

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580028071.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 101035525A

[22] 申请日 2005.6.16

[21] 申请号 200580028071.1

[30] 优先权

[32] 2004.6.17 [33] US [31] 60/581,197

[86] 国际申请 PCT/US2005/021100 2005.6.16

[87] 国际公布 WO2006/009726 英 2006.1.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.16

[71] 申请人 赛特凯恩蒂克公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 布拉德利·P·摩根

亚历克斯·穆奇 卢普平

埃丽卡·克里耐克 托德·杼元

戴维·摩根斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 37 页 说明书 119 页

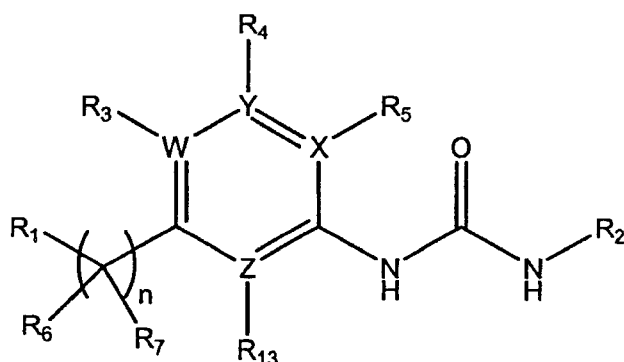
[54] 发明名称

用于治疗心脏疾病的经取代的腺衍生物

[57] 摘要

特定经取代的腺衍生物例如通过增强心肌球蛋白来选择性地调节心肌原纤维节，可用于治疗包括充血性心力衰竭的收缩性心力衰竭。

1、一种选自式 I 化合物的至少一种化学实体及其药物学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前体药物及其混合物，



式 I

其中

W、X、Y、和 Z 独立地为 -C= 或 -N=，但 W、X、Y、和 Z 不超过二者为 -N=；

n 为 1、2、或 3；

R₁ 为任选经取代的氨基或任选经取代的杂环烷基；

R₂ 为任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基；任选经取代的环烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳烷基或任选经取代的杂环烷基；

R₃ 于 W 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 W 为 -N= 时，则 R₃ 不存在；

R₄ 于 Y 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 Y 为 -N= 时，则 R₄ 不存在；及

R₅ 于 X 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 X 为 -N= 时，则 R₅ 不存在；

R₁₃ 于 Z 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、羟基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 Z 为 -N= 时，则 R₁₃ 不存在；

及

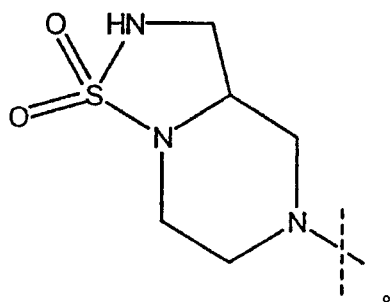
R₆ 与 R₇ 独立地为氢、氨基羰基、烷氧羰基、任选经取代的烷基或任选经取代的烷氧基，或 R₆ 与 R₇ 和与其连接的碳一起形成任选经取代的 3 至 7 元环，

该环任选并入一或两个选自 N、O 与 S 的其他杂原子。

2、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中 W、X、Y 和 Z 之一为 -N=。

3、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中 W、X、Y 和 Z 为 -C=。

4、如权利要求 1 至 3 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_1 是选自任选经取代的哌嗪基；任选经取代的 1,1-二酮基-1 λ^6 -[1,2,5]噻二唑烷-2-基；任选经取代的 3-酮基-四氢-吡咯并[1,2-*c*]噁唑-6-基、任选经取代的 2-酮基-咪唑烷-1-基；任选经取代的吗啉基；任选经取代的 1,1-二酮基-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基；任选经取代的吡咯烷-1-基；任选经取代的哌啶-1-基、任选经取代的氮杂环庚烷基、任选经取代的 1,4-二氮杂环庚烷基、任选经取代的 3-酮基-四氢-1H-噁唑并[3,4-*a*]吡嗪-3(5H)-酮、任选经取代的 5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪基、和任选经取代的以下基团：



5、如权利要求 4 所述的至少一种化学实体，其中 R_1 为任选经取代的哌嗪基；任选经取代的哌啶-1-基、任选经取代的吡咯烷-1-基、任选经取代的氮杂环庚烷基或任选经取代的 1,4-二氮杂环庚烷基。

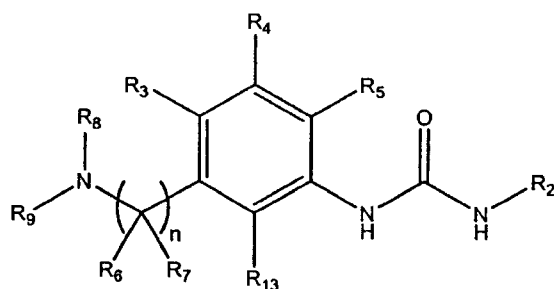
6、如权利要求 5 所述的至少一种化学实体，其中 R_1 为任选经取代的哌嗪基。

7、如权利要求 5 所述的至少一种化学实体，其中 R_1 为任选经取代的哌

啉-1-基。

8、如权利要求 5 所述的至少一种化学实体，其中 R_1 为任选经取代的吡咯烷-1-基。

9、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中该式 I 化合物是选自下式 Ib 的化合物



式 Ib

式中

R_8 为低级烷基；及

R_9 为任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的酰基或任选经取代的磺酰基。

10、如权利要求 9 所述的至少一种化学实体，其中 R_9 为 $-(CO)OR_{10}$ ，式中 R_{10} 为氢或低级烷基。

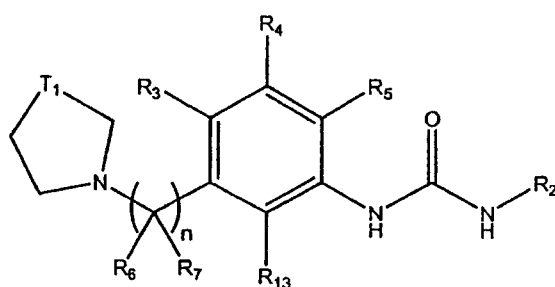
11、如权利要求 9 所述的至少一种化学实体，其中 R_9 为 $-(SO_2)-R_{17}$ ，式中 R_{17} 为低级烷基或 $-NR_{11}R_{12}$ ，式中 R_{11} 与 R_{12} 独立地为氢或低级烷基。

12、如权利要求 9 所述的至少一种化学实体，其中 R_9 为任选被任选经取代的氨基取代的烷基。

13、如权利要求 9 所述的至少一种化学实体，其中 R_9 为任选经取代的杂环烷基。

14、如权利要求 9 至 13 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_8 为甲基或乙基。

15、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中该式 I 化合物是选自下式 Ic 的化合物



式 Ic

式中

T_1 为 $-\text{CHR}_{14}-$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{CHR}_{15}-$ 、 $-\text{CHR}_{15}\text{NR}_{14}-$ 、或 $-\text{CHR}_{14}\text{CHR}_{15}-$ ；及

各 R_{14} 与 R_{15} 独立地选自氢、任选经取代的烷基、任选经取代的酰基、羧基、任选经取代的低级烷氧羰基、任选经取代的氨基羰基、任选经取代的烷氧基、任选经取代的环烷氧基、任选经取代的磺酰基、任选经取代的氨基、任选经取代的环烷基、和任选经取代的杂环烷基。

16、如权利要求 15 所述的至少一种化学实体，其中 R_{14} 与 R_{15} 独立地选自氢、甲基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、N,N-二甲基氨甲酰基、乙酰基、甲基乙酰基、二甲基乙酰基、丙氧基、甲氧基、环己基甲基氧基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、氮杂环丁烷-1-基磺酰基、二甲氨基磺酰基、甲磺酰氨基、N-甲基-甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、N-甲基-乙磺酰氨基、N-甲氧羰基-N-甲基氨基、N-乙氧羰基-N-甲基氨基、N-异丙氧羰基-N-甲基氨基、N-叔丁氧羰基-N-甲基氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、N-甲基丙酰氨基、N-甲基异丁酰氨基、氨基、甲氨基、二甲氨基、N-甲基-(二甲氨基磺酰基)氨基、和哌啶-1-基。

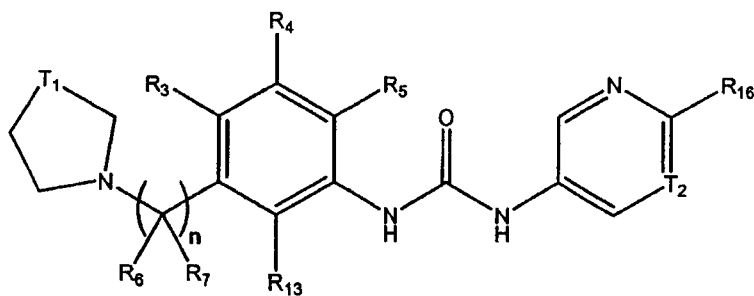
17、如权利要求 1 至 16 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_2 为任选

经取代的苯基、任选经取代的萘基、任选经取代的吡咯基、任选经取代的噻唑基、任选经取代的异噻唑基、任选经取代的吡唑基、任选经取代的噁唑基、任选经取代的1,3,4-噁二唑基、任选经取代的吡啶基、任选经取代的吡嗪基、任选经取代的嘧啶基与任选经取代的哒嗪基。

18、如权利要求 15 所述的至少一种化学实体，其中 R_2 选自吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-1-氧化物、苯基、嘧啶-5-基、和异噻唑-3-基，其中各吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-1-氧化物、苯基、嘧啶-5-基、和异噻唑-3-基任选被低级烷基、低级烷氧基、卤基、氰基或乙酰基取代。

19、如权利要求 17 或 18 所述的至少一种化学实体，其中 R_2 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基；任选被低级烷基取代的吡啶-4-基；任选被卤基取代的苯基；任选经取代的嘧啶-5-基；或任选经取代的异噻唑-3-基。

20、如权利要求 15 所述的至少一种化学实体，其中该式 I 化合物是选自下式 Id 的化合物



式 Id

式中

T_2 为 -C= 或 -N=； 及

R_{16} 是选自氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、和任选经取代的烷氧基。

21、如权利要求 20 所述的至少一种化学实体，其中 T_2 为 -C=。

22、如权利要求 20 所述的至少一种化学实体，其中 T_2 为 -N=。

23、如权利要求 20 至 22 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_{16} 是选自氢、甲基、氟基、氰基、甲氧基、和乙酰基。

24、如权利要求 23 所述的至少一种化学实体，其中 R_{16} 为氢或甲基。

25、如权利要求 1 至 24 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_3 为氢、氰基、氟基、氯基、或甲基。

26、如权利要求 25 所述的至少一种化学实体，其中 R_3 为氢或氟基。

27、如权利要求 1 至 26 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_4 与 R_5 独立地选自氢、吡啶基、卤基与任选经取代的低级烷基。

28、如权利要求 27 所述的至少一种化学实体，其中 R_4 为氢、吡啶基、三氟甲基、或氟基。

29、如权利要求 27 或 28 所述的至少一种化学实体，其中 R_5 为氢、氯基、氟基、甲基或三氟甲基。

30、如权利要求 1 至 29 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_{13} 为氢、卤基、羟基、或低级烷基。

31、如权利要求 30 所述的至少一种化学实体，其中 R_{13} 为氢或氟基。

32、如权利要求 1 至 31 之一所述的至少一种化学实体，其中 n 为 1。

33、如权利要求 1 至 31 之一所述的至少一种化学实体，其中 n 为 2。

34、如权利要求 1 至 31 之一所述的至少一种化学实体，其中 n 为 3。

35、如权利要求 1 至 34 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_6 与 R_7 独立地为氢或甲基。

36、如权利要求 1 至 35 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_6 与 R_7 为氢。

37、如权利要求 32 所述的至少一种化学实体，其中 R_6 为甲基及 R_7 为氢。

38、如权利要求 1 至 37 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_{13} 为氢。

39、如权利要求 1 至 37 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 与 R_{13} 之一为卤基、甲基或氰基，而其余为氢。

40、如权利要求 1 至 37 之一所述的至少一种化学实体，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有二者为卤基或氰基，而其余为氢。

41、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中

W 、 X 、 Y 与 Z 为 $-C=$ ；

n 为 1、2、或 3；

R_1 为 $-NR_8R_9$ ，其中 R_8 为低级烷基及 R_9 为任选经取代的酰基或任选经取代的磺酰基；

R_2 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基；任选被卤基取代的苯基；任选经取代的嘧啶-5-基；或任选经取代的异噻唑-3-基；

R_3 为氢或氟基；

R_4 为氢、吡啶基或氟基；

R_5 为氢或氟基；

R_6 与 R_7 独立地为氢或甲基；及

R_{13} 为氢或氟基。

42、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中

W、X、Y 与 Z 为-C=;

n 为 1、2、或 3;

R₁ 为-NR₈R₉，其中 R₈ 为低级烷基及 R₉ 为任选经取代的酰基或任选经取代的磺酰基;

R₂ 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基; 任选被卤基取代的苯基; 任选经取代的嘧啶-5-基; 或任选经取代的异噻唑-3-基;

R₃ 为氢或氟基;

R₄ 为氢、吡啶基或氟基;

R₅ 为氢或氟基;

R₆ 与 R₇ 独立地为氢或甲基; 及

R₁₃ 为氢或氟基;

其中 R₃、R₄、和 R₅ 有一个不为氢。

43、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中

W、X、Y 与 Z 为-C=;

n 为 1、2、或 3;

R₁ 为任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环,其任选于该杂环中包含其他的氧、氮或硫;

R₂ 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基; 任选被卤基取代的苯基; 任选经取代的嘧啶-5-基; 或任选经取代的异噻唑-3-基;

R₃ 为氢或氟基;

R₄ 为氢、吡啶基或氟基;

R₅ 为氢或氟基;

R₆ 与 R₇ 独立地为氢或甲基; 及

R₁₃ 为氢或氟基。

44、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体，其中

W、X、Y 和 Z 为-C=;

n 为 1、2、或 3;

R₁ 为任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环,其任选于该杂环中包含其他的氧、氮或硫;

R₂ 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基; 任选被卤基取代的苯基; 任选经取代的嘧啶-5-基; 或任选经取代的异噻唑-3-基;

R₃ 为氢或氟基;

R₄ 为氢、吡啶基或氟基;

R₅ 为氢或氟基;

R₆ 与 R₇ 独立地为氢或甲基; 及

R₁₃ 为氢或氟基,

其中 R₃、R₄ 和 R₅ 有一个不为氢。

45、如权利要求 1 所述的至少一种化学实体, 其中该式 I 化合物是选自:

4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-[3-({[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(3-{[(乙基磺酰基)甲氨基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

胺；

4-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

4-({4-氟-3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)哌嗪甲酸甲酯；

N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-(5-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-{3-[4-乙酰基哌嗪基]甲基}-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-氟-3-({4-[(甲基乙基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-氟-3-{[4-(2-甲氧乙酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-氟-3-{[4-(丙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-({4-[(1E)-1-(二甲氨基)-2-氰基-2-氮杂乙烯基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基-(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基-(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基-(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

4-[(2-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-4-氟苯基)[[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

胺；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-4-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]

甲酰胺；

4-({2-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-4-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-4-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

4-({3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(3-甲基-2-酮基咪唑烷基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(3-甲基-2-酮基咪唑烷基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(4-甲基-3-酮基哌嗪基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-氟-5-(哌啶基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-氟-5-(哌啶基甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-({(3S)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-3-(甲氧甲基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-(3-{[(3S)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

(2S)-4-({5-氟-3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯；

N-[3-({(3S)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-3-(甲氧甲基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(3-{[(3S)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

(2S)-4-[(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)

哌嗪甲酸甲酯；

N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-{3-[(1,1-二酮基-(1,4-thiazaperhydroin-4-基))甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[(1,1-二酮基-(1,4-thiazaperhydroin-4-基))甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-氟-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-{3-[(3S)-3-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-((3S)-3-[(乙基磺酰基)甲氨基]吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[(3S)-1-((3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基)甲基)吡咯烷-3-基]甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-{3-[(3S)-3-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-((3S)-3-[(乙基磺酰基)甲氨基]吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{(3S)-1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-(5-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌啶基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(嘧啶-5-基氨基)甲酰胺；

N-[3-((4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基)甲基)-5-氟苯基](嘧啶-5-基氨基)甲酰胺；

1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸甲酯；

1-((3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯；

4-[(3-氟-5-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-[3-((4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基)甲基)-5-氟苯基][(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]

基]甲酰胺;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]甲酰胺;

{[5-[(3R)-3-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基]甲基]-3-氟苯基}氨基)-N-(3-吡啶基)甲酰胺;

{[5-[(3R)-3-{(乙基磺酰基)甲氨基}哌啶基]甲基]-3-氟苯基}氨基}-N-(3-吡啶基)甲酰胺;

N-[(3R)-1-({5-氟-3-[N-(3-吡啶基)氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺;

{[5-[(3R)-3-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基]甲基]-3-氟苯基}氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

{[5-[(3R)-3-{(乙基磺酰基)甲氨基}哌啶基]甲基]-3-氟苯基}氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

N-{(3R)-1-[(5-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

4-({3-氟-5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪-4-甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(异噁唑-3-基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](异噁唑-3-基氨基)甲酰胺;

N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[(4-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基乙酰胺;

4-[(3-氟-5-[(2-甲基咪唑-5-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{3-[(4-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)(4-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)(4-哌啶基)]-N-甲基乙酰胺;

N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-{3-[(4-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基乙酰胺;

(叔丁氧基)-N-{1-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基甲酰胺;

(叔丁氧基)-N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)(4-哌啶基)]-N-甲基甲酰胺;

(叔丁氧基)-N-{1-[(3-氟-5-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(甲氨基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(甲氨基)哌啶基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(1,3-噁唑-2-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

4-[4-氟-3-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基]苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(1-甲基吡唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸;

1-[(3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌啶-4-甲酸;

N-[2-氟-5-(吗啉-4-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-[(嘧啶-5-基氨基)羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}乙氧基-N-甲基甲酰胺;

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}-N-甲基(甲基乙氧基)甲酰胺;

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}-N-甲基乙酰胺;

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}-N-甲基丙酰胺;

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

4-[(4-氟-3-[(5-甲基(1,3,4-噁二唑-2-基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(4-甲基(1,3-噁唑-2-基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-[5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-氟-5-[(4-丙酰基哌嗪基)甲基]苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-氟-5-[[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-((3R)-3-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]吡咯烷基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-[[3-((3R)-3-(甲氨基)吡咯烷基]甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-[[3-((3R)-3-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-[[3-((3R)-3-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-((3R)-3-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]吡咯烷基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-((3R)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基)-N-甲基乙酰胺;

N-(5-[[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基]-3-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(3-氟-5-[[4-(N-甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基]苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-((3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))(叔丁氧基)-N-甲基甲酰胺;

N-{2-氟-5-[(5-丙酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-甲基-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸叔丁酯;

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸甲酯;

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸乙酯;

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-(5-[[3-((3S)-4-乙酰基-3-(甲氧基)哌嗪基]甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶

基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氧甲基)-4-丙酰基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氧甲基)-4-(2-甲基丙酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-({(3S)-3-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]吡咯烷基}甲基)-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-((3S)-1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基)-N-甲基乙酰胺;

N-((3S)-1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基)-N-甲基丙酰胺;

N-((3S)-1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基)-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

N-(2-氟-5-{[4-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[4-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-氟-5-({4-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]哌啶基}甲基)苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基乙酰胺;

N-{1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基丙酰胺;

N-{1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

N-((3R)-1-[4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-

基}-N-甲基丙酰胺；

N-{(3R)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-2-甲基-N-甲基丙酰胺；

N-{5-[[[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-[[[(1S,4S)-5-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))乙氧基-N-甲基甲酰胺；

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基(甲基乙氧基)甲酰胺；

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸叔丁酯；

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基乙酰胺；

N-[2-氟-5-(哌嗪基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸甲酯；

N-(5-{[(3R)-4-乙酰基-3-(甲氧基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸乙酯；

(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基)哌嗪甲酸甲基乙酯；

N-(5-{[(3R)-3-(甲氧基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-{[(3S)-3-(甲氨基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶

基)-N-甲基丙酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-吡啶基)-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸叔丁酯;

N-(3-{[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)吡啶基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(吡嗪-4-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)吡嗪甲酸甲酯;

N-(5-{[(3R)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧甲基)吡嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(N-甲基氨甲酰基)吡啶基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(异噁唑-3-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)吡嗪甲酸甲酯;

N-{3-(((1S)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基)-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-(((1S)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基)-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]吡嗪甲酸甲酯;

4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]吡嗪甲酸乙酯;

N-{3-[(4-乙酰基吡嗪基)乙基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸乙酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸甲基乙酯;

N-{5-[(4-乙酰基(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基))甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))

氨基]甲酰胺；

N-{2-氟-5-[(4-甲氧哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-(氮杂全氢甲乙双酮基甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{2-氟-5-[(4-哌啶基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-{[4-(环己基甲氧基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-氟-5-{[2-(羟甲基)吗啉-4-基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-氟-5-{[2-(甲氧甲基)吗啉-4-基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-{2-氟-5-[(4-丙氧哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{2-氟-5-[(4-甲基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基](1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸丙酯；

N-{3-[[[(1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-氟-5-{[4-(甲基磺酰基)(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[[[(1R)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-{[4-(乙基磺酰基)(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-[[[(1R)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-5-({4-[(甲基乙基)磺酰基](1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[[[(1S)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲

基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1S)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-{[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2,4,5-三氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[2-氟-5-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯;

(叔丁氧基)-N-{1-[4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基甲酰胺;

N-(2-氟-5-{[4-(甲氨基)哌啶基]甲基}苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

4-[(3-{[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3-{[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(3-{[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-{3-[4-乙酰基哌嗪基]甲基]-5-氟苯基}[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基)[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)甲酰胺;

N-[2-氟-5-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-[5-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-2-氟苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

(3S)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯烷甲酸叔丁酯;

(3S)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯烷甲酸甲酯;

(3R)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯烷甲酸甲酯;

4-[(2-甲基-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2-氯-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

2-{4-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪基}-N,N-二甲基乙酰胺;

4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-(3-{3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}丙基)哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-(3-{4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}丙基)-5-氟苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-(5-{[(3S)吡咯烷-3-基]甲氨基}甲基)-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

(3R)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯烷甲酸叔丁酯;

N-(5-{{{(3R)吡咯烷-3-基}甲基}氨基}甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}}-N-甲氧甲酰胺;

乙氧基-N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}}甲酰胺;

N-[5-({4-[乙基(乙基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}}乙酰胺;

4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-5-(三氟甲基)苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2-甲基-5-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2,6-二氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氯-2-氟-5-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1R)-1-(5-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁酯;

4-[(1R)-1-(5-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1R)-1-(5-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(3-{{{(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(3-{{{(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙酯;

[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]-N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}甲酰胺；

4-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}哌啶甲酸甲酯；

N-(5-{[(1-乙酰基(4-哌啶基))甲氨基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-({[1-(乙基磺酰基)(4-哌啶基)]甲氨基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-[(2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-[(2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

4-[(2-氯-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-(三氟甲基)苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-[2-氟-5-(吗啉-4-基甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-5-({甲基[2-(甲氨基)乙基]氨基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-5-({甲基[2-(甲氨基)乙基]氨基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

N-(2-{[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-(2-{[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺；

4-[(2-氰基-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(3,4-二氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
N-{2-氟-5-[(甲基{2-[甲基(甲基磺酰基)氨基]乙基}氨基)甲基]苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；
N-{5-[(2-[(乙基磺酰基)甲氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；
N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；
N-(2-{[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)甲氧基-N-甲基甲酰胺；
N-(2-{[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺；
4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁酯；
N-[3-((1S)-1-哌嗪基乙基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；
4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；
N-(3-{(1S)-1-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
N-{3-氟-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
N-{2-氟-5-[(甲基{2-[甲基(甲基磺酰基)氨基]乙基}氨基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
N-{5-[(2-[(乙基磺酰基)甲氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
4-[(1R)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；
4-[(1R)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；
4-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}-1,2,3,4-四氢萘基)哌嗪甲酸甲酯；
4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；
4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；
N-{3-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

胺：

(3R)-4-甲基-3-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

(3S)-4-甲基-3-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2,4-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
(叔丁氧基)-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

N-[2-(2-氨基乙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2,5-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
甲氧基-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

{甲氧基-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]羰基氨基}甲酸甲酯；

(叔丁氧基)-N-甲基-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-{2-[2-(甲氨基)乙基](5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)}甲酰胺；

4-[2-(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[2-(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；

N-(3-{2-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}-2-1,2,3,4-四氢异喹啉基)乙基]甲酰胺；

N-[2-(2-{[(二甲氨基)磺酰基]氨基}乙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-{2-[(二甲氨基)羰基氨基]乙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-(4-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满基)哌嗪甲酸甲酯；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸叔丁

酯；

甲氧基-N-甲基-N-[2-(5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

N-(2-{2-[(乙基磺酰基)甲氨基]乙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-(2-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}乙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

(二甲氨基)-N-甲基-N-[2-(5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

N-甲基-N-[2-(5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]乙酰胺；

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-[2-{3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]丙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)]甲酰胺；

N-{2-[2-(二乙氨基)乙基](5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-(3-{[(二甲氨基)磺酰基]氨基}丙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-{3-[(乙基磺酰基)氨基]丙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2-羟基-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-羟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(3-{2-[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-(2-{4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}乙基)苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{2-[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)甲酰胺；

4-[(2-羟基-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；

N-(2-羟基-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[2-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-3-(3-哌嗪基丙基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{[(1-羟基-6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2-氟-3-{[(1-羟基-6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸苯基甲酯；

N-{3-[(3S,5R)-4-乙酰基-3,5-二甲基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸叔丁酯；

4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；

{3-[4-(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

{3-[(4-{(二甲氨基)磺酰基}哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(3-{4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(3-{4-(乙基磺酰基)哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(2-氟-3-{4-(甲基磺酰基)哌嗪基}甲基)苯基]氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸甲酯；

N-{3-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2-氟-3-{[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

- 4-[(2-氟-3-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
- 4-(4-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满基)哌嗪甲酸叔丁酯;
- 4-[(3-[[N-(6-氰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
- 4-[(3-[[N-(6-乙酰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
- 4-[[2-氟-3-((N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氨甲酰基)氨基)苯基]甲基]哌嗪甲酸甲酯;
- 4-((2-氟-3-[(N-(4-吡啶基)氨甲酰基)氨基]苯基)甲基)哌嗪甲酸甲酯;
- [(3-[[4-(氮杂环丁烷基磺酰基)哌嗪基]甲基]-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;
- [(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-(1-哌嗪基茚满-4-基)甲酰胺;
- N-[1-(4-乙酰基哌嗪基)茚满-4-基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
- N-{1-[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基]茚满-4-基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
- [(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-{1-[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]茚满-4-基}甲酰胺;
- 4-[(4-[[6-甲基(3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满-2-基)甲基]哌嗪甲酸叔丁酯;
- 4-[(4-[[6-甲基(3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满-2-基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
- 4-[(4-[[6-甲基(3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满-2-基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;
- N-{2-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]茚满-4-基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
- N-(2-[[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基]甲基]茚满-4-基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
- N-(2-[[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基]茚满-4-基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
- N-[2-((4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基)甲基)茚满-4-基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
- (5S,3R)-4-[(2-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪甲酸叔丁酯;
- (5S,3R)-4-[(2-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪甲酸甲酯;
- ((3-[(6S,2R)-4-乙酰基-2,6-二甲基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基)-N-(6-甲基(3-吡啶

基))甲酰胺;

{(5S,3R)-4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪基}-N,N-二甲基甲酰胺;

[(3-{[(6S,2R)-4-(乙基磺酰基)-2,6-二甲基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

{[3-((6S,2R)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-2,6-二甲基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

N-[2-氟-3-(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基)甲基]苯基[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯甲酸;

N-{2-氟-3-[(3-甲基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[(3-乙基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸乙酯;

1-(3-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(6-氟吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸(3R,5S)-叔丁酯;

1-(3-(((2R,6S)-4-乙酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;

(3R,5S)-4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N,3,5-四甲基哌嗪-1-甲酰胺;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸(2S,6R)-苄酯;

1-(3-(((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸(3R,5S)-甲酯;

4-(2-氟-3-(3-吡啶-3-基脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸(2S,6R)-甲酯;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N-二甲基哌嗪-1-磺酰胺;
1-(3-((4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
1-(2-氟-3-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
1-(3-((4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
1-(3-(((2R,6S)-4-(乙基磺酰基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
(3R,5S)-4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N,3,5-四甲基哌嗪-1-磺酰胺;
4-(2-氟-3-(3-(异噁唑-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(4-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸乙酯;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(2,6-二氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(3,4-二氟-5-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(1-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸(S)-乙酯;
4-(1-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸(S)-甲酯;
4-(2,5-二氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(3-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(3-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸乙酯;
4-(3-(3-氟-5-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
乙磺酸{3-氟-5-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-甲基-胺化物;
乙磺酸{3-氟-5-[3-(吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-甲基-胺化物;
1-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-5-氟苯基]-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-[3-氟-5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-{3-氟-5-[4-(2-甲氧-乙酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-{3-氟-5-[4-(丙-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-{3-氟-5-[4-(丙-1-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-[3-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-5-氟苯基]-3-(2-甲基-噻啶-5-基)-脲;
4-{3-氟-5-[3-(2-甲基-噻啶-5-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-磺酸二甲基胺化物;

4-{3-氟-5-[3-(嘧啶-5-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸甲酯；
(S)-N-(1-(3-氟-5-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌啶-3-基)-N-甲基-(N',N'-二甲氨基)磺酰胺；
(S)-N-(1-(3-氟-5-(3-吡啶-3-基脲基)苄基)哌啶-3-基)-N-甲基-(N',N'-二甲氨基)磺酰胺；
(E)-N'-氰基-4-(3-氟-5-(3-吡啶-3-基脲基)苄基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲脒；及
(S)-1-(3-(1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲。

46、如权利要求1所述的至少一种化学实体，其中该式I化合物是选自：
4-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
4-[(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；
(2S)-4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯；
N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；
4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；
(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯；
4-[(2-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)甲酰胺；
4-[(2,6-二氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
4-[(1S)-1-(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲

酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙

酯；

4-[(3,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲

酯；

4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙

酯；

4-[(2,4-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2,5-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；

{[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(3-{[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2-氟-3-{[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(3-{[N-(6-氰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(3-{[N-(6-乙酰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-{[2-氟-3-({N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氨甲酰基}氨基)苯基]甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-({2-氟-3-[N-(4-吡啶基)氨甲酰基]氨基}苯基)甲基哌嗪甲酸甲酯；及

N-(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺。

47、一种药物组合物，其包含药物学上可接受的赋形剂、载体或佐剂以及如权利要求 1 至 46 之一所述的至少一种化学实体。

48、如权利要求 47 所述的药物组合物，其中该组合物调配为选自注射用流体、气溶胶、片剂、丸剂、胶囊、糖浆、乳膏剂、凝胶和透皮贴片的形式。

49、一种包装的药物组合物，其包含如权利要求 47 或 48 所述的药物组合物，及使用该组合物治疗罹患心脏疾病之病患的用法说明。

50、如权利要求 49 所述的包装的药物组合物，其中该心脏疾病为心力衰竭。

51、一种治疗哺乳动物中心脏疾病的方法，该方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效治疗量的如权利要求 1 至 46 之一所述的至少一种化学实体或药物组合物。

52、如权利要求 51 所述的方法，其中该心脏疾病为心力衰竭。

53、如权利要求 52 所述的方法，其中该心脏疾病为充血性心力衰竭。

54、如权利要求 52 所述的方法，其中该心脏疾病为收缩性心力衰竭。

55、一种调节哺乳动物中心肌原纤维节的方法，该方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效治疗量的如权利要求 1 至 46 之一所述的至少一种化学实体或药物组合物。

56、一种增强哺乳动物中心肌球蛋白的方法，该方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效治疗量的如权利要求 1 至 46 之一所述的至少一种化学实

体。

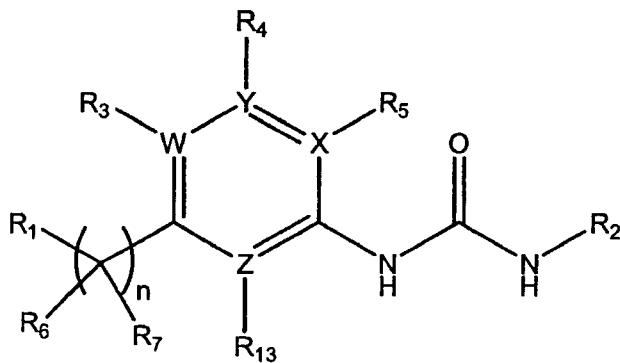
57、如权利要求 1 至 46 之一所述的化学实体在制备用于治疗心脏疾病的药物中的用途。

58、如权利要求 57 所述的化学实体的用途，其是制备用于治疗心力衰竭的药物。

59、如权利要求 57 所述的化学实体的用途，其是制备用于治疗充血性心力衰竭的药物。

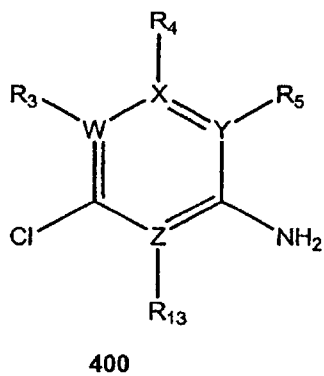
60、如权利要求 57 所述的化学实体的用途，其是制备用于治疗收缩性心力衰竭的药剂。

61、一种制备式 I 化合物的方法

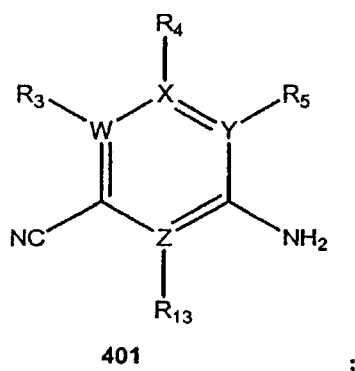


式 I

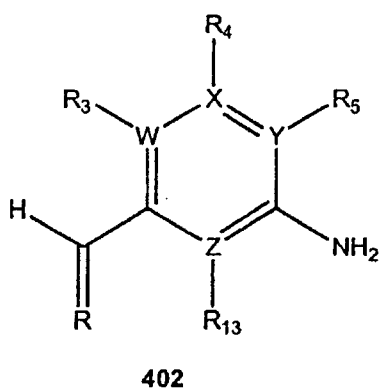
该方法包括以下步骤：转化式 400 化合物



成为式 401 化合物

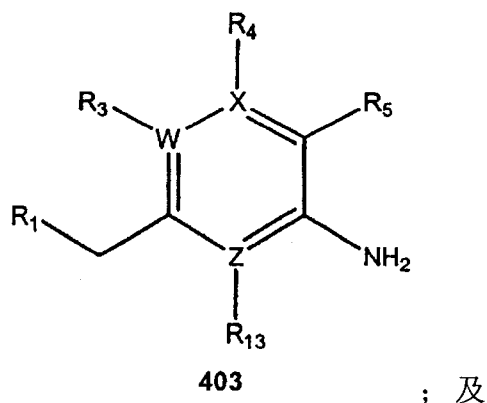


使式 401 化合物水解成为式 402 化合物



式中 R 是选自 O 与 NH;

使式 402 化合物与式中 R₁ 为任选经取代的氨基或任选经取代的杂环烷基的式 R₁-H 的化合物接触形成式 403 化合物



使式 403 化合物与式 $R_2\text{-NCO}$ 的化合物接触以获得式 I 化合物;

式中

n 为 1、2、或 3;

W、X、Y 和 Z 独立地为 -C= 或 -N= , 但 W、X、Y 和 Z 不超过二者为 -N= ;

R_2 为任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基、任选经取代的环烷基、
任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳烷基或任选经取代的杂环烷基;

R_3 于 W 为 -C= 时, 为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基; 于 W 为 -N= 时, 则 R_3 不存在;

R_4 于 Y 为 -C= 时, 为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基; 于 Y 为 -N= 时, 则 R_4 不存在; 及

R_5 于 X 为 -C= 时, 为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基; 于 X 为 -N= 时, 则 R_5 不存在;

R_{13} 于 Z 为 -C= 时, 为氢、卤基、氰基、羟基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基; 于 Z 为 -N= 时, 则 R_{13} 不存在;

及

R_6 与 R_7 独立地为氢、氨基羰基、烷氧羰基、任选经取代的烷基或任选经取代的烷氧基, 或 R_6 与 R_7 和与其连接的碳一起形成任选经取代的 3 至 7 元环, 该环任选并入一或两个选自 N、O 与 S 的其他杂原子。

用于治疗心脏疾病的经取代的肌球蛋白

技术领域

本发明涉及经取代的肌球蛋白，特别是涉及选择性地调节心肌原纤维节的化学实体，尤其是涉及用于治疗心脏疾病的化学实体、药物组合物及方法。

背景技术

“肌原纤维节（sarcomere）”是存在于心肌与骨骼肌内的具有优美组织的细胞结构，其由相互交错的厚、薄肌丝构成；其构成心脏细胞体积的近 60%。厚肌丝由“肌球蛋白”组成，其为负责将化学能(ATP 水解)转换为力及主导运动的蛋白质。肌球蛋白及其功能相关的表亲被称为运动蛋白质。薄肌丝由蛋白质复合体构成，其中一种蛋白质为“肌动蛋白”(丝状聚合物)，为产生力时肌球蛋白拉扯的基质。与肌动蛋白结合的为一组调控蛋白，“肌钙蛋白复合体”与“原肌球蛋白”，其视细胞内 Ca^{2+} 含量变化而使肌动蛋白-肌球蛋白相互作用。每次心跳时， Ca^{2+} 含量上升及下滑，引发心肌收缩，然后放松。肌原纤维节的各个成分促成其收缩反应。

所有运动蛋白质中，最精深研究的为肌球蛋白。在人类细胞的肌球蛋白的十三种不同类别中，肌球蛋白-II 类负责骨骼肌、心肌与平滑肌的收缩。此类肌球蛋白与其他十二个不同类别的肌球蛋白于氨基酸组成及整体结构上明显不同。肌球蛋白-II 由 α -螺旋状盘绕成圈长尾连接在一起的两个球形头功能部位所组成，该长尾与其他肌球蛋白-II 聚集形成肌原纤维节厚肌丝的核心。该等球形头具有催化功能部位，肌动蛋白结合及肌球蛋白的 ATP 功能于此处进行。一旦与肌动蛋白丝结合，释放磷酸(参照 ATP 变成 ADP)导致该催化功能部位的结构形态变化，因而改变自球形头延伸的轻链结合杠杆臂功能部位的方向；此动作称为具威力的一击(powerstroke)。肌球蛋白头相关于肌动蛋白的此方向变化使为其一部分的厚肌丝作出相对于与其结合的薄肌动蛋白丝的移动。球形头自肌动蛋白丝松开(亦受 Ca^{2+} 所调节)带动催化功能部位与轻链回

到其起始形态，完成收缩与松弛循环。

哺乳动物的心肌由已被详细鉴定的 α 与 β 两型心肌球蛋白组成。于成年人类的心肌中， β 型为主型(> 90%)。此二型在人类心力衰竭症状中，观察到其转录及转译量均受调控，于心力衰竭中， α 型是向下调控。

所有人类骨骼肌、心肌与平滑肌肌球蛋白的序列均已确定。心脏的 α 与 β 型肌球蛋白虽然很相似(93%同一性)，但是于人类平滑肌中二者则相当不同(42%同一性)，于骨骼肌球蛋白中较为密切相关(80%同一性)。方便地，心肌肌球蛋白于不同哺乳动物物种间具有难以置信的保守性。例如，人类与大鼠的 α 与 β 心肌球蛋白二者均具有 > 96% 的保守性，猪心脏 β 肌球蛋白可获得的 250 个残基序列与对应的人类心脏 β 肌球蛋白序列具有 100% 保守性。此等序列保守性促成于动物系模型心力衰竭的肌球蛋白系治疗研究中的可预测性。

心肌原纤维节的诸成分呈现治疗心力衰竭的目标，例如分别利用增加收缩或促进完全松弛调整心脏收缩与舒张功能。

充血性心力衰竭(“CHF”)并非特异性疾病，而是征象与症状的聚集，它们均由心脏无法通过增加心脏输出适当反应施力所引起。与 CHF 相关的显著疾病生理现象为心脏收缩官能障碍，心脏收缩受损(结果造成每次心跳喷出的血液量减少)。具有心室腔补偿性地扩张的心脏收缩官能障碍成为最常见的心力衰竭形式，“扩张型心肌症”，其常被视为与 CHF 相同。心脏收缩官能障碍的对比为心脏舒张官能障碍，其是血液填充心室的能力受损，亦可造成甚至维持左心室功能的心力衰竭。充血性心力衰竭最后与心脏本身肌细胞功能不当有关，包括其收缩与松弛能力降低。

许多下述症状同样引起收缩性和/或舒张性官能障碍，例如动脉硬化、高血压、病毒感染、心脏瓣膜官能障碍、及遗传性疾病。具有这些疾病的病患典型地出现相同的传统症状：呼吸短促、水肿、及非常疲惫。在具有扩张型心肌症的大约一半病患中，其心脏官能障碍的原因为由于冠状动脉硬化的缺血性心脏疾病。这些病患已有过一次心肌梗塞或多次心肌梗塞；这时，产生的疤痕与重建造成逐渐形成扩张及收缩性不足的心脏。有时候，致病剂无法鉴别，因此称该疾病为“自发性扩张型心肌症”。无论是缺血性或其他源由，罹患扩张型心肌症的病患均有极糟的预后、过度的发病率与高死亡率。

随着人口老化及心脏科医师已能更成功地减少缺血性心脏疾病(CHF 最常

见的前奏)的死亡率, CHF 的普遍性已成长至流行病比率。在美国, 大约有 460 万民众被诊断罹患 CHF; 此诊断的发生率于 65 岁以后为每 1000 名接近 10 个病例。CHF 的住院治疗通常为不适当的门诊病人疗法的结果。由于 CHF 自医院出院者, 从 1979 年的 377,000 人上升至 2002 年的 970,000 人, 使得 CHF 成为年龄 65 岁及 65 岁以上民众最常见的出院诊断。CHF 的五年死亡率接近 50%。因此, 过去数年来, 在心脏病治疗已大为改进及平均寿命已延长的同时, 特别是针对 CHF, 业界持续在寻找新颖及更佳的治疗方法。

“急性”充血性心力衰竭(亦为所谓急性“代偿官能衰败性”心力衰竭)涉及心脏功能由于多种原因急遽下降。例如, 对于已罹患充血性心力衰竭的病患而言, 一个新的心肌梗塞、中止药物治疗、及饮食不谨慎, 甚至在休止状态亦均可能导致水肿流体的堆积及代谢不足。于此等急性发作期间增加心脏功能的治疗剂有助于缓和此代谢不足现象及加速去除水肿, 促成回复到更稳定的“补偿性”充血性心力衰竭状态。具有深重充血性心力衰竭的病患, 特别是此病症末期患者, 亦可从增加心脏功能的治疗剂获利, 例如, 于等待心脏移植时具有稳定作用。对于脱离分流泵(bypass pump)的病患可提供其他潜在好处, 例如, 利用给药协助已停止或减缓的心脏恢复正常功能的药剂。具有心脏舒张官能障碍的病患(心肌松弛不足)可能从调节松弛的治疗剂获利。

心肌收缩力增强剂(inotropes)为增加心脏收缩能力的药物。目前所有此类心肌收缩力增强剂均未能达到心力衰竭疗法的黄金标准, 亦即延长病患的存活力。此外, 目前的药剂对于心脏组织选择性差, 一部分导致经认可的不利作用而限制其用途。尽管如此, 静脉内心肌收缩力增强剂持续广泛用于急性心力衰竭(例如, 考虑到口服药物的再建立及使病患渡过心脏移植), 至于慢性心力衰竭中, 是以经口给药地高辛(digoxin)作为心肌收缩力增强剂以减轻病患症状、改善生活品质、及减少入院。

目前的心肌收缩力增强剂治疗通过经腺苷酸环化酶途径瞬间增加钙, 或通过抑制磷酸二酯酶(PDE)延缓 cAMP 降解而改善收缩性, 它们对于心力衰竭病患均不利。

由于目前药剂的局限, 业界需要新的方法来改善充血性心力衰竭的心脏功能。近来最被认可的短期静脉剂, 米利酮(milrinone), 已超过十五年。唯一有用的口服药物, 地高辛, 也已达 200 年以上。业界对于开拓新作用机制及

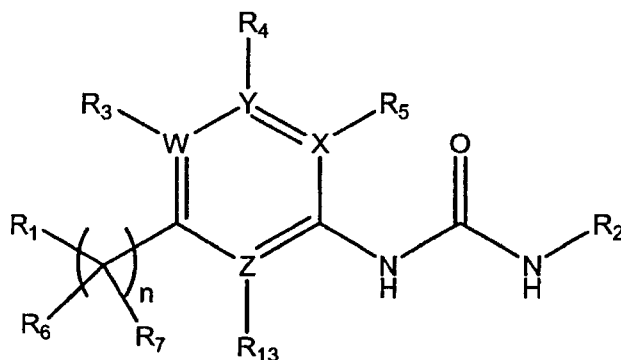
就缓和症状、安全性、和病患死亡率而言，兼具短期与长期较佳结果的药剂有强烈需求。比目前药剂具有改良治疗指标的新药剂将提供实现这些临床结果的方法。

针对心肌原纤维节的药剂选择性(例如，利用以心脏 β 肌球蛋白为目标)已被鉴定为是实现此改良治疗指标的重要方式。本发明提供此等药剂(特别是肌原纤维节活化剂)及其鉴别与使用方法。

另一方法可直接活化心肌球蛋白，不改变瞬间钙而改善心脏收缩性。本发明提供此等药剂(特别是肌球蛋白活化剂)及其鉴别与使用方法。

发明内容

本发明提供选自式 I 化合物的至少一种化学实体及其药物学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前体药物、及其混合物，



式 I

其中

W、X、Y、和 Z 独立地为 -C= 或 -N=，条件是：W、X、Y、和 Z 中不超过二个为 -N=；

n 为 1、2、或 3；

R₁ 为任选经取代的氨基或任选经取代的杂环烷基；

R₂ 为任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基；任选经取代的环烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳烷基或任选经取代的杂环烷基；

R₃ 于 W 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 W 为 -N= 时，则 R₃ 不存在；

R₄ 于 Y 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 Y 为 -N= 时，则 R₄ 不存在；及

R_5 于 X 为 $-C=$ 时, 为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基; 于 X 为 $-N=$ 时, 则 R_5 不存在;

R_{13} 于 Z 为 $-C=$ 时, 为氢、卤基、氰基、羟基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基; 于 Z 为 $-N=$ 时, 则 R_{13} 不存在;

及

R_6 与 R_7 独立地为氢、氨基羰基、烷氧羰基、任选经取代的烷基或任选经取代的烷氧基, 或 R_6 与 R_7 和与其连接的碳一起形成任选经取代的 3 至 7 元环, 该环任选并入一或两个选自 N、O 和 S 的其他杂原子。

本发明亦提供一种药物组合物, 其包含药理学上可接受的赋形剂、载体或佐剂与至少一种本文所述的化学实体。

本发明亦提供一种包装的药物组合物, 其包含含有药理学上可接受的赋形剂、载体或佐剂与至少一种本文所述的化学实体的药物组合物, 及使用该组合物治疗罹患心力衰竭之病患的用法说明。

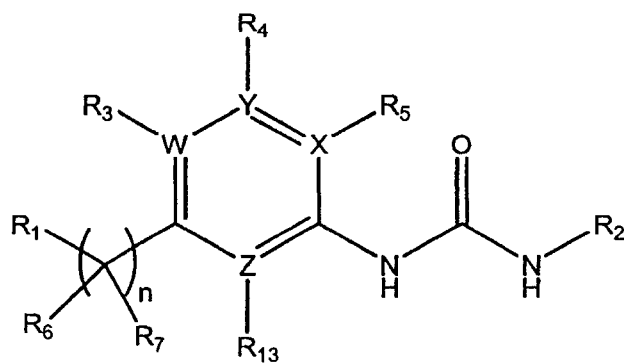
本发明亦提供一种治疗哺乳动物心力衰竭的方法, 该方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效治疗量的至少一种本文所述的化学实体或含有药理学上可接受的赋形剂、载体或佐剂及至少一种本文所述的化学实体的药物组合物。

本发明亦提供一种调节哺乳动物心肌原纤维节的方法, 该方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效治疗量的至少一种本文所述的化学实体或含有药理学上可接受的赋形剂、载体或佐剂及至少一种本文所述的化学实体的药物组合物。

本发明亦提供一种增强哺乳动物心肌球蛋白的方法, 该方法包括向有此需要的哺乳动物给药有效治疗量的至少一种本文所述的化学实体或含有药理学上可接受的赋形剂、载体或佐剂及至少一种本文所述的化学实体的药物组合物。

本发明亦提供至少一种本文所述的化学实体在制造用于治疗心力衰竭的药物中的用途。

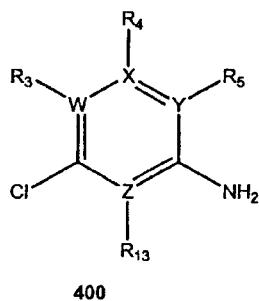
本发明亦提供一种制备式 I 化合物的方法



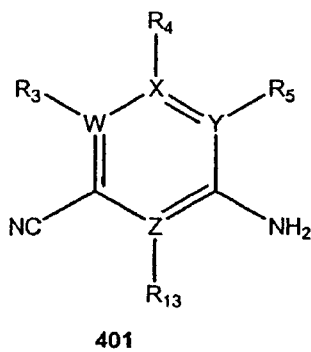
式 I

式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 均如上文所界定，该方法包括以下步骤：

转化式 400 化合物

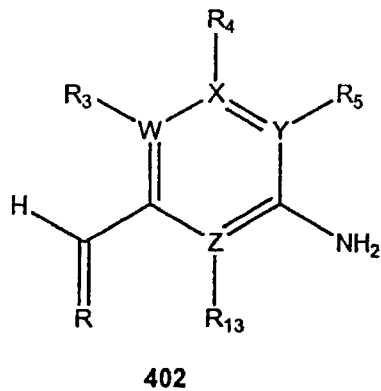


成为式 401 化合物



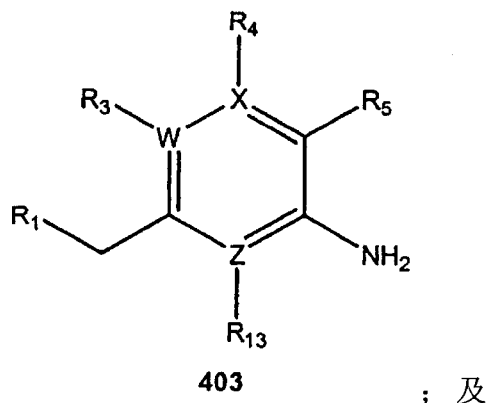
;

使式 401 化合物水解成为式 402 化合物



式中 R 是选自 O 与 NH;

使式 402 化合物与其中 R₁ 为任选经取代的氨基或任选经取代的杂环烷基的式 R₁-H 的化合物接触形成式 403 化合物



使式 403 化合物与具式 R₂-NCO 的化合物接触, 获得式 I 化合物。

对本领域技术人员而言, 其他态样与具体实例可从下文详细说明显见。

本说明书中所用下列字词与词组除非另外对其用法有所指示, 否则通常意欲具有下文叙述的意义。下述缩写与术语于全文中具有有所指示的意义:

Ac	=	乙酰基
Boc	=	t-丁氧基羰基
c-	=	环
CBZ	=	苄氧基羰基
DCM	=	二氯甲烷 CH ₂ Cl ₂
DIBAL-H	=	氢化二异丁铝
DIEA 或 DIPEA	=	N, N-二异丙基乙基胺
DMF	=	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲基亚砷
eq	=	当量
Et	=	乙基
EtOAc	=	乙酸乙酯
EtOH	=	乙醇
g	=	克

GC	=	气相色谱
h、hr、hrs	=	小时
Me	=	甲基
min	=	分钟
ml	=	毫升
mmol	=	毫摩尔
Ph	=	苯基
PyBroP	=	六氟磷酸溴-参-吡咯烷酮基磷
RT	=	室温
s-	=	二级
t-	=	三级
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氢呋喃
TLC	=	薄层色谱法
Volume	=	每克根据所限试剂的毫升数
(除非另行说明)		

本说明书中所用下列字词与词组除非另外对其用法有所指示，否则通常意欲具有下文叙述的意义。

本文所用任何变量若于化学式中出现一次以上时，则其每次出现时的界定与每个另一次出现的界定互相独立。

不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)被用于指出取代基的连接点。例如 -CONH₂ 经由碳原子连接。

“任选的”或“任选地”意为后续叙述的事件或环境有可能发生或有可能不发生，并且该叙述包括其中该事件或环境发生的例子及其不发生的例子。例如，“任选经取代的烷基”包括如下定义之“烷基”及“经取代的烷基”两者。本领域技术人员应理解的是，对于包含一个或多个取代基的任何基团，此类基团不意欲导入立体上不实际、合成上不可行和/或本质上不稳定的任何取代或取代型式。

“烷基”包括具有所指数目之碳原子的直链及有支链，通常为 C₂₀ 或 C₂₀ 以下，例如 C₁₃ 或 C₁₃ 以下，例如 C₆ 或 C₆ 以下者。例如 C₁-C₆ 烷基包含从 1 至

6 个碳原子之直链及支链烷基两者。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基及类似物等。亚烷基是烷基的另一个次族，意指如烷基的相同残基，但具有两个连接点。例如 C_0 亚烷基是指一个共价键，而 C_1 亚烷基为亚甲基。当具有特定数目碳原子的烷基残基被指称时，所有具有该碳原子数目之几何异构体被意欲包含之；因此，例如“丁基”意为包括正丁基、仲丁基、叔丁基，“丙基”包括正丙基及异丙基。“低级烷基”意指具有一至四个碳原子”的烷基。

“环烷基”表示具有特定碳原子数，通常为 3 至 12 个，更佳为 3 至 10 个，或 3 至 7 个环碳原子的饱和烃环或稠合双环。环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、和环己基以及桥联与笼状饱和环基团例如降冰片烷。稠合双环的实例包含八氢-1H-茚、八氢并环戊二烯、1,2,3,3a,4,5-六氢并环戊二烯、1,2,4,5,6,7,7a-七氢-2H-茚、4,5,6,7-四氢-2H-茚等。

“烷氧基”意指经由氧桥键连接的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷基或烷氧基通常为 C_{20} 或 C_{20} 以下，例如 C_{13} 或 C_{13} 以下，如 C_6 或 C_6 以下者。“低级烷氧基”是指具有一至四个碳原子的烷氧基基团。

“环烷氧基”意指经由氧桥键连接的环烷基，例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基等。环烷氧基中的环烷基通常为 C_{20} 或 C_{20} 以下，例如 C_{13} 或 C_{13} 以下，如 C_6 或 C_6 以下者。

“酰基”是指(烷基)-C(O)-、(环烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(杂芳基)-C(O)-、和(杂环烷基)-C(O)-等基团；其中该基团是经由羰基官能基连接于母结构，而且其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基与杂环烷基均如本文所述。酰基有所示碳原子数，其中酮基的碳包含于计入的碳数中。例如， C_2 酰基为具式 $CH_3(C=O)-$ 的乙酰基。

“烷氧羰基”意指经由羰基碳连接的具式(烷氧基)(C=O)-的酯基，其中该烷氧基具有所示碳原子数。因此， C_1 - C_6 烷氧羰基为经由其氧连接于羰基连接基的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基。

“氨基”意指基团-NH₂。

“氨基羰基”一词是指基团-CONR^bR^c，其中

R^b是选自氢、任选经取代的C₁-C₆烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；及

R^c是选自氢与任选经取代的C₁-C₄烷基；或

R^b与R^c和与其结合的氮一起形成任选经取代的5至7元含氮杂环烷基，其任选于该杂环烷基环中包含1或2个选自O、N和S的其他杂原子；

其中各经取代的基团独立地被一或多个独立地选自下述基团的取代基取代：C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基、杂芳基-C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤烷基、卤基、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、酮基(为环烷基、杂环烷基、或杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄苯基、-C(O)C₁-C₄卤烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)、和-NHSO₂(C₁-C₄卤烷基)。

“芳基”涵盖5与6元碳环芳族环，例如苯；双环系，其中至少一环为碳环与芳族环，例如萘、茚满、和四氢化萘；及三环系，其中至少一环为碳环与芳族环，例如蒽。

举例而言，芳基包含稠合于含有1或多个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环烷基环的5与6元碳环芳族环。此等稠合的双环系只有其中一环为碳环芳族环时，其连接点可位于该碳环芳族环或该杂环烷基环。由经取代的苯衍生物形成及于环原子处具有游离价的二价基团命名为经取代的亚苯基基团。由其名称以“-基”收尾的单价多环烃基团的具游离价的碳原子处移除一个氢原子获得的二价基团，其命名是于该对应单价基团名称的前添加“亚”而得，例如，有两个连接点的萘基称为亚萘基。然而，芳基决不涵盖下文另行界定的杂芳基或与其重叠。因此，若为一或多个碳环芳族环与杂环烷基芳族环稠合，则所得环系为杂芳基，而非如本文界定的芳基。

“芳氧基”一词是指-O-芳基基团。

于“芳基烷基”或“芳烷基”等词中，芳基与烷基均如本文所界定，其连接点是在烷基上。此名词包括但不限于苄基、苯乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基等。

“卤基”一词包含氟基、氯基、溴基与碘基；“卤素”一词包含氟、氯、溴与碘。

“卤烷基”表示被1或多个卤原子(通常至多达最高容许的卤原子数)取代的具有特定碳原子数的如上文界定的烷基。卤烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基、和五氟乙基。

“杂芳基”涵盖：5至7元芳族单环类，其含有一或多个，例如1至4个，或于特定具体实施方案中，1至3个，选自N、O和S的杂原子，其余环原子为碳；及双环杂环烷基环类，其含有一或多个，例如1至4个，或于特定具体实施方案中，1至3个，选自N、O和S的杂原子，其余环原子为碳及其中至少一个杂原子出现于芳族环中。

举例而言，杂芳基包含稠合于5至7元环烷基环的5至7元杂环烷基、芳族环。此等稠合的双环杂芳基环系只有其中一个环含一或多个杂原子时，其连接点可位于该杂芳族环或该环烷基环。当杂芳基基团中S与O原子总数超过1时，这些杂原子不互相邻接。于特定具体实施方案中，杂芳基基团中S与O原子总数不多于2。于特定具体实施方案中，芳族杂环中S与O原子总数不多于1。杂芳基的界定中亦包含氧化物衍生物，例如含氮芳基基团的N-氧化物，例如吡啶-1-氧化物，或含硫基团的 $>S(O)$ 与 $>S(O)_2$ 衍生物。杂芳基基团的实例包括但不限于例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并苯硫基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、吡二嗪基(pyridiziny)、三唑基、唑基、吡唑基、和5,6,7,8-四氢异喹啉等环系(键结位置优先指定为1予以编号)。由其名称以“-基”收尾的单价杂芳基基团的具有游离价的原子处移除一个氢原子获得的二价基团，其命名是于该对应单价基团名称的前添加“亚”而得，例如，有两个连接点的吡啶基称为亚吡啶基。杂芳基不涵盖如上文界定的芳基或与其重叠。

于“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”等词中，杂芳基与烷基均如本文所界定，其连接点是在烷基上。此名词包括但不限于吡啶基甲基、苯硫基甲基和(吡咯基)-1-乙基。

“杂环烷基”意指其一至四个碳原子被杂原子例如氧、氮或硫置换的环烷基残基。适当的杂环烷基基团包括但不限于 2-吡咯啉基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、和 2,5-哌嗪基(键结位置优先指定为 1 予以编号)。亦涵盖吗啉基，包括 2-吗啉基与 3-吗啉基(其中氧优先指定为 1 予以编号)。

本文所用的“调节”是指肌球蛋白或肌原纤维节活性在直接或间接反应至少一种本文所述化学实体存在下，相对于该化合物不存在下的肌球蛋白或肌原纤维节活性的变化。此变化可为活性增加或活性降低，其原因可能是该化合物与肌球蛋白或肌原纤维节的直接互相作用，或是该化合物与一或多种其他因子互相作用，而该因子又影响肌球蛋白或肌原纤维节的活性。

“硫烷基”一词包含下述基团：-S-(任选经取代的烷基)、-S-(任选经取代的芳基)、-S-(任选经取代的杂芳基)、和-S-(任选经取代的杂环烷基)。此处，硫烷基包含 C₁-C₆ 烷基硫烷基。

“亚磺酰基”一词包含下述基团：-S(O)-H、-S(O)-(任选经取代的烷基)、-S(O)-(任选经取代的芳基)、-S(O)-(任选经取代的杂芳基)、-S(O)-(任选经取代的杂环烷基)和-S(O)-(任选经取代的氨基)。

“磺酰基”一词包含下述基团：-S(O₂)-H、-S(O₂)-(任选经取代的烷基)、-S(O₂)-(任选经取代的芳基)、-S(O₂)-(任选经取代的杂芳基)、-S(O₂)-(任选经取代的杂环烷基)、-S(O₂)-(任选经取代的烷氧基)、-S(O₂)-(任选经取代的芳氧基)、-S(O₂)-(任选经取代的杂芳氧基)、-S(O₂)-(任选经取代的杂环烷氧基)和-S(O)-(任选经取代的氨基)。

本文所用的“经取代的”一词意指于所标明原子或基团上的任何一或多个氢被选定的所示基团置换，但是不超越该标明原子的正常价数。当取代基为酮基(亦即=O)时，则该原子上有 2 个氢被置换。取代基和/或变数的组合是被容许的，只要该组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体。稳定化合物或稳定结构意指一化合物够强健而能从反应混合物中分离存留，接着被调制成具有至少一种实际用途的制剂。除非另行说明，否则取代基并入核心结构中

命名。例如，当(环烷基)烷基被列为可能的取代基时，则一般将了解此取代基与核心结构的连接点在烷基部分。

除非另行界定，否则“经取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、和杂芳基等词分别是指烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、和杂芳基，其中一或多个(至多达5个，例如至多达3个)氢原子被独立地选自下述基团的取代基置换：

$-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2 \text{ 烷基})O-$ (例如亚甲二氧基-)、 $-SR^b$ 、胍、其中一或多个胍氢被低级烷基取代的胍、 $-NR^bR^c$ 、卤基、氰基、硝基、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、和 $-NR^cSO_2R^a$ ；

其中 R^a 是选自任选经取代的 C_1-C_6 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；

R^b 是选自氢、任选经取代的 C_1-C_6 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；及

R^c 是选自氢与任选经取代的 C_1-C_4 烷基；或

R^b 与 R^c 和与其结合的氮一起形成任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环烷基，其任选于该杂环烷基环中包含 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的其他杂原子；

其中各任选经取代的基团未经取代或独立地被一或多个，例如一、二、或三个，独立地选自下述基团的取代基取代： C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烷基、杂芳基- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 卤烷基、卤基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、酮基(为环烷基、杂环烷基、或杂芳基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-CON(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{苯基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 苯基}$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 卤烷基}$ 、 $-OC(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 卤烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2NH(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 、和 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 卤烷基})$ 。

术语“经取代的”环烷基、芳基、杂环烷基、和杂芳基等词亦包含酮基(=O)与氧化物(-O-)衍生物，例如含氮芳基基团的 N-氧化物，例如吡啶-1-氧化物，

或含硫基团的 $>\text{S}(\text{O})$ 与 $>\text{S}(\text{O})_2$ 衍生物。

术语“经取代的酰基”一词是指下述基团：(经取代的烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -、(经取代的环烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -、(经取代的芳基)- $\text{C}(\text{O})$ -、(经取代的杂芳基)- $\text{C}(\text{O})$ -、和(经取代的杂环烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -，其中该基团经由羰基官能基连接于母结构，及其中该经取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环烷基分别是指烷基、环烷基、芳基、杂芳基、和杂环烷基，其中一或多个(至多达 5 个，例如至多达 3 个)氢原子被独立地选自下述基团的取代基置换：

$-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 烷基})\text{O}$ -(例如亚甲二氧基-)、 $-\text{SR}^b$ 、胍、其中一或多个胍氢被低级烷基取代的胍、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、卤基、氰基、硝基、 $-\text{COR}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$ ；

其中 R^a 是选自任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；

R^b 是选自氢、任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；及

R^c 是选自氢与任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；或

R^b 与 R^c 和与其结合的氮一起形成任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环烷基，其任选于该杂环烷基环中包含 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的其他杂原子；

其中各任选经取代的基团未经取代或独立地被一或多个，例如一、二、或三个，独立地选自下述基团的取代基取代： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、杂芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-OH、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 卤烷基、卤基、-OH、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- NH_2 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基苯基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、酮基(为环烷基、杂环烷基、或杂芳基的取代基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 卤烷基}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 卤烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、

基)、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 、和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 卤烷基})$ 。经取代的酰基残基中的一或多个碳可被氮、氧或硫置换,只要其与母结构的连接点仍在羰基即可。

术语“经取代的烷氧基”一词是指烷氧基,其中该烷基组成经取代(亦即, $-\text{O}-(\text{经取代的烷基})$),其中“经取代的烷基”是指烷基,其中一或多个(至多达5个,例如至多达3个)氢原子被独立地选自下述基团的取代基置换:

$-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{ 烷基})\text{O}-$ (例如亚甲二氧基-)、 $-\text{SR}^b$ 、胍、其中一或多个胍氢被低级烷基取代的胍、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、卤基、氰基、硝基、 $-\text{COR}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$;

其中 R^a 是选自任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基;

R^b 是选自 H 、任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基;及 R^c 是选自氢与任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;其中各任选经取代的基团系未经取代或独立地被一或多个,例如一、二、或三个,独立地选自下述基团的取代基取代: $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、芳基、杂芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、杂芳基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- OH 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 卤烷基、卤基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- NH_2 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基苯基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、酮基(为环烷基、杂环烷基、或杂芳基的取代基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 卤烷基}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 卤烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 、和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 卤烷基})$ 。于一些具体实施方案中,经取代的烷氧基为“多烷氧基”或 $-\text{O}-(\text{任选经取代的亚烷基})$ -任选经取代的烷氧基,及包含例如 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等基团,与乙二醇醚的残基例如聚乙二醇、和 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_3$,其中 x 为2至20,例如2至10,及例如2至5的整数。另一经取代的烷氧基为羟基烷氧基或 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_y\text{OH}$,其中 y

为 1 至 10, 例如 1 至 4 的整数。

术语“经取代的烷氧羰基”一词是指(经取代的烷基)-O-C(O)-基团, 其中该基团系经由羰基官能基连接于母结构, 及其中经取代是指烷基, 其中一或多个(至多达 5 个, 例如至多达 3 个)氢原子被独立地选自下述基团的取代基置换:

-R^a、-OR^b、-O(C₁-C₂ 烷基)O-(例如亚甲二氧基-)、-SR^b、胍、其中一或多个胍氢被低级烷基取代的胍、-NR^bR^c、卤基、氰基、硝基、-COR^b、-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-NR^cCOR^b、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^bR^c、和-NR^cSO₂R^a;

其中 R^a 是选自任选经取代的 C₁-C₆ 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基;

R^b 是选自 H、任选经取代的 C₁-C₆ 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基; 及

R^c 是选自氢与任选经取代的 C₁-C₄ 烷基; 或

R^b 与 R^c 和与其结合的氮一起形成任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环烷基, 其任选于该杂环烷基环中包含 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的其他杂原子;

其中各任选经取代的基团未经取代或独立地被一或多个, 例如一、二、或三个, 独立地选自下述基团的取代基取代: C₁-C₄ 烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄ 烷基、杂芳基-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤烷基、-OC₁-C₄ 烷基、-OC₁-C₄ 烷基苯基、-C₁-C₄ 烷基-OH、-OC₁-C₄ 卤烷基、卤基、-OH、-NH₂、-C₁-C₄ 烷基-NH₂、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基苯基)、-NH(C₁-C₄ 烷基苯基)、氰基、硝基、酮基(为环烷基、杂环烷基、或杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄ 烷基、-CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 苯基、-C(O)C₁-C₄ 卤烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄ 卤烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄ 烷基)、-NHSO₂(苯基)、和-NHSO₂(C₁-C₄ 卤烷基)。

术语“经取代的氨基”一词是指-NHR^d或-NR^dR^d基团, 其中各 R^d独立地选自: 任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的酰基、任选经

取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环烷基、烷氧羰基、亚磺酰基与磺酰基，其中经取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、和杂芳基分别是指烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、和杂芳基，其中一或多个(至多达5个，例如至多达3个)氢原子被独立地选自下述基团的取代基置换：

$-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2 \text{ 烷基})O-$ (例如亚甲二氧基-)、 $-SR^b$ 、胍、其中一或多个胍氢被低级烷基取代的胍、 $-NR^bR^c$ 、卤基、氰基、硝基、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 、和 $-NR^cSO_2R^a$ ；

其中 R^a 是选自任选经取代的 C_1-C_6 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；

R^b 是选自 H、任选经取代的 C_1-C_6 烷基、任选经取代的芳基、和任选经取代的杂芳基；及

R^c 是选自氢与任选经取代的 C_1-C_4 烷基；或

R^b 与 R^c 和与其结合的氮一起形成任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环烷基，其任选于该杂环烷基环中包含 1 或 2 个选自 O、N 和 S 的其他杂原子；

其中各任选经取代的基团未经取代或独立地被一或多个，例如一、二、或三个，独立地选自下述基团的取代基取代： C_1-C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1-C_4 烷基、杂芳基- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 卤烷基、卤基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_4 \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、酮基(为环烷基、杂环烷基、或杂芳基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-CON(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{苯基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 苯基}$ 、 $-C(O)C_1-C_4 \text{ 卤烷基}$ 、 $-OC(O)C_1-C_4 \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 卤烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2NH(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 、和 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 卤烷基})$ ，及

其中任选经取代的酰基、烷氧羰基、亚磺酰基与磺酰基均如本文所界定。

式 I 化合物包括但不限于式 I 化合物的光学异构体、消旋物、及其其他混

合物。此外，式 I 化合物包含 Z-与 E-型(或顺式与反式)具碳-碳双键的化合物。于此等情形下，单一对映异构体或非对映异构体，亦即，光学活性型，可利用不对称合成法或利用消旋物拆分法制得。消旋物的拆分可利用常规方法例如于拆分剂存在下的结晶法，或使用例如手性高压液相层析(HPLC)柱等而达成。当式 I 化合物呈各种互变异构体存在时，本发明的化学实体包含该化合物的所有互变异构型。

式 I 化合物亦包含结晶与无定型的化合物，例如包括多晶型、假多晶型、溶剂合物、水合物、非溶剂化多晶型(包括无水物)、构像多晶型、和无定型化合物、以及其混合物。“结晶型”、“多晶型”、和“新颖型”于本文中可互换使用，除非是指特定的结晶或无定型，否则意指所有结晶与无定型化合物，例如包括多晶型、假多晶型、溶剂合物、水合物、非溶剂化多晶型(包括无水物)、构像多晶型、和非晶型化合物、以及其混合物。

本发明的化学实体包括但不限于式 I 化合物及其所有药物学上可接受的形式。本文所述的药物学上可接受形式的化合物包含药物学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前体药物、及其混合物。于特定具体实施方案中，本文所述化合物系呈药物学上可接受的盐型。因此，“化学实体”一词亦涵盖药物学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前体药物、及其混合物。

“药物学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐，例如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐等；以及与有机酸形成的盐，例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、和烷酸盐如乙酸盐、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 为 0-4)等盐。同样地，药物学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

此外，若制得呈酸加成盐的式 I 化合物，则可利用碱化该酸盐的溶液获得游离碱。反之，若产物为游离碱，则可根据以碱化合物制备酸加成盐的常规程序，利用于适当有机溶剂中溶解该游离碱，然后以酸处理该溶液而制得加成盐，特别是药物学上可接受的加成盐。本领域技术人员可识别用于制备无毒性的药物学上可接受的加成盐的各种合成方法。

如上述，前体药物，例如式 I 化合物的酯或酰胺衍生物，亦隶属本发明化

学实体的范围内。“前体药物”一词包含于给药病患时，例如，历经该前体药物的代谢程序后，成为式 I 化合物的任何化合物。前体药物的实例包括但不限于式 I 化合物中的官能基(例如醇或氨基)的乙酸盐、甲酸盐、和苯甲酸盐等衍生物。

“溶剂合物”一词是指由溶剂与化合物相互作用形成的化学实体。适当的溶剂合物为药学上可接受的溶剂合物，例如水合物，包括例如半水合物、单水合物、二水合物、三水合物等。

“螯合物”一词是指化合物配位至金属离子的两个(或多个)点形成的化学实体。

“非共价复合物”一词是指由化合物与另一个分子相互作用形成的化学实体，其中化合物与该分子之间未形成共价键结。例如，错合可经由范德华交互作用、氢键、和静电交互作用(亦称为离子键结)等而发生。

“活性剂”一词用于表示具有生物活性的化学实体。于特定具体实施方案中，“活性剂”为具有医药用途的化合物。

本发明化学实体的“有效治疗量”一词意指于给药人类或非人类病患时，可有效地治疗疾病的量，例如，有效治疗量可为足以治疗受肌球蛋白活化作用影响的病症或疾病的量。此有效治疗量可实验性地例如通过分析该化学实体的血液浓度予以确定，或理论性地通过计算生物利用度予以确定。

“显著”意指于统计显著性的标准参数试验中，于统计学上显著的任何可检测的变化，例如于 Student's T-test 中， $p < 0.05$ 。

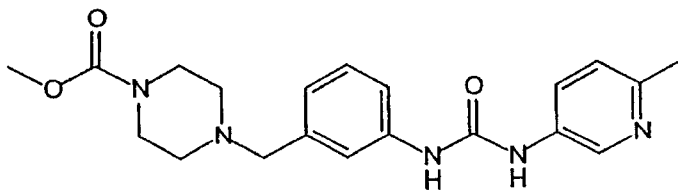
“病患”是指已经或将成为治疗、观察或实验对象的动物，例如人类。本发明方法可用于人体治疗及兽医应用二者。于一些具体实施方案中，病患为哺乳动物；而于一些具体实例中，病患为人类。

“治疗”意指对病患疾病的任何处理，包括：

- a) 预防该疾病发生，亦即，使得不形成该疾病的临床症状；
- b) 抑制该疾病；
- c) 减缓或制止临床症状的形成；
- d) 解除该疾病，亦即，使得临床症状复原。

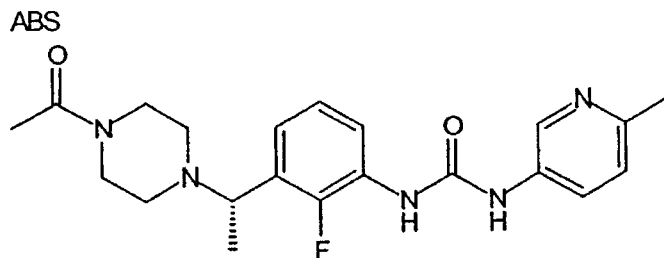
式 I 化合物可如下文所述予以命名及编号(例如，使用得自 Cheminnovation 的 NamExpert™ 或得自 Cambridge Soft Corporation 的 ChemDraw Ultra version

9.0 的自动命名特征)。例如, 下述化合物:



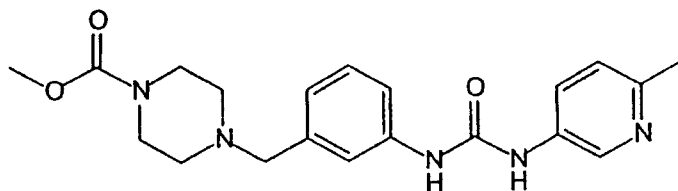
亦即, 根据式 I 的化合物, 其中 W、X、Y 与 Z 为 -C=, n 为 1, R₁ 为经取代的哌嗪基, R₂ 为 6-甲基-吡啶-3-基, R₃ 为氢, R₄ 为氢, R₅ 为氢, R₆ 为氢, R₇ 为氢及 R₁₃ 为氢者可命名为 4-[(3-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯。

同样地, 下述化合物:



亦即, 根据式 I 的化合物, 其中 W、X、Y 与 Z 为 -C=, n 为 1, R₁ 为经取代的哌嗪基, R₂ 为 6-甲基-吡啶-3-基, R₃ 为氢, R₄ 为氢, R₅ 为氢, R₆ 为氢, R₇ 为氢及 R₁₃ 为氟者可命名为 N-{3-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]-2-氟苯基}[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]甲酰胺。

同样地, 下述化合物:



亦即, 根据式 I 的化合物, 其中 W、X、Y 与 Z 为 -C=, n 为 1, R₁ 为经取代的哌嗪基, R₂ 为 6-甲基-吡啶-3-基, R₃ 为氢, R₄ 为氢, R₅ 为氢, R₆ 为氢, R₇ 为氢及 R₁₃ 为氟者可命名为 [3-氟-5-(3-吡啶-3-基-脲基)苄基]-甲基-氨基甲酸甲酯或者 4-[(2-氟-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯。

本文所述的化学实体可利用本领域中已知的技术(例如, 参照下文反应路

线所示)予以合成。

除非另外具体指明，否则本文所述的诸反应于常压下进行，通常在-10℃至 110℃的温度范围内。又，除非如具体实施方案中所使用或另外具体指明，否则反应时间与条件意欲接近例如，于约常压，在约-10℃至约 110℃的温度范围内进行约 1 至约 24 小时；进行隔夜的反应为平均进行约 16 小时。

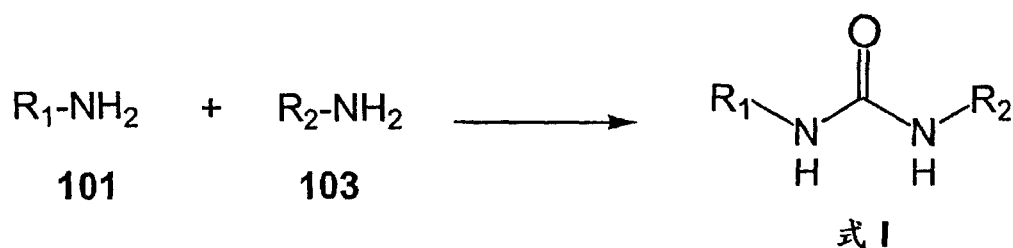
“溶剂”、“有机溶剂”或“惰性溶剂”各意指于与其关连的所述反应的条件下为惰性的溶剂[例如包括苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶等]。除非另外具体指明，否则本发明反应中所用溶剂均为惰性有机溶剂。

本文所述化学实体及中间体的单离与纯化，如果需要，可通过任何适当分离或纯化程序，例如，过滤、萃取、结晶、柱层析法、薄层色谱法或厚层色谱法、或此等程序的组合方法达成。适当分离与单离程序的具体说明可参照下文实例，然而，亦可使用其他对等的分离或单离程序。

如果需要，则(R)-与(S)-异构体可利用本领域技术人员已知的方法予以拆分，例如利用形成可分离的非对映异构体盐或复合物，例如利用结晶法；经由形成非对映异构体衍生物，例如利用结晶法、气-液相或液相层析法；一对映异构体与对映异构体专一试剂的选择性反应，例如酶促氧化或还原，随后分离改性及未改性的对映异构体；或于手性环境中[例如，于手性载体(例如具有结合手性配体的硅胶)上，或于手性溶剂存在下]进行气-液相或液相层析法。替代地，特异性对映异构体可通过使用光学活性试剂、基质、催化剂或溶剂的不对称合成法，或通过利用不对称转换反应将一对映异构体转化为另一对映异构体予以合成。

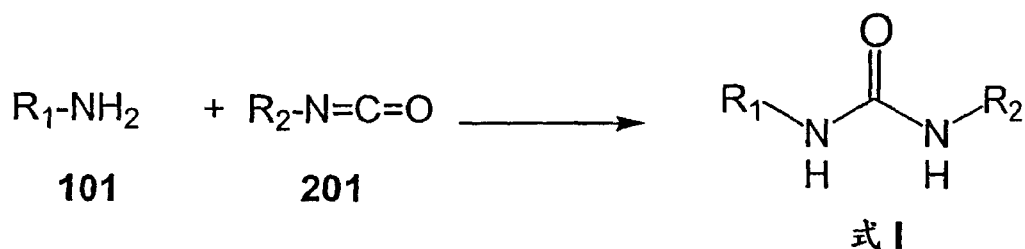
许多任选经取代的起始化合物 101、103、201、301 与其他反应物均为市售可得，例如，得自 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)或可由本领域技术人员使用常用的合成方法容易地予以制备。

反应路线 1



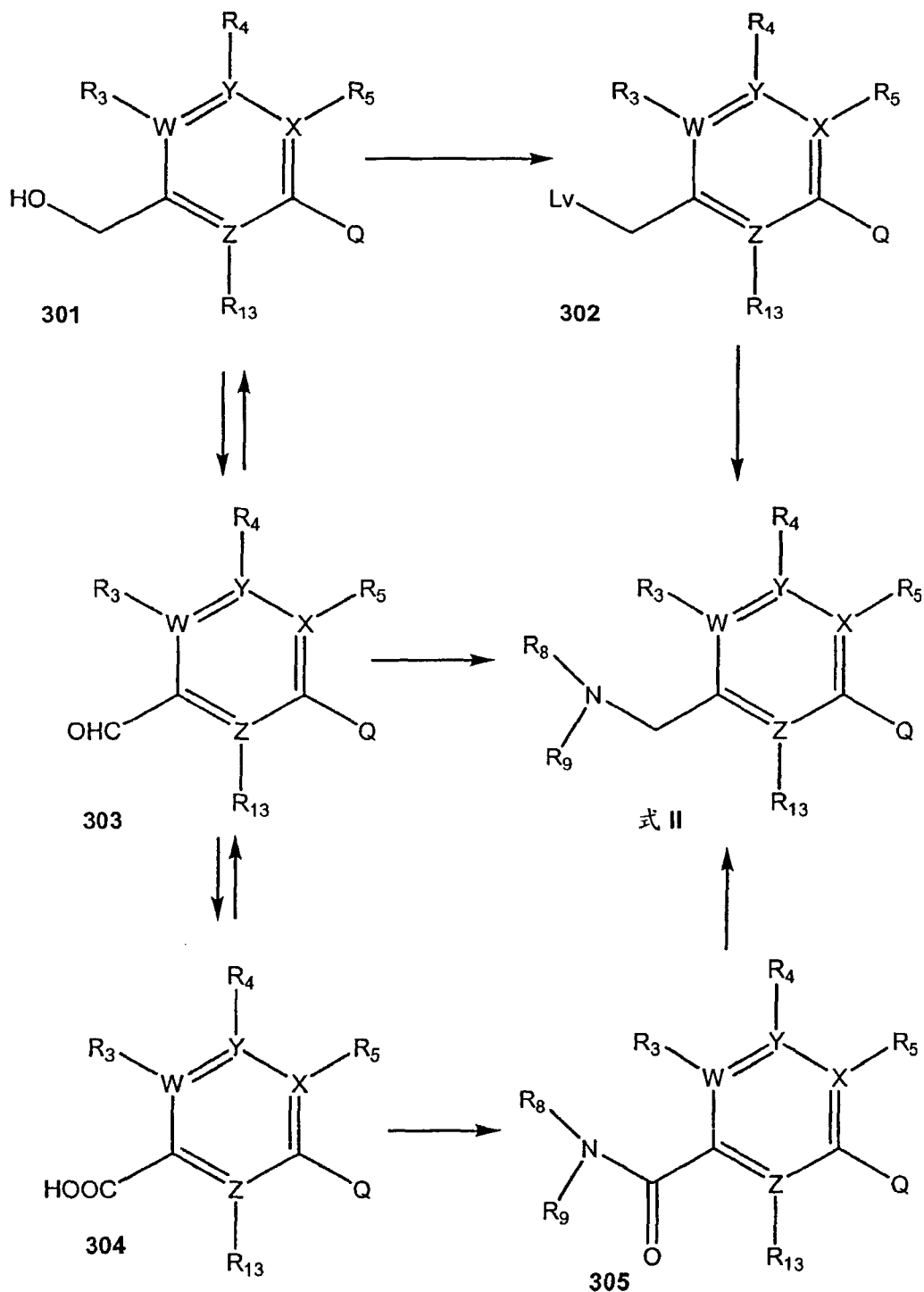
式 I 化合物的制备 参照反应路线 1, 于氮气下, 在备有电磁搅拌器、回流冷凝器与热源的烧瓶中填充光气或光气对等物(典型地为三光气)与非极性、非质子溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃。以约 10 至 60 分钟, 逐滴添加含式 101 化合物的非极性、非质子溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃溶液, 令此溶液搅拌 1 至 15 hr。分数次添加式 103 化合物, 搅拌此溶液约 10 至 60 分钟。逐滴添加碱, 例如 DIEA, 约一小时, 令此溶液搅拌 1 至 15 hr。单离及纯化产物, 式 105 化合物。

反应路线 2



式 I 化合物的制备 反应路线 2 说明式 I 化合物的替代合成法。式 201 异氰酸酯可使用光气或光气对等物以对应胺(亦即, $\text{R}_2\text{-NH}_2$)为起始物质, 或使用 Curtius 或 Hoffman 重排反应以对应羧酸(亦即, $\text{R}_2\text{-COOH}$)为起始物质独立地产生及分离。令式 101 与 201 化合物于非质子溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃中的混合物于 -40°C 至 110°C 搅拌 1 至 15 hr。分离及纯化产物, 式 I 化合物。

反应路线 3



式 II 化合物的制备 参照反应路线 3, 使用一般常用的合成方法(例如, 参见: "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.353-365, 其内容并入本文以资参考), 将式 301 的苄基醇转

化为离去基团(“Lv”例如卤基、甲磺酸根或三氟甲磺酸根) 302。

令式 302 化合物与式 HNR_8R_9 的胺于非质子溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中的混合物于 -40°C 至 110°C 搅拌 1 至 15 hr。分离及纯化产物，式 II 化合物。

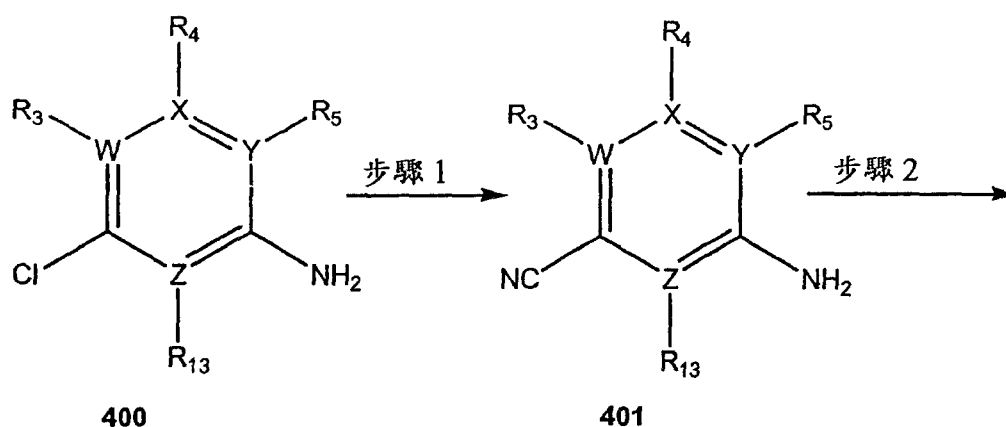
替代地，使用一般常用的合成方法(例如，参见：“Comprehensive Organic Transformation” LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.604-615，其内容并入本文以资参考)，将式 301 的苄基醇氧化成为式 303 的醛。

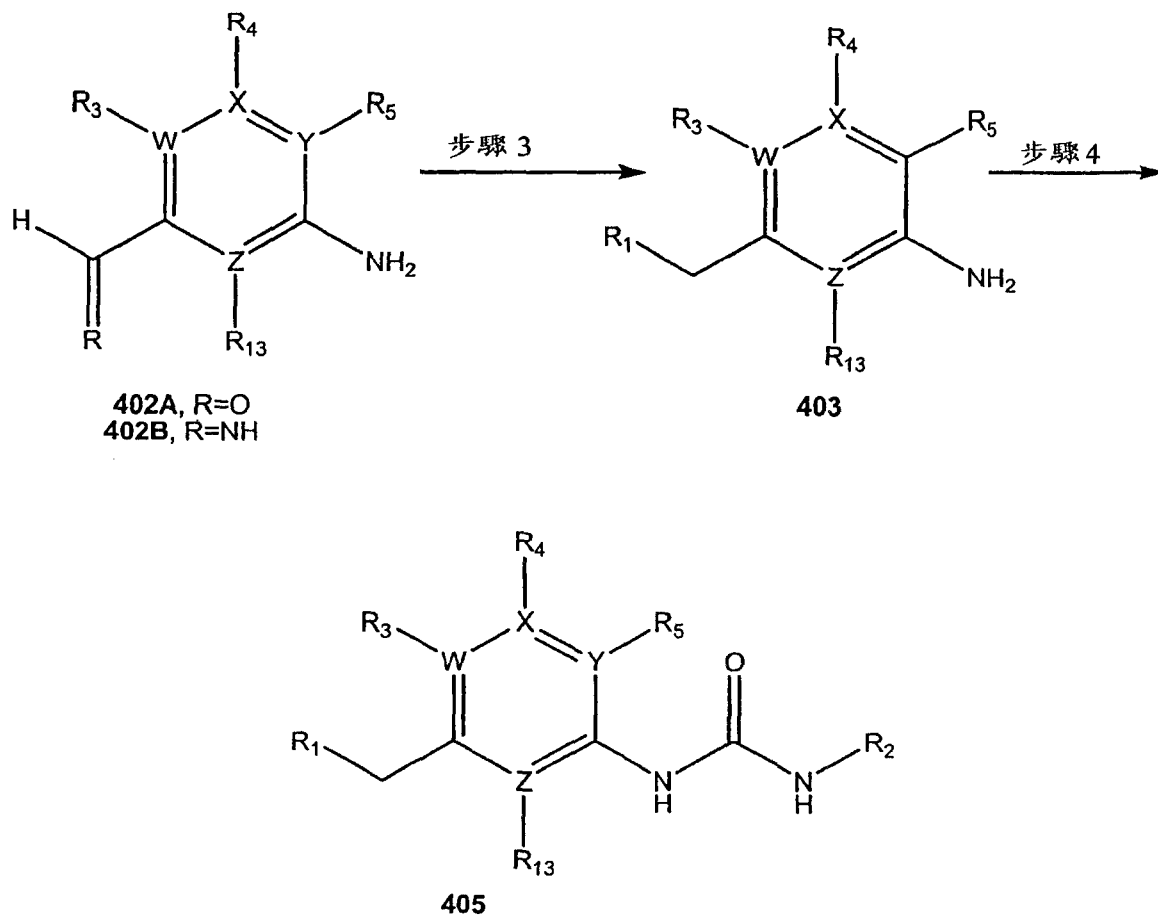
令式 303 化合物与式 HNR_8R_9 的胺于溶剂例如二氯甲烷中的混合物与还原剂例如三乙酰氧基硼氢化物，于酸例如乙酸存在或不存在下，于 -40°C 至 110°C 搅拌 1 至 36 hr。分离及纯化产物，式 II 化合物。

替代地，使用一般常用的合成方法(例如，参见：“Comprehensive Organic Transformation” LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.972-976，其内容并入本文以资参考)，使式 304 的羧酸与胺偶联，形成酰胺 305。使用一般常用的合成方法，例如以硼烷-二甲基硫化物的 THF 溶液处理 305，于 -40°C 至回流温度反应 1 至 96 hr，使酰胺 305 还原为式 II 化合物。

式 II 中 Q 为溴、氯、硝基、氨基或经保护的氨基的化合物可使用一般常用的合成方法使其转化为式 101 的化合物。例如，当 Q 为硝基时，可使用氢与 Pd/C 催化剂，将其还原为对应的胺。

反应路线 4





参照反应路线 4, 步骤 1, 于式 400 化合物的 NMP 溶液中添加过量(例如约至少 2 当量)氰化钠与过量(例如至少 1 当量, 例如, 1.35 当量)溴化镍(II)。添加另外的 NMP, 使溶液缓缓升温至约 200℃, 搅拌约 4 天。分离并任选纯化产物, 式 401 化合物。

于式 401 的惰性溶剂(例如二氯甲烷)的~0℃溶液中, 维持内部反应温度于大约 0℃下, 以~3.5 小时逐滴添加过量(例如 2 当量或 2 当量以上)还原剂, 例如 DIBAL-H (例如 DIBAL-H 的 1 M 溶液)。分离并任选纯化产物, 式 402A 与 402B 的混合物。

参照反应路线 4, 步骤 3, 于式 402A 与 402B 混合物的惰性溶剂(例如 THF)溶液中, 维持内部反应温度于低于约 45℃下, 以~40 min 分数次添加过量(例如约 1.05 当量)式 R₁-H 化合物(式中 R₁ 为任选经取代的氨基或任选经取代的杂环烷基)与过量(例如约 1.5 当量)还原剂例如三乙酰氧基硼氢化物。分离并任选纯化产物, 式 403 化合物。

参照反应路线 4, 步骤 4, 于式 403 化合物的溶剂例如丙酮溶液中, 逐滴

添加约等当量的式 $R_2\text{-NCO}$ 化合物。搅拌此反应约一小时并任选加温至回流温度。分离并任选纯化产物，式 405 化合物。

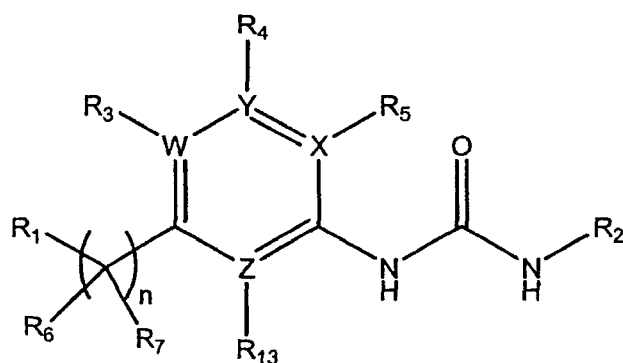
任选将消旋混合物置于层析柱上，使其分离成为(R)-与(S)-对映异构体。

任选使式 I 化合物与药物学上可接受的酸接触，以形成对应的酸加成盐。

任选使式 I 的药物学上可接受的酸加成盐与碱接触，以形成对应的式 I 游离碱。

本发明的特定具体实施方案包含或使用具有取代基基团的下述组合与排列的式 I 化合物。它们是为了支持为了简洁的缘故未于本文具体详述，但应被认知为涵盖于本揭示内容的教示内的取代基基团的其他组合与排列。

于特定具体实施方案中，本发明涉及选自式 I 化合物的至少一种化学实体及其药物学上可接受的盐、螯合物、非共价复合物、前体药物、及其混合物，



式 I

其中

W、X、Y、和 Z 独立地为 -C= 或 -N= ，但 W、X、Y、和 Z 不超过二者为 -N= ；
n 为 1、2、或 3；

R_1 为任选经取代的氨基或任选经取代的杂环烷基；

R_2 为任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基；任选经取代的环烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳烷基或任选经取代的杂环烷基；

R_3 于 W 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 W 为 -N= 时，则 R_3 不存在；

R_4 于 Y 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 Y 为 -N= 时，则 R_4 不存在；及

R_5 于 X 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂

环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 X 为 -N= 时，则 R₅ 不存在；

R₁₃ 于 Z 为 -C= 时，为氢、卤基、氰基、羟基、任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、或任选经取代的杂芳基；于 Z 为 -N= 时，则 R₁₃ 不存在；

及

R₆ 与 R₇ 独立地为氢、氨基羰基、烷氧羰基、任选经取代的烷基或任选经取代的烷氧基，或 R₆ 与 R₇ 和与其连接的碳一起形成任选经取代的 3 至 7 元环，该环任选并入选自 N、O 与 S 的一或两个其他杂原子。

于特定具体实施方案中，W、X、Y、和 Z 有一者为 -N=。

于特定具体实施方案中，W、X、Y、和 Z 为 -C=。

于特定具体实施方案中，R₁ 为 -NR₈R₉，其中 R₈ 为低级烷基及 R₉ 为任选经取代的烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的酰基或任选经取代的磺酰基。

于特定具体实施方案中，R₈ 为甲基或乙基。

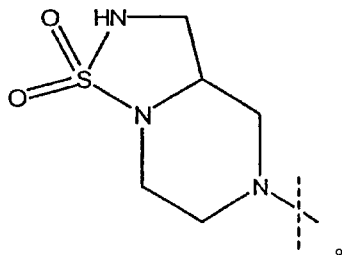
于特定具体实施方案中，R₉ 为 -(CO)OR₁₀，其中 R₁₀ 为氢或低级烷基(例如甲基或乙基)。于特定具体实施方案中，R₁₀ 为氢、甲基或乙基。

于特定具体实施方案中，R₉ 为 -(SO₂)-R₁₇，其中 R₁₇ 为低级烷基或 -NR₁₁R₁₂，其中 R₁₁ 与 R₁₂ 独立地为氢或低级烷基(例如甲基或乙基)。

于特定具体实施方案中，R₉ 为任选经取代的氨基取代的烷基。

于特定具体实施方案中，R₉ 为任选经取代的杂环烷基。

于特定具体实施方案中，R₁ 是选自任选经取代的哌嗪基；任选经取代的 1,1-二酮基-1λ⁶-[1,2,5]噻二唑烷-2-基；任选经取代的 3-酮基-四氢-吡咯并[1,2-*c*]噁唑-6-基、任选经取代的 2-酮基-咪唑烷-1-基；任选经取代的吗啉基；任选经取代的 1,1-二酮基-1λ⁶-硫代吗啉-4-基；任选经取代的吡咯烷-1-基；任选经取代的哌啶-1-基、任选经取代的氮杂环庚烷基 (azepanyl)、任选经取代的 1,4-二氮杂环庚烷基 (diazepanyl)、任选经取代的 3-酮基-四氢-1H-噁唑并[3,4-*a*]吡嗪-3(5H)-酮、任选经取代的 5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪基、和任选经取代的



于特定具体实施方案中， R_1 为经取代的哌嗪基；任选经取代的哌啶-1-基、任选经取代的吡咯烷-1-基、任选经取代的氮杂环庚烷基或任选经取代的 1,4-二氮杂环庚烷基。于特定具体实施方案中， R_1 为经取代的哌嗪基。于特定具体实施方案中， R_1 为任选经取代的哌啶基。

于特定具体实施方案中， R_2 为经取代的芳基或任选经取代的杂芳基。于特定具体实施方案中， R_2 为任选经取代的苯基、任选经取代的萘基、任选经取代的吡咯基、任选经取代的噻唑基、任选经取代的异噻唑基、任选经取代的吡唑基、任选经取代的噁唑基、任选经取代的 1,3,4-噁二唑基、任选经取代的吡啶基、任选经取代的吡嗪基、任选经取代的嘧啶基与任选经取代的哒嗪基。

于特定具体实施方案中， R_2 是选自吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-1-氧化物、苯基、嘧啶-5-基、和异噻唑-3-基，其中各吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-1-氧化物、苯基、嘧啶-5-基、和异噻唑-3-基任选被低级烷基、低级烷氧基、卤基（例如氟基或氯基）、氰基或乙酰基取代。于特定具体实施方案中， R_2 为吡啶-3-基，其任选被低级烷基取代； R_2 为吡啶-4-基，其任选被低级烷基取代；任选被卤基取代的苯基；任选经取代的嘧啶-5-基；或任选经取代的异噻唑-3-基。于特定具体实施方案中， R_2 为吡啶-3-基；6-甲基-吡啶-3-基；6-氰基-吡啶-3-基；6-乙酰基-吡啶-3-基；6-三氟甲基-吡啶-3-基；吡啶-4-基；2-甲基-吡啶-4-基；苯基；4-氟苯基；4-氯苯基或 5-甲基-异噻唑-3-基。

于特定具体实施方案中， n 为 1；于特定具体实施方案中， n 为 2；于特定具体实施方案中， n 为 3。

于特定具体实施方案中， R_6 与 R_7 独立地为氢、氨基羰基、烷氧羰基、任选经取代的烷基或任选经取代的烷氧基，或 R_6 与 R_7 和与其连接的碳一起形成任选经取代的 3 至 7 元环，该环任选并入一或两个选自 N、O 与 S 的其他杂原子。

于特定具体实施方案中， R_6 与 R_7 独立地为氢或甲基。于特定具体实施方案中， R_6 与 R_7 独立地为氢。于特定具体实施方案中， n 为 1 及 R_6 与 R_7 独立地为氢或甲基。于特定具体实施方案中， n 为 1 及 R_6 与 R_7 独立地为氢。于特定具体实施方案中， n 为 2 及 R_6 与 R_7 独立地为氢。于特定具体实施方案中， n 为 3 及 R_6 与 R_7 独立地为氢、-甲基-异噁唑-3-基。

于特定具体实施方案中， R_3 为氢、氰基、低级烷基(例如甲基或乙基)或卤基(例如氯基或氟基)。于特定具体实施方案中， R_3 为氢或氟基。

于特定具体实施方案中， R_4 为氢、吡啶基、卤基或任选经取代的低级烷基。于特定具体实施方案中， R_4 为氢、吡啶基、三氟甲基、或氟基。

于特定具体实施方案中， R_5 为氢、吡啶基、卤基或任选经取代的低级烷基。于特定具体实施方案中， R_5 为氢、氯基、氟基、甲基或三氟甲基。

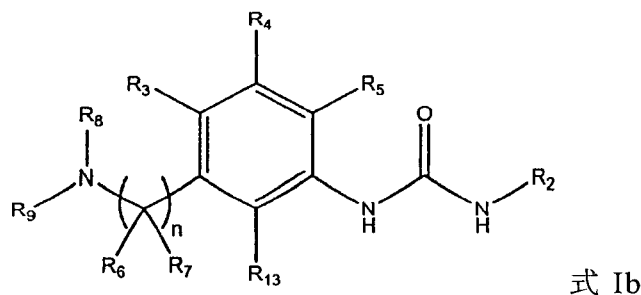
于特定具体实施方案中， R_{13} 为氢、低级烷基(例如甲基或乙基)、羟基或卤基。于特定具体实施方案中， R_{13} 为氢、卤基、羟基或低级烷基。于特定具体实施方案中， R_{13} 为氢或氟基。

于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有一者不为氢。

于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有一者为卤基、任选经取代的低级烷基、或氰基，其余为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有一者为卤基、甲基或氰基，其余为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有二者为卤基或氰基，其余为氢。

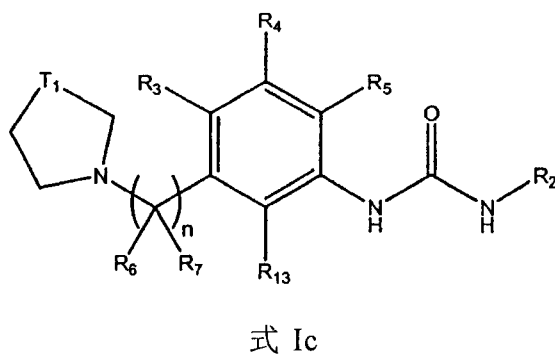
于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有一者为氟基，其余为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有一者为氰基，其余为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有二者不为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有二者为卤基，其余为氢。于特定具体实施方案中， R_3 、 R_4 、 R_5 、和 R_{13} 有二者为氟基，其余为氢。

于特定具体实施方案中，式 I 的化学实体是选自下式 Ib 的化学实体



式中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{13} 与 n 均如式 I 化合物中所述。

于特定具体实施方案中，式 I 的化学实体是选自下式 Ic 的化学实体



式中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{13} 与 n 均如式 I 化合物中所述及式中

T_1 为 $-\text{CHR}_{14}-$ 、 $-\text{NR}_{15}\text{CHR}_{14}-$ 、 $-\text{CHR}_{14}\text{NR}_{15}-$ 、或 $-\text{CHR}_{14}\text{CHR}_{14}-$ ；及

各 R_{14} 与 R_{15} 系独立地选自氢、任选经取代的烷基、任选经取代的酰基、羧基、任选经取代的低级烷氧羰基、任选经取代的氨基羰基、任选经取代的烷氧基、任选经取代的环烷氧基、任选经取代的磺酰基、任选经取代的氨基、任选经取代的环烷基、和任选经取代的杂环烷基。

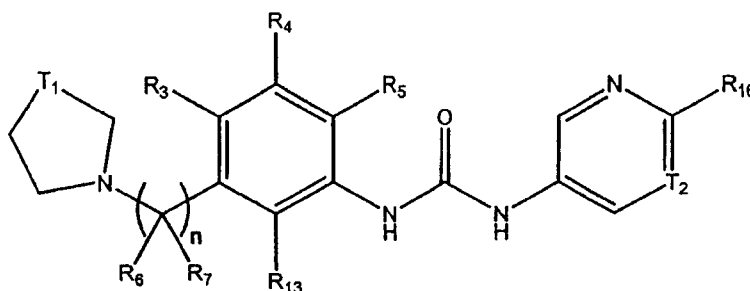
于特定具体实施方案中， T_1 为 $-\text{NR}_{15}\text{CHR}_{14}-$ ，亦即， R_1 为被 R_{14} 与 R_{15} 取代的哌嗪基。于特定具体实施方案中， T_1 为 $-\text{CHR}_{14}\text{CHR}_{14}-$ 。

于特定具体实施方案中， R_{14} 与 R_{15} 系独立地选自氢、甲基、羧基、甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、丙氧基、甲氧基、环己基甲氧基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、氮杂环丁烷-1-基磺酰基、二甲氨基磺酰基、甲磺酰氨基、N-甲基-甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、N-甲基-乙磺酰氨基、N-甲氧羰基-N-甲氨基、N-乙氧羰基-N-甲氨基、N-异丙氧羰基-N-甲氨基、N-叔丁氧羰基-N-甲氨基、乙酰氨基、N-甲基乙酰氨基、N-甲基丙酰氨基、N-甲基异丁酰氨基、氨基、甲氨基、二甲氨基、N-甲基(二甲氨基磺酰基)氨基、和哌啶-1-基。

于特定具体实施方案中, R_{14} 是选自氢、甲基、和甲氧甲基。

于特定具体实施方案中, R_{15} 是选自任选经取代的酰基、任选经取代的低级烷氧羰基、和任选经取代的磺酰基; 于特定具体实施方案中, R_{15} 是选自低级烷氧羰基、低级烷基磺酰基、和任选经取代的氨基磺酰基。

于特定具体实施方案中, 式 I 的化学实体系下式 Id 的化学实体



式 Id

式中 T_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{13} 与 n 均如式 Ic 化合物中所述及式中 T_2 为 $-C=$ 或 $-N=$; 及 R_{16} 是选自氢、卤基、氰基、任选经取代的酰基、任选经取代的烷基、和任选经取代的烷氧基。

于特定具体实施方案中, T_2 为 $-C=$ 。

于特定具体实施方案中, T_2 为 $-N=$ 。

于特定具体实施方案中, R_{16} 是选自氢、甲基、氟基、氰基、甲氧基、和乙酰基。于特定具体实施方案中, R_{16} 为氢或甲基。

于特定具体实施方案中,

W 、 X 、 Y 与 Z 为 $-C=$;

n 为 1、2、或 3;

R_1 为 $-NR_8R_9$, 其中 R_8 为低级烷基及 R_9 为任选经取代的酰基或任选经取代的磺酰基;

R_2 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基; 任选被卤基(例如氟基)取代的苯基; 任选经取代的嘧啶-5-基; 或任选经取代的异噻唑-3-基;

R_3 为氢或氟基;

R_4 为氢、吡啶基或氟基;

R_5 为氢或氟基;

R_6 与 R_7 独立地为氢或甲基; 及

R_{13} 为氢或氟基。

于特定具体实施方案中，

W、X、Y 与 Z 为 -C=;

n 为 1、2、或 3;

R₁ 为 -NR₈R₉，其中 R₈ 为低级烷基及 R₉ 为任选经取代的酰基或任选经取代的磺酰基;

R₂ 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基; 任选被卤基(例如氟基)取代的苯基; 任选经取代的嘧啶-5-基; 或任选经取代的异噻唑-3-基;

R₃ 为氢或氟基;

R₄ 为氢、吡啶基或氟基;

R₅ 为氢或氟基;

R₆ 与 R₇ 独立地为氢或甲基; 及

R₁₃ 为氢或氟基;

其中

R₃、R₄、和 R₅ 有一者不为氢。

于特定具体实施方案中，

W、X、Y 与 Z 为 -C=;

n 为 1、2、或 3;

R₁ 为任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环，其任选于该杂环中包含其他氧、氮或硫;

R₂ 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基; 任选被卤基(例如氟基)取代的苯基; 任选经取代的嘧啶-5-基; 或任选经取代的异噻唑-3-基;

R₃ 为氢或氟基;

R₄ 为氢、吡啶基或氟基;

R₅ 为氢或氟基;

R₆ 与 R₇ 独立地为氢或甲基; 及

R₁₃ 为氢或氟基。

于特定具体实施方案中，

W、X、Y 与 Z 为 -C=;

n 为 1、2、或 3；

R₁ 为任选经取代的 5 至 7 元含氮杂环，其任选于该杂环中包含其他氧、氮或硫；

R₂ 为任选被低级烷基取代的吡啶-3-基；任选被卤基(例如氟基)取代的苯基；任选经取代的嘧啶-5-基；或任选经取代的异噻唑-3-基；

R₃ 为氢或氟基；

R₄ 为氢、吡啶基或氟基；

R₅ 为氢或氟基；

R₆ 与 R₇ 独立地为氢或甲基；及

R₁₃ 为氢或氟基，其中

R₃、R₄、和 R₅ 有一者不为氢。

于特定具体实施方案中，式 I 化合物为：

4-[(2-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基}甲基)甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-[3-({[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-({[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(3-({[(乙基磺酰基)甲氨基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

4-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺；

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

4-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-(5-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-{3-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-氟-3-({4-[(甲基乙基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(2-甲氧乙酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(丙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(1E)-1-(二甲氨基)-2-氰基-2-氮杂乙烯基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基-(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基-(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基-(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

4-[(2-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-4-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-4-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-({2-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-4-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-4-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(3-{{(6-甲基-3-吡啶基)氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(3-甲基-2-酮基咪唑烷基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(3-甲基-2-酮基咪唑烷基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(4-甲基-3-酮基哌嗪基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-氟-5-(哌啶基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-氟-5-(哌啶基甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({(3S)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-3-(甲氧甲基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-(3-{[(3S)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

(2S)-4-({5-氟-3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-[3-({(3S)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-3-(甲氧甲基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(3-{[(3S)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

(2S)-4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)

哌嗪甲酸甲酯;

N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{3-[(1,1-二酮基-(1,4-thiazaperhydroin-4-基))甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[(1,1-二酮基-(1,4-thiazaperhydroin-4-基))甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-氟-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{3-[(3S)-3-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-((3S)-3-[(乙基磺酰基)甲氨基]吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[(3S)-1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)吡咯烷-3-基]甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{3-[(3S)-3-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-((3S)-3-[(乙基磺酰基)甲氨基]吡咯烷基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{(3S)-1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-(5-氟-3-{4-(甲基磺酰基)哌啶基}甲基)苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{4-(甲基磺酰基)哌啶基}甲基)苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-(3-{4-(乙基磺酰基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基)(嘧啶-5-基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](嘧啶-5-基氨基)甲酰胺;

1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸甲酯;

1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)哌啶-4-甲酸甲酯;

4-[(3-氟-5-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]甲酰胺;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]甲酰胺;

({5-[(3R)-3-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-3-氟苯基}氨基)-N-(3-吡啶基)甲酰胺;

{[5-((3R)-3-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基)甲基]-3-氟苯基}氨基}-N-(3-吡啶基)甲酰胺;

N-[(3R)-1-({5-氟-3-[(N-(3-吡啶基)氨基甲酰基)氨基]苯基}甲基)(3-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺;

({5-[(3R)-3-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-3-氟苯基}氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

{[5-((3R)-3-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基)甲基]-3-氟苯基}氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

N-{(3R)-1-[(5-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基甲酰基]氨基]苯基)甲基](3-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

4-({3-氟-5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪-4-甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(异噁唑-3-基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](异噁唑-3-基氨基)甲酰胺;

N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[(4-{[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基]苯基)甲基](4-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基]苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基乙酰胺;

4-[(3-氟-5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-{3-[(4-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)(4-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)(4-哌啶基)]-N-甲基乙酰胺;

N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-{3-[(4-[(二甲氨基)磺酰基]甲氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{1-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基乙酰胺;

(叔丁氧基)-N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基甲酰胺;

(叔丁氧基)-N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)(4-哌啶基)]-N-甲基甲酰胺;

(叔丁氧基)-N-{1-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基甲酰胺;

N-(5-氟-3-{{4-(甲氨基)哌啶基}甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{{4-(甲氨基)哌啶基}甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(1,3-噁唑-2-基氨基)羰基氨基}苯基)甲基)哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(4-氟-3-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(4-氟-3-[(1-甲基吡唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸；

1-[(3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸；

N-[2-氟-5-(吗啉-4-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(4-氟-3-[(嘧啶-5-基氨基)羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))乙氧基-N-甲基甲酰胺；

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基(甲基乙氧基)甲酰胺；

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基乙酰胺；

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基丙酰胺；

N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-2-甲基-N-甲基丙酰胺；

4-[(4-氟-3-[(5-甲基(1,3,4-噁二唑-2-基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(4-氟-3-[(4-甲基(1,3-噁唑-2-基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙酯；

N-[5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-5-[(4-丙酰基哌嗪基)甲基]苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-氟-5-[[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪基]甲基}苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲

酰胺；

N-[5-((3R)-3-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]吡咯烷基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-[[3R)-3-(甲氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-[[3R)-3-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(5-[[3R)-3-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-((3R)-3-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]吡咯烷基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-((3R)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基)-N-甲基乙酰胺；

N-(5-[[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基]-3-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(3-氟-5-[[4-(N-甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基]苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-((3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))(叔丁氧基)-N-甲基甲酰胺；

N-{2-氟-5-[(5-丙酰基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(4-甲基-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸叔丁酯；

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯；

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸乙酯；

(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲基乙酯；

N-(5-{[(3S)-4-乙酰基-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氧甲基)-4-丙酰基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氧甲基)-4-(2-甲基丙酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-({(3S)-3-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]吡咯烷基}甲基)-2-氟苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基乙酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基丙酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

N-(2-氟-5-{[4-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[4-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-氟-5-({4-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]哌啶基}甲基)苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基乙酰胺;

N-{1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基丙酰胺;

N-{1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

N-{(3R)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基丙酰胺;

N-{(3R)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

N-{5-[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1S,4S)-5-氧杂-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))乙氧基-N-甲基甲酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基(甲基乙氧基)甲酰胺;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸叔丁酯;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基乙酰胺;

N-[2-氟-5-(哌嗪基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-(5-{[(3R)-4-乙酰基-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸乙酯;

(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-(5-{[(3R)-3-(甲氧甲基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[(3S)-3-(甲氨基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-吡啶基)-N-甲基丙酰胺;

N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-吡啶基)-2-甲基-N-甲基丙酰胺;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮(二氮杂全氢甲乙双酮)甲酸叔丁酯;

N-(3-{[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)吡啶基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(哒嗪-4-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-(5-{[(3R)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧甲基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-氟-3-{[4-(N-甲基氨甲酰基)吡啶基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-({4-氟-3-[(异噁唑-3-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

N-{3-[(1S)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1S)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

N-{3-[(4-乙酰基哌嗪基)乙基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸甲酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸乙酯;

4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸甲基乙酯;

N-{5-[(4-乙酰基(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基))甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{2-氟-5-[(4-甲氧哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
N-[5-(氮杂全氢甲乙双酮基甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
N-{2-氟-5-[(4-哌啶基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
N-(5-{[4-(环己基甲氧基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-氟-5-{[2-(羟甲基)吗啉-4-基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-氟-5-{[2-(甲氧甲基)吗啉-4-基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(2,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-{2-氟-5-[(4-丙氧哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{2-氟-5-[(4-甲基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基](1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)})甲基]-2-氟苯基[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸丙酯;

N-{3-[(1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-氟-5-{[4-(甲基磺酰基)(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[(1R)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(5-{[4-(乙基磺酰基)(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(1R)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-氟-5-({4-[(甲基乙基)磺酰基](1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)})甲基]苯基[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[[[(1S)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[[[(1S)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[[[(1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(4-氟-3-[[[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2,4,5-三氟-3-[[[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-[2-氟-5-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基)][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[3-(3-氟-5-[[[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯;

(叔丁氧基)-N-{1-[(4-氟-3-[[[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))}-N-甲基甲酰胺;

N-(2-氟-5-{{4-(甲氨基)哌啶基}甲基}苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

4-[(3-[[[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3-[[[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(3-[[[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙酯;

N-{3-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-5-氟苯基}[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基)][(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{{4-(乙基磺酰基)哌嗪基}甲基}-5-氟苯基)甲酰胺;

N-[2-氟-5-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基)][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-[5-({4-[(乙基磺酰基)甲氨基]哌啶基}甲基)-2-氟苯基)][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

(3S)-3-[[[(4-氟-3-[[[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基]吡咯

烷甲酸叔丁酯；

(3S)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯

烷甲酸甲酯；

(3R)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯

烷甲酸甲酯；

4-[(2-甲基-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2-氯-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

2-{4-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪基}-N,N-二

甲基乙酰胺；

4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

4-(3-{3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}丙基)哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺；

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲基乙酯；

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[3-(3-{4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}丙基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯；

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-(5-{[(3S)吡咯烷-3-基]甲氨基}甲基)-2-氟苯基[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

(3R)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}吡咯

烷甲酸叔丁酯；

N-(5-{{{(3R)吡咯烷-3-基}甲基}氨基}甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基}-(4-哌啶基))}-N-甲氧甲酰胺；

乙氧基-N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基}-(4-哌啶基))}甲酰胺；

N-[5-((4-[乙基(乙基磺酰基)氨基]哌啶基)甲基)-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基}-(4-哌啶基))}乙酰胺；

4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基}哌嗪甲酸甲酯；

4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基}哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基}哌嗪甲酸甲基乙酯；

N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基)[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-5-(三氟甲基)苯基)甲基}哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2-甲基-5-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基}哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2,6-二氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基}哌嗪甲酸甲酯；

4-[(4-氯-2-氟-5-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基}哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1R)-1-(5-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)乙基}哌嗪甲酸叔丁酯；

4-[(1R)-1-(5-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)乙基}哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1R)-1-(5-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)乙基}哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{{{(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基}哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{{{(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基}哌嗪甲酸甲基乙酯；

酯；

[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]-N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}甲酰胺；

4-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}哌啶甲酸甲酯；

N-(5-{[(1-乙酰基(4-哌啶基))甲氨基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[5-({[1-(乙基磺酰基)(4-哌啶基)]甲氨基}甲基)-2-氟苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-[(2-{[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{5-[(2-{[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

4-[(2-氯-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-(三氟甲基)苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

N-[2-氟-5-(吗啉-4-基甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-5-({甲基[2-(甲氨基)乙基]氨基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-5-({甲基[2-(甲氨基)乙基]氨基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺；

N-(2-{[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)甲氧基-N-甲基甲酰胺；

N-(2-{[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺；

4-[(2-氟基-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-{2-氟-5-[(甲基{2-[甲基(甲基磺酰基)氨基]乙基}氨基)甲基]苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-{5-[(2-[(乙基磺酰基)甲氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;

N-(2-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)甲氧基-N-甲基甲酰胺;

N-(2-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁酯;

N-[3-((1S)-1-哌嗪基乙基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

N-(3-{(1S)-1-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-氟-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{2-氟-5-[(甲基{2-[甲基(甲基磺酰基)氨基]乙基}氨基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{5-[(2-[(乙基磺酰基)甲氨基]乙基}甲氨基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(1R)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1R)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

4-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}-1,2,3,4-四氢萘基)哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

N-{3-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

(3R)-4-甲基-3-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

(3S)-4-甲基-3-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2,4-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
(叔丁氧基)-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

N-[2-(2-胺乙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2,5-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；
甲氧基-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

{甲氧基-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]羰基氨基}甲酸甲酯；

(叔丁氧基)-N-甲基-N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺；

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-{2-[2-(甲氨基)乙基](5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)}甲酰胺；

4-[2-(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[2-(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯；

N-(3-{2-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-(5-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}-2-1,2,3,4-四氢异喹啉基)乙基]甲酰胺；

N-[2-(2-{[(二甲氨基)磺酰基]氨基}乙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(2-{2-[(二甲氨基)羰基氨基]乙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯；

4-(4-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满基)哌嗪甲酸甲酯；

4-[3-(2-氟-3-[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸叔丁酯;

甲氧基-N-甲基-N-[2-(5-[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺;

N-(2-{2-[(乙基磺酰基)甲氨基]乙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-(2-[[二(甲氨基)磺酰基]甲氨基}乙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

(二甲氨基)-N-甲基-N-[2-(5-[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]甲酰胺;

N-甲基-N-[2-(5-[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}(2-1,2,3,4-四氢异喹啉基))乙基]乙酰胺;

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-[2-{3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]丙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)]甲酰胺;

N-{2-[2-(二乙氨基)乙基](5-1,2,3,4-四氢异喹啉基)}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-(3-[[二(甲氨基)磺酰基]氨基}丙基)(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-{3-[(乙基磺酰基)氨基]丙基}(5-1,2,3,4-四氢异喹啉基))[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

4-[(2-羟基-3-[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-羟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(3-{2-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[3-(2-{4-[[二(甲氨基)磺酰基]哌嗪基}乙基)苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{2-[4-(甲磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)甲酰胺;

4-[(2-羟基-3-[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

N-(2-羟基-3-{[4-(甲磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲

酰胺；

N-{3-[2-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-[2-氟-3-(3-哌嗪基丙基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙酯；

4-[(3-{[(1-羟基-6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

4-[(2-氟-3-{[(1-羟基-6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯；

(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸苯基甲酯；

N-{3-[(3S,5R)-4-乙酰基-3,5-二甲基哌嗪基]甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氮甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸叔丁酯；

4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氮甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯；

[(3-{[4-乙酰基哌嗪基]甲基]-2-氟苯基}氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

{[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(3-{[4-(N,N-二甲基氮甲酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

[(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺；

(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸甲酯；

N-{3-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基]甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺；

4-[(2-氟-3-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2-氟-3-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-(4-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满基)哌嗪甲酸叔丁酯;

4-[(3-[[N-(6-氰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3-[[N-(6-乙酰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[[2-氟-3-((N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基)苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-((2-氟-3-[(N-(4-吡啶基)氨甲酰基)氨基]苯基)甲基)哌嗪甲酸甲酯;

[(3-[[4-(氮杂环丁烷基磺酰基)哌嗪基]甲基]-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-(1-哌嗪基茚满-4-基)甲酰胺;

N-[1-(4-乙酰基哌嗪基)茚满-4-基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{1-[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基]茚满-4-基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-{1-[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]茚满-4-基}甲酰胺;

4-[(4-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满-2-基)甲基]哌嗪甲酸叔丁酯;

4-[(4-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满-2-基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(4-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}茚满-2-基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

N-{2-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]茚满-4-基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-{[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基]甲基}茚满-4-基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}茚满-4-基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-[2-((4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基)甲基)茚满-4-基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

(5S,3R)-4-[(2-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪甲酸叔丁酯;

(5S,3R)-4-[(2-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪甲酸甲酯;

({3-(((6S,2R)-4-乙酰基-2,6-二甲基哌嗪基)甲基)-2-氟苯基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

{(5S,3R)-4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基}氨基)苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪基}-N,N-二甲基甲酰胺;

[(3-{[(6S,2R)-4-(乙基磺酰基)-2,6-二甲基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

{[3-({(6S,2R)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-2,6-二甲基哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

N-[2-氟-3-(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基)甲基]苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基}苯甲酸;

N-{2-氟-3-[(3-甲基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-{3-[(3-乙基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;

N-(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺;

N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸乙酯;

1-(3-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(6-氟吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸(3R,5S)-叔丁酯;

1-(3-(((2R,6S)-4-乙酰基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;

(3R,5S)-4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N,3,5-四甲基哌嗪-1-甲酰胺;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸(2S,6R)-苄酯;

1-(3-(((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲酸(3R,5S)-甲酯;

4-(2-氟-3-(3-吡啶-3-基脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸(2S,6R)-甲酯;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N-二甲基哌嗪-1-磺酰胺;
1-(3-((4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
1-(2-氟-3-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
1-(3-((4-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
1-(3-(((2R,6S)-4-(乙基磺酰基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-2-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
(3R,5S)-4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N,3,5-四甲基哌嗪-1-磺酰胺;
4-(2-氟-3-(3-(异噁唑-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(4-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸乙酯;
4-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(2,6-二氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(3,4-二氟-5-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(1-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸(S)-乙酯;
4-(1-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸(S)-甲酯;
4-(2,5-二氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(3-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
4-(3-(2-氟-3-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸乙酯;
4-(3-(3-氟-5-(3-(吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基)哌嗪-1-甲酸甲酯;
乙磺酸{3-氟-5-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-甲基-胺化物;
乙磺酸{3-氟-5-[3-(吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-甲基-胺化物;
1-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-5-氟苯基]-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-[3-氟-5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-{3-氟-5-[4-(2-甲氧-乙酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-{3-氟-5-[4-(丙-2-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-{3-氟-5-[4-(丙-1-磺酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-(吡啶-3-基)-脲;
1-[3-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-5-氟苯基]-3-(2-甲基-嘧啶-5-基)-脲;

4-{3-氟-5-[3-(2-甲基-嘧啶-5-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-磺酸二甲基胺化物;
4-{3-氟-5-[3-(嘧啶-5-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸甲酯;
(S)-N-(1-(3-氟-5-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌啶-3-基)-N-甲基-(N',N'-二甲氨基)磺酰胺;
(S)-N-(1-(3-氟-5-(3-吡啶-3-基脲基)苄基)哌啶-3-基)-N-甲基-(N',N'-二甲氨基)磺酰胺;
(E)-N'-氰基-4-(3-氟-5-(3-吡啶-3-基脲基)苄基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲脒;
(S)-1-(3-(1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)苄基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲。

于特定具体实施方案中，式 I 化合物是选自：

4-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
N-[5-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
4-[(3-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
N-[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺;
(2S)-4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯;
N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺;
4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;
(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧甲基)哌嗪甲酸甲酯;
4-[(2-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;
[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)甲酰胺;
4-[(2,6-二氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(3,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(2,4-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2,5-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙酯;

4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙酯;

{[3-({4-[(二甲氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

[(3-{{4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌嗪基}甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

[(3-{{4-(乙基磺酰基)哌嗪基}甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺;

(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2-氟-3-{[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(2-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3-{{N-(6-氰基(3-吡啶基))氨甲酰基}氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-[(3-{{N-(6-乙酰基(3-吡啶基))氨甲酰基}氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯;

4-{{2-氟-3-({N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氨甲酰基}氨基)苯基}甲基}哌嗪甲酸甲酯;

4-({2-氟-3-[(N-(4-吡啶基)氨甲酰基)氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯;

及

N-(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺。

本文所述的化学实体对心肌原纤维节具有选择性且予以调节,可用于与其结合和/或增强其活性、增加肌球蛋白水解 ATP 的速率。本说明书中所用的“调节”意指增加或降低肌球蛋白活性,而“增强”则意指增加其活性。于本发明代表性化合物的测试中亦已确定,其给药可增加心肌纤维的收缩力。

本发明的化学实体、药物组合物及方法可用于治疗心脏疾病包括但不限于:急性(或代偿性)充血性心力衰竭、和慢性充血性心力衰竭;特别是与收缩性心脏官能障碍相关的疾病。其他治疗用途包括给药等待心脏移植的病患以稳定其心脏功能,及协助使用分流泵后已停止或减缓的心脏恢复正常功能。

肌原纤维节中的肌球蛋白利用 ATP 水解来产生力。因此,增加 ATP 水解相当于增加肌肉收缩力或速度。于肌动蛋白存在下,肌球蛋白的 ATP 酶活性被激发>100 倍。因此,ATP 水解不仅测量肌球蛋白酶活性,亦测量其与肌动蛋白丝的相互作用。调节心肌原纤维节的化合物可利用肌球蛋白的增加或降低 ATP 水解速率予以鉴定,于特定具体实施方案中,于小于 10 μ M(例如小于 1 μ M)的浓度下,展现该速率增加 1.4 倍。此等活性的测定可使用得自人类来源的肌球蛋白,但通常使用得自其他生物的肌球蛋白。亦使用于肌球蛋白与经装饰的薄肌丝的结合中以钙的调控角色为模式的系统。

替代地,具生化功能的肌原纤维节制剂可用于体外测定 ATP 酶活性,例如,2000 年 3 月 29 日申请的美国专利 09/539,164 中所述。肌原纤维节的功能性生化反应,包括 ATP 酶水解的钙敏感性,可通过组合其经纯化的各个成分(特别包括其调控成分与肌球蛋白)而再组成。另一功能性制剂为体外能动性试验,此试验的进行是添加测试化合物至结合肌球蛋白的载玻片上,然后观察肌动蛋白丝在覆盖肌球蛋白的玻璃表面滑动的情形(Kron S.J. (1991) *Methods Enzymol.* 196:399-416)。

ATP 水解的体外速率与肌球蛋白增强活性相关,此可利用监测 ADP 或磷酸盐产生予以测定,例如,1999 年 5 月 18 日申请的美国专利 09/314,464 中所述。ADP 产生亦可利用将该 ADP 产生与 NADH 氧化作用偶联(使用丙酮酸激酶与乳酸脱氢酶等酶),并利用监测吸光性或荧光予以侦测(Greengard, P.

Nature 178 (Part 4534): 632-634 (1956); *Mol Pharmacol* 1970 Jan;6(1):31-40)。

磷酸盐产生可使用嘌呤核苷磷酸化酶使磷酸产生与嘌呤类似物的切割偶联，因而产生吸光率(*Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jun 1;89(11):4884-7)或荧光(*Biochem* 1990 Mar 1;266(2):611-4)变化而予以侦测。虽可使用单一测定，但通常于不同时间点进行相同试样的多次测定以确定蛋白质活性的绝对比率；此等测定特别在与酶测定结果具有类似吸光或荧光性质的测试化合物存在下，具有较高的特异性。

测试化合物可使用多孔板，于诸孔中各别放置化合物或使其呈混合物，以高度并行方式进行测试。测试的成分包括目标蛋白质复合物、偶联酶与底物，然后添加 ATP 至各孔，以板计读器测定板中各孔的吸光率或荧光。

有一方法使用 384 孔板版式与 25 微升反应体积，并使用丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶偶联体系(Huang TG 和 Hackney DD. (1994) *J Biol Chem* 269(23):16493-16501)测定各孔中的 ATP 水解率。如本领域技术人员所认知，测定用的诸成分添加在缓冲剂及试剂中。由于本文概述的方法容许动力学测定，因此将培养时间最适化以得到相对于背景的适当检测信号。该测定是于获得 ATP 水解动力学的同时进行的，将增加测定中的信噪比。

心肌纤维 ATP 酶和/或收缩力的调节作用亦可使用经清洁剂渗透的心肌纤维(亦称为去皮的心肌纤维)或肌原纤维(次细胞纤维片段)予以测定，例如，如 Haikala H 等人 (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 25(5):794-801 所述。去皮的心肌纤维保留其固有的肌原纤维节组织，但未保留细胞钙周期的所有方面，此模式具有两项优点：第一，细胞膜不是化合物渗透的屏障，第二，钙浓度被控制。因此，ATP 酶或收缩力的任何增加成为测试化合物对肌原纤维节蛋白质影响的直接量度。ATP 酶利用上文叙述的方法进行测定。张力测量则是将肌纤维的一端固定于固定杆而另一端固定于可测量力的转换器上进行的。于伸展该纤维消除宽松后，力转换器于纤维开始收缩时记录增加的张力。此测量称为等长张力，因为不容许纤维变短。经渗透的肌纤维的活化是如下进行的：将其置于缓冲钙溶液中，随后添加测试化合物或对照组。以此方式进行测试时，本文所述的化学实体于与生理收缩活性相关的诸钙浓度下引起力的增加，而于低钙浓度的松弛缓冲液中或钙不存在下(EGTA 数据点)，则力的增加极少。

对心肌原纤维节与心肌球蛋白的选择性可通过在上述一或多种试验中以非心脏的肌原纤维节成分与肌球蛋白取代,并将所得结果与使用心脏对等物所得的结果进行比较。

于体外重组的肌原纤维节试验或肌原纤维中所观察的化学实体增加 ATP 酶率的能力可能源自 S1-肌球蛋白转换率的增加,或者,是由于经装饰的肌动蛋白丝对 Ca^{++} -活化作用的敏感性增加。为了区分此二可能的作用模式,首先测定化学实体对具有未经装饰的肌动蛋白丝的 S1 的 ATP 酶活性的影响。若观察到活性增加,则可反驳化学实体对 Ca-反应调控结构的影响。第二,可使用更敏感的试验鉴定于装饰肌动蛋白存在下(相较于纯肌动蛋白丝)对 S1-肌球蛋白的活化作用增加的化学实体。于此第二试验中,比较心脏-S1 与骨骼-S1 对经心脏及骨骼调控的肌动蛋白丝(在所有四种排列中)的活性。

活体内活性的初始评估可于肌细胞收缩性的细胞模式中进行测定,例如,如 Popping S 等人 ((1996) Am. J. Physiol. 271:H357-H364)与 Wolska BM 等人 ((1996) Am. J. Physiol. 39:H24-H32)所述。肌细胞模式的一个优点为可将收缩性产生变化的成分系统分离并测定主要作用部位。然后可于整个器官模式中[例如具有心脏功能的离体心脏 (Langendorff)模式、活体内使用心脏超声波或侵入性血液动力学测量法、及动物系心力衰竭模式例如 Rat Left Coronary Artery Occlusion 模式]评估具有细胞活性的化学实体[例如,选择具有下述性质的化学实体:于 $2\mu\text{M}$ 时相较于基准的短缩分率(fractional shortening)增加 $>120\%$,或产生舒张长度变化($<5\%$)]。最后,于盲目、安慰剂控制的人类临床试验中证明其治疗心脏疾病的活性。

本文所述的化学实体系以治疗有效剂量进行给药,例如,足以提供治疗先前叙述的疾病状态的剂量。虽然对于化学实体的人类剂量尚未予以最适化,但通常日剂量为约 0.05 至 100 毫克/千克体重;于特定具体实施方案中,为约 0.10 至 10.0 毫克/千克体重,及于特定具体实施方案中,为约 0.15 至 1.0 毫克/千克体重。因此,对给药 70 千克重的人而言,于特定具体实施方案中,剂量范围为每天约 3.5 至 7000 毫克;于特定具体实施方案中,为每天约 7.0 至 700.0 毫克,及于特定具体实施方案中,为每天约 10.0 至 100.0 毫克。所给药化学实体的量当然取决于所治疗对象及疾病状态、罹病严重性、给药方式与疗程及开药医师的判断;例如,视化合物药物动力学而定,就经口给药而言,可

能的剂量范围为每天约 70 至 700 毫克，就静脉内给药而言，可能的剂量范围为每天约 70 至 700 毫克。

本文所述化学实体的给药可经由给药供应类似用途的制剂的任何被接受的模式，包括但不限于经口、舌下、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌内、肺内、阴道内、直肠内、或眼内。经口与非经肠给药为治疗为本发明主题的适应症的常用方式。

药物学上可接受的组合物包含固体、半固体、液体及气溶胶剂型，例如，片剂、胶囊、粉剂、液体、混悬剂、栓剂、气溶胶等。化学实体亦可以持续或控制释放的剂型给药，包括以预定速率长期和/或定时、脉冲输送给药的长效注射剂、渗式泵、丸剂、透皮(包括电迁移法)贴片等。于特定具体实施方案中，组合物为适用于以精确剂量单一给药的单位剂型。

本文所述的化学实体可单独给药或更典型地与常规医药载体、赋形剂等(例如，甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等)组合给药。如果需要，则药物组合物亦可含少量不具毒性的辅助物质例如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH 缓冲剂等(例如，乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、山梨聚糖单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯等)。通常，视意指给药方式而定，药物组合物含有约 0.005 重量%至 95 重量%的化学实体，于特定具体实施方案中，约 0.5 重量%至 50 重量%的化学实体。制备此等剂型的确实方法为已知或为本领域技术人员所显见，例如参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania。

此外，本文所述的化学实体可与包括医药剂、制药剂、佐剂等药物组合物一起给药。适当的附加活性剂例如包括：利用向下调控对心脏的神经激素刺激阻止心力衰竭进展及试图预防心脏重塑的治疗剂(例如，ACE 抑制剂或 β -封阻剂)；利用刺激心脏收缩改进心脏功能的治疗剂[例如，阳性心肌收缩力增强剂如 β -肾上腺素能促效剂多巴酚丁胺或磷酸二酯酶抑制剂米利酮(milrinone)]；及减少心脏前负荷量的治疗剂[例如，利尿剂如呋塞米(furosemide)]。其他适当的附加活剂包括血管扩张剂、毛地黄毒苷、抗凝血剂、盐皮质激素拮抗剂、血管收缩素受体阻断剂、硝基甘油、其他心肌收缩力增强剂、及用于治疗心力衰竭的任何其他治疗剂。

于特定具体实施方案中，组合物采用丸剂或片剂的形式，因此组合物中除了活性成分的外，尚含有稀释剂例如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等；润滑剂例如硬脂酸镁等；及粘合剂例如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。于另一固体剂型中，是于明胶胶囊中封入粉剂、marume、溶液或悬浮液(例如，于碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酸酯中)。

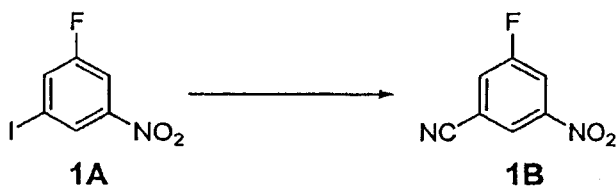
可给药用的液体药物组合物可例如通过于载体(例如，水、盐液、葡萄糖水溶液、甘油、二醇类、乙醇等)中溶解、分散至少一种化学实体及任选的医药佐剂以形成溶液或悬浮液。注射剂可呈液体溶液或悬浮液如乳液的常规形式，或为适用于在注射的前溶解或悬浮于液体中的固体形式制备。于这些非经肠组合物中所含化学实体的百分比高度取决于其特定性质、以及化学实体的活性与病患的需求。然而，可使用的活性成分百分比为于溶液中的 0.01% 至 10%，若组合物为固体则可高些，再将其稀释成上述百分比。于特定具体实施方案中，组合物于溶液中包含 0.2 至 2%活性成分。

本文所述化学实体的药物组合物亦可为气溶胶或供喷雾器用溶液、或呈供吹气用微细粉末，单独或与惰性载体例如乳糖组合给药至呼吸道。于该等情形下，药物组合物的粒剂具有小于 50 微米的粒径，于特定具体实施方案中，小于 10 微米的粒径。

通常，于筛选结合肌球蛋白的方法中使用本文所述的化学实体时，使肌球蛋白结合于支撑体上，然后添加本发明化合物于该试验中。或者，可使本文所述的化学实体结合于支撑体，然后添加肌球蛋白。可于其中寻找新结合剂的化合物类别包括特殊抗体、于化学库筛检中鉴定出的非天然结合剂、肽类似物等。特别引人关注的为对人类细胞具有低毒性的候选剂的筛选试验。欲达此目的可使用的多种试验包括经标记的体外蛋白质-蛋白质结合试验、电泳位移试验、蛋白质结合免疫试验、功能性试验(磷酸化试验等)等，参见，例如，美国专利 6,495,337，其内容并入本文以资参考。

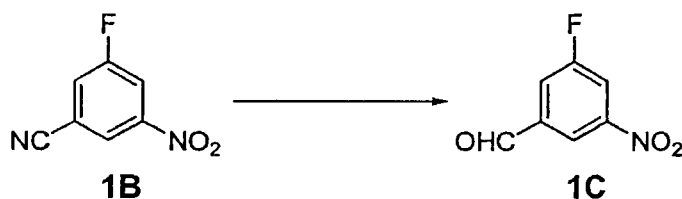
下文实例用来更完整地叙述使用上述发明的方法。一般将了解，这些实例决不拟对本发明的确实范围构成局限，而仅供说明的用途。本文引用的所有参考文献全部内容均并入本文以资参考。

实施例 1 步骤 1



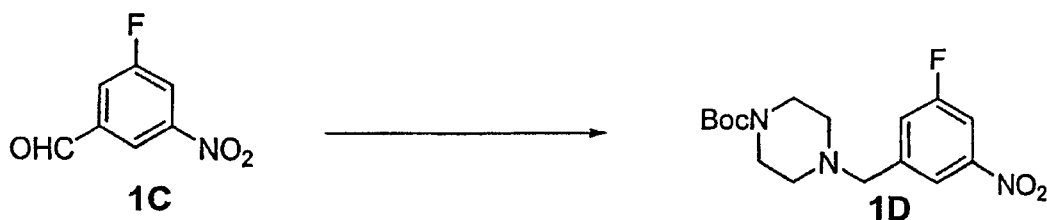
于 1.0 当量 **1A** 的无水 DMF (0.37 M) 溶液中, 添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.92 当量) 与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.058 当量)。于反应混合物中通入氮气, 加热至 80°C 隔夜。然后添加另外 0.023 当量 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 再加热此反应 6 小时。接着冷却反应混合物至 RT, 以 15 倍体积 EtOAc (以 **1A** 计) 稀释, 有机层以水洗涤 3 次, 以盐液洗涤一次。有机层以硫酸钠干燥, 过滤及浓缩。于硅胶上进行色谱纯化, 以 10% Et_2O /己烷为洗脱液, 得到呈固体的 **1B** (90%)。

实施例 1 步骤 2



于 1.0 当量 **1B** 的无水 Et_2O (0.06 M) 溶液中, 以注射器逐滴添加氢化二异丁基锂铝溶液 (1.1 当量, 于己烷中的 1.0 M 溶液)。使所得溶液保持于 0°C 隔夜。添加反应混合物至冰与冰乙酸的混合物中。然后以乙酸乙酯稀释反应混合物, 其水层以乙酸乙酯再萃取两次。合并的有机层以饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 以盐液洗涤一次。然后将有机层以硫酸钠干燥, 过滤及真空浓缩。于硅胶上进行纯化, 以 10% EtOAc/己烷为洗脱液, 得到呈 **1C:1B** 的 80:20 混合物的黄色固体 (100%)。

实施例 1 步骤 3



于 **1C:1B** 的 80:20 混合物 (1.0 当量) 与 boc-哌嗪 (约 2 当量) 的 HOAc 与 DCM

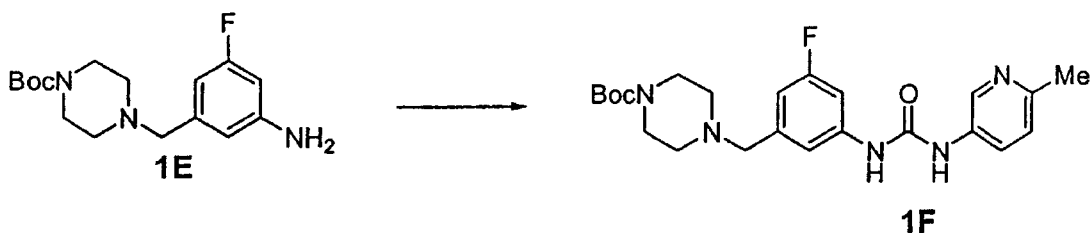
混合物(于 1:1.4 v/v HOAc/DCM 的 4.8 M boc-哌嗪)的冷却(0°C)浆状物中, 以约 5 分钟添加呈固体的三乙酰氧基硼氢化钠。令反应升温至 RT, 搅拌两小时。以饱和碳酸氢钠终止反应混合物, 以乙酸乙酯稀释。分离各层, 水层以乙酸乙酯洗涤三次。合并有机层, 以盐液洗涤, 以硫酸钠干燥, 真空浓缩。于硅胶上进行色谱纯化, 以 50%乙酸乙酯/己烷为洗脱液, 得到呈黄色油的 **1D** (67.7%)。

实施例 1 步骤 4



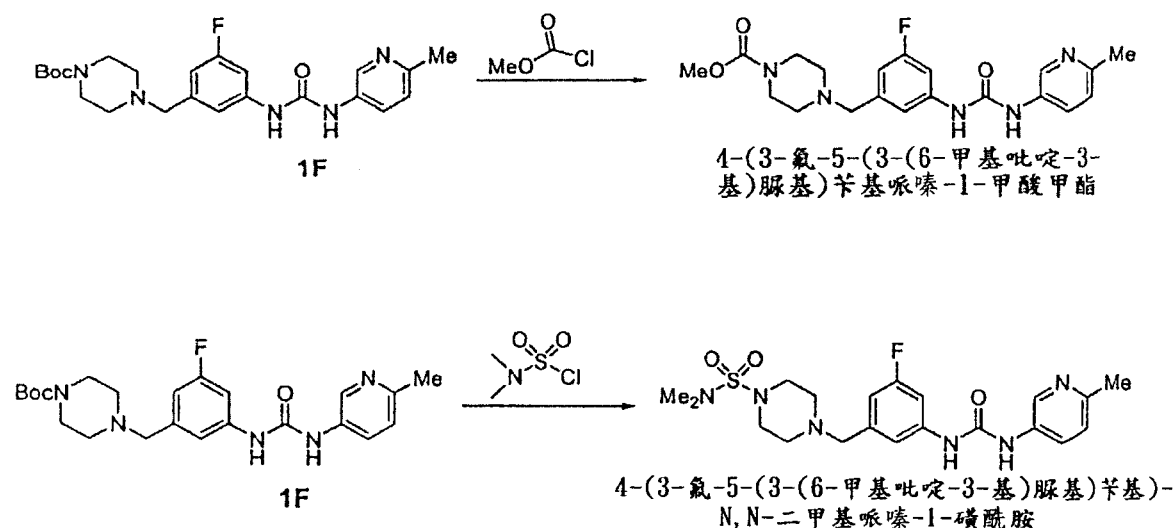
于 50 psi H₂ 氛围下, 搅拌 1.0 当量 **1D**、催化用量 10% Pd/C (大约 10 wt/wt %)的 MeOH (约 0.6 M **1D** 的 MeOH 溶液)混合物 45 分钟。以 N₂ 取代 H₂ 氛围后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 硅藻土以 MeOH 洗涤。浓缩 MeOH, 造成 **1E** 的单离。

实施例 1 步骤 5



在 RT 和 N₂ 氛围下, 于苯胺 **1E** (1.0 当量)的无水 DCM 溶液(约 0.1 M **1E** 的 DCM 溶液)中, 以注射器添加 2-甲基-5-异氰酸根合吡啶(稍过量, 约 1.2 当量)。搅拌此混合物 1 小时。于反应混合物中相继添加饱和碳酸氢钠水溶液及乙酸乙酯。分离各层, 有机层以饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤两次, 以盐液洗涤一次。有机层以硫酸钠干燥, 过滤及真空浓缩。于硅胶上进行色谱纯化, 以 5% 甲醇/DCM 为洗脱液, 得到呈 **1F**。

实施例 1 步骤 6 与 7



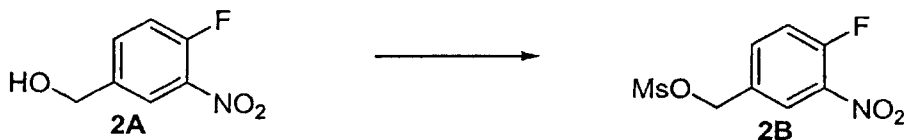
于 1.0 当量 **1F** 的 CH_2Cl_2 溶液(约 0.14 M **1F** 的 DCM 溶液)中, 添加大约 200 当量三氟乙酸(TFA)。搅拌反应混合物 30 分钟, 予以浓缩。使所得残留物溶于 EtOAc (约为反应混合物的 1.6 倍体积)中, 相继以 3N NaOH (2 次)及盐液洗涤。使有机层干燥(Na_2SO_4), 浓缩, 得到所需游离碱, 不需进一步纯化即可使用。

于上述游离碱(1.0 当量)与 DIPEA (1.2 当量)的无水 THF 溶液(约 0.2 M 游离碱的 THF 溶液)中, 以注射器添加氯甲酸甲酯(1.1 当量), 搅拌所得混合物 1 小时。于该混合物中添加碳酸氢钠水溶液, 随后添加乙酸乙酯。分离有机层, 以碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 以盐液洗涤一次。合并的水层以乙酸乙酯萃取一次。合并的有机层以硫酸钠干燥, 过滤及真空浓缩。于硅胶上进行色谱纯化, 以 5% MeOH/DCM 为洗脱液, 得到 4-(3-氟-5-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯。MS 402 (M+H)。

于上述游离碱(1.0 当量)与 DIPEA (1.2 当量)的无水 THF 溶液(约 0.2 M 游离碱的 THF 溶液)中, 以注射器添加二甲基胺磺酰氯(1.1 当量)。数小时后, 反应完全。以碳酸氢钠水溶液终止该混合物, 以乙酸乙酯稀释, 以碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 以盐液洗涤一次。合并的水层以乙酸乙酯萃取一次。合并的有机层以硫酸钠干燥, 过滤及真空浓缩。于硅胶上进行色谱纯化, 以 5% MeOH/DCM 为洗脱液, 得到 4-(3-氟-5-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)-N,N-

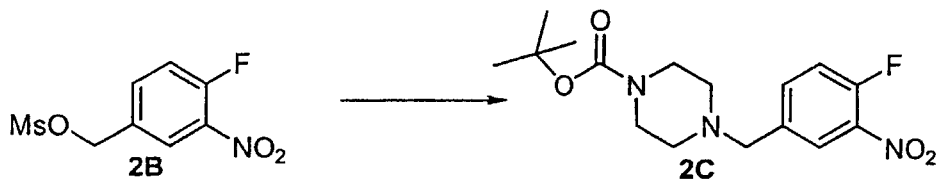
二甲基哌嗪-1-磺酰胺。MS 451 (M+H)。

实施例 2 步骤 1



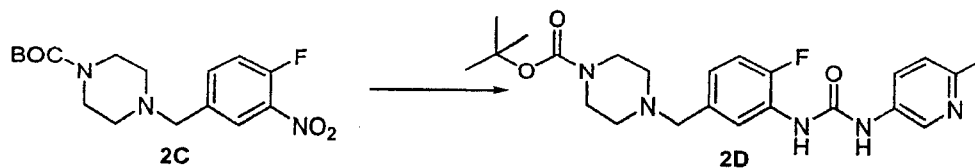
于 1.0 当量(4-氟-3-硝基-苄基)-甲醇(**2A**)的 THF 溶液(约 1 M **2A** 的 THF 溶液)与(约 1.1 当量)吡啶中添加大约 1.1 当量甲磺酰氯。于室温搅拌此混合物隔夜, 然后浓缩。残留物于硅胶上利用快速色谱法进行纯化, 以 10%-50% EtOAc/己烷为洗脱液, 得到甲磺酸 4-氟-3-硝基-苄酯(**2B**) (57%)。

实施例 2 步骤 2



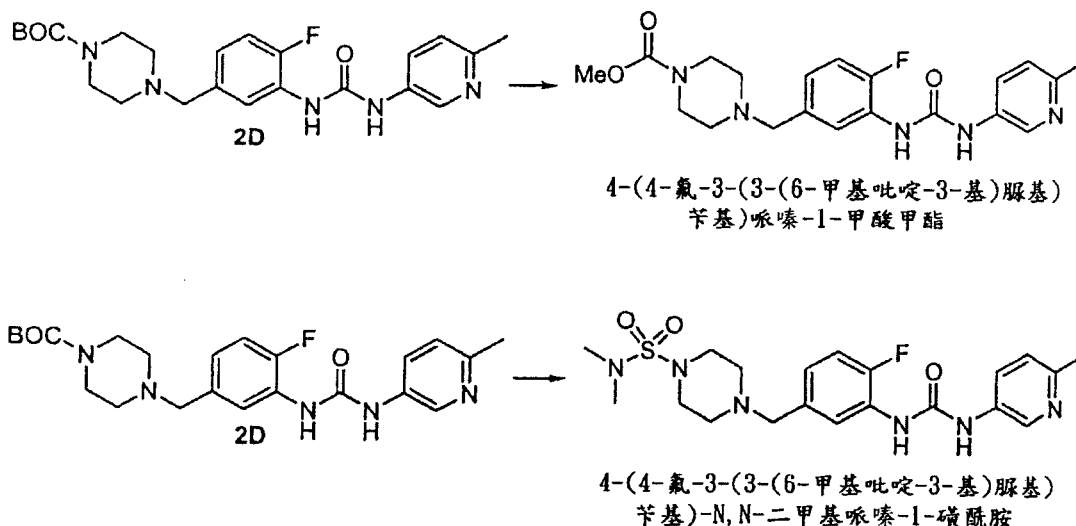
于 1.0 当量甲磺酸 4-氟-3-硝基-苄酯(**2B**)的 DMF 溶液(约 0.6 M **2B** 的 DMF 溶液)中添加约 1.05 当量 TEA 与约 1.0 当量哌嗪-1-甲酸叔丁酯。于室温搅拌此混合物 30 分钟, 以 EtOAc 稀释, 以 NH₄Cl 溶液洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 蒸发。于硅胶上利用快速色谱法进行纯化, 以 50% EtOAc/己烷为洗脱液, 得到 4-(4-氟-3-硝基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**2C**)。

实施例 2 步骤 3



于 60 psi 氢气下, 以催化量的 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 处理 4-(4-氟-3-硝基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**2C**, 1.0 当量)隔夜。通过硅藻土过滤此混合物, 浓缩成油。使此油溶于 THF 中, 以大约 1.05 当量 6-甲基吡啶-3-异氰酸酯处理。于 50°C 搅拌此混合物 30 分钟后, 予以浓缩。残留物利用反相 HPLC 进行纯化, 得到 4-{4-氟-3-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**2D**)。

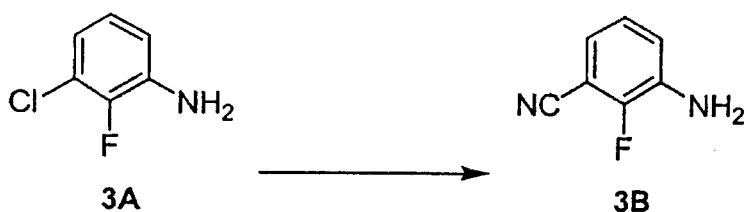
实施例 2 步骤 4 与 5



于 1.0 当量 4-{4-氟-3-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**2D**)的 MeOH (约 0.1 M **2D** 的 MeOH 溶液)中, 添加 2 倍体积的 HCl 的二烷(4 N)溶液, 于 50°C 搅拌反应混合物 15 分钟, 蒸发至成为固体。使此固体油与 DCM 结合, 以大约 5 当量 TEA 处理, 分成 3 等份反应混合物 A。其中一份反应混合物 A 以 1.2 当量甲基羰基氯处理, 搅拌隔夜。浓缩所得混合

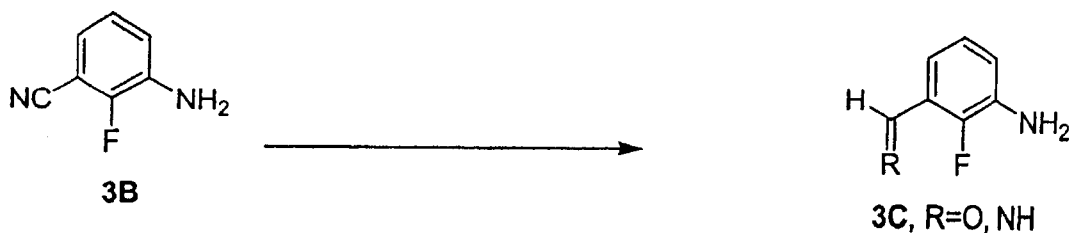
物, 利用反相 HPLC 进行纯化, 得到 4-{4-氟-3-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸甲酯。MS 402 (M+H)。第二份反应混合物 A 以 1.2 当量二甲基胺磺酰氯处理, 搅拌隔夜。浓缩所得混合物, 利用反相 HPLC 进行纯化, 得到 4-{4-氟-3-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-脲基]-苄基}-哌嗪-1-磺酸二甲基酰胺。MS 451 (M+H)。

实施例 3 步骤 1



在 RT 和 N₂ 下, 于圆底烧瓶中装填 1 当量 3-氯-2-氟苯胺(**3A**)、1-甲基-2-吡咯烷酮(约 1.5 M **3A** 的 NMP 溶液)、2.2 当量氰化钠、和 1.35 当量溴化镍(II)。于 N₂ 下, 引入另外的 NMP 使浓度减半, 将溶液缓缓加温至 200±5℃, 于 N₂ 下, 搅拌 4 天。令反应混合物冷却至室温。以 30 倍体积叔丁基甲基醚(MTBE)稀释反应混合物, 通过硅藻土予以过滤。然后以 10 倍体积 MTBE 清洗硅藻土垫。有机物以 40 倍体积盐液、2 x 40 倍体积水及 40 倍体积盐液洗涤。合并的有机物以硫酸钠干燥, 浓缩, 得到褐色固体, 于 40℃真空干燥(~30 吋 Hg) 8 小时, 得到式 **3B** 化合物(产率 71%)。

实施例 3 步骤 2



在 RT 和氮气混合物下,使 **3B** 的二氯甲烷溶液(约 1.5 M **3B** 的 DCM 溶液)冷却至 $\sim 0^{\circ}\text{C}$,维持内部反应温度于 0°C 下,以 ~ 3.5 小时逐滴添加 2.0 当量 1M 氢化二异丁基锂铝(DIBALH)的 DCM 溶液。DIBALH 添加完后,维持内部反应温度低于 10°C 及激烈搅拌下,逐滴添加反应混合物至 40 倍体积 15%罗谢尔(Rochelle)盐与 10 倍体积 DCM 的冷却溶液($\sim 0^{\circ}\text{C}$)中。以 10 倍体积 DCM 清洗烧瓶,令混合物加温至室温,搅拌 4 小时。分离各层,水层以 20 倍体积 DCM 反萃取。合并的有机层以 20 倍体积水洗涤。有机层以硫酸钠干燥,浓缩,得到褐色泡沫,于 RT 真空干燥(~ 30 吋 Hg),得到 **3C** (产率 92%)。

实施例 3 步骤 3



步骤 3A/B:

令含 1 当量 **3C**、四氢呋喃(约 1.4 M **3C** 的 THF 溶液)与 1.05 当量哌嗪-1-甲酸甲酯的溶液于室温搅拌 3 小时。以 ~ 40 分钟,维持内部反应温度低于 45°C 下,分数次于反应混合物中添加 1.5 当量三乙氧硼氢化钠。于室温搅拌反应混合物隔夜。以 1 小时,维持内部反应温度低于 30°C 下,于反应混合物中逐滴添加 5 倍体积水。然后添加乙酸乙酯(EtOAc, 5 倍体积),分离各层。水层以 5 倍体积 EtOAc 反萃取。合并的有机层以饱和碳酸氢钠洗涤,依需要添加碳酸氢钠固体调整 pH 至 8 (pHydrion 试纸)。分离各层,有机层以 5 倍体积盐液洗涤。有机层以硫酸钠干燥,于干燥步骤中添加活性炭。通过硅藻土过滤有机物,硅藻土垫以 EtOAc 清洗 4 次。浓缩有机物,于旋转蒸发器上干燥隔夜(~ 30 吋 Hg, RT),得到琥珀褐色油。

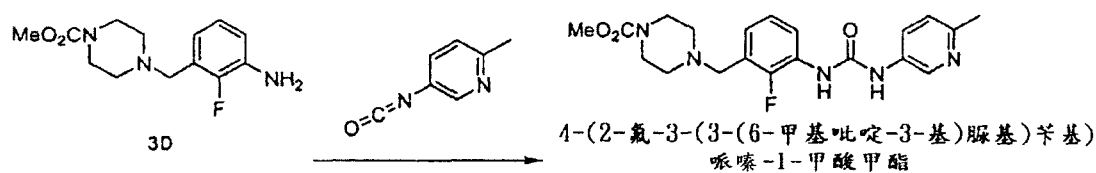
步骤 3C:

所有计算均以 **3C** (R=O) 的量为基准。

N_2 下，维持内部反应温度低于 0°C ，以 3 小时，于冰/盐液/丙酮浴上，在 3 倍体积甲醇(以 **3C** ($R=O$))计)中逐滴添加 3 当量乙酰氯。接着于低于 0°C 下，再搅拌此溶液 1 小时。维持内部反应温度低于 15°C 下，以 30 分钟，逐滴添加 1.0 当量未纯化的 **3D** (得自上文步骤 3A/3B)的 MeOH 溶液(约 3.6 M，以 **3C** ($R=O$))计)。令反应加温至室温隔夜。第二天，将固体滤出，以 2 x 0.5 倍体积 MeOH、5 倍体积 1:1 叔丁基甲基醚(MTBE):MeOH、及 5 倍体积 MTBE 洗涤。

然后使固体混于 5 倍体积 EtOAc 中，依需要添加饱和碳酸氢钠与碳酸氢钠固体调整水层至 pH 8 (pHydrion 试纸)。分离各层，水层以 5 倍体积 EtOAc 萃取。合并的有机层以 5 倍体积盐液洗涤，以硫酸钠干燥，浓缩，得到浅橘色固体，于 $\sim 40^\circ\text{C}$ 真空干燥(~ 30 吋 Hg)，得到 **3D** (产率 50%)。

实施例 3 步骤 4

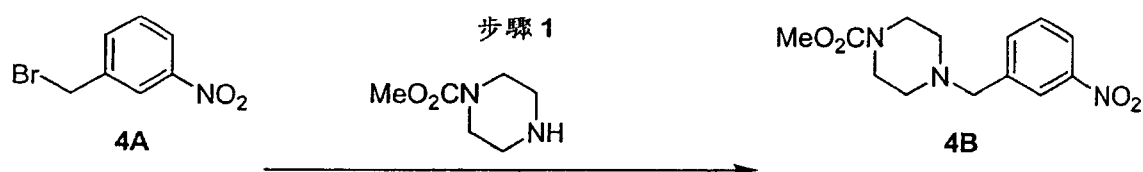


以 9 分钟，于 **3D** 的丙酮(约 2.7 M **3D** 的丙酮溶液)中，添加 1.0 当量 5-异氰酸根合-2-甲基吡啶。添加期间，有宽松沉淀形成，搅拌此反应一小时。将反应混合物加温至回流温度 2 小时，冷却至 RT 2.5 小时。再将反应加温至回流温度 1 小时，冷却至 RT 隔夜。过滤反应，以 1 倍体积丙酮洗涤，接着以 2 倍体积乙酸乙酯洗涤三次。于 60°C 真空干燥(~ 30 吋 Hg)固体隔夜，得到白色粉状(86%产率)的 4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯。如下文所述将此物质再处理：

N_2 下，使上述 4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯溶于丙酮(约 0.2 M)中。将反应加温至回流温度 2.5 小时，冷却至 RT 隔夜。过滤反应，以 1 倍体积丙酮洗涤，接着以 2 倍体积乙酸乙酯洗涤三次。于 60°C 真空干燥(~ 30 吋 Hg)固体隔夜，得到呈白色粉状(79%产率)的 4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯。如下文所述将此物质再处理：

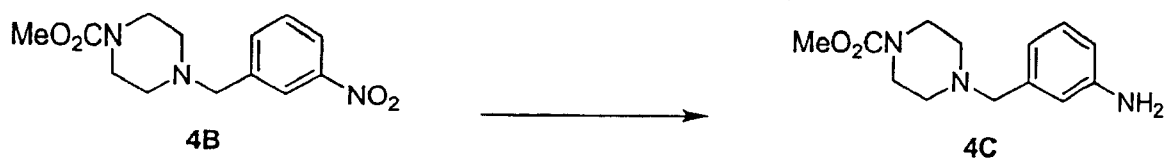
N_2 下, 使上述 4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯溶于丙酮(约 0.2 M)中。将反应加温至回流温度, 冷却至 RT 隔夜。过滤反应, 以 1 倍体积丙酮洗涤, 接着以 2 倍体积乙酸乙酯洗涤三次。于 60℃ 真空干燥 (~30 吋 Hg) 固体隔夜, 得到呈白色粉状(73% 产率)的 4-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯。MS 402 (M+H)。

实施例 4 步骤 1



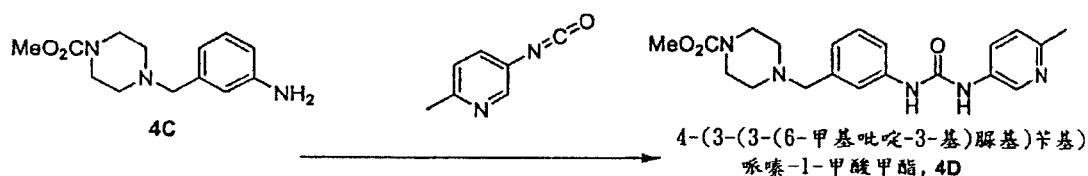
于 3 颈圆底烧瓶中通入氮气至少 10 分钟。于烧瓶中装填 1.0 当量 4A、 CH_2Cl_2 (约 1.2 M 4A 的 DCM 溶液)、和约 1.1 当量 DIPEA。然后冷却烧瓶至 $10 \pm 5^\circ C$ 。于冷却烧瓶期间, 使 1.2 当量哌嗪-1-甲酸甲酯混于 CH_2Cl_2 (约 5.3 M) 中。该物质不溶于溶液中, 因此另外添加 0.05 当量 DIPEA 的 DCM (约 0.3 M) 溶液。该物质仍不溶于溶液中, 接着于维持内部反应温度于 $30^\circ C$ 下, 以 50 分钟, 逐滴添加将该悬浮液。移除冷却浴, 将反应混合物加温至回流温度, 维持于回流加热 19 小时。添加另外 0.05 当量哌嗪-1-甲酸甲酯, 再将反应回流加热 2.5 小时。冷却反应至 RT, 以 5 倍体积水洗涤。水层以 5 倍体积 CH_2Cl_2 逆萃取。合并的有机层以 5 倍体积 10% AcOH/水洗涤。其有机层接着以 5 倍体积饱和碳酸氢钠与 5 倍体积盐液洗涤。有机层以硫酸钠干燥, 过滤, 于 $30 \pm 5^\circ C$ 以旋转蒸发器浓缩至形成残留物。于 $20 \pm 5^\circ C$, 装填 MTBE 于该旋转蒸发器烧瓶中, 旋转蒸发该烧瓶至得到溶液为止。于烧瓶中装填己烷, 此溶液于 $20 \pm 5^\circ C$ 搅拌 2.5 小时。滤出固体, 以己烷清洗。于 $40^\circ C$, 在最大真空下干燥该固体至达恒重(~约 22 小时), 得到呈浅黄色固体的 4B (产率 66%)。

实施例 4 步骤 2



于高压反应器中装填以 **4B** 计 25 重量% Pt/C 于 8 倍体积 THF (以 Pt/C 计) 中的浆状物, 随后装填 1.5 当量 K_2CO_3 于 THF 中(约 0.67 M)的浆状物, 接着装填 1.0 当量 **4B** 的 THF 溶液(约 0.47 M)。将反应器外罩设定于 10°C , 维持内部反应温度于 30°C 下, 于反应器中装填 50 psi H_2 。搅拌反应 9 小时、45 分钟、再搅拌 3.5 小时。过滤反应, 以 9 倍体积 MeOH (以 **4B** 计)洗涤反应烧瓶与滤器, 于 50°C , 以旋转蒸发器进行浓缩。使残留物溶于 4 倍体积 EtOAc 中, 以 4 倍体积水洗涤。水层以 4 倍体积 EtOAc 逆萃取。合并的有机层以 4 倍体积盐液洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤, 于 50°C 以旋转蒸发器浓缩至形成残留物。一旦溶剂停止自旋转蒸发器冒出, 于残留物中填充 2 倍体积 MTBE, 于 50°C 以旋转蒸发器浓缩该溶液至形成残留物。一旦溶剂停止自旋转蒸发器冒出, 于最大真空下, 使物质维持于旋转蒸发器上 15 小时。然后装填 MTBE (2 倍体积)以研制该物质, 旋转蒸发 2 小时。滤出固体, 以 0.5 倍体积 MTBE 洗涤。于 50°C , 在最大真空下干燥该固体至达恒重(约 22 小时), 得到呈浅黄色固体的 **4C** (产率 87%)。]

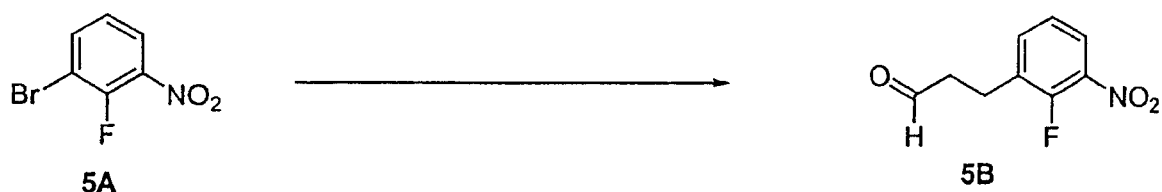
实施例 4 步骤 3



于 3 颈圆底烧瓶中通入氮气至少 10 分钟。然后于烧瓶中装填 1.0 当量 **4C** 的丙酮溶液(约 0.56 M)。于 27°C 加温该烧瓶, 形成溶液。控制添加速率维持

内部温度 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 下,以68分钟逐滴添加约1当量5-异氰酸根合-2-吡啶。添加完后,维持反应混合物于 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 大约5小时。接着将反应加温至缓缓回流35分钟,再冷却回室温隔夜(15小时)。滤出固体,以0.45倍体积丙酮及1.7倍体积EtOAc洗涤。于 $\leq 50^{\circ}\text{C}$ 的真空烘箱中干燥固体,得到**4D**,4-(3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯,产率89%)。MS 384 (M+H)。

实施例5步骤1



N_2 氛围下,于含1.0当量2-氟-3-溴-硝基苯(**5A**)、1.0当量氯化四丁基铝、1.5当量 NaHCO_3 、和2.0当量烯丙醇的DMF溶液(约1M烯丙醇的DMF溶液)的混合物中添加0.4当量 PdCl_2 。将反应混合物加温至 60°C ,于 N_2 下,搅拌16小时。使温度上升至 70°C ,再搅拌反应混合物4小时。添加另一份1当量烯丙醇与0.1当量 PdCl_2 ,于 N_2 下,搅拌反应混合物6小时。冷却反应混合物至室温,以EtOAc稀释。相继以水、1N HCl、和盐液洗涤。使有机层干燥,浓缩使形成残留物。于硅胶上进行纯化,以10%EtOAc/己烷至60%EtOAc/己烷为梯度洗脱液,得到**5B**。

实施例5步骤2



N_2 氛围下,于1.0当量**5B**的 CH_2Cl_2 溶液(约0.04M)中添加1.3当量哌嗪-1-甲酸甲酯HCl盐,随后添加1.2当量三乙酰氧基硼氢化钠。于RT搅拌反应混合物隔夜。于反应混合物中添加另外的0.5当量哌嗪-1-甲酸甲酯HCl盐,随后添加2当量三乙酰氧基硼氢化钠,于RT搅拌混合物4小时。以 CH_2Cl_2 稀释反应混合物,相继以水与盐液洗涤。使有机层干燥,浓缩形成残留物。

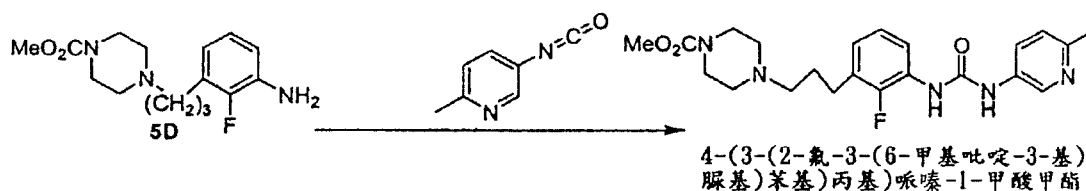
于硅胶上进行纯化, 以 2:1 EtOAc/己烷为洗脱液, 得到 **5C**。

实施例 5 步骤 3



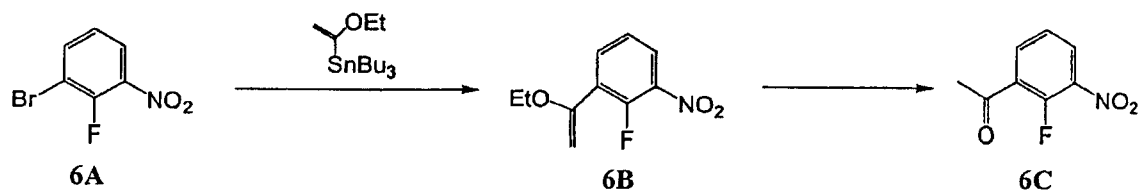
于 30 psi H_2 氛围下, 搅拌 1 当量 **5C** 与 50 重量当量 10% Pd/C 的 MeOH 溶液 (0.06 M **5C** 的 MeOH 溶液) 的混合物 2 小时。以 N_2 置换 H_2 氛围后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 该硅藻土以 MeOH 洗涤。浓缩该 MeOH, 以接近定量产率产生 **5D** 的单离。

实施例 5 步骤 4



于 RT, N_2 氛围下, 在 1 当量 **5D** 的 CH_2Cl_2 (约 0.1 M) 溶液中, 添加 1 当量 5-异氰酸根合-2-吡啶, 所得混合物于 RT 搅拌 12 小时。以 CH_2Cl_2 稀释反应混合物, 相继以水与盐液洗涤。使有机层干燥, 浓缩形成残留物。利用反相 HPLC (C-18 柱) 进行纯化, 以 10% CH_3CN /水至 100% CH_3CN 为梯度洗脱液, 得到 4-(3-(2-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苯基)丙基哌嗪-1-甲酸甲酯。MS 430 (M+H)。

实施例 6 步骤 1 与 2

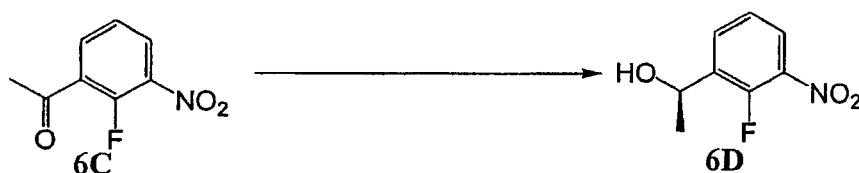


N_2 下, 添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (0.05 当量) 至 1.0 当量 **6A**、1.0 当量叔丁基(1-乙

氧乙烯基)-锡的二噁烷混合物中。 N_2 下，于 $95^\circ C$ 加热该混合物 4 小时。于反应混合物中添加 1:1 v/v EtOAc/ (1M KF) 溶液，搅拌此混合物 1 小时。过滤分离沉淀，使有机层干燥，浓缩，得到 **6B**，不需要进一步纯化可直接使用。

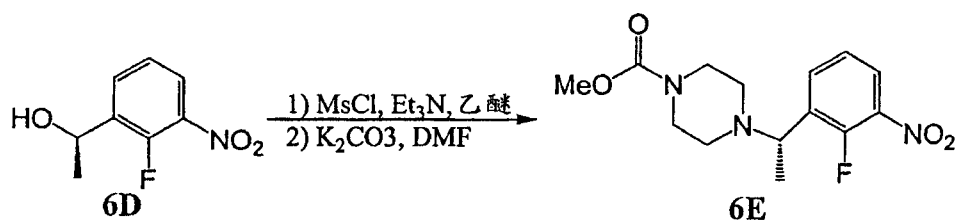
于 **6B** 的 THF 混合物(0.8 M，以 **6A** 计)中，添加约 2.3 倍体积 2N HCl，于 RT 搅拌此混合物 1 小时。添加饱和 $NaHCO_3$ 至反应混合物中。浓缩反应混合物以去除 THF，于所得混合物中添加约为反应混合物 3 倍体积量的乙醚。使有机层干燥，浓缩形成残留物。残留物于硅胶上纯化，得到 **5C** (2 步骤 87%)。

实施例 6 步骤 3



N_2 下，于 $20^\circ C$ ，在含 0.1 至 0.15 当量(S)-1-甲基-3,3-二苯基-六氢吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧杂吡硼唑(oxazaborole)的甲苯溶液(1-1.5 M)与甲苯(其量为甲苯中的氧杂吡硼唑的约 10 倍)的混合物中，添加 1.05 当量 $Et_2NPh-BH_3$ 。以 1.5 小时，于此反应混合物中逐滴添加 1.0 当量 **6C** 的甲苯溶液(约 0.4 M)。然后于 RT 再搅拌反应混合物 1 小时。于反应混合物中添加约 1.9 倍体积 MeOH，随后添加约 3.4 倍体积 1N HCl。搅拌此混合物 20 分钟。于反应混合物添加约 7.8 倍体积乙醚与约 7.8 倍体积盐液。分离有机层，干燥，浓缩形成残留物。残留物于硅胶上进行色谱纯化，得到 **6D** (79%)。

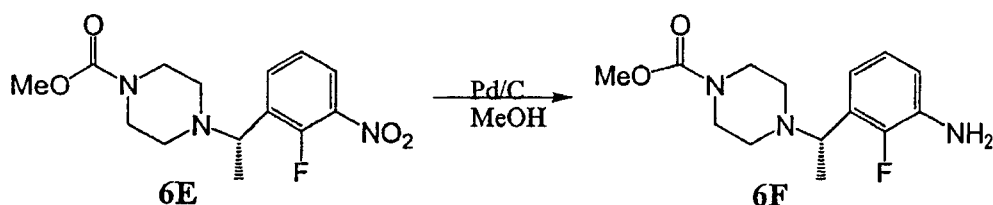
实施例 6 步骤 4



于 $0^\circ C$ ，在 1.0 当量 **6D** 的乙醚(约 0.55 M)与 1.2 当量 Et_3N 溶液中添加约 1.1 当量甲磺酰氯。于 RT 搅拌此混合物 30 分钟。过滤反应混合物，浓缩形成残留物。使残留物溶于约 5.9 倍体积 DMF 中，添加 1.2 当量哌嗪-1-甲酸甲酯

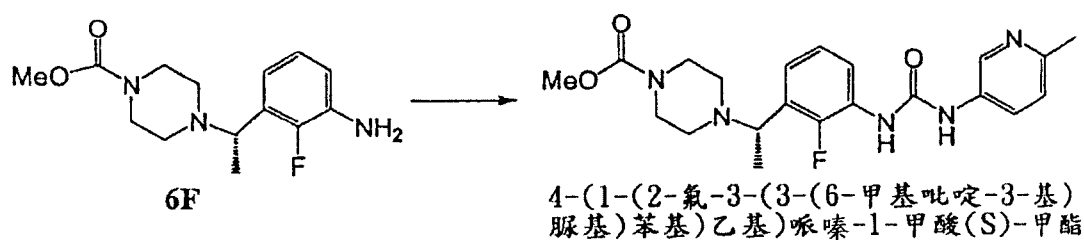
HCl 盐与 4 当量 K_2CO_3 。于 $50^\circ C$ 加热反应混合物 16 小时。冷却反应混合物至 RT, 添加约 29 倍体积 EtOAc 与 29 倍体积饱和 NH_4Cl 。分离有机层, 干燥, 浓缩。所得残留物于硅胶上进行色谱纯化, 得到 **6E**。

实施例 6 步骤 5



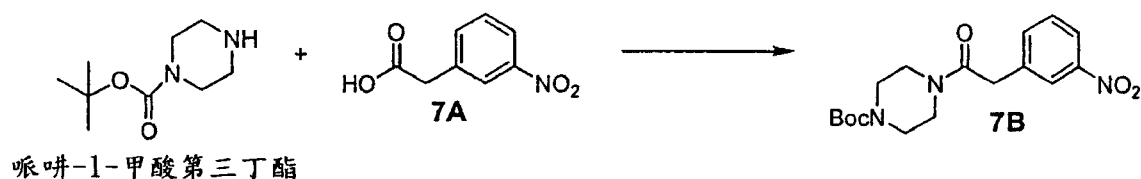
于 45 psi H_2 氛围下, 搅拌 1 当量 **6E**、10 重量当量 10% Pd/C 的 MeOH 溶液的混合物 0.5 小时。以 N_2 置换 H_2 氛围后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 该硅藻土以 MeOH 洗涤。浓缩该 MeOH, 产生 **6F** 的单离。

实施例 6 步骤 6



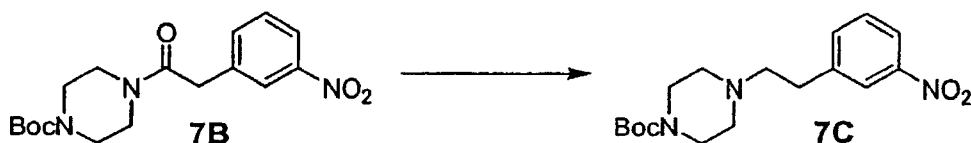
于 RT, N_2 氛围下, 在 1.0 当量 **6F** 的 CH_2Cl_2 (约 0.3 M) 溶液中, 添加 1.0 当量 5-异氰酸根合-2-甲基吡啶, 所得混合物于 RT 搅拌 0.5 小时。浓缩反应混合物形成残留物。利用反相 HPLC (C-18 柱) 进行纯化, 得到呈白色固体的 4-(1-(2-氟-3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苯基)乙基)哌嗪-1-甲酸(S)-甲酯。MS 416 (M+H)。

实施例 7 步骤 1



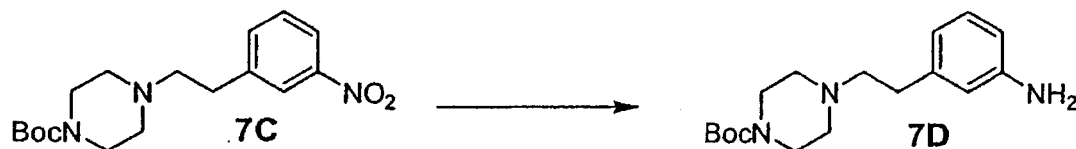
于烘干的圆底烧瓶中，装填哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1 当量)、3-硝苯基乙酸(7A, 1.0 当量)、EDC (1.2 当量)、和 HOBT (1.2 当量)。以氮气冲洗烧瓶，以注射器添加 *N,N*-二甲基甲酰胺(约 0.5 M 7A 的 DMF 溶液)与三乙胺(2.0 当量)。于室温搅拌所得反应混合物隔夜。然后以 EtOAc 稀释反应混合物，并以 H₂O 4 次、1 N KHSO₄ 水溶液两次、饱和 NaHCO₃ 一次、及盐液一次进行洗涤。有机层以 Na₂SO₄ 干燥，过滤，真空浓缩。单离出呈固体(80%)的 4-(2-(3-硝苯基)乙酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7B)，不需要进一步纯化直接使用。

实施例 7 步骤 2



于 4-(2-(3-硝苯基)乙酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7B, 1.0 当量)的 THF 溶液(约 0.5 M 7B 的 THF 溶液)中，以注射器添加硼烷-THF (2.0 当量)。回流加热所得反应混合物 2 小时。于冰/水浴冷却反应混合物下，缓缓添加 10% HOAc 水溶液。真空浓缩此混合物，使残留物溶于 EtOAc 中。将有机层分配于水间，水层利用添加 50% NaOH 予以碱化(pH~9)。其有机层接着以饱和 NaHCO₃ 水溶液两次及盐液一次进行洗涤。有机层以 Na₂SO₄ 干燥，过滤，真空浓缩。所得 4-(3-硝基苯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7C, 定量)不需要进一步纯化直接使用。

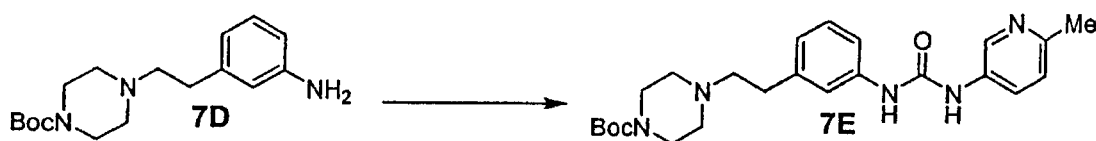
实施例 7 步骤 3



于帕尔玻璃套管(Parr glass liner)中装填 4-(3-硝基苯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7C, 1.0 当量)与甲醇(约 0.2 M 7C 的 MeOH 溶液)。于此溶液中添加 12.5 重量当量 10% Pd/C 于甲醇中的浆状物。将反应混合物密封于帕尔氢化容器中，

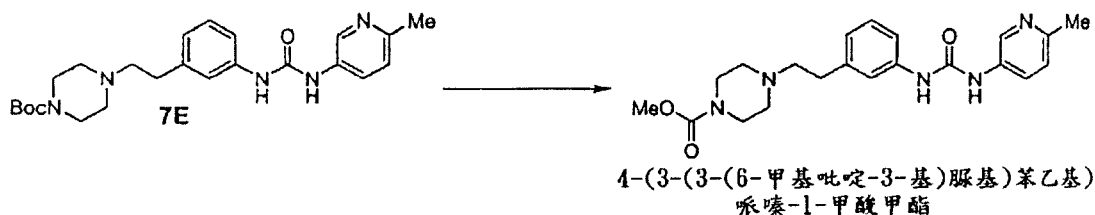
以 H_2 进行 3 个加压/减压循环。于室温, 45 psi H_2 下, 令反应进行 2.5 小时。于反应混合物中装填 12.5 重量当量 $Pd(OH)_2/C$, 此容器以氢气(45 psi)再加压。1 小时后, 通过硅藻土垫过滤反应混合物, 以 MOH 洗涤该硅藻土, 将合并的有机层真空浓缩, 得到所需的 4-(3-氨基苯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**7D**, 63%), 不需要进一步纯化直接使用。

实施例 7 步骤 4



于 4-(3-氨基苯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**7D**, 1.0 当量)的 THF 溶液(约 0.3 M **7D** 的 THF 溶液)中, 逐滴添加 5-异氰酸根合-2-甲基吡啶(1.0 当量)。搅拌所得反应混合物 2 小时。于反应混合物中添加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液。此混合物以 EtOAc 稀释, 分离各层。有机层以饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤两次, 以盐液洗涤一次。有机层以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。于硅胶上进行纯化, 以 5-12% MeOH/ CH_2Cl_2 为梯度洗脱液, 得到 4-(3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**7E**, 63%)。

实施例 7 步骤 5

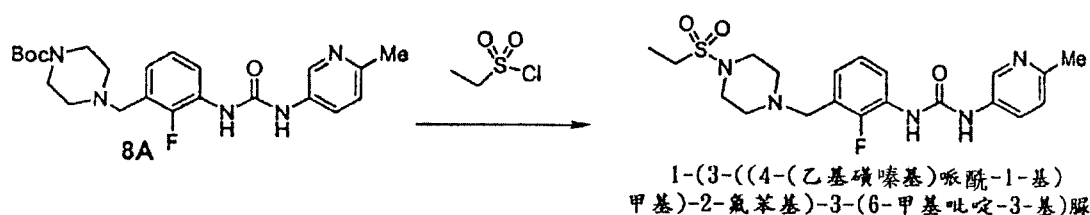


于 4-(3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苯乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**7E**, 1.0 当量)的 MeOH 溶液(约 0.2 M **7E** 的 MeOH 溶液)中, 添加 2 M HCl 的二 烷溶液(约 12 当量)。70 分钟后, 真空浓缩反应混合物, 不需进一步纯化直接用于接续的酰化反应。MS 398 ($M+H$)。

使前一步骤所得 HCl 盐(1.0 当量)悬浮于 THF (约 0.15 M 盐的 THF 溶液)中, 添加三乙胺(4.0 当量)。冷却反应混合物至 $0^\circ C$, 逐滴添加氯甲酸甲酯(1.05

当量), 于 RT 搅拌所得反应混合物 5 分钟。于反应混合物中逐滴添加饱和 NaHCO_3 水溶液, 随后添加 EtOAc 。分离各层, 有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤一次, 以盐液洗涤一次, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。于硅胶上进行纯化, 以 2-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 为梯度洗脱液, 得到 4-(3-(3-(6-甲基吡啶-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯。

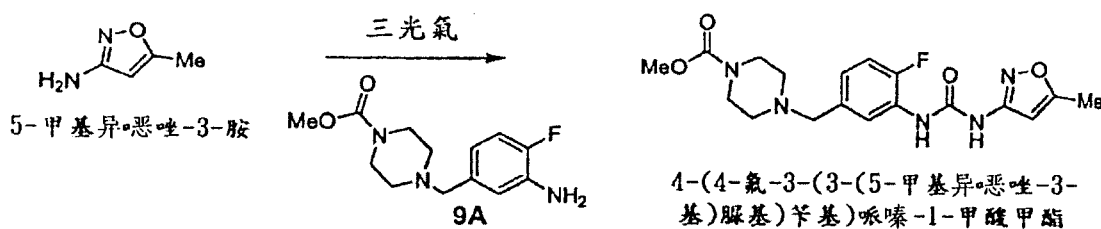
实施例 8



于 1.0 当量 **8A** 的 MeOH 溶液(约 0.07 M)中, 添加 2 M HCl 的二噁烷溶液(约 30 当量)。70 分钟后, 真空浓缩反应混合物, 不需进一步纯化直接用于后续的酰化反应。

使前一步骤所得 HCl 盐悬浮于 THF (约 0.05 M)中, 添加约 18 当量二异丙基乙胺。冷却反应混合物至 0°C , 逐滴添加约 1 当量乙磺酰氯, 于 RT 搅拌所得混合物 5 分钟。于反应混合物中添加饱和 NaHCO_3 水溶液, 随后添加 EtOAc 。分离各层, 有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤一次, 以盐液洗涤一次, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。于硅胶上进行纯化, 以 1-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 为梯度洗脱液, 随后以 1:1 丙酮/乙醚研磨, 得到 1-(3-((4-(乙基磺酰基)吡啶-3-基)脲基)-2-氟苄基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲。MS 436 ($\text{M}+\text{H}$)。

实例 9



RT, N_2 氛围下, 于约 4 当量三光气的 THF 溶液(约 0.04 M)中, 添加 1 当量 5-甲基异噁唑-3-胺与 2 当量二异丙基乙胺的 THF 溶液(约 0.2 M 胺的 THF 溶

液)。搅拌反应混合物 15 分钟。于此混合物中添加 1.0 当量 **9A** 的 THF 溶液(约 0.2 mM **9A** 的 THF 溶液)。搅拌所得混合物 10 分钟。于反应混合物中添加饱和 NaHCO_3 水溶液, 随后添加 EtOAc。分离各层, 有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤一次, 以盐液洗涤一次, 以 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。于硅胶上进行纯化, 以 1-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 为梯度洗脱液, 得到 4-(4-氟-3-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)苄基)哌嗪-1-甲酸甲酯。MS 392 (M+H)。

以类似上述代表性化合物的方法合成下述化合物:

质谱数据	化合物名称
347 (M + H)	N-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲氧基-N-甲基甲酰胺
382 (M + H)	N-[3-({[(二甲基氨基)磺酰基]甲基氨基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
396 (M + H)	N-[3-({[(二甲基氨基)磺酰基]甲基氨基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
381 (M + H)	N-(3-{[(乙基磺酰基)甲基氨基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
388 (M + H)	4-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯
422 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺
402 (M + H)	4-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
436 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
451 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟-苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
437 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟-苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
454 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟-苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
405 (M + H)	4-[(3-氟-5-{{(4-氟苯基)氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
439 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
388 (M + H)	4-({4-氟-3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲基酯
437 (M + H)	N-[5-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟-苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
436 (M + H)	N-(5-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
422 (M + H)	N-(5-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺
451 (M + H)	N-[5-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟-苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
402 (M + H)	4-[(4-氟-3-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
386 (M + H)	N-{3-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
422 (M + H)	N-(5-氟-3-{{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
450 (M + H)	N-[5-氟-3-({4-[(甲基乙基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
416 (M + H)	N-(5-氟-3-{[4-(2-甲氧基乙酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[- (6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
450 (M + H)	N-(5-氟-3-{[4-(丙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[- (6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
439 (M + H)	N-[3-({4-[(1E)-1-(二甲基氨基)-2-氰基-2-氮杂乙烯基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
380 (M + H)	N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
394 (M + H)	N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
397 (M + H)	N-{5-氟-3-[(5-甲基-1,1-二酮基(1,2,5-噻二唑烷-2-基))甲基]苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
402 (M + H)	甲基 4-[(2-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
436 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-4-氟苯基)[- (6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
451 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-4-氟-苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
388 (M + H)	4-({2-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯
422 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-4-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺

质谱数据	化合物名称
437 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-4-氟-苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
370 (M + H)	4-({3-[3-吡啶基氨基]羰基氨基}苯基)甲基)哌嗪甲酸甲酯
404 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺
418 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
384 (M + H)	4-[(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
419 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
433 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)苯基][(-6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
341 (M + H)	N-{5-氟-3-[(3-甲基-2-酮基咪唑烷基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
355 (M + H)	N-{5-氟-3-[(3-甲基-2-酮基咪唑烷基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
358 (M + H)	N-{5-氟-3-[(4-甲基-3-酮基哌嗪基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
343 (M + H+)	N-[3-氟-5-(哌啶基甲基)苯基][(-6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
329 (M + H+)	N-[3-氟-5-(哌啶基甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
481 (M + H+)	N-[3-({(3S)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]-3-(甲氧基甲基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
466 (M + H)	N-(3-{[(3S)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧基甲基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺

质谱数据	化合物名称
432 (M + H)	(2S)-4-({5-氟-3-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸甲酯
495 (M + H)	N-[3-({(3S)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]-3-(甲氧基甲基)哌嗪基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
480 (M + H)	N-(3-{[(3S)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧基甲基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
446 (M + H)	(2S)-4-[(5-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸甲酯
345 (M + H)	N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
331 (M + H)	N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
393 (M + H)	N-{3-[(1,1-二酮基(1,4-thiazaperhydroin-4-基))甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
379 (M + H)	N-{3-[(1,1-二酮基(1,4-thiazaperhydroin-4-基))甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
358 (M + H)	N-{5-氟-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
344 (M + H)	N-{5-氟-3-[(4-甲基哌嗪基)甲基]苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
451 (M + H)	N-{3-[(3S)-3-[(二甲基氨基)磺酰基]甲基氨基}吡咯烷-基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
436 (M + H)	N-[3-({(3S)-3-[(乙基磺酰基)甲基氨基]吡咯烷基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
402 (M + H)	N-[(3S)-1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)吡咯烷-3-基]甲氧基-N-甲基甲酰胺

质谱数据	化合物名称
465 (M + H)	N-{3-[[[(3S)-3-{[(二甲基氨基)磺酰基]甲基氨基}吡咯烷-基)甲基]-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
450 (M + H)	N-[3-({(3S)-3-[(乙基磺酰基)甲基氨基]吡咯烷基}甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
416 (M + H)	N-{(3S)-1-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}甲氧基-N-甲基甲酰胺
421 (M + H+)	N-(5-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
407 (M + H+)	N-(5-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌啶基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺
423 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)(嘧啶-5-基氨基)甲酰胺
438 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟苯基](嘧啶-5-基氨基)甲酰胺
401 (M + H)	甲基 1-[(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸酯
387 (M + H)	1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌啶-4-甲酸甲酯
392 (M + H)	4-[(3-氟-5-{[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
441 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟-苯基][(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]甲酰胺
426 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基)[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
465 (M + H)	((5-(((3R)-3-((二甲基氨基)磺酰基)甲基氨基)哌啶基)甲基)-3-氟苯基)氨基)-N-(3-吡啶基)甲酰胺
450 (M + H)	{[5-((3R)-3-((乙基磺酰基)甲基氨基)哌啶基)甲基]-3-氟苯基}氨基}-N-(3-吡啶基)甲酰胺
416 (M + H)	N-[(3R)-1-((5-氟-3-[(N-(3-吡啶基)氨甲酰基)氨基]苯基)甲基)(3-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺
479 (M + H)	((5-(((3R)-3-((二甲基氨基)磺酰基)甲基氨基)哌啶基)甲基)-3-氟苯基)氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
464 (M + H)	{[5-((3R)-3-((乙基磺酰基)甲基氨基)哌啶基)甲基]-3-氟苯基}氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
430 (M + H)	N-((3R)-1-[(5-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基]苯基)甲基](3-哌啶基))甲氧基-N-甲基甲酰胺
378 (M + H)	甲基 4-((3-氟-5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基氨基]苯基)甲基)哌嗪甲酸酯
412 (M + H)	N-(3-([4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基)-5-氟苯基)(异噁唑-3-基氨基)甲酰胺
427 (M + H)	N-[3-((4-((二甲基氨基)磺酰基)哌嗪基)甲基)-5-氟苯基](异噁唑-3-基氨基)甲酰胺
450 (M + H)	N-[5-氟-3-((4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基)甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基)氨基)甲酰胺
462 (M - H)	N-[3-((4-((乙基磺酰基)甲基氨基)哌啶基)甲基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基)氨基)甲酰胺
479 (M + H)	N-{3-[(4-((二甲基氨基)磺酰基)甲基氨基)哌啶基)甲基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
430 (M + H)	N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺
414 (M + H)	N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基)}-N-甲基乙酰胺
403 (M + H)	甲基 4-[(3-氟-5-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
436 (M + H)	N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
448 (M + H)	N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲基氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基](3-吡啶基氨基)甲酰胺
465 (M + H)	N-{3-[(4-[(二甲基氨基)磺酰基]甲基氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺
416 (M + H)	N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)-(4-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺
400 (M + H)	N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)-(4-哌啶基)]-N-甲基乙酰胺
453 (M + H)	N-[5-氟-3-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
467 (M + H)	N-[3-({4-[(乙基磺酰基)甲基氨基]哌啶基}甲基)-5-氟苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
482 (M + H)	N-{3-[(4-[(二甲基氨基)磺酰基]甲基氨基}哌啶基)甲基]-5-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
433 (M + H)	N-{1-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)-甲基](4-哌啶基)}甲氧基-N-甲基甲酰胺

质谱数据	化合物名称
417 (M + H)	N-{1-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基-)甲基](4-哌啶基))-N-甲基乙酰胺
472 (M + H)	(叔丁氧基)-N-{1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基甲酰胺
458 (M + H)	(叔丁氧基)-N-[1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)(4-哌啶基)]-N-甲基甲酰胺
475 (M + H)	(叔丁氧基)-N-{1-[(3-氟-5-[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基甲酰胺
371 (M + H)	N-(5-氟-3-{[4-(甲基氨基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
356 (M + H)	N-(5-氟-3-{[4-(甲基氨基)哌啶基]甲基}苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺
378 (M + H)	4-({4-氟-3-[(1,3-噁唑-2-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯
392 (M + H)	4-[(4-氟-3-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
403 (M + H)	4-[(4-氟-3-[(2-甲基嘧啶-5-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
391 (M + H)	4-[(4-氟-3-[(1-甲基吡唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
391 (M - H)	1-[(3-氟-5-[(6-甲基(3-吡啶基)氨基)羰基氨基}苯基)甲基]哌啶-4-甲酸
379 (M - H)	1-({3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌啶-4-甲酸
345 (M + H)	N-[2-氟-5-(吗啉-4-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基)氨基)甲酰胺
339 (M + H)	4-({4-氟-3-[(嘧啶-5-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯

质谱数据	化合物名称
430 (M + H)	N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]甲氧基-N-甲基甲酰胺
444 (M + H)	N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]乙氧基-N-甲基甲酰胺
458 (M + H)	N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]-N-甲基(甲基乙氧基)甲酰胺
414 (M + H)	N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]-N-甲基乙酰胺
428 (M + H)	N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]-N-甲基丙酰胺
442 (M + H)	N-[(3R)-1-[(4-氟-3-[[N-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基]氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)]-2-甲基-N-甲基丙酰胺
393 (M + H)	甲基 4-[(4-氟-3-[[[5-甲基(1,3,4-噁二唑-2-基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
392 (M + H)	甲基 4-[(4-氟-3-[[[4-甲基(1,3-噁唑-2-基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
418 (M + H)	甲基 4-[(4-氯-3-[[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
416 (M + H)	乙基 4-[(4-氟-3-[[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
430 (M + H)	甲基乙基 4-[(4-氟-3-[[[6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸酯
386 (M + H)	N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
400 (M + H)	N-{2-氟-5-[(4-丙酰基哌嗪基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
414 (M + H)	N-(2-氟-5-{[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪基]甲基}苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
458 (M + H)	N-[5-({(3R)-3-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]吡咯烷基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
358 (M + H)	N-(5-{[(3R)-3-(甲基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
416 (M + H)	N-(5-{[(3R)-3-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	N-(5-{[(3R)-3-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	N-[5-({(3R)-3-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]吡咯烷基}-甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
400 (M + H)	N-{(3R)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基乙酰胺
414 (M + H)	N-(5-{[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基}-3-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
400 (M + H)	N-(3-氟-5-{[4-(N-甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基}苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
472 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基)}(叔丁氧基)-N-甲基甲酰胺
398 (M + H)	4-[(4-甲基-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯

质谱数据	化合物名称
488 (M + H)	(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸叔丁基酯
446 (M + H)	(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸甲酯
460 (M + H)	(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸乙酯
474 (M + H)	(2S)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-甲氧基甲基)哌嗪甲酸甲基乙基酯
430 (M + H)	N-(5-{[(3S)-4-乙酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	N-(5-{[(3S)-3-(甲氧基甲基)-4-丙酰基哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
458 (M + H)	N-(5-{[(3S)-3-(甲氧基甲基)-4-(2-甲基丙酰基)哌嗪基-]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
416 (M + H)	N-(5-{[(3S)-3-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	N-(5-{[(3S)-3-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)吡咯烷基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	N-[5-({(3S)-3-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]吡咯烷基}甲基)-2-氟苯基][[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
400 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基乙酰胺
414 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基丙酰胺

质谱数据	化合物名称
428 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-2-甲基-N-甲基丙酰胺
430 (M + H)	N-(2-氟-5-{[4-(甲氧基-N-甲基羰基氨基)哌啶基]甲基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	N-(5-{[4-(乙氧基-N-甲基羰基氨基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
458 (M + H)	N-[2-氟-5-({4-[N-甲基(甲基乙氧基)羰基氨基]哌啶基}甲基)苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
414 (M + H)	N-{1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基乙酰胺
428 (M + H)	N-{1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基丙酰胺
442 (M + H)	N-{1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-2-甲基-N-甲基丙酰胺
414 (M + H)	N-{(3R)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-N-甲基丙酰胺
428 (M + H)	N-{(3R)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]吡咯烷-3-基}-2-甲基-N-甲基丙酰胺
373 (M + H)	N-{5-[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}甲氧基-N-甲基甲酰胺
444 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))}乙氧基-N-甲基甲酰胺

质谱数据	化合物名称
458 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基(甲基乙氧基)甲酰胺
444 (M + H)	4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸叔丁基酯
414 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基乙酰胺
344 (M + H)	N-[2-氟-5-(哌嗪基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
446 (M + H)	(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸甲酯
430 (M + H)	N-(5-{[(3R)-4-乙酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
460 (M + H)	(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-甲氧基甲基)哌嗪甲酸乙酯
474 (M + H)	(2R)-4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2-(甲氧基甲基)哌嗪甲酸甲基乙基酯
466 (M + H)	N-(5-{[(3R)-3-(甲氧基甲基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
372 (M + H)	N-(5-{[(3S)-3-(甲基氨基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
428 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-N-甲基丙酰胺
442 (M + H)	N-{(3S)-1-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基](3-哌啶基))-2-甲基-N-甲基丙酰胺
458 (M + H)	4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸叔丁基酯

质谱数据	化合物名称
400 (M + H)	N-(3-{[4-(N,N-二甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基}-5-氟苯基)(3-吡啶基氨基)甲酰胺
389 (M + H)	4-({4-氟-3-[(吡嗪-4-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯
480(M + H)	N-(5-{[(3R)-4-(乙基磺酰基)-3-(甲氧基甲基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)[6-甲基(3-吡啶基)氨基]甲酰胺
386 (M + H)	N-(5-氟-3-{[4-(N-甲基氨甲酰基)哌啶基]甲基}苯基)(-3-吡啶基氨基)甲酰胺
378 (M + H)	4-({4-氟-3-[(异噁唑-3-基氨基)羰基氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯
400 (M + H)	N-{3-[[[(1S)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
400 (M + H)	N-{5-[[[(1S)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
416 (M + H)	4-[(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
430 (M + H)	4-[(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
400 (M + H)	N-{3-[(4-乙酰基哌嗪基)乙基]-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
358 (M + H)	N-[5-(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基甲基)-2-氟苯基][(6-甲基-(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
416 (M + H)	4-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸甲酯

质谱数据	化合物名称
430 (M + H)	4-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸乙基酯
444 (M + H)	4-[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸甲基乙基酯
400 (M + H)	N-{5-[(4-乙酰基(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基))甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
401 (M + H)	N-{5-[(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
373 (M + H)	N-{2-氟-5-[(4-甲氧基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
357 (M + H)	N-[5-(氮杂全氢甲乙双酮基甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
426 (M + H)	N-{2-氟-5-[(4-哌啶基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
455 (M + H)	N-(5-{[4-(环己基甲氧基)哌啶基]甲基}-2-氟苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
375 (M + H)	N-(2-氟-5-{[2-(羟基甲基)吗啉-4-基]甲基}苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
389 (M + H)	N-(2-氟-5-{[2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基]甲基}苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
420 (M + H)	4-[(2,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
401 (M + H)	N-{2-氟-5-[(4-丙氧基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
357 (M + H)	N-{2-氟-5-[(4-甲基哌啶基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
465 (M + H)	N-[5-({4-[(二甲基氨基)磺酰基](1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)})甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	4-[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-1,4-二氮杂全氢甲乙双酮甲酸丙基酯
400 (M + H)	N-{3-(((1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基)-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
436 (M + H)	N-(2-氟-5-{4-(甲基磺酰基)(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基))甲基}苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
449 (M + H)	N-{3-(((1R)甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.-0]壬-3-基)甲基)-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
450 (M + H)	N-(5-{[4-(乙基磺酰基)(1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)]甲基}-2-氟苯基) [(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
449 (M + H)	N-{5[(((1R)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.0]-壬-3-基)甲基)-2-氟苯基] [(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
465 (M + H)	N-[2-氟-5-({4-[(甲基乙基)磺酰基](1,4-二氮杂全氢甲乙双酮基)})甲基]苯基] [(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
449 (M + H)	N-{3-(((1S)-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.-0]壬-3-基)甲基)-5-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
449 (M + H)	N-{5-(((1S)-8-甲基-7,7-二酮基-7-硫杂-3,6,8-三氮杂双环[4.3.-0]壬-3-基)甲基)-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
400 (M + H)	N-{5-(((1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基)-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
418 (M + H)	4-[(4-氟-3-{[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
402 (M + H)	N-{5-[[[(1R)-7-酮基-8-氧杂-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬-3-基)甲基]-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
438 (M + H)	4-[(2,4,5-三氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
451 (M + H)	N-[2-氟-5-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基)氨基)甲酰胺
414 (M + H)	N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基][(6-甲基-(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯
475 (M + H)	(叔丁氧基)-N-{1-[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))-N-甲基甲酰胺
475(M + H)	N-(2-氟-5-{{4-(甲基氨基)哌啶基}甲基}苯基)[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
413 (M + H)	4-[(3-{{[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
427 (M + H)	4-[(3-{{[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙基酯
441 (M + H)	4-[(3-{{[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙基酯
397 (M + H)	N-{3-[4-乙酰基哌嗪基)甲基]-5-氟苯基][(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
462 (M + H)	N-[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-5-氟-苯基][(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
447 (M + H)	[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-5-氟苯基甲酰胺
453 (M + H)	N-[2-氟-5-({4-[甲基(甲基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
467 (M + H)	N-[5({4-[(乙基磺酰基)甲基氨基]哌啶基}甲基)-2-氟-苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
458 (M + H)	(3S)-3-{{(4-氟-3-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}吡咯烷甲酸叔丁基酯
416 (M + H)	(3S)-3-{{(4-氟-3-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}吡咯烷甲酸甲酯
416 (M + H)	(3R)-3-{{(4-氟-3-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}吡咯烷甲酸甲酯
398 (M + H)	4-[(2-甲基-3-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
418 (M + H)	4-[(2-氯-5-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
429 (M + H)	2-{4-[(3-氟-5-{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪基}-N,N-二甲基乙酰胺
444 (M + H)	4-[(3-{{(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙基酯
400 (M + H)	N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}(3-吡啶基氨基)甲酰胺

质谱数据	化合物名称
416 (M + H)	4-(3-{3-氟-5-[(3-吡啶基氨基)羰基氨基]苯基}丙基)哌嗪甲酸甲酯
450 (M + H)	N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)-(3-吡啶基氨基)甲酰胺
444 (M + H)	4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙基酯
458 (M + H)	4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲基乙基酯
464 (M + H)	N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
479 (M + H)	N-[3-(3-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}丙基)-5-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-5-氟苯基}[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
446 (M + H)	甲基 4-[3-(3-氟-5-{[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸酯
480 (M + H)	N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-5-氟苯基)-[(6-甲氧基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-5-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
358 (M + H)	N-(5-{[(3S)吡咯烷-3-基)甲基氨基]甲基}-2-氟苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
458 (M + H)	(3R)-3-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}吡咯烷甲酸叔丁基酯

质谱数据	化合物名称
358 (M + H)	N-(5-{{{(3R)吡咯烷-3-基}甲基氨基}甲基}-2-氟苯基)-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))}甲氧基甲酰胺
458 (M + H)	乙氧基-N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))}甲酰胺
478 (M + H)	N-[5-({4-[乙基(乙基磺酰基)氨基]哌啶基}甲基)-2-氟-苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
428 (M + H)	N-乙基-N-{1-[(4-氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基](4-哌啶基))}乙酰胺
413 (M + H)	4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
427 (M + H)	4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
441 (M + H)	4-[(3-{{{(6-氰基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙基酯
397 (M + H)	N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}[(6-氰基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
452 (M + H)	4-[(3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}-5-(三氟甲基)苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
398 (M + H)	4-[(2-甲基-5-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
420 (M + H)	4-[(2,6-二氟-3-{{{(6-甲基(3-吡啶基))氨基}羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯

质谱数据	化合物名称
436 (M + H)	4-[(4-氯-2-氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
458 (M + H)	4-[(1R)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁基酯
416 (M + H)	4-[(1R)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
430 (M + H)	4-[(1R)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
444 (M + H)	4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸乙基酯
458 (M + H)	4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}--4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲基乙基酯
414 (M + H)	[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]-N-{5-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}甲酰胺
430 (M + H)	4-{[(4-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}哌啶甲酸甲酯
414 (M + H)	N-(5-{[(1-乙酰基(4-哌啶基))甲基氨基]甲基}-2-氟苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
464 (M + H)	N-[5-({[1-(乙基磺酰基)(4-哌啶基)]甲基氨基}甲基)-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
446 (M + H)	N-{5-[(2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙基)甲基氨基]甲基}-2-氟苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
449 (M + H)	N-{5-[(2-[(叔丁氧基)-N-甲基羰基氨基]乙基)甲基氨基]甲基}-2-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
418 (M + H)	4-[(2-氯-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
452 (M + H)	4-[(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-(三氟甲基)苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
458 (M + H)	4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁基酯
416 (M + H)	4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
430 (M + H)	4-[(1S)-1-(5-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
430 (M + H)	4-[(3-{[(6-乙酰基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}-4-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
348 (M + H)	N-[2-氟-5-(吗啉-4-基甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
346 (M + H)	N-[2-氟-5-({甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
349 (M + H)	N-[2-氟-5-({甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
407 (M + H)	N-(2-{[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}乙基)甲氧基-N-甲基甲酰胺
391 (M + H)	N-(2-{[(4-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺
409 (M + H)	4-[(2-氰基-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
420 (M + H)	4-[(3,4-二氟-5-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯

质谱数据	化合物名称
427 (M + H)	N-{2-氟-5-[(甲基{2-[甲基(甲基磺酰基)氨基]乙基}氨基)甲基]苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
441 (M + H)	N-{5-[(2-[(乙基磺酰基)甲基氨基]乙基)甲基氨基)甲基]-2-氟苯基}[(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
348 (M + H)	N-[5-氟-3-(吗啉-4-基甲基)苯基][(4-氟苯基)氨基]甲酰胺
404 (M + H)	N-(2-{[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}乙基)甲氧基-N-甲基甲酰胺
388 (M + H)	N-(2-{[(4-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]甲基氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺
440 (M + H)	4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸叔丁基酯
340 (M + H)	N-[3-((1S)-1-哌嗪基乙基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
398 (M + H)	4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
412 (M + H)	4-[(1S)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
432 (M + H)	N-(3-{(1S)-1-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
382 (M + H)	N-{3-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
424 (M + H)	N-{2-氟-5-[(甲基{2-[甲基(甲基磺酰基)氨基]乙基}氨基)甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
438 (M + H)	N-{5-[(2-[(乙基磺酰基)甲基氨基]乙基)甲基氨基)甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
398 (M + H)	4-[(1R)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
412 (M + H)	4-[(1R)-1-(3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
416 (M + H)	4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
430 (M + H)	4-[(1S)-1-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
400 (M + H)	N-{3-[(1S)-1-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
420 (M + H)	4-[(2,4-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
420(M + H)	4-[(2,5-二氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
398 (M + H)	4-[2-(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸甲酯
412 (M + H)	4-[2-(3-{[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)乙基]哌嗪甲酸乙基酯
432 (M + H)	N-(3-{2-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(-3-吡啶基))氨基]甲酰胺
430 (M + H)	4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸甲酯
472 (M + H)	4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸叔丁基酯

质谱数据	化合物名称
400 (M + H)	4-[(2-羟基-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
434 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-羟基苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
411 (M + H)	N-(3-{2-[4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)哌嗪基]乙基}苯基)[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
447 (M + H)	N-[3-(2-{4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}乙基)苯基][-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
418 (M + H)	[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]-N-(3-{2-[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]乙基}苯基)甲酰胺
414 (M + H)	4-[(2-羟基-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙基酯
420 (M + H)	N-(2-羟基-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)[-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
382 (M + H)	N-{3-[2-(4-乙酰基哌嗪基)乙基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
372 (M + H)	N-[2-氟-3-(3-哌嗪基丙基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
464 (M + H)	N-(3-{3-[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]丙基}-2-氟苯基)[-(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
414 (M + H)	N-{3-[3-(4-乙酰基哌嗪基)丙基]-2-氟苯基}[(6-甲基-(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	4-[3-(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)丙基]哌嗪甲酸乙基酯
416 (M + H)	4-[(3-{[(1-羟基-6-甲基-3-吡啶基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯

质谱数据	化合物名称
434 (M + H)	4-[(2-氟-3-{[(1-羟基-6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
506 (M + H)	(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸苯基甲基酯
414 (M + H)	N-{3-[[[(3S,5R)-4-乙酰基-3,5-二甲基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基}{(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
444 (M + H)	4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氮甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸叔丁基酯
416 (M + H)	4-[(2-氟-3-{[N-(6-甲基(3-吡啶基))氮甲酰基]氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸乙基酯
386 (M + H)	((3-[(4-乙酰基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基)氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
451 (M + H)	{[3-({4-[(二甲基氨基)磺酰基]哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
415 (M + H)	[(3-{[4-(N,N-二甲基氮甲酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
436 (M + H)	[(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
422 (M + H)	[(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
430 (M + H)	(2S,6R)-4-[(2-氟-3-{[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]-2,6-二甲基哌嗪甲酸甲酯
372 (M + H)	N-{3-[[[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪基)甲基]-2-氟苯基]-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺

质谱数据	化合物名称
392 (M + H)	4-[(2-氟-3-{[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
405 (M + H)	4-[(2-氟-3-{[(4-氟苯基)氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
413 (M + H)	4-[(3-{[N-(6-氰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
430 (M + H)	4-[(3-{[N-(6-乙酰基(3-吡啶基))氨甲酰基]氨基}-2-氟苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯
456 (M + H)	4-{{2-氟-3-({N-[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氨甲酰基}氨基)苯基}甲基}哌嗪甲酸甲酯
388 (M + H)	4-({2-氟-3-[(N-(4-吡啶基)氨甲酰基)氨基]苯基}甲基)哌嗪甲酸甲酯
463 (M + H)	[(3-{[4-(氮杂环丁烷基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基-)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
472 (M + H)	(5S,3R)-4-[(2-氟-3-{{N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基}氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪甲酸叔丁基酯
430 (M + H)	(5S,3R)-4-[(2-氟-3-{{N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基}氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪甲酸甲酯
414 (M + H)	((3-[(6S,2R)-4-乙酰基-2,6-二甲基哌嗪基]甲基)-2-氟苯基)氨基)-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
443 (M + H)	{{(5S,3R)-4-[(2-氟-3-{{N-(6-甲基(3-吡啶基))氨甲酰基}氨基}苯基)甲基]-3,5-二甲基哌嗪基}-N,N-二甲基甲酰胺
464 (M + H)	[(3-{{(6S,2R)-4-(乙基磺酰基)-2,6-二甲基哌嗪基}甲基}-2-氟苯基)氨基]-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺

质谱数据	化合物名称
479 (M + H)	{[3-({(6S,2R)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]-2,6-二甲基哌嗪基}甲基)-2-氟苯基]氨基}-N-(6-甲基(3-吡啶基))甲酰胺
382 (M + H)	N-[2-氟-3-(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基甲基)苯基][(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
396 (M + H)	N-{2-氟-3-[(3-甲基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))甲基]苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
410 (M + H)	N-{3-[(3-乙基(1,2,4-三唑并[3,4-c]哌嗪-7-基))甲基]-2-氟苯基}[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]甲酰胺
408 (M + H)	N-(2-氟-3-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪基]甲基}苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺
422 (M + H)	N-(3-{[4-(乙基磺酰基)哌嗪基]甲基}-2-氟苯基)(4-吡啶基氨基)甲酰胺
402 (M + H)	4-[(2-氟-3-[(6-甲基(3-吡啶基))氨基]羰基氨基}苯基)甲基]哌嗪甲酸甲酯

实施例 10

靶鉴定分析

特异性分析：对心肌球蛋白的特异性是通过比较化学实体对一组同功型肌球蛋白(心脏肌、骨骼肌与平滑肌肌球蛋白，化学实体为单一 50 μ M 浓度或多种浓度)的被肌动蛋白激发的 ATP 酶的影响而评估。

实施例 11

剂量依赖性心肌球蛋白 ATP 酶调节作用的体外模式

重组的心肌原纤维节试验：使用含有下述试剂(所示浓度为最终测试浓度)的经钙缓冲、丙酮酸激酶与乳酸脱氢酶偶联的 ATP 酶试验测定剂量反应：Potassium PIPES (12 mM)、MgCl₂(2 mM)、ATP (1 mM)、DTT (1 mM)、BSA (0.1

毫克/毫升)、NADH (0.5 mM)、PEP (1.5 mM)、丙酮酸激酶(4 单位/毫升)、乳酸脱氢酶(8 单位/毫升)、和消泡剂(90 ppm), 于 22°C, 添加氢氧化钾, 将 pH 调至 6.80; 钙含量系利用含有 0.6 mM EGTA 与不同浓度钙的缓冲系予以调控, 使游离钙浓度成为 1×10^{-4} M 至 1×10^{-8} M。

对此试验具特异性的蛋白质成分为牛心肌球蛋白小片段-1 (一般为 0.5 μ M)、牛心肌动蛋白(14 μ M)、牛心原肌球蛋白(一般为 3 μ M)、和牛心肌钙蛋白(一般为 3-8 μ M)。原肌球蛋白与肌钙蛋白的确实浓度经由实验决定: 利用滴定至达到 2mM EGTA 存在下相对于 0.1 mM CaCl_2 存在下所测 ATP 酶活性的最大差异。此试验中肌球蛋白的确实浓度亦经由实验决定: 利用滴定至达到所需 ATP 水解率。由于各制剂中诸活性分子分率不同, 因此浓度于不同蛋白质制剂间有所差别。

剂量反应典型地系于相当于 25%或 50%最大 ATP 酶活性的钙浓度下 (pCa_{25} 或 pCa_{50})测定, 因此进行初步实验以测试 ATP 酶活性对范围在 1×10^{-4} M 至 1×10^{-8} M 的游离钙浓度的反应。接着, 将测试混合物调至 pCa_{50} (一般为 3×10^{-7} M)。进行测定时, 首先制备测试化合物的稀释系列, 各具有含 Potassium PIPES、 MgCl_2 、BSA、DTT、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶、肌球蛋白小片段-1、消泡剂、EGTA、 CaCl_2 、和水的测试混合物。试验利用添加含 Potassium PIPES、 MgCl_2 、BSA、DTT、ATP、NADH、PEP、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白、消泡剂、和水的等容溶液开始进行。于 340 纳米侦测 ATP 水解作用。所得剂量反应曲线符合 4 参数等式 $y = \text{最低值(Bottom)} + ((\text{最高值(Top)} - \text{最低值}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Hill}})))$ 。AC1.4 界定为 ATP 酶活性高出剂量曲线最低值 1.4 倍时的浓度。

心肌原纤维试验: 欲评估化学实体对原态肌原纤维节状况中全长心肌球蛋白的 ATP 酶活性的影响, 乃进行去皮肌原纤维试验; 心肌原纤维是于非离子性清洁剂存在下使心脏组织均质化而获得的。此等处理去除膜与主要的可溶性细胞质蛋白, 但留下完整的心肌原纤维节的肌动-肌球蛋白结构。肌原纤维制剂保留以 Ca^{++} 调控方式水解 ATP 的能力; 于整个钙反应范围的诸 Ca^{++} 浓度, 化学实体存在与不存在下, 测定此等肌原纤维制剂的 ATP 酶活性, 但于较佳的诸钙浓度下得到 25%、50%100%的最大水解率。

肌原纤维可由刚配制或已迅速解冻的急速冷冻组织制备。将组织细切,

使其再悬浮于含有下述试剂(所示浓度为最终溶液浓度)的松弛缓冲液中：
Tris-HCl (10 mM)、MgCl₂ (2 mM)、KCl (75 mM)、EGTA (2 mM)、NaN₃ (1 mM)、ATP (1 mM)、磷酸肌酸(4 mM)、BDM (50 mM)、DTT (1 mM)、苯甲脒(1 mM)、PMSF (0.1 mM)、亮肽素(1 微克/毫升)、胃蛋白酶抑制素(1 微克/毫升)、和 Triton X-100 (1%)。于 4℃，添加 HCl，将 pH 调至 7.2。于添加 EDTA 至 10 mM 后，在冷房中，于 4℃，以手细分，使用大旋转片均质机(Omni Mixer)予以均质化。混合 10 秒钟后，离心(5 分钟，2000x g max，4℃)使形成沉淀物。使该等肌原纤维再悬浮于含有下述试剂(所示浓度为最终溶液浓度)的标准缓冲液中：
Tris-HCl (10 mM)于 4℃pH 7.2、MgCl₂ (2 mM)、KCl (75 mM)、EGTA (2 mM)、NaN₃ (1 mM)、Triton X-100 (1%)，使用玻璃-玻组织研磨器(Kontes)研磨至平滑，通常需要 4 至 5 个冲程。利用简单的均质化(于 10 倍体积的标准缓冲液中使用旋转片均质机，随后离心)洗涤肌原纤维沉淀物数次。欲去除清洁剂时，以不含 Triton X-100 的标准缓冲液多洗涤肌原纤维几次。接着使用 600、300 及最后的 100 微米尼龙滤网(Spectrum Lab Products)使该等肌原纤维进行三巡重力过滤，以产生均质混合物并使其沉淀下来。最后，使肌原纤维再悬浮于含有下述试剂(所示浓度为最终溶液浓度)的贮存缓冲液中：Potassium PIPES (12 mM)、MgCl₂ (2 mM)、和 DTT (1 mM)。于液态氮中进行液滴冷冻(drop-freezing)的前，添加蔗糖固体，同时搅拌至 10% (w/v)，贮存于 -80℃。

使用含有下述试剂(所示浓度为最终测试浓度)的经钙缓冲、丙酮酸激酶与乳酸脱氢酶偶联的 ATP 酶试验测定剂量反应：Potassium PIPES (12 mM)、MgCl₂(2 mM)、ATP (0.05 mM)、DTT (1 mM)、BSA (0.1 毫克/毫升)、NADH (0.5 mM)、PEP (1.5 mM)、丙酮酸激酶(4 单位/毫升)、乳酸脱氢酶(8 单位/毫升)、和消泡剂(90 ppm)，于 22℃，添加氢氧化钾，将 pH 调至 6.80。钙含量系利用含有 0.6 mM EGTA 与不同浓度钙的缓冲系予以调控，使游离钙浓度成为 1×10^{-4} M 至 1×10^{-8} M。于最终测定中，肌原纤维浓度典型地为 0.2 至 1 毫克/毫升。

剂量反应典型地系于相当于 25%、50%、或 100%最大 ATP 酶活性的钙浓度下(pCa₂₅、pCa₅₀、pCa₁₀₀)测定，因此进行初步实验以测试 ATP 酶活性对范围在 1×10^{-4} M 至 1×10^{-8} M 的游离钙浓度的反应。接着，将测试混合物调至 pCa₅₀ (一般为 3×10^{-7} M)。进行测定时，首先制备测试化合物的稀释系列，各具有含 Potassium PIPES、MgCl₂、BSA、DTT、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶、心肌原纤

维、消泡剂、EGTA、CaCl₂、和水的测试混合物。试验利用添加含 Potassium PIPES、MgCl₂、BSA、DTT、ATP、NADH、PEP、消泡剂、和水的等容溶液开始进行。于 340 纳米侦测 ATP 水解作用。所得剂量反应曲线符合 4 参数等式 $y = \text{最低值} + ((\text{最高值} - \text{最低值}) / (1 + ((\text{EC50}/X)^{\text{Hill}})))$ 。AC1.4 界定为 ATP 酶活性高出剂量曲线最低值 1.4 倍时的浓度。

实施例 12

肌细胞试验

成年大鼠心室肌细胞的制备：以异氟烷与氧的混合物麻醉成年公鼠 Sprague-Dawley 大鼠；迅速割下心脏，清洗及将升主动脉套管；以 60 公分 H₂ 的灌注压开始对心脏进行持续逆向灌注；先以含下述组成的名义上不含 Ca²⁺ 的改良克列伯氏溶液(modified Krebs solution)灌注：110 mM NaCl、2.6 mM KCl、1.2 mM KH₂PO₄ 7H₂O、1.2 mM MgSO₄、2.1 mM NaHCO₃、11 mM 葡萄糖及 4 mM Hepes (均为 Sigma 产品)；此培养基不循环使用，并持续以 O₂ 处理；大约 3 分钟后，以补充 3.3%胶原酶(169μ/毫克活性，Class II, Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ)与 25μM 最终钙浓度的改良克列伯氏缓冲液灌注至心脏变得够白且柔软为止；取下套管，丢弃心房与血管，将心室切成小片；在轻缓地强迫通过 200 微米尼龙滤网至 50 毫升管内的前，于刚配制的含胶原酶的克列伯溶液中轻轻搅动心室组织使肌细胞分散；使所得肌细胞再悬浮于含 25μM 钙的改良克列伯溶液中；每隔 10 分钟添加钙溶液(100 mM 贮液)至达到 100μM 钙，使肌细胞对钙具耐受性；30 分钟后，丢弃上澄液，于细胞中添加 30 至 50 毫升泰洛得缓冲液(Tyrode buffer)(137 mM NaCl、3.7 mM KCl、0.5 mM MgCl₂、11 mM 葡萄糖、4mM Hepes、和 1.2 mM CaCl₂, pH 7.4)；开始实验前，使细胞保持于 37℃60 分钟，于单离 5 小时的内使用；只使用先通过 QC 标准[对标准物(>150%基准值)与异丙基肾上腺素(ISO; >250%基准值)反应]的细胞制剂；此外，只有基准收缩率介于 3%与 8%间的细胞才于下述实验中使用。

成年大鼠心室收缩率实验：取部分含泰洛得缓冲液的肌细胞置于备有加热平台的灌注室(series 20 RC-27NE; Warner Instruments)；令肌细胞附着，加热灌注室至 37℃，然后以泰洛得缓冲液灌注；使用白金电极，以 1 Hz 对肌细

胞进行电场刺激(大于临界值 20%);只使用具有清晰条纹、于定步之前不具活性(are quiescent prior to pacing)的肌细胞进行收缩率实验;欲测定基准收缩率,透过 40 倍物镜及使用可变框率(60-240 Hz)电荷耦合元件相机使肌细胞成像,将其成像数位化,以 240 Hz 取样速度将其显示于电脑屏幕上[细胞收缩用的讯框撷取卡、肌定步器、撷取、和分析软件均得自 IonOptix (Milton, MA)];经最少 5 分钟的基准收缩期后,于肌细胞上灌注测试化合物(0.01 至 15 μ M) 5 分钟;其后,灌注刚配制的泰洛得缓冲液,以测定化合物的冲刷特性;使用影像边缘侦测策略持续记录肌细胞收缩率及收缩与松弛速度。

收缩率分析:每个化学实体测试三个或三个以上个别肌细胞,使用两个或两个以上不同的肌细胞制剂;针对每一细胞,将 20 个或 20 个以上于基线(界定为注入化学实体的前 1 分钟)及添加化学实体后的收缩瞬变平均并加以比较;分析这些平均瞬变以测定舒张长度的变化,使用 Ionwizard 分析程序(IonOptix)测定短缩分率(舒张长度减少%)、及最大收缩与松弛速度(微米/秒);合并个别细胞的分析;短缩分率相较于基准的增加代表肌细胞收缩的可能性。

钙瞬变分析:装填 *Fura*:于 RT,使可渗透细胞的 Fura-2 (Molecular Probes)溶于等量普路尼(pluronic)(Mol Probes)与 FBS 中 10 分钟;以含 500 mM 丙磺舒(Sigma)的泰洛得缓冲液制备 1 μ M Fura 贮液;欲装填细胞时,于 RT,添加此溶液于肌细胞;10 分钟后,去除缓冲液,以含丙磺舒的泰洛得洗涤细胞,于 RT 培养 10 分钟;重复此洗涤与培养;于装填 40 分钟的內,同时测定收缩率及钙测量。

成像:于细胞上灌注测试化合物;于基线及添加化合物后,同时测定收缩率及钙瞬变比;如上述使细胞数位成像并测定收缩率,于光径中使用红色滤片以避免干扰荧光钙测量;钙瞬变分析用的撷取、分析软件与硬件均得自 IonOpti;荧光测量用的仪器包括氙弧光灯及利用电流驱动镜、于 100 Hz 在 340 与 380 纳米波长交替切换的 Hyperswitch 双激光光源;由填充液体的光导将该双激光递送至显微镜,使用光电倍增管(PMT)测定放射荧光;荧光系界面安排 PMT 信号的路径并使用 IonWizard 撷取程序记录诸比率。

分析:针对每一细胞,将 10 个或 10 个以上于基线及添加化合物后的收缩率与钙瞬变比平均并加以比较;使用 Ionwizard 分析程序分析收缩平均瞬变,以测定舒张长度的变化,及短缩分率(舒张长度减少%);使用 Ionwizard 分析

程序分析钙瞬变比的平均值，以测定舒张与收缩比的变化及达到 75%基线的时间(T_{75})。

耐久性：欲测定反应的耐久性，以测试化合物挑衅肌细胞 25 分钟，随后进行 2 分钟的冲刷期；于注入化合物 5 分钟与 25 分钟后，比较收缩反应。

临界电位：以约大于临界值 20%的电压对肌细胞进行电场刺激；于这些实验中，临界电压(将细胞定步的最小电压)经由实验决定，将细胞定步于该临界值，然后注入测试化合物；待活性达稳定状态后，降低电压 20 秒，然后重新开始；离子通道的改变与该临界作用电位的增加或下降相符合。

Hz 频率：于 3 Hz 测定肌细胞的收缩率如下：1 分钟基准时间点，随后灌注测试化合物 5 分钟，随后进行 2 分钟冲刷；待细胞收缩率完全回复到基线后将 Hz 频率降低至 1；经初始适应期后，以相同化合物挑衅细胞；对大鼠此物种而言，于 1 Hz 展现负的力频率，于 3 Hz 细胞的 FS 应更低，但于化合物存在下，细胞应仍利用增加其短缩分率而反应。

添加异丙基肾上腺素：为了证明化合物经由与肾上腺能刺激剂丙基肾上腺素不同的机制而作用，以 Fura-2 装填细胞，同时测定收缩率及钙比率；相继以 $5\mu\text{M}$ 或 $5\mu\text{M}$ 以下的测试化合物；缓冲液、2 nM 丙基肾上腺素、缓冲液、及测试化合物与丙基肾上腺素的组合挑衅肌细胞。

实施例 13

剂量依赖性心肌球蛋白 ATP 酶调节作用的体外模型

自各别心脏组织纯化牛与大鼠的心肌球蛋白。特异性研究中所用的骨骼肌及平滑肌分别自兔骨骼肌及鸡胗纯化。将试验中所用的所有肌球蛋白通过使用胰凝乳蛋白酶的限制性蛋白水解作用，转化为单头可溶型(S1)。其他肌原纤维节成分：肌钙蛋白复合体、原肌球蛋白与肌动蛋白系自牛心脏(心肌原纤维节)或鸡胸肌(骨骼肌原纤维节)纯化。

通过测量 ATP 水解率侦测肌球蛋白活性。肌球蛋白 ATP 酶很明显地受肌动蛋白丝所活化。于使用丙酮酸激酶(PK)与乳酸脱氢酶(LDH)的偶联酶试验中检测 ATP 转换率。于此试验中，ATP 水解结果产生的各 ADP 利用 PK 与 NADH 分子同时被 LDH 氧化再循环成为 ATP。NADH 氧化反应可方便地利用 340 纳米波长吸光率的降低予以检测。

使用含有下述试剂(所示浓度为最终测试浓度)的经钙缓冲、丙酮酸激酶与乳酸脱氢酶偶联的 ATP 酶试验测定剂量反应: Potassium PIPES (12 mM)、MgCl₂(2 mM)、ATP (1 mM)、DTT (1 mM)、BSA (0.1 毫克/毫升)、NADH (0.5 mM)、PEP (1.5 mM)、丙酮酸激酶(4 单位/毫升)、乳酸脱氢酶(8 单位/毫升)、和消泡剂(90 ppm), 于 22°C, 添加氢氧化钾, 将 pH 调至 6.80; 钙含量系利用含有 0.6 mM EGTA 与不同浓度钙的缓冲系予以调控, 使游离钙浓度成为 1×10^{-4} M 至 1×10^{-8} M。

对此试验具特异性的蛋白质成分为牛心肌球蛋白小片段-1 (一般为 0.5 μM)、牛心肌动蛋白(14 μM)、牛心原肌球蛋白(一般为 3 μM)、和牛心肌钙蛋白(一般为 3-8 μM)。原肌球蛋白与肌钙蛋白的确实浓度经由实验决定: 利用滴定至达到 1 mM EGTA 存在下相对于 0.2 mM CaCl₂ 存在下所测 ATP 酶活性的最大差异。此试验中肌球蛋白的确实浓度亦经由实验决定: 利用滴定至达到所需 ATP 水解率。由于各制剂中诸活性分子分率不同, 因此浓度于不同蛋白质制剂间有所差别。

化合物剂量反应典型地是于相当于 50%最大 ATP 酶活性的钙浓度下 (pCa₅₀)测定, 因此进行初步实验以测试 ATP 酶活性对范围在 1×10^{-4} M 至 1×10^{-8} M 的游离钙浓度的反应。接着, 将测试混合物调至 pCa₅₀ (一般为 3×10^{-7} M)。进行测定时, 首先制备测试化合物的稀释系列, 各具有含 Potassium PIPES、MgCl₂、BSA、DTT、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶、肌球蛋白小片段-1、消泡剂、EGTA、CaCl₂、和水的测试混合物。试验利用添加含 Potassium PIPES、MgCl₂、BSA、DTT、ATP、NADH、PEP、肌动蛋白、原肌球蛋白、肌钙蛋白、消泡剂、和水的等容溶液开始进行。于 340 纳米侦测 ATP 水解作用。所得剂量反应曲线符合 4 参数等式 $y = \text{最低值} + ((\text{最高值} - \text{最低值}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Hill}})))$ 。AC1.4 界定为 ATP 酶活性高出剂量曲线最低值 1.4 倍时的浓度。

化合物活化心肌球蛋白的能力可藉化合物对于受肌动蛋白刺激的 S1 小片段 ATP 酶的影响予以评估。以肌钙蛋白与原肌球蛋白装饰此试验中的肌动蛋白丝, 并调整 Ca⁺⁺浓度至可产生 50%最大活化的值。S1 ATP 酶系于化合物的稀释系列存在下所测。超过对照组(等体积的 DMSO)存在下所测 ATP 酶率的 40%活性所需化合物浓度记为 AC₄₀。

实施例 14

活体内短缩分率试验

动物 使用得自 Charles River Laboratories (275 至 350 克)的 Sprague Dawley 大鼠进行推注(bolus)效力及输注(infusion)研究。于下文叙述心力衰竭动物。将动物分笼喂饲，每笼两只，可随意使用食物与水。于进行实验前，至少有三天的适应期。

心脏超声波 以异氟烷麻醉动物，整个过程中使其维持于手术用平面内；使用热垫维持核心温度于 37℃；麻醉后，进行剃毛，使用剃毛器将胸部的所有毛发剃除；进一步于胸膛涂抹 70% ETOH 并涂敷超声波凝胶；使用 GE System Vingmed 超声波系统(General Electric Medical Systems)，将 10 MHz 探针置于胸壁上，于乳突肌平面的短轴视野取得影像；于推注注射或输注化合物的前及的后，拍摄左心室的 M 型影像；使用 GE EchoPak 软件程序分析该等 M 型影像以测定活体内短缩分率((舒张末期直径 - 收缩末期直径)/舒张末期直径 × 100)。

推注与输注效力 关于推注与输注实验流程，系如上述使用心脏超声波技术测定短缩分率；就推注与输注实验流程而言，于推注注射或输注化合物的前，每间隔 30 秒拍摄五个用剂前的 M 型影像；注射后，每隔 1 分钟及 5 分钟拍摄 M 型影像至其后 30 分钟为止；推注注射(0.5 至 5 毫克/千克)或输注系经由尾静脉导管；从化合物的药物动力学性质决定输注参数；就输注而言，动物经由尾静脉导管接受 1 分钟的初填剂量(loading dose)，随后立即进行 29 分钟的输注剂量；初填剂量的计算系利用测定标的物浓度 × 稳定状态的分布体积；维持剂量浓度系将标的物浓度 × 清除率而决定；于推注与输注实验流程中，化合物系调配于 25%卡维聪(cavitron)载体中；采取血液试样以测定化合物的血浆浓度。

实施例 15

正常及心力衰竭动物的血液动力学

以异氟烷麻醉动物，使其维持于手术用平面内，然后剃毛准备插管。从颈部切入，清除及单离右颈动脉。将 2 French Millar Micro-tip Pressuer Catheter (Millar Instruments, Houston, TX)插入右颈动脉内，穿过主动脉进入左心室内。

于输注化合物或载体的同时，持续测定舒张末期压读数，最大值 $\pm$ dp/dt，收缩压及心搏数。使用 PowerLab and the Chart 4 软件程序(ADInstruments, Mountain View, CA)记录及分析测量数值。于选定的输注浓度进行血液动力学测定。采取血液试样以测定化合物的血浆浓度。

实施例 16

充血性心力衰竭的左冠状动脉阻塞模式

动物 此实验中使用 Sprague Dawley CD (220 至 225 克; Charles River) 大小鼠; 容许动物于标准实验室条件下自由使用水及市售啮齿动物饲料; 室温维持于 20-23℃, 室内照明系进行 12/12-小时光/暗周期; 进行研究的前, 使动物适应实验室环境 5 至 7 天; 手术的前, 令动物禁食隔夜。

阻塞程序 以氯胺酮/甲苯噻 (95 毫克/千克与 5 毫克/千克)麻醉动物, 以 14-16 号经改良的静脉导管插管; 以趾夹检查麻醉量; 使用电毯维持核心温度于 37℃; 将手术区域夹紧, 擦洗; 安置使动物右躺, 先罩上最高吸气压 10-15 厘米 H₂O、呼吸速率每分钟 60-110 次的呼吸器; 经由该呼吸器输给动物 100% O₂; 以手术擦洗液与酒精擦洗手术部位; 从胸廓第 4 至第 5 肋骨间隙切开; 小心切开位于下方的肌肉, 避开侧向的胸静脉, 露出肋间肌; 经由第 4 至第 5 肋骨间隙进入胸腔, 扩张切口使得以看到心脏; 打开心包, 露出心脏; 使带有 6-0 丝缝线的锥形针通过左冠状动脉靠近其源起处(位于与肺锥体左边边缘接触处), 从插入左心耳附加物的约 1 毫米处; 围绕动脉系紧缝线结扎左冠状动脉(“LCL”); 同样处理模拟组动物(sham animals), 但未系紧缝线; 分三层使切口密合; 将大鼠罩上呼吸器, 至可自行呼吸为止; 将大鼠插管, 于热垫上令其恢复; 使动物接受手术后止痛剂丁丙诺非(0.01-0.05 毫克/千克 SQ); 清醒后, 将其放回笼内; 每日监视动物的感染或痛苦迹象; 令感染或垂死的动物安乐死; 每周称重一次。

效力分析 施行梗塞手术大约八周后, 使用心脏超声波扫描大鼠心肌梗塞的迹象; 于进一步的效力实验中只使用相较于模拟组大鼠短缩分率降低的这些动物; 所有实验中, 有四个组别: 模拟+载体、模拟+化合物、LCL+载体及 LCL+化合物; LCL 10-12 周后, 以选定的输注浓度进大鼠进行输注; 同前, 于输注化合物的前, 每隔 30 秒拍摄 5 个 M 型影像, 输注后每隔 30 秒拍摄 M

型影像，计 10 分钟，其后每隔 1 分钟及 5 分钟拍摄；由该等 M 型影像测定短缩分率；利用 ANOVA 及事后比较的 Student – Newman – Keuls 进行用剂前短缩分率及化合物处理间的比较；令动物复元，于 7-10 天内，再以化合物输注动物，使用血液动力学实验流程测定该等化合物于心力衰竭动物中的血液动力学变化；输注完后，杀死动物，称量心重量。

如上述实施例 10-16 进行测试后，证实本文所述的化学实体具有所需活性。

兹已参照详细具体实例叙述本发明，本领域技术人员应了解，在不偏离本发明的真实精神与范围下，可进行各种变化及对等物的取代。此外，可进行许多修饰以改造本发明目的、精神与范围的特定情况、材料、物质组成、程序、程序步骤或步骤。所有该等修饰意欲包含于本发明范围的內。上文引用的所有专利案与文献均并入本文以资参考。

实施例 17

体外心脏收缩与活体内大鼠模式心力衰竭

使用肌原纤维试验来鉴定直接活化心肌球蛋白 ATP 酶的化合物(肌球蛋白活化剂)。然后测定作用的细胞机制、Sprague Dawley (SD)大鼠的活体内心脏功能、及活性化合物对明显心力衰竭的 SD 大鼠的效力。使用边缘侦测策略定量细胞收缩率，及使用装填 Fura-2 的成年大鼠肌细胞测量钙瞬变。相较于基线，细胞收缩率于曝露于活性化合物(0.278M) 5 分钟的内增加而未改变钙瞬变。活性化合物与异丙基肾上腺素(β -肾上腺素能促效剂)的组合只造成收缩率加成性地增加，钙瞬变无进一步的变化，证明活性化合物未抑制 PFE 路径。使用心脏超声波(M 型)同时进行血压测定定量麻醉的 SD 大鼠的活体内心脏收缩功能。SD 大鼠以载体或活化合物进行 0.25-2.5 毫克/千克/小时的输注。除了在最高剂量以外，活性化合物应以剂量依存方式增加短缩分率(FS)与射血分率(EF)，而周边血压或心搏数无明显变化。当以 0.7-1.2 毫克/千克/小时活性化合物处理时，以结扎左冠状动脉诱发明显心力衰竭的大鼠，或模拟处理的大鼠，具有类似及显著的 FS 与 EF 增加。概括言的，活性化合物增加心脏收缩率而未增加钙瞬变，且对心力衰竭的大鼠模式具有效力，表示该活性化合物为可用于治疗人类心力衰竭的有用治疗剂。

实施例 18

药理性质

于单离的成年大鼠心脏肌细胞、麻醉的大鼠、及由心肌梗塞结合迅速心室定步诱发的慢性导向心力衰竭犬模式中，研究本文所述至少一种化学实体的药理性质。于装填 Fura-2 的肌细胞中，至多达 10 μ M 的诸浓度下，活性化合物增加心脏肌细胞的收缩率($EC_{20} = 0.2\mu M$)，但未增加钙瞬变动力学的大小或变化。活性化合物(30 μ M)未抑制 3 型磷酸二酯酶。

于麻醉的大鼠中，以 1.5 毫克/千克/小时输注 30 分钟后，活性化合物使心脏超声波测定的短缩分率从 45 $\pm$ 5.1%增加至 56 $\pm$ 4.6% (n=6, $p < 0.01$)。

于心力衰竭的神志清醒的狗中，活性化合物(0.5 毫克/千克推注，然后 0.5 毫克/千克/小时静脉注射 6-8 小时)增加 74 $\pm$ 7%的短缩分率、45 $\pm$ 9%的心输出量、及 101 $\pm$ 19%的心搏量。心搏数降低 27 $\pm$ 7%，左动脉压从 22 $\pm$ 2 mmHg 降至 10 $\pm$ 2 mmHg (全部 $p < 0.05$)。此外，平均动脉压或冠状动脉血流量均无明显变化。于此剂量下，心脏舒张功能未受损。以载体处理的组别无明显变化。活性化合物以暗示此组化合物对罹患心力衰竭病患有利的方式改善心脏功能。

实施例 19

药物组合物

以下述方式制备供静脉内给药的药物组合物。

1 毫克/毫升(呈游离碱) IV 溶液，载体为 50 mM 柠檬酸，以 NaOH 调整 pH 至 5.0:

组分	单位配方(mg/ml)
活性剂	1.00
柠檬酸	10.51
氢氧化钠	适量至 pH 5.0
注射用水(WFI)	适量至 1 ml

*除了活性化合物以外的所有成分均顺从 USP/Ph. Eur.

于适当混合容器中装填 WFI 至大约主体溶液体积的 5%。称量柠檬酸

(10.51 克), 添加至该混合容器中, 搅拌使产生 1 M 柠檬酸。称量活性化合物 (1.00 克), 使其溶于该 1 M 柠檬酸溶液中。将所得溶液移入较大的适当混合容器中, 添加 WFI 至大约主体溶液体积的 85%。测量该主体溶液的 pH, 以 1 N NaOH 调至 5.0。以 WFI 将溶液带至最终体积(1 升)。