



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103012378 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 03

(21) 申请号 201210533219. 9

(22) 申请日 2005. 11. 17

(30) 优先权数据

60/629, 774 2004. 11. 19 US

60/647, 639 2005. 01. 26 US

60/658, 384 2005. 03. 02 US

60/713, 384 2005. 09. 01 US

60/733, 165 2005. 11. 04 US

(62) 分案原申请数据

200580039278. 9 2005. 11. 17

(71) 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布拉德利·蒂加登 熊易峰

索尼娅·斯特拉-普莱内特

洪纳帕·贾亚库马尔 彼得·I. 多莎

康拉德·法伊希廷格 马丁·卡斯珀

于尔格·莱曼 罗伯特·M. 琼斯

戴维·J. 阿纳特

秦·宣·卡罗琳·崔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 487/08 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

C07D 231/16 (2006. 01)

C07D 409/12 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 155 页 附图 12 页

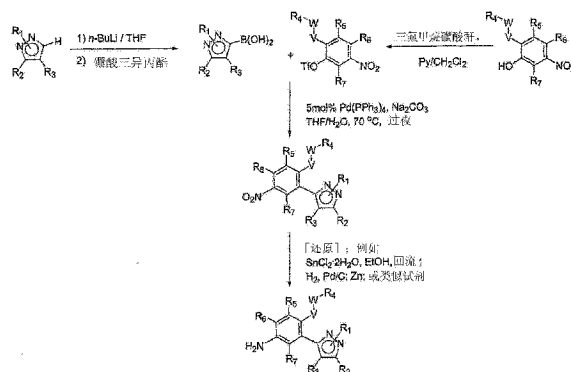
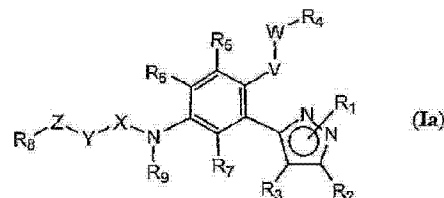
(54) 发明名称

作为 5-HT_{2A} 血清素受体调节剂适用于治疗与其相关的病症的 3- 苯基 - 吡唑衍生物

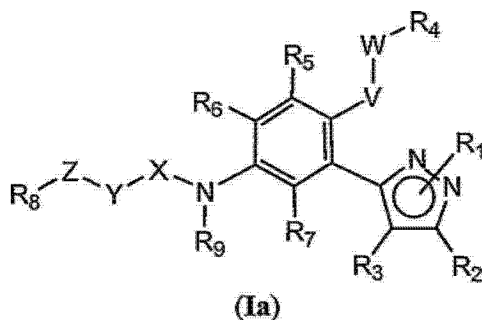
(57) 摘要

本发明涉及某些调节 5-HT_{2A} 血清素受体活性的式 (Ia) 3- 苯基 - 吡唑衍生物和其医药组合物。化合物和其医药组合物是针对适用于治疗以下各疾病的方法: 血小板凝集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风、心房颤动、降低血栓形成的风险、哮喘或其症状、激动或症状、行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症 (Gilles de la Tourette's syndrome)、躁狂症、器质性或 NOS 精神病、精神失调症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症和相关病症, 以及睡眠障碍、睡眠障碍、糖尿病相关病症、进行性多灶性白质脑病等等。本发明也涉及与其它医药剂组合分开或一起投与用于组合治疗 5-HT_{2A} 血清素受体介导的病症

的方法。



1. 一种式(Ia)化合物：



或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；

其中：

V 为 O、S、S(=O)、S(=O)₂ 或 NR₁₀；

W 为 C₁₋₄ 亚烷基，其视情况经 1 到 8 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素和氧代基；或 W 不存在；

X 为 C(=O)、C(=S) 或不存在；

Y 为 O、NR₁₁ 或不存在；

Z 为 C₁₋₄ 亚烷基或 C₃₋₆ 亚环烷基，其各自视情况经 1 到 8 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素、羟基和氧代基；或 Z 不存在；

R₁ 选自由以下各基组成的群组：H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₇ 环烷基；

R₂ 选自由以下各基组成的群组：H、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基和磺酰胺；

R₃ 选自由以下各基组成的群组：H、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基；且其中所述 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₃₋₇ 环烷基、杂芳基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、C₁₋₄ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺；

R₄ 为杂双环基、杂环或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰基、C₁₋₁₂ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基羰基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、C₁₋₄ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基硫基、杂芳基、羟基、硝基、苯基和磺酰胺；其中所述 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基和

杂芳基各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基；

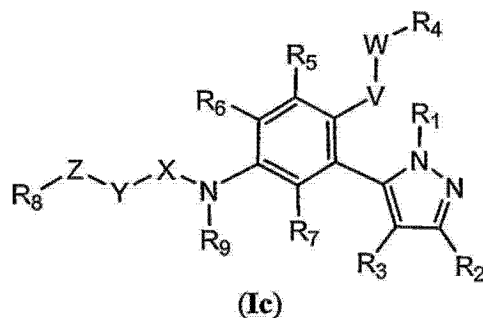
R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地选自由以下各基组成的群组： H 、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基；

R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基，或两个相邻取代基与所述芳基或所述杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子及视情况经 F 、 Cl 或 Br 取代的 C_{5-7} 环烷基；且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、杂环基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇基和硝基；及

R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为 H 或 C_{1-8} 烷基；

只要所述化合物不为 N -[4-环氧乙基甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其具有式 (Ic)：



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 V 为 O 。

4. 根据权利要求 1 到 3 中任一权利要求所述的化合物，其中 W 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 。

5. 根据权利要求 1 到 3 中任一权利要求所述的化合物，其中 W 不存在。

6. 根据权利要求 1 到 5 中任一权利要求所述的化合物，其中 X 为 $C(=O)$ 。

7. 根据权利要求 1 到 5 中任一权利要求所述的化合物,其中 X 不存在。
8. 根据权利要求 1 到 7 中任一权利要求所述的化合物,其中 Y 为 NH、O 或不存在。
9. 根据权利要求 1 到 8 中任一权利要求所述的化合物,其中 Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1,1-环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。
10. 根据权利要求 1 到 9 中任一权利要求所述的化合物,其中 R_1 为 $-\text{CH}_3$ 。

作为 5-HT_{2A} 血清素受体调节剂适用于治疗与其相关的病症 的 3- 苯基 - 吡唑衍生物

[0001] 本申请是中国申请号为 200580039278.9、发明名称为“作为 5-HT_{2A} 血清素受体调节剂适用于治疗与其相关的病症的 3- 苯基 - 吡唑衍生物”且申请日为 2005 年 11 月 17 日的专利申请 (PCT 申请号为 PCT/US2005/041726) 的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些调节 5-HT_{2A} 血清素受体的活性的式 (Ia) 3- 苯基 - 吡唑衍生物和其医药组合物。化合物和其医药组合物是针对适用于治疗以下各疾病的方法：血小板凝集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风、心房颤动、降低血栓形成的风险、哮喘或其症状、激动或其症状、行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、器质性或 NOS 精神病、精神失调症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症和相关病症，睡眠障碍、糖尿病相关病症、进行性多灶性白质脑病等等。

[0003] 本发明也涉及与其它医药剂组合分开或一起投与用于治疗 5-HT_{2A} 血清素受体介导的病症的方法。

背景技术

[0004] G 蛋白偶合受体

[0005] G 蛋白偶合受体具有共同的结构基元。所有所述受体具有 7 个介于 22 与 24 个之间的疏水性氨基酸的序列，其形成 7 个 α 螺旋，每个 α 螺旋皆横跨膜。横跨膜螺旋通过具有大环的氨基酸链在膜的细胞外侧第四与第五横跨膜螺旋之间连接。另一主要包括亲水性氨基酸的大环使横跨膜螺旋 5 和 6 在膜的细胞内侧连接。受体的羧基末端位于细胞内，而氨基末端位于细胞外间隙中。认为环连接螺旋 5 和 6 以及羧基末端与 G 蛋白相互作用。Gq、Gs、Gi 和 Go 为当前已鉴别出的 G 蛋白。

[0006] 在生理条件下，G 蛋白偶合受体在以下两种不同状态或构形之间处于平衡下存在于细胞膜中：“非活性”状态和“活性”状态。处于非活性状态下的受体不能连接到细胞内转导途径以产生生物反应。受体构形变化为活性状态允许连接到转导途径且产生生物反应。

[0007] 受体可通过内源配位体或外源促效剂配位体而稳定于活性状态。(例如)包括但非排他性地限于对受体氨基酸序列的修饰的新近发现提供除配位体以外的使活性状态构形稳定的方式。所述方式通过模拟配位体与受体结合的效应有效使受体稳定于活性状态。因所述配位体独立性方式而稳定被称为“组成性受体激活”。

[0008] 血清素受体

[0009] 血清素(5-羟色胺,5-HT)受体为一类重要的 G 蛋白偶合受体。认为血清素在与学习和记忆、睡眠、体温调节、情绪、运动活动、疼痛、性行为 and 攻击行为、食欲、神经退化性调控以及生物节律有关的过程中发挥作用。并不奇怪，血清素与诸如以下各病的病理生理病状相关：焦虑症、抑郁症、强迫症、精神分裂症、自杀、儿童自闭症、偏头痛、呕吐、酒精中毒以及神经退化性病症。关于集中在血清素受体的抗精神病治疗方法，所述类型的疗法通

常可分为两类：“典型性”和“非典型性”。所述两者皆具有抗精神病作用，但典型类也包括伴发性运动原相关的副作用(锥体外路综合症(extra pyramidal syndrome)，例如，唇动(lip-smacking)、舌外突(tongue darting)、移动运动(locomotormovement)等)。认为所述副作用与黑质纹状体途径中与其它诸如人类多巴胺(dopamine) D_2 受体的受体相互作用的化合物相关联。因此，优选为非典型治疗。氟哌啶醇(Haloperidol)视为典型抗精神病治疗且氯氮平(clozapine)视为非典型抗精神病治疗。

[0010] 血清素受体分为 7 个亚族，包括性地称为 5-HT₁ 到 5-HT₇。所述亚族进一步分为亚型。举例来说，5-HT₂ 亚族分为三个受体亚型：5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C}。人类 5-HT_{2C} 受体在 1987 年首次被分离且克隆，且人类 5-HT_{2A} 受体在 1990 年首次被分离且克隆。认为所述两种受体为致幻药作用的部位。另外，据信 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的拮抗剂适用于治疗抑郁症、焦虑症、精神病和摄食障碍。

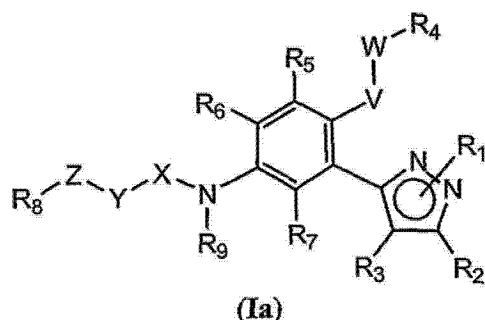
[0011] 美国专利第 4,985,352 号描述编码整个人类 5-HT_{1C} 受体(现在称为 5-HT_{2C} 受体)的功能 cDNA 纯系的分离、表征和表达。美国专利第 5,661,024 号和第 6,541,209 号描述编码整个人类 5-HT_{2A} 受体的功能 cDNA 纯系的分离、表征和表达。

[0012] 已报道大鼠 5-HT_{2A} 和大鼠 5-HT_{2C} 受体的内源形式的突变导致所述受体组成性激活(5-HT_{2A}:Casey, C. 等人, (1996) Society for Neuroscience Abstracts, 22:699.10, 下文称为“Casey”; 5-HT_{2C}:Herrick-Davis, K. 和 Teitler, M. (1996) Society for Neuroscience Abstracts, 22:699.18, 下文称为“Herrick-Davis 1”; 以及 Herrick-Davis, K. 等人, (1997) J. Neurochemistry 69(3):1138, 下文称为“Herrick-Davis-2”)。Casey 描述大鼠 5-HT_{2A} 受体 322 位的半胱氨酸残基突变为赖氨酸(C322K)、谷氨酰胺(C322Q)和精氨酸(C322R)，据报道导致组成性激活。Herrick-Davis 1 和 Herrick-Davis 2 描述大鼠 5-HT_{2C} 受体 312 位的丝氨酸残基突变为苯丙氨酸(S312F)和赖氨酸(S312K)，据报道导致组成性激活。

发明内容

[0013] 本发明的一个方面涵盖某些如式(Ia)所示的 3-苯基-吡唑衍生物：

[0014]



[0015] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；

[0016] 其中：

[0017] V 为 O、S、S(=O)、S(=O)₂ 或 NR₁₀；

[0018] W 为 C₁₋₄ 亚烷基，视情况经 1 到 8 个独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素和氧代基；或 W 不存在；

[0019] X 为 C(=O)、C(=S) 或不存在；

[0020] Y 为 O、NR₁₁ 或不存在；

[0021] Z 为 C₁₋₄ 亚烷基或 C₃₋₆ 亚环烷基，其各自视情况经 1 到 8 个独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素、羟基和氧代基；或 Z 不存在；

[0022] R₁ 是选自以下各基组成的群组：H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₃₋₇ 环烷基；

[0023] R₂ 是选自以下各基组成的群组：H、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基和磺酰胺；

[0024] R₃ 是选自以下各基组成的群组：H、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基；且其中所述 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₃₋₇ 环烷基、杂芳基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、C₁₋₄ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺；

[0025] R₄ 为杂双环基、杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰基、C₁₋₁₂ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、C₁₋₄ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基羰基、C₂₋₆ 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、C₁₋₄ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤烷基硫基、杂芳基、羟基、硝基、苯基和磺酰胺；其中所述 C₁₋₅ 酰基、C₁₋₅ 酰氧基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 酰基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、C₁₋₄ 卤烷氧基、C₁₋₄ 卤烷基、羟基和苯基；

[0026] R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地选自以下各基组成的群组：H、C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷基亚氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基；

[0027] R₈ 为 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₆ 烯基、芳基、C₃₋₇ 环烷基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代：C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、

C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷基亚氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、C₂₋₈ 二烷基磺酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基,或两个相邻取代基与所述芳基或所述杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子及视情况经 F、Cl 或 Br 取代的 C₅₋₇ 环烷基;且其中所述 C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 烷基亚氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、杂环基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代:C₁₋₆ 酰基、C₁₋₆ 酰氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基甲酰胺、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基脒基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₈ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、C₃₋₇ 环烷基、C₂₋₈ 二烷基甲酰胺、卤素、C₁₋₆ 卤烷氧基、C₁₋₆ 卤烷基、C₁₋₆ 卤烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤烷基硫基、羟基、硫醇基和硝基;及

[0028] R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 各自独立地为 H 或 C₁₋₈ 烷基;

[0029] 只要化合物不为 N-[4- 环氧乙基甲氧基 -3-(2H- 吡唑 -3- 基) - 苯基] - 乙酰胺。

[0030] 本发明的一个方面涵盖包含本发明的化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

[0031] 本发明的一个方面涵盖通过使 5-HT_{2A} 血清素受体与根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物接触而调节该受体活性的方法。

[0032] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内 5-HT_{2A} 介导的病症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0033] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内血小板凝集的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。应了解血小板凝集的治疗指使与血小板凝集相关联的病理生理病状改善的任何血小板凝集降低。

[0034] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内一种或一种以上与血小板凝集相关联的病状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0035] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内选自冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动的群组的 5-HT_{2A} 介导的病症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0036] 本发明的一个方面涵盖降低血管成形术或冠状动脉搭桥术个体体内血栓形成风险的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0037] 本发明的一个方面涵盖降低患心房颤动个体体内血栓形成风险的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0038] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内哮喘的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0039] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内哮喘的症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0040] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内激动或其症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,个体为认知上无损伤的上了年纪的个体。

[0041] 本发明的一个方面涵盖治疗患痴呆的个体体内激动或其症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,痴呆归因于神经系统的退化性疾病。在一些实施例中,痴呆为阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)、路易体(Lewy Body)、帕金森氏病(Parkinson's disease)或亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)。在一些实施例中,痴呆归因于影响血管的疾病。在一些实施例中,痴呆归因于中风或多发性梗塞痴呆。

[0042] 本发明的一个方面涵盖治疗患至少一种选自由以下各病组成的群组的适应症的个体的方法:行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、器质性或 NOS 精神病、精神失调症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0043] 本发明的一个方面涵盖治疗具有儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化学疗法或化学疗法抗体所致的恶心和呕吐的个体的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0044] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内精神分裂症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0045] 本发明的一个方面涵盖治疗因向患精神分裂症的个体投与氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂或氟哌啶醇和化合物或医药组合物以分开剂型投与。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂或氟哌啶醇和化合物或医药组合物以单个剂型投与。

[0046] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内睡眠障碍的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中,睡眠障碍为睡眠异常。在一些实施例中,睡眠异常是选自由以下各病组成的群组:精神生理失眠、睡眠状态错误知觉、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性肺泡换气不足综合症、周期性肢体运动障碍、不宁腿综合症、睡眠卫生不良、环境性睡眠障碍、高空性失眠、适应性睡眠障碍、睡眠不足综合症、限制设定睡眠障碍、入睡相关病症、夜食或夜饮综合症、催眠药物依赖性睡眠障碍、兴奋剂依赖性睡眠障碍、醇类依赖性睡眠障碍、毒素诱发的睡眠障碍、时区改变(时差)综合症、倒班工作睡眠障碍、不规律的觉醒型态、睡眠时相延迟综合症、睡眠时相提前综合症和非 24 小时睡-醒周期病症。在一些实施例中,睡眠障碍为深眠状态。在一些实施例中,睡深眠状态是选自由

以下各病组成的群组：意识不清的唤醒、梦游和夜惊，节律性运动失调、睡眠抽动、说梦话和夜间腿部痛性痉挛。在一些实施例中，睡眠障碍与医学或精神病学病症相关联。在一些实施例中，医学或精神病学病症是选自由以下各病组成的群组：精神病、情感障碍、焦虑症、恐慌症、酒精中毒、脑退化性病症、痴呆、帕金森症、致命性家族性失眠、睡眠相关癫痫症、睡眠癫痫性电持续状态、睡眠相关头痛、昏睡病、夜间心脏局部缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相关哮喘、睡眠相关胃食管反流、消化性溃疡病、纤维炎综合症、骨关节炎、类风湿性关节炎、纤维肉瘤和手术后睡眠障碍。

[0047] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内糖尿病相关病症的方法，所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中，糖尿病相关病症为糖尿病性周围神经病。在一些实施例中，糖尿病相关病症为糖尿病性肾病。在一些实施例中，糖尿病相关病症为糖尿病性视网膜病。

[0048] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内进行性多灶性白质脑病的方法，所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。在一些实施例中，需要所述治疗的所述个体具有淋巴组织增生性病症。在一些实施例中，需要所述治疗的所述个体具有癌病。在一些实施例中，需要所述治疗的所述个体为免疫缺失的。在一些实施例中，需要所述治疗的所述个体感染 HIV。在一些实施例中，感染 HIV 的个体的 CD4⁺ 细胞数 ≤ 200 个 / 立方毫米。在一些实施例中，感染 HIV 的个体具有 AIDS。在一些实施例中，感染 HIV 的个体具有 AIDS 相关综合症 (ARC)。在一些实施例中，需要所述治疗的所述个体经历免疫抑制疗法。在一些实施例中，需要所述治疗的所述个体在器官移植后经历免疫抑制疗法。

[0049] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内高血压的方法，所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0050] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内疼痛的方法，所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或其医药组合物。

[0051] 本发明的一个方面涵盖制备组合物的方法，所述方法包含使根据本文所述的任一实施例的化合物与医药学上可接受的载剂混合。

[0052] 本发明的一个方面为本发明的化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途。

[0053] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途，其中所述病症为血小板凝集。

[0054] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗一种或一种以上与血小板凝集相关联的病状使用的药剂的用途。

[0055] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途，其中所述病症是选自由冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动组成的群组。

[0056] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途，其中所述病症为血管成形术或冠状动脉架搭桥术个体体内的血栓形成。

[0057] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途，其中所述病症为患心房颤动的个体体内的血栓形成。

[0058] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗诸如本文所揭示的睡眠障碍的睡眠障碍使用的药剂的用途。

[0059] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗睡眠异常使用的药剂的用途。

[0060] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗深眠状态使用的药剂的用途。

[0061] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗糖尿病相关病症使用的药剂的用途。

[0062] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为哮喘。

[0063] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为哮喘的症状。

[0064] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为个体体内的激动或其症状。在一些实施例中,个体为认知上无损伤的上了年纪的个体。

[0065] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为患痴呆的个体体内的激动或其症状。在一些实施例中,痴呆归因于神经系统的退化性疾病。在一些实施例中,痴呆为阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病或亨廷顿舞蹈病。在一些实施例中,痴呆归因于影响血管的疾病。在一些实施例中,痴呆归因于中风或多发性梗塞痴呆。

[0066] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,所述药剂进一步包含多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,其中所述病症是选自由以下各基组成的群组:行为病症、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、器质性或 NOS 精神病、精神失调、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0067] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导病症使用的药剂的用途,所述药剂进一步包含多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,其中所述病症为儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化学疗法或化学疗法抗体所致的恶心和呕吐。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0068] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,所述药剂进一步包含多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,其中所述病症为精神分裂症。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0069] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为因投与氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状。

[0070] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中氟哌啶醇和化合物或医药组合物以分开剂型投与。

[0071] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中氟哌啶醇和化合物或医药组合物以单个剂型投与。

[0072] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为进行性多灶性白质脑病。

[0073] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治高血压使用的药剂的用途。

[0074] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疼痛使用的药剂的用途。

[0075] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。

[0076] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内如本文所述的 5-HT_{2A} 介导的病症的方法中。

[0077] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内如本文所述的睡眠障碍的方法中。

[0078] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内血小板凝集的方法中。

[0079] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内一种或一种以上与血小板凝集相关联的病状的方法中。

[0080] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内进行性多灶性白质脑病的方法中。

[0081] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内的高血压的方法中。

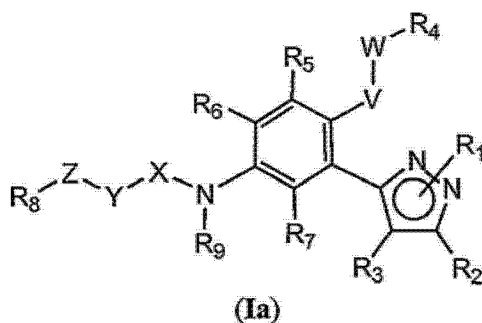
[0082] 本发明的一个方面涉及根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内疼痛的方法中。

[0083] 本文所揭示的本发明的所述方面和其它方面将如本专利揭示内容所进行的更详细地陈述。

[0084] 本申请还涉及以下方面:

[0085] 1. 一种式(Ia)化合物:

[0086]



[0087] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物;

[0088] 其中:

[0089] V 为 O、S、S(=O)、S(=O)₂ 或 NR₁₀;

[0090] W 为 C₁₋₄ 亚烷基,其视情况经 1 到 8 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代:C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素和氧代基;或 W 不存在;

[0091] X 为 C(=O)、C(=S) 或不存在;

[0092] Y 为 O、NR₁₁ 或不存在;

[0093] Z 为 C₁₋₄ 亚烷基或 C₃₋₆ 亚环烷基,其各自视情况经 1 到 8 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代:C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、氰基、C₁₋₃ 卤烷基、卤素、羟基和氧代基;或 Z 不存在;

[0094] R_1 选自由以下各基组成的群组 :H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-7} 环烷基 ;

[0095] R_2 选自由以下各基组成的群组 :H、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基和磺酰胺 ;

[0096] R_3 选自由以下各基组成的群组 :H、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基 ;且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{3-7} 环烷基、杂芳基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代 : C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺 ;

[0097] R_4 为杂双环基、杂环或杂芳基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代 : C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基羰基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、杂芳基、羟基、硝基、苯基和磺酰胺 ;其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代 : C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基 ;

[0098] R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地选自由以下各基组成的群组 :H、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基 ;

[0099] R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代 : C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基,或两个相邻取代基与所述芳基或所述杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2

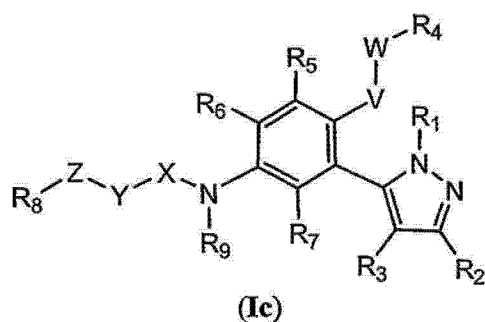
个氧原子及视情况经 F、Cl 或 Br 取代的 C_{5-7} 环烷基；且其中所述 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、杂环基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇基和硝基；及

[0100] R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为 H 或 C_{1-8} 烷基；

[0101] 只要所述化合物不为 N-[4-环氧乙基甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺。

[0102] 2. 根据项 1 所述的化合物，其具有式 (Ic)：

[0103]



[0104] 3. 根据项 1 或 2 所述的化合物，其中 V 为 O。

[0105] 4. 根据项 1 到 3 中任一项所述的化合物，其中 W 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 。

[0106] 5. 根据项 1 到 3 中任一项所述的化合物，其中 W 不存在。

[0107] 6. 根据项 1 到 5 中任一项所述的化合物，其中 X 为 $C(=O)$ 。

[0108] 7. 根据项 1 到 5 中任一项所述的化合物，其中 X 不存在。

[0109] 8. 根据项 1 到 7 中任一项所述的化合物，其中 Y 为 NH、O 或不存在。

[0110] 9. 根据项 1 到 8 中任一项所述的化合物，其中 Z 不存在或为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、1,1-环丙基、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(=O)-$ 。

[0111] 10. 根据项 1 到 9 中任一项所述的化合物，其中 R_1 为 $-CH_3$ 。

[0112] 11. 根据项 1 到 10 中任一项所述的化合物，其中 R_2 为 H。

[0113] 12. 根据项 1 到 11 中任一项所述的化合物，其中 R_3 为 H、F、Cl 或 Br。

[0114] 13. 根据项 1 到 12 中任一项所述的化合物，其中 R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基；其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代。

[0115] 14. 根据项 1 到 12 中任一项所述的化合物, 其中 R_4 选自由以下各基组成的群组: 吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、吡啶-1-基、硫代吗啉-4-基、吗啉-2-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基、[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基、1,1-二氧化代-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基、哌啶-2-基、氮杂环庚烷-1-基、吡咯烷-3-基、3-氧代-哌嗪-1-基、7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基和咪唑-1-基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -叔丁基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ -叔丁基、 OH 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 F 、苯基、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 OCH_2 -苯基、 CH_2 -苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 CHO 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基和 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0116] 15. 根据项 1 到 14 中任一项所述的化合物, 其中 R_5 、 R_6 和 R_7 皆为 H。

[0117] 16. 根据项 1 到 15 中任一项所述的化合物, 其中 R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和羟基, 或两个相邻取代基与所述芳基或所述杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子及视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0118] 17. 根据项 1 到 15 中任一项所述的化合物, 其中 R_8 选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、苯基、萘-1-基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基、苯并噻唑-2-基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑-2-基、异恶唑-3-基和吡啶-4-基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、羟基、 OCF_3 和 CN , 或两个相邻取代基与所述苯基一起形成包含 2 个氧原子及视情况经 F 取代的 C_5 环烷基。

[0119] 18. 根据项 1 到 15 中任一项所述的化合物, 其中 R_8 选自由以下各基组成的群组: 4-氯-苯基、2,4-二氟-苯基、4-氟-苯基、3-氯-苯基、2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、4-羟基-苯基、4-氯-2-羟基-苯基、苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-双-三氟甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙酰基-苯基、4-甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,5-二氟-苯基、2,4-二氯-苯基、4-氯-2-三氟甲基-苯基、3,4-二氟-苯基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、萘-1-基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氰基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-苯基、2,3-二氟-苯基、2,4,5-三氟-苯基、2,3,4-三氟-苯基、3,4-二氯-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、5-氟-2-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-甲基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氟-4-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、3-氟-4-三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、2,6-二氯-苯基、4-氰基-苯基、2,5-二氯-苯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

[0120] 19. 根据项 1 到 15 中任一项所述的化合物, 其中 R_8 选自由以下各基组成的群组:

甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙基、3-甲基-丁基、环丙基、环丁基和环戊基。

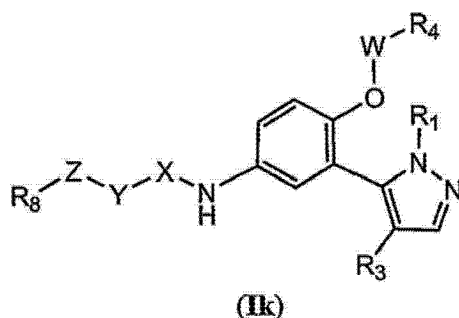
[0121] 20. 根据项 1 到 15 中任一项所述的化合物, 其中 R_8 选自由以下各基组成的群组: 吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-羟基-吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基、苯并噻唑-2-基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、5-氯-噻吩-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-异恶唑-3-基和吡啶-4-基。

[0122] 21. 根据项 1 到 20 中任一项所述的化合物, 其中 R_9 为 H。

[0123] 22. 根据项 1 到 21 中任一项所述的化合物, 其中 R_{11} 为 H。

[0124] 23. 根据项 1 所述的化合物, 其具有式 (Ik):

[0125]



[0126] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物; 其中:

[0127] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; 或 W 不存在;

[0128] X 为 $\text{C}(=\text{O})$ 或不存在;

[0129] Y 为 NH、O 或不存在;

[0130] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1,1-环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$;

[0131] R_1 为 C_{1-6} 烷基;

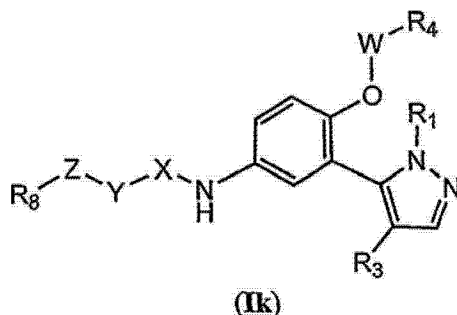
[0132] R_3 为 H 或卤素;

[0133] R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基; 其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代; 及

[0134] R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基, 或两个相邻取代基与所述芳基或所述杂芳基一起形成包含 1 到 2 个氧原子及视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0135] 24. 根据项 1 所述的化合物, 其具有式 (Ik):

[0136]



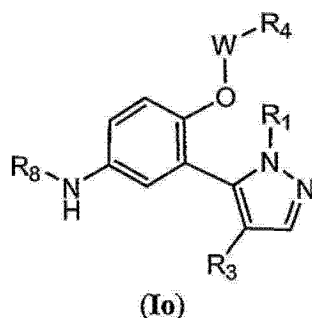
[0137] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；

[0138] 其中：

[0139] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；或 W 不存在；[0140] X 为 $\text{C}(=\text{O})$ 或不存在；[0141] Y 为 NH 、O 或不存在；[0142] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1, 1- 环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；[0143] R_1 为 C_{1-6} 烷基；[0144] R_3 为 H 或卤素；[0145] R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基；其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代；及[0146] R_8 选自由以下各基组成的群组：4- 氯 - 苯基、2, 4- 二氟 - 苯基、4- 氟 - 苯基、3- 氯 - 苯基、2, 2- 二氟 - 苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基、4- 羟基 - 苯基、4- 氯 -2- 羟基 - 苯基、苯基、3- 氟 - 苯基、2- 氟 - 苯基、2- 氯 - 苯基、4- 溴 - 苯基、4- 甲氧基 - 苯基、4- 三氟甲基 - 苯基、3, 5- 双 - 三氟甲基 - 苯基、2- 氟 -5- 甲基 - 苯基、3- 甲氧基 - 苯基、3- 乙酰基 - 苯基、4- 甲基 - 苯基、3- 三氟甲基 - 苯基、3, 5- 二氟 - 苯基、2, 4- 二氯 - 苯基、4- 氯 -2- 三氟甲基 - 苯基、3, 4- 二氟 - 苯基、2, 5- 二氟 - 苯基、2, 6- 二氟 - 苯基、萘 -1- 基、4- 三氟甲氧基 - 苯基、3- 氰基 - 苯基、2- 三氟甲氧基 - 苯基、4- 氯 -2- 氟 - 苯基、2, 3- 二氟 - 苯基、2, 4, 5- 三氟 - 苯基、2, 3, 4- 三氟 - 苯基、3, 4- 二氯 - 苯基、4- 氟 -3- 三氟甲基 - 苯基、5- 氟 -2- 三氟甲基 - 苯基、2- 三氟甲基 - 苯基、3- 甲基 - 苯基、2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基、4- 氯 -3- 氟 - 苯基、3- 氟 -4- 甲基 - 苯基、4- 氟 -3- 甲基 - 苯基、3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基、3- 氯 -4- 氟 - 苯基、2, 6- 二氯 - 苯基、4- 氰基 - 苯基、2, 5- 二氯 - 苯基和苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基。

[0147] 25. 根据项 1 所述的化合物，其具有式 (Io)：

[0148]



[0149] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；

[0150] 其中：

[0151] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0152] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0153] R_3 为 H 或卤素；

[0154] R_4 为吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基或吡啶-4-基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： CH_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 OH 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ 苯基；及

[0155] R_8 选自由 1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基和苯并噻唑-2-基组成的群组。

[0156] 26. 根据项 1 所述的化合物，其中所述化合物选自由以下各物组成的群组：

[0157] 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 1)；

[0158] N-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)环丙烷甲酰胺(化合物 271)；

[0159] N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物 637)；

[0160] N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺(化合物 559)；

[0161] 1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-3-(3-氯苯基)脲(化合物 231)；

[0162] 1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲(化合物 666)；

[0163] 3-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 512)；

[0164] 3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 487)；

[0165] 1-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡丁啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 298)；

[0166] 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苄基)-脲(化合物 710);

[0167] 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苄基)-脲(化合物 734);

[0168] 4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 281);

[0169] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 282);

[0170] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 435);

[0171] N-[4-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺(化合物 546);

[0172] 4-氟-3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 547);

[0173] N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺(化合物 579);

[0174] N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-3,4-二氟-苯甲酰胺(化合物 585);

[0175] N-[4-[2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 586);

[0176] 3-氟-N-[4-[2-(4-甲酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 752);

[0177] N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物 755);

[0178] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-苯基-乙酰胺(化合物 762);

[0179] 2-(3-氟-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 766);

[0180] 2-(3-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 767);

[0181] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(化合物 768);

[0182] 2-(3-甲氧基-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 769);

[0183] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-间-甲基-苯基-乙酰胺(化合物 770);

[0184] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-对-甲基-苯基-乙酰胺(化合物 771);

[0185] 2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗

啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 772);

[0186] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(化合物 794);

[0187] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺(化合物 795);

[0188] 1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 86);

[0189] 1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 267);

[0190] N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-甲基-丁酰胺(化合物 326);

[0191] 苯并恶唑-2-基-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-胺(化合物 199);

[0192] 5-氯-噻吩-2-甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺(化合物 333);

[0193] 3,4-二氟-N-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 459);

[0194] N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺(化合物 745);

[0195] 1-(2-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲(化合物 65);

[0196] N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物 455);

[0197] 环戊烷甲酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺(化合物 310);

[0198] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 343);

[0199] N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物 475);

[0200] 3-氯-4-氟-N-[4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 538);

[0201] N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺(化合物 396);

[0202] N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物 660);

[0203] N-[4-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物 778);

[0204] 3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 729);

[0205] 3-甲氧基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 733);

[0206] 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 5);

[0207] 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 145);

[0208] 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 219);

[0209] [4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物 352);

[0210] N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 568);

[0211] N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 606);

[0212] [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物 214);

[0213] [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物 215);和

[0214] N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 527);

[0215] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0216] 27. 一种医药组合物,其包含项 1 到 26 中任一项所述的化合物和医药学上可接受的载剂。

[0217] 28. 一种治疗个体 5-HT_{2A} 介导的病症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0218] 29. 根据项 28 所述的方法,其中个体体内所述 5-HT_{2A} 介导的病症是选自由冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动组成的群组,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0219] 30. 一种治疗个体体内与血小板凝集相关联的病状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0220] 31. 一种降低血管成形术或冠状动脉架桥术个体体内血栓形成风险的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0221] 32. 一种降低患心房颤动的个体体内血栓形成风险的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0222] 33. 一种治疗个体睡眠障碍的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投

与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0223] 34. 根据项 33 所述的方法,其中所述睡眠障碍为睡眠异常(dyssomnia)。

[0224] 35. 根据项 33 所述的方法,其中所述睡眠障碍为深眠状态(parasomnia)。

[0225] 36. 一种治疗个体糖尿病相关病症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0226] 37. 一种治疗个体进行性多灶性白质脑病的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0227] 38. 一种治疗个体高血压的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0228] 39. 一种治疗个体疼痛的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0229] 39. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂。

[0230] 40. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂,所述病症选自冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动组成的群组。

[0231] 41. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗与血小板凝集相关联的病状使用的药剂。

[0232] 42. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供降低血管成形术或冠状动脉架桥术个体体内血栓形成风险使用的药剂,所述降低包含向需要所述降低的所述个体投与治疗有效量的项 1 到 26 中任一项所述的化合物或项 27 所述的医药组合物。

[0233] 43. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供降低个体体内血栓形成风险使用的药剂。

[0234] 44. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供降低患心房颤动的个体体内血栓形成风险使用的药剂。

[0235] 45. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗睡眠障碍使用的药剂。

[0236] 46. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗睡眠异常使用的药剂。

[0237] 47. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗深眠状态使用的药剂。

[0238] 48. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗糖尿病相关病症使用的药剂。

[0239] 49. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗进行性多灶性白质脑病使用的药剂。

[0240] 50. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗高血压使用的药剂。

[0241] 51. 一种项 1 到 26 中任一项所述的化合物的用途,其是用于制造供治疗疼痛使用

的药剂。

[0242] 52. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。

[0243] 53. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体 5-HT_{2A} 介导的病症的方法中。

[0244] 54. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于治疗 5-HT_{2A} 介导的病症的方法中,所述病症选自由冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动组成的群组。

[0245] 55. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于治疗与血小板凝集相关联的病状的方法中。

[0246] 56. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于降低血管成形术或冠状动脉架桥术个体体内血栓形成风险的方法中。

[0247] 57. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于降低个体血栓形成风险的方法中。

[0248] 58. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于降低患心房颤动的个体体内血栓形成风险的方法中。

[0249] 59. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体睡眠障碍的方法中。

[0250] 60. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于治疗睡眠异常的方法中。

[0251] 61. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于治疗深眠状态的方法中。

[0252] 62. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体糖尿病相关病症的方法中。

[0253] 63. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体进行性多灶性白质脑病的方法中。

[0254] 64. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于治疗高血压的方法中。

[0255] 65. 根据项 1 到 26 中任一项所述的化合物,其用于治疗疼痛的方法中。

[0256] 66. 一种制备组合物的方法,所述方法包含使项 1 到 26 中任一项所述的化合物与医药学上可接受的载剂混合。

附图说明

[0257] 图 1 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程。图 1 展示吡唑硼酸与三氟甲磺酸芳酯之间的一般偶合方法,应了解也可使用此项技术已知的类似偶合方法且诸如 I、Br 或 Cl 的卤化物可代替三氟甲磺酸酯使用。

[0258] 图 2 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程,其中“V”为氧。图 2 展示吡唑硼酸与苯基卤之间的一般偶合方法,使用诸如 Suzuki 偶合等等的此项技术已知的偶合方法。图 2 进一步展示为使用氧(V=O)和氮的邻位保护基。偶合反应后,除去酚保护基且可引入多个 -W-R₁ 基团。随后,可使烷基酰胺保护基水解以提供本发明的胺中间体。

[0259] 图 3 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程。图 3 展示 2-取代吡唑-3-基-硼酸与三氟甲磺酸芳酯之间的一般偶合方法,应了解也可使用此项技术已知的

类似偶合方法且诸如 I、Br 或 Cl 的卤化物可代替三氟甲磺酸酯使用。

[0260] 图 4 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程。图 4 展示肼与经取代苯并吡喃-4-酮的一般反应用于制备某些 2-(吡唑-3-基)-酚。图 4 进一步展示引入 W-R₄ 基团的一般烷基化反应。

[0261] 图 5 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程。图 5 说明将多个卤素引入本发明的化合物中的一般方法。应了解所述卤化反应也可在合成后期实施,例如作为最后步骤。

[0262] 图 6 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程。图 6 展示引入 W-R₄ 基团的诸如烷基化和类 Mitsunobu 反应的一般反应。

[0263] 图 7 展示制备本发明的中间化合物的一般合成流程。图 7 展示苯胺中间体与多种诸如羧酸、酰基卤、异氰酸酯、异硫氰酸酯、卤甲酸酯等等的亲电子试剂的一般偶合反应。

[0264] 图 8 展示制备本发明的中间体和化合物的一般合成流程。

[0265] 图 9 展示制备二芳基胺和杂芳基芳基胺的一般反应。图 9 说明苯胺中间体与杂芳基-卤基或芳基-卤基的偶合以产生本发明的二芳基胺和杂芳基-芳基胺。

[0266] 图 10 展示制备本发明的化合物的一般合成流程,其中 W-R₄ 基团在最后步骤中引入。图 10 展示引入 W-R₄ 基团的诸如烷基化和类 Mitsunobu 反应的一般反应。

[0267] 图 11 展示制备本发明的化合物的一般合成流程,其中 V 为 S 或 NR₁₀,且 W-R₄ 基团在最后步骤中引入。图 11 展示引入 W-R₄ 基团的诸如烷基化反应的一般反应,其中 V 为 S 或 NR₁₀。

[0268] 图 12 展示制备本发明的化合物的一般合成流程,其中 V 为 S(O) 或 S(O)₂。

具体实施方式

[0269] 定义

[0270] 已围绕受体发展的科学文献已采用大量术语来提及对受体有各种影响的配位体。为清楚且一致性起见,下列定义将在整个本专利文件中使用。

[0271] 促效剂将意谓与诸如 5-HT_{2A} 受体的受体相互作用且激活所述受体,且启动受体的生理学或药理学反应特征的部分。举例来说,当部分与受体结合之后激活细胞内反应时,或增强 GTP 与膜的结合时。

[0272] 术语拮抗剂意欲谓在与促效剂相同的部位(例如,内源性配位体)竞争性地与受体结合的部分,但其并不激活由受体活性形式启动的细胞内反应且因此可由促效剂或部分促效剂抑制细胞内反应。拮抗剂并不减弱不存在促效剂或部分促效剂情况下的基线细胞内反应。

[0273] 化学基团或部分

[0274] 术语“C₁₋₆ 酰基”表示与羰基连接的 C₁₋₆ 烷基,其中烷基的定义具有如本文所述的相同定义;一些实例包括(但不限于)乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、第二丁酰基、叔丁酰基(也就是,三甲基乙酰基)、戊酰基等等。

[0275] 术语“C₁₋₁₂ 酰氧基”表示与氧原子连接的酰基,其中酰基具有本文所述的相同定义;一些实施例中酰氧基为 C₁₋₁₁ 酰氧基,一些实施例中酰氧基为 C₁₋₁₀ 酰氧基,一些实施例中酰氧基为 C₁₋₈ 酰氧基,一些实施例中酰氧基为 C₁₋₆ 酰氧基,一些实施例中酰氧基为 C₁₋₅ 酰氧基。

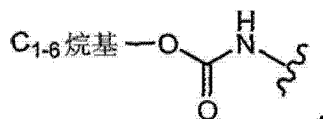
基,一些实施例中酰氧基为 C_{1-4} 酰氧基,一些实施例中酰氧基为 C_{10-12} 酰氧基,一些实施例中酰氧基为 C_{8-10} 酰氧基。一些实例包括(但不限于)乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、第二丁酰氧基、叔丁酰氧基、戊酰氧基、己酰氧基、庚酰氧基、辛酰氧基、壬酰氧基、癸酰氧基、十一酰氧基、十二酰氧基、十三酰氧基等等。

[0276] 术语“ C_{2-6} 烯基”表示含有 2 到 6 个碳的基团,其中存在至少一个碳-碳双键,一些实施例为 2 到 4 个碳,一些实施例为 2 到 3 个碳且一些实施例具有 2 个碳。E 与 Z 异构体皆包括在术语“烯基”中。此外,术语“烯基”包括二烯基和三烯基。因此,若存在一个以上双键,则键可所有为 E 或 Z 或可为 E 与 Z 的混合物。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2,4-己二烯基等等。

[0277] 如本文所使用的术语“ C_{1-6} 烷氧基”表示直接与氧原子相连接的如本文所定义的烷基。实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、第二丁氧基等等。

[0278] 术语“ C_{1-6} 烷氧基羰基氨基”表示由下式表示的基团:

[0279]



[0280] 其中 C_{1-6} 烷基具有可见于本文的相同定义。 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基的实例包括甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基等等。

[0281] 术语“ C_{1-8} 烷基”表示含有 1 到 8 个碳的直链或支链碳基团,一些实施例为 1 到 6 个碳,一些实施例为 1 到 4 个碳,一些实施例为 1 到 3 个碳且一些实施例为 1 或 2 个碳。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[也就是, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-甲基丁基[也就是, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], 正己基等等。

[0282] 术语“ C_{1-6} 烷基甲酰胺基”或“ C_{1-6} 烷基甲酰胺”表示与酰胺基的氮连接的单个 C_{1-6} 烷基,其中烷基具有可见于本文的相同定义。 C_{1-6} 烷基甲酰胺基可由下式表示:

[0283]



[0284] 实例包括(但不限于)N-甲基甲酰胺基、N-乙基甲酰胺基、N-正丙基甲酰胺基、N-异丙基甲酰胺基、N-正丁基甲酰胺基、N-第二丁基甲酰胺基、N-异丁基甲酰胺基、N-叔丁基甲酰胺基等等。

[0285] 术语“ C_{1-4} 亚烷基”指含有 1 到 4 个碳的 C_{1-4} 二价直链碳基团,一些实施例为 1 到 3 个碳,一些实施例为 1 到 2 个碳。在一些实施例中,亚烷基指(例如) $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等等。

[0286] 术语“ C_{1-6} 烷基亚磺酰基”表示与式 $-\text{S}(=\text{O})-$ 的亚磺基团连接的 C_{1-6} 烷基,其中烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括(但不限于)甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚

磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、第二丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基等等。

[0287] 术语“C₁₋₆ 烷基磺酰胺”指如下所示的基团：

[0288]



[0289] 其中 C₁₋₆ 烷基具有如本文所述的相同定义。

[0290] 术语“C₁₋₆ 烷基磺酰基”表示与式 -S(O)₂- 的磺基团连接的 C₁₋₆ 烷基，其中烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括(但不限于)甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、第二丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等等。

[0291] 术语“C₁₋₆ 烷基硫基”表示与式 -S- 的硫基连接的 C₁₋₆ 烷基，其中烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括(但不限于)甲基硫基(也就是，CH₃S-)、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、第二丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基等等。

[0292] 术语“C₁₋₆ 烷基硫基甲酰胺”表示下式硫基酰胺：

[0293]



[0294] 其中 C₁₋₆ 烷基具有如本文所述的相同定义。

[0295] 术语“C₁₋₆ 烷基脒基”表示式 -NC(O)N- 的基团，其中所述两个氮中的一个经相同或不同的 C₁₋₆ 烷基取代，其中烷基具有如本文所述的相同定义。烷基脒基的实例包括(但不限于)CH₃NHC(O)NH-、NH₂C(O)NCH₃-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NH-、(CH₃)₂NC(O)NCH₃-、CH₃CH₂NHC(O)NH-、CH₃CH₂NHC(O)NCH₃- 等等。

[0296] 术语“C₂₋₆ 炔基”表示含有 2 到 6 个碳和至少一个碳-碳叁键的基团，一些实施例为 2 到 4 个碳，一些实施例为 2 到 3 个碳且一些实施例具有 2 个碳。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等等。

[0297] 术语“炔基”包括二炔和三炔。

[0298] 术语“氨基”表示基团 -NH₂。

[0299] 术语“C₁₋₆ 烷基氨基”表示与氨基连接的一个烷基，其中烷基具有如本文所述的相同含义。一些实例包括(但不限于)甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、第二丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等等。

[0300] 一些实施例为“C₁₋₂ 烷基氨基”。

[0301] 术语“芳基”表示含有 6 到 10 个环碳的芳环基团。实例包括苯基和萘基。

[0302] 术语“芳基烷基”定义为进一步经芳基取代的诸如 -CH₂-、-CH₂CH₂- 等等的 C₁-C₄ 亚烷基。“芳基烷基”的实例包括苄基、苯乙烯基等等。

[0303] 术语“芳基甲酰胺基”表示与酰胺基的氮连接的单个芳基，其中芳基具有可见于本文的相同定义。实例为 N-苯基甲酰胺。

[0304] 术语“芳基脒基”表示 -NC(O)N- 基团，其中一个氮经芳基取代。

[0305] 术语“苺基”表示基团 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0306] 术语“双环”指共有两个环碳从而形成稠合或桥接环的两个 C_{4-7} 环烷基。双环的实例包括(但不限于)双环 [1. 1. 1] 戊基、双环 [2. 1. 1] 己基、双环 [2. 2. 1] 庚基、双环 [2. 2. 2] 辛基、双环 [3. 1. 1] 庚基、双环 [3. 2. 1] 辛基等等。

[0307] 术语“ C_{1-6} 烷氧羰基”指甲酸的 C_{1-6} 烷基酯, 其中烷基如本文所定义。实例包括(但不限于)甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、第二丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、正戊氧羰基、异戊氧羰基、叔戊氧羰基、新戊氧羰基、正己氧羰基等等。

[0308] 术语“甲酰胺”指基团 $-\text{CONH}_2$ 。

[0309] 术语“羧基”表示基团 $-\text{CO}_2\text{H}$; 也称为羧酸基团。

[0310] 术语“氰基”表示基团 $-\text{CN}$ 。

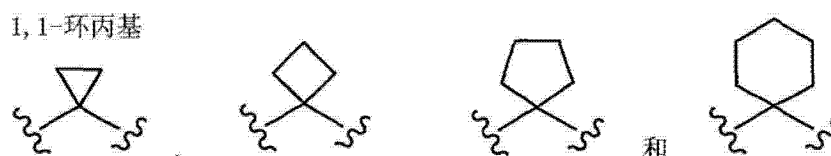
[0311] 术语“ C_{4-7} 环烯基”表示含有 4 到 7 个环碳和至少一个双键的非芳族环基团; 一些实施例含有 4 到 6 个碳; 一些实施例含有 4 到 5 个碳; 一些实施例含有 4 个碳。实例包括环丁烯基、环戊烯基、环戊烯基、环己烯基等等。

[0312] 术语“ C_{3-7} 环烷基”表示含有 3 到 7 个碳的饱和环基团; 一些实施例含有 3 到 6 个碳; 一些实施例含有 3 到 5 个碳; 一些实施例含有 5 到 7 个碳; 一些实施例含有 3 到 4 个碳。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等等。

[0313] 术语“ C_{3-7} 环烷基羰基”表示与羰基(也就是, $-\text{C}(=\text{O})-$)的碳连接的如本文所述的 C_{3-7} 环烷基。 C_{3-7} 环烷基羰基的实例包括(但不限于)环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基等等。

[0314] 术语“ C_{3-6} 亚环烷基”指含有 3 到 6 个碳的二价环烷基, 其中环烷基如本文所定义; 一些实施例含有 3 到 5 个碳; 一些实施例含有 3 到 4 个碳。在一些实施例中, C_{3-6} 亚环烷基在同一环碳上具有两个连接基团, 例如:

[0315]



[0316] 在一些实施例中, 亚 C_{3-6} 环烷基在不同环碳上具有两个连接基团。应了解当 C_{3-6} 亚环烷基的两个基团在不同环碳上时, 其可为顺式或反式或其相对彼此的混合物。

[0317] 术语“ C_{2-8} 二烷基氨基”表示经两个相同或不同 C_{1-4} 烷基取代的氨基, 其中烷基具有如本文所述的相同定义。一些实例包括(但不限于)二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基等等。一些实施例为“ C_{2-4} 二烷基氨基”。

[0318] 术语“ C_{2-8} 二烷基甲酰胺基”或“ C_{2-8} 二烷基甲酰胺”表示与酰胺基连接的两个相同或不同的烷基, 其中烷基具有如本文所述的相同定义。 C_{2-8} 二烷基甲酰胺基可由下列基团表示:

[0319]



[0320] 其中 C_{1-4} 烷基具有如本文所述的相同定义。二烷基甲酰胺的实例包括(但不限于) N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基 -N- 乙基甲酰胺、N, N- 二乙基甲酰胺、N- 甲基 -N- 异丙基甲酰胺等等。

[0321] 术语“ C_{2-8} 二烷基磺酰胺”指如下所示基团中的一个：

[0322]



[0323] 其中 C_{1-4} 烷基具有如本文所述的相同定义,例如(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基等等。

[0324] 术语“ C_{2-8} 二烷基硫基甲酰胺基”或“ C_{2-8} 二烷基硫基甲酰胺”表示与硫基酰胺基连接的两个相同或不同的烷基,其中烷基具有如本文所述的相同定义。 C_{2-8} 二烷基硫基甲酰胺基或 C_{2-8} 二烷基硫基甲酰胺可由下列基团表示：

[0325]



[0326] 二烷基硫基甲酰胺的实例包括(但不限于)N, N- 二甲基硫基甲酰胺、N- 甲基 -N- 乙基硫基甲酰胺等等。

[0327] 术语“甲酰基”指基团 $-CHO$ 。

[0328] 如本文所使用的术语“ C_{1-6} 卤烷氧基”表示直接与氧原子连接的如本文所定义的 C_{1-6} 卤烷基。实例包括(但不限于)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2, 2, 2- 三氟乙氧基、五氟乙氧基等等。

[0329] 术语“ C_{1-6} 卤烷基”表示本文所定义的 C_{1-6} 烷基,其中烷基经一个卤素取代到经完全取代,且经完全取代的 C_{1-6} 卤烷基可由式 C_nL_{2n+1} 表示,其中 L 为卤素且“n”为 1、2、3、4、5 或 6;当存在一个以上卤素时,则其可相同或不同且选自由 F、Cl、Br 和 I 组成的群组,优选为 F。卤烷基的实例包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2, 2, 2- 三氟乙基、五氟乙基等等。

[0330] 术语“ C_{1-6} 卤烷基甲酰胺”表示本文所定义的 C_{1-6} 烷基甲酰胺,其中烷基经一个卤素取代到由式 C_nL_{2n+1} 表示的经完全取代,其中 L 为卤素且“n”为 1、2、3、4、5 或 6。当存在一个以上卤素时,则其可相同或不同且选自由 F、Cl、Br 和 I 组成的群组,优选为 F。

[0331] 术语“ C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基”表示与式 $-S(O)-$ 的亚磺基团连接的 C_{1-6} 卤烷基,其中卤烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括(但不限于)三氟甲基亚磺酰基、2, 2, 2- 三氟乙基亚磺酰基、2, 2- 二氟乙基亚磺酰基等等。

[0332] 术语“ C_{1-6} 卤烷基磺酰基”表示与式 $-S(O)_2-$ 的磺基团连接的 C_{1-6} 卤烷基,其中卤烷基具有如本文所述的相同定义。实例包括(但不限于)三氟甲基磺酰基、2, 2, 2- 三氟乙基磺酰基、2, 2- 二氟乙基磺酰基等等。

[0333] 术语“ C_{1-6} 卤烷基硫基”表示直接与硫连接的 C_{1-6} 卤烷基,其中卤烷基具有如本文所述的相同含义。实例包括(但不限于)三氟甲基硫基(trifluoromethylthio)(也就是,

CF₃S-, 也称为三氟甲基硫基(trifluoromethylsulfanyl)、1, 1- 二氟乙基硫基、2, 2, 2- 三氟乙基硫基等等。术语“卤素”或“卤基”表示氟基、氯基、溴基或碘基。

[0334] 术语“杂芳基”表示可为单环、两个稠环或三个稠环的芳环系统, 其中至少一个环碳经选自(但不限于)由 O、S 和 N 组成的群组的杂原子置换, 其中 N 可视情况经 H、C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代。杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、喹啉基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、1H- 苯并咪唑基、异喹啉基、喹啉基、喹恶啉基等等。在一些实施例中, 杂原子选自(但不限于)由 O、S 和 N 组成的群组, 其中 N 经 H 取代(也就是, NH), 实例包括(但不限于)吡咯基、咪唑基、1H- 苯并咪唑 -2- 基等等。其它实例包括(但不限于)表 1、表 2 中的那些基团, 等等。

[0335] 术语“杂双环基”表示如本文所述的非芳族双环, 其中 1、2 或 3 个环碳经选自(但不限于)由 O、S、S(=O)、S(=O)₂ 和 NH 组成的群组的杂原子置换, 其中氮可视情况经取代且 1 或 2 个环碳可视情况经氧代基或硫基氧代基取代从而分别共同形成羰基或硫羰基。杂双环基的实例包括(但不限于)2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基、7- 氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基等等。

[0336] 术语“杂环基”表示非芳族碳环(也就是, 如本文所定义的 C₃₋₇ 环烷基或 C₄₋₇ 环烯基), 其中 1、2 或 3 个环碳经选自(但不限于)由 O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH 组成的群组的杂原子置换, 其中 N 可视情况如本文所述经取代, 在一些实施例中, 氮视情况经 C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代且环碳原子视情况经氧代基或硫基氧代基取代从而形成羰基或硫羰基。杂环基可与任何可用的例如环碳、环氮等环原子连接。杂环基为 3、4、5、6 或 7 元环。杂环基的实例包括(但不限于)吡丙啶 -1- 基、吡丙啶 -2- 基、吡丁啶 -1- 基、吡丁啶 -2- 基、吡丁啶 -3- 基、哌啶 -1- 基、哌啶 -2- 基、哌啶 -3- 基、哌啶 -4- 基、吗啉 -2- 基、吗啉 -3- 基、吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基、哌嗪 -2- 基、哌嗪 -3- 基、哌嗪 -4- 基、吡咯烷 -1- 基、吡咯烷 -2- 基、吡咯烷 -3- 基、[1, 3]- 二氧戊环 -2- 基、硫代吗啉 -4- 基、[1, 4]- 氧氮杂环庚烷 -4- 基、1, 1- 二氧代 -1 λ⁶- 硫代吗啉 -4- 基、氮杂环庚烷 -1- 基、氮杂环庚烷 -2- 基、氮杂环庚烷 -3- 基、氮杂环庚烷 -4- 基等等。

[0337] 术语“羟基”指基团 -OH。

[0338] 术语“硝基”指基团 -NO₂。

[0339] 如本文所使用的术语“氧代基”指取代基 =O, 因此, 当碳经氧代基取代时, 由碳和氧代基一起产生的新基团为羰基。

[0340] 术语“苯氧基”指基团 C₆H₅O-。

[0341] 术语“苯基”指基团 C₆H₅-。

[0342] 术语“磺酸基”指基团 -SO₃H。

[0343] 术语“硫醇基”表示基团 -SH。

[0344] 组合物将意指包含至少两种化合物或两种组分的物质; 例如(且不限于)医药组合物为包含本发明的化合物和医药学上可接受的载剂的组合物。

[0345] 接触将意谓使所指示的部分在活体外系统或活体内系统内集合在一起。因此, 使 5-HT_{2A} 受体与本发明的化合物“接触”包括向具有 5-HT_{2A} 受体的个体、优选为人类投与本发明的化合物, 以及(例如) 将本发明的化合物引入含有细胞或更纯制剂的样品中, 该制剂含有 5-HT_{2A} 受体。

[0346] 如本文所使用的需要治疗指由护理者(例如,在人类的情况下,为医师、护士、护士从业者等;在包括非人类哺乳动物的动物的情况下,为兽医)作出的判断:个体或动物需要治疗或将自治疗中获益。所述判断基于多种在护理者专业知识领域内的因素进行,但包括因为可由本发明的化合物治疗疾病、病状或病症而对生病或将生病的个体或动物的了解。因此,本发明的化合物可以保护性或预防性方式使用,或本发明的化合物可用于减轻、抑制或改善疾病、病状或病症。

[0347] 如本文所使用的个体指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,且最优选为人类。

[0348] 与术语“反应”有关的抑制将意谓与不存在化合物的情况相对比,在化合物存在下,反应受到降低或阻止。

[0349] 反向促效剂将意谓结合受体内源形式或受体组成性活性形式,且将由受体活性形式所启动的基线细胞内反应抑制在不存在促效剂或部分促效剂的情况下所观察到的活性正常基线水平以下或减少 GTP 与膜结合的部分。优选地,与不存在反向促效剂的情况下基线反应相比,在反向促效剂存在下,基线细胞内反应被抑制至少 30%、更优选至少 50% 且最优选至少 75%。

[0350] 如本文所使用的术语调节将意欲指使特定活性、功能或分子的量、质量、反应或效应增加或减少。

[0351] 医药组合物将意谓包含至少一种包括(但不限于)式(Ia)化合物的盐、溶剂合物和水合物的活性成分的组合物;由此所述组合物就在哺乳动物(例如(不限于)人类)体内特定的有效的成果而经受调查研究。所属领域的技术人员应了解且理解适合基于技术人员的需要确定活性成分是否具有合乎需要的有效成果的技术。

[0352] 如本文所使用的治疗有效量指研究人员、兽医、医生或其它临床医师所探求的在组织、系统、动物、个体或人类体内引起生物或医学反应的活性化合物或医药剂的量,包括一种或一种以上下列情况:

[0353] (1) 预防疾病,例如,预防可能易感染疾病、病状或病症但仍未经历或显示所述疾病的病理学或症状学的个体的疾病、病状或病症;

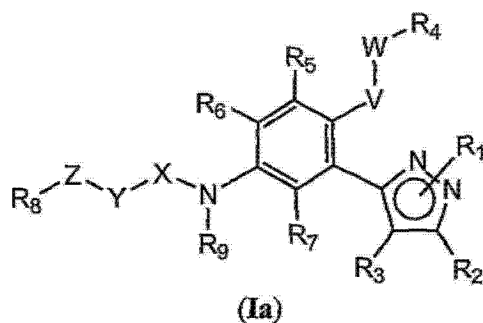
[0354] (2) 抑制疾病,例如,抑制经历或显示疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体的所述疾病、病状或病症(也就是,阻止病理学和/或症状学进一步发展);和

[0355] (3) 改善疾病,例如,改善经历或显示疾病、病状或病症的病理学或症状学的个体的所述疾病、病状或病症(也就是,逆转病理学及/或症状学)。

[0356] 本发明的化合物:

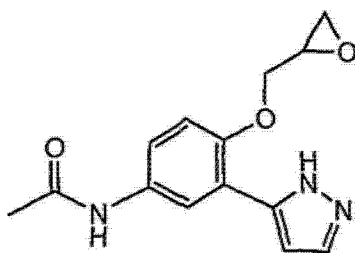
[0357] 本发明的一个方面涵盖某些如式(Ia)所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物:

[0358]



[0359] 或其医药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 V 、 W 、 X 、 Y 和 Z 具有如下文和下文所述的相同定义，只要化合物不为 N-[4-环氧乙基甲氧基-3-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺：

[0360]



[0361] 在一些实施例中，本发明涉及如本文所述的式 (Ia) 化合物或其医药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或 N-氧化物。

[0362] 在一些实施例中，本发明涉及化合物，其中 R_4 基团含有 N-氧化物。

[0363] 在一些实施例中，本发明涉及某些如式 (Ia) 所示的 3-苯基-吡唑衍生物：

[0364] 或其医药学上可接受的盐；

[0365] 其中：

[0366] V 为 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR_{10} ；

[0367] W 为 C_{1-4} 亚烷基，其视情况经 1 到 8 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤烷基、卤素和氧代基；或 W 不存在；

[0368] X 为 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 或不存在；

[0369] Y 为 O 、 NR_{11} 或不存在；

[0370] Z 为 C_{1-4} 亚烷基，视情况经 1 到 8 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、氰基、 C_{1-3} 卤烷基、卤素和氧代基；或 Z 不存在；

[0371] R_1 是选自由以下各基组成的群组： H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-7} 环烷基；

[0372] R_2 是选自由以下各基组成的群组： H 、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇基、硝基和磺酰胺；

[0373] R_3 是选自由以下各基组成的群组： H 、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、杂芳基和苯基；且其中 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{3-7} 环烷基、杂芳

基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺；

[0374] R_4 为杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、羟基、硝基和磺酰胺；其中 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺和 C_{1-6} 烷氧羰基各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基；

[0375] R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地选自由以下各基组成的群组： H 、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基；

[0376] R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、 C_{2-8} 二烷基磺酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、杂环基、羟基、硫醇基、硝基、苯氧基和苯基或两个相邻基团与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子的视情况经 F 、 Cl 或 Br 取代的 C_{5-7} 环烷基；且其是 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、杂环基和苯基各自视情况经 1 到 5 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{2-8} 二烷基甲酰胺、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基磺酰基、 C_{1-6} 卤烷基硫基、羟基、硫醇基和硝基；且

[0377] R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为 H 或 C_{1-8} 烷基；

[0378] 只要化合物不为 N -[4- 环氧乙基甲氧基 -3-(2H- 吡唑 -3- 基) - 苯基] - 乙酰胺。

[0379] 应了解，为清楚起见，本发明的某些特征在分离的实施例的情况下描述，其也可在单个实施例中组合提供。相反，为简便起见，本发明的各个特征在单个实施例的情况下描

述,其也可分开提供或以任何合适的子组合提供。本发明特定包括涉及由包含在本文所述的一般化学式[例如,(Ia)、(Ic)、(Ie)等]中的变量(例如, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、X、Y、Z等)表示的化学基团的实施例的所有组合,就如同所述组合被明确揭示达到这样的程度以致所述组合包括产生稳定化合物(也就是,可分离、表征且测试生物活性的化合物)的化合物。另外,本发明也特定包括描述所述变量的实施例中所列的化学基团的所有子组合以及本文所述的用途和医学适应症的所有子组合,就如同所述化学基团的子组合和用途和医学适应症的子组合中的每一个均明确地揭示于本文中。

[0380] 如本文所使用的“经取代”表明化学基团的至少一个氢原子经非氢取代基或基团置换,所述非氢取代基或基团可为单价或二价。当取代基或基团为二价时,则应了解所述基团进一步经另一取代基或基团取代。当本文的化学基团“经取代”时,则其可具有至多取代的满化合价;例如甲基可经1、2或3个取代基取代,亚甲基可经1或2个取代基取代,苯基可经1、2、3、4或5个取代基取代,萘基可经1、2、3、4、5、6或7个取代基取代,等等。同样地,“经一个或一个以上取代基取代”指基团经一个取代基到至多基团物理上所允许的总数目的取代基取代。另外,当基团经一个以上基团取代时,取代基团可相同或不同。

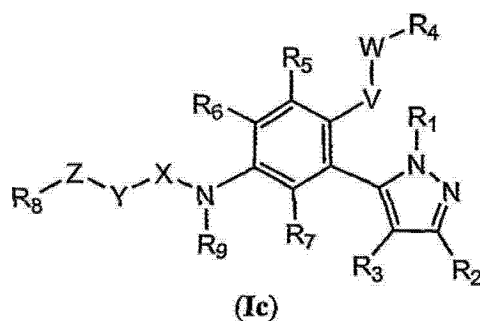
[0381] 本发明的化合物也可包括互变异构形式,诸如酮-烯醇互变异构体等等。互变异构形式可处于平衡或通过适当取代在空间上锁定为一种形式。应了解各种互变异构形式皆在本发明的化合物的范畴内。

[0382] 本发明的化合物也可包括中间体和/或最终化合物中所出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但具有不同质量数的原子。举例来说,氢的同位素包括氕和氘。

[0383] 应了解和理解本发明的化合物可具有一个或一个以上手性中心,且因此可以对映异构体和/或非对映异构体形式存在。应了解本发明延伸至所有所述对映异构体、非对映异构体和其混合物且包括所有所述对映异构体、非对映异构体和其混合物,包括(但不限于)消旋体。因此,本发明的一些实施例涉及为R对映异构体的本发明的化合物。另外,本发明的一些实施例涉及为S对映异构体的本发明的化合物。那么在存在一个以上手性中心的实例中,本发明的一些实施例包括为RS或SR对映异构体的化合物。在其它实施例中,本发明的化合物为RR或SS对映异构体。应了解本发明的化合物意欲表示所有可能的个体对映异构体和其混合物,除非另有说明或展示,否则就如同各自已根据所提供的结构个别地命名。

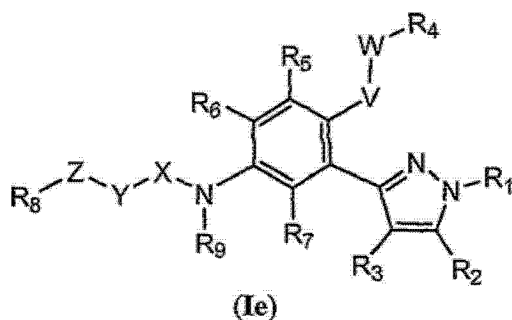
[0384] 本发明的一些实施例涵盖某些如下式(Ic)所示的3-苯基-吡唑衍生物:

[0385]



[0386] 本发明的一些实施例涵盖某些如式(Ie)所示的3-苯基-吡唑衍生物:

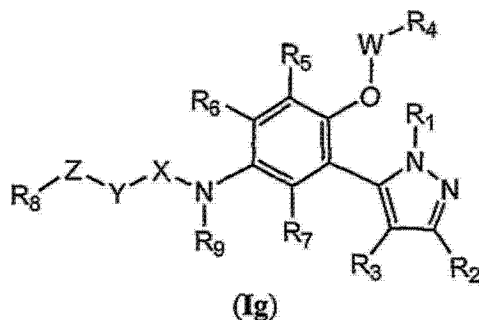
[0387]



[0388] 在一些实施例中, V 为 O。

[0389] 本发明的一些实施例涵盖某些如式 (Ig) 所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物:

[0390]



[0391] 其中式 (Ig) 中的各变量具有如上文和下文所述的相同含义。

[0392] 在一些实施例中, W 为视情况经氧代基取代的 C₁₋₄ 亚烷基。[0393] 在一些实施例中, W 为 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)-、-CH₂CH₂CH₂-、-C(CH₃)₂C(=O)-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂- 或 -CH₂C(CH₃)₂-。[0394] 在一些实施例中, W 为 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂C(=O)- 或 -CH₂CH₂CH₂-。[0395] 在一些实施例中, W 为 -CH₂CH₂-。

[0396] 在一些实施例中, W 不存在。

[0397] 在一些实施例中, X 为 C(=O)。

[0398] 在一些实施例中, X 不存在。

[0399] 在一些实施例中, Y 为 NH、O 或不存在。

[0400] 在一些实施例中, Y 为 NH 或不存在。

[0401] 在一些实施例中, Y 为 NH。

[0402] 在一些实施例中, Y 为 O。

[0403] 在一些实施例中, Y 不存在。

[0404] 在一些实施例中, Z 为 C₁₋₄ 亚烷基或亚 C₃₋₆ 环烷基, 其视情况经 1、2、3 或 4 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C₁₋₃ 烷基、卤素和氧代基。[0405] 在一些实施例中, Z 不存在或为 -CH₂-、-CH(OH)-、-CF₂-、-C(CH₃)₂-、1, 1- 环丙基、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)- 或 -C(=O)-。[0406] 在一些实施例中, Z 不存在或为 -CH₂- 或 -CH(OH)-。[0407] 在一些实施例中, Z 不存在或为 -CH₂-。

[0408] 在一些实施例中, Z 不存在。

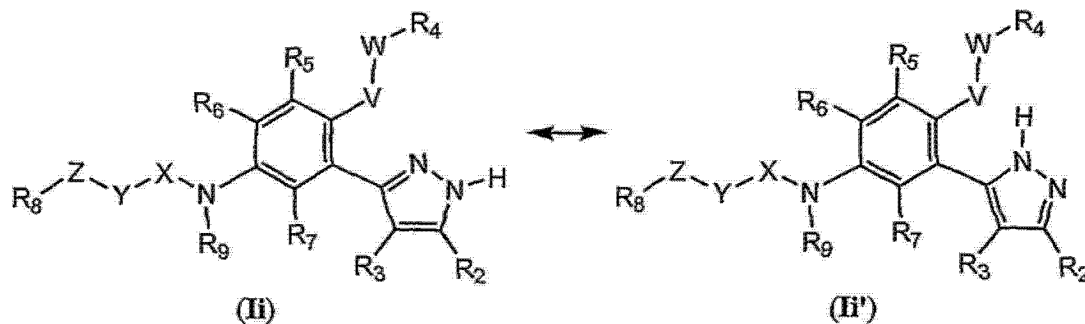
[0409] 在一些实施例中, R_1 为 C_{1-6} 烷基。

[0410] 在一些实施例中, R_1 为 $-CH_3$ 。

[0411] 在一些实施例中, R_1 为 H。

[0412] 应了解当 R_1 为 H 时, 有可能为互变异构体。完全应了解且理解在所属领域中, 吡唑可以各种互变异构形式存在。说明如下两种可能的互变异构形式:

[0413]



[0414] 进一步应了解互变异构形式就各自所表示的互变异构体来说也可具有相应的命名, 举例来说, 式 (Ii) 和式 (Ii') 中的吡唑 -3- 基可分别由一般化学名称 1H- 吡唑 -3- 基和 2H- 吡唑 -3- 基表示。因此, 本发明包括所有互变异构体和各种命名名称。

[0415] 在一些实施例中, R_2 为 H。

[0416] 在一些实施例中, R_3 为 H 或卤素。

[0417] 在一些实施例中, R_3 为 H、F、Cl 或 Br。

[0418] 在一些实施例中, R_3 为 H、Cl 或 Br。

[0419] 在一些实施例中, R_3 为 H。

[0420] 在一些实施例中, R_4 为不为环氧乙基的基团。

[0421] 在一些实施例中, R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{1-4} 卤烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤烷基硫基、杂芳基、羟基、硝基、苯基和磺酰胺; 且所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基。

[0422] 在一些实施例中, R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基; 其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独

立地选自以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基。

[0423] 在一些实施例中， R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基；其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代。

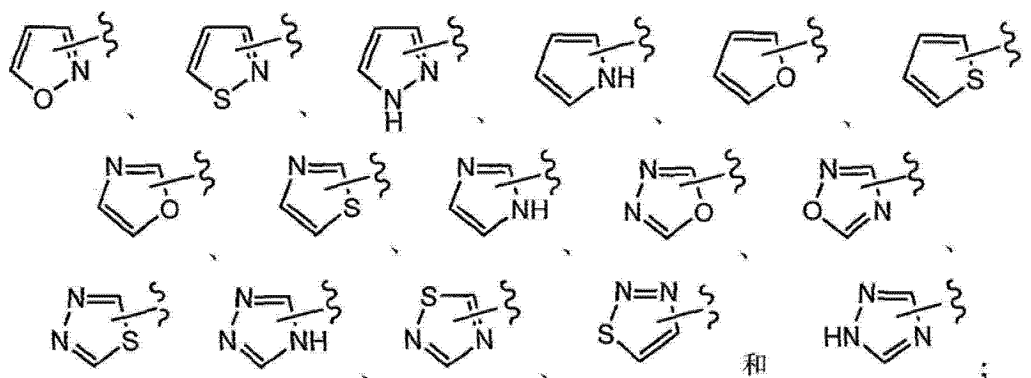
[0424] 在一些实施例中， R_4 为杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基和羟基；其中 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺和 C_{1-6} 烷氧羰基各自视情况经以下各基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基。

[0425] 在一些实施例中， R_4 为杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和羟基；其中 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺和 C_{1-6} 烷氧羰基各自视情况经 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基取代。

[0426] 在一些实施例中，杂芳基为 5 元杂芳基，例如，如表 1 所示的 5 元杂芳基：

[0427] 表 1

[0428]

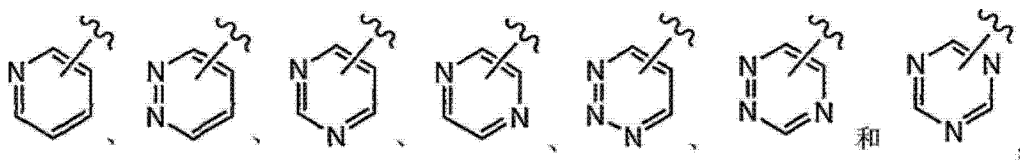


[0429] 其中 5 元杂芳基可在环的任何可用位置上链接，例如，咪唑环可在其中一个环氮上链接（也就是，咪唑 -1- 基）或其中一个环碳上连接（也就是，咪唑 -2- 基、咪唑 -4- 基或咪唑 -5- 基）。

[0430] 在一些实施例中，杂芳基为 6 元杂芳基，例如，表 2 所示的 6 元杂芳基：

[0431] 表 2

[0432]



[0433] 其中杂芳基可在任何环碳上链接。

[0434] 在一些实施例中, R_4 是选自由以下各基组成的群组: 吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡丁啶基、硫代吗啉基、2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基、[1, 4] 氧氮杂环庚烷基、1, 1- 二氧化 -1 λ^6 - 硫代吗啉基、氮杂环庚烷基和 3- 氧代 - 哌嗪基、氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基和咪唑基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代在取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基; 其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代。

[0435] 在一些实施例中, R_4 是选自由以下各基组成的群组: 吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡丁啶基、硫代吗啉基、2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基、[1, 4] 氧氮杂环庚烷基、1, 1- 二氧化 -1 λ^6 - 硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、3- 氧代 - 哌嗪基、7- 氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基和咪唑基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $C(=O)O$ - 叔丁基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OEt$ 、 $NHC(=O)O$ - 叔丁基、 OH 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)OCH_2$ - 苯基、 $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ 、 F 、苯基、 $CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_2 - 苯基、 CH_2 - 苯基、 $C(=O)NH_2$ 、 CHO 、 $-NH_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、3- 甲基 -[1, 2, 4] 恶二唑 -5- 基和 $CH(CH_3)_2$ 。

[0436] 在一些实施例中, R_4 是选自由以下各基组成的群组: 吡咯烷 -1- 基、吡咯烷 -2- 基、哌啶 -1- 基、哌啶 -4- 基、哌啶 -3- 基、吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -4- 基、吡丁啶 -1- 基、硫代吗啉 -4- 基、吗啉 -2- 基、2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基、[1, 4] 氧氮杂环庚烷基 -4- 基、1, 1- 二氧化 -1 λ^6 - 硫代吗啉 -4- 基、哌啶 -2- 基、氮杂环庚烷 -1- 基、吡咯烷 -3- 基、3- 氧代 - 哌嗪 -1- 基、7- 氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基和咪唑 -1- 基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $C(=O)O$ - 叔丁基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OEt$ 、 $NHC(=O)O$ - 叔丁基、 OH 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 和 $C(=O)OCH_2$ - 苯基、 $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ 、 F 、苯基、 $CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_2 - 苯基、 CH_2 - 苯基、 $C(=O)NH_2$ 、 CHO 、 $-NH_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、3- 甲基 -[1, 2, 4] 恶二唑 -5- 基和 $CH(CH_3)_2$ 。

[0437] 在一些实施例中, R_4 是选自由以下各基组成的群组: 吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡丁啶基、硫代吗啉基和 2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基, 其视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、

C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和羟基；其中 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺和 C_{1-6} 烷氧羰基各自视情况经 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基取代。

[0438] 在一些实施例中， R_4 是选自由以下各基组成的群组：吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡丁啶基、硫代吗啉基和 2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基，其视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： CH_3 、 $C(=O)O$ - 叔丁基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OEt$ 、 $NHC(=O)O$ - 叔丁基、 OH 、 $C(-O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 和 $C(=O)OCH_2$ - 苯基。

[0439] 在一些实施例中， R_4 是选自由以下各基组成的群组：吡咯烷 -1- 基、吡咯烷 -2- 基、哌啶 -1- 基、哌啶 -4- 基、哌啶 -3- 基、吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -4- 基、吡丁啶 -1- 基、硫代吗啉 -4- 基和 2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基，其视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： CH_3 、 $C(=O)O$ - 叔丁基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OEt$ 、 $NHC(=O)O$ - 叔丁基、 OH 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 和 $C(=O)OCH_2$ - 苯基。

[0440] 在一些实施例中， R_4 是选自由以下各基组成的群组：吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基和 7- 氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基，且哌嗪 1- 基经 $C(=O)CH_3$ 或 $C(=O)NH_2$ 取代。

[0441] 在一些实施例中， R_4 为 4- 乙酰基 - 哌嗪 -1- 基、吗啉 -4- 基、哌啶 -4- 基或吡咯烷 -1- 基。

[0442] 在一些实施例中， R_5 、 R_6 和 R_7 所有皆为 H。

[0443] 在一些实施例中， R_5 为 H。

[0444] 在一些实施例中， R_6 为 H。

[0445] 在一些实施例中， R_7 为 H。

[0446] 在一些实施例中， R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基，或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0447] 在一些实施例中， R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基，或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0448] 在一些实施例中， R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基和羟基，或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0449] 在一些实施例中, R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷基和羟基, 或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0450] 在一些实施例中, R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 、羟基、 OCF_3 和 CN, 或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0451] 在一些实施例中, R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 和羟基, 或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0452] 在一些实施例中, R_8 选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、3-甲基-丁基、苯基、萘基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、噻吩基、呋喃基、苯并噻吩基、噻唑基、异恶唑基和吡啶-4-基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 、羟基、 OCF_3 和 CN, 或两个相邻取代基与苯基一起形成包含 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_5 环烷基。

[0453] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、苯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并恶唑基和苯并噻唑基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 和羟基, 或两个相邻取代基与苯基一起形成包含 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_5 环烷基。

[0454] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、苯基、萘-1-基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基、苯并噻唑-2-基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑-2-基、异恶唑-3-基和吡啶-4-基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 、羟基、 OCF_3 和 CN, 或两个相邻取代基与苯基一起形成包含 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_5 环烷基。

[0455] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基和苯并噻唑-2-基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 和羟基, 或两个相邻取代基与苯基一起形成包含 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_5 环烷基。

[0456] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 4-氯-苯基、2,4-二氟-苯基、4-氟-苯基、3-氯-苯基、2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、4-羟基-苯基、4-氯-2-羟基-苯基、苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-双-三氟甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙酰基-苯基、4-甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,5-二氟-苯基、2,4-二

氯-苯基、4-氯-2-三氟甲基-苯基、3,4-二氟-苯基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、萘-1-基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氰基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-苯基、2,3-二氟-苯基、2,4,5-三氟-苯基、2,3,4-三氟-苯基、3,4-二氯-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、5-氟-2-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-甲基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氟-4-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、3-氟-4-三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、2,6-二氯-苯基、4-氰基-苯基和 2,5-二氯-苯基。

[0457] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 4-氯-苯基、2,4-二氟-苯基、4-氟-苯基、3-氯-苯基、2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、4-羟基-苯基、4-氯-2-羟基-苯基、苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-双-三氟甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙酰基-苯基、4-甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,5-二氟-苯基、2,4-二氯-苯基、4-氯-2-三氟甲基-苯基、3,4-二氟-苯基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、萘-1-基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氰基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-苯基、2,3-二氟-苯基、2,4,5-三氟-苯基、2,3,4-三氟-苯基、3,4-二氯-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、5-氟-2-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-甲基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氟-4-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、3-氟-4-三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、2,6-二氯-苯基、4-氰基-苯基、2,5-二氯-苯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

[0458] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 4-氯-苯基、2,4-二氟-苯基、4-氟-苯基、3-氯-苯基、2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、4-羟基-苯基、4-氯-2-羟基-苯基、苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-双-三氟甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙酰基-苯基、4-甲基-苯基和 3-三氟甲基-苯基。

[0459] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、3-甲基-丁基、环丙基、环丁基和环戊基。

[0460] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基和 2-甲基-丙烯基。

[0461] 在一些实施例中, R_8 为选自表 1 所示的群组的 5 元杂芳基。

[0462] 在一些实施例中, R_8 为选自表 2 所示的群组的 6 元杂芳基。

[0463] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-羟基-吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基、苯并噻唑-2-基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、5-氯-噻吩-2-基、苯并噻吩-2-基、噻唑-2-基、5-甲基-异恶唑-3-基和吡啶-4-基。

[0464] 在一些实施例中, R_8 是选自由以下各基组成的群组: 吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-羟基-吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基和苯并噻唑-2-基。

[0465] 在一些实施例中, R_9 为 H。

[0466] 在一些实施例中, R_9 为 C_{1-8} 烷基。

[0467] 在一些实施例中, R_{10} 为 H。

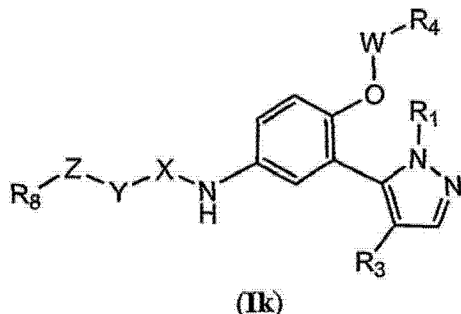
[0468] 在一些实施例中, R_{10} 为 C_{1-8} 烷基。

[0469] 在一些实施例中, R_{11} 为 H。

[0470] 在一些实施例中, R_{11} 为 C_{1-8} 烷基。

[0471] 本发明的一些实施例涵盖某些如式 (Ik) 所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物：

[0472]



[0473] 或其医药学上可接受的盐；

[0474] 其中：

[0475] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{H}_3)\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；或 W 不存在；

[0476] X 为 $\text{C}(=\text{O})$ ；或 X 不存在；

[0477] Y 为 NH、O；或 Y 不存在；

[0478] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1, 1- 环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0479] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0480] R_3 为 H 或卤素；

[0481] R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脲基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基；其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代；且

[0482] R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基或杂芳基, 其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基, 或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0483] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Ik) 所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物或其医药学上可接受的盐；

[0484] 其中：

[0485] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；或 W 不存在；

[0486] X 为 $\text{C}(=\text{O})$ ；或 X 不存在；

[0487] Y 为 NH、O；或 Y 不存在；

[0488] Z 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ；或 Z 不存在；

[0489] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0490] R_3 为 H 或卤素；

[0491] R_4 为杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基和羟基；其中 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺和 C_{1-6} 烷氧羰基各自视情况经以下各基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-4} 卤烷氧基、 C_{1-4} 卤烷基、羟基和苯基；且

[0492] R_8 为 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、芳基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 二烷基氨基、 C_{1-6} 烷基亚氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、氰基、 C_{3-7} 环烷基、卤素、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、杂环基、羟基、硝基和苯基，或两个相邻取代基与芳基或杂芳基一起形成视情况包含 1 到 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0493] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Ik) 所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物，或其医药学上可接受的盐；

[0494] 其中：

[0495] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；或 W 不存在；

[0496] X 为 $\text{C}(=\text{O})$ ；或 X 不存在；

[0497] Y 为 NH、O；或 Y 不存在；

[0498] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1, 1- 环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0499] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0500] R_3 为 H 或卤素；

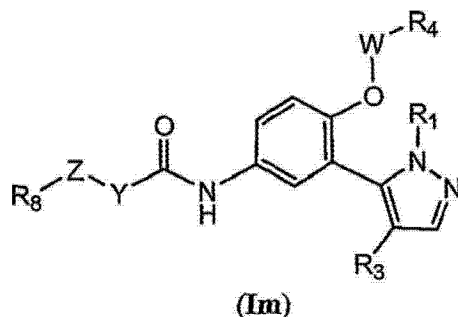
[0501] R_4 为杂双环基、杂环基或杂芳基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰基、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基；其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代；且

[0502] R_8 是选自由以下各基组成的群组：4- 氯 - 苯基、2, 4- 二氟 - 苯基、4- 氟 - 苯基、3- 氯 - 苯基、2, 2- 二氟 - 苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基、4- 羟基 - 苯基、4- 氯 -2- 羟基 - 苯基、苯基、3- 氟 - 苯基、2- 氟 - 苯基、2- 氯 - 苯基、4- 溴 - 苯基、4- 甲氧基 - 苯基、4- 三氟甲基 - 苯基、3, 5- 双 - 三氟甲基 - 苯基、2- 氟 -5- 甲基 - 苯基、3- 甲氧基 - 苯基、3- 乙酰基 - 苯基、4- 甲基 - 苯基、3- 三氟甲基 - 苯基、3, 5- 二氟 - 苯基、2, 4- 二氯 - 苯基、4- 氯 -2- 三氟甲基 - 苯基、3, 4- 二氟 - 苯基、2, 5- 二氟 - 苯基、2, 6- 二氟 - 苯基、萘 -1- 基、4- 三氟甲氧基 - 苯基、3- 氰基 - 苯基、2- 三氟甲氧基 - 苯基、4- 氯 -2- 氟 - 苯基、2, 3- 二

氟-苯基、2,4,5-三氟-苯基、2,3,4-三氟-苯基、3,4-二氯-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、5-氟-2-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-甲基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氟-4-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、3-氟-4-三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、2,6-二氯-苯基、4-氰基-苯基、2,5-二氯-苯基和苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

[0503] 本发明的一些实施例涵盖某些如式(Im)所示的3-苯基-吡唑衍生物：

[0504]



[0505] 或其医药学上可接受的盐；

[0506] 其中：

[0507] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；或 W 不存在；

[0508] Y 为 NH、O；或 Y 不存在；

[0509] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1,1-环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0510] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0511] R_3 为 H 或卤素；

[0512] R_4 是选自由以下各基组成的群组：吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡丁基、硫代吗啉基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、1,1-二氧代-1 λ^6 -硫代吗啉基、氮杂环庚烷基和3-氧代-哌嗪基、氮杂-双环[2.2.1]庚基和咪唑基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-6} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、甲酰胺、羧基、 C_{2-6} 二烷基甲酰胺、甲酰胺、卤素、 C_{1-4} 卤烷基、杂芳基、羟基和苯基；其中所述 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基和杂芳基各自视情况经独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基组成的群组的取代基取代；且

[0513] R_8 是选自由以下各基组成的群组：甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙基、3-甲基-丁基、苯基、萘基、环丙基、环丁基、环戊基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、噻吩基、呋喃基、苯并噻吩基、噻唑基、异恶唑基和吡啶-4-基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 、羟基、 OCF_3 和 CN，或两个相邻取代基与苯基一起形成包含2个氧原子且视情况经F取代的 C_5 环烷基。

[0514] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式(Im)所示的3-苯基-吡唑衍生物，或其医

药上可接受的盐；

[0515] 其中：

[0516] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；或 W 不存在；

[0517] Y 为 NH、O；或 Y 不存在；

[0518] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ；

[0519] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0520] R_3 为 H 或卤素；

[0521] R_4 是选自由以下各基组成的群组：吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡啶基、吡丁啶基、硫代吗啉基和 2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚基，其视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺、 C_{1-4} 烷基脒基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和羟基；其中 C_{1-5} 酰基、 C_{1-5} 酰氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺和 C_{1-6} 烷氧羰基各自视情况经 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基和苯基取代；且

[0522] R_8 是选自由以下各基组成的群组：甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2- 甲基 - 丙烯基、苯基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、1H- 苯并咪唑 -2- 基、苯并恶唑 -2- 基和苯并噻唑 -2- 基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、F、Cl、Br、 CF_3 和羟基，或两个相邻取代基与苯基一起形成包含 2 个氧原子且视情况经 F 取代的 C_5 环烷基。

[0523] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Im) 所示的 3- 苯基 - 吡啶衍生物，或其医药学上可接受的盐；

[0524] 其中：

[0525] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ；或 W 不存在；

[0526] Y 为 NH、O；或 Y 不存在；

[0527] Z 为不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1, 1- 环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[0528] R_1 为 C_{1-6} 烷基；

[0529] R_3 为 H 或卤素；

[0530] R_4 是选自由以下各基组成的群组：吡咯烷 -1- 基、吡咯烷 -2- 基、哌啶 -1- 基、哌啶 -4- 基、哌啶 -3- 基、吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -4- 基、吡丁啶 -1- 基、硫代吗啉 -4- 基、吗啉 -2- 基和 2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基、[1, 4] 氧氮杂环庚烷 -4- 基、1, 1- 二氧代 -1 λ^6 - 硫代吗啉 -4- 基、哌啶 -2- 基、氮杂环庚烷 -1- 基、吡咯烷 -3- 基、3- 氧代 - 哌嗪 -1- 基、7- 氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基和咪唑 -1- 基，其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代： CH_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、OH、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(-\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ 苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(-\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、F、苯基、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 OCH_2- 苯基、 CH_2- 苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、CHO、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、3- 甲基 - [1, 2, 4] 恶二唑 -5- 基和 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；且

[0531] R_8 是选自由以下各基组成的群组: 4-氯-苯基、2,4-二氟-苯基、4-氟-苯基、3-氯-苯基、2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、4-羟基-苯基、4-氯-2-羟基-苯基、苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-双-三氟甲基-苯基、2-氟-5-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙酰基-苯基、4-甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、3,5-二氟-苯基、2,4-二氯-苯基、4-氯-2-三氟甲基-苯基、3,4-二氟-苯基、2,5-二氟-苯基、2,6-二氟-苯基、萘-1-基、4-三氟甲氧基-苯基、3-氰基-苯基、2-三氟甲氧基-苯基、4-氯-2-氟-苯基、2,3-二氟-苯基、2,4,5-三氟-苯基、2,3,4-三氟-苯基、3,4-二氯-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、5-氟-2-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、3-甲基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-氯-3-氟-苯基、3-氟-4-甲基-苯基、4-氟-3-甲基-苯基、3-氟-4-三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、2,6-二氯-苯基、4-氰基-苯基和 2,5-二氯-苯基。

[0532] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式(Im)所示的 3-苯基-吡唑衍生物,或其医药学上可接受的盐;

[0533] 其中:

[0534] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;或 W 不存在;

[0535] Y 为 NH、O;或 Y 不存在;

[0536] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$;

[0537] R_1 为 C_{1-6} 烷基;

[0538] R_3 为 H 或卤素;

[0539] R_4 是选自由以下各基组成的群组: 吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、吡啶-1-基、硫代吗啉-4-基和 2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 OH 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ 苯基;且

[0540] R_8 是选自由以下各基组成的群组: 4-氯-苯基、2,4-二氟-苯基、4-二氟-苯基、3-氯-苯基、2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、4-羟基-苯基、4-氯-2-羟基-苯基-苯基、苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-氯-苯基、4-溴-苯基、4-甲氧基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3,5-双-三氟甲基-苯基、2-二氟-5-甲基-苯基、3-甲氧基-苯基、3-乙酰基-苯基、4-甲基-苯基和 3-三氟甲基-苯基。

[0541] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式(Im)所示的 3-苯基-吡唑衍生物,或其医药学上可接受的盐;

[0542] 其中:

[0543] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}(\text{H}_3)\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;或 W 不存在;

[0544] Y 为 NH、O;或 Y 不存在;

[0545] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、1,1-环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

$_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$;

[0546] R_1 为 C_{1-6} 烷基;

[0547] R_3 为 H 或卤素;

[0548] R_4 是选自由以下各基组成的群组:吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、硫代吗啉-4-基、吗啉-2-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基、[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基、1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基、哌啶-2-基、氮杂环庚烷-1-基、吡咯烷-3-基、3-氧代-哌嗪-1-基、7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基和咪唑-1-基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 OH 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ 苯基, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 F 、苯基、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 OCH_2- 苯基、 CH_2- 苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 CHO 、 $-\text{MI}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基和 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 且

[0549] R_8 是选自由以下各基组成的群组:甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基、2-甲基-丙烯基、3-甲基-丁基、环丙基、环丁基和环戊基。

[0550] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Im) 所示的 3-苯基-吡啶衍生物,或其医药学上可接受的盐;

[0551] 其中:

[0552] W 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 或 W 不存在;

[0553] Y 为 NH 、 O ; 或 Y 不存在;

[0554] Z 不存在或为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$;

[0555] R_1 为 C_{1-6} 烷基;

[0556] R_3 为 H 或卤素;

[0557] R_4 是选自由以下各基组成的群组:吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、硫代吗啉-4-基和 2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 叔丁基、 OH 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ 苯基; 且

[0558] R_8 是选自由以下各基组成的群组:甲基、异丙基、异丁基、正丙基、正丁基和 2-甲基-丙烯基。

[0559] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Im) 所示的 3-苯基-吡啶衍生物,或其医药学上可接受的盐; 其中:

[0560] W 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; Y 为 NH 或 Y 不存在; R_1 为 CH_3 ; R_4 为 4-乙酰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、哌啶-4-基或吡咯烷-1-基; 且

[0561] R_8 为苯基或 C_{3-7} 环烷基,其各自视情况经 1、2 或 3 个独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: $C(=O)CH_3$ 、 OCH_3 、 CH_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 和羟基。

[0562] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Ik) 所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物,或其医药学上可接受的盐;

[0563] 其中:

[0564] W 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2-$;或 W 不存在;

[0565] X 为 $C(=O)$;或 X 不存在;

[0566] Y 为 NH 、 O ;或 Y 不存在;

[0567] Z 不存在或为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、1, 1- 环丙基、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(=O)-$;

[0568] R_1 为 C_{1-6} 烷基;

[0569] R_3 为 H 或卤素;

[0570] R_4 是选自由以下各基组成的群组:吡咯烷 -1- 基、吡咯烷 -2- 基、哌啶 -1- 基、哌啶 -4- 基、哌啶 -3- 基、吗啉 -4- 基、哌嗪 -1- 基、吡啶 -3- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -4- 基、吡啶 -1- 基、硫代吗啉 -4- 基、吗啉 -2- 基、2, 5- 二氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基、[1, 4] 氧氮杂环庚烷 -4- 基、1, 1- 二氧化 -1 λ^6 - 硫代吗啉 -4- 基、哌啶 -2- 基、氮杂环庚烷 -1- 基、吡咯烷 -3- 基、3- 氧代 - 哌嗪 -1- 基、7- 氮杂 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基和咪唑 -1- 基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代: CH_3 、 $C(=O)O$ - 叔丁基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OEt$ 、 $NHC(=O)O$ - 叔丁基、 OH 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ 、 $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 和 $C(=O)OCH_2$ - 苯基、 $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ 、 F 、苯基、 $CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 OCH_2 - 苯基、 CH_2 - 苯基、 $C(=O)NH_2$ 、 CHO 、 $-NH_2$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 $C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、3- 甲基 - [1, 2, 4] 恶二唑 -5- 基和 $CH(CH_3)_2$;且

[0571] R_8 是选自由以下各基组成的群组:吡啶 -3- 基、6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基、3- 羟基 - 吡啶 -2- 基、6- 甲基 - 吡啶 -3- 基、6- 羟基 - 吡啶 -3- 基、1H- 苯并咪唑 -2- 基、苯并恶唑 -2- 基、苯并噻唑 -2- 基、噻吩 -2- 基、呋喃 -2- 基、5- 氯 - 噻吩 -2- 基、苯并噻吩 -2- 基、噻唑 -2- 基、5- 甲基 - 异恶唑 -3- 基和吡啶 -4- 基。

[0572] 本发明的一些实施例涵盖某些如上式 (Ik) 所示的 3- 苯基 - 吡唑衍生物,或其医药学上可接受的盐;

[0573] 其中:

[0574] W 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 W 不存在;

[0575] X 为 $C(=O)$;或 X 不存在;

[0576] Y 为 NH 、 O ;或 Y 不存在;

[0577] Z 不存在或为 $-CH_2-$ 或 $-CH(OH)-$;

[0578] R_1 为 C_{1-6} 烷基;

[0579] R_3 为 H 或卤素;

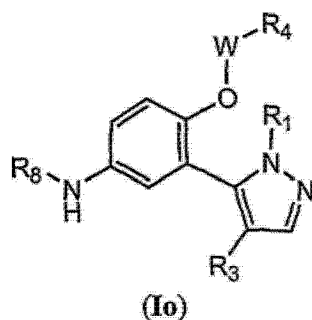
[0580] R_4 为吡咯烷 -1- 基、吡咯烷 -2- 基、哌啶 -1- 基、哌啶 -4- 基、哌啶 -3- 基、吗

啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基或吡啶-4-基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代:CH₃、C(=O)O-叔丁基、C(=O)OH、C(=O)OEt、NHC(=O)O-叔丁基、OH、C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃、NHC(=O)CH₂C(=O)OCH₃、C(=O)NHCH₂C(=O)OH、NHC(=O)CH₂C(=O)OH、C(=O)OCH₃、OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃、OC(=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、CH₂C(=O)OCH₂CH₃、OCH₃、CH₂C(=O)OH、OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃、CH₂CH₂C(=O)OCH₃、C(=O)CH₃和C(=O)OCH₂-苯基;且

[0581] R₈是选自由以下各基组成的群组:吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-3-基、6-羟基-吡啶-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基和苯并噻唑-2-基。

[0582] 本发明的一些实施例涵盖某些如式(Io)所示的3-苯基-吡唑衍生物:

[0583]



[0584] 或其医药学上可接受的盐;

[0585] 其中:

[0586] W为-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂C(=O)-;

[0587] R₁为C₁₋₆烷基;

[0588] R₃为H或卤素;

[0589] R₄为吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-3-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基或吡啶-4-基,其各自视情况经独立地选自由以下各基组成的群组的取代基取代:CH₃、C(=O)O-叔丁基、C(=O)OH、C(=O)OEt、NHC(=O)O-叔丁基、OH、C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃、NHC(=O)CH₂C(=O)OCH₃、C(=O)NHCH₂C(=O)OH、NHC(=O)CH₂C(=O)OH、C(=O)OCH₃、OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃、OC(=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、CH₂C(=O)OCH₂CH₃、OCH₃、CH₂C(=O)OH、OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃、CH₂CH₂C(=O)OCH₃、C(=O)CH₃和C(=O)OCH₂-苯基;且

[0590] R₈是选自由1H-苯并咪唑-2-基、苯并恶唑-2-基和苯并噻唑-2-基组成的群组。

[0591] 本发明的一些实施例包括一或多种选自如下群组的化合物的每一种组合,其中直接位于化学名称之前的粗体序号是指本揭示案其它地方所使用的化合物序号:

[0592] #1:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#2:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#3:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#4:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#5:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二

氟-苯基)-脲;#6:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#7:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#8:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#9:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲;#10:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#11:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#12:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#13:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#14:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#15:1-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#16:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#17:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#18:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#19:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#20:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#21:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#22:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲;#23:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丁酯;#24:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-脲;#25:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-羟基-苯基)-脲;#26:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-羟基-苯基)-脲;#27:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#28:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-脲;#29:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-脲;#30:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#31:(R)-3-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#32:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#33:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#34:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丁酯;#35:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-苯基-乙酰胺;#36:4-[4-乙酰基胺基-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#37:(R)-3-[4-异丙氧基羰基胺基-2-(2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#38:(S)-3-[4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#39:(S)-3-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#40:(S)-2-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#41:(S)-2-[4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#42:(R)-2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#43:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#44:1-苄基-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#45:1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#46:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#47:1-(3-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#48:4-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#49:4-[4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#50:4-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#51:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-脲;#52:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-脲;#53:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-脲;#54:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-脲;#55:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-脲;#56:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-脲;#57:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-脲;#58:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-脲;#59:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-脲;#60:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-1-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-脲;#61:(2R,4R)-4-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯;#62:(2R,4R)-4-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯;#63:(2R,4R)-4-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-2-甲酸;#64:(2R,4R)-4-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-2-甲酸;#65:1-(2-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#66:1-(3-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#67:1-(2-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#68:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-苯基-脲;#69:1-(4-溴-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯

基]-脲;#70:1-(3,5-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#71:1-(4-甲氧基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#72:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲;#73:1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#74:1-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#75:1-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#76:1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#77:(2S,4S)-4-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯;#78:(2S,4S)-4-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯;#79:(2S,4S)-4-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-2-甲酸;#80:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-对甲苯基-脲;#81:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;#82:(2S,4S)-4-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-2-甲酸;#83:1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#84:1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#85:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#86:1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#87:1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-脲;#88:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#89:4-[4-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基胺基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#90:4-[4-异丁氧基羰基胺基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#91:4-[4-异丙氧基羰基胺基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#92:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#93:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰胺;#94:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-氨基甲酸异丁酯;#95:2-(4-氯-苯基)-2-羟基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#96:3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-丁酰胺;#97:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#98:1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸乙酯;#99:(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯;#100:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((S)-3-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯

基]-脲;#101:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#102:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#103:1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸;#104:1-[4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#105:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#106:3-甲基-丁-2-烯酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#107:[(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-羰基)-胺基]-乙酸甲酯;#108:N-(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-丙酰胺酸甲酯;#109:[(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-羰基)-胺基]-乙酸;#110:N-(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-丙酰胺酸;#111:(S)-1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-甲酸甲酯;#112:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;#113:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#114:(S)-1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-甲酸;#115:1-(3-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#116:1-(3-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#117:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#118:[((S)-1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-羰基)-胺基]-乙酸甲酯;#119:[((S)-1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-羰基)-胺基]-乙酸;#120:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#121:1-(2-{2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[(吡啶-3-羰基)-胺基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-甲酸乙酯;#122:1-{2-[4-(3-甲基-丁酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸乙酯;#123:1-{2-[4-丁酰基胺基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸乙酯;#124:1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸乙酯;#125:1-{2-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯;#126:1-{2-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-2-甲酸乙酯;#127:4-[4-[3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#128:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#129:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#130:1-(4-氟-苯基)-3-[4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;

#131:1-(4-氯-苄基)-3-[4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#132:1-(2,4-二氟-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#133:1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#134:1-(2-{2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[(6-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-胺基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-甲酸乙酯;#135:丁二酸1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基酯甲酯;#136:己酸1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基酯;#137:1-(2,4-二氟-苄基)-3-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#138:(1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-乙酸乙酯;#139:1-(2,2-二氟-苄并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-脲;#140:1-(2,4-二氟-苄基)-3-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#141:1-(4-氯-苄基)-3-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#142:(1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-乙酸;#143:1-(4-氯-苄基)-3-[4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#144:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-甲基-丁酰胺;#145:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苄基)-脲;#146:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苄基)-脲;#147:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丁酯;#148:丁二酸(S)-1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-基酯甲酯;#149:1-(2,4-二氟-苄基)-3-[4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#150:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-甲基-丁酰胺;#151:3-(1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-丙酸甲酯;#152:1-(2,4-二氟-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#153:1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#154:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#155:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丁酯;#156:1-(4-氯-苄基)-3-[4-[2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#157:(1-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-基)-乙酸乙酯;#158:4-{2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯;#159:1-(4-氯-苄基)-3-[4-[2-((S)-3-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#160:2-(4-氟-苄基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#161:2-(4-甲氧

基-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#162:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#163:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-(3-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#164:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((R)-3-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#165:2-(2,4-二氟-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#166:N-[4-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#167:1-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#168:戊酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#169:3-羟基-吡啶-2-甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#170:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-6-三氟甲基-烟酰胺;#171:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-6-甲基-烟酰胺;#172:5-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯;#173:2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吗啉-4-甲酸苄酯;#174:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-苯基-脲;#175:(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-基)-乙酸;#176:4-(4-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-[2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-4-氧代-丁酸甲酯;#177:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#178:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-6-羟基-烟酰胺;#179:戊酸{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-酰胺;#180:戊酸{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-酰胺;#181:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-6-甲基-烟酰胺;#182:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#183:1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#184:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#185:1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸;#186:4-氯-N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#187:4-(5-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氧代-丁酸甲酯;#188:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#189:1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲;#190:2-(4-氯-苯基)-N-[4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲

基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#191:4-(4-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-4-氧代-丁酸;#192:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#193:[4-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#194:[(1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-羰基)-胺基]-乙酸甲酯;#195:[(1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-羰基)-胺基]-乙酸;#196:(1H-苯并咪唑-2-基)-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-胺;#197:1-{2-[4-(苯并恶唑-2-基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸;#198:苯并噻唑-2-基-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-胺;#199:苯并恶唑-2-基-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-胺;#200:[(1-{2-[4-(苯并恶唑-2-基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-羰基)-胺基]-乙酸甲酯;#201:1-{2-[4-(苯并恶唑-2-基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸乙酯;#202:[(1-{2-[4-(苯并恶唑-2-基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-羰基)-胺基]-乙酸;#203:戊酸[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-胺;#204:3-(4-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-丙酸乙酯;#205:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-脲;#206:(4-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酸;#207:3-(4-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-丙酸;#208:N-[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-6-三氟甲基-烟酰胺;#209:(4-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酸甲酯;#210:4-(5-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-4-氧代-丁酸;#211:3-(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-丙酸;#212:(4-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酸;#213:戊酸[4-[2-(3-甲磺酰基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺;#214:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#215:[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#216:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#217:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#218:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#219:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#220:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-苯基]-脲;#221:3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-丁酰胺;#222:N-[4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#223:4-甲基-戊酸{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-酰胺;#224:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#225:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#226:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-苯基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#227:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#228:2-(4-氯-苯基)-N-[4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#229:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-氟-苯基)-脲;#230:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-氟-苯基)-脲;#231:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-氯-苯基)-脲;#232:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-苯基-脲;#233:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3,5-二氟-苯基)-脲;#234:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-脲;#235:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-脲;#236:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-对甲苯基-脲;#237:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲;#238:(1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-乙酸甲酯;#239:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#240:(1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-戊酰基胺基-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-乙酸;#241:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#242:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#243:[4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#244:[4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸丁酯;#245:1-(3-氟-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#246:1-(2-氟-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#247:1-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#248:1-(3-氯-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#249:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#250:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#251:1-[4-[2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯

基)-脲;#252:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#253:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#254:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲;#255:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#256:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#257:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#258:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3,4-二氟-苯基)-脲;#259:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;#260:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-甲氧基-苯基)-脲;#261:1-(3-乙酰基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#262:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,5-二氟-苯基)-脲;#263:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,6-二氟-苯基)-脲;#264:1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#265:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-萘-1-基-脲;#266:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-乙酰胺;#267:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲;#268:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#269:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#270:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氟-苯基)-脲;#271:环丙烷甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#272:噻吩-2-甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#273:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#274:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#275:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-甲基-丁酰胺;#276:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲基-丁酰胺;#277:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-羟基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-甲基-丁酰胺;#278:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-乙酰胺;#279:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲;#280:4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;

#281 :2, 4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺 ;#282 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺 ;#283 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺 ;#284 :1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(2, 4-二氟-苯基)-脲 ;#285 :1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氟-苯基)-脲 ;#286 :1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(2-氟-苯基)-脲 ;#287 :呋喃-2-甲酸 [3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#288 :N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氟-苯甲酰胺 ;#289 :N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺 ;#290 :1-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-对甲苯基-脲 ;#291 :1-(3-氰基-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲 ;#292 :1-(2-氟-5-甲基-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-

[0593] 苯基]-脲 ;#293 :N-[4-[2-[(2R, 6S)-2, 6-三甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺 ;#294 :环丙烷甲酸 [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#295 :噻吩-2-甲酸 [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#296 :呋喃-2-甲酸 [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#297 :4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺 ;#298 :1-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲 ;#299 :1-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(2, 4-二氟-苯基)-脲 ;#300 :[1-(2-{2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[(6-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-胺基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙酸甲酯 ;#301 :[1-(2-{2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[(6-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-胺基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙酸 ;#302 :3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺 ;#303 :2-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺 ;#304 :1-(2, 4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲 ;#305 :[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(4-氯-苯基)-胺 ;#306 :N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-环丙基-乙酰胺 ;#307 :N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-环戊基-乙酰胺 ;#308 :环丙烷甲酸 [3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#309 :环丁烷甲酸 [3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#310 :环戊烷甲酸 [3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 ;#311 :1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙基胺基)-苯基]-脲 ;#312 :1-(2, 4-二氟-苯

基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#313: 2-(4-氯-苯基)-2,2-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#314:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#315:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲;#316: 1-(4-溴-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#317:1-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-脲;#318:1-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲;#319:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#320:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#321: 1-[4-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#322:4-(2-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基}-乙基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯;;#323: 4-{2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯氧基甲基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#324:1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-脲;#325:2-(4-氯-苯基)-N-[4-[2-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#326:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-甲基-丁酰胺;#327:噻吩-2-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#328: 2-(4-氯-苯基)-2,2-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#329:1-(4-氯-苯基)-3-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙氧基]-苯基}-脲;#330:3-甲基-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙氧基]-苯基}-丁酰胺;#331:(R)-2-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#332:4-{2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[(噻吩-2-羧基)-胺基]-苯氧基甲基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#333:5-氯-噻吩-2-甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#334: 1-[4-(1-乙酰基-哌啶-4-基甲氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#335:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#336:噻吩-2-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#337:噻吩-2-甲酸[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺;#338:噻吩-2-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#339:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-2-哌啶-2-基-乙氧基)-苯基]-脲;#340:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(1,1-二甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#341:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;
#342:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-2,2-二氟-乙酰胺;#343:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#344:噻吩-2-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-酰胺;#345:噻吩-2-甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#346:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,5-二氟-苯基)-脲;#347:噻吩-2-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-酰胺;#348:噻吩-2-甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#349:(R)-4-苄基氧基-2-{2-[4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-1-甲酸乙酯;#350:1-[4-(2-氧氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#351:1-[4-(2-氧氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#352:[4-(2-氧氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯;#353:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((R)-1-甲基-哌啶-2-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#354:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-2-(4-氯-苯基)-2,2-二氟-乙酰胺;#355:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#356:1-(4-氯-2-氟-苯基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-脲;#357:噻吩-2-甲酸[4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺;#358:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#359:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#360:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#361:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#362:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-环戊基-乙酰胺;#363:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#364:(R)-3-[4-[2-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙酰基胺基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#365:(R)-3-[4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#366:(R)-3-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-三氟甲基-苯甲酰胺基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#367:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-乙酰胺;#368:2-(4-氯-苯基)-2,2-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-乙酰胺;#369:2-(4-氯-苯基)-N-[4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#370:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(1-甲基-2-吗啉-4-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#371:2-(4-氯-苯基)-2-羟基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(R)-吡咯烷-3-基

氧基)-苯基]-乙酰胺;#372:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-脲;#373:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#374:4-[4-乙酰基胺基-2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯;#375:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(1-甲基-2-吗啉-4-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#376:2-(4-氯-苯基)-N-[4-(1-甲基-2-吗啉-4-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#377:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#378:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#379:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-3-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,3-二氟-苯基)-脲;#380:噻吩-2-甲酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-酰胺;#381:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#382:噻吩-2-甲酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-酰胺;#383:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#384:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4,5-三氟-苯基)-脲;#385:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,3,4-三氟-苯基)-脲;#386:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#387:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-4-氯-苯甲酰胺;#388:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#389:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#390:4-氯-N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#391:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#392:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#393:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-脲;#394:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#395:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-4-氯-苯甲酰胺;#396:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#397:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#398:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-2-(4-氟-苯基)-2-羟基-乙酰胺;#399:4-氟-N-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#400:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(4-氟-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#401:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#402:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#403:1-[4-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙

氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#404:2-(4-氯-苯基)-N-[4-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#405:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#406:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#407:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#408:3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#409:2,4-二氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#410:3,4-二氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#411:3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#412:5-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-三氟甲基-苯甲酰胺;#413:3,5-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#414:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#415:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-异丁酰胺;#416:1-(4-氯-苯基)-环丙烷甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#417:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-异丁酰胺;#418:1-(4-氯-苯基)-环丙烷甲酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#419:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙酰胺;#420:1-[4-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#421:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#422:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-哌啶-3-基氧基)-苯基]-脲;#423:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-哌啶-3-基氧基)-苯基]-乙酰胺;#424:2,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#425:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#426:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-三氟甲基-苯甲酰胺;#427:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#428:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲;#429:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,5-二氟-苯基)-脲;#430:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氯-苯甲酰胺;#431:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#432:苯并[b]噻吩-2-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#433:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲

基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-哌啶-3-基氧基)-苯基]-乙酰胺;#434:2-(4-氯-苯基)-2-羟基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-哌啶-3-基氧基)-苯基]-乙酰胺;#435:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#436:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺;#437:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-丙酰胺;#438:1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-脲;#439:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-脲;#440:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#441:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氟-苯甲酰胺;#442:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-甲基-2-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-脲;#443:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-甲基-2-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-乙酰胺;#444:3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#445:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#446:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-甲基-2-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#447:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氟-苯基)-2-羟基-乙酰胺;#448:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(2-氯-苯基)-2-羟基-乙酰胺;#449:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#450:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#451:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#452:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#453:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氟-苯甲酰胺;#454:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#455:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#456:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3,4-二氟-苯甲酰胺;#457:N-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#458:3-氟-N-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#459:3,4-二氟-N-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#460:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#461:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-丙酰胺;#462:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-丙酰胺;#463:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-噻唑-2-基-丙酰胺;#464:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯

烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-吡啶-3-基-丙酰胺;#465:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酰胺;#466:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-丙酰胺;#467:2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺;#468:2,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#469:3,4-二氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#470:N-[4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#471:N-[4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#472:N-[4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲基-苯甲酰胺;#473:3-氟-N-[4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#474:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-苯基}-4-氟-苯甲酰胺;#475:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺;#476:4-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-甲基-2-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#477:2-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#478:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲;#479:4-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#480:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#481:N-[4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#482:N-[4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#483:3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#484:3-氯-4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#485:4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#486:4-氟-3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#487:3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#488:3-氟-4-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#489:4-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#490:3,4-二氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#491:4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#492:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#493:3-氯-4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#494:4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#495:3-氟-4-甲

基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;
#496:4-氟-3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#497:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#498:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-氯-苯甲酰胺;#499:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺;#500:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#501:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氯-苯甲酰胺;#502:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#503:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#504:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-氯-苯甲酰胺;#505:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺;#506:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#507:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氯-苯甲酰胺;#508:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#509:4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#510:4-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#511:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;#512:3-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#513:3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#514:1-(4-氯-苯基)-3-[4-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#515:N-[4-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#516:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#517:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#518:N-[4-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#519:4-氯-3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#520:4-氯-N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#521:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-丙酰胺;#522:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-氟-苯基)-丙酰胺;#523:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-丙酰胺;#524:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#525:3,4-二氯-N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#526:3-氯-N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺

基]-4-氟-苯甲酰胺;#527:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#528:3-氯-N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#529:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-甲基-苯甲酰胺;#530:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;#531:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-甲氧基-苯甲酰胺;#532:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺;#533:N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#534:2,4-二氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#535:3-氯-4-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#536:N-[4-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#537:4-氟-N-[4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲基-苯甲酰胺;#538:3-氯-4-氟-N-[4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#539:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#540:3-氯-4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#541:4-氯-3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#542:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-吡啶-3-基-丙酰胺;#543:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-噻吩-2-基-丙酰胺;#544:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-噻唑-2-基-丙酰胺;#545:3-氯-N-[4-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#546:N-[4-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺;#547:4-氟-3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#548:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#549:5-甲基-异恶唑-3-甲酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#550:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苯基)-丙酰胺;#551:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2-氯-苯基)-丙酰胺;#552:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,6-二氯-苯基)-丙酰胺;#553:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-甲氧基-苯基)-丙酰胺;#554:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酰胺;#555:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#556:3-氯-4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#557:5-甲基-异恶唑-3-甲酸[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-酰胺;#558:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#559:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺;#560:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#561:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺;#562:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-异烟酰胺;#563:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-烟酰胺;#564:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#565:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氰基-苯甲酰胺;#566:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#567:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;#568:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#569:3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#570:4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#571:4-氟-3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#572:N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#573:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#574:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酰胺;#575:N-[4-[2-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#576:3-氯-4-氟-N-[4-[2-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#577:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-2,4-二氟-苯甲酰胺;#578:3-氯-4-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#579:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺;#580:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-y)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-2,4-二氟-苯甲酰胺;#581:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#582:4-氟-N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#583:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#584:N-[4-[2-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#585:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

基]-3-; 4-二氟-苯甲酰胺; #586: N-[4-[2-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #587: N-[4-((S)-4-苄基-吗啉-3-基甲氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #588: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #589: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #590: 1-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲; #591: 1-[4-2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲; #592: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #593: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((R)-1-吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #594: N-[4-((R)-4-苄基-吗啉-3-基甲氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #595: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺; #596: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺; #597: 3-氟-N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #598: 3,4-二氟-N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺; #599: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺; #600: N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #601: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氯-苯甲酰胺; #602: N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #603: N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氯-苯甲酰胺; #604: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #605: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #606: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #607: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺; #608: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #609: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #610: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #611: 1-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲; #612: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺; #613: 1-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;#614:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#615:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-2,4-二氟-苯甲酰胺;#616:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-4-氯-苯甲酰胺;#617:1-[4-((R)-4-苄基-吗啉-3-基甲氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲;#618:4-氯-N-[4-[2-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#619:2-(4-氯-苯基)-N-[4-[2-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#620:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#621:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#622:N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#623:2-(4-氯-苯基)-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-乙酰胺;#624:4-氟-3-甲基-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#625:N-[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#626:N-[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#627:N-[4-{2-[4-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#628:2-(4-氯-苯基)-N-[4-{2-[4-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#629:4-氟-3-甲基-N-[4-{2-[4-(3-甲基-[1,2,4]恶二唑-5-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#630:2-(4-氯-苯基)-N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#631:1-(4-氯-苄基)-3-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#632:1-(4-氟-苄基)-3-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#633:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#634:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#635:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺;#636:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-4-氟-苯甲酰胺;#637:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺;#638:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#639:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3,4-二氯-苯甲酰胺;#640:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#641:

N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺;#642:1-(4-氯-苄基)-3-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-脲;#643:1-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氟-苄基)-脲;#644:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#645:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺;#646:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氟-苄基)-脲;#647:4-氯-N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#648:1-(4-氯-苄基)-3-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-脲;#649:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氟-苄基)-脲;#650:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-氟-苄基)-脲;#651:4-[2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基]-哌嗪-1-甲酸乙酯;#652:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-4-氟-苯甲酰胺;#653:4-[2-[4-(3-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基]-哌嗪-1-甲酸乙酯;#654:4-[2-[4-[3-(4-氯-苄基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基]-哌嗪-1-甲酸乙酯;#655:(1-{2-[4-(3-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯;#656:(1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯;#657:(1-{2-[4-[2-(4-氯-苄基)-乙酰基胺基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯;#658:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苄基-脲;#659:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#660:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#661:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2-(4-氯-苄基)-乙酰胺;#662:(1-{2-[4-(3-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸乙酯;#663:(1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸乙酯;#664:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲;#665:1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲;#666:1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#667:2-(4-氯-苄基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-乙酰胺;#668:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#669:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#670:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氯-苯甲酰胺;#671: 1-(3-氟-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#672: 4-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#673: 3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#674: N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#675: 1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲;#676: 1-(4-氟-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲;#677: N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺;#678: N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#679: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#680: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#681: 4-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#682: 3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#683: 2-(4-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-乙酰胺;#684: 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-脲;#685: 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-脲;#686: 1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-脲;#687: N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#688: N-[4-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#689: N-[4-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#690: 2-(4-氯-苯基)-N-[4-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺;#691: 1-(4-氯-苯基)-3-[4-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲;#692: 1-[4-((S)-4-苄基-吗啉-3-基甲氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#693: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-(4-氟-苯基)-脲;#694: N-[4-((S)-4-苄基-吗啉-3-基甲氧基)-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#695: 3-氯-N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-3-氧代-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#696: N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-((S)-1-吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#697: 4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰胺基)-苯氧基]-乙基}-4-甲基-吗啉-4-鎓;#698: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苄基)-脲;#699: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-氟-苄基)-脲;#700: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苄基)-脲;#701:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氯-苄基)-脲;#702:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(1-苯基-乙基)-脲;#703:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#704:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#705:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氯-苯甲酰胺;#706:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氯-4-氟-苯甲酰胺;#707:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#708:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氯-苯甲酰胺;#709:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苄基)-脲;#710:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苄基)-脲;#711:1-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苄基)-脲;#712:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苄基)-脲;#713:(S)-1-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸酰胺;#714:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#715:1-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸酰胺;#716:4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸酰胺;#717:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺;#718:(1-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯;#719:N-[4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#720:N-[4-[2-(4-乙酰基胺基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#721:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氯-苄基)-脲;#722:1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苄基)-脲;#723:4-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸二甲基酰胺;#724:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#725:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3'-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#726:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#727:3-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#728:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#729: 3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺; #730: 3,4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#731:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#732: 3-氟-4-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#733: 3-甲氧基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#734: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苄基)-脲;#735:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3,3-二氟-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺; #736: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-氟-苄基)-脲;#737: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2-氟-苄基)-脲; #738: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氟-苄基)-脲;#739:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#740: N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#741:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-2-氟-苯甲酰胺;#742:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;#743:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-4-甲基-苯甲酰胺;#744: N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺;#745:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺;#746: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苄基-脲;#747: 1-{2-[4-(3-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸酰胺;#748: 4-{2-[4-(3-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸酰胺;#749: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-苯甲酰基-脲;#750:N-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#751:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#752: 3-氟-N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#753: 3-氟-N-[4-[2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#754: 3-氟-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#755:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;#756:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-氧代-2-哌嗪-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#757:N-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲磺酰基胺基)-哌

啉-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#758:N-[4-[2-(4-乙酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#759:2,5-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#760:3,5-二甲氧基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#761:3,5-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#762:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-苯基-乙酰胺;#763:2-(2-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#764:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺;#765:2-(2-甲氧基-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#766:2-(3-氟-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#767:2-(3-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#768:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺;#769:2-(3-甲氧基-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#770:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-间甲苯基-乙酰胺;#771:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-对甲苯基-乙酰胺;#772:2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#773:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-邻甲苯基-乙酰胺;#774:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#775:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#776:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#777:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(3-氟-苄基)-脲;#778:N-[4-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#779:环丁烷甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#780:环戊烷甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#781:环己烷甲酸[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#782:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-乙酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#783:1-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(3-氟-苄基)-脲;#784:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#785:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-甲基-苯甲酰胺;#786:4-{2-[4-(2,4-二氟-苯甲酰基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸酰胺;#787:N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯

基]-2-氟-苯甲酰胺;#788:1-{2-[2-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-氟-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-甲酸酰胺;#789:3-甲氧基-N-{3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-苯甲酰胺;#790:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-苯基]-2,4-二氟-苯甲酰胺;#791:4-{2-[4-(3-甲氧基-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸酰胺;#792:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-吡啶-3-基-乙酰胺;#793:2-(2-氟-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺;#794:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺;#795:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺;#796:3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#797:N-[4-[2-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#798:3-氟-N-[4-[2-(4-异丁酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺;#799:N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-吡啶-2-基-乙酰胺;#800:(R)-1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸酰胺;#801:(R)-1-{2-[4-(3-氯-4-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸酰胺;#802:(S)-1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸酰胺;#803:(S)-1-{2-[4-(3-氯-4-氟-苯甲酰基胺基)-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸酰胺;#804:(S)-1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(3-三氟甲基-苯甲酰基胺基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸酰胺;#805:N-[4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#806:N-[4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#807:N-[4-[2-(4-胺基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#808:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺;#809:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-(4-氯-苯基)-胺;#810:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-(4-氟-苯基)-胺;#811:[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-(3-氟-苯基)-胺;#812:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺;#813:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(4-氟-苯基)-胺;#814:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(3-氯-苯基)-胺;#815:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(3-氟-苯基)-胺;#816:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(3,4-二氟-苯基)-胺;#817:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺;#818:[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(4-三氟甲氧基-苯基)-胺

基)-苯基]-吡啶-3-基-胺;#819:1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲;#820:噻吩-2-甲酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺;#821:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺;#822:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;#823:3,4-二氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺;#824:N-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺;#825:N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#826:4-氟-N-[4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺;#827:N-[4-[2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#828:N-[4-[2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺;#829:N-[4-[2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;#830:N-[4-[2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺;#831:(S)-3-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#832:(R)-3-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#833:(R)-2-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#834:(R)-2-[4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;#835:1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-((R)-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-脲;和#836:1-(4-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-((S)-1-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-脲。

[0594] 另外,本发明的个别化合物和诸如式(Ia)和其相关式的化学式涵盖所有其医药学上可接受的盐、溶剂合物且尤其水合物。

[0595] 应了解本发明包括本文所揭示的各化合物和一般化学式的各非对映异构体、各对映异构体和其混合物,就如同其各自个别地以各手性原子(例如,碳)的特定立体化学名称揭示。

[0596] 本发明的化学式(Ia)的化合物可根据图1到12中的一般合成流程以及所属领域的技术人员所使用的相关公开文献程序制备。所述反应的例示性试剂和程序呈现在下文的研究实例中。保护和去保护可通过此项技术通常已知的程序进行(参见,例如, Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, 1999[Wiley]; 其整体以引用的方式并入本文中)。

[0597] 本发明也涵盖非对映异构体以及光学异构体,例如包括外消旋混合物的对映异构体的混合物,以及个别对映异构体和非对映异构体,其因本发明的某些化合物的结构不对称性而产生。个别异构体的分离(诸如,手性 HPLC、非对映异构体混合物的再结晶等等)或个别异构体的选择性合成(诸如,对映异构选择性合成等等)通过应用所属领域的从业者所

熟知的各种方法来实现。

[0598] 适应症和治疗方法

[0599] 据信,除用作本文所揭示的 5-HT_{2A} 受体活性调节剂的上述有利用途外,本文所揭示的化合物适用于治疗各种其它疾病和病症且适用于改善其症状。所述适应症和治疗方法非限制性地包括如下:

[0600] 1. 抗血小板疗法(与血小板凝集相关的病状):

[0601] 抗血小板剂(Antiplatelet agent 或 antiplatelet)适用于多种病状。举例来说,在冠状动脉病中,其用于帮助处于发展阻塞性血栓(例如,冠状动脉血栓形成)风险的患者预防心肌梗塞或中风。

[0602] 在心肌梗塞(心脏病发作)中,心脏肌肉因冠状血管堵塞导致而未接收到足够的富氧血液。若在发作过程或发作过后立即(优选为 30 分钟内)服用抗血小板剂,则其可降低对心脏的损伤。

[0603] 短暂性缺血性发作(transient ischemic attack) (“TIA” 或“小中风(mini-stroke)”)为归因于通常因阻塞性的血栓引起的通过动脉的血流减少,流向脑部的氧流量短暂中断。已发现抗血小板药物能有效预防 TIA。

[0604] 绞痛为暂时和时常复发的因流向心脏一些部位的富氧血流不足(局部缺血)引起的胸痛、压力或不适,在具有绞痛的患者中,抗血小板剂疗法可降低绞痛的效应和心肌梗塞的风险。

[0605] 中风为通常归因于因血栓所致的大脑血管堵塞而使脑未接收到足够富氧血液的事件。在高风险患者中,已发现有规律地服用抗血小板剂能预防引起第一级或第二级中风的血栓形成。

[0606] 血管成形术为用于使由血栓阻塞的动脉通畅的基于导管的技术。无论所述程序之后是否立即执行安置支架以使动脉保持通畅,抗血小板剂可降低所述程序之后形成其它血栓的风险。

[0607] 冠状动脉架桥术为自体内其它地方获取动脉或静脉且移植到受堵塞的冠状动脉使血液绕过堵塞且穿过新连接的血管的手术程序。所述程序之后,抗血小板剂可降低继发性血栓的风险。

[0608] 心房颤动为最常见类型的持续心律不规则(心律不齐)。心房颤动每年影响约两百万美国人。心房颤动中,心房(心脏的上室)快速发射引起其颤抖而通常不收缩的电信号。结果为异常快速且高度不规律的心跳。若在心房颤动发作之后给药,则抗血小板剂可降低心脏中血栓形成且流动到脑部(栓塞)的风险。

[0609] 5-HT_{2A} 受体表达于血管的平滑肌上且由激活的血小板分泌的 5-HT 会引起血管收缩以及凝块期间激活其它血小板。有证据说明 5-HT_{2A} 反向促效剂会抑制血小板凝集且因此为作为抗血小板疗法的潜在治疗(参见,Satimura,K 等人,Clin Cardiol 2002 年 1 月 25 日(1):28-32;和 Wilson,H. C 等人,Thromb Haemost 1991 年 9 月 2 日;66(3):355-60)。

[0610] 5-HT_{2A} 反向促效剂可用于治疗(例如)跛行或周围动脉疾病以及心血管并发症(参见,Br. Med. J.. 298:424-430,1989),动脉血栓形成(参见,Pawlak,D. 等人,Thrombosis Research 90:259-270,1998),动脉粥样硬化(参见,Hayashi,T. 等人,Atherosclerosis 168:23-31,2003),由血清素引起的血管收缩(参见,Fujiwara,T. 和

Chiba, S. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 26 :503-510, 1995), 血管成形术或支架安置后动脉再狭窄(参见, Fujita, M. 等人, *Am Heart J.* 145:e162003)。其也可单独使用或与例如 tPA 的溶解血栓疗法组合使用(参见, Yamashita, T. 等人, *Haemostasis* 30:321-332, 2000)或在 MI 或缺血后心肌功能障碍之后提供心脏保护(参见, Muto, T. 等人, *Mol. Cell. Biochem.* 272 :119-132, 2005)或在经皮冠状动脉介入术期间保护以免遭受局部缺血损伤(参见, Horibe, E. *Circulation Research* 68 :68-72, 2004)等等, 包括由此引起的并发症。

[0611] 5-HT_{2A} 反向拮抗剂可增加患者体内循环脂联素, 暗示其也可适用于保护患者以免遭受与脂联素有关的适应症, 例如心肌局部缺血再灌注损伤和动脉粥样硬化症(参见, Nomura, Shosaku 等人, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005, 16, 423-428)。

[0612] 本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂通过在上述适应症中对抗例如(但不限于)使血小板凝集的血管收缩的产物向需要抗血小板疗法的患者提供微循环的有利改善。因此, 在一些实施例中, 本发明提供降低需要降低血小板凝集的患者体内血小板凝集的方法, 所述方法包含向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。在其它实施例中, 本发明提供治疗需要所述治疗的患者体内冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风、心房颤动或上述各病的任一种的症状的方法, 所述方法包含向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。

[0613] 在其它实施例中, 本发明提供降低血管成形术或冠状动脉架桥术患者体内或患心房颤动的患者体内血栓形成风险的方法, 所述方法包含在存在所述风险的时候向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。

[0614] 2. 哮喘

[0615] 已将 5-HT (5-羟色胺) 与急性哮喘的病理生理学相联系。(参见, Cazzola, M. 和 Matera, M. G., *TIPS*, 2000, 21, 13; 和 De Bie, J. J. 等人, *British J. Pharm.* 1998, 124, 857-864)。本文所揭示的本发明的化合物适用于治疗哮喘且适用于治疗其症状。因此, 在一些实施例中, 本发明提供治疗需要所述治疗的患者体内哮喘的方法, 所述方法包含向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。在其它实施例中, 本发明提供治疗需要所述治疗的患者体内哮喘的症状的方法, 所述方法包含向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。

[0616] 3. 激动

[0617] 激动为已充分认识的具有多种包括敌对、极其兴奋、较差冲动控制、紧张和不合作的症状的行为综合症(参见, Cohen-Mansfield J 和 Billig, N., (1986), *Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review.* *J Am Geriatr Soc* 34(10) : 711-721)。

[0618] 激动常发生于老年人身上且通常与痴呆相关联, 诸如由为神经系统退化性疾病的阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病和亨廷顿舞蹈病所引起的痴呆和由诸如中风的影响血管的疾病所引起的痴呆相关联, 或与由也能引起痴呆的脑多次中风引起的多发性梗塞痴呆相关联。阿兹海默氏症占有所有痴呆的约 50% 到 70% (参见, Koss E 等人, (1997), *Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory.* *The Alzheimer's Disease Cooperative Study.*

Alzheimer Dis Assoc Disord 11(增刊 2):S45-S50)。

[0619] 估算 5% 的年龄为 65 和更大的人和高达 20% 的年龄为 80 和更大的人受痴呆影响；在所述患者中，几乎一半展示行为紊乱，诸如激动、精神错乱和暴力突发。

[0620] 认知上无损伤的上了年纪的人和具有不为痴呆的精神病学病症的所述人也会表现激动行为。

[0621] 激动通常用诸如氟哌啶醇的精神抑制药剂在疗养院和其它辅助护理治疗环境治疗。有新的证据说明在脑部对 5-HT_{2A} 受体起作用的药剂对降低患者体内的激动，包括阿兹海默氏痴呆有作用(参见，Katz, I.R. 等人, J Clin Psychiatry 1999 年 2 月, 60(2):107-115；和 Street, J.S. 等人, Arch Gen Psychiatry 2000 年 10 月, 57(10):968-976)。

[0622] 本文所揭示的本发明的化合物适用于治疗激动和其症状。因此，在一些实施例中，本发明提供治疗需要所述治疗的患者体内激动的方法，所述方法包含向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。在一些实施例中，激动归因于不为痴呆的精神病学病症。在一些实施例中，本发明提供治疗患痴呆的患者体内激动或其症状的方法，所述方法包含向所述患者其投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。在所述方法的一些实施例中，痴呆归因于神经系统的退化性疾病，例如(且不限于)阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病和亨廷顿舞蹈病；或痴呆归因于影响血管的疾病，包括(不限于)中风和多发性梗塞痴呆。在一些实施例中，本发明提供治疗需要所述治疗的患者体内激动或其症状的方法，其中患者为认知上无损伤的上了年纪的患者的，所述方法包含向所述患者其投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。

[0623] 4. 精神分裂症和其它病症治疗中氟哌啶醇的附加疗法

[0624] 精神分裂症为未明原因的精神病症，其通常出现于早期成年期第一次且标志为大量特征、精神病症状、进展、阶段发育和社会行为和专业能力方面的退化位于曾经获得的最高水平以下的区域。特征精神病学症状为思想内容病症(具有困扰性的多发性、残缺性、不连贯性、难以置信或简单妄想性内容或想法)和智力病症(丧失联想、想象力流失、不连贯到费解)以及理解力病症(幻觉)、情绪病症(肤浅情绪或情绪不足)、自我知觉病症、意图和冲动病症、人际关系病症和最终精神运动病症(诸如紧张症)。其它症状也与所述病症相关联。(参见，美国统计和诊断手册(American Statistical and Diagnostic Handbook))。

[0625] 氟哌啶醇(Haldol)为有效多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。所述拮抗剂广泛适用于急性精神分裂症症状且对精神分裂症阳性症状极有效。然而，Haldol 对精神分裂症阴性症状并不有效且实际上可能诱导阴性症状以及认知功能障碍。根据本发明的一些方法，伴随 Haldol 一起添加 5-HT_{2A} 反向促效剂将提供如下益处：包括能够使用更低剂量的 Haldol 而不损失其对阳性症状的影响，同时降低或消除其对阴性症状的诱导效应且延长患者下一次精神分裂症事件的复发。

[0626] 氟哌啶醇用于治疗多种行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、精神病(器质性和 NOS)、精神失调症、精神病、精神分裂症(急性、慢性和 NOS)。其它用途包括治疗儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病和由化学疗法和化学疗法抗体所致的恶心和呕吐。与氟哌啶醇一起投与本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂也能在所述适应症中提供益处。

[0627] 在一些实施例中,本发明提供治疗以下各病的方法:行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、精神病(器质性和 NOS)、精神失调症、精神病、精神分裂症(急性、慢性和 NOS),所述方法包含向所述患者投与多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂。

[0628] 在一些实施例中,本发明提供治疗以下各病的方法:行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、精神病(器质性和 NOS)、精神失调症、精神病、精神分裂症(急性、慢性和 NOS),所述方法包含向所述患者投与氟哌啶醇和本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂。

[0629] 在一些实施例中,本发明提供治疗儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化学疗法或化学疗法抗体所致的恶心和呕吐的方法,所述方法包含向所述患者投与多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂。

[0630] 在一些实施例中,本发明提供治疗儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化学疗法或化学疗法抗体所致的恶心和呕吐的方法,所述方法包含向所述患者投与氟哌啶醇和本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂。

[0631] 在其它实施例中,本发明提供治疗需要所述治疗的患者体内精神分裂症的方法,所述方法包含向所述患者投与多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂。多巴胺 D₂ 受体拮抗剂优选为氟哌啶醇。

[0632] 可伴随投与 5-HT_{2A} 反向促效剂一起投与多巴胺 D₂ 受体拮抗剂或其可在不同的时间投与。所属领域技术人员应容易地能够确定适当的最有效降低或消除有害氟哌啶醇效应的给药方案。在一些实施例中,氟哌啶醇和 5-HT_{2A} 反向促效剂以单个剂型投与,且在其它实施例中,其以分开的剂型投与。

[0633] 本发明进一步提供减轻因向患精神分裂症的患者投与氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状的方法,所述方法包含向所述患者投与如本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂。

[0634] 5. 睡眠障碍

[0635] 据美国国家睡眠基金会(National Sleep Foundation)2002年睡眠的美国民意调查报道,被调查的成人的一半以上(58%)展示去年一周至少几晚会经历失眠的一种或一种以上症状。另外,约十分之三(35%)的人称其每晚或几乎每晚经历如失眠般的症状。

[0636] 正常睡眠周期和睡眠结构可因多种器官原因以及环境影响而受到搅乱。根据睡眠障碍的国际分类,已识别 80 种以上的睡眠障碍。就所述病症来说,例如在以下睡眠障碍的任一种或一种以上中,本发明的化合物为有效的(ICSD-International Classification of Sleep Disorders:Diagnostic and Coding Manual.Diagnostic Classification Steering Committee,American Sleep Disorders Association,1990):

[0637] A. 睡眠异常

[0638] a. 内在睡眠障碍:

[0639] 精神生理失眠、睡眠状态错误知觉、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性肺泡换气不足综合症、周期性肢体运动障碍、不宁腿综合症和内在睡眠障碍 NOS。

[0640] b. 外在睡眠障碍:

[0641] 睡眠卫生不良、环境性睡眠障碍、高空性失眠、适应性睡眠障碍、睡眠不足综合症、限制设定睡眠障碍、入睡联想病症、夜食(夜饮)综合症、催眠药物依赖性睡眠障碍、兴奋剂依赖性睡眠障碍、醇类依赖性睡眠障碍、毒素诱发的睡眠障碍和外在睡眠障碍 NOS。

[0642] c. 昼夜节律睡眠障碍：

[0643] 时区改变(时差)综合症、倒班工作睡眠障碍、不规律觉醒型态、睡眠时相延迟综合症、睡眠时相提前综合症、非 24 小时睡 - 醒周期病症和昼夜节奏睡眠障碍 NOS。

[0644] B. 深眠状态

[0645] a. 觉醒病症：

[0646] 意识不清的觉醒、梦游和夜惊。

[0647] b. 睡 - 醒过渡病症：

[0648] 节律性运动失调、睡眠抽动、说梦话和夜间腿部痛性痉挛。

[0649] C. 与医学 / 精神病学病症相关联的睡眠障碍

[0650] a. 与精神病症相关联：

[0651] 精神病、情感障碍、焦虑症、恐慌症和酒精中毒。

[0652] b. 与神经病症相关联：

[0653] 脑退化性病症、痴呆、帕金森症、致命性家族性失眠、睡眠相关癫痫症、睡眠癫痫性电持续状态和睡眠相关头痛。

[0654] c. 与其它医学病症相关联：

[0655] 昏睡病、夜间心脏局部缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相关哮喘、睡眠相关胃食管反流、消化性溃疡病、纤维炎综合症、骨关节炎、类风湿性关节炎、纤维肉瘤和手术后睡眠障碍。

[0656] 丧失睡眠的影响大于白天过度睡眠。慢性失眠症患者展示压力、焦虑、抑郁和医学疾病的水平升高。(National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet, 1995 年 10 月)。初步证据提出具有引起睡眠显着损失的睡眠障碍可能会促使对归因于免疫抑制的感染、诸如高血压、心律不齐、中风和心肌梗塞的心血管并发症的易感性增加、葡萄糖耐量受损、肥胖症和代谢综合症增加。本发明的化合物适用于通过改善睡眠质量预防或减轻所述并发症。

[0657] 用于大多数睡眠障碍的最常见类型的药剂为苯并二氮卓,但苯并二氮卓的不利影响的概况包括白天镇静、运动协调的减弱和认知减弱。此外,1984 年国家卫生研究院关于睡眠药丸和失眠的会议已提出阻止使用所述镇静催眠药物超过 4-6 周的指导,因为出于其会引起药品滥用失眠、依赖性失眠、停药性失眠和反弹性失眠的考虑。因此,希望具有治疗失眠的药理学药剂,其比当前所使用的药剂更有效和 / 或具有更少的副作用。另外,苯并二氮卓用于诱发睡眠,但对维持睡眠、巩固睡眠或慢波睡眠几乎没有或没有作用。因此,当前并不能很好地治疗睡眠维持病症。

[0658] 对具有与本发明的化合物类似作用机理的药剂的临床研究已证明显着改善正常、健康志愿者以及具有睡眠障碍和情感障碍的患者体内客观和主观的睡眠参数 [Sharpley AL 等人, Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT_{2A} and 5HT_{2c} Receptors. Neuropharmacology, 1994, 第 33 卷 (3/4): 467-71; Winokur A 等人, Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients:

A Pilot Study. Soc of Biol Psych, 2000, 第 48 卷 :75-78; 和 Landolt HP 等人, Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. Neuropsychopharmacology, 1999, 第 21 卷 (3):455-66]。

[0659] 有时发现一些睡眠障碍与其它病状相结合且因此所述病状可由化学式(Ia)化合物治疗。举例来说(但不限于)患情感障碍的患者通常患有可由化学式(Ia)化合物治疗的睡眠障碍。服用一种如本发明的治疗两种或两种以上存在或潜在病状的药理学药剂比服用两种或两种以上药剂更节省成本,产生更好的顺应性且具有更少的副作用。

[0660] 本发明的一目标在于提供用于治疗睡眠障碍的治疗剂。本发明的另一目标在于提供一种可适合用于治疗两种或两种以上病状的医药剂,其中所述病状中的一种为睡眠障碍。本文所述的本发明的化合物可单独使用或与温和的睡眠诱导物(也就是,抗组胺药)组合使用。

[0661] 睡眠结构:

[0662] 睡眠包含两种生理状态:非快速眼运动(NREM)睡眠和快速眼运动(REM)睡眠。NREM睡眠由4个阶段组成,各个阶段的特征在于进行性更慢脑电波模式,模式越慢指示睡眠越深。所谓的 δ 睡眠,NREM睡眠的第3阶段和第4阶段,为最深且最恢复精神型的睡眠。很多具有睡眠障碍的患者不能完全实现第3阶段和第4阶段恢复性睡眠。在临床术语中,患者的睡眠模式描述为片段式,意谓患者在第1阶段和第2阶段(半觉醒)与觉醒之间交替变化状态度过大量时间且在深睡状态度过微乎其微的时间。如本文所使用的术语“片段式睡眠结构”意谓诸如睡眠障碍患者的个体在NREM睡眠第1阶段和第2阶段度过大部分睡眠时间,即睡眠较浅的时期,通过有限的外界刺激可容易地使个体由所述睡眠状态唤醒为觉醒状态。结果,整个睡眠期间,个体在由频繁的觉醒打断的浅睡眠的多次来回中循环。很多睡眠障碍的特征为片段式睡眠结构。举例来说,很多具有睡眠疾病的上了年纪的患者很难实现长时间的深度恢复精神的睡眠(NREM第3阶段和第4阶段)且相反在NREM睡眠第1阶段和第2阶段度过其大部分睡眠时间。

[0663] 与片段式睡眠结构相反,如本文所使用的术语“巩固睡眠”意谓NREM睡眠来回,尤其第3阶段和第4阶段的次数和所述睡眠来回的持续时间增加,而觉醒来回的次数和持续时间减少的状态。本质上将睡眠障碍患者的结构巩固为增加的睡眠时期和较少的夜间觉醒且在慢波睡眠(第3阶段和第4阶段)度过更多的时间同时第1阶段和第2阶段睡眠上度过更少时间的彷徨的睡眠状态。本发明的化合物可有效用于巩固睡眠模式以使具有之前片段式睡眠的患者现在能够实现更长更连贯时间的恢复性 δ 波睡眠。

[0664] 当睡眠从第1阶段变为后面阶段时,心率和血压下降,代谢率和葡萄糖消耗量下降且肌肉放松。在正常睡眠结构中,NREM睡眠构成总睡眠时间的约75%;第1阶段占总睡眠时间的5-10%,第2阶段占约45-50%,第3阶段占约12%且第4阶段占13-15%。入睡后约90分钟,NREM睡眠被夜间第一次REM睡眠代替。REM构成总睡眠时间的约25%。与NREM睡眠相反,REM睡眠的特征为高脉搏、呼吸和血压以及其它类似于主动觉醒阶段中可见的生理学模式。因此,REM睡眠又称为“异相睡眠”。入睡出现在NREM睡眠期间且健康的年轻成人花费10-20分钟。NREM睡眠的4个阶段连同REM相一起形成一个完整的整个睡眠持续时间内重复(通常4或5次)的睡眠周期。睡眠的周期特性是规则且可靠的;夜间约每90分钟出现REM时期。然而,第一次REM时期倾向于为最短,通常持续10分钟不到,而后面的REM

时期可持续长达 40 分钟。随着衰老,因为减弱睡眠维持以及睡眠质量的睡眠结构的变化,所以就寝与入睡之间的时间增加且夜间睡眠时间的总量减少。NREM(尤其,第 3 阶段和第 4 阶段)与 REM 睡眠皆减短。然而,为最浅睡眠的第 1 阶段 NREM 睡眠随着年龄而增长。

[0665] 如本文所使用的术语“ δ 功率”意谓 NREM 睡眠期间 0.5Hz 到 3.5Hz 范围内的 EEG 活性的持续时间量度且视为更深更恢复精神的睡眠的量度。假设 δ 功率为称为 S 过程的理论过程的量度且视为与个体在给定的睡眠时间内所经历的睡眠量逆相关。睡眠由体内平衡机理控制;因此,睡眠时间越短,入睡时间越长。据信,S 过程在整个觉醒时期内建立且其在 δ 功率睡眠期间最有效解除。 δ 功率为睡眠时期之前的 S 过程的量值的量度。处于觉醒状态越长,S 过程越长或入睡时间越长,且因此 NREM 睡眠期间 δ 功率越高。然而,具有睡眠障碍的个体实现且维持 δ 波睡眠有困难,且因此具有大结构的 S 过程,其中睡眠期间具有有限的解除所述结构的能力。预临床上和临床上测试的 5-HT_{2A} 促效剂模拟睡眠剥夺对 δ 功率的效应,提出经 5-HT_{2A} 反向促效剂或拮抗剂治疗的具有睡眠障碍的受检者将能实现更深的更恢复精神的睡眠。当前所销售的药疗法还未观察到所述的相同效应。另外,当前所销售的用于睡眠的药疗法具有诸如与 GABA 受体相关联的宿醉效应或成瘾的副作用。5-HT_{2A} 反向促效剂并不靶向 GABA 受体且因此不涉及所述副作用。

[0666] 睡眠障碍的主观和客观决定因素:

[0667] 存在大量确定入睡、睡眠持续时间或睡眠质量(例如,非恢复性或恢复性睡眠)是否减弱或改善的方法。一种方法为主观判定患者,例如,其是否感到昏昏欲睡的或仍停留在觉醒状态。其它方法包括睡眠期间由另一个人观察患者(例如)患者需要花费多长时间入睡,夜间患者醒来多少次,睡眠期间患者多么不平静等。另一方法为使用多导睡眠图客观测量睡眠的阶段。

[0668] 多导睡眠图为对睡眠期间多个电生理学参数的监测且通常包括对 EEG 活性、眼电图活性和肌电图活性的测量以及其它测量。所述结果连同观察不仅能测量睡眠潜伏时间(入睡所需的时间的量),而且能测量睡眠连续性(睡眠的综合平衡和觉醒状态)和可为睡眠质量的指示的睡眠巩固期(在 δ 波或恢复性睡眠上度过的睡眠时间的百分率)。

[0669] 存在 5 个不同的睡眠阶段,其可由多导睡眠图测量:快速眼运动(REM)睡眠和非快速眼运动(NREM)睡眠的 4 个阶段(第 1 阶段、第 2 阶段、第 3 阶段和第 4 阶段)。第 1 阶段 NREM 睡眠为从觉醒状态到睡眠的过渡且在健康成人中占睡着时间的约 5%。第 2 阶段 NREM 睡眠,其特征为特定的 EEG 波形(睡眠纺锤波和 K 复合波),占睡着时间的约 50%。第 3 阶段和第 4 阶段 NREM 睡眠(一起又称为慢波睡眠和 δ 波睡眠)为最深层次的睡眠且占睡眠时间的约 10-20%。REM 睡眠,期间大多数生动的梦出现,占总睡眠的约 20-25%。

[0670] 这些睡眠阶段在整夜具有特征性时间组织。NREM 第 3 阶段和第 4 阶段倾向于出现在夜间的第一个三分之一到二分之一且持续时间随睡眠剥夺增加。REM 睡眠整夜循环出现。约每 80-100 分钟与 NREM 睡眠交替。REM 睡眠时间临近早晨时持续时间增加。人类睡眠在整个寿命期间在特征上也不同。相对稳定具有大量慢波睡眠的儿童期和青春初期之后,整个成年期范围睡眠连续性和深度降低。所述降低通过觉醒状态和第 1 阶段睡眠的增加和第 3 阶段和第 4 阶段睡眠的减少反映。

[0671] 另外,本发明的化合物可适用于治疗以诸如发作性睡病的白天过度睡眠为特征的睡眠障碍。血清素 5-HT_{2A} 受体的反向促效剂提高夜间睡眠质量,此可降低白天过度睡眠。

[0672] 因此,本发明的另一方面涉及本发明的化合物用于治疗睡眠障碍的治疗用途。本发明的化合物为对血清素 5-HT_{2A} 受体的有效反向促效剂且可通过促进一项或一项以上以下方面有效治疗睡眠障碍:降低入睡潜伏时间(睡眠诱导的量度),降低夜间觉醒的次数,和延长 δ 波睡眠的时间量(睡眠质量增强和睡眠巩固的量度)而不实现 REM 睡眠。另外,本发明的化合物可有效作为单一疗法或与例如(但不限于)抗组胺药的睡眠诱导剂组合。

[0673] 6. 糖尿病相关病理学:

[0674] 虽然高血糖症为诸如糖尿病周围神经病(DPN)、糖尿病肾病(DN)和糖尿病性视网膜病(DR)的糖尿病并发症的发病机理的主要原因,但暗示糖尿病患者体内血浆血清素浓度的增加在疾病进展中也发挥作用(Pietraszek, M. H. 等人, *Thrombosis Res.* 1992, 66(6), 765-74; 和 Andrzejewska-Buczko J 等人, *Klin Oczna.* 1996; 98(2), 101-4)。据信,血清素在血管痉挛和增强血小板凝集中发挥作用。改善微血管血流能够使糖尿病并发症受益。

[0675] 在 Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2003 年 6 月; 367(6):607-14 中 Cameron 和 Cotter 的新近研究使用 5-HT_{2A} 拮抗剂实验药物 AT-1015 和其它包括利坦色林(ritanserin)和沙格雷酯(sarpogrelate)的非特异性 5-HT_{2A} 拮抗剂。所述研究发现所有三种药物皆能够对 19.8% 坐骨神经运动传导缺乏的糖尿病大鼠产生显著修正(82.6-99.7%)。类似地,完全逆转坐骨神经内膜血流和隐静脉感觉传导速度 44.7% 和 14.9% 的降低。

[0676] 在分开的患者研究中,就阻止糖尿病性肾病发展或进展评估沙格雷酯(Takahashi, T. 等人, *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 年 11 月; 58(2):123-9)。在 24 个月治疗的试验中,沙格雷酯显著降低尿白蛋白分泌量。

[0677] 7. 青光眼

[0678] 局部眼睛投与 5-HT₂ 受体拮抗剂导致猴的眼内压(IOP)降低(Chang 等人, *J. Ocul Pharmacol* 1:137-147(1985)) 和人类的眼内压(IOP)降低(Mastropasqua 等人, *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 224:24-25(1997)), 表明诸如 5-HT_{2A} 反向促效剂的类似化合物在治疗与青光眼相关联的高眼压中的效用。已展示 5-HT₂ 受体拮抗剂凯坦色林(上述 Mastropasqua) 和沙格雷酯(Takenaka 等人, *Investig Ophthalmol Vis Sci* 36:S734(1995)) 显著降低青光眼患者的 IOP。

[0679] 8. 进行性多灶性白质脑病

[0680] 进行性多灶性白质脑病(PML)为由免疫缺失的患者体内少突神经胶质细胞的机会性病毒感染引起的致命性髓鞘脱失病。病原体为 JC 病毒,其为普遍存在的在成人期之前感染大部分群体且建立肾潜伏感染的乳多空病毒。在免疫缺失的宿主体内,所述病毒可复活且有效感染少突神经胶质细胞。所述直到 1984 年才首先报道出现在具有潜在淋巴组织增生病症的人体内的稀有病状现在更普通,因为具有 AIDS 的患者的 4% 出现所述病状。患者通常呈现持续不断进行性病灶性神经功能缺损,诸如半身轻瘫或视野缺损,或呈现精神状态的变化。在脑 MRI 上,出现一种或一种以上白质病变;其 T2 加权像为高信号且 T1 加权像为低信号。不存在质量效应且对比度增强极少。诊断可由脑活检确认,通过原位杂交或免疫细胞化学证明病毒。来自 CSF 的 JC 病毒序列的聚合酶链反应扩增可证实诊断而无需活检[参见,例如 Antinori 等人, *Neurology* (1997) 48:687-694; Berger 和 Major, *Seminars in Neurology* (1999) 19:193-200; 和 Portegies 等人, *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304]。

当前,不存在有效疗法。对 AIDS 患者来说,诊断后存活为约 3 到 5 个月。

[0681] JC 病毒通过受体介导的内涵蛋白依赖性内吞作用侵入细胞。JC 病毒与人类胶质细胞(例如,少突神经胶质细胞)的结合诱导对通过配位体可诱导的内涵蛋白依赖性机理侵入和感染来说关键的细胞内信号[Querbes 等人, J Virology (2004) 78:250-256]。新近,展示 5-HT_{2A} 为通过内涵蛋白依赖性内吞作用调节 JC 病毒感染性侵入的人类胶质细胞上的受体[Elphick 等人, Science (2004) 306:1380-1383]。包括凯坦色林和利坦色林的 5-HT_{2A} 拮抗剂抑制 JC 病毒感染人类胶质细胞。凯坦色林和利坦色林对 5-HT_{2A} 具有反向促效剂活性。

[0682] 已预期包括反向促效剂的 5-HT_{2A} 拮抗剂适用于治疗 PML [Elphick 等人, Science (2004) 306:1380-1383]。预想用 5-HT_{2A} 拮抗剂预防性治疗 HIV 感染患者阻止 JC 病毒传播到中枢神经系统且阻止 PML 发展。预想侵袭性疗法性治疗具有 PML 的患者会降低病毒在中枢神经系统中传播且阻止髓鞘脱失额外发作。

[0683] 在一些实施例中,提供治疗需要所述治疗的患者体内进行性多灶性白质脑病的方法,所述方法包含向所述患者投与包含本文所揭示的 5-HT_{2A} 反向促效剂的组合物。

[0684] 9. 高血压

[0685] 已观察到血清素在血管紧张、血管收缩和肺动脉高血压中发挥重要作用(参见, Deuchar, G. 等人, Pulm. Pharmacol. Ther. 18(1):23-31. 2005; 和 Marcos, E. 等人, Circ. Res. 94(9):1263-70 2004)。已证明凯坦色林(5-HT_{2A} 反向促效剂)可防止中暑期间循环性休克、颅内高压和大脑局部缺血(参见, Chang, C. 等人, Shock 24(4):336-340 2005); 且可稳定自发性高血压大鼠体内的血压(参见, Miao, C. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 30(3):189-193)。已展示美色林(Mainserin)(5-HT_{2A} 反向促效剂)可预防大鼠体内 DOCA 盐诱发的高血压(参见, Silva, A. Eur. J. Pharmacol. 518(2-3):152-7 2005)。

[0686] 10. 疼痛

[0687] 5-HT_{2A} 反向促效剂也能有效用于治疗疼痛。已观察到沙格雷酯在腹膜内投与后对大鼠体内热诱发的疼痛提供显著的止痛效应且在鞘内或腹膜内投与后对大鼠体内炎性疼痛提供显著的止痛效应(参见, Nishiyama, T. Eur. J. Pharmacol. 516:18-22 2005)。已展示这个相同 5-HT_{2A} 反向促效剂在人类体内有效治疗下背疼痛、腿疼痛和与由腰椎间盘突出症导致的坐骨神经痛相关联的麻木(参见, Kanayama, M. 等人, J. Neurosurg:Spine 2:441-446 2005)。

[0688] 本发明的代表性方法:

[0689] 本发明的一个方面涵盖通过使受体与根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物接触而调节 5-HT_{2A} 血清素受体的活性的方法。

[0690] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内血小板凝集的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0691] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内选自由冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动的群组的适应症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0692] 本发明的一个方面涵盖降低血管成形术或冠状动脉搭桥术个体体内血栓形成风险的治疗的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0693] 本发明的一个方面涵盖降低患心房颤动个体体内血栓形成风险的治疗的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0694] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内哮喘的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0695] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内哮喘的症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0696] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内激动或其症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,个体为认知上无损伤的上了年纪的个体。

[0697] 本发明的一个方面涵盖治疗患痴呆的个体体内激动或其症状的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,痴呆归因于神经系统的退化性疾病。在一些实施例中,痴呆为阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病或亨廷顿舞蹈病。在一些实施例中,痴呆归因于影响血管的疾病。在一些实施例中,痴呆归因于中风或多发性梗塞痴呆。

[0698] 本发明的一个方面涵盖治疗患至少一种选自以下各病组成的群组的适应症的个体的方法:行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、器质性或 NOS 精神病、精神失调症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0699] 本发明的一个方面涵盖治疗具有儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化学疗法或化学疗法抗体所致的恶心和呕吐的个体的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0700] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内精神分裂症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的多巴胺 D₂ 受体拮抗剂和根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0701] 本发明的一个方面涵盖减轻因向患精神分裂症的个体投与氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状的治疗的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。在一些实施例中,氟哌啶醇和化合物或医药组合物以分开剂型投与。在一些实施例中,氟哌啶醇和化合物或医药组合物以单个剂型投与。

[0702] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内睡眠障碍的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0703] 在一些实施例中,睡眠障碍为睡眠异常。在一些实施例中,睡眠异常选自以下各病组成的群组:精神生理失眠、睡眠状态错误知觉、特发性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性睡眠呼吸暂停综合症、中枢性肺泡换气不足综合症、周期性肢体运动障碍、不宁腿综合症、睡眠卫生不良、环境性睡眠病症、高空性失眠、适应性睡眠障碍、睡眠不足综合

症、限制设定睡眠病症、入睡联想病症、夜食或夜饮综合症、催眠药物依赖性睡眠病症、兴奋剂依赖性睡眠病症、醇类依赖性睡眠病症、毒素诱发的睡眠病症、时区改变(时差)综合症、倒班工作睡眠病症、不规律的觉醒型态、睡眠时相延迟综合症、睡眠时相提前综合症和非 24 小时睡-醒周期病症。

[0704] 在一些实施例中,睡眠障碍为深眠状态。在一些实施例中,深眠状态选自以下各病组成的群组:意识不清的觉醒、梦游和夜惊、节律性运动失调、睡眠抽动、说梦话和夜间腿部痛性痉挛。在一些实施例中,睡眠障碍的特征在于诸如发作性睡病的白天过度睡眠。

[0705] 在一些实施例中,睡眠障碍与医学或精神病学病症相关联。在一些实施例中,医学或精神病学病症选自以下各病组成的群组:精神病、情感障碍、焦虑症、恐慌症、酒精中毒、脑退化性病症、痴呆、帕金森症、致命性家族性失眠、睡眠相关癫痫症、睡眠癫痫性电持续状态、睡眠相关头痛、昏睡病、夜间心脏局部缺血、慢性阻塞性肺病、睡眠相关哮喘、睡眠相关胃食管反流、消化性溃疡病、纤维炎综合症、骨关节炎、类风湿性关节炎、纤维肉瘤和手术后睡眠障碍。

[0706] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内糖尿病相关病症的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0707] 在一些实施例中,糖尿病相关病症为糖尿病性周围神经病。

[0708] 在一些实施例中,糖尿病相关病症为糖尿病性肾病。

[0709] 在一些实施例中,糖尿病相关病症为糖尿病性视网膜病。

[0710] 本发明的一个方面涵盖治疗青光眼或其它具有异常眼内压的眼疾病的方法。

[0711] 本发明的一个方面涵盖治疗个体体内进行性多灶性白质脑病的方法,所述方法包含向需要所述治疗的所述个体投与治疗有效量的根据本文所述任一实施例的化合物或医药组合物。

[0712] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体具有淋巴组织增生性病症。在一些实施例中,淋巴组织增生性病症为白血病或淋巴瘤。在一些实施例中,白血病或淋巴瘤为慢性淋巴细胞白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)等等。

[0713] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体具有骨髓增生性疾病。

[0714] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体具有癌病。

[0715] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体具有肉芽肿或发炎性疾病。在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体具有肺结核或肉状瘤病。

[0716] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体为免疫缺失的。在一些实施例中,免疫缺失的个体具有减弱的细胞免疫。在一些实施例中,减弱的细胞免疫包含减弱的 T-细胞免疫。

[0717] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体感染 HIV。在一些实施例中,感染 HIV 的个体的 CD4⁺ 细胞数 ≤ 200 个/立方毫米。在一些实施例中,感染 HIV 的个体具有 AIDS。在一些实施例中,感染 HIV 的个体具有 AIDS 相关综合症(ARC)。在某些实施例中,ARC 定义为出现两次连续的 CD4⁺ 细胞数小于 200 个/立方毫米和如下病征或症状中的至少两种:口腔毛状白斑、复发性口腔念珠菌病、上六个月体重损失至少 2.5 公斤或体重的 10%、多发性皮炎性带状疱疹、体温连续 14 天以上或 30 天内 15 天以上高于 38.5℃ 或持续至少 30 天每

天腹泻 3 次以上液体便[参见,例如 Yamada 等人, Clin. Diagn. Virol. (1993) 1:245-256]。

[0718] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体经历免疫抑制疗法。在一些实施例中,免疫抑制疗法包含投与免疫抑制剂[参见,例如 Mueller, Ann Thorac Surg (2004) 77:354-362 和 Krieger 和 Emre, Pediatr Transplantation (2004) 8:594-599]。在一些实施例中,免疫抑制疗法包含投与选自以下各物组成的群组的免疫抑制剂:皮质类固醇(例如,泼尼松(prednisone)等等)、钙调神经磷酸酶(calcineurin)抑制剂(例如,环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)等等)、抗增生性药剂(例如,咪唑硫嘌呤(azathioprine)、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)等等)、T 细胞消耗剂(例如,OKT[®] 3 单株抗体(mAb)、抗 CD3 免疫毒素 FN18-CRM9、卡普司-1H (抗 CD52) mAb、抗 CD4mAb、抗 T 细胞受体 mAb 等等)、抗 IL-2 受体(CD25)mAb (例如,舒莱(basiliximab)、达利珠单抗(daclizumab)等等)、辅刺激抑制剂(例如,CTLA4-Ig、抗 CD 154 (CD40 配位体) mAb 等等)、脱氧斯伯格埃林(deoxyspergualin)和其类似物(例如,15-DSG、LF-08-0299、LF14-0195 等等)、来氟米特(leflunomide)和其类似物(例如,来氟米特、FK778、FK779 等等)、FTY720、抗 α -4- 整合素单株抗体和抗 CD45KB 单株抗体。在一些实施例中,免疫抑制剂和所述化合物或医药组合物以分开剂型投与。在一些实施例中,免疫抑制剂和所述化合物或医药组合物以单个剂型投与。

[0719] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体在器官移植后经历免疫抑制疗法。在一些实施例中,器官为肝、肾、肺、心脏等等[参见,例如 Singh 等人, Transplantation (2000) 69:467-472]。

[0720] 在一些实施例中,需要所述治疗的所述个体经历风湿性疾病治疗。在一些实施例中,风湿性疾病为全身性红斑狼疮等等。

[0721] 在一些实施例中,化合物或医药组合物抑制人类胶质细胞的 JC 病毒感染。

[0722] 本发明的一个方面涵盖制备组合物的方法,所述方法包含使根据本文所述的任何实施例的化合物与医药学上可接受的载剂混合。

[0723] 本发明的一个方面为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途。

[0724] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为血小板凝集。

[0725] 本发明的一种实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症选自冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血性发作、绞痛、中风和心房颤动组成的群组。

[0726] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为血管成形术或冠状动脉架搭桥术个体体内的血栓形成。

[0727] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为患心房颤动的个体体内的血栓形成。

[0728] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为哮喘。

[0729] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为哮喘的症状。

[0730] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为个体体内的激动或其症状。在一些实施例中,个体为认知上无损伤的上了年纪的个体。

[0731] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为患痴呆的个体体内的激动或其症状。在一些实施例中,痴呆归因于神经系统的退化性疾病。在一些实施例中,痴呆为阿兹海默氏症、路易体、帕金森氏病或亨廷顿舞蹈病。在一些实施例中,痴呆归因于影响血管的疾病。在一些实施例中,痴呆归因于中风或多发性梗塞痴呆。

[0732] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,所述药剂进一步包含多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,其中所述病症选自以下各病组成的群组:行为异常、药物诱发的精神病、兴奋型精神病、抽动秽语综合症、躁狂症、器质性或 NOS 精神病、精神失调症、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症和 NOS 精神分裂症。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0733] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导病症使用的药剂的用途,所述药剂进一步包含多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,其中所述病症为儿童自闭症、亨廷顿氏舞蹈病或由化学疗法或化学疗法抗体所致的恶心和呕吐。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0734] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,所述药剂进一步包含多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,其中所述病症为精神分裂症。在一些实施例中,多巴胺 D₂ 受体拮抗剂为氟哌啶醇。

[0735] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为因投与氟哌啶醇而诱发的精神分裂症的阴性症状。

[0736] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中氟哌啶醇和化合物或医药组合物以分开剂型投与。

[0737] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中氟哌啶醇和化合物或医药组合物以单个剂型投与。

[0738] 本发明的一个实施例为化合物用于制造供治疗 5-HT_{2A} 介导的病症使用的药剂的用途,其中所述病症为进行性多灶性白质脑病。

[0739] 本发明的一个方面为根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。

[0740] 本发明的一个方面为根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内如本文所述的 5-HT_{2A} 介导的病症的方法中。

[0741] 本发明的一个方面为根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内如本文所述的睡眠障碍的方法中。

[0742] 本发明的一个方面为根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内血小板凝集的方法中。

[0743] 本发明的一个方面为根据本文所述任一实施例的化合物,其用于通过疗法治疗人体或动物体内进行性多灶性白质脑病的方法中。

[0744] 医药组合物

[0745] 本发明的另一方面涉及包含一种或一种以上如本文所述的化合物和一种或一种以上医药学上可接受的载剂的医药组合物。一些实施例涉及包含本发明的化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

[0746] 本发明的一些实施例包括制造医药组合物的方法,所述方法包含使至少一种根据本文所揭示的任一化合物实施例的化合物与医药学上可接受的载剂混合。

[0747] 配方可通过任何合适的方法制备,通常通过使活性化合物与液体或细粉状固体载剂或两者以所需的比例均匀混合,然后,必要时使所得混合物形成合乎需要的形状来制备。

[0748] 诸如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、制锭润滑剂和崩解剂的常规赋形剂可用于口服锭剂和胶囊中。口服液体制剂可呈溶液、乳液、水溶液或油性悬浮液和糖浆形式。或者,口服制剂可呈干粉形式,其可在使用之前用水或另一合适液体媒剂复原。诸如悬浮剂或乳化剂、非水性媒剂(包括食用油)、防腐剂和调味剂和着色剂的其它添加剂可添加到液体制剂中。非经肠的剂型可通过将本发明的化合物溶解于合适液体媒剂中,且将溶液过滤杀菌,之后填充且密封为适当的小瓶或安瓿来制备。所述者仅为此项技术熟知的众多制备剂型的适当方法中的几个实例。

[0749] 本发明的化合物可使用所属领域的技术人员所熟知的技术配制为医药组合物。此项技术中已知除本文提及的载剂以外的合适的医药学上可接受的载剂;例如,参见 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2000, Lippincott Williams & Wilkins (编者: Gennaro, A. R. 等人)。

[0750] 对治疗使用来说,虽然本发明的化合物在选择使用中有可能可呈未加工或纯化学品形式投与,然而优选为化合物或活性成分以进一步包含医药学上可接受的载剂的医药配方或组合物的形式存在。

[0751] 因此,本发明进一步提供包含本发明的化合物或其医药学上可接受的盐或衍生物以及一种或一种以上其医药学上可接受的载剂和/或预防性成分的医药配方。载剂在与配方的其它成分兼容且对其接受者不会过度有害的意义上为“可接受的”。

[0752] 医药配方包括适合经口、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或非经肠(包括肌肉内、皮下和静脉内)投与的配方或呈适合吸入、吹入或经皮贴片投与的形式的配方。经皮贴片通过使药物呈现以有效方式吸收同时使药物分解最少的形式以便以受控速率分配药物。经皮贴片通常包含不渗透垫层、单个压敏胶粘剂和具有释放衬垫的可除去保护层。所属领域的技术人员应了解且理解适合基于技术人员的需要制造合乎需要的有效经皮贴片的技术。

[0753] 因此,可将本发明的化合物连同常规佐剂、载剂或稀释剂放入医药配方形式和其单位剂量中;且可采用呈诸如锭剂或填充胶囊的固体形式,或诸如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或填充所述液体的胶囊的液体形式,所有皆用于经口使用;呈栓剂形式用于直肠投与,或呈无菌可注射溶液的形式用于非经肠(包括皮下)使用。所述医药组合物和其单位剂型可以常规比例包含常规成分,包含或不包含其它活性化合物或要素,且所述单位剂型可含有任何合适的与待使用的预期日剂量范围相称的有效量的活性成分。

[0754] 对口服来说,医药组合物可呈(例如)锭剂、胶囊、悬浮液或液体形式。医药组合物优选呈含有特定量的活性成分的剂量单位形式。所述剂量单位的实例为胶囊、锭剂、散剂、颗粒或悬浮液,其具有诸如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉的常规添加剂;诸如结

晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶(acacia)、玉米淀粉或明胶的粘合剂;诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠的崩解剂;和诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂。活性成分也可通过以组合物形式注射投与,在所述组合物中,(例如)盐水、右旋糖或水可用作合适的医药学上可接受的载剂。

[0755] 本发明的化合物或其溶剂合物或生理功能衍生物在医药组合物中可用作活性成分,尤其用作 5-HT_{2A} 受体调节剂。术语“活性成分”在“医药组合物”的情况下定义且将意谓提供主要药理学效应的医药组合物的组分,与通常认为不提供医药益处的“非活性成分”相对。

[0756] 当使用本发明的化合物时,剂量可按照惯例和如医师所知的在广泛范围内变化,其视各个体病例的个体病状而定。其取决于(例如)所治疗的疾病的特性和严重性、患者的病状、所使用的化合物,或者是治疗急性病态或慢性病态还是进行预防,或除本发明的化合物外是否投与其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括(但不限于)约 0.001mg 到约 5000mg、约 0.001mg 到约 2500mg、约 0.001mg 到 1000mg、0.001mg 到约 500mg、0.001mg 到约 250mg、约 0.001mg 到 100mg、约 0.001mg 到约 50mg 和约 0.001mg 到约 25mg。可在日间投与多次剂量,尤其当认为需要相对较大的量时,例如 2 次、3 次或 4 次剂量。取决于个体且若患者医师或护理者认为适当,则必要时可上下偏离本文所述的剂量。

[0757] 治疗中所需使用的活性成分或其活性盐或衍生物的量应不仅随所选择的特定盐而变化而且应随投药途径、所治疗的病状的特性和患者的年龄和病状变化,且最终应由巡诊医师或临床医师加以判断。一般来说,所属领域的技术人员了解如何将模型系统,通常动物模型中获得的活体内资料外推到诸如人类的另一系统。在一些情况下,所述外推法可仅仅基于与诸如哺乳动物,优选地为人类的另一模型相比的动物模型的重量,然而,更通常来说所述外推法并不仅基于重量,而是并入多种因素。代表性因素包括患者的体型、年龄、重量、性别、饮食和医学病状,疾病的严重性,投药途径,诸如所使用的特定化合物的活性、功效、药物动力学和毒物学概况的药理学考虑,是否使用药物传送系统,或者是治疗急性病态或慢性病态还是进行预防,或除本发明的化合物外是否投与其它活性化合物且作为药物组合的部分。用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病状的给药方案根据以上所述的多种因素加以选择。因此,所使用的实际给药方案可在很大程度上变化且因此可偏离优选给药方案,且所属领域的技术人员应认为所述典型范围以外的剂量和给药方案可被测试且可酌情用于本发明的方法中。

[0758] 合乎需要的剂量可方便地以单次剂量或以适当间隔投与的分次剂量(例如,每天 2 次、3 次、4 次或更多次亚剂量)存在。亚剂量自身可进一步分为(例如)若干离散的松散间隔的投药。尤其当认为适合投与相对较大的量时,日剂量可分为数份投药,例如 2 份、3 份或 4 份。取决于个体行为,适当时可能有必要上下偏离所指出的日剂量。

[0759] 本发明的化合物可以各式各样的口服和非经肠的剂型投与。下列剂型可包含本发明的化合物或本发明的化合物的医药学上可接受的盐作为活性组分对于熟习此项技术者来说是显而易见的。

[0760] 对由本发明的化合物制备医药组合物来说,合适的医药学上可接受的载剂的选择可为固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括散剂、锭剂、药丸、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒。固体载剂可为一种或一种以上也可充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬

浮剂、粘合剂、防腐剂、锭剂崩解剂或封装材料的物质。

[0761] 对散剂来说,载剂可为与细粉状活性组分一起形成混合物的细粉状固体。

[0762] 对锭剂来说,活性组分可与具有必需的粘合能力的载剂以合适比例混合且压实为所需的形状及大小。

[0763] 散剂和锭剂可含有不同百分率量的活性化合物。散剂或锭剂中的代表性量可含有 0.5% 到 90% 的活性化合物,然而,技术人员应知道必要时量可超出所述范围。散剂和锭剂的合适载剂为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等等。术语“制剂”意欲包括以封装材料作为载剂的活性化合物的配方,提供具有或不具有载剂的活性组分被载剂包围的胶囊,因此,所述载剂与活性组分相关联。类似地,包括扁囊剂和口含剂。锭剂、散剂、胶囊、药丸、扁囊剂和口含剂可以适于经口投与的固体形式使用。

[0764] 对制备栓剂来说,可首先将诸如脂肪酸甘油酯的混合物或可可脂的低熔点蜡熔化且可将活性组分通过搅拌均匀分散其中。然后,将所溶化的均匀混合物倾入适宜大小的模型中,使其冷却,且因此固化。

[0765] 适合经阴道投与的配方可以阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫体或喷雾的形式存在,除活性成分以外其还含有诸如此项技术已知为适当的载剂。

[0766] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。举例来说,非经肠注射液体制剂可以溶液形式配制于聚乙二醇水溶液中。可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可用于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如为于 1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂和溶剂为水、林格氏液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可使用任何温和不挥发油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外,诸如油酸的脂肪酸也可在可注射制剂中获得应用。

[0767] 因此,可根据本发明的化合物配制用于非经肠投与(例如,通过注射,例如快速注射或连续输注投与)且其可以安瓿、预填充注射器、小体积输液的单位剂型或以具有添加防腐剂的多剂量容器形式存在。医药组合物可采用诸如于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的调配剂。或者,活性成分可呈散剂形式,其通过无菌分离无菌固体或通过由溶液冷冻干燥获得,在使用之前,用例如无菌无热原水的合适媒剂复原。

[0768] 适合经口使用的水性配方可通过将活性组分溶解或悬浮于水中且按需要添加合适着色剂、调味剂、稳定剂以及稠化剂来制备。

[0769] 适合经口使用的水性悬浮液可通过将细粉状活性组分和诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它众所周知的悬浮剂的粘性物质一起分散于水中来制造。

[0770] 也包括固体形式制剂,意欲将其在使用之前即刻转化为经口投与的液体形式制剂。所述液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分以外,所述制剂可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等等。

[0771] 对局部投与到表皮来说,根据本发明的化合物可配制为软膏、乳膏或洗剂或经皮

贴片。

[0772] 软膏和乳膏(例如)可与水性或油性基质一起通过添加合适增稠剂和/或胶凝剂而配制。洗剂可与水性或油性基质一起配制且通常也可含有一种或一种以上乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稠化剂或着色剂。

[0773] 适合在口腔中局部投与的配方包括口含剂,其在通常为蔗糖和阿拉伯胶(acacia)或黄芪胶的调味基质中包含活性剂;软锭剂,其在诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的惰性基质中包含活性成分;以及漱口药,其在合适液体载剂中包含活性成分。

[0774] 溶液或悬浮液可由常规方式,例如用滴管、吸管或喷雾直接施用于鼻腔。配方可以单次剂量或多次剂量形式提供。在滴管或吸管的后者情况下,此可通过向患者投与适当的预定体积的溶液或悬浮液来达成。在喷雾的情况下,此可(例如)借助于计量雾化喷雾泵达成。

[0775] 投与呼吸道也可借助于气雾剂配方达成,在所述配方中,活性成分以具有合适推进剂的加压包装提供。如果本发明的化合物或包含所述化合物的医药组合物以例如经鼻气雾剂的气雾剂形式或通过吸入投与,那么此可(例如)使用喷雾、喷雾器、泵喷雾器、吸入装置、计量吸入器或干粉吸入器进行。用于以气雾剂形式投与本发明的化合物的医药形式可通过所属领域的技术人员熟知的方法制备。对其制剂来说,例如本发明的化合物于水、水/醇混合物或合适盐水溶液中的溶液或分散液可使用以下各物而加以使用:惯用添加剂,例如苯甲醇或其它合适防腐剂,增加生物利用率的吸收增强剂、增溶剂、分散剂等等;且若合适,惯用推进剂例如包括二氧化碳、诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷的CFC类等等。气雾剂也可方便地含有诸如卵磷脂的表面活性剂。药物的剂量可通过提供计量阀来加以控制。

[0776] 在包括鼻内配方的意欲投与呼吸道的配方中,化合物通常应具有较小的粒径,例如大约10微米或更低。所述粒径可通过此项技术已知的方式,例如微粉化获得。当需要时,可使用经调适以缓释活性成分的配方。

[0777] 或者,活性成分可以干燥粉末形式,例如化合物于合适粉末状基质中的粉末状混合物的形式提供,所述粉末状基质为诸如乳糖、淀粉、诸如羟丙基甲基纤维素的淀粉衍生物以及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。粉末载剂在鼻腔中可能方便地形成凝胶。粉末组合物可以单位剂型存在,例如,(例如)明胶的胶囊或药包,或泡罩包装,其中的粉末可借助于吸入器投与。

[0778] 医药制剂优选呈单位剂型。在所述形式中,制剂再分为含适量活性组分的单位剂量。单位剂型可为封装制剂,所述含离散量制剂的封装为诸如封装锭剂、胶囊及于小瓶或安瓿中的散剂。同样地,单位剂型自身可为胶囊、锭剂、扁囊剂或口含剂,或其可为适当数目的呈封装形式的所述剂型的任一种。

[0779] 用于经口投与的锭剂或胶囊和用于静脉内投与的液体优选为组合物。

[0780] 根据本发明的化合物可视情况以医药学上可接受的盐的形式存在,所述盐包括由包括无机和有机酸的医药学上可接受的无毒酸制备的医药学上可接受的酸加成盐。代表性酸包括(但不限于)乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、二氯乙酸、甲酸、反丁烯二酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯

磺酸等等,诸如所述医药学上可接受的盐列于期刊 *Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1997) 中,其整体以引用的方式并入本文中。

[0781] 酸加成盐可以化合物合成的直接产物获得。或者,可将游离碱溶解于含有适当酸的合适溶剂中,且通过蒸发溶剂或使盐与溶剂分开将盐分离。使用熟练的技术人员已知的方法,本发明的化合物可与标准低分子量溶剂形成溶剂合物。

[0782] 本发明的化合物可转化为“前药”。术语“前药”指已用此项技术已知的特定化学基团改性的化合物且当投与个体时,所述基团经历生物转化从而产生母化合物。因此,前药可视为含有一种或一种以上以瞬时方式用于改变或消除化合物的性质的特定无毒保护基的本发明的化合物。在一个一般方面中,“前药”方法用于促进口腔吸收。透彻讨论提供于下列参考文献中:T.Higuchi 和 V.Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series 第 14 卷;和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Edward B. Roche 编, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 因此,两者的整体皆以引用的方式并入本文中。

[0783] 本发明的一些实施例包括制造用于“组合疗法”的医药组合物的方法,所述方法包含使至少一种根据本文所揭示的任一化合物实施例的化合物以及至少一种如本文所述的已知医药剂和医药学上可接受的载剂混合。

[0784] 应注意当 5-HT_{2A} 受体调节剂在医药组合物中用作活性成分时,则所述者不意欲仅用于人类中且也用于其它非人类哺乳动物中。实际上,动物健康护理领域内的新发展批准考虑使用诸如 5-HT_{2A} 受体调节剂的活性剂用于治疗家畜(例如,猫和狗)和其它家畜(例如,诸如牛、鸡、鱼等)体内的 5-HT_{2A} 介导的疾病或病症。相信,所属领域的技术人员容易理解所述化合物在所述环境中的效用。

[0785] 组合疗法:

[0786] 虽然本发明的化合物可仅以活性医药剂形式投与(也就是,单一疗法),但其也可与其它医药剂组合使用(也就是,组合疗法)以治疗本文所述的疾病/病状/病症。因此,本发明的另一方面包括治疗 5-HT_{2A} 血清素受体介导的病症/疾病的方法,所述方法包含向需要所述治疗的个体投与治疗上有效量的本发明的化合物以及一种或一种以上如本文所述的其它医药剂。

[0787] 可与本发明的化合物组合使用的合适医药剂包括其它抗血小板剂、抗血栓药物或抗凝血药、抗节律剂、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、烟酸或烟酸类似物、腺苷或腺苷类似物、硝酸甘油或硝酸盐、凝血酶原剂(prothrombolytic agent)等等。包括下文所述的药剂的其它医药剂根据本揭示案对所属领域的技术人员来说为熟知的或应为显而易见的。

[0788] 本发明的化合物也可与其它抗血小板剂、抗血栓药物或抗凝血药组合使用,所述药物诸如凝血酶抑制剂、血小板凝集抑制剂,诸如阿司匹林(aspirin)、克罗匹多(clopidogrel) (**Plavix**[®])、噻氯匹定(ticlopidine)或 CS-747 {也就是,乙酸 5-[2-环丙基-1-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基酯和其活性代谢物 R-99224, (Z)-2-[1-[2-环丙基-1(S)-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]-4(R)-硫基亚哌啶-3-基]乙酸}、阿昔单抗(abciximab) (**ReoPro**[®])、埃替菲巴肽(eptifibatide) (**Integrilin**[®])、替罗非班(tirofiban) (**Aggrastat**[®])、华法林(warfarin);低分子量肝素(诸如 LOVENOX);GPIIb/GPIIIa 阻断剂;PAI-1 抑制剂,诸如 XR-330 [也就是, (3Z, 6Z)-3-亚

苄基-6-(4-甲氧基亚苄基)-1-甲基哌嗪-2,5-二酮]和 T-686 [也就是,3(E)-亚苄基-4(E)-(3,4,5-三甲氧基亚苄基)吡咯烷-2,5-二酮]; α -2-抗血纤维蛋白酶抑制剂,诸如抗 α -2-抗血纤维蛋白酶抗体和凝血恶烷受体拮抗剂(诸如伊非曲班(ifetroban))、前列腺环素模拟剂;磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,诸如双嘧达莫(dipyridamole)(**Persantine[®]**)或西洛他唑(cilostazol);与凝血恶烷受体拮抗剂/凝血恶烷A合成酶抑制剂组合的PDE抑制剂(诸如吡考他胺(picotamide));血清素-2-受体拮抗剂(诸如凯坦色林(ketanserin));纤维蛋白原受体拮抗剂;降血脂剂,诸如HMG-CoA还原酶抑制剂,例如,普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、AZ4522和伊伐他汀(itavastatin)(Nissan/Kowa);微粒体三酸甘油酯转运蛋白抑制剂(诸如揭示于美国专利第5,739,135号、第5,712,279号和第5,760,246号中的那些)、抗高血压药剂,诸如血管紧张素转化酶抑制剂(例如,卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)或福辛普利(fosinopril));血管紧张素II受体拮抗剂(例如,伊贝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)或缬沙坦(valsartan));和/或ACE/NEP抑制剂(例如,奥马巴群莱(omapatrilat)和吉莫巴群莱(gemopatrilat)); β -阻断剂(诸如普萘洛尔(propranolol)、纳多洛尔(nadolol)和卡维地洛(carvedilol));与阿司匹林、伊非曲班、吡考他胺、凯坦色林或克罗匹多(**Plavix[®]**)等等组合的PDE抑制剂。

[0789] 本发明的化合物也可与诸如用于心房颤动的抗节律剂(例如,胺碘酮(amiodarone)或多非利特(dofetilide))组合使用。

[0790] 本发明的化合物也可与以下各物组合使用:用于血脂肪异常和动脉粥样硬化的胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、用于血脂肪异常和动脉粥样硬化的烟酸或烟酸类似物、用于血管扩张的腺苷或腺苷类似物、用于血管扩张的硝酸甘油或硝酸盐。

[0791] 本发明的化合物可与凝血酶原剂组合使用,所述凝血酶原剂诸如组织型纤溶酶原激活剂(天然或重组)、链激酶、瑞替普酶(reteplase)、阿克伐司(activase)、兰替普酶(lanoteplase)、尿激酶(urokinase)、尿激酶原(prourokinase)、酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合体(anisolated streptokinase plasminogen activator complex)(ASPAC)、动物唾液腺纤溶酶原激活剂等等。本发明的化合物也可与以下各物组合使用: β -肾上腺素促效剂,诸如舒喘宁(albuterol)、特布他林(terbutaline)、福莫特罗(formoterol)、沙美特罗(salmeterol)、比托特罗(bitolterol)、皮布特罗(pilbuterol)或非诺特罗(fenoterol);抗胆碱能药,诸如异丙托溴铵(ipratropium bromide);消炎皮质类固醇,诸如倍氯米松(beclomethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼缩松(flunisolide)或地塞米松(dexamethasone);和消炎药,诸如 cromolyn、奈多罗米(nedocromil)、茶碱(theophylline)、齐留通(zileuton)、扎鲁司特(zafirlukast)、莫鲁司特(monteleukast)和帕鲁司特(pranleukast)。

[0792] 可与本发明的化合物组合使用的合适医药剂包括抗逆转录病毒药物[参见,例如 Turpin, Expert Rev Anti Infect Ther(2003)1:97-128]。本发明的一些实施例包括治疗如本文所述的进行性多灶性白质脑病的方法,所述方法包含向需要所述治疗的个体投与治疗有效量或剂量的本发明的化合物以及至少一种选自以下各物组成的群组的医药剂:核苷逆转录酶抑制剂(例如,

Retrovir[®]、**Epivir[®]**、**Combivir[®]**、**Hivid[®]**、**Videx[®]**、**Trizvir[®]**、**Zerit[®]**、**Ziagen[®]**、**Vired[®]**、恩曲他滨(Emtricitabine)、DAPD 等等);非核苷逆转录酶抑制剂(例如,**Virammune[®]**、**Rescriptor[®]**、**Sustiva[®]**、GW687、DPC083、TMC 125、艾米维因(Emivirine)、卡普维因(Capravirine)、BMS 561390、UC-781 和其它氧硫杂环己二烯羧基苯胺、SJ-3366、烯基二芳基甲烷(ADAM)、替韦拉平(Tivirapine)、四环香豆素 A (Calanolide A)、HBY097、洛韦胺(Loviride)、HEPT 家族衍生物、TIBO 衍生物等等);蛋白酶抑制剂(例如,**Fortovase[®]**、**Invirase[®]**、**Novir[®]**、**Crixivan[®]**、**Viracep[®]**、**Ageberase[®]**、**Kaletra[®]**、阿扎那韦(Atazanavir)、替拉那韦(Tipranavir)、DMP450 等等);HIV 细胞相互作用抑制剂(例如,可溶性 CD4、毒素共轭 CD4、CD4 或 gp120 的单株抗体、PRO 542、硫酸葡聚糖、里索苯(Rersobene)、FP-23199、蓝藻抗病毒蛋白 -N (Cyanovirin-N)、辛特韦那(Zintevir) (T30177、AR177)、L- 菊苣酸和衍生物等等);共受体抑制剂配位体(例如, R5、X4、经改性配位体(R5)、经改性配位体(X4) 等等);共受体抑制剂 X4 (例如, T22、T134、ALX40-4C、AMD3100、bicyclam 衍生物等等);共受体抑制剂 R5 (例如, TAK-779、SCH-C (SCH-351125)、SCH-D (SCH-350634)、NSC 651016, ONO Pharmaceutical, Merck, 等等);融合抑制剂(例如, **Fuzeon[®]** (T-20、DP 178、恩呋韦德(enfuvritide)) trimeris、T-1249、TMC125 等等);整合酶抑制剂(例如, 5CITEP、L731, 988、L708, 906、L-870, 812、S-1360 等等);NCp7 核衣壳锌指抑制剂(例如, NOBA、DIBA、二噻烷、PD-161374、吡啶烷酰基硫酯(PATES)、偶氮二甲酰胺(ADA)、环状 2, 2- 二硫基 - 双苯甲酰胺等等);RNase H 抑制剂(例如, BBHN、CPHM PD-26388 等等);Tat 抑制剂(例如, 显性负突变体、Ro24-7429、Ro5-3335 等等);Rev 抑制剂(例如, 显性负性突变体、细霉素 B (Leptomycin B)、PKF050-638 等等);转录抑制剂(例如, 特巴克辛(Temacrazine)、K-12 和 K-37、EM2487 等等);HIV 装配 / 成熟抑制剂(例如, CAP-1 和 CAP-2 等等)和针对细胞抗 HIV 靶的医药剂(例如, LB6-B275 和 HRM1275、Cdk9 抑制剂等等)。

[0793] 在某些实施例中,本发明的化合物可与高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)结合使用。当抗逆转录病毒药物与 3 或 4 种药物组合使用时,所述治疗称为 HAART[参见,例如 Portegies 等人, Eur. J. Neurol. (2004) 11:297-304]。

[0794] 根据本发明,本发明的化合物与医药剂的组合可通过使各自的活性组分与如本文所述的医药学上可接受的载剂、赋形剂、粘合剂、稀释剂等一起或独立地混合且将所述混合物作为医药组合物经口或非经口投与来制备。当化学式(Ia)化合物或化学式(Ia)化合物的混合物与另一活性化合物以组合疗法投与时,各自可配制为在相同或不同时间给予的单独的医药组合物。或者,在一些实施例中,本发明的医药组合物包含化学式(Ia)化合物或化学式(Ia)化合物的混合物与医药剂作为单个医药组合物。

[0795] 其它效用

[0796] 本发明的另一目标涉及本发明的经放射性标记的化合物,所述化合物将不仅适用于放射性成像而且适用于活体外及活体内定位且量化包括人类的组织样品中的 5-HT_{2A} 受体且通过抑制经放射性标记的化合物的结合而鉴别 5-HT_{2A} 受体配位体的检定。本发明的另一目标在于开发新颖的包含所述经放射性标记的化合物的 5-HT_{2A} 受体检定。

[0797] 本发明包括经同位素标记的本发明的化合物。“经同位素标记”或“经放射性标记”的化合物为与本文所揭示的化合物相同的化合物,只是一个或一个以上原子经具有与通常可见于自然界中(也就是,天然存在)的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子

置换或取代。可并入本发明的化合物中的合适放射性核包括(但不限于) ^2H (亦将氘写作 D)、 ^3H (亦将氚写作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。并入本发明的经放射性标记的化合物中的放射性核将视经放射性标记的化合物的特定应用而定。举例来说,就活体外 $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受体标记和竞争性检定来说,并入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或的化合物通常将最适用。就放射性成像应用来说, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常将最适用。

[0798] 应了解,“经放射性标记”或“经标记的化合物”为已并入至少一个放射性核的化学式(Ia)的化合物;在一些实施例中,放射性核系选自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 组成的群组。

[0799] 本发明的某些经同位素标记的化合物适用于化合物和 / 或底物组织分布检定中。在一些实施例中,放射性核 ^3H 和 / 或 ^{14}C 同位素适用于所述研究中。另外,用诸如氘(也就是, ^2H) 的更重同位素取代可提供某些由更大代谢稳定性产生的治疗优势(例如,活体内半衰期的增加或剂量需求的减少)且因此在一些情况下可能受到青睐。本发明的经同位素标记的化合物通常可通过遵循与上述流程和下述实例中所揭示的程序类似的程序,通过用经同位素标记的试剂代替未经同位素标记的试剂来制备。适用的其它合成方法讨论如下。此外,应了解本发明的化合物中所呈现的所有原子可为所述原子的最常出现的同位素或较稀有的放射性同位素或非放射性活性同位素。

[0800] 向有机化合物中并入放射性同位素的合成方法适用于本发明的化合物且在所属领域内为众所周知的。例如向靶分子并入活性水平的氘所述合成方法如下:

[0801] A. 用氘气催化还原 - 所述程序通常产生高比活性产物且需要经卤化的或不饱和的前驱体。

[0802] B. 用硼氢化钠 [^3H] 还原 - 所述程序相当廉价且需要含有可还原官能团的前驱体,诸如醛、酮、内酯、酯等等。

[0803] C. 用氢化铝锂 [^3H] 还原 - 所述程序提供几乎理论比活性。其也需要含有可还原官能团的前驱体,诸如醛、酮、内酯、酯等等。

[0804] D. 氘气暴露标记 - 所述程序包括在存在合适催化剂的情况下,使含有可交换质子的前驱体暴露在氘气中。

[0805] E. 使用甲基碘 [^3H] N- 甲基化 - 所述程序通常用于通过用高比活性甲基碘 (^3H) 处理适当的前驱体制备 O- 甲基或 N- 甲基 (^3H) 产物。所述方法通常考虑更高的比活性,诸如,约 70-90Ci/mmol。

[0806] 向靶分子并入活性水平的 ^{125}I 的合成方法包括:

[0807] A. Sandmeyer 和类似反应 - 所述程序使芳基胺或杂芳基胺转化为诸如四氟硼酸盐的重氮盐,且随后使用 Na^{125}I 转化为经 ^{125}I 标记的化合物。代表程序由 Zhu, D. -G. 和合作者在 J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948 中报道。

[0808] B. 苯酚的邻位碘化 (^{125}I) - 所述程序考虑在苯酚的邻位并入 ^{125}I , 如 Collier, T. L. 和合作者在 J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266 中所报道。

[0809] C. 用 ^{125}I 交换芳基溴和杂芳基溴 - 所述方法通常为两步法。第一步为在存在三烷基卤化锡或六烷基二锡[例如, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$] 的情况下,使用(例如) Pd 催化反应[也就是 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] 或经由芳基锂或杂芳基锂使芳基溴或杂芳基溴转化为相应三烷基锡中间体。代表程序由 Bas, M. -D. 和合作者在 J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282 中

报道。

[0810] 式(Ia)经放射性标记的 5-HT_{2A} 受体化合物可用于筛检检定中以鉴别 / 评估化合物。概括来说,可评估新近合成或鉴别的化合物(也就是,测试化合物)的降低“经放射性标记的式(Ia)化合物”与 5-HT_{2A} 受体结合的能力。因此,测试化合物与“经放射性标记的式(Ia)化合物”相竞争与 5-HT_{2A} 受体结合的能力与其结合亲和力直接相关。

[0811] 本发明的经标记的化合物与 5-HT_{2A} 受体结合。在一些实施例中,经标记的化合物具有小于约 500 μ M 的 IC₅₀,在另一实施例中,经标记的化合物具有小于约 100 μ M 的 IC₅₀,在又一实施例中,经标记的化合物具有小于约 10 μ M 的 IC₅₀,在又一实施例中,经标记的化合物具有小于约 1 μ M 的 IC₅₀,且在又一实施例中,经标记的抑制剂具有小于约 0.1 μ M 的 IC₅₀。

[0812] 尤其在阅读本揭示案后,所揭示的受体和方法的其它用途对所属领域的技术人员来说将变得显而易见。

[0813] 将认识到本发明的方法的步骤不需要以任何特定的次数或以任何特定的顺序执行。在检验本发明的下列意欲说明本发明而不意欲限制本发明的实例后,本发明的其它目标、优点和其它特征对所属领域的技术人员来说将变得显而易见。

[0814] 实例

[0815] 实例 1:本发明的化合物的合成。

[0816] 本发明的化合物的说明性合成展示于图 1 到图 12 中,其中的符号与整个揭示案中所使用的定义相同。

[0817] 本发明的化合物和其合成进一步由下列实例说明。提供下列实例以进一步界定本发明,然而并非使本发明局限于所述实例的细节中。根据 CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1 或 AutoNom 2000 命名本文(上文和下文)所述的化合物。在某些情况下使用俗名且应了解所述俗名应为所属领域的技术人员所知。

[0818] 化学:质子核磁共振(¹H NMR)图谱在装配有 4 个核可自动变换的探针(nucleus autoswitchable probe)和 z-梯度的 Varian Mercury Vx-400 或装配有 QNP((四重核探针)QuadNucleus Probe)或 BBI(宽带反向探针(Broad Band Inverse))和 z-梯度的 Bruker Avance-400 或 500MHz 上记录。化学位移以所使用的残余溶剂信号作为参考以百万分之几(ppm)给出。使用如下 NMR 缩写:s=单重峰,d=双重峰,dd=两组双重峰,dt=两组三重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰。使用 EmrysSynthesizer(PersonalChemistry)进行微波照射。薄层色谱(TLC)在硅胶 60F₂₅₄(Merck)上执行,制备型薄层色谱(制备型 TLC)在 PK6F 硅胶 60A1mm 板(Whatman)上执行且管柱色谱在硅胶管柱上使用 Kieselgel 60,0.063-0.200mm(Merck)进行。蒸发在 Buchi 旋转蒸发器上在真空下完成。钯过滤期间使用 Celite 545®。

[0819] LCMS 规格:1)PC:HPLC-泵:LC-10AD VP, Shimadzu Inc.;HPLC 系统控制器:SCL-10A VP, Shimadzu Inc;UV-检测器:SPD-10A VP, Shimadzu Inc;自动取样器:CTCHTS, PAL, Leap Scientific;质谱仪:具有 Turbo Ion Spray 源的 API 150EX, AB/MDS Sciex;软件:Analyst 1.2。2)Mac:HPLC-泵:LC-8A VP, Shimadzu Inc;HPLC 系统控制器:SCL-10A VP, Shimadzu Inc。

[0820] UV-检测器:SPD-10A VP, Shimadzu Inc;自动取样器:215 液体处理器(215 LiquidHandler), Gilson Inc;质谱仪:具有 Turbo Ion Spray 源的 API 150EX, AB/MDS

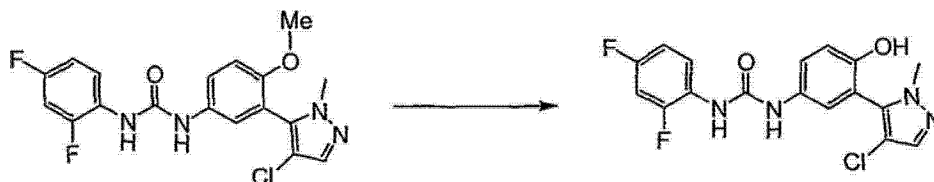
Sciex

[0821] 软件:Masschrom 1.5.2。

[0822] 实例 1.1:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 13)的制备。

[0823] 步骤 1.1a: 中间体 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲的制备。方法 A

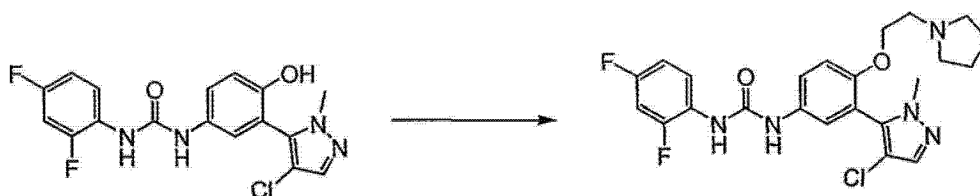
[0824]



[0825] 将 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(0.270g, 0.69mmol)于无水 1,2-二氯乙烷(10mL)中的混合物在冰浴中冷却到 0℃ 且搅拌 10 分钟。添加无水氯化铝(0.368g, 2.76mmol)且将反应混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 然后移到油浴中且在 80℃ 下搅拌 1 小时。添加乙酸乙酯且用酒石酸钠钾(10%)洗涤两次。将有机层分离, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩以产生粗产物, 将粗产物经 HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈白色固体的 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲, 产率 75.0%。LCMS m/z (%) = 379 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 381 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 40)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.12-8.06(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.40-7.31(m, 3H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.99(d, $J_1=8.72\text{Hz}$, 1H), 3.69(s, 3H)。

[0826] 步骤 1.1b: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 13)的制备。方法 B

[0827]



[0828] 向 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(0.35g, 0.09mmol)于无水 THF(2mL)中的溶液中添加三苯基膦(70.8mg, 0.27mmol)和 1-(2-羟乙基)-吡咯烷(0.032mL, 0.27mmol), 接着逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)(0.052mL, 0.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 浓缩以产生粗产物, 将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集合适馏份, 用 1N NaOH 中和且用 EtOAc 萃取 4 次。将溶液减压蒸发以提供呈奶白色固体的化合物 13, 产率 52.8%。LCMS m/z (%) = 476 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 478 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 40)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.10(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.17-8.09(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(dd, $J=8.97$ 和 2.72Hz , 1H), 7.47(d, $J=2.70\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.36(m, 1H), 7.26(d, $J=9.04\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.09(m, 1H), 4.25-4.08(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.58-2.45(m, 2H), 2.45-2.29(m, 4H), 1.75-1.69(m, 4H)。

[0829] 实例 1.2: 中间体 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯

基胺的制备。

[0830] 方法C

[0831]

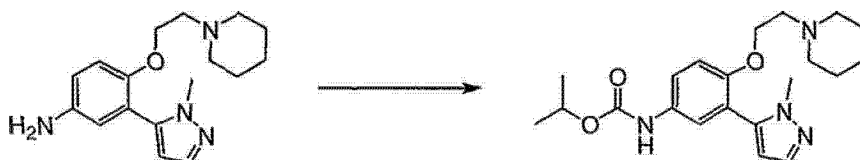


[0832] 将N-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(1.0g, 2.92mmol)溶解于乙醇(15mL)中,然后添加氢氧化钠水溶液(2.5mL, 50%w/w)且将反应混合物在80℃下搅拌过夜,然后浓缩。添加水和盐水,然后用EtOAc萃取3次。将有机层组合,经无水Na₂SO₄干燥,然后在减压下除去溶剂以提供呈棕色油状物的3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺,产率97.1%。

[0833] LCMS m/z (%)=301(M+H, 100)。

[0834] 实例1.3:[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物33)的制备。方法D

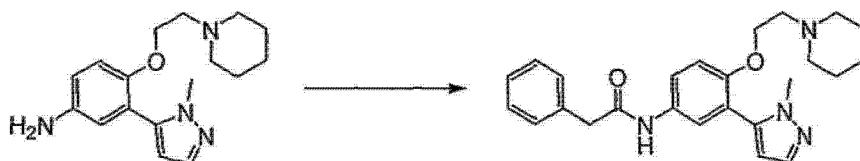
[0835]



[0836] 向3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺(30.0mg, 0.1mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加吡啶(24.3μL, 0.3mmol)。将混合物用氯甲酸异丙酯(13.3μL, 0.11mmol)处理,然后将反应混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生油状残余物,将残余物经快速色谱技术纯化(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 梯度洗脱)以提供呈奶白色蜡状固体的化合物33,产率90.6%。LCMS m/z (%)=387(M+H, 100)。

[0837] 实例1.4:N-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-苯基-乙酰胺(化合物35)的制备。方法E

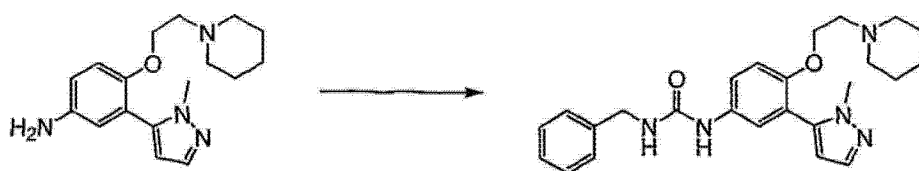
[0838]



[0839] 向3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺(21.0mg, 0.07mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加吡啶(17.0μL, 0.3mmol)。将混合物用苯乙酰氯(10.6μL, 0.8mmol)处理,然后将反应混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生油状残余物,将残余物经快速色谱技术纯化(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 梯度洗脱)以提供呈奶白色固体的化合物35,产率81.2%。LCMS m/z (%)=419(M+H, 100)。

[0840] 实例1.5:1-苄基-3-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲(化合物44)的制备。方法F

[0841]



[0842] 将 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺(21.0mg, 0.07mmol) 于二氯甲烷(1mL) 中的溶液用异氰酸苄酯(9.1 μ L, 0.074mmol) 处理, 然后将反应混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生油状残余物, 将残余物经快速色谱技术纯化(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度洗脱) 以提供呈奶白色固体的化合物 44, 产率 51.4%。LCMS m/z (%) = 434 (M+H, 100)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.04(s, 1H), 7.57(dd, J =8.88 和 2.70Hz, 1H), 7.48(d, J =2.67Hz, 1H), 7.42-7.27(m, 6H), 7.07(d, J =8.91Hz, 1H), 6.26(bs, 1H), 6.23(d, J =1.8Hz, 1H), 4.45(d, J =5.85Hz, 2H), 4.13(t, J =5.70Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.70-2.64(m, 2H), 2.52-2.41(m, 4H), 1.58-1.51(m, 4H), 1.46-1.38(m, 2H)。

[0843] 实例 1.6: 1-{2-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯(化合物 125) 的制备。

[0844] 步骤 1.6a: 1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。方法 G

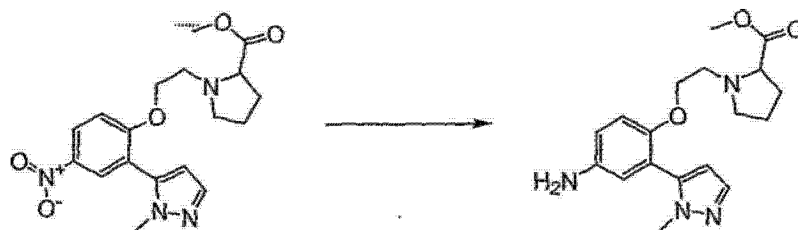
[0845]



[0846] 向于乙腈(3mL) 中的 5-[2-(2-溴-乙氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑(200.0mg, 0.61mmol) 添加 DIEA, 接着添加 H-DL-Pro-OMe。将反应混合物在 170°C 下用微波加热 20 分钟, 然后经制备型 HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈浅棕色油状物的 1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯三氟乙酸盐, 产率 84.2%。LCMS m/z (%) = 375 (M+H, 100)。

[0847] 步骤 1.6b: 1-{2-[4-氨基-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备。方法 H

[0848]

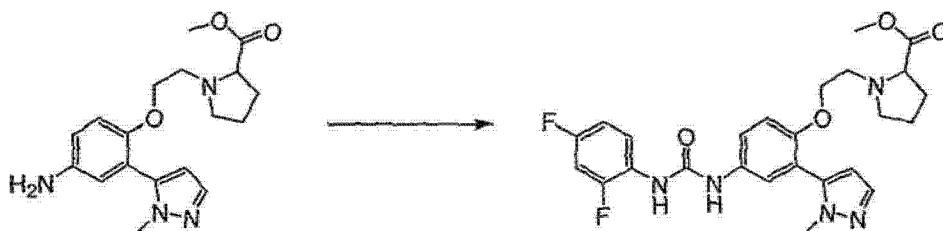


[0849] 将于甲醇(15mL) 中的 1-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯(150.0mg) 用催化量的钯/ 活性碳(10wt%, Degussa) 处理, 用氩脱气, 然后在室温下使来自气球的氢鼓泡通过浆液过夜。将反应混合物经硅藻土过滤。将滤液减压浓缩且干燥以提供呈浅棕色油状物的 1-{2-[4-氨基-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯三氟乙酸盐, 产率 92%。LCMS m/z

$z(\%)=345(M+H, 100)$ 。

[0850] 步骤 1.6c : 1-{2-[4-[3-(2,4-二氟-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸甲酯(化合物 125)的制备。

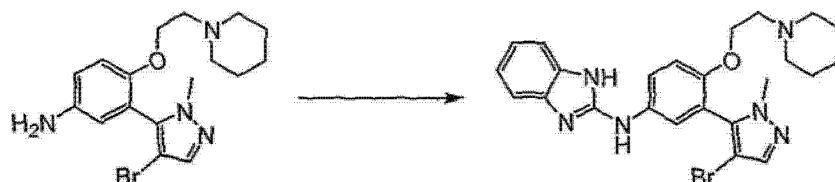
[0851]



[0852] 以类似方法 F 所述的方式制备标题化合物以产生无色油状物。LCMS $m/z(\%)=500(M+H, 100)$ 。

[0853] 实例 1.7 : (1H-苯并咪唑-2-基)-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-胺(化合物 196)的制备。方法 I

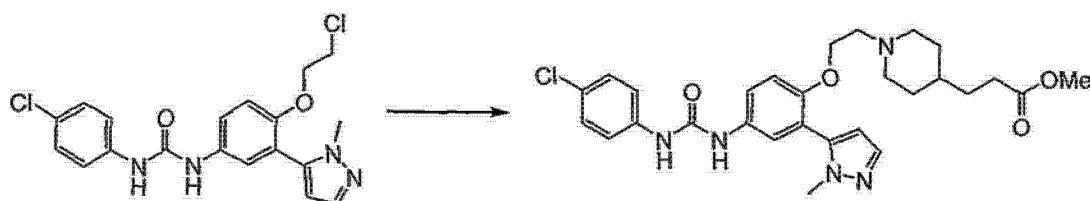
[0854]



[0855] 向 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺(0.105g, 0.28mmol)和 2-氯苯并咪唑(0.057g, 0.33mmol)于乙醇(1mL)中的混合物中添加两滴 1N HCl。将反应混合物在 180°C 下用微波加热 1 小时, 浓缩, 然后经制备型 HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈奶白色固体的化合物 196, 产率 17.1%。LCMS $m/z(\%)=495(M+H^{79}Br, 100)$, 497($M+H^{81}Br, 90$)。

[0856] 实例 1.8 : 3-(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-4-基)-丙酸甲酯(化合物 151)的制备。方法 I

[0857]

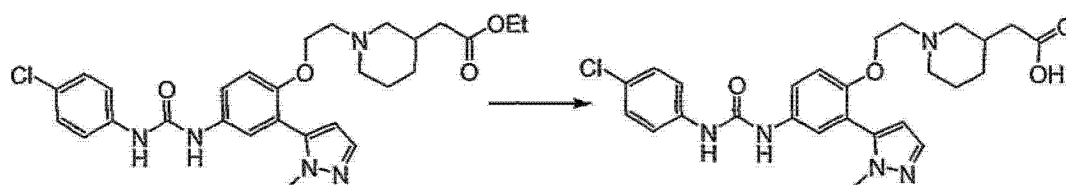


[0858] 将 1-[4-(2-氯-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(0.104g, 0.257mmol)、3-哌啶-4-基-丙酸甲酯(0.108g, 0.631mmol)和碳酸钾(0.143, 1.03mmol)于 DMA (4.5mL)中的混合物在 150°C 下用微波照射加热 1 小时。将粗混合物经 HPLC 纯化以提供呈油状物的化合物 151(三氟乙酸盐, 0.030g, 18%)。C₂₈H₃₄ClN₅O₄ 的精确质量计算值: 539.23, 实验值: 540.4(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d₆) δ : 10.70(s, 1H), 8.24-8.30(m, 2H), 7.61-7.62(m, 1H), 7.57(宽单重峰, 1H), 7.34-7.36(m, 2H), 7.20-7.22(m, 2H), 7.14-7.16(m, 1H), 6.70-6.71(m, 1H), 6.23(s, 1H), 4.27(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.24-3.31(m, 2H), 3.51-3.57(m, 2H), 2.24-2.28(t, J=7.33Hz, 2H), 1.40-1.75(m, 8H)。

[0859] 实例 1.9 : (1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯

氧基]-乙基}-哌啶-3-基)-乙酸(化合物 175)的制备。方法 K

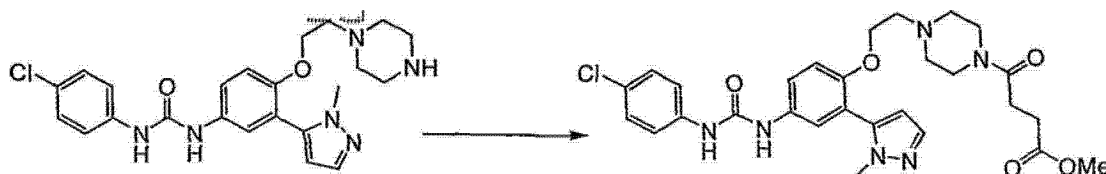
[0860]



[0861] 在室温下向(1-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-3-基)-乙酸乙酯(三氟乙酸盐, 0.038g, 0.058mmol)于THF (0.9mL)、MeOH (0.3mL)和H₂O (0.3mL)的混合物中的搅拌溶液中添加氢氧化锂单水合物(0.044g, 1.05mmol), 且将混合物搅拌45分钟。将粗混合物经HPLC纯化以提供呈油状物的化合物 175(三氟乙酸盐, 0.024g, 66%)。C₂₆H₃₀ClN₅O₄的精确质量计算值: 511.2, 实验值: 512.3(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ: 7.39-7.42(m, 2H), 7.29-7.32(m, 3H), 7.13-7.15(m, 2H), 7.01-7.03(m, 1H), 6.23(s, 1H), 4.23-4.24(m, 2H), 3.36(s, 2H), 3.30(s, 1H), 3.18(s, 3H), 2.58-2.64(m, 2H), 2.46-2.52(m, 2H), 2.10-2.15(m, 2H), 2.03-2.06(m, 1H), 1.71(s br, 2H), 1.54-1.57(m, 1H), 1.01-1.04(m, 1H)。

[0862] 实例 1.10: 4-(4-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-4-氧代-丁酸甲酯(化合物 176)的制备。方法 L

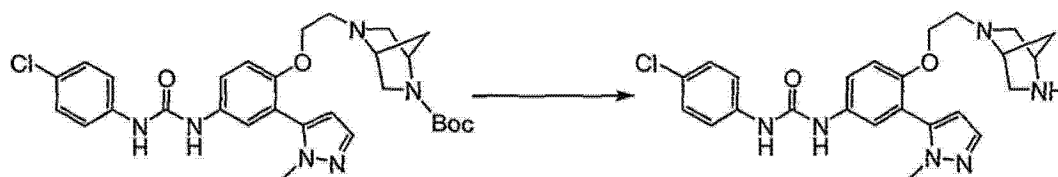
[0863]



[0864] 在0℃下, 向1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-苯基]-脲(盐酸盐, 0.033g, 0.067mmol)和DIEA (0.035g, 46 μL, 0.266mmol)于THF (5mL)中的搅拌溶液中添加4-氯-4-氧代-丁酸甲酯(0.011g, 46 μL, 1.05mmol)。将混合物温至室温且搅拌45分钟。将粗混合物经HPLC纯化以提供呈油状物的化合物 176(三氟乙酸盐, 0.024g, 52%)。C₂₈H₃₃ClN₆O₅的精确质量计算值: 568.22, 实验值: 569.5(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ: 7.50(s, 1H), 7.42-7.45(m, 1H), 7.32-7.36(m, 3H), 7.15-7.18(m, 2H), 7.05-7.07(m, 1H), 6.28(s, 1H), 4.29-4.30(m, 2H), 3.64(s, 5H), 3.46-3.47(m, 2H), 3.11-3.13(m, 2H), 3.01-3.13(m, 4H), 2.58-2.59(m, 2H), 2.53-2.55(m, 2H), 1.26-1.28(m, 5H)。

[0865] 实例 1.11: 1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-(2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 177)的制备。方法 M

[0866]

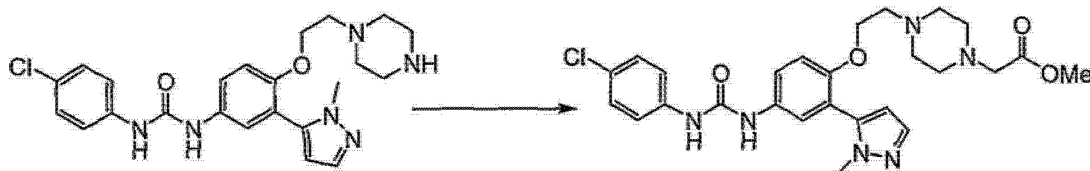


[0867] 将5-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-

基}-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(三氟乙酸盐,0.042g,0.062mmol)和4M HCl 于二恶烷(2mL)中之悬浮液在室温下搅拌过夜。将混合物在真空下干燥以提供呈油状物的化合物 177 (盐酸盐,0.046g,100%)。C₂₄H₂₇ClN₆O₂ 的精确质量计算值:466.19,实验值:467.5(MH⁺)。

[0868] 实例 1.12:(4-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酸甲酯(化合物 209)的制备。方法 N

[0869]



[0870] 在 0℃ 下,向 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌嗪-1-基-乙氧基)-苯基]-脲(三氟乙酸盐,0.063g,0.11mmol)和 DIEA (0.572g,77 μL,0.44mmol) 于 THF (3mL) 中的搅拌溶液中添加溴乙酸甲酯(0.019g,12 μL,0.121mmol)。将混合物温至室温且搅拌 20 小时。将粗混合物经 HPLC 纯化以提供呈油状物的化合物 209 (三氟乙酸盐,0.053g,74%)。C₂₆H₃₁ClN₆O₄ 的精确计算值:526.21,实验值:527.5(MH⁺)。¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ:7.78-7.89(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.54-7.77(m, 1H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.06-7.08(m, 1H), 6.49(s, 1H), 4.33-4.35(t, J=4.55, 4.80Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.46-3.48(t, J=4.55Hz, 2H), 3.39-3.41(m, 8H)。

[0871] 实例 1.13:1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 17)的制备。方法 O-包含步骤 1.13a 到 1.13c 以产生酚。

[0872] 步骤 1.13a:6-氨基-苯并吡喃-4-酮的制备。

[0873]



[0874] 向 6-硝基苯并吡喃酮(2.0g,10.5mmol) 于甲醇/乙酸乙酯(100mL/20mL) 中的用氩净化的溶液中添加 5%Pd/C (Degussa-湿,0.5g) 催化剂。在搅拌下使氢气鼓泡通过浆液直到(2 小时)LCMS 和 TLC 展示起始物料完全转化为产物。将所消耗的钯催化剂经硅藻土滤出且将固体用甲醇洗涤。将组合滤液和洗涤液蒸发以产生呈淡黄色固体的 6-氨基-苯并吡喃-4-酮(1.58g,94%)。LCMS m/z(%)=162(M+H,100),¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:7.79(d, J=5.96Hz, 1H), 7.38(d, J=2.86Hz, 1H), 7.29(d, J=8.88Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.80Hz, 2.8Hz, 1H), 6.26(d, J=5.96Hz, 1H), 5.29(s, 2H)。

[0875] 步骤 1.13b:1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-脲的制备。

[0876]



[0877] 向 6-氨基苯并吡喃酮(3.0g,18.6mmol) 于甲苯(200mL) 的搅拌且加热(80℃) 浆

液中添加异氰酸 4-氯苯酯(3.2g, 20.5mmol)且将混合物再回流 18 小时。冷却反应混合物且将沉淀过滤且用甲醇洗涤。将残余物在真空下干燥以提供呈黄色粉末状的 1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-脲(5.8g, 99%)。LCMS m/z (%) = 315 ($M+H^{35}Cl$, 100), 317 ($M+H^{37}Cl$, 32.2)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.09(bs, 1H), 8.94(bs, 1H), 8.29(d, J=5.99Hz, 1H), 8.20(d, J=2.69Hz, 1H), 7.81(dd, J=9.0, 2.75Hz, 1H), 7.62(d, J=9.07Hz, 1H), 7.52(dd, J=6.84, 2.16Hz, 2H), 7.35(dd, J=6.85, 2.11Hz, 2H), 6.33(d, J=5.98Hz, 1H)。

[0878] 步骤 1.13c: 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲的制备。

[0879]



[0880] 经 10 分钟的时间, 向甲基肼(1.46g, 31.6mmol)于吡啶中的搅拌且冰冷却溶液中添加 1-(4-氯-苯基)-3-(4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-脲(2.5g, 7.9mmol)于吡啶中的浆液。将反应混合物在此温度下再搅拌 2 小时, 然后使其缓慢温至周围温度。6 小时后, 反应混合物变澄清。在此室温下将反应搅拌 18 小时。蒸发吡啶且将所得深色残余物溶解于 DMSO 中且使用 Varian 制备型 HPLC 系统(20mL/min, λ =240, 0.1%TFA/ H_2O :0.1%TFA/ CH_3CN)纯化。将两种几何异构体(regio-isomer)分离。将含产物的馏份浓缩且在真空下干燥以产生无色粉末(1.78g, 47%)。LCMS m/z (%) = 343 ($M+H^{35}Cl$, 100), 345 ($M+H^{37}Cl$, 32.5)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.59(bs, 1H), 8.72(bs, 1H), 8.48(bs, 1H), 7.43(dd, J=6.8, 2.07Hz, 2H), 7.41(d, J=1.83Hz, 1H), 7.28(dd, J=7.13, 2.09Hz, 2H), 7.26(d, J=2.72Hz, 1H), 6.89(d, J=9.36Hz, 1H), 6.21(d, J=1.84Hz, 1H), 3.67(s, 3H)。

[0881] 步骤 1.13d: 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-脲的制备。

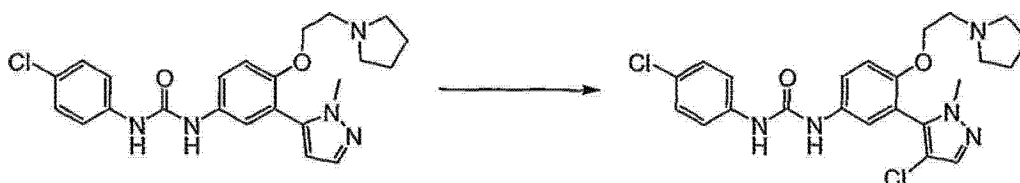
[0882]



[0883] 经 10 分钟, 向 1-(4-氯-苯基)-3-[4-羟基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(0.1g, 0.2923mmol)、三苯基膦(0.291g, 1.1078mmol)和 1-(2-羟乙基)-吡咯烷(0.127g, 1.099mmol)于 THF (25mL)中的搅拌且冰冷却溶液中缓慢添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.224g, 1.104mmol)。使反应混合物温至周围温度且在此温度下再搅拌 4 小时。蒸发 THF 且将糖浆溶解于 DMSO 中且使用 Varian 制备型 HPLC 系统(流量: 60mL/min 且 λ =240, 0.1%TFA/ H_2O :0.1%TFA/ CH_3CN)纯化。蒸发含产物的馏份。将粉红色残余物使用 SiO_2 快速色谱技术经第二次纯化(洗脱液: 于 DCM 中的 1% 甲醇到于 DCM 中的 15% 甲醇)。蒸发含产物的馏份以产生无色固体, 其可直接用于下一步骤中。

[0884] 步骤 1.13e: 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲的制备。

[0885]

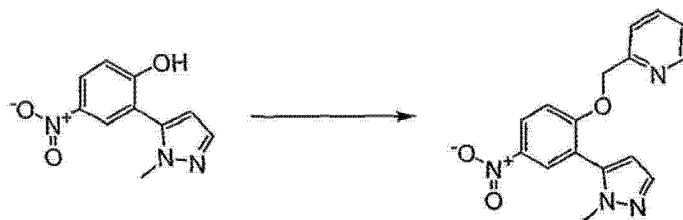


[0886] 向 1-(4-氯-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-脲于冷甲醇中的溶液中添加 N-氯丁二酰亚胺(0.044g, 0.3215mmol)于甲醇中的溶液。将反应混合物搅拌 60 分钟。然后,蒸发甲醇且将残余物使用二氧化硅快速色谱技术用于 DCM 中的 15% 甲醇作为洗脱液纯化。蒸发含产物的馏份且在真空下干燥以提供呈奶白色固体的 1-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 17)(0.05g, 38%)。LCMS m/z (%) = 474 ($M+H^{35}Cl^{35}Cl$, 100), 476 ($M+H^{35}Cl^{37}Cl$, 81.7), 478 ($M+H^{37}Cl^{37}Cl$, 11.2)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.83 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=2.65, 2.69$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=2.06, 2.11$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=2.09, 2.04$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 4.2-4.0 (bm, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.7-2.5 (bm, 2H), 2.4-2.3 (bm, 4H), 1.7-1.5 (bm, 4H)。

[0887] 实例 1.14: 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-脲(化合物 28)的制备。

[0888] 步骤 1.14a: 2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基甲基]-吡啶的制备。方法 P

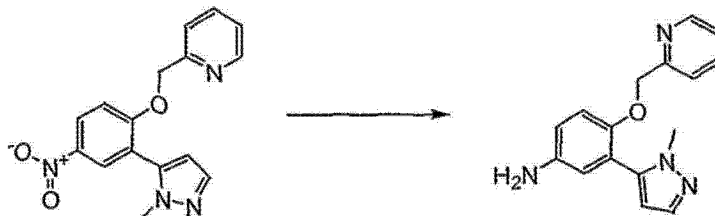
[0889]



[0890] 在 100℃下,将 2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基酚(100mg, 0.46mmol)、2-溴甲基吡啶氢溴酸盐(140mg, 0.55mmol)和碳酸钾(158mg, 1.15mmol)于 DMSO (4mL)中的混合物搅拌过夜。将粗产物经 HPLC 纯化以提供呈棕色固体的标题化合物(158mg, 81%)。 $C_{16}H_{14}N_4O_3$ 的精确质量计算值: 310.1, 实验值: 311.2 (MH^+)。

[0891] 步骤 1.14b: 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基胺的制备。方法 Q

[0892]

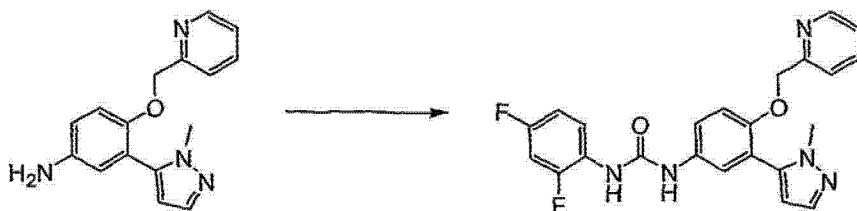


[0893] 在 0℃下,向 2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基-甲基]-吡啶(158mg, 0.37mmol)于 THF (3mL)和饱和氯化铵(1mL)中的溶液中添加锌粉(192mg, 2.96mmol)。将混合物在相同温度下搅拌 15 分钟,然后经硅藻土过滤。将溶液真空浓缩以产生呈固体的标题化合物(150mg, 100%)。 $C_{16}H_{16}N_4O$ 的精确质量计算值: 280.1, 实验值:

281.4 (MH⁺)。

[0894] 步骤 1. 14c : 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-脲(化合物 28) 的制备。

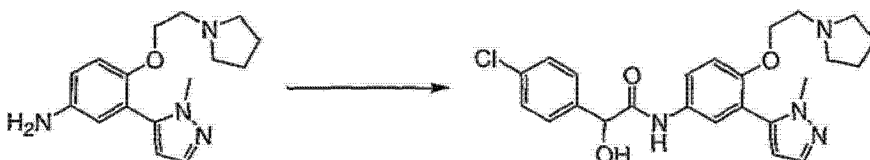
[0895]



[0896] 以类似方法 F 所述的方式制备标题化合物以产生奶白色固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.68(s, 3H), 5.20(s, 2H), 6.31(d, J=2.02Hz, 1H), 7.04-7.06(m, 1H), 7.18(d, J=8.34Hz, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.37-7.47(m, 4H), 7.87(dt, J=2.02, 8.08Hz, 1H), 8.00-8.07(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.59-8.60(m, 1H), 8.98-8.99(m, 1H)。C₂₃H₁₉F₂N₅O₂ 的精确质量计算值:435.2, 实验值:436.4(MH⁺)。

[0897] 实例 1.15 : 2-(4-氯-苯基)-2-羟基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 95) 的制备。方法 R

[0898]

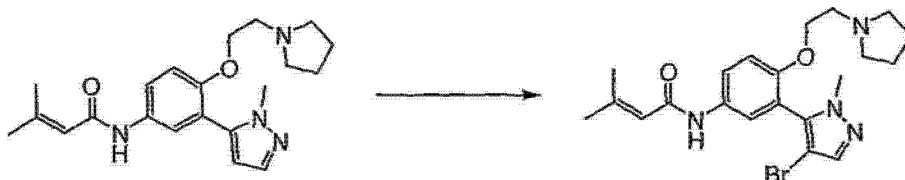


[0899] 将 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(100mg, 0.35mmol)、4-氯扁桃酸(98mg, 0.525mmol)、HATU (200mg, 0.525mmol) 和三乙胺(0.5mL)于 DMF (6mL) 中的混合物在 50℃ 下加热过夜。将粗产物经 HPLC 纯化以提供呈半固体的标题化合物(24mg, 15%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.60-1.73(m, 2H), 1.84-1.91(m, 2H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.22-3.30(m, 4H), 3.65(s, 3H), 4.25(t, J=5.05Hz, 2H), 6.26(d, J=1.77Hz, 1H), 7.17(d, J=9.09Hz, 1H), 7.39-7.46(m, 2H), 7.51-7.53(m, 3H), 7.67(d, J=2.53Hz, 1H), 7.80(dd, J=2.78, 8.84Hz, 1H), 9.50(s, br, 1H), 10.0(s, 1H)。C₂₄H₂₇ClN₄O₃ 的精确质量计算值: 454.2, 实验值:455.4(MH⁺)。

[0900] 实例 1.16 : 3-甲基-丁-2-烯酸[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺(化合物 106) 的制备。

[0901] 方法 S

[0902]

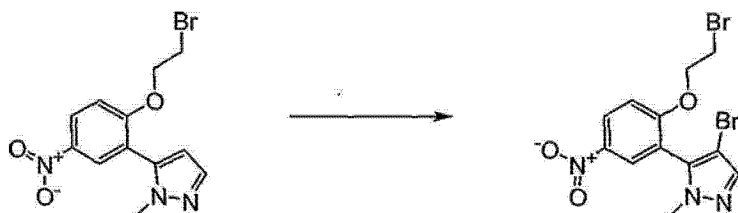


[0903] 将 3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-丁酰胺(20mg, 0.054mmol)在室温下用于 DMF (2mL) 中的 NBS (10mg, 0.054mmol) 处理 2 小时。将粗产物经 HPLC 纯化以提供呈奶白色固体的标题化合物(6mg, 25%)。C₂₁H₂₇BrN₄O₂

的精确质量计算值:446.1,实验值:447.2(MH⁺).

[0904] 实例 1.17:4-溴-5-[2-(2-溴-乙氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑的制备。方法 T

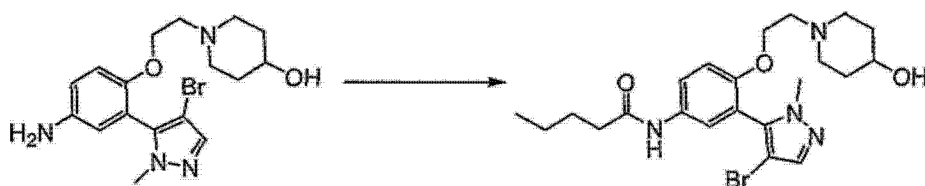
[0905]



[0906] 将 5-[2-(2-溴-乙氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑(200mg,0.61mmol)和 N-溴丁二酰亚胺(0.61mmol,1.0 当量)于 2mL DMF 中的混合物在 100℃下在微波中搅拌 10 分钟。将混合物用水中止,用乙酸乙酯萃取且在真空下干燥以产生呈黄色固体的标题化合物(200mg,81%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 3.53-3.64(m,2H),3.78(s,3H),4.38-4.49(m,2H),7.11(d,1H),7.57(s,1H),8.23(s,1H),8.39(d,1H)。C₁₂H₁₁Br₂N₃O₃ 的精确质量计算值:402.9,实验值:406.1(MH⁺)。

[0907] 实例 1.18:戊酸{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-酰胺(化合物 179)的制备。方法 U

[0908]



[0909] 将 1-[2-[4-氨基-2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基]-哌啶-4-醇(50mg,0.126mmol)、戊酸酐(28mg,0.15mmol)和三乙胺(0.1mL)于 DMF (1mL)中的混合物用微波在 80℃下加热 10 分钟。将粗产物经 HPLC 纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(27mg,45%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 0.90(t,J=7.33Hz,3H),1.33(四重峰,J=7.58Hz,2H),1.47-1.51(m,1H),1.57(五重峰,J=7.58Hz,2H),1.68-1.90(m,2H),2.30(t,J=7.33Hz,2H),2.75-3.30(m,6H),3.40-3.43(m,2H),3.70-3.71(m,3H),3.85-3.90(m,1H),4.22-4.50(m,2H),7.22(d,J=9.35Hz,1H),7.53(d,J=2.53Hz,1H),7.64(d,J=8.84Hz,1H),7.76(dd,J=2.53,9.09Hz,1H),9.37(s,br,1H),9.98(s,1H)。C₂₂H₃₁BrN₄O₃ 的精确质量计算值:478.2,实验值:479.3(MH⁺)。

[0910] 实例 1.19:戊酸[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺(化合物 203)的制备

[0911] 步骤 1.19a:4-(2-氯-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺的制备。

方法 V

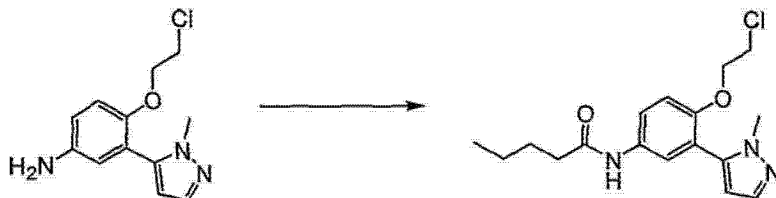
[0912]



[0913] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(450mg, 1.33mmol)、浓盐酸(0.9mL)于THF(4mL)中的混合物用微波照射在150℃下加热30分钟。将粗产物真空浓缩以产生呈棕色油状物的标题化合物。 $C_{12}H_{14}ClN_2O$ 的精确质量计算值:251.1,实验值:252.0(MH⁺)。其无需纯化即可用于下一步骤中。

[0914] 步骤1.19b:戊酸[4-(2-氯-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺的制备。

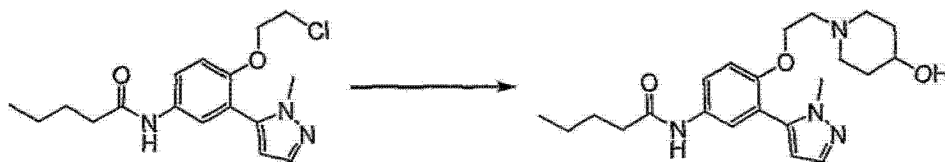
[0915]



[0916] 以类似方法U所述的方式制备标题化合物以产生白色固体。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 0.95(t, J=7.33Hz, 3H), 1.43(四重峰, J=7.58Hz, 2H), 1.72(五重峰, J=7.60Hz, 2H), 2.40(t, J=7.58Hz, 2H), 3.72(t, J=5.31Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 4.25(t, 2H), 6.25(d, 1H), 6.98-7.00(m, 1H), 7.44(s, br, 1H), 7.59-7.60(m, 1H), 7.64-7.66(m, 1H), 7.81(d, J=2.53Hz, 1H)。C₁₇H₂₂ClN₃O₃的精确质量计算值:335.1,实验值:336.3(MH⁺)。

[0917] 步骤1.19c:戊酸[4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺(化合物203)的制备。方法W

[0918]



[0919] 将戊酸[4-(2-氯-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-酰胺(50mg, 0.15mmol)、4-羟基哌啶(18mg, 0.18mmol)、碳酸钾(31mg, 0.225mmol)和催化量的四丁基碘化铵于DMF(1mL)中的混合物用微波在100℃下加热2.5小时。将粗产物经HPLC纯化以提供呈粘性固体的标题化合物(51mg, 85%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.89(t, J=7.33Hz, 3H), 1.30(四重峰, J=7.58Hz, 2H), 1.40-1.48(m, 1H), 1.54(五重峰, J=7.58Hz, 2H), 1.66-1.62(m, 2H), 2.28(t, J = 7.33Hz, 2H), 2.82-2.89(m, 1H), 3.05-3.09(m, 2H), 3.19-3.22(m, 1H), 3.39-3.45(m, 2H), 3.64(d, J=2.53Hz, 3H), 3.85(s, 1H), 4.11-4.18(m, 4H), 6.25(dd, J=2.02, 5.05Hz, 1H), 7.16(d, J=9.09Hz, 1H), 7.45(dd, J=2.02, 5.31Hz, 1H), 7.55(d, J=2.78Hz, 1H), 7.66(dd, J=2.53, 9.09Hz, 1H), 9.23(s, br, 1H), 9.91(s, 1H)。C₂₂H₃₂N₄O₃的精确质量计算值:400.2,实验值:401.3(MH⁺)。

[0920] 实例1.20:氯化的一般程序。中间体5-[2-(2-溴-乙氧基)-5-硝基-苯基]-4-氯-1-甲基-1H-吡唑的制备。方法X

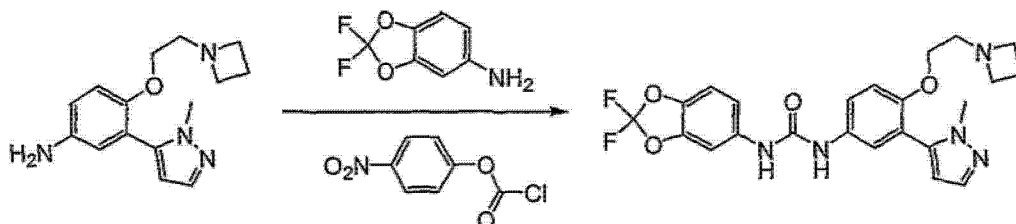
[0921]



[0922] 将 5-[2-(2-溴-乙氧基)-5-硝基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑(470mg, 1.44mmol) 和 N-氯丁二酰亚胺(1.44mmol, 1.0 当量) 于 2mL DMF 中的混合物在 100℃ 下在微波中搅拌 20 分钟。将混合物用水中止, 用乙酸乙酯萃取且在真空下干燥以产生呈黄色固体的标题化合物(462mg, 89%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.61(t, 2H), 3.78(s, 3H), 4.44(t, 2H), 7.13(d, 1H), 7.57(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.40(d, 1H)。C₁₂H₁₁⁸¹BrClN₃O₃ 的精确质量计算值: 359.0, 实验值: 362.0(MH⁺)。

[0923] 实例 1.21: 1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-脲(化合物 87) 的制备。方法 Y

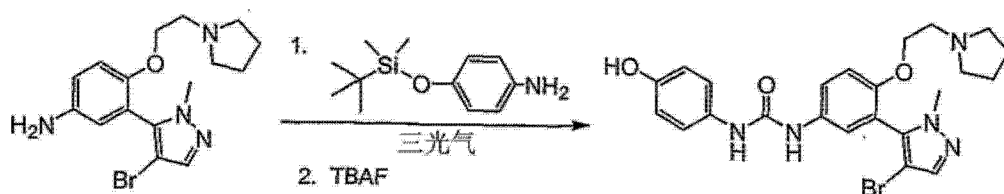
[0924]



[0925] 向氯甲酸 4-硝基苯酯(51.5mg, 0.255mmol) 于 1,2-二氯乙烷(4mL) 和吡啶(50 μL) 中的溶液中添加 5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯(32 μL, 0.275mmol)。1 小时后, 添加于 1,2-二氯乙烷(5mL) 中的 4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺(47.4mg, 0.147mmol) 且继续搅拌过夜。将所得物质经 HPLC 纯化。将产物在真空下干燥以提供呈白色固体的化合物 87(40.7mg, 50%)。LCMS m/z(%)=472(M+H, 100), ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.96(bs, 1H), 8.73(bs, 1H), 7.65(d, J=2.10Hz, 1H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.36(d, J=2.71Hz, 1H), 7.30(d, J=8.74Hz, 1H), 7.10-7.02(m, 2H), 6.22(d, J=1.84Hz, 1H), 3.89(t, J=5.51Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.98(t, J=6.92Hz, 4H), 2.60(t, J=5.47Hz, 2H), 1.86(五重峰, J=6.90Hz, 2H)。

[0926] 实例 1.22: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-羟基-苯基)-脲(化合物 25) 的制备。方法 Z

[0927]



[0928] 向三光气(19.7mg, 0.066mmol) 于 THF(4mL) 中的溶液中添加 4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-苯基胺(48.4mg, 0.217mmol)。1 小时后, 添加于 THF(5mL) 中的 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(62.3mg, 0.171mmol), 30 分钟后接着添加三乙胺(100 μL) 且继续搅拌过夜。将所得物质经 HPLC 纯化。将分离的油状物(80mg) 溶解于 THF(15mL) 中。向所述溶液中, 添加 TBAF(0.165mL 1.0M 于 THF 溶液中, 0.165mmol)。将反应混合物浓缩以产生油状物, 将所述油状物经 SiO₂ 管柱色谱法纯化(洗脱剂: 20% 甲醇/80% 二氯甲烷) 以提供呈白色固体的化合物 25(57.2mg, 67%)。LCMS m/z(%)=500(M+H⁷⁹Br, 100), 502(M+H⁸¹Br, 89), ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.03(s, 1H), 8.59(bs, 1H), 8.35(bs, 1H), 7.59(s, 1H), 7.51(dd, J=8.97, 2.71Hz, 1H), 7.33(d, J=

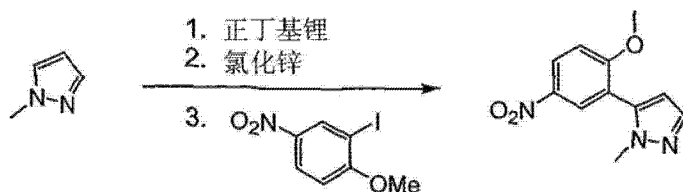
2.70Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.86Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.04Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.85Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 4H)。

[0929] 实例 1.23: 2-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-4-氯-苯基胺的制备。方法 AA [0930]



[0931] 将 2-氨基-5-氯酚(0.949g, 6.61mmol)、叔丁基氯二苯基硅烷(2.50mL, 9.61mmol)和咪唑(1.335g, 19.6mmol)溶解于 THF (50mL) 中。数天后, 将反应混合物浓缩以产生油状物, 将所述油状物经 SiO₂ 管柱色谱法纯化(洗脱剂: 45%二氯甲烷/55%己烷)。将产物在真空下干燥以提供呈黄色油状物的 2-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-4-氯-苯基胺(784.2mg, 31%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.72-7.64 (m, 4H), 7.55-7.43 (m, 6H), 6.71 (d, J=8.45Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.46, 2.27Hz, 1H), 6.10 (d, J=2.26Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。

[0932] 实例 1.24: 中间体 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑的制备。方法 AB [0933]



[0934] 将 N-甲基吡唑(5.12g, 62.4mmol)于 THF (100mL) 中的溶液冷却到 -78℃ 且添加 2.5M 于己烷(27.5mL, 68.8mmol) 中的正丁基锂。在相同温度下搅拌 30 分钟后, 添加 0.5M 于 THF (107mL, 53.5mmol) 中的氯化锌和 1M 于乙醚(15.3mL, 15.2mmol) 中的氯化锌。使混合物温至室温且添加 2-碘-4-硝基茴香醚(17.4g, 62.4mmol), 接着添加四(三苯基磷)钯(3.6g, 3.1mmol)。在 60℃ 下搅拌 20 小时后, 将黑色溶液在旋转蒸发器上浓缩, 且用乙酸乙酯和盐水萃取。将组合有机层经硫酸镁干燥, 过滤且部分浓缩直到固体开始沉淀。添加己烷, 滤出沉淀且用冷的己烷/乙酸乙酯 3:1 混合物洗涤以产生呈棕褐色固体的 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑(8.6g, 36.9mmol, 59%)。LCMS m/z (%) = 234 (M+H, 100)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (dd, J=2.8, 9.2Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.6Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0935] 实例 1.25: 中间体 4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺的制备。方法 AC [0936]



[0937] 在于冰浴中冷却下, 经 10 分钟向 5-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡

唑(7.95g, 34.1mmol)于乙酸(250mL)中的溶液中分批添加锌粉(11.7g, 179mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后,将固体经硅藻土过滤。将滤液浓缩且将残余物经 SiO_2 管柱色谱法纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 20:1)以产生呈油状物的 4-甲氧基-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺(4.34g, 21.4mmol, 62%)。LCMS m/z (%) = 204 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.55 (宽单重峰, 2H)。

[0938] 实例 1.26: 中间体 1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲的制备。

[0939] 方法 AD

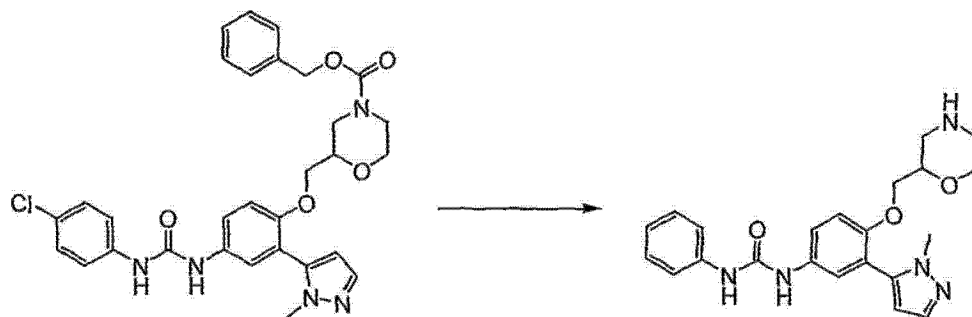
[0940]



[0941] 向 1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(6.35g, 17.8mmol)和二氯乙烷(500mL)的混合物中添加三溴硼烷(10mL, 106mmol)。使混合物温至室温。搅拌整个周末后,将混合物在冰浴中冷却且缓慢添加冰冷氢氧化铵和水(约 100mL)的混合物。将混合物转移到分液漏斗中且用二氯甲烷和水萃取。将于水相中的固体滤出且用水洗涤以产生呈白色固体的 1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(4.92g, 90% 纯, 12.7mmol, 71%)。将组合有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩以再提供呈白色固体的 1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(1.71g, 4.99mmol, 28%)。总产率: 99%。LCMS m/z (%) = 343.1 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 9.60 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 4H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.21 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 3H)。

[0942] 实例 1.27: 1-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-苯基-脲(化合物 174)的制备。方法 AE

[0943]



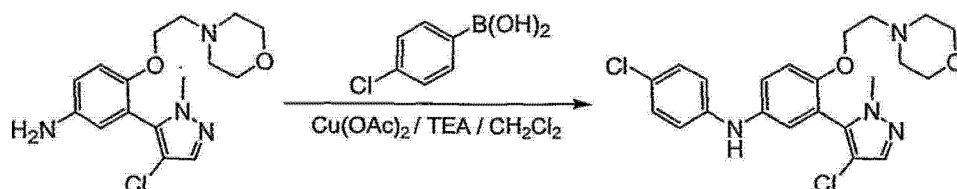
[0944] 向 2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基甲基]-吗啉-4-甲酸苄酯(30mg, 0.052mmol)于甲醇(5mL)中的溶液中添加钯/碳(10%, 50% H_2O , 50mg, 0.024mmol), 且将混合物在氢气氛(气球)下在室温下搅拌 2 小时。经硅藻土滤出固体且将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的化合物 174 (三氟乙酸盐, 9.8mg, 0.0176mmol, 36%)。LCMS m/z (%) = 408.5 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ : 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.23 (s

, 1H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H)。

[0945] 实例 1.28: 用硼酸和乙酸铜(II) 氯化, [3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-(4-氯-苯基)-胺(化合物 305)的制备。

方法 AF

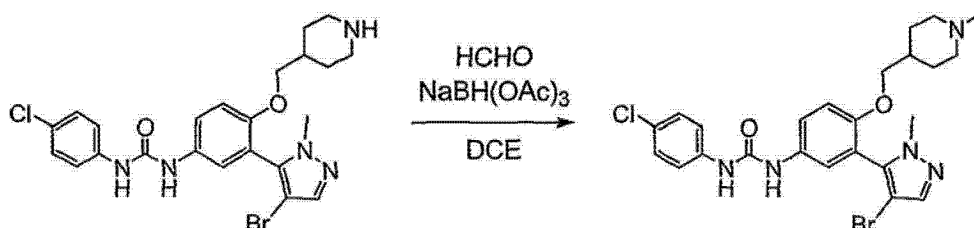
[0946]



[0947] 将 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.050g, 0.15mmol)、4-氯苯基硼酸(0.035g, 0.23mmol)、乙酸铜(II)(0.0273g, 0.15mmol)和三乙胺(0.042mL, 0.3mmol)于二氯甲烷(3mL)中的混合物在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物浓缩以产生粗产物, 将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以产生呈灰色固体的化合物 305 的三氟乙酸盐, 产率 21.3%。LCMS: $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_2$ 的精确质量计算值: 446.13, 实验值: $m/z=447.1$ (M+H)。

[0948] 实例 1.29: 还原性氯化, 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 335)的制备。方法 AG

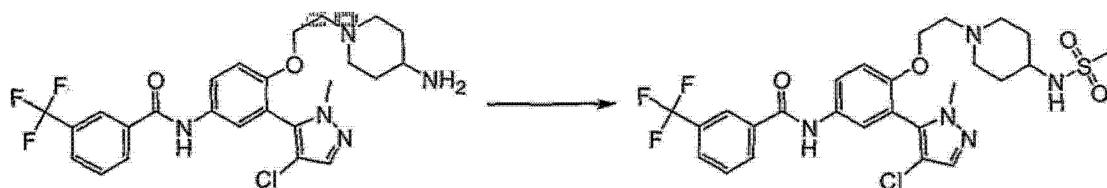
[0949]



[0950] 将 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-4-基甲氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(0.030g, 0.06mmol)和甲醛(37%水溶液, 0.015mL, 0.18mmol)于 1,2-二氯乙烷(2mL)中的混合物用三乙酰氧基硼氢化钠(0.025g, 0.12mmol)处理。将混合物在室温下在氩气氛下搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以产生粗产物, 将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以产生呈白色固体的化合物 335 的三氟乙酸盐, 产率 54.7%。LCMS: $C_{24}H_{27}BrClN_5O_2$ 的精确质量计算值: 531.10, 实验值: $m/z=532.2$ (M+H)。

[0951] 实例 1.30: N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲烷磺酰基氨基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 757)的制备。方法 AH

[0952]



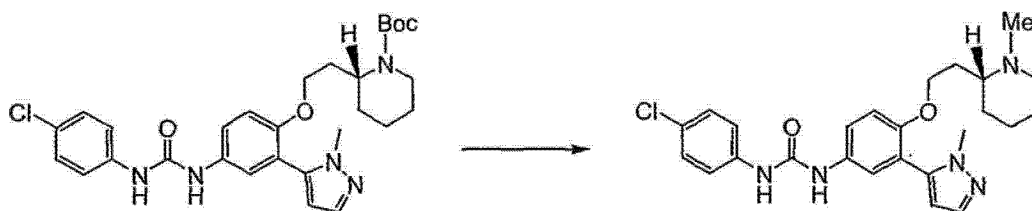
[0953] 用搅拌棒将 N-[4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(4-氯-2-甲基-2H-吡

唑-3-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(0.038g,0.073mmol)在小瓶中溶解于DMA(2.0mL)中。添加甲磺酰氯(0.0085g,0.11mmol)且将反应在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,添加到NaHCO₃(5mL)中,且将溶液用EtOAc(2×20mL)萃取。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩且经制备型HPLC纯化以提供呈白色固体的标题化合物(0.016g,0.026mmol,35%,三氟乙酸盐)。LCMS m/z(%)=600(M+H³⁵Cl,100),602(M+H³⁷Cl,36)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:10.54(s,1H),9.30(s,1H),8.30(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),7.97(m,2H),7.80(m,1H),7.72(d,J=2.6Hz,1H),7.68(s,1H),7.31(m,1H),4.40(m,1H),4.32(m,1H),3.69(s,3H),3.50-2.90(m,7H),2.95(s,3H),2.00-1.50(m,4H)。

[0954] 实例 1.31:1-(4-氯-苯基)-3-[4-[2-((R)-1-甲基-哌啶-2-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 353)的制备。

[0955] 方法 AI

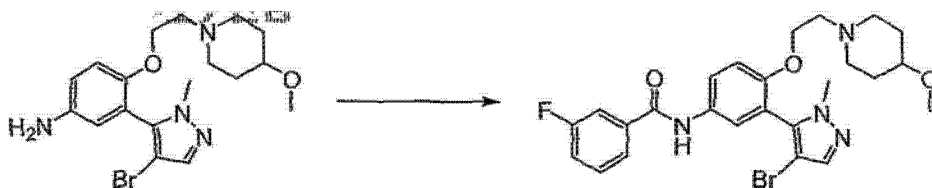
[0956]



[0957] 在0℃下,将2-{2-[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯(240mg,0.434mmol)添加到LiAlH₄于THF(3.472mL,3.472mmol)和THF(10mL)中的1M溶液中。在75℃下,将反应混合物加热到回流历时8小时。在搅拌的同时将粗反应混合物在0℃下用水中止,且将Na₂SO₄添加到粗产物中,然后在室温下再搅拌30分钟。将所得固体过滤,用乙酸乙酯洗涤且将上清液浓缩且在真空中干燥。将粗产物经HPLC纯化以产生呈浅粉红色固体的为三氟乙酸盐的标题化合物。C₂₅H₃₀N₅O₂的精确质量计算值:467.2,实验值:468.5(MH⁺)。

[0958] 实例 1.32:N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-氟-苯甲酰胺(化合物 637)的制备。

[0959]

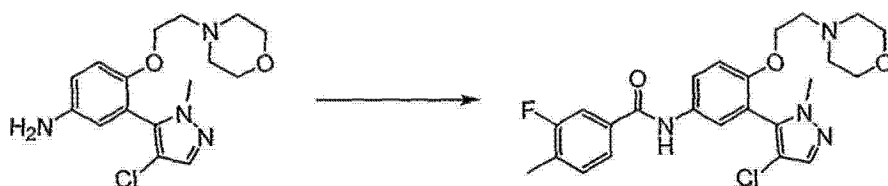


[0960] 向3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)苯胺(0.024g,0.060mmol)于CH₂Cl₂(0.9mL)中的溶液中添加3-氟苯甲酰氯(0.0086mL,0.0714mmol)和三乙胺(0.011mL,0.077mmol)。将反应搅拌1小时且浓缩且经RP-HPLC纯化。冷冻干燥提供呈棕色油状物的三氟乙酸盐(0.027g,56%)。LCMS m/z(%)=531(M+H⁷⁹Br,94),533(M+H⁸¹Br,100)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:10.42(s,1H),7.95(dd,J=2.1,8.5Hz,1H),7.82(d,J=7.9Hz,1H),7.79-7.75(m,1H),7.74-7.72(m,1H),7.68(d,J=8.6Hz,1H),7.63-7.57(m,1H),7.45(dt,J=2.6,8.3Hz,1H),7.29(dd,J=3.7,9.1Hz,1H),4.47-4.38(m,1H),4.35-4.28(m,1H),3.69(s,3H),3.27(s,3H),3.53-1.37(m,11H)。

[0961] 实例 1.33:N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)

基)-苯基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺(化合物 559)的制备。

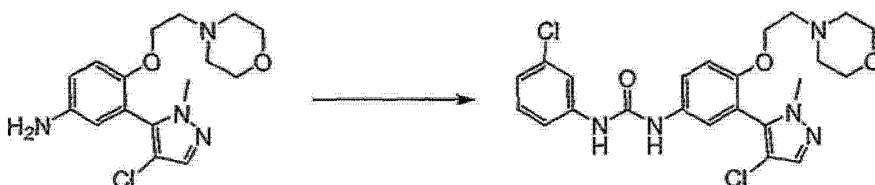
[0962]



[0963] 向 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.040g, 0.12mmol)于 CH_2Cl_2 (1.8mL) 中的溶液中添加 3-氟-4-甲基苯甲酰氯(0.025mL, 0.14mmol)和三乙胺(0.022mL, 0.15mmol)。将反应搅拌 1 小时且浓缩且经 RP-HPLC 纯化。冷冻干燥提供呈棕色油状物的三氟乙酸盐(0.0096g, 14%)。LCMS m/z (%) = 473 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 475 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 27)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.31(s, 1H), 7.96(dd, $J=2.6, 11.6\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.72(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.30(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.44(m, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 3.66(s, 3H), 4.00-2.90(m, 10H), 2.32(s, 3H)。

[0964] 实例 1.34: 1-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-3-(3-氯苯基)脲(化合物 231)的制备。

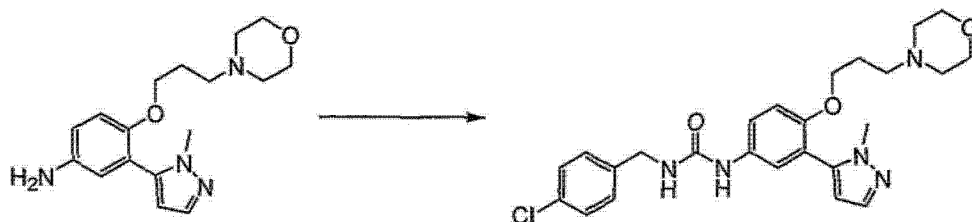
[0965]



[0966] 将 3-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.040g, 0.12mmol)于 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液用异氰酸 3-氯苯酯(0.015mL, 0.125mmol)处理。将反应搅拌过夜且浓缩且经 RP-HPLC 纯化。冷冻干燥提供呈棕色固体的三氟乙酸盐(0.016g, 27%)。LCMS m/z (%) = 490 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 100), 492 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 76), 494 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 15)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.92(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.74(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.63(m, 1H), 7.57(dd, $J=2.7, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28(m, 2H), 7.21(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.04(dt, $J=1.9, 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.15(m, 1H), 4.11-4.05(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.56-3.51(m, 4H), 2.66-2.48(m, 2H), 2.42-2.30(m, 4H)。

[0967] 实例 1.35: 1-(4-氯-苄基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-脲(化合物 666)的制备。

[0968]

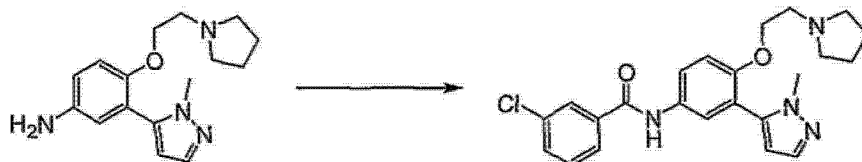


[0969] 将 3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-吗啉基丙氧基)苯胺(0.025g, 0.079mmol)于 CH_2Cl_2 (0.6mL) 中的溶液用异氰酸 4-氯苄酯(0.012mL, 0.083mmol)处理。将反应搅拌 1 小时且浓缩且经 RP-HPLC 纯化。冷冻干燥提供呈白色固体的三氟乙酸盐(0.037g, 78%)。LCMS m/z (%) = 484 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 486 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 38)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.60(s, 1H)

), 8.63 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.25 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.26 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (t, J=12.0Hz, 2H), 3.34 (d, J=12.4Hz, 2H), 3.09-2.92 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 2H)。

[0970] 实例 1.36 :3-氯-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 512)的制备。

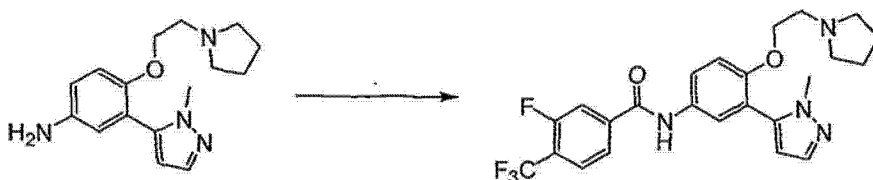
[0971]



[0972] 向 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺(0.029g, 0.10mmol)于 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中的溶液中添加 3-氯苯甲酰氯(0.015mL, 0.12mmol)和三乙胺(0.018mL, 0.13mmol)。将反应搅拌 1 小时且浓缩且经 RP-HPLC 纯化。冷冻干燥提供呈棕色油状物的三氟乙酸盐(0.037g, 87%)。LCMS m/z (%) = 425 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 427 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 42)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.40 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.8Hz, 1H); 4.32-4.28 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H)。

[0973] 实例 1.37 :3-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 487)的制备。

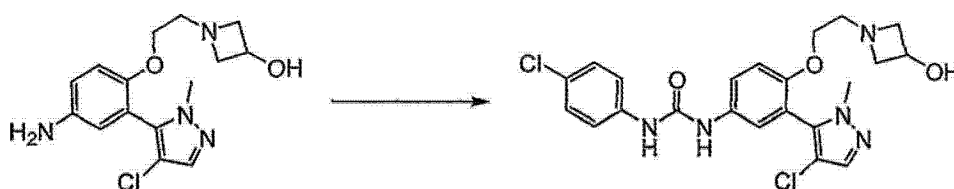
[0974]



[0975] 向 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺(0.029g, 0.10mmol)于 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中的溶液中添加 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.018mL, 0.12mmol)和三乙胺(0.018mL, 0.13mmol)。将反应搅拌 1 小时且浓缩且经 RP-HPLC 纯化。冷冻干燥提供呈棕色油状物的三氟乙酸盐(0.042g, 88%)。LCMS m/z (%) = 477 ($\text{M}+\text{H}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.55 (s, 1H), 8.07-7.95 (m, 3H), 7.88 (dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H)。

[0976] 实例 1.38 :1-{3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-羟基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 298)的制备。

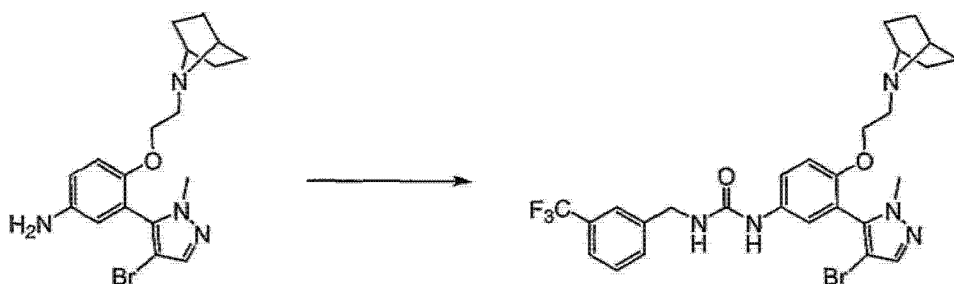
[0977]



[0978] 将异氰酸 4-氯苯酯(19.0mg, 0.124mmol)添加到 1-[2-[4-氨基-2-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-乙基]-吡啶-3-醇(40.0mg, 0.124mmol)于二氯甲烷(2.0mL)和 DMF (0.1mL) 中的溶液中且在室温下将混合物搅拌过夜。将溶液浓缩且经 RP-HPLC 纯化。将所收集的馏份浓缩且添加 12% 氢氧化钠(水溶液)(0.2mL)以使 pH 值为 9。将溶液萃取到乙酸乙酯中且将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥以产生白色固体(28mg, 47%)。LCMS m/z (%) = 476 ($M+H^{35}Cl$, 100), 478 ($M+H^{37}Cl$, 67)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.81 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.47 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.10$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.71$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.11$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.04$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.06$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H)。

[0979] 实例 1.39: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苄基)-脲(化合物 710)的制备。

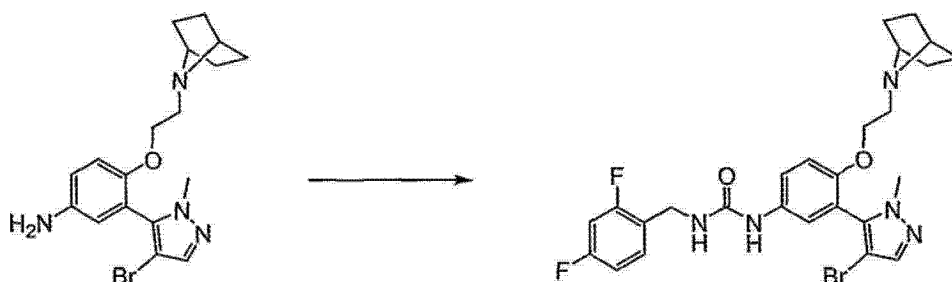
[0980]



[0981] 将 4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基胺(50.0mg, 0.13mmol)添加到氯甲酸 4-硝基苯酯(26.0mg, 0.13mmol)于 1,2-二氯乙烷(4.0mL)中的溶液中且将混合物在室温下搅拌 1 小时。向所得沉淀混合物中添加 3-三氟甲基苄基胺(0.022mL, 0.15mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(0.030mL, 0.17mmol), 且将混合物再搅拌 1 小时。将混合物浓缩且经 RP-HPLC 纯化。将所收集的馏份浓缩且添加 12% 氢氧化钠(水溶液)(0.2mL)以使 pH 值为 9。将溶液萃取到乙酸乙酯中且将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥以产生白色固体(49mg, 65%)。LCMS m/z (%) = 592 ($M+H^{79}Br$, 100), 594 ($M+H^{81}Br$, 67)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.67 (bs, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.33 (d, $J=2.69$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.40 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 4H)。

[0982] 实例 1.40: 1-[4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苄基)-脲(化合物 734)的制备。

[0983]



[0984] 将4-[2-(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-乙氧基]-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺(50.0mg, 0.13mmol)添加到氯甲酸4-硝基苯酯(26.0mg, 0.13mmol)于1,2-二氯乙烷(4.0mL)中的溶液中且将混合物在室温下搅拌1小时。向所得沉淀混合物中添加2,4-二氟苄基胺(0.030mL, 0.25mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.030mL, 0.17mmol), 且将混合物再搅拌1小时。将混合物浓缩且经RP-HPLC纯化。将所收集的馏份浓缩且添加12%氢氧化钠(水溶液)(0.2mL)以使pH值为9。将溶液萃取到乙酸乙酯中且将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥以产生白色固体(62mg, 87%)。LCMS m/z (%) = 560 ($M+H^{79}Br$, 100), 562 ($M+H^{81}Br$, 91)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59(bs, 1H), 7.58(bs, 1H), 7.48-7.38(m, 2H), 7.29(bs, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 7.10-7.04(m, 2H), 6.60-5.59(m, 1H), 4.29(d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.06-3.96(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.11(bs, 2H), 2.58-2.54(m, 2H), 1.54-1.52(m, 4H), 1.15-1.13(m, 4H)。

[0985] 实例1.41: 4-氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物281)的制备。

[0986] 步骤1.41a: Mitsunobu的一般程序。4-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-吗啉的制备。

[0987]



[0988] 将三苯基膦(7.5g, 1.8当量)和偶氮二甲酸二异丙酯(5.66mL, 1.8当量)于50mL THF中的混合物在0℃下搅拌10分钟, 然后在0℃下, 将2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基酚(3.5g, 15.9mmol)和2-吗啉-4-基-乙醇(3.66mL, 1.8当量)添加到混合物中。将反应混合物在室温下再搅拌1小时。将混合物经HPLC纯化以产生呈黄色胶粘性固体的标题化合物(9.436g, 89%)。C₁₆H₂₀N₄O₅的精确质量计算值: 332.2, 实验值: 333.3(MH^+)。

[0989] 步骤1.41b: 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺的制备。

[0990]



[0991] 在0℃下, 向4-{2-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-硝基-苯氧基]-乙基}-吗

啉(1.913g, 2.88mmol)于饱和氯化铵溶液(6mL)、水(6mL)和 THF (12mL)中的溶液中添加锌粉(1.123g, 6 当量)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后经硅藻土滤出。将溶液在真空下干燥以产生呈黄色胶粘性固体的标题化合物(1.87g, 99%)。C₁₆H₂₂N₄O₂ 的精确质量计算值: 302.2, 实验值: 303.4(MH⁺)。

[0992] 步骤 1.41c: 2, 4-二氟-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺。(化合物 281) 的制备。

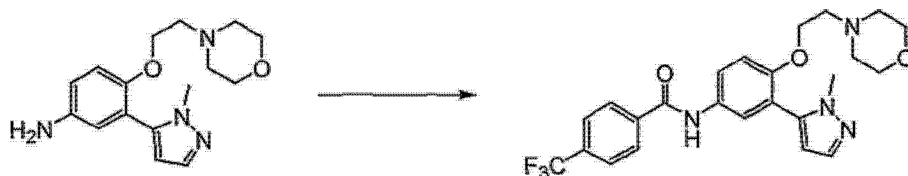
[0993]



[0994] 将 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(200mg, 0.66mmol)、2, 4-二氟-苯甲酰氯(140mg, 1.2 当量)和三乙胺(0.2mL, 2 当量)于 3mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(99mg, 34%)。¹H NMR(丙酮-d₆, 400MHz) δ 2.92-3.06(m, 2H), 3.13-3.17(m, 2H), 3.50-3.58(m, 4H), 3.68(s, 3H), 3.82-3.85(m, 2H), 4.36(t, 2H), 6.29(s, 1H), 7.24(d, J=9.09Hz, 2H), 7.44(dt, J=10.1, 2.78Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.72-7.79(m, 1H), 7.81(d, J=9.09, 2.78Hz, 1H)。C₂₃H₂₄F₂N₄O₃ 的精确质量计算值: 442.2, 实验值: 443.5(MH⁺)。

[0995] 实例 1.42: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 282) 的制备。

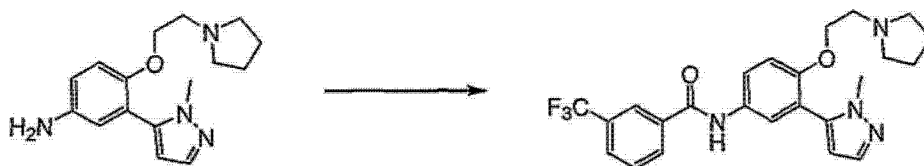
[0996]



[0997] 将 HATU(98.0mg, 0.260mmol)、三乙胺(55.7 μL, 0.400mmol)和 4-三氟甲基-苯甲酸(49.0mg, 0.260mmol)于 THF (1.0mL)中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(60.0mg, 0.200mmol)且将混合物在 100℃下在微波中搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(三氟乙酸盐, 27mg, 28%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.96-3.10(m, 2H), 3.16-3.19(m, 2H), 3.52-3.60(m, 4H), 3.70(s, 3H), 3.84-3.87(m, 2H), 4.39(t, J=5.05Hz, 2H), 6.31(d, J=1.77Hz, 1H), 7.28(d, J=9.09Hz, 1H), 7.51(d, J=1.77Hz, 1H), 7.75(d, J=2.78Hz, 1H), 7.94(d, J=8.34Hz, 2H), 8.16(d, J=8.84Hz, 2H), 8.89(s, 1H), 10.5(s, 1H)。C₂₄H₂₅F₃N₄O₃ 的精确质量计算值: 474.2, 实验值: 475.4(MH⁺)。

[0998] 实例 1.43: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 435) 的制备。

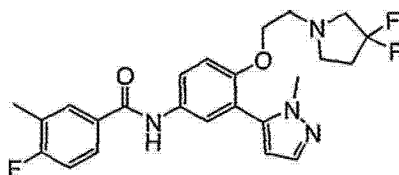
[0999]



[1000] 将 HATU (113mg, 0.30mmol)、三乙胺 (55.7 μ L, 0.400mmol) 和 3-三氟甲基-苯甲酸 (57mg, 0.30mmol) 于 DMF (1.0mL) 中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (57.0mg, 0.200mmol) 且将混合物在 100°C 下在微波中搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈深酒红色油状物的标题化合物 (三氟乙酸盐, 42mg, 产率 46%)。C₂₄H₂₅F₃N₄O₂ 的精确质量计算值: 458.2, 实验值: 459.4 (MH⁺)。

[1001] 实例 1.44 : N-[4-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺 (化合物 546) 的制备。

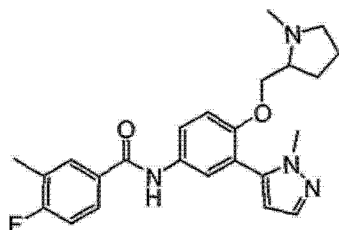
[1002]



[1003] 将 4-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基胺 (64mg, 0.20mmol)、4-氟-3-甲基-苯甲酰氯 (52mg, 0.30mmol) 和三乙胺 (56.5 μ L, 0.40mmol) 于 1mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物 (三氟乙酸盐, 29mg, 产率 32%)。C₂₄H₂₅F₃N₄O₂ 的精确质量计算值: 458.2, 实验值: 459.3 (MH⁺)。

[1004] 实例 1.45 : 4-氟-3-甲基-N-[3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-((S)-1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-苯甲酰胺 (化合物 547) 的制备。

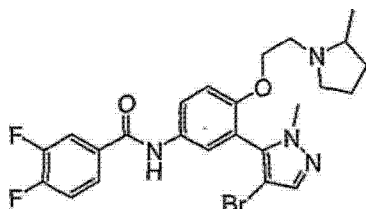
[1005]



[1006] 将 3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基胺 (64mg, 0.23mmol)、4-氟-3-甲基-苯甲酰氯 (60mg, 0.35mmol) 和三乙胺 (63.4 μ L, 0.46mmol) 于 1mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物 (三氟乙酸盐, 92mg, 产率 95%)。C₂₄H₂₇FN₄O₂ 的精确质量计算值: 422.2, 实验值: 423.2 (MH⁺)。

[1007] 实例 1.46 : N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基}-3,4-二氟-苯甲酰胺 (化合物 579) 的制备。

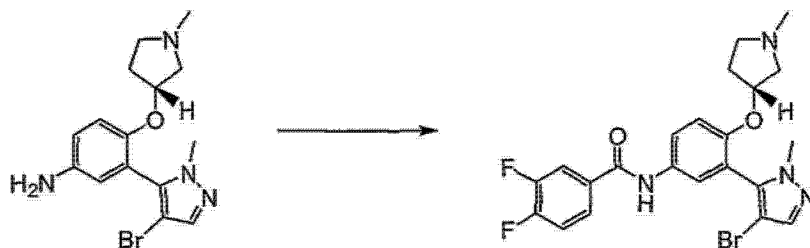
[1008]



[1009] 将 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基胺(95mg, 0.25mmol)、3,4-二氟-苯甲酰氯(40 μ L, 0.301mmol)和三乙胺(70.2 μ L, 0.501mmol)于 1mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(三氟乙酸盐, 60mg, 产率 46%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.22(dd, J=19.71, 6.57Hz, 3H), 1.45-1.53(m, 1H), 1.72-1.89(m, 2H), 2.07-2.14(m, 1H), 2.79-2.98(m, 1H), 3.08-3.15(m, 1H), 3.31-3.44(m, 2H), 3.59-3.65(m, 1H), 3.68(d, J=4.80Hz, 3H), 4.21-4.46(m, 2H), 7.29(dd, J=9.85Hz, 6.82Hz, 1H), 7.60-7.67(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.70-7.72(m, 1H), 7.84-7.88(m, 1H), 7.94(dt, J=9.09, 2.78, 2.53Hz, 1H), 8.01-8.06(m, 1H), 9.22-9.48(m, 1H 来自 TFA), 10.4(s, NH)。C₂₄H₂₅⁷⁹BrF₂N₄O₂ 的精确质量计算值: 518.1, 实验值: 519.3, 521.5(MH⁺)。

[1010] 实例 1.47: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-3,4-二氟-苯甲酰胺(化合物 585)的制备。

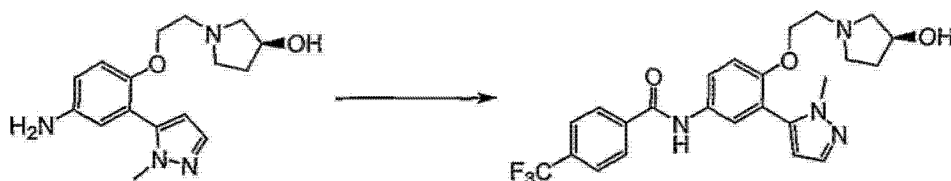
[1011]



[1012] 将 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-((R)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苯基胺(88mg, 0.25mmol)、3,4-二氟-苯甲酰氯(40 μ L, 0.30mmol)和三乙胺(70 μ L, 0.5mmol)于 1mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(三氟乙酸盐, 24mg, 产率 19%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 2.17-2.31(m, 1H), 2.71-2.84(m, 2H), 2.87-2.97(m, 2H), 3.14-3.25(m, 1H), 3.38-3.48(m, 1H), 3.72-3.79(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.89-3.97(m, 1H), 5.17-5.24(m, 1H), 7.17-7.30(m, 1H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.63-7.69(m, 1H), 7.78-8.9(m, 1H), 7.88-7.93(m, 2H)。C₂₂BrH₂₁F₂N₄O₂ 的精确质量计算值: 490.1, 实验值: 491.5, 493.5(MH⁺)。

[1013] 实例 1.48: N-[4-[2-((S)-3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 586)的制备。

[1014]

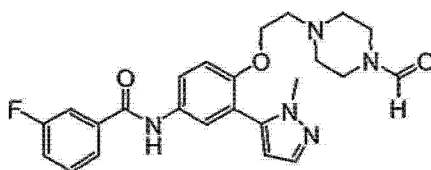


[1015] 将 HATU (183mg, 0.482mmol)、三乙胺(100 μ L, 0.741mmol)和 4-三氟甲基苯甲酸(92mg, 0.482mmol)于 THF(1.0mL)中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 (S)-1-[2-[4-氨

基-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-乙基}-吡咯烷-3-醇(112mg, 0.370mmol), 且将混合物在 100℃ 下在微波中搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(三氟乙酸盐, 58mg, 产率 33%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.61-1.74(m, 1H), 1.78-1.90(m, 1H), 2.09-2.18(m, 1H), 2.88-2.97(m, 1H), 3.31-3.37(m, 1H), 3.47-3.61(m, 2H), 3.69(s, 3H), 4.31-4.36(m, 4H), 6.31(s, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.90(d, J=8.84Hz, 1H), 7.94(d, J=8.34Hz, 2H), 8.16(d, J=8.34Hz, 2H), 9.93-10.11(m, 1H), 10.5(s, 1H)。C₂₄H₂₅F₃N₄O₃ 的精确质量计算值: 474.2, 实验值: 475.3(MH⁺)。

[1016] 实例 1.49: 3-氟-N-[4-[2-(4-甲酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 752)的制备。

[1017]

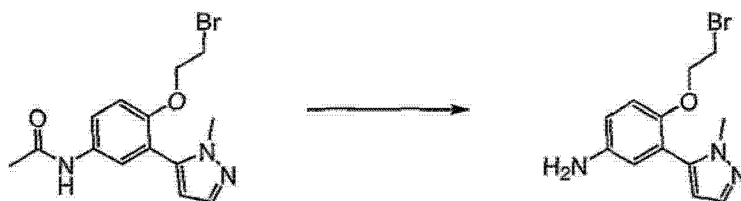


[1018] 将 N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(83mg, 0.198mmol)和哌嗪-1-甲醛(27mg, 0.238mmol)和 K₂CO₃ (110mg, 0.794mmol)于 2mL DMF 中的混合物在 120℃ 下在微波中搅拌 20 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的为三氟乙酸盐的标题化合物。C₂₄H₂₆N₅O₃ 的精确质量计算值: 451.2, 实验值: 452.2(MH⁺), ¹H NMR(CD₃CN, 400MHz) δ 3.15-3.32(m, 4H), 3.66-3.71(m, 4H), 3.71-3.76(m, 2H), 3.74(s, 3H), 4.60(t, J=4.80Hz, 2H), 6.30(d, J=1.77Hz, 1H), 7.23(d, J=8.84Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.59, 2.78Hz, 1H), 7.50(d, J=1.77Hz, 1H), 7.54-7.61(m, 1H), 7.73-7.77(m, 1H), 7.81(d, J=2.53Hz, 1H), 7.85(d, J=7.83Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.09, 2.53Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 9.68(s, NH)。

[1019] 实例 1.50: N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(化合物 755)的制备。

[1020] 步骤 1.50a: 4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺的制备。

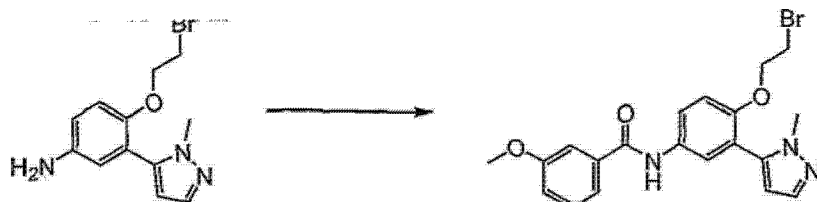
[1021]



[1022] 在 0℃ 下, 在搅拌下, 向 N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-乙酰胺(3g, 8.9mmol)于甲醇(6mL)中的溶液中添加硫酸(2.2mL, 42mmol, 4.78 当量)。将反应混合物在 90℃ 下回流历时 1 小时 20 分钟。将粗产物用水中止, 用饱和氢氧化钠溶液中和直到 pH 值为 8, 用乙酸乙酯萃取, 然后真空浓缩以产生呈固体的标题化合物(2.6g, 99%)。C₁₂H₁₄BrN₃O 的精确质量计算值: 295.0, 实验值: 296.1(M+H⁷⁹Br, 100), 298.2(M+H⁸¹Br, 98)。

[1023] 步骤 1.50b: N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺的制备。

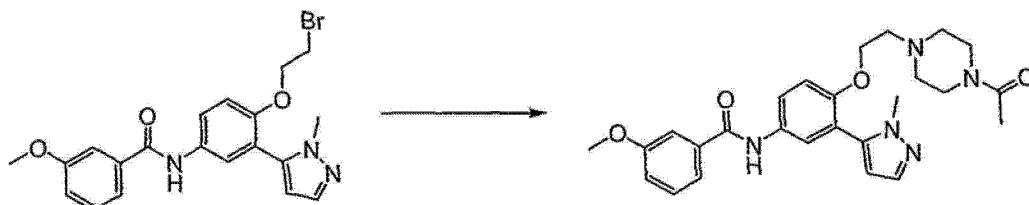
[1024]



[1025] 将 4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺(1.012g, 3.417mmol)、3-甲氧基-苯甲酰氯(700mg, 1.2 当量)和三乙胺(1.0mL, 2 当量)于 5mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(957mg, 52%)。C₂₀H₂₀BrN₃O₃ 的精确质量计算值:429.1, 实验值:430.3(M+H⁷⁹Br, 100), 432.5(M+H⁸¹Br, 98)。

[1026] 步骤 1. 50c :N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺的制备。

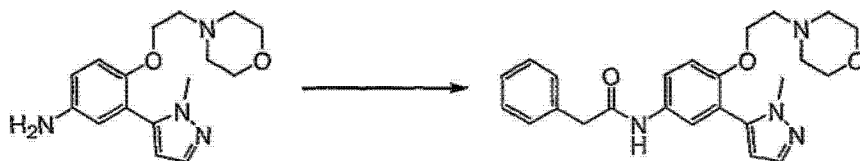
[1027]



[1028] 将 N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-甲氧基-苯甲酰胺(90mg, 0.21mmol)和 1-哌嗪-1-基-乙酮(32mg, 1.2 当量)和 K₂CO₃ (116mg, 4.0 当量)于 2mL DMF 中的混合物在 120℃下在微波中搅拌 20 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的为三氟乙酸盐的标题化合物(97mg, 97%)。¹H NMR(丙酮-d₆, 400MHz) δ 2.07(s, 3H), 3.30(sb, 4H), 3.71(t, J=4.80Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.79(sb, 2H), 3.87(s, 3H), 4.60(t, J=4.80Hz, 2H), 4.99(sb, 2H), 6.32(s, 1H), 7.13(d, J=8.08Hz, 1H), 7.23(d, J=9.09Hz, 1H), 7.42(t, J=8.08Hz, 1H), 7.53(m, 2H), 7.56(d, J=7.83Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.94(dd, J=8.84, 2.53Hz, 1H), 9.56(s, NH)。C₂₆H₃₁N₅O₄ 的精确质量计算值:477.2, 实验值:478.3(MH⁺)。

[1029] 实例 1. 51 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-苯基-乙酰胺(化合物 762)的制备。

[1030]

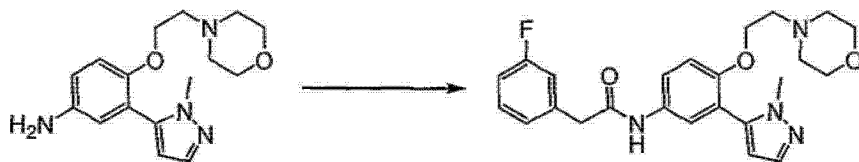


[1031] 将 HATU(57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺(41.8 μL, 0.300mmol)和苯基乙酸(20.4mg, 0.150mmol)于 DMF(0.3mL)中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后,添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.100mmol)且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐(49mg, 92%)。LCMS m/z (%)=421.3(M+H 100)。¹H NMR(500MHz, MeOH-d₄) δ 2.96-3.26(m, 4H) 3.51-3.55(m, 2H) 3.55-3.97(m, 4H) 3.67(s, 2H) 3.70(s, 3H) 4.36-4.41(m, 2H) 6.32(d, J=1.89Hz, 1H) 7.14(d, J=8.83Hz, 1H) 7.21-7.26(m, 1H) 7.29-7.36(m, 4H) 7.53(d, J=1.89Hz, 1

H) 7.56 (d, $J=2.52\text{Hz}$, 1H) 7.66 (dd, $J=8.83, 2.52\text{Hz}$, 1H)。

[1032] 实例 1.52 : 2-(3-氟-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 766)的制备。

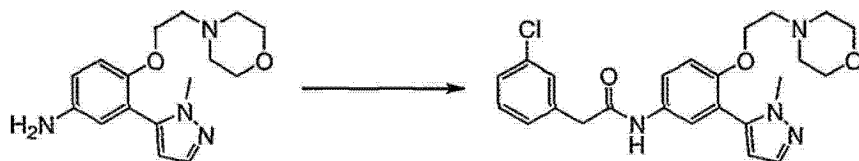
[1033]



[1034] 将 HATU (57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺 (41.8 μL , 0.300mmol) 和 3-氟苯基乙酸 (23.1mg, 0.150mmol) 于 DMF (0.3mL) 中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺 (30.2mg, 0.100mmol) 且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐 (39mg, 71%)。LCMS m/z (%) = 439.5 (M+H 100)。 ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 2.92-3.28 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.59-3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.37-4.43 (m, 2H), 6.32 (d, $J=2.21\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.52 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.84\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.99, 2.68\text{Hz}$, 1H)。

[1035] 实例 1.53 : 2-(3-氯-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 767)的制备。

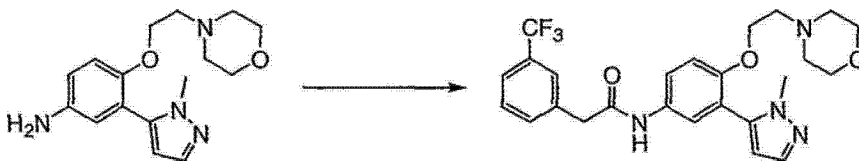
[1036]



[1037] 将 HATU (57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺 (41.8 μL , 0.300mmol) 和 3-氟苯基乙酸 (25.6mg, 0.150mmol) 于 DMF (0.3mL) 中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺 (30.2mg, 0.100mmol) 且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐 (33mg, 58%)。LCMS m/z (%) = 455.3 (M+H 100)。 ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 2.95-3.28 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.57-4.05 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.37-4.42 (m, 2H), 6.32 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.52 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.84\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.99, 2.68\text{Hz}$, 2H)。

[1038] 实例 1.54 : N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(化合物 768)的制备。

[1039]

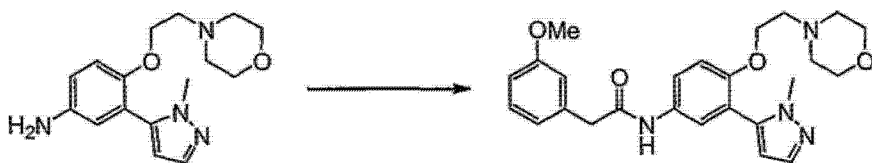


[1040] 将 HATU (57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺 (41.8 μL , 0.300mmol) 和 3-三氟甲基苯基乙

酸(30.6mg, 0.150mmol)于 DMF (0.3mL)中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后,添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.100mmol)且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐(36mg, 60%)。LCMS m/z (%)=489.3 (M+H 100)。 ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 2.96-3.27 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.58-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.37-4.43 (m, 2H), 6.32 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=9.14\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.61 (d, $J=7.57\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H)。

[1041] 实例 1.55 :2-(3-甲氧基-苯基)-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 769)的制备。

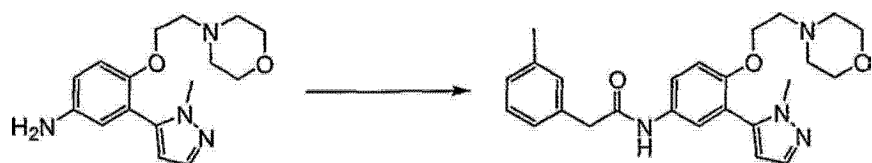
[1042]



[1043] 将 HATU(57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺(41.8 μL , 0.300mmol)和 3-甲氧基-苯基乙酸(24.9mg, 0.150mmol)于 DMF (0.3mL)中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后,添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.100mmol)且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐(57mg, 80%)。LCMS m/z (%)=451.2 (M+H 100)。 ^1H NMR(500MHz, MeOH- d_4) δ 2.91-3.27 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.57-3.99 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.35-4.42 (m, 2H), 6.31 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.84\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.98, 2.68\text{Hz}$, 1H)。

[1044] 实例 1.56 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-间甲苯基-乙酰胺(化合物 770)的制备。

[1045]

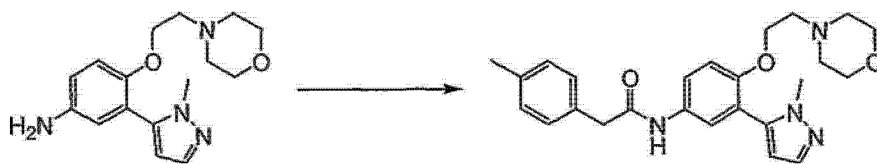


[1046] 将 HATU (57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺(41.8 μL , 0.300mmol)和 间甲苯基乙酸(22.5mg, 0.150mmol)于 DMF (0.3mL)中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后,添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.100mmol)且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐(49mg, 89%)。LCMS m/z (%)=435.3 (M+H 100)。 ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 2.31 (s, 3H), 2.89-3.27 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.58-4.00 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.36-4.41 (m, 2H), 6.31 (d, $J=1.89\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.52 (d, $J=1$

. 89Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.52Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.83, 2.52Hz, 1H)。

[1047] 实例 1.57 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-对甲苯基-乙酰胺(化合物 771)的制备。

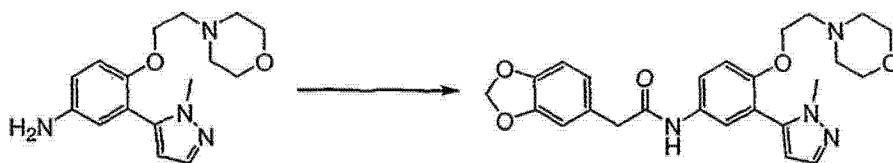
[1048]



[1049] 将 HATU (57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺(41.8 μ L, 0.300mmol) 和对甲苯基乙酸(22.5mg, 0.150mmol) 于 DMF (0.3mL) 中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.100mmol) 且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐(50mg, 91%)。LCMS m/z (%)=435.3 (M+H 100)。 ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 2.31 (s, 3H), 3.01-3.23 (m, 2H), 3.49-4.00 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.35-4.42 (m, 2H), 6.31 (d, J=1.89Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.52 (d, J=1.89Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.84Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.98, 2.68Hz, 1H)。

[1050] 实例 1.58 :2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-乙酰胺(化合物 772)的制备。

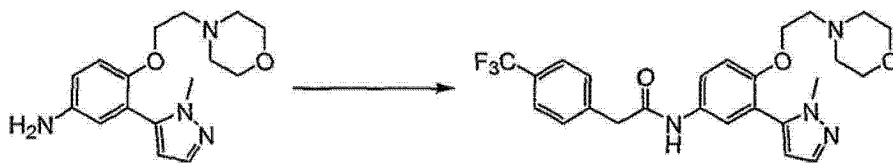
[1051]



[1052] 将 HATU (57.0mg, 0.150mmol)、三乙胺(41.8 μ L, 0.300mmol) 和 3,4-亚甲基二氧基-苯基乙酸(27.0mg, 0.150mmol) 于 DMF (0.3mL) 中的溶液在室温下搅拌。15 分钟后, 添加 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.100mmol) 且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥。将粗产物经 RP-HPLC 纯化且冷冻干燥以产生呈黄色油状物的三氟乙酸盐(48mg, 83%)。LCMS m/z (%)=465.4 (M+H 100)。 ^1H NMR (500MHz, MeOH- d_4) δ 2.94-3.24 (m, 2H), 3.48-4.05 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.35-4.43 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.32 (d, J=1.89Hz, 1H), 6.74-6.83 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.83Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 3H), 7.69 (dd, J=8.98, 2.68Hz, 1H)。

[1053] 实例 1.59 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(化合物 794)的制备。

[1054]

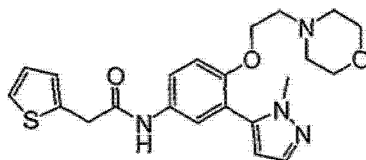


[1055] 将 1-丙烷磷酸环酐(50% 于 EtOAc 中, 106 μ L, 0.20mmol) 添加到于乙酸乙酯

(0.1mL)中的 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.10mmol)、4-三氟甲基苯基乙酸(18mg, 0.09mmol)和三乙胺(123 μ l, 0.9mmol)中且将混合物在室温下搅拌。1 小时后,将反应用饱和碳酸氢钠中止且将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干燥。将残余物溶解于甲醇(0.5mL)中,添加乙酰氯(13 μ L, 0.2mmol)于甲醇中的溶液且将溶液蒸发至干燥。将残余物再溶解于甲醇中且蒸发。将残余物溶解于水中且冷冻干燥以产生呈白色固体的盐酸盐(17mg, 36%)。LCMS m/z (%) = 489.3 (M+H⁺ 100)。¹H NMR(500MHz, MeOH- d_4) δ 3.05-3.14 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 2H), 6.47 (d, J=2.21Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.14Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.20Hz, 2H), 7.64 (d, J=2.84Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.88Hz, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H)。

[1056] 实例 1.60 :N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺(化合物 795)的制备。

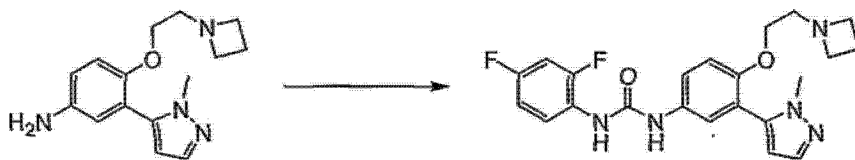
[1057]



[1058] 将 1-丙烷磷酸环酐(50% 于 EtOAc 中, 106 μ l, 0.20mmol) 添加到于乙酸乙酯(0.1mL)中的 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺(30.2mg, 0.10mmol)、2-噻吩基乙酸(13mg, 0.09mmol)和三乙胺(123 μ l, 0.9mmol)中且将混合物在室温下搅拌。1 小时后,将反应用饱和碳酸氢钠中止且将产物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且蒸发至干燥。将残余物溶解于甲醇(0.5mL)中,添加乙酰氯(13 μ l, 0.2mmol)于甲醇中的溶液且将溶液蒸发至干燥。将残余物再溶解于甲醇中且蒸发。将残余物溶解于水中且冷冻干燥以产生呈黄色固体的盐酸盐(22mg, 54%)。LCMS m/z (%) = 427.2 (M+H⁺ 100)。¹H NMR(500MHz, MeOH- d_4) δ 3.06-3.15 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.95 (dd, J=12.61, 2.52Hz, 2H), 4.45-4.50 (m, 2H), 6.52 (d, J=2.21Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.47Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.47Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.14Hz, 1H), 7.31 (dd, J=5.04, 1.26Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.52Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.99, 2.68Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.21Hz, 1H)。

[1059] 实例 1.61 :1-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物 86)的制备。

[1060]

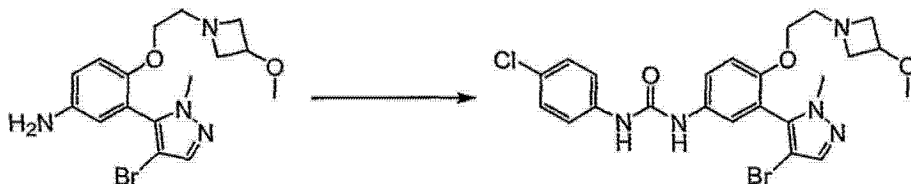


[1061] 向 4-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯胺(40.1mg, 0.147mmol)于 CH_2Cl_2 (2mL)中的溶液中添加异氰酸 2,4-二氟苯酯(18 μ L, 0.152mmol)且搅拌 2 小时。将粗反应混合物经 SiO_2 管柱色谱法纯化(洗脱剂:甲醇/ CH_2Cl_2 =1/6)以提供标题化合物(50.4mg, 80%)。LCMS m/z (%) = 428 (MH⁺, 100), ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.9

6 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, $J=2.71\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.94\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.23 (d, $J=1.85\text{Hz}$, 1H), 3.89 (t, $J=5.49\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (t, $J=6.92\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=5.47\text{Hz}$, 2H), 1.86 (五重峰, $J=6.99\text{Hz}$, 2H)。

[1062] 实例 1.62: 1-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 267) 的制备。

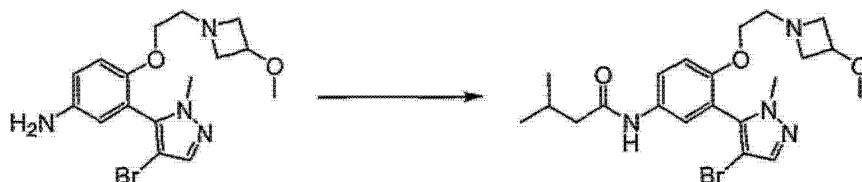
[1063]



[1064] 向 3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-(3-甲氧基吡啶-1-基)乙氧基)苯胺(39.2mg, 0.103mmol) 于 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液中添加异氰酸 4-氯苯酯(18.0mg) 且搅拌 2 小时。将所得物质经 HPLC 纯化。将产物在真空下干燥以提供呈白色固体的标题化合物(50.7mg, 92%)。LCMS m/z (%) = 534 ($M+H^{79}\text{Br}$, 74), 536 ($M+H^{81}\text{Br}$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.79 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=8.95, 2.71\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.94\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=2.70\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.91\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.83 (五重峰, $J=5.80\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.74-2.56 (m, 4H)。

[1065] 实例 1.63: N-{3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-(3-甲氧基-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-3-甲基-丁酰胺(化合物 326) 的制备。

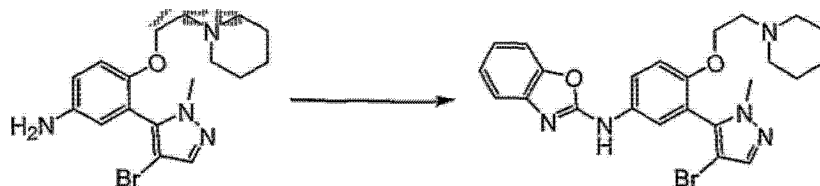
[1066]



[1067] 向 3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(2-(3-甲氧基吡啶-1-基)乙氧基)苯胺(40.3mg, 0.107mmol) 和吡啶(35 μL) 于 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液中添加异戊酰氯(15 μL , 0.122) 且搅拌 2 小时。将所得物质经 HPLC 纯化。将产物在真空下干燥以提供呈白色固体的标题化合物(36.0mg, 73%)。LCMS m/z (%) = 465 ($M+H^{79}\text{Br}$, 75), 467 ($M+H^{81}\text{Br}$, 90)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.00 (bs, 1H), 7.69 (dd, $J=8.99, 2.65\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.63\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=9.06\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.82 (五重峰, $J=5.76\text{Hz}$, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.16 (d, $J=6.96\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.55\text{Hz}$, 6H)。

[1068] 实例 1.64: 苯并恶唑-2-基-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-胺(化合物 199) 的制备。

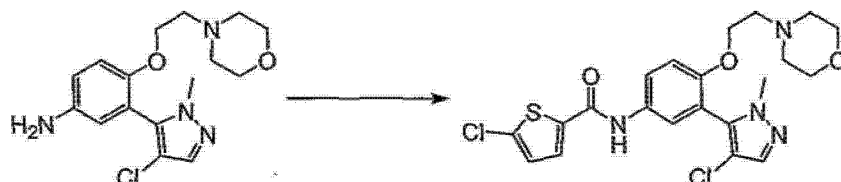
[1069]



[1070] 向 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.034g, 0.09mmol) 和 2-氯苯并恶唑 (0.016g, 0.11mmol) 于异丙醇 (1mL) 中的混合物中添加 DIEA (0.031mL, 0.18mmol)。将反应混合物在 60℃ 下加热 4 天, 浓缩, 然后经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以提供呈奶白色固体的化合物 199 (三氟乙酸盐), 产率 18.4%。LCMS m/z (%) = 496 ($M+H^{79}Br$, 90), 498 ($M+H^{81}Br$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 11.80 (bs, 1H), 8.04 (dd, $J=2.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J=1.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J=1.2, 7.8$ Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.60-4.5 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.42 (m, 4H 和水), 2.95-2.82 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.55-1.309 (m, 2H)。

[1071] 实例 1.65 : 5-氯-噻吩-2-甲酸 [3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺 (化合物 333) 的制备。

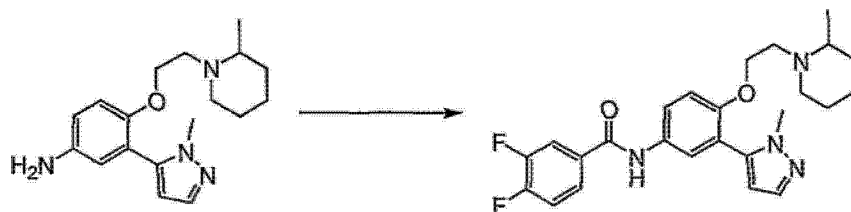
[1072]



[1073] 向 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺 (0.100g, 0.3mmol)、5-氯噻吩-2-甲酸 (0.049g, 0.3mmol) 和 HATU (0.114g, 0.3mmol) 于 DMF (4mL) 中的混合物中添加 DIEA (0.157mL, 0.9mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以产生呈棕色固体的为三氟乙酸盐的化合物 333, 产率 15.1%。LCMS m/z (%) = 481.2 ($M+H$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.41 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.48-4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.81-2.87 (m, 10H 和水)。

[1074] 实例 1.66 : 3,4-二氟-N-[4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺 (化合物 459) 的制备。

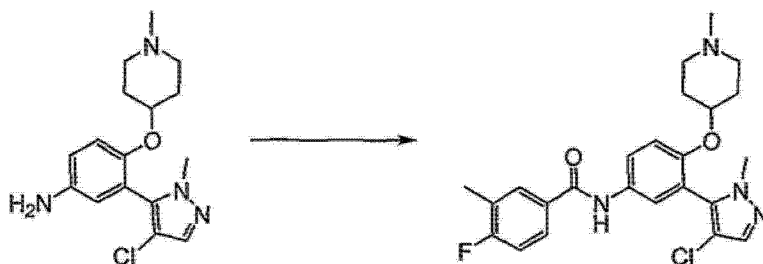
[1075]



[1076] 将 4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基胺 (0.031g, 0.1mmol)、3,4-二氟苯甲酰氯 (0.015mL, 0.12mmol) 和三乙胺 (0.018mL, 0.13mmol) 于二氯甲烷 (1.5mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生粗产物, 将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以产生呈白色固体的化合物 459 的三氟乙酸盐, 产率 88.2%。LCMS m/z (%) = 455.5 ($M+H$, 100)。

[1077] 实例 1.67 :N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-4-氟-3-甲基-苯甲酰胺(化合物 745)的制备。

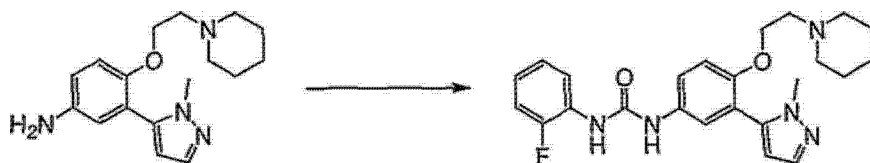
[1078]



[1079] 将 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基胺(0.040g, 0.12mmol)、4-氟-3-甲基苯甲酰氯(0.026mL, 0.12mmol)和三乙胺(0.016mL, 0.13mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生粗产物,将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以产生呈白色固体的化合物 745 的三氟乙酸盐,产率 57.0%。LCMS m/z (%)=457.4(M+H, 100)。

[1080] 实例 1.68 :1-(2-氟-苯基)-3-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-脲(化合物 65)的制备。

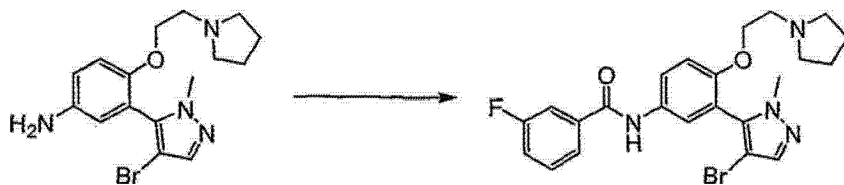
[1081]



[1082] 将 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基胺(21.0mg, 0.07mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液用异氰酸 2-氟苯酯(0.074mmol)处理,然后将反应混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生油状残余物,将残余物经快速色谱技术纯化(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 梯度洗脱)以提供呈白色固体的化合物 65,产率 45.1%。LCMS m/z (%)=438.4(M+H, 100)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.52(bs, 1H), 8.32-8.28(m, 1H), 8.02(bs, 1H), 7.57(dd, $J=2.7, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.06(m, 3H), 7.00-6.92(m, 1H), 6.22(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.08(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.67-2.60(m, 2H), 2.42-2.31(m, 4H), 1.52-1.43(m, 4H), 1.40-1.32(m, 2H)。

[1083] 实例 1.69 :N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物 455)的制备。

[1084]

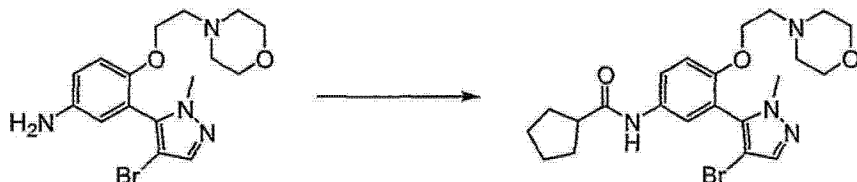


[1085] 将 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(0.036g, 0.1mmol)、3-氟-苯甲酰氯(14.6 μL , 0.12mmol)和三乙胺(18.1 μL , 0.13mmol)于二氯甲烷(2mL)中的混合物在室温下搅拌过夜且浓缩以产生粗产物,将粗产物经制备型 HPLC 纯化。收集相应馏份且冷冻干燥以产生呈浅棕色固体的化合物 455 的三氟乙酸盐,

产率 85.4%。LCMS m/z (%) = 487 ($M+H^{79}Br$, 97), 489 ($M+H^{81}Br$, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.42 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H), 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.83–7.73 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.46 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.45–4.21 (m, 2H), 3.6–8 (s, 3H), 3.51–3.42 (m, 2H 和水), 3.43–3.20 (m, 2H), 2.93–2.60 (m, 2H), 1.97–1.68 (m, 4H)。

[1086] 实例 1.70: 环戊基甲酸 [3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-酰胺(化合物 310)的制备。

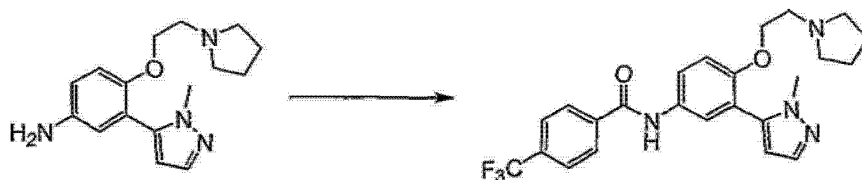
[1087]



[1088] 将 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺 (76mg, 0.2mmol)、环戊基甲酸 (27mg, 0.24mmol)、HATU (99mg, 0.26mmol) 和三乙胺 (0.3mL) 于 DMF (2mL) 中的混合物在 100℃ 下在微波中加热 30 分钟。将粗产物经 HPLC 纯化以产生呈棕色固体的为三氟乙酸盐的标题化合物 (20mg, 21%)。 ^1H NMR (CD_3CN , 400MHz) δ 1.66–1.95 (m, 8H), 2.70–2.80 (m, 1H), 2.85–3.02 (m, 2H), 3.13–3.27 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74–3.80 (m, 2H), 3.82–3.90 (m, 2H), 4.34–4.48 (m, 2H), 7.13 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=2.78, 9.35$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。C₂₂H₂₉⁷⁹BrN₄O₃ 的精确质量计算值: 476.1, 实验值: 477.3 ($M+H^{79}Br$, 100), 479.3 ($M+H^{81}Br$, 98)。

[1089] 实例 1.71: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 343)的制备。

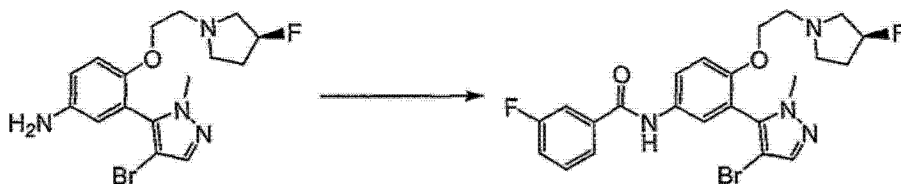
[1090]



[1091] 将 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (57mg, 0.2mmol)、4-三氟甲基-苯甲酸 (42mg, 0.22mmol)、HATU (91mg, 0.24mmol) 和三乙胺 (0.3mL) 于 DMF (2mL) 中的混合物在 100℃ 下在微波中加热 15 分钟。将粗产物经 HPLC 纯化以产生呈棕色固体为三氟乙酸盐的标题化合物 (65mg, 71%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.73–1.76 (m, 2H), 1.87–1.92 (m, 2H), 2.85–2.90 (m, 2H), 3.29–3.32 (m, 2H), 3.53–3.57 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.32 (t, $J=4.80$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=1.78$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.88–7.94 (m, 3H), 8.15 (d, $J=8.84$ Hz, 2H), 9.81 (s, 1H), 10.5 (s, 1H)。C₂₄H₂₅F₃N₄O₂ 的精确质量计算值: 458.2, 实验值: 459.4 (MH^+)。

[1092] 实例 1.72: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物 475)的制备。

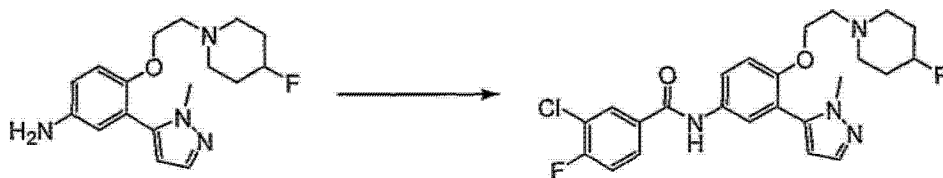
[1093]



[1094] 将 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-[2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-苯基胺(76mg, 0.2mmol)、3-氟苯甲酰氯(32mg, 0.22mmol)、三乙胺(0.3mL)于 THF (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 20 分钟。将溶剂真空浓缩且将粗产物经 HPLC 纯化以产生呈黄色固体为三氟乙酸盐的标题化合物(40mg, 40%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.98-2.10(m, 2H), 2.90-3.45(m, 6H), 3.68(s, 3H), 4.28-4.30(m, 1H), 4.39-4.42(m, 1H), 5.28-5.42(m, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.57-7.63(m, 1H), 7.67(d, 1H), 7.73-7.82(m, 3H), 7.94(dd, 1H), 10.4(s, 2H)。C₂₃H₂₃BrF₂N₄O₂ 的精确质量计算值: 504.1, 实验值: 505.5/507.5(MH⁺)。

[1095] 实例 1.73: 3-氯-4-氟-N-[4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 538)的制备。

[1096]

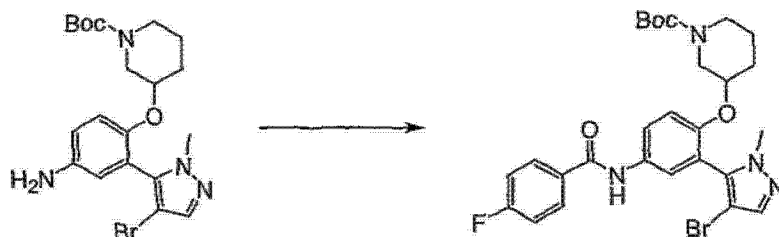


[1097] 将 4-[2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基胺(80mg, 0.25mmol)、4-氟-3-氯苯甲酰氯(48mg, 0.25mmol)和三乙胺(0.3mL)于 THF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将溶剂真空浓缩且将粗产物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体为三氟乙酸盐的标题化合物(58mg, 50%)。¹H NMR(丙酮-d₆, 400MHz) δ 2.02-2.24(m, 4H), 3.08-3.18(m, 2H), 3.32-3.42(m, 2H), 3.63(t, J=4.55Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 4.59(t, J=4.55Hz, 2H), 4.91-5.03(m, 1H), 6.30(d, J=1.77Hz, 1H), 7.23(d, J=8.84Hz, 1H), 7.43-7.51(m, 2H), 7.81(t, J=2.27Hz, 1H), 7.91-7.97(m, 1H), 8.02-8.08(m, 1H), 8.18(dd, J=2.53, 7.33Hz, 1H), 9.71(s, 1H)。C₂₄H₂₅ClF₂N₄O₂ 的精确质量计算值: 503.1, 实验值: 504.1/506.1(MH⁺)。

[1098] 实例 1.74: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺(化合物 396)的制备。

[1099] 步骤 1.74a: 3-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(4-氟-苯甲酰氨基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备。

[1100]

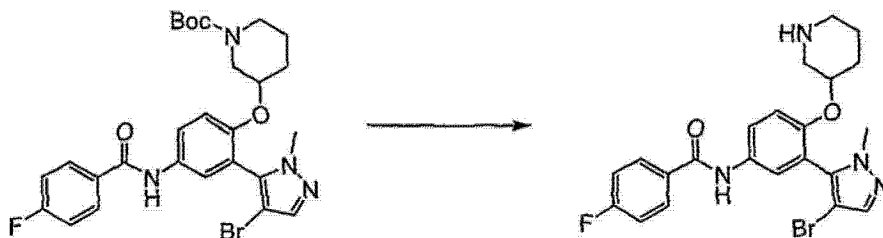


[1101] 将 3-[4-氨基-2-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸

叔丁酯(90mg, 0.2mmol)、4-氟苯甲酸(34mg, 0.24mmol)、HATU(99mg, 0.26mmol)和三乙胺(0.3mL)于DMF(2mL)中的混合物在100℃下在微波中加热15分钟。将粗产物经HPLC纯化以产生呈白色固体的3-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氟-苯甲酰氨基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯(36mg, 32%)。MS实验值: 573.5和575.5。

[1102] 步骤1.74b: N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(哌啶-3-基氧基)-苯基]-4-氟-苯甲酰胺(化合物396)的制备。

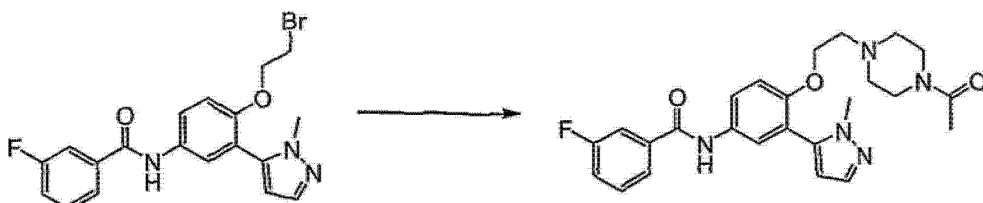
[1103]



[1104] 向3-[2-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(4-氟-苯甲酰氨基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯(36mg)中添加于二恶烷中的HCl(4M, 1mL), 将混合物在室温下搅拌数小时。将溶剂真空浓缩以产生呈盐酸盐的标题化合物(36mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.42-2.08(m, 4H), 2.72-3.38(m, 4H), 3.73(d, 3H), 4.45(m, 1H), 7.33-7.39(m, 3H), 7.65(d, J=2.53Hz, 1H), 7.74(t, J=3.03Hz, 1H), 7.90-7.95(m, 1H), 8.03-8.07(m, 2H), 8.85-9.02(m, 1H), 9.15-9.30(m, 1H), 10.4(s, 1H)。C₂₂H₂₂BrFN₄O₂的精确质量计算值: 472.1, 实验值: 473.3/475.3(MH⁺)。

[1105] 实例1.75: N-[4-[2-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物660)的制备。

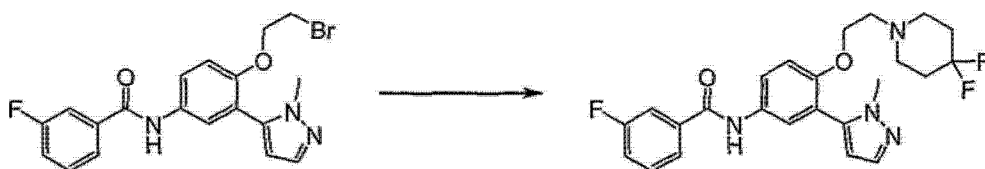
[1106]



[1107] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(105mg, 0.251mmol)、1-乙酰基哌嗪(34mg, 0.264mmol)和碳酸钾(42mg, 0.301mmol)于DMF(3mL)中的混合物在120℃下在微波中加热20分钟。将混合物经HPLC纯化以产生呈白色固体为三氟乙酸盐的标题化合物(75mg, 64%)。¹H NMR(CD₃CN, 400MHz) δ 2.09(s, 3H), 3.32-3.38(m, 6H), 3.48(t, J=5.05Hz, 4H), 3.79(s, 3H), 4.43(t, J=4.55Hz, 2H), 6.39(d, J=2.02Hz, 1H), 7.18(d, J=9.09Hz, 1H), 7.40(dt, J=2.78, 8.59Hz, 1H), 7.57-7.63(m, 2H), 7.70-7.74(m, 2H), 7.80-7.82(m, 1H), 7.85(dd, J=2.78, 9.09Hz, 1H), 8.93(s, 1H)。C₂₅H₂₈FN₅O₃的精确质量计算值: 465.2, 实验值: 466.4(MH⁺)。

[1108] 实例1.76: N-[4-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(化合物778)的制备。

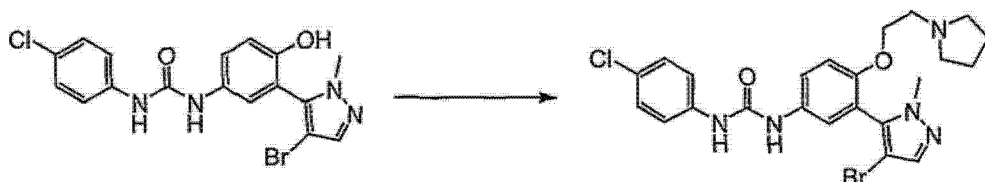
[1109]



[1110] 将N-[4-(2-溴-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-苯基]-3-氟-苯甲酰胺(104mg, 0.25mmol)、盐酸4,4-二氟哌啶(43mg, 0.275mmol)和碳酸钾(103mg, 0.75mmol)于DMF(2mL)中的混合物在120℃下在微波中加热20分钟。将粗产物经HPLC纯化以产生呈白色固体为三氟乙酸盐的标题化合物(20mg, 18%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.10-2.23(m, 4H), 3.10-3.40(m, 4H), 3.57(t, 2H), 3.68(s, 3H), 4.37(t, 2H), 6.30(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.45(dt, 1H), 7.50(d, 1H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.74-7.82(m, 2H), 7.89(dd, 1H), 10.3(s, 1H)。C₂₄H₂₅F₃N₄O₂的精确质量计算值:458.2, 实验值:459.4(MH⁺)。

[1111] 实例1.77:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物1)的制备。

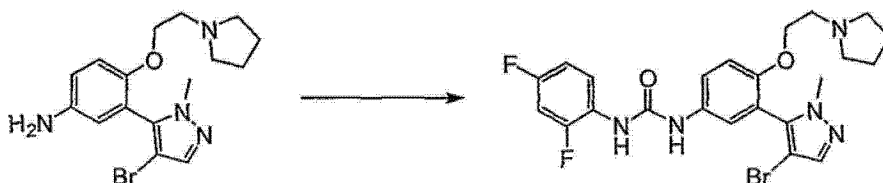
[1112]



[1113] 向1-(3-{4-溴-1-甲基-1H-吡啶-5-基}-4-羟基苯基)-3-(4-氯苯基)脲(44.3mg, 0.105mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加三苯基膦(66.2mg, 0.252mmol)和1-(2-羟乙基)吡咯烷(28.0mg, 0.243mmol),接着逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)(50 μL, 0.258mmol)。1小时后, LC/MS展示仅部分转化,所以额外添加三苯基膦(36.9mg, 0.141mmol)和1-(2-羟乙基)吡咯烷(17 μL, 0.145mmol),接着逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)(27 μL, 0.139mmol)。将反应混合物在室温下又搅拌1小时,然后浓缩。将所得物质经HPLC纯化。将产物在真空下干燥以提供呈浅棕色固体的标题化合物(31.3mg, 57%)。LCMS m/z(%)=520(M+H⁸¹Br, 100), 518(M+H⁷⁹Br, 73), ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81(bs, 1H), 8.71(bs, 1H), 7.60(s, 1H), 7.53(dd, J=8.98, 2.72Hz, 1H), 7.47(d, J=8.95Hz, 2H), 7.35(d, J=2.71Hz, 1H), 7.31(d, J=8.90Hz, 2H), 7.15(d, J=9.05Hz, 1H), 4.15-4.07(m, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.80-2.69(m, 1H), 2.69-2.58(m, 1H), 2.42-2.31(m, 4H), 1.66-1.55(m, 4H)。

[1114] 实例1.78:1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲(化合物5)的制备。

[1115]

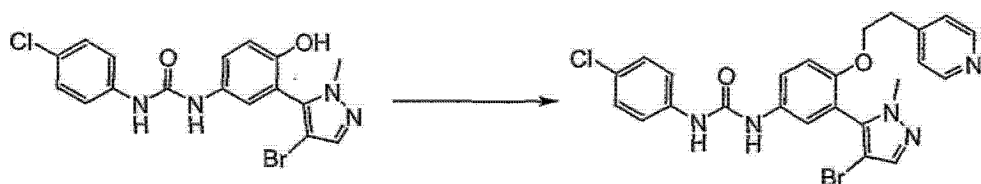


[1116] 向3-(4-溴-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(0.96g, 2.47mmol)于10mL DMA中的溶液中添加异氰酸2,4-二氟苯酯(0.42g,

2.71mmol), 且将混合物在周围温度下搅拌过夜。将反应混合物用 DMSO 稀释且经 RP-HPLC 纯化。汇集含产物的馏份且蒸发到小体积。将水溶液用 1N NaOH 中和到 pH 值为 9.0 且将产物用乙酸乙酯萃取(2×, 50mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥以产生呈无色固体的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-3-(2,4-二氟-苯基)-脲, 产率 59%。LCMS m/z (%) = 520 ($M+H^{79}Br$, 100), 522 ($M+H^{81}Br$, 98)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.03 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.01-8.1 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=8.96$ 和 2.73 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=2.72$ Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.15 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.51-2.73 (m, 2H), 2.34-2.38 (bs, 4H), 1.59-1.63 (bs, 4H)。

[1117] 实例 1.79: 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(化合物 145) 的制备。

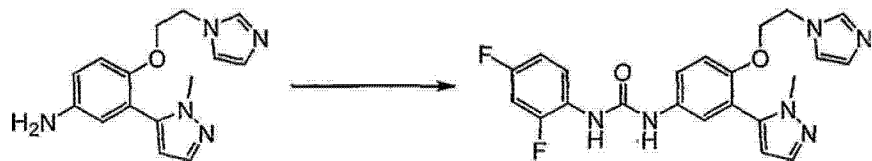
[1118]



[1119] 在周围温度下, 向 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-羟基-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲(0.1g, 0.24mmol)、4-(2-羟乙基)-吡啶(0.0443g, 0.36mmol) 和三苯基膦(0.0944g, 0.36mmol) 于 10mL 无水 THF 中的溶液中添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.0728g, 0.36mmol)。将混合物搅拌 2 小时。接着, 再添加三苯基膦(0.0944g, 0.36mmol)、4-(2-羟乙基)-吡啶(0.0443g, 0.36mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯, 且将反应混合物在室温下进一步搅拌过夜。从反应混合物蒸发溶剂且将粗残余物溶解于 5.0mL DMSO 中且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且浓缩到 1/4 体积。将水溶液用 1N NaOH 中和且用乙酸乙酯萃取(2×, 59mL)。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥以提供呈棕色固体的 1-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯基]-3-(4-氯-苯基)-脲, 产率 44%。LCMS m/z (%) = 526 ($M+H^{79}Br$, 100), 528 ($M+H^{81}Br$, 67)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.33 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H), 8.39 (dd, $J=4.44$ 和 1.48 Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.94$ 和 2.71 Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, $J=2.67$, 1H), 7.31 (d, $J=2.67$, 1H), 7.28 (dd, $J=6.88$ 和 4.87 Hz, 2H), 7.14 (d, $J=9.05$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=5.93$ Hz, 1H), 4.01-4.2 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 2H)。

[1120] 实例 1.80: 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲(化合物 219) 的制备。

[1121]

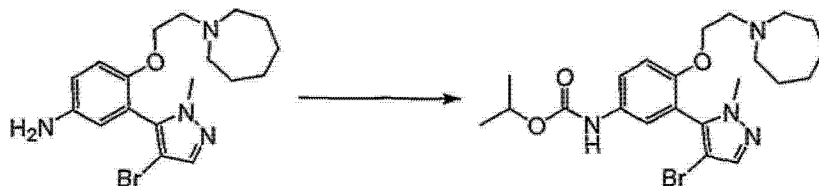


[1122] 向 4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺(0.08g, 0.256mmol) 于 2.0mL 二氯甲烷中的溶液中添加异氰酸 2,4-二氟苯酯(0.042g, 0.280mmol) 且将混合物在周围温度下搅拌过夜。从反应混合物蒸发 DCM 且将粗残余物溶解于 5.0mL

DMSO 中且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈奶白色固体的 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-脲, 产率 75%。LCMS m/z (%) = 439 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.46 (bs, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=8.9$ 和 2.72Hz , 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.31 (d, $J=1.81\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J=1.42\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.94\text{Hz}$, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.01 (d, $J=1.78\text{Hz}$, 1H), 4.62 (t, $J=4.74\text{Hz}$, 2H), 4.33 (t, $J=5.07\text{Hz}$, 2H), 3.48 (s, 3H)。

[1123] 实例 1.81: [4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物 352)的制备。

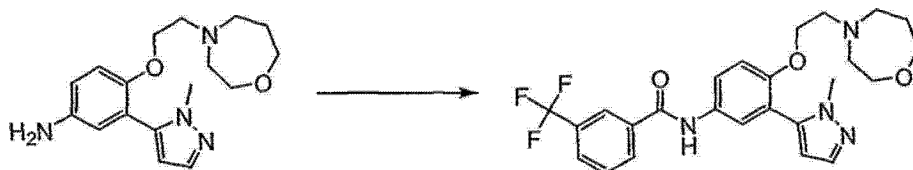
[1124]



[1125] 向 4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基胺(0.06g, 0.1539mmol) 于 2.0mL DMA 中的溶液中添加氯甲酸异丙酯(0.021g, 0.1687mmol), 且将混合物在周围温度下搅拌过夜。将反应混合物用 DMSO 稀释到 5.0mL 且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且蒸发到 1/4 体积且将水溶液用 1N NaOH 中和到 pH 值为 9.0。接着, 将产物用乙酸乙酯萃取(2 $\times$, 30mL)。将所汇集的有机层经硫酸钠干燥, 过滤且蒸发至干燥以提供呈无色固体的 [4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯, 产率 69%。LCMS m/z (%) = 478 (M+ ^{79}Br , 100), 480 (M+ ^{81}Br , 98)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.79 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, $J=2.62\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.14 (d, $J=9.04\text{Hz}$, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.92-4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 1.4-1.58 (bs, 8H), 1.26 (d, $J=6.82\text{Hz}$, 6H)。

[1126] 实例 1.82: N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 568)的制备。

[1127]

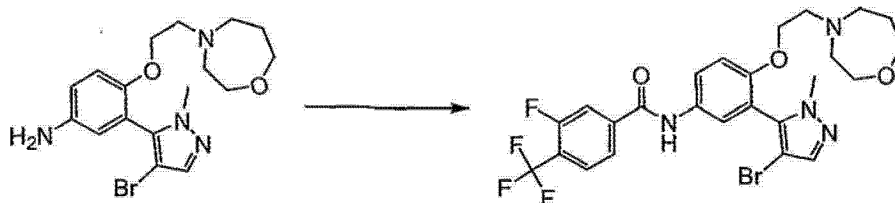


[1128] 向 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.07g, 0.2215mmol) 于 2.0mL DMA 中的溶液中添加 DIEA(0.057g, 0.443mmol), 接着添加间三氟甲基苯甲酰氯(0.056g, 0.266mmol), 且将反应混合物在周围温度下搅拌过夜。将反应混合物用 DMSO 稀释到 5.0mL 且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈奶白色半固体的 N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺, 产率 87%。LCMS m/z (%) = 489 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.5 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.94\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=8.93$ 和 2.55Hz , 1H), 7.79 (t, $J=7.82\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, $J=9.14\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=1.79\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.43 (m, 2H), 3.69 (s, 3H)

), 3.55-3.64(m, 5H), 3.01-3.18(m, 5H), 1.8-2.1(m, 2H)。

[1129] 实例 1.83 :N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 606)的制备。

[1130]



[1131] 向 3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.06g, 0.152mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺(0.0529mL, 0.304mmol) 于 3.0mL DMA 中的溶液中缓慢添加 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.0278mL, 0.182mmol)且将反应混合物在周围温度下搅拌过夜。将反应混合物用 DMSO 稀释到 5.0mL 且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈奶白色半固体的 N-[3-(4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-3-氟-4-三氟甲基-苯甲酰胺, 产率 53%。LCMS m/z (%) = 585 (M+H⁺, 100), 587 (M+H⁺, 98)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.3 (bs, 1H), 8.06 (d, J=11.27Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 3H), 7.72 (d, J=2.60Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.36Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.48Hz, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 3.5-3.9 (m, 10H), 2.51-2.69 (m, 5H)。

[1132] 实例 1.84 : [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物 214)的制备。

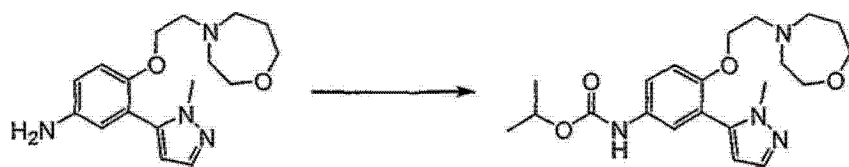
[1133]



[1134] 向 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.14g, 0.443mmol) 于 2.0mL/1.0mL DCM/吡啶混合物中的溶液中添加氯甲酸异丙酯(0.06g, 0.487mmol), 且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将 DCM/吡啶混合物蒸发以产生棕色残余物。将残余物溶解于 5.0mL DMSO 中且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以产生呈固体的 [3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯, 产率 84%。LCMS m/z (%) = 405 (M+H⁺, 100)。¹H NMR (400MHz, 丙酮-d₆) δ : 8.58 (bs, 1H), 7.66 (dd, J=8.4 和 2.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.81Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.05 (d, J=1.86Hz, 1H), 4.92-4.98, (m, 1H), 4.53 (t, J=4.3Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (dd, J=9.63 和 4.86Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 4H), 2.93-2.99 (m, 4H), 1.25 (d, J=6.12Hz, 6H)。

[1135] 实例 1.85 : 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯(化合物 215)的制备。

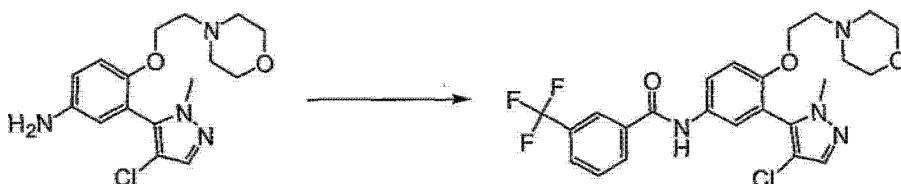
[1136]



[1137] 向 3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.08g, 0.253mmol) 于 2.0mL DMA 中的溶液中添加氯甲酸异丙酯(0.034g, 0.278mmol), 且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 DMSO 稀释到 5.0mL 且经 RP-HPLC 纯化。收集合适馏份且冷冻干燥以提供呈奶白色半固体的 [3-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基-乙氧基)-苯基]-氨基甲酸异丙酯, 产率 80%。LCMS m/z (%) = 403 (M+H, 100)。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ : 8.35 (bs, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$ 和 2.6Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.95$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 4.69-4.76, (m, 1H), 4.31 (t, $J=4.36$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (t, $J=4.93$ Hz, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 2.71-2.80 (m, 4H), 1.05 (d, $J=6.12$ Hz, 6H)。

[1138] 实例 1.86: N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(化合物 527)的制备。

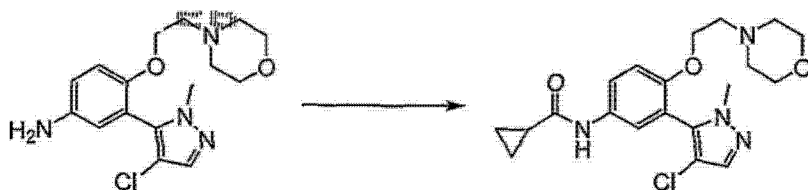
[1139]



[1140] 在 30-35 °C 下, 在搅拌下向 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(60.1g, 178mmol) 于正丙醇/乙酸乙酯(600/200mL) 混合物中的澄清溶液中缓慢添加 3-三氟甲基苯甲酰氯。反应混合物起初为混浊的且在将混合物在周围温度下搅拌 3 到 5 个小时后, 将固体分离。将固体过滤, 用正丙醇洗涤且在真空中在 40 °C 下干燥过夜以产生呈白色固体的 N-[3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(盐酸盐), 产率 72%。LCMS m/z (%) = 509 (M+H ^{35}Cl , 100), 511 (M+H ^{37}Cl , 33)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.7 (bs, 1H), 8.39-8.44 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.61$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.01$, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.36-3.53 (m, 4H 和水), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H)。

[1141] 实例 1.87: N-(3-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)环丙烷甲酰胺(化合物 271)的制备。

[1142]

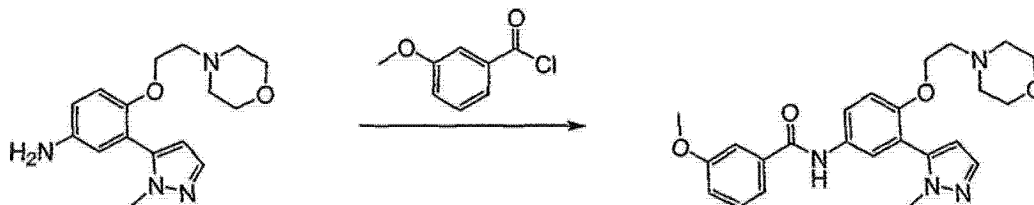


[1143] 向 3-(4-氯-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.20g, 0.60mmol) 于 CH_2Cl_2 (14.0mL) 中的溶液中添加环丙烷碳酰氯(0.075mL, 0.72mmol) 和吡啶(0.061mL, 0.78mmol)。将反应搅拌 20 分钟, 且浓缩且经 RP-HPLC 纯化。冷冻干燥提

供呈棕色油状物的标题化合物的三氟乙酸盐(0.027g, 56%)。LCMS m/z (%) = 405 ($M+H^{35}Cl$, 100), 407 ($M+H^{37}Cl$, 38)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.28 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=2.6, 9.0$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.92-2.92 (m, 10H), 1.78-1.70 (m, 1H), 0.78 (d, $J=6.3$ Hz, 4H)。

[1144] 实例 1.88 : 3-甲氧基-N-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-苯甲酰胺(化合物 733)的制备。

[1145]



[1146] 将 3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(120mg, 0.40mmol)、3-甲氧基-苯甲酰氯(81mg, 0.48mmol)和三乙胺(0.1mL, 0.79mmol)于 5mL THF 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟。将混合物经 HPLC 纯化以产生呈白色固体的标题化合物(三氟乙酸盐, 88mg, 51%)。 ^1H NMR(丙酮- d_6 , 400MHz) 2.99-3.21 (m, 2H), 3.22-3.45 (m, 2H), 3.66 (t, $J=4.80$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.58 (t, $J=4.80$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.34, 2.53$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.07$ Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 9.54 (s, NH)。C₂₄H₂₅N₄O₄ 的精确质量计算值: 436.2, 实验值: 437.5 (MH^+)。

[1147] 实例 1.89 : 本发明的其它化合物的分析数据。

[1148] 本发明的某些化合物以类似本文所述的方式制备。所述化合物的一般合成方法和分析数据展示于下表中, 计算质量(也就是, 质量计算值)为 MH^+ 。

[1149]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
2	B	532.1	534	109	K	555.2	555.3
3	B	534.1	534 & 536	110	K	555.2	555.3
4	F	440.2	440	111	J	512.2	512.4
6	B	534.1	534 & 536	112	F	490.2	490
7	B	451.1	451	113	D	389.2	389
8	F	456.2	456	114	K	498.2	498.5
9	B	547.1	549	115	F	456.2	456
10	B	518.1	518 & 520	116	F	440.2	440.6
11	B	536.1	536 & 538	117	E	455.2	455
12	B	465.1	465 & 467	118	R	569.2	569.6
14	B	490.2	490 & 492	119	K	555.2	555.1
15	B	505.2	505 & 507	120	J	470.2	470.5
16	B	492.2	492 & 494	121	E	478.2	478.4
18	B	490.1	490	122	R	457.3	457.5
19	B	488.2	487 & 489	123	R	443.3	443.5
20	B	329.2	329	124	R	457.3	457.5
21	F	502.1	502 & 504	126	G,H,F	528.2	528
22	F	518.1	520	127	Y	586.2	486
23	D	465.1	465 & 467	128	B,C,F	469.2	569
24	Y	564.1	564 & 566	129	F	471.2	471
26	Z	534.1	534 & 536	130	F	453.2	453
27	F	442.2	442	131	F	483.2	483
29	F	436.2	436.2	132	H,F	474.2	474
30	D	367.2	367.3	133	H,F	472.1	472 & 474
31	F	514.2	445	134	R	546.2	546.5
32	A,B	343.2	343	135	E	584.2	584.5
34	D	401.2	401	136	E	568.3	567.8
36	B	429.2	429	137	A,B	476.2	476
37	D	445.2	445	138	J	540.2	540.4
38	B,Q,F	496.2	496.5	139	M	486.2	486
39	F	512.2	512.6	140	G,H,F	486.2	486

[1150]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
40	F	528.2	528.4
41	F	510.2	510.5
42	F	526.2	526.3
43	E	453.2	453
45	F	468.2	468 & 470
46	F	438.2	438
47	F	438.2	438
48	F	540.2	540 & 542
49	F	524.3	524
50	F	542.2	542
51	F	436.2	436.5
52	M	440.2	440 & 442
53	M	424.2	424
54	M	442.2	442
55	M	414.2	414.5
56	M	396.2	396.2
57	M	412.1	412.5
58	M	428.2	428.3
59	M	410.2	410.3
60	M	426.2	426.3
61	F	558.2	558.3
62	F	556.2	556.3
63	M	458.2	458.3
64	M	456.1	456.5
66	F	454.2	454 & 456
67	F	454.2	454 & 456
68	F	420.2	420
69	F	498.1	498 & 500
70	F	456.2	456
71	F	450.2	450
72	F	488.2	488
73	F	556.2	556
74	F	452.2	452

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
141	F	484.2	484
142	K	512.2	511.6
143	F	442.2	442 & 444
144	R	465.1	467
146	M	532.1	532 & 534
147	D	437.2	437 & 438
148	E	584.2	583.6
149	F	444.2	444
150	R	421.2	421.3
152	F	472.2	472
153	F	470.2	471
154	D	403.2	403
155	D	417.2	417
156	J	456.2	454.4
157	J	540.2	540.4
158	J	555.2	555.4
159	J	484.2	484.6
160	E	439.2	439
161	E	451.2	451
162	H,F	470.2	470
163	H,F	470.2	470
164	J	484.2	484.4
165	R	457.2	457
166	G	373.2	373
167	J	497.2	496.7
168	R	421.2	420.9
169	R	458.2	457.9
170	R	510.1	509.5
171	R	456.2	455.7
172	J	567.2	566.9
173	B	576.2	575.4
178	R	458.2	457.2
180	U	435.2	435.4

[1151]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
75	F	450.2	450
76	F	462.2	462
77	F	558.2	558.4
78	F	556.2	556.2
79	M	458.2	458.3
80	F	434.2	434
81	F	488.2	488
82	M	456.1	456.3
83	F	410.2	410
84	F	426.2	426
85	A,B,C,F	440.2	442
88	R	483.2	483 & 485
89	E	539.2	540 & 542
90	D	487.3	487
91	D	473.3	473
92	M	373.2	373
93	M	439.2	439
94	M	387.2	387
96	R	371.2	371.4
97	F	454.2	454
98	J	526.2	526.0
99	J	569.3	568.6
100	J	470.2	569.7
101	F	458.2	458
102	F	440.2	440
103	K	498.2	498.3
104	M	469.2	469.5
105	B	379.1	379.4
107	R	569.2	568.9
108	E	569.2	568.7

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
181	R	470.2	470.3
182	F	486.2	486
183	F	468.2	468.6
184	F	484.2	484
185	U	429.2	428.7
186	R	475.1	474.9
187	L	581.2	581.2
188	M	455.2	454.8
189	F	468.2	468.6
190	E	483.2	483.5
191	K	555.2	555.4
192	F	442.2	442
193	D	417.2	417
194	R	500.3	500
195	K	486.3	486
197	L	462.2	462.3
198	I	512.1	512 & 514
200	R	533.2	533.5
201	L	490.2	490.4
202	K	519.2	519.4
204	W	486.3	486.4
205	V	428.2	428.4
206	W	444.3	444.5
207	K	458.3	458.4
208	R,W	490.2	490.4
210	K	567.2	567.5
211	K	526.2	526.2
212	K	513.2	513.5
213	W	449.2	449.3

[1152] 本发明的其它化合物的一般合成方法和分析数据展示于下表中, 计算质量(也就是, 质量计算值)为 MH^+ 。

[1153]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
214	D	405.2	405.8	525	E	509.1	509
215	D	403.2	403.7	526	E	493.1	493
216	F	470.2	470.5	527	E	509.1	509
217	F	472.2	472.8	528	E	475.1	475
218	F	437.1	437.9	529	E	455.2	455
219	F	439.2	439.8	530	E	525.1	525
220	F	506.2	506.3	531	E	471.2	471
221	R	387.2	386.8	532	E	455.2	455
222	G	345.2	345	533	P,Q,E	473.2	473.2
223	R	493.2	492.7 & 494.7	534	P,Q,R	441.2	441.4
224	F	456.2	455.7	535	P,Q,E	457.2	457.2
225	C,P,E,X,J	543.2	543.5	536	P,J,Q,E	495.2	495.3
226	C,P,E,X,J	583.2	583.4	537	G, Q, E	455.2	455.4
227	F	458.2	458.3	538	G, Q, E	475.2	475.2
228	E	455.2	455.5	539	P,Q,E	459.2	459.2
229	F	474.2	474	540	P,Q,E	443.2	443.3
230	F	474.2	474	541	R	443.2	443
231	F	490.1	490	542	R	470.2	470
232	F	456.2	456	543	R	475.1	475
233	F	492.2	492	544	R	476.1	476
234	F	524.1	524	545	P,J,Q,E	479.1	479.2
235	F	558.1	558	546	P,J,Q,E	459.2	459.3
236	F	470.2	470	547	P,Q,E	423.2	423.2
237	F	486.2	486	548	B,Q,E	521.1	521.3 & 523.3
238	W	457.3	456.7	549	B,Q,E	490.1	490.1 & 492.1
239	C,P,E,X,J	586.1	586.3	550	R	537.1	537
240	K	443.3	442.9	551	R	503.2	503
241	B	421.1	421.2	552	R	537.1	537
242	B	377.2	377.2	553	R	499.2	499
243	D	402.2	402	554	R	485.2	485
244	D	416.3	416	555	B,Q,E	445.2	445.3
245	F	424.2	424.8	556	B,Q,E	429.1	429.1
246	F	424.2	424.5	557	B,Q,E	382.2	382.3
247	F	436.2	436.8	558	E	527.1	527
248	F	440.2	440.7	559	E	473.2	473

[1154]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
249	G	359.2	359.2
250	F	504.1	504.3
251	F	488.2	488.3
252	F	550.1	550.6
253	F	552.1	552.3
254	F	582.0	582.2
255	F	584.1	584.3
256	F	548.1	548.3
257	F	550.1	550.2
258	F	492.2	492
259	F	524.2	524
260	F	486.2	486
261	F	498.2	498
262	F	492.2	492
263	F	492.2	492
264	F	592.1	592
265	F	506.2	506
266	G	423.1	422.8
267	F	534.1	534.2
268	F	536.1	536.2
269	E	533.1	533.3
270	F	518.1	518.4
271	E	405.2	404.9
272	E	447.1	447
273	E	459.2	459
274	E	489.1	489
275	J	449.1	449.2 & 451.2
276	J	506.2	506.3 & 508.3
277	J	479.2	479.3 & 481.2
278	G	409.1	408.7
279	F	520.1	520.4
280	B,Q,R	425.2	425.4
283	B,Q,E	491.2	491.3
284	F	522.1	522.2
285	F	504.1	504.3

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
560	E	527.1	527
561	E	473.2	473
562	E	442.2	442
563	E	442.2	442
564	E	441.2	441
565	E	466.2	466
566	E	489.2	489.2
567	E	505.2	505.3
568	E	489.2	489.2
569	E	457.2	457.2
570	E	439.2	439.1
571	E	453.2	453.1
572	E	473.2	473.6
573	E	527.1	527
574	R	537.2	537
575	P,J,Q,E	475.2	475.2
576	P,J,Q,E	459.2	459.3
577	P,J,T,Q,E	523.1	525.4
578	J, Q, E	457.2	457.2
579	P,J,T,Q,E	519.1	521.5
580	P,J,T,Q,E	519.1	519.3
581		345.2	345.2
582	E	521.2	521
583	B,T,Q,E	491.1	491.2
584	R	475.2	475.6
585	B,T,Q,E	491.1	491.5
586	P,J,Q,R	475.2	475.3
587	B,Q,E	551.2	551.3
588	E	563.1	563.2
589	E	563.1	563.3
590	F	502.2	502.6
591	F	502.2	502.6
592	B,Q,E,A,E	461.2	461.4
593	B,Q,E,A,E	461.2	461.5
594	B	551.2	551.3

[1155]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
286	F	504.1	504.3	595	E	513.1	513.4
287	E	431.1	431	596	E	513.1	513.2
288	E	459.2	459	597	E	521.2	521.5
289	E	459.2	459	598	E	471.2	471.5
290	F	420.2	420.4	599	E	543.1	545.3
291	F	431.2	431.9	600	E	503.2	503.4
292	F	438.2	438.2	601	E	529.1	529.2
293	G	371.2	370.8	602	E	503.2	503.4
294	E	369.2	368.9	603	E	529.1	529.2
295	E	411.2	410.8	604	E	567.1	567.1
296	E	395.2	394.8	605	E	567.1	567.2
297	E	423.2	423	606	E	585.1	585.3
298	F	476.1	476.1	607	E	531.1	531.5
299	F	478.1	478.3	608	E	585.1	585.4
300	J	546.2	546.4	609	E	569.1	569.43
301	K	532.2	532.2	610	E	569.1	569.43
302	E	423.2	423.3	611	F	518.2	518.5
303	E	423.2	423.2	612	E	587.1	587.4
304	F	456.2	456.4	613	F	518.2	518.5
305	AF	447.1	447.1	614	E	587.1	587.3
306	R	463.1	463.4 & 465.4	615	P,J,T,Q,R	521.1	521.3
307	R	491.2	491.3 & 493.3	616	P,J,T,Q,R	519.1	521.5
308	E	449.1	448.6 & 450.6	617	B,Q,F	532.2	532.4
309	R	463.1	462.7 & 464.7	618	R	441.2	441.3 & 443.3
310	R	477.1	477.3 & 479.3	619	R	455.2	455.3 & 457.3
311	F	455.2	455.8	620	E	581.1	581.2
312	F	457.2	457.7	621	E	581.1	581.2
313	R	491.2	491.3	622	P,J,Q,E	488.2	488.2
314	F	472.2	472.2	623	P,J,Q,E	468.2	468.3
315	F	484.2	484.4	624	P,J,Q,E	452.2	452.3
316	F	484.1	484	625	R	489.2	489.3
317	F	490.2	490	626	R	489.2	489.3
318	F	474.2	474	627	I,Q,E	555.2	555.7
319	F	482.2	481.6	628	I,Q,E	535.2	535.4

[1156]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
320	F	484.2	484.4	629	J,Q,E	519.2	519.6
321	F	466.3	465.8	630	E	483.2	483.4
322	B	632.2	632.3	631	F	498.2	498.5
323	B	618.1	618.4	632	F	482.2	482.4
324	F	478.3	478.3	633	E	537.2	537
325	E	481.2	481.3	634	E	537.2	537
326	E	465.1	465.3	635	E	505.2	505
327	E	427.2	427.2	636	E	531.1	531
328	F	505.2	505.5	637	E	531.1	531
329	J	454.2	454.4 & 456.4	638	E	531.1	531.1
330	J	385.3	385.3	639	E	563.1	563.2
331	F,B	554.2	554.4	640	E	521.2	521
332	E	497.2	497	641	E	489.2	489
333	R	481.1	481.2	642	F	516.2	516
334	L	560.1	560.2	643	F	500.2	500
335	AG	532.1	532.2	644	E	565.1	565
336	E	397.2	396.8	645	E	533.1	533
337	E	441.2	441.4	646	F	544.2	544
338	E	413.2	413.5	647	P,J,X,Q,E	488.1	488.2
339	V	454.2	454.5	648	F	504.1	504.1
340	F	482.2	482.5	649	F	488.2	488.2
341	R	519.1	519.4	650	F	488.2	488.2
342	R	509.1	509.4	651	J,Q,E	546.2	546.6
343	Q,R	459.2	459.4	652	P,J,X,Q,E	472.1	472.3
344	E & M	397.2	397	653	J, Q, E	496.2	496.4
345	E	431.1	431.2	654	J, Q, E	527.2	527.6
346	F	476.2	476.1	655	P,J,Q,E	538.3	538.5
347	E	427.2	427.4	656	P,J,Q,E	588.3	588.6
348	E	445.1	445.1	657	E	568.3	568.3
349	J	602.3	602.7	658	F	524.2	524.3
350	F	546.1	546.3	659	J,Q,E	516.2	516.4
351	D	548.1	548.4	660	E	466.2	466.4
352	E	479.2	479.4	660	E	466.2	466
353	AI	468.2	468.5	661	J,Q,E	496.2	496.3
354	R	569.1	569.3	662	P,J,Q,E, V,D	510.2	510.5

[1157]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
355	F	470.2	470.4
356	Y	492.1	492.3
357	AG	411.2	411
358	F	472.2	472.4
359	F	454.2	454.5
360	E	487.1	487
361	E	517.1	517
362	R	475.2	475.3
363	AG	454.2	454
364	B,Q,R	527.2	527.4
365	B,Q,F	496.2	496.3
366	B,Q,R	531.2	531.6
367	E	469.2	469.5
368	R	505.2	505.4
369	AG	453.2	453
370	F	470.2	470.5
371	B,Q,R,V	427.1	427.2
372	B,Q,F,V	396.2	396.2
373	B,Q,R,V	431.2	431.3
374	T	507.2	507
375	F	472.2	472.4
376	E	469.2	469.5
377	E	473.1	473.2
378	F, M	504.1	504.1 & 506.1
379	Y	476.2	476.4
380	E & M	475.1	475
381	E & M	517.1	517
382	AG	489.1	489
383	AG	531.1	531
384	Y	494.1	494.4
385	Y	494.1	494.4
386	B,T,Q,R,V	509.1	511.3
387	B,T,Q,R,V	475.0	477.4
388	B,T,Q,R,V	459.1	459.2

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
663	P,J,Q,E,V,D	560.2	560.5
664	F	504.2	504
665	F	504.2	504
666	F	484.2	484
667	E	469.2	469
668	E	489.2	489
669	E	489.2	489
670	P,J,T,Q,E	532.1	534.2
671	F	468.2	468
672	E	455.2	455
673	E	457.2	457
674	I,T,Q,E	566.1	566.2 & 568.2
675	I,T,Q,F	547.1	547.3 & 549.3
676	F	468.2	468
677	I,T,Q,E	516.1	516.3 & 518.3
678	X,J,Q,E	536.2	536.3 & 538.3
679	E	473.2	473.2
680	E	473.2	473.2
681	E	439.2	439.5
682	E	441.2	441.5
683	E	453.2	453.3
684	F	456.2	456.3
685	F	454.2	454.2
686	F	468.2	468.4
687	J,X,Q,E	522.1	522.3 & 524.3
688	E	470.2	470
689	E	470.2	470
690	E	450.2	450
691	F	451.2	451
692	P,F	550.2	550.6
693	P,F,A,E	460.1	460.2
694	B,C,E	585.2	585.5
695	X,J,Q,E	502.1	502.6 & 504.6
696	B,C,E,A,E	495.1	495.4

[1158]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
389	B,T,Q,R,V	477.1	479.3	698	F	542.1	542.5
390	R	459.1	459.3	699	J	542.1	542.3
391	B,T,Q,F,V	490.1	492.3	700	F	542.1	542.6
392	B,T,Q,F,V	492.1	494.3	701	F	592.1	594.5
393	F,M	426.2	426.3 & 428.3	702	F	538.2	540.5
394	F, M	488.1	488.4 & 490.4	703	P,X,I,Q,E	550.2	550.6
395	R, M	489.1	489.3 & 491.3	704	P,X,I,Q,E	500.2	500.7
396	R, M	473.1	473.3 & 475.3	705	P,X,I,Q,E	516.1	516.3
397	R, M	491.1	491.4 & 493.4	706	P,I,Q,E	500.2	500.3
398	R, M	503.1	503.2 & 504.2	707	P,I,Q,E	516.2	516.4
399	E	443.2	443.3	708	P,I,Q,E	482.2	482.3
400	E	473.2	473.1	709	Y	592.1	592.3
401	F	468.2	468.4	710	Y	592.1	592.3
402	B,Q,R,M	445.2	445.5	711	P,I,Q,F	481.2	481.3
403	F	452.2	452.4	712	F	558.1	560.3
404	E	467.2	467.6	713	J	536.2	536.4 & 538.4
405	F	466.2	466.2	714	C,P,E,X,I	536.2	536.5
406	F	450.2	450.4	715	C,P,E,X,I	550.2	550.4
407	F	470.2	470.4	716	C,P,E,X,I	551.2	551.3
408	E	441.2	441.4	717	B	363.2	363
409	E	473.1	473.3	718	G	622.2	622
410	E	473.1	473.6	719	M	522.2	522
411	E	491.2	491.3	720	E	564.2	564
412	E	491.2	491.4	721	F	558.1	558.2
413	E	441.2	441.5	722	F	464.2	464.3
414	E	473.2	473.3	723	C,P,E,X,I	579.2	579.5
415	R	481.2	481.4	724	C,P,E,X,I	550.2	550.4
416	R	479.2	479.3	725	C,P,E,X,I	529.1	529.3
417	R	545.1	545.1	726	E	493.2	493
418	R	543.1	543.6	727	B,Q,E	441.2	441.3
419	R	533.1	533	728	B	507.2	507
420	Q,F,B,V,X,Y	502.2	502.3	729	E	425.2	425
421	J	458.2	458.3	730	B,Q,E	443.2	443.3
422	F, M	426.2	426.2	731	I,Q,E	484.2	484.3

[1159]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
423	E, M	425.2	425.4	732	B, Q, E	439.2	439.5
424	E	441.2	441.3	733	E	437.2	437
425	E	473.2	473.6	734	Y	560.1	560.3
426	E	473.2	473.6	735	C, P, E, X, J	515.1	515.3
427	E	465.2	465.4	736	F	498.2	498.3
428	F	468.2	468.5	737	F	498.2	498.2
429	F	468.2	468.5	738	F	498.2	498.3
430	E	451.2	451.1	739	E	443.2	443.5
431	E	435.2	435.3	740	E	443.2	443.5
432	E	461.2	461.5	741	E	443.2	443.5
433	B, Q, R, M	425.2	425.3 & 427.3	742	E	455.2	455.3
434	B, Q, R, M	441.2	441.5 & 443.5	743	E	439.2	439.4
435	P, Q, R	459.2	459.4	744	E	457.2	457.3
436	E	425.2	425.2	745	E	457.2	457.4
437	R	529.2	529.2	746	F	480.2	480.3
438	F & M	428.2	428	747	P, V, E, J	466.2	466.4
439	F & M	426.2	426	748	P, V, E, J	467.2	467.4
440	E	509.1	509	749	F	494.2	494.5
441	E	477.1	477	750	E	451.2	451.2
442	F	468.2	468.6	751	R	536.2	536.2
443	E	467.2	467.6	752	P, V, E, J	452.2	452.2
444	E & M	413.2	413	753	P, V, E, J	502.2	502.1
445	E & M	445.2	445	754	V, E, J	491.2	491.3
446	E	487.2	487.7	755	P, V, E, J	478.2	478.3
447	R	531.1	531.3	756	M	522.1	522.4
448	R	547.1	547.3	758	J	532.2	532.4
449	E	501.1	501.4	759	B, Q, E	443.2	443.4
450	E	501.1	501	760	B, Q, E	467.2	467.5
451	E	485.2	485.4	761	B, Q, E	443.2	443.3
452	E	551.1	551.5	762	R	421.2	421.3
453	E	519.1	519.4	763	R	455.2	455.4
454	E	537.1	537.4	764	R	489.2	489.5
455	E	487.1	487.4	765	R	451.2	451.1
456	E	505.1	505.4	766	R	439.2	439.5
457	E	487.2	487.4	767	R	455.2	455.3

[1160]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值	化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
458	E	437.2	437.5	768	R	489.2	489.3
459	E	455.2	455.5	769	R	451.2	451.2
460	F	468.2	468.6	770	R	435.2	435.3
461	E	531.1	531.5	771	R	435.2	435.3
462	E	565.1	565.3	772	R	465.2	465.4
463	E	504.1	504.4	773	R	435.2	435.4
464	E	498.1	498.4	774	J	490.2	490.3
465	E	513.1	513.4	775	G	504.2	504.2
466	E	527.2	527.5	776	G	518.2	518.4
467	E & M	425.2	425	777	J	532.1	532.4
468	P,Q,R	427.2	427.4	778	V,E,J	459.2	459.4
469	E	459.1	459.3	779	E	419.2	419
470	P,Q,R	477.2	477.3	780	E	433.2	433
471	P,Q,R	477.2	477.2	781	E	447.2	447
472	I,Q,E	423.2	423.5	782	J	518.2	518.4
473	I,Q,E	427.2	427.4	783	G	573.2	573.6
474	G,Q,R	505.1	505.5 & 507.5	784	E	461.1	461.3
475	G,Q,E	505.1	505.5 & 507.5	785	E	439.2	439.5
476	R	453.2	453.4	786	G	485.2	485
477	E	493.2	493.4	787	G	500.2	500
478	F	490.2	490.5	788	G	500.2	500
479	E	441.2	441.4	789	V,E,J	503.2	503.6
480	E	475.2	475	790	J	476.2	476.2
481	G,Q,E	491.2	491.4	791	P,V,E,J	479.2	479.4
482	G,Q,E	491.2	491.4	792	R	422.2	422.3
483	E	427.2	427	793	R	439.2	439.4
484	E	443.2	443	794	R	489.2	489.3
485	E	477.2	477	795	R	427.2	427.2
486	E	423.2	423	796	V,E,J	424.2	424.2
487	E	477.2	477	797	L	492.2	492.5
488	E	423.2	423	798	L	494.2	494.4
489	E	425.2	425	799	R	422.2	422.4
490	E	475.1	475.2	800	I,Q,E	502.2	502.2
491	E	493.2	493.3	801	I,Q,E	486.2	486.2 & 488.2
492	E	485.2	485.3	802	P,I,Q,E	502.2	502.6

[1161]

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
493	E	457.2	457.3
494	E	491.2	491.5
495	E	437.2	437.5
496	E	437.2	437.5
497	E	505.1	505.3
498	E	503.1	503.3
499	E	483.1	483.3
500	E	537.1	537.3
501	E	503.1	503.3
502	E	469.1	469.3
503	E	519.1	419.4
504	E	517.1	517.3
505	E	497.1	497.5
506	E	551.1	551.5
507	E	517.1	517.3
508	E	483.1	483.3
509	E	409.2	409
510	E	405.2	405
511	E	475.2	475
512	E	425.2	425
513	E	409.2	409
514	F	484.2	484.3
515	E	503.2	503.2
516	B,T,Q,E	503.1	505.3
517	B,T,Q,E	503.1	505.1
518	E	503.2	503.6
519	R	457.2	457.3
520	R	493.1	493
521	R	487.2	487
522	R	487.2	487
523	R	503.2	503
524	E	477.1	477

化合物 序号	方法	质量 计算值	质量 观察值
803	P,J,Q,E	486.2	486.4
804	P,J,Q,E	502.2	502.3
805	P,J,Q,E,V	438.2	438.4
806	P,J,Q,E,V	488.2	488.3
807	E,M	468.2	468.5 & 470.5
808	AF	509.1	509.1
809	AF	475.1	475.1
810	AF	459.1	459.1
811	AF	459.1	459
812	AF	481.2	481.2
813	AF	431.2	431.3
814	AF	447.1	447.2
815	AF	431.2	431.3
816	AF	449.1	449.2
817	AF	497.1	497.1
818	AF	414.2	414.4
819	AG	546.1	546.4
820	E	475.1	475.1
821	E	487.1	487
822	E	517.1	517
823	E	473.1	473.6
824	E	473.2	473.3
825	E	501.1	501
826	E	521.2	521
831	B,Q,F	514.2	514.6
832	B,Q,F	512.1	512.4
833	B,Q,F	528.2	528.4
834	B,Q,F	510.2	510.5
834	B,Q,F,M	412.1	412.5
836	B,Q,F,M	410.2	410.3

[1162] 实例 2

[1163] 受体表达

[1164] A. pCMV

[1165] 所属领域的技术人员可利用多种表达载体,但所使用的载体优选为 pCMV。所述载体依据国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约的规定在 1998 年 10 月 13 日寄存在美国典型微生物菌种保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC)(10801University Blvd.,Manassas,VA 20110-2209USA)。DNA 由 ATCC 测试且确定其为有活力的。ATCC 已给 pCMV 指定下列寄存编号:ATCC#203351。

[1166] B. 转染程序

[1167] 对于 IP 积累检定(实例 3)转染 HEK293 细胞,而对于 DOI 结合检定(实例 4)转染 COS7 细胞。可使用此项技术熟知的数种方案来转染细胞。下列方案代表本文所使用的用于 COS7 或 293 细胞的转染程序。

[1168] 第 1 天,将 COS-7 细胞涂覆在 24 孔板上,通常分别为 1×10^5 个细胞/孔或 2×10^5 个细胞/孔。第 2 天,通过首先将 $0.25 \mu\text{g}$ cDNA 混合于每孔 $50 \mu\text{l}$ 无血清的 DMEM,然后将 $2 \mu\text{l}$ lipofectamine 混合于每孔 $50 \mu\text{l}$ 无血清的 DMEM 中转染细胞。将所述溶液(“转染培养基”)轻轻地混合且在室温下培养 15-30 分钟。用 0.5mL PBS 洗涤细胞,然后将 $400 \mu\text{l}$ 无血清培养基与转染培养基混合且添加到细胞中。然后,将细胞在 37°C /5% CO_2 下培养 3-4 小时。然后,除去转染培养基且用 1 毫升/孔的正常生长培养基代替。

[1169] 对 293 细胞来说,第 1 天,每 150mm 板涂布 13×10^6 个 293 细胞。第 2 天,每板添加 2mL 血清 OptimemI (Invitrogen Corporation),接着添加 $60 \mu\text{L}$ lipofectamine 和 $16 \mu\text{g}$ cDNA。请注意, lipofectamine 必须在添加 cDNA 之前添加到 OptimemI 中且充分混合。当 lipofectamine 与 cDNA 之间形成复合体时,小心地抽吸培养基且将细胞轻轻地用 5mL OptimemI 培养基冲洗,接着小心地抽吸。然后,将 12mL OptimemI 添加到各板中且添加 2mL 转染溶液,接着在 37°C 下在 5% CO_2 培养箱中培养 5 小时。然后,小心地抽吸板且将 25mL 完全培养基添加到各板中且然后培养细胞直到使用。

[1170] 实例 3

[1171] 肌醇磷酸(EP) 积累检定

[1172] A. 5-HT_{2A} 受体

[1173] 使用 IP 积累检定测试本发明的化合物激活 5-HT_{2A} 受体克隆的能力。简单来说,如实例 2 所述,用含人类 5-HT_{2A} 受体(受体的序列参见美国专利第 6,541,209 号,SEQ ID NO:24)的 pCMV 表达载体瞬间转染 HEK293 细胞。如下所述执行 IP 积累检定。在此检定中,本发明的某些化合物具有约 $75 \mu\text{M}$ 到约 0.6nM 范围内的活性值。

[1174] B. 组成性活性 5-HT_{2A} 受体

[1175] 使用 IP 积累检定测试本发明的化合物抑制组成性活性 5-HT_{2A} 受体克隆的能力。简单来说,如实例 2 所述,用含组成性活性人类 5-HT_{2A} 受体(受体的序列参见美国专利第 6,541,209 号,SEQ ID NO:30)的 pCMV 表达载体瞬间转染 293 细胞。组成性活性人类 5-HT_{2A} 受体含有部分 A 中所描述的人类 5-HT_{2A} 受体,其中例外为细胞内环 3 (IC3) 和胞浆尾端由相应人类 INI 5-HT_{2C} cDNA 代替。如下所述执行 IP 积累检定。在此检定中,本发明的某些化合物具有约 $10 \mu\text{M}$ 到约 0.1nM 范围内的活性值。

[1176] C. IP 积累检定方案

[1177] 转染后当天,除去培养基,且将细胞用 5mL PBS 洗涤接着小心地抽吸。然后,将细胞用 2mL 0.05% 胰蛋白酶胰蛋白酶化 20-30 秒,接着添加 10mL 温热的培养基,缓慢地滴入

以解离细胞,且再缓慢添加 13mL 温热的培养基。然后,计数细胞且将 55,000 个细胞添加到 96 孔无菌经多聚 -D- 赖氨酸处理的板中。经 37℃ 下 5%CO₂ 培养箱中 6 小时的培养使细胞相连。然后,小心地抽吸培养基且各孔添加 100 μL 温热的无肌醇培养基 +0.5 μCi³H- 肌醇且将板在 37℃ 下在 5%CO₂ 培养箱中培养 18-20 小时。

[1178] 第二天,小心地抽吸培养基,然后添加 0.1mL 含无肌醇/无血清培养基、10 μM 帕吉林(pargyline)、10mM 氯化锂和指定浓度的测试化合物的检定培养基。然后,将板在 37℃ 下培养 3 小时,然后小心地抽吸各孔。然后,将 200 μL 冰冷 0.1M 甲酸添加到各孔中。然后,在此点时,可将板在 -80℃ 下冷冻直到进一步加工。然后,将冷冻板经 1 小时的过程解冻,且将各孔内含物(约 220 μL)放在包含于多层筛板过滤板(Multi Screen Filtrationplate)中的 400 μL 洗涤离子交换树脂(AG 1-X8)之上且培养 10 分钟接着在真空压力下过滤。然后,将树脂用 200 μL 水洗涤 9 次,然后通过添加 200 μL 1M 甲酸铵将氟化的肌醇磷酸(IP、IP2 和 IP3)洗脱到收集板中且再培养 10 分钟。然后,将洗脱剂转移到 20mL 闪烁管中,添加 8mL SuperMix 或 Hi-Safe 闪烁混合物且将小瓶在 Wallac 1414 闪烁计数器中计数 0.5-1 分钟。

[1179] 实例 4

[1180] 结合检定

[1181] 使用放射性配位体结合检定测试本发明的化合物与 5-HT_{2A} 受体克隆膜制剂结合的能力。简单来说,如实例 2 所述,用含人类 5-HT_{2A} 受体(受体的序列参见美国专利第 6,541,209 号,SEQ ID NO:24)的 pCMV 表达载体瞬间转染 COS 细胞。

[1182] A. 用于放射性配位体结合检定的粗膜制剂的制备

[1183] 转染后,将经重组人类 5-HT_{2A} 受体转染的 COS7 细胞培养 48 小时,收集,用冰冷磷酸盐缓冲盐水(pH 7.4) (PBS) 洗涤,然后在 4℃ 下在 48,000×g 下离心 20 分钟。然后,将细胞小球再悬浮于含 20mM HEPES (pH 7.4) 和 0.1mM EDTA 的洗涤缓冲液中,使用 Brinkman polytron 在冰上均质化且在 4℃ 下在 48,000×g 下再次离心 20 分钟。然后,将所得小球再悬浮于 20mM HEPES (pH 7.4) 中,在冰上均质化,且离心(在 4℃ 下在 48,000×g 下 20 分钟)。将粗膜小球存储在 -80℃ 下直到用于放射性配位体结合检定。

[1184] B. [¹²⁵I]DOI 放射性配位体结合检定

[1185] 使用 5-HT₂ 促效剂 [¹²⁵I]DOI 作为放射性配位体进行人类 5-HT_{2A} 受体的放射性配位体结合检定。为界定非特异性结合,所有检定使用 10 μM DOI。对竞争性结合研究来说,使用 0.5nM [¹²⁵I]DOI 且在 0.01nM 到 10 μM 范围内检定化合物。在 96 孔 Perkin Elmer GF/C 滤板中在检定缓冲液(50mM Tris-HCl (pH 7.4)、0.5mM EDTA、5mM MgCl₂ 和 10 μM 帕吉林)中以 200 μL 总体积进行检定。在室温下执行检定培养 60 分钟且通过使用 Brandell 细胞收集器在真空压力下经预浸于 0.5%PEI 中的 Whatman GF/C 玻璃纤维过滤器快速过滤反应混合物来终止。然后,将过滤器用冰冷洗涤缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.4) 洗涤数次。然后,将板在室温下干燥且在 Wallac microBeta 闪烁计数器中计数。本发明的某些化合物和其相应的活性值展示于下表中。

[1186]

化合物序号	IC ₅₀ DOI 结合检定 (nM)
23	1.1
45	10.2
76	5.0
160	13.7

[1187] 在此检定中,本发明的某些其它化合物具有约 10 μ M 到约 0.1 nM 范围内的活性值。

[1188] 实例 5

[1189] 活体外人类血小板凝集检定

[1190] 测试本发明的化合物凝集人类血小板的能力。使用 Chrono-Log 光学凝集计 410 型执行凝集检定。在室温下,从人类供体将人类血液(约 100mL)收集于含 3.8% 柠檬酸钠的玻璃真空采血管(淡蓝色极佳)中。在室温下,将富血小板的血浆(PRP)以 100g 离心 15 分钟来分离。除去 PRP 水层后,将贫血小板血浆(PPP)以 2400g 高速离心 20 分钟制备。计数血小板且通过用 PPP 稀释将其浓度设定为 250,000 个细胞/微升。根据制造商的说明书进行凝集检定。简单来说,将 450 μ l PRP 悬浮液在玻璃透明小容器中搅拌(1200rpm)且在建立基线后,添加 1 μ M ADP,接着添加盐水或 1 μ M 5HT 和所关注的化合物(以所需的浓度)且记录凝集反应。所使用的 ADP 的浓度引起最大凝集的约 10-20%。5-HT 浓度对应于产生最大的增效作用的浓度。凝集的抑制百分率由对照物和含抑制剂的样品的光密度的最大减少计算。仅评定协同效应。在此检定中,本发明的某些化合物具有约 80 μ M 到约 1 nM 范围内的活性值。在此检定中,本发明的其它化合物具有约 8 μ M 到约 2 nM 范围内的活性值。

[1191] 实例 6

[1192] 本发明的化合物在减弱大鼠体内 DOI 诱导的行动减退中的功效。

[1193] 在这个实例中,可通过判定本发明的化合物在新颖环境中是否能减弱大鼠体内 DOI 诱导的行动减退来测试其反向促效剂活性。DOI 为穿过血-脑屏障的有效 5-HT_{2A/2C} 受体促效剂。所使用的标准方案简单描述如下。

[1194] 动物:

[1195] 所有测试皆使用体重在 200-300g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。每笼安置 3 到 4 只大鼠。所述大鼠未经实验性测试和药物治疗处理。在测试之前,将大鼠处理 1 到 3 天以驯化使其适应实验操作。在测试之前,使大鼠禁食过夜。

[1196] 化合物:

[1197] (R)-DOI HCl (C₁₁H₁₆INO₂ • HCl) 可获自 Sigma-Aldrich 且其溶解于 0.9% 盐水中。本发明的化合物在 Arena Pharmaceuticals Inc. 合成且其溶解于 100%PEG400 中。DOI 以 1mL/kg 的量皮下注射,而本发明的化合物以 2mL/kg 的量经口投与。

[1198] 程序:

[1199] 所有活性测量皆使用“运动监测器”(Hamilton-Kinder, Poway, CA)。所述设备使用红外线光束记录后腿站立。

[1200] 光照周期(0630-1830)期间 9:00a.m. 和 4:00p.m 之间进行行动活动性测试。在测试开始之前,使动物有 30 分钟适应测试室。

[1201] 在判定本发明化合物对 DOI 诱导的活动减退的效应时,首先将动物在其的家笼中用媒剂或本发明的化合物($50 \mu\text{mol/kg}$)注射。60 分钟后,注射盐水或 DOI (0.3mg/kg 盐)。投与 DOI 后 10 分钟,将动物放入活动性设备中且测量后腿站立活动性历时 10 分钟。

[1202] 统计和结果:

[1203] 由 t- 检验分析结果(总后腿站立超过 10 分钟)。P<0.05 视为显著的。

[1204] 实例 7

[1205] 活体外 5-HT_{2A} 受体的结合

[1206] 动物:

[1207] 处死动物(Sprague-Dawley 大鼠)且快速解剖出脑且冷冻于维持在 -42°C 下的异戊烷中。在低温恒温器中制备水平切片且维持在 -20°C。

[1208] LSD 替换方案:

[1209] 麦角酸二乙酰胺(LSD)为有效 5-HT_{2A} 受体和多巴胺 D₂ 受体配位体。化合物对所述受体的任一个或两个的选择性的指示包括预处理脑切片的放射性标记结合的 LSD 的替换。对所述研究来说,可使用经放射性标记的 ¹²⁵I-LSD (NEN Life Sciences, Boston, Mass., 目录号 NEX-199),也可使用螺哌隆(spiperone) (RBI, Natick Mass., 目录号 s-128)5-HT_{2A} 受体和多巴胺 D₂ 受体拮抗剂。缓冲液由 50 纳摩尔 TRIS-HCl (pH 7.4) 组成。

[1210] 在室温下,将脑切片在(a) 缓冲液 +1 纳摩尔 ¹²⁵I-LSD ;(b) 缓冲液 +1 纳摩尔 ¹²⁵I-LSD 和 1 微摩尔螺哌隆 ;或缓冲液 +1 纳摩尔 ¹²⁵I-LSD 和 1 微摩尔所关注的化合物中培养 30 分钟。然后,将切片在 4°C 下以缓冲液洗涤 2 次,每次 10 分钟,接着以蒸馏水洗涤 20 秒。然后,将载玻片风干。

[1211] 干燥后,将切片放置在 X 射线胶片(Kodak Hyperfilm)上且曝光 4 天。

[1212] 实例 8

[1213] 猴体内血清素 5-HT_{2A} 受体占有率研究

[1214] 在所述实例中,可测量本发明的化合物的 5-HT_{2A} 受体占有率。研究可在猕猴中使用 PET 和 ¹⁸F- 阿坦色林进行。

[1215] 放射性配位体:

[1216] 用于占有率研究的 PET 放射性配位体为 ¹⁸F- 阿坦色林。¹⁸F- 阿坦色林的放射合成以高比活性达成且适用于活体内放射性标记 5-HT_{2A} 受体(参见, Staley 等人, *Nucl. Med. Biol.*, 28:271-279 (2001) 和其中所引用的参考文献)。在大鼠脑切片用于 PET 实验之前,验证质量控制问题(化学和放射化学纯度、比活性、稳定性等)和放射性配位体的适当结合。

[1217] 药物剂量和配方:

[1218] 简单来说,将放射性药物溶解于无菌 0.9% 盐水(pH 值约为 6-7)中。在 PET 实验的同一天,将本发明的化合物溶解于 60%PEG 400-40% 无菌盐水中。

[1219] 已报道 M100,907 的人类体内血清素 5-HT_{2A} 占有率研究(Grandner 等人, *Neuropsychopharmacology*, 17:175-185 (1997) 和 Talvik-Lofti 等人, *Psychopharmacology*, 148:400-403 (2000))。已报道各种口服剂量(剂量研究的范围从 6mg 到 20mg)的 5-HT_{2A} 受体的高占有率。举例来说,已报道 20mg 的剂量 >90% 的占有率(Talvik-Lofti 等人,前述),折合约

0.28mg/kg。因此,可预期 0.1mg/kg 到 0.2mg/kg 的 M100,907 的静脉内剂量很可能提供高受体占有率。0.5mg/kg 剂量的本发明的化合物可用于所述研究中。

[1220] PET 实验:

[1221] 通过使用开他敏(ketamine)(10mg/kg)使猴麻醉和使用 0.7% 到 1.25% 的异氟烷加以维持。猴通常具有两根静脉血管,每只胳膊一根。一根静脉血管用于投与放射性配位体,而另一根血管用于抽取血样用于放射性配位体以及感冒药物的药物代谢动力学数据。在投与放射性配位体时快速取得血样,然后其到扫描结束时逐渐减少。每个时间点取得约 1mL 体积的血液,旋转离心,且认为血液中的一部分血浆具有放射活性。

[1222] 进行初始对照研究以测量基线受体密度。对猴的 PET 扫描相隔至少两周。将未经标记的本发明的化合物经静脉内投与,溶解于 80%PEG 400:40% 无菌盐水中。

[1223] PET 数据分析:

[1224] 通过使用小脑作为参考区且使用分布体积区(DVR)方法分析 PET 数据。所述方法已应用于非人类灵长类动物和人类研究中的 ^{18}F -阿坦色林 PET 数据分析中(Smith 等人, Synapse, 30:380-392(1998))。

[1225] 实例 9

[1226] 本发明的化合物和唑吡坦(Zolpidem)对大鼠体内 δ 功率的效应

[1227] 在所述实例中,本发明的化合物对睡眠和觉醒状态的效应可与参考药物唑吡坦相比。药物在光照周期的中期(非活动周期)投与。

[1228] 简单来说,就本发明的化合物对睡眠参数的效应测试本发明的化合物且将其与唑吡坦(5.0mg/kg, Sigma, St. Louis, MO)和载剂对照物(80%Tween 80, Sigma, St. Louis, MO)比较。对各自通过经口强饲法接受 7 次分开给药的大鼠使用重复测量的方案。第 1 次和第 7 次给药为媒介剂且第 2 次到第 6 次为以抗衡(counter balance)顺序给予的测试化合物和唑吡坦。因为所有给药皆在大鼠与记录装置相连接时投与,所以经口强饲过程期间使用 60%CO₂/40%O₂ 气体轻微镇静。所述程序后,大鼠在 60 秒内完全恢复。给药之间相隔最少 3 天。为测试化合物对睡眠巩固的效应,给药在大鼠正常非活动周期的中期(光照后 6 小时)进行。给药通常在使用 24 小时表示法的 13:15 与 13:45 之间进行。所有给药溶液皆在给药当天新鲜制备。各次给药后,连续记录动物直到次日光照熄灭(约 30 小时)。

[1229] 动物记录和手术程序:

[1230] 将动物安置在温度受控的在 12/12 光照 / 黑暗周期(光照开始于 7:00am)记录室内且其可随意食用食物和水。室温(24±2℃),湿度(50±20% 相对湿度)且光照条件通过电脑连续监测。如上所述,药物通过经口强饲法投与,其中给药之间相隔最少 3 天。每天根据 NIT 指南检查动物。

[1231] 准备 8 只雄性 Wistar 大鼠(300±25g;Charles River, Wilmington, MA),长期记录植入物的连续脑电图仪(EEG)和肌电图仪(EMG)记录。在异氟烷麻醉(1-4%)下,剃除头盖骨顶部的皮毛且用优碘(Betadine)和酒精给皮肤消毒。进行背中线切开,使颞肌萎缩,且烧灼头盖骨且用 2% 过氧化氢溶液彻底清洗。将不锈钢螺钉(#000)植入头盖骨中且充当硬膜外电极。将 EEG 电极在距前卤 +2.0mm AP 与 2.0mm ML 处和 -6.0mm AP 与 3.0mm ML 处两侧置放。将多股缠绕的不锈钢丝电极两侧缝合在颈部肌肉中以记录 EMG。将 EMG 和 EEG 电极与用补牙用丙烯酸树脂固定于头盖骨的头部插塞接头焊接。用缝合线闭合切口(丝线

4-0) 且局部投与抗生素。通过在手术后即刻经肌肉内投与长期作用的止痛剂(丁丙诺啡(Buprenorphine))减轻疼痛。手术后,将各动物放置在清洁的笼内,且观察直到恢复。研究之前,允许动物手术后恢复最少一周。

[1232] 为获得睡眠记录,将动物通过电缆和抗衡转接器连接到 Neurodata 15 型数据收集系统(Grass-Telefactor, West Warwick, RI)。起始实验之前,允许动物至少 48 小时的驯化期且整个实验期间,除更换损坏的电缆外连续连接到记录装置。将放大的 EEG 和 EMG 信号数字化且使用 SleepSign 软件(Kissei Comtec, Irvine CA)存储在电脑上。

[1233] 数据分析:

[1234] 以 10 秒为出现时期,将 EEG 和 EMG 数据直观地计为觉醒期(W)、REMS、NREMS。分析所计分的数且表示为每半小时各状态所花费的时间。以小时进制计算各状态睡眠来回持续时间和来回的次数。“来回”由给定状态的最少两个连续的出现时期组成。也以小时进制分析 NREMS 内的 EEG δ 功率(0.5-3.5Hz)。用快速傅里叶变换算法脱机获得关于所有出现时期的 NREMS 期间的 EEG 谱图,无需人工操作。将 δ 功率归一化为 23:00 与 1:00 之间的 NREMS 的平均 δ 功率,此时为 δ 功率通常最低的时间。

[1235] 使用重复测量 ANOVA 分析数据。分开分析光照期和黑暗期的数据。分析各大鼠的处理效应与各大鼠的处理效应的时间。因为进行两次比较,所以事后分析需要 $P < 0.025$ 的最小值。当由 ANOVA 得出统计显著性时,执行 t-检验以比较所有化合物与媒剂和测试化合物与唑吡坦。

[1236] 实例 10

[1237] 本发明的化合物在抑制人类胶质细胞 JC 病毒感染中的功效

[1238] 使用大体上如此处所简单描述的 Elphick 等人的活体外模型 [Science (2004) 306:1380-1383] 可展示本发明的化合物抑制人类胶质细胞的 JC 病毒感染。

[1239] 细胞和 JC 病毒

[1240] 所述实验中使用人类胶质细胞株 SVG(或其合适的亚克隆,诸如 SVG-A)。SVG 为由起源性缺失 SV40 突变体通过使人类胎儿胶质细胞转形而建立的人类胶质细胞株 [Major 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82:1257-1261]。将 SVG 细胞在补充有 10% 经热失活的胎牛血清的伊氏(Eagle)最小基本培养基(Mediatech Inc., Herndon, VA)中培养,且保持在加湿的 37°C 5%CO₂ 培养箱中。

[1241] 所述实验使用 JC 病毒的 Mad-1/SVE Δ 病毒株 [Vacante 等人, Virology (1989) 170:353-361]。虽然 JC 病毒的寄主范围通常限于在人类胎儿胶质细胞中生长,但 Mad-1/SVE Δ 的寄主范围延伸到人类肾和猴细胞类型。Mad-1/SVE Δ 在 HEK 细胞中繁殖。病毒力价由人类 O 型红血球的血球凝集作用测量。

[1242] 抑制 JC 病毒感染的检定

[1243] 将在盖玻片上生长的 SVG 细胞在 37°C 下在稀释有或无本发明的化合物的含 2%FCS 的培养基中预培养 45 分钟。例如(但不限于)以约 1nM 到约 100 μ M 的浓度、以约 10nM 到约 100 μ M 的浓度、以约 1nM 到 10 μ M 的浓度或以约 10nM 到约 10 μ M 的浓度使用本发明的化合物。

[1244] 然后,以 1.0 的 MOI 添加 JC 病毒(Mad-1/SVE Δ)且在持续存在本发明的化合物的情况下,将细胞在 37°C 下培养 1 小时。然后,将细胞以 PBS 洗涤 3 次且喂以含本发明的化合物生长培养基。感染后 72 小时,将 V 抗原阳性细胞通过间接免疫荧光(参见下文)计分。

对照物包括在感染后 24 小时和 48 小时添加本发明的化合物。将未经处理的培养物中受感染细胞的百分率设定为 100%。

[1245] 间接免疫荧光

[1246] 就 V 抗原表达的间接免疫荧光分析来说,将在盖玻片上生长的 SVG 细胞固定于冰冷的丙酮中。为检测 V 抗原表达,然后将细胞在 37℃ 下与来自 PAB597 的融合瘤上清液 1:10 稀释液一起培养 30 分钟。PAB597 融合瘤产生对抗 SV40 衣壳蛋白 VP1 的单株抗体,已展示所述抗体与 JC 病毒 VP1 交叉反应。然后,将细胞洗涤且与山羊抗小鼠 Alexa Fluor 488 二次抗体一起再培养 30 分钟。最后洗涤后,将细胞用 0.05% Evan 蓝复染色,使用于 PBS 中的 90% 甘油安装于玻璃载片上且在 Nikon E800 外荧光视野内观察。使用 Hamamatsu 数码照相机捕捉图像且使用 Improvision 软件分析。

[1247] 实例 11

[1248] 活体外狗血小板凝集检定

[1249] 从 3 只雄性小猎犬汇集约 50mL 血液。用于分析化合物对血小板凝集的效应的方案与用于人类血小板的方案(参见前述实例 5)一致,其中例外为使用 5 μ M ADP 和 2 μ M 5-HT 刺激血小板凝集的扩增。结果:产生所测试的各化合物的 IC₅₀ 曲线,其范围从约 2nM 到约 10 μ M 以上。

[1250] 实例 12

[1251] 离体狗全血凝集

[1252] 经口给予测试化合物后 1 小时,从雄性小猎犬将全血收集于 5mL 真空采血管中,其中向真空采血管中添加外源肝素(5U/mL)。通过使用全血凝集计(Chronolog Corp.)评估凝集研究。简单来说,在恒定搅拌下将全血(400 μ L)添加到盐水(600 μ L)中且用 5 μ g 胶原(Chronolog Corp.)激活。通过添加 5-HT (Sigma)至 2.5 μ M 的最终浓度以获得血清素反应。结果:单次大药丸口服给药之后,测试所选择的化合物的抗血小板凝集活性。鉴别提供对 5-HT 扩增的血小板凝集的最大抑制的剂量且用于比较。某些化合物证明在 0.1mg/kg 到 5mg/kg 的浓度范围内显着抑制 5-HT 扩增的胶原血小板凝集。

[1253] 实例 12

[1254] 大鼠活体内血栓形成、出血、凝集、PK 检定

[1255] 血栓形成和出血时间:

[1256] 所述模型同时测量单只活的已给药的大鼠体内的血栓形成、出血时间、血小板凝集和药物暴露量。取决于 1mpk-100mpk 范围内的化合物效能,通过经口注射向雄性大鼠(体重为 250-350g)投与不同浓度的测试化合物。然后,经口投药后约 30 分钟,使用戊巴比妥钠(Nembutal)使动物麻醉。一旦使用批准的手术技术使动物完全麻醉,则将动物的右股动脉分离成为 2 个长度约 4-6mm 的不同的部分,一个区域用于放置探针且另一个用于放置氯化铁贴片。然后,使动脉稳定以使其从手术中恢复。然后,稳定期间,将动物插管且安放在体积为 2.5 立方厘米的 75 次/分钟的呼吸器(Harvard Apparatus, Inc.)上。插管后且稳定后,然后将微动脉探针(Transonic Systems, Inc)安放在末梢分离股动脉上。一旦探针处于合适位置,使用 Powerlab 记录系统(AD Instruments)监测流量以监测搏动流的速率。将一小片在 30% 氯化铁中浸泡的滤纸放置在探针的动脉上游的区域上历时 10 分钟。氯化铁贴片放置 5 分钟后,除去大鼠尾部的最后 3 毫米。然后,在 37 度下,将尾部放置在装有盐

水的玻璃小瓶中且记录出血停止所花费的时间。除去氯化铁贴片后,记录流量直到动脉阻塞且记录阻塞的时间。

[1257] 全血凝集和 PK:

[1258] 测量出血和阻塞的时间后,获得 5mL 血液以用于通过心脏穿刺在肝素(5U/mL)中进行离体凝集分析。将 500 μ L 血液再收集于独立真空采血管中以用于 PK 分析(血浆药物浓度)。通过使用全血凝集计(Chronolog Corp.)评估离体凝集研究。简单来说,在恒定搅拌下将全血(400 μ L)添加到盐水(600 μ L)中且用 2.55 μ g 胶原(Chronolog Corp.)激活。通过添加 5-HT (Sigma)至 2.5 μ M 的最终浓度获得血清素反应。结果:在单个模型中,评估具有可接受水平的与大鼠 5-HT_{2A} 受体的结合的测试化合物或参考化合物对于血栓形成、出血和血小板活性的效应。此最精确地证明测试化合物对血小板介导的血栓形成的效应与其对出血的效应不同。举例来说,在所述模型中,证明化合物 5 所产生的 ED₅₀ 就阻塞时间和出血时间来说治疗指数相差约 7 倍(对数尺度)。

[1259] 所属领域的技术人员应承认在不偏离本发明的精神的情况下,可对本文所陈述的说明性实例进行各种修饰、补充、替换和变化,且因此视为在本发明的范畴内。以上所引用的包括(但不限于)出版的公开案和临时和正式专利申请案的所有文献整体皆以引用的方式并入本文中。

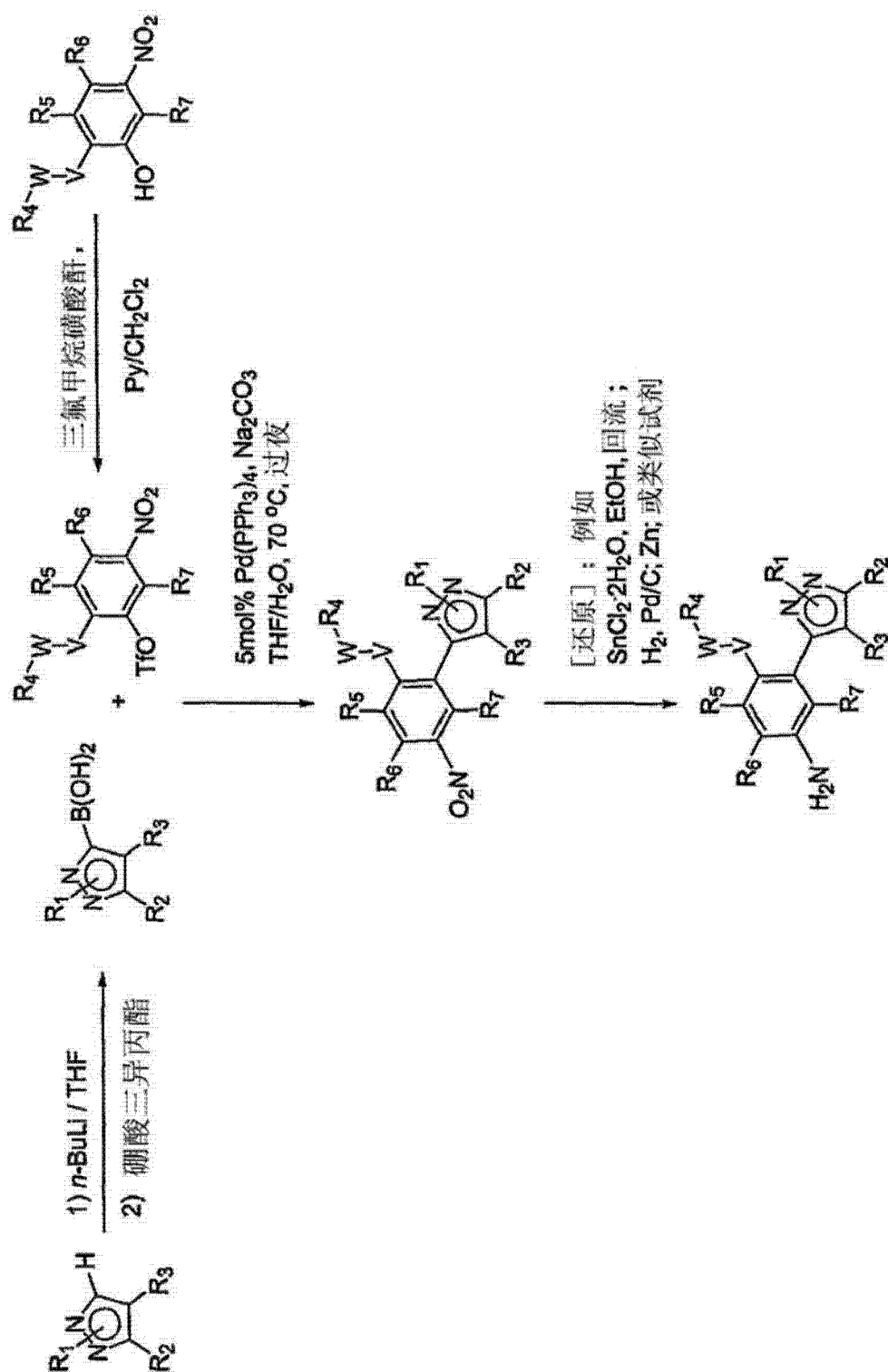


图 1

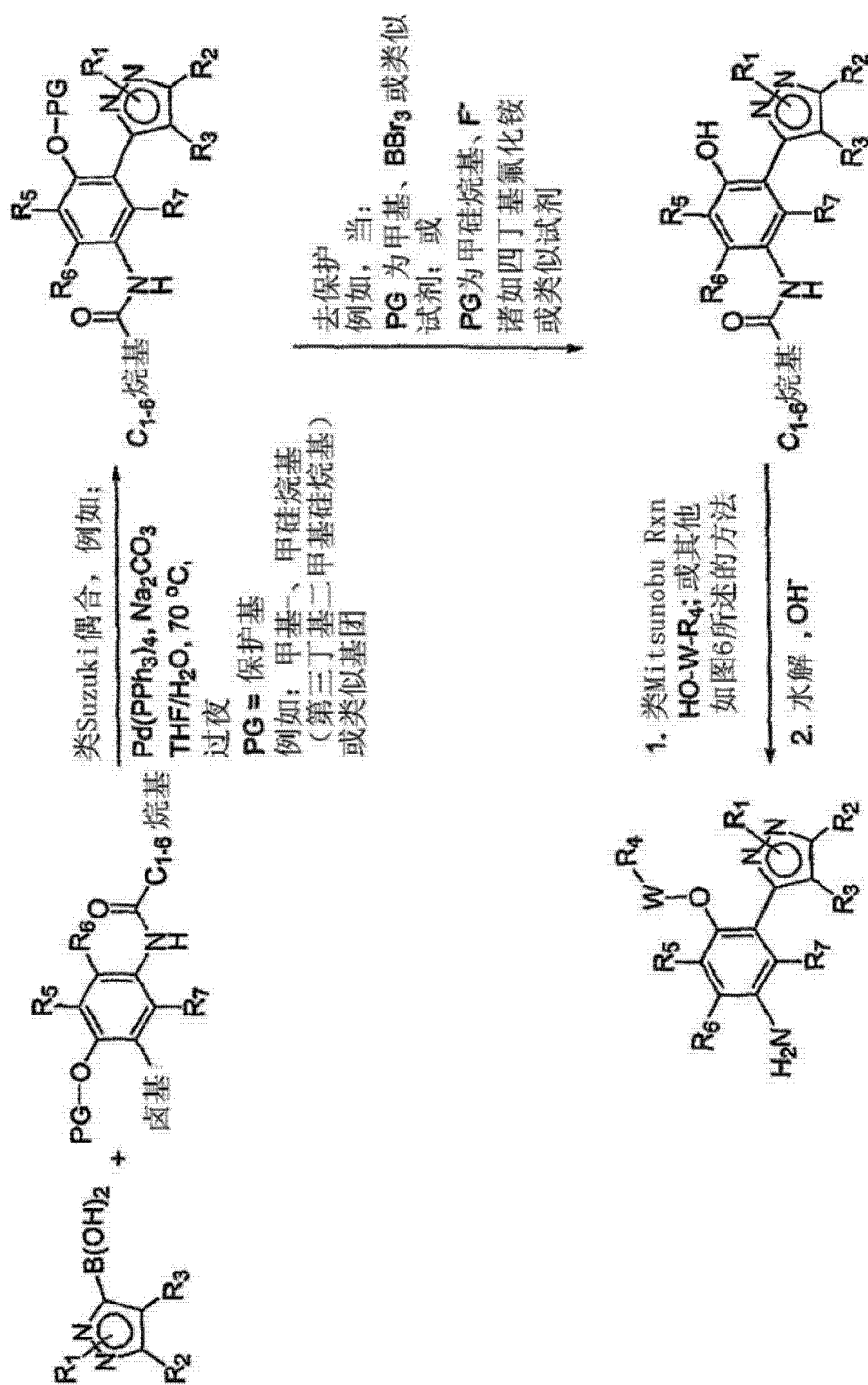


图 2

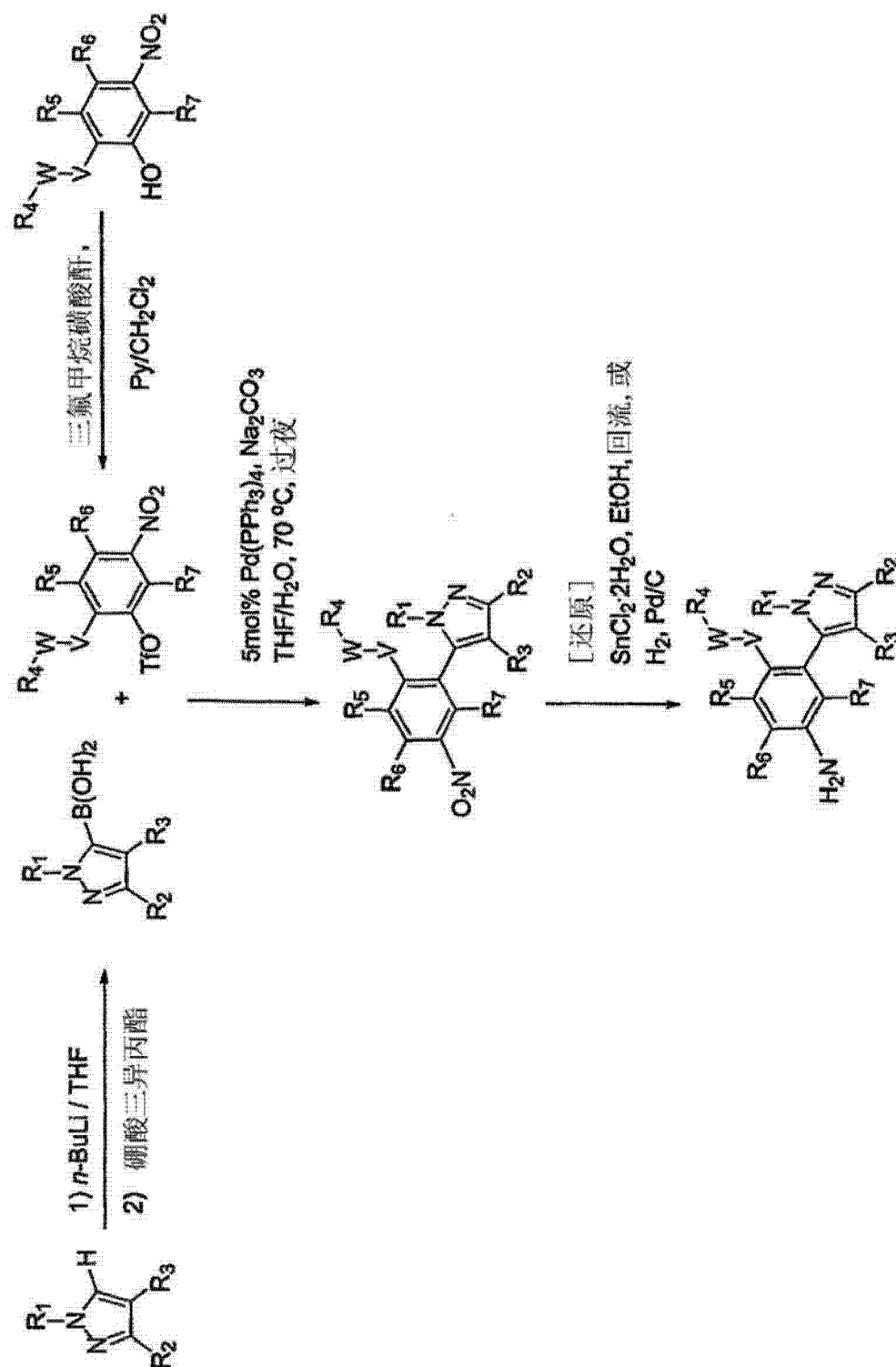


图 3

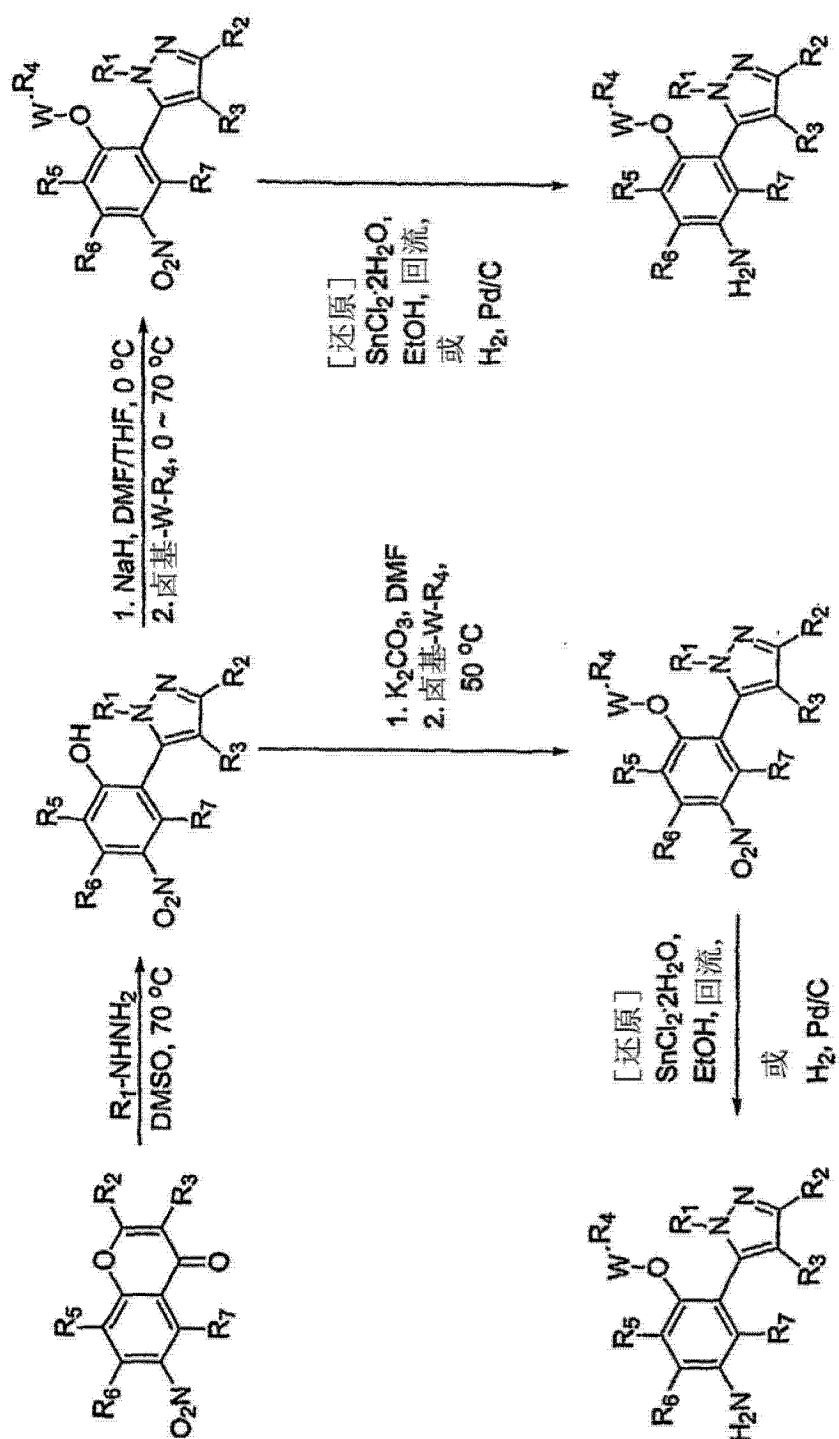


图 4

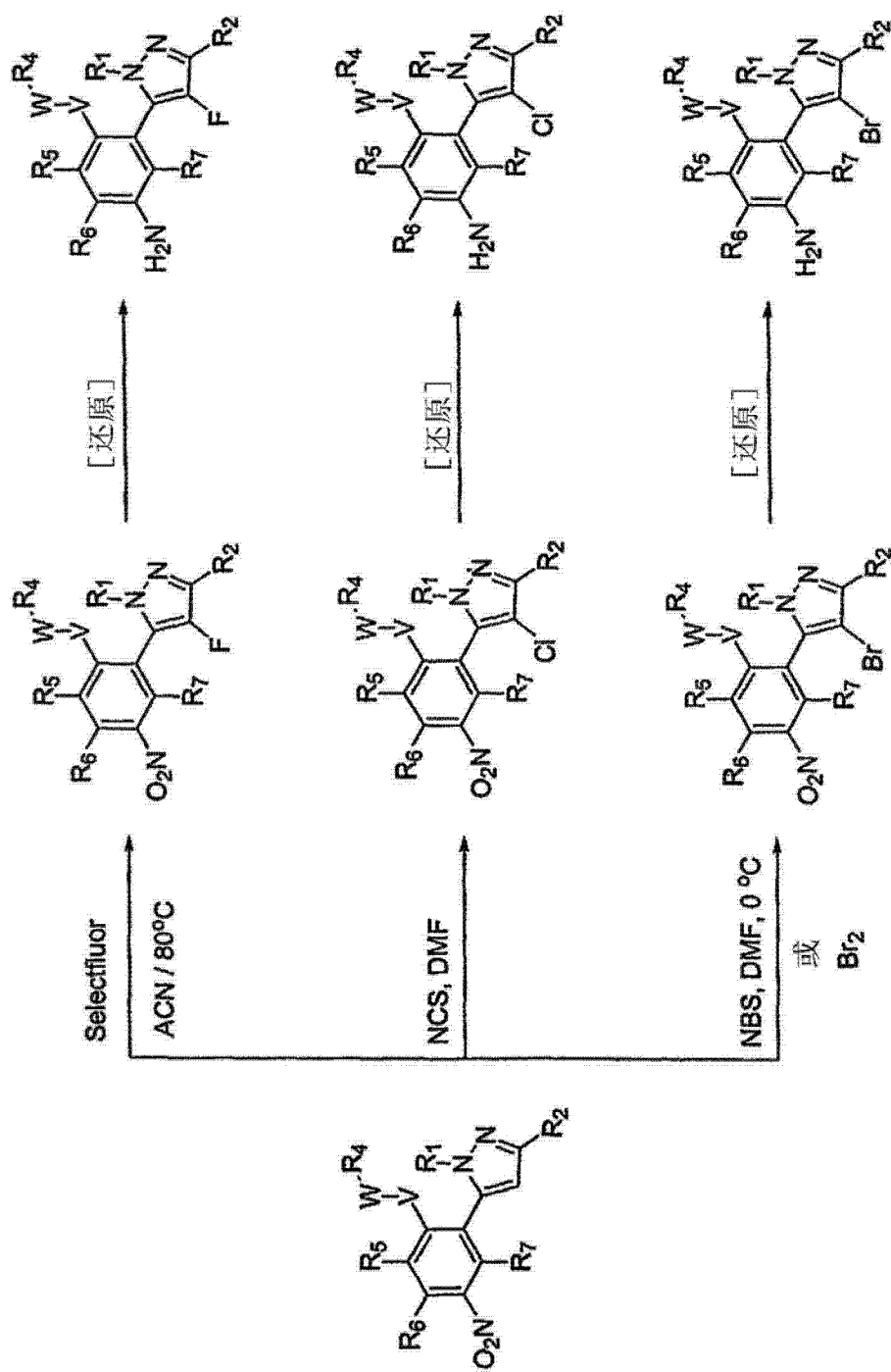


图 5

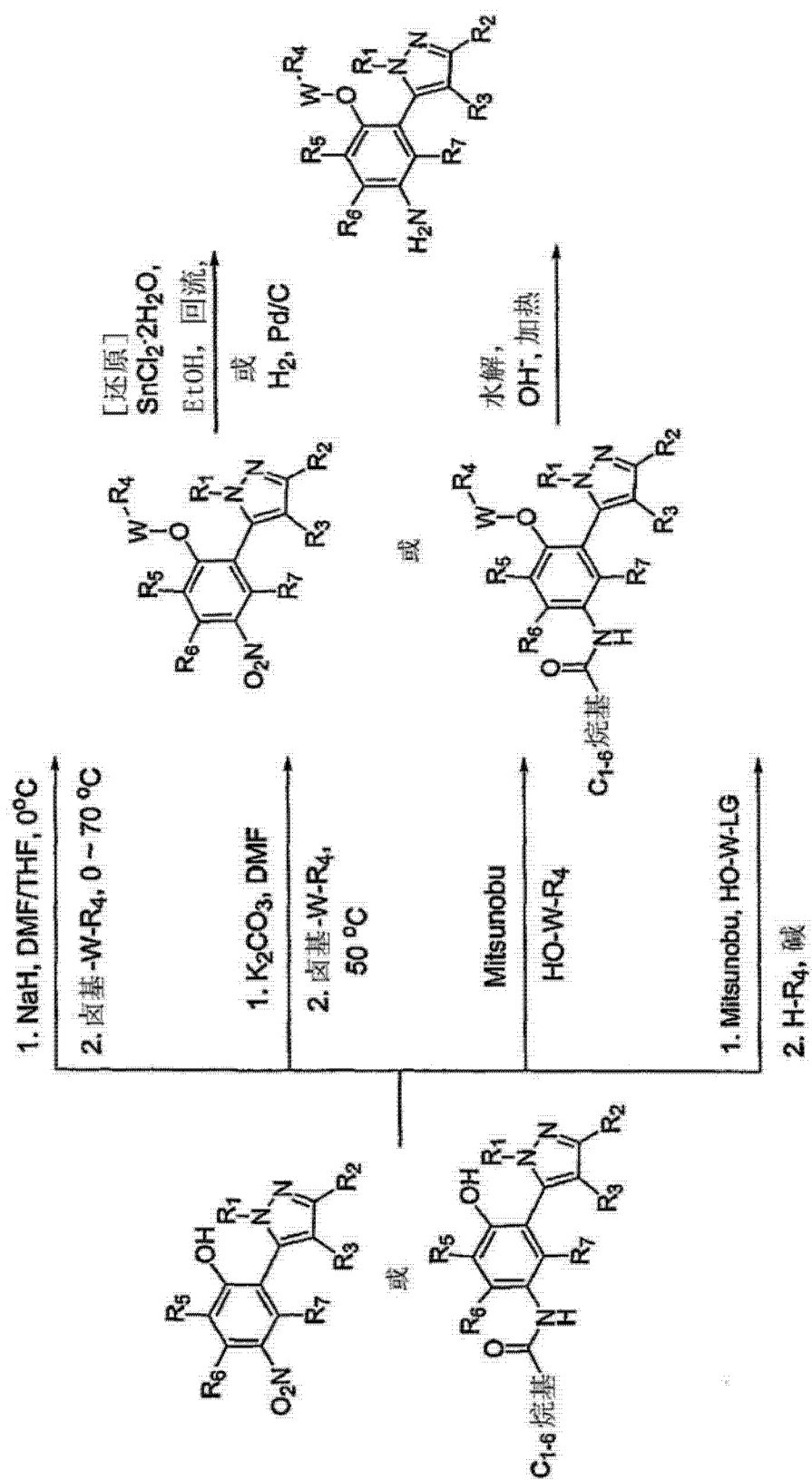


图 6

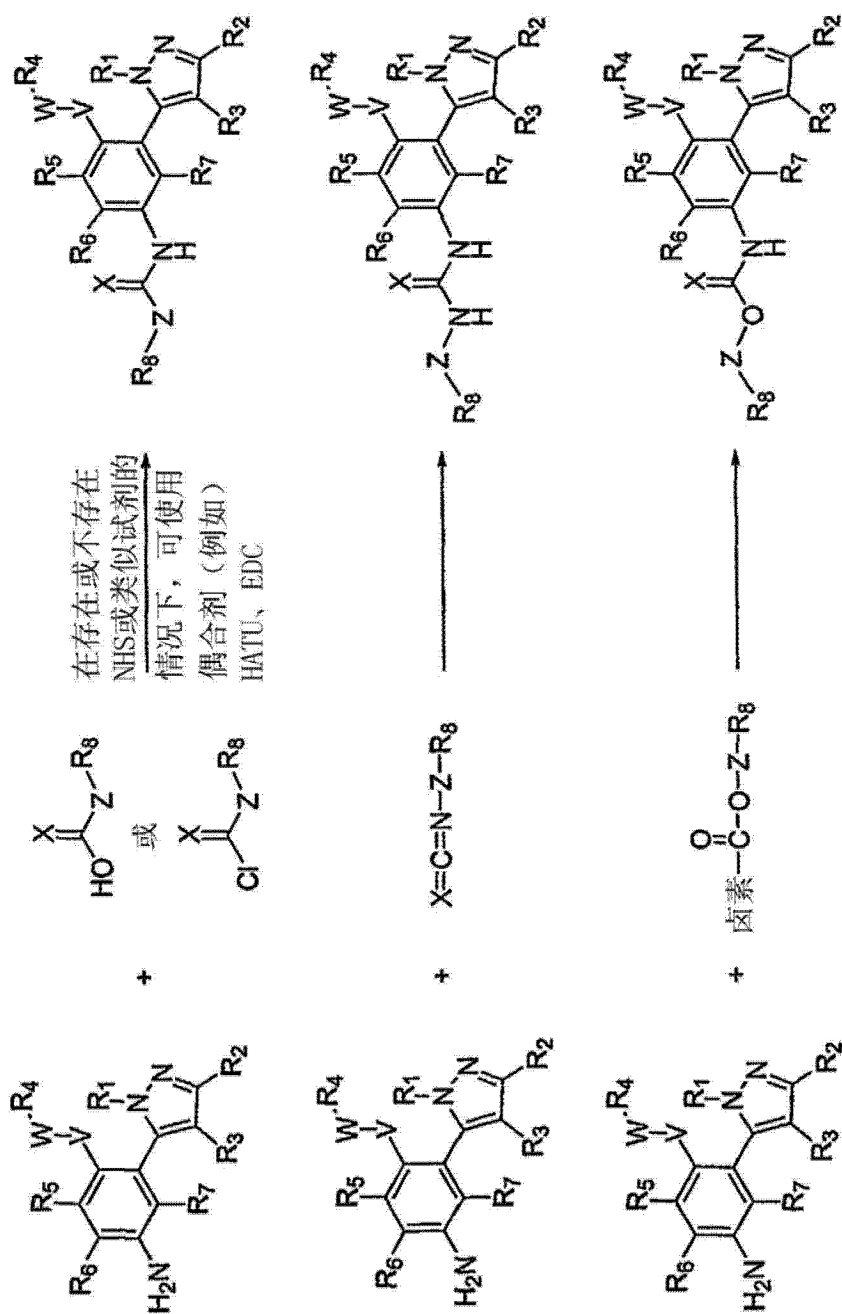


图 7

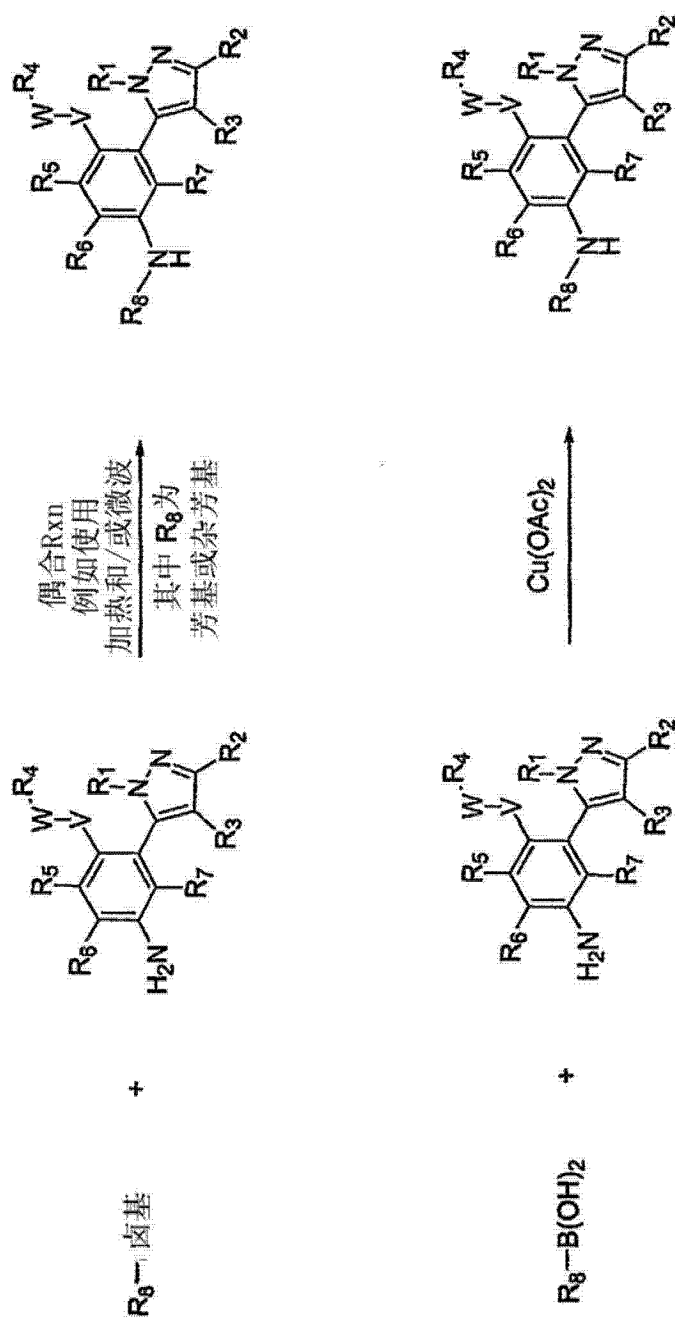


图 9

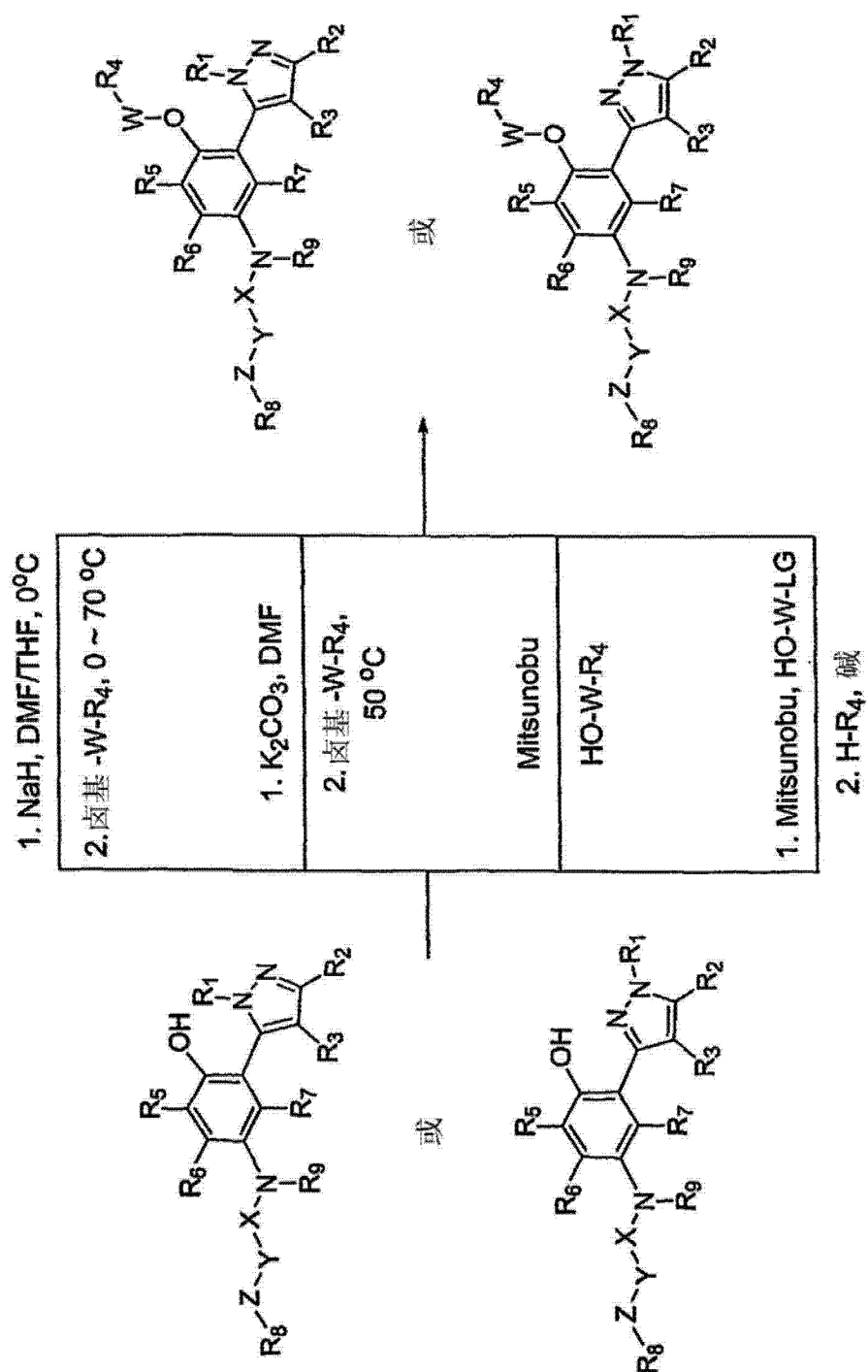


图 10

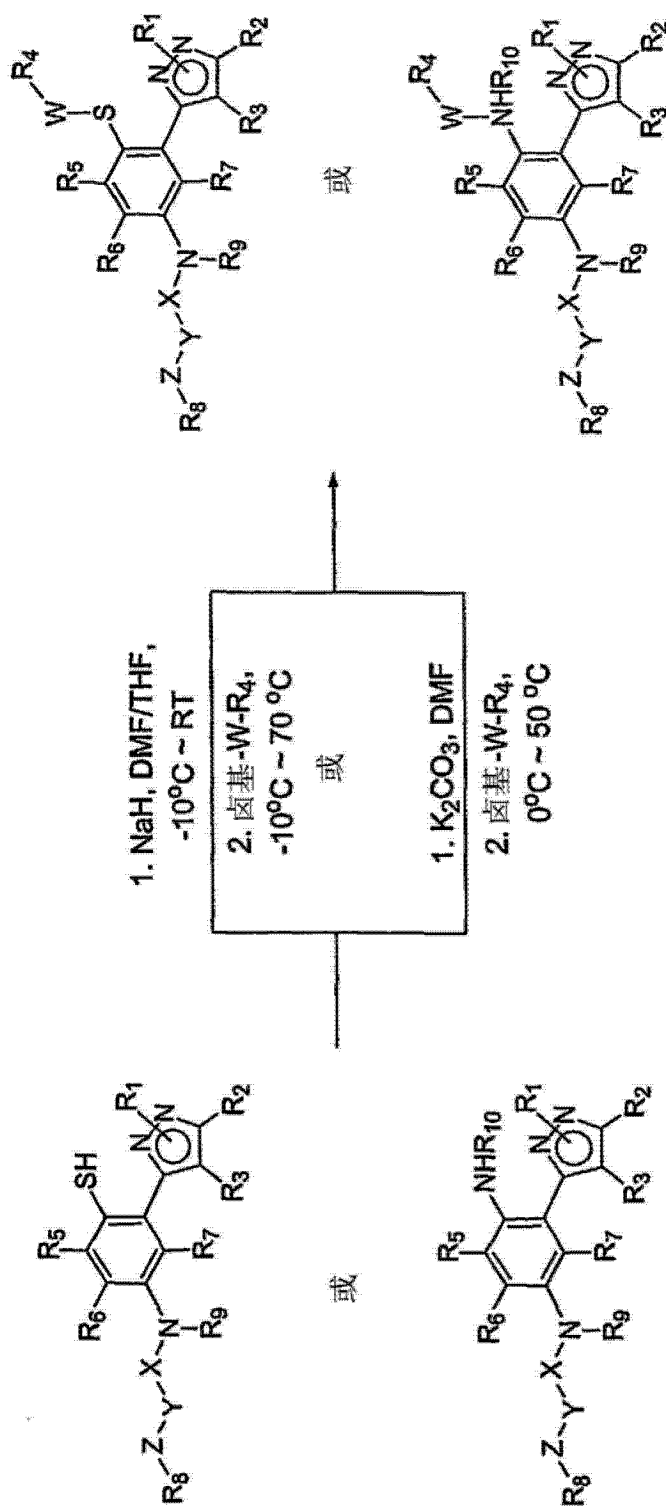


图 11

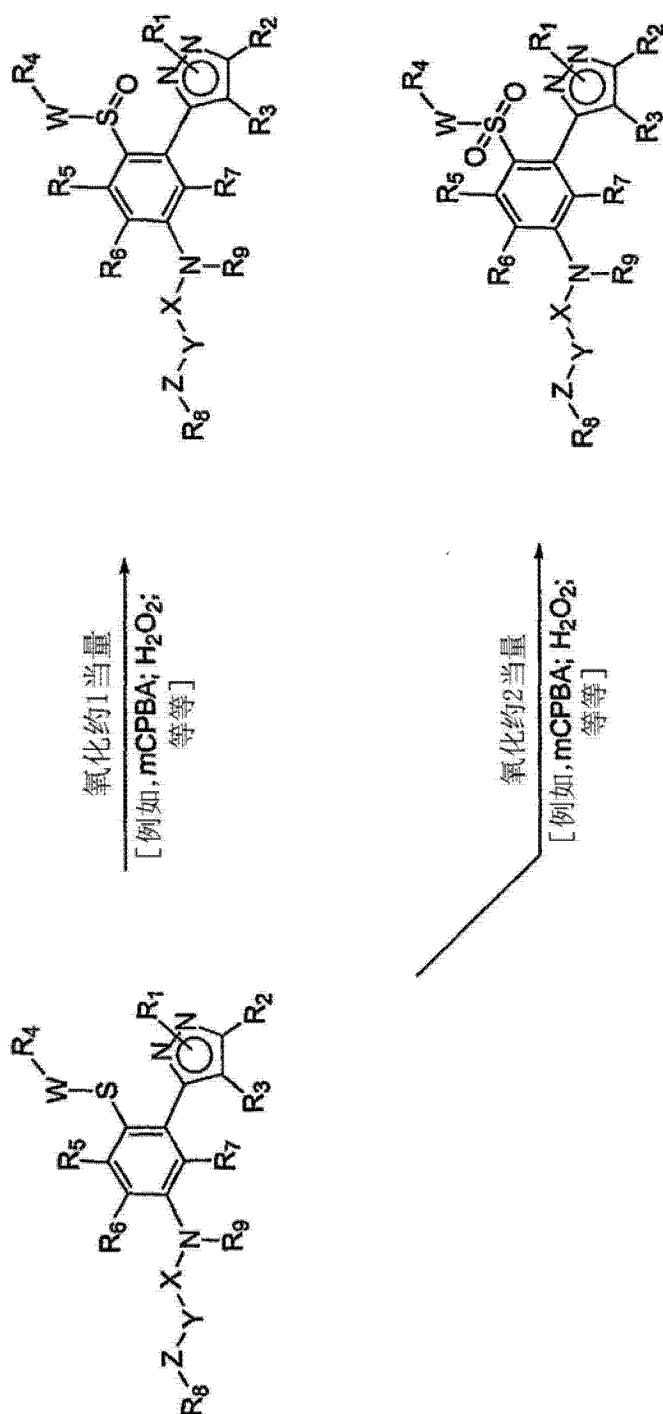


图 12