

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101006091 B

(45) 授权公告日 2010.09.15

(21) 申请号 200580027948.5

A61P 3/04 (2006.01)

(22) 申请日 2005.08.16

C07D 498/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 3/10 (2006.01)

102004039789.9 2004.08.16 DE

A61K 31/407 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007.02.15

WO 03015769 A, 2003.02.27, 说明书第12页到17页, 权利要求1, 6, 7, 实施例40-51.

(86) PCT申请的申请数据

WO 0053591 A, 2000.09.14, 权利要求1, 19-21, 实施例第163, 164.

PCT/EP2005/008889 2005.08.16

(87) PCT申请的公布数据

EP 1249233 A, 2002.10.16, 权利要求1, 5, 6, 9.

W02006/018280 DE 2006.02.23

WO 0157037 A, 2002.10.16, 实施例

(73) 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

3, 7, 8, 10, 11, 17, 20, 21.

地址 德国法兰克福

审查员 王颖

(72) 发明人 L·施温克 S·施滕格林

M·戈塞尔 G·黑斯勒 P·伦宁格

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 贾士聪

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

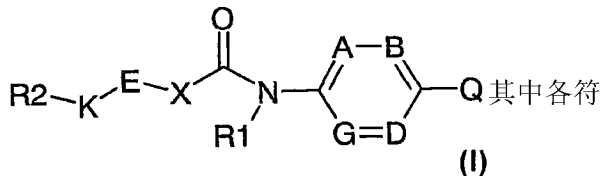
权利要求书 7 页 说明书 56 页

(54) 发明名称

芳基-取代的多环胺、其制备方法和其作为药物的用途

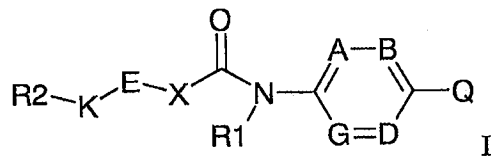
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的芳基-取代的多环胺、尤其是二环胺和其生理学上可接受的盐和生理学功能衍生物:



号和原子团具有说明书中所给出的定义。

1. 式 I 化合物、其 N-氧化物和其生理学上耐受的盐：



其中各含义为

A、B、D、G

是 C(R3)；

R3 是 H、F、Cl、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基；

R1 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

X 是 N(R16)、价键、(R17)C=C(R18)、C≡C、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、YCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Y；

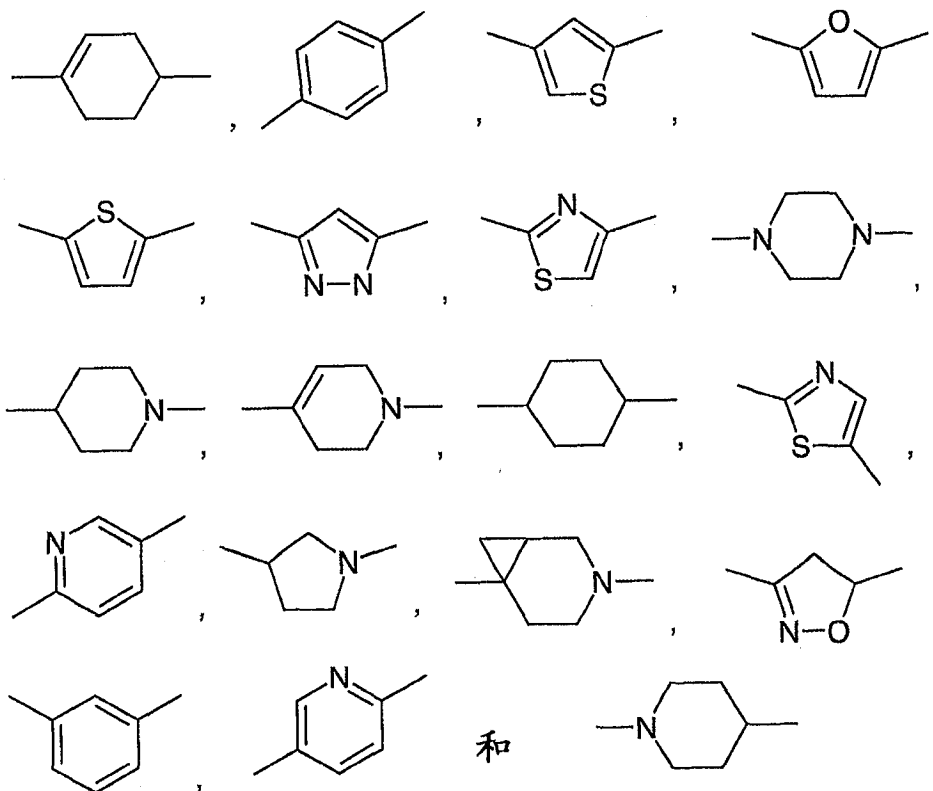
Y 是 O、S、N(R21)；

R16、R17、R18

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

R21 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

E 选自下组



其任选地具有选自下组的取代基：H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、N(R22) (R23)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CO(R30)；

或者

R22 和 R23

任选地与它们所键合的氮原子一起是 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还任选包括

0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

R30

是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

K 是价键、O、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R35)、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>v</sub>、CO、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；

v 是 2；

R31、R32、R35、R36、R37、R38、R39

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

R2 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、任选包括 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环、二环、三环或螺环，其中该环系任选另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-亚烷基-芳基、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、羟基、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、N(R46)(R47) 或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

R41、R42、R43、R45、R46、R47

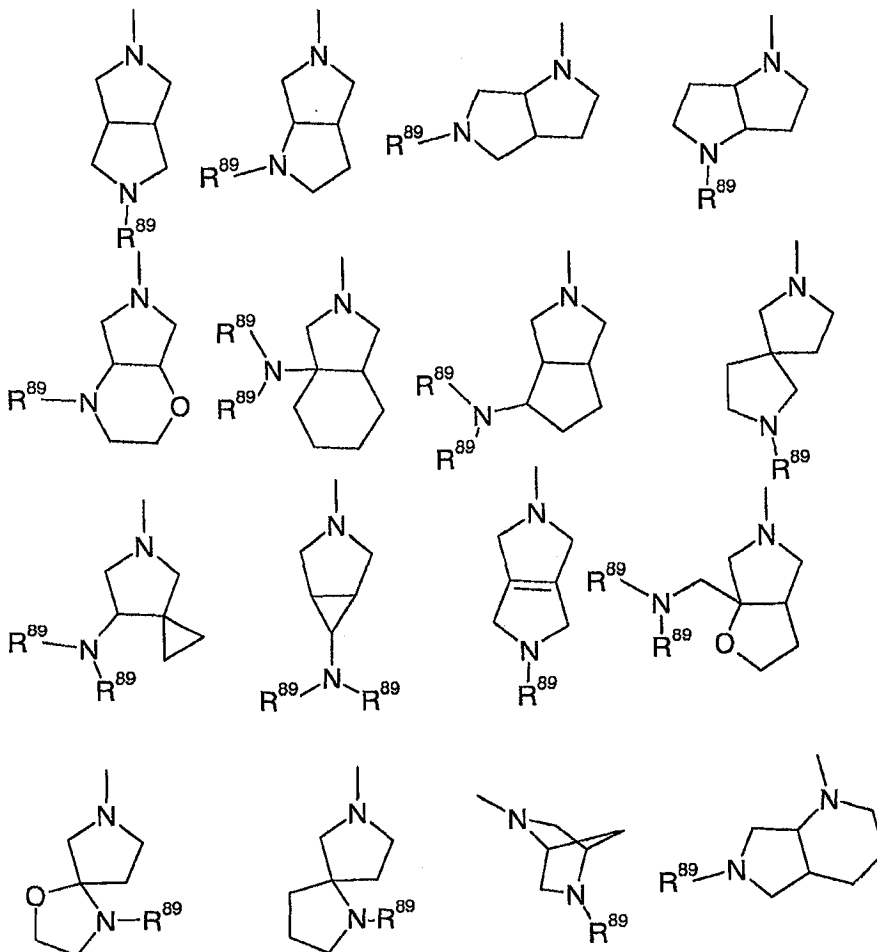
彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

或者

R42 和 R43、R46 和 R47

彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

Q 选自下组：



其中各含义为：

基团 N-R89 中的 R89：

是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR52R53)<sub>o</sub>-R54、CO(CR52R53)<sub>p</sub>-R55；

R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

R52、R53

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R54、R55

彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其任选被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH；

R56、R57、R58、R59、R62、R63

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

或者

R56 和 R57

任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

R60、R61

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70；或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环，所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且任选另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me；

R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

或者

R76 和 R77

任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R67、R70

彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其任选被 F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH 取代；

R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

或者

R79 和 R80、R83 和 R84

彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

基团 N(R89)<sub>2</sub> 中的 R89:

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR<sub>65</sub>R<sub>66</sub>)<sub>q</sub>-R67、CO(CR<sub>68</sub>R<sub>69</sub>)<sub>r</sub>-R70,或者两个 R89 原子团与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环,所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且任选另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物,其中各含义为

K 是价键、O、CO、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>2</sub>、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;其中

R31、R32、R36、R37、R38、R39

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中各含义为

R2 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、任选包括 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环、二环、三环或螺环,其中该环系任选另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、羟基、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R41、R42、R43、R45

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

或者

R42 和 R43

任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子。

4. 权利要求 1 或 2 中任意一项所述的式 I 化合物,其中各含义为 A、B、D、G

是 C(R3);

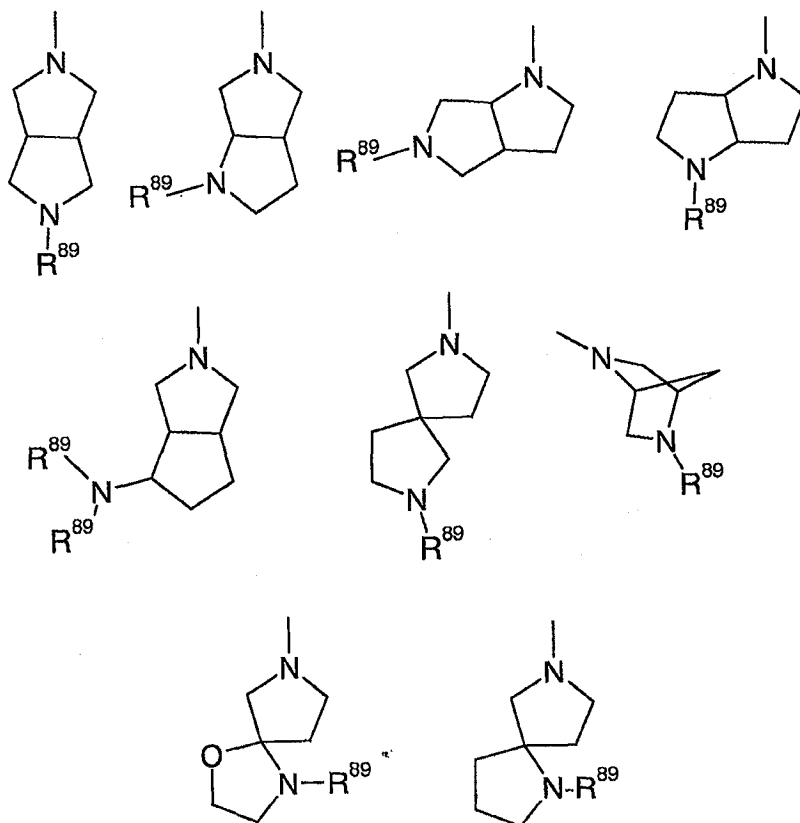
R3 是 H、CH<sub>3</sub>、F。

5. 权利要求 3 所述的化合物,其中各含义为 A、B、D、G

是 C(R3);

R3 是 H、CH<sub>3</sub>、F。

6. 权利要求 1 所述的化合物,其中 Q 具有下列含义



其中各含义为：

基团 N-R89 中的 R89：

是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR52R53)<sub>o</sub>-R54、CO(CR52R53)<sub>p</sub>-R55；

R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

R52、R53

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R54、R55

彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其任选被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH；

R56、R57、R58、R59、R62、R63

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

或者

R56 和 R57

任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

R60、R61

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70；或者 R60 和 R61 与它们所键

合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环,所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且任选另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me;

R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

或者

R76 和 R77

任选地与它们所键合的氮原子一起是 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

R67、R70

彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其任选被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH;

R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

或者

R79 和 R80、R83 和 R84

彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还任选包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

基团 N(R89)<sub>2</sub> 中的 R89:

彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70,或者两个 R89 原子团与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环,所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且任选另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me。

7. 权利要求 1、2 或 6 中任意一项所述的化合物,其中 X 是价键或 N(R16),其中 R16 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基。

8. 权利要求 3 所述的化合物,其中 X 是价键或 N(R16),其中 R16 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基。

9. 权利要求 4 所述的化合物,其中 X 是价键或 N(R16),其中 R16 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基。

10. 权利要求 5 所述的化合物,其中 X 是价键或 N(R16),其中 R16 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基。

11. 一种药物,其包含一种或多种权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物。

12. 权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物在制备用于治疗 and / 或预防脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的药物中的用途。

13. 权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物在制备用于治疗 and / 或预防其中牵涉胰岛素抵抗的障碍的药物中的用途。

14. 权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物在制备用于治疗 and / 或预防糖尿病和与之有关的后遗症的药物中的用途。

15. 权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物在制备用于治疗 and / 或预防血脂异常及其后遗症的药物中的用途。

16. 权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物在制备用于治疗 and / 或预防与代谢综合征有关的病症的药物中的用途。

17. 权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的式 I 化合物在制备用于治疗 and / 或预防肥胖和与之有关的后遗症的药物中的用途。

18. 制备包含一种或多种权利要求 1 至 10 中一项或多项所述的化合物的药物的方法，其包括将活性成分与药学上适合的载体混合，并且将该混合物转化为适于施用的形式。



## 芳基 - 取代的多环胺、其制备方法和其作为药物的用途

[0001] 本发明涉及芳基 - 取代的多环胺、尤其是二环胺, 并涉及其生理学上耐受的盐和生理学功能衍生物。

[0002] 具有与本文所述的芳基 - 取代的多环胺相似的总体结构并且具有药理作用的化合物在现有技术中已有描述。因此, 例如, W02000053591 描述了具有抗病毒作用的脲基 - 取代的氮杂二环。W02004024702 尤其要求保护具有 MCH- 拮抗作用的用于治疗肥胖的酰氨基烷基芳基 - 取代的氮杂二环。

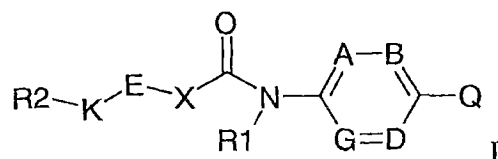
[0003] 具有 MCH- 拮抗作用的用于治疗肥胖的化合物在现有技术中有描述 ( 实例 : W02001021577、W02003035624、W02002089729、W02002006245、W02002002744、W02002057233、W02003045313、W02003097047、W02002010146、W02003087044 ) 。

[0004] 本发明的目的在于提供引起哺乳动物体重减轻并且适合用于预防和治疗肥胖和糖尿病及其各种后遗症的化合物。

[0005] 已经令人惊讶地发现了一系列调控 MCH 受体活性的化合物。这些化合物特别因 MCH1R 拮抗作用而著称。

[0006] 因此, 本发明涉及式 I 化合物

[0007]



[0008] 其中各含义为

[0009] A、B、D、G

[0010] 彼此独立地是 N、C(R3) ;

[0011] 或者

[0012] 基团 A 和 B 或基团 D 和 G 各自是 C(R3), 并且一起构成 5- 或 6- 元的碳环或杂环原子团以总体形成二环系统 ;

[0013] R3 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- 烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- 烷基、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- 链烯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- 环烷基、0-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)- 环烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- 炔基、(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)- 亚烷基 - 芳基、0-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)- 亚烷基 - 芳基、S- 芳基、N(R4) (R5)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、CON(R6) (R7)、N(R8) CO(R9)、N(R10) SO<sub>2</sub>(R11)、CO(R12)、(CR13R14)<sub>x</sub>-O(R15) ;

[0014] R4、R5、R6、R7、R8、R10

[0015] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)- 烷基 ;

[0016] 或者

[0017] R4 和 R5、R6 和 R7

[0018] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起是 5-6 元环, 所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、氧和硫的杂原子 ;

[0019] R9、R11、R12

- [0020] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、芳基；
- [0021] R13、R14
- [0022] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0023] R15 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、芳基；
- [0024] x 是 0、1、2、3、4、5、6；
- [0025] R1 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基；
- [0026] X 是 N(R16)、O、价键、(R17)C = C(R18)、C ≡ C、式 (CR19R20)<sub>y</sub> 的基团，其中一个或两个 (CR19R20) 基团可以被 Y 代替以形成化学上合理的原子团；
- [0027] Y 是 O、S、N(R21)、C = O；
- [0028] R16、R17、R18
- [0029] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0030] R19、R20
- [0031] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，其中 y 个基团中的 R19 和 R20 可以各自具有相同或不同的含义；
- [0032] y 是 1、2、3、4、5、6；
- [0033] R21 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0034] E 是具有 0-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-14 元的二价碳环或杂环环结构，其可以任选地具有选自下组的取代基：H、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、氧代基、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、0-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烯基、0-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、0-(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R22) (R23)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CON(R24) (R25)、N(R26)CO (R27)、N(R28)SO<sub>2</sub> (R29)、CO (R30)，并且可以是单环或二环的；
- [0035] R22、R23、R24、R25、R26、R28
- [0036] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、芳基；
- [0037] 或者
- [0038] R22 和 R23、R24 和 R25
- [0039] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起是 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；
- [0040] R27、R29、R30
- [0041] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、芳基；
- [0042] K 是价键、C ≡ C、(R31)C = C(R32)、式 (CR33R34)<sub>z</sub> 的基团，其中一个或多个 (CR33R34) 基团可以被 Z 代替以形成化学上合理的原子团，优选价键、O、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R35)、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38) (R39))<sub>v</sub>、CO、(R31)C = C(R32)、C ≡ C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；
- [0043] v 是 1、2、3、4；
- [0044] R31、R32、R35、R36、R37、R38、R39
- [0045] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0046] Z 是 O、S、N(R40)、CO、SO、SO<sub>2</sub>；

[0047] R33、R34

[0048] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,其中 z 个基团中的 R38 和 R39 可以各自具有相同或不同的含义;

[0049] z 是 1、2、3、4、5、6;

[0050] R40 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0051] R2 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-链烯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-炔基、可以包括 0 至 4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环、二环、三环或螺环,其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、羟基、COO(R44)、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、N(R46)(R47)、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SCF<sub>3</sub> 或 S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基;

[0052] R41、R42、R43、R44、R45、R46、R47

[0053] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0054] 或者

[0055] R42 和 R43、R46 和 R47

[0056] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0057] E、K 和 R2

[0058] 一起构成三环系统,其中这些环可以彼此独立地是饱和、部分饱和或不饱和的,并且各自可以包含 3-8 个环原子;

[0059] Q 是具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子的二环、三环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构,其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的,并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代:F、OH、CF<sub>3</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、氧代基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>o</sub>-R54、CO(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>p</sub>-R55;

[0060] R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0061] R52、R53

[0062] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基;

[0063] o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

[0064] R54、R55

[0065] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其可以被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH;

[0066] R56、R57、R58、R59、R62、R63

[0067] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0068] 或者

[0069] R56 和 R57

[0070] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0071] R60、R61

[0072] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70;或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环,所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且可以另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me;R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78

[0073] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0074] 或者

[0075] R76 和 R77

[0076] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0077] q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

[0078] R67、R70

[0079] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、

[0080] N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具

[0081] 有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其可以被

[0082] F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH 取代;

[0083] R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

[0084] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0085] 或者

[0086] R79 和 R80、R83 和 R84

[0087] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0088] 其 N-氧化物和其生理学上耐受的盐。

[0089] 本发明涉及它们的外消旋物、对映体-富集的混合物和纯的对映体形式的式 I 化合物,还涉及它们的非对映体和其混合物。

[0090] 与相似结构的化合物相比,式 I 化合物的不同之处在于提高的代谢稳定性以及高活性。

[0091] 取代基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R27、R28、R29、R30、R31、R32、R33、R34、R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R44、R45、R46、R47、R51、R52、R53、R54、R55、R56、R57、R58、R59、R60、R61、R62、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78、R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86、R87、R88、R89 和 R90 中的烷基、链烯基和炔基原子团可以是直链的、支链的和/或任选地被取代基如芳基、杂芳基、烷氧基或卤素取代。这也适用于烷基、链烯基和炔基原子团是另一基团的一部分,例如烷氧基的一

部分(如(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基))。适合的卤素有氟、氯、溴和碘,优选氟、氯和溴,特别优选氟。

[0092] 烷基的实例有:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基。其中包括这些原子团的正异构体和支链异构体如异丙基、异丁基、异戊基、仲丁基、叔丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基等。除非另有描述,否则术语烷基还包括未取代的或者任选地被一个或多个另外的原子团、例如1、2、3或4个相同或不同的原子团如芳基、杂芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或卤素取代的烷基。而且,另外的取代基有可能出现在烷基原子团的任意位置。烷基原子团优选地是未取代的,另有定义除外。

[0093] 对于本申请的目的,环烷基表示环烷基和环烷基-烷基(继而被环烷基取代的烷基),环烷基具有至少3个碳原子。环烷基原子团的实例有:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基。如果合适,多环环系也是可能的,如十氢化萘基、降冰片烷基、蒽烷基或金刚烷基。环烷基原子团可以是未取代的或者任选地被一个或多个另外的上文针对烷基原子团以举例方式所详细说明的原子团取代。环烷基原子团优选地是未取代的,另有定义除外。

[0094] 链烯基和炔基的实例有:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或3-丁炔基。

[0095] 对于本申请的目的,环烯基表示环烯基原子团和环烯基-烷基原子团(被环烯基取代的烷基),其包含至少三个碳原子。环烯基的实例有:环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0096] 链烯基原子团和环烯基原子团可以在直链或支链中具有一至三条共轭或非共轭的双键(也是二烯基和三烯基原子团),优选一条双键。这同样适用于炔基原子团中的叁键。链烯基和炔基原子团可以是未取代的或者任选地被一个或多个另外的上文针对烷基原子团以举例方式所详细说明的原子团取代。链烯基和炔基原子团优选地是未取代的,另有定义除外。

[0097] 芳基在本发明中表示从单环或二环芳族系统衍生的原子团,其不包含环杂原子。若该系统不是单环的,术语芳基就第二个环而言也包括饱和形式(全氢化形式)或部分不饱和形式(例如二氢化形式或四氢化形式),其中各形式是已知的且稳定的。术语芳基在本发明中也包括例如其中两个环都是芳族的二环原子团和其中只有一个环是芳族的二环原子团。芳基的实例有:苯基、萘基、2,3-二氢茛基、1,2-二氢萘次甲基、1,4-二氢萘次甲基、茛基或1,2,3,4-四氢萘基。芳基原子团优选地是未取代的,另有定义除外。芳基特别优选地是苯基或萘基。

[0098] 杂芳基原子团表示从单环或二环芳族系统衍生的原子团,其包含环杂原子,优选N、O或S。在其它方面,关于芳基原子团所述的内容也适用于杂芳基原子团。

[0099] “三环系统”表示具有通过一条以上的价键连接在一起的3个环的结构。这类系统的实例有具有3个环的稠合系统和具有稠合环系的螺环系统。

[0100] 二价碳环或杂环环结构E也包括经由一个且是同一个原子与两个相邻基团K和X连接的结构。

[0101] 对于本申请的目的,多环基团表示从螺烷、稠合环系或桥连环系衍生的基团。螺烷的特征在于仅具有一个共用碳原子的两个环并且两个环的环平面彼此垂直。在稠合环系

中,两个环以具有两个共用原子的方式连接在一起。这种类型的连接包括“单边稠合”。桥连环系是在环的两个不相邻原子之间具有碳原子和 / 或杂原子桥的环系。

[0102] 对于本发明的目的,“化学上合理的原子团”表示在室温和大气压下稳定的原子团。对于本发明的目的,式 (I) 化合物中的基团 X 和 K 的定义中的“化学上合理的原子团”优选地被理解为式  $(CR_{19}R_{20})_y$  的基团 (在 X 的定义中) 或  $(CR_{33}R_{34})_z$  的基团 (在 K 的定义中),在单个基团  $(CR_{19}R_{20})$  或  $(CR_{33}R_{34})$  之间没有杂原子 - 杂原子连接。

[0103] 式 I 化合物可以具有一个或多个不对称中心。因此,式 I 化合物可以以它们的外消旋物、对映体 - 富集的混合物、纯的对映体、非对映体和非对映体混合物的形式存在。本发明涵盖式 I 化合物的所有这些异构形式。这些异构形式可以用已知方法获得,即使在有些情况下没有明确描述也是如此。

[0104] 因为它们在水中的溶解度大于初始或基础化合物,所以药学上可接受的盐特别适合于医药应用。这些盐必须具有药学上可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐有无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐以及有机酸如例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸的盐。适合的药学上可接受的碱盐有铵盐、碱金属盐 (如钠和钾盐)、碱土金属盐 (如镁和钙盐) 以及氨丁三醇 (2-氨基 -2-羟甲基 -1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

[0105] 具有药学上不可接受的阴离子的盐如例如三氟乙酸盐同样属于本发明的范围,它们作为有用的中间体可用于制备或纯化药学上可接受的盐和 / 或用在非治疗性、例如体外应用中。

[0106] 本文所用的术语“生理学功能衍生物”表示本发明式 I 化合物的任意生理学上耐受的衍生物,例如酯,施用于哺乳动物、例如人后其能够 (直接或间接) 生成式 I 化合物或其活性代谢产物。

[0107] 生理学功能衍生物也包括本发明化合物的前体药物,如例如 H. Okada 等人, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 所述。这类前体药物可以被体内代谢为本发明的化合物。这些前体药物本身可以具有活性或不具有活性。

[0108] 本发明的化合物也可以以各种多晶型形式存在,例如无定形和结晶多晶型形式。本发明化合物的所有多晶型形式都属于本发明的范围,是本发明的另一方面。

[0109] 下文所有对“式 I 化合物”的称谓均表示如上所述的式 I 化合物以及如本文所述的它们的盐、溶剂合物和生理学功能衍生物。

[0110] 如果原子团或取代基可以在式 I 化合物中出现一次以上,则它们可以彼此独立地均具有所规定的含义,并且可以是相同或不同的。

[0111] 式 I 化合物中的符号优选地具有下列含义:

[0112] A、B、D、G

[0113] 彼此独立地是 N、C(R<sub>3</sub>), 或者基团 A 和 B 或 D 和 G 各自是 C(R<sub>3</sub>), 并且一起构成邻 - 亚苯基单元以总体形成 1,4- 二取代的萘系统; 优选彼此独立地是 N 或 C(R<sub>3</sub>), 其中环中氮原子总数为 0-2, 优选 0 或 1, 特别优选 C(R<sub>3</sub>);

[0114] R<sub>3</sub> 是 H、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- 烷基、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- 烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)- 亚烷基 - 芳基、0-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)- 亚烷基 - 芳基、N(R<sub>4</sub>)

(R5)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CON(R6) (R7)、N(R8)CO(R9)、CO(R12)、(CR13R14)<sub>x</sub>-O(R15)；优选 H、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CON(R6) (R7)、N(R8)CO(R9)、CO(R12)、(CR13R14)<sub>x</sub>-O(R15)；特别优选 H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C(R13) (R14))<sub>x</sub>-O(R15)；非常特别优选 H、F、Cl、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基；

[0115] R4、R5、R6、R7、R8

[0116] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0117] 或者

[0118] R4 和 R5、R6 和 R7

[0119] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

[0120] R9、R12

[0121] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0122] R13、R14

[0123] 是 H；

[0124] R15 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基；

[0125] x 是 0、1、2，优选 0、1，特别优选 1；

[0126] R1 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0127] X 是 N(R16)、价键、(R17)C=C(R18)、C≡C、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、YCH<sub>2</sub>、

[0128] CH<sub>2</sub>Y，优选 N(R16)、价键；

[0129] Y 是 O、S、N(R21)；

[0130] R16、R17、R18

[0131] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；优选 H；

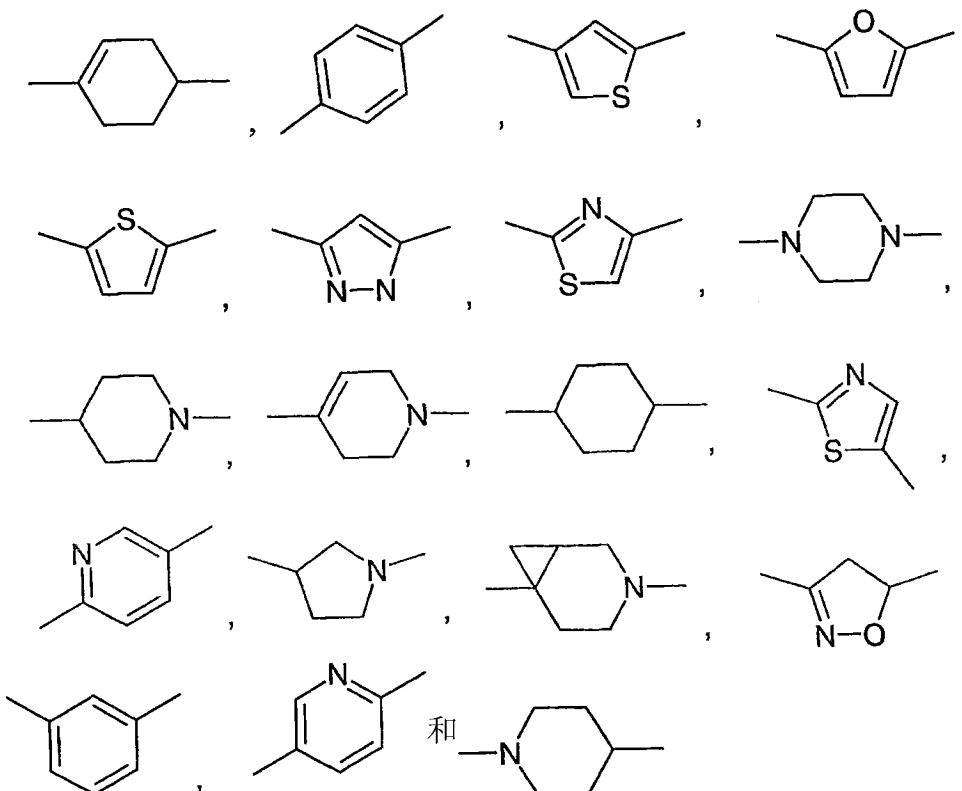
[0132] R21 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0133] E 是具有 0-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-8 元的二价碳环或杂环环结构，其可以任选地具有选自下组的取代基：H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R22) (R23)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、N(R26)CO(R27)、N(R28)SO<sub>2</sub>(R29)、CO(R30)，并且可以是单环或二环的；

[0134] 优选具有 0-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-7 元的二价碳环或杂环环结构，其可以任选地具有选自下组的取代基：H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R22) (R23)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、N(R26)CO(R27)、CO(R30)，并且可以是单环或二环的；

[0135] 特别优选具有 0-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-7 元的二价碳环或杂环环结构，其可以任选地具有选自下组的取代基：H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、N(R22) (R23)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CO(R30)，优选 H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，例如，E 选自下组

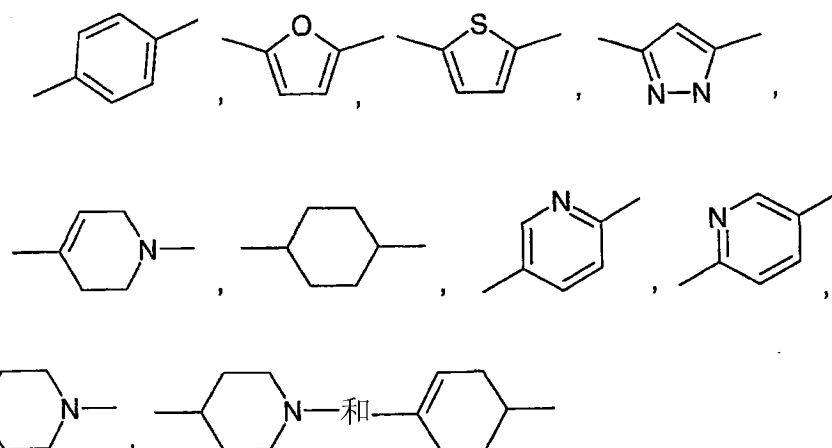
[0136]



[0138] 其可以任选地具有选自下组的取代基: H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、N(R22)(R23)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CO(R30), 优选 H、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基;

[0139] 优选

[0140]



[0142] 其可以任选地具有上述取代基;

[0143] R22、R23、R24、R25、R26、R28

[0144] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0145] 或者

[0146] R22 和 R23、R24 和 R25

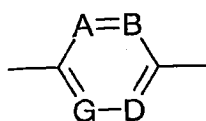
[0147] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起是 5-6 元环, 所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0148] R27、R29、R30



- [0149] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0150] K 是价键、O、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R35)、N(R36)CO、N-SO<sub>2</sub>、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>v</sub>、CO、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>，优选价键、O、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R35)、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>v</sub>、CO、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>，特别优选 OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>2</sub>、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>，非常特别优选 OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、CON(R37)、C≡C、SCH<sub>2</sub>；
- [0151] v 是 1、2、3，优选 2；
- [0152] R31、R32、R35、R36、R37、R38、R39
- [0153] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0154] R2 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、可以包括 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环、二环、三环或螺环，其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-亚烷基-芳基、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、羟基、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、N(R46)(R47)或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；优选 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、可以包括 0 至 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环或二环，其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；
- [0155] R41、R42、R43、R45、R46、R47
- [0156] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0157] 或者
- [0158] R42 和 R43、R46 和 R47
- [0159] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；
- [0160] Q 是具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子的二环、三环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构，其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的，并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代：F、OH、CF<sub>3</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、氧代基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR52R53)<sub>o</sub>-R54、CO(CR52R53)<sub>p</sub>-R55；
- [0161] R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0162] R52、R53
- [0163] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；
- [0164] o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；
- [0165] R54、R55
- [0166] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH；
- [0167] R56、R57、R58、R59、R62、R63

- [0168] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0169] 或者
- [0170] R56 和 R57
- [0171] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；
- [0172] R60、R61
- [0173] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70；或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环，所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me；
- [0174] R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78
- [0175] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0176] 或者
- [0177] R76 和 R77
- [0178] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；
- [0179] q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；
- [0180] R67、R70
- [0181] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH；
- [0182] R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86
- [0183] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0184] 或者
- [0185] R79 和 R80、R83 和 R84
- [0186] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子。
- [0187] 特别优选的式 I 化合物是其中基团定义如下的那些式 I 化合物：A、B、D、G 彼此独立地是 N 或 C(R3)，该环中的氮原子总数为 0-2，
- [0188] 优选 0 或 1，特别优选 0。
- [0189] 基团
- [0190]



- [0191] 与 Q 之间的连接优选地经由位于环结构 Q 内的氮原子进行。
- [0192] 在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物中的 Q 是具有一个氮原子和 0-3 个另外

的选自 N、O 和 S 的杂原子的二环、三环或螺环的饱和或部分不饱和的环结构,其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的,并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代:F、OH、CF<sub>3</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR52R53)<sub>o</sub>-R54、CO(CR52R53)<sub>p</sub>-R55;

[0193] 其中各含义为

[0194] R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0195] R52、R53

[0196] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基;

[0197] o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

[0198] R54、R55

[0199] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其可以被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、OH;

[0200] R56、R57、R58、R59、R62、R63

[0201] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0202] 或者

[0203] R56 和 R57

[0204] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0205] R60、R61

[0206] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70;或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环,所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且可以另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me;

[0207] R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78

[0208] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0209] 或者

[0210] R76 和 R77

[0211] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0212] q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

[0213] R67、R70

[0214] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其可以被 F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧乙代基、OH 取代;

[0215] R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

- [0216] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0217] 或者
- [0218] R79 和 R80、R83 和 R84
- [0219] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子。
- [0220] 在本发明的另一个实施方案中，式 I 化合物中的 Q 是具有一个氮原子和 0-3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子的二环、三环或螺环的饱和环结构，其中该结构的环可以是螺连、稠合或桥连的，并且其中该环系可以被一个或多个下列取代基取代：F、OH、CF<sub>3</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、氧代基、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR52R53)<sub>o</sub>-R54、CO(CR52R53)<sub>p</sub>-R55；
- [0221] 其中各含义为
- [0222] R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0223] R52、R53
- [0224] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；
- [0225] o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；
- [0226] R54、R55
- [0227] 彼此独立地是 OH、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被 F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH 取代；
- [0228] R56、R57、R58、R59、R62、R63
- [0229] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0230] 或者
- [0231] R56 和 R57
- [0232] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；
- [0233] R60、R61
- [0234] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR65R66)<sub>q</sub>-R67、CO(CR68R69)<sub>r</sub>-R70；或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环，所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、0-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me；
- [0235] R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78
- [0236] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；
- [0237] 或者
- [0238] R76 和 R77
- [0239] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

[0240] q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

[0241] R67、R70

[0242] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH；

[0243] R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

[0244] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

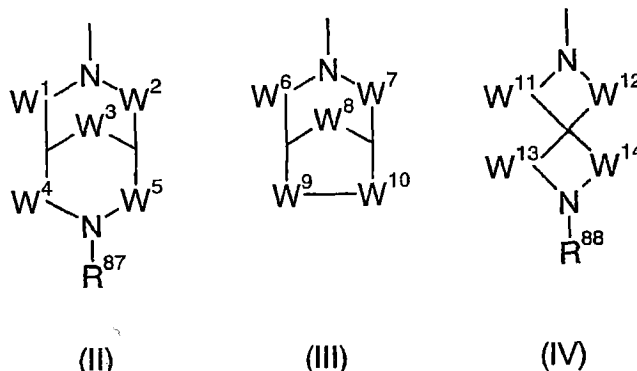
[0245] 或者

[0246] R79 和 R80、R83 和 R84

[0247] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子。

[0248] 式 I 化合物中的基团 Q 特别优选地具有下列含义：

[0249]



[0250] 其中各含义为

[0251] W1、W2、W3、W4、W5、W6、W7、W8、W9、W10、W11、W12、W13、W14

[0252] 彼此独立地是价键、C=C、1 至 4 元亚烷基或次烷基 (alkylidene) 链，其中次烷基链中存在的双键之外的 0-1 个碳原子可以被选自 N(R90)、O 和 S 的元素代替，优选价键、1 至 4 元亚烷基链，其中 0-1 个碳原子可以被选自 N(R90)、O 和 S 的元素代替；

[0253] 其中式 (II)、(III) 和 (IV) 基团中的碳原子可以被 H、F、OH、氧代基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>o</sub>R<sub>54</sub> 取代，优选被 H、(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>o</sub>R<sub>54</sub> 取代；

[0254] R87、R88、R90

[0255] 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>o</sub>-R<sub>54</sub>、CO(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>55</sub>；

[0256] R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0257] R52、R53

[0258] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

[0259] o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

[0260] R54、R55

[0261] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)

(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其可以被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH;

[0262] R56、R57、R58、R59、R62、R63

[0263] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0264] 或者

[0265] R56 和 R57

[0266] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0267] R60、R61

[0268] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR<sub>65</sub>R<sub>66</sub>)<sub>q</sub>-R67、CO(CR<sub>68</sub>R<sub>69</sub>)<sub>r</sub>-R70;或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环,所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子,并且可以另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me;

[0269] R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78

[0270] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0271] 或者

[0272] R76 和 R77

[0273] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0274] q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

[0275] R67、R70

[0276] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系,其可以被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH;

[0277] R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

[0278] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0279] 或者

[0280] R79 和 R80、R83 和 R84

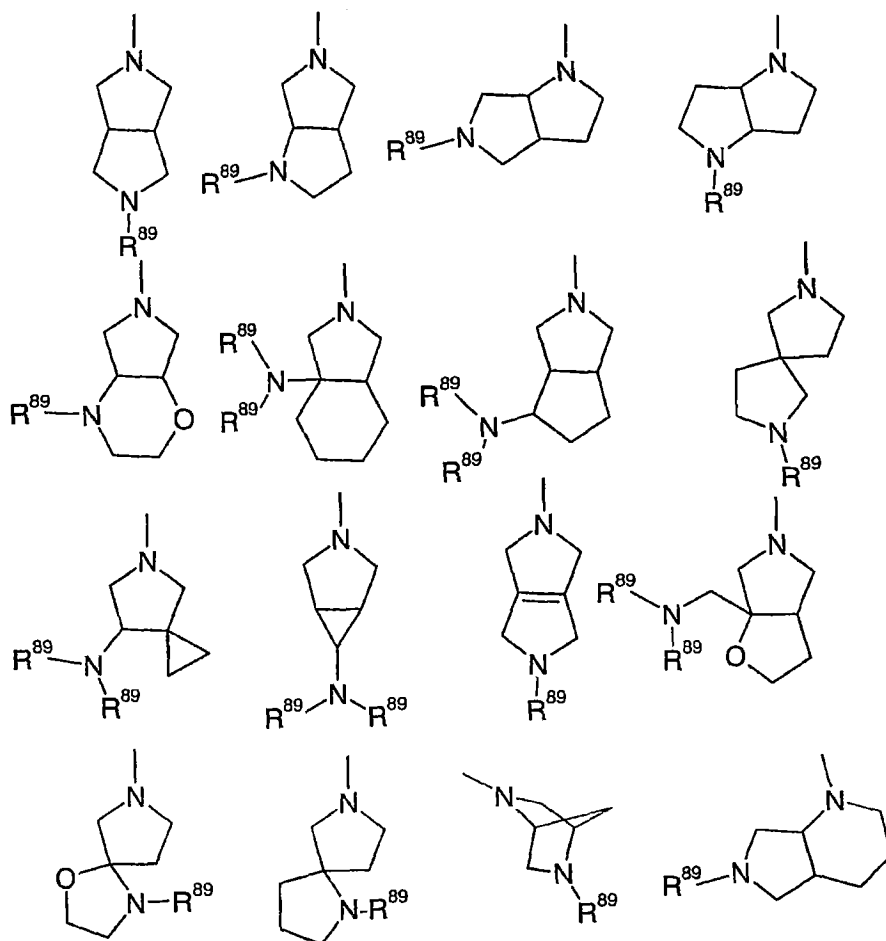
[0281] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子。

[0282] 在一个优选的实施方案中,式 II 中的 W3 和式 III 中的 W8 各自是价键。

[0283] Q 进一步优选地是式 IV 的原子团,其中两个环中至少有一个是 5-元环。

[0284] 非常特别优选的式 I 化合物是其中 Q 具有下列含义的那些式 I 化合物:

[0285]



[0286] 其中各含义为：

[0287] 基团 N-R89 中的 R89：

[0288] 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R51)、(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>o</sub>-R54、CO(CR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>)<sub>p</sub>-R55；优选 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基；

[0289] R51 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0290] R52、R53

[0291] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、OH、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基；

[0292] o、p 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

[0293] R54、R55

[0294] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R56)(R57)、N(R58)CO(R59)、N(R60)(R61)、CO<sub>2</sub>(R62)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R63)、氧代基、OH；

[0295] R56、R57、R58、R59、R62、R63

[0296] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0297] 或者

[0298] R56 和 R57

[0299] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可

以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

[0300] R60、R61

[0301] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR<sub>65</sub>R<sub>66</sub>)<sub>q</sub>-R67、CO(CR<sub>68</sub>R<sub>69</sub>)<sub>r</sub>-R70；或者 R60 和 R61 与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环，所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me；

[0302] R64、R65、R66、R68、R69、R71、R72、R73、R74、R75、R76、R77、R78

[0303] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0304] 或者

[0305] R76 和 R77

[0306] 任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

[0307] q、r 彼此独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

[0308] R67、R70

[0309] 彼此独立地是 OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CON(R79)(R80)、N(R81)CO(R82)、N(R83)(R84)、CO<sub>2</sub>(R85)、SO<sub>2</sub>Me、CN、具有 0 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3-10 元环系，其可以被 F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、CO(R86)、氧代基、OH 取代；

[0310] R79、R80、R81、R82、R83、R84、R85、R86

[0311] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基；

[0312] 或者

[0313] R79 和 R80、R83 和 R84

[0314] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环，所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子；

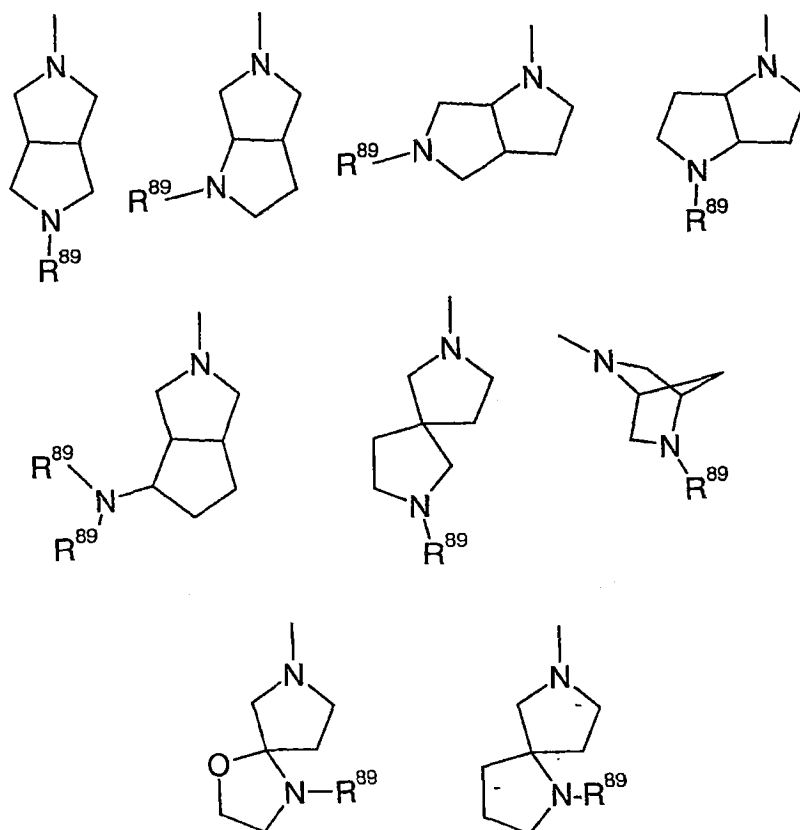
[0315] 基团 N(R89)<sub>2</sub> 中的 R89；

[0316] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-炔基、CO(R64)、(CR<sub>65</sub>R<sub>66</sub>)<sub>q</sub>-R67、CO(CR<sub>68</sub>R<sub>69</sub>)<sub>r</sub>-R70，或者两个 R89 原子团与它们所键合的氮原子一起构成 4-10 元的单环、二环或螺环，所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 3 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me；优选 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，或者两个 R89 原子团与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元的单环，所述环除了该氮原子以外还包含 0 至 1 个另外的选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以另外被一个或多个下列取代基取代：F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、CO(R71)、氧代基、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、CON(R72)(R73)、N(R74)CO(R75)、N(R76)(R77)、CO<sub>2</sub>(R78)、SO<sub>2</sub>Me。

[0317] 基团 Q 进一步优选地具有下列含义：

[0318]

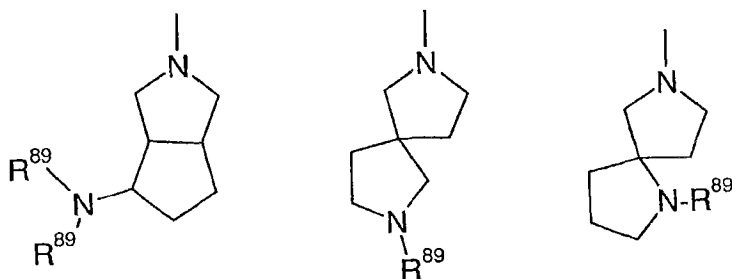




[0319] 其中 R<sup>89</sup> 具有上述含义。

[0320] 基团 Q 特别优选地具有下列含义：

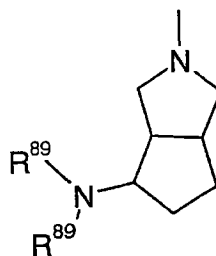
[0321]



[0322] 其中 R<sup>89</sup> 具有上述含义。

[0323] Q 非常优选地是

[0324]



[0325] 其中 R<sup>89</sup> 具有上述含义。

[0326] 本发明还涉及其中基团定义如下的式 I 化合物：

[0327] A、B、D、G

[0328] 彼此独立地是 N 或 C(R<sub>3</sub>), 并且该环中的氮原子总数为 0-2, 优选 0 或 1, 特别优选

0 ;

[0329] 其中式 I 中的其它符号如上文所定义。

[0330] 在一个优选的实施方案中,本申请涉及其中各基团含义如下的式 I 化合物:

[0331] A、B、D、G

[0332] 是 C(R3);

[0333] R3 是 H、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、O-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-亚烷基-芳基、N(R4)(R5)、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CON(R6)(R7)、N(R8)CO(R9)、CO(R12)、(CR13R14)<sub>x</sub>-O(R15);优选 H、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、CON(R6)(R7)、N(R8)CO(R9)、CO(R12)、(CR13R14)<sub>x</sub>-O(R15);特别优选 H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C(R13)(R14))<sub>x</sub>-O(R15);非常特别优选 H、F、Cl、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基;非常非常特别优选 H、CH<sub>3</sub>、F;

[0334] R4、R5、R6、R7、R8

[0335] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0336] 或者

[0337] R4 和 R5、R6 和 R7

[0338] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、

[0339] N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子;

[0340] R9、R12

[0341] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

[0342] R13、R14

[0343] 是 H;

[0344] R15 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基;

[0345] x 是 0、1、2,优选 0、1,特别优选 1。

[0346] 在另一个优选的实施方案中,式 I 化合物中的 A、B、G 和 D 是 CH。

[0347] R2 优选地选自下组:

[0348] (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、可以包括 0 至 3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环、二环、三环或螺环,其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)-亚烷基-芳基、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、羟基、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、N(R46)(R47)或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;优选 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、可以包括 0 至 2 个选自氧、氮和硫的杂原子的 3-10 元的单环或二环,其中该环系可以另外被一个或多个下列取代基取代:F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基、氧代基、CO(R41)、CON(R42)(R43)、N(R45)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0349] 其中各含义为:

[0350] R41、R42、R43、R45、R46、R47

[0351] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基;

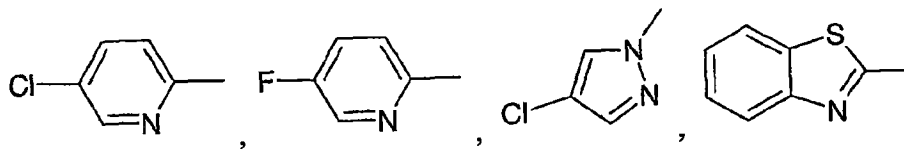
[0352] 或者

[0353] R42 和 R43、R46 和 R47

[0354] 彼此独立地任选地与它们所键合的氮原子一起构成 5-6 元环,所述环除了该氮原子以外还可以包括 0-1 个另外的选自 NH、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、氧和硫的杂原子。

[0355] R2 优选地选自正丙基、正丁基、异丁基、异戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己-(1)-烯基、苯基、对-氟苯基、对-氯苯基、对-溴苯基、对-甲苯基、对-甲氧基苯基、对-三氟甲基苯基、

[0356]



[0357] K 优选地选自下组:

[0358] 价键、O、CO、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、N(R36)CO、N-SO<sub>2</sub>、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>2</sub>、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 优选价键、O、CO、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>2</sub>、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 特别优选 OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、N(R36)CO、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>2</sub>、(R31)C=C(R32)、C≡C、SCH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 非常特别优选 OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、CON(R37)、(C(R38)(R39))<sub>2</sub>、C≡C、SCH<sub>2</sub>; 其中

[0359] R31、R32、R36、R37、R38、R39

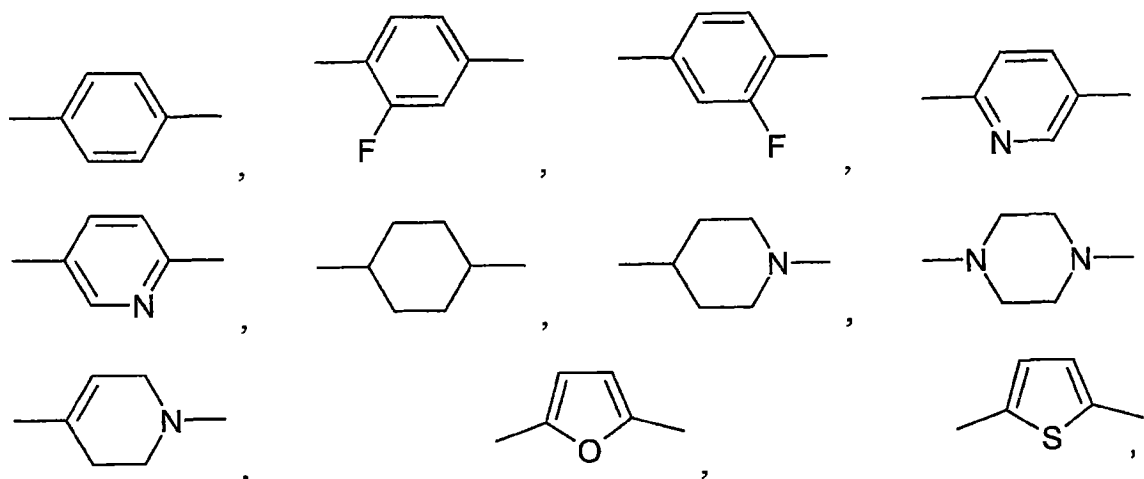
[0360] 彼此独立地是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基。

[0361] X 优选地选自自由价键和 N(R16) 组成的组, 其中 R16 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基, 特别优选价键和 NH。

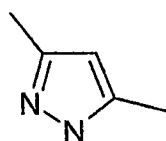
[0362] 式 I 化合物中的基团 E 如上文所定义。按照上述 E 的定义, E 可以是例如五元或六元环。如果基团 E 是五元环, 则式 I 化合物中的基团 K 和 X 在一个优选的实施方式中排列在该五元环的 1 和 3 位。如果基团 E 是六元环, 则基团 K 和 X 在一个优选的实施方式中排列在该六元环的 1 和 4 位 (也就是说彼此的对位)。

[0363] E 特别优选地选自下组:

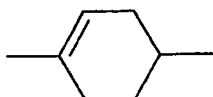
[0364]



[0365]



和



[0366] 本发明还涉及式 I 化合物和它们的药物组合物作为 MCH 受体配体的用途。本发明的 MCH 受体配体特别适合作为 MCH1R 活性的调控剂。

[0367] MCH 在调节能量平衡中的作用现在已有充分的文献记载 (Qu, D. 等人 Nature 1996, 380, 243-7 ; Shimada, M. 等人 Nature 1998, 396, 670-4 ; Chen, Y 等人 Endocrinology 2002, 143, 2469-77 ; Endocrinology 2003, 144, 4831-40 ; 综述 : G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511)。

[0368] 还表明 MCH 拮抗剂能对中枢相关性障碍例如抑郁具有有益影响 (Borowsky, B. 等人 Nature Medicine 2002, 8, 825-30 ; 综述 : G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511)。

[0369] 这类化合物特别适合于治疗和 / 或预防 :

[0370] 1. 肥胖 ;

[0371] 2. 糖尿病, 尤其是 2 型糖尿病, 包括预防与之有关的后遗症。在这一点上, 具体的方面有

[0372] - 高血糖,

[0373] - 胰岛素抵抗 (insulin resistance) 的改善,

[0374] - 葡萄糖耐量的改善,

[0375] - 胰腺  $\beta$  细胞的保护,

[0376] - 大血管与微血管障碍的预防 ;

[0377] 3. 血脂异常 (dyslipidemia) 及其后遗症, 例如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管障碍等, 尤其是以一种或多种下列因素为特征的那些 (但不限于此) :

[0378] - 高血浆甘油三酯浓度、高餐后血浆甘油三酯浓度,

[0379] - 低 HDL 胆固醇浓度 ;

[0380] 4. 各种其它可能与代谢综合征 (metabolic syndrome) 有关的病症, 如 :

[0381] - 血栓形成、易凝和促血栓形成状态 (动脉和静脉),

[0382] - 高血压,

[0383] - 心力衰竭, 例如 (但不限于) 心肌梗塞、高血压性心脏病或心肌病后的心力衰竭 ;

[0384] 5. 精神病学适应症, 如

[0385] - 抑郁,

[0386] - 焦虑状态,

[0387] - 昼夜节律紊乱,

[0388] - 情感性精神障碍 (affective disorders),

[0389] - 精神分裂症,

[0390] - 成瘾症。

[0391] 制剂

[0392] 达到所需生物学作用所需的式 I 化合物的量取决于多种因素, 例如所选择的特定

化合物、预期用途、施用方式和患者的临床状况。日剂量一般为 0.001mg 至 100mg (通常 0.01mg 至 50mg) / 天 / 千克体重, 例如 0.1-10mg/kg / 天。静脉内剂量可以为例如 0.001mg 至 1.0mg/kg, 其可以适当地以 10ng 至 100ng / 千克 / 分钟的输液施用。对于这些目的, 适合的输注溶液可以含有例如 0.1ng 至 10mg、通常 1ng 至 10mg / 毫升。单剂量可以含有例如 1mg 至 10g 活性成分。因此, 用于注射的安瓿剂可以含有例如 1mg 至 100mg, 可以口服施用的单剂量制剂例如片剂或胶囊剂可以含有例如 0.05 至 1000mg, 通常 0.5 至 600mg。就上述病症的疗法而言, 式 I 化合物可以以化合物本身的形式使用, 但是它们优选是含有可接受的载体的药物组合物形式。载体当然必须与组合中的其它成分相容且对患者健康无害的意义上是可接受的。载体可以是固体或液体或者是固体和液体, 优选地与化合物一起配制成单剂量, 例如片剂, 其可以含有 0.05 重量% 至 95 重量% 的活性成分。也可以存在其它药学活性物质, 包括其它式 I 化合物。本发明的药物组合物可以通过已知制药方法之一加以制备, 所述方法主要包括将各成分与药理学上可接受的载体和 / 或赋形剂混合。

[0393] 本发明的药物组合物是适于口服、直肠、局部、经口 (例如舌下) 和胃肠外 (例如皮下、肌内、真皮内或静脉内) 施用的那些, 但是最适合的施用方式在每种个别情况下取决于所治疗病症的性质与严重程度, 并取决于在每种情况中所用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也属于本发明的范围。优选耐酸的和耐胃液的制剂。适合的耐胃液包衣包括醋酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

[0394] 用于口服施用的适合的药物组合物可以为独立单元例如胶囊剂、扁囊剂、吮吸片 (suckable tablet) 或片剂的形式, 其各自含有确定量的式 I 化合物; 粉末或颗粒的形式; 在水性或非水性液体中的溶液或混悬液的形式; 或者水包油型或油包水型乳剂的形式。如已经提及的那样, 这些组合物可以用任何适宜的制药方法制备, 所述方法包括使活性成分与载体 (其可以包含一种或多种另外的成分) 相接触的步骤。组合物一般是通过以下方法制备的: 将活性成分与液体和 / 或精细粉碎的固体载体进行均匀和均质混合, 之后如果需要将该产品成型。因此, 例如, 片剂可以通过将化合物的粉末或颗粒 (在适宜的情况下还包含一种或多种另外的成分) 压制或模制来制备。压制片可以通过将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的化合物 (在适宜的情况中其可混有粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和 / 或一种或多种表面活性剂 / 分散剂) 在适宜的机器中进行压片来制备。模制片可以通过将粉末形式的并且用惰性液体稀释剂润湿的化合物在适宜的机器中进行模制来制备。

[0395] 适于经口 (舌下) 施用的药物组合物包括含有式 I 化合物和矫味剂、通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的吮吸片以及包含位于惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的化合物的软锭剂 (pastille)。

[0396] 适于胃肠外施用的药物组合物优选地包括式 I 化合物的无菌水性制剂, 其优选地与预期接受者的血液等渗。这些制剂优选地被静脉内施用, 但是也可以通过皮下、肌内或真皮内注射进行施用。这些制剂可以优选地通过将化合物与水混合并使所得溶液无菌且与血液等渗来制备。本发明的可注射组合物一般含有 0.1 至 5% 重量的活性化合物。

[0397] 适于直肠施用的药物组合物优选地是单剂量栓剂的形式。它们可以通过将式 I 化合物与一种或多种常规的固体载体例如可可脂混合、然后将所得混合物成形来制备。

[0398] 适于局部应用于皮肤的药物组合物优选地为软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、

气雾剂或油的形式。可以使用的载体有矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、醇以及这些物质中两种或两种以上的组合。活性成分一般以组合物的 0.1 至 15 重量%、例如 0.5 至 2 重量% 的浓度存在。

[0399] 还可以进行透皮给药。适于透皮应用的药物组合物可以是适于长期与患者表皮紧密接触的单硬膏剂形式。这类硬膏剂适宜地含有溶解和 / 或分散在胶粘剂中或分散在聚合物中的在酌情缓冲的水性溶液中的活性成分。适宜的活性成分浓度为约 1% 至 35%，优选约 3% 至 15%。活性成分特别是可以通过电转运或离子电渗疗法被释放，如例如 *Pharmaceutical Research*, 2(6) :318(1986) 中所述。

[0400] 式 I 化合物以对脂质代谢具有有益作用为特点，它们特别适合用于在哺乳动物中减轻体重和在体重减轻后维持被减轻的体重并且可用作食欲抑制剂 (anorectic agent)。所述化合物的特点是毒性低和副作用少。所述化合物可以单独使用或者与其它减轻体重或食欲抑制活性成分组合使用。这类另外的食欲抑制活性成分例如在 *Rote Liste*, 第 01 章的体重减轻剂 / 食欲抑制剂项下有描述，并且还包含增加有机体能量周转并从而导致体重减轻的活性成分或者以增加卡路里摄取不会导致脂肪沉积增加和正常卡路里摄取导致有机体的脂肪沉积减少的方式影响有机体的全身代谢的活性成分。所述化合物适合用于预防并且特别是治疗超重或肥胖。所述化合物还适合用于预防并且特别是治疗 II 型糖尿病、动脉硬化和使脂质代谢正常化以及治疗高血压。

[0401] 与其它药物的组合

[0402] 本发明的化合物可以单独或者与一种或多种另外的药理学活性物质组合施用，所述药理学活性物质例如对代谢紊乱或者经常与之有关的障碍具有有益作用。这类药物的实例有

[0403] 1. 降血糖的药物，抗糖尿病药，

[0404] 2. 治疗血脂异常的活性成分，

[0405] 3. 抗动脉粥样硬化药物，

[0406] 4. 抗肥胖剂，

[0407] 5. 抗炎活性成分，

[0408] 6. 治疗恶性肿瘤的活性成分，

[0409] 7. 抗血栓形成活性成分，

[0410] 8. 治疗高血压的活性成分，

[0411] 9. 治疗心力衰竭的活性成分，和

[0412] 10. 治疗和 / 或预防由糖尿病导致的或者与糖尿病有关的并发症的活性成分。

[0413] 它们可以与本发明的式 I 化合物组合使用，特别是实现效果的协同性提高。活性成分组合的施用可以通过将活性成分分别施用于患者或者以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合产品的形式来进行。

[0414] 可以提到的实例有：

[0415] 抗糖尿病药

[0416] 适合的抗糖尿病药公开在例如 *Rote Liste 2001*, 第 12 章或者 *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, *US Pharmacopeia*, Rockville 2003 中。抗糖尿病药包括所有胰岛素和胰岛素衍生物，例如 Lantus<sup>®</sup> (参见 [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) 或 Apidra<sup>®</sup>

,以及其它速效胰岛素类(参见 US 6, 221, 633), WO 01/04146 等中所述的 GLP-1 受体调控剂,例如在 NovoNordisk A/S 的 WO 98/08871 中公开的那些。

[0417] 口服有效的降血糖活性成分优选地包括磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类(meglitinides)、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、葡糖苷酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、口服 GLP-1 激动剂、DPP-IV 抑制剂、钾通道开放剂例如在 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中所公开的那些、胰岛素增敏剂、参与刺激糖原异生和 / 或糖原分解的肝酶的抑制剂、葡萄糖摄取的调控剂、改变脂质代谢和导致血脂组成改变的化合物、减少食物摄取或食物吸收的化合物、PPAR 与 PXR 调控剂和作用于  $\beta$  细胞的 ATP- 依赖性钾通道的活性成分。

[0418] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与胰岛素组合施用。

[0419] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与影响肝葡萄糖产生的物质例如糖原磷酸化酶抑制剂(参见:WO 01/94300, WO 02/096864, W003/084923, WO 03/084922, WO 03/104188) 组合施用。

[0420] 在一个实施方案中,式 I 化合物与磺酰脲类例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲组合施用。

[0421] 在一个实施方案中,式 I 化合物与作用于  $\beta$  细胞的 ATP- 依赖性钾通道的活性成分例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈组合施用。

[0422] 在一个实施方案中,式 I 化合物与双胍类例如二甲双胍组合施用。

[0423] 在另一个实施方案中,式 I 化合物与氯茴苯酸类例如瑞格列奈组合施用。

[0424] 在一个实施方案中,式 I 化合物与噻唑烷二酮类例如环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或 Dr. Reddy' s Research Foundation 的 WO 97/41097 中所公开的化合物、特别是 5-[[4-[(3,4- 二氢 -3- 甲基 -4- 氧代 -2- 噻唑啉基甲氧基) 苯基] 甲基]-2,4- 噻唑烷二酮组合施用。

[0425] 在一个实施方案中,式 I 化合物与 DPPIV 抑制剂如例如 W098/19998、W099/61431、W099/67278、W099/67279、W001/72290、WO 02/38541、W003/040174 中所述的那些、特别是 P93/01(氯化 1- 环戊基 -3- 甲基 -1- 氧代 -2- 戊铵)、P-31/98、LAF237(1-[2-[3- 羟基金刚烷 -1- 基氨基] 乙酰基] 吡咯烷 -2-(S)- 甲腈)、TS021((2S, 4S)-4- 氟 -1-[[ (2- 羟基 -1, 1- 二甲基乙基) 氨基] 乙酰基] 吡咯烷 -2- 甲腈单苯磺酸盐) 组合施用。

[0426] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 PPAR  $\gamma$  激动剂例如罗格列酮、吡格列酮组合施用。

[0427] 在一个实施方案中,式 I 化合物与对 SGLT-1 和 / 或 2 具有抑制作用的化合物、例如在 PCT/EP03/06841、PCT/EP03/13454 和 PCT/EP03/13455 中直接或间接公开的那些组合施用。

[0428] 在一个实施方案中,式 I 化合物与  $\alpha$ - 葡糖苷酶抑制剂例如米格列醇或阿卡波糖组合施用。

[0429] 在一个实施方案中,式 I 化合物与一种以上的上述化合物组合施用,例如与磺酰脲类和二甲双胍组合施用、与磺酰脲类和阿卡波糖组合施用、与瑞格列奈和二甲双胍组合施用、与胰岛素和磺酰脲类组合施用、与胰岛素和二甲双胍组合施用、与胰岛素和曲格列酮组合施用、与胰岛素和洛伐他汀组合施用等。

[0430] 脂质调控剂

[0431] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂如洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、ivastatin、伊伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀组合施用。

[0432] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与胆汁酸吸收抑制剂(参见,例如 US 6, 245, 744、US 6, 221, 897、US 6, 277, 831、EP 0683 773、EP 0683 774) 组合施用。

[0433] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与聚合型胆汁酸吸收剂例如消胆胺或考来维仑组合施用。

[0434] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂例如 WO 0250027 中所述的那些或依泽替米贝、替奎安、帕马昔组合施用。

[0435] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见例如 US 6, 342, 512) 组合施用。

[0436] 在一个实施方案中,式 I 化合物与膨胀剂(bulking agent)、优选不溶性膨胀剂(参见例如 carob/Caromax<sup>®</sup>(Zunft H J 等人,用于治疗高胆固醇血症的角豆果肉制品(Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia), ADVANCES IN THERAPY(2001 年 9 月-10 月),18(5),230-6) 组合施用。Caromax 是一种由 Nutrinova, Nutrition Specialties&Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main 提供的含角豆的产品)。可以在一个制剂中或通过分别施用式 I 化合物和 Caromax<sup>®</sup> 来实现与 Caromax<sup>®</sup> 的组合。Caromax<sup>®</sup> 也可以以食物产品的形式施用,例如以焙烤食品或早餐棒(muesli bar) 的形式施用。

[0437] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 PPAR $\alpha$  激动剂组合施用。

[0438] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与贝特类例如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝特、苯扎贝特组合施用。

[0439] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与烟酸或尼克酸组合施用。

[0440] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 CETP 抑制剂例如 CP-529, 414(torcetrapib) 组合施用。

[0441] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 ACAT 抑制剂组合施用。

[0442] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 MTP 抑制剂例如英普他派组合施用。

[0443] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与抗氧化剂组合施用。

[0444] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与脂蛋白脂肪酶抑制剂组合施用。

[0445] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 ATP- 柠檬酸裂合酶抑制剂组合施用。

[0446] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与角鲨烯合成酶抑制剂组合施用。

[0447] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与脂蛋白(a) 拮抗剂组合施用。抗肥胖剂

[0448] 在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与脂肪酶抑制剂例如奥利司他组合施用。

[0449] 在一个实施方案中,另外的活性成分是氟芬拉明或右旋氟芬拉明。

[0450] 在另一个实施方案中,另外的活性成分是西布曲明。

[0451] 在另一个实施方案中,另外的活性成分是利莫那班。

[0452] 在另一个实施方案中,式 I 化合物与以下物质组合施用:CART 调控剂(参见“可卡因-苯丙胺调节的转录影响小鼠的能量代谢、焦虑和胃排空



(Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice)”Asakawa, A 等人, M. :Hormone and Metabolic Research(2001), 33(9), 554-558)、NPY 拮抗剂例如萘-1-磺酸 {4-[(4-氨基喹啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基} 酰胺盐酸盐 (CGP 71683A)、MC4 激动剂 (例如 1-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸 [2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡啶并 [4,3-c] 吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基] 酰胺 (WO 01/91752))、食欲素 (orexin) 拮抗剂 (例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5] 萘啶-4-基脲盐酸盐 (SB-334867-A))、CB1 拮抗剂 / 反相激动剂、H3 拮抗剂 / 反相激动剂 (例如 3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并 [4,5-c] 吡啶-5-基) 丙-1-酮草酸盐 (WO 00/63208))、TNF 激动剂、CRF 拮抗剂 (例如 [2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基] 二丙基胺 (WO 00/66585))、CRF BP 拮抗剂 (例如尿皮质素 (urocortin))、尿皮质素激动剂、 $\beta$ 3 激动剂 (例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐 (WO 01/83451))、MSH(促黑激素)激动剂、CCK-A 激动剂 (例如 {2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基吡啶-1-基} 乙酸三氟乙酸盐 (W099/15525))、血清素再摄取抑制剂 (例如右旋芬氟拉明)、混合型血清素能和去甲肾上腺素能化合物 (例如 WO 00/71549)、5HT 激动剂例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基) 哌嗪草酸盐 (WO 01/09111)、BRS3 激动剂、甘丙肽拮抗剂、ghrelin 拮抗剂、MCH 拮抗剂、mGluR5 拮抗剂、阿片类拮抗剂、生长激素 (例如人生长激素)、生长激素释放化合物 (6-苄氧基-1-(2-二异丙氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯 (WO 01/85695))、CNTF、CNTF 衍生物 (例如 Axokine)、TRH 激动剂 (参见, 例如 EP 0462 884)、解偶联蛋白 2 或 3 调控剂、瘦素激动剂 (参见, 例如 Lee, Daniel w. ;Leinung, Matthew C. ;Rozhavskaya-Arena, Marina ;Grasso, Patricia. 用作治疗肥胖的潜在手段的瘦素激动剂 (Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity). Drugs of the Future(2001), 26(9), 873-881)、DA 激动剂 (例如溴隐亭、Doprexin)、脂肪酶 / 淀粉酶抑制剂 (例如 WO 00/40569)、PPAR 调控剂 (例如 WO 00/78312)、RXR 调控剂或 TR- $\beta$  激动剂。

[0453] 在本发明的一个实施方案中,另外的活性成分是瘦素。

[0454] 在一个实施方案中,另外的活性成分是右旋苯丙胺、苯丙胺、吗啡或苯丁胺。

[0455] 在一个实施方案中,式 I 化合物与对冠状动脉循环和血管系统有作用的药物例如 ACE 抑制剂 (例如雷米普利)、作用于血管紧张素-肾素系统的药物、钙拮抗剂、 $\beta$  阻滞剂等组合施用。

[0456] 在一个实施方案中,式 I 化合物与具有抗炎作用的药物组合施用。

[0457] 在一个实施方案中,式 I 化合物与被用于癌症治疗和癌症预防的药物组合施用。

[0458] 应当理解的是,本发明的化合物与一种或多种上述化合物和任选的一种或多种其它药理学活性物质的每一种适合的组合均被视为落入本发明的保护范围内。

[0459] 如下测试化合物的活性:

[0460] 人 MCH 受体的 cDNA 的克隆、表达人 MCH 受体的重组 HEK293 细胞系的制备以及用重组细胞系进行的功能测定用与 Andinot 等人 (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001) 所述的方法相似的方法进行。但是,与参考文献的差异在于使用来自 EDGE Biosystems (USA)

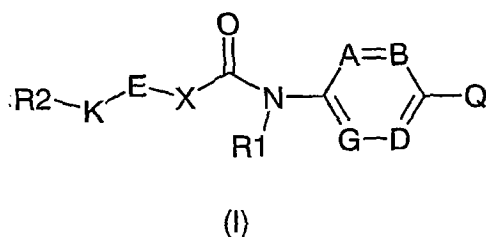
的质粒 pEAK8 来构建表达载体。转染所用的宿主是被称为“PEAK 稳定细胞”的转化的 HEK 细胞系（也来自 EDGE Biosystems）。利用仪器制造商的方案，借助来自 Molecular Devices (USA) 的 FLIPR 仪器在存在本发明的配体的情况下加入激动剂 (MCH) 后进行细胞钙流量的功能测定。

[0461] 生物学试验模型

[0462] 用雌性 NMRI 小鼠测试食欲抑制作用。撤除饲料 17 小时后，通过管饲法施用供试产物。将动物单独笼养、可自由接近饮用水，在施用产物后 30 分钟提供炼乳。每半小时测定炼乳消耗量达 7 小时，观察动物的一般健康状况。将所测量的乳消耗量与介质处置的对照动物进行比较。

[0463] 表 1：以处理动物与对照动物相比累计乳消耗量的减少测量的涉及没有连接基 L 的式 I 化合物的食欲抑制作用

[0464]



[0465]

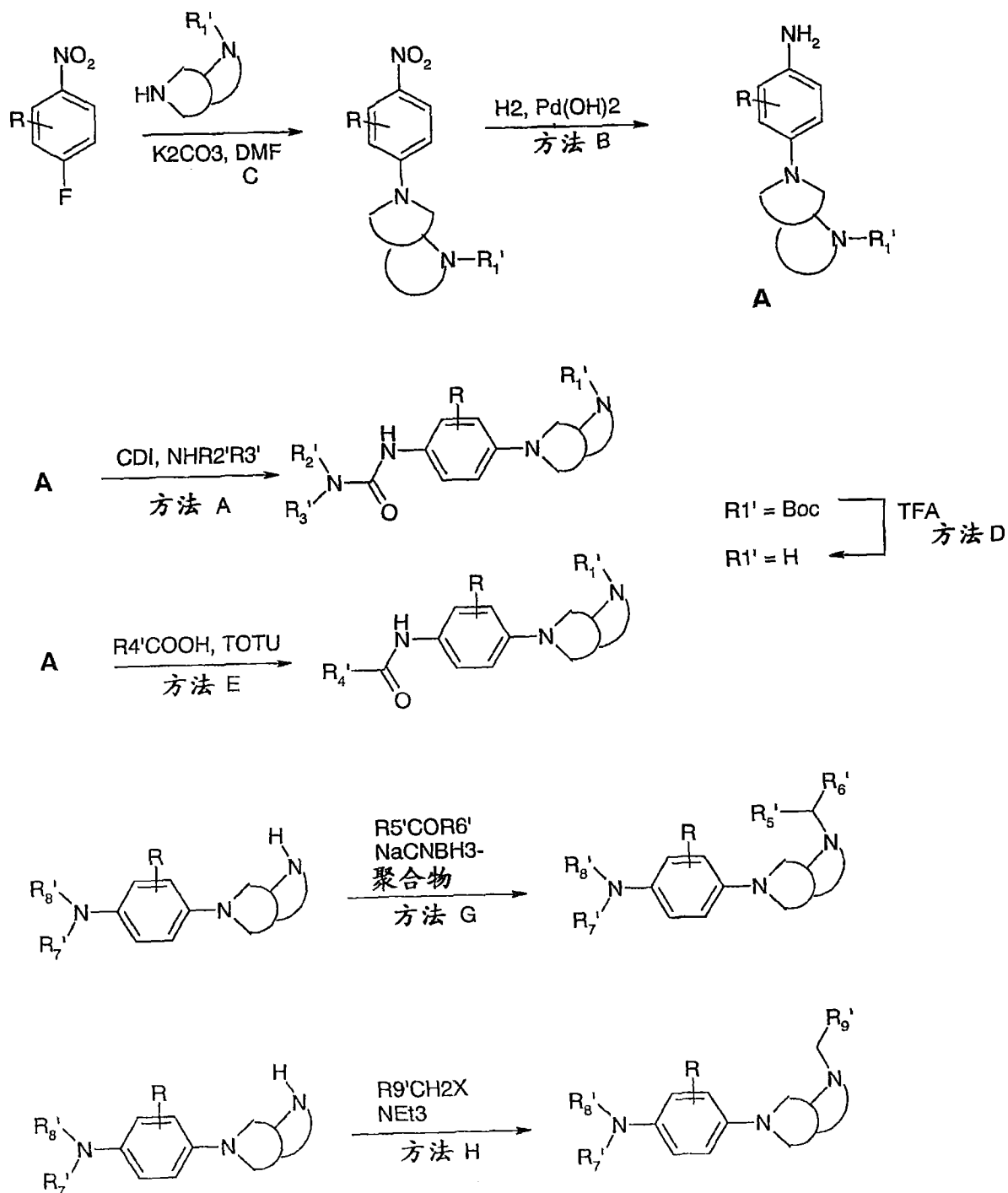
实施例	口服剂量 [mg/kg]	累计乳消耗量的减少， 为对照的 %
9	30	82

[0466] 下文所详细描述的实施例和制备方法用于阐述本发明，但是不限制本发明。

[0467] 制备方法

[0468] 本发明的式 I 化合物可以借助原则上已知的反应制备。例如，按照下列通用反应流程获得化合物。

[0469]



[0470] 在下列位置可以以举例方式找到所用通用方法的描述：

[0471] 方法 A、B 和 C：实施例 1；

[0472] 方法 D：实施例 2；

[0473] 方法 E：实施例 4；

[0474] 方法 F：实施例 5；

[0475] 方法 G：实施例 98；

[0476] 方法 H：实施例 185。

[0477] 实施例

[0478] 一般解释

[0479] a) 绘制结构式的方式

[0480] 为了清楚,在所给出的实施例的结构式中仅描绘了非氢原子。

[0481] b) 盐形式

[0482] 本发明的许多化合物是碱,可以与适宜强的酸形成盐。在使用含三氟乙酸的流动相通过 HPLC 色谱法对化合物进行纯化后,它们特别是可以是水合三氟乙酸盐 (hydrotrifluoroacetate) 的形式。可以通过对该盐的溶液进行简单处理、例如用碳酸钠溶液处理而将这些盐转化成所示的游离碱。

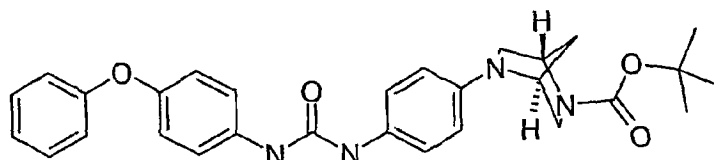
[0483] c) 表征数据的单位

[0484] 所示分子量的单位为“g/mol”。质谱中所观察到的峰是以摩尔分子离子质量和分子离子上的电荷的整商 (m/z) 来表示的。

[0485] 实施例 1

[0486] 5-{4-[3-(4-苯氧基苯基)脲基]苯基}-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯

[0487]



[0488] 方法 A

[0489] 将 4-苯氧基苯胺 (185mg) 在 DMF (1ml) 中的溶液滴加到冷却至 0°C 的羰基二咪唑 (162mg) 在 DMF (1ml) 中的溶液中。30 分钟后,滴加在 DMF (1ml) 中的 5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (289mg)。将反应溶液首先保持在室温下 2 小时,然后保持在 80°C 下 30 分钟。将混合物滴加到水 (20ml) 中,抽滤所得沉淀,用水洗涤。作为替代选择,也可以用乙酸乙酯萃取产物,浓缩后通过色谱法进行纯化。以这种方式得到分子量为 500.60 的产物 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>);MS (ESI):501 (M+H<sup>+</sup>)。

[0490] 5-(4-氨基苯基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯

[0491] 方法 B

[0492] 将 5-(4-硝基苯基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (450mg) 与氢氧化钡 (II) (20%在炭上;0.15g) 在乙醇 (30ml) 中的混悬液在氢气氛 (大气压) 下剧烈搅拌 3 小时。然后过滤除去催化剂,浓缩滤液。以这种方式得到分子量为 289.38 的产物 (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>);MS (ESI):290 (M+H<sup>+</sup>)。

[0493] 5-(4-硝基苯基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯

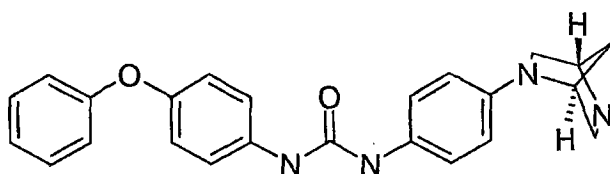
[0494] 方法 C

[0495] 将 2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (400mg) 与碳酸钾 (300mg) 在 DMF (5ml) 中的混悬液与 4-氟硝基苯 (290mg) 混合。2 小时后,将反应混合物倒入水中,抽滤所得沉淀。作为替代选择,也可以用乙酸乙酯萃取产物,浓缩后通过色谱法进行纯化。以这种方式得到分子量为 319.36 的产物 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>);MS (ESI):320 (M+H<sup>+</sup>)。

[0496] 实施例 2

[0497] 1-[4-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)苯基]-3-(4-苯氧基苯基)脲

[0498]



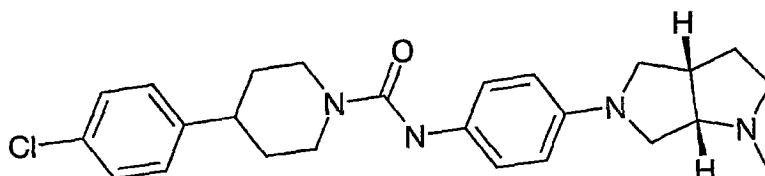
[0499] 方法 D

[0500] 将 5-{4-[3-(4-苯氧基苯基)脲基]苯基}-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (80mg) 在二氯甲烷 (1ml) 中的溶液与三氟乙酸 (1ml) 混合。在室温下 2 小时后, 用饱和碳酸钾溶液调节反应混合物为碱性, 将水相用二氯甲烷萃取两次。合并有机相, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方式得到分子量为 400.48 的产物 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>); MS (ESI): 401 (M+H<sup>+</sup>)。

[0501] 实施例 3

[0502] 4-(4-氯苯基)哌啶-1-羧酸 [4-(1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-基)苯基]酰胺

[0503]



[0504] 使 4-(1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-基)苯基胺按照方法 A 首先与羰基二咪唑反应, 然后与 4-(4-氯苯基)哌啶反应。以这种方式得到分子量为 439.01 的产物 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O); MS (ESI): 439 (M+H<sup>+</sup>)。

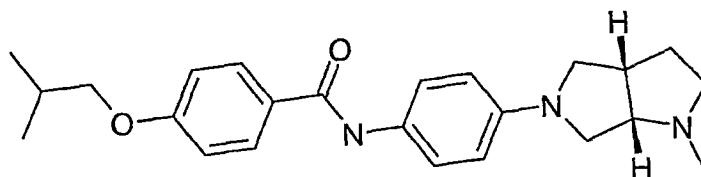
[0505] 4-(1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-基)-苯基胺

[0506] 使 1-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯 (EP 0 393 424) 按照方法 C 和 B 进行反应。以这种方式得到分子量为 217.32 的产物 (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>); MS (ESI): 218 (M+H<sup>+</sup>)。

[0507] 实施例 4

[0508] 4-异丁氧基-N-[4-(1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-基)苯基]苯甲酰胺

[0509]



[0510] 方法 E

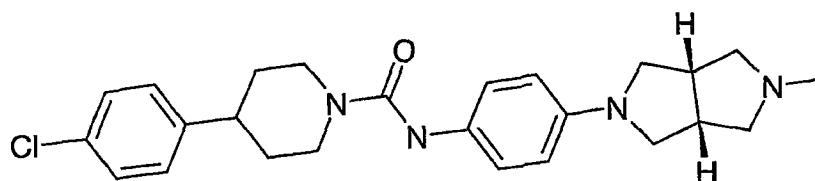
[0511] 在 0 °C 下, 向 4-异丁氧基苯甲酸 (46.4mg) 在 DMF (2ml) 中的溶液中加入 TOTU (78mg) 和乙基二异丙基胺 (31mg), 然后加入 4-(1-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-基)苯基胺。在室温下反应 3 小时后, 将混合物用碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯稀释。分离各相后, 用乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相, 用硫酸镁干燥, 浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方式得到分子量为 393.53 的产物 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>); MS (ESI): 394 (M+H<sup>+</sup>)。

[0512] 实施例 5

[0513] 4-(4-氯苯基)哌啶-1-羧酸 [4-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)苯基]酰胺

基] 酰胺

[0514]



[0515] 使 2- 甲基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯如实施例 3 所述进行反应, 首先得到 4-(5- 甲基六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2- 基) - 苯基胺, 然后与羰基二咪唑、最后与 4-(4- 氯苯基) 哌啶反应。以这种方式得到分子量为 439.01 的产物 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O); MS (ESI) : 439 (M+H<sup>+</sup>)。

[0516] 2- 甲基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯

[0517] 方法 F

[0518] 将 2- 苄基 -5- 甲基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 (2.4g) 在甲醇 (60ml) 中的溶液与甲酸铵 (2.1g) 和披钨炭 (5%, 0.12g) 混合, 使混合物回流 8 小时。冷却后, 过滤反应混合物, 浓缩。粗产物可直接进一步反应。以这种方式得到分子量为 126.20 的产物 (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>); MS (ESI) : 127 (M+H<sup>+</sup>)。

[0519] 2- 苄基 -5- 甲基八氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯

[0520] 将 5- 苄基 -2- 甲基四氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -1,3- 二酮 (3.6g) 在 THF (15ml) 中的溶液滴加到氢化铝锂 (1.68g) 在 THF (20ml) 中的混悬液中, 同时在冰中冷却。将混合物加热至回流达 4 小时, 然后在 0°C 下小心地加入水 (1.8ml)、氢氧化钠溶液 (10M; 1.8ml) 和水 (2.5ml)。抽滤沉淀, 用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液。以这种方式得到分子量为 216.33 的产物 (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>); MS (ESI) : 217 (M+H<sup>+</sup>)。

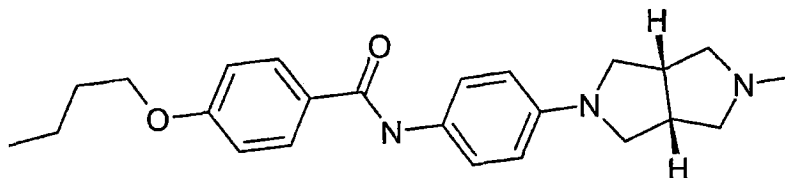
[0521] 5- 苄基 -2- 甲基四氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -1,3- 二酮

[0522] 在 0°C 下, 将三氟乙酸 (2.4g) 滴加到苄基 - 甲氧基甲基三甲基硅烷基甲基胺 (5.1g) 与 1- 甲基吡咯 -2,5- 二酮 (2.98g) 在二氯甲烷 (50ml) 中的溶液中。在 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后进一步在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠溶液和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。以这种方式得到分子量为 244.30 的产物 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); MS (ESI) : 245 (M+H<sup>+</sup>)。

[0523] 实施例 6

[0524] 4- 丁氧基 -N-[4-(5- 甲基六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2- 基) 苯基] 苯甲酰胺

[0525]



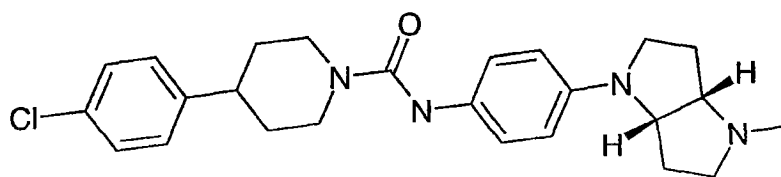
[0526] 使 4- 丁氧基苯甲酸与 4-(5- 甲基六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2- 基) 苯基胺按照方法 E 进行反应。以这种方式得到分子量为 393.53 的产物 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>); MS (ESI) : 394 (M+H<sup>+</sup>)。

[0527] 实施例 7

[0528] 4-(4- 氯苯基) 哌啶 -1- 羧酸 [4-(4- 甲基六氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯 -1- 基) 苯

基] 酰胺

[0529]



[0530] 使 4-(4-甲基六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)苯基胺按照方法 A 与羰基二咪唑反应,最后与 4-(4-氯苯基)-哌啶反应。以这种方式得到分子量为 439.01 的产物 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O);MS (ESI):439 (M+H<sup>+</sup>)。

[0531] 4-(4-甲基六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)苯基胺

[0532] 将 1-甲基-4-(4-硝基苯基)八氢吡咯并[3,2-b]吡咯按照方法 B 进行氢化,用甲醇作为溶剂,用披钨炭(5%)作为催化剂。以这种方式得到分子量为 217.32 的产物 (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>);MS (ESI):218 (M+H<sup>+</sup>)。

[0533] 1-甲基-4-(4-硝基苯基)八氢吡咯并[3,2-b]吡咯

[0534] 将 1-(4-硝基苯基)八氢吡咯并[3,2-b]吡咯(0.7g)、甲醛(37%;0.27ml)、甲酸(0.28ml)与二噁烷(1ml)的混合物加热至回流达 2 小时。将冷却的反应混合物与盐酸(2M;1.7ml)混合,浓缩。将残余物用水吸收,加入氢氧化钾,直至反应为强碱性。抽滤所得沉淀。以这种方式得到分子量为 247.30 的产物 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>);MS (ESI):248 (M+H<sup>+</sup>)。

[0535] 1-(4-硝基苯基)八氢吡咯并[3,2-b]吡咯

[0536] 使八氢吡咯并[3,2-b]吡咯(0.50g)按照方法 C 与 4-氟硝基苯(0.53g)进行反应。以这种方式得到分子量为 233.27 的产物 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>);MS (ESI):234 (M+H<sup>+</sup>)。

[0537] 八氢吡咯并[3,2-b]吡咯

[0538] 按照方法 F 用氢氧化钡(II)(20%在炭上)将 1,4-二苄基八氢吡咯并[3,2-b]吡咯去苄基化。以这种方式得到分子量为 112.18 的产物 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>);MS (ESI):113 (M+H<sup>+</sup>)。

[0539] 1,4-二苄基八氢吡咯并[3,2-b]吡咯

[0540] 将 1,3,4,6-四甲磺酰氧基己烷(20.6g)、苄胺(39.6ml)与二噁烷(550ml)的混合物回流 3 小时。向冷却的反应溶液中加入三乙胺(60.5ml)和乙酰氯(25.9ml)。40 分钟后,浓缩反应混合物,使残余物在盐酸(6N)与乙酸乙酯之间分配。将水相用氢氧化钠溶液(10N)碱化,用乙酸乙酯萃取 4 次。合并有机相,用硫酸镁干燥,浓缩。以这种方式得到分子量为 292.43 的产物 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>);MS (ESI):293 (M+H<sup>+</sup>)。

[0541] 1,3,4,6-四甲磺酰氧基己烷

[0542] 在 -45°C 下,将甲磺酰氯(30.4ml)加入到己烷-1,3,4,6-四醇(8.3g)在吡啶(150ml)中的溶液中。在冰浴温度下反应 3 小时后,将混合物倒入盐酸(4N)中。抽滤所得沉淀。以这种方式得到分子量为 462.54 的产物 (C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub>);MS (ESI):463 (M+H<sup>+</sup>)。

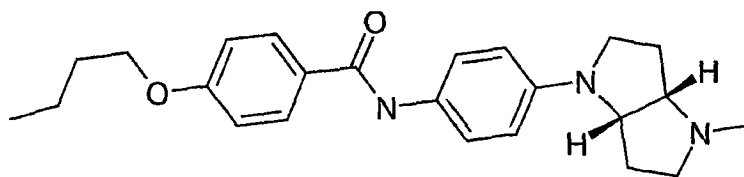
[0543] 己烷-1,3,4,6-四醇

[0544] 将 4-甲基吗啉 4-氧化物(50%在水中)缓慢加入到己-3-烯-1,6-二醇(7.2g)、丙酮(77ml)、水(150ml)、叔丁醇(77ml)、甲磺酰胺(5.9g)与钨酸钾(228mg)的混合物中。12 小时后,浓缩混合物,通过硅胶柱色谱法进行纯化(流动相:乙酸乙酯/甲醇 3:1)。以这种方式得到分子量为 150.18 的产物 (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>);MS (ESI):151 (M+H<sup>+</sup>)。

[0545] 实施例 8

[0546] 4-丁氧基-N-[4-(4-甲基六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)苯基]苯甲酰胺

[0547]

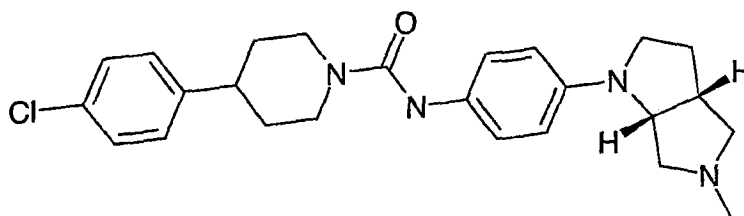


[0548] 使 4-丁氧基苯甲酸与 4-(4-甲基六氢吡咯并[3,2-b]吡咯-1-基)苯基胺按照方法 E 进行反应。以这种方式得到分子量为 393.53 的产物 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) ;MS(ESI) : 394 (M+H<sup>+</sup>)。

[0549] 实施例 9

[0550] 4-(4-氯苯基)哌啶-1-羧酸 [4-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)苯基]酰胺

[0551]

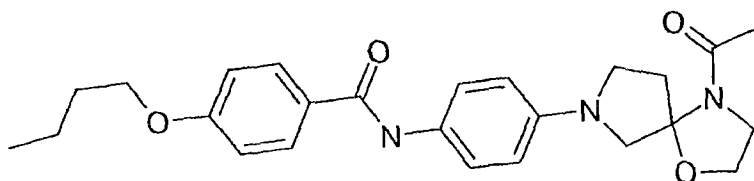


[0552] 将 5-甲基八氢吡咯并[3,4-b]吡咯 (EP 0 393 424) 首先如实施例 3 所述转化为 4-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)-苯基胺,然后与羰基二咪唑、随后与 4-(4-氯苯基)哌啶反应。以这种方式得到分子量为 439.01 的产物 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O) ;MS(ESI) : 439 (M+H<sup>+</sup>)。

[0553] 实施例 10

[0554] N-[4-(4-乙酰基-1-氧杂-4,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基]-4-丁氧基苯甲酰胺

[0555]



[0556] 将 4-丁氧基-N-[4-(3-氧代吡咯烷-1-基)苯基]苯甲酰胺 (70mg)、乙醇胺 (12mg)、碳酸钾 (27mg) 与二氯甲烷 (3ml) 的混合物搅拌 48 小时,然后加入乙酰氯 (16mg)。20 小时后,将混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方式得到分子量为 437.54 的产物 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) ;MS(ESI) : 438 (M+H<sup>+</sup>)。

[0557] 4-丁氧基-N-[4-(3-氧代吡咯烷-1-基)苯基]苯甲酰胺

[0558] 使 4-丁氧基苯甲酸与 4-(1,4-二氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基胺按照方法 E 进行反应。将在丙酮 (10ml) 中的所得酰胺 (0.25g) 与对-甲苯磺酸 (一水合物, 109mg) 混合,将混合物回流 8 小时。加入三乙胺 (0.5ml) 后,将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。



将有机相用硫酸镁干燥,浓缩。以这种方式得到分子量为 352.44 的产物 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ; MS(ESI) :353 (M+H<sup>+</sup>)。

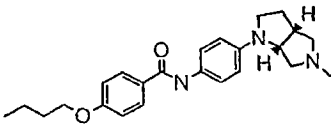
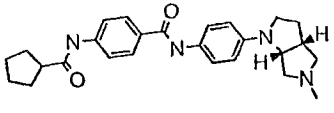
[0559] 4-(1,4-二氧杂`7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)苯基胺

[0560] 将三甲基氯硅烷 (9.3g) 缓慢加入到 1-苄基-3-吡咯烷酮 (5.0g) 在二氯甲烷 (30ml) 与乙二醇 (2.67g) 中的溶液中。18 小时后,将混合物倒入氢氧化钠溶液 (1N) 中。分离出有机相,用硫酸镁干燥,浓缩。将残余物溶于甲醇 (30ml),加入甲酸铵 (5.2g) 和氢氧化钡 (10%在炭上,300mg)。将混合物回流 8 小时,过滤,浓缩。使残余物与 4-氟硝基苯按照方法 C 进行反应。最后,按照方法 B 进行氢化。以这种方式得到分子量为 220.27 的产物 (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ;MS(ESI) :221 (M+H<sup>+</sup>)。

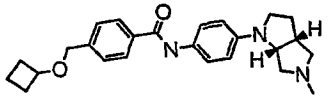
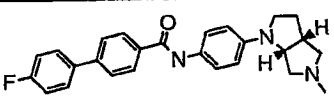
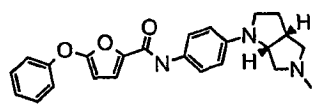
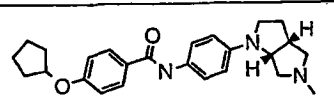
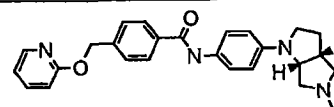
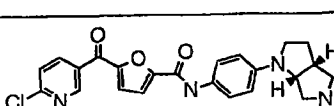
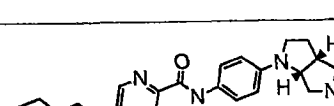
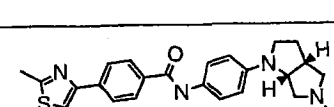
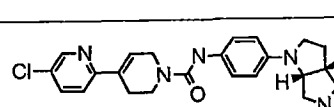
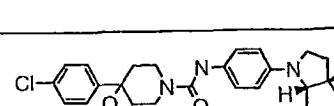

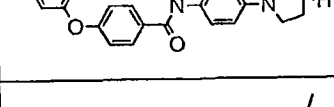
[0561] 按照方法 A(对于脲)或 E(对于酰胺)得到的其它示范性结构汇总在表 2a 和表 2b 中。

[0562] 表 2a

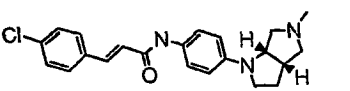
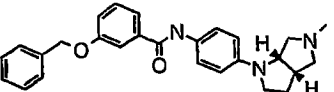
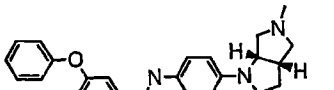
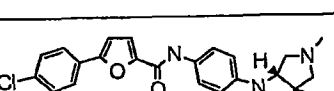
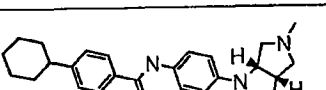
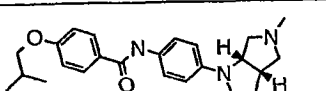
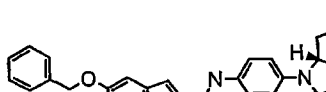
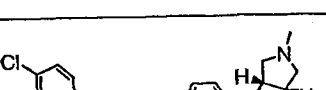
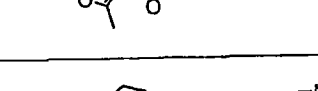
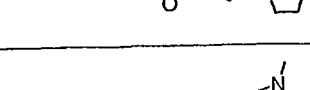
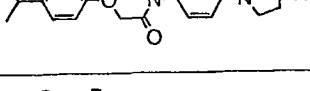
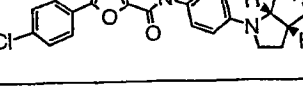
[0563]

实施例编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
11		C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393.53	394
12		C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	432.57	433

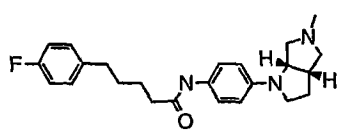
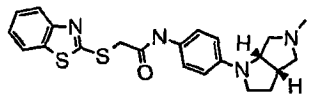
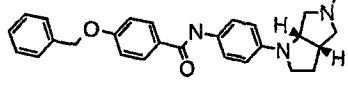
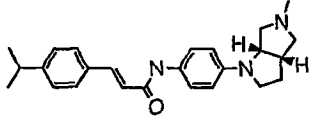
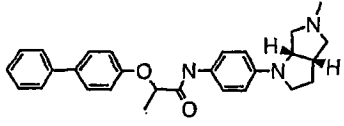
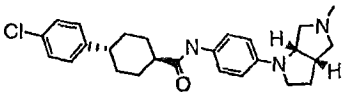
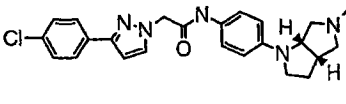
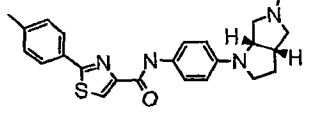
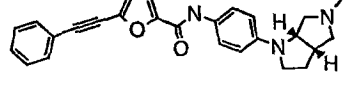
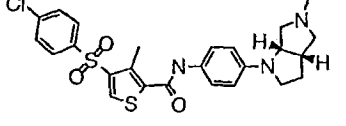
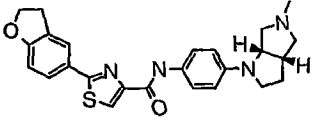
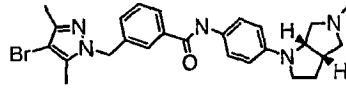
[0564]

13		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	405.54	406
14		C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O	415.52	416
15		C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	403.49	404
16		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	405.54	406
17		C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	428.54	429
18		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	450.93	451
19		C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	394.52	395
20		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>S</sub>	418.57	419
21		C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O	437.98	438
22		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	455.00	455
23		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	413.52	414
24		C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	417.56	418

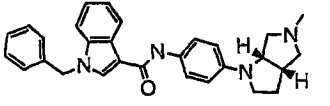
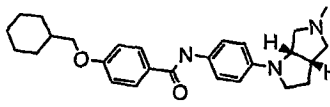
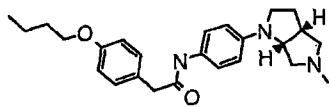
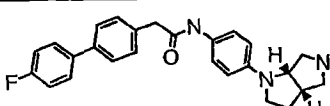
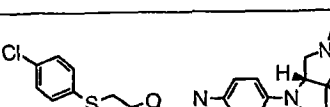
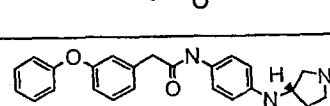
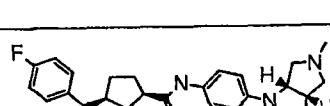
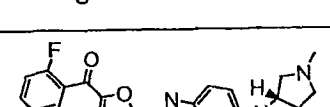
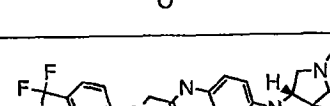
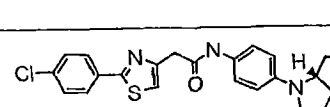
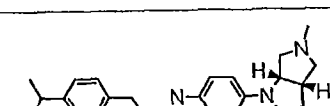
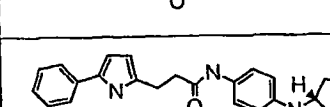
[0565]

25		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> CIN <sub>3</sub> O	381.91	382
26		C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	427.55	428
27		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	413.52	414
28		C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	421.93	422
29		C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O	403.57	404
30		C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393.53	394
31		C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	466.59	467
32		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	435.96	436
33		C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O	397.61	398
34		C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	393.53	394
35		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	466.93	467
36		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	405.54	406

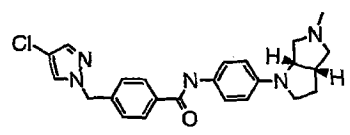
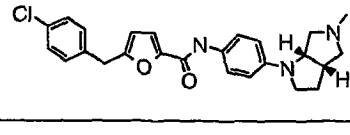
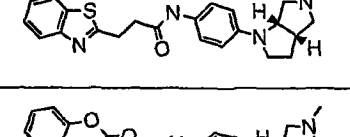
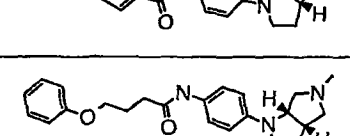
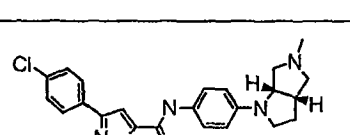

[0566]

37		C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O	395.52	396
38		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	424.59	425
39		C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	427.55	428
40		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O	389.55	390
41		C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	441.58	442
42		C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O	438.02	438
43		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O	435.96	436
44		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	418.57	419
45		C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	411.51	412
46		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	516.09	516
47		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	446.58	447
48		C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> O	508.47	509

[0567]

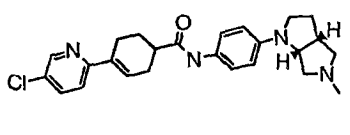
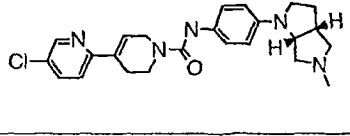
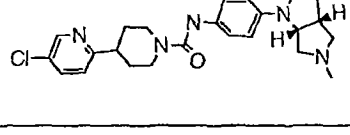
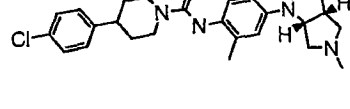
49		C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O	450.59	451
50		C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	433.60	434
51		C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	407.56	408
52		C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O	429.54	430
53		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	468.02	468
54		C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	427.55	428
55		C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	435.55	436
56		C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	433.49	434
57		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	435.52	436
58		C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	453.01	453
59		C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O	391.56	392
60		C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O	414.56	415

[0568]

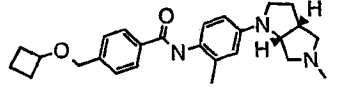
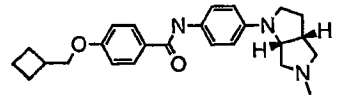
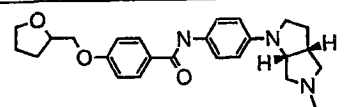
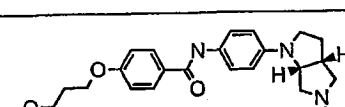
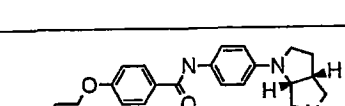
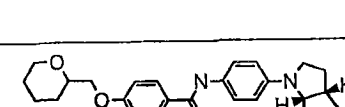
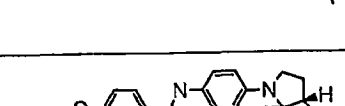
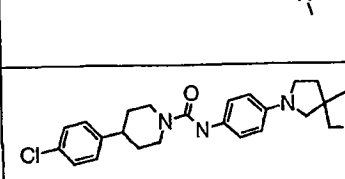
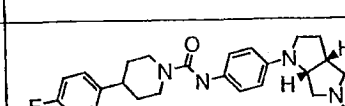
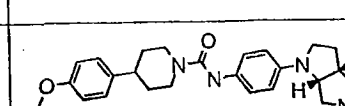
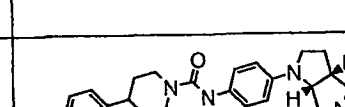
61		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O	435.96	436
62		C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	435.96	436
63		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	406.55	407
64		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	404.47	405
65		C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	379.51	380
66		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O	421.93	422

[0569] 表 2b

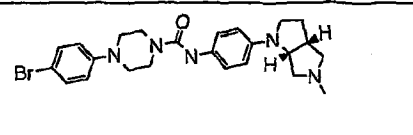
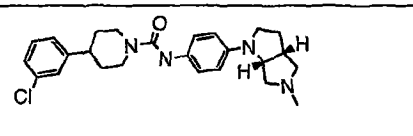
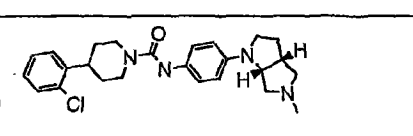
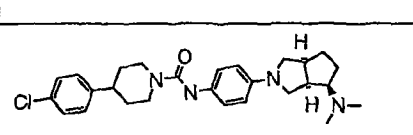
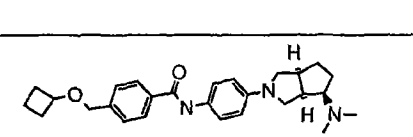
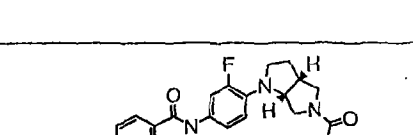

[0570]

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
67		C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O	436,99	437
68		C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>5</sub> O	437,98	438
69		C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O	439,99	440
70		C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>4</sub> O	453,03	453

[0571]

71		C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	419,57	420
72		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	405,54	406
73		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	421,54	422
74		C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	409,53	410
75		C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	395,51	396
76		C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	435,57	436
77		C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	391,52	392
78		C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	539,12	540
79		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O	422,55	423
80		C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	434,59	435
81		C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O	418,59	419

[0572]

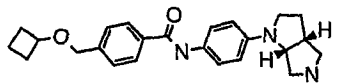
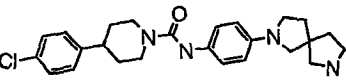
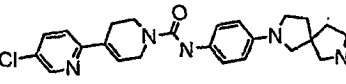
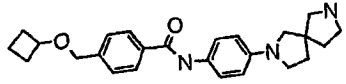
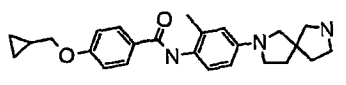
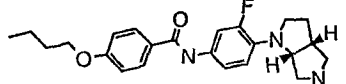
82		C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> O	484,44	485
83		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O	439,01	440
84		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O	439,01	440
85		C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>4</sub> O	467,06	468
86		C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	433,60	434
87		C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	497,62	498
88		C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	495,67	496

[0573] 表 3 汇总了按照方法 A (对于脲) 或 E (对于酰胺) 获得适宜的构件块并随后消除保护基 (方法 D) 得到的实施例。

[0574] 表 3

[0575]

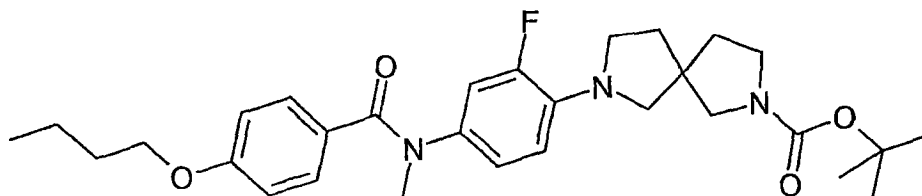


实施例编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
89		C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	391,52	392
90		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O	439,01	439
91		C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>5</sub> O	437,98	438
92		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	405,54	406
93		C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	405,54	406
94		C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	397,50	398

[0576] 实施例 95

[0577] 7-{4-[4-(4-丁氧基苯甲酰基)甲基氨基]苯基}-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁基酯

[0578]

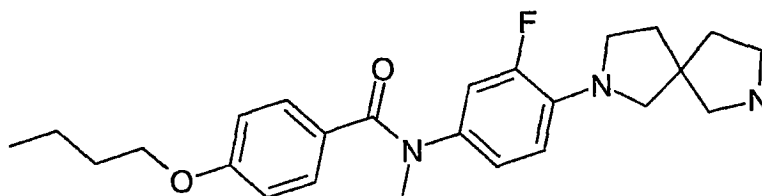


[0579] 将氢化钠 (55%在油中;20mg) 加入到溶解在 DMF(5ml) 中的 7-[4-(4-丁氧基苯甲酰基氨基)-2-氟苯基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁基酯 (210mg) 中,其它放出停止后,加入甲基碘 (25 μl)。2 小时后,加入水水解混合物。用乙酸乙酯萃取混合物。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩。以这种方式得到分子量为 525.67 的产物 (C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) ; MS(ESI) :526 (M+H<sup>+</sup>)。

[0580] 实施例 96

[0581] 4-丁氧基-N-[4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-3-氟苯基]-N-甲基苯甲酰胺

[0582]



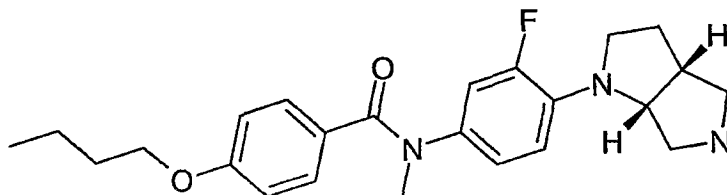
[0583] 按照方法 D 将 7-{4-[4-(4-丁氧基苯甲酰基)甲基氨基]苯基}-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁基酯用三氟乙酸进行处理。以这种方式得到分子量为 425.55 的产

物 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) ;MS (ESI) :426 (M+H<sup>+</sup>)。

[0584] 实施例 97

[0585] 4-丁氧基-N-[3-氟-4-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)-苯基]-N-甲基苯甲酰胺

[0586]

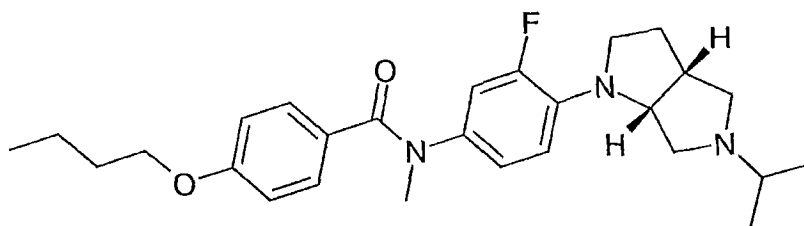


[0587] 使 1-[4-(4-丁氧基苯甲酰基氨基)-2-氟苯基]六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羧酸叔丁基酯如实施例 95 和 96 所述进行反应。以这种方式得到分子量为 411.52 的产物 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) ;MS (ESI) :412 (M+H<sup>+</sup>)。

[0588] 实施例 98

[0589] 4-丁氧基-N-[3-氟-4-(5-异丙基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)-苯基]-N-甲基苯甲酰胺

[0590]



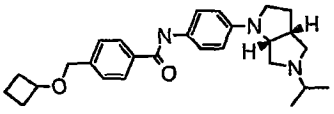
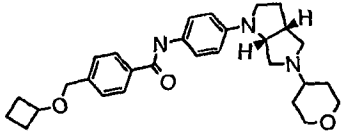
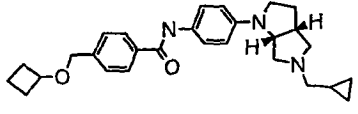
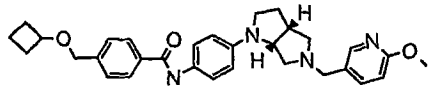
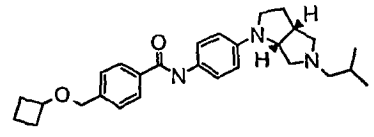
[0591] 方法 G

[0592] 将 4-丁氧基-N-[3-氟-4-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)-苯基]-N-甲基苯甲酰胺 (50mg)、丙酮 (10mg)、乙酸 (7mg)、甲醇 (1ml) 与 THF (2ml) 的混合物与氰基硼氢化钠 (聚合物-键合的 ;0.12mmol) 混合,搅拌 12 小时。抽滤聚合物,浓缩滤液。将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方式得到分子量为 453.61 的产物 (C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) ;MS (ESI) :454 (M+H<sup>+</sup>)。

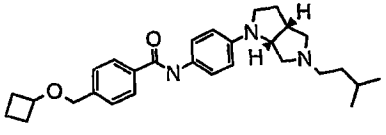
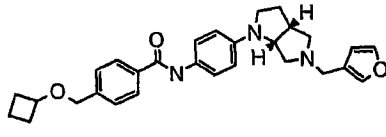
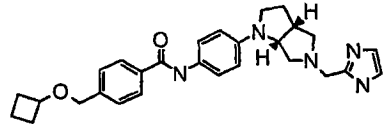
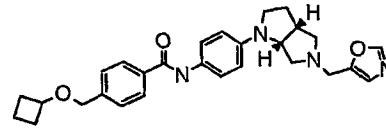
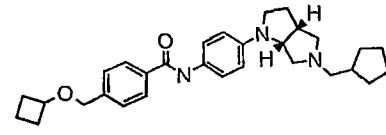
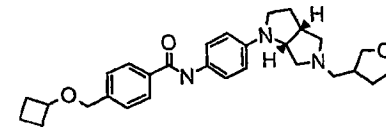
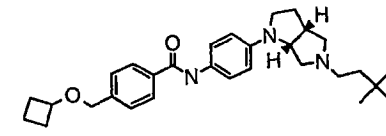
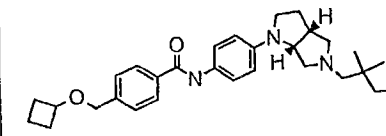
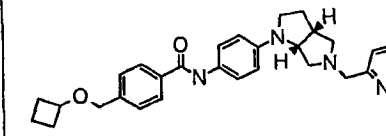
[0593] 通过方法 G 的还原性氨基化所得到的其它实施例汇总在表 4 中。

[0594] 表 4

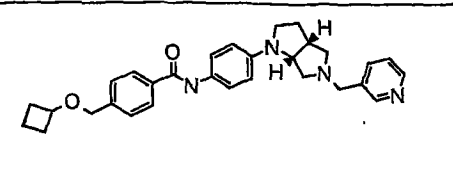
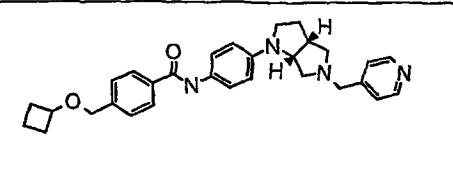
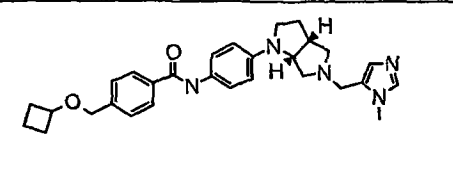
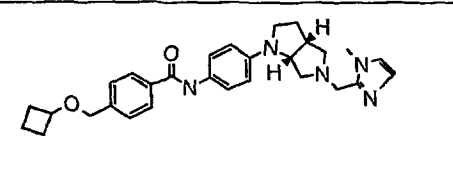
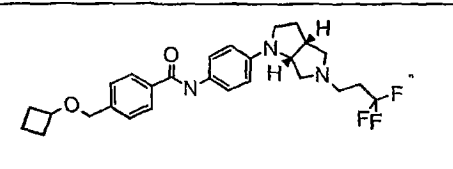
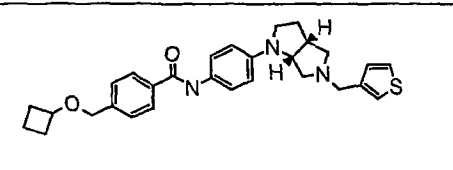
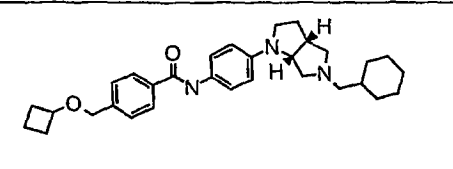
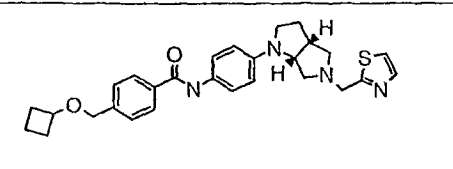
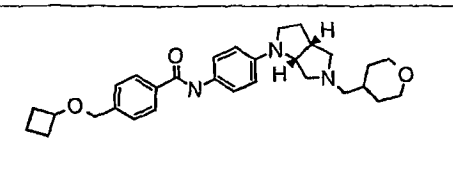
[0595]

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
99		C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	433,60	434
100		C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	475,64	476
101		C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	445,61	446
102		C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	512,66	513
103		C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	447,63	448

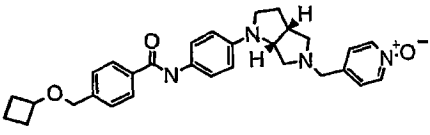
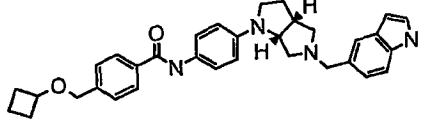
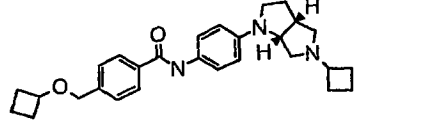
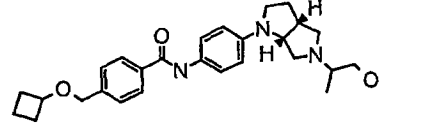
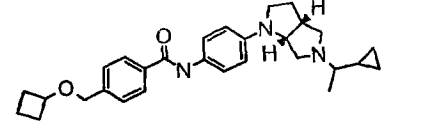
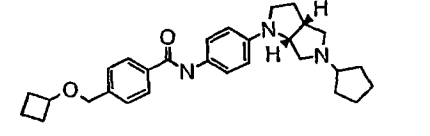
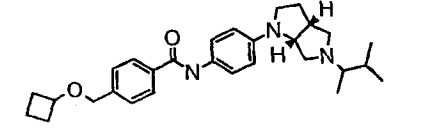
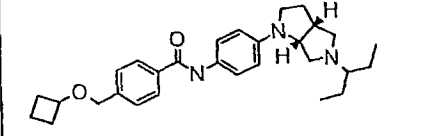
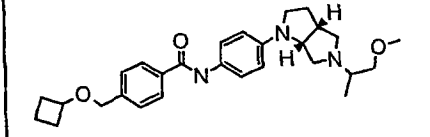
[0596]

104		C29H39N3O2	461,65	462
105		C29H33N3O3	471,60	472
106		C28H33N5O2	471,61	472
107		C28H32N4O3	472,59	473
108		C30H39N3O2	473,66	474
109		C29H37N3O3	475,64	476
110		C30H41N3O2	475,68	476
111		C29H39N3O3	477,65	478
112		C30H34N4O2	482,63	483

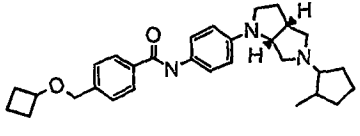
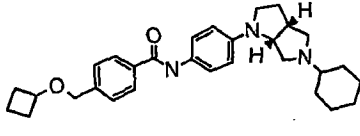
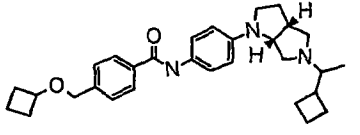
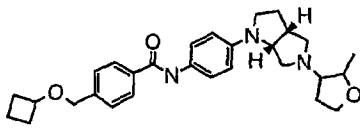
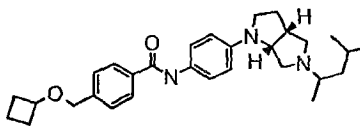
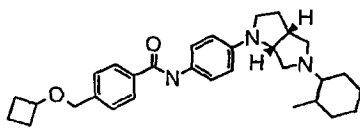
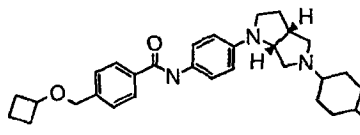
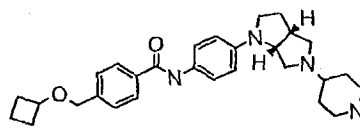
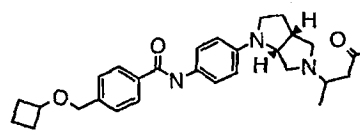
[0597]

113		C30H34N4O2	482,63	483
114		C30H34N4O2	482,63	483
115		C29H35N5O2	485,63	486
116		C29H35N5O2	485,63	486
117		C27H32F3N3O2	487,57	488
118		C29H33N3O2S	487,67	488
119		C31H41N3O2	487,69	488
120		C28H32N4O2S	488,66	489
121		C30H39N3O3	489,66	490

[0598]

122		C30H34N4O3	498,63	499
123		C33H36N4O2	520,68	521
124		C28H35N3O2	445,61	446
125		C27H35N3O3	449,60	450
126		C29H37N3O2	459,64	460
127		C29H37N3O2	459,64	460
128		C29H39N3O2	461,65	462
129		C29H39N3O2	461,65	462
130		C28H37N3O3	463,63	464

[0599]

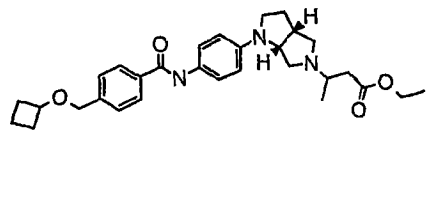
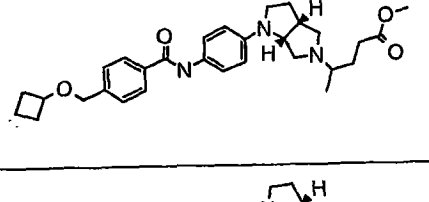
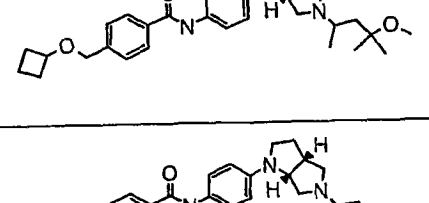
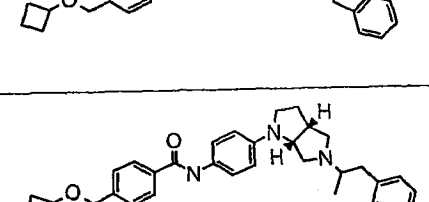
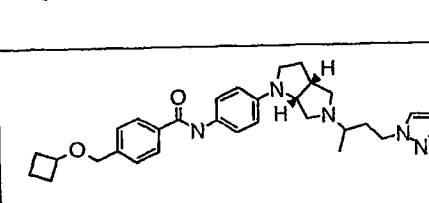
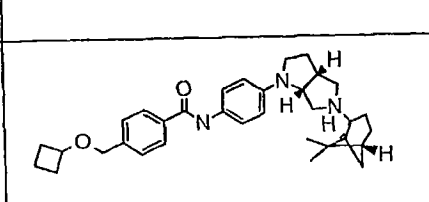
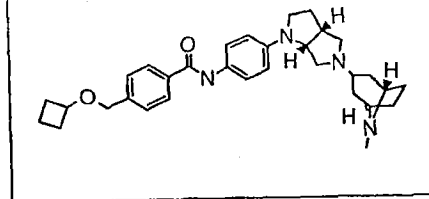

131		C30H39N3O2	473,66	474
132		C30H39N3O2	473,66	474
133		C30H39N3O2	473,66	474
134		C29H37N3O3	475,64	476
135		C30H41N3O2	475,68	476
136		C31H41N3O2	487,69	488
137		C31H41N3O2	487,69	488
138		C30H40N4O2	488,68	489
139		C29H38N4O3	490,65	491

[0600]

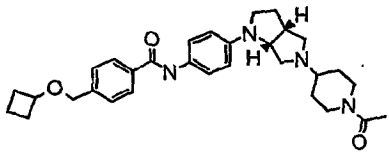
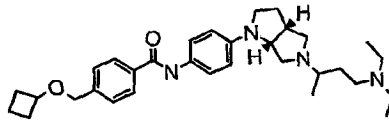
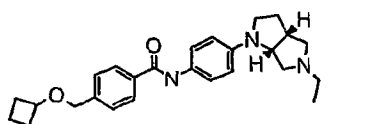
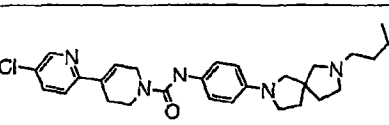
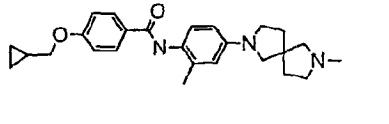
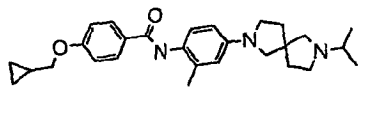
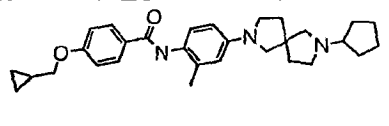
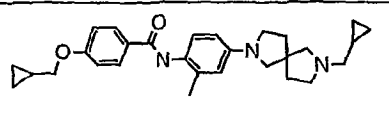
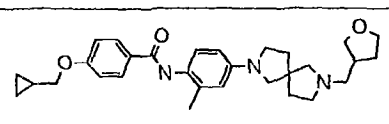
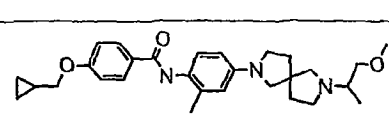
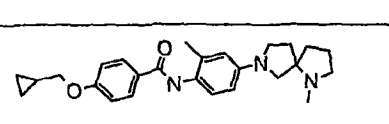
140		C30H41N3O3	491,68	492
141		C29H37N3O2S	491,70	492
142		C29H37N3O2S	491,70	492
143		C31H37N3O3	499,66	500
144		C30H37N5O2	499,66	500
145		C32H41N3O2	499,70	500
146		C28H34F3N3O2	501,60	502
147		C30H37N3O4	503,65	504
148		C30H40N4O3	504,68	505

[0601]

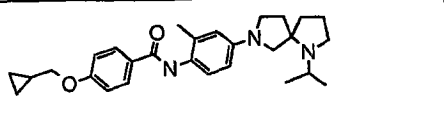
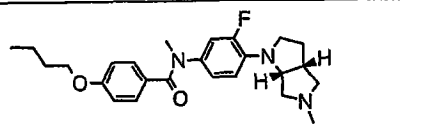
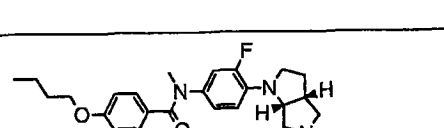
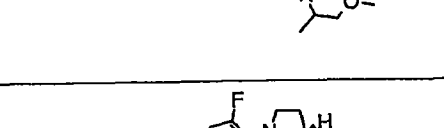
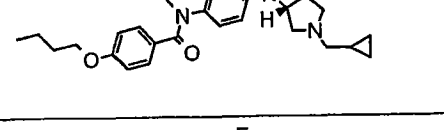
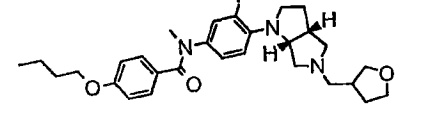
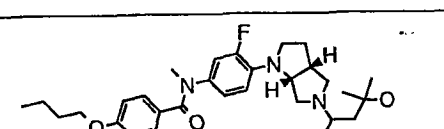
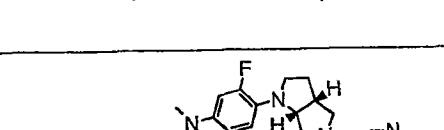
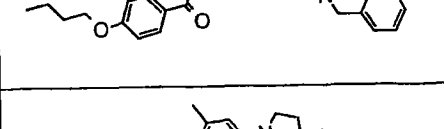


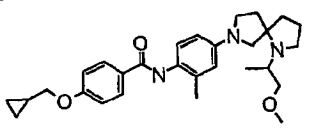
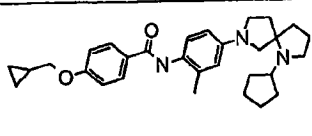
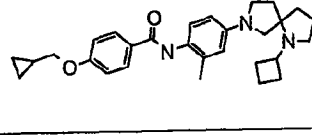
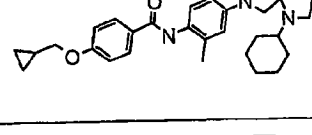
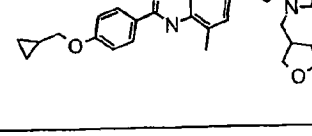
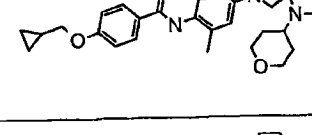
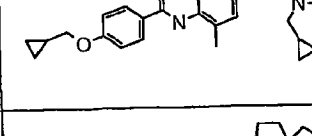
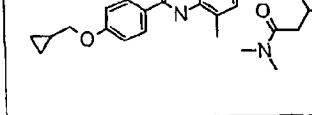
149		C30H39N3O4	505,66	506
150		C30H39N3O4	505,66	506
151		C31H43N3O3	505,71	506
152		C33H37N3O2	507,68	508
153		C32H38N4O2	510,69	511
154		C31H39N5O2	513,69	514
155		C33H43N3O2	513,73	514
156		C32H42N4O2	514,72	515

[0602]

157		C31H40N4O3	516,69	517
158		C32H46N4O2	518,75	519
159		C26H33N3O2	419,57	420
160		C29H38ClN5O	508,11	509
161		C26H33N3O2	419,57	420
162		C28H37N3O2	447,63	448
163		C30H39N3O2	473,66	474
164		C29H37N3O2	459,64	460
165		C30H39N3O3	489,66	490
166		C29H39N3O3	477,65	478
167		C26H33N3O2	419,57	420

[0603]

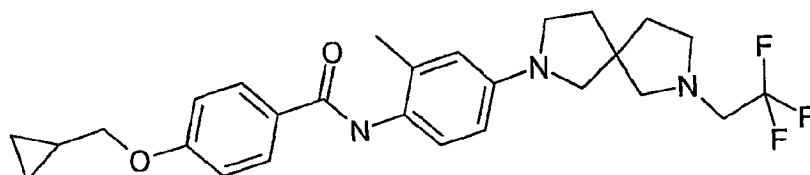
168		C28H37N3O2	447,63	448
169		C25H32FN3O2	425,55	426
170		C28H38FN3O3	483,63	484
171		C28H36FN3O2	465,62	466
172		C29H38FN3O3	495,64	496
173		C30H42FN3O3	511,69	512
174		C30H35FN4O2	502,64	503
175		C28H36FN3O2	465,62	466
176		C28H34F3N3O2	501,60	502

		C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	477,65	478
		C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	473,66	474
		C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	459,64	460
		C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	487,69	488
[0604]		C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	489,66	490
		C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	489,66	490
		C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	459,64	460
		C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	518,71	519

[0605] 实施例 185

[0606] 4-环丙基甲氧基-N-{2-甲基-4-[7-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基]苯基}苯甲酰胺

[0607]



[0608] 方法 H

[0609] 将 4-环丙基甲氧基-N-[4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-甲基苯基]苯甲酰胺(盐酸盐;50mg)、1,1,1-三氟-2-碘乙烷(24mg)、三乙胺(12mg)与 DMF(2ml)的混合物在 50℃下加热 12 小时。将冷却的反应混合物直接通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方

式得到分子量为 487.57 的产物 (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) ;MS (ESI) :488 (M+H<sup>+</sup>)。

[0610] 汇总在表 5 中的实施例是通过将 4-环丙基甲氧基-N-[4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)-2-甲基苯基]苯甲酰胺与作为烷基化剂的烷基溴化物、碘化物或环氧化物加热(反应温度 25-100℃)按照方法 H 获得的。

[0611] 表 5

[0612]

实施例编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] <sup>+</sup>
186		C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	465,62	466
187		C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	469,58	470
188		C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	501,60	502
189		C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	463,63	464
190		C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	477,61	478
191		C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	451,59	452
192		C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	461,61	462
193		C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	477,65	478

[0613] 实施例 194

[0614] N-[4-(5-乙酰基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)苯基]-4-环丁氧基甲基苯甲酰胺

[0615]



[0632] 4-(四氢吡喃-2-基甲氧基)苯甲酸

[0633] 4-环丙基甲氧基苯甲酸

[0634] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)苯甲酸

[0635] 将 2-氟吡啶 (1.6g)、4-溴苄醇 (3.08g)、叔丁醇钾 (2.03g) 与 N-甲基吡咯烷酮 (12.8ml) 的混合物用微波照射在 100℃ 下加热 1 分钟。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸镁干燥,过滤,浓缩。以这种方式得到 2-(4-溴苄氧基)吡啶。

[0636] 在 -78℃ 下,将正丁基锂 (1.6M 在己烷中,11.4ml) 加入到 2-(4-溴苄氧基)吡啶 (4.2g) 在 THF(120ml) 中的溶液中。15 分钟后,加入干冰 (7g)。升温至室温后,将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将水相酸化,再次用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸镁干燥,过滤,浓缩。以这种方式得到分子量为 229.24 的产物 (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>);MS (ESI):230 (M+H<sup>+</sup>)。

[0637] 5-丁氧基吡啶-2-羧酸

[0638] 将氢化钠 (50% 在油中,250mg) 加入到溶解在 DMF(20ml) 中的 5-羟基吡啶-2-羧酸二苯甲基酯 (2.0g) 中,气体放出停止后,加入 1-溴丁烷 (0.72g)。将混合物在 90℃ 下加热 6 小时。用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸镁干燥,浓缩。类似于方法 B 氢化残余物。以这种方式得到分子量为 195.22 的产物 (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>);MS (ESI):196 (M+H<sup>+</sup>)。

[0639] 5-氯-1',2',3',6'-四氢[2,4']联吡啶

[0640] 在 -78℃ 下,将丁基锂 (15% 在己烷中;7.6ml) 滴加到 2-溴-5-氯吡啶 (2.0g) 在乙醚 (50ml) 中的溶液中,1 小时后,滴加 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (2.1g) 在乙醚 (10ml) 中的溶液。30 分钟后,小心地加入水,用乙酸乙酯萃取混合物。将有机相用硫酸钠干燥,过滤,浓缩。将残余物用亚硫酸氯 (3g) 处理 24 小时,将浓反应溶液通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方式得到分子量为 194.67 的产物 (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>);MS (ESI):195 (M+H<sup>+</sup>)。

[0641] 5-氯-1',2',3',4',5',6'-六氢[2,4']联吡啶

[0642] 在氩气下,向 5-氯-1',2',3',6'-四氢[2,4']联吡啶 (500mg) 与乙酸乙酯 (50ml) 的混合物中加入二氧化铂 (58mg)。用氢气代替大气,将混合物剧烈搅拌 3 小时。抽滤催化剂,浓缩滤液。以这种方式得到分子量为 196.68 的产物 (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>);MS (ESI):197 (M+H<sup>+</sup>)。

[0643] 4-(5-氯吡啶-2-基)环己-3-烯羧酸

[0644] 将 4-(5-氯吡啶-2-基)-4-羟基环己烷羧酸乙酯 (1.6g) 与硫酸 (5ml) 的混合物在 60℃ 下加热 15 分钟。加入水 (0.4ml) 后,将混合物再次在 60℃ 下加热 20 分钟。将冷却的反应混合物用水稀释,用二氯甲烷洗涤。将水相用碳酸氢钠溶液调节至 pH7,用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩。以这种方式得到分子量为 237.69 的产物 (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>);MS (ESI):238 (M+H<sup>+</sup>)。

[0645] 4-(5-氯吡啶-2-基)-4-羟基环己烷羧酸乙酯

[0646] 在 -78℃ 下,将丁基锂 (15% 在己烷中;15ml) 滴加到 2-溴-5-氯吡啶 (3.8g) 在乙醚 (80ml) 中的溶液中,1 小时后,滴加 4-氧代环己烷羧酸乙酯 (3.7g) 在乙醚 (10ml) 中的溶液。30 分钟后,小心地加入水,用乙酸乙酯萃取混合物。将有机相用硫酸钠干燥,过滤,浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 进行纯化。以这种方式得到分子量为 283.76 的产物 (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>);MS (ESI):284 (M+H<sup>+</sup>)。

[0647] 按照方法 C 和方法 B,使适宜的环状胺与适宜的氟代硝基苯反应,随后氢化,得到

下列苯胺：

- [0648] 2-甲基-4-(5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)苯基胺
- [0649] 1-(4-氨基苯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羧酸叔丁基酯
- [0650] 1-(4-氨基-2-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羧酸叔丁基酯
- [0651] (六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-羧酸叔丁基酯的制备如 WO 2002070523 中所述)
- [0652] 4-(1-苄基-1,7-二氮杂螺[4.4]壬-7-基)-2-甲基苯基胺
- [0653] (该构件块的苄基保护基、例如在实施例 88 中可以通过氢化作用被消除。1-苄基-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷的合成如例如 J. Med. Chem. 1990, 33, 2270 中所述)
- [0654] 7-(4-氨基苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁基酯
- [0655] 7-(4-氨基-2-氟苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁基酯
- [0656] 7-(4-氨基-3-甲基苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁基酯
- [0657] [2-(4-氨基苯基)八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基]二甲基胺
- [0658] (二甲基(八氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)胺是通过用二甲胺进行还原性氨基化(方法 G)、随后用盐酸处理消除三苯甲基而由 2-三苯甲基六氢环戊二烯并[c]吡咯-4-酮(Eur. J. Med. Chem. 1991, 26, 889) 制备的)。