



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118076347 A

(43) 申请公布日 2024.05.24

(21) 申请号 202280065831.X

(22) 申请日 2022.08.02

(30) 优先权数据

63/228,516 2021.08.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/BR2022/050304 2022.08.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/010192 PT 2023.02.09

(71) 申请人 欧罗法玛实验室股份公司

地址 巴西圣保罗

申请人 里约热内卢联邦大学

(72) 发明人 加布里埃拉·巴雷罗

达尼洛·佩雷拉·德·桑塔纳

路易斯·爱德华多·雷纳·甘巴

卡洛斯·阿尔贝托·曼苏尔·弗拉

加

埃利泽·赫苏斯·德·拉塞尔达·

巴雷鲁

利迪亚·莫雷拉·利马

(74) 专利代理机构 北京市万慧达律师事务所

11111

专利代理师 王蕊

(51) Int. Cl.

A61K 31/175 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

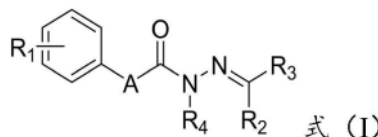
权利要求书6页 说明书36页

(54) 发明名称

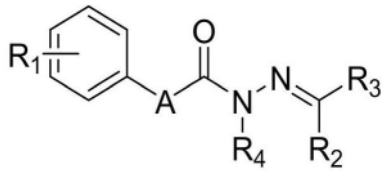
能够抑制NAV 1.7和/或NAV 1.8的N-酰基脒化合物、其制备方法、组合物、用途、使用其的治疗方法和试剂盒

(57) 摘要

本发明涉及N-酰基脒化合物,其为Nav 1.7和/或Nav 1.8抑制剂。更具体地,本发明涉及式(I)的N-酰基脒化合物,其中取代基R₁至R₄独立地选自说明书中定义的基团,以及用于制备其的方法、包含至少一种这些化合物的组合物、用途、用于治疗或预防疼痛相关病理的治疗方法和试剂盒。本发明属于药物化学、有机合成以及疼痛相关病症的治疗领域。



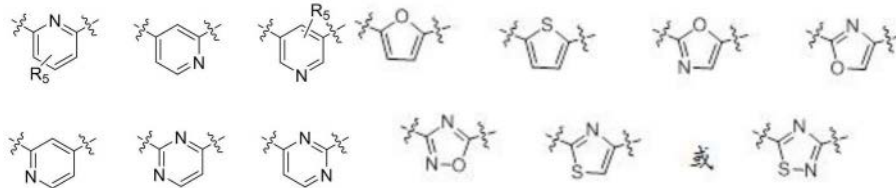
1. 一种化合物,其特征在于所述化合物包含式(I)



式 (I)

或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体,其中:

A选自以下组成的组:



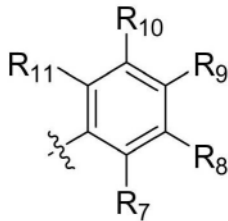
-R₁选自以下组成的组:氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基、2-吗啉代乙氧基、C₃₋₆环烷氧基或C₁₋₅卤代烷氧基;

-R₂和R₄独立选自氢或支化或线性C₁₋₆烷基组成的组;

-R₃选自氢、杂环或取代的杂环、或R₆组成的组;

-R₅选自氢、卤素、三氟甲基组成的组;

-R₆为



-R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁独立选自氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基组成的组。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于

-R₁选自以下组成的组:氢、氯、溴、氟、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、2-吗啉代乙氧基、环丙氧基、环戊氧基、环己氧基、环丁氧基或三氟甲氧基;

-R₂和R₄独立地选自氢、甲基、乙基、丙基或异丙基组成的组;

-R₃选自以下组成的组:氢、噻吩、呋喃、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1-乙基-1H-吡咯-2-基、1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、2-噁唑、2-噻唑、5-噁唑、5-噻唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、3-异噁唑、5-异噁唑、3-异噻唑、5-异噻唑、异噁唑吡啶-3-基;吡啶-4-基、吡啶-2-基、2-吗啉代吡啶-3-基、4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基或R₆;

-R₅选自以下组成的组:氢、氯、溴、氟或三氟甲基;

-R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁独立选自以下组成的组:氢、氯、氟、溴、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于:

-R₁选自以下组成的组:氢、氯、溴、氟、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、2-吗啉代乙氧基、环丙氧基、环戊氧基、环己氧基、环丁氧基或三氟甲氧基;

- R₂和R₄独立地选自氢或甲基;
- R₃选自以下组成的组:氢、噻吩、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、2-吗啉代吡啶-3-基、4-(二甲基氨基)甲基噻吩-2-基或R₆;
- R₅选自下组成的组:氢、氯、溴、氟或三氟甲基;
- R₇选自氢、氯、氟或甲氧基;
- R₈和R₁₀独立地选自氢或甲氧基;
- R₉为氢;
- R₁₁选自氢、氯或氟组成的组。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其特征在于,所述化合物选自以下组成的组:

- (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物1);
- (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)呋喃-2-碳酰肼(化合物2);
- (E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物3);
- (E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-((2-吗啉代吡啶-3-基)亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物4);
- (E)-N'-((4-(二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)亚甲基)-5-(4-乙氧基苯基)呋喃-2-碳酰肼(化合物5);
- (E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(吡啶-3-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物6);
- (E)-5-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物7);
- (E)-N'-((4-(二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)亚甲基)-5-(4-异丙氧基苯基)呋喃-2-碳酰肼(化合物8);
- (E)-5-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物9);
- (E)-6-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物10);
- (E)-6-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物11);
- (E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物12);
- (E)-6-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物13);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物14);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-丙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物15);
- (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)烟酰肼(化合物16);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)烟酰肼(化合物17);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-乙氧基苯基)烟酰肼(化合物18);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-异丙氧基苯基)烟酰肼(化合物19);
- (E)-2-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰肼(化合物20);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)异烟酰肼(化合物21);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-乙氧基苯基)异烟酰肼(化合物22);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-异丙氧基苯基)异烟酰肼(化合物23);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-异丙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物24);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)烟酰肼(化合物25);

- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-丙氧基苯基)烟酰胺(化合物26);
(E)-5-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)烟酰胺(化合物27);
(E)-5-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)烟酰胺(化合物28);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)异烟酰胺(化合物29);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-丙氧基苯基)异烟酰胺(化合物30);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰胺(化合物31);
(E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(2-氟亚苄基)吡啶甲酰胺(化合物32);
(E)-N'-(2-氯亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰胺(化合物33);
(E)-N'-(2,6-二氯亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰胺(化合物34);
(E)-N'-(2-氯-6-氟亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰胺(化合物35);
(E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(2-甲氧基亚苄基)吡啶甲酰胺(化合物36);
(E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-((2-吗啉代吡啶-3-基)亚甲基)吡啶甲酰胺(化合物37);
(E)-2-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰胺(化合物38);
(E)-2-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰胺(化合物39);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰胺(化合物40);
(E)-6-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰胺(化合物41);
(E)-4-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰胺(化合物42);
(E)-4-(4-氯苯基)-N'-(噁吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰胺(化合物43);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰胺(化合物44);
(E)-4-(4-乙氧基苯基)-N'-(噁吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰胺(化合物45);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-异丙氧基苯基)吡啶甲酰胺(化合物46);
(E)-4-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噁吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰胺(化合物47);
(E)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰胺(化合物48);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰胺(化合物49);
(E)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(噁吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰胺(化合物50);
(E)-N'-(噁吩-2-基亚甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰胺(化合物51);
(E)-2-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物52);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-乙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物53);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-异丙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物54);
(E)-2-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物55);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物56);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物57);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-丙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物58);
(E)-2-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰胺(化合物59);
(E)-4-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰胺(化合物60);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-乙氧基苯基)嘧啶-2-碳酰胺(化合物61);
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-异丙氧基苯基)嘧啶-2-碳酰胺(化合物62);
(E)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰胺(化合物63);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物64);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物65);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-丙氧基苯基)嘧啶-2-甲酰肼(化合物66);

(E)-4-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物67);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-4-氟吡啶甲酰肼(化合物68);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-4-三氟甲基吡啶甲酰肼(化合物69);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-乙氧基苯基)-4-氟烟酰肼(化合物70);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)咪喃-2-碳酰肼(化合物71);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-碳酰肼(化合物72);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-5-碳酰肼(化合物73);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-4-碳酰肼(化合物74);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-碳酰肼(化合物75);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-4-碳酰肼(化合物76);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-碳酰肼(化合物77);

(E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-N-甲基咪喃-2-碳酰肼(化合物78);

(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-N-甲基吡啶甲酰肼(化合物79)。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其特征在于,所述化合物是电压门控钠通道Nav 1.7和/或Nav 1.8的选择性抑制剂。

6. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含治疗有效量的一种或多种根据权利要求1-5中任一项所限定的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体;和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物被配制成口服、舌下、经鼻、胃肠外、可注射、肌肉下、局部、经皮、经眼或直肠组合物。

8. 根据权利要求1-5中任一项所限定的式(I)的化合物的用途,其特征在于其用于制备用于治疗与神经性疼痛相关的病理的药物。

9. 根据权利要求8所述的用途,其特征在于所述病理选自以下组成的组:周围神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、复杂区域性疼痛、与病毒感染相关的神经病变、肿瘤浸润继发的神经病变、糖尿病性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和手术后神经痛。

10. 一种治疗、预防、缓解、抑制和/或控制神经性疼痛相关病理的方法,其特征在于,给予有效量的至少一种根据权利要求1-5中任一项所限定的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体。

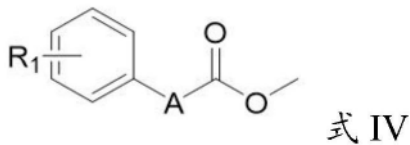
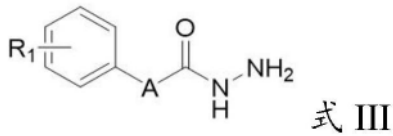
11. 根据权利要求10所述的方法,其特征在于,所述方法用于治疗或预防周围神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、复杂区域性疼痛、与病毒感染相关的神经病变、肿瘤浸润继发的神经病变、糖尿病性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和手术后神经痛。

12. 根据权利要求10或11所述的方法,其特征在于,所述至少一种式(I)的化合物的给

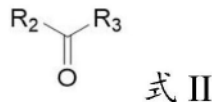
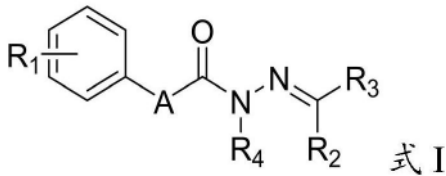
药选自以下构成的组：口服、舌下、经鼻、胃肠外、可注射、肌肉下、局部、经皮、经眼和直肠。

13. 一种用于获得根据权利要求1-5中任一项所限定的式(I)的化合物的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

(a) 由式IV的中间体的肼解反应形成式III的中间体:

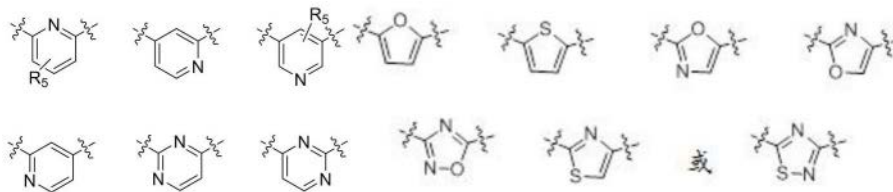


(b) 在存在或不存在催化剂和合适的溶剂的条件下,由式II和式III的中间体的缩合获得式I化合物,其中R₄为氢;



其中:

A选自以下组成的组:



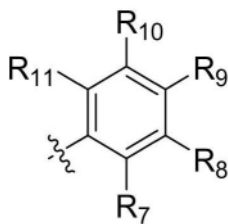
-R₁选自以下组成的组:氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基、2-吗啉代乙氧基、C₃₋₆环烷氧基或C₁₋₅卤代烷氧基;

-R₂和R₄独立选自氢或支化或线性C₁₋₆烷基组成的组;

-R₃选自氢、杂环或取代的杂环、或R₆组成的组;

-R₅选自氢、卤素、三氟甲基组成的组;

-R₆为



-R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁独立选自氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基组成的组。

14. 根据权利要求13所述的方法,其进一步特征在于,所述方法还包括步骤(c):在无机

碱和极性非质子溶剂存在下,由步骤(b)中获得的化合物与线性或支化C₁₋₆烷基卤化物的亲核取代反应,来形成式(I)的化合物,其中R₄为线性或支化C₁₋₅烷基。

15. 根据权利要求13或14所述的方法,其特征在于,在步骤(b)中,所述催化剂选自:浓盐酸、乙酸、三氟乙酸或甲酸,并且所述溶剂选自二甲基甲酰胺、二甲亚砜、醇或其组合。

16. 根据权利要求13-15中任一项所述的方法,其特征在于,在步骤(c)中,所述无机碱选自K₂CO₃或NaH。

17. 一种试剂盒,其特征在于,所述试剂盒包含根据权利要求6中限定的药物组合物;以及施用装置。

能够抑制NAV 1.7和/或NAV 1.8的N-酰基胺化合物、其制备方法、组合物、用途、使用其的治疗方法和试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及作为Nav 1.7和/或Nav 1.8抑制剂的N-酰基胺化合物、其制备方法、含有它们的组合物、用途、用于治疗或预防疼痛相关病理的试剂盒和治疗方法。本发明可应用于药物化学、有机合成领域,以及应用于疼痛相关病症的治疗。

背景技术

[0002] 生理疼痛是一种重要的保护机制,其发展以警告身体可能危及其完整性的实际或潜在的损伤。一般而言,生理疼痛可分类为伤害性疼痛和炎症性疼痛。伤害性疼痛的特征是呈现高激活阈值,该阈值保持直到产生它的刺激被消除。作为组织损伤应答而出现的炎症性疼痛的特征是低激活阈值,并且是炎症性过程的细胞和分子介质在敏化伤害感受器中的活性的结果(Schaible.Langengebeks Arch.Surg.2004,389,237)。当这些伤害性过程在没有有害刺激或响应无害刺激时仍然存在时,疼痛的保护和修复作用丧失其功能,构成神经可塑性的适应不良框架,并因此构成慢性疼痛的病理状态。在包括在该分类中的综合征中,神经性疼痛目前具有高患病率和影响(Smith,《疼痛》,2020,161,1:S127 (Smith.Pain.2020,161,1:S127);Cavalli,《国际免疫病理与药理学杂志》,2019,33:2058738419838383 (Cavalli.Int.J.Immunopathol.Pharmacol.2019,33:2058738419838383);Bouhassira,《神经病学评论(巴黎)》,2019,175(1-2):16 (Bouhassira.Rev Neurol(Paris).2019,175(1-2):16);Scholz,《自然-神经科学》,2002,5,1062 (Scholz.Nature Neurosci.,2002,5,1062);Costigan,《神经科学年度回顾》,2009,32,1 (Costigan.Annu.Rev.Neurosci.,2009,32,1))。

[0003] 神经性疼痛由国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain,IASP)定义为由中枢和/或周围神经系统中的原发性功能障碍或损伤引发或引起的疼痛(Dworkin,《临床疼痛期刊》,2002,18(6),343 (Dworkin.Clin.J.Pain,2002,18(6),343))。中枢神经性疼痛来自脊髓损伤或中枢神经系统疾病,例如多发性硬化症或帕金森氏病(Ducreux,《大脑》,2006,129,963 (Ducreux.Brain,2006,129,963))。另一方面,周围神经性疼痛可由创伤、代谢紊乱、化学神经毒性、感染或肿瘤侵袭等引起。最常见的神经性疼痛综合征包括化疗诱导的神经性疼痛、复杂的局部疼痛、与病毒感染相关的神经病变、肿瘤浸润继发的神经病变、糖尿病性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和手术后神经痛(Pak,《当前的疼痛和头痛报告期刊》,2018,22(2),9 (Pak.Curr.Pain Headache Rep.,2018,22(2),9))。

[0004] 目前,没有用于控制与神经性疼痛相关的病理的特异性治疗。然而,一线替代方案由使用阿片类镇痛药,和作为佐剂的局部麻醉剂、抗惊厥剂和抗抑郁药组成。然而,副作用和不良功效严重限制了这些药物在控制各种疼痛相关病理中的应用(Kushnarev,《调研药物专家评论》,2020,29(3),259 (Kushnarev.Expert Opin.Investig.Drugs,2020,29(3),259);Emery,《治疗靶点专家意见》,2016,20(8),975 (Emery.Expert Opin.Ther.Targets,

2016,20(8),975)。

[0005] 电压门控钠通道 (Nav) 在疼痛相关刺激的传递中起关键作用。这些通道响应于膜去极化而被激活,从而通过控制钠离子跨膜流动而允许在神经元(和其他可电激励的细胞)中产生和传播动作电位。在结构上,电压门控钠通道是由一个 α 亚基和两个辅助 β 亚基组成的异聚跨膜蛋白。 α 亚基被组织成四个同源结构域(I-IV),每个结构域具有六个跨膜片段(S1-S6)。每个结构域的S4片段的特征在于精氨酸残基的保守区,其作为神经元的细胞内和细胞外电环境的传感器。这种机制允许将细胞电场的改变转化成特定的构象变化,其反过来调节电压门控钠通道的活化、失活(deactivation)和灭活(inactivation) (Catterall,《自然-化学生物学》2020,16,1314 (Catterall.Nat.Chem.Biol.,2020,16,1314); Wisedchaisri,《细胞》,2019,178(4),993 (Wisedchaisri.Cell.,2019,178(4),993); Clairfeuille,《科学》,2019,363,1302 (Clairfeuille.Science,2019,363,1302))。

[0006] 在哺乳动物中,已经鉴定出九种 α 亚基 (Nav 1.1-Nav 1.9) 和四种 β 辅助亚基 (β 1- β 4)。 α 亚基也可根据它们对河豚毒素 (TTX) 阻断的易感性进行分类,分类为对河豚毒素 (Nav 1.1、Nav 1.2、Nav 1.3、Nav 1.4、Nav 1.6和Nav 1.7) 敏感或对河豚毒素 (Nav 1.5、Nav 1.8和Nav 1.9) 有抗性 (Lera-Ruiz,《药物化学期刊》,2015,58(18),7093 (Lera-Ruiz.J.Med.Chem.,2015,58(18),7093); Bagal,《药物化学期刊》,2013,56(3),593 (Bagal.J.Med.Chem.,2013,56(3),593))。这些 α 亚基中的每一个都表现出分化的表达和功能特征,使得它们中的一些对于器官如心脏和/或大脑的正常功能是必需的。因此,这些通道的非选择性阻断与几种类型的副作用相关,例如偏头痛、癫痫、麻痹和肌肉与心脏综合征等 (Bagal,《药物化学期刊》,2013,56(3),593 (Bagal.J.Med.Chem.,2013,56(3),593); Bagal,《通道》,2015,9(6),360 (Bagal.Channels,2015,9(6),360))。

[0007] 一般而言,钠通道主要分布在中枢和周围神经系统、神经元和神经胶质中。Nav通道1.1、1.2和1.3主要在脑中表达。Nav 1.4和Nav 1.5通道分别主要发现于骨骼肌和心肌中。Nav 1.6通道在中枢和周围神经系统中表达,而Nav 1.9通道选择性地背根神经节的C型伤害性纤维中表达。另一方面,Nav 1.7和Nav 1.8通道主要存在于周围神经系统中,并与疼痛传递过程直接相关 (Law,《今日药物发现》,2019,24(7),1389 (Law.Drug Discovery Today,2019,24(7),1389); Bagal,《通道(奥斯汀)》,2015,9(6),360 (Bagal.Channels (Austin),2015,9(6),360); Lera-Ruiz,《药物化学期刊》,2015,58(18),7093 (Lera-Ruiz.J.Med.Chem.,2015,58(18),7093))。

[0008] Nav 1.7钠通道广泛表达于嗅觉上皮、交感神经节和背根神经节,主要表达于C和A δ 伤害感受性纤维。大量证据支持Nav 1.7钠通道在疼痛传递过程中的重要作用。例如,编码Nav 1.7钠通道的基因 (SCN9A) 中功能获得相关的突变与极端疼痛病症相关,如先天性疼痛超敏反应、阵发性极端疼痛病症和原发性红斑性肢痛症。另一方面,与基因功能丧失相关的突变 (SCN9A) 与个体中对疼痛的先天性不敏感相关,一般而言,该个体没有运动或认知损伤 (Vetter,《药理学与治疗学》,2017,172,73 (Vetter.Pharmacology&Therapeutics,2017,172,73); Ahuja,《科学》,2015,350(6267),1491 (Ahuja.Science,2015,350(6267),1491); Kingwell,《自然评论-药物发现》,2019,18,321 (Kingwell.Nat.Rev.Drug Discov.,2019,18,321); Safina,《药物化学期刊》,2021,64,2953 (Safina.J.Med.Chem.,2021,64,2953); Luo,《药物化学期刊》,2019,62,831 (Luo.J.Med.Chem.,2019,62,831); Bankar,《细胞报

告》,2018,24,3133(Bankar.Cell Reports,2018,24,3133))。

[0009] Nav 1.8钠通道在周围神经系统中,主要(但不是唯一)在背根神经节的C型伤害性纤维中显示表达增加。最近的证据包括在慢性疼痛状态中Nav1.8表达水平升高,Nav 1.8敲除动物数据,以及对Nav 1.8特异性的寡脱氧核苷酸脱敏的镇痛活性,等等(Brown,《生物有机与药物化学》,2019,27(1),230(Brown.Bioorg.Med.Chem.,2019,27(1),230);Payne,《英国药理学期刊》,2015,172(10),2654(Payne.Br.J.Pharmacol.,2015,172(10),2654);Bagal,《药物化学通讯》,2015,6(6),650(Bagal.Med.Chem.Lett.2015,6(6)650);Kort,《药物化学期刊》,2008,51,407(Kort.J.Med.Chem.2008,51,407);Zhang,《神经药理学》,2010,59,201和207(Zhang.Neuropharmacology,2010,59,201and 207)),支持Nav 1.8钠通道在疼痛相关病理的发展和过程中的作用(Kingwell,《自然评论-药物发现》,2019,18,321(Kingwell.Nat.Rev.Drug Discov.,2019,18,321);Law,《今日药物发现》,2019,24(7),1389(Law.Drug DiscoveryToday,2019,24(7),1389);Bagal,《通道(奥斯汀)》,2015,9(6),360(Bagal.Channels(Austin),2015,9(6),360);Lera-Ruiz,《药物化学期刊》,2015,58(18),7093(Lera-Ruiz.J.Med.Chem.,2015,58(18),7093))。

[0010] 这样,电压门控钠通道Nav 1.7和Nav 1.8被认为是治疗神经性疼痛相关功能障碍的有希望的治疗目标(Kornecook,《药理学与实验治疗学》,2017,362,146(Kornecook.J.Pharmacol.Exp.Ther.,2017,362,146);Kingwell,《自然评论-药物发现》,2019,18,321(Kingwell.Nat.Rev.Drug Discov.,2019,18,321);Bagal,《通道(奥斯汀)》,2015,9(6),360(Bagal.Channels(Austin),2015,9(6),360);Lera-Ruiz,《药物化学期刊》,2015,58(18),7093(Lera-Ruiz.J.Med.Chem.,2015,58(18),7093);Deuis,《神经药理学》,2017,127,87和108(Deuis.Neuropharmacology,2017,127,87and 108);Kushnarev,《调研药物专家评论》,2020,29(3),259(Kushnarev.Expert Opin.Investig.Drugs,2020,29(3),259);McKerrall,《生物有机与药物化学快报》,2018,28,3141(McKerrall.Bioorganic&Medicinal ChemistryLett.,2018,28,3141);Emery,《治疗靶点专家意见》,2016,20(8),975(Emery.Expert Opin.Ther.Targets,2016,20(8),975);Bagal,《生物有机与药物化学快报》,2014,24,3690(Bagal.Bioorganic&Medicinal Chemistry Lett.,2014,24,3690))。

[0011] 文献中已经描述了大量化合物作为Nav 1.7和Nav 1.8钠通道阻断剂的能力。然而,它们具有很大的结构多样性,这是不能建立共同药效基团的事实。

[0012] 专利文献包含了作为钠通道阻滞剂的化合物的几个例子。特别地,选择性钠通道Nav 1.7的阻断剂描述于US10550080、US9765029和US10000475中。另外,一些文献描述了Nav 1.8钠通道的选择性阻断剂,例如W02020261114、W02020092667、US9163042、W02014120808、W02014120815、W02018213426、W02019014352、W02015006280和US7928107。这些文献公开了具有本发明的不同结构的化合物。

[0013] 还有一些专利文献描述了Nav 1.7和Nav 1.8的双重抑制剂,包括W02018235851、US8629149、JP2017001991,它们分别公开了吡啶基胺、氧代哌嗪衍生物和苯并噁唑酮。然而,所有这些现有技术文献公开了具有不同于本发明的结构和物理化学特性的化合物。

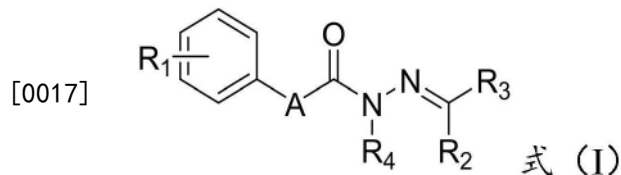
[0014] 在这种情况下,开发新的化合物替代物是有利的,该化合物可作为Nav1.7和/或Nav 1.8的抑制剂,其具有足够的药理学作用,并且优选提供减轻的副作用。因此,本发明涉及具有新颖性和创造性的步骤的N-酰基脲衍生物,作为治疗疼痛相关疾病的替代和/或补

充。

发明内容

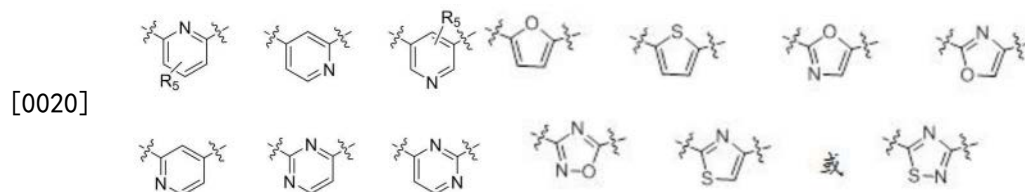
[0015] 本发明公开了对疼痛相关病理具有Nav 1.7和/或1.8抑制活性的N-酰基脲化合物,以及组合物、用途、试剂盒、治疗方法和相关制备方法。

[0016] 本发明涉及式(I)的化合物:



[0018] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体,其中:

[0019] A选自以下组成的组:



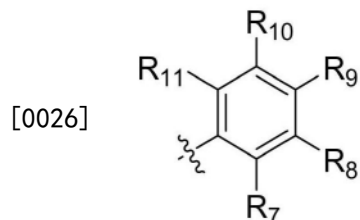
[0021] -R₁选自氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基、2-吗啉代乙氧基、C₃₋₆环烷氧基或C₁₋₅卤代烷氧基组成的组;

[0022] -R₂和R₄独立选自氢或支化或线性C₁₋₆烷基组成的组;

[0023] -R₃选自氢、杂环或取代的杂环、或R₆组成的组;

[0024] -R₅选自氢、卤素、三氟甲基组成的组;

[0025] -R₆是



[0027] -R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁独立选自氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基组成的组。

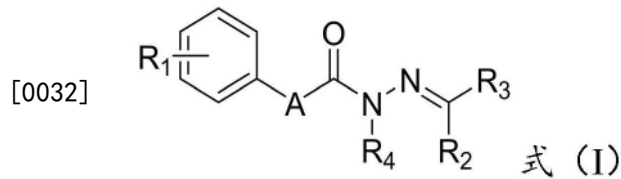
[0028] 另外,本发明还涉及包含一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和异构体的组合物;和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0029] 另外,根据本发明的试剂盒可以包含这样的组合物和施用装置,其可以包括安瓿、注射器和其它。可替代地,本发明的试剂盒包含在一种或多种剂型(包括但不限于片剂)中排列的多于一种的式(I)的化合物,并附有给药说明书。

[0030] 本发明还涉及治疗、预防、缓解、抑制和/或控制与神经性疼痛相关的疾病的方法。还教导了通式(I)的化合物在制备用于治疗神经性疼痛相关病理的药物中的用途。最后,本发明教导了获得通式(I)的化合物的方法。

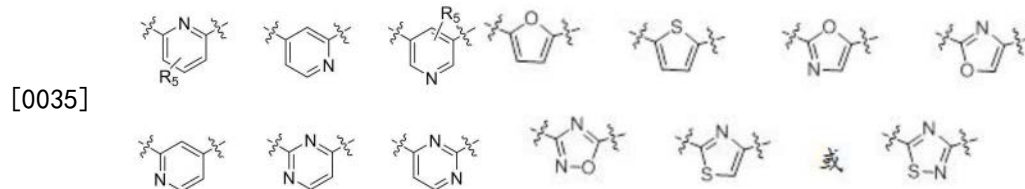
具体实施方式

[0031] 本发明的特征在于第一实施例,式(I)的化合物:



[0033] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体,其中:

[0034] A选自以下组成的组:



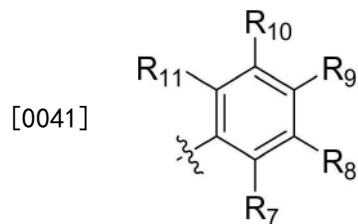
[0036] -R₁选自氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基、2-吗啉代乙氧基、C₃₋₆环烷氧基或C₁₋₅卤代烷氧基组成的组;

[0037] -R₂和R₄独立选自氢或支化或线性C₁₋₆烷基组成的组;



[0038] -R₃选自氢、杂环或取代的杂环、或R₆组成的组;

[0039] -R₅选自氢、卤素、三氟甲基组成的组;




[0040] -R₆是

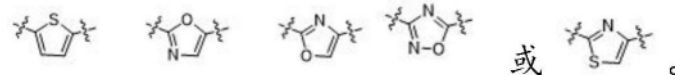


[0042] -R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁独立选自氢、卤素、线性或支化C₁₋₆烷氧基组成的组。

[0043] 在一个实施例中,A是 。在另一个优选的实施例中,A是 。在又一个优

选的实施例中,A是 。在另一个优选的实施例中,A是 。在另一个优选的实施例

中,A选自 、 或 。在又一个优选的实施例中,A选自以下组成的组:



[0044] 在一个实施例中,R₁选自以下组成的组:氢、氯、溴、氟、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、2-吗啉代乙氧基、环丙氧基、环戊氧基、环己氧基、环丁氧基或三氟甲氧基。

在一个优选的实施例中,R₁选自以下组成的组:氢、氯、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、2-吗啉代乙氧基、环戊氧基或三氟甲氧基。在另一个优选的实施例中,R₁选自以下组成的组:氯、甲氧基、乙氧基、异丙氧基或2-吗啉代乙氧基。在又一个优选的实施例中,R₁

选自以下组成的组:氯、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基、三氟甲氧基或环戊氧

基。在又一个优选的实施例中， R_1 为甲氧基。

[0045] 在一个实施例中， R_2 和 R_4 独立选自以下组成的组：氢、甲基、乙基、丙基或异丙基。在一个优选的实施例中， R_2 和 R_4 独立选自氢或甲基。在又一个优选的实施例中， R_2 和 R_4 各自为氢。在又一个优选的实施例中， R_4 选自氢或甲基。

[0046] 在一个实施例中， R_3 选自以下组成的组：氢、噻吩、呋喃、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1-乙基-1H-吡咯-2-基、1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、2-噁唑、2-噻唑、5-噁唑、5-噻唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、3-异噁唑、5-异噁唑、3-异噻唑、5-异噻唑、异噁唑吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、2-吗啉代吡啶-3-基、4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基，或 R_6 。在一个优选的实施例中， R_3 选自以下组成的组：氢、噻吩、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、2-吗啉代吡啶-3-基、4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基，或 R_6 。在又一个优选的实施例中， R_3 选自以下组成的组：噻吩、4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基、吡啶基、2-吗啉代吡啶-3-基或 R_6 。在又一个优选的实施例中， R_3 选自噻吩、2-吗啉代吡啶-3-基或 R_6 组成的组。在另一个优选的实施例中， R_3 为噻吩或 R_6 。在另一个优选的实施例中， R_3 为 R_6 。

[0047] 在一个实施例中， R_5 选自氢、氯、溴、氟或三氟甲基组成的组。在一个优选的实施例中， R_5 选自氢、氟或三氟甲基组成的组。在又一个优选的实施例中， R_5 选自氢或氟。

[0048] 在一个实施例中， R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立选自以下组成的组：氢、氯、氟、溴、甲氧基、乙氧基、丙氧基或异丙氧基。

[0049] 在一个优选的实施例中， R_7 选自氢、氯、氟或甲氧基。在又一个优选的实施例中， R_7 为氢。

[0050] 在一个优选的实施例中， R_8 和 R_{10} 独立选自氢或甲氧基。

[0051] 在一个优选的实施例中， R_9 为氢。

[0052] 在一个优选的实施例中， R_{11} 选自氢、氯或氟组成的组。在又一个优选的实施例中， R_{11} 为氢。

[0053] 在一个优选的实施例中，式(I)的化合物选自以下组成的组：

[0054] (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物1)；

[0055] (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)呋喃-2-碳酰肼(化合物2)；

[0056] (E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物3)；

[0057] (E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-((2-吗啉代吡啶-3-基)亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物4)；

[0058] (E)-N'-((4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)亚甲基)-5-(4-乙氧基苯基)呋喃-2-碳酰肼(化合物5)；

[0059] (E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(吡啶-3-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物6)；

[0060] (E)-5-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物7)；

[0061] (E)-N'-((4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)亚甲基)-5-(4-异丙氧基苯基)呋喃-2-碳酰肼(化合物8)；

[0062] (E)-5-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)呋喃-2-碳酰肼(化合物9)；

[0063] (E)-6-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物10)；

[0064] (E)-6-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物11)；

- [0065] (E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物12);
- [0066] (E)-6-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物13);
- [0067] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物14);
- [0068] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-丙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物15);
- [0069] (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)烟酰肼(化合物16);
- [0070] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)烟酰肼(化合物17);
- (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-乙氧基苯基)烟酰肼(化合物18);
- [0071] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-异丙氧基苯基)烟酰肼(化合物19);
- [0072] (E)-2-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰肼(化合物20);
- [0073] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)异烟酰肼(化合物21);
- [0074] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-乙氧基苯基)异烟酰肼(化合物22);
- [0075] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-异丙氧基苯基)异烟酰肼(化合物23);
- [0076] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-异丙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物24);
- [0077] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)烟酰肼(化合物25);
- [0078] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-丙氧基苯基)烟酰肼(化合物26);
- [0079] (E)-5-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)烟酰肼(化合物27);
- [0080] (E)-5-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)烟酰肼(化合物28);
- [0081] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)异烟酰肼(化合物29);
- [0082] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-丙氧基苯基)异烟酰肼(化合物30);
- [0083] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物31);
- [0084] (E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(2-氟亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物32);
- [0085] (E)-N'-(2-氯亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物33);
- [0086] (E)-N'-(2,6-二氯亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物34);
- [0087] (E)-N'-(2-氯-6-氟亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物35);
- [0088] (E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(2-甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物36);
- [0089] (E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-((2-吗啉代吡啶-3-基)亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物37);
- [0090] (E)-2-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰肼(化合物38);
- [0091] (E)-2-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰肼(化合物39);
- [0092] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰肼(化合物40);
- [0093] (E)-6-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物41);
- [0094] (E)-4-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物42);
- [0095] (E)-4-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物43);
- [0096] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物44);
- [0097] (E)-4-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物45);
- [0098] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-异丙氧基苯基)吡啶甲酰肼(化合物46);
- [0099] (E)-4-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物47);
- [0100] (E)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼(化合物48);

- [0101] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰肼(化合物49) ;
- [0102] (E)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼(化合物50) ;
- [0103] (E)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰肼(化合物51) ;
- [0104] (E)-2-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物52) ;
- [0105] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-乙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物53) ;
- [0106] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-异丙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物54) ;
- [0107] (E)-2-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物55) ;
- [0108] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物56) ;
- [0109] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物57) ;
- [0110] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-丙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物58) ;
- [0111] (E)-2-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰肼(化合物59) ;
- [0112] (E)-4-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物60) ;
- [0113] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-乙氧基苯基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物61) ;
- [0114] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-异丙氧基苯基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物62) ;
- [0115] (E)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物63) ;
- [0116] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物64) ;
- [0117] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物65) ;
- [0118] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-丙氧基苯基)嘧啶-2-甲酰肼(化合物66) ;
- [0119] (E)-4-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰肼(化合物67) ;
- [0120] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-4-氟吡啶甲酰肼(化合物68) ;
- [0121] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-4-三氟甲基吡啶甲酰肼(化合物69) ;
- [0122] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-乙氧基苯基)-4-氟烟酰肼(化合物70) ;
(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)呋喃-2-碳酰肼(化合物71) ;
- [0123] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-碳酰肼(化合物72) ;
- [0124] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-5-碳酰肼(化合物73) ;
- [0125] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-4-碳酰肼(化合物74) ;
- [0126] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-碳酰肼(化合物75) ;
- [0127] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-4-碳酰肼(化合物76) ;
- [0128] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-碳酰肼(化

合物77)；

[0129] (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-N-甲基咪喃-2-碳酰肼(化合物78)；

[0130] (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-N-甲基吡啶甲酰肼(化合物79)。

[0131] 在一个实施例中,式(I)的化合物是电压门控钠通道Nav 1.7和/或Nav1.8的选择性抑制剂。在一个优选的实施例中,式(I)的化合物是电压门控钠通道Nav 1.7和Nav 1.8的双重抑制剂。

[0132] 在一些实施例中,式(I)的化合物在本质上可以是碱性的,因此可以通过加入有机酸或无机酸来获得药学上可接受的盐。可以使用的有机酸的非限制性例子是富马酸、马来酸、苯甲酸、乳酸等。在无机酸中,可以提及盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、硝酸等。

[0133] 在一些实施例中,式(I)的化合物可以以晶体形式获得,其可以可选地以药学上可接受的溶剂化物存在,其中溶剂以化学计量比或不以化学计量比掺入晶格中。在进一步的实施例中,结晶溶剂是水,产生药学上可接受的水合物。

[0134] 最后,在一些实施例中,式(I)的化合物可以表现出多于一种的异构体,包括但不限于空间异构,例如几何异构和光学异构。

[0135] 定义

[0136] 为了澄清或阐明本发明中使用的术语,给出了以下定义,并且范围不限于此。

[0137] 术语“线性或支化C₁₋₆烷基”是指饱和和线性或支化烃,例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、叔丁基、戊基、己基,但不限于此。

[0138] 术语“线性或支化C₁₋₆烷氧基”是指与自由基氧键合的烷基,包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基,但不限于此。

[0139] 术语“C₁₋₆卤代烷氧基”是指与卤素键合的烷氧基,包括例如以下的基团:三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氯乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、3,3-二氟丙氧基、3-氟丙氧基、3-氯丙氧基、3,3-二氯丙氧基、3,3,3-三氯丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基,但不限于此。

[0140] 术语“C₃₋₆环烷氧基”是指基团如环丙氧基;环戊氧基;环己氧基;环丁氧基,但不限于此。

[0141] 术语“杂环”或“取代的杂环”是指例如以下的基团:噻吩、咪喃、1H-吡咯-2-基、1-甲基-1H-吡咯-2-基、1-乙基-1H-吡咯-2-基、1H-咪唑-5-基、1H-吡唑-5-基、2-噁唑、2-噻唑、5-噁唑、5-噻唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、3-异噁唑、5-异噁唑、3-异噻唑、5-异噻唑、异噻唑吡啶-3-基;吡啶-4-基、吡啶-2-基;2-吗啉代吡啶-3-基,4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基,但不限于此。

[0142] 在第二实施例中,本发明的特征在于一种组合物,其包含治疗有效量的本发明式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体;和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0143] 药学上可接受的赋形剂被认为是除活性药物成分之外的任何物质,其经过安全性评估并且被有意地添加到剂型中。根据所关注的药物剂型、其给药途径、与活性成分的物理

化学相容性和对功效的影响来选择此类赋形剂。

[0144] 此外,所述赋形剂在现有技术中是广泛已知的,并且根据它们的功能分类,包括但不限于稀释剂、粘合剂、崩解剂(disintegrant)或解集剂(disaggregant)、润滑剂、悬浮剂、增稠剂、溶剂、表面活性剂、助流剂、抗结块剂或流动剂、包衣剂、增塑剂、甜味剂、甜味剂、等渗剂、染料和颜料、防腐剂、抗氧化剂、pH调节剂或控制剂、络合剂、螯合剂、调味剂、调味剂、黏度调节剂、遮光剂、渗透促进剂等。

[0145] 药物组合物可以通过各种途径给药,包括但不限于口服、舌下、经鼻、胃肠外、可注射、肌肉下、局部、经皮、经眼或直肠。

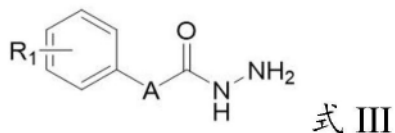
[0146] 在第三实施例中,本发明的特征在于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体在制备用于治疗与神经性疼痛相关的病理的药物中的用途。

[0147] 在一个优选的实施例中,所述病理选自以下组成的组:周围神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、复杂区域性疼痛、与病毒感染相关的神经病变、肿瘤浸润继发的神经病变、糖尿病性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和手术后神经痛。

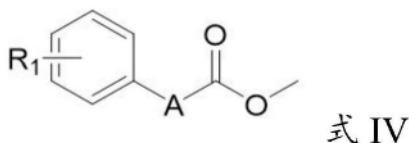
[0148] 在第四实施例中,本发明的特征在于治疗、预防、缓解、抑制和/或控制神经性疼痛相关的病理的方法,其包括给予有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物和异构体。在一个优选的实施例中,该方法用于治疗、预防、缓解、抑制和/或控制周围神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、复杂区域性疼痛、与病毒感染相关的神经病变、肿瘤浸润继发的神经病变、糖尿病性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和手术后神经痛。在又一个优选的实施例中,至少一种式(I)的化合物的给药选自以下组成的组:口服、舌下、经鼻、胃肠外、可注射、肌肉下、局部、经皮、经眼和直肠。

[0149] 在本发明的第五实施例中,提供了获得式(I)的化合物的方法,包括以下步骤:

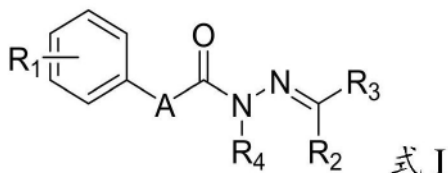
[0150] (a) 由式IV的中间体的肼解反应形成式III的中间体:



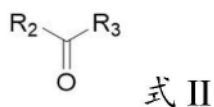
[0151]



[0152] (b) 在存在或不存在催化剂和合适的溶剂的条件下,由式II的中间体和式III的缩合获得式I化合物,其中R₄为氢;



[0153]



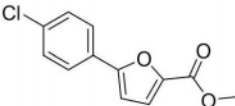
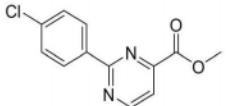
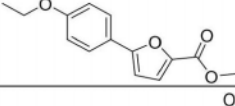
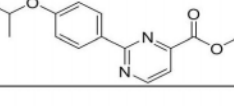
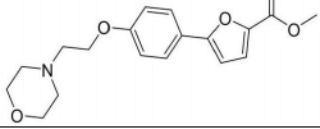
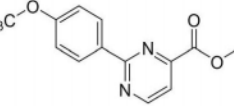
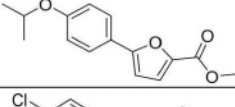
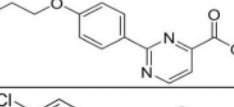
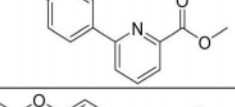
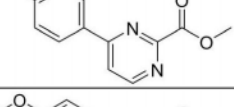
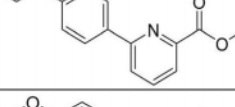
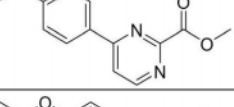
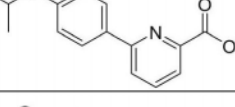
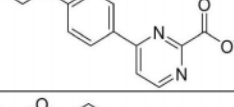
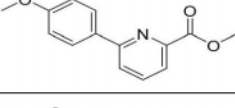
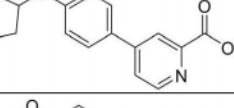
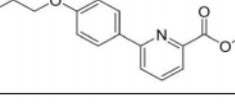
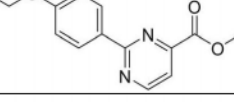
[0154] 其中,A、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁独立地选自先前描述的基团。

监控)全部消耗后,将反应混合物在硅藻土上过滤并浓缩。随后,将得到的油用蒸馏水(25mL)溶解,用AcOEt(3×25mL)萃取。合并有机相,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到产物,将其通过柱色谱法(正己烷/AcOEt:100/0→60/40)纯化(表1)。

[0167] 对于化合物IV-17至IV-28,用二噁烷代替溶剂,所用催化剂为Pd(PPh₃)₄,并将温度在110℃下保持12小时(表1)。

[0168] 对于化合物IV-29至IV-33,用二噁烷代替溶剂,并将温度在110℃下保持12小时(表1)。

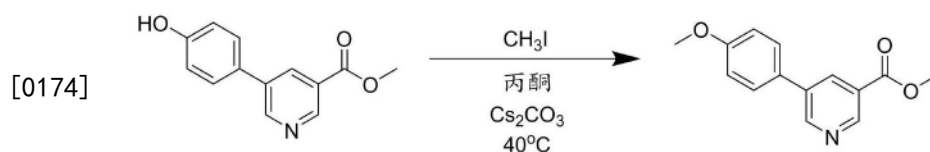
[0169] 表1.按照方法IV-A,由相应的试剂获得的中间体

中间体	结构	中间体	结构
IV-1		IV-22	
IV-2		IV-23	
IV-3		IV-24	
IV-4		IV-25	
[0170] IV-5		IV-26	
IV-6		IV-27	
IV-7		IV-28	
IV-8		IV-29	
IV-9		IV-30	

中间体	结构	中间体	结构
IV-10		IV-31	
IV-11		IV-32	
IV-12		IV-33	
IV-13		IV-52	
IV-14		IV-53	
[0171] IV-15		IV-54	
IV-16		IV-55	
IV-17		IV-56	
IV-18		IV-57	
IV-19		IV-58	
IV-20		IV-59	
IV-21			

[0172] 方法IV-B:

[0173] 中间体IV-34-IV-43



[0175] 向25mL烧瓶中加入1.3mmol的5-(4-羟基苯基)烟酸甲酯、3当量的碳酸铯和9mL的丙酮。随后,加入在1mL丙酮中的2当量的甲基碘。将反应混合物保持在40°C下搅拌。在起始

试剂(通过CCF监控)全部消耗后,用H₂O(25mL)稀释反应混合物,并用AcOEt(3×25mL)萃取。合并有机相,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(正己烷/AcOEt:90/10→70/30)进行纯化,得到目标中间体(表2)。

[0176] 表2.按照方法IV-B,由相应的试剂获得的中间体

中间体	结构
IV-34	
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	
IV-39	
IV-40	
IV-41	
IV-42	
IV-43	

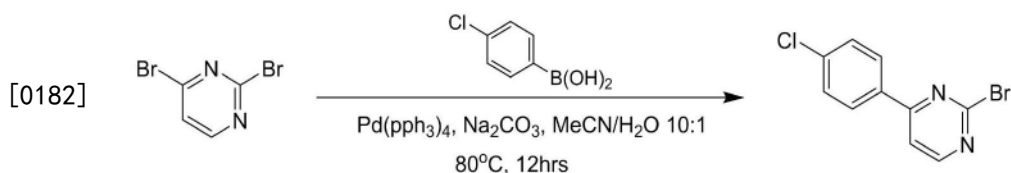
[0177]

[0178] 方法IV-C:

[0179] 为了合成中间体IV-44至IV-51(表4),需要合成前体IV-44i-IV-51i,其通过如下所描述的两个步骤(IV-C-i和IV-C-ii)获得。

[0180] ■ 步骤IV-C-I

[0181] ■ 前体IV-44i-IV-51i

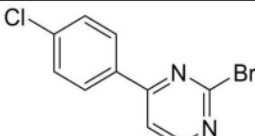
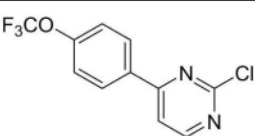
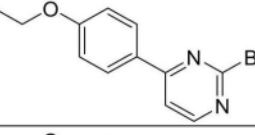
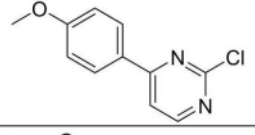
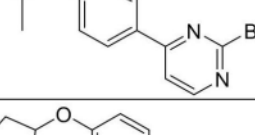
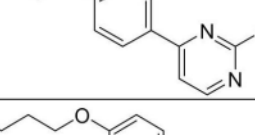
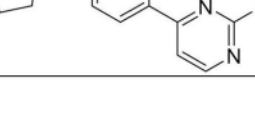
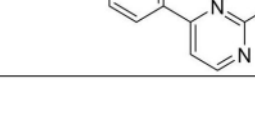


[0183] 向圆底烧瓶中加入12.6mmol的2,4-二溴嘧啶,12.8mmol的2,4-二溴嘧啶,1.26mmol的Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂,25.2mmol的Na₂CO₃,20mL的MECN和2mL的H₂O。随后,将反应混合物在80°C搅拌。在起始试剂(通过CCF监控)全部消耗后,将反应混合物用蒸馏水(30mL)稀释,用AcOEt(3×10mL)萃取。合并有机相,用无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到产物,将其通过柱色谱法(正己烷/AcOEt:3/1→0/1)纯化(表3)。

[0184] 对于化合物IV-47i,使用Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂作为催化剂,用10:1二噁烷/H₂O混合物代替溶剂。

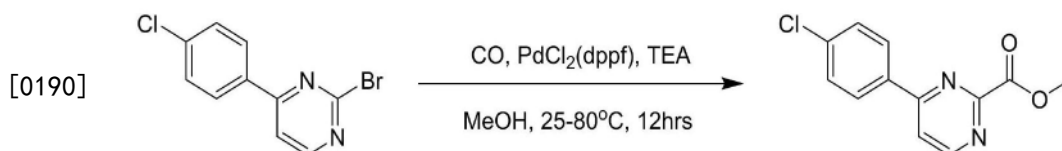
[0185] 对于化合物IV-48i至IV-51i,所用的起始试剂是2,4-二氯嘧啶,溶剂是10:1二噁烷/H₂O混合物。另外,使用Pd(PPh₃)₄作为催化剂和K₂CO₃作为碱。

[0186] 表3.在方法IV-C的步骤IV-C-i之后,由相应的试剂获得的前体

前体	结构	前体	结构
IV-44i		IV-48i	
IV-45i		IV-49i	
IV-46i		IV-50i	
IV-47i		IV-51i	

[0188] 步骤IV-C-ii

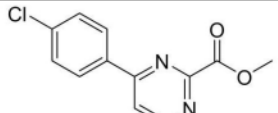
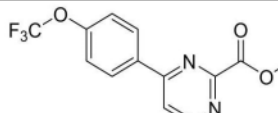
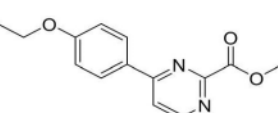
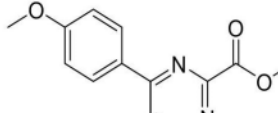
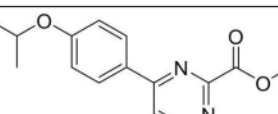
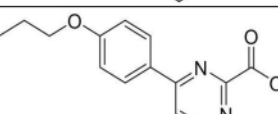
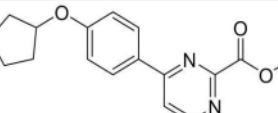
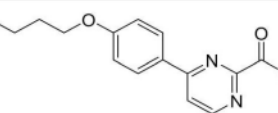
[0189] 中间体IV-44-IV-51



[0191] 在含有在5mL的MEOH中的7.4mmol的2-溴-4-(4-氯苯基)嘧啶的圆底烧瓶中,加入14.8mmol的TEA和371μmol的PdCl₂(dppf)。随后,将反应混合物脱气,用CO吹扫并保持在CO气氛(50psi)下,在80°C下搅拌12小时。在起始试剂(通过CCF监测)全部消耗后,浓缩反应混合物以获得产物,将其通过柱色谱法(正己烷/AcOEt:3/1→0/1)纯化(表4)。

[0192] 表4.在方法IV-C的步骤IV-C-i之后,由相应的试剂获得的前体

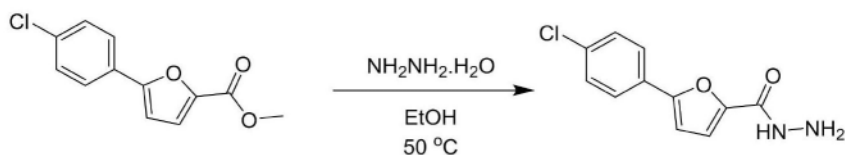
[0193]

中间体	结构	中间体	结构
IV-44		IV-48	
IV-45		IV-49	
IV-46		IV-50	
IV-47		IV-51	

[0194] 获得式IV的化合物:

[0195] 中间体III-1-III-59

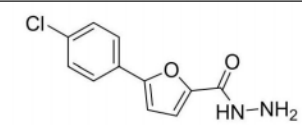
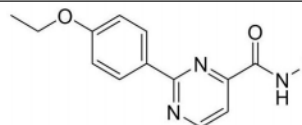
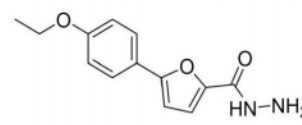
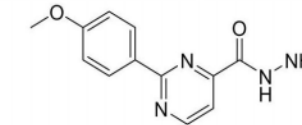
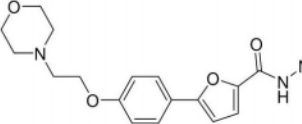
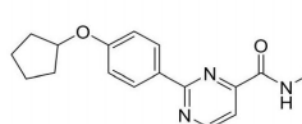
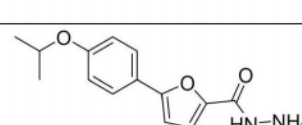
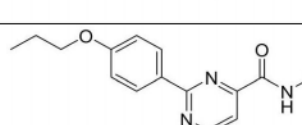
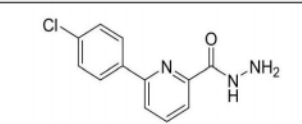
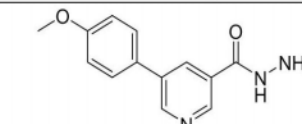
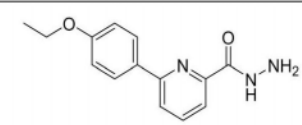
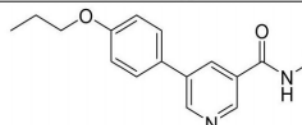
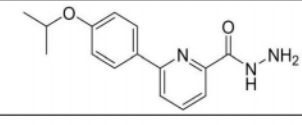
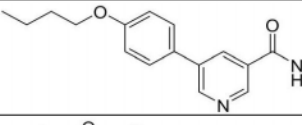
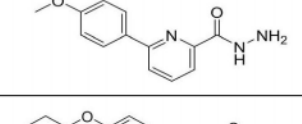
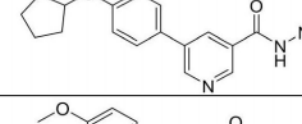
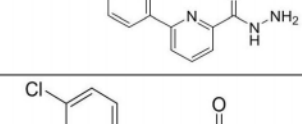
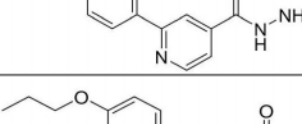
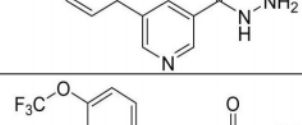
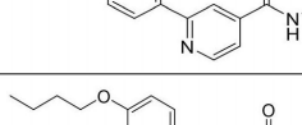
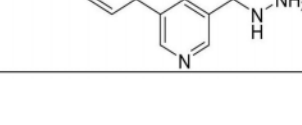
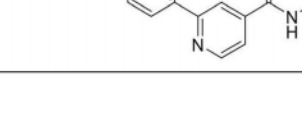
[0196]



[0197] 在含有溶解于15mL的乙醇中的8.8mmol的5-(4-氯苯基)呋喃-2-羧酸甲酯(中间体IV-1)的烧瓶中,加入3当量的氢氧化肼。将反应介质加热到50℃。当检测到起始酯被CCF完全消耗时,在减压下浓缩溶剂至一半体积,加入25mL冷蒸馏水,导致固体沉淀,将其过滤并用25mL冷蒸馏水和15mL正己烷洗涤,得到目标酰肼(表5)。

[0198] 表5.按照获得式III的化合物中所描述的方法,由相应的试剂获得的中间体

[0199]

中间体	结构	中间体	结构
III-1		III-30	
III-2		III-31	
III-3		III-32	
III-4		III-33	
III-5		III-34	
III-6		III-35	
III-7		III-36	
III-8		III-37	
III-9		III-38	
III-10		III-39	
III-11		III-40	

[0200]

中间体	结构	中间体	结构
III-12		III-41	
III-13		III-42	
III-14		III-43	
III-15		III-44	
III-16		III-45	
III-17		III-46	
III-18		III-47	
III-19		III-48	
III-20		III-49	
III-21		III-50	
III-22		III-51	
III-23		III-52	
III-24		III-53	
III-25		III-54	

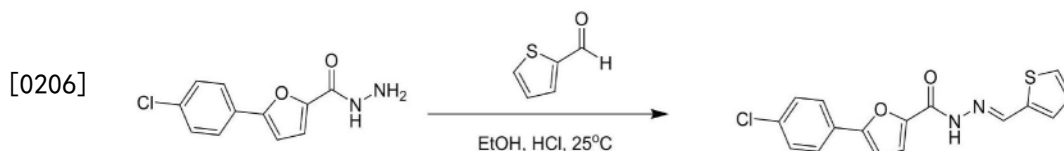
中间体	结构	中间体	结构
III-26		III-55	
III-27		III-56	
III-28		III-57	
III-29		III-58	
		III-59	

[0202] 实例

[0203] 以下详细描述的实施用于说明本发明的实施例,然而,其对本发明的保护范围没有任何限制性特征。

[0204] 本发明式(I)的化合物是根据一般方案1,由式III中间体与市售的式II的醛缩合而获得的,式III中间体是根据前述方法而获得的,但并不限于此。

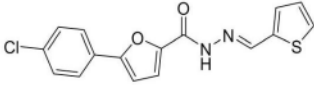
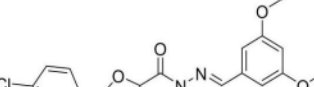
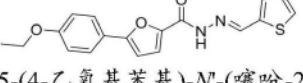
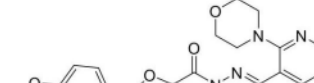
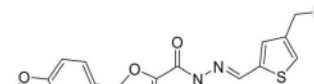
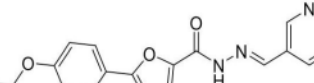
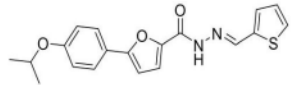
[0205] 实例1.获得式(I)的化合物:



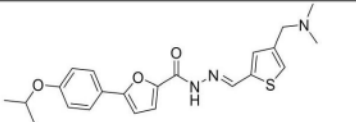
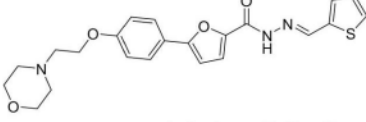
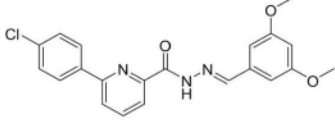
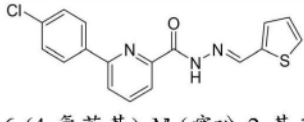
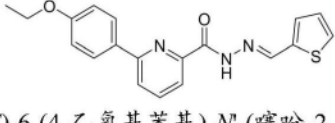
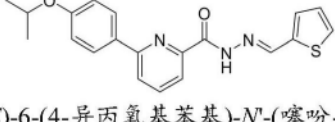
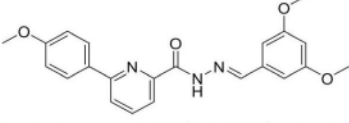
[0207] 在含有溶解于10mL乙醇中的1mmol的5-(4-氯苯基)呋喃-2-碳酰肼(中间体III-1)的烧瓶中,加入催化量的浓盐酸。随后,加入溶解在2mL乙醇中的1.1mmol的噻吩-2-醛。将反应介质保持搅拌直到原料全部消耗(通过CCF检测)。在减压下浓缩至反应介质体积的一半后,在冰浴中保持该混合物的同时加入10mL冰冷的蒸馏水。过滤后,用15mL冰水和15mL己烷洗涤,获得化合物1(表6)。

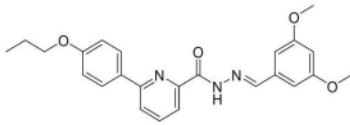
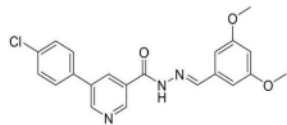
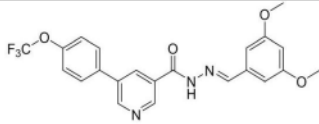
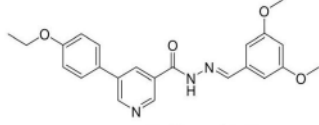
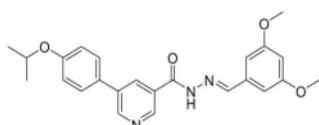
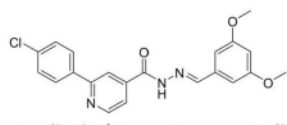
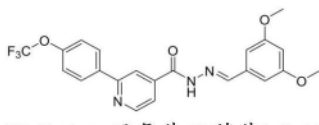
[0208] 表6.按照形成化合物1所描述的方法,由相应的试剂获得化合物

[0209]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
1	 <p>(E)-5-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)噻唑-2-碳酰肼 (化合物 1)</p>	400 MHz, DMSO-d ₆ δ 11,79 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H). [M+H] ⁺ : 331,7.
2	 <p>(E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)噻唑-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO-d ₆ δ 11,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,80 (s, 6H).
3	 <p>(E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)噻唑-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO-d ₆ δ 11,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 3H), 4,11 – 4,07 (m, 1H), 1,35 (t, J = 5,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 341,5.
4	 <p>(E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(2-吗啉代吡啶-3-基)亚甲基)噻唑-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO-d ₆ δ 11,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 3H), 4,05 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,11 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
5	 <p>(E)-N'-((4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)亚甲基)-5-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO-d ₆ δ 8,78 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 – 7,37 (m, 3H), 7,12 (dd, J = 15,6, 5,9 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,45 (t, J = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,4.
6	 <p>(E)-5-(4-乙氧基苯基)-N'-(吡啶-3-基亚甲基)噻唑-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO-d ₆ δ 11,89 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,47 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
7	 <p>(E)-5-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)噻唑-2-碳酰肼</p>	500MHz, DMSO-d ₆ δ 11,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 5,0, 3,6 Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 3H), 4,72 – 4,68 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 355,5.

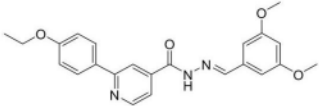
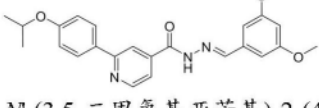
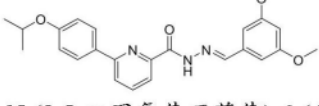
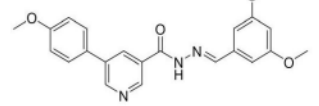
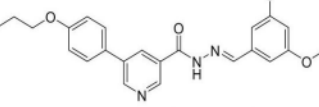
[0210]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
8	 <p>(E)-N'-((4-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)亚甲基)-5-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 3H), 4,70 (sep, J = 6,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 412,6.
9	 <p>(E)-5-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶-2-碳酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,79 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,01 – 7,84 (m, 2H), 7,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H).
10	 <p>(E)-6-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,7.
11	 <p>(E)-6-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,92 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,17 (t, 1H). [M+H] ⁺ : 342,0.
12	 <p>(E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,88 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 1,36 (t, 3H). [M+H] ⁺ : 352,6.
13	 <p>(E)-6-(4-异丙氧基苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,86 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 4,73 (m, 1H), 1,31 (d, 6H).
14	 <p>(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 392,5.

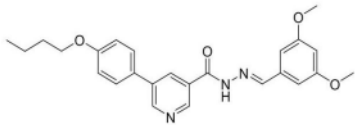
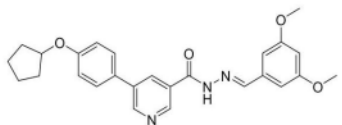
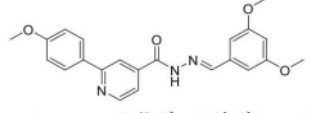
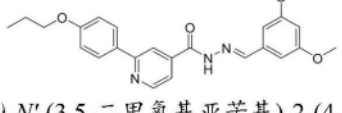
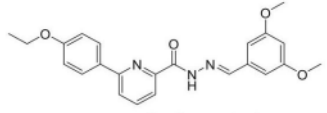
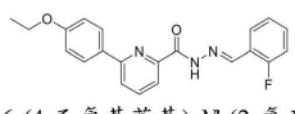
化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
15	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-6-(4-丙氧基苯基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,01 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 420,1.
16	 <p>(<i>E</i>)-5-(4-氯苯基)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)烟酰肼 (化合物 16) ;</p>	500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,09 (s, 1H), 9,10 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,80 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,0.
17	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)烟酰肼</p>	500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ 12,01 (s, 1H); 9,11 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H); 9,06 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H); 8,52 (bs, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,97 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H); 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H); 6,91 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 3,80 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 446,6.
18	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-5-(4-乙氧基苯基)烟酰肼 (化合物 18)</p>	500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,01 (s, 1H); 9,04 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H); 8,97 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H); 8,44 (sl, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H); 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H); 6,90 (s, 2H); 6,60 (s, 1H); 4,10 (q, <i>J</i> = 6,8, 2H); 3,80 (s, 6H); 1,36 (t, <i>J</i> = 7,2, 3H). [M+H] ⁺ : 406,4.
19	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-5-(4-异丙氧基苯基)烟酰肼</p>	500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,06 (1H, s); 9,04 (1H, d, <i>J</i> = 1,6); 8,97 (1H, d, <i>J</i> = 1,6); 8,44 (1H, sl); 8,38 (1H, s); 7,75 (2H, d, <i>J</i> = 8,8); 7,08 (2H, d, <i>J</i> = 8,8); 6,90 (2H, sl); 6,60 (1H, s); 4,71 (1H, sep, <i>J</i> = 6); 3,80 (6H, s); 1,29 (6H, d, <i>J</i> = 6). [M+H] ⁺ : 420,5.
20	 <p>(<i>E</i>)-2-(4-氯苯基)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)异烟酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,14 (s, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,6.
21	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)烟酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,11 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,61

[0211]

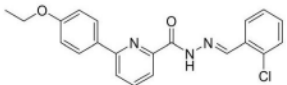
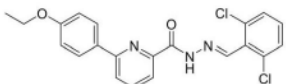
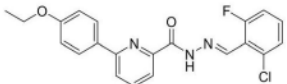
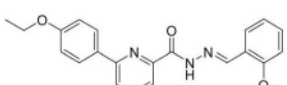
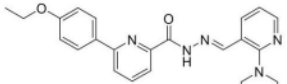
[0212]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
	氟甲氧基)苯基)异烟酰胺	(t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,71 (h, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 445,8.
22	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苈基)-2-(4-乙氧基苯基)异烟酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,11 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,11 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 406,3.
23	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苈基)-2-(4-异丙氧基苯基)异烟酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,11 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,71 (h, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 420,0.
24	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苈基)-6-(4-异丙氧基苯基)吡啶甲酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,91 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H).
25	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苈基)-5-(4-甲氧基苯基)烟酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,18 (s, 1H), 9,08 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,81 (H-11, d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (H-12, d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (H-29, s, 6H). [M+H] ⁺ : 392,5.
26	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苈基)-5-(4-丙氧基苯基)烟酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,10 (s, 1H), 9,05 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,97 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,76 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 420,4.

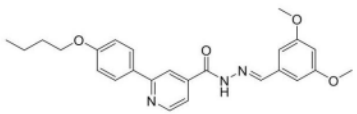
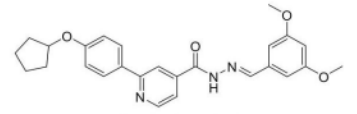
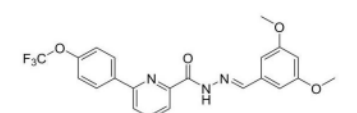
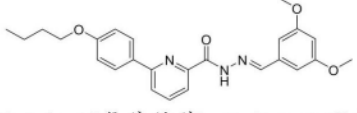
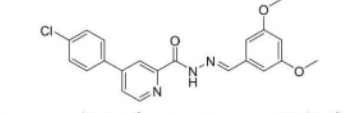
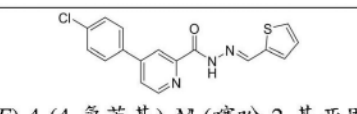
[0213]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
27	 <p>(E)-5-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苈基)烟酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,13 (s, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,98 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 434,2.
28	 <p>(E)-5-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苈基)烟酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,07 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,96 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (sl, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,89 – 4,92 (m, 1H), 3,80 (6H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 4H), 1,63 – 1,56 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 446,2.
29	 <p>(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苈基)-2-(4-甲氧基苯基)异烟酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6,91 (重叠信号, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 392,0.
30	 <p>(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苈基)-2-(4-丙氧基苯基)异烟酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 1,77 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,0 Hz, 2H), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 420,3.
31	 <p>(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苈基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰胺 (化合物 31)</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,91 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (重叠信号, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,12 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,35 (s, 3H).
32	 <p>(E)-6-(4-乙氧基苯基)-N'-(2-氟亚苈基)吡啶甲酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,09 (1H), 9,00 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ :

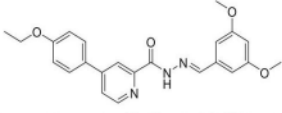
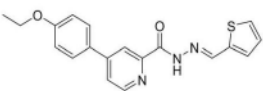
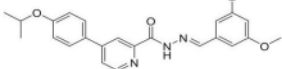
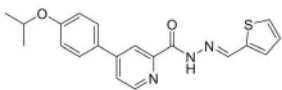
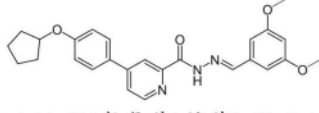
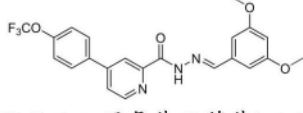
[0214]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
		364,4.
33	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-氯亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 5 Hz), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 4,09 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 380,4.
34	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2,6-二氯亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,26 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = Hz, 2H), 1,37 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 414,1.
35	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-氯-6-氟亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,21 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 398,0.
36	 (<i>E</i>)-6-(4-乙氧基苯基)- <i>N'</i> -(2-甲氧基亚苄基)吡啶甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,6 Hz, 1H) 7,49 – 7,40 (dt, <i>J</i> = 12 Hz, 4 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 14,8, 8,2 Hz, 3H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 376,3.
37	 (<i>E</i>)-6-(4-乙氧基苯基)- <i>N'</i> -(2-吗啉代吡啶-3-基)亚甲基)吡啶甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 8,19 – 8,14 (m, 多重信号, 2H), 8,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 4H), 3,22 – 3,14 (m, 4H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 431,9.

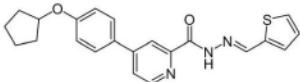
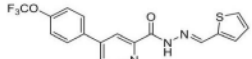
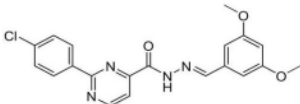
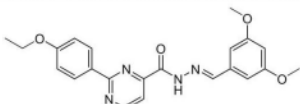
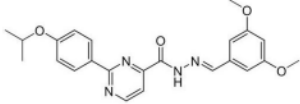
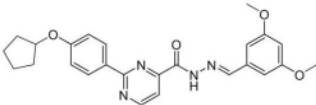
[0215]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
38	 <p>(E)-2-(4-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,91 (重叠信号, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,73 (dt, <i>J</i> = 14,3, 6,5 Hz, 2H), 1,47 (dt, <i>J</i> = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 434,2.
39	 <p>(E)-2-(4-(环戊氧基)苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)异烟酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,10 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (重叠信号, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,81 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 445,7.
40	 <p>(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (重叠信号, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 445,7.
41	 <p>(E)-6-(4-(4-丁氧基苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (H-3, t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (重叠信号, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 6H), 1,73 (dt, <i>J</i> = 14,3, 6,5 Hz, 2H), 1,46 (h, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 434,3.
42	 <p>(E)-4-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)吡啶甲酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,19 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,79 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 396,1.
43	 <p>(E)-4-(4-氯苯基)-N'-(噻吩-2-基亚甲)吡啶甲酰胺</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H),

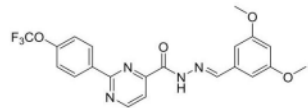
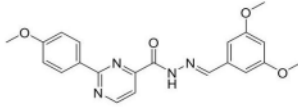
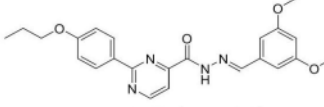
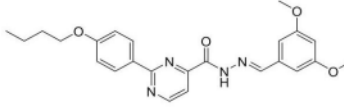
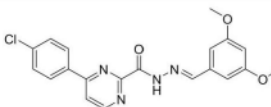
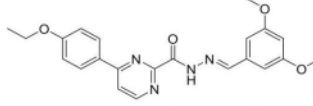
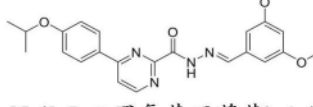
[0216]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
		7,42 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H). [M+H] ⁺ : 342,0.
44	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-4-(4-乙氧基苯基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,18 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 1,9, 5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,60 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 406,1.
45	 <p>(<i>E</i>)-4-(4-乙氧基苯基)-<i>N'</i>-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,18 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 2,0, 5,1 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 352,0.
46	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-4-(4-异丙氧基苯基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 2,19 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 1,8, 5,3 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 4,73 (td, <i>J</i> = 6,0, 12,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 420,1.
47	 <p>(<i>E</i>)-4-(4-异丙氧基苯基)-<i>N'</i>-(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 1,9, 5,2 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 3,7, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 366,1.
48	 <p>(<i>E</i>)-4-(4-(环戊氧基)苯基)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)吡啶甲酰肼</p>	400 MHz, CDCl ₃ δ 11,09 - 11,01 (m, 1H), 8,61 - 8,49 (m, 2H), 8,31 - 8,22 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 6,98 (s, 4H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 2,02 - 1,75 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 446,1.
49	 <p>(<i>E</i>)-<i>N'</i>-(3,5-二甲氧基亚苈基)-4-(4-(三</p>	400 MHz, CDCl ₃ δ 10,95 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 1,9, 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H),

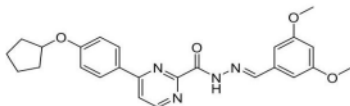
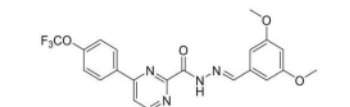
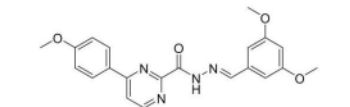
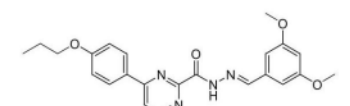


[0217]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
	羧甲氧基)苯基)吡啶甲酰胺	6,91 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,46 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 446,1.
50	 (<i>E</i>)-4-(4-(环戊氧基)苯基)- <i>N'</i> -(噻吩-2-基亚甲基)吡啶甲酰胺	400 MHz, CDCl ₃ δ 11,02 - 10,94 (m, 1H), 8,76 - 8,69 (m, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 2,02 - 1,76 (m, 6H), 1,72 - 1,61 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 392,1.
51	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(噻吩-2-基亚甲基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶甲酰胺	400 MHz, CDCl ₃ δ 10,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 1,8, 5,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 3,7, 5,0 Hz, 1H). [M+H] ⁺ : 392,1.
52	 (<i>E</i>)-2-(4-氯苯基)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 3,74 - 3,85 (m, 6 H) 6,61 (t, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1 H) 6,92 (d, <i>J</i> = 2,21 Hz, 2 H) 7,64 (d, <i>J</i> = 8,60 Hz, 2 H) 8,00 (d, <i>J</i> = 4,85 Hz, 1 H) 8,63 - 8,73 (m, 3 H) 9,18 (d, <i>J</i> = 4,85 Hz, 1 H) 12,20 (s, 1 H). [M+H] ⁺ : 397,2.
53	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-乙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰胺	400 MHz, CDCl ₃ δ 10,92 (s, 1H), 9,02 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 3H), 8,00 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 4,14 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 6H), 1,47 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 407,1.
54	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-异丙氧基苯基)嘧啶-4-碳酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,14 (s, 1H), 12,18 - 12,10 (m, 1H), 9,11 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 421,1.
55	 (<i>E</i>)-2-(4-(环戊氧基)苯基)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-4-碳酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,14 (s, 1H), 9,11 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 1,99 (br t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 4H), 1,62 (br s, 2H). [M+H] ⁺ : 447,1.

[0218]

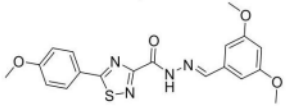
化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
56	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪啶-4-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,21 (s, 1H), 9,22 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,63 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 447,1.
57	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)咪啶-4-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 10,97 - 10,86 (m, 1H), 9,06 - 8,95 (m, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 3H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,59 - 6,49 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 - 3,82 (m, 6H). [M+H] ⁺ : 393,6.
58	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-丙氧基苯基)咪啶-4-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 10,95 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,48 - 8,41 (m, 3H), 8,03 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 4H), 6,58 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 6H), 1,89 (sxt, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
59	 (<i>E</i>)-2-(4-丁氧基苯基)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)咪啶-4-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,14 (s, 1H), 9,12 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,63 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,48 (sxt, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 435,1.
60	 (<i>E</i>)-4-(4-氯苯基)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)咪啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,90 (s, 1H), 9,03 (br d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,36 (br d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 8,21 (br d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,63 (br d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 3,81 (br s, 6H). [M+H] ⁺ : 397,1.
61	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-乙氧基苯基)咪啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,88 (br s, 1H), 8,91 (br d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,30 (br d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 8,11 (br d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (br d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 4,16 (br d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (br s, 6H), 1,37 (br t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 407,1.
62	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-异丙氧基苯基)咪啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,85 (s, 1H), 8,91 (br d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,28 (br d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 8,09 (br d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,08 (br d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s,

[0219]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
	丙氧基苯基)嘧啶-2-碳酰肼	1H), 4,74 (td, <i>J</i> = 6,0, 11,8 Hz, 1H), 3,81 (br s, 6H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H). [M+H] ⁺ : 421,2.
63	 (<i>E</i>)-4-(4-(环戊氧基)苯基)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12,15 (s, 1H), 8,96 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 8,19 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 6,61 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,97 (br t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 4H), 1,67 - 1,57 (m, 2H). [M+H] ⁺ : 447,1.
64	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,94 (s, 1H), 9,07 (br d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,49 (br d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 8,26 (br d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,57 (br d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,93 (br s, 2H), 6,61 (br s, 1H), 3,83 (br s, 6H). [M+H] ⁺ : 447,1.
65	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-甲氧基苯基)嘧啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,86 (br s, 1H), 8,92 (br d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,31 (br d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 8,11 (br d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (br d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (br s, 6H). [M+H] ⁺ : 393,1.
66	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-4-(4-丙氧基苯基)嘧啶-2-甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,87 (s, 1H), 8,94 (br d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,32 (br d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 8,12 (br d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,13 (br d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (br s, 2H), 6,61 (br s, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,83 (br s, 6H), 1,80 (sxt, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,03 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 421,1.
67	 (<i>E</i>)-4-(4-丁氧基苯基)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)嘧啶-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,85 (s, 1H), 8,91 (br d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,29 (br d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 8,09 (br d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,10 (br d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,58 (br s, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,81 (br s, 6H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,47 (sxt, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 435,2.
68	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 2,1, 10,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H),

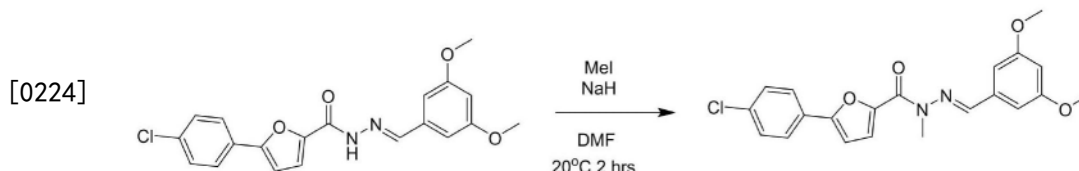
[0220]

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
	氧基苯基)-4-氟吡啶甲酰胺	6.62 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 1.38 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 424,0.
69	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-4-三氟甲基吡啶甲酰胺	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 2H), 6.59 (t, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 1.36 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 474,1.
70	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-乙氧基苯基)-4-氟吡啶甲酰胺	
71	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)咪唑-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11.77 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.89 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 6.59 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 8H). [M+H] ⁺ : 381,1.
72	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 11.90 (br s, 1H), 8.50 - 7.82 (m, 2H), 7.68 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.04 (br d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 6.89 (br s, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 9H). [M+H] ⁺ : 397,1.
73	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-5-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 12.10 - 11.88 (m, 1H), 8.45 - 7.99 (m, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (br s, 2H), 6.61 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 382,0.
74	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-4-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 9.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.83 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 382,1.
75	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 10.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 6.58 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 6H). [M+H] ⁺ : 383,1.
76	 (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(3,5-二甲氧基亚苄基)-2-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 10.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 6H). [M+H] ⁺ :

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
[0221]	氧基苯基)噻唑-4-碳酰肼	398,0.
77	 (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-碳酰肼	

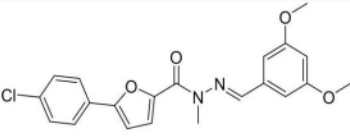
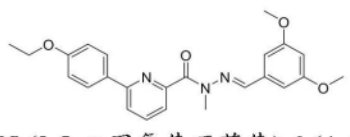
[0222] 实例2. 获得式Ib化合物

[0223] 化合物78-79



[0225] 在含有溶解于50mL的DMF中的3.57mmol的(E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-甲氧基苯基)吡嗪-2-碳酰肼的烧瓶中,在0℃下加入4.28mmol的NaH(60%纯度)。将混合物在20℃下加热2小时。随后,加入9.86mmol的碘甲烷。随后,将反应混合物在20℃下搅拌2小时。在起始试剂(通过CCF监测)完全消耗后,用NH₄Cl溶液稀释反应混合物。过滤产物,无需随后纯化即可使用。得到232mg(90%产率)的目标化合物(表7)。

[0226] 表7.按照下述方法由相应的试剂获得的化合物

化合物编号	结构	¹ H-NMR/ MS m/z [M+H] ⁺
[0227] 78	 (E)-5-(4-氯苯基)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-N-甲基咪唑-2-碳酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 8,06 (1H, s), 7,82 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,49 (1H, d), 7,24 (1H, d), 6,90 (2H, s), 6,56 (1H, s), 3,76 (6H, s), 3,47 (3H, s).
79	 (E)-N'-(3,5-二甲氧基亚苄基)-6-(4-乙氧基苯基)-N-甲基吡啶甲酰肼	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,95 – 7,90 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,54 – 6,50 (m, 多重信号, 2H), 6,40 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,50 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ : 420,4.

[0228] 实例3. 体外测试

[0229] 在稳定表达人钠通道Nav 1.8和Nav 1.7的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞上进行生物学测定。

[0230] 在自动化ScreenPatch® 384P平台(SP384PE新泽西州利文斯顿Nanion科技,(Nanion Technologies,Livingston,NJ))上建立使用全细胞配置的实验电压钳规程,并用Nanion 384-孔膜片钳芯片(Nanion 384-well Patch Clamp chip,NPC,新泽西州利文斯顿Nanion科技)进行结果的记录。

[0231] 将式(I)的化合物在由生理盐水组成的细胞外溶液中稀释成八种浓度,用HEPES (mM)缓冲:NaCl,137;KCl,4;CaCl₂,3.8;MgCl₂,1;HEPES,10;葡萄糖,10;pH 7.4。细胞外溶液由CsCl,50;CsF,90;MgCl₂,5;EGTA,5;HEPES,10;pH 7.2 (mM)构成。每种化合物暴露于表达 Nav 1.7或Nav 1.8的细胞的持续时间为至少五分钟,并且测定在室温下进行。

[0232] Nav 1.8和Nav 1.7的钠电流的测量使用下述电压规程获得:

[0233] 规程1:建立-90mV的保持电压,随后是200ms至-120mV的电压阶段,随后是对于Nav 1.8为10mV的电压阶跃1秒或对于Nav 1.7为0mV,随后是-100mV阶跃20ms,随后是对于Nav 1.8为10mV或对于Nav 1.7为0mV阶跃20ms (TP1A),之后返回到-90mV的保持电压。

[0234] 规程2:建立-100mV的保持电压,随后是在-40mV的失活电压阶跃下持续8秒,随后是-100mV阶跃持续20ms,随后是对于Nav 1.8为10mV或对于Nav 1.7为0mV阶跃20ms (TP1A),之后返回到-100mV的保持电压。

[0235] 以0.1Hz (规程1)或0.05Hz (规程2)的频率重复规程,并通过TP1A相位对数量化电流振幅。在表达通道的细胞暴露后,在不同化合物的每个浓度下,根据以下描述的式评价电流峰值振幅的变化:

[0236] $\% \text{ 阻断} = (1 - (I_{\text{TP1A,分子}} / I_{\text{TP1A,基础}})) \times 100\%$,

[0237] 其中 $I_{\text{TP1A,基础}}$ 和 $I_{\text{TP1A,分子}}$ 分别代表在暴露于化合物之前和在化合物存在下进入TP1A的钠电流的进入峰值。

[0238] 根据下式,在细胞暴露于化合物之后,峰值电流振幅的降低用于计算通道相对于阳性对照的相对阻断百分比:

[0239] $\% \text{ 阻断}' = 100\% - ((\% \text{ 阻断} - \% \text{ CP}) * (100\% / (\% \text{ V} - \% \text{ CP})))$

[0240] 其中%V和%CP分别表示用载体(DMSO)和阳性对照的电流抑制值的平均值。阳性对照的钠电流被认为是100%。

[0241] $\% \text{ 阻断}' = (\% 100 / [1 + ([\text{测试}] / \text{IC}_{50})^N])$,

[0242] 其中[测试]表示所评价分子的浓度,IC₅₀是产生最大抑制的一半的化合物的浓度,N是Hill系数,%阻断'是在所评价分子的每个浓度下抑制的钠通道电流(Nav 1.8和Nav 1.7)的百分比。通过用Excel (微软,华盛顿州雷德蒙德)的Xlfit进行非线性最小二乘回归获得数据。

[0243] 在至少一个测定中测试化合物以获得IC₅₀值。对于在两次或更多次测定中测试的化合物,结果描述为IC₅₀值的平均值。

[0244] 表8.对于选自1-79的化合物在Nav 1.8和Nav 1.7通道中的IC₅₀值,规程1

[0245]

化合物编号	Nav1.8 IC50 (nM)	Nav1.7 IC50 (nM)
1	>30000	>30000
2	>30000	>30000
3	>30000	>30000
4	ND	ND
5	ND	ND
6	ND	ND
7	> 6272	> 16667
8	ND	ND
9	ND	ND
10	1370	362
11	8580	11960
12	3210	1891
13	ND	ND
16	4245	4123
17	6825	7090
18	6825	7090
19	5899	5723
20	ND	ND
21	ND	ND
22	>10000	>10000
23	>10000	>10000
24	5899	5723
25	>10000	>10000
26	>10000	3502
27	>10000	>10000
28	>10000	>10000
29	>10000	>10000
30	>10000	>10000

[0246]

化合物编号	Nav1.8 IC50 (nM)	Nav1.7 IC50 (nM)
32	1361	1045
33	>10000	>10000
34	>10000	>10000
35	>10000	>10000
36	8425	7059
37	>10000	8759
42	>10000	>10000
43	>10000	>10000
44	>10000	>10000
45	>10000	>10000
46	>10000	>10000
47	>10000	>10000
48	>10000	>10000
49	>10000	>10000
50	>10000	>10000
51	>10000	>10000
52	>10000	>10000
53	>10000	>10000
55	>10000	>10000
56	>10000	>10000
57	>10000	>10000
58	>10000	>10000
59	>10000	>10000
67	>10000	>10000
78	>30000	>30000
79	>10000	>10000

[0247] ND=IC₅₀值不可用。在10 μ M的浓度下抑制百分比低于10%。

[0248] 表9. 对于所选的化合物14-77在Nav 1.8和Nav 1.7通道中的IC₅₀值, 规程2

[0249]

化合物编号	Nav1.8 IC50 [nM]	Nav1.7 IC50 [nM]
14	753,6	1317
15	297.1	272
31	224,4	443,5
38	>1000	>10000
39	>1000	>10000
41	>1000	1200
40	140	123
54	312,6	137,2
60	5044,1	5150
61	183,1	650,9
62	461,9	301,5
63	>1000	305,9
64	383,7	173,1
65	>1000	6441,3
66	>1000	569,2

[0250]	68	636	>10000
	69	>1000	>10000
	71	>1000	>10000
	72	>1000	>10000
	73	>1000	>10000
	74	>1000	>10000
	75	>1000	>10000
	76	>1000	>10000

[0251] 从这些结果,证实了Nav 1.7和/或1.8的抑制活性,本领域技术人员很容易将其应用于药物组合中,该药物组合除了用于治疗疼痛相关的病理外,还可包含一种或多种所述式I化合物、试剂盒。

[0252] 特别地,这些结果表明使用式(I)的化合物制备药物的可能性,该药物用于治疗诸如周围神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、复杂区域性疼痛、与病毒感染相关的神经病变、肿瘤浸润继发的神经病变、糖尿病性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和手术后神经痛的病症。

[0253] 应当理解,上述实施例仅仅是说明性的,并且本领域技术人员可以在不脱离本发明的范围的情况下对其进行各种修改。因此,本发明不应被认为限于本申请中描述的示例性实施例。