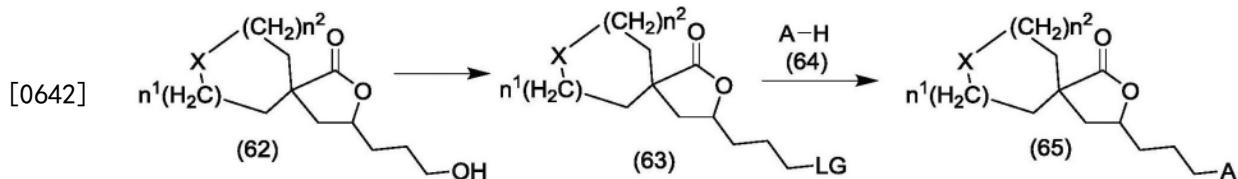


[0640]

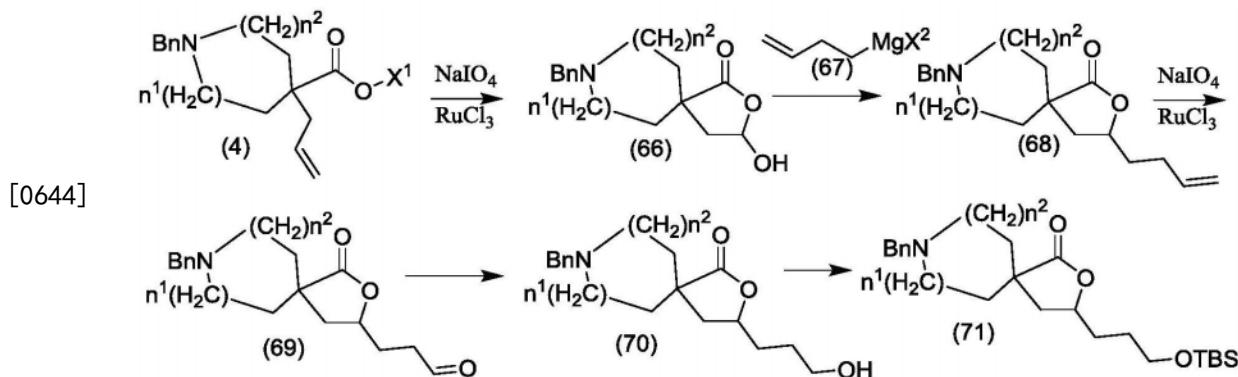


[0641] 在高碘酸钠的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(4)化合物与氯化钌反应,从而得到式(54)化合物。在溶剂诸如乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,

使式(54)化合物与式(55)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中 X^2 为卤素)反应,从而得到式(56)化合物。在高碘酸钠的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(56)化合物与氯化钌反应,从而得到式(57)化合物。在溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(57)化合物与还原剂诸如硼氢化锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠等反应,从而得到式(58)化合物。在三苯基膦的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,用四溴化碳处理式(58)化合物,从而得到式(59)化合物。在碱诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(59)化合物与式(60)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(61)化合物。

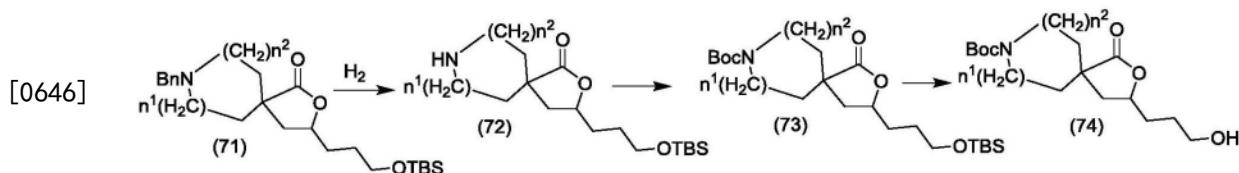


[0643] 然后,使用本领域技术人员已知的方法将式(62)化合物转化为式(63)化合物,其中LG为甲磺酸根、甲苯磺酸根、硝基苯磺酸根等。因此,在碱诸如三乙胺、二异丙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在有机溶剂诸如二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等中,用磺酰氯诸如甲磺酰氯、甲苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯等处理式(62)化合物,从而得到式(63)化合物。在碱诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(63)化合物与式(64)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(65)化合物。

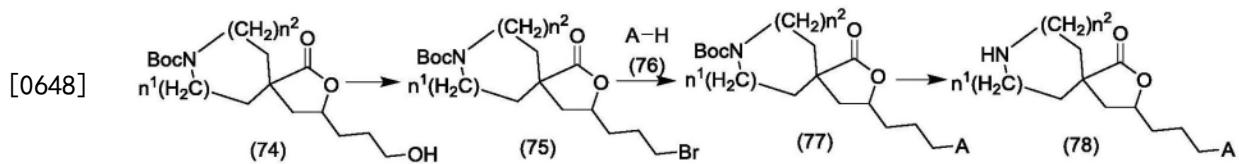


[0645] 在高碘酸钠的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(4)化合物与氯化钌反应,从而得到式(66)化合物。在溶剂诸如乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,

使式(66)化合物与式(67)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中X²为卤素)反应,从而得到式(68)化合物。在高碘酸钠的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(68)化合物与氯化钌反应,从而得到式(69)化合物。在溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(69)化合物与还原剂诸如硼氢化锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠等反应,从而得到式(70)化合物。在咪唑的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(70)化合物与叔丁基二甲基氯硅烷反应,从而得到式(71)化合物。另选地,在碱诸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(70)化合物与叔丁基二甲基硅烷基三氟甲磺酸酯反应,从而得到式(71)化合物。

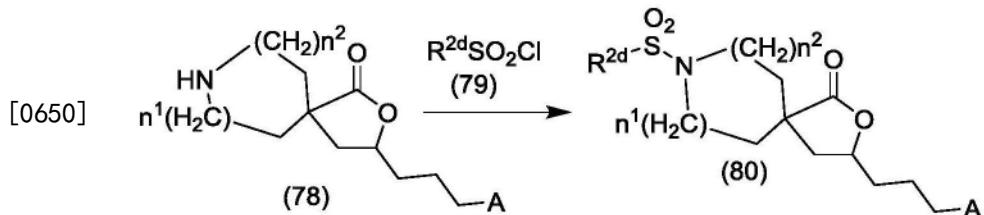


[0647] 在钯催化剂诸如碳载钯、硫酸钡载钯、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳载钯、双(乙腈)二氯化钯(II)等的存在下,在有机溶剂诸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中,使式(71)化合物与氢气反应,从而得到式(72)化合物。在碱诸如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(72)化合物与二叔丁基碳酸酯反应,从而得到式(73)化合物。在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(73)化合物与四正丁基氟化铵反应,从而得到式(74)化合物。

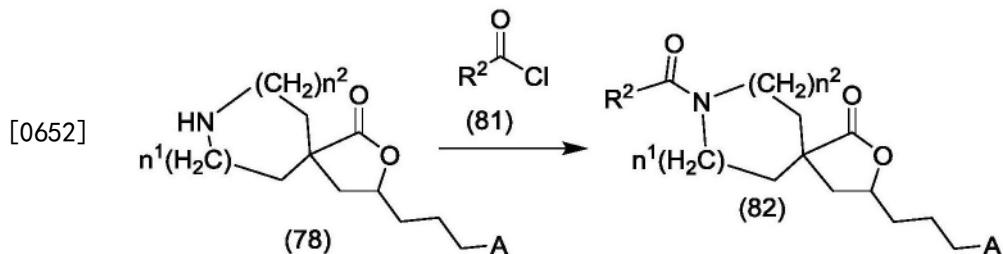


[0649] 在三苯基膦的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,用四溴化碳处理式(74)化合物,从而得到式(75)化合物。在碱诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(75)化合物与式(76)化合物、已知化合物或通过已

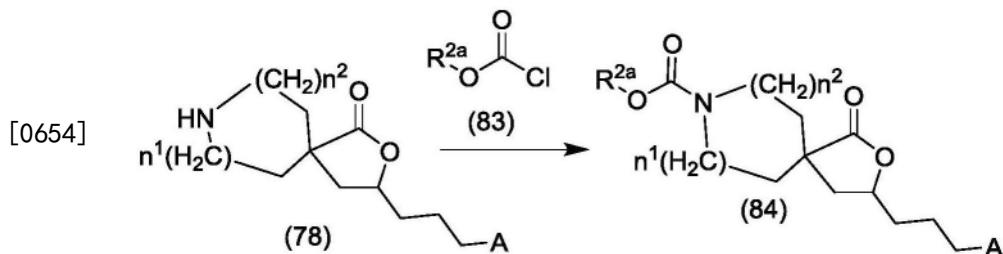
知方法制备的化合物反应,从而得到式(77)化合物。任选地在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(77)化合物与酸诸如三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸等反应,从而得到式(78)化合物。



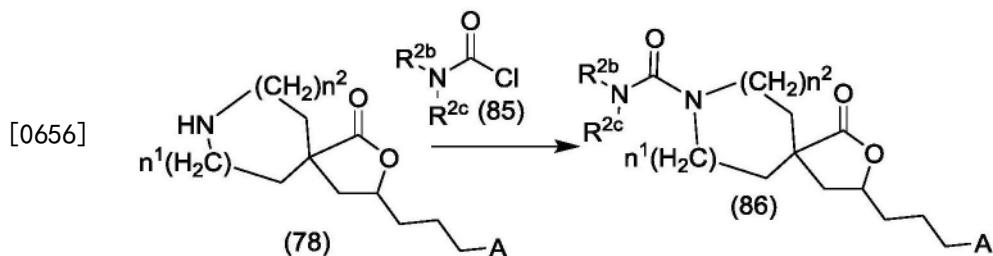
[0651] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(78)化合物与式(79)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(80)化合物。



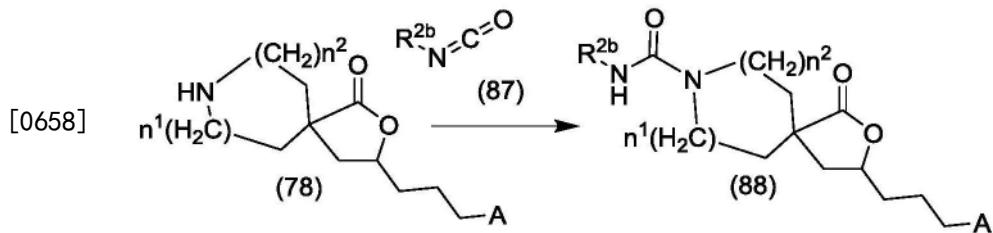
[0653] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(78)化合物与式(81)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(82)化合物。



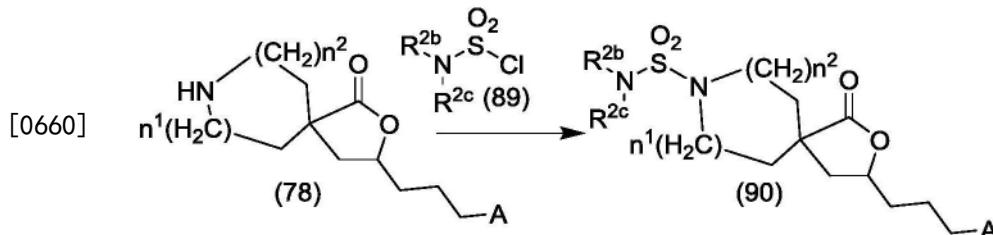
[0655] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(78)化合物与式(83)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(84)化合物。



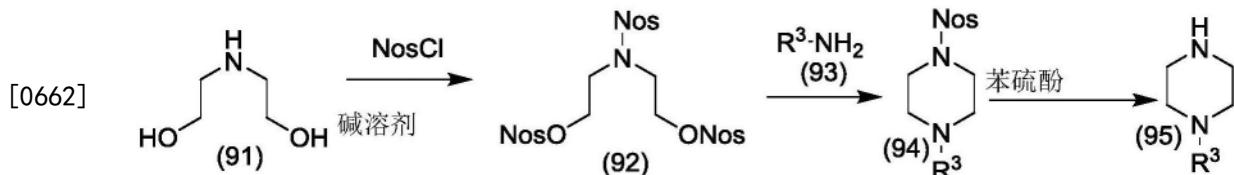
[0657] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(78)化合物与式(85)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(86)化合物。



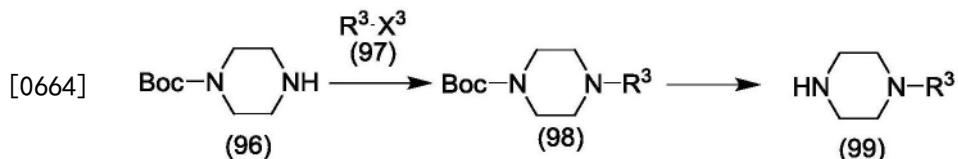
[0659] 在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(78)化合物与式(87)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(88)化合物。



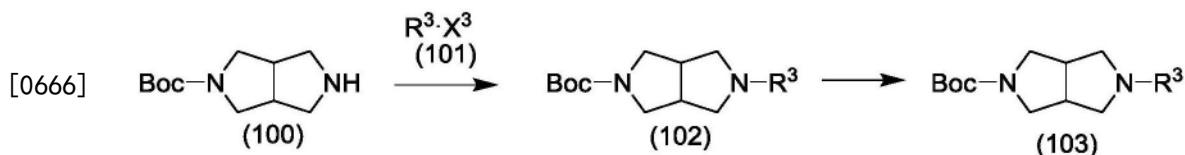
[0661] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(78)化合物与式(89)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(90)化合物。



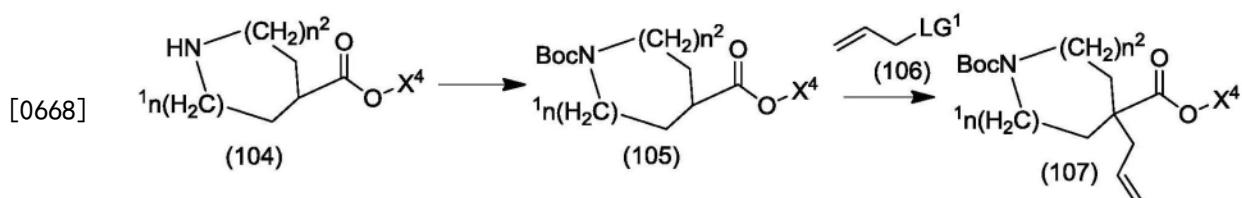
[0663] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷等中,使二乙醇胺(91)与4-硝基苯磺酰氯(NosCl)反应,从而得到式(92)化合物。然后,在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(92)化合物与式(93)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(94)化合物。在碱诸如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等的存在下,在溶剂诸如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧杂环己烷、乙腈等的存在下,任选地在二甲基亚砜的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(94)化合物与苯硫酚反应,从而得到式(95)的化合物。



[0665] 在碱诸如叔丁醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾等的存在下,任选地在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂诸如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳载钯、双(乙腈)二氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等,在溶剂诸如甲苯、苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、N,N-二甲基甲酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(96)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物与式(97)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应(其中X³选自氯、溴、碘和甲烷三氟磺酸根),从而得到式(98)的化合物。任选地在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(98)化合物与酸诸如三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸等反应,从而得到式(99)化合物。

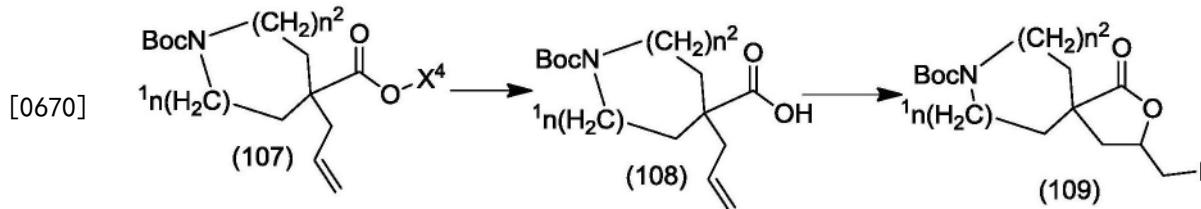


[0667] 在碱诸如叔丁醇钠、叔丁醇锂、叔丁醇钾等的存在下,任选地在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在钯催化剂诸如乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳载钯、双(乙腈)二氯化钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等,在溶剂诸如甲苯、苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、N,N-二甲基甲酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(100)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物与式(101)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应(其中X³选自氯、溴、碘和甲烷三氟磺酸根),从而得到式(102)的化合物。任选地在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(102)化合物与酸诸如三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸等反应,从而得到式(103)化合物。

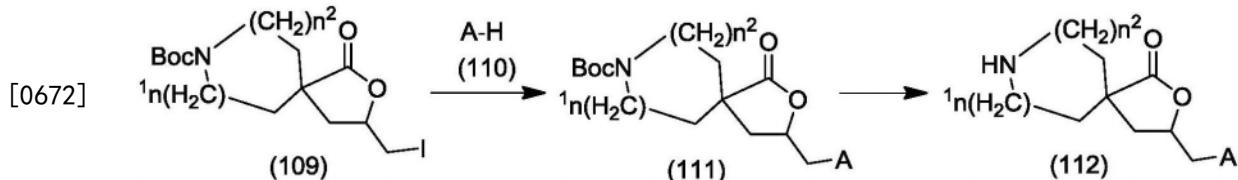


[0669] 在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,在溶剂诸如甲醇、乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(104)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中X⁴为C₁₋₆烷基)与二叔丁基二碳酸酯反应,从而得到式(105)化合物。在碱诸如二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钠、二异丙基氨基钾、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠、双(三

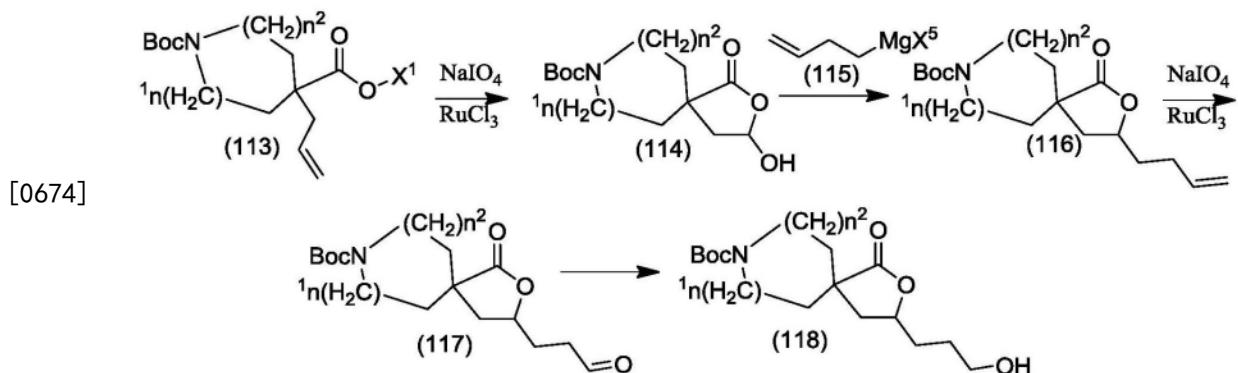
甲基甲硅烷基)氨基钾、氢化钠等的存在下,在有机溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等中,使式(105)化合物与式(106)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中LG¹为离去基团,例如氯、溴、碘、甲磺酸根、甲苯磺酸根等)反应,从而得到式(107)化合物。



[0671] 在溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、N,N-二甲基甲酰胺等中,任选地在水的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(107)化合物与碱诸如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾等反应,从而得到式(108)化合物。然后,在碱诸如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等的存在下,在溶剂诸如四氢呋喃、乙醚、1,4-二氧杂环己烷等的存在下,使式(108)化合物与碘反应,从而得到式(109)化合物。

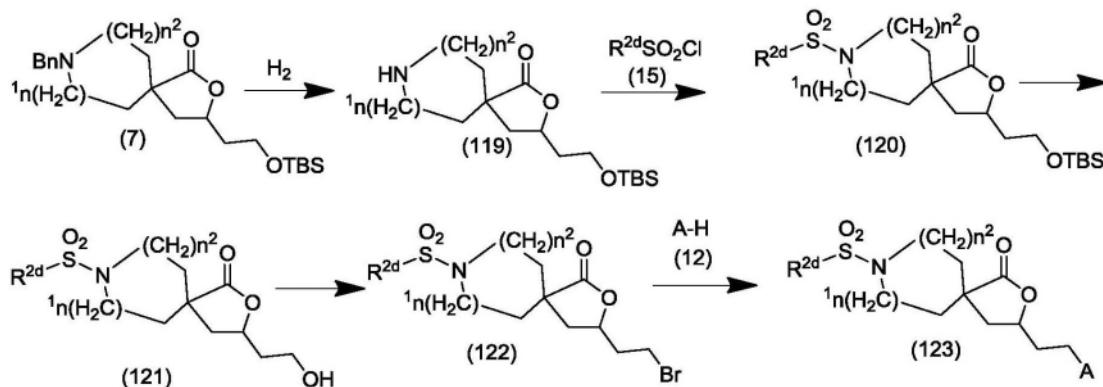


[0673] 在有机溶剂诸如四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等中,任选地在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(109)化合物与式(110)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(111)化合物。任选地在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(111)化合物与酸诸如三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸等反应,从而得到式(112)化合物。



[0675] 在高碘酸钠的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(113)化合物与氯化钌反应,从而得到式(114)化合物。在溶剂诸如乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波

辐射,使式(114)化合物与式(115)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物(其中X⁵为卤素)反应,从而得到式(116)化合物。在高碘酸钠的存在下,在溶剂诸如乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(116)化合物与氯化钌反应,从而得到式(117)化合物。在溶剂诸如甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(117)化合物与还原剂诸如硼氢化锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠等反应,从而得到式(118)化合物。



[0676]

[0677] 在钯催化剂诸如碳载钯、硫酸钡载钯、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、碳载钯、双(乙腈)二氯化钯(II)等的存在下,在有机溶剂诸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等中,使式(7)化合物与氢气反应,从而得到式(119)化合物。在碱诸如三乙胺、二异丙基乙酰胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(119)化合物与式(15)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(120)化合物。在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(120)化合物与四正丁基氟化铵反应,从而得到式(121)化合物。在三苯基膦的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的存在下,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,用四溴化碳处理式(121)化合物,从而得到式(122)化合物。在碱诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、三乙胺、二异丙基乙酰胺、吡啶等的存在下,在溶剂诸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等中,任选地通过加热,任选地通过微波辐射,使式(122)化合物与式(12)化合物、已知化合物或通过已知方法制备的化合物反应,从而得到式(123)化合物。

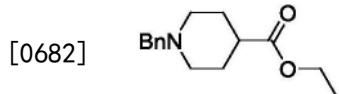
[0678] 下面提供的实施例提供了用于制备本发明的示例性化合物的代表性方法。本领域技术人员将知道如何替换本领域技术人员已知的适当试剂、原料和纯化方法,以便制备本发明的化合物。

[0679] 实施例

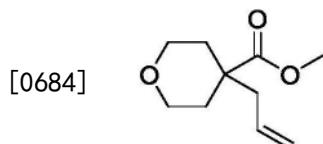
[0680] 通过以下非限制性实施例对本发明的实践进行说明。下面提供的实施例提供了用于制备本发明的示例性化合物的代表性方法。本领域技术人员将知道如何替换本领域技术

人员已知的适当试剂、原料和纯化方法,以便制备本发明的化合物。

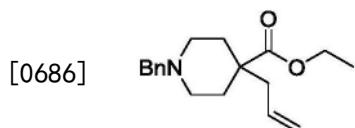
[0681] 在下面的实施例中,在Varian Mercury 300-MHz NMR上获得¹H-NMR光谱。用配备2996二极管阵列检测器的Alliance 2695 HPLC/MS(Waters Symmetry C18,4.6x75mm,3.5μm)从210-400nm测定纯度(%)和质谱数据。



[0683] 实施例1:1-苄基哌啶-4-羧酸乙酯的制备:在0℃下,向乙基哌啶-4-羧酸乙酯(5.0g,31.8mmol,1.0当量)和乙醇(15.0mL)的溶液中滴加苄基溴(7.07g,mmol,1.3当量)。接着,在0℃下,一次性加入三乙胺(1.06g,10.5mmol,1.5当量)。使所得混合物升温至室温,并搅拌过夜。将反应物真空浓缩以去除存在的乙醇。将所得残余物悬浮于乙酸乙酯:去离子水(20mL:20mL)的混合物中。分离有机层,并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取水层。将合并的萃取物在Na₂SO₄上干燥,然后通过硅胶塞过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液真空浓缩,得到产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.41-7.20 (m, 5H) , 4.14 (q, J = 7.2Hz, 2H) , 3.51 (s, 2H) , 2.87 (dt, J=3.5,11.8Hz, 2H) , 2.29 (m, 1H) , 2.04 (td, J=2.5, 11.4Hz, 2H) , 1.95-1.85 (m, 2H) , 1.85-1.70 (m, 2H) , 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H) 。

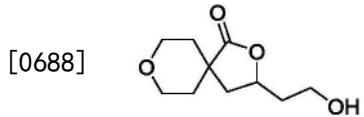


[0685] 实施例2:4-烯丙基四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯的制备:该反应在烘箱干燥的玻璃器皿中于氮气气氛下进行。在-78℃下,在0.5小时内向二异丙基氨基锂(1M,1.20当量)的无水四氢呋喃(4.16mL)溶液中滴加四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯(0.5g,3.47mmol,1.0当量)的5mL无水THF溶液。将混合物在该温度下搅拌1小时,然后逐滴加入烯丙基溴(0.457g,3.78mmol,1.1当量)。在1小时内,使反应混合物升温至室温。用10%HCl淬灭反应(同时在冰浴中冷却),直至呈酸性(pH=2)。分离有机层,并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取水层。将萃取物在Na₂SO₄上干燥,然后真空浓缩,得到产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 5.68-5.52 (m, 1H) , 5.03-4.91 (m, 2H) , 3.75 (dt, J=3.7,11.8Hz, 2H) , 3.63 (s, 3H) , 3.37 (td, J=2.1,11.6Hz, 2H) , 2.21 (d, J=7.4Hz, 2H) , 2.03-1.95 (m, 2H) , 1.53-1.40 (m, 2H) 。



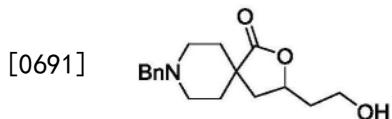
[0687] 实施例3:4-烯丙基-1-苄基哌啶-4-羧酸乙酯的制备:该反应在烘箱干燥的玻璃器皿中于氮气气氛下进行。在-78℃下,在0.5小时内向1-苄基哌啶-4-羧酸乙酯(6.24g,26.7mmol,1.0当量)和无水THF(50mL)的溶液中滴加二异丙基氨基锂(1M,1.10当量)的无水四氢呋喃(29.3mL)溶液。将混合物在该温度下搅拌1小时,然后逐滴加入烯丙基碘(6.73g,3.78mmol,1.5当量)。使反应混合物升温至室温,并搅拌2小时。用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,直至呈中性pH(同时在冰浴中冷却)。分离有机层,并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取水层。将合并的萃取物在Na₂SO₄上干燥,然后通过硅胶塞过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液真空浓缩,

得到产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 5.78-5.62 (m, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.28 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。



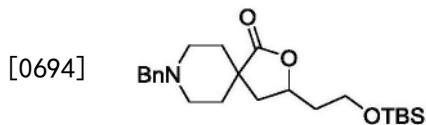
[0689] 实施例4:3-(2-羟乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:将冰醋酸(10.9g, 180mmol, 53.6当量)、多聚甲醛(0.309g, 10.3mmol, 3.0当量)和 H_2SO_4 (0.191g, 1.95mmol, 0.57当量)的混合物在70℃下搅拌30min,再在10min内滴加4-烯丙基四氢-2H-吡喃-4-羧酸甲酯(0.632g, 3.43mmol, 1.0当量)。然后将反应混合物保持在70至80℃下,并搅拌过夜。减压去除乙酸,并用10% NaHCO_3 溶液淬灭反应。然后用乙酸乙酯(3x10mL)萃取混合物,并将合并的有机相真空浓缩,得到粗制油。将该粗制油用于下一步骤中,无需进一步纯化。

[0690] 将粗制油(715mg)和30% NaOH (2.86g NaOH , 4x粗制油)水溶液的混合物回流2小时。将混合物在冰浴中冷却,加入过量的30% H_2SO_4 ,直至呈酸性($\text{pH}<2$)。用乙酸乙酯(3x25mL)萃取所得混合物,并将合并的有机相用10% NaHCO_3 , (50mL)、盐水(50mL)洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.57 (m, 1H), 3.91 (dt, $J=4.5, 11.8\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dt, $J=4.5, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.13 (b, 1H), 2.41 (dd, $J=6.1, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H)。

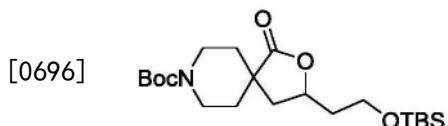


[0692] 实施例5:8-苄基-3-(2-羟乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:将冰醋酸(78.1g, 1.3mmol, 53.6当量)、多聚甲醛(2.21g, 73.5mmol, 3.0当量)和 H_2SO_4 (3.63g, 37mmol, 1.5当量)的混合物在70℃下搅拌30min,再在10min内滴加4-烯丙基-1-苄基哌啶-4-羧酸乙酯(7.03g, 24.5mmol, 1.0当量)。然后将反应混合物保持在70至80℃下,并搅拌过夜。减压去除乙酸,并用10% NaHCO_3 溶液淬灭反应。然后用乙酸乙酯(3x40mL)萃取混合物,并将合并的有机相真空浓缩,得到粗制油。将该粗制油用于下一步骤中,无需进一步纯化。

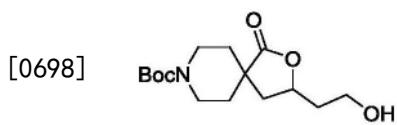
[0693] 将粗制油(7.07mg)和30% NaOH (28g NaOH , 4x粗制油)水溶液的混合物回流2小时。将混合物在冰浴中冷却,加入过量的30% H_2SO_4 ,直至呈酸性($\text{pH}<2$)。用饱和 NaHCO_3 水溶液中和($\text{pH}=8-9$)所得混合物,然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取,将合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.22 (m, 5H), 4.65 (m, 1H), 3.83 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.42 (dd, $J=6.1, 13.0\text{Hz}$, 1H), 2.30-2.07 (m, 4H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H)。



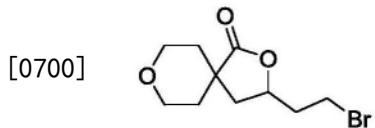
[0695] 实施例6:8-苄基-3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:向8-苄基-3-((2-羟乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(10.0g, 34.6mmol, 1.0当量)、咪唑(2.47g, 36.3mmol, 1.05当量)和二氯甲烷(70mL)的溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷(1M, 5.47g, 36.3mmol, 1.05当量)的二氯甲烷(36.3mL)溶液。将反应在室温下搅拌2小时,然后用去离子水(50mL)淬灭。分离有机层,并用二氯甲烷(2x50mL)萃取水层。将合并的有机相在Na₂SO₄上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱(乙酸乙酯/己烷, 0%至20%)进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.11 (m, 5H), 4.52 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.72 (dt, J=4.5, 11.8Hz, 1H), 2.31 (dd, J=6.2, 12.9Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 3H), 1.62 (dd, J=9.8, 12.8Hz, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。



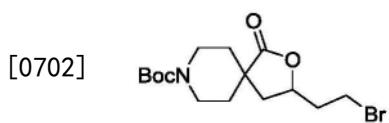
[0697] 实施例7:3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:在1atm H₂(充气气球)下,将8-苄基-3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(4.77g, 11.8mmol, 1当量)、Pd/C(954mg, 20重量%)和MeOH(79mL)的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土塞过滤,用MeOH(50mL)洗涤并真空浓缩,得到粗制油。将粗制油(3.78g)溶解于二氯甲烷(79mL)中并冷却至0℃,然后加入二叔丁基二碳酸酯(2.83g, 13.0mmol, 1.1当量)和三甲胺(1.8g, 17.7mmol, 1.5当量)。将反应升温至室温并搅拌45min。此时,用饱和NaHCO₃水溶液稀释反应,然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,将合并的有机相在Na₂SO₄上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.57 (m, 1H), 3.91 (b, 1H), 3.77 (b, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.31 (dd, J=6.2, 13.0Hz, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 10H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。



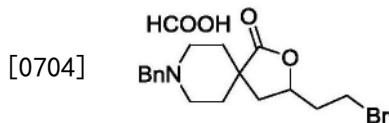
[0699] 实施例8:3-((2-羟乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:向3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(4.88g, 11.8mmol, 1当量)和THF(70mL)的溶液中加入四正丁基氟化铵(3.24g, 12.4mmol, 1.05当量);使用THF(10mL)完成转移。将所得溶液在室温下搅拌30min,然后真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱(MeOH/DCM, 0%至10%)进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.67 (m, 1H), 3.95 (dt, J=5.0, 13.6Hz, 1H), 3.87-3.73 (m, 3H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.39 (dd, J=6.0, 13.0Hz, 1H), 1.99-1.84 (m, 4H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 10H)。



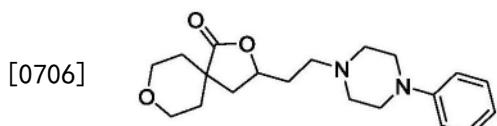
[0701] 实施例9:3-(2-溴乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:将3-(2-羟乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮(0.320g,1.60mmol,1当量)和THF(15mL)的溶液冷却至0℃,然后向该溶液中依次加入三苯基膦(0.630g,2.4mmol,1.5当量)和四溴化碳(0.795g,2.4mmol,1.5当量)。使反应溶液升温至室温,并搅拌过夜。然后过滤所得混合物并真空浓缩,得到粗混合物。将该混合物悬浮于乙醚(50mL)中,并使用乙醚过滤2次,以洗涤滤饼。将最终滤液真空加载到硅藻土上,并通过柱色谱(乙酸乙酯/己烷,0%至40%)进一步纯化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ4.67(m,1H),4.04(dt,J=4.6,11.8Hz,1H),3.91(dt,J=4.6,12.1Hz,1H),3.60(m,1H),3.56-3.45(m,3H),2.50(dd,J=6.1,12.9Hz,1H),2.30-2.02(m,3H),1.91(m,1H),1.76(dd,J=9.8,13.0Hz,1H),1.64-1.55(m,1H),1.52-1.44(m,1H)。



[0703] 实施例10:3-(2-溴乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:根据用于3-(2-溴乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备标题化合物,不同的是用3-(2-羟乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯代替3-(2-羟乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮:¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ4.68(m,1H),3.97(dt,J=5.0,13.5Hz,1H),3.83(dt,J=5.0,13.7Hz,1H),3.54(dd,J=5.3,7.5Hz,2H),3.27-3.14(m,1H),3.13-3.01(m,1H),2.42(dd,J=6.0,13.0Hz,1H),2.31-2.20(m,1H),2.20-2.09(m,1H),2.01-1.90(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.74(dd,J=9.8,12.8Hz,1H),1.66-1.56(m,1H),1.54-1.36(m,10H)。

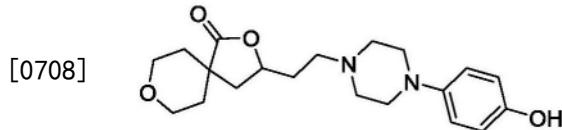


[0705] 实施例11:8-苄基-3-(2-溴乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:将3-(2-羟乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮(2.07g,7.16mmol,1当量)和THF(70mL)的溶液冷却至0℃,然后向该溶液中依次加入三苯基膦(2.83g,10.8mmol,1.5当量)和四溴化碳(3.58g,10.8mmol,1.5当量)。使反应溶液升温至室温,并搅拌过夜。然后过滤所得混合物并真空浓缩,得到粗混合物。将该混合物悬浮于乙醚(50mL)中,并使用乙醚过滤2次,以洗涤滤饼。将最终滤液真空加载到硅藻土上,并在C18柱上通过柱色谱进一步纯化。(ACN/H₂O,0%至100%,含0.1%甲酸)。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ7.53(b,2H),7.47(b,3H),4.75(m,1H),4.27(s,2H),3.64-3.47(m,3H),3.34(m,1H),3.19(b,1H),3.08(b,1H),2.52(m,1H),2.35-2.15(m,3H),2.15-1.97(m,2H),1.96-1.81(m,2H)。

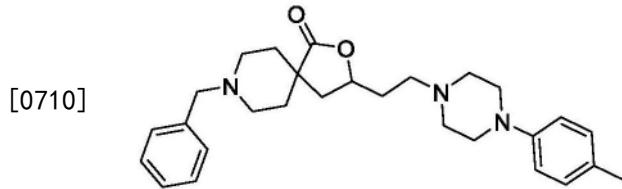


[0707] 实施例12:3-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基)-2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:

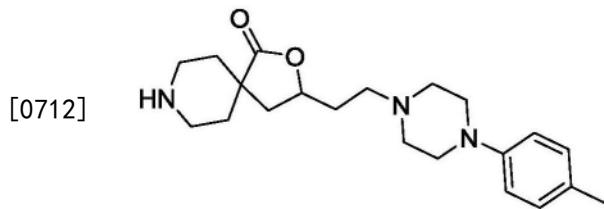
将3- (2-溴乙基) -2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮(0.050g, 0.190mmol, 1当量)、THF(4mL)和1-苯基哌嗪(0.065g, 0.399mmol, 2.1当量)的溶液在60℃下搅拌3天。然后将所得混合物过滤并真空浓缩,得到粗残余物,将其通过柱色谱(甲醇/二氯甲烷,0%至10%)进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.86 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.06 (dt, J=4.6, 11.9Hz, 1H), 3.93 (dt, J=4.6, 12.0Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.21 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.70-2.52 (m, 6H), 2.47 (dd, J=6.0, 12.8Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 3H), 1.79 (dd, J=9.7, 13.1Hz, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 344.8。



[0709] 实施例13:3- (2- (4- (羟基苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于3- (2- (4-苯基哌嗪-1-基) 乙基) -2,8-二氧杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备标题化合物,不同的是用4- (哌嗪-1-基) 苯酚代替1-苯基哌嗪:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.74 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.97 (dt, J=4.6, 11.8Hz, 1H), 3.83 (dt, J=4.5, 12.3Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.00 (t, J=4.7Hz, 4H), 2.67-2.42 (m, 6H), 2.35 (dd, J=6.1, 12.1Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.67 (dd, J=9.6, 12.9Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 360.8。

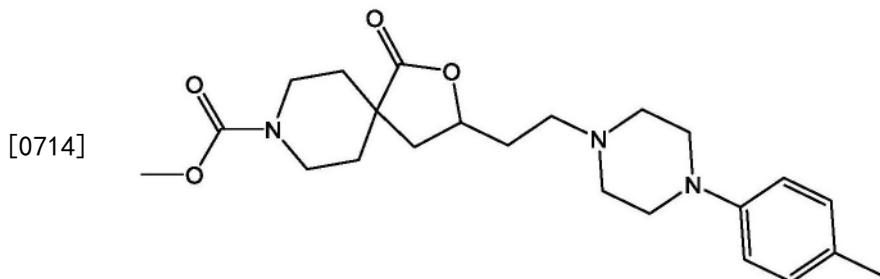


[0711] 实施例14:8-苄基-3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:将8-苄基-3- (2-溴乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯(0.545g, 1.37mmol, 1当量)、THF(13.7mL)、1- (对甲苯基) 哌嗪(0.507g, 2.88mmol, 2.1当量)和三乙胺(0.107g, 1.5mmol, 1.1当量)的溶液在60℃下加热并搅拌3天。然后将所得混合物过滤并真空浓缩,得到粗残余物,将其通过柱色谱(甲醇/二氯甲烷,0%至10%)进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.17 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.70-2.49 (m, 6H), 2.40 (dd, J=6.2, 12.8Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.05 (m, 3H), 2.01-1.79 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 1H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 447.8。

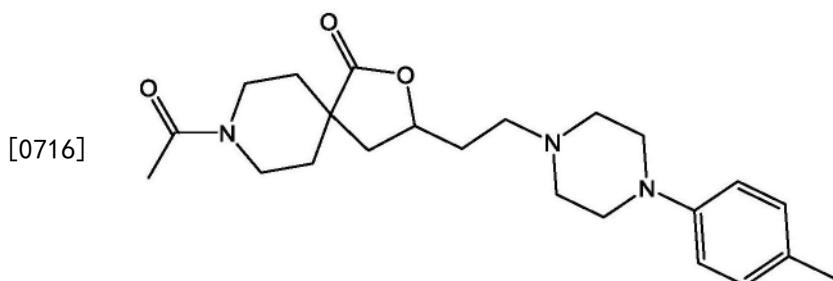


[0713] 实施例15:3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:在1atm H₂(充气气球)下,将8-苄基-3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2-

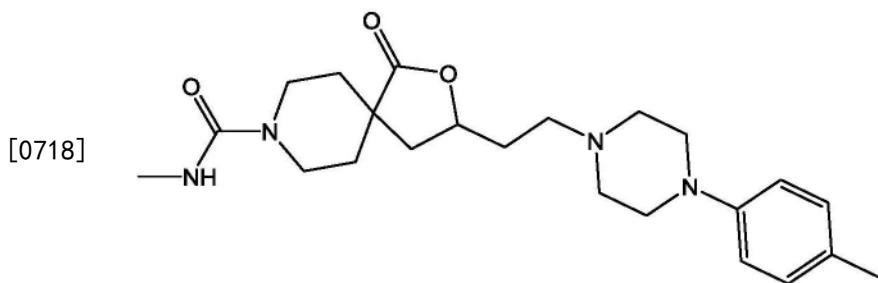
氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(445mg,0.993mmol,1当量)、Pd/C(90mg,20重量%)和EtOH(6.6mL)的混合物在室温下搅拌48小时。将混合物通过硅藻土塞过滤,用MeOH(50mL)洗涤并真空浓缩,得到粗制油。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 6.95(d,J=8.2Hz,2H), 6.77(d,J=8.5Hz,2H), 4.56(m,1H), 3.47(m,1H), 3.28-3.18(m,1H), 3.17-3.09(m,1H), 3.08-2.96(m,5H), 2.66-2.46(m,6H), 2.42(dd,J=6.0,13.0Hz,1H), 2.14(s,3H), 2.10-2.00(m,1H), 2.00-1.91(m,1H), 1.91-1.80(m,4H), 1.80-1.70(m,1H); MS(LC/MS,M+H⁺):357.8。



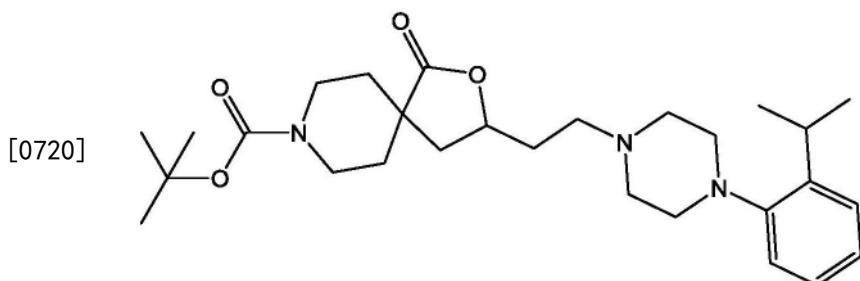
[0715] 实施例16:1-氧化-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧化-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯的制备:将3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧化-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(0.05g,0.14mmol,1当量)、二氯甲烷(2mL)和三乙胺(0.44g,0.41mmol,3当量)的溶液冷却至0℃,然后向该溶液中加入氯甲酸甲酯(0.027g,0.28mmol,2当量)。使反应溶液升温至室温,并搅拌3小时。将反应用二氯甲烷稀释并真空加载到硅藻土上,并在C18柱上通过柱色谱进一步纯化。(ACN/H₂O,0%至100%,含0.1%甲酸)。将所得甲酸盐溶解于MeOH(2mL)中,并加入Amberlite IRA-400(OH)树脂。将该混合物在室温下搅拌30分钟,然后过滤并真空浓缩,得到纯的游离基产物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.08(d,J=8.4Hz,2H), 6.85(d,J=8.6Hz,2H), 4.59(m,1H), 4.02(b,1H), 3.85(b,1H), 3.72(s,3H), 3.35-3.24(m,1H), 3.23-3.10(m,5H), 2.71-2.50(m,6H), 2.38(dd,J=6.0,12.8Hz,1H), 2.28(s,3H), 2.07-1.72(m,5H), 1.69-1.47(m,2H); MS(LC/MS,M+H⁺):415.8。



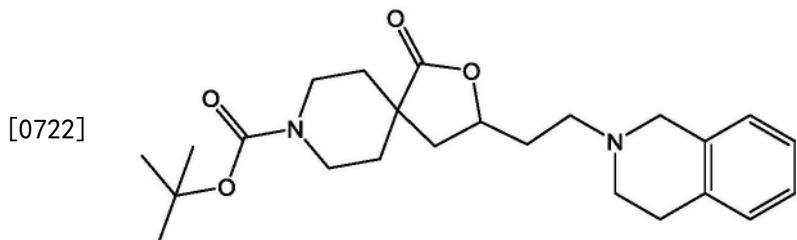
[0717] 实施例17:8-乙酰基-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧化-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于1-氧化-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧化-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯的工序制备标题化合物,不同的是用乙酸酐代替氯甲酸甲酯:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.08(d,J=8.3Hz,2H), 6.85(d,J=8.5Hz,2H), 4.60(m,1H), 4.19(m,0.5H), 4.04-3.84(m,1H), 3.72(m,0.5H), 3.45-3.22(m,2H), 3.15(t,J=4.8Hz,4H), 2.70-2.49(m,6H), 2.43-2.32(m,1H), 2.27(s,3H), 2.10(s,3H), 2.05-1.72(m,5H), 1.69-1.49(m,2H); MS(LC/MS,M+H⁺):399.8。



[0719] 实施例18:N-甲基-1-氧代-3- (2- (4- (对甲苯基) 呓嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺的制备:根据用于1-氧代-3- (2- (4- (对甲苯基) 呓嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯的工序制备标题化合物,不同的是用N-甲基-1H-咪唑-1-甲酰胺代替氯甲酸甲酯:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 6.96 (d, J=8.3Hz, 2H) , 6.78 (d, J=8.2Hz, 2H) , 4.52 (m, 1H) , 3.79 (dt, J=4.7, 13.8Hz, 1H) , 3.68 (dt, J=4.5, 13.8Hz, 1H) , 3.22 (m, 1H) , 3.16-2.86 (m, 6H) , 2.63 (s, 3H) , 2.59-2.36 (m, 7H) , 2.15 (s, 3H) , 1.91-1.67 (m, 3H) , 1.66-1.50 (m, 2H) , 1.50-1.38 (m, 1H) ;MS (LC/MS, M+H⁺) :414.8。

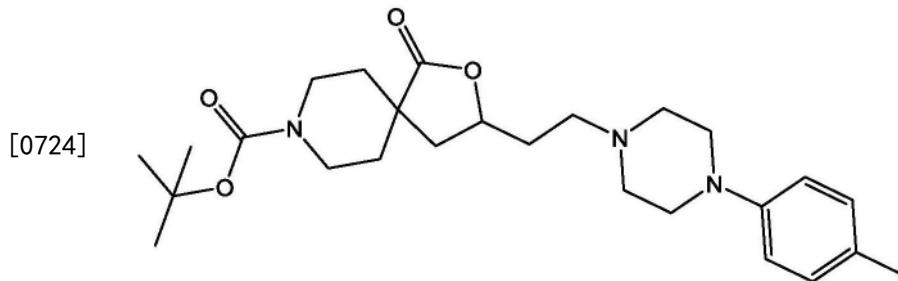


[0721] 实施例20:3- (2- (4- (2-异丙基苯基) 呓嗪-1-基) 乙基) -1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:将3- (2-溴乙基) -1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (0.500g, 1.38mmol, 1当量) 、ACN (7mL) 、1- (2-异丙基苯基) 呓嗪 (0.337g, 1.65mmol, 1.2当量) 和K₂CO₃ (0.954g, 6.9mmol, 5当量) 的混合物在80℃下加热并搅拌3天。然后将所得混合物过滤并真空浓缩,得到粗残余物,将其通过柱色谱(甲醇/二氯甲烷,0%至10%)进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dd, J=1.6, 7.4Hz, 1H) , 7.09-6.94 (m, 3H) , 4.49 (m, 1H) , 3.89 (b, 1H) , 3.75 (b, 1H) , 3.40 (sep, J=6.9Hz, 1H) , 3.09 (m, 1H) , 2.98 (m, 1H) , 2.81 (t, J=4.6Hz, 4H) , 2.65-2.39 (m, 5H) , 2.30 (dd, J=6.1, 12.8Hz, 1H) , 1.99-1.60 (m, 5H) , 1.51 (m, 1H) , 1.46-1.29 (m, 11H) , 1.12 (s, 3H) , 1.10 (s, 6H) ;MS (LC/MS, M+H⁺) :485.8

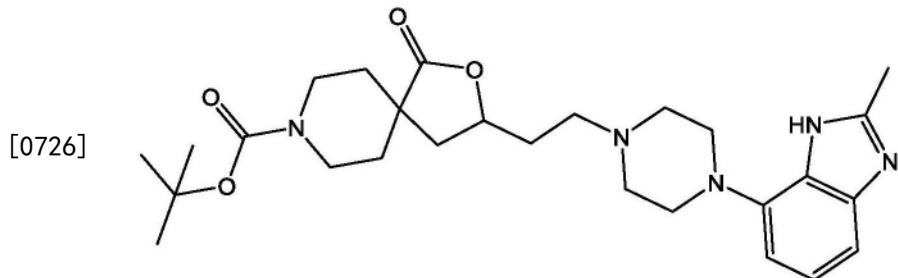


[0723] 实施例21:3- (2- (3,4-二氢异喹啉-2 (1H) -基) 乙基) -1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:根据用于3- (2- (4- (2-异丙基苯基) 呓嗪-1-基) 乙基) -1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的工序制备标题化合物,不同的是用1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐代替1- (2-异丙基苯基) 呓嗪:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.07-6.96 (m,

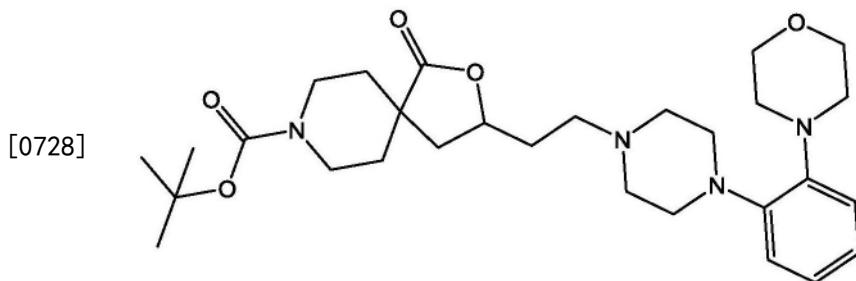
3H), 6.95-6.87(m, 1H), 4.53(m, 1H), 3.87(b, 1H), 3.72(b, 1H), 3.60-3.46(m, 2H), 3.06(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.80(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.64(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.58(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.28(dd, $J=6.1, 12.9\text{Hz}$, 1H), 1.97-1.75(m, 3H), 1.74-1.58(m, 2H), 1.54-1.26(m, 11H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 414.8



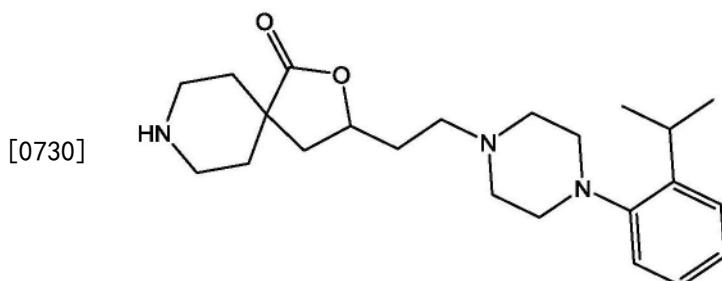
[0725] 实施例22:1-氧化-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧化杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:将3-(2-溴乙基)-1-氧化-2-氧化杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(1.5g, 4.11mmol, 1.1当量)、THF(36mL)、1-(对甲苯基)哌嗪(0.660g, 3.74mmol, 1当量)和三乙胺(0.416g, 4.11mmol, 1.1当量)的溶液在70°C下加热并搅拌3天。然后将所得混合物过滤并真空浓缩,得到粗残余物,将其通过柱色谱(甲醇/二氯甲烷, 0%至10%)进一步纯化。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.05(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.82(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.55(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.22-2.98(m, 6H), 2.67-2.45(m, 6H), 2.36(dd, $J=6.2, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.25(s, 3H), 2.00-1.66(m, 5H), 1.57(m, 1H), 1.53-1.34(m, 10H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 457.8



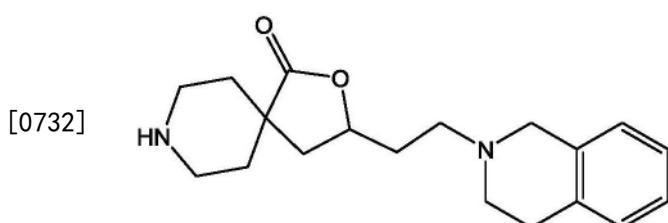
[0727] 实施例23:3-(2-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)哌嗪-1-基)乙基)-1-氧化-2-氧化杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:将3-(2-溴乙基)-1-氧化-2-氧化杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(0.5g, 1.38mmol, 1当量)、THF(12mL)、2-甲基-7-(哌嗪-1-基)-1H-苯并[d]咪唑(0.549g, 1.65mmol, 1.2当量)和三乙胺(0.500g, 4.95mmol, 3.5当量)的溶液在70°C下加热并搅拌3天。然后将所得混合物过滤并真空浓缩,得到粗残余物,将其首先通过柱色谱(甲醇/二氯甲烷, 0%至10%)纯化。将所得级分在C18柱上通过柱色谱进一步纯化。(ACN/ H_2O , 0%至100%, 含0.1% NH_4OH) ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.16-6.97(m, 2H), 6.65(m, 1H), 4.54(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.40(b, 4H), 3.17(t, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 3.06(t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.42(m, 9H), 2.36(dd, $J=6.2, 13.0\text{Hz}$, 1H), 1.99-1.66(m, 5H), 1.58(m, 1H), 1.54-1.33(m, 10H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 497.8



[0729] 实施例24:3- (2- (4- (2- 呗啉代苯基) 呕嗪-1-基) 乙基) -1- 氧代-2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸烷-8- 羧酸叔丁酯的制备: 根据用于3- (2- (4- (2- 甲基-1H- 苯并[d] 咪唑-7-基) 呕嗪-1-基) -1- 氧代-2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸烷-8- 羧酸叔丁酯的工序制备标题化合物, 不同的是用4- (2- (哌嗪-1-基) 苯基) 呌啉代替2- 甲基-7- (哌嗪-1-基) -1H- 苯并[d] 咪唑: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.94-6.87 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 5H), 3.34-2.84 (m, 10H), 2.67-2.37 (m, 6H), 2.31 (dd, $J=6.2, 12.9\text{Hz}$, 1H), 1.93-1.59 (m, 5H), 1.52 (m, 1H), 1.47-1.30 (m, 10H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 528.8

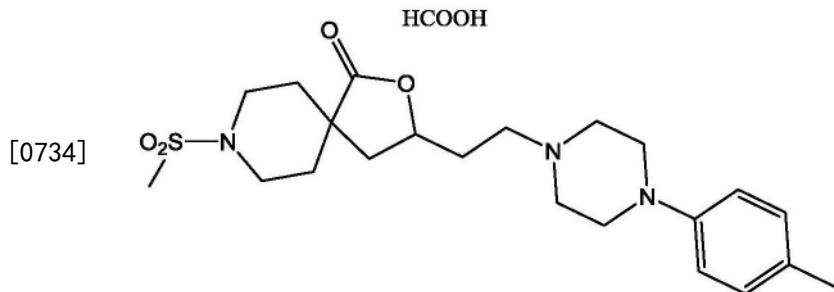


[0731] 实施例25:3- (2- (4- (2- 异丙基苯基) 呕嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备: 在0℃下, 向3- (2- (4- (2- 异丙基苯基) 呕嗪-1-基) 乙基) -1- 氧代-2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸烷-8- 羧酸叔丁酯 (0.450g, 0.930mol, 1当量) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3mL)。将反应在室温下搅拌30min, 然后用MeOH稀释并真空浓缩, 得到TFA盐形式的产物。将所得TFA盐溶解于MeOH (2mL) 中, 并加入Amberlite IRA-400 (OH) 树脂。将该混合物在室温下搅拌30分钟, 然后过滤并真空浓缩, 得到纯的游离基产物。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.07-6.93 (m, 3H), 4.50 (m, 1H), 3.44 (sep, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.99 (dt, $J=4.3, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.89 (dt, $J=4.3, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.82 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.74-2.37 (m, 9H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.77-1.50 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 385.8

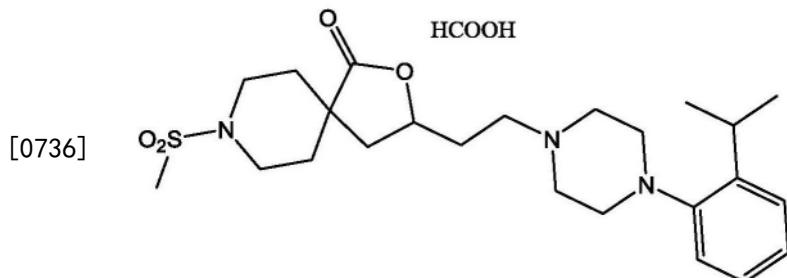


[0733] 实施例26:3- (2- (3,4- 二氢异喹啉-2(1H)-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备: 根据用于3- (2- (4- (2- 异丙基苯基) 呕嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备标题化合物, 不同的是用3- (2- (3,4- 二氢异喹啉-2(1H)-基) 乙基) -1- 氧代-2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸烷-8- 羧酸叔丁酯代替3- (2- (4- (2- 异丙基苯基) 呕嗪-1-

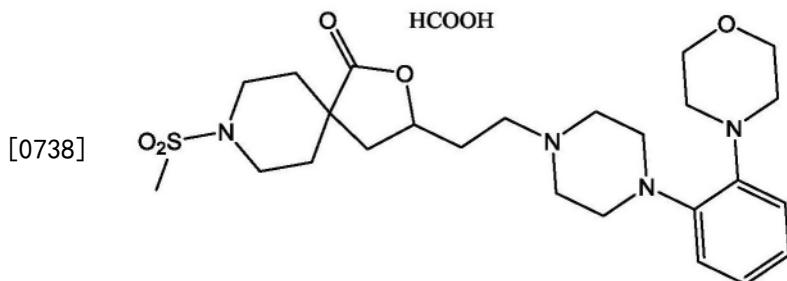
基)乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.18-7.09 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.25 (dt, J=5.0, 13.1Hz, 1H), 3.10 (dt, J=5.0, 13.4Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.85-2.61 (m, 5H), 2.55 (dd, J=6.1, 12.9Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.63 (m, 1H); MS (LC/MS, M+H⁺): 314.8



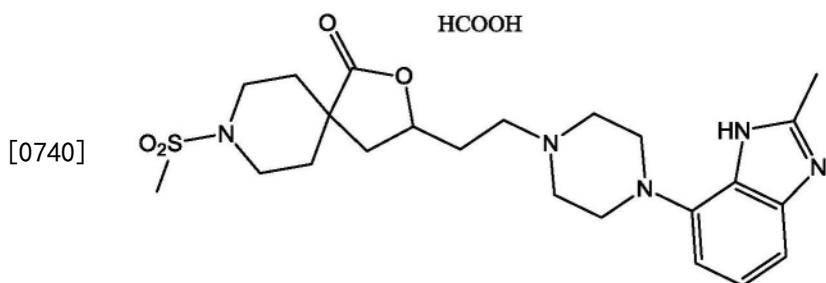
[0735] 实施例27:8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:将3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(0.05g, 0.14mmol, 1当量)、二氯甲烷(2mL)和三乙胺(0.44g, 0.41mmol, 3当量)的溶液冷却至0℃, 然后向该溶液中加入甲磺酰氯(0.032g, 0.28mmol, 2当量)。使反应溶液升温至室温, 并搅拌3小时。将反应用二氯甲烷稀释并真空加载到硅藻土上, 并在C18柱上通过柱色谱进一步纯化。(ACN/H₂O, 0%至100%, 含0.1%甲酸)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.01 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.62-2.31 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 1.97-1.57 (m, 7H); MS (LC/MS, M+H⁺): 435.8



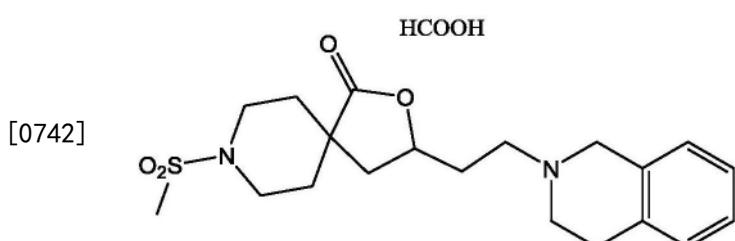
[0737] 实施例28:3-(2-(4-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物, 不同的是用3-(2-(4-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮代替3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 3.70 (dt, J=4.8, 12.3Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.40-3.09 (m, 11H), 3.04 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (dd, J=6.4, 12.8Hz, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 463.7



[0739] 实施例29:8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (2-吗啉代苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用3- (2- (4- (2-吗啉代苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮代替3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.13-6.90 (m, 4H) , 4.67 (m, 1H) , 3.86 (t, J=4.6Hz, 4H) , 3.70 (dt, J=4.7, 12.3Hz, 1H) , 3.61-3.08 (m, 16H) , 3.04 (m, 1H) , 2.88 (s, 3H) , 2.56 (dd, J=5.9, 13.0Hz, 1H) , 2.29-2.11 (m, 2H) , 2.05 (m, 1H) , 1.97-1.81 (m, 3H) , 1.75 (m, 1H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 507.2

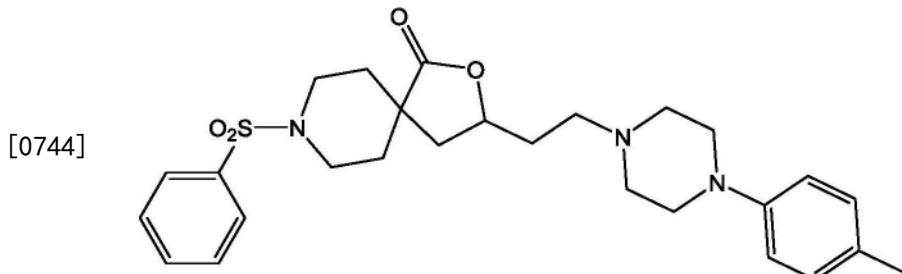


[0741] 实施例30:3- (2- (4- (2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基) 呲嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用3- (2- (4- (2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮代替3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮:¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.47-7.26 (m, 2H) , 7.04 (d, J=6.7Hz, 1H) , 4.69 (m, 1H) , 3.79-3.28 (m, 12H) , 3.14 (m, 1H) , 3.01 (m, 1H) , 2.87 (s, 3H) , 2.79 (s, 3H) , 2.58 (dd, J=5.9, 12.9Hz, 1H) , 2.38-2.14 (m, 2H) , 2.12-1.98 (m, 1H) , 1.96-1.80 (m, 3H) , 1.75 (m, 1H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 476.2

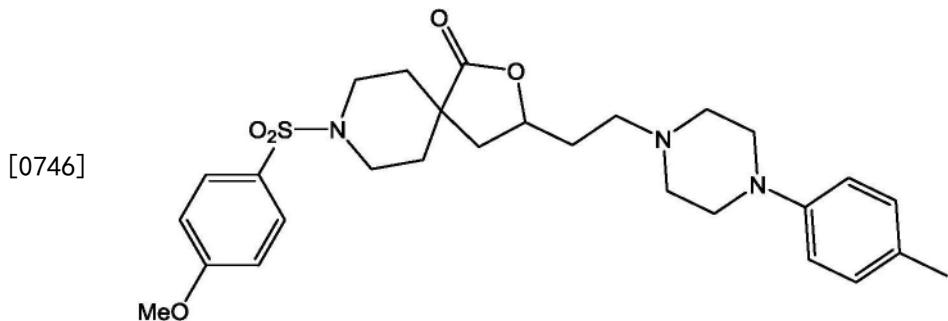


[0743] 实施例31:3- (2- (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用3- (2- (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基) 乙基) -2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮代替3- (2- (4- (对

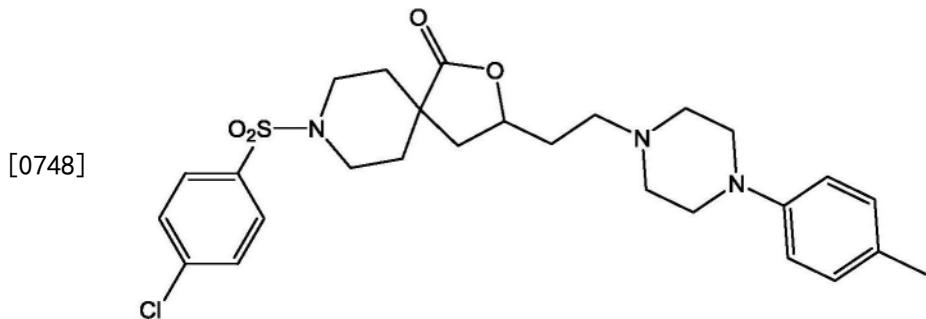
甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.31-7.21 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.70 (dt, $J=4.9, 12.3\text{Hz}$, 1H), 3.53 (dt, $J=5.2, 12.5\text{Hz}$, 1H), 3.39 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.31-3.10 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (dd, $J=6.0, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.75 (m, 1H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 392.7。



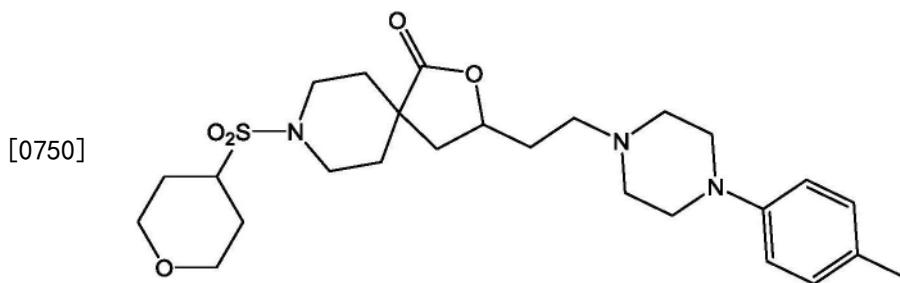
[0745] 实施例32:8-(苯基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用苯磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM, 0%至10%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.10 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.75-2.44 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (dd, $J=6.1, 13.0\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.77 (m, 4H), 1.72-1.53 (m, 3H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 498.2。



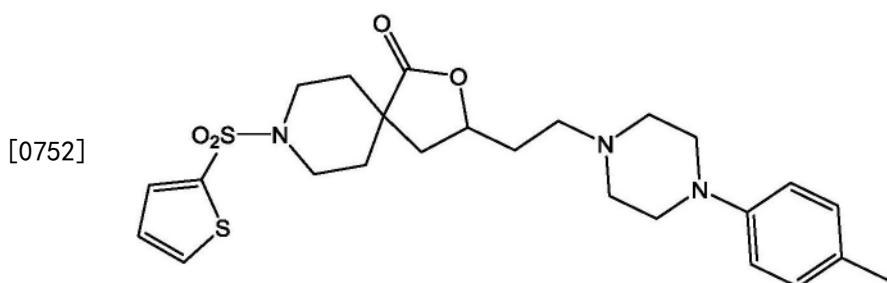
[0747] 实施例33:8-((4-甲氧基苯基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用4-甲氧基苯磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM, 0%至10%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.57-2.39 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (dd, $J=6.1, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.86-1.50 (m, 5H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 528.2。



[0749] 实施例34:8-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用4-氯苯磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (t, J=4.7Hz, 4H), 2.96 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.59-2.34 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (dd, J=5.9, 12.9Hz, 1H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 532.2。

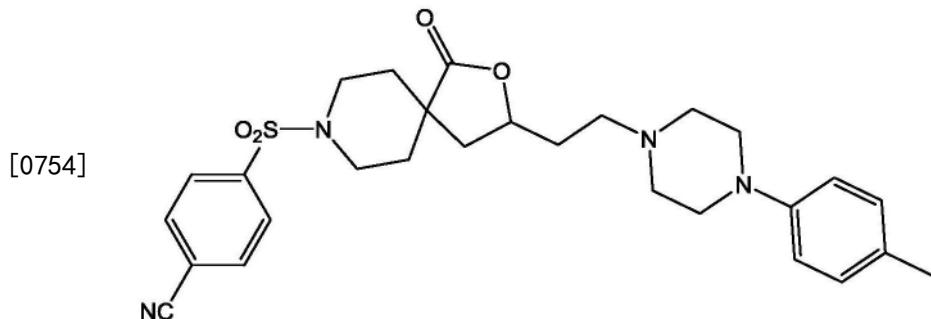


[0751] 实施例35:8-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用四氢-2H-吡喃-4-磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.08 (dd, J=3.6, 11.5Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.41-3.30 (m, 3H), 3.22-3.06 (m, 5H), 2.69-2.47 (m, 6H), 2.30 (dd, J=6.1, 12.9Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.65 (m, 9H); MS (LC/MS, M+H⁺): 506.2。

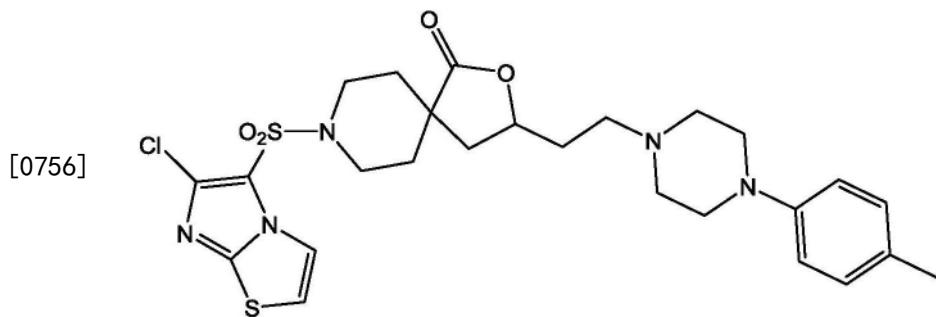


[0753] 实施例36:8-((噻吩-2-基磺酰基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-

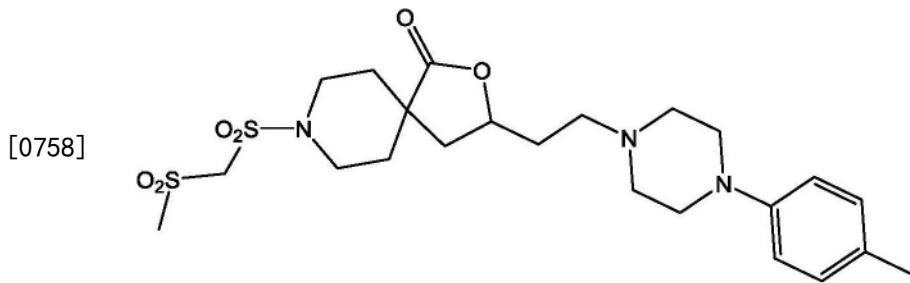
1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用噻吩-2-磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%) :¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.53 (dd, J=1.2, 5.0Hz, 1H), 7.46 (dd, 1.3, 3.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=3.8, 5.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 5H), 2.92 (m, 1H), 2.61-2.41 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (dd, J=6.0, 13.0Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 504.1。



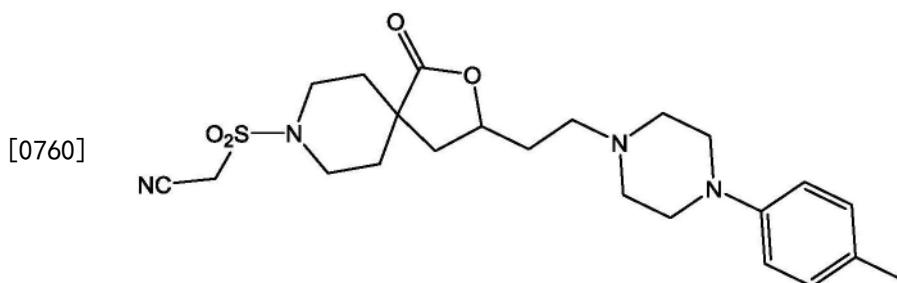
[0755] 实施例37:4-((1-氧代-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)苯甲腈的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用4-氰基苯磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%) :¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.89 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.85 (d, 7.8Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 5H), 2.68-2.48 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (dd, J=6.0, 13.0Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.97-1.65 (m, 5H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 523.2。



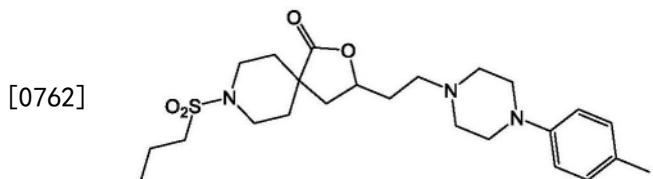
[0757] 实施例38:8-((6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用6-氯咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%) :¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.90 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 5H), 2.67-2.47 (m, 6H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 578.1。



[0759] 实施例39:8-(((甲基磺酰基)甲基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用(甲基磺酰基)甲磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.73-2.52 (m, 6H), 2.37 (dd, J=6.1, 12.9Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 514.2。

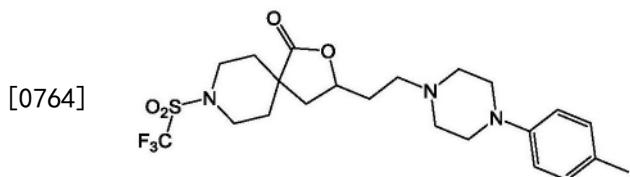


[0761] 实施例40:2-((1-氧化-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基)乙腈的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用氰基甲磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.09(d,J=8.3Hz,2H),6.86(d,J=8.5Hz,2H),4.64(m,1H),4.02-3.91(m,3H),3.69(m,1H),3.58(m,1H),3.48(m,1H),3.18(t,J=4.9Hz,4H),2.73-2.54(m,6H),2.34(dd,J=6.1,13.0Hz,1H),2.29(s,3H),2.13-2.02(m,2H),2.02-1.89(m,2H),1.89-1.71(m,3H);MS(LC/MS,M+H⁺):461.2。

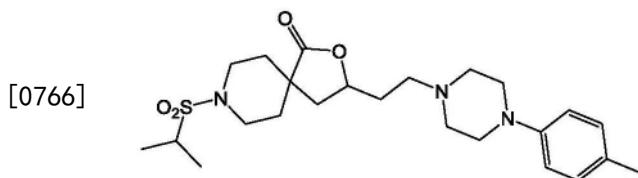


[0763] 实施例41:8-(丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用1-丙烷磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.16 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.69-2.50

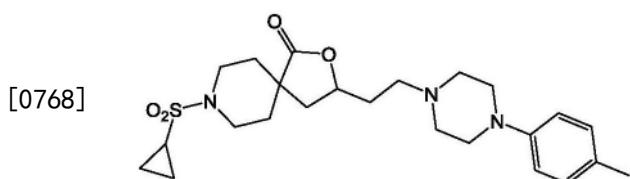
(m, 6H), 2.30 (dd, J = 6.0, 12.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07-1.65 (m, 9H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 464



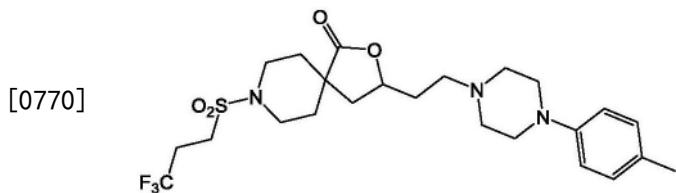
[0765] 实施例42:3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -8- ((三氟甲基) 磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 呲嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用三氟甲磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM, 0% 至 10%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.96 (d, J =8.3Hz, 2H), 6.72 (d, J =8.5Hz, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70-3.23 (b, 3H), 3.03 (t, J =4.9Hz, 4H), 2.56-2.38 (m, 6H), 2.19 (dd, J =6.2, 12.9Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.86-1.52 (m, 5H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 490



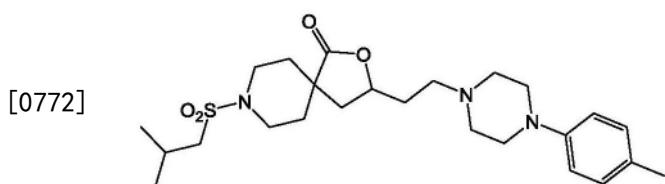
[0767] 实施例43:8-(异丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用2-丙烷磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ6.95(d,J=8.2Hz,2H),6.72(d,J=8.6Hz,2H),4.47(m,1H),3.67(m,1H),3.44(m,1H),3.35(m,1H),3.25(m,1H),3.12-2.94(m,5H),2.58-2.36(m,6H),2.18(dd,J=6.0,12.9Hz,1H),2.14(s,3H),1.92-1.71(m,4H),1.71-1.45(m,3H);MS(LC/MS,M+H⁺):464



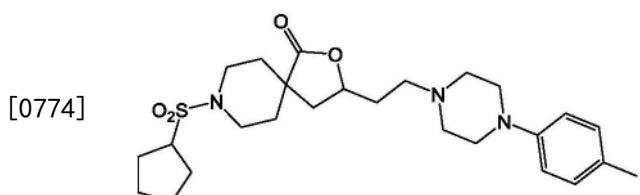
[0769] 实施例44:8-(环丙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用环丙磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.36-2.25 (m, 5H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.98-1.65 (m, 5H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.07-0.95 (m, 2H); MS (LC/MS, M+H⁺): 462



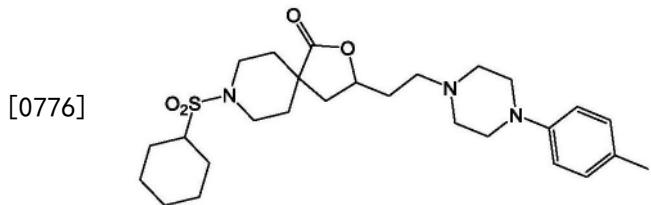
[0771] 实施例45:3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -8- ((3,3,3- 三氟丙基) 磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用3,3,3- 三氟丙烷-1- 磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM, 0% 至 10%) :¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.95 (d, J=8.3Hz, 2H) , 6.72 (d, J= 8.5Hz, 2H) , 4.49 (m, 1H) , 3.64 (m, 1H) , 3.38-3.27 (m, 2H) , 3.23 (m, 1H) , 3.09-2.93 (m, 6H) , 2.59-2.36 (m, 8H) , 2.17 (dd, J=5.9, 13.0Hz, 1H) , 2.15 (s, 3H) , 1.96-1.85 (m, 2H) , 1.85-1.56 (m, 5H) ;MS (LC/MS, M+H⁺) :518



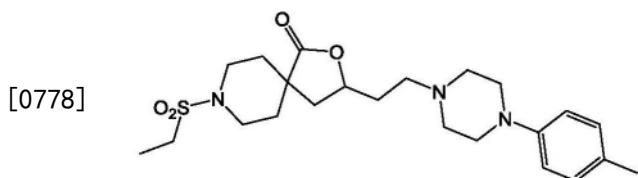
[0773] 实施例46:8- (异丁基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用异丁烷磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM, 0% 至 10%) :¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J=8.3Hz, 2H) , 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H) , 4.61 (m, 1H) , 3.70 (m, 1H) , 3.45-3.33 (m, 2H) , 3.29 (m, 1H) 3.16 (t, J=4.8Hz, 4H) , 2.79 (dd, J=2.2, 6.6Hz, 2H) , 2.70-2.49 (m, 6H) , 2.37-2.20 (m, 5H) , 2.07-1.97 (m, 2H) , 1.97-1.67 (m, 5H) , 1.12 (d, J=6.7Hz, 6H) ;MS (LC/MS, M+H⁺) :478



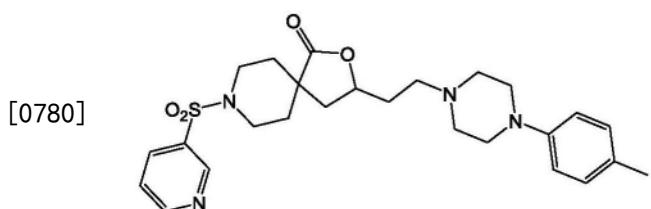
[0775] 实施例47:8- (环戊基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (对甲苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用环戊烷磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM, 0% 至 10%) :¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.95 (d, J=8.3Hz, 2H) , 6.72 (d, J=8.6Hz, 2H) , 4.47 (m, 1H) , 3.64 (m, 1H) , 3.42-3.22 (m, 3H) , 3.18 (m, 1H) 3.03 (t, J=4.9Hz, 4H) , 2.57-2.37 (m, 6H) , 2.18 (dd, J=6.1, 12.9Hz, 1H) , 2.15 (s, 3H) , 1.95-1.42 (m, 15H) ;MS (LC/MS, M+H⁺) :490



[0777] 实施例48:8-(环己基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用环己烷磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.95 (d,J=8.3Hz,2H), 6.72 (d,J=8.4Hz,2H), 4.47 (m,1H), 3.66 (m,1H), 3.38 (m,1H), 3.27 (m,1H), 3.18 (m,1H), 3.03 (t,J=4.9Hz,4H), 2.77 (tt,J=3.4,12.0Hz,1H), 2.59-2.36 (m,6H), 2.19 (dd,J=6.0,12.9Hz,1H), 2.15 (s,3H), 2.06-1.94 (b,2H), 1.91-1.72 (m,6H), 1.72-1.49 (m,4H), 1.37 (qd,J=3.3,12.3Hz,2H), 1.23-0.99 (m,3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 504

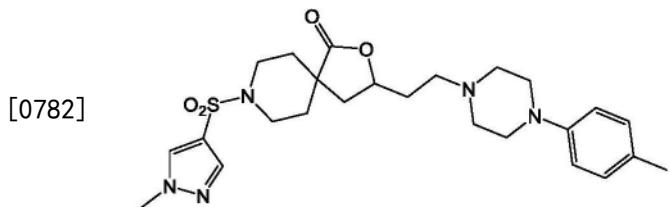


[0779] 实施例49:8-(乙基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用乙烷磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.08 (d,J=8.2Hz,2H), 6.85 (d,J=8.6Hz,2H), 4.61 (m,1H), 3.75 (m,1H), 3.51-3.35 (m,2H), 3.30 (m,1H), 3.15 (t,J=4.9Hz,4H), 2.98 (q,J=7.4Hz,2H), 2.70-2.48 (m,6H), 2.31 (dd,J=6.2,13.0Hz,1H), 2.28 (s,3H), 2.07-1.96 (m,2H), 1.96-1.66 (m,5), 1.38 (t,J=7.4Hz,3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 450

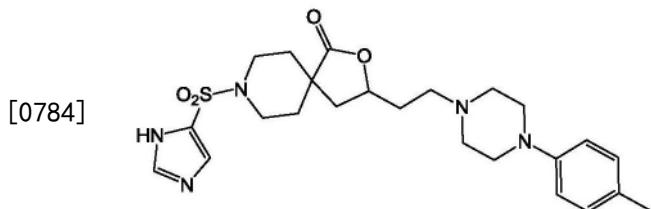


[0781] 实施例50:8-(吡啶-3-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用吡啶-3-磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.00 (d,J=2.3Hz,1H), 8.84 (dd,J=1.5,4.8Hz,1H), 8.06 (dt,J=1.9,8.0Hz,1H), 7.5 (dd,J=4.9,7.9Hz,1H), 7.08 (d,J=8.3Hz,2H), 6.84 (d,J=8.5Hz,2H), 4.55 (m,1H), 3.56 (m,1H), 3.29 (m,1H), 3.24-3.05 (m,6H), 2.66-2.47 (m,6H), 2.27 (s,3H) 2.09 (dd,J=6.0,13.0Hz,1H), 2.09-1.96 (m,2H), 1.96-1.64 (m,5H); MS (LC/MS,

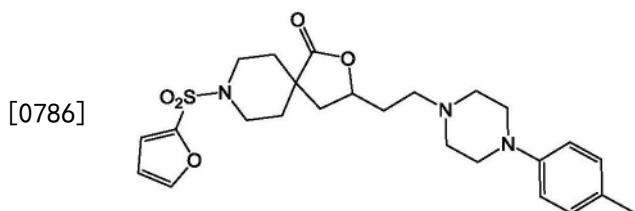
$M+H^+$: 499



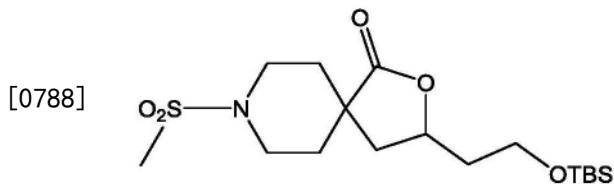
[0783] 实施例51:8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.75(s,1H), 7.71(s,1H), 7.07(d,J=8.4Hz,2H), 6.84(d,J=8.6Hz,2H), 4.55(m,1H), 3.95(s,3H), 3.48(m,1H), 3.23(m,1H), 3.13(t,J=4.9Hz,4H), 3.02(m,1H), 2.93(m,1H), 2.67-2.48(m,6H), 2.27(s,3H), 2.22(dd,J=6.1,12.9Hz,1H), 2.11-1.96(m,2H), 1.96-1.64(m,5H);MS (LC/MS, M+H⁺): 502



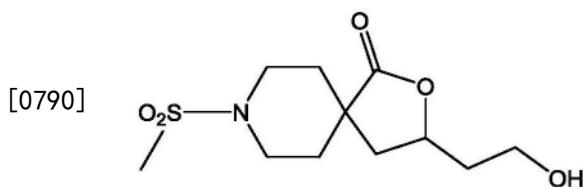
[0785] 实施例52:8-((1H-咪唑-4-基)磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用1H-咪唑-4-磺酰氯代替甲磺酰氯:¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.88(s,1H), 7.74(s,1H), 7.09(d,J=8.4Hz,2H), 6.90(d,J=8.4Hz,2H), 4.58(b,1H), 3.67(m,1H), 3.53(m,1H), 3.40-3.05(m,10H), 2.99(m,1H), 2.85(m,1H), 2.38(dd,J=5.7,12.9Hz,1H), 2.26(s,3H), 2.19-1.91(m,3H), 1.90-1.72(m,3H), 1.72-1.58(m,1H);MS (LC/MS, M+H⁺): 488



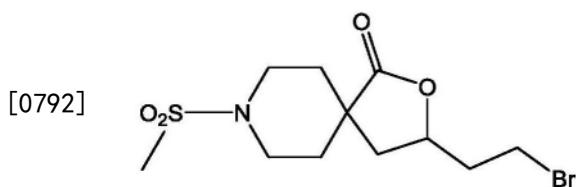
[0787] 实施例53:8-((呋喃-2-基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于8-(甲基磺酰基)-3-(2-(4-(对甲苯基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮甲酸酯的工序制备标题化合物,不同的是用呋喃-2-磺酰氯代替甲磺酰氯,并且在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(MeOH/DCM,0%至10%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.59(s,1H), 7.07(d,J=8.4Hz,2H), 7.02(d,J=3.4Hz,1H), 6.84(d,J=8.4Hz,2H), 6.52(dd,J=1.7,3.3Hz,1H), 4.56(m,1H), 3.70(m,1H), 3.47(m,1H), 3.24(m,1H), 3.19-3.07(m,5H), 2.68-2.46(m,6H), 2.33-2.18(m,4H), 2.07-1.79(m,4H), 1.79-1.60(m,3H);MS (LC/MS, M+H⁺): 488



[0789] 实施例54:3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:在1atm H₂(充气气球)下,将8-苄基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(3.25g,8.04mmol,1当量)、Pd/C(0.65g,20重量%)和MeOH(54mL)的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土塞过滤,用MeOH(50mL)洗涤并真空浓缩,得到粗制油。将该粗制油(2.43g)溶解于二氯甲烷(50mL)中,然后加入三乙胺(5.55mL,38.8mmol,5当量)。冷却至0℃,再加入甲磺酰氯(2.83g,13.0mmol,1.1当量)。将反应升温至室温并搅拌30min。此时,用去离子水稀释反应,然后用二氯甲烷(3x50mL)萃取,将合并的有机相在Na₂SO₄上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱进一步纯化(EtOAc/DCM,0%至10%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ4.61(m,1H),3.75-3.65(m,2H),3.60(m,1H),3.37-3.18(m,3H),2.75(s,3H),2.21(dd,J=6.0,13.0Hz,1H),2.02-1.91(m,2H),1.91-1.62(m,5H),0.83(s,9H),0.00(s,6H)。

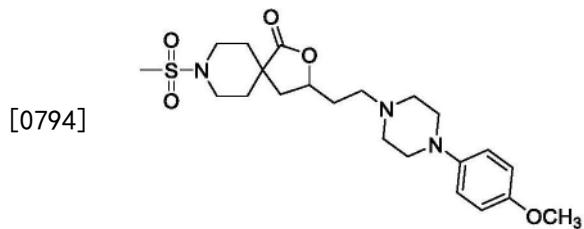


[0791] 实施例55:3-((2-羟乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于3-((2-羟乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的工序制备标题化合物,不同的是用3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮代替3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1-氧代-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯,并且最初在C18柱(ACN/H₂O,0%至100%,含0.1%甲酸)上通过柱色谱纯化产物,然后在硅胶柱(MeOH/DCM,0%至10%)上纯化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ4.73(m,1H),3.84(t,J=5.5Hz,2H),3.68(m,1H),3.41-3.32(m,2H),3.29(m,1H),2.83(s,3H),2.33(dd,J=6.0,13.0Hz,1H),2.10-2.00(m,2H),2.10-1.71(m,6H)。

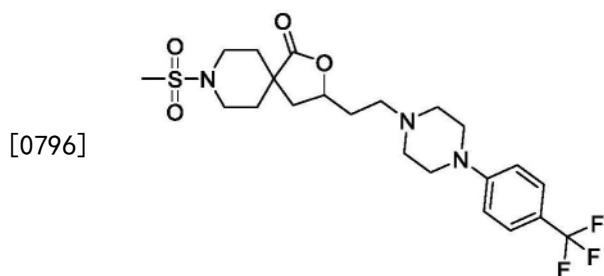


[0793] 实施例56:3-((2-溴乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:将3-((2-羟乙基)-8-(甲基磺酰基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(0.890g,3.21mmol,1当量)和二氯甲烷(12mL)的溶液冷却至0℃,然后向该溶液中依次加入三苯基膦(1.26g,4.81mmol,1.5当量)和四溴化碳(1.6g,4.81mmol,1.5当量)。使反应溶液升温至室温,并保持4小时。然后过滤所得混合物并真空浓缩,得到粗混合物。将该混合物悬浮于乙醚(50mL)中,并使用乙醚过滤2次,以洗涤滤饼。将最终滤液真空加载到硅藻土上,并通过柱色谱(EtOAc/DCM,0%至40%)进一步纯化。¹H NMR(400MHz,MeOD)δ4.72(m,1H),3.67(m,1H),

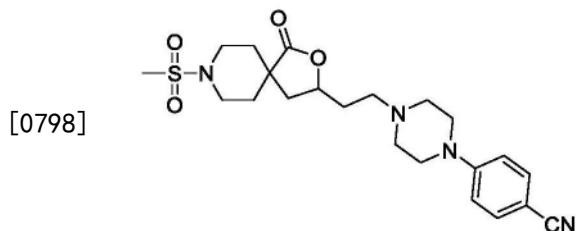
3.54 (dd, $J=5.3, 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.25 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.34 (dd, $J=6.0, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 3H)。



[0795] 实施例57:3- (2- (4- (4- 甲氧基苯基) 呓嗪- 1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺[4.5]癸- 1- 酮的制备: 将3- (2- 溴乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺[4.5]癸- 1- 酮(50mg, 0.147mmol, 1当量) 、1- (4- 甲氧基苯基) -哌嗪(59.33mg, 0.308mmol, 2.1当量) 和乙腈(2mL) 在120℃下微波处理1小时。然后将溶剂真空蒸发, 将产物悬浮于15mL饱和NaHCO₃中, 并在二氯甲烷(3x15mL) 中萃取。将合并的有机相在Na₂SO₄上干燥并真空浓缩, 得到粗混合物, 然后将其溶解于二氯甲烷中, 并通过柱色谱(甲醇/二氯甲烷, 0%至10%) 纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.4 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 6.5 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.1 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.56 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.29 (dd, $J=7.2, 6\text{Hz}$, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 6H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 452。

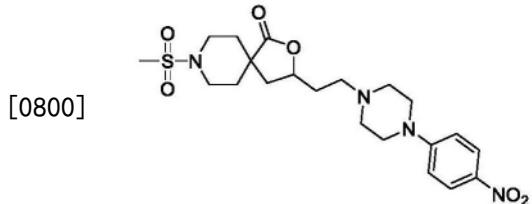


[0797] 实施例58:3- (2- (4- (4- 甲氧基苯基) 呓嗪- 1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺[4.5]癸- 1- 酮的制备: 根据用于3- (2- (4- (4- 甲氧基苯基) 呓嗪- 1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺[4.5]癸- 1- 酮的工序制备和纯化标题化合物, 不同的是用1- (4- 三氟甲基苯基) -哌嗪代替1- (4- 甲氧基苯基) -哌嗪。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.5 (d, $J=8.76\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.46-3.28 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 6H), 2.3 (dd, $J=7.1, 6.1\text{Hz}$, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.0-1.74 (m, 5H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 490

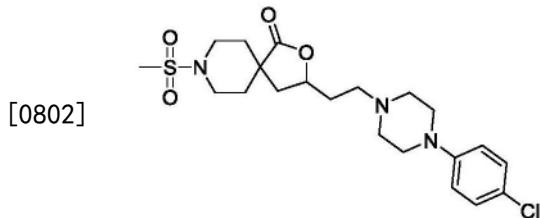


[0799] 实施例59:4- (4- (2- (8- (甲基磺酰基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺[4.5]癸- 3- 基) 乙基) 呓嗪- 1- 基) 苯甲腈的制备: 根据用于3- (2- (4- (4- 甲氧基苯基) 呓嗪- 1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺[4.5]癸- 1- 酮的工序制备和纯化标题化合物, 不同的是在

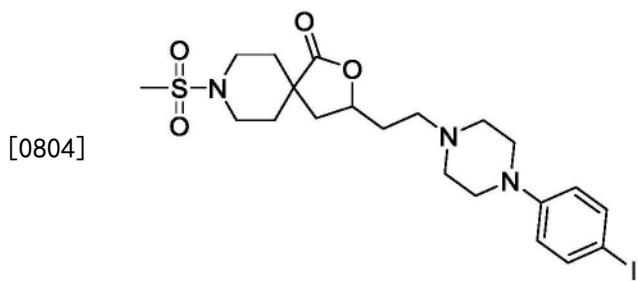
微波处理混合物中加入三乙胺 (0.06mL, 0.44mmol, 3当量), 并且用1- (4- 氯基苯基) - 味嗪代替1- (4- 甲氧基苯基) - 味嗪。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.64-2.52 (m, 6H), 2.28 (dd, J=6.8, 5.9Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 5H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 447



[0801] 实施例60:8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (4- 硝基苯基) 味嗪-1-基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备: 根据用于3- (2- (4- (4- 甲氧基苯基) 味嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备和纯化标题化合物, 不同的是将其在120℃下微波处理1.5小时, 并且用1- (4- 硝基苯基) - 味嗪代替1- (4- 甲氧基苯基) - 味嗪。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.13 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.82 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.36-3.28 (m, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.67-2.5 (b, 6H), 2.28 (dd, J=6.8, 5.9Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 5H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 467

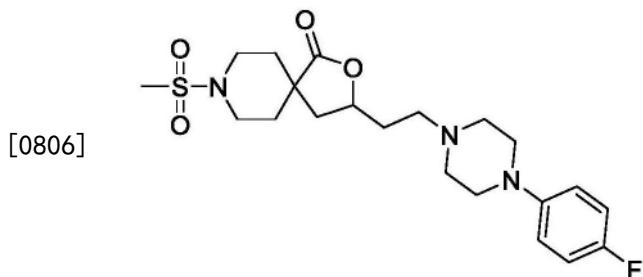


[0803] 实施例61:3- (2- (4- (4- 氯苯基) 味嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备: 根据用于3- (2- (4- (4- 甲氧基苯基) 味嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备和纯化标题化合物, 不同的是将其在120℃下微波处理2小时, 并且用1- (4- 氯苯基) - 味嗪代替1- (4- 甲氧基苯基) - 味嗪。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.19 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.6 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.42-3.26 (m, 3H), 3.15 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.66-2.52 (m, 6H), 2.27 (dd, J=6.8, 5.9Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.97-1.7 (m, 5H); MS (LC/MS, M+H⁺) : 456

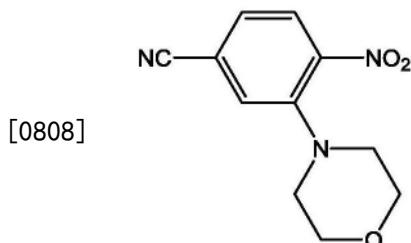


[0805] 实施例62:3- (2- (4- (4- 碘苯基) 味嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备: 根据用于3- (2- (4- (4- 氯苯基) 味嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备和纯化标题化合物, 不同的是用1- (4- 碘苯基) - 味嗪代替1- (4- 甲氧基苯基) - 味嗪。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.4-3.24 (m, 3H), 3.15 (t, J=4.8Hz, 4H),

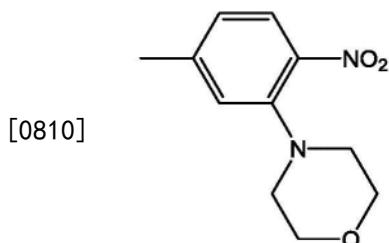
2.79 (s, 3H) , 2.62-2.5 (m, 6H) , 2.26 (dd, $J=6.8, 6\text{Hz}$, 1H) , 2.0-1.96 (m, 2H) , 1.95-1.69 (m, 5H) ; MS (LC/MS, $M+\text{H}^+$) : 548



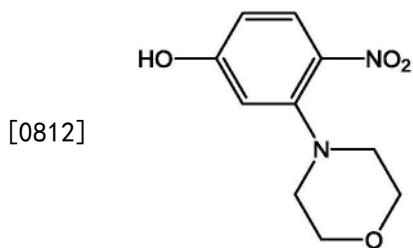
[0807] 实施例63:3- (2- (4- (4-氟苯基) 呓嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备:根据用于3- (2- (4- (4-氯苯基) 呓嗪-1-基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-1-酮的工序制备和纯化标题化合物,不同的是用1- (4-氟苯基) -哌嗪代替1- (4-甲氧基苯基) -哌嗪。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.94 (m, 2H) , 6.85 (m, 2H) , 4.59 (m, 1H) , 3.65 (m, 1H) , 3.4-3.24 (m, 3H) , 3.1 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H) , 2.8 (s, 3H) , 2.65-2.5 (m, 6H) , 2.27 (dd, $J=6.7, 5.9\text{Hz}$, 1H) , 2.0 (m, 2H) , 1.97-1.69 (m, 5H) ; MS (LC/MS, $M+\text{H}^+$) : 440。



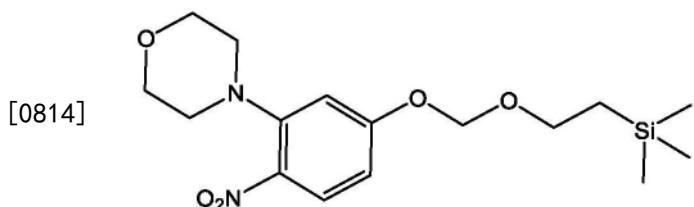
[0809] 3-吗啉代-4-硝基苯甲腈的制备:将3-氟-4-硝基苯甲腈 (0.6g, 3.61mmol, 1当量) 和吗啉 (0.629g, 7.22mmol, 2当量) 的二甲基亚砜 (6.57mL) 溶液在60℃下加热4小时。将反应溶液用水20mL稀释,并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) , 7.40 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H) , 7.33 (dd, $J=1.6, 8.3\text{Hz}$, 1H) , 3.86 (m, 4H) , 3.11 (m, 4H) ; MS (LC/MS, $M+\text{H}^+$) : 234



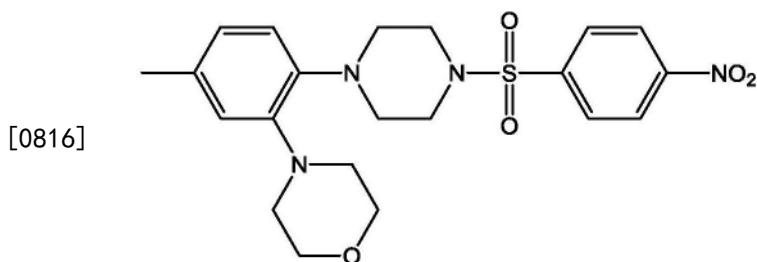
[0811] 4- (5-甲基-2-硝基苯基) 吗啉的制备:根据用于3-吗啉代-4-硝基苯甲腈的工序制备标题化合物,不同的是用2-氟-4-甲基-1-硝基苯代替3-氟-4-硝基苯甲腈。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 6.93 (b, 1H) , 6.88 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) , 3.86 (m, 4H) , 3.06 (m, 4H) , 2.40 (s, 3H) ; MS (LC/MS, $M+\text{H}^+$) : 223



[0813] 3-吗啉代-4-硝基苯酚的制备:根据用于3-吗啉代-4-硝基苯甲腈的工序制备标题化合物,不同的是用3-氟-4-硝基苯酚代替3-氟-4-硝基苯甲腈。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=2.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.02 (m, 4H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 225



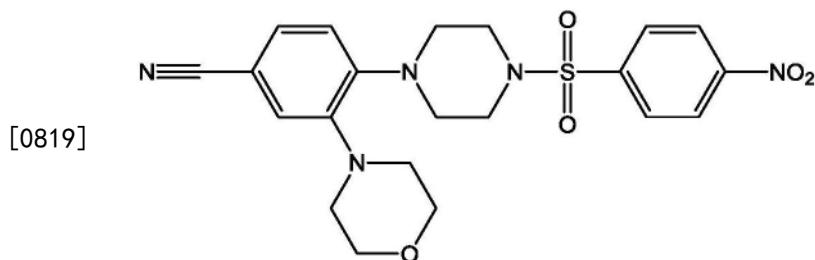
[0815] 4- (2-硝基-5- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲氧基) 苯基) 吗啉的制备:将3-吗啉代-4-硝基苯酚(1.34g, 5.98mmol, 1当量)、2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基氯(1.05g, 6.28mmol, 1.05当量) 和N,N-二异丙基乙胺(2.31g, 17.9mmol, 3当量) 的二氯甲烷(30.0mL) 溶液在25°C下搅拌16小时。将反应溶液用40mL水稀释,并用二氯甲烷(3x40mL) 萃取。将合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其用于下一步骤中,无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 6.68 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 355



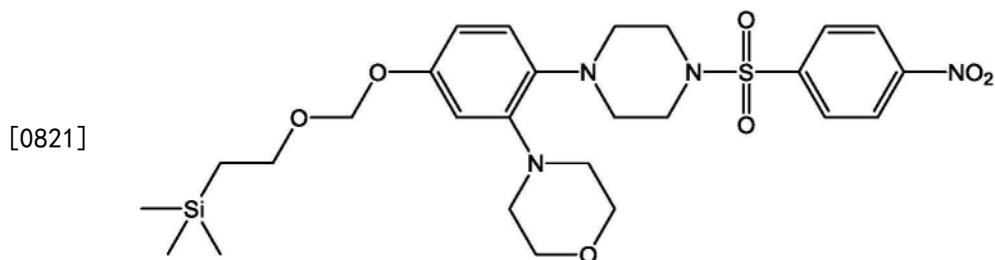
[0817] 4- (5-甲基-2- (4- ((4- 硝基苯基) 磺酰基) 味噪-1-基) 苯基) 吗啉的制备:在1atm H_2 (充气气球) 下,将4- (5-甲基-2- 硝基苯基) 吗啉(1.58g, 7.11mmol, 1当量) 、Pd/C(316mg, 20重量%) 和甲醇(72mL) 的混合物在25°C下搅拌48小时。将混合物通过硅藻土塞过滤,用甲醇(50mL) 洗涤并真空浓缩,得到粗制中间体4-甲基-2-吗啉代苯胺。

[0818] 在配有非侵入性小瓶盖的微波反应小瓶(10mL) 中混合(((4- 硝基苯基) 磺酰基) 氮烷二基) 双(乙烷-2,1-二基) 双(4- 硝基苯磺酸酯)(1.0g, 1.5mmol, 1当量) 、4- 甲基-2- 吗啉代苯胺(0.346g, 1.8mmol, 1.2当量) 、N,N- 二异丙基乙胺(1.55g, 12.0mmol, 4当量) 和乙腈(4.7mL) 。将装有混合物的反应小瓶在微波处理中于175°C下反应1小时。1小时后,减压去除溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷中,并用HCl(10%, 3x30mL) 和饱和 NaHCO_3 (40mL) 洗涤。将有机相在 Na_2SO_4 上干燥并真空浓缩,得到粗产物。在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(乙酸乙酯/二氯甲烷, 0%至10%): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.74 (b, 1H), 3.71 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 4H), 3.24 (b, 8H), 3.05 (m, 4H),

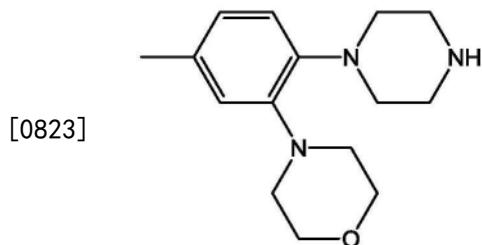
2.29 (s, 3H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 447



[0820] 3-吗啉代-4-((4-(4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈的制备:根据用于4-(5-甲基-2-((4-(4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)吗啉的工序制备标题化合物,不同的是用3-吗啉代-4-硝基苯甲腈代替4-(5-甲基-2-硝基苯基)吗啉,并且用4-氨基-3-吗啉代苯甲腈代替4-甲基-2-吗啉代苯胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J=8.8Hz, 2H) , 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H) , 7.30 (dd, J=1.8, 8.2Hz, 1H) , 7.14 (d, J=1.8Hz, 1H) , 6.90 (d, J=8.3Hz, 1H) , 3.73 (t, J=4.5Hz, 4H) , 3.36 (m, 4H) , 3.26 (m, 4H) , 3.02 (t, J=4.3Hz, 4H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 458

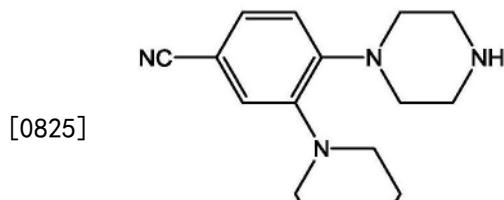


[0822] 4-(2-((4-(4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)吗啉的制备:根据用于4-(5-甲基-2-((4-(4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)吗啉的工序制备标题化合物,不同的是用4-(2-硝基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)吗啉代替4-(5-甲基-2-硝基苯基)吗啉,并且用2-吗啉代-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯胺代替4-甲基-2-吗啉代苯胺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J=8.8Hz, 2H) , 8.01 (d, J=8.7Hz, 2H) , 6.80 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.67 (dd, J=2.7, 8.7Hz, 1H) , 6.60 (d, J=2.6Hz, 1H) , 5.14 (s, 2H) , 3.74 (m, 2H) . 3.68 (t, J=4.4Hz, 4H) , 3.23 (b, 4H) , 3.16 (b, 4H) , 3.03 (b, 4H) , 0.95 (m, 2H) , 0.00 (s, 9H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 579

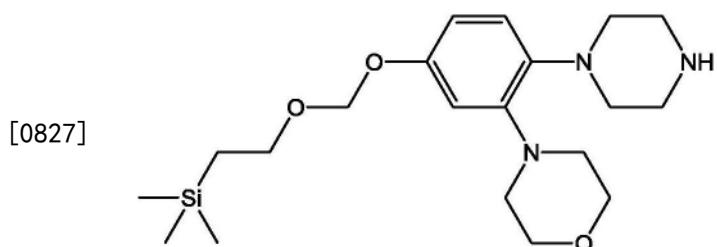


[0824] 4-(5-甲基-2-(哌嗪-1-基)苯基)吗啉的制备:将碳酸钾(1.5g, 10.8mmol, 12当量)加入到乙腈和二甲基亚砜的混合物 (CH₃CN/DMSO 49:1, 2.4mL) 中并加热至50℃。在搅拌下经由注射器将苯硫酚(0.988g, 8.96mmol, 10当量)滴加到混合物中。30分钟后,滴加4-(5-甲基-2-((4-(4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)吗啉(0.410g, 0.896mmol, 1当量)在乙腈和二甲基亚砜(乙腈/二甲基亚砜 49:1, 4.5mL)中的溶液。将反应混合物搅拌3小时,用过量NaOH溶液(40%)淬灭并减压浓缩。用二氯甲烷(5x30mL)萃取残余物,并且将有机相在MgSO₄

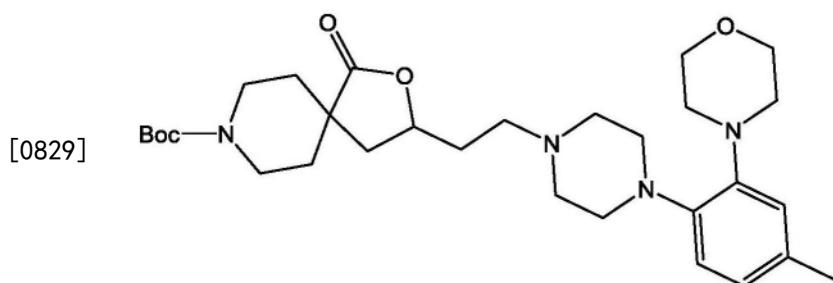
上干燥并真空浓缩,得到粗制油。通过反相色谱(乙腈水溶液,梯度为1%至100%,含0.1%甲酸)纯化该油状物,得到所需哌嗪的甲酸盐。将盐溶解于二氯甲烷中,用饱和NaHCO₃溶液洗涤,并将有机相真空浓缩,得到产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.87-6.76 (m, 2H) , 6.71 (s, 1H) , 3.84 (t, J=4.5Hz, 4H) , 3.18 (b, 4H) , 3.07 (b, 4H) , 2.98 (b, 4H) , 2.29 (s, 3H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 262



[0826] 3-吗啉代-4- (哌嗪-1-基) 苯甲腈的制备:根据用于4- (5-甲基-2- (哌嗪-1-基) 苯基) 吗啉的工序制备标题化合物,不同的是用3-吗啉代-4- (4- ((4-硝基苯基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 苯甲腈代替4- (5-甲基-2- (4- ((4-硝基苯基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 苯基) 吗啉。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, J=1.8, 8.2Hz, 1H) , 7.08 (d, J=1.8Hz, 1H) , 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H) , 3.81 (t, J=4.6Hz, 4H) , 3.21 (b, 4H) , 3.11 (b, 4H) , 3.00 (b, 4H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 273

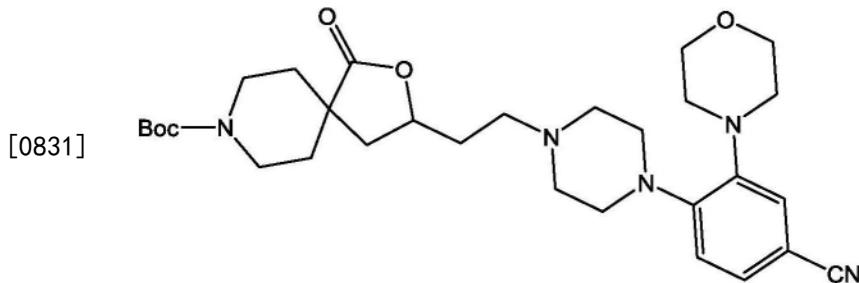


[0828] 4- (2- (哌嗪-1-基) -5- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲氧基) 苯基) 吗啉的制备:根据用于4- (5-甲基-2- (哌嗪-1-基) 苯基) 吗啉的工序制备标题化合物,不同的是用4- (2- ((4-硝基苯基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) -5- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲氧基) 苯基) 吗啉代替4- (5-甲基-2- (4- ((4-硝基苯基) 磺酰基) 哌嗪-1-基) 苯基) 吗啉。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.83 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.67 (dd, J=2.7, 8.5Hz, 1H) , 6.59 (d, J=2.8Hz, 1H) , 3.82 (t, J=4.7Hz, 4H) , 3.74 (m, 2H) , 3.18 (b, 4H) , 3.10-2.92 (b, 8H) , 0.95 (m, 2H) , 0.00 (s, 9H) ; MS (LC/MS, M+H⁺) : 394

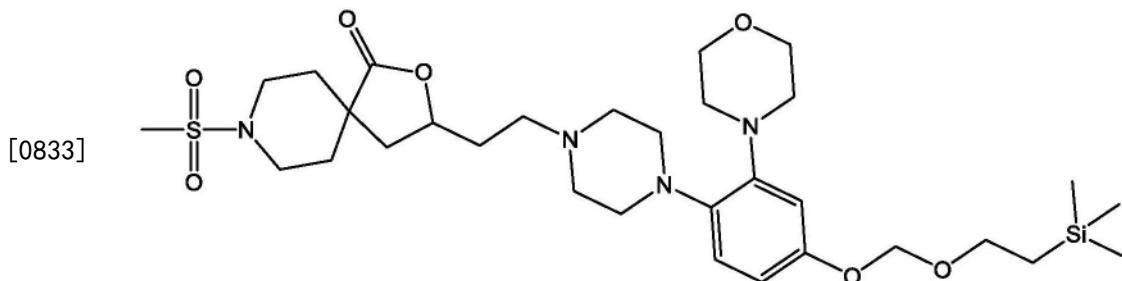


[0830] 3- (2- (4- (4-甲基-2-吗啉代苯基) 哌嗪-1-基) 乙基) -1- 氧代-2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备:将3- (2-溴乙基) -1- 氧代-2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯(0.05g, 0.138mmol, 1当量)、4- (5-甲基-2- (哌嗪-1-基) 苯基) 吗啉(0.044g, 0.166mmol, 1.2当量)和三乙胺(0.070g, 0.69mmol, 5当量)的乙腈(2mL)溶液在120℃下微波

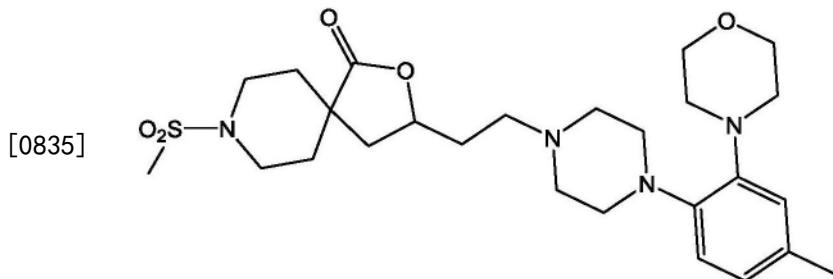
处理1小时。过滤反应混合物，并将滤液真空浓缩，得到粗产物。在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(甲醇/二氯甲烷,0%至10%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.87-6.76 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 5H), 3.31-2.94 (m, 10H), 2.70-2.47 (m, 6H), 2.39 (dd, $J=6.2, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03-1.70 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 10H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 543



[0832] 3- (2- (4- (4- 氰基- 2- 吗啉代苯基) 呲嗪- 1- 基) 乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的制备: 根据用于3- (2- (4- 甲基- 2- 吗啉代苯基) 呲嗪- 1- 基) 乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的工序制备标题化合物, 不同的是用3- 吗啉代- 4- (哌嗪- 1- 基) 苯甲腈代替4- (5- 甲基- 2- (哌嗪- 1- 基) 苯基) 吗啉。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 5H), 3.40-2.98 (m, 10H), 2.72-2.45 (m, 6H), 2.37 (dd, $J=6.1, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.03-1.67 (m, 5H), 1.58 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 10H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 554

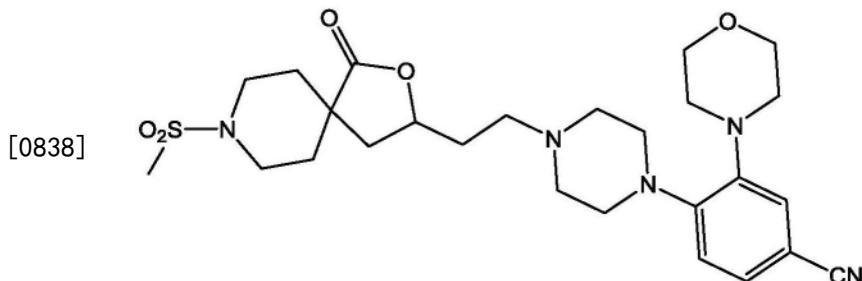


[0834] 8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (2- 吗啉代- 4- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲氧基) 苯基) 呲嗪- 1- 基) 乙基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5]癸- 1- 酮的制备: 根据用于3- (2- (4- 甲基- 2- 吗啉代苯基) 呲嗪- 1- 基) 乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯的工序制备标题化合物, 不同的是用4- (2- (哌嗪- 1- 基) -5- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲氧基) 苯基) 吗啉代替4- (5- 甲基- 2- (哌嗪- 1- 基) 苯基) 吗啉, 并且用3- (2- 溴乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5]癸- 1- 酮代替3- (2- 溴乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.81 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.21-2.94 (b, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.70-2.41 (m, 6H), 2.30 (dd, $J=5.6, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.67 (m, 7H), 0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 653

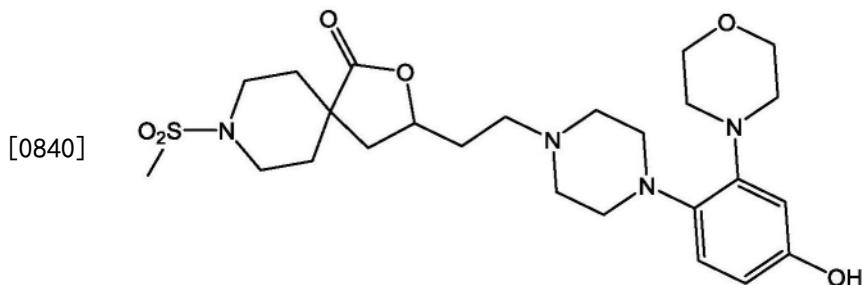


[0836] 3- (2- (4- (4- 甲基- 2- 吗啉代苯基) 味嗪- 1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5] 羚- 1- 酮的制备: 将 3- (2- (4- (4- 甲基- 2- 吗啉代苯基) 味嗪- 1- 基) 乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5] 羚烷- 8- 羧酸叔丁酯 (0.077g, 0.142mmol, 1当量) 的三氟乙酸: 二氯甲烷 (1:3, 2mL) 溶液在 25°C 下搅拌 30 分钟。将反应溶液用甲醇 (2mL) 稀释, 真空浓缩, 得到三氟乙酸盐形式的粗制中间体。将所得物质溶解于二氯甲烷 (10mL) 中, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 洗涤。用二氯甲烷 (2x10mL) 反洗水层, 并将合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥并真空浓缩, 得到游离碱形式的粗制中间体。

[0837] 将所得游离碱 (0.052g, 0.114mmol, 1当量) 溶解于二氯甲烷 (2mL) 中并冷却至 0°C, 并且加入三甲胺 (0.058g, 0.57mmol, 5当量) 和甲磺酰氯 (0.026, 0.228mmol, 2当量)。将反应溶液在 25°C 下搅拌 30 分钟, 然后真空浓缩, 得到粗制固体。在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(甲醇/二氯甲烷, 0% 至 10%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.79-6.68 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 3.59 (m, 1H), 3.37-2.88 (b, 11H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.33 (b, 6H), 2.27-2.16 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 5H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 521



[0839] 4- (4- (2- (8- (甲基磺酰基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5] 羚- 3- 基) 乙基) 味嗪- 1- 基) -3- 吗啉代苯甲腈的制备: 根据用于 3- (2- (4- (4- 甲基- 2- 吗啉代苯基) 味嗪- 1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5] 羚- 1- 酮的工序制备标题化合物, 不同的是用 3- (2- (4- (4- 氰基- 2- 吗啉代苯基) 味嗪- 1- 基) 乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5] 羚烷- 8- 羧酸叔丁酯代替 3- (2- (4- (4- 甲基- 2- 吗啉代苯基) 味嗪- 1- 基) 乙基) -1- 氧代- 2- 氧杂- 8- 氮杂螺 [4.5] 羚烷- 8- 羧酸酯。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29 (dd, $J=1.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.85 (t, $J=4.3\text{Hz}$, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.55-2.96 (b, 11H), 2.83 (s, 3H), 2.75-2.40 (b, 6H), 2.30 (dd, $J=6.0, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.99-1.71 (m, 5H); MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$) : 532



[0841] 3- (2- (4- (4- 羟基-2- 呀啉代苯基) 呢嗪-1- 基) 乙基) -8- (甲基磺酰基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1-酮的制备: 向小瓶中加入8- (甲基磺酰基) -3- (2- (4- (2- 呀啉代-4- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲氧基) 苯基) 呢嗪-1- 基) 乙基) -2- 氧杂-8- 氮杂螺[4.5]癸-1- 酮(0.190g, 0.291mmol, 1当量), 并将其溶解于六甲基磷酰胺(1.5mL) 中。加入四正丁基氟化铵三水合物(0.230g, 0.873mmol, 3当量), 然后加入300mg 4Å分子筛。将反应混合物在60℃下搅拌48小时, 然后过滤并真空浓缩, 得到粗制油。在硅胶柱上通过柱色谱纯化标题化合物。(甲醇/二氯甲烷, 0%至10%) ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.70(d, J=9.2Hz, 1H), 6.40-6.32(m, 2H), 4.53(m, 1H), 3.75(t, J=4.3Hz, 4H), 3.58(m, 1H), 3.38-2.84(b, 11H), 2.74(s, 3H), 2.70-2.33(b, 6H), 2.21(dd, J=5.9, 12.8Hz, 1H), 2.01-1.80(m, 4H), 1.79-1.60(m, 3H); MS (LC/MS, M+H⁺): 523。

[0842] 制剂

[0843] 本发明还涉及包含根据本发明的5-羟色胺受体7活性调节剂的组合物或制剂。一般来讲, 本发明的组合物包含: 有效量的根据本发明的一种或多种本公开化合物及其盐, 其能够有效提供对5-羟色胺受体7活性的调节; 以及一种或多种赋形剂。

[0844] 出于本发明的目的, 术语“赋形剂”和“载体”在本发明的说明书中可互换使用, 并且所述术语在本文中定义为“在配制安全有效的药物组合物的实践中使用的成分”。

[0845] 配方人员应当理解, 赋形剂主要用于提供安全、稳定和功能性药物, 不仅作为整个递送载体的一部分, 还作为实现活性成分的接受者的有效吸收的手段。赋形剂可以像惰性填充剂一样简单直接地起作用, 或者如本文所用的赋形剂可以是pH稳定体系或涂层的一部分, 以确保将成分安全地递送到胃中。配方人员还可以利用本发明化合物具有改善的细胞效力、药代动力学性质以及改善的口服生物利用度的事实。

[0846] 本教导内容还提供了药物组合物, 其包含至少一种本文所述的化合物和一种或多种可药用载体、赋形剂或稀释剂。此类载体的实例是本领域技术人员众所周知的, 并且可以根据可接受的药学方法制备, 例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Alfonoso R. Gennaro编, Mack Publishing Company, Easton, PA(1985) 中所述的那些, 该文献的全部公开内容以引用方式并入本文以用于所有目的。如本文所用, “可药用”是指从毒理学角度可用于药物应用并且不与活性成分不利地相互作用的物质。因此, 可药用载体是与制剂中的其他成分相容并且在生物学上可接受的载体。补充的活性成分也可以掺入药物组合物中。

[0847] 本教导内容的化合物可以口服或非肠道方式, 单独地或与常规药物载体组合地施用。适用的固体载体可包括也可用作调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂, 或包封材料的一种或多种物质。化合物可以常规方式配制, 例

如以类似于用于已知5-羟色胺受体7活性调节剂的方式配制。含有本文所公开的化合物的口服制剂可包括任何常用的口服形式,包括片剂、胶囊剂、口腔剂型、糖锭、锭剂和口服液体、悬浮剂或溶液剂。在粉末中,载体可以是细分固体,其是与细分化合物的混合物。在片剂中,本文所公开的化合物可以合适的比例与具有必要压缩性质的载体混合,并压制成为所需的形状和大小。粉末和片剂可含有高达99%的化合物。

[0848] 胶囊可包含一种或多种本文所公开的化合物与惰性填充剂和/或稀释剂诸如可药用淀粉(例如,玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖、人造甜味剂、粉末纤维素(例如,结晶和微晶纤维素)、面粉、明胶、树胶等的混合物。

[0849] 可用的片剂制剂可通过常规压制、湿法制粒或干法制粒方法制备,并使用可药用稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂(包括表面活性剂)、悬浮剂或稳定剂,包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、海藻酸、阿拉伯树胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂。表面改性剂包括非离子和阴离子表面改性剂。表面改性剂的代表性实例包括但不限于泊洛沙姆188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、鲸蜡硬脂醇、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨糖醇酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文的口服制剂可以使用标准延迟或延时释放制剂来改变化合物的吸收。该口服制剂还可包括在水或果汁中施用本文所公开的化合物,根据需要含有适当的增溶剂或乳化剂。

[0850] 液体载体可用于制备溶液剂、悬浮剂、乳剂、糖浆、酏剂和用于吸入递送。本发明的化合物可以溶解或悬浮于可药用液体载体诸如水、有机溶剂或这两者的混合物或者可药用油或脂肪中。液体载体可含有其他合适的药物添加剂,诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂和渗透调节剂。用于口服和非肠道施用的液体载体的实例包括但不限于水(尤其是含有如本文所述的添加剂,例如纤维素衍生物,如羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇,例如二醇)及其衍生物,以及油(例如,分级椰子油和花生油)。对于非肠道施用,载体可以是油性酯,例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体用于无菌液体形式的组合物中以进行非肠道施用。用于加压组合物的液体载体可以是卤代烃或其他可药用推进剂。

[0851] 液体药物组合物(其为无菌溶液剂或悬浮剂)可通过例如肌内、腹膜内或皮下注射使用。无菌溶液剂也可以静脉内施用。用于口服施用的组合物可以是液体或固体形式。

[0852] 优选地,药物组合物是片剂、胶囊剂、粉末剂、溶液剂、悬浮剂、乳剂、颗粒剂或栓剂形式的单位剂型。在这种形式中,药物组合物可以细分为含有适量化合物的单位剂量。单位剂型可以是包装的组合物,例如包装的粉末、小瓶、安瓿、预装注射器或含有液体的小袋。另选地,单位剂型可以是胶囊剂或片剂本身,或者它可以是包装形式的适当数量的任何此类组合物。这种单位剂型可含有约1mg/kg化合物至约500mg/kg化合物,并且可以单一剂量或者两个或更多个剂量给药。这些剂量可以任何可用于将化合物引导至接受者血流的方式施用,包括口服、经由植入物、非肠道(包括静脉内、腹膜内和皮下注射)、直肠、阴道和透皮。

[0853] 当用于治疗或抑制特定疾病状态或病症时,应当理解,有效剂量可根据所用具体化合物、施用方式和所治疗病症的严重程度以及与被治疗的个人有关的各种物理因素而变

化。在治疗性应用中,本教导内容的化合物可以足以治愈或至少部分地改善疾病的症状或其并发症的量施用于已患有该疾病的患者。用于治疗特定个体的剂量通常必须由主治医师主观确定。涉及的变量包括患者特定病症及其状态以及体型、年龄和反应模式。

[0854] 在一些情况下,期望使用诸如但不限于计量剂量吸入器、呼吸操作吸入器、多剂量干粉吸入器、泵、挤压致动雾化喷雾分配器、气溶胶分配器和气溶胶喷雾器的装置将化合物直接施用于患者的气道。对于通过鼻内或支气管内吸入施用,本教导内容的化合物可以配制成液体组合物、固体组合物或气溶胶组合物。举例来说,液体组合物可包含溶解、部分溶解或悬浮于一种或多种可药用溶剂中的一种或多种本教导内容的化合物,并且可通过例如泵或挤压致动雾化喷雾分配器施用。所述溶剂可以是例如等渗盐水或抑菌水。举例来说,固体组合物可以是包含与乳糖或其他可用于支气管内使用的惰性粉末相互混合的一种或多种本教导内容的化合物的粉末制剂,并且可通过例如气雾剂分配器或能够破坏或刺穿包裹固体组合物的胶囊并递送固体组合物以便吸入的装置施用。举例来说,气溶胶组合物可包含一种或多种本教导内容的化合物、推进剂、表面活性剂和共溶剂,并且可通过例如计量装置施用。推进剂可以是氯氟烃(CFC)、氢氟烷烃(HFA)或其他生理和环境可接受的推进剂。

[0855] 本文所述的化合物可以非肠道或腹膜内施用。这些化合物或其可药用盐、水合物或酯的溶液剂或悬浮剂可以在适当地与表面活性剂如羟丙基纤维素混合的水中制备。也可以在甘油、液体聚乙二醇及其于油中的混合物中制备分散剂。在通常的储存和使用条件下,这些制剂通常含有防腐剂以抑制微生物的生长。

[0856] 适于注射的药物形式可包括无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在一些实施方案中,所述形式可以是无菌的并且其粘度允许其流过注射器。该形式优选地在制造和储存条件下是稳定的,并且可防止微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的合适混合物和植物油的溶剂或分散介质。

[0857] 本文所述的化合物可透皮施用,即通过身体表面和身体通道的内衬(包括上皮和粘膜组织)施用。这种施用可以使用本教导内容的化合物(包括其可药用盐、水合物或酯)在洗剂、乳膏、泡沫、贴剂、悬浮剂、溶液剂和栓剂(直肠和阴道)中进行。

[0858] 透皮施用可通过使用含有化合物(例如本文所公开的化合物)以及对于化合物可为惰性、对于皮肤可为无毒的载体的透皮贴剂来完成,并且可允许递送化合物以经由皮肤全身吸收到血流中。载体可采用任何数量的形式,例如乳膏和软膏、糊剂、凝胶和闭塞装置。乳膏和软膏可以是水包油型或油包水型的粘性液体或半固体乳液。由分散在石油中的吸收性粉末或含有该化合物的亲水性石油组成的糊剂也可能是合适的。可使用各种闭塞装置将化合物释放到血流中,例如覆盖含有具有或不具有载体的化合物的储库的半透膜,或含有该化合物的基质。其他闭塞装置是文献中已知的。

[0859] 本文所述的化合物可以常规栓剂的形式直肠或阴道施用。栓剂制剂可以由传统材料(包括添加或不添加蜡以改变栓剂的熔点的可可脂)和甘油制成。还可以使用水溶性栓剂基质,例如各种分子量的聚乙二醇。

[0860] 脂质制剂或纳米胶囊可用于在体外或体内将本教导内容的化合物引入宿主细胞中。脂质制剂和纳米胶囊可通过本领域已知的方法制备。

[0861] 为了增加本教导内容的化合物的有效性,期望将化合物与能够有效治疗目标疾病

的其他试剂组合。例如,能够有效治疗目标疾病的其他活性化合物(即,其他活性成分或试剂)可与本教导内容的化合物一起施用。其他试剂可以与本文所公开的化合物同时或不同时施用。

[0862] 本教导内容的化合物可用于治疗或抑制哺乳动物(例如,人受试者)的病理状况或病症。因此,本教导内容提供了通过向哺乳动物提供本教导内容的化合物(包括其可药用盐)或包含与可药用载体组合或联合的一种或多种本教导内容的化合物的药物组合物来治疗或抑制病理状况或病症的方法。本发明的化合物可以单独施用或与其他治疗有效的化合物或用于治疗或抑制病理状况或病症的疗法组合施用。

[0863] 根据本发明的组合物的非限制性实例包括约0.001mg至约1000mg的一种或多种根据本发明的化合物以及一种或多种赋形剂;约0.01mg至约100mg的一种或多种根据本发明的化合物以及一种或多种赋形剂;以及约0.1mg至约10mg的一种或多种根据本发明的化合物以及一种或多种赋形剂。

[0864] 工序

[0865] 以下工序可用于评估和选择化合物作为5-羟色胺受体7活性调节剂。

[0866] 血清素5HT7受体的放射性标记结合研究,方法1:

[0867] 根据其溶解度,将待测试的本公开化合物的溶液制备为测定缓冲液或DMSO中的1mg/ml储液。还制备了参考化合物氯丙嗪的类似储液作为阳性对照。通过连续稀释在测定缓冲液中制备本公开的化合物和氯丙嗪的十一个稀释液(5x测定浓度),得到在10pM至10μM范围内的最终对应测定浓度。

[0868] 在50mM Tris-HCl、10mM MgCl₂、1mM EDTA (pH 7.4, 测定缓冲液) 中制备储液浓度的5nM [³H] LSD (麦角酸二乙酰胺)。将等分试样(50μl)的放射性配体分配到96孔板的装有100μl 测定缓冲液的孔中。一式两份加入50μl等份试样的本公开测试的化合物和氯丙嗪阳性对照参考化合物系列稀释液。

[0869] 将表达重组5HT₇受体的细胞的膜级分(50μL)分配到每个孔中。通过收集经PBS冲洗的单层细胞,在冷冻的低渗50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中重新悬浮和裂解,在20,000× g下离心,倾析上清液并储存于-80°C下,由在10cm平板上培养的表达5HT₇受体的稳定转染的细胞系制备膜;将膜制剂重新悬浮于3ml冷冻测定缓冲液中,并在用于测定之前通过26号针进行数次传代来均质化。

[0870] 将250μl反应物在室温下孵育1.5小时,然后使用96孔Filtermate收集器通过快速过滤收集到0.3%经聚乙烯亚胺处理的96孔过滤垫上进行收集。用冷冻测定缓冲液进行四次快速500μl洗涤以减少非特异性结合。将过滤垫干燥,然后将闪烁剂加入过滤器中,并在Microbeta闪烁计数器中对保留在过滤器上的放射性进行计数。

[0871] 将表示总放射性配体结合(即,特异性和非特异性结合)的原始数据(dpm)作为竞争剂(即,测试或参考化合物)的摩尔浓度的对数的函数作图。使用描述与放射性配体标记的位点的配体竞争结合的内置三参数逻辑模型,在Prism 4.0 (GraphPad软件)中进行归一化(即,与不存在测试或参考化合物时所观察相比的放射性配体结合百分比)原始数据的非线性回归:

[0872] $y = \text{底部} + [(\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{x - \log IC_{50}})]$

[0873] 其中底部等于在10μM参考化合物的存在下测量的残余放射性配体结合(即,非特

异性结合),并且顶部等于在不存在竞争剂时观察到的总放射性配体结合。因此,根据数据估计 $\log IC_{50}$ (即,使放射性配体结合减少50%的配体浓度的对数),并将其用于通过应用Cheng-Prusoff近似来获得Ki:

[0874] $Ki = IC_{50} / (1 + [配体] / KD)$

[0875] 其中[配体]等于测定放射性配体浓度,并且KD等于放射性配体对靶受体的亲和常数。

[0876] 使用针对血清素5HT₇受体的放射性标记结合研究所述的相同方法,以10 μ M的单一浓度筛选本公开的化合物,以确定[³H]LSD结合的抑制百分比。

[0877] 血清素5-HT7受体的放射性标记结合研究,方法2:

[0878] 根据其溶解度,将待测试的本公开化合物的溶液制备为测定缓冲液或DMSO中的1mg/ml储液。还制备了参考化合物氯丙嗪的类似储液作为阳性对照。通过连续稀释在测定缓冲液中制备本公开的化合物和氯丙嗪的十一个稀释液(5x测定浓度),得到在10pM至10 μ M范围内的最终对应测定浓度。

[0879] 在50mM Tris-HCl、10mM MgCl₂、1mM EDTA(pH 7.4, 测定缓冲液)中制备储液浓度的5nM [³H]-5-羟色胺([³H]-5HT)。将等分试样(50 μ l)的放射性配体分配到96孔板的装有100 μ l测定缓冲液的孔中。一式两份加入50 μ l等份试样的本公开测试的化合物和氯丙嗪阳性对照参考化合物系列稀释液。

[0880] 将表达重组5HT₇受体的细胞的膜级分(50 μ L)分配到每个孔中。通过收集经PBS冲洗的单层细胞,在冷冻的低渗50mM Tris-HCl(pH 7.4)中重新悬浮和裂解,在20,000 \times g下离心,倾析上清液并储存于-80°C下,由在10cm平板上培养的表达5HT₇受体的稳定转染的细胞系制备膜;将膜制剂重新悬浮于3ml冷冻测定缓冲液中,并在用于测定之前通过26号针进行数次传代来均质化。

[0881] 将250 μ l反应物在室温下孵育1.5小时,然后使用96孔Filtermate收集器通过快速过滤收集到0.3%经聚乙烯亚胺处理的96孔过滤垫上进行收集。用冷冻测定缓冲液进行四次快速500 μ l洗涤以减少非特异性结合。将过滤垫干燥,然后将闪烁剂加入过滤器中,并在Microbeta闪烁计数器中对保留在过滤器上的放射性进行计数。

[0882] 将表示总放射性配体结合(即,特异性和非特异性结合)的原始数据(dpm)作为竞争剂(即,测试或参考化合物)的摩尔浓度的对数的函数作图。使用描述与放射性配体标记的位点的配体竞争结合的内置三参数逻辑模型,在Prism 4.0(GraphPad软件)中进行归一化(即,与不存在测试或参考化合物时所观察相比的放射性配体结合百分比)原始数据的非线性回归:

[0883] $y = \text{底部} + [(\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{x - \log IC_{50}})]$

[0884] 其中底部等于在10 μ M参考化合物的存在下测量的残余放射性配体结合(即,非特异性结合),并且顶部等于在不存在竞争剂时观察到的总放射性配体结合。因此,根据数据估计 $\log IC_{50}$ (即,使放射性配体结合减少50%的配体浓度的对数),并将其用于通过应用Cheng-Prusoff近似来获得Ki:

[0885] $Ki = IC_{50} / (1 + [配体] / KD)$

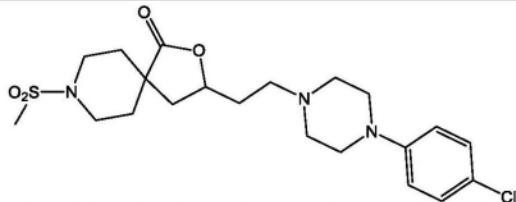
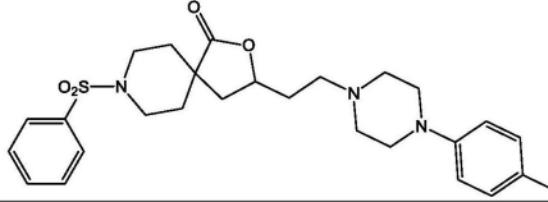
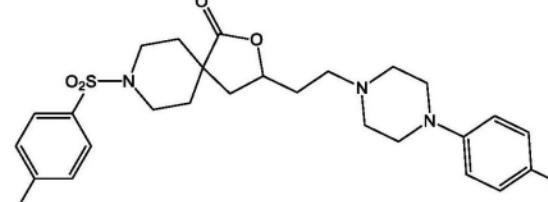
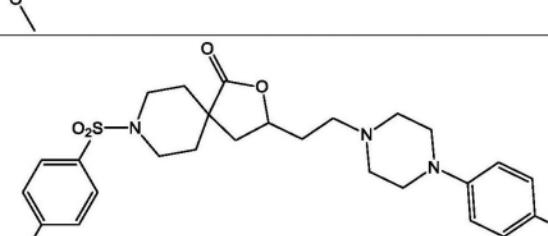
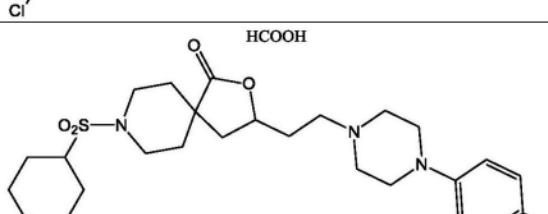
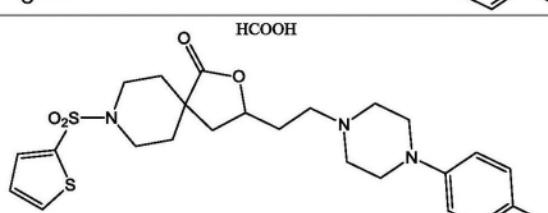
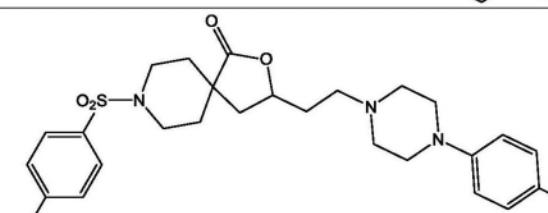
[0886] 其中[配体]等于测定放射性配体浓度,并且KD等于放射性配体对靶受体的亲和常数。

[0887] 使用针对血清素5HT₇受体的放射性标记结合研究所述的相同方法,以10μM的单一浓度筛选本公开的化合物,以确定[³H]-5HT结合的抑制百分比。

[0888] 表11中列出了根据本发明的代表性化合物的结果。

[0889] 表11:本公开的示例性化合物的血清素5HT₇受体结果的放射性标记结合研究

条	结构	5-HT7 抑制%, 10μM	5-HT ₇ IC ₅₀ (nm)
1		96.5	18
2		88.8	149
3		90	81
4		88.5	122
5		91.6	102
6		90.5	93
7		N.D.	34
8		100	46

9		N.D.	303
10		N.D.	64
11		N.D.	77
[0892]		N.D.	108
13		N.D.	96
14		N.D.	47
15		N.D.	131

16		N.D.	56
17		N.D.	116
18		N.D.	86
[0893]		N.D.	461
20		N.D.	67
21		N.D.	75
22		N.D.	202

[0894] N.D. = 未测定

[0895] 功能性血清素5HT₇测定,方法1:

[0896] 在含有5%透析血清的Dulbecco's改良Eagle培养基(DMEM)中,在测定前48小时,将稳定表达人5HT₇受体的细胞系接种到96孔聚-L-赖氨酸包被的平板中(每孔40,000个细胞)。在测定前二十小时,将培养基更换为无血清DMEM。在测定当天,洗涤DMEM并替换为30μl测定缓冲液(1X Krebs-Ringer碳酸氢盐葡萄糖缓冲液,0.75mM IBMX,pH 7.4)。在37摄氏度的加湿培养箱中进行10分钟的预孵育。然后,通过添加30μl的2X稀释的本公开化合物或氯丙嗪(最终浓度范围为0.1nM至10μM,每个浓度一式三份测定)来刺激细胞。阳性对照(100μM

毛喉素)也包括在内。使cAMP的积聚持续15min,之后去除缓冲液并用细胞裂解缓冲液(CatchPoint cAMP Assay Kit, Molecular Devices)裂解细胞。接着,将裂解物转移到涂覆有山羊抗兔IgG的96孔玻璃底板上,并用兔抗cAMP(Molecular Devices)吸附。孵育5分钟后,加入辣根过氧化物酶-cAMP缀合物(Molecular Devices),在室温下进行2小时孵育。然后,在用洗涤缓冲液(Molecular Devices)洗涤三次后,加入在含有新加入的1mM H₂O₂的底物缓冲液(Molecular Devices)中重构的Stoplight Red底物(Molecular Devices),并且在室温下孵育15分钟后测量荧光(激发510-545nm,发射565-625nm)。对于每次测定,生成cAMP校准曲线,并且不含裂解物和抗体的对照包括在内。

[0897] 对于激动剂测试,将每种浓度的本公开化合物或氯丙嗪的原始数据(最大荧光、荧光单位)归一化为基础(载体刺激的)荧光(报告为与基础相比的倍数增加)并作为药物(即,测试或参考化合物)摩尔浓度的对数的函数作图。归一化数据的非线性回归在Prism 4.0(GraphPad软件)中使用描述一种受体群体激动剂刺激激活的内置三参数逻辑模型(即,S形浓度-响应)进行:

[0898] $y = \text{底部} + [(\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{x - \log EC_{50}})]$

[0899] 其中底部等于最佳拟合基础荧光,并且顶部等于由本公开化合物或氯丙嗪刺激的最佳拟合最大荧光。因此,从数据估计 $\log EC_{50}$ (即,使本发明化合物或氯丙嗪所观察到的最大荧光的荧光增加50%的药物浓度的对数),并获得 EC_{50} (激动剂效力)。为了获得测试化合物的相对功效的估计值(Re1.Emax),将其最佳拟合顶部与氯丙嗪进行比较并表示为与氯丙嗪的比率(参考激动剂的Re1.Emax为1.00)。

[0900] 为了确定本公开的化合物是否是拮抗剂,使用了双加成范例。首先,加入30 μ l本公开化合物(20 μ M)(10 μ M终浓度)并进行15分钟孵育。然后,加入30 μ l氯丙嗪(3X;EC₉₀)(激动剂的最终浓度为EC30)并使cAMP积聚进行15分钟。然后如上所述处理样品以进行cAMP测量。将氯丙嗪诱导的cAMP积聚的测量值与添加载体而不是测试化合物后由氯丙嗪引发的信号进行比较,并表示为比率。然后通过改进的Schild分析来表征“命中”(拮抗氯丙嗪的化合物,刺激基线归一化荧光增加至少50%)。

[0901] 对于改进的Schild分析,在不存在和存在分级浓度的测试化合物的情况下生成一系列氯丙嗪浓度-响应等温线(在参考激动剂之前15分钟添加)。理论上,作为竞争性拮抗剂的化合物引起激动剂浓度-响应等温线的右旋移位,而不降低对激动剂的最大响应(即,可克服的拮抗作用)。然而,有时,诸如非竞争性拮抗、半平衡和/或受体储备等因素会导致明显不可克服的拮抗作用。为了解释这种偏差,我们应用改进的Lew-Angus方法来确定拮抗剂效力(Christopoulos等人,1999)。简而言之,将等效激动剂浓度(引起响应的激动剂浓度等于激动剂对照曲线的EC_{25%})作为测量它们的孔中存在的本公开化合物浓度的函数作图。使用以下等式在Prism 4.0中执行基线归一化数据的非线性回归:

[0902] $pEC25\% = -\log([B] + 10^{-pK}) - \log c$

[0903] 其中EC25%等于引起的响应等于最大激动剂对照曲线响应的25%的激动剂浓度,并且[B]等于拮抗剂浓度;K、c和s为拟合参数。参数s等于Schild斜率因子。如果s与一相差不大,则pK等于pKB;否则,计算pA2(pA2=pK/s)。参数c等于EC_{25%}/[B]的比率。

[0904] 5-HT₇受体的功效测定,方法2:

[0905] 在基于细胞的cAMP酶片段互补测定中,使用HitHunter cAMP测定(DiscoveRx)测

量本公开化合物对5-HT₇血清素受体的功效。在生长培养基(Ultraculture培养基,2mM GlutaMax和G418 1mg/mL)中测定之前16-20小时,将稳定表达人5HT₇受体的细胞以4000个细胞/孔接种在96孔板中。制备激动剂5-甲酰胺基色胺(5-CT)的系列稀释液,终浓度范围为10μM至10nM。以3倍连续稀释制备本公开的化合物,以获得10μM至0.1nM的最终浓度范围。在5-CT的存在下测试本公开化合物在不存在5-CT时的激动剂活性和拮抗剂活性。对于cAMP测定,根据供应商提供的说明书遵循方案进行操作。简而言之,在加入EC₇₀浓度的5-CT之前,将细胞与本公开的化合物在37℃下一起孵育30分钟。再过30分钟后,加入cAMP抗体/细胞裂解液(20μL/孔)并在室温下孵育60分钟。加入cAMP XS+EA试剂(20μL/孔)并在室温下孵育2小时。在Envision Multilabel读板器上读取发光值。

[0906] 本文所引用的每一篇专利、专利申请和公布中的公开内容据此全文以引用方式并入本文。

[0907] 虽然本发明已参考具体实施方案进行了公开,但显而易见的是,在不脱离本发明的真实实质和范围的情况下,本领域的其他技术人员可以设计出本发明的其他实施方案和变型。所附权利要求旨在理解为包括所有此类实施方案和等同变型。