

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780002966.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 18 日

[11] 公开号 CN 101370501A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 239/91 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

[22] 申请日 2007.2.13

[21] 申请号 200780002966.7

[30] 优先权

[32] 2006.2.15 [33] DE [31] 102006007046.1

[86] 国际申请 PCT/EP2007/001211 2007.2.13

[87] 国际公布 WO2007/093363 英 2007.8.23

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.23

[71] 申请人 塞诺菲-安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 L·施温克 S·施滕格林

M·戈塞尔 G·黑斯勒 T·哈克

P·伦宁格

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 19 页 说明书 114 页

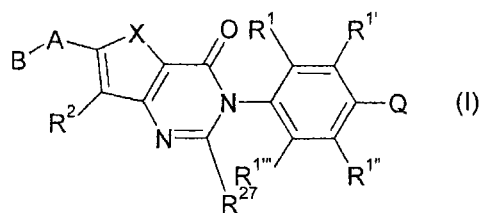
[54] 发明名称

新的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类、
其制备方法以及其作为药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类和它们的衍生物、以及它们的生理学可耐受盐和生理功能衍生物、它们的制备、包含至少一种本发明的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮或其衍生物的药物、以及本发明的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类和它们的衍生物作为 MCH 拮抗剂的用途。

1. 式 I 化合物和其药学上可接受的盐,



其中, 各含义如下

R1、R1'、R1''、R1'''

相互独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R₃)(R₄)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R₅)(R₆)、N(R₇)CO(R₈)、N(R₉)SO₂(R₁₀)、CO(R₁₁)、(C(R₁₂)(R₁₃))_x-O(R₁₄);

R3、R4、R5、R6、R7、R9

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R3 和 R4、R5 和 R6

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

R8、R10、R11

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R12、R13

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R14 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基;

x 是 0、1、2、3、4、5、6;

R2 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_{x'}-O(R26);

R15、R16、R17、R18、R19、R21

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R15 和 R16、R17 和 R18

相互独立并与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环,除了该氮原子外,所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

R20、R22、R23

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R24、R25

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R26 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基;

x' 是 0、1、2、3、4、5、6;

R27 是 H、(C₁-C₆)-烷基;

X 是 S、O、C(R30)=C(R30');

R30、R30'

相互独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、芳基,其任选被 F、Cl、Br、O(C₁-C₆)-

烷基、(C₁-C₆)-烷基所取代；

A 是键或含有 1-8 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、亚环丙基、C≡C，得到化学上合理的基团；

R31、R34、R34'

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

B 是 H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10 元单-、二-、三-或螺环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-4 个杂原子，其中所述环系还可以被一个或多个下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至 A；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R38 和 R39、R42 和 R43

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该氮原子外，所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子；

Q 是含有一个氮原子和选自 N、O 和 S 的 0-3 个其它杂原子的饱和或部分饱和的单-、二-、三-或螺环结构，其中所述结构的环可以是螺合、稠合或桥连的，并且其中所述环系可以被一个或多个下列取代基所取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₈)-烷基、

(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R₄₄)、(C(R₄₅)(R₄₆))_o-R₄₇、CO(C(R₄₅)(R₄₆))_p-R₄₈，其中 Q 总共包含至少两个 N 原子；

R₄₄ 是 H、(C₁-C₈)-烷基；

R₄₅、R₄₆

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

o、p 相互独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R₄₇、R₄₈

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R₄₉)(R₅₀)、N(R₅₁)CO(R₅₂)、N(R₅₃)(R₅₄)、CO₂(R₅₅)、SO₂Me、CN、含有选自 N、O 和 S 的 0-3 个杂原子的 3-10 元环系，其可以被一个或多个下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R₅₆)、氧代、OH；

R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₅、R₅₆

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R₄₉ 和 R₅₀

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该氮原子外，所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子；

R₅₃、R₅₄

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R₅₇)、(C(R₅₈)(R₅₉))_q-R₆₀、CO(C(R₆₁)(R₆₂))_r-R₆₃、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或者 R₅₃ 和 R₅₄ 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环，除了该氮原子外，所述环包含选自 N、O 和 S 的 0-3 个其它杂原子，并且还可以被一个或多个下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、CN、O-(C₁-C₈)-

烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R58、R59

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH;

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基;

或者

R69 和 R70

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环,除了该氮原子外,所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

q、r 相互独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

R60、R63

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环,所述环可以包含来自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子,并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH;

R72、R73、R74、R76、R77、R78

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

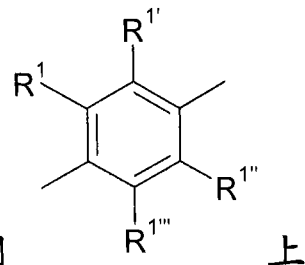
或者

R72 和 R73、R76 和 R77

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环,除了该

氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

当 Q 是含有一个氮原子和另外氮原子的单环饱和 6-7 元环结构, 其中



所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
时;

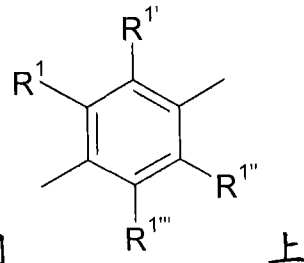
B 是非芳香环, 其中 B 的其它含义如同上面所提到的 B 的含义;

并且

当 Q 是含有一个氮原子并且不含其它杂原子的单环饱和 5-7 元环结构, 其中所述环结构被取代基(C(R₄₅)(R₄₆))₀-R₄₇ 所取代,

其中

R₄₇ 是 N(R₅₃)(R₅₄), 且



所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
时;

B 不是未取代的苯基环。

2. 如权利要求 1 中所述的化合物, 其中 B 具有以下含义:

B 是 H、N(R₃₅)(R₃₆)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10 元单-、二-、三-或螺环非芳香环, 所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-4 个杂原子, 其中所述环系还可以被一个或多个下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R₃₇)、CON(R₃₈)(R₃₉)、

羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃或S-(C₁-C₆)-烷基；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至A。

3. 如权利要求1中所述的化合物，其中B具有以下含义：

B是H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-4个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或SO₂CH₃；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至A。

4. 如权利要求1中所述的化合物，其中B具有以下含义：

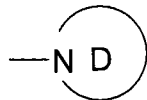
B是羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-3个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或SO₂CH₃。

5. 如权利要求1中所述的化合物，其中B具有以下含义：

B是(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-3个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、羟基、

$\text{N(R41)CO(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基或 SO}_2\text{CH}_3$ 。

6. 如权利要求 1-5 的任意一项中所述的化合物，其中 Q 是：
Q 具有以下通式的基团：



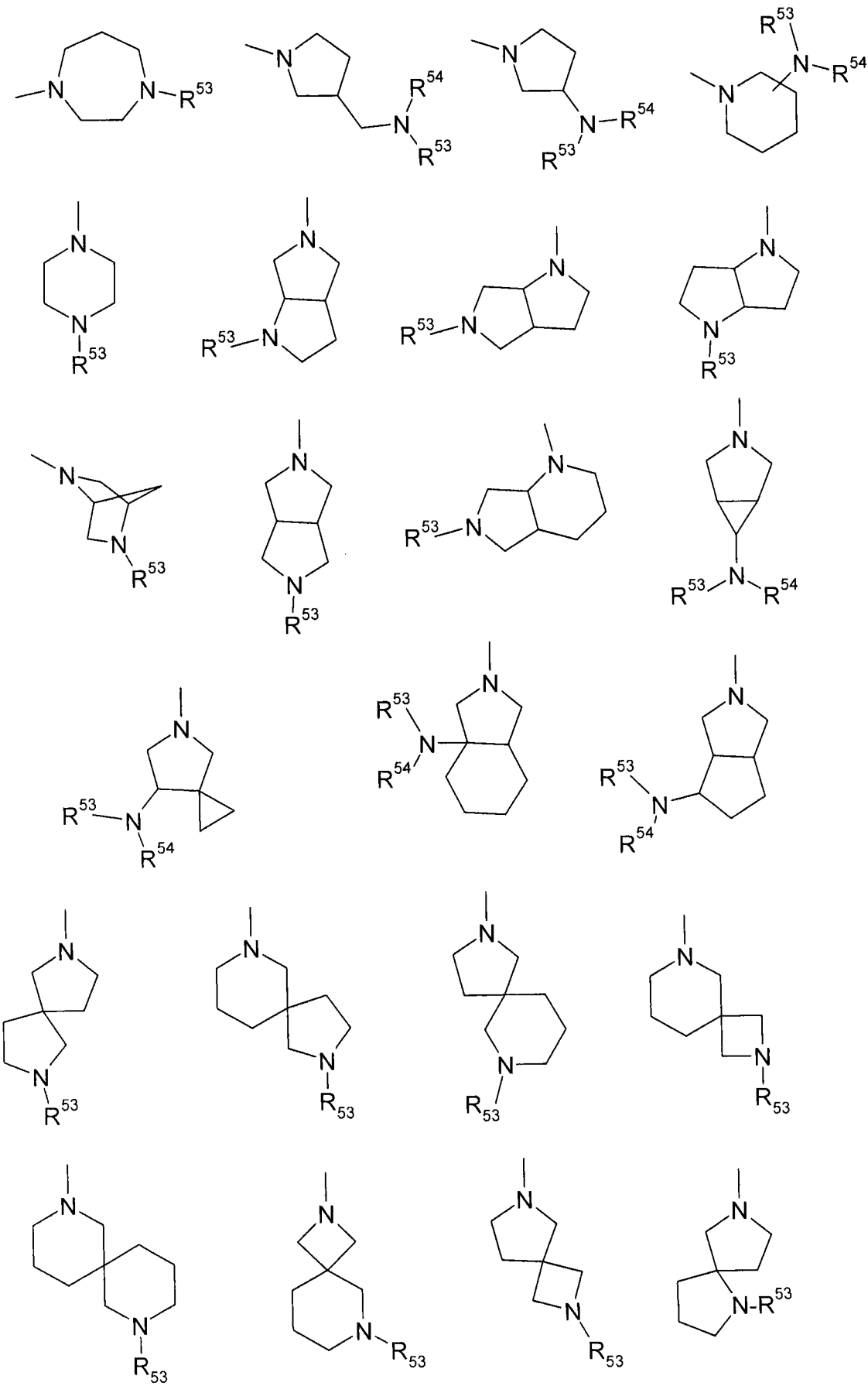
其中环 D 具有下列含义：

包含组件 N(R53) 或 $\text{C(R45)((CH}_2\text{)}_o\text{-N(R53)(R54))}$ 的饱和单环 5-7 元氮杂环；包含组件 N(R53) 或 $\text{C(R45)((CH}_2\text{)}_o\text{-N(R53)(R54))}$ 的饱和 6-11 元氮杂二环或螺环；

R45 是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；优选是 H；

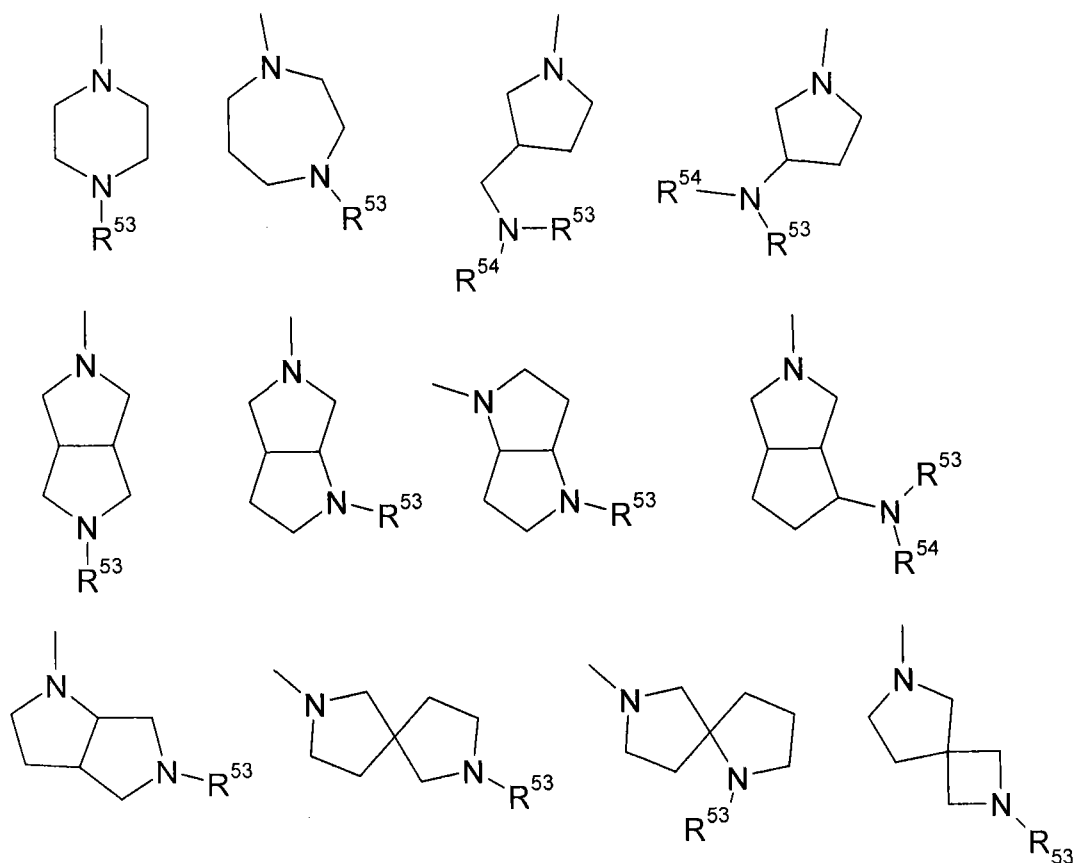
o 是 0、1、2、3、4、5、6。

7. 如权利要求 1-6 的任意一项中所述的化合物，其中 Q 具有以下含义：



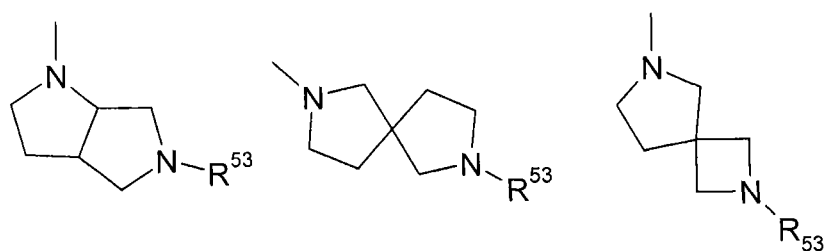
其中,除了 R53 和 R54,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基。

8. 如权利要求 1-7 的任意一项中所述的化合物,其中 Q 具有以下含义:



其中,除了 R53 和 R54,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基。

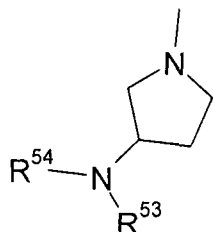
9. 如权利要求 1-8 的任意一项中所述的化合物,其中 Q 具有以下含义:



其中,除了 R53,上述基团可以任选被一个或多个取代基取

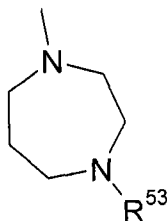
代, 所述取代基选自: F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基。

10. 如权利要求 1-8 的任意一项中所述的化合物, 其中 Q 具有以下含义:



其中, 除了 R⁵³ 和 R⁵⁴, 上述基团可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基。

11. 如权利要求 1-8 的任意一项中所述的化合物, 其中 Q 具有以下含义:



其中, 除了 R⁵³ 和 R⁵⁴, 上述基团可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基。

12. 如权利要求 1-11 的任意一项中所述的化合物, 其中含义如下:

R⁵³ 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R⁶¹)(R⁶²))_rN(R⁷⁶)(R⁷⁷);

R⁵⁴ 是 (C₁-C₈)-烷基、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基;

或者

R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羧基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

13. 如权利要求 1-12 的任意一项中所述的化合物, 其中含义如下:

R53、R54 相互独立地是 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 或者 **R53 和 R54** 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-2 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、羧基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

14. 如权利要求 1-13 的任意一项中所述的化合物, 其中含义如下:

R60、R63

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环, 所述环可以包含来自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子, 并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、

N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基。

15. 如权利要求 1-14 的任意一项中所述的化合物，其中含义如下：

A 是键或含有 1-6 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，得到化学上合理的基团；

R31、R34、R34'

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基。

16. 如权利要求 1-15 的任意一项中所述的化合物，其中 R2 具有如下含义：

R2 是 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基。

17. 如权利要求 1-16 的任意一项中所述的化合物，其中 X 具有如下含义：

X 是 S 或 O。

18. 如权利要求 1-16 的任意一项中所述的化合物，其中 X 是 S。

19. 如权利要求 1-18 的任意一项中所述的化合物，其中含义如下：

R1、R1'、R1''、R1'''

相互独立地是 H、F、Cl、OH、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

R2 是 H；

R27 是 H、(C₁-C₆)-烷基；

X 是 S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'

相互独立地是 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、

O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

A 是键或含有 1-5 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，得到化学上合理的基团；其中所述连接体不含 O-CO 或 CO-O 基团；

R31、R34、R34'

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

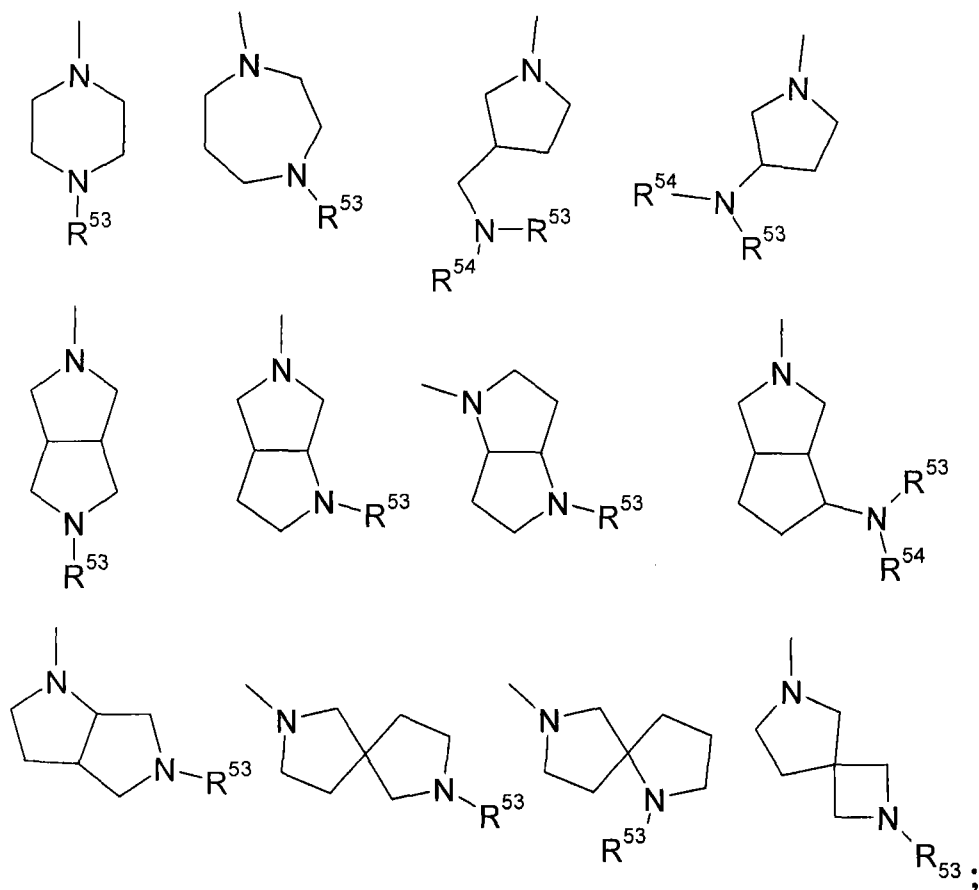
R32、R33

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

B 是 H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-7 元单环非芳香环，所述环可以包含选自氧和氮的 0-2 个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、羟基；

R37 是 H、(C₁-C₈)-烷基；

Q 选自



R⁵³、R⁵⁴

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R⁵⁷)、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、CO(C(R⁶¹)(R⁶²))_r-R⁶³、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或者 R⁵³ 和 R⁵⁴ 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环，除了该氮原子外，所述环包含选自 N、O 和 S 的 0-2 个其它杂原子，并且还可以被一个或多个下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R⁶⁴)、羟基、N(R⁶⁷)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R⁵⁸、R⁵⁹

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R⁵⁷、R⁶¹、R⁶²、R⁶⁴、R⁶⁷

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基；

q、r 相互独立地是 0、1、2；

R60、R63

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环，所述环可以包含来自 N、O 和 S 的 1-3 个杂原子，并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R72、R73、R74、R76、R77

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基。

20. 如权利要求 1-19 的任意一项中所述的化合物，其中含义如下：

R1、R1'、R1''、R1'''

相互独立地是 H、F、Cl、O-甲基、甲基；

R2 是 H；

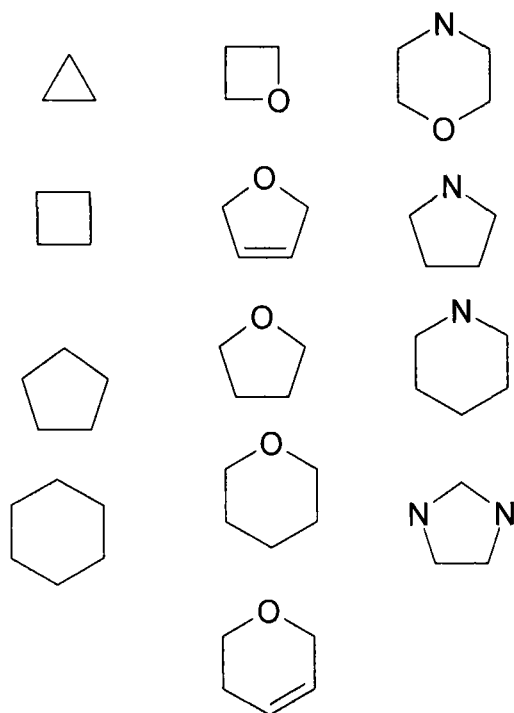
R27 是 H；

X 是 S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30' 是 H；

A 是键或选自下列的组件：O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C≡C；

B 是羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、选自以下的 3-6 元非芳香单环：

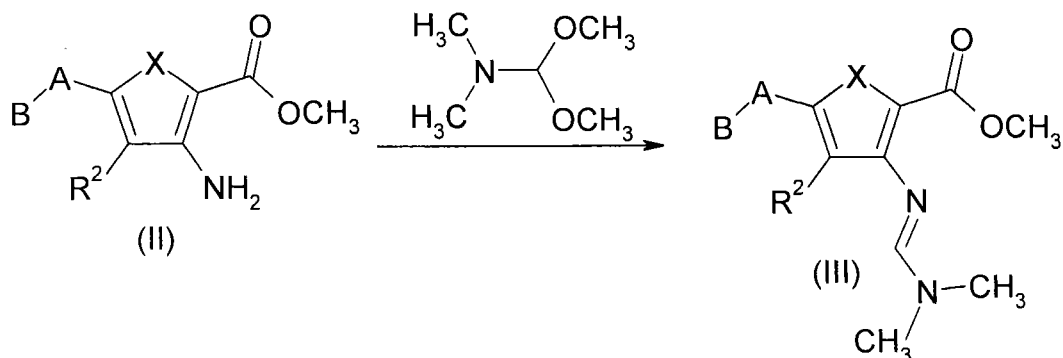


其中所述环系还可以被下列取代基所取代：甲基、乙基、OH、氧代。

21. 如权利要求 19 或 20 中所述的化合物，其中 X 是 S。

22. 制备如权利要求 1-21 的任意一项中所述的其中 R27 是 H 的式 I 化合物的方法，该方法包括以下步骤：

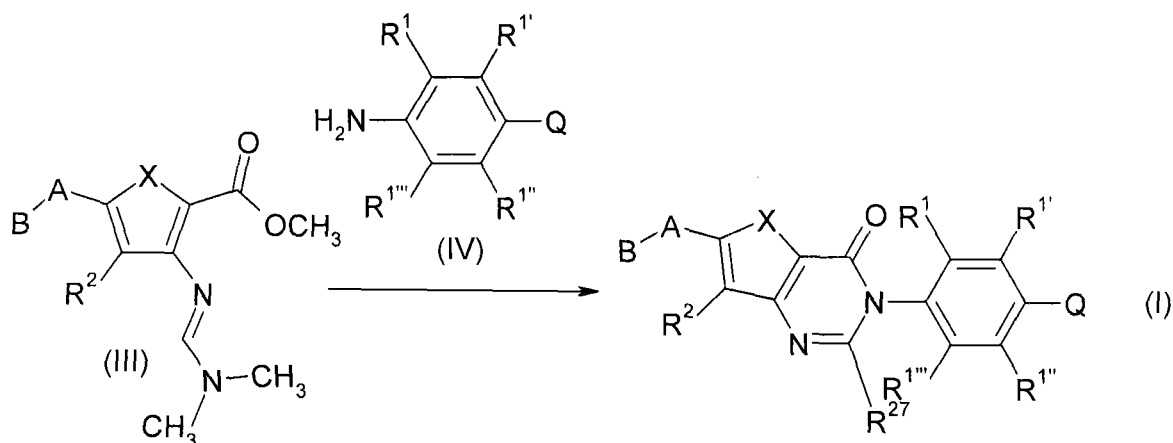
i) 使通式(II)的芳香邻-氨基甲酸酯与二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应，得到相应的通式(III)的缩醛胺：



ii) 使得到的缩醛胺(III)与取代的芳香伯胺反应，得到稠合的嘧啶酮，和

iii) 在适当时进一步反应，

得到式 I 化合物：



23. 药物，该药物包含如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的一种或多种式 I 化合物。

24. 药物，该药物包含如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的一种或多种式 I 化合物和一种或多种活性成分，所述活性成分对代谢紊乱或与其相关的病症具有有益作用。

25. 药物，该药物包含如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的一种或多种式 I 化合物和一种或多种抗糖尿病药。

26. 药物，该药物包含如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的一种或多种式 I 化合物和一种或多种脂质调节剂。

27. 药物，该药物包含如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的一种或多种式 I 化合物和一种或多种治肥胖药。

28. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的式 I 化合物在治疗和/或预防脂肪酸代谢病症和葡萄糖利用病症中的用途。

29. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的式 I 化合物在治疗和/或预防其中涉及胰岛素

抵抗的病症中的用途。

30. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的式 I 化合物在治疗和/或预防糖尿病和与其相关的后遗症中的用途。

31. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的式 I 化合物在治疗和/或预防血脂异常和其后遗症中的用途。

32. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的式 I 化合物在治疗和/或预防与代谢综合征相关的疾病中的用途。

33. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的式 I 化合物在治疗和/或预防肥胖和与其相关的后遗症中的用途。

34. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的化合物以及至少一种其它活性成分在治疗和/或预防脂肪酸代谢病症和葡萄糖利用病症中的用途。

35. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的化合物以及至少一种其它活性成分在治疗和/或预防其中涉及胰岛素抵抗的病症中的用途。

36. 如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的化合物以及至少一种其它活性成分在治疗和/或预防肥胖中的用途。

37. 制备包含如权利要求 1-21 的一项或多项中所述的或者如权利要求 22 所述的方法制备的一种或多种化合物的药物的方法，该方法包括将所述活性成分与药学上的适宜载体混合，以及将该混合物转变为适于给药的形式。

新的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类、其制备方法 以及其作为药物的用途

本发明涉及氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类和它们的衍生物、以及它们的生理学可耐受的盐和生理功能衍生物、它们的制备、包含至少一种本发明的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮或其衍生物的药物、和本发明的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类及其衍生物作为药物的用途。

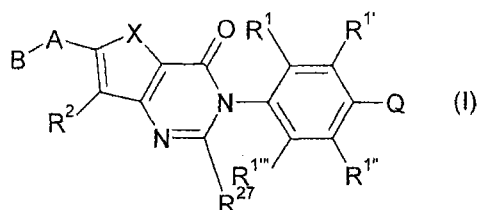
其整体结构与本申请中所述的氮杂环基取代的芳基噻吩并嘧啶酮类和其衍生物相似并具有药理学作用的化合物在现有技术中已经进行了描述。例如，WO2005/042541 描述了作为 MCH R1 拮抗剂用于治疗肥胖、糖尿病、抑郁和焦虑状态的 3-(4-氨基苯基)噻吩并嘧啶-4-酮衍生物。WO 03/033476 公开了具有 MCH R1 拮抗作用的用于治疗肥胖的二环嘧啶酮衍生物，并且 WO 03/033480 公开了适于作 MCH R1 拮抗剂的内酰胺衍生物。

具有 MCH 拮抗作用的用于治疗肥胖的其它化合物描述在现有技术(例如：WO2005047293、WO2004092181、WO2005103039、WO2004024702、WO2001021577、WO2003035624、WO2002089729、WO2002006245、WO2002002744、WO2002057233、WO2003045313、WO2003097047、WO2002010146、WO 2003087044)中。

本发明的目的是提供致使哺乳动物体重减少并适于预防和治疗肥胖和糖尿病以及其各种后遗症的化合物。

令人惊奇地是，发现了调节 MCH 受体活性的一系列化合物。具体而言，所述化合物因拮抗 MCH1R 而引人注目。

因此，本发明涉及式 I 化合物，



其中，各含义如下

R1、R1'、R1''、R1'''

相互独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R₃)(R₄)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R₅)(R₆)、N(R₇)CO(R₈)、N(R₉)SO₂(R₁₀)、CO(R₁₁)、(C(R₁₂)(R₁₃))_x-O(R₁₄);

优选是 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、CO(C₁-C₆)-烷基;

特别优选是 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

极特别优选是 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

其中优选至少两个、特别优选至少三个或所有 R1、R1'、R1''和 R1'''基团为 H;

R3、R4、R5、R6、R7、R9

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R3 和 R4、R5 和 R6

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该

氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

R8、R10、R11

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基; 优选相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R12、R13

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基, 优选相互独立地是 H;

R14 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基; 优选相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基;
x 是 0、1、2、3、4、5、6;

R2 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26);

优选是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基;

特别优选是 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

极特别优选是 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

尤其极特别优选是 H;

R15、R16、R17、R18、R19、R21

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或

R15 和 R16、R17 和 R18

相互独立并与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该

氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

R20、R22、R23

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基; 优选相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R24、R25

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R26 是 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基; 优选是 H、(C₁-C₆)-烷基;

x' 是 0、1、2、3、4、5、6;

R27 是 H、(C₁-C₆)-烷基, 优选是 H;

X 是 S、O、C(R30)=C(R30'); 优选是 S、O; 特别优选是 S;

R30、R30'

相互独立地是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、芳基, 其任选被 F、Cl、Br、O(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基所取代;

优选是 H、F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

特别优选是 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基;

极特别优选是 H;

A 是键或含有 1-8 个成员的连接体(linker), 其中所述成员选自 O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、亚环烷基(优选亚环丙基)、C≡C, 得到化学上合理的基团;

优选是键或含有 1-6 个成员的连接体, 其中所述成员选自 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C, 得到化学上合理的基团;

特别优选是键或含有 1-5 个成员的连接体, 其中所述成员选自 O、

SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C，得到化学上合理的基团；
 极特别优选是键或含有1-5个成员的连接体，其中所述成员选自O、
 SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C，得到化学上合理的基团，
 其中所述连接体不含O-CO或CO-O基团；

R31、R34、R34'

相互独立地是H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

相互独立地是H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

B 是H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10元单-、
 二-、三-或螺环，所述环可以包含0-4个选自氧、氮和硫的杂原子，
 其中所述环系还可以被一个或多个下列取代基所取代：F、Cl、Br、
 CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-
 -(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、
 CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、
 N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃或S-(C₁-C₆)-烷基；

优选是H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10元单-、二-或螺
 环，所述环可以包含0-4个选自氧、氮和硫的杂原子，其中所述环
 系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-
 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-
 烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、
 N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或SO₂CH₃；

特别优选是H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10
 元单-、二-或螺环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-3个杂原
 子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、
 NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
 烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟

基、 $\text{COO}(\text{R40})$ 、 $\text{N}(\text{R41})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{R42})(\text{R43})$ 或 SO_2CH_3 ；
 极特别优选是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷基}$ 、3-10
 元单-、二-或螺环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个杂原
 子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代： F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、
 NO_2 、 CN 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-}$
 烷基 、羟基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷基}$ 、氧代、 $\text{CO}(\text{R37})$ 、羟基、 $\text{N}(\text{R41})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$
 烷基 、 $\text{N}(\text{R42})(\text{R43})$ 或 SO_2CH_3 ；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

相互独立地是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ ；

或者

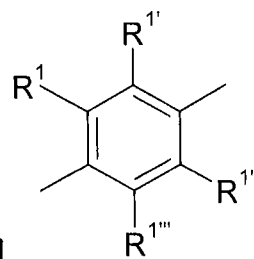
R38 和 R39、R42 和 R43

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该
 氮原子外，所述环还可以包含来自 NH 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、氧和硫
 的 0-1 个其它杂原子；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

优选相互独立地是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ ；

Q 是含有一个氮原子和选自 N 、 O 和 S 的 0-3 个其它杂原子的饱和或
 部分饱和的单-、二-、三-或螺环结构，其中所述结构的环可以是螺
 合、稠合或桥连的，并且其中所述环系可以被一个或多个下列取代
 基所取代： F 、 OH 、 CF_3 、 CN 、 OCF_3 、氧代、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ 、
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-烯基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-}$
 炔基 、 $\text{CO}(\text{R44})$ 、 $(\text{C}(\text{R45})(\text{R46}))_6\text{-R47}$ 、 $\text{CO}(\text{C}(\text{R45})(\text{R46}))_p\text{-R48}$ ，
 其中 **Q** 总共包含至少两个 N 原子；



Q 优选通过基团 **Q** 的环氮原子连接至基团

上；

R44 是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R45、R46

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 优选是 H、(C₁-C₆)-烷基; 特别优选是 H;
o、p 相互独立地是 0、1、2、3、4、5、6; 优选是 0、1、2、3、4;

R47、R48

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、含有选自 N、O 和 S 的 0-3 个杂原子的 3-10 元环系, 其可以被一个或多个下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、氧代、OH;

R49、R50、R51、R52、R55、R56

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R49 和 R50

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

R53、R54

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-烷基; 或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环还包含选自 N、O 和 S 的 0-3 个其它杂原子, 并且还可以被一个或多个下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、

N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R53 优选是:

H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77);

R54 优选是:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基;

或者

R53 和 R54 优选与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羧基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R53、R54 极特别优选为:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-2 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、羟基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R58、R59

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH;

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基;

或者

R69 和 R70

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

q、r 相互独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

R60、R63

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环, 所述环可以包含来自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子, 并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH;

优选是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环, 所述环可以包含来自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子, 并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R72、R73、R74、R76、R77、R78

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

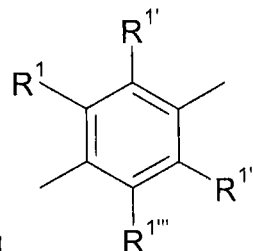
或者

R72 和 R73、R76 和 R77

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫

的 0-1 个其它杂原子;

当 Q 是含有一个氮原子和另外氮原子的单环饱和 6-7 元环结构, 其中



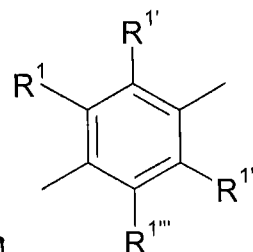
所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
上时;

B 是非芳香环, 其中 B 的其它含义如同上面所提到的 B 的含义;

并且

当 Q 是含有一个氮原子并且不含其它杂原子的单环饱和 5-7 元环结构, 其中所述环结构被取代基(C(R45)(R46))₀-R47 所取代,
其中

R47 是 N(R53)(R54), 且



所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
上时;

B 不是未取代的苯基环。

与类似结构的化合物相比, 式 I 化合物在水性介质中显著地展现出提高的溶解性, 同时具有高活性。本发明的优选化合物特别因其对 hERG 通道的低阻断而引人注目。与现有技术的化合物相比, 本发明的优选化合物还具有提高的代谢稳定性。

在取代基 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、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'、R31、R32、R33、R34、R34'、R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、

R43、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、R76、R77 和 R78 中的烷基、烯基和炔基可以是直链、支链和/或任选被取代基例如(C₁-C₄)-烷氧基或卤素所取代的。当烷基、烯基和炔基基团是另一基团的部分时，例如是烷氧基基团的部分(例如(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基))，上面所述也是适用的。适当的卤素是氟、氯、溴和碘，优选氟、氯和溴，特别优选氟。

烷基基团的示例是：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基和辛基。其中包括这些基团的正-异构体和支链异构体例如异丙基、异丁基、异戊基、仲丁基、叔丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基等。除非另外说明，术语烷基另外还包括未取代的或任选被一个或多个其它基团(例如 1、2、3 或 4 个相同或不同基团例如(C₁-C₄)-烷氧基或卤素)取代的烷基基团。被卤素取代的烷基基团的示例是氟化的烷基基团例如 CF₃、CHF₂、CH₂F、3-氟丙-1-基、2,2,1,1-四氟乙基。此外，另外的取代基可以出现在烷基基团的任何期望的位置。除非另外说明，烷基基团优选是未取代的。

在本申请中，环烷基意指环烷基和环烷基烷基(被环烷基取代的烷基)，其中环烷基含有至少 3 个碳原子。环烷基基团的示例是：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。在适当时，多环体系也是合适的，例如萘烷基、降茛烷基、茛烷基或金刚烷基。环烷基基团可以是未取代的或者任选被一个或多个上面对烷基基团列举的其它基团所取代。除非另外说明，环烷基基团优选是未取代的。

烯基和炔基基团的示例是乙烯基、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。

在本申请中，环烯基意指环烯基基团和环烯基烷基基团(被环烯基取代的烷基)，其包含至少 3 个碳原子。环烯基的示例是：环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

烯基基团和环烯基基团可以在直链或支链中含有一至三个共轭或非共

轭双键(即烷二烯基和烷三烯基基团), 优选含有一个双键。上面所述对炔基基团的三键也适用。烯基和炔基基团可以是未取代的或任选被一个或多个上面对烷基基团所列举的其它基团所取代。除非另外说明, 烯基和炔基基团优选是未取代的。

在本发明中芳基指衍生自不含环杂原子的单环或二环芳香化合物的基团。当芳基指非单环体系时, 第二个环还可以是饱和形式(全氢形式)或部分不饱和形式(例如二氢形式或四氢形式), 当上述各形式是已知的并是稳定的时。本发明中术语芳基还包括例如其中两个环都是芳香性的二环基团以及其中只有一个环是芳香性的二环基团。芳基的示例是: 苯基、萘基、茚满基、1,2-二氢萘基、1,4-二氢萘基、茚基或1,2,3,4-四氢萘基。除非另外说明, 芳基基团优选是未取代的。芳基特别优选是苯基或萘基。

杂芳基基团意指由含有环杂原子(优选 N、O 或 S)的单环或二环芳香化合物衍生的基团。在其它方面, 对芳基基团的说明适用于杂芳基基团。

“三环”指含有通过不止一个键连接在一起的 3 个环的结构。此类体系的示例为具有 3 个环的稠合体系和具有稠合环系的螺环。

在本申请中, 多环基团(二-、三-或螺环结构)指衍生自螺烷、稠环体系或桥环体系的基团。螺烷是仅有一个共用碳原子的二环, 并且这两个环的环平面互相垂直。在稠环体系中, 两个环以含有两个共用原子的方式连接在一起。该类型连接涉及“单边稠合”。桥环体系是在两个不相邻的环原子之间具有碳原子和/或杂原子桥的环系。

在本发明中, “化学上合理的基团”指在室温和大气压下稳定的基团。在本发明中, 在式 I 化合物的基团 A 的定义中的“化学上合理的基团”优选指不含有在基团的个体成员之间的杂原子-杂原子键的基团。

在本申请中, “非芳香的”环优选指饱和或部分不饱和环。就此而论, 符合本申请的部分不饱和环含有一个或, 在适当时, 数个双键, 但是部分不饱和环是非芳香性的。在本申请中术语“非芳香的”还包括“非芳香杂”环。

式 I 化合物可以含有一个或多个不对称中心。因此, 式 I 化合物可以

以其外消旋物、对映体富集的混合物、纯对映体、非对映体和非对映体混合物的形式存在。本发明包括式 I 化合物的所有这些异构形式。这些异构形式可以通过已知方法获得，即使在某些情况下没有特别描述。

由于药学上可接受的盐在水中的溶解性大于最初的或碱性化合物的溶解性，所以它们特别适于医药应用。这些盐必须含有药学上可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适当的药学上可接受的酸加成盐是无机酸和有机酸的盐，所述无机酸例如为盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸；所述有机酸例如为乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、羟乙酸、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。适当的药学上可接受的碱盐是铵盐、碱金属盐(例如钠和钾盐)、碱土金属盐(例如镁和钙盐)以及氨基丁三醇(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

与药学上不可接受的阴离子例如三氟乙酸根所成的盐作为制备或纯化药学上可接受的盐的有用中间体和/或用于非治疗(例如体外)应用，其同样属于本发明的范围内。

文中所用的术语“生理功能衍生物”指本发明式 I 化合物的任何生理学耐受的衍生物，例如酯，其一旦给药至哺乳动物例如人类能够形成(直接或间接)式 I 化合物或其活性代谢物。

生理功能衍生物还包括本发明化合物的前药，例如在 H. Okada 等人，化学和药学公报(Chem. Pharm. Bull.) 1994, 42, 57-61 中所述。所述前药可以在体内代谢成本发明化合物。这些前药本身可以是活性的或非活性的。

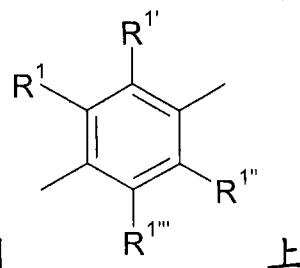
本发明的化合物还可以以不同的多晶型物存在，例如以无定形的和晶状的多晶型物存在。本发明的化合物的所有多晶型物属于本发明的范围并是本发明的另一方面。

在下文中所有的“式 I 化合物”的称谓指如上所述的式 I 化合物和它们的盐、溶剂合物以及如文中所述的生理功能衍生物。

如果基团或取代基可以在式 I 化合物中出现不止一次，它们都相互独立地具有上面所述的含义，并可以是相同或不同的。

在化合物 I 中的符号优选相互独立地具有下面含义；

当 Q 是含有一个氮原子和另外氮原子的单环饱和 6-7 元环结构，其中



所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
时；

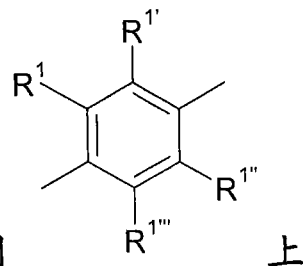
B 是非芳香环，其中 B 的其它含义如同上面所述的 B 的含义；

并且

当 Q 是含有一个氮原子并且不含其它杂原子的单环饱和 5-7 元环结构，其中所述环结构被取代基(C(R45)(R46))₆-R47 取代，

其中

R47 是 N(R53)(R54)，且



所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
时；

B 不是未取代的苯基环。

R1、R1'、R1''、R1'''

相互独立地是 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-亚烷基-芳基、CO(C₁-C₆)-烷基；

特别优选是 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

极特别优选是 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

其中优选至少两个、特别优选至少三个或所有 R1、R1'、R1''和 R1'''

基团为 H。

R2 是 H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基；

特别优选是 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

极特别优选是 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

尤其极特别优选是 H。

R27 是 H。

X 是 S、O；特别优选是 S；

A 是键或含有 1-6 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，得到化学上合理的基团；

特别优选是键或含有 1-5 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C，得到化学上合理的基团；

极特别优选是键或含有 1-5 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C，得到化学上合理的基团，其中所述连接体不含有 O-CO 基团；

尤其优选是键或含有 1-5 个成员的连接体，其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C，得到化学上合理的基团；其中所述连接体不含 O-CO 或 CO-O 基团；

尤其特别优选是键或选自下列的组件：O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C≡C；

尤其极特别优选是选自下列的组件：O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、

$\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{-C}\equiv\text{C}$; 其中

R31、R34、R34'

相互独立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基;

R32、R33

相互独立地是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、OH、O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基。

在本发明的一个实施方案中, A 是:

A 含有 1-8 个成员的连接体, 其中所述成员选自 O、S、 SO_2 、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、 $\text{C}(\text{R34})=\text{C}(\text{R34}')$ 、亚环烷基(优选亚环丙基)、 $\text{C}\equiv\text{C}$, 得到化学上合理的基团;

优选含有 1-6 个成员的连接体, 其中所述成员选自 O、 SO_2 、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、 $\text{C}(\text{R34})=\text{C}(\text{R34}')$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$, 得到化学上合理的基团;

特别优选是含有 1-5 个成员的连接体, 其中所述成员选自 O、 SO_2 、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、 $\text{C}\equiv\text{C}$, 得到化学上合理的基团;

极特别优选是含有 1-5 个成员的连接体, 其中所述成员选自 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、 $\text{C}\equiv\text{C}$, 得到化学上合理的基团, 其中所述连接体不含 O-CO 基团;

尤其优选是键或选自下列的组件: O、 CH_2 、CO、O- CH_2 、CHOH、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{CH}_2\text{-O}$ 、N(CH₃)CO、NH-CO、 $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ 、O- $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{-C}\equiv\text{C}$;

其中基团 R31、R32、R33、R34 和 R34' 具有上面所述含义。

B 是 H、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -炔基、3-10 元单-、二-或螺环, 所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-4 个杂原子, 其中所述环系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、O- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、羟基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、

N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至 A；

特别优选是 H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10 元单-、二-或螺环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至 A；

极特别优选是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10 元单-、二-或螺环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、羟基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃；其中

R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R38 和 R39、R42 和 R43

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该氮原子外，所述环还可以包含选自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子。

在一优选实施方案中，B 是：

B H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10 元单-、二-、三-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-4 个杂原子，其中所述环系还可以被一个或多个下列取代基所取代：F、

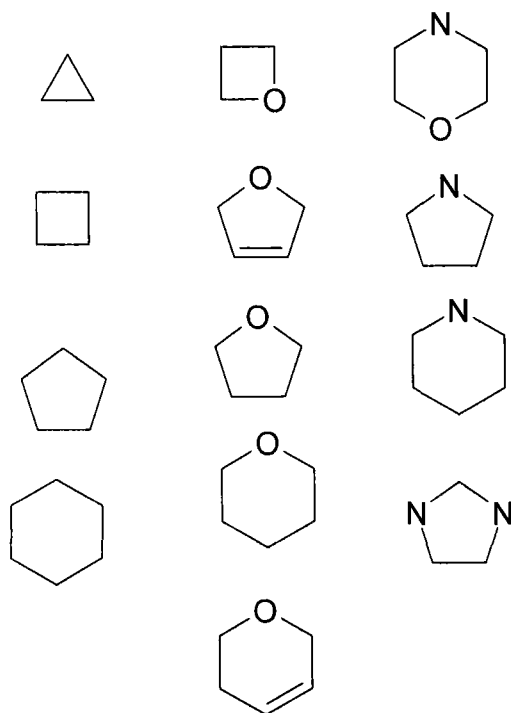
Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃或S-(C₁-C₆)-烷基；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至A；

优选H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-4个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或SO₂CH₃；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至A；

特别优选是羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-3个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羟基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或SO₂CH₃；

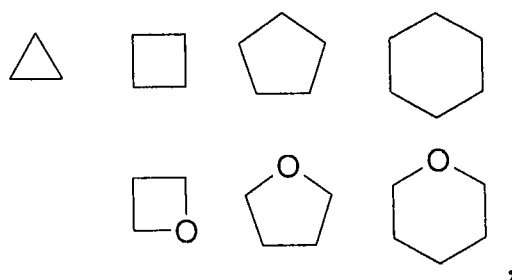
极特别优选是(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的0-3个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、羟基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或SO₂CH₃；

尤其优选羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、选自以下的3-6元非芳香单环：



其中所述环系还可以被下列取代基所取代：甲基、乙基、OH、氧代；

尤其特别优选是羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、选自以下的 3-6 元非芳香单环：



其中所述环系还可以被下列取代基所取代：甲基、乙基、OH、氧代；

其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

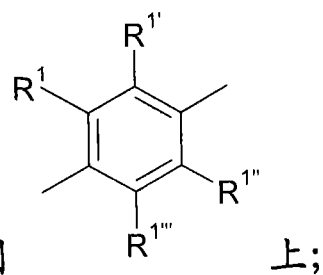
R38 和 R39、R42 和 R43

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环,除了该氮原子外,所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子; 其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

优选相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

Q 是含有一个氮原子和选自 N、O 和 S 的 0-3 个其它杂原子的饱和或部分饱和的单-、二-、三-或螺环结构,其中所述结构的环可以是螺合、稠合或桥连的,并且其中所述环系可以被一个或多个下列取代基所取代: F、OH、CF₃、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48, 其中 Q 总共包含至少两个 N 原子;



Q 优选通过基团 Q 的环氮原子连接至基团

上;

R44 是 H、(C₁-C₈)-烷基;

R45、R46

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基; 特别优选是 H;

o、p 相互独立地是 0、1、2、3、4;

R47、R48

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、含有选自 N、O 和 S 的 0-3 个杂原子的 3-10 元环系,其可以被一个或多个下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、氧代、OH;

R49、R50、R51、R52、R55、R56

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R49 和 R50

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

R53 是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77);

R54 是(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基;

或者

R53 和 R54 优选与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羧基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R53、R54 极特别优选为:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基;
或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-2 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、羧基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R58、R59

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH;

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基；

或者

R69 和 R70

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该氮原子外，所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子；

q、r 相互独立地是 0、1、2、3、4、5、6；

R60 是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环，所述环可以包含来自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子，并且该 3-12 元环还被下列基团所取代：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH；

优选是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环，所述环可以包含来自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子，并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

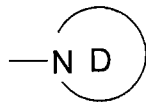
R72 和 R73、R76 和 R77

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该

氮原子外，所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子。

在一优选实施方案中，Q 是：

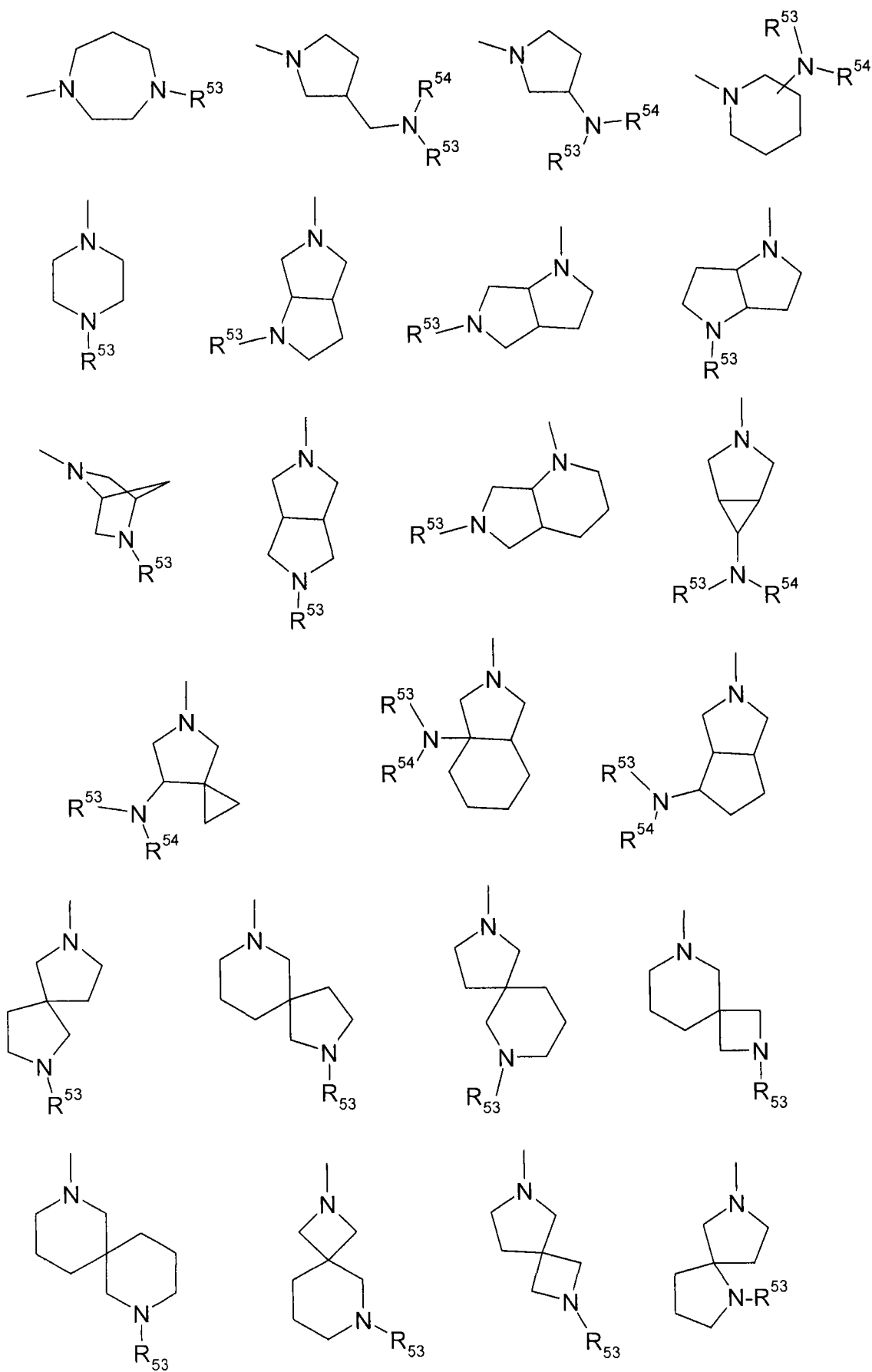
Q 具有以下通式的基团：



其中环 D 具有下列含义：

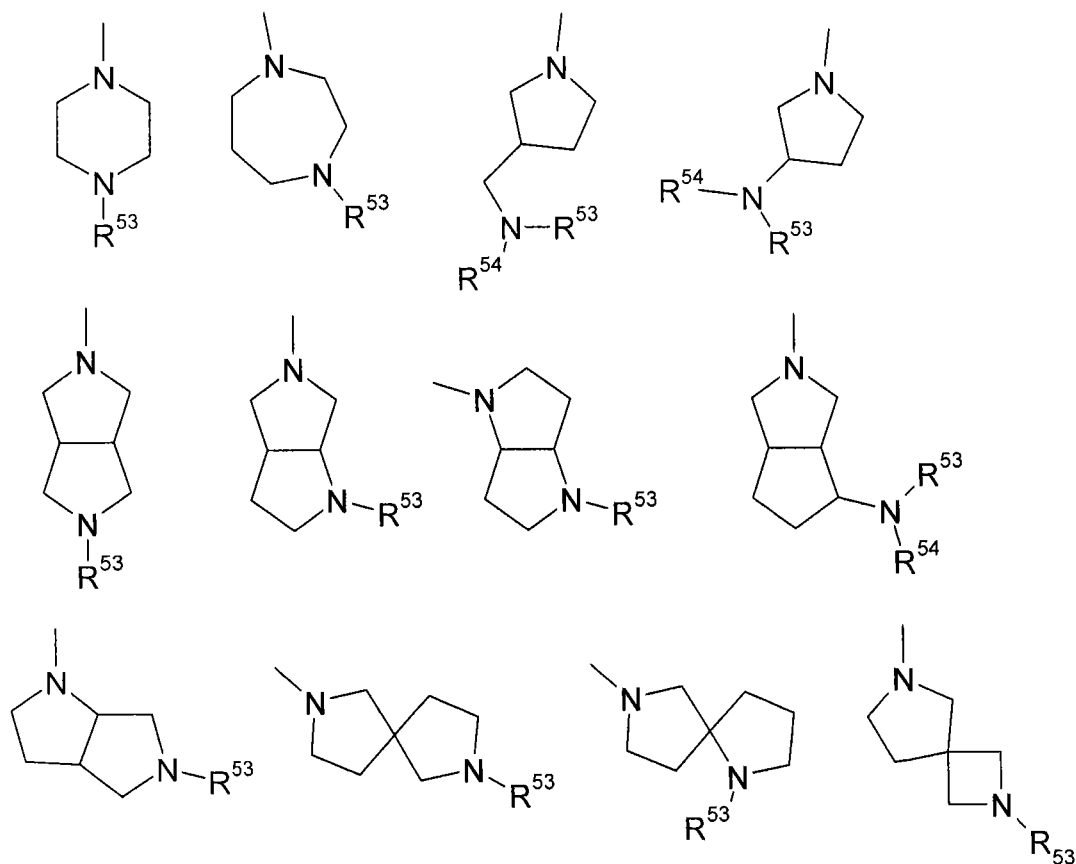
包含组件 N(R53)或 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))的饱和单环 5-7 元氮杂环；包含组件 N(R53)或 C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))的饱和 6-11 元氮杂二环或螺环；

Q 优选是：



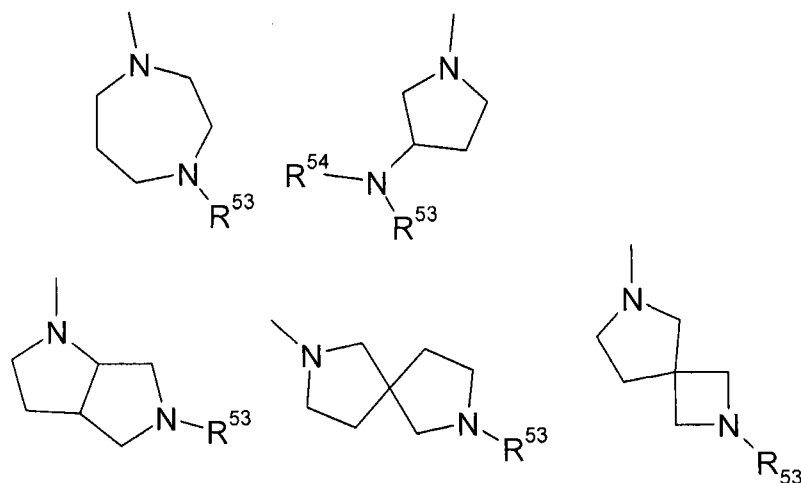
其中,除了 R⁵³ 和 R⁵⁴,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基;上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

Q 特别优选是:



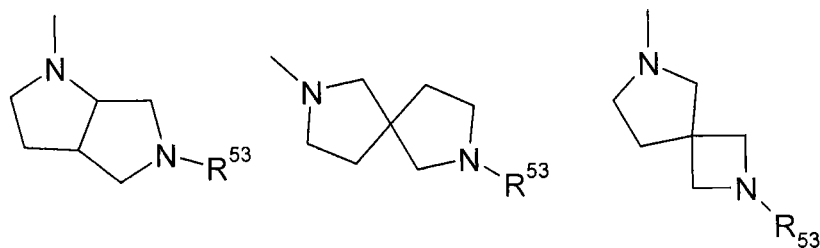
其中,除了 R⁵³ 和 R⁵⁴,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基;上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

Q 特别优选是:



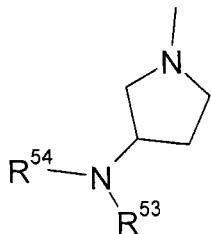
其中,除了 R_{53} 和 R_{54} ,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自: F、OH、氧代、 (C_1-C_6) -烷基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基;上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

Q 极特别优选是:



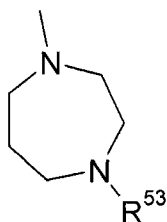
其中,除了 R_{53} ,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自: F、OH、氧代、 (C_1-C_6) -烷基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基;上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

在更极特别优选的实施方案中, Q 具有下面含义:



其中,除了 R_{53} 和 R_{54} ,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自: F、OH、氧代、 (C_1-C_6) -烷基、O- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基;上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

在更极特别优选的实施方案中, Q 具有下面含义:

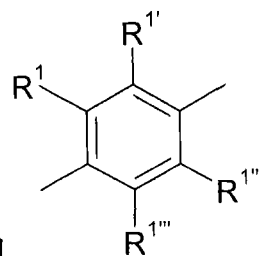


其中,除了 R_{53} , 上述基团可以任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: F、OH、氧代、 (C_1-C_6) -烷基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基; 上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

其中基团 R_{45} 、 R_{53} 、 R_{54} 和 o 具有上面所述含义。

在上述情况中

当 Q 是含有一个氮原子和另外氮原子的单环饱和 6-7 元环结构, 其中



所述基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团
时;

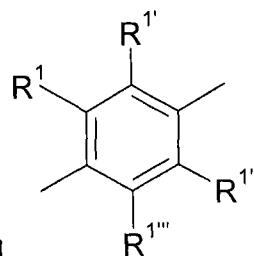
B 是具有上面 B 所述含义的非芳香环;

并且

当 Q 是含有一个氮原子并且不含其它杂原子的单环饱和 5-7 元环结构, 其中所述环结构被取代基 $(C(R_{45})(R_{46}))_o-R_{47}$ 取代,

其中

R_{47} 是 $N(R_{53})(R_{54})$, 且



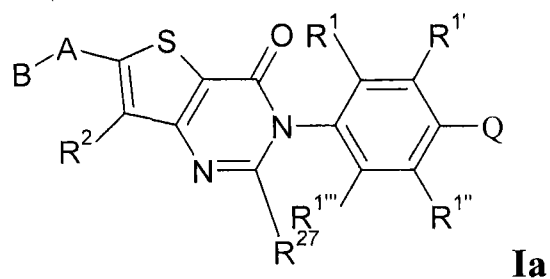
基团 Q 通过基团 Q 的环氮原子连接至基团

上时;

B 不是未取代的苯基环。

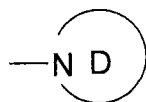
在一优选实施方案中, 本发明涉及其中 X 具有 X 或 O 的含义的通式 I 化合物。

在更优选实施方案中，本发明涉及通式 **Ia** 化合物



其中

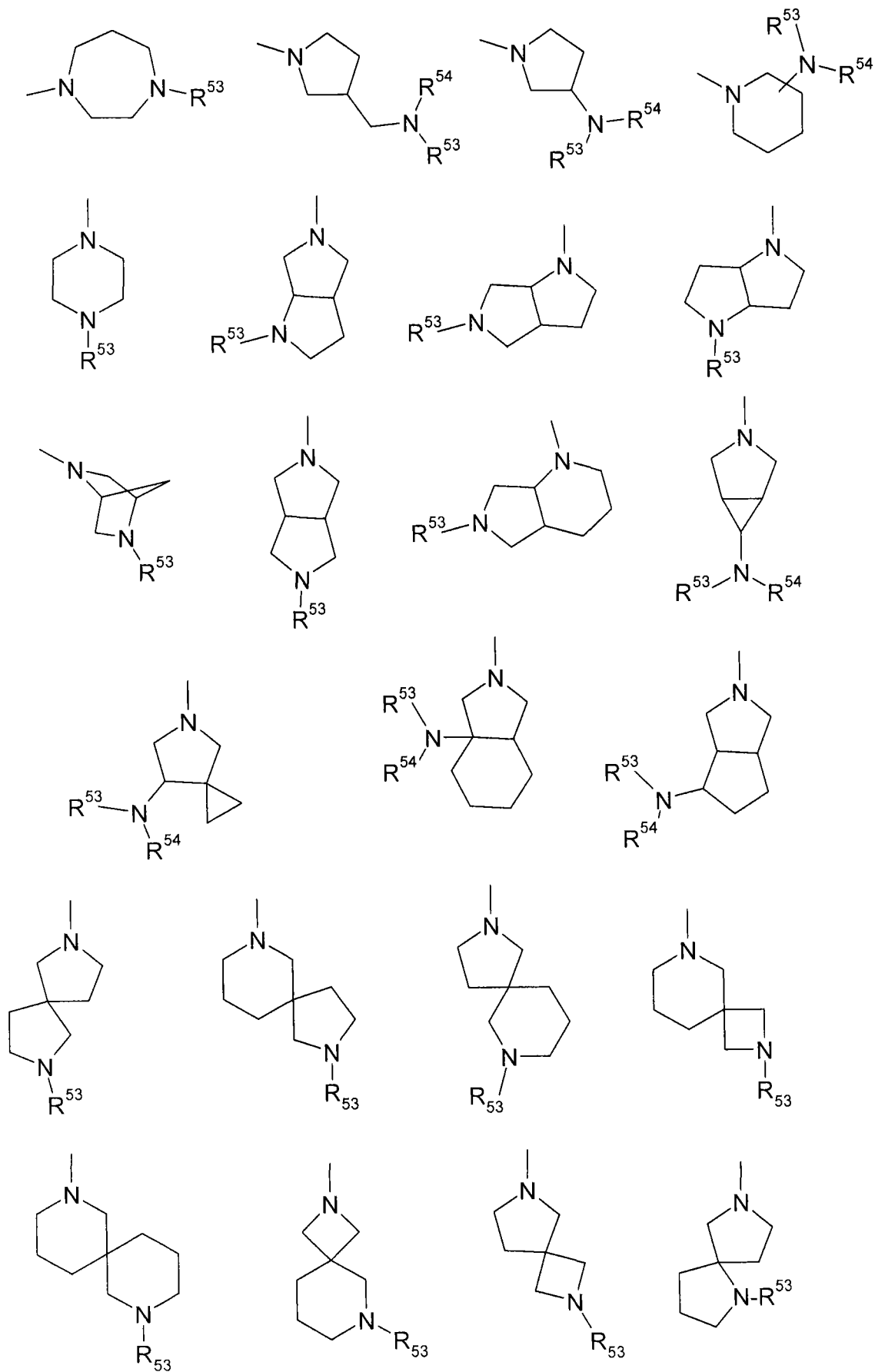
Q 是具有以下通式的基团：



其中环 **D** 具有下列含义：

包含组件 **N(R53)**或 **C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))**的饱和单环 5-7 元氮杂环；包含组件 **N(R53)**或 **C(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))**的饱和 6-11 元氮杂二环或螺环；

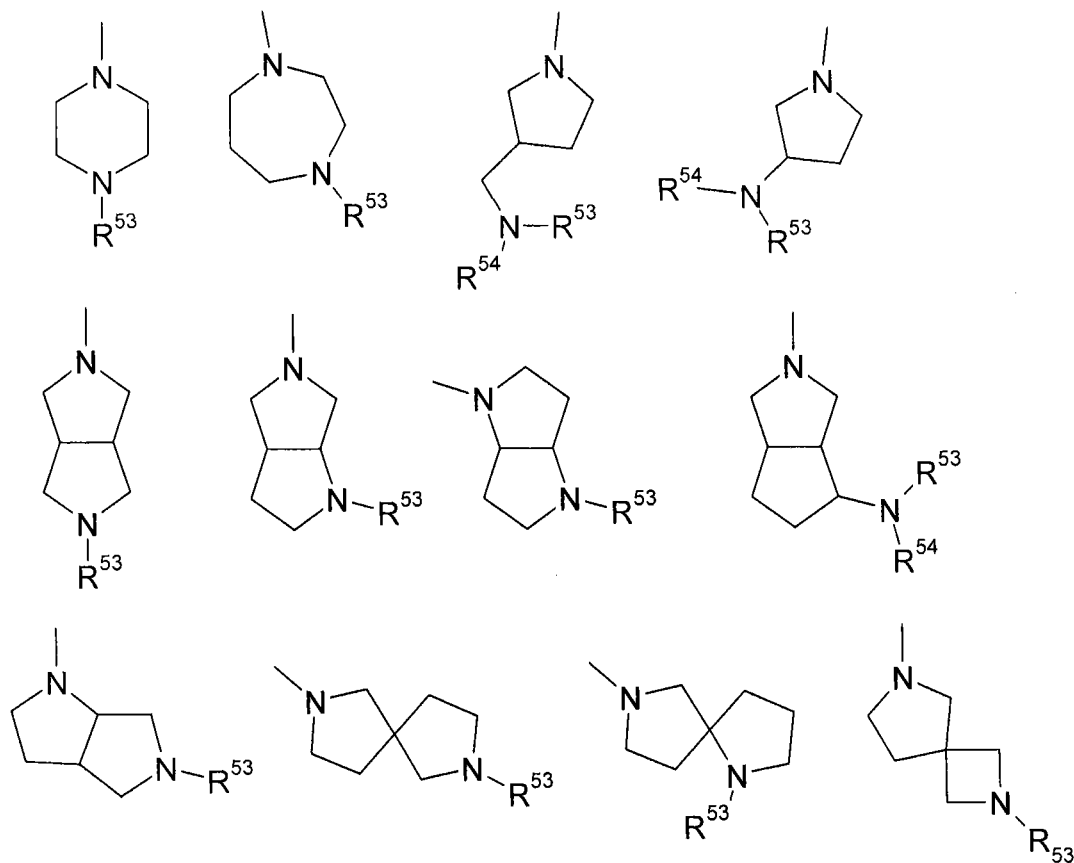
Q 优选是：



其中,除了 R^{53} 和 R^{54} , 上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,

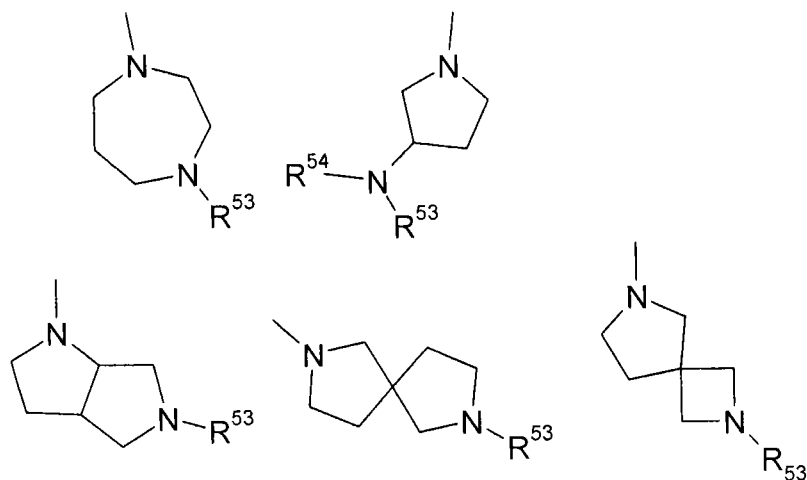
所述取代基选自：F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；上述基团 Q 优选不含有其它取代基；

Q 特别优选是：



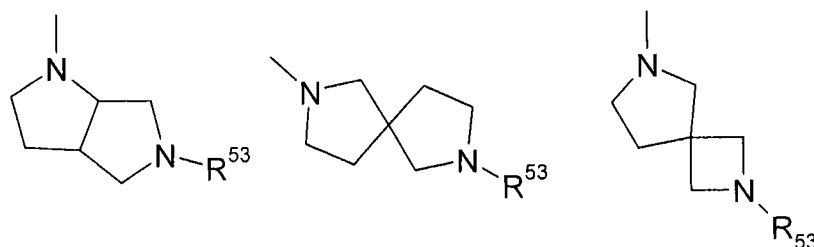
其中，除了 R⁵³ 和 R⁵⁴，上述基团可以任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；上述基团 Q 优选不含有其它取代基；

Q 特别优选是：



其中,除了 R53 和 R54,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自: F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

Q 极特别优选是:



其中,除了 R53,上述基团可以任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自: F、OH、氧代、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基; 上述基团 Q 优选不含有其它取代基;

R45 是 H、(C₁-C₆)-烷基; 优选是 H;

o 是 0、1、2、3、4、5、6; 优选 0、1、2; 特别优选是 0、1; 极特别优选是 0;

R53、R54

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-烷基; 或者 R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环,除了该氮原子外,所述环包含选自 N、O 和 S 的 0-3 个其它杂原子,并且还可以被一个或多个下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、氧代、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R53 优选是:

H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77);

R54 优选是:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基;

或者

R53 和 R54 优选与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羧基、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R53、R54 极特别优选为:

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基;
或者 **R53 和 R54 与它们所键合的氮原子一起形成 4-10 元单-、二-或螺环**, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含选自氧、氮和硫的 0-2 个其它杂原子, 其中该杂环体系还可以被下列取代基所取代: F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R64)、羧基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R58、R59

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基、OH;

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71

相互独立地是 H、(C₁-C₆)-烷基;

或者

R69 和 R70

与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子;

q、r 相互独立地是 0、1、2、3、4、5、6;

R60、R63

相互独立地是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环, 所述环可以包含选自 N、O 和 S 的一个或多个杂原子, 并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烯基、O-(C₃-C₈)-环烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基和 COOH;

优选是 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、3-12 元单-、二-或螺环, 所述环可以包含选自 N、O 和 S 的 1-3 个杂原子, 并且该 3-12 元环还可以包含取代基例如: F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、氧代、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)和 SO₂(C₁-C₆)-烷基;

R72、R73、R74、R76、R77、R78

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基;

或者

R72 和 R73、R76 和 R77

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环, 除了该氮原子外, 所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子。

在通式 Ia 化合物中的基团 R2 和 B 特别优选具有以下含义:

R2 是 H、F、Cl、Br、O-(C₁-C₆)-烷基, 优选是 H、F、Cl、(C₁-C₆)-烷基; 特别优选是 H; 且

B 是 H、N(R35)(R36)、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-

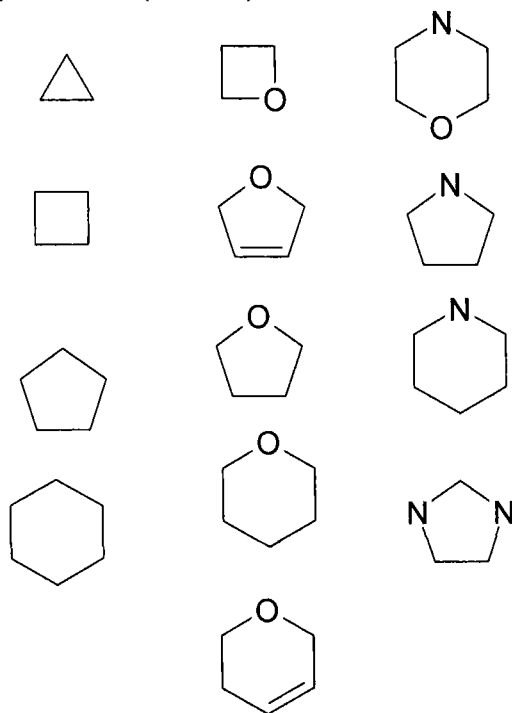
烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10 元单-、二-、三-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-4 个杂原子，其中所述环系还可以被一个或多个下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羧基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至 A；

优选是 H、羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、3-10 元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-4 个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羧基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃；或者其中所述环系可以通过=C(R43')连接至 A；

特别优选是羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10 元单-、二-或螺环非芳香环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、氧代、CO(R37)、羧基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或者 SO₂CH₃；

极特别优选是 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、3-10 元单-、二-或螺环，所述环可以包含选自氧、氮和硫的 0-3 个杂原子，其中所述环系还可以被下列取代基所取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氧代、CO(R37)、羧基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃；

尤其优选羟基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、选自以下的 3-6 元非芳香单环：



其中所述环系还可以被下列取代基所取代：甲基、乙基、OH、氧代；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'

相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

或者

R38 和 R39、R42 和 R43

相互独立地与它们所键合的氮原子一起任选形成 5-6 元环，除了该氮原子外，所述环还可以包含来自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧和硫的 0-1 个其它杂原子；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'

优选相互独立地是 H、(C₁-C₈)-烷基；

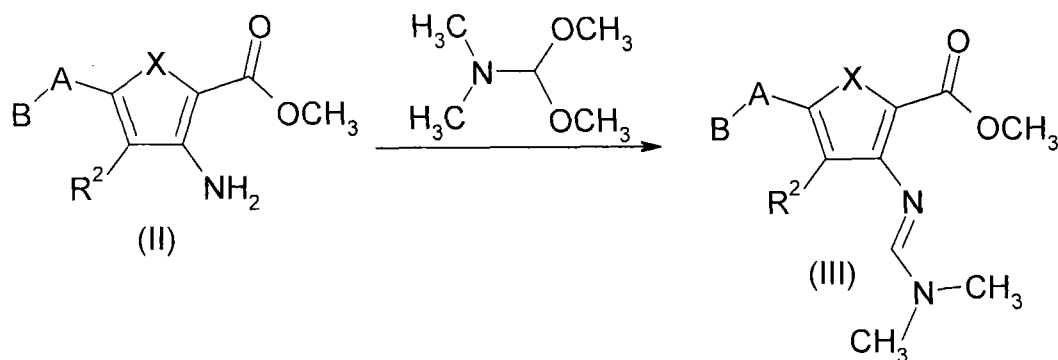
其中式 Ia 化合物中的其它基团具有上面所述的含义。

通式 I 的本发明化合物可以用类似于本领域技术人员已知的方法制备。制备通式 I 的本发明化合物的适当方法以示例的方式在下面进行描述（具体参见，方法 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、

P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA、BA 和流程 1 至 10)。

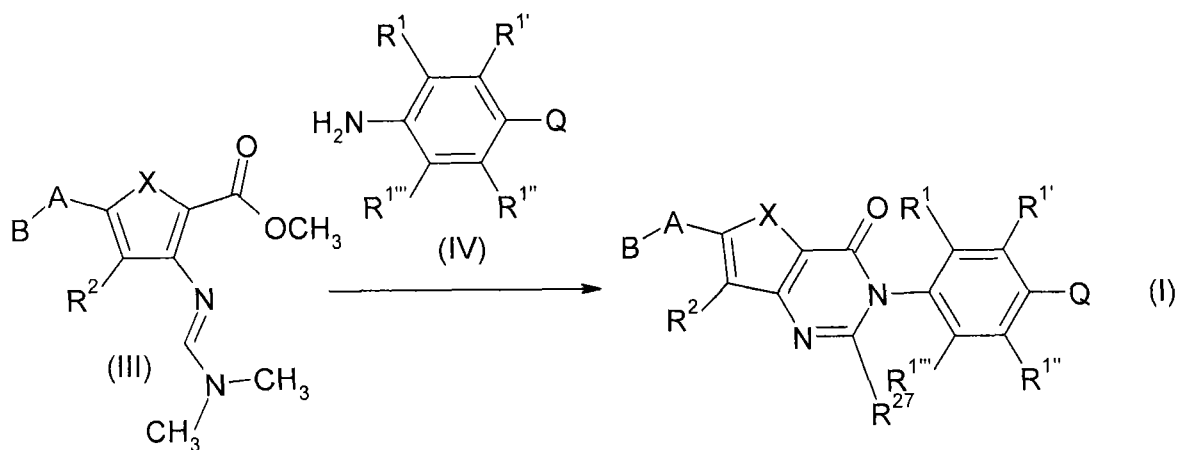
制备其中 R27 是 H 的通式 I 的本发明化合物的反应序列包括下列步骤:

i) 使通式(II)的芳香邻-氨基甲酸酯与二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应, 得到相应的通式(III)的缩醛胺:



ii) 使得到的缩醛胺(III)与取代的芳香伯胺反应, 得到稠合的嘧啶酮, 和

iii) 在适当时进行进一步反应,
得到式 I 化合物:



在式 II、III 和 IV 化合物中所用的符号具有在通式 I 中的上面所述含义。

根据通式 I 化合物的取代模式, 所需化合物可以在步骤 ii) 的反应后直接获得, 或者在适当时, 必须进一步反应(步骤 iii), 以获得所需的通式 I 化合物。完成上述方法的各个步骤的适当的反应条件对本领域技术人员而言是公知的。

通过下述和在流程和方法、以及实施例中以示例方式的描述,可使本领域技术人员知道上述步骤的优选实施方案、以及在这些步骤中应用的起始物质的制备。

本发明另外涉及式 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 受体配体特别适于作为 MCH1R 活性的调节剂。

MCH 在调节能量平衡中的作用已经很好地被描述(Qu, D.等人, 自然(Nature) 1996, 380, 243-7; Shimada, M.等人, 自然 1998, 396, 670-4; Chen, Y 等人, 内分泌学(Endocrinology) 2002, 143, 2469-77; 内分泌学 2003, 144, 4831-40; 综述: G. Hervieu, 治疗靶点的专家观点(Expert Opin. Ther. Targets) 2003, 7, 495-511; Shi, Y., 肽(Peptides) 2004, 25, 1605-11)。

还有迹象表明, MCH 拮抗剂可能对中枢相关病症例如焦虑状态、抑郁的具有有益影响(Borowsky, B.等人, 自然医学(Nature Medicine) 2002, 8, 825-30; 综述: G. Hervieu, 治疗靶点的专家观点 2003, 7, 495-511; Chaki, S.等人, 药物开发研究(Drug Dev. Res.) 2005, 65, 278-290; Dyck, B., 药物开发研究 2005, 65, 291-300)。

该类化合物特别适于治疗和/或预防

1. - 肥胖

2. 糖尿病, 尤其是2型糖尿病, 包括其相关后遗症的预防。

与上述相关的具体方面是:

- 高血糖症,
- 胰岛素抵抗的改善,
- 葡萄糖耐受的改善,
- 胰腺 β 细胞的保护
- 大血管和微血管病症的预防

3. 血脂异常及其后遗症, 例如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病等等, 尤其是那些特征为下列因素的一种或多种的疾病(但不限于此):

- 高血浆甘油三酯浓度、高餐后血浆甘油三酯浓度
- 低HDL胆固醇浓度

4. 与代谢综合征相关的许多其他疾病，如：

- 血栓形成、高凝固的和血栓形成前的阶段(动脉和静脉)
- 高血压
- 心脏衰竭，例如(但不限于)心肌梗塞、高血压心脏病或心肌病后的心脏衰竭

5. 精神病适应征，如：

- 抑郁
- 焦虑状态
- 昼夜节律紊乱
- 情感障碍
- 精神分裂症
- 成瘾性障碍

制剂

达到所需生物学作用所必需的式 I 化合物的量取决于很多因素，例如所选的特定化合物、预期的用途、给药方式和患者的临床病症。日剂量通常为每天每千克体重 0.001 mg 至 100 mg (一般为 0.01 至 50 mg)，例如 0.1-10 mg/kg/天。静脉给药剂量可为例如 0.001 mg 至 1.0 mg/kg，其适于以每分钟每千克体重 10 ng 至 100 ng 输注给药。用于这些目的的适当输注溶液可每毫升含有例如 0.1 ng 至 10 mg，通常为每毫升含有 1ng 至 10 mg。单剂量可含有例如 1 mg 至 10 g 的活性成分。因此，注射用的安瓿剂可含有例如 1 mg 至 100 mg，并且可口服给药的单剂量制剂，例如片剂或胶囊剂，可含有例如 0.05 至 1000 mg，通常含有 0.5 至 600 mg。对于上述病症的治疗而言，式 I 化合物可以以化合物本身使用，但是它们优选为使用可接受载体的药物组合物的形式。当然，载体必须在与组合物的其他成分相容的意义上是可接受的并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或两者皆可，并且优选与所述化合物配制成单剂量，例如作为片剂，所述单剂量可以包含重量为 0.05% 到 95% 的活性成分。也可以存在其它药物活性

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的药学方法之一来进行制备，所述方法基本上包括将成分与药理学上可接受的载体和/或赋形剂相混合。

本发明的药物组合物是那些适于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)、胃肠外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)给药的药物组合物，但是最适合的给药方式在每个单独的病例中取决于需要治疗的病症的性质和严重程度以及每个病例中所用式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也在本发明的范围内。优选耐酸和耐胃液的制剂。适当的耐胃液的包衣材料包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和异丁烯酸与异丁烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服给药的适当的药物制剂可以以独立单位例如胶囊剂、扁囊剂、可吮吸片剂或片剂的形式存在，其各自包含规定量的式 I 化合物；可以为散剂或颗粒剂形式；可以为水或非水液体中的溶液剂或混悬剂形式；或可以为水包油或油包水型乳剂形式。如已经提到的，这些组合物可以通过任何合适的药学方法制备，所述方法包括使活性成分和载体(可含有一种或多种另外的成分)混合的步骤。通常通过将活性成分与液体和/或微粉化固体载体混合均一和均匀来制备组合物，如果需要的话，随后使产物成型。因此，例如可以通过将化合物粉末或颗粒根据需求与一种或多种另外的成分一起压制或模压来制备片剂。压制片可以通过在合适的机器中将自由流动形式的化合物，例如粉末或颗粒根据需求与粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种(或多种)表面活性剂/分散剂一起压片来进行制备。模压片剂可以通过在合适的机器中将粉末形式的并用惰性液体稀释剂湿润的化合物模压来进行制备。

适合经口(舌下)给药的药物组合物包括可吸吮片剂和软锭剂(pastilles)，所述可吸吮片剂包含至少一种式 I 化合物和矫味剂，矫味剂通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶；所述软锭剂包含位于惰性基质(如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯胶)中的化合物。

适合胃肠外给药的药物组合物优选包含至少一种式 I 化合物的无菌含

水制剂,该制剂优选与目标受试者的血液等渗。尽管给药也可以通过皮下、肌肉或皮内注射给药,但优选将这些制剂静脉内给药。可以优选通过将化合物和水混合并且将得到的溶液灭菌以及使它和血液等渗来制备这些制剂。可注射的本发明的组合物通常包含重量为 0.1%至 5%的活性化合物。

适于直肠给药的药物组合物优选为单剂量栓剂形式。这些栓剂可以通过将至少一种式 I 化合物与一种或多种常规的固体载体(例如可可脂)混合,并且使得到的混合物成形来进行制备。

适于局部应用于皮肤的药物组合物优选为软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油剂的形式。可使用的载体有凡士林、羊毛脂、聚乙二醇类、醇类以及两种或多种这些物质的组合。活性成分通常以组合物重量的 0.1%至 15%的浓度存在,例如 0.5%-2%。

也可经皮给药。适于经皮使用的药物组合物可以是单独的贴剂形式,该贴剂适合长期与患者表皮紧密接触。这类贴剂适当地包含位于水溶液中的活性化合物,根据需要,可以将该溶液缓冲、溶解和/或分散在粘合剂中或分散在聚合物中。适当的活性成分的浓度约为 1%至 35%,优选约 3%至 15%。对于活性化合物而言,通过例如药学研究(Pharmaceutical Research), 2(6): 318(1986)中所描述的电转运或离子电渗疗法进行释放也是可行的。

式 I 化合物的对脂代谢具有显著有益作用,它们特别适于哺乳动物减重和在减重后维持降低的体重,并可作为厌食剂。所述化合物作为选择性 MCH1R 拮抗剂因其低毒性、对代谢酶作用小以及几乎没有副作用而十分突出。特别是,本发明的优选化合物对 hERG 通道低阻滞。此外,优选的式 I 化合物在水性体系中可显著溶解,因此特别适于药物开发。此外,用可很好耐受的载体口服给药后,在体内试验中可以达到药理学效力。

所述化合物可以单独应用或者与其它具有减重或厌食活性的成分联合应用。其它这类具有厌食活性的成分例如在 Rote Liste, 第 01 章中在减重剂/食欲抑制剂下提及,并且还可以包括:增加生物体能量周转并因此导致体重减轻的活性成分,或者那些以下述方式影响有机物总代谢的活性成分,

所述方式为：增加的热量摄取不导致脂库增大，以及正常热量摄取导致生物体的脂库减少。所述化合物适于预防，特别是治疗，超重或肥胖。所述化合物另外适于预防，特别是治疗，II型糖尿病、动脉粥样硬化，并适于使脂类代谢正常化以及治疗高血压。

与其它药物联合

本发明化合物可以单独给药或与一种或多种其它药理活性物质联合给药，所述其它药理学活性物质对代谢紊乱或通常与其相关的疾病具有例如有益作用。该类药物的实例是

1. 降血糖、抗糖尿病药物，
2. 用于治疗血脂异常的活性成分，
3. 抗动脉粥样硬化药物，
4. 减肥药物，
5. 抗炎活性成分，
6. 用于治疗恶性肿瘤的活性成分，
7. 抗血栓形成的活性成分，
8. 用于治疗高血压的活性成分，
9. 用于治疗心脏衰竭的活性成分以及
10. 用于治疗和/或预防由糖尿病引起的或与糖尿病相关的并发症的活性成分，
11. 用于治疗神经变性疾病的活性成分，
12. 用于治疗中枢神经系统病症的活性成分，
13. 用于治疗药物、尼古丁和酒精成瘾的活性成分，
14. 镇痛剂

特别是为了使效力协同增强，可以将它们与本发明的式I化合物组合。可以通过分别将活性成分给药至患者或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进行活性成分的联合给药。

适于组合产品的活性成分的示例如下所列：

Rote Liste 2006 (第 12 章)中所提及的所有抗糖尿病药; Rote Liste 2006 (第 1 章)中提及的所有减重物质/食欲抑制剂; Rote Liste 2006 (第 58 章)中所提及的所有降脂物质。下文提及的活性成分中的大多数在 USAN 的 USP 词典和国际药物名称(International Drug Names)、US 药典、Rockville 2001 中有公开。

抗糖尿病药包括胰岛素和胰岛素衍生物, 例如 Lantus[®] (参见 www.lantus.com)或 Apidra[®] (HMR 1964)或 WO2005005477(诺和诺德公司 (Novo Nordisk))中所述的那些、速效胰岛素(参见 US 6,221,633)、可吸入胰岛素, 例如 Exubera[®]或口服胰岛素, 例如 IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn[™] (杰雷克斯生物技术公司 (Generex Biotechnology)), GLP-1 衍生物, 例如艾塞那肽(Exenatide)、利拉糖肽(Liraglutide)或下述文献中所公开的那些: 诺和诺德 A/S 公司 (Novo Nordisk A/S)的 WO 98/08871 或 WO2005027978、西兰公司 (Zealand)的 WO 01/04156、博福-益普生公司 (Beaufour-Ipsen)的 WO 00/34331、乙酸普兰林肽 (Symlin; 安琳药品公司 (Amylin Pharmaceuticals)), 以及口服有效的降血糖的活性成分。

这类活性成分优选包括:

磺脲类,

双胍类(biguanidines),

氯茴苯酸类,

噁二唑烷二酮类,

噻唑烷二酮类,

糖苷酶抑制剂,

糖原磷酸化酶的抑制剂,

胰高血糖素拮抗剂,

葡萄糖激酶活化剂,

果糖-1,6-二磷酸酶的抑制剂,

葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)的调节剂,

谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)的抑制剂,

GLP-1 激动剂, 钾通道开放剂, 例如诺和诺德 A/S 公司 (Novo Nordisk A/S) 在 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中所公开的那些,

二肽基肽酶 IV(DPP-IV)的抑制剂,

胰岛素敏化剂,

糖异生和/或糖原分解的刺激中所涉及的肝酶抑制剂,

葡萄糖吸收、葡萄糖转运和葡萄糖重吸收的调节剂,

11 β -HSD1 的抑制剂,

蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP1B)的抑制剂,

钠/葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)的调节剂,

改变脂类代谢的化合物, 如抗高血脂的活性成分和降血脂的 (antilipidemic)活性成分,

降低食物摄取量的化合物,

增加产热的化合物,

PPAR 和 RXR 调节剂以及

作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀或 L-659699 联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂, 例如依泽替米贝、替奎安、帕马昔、FM-VP4 (二氢谷固醇/菜油甾醇抗坏血酸基磷酸酯; 富比士医学科技公司 (Forbes Medi-Tech), WO2005042692)、MD-0727 (微生物公司 (Microbia Inc), WO2005021497) 或在 WO2002066464 (日本味之素株式会社 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.))、WO2005062824 (默克公司 (Merck & Co.)) 或 WO2005061451 和 WO2005061452 (阿斯利康公司 (AstraZeneca AB)) 中所述的化合物联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与 PPAR γ 激动剂, 例如罗西格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011 (利

格列酮(rivoglitazone))联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 PPAR α 激动剂,例如 GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945 联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与混合型 PPAR α/γ 激动剂,例如莫格他唑(muraglitazar)、替格他唑(tesaglitazar)、那威他唑(naveglitazar)、LY-510929、ONO-5129、E-3030 或如 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115 和 WO2006018116 所述的或者 J.P. Berger 等人,药理科学动态(TRENDS in Pharmacological Sciences) 28(5), 244-251, 2005 中所述的化合物联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 PPAR δ 激动剂,例如 GW-501516 或如 WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763 和 WO2006029699 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与美他格列森(Metaglidasen)或 MBX-2044 或其它部分 PPAR γ 激动剂/拮抗剂联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与贝特类物质(fibrate),例如非诺贝特、氯贝特或苯扎贝特联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 MTP 抑制剂,例如英普他派、BMS-201038、R-103757 或在 WO2005085226 中所述的物质联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 CETP 抑制剂,例如托塞匹布(Torcetrapib)或 JTT-705 联合给药。

在本发明的一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与胆酸吸收抑制剂(参见例如 US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568),例如 HMR 1741 或在 DE 10 2005 033099.1 和 DE 10 2005 033100.9 中所述的那些化合物联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与聚合物胆汁酸吸收剂，例如消胆胺、考来维仑联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见，US 6,342,512)，例如 HMR1171、HMR1586 或在 WO2005097738 中所述的那些物质联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与 Omacor® (ω -3 脂肪酸；高浓度的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的乙酯)联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与 ACAT 抑制剂，例如阿伐麦布联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与抗氧化剂，例如 OPC-14117、普罗布考、生育酚、抗坏血酸、 β -胡萝卜素或硒联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与维生素，例如维生素 B6 或维生素 B12 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与脂蛋白脂酶调节剂，例如艾溴利平(ibrolipim)(NO-1886)联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与 ATP-柠檬酸酯裂合酶抑制剂，例如 SB-204990 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与角鲨烯合成酶抑制剂，例如 BMS-188494 或如 WO2005077907 中所述的物质联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与脂蛋白(a)拮抗剂，例如吉卡宾(gemcabene) (CI-1027)联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与 HM74A 受体激动剂，例如烟酸联合给药。

在本发明的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与脂酶抑制剂，例如奥利司他或西利司他(ATL-962)联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与胰岛素联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 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联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与双胍，例如甲福明联合给药。

在另一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与氯茴苯酸，例如瑞格列奈或那格列奈联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与噻唑烷二酮，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或 Dr. Reddy's Research Foundation 在 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-噻唑烷二酮联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与 α -糖苷酶抑制剂，例如米格列醇或阿卡波糖联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与作用于 β 细胞 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联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与一种以上上述化合物联合给药，例如与磺酰脲类和甲福明、磺酰脲类和阿卡波糖、瑞格列奈和甲福明、胰岛素和磺酰脲类、胰岛素和甲福明、胰岛素和曲格列酮、胰岛素和洛伐他汀等联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与影响肝葡萄糖产生的物质，例如糖原磷酸化酶的抑制剂，例如 PSN-357 或 FR-258900 或在 WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932 中所述的那些化合物联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与胰高血糖素受体拮抗剂，例如 A-770077、NNC-25-2504 或如 WO2004100875 或 WO2005065680 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与葡萄糖激酶的活化剂，例如 RO-4389620、LY-2121260(WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50 或例如在 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021、WO 06016178、WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、

WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939、WO 04052869、EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145、WO 05123132、WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738、WO 05090332、WO 04063194、WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 或 WO 05121110 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与糖异生的抑制剂，例如 FR-225654 联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与果糖-1,6-二磷酸酶 (FBPase) 的抑制剂，例如 CS-917 联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的调节剂，例如 KST-48 (D.-O. Lee 等人: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54(12), 835(2004)) 联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶 (GFAT) 的抑制剂，例如在 WO2004101528 中所述的物质联合给药。

在一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物与二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 的抑制剂，例如维格列汀 (vildagliptin) (LAF-237)、西格列汀 (sitagliptin) (MK-0431)、沙格列汀 (Saxagliptin) (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X 或如 WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中所述的物质联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 11- β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11 β -HSD1)的抑制剂,例如 BVT-2733 或例如在 WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877 或 WO2005097759 中所述的物质联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP1B) 的抑制剂,例如在 WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/或 DE 10 2004 060542.4 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与钠/葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)的调节剂,例如 KGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE 2268 和 SAR 7226 或例如 WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630 或 A. L. Handlon 在治疗专利的专家观点(Expert Opin. Ther. Patents)(2005)15(11), 1531-1540 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 GPR40 调节剂联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与激素敏感性脂酶(HSL)的抑制剂,例如在 WO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、WO2005073199 或 WO03/051842 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与乙酰基-CoA 羧化酶(ACC)的抑制剂,例如在 WO199946262、WO200372197、WO2003072197 或 WO2005044814 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与磷酸烯醇丙酮酸羧基激

酶(PEPCK)的抑制剂,例如在 WO2004074288 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)的抑制剂,如在 US2005222220、WO2005085230、WO2005111018、PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与蛋白激酶 C β (PKC β)的抑制剂,例如芦布妥林(Ruboxistaurin)联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与内皮素-A 受体拮抗剂,例如阿伏生坦(Avosentan)(SPP-301)联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与“I- κ B 激酶”的抑制剂 (IKK 抑制剂),例如在 WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或 WO2005097129 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与糖皮质激素受体的调节剂,例如如 WO2005090336 中所述的化合物联合给药。

在另一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 CART 调节剂(见“可卡因-苯丙胺-调节的转录对小鼠能量代谢、焦虑和胃排空的影响 (Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice)”, Asakawa, A.等人:激素和代谢研究(Hormone and Metabolic Research)(2001), 33(9), 554-558);

NPY 拮抗剂,例如{4-[(4-氨基-喹唑啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基}萘-1-磺酰胺盐酸盐(CGP 71683A);

肽 YY 3-36 (PYY3-36)或类似化合物,例如 CJC-1682 (通过 Cys34 与人血清白蛋白耦合的 PYY3-36)、CJC-1643 (在体内与血清白蛋白耦合的 PYY3-36 的衍生物)或在 WO2005080424 中所述的物质;

大麻素受体 1 拮抗剂(例如利莫那班、SR147778 或例如在 EP 0656354、

WO 00/15609、WO 02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509 或 WO2005077897 中所述的化合物);

MC4 激动剂(例如[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-1-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-甲酰胺;(WO 01/91752))或 LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141 或在 WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076 或 WO2004072077 中所述的化合物;

阿立新受体拮抗剂(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) 或例如在 WO200196302、WO200185693、

WO2004085403 或 WO2005075458 中所述的化合物);

组胺 H3 受体激动剂(例如 ABT-834、ABT-239、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)或在 WO200064884、WO2005082893、FR2870846、WO2005037810 和 Celanire, S.等人. 当今药物发现(Drug Discovery Today) 2005, 10, 1613-1627 中所述的物质);

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;

β 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 (促黑色素细胞激素)激动剂;

MCH (黑色素浓缩激素)受体拮抗剂(例如, NGD-4715、AMG-076、NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430 或在 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780 中所述的化合物);

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(WO 99/15525)、SR-146131(WO 0244150)或 SSR-125180);

血清素再吸收抑制剂(例如右芬氟拉明);

混合型血清素能-和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549);

5-HT 受体激动剂,例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111);

5-HT_{2C} 受体激动剂(例如, APD-356、BVT-933 或在 WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或

WO2005082859 中所述的化合物);

5-HT6 受体拮抗剂, 例如在 WO2005058858 中所述的化合物;

铃蟾肽受体激动剂(BRS-3 激动剂);

促生长激素神经肽受体拮抗剂;

生长激素(例如人生长激素或 AOD-9604);

生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔-丁酯(WO 01/85695));

生长激素促分泌素受体拮抗剂(人生长激素释放肽(ghrelin)拮抗剂)例如, A-778193 或在 WO2005030734 中所述的化合物;

TRH 激动剂(参见例如 EP 0 462 884);

解偶联蛋白 2 或 3 调节剂;

瘦素激动剂(见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 作为可能的肥胖治疗方法的瘦素激动剂(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity)。未来药物(Drugs of the Future)(2001), 26(9), 873-881);

DA 激动剂(溴隐亭或多普瑞新(Doprexin));

脂酶/淀粉酶抑制剂(例如在 WO 00/40569 中所述的化合物);

二酰基甘油 O-酰基转移酶(DGAT)抑制剂, 例如在 US2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492 或 WO2005013907 中所述的化合物,

脂肪酸合酶(FAS)抑制剂, 例如 C75 或在 WO2004005277 中所述的那些化合物;

泌酸调节肽;

油酰-雌酮

或甲状腺激素受体激动剂, 例如 KB-2115 或在 WO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是瘦素; 见例如“瘦素治疗用途

的展望(Perspectives in the therapeutic use of leptin)”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, 药物疗法的专家观点(Expert Opinion on Pharmacotherapy)(2001), 2(10), 1615-1622。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是右苯丙胺或苯丙胺。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是芬氟拉明或右芬氟拉明。

在另一个实施方案中, 另外的活性成分是西布曲明。

在一个实施方案中, 另外的活性成分是马咧哌或芬特明。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与填充剂(bulking agents)联合给药, 优选不可溶填充剂(见例如, 豆角胶/Caromax[®] (Zunft H J 等人, 用于治疗高胆固醇血症的角豆胶浆制剂(Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia), 治疗进展(ADVANCES IN THERAPY) (2001 年 9 月-10 月), 18(5), 230-6)。Caromax 是一种得自诺维营养剂和食品添加剂有限公司(Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH), Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 的含有豆角胶的产品)。可以将式 I 化合物和 Caromax[®]在一种制剂中给药或将它们分别给药, 从而与 Caromax[®]联用。在这种联合中还可以将 Caromax[®]以食品的形式给药, 例如, 在面点产品或早餐棒(muesli bar)中给药。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与 PDE (磷酸二酯酶)抑制剂, 例如在 WO2003/077949 或 WO2005012485 中所述的化合物联合给药。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2004094429 中所述的 NAR-1 (烟酸受体)激动剂联合给药。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与例如在 US2005/143448 中所述的 CB2 (大麻素受体)激动剂联合给药。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2005101979 中所述的 H1(组胺受体 1)激动剂联合给药。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与如 WO2006017504 中所述的安非他酮联合给药。

在一个实施方案中, 将至少一种式 I 化合物与例如 WO2005107806 或

WO2004094429 中所述的阿片样物质拮抗剂联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与中性肽链内切酶抑制剂,例如在 WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022 或 WO2002047670 中所述的物质联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2002047670 中所述的 NPY (神经肽 Y) 调节剂联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2003092694 中所述的钠/氢交换蛋白的抑制剂联合给药。

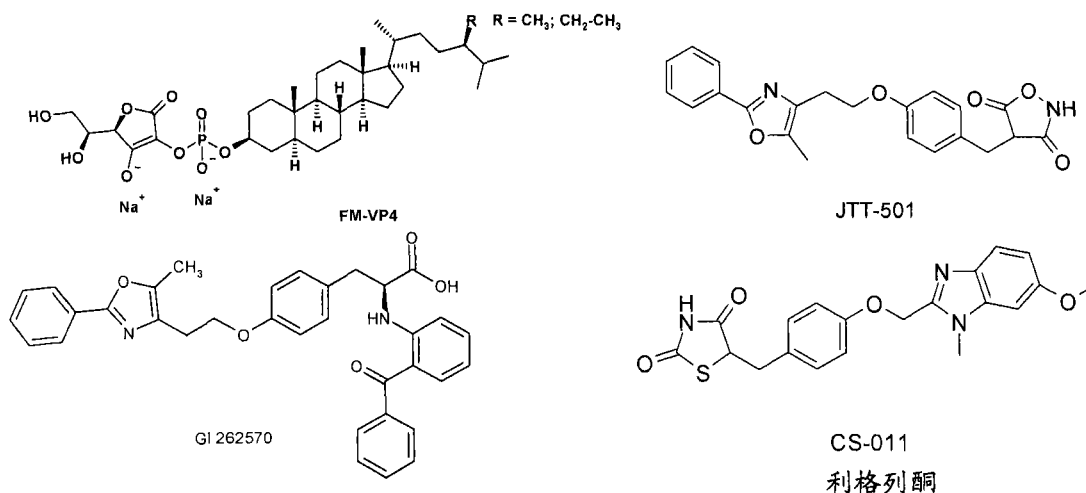
在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2005090336 中所述的糖皮质激素受体调节剂联合给药。

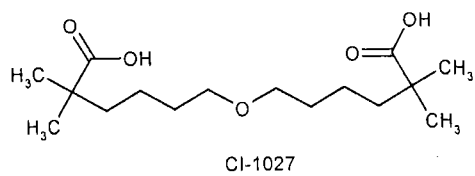
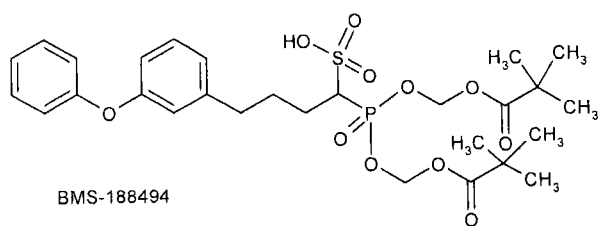
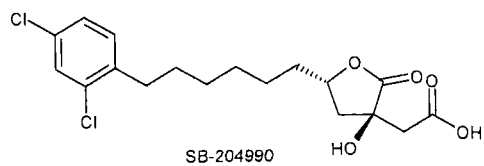
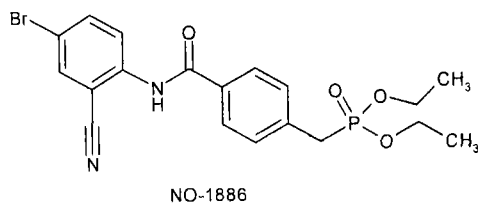
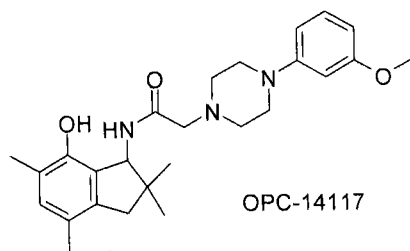
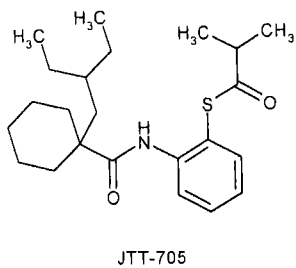
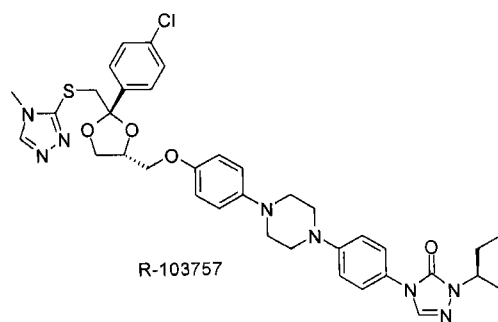
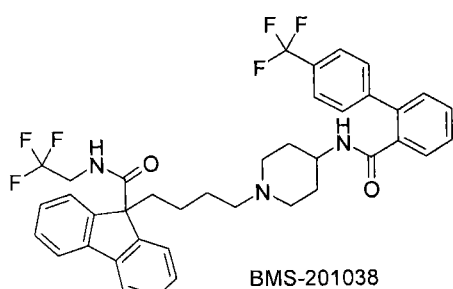
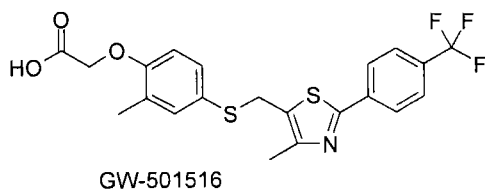
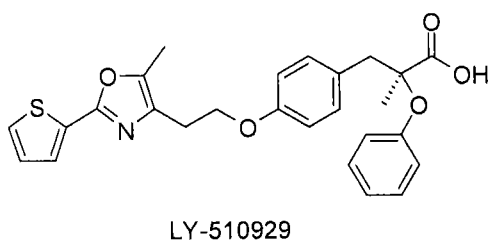
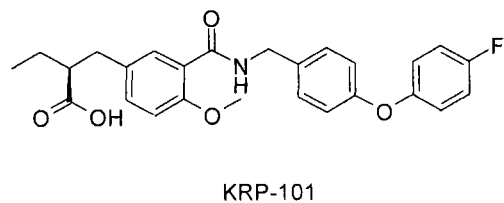
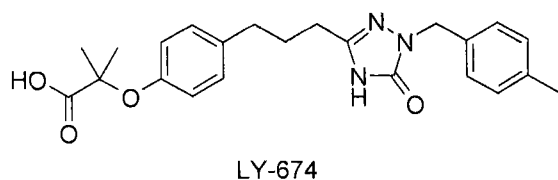
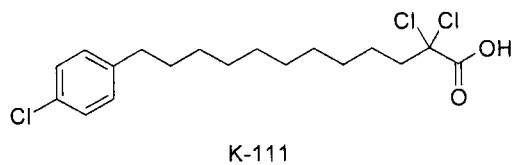
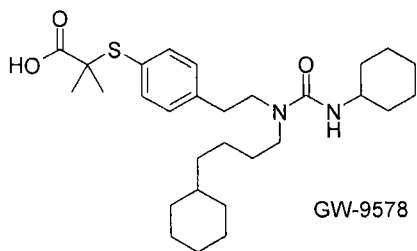
在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2004094429 中所述的烟碱受体激动剂联合给药。

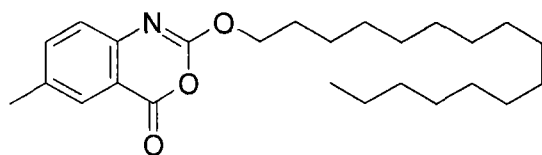
在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与例如在 WO2002053140 中所述的 NRI (去甲肾上腺素再吸收抑制剂) 联合给药。

在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与 MOA (E- β -甲氧基丙烯酸酯), 例如施格琳(Segeline)或例如在 WO2002053140 中所述的物质联合给药。

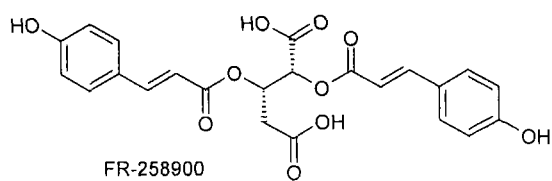
在一个实施方案中,将至少一种式 I 化合物与抗血栓形成活性成分,例如氯吡格雷联合给药。



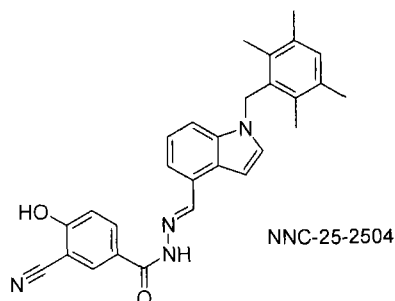




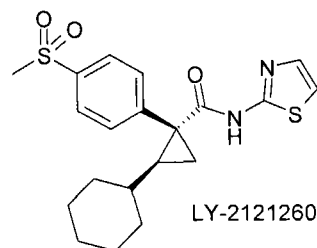
ATL-962



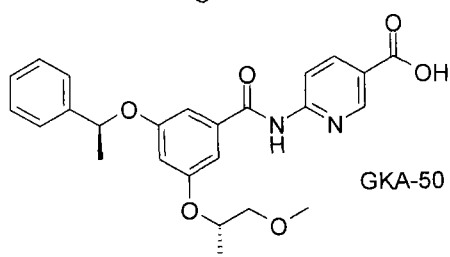
FR-258900



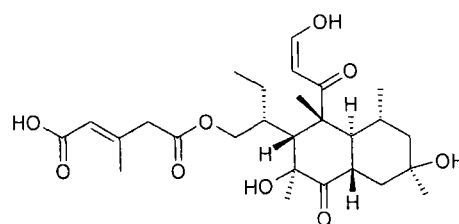
NNC-25-2504



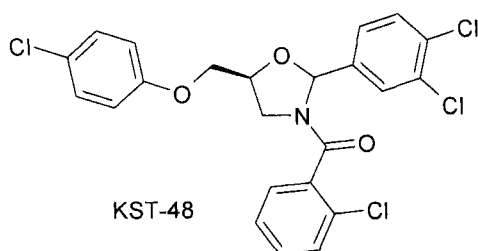
LY-2121260



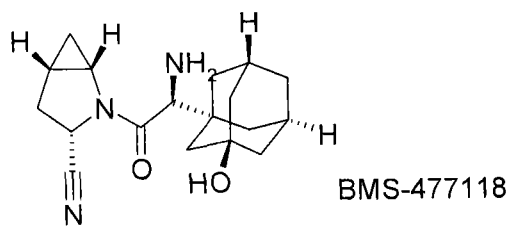
GKA-50



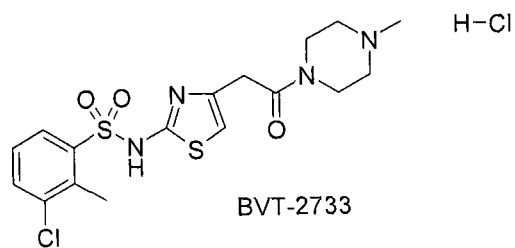
FR-225654



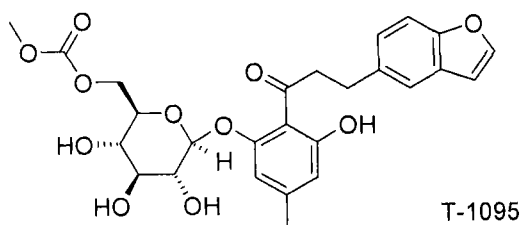
KST-48



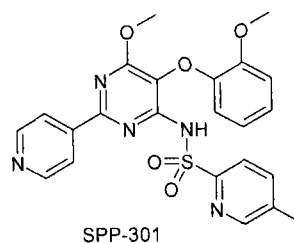
BMS-477118



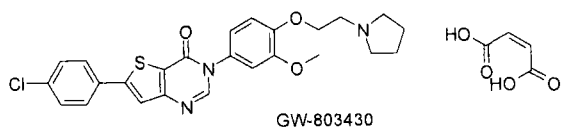
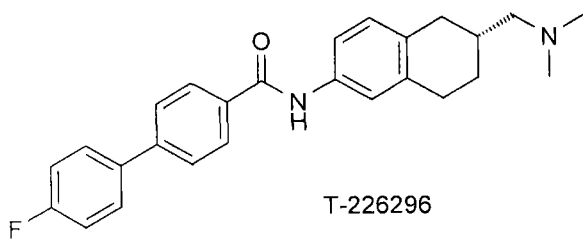
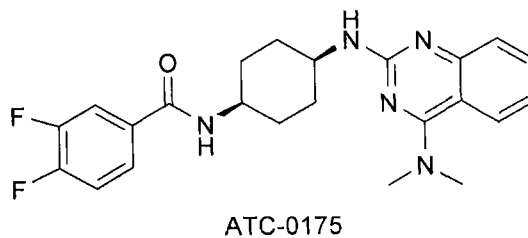
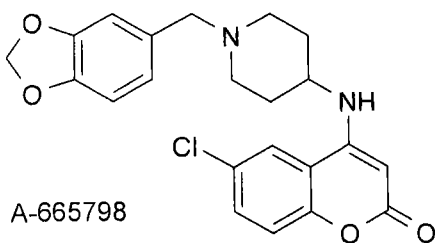
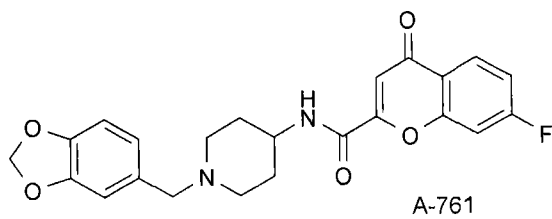
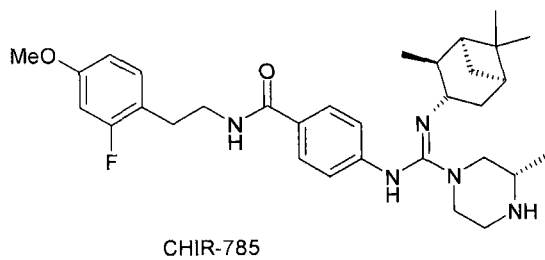
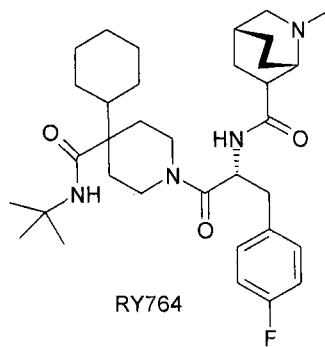
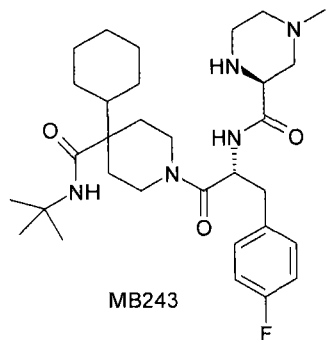
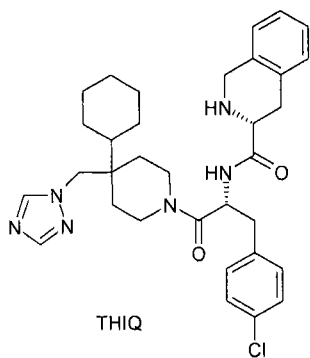
BVT-2733

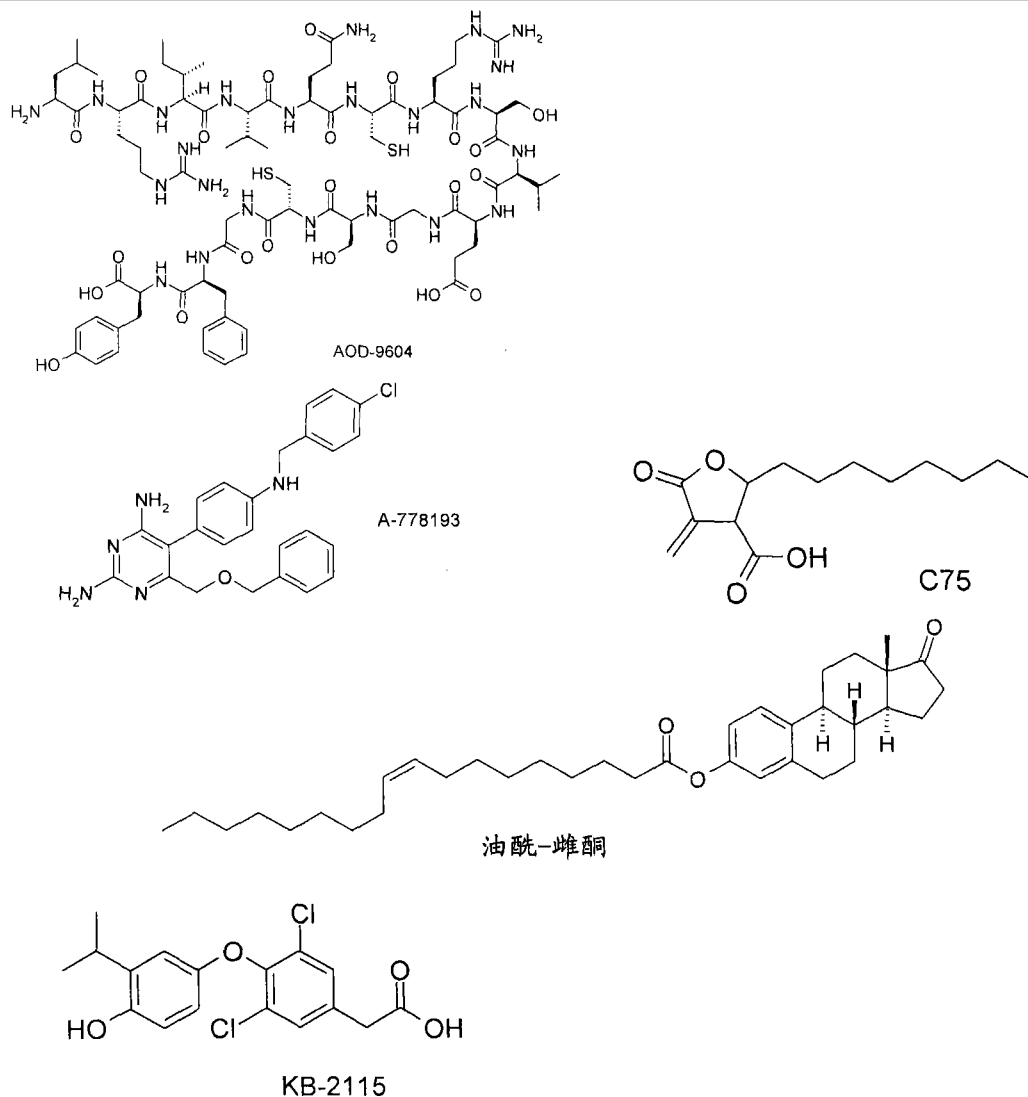


T-1095



SPP-301





在一个实施方案中，将式 I 化合物与对冠状动脉循环和血管系统起作用的药物(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、 β -阻滞剂等联合给药。

在一个实施方案中，将式 I 化合物与具有抗炎作用的药物联合给药。

在一个实施方案中，将式 I 化合物与用于癌症治疗和癌症预防的药物联合给药。

应当理解，本发明的化合物与一种或多种上述化合物以及任选的一种或多种其它药理学活性物质的每一种适宜组合都在本发明的保护范围内。

试验模型

本发明的化合物作为活性药物成分的适应性可以用不同试验模型进行

测试。这些试验模型以示例方式在下面进行描述。

在体外对 MCH 受体的影响；测定 MCH1R 拮抗剂的功能 IC₅₀ 值

人 MCH 受体的 cDNA 的克隆、表达人 MCH 受体的重组 HEK293 细胞系的制备以及该重组细胞系的功能测定用类似于 Audinot 等人, (生物化学杂志(J. Biol. Chem.) 276, 13554-13562, 2001)所述的方法进行。但是, 与参考方法不同之处在于使用来自 EDGE 生物系统公司(EDGE Biosystems) (USA)的质粒 pEAK8 构建表达载体。用于转染的宿主是转化的 HEK 细胞系, 即“PEAK 稳定细胞”(同样来自 EDGE 生物系统公司)。在来自分子仪器(Molecular Devices) (USA)的 FLIPR 仪器的协助下, 采用仪器生产商的方案, 在本发明的配体存在下并在加入激动剂(MCH)后进行细胞钙流量的功能性测定。在 100 μ M、优选 10 μ M、特别优选 1 μ M、极特别优选 100 nM 并非常极特别优选 10 nM 浓度下, 本发明化合物显示显著抑制(>30%)由激动剂诱导的信号。

除了功能活性外, 还可以根据 Audinot 等人, (英国药理学杂志(Br. J. Pharmacol.) 2001, 133, 371-378)测定对 MCH1R 的亲合力。本发明的优选化合物显示出小于 1 μ M、特别优选小于 100 nM、极特别优选小于 10 nM 并非常极特别优选小于 1 nM 的 IC₅₀。

雌性 NMRI 小鼠的牛奶摄入

在雌性 NMRI 小鼠中进行厌食作用测试。在中止喂食 24 小时后, 将测试物质腹膜内或优选口服管饲施用。使动物单独居住, 可自由接触饮用水, 在将产物施用后 30 分钟, 供给炼乳。每半小时测定炼乳消耗, 测定持续 7 小时, 观察动物的一般情况。将测定的炼乳消耗与溶媒处理的对照动物进行比较。

溶媒本身对食物摄入没有影响。用于上述施用的优选的可耐受溶媒例如是羟乙基纤维素(0.5%水溶液)或 Solutol HS15(5%在羟乙基纤维素(0.5%水溶液)中)。

雌性 Wistar 大鼠的食物和水摄入

作为在 NMRI 小鼠中测试厌食作用的替代方法,还可以类似地使用重量约 220-250 g 的雌性 Wistar 大鼠。在开始研究前,使动物习惯实验环境。在一个实施方案中,动物可自由接触食物和水直到开始实验。在另一个实施方案中,在给药前使动物的进食中止 24 小时。为了对测试物质进行研究,使动物单独居住,并可自由接触食物和水。使用计算机辅助系统(TSE 饮水和进食监控仪(TSE Drinking & Feeding Monitor))每 30 分钟测定食物摄入量和水摄入量,持续测定 22 小时。将测得的食物和水消耗与溶媒处理的对照动物进行比较。

饮食诱导的肥胖小鼠和标准喂养的小鼠的体重增加

对于这些研究,将 5 周龄(断奶年龄)的雄性 C57BL6J 小鼠用标准维持饮食或者高脂(因而高能量)饮食喂养。12 周后,正常喂养的苗条小鼠通常达到约 25g 的体重,而脂肪-喂养的小鼠达到约 35 g 的体重。使动物单独居住,并分别测定食物摄入和水摄入。在实验期间允许自由接触食物和水。

将测试物质在溶媒中口服给药,并总是与平行进行的溶媒对照比较来测试。溶媒本身对食物摄入没有影响,并通常是羟乙基纤维素(0.5%水溶液)或 Solutol HS15(5%在羟乙基纤维素(0.5%水溶液)中)。每一饮食诱导的肥胖小鼠组都有相应的苗条小鼠组。

通过分别重新称量所提供的食物和水,在第一周每天测定饮食消耗和水消耗,然后每周测定一次。每天测定体重。

在处理前和处理末期采取血样,以测定血清参数,这些参数可以提供关于中间代谢变化的信息。另外,通过阻抗测量(TOBEC 法)可以测定活体动物的体脂含量。

微核试验(体外)

微核试验(体外)的目的是测定测试化合物在被或不被 S9 肝匀浆代谢激活情况下,是否能够在各种细胞系或原始培养物中诱使微核(小的膜结合

DNA 片断)形成。通过动粒的免疫标记或者通过 FISH(荧光原位杂交)法染色 DNA 片断, 测试系统可以区分测试化合物的致畸变和非整倍性效力。

简述: 将细胞在 96 孔微孔板上用测试化合物处理。处理时间在代谢激活情况下通常是 3 小时, 或者在不被代谢激活情况下通常是 24 小时。处理结束后 24 小时, 将细胞分离、固定并染色。并根据相对细胞生长评价测试化合物的细胞毒性, 相对细胞生长以与阴性对照相比的生长百分比表示, 或者以与阴性对照相比的群体倍增的倍增时间表示。最高测试浓度应当显示有不少于 30% 的存活细胞, 或者应当是观察到化合物沉淀的浓度。在每一浓度应当一式两份进行测定。该实验的准确详细描述可见于 Kirsch-Volders 等人, (突变研究(Mutation Res.) 2003, 540, 153-163)。

评价: 染色体结构或数目损伤以三个可分析的测试浓度下的 1000 个细胞的集合中的含有微核的细胞数的增加进行报告。认为下列情况中测试是阳性的:

a) 与阴性对照(溶剂或未处理的)相比, 含有微核的细胞数的增加是显著的, 或

b) 与阴性对照相比, 微核数与浓度依赖地增加至生物学相关范围。

与阴性对照相比, 阳性对照必须呈现明确的统计学上的显著作用。

本发明的优选化合物在微核试验中是阴性的。

AMES II 试验

AMES II 试验的目的是考察测试化合物是否具有诱变效力。

简述: 在加入 S9 肝匀浆代谢激活或在没有加入 S9 肝匀浆代谢激活的情况下, 在 384 孔微孔板中用各种浓度的测试物质处理用于探测移码突变的混合菌株(混合菌株, 6 种不同的鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*) 菌株, 在每种情况中在组氨酸操纵子中有错义点突变)和鼠伤寒沙门菌菌株 TA98(该实验的准确描述见于文献: P. Gee, D.M. Maron, B.N. Ames; 美国国家科学院学报(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 1994, 91, 11606 和 Flückiger-Isler 等人, 突变研究 2004, 558, 181 以及引用文献)。

致突变的测试化合物引起回复突变，因此恢复内源性组氨酸生物合成的功能。因此，突变的细菌能够分裂并扩增为菌落。

评价：如果存在因细菌突变而增加的细菌生长，则酶消化在生长培养基中。结果，培养基的 pH 降低，加入的指示剂(溴甲酚紫)的颜色从浅紫色变为黄色。如果其中每种浓度下观察到的颜色变化的板孔的数目与对照相比显著增加，则认为该测试是阳性的。

本发明的优选化合物在 AMES II 试验中是阴性的。

细胞毒性试验

a) LDH 释放

LDH(乳酸脱氢酶)释放试验的目的是考察化合物是否损伤细胞壁的完整性以及因此可以引发的细胞死亡。

简述：用比色法测定由于细胞损伤从细胞溶胶进入细胞上清液的 LDH 活性。所述细胞用测试化合物处理。根据生产商的资料，取出五十微升培养上清液，并与反应溶液(LDH 试剂盒，罗氏(Roche), Mannheim)混合。LDH 催化乳酸盐转化为丙酮酸盐。在此过程中， NAD^+ 被还原为 NADH/H^+ 。在加入的心肌黄酶的影响下，后者接着将同样加入的黄色四唑盐还原为红色的甲臍。

评价：通过测定在 492 nM 的吸收将甲臍定量(例如使用 TECAN SPECTRAFluor Plus)。

本发明的优选化合物显示在低于 10 μM 浓度下 LDH 活性没有显著增加。特别优选的化合物显示在低于 50 μM 浓度下 LDH 活性没有增加。甚至更优选的化合物显示在低于 250 μM 浓度下 LDH 活性没有增加。

b) 胞内 ATP 含量

本试验的目的是测定胞内 ATP 的总含量，胞内 ATP 的总含量是能量水平的量度，并因此是细胞生存力的量度。

简述：在微孔板的孔中将 100 μL 细胞培养基与 100 μL CellTiter-Glo

试剂混合(按照生产商的说明: 普洛麦格技术通报(Promega Technical Bulletin) 228 期, CellTiter-Glo 发光细胞生存力实验(CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay))。将培养物在室温振摇 2 分钟, 然后孵育 10 分钟, 直到发光信号稳定。

评价: 记录发光, 累积一秒(例如用 TECAN SPECTRAFluor Plus)

本发明的优选化合物显示在低于 10 μM 浓度下 ATP 水平没有显著降低。特别优选的化合物显示在低于 50 μM 浓度下 ATP 水平没有降低。甚至更优选的化合物显示在低于 250 μM 浓度下 ATP 水平没有降低。

c) 中性红摄取

本试验的目的是测定进入活细胞的溶酶体/核内体和液泡中的中性红(NR)的摄取量, 其是细胞数目和生存力的定量量度。

简述: 将细胞用 150 μL 预热的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤, 并与 100 μL NR 培养基在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、含有 7.5%二氧化碳的潮湿气氛下孵育 3 小时。孵育后, 除去 NR 培养基, 并将细胞用 150 μL PBS 洗涤。除去 PBS, 随后准确加入 150 μL 乙醇/冰醋酸溶液。振摇 10 分钟后, 染料被从细胞中提取出来, 得到均匀的染料溶液。该实验的准确描述见于文献(E. Borenfreund, J.A. Puerner, 毒理学快报(Toxicol. Lett.) 1985, 24(2-3), 119-124)中。

评价: 用微孔板读数器在 540 nm 测定染料溶液的吸收, 以区别乙醇/冰醋酸溶液的吸收。

HERG 通道阻滞

本试验的目的是测定测试化合物阻滞心脏 hERG 通道的浓度范围。hERG 通道的阻滞对人心脏中的 I_{Kr} 电流负责, 其与潜在的致命性心律失常有关。

为了表达编码 hERG 通道的 cDNA, 将其克隆进 pCDNA3 载体(英杰公司(Invitrogen))中。利用脂质体转染试剂(lipofectamine)(吉百科/BRL 公司(GIBCO/BRL), Grand Island, NY)将中国仓鼠卵母细胞(CHO, 美国典型

培养保藏中心(American Type Culture Collection), Rockville, MD)用 hERG cDNA 转染, 并用 G418 (吉百科/BRL 公司, Grand Island, NY; 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)选择。将 hERG 通道稳定表达的 CHO 细胞在 HAM F-12 培养基中、在 95%空气/5%二氧化碳的气氛下培养, 所述 HAM F-12 培养基中补加有 10%天然牛血清、1X 青霉素/链霉素和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418。

在实验前 18-24 小时, 将选择的用于膜片钳实验的细胞接种在塑料支持物上。利用 Axopatch 200B 放大器(艾克森仪器公司(Axon Instruments), Foster City, CA), 通过膜片钳技术的全细胞变通方法在室温下记录 HERG 通道电流。电极(3-6 兆欧姆电阻)由 TW150F 玻璃毛细管(世界精密仪器公司(World Precision Instruments), Sarasota, FL)制备并用吸管溶液(120 mM 天冬氨酸钾、20 mM KCl、4 mM Na_2ATP 、5 mM HEPES、1 mM MgCl_2 ; 用 KOH 调至 pH 7.2)填充。hERG 通道电流被正电压脉冲(20 mV)和随后的负脉冲(-40 mV)诱导, 并记录用于后面的分析。用对照溶液(130 mM NaCl、5 mM KCl、2.8 mM NaOAc、1 mM MgCl_2 、10 mM HEPES; 10 mM 葡萄糖、1 mM CaCl_2 ; 用 NaOH 调至 pH 7.4)冲洗的细胞的 hERG 通道电流一稳定, 就使细胞用溶于上述对照溶液的测试化合物(通过稀释测试化合物的 10 或 100 mM DMSO 溶液制得, 因此 DMSO 含量不超过 0.1%)充满。持续记录电流, 直到不再变化。随着测试化合物的浓度增加, 重复上述相同过程。对于每一浓度和每一细胞, 以皮安(pA)为单位测定 hERG 电流的最大波幅。在相同细胞中, 将以 pA 为单位的测试化合物的每一浓度的最大波幅与纯对照溶液的相比, 并以对照值的%计算。

评价: 在表达 hERG 通道的 3-5 个 CHO 细胞中在不同浓度下对测试化合物进行测试。采用非线性最小二乘法回归(GraphPAD 软件, San Diego, CA)得到 IC_{50} 。

一般选择性

为了使不希望的副作用的风险最小化, 需要将活性药物成分对生物学重要功能单位(例如受体、离子通道和酶; 例如, 参见 Whitebread, S.等人;

当今药物发现 2005, 10, 1421-33 和 Rolland, C.等人; 药物化学杂志(J. Med. Chem.) 2005, 48, 6563-6574)的非选择性作用保持尽可能小。在大量体外试验系统中的一般选择性试验可以由各种专门机构(例如 Cerep, Panlabs)完成。

就与其它蛋白质的亲和力而言, 式 I 的本发明化合物作为选择性 MCH1R 拮抗剂显示出至少 30、优选 100、更优选 300 并甚至更优选 1000 的选择性因子。此类蛋白质的示例是 5-羟色胺受体亚型(例如 5-HT_{2a} 受体)、毒蕈碱受体亚型(例如 M1 受体)、肾上腺素能受体亚型(例如 AR α 1a)、钠和钙通道(例如 L-型钙通道)。

水性体系中的溶解性

对于(重现性的)药理作用而言, 物质在水性溶剂体系中的足够的溶解性是重要的先决条件。可以用各种方法测定在水性体系中的溶解性。适当的示例是溶液沉淀法(“动力学溶解度”)和研究直到达到平衡状态的固体样品的溶解的方法(“热力学溶解度”)

a) 动力学溶解度

将测试化合物的 DMSO 溶液(2.5 mM; 0.5 μ L)吸量至 96 孔微孔板中的 200 μ L 水性测试溶液(例如磷酸盐缓冲液, 10x, 1M, 西格玛(Sigma), 调至 10 mM, pH 7.4)中, 在测试化合物的 6.25 μ M 的得到的理论浓度下采用比浊计(例如 Nephelostar Galaxy, BMG Labtech)测定浊度。然后通过再加入 DMSO 溶液(2.5 mM; 0.5 μ L)使测试化合物在水性测试溶液中的浓度升至理论上为 12.5 μ M, 重新测量浊度。再加入 DMSO 溶液(1 μ L, 2.5 mM; 0.5 μ L, 10 mM; 然后 9x 1 μ L, 10 mM, 得到理论浓度 25 μ M、50 μ M、100 μ M、150 μ M、200 μ M、250 μ M、300 μ M、350 μ M、400 μ M、450 μ M 和 500 μ M)并在之间测定浊度, 完成测量。

评价: 将由比浊计测得的浊度值对测试化合物在水性测试溶液中的理论浓度作图。在某一理论浓度下一检测到显著浊度(例如超过水性测试溶液

对照值的 5 倍), 就将低于该浓度的浓度水平定为测试化合物在该测试溶液中的溶解极限。因此, 最大的可能测定范围以 $<6.25\ \mu\text{M}$ 、 $6.25 - 500\ \mu\text{M}$ 和 $>500\ \mu\text{M}$ 的值出现。

本发明的优选化合物显示出在磷酸盐缓冲液(pH 7.4)的动力学溶解度为至少 $12.5\ \mu\text{M}$ 、更优选至少 $50\ \mu\text{M}$ 并甚至更优选至少 $250\ \mu\text{M}$ 。

b) 热力学溶解度

由测试化合物在 DMSO 中的系列稀释液($500\ \mu\text{M}$ 、 $100\ \mu\text{M}$ 、 $50\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ 和 $1\ \mu\text{M}$)的由 HPLC UV 测定得到的积分的 UV 吸收, 显示出与校准线的浓度线性相关。将测试化合物($500\ \mu\text{g}$)与水性测试溶液($250\ \mu\text{L}$)在一密闭容器(容量: $1.5\ \text{mL}$)中振摇 16 小时(Eppendorf thermoshaker, $1400\ \text{rpm}$, 25°C , 遮盖以避光保护)。然后将样品在最大转速离心, 最后过滤上清液。过滤的上清液的样品通过 HPLC UV 测定(参见上述)直接分析。另一样品在稀释(1 体积的上清液, 39 体积的测试溶液)后分析。

评价: 根据构建的校准线, 由得到的上清液样品的积分 UV 吸收计算未稀释的上清液中的测试化合物浓度, 并定为测试化合物在各个水性测试溶液中的溶解度。

水性测试溶液的示例是去离子水或各种 pH 值(例如 pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8、pH 7.4、pH 9.0)的磷酸盐缓冲水溶液, 其可以由商售溶液(磷酸盐缓冲溶液, 10x, 西格玛(Sigma))采用标准方法通过稀释并用磷酸或氢氧化钠溶液进行调节而制备。

本发明的优选化合物显示在磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中的溶解度为至少 $12.5\ \mu\text{M}$ 、更优选至少 $50\ \mu\text{M}$ 并甚至更优选至少 $250\ \mu\text{M}$ 。

通透性

通透性试验在用 Becton Dickinson 滤器(24 孔、无涂层)培养(高葡萄糖含量的 DMEM/Glutamax I/Gibco、HEPES $25\ \text{mM}$ 、1% NEAA、10% FBS、 $40\ \mu\text{g/mL}$ 庆大霉素; 37°C 环境温度; 95%湿度和 10% CO_2 含量)21 天的

CACO-2/TC7 细胞中进行。通透性在 20 μ M 测试化合物浓度(1% DMSO 在 HBSS 中)、pH 梯度(顶侧: pH 6.5 和 0.5% BSA; 底侧: pH 7.4 和 5% BSA) 条件下测试。用 LCMS/MS 进行分析。该测试系统的进一步描述和本实验方法的参考资料见于 Balimane, P.V.; 当今药物发现 2005, 10(5), 335-343。

CYP 酶的抑制

用重组酶(得自贝克顿迪金逊公司(Becton Dickinson))和荧光底物(BD/Gentest)如生产商所推荐那样(参见网页 <http://www.bdbiosciences.com>) 测定 CYP 酶的抑制。该试验系统的进一步描述和该实验方法的参考资料见于 Zlokarnik, G.; 当今药物发现 2005, 10(21), 1443-1450。

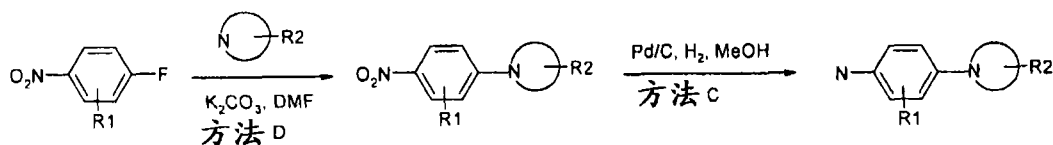
代谢稳定性

通过将测试化合物(5 μ M)与肝微粒体组分(含有 0.1% w/v BSA 的 1 mg/mL 蛋白质; 1 mM NADPH、0.5% DMSO)在 37°C 下孵育, 测定代谢稳定性。用 LCMS/MS 在孵育的第 0 和 20 分钟时进行分析。该试验系统的进一步描述和该实验方法的参考资料见于 Plant, N.; 当今药物发现 2004, 9(7), 328-336 和 Lau, Y.Y.等人, 药物研究(Pharmaceutical Res.) 2002, 19(11), 1606-1610。

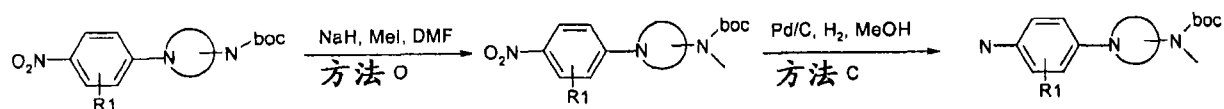
实施例

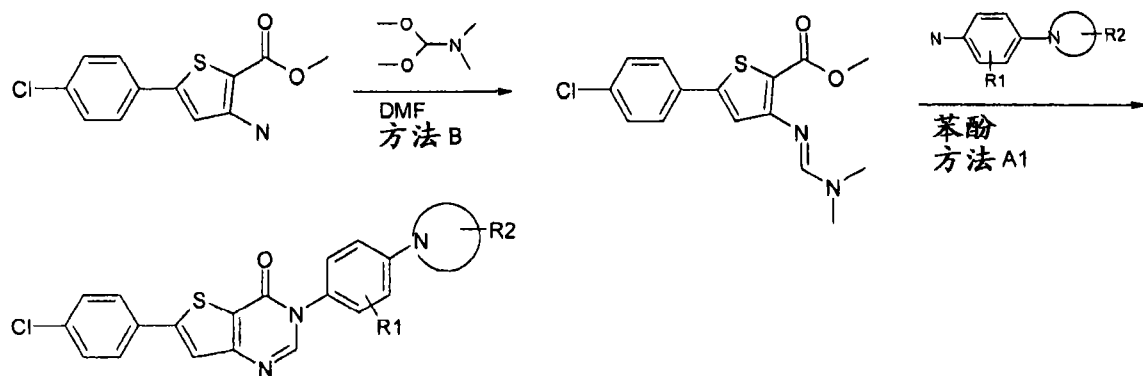
下面详述的实施例和制备方法用于阐明本发明, 而不是限制本发明。

式 I 的本发明化合物基本上可以通过已知反应制备。例如, 所述化合物可根据下面的通用反应流程获得。



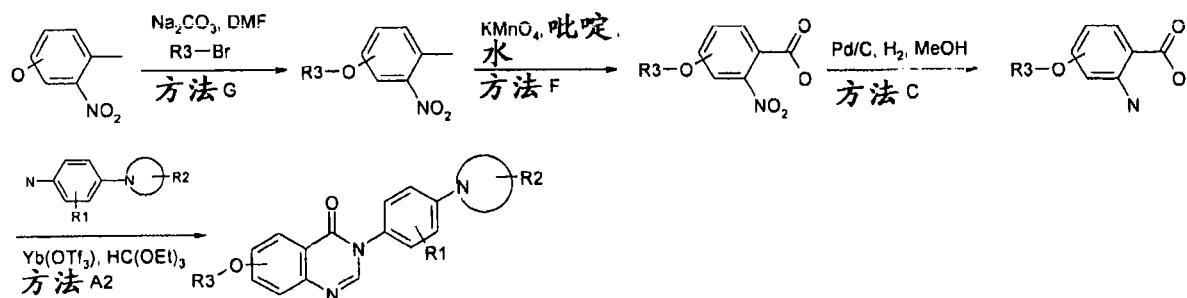
对于 $R_2 = \text{NBoc}$





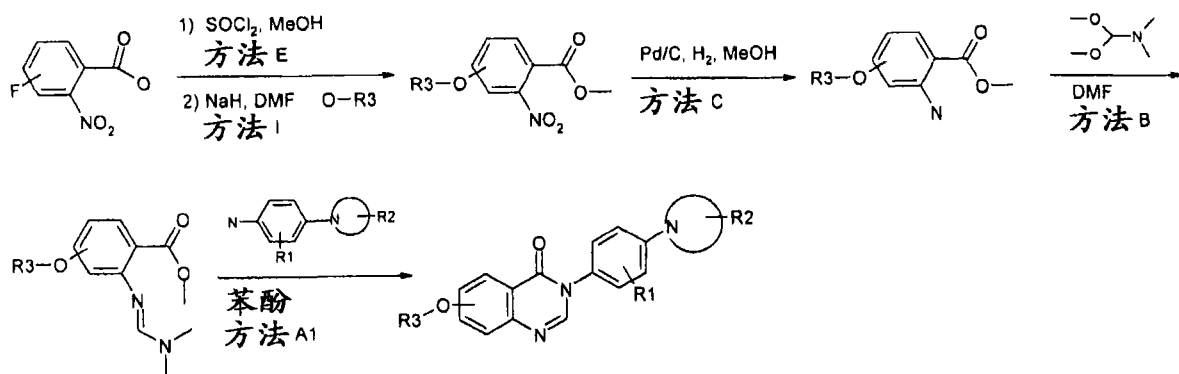
流程 1

本发明的其它化合物可以通过例如下面流程中描述的另外的路线获得。



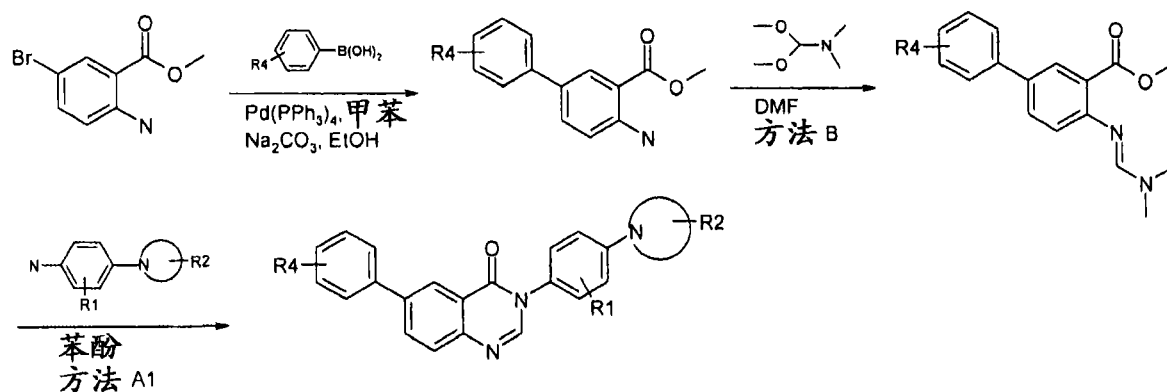
流程 2

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



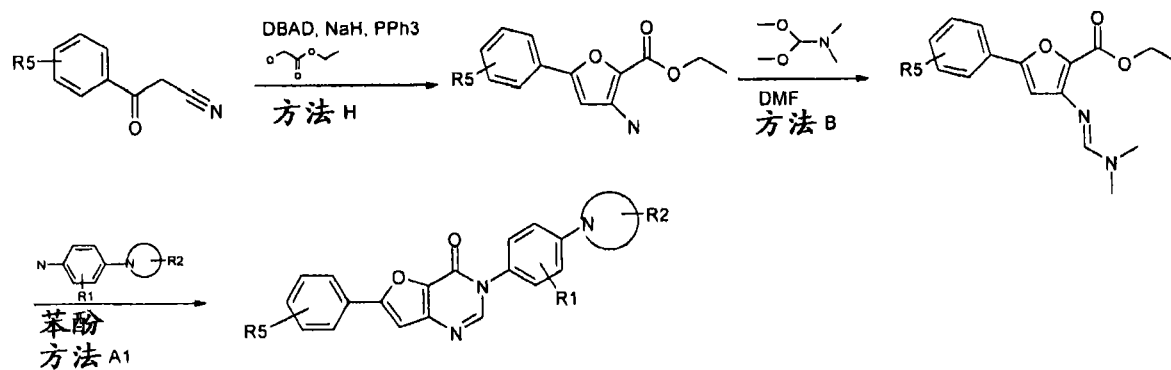
流程 3

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



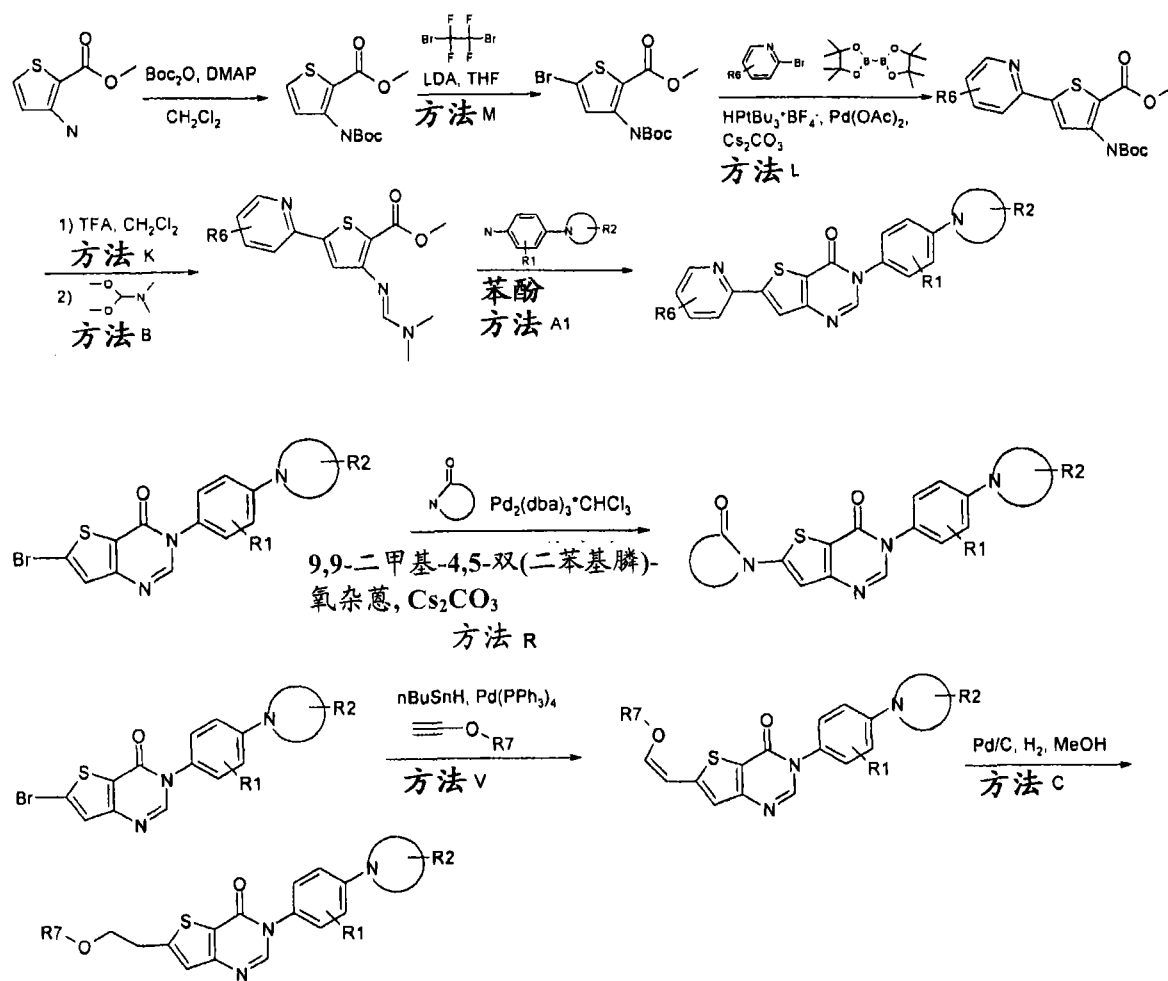
流程 4

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



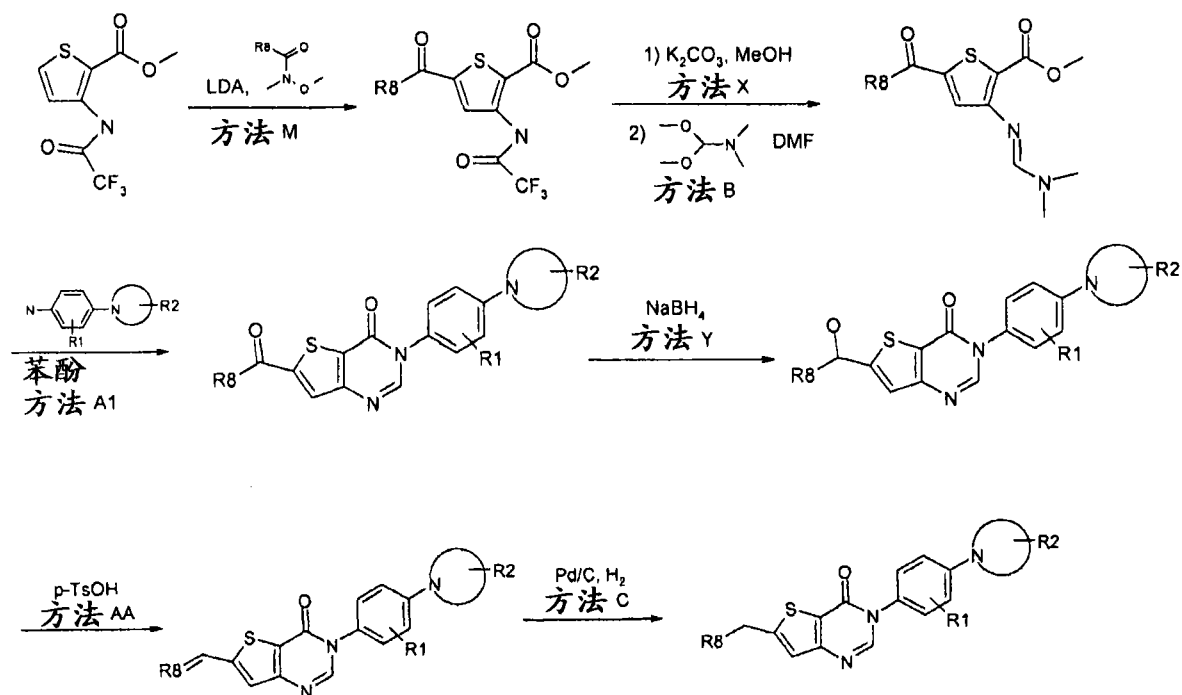
流程 5

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



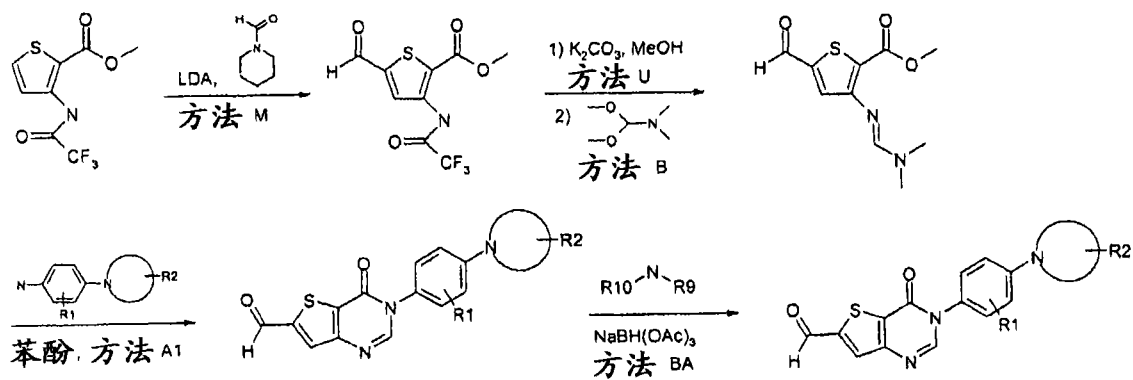
流程 6

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



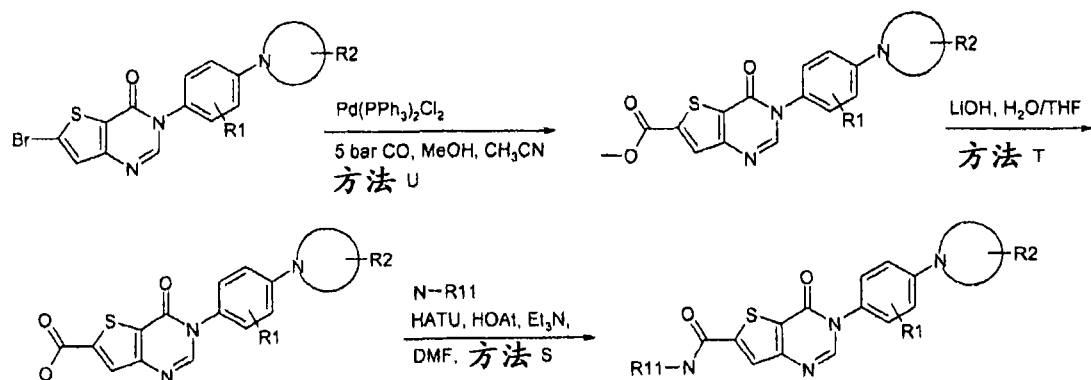
流程 7

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



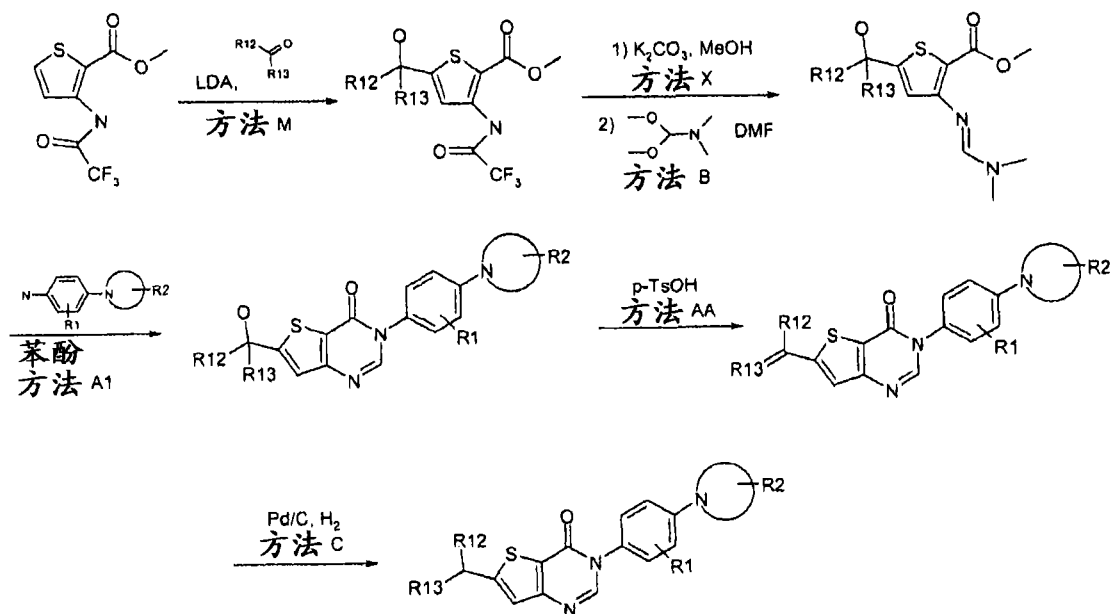
流程 8

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



流程 9

此外，其它实施例可如下面流程所述获得。



流程 10

所使用的通用方法的描述以示例的方式描述在下列位置：

方法 A1、B、C 和 D 在实施例 1 中；

方法 A2、E、F 和 G 在实施例 2 中；

方法 H、I、J、K、L、M、N 根据表 1；

方法 O 在实施例 19 中;
方法 P 在实施例 21 中;
方法 Q 在实施例 24 中;
方法 R 在实施例 66 中;
方法 S、T 和 U 在实施例 69 中;
方法 V 和 W 在实施例 74 中;
方法 X 在实施例 75 中;
方法 Y 在实施例 76 中;
方法 Z 在实施例 79 中;
方法 AA 在实施例 85 中;
方法 BA 在实施例 93 中。

一般说明

a) 绘制结构式的方式

为了简明起见, 在给出的实施例的结构式中仅绘出非氢原子。

b) 盐形式

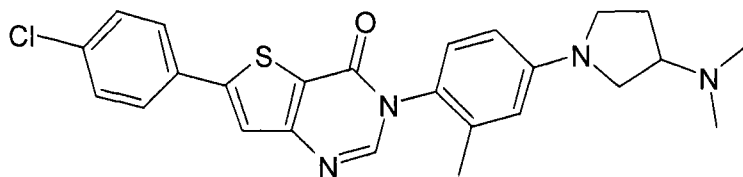
本发明的许多化合物是碱, 并可与适当的强酸形成盐。在用使用含有三氟乙酸的流动相的 HPLC 色谱纯化后, 化合物尤其可能以三氟乙酸盐存在。通过例如使用碳酸钠溶液简单处理所述盐的溶液, 可以将这些三氟乙酸盐转化为所示的游离碱。

c) 鉴定数据的单位

表示分子量的单位是“g/mol”。在质谱中观察到的峰以分子离子摩尔质量与该分子离子的电荷的整数商表示(m/z)。

实施例 1

6-(4-氯苯基)-3-[4-(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-2-甲基苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



方法 A1

将 5-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(100 mg)、[1-(4-氨基-3-甲基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺(68 mg)和苯酚(29 mg)的混合物在 80℃加热 2 小时。将粗产物通过制备型 HPLC 纯化。

(另外还可选择用少量乙酸乙酯稀释反应混合物并通过过滤分离结晶产物)。以这种方式得到分子量为 465.02 (C₂₅H₂₅ClN₄OS)的产物; MS (ESI): 465 (M+H⁺).

方法 B

5-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

将 3-氨基-5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯(5.0 g)的 DMF (30 mL)溶液与二甲氧基甲基二甲基胺(5 mL)混合并搅拌 36 小时。将反应溶液在水和乙酸乙酯之间分配。有机相经硫酸镁干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 322.82 (C₁₅H₁₅ClN₂O₂S)的产物; MS (ESI): 323 (M+H⁺).

方法 C

[1-(4-氨基-3-甲基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺

将二甲基-[1-(3-甲基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]胺(200 mg)和钨(10%在炭上, 10 mg)的甲醇(10 mL)混悬液在氢气气氛、大气压下剧烈搅拌 5 小时。然后抽滤除去催化剂, 并浓缩滤液。以这种方式得到分子量为 219.33 (C₁₃H₂₁N₃)的产物; MS (ESI): 220 (M+H⁺).

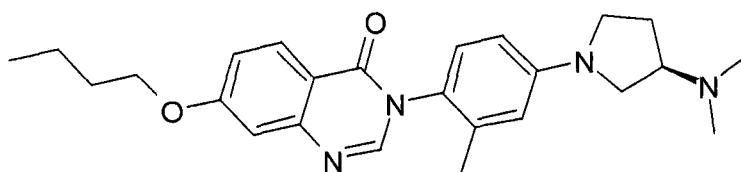
方法 D

二甲基-[1-(3-甲基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]胺

将 4-氟-2-甲基-1-硝基苯(13.6 g)、二甲基吡咯烷-3-基胺(10.0 g)、碳酸钾(12 g)和 DMF (100 mL)的混合物在室温搅拌 4 小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机相干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 249.32 (C₁₃H₁₉N₃O₂)的产物; MS (ESI): 250 (M+H⁺).

实施例 2

7-丁氧基-3-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)-2-甲基苯基]-3H-喹唑啉-4-酮



方法 A2

将 2-氨基-4-丁氧基苯甲酸(70 mg)、[(R)-1-(4-氨基-3-甲基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺(73.4 mg)、三氟甲磺酸镱(III)(2.1 mg)和原甲酸三乙酯(49.6 mg)的混合物在 100℃加热 7 小时。将粗产物直接通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 420.56 (C₂₅H₃₂N₄O₂)的产物; MS (ESI): 421 (M+H⁺).

4-丁氧基-2-(二甲基氨基亚甲基氨基)苯甲酸甲酯

使 2-氨基-4-丁氧基苯甲酸甲酯与二甲氧基甲基二甲基胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 278.35 (C₁₅H₂₂N₂O₃)的产物; MS (ESI): 279 (M+H⁺).

方法 E

2-氨基-4-丁氧基苯甲酸甲酯

将 2-氨基-4-丁氧基苯甲酸(2.0 g)、亚硫酸氯(1.2 g)和甲醇(33 mL)的混合物在回流下煮沸 24 小时。将反应溶液用 MTBE 稀释,并用氢氧化钠溶

液洗涤。将有机相干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 223.27 ($C_{12}H_{17}NO_3$)的产物; MS (ESI): 224 ($M+H^+$).

2-氨基-4-丁氧基苯甲酸

将 4-丁氧基-2-硝基苯甲酸按照方法 C1 氢化。以这种方式得到分子量为 209.25 ($C_{11}H_{15}NO_3$)的产物; MS (ESI): 210 ($M+H^+$).

方法 F

4-丁氧基-2-硝基苯甲酸

在 100℃下, 将高锰酸钾(9.8 g)分次加入到 4-丁氧基-1-甲基-2-硝基苯(13.0 g)、吡啶(100 mL)和水(100 mL)中。每 1.5 小时后加入相同量的高锰酸钾, 加不止四次。将冷却的反应混合物抽滤除去固体, 并将滤液在水和 MTBE 之间分配。酸化水相, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 239.23 ($C_{11}H_{13}NO_5$)的产物; MS (ESI): 240 ($M+H^+$).

方法 G

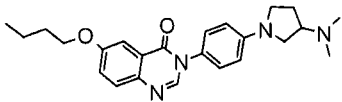
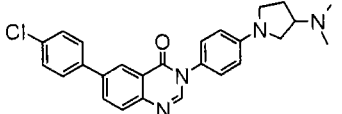
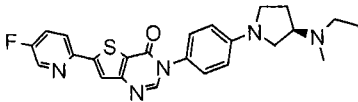
4-丁氧基-1-甲基-2-硝基苯

将 4-甲基-3-硝基苯酚(10.0 g)、丁基溴(9.4 g)、碳酸钠(6.9 g)和 DMF (50 mL)的混合物在 80℃加热 7 小时。将冷却的反应溶液用 MTBE 稀释, 并用水和氢氧化钠溶液洗涤, 各洗涤两次。将有机相干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 209.25 ($C_{11}H_{15}NO_3$)的产物; MS (ESI): 210 ($M+H^+$).

根据方法 A1 或 A2 由适当的酯和适当的苯胺获得表 1 中的示例性化合物。

表 1

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
3		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂	424.52	425
4		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂	424.52	425
5		C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406.53	407
6		C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂	392.51	393
7		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ OS	450.99	451
8		C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	468.98	469
9		C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ OS	463.01	463
10		C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	468.98	469
11		C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ OS	479.05	479
12		C ₂₉ H ₂₈ ClFN ₄ O ₃ S	567.09	567
13		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ OS	477.03	477
14		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	434.93	435
15		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	364.45	365

16		C₂₄H₃₀N₄O₂	406.53	407
17		C₂₆H₂₅ClN₄O	444.97	445
18		C₂₅H₂₆FN₅O₃S₂	527.64	528

适当的氨基甲酸与二甲氧基甲基二甲基胺反应得到下列化合物:

5-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-咪喃-2-甲酸甲酯;

2-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯;

5-丁氧基-2-(二甲基氨基亚甲基氨基)-苯甲酸甲酯;

4'-氯-4-(二甲基氨基亚甲基氨基)-联苯-3-甲酸甲酯;

3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(5-氟吡啶-2-基)-噻吩-2-甲酸甲酯。

方法 H

3-氨基-5-(4-氯苯基)-咪喃-2-甲酸甲酯

将偶氮二甲酸二叔丁酯(8.98 g)加入到 3-(4-氯苯基)-3-氧代丙腈(5.0 g)、羟基乙酸乙酯(4.06 g)、三苯基膦(10.2 g)和 THF (100 mL)的混合物中。15 小时后,加入氢化钠(55%在油中; 3.4 g)。5 小时后,将反应混合物小心地用水进行水解,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐酸洗涤,干燥并浓缩。用制备型 HPLC 纯化残留物。用甲醇钠在甲醇中处理制备所述甲酯。以这种方式得到分子量为 251.67 (C₁₂H₁₀ClNO₃)的产物; MS (ESI): 252 (M+H⁺).

2-氨基-5-丁氧基苯甲酸甲酯

将 5-丁氧基-2-硝基苯甲酸甲酯按照方法 C 还原。以这种方式得到分子量为 223.27 (C₁₂H₁₇NO₃)的产物; MS (ESI): 224 (M+H⁺).

方法 I

5-丁氧基-2-硝基苯甲酸甲酯

将氯化钠(302.4 mg)加入到 1-丁醇(0.634 mL)的 DMF (15 mL)溶液中。搅拌反应混合物直到不再有 CO₂ 冒出, 然后加入 5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(1.15 g), 并将混合物在室温搅拌过夜。然后将反应物与乙酸乙酯混合, 用 10%碳酸氢钠溶液和 10%柠檬酸溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 253.26 (C₁₂H₁₅NO₅) 的产物; MS (ESI): 254 (M+H⁺).

5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯

将 5-氟-2-硝基苯甲酸按照方法 E 酯化。以这种方式得到分子量为 199.14 (C₈H₆FO₄)的产物; MS (ESI): 200 (M+H⁺).

3-[4-(3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-6-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮

使[1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺与之前用甲醇淋洗的 5-丁氧基-2-[2-甲基丙-(Z)-亚基氨基]苯甲酸甲酯按照方法 A1 反应。残留的甲醇导致转醚化反应, 得到所述产物。

方法 J

4-氨基-4'-氯联苯-3-甲酸甲酯

将 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(460.1 mg)的脱气甲苯溶液与四(三苯基磷)合钼(0) (62.4 mg)混合, 并在室温搅拌 10 分钟。然后加入 4-氯苯基硼酸(344 mg)的乙醇(0.76 mL)溶液和 2 M 碳酸钠溶液 (1.34 mL), 将反应混合物在 100℃加热过夜。然后将反应物与乙酸乙酯和水混合。将水相用乙酸乙酯萃取数次。将合并的有机相经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 261.71 (C₁₄H₁₂ClNO₂)的产物; MS (ESI): 262 (M+H⁺).

方法 K

3-氨基-5-(5-氟吡啶-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

将 3-叔丁氧羰基氨基-5-(5-氟吡啶-2-基)-噻吩-2-甲酸甲酯(80 mg)的二氯甲烷(1.35 mL)溶液与三氟乙酸(0.15 mL)混合,并在室温搅拌过夜。然后在真空中除去溶剂,将残留物再次溶解在二氯甲烷中,并用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤两次,用水洗涤一次。将二氯甲烷相经硫酸钠干燥,并浓缩。以这种方式得到分子量为 252.27 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$)的产物; MS (ESI): 253 ($\text{M}+\text{H}^+$).

方法 L

3-叔丁氧羰基氨基-5-(5-氟吡啶-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

将酸酯钪(II) (20 mg)加入到 5-溴-3-叔丁氧羰基氨基噻吩-2-甲酸甲酯(300 mg)、2-溴-5-氟吡啶(235.5 mg)、双联频哪醇硼酸酯(bis(pinacolato)diboron) (462.2 mg)、四氟硼酸三-叔丁基磷(77.64 mg)和碳酸铯(871.9 mg)的二氧六环/水(6 mL/1.5 mL)溶液中。将该溶液在 90℃加热 3 小时。然后将反应溶液与乙酸乙酯和水混合。将水相用乙酸乙酯萃取数次。将合并的有机相经硫酸钠并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 352.39 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$)的产物; MS (ESI): 353 ($\text{M}+\text{H}^+$).

方法 M

5-溴-3-叔丁氧羰基氨基噻吩-2-甲酸甲酯

在-78℃下、经烘干并用氩气冲洗的烧瓶中,将 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液(7.4 mL)加入到二异丙胺(1.27 g)的 THF(18 mL)溶液中。将该溶液温热至 0℃,并在该温度下搅拌 10 分钟。然后将反应溶液再冷却至-78℃,并加入 3-叔丁氧羰基氨基噻吩-2-甲酸甲酯(0.93 g)的 THF (10 mL)溶液。将混合物在-78℃搅拌 30 分钟。然后向反应溶液中加入 1,2-二溴四氟乙烷(5.61 g),将其在-78℃再搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵溶液后,使溶液升至室温。将

反应溶液用乙酸乙酯萃取两次，然后将合并的有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物用硅胶色谱法纯化。以这种方式得到分子量为 336.21 ($C_{11}H_{14}BrNO_4S$)的产物；MS (ESI): 335, 337 ($M+H^+$).

方法 N

3-叔丁氧羰基氨基噻吩-2-甲酸甲酯

将二碳酸二叔丁酯(41.6 g)和 4-二甲基氨基吡啶(0.77 g)加入到 3-氨基噻吩-2-甲酸甲酯(20 g)在二氯甲烷(350 mL)中的混合物中。将反应物在室温搅拌 1 小时，然后在真空中除去溶剂。将残留物用乙酸乙酯溶解，并用饱和碳酸氢钠溶液、10%强度的柠檬酸溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。然后将乙酸乙酯相经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物用硅胶色谱法纯化。以这种方式得到分子量为 257.31 ($C_{11}H_{15}NO_4S$)的产物；MS (ESI): 158 ($M-Boc+H^+$).

下列苯胺类按照方法 D 和 C1 由适当的 4-氟硝基苯类和适当的胺类制备:

[(R)-1-(4-氨基-3-甲基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;

[(R)-1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;

[(R)-1-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺(由 2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯和二甲基-(R)-吡咯烷-3-基胺制备);

[(R)-1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;

4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;

4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺;

[1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;

[1-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺(由 2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯和二甲基吡咯烷-3-基-胺制备);

4-((3aS,6aS)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)苯胺;

[1-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺;
4-(3-二甲基氨基甲基吡咯烷-1-基)-2-甲基苯胺;
(3aS,6aS)-1-(4-氨基-2-氟苯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-甲酸叔丁酯;
4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)苯胺
(3R)-4-[1,3']联吡咯烷-1'-基-3-甲基苯胺。

[(R)-1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺

使[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺脱氯并在方法 C1 条件下将硝基基团还原为胺。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 297.42 (C₁₄H₂₃N₃O₂S)的产物; MS (ESI): 298 (M+H⁺).

[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺

将[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基胺(384 mg)、甲磺酰基乙烯(318 mg)和甲醇(5 mL)的混合物在室温搅拌 12 小时。蒸发去挥发物,并将残留物用制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 361.85 (C₁₄H₂₀ClN₃O₄S)的产物; MS (ESI): 362 (M+H⁺).

[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基胺

将[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯按照方法 K 脱保护(deblock)。以这种方式得到分子量为 255.71 (C₁₁H₁₄ClN₃O₂)的产物; MS (ESI): 256 (M+H⁺).

[(R)-1-(2-氯-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯由 2-氯-1-氟-4-硝基苯和甲基-(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯按照方法 D 制得。

(R)-[1,3']联吡咯烷

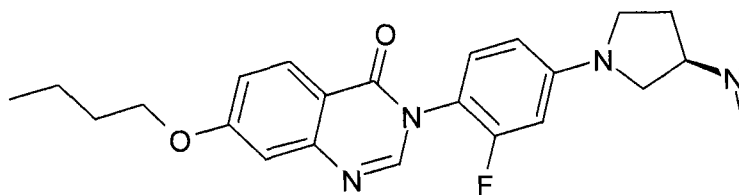
在 0℃, 将甲磺酰氯加入到(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40 g)和吡

啉(17.4 g)在二氯甲烷(400 mL)中的混合物中。将反应混合物在该温度下搅拌 15 分钟,然后在 50℃加热 8 小时。随后将反应混合物与乙酸乙酯和水混合,并将乙酸乙酯相用稀 HCl 溶液洗涤。将乙酸乙酯相经硫酸钠干燥,并在真空中除去溶剂。将以该方式获得的(R)-3-甲磺酰氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯溶解在吡咯烷(18.2 mL)中,并将反应混合物加热至 100℃。然后将反应混合物与乙酸乙酯和水混合。将乙酸乙酯相用水洗涤数次。有机相经硫酸钠干燥,并在真空中除去溶剂。

将(R)-[1,3']联吡咯烷-1'-甲酸叔丁酯按照方法 K 脱保护。以这种方式得到分子量为 140.13 (C₈H₁₆N₂)的产物; MS (ESI): 141 (M+H⁺).

实施例 19

7-丁氧基-3-[2-氟-4-((R)-3-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3H-喹唑啉-4-酮



使{(R)-1-[4-(7-丁氧基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-3-氟苯基]吡咯烷-3-基}甲基氨基甲酸叔丁酯按照方法 K 处理。以这种方式得到分子量为 410.50 (C₂₃H₂₇FN₄O₂)的产物; MS (ESI): 411 (M+H⁺).

{(R)-1-[4-(7-丁氧基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基)-3-氟苯基]吡咯烷-3-基}甲基氨基甲酸叔丁酯

使 2-氨基-4-丁氧基苯甲酸与[(R)-1-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯按照方法 A2 反应。以这种方式得到分子量为 510.61 (C₂₈H₃₅FN₄O₄)的产物; MS (ESI): 511 (M+H⁺).

[(R)-1-(4-氨基-3-氟苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯

使[(R)-1-(3-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯在方法 C1 条件下氢化。以这种方式得到分子量为 309.39 (C₁₆H₂₄FN₃O₂)的产物; MS (ESI): 310 (M+H⁺).

方法 O

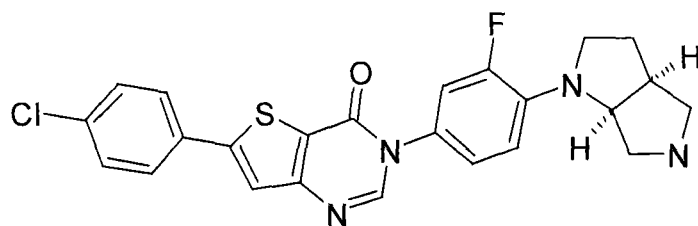
[(R)-1-(3-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]甲基氨基甲酸叔丁酯

将氢化钠(0.6 g)分次加入到[(R)-1-(3-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(4.09 g)的 DMF (10 mL)溶液中。气体不再产生后,滴加加入碘甲烷(2.37 mL)。12 小时后,将混合物在水和乙酸乙酯/己烷(1:1)之间分配,将有机相干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 339.37 (C₁₆H₂₂FN₃O₄)的产物; MS (ESI): 340(M+H⁺).

[(R)-1-(3-氟-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯由 1,3-二氟-4-硝基苯和(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯按照方法 D 制得。

实施例 20

6-(4-氯苯基)-3-((3aS,6aS)-3-氟-4-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

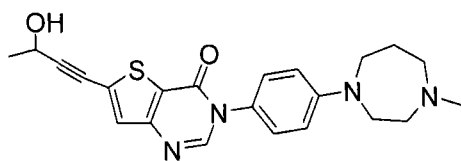


将(3aS,6aS)-1-{4-[6-(4-氯苯基)-4-氧代-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基]-2-氟苯基}六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-甲酸叔丁酯按照方法 K 处理。以这种方式得到分子量为 466.97 (C₂₄H₂₀ClFN₄OS)的产物; MS (ESI): 467 (M+H⁺).

实施例 21

6-(3-羟基-丁-1-炔基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻

吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



方法 P

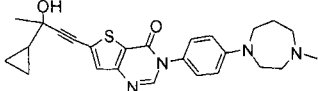
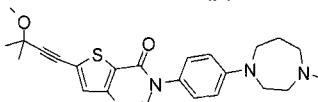
将 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(33.6 mg)、双(三叔丁基膦)合钯(4.1 mg)、碘化亚铜(1.5 mg)加入到预烘干和并通有氩气的烧瓶中，并加入 3-甲基-1-丁炔(28.0 mg)、吗啉(0.469 mL)的二氧六环/水(0.47 mL/0.011 mL)溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后在真空中除去溶剂，并将残留物再次溶解在乙酸乙酯和水中。将水相用乙酸乙酯萃取数次。将合并的有机相经硫酸钠并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 408.52 (C₂₂H₂₄N₄OS)的产物；MS (ESI): 409 (M+H⁺)。

在表 2 中的化合物用类似的方法合成。

6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

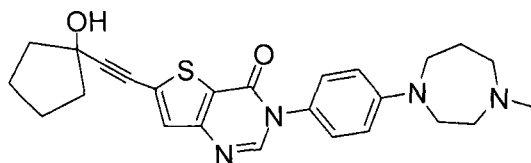
除了另外加入异丙醇外，使 5-溴-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯与 4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 419.34 (C₁₈H₁₉BrN₄OS)的产物；MS (ESI): 419, 421 (M+H⁺)。

表 2

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
22		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448.58	449
23		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437

实施例 24

6-(1-羟基环戊基乙炔基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

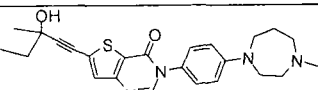


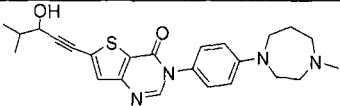
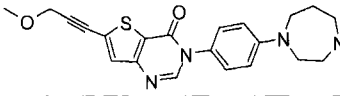
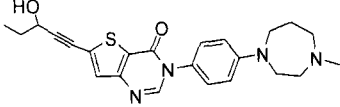
方法 Q

将 6-溴-3-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (50.3 mg)、三苯基膦(6.3 mg)、1-乙炔基环戊醇(66.1 mg)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(4.2 mg)加入到预烘干并通有氩气的烧瓶中的 NMP (1.5 mL)中, 并加入碘化亚铜(4.6 mg)。将反应混合物在 85℃搅拌 4 小时。然后在真空中除去溶剂, 并将残留物再次溶解在乙酸乙酯和水中。将水相冷冻干燥。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 448.59 (C₂₅H₂₈N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 449 (M+H⁺)。

表 3 中的化合物用类似的方法合成。

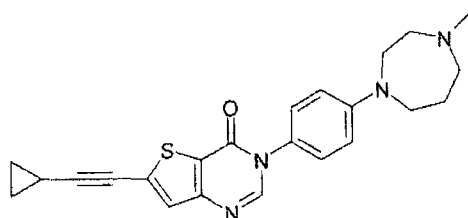
表 3

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
25		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437

26		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
27		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408.52	409
28		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423

实施例 29

6-环丙基乙炔基-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使5-环丙基乙炔基-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯与4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 404.53 (C₂₃H₂₄N₄O₂S)的产物；MS (ESI): 405 (M+H⁺).

5-环丙基乙炔基-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使3-氨基-5-环丙基乙炔基噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 276.35 (C₁₄H₁₆N₂O₂S)的产物；MS (ESI): 277 (M+H⁺).

3-氨基-5-环丙基乙炔基噻吩-2-甲酸甲酯

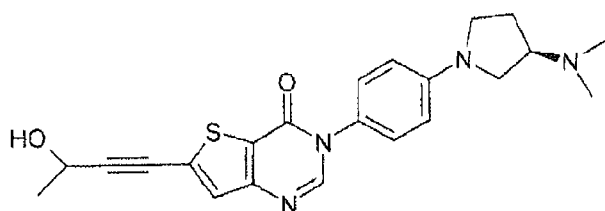
将氯化锡(11.8 g)加入到 5-环丙基乙炔基-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(6.26 g)的乙醇(250 ml)溶液中，并将反应混合物加热回流 4 小时。然后在真空中除去溶剂，并将残留物再次溶解于乙酸乙酯中，并用饱和酒石酸钾钠(Rochelle salt)溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥并在真空中除去溶剂。以这种方式得到分子量为 221.27 (C₁₁H₁₁NO₂S)的产物；MS (ESI): 222 (M+H⁺).

5-环丙基乙炔基-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯

使 5-溴-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯与乙炔基环丙烷按照方法 Q 反应。以这种方式得到分子量为 251.26 (C₁₁H₉NO₄S)的产物; MS (ESI): 252 (M+H⁺).

实施例 30

3-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-6-(3-羟基丁-1-炔基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 6-溴-3-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮与丁-3-炔-2-醇按照方法 P 反应。以这种方式得到分子量为 408.52 (C₂₂H₂₄N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 409 (M+H⁺).

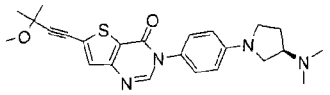
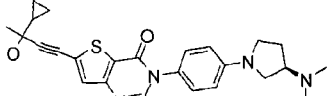
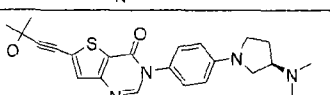
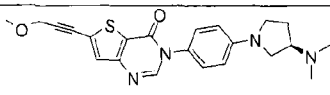
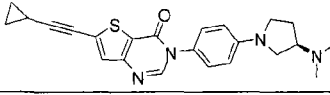
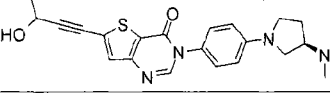
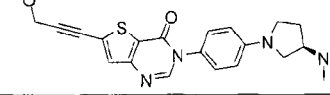
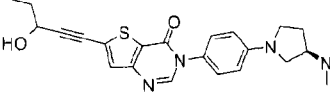
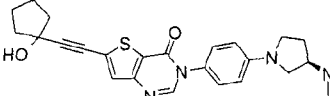
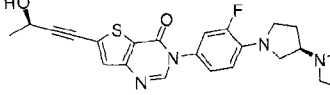
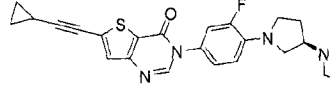
表 4 中的化合物用类似的方法制备。

6-溴-3-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

使 5-溴-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯与[(R)-1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]二甲基胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 418.05 (C₁₈H₁₉BrN₄OS)的产物; MS (ESI): 419 (M+H⁺).

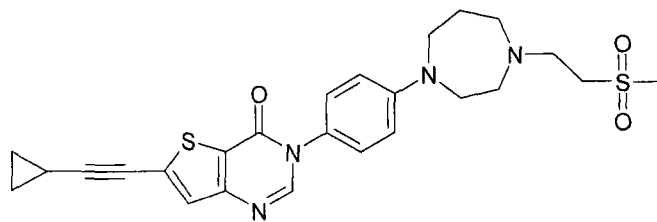
表 4

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
31		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423
32		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448.58	449

33		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
34		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448.58	449
35		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423
36		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408.52	409
37		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂	496.64	497
38		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂	500.63	501
39		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂	500.63	501
40		C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂	514.66	515
41		C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄ S ₂	540.70	541
42		C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	452.55	453
43		C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ OS	448.56	449

实施例 44

6-环丙基乙炔基-3-{4-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯基}-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 5-环丙基乙炔基-3-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯与 4-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 496.64 (C₂₅H₂₈N₄O₃S₂)的产物; MS (ESI): 497 (M+H⁺).

4-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-苯胺

1-(2-甲磺酰基-乙基)-4-(4-硝基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷按照方法 C1 还原。以这种方式得到分子量为 297.2 (C₁₄H₂₃N₃O₂S)的产物; MS (ESI): 298 (M+H⁺).

1-(2-甲磺酰基-乙基)-4-(4-硝基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷

将 1-(4-硝基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷(4.90 g)、甲磺酰基乙烯(2.35 g)和甲醇(50 mL)的混合物在室温搅拌 2 小时。在真空中除去挥发物。以这种方式得到分子量为 327.40 (C₁₄H₂₁N₃O₄S)的产物; MS (ESI): 328 (M+H⁺).

1-(4-硝基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷

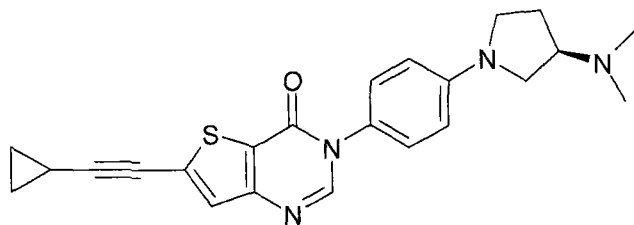
使 4-(4-硝基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯按照方法 K 反应。以这种方式得到分子量为 221.26 (C₁₁H₁₅N₃O₂)的产物; MS (ESI): 222 (M+H⁺).

4-(4-硝基-苯基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

使[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯与 1-氟-4-硝基-苯按照方法 D 在 60 °C 反应。以这种方式得到分子量为 321.38 (C₁₆H₂₃N₃O₄)的产物; MS (ESI): 322 (M+H⁺).

实施例 45

6-环丙基乙炔基-3-[4-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 5-环丙基乙炔基-3-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯与 [(R)-1-(4-氨基-苯基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 404.53 (C₂₃H₂₄N₄OS) 的产物; MS (ESI): 405 (M+H⁺).

表 5 中的化合物用类似的方法合成。

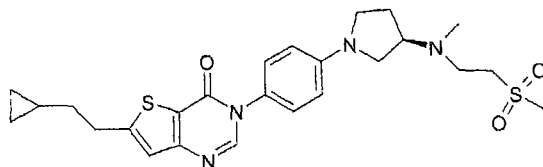
表 5

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
46		C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	440.54	441
47		C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	426.51	427
48		C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	454.56	455
49		C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	426.51	427

前体如下获得: 由相应的炔与 5-溴-3-硝基-噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 Q 反应, 随后按照方法 C2 还原硝基基团, 并按照方法 B 进一步反应(类似于实施例 29)。

实施例 50

6-(2-环丙基乙基)-3-(4-{(R)-3-[(2-甲磺酰基乙基)甲基氨基]吡咯烷-1-基}苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 5-(2-环丙基乙基)-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯与 [(R)-1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基]-(2-甲磺酰基乙基)甲基胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 500.57 (C₂₅H₃₂N₄O₃S₂)的产物; MS (ESI): 501 (M+H⁺).

5-(2-环丙基乙基)-3-二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-(2-环丙基乙基)噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 280.39 (C₁₄H₂₀N₂O₂S)的产物; MS (ESI): 281 (M+H⁺).

3-氨基-5-(2-环丙基乙基)噻吩-2-甲酸甲酯

方法 C3

在氢气气氛、大气压下, 将 5-环丙基乙炔基-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯 (1.0 g)和钯(5%在炭上) (170 mg)的甲醇(50 mL)混悬液剧烈搅拌 5 小时。然后通过硅藻土过滤除去催化剂, 并在真空中除去溶剂。以这种方式得到分子量为 225.31 (C₁₁H₁₅NO₂S)的产物; MS (ESI): 226 (M+H⁺).

表 6 中的化合物用类似的方法制备。

表 6

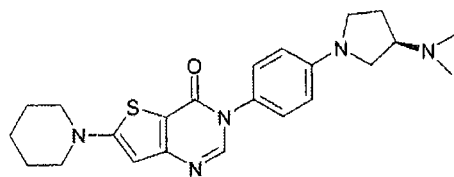
实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
51		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	452.61	453
52		C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	412.55	413

53		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
54		C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	426.58	427
55		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
56		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
57		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
58		C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	444.57	445
59		C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S	458.59	459
60		C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	430.54	431
61		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	456.58	457
62		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂ S	484.63	485
63		C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S	470.61	471
64		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	456.58	457

前体如下获得：由相应的炔与 5-溴-3-硝基-噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 Q 反应，随后按照方法 C3 还原硝基基团，并按照方法 B 进一步反应(类似于实施例 50)。

实施例 65

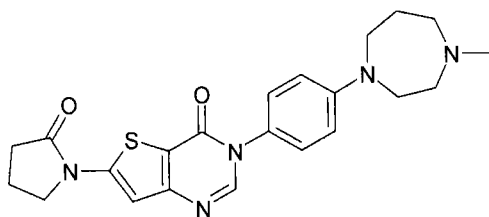
3-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-6-哌啶-1-基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



将 6-溴-3-[4-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(40 mg)和哌啶(492 mg)混合物在 100℃加热 2 天。然后加入水和乙酸乙酯,用水将有机相洗涤两次。将乙酸乙酯相经硫酸钠干燥,并在真空中除去溶剂。将残留物用制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 423.58 (C₂₃H₂₉N₅OS)的产物; MS (ESI): 424 (M+H⁺).

实施例 66

3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

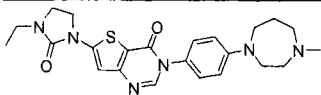
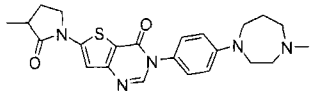


方法 R

在手套箱中,将 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(100 mg)、碳酸铯(116.6 mg)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加合物(0.25 mg)加入到烘干的管中。向其中加入 2-吡咯烷酮(24.4 mg)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)氧杂蒽(0.27 mg)的二氧六环(2.5 mL)混合物。将反应物在 100℃搅拌 22 小时。然后将生成的沉淀过滤。以这种方式得到分子量为 423.53 (C₂₂H₂₅N₅O₂S)的产物; MS (ESI): 424 (M+H⁺).

在表 7 中的化合物用类似的方法合成。

表 7

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
67		C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	452.57	453
68		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	437.56	438

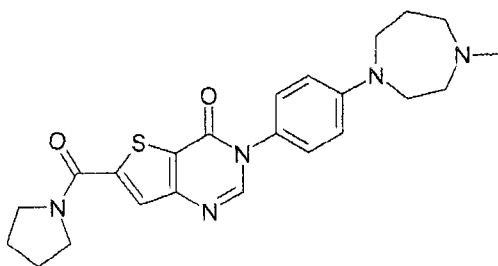
1-乙基-咪唑烷-2-酮

将 1-乙基-1,3-二氢-咪唑-2-酮按照方法 C1 氢化。以这种方式得到分子量为 114.15 (C₅H₁₀N₂O) 的产物; MS (ESI): 115 (M+H⁺).

1-乙基-1,3-二氢-咪唑-2-酮根据下面参考文献制得: O. Wong 等人, 杂环(heterocycles) 1987, 26(12), 3153-8.

实施例 69

3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-6-(吡咯烷-1-羰基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



方法 S

将 HATU(39.9 mg)、HOAt(13.6 mg)和三乙胺(0.028 mL)加入到 3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲酸(38.5 mg)和吡咯烷(7.2 mg)的 NMP (1 mL)混合物中。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物与乙酸乙酯和水混合。将水相用乙酸乙酯萃取数次。将合并的有机相经硫酸钠,并在真空中除去溶剂。粗产物通过制

备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 437.56 (C₂₃H₂₇N₅O₂S)的产物; MS (ESI): 438 (M+H⁺).

3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]-嘧啶-6-甲酸

方法 T

将 2M LiOH 溶液(1.2 mL)加入到 3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(477.8 mg)的 THF(5 mL)和水(5 mL)溶液中,并将混合物在室温搅拌 5 小时。然后在真空中除去溶剂,并将粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 384.45 (C₁₉H₂₀N₄O₃S)的产物; MS (ESI): 385 (M+H⁺).

3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]-嘧啶-6-甲酸甲酯

方法 U

将双(三苯基膦)氯化钨(II)(84.2 mg)和三乙胺(0.25 mL)加入到 6-溴-3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(503.2 mg)的甲醇(15 mL)和乙腈(15 mL)混合物中。将反应混合物在 5 bar CO 压力下、在 60℃搅拌 24 h。然后将反应混合物通过硅藻土过滤,并在真空中除去溶剂。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 398.48 (C₂₀H₂₂N₄O₃S)的产物; MS (ESI): 399 (M+H⁺).

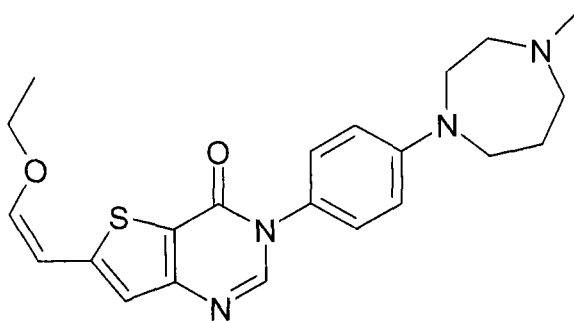
表 8 中的实施例用类似的方法制备。

表 8

实施例 编号	结构	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
70		C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	439.58	440
71		C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	423.53	424
72		C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	451.59	452
73		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	453.56	454

实施例 74

6-((Z)-2-乙氧基乙烯基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

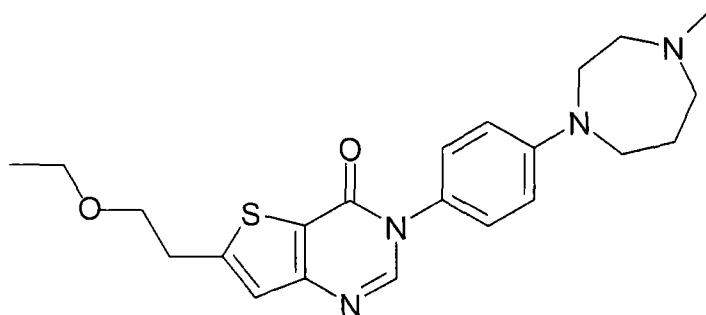


方法 V

将乙氧基乙炔(85 mg)和氢化三丁基锡(236 mg)的正庚烷(2 mL)溶液在 80℃ 搅拌 5 小时。将溶液浓缩。加入 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (85 mg)、四(三苯基膦)合钯(0) (12 mg) 和 DMF (1 mL)，将该混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。除去溶剂。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 410.54 (C₂₂H₂₆N₄O₂S.C₂H₅F₃O₂)的产物；MS (ESI): 411 (M+H⁺)。

实施例 75

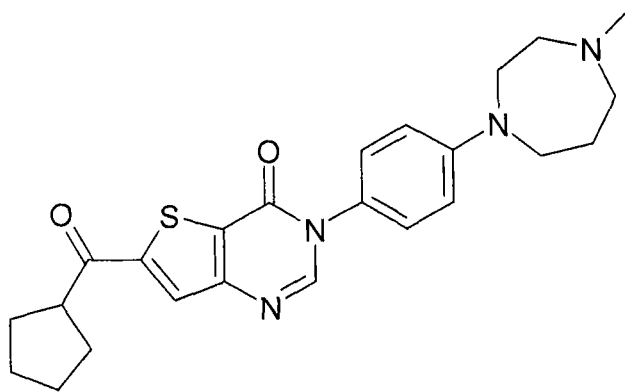
6-(2-乙氧基乙基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮.



将 6-((Z)-2-乙氧基乙烯基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮按照方法 C1 还原。以这种方式得到分子量为 412.56 (C₂₂H₂₈N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 413 (M+H⁺).

实施例 76

6-环戊烷羰基-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 5-环戊烷羰基-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和 4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 436.58 (C₂₄H₂₈N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 437 (M+H⁺).

5-环戊烷羰基-3-(二甲基氨基亚甲基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-环戊烷羰基噻吩-2-甲酸甲酯和二甲基氨基甲基二甲胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 308.40 (C₁₅H₂₀N₂O₃S)的产物; MS (ESI): 309 (M+H⁺).

3-氨基-5-环戊烷羰基噻吩-2-甲酸甲酯

方法 X

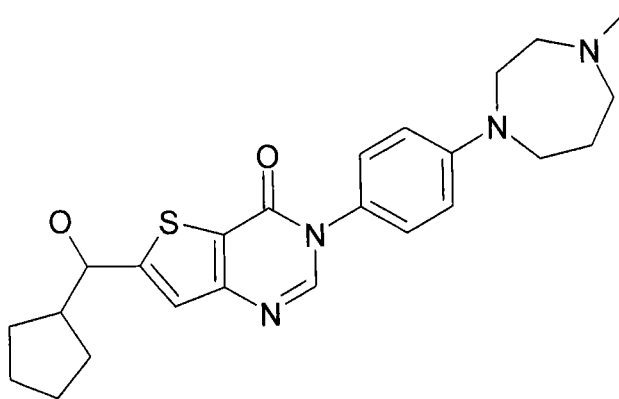
将碳酸钾(2.275 g)加入到 5-环戊烷羰基-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.150 g)的甲醇(17 mL)溶液中,并将混合物在室温搅拌 2 小时。加入水和乙酸乙酯。分离出有机相,并将水相用乙酸乙酯再萃取两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。以这种方式得到分子量为 253.32 ($C_{12}H_{15}NO_3S$)的产物; MS (ESI): 254 ($M+H^+$).

5-环戊烷羰基-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和环戊烷甲酸甲氧基甲基酰胺按照方法 M 反应。以这种方式得到分子量为 349.33 ($C_{14}H_{14}F_3NO_4S$)的产物; MS (ESI): 350 ($M+H^+$).

实施例 77

6-(环戊烷基甲基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



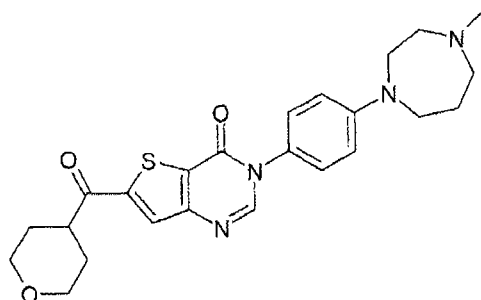
方法 Y

将硼氢化钠(100 mg)分次加入到 6-环戊烷羰基-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(180 mg)的甲醇(30 mL)溶液中。1 小时后,加入甲醇(150 mL),并在真空中除去溶剂。加入碳酸氢钠溶液和二氯甲烷。分离出有机相,并将水相用二氯甲烷再萃取两次。将

合并的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 438.60 (C₂₄H₃₀N₄O₂S) 的产物; MS (ESI): 439 (M+H⁺).

实施例 78

3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(四氢吡喃-4-羰基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(四氢吡喃-4-羰基)噻吩-2-甲酸甲酯和 4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 452.58 (C₂₄H₂₈N₄O₃S) 的产物; MS (ESI): 453 (M+H⁺).

3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(四氢吡喃-4-羰基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-(四氢吡喃-4-羰基)噻吩-2-甲酸甲酯和二甲基氨基亚甲基二甲基胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 324.40 (C₁₅H₂₀N₂O₄S) 的产物; MS (ESI): 325 (M+H⁺).

3-氨基-5-(四氢吡喃-4-羰基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 5-(四氢吡喃-4-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和碳酸钾按照方法 X 反应。以这种方式得到分子量为 269.32 (C₁₂H₁₅NO₄S) 的产物; MS (ESI): 270 (M+H⁺).

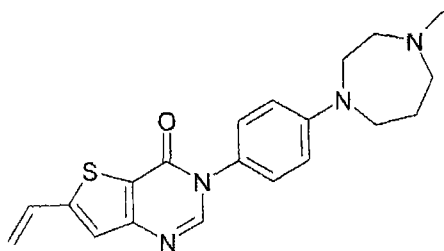
5-(四氢吡喃-4-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和四氢吡喃-4-甲酸甲氧

基甲基酰胺按照方法 M 反应。以这种方式得到分子量为 365.33 ($C_{14}H_{14}F_3NO_5S$)的产物; MS (ESI): 366 ($M+H^+$).

实施例 79

3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-乙烯基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

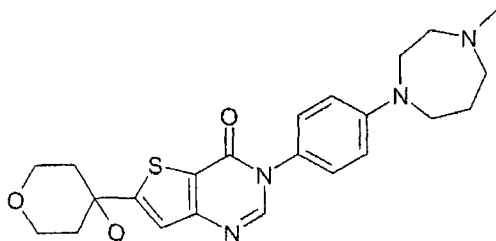


方法 Z

将 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(300 mg)、乙烯基三丁基锡(339 mg)和四(三苯基膦)合钯(0) (41 mg) 的 DMF (2 mL)溶液在 80℃搅拌 30 分钟。然后将反应溶液与乙酸乙酯和水混合。将水相用乙酸乙酯萃取数次。合并的有机相经硫酸镁并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 366.49 ($C_{20}H_{22}N_4OS$)的产物; MS (ESI): 367 ($M+H^+$).

实施例 80

6-(4-羟基四氢吡喃-4-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(4-羟基四氢吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲

酯和 4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 440.57 (C₂₃H₂₈N₄O₃S)的产物; MS (ESI): 441 (M+H⁺).

3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(4-羟基四氢吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-(4-羟基四氢吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯和二甲氧基甲基二甲基胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 312.39 (C₁₄H₂₀N₂O₄S)的产物; MS (ESI): 313 (M+H⁺).

3-氨基-5-(4-羟基四氢吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

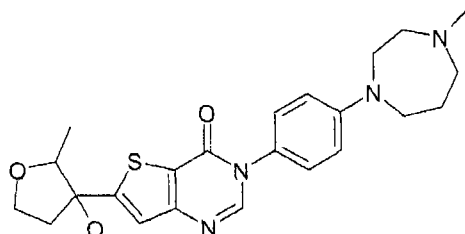
使 5-(四氢吡喃-4-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和碳酸钾按照方法 X 反应。以这种方式得到分子量为 257.31 (C₁₁H₁₅NO₄S)的产物; MS (ESI): 258 (M+H⁺).

5-(四氢吡喃-4-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和四氢吡喃酮按照方法 M 反应。以这种方式得到分子量为 353.32 (C₁₃H₁₄F₃NO₅S)的产物; MS (ESI): 354 (M+H⁺).

实施例 81

6-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯和 4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 440.57 (C₂₃H₂₈N₄O₃S)的产物; MS (ESI): 441

(M+H⁺).

3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯和二甲基氨基二甲基胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 312.39 (C₁₄H₂₀N₂O₄S)的产物; MS (ESI): 313 (M+H⁺).

3-氨基-5-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯

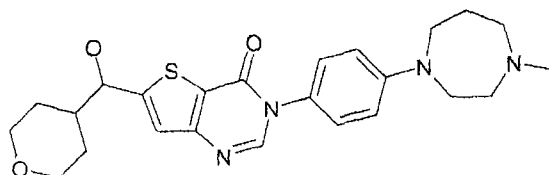
使 5-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和碳酸钾按照方法 X 反应。以这种方式得到分子量为 257.31 (C₁₁H₁₅NO₄S)的产物; MS (ESI): 258 (M+H⁺).

5-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和 2-甲基二氢呋喃-3-酮按照方法 M 反应。以这种方式得到分子量为 353.32 (C₁₃H₁₄F₃NO₅S)的产物; MS (ESI): 354 (M+H⁺).

实施例 82

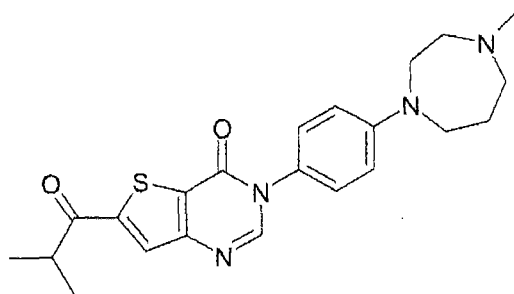
6-[羟基(四氢吡喃-4-基)甲基]-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(四氢吡喃-4-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮和硼氢化钠按照方法 Y 反应。以这种方式得到分子量为 454.60 (C₂₄H₃₀N₄O₃S)的产物; MS (ESI): 455 (M+H⁺).

实施例 83

6-异丁酰基-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-异丁酰基噻吩-2-甲酸甲酯和 4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 410.54 (C₂₂H₂₆N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 411 (M+H⁺).

3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-异丁酰基噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-异丁酰基噻吩-2-甲酸甲酯和二甲氧基甲基二甲基胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 382.36 (C₁₃H₁₈N₂O₃S)的产物; MS (ESI): 383 (M+H⁺).

3-氨基-5-异丁酰基噻吩-2-甲酸甲酯

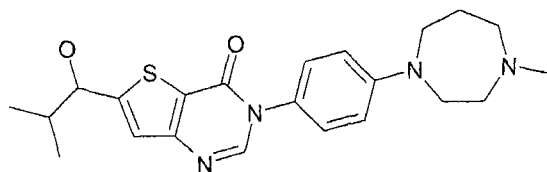
使 5-异丁酰基-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和碳酸钾按照方法 X 反应。以这种方式得到分子量为 227.28 (C₁₀H₁₃NO₃S)的产物; MS (ESI): 228 (M+H⁺).

5-异丁酰基-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯和 N-甲氧基-N-甲基异丁酰胺按照方法 M 反应。以这种方式得到分子量为 323.29 (C₁₂H₁₂F₃NO₄S)的产物; MS (ESI): 324 (M+H⁺).

实施例 84

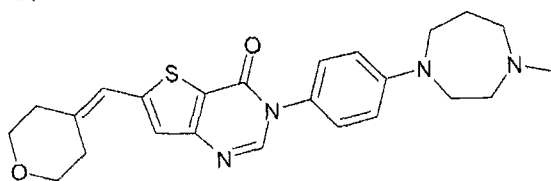
6-(1-羟基-2-甲基丙基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 6-异丁酰基-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮和硼氢化钠按照方法 Y 反应。以这种方式得到分子量为 412.56 (C₂₂H₂₈N₄O₂S)的产物；MS (ESI): 411 (M+H⁺).

实施例 85

3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(四氢-吡喃-4-亚基甲基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

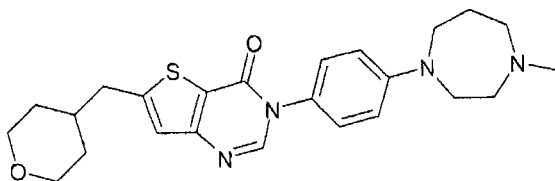


方法 AA

将对甲苯磺酸(200 mg)加入到 6-[羟基(四氢吡喃-4-基)甲基]-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(114 mg)的甲苯(5 mL)混悬液中，并将混合物加热回流 30 小时。冷却后，加入 1N NaOH (50 mL)，将混合物用二氯甲烷萃取，并经硫酸镁干燥。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 436.58 (C₂₄H₂₈N₄O₂S)的产物；MS (ESI): 437 (M+H⁺).

实施例 86

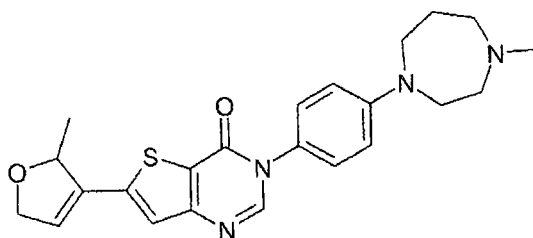
3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(四氢吡喃-4-基甲基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



将 3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(四氢吡喃-4-亚基甲基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮按照方法 C1 还原。以这种方式得到分子量为 438.60 (C₂₄H₃₀N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 439 (M+H⁺).

实施例 87

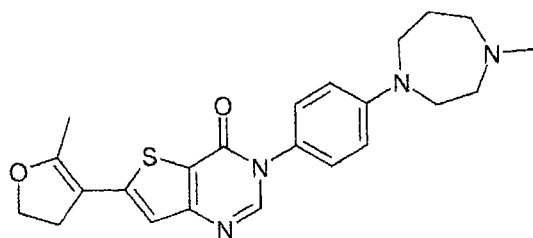
3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-甲基-2,5-二氢呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 6-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮和对甲苯磺酸按照方法 AA 反应。以这种方式得到分子量为 422.55 (C₂₃H₂₆N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 423 (M+H⁺).

实施例 88

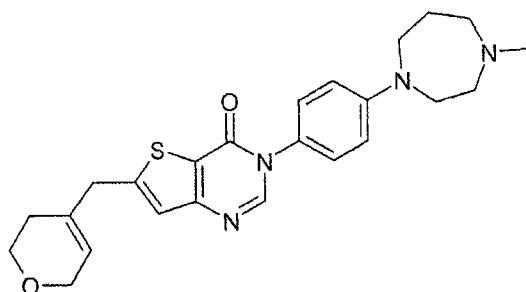
3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-甲基-4,5-二氢呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 6-(3-羟基-2-甲基四氢呋喃-3-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮和对甲苯磺酸按照方法 AA 反应。以这种方式得到分子量为 422.55 (C₂₃H₂₆N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 423 (M+H⁺).

实施例 89

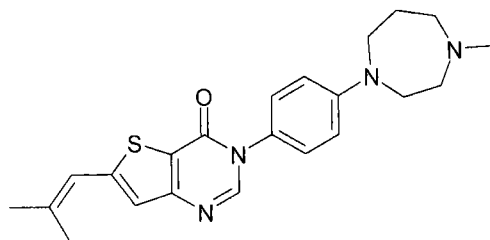
6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 6-[羟基(四氢吡喃-4-基)甲基]-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮和对甲苯磺酸按照方法 AA 反应。以这种方式得到分子量为 436.58 (C₂₄H₂₈N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 437 (M+H⁺).

实施例 90

3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-甲基丙烯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

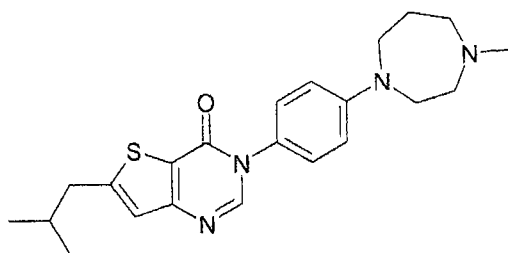


使 6-(1-羟基-2-甲基丙基)-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮和对甲苯磺酸按照方法 AA 反应。粗产物通

过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 394.54 (C₂₂H₂₆N₄OS) 的产物; MS (ESI): 395 (M+H⁺).

实施例 91

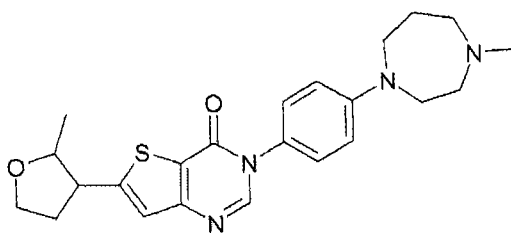
6-异丁基-3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



将 3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-甲基丙烯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮按照方法 C1 还原。以这种方式得到分子量为 396.56 (C₂₂H₂₈N₄OS) 的产物; MS (ESI): 397 (M+H⁺).

实施例 92

3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-甲基四氢呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

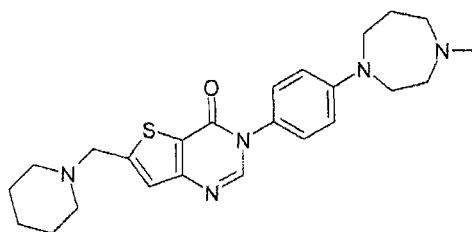


将 3-[4-(4-甲基[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)苯基]-6-(2-甲基-4,5-二氢呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮按照方法 C1 还原。以这种方式得到分子量为 424.57 (C₂₃H₂₈N₄O₂S) 的产物; MS (ESI): 425 (M+H⁺).

实施例 93

3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-6-哌啶-1-基甲基-3H-噻吩并

[3,2-d]嘧啶-4-酮



方法 BA

将三乙酰氧基硼氢化钠(143.8 mg)加入到 3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂草-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(50 mg)和哌啶(11.6 mg)的二氯甲烷(5 mL)混合物中。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后加入水。将水相用二氯甲烷萃取数次。将合并的有机相经硫酸钠,并在真空中除去溶剂。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 437.22 (C₂₄H₃₁N₅OS)的产物; MS (ESI): 438 (M+H⁺).

3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂草-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛

使 3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-甲酰基噻吩-2-甲酸甲酯与 4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂草-1-基)苯胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 368.46 (C₁₉H₂₀N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 369 (M+H⁺).

3-(二甲基氨基亚甲基氨基)-5-甲酰基噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-甲酰基噻吩-2-甲酸甲酯和二甲氧基甲基二甲基胺按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 308.40 (C₁₅H₂₀N₂O₃S)的产物; MS (ESI): 309 (M+H⁺).

3-氨基-5-甲酰基噻吩-2-甲酸甲酯

将 5-甲酰基-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 X 脱保护。以这种方式得到分子量为 185.01 (C₇H₇NO₃S)的产物; MS (ESI): 186 (M+H⁺).

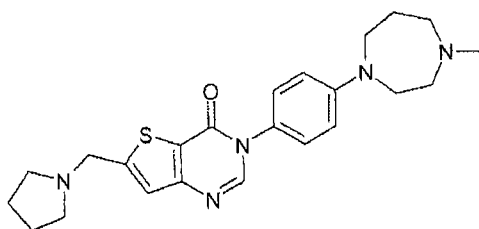
5-甲酰基-3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯

在-78℃, 将 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(12 mL)滴加至二异丙胺(2.9 mL)的 THF (30 mL)溶液中。将反应混合物在 0℃搅拌 10 分钟, 然后冷却至-78℃, 加入 3-(2,2,2-三氟乙酰基氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.5 g)的 THF(15 mL)溶液。将反应混合物在-78℃搅拌 30 分钟, 然后加入 1-甲酰基哌啶(4 g), 并将混合物在该温度再搅拌 1.5 小时。然后, 加入饱和氯化铵溶液, 并使反应混合物升至室温。将水相用乙酸乙酯萃取数次。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 并在真空中除去溶剂。以这种方式得到分子量为 281.0 (C₉H₆F₃NO₄S)的产物; MS (ESI): 282 (M+H⁺).

该反应也可应用于 boc 保护的化合物。

实施例 94

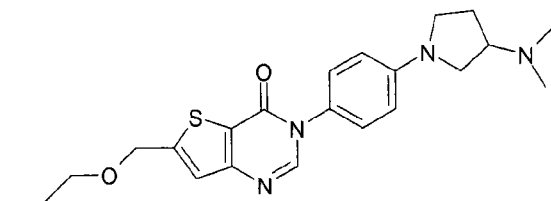
3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)苯基]-6-吡咯烷-1-基甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使 3-[4-(4-甲基全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛与吡咯烷按照方法 BA 反应。以这种方式得到分子量为 423.58 (C₂₃H₂₉N₅OS)的产物; MS (ESI): 424 (M+H⁺).

实施例 95

3-[4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-丙氧基甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



将 3-[4-(3-(2-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-羟基甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(50.0 mg)、氢化钠(5.24 mg)和 DMF (1 mL)的混合物在 0 °C 搅拌 15 分钟。然后加入 1-溴丙烷(22.0 mg), 将溶液温热至室温, 并搅拌 2 小时。加入水和乙酸乙酯, 将水相用乙酸乙酯萃取数次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 在真空中除去溶剂。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 412.55 (C₂₂H₂₈N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 413 (M+H⁺).

3-[4-(3-(2-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-羟基甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

在室温下, 将 6-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-3-[4-(3-(2-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(1.4 g)和 1 M 四-N-丁基氟化铵的 THF(2.7 mL)溶液在 THF (20.0 mL)中的混合物搅拌 3 小时。在真空中除去溶剂, 并将粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 370.47 (C₁₉H₂₂N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 371 (M+H⁺).

6-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-3-[4-(3-(2-甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

使 5-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-3-(2-甲基氨基-亚甲基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯与[1-(4-氨基-苯基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺按照方法 A1 反应。以这种方式得到分子量为 608.87 (C₃₅H₄₀N₄O₂SSi)的产物; MS (ESI): 609 (M+H⁺).

5-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-3-(2-甲基氨基-亚甲基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-氨基-5-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 B 反应。以这种方式得到分子量为 480.70 ($C_{26}H_{32}N_2O_3SSi$)的产物; MS (ESI): 481 ($M+H^+$).

3-氨基-5-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-叔丁氧羰基氨基-5-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯按照方法 K 脱保护。以这种方式得到分子量为 425.62 ($C_{23}H_{27}NO_3SSi$)的产物; MS (ESI): 426 ($M+H^+$).

3-叔丁氧羰基氨基-5-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯

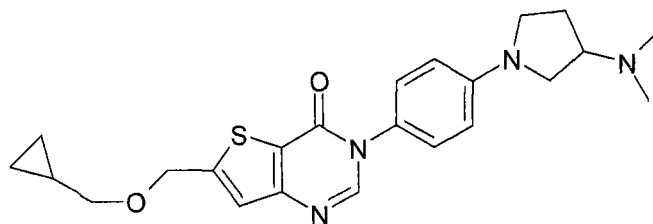
在 10 分钟内,将叔丁基二苯基氯硅烷(1.66 g)的二氯甲烷(5 mL)溶液加入到 3-叔丁氧羰基氨基-5-羟基甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(1.42 g)、DIPEA (1.26 mL)、DMAP (30.21 mg)和二氯甲烷(25 mL)的混合物中。将混合物在室温搅拌 6 小时。加入二氯甲烷,并用饱和氯化铵溶液和水洗涤。将合并的有机相经硫酸钠干燥,在真空中除去溶剂。以这种方式得到分子量为 525.74 ($C_{28}H_{35}NO_5SSi$)的产物; MS (ESI): 426 ($M-BOC+H^+$).

3-叔丁氧羰基氨基-5-羟基甲基-噻吩-2-甲酸甲酯

在 0℃,向 3-叔丁氧羰基氨基-5-甲酰基-噻吩-2-甲酸甲酯(1.49 g)的乙醇/水(95 mL/95 mL)混悬液中,加入硼氢化钠(105.8 mg)。将反应混合物在该温度下搅拌 1 小时。然后加入乙酸乙酯和水。将水相用乙酸乙酯萃取数次,合并的有机相经硫酸钠干燥,并在真空中除去溶剂。以这种方式得到分子量为 287.33 ($C_{12}H_{17}NO_5S$)的产物; MS (ESI): 288 ($M+H^+$).

实施例 96

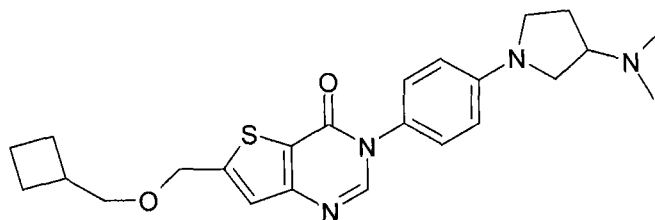
6-环丙基甲氧基甲基-3-[4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



将 3-[4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6-羟基甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(20.0 mg)和叔丁醇钾(7.65 mg)在 DMF(0.3 mL)中的混合物在 0℃搅拌 5 分钟。然后加入环丙基甲基溴(11.28 mg)。将溶液温热至室温并搅拌 2 小时。然后加入乙酸乙酯和水。将水相用乙酸乙酯萃取数次,合并的有机相经硫酸钠干燥,并在真空中除去溶剂。粗产物通过制备型 HPLC 纯化。以这种方式得到分子量为 424.56 (C₂₃H₂₈N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 425 (M+H⁺).

实施例 97

6-环丁基甲氧基甲基-3-[4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



实施例 97 用类似于实施例 96 的方法采用(溴甲基)环丁烷制得。以这种方式得到分子量为 438.59 (C₂₄H₃₀N₄O₂S)的产物; MS (ESI): 439 (M+H⁺).

表 9 总结了由上述钙制动(immobilisation)实验得到的结果

表 9

实施例 编号	IC ₅₀ /μM	实施例 编号	IC ₅₀ /μM	实施例 编号	IC ₅₀ /μM
26	1.10	44	0.74	63	0.24
30	0.38	45	0.11	65	1.33
32	1.35	47	0.23	74	2.95
38	0.44	49	0.18	76	8.74
39	0.92	50	0.32	77	9.03
40	0.66	57	2.09	95	0.34
42	0.18	61	0.56	96	0.60