



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111448193 B

(45) 授权公告日 2023.12.22

(21) 申请号 201880075104.5	C07D 413/14 (2006.01)
(22) 申请日 2018.09.26	A61K 31/4025 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111448193 A	A61K 31/443 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.07.24	A61K 31/4433 (2006.01)
(30) 优先权数据 1715637.3 2017.09.27 GB 1810765.6 2018.06.29 GB	C07D 401/12 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.05.20	C07D 471/10 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/GB2018/052735 2018.09.26	(56) 对比文件
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/063996 EN 2019.04.04	WO 2014060763 A1, 2014.04.24
(73) 专利权人 埃克森纳特有限公司 地址 英国剑桥	WO 2015159103 A1, 2015.10.22
(72) 发明人 安德鲁·道格拉斯·巴克斯特 J·莫里斯 安德鲁·大卫·莫利	WO 2017064512 A1, 2017.04.20
(74) 专利代理机构 北京三环同创知识产权代理有限公司 11349 专利代理师 邵毓琴 李晶	CN 101837125 A, 2010.09.22
(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)	STN-REGISTRY. REGISTRY-RN. 《REGISTRY-数据库记录》. 2015, Jennifer, 等. Development of Potent, Selective SRPK1 Inhibitors as Potential Topical Therapeutics for Neovascular Eye Disease. 《ACS Chemical Biology》. 2017, 第12卷 (第3期), 825-832. Gammons, 等. Topical Antiangiogenic SRPK1 Inhibitors Reduce Choroidal Neovascularization in Rodent Models of Exudative AMD. 《INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE》. 2013, 第54卷 (第9期), 审查员 李莎莎 权利要求书4页 说明书79页 附图2页

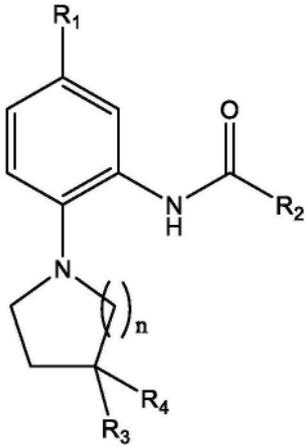
(54) 发明名称

SRPK1抑制剂

(57) 摘要

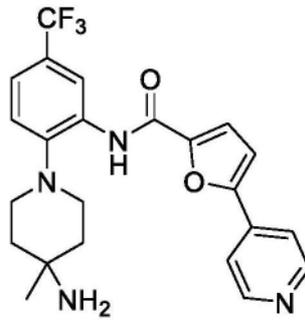
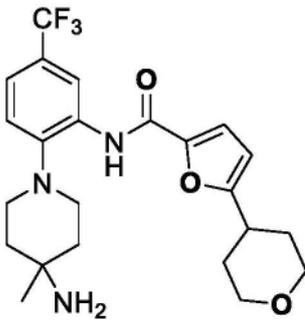
本文描述了抗血管生成治疗,例如,眼部新生血管生成的治疗或癌症的治疗、对通透性过高失调的治疗、对神经性失调和神经退行性失调的治疗、对疼痛的治疗、治疗或预防纤维化的方法,以及用于这些方法的化合物。

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其是通式(I)的化合物



(I)

或者下列化合物中的一个:



其中,对于通式(I)的化合物而言:

$n=1,2$ 或 3 ;

R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

R_2 是具有4-四氢吡喃基或4-吡啶基取代基的呋喃基,或2-吡啶基;

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苄基、苄基或环丙基甲基;或者

R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环;并且

R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中:

$n=1,2$ 或 3 ;

R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

R_2 是具有4-四氢吡喃基或4-吡啶基取代基的呋喃基;

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苄基、苄基或环丙基甲基;或者

R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环;并且

R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中:

$n=1$;

R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

R_2 是具有4-四氢吡喃基或4-吡啶基取代基的呋喃基,或2-吡啶基;

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;或者

R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环;并且

R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中:

$n=2$;

R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

R_2 是具有4-四氢吡喃基或4-吡啶基取代基的呋喃基,或2-吡啶基;

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;并且

R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;或者

R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环;并且

R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中:

$n=3$;

R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

R_2 是具有4-四氢吡喃基或4-吡啶基取代基的呋喃基;

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;或者

R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环;并且

R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中, R_2 是4-四氢吡喃基取代的呋喃基。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中:

$n=1, 2$ 或 3 ;

R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

R_2 是2-吡啶基;

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;或者

R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环;并且

R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。

8. 如权利要求1所述的化合物,其中:

R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、甲基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;并且

- R_4 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且
 R_5 和 R_6 独立地选自氢、甲基、乙基或丙基；或者
 R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。
9. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 R_3 是羟基；以及
 R_4 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基。
10. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 R_3 是 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$ ；
 R_4 是甲基；以及
 R_5 和 R_6 独立地选自氢和甲基；或者
 R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环。
11. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 R_3 和 R_4 与其相邻的碳原子一同形成3元至6元碳环或3元至6元杂环。
12. 如权利要求1所述的化合物，其中，所述碳环或杂环是5元或6元的饱和碳环或杂环。
13. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 $n=1$ 或3；并且
其中所述化合物是对映异构体纯的。
14. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 $n=1$ 或3；
 R_3 是羟基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$ ；
 R_4 是氢或甲基；
 R_5 和 R_6 独立地选自氢和甲基；或者
 R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环；并且
其中所述化合物是R对映异构体。
15. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 $n=1$ 或3；
 R_3 是羟基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$ ；
 R_4 是氢或甲基；
 R_5 和 R_6 独立地选自氢和甲基；或者
 R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环；并且
其中所述化合物是S对映异构体。
16. 如权利要求1所述的化合物，其中：
 R_1 是氯、三氟甲基或环丙基。
17. 如权利要求1所述的化合物，其中， R_3 是 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$ ；并且 R_5 和 R_6 连接在一起形成5元或6元含氮杂环；并且
其中所述含氮杂环是吡咯烷、哌啶或吗啉杂环。
18. 药物组合物，其包含权利要求1所述的化合物。
19. 如权利要求18所述的药物组合物，其还包含一种或多种其他活性成分和药学上可接受的载体。

20. 适于眼内注射的药物组合物,其包含权利要求1所述的化合物。
21. 如权利要求20所述的药物组合物,其还包含一种或多种其他活性成分和药学上可接受的载体。
22. 适于局部给药于眼睛的药物组合物,其包含权利要求1所述的化合物。
23. 如权利要求22所述的药物组合物,其还包含一种或多种其他活性成分和药学上可接受的载体。
24. 适于全身给药的药物组合物,其包含权利要求1所述的化合物。
25. 如权利要求24所述的药物组合物,其还包含一种或多种其他活性成分和药学上可接受的载体。
26. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防眼部新血管生成的药物中的应用。
27. 如权利要求26所述的应用,其中,所述治疗或预防眼部新血管生成包括治疗或预防老年性黄斑变性或黄斑水肿。
28. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于对哺乳动物受治者的抗血管生成治疗的药物中的应用。
29. 如权利要求28所述的应用,其中,所述对哺乳动物受治者的抗血管生成治疗是哺乳动物受治者体内的癌症治疗。
30. 权利要求1所述的化合物的应用,用于制备治疗或预防微血管通透性过高失调、或调节VEGF_{xxx}同等型的促血管生成促通透性性质、或支持上皮细胞存活而不增加通透性、或降低上皮滤过膜窗孔特性的药物。
31. 如权利要求30所述的应用,其中,所述上皮滤过膜窗孔特性是数量密度和/或尺寸。
32. 权利要求1所述的化合物的应用,用于制备治疗或预防神经性失调和神经退行性失调、或在体内或体外作为神经保护剂或神经再生剂的药物。
33. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的应用。
34. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物受治者体内的纤维化方面的药物中的应用。
35. 如权利要求34所述的应用,其中,所述治疗或预防哺乳动物受治者体内的纤维化是预防哺乳动物受治者体内的特发性肺纤维化。

SRPK1抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及抗血管生成治疗以及用于抗血管生成治疗的化合物,具体而言,本发明涉及对特征为新血管生成的病症(例如,眼部新血管生成,特别是老年性黄斑变性和黄斑水肿)的治疗以及用于治疗该病症的化合物。

[0002] 本发明还涉及对肿瘤形成的治疗,例如,对癌症的治疗以及用于治疗癌症的化合物。

[0003] 本发明还涉及对通透性过高失调的治疗以及用于治疗通透性过高失调的化合物。

[0004] 本发明还涉及对神经性失调和神经退行性失调(例如,阿尔兹海默氏病)的治疗和用于治疗神经性失调和神经退行性失调的化合物。

[0005] 本发明还涉及对疼痛的治疗和用于治疗疼痛的化合物。

[0006] 本发明还涉及用于降低先兆子痫风险的方法和用于这些方法的化合物。

背景技术

[0007] 老年性黄斑变性(AMD)是一种导致视觉损失的疾病,其影响黄斑的中心区域,所述老年性黄斑变性是超过50岁的人失明的主要原因。渗出性AMD是AMD中最严重的形式,其主要由黄斑下方的脉络膜循环引起并且特征为脉络膜新生血管形成(CNV)。CNV是新血管由脉络膜至视网膜色素上皮(RPE)的异常生长,其被认为由于RPE下方的血液和浆液的渗漏而引起视觉损失,这样的渗漏最终引起光感受器损失、视网膜脱离和密集的黄斑疤痕。血管内皮生长因子(VEGF)是血管生成和血管渗漏的关键因子,其在CNV发展的过程中被上调并且已成为治疗渗出性AMD的关键性治疗靶点。

[0008] 黄斑水肿是在来自视网膜附近的受损血管的黄斑发生异常渗漏和液体累积时产生的。黄斑水肿的常见起因是糖尿病性视网膜病变,但黄斑水肿也会在眼部手术之后发生,与老年性黄斑变性相关联或者由于影响眼部的炎症疾病而产生。任何损伤视网膜中的血管的疾病都可能导致黄斑水肿。类似于AMD,VEGF在AMD这种疾病的进展过程中被上调并且因此其成为了具有吸引力的靶点。

[0009] VEGF是复合基因,其选择性地剪接形成多个同等型的家族,每个同等型在生物性质、活性和功能方面不同。大多数细胞通常表达同等型VEGF₁₂₁,VEGF₁₆₅和VEGF₁₈₉,而VEGF₁₄₅和VEGF₂₀₆是相对罕见的。大多数VEGF同等型(VEGF₁₁₁除外)包含外显子1-5,除编码硫酸肝素(HS)结合域的外显子6和7的不同部分之外。这些外显子的用途的改变使得选择性地剪接的同种型的生物特性发生改变,例如,与细胞表面硫酸肝素蛋白多糖的结合能力以及释放血管生成因子的能力。

[0010] 2002年,从近端剪接位点(PSS)至远端剪接位点(DSS)的66个碱基的下游显示出第八外显子的差异剪接。在该区域的选择性剪接产生第二家族同等型(VEGF_{xxx}b),值得注意的是它们的抗血管生成性质。W003/102105(其全部内容通过引用并入本文)公开了选择性剪接的同等型和它们的治疗意义。

[0011] 在病理性血管生成过程中,促血管生成同等型被选择性上调,这表明VEGF_{xxx}和

VEGF_{xxx}b可能具有各自的调节性通路。这些抗-血管生成同等型(例如,VEGF₁₆₅b和VEGF₁₂₁b)已在视网膜和脉络膜新生血管形成的动物模型中表现出在眼内注射之后有效抗血管生成,并且产生内皮细胞和视网膜上皮细胞的细胞保护作用。

[0012] 2004年12月,FDA批准的用于新生血管AMD治疗的首个疗法是VEGF₁₆₅,VEGF₁₈₉和VEGF₂₀₆特异性适体,哌加他尼钠(Pegaptanib Sodium(Macugen))。在临床试验过程中,哌加他尼以剂量依赖的方式降低了严重视力损失的风险并且减缓了新生血管AMD的进展,但是未能使视力产生显著改善。2006年,FDA批准了兰尼单抗(Ranibizumab(Lucentis),一种新型人源化抗-VEGF抗体片段)用于治疗新生血管AMD。FDA对兰尼单抗的批准是基于如下三个临床试验结果:采用Lucentis(0.5mg)每月进行治疗的大约95%的患者维持视敏度(定义为降低小于15个字母)并且治疗一年之后与假性治疗对照组中11%的患者视力改善相比≤40%的患者产生视力改善(定义为增加大于等于15个字母)。然而,目前的治疗方案要求每月一次通过眼内注射给药Lucentis,这不仅仅会使患者产生不适,也会导致眼内压力增大并且产生眼内炎风险(尽管很小)和其他严重的副作用。而且,贝伐珠单抗(bevacizumab,(安维汀(Avastin)),其是从Lucentis衍生得到抗-VEGF抗体),已显示出以相同的效力结合VEGF₁₆₅b和VEGF₁₆₅,因此,贝伐珠单抗靶向促血管生成VEGF同等型和抗-血管生成VEGF同等型。

[0013] 因为VEGF的抗-血管生成同等型和血管生成同等型均衍生自相同的基因,所以,对同等型家族的控制是对选择性剪接的控制的结果。目前已识别了控制近端剪接位点处的VEGF的剪接的一些通路,这涉及RNA结合蛋白SRSF1及其激酶SRPK1,其作为由细胞决定使用近端剪接位点的关键要求并因此产生VEGF的促血管生成同等型。SRPK1的敲除有效降低了肿瘤内VEGF介导的体内血管生成并且SRPK1和SRPK2的抑制降低了体内血管生成。

[0014] W02005/063293公开了一类SRPK抑制剂,其包括SRPIN340及其衍生物和类似物。W02014/060763、W02015/159103和W02017/064512公开了靶向SRPK1的SRPK抑制剂,其特别用作抗-血管生成试剂,神经保护试剂、用于治疗或预防通透性过高失调的试剂,用作治疗疼痛的试剂,用作降低先兆子痫风险或治疗先兆子痫的试剂。

[0015] 本发明部分基于靶向SRPK1的新的小分子抑制剂,其具体用作抗-血管生成试剂、神经保护试剂、用于治疗或预防通透性过高失调的试剂,作为治疗疼痛的制剂以及用于降低先兆子痫风险或治疗先兆子痫的试剂。

[0016] 现代医学治疗方案越来越多地联合使用若干种药物。大部分常规使用的药物通过细胞色素P450(CYP)酶代谢。而且,大多数这类酶是多态性的,尤其是CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4。过表达这些酶的患者被称为“快速代谢者”,那些对这些酶表达不足的患者被称为“慢代谢者”。抑制这些酶的药物可引起药物-药物相互作用,这种相互作用可导致联合使用的其他药物的毒性暴露。

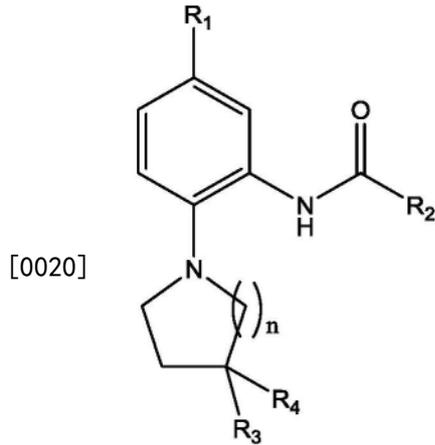
[0017] 本发明还至少基于如下意想不到的发现:这些低分子量化合物不会表现出任何与先前已知的SRPK1抑制剂相关的CYP抑制。

[0018] 因此,本发明的化合物将具有比先前描述的SRPK1抑制剂更广泛的治疗应用。

发明内容

[0019] 第一方面,本发明提供用于治疗或预防眼部新血管生成的如下通式(I)的化合物

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药：



(I)

[0021] 其中：

[0022] n=1、2或3；

[0023] R₁是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基；

[0024] R₂是咪唑基，任选地具有4-四氢吡喃基或4-吡啶基取代基，或2-吡啶基；

[0025] R₃是羟基、羟甲基、甲氧基、C₁-C₃烷基、羧基、-C(O)NR₅R₆或CH₂NR₅R₆；

[0026] R₄是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；或者

[0027] R₃和R₄与其相邻的碳原子一同形成碳环或杂环；并且

[0028] R₅和R₆独立地选自：氢、甲基、乙基或丙基；或者

[0029] R₅和R₆连接在一起形成含氮杂环。

[0030] 术语“眼部新血管生成”在其范围内包括特征为眼部新血管生成的疾病和失调，其包括例如：脉络膜的新血管生成，例如，老年性黄斑变性。术语“眼部新血管生成”在其范围内还包括特征为视网膜新血管生成的疾病和失调。例如，术语“眼部新血管生成”在其范围内还包括诸如黄斑水肿之类的疾病和病症，例如，可能由糖尿病性视网膜病变（糖尿病的一种并发症）引起的糖尿病性黄斑水肿。

[0031] 第二方面，本发明提供用于局部治疗或预防眼部新血管生成的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0032] 本发明的第一方面和第二方面还分别提供通过将通式(I)的化合物给药于需要治疗的受治者来治疗或预防眼部新血管生成的方法，以及通式(I)的化合物在制备用于治疗或预防眼部新血管生成（例如，进行剂量依赖性治疗和/或局部治疗）的药物中的应用。

[0033] 相对于现有技术，令人惊讶地且无法预料地，本发明使用的化合物能够以剂量依赖的方式治疗或预防或者局部治疗或预防眼部新血管生成。剂量依赖方式的治疗不是本身可预期的，但其是非常理想的并且有益于进行有效治疗。

[0034] 对新化学基团对CYP发挥抑制作用的评估在确定其作为药物的适用性方面至关重要。CYP酶（细胞色素P450酶家族，包括CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4）是药物代谢和其他外源试剂代谢的主要位点。候选药物对任何CYP酶的有效抑制可导致受治者体内药物累积至毒性水平并且产生不利的药物-药物相互作用(DDI)，其中，联合使用的另一药

物的代谢被削弱或阻止,从而导致高于预期的暴露和联合使用的药物的毒性问题。

[0035] 从表3可以看出,虽然W02015/159103和W02017/064512中公开的现有技术的化合物是有效的SRPK1抑制剂,但是其也会受到至少CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4酶的有效抑制剂的影响,因此它们不适于全身给药。相对于现有技术,令人惊讶地且非预期地是,本发明的化合物不会显示出任何现有技术化合物的CYP抑制问题,同时其仍然是有效的SRPK1抑制剂。

[0036] 通式(I)的具体化合物和通式(I)的化合物的优选的或示例性的亚类可特别地提到用于本发明。

[0037] 为了避免混淆,  是指位于相邻的碳原子之间的烷基架桥单元。因此,上述基团是其中n=1的亚甲基桥(CH₂);其中n=2的乙烯桥(CH₂CH₂);以及其中n=3的丙烯桥(CH₂CH₂CH₂)。

[0038] 通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药是新的并且作为化合物本身(以及其在治疗或预防眼部新血管生成中的应用),它们构成本发明的其他方面。

[0039] 包含新化合物的药物组合物以及所述新化合物和包含该新化合物的药物组合物在抗血管生成的治疗(包括治疗和预防特征为异常或过度血管生成的失调和疾病),通透性过高失调的治疗,神经性失调和神经退行性失调的治疗,非炎性疼痛的治疗和本文所述的降低先兆子痫的风险的方法中的应用构成本发明的其他方面。

[0040] 因此,本发明还提供(i)治疗或预防特征为本文所述的异常或过度血管生成的疾病或失调的方法;(ii)治疗或预防本文所述的通透性过高失调的方法;(iii)治疗或预防本文所述的神经性失调和神经退行性失调的方法;(iv)治疗或预防疼痛的方法;以及(v)降低先兆子痫的风险的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药通式(I)的化合物。

[0041] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中R₃是C₁-C₃烷基(即,选自甲基,乙基和丙基)。

[0042] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0043] R₃是羟基、羟甲基、甲氧基、甲基或羧基;并且

[0044] R₄是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基。

[0045] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中R₃是羟基,并且R₄是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基。

[0046] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0047] R₃是-C(O)NR₅R₆或CH₂NR₅R₆;

[0048] R₄是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;并且

[0049] R₅和R₆独立地选自氢、甲基、乙基或丙基;或者

[0050] R₅和R₆连接在一起形成含氮杂环。

[0051] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中n=1或3,并且其中化合物是对映异构体纯的。

[0052] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0053] $n=1$ 或 3 ;

[0054] R_3 是羟基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

[0055] R_4 是氢或甲基;

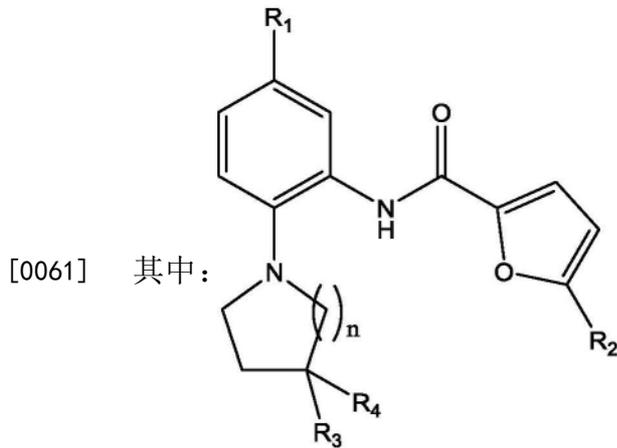
[0056] R_5 和 R_6 独立地选自氢和甲基;或者

[0057] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环;并且

[0058] 其中,所述化合物是R对映异构体或S对映异构体。

[0059] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下化合物,其中, R_1 是氯、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基(例如,氯、三氟甲基或环丙基)。

[0060] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下通式(II)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,



(II)

[0062] $n=1, 2$ 或 3 ;

[0063] R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

[0064] R_2 是4-四氢吡喃基或4-吡啶基;

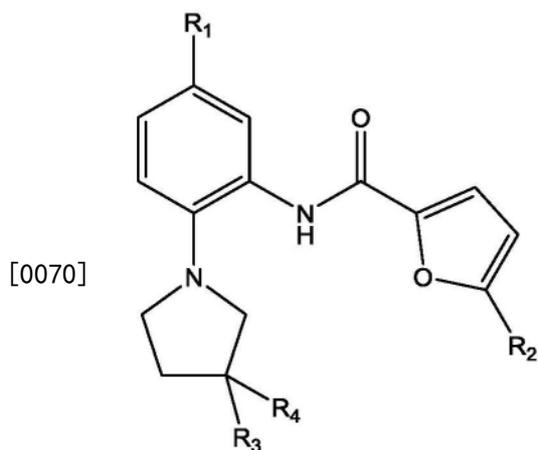
[0065] R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

[0066] R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苄基、苄基或环丙基甲基;并且

[0067] R_5 和 R_6 独立地选自:氢、甲基、乙基或丙基;或者

[0068] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环。

[0069] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下通式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物,水合物或前药:



(IIa)

[0071] 其中：

[0072] R₁是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基；

[0073] R₂是4-四氢吡喃基或4-吡啶基；

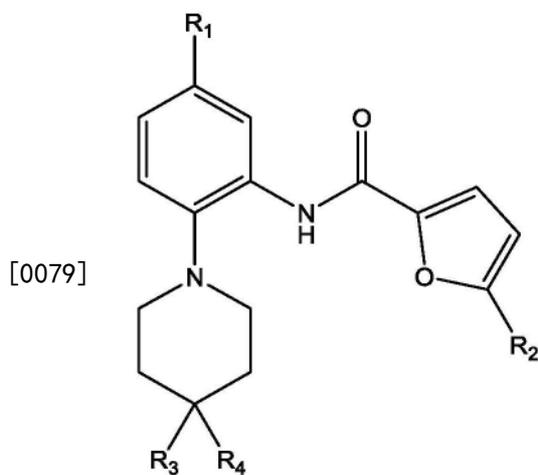
[0074] R₃是羟基、羟甲基、甲氧基、C₁-C₃烷基、羧基、-C(O)NR₅R₆或CH₂NR₅R₆；

[0075] R₄是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且

[0076] R₅和R₆独立地选自：氢、甲基、乙基或丙基；或者

[0077] R₅和R₆连接在一起形成含氮杂环。

[0078] 在一些实例中，通式(I)的化合物可以是如下通式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药：



(IIb)

[0080] 其中：

[0081] R₁是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基；

[0082] R₂是4-四氢吡喃基或4-吡啶基；

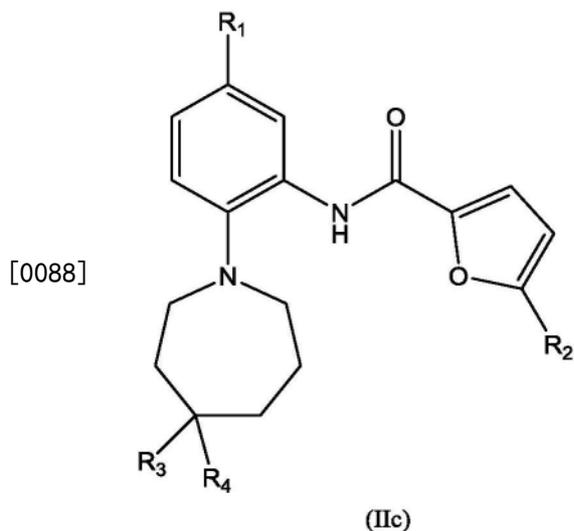
[0083] R₃是羟基、羟甲基、甲氧基、C₁-C₃烷基、羧基、-C(O)NR₅R₆或CH₂NR₅R₆；

[0084] R₄是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且

[0085] R₅和R₆独立地选自：氢、甲基、乙基或丙基；或者

[0086] R₅和R₆连接在一起形成含氮杂环。

[0087] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是通式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药:



[0089] 其中:

[0090] R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

[0091] R_2 是4-四氢吡喃基或4-吡啶基;

[0092] R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1 - C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

[0093] R_4 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;并且

[0094] R_5 和 R_6 独立地选自:氢、甲基、乙基或丙基;或者

[0095] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环。

[0096] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中 R_3 是 C_1 - C_3 烷基(即,选自:甲基,乙基和丙基)。

[0097] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0098] R_3 是羟基、羟甲基、甲氧基、甲基、羧基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

[0099] R_4 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;并且

[0100] R_5 和 R_6 独立地选自:氢、甲基、乙基或丙基;或者

[0101] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环。

[0102] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中 R_3 是羟基;并且 R_4 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基。

[0103] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0104] R_3 是 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

[0105] R_4 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基;并且

[0106] R_5 和 R_6 独立地选自氢和甲基;或者

[0107] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环(例如,5元或6元含氮杂环,例如,5元或6元不饱和杂环)。

[0108] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中

R_3 是 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;并且 R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环;并且其中,所述含氮杂环是吡咯烷、哌啶或吗啉杂环。

[0109] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中 $n=1$ 或 3 ,并且所述化合物是对映异构体纯的。

[0110] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0111] $n=1$ 或 3 ;

[0112] R_3 是羟基、 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$;

[0113] R_4 是氢或甲基;

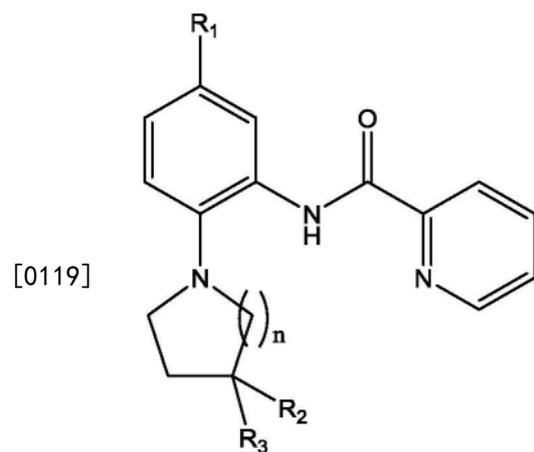
[0114] R_5 和 R_6 独立地选自氢和甲基;或者

[0115] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环;并且

[0116] 其中,所述化合物是R对映异构体或S对映异构体。

[0117] 在一些实例中,通式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中 R_1 是氯、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基(例如,氯、三氟甲基或环丙基)的化合物。

[0118] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下通式(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药:



(III)

[0120] 其中:

[0121] $n=1, 2$ 或 3 ;

[0122] R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

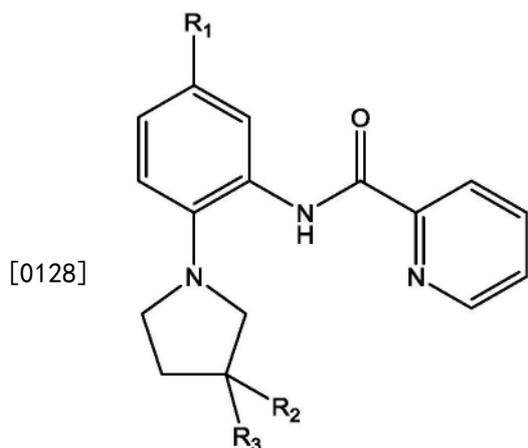
[0123] R_2 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1-C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_4R_5$ 或 $CH_2NR_4R_5$;

[0124] R_3 是氢、甲基、乙基、环丙基、苄基、苄基或环丙基甲基;并且

[0125] R_4 和 R_5 独立地选自:氢、甲基、乙基或丙基;或者

[0126] R_4 和 R_5 连接在一起形成含氮杂环。

[0127] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是如下通式(IIIa)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药:



(IIIa)

[0129] 其中：

[0130] R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基；

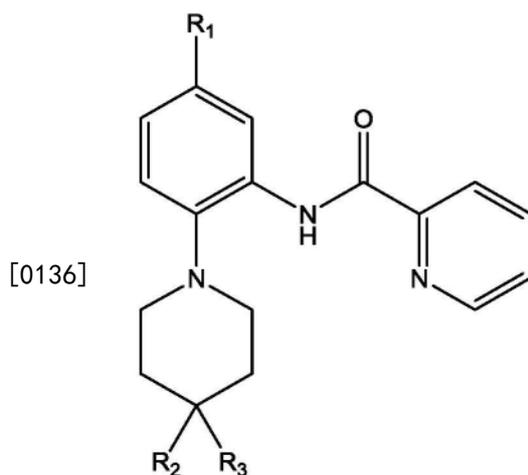
[0131] R_2 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1 - C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_4R_5$ 或 $CH_2NR_4R_5$ ；

[0132] R_3 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且

[0133] R_4 和 R_5 独立地选自：氢、甲基、乙基或丙基；或者

[0134] R_4 和 R_5 连接在一起形成含氮杂环。

[0135] 在一些实例中，通式 (I) 的化合物可以是如下通式 (IIIb) 的化合物或其药学上可接受的盐，溶剂化物，水合物或前药：



(IIIb)

[0137] 其中：

[0138] R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基；

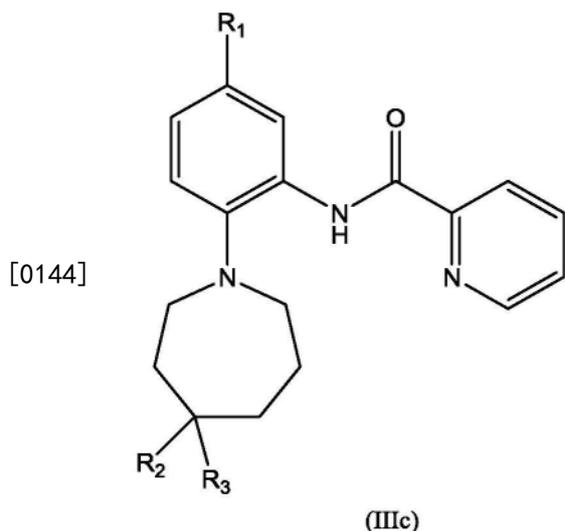
[0139] R_2 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1 - C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_4R_5$ 或 $CH_2NR_4R_5$ ；

[0140] R_3 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且

[0141] R_4 和 R_5 独立地选自：氢、甲基、乙基或丙基；或者

[0142] R_4 和 R_5 连接在一起形成含氮杂环。

[0143] 在一些实例中，通式 (I) 的化合物可以是如下通式 (IIIc) 的化合物或其药学上可接受的盐，溶剂化物，水合物或前药：



[0145] 其中：

[0146] R_1 是卤素、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基；

[0147] R_2 是羟基、羟甲基、甲氧基、 C_1 - C_3 烷基、羧基、 $-C(O)NR_4R_5$ 或 $CH_2NR_4R_5$ ；

[0148] R_3 是氢、甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且

[0149] R_4 和 R_5 独立地选自：氢、甲基、乙基或丙基；或者

[0150] R_4 和 R_5 连接在一起形成含氮杂环。

[0151] 在一些实例中，通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物，其中 R_3 是 C_1 - C_3 烷基(即，选自：甲基，乙基和丙基)。

[0152] 在一些实例中，通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物，其中：

[0153] R_2 是羟基、羟甲基、甲氧基、甲基或羧基；并且

[0154] R_3 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基。

[0155] 在一些实例中，通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物，其中 R_2 是羟基；并且 R_3 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基。

[0156] 在一些实例中，通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物，其中：

[0157] R_2 是 $-C(O)NR_4R_5$ 或 $CH_2NR_4R_5$ ；

[0158] R_3 是甲基、乙基、环丙基、苯基、苄基或环丙基甲基；并且

[0159] R_4 和 R_5 独立地选自氢和甲基；或者

[0160] R_4 和 R_5 连接在一起形成含氮杂环(例如，5元或6元含氮杂环，例如，5元或6元不饱和杂环)。

[0161] 在一些实例中，通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物，其中：

[0162] R_3 是 $-C(O)NR_5R_6$ 或 $CH_2NR_5R_6$ ；并且

[0163] R_5 和 R_6 连接在一起形成含氮杂环，其中，所述含氮杂环是吡咯烷、哌啶或吗啉杂环。

[0164] 在一些实例中，通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物，其中： $n=1$ 或 3 ，并且所述化合物是对映异构体纯的。

[0165] 在一些实例中,通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物,其中:

[0166] $n=1$ 或 3 ;

[0167] R_2 是羟基、 $-C(O)NR_4R_5$ 或 $CH_2NR_4R_5$;

[0168] R_3 是氢或甲基;

[0169] R_4 和 R_5 独立地选自氢和甲基;或者

[0170] R_4 和 R_5 连接在一起形成含氮杂环;并且

[0171] 其中,所述化合物是R对映异构体或S对映异构体。

[0172] 在一些实例中,通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物,其中: R_1 是氯、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、甲基、甲氧基或三氟甲氧基(例如,氯、三氟甲基或环丙基)。

[0173] 在一些实例中,通式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物可以是如下化合物,其中: R_1 和 R_2 是如上所定义的,并且 R_3 和 R_4 与相邻的亚甲基基团(即,环碳原子)一同形成碳环或杂环(例如,3元至6元碳环或3元至6元杂环),由此形成螺环化合物。所述碳环或杂环(例如,3元至6元碳环或3元至6元杂环)可以是芳香族或非芳香族碳环或杂环。所述杂环可以包括一个或多个选自O、N或S的杂原子。例如,本文公开了如下化合物,其中碳环或杂环是5元或6元碳环或杂环,每个碳环或杂环可具有取代基,尤其是非芳香族5元或6元碳环或杂环,其均可具有取代基。在一些实例中,5元或6元杂环包含一个碳原子。在一些实例中,5元或6元杂环包含一个碳原子和另一个选自O、N和S的杂原子。5元或6元碳环的特定实例包括环戊基、环戊二烯基、环己基和苯基。5元或6元杂环的特定实例包括吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基,其均可具有一个或多个取代基。在一些实例中,5元或6元碳环或杂环包含选自: C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氧、氰基、氨基的取代基。

[0174] 在一些实例中,通式(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物,其中: R_1 是上文所定义的并且 R_2 和 R_3 与相邻的亚甲基基团(即,环碳原子)一同形成碳环或杂环(例如,3元至6元碳环或3元至6元杂环),由此形成螺环化合物。所述碳环或杂环(例如,3元至6元碳环或3元至6元杂环)可以是芳香族碳环或杂环或者非芳香族碳环或杂环。所述杂环可包含选自O、N或S的一个或多个杂原子。例如,本文公开了如下化合物,其中:所述碳环或杂环是5元或6元碳环或杂环,5元或6元碳环或杂环均可具有取代基,特别是非芳香族5元或6元碳环或杂环,其均可具有取代基。在一些实例中,所述5元或6元杂环包含一个氮原子。在一些实例中,所述5元或6元杂环包含一个氮原子和一个选自O、N和S的其他杂原子。5元或6元碳环的特定实例包括:环戊基、环戊二烯基、环己基和苯基。5元或6元杂环的特定实例包括:吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基,其均可具有一个或多个取代基。在一些实例中,5元或6元碳环或杂环包括选自 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氧、氰基、氨基的取代基。

[0175] 在一些实例中,通式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物,其中: R_1 是卤素(选自氟,氯,溴和碘)。在一些实例中,通式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)的化合物可以是如下化合物,其中: R_1 是氯。

[0176] 在一些实例中,通式(I)的化合物对于CYP1A2的 IC_{50} 可以是至少 $5\mu M$,例如至少 $6\mu M$,例如至少 $7\mu M$,例如至少 $8\mu M$,例如至少 $9\mu M$,例如至少 $10\mu M$,例如至少 $15\mu M$,例如至少 $20\mu M$,例

如至少25 μ M,例如约30 μ M。

[0177] 在一些实例中,通式(I)的化合物对于CYP2C9的IC₅₀可以是至少5 μ M,例如至少6 μ M,例如至少7 μ M,例如至少8 μ M,例如至少9 μ M,例如至少10 μ M,例如至少15 μ M,例如至少20 μ M,例如至少25 μ M,例如约30 μ M。

[0178] 在一些实例中,通式(I)的化合物对于CYP2C19的IC₅₀可以是至少5 μ M,例如至少6 μ M,例如至少7 μ M,例如至少8 μ M,例如至少9 μ M,例如至少10 μ M,例如至少15 μ M,例如至少20 μ M,例如至少25 μ M,例如约30 μ M。

[0179] 在一些实例中,通式(I)的化合物对于CYP2D6的IC₅₀可以是至少5 μ M,例如至少6 μ M,例如至少7 μ M,例如至少8 μ M,例如至少9 μ M,例如至少10 μ M,例如至少15 μ M,例如至少20 μ M,例如至少25 μ M,例如约30 μ M。

[0180] 在一些实例中,通式(I)的化合物对于CYP3A4的IC₅₀可以是至少5 μ M,例如至少6 μ M,例如至少7 μ M,例如至少8 μ M,例如至少9 μ M,例如至少10 μ M,例如至少15 μ M,例如至少20 μ M,例如至少25 μ M,例如约30 μ M。

[0181] 在一些实例中,通式(I)的化合物可以是表2的化合物。通式(I)的具体公开的化合物包括:

[0182] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酰胺;

[0183] N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-苯基)吡啶甲酰胺;

[0184] N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-吡啶甲酰胺;

[0185] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0186] N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0187] N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0188] N-(5-(二氟甲基)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0189] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0190] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0191] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0192] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0193] N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0194] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0195] N-(5-(二氟甲基)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0196] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

喃-2-甲酰胺;

[0197] N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0198] N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0199] N-(2-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0200] N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0201] N-(2-(4-乙基-4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0202] N-(2-(4-环丙基-4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0203] N-(2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0204] N-(2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0205] N-(2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0206] N-(2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0207] 4-甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-羧酸;

[0208] 4-甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-羧酸;

[0209] N-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0210] N-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0211] 1-(2-(吡啶甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-羧酸;

[0212] N-(2-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酰胺;

[0213] N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0214] N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0215] N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0216] N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0217] N-(5-环丙基-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

- [0218] N-(5-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0219] N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0220] (R)-N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0221] (S)-N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0222] (R)-N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0223] (S)-N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0224] (R)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-呋喃-2-甲酰胺；
- [0225] (S)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-呋喃-2-甲酰胺；
- [0226] (R)-N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0227] (S)-N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0228] (R)-N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0229] (S)-N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0230] (R)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0231] (S)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0232] (R)-N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)吡啶甲酰胺；
- [0233] (S)-N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)吡啶甲酰胺；
- [0234] (R)-N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0235] (S)-N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0236] (R)-N-(5-氯-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0237] (S)-N-(5-氯-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；
- [0238] (R)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

- [0239] (S)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0240] (R)-N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0241] (S)-N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0242] (R)-N-(5-氯-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0243] (S)-N-(5-氯-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0244] (R)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0245] (S)-N-(5-环丙基-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0246] (R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0247] (S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0248] (R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0249] (S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0250] (R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0251] (S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0252] (R)-N-(5-环丙基-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0253] (S)-N-(5-环丙基-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0254] (R)-N-(5-氯-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0255] (S)-N-(5-氯-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0256] (R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0257] (S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
- [0258] (R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)

呋喃-2-甲酰胺；

[0259] (S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)

呋喃-2-甲酰胺；

[0260] (R)-N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0261] (S)-N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0262] (R)-N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)

呋喃-2-甲酰胺；

[0263] (S)-N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)

呋喃-2-甲酰胺；

[0264] N-(5-环丙基-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0265] N-(5-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0266] N-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0267] N-(5-环丙基-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0268] N-(5-氯-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0269] N-(2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0270] N-(5-环丙基-2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0271] N-(5-氯-2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0272] N-(5-氯-2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0273] N-(2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0274] N-(5-环丙基-2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0275] 4-甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酰胺；

[0276] N,4-二甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酰胺；

[0277] N,N,4-三甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酰胺；

[0278] 4-甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)-苯基)

哌啶-4-甲酰胺；

[0279] N,4-二甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)-苯基)哌啶-4-甲酰胺；

[0280] N,N,4-三甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)-苯基)哌啶-4-甲酰胺；

[0281] N-(2-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0282] N-(2-(4-甲基-4-((甲基氨基)-甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0283] N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0284] N-(2-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0285] N-(2-(4-甲基-4-((甲基氨基)甲基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0286] N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0287] 1-(4-氯-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)苯基)-N,N,4-三甲基-哌啶-4-甲酰胺；

[0288] 1-(4-甲氧基-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)苯基)-N,N,4-三甲基-哌啶-4-甲酰胺；

[0289] 1-(4-环丙基-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)苯基)-N,N,4-三甲基-哌啶-4-甲酰胺；

[0290] N,N,4-三甲基-1-(4-甲基-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺基)苯基)哌啶-4-甲酰胺；

[0291] N-(2-(4-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0292] N-(2-(4-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0293] N-(2-(4-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0294] N-(5-氯-2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0295] N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)-5-甲氧基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0296] N-(5-环丙基-2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0297] N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺；

[0298] N-(2-(4-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0299] N-(2-(4-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0300] N-(2-(4-甲基-4-(吗啉基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0301] N-(2-(8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0302] N-(2-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0303] N-(2-(2-甲基-1-氧-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0304] N-(2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0305] N-(2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0306] N-(2-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0307] N-(2-(2-甲基-1-氧-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0308] N-(2-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(氯)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0309] N-(2-(2-甲基-1-氧-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(氯)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0310] N-(2-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0311] N-(2-(2-甲基-1-氧-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0312] N-(2-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(环丙基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0313] N-(2-(2-甲基-1-氧-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(环丙基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0314] N-(2-(2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0315] N-(2-(2-甲基-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺。

[0316] 在此对通式(I)进行如下定义:

[0317] “C₁₋₆烷基基团”是指包含一个至六个碳原子的线性或分支的烷基基团,其是通过除去由一个至六个碳构成的脂肪族烃中的任意氢原子而衍生得到的单价基团。具体而言,

C₁₋₆烷基基团包括例如：甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、1-丁基、2-丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2-甲基-3-戊基、3-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2,2-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、3,3-二甲基-2-丁基和2,3-二甲基-2-丁基。

[0318] 在本文中，措辞“可具有一个或多个取代基”是指某个基团或化合物可任选地在可取代的位置具有一个或多个取代基的任意选择或组合。具体而言，所述取代基可包括例如：选自如下基团中的一个或多个的原子或基团：卤素、羟基、羟甲基、羟基乙基、巯基、硝基、氰基、甲酰基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氧、亚氨基、C₁₋₆烷基（例如甲基）、C₁₋₆烷氧基（例如、甲氧基）、C₁₋₆硫代烷基（例如，硫代甲基）、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₅₋₁₀环烷基、C₅₋₁₀杂环烷基、C₅₋₁₀芳基、苄基、杂芳基、苯基、或被下列基团中的一个或多个取代的C₅₋₁₀环烷基、C₅₋₁₀杂环烷基、C₅₋₁₀芳基或苄基或苯基或杂芳基：卤素、羟基、羟甲基、羟基乙基、巯基、硝基、氰基、甲酰基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、氧、亚氨基、C₁₋₆烷基（例如甲基）、C₁₋₆硫代烷基（例如硫代甲基）、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基；C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基磺酰基、或C₁₋₆烷氧基（例如、甲氧基）。

[0319] “C₂₋₆烯基”是指包含两个至六个碳的线性或分支的烯基基团。具体而言，C₂₋₆烯基基团包括例如：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0320] “C₂₋₆炔基”是指包含两个至六个碳的线性或分支的炔基基团。具体而言，C₂₋₆炔基包括例如：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0321] “C₁₋₆烷氧基”是指其上连接有上文所定义的“C₁₋₆烷基”的氧基团。具体而言，C₁₋₆烷氧基包括例如：甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-甲基-2-丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、2-甲基-1-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基、2-甲基-2-丁氧基、3-甲基-2-丁氧基、2,2-二甲基-1-丙氧基、1-己氧基、2-己氧基、3-己氧基、2-甲基-1-戊氧基、3-甲基-1-戊氧基、4-甲基-1-戊氧基、2-甲基-2-戊氧基、3-甲基-2-戊氧基、4-甲基-2-戊氧基、2-甲基-3-戊氧基、3-甲基-3-戊氧基、2,3-二甲基-1-丁氧基、3,3-二甲基-1-丁氧基、2,2-二甲基-1-丁氧基、2-乙基-1-丁氧基、3,3-二甲基-2-丁氧基、和2,3-二甲基-2-丁氧基。

[0322] “C₁₋₆硫代烷基”是指其上连接有上文所定义的“C₁₋₆烷基”的硫基团。具体而言，“C₁₋₆硫代烷基”包括例如：硫代甲基、硫代乙基、1-硫代丙基、2-硫代丙基、硫代丁基和硫代戊基。

[0323] “C₁₋₆烷氧基羰基”是指其上连接有上文所定义的“C₁₋₆烷氧基”的羰基基团。具体而言，C₁₋₆烷氧基羰基包括例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基和2-丙氧基羰基。

[0324] “C₁₋₆烷基磺酰基”是指其上连接有上文所定义的“C₁₋₆烷基”的磺酰基基团。具体而言，C₁₋₆烷基磺酰基包括例如：甲基磺酰基、乙基磺酰基、1-丙磺酰基和2-丙磺酰基。

[0325] “杂环”或“杂环基团”是指环内可包含双键的芳香族或非芳香族环，其中，构成环的原子中的至少一个（例如，一个或两个）是杂原子。

[0326] “杂原子”是指硫原子、氧原子或氮原子。

具体实施方式

[0327] 本发明的化合物是SRPK1特异性抑制剂并且因此其可在治疗或预防任何涉及SRPK1的疾病或病症的方法中使用。这些病症和治疗方法将在下文描述。这些化合物也不会以任何临床显著的程度抑制CYP1A2、CYP2C9、CYP2C129、CYP2D6或CYP3A4中的任一种并且因此特别适用于全身给药治疗或预防本文所述的疾病或病症中的任一种。

[0328] 抗-血管生成治疗

[0329] 本发明的化合物可用于抗-血管生成治疗。所述抗-血管生成治疗优选地包括治疗或预防与异常血管生成或促血管生成VEGF同等型(VEGF_{xxx})的异常过量生成相关的任何疾病或失调。这些疾病和失调包括例如：血管疾病(例如，血管收缩和特征为血管收缩的失调以及心血管疾病)，恶性和良性瘤形成(例如，血管生成依赖性癌症，例如，肿瘤癌症)，肿瘤转移，炎症性失调，糖尿病，糖尿病视网膜病变和糖尿病的其他并发症(例如，糖尿病新生血管形成或糖尿病黄斑水肿)，颗粒性结膜炎，晶状体后增生，新生血管性青光眼，老年性黄斑变性，黄斑水肿，血管瘤，植入的角膜组织的免疫排斥，与眼睛损伤或感染有关的角膜血管生成，奥斯勒-韦伯综合症(Osler-Webber Syndrome)，心肌血管生成，创面肉芽，毛细血管扩张，血友病性关节，血管纤维瘤，毛细血管扩张，牛皮癣，硬皮病，化脓性肉芽肿，潮红，肥胖症，关节炎(例如，类风湿性关节炎)，造血，血管生成，牙龈炎，动脉粥样硬化，子宫内膜异位，新生内膜增生，牛皮癣，多毛症和增殖性视网膜病变。根据本发明的抗-血管生成治疗还可包括在健康受治者上实施的非-治疗性治疗，例如，出于美容目的抑制血管发展。对与异常血管生成相关的疾病和失调的详细描述以及对抗-血管生成治疗的详细描述请参见W02008/110777，其内容通过引用并入本文。

[0330] 具体而言，本发明的化合物可用于治疗或预防眼部新生血管形成，所述眼部新生血管形成可包括视网膜新生血管形成或脉络膜新生血管形成，例如老年性黄斑变性或黄斑水肿。此外，本发明的化合物可用于治疗或预防恶性瘤形成或癌症，例如，前列腺癌和乳腺癌。

[0331] 微血管通透性过高失调、上皮细胞存活失调和上皮滤过膜窗孔失调

[0332] 作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物还可用作治疗涉及选择性剪接的VEGF_{xxx}b同等型的其他疾病的治疗剂。例如，W02010/058227(其公开的内容通过引用并入本文)已公开了VEGF_{xxx}b对于多种微血管通透性过高失调、上皮细胞存活失调和上皮滤过膜窗孔失调具有活性。

[0333] 微血管通透性过高，调节VEGF_{xxx}同等型的促血管生成促通透性性质的失调，上皮细胞存活和通透性的失调和/或上皮滤过膜窗孔特性改变(例如，数量密度和/或尺寸)的失调和/或调节内皮细胞糖萼(例如，厚度、电荷、化学组成—原位产生的或从血浆中吸收的)是多种严重医学病症和高渗状态的基础。

[0334] 所述病症的实例包括，例如：蛋白尿、尿毒症、微量白蛋白尿、低白蛋白血症、肾超滤、肾病综合症、肾衰竭、肺动脉高压、毛细血管通透性过高、微动脉瘤、脑水肿和糖尿病血管并发症。

[0335] 所述糖尿病血管并发症的实例包括，例如：糖尿病视网膜病变(增殖性和非增殖性)和糖尿病肾病。糖尿病血管并发症可与I型糖尿病或II型糖尿病相关。

[0336] 血液中蛋白质的流失可导致其他并发症，例如，形成血栓(尤其是在脑部形成血

栓)以及易于发生感染。血液中天然蛋白质的流失可严重损害癌症治疗的疗效。

[0337] 微血管通透性过高失调具体可以是肾病,例如,GFB的通透性失调,例如,足细胞的通透性失调。

[0338] 对支持上皮细胞存活的治疗会是有效的失调实例如下:

[0339] 与重要多器官疾病和肾病中的败血症相关的全身毛细血管渗透,急性肺纤维化疾病,成人呼吸窘迫综合症,成人呼吸窘迫综合症,晚期癌症,过敏性呼吸系统疾病,肺泡损伤,血管生成,关节炎,腹水,哮喘,烧伤后哮喘或水肿,动脉粥样硬化,自体免疫疾病,骨吸收,与表皮下水疱形成相关的大疱性疾病(包括大疱性类天疱疮),心血管疾病,与肾小球或系膜细胞的增殖有关的一些肾疾病,慢性和过敏性炎症,慢性肺病,慢性阻塞性肺病,肝硬化,角膜血管生成,角膜疾病,冠状动脉和脑侧支血管形成,冠状动脉再狭窄,心脏疾病后损伤,疱疹性皮炎,糖尿病,糖尿病肾病,糖尿病视网膜病变,内毒素休克,多形性红斑,纤维化,肾小球肾炎,肾小球肾炎,移植物排异,革兰氏阴性败血症,血管瘤,肝硬化,肝衰竭,带状疱疹,移植物抗宿主反应(缺血再灌注损伤和肾脏、肝脏、心脏和皮肤的同种异体移植物排异),感染伤口愈合不良,单纯性疱疹感染,人免疫缺陷病毒(HIV)感染,炎症,癌症,炎性肠病(克罗恩氏病和溃疡性结肠炎),炎症病症,支架内再狭窄,支架内狭窄,缺血,缺血性视网膜静脉阻塞,缺血性视网膜病变,卡波济氏肉瘤,瘢痕瘤,急性炎症期肝病,肺同种异体移植物排异(阻塞性支气管炎),淋巴恶性肿瘤,早产儿黄斑变性视网膜病变,骨髓增生异常综合症,心肌血管生成,新生血管性青光眼,非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM),阻塞性细支气管炎,眼部病症或疾病,与视网膜血管增殖相关的眼部疾病,Osier-Weber-Rendu疾病,骨关节炎,卵巢过度刺激综合症,柏哲德(Paget)氏疾病,胰腺炎,类天疱疮,多囊性肾病,息肉,绝经后骨质疏松,先兆子痫,牛皮癣,肺水肿,肺纤维化,肺结节病,再狭窄,再狭窄,包括糖尿病视网膜病变在内的视网膜病变,早产儿和老年性黄斑变性的视网膜病变,类风湿性关节炎,类风湿性关节炎,潮红,结节病,败血症,中风,滑膜炎,全身性红斑狼疮,甲状腺炎,血栓性微血管综合症,移植物排异,外伤,肿瘤相关血管生成,血管移植物再狭窄,血管移植物再狭窄,希佩尔-林道(von Hippel Lindau)综合症,伤口愈合。

[0340] 本发明可用于治疗黄斑营养不良。这包括:Stargardt疾病/眼底黄色斑点症,类Stargardt黄斑营养不良;类Stargardt黄斑营养不良;常染色体显性“靶眼(bull's eye)”黄斑营养不良,Best黄斑营养不良;成人卵黄状营养不良;图样形营养不良,Doyme蜂窝视网膜营养不良;North Carolina黄斑营养不良;类MCDR1的常染色体显性黄斑营养不良;与失聪相关的类North Carolina黄斑营养不良;渐进性双焦脉络膜视网膜萎缩;Sorsby眼底营养不良;中央性晕轮状脉络膜营养不良;显性囊性黄斑营养不良;青少年视网膜劈裂症;隐匿性黄斑营养不良;非家族隐匿性黄斑营养不良。

[0341] 所述疾病具体可以是视网膜上皮细胞疾病,例如,地图样萎缩或老年性黄斑变性。

[0342] 对微血管通透性过高失调、上皮细胞存活失调和上皮滤过膜窗孔失调的进一步详细描述以及对它们的治疗的进一步详细描述请参见W02010/058227,其公开的内容通过引用并入本文。

[0343] 神经性失调和神经退行性失调

[0344] 作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物还可用作治疗涉及选择性剪接的VEGF_{xxx}b同等型的其他疾病的治疗剂。例如,W02009/106855(其公开的内容通过引用并入本文)已公开

了VEGF_{xxx}b具有神经保护作用 and 神经再生作用。

[0345] 根据本发明的待治疗或预防的神经性失调包括神经性疼痛和糖尿病性神经病变以及其他神经病变。

[0346] 根据本发明的待治疗或预防的神经退行性失调包括认知型和非认知型神经变性、神经肌肉变性、运动感觉神经变性、眼部神经变性。

[0347] 可以预见的是,VEGF_{xxx}b家族的蛋白质活性能够有效预防和有效逆转病症和失调。

[0348] 而且,因为,轻度认知功能障碍通常与某类健康人类的正常状态相关,例如,老年人,处于压力下的人,劳累或疲劳的人,所以,本发明还可应用于对健康人类的非治疗性治疗以调节或正常化他们的认知功能和行为,包括思考、记忆、学习、专心和推理。

[0349] 而且,因为神经再生可有助于使患有精神异常或行为异常的受治者体内的脑神经网络正常化,无论这些精神异常或行为异常是否可诊断为一种或多种已识别的精神病症,所以,本发明还可应用于患有精神失调的人类的治疗性治疗以及身体健康的人类的非治疗性治疗,从而调节他们的认知和行为至正常状态。

[0350] 例如,本发明提供对下列疾病的治疗或预防:疼痛(例如,神经性疼痛),痴呆,老年性认知障碍,阿尔兹海默氏疾病,阿尔兹海默类型的老年性痴呆(SDAT),路易氏体失智症,血管性痴呆,帕金森氏疾病,脑炎后帕金森综合征,抑郁症,精神分裂症,肌肉萎缩症(包括面肩胛肱型肌肉萎缩症(FSH)),杜兴氏肌肉萎缩症,贝克型肌肉萎缩症和Bruce肌肉萎缩症,Fuchs营养不良,肌强直性营养不良,角膜营养不良,反射性交感神经营养不良综合征(RSDSA),神经血管营养不良,重症肌无力,Lambert Eaton疾病,亨廷顿病,运动神经元疾病(包括肌萎缩性侧索硬化症(ALS)),多发性硬化,体位性低血压,创伤性神经病或神经退行(例如中风后或事故后(例如,创伤性头部损伤或脊髓损伤)),巴腾氏病,科克因氏综合症,唐氏综合征,皮质基底神经节变性,多系统萎缩,大脑萎缩,橄榄体脑桥小脑萎缩,齿状核红核萎缩,苍白球萎缩,脊髓延髓萎缩,视神经炎,硬化性全脑炎(SSPE),注意力缺陷综合症,病毒后脑炎,脊髓灰质炎后综合症,法尔综合症,朱伯特综合症,格林-巴利(Guillain-Barre)综合症,无脑回畸形,烟雾病,神经元迁移障碍,自闭症,聚谷氨酰胺病,尼曼匹克(Niemann-Pick)病,进行性多灶性白质脑病,假性脑瘤,Refsum病,Zellweger综合症,核上性麻痹,弗里德赖希共济失调(Friedreich's ataxia),脊髓小脑性共济失调2型,雷特(Rhett)综合症,Shy-Drager综合症,结节性硬化,皮克氏(Pick's)病,慢性疲劳综合症,神经病变(包括遗传性神经病变,糖尿病神经病变和有丝分裂神经病变),基于朊病毒的神经变性(包括克雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob,CJD),变形CJD,新变形CJD,牛海绵状脑病(BSE),GSS,FFI,苦鲁病和阿尔佩斯综合征(Alper's syndrome)),约瑟夫病(Joseph's disease),急性播散性脑脊髓炎,蛛网膜炎,中央神经系统血管病变,极端神经元功能损失,夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease),克拉伯(Krabbe's)病,脑白质病变,心脏衰竭易感性,哮喘,癫痫,听神经变性,黄斑变性,色素性视网膜炎和青光眼诱发的视神经变性。

[0351] 总体而言,精神失常没有被诊断为“精神障碍”,除非相关行为或想法对个体产生显著不良应激或相关行为或想法对他或她的每日行为具有破坏性。因此,可诊断的疾病和类似疾病之间具有界线,但是对严重性较低的或对破坏性较低的心理功能的治疗应当被认

为是非治疗性的(参见下文)。

[0352] 本发明所针对的精神疾病的实例包括但不限于:焦虑症(例如,急性应激障碍,恐慌症,广场恐惧症,社交恐惧症,特定对象恐惧症,强迫症,性焦虑症,创伤后应激障碍,身体畸形恐惧症和广泛焦虑症),儿童期疾病(例如,注意力缺乏多动症(ADHD),亚斯伯格综合症,自闭症,行为失常,对立违抗性障碍,分离焦虑症和图雷特氏综合征),进食障碍(例如,神经性食欲缺乏和暴食症),情绪失调(例如,抑郁症,重度抑郁症,双极失调(躁郁症),季节性情绪失调(SAD),循环情绪症和轻郁症),睡眠障碍,认知精神障碍(例如,精神错乱,健忘症),人格障碍(例如,妄想型人格障碍,分裂型人格障碍,分裂型人格障碍,反社会人格障碍,边缘性人格障碍,表演型人格障碍,自恋型人格障碍,回避型人格障碍,依赖性人格障碍和强迫型人格障碍),精神障碍(例如,精神分裂症,妄想症,短时精神障碍,精神分裂样精神障碍,分裂情感性精神障碍和分享性精神障碍),和物质相关疾病(例如,酒精依赖,安非他命依赖,大麻依赖,可卡因依赖,迷幻剂依赖,吸入剂依赖,尼古丁依赖,阿片样物质依赖,苯环利定依赖和镇静剂依赖)。

[0353] 对神经性失调和神经退行性失调的进一步的详细描述以及对这些疾病的治疗的进一步详细描述请参见W02009/106855,其公开内容通过引用并入本文。

[0354] 治疗疼痛

[0355] 作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物还可用作治疗涉及选择性剪接的VEGF_{xxx}b同等型的其他疾病的治疗剂。作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物可用于减轻疼痛,例如在由于神经损伤或其他神经元异常而导致经历疼痛的受试者中。作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物也可用于减轻在没有神经损伤或其他神经元异常的情况下经历疼痛的受试者的疼痛。作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物可用于减轻经历疼痛的受试者的炎性或非炎性疼痛。例如,W02011/148200(其公开的内容通过引用并入本文)已公开了VEGF_{xxx}b对哺乳动物体内VEGFR2-介导的非炎性疼痛具有镇痛作用。

[0356] 根据本发明的待治疗或预防的VEGFR2-介导的非炎性疼痛包括非炎性神经性疼痛和伤害性疼痛,其中,在疼痛的起因或传递过程中涉及VEGFR2受体。例如,可预见的是,根据本发明的化合物对非炎性触摸痛和疼痛具有活性(止痛和镇痛活性)。

[0357] 这种类型的疼痛状态包括慢性疼痛,无论是间歇性的还是持续性的。这种疼痛状态可包括,例如:下背痛,神经痛,非典型疼痛(例如,非典型面部疼痛),手术后疼痛,损伤后疼痛(例如,导致神经损伤的手术或损伤之后)或与癌症或癌症治疗(例如,细胞毒性治疗或放疗)有关的疼痛,或糖尿病相关神经病变(糖尿病神经病变,胰岛素神经炎)或其他全身性或自体免疫疾病或病理学,或者对它们的治疗,酒精中毒或HIV感染,老年性神经病变或未知起源的神经病变。

[0358] 可以预见的是,VEGFR2激动剂(例如,VEGF_{xxx}b家族)的蛋白质的活性能够有效预防和逆转VEGFR2介导的非炎性疼痛。然而,基于VEGF_{xxx}b家族蛋白质的抗-血管生成的活性,本发明的化合物的应用将限于对血管生成的可能的抑制对患者无害的情况下的疼痛。

[0359] 本发明中使用的化合物可与一种或多种不同的疼痛治疗剂联合使用,从而使对由所述一种或多种不同的疼痛治疗剂治疗(或联合治疗)的受治者的疼痛的灵敏度正常化。术语“正常化”是指将受治者的疼痛灵敏度移向正常水平,并且,如果所述一种或多种不同的疼痛治疗剂导致对疼痛的感觉或灵敏度过量降低的话,术语“正常化”可包括提高灵敏度。

[0360] 所述一种或多种不同的疼痛治疗剂可选自目前已知的疼痛治疗剂或待设计的疼痛治疗剂。这样的选择在本领域普通技术人员的技术水平范围内。这种联合治疗能够根据受治者的特定病症和需要精确控制受治者体内的疼痛灵敏度并且使全身副作用最小化。

[0361] 对疼痛及其治疗的进一步的详细描述请参见W02011/148200,其公开的内容通过引用并入本文。

[0362] 降低先兆子痫风险

[0363] 作为SRPK1抑制剂的本发明的化合物还可用作治疗涉及选择性剪接的VEGF_{xxx}b同等型的其他疾病的治疗剂。例如,W02011/036429(其公开的内容通过引用并入本文)已公开,怀孕雌性哺乳动物的降低的VEGF_{xxx}b水平增加了雌性哺乳动物患先兆子痫的风险。

[0364] 因此,本发明的化合物可用于提高怀孕雌性哺乳动物的VEGF_{xxx}b水平,以降低雌性哺乳动物发生先兆子痫或与其相关的并发症的风险,或雌性哺乳动物的胎儿发生与母体先兆子痫相关的胎儿或新生儿缺陷的风险。

[0365] 人类的先兆子痫最早可在妊娠20周时发生。妊娠34周前发生的先兆子痫通常被称为“早期先兆子痫(early pre-eclampsia)”或“早发性先兆子痫(early-onset pre-eclampsia)”。妊娠34周后发生的先兆子痫通常被称为“晚期先兆子痫(late pre-eclampsia)”或“迟发性先兆子痫(late-onset pre-eclampsia)”。此外,根据英国皇家妇产科学院制定的标准,先兆子痫可分为“重度先兆子痫”。根据这些标准,“重度先兆子痫”患者的收缩压(BP)将大于169mmHg或舒张压(BP)大于109mmHg,蛋白尿超过1g/24小时;或将出现HELLP综合征(溶血、肝酶升高和血小板计数降低)。

[0366] 关于先兆子痫的更多细节,以及降低怀孕雌性哺乳动物发生先兆子痫或与之相关的并发症的风险的方法,或者降低雌性哺乳动物的胎儿发生与母体先兆子痫相关的胎儿或新生儿缺陷的风险的方法,请参见W02011/036429,其公开的内容通过引用并入本文。

[0367] 活性化合物

[0368] 本发明的化合物由通式(I)来定义并且其已表现为激酶SRPK1的抑制剂,因此,其在本文所述的治疗中 useful。本发明的化合物可由任何已知的方法合成。示例性的合成方法在下文的实例部分描述。

[0369] 联合给药

[0370] 如果需要的话,本发明的化合物可与一种或多种额外的活性剂联合给药,例如,一种或多种活性剂选自但不限于:胆碱酯酶抑制剂、多巴胺激动剂(例如,左旋多巴)、COMT抑制剂、MAO-B抑制剂、抗-胆碱能药物、乙酰胆碱激动剂、血清素激动剂、AMPA受体激动剂、GABA受体激动剂、NMDA受体激动剂、 β -肾上腺素受体激动剂、地高辛、多巴酚丁胺、抗炎药物、神经营养因子、他汀类药物、腺苷A2a受体拮抗剂、醛糖还原酶抑制剂、免疫调节剂、大麻素激动剂、干扰素或三环类抗抑郁药。

[0371] 盐、溶剂化物、水合物和前药

[0372] 在本发明中,“盐”并未特定限定,只要所述盐是由根据本发明的化合物形成的药学上可接受的盐。这些盐包括例如:无机酸盐、有机酸盐、无机碱盐、有机碱盐和酸式或碱式氨基酸盐。

[0373] 优选的无机酸盐的实例包括:盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,硝酸盐和磷酸盐。优选的有机酸盐的实例包括:乙酸盐,琥珀酸盐,延胡索酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,乳酸

盐,硬脂酸盐,苯甲酸盐,甲基磺酸盐和对甲苯磺酸盐。优选的无机碱盐的实例包括:碱金属盐,例如,钠盐和钾盐;碱土金属盐,例如,钙盐和镁盐;铝盐;和铵盐。优选的有机碱盐的实例包括:二乙胺盐,二乙醇胺盐,葡甲胺盐和N,N'-二苄基乙二胺盐。优选的酸式氨基酸盐的实例包括:天冬氨酸盐和谷氨酸盐。优选的碱式氨基酸盐的实例包括:精氨酸盐,赖氨酸盐和鸟氨酸盐。

[0374] 当将本发明的化合物放置于空气中时,本发明的化合物有时会吸收水分并且有时粘附于所吸收的水分或转化为水合物。所述水合物也包括在本发明内。

[0375] 而且,本发明的化合物有时吸收一些其他溶剂而转化为溶剂化物。所述溶剂化物也包括在本发明内。

[0376] 原则上,可使用任何有机溶剂来制备本发明的化合物的溶剂化物。溶剂化物还可包括水以及一种或多种有机溶剂。因此,例如,溶剂可选自:酮类溶剂、醇类溶剂、醚类溶剂、酯类溶剂、芳香溶剂,以及,如果可能的话,它们彼此的混合物、它们与其他有机溶剂的混合物和/或它们与水的混合物。

[0377] 通式(I)的化合物的药学上可接受的前药形式可用于本发明。“药学上可接受的前药”是指在合理的医疗范围内和兽医判断范围内的、适用于与人类组织和低等动物的组织的接触而不会产生过度毒性、刺激、过敏反应等的化合物的那些前药,所述前药与合理的收益/风险比例相称并且对其期望的用途有效,并且还是指化合物的两性离子形式(可能的情况下)。术语“前药”是指如下化合物:其在体内快速转化以例如通过血液中的水解生成上文所述的通式的母体化合物。可通过代谢裂解在体内快速转化的官能团形成与羧基反应的一类基团。由于化合物的代谢可裂解基团易于在体内裂解,带有这些基团的化合物充当前药。对前药的完整讨论在下列参考文献中提供:Design of Prodrugs,H.Bundgaard,ed.,Elsevier,1985;Methods in Enzymology,K.Widder等人,Ed.,Academic Press,42,p.309-396,1985;A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen and H.Bundgaard,ed.,Chapter 5;Design and Applications of Prodrugs p.113-191,1991;Advanced Drug Delivery Reviews,H.Bundgaard,8,p.1-38,1992;Journal of Pharmaceutical Sciences,77,p.285,1988;Chem.Pharm.Bull.,N.Nakeya等人,32,p.692,1984;Pro-drugs as Novel Delivery Systems,T.Higuchi and V.Stella,Vol.14of the A.C.S.Symposium Series,and Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche,ed.,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,这些参考文献通过引用并入本文。

[0378] 组合物和给药

[0379] 根据本发明的化合物可以以包含活性剂和任何合适的其他成分的组合物的形式给药。例如,组合物可以是适于局部给药(例如,作为滴眼液或霜剂或乳剂)或全身给药(例如肠内给药(例如,以片剂、含片、糖衣药丸、胶囊或液体形式)或肠胃外给药(例如,注射、植入或输注))的药物组合物(药物)。例如,组合物可以选择性地是食物、食品补充剂、饮品或饮品补充剂。

[0380] 本文中的“药物组合物”或“药物”是指包含活性剂并且额外地包含一种或多种药学上可接受的载体的组合物。基于给药模式和剂型的特性,组合物可进一步包含选自以下的成分:例如,稀释剂,佐剂,赋形剂,载体,防腐剂,填充剂,崩解剂,润湿剂,乳化剂,悬浮

剂,甜味剂,调味剂,香味剂,抗菌剂,抗真菌剂,润滑剂和分散剂。

[0381] 例如,组合物可采用如下形式:片剂、糖衣药丸、粉末、酞剂、糖浆、包含悬浮液在内的液体制剂、喷雾、吸入剂、片剂、含片、乳剂、溶液、扁囊剂、颗粒、胶囊和栓剂以及用于注射的包括脂质体制剂在内的液体制剂。技术和剂型通常可在如下参考文献中找到: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版。

[0382] 液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液。实例是用于肠胃外注射或局部给药的水或水-丙二醇溶液。液体制剂还可在聚乙二醇水溶液中配制。

[0383] 本发明还包括固体形式的制剂,该固体形式的制剂能够在使用前快速转化为液体形式的制剂,用于局部给药、口服给药或肠胃外给药。所述液体形式包括:溶液,悬浮液和乳液。这些特定的固体形式的制剂最便于以单位剂型提供,从而用于提供单一液体剂量单元。可选地,可提供足够的固体,之后其转化为液体形式,如由注射器、茶匙或其他容积的容器或装置通过测量预定体积的液体形式的制剂可获得多个单独的液体剂型。待转化为液体形式的固体形式的制剂除了包含活性物质之外还可包含调味剂、着色剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂,等等。用于制备液体形式的制剂的液体可以是水、等渗水、乙醇、甘油、丙二醇,等等以及它们的混合物。自然地,可根据给药途径选择所使用的液体,例如,包含大量乙醇的液体制剂不适于局部或肠胃外使用。

[0384] 组合物可以是用于局部施用的剂型。所述剂型可以是控制释放的凝胶剂型并且因此可在局部施用之后使活性剂起效。所述剂型可包含一种或多种凝胶剂,例如,羟丙基甲基纤维素。所述剂型可包含一种或多种表面活性剂,例如,非离子型液体聚合物,其实例包括:泰洛沙泊(Tyloxapol)和来自BASF的**Pluronic®**泊洛沙姆(poloxamer)。所述剂型可包含一种或多种增溶剂,例如,葡聚糖或山梨醇。所述剂型可包含一种或多种抗菌剂或防腐剂,例如,苯扎氯铵。上文所述的凝胶剂、表面活性剂、增溶剂和抗菌剂仅以举例说明的方式列出并且用于实现这些功能的其他试剂是本领域已知的。

[0385] 基于患者的需求,所治疗的病症的严重性以及所使用的化合物,剂量可发生改变。对特定情况的合适剂量的确定在本领域技术人员的能力范围内。总体而言,以低于化合物的最优剂量的较小剂量开始进行治疗。此后,以较小的增量增加剂量直至达到不同情况下的最佳效果。为了方便起见,如果需要的话,在一天内,总的每日剂量可分开并以多份给药。

[0386] 例如,用于给药活性剂的剂量方案可包括总剂量高达1 μ g,例如,高达500ng,例如,高达50ng,例如,在给药期间(例如1天至14天)活性剂小于20ng。例如,可给药的总剂量小于18ng、17ng、16ng、15ng、14ng、13ng、12ng、11ng或10ng。

[0387] 可以给药治疗有效量的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。用于局部给药治疗CNV的通式(I)的化合物的治疗有效量可以是至少约5 μ g/10 μ l递送载体。可选地,治疗有效量可以是至少约100 μ g/mL,例如,至少约200 μ g/mL,至少约300 μ g/mL,至少约400 μ g/mL,至少约500 μ g/mL,至少约600 μ g/mL,至少约700 μ g/mL,至少约800 μ g/mL,至少约900 μ g/mL,或至少约1000 μ g/mL。可选地,治疗有效量可以是至少约1mg/mL,例如,至少约2mg/mL,至少约3mg/mL,至少约4mg/mL,至少约5mg/mL。可选地,治疗有效量可以是小于约5mg/mL,例如,小于约4mg/mL,小于约3mg/mL,小于约2mg/mL,小于约1mg/mL。在给药期间(例如,1天至14天),可每日给药治疗有效量。治疗有效量可以是在一天内可分成多份给

药(例如,每天两次)的总每日剂量。

[0388] 通式(I)的化合物的治疗有效量可根据待治疗的受治者的体重计算并且可以是至少约20mg/kg,例如,至少约30mg/kg,至少约40mg/kg,至少约50mg/kg,至少约60mg/kg,至少约70mg/kg,至少约80mg/kg,至少约90mg/kg,至少约100mg/kg,该化合物用于哺乳动物受治者的抗-血管生成治疗或用于治疗或预防微血管通透性过高失调,或用于调节VEGF_{xxx}同等型的促血管生成促通透性性质,或用于支持上皮细胞存活而不增加通透性,或用于降低上皮滤过膜窗孔特性(例如数量密度和/或尺寸),或用于治疗或预防神经性失调或神经退行性失调,或在体内或体外用作神经保护剂或神经再生剂,或用于治疗或预防VEGFR2-介导的非炎性疼痛,或用于降低雌性哺乳动物发生先兆子痫或与其相关的并发症的风险,或雌性哺乳动物的胎儿发生与母体先兆子痫相关的胎儿或新生儿缺陷的风险。可选地,治疗有效量可小于约100mg/kg,例如,小于约90mg/kg,小于约80mg/kg,小于约70mg/kg,小于约60mg/kg,小于约50mg/kg,小于约40mg/kg,小于约30mg/kg,或小于约20mg/kg,例如小于约10mg/kg,小于约5mg/kg。

[0389] “治疗或预防”

[0390] 本文使用的术语“治疗或预防”以及类似术语是指意在除去或避免疾病或缓解其症状的所有形式的医疗保健,包括预防、治愈和姑息治疗,其根据通用医疗方法和精神病学实践可用的任何测试进行评价。意在合理预测实现特定结果但不总是进行这样的预测的干预方法包括在术语“治疗或预防”的范围内。成功地减慢或抑制疾病进展的干预方法包括在术语“治疗或预防”的范围内。

[0391] 一些神经病学上的和精神病学上的疾病被认为是“谱群(spectrum)”疾病,其中,各个个体可表现出多种可能的症状中的一些或所有,或者可仅表现出轻度形式的病症。而且,多种神经病学病症和精神病学病症是渐进性的,从相对较轻的异常症状开始并且进展至更加严重的异常症状。本发明包括对不论何种类型和阶段的所有神经病学病症和精神病学病症进行治疗和预防。

[0392] “易感”

[0393] 本文使用的术语“易感”以及类似术语具体是指处于高于发生医学疾病或精神病学疾病或者发生人格改变的正常风险的情况下的个体,所述“易感”使用个体或疾病的已知的风险因素进行评估。所述个体可以被归类为例如具有患上一种或多种特定疾病或人格改变的实质风险,在一定程度上,药物是处方药物和/或可为所述个体制定的特殊饮食、生活方式或类似推荐。

[0394] “非治疗性方法”

[0395] 本文使用的术语“非治疗性方法”具体是指对在神经病学上或心理学上处于正常范围内的个体实施的干预,从而正常化或提高或改善神经病学或心理学特性的功能。

[0396] 可适于进行非治疗性治疗的神经病学功能可包括例如:认知(包括思考、推理、记忆、回忆、想象和学习),专注和注意,特别是趋向病症级别的较轻微端以及较轻的异常行为或个性特点。可适于进行非治疗性治疗的心理学功能可包括例如:人类行为、情绪、个性和社交功能,例如,悲痛、焦虑、抑郁、情绪化、阴郁、青少年情绪、睡眠模式扰乱、逼真的梦、噩梦和夜游。

[0397] 在可诊断的神经病学和心理学失调以及非可诊断的正常范围内的神经病学和心

理学功能之间具有界线。因此,除了上文给出的可根据本发明的非治疗性方法进行治疗的神经病学和心理学功能的实例之外,非可诊断的轻度形式的神经病学和精神病学失调(因为相关行为或想法没有给个体带来明显危害或没有扰乱他或她的每日机能)也被认为是可根据本发明的非治疗性方法治疗的病症。

[0398] “正常化”

[0399] 本文使用的术语“正常化”和类似术语具体是指趋向特征为总体正常的神经病学或精神病学健康状态的生理学调节,无论是否实际达到特征为正常的状态。

[0400] 哺乳动物

[0401] 除了用于人类治疗之外,本发明还用于各种不同的哺乳动物。这些哺乳动物包括例如动物园中的非人类灵长类动物(例如,猿类、猴子和狐猴),宠物(例如,猫和狗),劳作和竞技动物(例如,狗、马和矮种马),农畜(例如,猪、羊、山羊、鹿、公牛和牛),以及实验动物(例如,啮齿类动物(例如,兔、大鼠、小鼠、仓鼠、沙鼠或豚鼠))。在待治疗的疾病或机能仅针对人类的情况下,应当理解的是,待治疗的哺乳动物是人类。同样地,这分别应用于任何其他哺乳动物种类,如果待治疗的疾病或机能仅针对那些种类。

附图说明

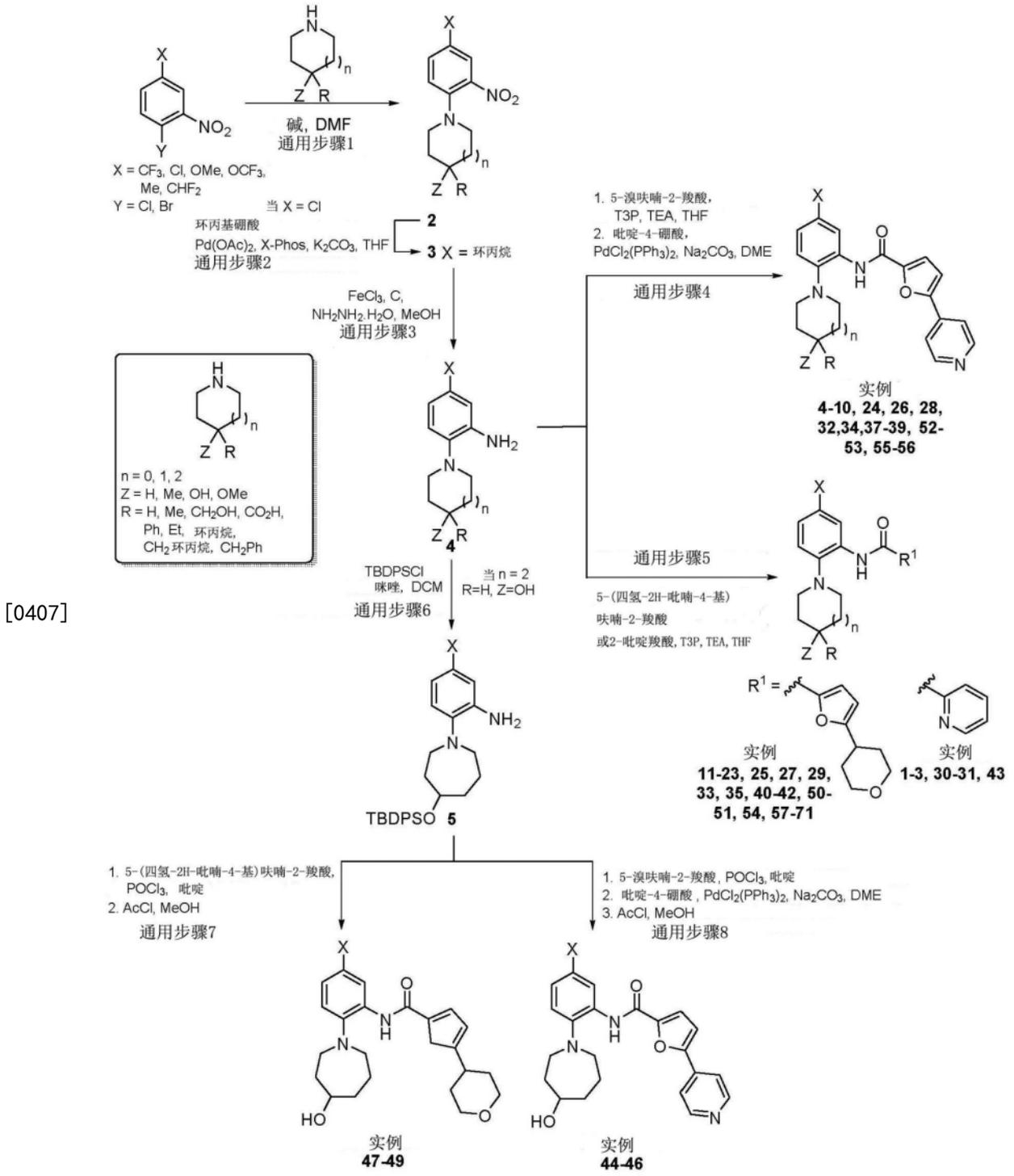
[0402] 仅仅出于举例说明的目的,参考附图来描述本发明的实施方式,其中:

[0403] 图1(a)和图1(b)显示了本发明的化合物对激光诱导的小鼠CNV模型中病变尺寸的影响。

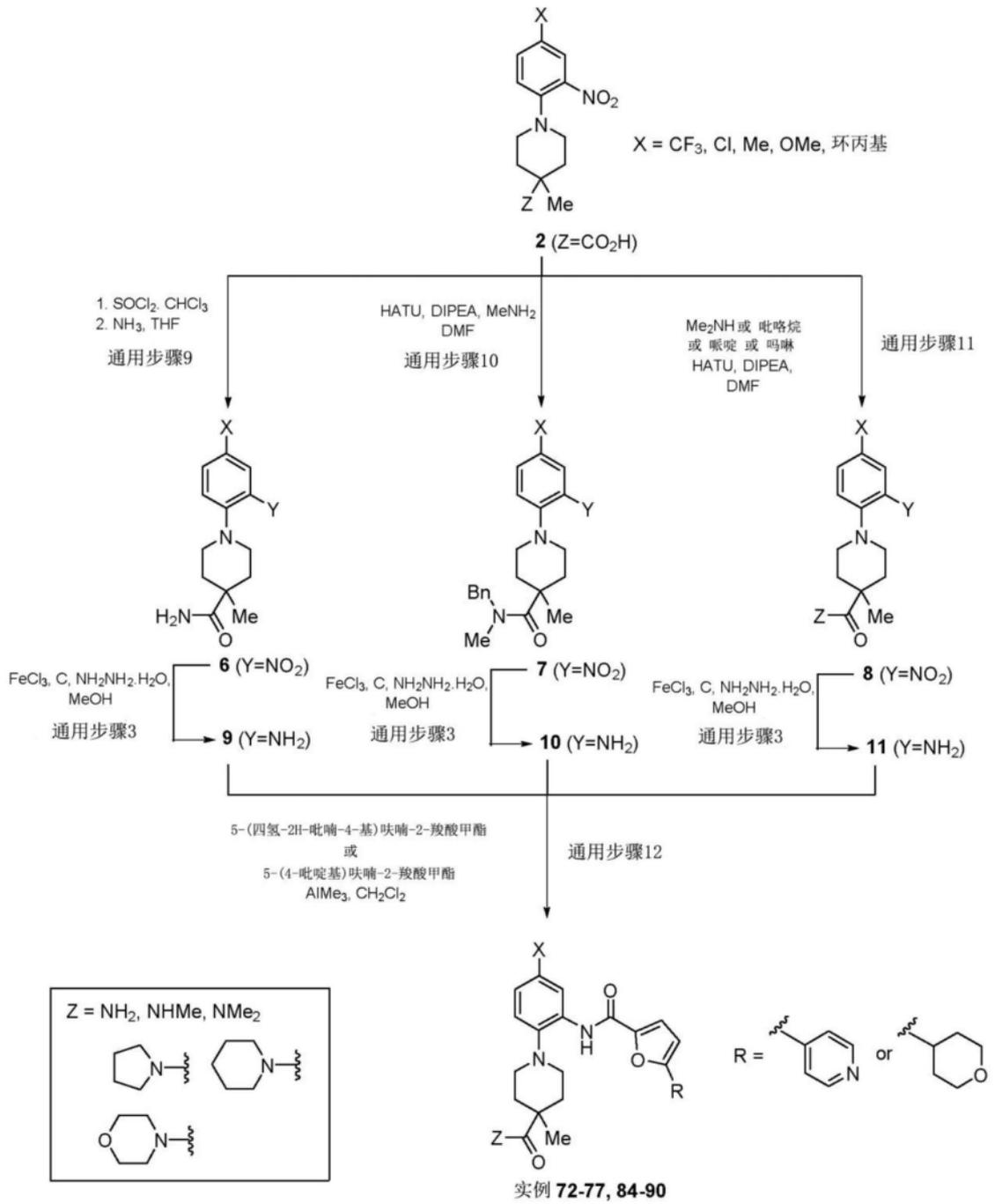
[0404] 方法

[0405] 合成规程

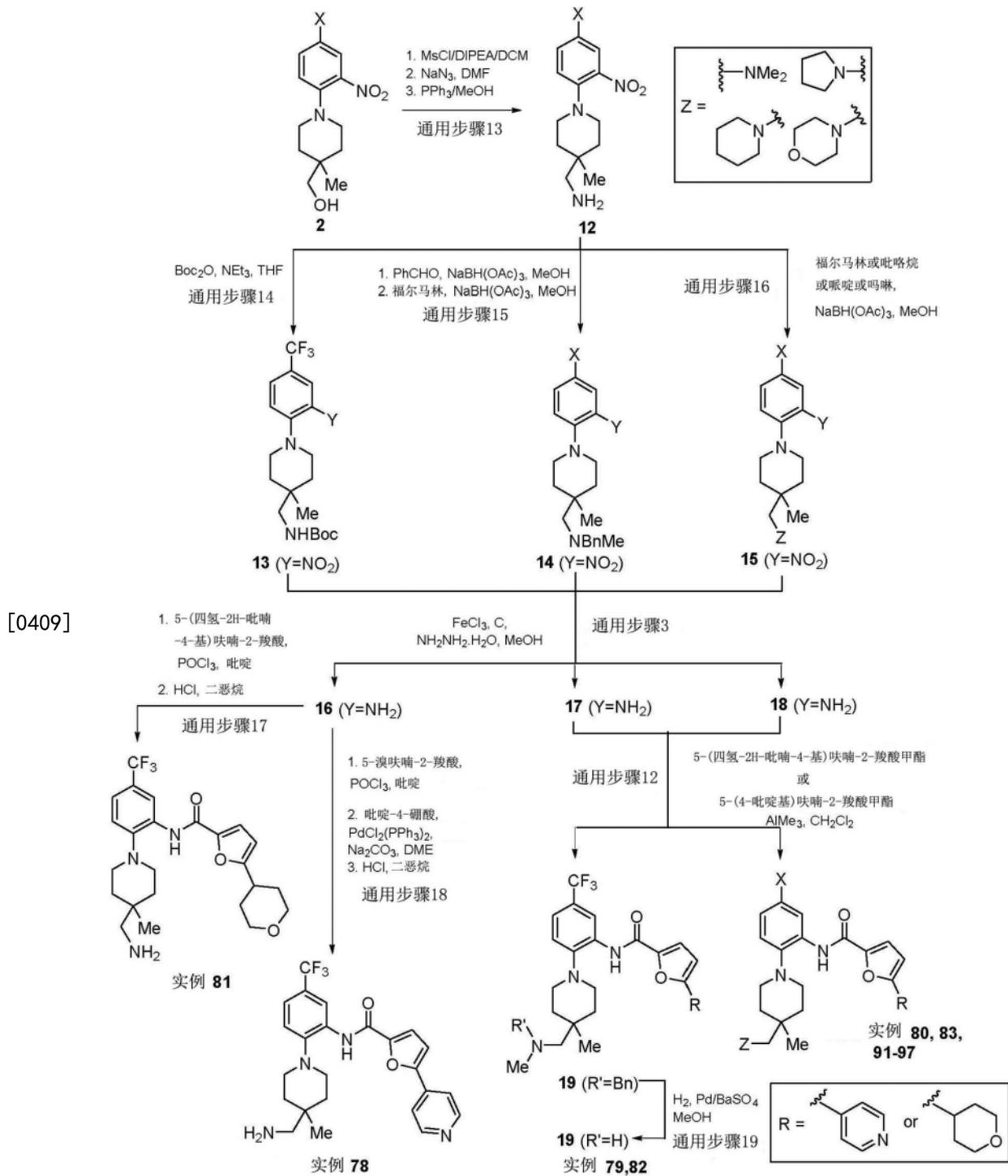
[0406] 化合物的通用合成规程在方案1-3中显示并在下文中详细描述,其中,取代基是本文定义的。该规程可发生改变以合成本文所描述的其他化合物,所述改变在本领域技术人员的能力范围内。



[0408]



方案 2



方案 3

[0410] 通用步骤1-芳香族亲核取代反应

[0411] 将取代的硝基苯1(1当量)、饱和氮杂环2(1.1当量)和固体碳酸钠(2.5当量)的无水THF(3M)溶液加热回流16h.使溶液冷却至室温,通过硅藻土垫过滤反应溶液,采用乙酸乙酯进行洗脱.在减压条件下浓缩有机滤液.使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物,以获得标题产物2(X=C1、CF₃、OMe、OCF₃、Me、CHF₂)。

[0412] 通用步骤2-合成环丙烷构成要素

[0413] 将醋酸铀(II) (4.65mol%) 和X-磷(X-phos) (10mol%) 添加至氯化物3 (0.35g, 1.29mmol)、环丙基硼酸(3.8当量) 和碳酸钾(3当量) 的THF (0.18M) 搅拌悬浮液中。氮气吹扫30min后, 将所得反应混合物加热至70℃并保持2h。使反应混合物冷却至室温, 然后通过小块硅藻土垫过滤反应混合物, 采用乙酸乙酯进行洗脱。在减压条件下浓缩滤液。将残留物倒入水中 (30ml), 并用乙酸乙酯进行萃取(×3)。混合有机萃取物并用盐水洗涤, 然后在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂, 通过硅胶快速层析纯化所得粗产物, 以获得标题产物3 (X=环丙基)。

[0414] 通用步骤3-还原硝基化合物

[0415] 在0℃条件下, 将水合肼(25当量) 逐滴添加至化合物2 (X=C1, CF₃, OMe, OCF₃, Me, CHF₂) 或化合物3 (X=环丙基) (1当量)、六水三氯化铁(0.24当量) 和木炭(0.05g/毫摩尔原料) 的甲醇(0.1M) 溶液中。加热回流所得的反应混合物1h。使反应混合物冷却至室温, 然后通过小块硅藻土垫过滤反应混合物, 采用乙酸乙酯进行洗脱。在减压条件下除去滤液。用水(70ml) 稀释残留物, 并用乙酸乙酯进行萃取(×3)。混合有机萃取物并在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂, 并使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂, 通过硅胶快速层析纯化所得粗产物, 以获得标题产物4。

[0416] 通用步骤4-合成5-(4-吡啶基) 咪喃类似物(实例4-10、24、26、28、32、34、37-42、52-53、55-56)

[0417] (a) 将三乙基胺(2当量) 和T3P(1.5当量) 添加至来自通用步骤3的苯胺(1当量) 和5-溴咪喃-2-羧酸(1.2当量) 的乙酸乙酯(0.25M) 溶液中。加热回流所得反应混合物2h。使反应混合物冷却至室温。用水稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯进行萃取(×3)。混合有机萃取物并在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂, 通过硅胶快速层析纯化所得粗产物, 以获得标题产物。

[0418] (b) 在氮气环境中, 将溴化物(1.3当量)、吡啶-4-硼酸(1当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.042当量)、2M碳酸钠水溶液(2.8当量) 的1,2-二甲氧基乙烷(0.08M) 溶液加热回流17h。将反应混合物冷却至室温, 并在减压条件下除去多余的DME。用2M盐酸水溶液将残留物的pH值调节至pH~1。用二氯甲烷萃取该溶液(×3)。丢弃二氯甲烷萃取物。用固体碳酸氢钠将剩余的水溶液中和至pH~9, 并用乙酸乙酯进行萃取(×3)。混合有机萃取物, 用水和盐水洗涤, 然后在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂, 通过硅胶快速层析纯化所得粗产物, 以获得标题产物。

[0419] 通用步骤5-苯胺酰化反应(实例1-3、11-23、25、27、29-31、33、35-36、40-42、50-51、57)

[0420] 将三乙基胺(2当量) 和T3P(1.5当量) 添加至来自通用步骤3的苯胺(1当量) 和5-(四氢-2H-吡喃-4-基) 咪喃-2-羧酸(1.2当量) 的乙酸乙酯(0.25M) 溶液中。加热回流所得反应混合物2h。使反应混合物冷却至室温。用水稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯进行萃取(×3)。混合有机萃取物并在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂, 通过硅胶快速层析纯化所得粗产物, 以获得标题产物。

[0421] 通用步骤6-氮杂醇的硅烷化反应

[0422] 在室温条件下, 将一份咪唑(2.5当量) 添加至4-氮杂卓醇5(1当量) 的二氯甲烷(0.16M) 溶液中。然后添加叔丁基(氯) 二苯基硅烷(1.35当量), 并在室温条件下搅拌所得反

应混合物1h。用水(50ml)稀释反应混合物,并用二氯甲烷进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用水和盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂,通过硅胶层析纯化所得粗产物,以获得标题产物7。

[0423] 通用步骤7-氮杂醇支架(Azapanol Scaffold)的酰化反应(实例47-49)

[0424] (a) 在 0°C 的氮气环境中,将吡啶(10当量)和氯氧磷(7.2当量)添加至5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-羧酸(1当量)的二氯甲烷(3mL)溶液中。将苯胺(6)(1.33当量)的二氯甲烷(0.26M)溶液添加至混合物中,并在室温条件下搅拌所得反应混合物1h。用稀盐酸溶液酰化反应混合物,并用二氯甲烷进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用水和盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物,以获得标题产物。

[0425] (b) 在密封的小瓶中,在 0°C 的氮气环境中,搅拌甲醇(54当量)和乙酰氯(0.34当量)20min,然后在 0°C 条件下将所得混合物逐滴添加至酰胺(1当量)的甲醇(0.15M)搅拌溶液中。在 80°C 条件下加热所得反应混合物1h。冷却至室温后,用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用水和盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。以10mM碳酸氢铵水溶液和乙腈为流动相,通过制备性HPLC纯化所得粗产物。

[0426] 通用步骤8-合成氮杂醇支架的5-(4-吡啶基)咪喃类似物(实例44-46)

[0427] (a) 将三乙基胺(2当量)和T3P(1.5当量)添加至来自通用步骤3的苯胺(1当量)和5-溴咪喃-2-羧酸(1.2当量)的乙酸乙酯(0.25M)溶液中。加热回流所得反应混合物2h。使反应混合物冷却至室温。用水稀释反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物并在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物,以获得标题产物。

[0428] (b) 在氮气环境中,将溴化物(1当量)、吡啶-4-硼酸(1.2当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05当量)、2M碳酸钠水溶液(2当量)的1,2-二甲氧基乙烷(0.08M)溶液加热回流17h。将反应混合物冷却至室温,并在减压条件下除去多余的DME。用2M盐酸水溶液将残留物的pH值调节至 $\text{pH}\sim 1$ 。用二氯甲烷萃取该溶液($\times 3$)。丢弃二氯甲烷萃取物。用固体碳酸氢钠将剩余的水溶液中和至 $\text{pH}\sim 9$,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用水和盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物,以获得标题产物。

[0429] (c) 在密封的小瓶中,在 0°C 的氮气环境中,搅拌甲醇(54当量)和乙酰氯(0.34当量)20min,然后在 0°C 条件下将所得混合物逐滴添加至酰胺(1当量)的甲醇(0.15M)搅拌溶液中。在 80°C 条件下加热所得反应混合物1h。冷却至室温后,用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用水和盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。以10mM碳酸氢铵水溶液和乙腈,通过制备性HPLC纯化所得粗产物。

[0430] 通用步骤9-合成原始酰胺前体

[0431] 将酸2(1当量)和亚硫酸氯(1.5当量)的氯仿(0.18M)溶液加热回流1h。在减压条件下进行浓缩后,将所得残留物溶解在THF中,并在室温条件下用氨气吹扫反应混合物2h。用水淬灭所得反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物并用盐水洗涤,然

后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,并使用含有80%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物。

[0432] 通用步骤10-合成N-甲基酰胺前体

[0433] 在 0°C 的氮气环境中,将N,N-二异丙胺(3.1当量)和HATU(1.5当量)添加至酸(2)(1当量)的DMF(0.3M)溶液中,并搅拌15min。将甲胺溶液的THF(2M,1.2当量)溶液添加至反应混合物中,搅拌该混合物2h。用水稀释所得的反应混合物,用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物并用盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用含有30%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物。

[0434] 通用步骤11-合成N,N-二甲基酰胺前体

[0435] 在 0°C 的氮气环境中,将N,N-二异丙胺(3.1当量)和HATU(1.5当量)添加至酸(2)(1当量)的DMF(0.3M)溶液中,并搅拌15min。将甲胺溶液的THF(2M,1.2当量)溶液添加至反应混合物中,搅拌该混合物2h。用水稀释所得的反应混合物,用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物并用盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,以提供足够纯度的材料供下一步使用。

[0436] 通用步骤12-合成实例72-77、84-90

[0437] 在 0°C 的氮气环境中,将2.0M三甲基铝的甲苯(3当量)溶液滴加至苯胺(9或10或11)(1当量)的二氯甲烷(0.075M)溶液中。在室温条件下搅拌混合物1h,然后在室温的氮气环境中,逐滴添加5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-羧酸甲酯或5-(4-吡啶基)呋喃-2-羧酸甲酯(1当量)的二氯甲烷(0.15M)溶液。在室温条件下搅拌所得反应混合物16h,然后用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用二氯甲烷进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用盐水冲洗并在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,使用含有2%甲醇的氯仿作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物。

[0438] 通用步骤13-合成哌嗪取代的氨基甲基前体

[0439] (a) 在 0°C 的氮气环境中,将N,N-二异丙基乙胺(1.7当量)和甲酰氯(1.1当量)添加至哌啶2($Z=\text{CO}_2\text{H}$)(1当量)的二氯甲烷(1M)溶液中,并在室温条件下搅拌所得反应混合物过夜。在用饱和碳酸氢铵溶液淬灭后,用乙酸乙酯萃取该水溶液($\times 3$)。混合有机萃取物,用5%柠檬酸溶液洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,以提供足够纯度的材料供下一步使用。

[0440] (b) 将叠氮化钠(5当量)添加至甲酰衍生物(4)(1当量)的DMF(0.34M)溶液中,并在 110°C 条件下加热所得混合物16h。在冷却后,用冷水将所得反应混合物淬灭,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用冷盐水洗涤($\times 2$),然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,以提供足够纯度的叠氮化物供下一步使用。

[0441] (c) 将三苯基膦(1当量)添加至叠氮化物(1当量)的干燥甲醇(1.1M)溶液中,并加热回流所得反应混合物15min。冷却至室温后,在减压条件下浓缩反应混合物,用冷水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取所得水溶液($\times 3$)。混合有机萃取物,用冷盐水洗涤($\times 2$),然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用含有5%甲醇的氯仿作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物,得到胺12。

[0442] 通用步骤14-胺的Boc保护

[0443] 在室温的氮气环境中,将Boc酸酐(1.2当量)和三乙胺(1.5当量)添加至胺12(1当

量)的THF(0.39M)溶液中,并在室温条件下搅拌所得反应混合物2h。用水淬灭反应混合物并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用盐水洗涤($\times 2$),然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,然后使用含有10%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物。

[0444] 通用步骤15-合成苄基保护的甲胺

[0445] (a) 在室温的氮气环境中,搅拌苄胺12(1当量)和苯甲醛(1当量)的甲醇(0.24M)溶液30min,然后在 0°C 条件下将三乙酰氧基硼氢化钠(2当量)按比例添加至反应混合物中。在室温条件下搅拌16h后,用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,并用盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用含有35%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶柱层析纯化所得粗产物。

[0446] (b) 在室温的氮气环境中,搅拌苄胺(1当量)、福尔马林(37-41%w/v甲醛水溶液)(10当量)的甲醇(0.14M)溶液30min。然后在 0°C 条件下将三乙酰氧基硼氢化钠(2当量)按比例添加至反应混合物中。在室温条件下搅拌所得反应混合物1h。用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,并用盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用含有35%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶柱层析纯化所得粗产物。

[0447] 通用步骤16-还原胺化法合成二甲基氨基甲基哌嗪前体

[0448] 在室温的氮气环境中,搅拌苄胺(1当量)、福尔马林(37-41%w/v甲醛水溶液)(10当量)的甲醇(0.14M)溶液30min。然后在 0°C 条件下将三乙酰氧基硼氢化钠(2当量)按比例添加至反应混合物中。在室温条件下搅拌所得反应混合物1h。用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应混合物,并用乙酸乙酯进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物并用盐水洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用含有35%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶柱层析纯化所得粗产物。

[0449] 通用步骤17-合成实例81

[0450] (a) 在 0°C 的氮气环境中,将吡啶(10当量)和氯氧磷(7.2当量)添加至5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-羧酸(1当量)的二氯甲烷(0.18M)溶液中。将苄胺(1.33当量)的二氯甲烷(0.11M)溶液添加至混合物中,并在室温条件下搅拌所得反应混合物1h。将反应混合物缓慢倒入冰冷水中;用饱和碳酸氢铵溶液(50mL)碱化至 $\text{pH}\sim 8$,并用二氯甲烷进行萃取($\times 3$)。混合有机萃取物,用饱和硫酸氢钾溶液和盐水洗涤($\times 2$),然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂,使用含有20%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物。

[0451] (b) 在 0°C 的氮气环境中,将4N HCl的二恶烷(10当量)滴加至酰胺(0.22g, 0.38mmol)的二恶烷(0.19M)溶液中,在室温条件下搅拌反应混合物2小时。使用饱和碳酸氢钠水溶液将反应混合物中和至 $\text{pH}\sim 9$,用乙酸乙酯进行萃取($\times 4$)。混合有机萃取物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后在无水 Na_2SO_4 上干燥。在减压条件下除去溶剂。以10mM碳酸氢铵水溶液和乙腈为流动相,通过制备性HPLC纯化所得粗产物,以生成标题化合物。

[0452] 通用步骤18-合成实例78

[0453] (a) 在 0°C 的氮气环境中,将吡啶(1.02g, 12.90mmol)和氯氧磷(1.39g, 9.03mmol)添加至5-溴呋喃-2-羧酸(9)(0.246g, 1.29mmol)的二氯甲烷(7mL)溶液中。然后将苄胺(8)

(0.5g, 1.29mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液添加至上述反应混合物中,并在室温条件下搅拌所得反应混合物15min。将反应混合物缓慢倒入冰冷水中;用饱和碳酸氢铵溶液(50mL)碱化至pH~8,并用二氯甲烷进行萃取(×3)。混合有机萃取物,用饱和硫酸氢钾溶液和盐水洗涤(×2),然后在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂,使用含有8%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物。

[0454] (b)在氮气环境中,将溴化物(1当量)、吡啶-4-硼酸(1.2当量)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.05当量)、2M碳酸钠水溶液(2当量)的1,2-二甲氧基乙烷(0.08M)溶液加热回流17h。将反应混合物冷却至室温,并在减压条件下除去多余的DME。用2M盐酸水溶液将残留物的pH值调节至pH~1。用二氯甲烷萃取该溶液(×3)。丢弃二氯甲烷萃取物。用固体碳酸氢钠将剩余的水溶液中中和至pH~9,并用乙酸乙酯进行萃取(×3)。混合有机萃取物,用水和盐水洗涤,然后在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂。使用乙酸乙酯和正己烷的混合物作为洗脱剂,通过硅胶快速层析纯化所得粗产物,以获得标题产物。

[0455] (c)在0℃的氮气环境中,将4N HCl的二恶烷(10当量)滴加至酰胺(0.22g, 0.38mmol)的二恶烷(0.19M)溶液中,在室温条件下搅拌反应混合物2h。使用饱和碳酸氢钠水溶液将反应混合物中和至pH~9,用乙酸乙酯进行萃取(×4)。混合有机萃取物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后在无水Na₂SO₄上干燥。在减压条件下除去溶剂。以10mM碳酸氢铵水溶液和乙腈为流动相,通过制备性HPLC纯化所得粗产物,以生成标题化合物。

[0456] 通用步骤19-苄胺氢解反应-合成实例79和82

[0457] 在氮气环境中,将苄基衍生物(11)(1当量)的甲醇(1M)溶液添加至Rosenmund催化剂(20%w/w)的甲醇(1M)浆液中。在氢气环境中,在室温条件下搅拌所得反应混合物6h。通过小块硅藻土垫过滤所得反应溶液,并用甲醇洗涤。在减压条件下除去溶剂,以10mM碳酸氢铵水溶液和乙腈为流动相,通过制备性HPLC纯化所得粗产物。

[0458] 所有化合物的分析数据列于表2。

[0459] 除非另有说明,否则表2和表3中的在吡咯烷或氮杂环庚烷环中具有立体中心的化合物作为R对映异构体和S对映异构体的外消旋混合物进行合成和测试。

[0460] 体外SRPK1检测

[0461] 如前所述,在W02017/064512A1中,使用Kinase-Glo分析检测候选化合物对SRPK1的抑制。

[0462] CYP抑制检测

[0463] 规程总结:

	测试系统	人肝微粒体(CYP 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4)
	测试化合物浓度(μM)	30.00、9.99、3.33、1.11、0.37 和 0.12 μM
	培养时间	10 分钟
	复制数	二(2)
	最终蛋白质浓度	0.2 mg/mL
[0464]	基质	CYP1A2 (塔克林 (Tacrine))、 CYP2C9 (双氯芬酸 (Diclofenac))、 CYP2C19 (S-苯妥英 (S-Mephenytoin))、 CYP2D6 (右美沙芬 (Dextromethorphan)) 和 CYP3A4 (咪达唑仑 (Midazolam))
	抑制剂	CYP1A2 (α -萘黄酮 (Alphanaphthaflavone))、 CYP2C9 (磺胺苯唑 (Sulfaphenazole))、 CYP2C19 (N-3-苄基近香酚 (N-3-Benzyl nirvanol))、 CYP2D6 (奎尼丁 (Quinidine)) 和 CYP3A4 (酮康唑 (Ketoconazole))
	最终 NADPH 浓度	1mM
[0465]	磷酸钾缓冲液 pH 7.4	100mM
	最终 DMSO 浓度	<0.3%
	结果	活性%、抑制率%和 IC_{50}
	生物分析	LC-MS/MS

[0466] 表1:CYP抑制规程

[0467] 检测步骤:

[0468] 将158 μL 人肝微粒体试验储备溶液添加至反应板(0.253mg/mL,158 μL /孔)。然后将2 μL 测试化合物/阳性抑制剂试验溶液添加至反应板(2 μL /孔)。为了进行对照,将2 μL 含有DMSO(不含抑制剂)的乙腈(ACN)添加至反应板。将20 μL 基质池(substrate pool)添加至反应板的所有孔中。在涡流器中混合样品,并在37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下预培养20min。将NADPH溶液在37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下预加热5min。将20 μL 预热后的NADPH溶液添加至反应板,然后在37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养10min。将冷ACN(200 μL /孔)添加至反应混合物并以4000rpm离心20min,以终止反应。离心后,用LC-MS/MS分离和分析上清液。

[0469] 使用Graphpad Prism软件计算抑制率%和 IC_{50} 。

[0470] SRPK1检测和CYP抑制检测的结果见表3。

[0471] 作为对照化合物,测试了以下化合物:

[0472] 对照实例1:N-(2-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪喃-2-甲酰胺;

[0473] 对照实例2:N-(2-(4-(咪喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪喃-2-甲酰胺;

[0474] 对照实例3:N-(2-(4-((1H-吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺;

[0475] 对照实例4:N-(2-(4-(恶唑-4-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡

啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;以及

[0476] 对照实例5:5-(吡啶-4-基)-N-(2-(5-(噻唑-2-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)呋喃-2-甲酰胺。

[0477] 由此可见,与对照化合物不同,本发明的所有化合物不仅是SRPK1的有效抑制剂,而且还表现出可接受的CYP抑制水平。就可接受的CYP抑制水平而言,一般认为,候选化合物抑制任何CYP酶的效力越小,不利的药物-药物相互作用或与毒性相关的其他副作用的风险就越小。此外,CYP活性的可接受水平可以使用特定化合物SRPK1活性的函数来测量。具体而言,CYP抑制剂的效力小于SRPK1抑制剂效力并且在这方面的效力至少小100倍(根据 IC_{50} 测量值确定)的化合物也被认为是有益的化合物,其相对于现有技术化合物而言代表了临床学上的显著改进。

[0478] 更一般地,如果候选药物化合物对与药物代谢相关的任何核心CYP酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)的 IC_{50} 大于 $1\mu M$ (1000nM),则认为任何不利的药物-药物相互作用或其他毒性问题的风险低到可以接受的程度。对于任何被测试的CYP,尤其优选CYP活性曲线大于 $10\mu M$ (10000nM)。

[0479] 虽然这些核心CYP负责代谢超过95%的药物和其他外源物质,但在这个核心组,CYP2D6和CYP3A4被认为是最重要的。因此,即使是这两种酶的轻度抑制剂也不被认为是全身给药的合适候选药物。

[0480] 值得注意的是,对于局部施用,例如眼部新生血管的局部治疗,对CYP活性的关注较小,因为局部给药的化合物(例如对眼睛)不太可能在肝脏中代谢,而CYP活性主要发生在肝脏。

[0481] 体内血管生成检测:激光诱导的脉络膜新生血管形成(CNV)规程

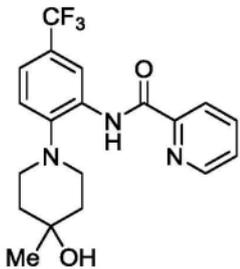
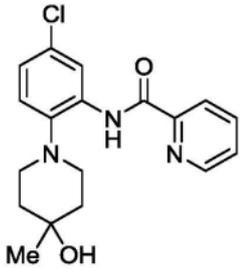
[0482] 6至8周龄的雌性C57/B6小鼠由50mg/kg氯胺酮和0.5mg/kg美托咪定的混合物通过腹膜内注射麻醉。通过局部施用(滴眼液)例如5%盐酸去氧肾上腺素和1%托吡卡胺等扩张剂立即扩张瞳孔。采用绿色Merilas 532 α 激光(450mW,130ms)在净空间中的“较大”的视网膜血管之间产生四个光凝固病变,每个眼睛中以1-2圆盘直径间距间隔的视乳头周分布中没有血管。研究中仅包括治疗时带有视网膜下气泡的清楚的激光病变。在激光光凝固之后,立即将候选化合物的滴眼液每天两次局部给药于动物($10\mu L$ 2mg/mL滴眼液,在眼睛中保持30秒以防止动物擦拭掉滴眼液)。

[0483] 一周之后,小鼠由50mg/kg氯胺酮和0.5mg/kg美托咪定的混合物通过腹膜内注射麻醉。通过局部施用(滴眼液)例如5%盐酸去氧肾上腺素和1%托吡卡胺等扩张剂立即扩张瞳孔。通过腹膜内注射向小鼠给药荧光素钠(10%)。通过血管造影显微镜和聚焦每个病变的照相机获取相位差图片和绿色荧光眼底图片。通过方案1的方法杀死小鼠,并且未固定眼睛以用于解剖视网膜并提取蛋白质,或固定眼睛并除去细胞核,进行脉络膜染色和检查。

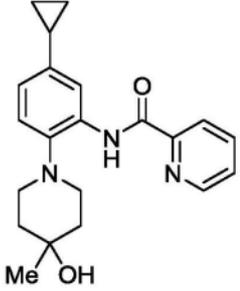
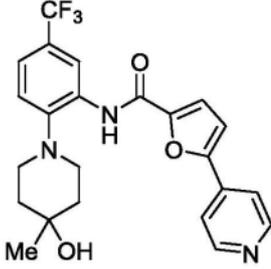
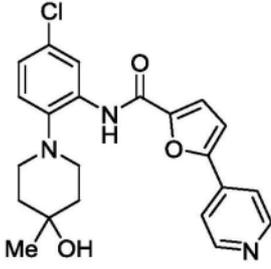
[0484] 使用设定为450nm的微型板读取器立即测量每个孔的光密度。

[0485] 图1(a)显示化合物12在激光诱导的小鼠CNV模型中提高了对病变尺寸的抗-血管生成活性以及与对照化合物相同的疗效,该数据基于如图1(b)所示的光学图像。

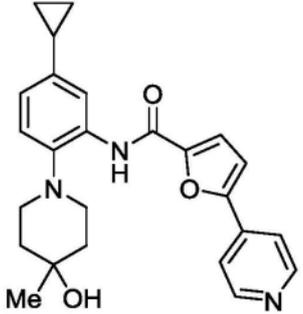
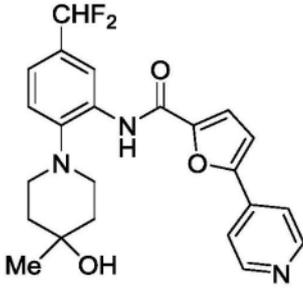
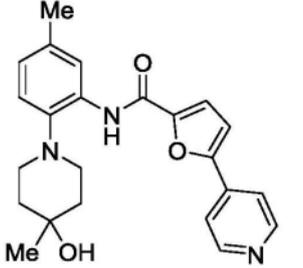
[0486]

实例	结构	数据
1		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.85 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.73 (dd, $J = 4.8, 6.4$ Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.75-8.79 (m, 2H), 11.00 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 380.16, 实测值 380.29</p>
2		<p>N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-苯基)吡啶甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 3H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 10$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 8.09-8.20 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.74 (m, 1H),</p>

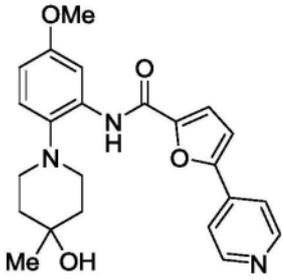
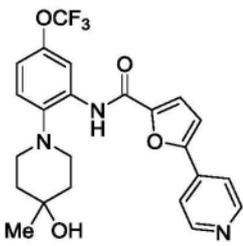
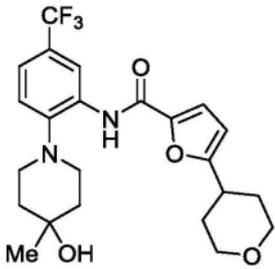
[0487]

		<p>11.06 (s, 1H). HPLC 纯度: 97.25% MS (ESI-MS): m/z $C_{18}H_{21}^{35}ClN_3O_2$ [MH]⁺的理论值 346.13, 实测值 346.23</p>
3		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-吡啶甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.61-0.69 (m, 2H), 0.86-0.97 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 2H), 2.50-2.99 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H), 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H). HPLC 纯度: 100% MS (ESI-MS): m/z $C_{21}H_{26}N_3O_2$[MH]⁺的理论值 352.20, 实测值 352.17</p>
4		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (s, 3H), 1.70-1.81 (m, 4H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 7.50-7.51 (m, 3H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 9.71 (s, 1H). HPLC 纯度: 99.02% MS (ESI-MS): m/z $C_{23}H_{23}F_3N_3O_3$ [MH]⁺的理论值 446.17, 实测值 446.42</p>
5		<p>N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.97-3.03 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.6, 1H), 7.56 (d, J = 3.6, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69-8.73 (m, 2H), 9.76 (s, 1H). HPLC 纯度: 100% MS (ESI-MS): m/z $C_{22}H_{23}^{35}ClN_3O_3$ [MH]⁺的理论值 412.14, 实测值 411.97</p>

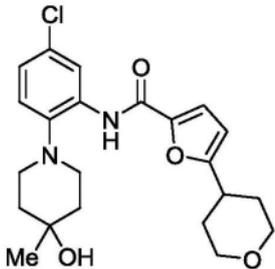
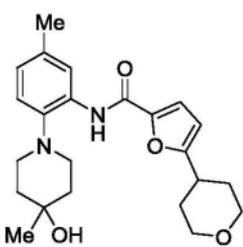
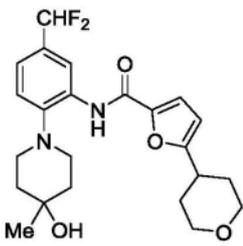
[0488]

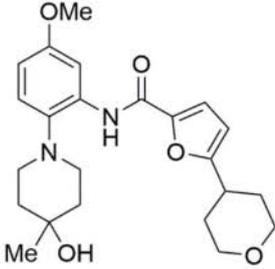
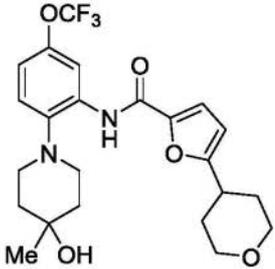
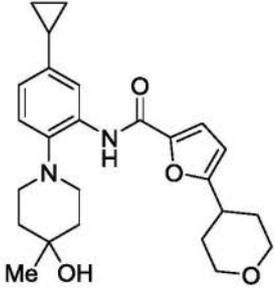
6		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.61-0.65 (m, 2H), 0.93-0.97 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 1.6, 8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.83-7.84 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 9.77 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ [MH]$^+$ 的理论值 418.21, 实测值 418.20</p>
7		<p>N-(5-(二氟甲基)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.80-2.83 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 9.73 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 96.71%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ [MH]$^+$ 的理论值 428.18, 实测值 428.19</p>
8		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (s, 3H), 1.73-1.78 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 9.78 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.55%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ [MH]$^+$ 的理论值 392.20, 实测值 392.24</p>

[0489]

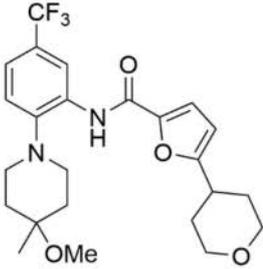
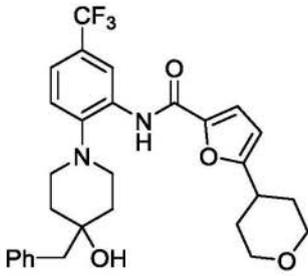
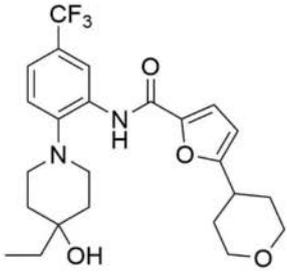
9		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 3H), 1.73-1.74 (m, 4H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.97-2.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 0.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 0.8, 4.8$ Hz, 2H), 9.91 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 408.19, 实测值 408.26</p>
10		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 4H), 2.77-2.80 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 9.80 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 95.95%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 462.16, 实测值 462.00</p>
11		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (s, 3H), 1.67-1.79 (m, 6H), 1.91-1.95 (dd, $J = 1.6, 12.8$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 3H), 3.45 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 6.46-6.47 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.26%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 453.20, 实测值 453.38</p>

[0490]

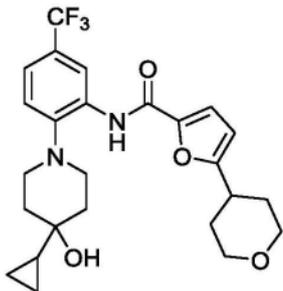
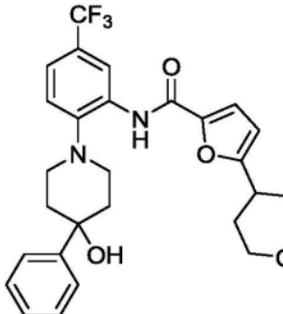
12		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.92 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 3H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 0.4, 3.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.55 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.25%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₂H₂₈³⁵ClN₂O₄ [MH]⁺的理论值 419.17, 实测值 419.03</p>
13		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.93 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 4, 7.6 Hz, 2H), 2.95-3.07 (m, 3H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 1.6, 8 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₃H₃₁N₂O₄ [MH]⁺的理论值 399.23, 实测值 399.27</p>
14		<p>N-(5-(二氟甲基)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (s, 3H), 1.67-1.78 (m, 6H), 1.93 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 3.6, 8 Hz, 2H), 3.00-3.08 (m, 3H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 96.04%</p>

		MS (ESI-MS): m/z $C_{23}H_{29}F_2N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 435.21, 实测值 435.25
15		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 3H), 1.68-1.77 (m, 5H), 1.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.55-3.64 (m, 3H), 2.96-3.05 (m, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (dd, $J = 2.4, 11.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.74%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{23}H_{31}N_2O_5$ $[MH]^+$ 的理论值 415.22, 实测值 415.27</p>
[0491] 16		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 6H), 1.93 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 2H), 2.71-2.73 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 3H), 3.45 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.96%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{23}H_{28}F_3N_2O_5$ $[MH]^+$ 的理论值 469.20, 实测值 469.16</p>
17		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.59-0.63 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.87-1.94 (m, 3H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 3H), 3.45 (dd, $J = 9.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2, 8$</p>

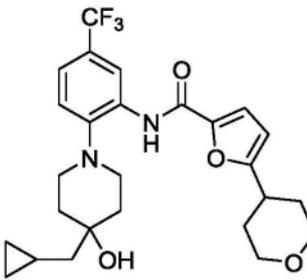
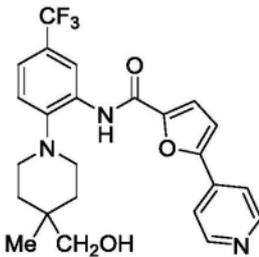
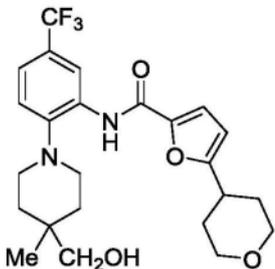
[0492]

		<p>Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.96%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{25}H_{33}N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 425.24, 实测值 425.24</p>
18		<p>N-(2-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 4H), 2.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 10, 11.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{30}F_3N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 467.22, 实测值 467.16</p>
19		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 2, 13.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.83 (d, J = 11.2, 2H), 3.02 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.51%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{29}H_{31}F_3N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 528.22, 实测值 529.05</p>
20		<p>N-(2-(4-乙基-4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.76 (m, 6H), 1.92 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.43 (td, J = 2, 11.6 Hz,</p>

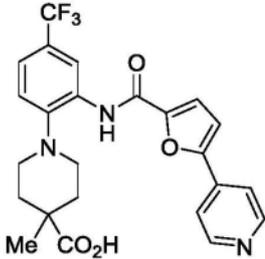
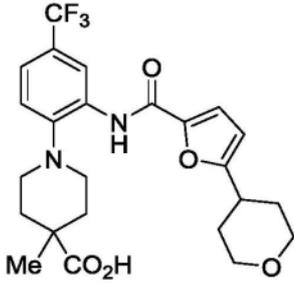
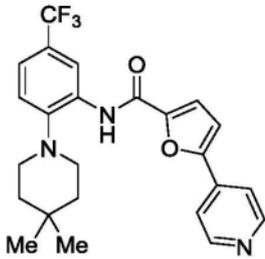
[0493]

		<p>2H), 3.93 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.89%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₄H₃₀F₃N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 467.22, 实测值 467.11</p>
21		<p>N-(2-(4-环丙基-4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24-0.29 (m, 2H), 0.38-0.42 (m, 2H), 0.87-0.91 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 6H), 1.93 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.04 (m, 3H), 3.42 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 95.52%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₅H₃₀F₃N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 479.22, 实测值 479.17</p>
22		<p>N-(2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58-1.65 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 4H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 3H), 3.16-3.27 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₈H₃₀F₃N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 515.22, 实测值 515.03</p>

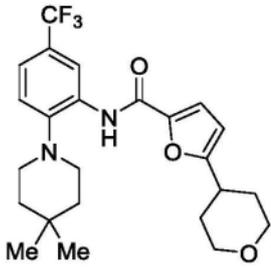
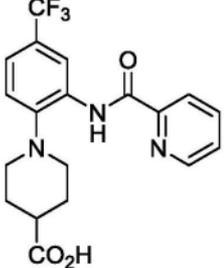
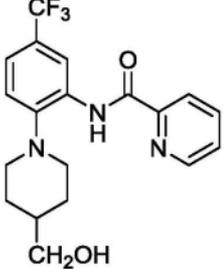
[0494]

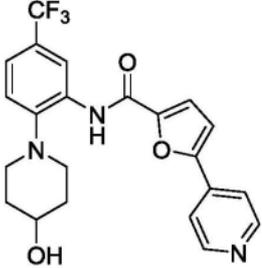
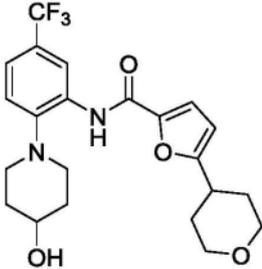
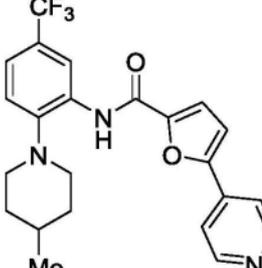
23		<p>N-(2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.04-0.07 (m, 2H), 0.44-0.48 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.90 (dd, $J = 2, 13.2$ Hz, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 3H), 3.41 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.90 (dd, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC: 99.60%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z, $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{MH}]^+$ 的理论值 493.23, 实测值 493.00</p>
24		<p>N-(2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (s, 3H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 4H), 3.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.87 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 9.63 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.90%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 460.18, 实测值 460.19</p>
25		<p>N-(2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.99 (s, 3H), 1.45-1.48 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 4H), 1.95 (dd, $J = 2, 12.8$ Hz, 2H), 2.87-2.90 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.47 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.92-3.96 (m, 2H), 4.62 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).</p>

[0495]

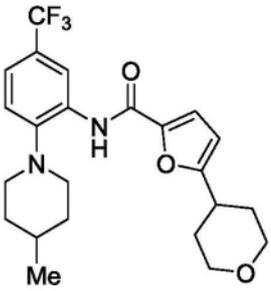
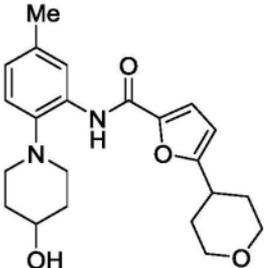
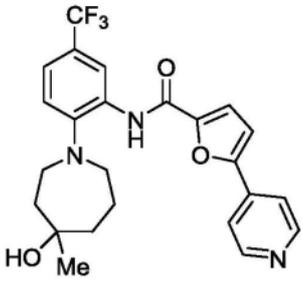
		<p>HPLC 纯度: 98.01%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{30}F_3N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 467.22, 实测值 467.11</p>
26		<p>4-甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-羧酸</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (s, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 3.02-3.03 (m, 2H), 7.05-7.51 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 9.68 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{23}F_3N_3O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 474.16, 实测值 474.12</p>
27		<p>4-甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-羧酸</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 3H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.96-3.05 (m, 3H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 95.73%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{28}F_3N_2O_5$ $[MH]^+$ 的理论值 481.20, 实测值 481.13</p>
28		<p>N-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (s, 6H), 1.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.87 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H), 9.65 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{25}F_3N_3O_2$ $[MH]^+$ 的理论值 444.19, 实测值 444.12</p>

[0496]

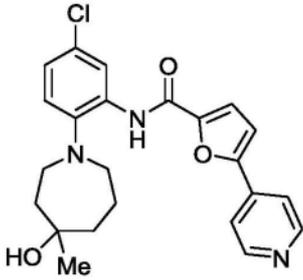
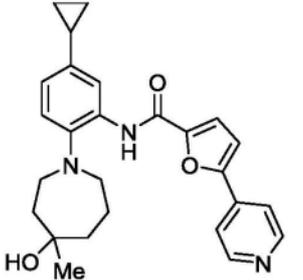
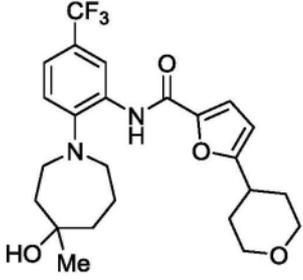
29		<p>N-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (s, 6H), 1.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.98-3.02 (m, 1H), 3.56 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 2.4, 12$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.41%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 451.22, 实测值 451.13</p>
30		<p>1-(2-(吡啶甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-羧酸</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.92-2.04 (m, 5H), 2.79-2.84 (m, 2H), 3.09-3.11 (m, 2H), 7.42 ($J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.32 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.80%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 394.14, 实测值 394.25</p>
31		<p>N-(2-(4-(羟甲基)吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)苯基)吡啶甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53-1.56 (m, 3H), 1.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 4.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.75 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 380.15, 实测值 380.22</p>

32		<p>N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73 (dd, $J = 9.2, 18$ Hz, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.74-3.75 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 9.83 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 432.15, 实测值 432.20</p>
[0497] 33		<p>N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.64-1.76 (m, 4H), 1.95-1.98 (m, 4H), 2.78 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 3H), 3.47 (dd, $J = 9.2, 11.6$ Hz, 2H), 3.71-3.72 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.63%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 439.18, 实测值 439.17</p>
34		<p>N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 3.07-3.10 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 9.69 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.07%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 430.17, 实测值 430.27</p>

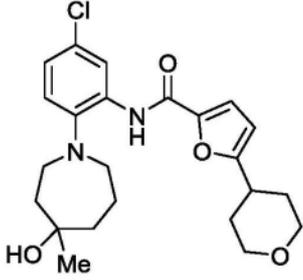
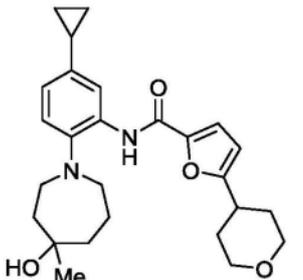
[0498]

35		<p>N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 4H), 1.93 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 9.6, 11.6 Hz, 2H), 3.00-3.09 (m, 3H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 6.47 (d, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.81%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₃H₂₈F₃N₂O₃ [MH]⁺ 的理论值 437.21, 实测值 437.06</p>
36		<p>N-(2-(4-羟基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63-1.75 (m, 4H), 1.91-1.99 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.2, 8 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.00%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₂H₂₉N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 485.21, 实测值 485.18</p>
37		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (s, 3H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.00-2.02 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.92 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.68-8.70 (m, 2H), 9.92 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.67%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₄H₂₅F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 460.18, 实测值 460.19</p>

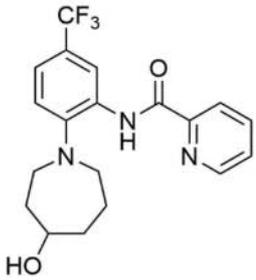
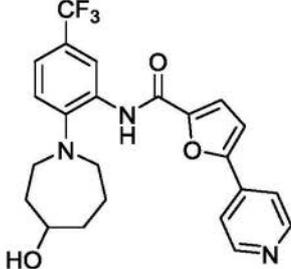
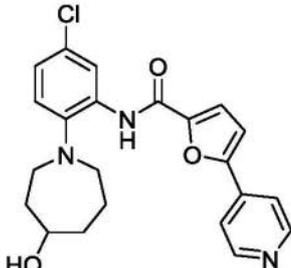
[0499]

38		<p>N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 (s, 3H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 3H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.95 (td, $J = 3.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.69-8.70 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 426.16, 实测值 425.99</p>
39		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.60-0.64 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 9.81 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.84%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 432.23, 实测值 432.15</p>
40		<p>N-(2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (s, 3H), 1.59-1.68 (m, 3H), 1.71-1.90 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 3H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.93 (dd, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H),</p>

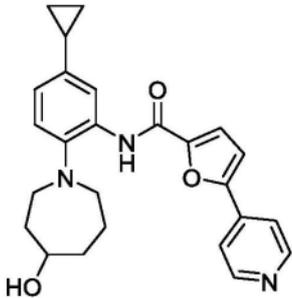
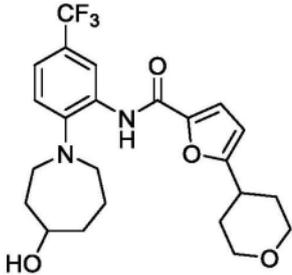
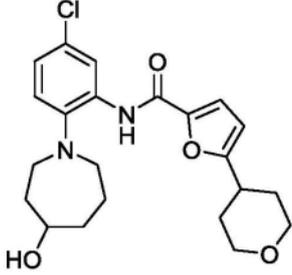
[0500]

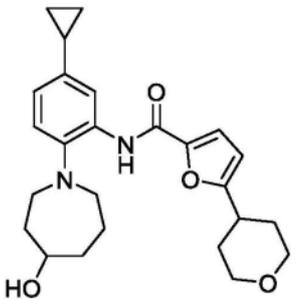
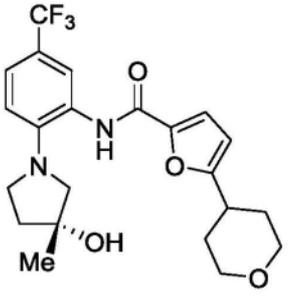
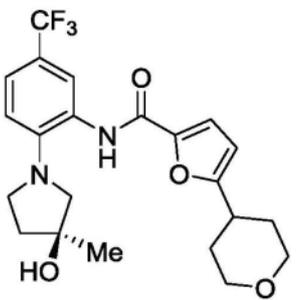
		<p>7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₄H₃₀F₃N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 467.22, 实测值 467.11</p>
41		<p>N-(5-氯-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (s, 3H), 1.61-1.74 (m, 3H), 1.80-1.85 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 3H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.92-3.94 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 6.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₃H₃₀³⁵ClN₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 433.19, 实测值 433.15</p>
42		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.58-0.62 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.60-1.73 (m, 3H), 1.80-1.96 (m, 8H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.88-2.90 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.44 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₆H₃₅N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 439.26, 实测值 439.16</p>

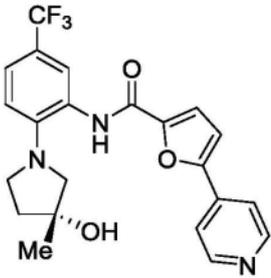
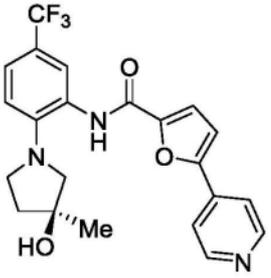
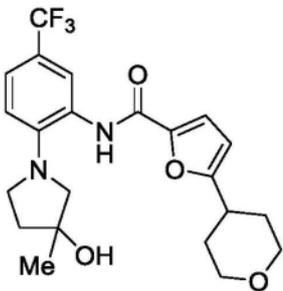
[0501]

43		<p>N-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基)呋喃-2-基)乙酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.69-1.72 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 3H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.74-8.76 (m, 2H), 11.13 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.05%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 380.15, 实测值 380.25</p>
44		<p>N-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-基)乙酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67-1.73 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 3H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.85-3.86 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H), 9.92 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.63%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 446.17, 实测值 446.02</p>
45		<p>N-(5-氯-2-(4-(羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-基)乙酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.68-2.08 (m, 6H), 2.97-3.05 (m, 4H), 3.94 (br s, 1H), 4.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2, 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 9.82 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 412.14, 实测值 412.07</p>

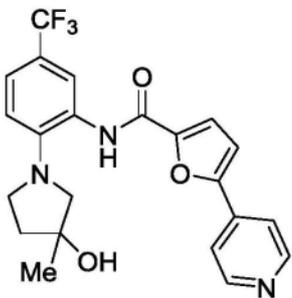
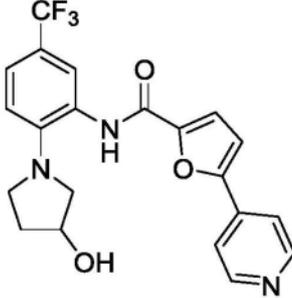
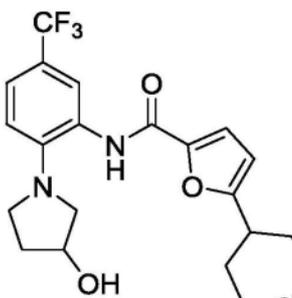
[0502]

46		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.60-0.63 (m, 2H), 0.92-0.96 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 3H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.88-3.05 (m, 4H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 9.78 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.57%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 418.21, 实测值 418.08</p>
47		<p>N-(2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.63-1.79 (m, 5H), 1.91-2.03 (m, 5H), 2.99-3.06 (m, 4H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.46 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.88-3.94 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 2, 8.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9.62 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.36%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 453.20, 实测值 453.03</p>
48		<p>N-(5-氯-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.63-1.80 (m, 5H), 1.87-2.04 (m, 5H), 2.88-3.07 (m, 5H), 3.46 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.91-3.94 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.89%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{28}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$</p>

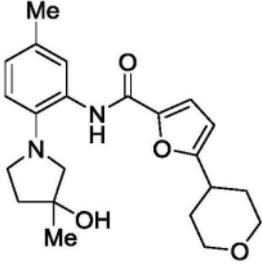
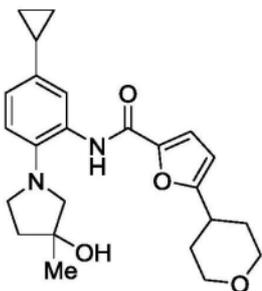
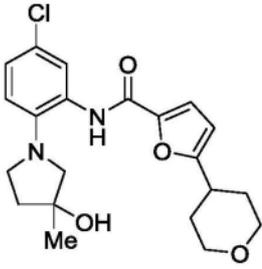
49		<p>[MH]⁺的理论值 419.17, 实测值 419.18</p> <p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基氮杂环庚烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.59-0.62 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 2H), 1.64-1.85 (m, 5H), 1.86-1.99 (m, 6H), 2.87-3.06 (m, 5H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.91-3.94 (m, 3H), 4.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.21%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₅H₃₃N₂O₄ [MH]⁺的理论值 425.24, 实测值 425.14</p>
[0503] 50		<p>(R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (s, 3H), 1.63-1.85 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.96%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₂H₂₆F₃N₂O₄ [MH]⁺的理论值 439.18, 实测值 439.21</p>
51		<p>(S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (s, 3H), 1.64-1.85 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.21-3.23 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.90-3.92 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 9.79 (s,</p>

		<p>1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.15%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₂H₂₆F₃N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 439.18, 实测值 439.21</p>	
52		<p>(R)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.37-4.00 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (d, J = 4 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.77%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₂H₂₁F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 432.15, 实测值 432.17</p>	
[0504]	53		<p>(S)-N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (s, 3H), 1.77-1.86 (m, 2H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.37-4.10 (m, 2H), 3.59-3.60 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.69 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 10.22 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 95.02%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₂H₂₁F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 432.15, 实测值 432.05</p>
	54		<p>N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (s, 3H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.45 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.91 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 9.78 (s, 1H).</p>

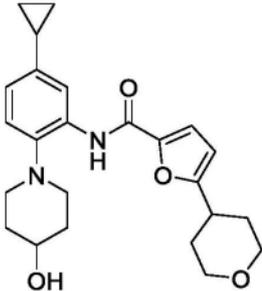
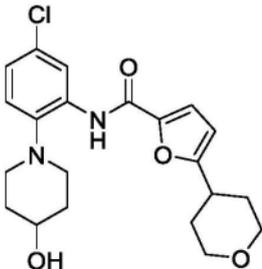
[0505]

		<p>HPLC 纯度: 95.10%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{22}H_{26}F_3N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 439.18, 实测值 439.06</p>
55		<p>N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (s, 3H), 1.75-1.86 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.68 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 10.21 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.83%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{22}H_{21}F_3N_3O_3$ $[MH]^+$ 的理论值 432.15, 实测值 432.00</p>
56		<p>N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82-1.83 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 3.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 9.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 10.56 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.74%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{21}H_{19}F_3N_3O_3$ $[MH]^+$ 的理论值 418.14, 实测值 418.13</p>
57		<p>N-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.65-1.72 (m, 2H), 1.82-1.83 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 3H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.00-3.33 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 3H), 3.56 (dd, $J = 4.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.38-7.42 (m,</p>

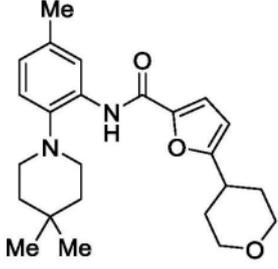
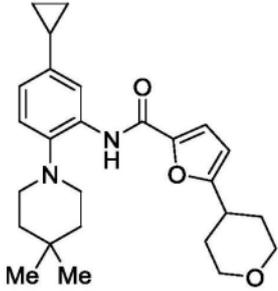
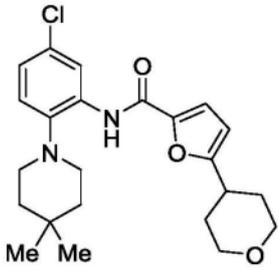
[0506]

		<p>2H), 9.83 (s, 1H). HPLC 纯度: 95.21% MS (ESI-MS): m/z $C_{21}H_{24}F_3N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 425.17, 实测值 425.19</p>
58		<p>N-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.44 (td, $J = 2, 11.2$ Hz, 2H), 3.92-3.93 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). HPLC 纯度: 98.49% MS (ESI-MS): m/z $C_{22}H_{29}N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 385.21, 实测值 385.32</p>
59		<p>N-(5-环丙基-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.55-0.57 (m, 2H), 0.86-0.89 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.10-3.12 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). HPLC 纯度: 96.86% MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{31}N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 411.22, 实测值 411.22</p>
60		<p>N-(5-氯-2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.91 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$</p>

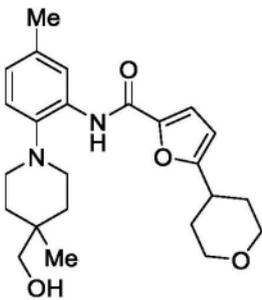
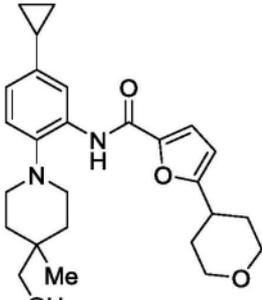
[0507]

		<p>Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.38%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₁H₂₆ClN₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 405.15, 实测值 405.11</p>
61		<p>N-(5-环丙基-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.60-0.63 (m, 2H), 0.92-1.96 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 4H), 1.86-1.99 (m, 5H), 2.68 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.03-3.04 (m, 1H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.67-3.68 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.67%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₄H₃₁N₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 411.23, 实测值 411.17</p>
62		<p>N-(5-氯-2-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60-1.75 (m, 4H), 1.91-1.98 (m, 4H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.46 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.69-3.70 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.88%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₁H₂₆ClN₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 405.16, 实测值 405.06</p>

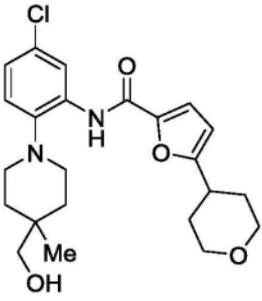
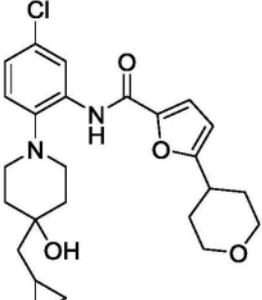
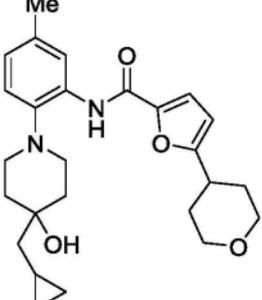
[0508]

63		<p>N-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (s, 6H), 1.55-1.58 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.94 (dd, $J = 2, 12.4$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.76-2.79 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.45 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 0.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.29%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 397.25, 实测值 397.19</p>
64		<p>N-(5-环丙基-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.61-0.62 (m, 2H), 0.93-0.95 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 1.56 (br s, 4H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 3H), 2.77 (br s, 4H), 3.04 (br s, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 95.55%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 423.26, 实测值 423.19</p>
65		<p>N-(5-氯-2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (s, 6H), 1.56-1.58 (m, 4H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).</p>

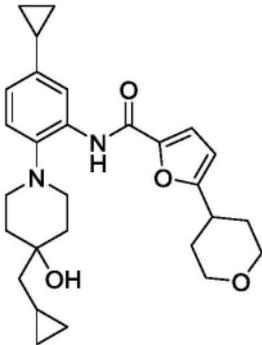
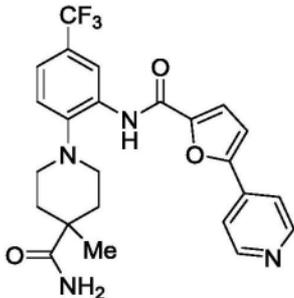
[0509]

		<p>HPLC 纯度: 98.94%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{23}H_{30}N_2O_3$ $[MH]^+$ 的理论值 417.19, 实测值 417.22</p>
66		<p>N-(2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (s, 3H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.95 (dd, $J = 2, 12.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.73-2.80 (m, 4H), 3.01-3.04 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.46 (td, $J = 2, 11.6$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 2, 11.2$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 1.6, 8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.47%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{24}H_{33}N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 413.24, 实测值 413.32</p>
67		<p>N-(5-环丙基-2-(4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.59-0.63 (m, 2H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 3H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.46 (td, $J = 1.6, 11.6$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 2H), 4.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2, 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.87%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{26}H_{35}N_2O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 439.26, 实测值 439.32</p>

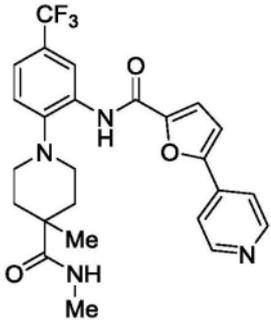
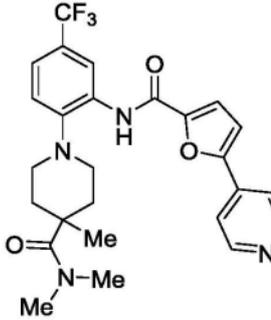
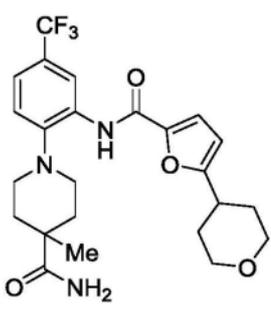
[0510]

68		<p>N-(5-氯-2-(4-(羟甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (s, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.94 (dd, J = 1.6, 12.4 Hz, 2H), 2.77-2.83 (m, 4H), 3.05-3.07 (m, 1H), 3.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.45-6.46 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.12%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₃H₃₀ClN₂O₄ [MH]⁺ 的理论值 433.18, 实测值 433.15</p>
69		<p>N-(5-氯-2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 6H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.93 (br s, 4H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.77-7.78 (m, 2H), 8.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.83%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₉H₃₄F₃N₄O₃ [MH]⁺ 的理论值 543.26, 实测值 543.26</p>
70		<p>N-(2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.02-0.06 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.79 (m, 6H), 1.88 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 3H), 3.39 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.2, 8 Hz, 1H), 7.16 (d,</p>

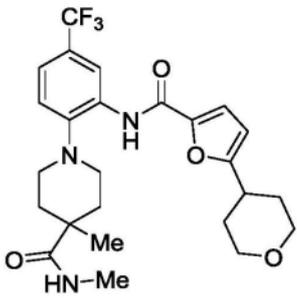
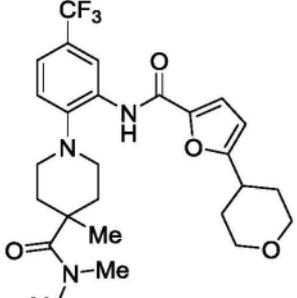
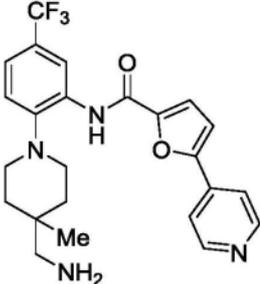
[0511]

		<p>J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H). HPLC: 99.35% MS (ESI-MS): m/z, C₂₆H₃₅N₂O₄, [MH]⁺的理论值 439.26, 实测值 439.32z</p>
71		<p>N-(5-环丙基-2-(4-(环丙基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-2-甲酰胺 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.03-0.04 (m, 2H), 0.42-0.46 (m, 2H), 0.58-0.62 (m, 2H), 0.88-0.95 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.78 (m, 6H), 1.85-1.90 (m, 3H), 2.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.98-3.03 (m, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H). HPLC: 98.87% MS (ESI-MS): m/z, C₂₈H₃₇N₂O₄, [MH]⁺的理论值 465.28, 实测值 465.32z</p>
72		<p>4-甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)噻唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (s, 3H), 1.66-1.71 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.72 (d, J = 6 Hz, 2H), 9.68 (s, 1H). HPLC 纯度: 100% MS (ESI-MS): m/z C₂₄H₂₄F₃N₄O₃ [MH]⁺的理论值 473.18, 实测值 473.17</p>

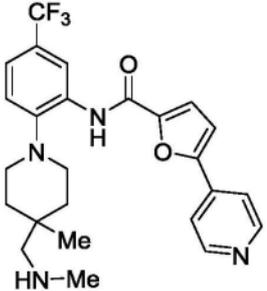
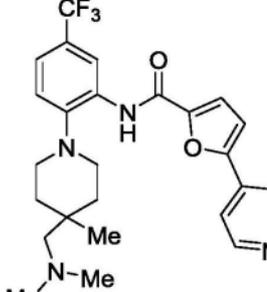
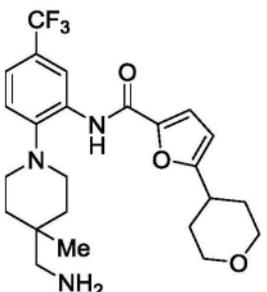
[0512]

73		<p>N,4-二甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (s, 3H), 1.66-1.71 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.63 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz, 2H), 9.68 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.78%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 487.20, 实测值 487.02</p>
74		<p>N,N,4-三甲基-1-(2-(5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-哌啶-4-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (s, 3H), 1.78-1.83 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 8H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 9.71 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 501.21, 实测值 501.07</p>
75		<p>4-甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)-苯基)哌啶-4-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.93 (s, 3H), 1.60-1.74 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.78%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 480.21, 实测值 480.12</p>

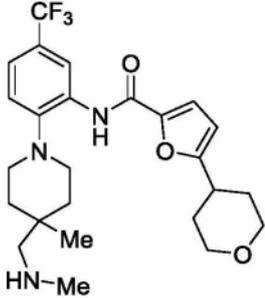
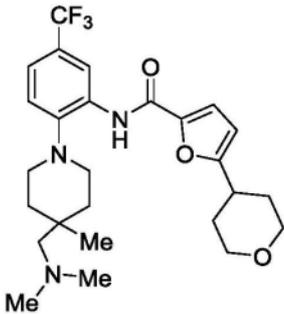
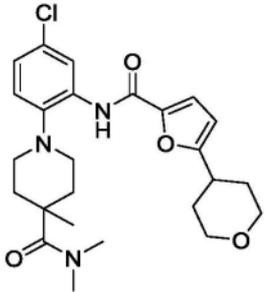
[0513]

76		<p>N,4-二甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)-苯基)哌啶-4-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (s, 3H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.92 (d, $J = 2$, 12.8 Hz, 2H), 2.20-2.23 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.76 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.45 (td, $J = 2$, 11.6 Hz, 2H), 3.90-3.94 (m, 2H), 6.46 (dd, $J = 0.8$, 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 494.23, 实测值 494.12</p>
77		<p>N,N,4-三甲基-1-(2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)-4-(三氟甲基)-苯基)哌啶-4-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (s, 3H), 1.64-1.77 (m, 4H), 1.92 (dd, $J = 2$, 12.8 Hz, 2H), 2.27-2.32 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.04-3.08 (m, 1H), 3.45 (td, $J = 1.6$, 11.6 Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 2.4$, 11.6 Hz, 2H), 6.45-6.46 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.39%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 508.24, 实测值 508.07</p>
78		<p>N-(2-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (s, 3H), 1.52 (br s, 2H), 1.67 (br s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 2.91 (br s, 4H), 7.50-7.55 (m, 4H), 7.86 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 9.64 (br s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 96.76%.</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 的理论值 459.20, 实测值 459.20</p>

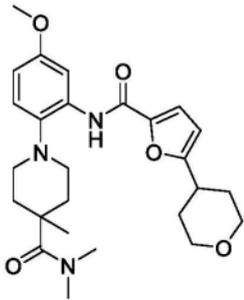
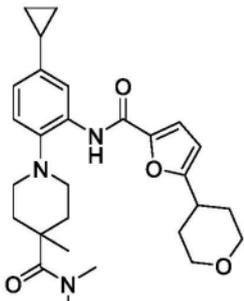
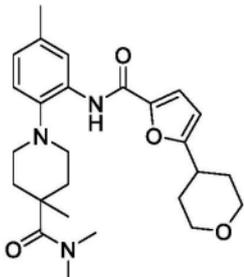
[0514]

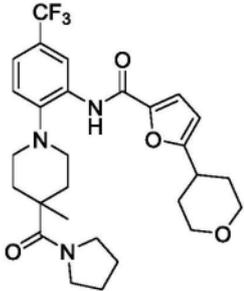
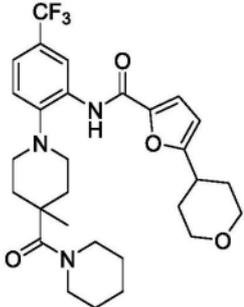
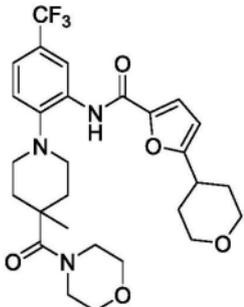
79		<p>N-(2-(4-甲基-4-((甲基氨基)-甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.69-1.71 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.69 (br s, 2H), 2.85-3.02 (m, 5H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.87 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H), 9.65 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <i>m/z</i> C₂₅H₂₈F₃N₄O₂ [MH]⁺ 的理论值 473.22, 实测值 473.20</p>
80		<p>N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (s, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 2H), 2.17 (br s, 8H), 2.91-2.92 (m, 4H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.86 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <i>m/z</i> C₂₆H₃₀F₃N₄O₂ [MH]⁺ 的理论值 487.23, 实测值 487.10</p>
81		<p>N-(2-(4-(氨基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡啶-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (s, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 4H), 1.93 (dd, J = 2, 12.8 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.85-2.88 (m, 4H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.45 (td, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 8.64 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.40 (br s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 97.60%.</p> <p>MS (ESI-MS): <i>m/z</i> C₂₄H₃₁F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 466.23, 实测值 466.37</p>

[0515]

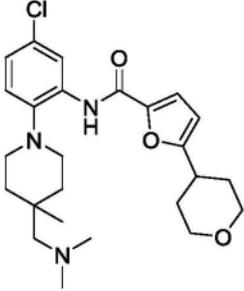
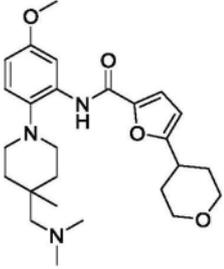
82		<p>N-(2-(4-甲基-4-((甲基氨基)甲基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 6H), 1.89-1.92 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 6H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.95-3.97 (m, 2H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 96.99%</p> <p>MS (ESI-MS): <i>m/z</i> C₂₅H₃₃F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 480.25, 实测值 480.22</p>
83		<p>N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (s, 3H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.83-2.91 (m, 4H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): <i>m/z</i> C₂₆H₃₅F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 494.26, 实测值 494.37</p>
84		<p>1-(4-氯-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)苯基)-N,N,4-三甲基-哌啶-4-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (s, 3H), 1.67-1.72 (m, 4H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.26 (br s, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 7H), 3.45 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 6.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p>

[0516]

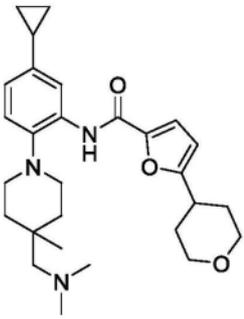
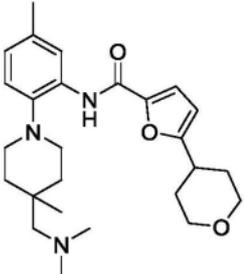
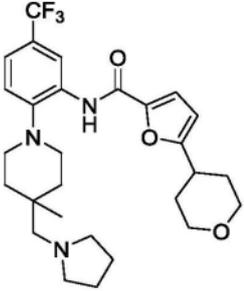
		MS (ESI-MS): m/z $C_{25}H_{33}ClN_3O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 474.22, 实测值 474.16
85		<p>1-(4-甲氧基-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)苯基)-N,N,4-三甲基哌啶-4-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (s, 3H), 1.67-1.72 (m, 4H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.27-2.32 (m, 5H), 2.71-2.75 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 7H), 3.44 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).</p> <p>HPLC纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{26}H_{36}N_3O_4$ $[MH]^+$ 的理论值454.27, 实测值454.21</p>
86		<p>1-(4-环丙基-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)苯基)-N,N,4-三甲基哌啶-4-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.60 (br s, 2H), 0.91-0.93 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.69 (br s, 4H), 1.90-1.93 (m, 4H), 2.25 (br s, 2H), 2.72-2.81 (m, 4H), 2.99 (br s, 6H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.20%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{28}H_{38}N_3O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 480.29, 实测值 480.42</p>
87		<p>N,N,4-三甲基-1-(4-甲基-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-2-甲酰胺基)苯基)哌啶-4-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (s, 3H), 1.70 (br s, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.72-2.80 (m, 4H), 2.99 (br s, 7H), 3.44 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.91-3.93 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 9.69 (s, 1H).</p>

		<p>HPLC纯度: 99.29%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{28}H_{36}F_3N_3O_5$ $[MH]^+$ 的理论值 470.27, 实测值 470.21</p>
88		<p>N-(2-(4-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (s, 3H), 1.66-1.82 (m, 8H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 6H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).</p> <p>HPLC纯度: 97.01%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{28}H_{35}F_3N_3O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 534.26, 实测值 534.08</p>
[0517]		<p>N-(2-(4-甲基-4-(哌啶-1-羰基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (s, 3H), 1.47 (br s, 4H), 1.59-1.75 (m, 6H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.53 (br s, 4H), 3.92 (dd, $J = 2, 12.4$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> <p>HPLC纯度: 98.64%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z $C_{29}H_{37}F_3N_3O_4$ $[MH]^+$ 的理论值 548.27, 实测值 548.08</p>
90		<p>N-(2-(4-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡喃-2-甲酰胺</p> <p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (s, 3H), 1.67-1.74 (m, 4H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.58 (br s, 8H), 3.91-3.93 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.45 (s,</p>

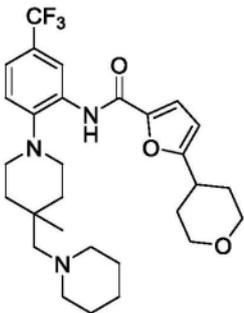
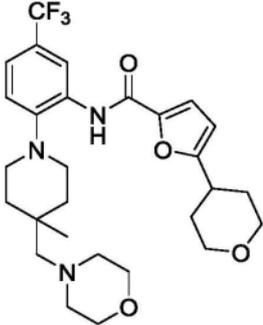
[0518]

		<p>2H), 8.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). HPLC纯度: 97.95% MS (ESI-MS): m/z C₂₈H₃₅F₃N₃O₅ [MH]⁺ 的理论值550.25, 实测值550.08</p>
91		<p>N-(5-氯-2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (s, 3H), 1.54-1.60 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 8H), 2.78-2.82 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H). HPLC 纯度: 99.76% MS (ESI-MS): m/z C₂₅H₃₅ClN₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 460.24, 实测值 460.21</p>
92		<p>N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (s, 3H), 1.49-1.60 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H). HPLC 纯度: 100% MS (ESI-MS): m/z C₂₆H₃₈F₃O₄ [MH]⁺ 的理论值 456.29, 实测值 456.21</p>

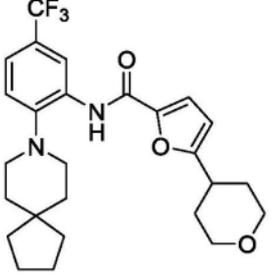
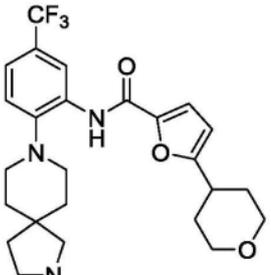
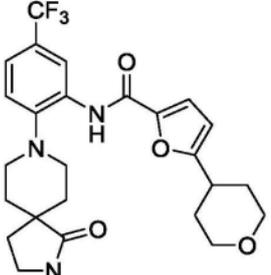
[0519]

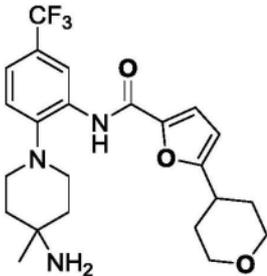
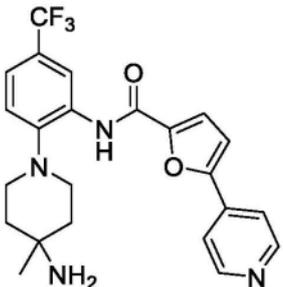
93		<p>N-(5-环丙基-2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.58-0.62 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.49-1.58 (m, 4H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.66-2.79 (m, 4H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 96.28%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₈H₄₀N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 466.31, 实测值 466.40</p>
94		<p>N-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (s, 3H), 1.49-1.61 (m, 4H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.94 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.20-2.27 (m, 11H), 2.67-2.82 (m, 4H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.61%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₆H₃₈N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 440.29, 实测值 440.21</p>
95		<p>N-(2-(4-甲基-4-(吡咯烷-1-基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (s, 3H), 1.54-1.74 (m, 10H), 1.93-1.96 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.86-2.87 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.6</p>

[0520]

		<p>Hz, 1H), 9.40 (s, 1H). HPLC 纯度: 100% MS (ESI-MS): m/z C₂₈H₃₇F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 520.28, 实测值 520.17</p>
96		<p>N-(2-(4-甲基-4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (s, 3H), 1.34 (br s, 2H), 1.47-1.59 (m, 8H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.50 (br s, 4H, merged in DMSO residual), 2.86-2.87 (m, 4H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 2, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H). HPLC 纯度: 100% MS (ESI-MS): m/z C₂₉H₃₉F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 534.29, 实测值 534.18</p>
97		<p>N-(2-(4-甲基-4-(吗啉基甲基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.50 (br s, 4H, merged in DMSO residual), 2.86-2.87 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.56 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.95 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.46 (m, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H). HPLC 纯度: 96.57% MS (ESI-MS): m/z C₂₈H₃₇F₃N₃O₄ [MH]⁺ 的理论值 536.27, 实测值 536.13</p>

[0521]

98		<p>N-(2-(8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.51-1.52 (m, 4H), 1.63-1.77 (m, 10H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.93-3.95 (m, 2H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 95.08%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₆H₃₂F₃N₂O₃ [MH]⁺ 的理论值 477.23, 实测值 477.17</p>
99		<p>N-(2-(2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 6H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.50 (br s, 2H, merged with DMSO residual), 2.84 (br s, 4H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.92-3.94 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.50 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 98.21%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₆H₃₃F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 492.25, 实测值 492.07</p>
100		<p>N-(2-(2-甲基-1-氧-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52-1.56 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.01-3.04 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 2H), 3.53 (td, J = 1.6, 11.6 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 2H), 6.44 (dd, J = 0.8, 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 100%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₆H₃₁F₃N₃O₄ [MH]⁺</p>

		的理论值506.23, 实测值506.20
[0522]	<p>101</p>  <p>N-(2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-苯基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 4H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 3H), 3.37 (br s, 3H, merged with residual moisture in DMSO), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 2.4, 10 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.75%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₃H₂₉F₃N₃O₃ [MH]⁺ 的理论值 452.22, 实测值 452.16</p>	
	<p>102</p>  <p>N-(2-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-5-(吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (s, 3H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 9.69 (br s, 1H).</p> <p>HPLC 纯度: 99.57%</p> <p>MS (ESI-MS): m/z C₂₃H₂₄F₃N₄O₂ [MH]⁺ 的理论值 445.19, 实测值 445.10</p>	

[0523] 表2:分析数据

实例	SRPK1 (IC ₅₀ / nM)	CYP 抑制活性(IC ₅₀ /nM)				
		CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
对照实	3.2	>30000	170	230	740	310

[0525]

例 1						
对照实例 2	0.4	21800	610	690	260	1180
对照实例 3	3.5	>30000	230	610	7078	4160
对照实例 4	1.3	>30000	170	290	550	830
对照实例 5	27.5	15160	250	230	200	610
1	9	15300	17750	16000	>30000	20940
2	25	5890	13470	18200	>30000	10050
3	19	14390	11980	7160	>30000	17100
4	5	23240	2480	2480	3450	4900
5	0.5	8130	660	2180	5130	670
6	1.7	11660	790	1010	4830	1050
7	1.7	4000	600	1400	2300	1200
8	14.4	11100	1100	2900	6100	1700
9	4.4	4990	350	890	5100	360
10	6	14360	1770	2670	5420	3780
11	3	17920	9310	10240	15410	16330
12	0.3	13910	6980	11850	23180	2660
13	17.4	>30000	7600	15100	>30000	23200
14	7.3	19000	3800	7700	25900	7700
15	5.2	6270	2970	7690	19120	10570
16	16	26720	5690	9550	10480	27260
17	2	>30000	3770	9570	>30000	15230
18	54	>30000	5160	4910	15760	9800
19	39	15290	12670	12260	>30000	18840
20	6	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000

[0526]

21	9	>30000	6350	6140	7140	20890
22	35	15290	12670	12260	>30000	18840
23	64	2510	220	260	30	2650
24	2	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
25	2	>30000	4960	15780	>30000	>30000
26	5.6	>30000	2150	12910	>30000	4440
27	3.6	>30000	12580	>30000	>30000	>30000
28	15	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
29	6	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
30	76	nd	nd	nd	nd	nd
31	41	nd	nd	nd	nd	nd
32	0.8	2900	1500	1100	2100	4200
33	0.9	10000	7600	8100	15200	>30000
34	422	4000	5600	4000	5500	7300
35	56.1	4700	>30000	27800	>30000	>30000
36	3.7	6590	4940	7500	21550	> 30000
37	17	24070	610	1230	240	960
38	4	21680	7670	7500	15400	10030
39	35	17640	11500	12350	>30000	18300
40	1.6	>30000	8450	10360	26850	10860
41	3	2660	810	370	380	2610
42	13	>30000	610	530	16630	10280
43	3.4	nd	nd	nd	nd	nd
44	1.5	24270	11190	8570	25270	26250
45	30	550	410	100	660	1430
46	8.7	6240	1060	1180	1520	2130
47	10.4	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000
48	15	16820	10330	6000	15740	21130
49	5.2	7340	7250	6730	21190	17230

[0527]

50	28.8	5300	9000	24500	>30000	>30000
51	96	>30000	>30000	20120	>30000	>30000
52	216	4360	200	540	150	1190
53	169	2810	450	1190	10	1330
54	35	>30000	6350	6140	7140	20890
55	26	13020	>30000	22890	>30000	>30000
56	101	960	140	130	40	2420
57	75	9160	5550	14540	11470	>30000
58	204	>30000	>30000	>30000	>30000	23200
59	54	10500	15000	10500	23900	>30000
60	71	>30000	>30000	22600	>30000	>30000
61	1.2	>30000	7600	10600	>30000	>30000
62	1.5	>30000	11000	12200	24800	>30000
63	25	>30000	14200	>30000	>30000	>30000
64	5.6	>30000	15800	>30000	>30000	>30000
65	9.8	>30000	14000	>30000	>30000	>30000
66	10	>30000	2000	11400	>30000	>30000
67	4.1	>30000	3300	7900	>30000	>30000
68	1.2	>30000	2800	11400	16100	10900
69	4.2	>30000	1600	2700	2300	3600
70	11	>30000	1800	2200	4700	4400
71	2.9	>30000	5420	2700	8790	4190
72	1.9	>30000	2360	7540	4130	2370
73	5.6	>30000	690	1870	1610	470
74	2.9	>30000	1130	2890	1550	720
75	2.8	>30000	4400	10830	11780	10340
76	3.2	>30000	1700	4250	8680	750
77	1.6	>30000	1440	4780	9540	970
78	9.1	>30000	9130	20050	1290	8320

79	263	>30000	>30000	17800	400	4500
80	42	>30000	7640	7340	1040	3540
81	2.6	>30000	23000	12330	5010	21160
82	35	>30000	>30000	29200	2800	6200
83	3.2	>30000	24320	>30000	3200	20990
84	23	>30000	600	8000	12400	2200
85	43	>30000	800	21700	>30000	20700
86	9.0	>30000	200	4100	19200	1100
87	27	>30000	800	14300	>30000	5900
88	11	>30000	300	4600	10300	1000
89	14	>30000	2500	14100	18900	2800
[0528] 90	5.5	>30000	1000	10300	11600	2800
91	41	>30000	14900	20800	200	19000
92	150	>30000	10400	>30000	1500	>30000
93	28	>30000	13700	25700	24300	29500
94	167	>30000	17200	25100	300	23100
95	24	>30000	10100	>30000	400	7300
96	49	>30000	17800	>30000	200	7700
97	6.0	>30000	200	2700	8100	9400
98	7.5	>30000	18600	>30000	>30000	>30000
99	4.8	>30000	>30000	>30000	3000	18000
100	2.6	>30000	7300	3200	13800	2700
101	15.1	>30000	>30000	>30000	4800	>30000
102	44.6	>30000	14100	9400	100	3900

[0529] 表3:SRPK1和CYP活性检测数据

[0530] 尽管参考某些实例描述了化合物和相关方面,但本领域技术人员将理解,在不脱离本发明精神的情况下,可以进行各种修改、改变、省略和替换。因此,本发明的化合物和相关方面仅被下列权利要求的范围进行限制。也就是说,应当理解,下列权利要求所提供的保护不限于字面上的范围,而是延伸到等价化合物或变体化合物以及等价物或变体显然以相同方式获得相同技术效果的相关方面,例如,用溴取代基替代氯取代基,生物活性无显著差异。

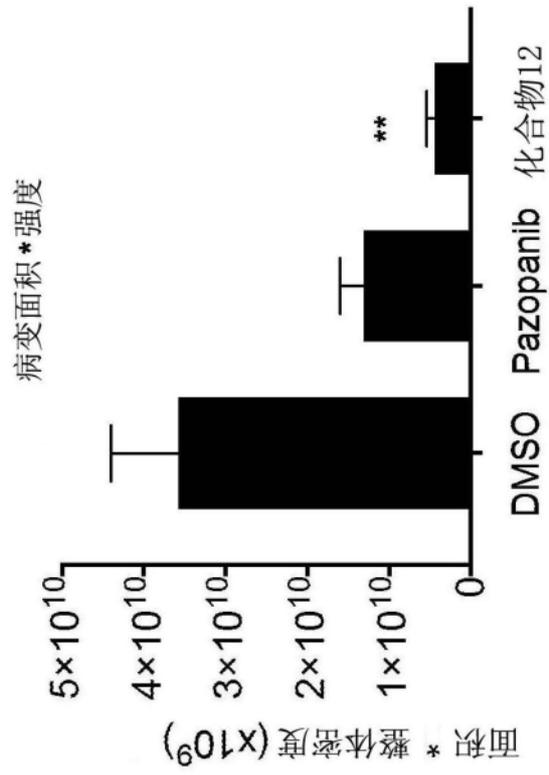


图1(a)

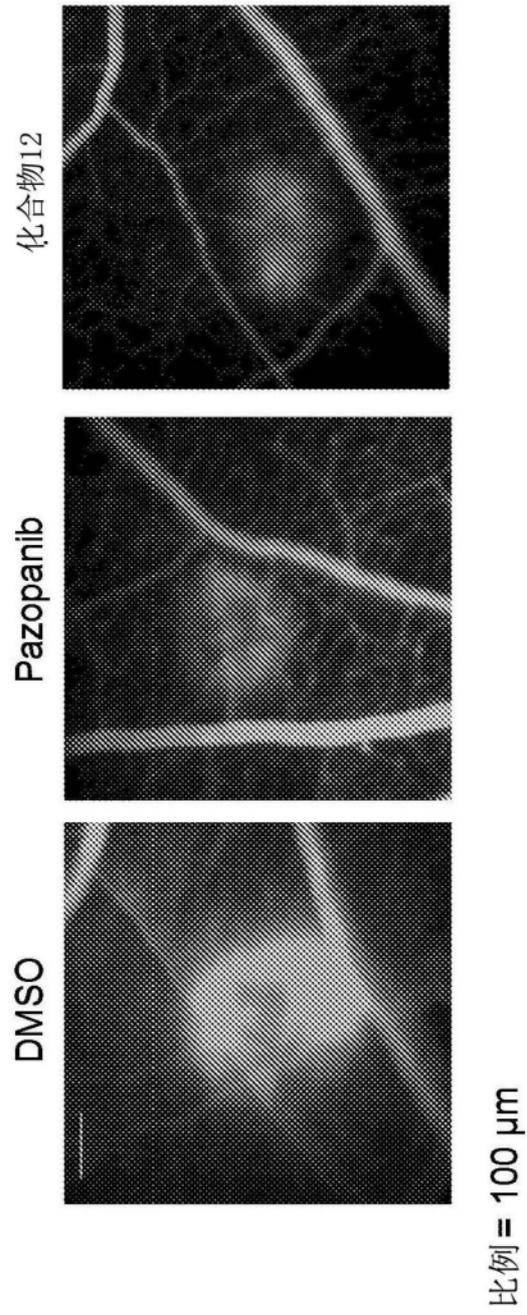


图1(b)