



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 10188840 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 17

(21) 申请号 200880119213. 9

代理人 周长兴

(22) 申请日 2008. 10. 03

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/4025(2006. 01)

60/997, 803 2007. 10. 05 US

A61P 13/02(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/011450 2008. 10. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02009/045503 EN 2009. 04. 09

(71) 申请人 简詹姆公司

地址 美国麻州剑桥市

(72) 发明人 汤玛斯·A·纳托利

欧克莎娜·艾巴吉诺弗-贝斯克罗娜
亚

约翰·P·里欧纳德 尼尔森·S·裘
森·H·郑

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

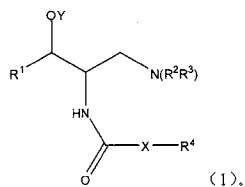
权利要求书 16 页 说明书 76 页

(54) 发明名称

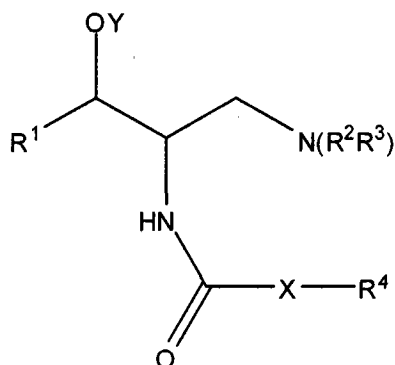
使用脑酰胺衍生物治疗多囊性肾疾病的方法

(57) 摘要

一种治疗受治疗者中多囊性肾疾病的方法，
所述方法包括给所述受治疗者施用有效量的结
构式 (1) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：



1. 一种治疗受治疗者中多囊性肾疾病的方法,所述方法包括给所述受治疗者施用有效量的以下结构式表示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

R¹ 是取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团;

Y 是 -H、可水解的基团、或取代或未取代的烷基基团;

R² 和 R³ 各自独立地是 -H、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、或 R² 和 R³ 与 N(R²R³) 的氮原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环;

X 是共价键;-(CR⁵R⁶)_m-;-(CR⁵R⁶)_n-Q-;-O-;-S-;或-NR⁷-;

Q 是 -O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O-、-C(S)O-、-C(S)S-、-C(O)NR⁸-、-NR⁸-、-NR⁸C(O)-、-NR⁸C(O)NR⁸-、-OC(O)-、-SO₃-、-SO-、-S(O)₂-、-SO₂NR⁸-、或-NR⁸SO₂-;

当 X 是 -(CR⁵R⁶)_m 时, R⁴ 是取代或未取代的脂肪族基团、或取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、-CN、-NCS、-NO₂ 或卤素;或

当 X 不是 -(CR⁵R⁶)_m 时, R⁴ 是取代或未取代的脂肪族基团、或取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团;和

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

每个 R⁷ 独立地是 -H、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、或 R⁷ 和 R⁴ 与 NR⁷R⁴ 的氮原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环基团;

每个 R⁸ 独立地是 -H、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团;

n 是 1、2、3、4 或 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15;和

m 是 1、2、3、4 或 5。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中 R¹ 是芳基基团或杂芳基基团,所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地和独立地取代:卤素、烷基、卤代烷基、Ar¹、-OR³⁰、-O(卤代烷基)、-SR³⁰、-NO₂、-CN、-NCS、-N(R³¹)₂、-NR³¹C(O)R³⁰、-NR³¹C(O)OR³²、-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂、-C(O)R³⁰、-C(S)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-C(O)N(R³¹)₂、-S(O)₂R³⁰、-SO₂N(R³¹)₂、-S(O)R³²、-SO₃R³²、-NR³¹SO₂N(R³¹)₂、-NR³¹SO₂R³²、-V_o-Ar¹、-V_o-OR³⁰、-V_o-O(卤代烷基)、-V_o-SR³⁰、-V_o-NO₂、-V_o-CN、-V_o-N(R³¹)₂、-V_o-NR³¹C(O)R³⁰、-V_o-NR³¹CO₂R³²、-V_o-N(R³¹)C(O)N(R³¹)₂、-V_o-C(O)R³⁰、-V_o-C(S)R³⁰、-V_o-CO₂R³⁰、-V_o-OC(O)

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

每个 V_o 独立地是 C1-C10 亚烷基基团；

每个 V^1 独立地是 C2-C10 亚烷基基团；

Ar^1 是芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基；和

每个 R^{30} 独立地是

i) 氢；

ii) 芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基；或

iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团：卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基基团和卤代烷基；和

每个 R^{31} 独立地是 R^{30} 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-SO_2R^{30}$ 或 $-C(O)R^{30}$ ；或

$-N(R^{31})_2$ 一起是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的非芳族杂环基团：卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N$ (C1-C6 烷基)、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6 烷氧基) 羰基、(C1-C6 烷基) 羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、(C1-C6 烷基) 氨基和 (C1-C6 二烷基) 氨基；和

每个 R^{32} 独立地是：

i) 芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基和卤代烷氧基和卤代烷基；或

ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团：卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基和卤代烷氧基和卤代烷基；和

每个 p 独立地是 1、2、3 或 4；和

每个 q 独立地是 3、4、5 或 6。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中：

Y 是 $-H$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 或 $-C(O)NRR'$ ；和

R 和 R' 各自独立地是 $-H$ ；被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、芳基和杂芳基；或芳基基团或杂芳基基团，每个芳基基团或杂芳基

基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基独立地并视需要地取代：卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、低级卤代烷氧基、C1-C6 脂肪族基团和 C1-C6 卤代脂肪族基团；或

R 和 R' 与 NRR' 的氮原子一起形成非芳族杂环，所述非芳族杂环被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素；-OH；-CN；-NCS；-NO₂；-NH₂；C1-C6 烷氧基；C1-C6 卤代烷氧基；被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团：卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、芳基和杂芳基；和芳基基团或杂芳基基团，每个芳基基团或杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基独立地视需要地取代：卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 脂肪族基团和 C1-C6 卤代脂肪族基团。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中：

-N(R²R³) 是 5-元或 6-元的非芳族含氮杂环基团，所述 5-元或 6-元的非芳族含氮杂环基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、卤代烷基、-OR⁴⁰、-O(卤代烷基)、-SR⁴⁰、-NO₂、-CN、-N(R⁴¹)₂、-NR⁴¹C(O)R⁴⁰、-NR⁴¹C(O)OR⁴²、-N(R⁴¹)C(O)N(R⁴¹)₂、-C(O)R⁴⁰、-C(S)R⁴⁰、-C(O)OR⁴⁰、-OC(O)R⁴⁰、-C(O)N(R⁴¹)₂、-S(O)₂R⁴²、-SO₂N(R⁴¹)₂、-S(O)R⁴²、-SO₃R⁴²、Ar²、V₂-Ar²、-V₂-OR⁴⁰、-V₂-O(卤代烷基)、-V₂-SR⁴⁰、-V₂-NO₂、-V₂-CN、-V₂-N(R⁴¹)₂、-V₂-NR⁴¹C(O)R⁴⁰、-V₂-NR⁴¹CO₂R⁴²、-V₂-N(R⁴¹)C(O)N(R⁴¹)₂、-V₂-C(O)R⁴⁰、-V₂-C(S)R⁴⁰、-V₂-CO₂R⁴⁰、-V₂-OC(O)R⁴⁰、-V₂-C(O)N(R⁴¹)₂、-V₂-S(O)₂R⁴²、-V₂-SO₂N(R⁴¹)₂、-V₂-S(O)R⁴²、-V₂-SO₃R⁴²、-O-V₂-Ar² 和 -S-V₂-Ar²；

每个 V² 独立地是 C1-C4 亚烷基基团；

Ar² 是芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；和

每个 R⁴⁰ 独立地是

i) 氢；

ii) 芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或

iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；和

每个 R⁴¹ 独立地是 R⁴⁰、-CO₂R⁴⁰、-SO₂R⁴⁰ 或 -C(O)R⁴⁰；或

-N(R⁴¹)₂ 一起为被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的非芳族杂环基团：卤素、=O、=S、=N(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基；和

每个 R^{42} 独立地是：

i) 芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基; 或

ii) 被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团: 卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地是 $-H$; $-OH$; 卤素; 或 C1-C6 烷氧基或 C1-C6 烷基基团。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其中 Y 是 $-H$ 。

7. 如权利要求 5 所述的方法, 其中由 R^4 、 R^7 和 R^8 中的每个表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、烷基、卤代烷基、 Ar^3 、 Ar^3-Ar^3 、 $-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤代烷基)、 $-SR^{50}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-NR^{51}C(O)OR^{52}$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)R^{50}$ 、 $-C(S)R^{50}$ 、 $-C(O)OR^{50}$ 、 $-OC(O)R^{50}$ 、 $-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)_2R^{52}$ 、 $-SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)R^{52}$ 、 $-SO_3R^{52}$ 、 $-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}SO_2R^{52}$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-V_4-O$ (卤代烷基)、 $-V_4-SR^{50}$ 、 $-V_4-NO_2$ 、 $-V_4-CN$ 、 $-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-NR^{51}CO_2R^{52}$ 、 $-V_4-N(R^{51})C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(S)R^{50}$ 、 $-V_4-CO_2R^{50}$ 、 $-V_4-OC(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-S(O)_2R^{52}$ 、 $-V_4-SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-S(O)R^{52}$ 、 $-V_4-SO_3R^{52}$ 、 $-V_4-NR^{51}SO_2N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-NR^{51}SO_2R^{52}$ 、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-S-V_4-Ar^3$ 、 $-S-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(S)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-C(S)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-O-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-S(O)_2-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)_2-V_4-Ar^3$ 、 $-SO_2N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-SO_2N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-S(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-S(O)_2-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-S(O)_2-O-V_4-Ar^3$ 、 $-NR^{51}SO_2-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}SO_2-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p'$ 、 $-O-$ 、 $-S-[CH_2]_p'$ 、 $-S-$ 和 $-[CH_2]_q'$ -;

每个 V_4 独立地是 C1-C10 亚烷基基团;

每个 V_5 独立地是 C2-C10 亚烷基基团;

每个 Ar^3 独立地是芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基和卤代烷基; 和

每个 R^{50} 独立地是

i) 氢;

ii) 芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基; 或

iii) 被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团: 卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基; 和

每个 R^{51} 独立地是 R^{50} 、 $-\text{CO}_2R^{50}$ 、 $-\text{SO}_2R^{50}$ 或 $-\text{C}(\text{O})R^{50}$; 或

$-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 一起为被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的非芳族杂环基团 : 卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 卤代烷基、羟基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷氧基、硝基、氰基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷氧基羰基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基羰基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 卤代烷氧基、氨基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基氨基和 $\text{C}1-\text{C}6$ 二烷基氨基 ; 和

每个 R^{52} 独立地是 :

i) 芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或两个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代 : 卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基 ; 或

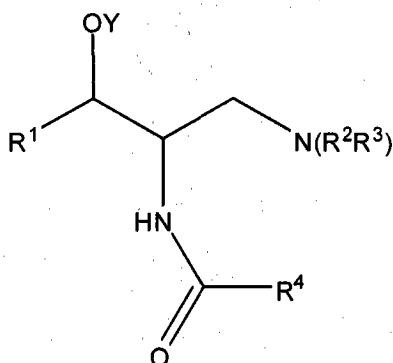
ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团 : 卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基 ; 和

由 $-\text{N}(\text{R}^4\text{R}^7)$ 表示的非芳族杂环基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代 : 卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 卤代烷基、羟基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷氧基、硝基、氰基、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷氧基})$ 羰基、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 羰基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 卤代烷氧基、氨基、 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 烷基})$ 氨基和 $(\text{C}1-\text{C}6 \text{ 二烷基})$ 氨基 ;

每个 p' 是 1、2、3 或 4 ; 和

每个 q' 是 3、4、5 或 6。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述化合物由以下结构式表示 :



或是其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是视需要取代的脂肪族基团。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中 :

R^1 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团 : 卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-\text{V}_o-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{V}_o-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{V}_o-\text{Ar}^1$ 、 $-\text{O}-\text{V}_o-\text{Ar}^1$ 、 $-\text{O}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{S}-\text{V}_o-\text{Ar}^1$ 、 $-\text{S}-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_o-\text{Ar}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})-\text{V}_1-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-[\text{CH}_2]_p-\text{S}-$ 和 $-\text{[CH}_2]_q-$;

Ar^1 是苯基基团, 每个苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代 : 卤素、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基、氨基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基氨基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 二烷基氨基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷氧基、硝基、氰基、羟基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 卤代烷氧基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷氧基羰基、 $\text{C}1-\text{C}6$ 烷基羰基和 $\text{C}1-\text{C}6$ 卤代烷基 ; 和

每个 R^{30} 独立地是

i) 氢 ;

ii) 被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或

iii) 被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；和

每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ；或 $-N(R^{31})_2$ 是被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的非芳族杂环基团：卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N$ (C1-C6 烷基)、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其中 $-N(R^2R^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团，所述吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C5 烷基、C1-C5 卤代烷基、羟基、C1-C5 烷氧基、硝基、氰基、C1-C5 烷氧基羰基、C1-C5 烷基羰基或 C1-C5 卤代烷氧基、氨基、C1-C5 烷基氨基和 C1-C5 二烷基氨基。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其中由 R^4 表示的脂肪族基团被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、 Ar^3 、 Ar^3-Ar^3 、 $-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤代烷基)、 $-SR^{50}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-C(O)R^{50}$ 、 $-C(O)OR^{50}$ 、 $-OC(O)R^{50}$ 、 $-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-V_4-O$ (卤代烷基)、 $-V_4-SR^{50}$ 、 $-V_4-NO_2$ 、 $-V_4-CN$ 、 $-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-V_4-NR^{51}C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(O)R^{50}$ 、 $-V_4-CO_2R^{50}$ 、 $-V_4-OC(O)R^{50}$ 、 $-V_4-C(O)N(R^{51})_2$ 、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-S-V_4-Ar^3$ 、 $-S-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-NR^{51}C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)-V_4-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)O-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-C(O)-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-O-C(O)-V_4-Ar^3$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_5-N(R^{51})_2$ 、 $-C(O)N(R^{51})-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p'$ 、 $-O-$ 和 $-[CH_2]_q'$ 。

12. 如权利要求 11 所述的方法，其中 Y 是 $-H$ 。

13. 如权利要求 12 所述的方法，其中 $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中：

由 R^1 表示的苯基基团被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代： $-OR^{30}$ 、烷基和 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其中由 R^4 表示的脂肪族基团被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、硝基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤代烷基)、 $-V_4-O$ (卤代烷基)、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p'$ 、 $-O-$ 和 $-[CH_2]_q'$ 。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其中：

Ar^3 是被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；和

每个 R^{50} 独立地是

i) 氢；

ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或

iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中 R^4 是脂肪族基团。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其中 $-N(R^2R^3)$ 是 N-吡咯烷基或 N-吗啉基。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其中 R^1 是 4-羟基苯基或 3,4-亚乙基二氧基-1-苯基。

20. 如权利要求 19 所述的方法，其中 R^4 是 C6-C18 烷基基团。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其中 R^4 是 C6-C8 烷基基团。

22. 如权利要求 7 所述的方法，其中：

X 是 $-(CR^5R^6)_n-Q-$ ；Q 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(O)NR^8-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、或 $-NR^8SO_2-$ ；和 R^4 是 $-H$ 、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团；或

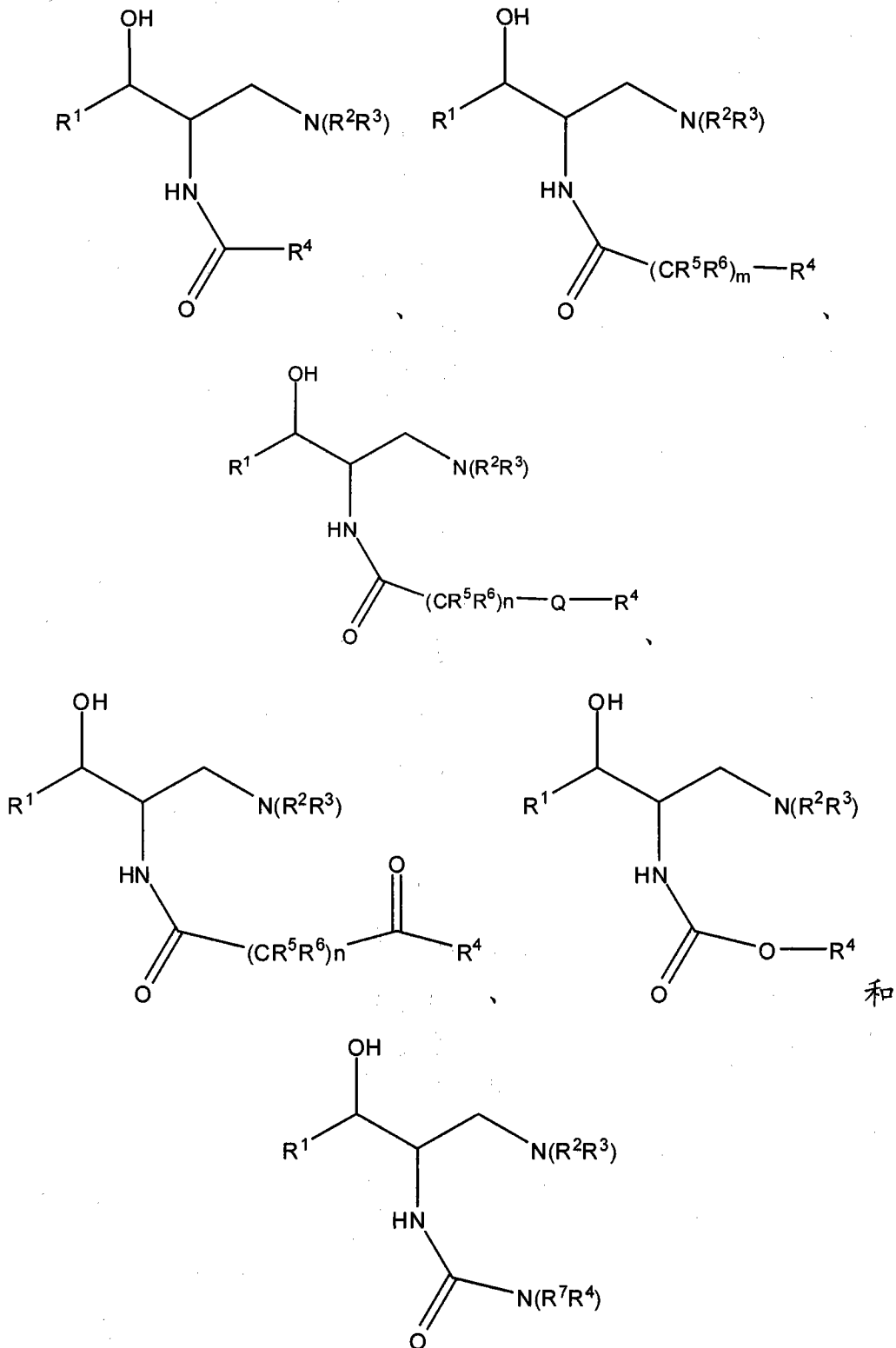
X 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^7-$ ；和 R^4 是取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团；或

X 是 $-(CR^5R^6)_m-$ ；和 R^4 是取代或未取代的环烷基基团、或取代或未取代的环烯基基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 或卤素；或

X 是共价键；和 R^4 是取代或未取代的芳基基团或取代或未取代的杂芳基基团；和

n 是 1、2、3、4、5 或 6。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述化合物由选自由以下者所组成的群组的结构式所表示：



或是其药学上可接受的盐,其中 R^7 是 -H 或 C1-C6 烷基。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其中:

R^1 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团:
 卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $-\text{V}_o\text{-OR}^{30}$ 、 $-\text{V}_o\text{-N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{V}_o\text{-Ar}^1$ 、
 $-\text{O-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{O-V}_1\text{-N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{S-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{S-V}_1\text{-N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{-V}_1\text{-N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{O-}[\text{CH}_2]_p\text{-O-}$ 、 $-\text{S-}[\text{CH}_2]_p\text{-S-}$ 和 $-\text{[CH}_2]_q\text{-}$;

Ar^1 是苯基基团,每个苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基;和

每个 R^{30} 独立地是

i) 氢;

ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团:卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基;或

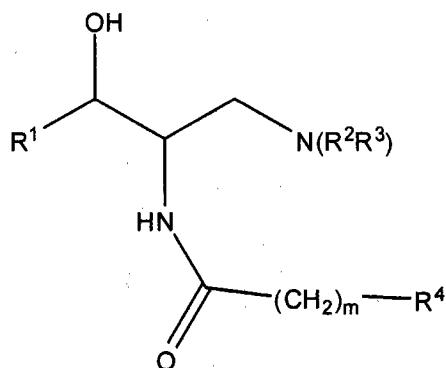
iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团:卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基;和

每个 R^{31} 独立地是 R^{30} , 或 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的非芳族杂环基团:卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{C1-C6 烷基})$ 、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中 $-\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团,所述吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C5 烷基、C1-C5 卤代烷基、羟基、C1-C5 烷氧基、硝基、氰基、C1-C5 烷氧基羰基、C1-C5 烷基羰基或 C1-C5 卤代烷氧基、氨基、C1-C5 烷基氨基和 C1-C5 二烷基氨基。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其中由 R^4 、 R^7 和 R^8 中的每个表示的脂肪族基团、芳基基团和杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、 Ar^3 、 Ar^3-Ar^3 、 $-\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{O}(\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{SR}^{50}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{50}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{V}-\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{V}_4-\text{O}(\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{V}_4-\text{SR}^{50}$ 、 $-\text{V}_4-\text{NO}_2$ 、 $-\text{V}_4-\text{CN}$ 、 $-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{V}_4-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$ 、 $-\text{V}_4-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$ 、 $-\text{V}_4-\text{CO}_2\text{R}^{50}$ 、 $-\text{V}_4-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{50}$ 、 $-\text{V}_4-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{S}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{S}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_5-\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p$ 、 $-\text{O}-$ 和 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_q$ 。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述化合物由以下结构式表示:



或是其药学上可接受的盐,其中 R^4 是视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。

28. 如权利要求 27 所述的方法,其中 $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中:

由 R^1 表示的苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: $-OR^{30}$ 、烷基和 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

30. 如权利要求 29 所述的方法,其中:

R^4 是芳基基团或杂芳基基团,所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤代烷基)、 $-V_4-O$ (卤代烷基)、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p'-O-$ 和 $-[CH_2]_q'-$ 。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中:

Ar^3 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团: 卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基; 和

每个 R^{50} 独立地是

i) 氢;

ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团: 卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基; 或

iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团: 卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

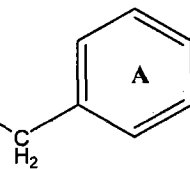
32. 如权利要求 31 所述的方法,其中 $-N(R^2R^3)$ 是 N-吡咯烷基或 N-吗啉基。

33. 如权利要求 32 所述的方法,其中 m 是 1、2 或 3。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中 R^4 为双芳基基团,所述双芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基和卤代烷氧基。

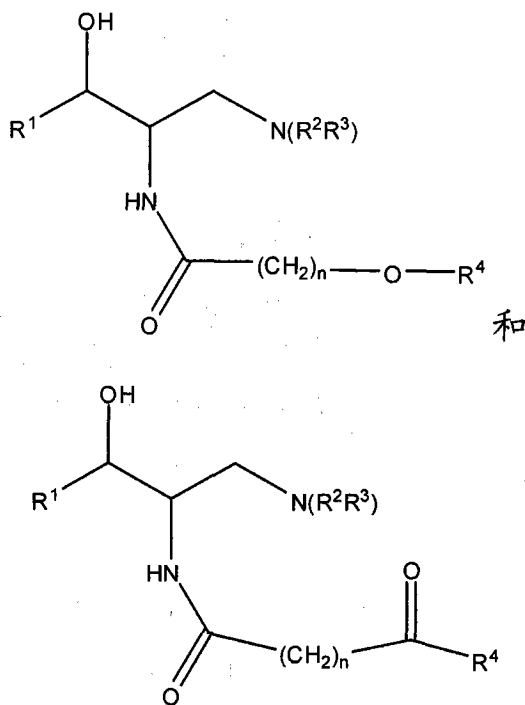
35. 如权利要求 34 所述的方法,其中所述视需要取代的双芳基基团是视需要取代的联苯基基团。

36. 如权利要求 33 所述的方法, 其中 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^4$ 是



并且其中苯基环 A 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基和卤代烷氧基。

37. 如权利要求 26 所述的方法, 其中所述化合物由选自由以下者所组成的群组的结构式所表示:



或是其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求 37 所述的方法, 其中 $-\text{N}(\text{R}^2\text{R}^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

39. 如权利要求 38 所述的方法, 其中:

由 R^1 表示的苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: $-\text{OR}^{30}$ 、烷基和 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p-\text{O}-$ 。

40. 如权利要求 39 所述的方法, 其中 R^4 是:

i) 芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{V}-\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{O}$ (卤代烷基)、 $-\text{V}_4-\text{O}$ (卤代烷基)、 $-\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p'-\text{O}-$ 和 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_q'-$; 或

ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的脂肪族基团: 卤素、氰基、硝基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{V}-\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{O}$ (卤代烷基)、 $-\text{V}_4-\text{O}$ (卤代烷基)、 $-\text{O}-\text{V}_4-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_p'-\text{O}-$ 和 $-\text{O}-[\text{CH}_2]_q'-$ 。

41. 如权利要求 40 所述的方法, 其中:

Ar^3 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基

团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；和

每个 R⁵⁰ 独立地是

i) 氢；

ii) 被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或

iii) 被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

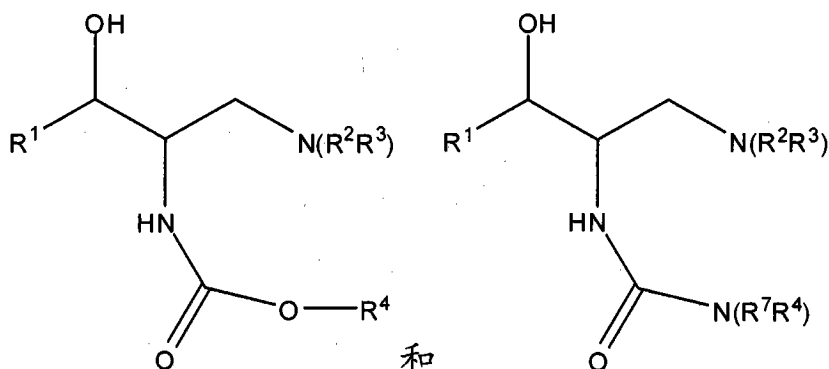
42. 如权利要求 41 所述的方法，其中 -N(R²R³) 是 N-吡咯烷基或 N-吗啉基。

43. 如权利要求 42 所述的方法，其中 R⁴ 是视需要取代的烷基基团或视需要取代的苯基基团。

44. 如权利要求 43 所述的方法，其中 R¹ 是 4-羟基苯基或 3,4-亚乙基二氧基-1-苯基。

45. 如权利要求 44 所述的方法，其中 R⁴ 是未取代的烷基基团，或是被一个或多个选自以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：-OH、-OCH₃ 和 -OC₂H₅。

46. 如权利要求 26 所述的方法，其中所述化合物由选自自由以下者所组成的群组的结构式所表示：



或是其药学上可接受的盐。

47. 如权利要求 46 所述的方法，其中 R⁴ 是芳基基团、杂芳基基团、低级芳烷基基团或低级杂芳烷基基团，所述芳基基团、杂芳基基团、低级芳烷基基团或低级杂芳烷基基团中的每一个独立地被一个或多个选自自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、卤代烷基、Ar³、-OR⁵⁰、-O(卤代烷基)、-SR⁵⁰、-NO₂、-CN、-N(R⁵¹)₂、-NR⁵¹C(O)R⁵⁰、-C(O)R⁵⁰、-C(O)OR⁵⁰、-OC(O)R⁵⁰、-C(O)N(R⁵¹)₂、-V₄-Ar³、-V-OR⁵⁰、-V₄-O(卤代烷基)、-V₄-SR⁵⁰、-V₄-NO₂、-V₄-CN、-V₄-N(R⁵¹)₂、-V₄-NR⁵¹C(O)R⁵⁰、-V₄-C(O)R⁵⁰、-V₄-CO₂R⁵⁰、-V₄-OC(O)R⁵⁰、-V₄-C(O)N(R⁵¹)₂、-O-V₄-Ar³、-O-V₅-N(R⁵¹)₂、-S-V₄-Ar³、-S-V₅-N(R⁵¹)₂、-N(R⁵¹)-V₄-Ar³、-N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂、-NR⁵¹C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂、-NR⁵¹C(O)-V₄-Ar³、-C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂、-C(O)-V₄-Ar³、-C(O)-O-V₅-N(R⁵¹)₂、-C(O)-O-V₄-Ar³、-O-C(O)-V₅-N(R⁵¹)₂、-O-C(O)-V₄-Ar³、-C(O)N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂、-C(O)N(R⁵¹)-V₄-Ar³、-O-[CH₂]_p' -O- 和 -[CH₂]_q' -。

48. 如权利要求 47 所述的方法，其中 -N(R²R³) 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌

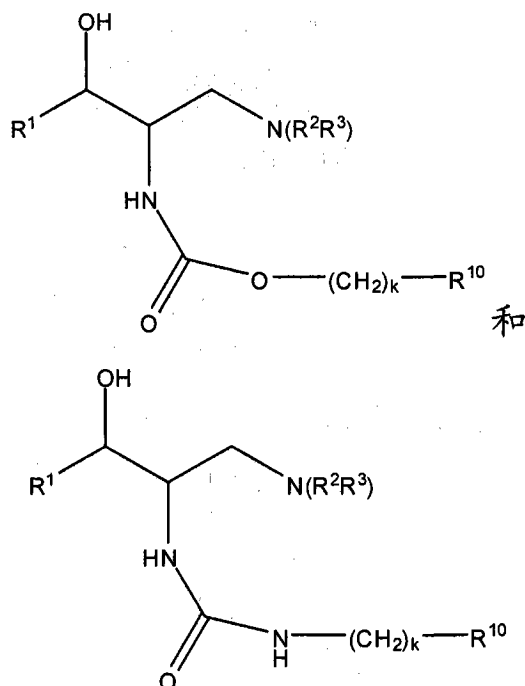
啉基、哌嗪基或吗啉基基团。

49. 如权利要求 48 所述的方法, 其中:

由 R^1 表示的苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: $-OR^{30}$ 、烷基和 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

50. 如权利要求 49 所述的方法, 其中 R^4 是视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团, 每个视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O$ (卤代烷基)、 $-V_4-O$ (卤代烷基)、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_{p'}$ 、 $-O-$ 和 $-[CH_2]_{q'}$ 。

51. 如权利要求 26 所述的方法, 其中所述化合物由选自由以下者所组成的群组的结构式所表示:



或是其药学上可接受的盐, 其中:

k 是 1、2、3、4、5 或 6; 和

R^{10} 是

i) $-H$, 或

ii) 芳基基团或杂芳基基团, 每个芳基基团或杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基独立地视需要地取代: 卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基和卤代烷基, 或

iii) C1-C6 烷基基团, 每个 C1-C6 烷基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要并独立地取代: 卤素、氰基、硝基、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、氨基、C1-C10 烷基氨基、C1-C10 二烷基氨基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、羟基、C1-10 烷氧基、 $-O-[CH_2]_p-O-$ 或 $-[CH_2]_q-$ 。

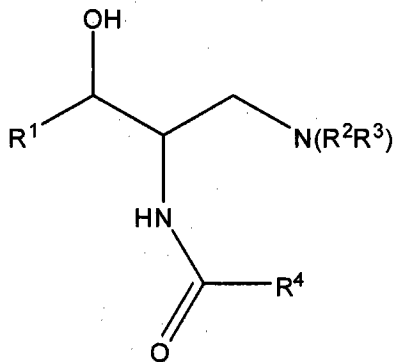
52. 如权利要求 51 所述的方法, 其中 $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

53. 如权利要求 52 所述的方法, 其中:

由 R^1 表示的苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代： $-OR^{30}$ 、烷基和 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

54. 如权利要求 53 所述的方法，其中 R^{10} 是 C1-C6 烷基基团；视需要取代的苯基基团；或视需要取代的单环或双环杂芳基基团。

55. 如权利要求 26 所述的方法，其中所述化合物由以下结构式所表示：



或是其药学上可接受的盐。

56. 如权利要求 55 所述的方法，其中 $-N(R^2R^3)$ 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

57. 如权利要求 56 所述的方法，其中：

由 R^1 表示的苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代： $-OR^{30}$ 、烷基和 $-O-[CH_2]_p-O-$ 。

58. 如权利要求 57 所述的方法，其中由 R^4 表示的芳基和杂芳基基团中的每个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O$ （卤代烷基）、 $-V_4-O$ （卤代烷基）、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p'-O-$ 和 $-[CH_2]_q'-$ 。

59. 如权利要求 58 所述的方法，其中：

Ar^3 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；和

每个 R^{50} 独立地是

i) 氢；

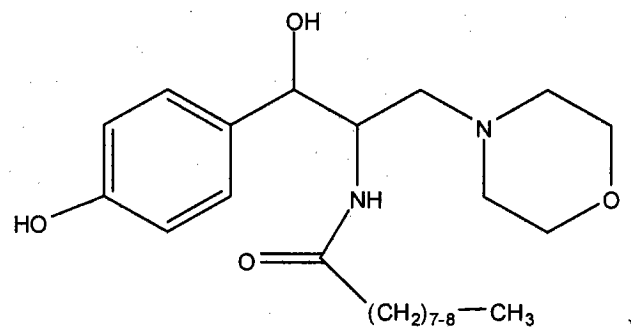
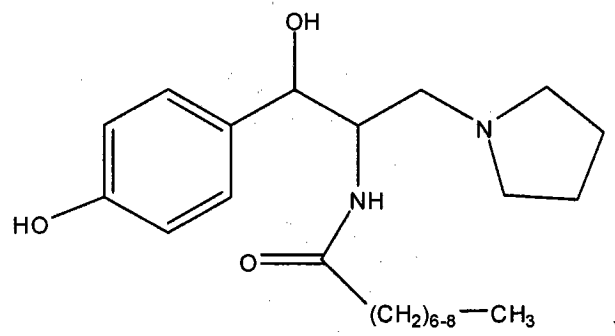
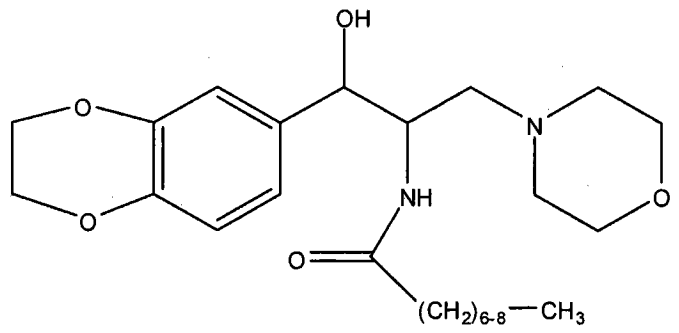
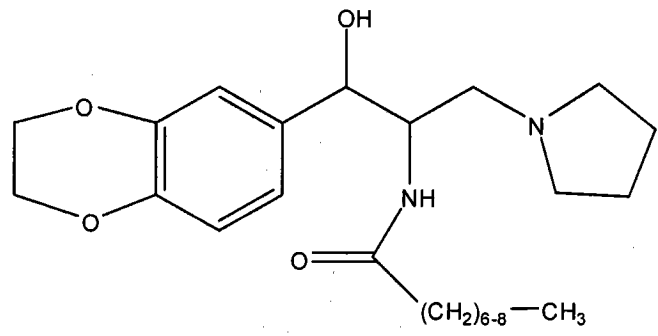
ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或

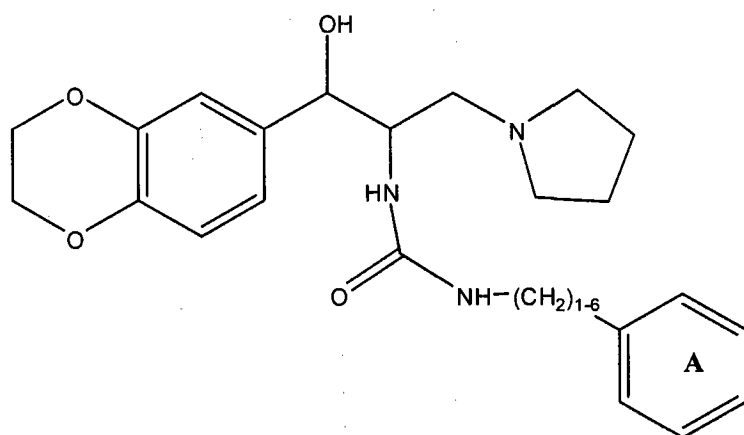
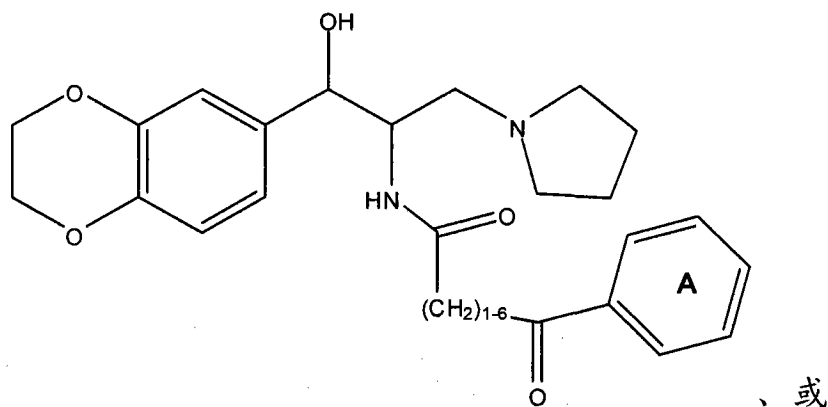
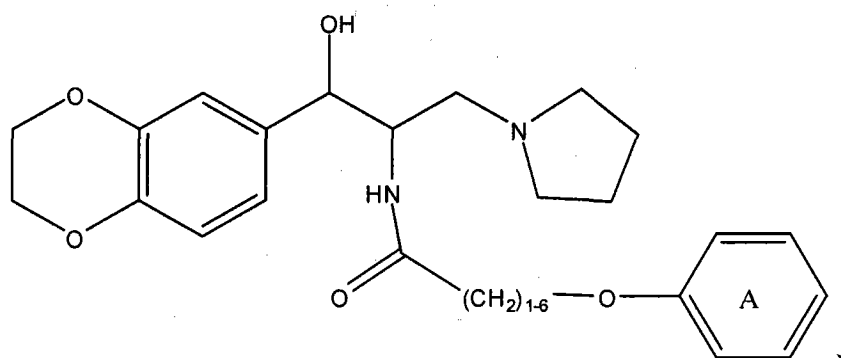
iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

60. 如权利要求 59 所述的方法，其中 $-N(R^2R^3)$ 是 N-吡咯烷基或 N-吗啉基。

61. 如权利要求 60 所述的方法，其中 R^1 是 4-羟基苯基或 3,4-亚乙基二氧基-1-苯基。

62. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述化合物选自由以下者所组成的群组：

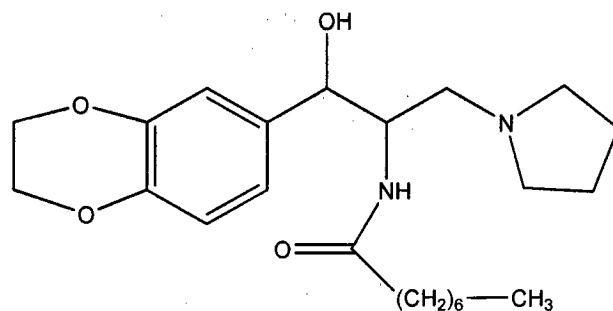




或是其药学上可接受的盐,其中每个环 A 独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、烷基和烷氧基。

63. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述多囊性肾疾病是常染色体显性多囊性肾疾病。

64. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述化合物由以下的结构式表示:



或是其药学上可接受的盐。

使用脑酰胺衍生物治疗多囊性肾疾病的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2007 年 10 月 5 日提交的美国临时申请第 60/997,803 号的权益。上述申请的完整教导通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 囊肿是一种可在身体许多部分,例如肾脏、肝脏、胰腺、脾脏和心脏中形成的异常的充满液体的囊。多囊性疾病是在大量囊肿引起对这些器官损害时发生的疾病。例如,多囊性肾疾病 (polycystic kidney disease, PKD) 是一种以在整个肾脏中生长很多囊肿为特征性疾病。PKD 囊肿可慢慢占据肾脏的大部分,降低肾脏功能并导致肾衰竭。大约一半患有最常见形式的 PKD 的人会发展到肾衰竭并需要透析或肾移植。PKD 还可在其他器官中引起囊肿,最常见的是在肝脏,但还有在脾脏、胰腺、心脏以及脑部中的血管。在这个国家有大约 500,000 的人患有 PKD,且 PKD 是导致肾衰竭的第四大原因。全部 PKD 病例的大约 90% 和全部晚期肾疾病病例的大约 8-10% 是由常染色体显性 PKD (autosomal dominant PKD, ADPKD) 造成的。目前,还没有被批准用于 PKD 的治疗或疗法。现在的医学和手术操作只能减少由于肾囊肿膨胀引起的疼痛或消除其他与 PKD 有关的症状,例如感染或者高血压。除了肾脏移植,这些操作没有一个能够明显地延缓疾病的进程。

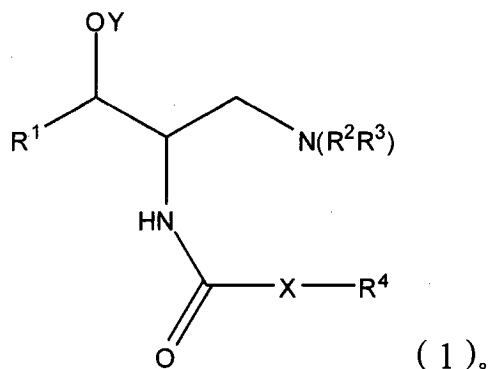
[0005] 因此,需要预防 PKD 发作或延缓 PKD 进程的药剂和方法。

[0006] 发明概述

[0007] 申请人现在发现某些脑酰胺衍生物可减少多囊性肾疾病动物模型中囊肿的生长,如通过肾 / 身体重量比和囊肿体积来测量的。基于这个发现,本文公开了使用脑酰胺衍生物来治疗多囊性肾疾病的方法。

[0008] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗受治疗者中多囊性肾疾病的方法,所述方法包括给所述受治疗者施用有效量的结构式 (1) 表示的化合物或其药学上可接受的盐

[0009]



[0010] R^1 是取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。

[0011] Y 是 -H、可水解的基团、或取代或未取代的烷基基团。

[0012] R^2 和 R^3 各自独立地是 -H、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、或 R^2 和 R^3 与 $N(R^2R^3)$ 的氮原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环。

[0013] X 是共价键 ; $-(CR^5R^6)_m-$; $-(CR^5R^6)_n-Q-$; $-O-$; $-S-$;或 $-NR^7-$;

[0014] Q 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(O)NR^8-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、或 $-NR^8SO_2-$ 。

[0015] 当 X 是 $-(CR^5R^6)_m$ 时, R^4 是取代或未取代的脂肪族基团、或取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的杂芳基基团、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 或卤素。

[0016] 当 X 不是 $-(CR^5R^6)_m$ 时, R^4 是取代或未取代的脂肪族基团、或取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。

[0017] R^5 和 R^6 各自独立地是 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、卤素、取代或未取代的低级烷氧基基团、取代或未取代的低级烷硫基基团、或取代或未取代的低级脂肪族基团。

[0018] 每个 R^7 独立地是 $-H$ 、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、或 R^7 和 R^4 与 NR^7R^4 的氮原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环基团。

[0019] 每个 R^8 独立地是 $-H$ 、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。

[0020] n 是 1、2、3、4 或 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。

[0021] m 是 1、2、3、4 或 5。

[0022] 在本发明中还包括本文所公开的脑酰胺衍生物用于治疗受治疗者中多囊性肾疾病的用途。

[0023] 本发明还包括本文所公开的脑酰胺衍生物用于制备治疗患有多囊性肾疾病的受治疗者的药物的用途。

[0024] 本发明具有许多优势。特别地,本发明提供了对 PKD 的治疗,其解决根本的疾病状态,而不是简单地缓解与 PKD 有关的症状。此类化合物可减少患有 PKD 的患者肾透析或移植的需要。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明涉及治疗多囊性肾疾病 (PKD) 的方法,所述方法包括给受治疗者施用有效量的本文公开的脑酰胺衍生物。如实施例 4 所示,申请人发现某些脑酰胺衍生物可减少囊肿形成的发展和 / 或动物模型的 PKD 的发展。

[0027] 在一个实施方案中,脑酰胺衍生物由结构式 (I) 表示或是其药学上可接受的盐。结构式 (I) 中变量的第一组值和优选值在以下段落中提供:

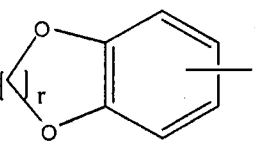
[0028] Y 是 $-H$ 、可水解的基团、或取代或未取代的烷基基团。可水解的基团的实例包括 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NRR'$ 、 $-C(S)R$ 、 $-C(S)OR$ 、 $-C(O)SR$ 或 $-C(S)NRR'$ 。可水解的基团的具体实例包括乙酰基、 $-C(=O)(CH_2)CH_3$ 和 $-C(=O)-(1-低级烷基-1,4-二氢吡啶-4-基)$ 。在具体的实施方案中, Y 是 $-H$ 、可水解的基团、或烷基基团。在另一个具体的实施方案中, Y 是 $-H$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 或 $-C(O)NRR'$ 。在又一个具体实施方案中, Y 是 $-H$ 。

[0029] X 是共价键 ; $-(CR^5R^6)_n-Q-$; $-O-$; $-S-$;或 $-NR^7-$ 。

[0030] Q 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(O)NR^8-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、或 $-NR^8SO_2-$ 。在一个具体的实施方案中, Q 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)NR^8-$ 、或 $-OC(O)-$ 。在又一个具体的实施方案中, Q 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$

-、 $\text{-NR}^8(\text{CO})\text{-}$ 或 $\text{-C(O)NR}^8\text{-}$ 。在又一个具体的实施方案中, Q 是 -O- 、 -S- 、 -C(O)- 或 -C(S)- 。在又一个具体的实施方案中, Q 是 -O- 或 -C(O)- 。

[0031] R^1 是取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。在一个具体的实施方案中, R^1 是取代或未取代的芳基基团, 例如取代或未取代的苯基基团。在另一个具体的

实施方案中, R^1 是  其中 r 是 1、2、3 或 4, 优选 1 或 2。

[0032] 由 R^1 表示的芳基和杂芳基 (heteroary) 基团中每个的适合取代基包括卤素、烷基、卤代烷基、 Ar^1 、 -OR^{30} 、 -O (卤代烷基)、 -SR^{30} 、 -NO_2 、 -CN 、 -NCS 、 $\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{C(O)R}^{30}$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{C(O)OR}^{32}$ 、 $\text{-N(R}^{31})\text{C(O)N(R}^{31})_2$ 、 -C(O)R^{30} 、 -C(S)R^{30} 、 -C(O)OR^{30} 、 -OC(O)R^{30} 、 $\text{-C(O)N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^{30}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(R}^{31})_2$ 、 -S(O)R^{32} 、 $\text{-SO}_3\text{R}^{32}$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{SO}_2\text{N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$ 、 $\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-V}_o\text{-OR}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-O}$ (卤代烷基)、 $\text{-V}_o\text{-SR}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-NO}_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-CN}$ 、 $\text{-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-NR}^{31}\text{C(O)R}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-NR}^{31}\text{CO}_2\text{R}^{32}$ 、 $\text{-V}_o\text{-N(R}^{31})\text{C(O)N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-C(O)R}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-C(S)R}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-CO}_2\text{R}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-OC(O)R}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-C(O)N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-S(O)}_2\text{R}^{32}$ 、 $\text{-V}_o\text{-SO}_2\text{N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-S(O)R}^{32}$ 、 $\text{-V}_o\text{-SO}_3\text{R}^{32}$ 、 $\text{-V}_o\text{-NR}^{31}\text{SO}_2\text{N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$ 、 $\text{-O-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-O-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-S-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-S-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-N(R}^{31})\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-N(R}^{31})\text{-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{C(O)-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{C(O)-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-C(O)-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-C(O)-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-C(S)-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-C(S)-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-C(O)O-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-C(O)O-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-O-C(O)-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-O-C(O)-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{31})\text{-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{31})\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(R}^{31})\text{-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(R}^{31})\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-S(O)-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-S(O)-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-O-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-O-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{SO}_2\text{-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-NR}^{31}\text{SO}_2\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p\text{-O-}$ 、 $\text{-S-[CH}_2\text{]}_p\text{-S-}$ 或 $\text{-[CH}_2\text{]}_q\text{-}$ 。由 R^1 表示的芳基和杂芳基基团中每个的某些具体取代基包括卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、 -OR^{30} 、 -SR^{30} 、 $\text{-N(R}^{31})_2$ 、 Ar^1 、 $\text{-V}_o\text{-OR}^{30}$ 、 $\text{-V}_o\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-O-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-O-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-S-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-S-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-N(R}^{31})\text{-V}_o\text{-Ar}^1$ 、 $\text{-N(R}^{31})\text{-V}_1\text{-N(R}^{31})_2$ 、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p\text{-O-}$ 、 $\text{-S-[CH}_2\text{]}_p\text{-S-}$ 或 $\text{-[CH}_2\text{]}_q\text{-}$ 。可选地, 由 R^1 表示的芳基和杂芳基基团中每个的某些具体取代基包括卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基、芳氧基、 -OH 、烷氧基、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p\text{-O-}$ 和 $\text{-[CH}_2\text{]}_q\text{-}$ 。可选地, 由 R^1 表示的芳基和杂芳基基团中每个的某些具体取代基包括 -OR^{30} (例如, -OH 、 -OCH_3 、 $\text{-OC}_2\text{H}_5$)、烷基 (例如, C1-C6 烷基) 或 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p\text{-O-}$ 。

[0033] R^2 和 R^3 各自独立地是 -、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团或取代或未取代的杂芳基基团, 或 R^2 和 R^3 与 $\text{N(R}^2\text{R}^3)$ 的氮原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环。在一个具体的实施方案中, R^2 和 R^3 与 $\text{N(R}^2\text{R}^3)$ 的氮原子一起形成 5- 元或 6- 元的, 视需要取代的非芳族杂环。在另一个具体的实施方案中, $\text{-N(R}^2\text{R}^3)$ 为视需要取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。在另一个具体的实施方案中, $\text{-N(R}^2\text{R}^3)$ 为未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团, 优选未取代的吡咯烷基基团。

[0034] 由 R^2 和 R^3 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团的适合取代基和由 $\text{N(R}^2\text{R}^3)$ 表示的非芳族杂环的适合取代基各自独立地包括卤素、烷基、卤代烷基、 -OR^{40} 、 -O (卤代烷基)、 -SR^{40} 、 -NO_2 、 -CN 、 $\text{-N(R}^{41})_2$ 、 $\text{-NR}^{41}\text{C(O)R}^{40}$ 、 $\text{-NR}^{41}\text{C(O)OR}^{42}$ 、 $\text{-N(R}^{41})\text{C(O)N(R}^{41})_2$ 、 -C(O)R^{40} 、 -C(S)R^{40} 、 -C(O)OR^{40} 、 -OC(O)R^{40} 、 $\text{-C(O)N(R}^{41})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^{42}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(R}^{41})_2$ 、 -S(O)R^{42} 、 $\text{-SO}_3\text{R}^{42}$ 、 Ar^2 、 $\text{V}_2\text{-Ar}^2$ 、 $\text{-V}_2\text{-OR}^{40}$ 、 $\text{-V}_2\text{-O}$ (卤代烷基)、 $\text{-V}_2\text{-SR}^{40}$ 、 $\text{-V}_2\text{-NO}_2$ 、 $\text{-V}_2\text{-CN}$ 、 $\text{-V}_2\text{-N(R}^{41})_2$ 、 $\text{-V}_2\text{-NR}^{41}\text{C(O)}$

R^{40} 、 $-V_2-NR^{41}CO_2R^{42}$ 、 $-V_2-N(R^{41})C(O)N(R^{41})_2$ 、 $-V_2-C(O)R^{40}$ 、 $-V_2-C(S)R^{40}$ 、 $-V_2-CO_2R^{40}$ 、 $-V_2-OC(O)R^{40}$ 、 $-V_2-C(O)N(R^{41})_2$ 、 $-V_2-S(O)_2R^{42}$ 、 $-V_2-SO_2N(R^{41})_2$ 、 $-V_2-S(O)R^{42}$ 、 $-V_2-SO_3R^{42}$ 、 $-O-V_2-Ar^2$ 和 $-S-V_2-Ar^2$ 。

[0035] 由 R^2 和 R^3 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团和由 $N(R^2R^3)$ 表示的非芳族杂环的某些具体的取代基各自独立地包括卤素、烷基、卤代烷基、 $-OR^{40}$ 、 $-O$ (卤代烷基)、 $-SR^{40}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{41})_2$ 、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(S)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-C(O)N(R^{41})_2$ 、 Ar^2 、 V_2-Ar^2 、 $-V_2-OR^{40}$ 、 $-V_2-O$ (卤代烷基)、 $-V_2-SR^{40}$ 、 $-V_2-NO_2$ 、 $-V_2-CN$ 、 $-V_2-N(R^{41})_2$ 、 $-V_2-C(O)R^{40}$ 、 $-V_2-C(S)R^{40}$ 、 $-V_2-CO_2R^{40}$ 、 $-V_2-OC(O)R^{40}$ 、 $-O-V_2-Ar^2$ 和 $-S-V_2-Ar^2$ 。可选地,由 R^2 和 R^3 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团和由 $N(R^2R^3)$ 表示的非芳族杂环的某些具体的取代基各自独立地包括卤素、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、 $-O$ (C1-C10 烷基)、 $-O$ (苯基)、 $-O$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-S$ (C1-C10 烷基)、 $-S$ (苯基)、 $-S$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ (C1-C10 烷基)、 $-N$ (C1-C10 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-N$ (C1-C10 卤代烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-C(O)$ (C1-C10 烷基)、 $-C(O)$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-C(O)$ (苯基)、 $-C(S)$ (C1-C10 烷基)、 $-C(S)$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-C(S)$ (苯基)、 $-C(O)O$ (C1-C10 烷基)、 $-C(O)O$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-C(O)O$ (苯基)、苯基、 $-V_2-$ 苯基、 $-V_2-O-$ 苯基、 $-V_2-O$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-O$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2-S-$ 苯基、 $-V_2-S$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-S$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2-NO_2$ 、 $-V_2-CN$ 、 $-V_2-NH$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-N$ (C1-C10 烷基) $_2$ 、 $-V_2-NH$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2-N$ (C1-C10 卤代烷基) $_2$ 、 $-V_2-NH$ (苯基)、 $-V_2-N$ (苯基) $_2$ 、 $-V_2--C(O)$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-C(O)$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2--C(O)$ (苯基)、 $-V_2-C(S)$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-C(S)$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2-C(S)$ (苯基)、 $-V_2-C(O)O$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-C(O)O$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2-C(O)O$ (苯基)、 $-V_2-OC(O)$ (C1-C10 烷基)、 $-V_2-OC(O)$ (C1-C10 卤代烷基)、 $-V_2-OC(O)$ (苯基)、 $-O-V_2-$ 苯基和 $-S-V_2-$ 苯基。可选地,由 R^2 和 R^3 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团和由 $N(R^2R^3)$ 表示的非芳族杂环的某些具体的取代基各自独立地包括卤素、C1-C5 烷基、C1-C5 卤代烷基、羟基、C1-C5 烷氧基、硝基、氰基、C1-C5 烷氧基羰基、C1-C5 烷基羰基、C1-C5 卤代烷氧基、氨基、C1-C5 烷基氨基和 C1-C5 二烷基氨基。

[0036] 当 X 是 $-(CR^5R^6)_m$ 时, R^4 是取代或未取代的脂肪族基团、或取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的杂芳基基团、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 或卤素,或可选地当 X 不是 $-(CR^5R^6)_m$ 时, R^4 是取代或未取代的脂肪族基团、或取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。具体地, R^4 是取代或未取代的脂肪族基团,取代或未取代的芳基基团,或取代或未取代的杂芳基基团。

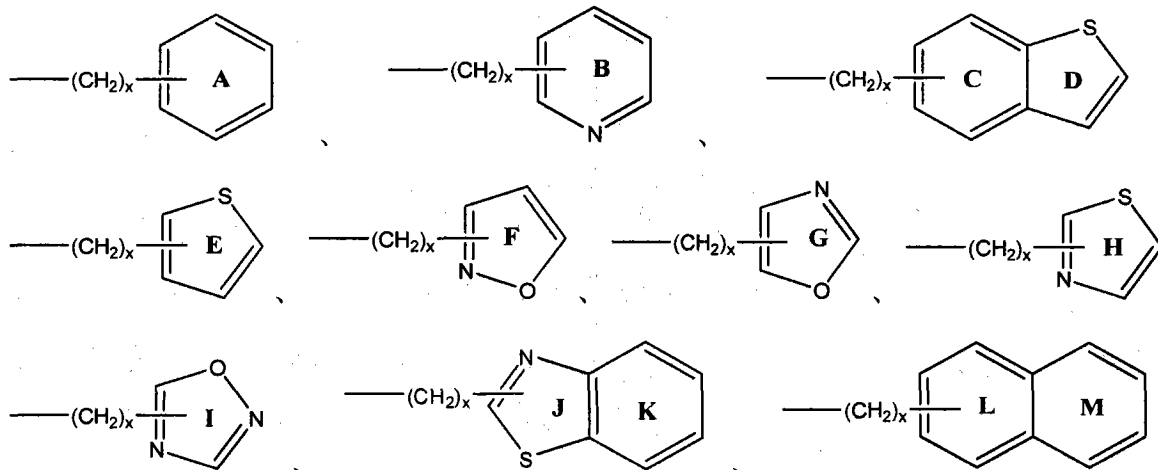
[0037] 在一个具体的实施方案中, R^4 是视需要取代的脂肪族基团,例如视需要取代的烷基基团。在这个具体实施方案的一个方面,视需要取代的脂肪族基团,包括视需要取代的烷基基团,是无环的。在一个更具体的实施方案中, R^4 是烷基基团。在另一个更具体的实施方案中, R^4 是 C6-C18 烷基基团,例如 C6、C7、C8、C9 或 C10 烷基基团。在这些更具体的实施方案的一个方面,烷基基团,包括 C6、C7、C8、C9 或 C10 烷基基团,是无环的。

[0038] 在另一个具体的实施方案中, R^4 是视需要取代的芳基、视需要取代的杂芳基基团、或视需要取代的烷基基团。

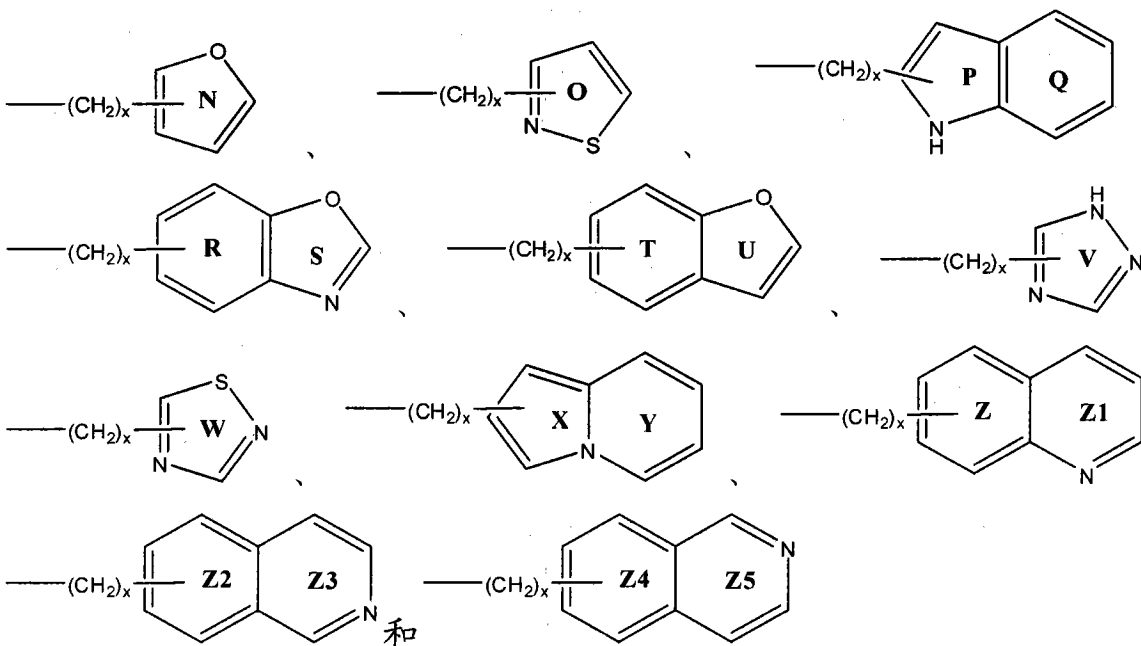
[0039] 在又一个具体的实施方案中, R^4 是视需要取代的苯基基团或视需要取代的烷基基团,例如 C1-C10 烷基基团、或 C6-C8 烷基基团。

[0040] 在又一个具体的实施方案中, R⁴ 是芳基基团、杂芳基基团、低级芳烷基基团或低级杂芳烷基基团, 或可选地 R⁴ 是视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团。在一个更具体的实施方案中, 由 R⁴ 表示的芳基、杂芳基、低级芳烷基和低级杂芳基基团选自由以下基团所组成的群组:

[0041]



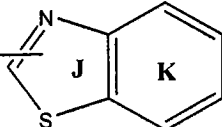
[0042]



[0043] 其中环 A-Z5 的每个被视需要并且独立地取代; 和每个 x 独立地是 0 或 1, 具体地,

x 是 0。甚至更优选地, R⁴ 是视需要取代的 $(CH_2)_x$ -A 基团。可选地, R⁴ 是视需要

取代的苯基基团。可选地, R⁴ 是芳基基团或杂芳基基团, 每个芳基基团或杂芳基基团独立地用 Ar³ 视需要地取代, 例如用 Ar³ 视需要地取代的苯基基团。值得注意的是, 如以上所示, 环 A-Z5 可在环 A-Z5 的任何不是桥联两个芳基基团的位置的环碳上通过 $(CH_2)_x$ - 与结构式

(I) 的变量“X”连接。例如,由 $\text{---}(\text{CH}_2)_x$  表示的 R^4 指 R^4 通过环 J 或环 K

与变量“X”连接。

[0044] 由 R^4 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团 (包括烷基基团、芳烷基、杂芳烷基基团和环 A-Z5) 中每个的适合取代基包括卤素、烷基、卤代烷基、 Ar^3 、 $\text{Ar}^3\text{-Ar}^3$ 、 -OR^{50} 、 -O (卤代烷基)、 -SR^{50} 、 -NO_2 、 -CN 、 -NCS 、 $\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)R}^{50}$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)OR}^{52}$ 、 $\text{-N(R}^{51})\text{C(O)N(R}^{51})_2$ 、 -C(O)R^{50} 、 -C(S)R^{50} 、 -C(O)OR^{50} 、 -OC(O)R^{50} 、 $\text{-C(O)N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $\text{-SO}_2\text{N(R}^{51})_2$ 、 -S(O)R^{52} 、 $\text{-SO}_3\text{R}^{52}$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{R}^{52}$ 、 $\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 -V-OR^{50} 、 $\text{-V}_4\text{-O}$ (卤代烷基)、 $\text{-V}_4\text{-SR}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-NO}_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-CN}$ 、 $\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-NR}^{51}\text{C(O)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-NR}^{51}\text{CO}_2\text{R}^{52}$ 、 $\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})\text{C(O)N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-C(O)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-C(S)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-CO}_2\text{R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-OC(O)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-C(O)N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-S(O)}_2\text{R}^{52}$ 、 $\text{-V}_4\text{-SO}_2\text{N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-S(O)R}^{52}$ 、 $\text{-V}_4\text{-SO}_3\text{R}^{52}$ 、 $\text{-V}_4\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{R}^{52}$ 、 $\text{-O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-N(R}^{51})\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-N(R}^{51})\text{-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(O)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(S)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(S)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(O)O-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(O)O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-C(O)-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-O-C(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{51})\text{-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{51})\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S(O)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S(O)-O-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)-O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p$ 、 -O- 、 $\text{-S-[CH}_2\text{]}_p$ 、 -S- 和 $\text{-[CH}_2\text{]}_q$ 、 - 。由 R^4 表示的脂肪族基团、芳基和杂芳基基团 (包括烷基基团、芳烷基基团、杂芳烷基基团和环 A-Z5) 中每个的某些具体的取代基包括卤素、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、 Ar^3 、 $\text{Ar}^3\text{-Ar}^3$ 、 -OR^{50} 、 -O (卤代烷基)、 -SR^{50} 、 -NO_2 、 -CN 、 $\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)R}^{50}$ 、 -C(O)R^{50} 、 -C(O)OR^{50} 、 -OC(O)R^{50} 、 $\text{-C(O)N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 -V-OR^{50} 、 $\text{-V}_4\text{-O}$ (卤代烷基)、 $\text{-V}_4\text{-SR}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-NO}_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-CN}$ 、 $\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-V}_4\text{-NR}^{51}\text{C(O)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-C(O)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-CO}_2\text{R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-OC(O)R}^{50}$ 、 $\text{-V}_4\text{-C(O)N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-N(R}^{51})\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-N(R}^{51})\text{-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{C(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(O)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(O)O-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(O)O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-C(O)-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-O-C(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{51})\text{-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{51})\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S(O)-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-S(O)-O-V}_5\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-S(O)-O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{-V}_4\text{-N(R}^{51})_2$ 、 $\text{-NR}^{51}\text{SO}_2\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p$ 、 -O- 和 $\text{-[CH}_2\text{]}_q$ 、 - 。可选地,由 R^4 表示的脂肪族基团、芳基和杂芳基基团 (包括烷基基团、芳烷基基团、杂芳烷基基团和环 A-Z5) 中每个的某些具体的取代基包括卤素、氰基、硝基、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、氨基、C1-C10 烷基氨基、C1-C10 二烷基氨基、 -OR^{50} 、 -Ar^3 、 $\text{-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 -V-OR^{50} 、 -O(C1-C10 卤代烷基) 、 $\text{-V}_4\text{-O(C1-C10 卤代烷基)}$ 、 $\text{-O-V}_4\text{-Ar}^3$ 、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p$ 、 -O- 和 $\text{-[CH}_2\text{]}_q$ 、 - 。可选地,由 R^4 表示的脂肪族基团、芳基和杂芳基基团 (包括烷基基团、芳烷基基团、杂芳烷基基团和环 A-Z5) 中每个的某些具体的取代基包括卤素、氰基、硝基、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、氨基、C1-C10 烷基氨基、C1-C10 二烷基氨基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、羟基、C1-C10 烷氧基、 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p$ 、 -O- 或 $\text{-[CH}_2\text{]}_q$ 、 - 。可选地,由 R^4 表示的脂肪族基团、芳基和杂芳基基团 (包括烷基基团、芳烷基基团、杂芳烷基基团和环 A-Z5) 中每个的某些具体的取代基包括卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、羟基和 C1-C6 卤代烷氧基。可选地,由 R^4 表示的脂肪族基团、芳基和杂芳基基团 (包括烷基基团、芳烷基基团、杂芳烷基基团和环 A-Z5) 中每个的某些具体的取代基包括 -OH 、 -OCH_3 、 $\text{-OC}_2\text{H}_5$ 和 $\text{-O-[CH}_2\text{]}_p$ 、 -O- 。具体地,当 R^4 是视需要取代的苯环 A 时,环 A 的视需要的取代基中的至少一个位于对位。

[0045] R^5 和 R^6 各自独立地是 -H、-OH、-SH、卤素、取代或未取代的低级烷氧基基团、取代或未取代的低级烷硫基基团、或取代或未取代的低级脂肪族基团。具体地, R^5 和 R^6 各自独立地是 -H、-OH、卤素、或低级烷氧基或低级烷基基团。更具体地, R^5 和 R^6 各自独立地是 -H、-OH 或卤素。甚至更具体地, R^5 和 R^6 各自独立地是 -H。

[0046] R^7 和 R^8 中每个独立地是 -H、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团或取代或未取代的杂芳基基团。可选地, R^7 和 R^8 与 $-NR^7R^8$ 的氮原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环基团。在一些具体的实施方案中, R^7 和 R^8 中每个独立地是 -H、视需要取代的脂肪族基团或视需要取代的苯基基团。在一些具体的实施方案中, R^7 和 R^8 中每个独立地是 -H、视需要取代的烷基基团或视需要取代的苯基基团。在其他具体的实施方案中, R^7 和 R^8 中每个独立地是 -H 或 C1-C6 烷基基团、苯基或苄基。由 R^7 和 R^8 中每个表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团的适合取代基的实例 (包括具体的实例) 独立地如以上对变量 R^4 的描述。由 $-NR^7R^8$ 表示的非芳族杂环基团的适合取代基的实例包括卤素、= O、= S、= N(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6 烷氧基) 羰基、(C1-C6 烷基) 羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、(C1-C6 烷基) 氨基和 (C1-C6 二烷基) 氨基。由 $-NR^7R^8$ 表示的非芳族杂环基团的某些具体的取代基包括卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6 烷氧基) 羰基、(C1-C6 烷基) 羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、(C1-C6 烷基) 氨基和 (C1-C6 二烷基) 氨基。

[0047] n 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。具体地, n 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。可选地, n 是 1、2、3、4、5 或 6。可选地, n 是 5、6、7、8、9 或 10。可选地, n 是 1、2、3 或 4。可选地, n 是 2、3、4 或 5。

[0048] m 是 1、2、3、4 或 5, 具体为 1、2、3 或 4。

[0049] 每个 p 独立地是 1、2、3 或 4, 具体为 1 或 2。

[0050] 每个 q 独立地是 3、4、5 或 6, 具体为 3 或 4。

[0051] 每个 p' 独立地是 1、2、3 或 4, 具体为 1 或 2。

[0052] 每个 q' 独立地是 3、4、5 或 6, 具体为 3 或 4。

[0053] 每个 V_0 独立地是 C1-C10 亚烷基基团, 具体为 C1-C4 亚烷基基团。

[0054] 每个 V_1 独立地是 C2-C10 亚烷基基团, 具体为 C2-C4 亚烷基基团。

[0055] 每个 V_2 独立地是 C1-C4 亚烷基基团。

[0056] 每个 V_4 独立地是 C1-C10 亚烷基基团, 具体为 C1-C4 亚烷基基团。

[0057] 每个 V_5 独立地是 C2-C10 亚烷基基团, 具体为 C2-C4 亚烷基基团。

[0058] 每个 Ar^1 是芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基和卤代烷基。具体地, Ar^1 是芳基基团或杂芳基基团, 所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代: 卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。更具体地, Ar^1 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团: 卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6

烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

[0059] 每个 Ar^2 是芳基基团或杂芳基基团（例如苯基基团），所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

[0060] 每个 Ar^3 独立地是芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基和卤代烷基。具体地，每个 Ar^3 独立地是芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、羟基、C1-C10 烷氧基、硝基、氰基、C1-C10 烷氧基羰基、C1-C10 烷基羰基、C1-C10 卤代烷氧基、氨基、C1-C10 烷基氨基和 C1-C10 二烷基氨基。甚至更具体地，每个 Ar^3 独立地是芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 卤代烷基、羟基、C1-C4 烷氧基、硝基、氰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C4 烷基羰基、C1-C4 卤代烷氧基、氨基、C1-C4 烷基氨基和 C1-C4 二烷基氨基。

[0061] 每个 R^{30} 独立地是 i) 氢；ii) 芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团：卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基和烷基羰基。具体地，每个 R^{30} 独立地是 i) 氢；ii) 芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C1 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基和 C1-C6 烷基羰基。更具体地，每个 R^{30} 独立地是 i) 氢；ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C1 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基和 C1-C6 烷基羰基。

[0062] 每个 R^{31} 独立地是 R^{30} 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-SO_2R^{30}$ 或 $-C(O)R^{30}$ ；或 $-N(R^{31})_2$ 一起是视需要取代的非芳族杂环基团。在一个具体的实施方案中，每个 R^{31} 独立地是 R^{30} ；或 $-N(R^{31})_2$ 是视需要取代的非芳族杂环基团。由 $-N(R^{31})_2$ 表示的非芳族杂环基团的适合取代基包括卤素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6 烷氧基) 羰基、(C1-C6 烷基) 羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、(C1-C6 烷基) 氨基和 (C1-C6

二烷基)氨基。由 $-N(R^{31})_2$ 表示的非芳族杂环基团的某些具体的取代基包括卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、(C1-C6 烷氧基)羰基、(C1-C6 烷基)羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、(C1-C6 烷基)氨基和 (C1-C6 二烷基)氨基。

[0063] 每个 R^{32} 独立地是 i) 芳基基团或杂芳基基团,所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基;或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团:卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基和烷基羰基。具体地,每个 R^{32} 独立地是 i) 芳基基团或杂芳基基团,所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基;或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团:卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C1 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基和 C1-C6 烷基羰基。更具体地,每个 R^{32} 独立地是 i) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团:卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基和 C1-C6 卤代烷基;或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团:卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C1 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基和 C1-C6 烷基羰基。

[0064] 每个 R^{40} 独立地是 i) 氢;ii) 芳基基团或杂芳基基团(例如苯基基团),所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基;或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团:卤素、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

[0065] 每个 R^{41} 独立地是 R^{40} 、 $-CO_2R^{40}$ 、 $-SO_2R^{40}$ 或 $-C(O)R^{40}$;或 $-N(R^{41})_2$ 一起为视需要取代的非芳族杂环基团。在一个具体的实施方案中,每个 R^{41} 独立地是 R^{40} ,或 $-N(R^{41})_2$ 为视需要取代的非芳族杂环基团。由 $-N(R^{41})_2$ 表示的非芳族杂环基团的适合的示例性取代基,包括具体的示例性取代基,如以上对由 $-N(R^{31})_2$ 表示的非芳族杂环基团的描述。

[0066] 每个 R^{42} 独立地是 i) 芳基基团或杂芳基基团(例如苯基基团),所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基;或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团:卤素、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

[0067] 每个 R^{50} 独立地是 i) 氢;ii) 芳基基团或杂芳基基团(例如苯基基团),所述芳基

基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团：卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基。具体地，每个 R^{50} 独立地是 i) 氢；ii) 芳基基团或杂芳基基团（例如苯基基团），所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

[0068] 每个 R^{51} 独立地是 R^{50} 、 $-CO_2R^{50}$ 、 $-SO_2R^{50}$ 或 $-C(O)R^{50}$ ，或 $-N(R^{51})_2$ 一起为视需要取代的非芳族杂环基团。在一个具体的实施方案中，每个 R^{51} 独立地是 R^{50} ，或 $-N(R^{51})_2$ 为视需要取代的非芳族杂环基团。由 $-N(R^{51})_2$ 表示的非芳族杂环基团的适合的示例性取代基，包括具体的示例性取代基，如以上对由 $-N(R^{31})_2$ 表示的非芳族杂环基团的描述。

[0069] 每个 R^{52} 独立地是 i) 芳基基团或杂芳基基团（例如苯基基团），所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基；或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的烷基基团：卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基和卤代烷基。具体地，每个 R^{52} 独立地是 i) 芳基基团或杂芳基基团（例如苯基基团），所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基；或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、C1-C6 卤代烷基、羟基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 卤代烷氧基、氨基、C1-C6 烷基氨基和 C1-C6 二烷基氨基。

[0070] R 和 R' 各自独立地是 i) $-H$ ；ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、芳基和杂芳基；或 iii) 芳基或杂芳基基团，每个芳基或杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基独立地并视需要地取代：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 脂肪族基团和 C1-C6 卤代脂肪族基团。可选地， R 和 R' 与 NRR' 的氮原子一起形成非芳族杂环，所述非芳族杂环被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素； $-OH$ ； $-CN$ ； $-NCS$ ； $-NO_2$ ； $-NH_2$ ；C1-C6 烷氧基；C1-C6 卤代烷氧基；被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、芳基和杂芳基；和芳基

或杂芳基基团,每个芳基或杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基独立地并视需要地取代:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 脂肪族基团和 C1-C6 卤代脂肪族基团。在一个具体的实施方案中,R 和 R' 各自独立地是 i)-H;ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、芳基和杂芳基;或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 脂肪族基团和 C1-C6 卤代脂肪族基团。可选地,R 和 R' 与 NRR' 的氮原子一起形成非芳族杂环,所述非芳族杂环被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素;-OH;-CN;-NCS;-NO₂;-NH₂;C1-C6 烷氧基;C1-C6 卤代烷氧基;被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、芳基和杂芳基;和被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团:卤素、-OH、-CN、-NCS、-NO₂、-NH₂、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 脂肪族基团和 C1-C6 卤代脂肪族基团。在另一个具体的实施方案中,R 和 R' 各自独立地是 -H;被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C6 脂肪族基团:卤素、苯基、羟基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 卤代烷氧基和苄基;苯基;或苄基。每个 R 和 R' 的具体实例包括 -H、C1-C4 烷基、苯基和苄基。

[0071] 在以下段落中提供了结构式 (I) 中变量的第二组值:

[0072] Y 是 -H、-C(O)R、-C(O)OR 或 -C(O)NRR', 优选是 -H。

[0073] R¹ 是视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。由 R¹ 表示的芳基和杂芳基基团的适合取代基(包括具体的取代基)的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0074] R² 和 R³ 与 N(R²R³) 的氮原子一起形成 5-元或 6-元,视需要取代的非芳族杂环。由 -NR²R³ 表示的非芳族杂环的适合取代基(包括具体的取代基)的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0075] 结构式 (I) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

[0076] 在以下段落中提供了结构式 (I) 中变量的第三组值:

[0077] Y 是 -H、-C(O)R、-C(O)OR 或 -C(O)NRR', 优选 -H。

[0078] R¹ 是视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。由 R¹ 表示的芳基和杂芳基基团的适合取代基(包括具体的取代基)的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0079] R² 和 R³ 与 N(R²R³) 的氮原子一起形成 5-元或 6-元,视需要取代的非芳族杂环。由 -NR²R³ 表示的非芳族杂环的适合取代基(包括具体的取代基)的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0080] R⁵ 和 R⁶ 各自独立地是 -H、-OH、卤素、低级烷氧基基团或低级烷基基团。

[0081] 结构式 (I) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

[0082] 在以下段落中提供了结构式 (I) 中变量的第四组值:

[0083] Y、R¹、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 中的每一个独立地如以上对第三组值的描述。

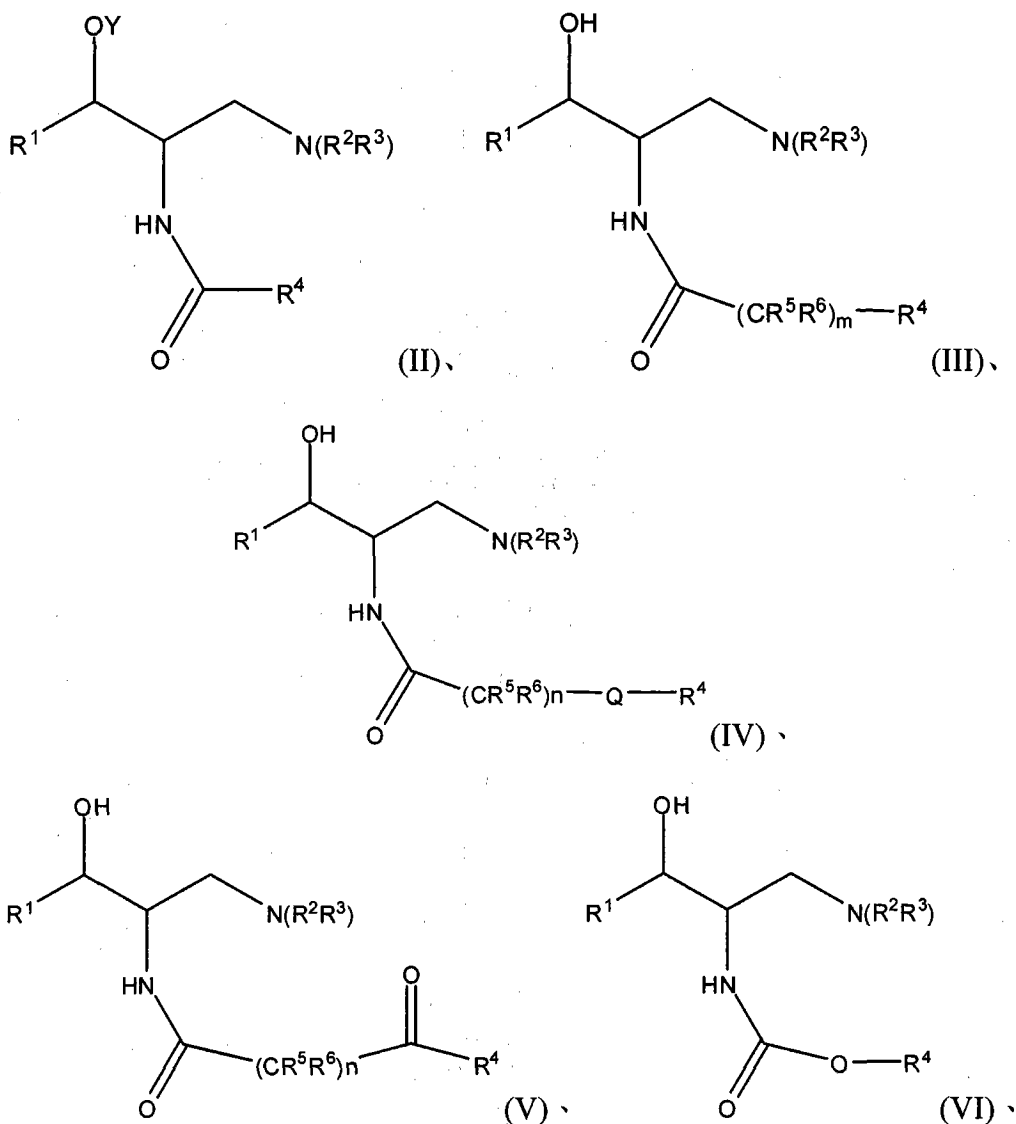
[0084] X 是 $-(CR^5R^6)_n-Q-$; Q 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)O-$ 、 $-C(S)S-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-NR^8C(O)NR^8-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、或 $-NR^8SO_2-$; 和 R^4 是 $-H$ 、取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。可选地, X 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^7-$; 和 R^4 是取代或未取代的脂肪族基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团。可选地, X 是 $-(CR^5R^6)_m-$; 和 R^4 是取代或未取代的环烷基基团、或取代或未取代的环烯基基团、取代或未取代的芳基基团、或取代或未取代的杂芳基基团、 $-CN$ 、 $-NCS$ 、 $-NO_2$ 或卤素。可选地, X 是共价键; 和 R^4 是取代或未取代的芳基基团或取代或未取代的杂芳基基团。

[0085] n 是 1、2、3、4、5 或 6。

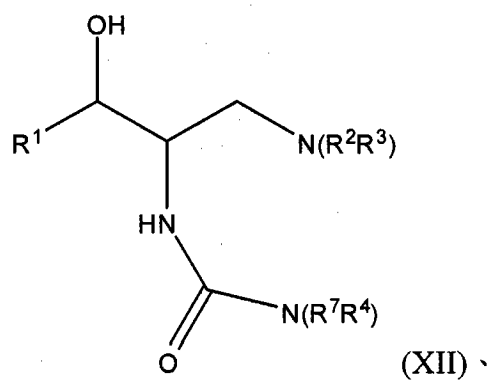
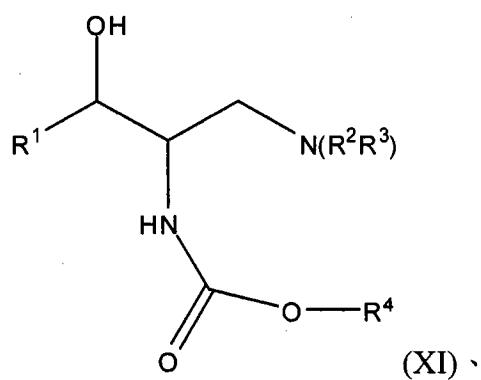
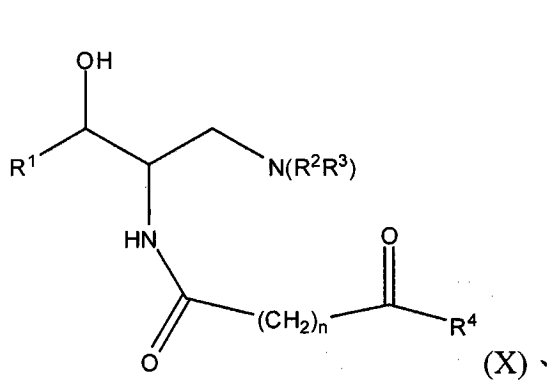
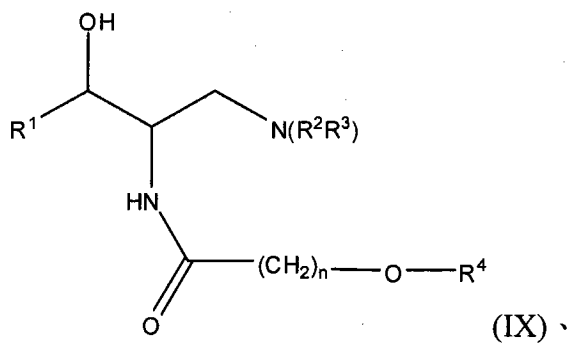
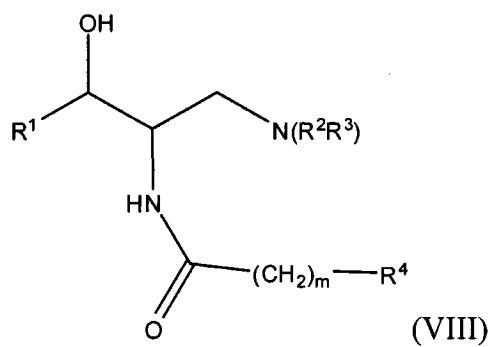
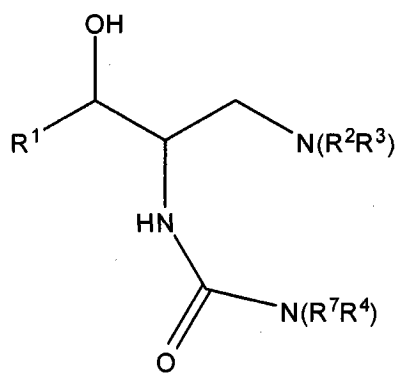
[0086] 结构式 (I) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对第一组值的描述。

[0087] 在第二个实施方案中, 脑酰胺衍生物由结构式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII) 或 (XIV) 表示:

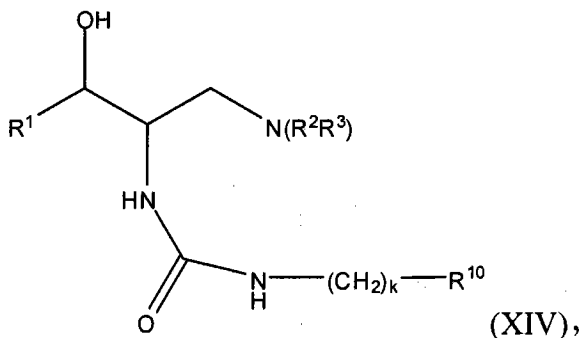
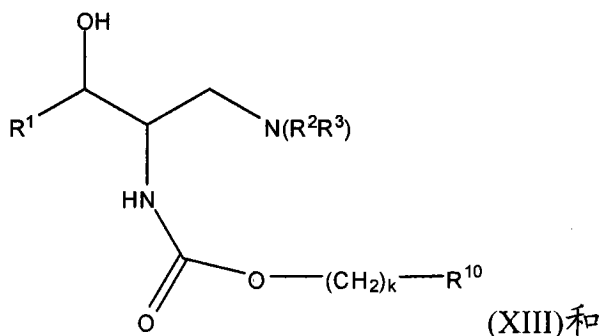
[0088]



[0089]



[0090]



[0091] 或是其药学上可接受的盐。结构式 (II)-(XIV) 的变量的第一组值在以下段落中提供：

[0092] 结构式 (II) 中的 Y 是 -H、-C(O)R、-C(O)OR 或 -C(O)NRR'，优选 -H。

[0093] R¹ 是视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。由 R¹ 表示的芳基和杂芳基基团的适合取代基 (包括具体的取代基) 的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0094] R² 和 R³ 与 N(R²R³) 的氮原子一起形成 5-元或 6-元, 视需要取代的非芳族杂环。由 -NR²R³ 表示的非芳族杂环的适合取代基 (包括具体的取代基) 的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0095] 对于结构式 (II), 在一个具体的实施方案中, R⁴ 是视需要取代的脂肪族基团。在另一个具体的实施方案中, R⁴ 是视需要取代的脂肪族基团、视需要取代的芳基基团、视需要取代的杂芳基基团、-CN、-NCS、-NO₂ 或卤素。在这另一个具体实施方案的一个进一步的方面, R⁴ 是视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。由 R⁴ 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团的适合取代基 (包括具体的取代基) 的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0096] 结构式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(X)、(XI) 和 (XII) 中每个 R⁴ 独立地是视需要取代的脂肪族基团、视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。具体地, 对于结构式 (VI) 和 (VII), 每个 R⁴ 独立地是视需要取代的芳基基团、视需要取代的杂芳基基团、视需要取代的低级芳烷基基团或视需要取代的杂芳烷基基团。由 R⁴ 表示的脂肪族、芳基和杂芳基基团的适合取代基 (包括具体的取代基) 的实例如对结构式 (I) 的变量的第一组值中的描述。

[0097] 结构式 (III)、(IV) 和 (V) 中 R⁵ 和 R⁶ 的每一个各自独立地是 -H、-OH、卤素、C1-C6 烷氧基基团或 C1-C6 烷基基团。

[0098] 结构式 (III) 和 (VIII) 中的每个 R⁴ 独立地是视需要取代的环烷基 (例如, C3-C8)

基团、视需要取代的环烯基（例如，C3-C8）基团、视需要取代的芳基基团、或视需要取代的杂芳基基团、-CN、-NCS、-NO₂ 或卤素。具体地，R⁴ 是视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。由 R⁴ 表示的烷基、烯基、芳基和杂芳基基团的适合取代基（包括具体的取代基）的实例如对结构式（I）的变量的第一组值中的描述。

[0099] 结构式（VII）和（XII）中的每个 R⁷ 独立地是 -H 或 C1-C6 烷基。

[0100] 对于结构式（IV），Q 和 R⁸ 中每一个的值和优选值独立地如以上对结构式（I）的第一组值中的描述。在结构式（IV）的一个具体实施方案中，Q 是 -O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O-、-C(S)O-、-C(S)S-、-NR⁸(CO)-、-C(O)NR⁸- 或 -OC(O)-；和 R⁸ 视需要地是 -H、视需要取代的脂肪族基团、视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。在结构式（IV）的另一个具体实施方案中，Q 是 -O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O-、-C(S)O-、-C(S)S-、-NR⁸(CO)-、-C(O)NR⁸- 或 -OC(O)-；和 R⁸ 视需要地是 -H、视需要取代的脂肪族基团或视需要取代的苯基基团。在结构式（IV）的又一个具体实施方案中，Q 是 -O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-NR⁸(CO)- 或 -C(O)NR⁸-；和 R⁸ 视需要地是 -H、视需要取代的脂肪族基团、视需要取代的芳基基团或视需要取代的杂芳基基团。在结构式（IV）的又一个具体实施方案中，Q 是 -O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-NR⁸(CO)- 或 -C(O)NR⁸-；和 R⁸ 视需要地是 -H、视需要取代的脂肪族基团或视需要取代的苯基基团；和 R⁸ 是 -H 或 C1-C6 烷基基团、苯基或苄基。由 R⁸ 表示的烷基、烯基、芳基和杂芳基基团的适合取代基（包括具体的取代基）的实例如对结构式（I）的变量的第一组值中的描述。

[0101] 结构式（XIII）和（XIV）中的每个 R¹⁰ 独立地是 i) -H；ii) 芳基基团或杂芳基基团，每个芳基基团或杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基独立地视需要地取代：卤素、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基、硝基、氰基、羟基、卤代烷氧基和卤代烷基；或 iii) C1-C6 烷基基团，每个 C1-C6 烷基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要并独立地取代：卤素、氰基、硝基、C1-C10 烷基、C1-C10 卤代烷基、氨基、C1-C10 烷基氨基、C1-C10 二烷基氨基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、羟基、C1-10 烷氧基、-O-[CH₂]_p-O- 或 -[CH₂]_q-。

[0102] 结构式（XIII）和（XIV）中的每个 k 独立地是 1、2、3、4、5 或 6。

[0103] 结构式（IV）和（V）中的每个 n 独立地是 1、2、3、4、5 或 6。

[0104] 结构式（II）-（XIV）中其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式（I）的第一组值中的描述。

[0105] 结构式（II）-（XIV）的变量的第二组值在以下段落中提供：

[0106] Y、Q、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R¹⁰ 中的每一个独立地如以上对结构式（II）-（XIV）的变量的第一组值的描述。

[0107] R¹ 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³¹)₂、Ar¹、-V_o-OR³⁰、-V_o-N(R³¹)₂、-V_o-Ar¹、-O-V_o-Ar¹、-O-V₁-N(R³¹)₂、-S-V_o-Ar¹、-S-V₁-N(R³¹)₂、-N(R³¹)-V_o-Ar¹、-N(R³¹)-V₁-N(R³¹)₂、-O-[CH₂]_p-O-、-S-[CH₂]_p-S-、或 -[CH₂]_q-。具体地，R¹ 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烷基氨基、二

烷基氨基、芳基、芳氧基、-OH、烷氧基、-O-[CH₂]_p-O- 和 -[CH₂]_q-。具体地，在示例性的取代基的烷基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基和二烷基氨基基团中提及的“烷基”独立地是 C1-C6 烷基。

[0108] Ar¹ 是苯基基团，每个苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。优选地，Ar¹ 是苯基基团，每个苯基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

[0109] 每个 R³⁰ 独立地是 i) 氢；ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

[0110] 每个 R³¹ 独立地是 R³⁰，或 -N(R³¹)₂ 是视需要取代的非芳族杂环基团。由 -NR²R³ 表示的非芳族杂环的适合取代基（包括具体的取代基）的实例如对结构式（I）的变量的第一组值中的描述。

[0111] 结构式（II）-(XIV) 中其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式（I）的第一组值中的描述。

[0112] 结构式（II）-(XIV) 中的变量的第三组值在以下段落中提供：

[0113] Y、Q、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R³⁰、R³¹ 和 Ar¹ 中每一个独立地如以上对结构式（II）-(XIV) 的变量的第二组值的描述。

[0114] 每个 -N(R²R³) 是吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团，所述吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、C1-C5 烷基、C1-C5 卤代烷基、羟基、C1-C5 烷氧基、硝基、氰基、C1-C5 烷氧基羰基、C1-C5 烷基羰基或 C1-C5 卤代烷氧基、氨基、C1-C5 烷基氨基和 C1-C5 二烷基氨基。

[0115] 结构式（II）-(XIV) 中其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式（I）的第一组值中的描述。

[0116] 结构式（II）-(XIV) 的变量的第四组值在以下段落中提供：

[0117] Y、Q、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R³⁰、R³¹ 和 Ar¹ 中每一个独立地如以上对结构式（II）-(XIV) 的变量的第三组值的描述。

[0118] 每个 -N(R²R³) 是未取代的吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

[0119] 结构式（II）-(XIV) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式（I）的第一组值中的描述。

[0120] 结构式（II）-(XIII) 中的变量的第五组值在以下段落中提供：

[0121] Y、Q、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R³⁰、R³¹ 和 Ar¹ 中的每一个独立地如以上对结构式 (II)-(XIV) 的变量的第四组值的描述。

[0122] R¹ 是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：-OR³⁰ (例如，-OH、-OCH₃、-OC₂H₅)、烷基 (例如，C1-C10 烷基) 和 -O-[CH₂]_p-O-。具体地，R¹ 是 4-羟基苯基或 3,4-亚乙基二氧基-1-苯基。

[0123] 结构式 (II)-(XIV) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式 (I) 的第一组值中的描述。

[0124] 结构式 (II)-(XIV) 中的变量的第六组值在以下段落中提供：

[0125] Y、Q、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R³⁰、R³¹ 和 Ar¹ 中的每一个独立地如以上对结构式 (II)-(XIV) 的变量的第五组值的描述。

[0126] 结构式 (II)、(IV)-(VII)、(IX) 和 (X) 的每个 R⁴ 独立地为 i) 芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-OR⁵⁰、-Ar³、-V₄-Ar³、-V-OR⁵⁰、-O(卤代烷基)、-V₄-O(卤代烷基)、-O-V₄-Ar³、-O-[CH₂]_{p'}-O- 和 -[CH₂]_{q'}-；或 ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的脂肪族基团：卤素、氰基、硝基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-OR⁵⁰、-Ar³、-V₄-Ar³、-V-OR⁵⁰、-O(卤代烷基)、-V₄-O(卤代烷基)、-O-V₄-Ar³、-O-[CH₂]_{p'}-O- 和 -[CH₂]_{q'}-。

[0127] 结构式 (XI) 和 (XII) 的每个 R⁴ 独立地为芳基基团、杂芳基基团、低级芳烷基基团或低级杂芳基基团，所述芳基基团、杂芳基基团、低级芳烷基基团或低级杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、烷基、卤代烷基、Ar³、-OR⁵⁰、-O(卤代烷基)、-SR⁵⁰、-NO₂、-CN、-N(R⁵¹)₂、-NR⁵¹C(O)R⁵⁰、-C(O)R⁵⁰、-C(O)OR⁵⁰、-OC(O)R⁵⁰、-C(O)N(R⁵¹)₂、-V₄-Ar³、-V-OR⁵⁰、-V₄-O(卤代烷基)、-V₄-SR⁵⁰、-V₄-NO₂、-V₄-CN、-V₄-N(R⁵¹)₂、-V₄-NR⁵¹C(O)R⁵⁰、-V₄-C(O)R⁵⁰、-V₄-CO₂R⁵⁰、-V₄-OC(O)R⁵⁰、-V₄-C(O)N(R⁵¹)₂、-O-V₄-Ar³、-O-V₅-N(R⁵¹)₂、-S-V₄-Ar³、-S-V₅-N(R⁵¹)₂、-N(R⁵¹)-V₄-Ar³、-N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂、-NR⁵¹C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂、-NR⁵¹C(O)-V₄-Ar³、-C(O)-V₄-N(R⁵¹)₂、-C(O)-V₄-Ar³、-C(O)-O-V₅-N(R⁵¹)₂、-C(O)-O-V₄-Ar³、-O-C(O)-V₅-N(R⁵¹)₂、-O-C(O)-V₄-Ar³、-C(O)N(R⁵¹)-V₅-N(R⁵¹)₂、-C(O)N(R⁵¹)-V₄-Ar³、-O-[CH₂]_{p'}-O- 和 -[CH₂]_{q'}-。具体地，R⁴ 是视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团，每一个视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-OR⁵⁰、-Ar³、-V₄-Ar³、-V-OR⁵⁰、-O(卤代烷基)、-V₄-O(卤代烷基)、-O-V₄-Ar³、-O-[CH₂]_{p'}-O- 和 -[CH₂]_{q'}-。

[0128] 结构式 (III) 和 (VIII) 的每个 R⁴ 独立地为芳基基团或杂芳基基团，所述芳基基团或杂芳基基团中的每一个独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、-OR⁵⁰、-Ar³、-V₄-Ar³、-V-OR⁵⁰、-O(卤代烷基)、-V₄-O(卤代烷基)、-O-V₄-Ar³、-O-[CH₂]_{p'}-O- 和 -[CH₂]_{q'}-。

[0129] 结构式 (II)-(XIV) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式 (I) 的第一组值中的描述。

[0130] 结构式 (II)-(XIV) 中的变量的第七组值在以下段落中提供：

[0131] Y、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R³⁰、R³¹ 和 Ar¹ 中的每一个独立地如以上对结构

式 (II)-(XIV) 的变量的第六组值的描述。

[0132] 每个 Ar^3 独立地是被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

[0133] 每个 R^{50} 独立地是 i) 氢；ii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团：卤素、C1-C6 烷基、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基；或 iii) 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的 C1-C10 烷基基团：卤素、氨基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 二烷基氨基、C1-C6 烷氧基、硝基、氰基、羟基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C6 烷基羰基和 C1-C6 卤代烷基。

[0134] 结构式 (II)-(XIV) 的其余变量的值和优选值各自独立地如以上对结构式 (I) 的第一组值中的描述。

[0135] 结构式 (II)-(XIV) 的变量的第八组值在以下段落中提供：

[0136] Y 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{50} 、 Ar^1 和 Ar^3 中的每一个独立地如以上对结构式 (II)-(XIV) 的变量的第七组值的描述。

[0137] 每个 $-N(R^2R^3)$ 独立地是 N-吡咯烷基或 N-吗啉基。

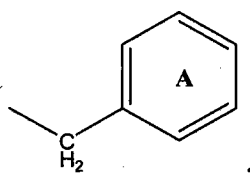
[0138] 结构式 (II) 的 R^4 是脂肪族基团。具体地， R^4 是 C6-C18 烷基基团或 C6-C8 烷基基团（例如，C6、C7、C8、C9 或 C10 烷基基团）。

[0139] 结构式 (IX) 和 (X) 的每个 R^4 独立地是烷基基团，或视需要取代的苯基基团。具体地，每个 R^4 是未取代的烷基基团（例如，C1-C10 烷基），或被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代的苯基基团： $-OH$ 、 $-OCH_3$ 和 $-OC_2H_5$ 。

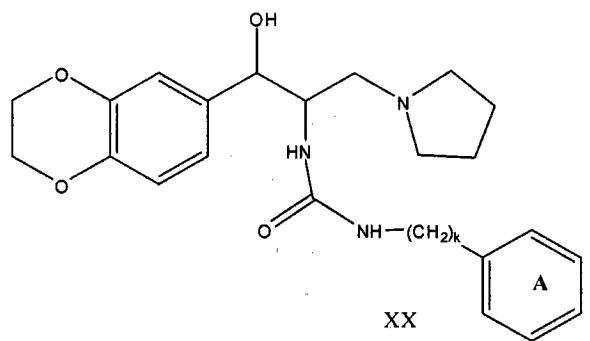
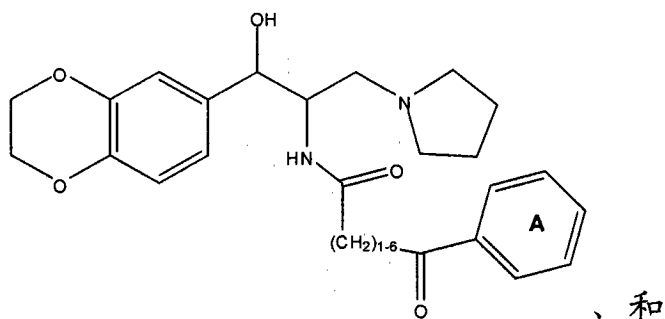
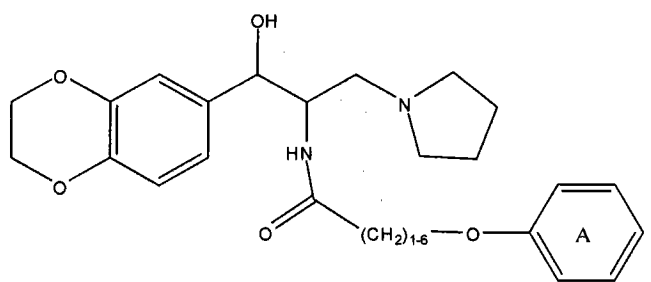
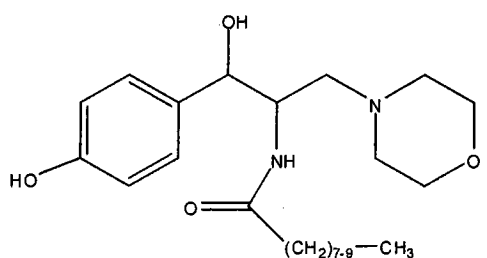
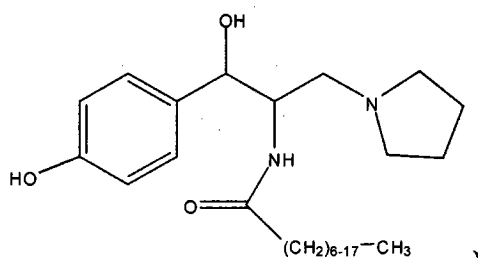
[0140] 结构式 (XI) 和 (XII) 的每个 R^4 为视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团，每一个视需要取代的芳基或视需要取代的杂芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-OR^{50}$ 、 $-Ar^3$ 、 $-V_4-Ar^3$ 、 $-V-OR^{50}$ 、 $-O$ （卤代烷基）、 $-V_4-O$ （卤代烷基）、 $-O-V_4-Ar^3$ 、 $-O-[CH_2]_p-$ 、 $-O-$ 和 $-[CH_2]_q-$ 。具体地，在示例性的取代基的烷基、烷氧基、卤代烷基、烷基氨基和二烷基氨基基团中提及的“烷基”独立地是 C1-C10 烷基，或可选地，C1-C6 烷基。

[0141] 结构式 (III) 或 (VIII) 的 R^4 为双芳基基团，所述双芳基基团被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基和卤代烷氧基。具体地，视需要取代的双芳基基团为视需要取代的联苯基基团。可选地， $-(CH_2)_n-R^8$ 是

[0142]



[0143] 其中苯基环 A 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、氰基、氨基、硝基、 Ar^3 、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基和卤代烷氧基。

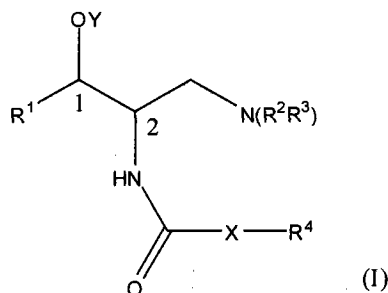


[0152] 和其药学上可接受的盐,其中每个环 A 被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代:卤素、烷基和烷氧基。

[0153] 应当理解当在本文以名称或结构提及任何化合物时,包括了其溶剂合物、水合物和多晶型。

[0154] 本文公开的脑酰胺衍生物可含有一个或多个手性中心和 / 或双键,且因此作为立体异构体存在,例如双键异构体(即,几何异构体)、对映异构体或非对映异构体。当在本文描述或命名脑酰胺衍生物而没有指出立体化学时,应当理解包括立体异构纯的形式(例如,几何异构纯、对映异构纯或非对映异构纯)和立体异构混合物。例如,以下由结构式(I)表示的化合物具有手性中心1和2。因此,由结构式(I)描述的脑酰胺衍生物包括(1R,2R)、(1R,2S)、(1S,2R)或(1S,2S)立体异构体和其混合物。

[0155]



[0156] 在一些具体的实施方案中,由结构式(I)表示的脑酰胺衍生物是(1R,2R)立体异构体。

[0157] 如本文所用,外消旋混合物指相对于分子中的全部手性中心,有大约50%的一种对映异构体和大约50%的其相应的对映异构体。

[0158] 对映异构和非对映异构混合物可通过熟知的方法,例如手性气相色谱法、手性高效液相色谱法、将化合物结晶为手性盐复合物或在手性溶剂中结晶化合物而将其拆分为对映异构体或立体异构体组分。对映异构体和非对映异构体还可由非对映异构或对映异构纯的中间体、试剂和催化剂通过熟知的不对称合成方法获得。

[0159] 当用结构命名或描述所公开的化合物的立体化学时,所命名或描述的立体异构体相对于其他立体异构体至少是按重量计60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯。当用结构命名或描述单独的对映异构体时,所描述或命名的对映异构体至少是60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯。光学纯度的重量百分数是对映异构体重量相对于对映异构体重量加其光学异构体重量的比例。

[0160] 可在本文公开的方法中使用脑酰胺衍生物药学上可接受的盐。包括一个或多个碱性胺基团的脑酰胺衍生物可与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。适合的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)的盐和有机酸(例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸)的盐。包括一个或多个酸性基团(例如羧酸)的脑酰胺衍生物可与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。适合的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠和钾盐)和碱土金属盐(例如镁和钙盐)。

[0161] 如本文所用的术语“卤代”指卤素并且包括氯代、氟代、溴代和碘代。

[0162] “脂肪族基团”是非芳族,仅有碳和氢构成并可视需要含有一个或多个不饱和单元,例如双键和 / 或三键。脂肪族基团可以是直链的、支链的或环状的。当是直链的或支链的时,脂肪族基团通常含有1个和20个之间的碳原子,通常为1个和10个之间的碳原子,更通常为1个和6个之间的碳原子。当为环状时,脂肪族基团通常含有3个和10个之间的碳

原子,更通常为约 3 个和 7 个之间的碳原子。“取代的脂肪族基团”是在任何一个或多个“可取代的碳原子”处进行取代。脂肪族基团中“可取代的碳原子”是脂肪族基团中与一个或多个氢原子键合的碳。一个或多个氢原子可被适合的取代基基团视需要地取代。“卤代脂肪族基团”是如上定义的被一个或多个卤素原子取代的脂肪族基团。脂肪族基团的“可取代的碳原子”上的适合的取代基与烷基基团的那些取代基相同。

[0163] 如本文所用,术语“烷基”单独或作为更大的部分,如“烷氧基”、“卤代烷基”、“芳烷基”、“烷基胺”、“环烷基”、“二烷基胺”、“烷基氨基”、“二烷基氨基”、“烷基羰基”、“烷氧基羰基”等的一部分使用指饱和的直链、环状或支链脂肪族基团。如本文所用,C1-C6 烷基基团指“低级烷基”。相似地,术语“低级烷氧基”、“低级卤代烷基”、“低级芳烷基”、“低级烷基胺”、“低级环烷基烷基”、“低级二烷基胺”、“低级烷基氨基”、“低级二烷基氨基”、“低级烷基羰基”、“低级烷氧基羰基”包括含有一至六个碳原子的直链和支链饱和链。在一些具体的实施方案中,“烷基”单独或作为更大的部分,如“烷氧基”、“卤代烷基”、“芳烷基”、“烷基胺”、“环烷基”、“二烷基胺”、“烷基氨基”、“二烷基氨基”、“烷基羰基”、“烷氧基羰基”等的一部分使用独立地是 C1-C10 烷基,或可选地为 C1-C6 烷基。

[0164] 术语“烷氧基”指 -O- 烷基;“羟基烷基”指被羟基取代的烷基;“芳烷基”指被芳基基团取代的烷基;“烷氧基烷基”指被烷氧基基团取代的烷基;“烷基胺”指被烷基基团取代的胺;“环烷基烷基”指被环烷基取代的烷基;“二烷基胺”指被两个烷基基团取代的胺;“烷基羰基”指 $-C(O)-R^*$,其中 R^* 是烷基;“烷氧基羰基”指 $-C(O)-OR^*$,其中 R^* 是烷基;和其中烷基如上定义。

[0165] 视情况而定,术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。术语“卤素”指 F、Cl、Br 或 I。优选地,卤代烷基或卤代烷氧基中的卤素是 F。

[0166] 术语“酰基基团”指 $-C(O)R^*$,其中 R^* 是视需要取代的烷基基团或芳基基团(例如,视需要取代的苯基)。R 优选是未取代的烷基基团或苯基。

[0167] “亚烷基基团”由 $-[CH_2]_z-$ 表示,其中 z 是正整数,优选 1 至 8,更优选 1 至 4。

[0168] “亚烯基基团”是其中至少一对相邻的亚甲基被 $-CH=CH-$ 代替的亚烷基。

[0169] “亚炔基基团”是其中至少一对相邻的亚甲基被 $-C\equiv C-$ 代替的亚烷基。

[0170] 术语“芳基基团”单独或作为更大的部分如在“芳烷基”、“芳基烷氧基”或“芳氧基烷基”中的一部分使用,指碳环芳族环。术语“碳环芳族基团”与术语“芳基”、“芳基环”、“碳环芳族环”、“芳基基团”和“碳环芳族基团”可互换使用。芳基基团通常具有 6-14 个环原子。“取代的芳基基团”是在任何一个或多个可取代的环原子处进行取代。如本文所用,术语“ C_{6-14} 芳基”指含有 6 至 14 个碳原子的单环、双环或三环碳环系统并且包括苯基、萘基、蒽基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚基、茚满基、茚基,及类似基团。

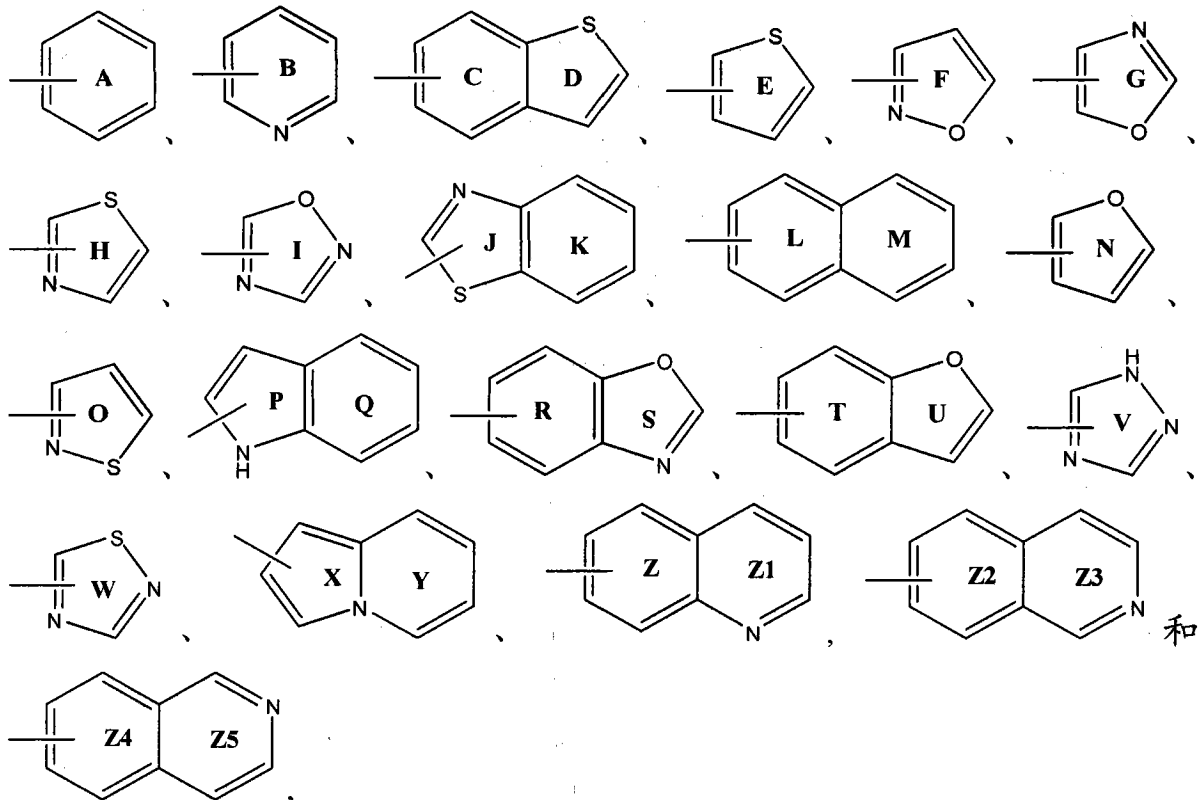
[0171] 术语“杂芳基”、“杂芳族”、“杂芳基环”、“杂芳基基团”和“杂芳族基团”单独或作为更大的部分如在“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中的一部分使用,指具有 5 至 14 个选自碳和至少一个(通常是 1-4 个,更通常是 1 或 2 个)杂原子(例如,氧、氮或硫)的环原子的芳族环基团。它们包括单环和多环,其中单环杂芳族环与一个或多个其他碳环芳族或杂芳族环稠合。如本文所用,术语“5-14 元杂芳基”指含有一个或两个芳族环的单环、双环或三环系统,除非另外说明,其中的 5 至 14 个原子,1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个是杂原子,所述

杂原子独立地选自 N、NH、N(C₁₋₆ 烷基)、O 和 S。

[0172] 例如,由 R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、R²¹、R²²、R³⁰、R³²、R⁴⁰、R⁴²、R⁵⁰、R⁵²、Ar¹、Ar² 和 Ar³ 中的每一个表示的杂芳基基团的单环杂芳基基团的实例,包括呋喃基(例如,2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(例如,N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、异噁唑基(例如,3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噁二唑基(例如,2-噁二唑基、5-噁二唑基)、噁唑基(例如,2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡唑基(例如,3-吡唑基、4-吡唑基)、吡咯基(例如,1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基(例如,3-哒嗪基)、噻唑基(例如,2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、三唑基(例如,2-三唑基、5-三唑基)、四唑基(例如,四唑基)和噻吩基(例如,2-噻吩基、3-噻吩基)。例如,由 R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、R²¹、R²²、R³⁰、R³²、R⁴⁰、R⁴²、R⁵⁰、R⁵²、Ar¹、Ar² 和 Ar³ 中的每一个表示的杂芳基基团的单环 6-元含氮杂芳基基团的实例,包括嘧啶基、吡啶基和哒嗪基。例如,由 R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、R²¹、R²²、R³⁰、R³²、R⁴⁰、R⁴²、R⁵⁰、R⁵²、Ar¹、Ar² 和 Ar³ 中的每一个表示的杂芳基基团的多环芳族杂芳基基团的实例,包括呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吡啶基或苯并异噁唑基。

[0173] 通常,由 R、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、R²¹、R²²、R³⁰、R³²、R⁴⁰、R⁴²、R⁵⁰、R⁵²、Ar¹、Ar² 和 Ar³ 中的每一个表示的芳基和杂芳基基团分别是 C₆-C₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基基团。芳基和杂芳基基团,包括由 R、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、R²¹、R²²、R³¹、R³²、R⁴⁰、R⁴²、R⁵⁰、R⁵²、Ar¹、Ar² 和 Ar³ 中的每一个表示的那些的具体实例各自独立地包括:

[0174]



[0175] 其中环 A-Z5 的每一个被视需要并且独立地取代。环 A-Z5 的适合取代基如上所述。在一个具体的实施方案中,芳基和杂芳基基团,包括由 R、R'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R¹⁰、R²¹、R²²、

R^{30} 、 R^{32} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{50} 、 R^{52} 、 Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3 中的每一个表示的那些包括单环 A、B、E、F、G、H、I、N、O、V 和 W，其中每个环被视需要并且独立地取代。

[0176] 芳基和杂芳基基团，包括由 R 、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{30} 、 R^{32} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{50} 、 R^{52} 、 Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3 中的每一个表示的那些可被视需要地取代。在某些实施方案中，芳基和杂芳基基团各自独立地被一个或多个选自由以下基团所组成的群组的取代基视需要地取代：卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、氨基、 C_{1-20} 烷基氨基、 C_{1-20} 二烷基氨基、 C_{1-20} 烷氧基、 $(C_{1-10}$ 烷氧基) C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷氧基、 $(C_{1-10}$ 卤代烷氧基) C_{1-20} 烷基和 C_{1-20} 卤代烷基。芳基和杂芳基基团，包括由 R 、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{30} 、 R^{32} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{50} 、 R^{52} 、 Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3 中的每一个表示的那些的更具体的取代基包括卤素、硝基、氰基、羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{1-10} 二烷基氨基、 C_{1-10} 烷氧基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷氧基、 $(C_{1-6}$ 卤代烷氧基) C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 卤代烷基。更具体的取代基包括 C_{1-10} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 卤代烷基、卤素、 C_{1-10} 卤代烷氧基、氨基、硝基和氰基。

[0177] 术语“非芳族杂环基团”单独或作为更大的部分如在“非芳族杂环基烷基基团”中的一部分使用时指通常具有 5 至 12 个成员，优选 5 至 7 个成员的非芳族环系统，其中一个或多个环碳，优选一个或两个各自被杂原子如 N、O 或 S 代替。非芳族杂环基团可以是单环或稠合的双环。“含氮非芳族杂环基团”是具有至少一个氮环原子的非芳族杂环基团。

[0178] 非芳族杂环基团的实例包括（四氢呋喃基（例如，2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基）、[1,3]-二氧戊环基（dioxalanyl）、[1,3]-二硫戊环基、[1,3]-二噁烷基、四氢噻吩基（例如，2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基）、氮杂环丁烷基（例如，N-氮杂环丁烷基、1-氮杂环丁烷基、2-氮杂环丁烷基）、噁唑烷基（例如，N-噁唑烷基、2-噁唑烷基、4-噁唑烷基、5-噁唑烷基）、吗啉基（例如，N-吗啉基、2-吗啉基、3-吗啉基）、硫代吗啉基（例如，N-硫代吗啉基、2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基）、吡咯烷基（例如，N-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基）、哌嗪基（例如，N-哌嗪基、2-哌嗪基）、哌啶基（例如，N-哌啶基）、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基）、噻唑烷基（例如，4-噻唑烷基）、diazolonyl 和 N-取代的 diazolonyl。N-吗啉基、N-硫代吗啉基、N-吡咯烷基、N-哌嗪基、N-哌啶基及类似基团上的标识“N”表示非芳族杂环基团与分子的其余部分在环氮原子处连接。

[0179] 本文公开的脑酰胺衍生物可以通过与本领域中已建立的那些类似的方法来制备，所述现有技术例如 U. S. 5, 849, 326 ;U. S. 5, 916, 911 ;U. S. 6, 255, 336 ;U. S. 7, 148, 251 ;U. S. 6, 855, 830 ;U. S. 6, 835, 831 ;和 2007 年 5 月 31 日提交的美国临时申请第 60/932, 370 号，将其全部教导通过引用并入本文。需要注意的是，在本文提供的术语定义优先于通过引用并入本文的参考文献中的定义。

[0180] 本文公开的脑酰胺衍生物或其盐可通过适宜的途径施用。适合的施用途径包括但不限于口服、腹膜内、皮下、肌内、皮内、经皮、直肠、舌下、静脉内、含服或通过吸入。通常地，化合物口服或静脉内施用。

[0181] 如本文所用，“受治疗者”是哺乳动物，优选是人，但也可以是需兽医治疗的动物，例如伴侣动物（例如，狗、猫，及类似动物）、家畜（例如，牛、绵羊、猪、马，及类似动物）或实验动物（例如，大鼠、小鼠、豚鼠，及类似动物）。受治疗者和患者可互换使用。

[0182] “治疗”指治疗性和预防性治疗两者。

[0183] 所公开的脑酰胺衍生物的有效量在所有情况下依赖于若干个因素,特别是,例如有待治疗的受治疗者的健康、年龄、性别、大小和病症,预期的施用方式,以及受治疗者摄入预期剂型的能力。活性剂的有效量是足以使所治疗的病症具有期望的效果的量,期望的效果可以是治疗活动性疾病状态或预防性抑制活动性疾病状态的出现或进程。例如,化合物治疗多囊性肾疾病的有效量是导致延缓多囊性肾疾病进程、逆转多囊性肾疾病状态、抑制新囊肿形成(部分或完全抑制囊肿生成)、囊肿块减小、减少囊肿的大小和数量、和/或减小与多囊性肾疾病有关的症状的严重程度的化合物的数量。

[0184] 通常,本文所公开的脑酰胺衍生物施用足够的时间段以获得期望的治疗效果。所公开的脑酰胺衍生物的有效量通常的范围为介于 0.001mg/kg 每天和 500mg/kg 每天之间,例如介于 0.1mg/kg 体重每天和 500mg/kg 体重每天之间,0.1mg/kg 体重每天和 100mg/kg 体重每天之间或 0.01mg/kg 每天和 50mg/kg 每天之间。所公开的脑酰胺衍生物可以持续施用或以特定的时间间隔施用。例如,脑酰胺衍生物可以每天施用 1、2、3 或 4 次,例如,一天一次或一天两次的给药方案。可使用商购获得的测定法来确定施用的最佳剂量范围和/或时间表。例如,测量血糖水平的测定法可商购获得(例如,OneTouch[®]Ultra[®], Lifescan, Inc. Milpitas, CA)。测量人胰岛素水平的试剂盒也可商购获得(Linco Research, Inc. St. Charles, MO)。另外,有效剂量可由从动物模型获得的剂量响应曲线外推(参见,例如,Comuzzie 等, *Obes. Res.* 11(1):75(2003); Rubino 等, *Ann. Surg.* 240(2):389(2004); Gill-Randall 等, *Diabet. Med.* 21(7):759(2004),其全部教导通过引用并入本文)。在一种动物模型中获得的治疗有效剂量可使用本领域已知的换算因数(参见,例如,Freireich 等, *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219(1996),其全部教导通过引用并入本文)和以下表 A 的等效表面积剂量因数进行转化以在其他动物,包括人中使用。

[0185]

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

[0186] 通常地,本文所公开的脑酰胺衍生物的药物组合物可在餐前或餐后、或随餐施用。如本文所用,餐“前”或“后”通常各自是在开始进餐或进餐完毕后的 2 个小时内,优选在 1 个小时内,更优选在 30 分钟内,最优选在 10 分钟内。

[0187] 在一个实施方案中,本发明的方法为单一治疗,其中单独施用所公开的脑酰胺衍生物。因此,在该实施方案中,脑酰胺衍生物是唯一施用用以治疗 PKD 的药物活性成分。

[0188] 在另一个实施方案中,本发明的方法为与其他治疗活性药物的共治。所公开的脑酰胺衍生物和减轻与 PKD 相关的症状和 / 或并发症的其他药剂以单一剂型同时共施用或以分离的剂型连续共施用。与 PKD 相关的症状包括疼痛、头痛、尿道感染和高血压。可与本发明化合物共施用的药剂的实例包括但不限于非处方止痛药、抗生素、抗微生物药、噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂 (例如氯沙坦 (losartan)) 和钙通道阻滞剂 (例如地尔硫卓 (diltiazem))。止痛药的实例包括乙酰氨基酚 (acetaminophen)、阿司匹林、萘普生 (naproxen)、布洛芬 (ibuprofen) 和 COX-2 选择性抑制剂 (例如罗非考昔 (rofecoxib)、塞来考昔 (celecoxib) 和伐地考昔 (valdecoxib))。抗生素和抗微生物药的实例包括头孢菌素、青霉素衍生物、氨基糖甙环丙沙星 (aminoglycosides ciprofloxacin)、红霉素、氯霉素 (chloramphenicol)、四环素、氨基青霉素、庆大霉素、磺胺甲噁唑 (sulfamethoxazole)、三甲氧苄二氢嘧啶 (trimethoprim) 和环丙沙星 (ciprofloxacin)、链霉素、利福霉素、两性霉素 B、灰黄霉素 (griseofulvin)、头孢金素 (cephalothin)、头孢唑林 (cefazolin)、氟康唑 (fluconazole)、克林霉素 (clindamycin)、红霉素、杆菌肽 (bacitracin)、万古霉素和梭链孢酸 (fusidic acid)。噻嗪类利尿剂的实例包括苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、氯噻嗪、氯噻酮 (chlorthalidone)、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪 (hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪 (methyclothiazide)、美托拉宗 (metolazone)、泊利噻嗪 (polythiazide)、喹乙宗 (quinethazone) 和三氯噻嗪 (trichlormethiazide)。血管紧张素转换酶抑制剂的实例包括贝那普利 (benazepril)、卡托普利 (captopril)、西拉普利 (cilazapril)、依那普利 (enalapril)、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利 (fosinopril)、赖诺普利 (lisinopril)、莫昔普利 (moexipril)、培哚普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril) 和群多普利 (trandolapril)。

[0189] 所公开的脑酰胺衍生物的药物组合物视需要地包括一种或多种药学上可接受的载剂和 / 或稀释剂,为此,例如是乳糖、淀粉、纤维素和右旋糖。也可包括其他的赋形剂,例如调味剂;甜味剂;和防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。更完整的适合赋形剂的列表可在 Handbook of Pharmaceutical Excipients (药物赋形剂手册) (第 5 版, Pharmaceutical Press (2005)) 中找到。

[0190] 载剂、稀释剂和 / 或赋形剂是“可接受的”的意义是与药物组合物的其他成分相容并且不会对其接受者有害。药物组合物可以单位剂型方便地提供并且可以本领域技术人员已知的任何合适的方法来制备。总体来说,可通过将本文公开的化合物与载剂、稀释剂和 / 或赋形剂均匀并且紧密地结合来制备药物组合物,然后,如果需要则将产品分成单位剂量。

[0191] 所公开的脑酰胺衍生物的药物组合物可以配制成片剂、囊剂、膏剂、食品制剂、糖锭、胶囊、酏剂、混悬液、糖浆、包药糯米纸 (wafer)、口香糖或锭剂。糖浆制剂将通常由本文所述的本发明化合物或其盐在液体载剂 (例如,乙醇、甘油或水) 中的混悬液或溶液与调味剂或着色剂组成。当组合物为片剂形式时,可使用一种或多种常规用于制备固体制剂的药学载剂。此类载剂的实例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖和蔗糖。在组合物为胶囊形式时,使用常规的包囊化通常是适合的,例如,在硬明胶胶囊壳中使用前面提到的载剂。在组合物为软

明胶壳胶囊形式时,可考虑常规用于制备分散体或混悬液的药学载剂,例如树胶水溶液、纤维素、硅酸盐或油类,并掺入软明胶胶囊壳中。

[0192] 虽然以上描述涉及与本发明实施方案一致的药物组合物的口服施用途径,但是本领域技术人员理解可利用其他施用方式(使用常规使用并且对本发明化合物是惰性的媒剂或载剂)来制备和施用药物组合物。例如,还可将本发明的药物组合物配制成栓剂或保留灌肠剂(例如含有常规的栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯)而用于直肠施用。还可配制本发明的药物组合物用于注射、或经皮或经粘膜(transmucosal)施用。不同施用方法的方式、媒剂和载剂的示例性说明在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明登氏制药科学),第 18 版(1990)中有描述,将其公开内容通过引用并入本文。

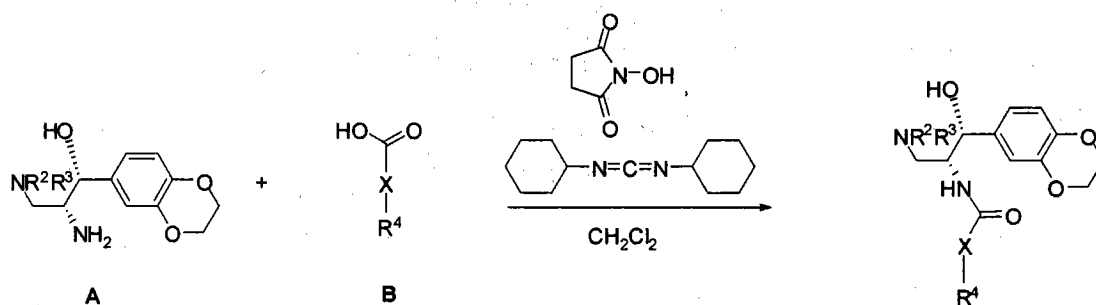
[0193] 通过以下实施例对本发明进行示例性说明,而不是意欲以任何方式进行限制。

[0194] 范例

[0195] 实施例 1 脑酰胺衍生物的合成:酰胺类似物制备的一般方法

[0196] 实施例 1A. 合成途径 1

[0197]



[0198] (流程 1)

[0199] 方法 1

[0200] 将化合物 A(1mmol), 例如 (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇, 酸(化合物 B, 1.2mmol), DCC(二环己基碳二亚胺, 1.2mmol) 和 HOBT(1-羟基苯并三唑, 1.2mmol) 的混合物溶于 CH₂Cl₂(5ml) 中。将混合物在室温搅拌并通过 TLC(薄层液相色谱) 监测完成情况。完成后, 过滤混合物并通过柱色谱法, 使用例如 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 的混合物进行纯化。

[0201] 方法 2

[0202] 将化合物 A(1mmol), 例如 (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇, 酸(化合物 B, 1.2mmol) 和 DCC(二环己基碳二亚胺, 1.2mmol) 的混合物溶于 CHCl₃(5ml) 中。将混合物放置在微波反应器(T = 120°C, 时间 = 1 分钟) 中, 然后将其过滤并通过柱色谱法使用例如 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 的混合物进行纯化。

[0203] 方法 3

[0204] 将化合物 A(1mmol), 例如 (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇, 化合物 B 的酸性氯化物, 1.2mmol, 和 K₂CO₃(2mmol) 的混合物混悬于 THF(5ml) 中。将混合物在室温搅拌并通过 TLC 监测完成情况。完成后, 过滤混合物并通过柱色谱法使用例如 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 的混合物进行纯化。

[0205] 实施例 1B. 合成途径 2

[0206]

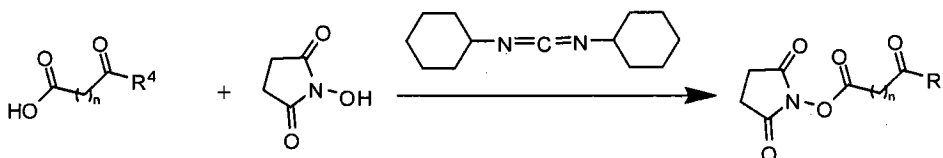


[0207] (流程 2)

[0208] 将化合物 A, 例如 (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-醇与不同的 N-羟基琥珀酰胺酯 (化合物 D, 根据以下方法制备) 在二氯甲烷中于氮气气氛下偶联, 例如 18 至 24 小时 (根据所使用的酯)。

[0209] N-羟基琥珀酰胺酯的制备

[0210]



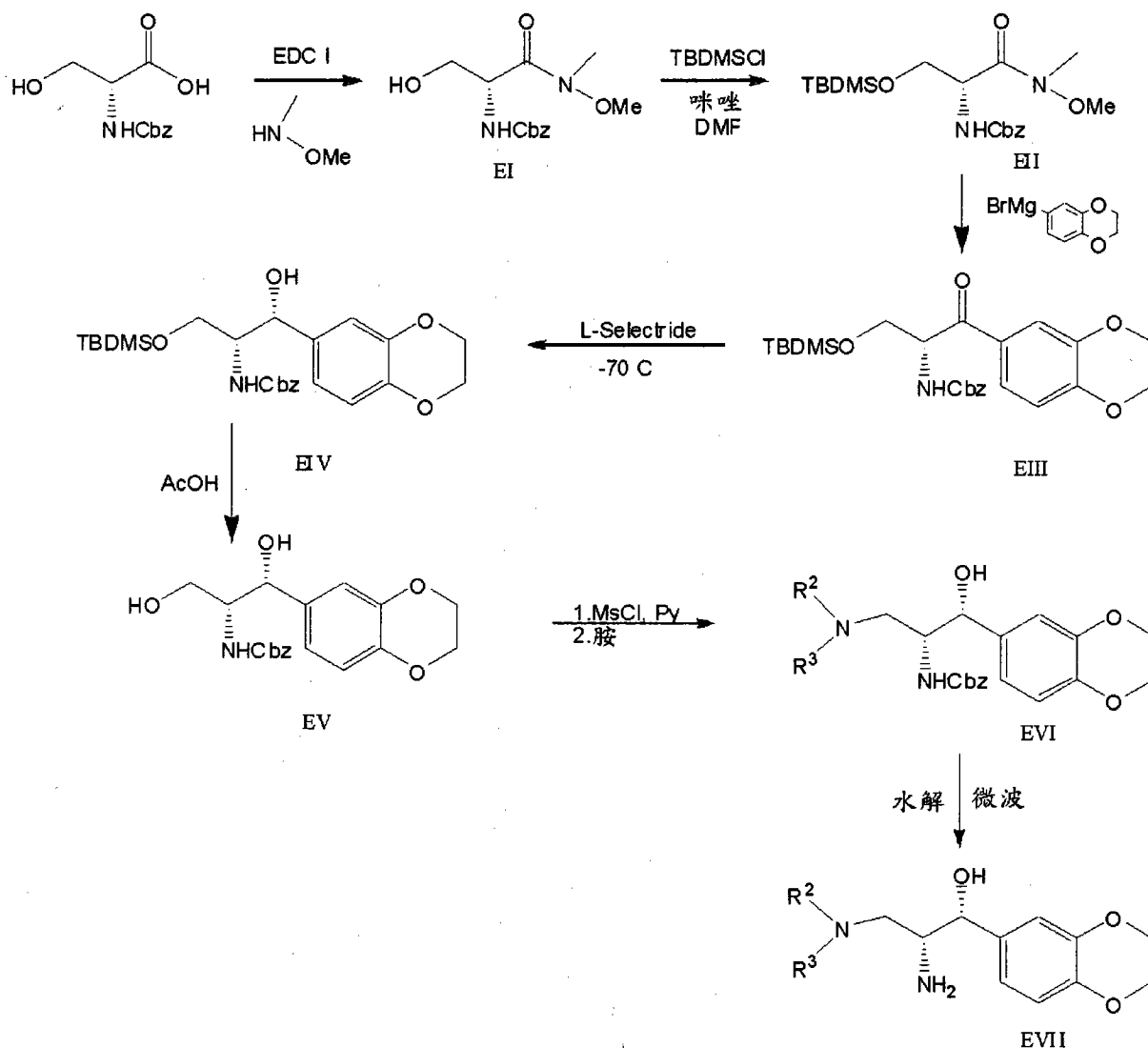
[0211] (流程 3)

[0212] 在乙酸乙酯中的 N,N'-二环己基碳二亚胺存在的条件下于氮气气氛下将不同的单酮酸和二酮酸与 N-羟基琥珀酰胺偶联 18 小时。将产物过滤除去二环己基脒。这些酯的鉴定通过 ¹H NMR 证实, 然后将粗材料没有进一步纯化而用于制备酰胺类似物。

[0213] 实施例 1C. 流程 1 和 2 的化合物 A 的制备

[0214] 根据 U. S. 5, 855, 830 (将其全部教导通过引用并入本文) 中间体 4 的制备来制备 (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-醇。以下流程 4 中描述了制备具有不同 -NR²R³ 的化合物 A 的一般合成途径。

[0215]



[0216] (流程 4)

[0217] EII: (R)-3,8,8,9-五甲基-4-氧代-2,7-二氧杂-3-氮杂-8-硅杂十(siladecan)-5-基氨基甲酸苄酯的制备

[0218] 将咪唑 (1.8g, 26.5mmol) 加入到 (R)-3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸苄酯 (3g, 10.6mmol) 在 DMF (二甲基甲酰胺, 15mL) 的溶液中, 随后加入 TBDMSCl (叔丁基二甲基氯硅烷, 2.4g, 15.95mmol)。将反应在氮气气氛下于室温搅拌 12 小时, 然后用氯化铵水溶液 (100ml) 淬灭。水层用二氯甲烷 (200mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机层用盐水洗涤并浓缩。粗产物通过柱色谱法使用 10% EtOAc (乙酸乙酯)-己烷纯化得到油状物 (3g, 74% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 0 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.8 (宽 s, 1H), 5.1 (q, 2H), 5.7 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H)。

[0219] EIII: (R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸苄酯的制备

[0220] 在氮气气氛下将溶于 40mL THF (四氢呋喃) 中的 (2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基) 溴化镁 (26g, 78mmol) 冷却至 -70°C 并逐滴加入溶于 THF (13ml) 中的 (R)-3,8,8,9,9-五甲基-4-氧代-2,7-二氧杂-3-氮杂-8-硅杂十-5-基氨基甲酸苄酯 (12.3g,

31mmol)。允许反应混合物升温至 -15°C 并放置反应 12 小时,随后在室温搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 -40°C 后,使用氯化铵水溶液使其淬灭,水层用 EtOAc 萃取,硫酸镁上干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱法使用 25% EtOAc-己烷纯化以获得纯化产物 (13g, 88% 产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 0$ (d, 6H), 0.9 (s, 9H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.1 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7.4-7.7 (m, 7H)。

[0221] EIV : (1R, 2R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙-2-基氨基甲酸苄酯的制备

[0222] 将 (R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸苄酯 (3.1g, 6.6mmol) 溶于 THF (25ml) 中并在氮气气氛下冷却至 -70°C 。逐滴加入 L Selectride (三仲丁基硼氢化锂) (13.2ml, 1M 的 THF 溶液, 13mmol) 同时将温度保持在 -70°C 。1 小时后,用 1M 的酒石酸钾水溶液 (13ml) 使反应淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层蒸发,产物通过柱色谱法使用 2.5% EtOAc-2% 丙酮-二氯甲烷进行纯化。以 80% 产率获得期望的非对映异构体 (2.5g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 0$ (d, 6H), 0.9 (s, 9H), 3.5 (宽 s, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.9 (宽 s, 1H), 5.0 (d, 2H), 5.4 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H)。

[0223] EV : (1R, 2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1,3-二羟基丙-2-基氨基甲酸苄酯的制备

[0224] 将 (1R, 2R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙-2-基氨基甲酸苄酯 (0.5g) 溶于乙酸/THF/水 (3/1/1) 的 4ml 混合物中并放置搅拌过夜。蒸发粗制品并将产物与 EtOAc (10ml) 共沸干燥。粗产物通过柱色谱法使用 50% EtOAc-己烷来进行纯化。以 74% 的产率获得纯化产物 (0.28g)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 3.4$ -3.8 (m, 4H), 4.1 (宽 s, 4H), 4.8 (s, 1H), 4.9 (宽 s, 2H), 5.7 (宽 s, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H)。

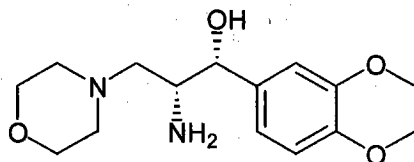
[0225] 制备 EVI 和 EVII 的一般过程

[0226] 将 (1R, 2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1,3-二羟基丙-2-基氨基甲酸苄酯溶于过量吡啶中,冷却至 -15°C 并向混合物中加入 1 当量的甲基磺酰氯 (methanesulfonyl chloride)。搅拌混合物大约半小时,并加入 10 当量的胺。允许将反应混合物升温至室温,然后在 50°C 加热过夜。将粗制品蒸发并通过柱色谱法使用甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵的混合物纯化产物。然后通过微波中水解而将纯的化合物 EVI 脱保护,使用 NaOH 水溶液 (40% 重量)/甲醇溶液作为溶剂并将混合物加热至 150°C , 持续大约 15 分钟以获得 EVI 型的游离胺。终产物通过硅胶柱色谱法使用甲醇/二氯甲烷/氢氧化铵的混合物进行纯化。

[0227] EVII 化合物的实施例

[0228] i) (1R, 2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-吗啉代丙-1-醇

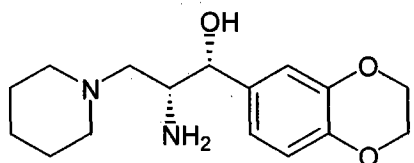
[0229]



[0230] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 2.3$ (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5 - 2.6 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.6 - 3.7 (m, 4H), 4.2 (s, 4H), 4.4 (d, 1H), 6.5 - 6.9 (m, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 的 MS m/z 294.8 [M+H]。

[0231] ii) (1R,2R)-2-氨基-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-醇

[0232]



[0233] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.4$ (宽 s, 2H), 1.7 (m, 4H), 2.2 - 2.6 (m, 6H), 3.2 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.5 (s, 1H), 6.7 - 6.9 (m, 3H)。

[0234] 实施例 1D. 用于流程 1 中化合物 B 的取代的苯氧基丙酸的制备

[0235] 实施例 1D1: 3-(4-甲氧基苯氧基)丙酸的制备

[0236] i) 3-(4-甲氧基苯氧基)丙腈 (1)

[0237] 在氮气下将 740g (5.96mol, 1 当量) 4-甲氧基苯酚的样品装入 3 颈 5L 烧瓶中。向烧瓶中装入 Triton B (50mL, 于甲醇中的 30% wt 溶液), 并通过顶置式搅拌器 (overhead stirrer) 开始搅拌。然后将单独一份丙烯腈 (2365mL, 35.76mol, 6 当量) 装入反应烧瓶, 并将反应混合物在 78°C 加热 36 小时。HPLC 分析表明反应在该点完成。通过旋转蒸发除去溶剂, 并使用甲苯逐出所得的油以除去过量的丙烯腈。将粗材料从 TBME ((叔丁基甲基醚) 相对于粗制品重量为 10 体积) 重结晶, 并在真空烘箱中干燥得到 945g 为白色晶体的 1 (产率: 89.48%)。 $^1\text{H NMR}$ (450MHz, CDCl_3): $\delta = 2.72$ (t, 2H; CH_2CN); $\delta = 3.83$ (s, 3H; OCH_3); $\delta = 4.05$ (t, 2H; OCH_2); $\delta = 6.70$ (m, 4H; Ar-H); $^{13}\text{C NMR}$ (112.5MHz, CDCl_3): $\delta = 18.843$ (CH_2CN); 55.902 (OCH_3); 63.699 (OCH_2); 114.947 (CH_3OCCH); 116.183 (CH_2OCCH); 117.716 (CN); 151.983 (CH_3OC); 154.775 (CH_2OC)。

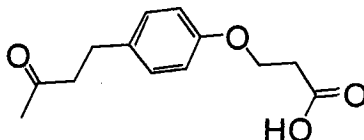
[0238] ii) 3-(4-甲氧基苯氧基)丙酸 (2)

[0239] 在 N_2 下将 945g (5.34mol, 1 当量) 的 1(3-(4-甲氧基苯氧基)丙腈 (1)) 的样品装入 22L 装配有顶置式搅拌器的圆底烧瓶中。向搅拌的固体中, 缓慢加入 4L 浓 HCl, 随后加入 2L H_2O 。将反应混合物加热至 100°C , 持续 3.5 小时, 通过 HPLC 分析在该点反应完成。通过向反应混合物中加入冰将反应冷却至 10°C , 并过滤。干燥的固体得到 920g 的粗制品 2。将粗材料溶于 5L 6wt. % 的碳酸钠 (使得 $\text{pH} = 9$), 并向反应容器中加入 2L DCM (二氯甲烷)。充分搅拌后, 通过分液漏斗分离有机层并弃去, 并将水层装回 22L 烧瓶中。通过缓慢加入 6M HCl 仔细调节水层的 pH 至 4.0。过滤沉淀的固体, 并在真空烘箱中干燥得到 900g 为白色固体的 2 (产率: 86.04%)。 $^1\text{H NMR}$ (450MHz, CDCl_3): $\delta = 2.78$ (t, 2H; CH_2COOH);

3. 70 (s, 3H ;OCH₃) ;4. 18 (t, 2H ;OCH₂) ;6. 78 (m, 4H ;Ar-H) ;¹³C NMR(112. 5MHz, CDCl₃) : δ = 34. 703 (CH₂COOH) ;55. 925 (OCH₃) ;64. 088 (OCH₂) ;114. 855 (CH₃OCC) ;115. 984 (CH₂OCC) ;152. 723 (CH₃OC) ;154. 302 (CH₂OC) ;177. 386 (COOH)。

[0240] 实施例 1D2 :3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙酸的制备

[0241]

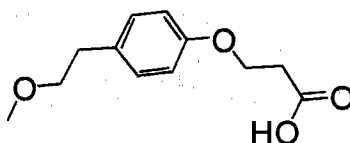


[0242] 步骤 1 :将 4-(对羟基苯酚)-2-丁酮 (1.032g), triton B (400 μL), 丙烯腈 (4mL) 和 MeOH (0.8mL) 的混合物在 70℃ 加热 20 小时。将混合物冷却至室温并将溶剂除去至干燥。通过柱色谱法使用乙酸乙酯 / 己烷纯化后获得为白色固体的 3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙腈 (0.572g)。

[0243] 步骤 2 :将 3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙腈 (0.478g) 在 HCl (37%, 5mL) 中混悬并放置在微波反应器中 (T = 110℃, 5 分钟)。将混合物倾倒在冰水 (20g) 上, 过滤, 并将固体用水 (2X5mL) 洗涤。在使用二氯甲烷 / 甲醇混合物的柱色谱法纯化后, 得到为白色固体的 3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙酸 (0.3g)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm) ;2. 2 (s, 3H), 2. 7 (t, 2H), 2. 85 (m, 4H), 4. 25 (t, 2H), 6. 8 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H)。

[0244] 实施例 1D3 :3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙酸的制备

[0245]



[0246] 步骤 1 :将在 CH₂Cl₂ (15mL) 中的 4-(2-甲氧基乙基)苯酚 (1.547g, 10.3mmol), 丙炔酸叔丁基酯 (1.367g, 10.8mmol) 和 N-甲基吗啉 (1.18mL, 10.8mmol) 的混合物在室温搅拌 24 小时。将混合物吸附在 SiO₂ (20g) 上并通过柱色谱法使用二氯甲烷 / 己烷混合物进行纯化。获得的产物为 2 : 1 的 (E) / (Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸叔丁酯异构体混合物 (2.0g)。

[0247] 步骤 2 :将 (E) / (Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸叔丁酯 (0.57g) 混悬于 THF (5mL) / HCl (2M, 5mL) 的混合物中并放置在微波反应器中 (T = 100℃, 15 秒)。通过旋转蒸发除去 THF 并用 CH₂Cl₂ (10mL) 萃取混合物。通过柱色谱法使用己烷 / 乙酸乙酯混合物纯化后获得为白色固体的 (E) / (Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸。

[0248] 步骤 3 :将 (E) / (Z)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙烯酸 (0.3g) 溶于 EtOH (10mL) 中并加入 Pd/C (5%, degussa E101 型, 40mg)。将混合物在大气压下氢化 2 小时, 然后过滤并除去溶剂至干燥。通过柱色谱法使用己烷 / 乙酸乙酯混合物纯化后, 获得为白色固体的 3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙酸 (0.236g)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm) ;2. 85 (t, 4H), 3. 35 (s, 3H), 3. 55 (t, 2H), 4. 25 (t, 2H), 6. 85 (d, 2H), 7. 1 (d, 2H)。

[0249] 实施例 1D4 :3-(4-(3-甲基丁酰基)苯氧基)丙酸的制备

[0250] 步骤 1 :将 3-苯氧基丙酸 (5.0g, 30mmol) 溶于 MeOH (12mL) 中并加入 H₂SO₄ (18M,

3 滴)。将混合物放置在微波反应器中 (T:140 °C, t:5 分钟)。蒸发溶剂,将混合物在 EtOAc (30mL) 和 NaOH(2N, 20mL) 中分配。有机相在 MgSO₄ 上干燥,过滤,并蒸发得到 3- 苯氧基丙酸甲酯 (5.0g, 27.7mmol, 92.5%)。

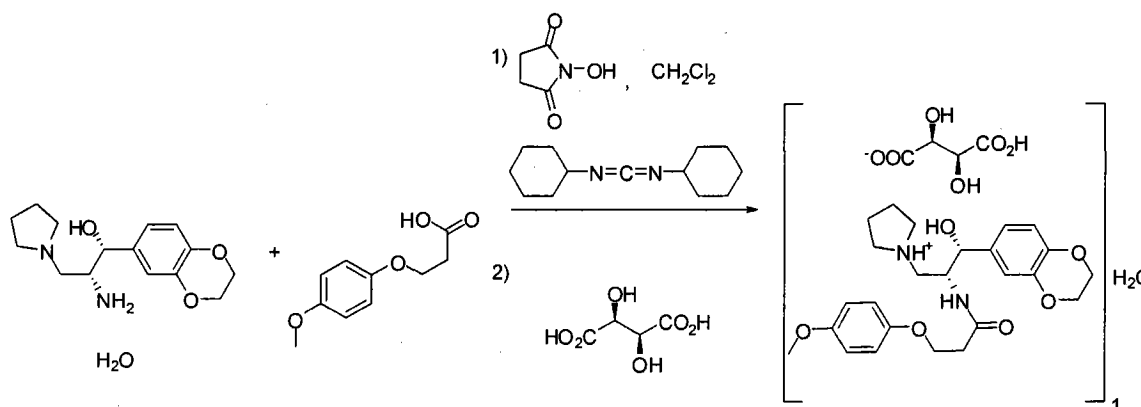
[0251] 步骤 2:将氯化铝 (1.1g, 8.34mmol) 加入在 CH₂Cl₂ (9mL) 中的 3- 苯氧基丙酸甲酯 (1.0g, 5.56mmol) 和叔丁基乙酰氯 (1.25mL, 8.34mmol) 的冷溶液 (0 °C) 中并将反应混合物搅拌过夜。蒸发混合物并将残留物用 EtOAc (30mL) 稀释,然后用水 (2X20mL) 洗涤。除去有机相并通过二氧化硅色谱法使用梯度己烷 /EtOAc (100 : 0 → 0 : 100) 进行纯化以得到 3- 苯氧基丙酸甲酯 (600mg, 2.27mmol, 40%)。

[0252] 步骤 3:将在 2mL HCl (37%) 中的 3- 苯氧基丙酸甲酯 (200mg, 0.76mmol) 的溶液放置在微波反应器中 (T:120 °C, t:5 分钟)。将混合物倾倒入冰水 (2g) 中并用 EtOH (3X10mL) 洗涤。将有机相合并,并且蒸发。粗产物通过硅胶色谱法使用梯度己烷 /EtOAc (100 : 0 → 0 : 100) 进行纯化以得到 3-(4-(3- 甲基丁酰基) 苯氧基) 丙酸 (120mg, 0.48mmol, 63%)。

[0253] 实施例 E. 酰胺类似物的制备

[0254] 实施例 1E1. 化合物 163 N-[2- 羟基 -2-(2,3- 二氢苯并 [β][1,4] 二噁英 -6- 基) -1- 吡咯烷 -1- 基甲基 - 乙基]-3-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 丙酰胺的半水合物的制备

[0255]



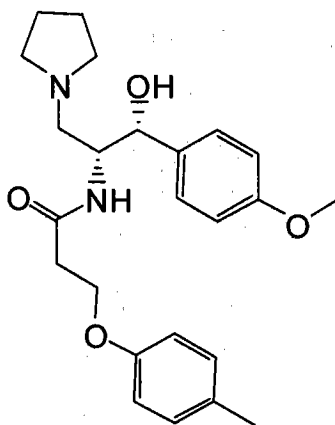
[0256] (流程 1A)

[0257] 化合物 163 通过按照上文流程 1A 来制备。将 3-(4- 甲氧基苯氧基) 丙酸 (参见实施例 1D1, 34.47g, 169mmol, 通过 HPLC 为 96% 纯度), DCC (34.78g, 169mmol) 和 N- 羟基琥珀酰胺 (19.33, 169mmol) 以干粉的形式合并并加入二氯甲烷 (500mL)。在氮气气氛下,于室温将混悬液机械搅拌过夜。HPLC 分析显示酸完全转化为 NHS 酯 (N- 羟基琥珀酰酯)。向混合物中加入步骤 5 的胺 (50g, 169mmol) 并持续搅拌 2.5 小时。HPLC 显示向产物的转化以及 NHS 酯和步骤 5 的胺的损耗。将反应混合物在 Büchner 漏斗上真空过滤以除去 DCC 脬。将固体脬用 500mL 二氯甲烷洗涤。将有机层合并,放置在分液漏斗中,并用 500mL 1.0M NaOH 处理。分离各层,将浑浊的有机层重新装入分液漏斗中并用 6% HCl 溶液处理 (调节至 pH = 0.03-0.34, 100mL 溶液)。形成两个澄清层。将所得双相溶液倾倒入 Erlenmeyer 烧瓶并用饱和的碳酸氢钠溶液 (大约 200mL 溶液) 仔细中和至 pH 为 7.2-7.4。将有机层与水层分离,在硫酸钠上干燥并蒸发得到 83.6g 黄色油状物 (理论产率 :77.03g)。在加热的同时将油

状物溶于异丙醇 (500mL), 并转移至装配有机械搅拌器和加热套的 1L 圆底烧瓶中。将溶液加热至 50°C, 并将机械搅拌器设置速率为 53-64rpm。将酒石酸 (25.33g, 168mmol) 溶解于去离子水 (50mL) 中并在 50°C 加入至搅拌的溶液中。一旦溶液由乳白色转变为澄清, 向混合物中加入晶种并立即开始结晶 (温度跳转至 56°C)。20 分钟后, 将混合物放置到冷却至 35°C 的温度 (冷却花费 1.15 小时)。移去加热并允许搅拌溶液 12 小时。将所得的稠浆状物在 Büchner 漏斗上过滤。使用冰冷的异丙醇 (100mL) 将烧瓶中任何剩余的固体冲洗至漏斗上。将材料转移至干燥盘并在真空下加热至 48°C, 持续三天 (两天后材料重 76g, 三天后材料重 69.3g)。通过 LC 对固体进行分析, 显示纯度为 98.1% (AUC), 残留溶剂分析显示该材料具有 3472ppm 的异丙醇, DSC (差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry)) 显示熔点为 134.89°C。收集到总共为 69.3g 的白色固体 (65.7% 总产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 1.8 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 3.86 (2, 2H), 4.18 (br s, 5H), 4.6 (s, 1H), 6.6-6.8 (m, 7H), 7.8 (d, 1H); C₂₉H₄₀N₂O₁₃ 的 MS m/z 457.3 [M+H] (相对于主峰 (游离碱))。

[0258] 实施例 1E2. 化合物 247: N-((1R, 2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(对甲苯基氧基)丙酰胺的制备

[0259]

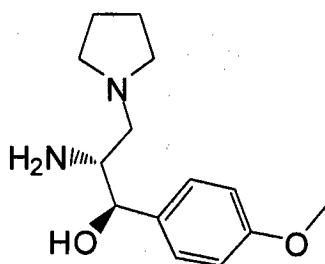


[0260] 化合物 247 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 使用 (1R, 2R)-2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇作为胺进行制备。

[0261] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, ppm); 1.75 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.65 (br, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.5 (br, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). C₂₄H₃₂N₂O₄ 的 M/Z [M-H]⁻ = 413。

[0262] 作为胺的 (1R, 2R)-2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇通过以下所述过程制备:

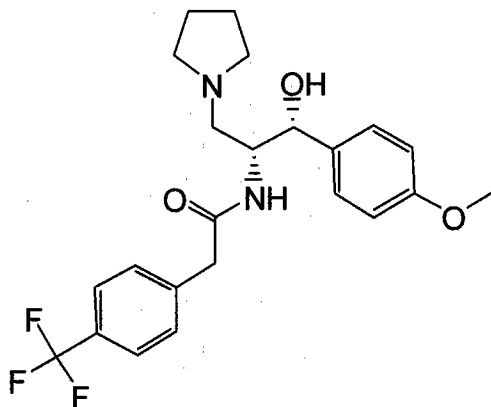
[0263]



[0264] 将 (1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基氨基甲酸苄酯 (0.10g, 0.26mmol) 和 Pd/C (5%, 21mg) 在 EtOH (1mL) / HCl (1M, 50 μ L) 中的混合物脱气并加入氢气。将混合物在大气压下氢化 2 小时。在硅藻土上将混合物过滤并除去溶剂至干燥。获得为无色油状物的产物 (63.5mg, 85% 产率)。

[0265] 实施例 1E3. 化合物 251 : N-((1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺的制备

[0266]



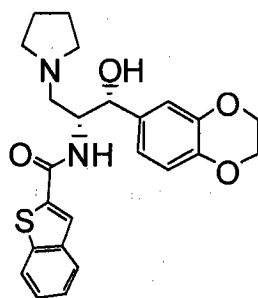
[0267] 化合物 251 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 使用 (1R,2R)-2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇作为胺 (参见实施例 1E1) 进行制备。

[0268] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 5.8 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.55 (d, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 437$ 。

[0269] 实施例 1E4. 化合物 5 : N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)苯并[b]噁吩-2-羧酰胺的制备

[0270] 化合物 5 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0271]

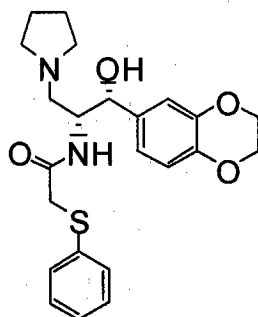


[0272] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.6 (br, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.85 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 439$ 。

[0273] 实施例 1E5. 化合物 11 : N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(苯基硫基)乙酰胺的制备

[0274] 化合物 11 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0275]

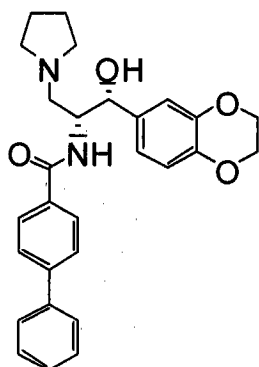


[0276] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1.7 (br, 4H), 2.5 (br, 4H), 2.8 (br, 2H), 3.6 (q, 2H), 4.1.5 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 5.9 (sd, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (m, 7H). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^-$ 429。

[0277] 实施例 1E6. 化合物 12 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-联苯基-4-羧酰胺的制备

[0278] 化合物 12 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0279]

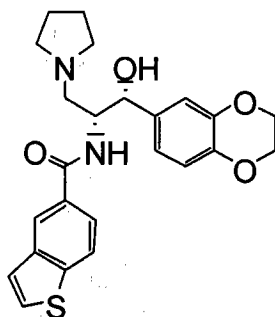


[0280] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.6 (sd, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.6 (m, 4H), 7.75 (m, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 459$ 。

[0281] 实施例 1E7. 化合物 19 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-苯并[b]噻吩-5-羧酰胺的制备

[0282] 化合物 19 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0283]



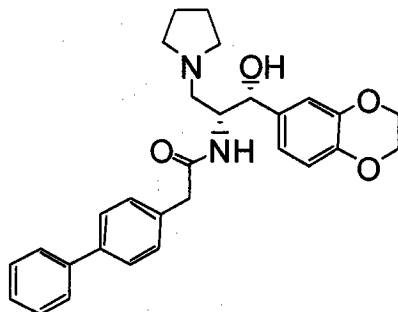
[0284] ^1H NMR(d_6 -dmsO, 400MHz, ppm) ;1.6 (br, 4H), 2.4 (br, 5H), 2.65 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.75 (sd, 1H), 5.6 (br, 1H), 6.7 (m, 3H), 7.5 (sd, 1H), 7.7 (sd, 1H), 7.8 (sd,

1H), 7.85(sd, 1H), 8.0(sd, 1H), 8.2(s, 1H). $C_{24}H_{26}N_2O_4S$ 的 $M/Z[M-H]^- = 439$ 。

[0285] 实施例 1E8. 化合物 23 : 2-(联苯基-4-基)-N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)乙酰胺的制备

[0286] 化合物 23 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0287]

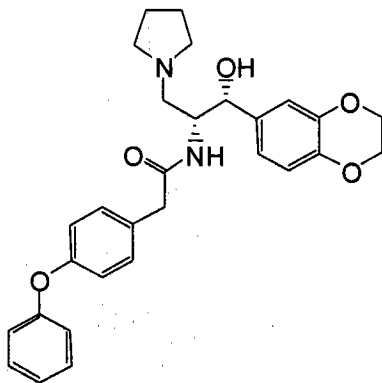


[0288] 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz, ppm) ; 1.7(br, 4H), 2.5(br, 4H), 2.8(d, 2H), 3.55(s, 2H), 4.2(m, 5H), 4.85(sd, 1H), 5.95(br, 1H), 6.6(m, 1H), 6.75(m, 2H), 7.2(sd, 2H), 7.4(m, 1H), 7.5(st, 2H), 7.6(m, 4H). $C_{29}H_{32}N_2O_4$ 的 $M/Z[M-H]^- = 473$ 。

[0289] 实施例 1E9. 化合物 24 : N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(4-苯氧基苯基)乙酰胺的制备

[0290] 化合物 24 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0291]

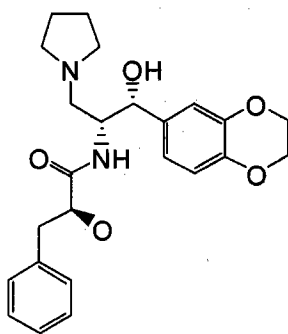


[0292] 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz, ppm) ; 1.8(br, 4H), 2.6(br, 4H), 2.8(sd, 2H), 3.45(s, 2H), 4.15(m, 1H), 4.25(s, 4H), 4.85(sd, 1H), 5.9(br, 1H), 6.6(m, 1H), 6.7(s, 1H), 6.8(m, 1H), 7.15(m, 7H), 7.4(m, 2H). $C_{29}H_{32}N_2O_5$ 的 $M/Z[M-H]^- = 489$ 。

[0293] 实施例 1E10. 化合物 25 : (S)-N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-羟基-3-苯基丙酰胺的制备

[0294] 化合物 25 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0295]

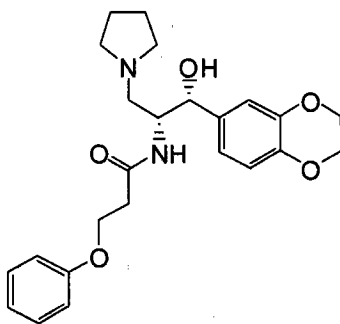


[0296] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H), 2.65 (br, 7H), 3.1 (dd, 2H), 4.2 (m, 6H), 4.8 (sd, 1H), 6.6 (m, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.3 (m, 5H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 427$.

[0297] 实施例 1E11. 化合物 27: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-苯氧基丙酰胺的制备

[0298] 化合物 27 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0299]

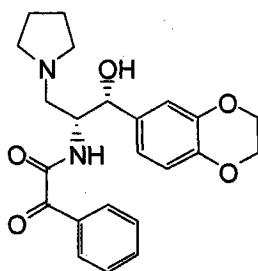


[0300] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 2.9 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.2 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 427$.

[0301] 实施例 1E12. 化合物 31: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-氧代-2-苯基乙酰胺的制备

[0302] 化合物 31 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0303]

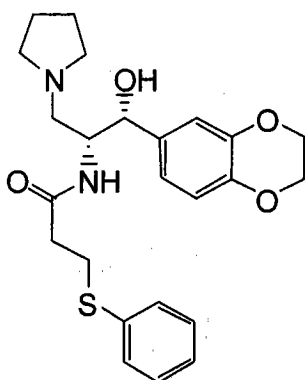


[0304] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H), 2.8 (br, 4H), 3.0 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 1H), 5.05 (sd, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.6 (t, 1H), 8.2 (d, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 411$.

[0305] 实施例 1E13. 化合物 32: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(苯基硫基)丙酰胺的制备

[0306] 化合物 32 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0307]

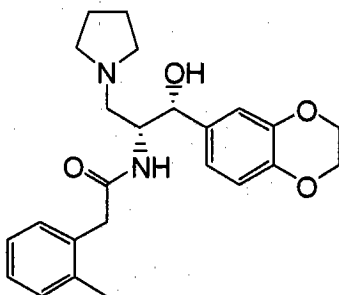


[0308] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.8 (br, 4H), 2.4 (t, 2H), 2.7 (br, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (sd, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 443$ 。

[0309] 实施例 1E14. 化合物 35: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-邻甲苯基乙酰胺的制备

[0310] 化合物 35 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0311]

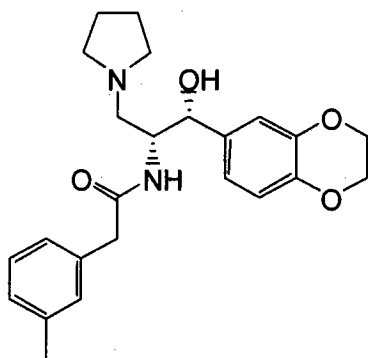


[0312] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (br, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.8 (sd, 1H), 5.75 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 411$ 。

[0313] 实施例 1E15. 化合物 36: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-间甲苯基乙酰胺的制备

[0314] 化合物 36 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0315]

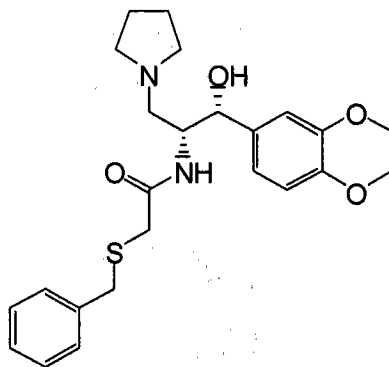


[0316] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1. 7(br, 4H), 2. 35(s, 3H), 2. 5(br, 4H), 2. 75(m, 2H), 3. 45(s, 2H), 4. 1(m, 1H), 4. 25(s, 4H), 4. 85(sd, 1H), 5. 8(br, 1H), 6. 55(d, 1H), 6. 75(m, 2H), 6. 9(d, 2H), 7. 1(sd, 1H), 7. 2(m, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 411$ 。

[0317] 实施例 1E16. 化合物 39 :2-(苄基硫基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-乙酰胺的制备

[0318] 化合物 39 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0319]

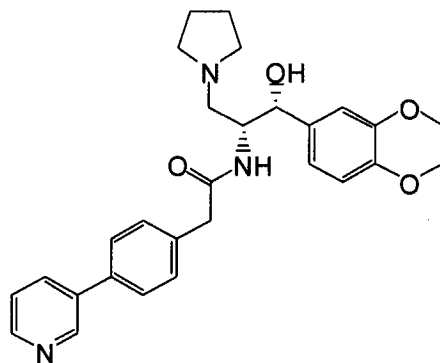


[0320] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1. 8(br, 4H), 2. 7(br, 4H), 2. 9(m, 2H), 3. 0(m, 2H), 3. 3(d, 1H), 3. 55(d, 1H), 4. 2(m, 5H), 5. 05(sd, 1H), 6. 85(s, 2H), 6. 9(s, 1H), 7. 1(sd, 2H), 7. 3(m, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 443$ 。

[0321] 实施例 1E17. 化合物 47 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酰胺的制备

[0322] 化合物 47 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0323]

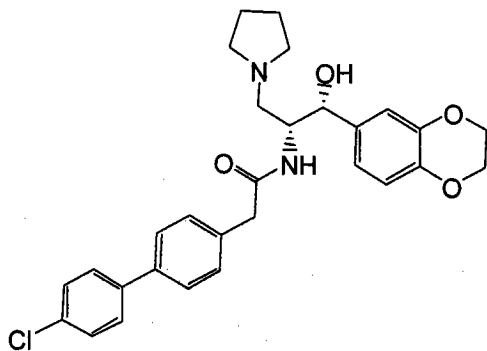


[0324] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1. 7(br, 4H), 2. 6(br, 4H), 2. 8(sd, 2H), 3. 55(s, 2H), 4. 15(m, 1H), 4. 2(s, 4H), 4. 85(sd, 1H), 5. 85(br, 1H), 6. 6(d, 1H), 6. 75(m, 2H), 7. 25(d, 3H), 7. 4(m, 1H), 7. 6(sd, 2H), 7. 9(sd, 1H), 8. 6(sd, 1H), 8. 85(s, 1H). $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 474$ 。

[0325] 实施例 1E18. 化合物 48 :2-(4'-氯代联苯基-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)乙酰胺的制备

[0326] 化合物 48 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0327]

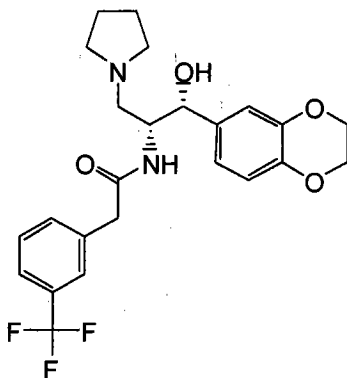


[0328] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (sd, 4H). $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 508$ 。

[0329] 实施例 1E19. 化合物 51: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺的制备

[0330] 化合物 51 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0331]

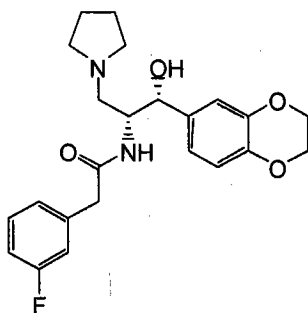


[0332] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (sd, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 465$ 。

[0333] 实施例 1E20. 化合物 53: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(3-氟苯基)乙酰胺的制备

[0334] 化合物 53 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0335]



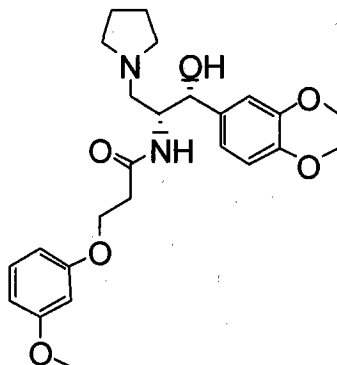
[0336] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (br, 4H), 2.55 (br, 4H), 2.8 (sd, 2H), 3.50 (s, 2H),

4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.85 (sd, 1H), 5.8 (br, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.3 (sq, 1H). $C_{23}H_{27}FN_2O_4$ 的 $M/Z[M-H]^- = 415$ 。

[0337] 实施例 1E21. 化合物 54: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(3-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

[0338] 化合物 54 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0339]

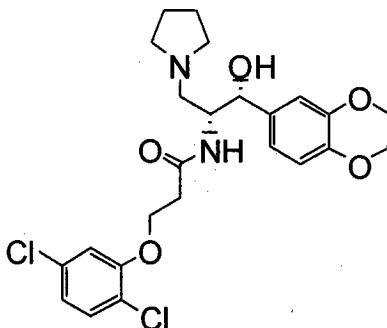


[0340] 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz, ppm) ;1.7 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (t, 1H). $C_{25}H_{32}N_2O_6$ 的 $M/Z[M-H]^- = 457$ 。

[0341] 实施例 1E22. 化合物 55: 3-(2,5-二氯代苯氧基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)丙酰胺的制备

[0342] 化合物 55 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0343]

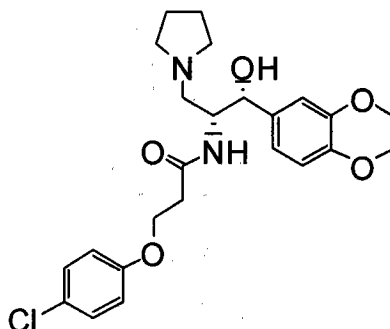


[0344] 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz, ppm) ;1.8 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.25 (m, 6H), 4.95 (sd, 1H), 6.3 (br, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.25 (m, 1H). $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_5$ 的 $M/Z[M-H]^- = 496$ 。

[0345] 实施例 1E23. 化合物 57: 3-(4-氯代苯氧基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)丙酰胺的制备

[0346] 化合物 57 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0347]

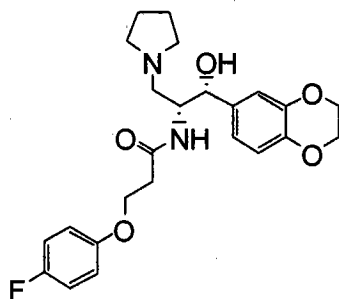


[0348] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.3 (br, 1H), 6.8 (m, 5H), 7.2 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 461$ 。

[0349] 实施例 1E24. 化合物 58 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-氟代苯氧基)丙酰胺的制备

[0350] 化合物 58 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0351]

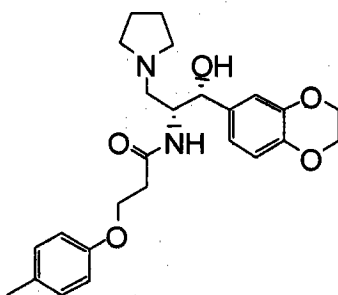


[0352] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.4 (br, 1H), 6.8 (m, 5H), 7.0 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 445$ 。

[0353] 实施例 1E25. 化合物 59 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(对甲苯基氧基)丙酰胺的制备

[0354] 化合物 59 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0355]

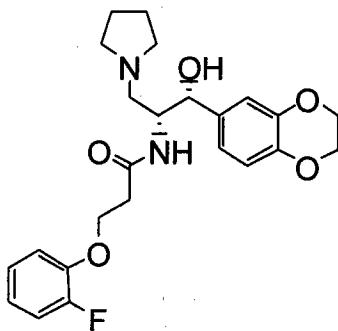


[0356] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.65 (br, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.75 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (m, 2H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 441$ 。

[0357] 实施例 1E26. 化合物 60 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(2-氟代苯氧基)丙酰胺的制备

[0358] 化合物 60 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0359]

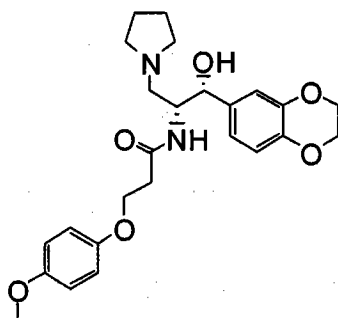


[0360] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.75 (m, 2H), 4.2 (m, 7H), 4.95 (sd, 1H), 6.35 (br, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 445$ 。

[0361] 实施例 1E27. 化合物 61: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备

[0362] 化合物 61 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0363]

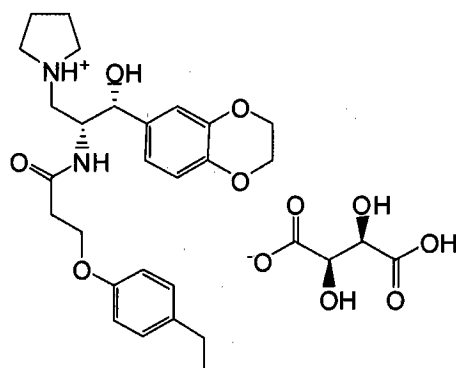


[0364] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 4H), 2.65 (br, 6H), 2.75 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.2 (br, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.45 (br, 1H), 6.8 (m, 7H). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 457$ 。

[0365] 实施例 1E28. 化合物 188: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-乙基苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0366] 化合物 188 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0367]

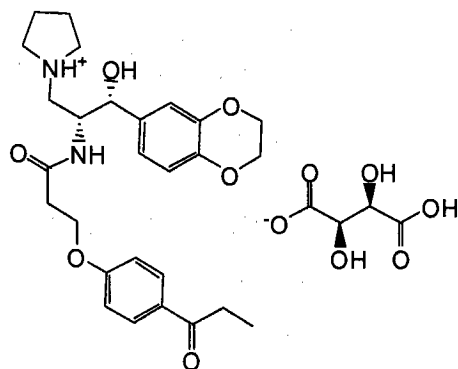


[0368] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm) ; 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.35 (q, 2H), 2.4 (br, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 454$.

[0369] 实施例 1E29. 化合物 189 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-丙酰基苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0370] 化合物 189 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0371]

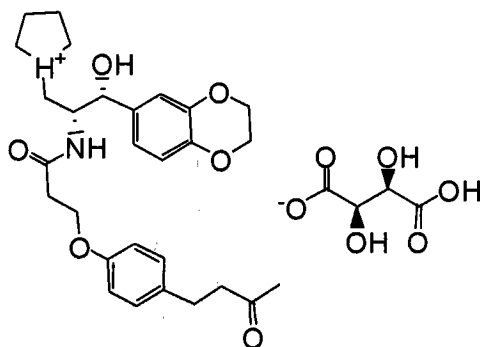


[0372] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm) ; 0.93 (t, 3H), 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 2.45 (br, 2H), 2.8 (q, 2H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.5 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.7 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 483$.

[0373] 实施例 1E30. 化合物 193 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(3-氧代丁基)苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0374] 化合物 193 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0375]

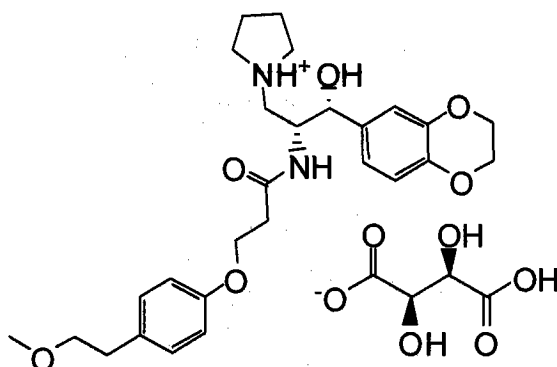


[0376] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm) ; 1.75 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.45 (br, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.9 (br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (br, 2H), 3.9 (br, 6H), 4.3 (br, 3H), 4.6 (br, 1H), 6.6 (m, 5H), 7.0 (d, 2H). $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 $\text{M/Z}[\text{M-H}]^- = 497$.

[0377] 实施例 1E31. 化合物 202 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯氧基)丙酰胺 (2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0378] 化合物 202 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0379]

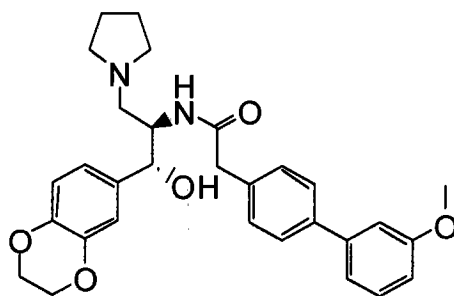


[0380] ^1H NMR (D_2O , 400MHz, ppm) ; 1. 75 (br, 2H), 1. 86 (br, 2H), 2. 45 (br, 2H), 2. 62 (t, 2H), 2. 9 (br, 2H), 3. 1 (s, 3H), 3. 25 (m, 2H), 3. 4 (br, 4H), 3. 9 (br, 6H), 4. 3 (br, 3H), 4. 6 (br, 1H), 6. 6 (m, 5H), 7. 0 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 485$ 。

[0381] 实施例 1E32. 化合物 63 : N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(3'-甲氧基联苯基-4-基)乙酰胺的制备

[0382] 化合物 63 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0383]

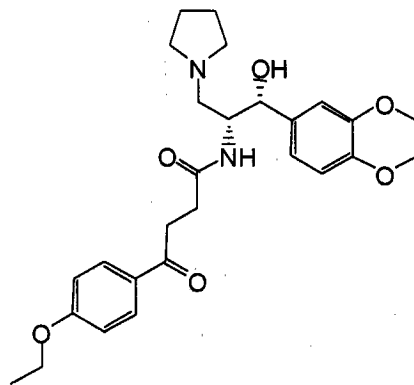


[0384] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1. 7 (br, 4H), 2. 5 (br, 4H), 2. 75 (m, 2H), 3. 5 (br, 2H), 3. 9 (sd, 3H), 4. 2 (m, 5H), 4. 95 (sd, 1H), 5. 9 (br, 1H), 6. 5-7. 6 (m, 11H). $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 503$ 。

[0385] 实施例 1E33. 化合物 127 : N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-4-(4-乙氧基苯基)-4-氧代丁酰胺的制备

[0386] 化合物 127 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0387]

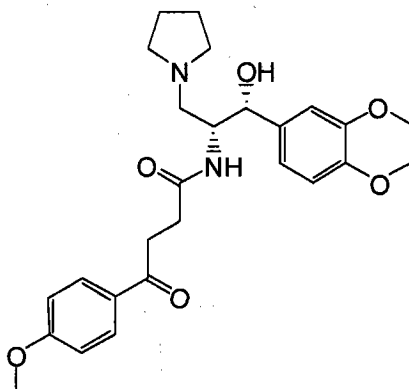


[0388] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1.4 (t, 3H), 1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.25 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 483$.

[0389] 实施例 1E34. 化合物 154 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酰胺的制备

[0390] 化合物 154 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0391]

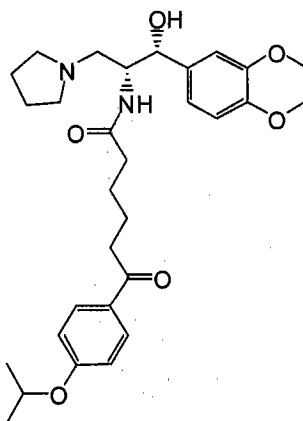


[0392] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1.8 (br, 4H), 2.7 (br, 6H), 3.2 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 5H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 469$.

[0393] 实施例 1E35. 化合物 181 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(4-异丙氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备

[0394] 化合物 181 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0395]

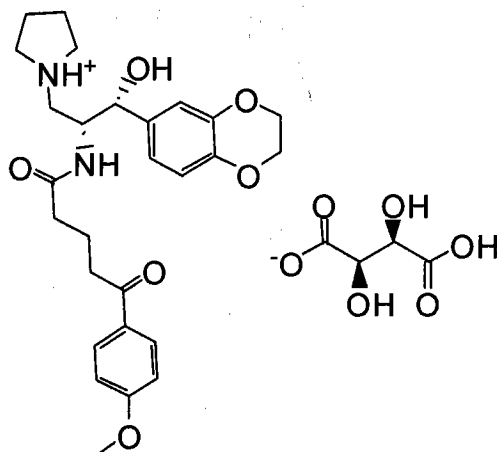


[0396] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, ppm) ;1.4 (d, 6H), 1.8 (br, 8H), 2.15 (br, 2H), 2.8 (br, 10H), 4.25 (m, 5H), 4.65 (m, 1H), 4.95 (sd, 1H), 6.05 (br, 1H), 6.9 (m, 5H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}]^- = 525$.

[0397] 实施例 1E36. 化合物 191 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-(4-甲氧基苯基)-5-氧代戊酰胺(2R,3R)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0398] 化合物 191 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0399]

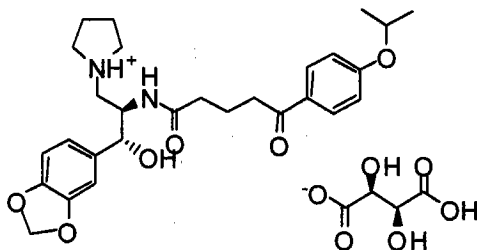


[0400] ^1H NMR(D_2O , 400MHz, ppm) ; 1.40 (br, 1H), 1.53 (br, 1H), 1.75 (br, 2H), 1.91 (br, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.68 (br, 5H), 3.77 (br, 2H), 4.3 (br, 3H), 4.68 (br, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.63 (d, 2H). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 $\text{M}/\text{Z}[\text{M}-\text{H}] = 483$ 。

[0401] 实施例 1E37. 化合物 265 :N-((1R,2R)-1-(苯并[δ][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-5-氧代戊酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0402] 化合物 265 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0403]

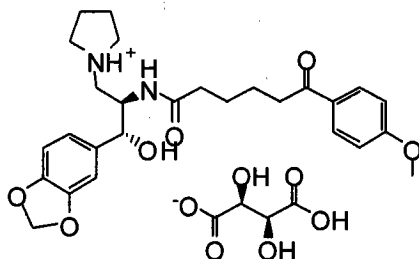


[0404] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.30 (sd, 6H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.04 (br, 4H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.64-2.82 (m, 2H), 3.31-3.48 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.71 (sd, 1H), 5.76 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.82-6.95 (m, 4H), 7.84 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 MS : $[\text{M}-\text{H}]^- 645$ 。

[0405] 实施例 1E38. 化合物 267 :N-((1R,2R)-1-(苯并[δ][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0406] 化合物 267 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0407]

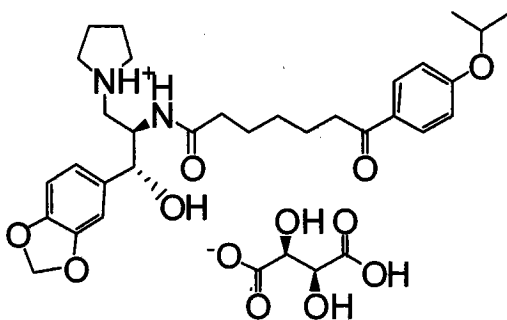


[0408] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.49(br, 4H), 2.03(br, 4H), 2.89(t, 2H), 3.33-3.46(m, 6H), 3.84(s, 3H), 4.37(s, 2H), 4.43(d, 1H), 4.76(br, 1H), 5.81(s, 2H), 6.68(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.96(d, 2H), 7.92(d, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-633$ 。

[0409] 实施例 1E39. 化合物 268: N-((1R,2R)-1-(苯并[δ][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-7-(4-异丙氧基苯基)-7-氧代庚酰胺(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0410] 化合物 268 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0411]

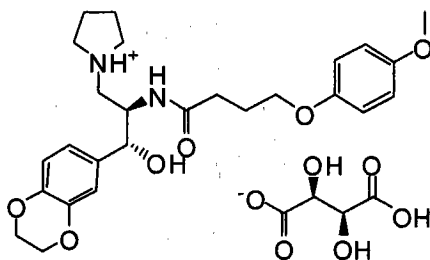


[0412] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.15-1.18(m, 2H), 1.30(d, 6H), 1.40-1.45(m, 2H), 1.57-1.65(m, 2H), 2.03(br, 4H), 2.12-2.17(m, 2H), 2.88(t, 2H), 3.33-3.48(m, 5H), 4.38(s, 2H), 4.42(d, 1H), 4.67(m, 1H), 4.78(d, 1H), 5.83(d, 2H), 6.71(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.92(d, 2H), 7.90(d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-675$ 。

[0413] 实施例 1E40. 化合物 197: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-4-(4-甲氧基苯氧基)丁酰胺(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0414] 化合物 197 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0415]



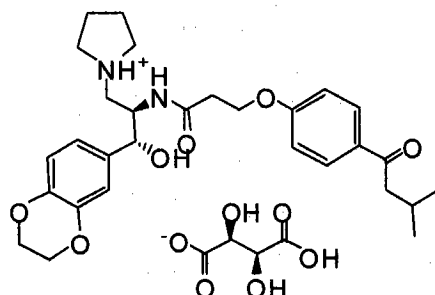
[0416] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.78-1.91(m, 2H), 2.00(br, 4H), 2.32(t, 2H), 3.33-3.47(m, 6H), 3.69(s, 3H), 3.72(t, 2H), 4.11(br, 4H), 4.37(s, 2H), 4.41(d, 1H),

4. 72 (d, 1H), 6. 69-6. 86 (m, 7H); $C_{26}H_{34}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ 的 MS: $[M-H]^-621$ 。

[0417] 实施例 1E41. 化合物 187: N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β][1, 4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(3-甲基丁酰基)苯氧基)丙酰胺 (2S, 3S)-2, 3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0418] 化合物 187 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0419]

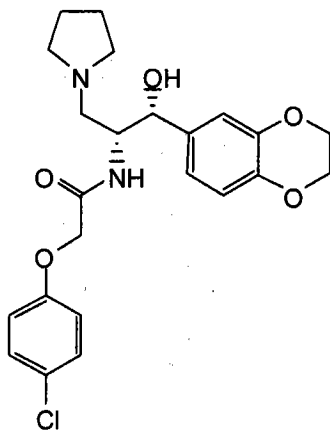


[0420] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0. 95 (d, 6H), 2. 00 (br, 4H), 2. 17 (m, 2H), 2. 66 (t, 2H), 2. 78 (d, 2H), 3. 34-3. 44 (m, 5H), 4. 12-4. 17 (m, 6H), 4. 40 (s, 2H), 4. 45 (d, 1H), 4. 73 (sd, 1H), 6. 67 (d, 1H), 6. 79 (d, 1H), 6. 86 (s, 1H), 6. 93 (d, 2H), 7. 91 (d, 2H); $C_{29}H_{38}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6$ 的 MS: $[M-H]^-661$ 。

[0421] 实施例 1E42. 化合物 83: 2-(4-氯代苯氧基)-N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β][1, 4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)乙酰胺的制备

[0422] 化合物 83 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0423]

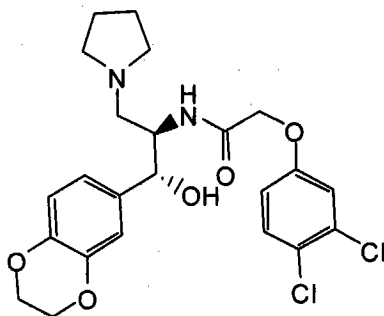


[0424] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1. 76 (br, 4H), 2. 63 (br, 4H), 2. 78 (dd, 1H), 2. 89 (dd, 1H), 4. 24 (s, 4H), 4. 27 (br, 1H), 4. 36 (q, 2H), 4. 94 (d, 1H), 6. 71 (d, 1H), 6. 77-6. 82 (m, 4H), 6. 86 (d, 1H), 7. 24 (s, 1H); $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$ 的 MS: $[M-H]^-447$ 。

[0425] 实施例 1E43. 化合物 87: 2-(3, 4-二氯代苯氧基)-N-((1R, 2R)-1-(2, 3-二氢苯并[β][1, 4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)乙酰胺的制备

[0426] 化合物 87 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0427]

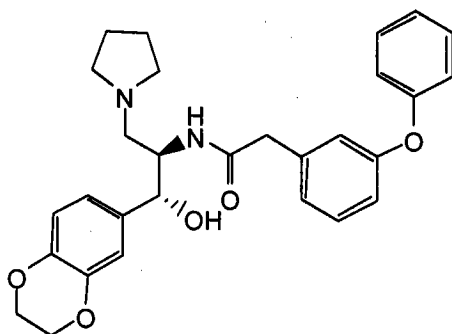


[0428] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.78 (br, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.79 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 4.25 (br, s, 5H), 4.35 (q, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.71-6.84 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 7.34 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482。

[0429] 实施例 1E44. 化合物 86: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(3-苯氧基苯基)乙酰胺的制备

[0430] 化合物 86 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0431]

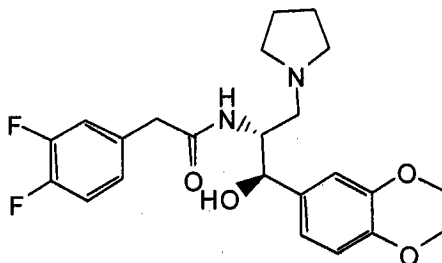


[0432] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.72 (br, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.84 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.80 (br, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 489。

[0433] 实施例 1E45. 化合物 280: 2-(3,4-二氟代苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)乙酰胺的制备

[0434] 化合物 280 以与以上所述相似的方式, 按照流程 1 进行制备。

[0435]

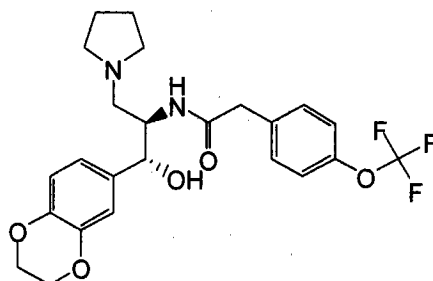


[0436] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.80 (br, 4H), 2.68 (br, 4H), 2.84 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.88 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.13 (q, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 434。

[0437] 实施例 1E46. 化合物 103 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺的制备

[0438] 化合物 103 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0439]

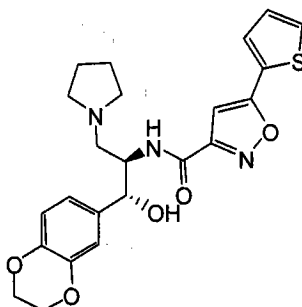


[0440] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.65 (br, 4H), 2.48 (br, 4H), 2.69 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 5.84 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.10 (t, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 481。

[0441] 实施例 1E47. 化合物 90 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-(噻吩-2-基)异噁唑-3-羧酰胺的制备

[0442] 化合物 90 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0443]

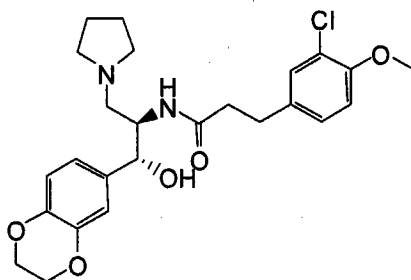


[0444] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.82 (br, 4H), 2.73-2.81 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.41 (br, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 456。

[0445] 实施例 1E48. 化合物 92 :3-(3-氯代-4-甲氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)丙酰胺的制备

[0446] 化合物 92 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0447]

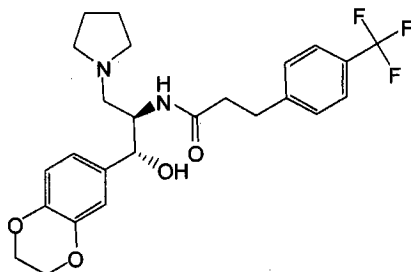


[0448] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.60 (br, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (s, 1H); $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 475。

[0449] 实施例 1E49. 化合物 96: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰胺的制备

[0450] 化合物 96 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0451]

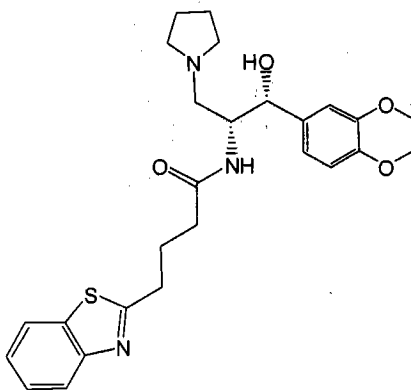


[0452] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.73 (br, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 4.17 (br, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.83 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.50 (d, 2H); $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 479。

[0453] 实施例 1E50. 化合物 101: 4-(苯并[d]噁唑-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)丁酰胺的制备

[0454] 化合物 101 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0455]



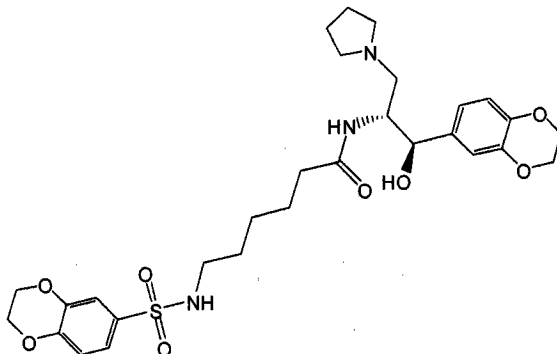
[0456] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (br, 4H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.26 (br, 1H), 4.92 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.85 (d, 1H),

7.92(d, 1H); $C_{26}H_{31}N_3O_4S$ 的 MS: $[M-H]^-482$ 。

[0457] 实施例 1E51. 化合物 102: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-亚磺酰氨基)己酰胺的制备

[0458] 化合物 102 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0459]

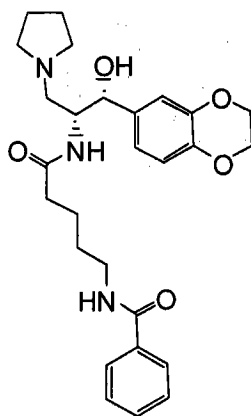


[0460] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.15-1.20(m, 2H), 1.38-1.50(m, 4H), 1.77(br, 4H), 2.08(q, 2H), 2.63-2.66(m, 4H), 2.79(d, 2H), 2.87(t, 2H), 4.2(m, 9H), 4.91(br, 1H), 5.93(br, 1H), 6.77(q, 2H), 6.84(s, 1H), 6.93(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.37(s, 1H); $C_{29}H_{39}N_3O_8S$ 的 MS: $[M-H]^-590$ 。

[0461] 实施例 1E52. 化合物 104: N-(5-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基氨基)-5-氧代戊基)苯甲酰胺的制备

[0462] 化合物 104 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0463]

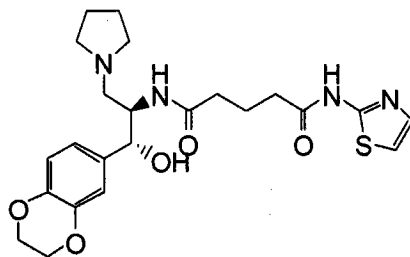


[0464] 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.52(m, 2H), 1.59-1.69(m, 2H), 1.77(br, 4H), 2.15-2.21(m, 2H), 2.62-2.65(m, 4H), 2.81(br, 2H), 3.30-3.42(m, 2H), 4.19-4.23(m, 5H), 4.94(br, 1H), 5.98(br, 1H), 6.76(br, 1H), 6.78-6.86(m, 3H), 7.40-7.50(m, 3H), 7.80(d, 2H); $C_{27}H_{35}N_3O_5$ 的 MS: $[M-H]^-482$ 。

[0465] 实施例 1E53. 化合物 281: N1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-N5-(噻唑-2-基)戊二酰胺的制备

[0466] 化合物 281 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0467]

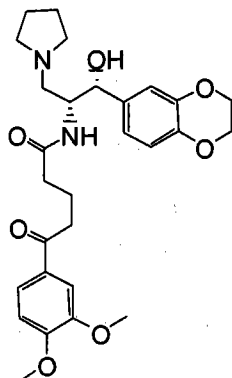


[0468] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.74 (br, 4H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 5H), 2.88 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 6.12 (br, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.41 (d, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 475。

[0469] 实施例 1E54. 化合物 282: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氧代戊酰胺的制备

[0470] 化合物 282 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0471]

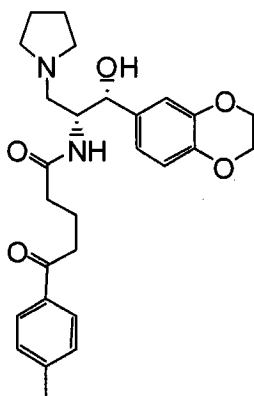


[0472] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (br, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.70-2.95 (m, 4H), 3.93 (d, 6H), 4.17-4.23 (m, 5H), 4.90 (d, 1H), 5.96 (br, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 513。

[0473] 实施例 1E55. 化合物 283: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-氧代-5-对甲苯基戊酰胺的制备

[0474] 化合物 283 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0475]

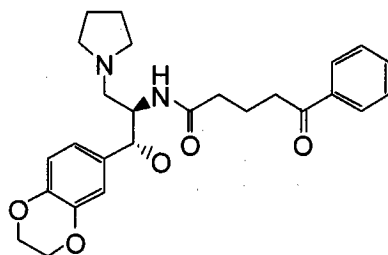


[0476] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.77(br, 4H), 1.96-2.02(m, 2H), 2.21-2.26(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.63-2.80(m, 4H), 2.82-2.95(m, 4H), 4.18-4.23(m, 5H), 4.91(d, 1H), 5.94(br, 1H), 6.74-6.77(m, 2H), 6.85(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.81(d, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467。

[0477] 实施例 1E56. 化合物 113: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-氧代-5-苯基戊酰胺的制备

[0478] 化合物 113 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0479]

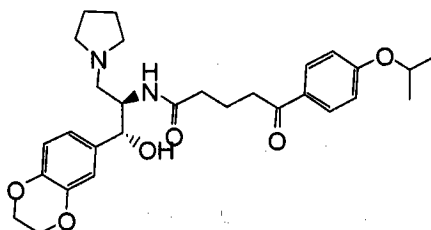


[0480] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.76(br, 4H), 1.95-2.01(m, 2H), 2.22-2.25(m, 2H), 2.62-2.63(m, 4H), 2.78-2.95(m, 4H), 4.17-4.22(m, 5H), 4.91(sd, 1H), 5.99(br, 1H), 6.77(st, 2H), 6.85(s, 1H), 7.44-7.58(m, 3H), 7.92(d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 453。

[0481] 实施例 1E57. 化合物 284: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-5-(4-异丙氧基苯基)-5-氧代戊酰胺的制备

[0482] 化合物 284 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0483]

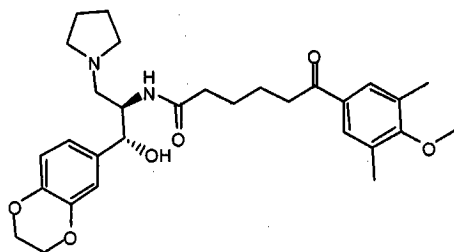


[0484] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.36(d, 6H), 1.75(br, 4H), 1.90-2.02(m, 2H), 2.20-2.25(m, 2H), 2.60-2.66(m, 4H), 2.70-2.86(m, 4H), 4.17(s, 4H), 4.22(br, 1H), 4.62-4.65(m, 1H), 4.89(sd, 1H), 6.07(d, 1H), 6.77(s, 2H), 6.85(s, 1H), 6.87(d, 2H), 7.86(d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 511。

[0485] 实施例 1E58. 化合物 140: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-6-氧代己酰胺的制备

[0486] 化合物 140 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0487]

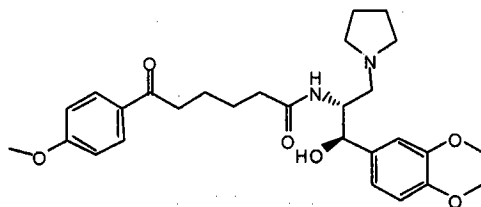


[0488] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.63 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.16 (t, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.61-2.67 (m, 4H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.21 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.93 (br, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 6.85 (sd, 1H), 7.61 (s, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- 525$ 。

[0489] 实施例 1E59. 化合物 141: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)-6-氧代己酰胺的制备

[0490] 化合物 141 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0491]

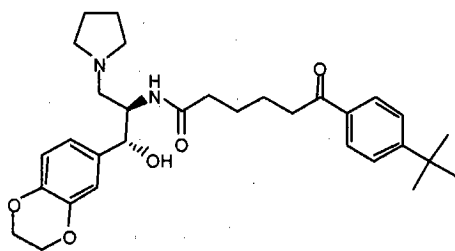


[0492] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.64 (m, 4H), 1.76 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (br, 5H), 4.89 (d, 1H), 6.01 (br, 1H), 6.77 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- 497$ 。

[0493] 实施例 1E60. 化合物 155: 6-(4-叔丁基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-氧代己酰胺的制备

[0494] 化合物 155 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0495]



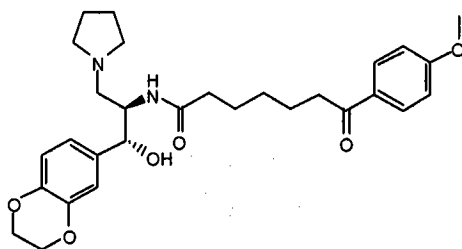
[0496] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H), 1.63-1.65 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.64-2.66 (br, 4H), 2.75 (dd, 1H), 2.2.81 (dd, 1H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (d, 1H), 6.02 (br, 1H), 6.77-6.82 (q, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^- 523$ 。

[0497] 实施例 1E61. 化合物 156: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英

英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-7-(4-甲氧基苯基)-7-氧代庚酰胺的制备

[0498] 化合物 156 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0499]

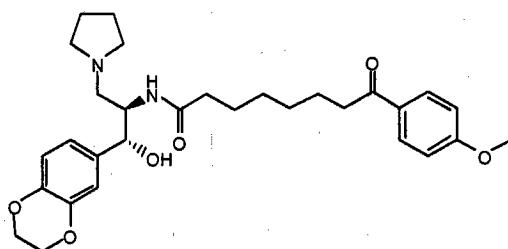


[0500] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.30(m, 2H), 1.55-1.70(m, 4H), 1.77(br, 4H), 2.13(t, 2H), 2.61-2.66(m, 4H), 2.74-2.82(m, 2H), 2.88(t, 2H), 3.86(s, 3H), 4.20(br, 5H), 4.90(d, 1H), 5.93(br, 1H), 6.78(q, 2H), 6.85(s, 1H), 6.91(d, 2H), 7.92(d, 2H); $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 511。

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

[0502] 化合物 144 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0503]

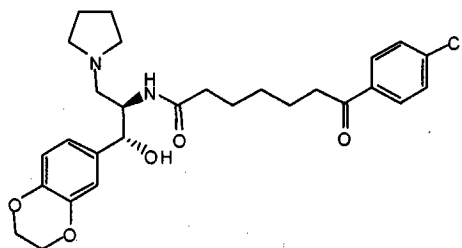


[0504] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.33(m, 4H), 1.54(m, 2H), 1.68(t, 2H), 1.78(br, 4H), 2.11(br, 2H), 2.65(br, 4H), 2.76-2.11(m, 4H), 3.86(s, 3H), 4.21(br, 5H), 4.90(br, 1H), 6.02(d, 1H), 6.78-6.84(m, 3H), 6.91(d, 2H), 7.92(d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 525。

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

[0506] 化合物 159 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0507]



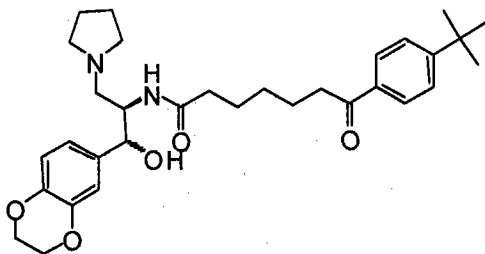
[0508] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.37(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.77(br, 4H), 2.13(t, 2H), 2.62-2.65(m, 4H), 2.76-2.82(m, 2H), 2.90(t, 2H), 4.20(br, 5H), 4.90(d, 1H), 5.93(d, 1H), 6.78(q, 2H), 6.85(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.87(d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 的 MS:

[M-H]⁻515。

[0509] 实施例 1E64. 化合物 160 :7-(4-叔丁基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-7-氧代庚酰胺的制备

[0510] 化合物 160 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0511]



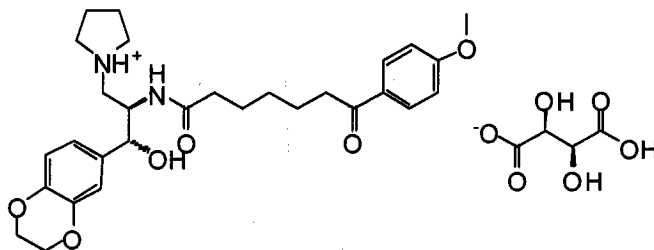
[0512] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.34 (m, 11H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.77 (br, 4H), 2.13 (t, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.76-2.819 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.20 (br, 5H), 4.90 (sd, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.81 (q, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.88 (d, 2H); C₃₂H₄₄N₂O₅ 的 MS :

[M-H]⁻537。

[0513] 实施例 1E65. 化合物 168 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-7-(4-甲氧基苯基)-7-氧代庚酰胺(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0514] 化合物 168 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0515]

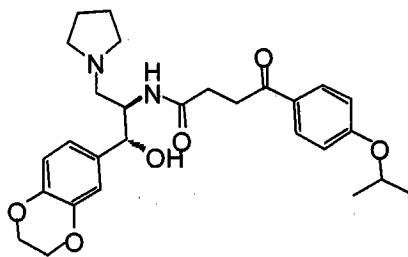


[0516] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.02 (br, 4H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.35-3.49 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (br, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.74 (sd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.79 (dq, 1H), 6.86 (sd, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.92 (d, 2H); C₂₉H₃₈N₂O₆ • C₄H₆O₆ 的 MS : [M-H]⁻661。

[0517] 实施例 1E66. 化合物 162 :N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-4-(4-异丙氧基苯基)-4-氧代丁酰胺的制备

[0518] 化合物 162 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0519]

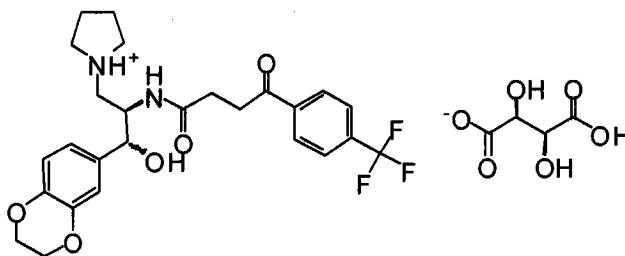


[0520] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, 6H), 1.77 (br, 4H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.64-2.83 (m, 6H), 3.09-3.36 (m, 2H), 4.22 (br, 5H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.89 (sd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.88 (t, 3H), 7.90 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 497。

[0521] 实施例 1E67. 化合物 176: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-4-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁酰胺 (2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的制备

[0522] 化合物 176 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0523]

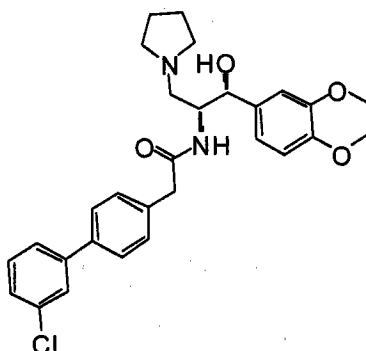


[0524] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.08 (br, 4H), 2.54-2.72 (m, 2H), 3.24-3.48 (m, 6H), 4.19 (s, 4H), 4.29 (m, 4H), 4.74 (sd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.13 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 的 MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 657。

[0525] 实施例 1E68. 化合物 65 (Genz-528152-1): 2-(3'-氯代联苯基-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)乙酰胺的制备

[0526] 化合物 65 以与以上所述相似的方式,按照流程 1 进行制备。

[0527]

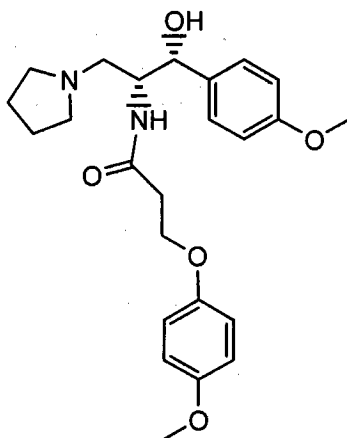


[0528] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.70 (br, 4H), 2.54 (br, 4H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.12-4.23 (m, 5H), 4.85 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.70 (sd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4$: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 507。

[0529] 实施例 1E69. 化合物 262 :N-[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺的制备

[0530] 化合物 262 以与以上所述相似的方式,按照流程 2 进行制备。

[0531]

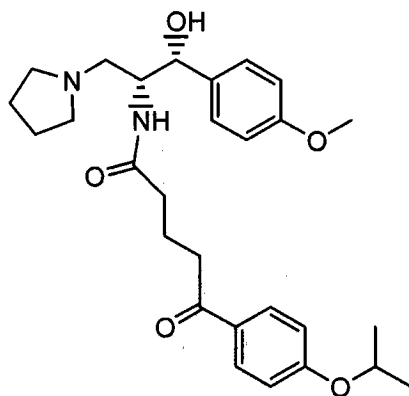


[0532] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.75 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.5 (br. d, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.25 (m, 4H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z} : [\text{M-H}]^+ 429$ 。

[0533] 实施例 1E70. 化合物 270 :5-(4-异丙氧基-苯基)-5-氧代-戊酸 [2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-酰胺的制备

[0534] 化合物 270 以与以上所述相似的方式,按照流程 2 进行制备。

[0535]

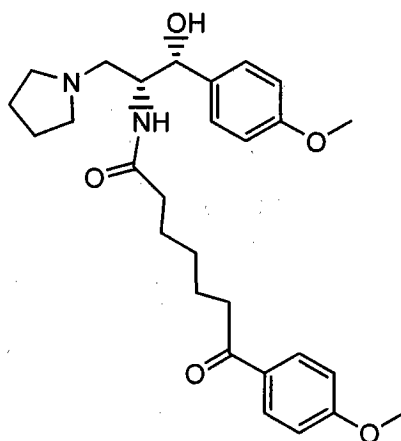


[0536] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.4 (d, 6H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.95 (br. d, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 $\text{M/Z} : [\text{M-H}]^+ 483.3$ 。

[0537] 实施例 1E71. 化合物 285 :7-(4-甲氧基-苯基)-7-氧代-庚酸 [2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-酰胺的制备

[0538] 化合物 285 以与以上所述相似的方式,按照流程 2 进行制备。

[0539]

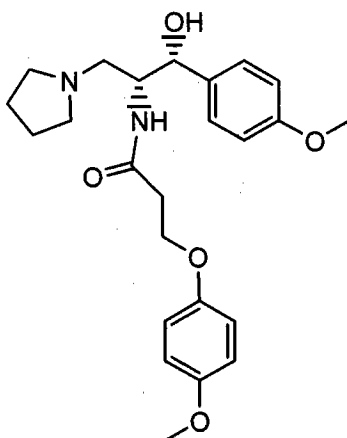


[0540] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) ; 1.25 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.9 (br. d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.95 (d, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 M/Z : $[\text{M}-\text{H}]^+ 483.3$ 。

[0541] 实施例 1E72. 化合物 262 : N-[2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-3-(4-甲氧基-苯氧基)-丙酰胺的制备

[0542] 化合物 262 以与以上所述相似的方式, 按照流程 2 进行制备。

[0543]

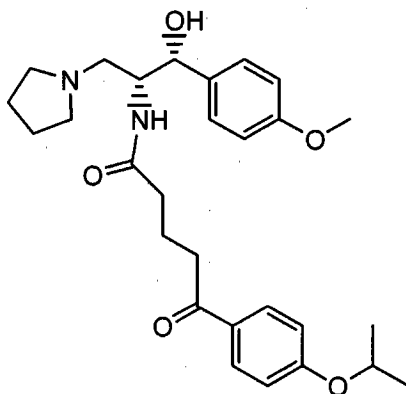


[0544] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) ; 1.75 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 6.5 (br. d, 1H), 6.8 (m, 4H), 7.25 (m, 4H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 M/Z : $[\text{M}-\text{H}]^+ 429$ 。

[0545] 实施例 1E73. 化合物 270 : 5-(4-异丙氧基-苯基)-5-氧代-戊酸 [2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基] 酰胺的制备

[0546] 化合物 270 以与以上所述相似的方式, 按照流程 2 进行制备。

[0547]

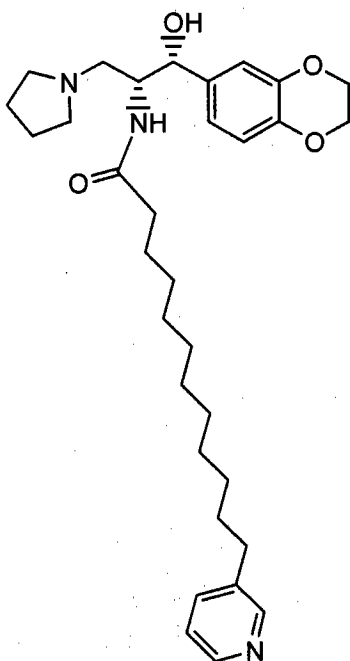


[0548] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) ; 1.4 (d, 6H), 1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.95 (br. d, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 M/Z : $[\text{M}-\text{H}]^+ 483.3$ 。

[0549] 实施例 1E74. 化合物 305 的制备

[0550] 由以下结构式表征的化合物 305, 以与以上所述相似的方式, 按照流程 2 进行制备。

[0551]

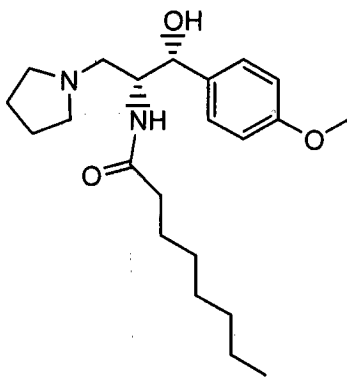


[0552] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) ; 1.25 (m, 14H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (m, 6H), 4.2 (m, 5H), 4.9 (d, 1H), 6.0 (br. d, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.4 (m, 2H). $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 M/Z : $[\text{M}-\text{H}]^+ 538$ 。

[0553] 实施例 1E75. 化合物 320 : 辛酸 [2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-吡咯烷-1-基甲基-乙基]-酰胺的制备

[0554] 由以下结构式表征的化合物 320, 以与以上所述相似的方式, 按照流程 2 进行制备。

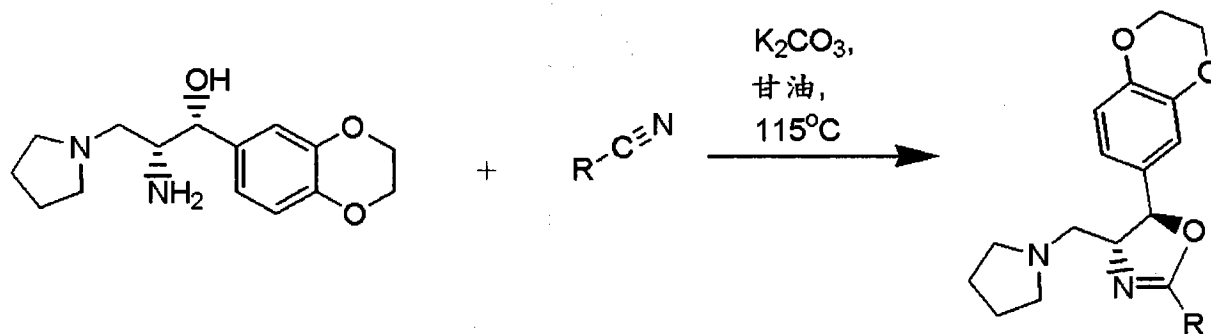
[0555]



[0556] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 0.9 (t, 3H), 1.2 (m, 8H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.1 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.8 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.9 (br d, 1H), 6.9 (2s, 2H), 7.25 (m, 2H). $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ 的 M/Z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 377.4。

[0557] 实施例 1E76. 环状酰胺类似物的制备

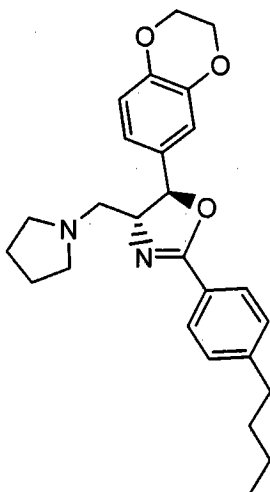
[0558]



[0559] (流程 6)

[0560] 环状酰胺类似物根据流程 6 来制备。根据美国专利 6,855,830B2 的中间体 4 的制备来制备 2-氨基-1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-3-吡咯烷-1-基-丙-1-醇。在氮气气氛下使该胺与不同的腈在碳酸钾和甘油中偶联,例如于 115°C 18 小时。由以下结构式表征的化合物 323 通过按照流程 6 来制备。通过柱色谱法使用甲醇和二氯甲烷的混合物纯化化合物 323。

[0561]

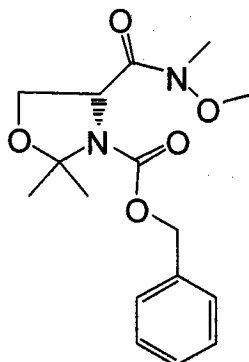


[0562] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 2.7 (m, 6H), 2.8 (m, 2H), 4.2 (m, 5H), 5.4 (d, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.9 (d, 2H).
 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 M/Z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 421.54

[0563] 实施例 2. 脑酰胺衍生物的合成: 氨基甲酸酯类似物的制备

[0564] 实施例 2A1. (R)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯的制备

[0565]

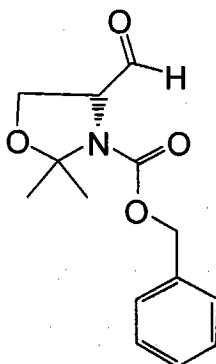


[0566] 步骤 1-2 : (R)-4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯的制备: 将盐酸 N, O-二甲基羟基胺 (45g, 0.46mmol, 1.5 当量) 和 N-甲基吗啉 (84mL, 0.765mol, 2.5 当量) 缓慢添加到冷 (-15°C) 的 d-CBz 丝氨酸 (73.0g, 0.305mol) 在 CH_2Cl_2 (560mL) 中的混悬液中并保持温度在 -5°C 以下。将混合物冷却回至 $\sim -15^\circ\text{C}$ 并加入 EDCI (62g, 0.323mol, 1.05 当量)。将混合物搅拌 5 小时, 保持温度在 5°C 以下。通过旋转蒸发除去溶剂并使混合物在 HCl (1M, 300mL) 和 EtOAc (500mL) 之间分配。分离有机层并用 HCl (1M, 2X 100mL), 然后用饱和 NaHCO_3 (2X 150mL) 洗涤。将混合物在 MgSO_4 上干燥, 过滤, 然后通过旋转蒸发除去溶剂。将 (R)-3-羟基-1-(甲氧基(甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸苄酯重新溶解于丙酮 (375mL) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (375mL) 的混合物中并加入三氟化硼合乙醚 (boron trifluoride etherate) (3mL)。将混合物在室温搅拌 5 小时, 然后加入三乙胺 (3mL)。除去溶剂至干燥, 并且在通过柱色谱法使用己烷/EtOAc/丙酮混合物纯化后获得为白色固体的 (R)-4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯 (73.0g, 两个步骤为 74% 产率)。

[0567] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.5 (s, 2H), 1.6 (s, 3H), 1.7 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.24 (2H), 3.4 (3H), 3.76 (s, 2H), 4.0 (m, 1.7H), 4.16 (m, 1H), 4.2 (m, 1.7), 4.78 (m, 1H), 4.88 (m, 0.6H), 5.06 (q, 2H), 5.18 (q, 1H), 7.4 (m, 8H)。

[0568] 步骤 3 : (R)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯的制备:

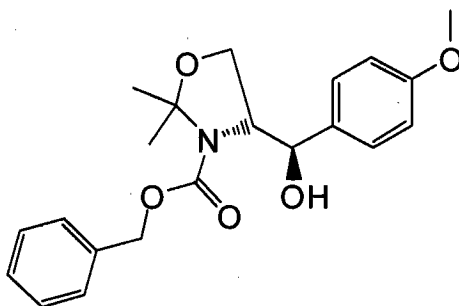
[0569]



[0570] 将 LiAlH_4 (1M, 20mL, 20mmol) 溶液逐滴加入冷 (-15°C) 的 (R)-4-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯 (12.2g, 37.9mmol) 在 THF (75mL) 中的溶液中。将混合物搅拌 30 分钟, 温度保持在 0°C 以下。向混合物中缓慢加入饱和的 KHSO_4 溶液 (100mL) 并将其升温至室温。将混合物过滤并除去溶剂至干燥。通过柱色谱法 (SiO_2 , 使用己烷/EtOAc 混合物) 纯化后获得为澄清油状物的 (R)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯 (9.161g, 92% 产率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm) ; 1.7 (m, 6H), 4.15 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.15, (s, 1H), 5.2 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 9.6 (m, 1H)。

[0571] 实施例 2A2. (R)-4-((R)-羟基(4-甲氧基苯基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯的制备

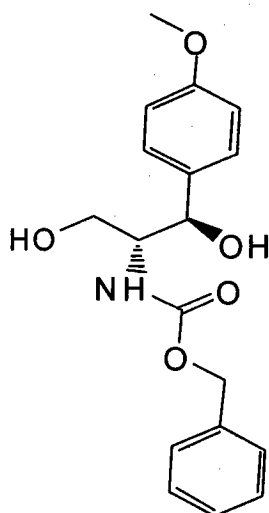
[0572]



[0573] 将 1,2-二溴乙烷 (0.2mL) 缓慢添加至热 (65°C) 的镁屑 (magnesium turnings) (0.91g, 37mmol) 在 THF (14mL) 的溶液中, 随后逐滴加入在 THF (14mL) 中的 4-溴代茴香醚 (4mL, 32mmol) 溶液。将混合物回流 2 小时, 然后冷却至室温。于 -78°C 将格氏溶液逐滴加入 CuI (6.8g, 36mmol) 在 Me_2S (20mL)/THF (100mL) 混合物的混悬液中。将混合物缓慢升温至 -45°C 并搅拌 30 分钟, 保持温度在 -45°C 至 -35°C 之间。将混合物冷却回至 -78°C , 并将 Garner's 醛 [(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯] (3.20g, 12.6mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液逐滴加入。将混合物在低温搅拌过夜 (15 小时, $T_{\text{max}} = 10^\circ\text{C}$)。将反应混合物用 NH_4Cl (饱和 100mL) 淬灭并用 EtOAc (50mL) 萃取。除去溶剂至干燥并通过柱色谱法 (SiO_2 , 使用己烷/EtOAc/丙酮混合物) 纯化混合物, 得到为无色油状物的产物 (1.697g, 36% 产率)。

[0574] 实施例 2A3. (1R,2R)-1,3-二羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基氨基甲酸苄酯的制备

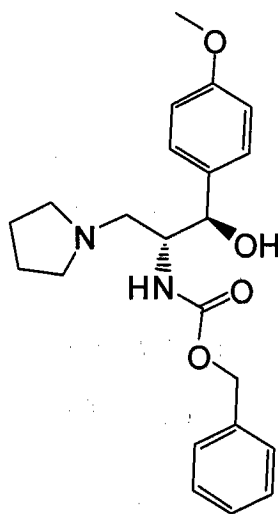
[0575]



[0576] 将 4-(羟基-(4-甲氧基苯基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸苄酯 (1.679g, 4.5mmol) 和 amberlyst 15 (1.85g) 在 MeOH (20mL) 中的混合物在室温搅拌 2 天。将混合物离心并将固体用 MeOH (2X 40mL) 洗涤。除去溶剂至干燥, 并且通过柱色谱法 (SiO₂, 使用 CH₂Cl₂/EtOAc 混合物) 纯化后, 得到为白色固体的产物 (1.26g, 84% 产率)。

[0577] 实施例 2A4. 化合物 289: (1R,2R)-1-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基氨基甲酸苄酯的合成

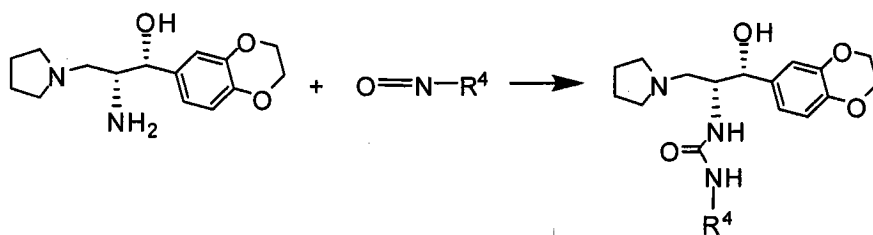
[0578]



[0579] 将 **菜基氯** (mesityl chloride) (0.28mL, 3.6mmol) 缓慢加入冷 (-10°C) 的 (1R, 2R)-1,3-二羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙-2-基氨基甲酸苄酯 (1.07g, 3.23mmol) 在吡啶 (1.5mL) 的溶液中。将混合物搅拌 30 分钟, 然后向混合物中缓慢加入吡咯烷 (2.7mL, 33mmol)。将混合物加热至 45°C, 持续 6 小时, 然后除去溶剂至干燥。通过柱色谱法 (SiO₂, 使用 CH₂Cl₂、MeOH、NH₄OH 的混合物) 纯化后, 获得为澄清油状物的产物 (0.816g, 66% 产率)。

[0580] 实施例 3: 脑酰胺衍生物的合成: 合成脲类似物的一般过程

[0581]

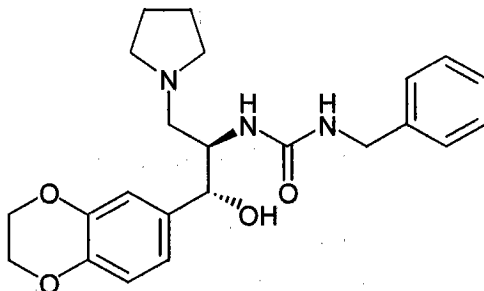


[0582] (流程 5)

[0583] 将根据美国专利 6,855,830(其全部教导通过引用并入本文)的中间体 4 的制备而制备的 (1R,2R)-2-氨基-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇溶解于二氯甲烷,并向溶液中加入活化的 5Å 分子筛,随后加入特定的异氰酸酯 (R^4NO)。反应时间根据异氰酸酯取代而在 1 至 12 小时之间变化。以下实施例 3A1-3A21 所示的化合物 6、7、10、17、40、41、42、43、68、69、70、71、80、81、82、133、257、261、286 和 287 按照反应流程 5 制备。化合物通过柱色谱法纯化。

[0584] 实施例 3A1. 化合物 6:1-苄基-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)脲的制备

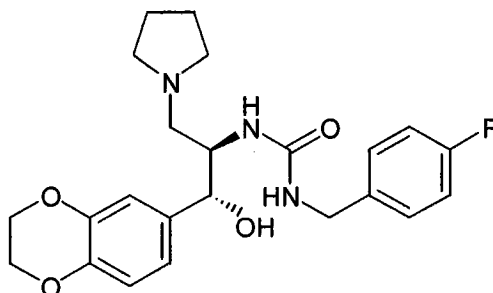
[0585]



[0586] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.7 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 5H), 2.6-2.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.3 (m, 2H), 4.8 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.0 (br, 1H), 6.6-6.9 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H); $C_{23}H_{29}N_3O_4$ 的 MS m/z 412.2 [M+H]。

[0587] 实施例 3A2. 化合物 17:1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-氟代苄基)脲的制备

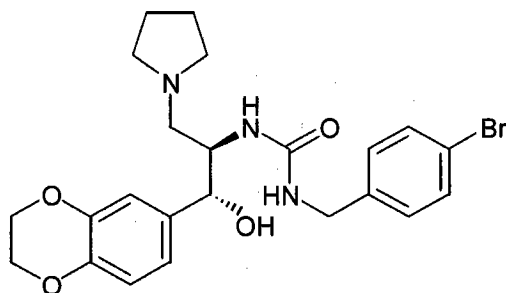
[0588]



[0589] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.6 (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.9 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 6.6-7.1 (m, 7H); $C_{23}H_{28}FN_3O_4$ 的 MS m/z 430.2 [M+H]。

[0590] 实施例 3A3. 化合物 40:1-(4-溴代苄基)-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)脲的制备

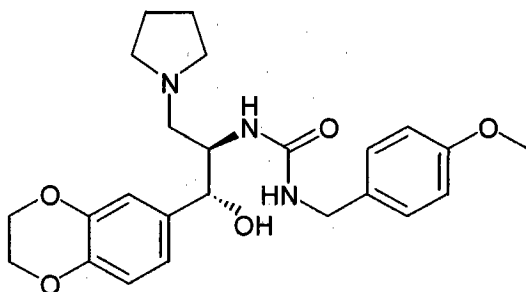
[0591]



[0592] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.7$ (s, 4H), 2.4-2.8 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.6-5.8 (br, 1H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.0 (d, 2H), 7.4 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 490 [M], 491 [M+H], 492 [M+2]。

[0593] 实施例 3A4. 化合物 41: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-甲氧基苄基)脲的制备

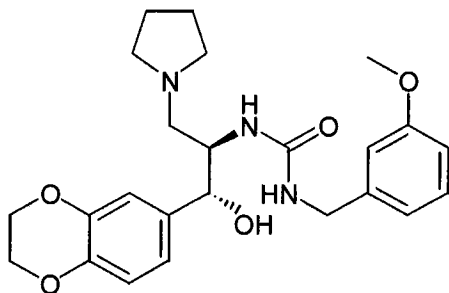
[0594]



[0595] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.6$ (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.7 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.5-5.7 (br, 1H), 6.6-6.8 (m, 5H), 7.1 (d, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 的 MS m/z 442.2 [M+H]。

[0596] 实施例 3A5. 化合物 80: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)脲的制备

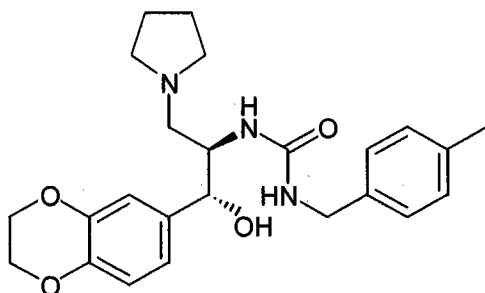
[0597]



[0598] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.7$ (s, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.1-4.2 (s, 6H), 4.8 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.2-5.4 (br, 1H), 6.6-6.8 (m, 6H), 7.2 (dd, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ 的 MS m/z 442.2 [M+H]。

[0599] 实施例 3A6. 化合物 42: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-甲基苄基)脲的制备

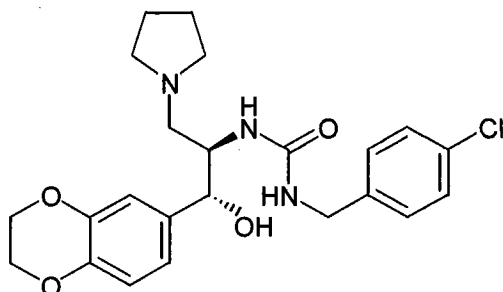
[0600]



[0601] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.6(s, 4H), 2.3(s, 3H), 2.4-2.6(m, 6H), 4.0(m, 1H), 4.2(d, 2H), 4.21(s, 4H), 4.7(d, 1H), 5.2(d, 1H), 5.4-5.6(br, 1H), 6.7-7.1(m, 7H); MS(对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 426.2[M+H])

[0602] 实施例 3A7. 化合物 43: 1-(4-氯代苄基)-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)脲的制备

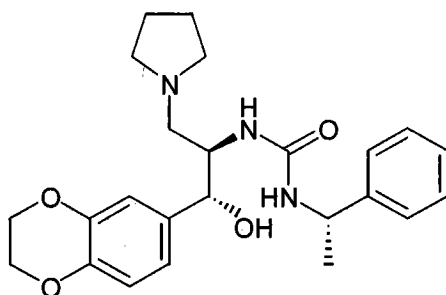
[0603]



[0604] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.7(s, 4H), 2.5-2.7(m, 6H), 4.0(m, 1H), 4.2(s, 6H), 4.8(d, 1H), 5.2(d, 1H), 5.4-5.5(br, 1H), 6.7-6.9(m, 3H), 7.1(d, 2H), 7.3(d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 446[M+H], 447.5[M+2]。

[0605] 实施例 3A8. 化合物 10: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-((S)-1-苯乙基)脲的制备

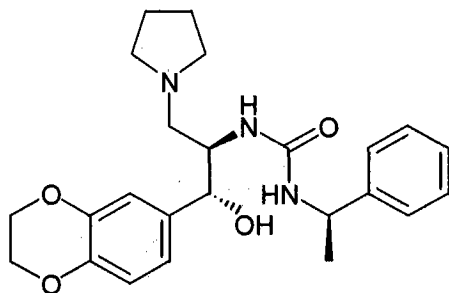
[0606]



[0607] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.4(d, 3H), 1.6(s, 4H), 2.2-2.5(m, 4H), 2.5(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.9(m, 1H), 4.2(s, 4H), 4.5(m, 1H), 4.8(d, 1H), 5.0(d, 1H), 5.1-5.3(br, 1H), 6.6-6.9(m, 3H), 7.2-7.4(m, 5H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 426.2[M+H]。

[0608] 实施例 3A9. 化合物 286: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-((R)-1-苯乙基)脲的制备

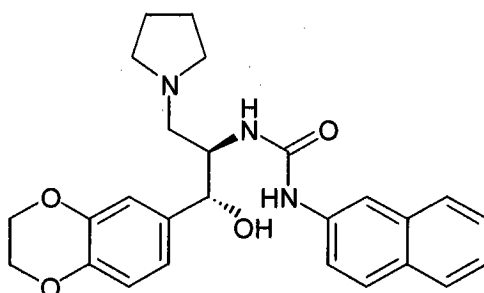
[0609]



[0610] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.3(d, 3H), 1.7(s, 4H), 2.2-2.6(m, 6H), 3.9(m, 1H), 4.2(s, 4H), 4.6-4.7(m, 2H), 5.3(d, 1H), 5.6-5.7(br, 1H), 6.6(d, 1H), 6.7(d, 1H), 6.8(s, 1H), 7.2-7.4(m, 5H); $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 426.0[M+H]。

[0611] 实施例 3A10. 化合物 69: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(萘-2-基)脲的制备

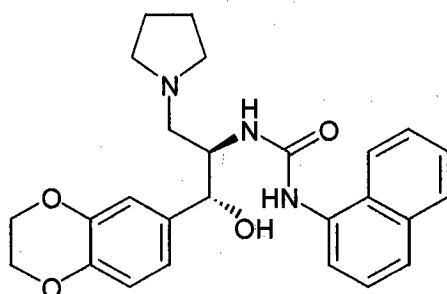
[0612]



[0613] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.6(s, 4H), 2.4-2.8(m, 6H), 4.1(s, 5H), 4.8(s, 1H), 6.0(d, 1H), 6.7(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.1-7.8(m, 7H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 448.1[M+H]。

[0614] 实施例 3A11. 化合物 288: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(萘-1-基)脲的制备

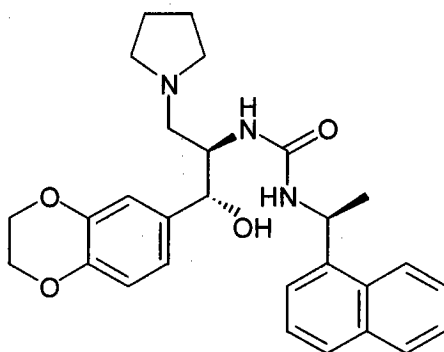
[0615]



[0616] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.6(s, 4H), 2.4(s, 4H), 2.6(d, 2H), 4.1(m, 1H), 4.2(s, 4H), 4.8(d, 1H), 5.4(d, 1H), 6.5(d, 1H), 6.6(d, 1H), 6.7(s, 1H), 7.2-7.6(m, 3H), 7.7(d, 1H), 7.8(d, 1H), 8.0(d, 1H); $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 448.1[M+H]。

[0617] 实施例 3A12. 化合物 71: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-((S)-1-(萘-1-基)乙基)脲的制备

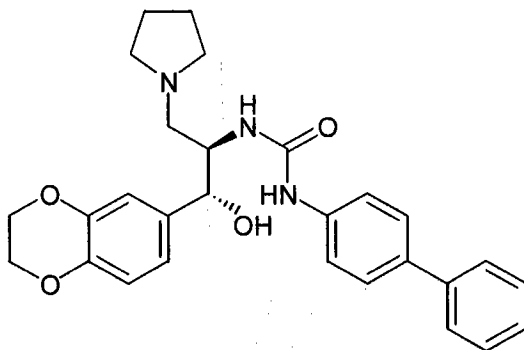
[0618]



[0619] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.4(s, 4H), 1.5(d, 3H), 2.3(s, 4H), 2.4(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.9(br, 1H), 4.2(s, 4H), 4.7(s, 1H), 5.0(d, 1H), 5.3(br, 1H), 5.5(br, 1H), 6.6(m, 3H), 7.4-7.6(m, 4H), 7.7(d, 1H), 7.8(d, 1H), 8.1(d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 476.2[M+H]。

[0620] 实施例 3A13. 化合物 70: 1-(联苯基-4-基)-3-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)脲的制备

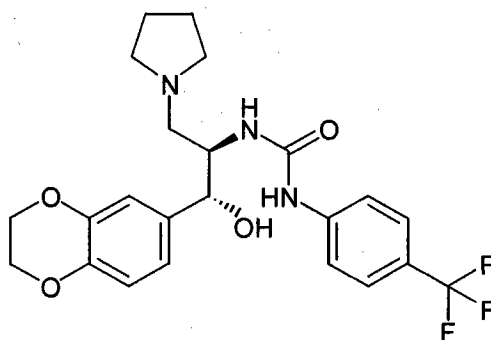
[0621]



[0622] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.7(s, 4H), 2.6-2.8(m, 6H), 4.1(br, 1H), 4.2(s, 4H), 4.9(br, 1H), 5.9(d, 1H), 6.8(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.2-7.6(m, 9H); $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 474.1[M+H]。

[0623] 实施例 3A14. 化合物 81: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲的制备

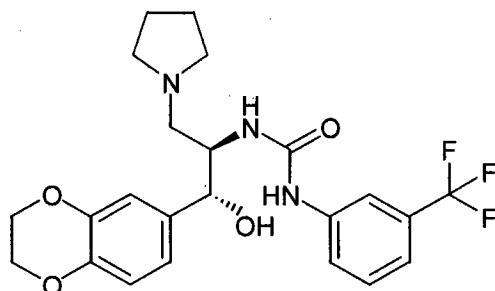
[0624]



[0625] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ = 1.7(s, 4H), 2.4-2.7(m, 6H), 4.0(br, 1H), 4.2(s, 4H), 4.8(br, 1H), 5.9(br, 1H), 6.8(s, 2H), 6.9(s, 1H), 7.3(d, 2H), 7.5(d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS

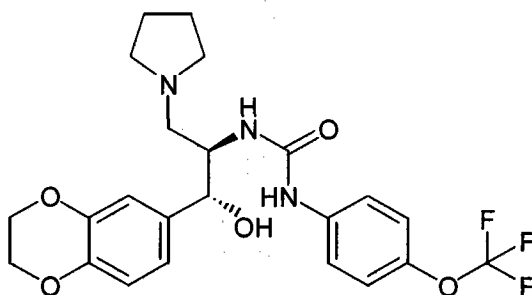
m/z 465.97 [M+H]。

[0626] 实施例 3A15. 化合物 68:1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲的制备
[0627]



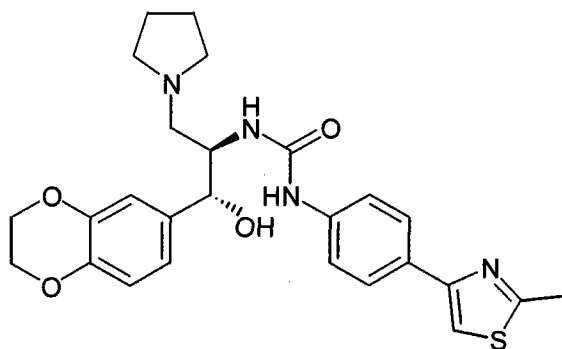
[0628] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.7$ (s, 4H), 2.5-2.9 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 4H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 466.0 [M+H]。

[0629] 实施例 3A16. 化合物 82:1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲的制备
[0630]



[0631] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.7$ (s, 4H), 2.4-2.7 (m, 6H), 4.0 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (br, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 的 MS m/z 481.5 [M], 482.5 [M+H]。

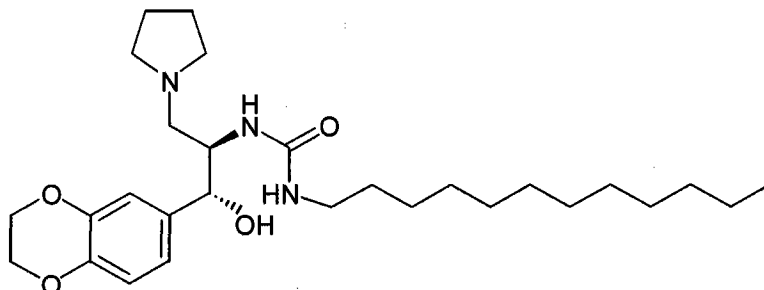
[0632] 实施例 3A17. 化合物 133:1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)脲的制备
[0633]



[0634] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.7$ (s, 4H), 2.4-2.7 (m, 6H), 2.7 (s, 3H), 4.1 (br, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (br, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.7 (d, 2H); $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 的 MS m/z 494.9 [M+H]。

[0635] 实施例 3A18. 化合物 7: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-十二烷基脲的制备

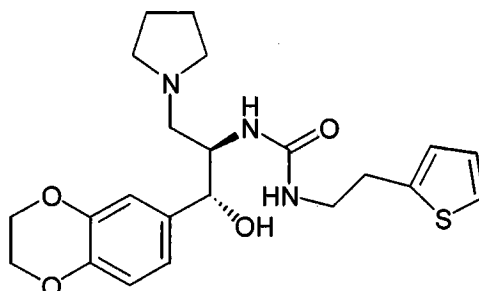
[0636]



[0637] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 0.9$ (t, 3H), 1.3 (br, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.8 (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.1 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.4 (br, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.7-6.8 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$ 的 MS m/z 489.7 [M+H], 490.9 [M+2]。

[0638] 实施例 3A19. 化合物 287: 1-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-3-(2-(噻吩-2-基)乙基)脲的制备

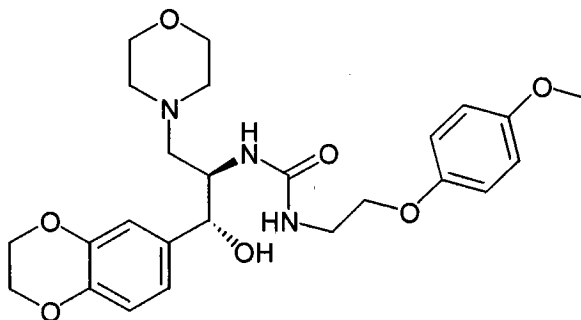
[0639]



[0640] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 1.7$ (s, 4H), 2.5-2.7 (m, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.8 (q, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (s, 4H), 4.8 (d, 2H), 4.9 (d, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 6.9 (d, 1H), 6.9 (dd-1H), 7.1 (d, 1H); $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 的 MS m/z 432.1 [M+H]。

[0641] 实施例 3A20. 化合物 257: N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-吗啉代丙-2-基)-3-(4-(甲氧基苯氧基)丙酰胺)的制备

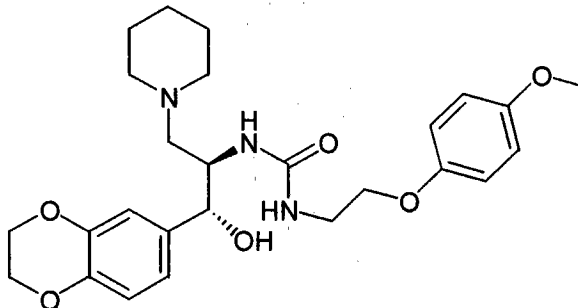
[0642]



[0643] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 2.4$ -2.6 (m, 7H), 2.7 (dd, 1H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.8 (s,

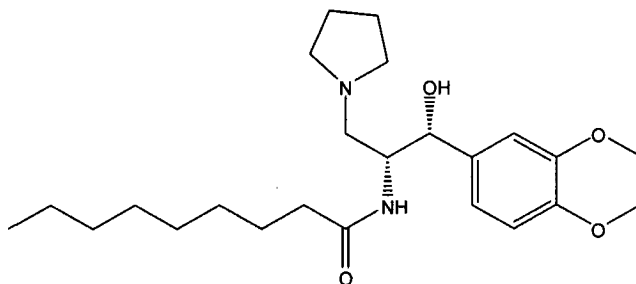
3H), 4-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.9 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H); $C_{25}H_{32}N_2O_7$ 的 MS m/z 473.1 [M+H]。

[0644] 实施例 3A21. 化合物 261 : N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[β][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-3-(4-(甲氧基苯氧基)丙酰胺的制备
[0645]



[0646] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 1.4 (br, 2H), 1.6 (br, 4H), 2.2-2.8 (m, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.2 (s, 4H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H); $C_{25}H_{34}N_2O_6$ 的 MS m/z 471.1 [M+H]。

[0647] 实施例 4 : 化合物 A (N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)壬酰胺) 有效抑制小鼠模型中的 PKD
[0648]



[0649] 设计：

[0650] 给 jck 小鼠从 26 至 64 日龄随意施用食物中的化合物 A (0.225% 化合物 A 与标准的膳食饲料以粉末形式混合)。给对照 jck 小鼠从 26 至 64 日龄饲喂对照粉末膳食。在第 63 日龄, 将动物转移至代谢笼以收集 24 小时的尿。在第 64 日龄, 通过施用 CO_2 将动物处死。通过心脏穿刺收集血液用于血清分离。分离肾脏并剖开; 将每个肾脏的一半在 4% 低聚甲醛的 PBS 中固定过夜用于石蜡包埋和 H&E 染色。

[0651] 结果：

[0652] 结果总结于表 1 中并在以下进行讨论。

[0653]

表 1. 结果总结, 食物中有 0.225% 化合物 A, 26-64 日龄						
动物数目	性别	剂量 (mg/kg)	体重(g)	K/BW 比 (%)	囊肿体积 (%BW)	BUN(mg/dL)
9	M	媒介	22.03 ± 1.58	7.55 ± 1.65	2.86 ± 1.04	90.11 ± 10.02
9	M	治疗的	18.43 ± 1.82*	4.46 ± 0.46*	0.88 ± 0.23*	39.25 ± 10.70*
10	F	媒介	19.20 ± 1.80	4.94 ± 0.73	1.22 ± 0.41	50.50 ± 14.32
10	F	治疗的	15.93 ± 1.65*	3.57 ± 0.58*	0.58 ± 0.29*	34.67 ± 9.41*
*, p<0.05% 相对于对照 (2-尾 t-检验)						

[0654] 肾脏和体重:

[0655] 测定了处死时的总体重和肾脏重量。注意到总体重具有统计学显著的减少 (p-值 < 0.05, 2-尾 t-检验)。还观察到治疗动物肾脏重量 / 体重比的显著差异 (p-值 < 0.05, 2-尾 t-检验), 提示了药物的效力。

[0656] 囊肿体积:

[0657] 通过定量囊肿区域在来自治疗 and 对照动物的肾脏组织切片中的百分数, 乘以肾脏 / 体重比而测量了囊肿体积。在治疗动物中观察到囊肿体积的显著减少 (p-值 < 0.05, 2-尾 t-检验)。

[0658] 肾脏功能:

[0659] 测定了源于处死动物的血清样品中的血液尿氮 (BUN) 水平。在未治疗的对照中 BUN 水平升高, 而治疗动物显示 BUN 水平的显著减少 (p-值 < 0.05, 2-尾 t-检验)。

[0660] 结论:

[0661] 在食物中以 0.225% 施用化合物 A 会导致囊肿疾病统计学显著的减少, 如通过肾脏 / 体重比和囊肿体积所测量的。这伴随有相对于对照的治疗动物肾功能的改善。在雄性和雌性中都观察到这些改善。因此, 这些结果证明葡糖脑酰胺合酶抑制是治疗多囊性肾疾病的有效策略。

[0662] 虽然参考其实施例的实施方案对本发明进行了特别地显示和描述, 但是本领域技术人员应理解, 在不背离所附权利要求包括的本发明的范围的情况下, 可以在形式和细节方面做出各种改变。