



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102348692 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 08

(21) 申请号 201080011296. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 03. 11

C07D 215/54 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 409/12 (2006. 01)

09003597. 3 2009. 03. 12 EP

A61P 25/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/4709 (2006. 01)

2011. 09. 09

A61K 31/47 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/001509 2010. 03. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02010/102811 DE 2010. 09. 16

(71) 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 S. 屈纳特 G. 巴伦贝格

A. 克莱斯 W. 施勒德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李连涛 林森

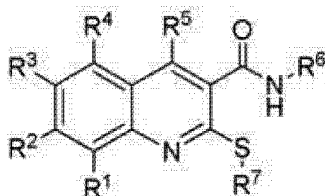
权利要求书 15 页 说明书 50 页

(54) 发明名称

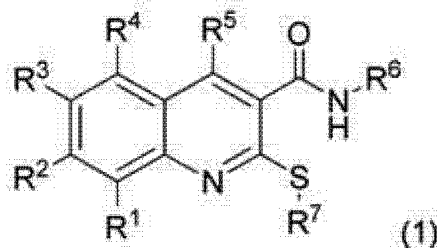
作为 KCNQ2/3 调节剂的取代 2- 巯基喹
啉-3- 甲酰胺

(57) 摘要

本发明涉及取代 2- 巯基喹啉-3- 甲酰胺、其制备方法、含有这些化合物的药剂和这些化合物用于制备药剂的用途。



1. 游离化合物或生理学相容的酸或碱的盐形式的具有通式(1)的取代 2- 巯基喹啉-3- 甲酰胺



其中

R^0 代表 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 杂烷基,各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或单-或多取代; C_{3-10} 环烷基或杂环基,各自饱和或不饱和、未取代或单-或多取代;芳基或杂芳基,各自未取代或单-或多取代; C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的 C_{3-10} 环烷基或杂环基,各自饱和或不饱和、未取代或单-或多取代,其中烷基或杂烷基链在每种情况下可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代、单-或多取代的;或 C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的芳基或杂芳基,各自未取代或单-或多取代,其中烷基或杂烷基链在每种情况下可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代、单-或多取代的;

R^1, R^2, R^3, R^4 各自彼此独立地表示 H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; 或 $S(=O)_2N(R^0)_2$;

R^5 代表 H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; or $S(=O)_2N(R^0)_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$;

$\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; 或 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;

R^6 代表 R^0 , 条件是如果 R^0 是指饱和或不饱和、未取代或单-或多取代的杂环基或未取代或单-或多取代的杂芳基, 则该杂芳基或杂环基的结合经由该杂芳基或杂环基的碳原子实现;

R^7 代表 R^0 , 条件是如果 R^0 是指饱和或不饱和、未取代或单-或多取代的杂环基或未取代或单-或多取代的杂芳基, 则该杂芳基或杂环基的结合经由该杂芳基或杂环基的碳原子实现;

其中“烷基取代”、“杂烷基取代”、“杂环基取代”和“环烷基取代”代表一个或多个氢原子各自彼此独立地被 F; Cl; Br; I; CN; CF_3 ; $=\text{O}$; $=\text{NH}$; $=\text{C}(\text{NH}_2)_2$; NO_2 ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ; OR^0 ; $-\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{ alkyl})-\text{O}-$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-(\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0)$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$;

$\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{H}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 取代;

其中“芳基取代”和“杂芳基取代”代表一个或多个氢原子各自彼此独立地被 F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH ; OR^0 ; $-\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{ alkyl})-\text{O}-$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-(\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0)$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 取代;

下列化合物除外:

N- 苄基-2-(3- 氯-2- 羟基丙基硫基)-4-(2, 4- 二氯苯基) 喹啉-3- 甲酰胺。

2. 根据权利要求 1 的取代甲酰胺, 其特征在于

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自彼此独立地选自 H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})$ (R^0 或 H); $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (R^0 或 H); $\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (R^0 或 H) $_2$; OH; OR^0 ; $\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{ 烷基})-\text{OH}$; $\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{ 烷基})-\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{ 烷基}$; OCF_3 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0\text{ 或 H})_2$; $\text{N}(\text{R}^0\text{ 或 H})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0\text{ 或 H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0\text{ 或 H})_2$; SH; SCF_3 ;

SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})$ 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})_2$;

R^5 选自 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})_2$; $\text{N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})_2$; $\text{N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})\text{-C}(=\text{O})\text{-R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})\text{-C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})_2$; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^0 \text{ 或 } \text{H})_2$;

R^6 代表

C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 杂烷基, 各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 SH 、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 O-C_{1-8} 烷基、 S-C_{1-8} 烷基、 NH-C_{1-8} 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 O-C_{1-8} 烷基、 OH 和 OCF_3 的取代基单 - 或多取代, 且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-8} 烷基、 OH 、 $=\text{O}$ 、 O-C_{1-8} 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 NH-C_{1-8} 烷基和 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代;

C_{3-10} 环烷基或杂环基或 C_{1-8} 烷基 - 或 C_{2-8} 杂烷基 - 桥连的 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 $=\text{O}$ 、 O-C_{1-8} 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 SH 、 S-C_{1-8} 烷基、 SCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单 - 或多取代, 其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 O-C_{1-8} 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 SH 、 S-C_{1-8} 烷基、 SCF_3 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基单 - 或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支链或直链支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 SH 、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 O-C_{1-8} 烷基、 S-C_{1-8} 烷基、 NH-C_{1-8} 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 O-C_{1-8} 烷基、 OH 和 OCF_3 的取代基单 - 或多取代, 且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-8} 烷基、 OH 、 $=\text{O}$ 、 O-C_{1-8} 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 NH-C_{1-8} 烷基和 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代; 或

芳基或杂芳基或 C_{1-8} 烷基 - 或 C_{2-8} 杂烷基 - 桥连的芳基或杂芳基, 各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 O-C_{1-8} 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 SH 、 S-C_{1-8} 烷基、 SCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单 - 或多取代, 其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 O-C_{1-8} 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 SH 、 S-C_{1-8} 烷基、 SCF_3 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基单 - 或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支链或直链支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 SH 、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 O-C_{1-8} 烷基、 S-C_{1-8} 烷基、 NH-C_{1-8} 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 O-C_{1-8} 烷基、 OH

和 OCF_3 的取代基单-或多取代, 且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-8} 烷基、 OH 、 $=\text{O}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基和 $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代; 和

 R^7 代表

C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 杂烷基, 各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单 - 或多取代, 且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代;

C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基或 C₁₋₈ 烷基 - 或 C₂₋₈ 杂烷基 - 桥连的 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基, 各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苜基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单 - 或多取代, 其中苜基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH 的取代基单 - 或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支链或直链支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单-或多取代;且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基单-或多取代;或

芳基或杂芳基或C₁₋₈烷基-或C₂₋₈杂烷基-桥连的芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈烷基、OCF₃、C₁₋₈烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈烷基)、N(C₁₋₈烷基)₂、SH、S-C₁₋₈烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈烷基、OCF₃、C₁₋₈烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈烷基)、N(C₁₋₈烷基)₂、SH、S-C₁₋₈烷基、SCF₃和S(=O)₂OH的取代基单-或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支链或直链支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支链或直链支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单-或多取代,且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个

或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基单 - 或多取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 的取代甲酰胺, 其特征在于

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自彼此独立地选自 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O) (R⁰ 或 H); C(=O)O (R⁰ 或 H); C(=O)N (R⁰ 或 H)₂; OH; OR⁰; O-(C₁₋₈ 烷基)-OH; O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基; OCF₃; O-C(=O)-R⁰; N(R⁰ 或 H)₂; N(R⁰ 或 H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ 或 H)-C(=O)-N(R⁰ 或 H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O (R⁰ 或 H); S(=O)₂-N(R⁰ 或 H)₂;

且 R⁵ 选自 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O) (R⁰ 或 H); C(=O)O (R⁰ 或 H); C(=O)N (R⁰ 或 H)₂; OR⁰; O-(C₁₋₈ 烷基)-OH; O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基; OCF₃; O-C(=O)-R⁰; N(R⁰ 或 H)₂; N(R⁰ 或 H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ 或 H)-C(=O)-N(R⁰ 或 H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O (R⁰ 或 H); S(=O)₂-N(R⁰ 或 H)₂。

4. 根据权利要求 1 至 3 之一的取代甲酰胺, 其特征在于

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自彼此独立地选自 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; C₁₋₈ 烷基; O-C₁₋₈ 烷基; C(=O)C₁₋₈ 烷基; C(=O)O-C₁₋₈ 烷基; O-C(=O)-C₁₋₈ 烷基; C(=O)NH-C₁₋₈ 烷基; C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)₂; NH-C₁₋₈ 烷基; N(C₁₋₈ 烷基)₂; NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基; N(C₁₋₈ 烷基)-C(=O)C₁₋₈ 烷基; S-C₁₋₈ 烷基; S(=O)₂C₁₋₈ 烷基; S(=O)₂O-C₁₋₈ 烷基, 各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O- 甲基和 OH 的取代基单 - 或多取代; OH; OCF₃; SH; SCF₃; S(=O)₂OH; NH₂; 各自饱和或不饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基; 苄基、苯基、吡啶基或噻吩基, 各自未取代或被一个、两个或三个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、CN、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、CF₃、OH、OCF₃、C(=O)-OH、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单 -、二 - 或三取代;

且 R⁵ 选自 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; C(=O)H; C(=O)-OH; C(=O)-NH₂; C₁₋₈ 烷基; O-C₁₋₈ 烷基; C(=O)C₁₋₈ 烷基; C(=O)O-C₁₋₈ 烷基; O-C(=O)-C₁₋₈ 烷基; C(=O)NH-C₁₋₈ 烷基; C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)₂; NH-C₁₋₈ 烷基; N(C₁₋₈ 烷基)₂; NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基; N(C₁₋₈ 烷基)-C(=O)C₁₋₈ 烷基; S-C₁₋₈ 烷基; S(=O)₂C₁₋₈ 烷基; S(=O)₂O-C₁₋₈ 烷基, 各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O- 甲基和 OH 的取代基单 - 或多取代; OCF₃; SH; SCF₃; S(=O)₂OH; NH₂; 各自饱和或不饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基; 苄基、苯基、吡啶基或噻吩基, 各自未取代或被一个、两个或三个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、CN、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、CF₃、OH、OCF₃、C(=O)-OH、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单 -、二 - 或三取代。

5. 根据权利要求 1 至 3 之一的取代甲酰胺, 其特征在于

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自彼此独立地选自 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; 甲基; 乙基; 正丙基; 异丙基; 环丙基; 正丁基; 仲丁基; 叔丁基; CH₂CF₃; C(=O)-甲基; C(=O)-乙基; C(=O)-OH; C(=O)-O-甲基; C(=O)-O-乙基; C(=O)-NH₂; C(=O)-N(甲基)₂; C(=O)-N(乙基)₂; C(=O)-NH-甲基; C(=O)-NH-乙基; C(=O)-N(甲基)(乙基)OH; O-甲基; O-乙基; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; O-C(=O)-甲基; O-C(=O)-乙基; NR^aR^b, 其中 R^a 和 R^b 各自彼此独立地选自 H、甲基、乙基、(CH₂)₂-O-CH₃ 和 (CH₂)₂-OH 或 R^a 和 R^b 与连接它们的氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基哌啶基或吗啉基; NHC(=O)-甲基; NHC(=O)-乙基; SH; SCF₃; S-甲基; S-乙基; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-甲基; 苄基、苯基、吡啶基, 各自未取代或被一

个、两个或三个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、甲基、乙基、CF₃、OH、O- 甲基和 OCF₃ 的取代基单 -、二 - 或三取代。

6. 根据权利要求 1 至 3 之一的取代甲酰胺, 其特征在于

R⁵ 选自 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; 甲基; 乙基; 正丙基; 异丙基; 环丙基; 正丁基; 仲丁基; 叔丁基; CH₂CF₃; C(=O)- 甲基; C(=O)- 乙基; C(=O)-OH; C(=O)-O- 甲基; C(=O)-O- 乙基; C(=O)-NH₂; C(=O)-N(甲基)₂; C(=O)-N(乙基)₂; C(=O)-NH- 甲基; C(=O)-NH- 乙基; C(=O)-N(甲基)(乙基)O- 甲基; O- 乙基; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; O-C(=O)- 甲基; O-C(=O)- 乙基; NR^aR^b, 其中 R^a 和 R^b 彼此独立地选自 H、甲基、乙基、(CH₂)₂-O-CH₃、(CH₂)₂-OH、C(=O)- 甲基、C(=O)- 乙基或 R^a 和 R^b 与连接它们的氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基、4- 甲基哌啶基或吗啉基; SH; SCF₃; S- 甲基; S- 乙基; S(=O)₂OH; S(=O)₂O- 甲基; 未取代或被一个、两个或三个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、甲基、乙基、CF₃、OH、O- 甲基和 OCF₃ 的取代基单 -、二 - 或三取代的苄基。

7. 根据权利要求 1 至 6 之一的取代甲酰胺, 其特征在于

R⁶ 代表亚结构 (T1)



(T1)

其中

R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; NH₂; C₁₋₄ 烷基、O-C₁₋₄ 烷基、NH-C₁₋₄ 烷基、N(C₁₋₄ 烷基)₂, 各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₄ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单 - 或多取代; C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基, 各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₄ 烷基和 N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的取代基单 - 或多取代;

m 代表 0、1、2、3 或 4;

Y 代表 O 或 NR⁹,

其中 R⁹ 代表 H; 饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、OH、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₄ 烷基和 N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的取代基单 - 或多取代的 C₁₋₄ 烷基; 或代表饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基、OH、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₄ 烷基和 N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的取代基单 - 或多取代的 C₃₋₁₀ 环烷基;

n 代表 0 或 1,

条件是如果 m 是指 0, 则 n 不代表 1;

A 代表饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₄ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单 - 或多取代的 C₁₋₈ 烷基; C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基, 各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、

OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单-或多取代;芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单-或多取代。

8. 根据权利要求 7 的取代甲酰胺,其特征在于

R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H;F;Cl;Br;I;NO₂;CF₃;CN;甲基;乙基;正丙基;异丙基;环丙基;正丁基;仲丁基;叔丁基;CH₂CF₃;OH;O-甲基;O-乙基;O-(CH₂)₂-O-CH₃;O-(CH₂)₂-OH;OCF₃;NH₂;NH-甲基;N(甲基)₂;NH-乙基;N(乙基)₂;或 N(甲基)(乙基);

m 代表 1、2 或 3;

n 代表 0;

A 代表饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃ 和 CF₃ 的取代基单-或多取代的 C₁₋₄ 烷基;饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基;苯基、萘基、吡啶基、噻吩基,各自未取代或被一个、两个或三个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、C₁₋₄ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₄ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH 的取代基单-或二-或三取代。

9. 根据权利要求 1 至 8 之一的取代甲酰胺,其特征在于

R⁷ 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基,各自未取代或被一个或多个选自 F、Cl、Br、I、OCF₃、SCF₃、CF₃ 和 OC₁₋₈ 烷基的取代基单-或多取代;或苯基、苄基或苯乙基,各自未取代或被一个或多个选自 F、Cl、Br、I、OCF₃、SCF₃、CF₃、C₁₋₈ 烷基、OC₁₋₈ 烷基和 CN 的取代基单-或多取代。

10. 根据权利要求 1 至 8 之一的取代甲酰胺,其特征在于

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自彼此独立地选自 H;F;Cl;Br;I;NO₂;CF₃;CN;甲基;乙基;C(=O)-甲基;OH;O-甲基;O-(CH₂)₂-O-CH₃;OCF₃;O-C(=O)-甲基;NH₂;NH-C(=O)-甲基;N(甲基)₂;吗啉基;S-甲基;SCF₃;各自未取代的苄基和苯基;

R⁵ 选自 H;F;Cl;Br;I;NO₂;CF₃;CN;甲基;乙基;C(=O)-甲基;O-甲基;O-(CH₂)₂-O-CH₃;OCF₃;O-C(=O)-甲基;NH₂;NH-C(=O)-甲基;N(甲基)₂;吗啉基;S-甲基;SCF₃;未取代的苄基;

R⁶ 代表亚结构(T1-1)



(T1-1)

其中

R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H ; F ; Cl ; Br ; I ; 甲基 ; 乙基 ; 正丙基 ; 异丙基 ; 正丁基 ; 仲丁基 ; 叔丁基 ; OH ; O- 甲基 ; O- 乙基 ; O- $(\text{CH}_2)_2$ -O-CH₃ ; 或 O- $(\text{CH}_2)_2$ -OH ;

m 代表 1、2 或 3 ;

A 代表甲基 ; 乙基 ; 正丙基 ; 异丙基 ; 正丁基 ; 仲丁基 ; 叔丁基 ; 环丙基 ; 环丁基 ; 环戊基 ; 环己基 ; 环庚基 ; 金刚烷基 ; 双环 [2. 2. 1] 庚基 ; 双环 [2. 2. 2] 辛基 ; 苯基、吡啶基、噻吩基, 各自未取代或被一个、两个或三个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、C₁₋₄ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₄ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单 -、二 - 或三取代 ;

R^7 代表

C₁₋₈ 烷基或 C₂₋₈ 杂烷基, 各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₈ 环烷基或杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单 - 或多取代, 且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基单 - 或多取代 ;

C₃₋₈ 环烷基或杂环基或 C₁₋₆ 烷基 - 或 C₂₋₆ 杂烷基 - 桥连的 C₃₋₈ 环烷基或杂环基, 各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单 - 或多取代, 其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单 - 或多取代 ; 和

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₈ 环烷基和杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单 - 或多取代 ; 且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基单 - 或多取代 ;

芳基或杂芳基或 C₁₋₆ 烷基 - 或 C₂₋₆ 杂烷基 - 桥连的芳基或杂芳基, 各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、

NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单-或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单-或多取代,且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以是饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基单-或多取代的。

11. 根据权利要求 1 的取代甲酰胺,其特征在于

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自彼此独立地表示各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代的 H;F;Cl;Br;I;CF₃;OH;OCF₃;NH₂;SH;SCF₃;C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基;

R⁵ 代表各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代的 H;F;Cl;Br;I;CF₃;OCF₃;NH₂;SH;SCF₃;C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基;

R⁶ 代表各自饱和、不饱和、支化或非支化、未取代的 C₁₋₈ 烷基或 C₂₋₈ 杂烷基;饱和或不饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基;芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、CF₃、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 的取代基单-或多取代;饱和或不饱和的未取代 C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的 C₃₋₁₀ 环烷基;或 C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、CF₃、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 的取代基单-或多取代,其中烷基链可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代的;

R⁷ 代表 C₁₋₈ 烷基或 C₂₋₈ 杂烷基,各自饱和、不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基的取代基单-或多取代;

饱和或不饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基;芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、CF₃、SCF₃ 的取代基单-或多取代;饱和或不饱和的未取代 C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的 C₃₋₁₀ 环烷基,其中烷基链可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代的;或 C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、CF₃、SCF₃ 的取代基单-或多取代,其中烷基链可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代的。

12. 根据权利要求 1 的取代甲酰胺,其特征在于

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自彼此独立地选自 H、F、Cl、CF₃ 和 OCF₃;

R⁵ 代表甲基、OMe 或 -CH₂O- 甲基;

R⁶ 代表下列亚结构 (T1)



(T1)

其中

R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H,

m 代表 1,

n 代表 0, 且

A 代表苯基、吡啶基或噻吩基, 各自被选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、SH、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 SCF_3 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基取代 0、1、2 或 3 次, 且

R^7 代表甲基、乙基、异丙基、叔丁基或环丙基。

13. 根据权利要求 1 至 12 之一的取代甲酰胺, 选自

- 1 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 2 3-[[3-[氧代-(2-噻吩基甲基氨基)甲基]-喹啉基]硫基]丙酸甲酯;
- 3 2-(3-环己基丙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 4 2-(3-苯基丙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 5 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 6 2-[3-(4-氟苯基)丙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 7 2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 8 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 9 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 10 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-5-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 11 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 12 2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 13 N-(2-噻吩基甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯基]磺酰基乙基硫基]-3-喹啉甲酰胺;
- 14 2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 15 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 16 2-[2-(4-氟苯基)磺酰基乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 17 2-[2-(对-甲苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 18 2-[2-(对-甲苯基硫基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 19 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(环己基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 20 2-[3-(对-甲苯基)丙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 21 2-[2-(苯基硫基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;

- 22 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-环己基乙基)-3-喹啉甲酰胺；
- 23 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(3,3-二甲基丁基)-3-喹啉甲酰胺；
- 24 2-[2-[(4-氟苯基)硫基]乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 25 N-(3,3-二甲基丁基)-2-(乙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 26 3-(3-(噻吩-2-基甲基氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-基硫基)丙酸甲酯；
- 27 3-(3-(噻吩-2-基甲基氨基甲酰基)-7-(三氟甲基)喹啉-2-基硫基)丙酸甲酯；
- 28 N-(2,2-二甲基丙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 29 N-(环庚基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 31 N-[(3,4-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 32 N-[(2,4-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 33 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[(3,4,5-三氟苯基)-甲基]-喹啉-3-甲酰胺
- 34 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[(2,4,5-三氟苯基)-甲基]-喹啉-3-甲酰胺
- 35 2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-4-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 36 N-[(4-叔丁基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 37 2-乙基硫基-4-甲基-N-(3-甲基丁基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 38 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺
- 39 2-乙基硫基-4-甲基-N-苯乙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 40 2-乙基硫基-4-甲基-N-(3-苯基丙基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 41 2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 42 2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-3-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 43 2-乙基硫基-4-甲基-N-(萘-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 44 2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻唑-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 45 2-乙基硫基-4-甲基-N-([1,3,4]噁二唑-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 47 N-[(3-氟苯基)-甲基]-2-(异丙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 48 2-(环戊基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 49 2-(丁基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 50 N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(戊基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

胺

51 N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(1-甲基-丙基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

52 2-(环己基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

53 N-(2-环戊基乙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

54 N-(3-环戊基丙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

55 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[4-(三氟甲基)-苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺

56 N-[(3-叔丁基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

57 2-乙基硫基-4-甲基-N-(4-甲基戊基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

58 2-苄基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

59 2-乙基硫基-N-[(3-氟-2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

60 2-乙基硫基-N-[(5-氟-2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

61 N-[(3,4-二甲基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

62 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[4-(三氟甲基硫基)-苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺

63 N-(环己基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

64 2-乙基硫基-4-甲基-N-(四氢吡喃-2-基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

65 2-乙基硫基-4-甲基-N-丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

66 N-丁基-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

67 2-乙基硫基-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

68 2-乙基硫基-4-甲基-正戊基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

69 2-乙基硫基-4-甲基-N-[(5-甲基噻吩-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

70 2-乙基硫基-4-甲基-N-[(4-甲基噻吩-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

71 N-[(5-氯噻吩-2-基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

72 2-乙基硫基-4-甲基-N-(2-噻吩-2-基-乙基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

73 N-(5-双环[2.2.1]庚烷基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

74 N-苄基-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

- 75 2-乙基硫基-N-[(2-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 76 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 77 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 78 N-[(2-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 79 N-[(3-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 80 N-[(4-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 81 2-乙基硫基-4-甲基-N-(邻-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 82 2-乙基硫基-4-甲基-N-(间-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 83 2-乙基硫基-4-甲基-N-(对-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 84 2-乙基硫基-N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 85 2-乙基硫基-N-[(3-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 86 2-乙基硫基-N-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 87 N-[(3,5-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 88 4-甲基-2-甲基硫基-N-(噁吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 89 2-(叔丁基硫基)-4-甲基-N-(噁吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 90 N-(2,2-二甲基丙基)-2-乙基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 91 2-乙基硫基-4-甲基-N-(噁吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 92 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 93 2-(叔丁基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 94 2-(叔丁基硫基)-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 95 7-叔丁基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 96 7-叔丁基-2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 97 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 98 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 99 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 100 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 101 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 102 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 103 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 104 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 105 2-乙基硫基-7-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 106 2-乙基硫基-7-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

- 107 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 108 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 109 2-乙基硫基-6,7-二氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 110 2-乙基硫基-N-(呋喃-2-基-甲基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 111 2-乙基硫基-4-甲基-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 113 2-乙基硫基-N-[(3-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 114 N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 115 N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 116 2-乙基硫基-6-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 117 2-乙基硫基-6-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 118 2-乙基硫基-6,7-二氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 119 2-乙基硫基-N-[(4-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 120 2-乙基硫基-8-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 121 2-乙基硫基-8-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 123 2-乙基硫基-5-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 124 2-乙基硫基-5-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 125 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 126 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 127 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-5-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 128 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-6-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 129 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 133 7-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 134 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酰胺
- 135 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酰胺
- 136 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 137 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 138 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 139 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 140 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-8-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 141 7-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 142 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基氧基)-喹啉-3-甲酰胺
- 143 4-乙基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

144 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-异丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

或它们的生理学相容盐。

14. 含有游离化合物和 / 或其生理学相容盐的独立立体异构体或其混合物形式的至少一种根据权利要求 1 至 13 之一的取代甲酰胺, 或化合物 N-苄基-2-(3-氯-2-羟基丙基硫基)-4-(2,4-二氯苯基)喹啉-3-甲酰胺, 和任选合适的添加剂和 / 或辅助物质和 / 或任选其它活性成分的药剂。

15. 各自为游离化合物和 / 或其生理学相容盐的独立立体异构体或其混合物形式的至少一种根据权利要求 1 至 13 之一的取代甲酰胺或化合物 N-苄基-2-(3-氯-2-羟基丙基硫基)-4-(2,4-二氯苯基)喹啉-3-甲酰胺用于制备疼痛、癫痫、尿失禁、焦虑状态、成瘾症、躁狂症、双相性精神障碍、偏头痛、认知疾病、张力障碍相关性运动障碍和 / 或尿失禁的治疗药剂的用途。

16. 用于治疗疼痛、癫痫、尿失禁、焦虑状态、成瘾症、躁狂症、双相性精神障碍、偏头痛、认知疾病、张力障碍相关性运动障碍和 / 或尿失禁的游离化合物和 / 或其生理学相容盐的独立立体异构体或其混合物形式的根据权利要求 1 至 13 之一的取代甲酰胺或化合物 N-苄基-2-(3-氯-2-羟基丙基硫基)-4-(2,4-二氯苯基)喹啉-3-甲酰胺。

作为 KCNQ2/3 调节剂的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺

[0001] 本发明涉及取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺、其制备方法、含有这些化合物的药剂和这些化合物用于制备药剂的用途。

[0002] 疼痛,特别是神经性疼痛的治疗在药学中非常重要。全世界需要有效的疼痛疗法。在施用镇痛药和对伤害感受的基础研究领域近期出版的大量科学著作中也记录了找出慢性和非慢性疼痛症状的靶向性、适合患者的疗法的迫切需要,这被理解为是对该患者而言成功和令人满意的疼痛疗法。

[0003] 慢性疼痛的病理生理学特征是神经元的过度兴奋。 K^+ 通道的活性决定性影响神经元兴奋性,因为这些显著决定细胞的静息电位和因此兴奋阈。在中枢(海马体、扁桃核(amygdala))和外周(脊神经节)神经系统的各种区域的神经元中表达分子亚型 KCNQ2/3 (Kv7. 2/7. 3) 的异侧 K^+ 通道并调节其兴奋性。KCNQ2/3 K^+ 通道的活化造成细胞膜的超极化,伴随这一点,造成这些神经元的电兴奋性的降低。脊神经节的表达 KCNQ2/3 的神经元参与伤害性刺激从外周传送到脊髓(Passmore 等人, J Neurosci. 2003; 23(18):7227-36)。

[0004] 因此可以在 KCNQ2/3 激动剂瑞替加滨的临床前神经性和炎性疼痛模型中检出止痛活性(Blackburn-Munro 和 Jensen, Eur J Pharmacol. 2003 ;460(2-3):109-16 ;Dost 等人, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004 ;369(4): 382-390)。

[0005] KCNQ2/3 K^+ 通道因此代表治疗疼痛 ;特别是选自慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛和肌肉疼痛的疼痛(Nielsen 等人, Eur J Pharmacol. 2004 ;487(1-3): 93-103),特别是神经性和炎性疼痛的合适起点。

[0006] 此外, KCNQ2/3 K^+ 通道是治疗大量其它疾病,例如偏头痛 (US2002/0128277)、认知疾病 (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003 ;7(6): 737-748)、焦虑状态 (Korsgaard 等人, J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92)、癫痫 (Wickenden 等人, Expert Opin Ther Pat 2004 ;14(4): 457-469 ;Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2008, 12(5): 565-81 ;Miceli 等人, Curr Opin Pharmacol 2008, 8(1): 65-74)、尿失禁 (Streng 等人, J Urol 2004 ;172: 2054-2058)、成瘾症 (Hansen 等人, Eur J Pharmacol 2007, 570(1-3): 77-88)、躁狂症 / 双相性精神障碍 (Dencker 等人, Epilepsy Behav 2008, 12(1): 49-53)、张力障碍相关性运动障碍 (Richter 等人, Br J Pharmacol 2006, 149(6): 747-53) 的合适靶。

[0007] 需要不仅在对 KCNQ2/3 的亲合力方面具有相当或更好的性质(药效、效力)的其它化合物。

[0008] 例如,改善该化合物的代谢稳定性、在水性介质中的溶解度或渗透性是有利的。这些因素对口服生物利用率具有有益作用或可改变 PK/PD (药物动力学 / 药效学) 模式,这可例如导致更有利的作用期。

[0009] 弱的或不存在的与药剂摄取和排泄中涉及的转运子分子的相互作用也可被视为改进的生物利用率和最多低的药剂相互作用的指征。此外,与药剂的降解和排泄中涉及的酶的相互作用也应尽可能低,因为这种试验结果同样表明预期的药剂相互作用最多低或甚至完全没有。

[0010] 如果该化合物表现出对 KCNQ 族的其它受体(特异性),例如对 KCNQ1、KCNQ3/5 或 KCNQ4 的高选择性,也是有利的。高选择性对副作用状况具有有利作用。例如已知的是,(也)结合到 KCNQ1 上的化合物与心脏副作用的高风险相关联,因此对 KCNQ1 的高选择性是合意的。但是,对其它受体的高选择性也是有利的。对 hERG 离子通道或对 L-型钙离子通道(苯基烷基胺、苯并硫氮杂卓(benzothiazepine)、二氢吡啶结合位点)的低亲合力是有利的,因为这些受体与心脏副作用的发生相关联。总体而言,在结合到其它内源性蛋白质(即例如受体或酶)方面改进的选择性可导致副作用状况改善和因此导致改善的相容性。

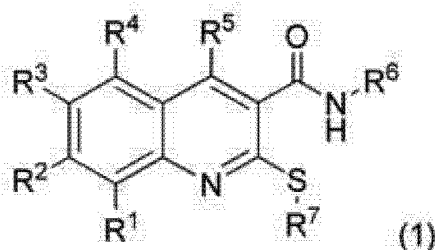
[0011] 本发明的一个目的因此是提供具有优于现有技术化合物的优点的新型化合物。该化合物应特别适合作为药剂中,优选至少部分由 KCNQ2/3 K^+ 通道介导的失调症或疾病的治疗药剂中的药理学活性成分。

[0012] 通过权利要求的主题实现该目的。

[0013] 适合作为 hYAK1 和 hYAK3 激酶的抑制剂的取代喹啉基化合物是现有技术中已知的(WO 02/081728 A2)。此外,4-羟基喹啉-3-甲酸衍生物已知作为光稳定剂(EP 0 900 824 A1)。

[0014] 令人惊讶地,已经发现,具有下列通式(1)的取代 2-巯基喹啉-3-甲酰胺适合治疗疼痛。还令人惊讶地发现,具有下列通式(1)的取代 2-巯基喹啉-3-甲酰胺也对 KCNQ2/3 K^+ 通道具有优异亲合力,并因此适合治疗至少部分由 KCNQ2/3 K^+ 通道介导的失调症或疾病。该取代 2-巯基喹啉-3-甲酰胺在此充当 KCNQ2/3 K^+ 通道的调节剂,即激动剂或拮抗剂。

[0015] 本发明提供游离化合物或生理学相容的酸或碱的盐形式的具有通式(1)的取代 2-巯基喹啉-3-甲酰胺



其中

R^0 代表 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 杂烷基,各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或单-或多取代; C_{3-10} 环烷基或杂环基,各自饱和或不饱和、未取代或单-或多取代;芳基或杂芳基,各自未取代或单-或多取代; C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的 C_{3-10} 环烷基或杂环基,各自饱和或不饱和、未取代或单-或多取代,其中烷基或杂烷基链在每种情况下可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代、单-或多取代的;或 C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的芳基或杂芳基,各自未取代或单-或多取代,其中烷基或杂烷基链在每种情况下可以是支化或非支化、饱和或不饱和、未取代、单-或多取代的;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 各自彼此独立地表示 H;F;Cl;Br;I; NO_2 ;CF₃;CN; R^0 ;C(=O)H;C(=O) R^0 ;CO₂H;C(=O)OR⁰;CONH₂;C(=O)NHR⁰;C(=O)N(R^0)₂;OH;OR⁰;O-C(=O)-R⁰;O-C(=O)-O-R⁰;O-(C=O)-NH-R⁰;O-C(=O)-N(R^0)₂;O-S(=O)₂-R⁰;O-S(=O)₂OH;O-S(=O)₂OR⁰;O-S(=O)₂NH₂;

$O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; 或 $S(=O)_2N(R^0)_2$;

R^5 代表 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; or $S(=O)_2N(R^0)_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; 或 $S(=O)_2N(R^0)_2$;

R^6 代表 R^0 , 条件是如果 R^0 是指饱和或不饱和、未取代或单 - 或多取代的杂环基或未取代或单 - 或多取代的杂芳基, 则该杂芳基或杂环基的结合经由该杂芳基或杂环基的碳原子实现;

R^7 代表 R^0 , 条件是如果 R^0 是指饱和或不饱和、未取代或单 - 或多取代的杂环基或未取代或单 - 或多取代的杂芳基, 则该杂芳基或杂环基的结合经由该杂芳基或杂环基的碳原子实现;

其中“烷基取代”、“杂烷基取代”、“杂环基取代”和“环烷基取代”代表一个或多个氢原子各自彼此独立地被 F ; Cl ; Br ; I ; CN ; CF_3 ; $=O$; $=NH$; $=C(NH_2)_2$; NO_2 ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ; OR^0 ; $-O-(C_{1-8}alkyl)-O-$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-C(=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$;

$NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$;

$\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; S(=O)R^0 ; $\text{S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{H}$; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$ 取代;

其中“芳基取代”和“杂芳基取代”代表一个或多个氢原子各自彼此独立地被 F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; R^0 ; C(=O)H ; C(=O)R^0 ; CO_2H ; C(=O)OR^0 ; CONH_2 ; C(=O)NHR^0 ; $\text{C(=O)N(R}^0)_2$; OH; OR^0 ; $\text{-O-(C}_{1-8}\text{ alkyl)-O-}$; O-C(=O)-R^0 ; O-C(=O)-O-R^0 ; O-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{O-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{-R}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; NH_2 ; NH-R^0 ; $\text{N(R}^0)_2$; NH-C(=O)-R^0 ; NH-C(=O)-O-R^0 ; NH-C(=O)-NH_2 ; NH-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{NH-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-O-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; SH ; SR^0 ; S(=O)R^0 ; $\text{S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$ 取代;

下列化合物除外:

N-苄基-2-(3-氯-2-羟基丙基硫基)-4-(2,4-二氯苯基)喹啉-3-甲酰胺。

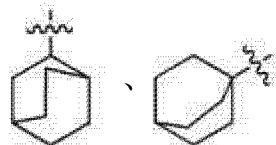
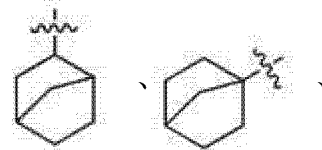
[0016] 在本发明的含义内,术语“烷基”或“ C_{1-10} 烷基”、“ C_{1-8} 烷基”和“ C_{1-4} 烷基”包括无环饱和或不饱和脂族烃基团,其可以是支化或非支化的和未取代或单-或多取代的,分别具有 1 至 10 或 1 至 8 或 1 至 4 个 C 原子,即 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基或 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基和 C_{2-8} 炔基或 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基。烯基具有至少一个 C-C 双键且炔基具有至少一个 C-C 三键。烷基优选选自甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、乙烯基、乙炔基、丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$ 、 $-\text{CH=CH-CH}_3$ 、 $-\text{C(=CH}_2\text{)-CH}_3$)、丙炔基($-\text{CH-C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$)、丁烯基、丁炔基、戊烯基、戊炔基、己烯基和己炔基、庚烯基、庚炔基、辛烯基、辛炔基、壬烯基、壬炔基、癸烯基和癸炔基。

[0017] 在本发明的含义内,术语“杂烷基”或“ C_{2-10} 杂烷基”和“ C_{2-8} 杂烷基”包括无环脂族饱和或不饱和烃基团,其具有 2 至 10 个 C 原子,即 C_{2-10} 杂烷基、 C_{2-10} 杂烯基和 C_{2-10} 杂炔基,或具有 2 至 8 个 C 原子,即 C_{2-8} 杂烷基、 C_{2-8} 杂烯基和 C_{2-8} 杂炔基,它们可以各自是支化或非支化的和未取代或单-或多取代的,且其中至少一个,以及任选两个或三个碳原子被彼此独立地选自 O、S、 S(=O) 、 S(=O)_2 、N、NH 和 $\text{N(C}_{1-8}\text{ 烷基)}$,优选 $\text{N(CH}_3\text{)}$ 的杂原子或杂原子基团替代,其中 C_{2-10} 杂烷基或 C_{2-8} 杂烷基的初始碳原子——该 C_{2-10} 杂烷基或 C_{2-8} 杂烷基经其结合到更高阶的一般结构上——不能被杂原子或杂原子基团替代且相邻碳原子不能同时被杂原子或杂原子基团替代。该杂烷基的杂原子基团 NH 和 $\text{N(C}_{1-8}\text{ 烷基)}$ 可任选被单-或多取代。 C_{2-10} 杂烯基和 C_{2-8} 杂烯基具有至少一个 C-C 或一个 C-N 双键且 C_{2-10} 杂炔基和 C_{2-8} 杂炔基具有至少一个 C-C 三键。杂烷基优选选自 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $=\text{CH-O-CH}_3$, $=\text{CH-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $=\text{CH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $=\text{CH-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH=CH-NH-CH}_3$, $-\text{CH=CH-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$, $=\text{CH-NH-CH}_3$, $=\text{CH-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $=\text{CH-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_3$, $=\text{CH-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2$

$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)$ 。

[0018] 对本发明而言,术语“环烷基”或“ C_{3-10} 环烷基”是指具有 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的脂环族烃,其中该烃可以是饱和或不饱和(但非芳族)、未取代或单-或多取代的。环烷基可经由该环烷基的任何所需和可能的环成员结合到更高阶一般结构上。该环烷基也可以稠合到其它饱和、(部分)不饱和、(杂)环、芳族或杂芳族环体系上,即稠合到环烷基、杂环基、芳基或杂芳基上,它们又可以是未取代或单-或多取代的。该环烷基可以进一步是单或多桥连的,例如金刚烷基、双环 [2.2.1] 庚基或双环 [2.2.2] 辛基的情况那样。环烷基优

选选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、



、环癸基、金刚烷基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0019] 术语“杂环基”或“杂环烷基”包括具有 3 至 10 个,即 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个环成员的脂族饱和或不饱和(但非芳族)环烷基,其中至少一个,以及任选两个或三个,碳原子被彼此独立地选自 O、S、N、NH 和 $\text{N}(\text{C}_{1-8}$ 烷基),优选 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 的杂原子或杂原子基团替代,其中环成员可以是未取代或单-或多取代的。杂环基可经由该杂环基的任何所需和可能的环成员结合到更高阶一般结构上。该杂环基也可以稠合到其它饱和、(部分)不饱和、(杂)环或芳族或杂芳族环体系上,即稠合到环烷基、杂环基、芳基或杂芳基上,它们又可以是未取代或单-或多取代的。优选的是选自氮杂环丁烷基、氮丙啶基、氮杂环戊烷基(azepanyl)、氮杂环辛烷基(azocanyl)、二氮杂环戊烷基(diazepanyl)、二硫戊环基、二氢喹啉基、二氢吡咯基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氢茛基、二氢吡啶基、二氢呋喃基、二氢异喹啉基、二氢二氢吲哚基(dihydroindolyl)、二氢异吲哚基、咪唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷基、吡喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢二氢吲哚基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四氢吡啶并吲哚基、四氢萘基、四氢吡啶基、四氢异噁唑并吡啶基、噻唑烷基和硫代吗啉基的杂环基。

[0020] 在本发明的含义内,术语“芳基”是指具有最多 14 个环成员的芳烃,尤其是苯基和萘基。各芳基可以以未取代或单-或多取代形式存在,其中芳基取代基可以相同或不同并且可以在该芳基的任何所需和可能的位置。芳基可经由该芳基的任何所需和可能的环成员结合到更高阶一般结构上。芳基也可以稠合到其它饱和、(部分)不饱和、(杂)环、芳族或杂芳族环体系上,即稠合到环烷基、杂环基、芳基或杂芳基上,它们又可以是未取代或单-或多取代的。稠合芳基的实例是苯并二氧戊环基和苯并二氧杂环己烷基。芳基优选选自苯基、1-萘基和 2-萘基,它们各自可以是未取代或单-或多取代的。特别优选的芳基是未取

代或单-或多取代的苯基。

[0021] 术语“杂芳基”代表含有至少 1, 以及任选 2、3、4 或 5 个杂原子的 5- 或 6- 元环状芳基, 其中杂原子可各自彼此独立地选自 S、N 和 O 且杂芳基可以是未取代或单-或多取代的; 如果杂芳基被取代, 取代基可以相同或不同并可以在该杂芳基的任何所需和可能的位置。可经由该杂芳基的任何所需和可能的环成员键合到更高阶一般结构上。杂芳基还可以是具有最多 14 个环成员的双环或多环体系的一部分, 其中可以与其它饱和、(部分) 不饱和、(杂) 环或芳族或杂芳族环, 即与环烷基、杂环基、芳基或杂芳基(它们又可以是未取代或单-或多取代的)形成环体系。杂芳基优选选自苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、咔唑基、喹啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、咪唑并噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、吡咯基、萘啶基、噁唑基、噁二唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、吡唑基、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、嘌呤基、吩嗪基、噻吩基(thiophenyl)、三唑基、四唑基、噻唑基、噻二唑基或三嗪基。呋喃基、吡啶基和噻吩基特别优选。

[0022] 在本发明的含义内, 术语“ C_{1-4} 烷基-或 C_{1-8} 烷基-桥连的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基”是指 C_{1-4} 烷基或 C_{1-8} 烷基和芳基或杂芳基或杂环基或环烷基具有上文定义的含义, 且芳基或杂芳基或杂环基或环烷基通过 C_{1-4} 烷基或 C_{1-8} 烷基结合到更高阶的一般结构上。烷基链在所有情况下可以是饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或单-或多取代的。 C_{1-4} 烷基或 C_{1-8} 烷基优选选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)=CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH_2-$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH_2-C$ 、 $-CH=CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH_2-CH-CH=CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-CH_2-$ 和 $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-$ 。

[0023] 在本发明的含义内, 术语“ C_{2-8} 杂烷基-桥连的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基”是指 C_{2-8} 杂烷基和芳基或杂芳基或杂环基或环烷基具有上文定义的含义且芳基或杂芳基或杂环基或环烷基通过 C_{2-8} 杂烷基键合到更高阶一般结构上。杂烷基链在所有情况下可以是饱和或不饱和、支链或直链、未取代或单-或多取代的。如果 C_{2-8} 杂烷基的末端碳原子被杂原子或杂原子基团替代, 杂芳基或杂环基始终经由该杂芳基或杂环基的碳原子结合到 C_{2-8} 杂烷基的杂原子或杂原子基团上。末端碳原子被理解是指 C_{2-8} 杂烷基内的在该链内离一般更高阶结构最远的碳原子。如果 C_{2-8} 杂烷基的末端碳原子被例如 $N(CH_3)$ 基团替代, 这在 C_{2-8} 杂烷基内离一般更高阶结构最远并键合到芳基或杂芳基或杂环基或环烷基上。 C_{2-8} 杂烷基优选选自 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-C$

$\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{=CH-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 和 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 。

[0024] 关于“烷基”、“杂烷基”、“杂环基”和“环烷基”，术语“单-或多取代”在本发明的含义内被理解是指一个或多个氢原子各自彼此独立地被选自 F；Cl；Br；I；CN；CF₃；=O；=NH；=C(NH₂)₂；NO₂；R⁰；C(=O)H；C(=O)R⁰；CO₂H；C(=O)OR⁰；CONH₂；C(=O)NHR⁰；C(=O)N(R⁰)₂；OH；OR⁰；O-(C₁₋₈ 烷基)-O-；O-C(=O)-R⁰；O-C(=O)-O-R⁰；O-C(=O)-NH-R⁰；O-C(=O)-N(R⁰)₂；O-S(=O)₂-R⁰；O-S(=O)₂OH；O-S(=O)₂OR⁰；O-S(=O)₂NH₂；O-S(=O)₂NHR⁰；O-S(=O)₂N(R⁰)₂；NH₂；NH-R⁰；N(R⁰)₂；NH-C(=O)-R⁰；NH-C(=O)-O-R⁰；NH-C(=O)-NH₂；NH-C(=O)-NH-R⁰；NH-C(=O)-N(R⁰)₂；NR⁰-C(=O)-R⁰；NR⁰-C(=O)-O-R⁰；NR⁰-C(=O)-NH₂；NR⁰-C(=O)-NH-R⁰；NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂；NH-S(=O)₂OH；NH-S(=O)₂R⁰；NH-S(=O)₂OR⁰；NH-S(=O)₂NH₂；NH-S(=O)₂NHR⁰；NH-S(=O)₂N(R⁰)₂；NR⁰-S(=O)₂OH；NR⁰-S(=O)₂R⁰；NR⁰-S(=O)₂OR⁰；NR⁰-S(=O)₂NH₂；NR⁰-S(=O)₂NHR⁰；NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂；SH；SR⁰；S(=O)R⁰；S(=O)₂R⁰；S(=O)₂OH；S(=O)₂OR⁰；S(=O)₂NH₂；S(=O)₂NHR⁰；S(=O)₂N(R⁰)₂ 的取代基单次或多次，例如两次、三次或四次取代，其中多取代的基团被理解为是在不同或相同原子处被取代多次，例如两次、三次或四次的基团，例如如 CF₃ 或 CH₂CF₃ 的情况那样在相同 C 原子处被取代三次，或如 CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ 的情况那样在不同点处被取代。取代基本身又可任选是单-或多取代的。可以用相同或不同的取代基进行多取代。

[0025] 优选的“烷基”、“杂烷基”、“杂环基”和“环烷基”取代基选自 F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；=O；=NH；R⁰；C(=O)(R⁰ 或 H)；C(=O)O(R⁰ 或 H)；C(=O)N(R⁰ 或 H)₂；OH；OR⁰；O-C(=O)-R⁰；O-(C₁₋₈ 烷基)-OH；O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基；OCF₃；N(R⁰ 或 H)₂；N(R⁰ 或 H)-C(=O)-R⁰；N(R⁰ 或 H)-C(=O)-N(R⁰ 或 H)₂；SH；SCF₃；SR⁰；S(=O)₂R⁰；S(=O)₂O(R⁰ 或 H) 和 S(=O)₂-N(R⁰ 或 H)₂。

[0026] 特别优选的“烷基”、“杂烷基”、“杂环基”和“环烷基”取代基选自 F；Cl；Br；I；NO₂；CF₃；CN；=O；C₁₋₈ 烷基；C₂₋₈ 杂烷基；芳基；杂芳基；C₃₋₁₀ 环烷基；杂环基；C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的芳基、杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基；CHO；C(=O)C₁₋₈ 烷基；C(=O)芳基；C(=O)杂芳基；CO₂H；C(=O)O-C₁₋₈ 烷基；C(=O)O-芳基；C(=O)O-杂芳基；CONH₂；C(=O)NH-C₁₋₈ 烷基；C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)₂；C(=O)NH-芳基；C(=O)N(芳基)₂；C(=O)NH-杂芳基；C(=O)N(杂芳基)₂；C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)(芳基)；C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)(杂芳基)；C(=O)N(杂芳基)(芳基)；OH；O-C₁₋₈ 烷基；OCF₃；O-(C₁₋₈ 烷基)-OH；O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基；O-苄基；O-芳基；O-杂芳基；O-C(=O)C₁₋₈ 烷基；O-C(=O)芳基；O-C(=O)杂芳基；NH₂；NH-C₁₋₈ 烷基；N(C₁₋₈ 烷

基)₂;NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C(=O)C₁₋₈ 烷基)₂;NH-C(=O)-芳基;NH-C(=O)-杂芳基;SH;S-C₁₋₈ 烷基;SCF₃;S-苄基;S-芳基;S-杂芳基;S(=O)₂C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂芳基;S(=O)₂杂芳基;S(=O)₂OH;S(=O)₂O-C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂O-芳基;S(=O)₂O-杂芳基;S(=O)₂-NH-C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂-NH-芳基;和 S(=O)₂-NH-C₁₋₈ 杂芳基。

[0027] 关于“芳基”和“杂芳基”，术语“单-或多取代”在本发明的含义内被理解为是指在一个或任选不同的原子处，环体系中的一个或多个氢原子各自彼此独立地被选自 F;Cl;Br;I;NO₂;CF₃;CN;R⁰;C(=O)H;C(=O)R⁰;CO₂H;C(=O)OR⁰;CONH₂;C(=O)NHR⁰;C(=O)N(R⁰)₂;OH;OR⁰;O-C(=O)-R⁰;O-C(=O)-O-R⁰;O-(C=O)-NH-R⁰;O-C(=O)-N(R⁰)₂;O-S(=O)₂-R⁰;O-S(=O)₂OH;O-S(=O)₂OR⁰;O-S(=O)₂NH₂;O-S(=O)₂NHR⁰;O-S(=O)₂N(R⁰)₂;NH₂;NH-R⁰;N(R⁰)₂;NH-C(=O)-R⁰;NH-C(=O)-O-R⁰;NH-C(=O)-NH₂;NH-C(=O)-NH-R⁰;NH-C(=O)-N(R⁰)₂;NR⁰-C(=O)-R⁰;NR⁰-C(=O)-O-R⁰;NR⁰-C(=O)-NH₂;NR⁰-C(=O)-NH-R⁰;NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂;NH-S(=O)₂OH;NH-S(=O)₂R⁰;NH-S(=O)₂OR⁰;NH-S(=O)₂NH₂;NH-S(=O)₂NHR⁰;NH-S(=O)₂N(R⁰)₂;NR⁰-S(=O)₂OH;NR⁰-S(=O)₂R⁰;NR⁰-S(=O)₂OR⁰;NR⁰-S(=O)₂NH₂;NR⁰-S(=O)₂NHR⁰;NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂;SH;SR⁰;S(=O)R⁰;S(=O)₂R⁰;S(=O)₂OH;S(=O)₂OR⁰;S(=O)₂NH₂;S(=O)₂NHR⁰;S(=O)₂N(R⁰)₂ 的取代基单次或多次，例如两次、三次或四次取代，其中取代基本身又可任选是单-或多取代的。用相同或不同的取代基进行多取代。

[0028] 优选的“芳基”和“杂芳基”取代基是 F;Cl;Br;I;NO₂;CF₃;CN;R⁰;C(=O)(R⁰ 或 H);C(=O)O(R⁰ 或 H);C(=O)N(R⁰ 或 H)₂;OH;OR⁰;O-C(=O)-R⁰;O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基;OCF₃;N(R⁰ 或 H)₂;N(R⁰ 或 H)-C(=O)-R⁰;N(R⁰ 或 H)-C(=O)-N(R⁰ 或 H)₂;SH;SCF₃;SR⁰;S(=O)₂R⁰;S(=O)₂O(R⁰ 或 H);S(=O)₂-N(R⁰ 或 H)₂。

[0029] 特别优选的“芳基”和“杂芳基”取代基选自 F;Cl;Br;I;NO₂;CF₃;CN;C₁₋₈ 烷基;或 C₂₋₈ 杂烷基;芳基;杂芳基;C₃₋₁₀ 环烷基;杂环基;C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的芳基、杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基;CHO;C(=O)C₁₋₈ 烷基;C(=O)芳基;C(=O)杂芳基;CO₂H;C(=O)O-C₁₋₈ 烷基;C(=O)O-芳基;C(=O)O-杂芳基;CONH₂;C(=O)NH-C₁₋₈ 烷基;C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)₂;C(=O)NH-芳基;C(=O)N(芳基)₂;C(=O)NH-杂芳基;C(=O)N(杂芳基)₂;C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)(芳基);C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)(杂芳基);C(=O)N(杂芳基)(芳基);OH;O-C₁₋₈ 烷基;OCF₃;O-(C₁₋₈ 烷基)-OH;O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基;O-苄基;O-芳基;O-杂芳基;O-C(=O)C₁₋₈ 烷基;O-C(=O)芳基;O-C(=O)杂芳基;NH₂;NH-C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)₂;NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C(=O)C₁₋₈ 烷基)₂;NH-C(=O)-芳基;NH-C(=O)-杂芳基;SH;S-C₁₋₈ 烷基;SCF₃;S-苄基;S-芳基;S-杂芳基;S(=O)₂C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂芳基;S(=O)₂杂芳基;S(=O)₂OH;S(=O)₂O-C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂O-芳基;S(=O)₂O-杂芳基;S(=O)₂-NH-C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂-NH-芳基;S(=O)₂-NH-C₁₋₈ 杂芳基。

[0030] 本发明的化合物通过取代基，例如 R¹、R² 和 R³ (第 1 代取代基)规定，取代基又任选被取代(第 2 代取代基)。根据定义，该取代基的这些取代基本身可以再被取代(第 3 代取代基)。例如，如果 R³ = R⁰ 其中 R⁰ = 芳基(第 1 代取代基)，则芳基可本身例如被 NHR⁰ 取代，其中 R⁰ = C₁₋₁₀ 烷基(第 2 代取代基)。这产生官能团芳基-NHC₁₋₁₀ 烷基。C₁₋₁₀ 烷基可随后本身再被取代，例如被 Cl(第 3 代取代基)取代。这随后总共产生官能团芳基-NHC₁₋₁₀ 烷基-Cl。

[0031] 但是，在一个优选实施方案中，第 3 代取代基不能再被取代，即随后没有第 4 代取代基。

[0032] 在另一优选实施方案中,第 2 代取代基不能再被取代,即随后没有第 3 代取代基。换言之,在这种实施方案中,例如在通式(1)的情况下, R^0 至 R^7 的官能团可各自任选被取代,但各种取代基本身随后不能再被取代。

[0033] 如果某基团在分子内出现多于一次,如基团 R^0 ,则该基团可以具有针对不同取代基的不同含义:例如如果 $R^1 = R^0$ 和 $R^2 = R^0$,则 R^0 可代表 $R^1 =$ 芳基且 R^0 可代表 $R^2 = C_{1-10}$ 烷基。

[0034] 在一些情况下,通过作为或带有各自未取代或单-或多取代的芳基或杂芳基或作为环成员结合它们的碳原子或杂原子一起形成各自未取代或单-或多取代的环,例如芳基或杂芳基的取代基规定本发明的化合物。这些芳基或杂芳基和由此形成的芳环体系都可任选稠合到各自饱和或不饱和的 C_{3-10} 环烷基或杂环基上,即稠合到 C_{3-10} 环烷基,如环戊基上或稠合到杂环基,如吗啉基上,其中由此方式稠合的 C_{3-10} 环烷基或杂环基本身可以是未取代或单-或多取代的。

[0035] 在一些情况下,通过作为或带有各自未取代或单-或多取代的 C_{3-10} 环烷基或杂环基或作为环成员结合它们的碳原子或杂原子一起形成各自未取代或单-或多取代的环,例如 C_{3-10} 环烷基或杂环基的取代基限定本发明的化合物。这些 C_{3-10} 环烷基或杂环基和形成的脂族环体系都可任选稠合到芳基或杂芳基上,即稠合到芳基,如苯基或杂芳基,如吡啶基上,其中由此稠合的芳基或杂芳基本身可以是未取代或单-或多取代的。

[0036] 在一些情况下,通过其内的两个取代基由一般术语“(“取代基 1”或“取代基 2”或“取代基 3”)”表示的基团规定本发明的化合物。这种术语是指此类基团内的“取代基 1”和“取代基 2”和“取代基 3”可以以任何可能的组合存在。因此,例如,基团内的术语“(R^0 或 H)”是指 R^0 和 H 可以以任何可能的组合存在于该基团内。因此,基团“ $N(R^0 \text{ 或 } H)_2$ ”可代表例如“ NH_2 ”、“ NHR^0 ”和“ $N(R^0)_2$ ”。如果 R^0 在基团内出现多于一次,如“ $N(R^0)_2$ ”的情况那样,则 R^0 可以在每种情况下具有相同或不同的含义:在“ $N(R^0)_2$ ”的该情况中,例如, R^0 可两次代表芳基,产生官能团“ $N(\text{芳基})_2$ ”,或 R^0 可一次代表芳基,和一次代表 C_{1-10} 烷基,产生官能团“ $N(\text{芳基})(C_{1-10} \text{ 烷基})$ ”。

[0037] 在本发明中,式中所用的符号



代表相应基团连接到更高阶的一般结构上。

[0038] 在本发明的含义内,术语“与生理学相容的酸形成的盐”被理解为是指独立的活性成分与生理学上——特别是用于人和/或哺乳动物时——相容的无机或有机酸的盐。盐酸盐特别优选。生理学相容的酸的实例是:盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、糖精酸、单甲基癸二酸、5-氧代脯氨酸、己烷-1-磺酸、烟酸、2-,3-或4-氨基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、 α -硫辛酸、乙酰甘氨酸、马尿酸、磷酸和/或天冬氨酸。柠檬酸和盐酸特别优选。

[0039] 含阳离子或碱的生理学相容的盐是阴离子形式的该独立化合物与至少一个,优选无机,阳离子的盐,其在生理学上——特别是用于人和/或哺乳动物时——相容。特别优选的是碱金属和碱土金属的盐,以及铵盐,但特别是(单)或(二)钠、(单)或(二)钾、镁或钙盐。

[0040] 在本发明的化合物的一个优选实施方案中,取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自彼此独立地选自 H;F;Cl;Br;I; NO_2 ;CF₃;CN; R^0 ;C(=O)(R^0 或 H);C(=O)O(R^0 或 H);C(=O)N(R^0 或 H)₂;OH; OR^0 ;O-(C₁₋₈ 烷基)-OH;O-(C₁₋₈ 烷基)-O-C₁₋₈ 烷基;OCF₃;O-C(=O)- R^0 ;N(R^0 或 H)₂;N(R^0 或 H)-C(=O)- R^0 ;N(R^0 或 H)-C(=O)-N(R^0 或 H)₂;SH;SCF₃;SR⁰;S(=O)₂ R^0 ;S(=O)₂O(R^0 或 H) 和 S(=O)₂-N(R^0 或 H)₂。

[0041] 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 优选各自彼此独立地选自 H;F;Cl;Br;I; NO_2 ;CF₃;CN;C(=O)H;C(=O)-OH;C(=O)NH₂;C₁₋₈ 烷基;O-C₁₋₈ 烷基;C(=O)C₁₋₈ 烷基;C(=O)O-C₁₋₈ 烷基;O-C(=O)-C₁₋₈ 烷基;C(=O)NH-C₁₋₈ 烷基;C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)₂;NH-C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)₂;NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)-C(=O)C₁₋₈ 烷基;S-C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂O-C₁₋₈ 烷基,各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O- 甲基和 OH 的取代基单 - 或多取代;OH;OCF₃;SH;SCF₃;S(=O)₂OH;NH₂;各自饱和或不饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基;苄基、苯基、吡啶基或噻吩基,各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、NH₂、CN、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、CF₃、OH、OCF₃、C(=O)-OH、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单 -、二 - 或三取代。

[0042] 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 特别优选各自彼此独立地选自 H;F;Cl;Br;I; NO_2 ;CF₃;CN;CH₂CF₃;C(=O)-OH;C(=O)NH₂;SH;SCF₃;S(=O)₂OH;NH₂;OCF₃;OH;C₁₋₈ 烷基;O-C₁₋₈ 烷基;NH-C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)₂,各自饱和、支化或非支化、未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 O- 甲基和 OH 的取代基单 -、二 - 或三取代;各自饱和、支化或非支化、未取代的 C(=O)C₁₋₈ 烷基;C(=O)O-C₁₋₈ 烷基;O-C(=O)-C₁₋₈ 烷基;C(=O)NH-C₁₋₈ 烷基;C(=O)N(C₁₋₈ 烷基)₂;NH-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C₁₋₈ 烷基)-C(=O)C₁₋₈ 烷基;N(C(=O)C₁₋₈ 烷基)₂;S-C₁₋₈ 烷基;S(=O)₂O-C₁₋₈ 烷基;饱和的未取代 C₃₋₁₀ 环烷基;各自未取代的吡咯烷基、哌啶基、4- 甲基哌嗪基、哌嗪基或吗啉基;苄基、苯基或吡啶基,各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、CF₃、OH 和 OCF₃ 的取代基单 -、二 - 或三取代。

[0043] 取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 最特别优选各自彼此独立地选自 H;F;Cl;Br;I; NO_2 ;CF₃;CN;甲基;乙基;正丙基;异丙基;环丙基;正丁基;仲丁基;叔丁基;CH₂CF₃;C(=O)- 甲基;C(=O)- 乙基;C(=O)-OH;C(=O)-O- 甲基;C(=O)-O- 乙基;C(=O)-NH₂;C(=O)-N(甲基)₂;C(=O)-N(乙基)₂;C(=O)-NH- 甲基;C(=O)-NH- 乙基;C(=O)-N(甲基)(乙基);OH;O- 甲基;O- 乙基;O-(CH₂)₂-O-CH₃;O-(CH₂)₂-OH;OCF₃;O-C(=O)- 甲基;O-C(=O)- 乙基;NR^aR^b, 其中 R^a 和 R^b 彼此独立地选自 H、甲基、乙基、(CH₂)₂-O-CH₃ 和 (CH₂)₂-OH 或 R^a 和 R^b 与连接它们的氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基、4- 甲基哌嗪基或吗啉基;NHC(=O)- 甲基;NHC(=O)- 乙基;SH;SCF₃;S- 甲基;S- 乙基;S(=O)₂OH;S(=O)₂O- 甲基;苄基、苯基、吡啶基,各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、甲基、乙基、CF₃、OH、O- 甲基和 OCF₃ 的取代基单 -、二 - 或三取代。

[0044] 特别地,取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自彼此独立地选自 H;F;Cl;Br;I; NO_2 ;CF₃;CN;甲基;乙基;C(=O)- 甲基;O- 甲基;O-(CH₂)₂-O-CH₃;OCF₃;O-C(=O)- 甲基;NH-C(=O)- 甲基;N(甲基)₂;吗啉基;S- 甲基;SCF₃;各自未取代的苄基和苯基。

[0045] 在本发明的一个最特别优选的实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自彼此独立地选自 H、F、Cl、CF₃ 和 OCF₃。

[0046] 在本发明的化合物的进一步优选实施方案中,取代基 R^5 选自 H;F;Cl;Br;I;

NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})$ (R^0 或 H); $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (R^0 或 H); $\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (R^0 或 H)₂; N (R^0 或 H)₂; N (R^0 或 H) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; N (R^0 或 H) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}$ (R^0 或 H)₂; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ (R^0 或 H); $\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}$ (R^0 或 H)₂。

[0047] 在本发明的化合物的另一优选实施方案中, 取代基 R^5 选自 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})$ (R^0 或 H); $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (R^0 或 H); $\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (R^0 或 H)₂; OR^0 ; $-\text{O}-$ (C_{1-8} 烷基)- OH ; $\text{O}-$ (C_{1-8} 烷基)- $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; OCF_3 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; N (R^0 或 H)₂; N (R^0 或 H) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; N (R^0 或 H) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}$ (R^0 或 H)₂; SH ; SCF_3 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ (R^0 或 H); $\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}$ (R^0 或 H)₂。

[0048] 取代基 R^5 优选选自 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; C_{1-8} 烷基; $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$; $\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{S}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基, 各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $\text{O}-$ 甲基和 OH 的取代基单 - 或多取代; OCF_3 ; SH ; SCF_3 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; NH_2 ; 各自饱和或不饱和的未取代 C_{3-10} 环烷基或杂环基; 苄基、苯基、吡啶基或噻吩基, 各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 C_{1-8} 烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 CF_3 、 OH 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 SCF_3 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基单 -、二 - 或三取代。

[0049] 取代基 R^5 特别优选选自 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; CH_2CF_3 ; $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; SH ; SCF_3 ; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; NH_2 ; OCF_3 ; C_{1-8} 烷基; $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$, 各自饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 $\text{O}-$ 甲基和 OH 的取代基单 -、二 - 或三取代; 各自饱和、支化或非支化、未取代的 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})_2$; $\text{S}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基; 饱和的未取代 C_{3-10} 环烷基; 各自未取代的吡咯烷基、哌啶基、4- 甲基哌嗪基、哌嗪基或吗啉基; 苄基、苯基或吡啶基, 各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 C_{1-8} 烷基、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 CF_3 、 OH 和 OCF_3 的取代基单 -、二 - 或三取代。

[0050] 取代基 R^5 最特别优选选自 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; 甲基; 乙基; 正丙基; 异丙基; 环丙基; 正丁基; 仲丁基; 叔丁基; CH_2CF_3 ; $\text{C}(=\text{O})-\text{甲基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{乙基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{甲基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{乙基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{甲基})_2$; $\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{乙基})_2$; $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{甲基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{乙基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{甲基})(\text{乙基})$; $\text{O}-\text{甲基}$; $\text{O}-\text{乙基}$; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$; OCF_3 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{甲基}$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{乙基}$; NR^aR^b , 其中 R^a 和 R^b 彼此独立地选自 H 、甲基、乙基、 $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{甲基}$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{乙基}$ 或 R^a 和 R^b 与连接它们的氮原子一起形成吡咯烷基、哌啶基、4- 甲基哌嗪基或吗啉基; SH ; SCF_3 ; $\text{S}-\text{甲基}$; $\text{S}-\text{乙基}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{O}-\text{甲基}$; 未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、甲基、乙基、 CF_3 、 OH 、 $\text{O}-\text{甲基}$ 和 OCF_3 的取代基单 -、二 - 或三取代的苄基。

[0051] 特别地, 取代基 R^5 选自 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; 甲基; 乙基; $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{甲基}$; $\text{C}(=\text{O})-\text{甲基}$; $\text{O}-\text{甲基}$; $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$; OCF_3 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{甲基}$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{甲基}$; $\text{N}(\text{甲基})_2$; 吗啉基; $\text{S}-\text{甲基}$; SCF_3 ; 未取代的苄基。

[0052] 在本发明的一个最特别优选的实施方案中, R^5 是甲基、 OMe 或 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{甲基}$ 。

[0053] 在进一步优选的实施方案中, 取代基 R^6 代表

C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 杂烷基,各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单-或多取代,且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代;

C_{3-10} 环烷基或杂环基或 C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的 C_{3-10} 环烷基或杂环基,各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单-或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单-或多取代,且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代;

芳基或杂芳基或 C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的芳基或杂芳基,各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单-或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单-或多取代,且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代。

[0054] 在进一步优选的实施方案中,取代基 R^6 代表下列亚结构(T1)



(T1)

其中

R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CN ; OH ; OCF_3 ; NH_2 ; C_{1-4} 烷基、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 $NH-C_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ，各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-4}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单 - 或多取代； C_{3-10} 环烷基或杂环基，各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代；

m 代表 0、1、2、3 或 4；

Y 代表 O 或 NR^9 ，

其中 R^9 代表 H；饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、OH、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代的 C_{1-4} 烷基；或代表饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、OH、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-4}$ 烷基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代的 C_{3-10} 环烷基；

n 代表 0 或 1，

条件是如果 m 是指 0，则 n 不代表 1；

A 代表饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-4}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单 - 或多取代的 C_{1-8} 烷基； C_{3-10} 环烷基或杂环基，各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、苄基、苯基、吡啶基和噻吩基的取代基单 - 或多取代，其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单 - 或多取代；芳基或杂芳基，各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单 - 或多取代。

[0055] 优选地，

R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H ; F ; Cl ; Br ; I ; NO_2 ; CF_3 ; CH_2CF_3 ; CN ; OH ; OCF_3 ; NH_2 ; 各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代的 C_{1-4} 烷基、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 $O-C_{1-4}$ 烷基 -OH、 $O-C_{1-4}$ 烷基 -OCH₃、 $NH-C_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-4} 烷基、OH、 $O-C_{1-4}$ 烷基的取代基单 - 或多取代的 C_{3-10} 环烷基；

m 代表 0、1、2、3 或 4；

Y 代表 0 或 NR^9 ；

其中 R^9 代表 H；饱和或不饱和的未取代 C_{1-4} 烷基；或代表饱和或不饱和的未取代 C_{3-10} 烷基；

n 代表 0 或 1；

条件是如果 m 是指 0，则 n 不代表 1；

A 代表饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、 SCF_3 的取代基单 - 或多取代的 C_{1-8} 烷基； C_{3-10} 环烷基或杂环基，各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、 SCF_3 的取代基单 - 或多取代；芳基或杂芳基，各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、SH、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 SCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、苄基、苯基和吡啶基的取代基单 - 或多取代，其中苄基、苯基或吡啶基各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、SH、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 SCF_3 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基单 - 或多取代。

[0056] 特别优选地， R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H；F；Cl；Br；I； NO_2 ； CF_3 ；CN；甲基；乙基；正丙基；异丙基；环丙基；正丁基；仲丁基；叔丁基； CH_2CF_3 ；OH；O- 甲基；O- 乙基；O- $(\text{CH}_2)_2$ -O-CH₃；O- $(\text{CH}_2)_2$ -OH； OCF_3 ； NH_2 ；NH- 甲基；N(甲基)₂；NH- 乙基；N(乙基)₂；或 N(甲基)(乙基)；

m 代表 1、2 或 3；

n 代表 0；且

A 代表饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 和 CF_3 的取代基单 - 或多取代的 C_{1-4} 烷基；饱和的未取代 C_{3-10} 环烷基；苯基、萘基、吡啶基、噻吩基，各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、SH、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 SCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基单 - 或二 - 或三取代。

[0057] 最特别优选地， R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H；F；Cl；Br；I；甲基；乙基；正丙基；异丙基；正丁基；仲丁基；叔丁基；OH；O- 甲基；O- 乙基；O- $(\text{CH}_2)_2$ -O-CH₃；或 O- $(\text{CH}_2)_2$ -OH；

m 代表 1、2 或 3；

n 代表 0；且

A 代表甲基；乙基；正丙基；异丙基；正丁基；仲丁基；叔丁基；环丙基；环丁基；环戊基；环己基；环庚基；金刚烷基；双环 [2. 2. 1] 庚基；双环 [2. 2. 2] 辛基；苯基、吡啶基、噻吩基，各自未取代或被一个、两个或三个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂、SH、 $\text{S}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 SCF_3 和 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 的取代基单 -、二 - 或三取代。

[0058] 在特别优选的实施方案中，

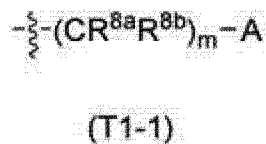
R^{8a} 和 R^{8b} 彼此独立地代表 H，

m 代表 1，

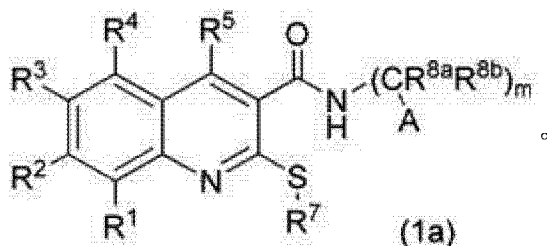
n 代表 0 且

A 代表苯基、吡啶基或噻吩基,各自被选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₄ 烷基、OCF₃、C₁₋₄ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₄ 烷基)、N(C₁₋₄ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₄ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基取代 0、1、2 或 3 次。

[0059] 在 n = 0 的情况下,亚结构(T-1)使得 R⁶ 为亚结构(T1-1):



[0060] 具有通式(1a)的本发明的化合物特别优选:



[0061] 在进一步优选的实施方案中,取代基 R⁷ 代表

C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 杂烷基,各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单-或多取代,且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基单-或多取代;

C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基或 C₁₋₈ 烷基-或 C₂₋₈ 杂烷基-桥连的 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基,各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃、S(=O)₂OH、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单-或多取代,其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、OH、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、C₁₋₈ 烷基、C(=O)-OH、CF₃、NH₂、NH(C₁₋₈ 烷基)、N(C₁₋₈ 烷基)₂、SH、S-C₁₋₈ 烷基、SCF₃ 和 S(=O)₂OH 的取代基单-或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CF₃、CN、OH、=O、C(=O)-OH、OCF₃、NH₂、S(=O)₂OH、SH、SCF₃、C₁₋₈ 烷基、O-C₁₋₈ 烷基、S-C₁₋₈ 烷基、NH-C₁₋₈ 烷基、N(C₁₋₈ 烷基)₂、C₃₋₁₀ 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代,其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、O-C₁₋₈ 烷基、OH 和 OCF₃ 的取代基单-或多取代;且其中上述 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₈ 烷基、OH、=O、O-C₁₋₈ 烷基、OCF₃、NH₂、NH-C₁₋₈ 烷基和 N(C₁₋₈ 烷基)₂ 的取代基

单-或多取代；

芳基或杂芳基或 C_{1-8} 烷基-或 C_{2-8} 杂烷基-桥连的芳基或杂芳基，各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单-或多取代，其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单-或多取代；

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代，其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单-或多取代，且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代。

[0062] R^7 优选代表

C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 杂烷基，各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-8} 环烷基或杂环基的取代基单-或多取代，其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单-或多取代，且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代；

C_{3-8} 环烷基或杂环基或 C_{1-6} 烷基-或 C_{2-6} 杂烷基-桥连的 C_{3-8} 环烷基或杂环基，各自饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单-或多取代，其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单-或多取代；

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-8} 环烷基和杂环基的取代基单-或多取代，其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单-或多取代；且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以饱和或不饱和、未取代或被一个或多个各自彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单-或多取代；

芳基或杂芳基或 C_{1-6} 烷基 - 或 C_{2-6} 杂烷基 - 桥连的芳基或杂芳基, 各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 、 $S(=O)_2OH$ 、苄基、苯基、吡啶基、噻吩基的取代基单 - 或多取代, 其中苄基、苯基、吡啶基、噻吩基可以各自未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、CN、OH、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $C(=O)-OH$ 、 CF_3 、 NH_2 、 $NH(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、SH、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 SCF_3 和 $S(=O)_2OH$ 的取代基单 - 或多取代;

且其中烷基链或杂烷基链可任选是支化或非支化、饱和或不饱和的、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 NO_2 、 CF_3 、CN、OH、 $=O$ 、 $C(=O)-OH$ 、 OCF_3 、 NH_2 、 $S(=O)_2OH$ 、SH、 SCF_3 、 C_{1-8} 烷基、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 $S-C_{1-8}$ 烷基、 $NH-C_{1-8}$ 烷基、 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{3-10} 环烷基和杂环基的取代基单 - 或多取代, 其中上述烷基可以各自饱和或不饱和、支化或非支化、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 $O-C_{1-8}$ 烷基、OH 和 OCF_3 的取代基单 - 或多取代, 且其中上述 C_{3-10} 环烷基或杂环基可以是饱和或不饱和、未取代或被一个或多个彼此独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-8} 烷基、OH、 $=O$ 、 $O-C_{1-8}$ 烷基、 OCF_3 、 NH_2 、 $NH-C_{1-8}$ 烷基和 $N(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 的取代基单 - 或多取代的。

[0063] R^7 特别优选选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基, 各自未取代或被一个或多个选自 F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 SCF_3 、 CF_3 和 OC_{1-8} 烷基的取代基单 - 或多取代; 或苯基、苄基或苯乙基, 各自未取代或被一个或多个选自 F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 SCF_3 、 CF_3 、 C_{1-8} 烷基、 OC_{1-8} 烷基和 CN 的取代基单 - 或多取代。

[0064] R^7 最特别优选代表甲基、乙基、异丙基、叔丁基或环丙基。

[0065] 特别优选的化合物是选自下列化合物的那些:

- 1 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 2 3-[[3-[氧代-(2-噻吩基甲基氨基)甲基]-噻啉基]硫基]丙酸甲酯;
- 3 2-(3-环己基丙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 4 2-(3-苯基丙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 5 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 6 2-[3-(4-氟苯基)丙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 7 2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 8 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 9 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 10 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-5-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 11 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 12 2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺;
- 13 N-(2-噻吩基甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯基]磺酰基乙基硫基]-3-喹啉甲酰胺;

- 14 2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 15 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 16 2-[2-(4-氟苯基)磺酰基乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 17 2-[2-(对-甲苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 18 2-[2-(对-甲苯基硫基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 19 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(环己基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 20 2-[3-(对-甲苯基)丙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 21 2-[2-(苯基硫基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 22 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-环己基乙基)-3-喹啉甲酰胺；
- 23 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(3,3-二甲基丁基)-3-喹啉甲酰胺；
- 24 2-[2-[(4-氟苯基)硫基]乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 25 N-(3,3-二甲基丁基)-2-(乙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺；
- 26 3-(3-(噻吩-2-基甲基氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-基硫基)丙酸甲酯；
- 27 3-(3-(噻吩-2-基甲基氨基甲酰基)-7-(三氟甲基)喹啉-2-基硫基)丙酸甲酯；
- 28 N-(2,2-二甲基丙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 29 N-(环庚基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 31 N-[(3,4-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 32 N-[(2,4-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 33 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[(3,4,5-三氟苯基)-甲基]-喹啉-3-甲酰胺
- 34 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[(2,4,5-三氟苯基)-甲基]-喹啉-3-甲酰胺
- 35 2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-4-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 36 N-[(4-叔丁基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 37 2-乙基硫基-4-甲基-N-(3-甲基丁基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 38 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺
- 39 2-乙基硫基-4-甲基-N-苯乙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 40 2-乙基硫基-4-甲基-N-(3-苯基丙基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 41 2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 42 2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-3-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 43 2-乙基硫基-4-甲基-N-(萘-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 44 2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻唑-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 45 2-乙基硫基-4-甲基-N-([1,3,4]噁二唑-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹

啉-3-甲酰胺

47 N-[(3-氟苯基)-甲基]-2-(异丙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

48 2-(环戊基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

49 2-(丁基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

50 N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(戊基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

51 N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(1-甲基-丙基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

52 2-(环己基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

53 N-(2-环戊基乙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

54 N-(3-环戊基丙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

55 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[4-(三氟甲基)-苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺

56 N-[(3-叔丁基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

57 2-乙基硫基-4-甲基-N-(4-甲基戊基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

58 2-苄基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

59 2-乙基硫基-N-[(3-氟-2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

60 2-乙基硫基-N-[(5-氟-2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

61 N-[(3,4-二甲基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

62 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[4-(三氟甲基硫基)-苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺

63 N-(环己基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

64 2-乙基硫基-4-甲基-N-(四氢吡喃-2-基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

65 2-乙基硫基-4-甲基-N-丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

66 N-丁基-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

67 2-乙基硫基-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

68 2-乙基硫基-4-甲基-正戊基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

69 2-乙基硫基-4-甲基-N-[(5-甲基噻吩-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

70 2-乙基硫基-4-甲基-N-[(4-甲基噻吩-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹

喹啉-3-甲酰胺

71 N-[(5-氯噻吩-2-基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

72 2-乙基硫基-4-甲基-N-(2-噻吩-2-基-乙基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

73 N-(5-双环[2.2.1]庚烷基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

74 N-苄基-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

75 2-乙基硫基-N-[(2-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

76 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

77 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

78 N-[(2-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

79 N-[(3-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

80 N-[(4-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

81 2-乙基硫基-4-甲基-N-(邻-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

82 2-乙基硫基-4-甲基-N-(间-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

83 2-乙基硫基-4-甲基-N-(对-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

84 2-乙基硫基-N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

85 2-乙基硫基-N-[(3-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

86 2-乙基硫基-N-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

87 N-[(3,5-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

88 4-甲基-2-乙基硫基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

89 2-(叔丁基硫基)-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

90 N-(2,2-二甲基丙基)-2-乙基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

91 2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺

92 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

93 2-(叔丁基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

94 2-(叔丁基硫基)-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

95 7-叔丁基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

96 7-叔丁基-2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

97 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

98 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

- 99 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 100 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 101 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 102 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 103 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 104 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 105 2-乙基硫基-7-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 106 2-乙基硫基-7-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 107 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 108 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 109 2-乙基硫基-6,7-二氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 110 2-乙基硫基-N-(呋喃-2-基-甲基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 111 2-乙基硫基-4-甲基-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 113 2-乙基硫基-N-[(3-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 114 N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 115 N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 116 2-乙基硫基-6-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 117 2-乙基硫基-6-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 118 2-乙基硫基-6,7-二氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 119 2-乙基硫基-N-[(4-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 120 2-乙基硫基-8-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 121 2-乙基硫基-8-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 123 2-乙基硫基-5-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 124 2-乙基硫基-5-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 125 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 126 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺

胺

- 127 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-5-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 128 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-6-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 129 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 133 7-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 134 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酰胺
- 135 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酰胺
- 136 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 137 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 138 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 139 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 140 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-8-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 141 7-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺
- 142 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基氧基)-喹啉-3-甲酰胺
- 143 4-乙基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺
- 144 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-异丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺

或它们的生理学相容盐。

[0066] 本发明的取代 2-巯基喹啉-3-甲酰胺和相应的酸、碱、盐和溶剂化物适合作为药剂中的药物活性成分。

[0067] 本发明因此还提供含有至少一种具有通式(1)的本发明的取代 2-巯基喹啉-3-甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质的药剂,其中基团 R^1 至 R^7 具有上文给出的含义。

[0068] 本发明的药剂除至少一种本发明的化合物外还任选含有合适的添加剂和/或辅助物质,包括载体材料、填料、溶剂、稀释剂、染料和/或粘合剂,并可以作为注射液、滴剂或汁液(juices)形式的液体剂型、作为颗粒剂、片剂、丸剂、贴剂、胶囊、膏药/喷浆(spray plaster)或气雾剂形式的半固体剂型给药。辅助物质等及其使用量的选择取决于该药剂要通过口服、经口、肠道外、静脉内、腹膜内、皮内、肌内、鼻内、面颊、直肠还是局部途径给药,例如在皮肤、粘膜上或眼内。片剂、锭剂、胶囊、颗粒剂、滴剂、汁液和糖浆形式的制剂适合口

服给药；溶液、悬浮液、易重构干制剂和喷雾剂适合肠道外、局部和吸入给药。长效制剂中、溶解形式或膏药中的本发明的化合物(任选添加促进皮肤渗透的试剂)是适合经皮给药的制剂。适合口服或经皮给药的制剂形式可以在缓释基础上输递本发明的化合物。本发明的化合物也可以以肠道外长期长效剂形式，如植入物或植入泵使用。本领域技术人员已知的其它附加活性成分原则上可添加到本发明的药剂中。

[0069] 本发明的这些药剂适合影响 KCNQ2/3 通道和发挥激动或拮抗，特别是激动作用。

[0070] 本发明的药剂优选适合治疗至少部分由 KCNQ2/3 通道介导的失调症或疾病。

[0071] 本发明的药剂优选适合治疗一种或多种选自疼痛，优选选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、肌肉疼痛和炎性疼痛的疼痛；癫痫、尿失禁、焦虑状态、成瘾症、躁狂症、双相性精神障碍、偏头痛、认知疾病、张力障碍相关性运动障碍和 / 或尿失禁的疾病。

[0072] 本发明的药剂特别优选适合治疗疼痛，最特别优选慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛和肌肉疼痛。

[0073] 本发明的药剂还特别优选适合治疗癫痫。

[0074] 本发明还提供至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质用于制备至少部分由 KCNQ2/3 通道介导的失调症或疾病的治疗药剂的用途。

[0075] 优选使用至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质制备疼痛，优选选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、肌肉疼痛和炎性疼痛的疼痛；癫痫、尿失禁、焦虑状态、成瘾症、躁狂症、双相性精神障碍、偏头痛、认知疾病、张力障碍相关性运动障碍和 / 或尿失禁的治疗药剂。

[0076] 特别优选使用至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质制备疼痛，最特别优选慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛和肌肉疼痛的治疗药剂。

[0077] 还特别优选使用至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质制备癫痫治疗药剂。

[0078] 本发明还提供用于治疗至少部分由 KCNQ2/3 通道介导的失调症或疾病的至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质。

[0079] 本发明还提供用于治疗疼痛，优选选自急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、肌肉疼痛和炎性疼痛的疼痛；癫痫、尿失禁、焦虑状态、成瘾症、躁狂症、双相性精神障碍、偏头痛、认知疾病、张力障碍相关性运动障碍和 / 或尿失禁的至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质。

[0080] 特别优选的是用于治疗疼痛，最特别优选慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛和肌肉疼痛的至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质。

[0081] 特别优选的还是用于治疗癫痫的至少一种本发明的取代 2- 巯基喹啉 -3- 甲酰胺和任选一种或多种药物相容的辅助物质。

[0082] 例如在 Bennett 或 Chung 模型(Bennett, G.J. 和 Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107 ;Kim, S.H. 和 Chung, J.M., An experimental model

for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363)中证实了对疼痛的效力。例如在DBA/2小鼠模型中证实了对癫痫的效力(De Sarro等人, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336)。

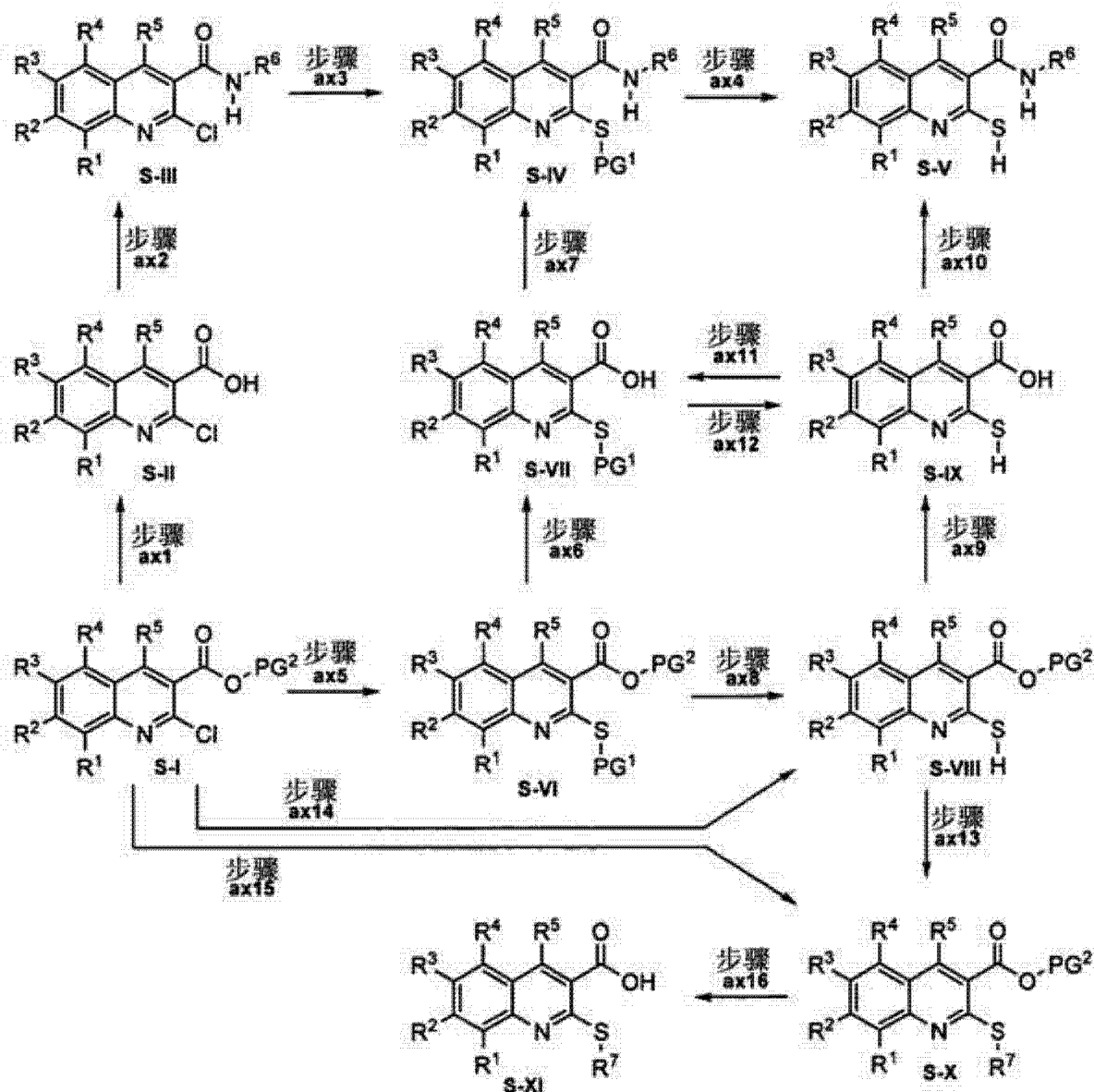
[0083] 本发明的取代2-巯基喹啉-3-甲酰胺优选具有最多10 μM 或最多5 μM ,更优选最多3 μM 或最多2 μM ,再更优选最多1.5 μM 或最多1 μM ,最优选最多0.8 μM 或最多0.5 μM ,特别是最多0.4 μM 或最多0.2 μM 的 EC_{50} 值。测定 EC_{50} 值的方法是本领域技术人员已知的。优选通过荧光测定法,特别优选通过“药理学实验”中描述的方法测定 EC_{50} 值。

[0084] 本发明还提供制备本发明的取代2-巯基喹啉-3-甲酰胺的方法。

[0085] 下述反应中所用的化学品和反应组分可购得或可通过本领域技术人员已知的常规方法制造。

[0086] 一般反应图式

图式1:



在步骤 ax1、ax6、ax9 和 ax16 中,通过本领域技术人员已知的酯裂解方法,任选在酸或碱存在下,裂解受保护酯 S-I 或 S-VI 或 S-VIII 或 S-X 的保护基 PG²,其是叔丁基或苄基,并由此将 S-I、S-VI、S-VIII 或 S-X 转化成甲酸 S-II 或 S-VII 或 S-IX 或 S-XI。

[0087] 在步骤 ax2、ax7 和 ax10 中,可以通过本领域技术人员熟悉的方法将甲酸 S-II 或 S-VII 或 S-IX 转化成相应酰胺 S-III 或 S-IV 或 S-V。例如,S-II 或 S-VII 或 S-IX 可以首先与合适的氯化剂,如亚硫酰氯反应以形成酰基氯,其随后与伯胺 R⁶-NH₂ 任选在碱存在下反应以形成酰胺 S-III 或 S-IV 或 S-V。或者,S-II 或 S-VII 或 S-IX 可以与伯胺 R⁶-NH₂ 在合适的偶联剂,例如 HATU 或 CDI 存在下,任选在添加碱的情况下反应。

[0088] 在步骤 ax3 和 ax5 中,可以由 2-氯喹啉 S-III 和 S-I 起始通过本领域技术人员熟悉的方法,例如通过任选在碱存在下,在本位取代中用相应的硫醇 PG¹-SH 烷基化以形成硫醚 S-IV 和 S-VI 来形成受保护基 PG¹ 保护的硫醇 S-IV 和 S-VI。

[0089] 在步骤 ax4、ax8 和 ax12 中,例如作为硫醚被保护的硫醇 S-IV 或 S-VI 或 S-VII 可以通过任选在酸或碱存在下裂解掉保护基 PG¹ 来转化成硫醇 S-V 或 S-VIII 或 S-IX。

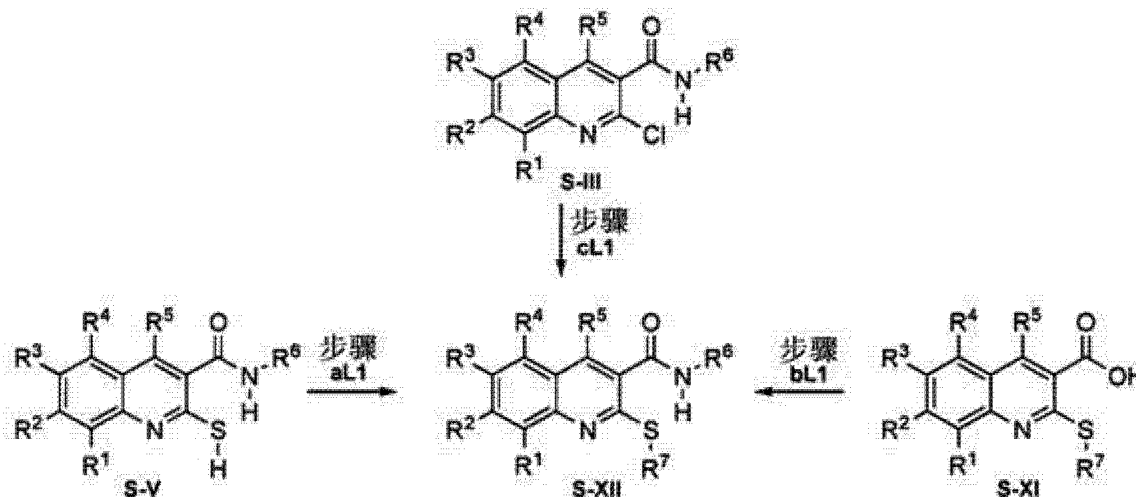
[0090] 在步骤 ax11 中,可以通过本领域技术人员熟悉的方法将硫醇 S-IX 转化成具有被保护基 PG¹ 保护的硫醇官能的 S-VII。在此,硫醇 S-IX 可以例如借助烷基卤 PG¹-卤,任选在碱存在下烷基化。

[0091] 在步骤 ax13 中,硫醇 S-VIII 可以通过本领域技术人员熟悉的方法转化成相应的硫醚 S-X。在此,硫醇 S-VIII 可以例如借助烷基卤 R⁷-卤,任选在碱存在下烷基化。

[0092] 在步骤 ax14 中,2-氯喹啉 S-I 可以首先通过本领域技术人员已知的方法,例如通过用硫醇,例如 3-巯基丙酸乙基酯取代来转化成相应的硫醚,随后任选在酸或碱存在下裂解形成硫醇 S-VIII。

[0093] 在步骤 ax15 中,可以由 2-氯喹啉 S-I 起始通过本领域技术人员熟悉的方法,例如通过任选在碱存在下,在本位取代中用相应的硫醇 R⁷-SH 烷基化来形成硫醚 S-X。

[0094] 图式 2:



在步骤 aL1 中,可以通过本领域技术人员熟悉的方法将硫醇 S-V 转化成相应的硫醚 S-XII。在此,可以例如借助烷基卤 R⁷-卤,任选在碱存在下将硫醇 S-V 烷基化。

[0095] 在步骤 bL1 中,可以通过本领域技术人员熟悉的方法将甲酸 S-XI 转化成相应酰胺 S-XII。例如,S-XI 可以首先与合适的氯化剂,如亚硫酰氯反应以形成酰基氯,其随后与伯

胺 R^6-NH_2 任选在碱存在下反应形成酰胺 S-XII。或者, S-XI 可以与伯胺 R^6-NH_2 在合适的偶联剂, 例如 HATU 或 CDI 存在下, 任选在添加碱的情况下反应。

[0096] 在步骤 cL1 中, 可以由 2- 氯喹啉 S-III 起始通过本领域技术人员熟悉的方法, 例如通过任选在碱存在下在本位取代中用相应的硫醇 R^7-SH 烷基化来形成硫醚 S-XII。

[0097] 本领域技术人员熟悉的用于实施反应步骤 ax1 至 ax16 和 aL1、bL1 和 cL1 的方法可见于关于有机化学的标准著作, 例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Parts A 和 B*, Springer, 第 5 版, 2007); 各种作者, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley & Sons。此外, 其它方法和对文献的引用可获自标准数据库, 如来自 Elsevier, Amsterdam, NL 的 Reaxys® 数据库或 American Chemical Society, Washington, US 的 SciFinder® 数据库。

[0098] 合成描述

缩写

AcOH	乙酸
aq.	水性
盐水	饱和 NaCl 水溶液
BuLi	丁基锂
d	天
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N, N- 二异丙基乙基胺
EE	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
sat.	饱和
h	小时
HATU	O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脒鎓六氟磷酸盐
sol.	溶液
m/z	质荷比
M	摩尔
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分钟
MS	质谱法
N/A	不可得
NEt ₃	三乙胺
RG	瑞替加滨
RT	室温 23 ± 7°C
SC	在硅胶上的柱色谱法
THF	四氢呋喃
vv	体积比

没有明确描述的所有原材料可购得(供应商可见于例如来自 MDL, San Ramon, US 的 Symyx® Available Chemicals 数据库)或它们的合成已确切描述在专家文献中(实验程序可见于例如来自 Elsevier, Amsterdam, NL 的 Reaxys® 数据库)或它们可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0099] 使用硅胶 60 (0.040 – 0.063 mm) 作为柱色谱法(SC)的固定相。

[0100] 借助 $^1\text{H-NMR}$ 能谱法进行所有中间体和实施例化合物的分析表征。也通过质谱法(MS, 对 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 规定的 m/z) 进行所有实施例化合物和所选中间体的分析。

[0101] 中间体的合成

中间体 VVV01 :2- 氯 -N-(噻吩 -2- 基甲基) 喹啉 -3- 甲酰胺的合成

将 2.1 克 (10.0 毫摩尔) 2- 氯喹啉 -3- 甲酸在亚硫酸氯 (60 毫升) 中的溶液在 85°C 下加热 2 小时。随后在真空下除去过量亚硫酸氯。残留物用 DCM (60 毫升) 溶解 (take up) 并将溶液冷却至 0°C, 随后与 4.0 毫升 (30.0 毫摩尔) NEt_3 和 1.03 毫升 (10.0 毫摩尔) 噻吩 -2- 甲基胺混合。在 RT 下搅拌 90 分钟后, 将其用 EE 稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤。水性相用 EE 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法 (己烷 /EE 4:1) 产生 1.44 克 (4.8 毫摩尔, 48%) 2- 氯 -N-(噻吩 -2- 基甲基) 喹啉 -3- 甲酰胺。

[0102] 中间体 VVV02 :2- 巯基 -N-(噻吩 -2- 基甲基) 喹啉 -3- 甲酰胺的合成

将 600 毫克 (26.1 毫摩尔) 钠缓慢添加到 MeOH (500 毫升) 中。随后在室温下添加 1.16 克 (3.0 毫摩尔) 3-[[3-[氧代 -(2- 噻吩基甲基氨基) 甲基]-2- 喹啉基]- 巯基] 丙酸甲酯 (实施例 2) 在 MeOH (60 毫升) 中的溶液。随后将反应溶液在 70°C 下加热 1 小时。在冷却至室温后, 将该混合物在真空下浓缩至小体积。残留物用水溶解并用 EE 洗涤该溶液。其随后用浓盐酸酸化至 pH 3。滤除所形成的沉积物并干燥。获得 805 毫克 (2.7 毫摩尔, 90%) 2- 巯基 -N-(噻吩 -2- 基甲基) 喹啉 -3- 甲酰胺。

[0103] 中间体 VVV03 :2- 氯 -6-(三氟甲基) 喹啉 -3- 甲酸的合成

将 1.54 毫升 (11.0 毫摩尔) 二异丙基胺在 THF (38 毫升) 中的溶液冷却至 0°C。在此温度下逐滴添加 6.9 毫升 (1.6 M 在己烷中, 11.0 毫摩尔) $n\text{-BuLi}$, 随后将该混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟。随后在 -78°C 下逐滴添加 2.31 克 (10.0 毫摩尔) 2- 氯 -6-(三氟甲基) 喹啉在 THF (12 毫升) 中的溶液, 并将该混合物在 -78°C 下进一步搅拌 30 分钟。随后将反应溶液倒到细分散的干冰上。在加热至 RT 后, 将该混合物在真空下浓缩至小体积且残留物用水溶解。其用 1N NaOH 水溶液制成碱性, 随后用醚洗涤。其随后用 10% 盐酸水溶液酸化并用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残渣获得 198 毫克 (0.7 毫摩尔, 72%) 2- 氯 -6-(三氟甲基) 喹啉 -3- 甲酸。

[0104] 中间体 VVV04 :2-(2-(苯基磺酰基) 乙基巯基)-6-(三氟甲基) 喹啉 -3- 甲酸的合成

将 206 毫克 (1.5 毫摩尔) K_2CO_3 和 303 毫克 (1.5 毫摩尔) 2-(苯基磺酰基) 乙烷硫醇添加到 827 毫克 (1.0 毫摩尔) 2- 氯 -6-(三氟甲基) 喹啉 -3- 甲酸 (前体 VVV03) 在丙酮 (3 毫升) 中的溶液中, 并将该混合物在 70°C 下加热 5 小时。随后将其过滤, 且滤液在真空下浓缩至小体积。将该残留物溶解在水中并用 1N 盐酸酸化。其随后用 EE 萃取且有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的结晶 (DCM/ 己烷) 产生 316 毫克 (0.7 毫摩

尔, 72%) 2-(2-(苯基磺酰基)乙基硫基)-6-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸。

[0105] 中间体 VVV05 :2-羟基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 235 毫克(60%在矿物油中, 5.89 毫摩尔)氢化钠添加到 1.7 克(5.36 毫摩尔)3-(2-乙酰基-5-(三氟甲基)苯基氨基)-3-氧代丙酸乙酯在 EtOH (16 毫升)中的溶液中, 并将该混合物回流 3 小时和在 RT 下再搅拌 16 小时。随后加入 1.34 毫升(6.70 毫摩尔) AcOH 并用 EE (30 毫升)和盐水(10 毫升)稀释该混合物。进行相分离, 和有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的结晶(EE)产生 920 毫克(3.07 毫摩尔, 57%) 2-羟基-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯。

[0106] 中间体 VVV06 :2-氯-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯的合成

4.3 克(14.4 毫摩尔)2-羟基-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯(前体 VVV05)与 13.3 毫升(144.1 毫摩尔) POCl_3 一起在 100°C 下加热 2 小时。在冷却至室温后, 将该混合物在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 4.5 克(14.2 毫摩尔, 98%)2-氯-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯。

[0107] 中间体 VVV07 :2-(3-乙氧基-3-氧代丙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 336 毫克(3.0 毫摩尔)叔丁醇钾添加到 0°C 的 360 毫克(3.0 毫摩尔)3-巯基丙酸甲酯在 DMF (8 毫升)中的溶液中, 并将该混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。随后添加 953 毫克(3.0 毫摩尔)2-氯-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯, 并将反应溶液缓慢加热至 50°C 并在此温度下搅拌 16 小时。在冷却至室温后, 该混合物用水稀释并用 EE 萃取。有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 9:1)产生 625 毫克(1.5 毫摩尔, 50%) 2-(3-乙氧基-3-氧代丙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯。

[0108] 中间体 VVV08 :2-(乙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸的合成

将 400 毫克(17.4 毫摩尔)钠缓慢添加到 MeOH (50 毫升)中并将该溶液在 RT 下搅拌 5 分钟。随后在 RT 下添加 800 毫克(2.0 毫摩尔)2-(3-乙氧基-3-氧代丙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸乙酯(前体 VVV07)在 MeOH (10 毫升)中的溶液。随后将反应溶液在 70°C 下加热 30 分钟。在冷却至室温后, 加入 488 微升(6.0 毫摩尔)1-碘乙烷(iodethane)并将该混合物在 RT 下搅拌 2 小时。随后将该混合物在真空下浓缩至小体积并用 EE 溶解残留物。其用水洗涤并用 EE 萃取水性相。合并的有机相用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 391 毫克(1.2 毫摩尔, 62%) 2-(乙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸, 其在没有额外提纯的情况下进一步反应。

[0109] 中间体 VVV17 :2-氯-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成

a) 2-氯-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-碳酰氯的合成

50 克(55.3 毫摩尔)2-羟基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸乙酯(VVV05)与 51 毫升(553.1 毫摩尔) POCl_3 一起在 100°C 下加热 2 小时。随后添加甲苯(10 毫升)并将该混合物在 60°C 下搅拌 10 分钟, 随后在真空下浓缩至小体积。残留物用水溶解并用 EE 萃取。有机相用 1M NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 12.6 克(40.9 毫摩尔, 74%)2-氯-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-碳酰

氯,其在没有额外提纯的情况下进一步反应。

[0110] b) 2-氯-N-[(3-氟苄基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成

将 2.9 克(23.4 毫摩尔)3-氟苄基胺溶液在 RT 下逐滴添加到 6.0 克(19.5 毫摩尔)2-氯-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-碳酸氯在二氧杂环己烷(35 毫升)中的溶液中。随后将该混合物在 RT 下搅拌 60 分钟,随后用水猝灭。反应溶液用 EE 萃取并用 1M NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤有机相,经 MgSO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的结晶(EE)产生 6.4 克(16.1 毫摩尔,83%)2-氯-N-[(3-氟苄基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。

[0111] 中间体 VVV22 :7-叔丁基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸的合成

a) 3-(2-乙酰基-5-叔丁基苯基氨基)-3-氧代丙酸乙酯的合成

将 160 微升(1.15 摩尔) NEt_3 添加到 200 毫克(1.0 毫摩尔)1-(2-氨基-4-叔丁基苯基)乙酮在 DCM (20 毫升)中的溶液中,并将该混合物冷却至 0°C。在此温度下添加 170 微升(1.4 毫摩尔)3-氯-3-氧代丙酸乙酯,随后将该混合物在 RT 下搅拌 2 小时。其随后用水稀释并用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 19:1)产生 190 毫克(0.62 毫摩尔,60%)3-(2-乙酰基-5-叔丁基-苯基氨基)-3-氧代丙酸乙酯。

[0112] b) 7-叔丁基-2-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 30 毫克(0.68 毫摩尔,60%在矿物油中)氢化钠添加到 190 毫克(0.62 毫摩尔)3-(2-乙酰基-5-叔丁基-苯基氨基)-3-氧代丙酸乙酯在 EtOH (2 毫升)中的溶液中,并将该混合物在 80°C 下加热 2 小时。其随后用水稀释并用 5N AcOH 酸化。其随后用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 150 毫克(0.52 毫摩尔,84%)7-叔丁基-2-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯,其在没有额外提纯的情况下进一步反应。

[0113] c) 7-叔丁基-2-氯-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 150 毫克(0.52 毫摩尔)7-叔丁基-2-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯和 POCl_3 (1 毫升)的混合物在 150°C 下加热 2 小时。随后将反应溶液倒入冰水(15 毫升)中并用饱和 NaHCO_3 水溶液制成碱性。其随后用 EE 萃取,有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 140 毫克(0.46 毫摩尔,88%)7-叔丁基-2-氯-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯,其在没有额外提纯的情况下进一步反应。

[0114] d) 7-叔丁基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 190 毫克(1.38 毫摩尔) K_2CO_3 和 100 微升(1.38 毫摩尔)乙烷硫醇添加到 140 毫克(0.46 毫摩尔)7-叔丁基-2-氯-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯在 DMF (3 毫升)中的溶液中,并将该混合物在 60°C 下搅拌 16 小时。其随后用水稀释并用 EE 萃取。有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 19:1)产生 100 毫克(0.30 毫摩尔,65%)7-叔丁基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯。

[0115] e) 7-叔丁基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸的合成

将 600 毫克(14.36 毫摩尔)一水合氢氧化锂在水(30 毫升)中的溶液添加到 1.7 克(5.1 毫摩尔)7-叔丁基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯在 THF/ 甲醇掺合物(2:1 vv,

30 毫升)中的溶液中,随后将反应溶液在 60℃下搅拌 16 小时。随后将该混合物在真空下浓缩至小体积,残留物用水溶解并用 EE 洗涤。水性相用 1M 盐酸调节至 pH 2,随后用 EE 萃取。有机相用盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 420 毫克(1.38 毫摩尔,27%) 7-叔丁基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸,其在没有额外提纯的情况下进一步反应。

[0116] 中间体 VVV30 :2-乙基硫基-6,7-二氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸的合成

a) 6,7-二氟-2-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

由 1-(2-氨基-4,5-二氟苯基)乙酮通过对前体 VVV22 第 a) 和 b) 部分描述的方法制备 6,7-二氟-2-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯

b) 2-乙基硫基-6,7-二氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 3.4 克(8.2 毫摩尔)Lawesson's 试剂在 RT 下添加到 550 毫克(2.1 毫摩尔)6,7-二氟-2-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯在吡啶/甲苯混合物(1:10 vv, 6 毫升)中的溶液中,随后将该混合物在 80℃下加热 3 小时。其随后用饱和 NaHCO₃ 水溶液(20 毫升)猝灭并用 EE (3 x 60 毫升)萃取。合并的有机相用水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。将残留物(450 毫克)溶解在 DMF (6 毫升)中并与 660 毫克(4.8 毫摩尔)K₂CO₃ 和 740 毫克(4.8 毫摩尔)碘乙烷混合。随后将反应溶液在 50℃下加热 30 分钟。其随后用水(60 毫升)稀释并用 EE (3 x 80 毫升)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 19:1)产生 300 毫克(0.96 毫摩尔,47%) 2-乙基硫基-6,7-二氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯。

[0117] c) 2-乙基硫基-6,7-二氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸的合成

由 400 毫克(1.3 毫摩尔)2-乙基硫基-6,7-二氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸通过对前体 VVV22 第 e) 部分描述的方法制备 220 毫克(0.78 毫摩尔,60%)2-乙基硫基-6,7-二氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸。

[0118] 中间体 VVV39 :7-二甲基氨基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

a) 2-乙基硫基-7-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

由 1-(2-氨基-4-氟苯基)乙酮通过对前体 VVV30 第 a) 和 b) 部分描述的方法制备 2-乙基硫基-7-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯。

[0119] b) 7-二甲基氨基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 2.8 克(20.5 毫摩尔)K₂CO₃ 和 40% 二甲胺水溶液(20.5 毫升)添加到 2.0 克(6.8 毫摩尔)2-乙基硫基-7-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯在 EtOH (20 毫升)中的溶液中,并在封闭容器中将该混合物在 90℃下加热 16 小时。随后将反应溶液在真空下浓缩至小体积,残留物用水溶解。其随后用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 25:1)产生 810 毫克(2.55 毫摩尔,38%) 7-二甲基氨基-2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯。

[0120] 中间体 VVV41 :2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-羟基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成

a) N-(1-乙基硫基-2-(1-氧基丁基)-亚己-3-酰基)-3-(三氟甲基)苯胺(N-(1-ethylthio-2-(1-oxybutyl)-hexan-3-onylidene)-3-(trifluoromethyl) aniline)的合成

将 7.2 克(45.0 毫摩尔)丙二酸二乙酯在 DMF (10 毫升)中的溶液添加到 2.0 克(41.2

毫摩尔) 氢化钠在 DMF (120 毫升) 中的溶液中, 随后将该混合物在 RT 下搅拌 30 分钟。随后添加 10.0 克 (37.5 毫摩尔) N-(1-氯-1-乙基硫基-亚甲基)-3-(三氟甲基) 苯胺在 DMF (10 毫升) 中的溶液并将反应溶液在 100°C 下加热 30 分钟。其随后用水稀释并用醚萃取。有机相用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩至小体积。作为残留物获得 4.5 克 (11.5 毫摩尔, 31%) N-(1-乙基硫基-2-(1-氧基丁基)-亚己-3-酰基)-3-(三氟甲基) 苯胺, 其在没有额外提纯的情况下进一步反应。

[0121] b) 2-(乙基硫基)-4-羟基-7-(三氟甲基) 喹啉-3-甲酸乙酯的合成

将 4.0 克 (10.2 毫摩尔) N-(1-乙基硫基-2-(1-氧基丁基)-亚己-3-酰基)-3-(三氟甲基) 苯胺在真空中在 180°C 下加热 1 小时。在冷却至 RT 和残留物的柱色谱法(己烷/EE 249:1) 后, 获得 1.0 克 (2.9 毫摩尔, 28%) 2-(乙基硫基)-4-羟基-7-(三氟甲基) 喹啉-3-甲酸乙酯。

[0122] c) 2-(乙基硫基)-N-(3-氟苄基)-4-羟基-7-(三氟甲基) 喹啉-3-甲酰胺的合成

将 5.8 毫升 (11.6 毫摩尔, 2M 在甲苯中) 三甲基铝和 1.5 克 (11.6 毫摩尔) 3-氟苄基胺相继添加到 1.0 克 (2.9 毫摩尔) 2-(乙基硫基)-4-羟基-7-(三氟甲基) 喹啉-3-甲酸乙酯在甲苯 (18 毫升) 中的溶液中, 随后将该混合物在 80°C 下加热 2 小时。其随后用水稀释并用 EE 萃取。有机相用 1M 盐酸、水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 17:3) 产生 0.9 克 (2.1 毫摩尔, 73%) 2-(乙基硫基)-N-(3-氟苄基)-4-羟基-7-(三氟甲基) 喹啉-3-甲酰胺。

[0123] 其它中间体的合成

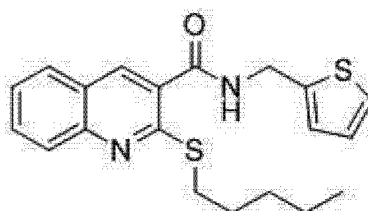
通过已描述的方法进行其它中间体的合成。表 1 显示通过哪种方法制备哪种化合物。在每种情况下使用的原材料和试剂是本领域技术人员显而易见的。

[0124] 表 1:

中间体	化学名	制备类似于 中间体
VVV09	2-氯-N-(环己基甲基)喹啉-3-甲酰胺	VVV01
VVV10	2-氯-N-(2-环己基乙基)喹啉-3-甲酰胺	VVV01
VVV11	2-氯-N-(3,3-二甲基丁基)喹啉-3-甲酰胺	VVV01
VVV12	2-氯-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸	VVV03
VVV13	2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺	VVV01
VVV14	2-(3-甲氧基-3-氧代丙基硫基)-6-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸	VVV04
VVV15	2-氯-5-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸	VVV03
VVV16	2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-5-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺	VVV01
VVV18	4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸	VVV08
VVV19	2-(叔丁基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV21	2-乙基硫基-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV23	2-乙基硫基-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV24	2-乙基硫基-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV25	2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基氧基)-喹啉-3-甲酸乙酯	VVV22 无第 e)部分
VVV26	4-乙基-2-乙基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸	VVV08
VVV27	2-乙基硫基-4-异丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸	VVV08
VVV28	2-乙基硫基-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酸乙酯	VVV22 无第 e)部分
VVV29	2-乙基硫基-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸乙酯	VVV22 无第 e)部分
VVV31	2-乙基硫基-5-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV30
VVV32	2-乙基硫基-8-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV30
VVV33	2-乙基硫基-7-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV34	2-乙基硫基-6-氟-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV35	2-乙基硫基-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV36	2-乙基硫基-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV37	2-乙基硫基-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV38	2-乙基硫基-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸	VVV22
VVV40	2-乙基硫基-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酸	VVV39 + VVV22 第 e) 部分

[0125] 实施例化合物的合成

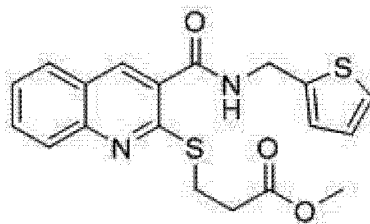
实施例化合物 1 : 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺的合成



将 300 毫克 (1.0 毫摩尔) 2-巯基-N-(噻吩-2-基甲基)喹啉-3-甲酰胺 (前体 VVV02)

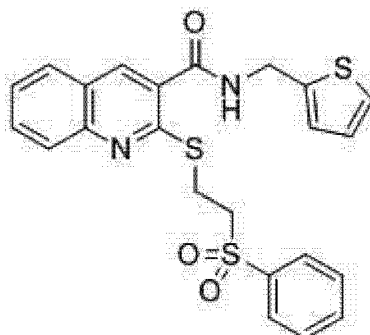
在 DMF (2.3 毫升) 中的溶液与 151 毫克 (1.1 毫摩尔) K_2CO_3 在室温下混合并搅拌 30 分钟。随后加入 131 微升 (1.0 毫摩尔) 1-碘戊烷并将该混合物在 RT 下进一步搅拌 3 天。随后将该混合物在真空下浓缩至小体积并用 EE 溶解残留物和用水洗涤。水性相用 EE 萃取, 合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物从 EE 中结晶产生 146 毫克 (0.4 毫摩尔, 39%) 2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺。MS :m/z 371.1 $[M+H]^+$ 。

[0126] 实施例化合物 2 :3-[[3-[氧代-(2-噻吩基甲基氨基)甲基]-2-噻啉基]硫基]丙酸甲酯的合成



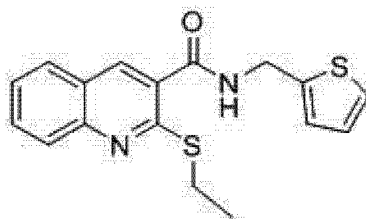
将 361 毫克 (3.0 毫摩尔) 3-硫基丙酸甲酯在 DMF (18 毫升) 中的溶液冷却至 $0^{\circ}C$, 与 336.6 毫克 (3.0 毫摩尔) 叔丁醇钾混合并搅拌 10 分钟。随后加入 908 毫克 (3.0 毫摩尔) 2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)喹啉-3-甲酰胺(前体 VVV01), 随后将反应溶液缓慢加热至 $50^{\circ}C$ 并在此温度下搅拌 16 小时。其随后用 EE 稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤。水性相用 EE 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 4:1)产生 614 毫克 (1.6 毫摩尔, 53%) 3-[[3-[氧代-(2-噻吩基甲基氨基)甲基]-2-噻啉基]硫基]丙酸甲酯。MS :m/z 387.1 $[M+H]^+$ 。

[0127] 实施例化合物 5 :2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-3-喹啉甲酰胺的合成



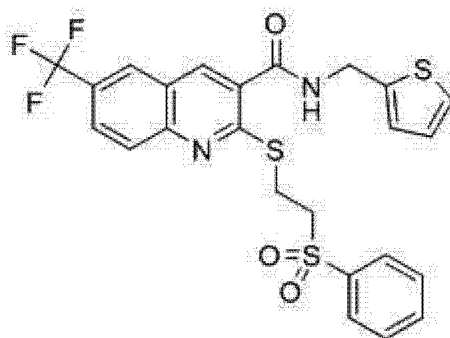
将 112 毫克 (1.0 毫摩尔) 叔丁醇钾添加到 $0^{\circ}C$ 的 202 毫克 (1.0 毫摩尔) 2-(苯基磺酰基)乙基硫醇在 DMF (6 毫升) 中的溶液中并将该混合物在 $0^{\circ}C$ 下搅拌 10 分钟。随后在 $0^{\circ}C$ 下加入 303 毫克 (1.0 毫摩尔) 2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)喹啉-3-甲酰胺(前体 VVV01), 将反应溶液缓慢加热至 $50^{\circ}C$ 并在此温度下搅拌 16 小时。在冷却至室温后, 其用 EE 稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤。水性相用 EE 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 4:1)产生 326 毫克 (0.7 毫摩尔, 70%) 2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-3-喹啉甲酰胺。MS :m/z 469.1 $[M+H]^+$ 。

[0128] 实施例化合物 7 :2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺的合成



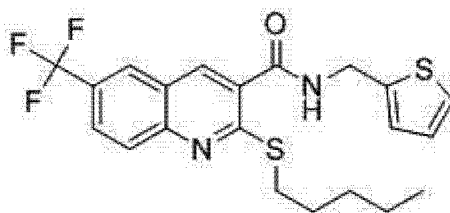
将 303 毫克(1.0 毫摩尔)2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)喹啉-3-甲酰胺(前体 VVV01)在乙醇(10 毫升)中的溶液与 92 毫克(1.1 毫摩尔)硫代乙醇钠混合并回流 90 分钟。随后将其倾倒入水上并用 EE 反复萃取。合并的有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的结晶(EE/己烷)产生 103 毫克(0.3 毫摩尔,31%)2-(乙基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-3-喹啉甲酰胺。MS :m/z 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0129] 实施例化合物 8 :2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基-甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺的合成



将 441 毫克(1.0 毫摩尔)2-(2-(苯基磺酰基)乙基硫基)-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酸(前体 VVV04)在 DMF (5 毫升)中的溶液与 456 毫克(1.2 毫摩尔)HATU 和 680 微升(4.0 毫摩尔)DIPEA 混合并在 RT 下搅拌 15 小时。随后其用 EE 稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 7:3)产生 107 毫克(0.2 毫摩尔,20%)2-[2-(苯基磺酰基)乙基硫基]-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺。MS :m/z 537.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

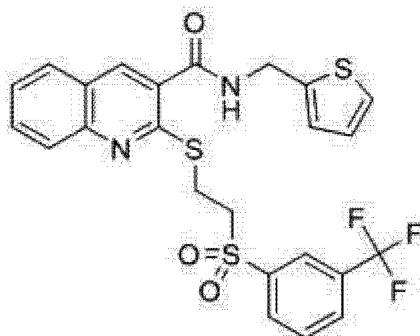
[0130] 实施例化合物 11 :2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲酰胺的合成



将 198 毫克(8.6 毫摩尔)钠缓慢添加到 MeOH(86 毫升)中并将该溶液在 RT 下搅拌 5 分钟。随后在 RT 下加入 455 毫克(1.0 毫摩尔)3-(3-(噻吩-2-基甲基氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)喹啉-2-基硫基)丙酸甲酯(实施例 26)在 MeOH (10 毫升)中的溶液。随后将反应溶液在 70°C 下加热 30 分钟。随后在 RT 下加入 396 微升(3.0 毫摩尔)1-碘戊烷并将该混合物在 RT 下搅拌 1 小时。随后将该混合物在真空下浓缩至小体积并用 EE 溶解残留物。其用水和盐水洗涤,有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。作为残留物获得 167 毫克(0.4 毫摩尔,38%)2-(戊基硫基)-N-(2-噻吩基甲基)-6-(三氟甲基)-3-喹啉甲

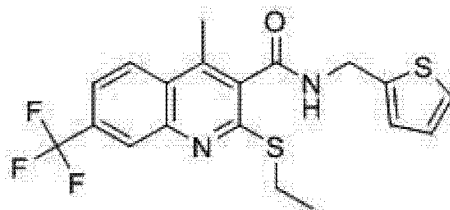
酰胺。MS :m/z 439.1 [M+H]⁺。

[0131] 实施例化合物 13 :N-(2-噻吩基甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯基]磺酰基乙基硫基]-3-喹啉甲酰胺的合成



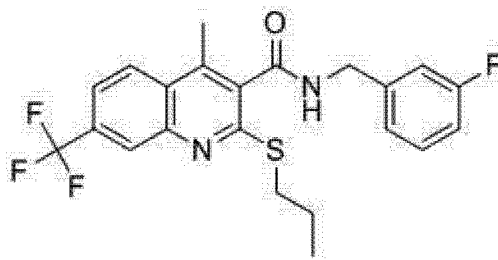
将 151 毫克(1.1 毫摩尔)K₂CO₃ 和 300 毫克(1.1 毫摩尔)1-(2-氯乙基磺酰基)-3-(三氟甲基)苯添加到在 RT 下的 300 毫克(1.0 毫摩尔)2-巯基-N-(噻吩-2-基甲基)喹啉-3-甲酰胺(前体 VVV02)在丙酮(10 毫升)中的溶液中,并将该混合物在 70℃下加热 3 小时。随后将其过滤,且滤液在真空下浓缩至小体积。用 EE 溶解残留物并用水和盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(DCM/EE 20:1)产生 163 毫克(0.3 毫摩尔,30%)N-(2-噻吩基甲基)-2-[2-[3-(三氟甲基)-苯基]磺酰基乙基硫基]-3-喹啉甲酰胺。MS :m/z 537.1 [M+H]⁺。

[0132] 实施例化合物 30 :2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



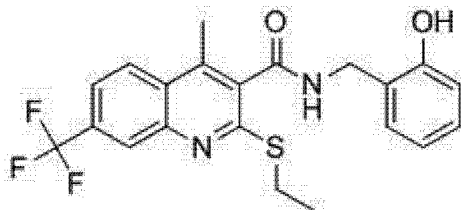
134 微升(1.3 毫摩尔)噻吩甲胺、438 毫克(1.1 毫摩尔)HATU 和 420 微升(3.0 毫摩尔)NEt₃ 相继添加到 330 毫克(1.05 毫摩尔)2-(乙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酸(VVV08)在 THF (8 毫升)中的溶液中,随后将该混合物在 50℃下加热 24 小时。其随后用 EE 稀释并用 4M NH₄Cl 水溶液、1M Na₂CO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相经 MgSO₄ 干燥,随后经二氧化硅层过滤。残留物的柱色谱法(己烷/EE 7:3)产生 277 毫克(0.67 毫摩尔,65%)2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。MS :m/z 411.1 [M+H]⁺。

[0133] 实施例化合物 46 :N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(丙基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



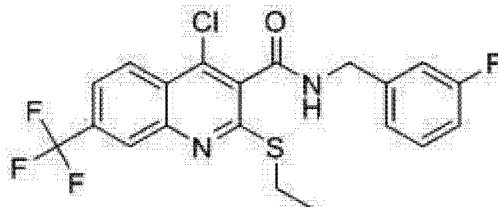
将 209 毫克 (1.5 毫摩尔) K_2CO_3 和 137 微升 (1.5 毫摩尔) 丙烷硫醇添加到 200 毫克 (0.5 毫摩尔) 2-氯-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺(VVV17) 在 DMF (4 毫升) 中的溶液中, 并将该混合物在封闭容器在 40°C 下加热 72 小时。在冷却至室温后, 该混合物用水稀释并用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 3:1) 产生 146 毫克 (0.33 毫摩尔, 67%) N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(丙基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。MS :m/z 437.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0134] 实施例化合物 112 :2-乙基硫基-N-[(2-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



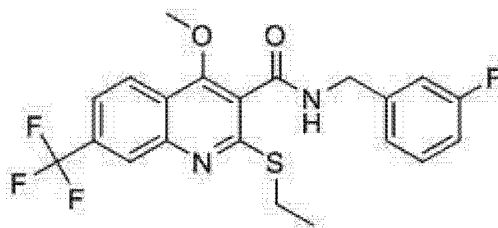
将 350 毫克 (0.8 毫摩尔) 2-乙基硫基-N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺(实施例 84) 在 DCM (10 毫升) 中的溶液冷却至 0°C。在此温度下逐滴添加 500 微升 (4.9 毫摩尔) 三溴化硼。随后将该混合物在室温下搅拌 90 分钟。其随后用水稀释并用 DCM 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 4:1) 产生 240 毫克 (0.57 毫摩尔, 70%) 2-乙基硫基-N-[(2-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。MS :m/z 421.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0135] 实施例化合物 122 :4-氯-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



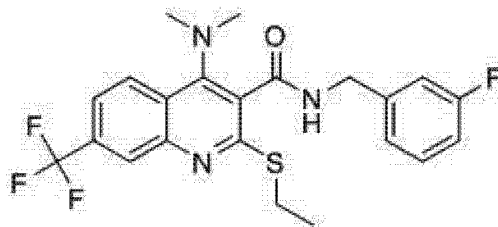
将 1.0 克 (2.36 毫摩尔) 2-(乙基硫基)-N-(3-氟苄基)-4-羟基-7-(三氟甲基)喹啉-3-甲酰胺和 POCl_3 (10 毫升) 的混合物在 130°C 下加热 2 小时。在冷却至室温后, 用饱和 NaHCO_3 水溶液将该混合物调节至 pH ~8 并用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法(己烷/EE 22:3) 产生 0.5 克 (1.1 毫摩尔, 48%) 4-氯-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。MS :m/z 443.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0136] 实施例化合物 130 :2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



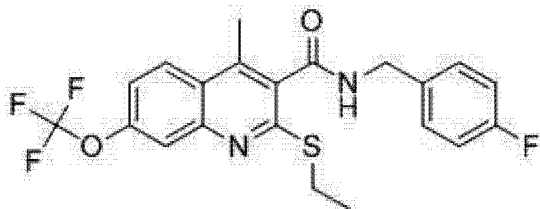
在 RT 下将 20 毫克 (0.95 毫摩尔) 钠添加到甲醇 (6 毫升) 中。一旦钠已完全溶解, 在 RT 下加入 210 毫克 (0.47 毫摩尔) 4-氯-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺 (实施例 122) 在 MeOH (2 毫升) 中的溶液。该混合物随后在 60°C 下加热 30 分钟。随后将该混合物在真空下浓缩至小体积, 残留物用水溶解并用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法 (己烷/EE 9:1) 产生 80 毫克 (0.18 毫摩尔, 38%) 2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲氧基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。MS : m/z 439.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0137] 实施例化合物 131 : 4-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



将 60 毫克 (0.45 毫摩尔) K_2CO_3 和 0.7 毫升 (1.36 毫摩尔, 2M 在 THF 中) 二甲基胺在 RT 下添加到 200 毫克 (0.45 毫摩尔) 4-氯-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺 (实施例 122) 在 DMF (3 毫升) 中的溶液中, 该混合物随后在封闭容器中在 80°C 下加热 150 分钟。其随后用水稀释并用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法 (己烷/EE 17:3) 产生 120 毫克 (0.27 毫摩尔, 60%) 4-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺。MS : m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0138] 实施例化合物 132 : 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲氧基)-喹啉-3-甲酰胺的合成



将 1.12 毫升 (2.24 毫摩尔, 2M 在甲苯中) 三甲基铝和 260 微升 (2.24 毫摩尔) 4-氟苄基胺相继添加到 200 毫克 (0.56 毫摩尔) 2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲氧基)-喹啉-3-甲酸乙酯 (VVV25) 在甲苯 (7 毫升) 中的溶液中, 随后将该混合物在 90°C 下加热 3 小时。其随后用 0.5M 盐酸稀释并用 EE 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩至小体积。残留物的柱色谱法 (己烷/DCM 3:2) 产生 150 毫克 (0.34 毫摩尔, 61%) 2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲氧基)-喹啉-3-甲酰胺。

胺。MS :m/z 439.1 [M+H]⁺。

[0139] 其它实施例化合物的合成

通过已描述的方法进行其它实施例化合物的合成。表 2 显示通过哪种方法制备哪种化合物。在每种情况下使用的原材料和试剂是本领域技术人员显而易见的。

[0140] 表 2：

实施例	化学名	制备类似于 实施例	MS m/z [M+H] ⁺
3	2-(3-环己基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	1	425.2
4	2-(3-苯基-丙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	1	419.1
6	2-[3-(4-氟苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	437.1
9	2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	5	537.1
10	2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-5-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	5	537.1
12	2-乙基硫基-N-(噻吩-2-基-甲基)-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	11	397.1
14	2-乙基硫基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	11	397.1
15	2-(戊基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	11	439.1
16	2-[2-[(4-氟苯基)磺酰基]-乙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	487.1
17	2-[2-(对-甲苯基磺酰基)-乙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	483.1
18	2-[2-(对-甲苯基硫基)-乙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	451.1
19	2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-N-(环己基甲基)-喹啉-3-甲酰胺	5	469.2
20	2-[3-(对-甲苯基)-丙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	433.1
21	2-(2-苯基硫基-乙基硫基)-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	437.1
22	2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-N-(2-环己基乙基)-喹啉-3-甲酰胺	5	483.2
23	2-[2-(苯磺酰基)-乙基硫基]-N-(3,3-二甲基丁基)-喹啉-3-甲酰胺	5	457.2

24	2-[2-[(4-氟苯基)硫基]-乙基硫基]-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	13	455.1
25	N-(3,3-二甲基丁基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	8	399.2
26	3-[[3-(噻吩-2-基-甲基-氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)-喹啉-2-基]硫基]-丙酸甲酯	8	455.1
27	3-[[3-(噻吩-2-基-甲基-氨基甲酰基)-7-(三氟甲基)-喹啉-2-基]硫基]-丙酸甲酯	2	455.1
28	N-(2,2-二甲基丙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
29	N-(环庚基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	425.2
31	N-[(3,4-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	441.1
32	N-[(2,4-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	441.1
33	2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[(3,4,5-三氟苯基)-甲基]-喹啉-3-甲酰胺	30	459.1
34	2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[(2,4,5-三氟苯基)-甲基]-喹啉-3-甲酰胺	30	459.1
35	2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-4-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	406.1
36	N-[(4-叔丁基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	461.2
37	2-乙基硫基-4-甲基-N-(3-甲基丁基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
38	2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[3-(三氟甲基)苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺	30	473.1
39	2-乙基硫基-4-甲基-N-苯乙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	419.1
40	2-乙基硫基-4-甲基-N-(3-苯基丙基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	433.1
41	2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	406.1
42	2-乙基硫基-4-甲基-N-(吡啶-3-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	406.1
43	2-乙基硫基-4-甲基-N-(蔡-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	455.1
44	2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻唑-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	412.1

45	2-乙基硫基-4-甲基-N-([1,3,4]噁二唑-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	397.1
47	N-[(3-氟苯基)-甲基]-2-(异丙基硫基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	437.1
48	2-(环戊基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	463.1
49	2-(丁基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	451.1
50	N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(戊基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	465.2
51	N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-(1-甲基-丙基硫基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	451.1
52	2-(环己基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	477.2
53	N-(2-环戊基乙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	411.2
54	N-(3-环戊基丙基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	425.2
55	2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[4-(三氟甲基)-苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺	30	473.1
56	N-[(3-叔丁基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	461.2
57	2-乙基硫基-4-甲基-N-(4-甲基戊基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	399.2
58	2-苄基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	46	485.1
59	2-乙基硫基-N-[(3-氟-2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	453.1
60	2-乙基硫基-N-[(5-氟-2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	453.1
61	N-[(3,4-二甲基苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	433.1
62	2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-N-[[4-(三氟甲基硫基)-苯基]-甲基]-喹啉-3-甲酰胺	30	505.1
63	N-(环己基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	411.2
64	2-乙基硫基-4-甲基-N-(四氢吡喃-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	413.1
65	2-乙基硫基-4-甲基-N-丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	357.1

66	N-丁基-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	371.1
67	2-乙基硫基-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
68	2-乙基硫基-4-甲基-N-戊基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
69	2-乙基硫基-4-甲基-N-[(5-甲基噻吩-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	425.1
70	2-乙基硫基-4-甲基-N-[(4-甲基噻吩-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	425.1
71	N-[(5-氯噻吩-2-基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	445
72	2-乙基硫基-4-甲基-N-(2-噻吩-2-基-乙基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	425.1
73	N-(5-双环[2.2.1]庚烷基甲基)-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	423.2
74	N-苄基-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	405.1
75	2-乙基硫基-N-[(2-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	423.1
76	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	423.1
77	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	423.1
78	N-[(2-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	439.1
79	N-[(3-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	439.1
80	N-[(4-氯苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	439.1
81	2-乙基硫基-4-甲基-N-(邻-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	419.1
82	2-乙基硫基-4-甲基-N-(间-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	419.1
83	2-乙基硫基-4-甲基-N-(对-甲苯基甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	419.1
84	2-乙基硫基-N-[(2-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	435.1
85	2-乙基硫基-N-[(3-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	435.1
86	2-乙基硫基-N-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	435.1

87	N-[(3,5-二氟苯基)-甲基]-2-乙基硫基-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	441.1
88	4-甲基-2-甲基硫基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	397.1
89	2-(叔丁基硫基)-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	439.1
90	N-(2,2-二甲基丙基)-2-乙基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	371.1
91	2-乙基硫基-4-甲基-N-(噻吩-2-基-甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	343.1
92	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	355.1
93	2-(叔丁基硫基)-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	451.1
94	2-(叔丁基硫基)-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	451.1
95	7-叔丁基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	411.2
96	7-叔丁基-2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	411.2
97	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
98	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-7-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
99	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	369.1
100	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4,6-二甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	369.1
101	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
102	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-6-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
103	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	423.1
104	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-6-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	423.1
105	2-乙基硫基-7-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
106	2-乙基硫基-7-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
107	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	369.1

108	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4,7-二甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	369.1
109	2-乙基硫基-6,7-二氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	391.1
110	2-乙基硫基-N-(呋喃-2-基-甲基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	395.1
111	2-乙基硫基-4-甲基-N-[(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	409.1
113	2-乙基硫基-N-[(3-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	112	421.1
114	N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	409.1
115	N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-2-甲基硫基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	409.1
116	2-乙基硫基-6-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
117	2-乙基硫基-6-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
118	2-乙基硫基-6,7-二氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	391.1
119	2-乙基硫基-N-[(4-羟基苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	112	421.1
120	2-乙基硫基-8-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
121	2-乙基硫基-8-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
123	2-乙基硫基-5-氟-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
124	2-乙基硫基-5-氟-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	373.1
125	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
126	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-5-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	30	385.1
127	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-5-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	112	371.1
128	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-6-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	112	371.1
129	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	112	371.1
133	7-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	132	398.2

134	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酰胺	30	440.2
135	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-吗啉-4-基-喹啉-3-甲酰胺	30	440.2
136	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	132	423.1
137	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-4-甲基-8-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	132	423.1
138	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	132	385.1
139	2-乙基硫基-N-[(4-氟苯基)-甲基]-8-甲氧基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	132	385.1
140	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-8-羟基-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	112	371.1
141	7-二甲基氨基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-喹啉-3-甲酰胺	132	398.2
142	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-甲基-7-(三氟甲基氧基)-喹啉-3-甲酰胺	132	439.1
143	4-乙基-2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	437.1
144	2-乙基硫基-N-[(3-氟苯基)-甲基]-4-异丙基-7-(三氟甲基)-喹啉-3-甲酰胺	30	451.1

[0141] 药理学实验

使用电压敏感染料的荧光分析

在细胞培养瓶(例如 80 平方厘米 TC 烧瓶, Nunc)中在 37°C、5% CO₂ 和 95% 湿度下用包括 10% FCS (PAN Biotech, 例如 3302-P270521) 或 MEM Alpha 培养基(1x, 液体, Invitrogen, #22571)、10% 胎牛血清(FCS) (Invitrogen, #10270-106, 热灭活) 和必要选择抗生素的 DMEM- 高葡萄糖(Sigma Aldrich, D7777) 粘着培养表达 KCNQ2/3 通道的人 CHO-K1 细胞。

[0142] 在结晶析出(seed out) 以供测量之前, 用无 Ca²⁺/Mg²⁺ 的 1 x DPBS 缓冲液(例如 Invitrogen, #14190-094) 洗涤细胞并借助 Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) (用 Accutase 在 37°C 下培养 15 分钟) 从培养容器底部分离。使用 CASY™ 细胞计数器(TCC 型号, Schärfe System) 测定随后存在的细胞计数, 以随后根据各细胞系的密度优化将 20,000 至 30,000 个细胞/孔/100 微升所述营养培养基施加到 Corning™ CellBIND™ 类型的 96 孔测量板(平透明底黑色聚苯乙烯微量培养板 #3340) 中。随后在室温下进行培养 1 小时, 无放气或调节湿度, 接着在 37°C、5% CO₂ 和 95% 湿度下培养 24 小时。

[0143] 通过将 *Membrane Potential Assay Kit Red Component A* 的容器的内容物溶解在 200 毫升细胞外缓冲液(ES 缓冲液, 120 mM NaCl、1 mM KCl、10 mM HEPES、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂、10 mM 葡萄糖; pH 7.4) 中, 制备来自 *Membrane Potential Assay Kit (Red™ bulk format part R8123 for FLIPR, MDS Analytical Technologies™)* 的电压敏感性荧光染料。在除去营养培养基后, 用 200 微升 ES 缓冲液洗涤细胞, 随后用 100 微升如上制成的染料溶液层覆盖, 并在室温下避光培养 45 分钟。

[0144] 用BMG Labtech FLUOstar™、BMG Labtech NOVostar™或BMG Labtech POLARstar™仪器(525 nm 激发,560 nm 发射,底读数模式)进行荧光测量。在染料培养后,将 50 微升所需浓度的受试物质或 50 微升用于对照用途的 ES 缓冲液引入测量板的单独空腔中,并在室温下在遮光的同时培养 30 分钟。随后测量染料的荧光强度 5 分钟并由此在给定的固定时间测定各孔的荧光值 F_1 。随后将 15 微升 100 mM KCl 溶液(最终浓度 92 mM)添加到各孔中。随后测量荧光变化直至获得所有相关测量值(主要 5-30 分钟)。在施加 KCl 后的给定时间,在这种情况下在荧光峰的时间测定荧光值 F_2 。

[0145] 为了计算,将荧光强度 F_2 与荧光强度 F_1 比较,并由此确定靶化合物(target compound)对钾通道的激动活性。如下计算 F_2 和 F_1 :

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

为了测定物质是否具有激动活性,可以例如将 $\frac{\Delta F}{F}$ 与对照细胞的 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 比较。通过在反应批料中仅加入缓冲液而非受试物质、测定荧光强度值 F_{1K} 、如上所述添加钾离子并测量荧光强度值 F_{2K} ,测定 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 。随后如下计算 F_{2K} 和 F_{1K} :

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

如果 $\frac{\Delta F}{F}$ 大于 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$,物质对钾通道具有激动活性:

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

独立于 $\frac{\Delta F}{F}$ 与 $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ 的比较,还可以推断,如果在靶化合物剂量提高时观察到 $\frac{\Delta F}{F}$ 提高,靶化合物具有激动活性。

[0146] 借助 Prism v4.0 软件(GraphPad Software™)进行 EC_{50} 值的计算。

[0147] 大鼠低强度甩尾试验

在大鼠甩尾试验中使用 D'Amour 和 Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79 (1941)) 描述的方法检查受试物质对急性 noxious 热刺激物的抗感受伤害活性。使用体重 200 至 250 克的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(饲者:Janvier, Le Genest St. Isle, France)。将动物置于专用试验隔室中并使尾底端暴露在来自测痛仪(型号 2011, Rhema Labortechnik, Hofheim, Germany)的聚焦光束下。每组使用 10 个动物。在施加本发明的物质之前,以 5 分钟间隔测量甩尾反应潜伏期(从接通光束到甩尾的时间)两次,并将平均值定义为对照潜伏时间。选择光束强度以使对照潜伏时间为 7 至 9 秒。随后在物质的经口给药后 10、20、30 和 60 分钟重复甩尾反应潜伏期的测量。使用下列公式作为甩尾反应潜伏时间增加测定

受试物质的抗感受伤害作用：

$$\text{MPE} [\%] = [(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

其中 T_0 = 物质给药前的对照潜伏时间, T_1 = 物质给药后的潜伏时间, T_2 = 光束最大暴露时间 (30 秒), MPE = 最大可能效应。

[0148] 使用方差分析(重复测量 ANOVA)测试物质和赋形剂组之间的统计显著差异。显著性水平设定为 ≤ 0.05 。

[0149] 药理学数据

上述药理学模型的结果概括在表 3 中。

[0150] 表 3

实施例化合物	荧光测定法 EC50 [nM]	荧光测定法在 1 μM 下的 % 效力 (50 μM 瑞替加滨 = 100%)	低强度甩尾大鼠 p.o. % 效果 (剂量 [mg/kg])
1	744	143	
2		26	
3	1931	77	
4	144	168	
5	2657	98	
6	1221	111	

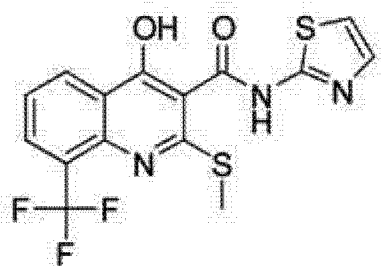
7	1350		
8		46	
9		26	
10		9	
11		41	
12	412	155	
13	991	136	
14	291	223	9 (21.5)
15	778	145	
16	78	164	
17		77	
18		72	
19	167	71	
20		64	
21	119	30	
22		15	
23		14	
24		27	
25		8	
28		47	
29	367	86	
30	82	141	31 (10)
31	145	159	
32	59	70	
33	140	162	
34	98	72	
35	2655	142	
36	136	93	
37	85	121	0 (10.0)
38	76	142	
39	473	48	
40	194	152	
41	1105	121	
42	1690	175	51 (21.5)
43	159	77	
44	587	169	
45		23	
46	141	155	
47	73	152	
48	56	133	
49	74	151	
50	61	150	

51	37	158	
52	64	102	
53	256	73	
54	162	229	
55	149	167	
56	67	97	
57	150	205	
69	858	123	
70	1463	114	
71	305	163	
72	732	59	
73		25	
74	163	128	
75	71	88	
76	92	182	ED ₅₀ 6.3
77	105	137	37 (10)
78		33	
79	124	116	
80	148	135	
81		28	
82	219	108	
83	242	130	
84		25	
85	413	89	
86	565	108	
87	144	159	
88	212	154	
89	64	220	ED ₅₀ 2.7
90	842	53	
91	1213	50	
92	950	65	
93	88	157	
94	54	162	71 (4.64)
95	627	96	
96	808	101	
97	622	60	
98	404	70	
99	623	90	
100	337	45	
101		17	
102		14	
103	784	115	

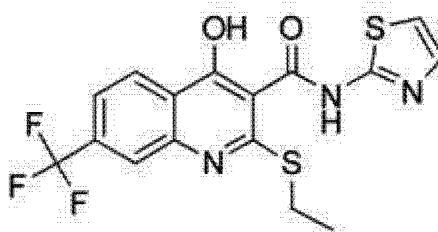
104		25	
105	248	140	
106	216	143	
107	499	161	
108	509	149	
109	187	144	7 (10.0)
110	89	183	
111	86	178	
112	130	211	17 (10.0)
113	3992	66	
114	169	175	
115	136	150	
116	598	147	
117	222	87	
118	147	149	
119	2748	72	
120	1212	157	
121	334	90	
122	65	171	
123		8	
124		8	
125		14	
126		5	
127		18	
128		39	
129		12	
130	58	180	
131	1818	104	
132	51	161	
133		15	
134		21	
135		6	
136	227	164	
137	225	166	
138	2235	91	
139	1958	91	
140	1150	101	

4-OH-2- 巯基 - 喹啉 -3- 甲酰胺从 FR2532939 中获知, 对其而言, 描述疼痛模型和炎性模型中的药理学作用, 而没有指定作用机制。

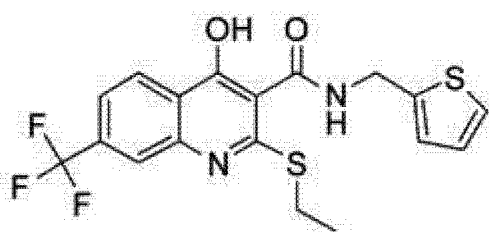
[0151] 但是, FR2532939 的教导的再形成表明, 具有 4- 羟基官能的此类 2- 巯基 - 喹啉 -3- 甲酰胺在荧光分析中的药理学模型中对 KCNQ2/3 没有影响, 直至在最多 30 微摩尔的相关范围内的浓度。



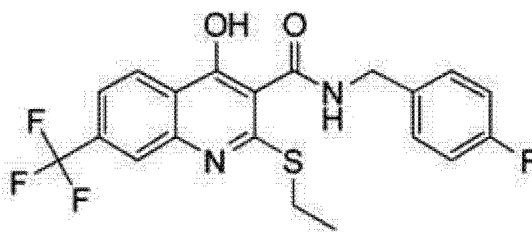
来自 FR 2532939 的
实施例 4



来自 FR 2532939 的实施例 4 的类似
物，在 7-而非 8-位置含 CF₃ 基团



参考 FR 2532939 的实施例 4，实施
例 14 和 30 的 4-OH 类似物



参考 FR 2532939 的实施例 4，实施
例 77 的 4-OH 类似物

[0152] 在根据权利要求的本发明的化合物中，通过 R⁵ 的适当定义排除 4- 羟基官能。