



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046597 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 11

(21) 申请号 200980120188. 0

C07D 401/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 25

C07D 417/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/404 (2006. 01)

08005797. 9 2008. 03. 27 EP

A61P 25/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010. 11. 25

W0 2008009415 A2, 2008. 01. 24, 说明书第
1-283 页.

(86) PCT申请的申请数据

W0 2008009416 A1, 2008. 01. 24, 说明书第
1-75 页.

PCT/EP2009/002172 2009. 03. 25

(87) PCT申请的公布数据

审查员 邱晓伟

W02009/118163 DE 2009. 10. 01

(73) 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 S·策莫尔卡 S·顺克 B·诺尔特

K·林茨 W·施勒德

W·恩格尔贝格尔 H·希克

H·松嫩舍因 B·亨克尔

J·巴林特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 209/30 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书54页

(54) 发明名称

(杂) 芳基环己烷衍生物

(57) 摘要

本发明涉及对 μ -阿片受体和 ORL 1-受体具
亲合力的化合物、制备它们的方法、含这些化合物
的药物和所述化合物在制备药物中的应用。

1. 选自如下的化合物：

- 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；
 - 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
 - 1-丁基-4,4-双(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺；
 - 1-苄基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；
 - 1-苄基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
 - N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-(噻吩-2-基)环己胺；
 - 2,2'-(4-丁基-4-(吡咯烷-1-基)环己烷-1,1-二基)双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶)；
 - N-甲基-1-苯基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；
 - N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基-4-(噻吩-2-基)环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
 - N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基-4-(噻吩-2-基)环己胺；
 - N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1,4-二苯基环己胺；
 - N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1,4-二苯基环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
 - N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-苯基环己胺；
 - N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-苯基环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
 - N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺；
 - N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
 - 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-环己胺；
 - 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐；
- 和
- 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))二乙酸二甲基酯；
 - 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))二乙醇；
 - 1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-(3-(2-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；
 - 1-丁基-4,4-双-(3-(2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺；

- 4-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺；
- 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺；
- 2-(2-(2-(4-丁基-4-二甲基氨基)-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)异吡啶啉-1,3-二酮；
- 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺；
- 3,3'-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-2,3-二基)二丙酸二甲基酯；
- 4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺；
- 1-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-噻吩-2-基环己胺；
- 1-丁基-4,4-双-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺；
- 1-丁基-4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺；
- 1-苄基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-(噻吩-2-基)环己胺；
- 4-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺；
- N-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)环戊烷磺酰胺；
- 1-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-噻吩-2-基环己胺；
- N,N-二甲基-1-苯基-4,4-双-(3-(2-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；
- 1-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-3-苯基脲；
- 1,1'-(2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))双(乙烷-2,1-二基)双(3-苯基脲)；
- 1-丁基-4,4-双(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺；
- 4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-4-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-环己胺；
- 氨基甲酸(苯基-2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)-1-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基酯；
- 1-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)-1-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-3-苯基脲；
- N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基-4-(3-(2-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；
- N,N-二甲基-1-苯基-4-(3-(2-(吡啶-4-基)-乙基)-1H-吡啶-2-基)-4-(噻吩-2-基)-环己胺；

或其生理学上可相容的盐。

2. 包含根据权利要求1的至少一种化合物的药物,所述化合物呈现单一的立体异构体或其混合物、游离化合物和/或其生理学上可相容的盐的形式,以及所述药物也可能包含

适宜的添加剂和 / 或佐剂和 / 或可能包含其它活性物质。

3. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的应用,所述化合物呈现单一的立体异构体或其混合物、游离化合物和 / 或其生理学上可相容的盐的形式。

4. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于治疗下列疾病的药物中的应用,所述化合物呈现单一的立体异构体或其混合物、游离化合物和 / 或其生理学上可相容的盐的形式,所述疾病为焦虑症、应激和应激相关综合征、抑郁性疾病、癫痫症、阿尔茨海默氏病、老年性痴呆、一般认知功能障碍、学习和记忆障碍、戒断综合征、酒精和 / 或毒品和 / 或药物滥用和 / 或依赖、性功能障碍、心血管疾病、低血压、高血压、耳鸣、搔痒症、偏头痛、听力损伤、肠动力缺乏、进食障碍、厌食症、贪食症、运动障碍、腹泻、恶液质、尿失禁,所述药物或作为肌肉松弛剂、抗惊厥剂或麻醉剂,或用于在治疗中与阿片止痛剂或与麻醉剂联合给药、用于利尿或抗尿钠排泄、轻微镇静、用于调节运动活力、用于调节神经递质释放和用于治疗与其相关的神经退行性疾病、用于治疗戒断综合征和 / 或用于减少阿片类物质的成瘾可能性。

5. 根据权利要求 4 的用途,其中所述化合物用于制备治疗学习和记忆障碍的益智药。

(杂)芳基环己烷衍生物

[0001] 本发明涉及对 μ -阿片受体 (opioid receptor) 和 ORL 1-受体具亲合力的取代的环己烷衍生物、它们的制备方法、含有这些化合物的药物和这些化合物在制备药物中的用途。

[0002] 对 μ -阿片受体和 ORL 1-受体有亲合力的环己烷衍生物在先有技术中是已知的。在本文的上下文中,可完整地参考,例如下列文献:W02002/090317、W02002/90330、W02003/008370、W02003/008731、W02003/080557、W02004/043899、W02004/043900、W02004/043902、W02004/043909、W02004/043949、W02004/043967、W02005/063769、W02005/066183、W02005/110970、W02005/110971、W02005/110973、W02005/110974、W02005/110975、W02005/110976、W02005/110977、W02006/018184、W02006/108565、W02007/079927、W02007/079928、W02007/079930、W02007/079931、W02007/124903、W02008/009415 和 W02008/009416。

[0003] 然而,已知的化合物并不是在各方面均令人满意,且需要更多的具有可比得上的或更好特性的化合物。

[0004] 因此,在适当的结合试验中,已知化合物偶尔显示对 hERG 离子通道、L-型钙离子通道(苯基烷基胺、苯并硫氮杂 萘、二氢吡啶结合位点)或对钠通道(在 BTX 试验中,蟾毒素)的一定的亲合力,其可分别被解释为心血管副作用的指征。而且,许多已知的化合物仅表现为在水性介质中的微溶性,这可对于尤其是生物利用度起不利作用。另外,已知化合物的化学稳定性常常仅是不充分的。因而,化合物偶尔不显示适当的 pH、UV 或氧化稳定性,其不仅可对储存稳定性,而且也可对尤其是口服生物利用度起不利作用。而且,在一些情况下,已知化合物具有不利的 PK/PD(药代动力学/药效学)特征,其例如,在太长期的作用中可显示出来。

[0005] 已知化合物的代谢稳定性也似乎需要改善。改善的代谢稳定性可针对增加的生物利用度。参与药物吸收和排泄的转运蛋白分子之间的相互作用弱或无,应该被认为是改善的生物利用度和可能减少药物间的相互作用的指征。而且,与涉及药物分解和排泄的酶之间的相互作用,也应该尽可能减少,因为这样的测试结果也指明,减少的药物间的相互作用或完全没有药物的相互作用将是所期望的。

[0006] 此外,已知化合物间或仅表现出对 κ -阿片受体很低的选择性,例如,这是形成副作用如病理性心境恶劣、镇静、多尿的原因。另外,已知化合物间或对 μ -阿片受体表现出极高的亲合力,这似乎与其它副作用,尤其是呼吸抑制、便秘和成瘾依赖有关。

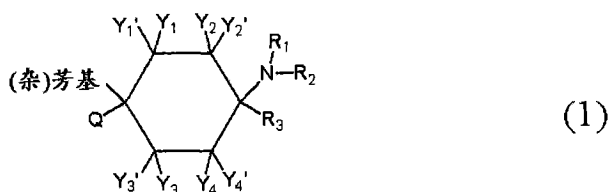
[0007] 构成本发明的基础的目标是提供适宜用于制药目和具有优于先有技术化合物的化合物。

[0008] 该目标通过本专利权利要求书的主题实现。

[0009] 已经惊奇地发现,可生产对 μ -阿片受体和 ORL 1-受体具亲合力的、取代的环己烷衍生物。

[0010] 本发明涉及通式 (1) 的化合物,

[0011]



[0012] 其中

[0013] $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ 和 Y_4' 分别独立地选自 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CHO, -R_0, -C(=O)R_0, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR_0, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR_0, -C(=O)N(R_0)_2, -OH, -OR_0, -OC(=O)H, -OC(=O)R_0, -OC(=O)OR_0, -OC(=O)NHR_0, -OC(=O)N(R_0)_2, -SH, -SR_0, -SO_3H, -S(=O)_{1-2}R_0, -S(=O)_{1-2}NH_2, -NH_2, -NHR_0, -N(R_0)_2, -N^+(R_0)_3, -N^+(R_0)_2O^-, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)OR_0, -NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR_0, -NHC(=O)N(R_0)_2$; 优选分别彼此独立地选自 $-H, -F, -Cl, -CN$ 和 $-C_{1-8}$ -脂族; 或 Y_1 和 Y_1' , 或 Y_2 和 Y_2' , 或 Y_3 和 Y_3' , 或 Y_4 和 Y_4' 共同表示 $=O$;

[0014] Q 表示 $-R_0$;

[0015] R_0 分别独立地表示 $-C_{1-8}$ -脂族、 $-C_{3-12}$ -环脂族、-芳基、-杂芳基、 $-C_{1-8}$ -脂族- $-C_{3-12}$ -环脂族、 $-C_{1-8}$ -脂族-芳基、 $-C_{1-8}$ -脂族-杂芳基、 $-C_{3-8}$ -环脂族- $-C_{1-8}$ -脂族、 $-C_{3-8}$ -环脂族-芳基或 $-C_{3-8}$ -环脂族-杂芳基;

[0016] R_1 和 R_2 彼此独立地表示 $-H$ 或 $-R_0$; 或 R_1 和 R_2 一起表示 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_4CH_2CH_2-$ 或 $-(CH_2)_{3-6}-$;

[0017] R_3 表示 $-R_0$;

[0018] R_4 表示 $-H, -R_0$ 或 $-C(=O)R_0$;

[0019] 其中

[0020] “脂族”分别是支链或非支链、饱和的或单-或多不饱和的、未取代的或单-或多取代的、脂族烃基;

[0021] “环脂族”分别是饱和的或单-或多不饱和的、未取代的或单-或多取代的、脂环族、单-或多环烷基, 环碳原子的数量优选位于特定范围之内(即“ C_{3-8} -环脂族”优选具有 3、4、5、6、7 或 8 个环碳原子);

[0022] 其中关于“脂族”和“环脂族”, “单-或多取代的”应理解为意指其中的一个或多个氢原子被彼此独立地选自下列的取代基单-或多取代, 如单-、二-、三-或完全取代: $-F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CHO, =O, -R_0, -C(=O)R_0, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR_0, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR_0, -C(=O)N(R_0)_2, -OH, -OR_0, -OC(=O)H, -OC(=O)R_0, -OC(=O)OR_0, -OC(=O)NHR_0, -OC(=O)N(R_0)_2, -SH, -SR_0, -SO_3H, -S(=O)_{1-2}R_0, -S(=O)_{1-2}NH_2, -NH_2, -NHR_0, -N(R_0)_2, -N^+(R_0)_3, -N^+(R_0)_2O^-, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)OR_0, -NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR_0, -NH-C(=O)N(R_0)_2, -NHS(=O)_{1-2}R_0, -Si(R_0)_3$ 和 $-PO(OR_0)_2$;

[0023] “(杂-)芳基”表示杂芳基或芳基;

[0024] “芳基”分别独立地代表具有至少一个芳环、但环中没有杂原子的碳环系统, 其中, 如果需要, 芳基可与其它饱和的、(部分)不饱和的或芳族环系统稠合, 且每一个芳基可以以未取代的或单-或多取代的形式存在, 其中的芳基取代基可相同或不同, 且存在于芳基的任何需要的和可能的位置上;

[0025] “杂芳基”代表含 1、2、3、4 或 5 个杂原子的 5-、6- 或 7- 元环芳族基团, 其中所述杂

原子,相同或不同,为氮、氧或硫,且杂环可为未取代的或单-或多取代的;其中在杂环上取代的情况下,取代基可相同或不同,且可存在于杂芳基的任何需要的和可能的位置上;并且其中的杂环也可二-或多环系统的部分;

[0026] 其中关于“芳基”和“杂芳基”,“单-或多取代的”应理解为意指环系统的一个或多个氢原子被选自下列的取代基单-或多取代:-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、=O、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)-N(R₀)₂、-OH、-O(CH₂)₁₋₂O-、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NH-C(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NHC(=O)N(R₀)₂、-Si(R₀)₃、-PO(OR₀)₂、-C₁₋₈-脂族-NHC(=O)R₀、-C₁₋₈-脂族-NHC(=O)OR₀、-C₁₋₈-脂族-NHC(=O)NHR₀、-C₁₋₈-脂族-NHC(=O)N(R₀)₂和-C₁₋₈-脂族-NHC(=O)₁₋₂R₀;其中存在的任何N-环原子可各自被氧化(N-氧化物);

[0027] 所述化合物呈现单一的立体异构体或其混合物、游离化合物和/或其生理学上可相容的盐和/或溶剂化物的形式。

[0028] 在不同基团,如Y₁、Y₁'、Y₂、Y₂'、Y₃、Y₃'、Y₄和Y₄'的组合中,和也在其取代基组合,例如-OR₀、-OC(=O)R₀、-OC(=O)NHR₀中的基团中,取代基,如R₀,对于物质中的两个或更多个基团,如-OR₀、-OC(=O)R₀、-OC(=O)NHR₀可采取不同的含义。

[0029] 依据本发明的化合物对ORL1-受体和μ-阿片受体表现出有利的结合作用。

[0030] 在优选的实施方案中,依据本发明的化合物的ORL1/μ的亲合力比率至少为0.1。ORL1/μ比率定义为1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]。如果ORL1/μ比率总计至少为0.2或至少0.5是特别优选的,更优选至少为1.0或至少2.0,进一步优选至少为3.0或至少4.0,最优选至少为5.0或至少7.5和特别是至少10或至少15。在优选的实施方案中,ORL1/μ比率的范围在0.1至30,更优选0.1至25。

[0031] 在另一个优选的实施方案中,依据本发明的化合物具有的ORL1/μ亲合力比率超过30,更优选至少为50,进一步优选至少为100,最优选至少为200和特别是至少为300。

[0032] 依据本发明的化合物优选对μ-阿片受体的K_i值最高为500nM,更优选最高为100nM,进一步优选最高为50nM,最优选最高为10nM和特别是最高为1.0nM。

[0033] 测定对μ-阿片受体的K_i值的方法为本领域技术人员已知。优选如相关实施例的描述进行测定。

[0034] 已经令人惊奇地显示,具有对ORL1-和μ-阿片受体的亲合力的化合物(其中由1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(μ)}]定义的ORL1与μ的比率的范围在0.1至30,优选0.1至25),具有比其它阿片受体配体显著优越的药理学特征:

[0035] 1. 依据本发明的化合物在与通常阶段-3阿片(stage-3opioids)可比较的时候,在急性疼痛模型中表现出功效。然而,它们在同时是有区别的,与经典μ-阿片比较,它们具有显著更好的相容性。

[0036] 2. 与普通阶段-3阿片相反,依据本发明的化合物,在单项-和多项神经性疼痛模型中表现出显著更高的功效,其可归因于ORL1-和μ-阿片成分的协同作用。

[0037] 3. 与普通阶段-3阿片相反,依据本发明的化合物在神经病动物中表现出充分的,优选完全的、分离的抗异常性疼痛(antiallodynic)或抗痛觉过敏效应和抗感受伤害效

应。

[0038] 4. 与普通阶段-3阿片相反,在动物模型中,依据本发明的化合物对慢性炎症疼痛(角叉菜胶-或CFA-诱导的痛觉过敏、内脏炎症疼痛以及其它),与急性疼痛比较表现出功效的显著增强。

[0039] 5. 与普通阶段-3阿片相反,典型的 μ -阿片的副作用(呼吸抑制、阿片-诱导的痛觉过敏、身体依赖/戒断、精神依赖/成瘾以及其它)显著减少,或依据本发明的化合物在有效治疗剂量范围内优选未观察到所述副作用。

[0040] 一方面,鉴于减少的 μ -阿片副作用和在另一方面在慢性,优选神经病性疼痛中的增强的功效,因此混合的ORL 1/ μ 激动剂以与纯 μ -阿片相比显著增加的安全范围(safety margins)为特征。此导致在疼痛病症,优选慢性疼痛,更优选神经病性疼痛的治疗中显著增加的“治疗窗”。

[0041] 如果 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 和 Y_4' 分别彼此独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NH₂、-NH-C₁₋₆-脂族、-NH-C₃₋₈-环脂族、-NH-C₁₋₆-脂族-OH、-N(C₁₋₆-脂族)₂、-N(C₃₋₈-环脂族)₂、-N(C₁₋₆-脂族-OH)₂、-NO₂、-NH-C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-NH-C₁₋₆-脂族-芳基、-NH-C₁₋₆-脂族-杂芳基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-SH、-S-C₁₋₆-脂族、-S-C₃₋₈-环脂族、-S-C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-S-C₁₋₆-脂族-芳基、-S-C₁₋₆-脂族-杂芳基、-S-芳基、-S-杂芳基、-OH、-O-C₁₋₆-脂族、-O-C₃₋₈-环脂族、-O-C₁₋₆-脂族-OH、-O-C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-O-C₁₋₆-脂族-芳基、-O-C₁₋₆-脂族-杂芳基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-C(=O)C₁₋₆-脂族、-O-C(=O)C₃₋₈-环脂族、-O-C(=O)C₁₋₆-脂族-OH、-O-C(=O)C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-O-C(=O)C₁₋₆-脂族-芳基、-O-C(=O)C₁₋₆-脂族-杂芳基、-O-C(=O)芳基、-O-C(=O)杂芳基、-C₁₋₆-脂族、-C₃₋₈-环脂族、-C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-C₁₋₆-脂族-芳基、-C₁₋₆-脂族-杂芳基、-芳基、-杂芳基、-C(=O)C₁₋₆-脂族、-C(=O)C₃₋₈-环脂族、-C(=O)C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-C(=O)C₁₋₆-脂族-芳基、-C(=O)C₁₋₆-脂族-杂芳基、-C(=O)芳基、-C(=O)杂芳基、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆-脂族、-CO₂-C₃₋₈-环脂族、-CO₂-C₁₋₆-脂族-C₃₋₈-环脂族、-CO₂-C₁₋₆-脂族-芳基、-CO₂-C₁₋₆-脂族-杂芳基、-CO₂-芳基、-CO₂-杂芳基;或 Y_1 和 Y_1' ,或 Y_2 和 Y_2' ,或 Y_3 和 Y_3' ,或 Y_4 和 Y_4' 共同表示=O,则是优选的。如果 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 和 Y_4' 分别彼此独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NH₂和-OH,则是优选的。

[0042] 在一个优选实施方案中,基团 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 和 Y_4' 之一并非-H和剩余基团表示-H。

[0043] 特别优选 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 和 Y_4' 分别表示-H。

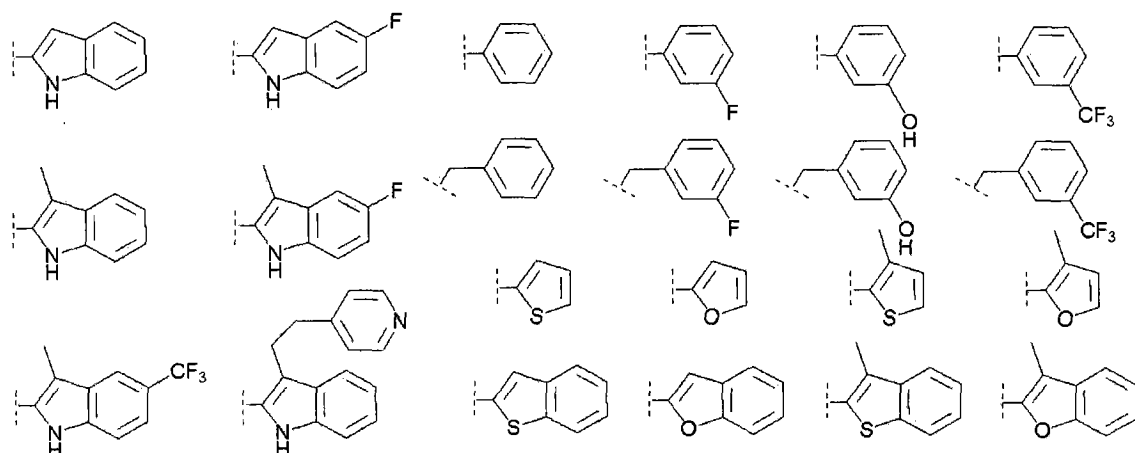
[0044] Q优选表示-C₁₋₈-脂族、-芳基、-杂芳基、-C₁₋₈-脂族-芳基或-C₁₋₈-脂族-杂芳基;更优选-芳基或-杂芳基。在此情况下,-脂族、-芳基和-杂芳基为未取代的或优选被相互独立地选自以下的取代基单或多取代:-C₁₋₈-脂族、-OH、-OC₁₋₈-脂族、-CF₃、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-杂芳基、-C₁₋₈-脂族-芳基和-C₁₋₈-脂族-杂芳基(例如,-乙基-4-吡啶基)。

[0045] 在一个优选实施方案中,Q选自-C₁₋₈-烷基、-苯基、-苄基、-吡咯基、-呋喃基、-噻吩基、-吡啶基、-咪唑基、-苯并呋喃基和-苯并噻吩基,其中这些基团可分别为未取代的或优选被相互独立地选自以下的取代基单或多取代:-C₁₋₈-脂族、-OH、-OC₁₋₈-脂

族、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、- 杂芳基、 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 芳基和 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 杂芳基 (例如, - 乙基 -4- 吡啶基)。

[0046] 特别优选 Q 选自:

[0047]



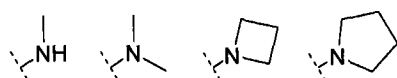
[0048] 如果 Q 表示 - 杂芳基或 - 芳基, 那么 Q 可与成对连接的基团 " - (杂) 芳基 " 相同或不同。在一个优选实施方案中, 两个成对连接的基团 Q 和 (杂) 芳基是相同的, 在另一个优选实施方案中, 它们相互不同。

[0049] R_0 , 分别独立地优选代表 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族、 $-\text{C}_{3-12}$ - 环脂族、- 芳基、- 杂芳基、 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 $-\text{C}_{3-12}$ - 环脂族、 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 芳基或 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 杂芳基。在此情况下, $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 $-\text{C}_{3-12}$ - 环脂族、 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 芳基或 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 杂芳基意指基团 $-\text{C}_{3-12}$ - 环脂族、- 芳基或 - 杂芳基分别经由二价桥接 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 结合。 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族 - 芳基的优选的实例为 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0050] R_1 和 R_2 , 彼此独立地, 优选代表 $-\text{H}$; $-\text{C}_{1-6}$ - 脂族; $-\text{C}_{3-8}$ - 环脂族、 $-\text{C}_{1-6}$ - 脂族 - 芳基、 $-\text{C}_{1-6}$ - 脂族 $-\text{C}_{3-8}$ - 环脂族或 $-\text{C}_{1-6}$ - 脂族 - 杂芳基; 或基团 R_1 和 R_2 一起形成环并代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 。如果 R_1 和 R_2 彼此独立地代表 $-\text{H}$; $-\text{C}_{1-5}$ - 脂族; 或基团 R_1 和 R_2 一起形成环并代表 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 则是更优选的, 其中 R_4 优选代表 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_{1-5}$ - 脂族。特别优选其中 R_1 和 R_2 彼此独立地代表 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{H}$ 的那些化合物, 其中 R_1 和 R_2 不同代表 $-\text{H}$; 或 R_1 和 R_2 形成环并代表 $-(\text{CH}_2)_{3-4}-$ 。其中 R_1 和 R_2 代表 $-\text{CH}_3$ 或其中 R_1 代表 $-\text{H}$ 和 R_2 代表 $-\text{CH}_3$ 的化合物是最特别优选的。

[0051] 如果 R_1 和 R_2 与它们结合的氮原子合在一起, 形成下列官能团之一, 则是特别优选的:

[0052]



[0053] R_3 优选代表 $-\text{C}_{1-8}$ - 脂族、 $-\text{C}_{3-8}$ - 环脂族、- 芳基、- 杂芳基; 或代表分别经由 $-\text{C}_{1-3}$ - 脂族基团键结的 - 芳基、- 杂芳基或 $-\text{C}_{3-8}$ - 环脂族。

[0054] 如果 R_3 代表分别为未取代的或单 - 或多取代的 - 乙基、- 丙基、- 丁基、- 戊基、- 己基、- 庚基、- 环戊基、- 环己基、- 苯基、- 苄基、- 萘基、- 蒎基、- 噻吩基 (thiophenyl)、- 苯并噻吩基、- 呋喃基、- 苯并呋喃基、- 苯并二氧戊环基、- 吡啶基、- 茛满基、- 苯并二氧杂环己基、- 吡咯基、- 吡啶基、- 嘧啶基或 - 吡嗪基; 分别为未取代的或单 - 或多取代的、经由饱

和的、非支链的 $-C_{1-3}$ -脂族基团键结的 $-C_{5-6}$ -环脂族、-苯基、-萘基、-蒎基、-噻吩基、-苯并噻吩基、-吡啶基、-呋喃基、-苯并呋喃基、-苯并二氧戊环基、-吡咯基、-茛满基、-苯并二氧杂环己基、-吡咯基、-噻啶基、-三唑基或-吡嗪基,则是特别优选的。

[0055] 如果 R_3 代表分别为未取代的或单-或多取代的-丙基、-丁基、-戊基、-己基、-苯基、-呋喃基、-硫苯基、-萘基、-苄基、-苯并呋喃基、-吡啶基、-茛满基、-苯并二氧杂环己基、-苯并二氧戊环基、-吡啶基、-噻啶基、-吡嗪基、-三唑基或-苯并噻吩基;分别为未取代的或单-或多取代的、经由饱和的、非支链的 $-C_{1-3}$ -脂族基团键结的-苯基、-呋喃基或-噻吩基,则是更优选的。

[0056] 如果 R_3 代表分别取代的或未取代的-丙基、-丁基、-戊基、-己基、-苯基、-苯乙基、-噻吩基、-吡啶基、-三唑基、-苯并噻吩基或-苄基,则是进一步优选的,特别优选代表-丙基、-3-甲氧基丙基、-丁基、-戊基、-己基、-苯基、-3-甲基苯基、-3-氟苯基、-苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯基、-噻吩基、-苯并噻吩基、-4-氯苄基、-苄基、-3-氯苄基、-4-甲基苄基、-2-氯苄基、-4-氟苄基、-3-甲基苄基、-2-甲基苄基、-3-氟苄基、-2-氟苄基、-1-甲基-1,2,4-三唑基或-苯乙基。

[0057] 如果 R_3 代表-丁基、-乙基、-3-甲氧基丙基、-苯并噻吩基、-苯基、-3-甲基苯基、-3-氟苯基、-苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯基、-苄基、-1-甲基-1,2,4-三唑基、-噻吩基或-苯乙基,则是特别优选的。

[0058] 如果 R_3 代表分别为在环上未取代的或单-或多取代的-苯基、-苄基或-苯乙基,未取代的或单-或多取代的 $-C_{1-5}$ -脂族、 $-C_{4-6}$ -环脂族、-吡啶基、-噻吩基、-噻唑基、-咪唑基、-1,2,4-三唑基或-苯并咪唑基,则是最优选的。

[0059] 如果 R_3 代表未取代的或被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 或 $-N(CH_3)_2$ 单-或多取代的-苯基、-苄基、-苯乙基、-噻吩基、-吡啶基、-噻唑基、-咪唑基、-1,2,4-三唑基、-苯并咪唑基或-苄基;分别为未取代的或被 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OC_2H_5$ 单-或多取代的-乙基、-正-丙基、-2-丙基、-烯丙基、-正-丁基、-异-丁基、-仲-丁基、-叔-丁基、-正-戊基、-异-戊基、-新-戊基、-正-己基、-环戊基或-环己基,则是特别优选的,其中优选-噻吩基、-吡啶基、-噻唑基、-咪唑基、-1,2,4-三唑基和-苯并咪唑基是未取代的。

[0060] 如果 R_3 代表未取代的或被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 单-取代的-苯基;-噻吩基;未取代的或被 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 或 $-OC_2H_5$, 特别是被 $-OCH_3$ 单-或多取代的-乙基、-正-丙基或-正-丁基,则是特别优选的。

[0061] R_4 优选表示 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ -脂族、 $-C_{3-8}$ -环脂族、-芳基、-杂芳基、 $-C_{1-6}$ -脂族-芳基、 $-C_{1-6}$ -脂族- $-C_{3-8}$ -环脂族、 $-C_{1-6}$ -脂族-杂芳基、 $-C(=O)$ 芳基、 $-C(=O)$ 杂芳基,或 $-C(=O)C_{1-6}$ -脂族、更优选表示 $-H$ 或 $-C_{1-5}$ -脂族。

[0062] 为了描述的目的,将烃基分为脂族烃基和芳族烃基。

[0063] 脂族烃基自身分为非-环脂族烃基(=“脂族”)和环脂族烃基,即脂环族烃基(=“环脂族”)。环脂族化合物可为单环或多环的。脂环族烃基(“环脂族”)包括纯脂族碳环和脂族杂环,即-除非特别指明-“环脂族”包括纯脂族碳环(如环己基)、纯脂族杂环(如哌啶基或哌嗪基)和也为非-芳族、多环,可能为混合的系统(如十氢萘基、十氢喹啉基)。

[0064] 芳族烃自身分为碳环芳族烃(=“芳基”)和杂环芳族烃(=“杂芳基”)。

[0065] 多环,至少部分芳族系统的分类优选取决于多环系统的至少一个芳环是否在环中具有至少一个杂原子(通常为 N、O 或 S)。如果至少一个这样的杂原子存在于该环中,此优选为“杂芳基”(即使具有或不具有杂原子的其它碳环芳族或非-芳环可能作为多环系统的额外存在的环存在);如果这样的杂原子不存在于多环系统的任何可能的几个芳环中,则此优选为“芳基”(即使环杂原子存在于多环系统的可能额外存在的非-芳族环中)。

[0066] 因此,在环取代基中,优先使用以下分类:杂芳基>芳基>环脂族。

[0067] 为了描述的目的,单价和多价,即二价烃基在概念上之间没有区别,即取决于上下文,“C₁₋₃-脂族”涵盖如 -C₁₋₃-烷基、-C₁₋₃-链烯基和 -C₁₋₃-链炔基以及如 -C₁₋₃-亚烷基-、-C₁₋₃-亚烯基-和 C₁₋₃-亚炔基。

[0068] 脂族优选分别为支链或非支链、饱和的或单-或多不饱和的、未取代的或单-或多取代的脂族烃基。当脂族被单-或多取代时,取代基彼此独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、=O、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)N(R₀)₂、-OH、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NHC(=O)N(R₀)₂、-NHS(=O)₁₋₂R₀、-Si(R₀)₃、-PO(OR₀)₂。从而,“脂族”涵盖可为支链或直链的无环饱和的或不饱和的烃基,即链烷基、链烯基和链炔基。在此情况下,链烯基具有至少一个 C=C 双键,而链炔基具有至少一个 C≡C 叁键。优选的未取代的单价脂族包括 --CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ 和 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃;和 -CH=CH₂、-C≡CH、-CH₂CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-CH₂C≡CH、-C≡CCH₃ 和 -CH=CHCH=CH₂。优选的未取代二价脂族包括 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-CH-(CH₂CH₃)CH₂- 和 -CH₂CH₂-CH₂CH₂-;但是也包括 -CH=CH-、-C≡C-、-CH₂CH=CH-、-CH=CHCH₂-、-CH₂C≡C- 和 -C≡CCH₂-。优选的取代单价脂族包括 -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CHOHCH₃、-CH₂OCH₃ 和 -CH₂CH₂OCH₃。优选取代二价脂族包括 -CF₂-、-CF₂CF₂-、-CH₂CHOH-、-CHOHCH₂- 和 -CH₂CHOHCH₂-。特别优选 -甲基-、-乙基-、-正丙基-和 -正丁基-。

[0069] 环脂族优选分别为饱和的或单-或多不饱和的、未取代的或单-或多取代的、脂族(即不是芳族)单-或多环烃基。环碳原子的数量优选位于特定范围内(即“C₃₋₈-环脂族”优选具有 3、4、5、6、7 或 8 个环碳原子)。为了描述的目的,“C₃₋₈-环脂族”优选为具有 3、4、5、6、7 或 8 个环碳原子的饱和或不饱和环烃,但不是芳族,其中可能一个或两个碳原子彼此独立被杂原子 S、N 或 O 置换。当环烷基被单-或多取代时,取代基彼此独立地选自: -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、=O、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)N(R₀)₂、-OH、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NHC(=O)N(R₀)₂、-NHS(=O)₁₋₂R₀、-Si(R₀)₃、-PO(OR₀)₂。有利的是,C₃₋₈-环脂族选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基,但也选自四氢吡喃基、二氧杂环己基、二氧戊环基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡唑酮基

和吡咯烷基。

[0070] 关于“脂族”或“环脂族”，“单-或多取代的”，优选应理解为意指一个或多个氢原子被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OC₁₋₆-烷基、-OC(=O)C₁₋₆-烷基、-SH、-NH₂、-NHC₁₋₆-烷基、-N(C₁₋₆-烷基)₂、-C(=O)OC₁₋₆-烷基或 -C(=O)OH 单或多取代，例如，单-、二-、三-或 4 取代。优选其中“脂族取代的”或“环脂族取代的”化合物意为被 -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅ 或 -N(CH₃)₂ 取代的脂族或环脂族的化合物。特别优选的取代基有 -F、-Cl、-OH、-SH、-NH₂ 和 -C(=O)OH。

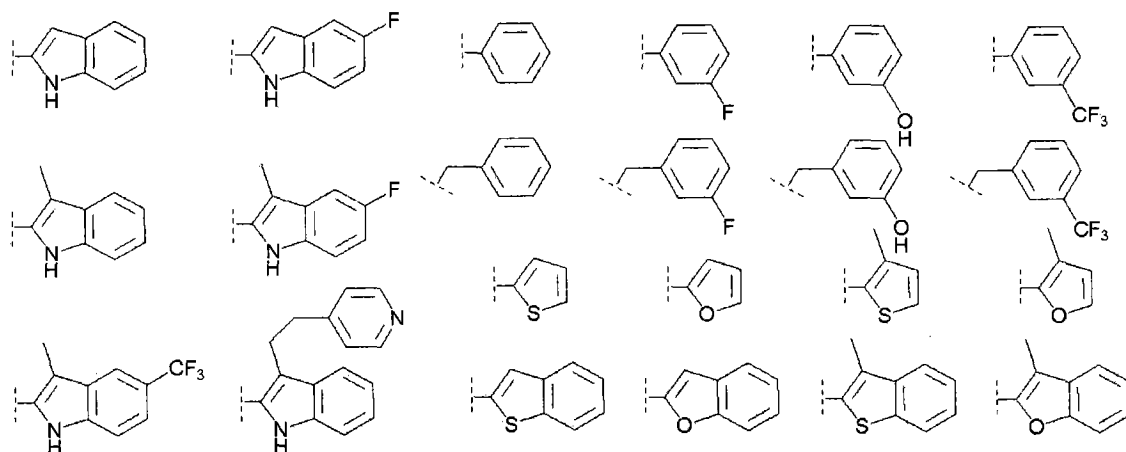
[0071] 多取代的基团应理解为那些为在或者不同的原子或者相同的原子上被多次取代的，如两次或三次取代的基团，如在同一个 C-原子上被取代三次，如在 -CF₃ 或 -CH₂CF₃ 的情况下，或在不同的位置上被取代，如在 -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ 的情况下。多取代可发生在采用相同的或不同的取代基时。取代基本身也可被取代。从而，-O 脂族也涵盖 -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂OH 等。如果脂族或环脂族被 -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅ 或 -N(CH₃)₂ 取代，则是优选的。如果脂族或环脂族被 -OH、-OCH₃ 或 -OC₂H₅ 取代，则是最特别优选的。

[0072] (杂)芳基表示杂芳基或芳基。在此情况下，-芳基和-杂芳基可分别未被取代或优选被相互独立地选自以下的取代基单或多取代：-C₁₋₈-脂族、-OH、-OC₁₋₈-脂族、-CF₃、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-杂芳基、-C₁₋₈-脂族-芳基和 -C₁₋₈-脂族-杂芳基（例如，-乙基-4-吡啶基）。

[0073] 在优选实施方案中，(杂)芳基选自苯基、苄基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基，其中这些基团可分别为未取代的或优选被相互独立地选自以下的取代基单或多取代：-C₁₋₈-脂族、-OH、-OC₁₋₈-脂族、-CF₃、-F、-Cl、-Br、-NO₂、-CN、-芳基、-杂芳基、-C₁₋₈-脂族-芳基和 -C₁₋₈-脂族-杂芳基（例如，-乙基-4-吡啶基）。

[0074] 特别优选(杂)芳基选自：

[0075]



[0076] 如果芳基分别独立地代表具有至少一个芳环、但是环中没有杂原子的碳环系统，其中芳基可能与更多的饱和的、(部分)不饱和的或芳族环系统缩合，且每一个芳基可以未取代的或单-或多取代的形式存在，其中的芳基取代基相同或不同，并可在芳基的任何需要的和可能的位置上，则是优选的。优选的芳基为苯基、萘基、蒽基、菲基、荧蒽基(fluoroanthenyl)、芴基、茚满基和四氢化萘基。苯基和萘基是特别优选的。当芳基被

单-或多取代时,芳基取代基可相同或不同并可在芳基的任何需要的和可能的位置上,且彼此独立地选自: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 和 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)_{1-2}R_0$ 。优选的取代的芳基为2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基和3,4-二甲基-苯基。

[0077] 杂芳基优选代表含1、2、3、4或5个杂原子的5-、6-或7-元环芳族基团,其中所述杂原子,相同或不同,为氮、氧或硫,且杂环可为未取代的或单-或多取代的;其中在杂环上取代的情况下,取代基可相同或不同,且可在杂芳基的任何需要的和可能的位置上;并且其中的杂环也可二-或多环系统的部分。“杂芳基”优选选自吡咯基、吡啶基、呋喃基(呋喃基)、苯并呋喃基、噻吩基(噻吩基)、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基、苯并二氧戊环基、苯并二氧杂环己基、酞嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、吡啶基、嘌呤基、中氮茛基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、咪唑基、吩嗪基、吩噻嗪基或噁二唑基,其中结合可经由杂芳基的任何需要的和可能的环成员产生。当杂芳基被单-或多取代时,杂芳基取代基可相同或不同并可在杂芳基的任何需要的和可能的位置上,且彼此独立地选自: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NH-C(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 和 $-C_{1-8}$ 脂族 $-NHS(=O)_{1-2}R_0$ 。

[0078] 关于“芳基”或“杂芳基”,“单-或多取代的”应理解为意指环系统的一个或多个氢原子被单-或多取代,如二-、三-、4-或5-取代。

[0079] 特别优选的是,取代基或芳基和杂芳基分别彼此独立地选自: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-CO_2R_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $=O$ 或 $-R_0$ 。优选的取代基有 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=O)OC_{1-6}烷基$ 或 $-C(=O)OH$ 。其中“芳基取代的”或“杂芳基取代的”化合物意指被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 或 $-N(CH_3)_2$ 取代的芳基或杂芳基的化合物是优选的。特别优选的取代基有 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 和 $-C(=O)OH$ 。

[0080] 依据本发明的化合物可以单一的立体异构体或其混合物、游离化合物和 / 或其生理学上可相容的盐和 / 或溶剂化物的形式存在。

[0081] 依据本发明的化合物可为手性的或非手性的,这取决于取代模式。

[0082] 依赖于关于环己烷环的取代,依据本发明的化合物可为异构体,其中在 1,4 位 (1 位 :> C(NR₁R)R₃;4 位 :C(杂)芳基)Q) 的取代模式也可被认为是顺式 / 反式的。“顺式 / 反式异构体”是立体异构体 (构型异构体) 的亚组。

[0083] 在优选实施方案中,顺式异构体的非对映异构体过量共计为至少 50% de,更优选至少 75% de,更优选至少 90% de,最优选至少 95% de, 和尤其是至少 99% de。在另一个优选实施方案中,反式异构体的非对映异构体过量共计为至少 50% de,更优选至少 75% de,更优选至少 90% de,最优选至少 95% de 和尤其是至少 99% de。

[0084] 分离异构体 (非对映异构体) 的适用方法为本领域技术人员所知。可给出的实例有柱层析法、制备型 HPLC 和结晶方法。

[0085] 如果依据本发明的化合物是手性的,则它们优选呈现为外消旋体,或呈现为对映体的浓缩形式。在优选的实施方案中,S- 对映体的对映体过量 (ee) 为至少 50% ee,更优选至少 75% ee,更优选至少 90% ee,最优选至少 95% ee 和尤其是至少 99% ee。在另一优选的实施方案中,R- 对映体的对映体过量 (ee) 为至少 50% ee,更优选至少 75% ee,更优选至少 90% ee,最优选至少 95% ee 和尤其是至少 99% ee。

[0086] 分离对映体的适宜方法为本领域技术人员已知。可给出手性固定相上的制备型 HPLC 和转化为非对映体的中间体作为实例。可发生转化为非对映体的中间体,例如,在采用手性的、对映体-纯的酸的成盐中。在分离非对映体后,然后可将如此形成的盐转化为游离碱或再转化为另一种盐。

[0087] 除非特别指明,每次提及依据本发明的化合物时,所述化合物涵盖以任何需要的比率混合的所有异构体 (如立体异构体、非对映体、对映体)。

[0088] 除非特别指明,每次提及依据本发明的化合物时,所述化合物涵盖游离化合物 (即不是以盐的形式呈现的形式) 和所有生理学上可相容的盐。

[0089] 为了描述的目的,依据本发明的化合物的生理学上可相容的盐呈现为与阴离子或各自的化合物与无机酸或有机酸所成酸的盐,其为生理学上可相容的-尤其是应用于人和 / 或哺乳动物中。

[0090] 特殊的酸的生理学上可相容的盐的实例为以下酸的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、甲烷磺酸、甲酸、乙酸、乙二酸、丁二酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、反丁烯二酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、糖精酸、单甲基癸二酸、5-氧代-脯氨酸、己烷-1-磺酸、烟酸、2-、3-或4-氨基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、α-脂酮酸、乙酰甘氨酸、乙酰水杨酸、马尿酸和 / 或天门冬氨酸。盐酸盐、柠檬酸盐和半柠檬酸盐是特别优选的。

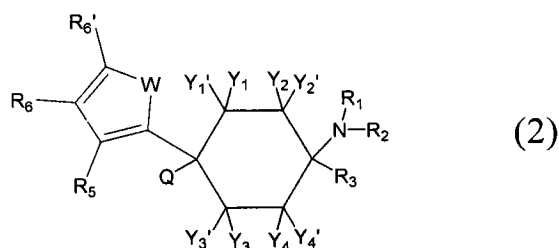
[0091] 与阳离子或碱所成的生理学上可相容的盐为各自化合物-作为阴离子与至少一种,优选无机阳离子所成的盐,其为生理学上可相容的-尤其是应用于人和 / 或哺乳动物中。特别优选的是碱金属和碱土金属盐,也包括铵盐,而特别是 (单-) 或 (二-) 钠、(单-) 或 (二-) 钾、镁或钙盐。

[0092] 以下解释依据本发明的化合物的各个优选的实施方案。除非特别指明,各自取代基的所有定义之前已经解释 (即,从 R₀ 至 R₄, Y₁ 至 Y₄' , Q 等,例如),因此应用它们各自的

实施方案并因此不会重复。

[0093] 根据本发明的通式 (1) 化合物的优选实施方案具有通式 (2)

[0094]



[0095] 其中

[0096] W 表示 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{11}-$ 、 $-CR_{12} = CR_{13}-$ 、 $-CR_{12} = N-$ 或 $-N = CR_{13}-$;

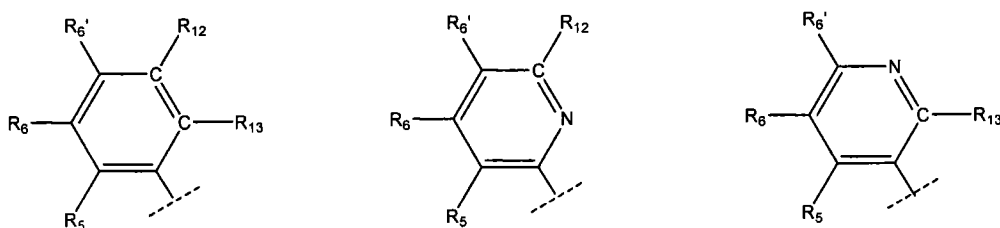
[0097] 优选表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR_{11}-$; 特别优选表示 $-NR_{11}-$;

[0098] R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} , 分别相互独立地表示 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-C_{1-8}$ -脂族

[0099] $-NHC(=O)R_0$ 、 $-C_{1-8}$ -脂族 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-C_{1-8}$ -脂族 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-C_{1-8}$ -脂族 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 或 $-C_{1-8}$ -脂族 $-NHS(=O)_{1-2}R_0$; 或 R_5 和 R_6 , 或 R_6 和 R_6' , 或 R_6' 和 R_{12} 一起形成五-或六-元、饱和、部分不饱和或芳族、未取代的或被单或多取代的环, 其可能包含相互独立地选自 N、S 和 O 的一或两个杂环原子。

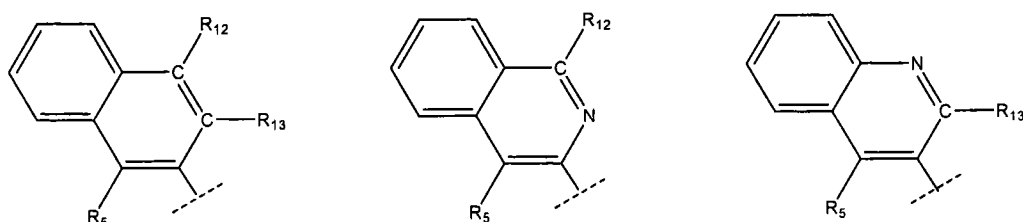
[0100] 如果例如, W 表示 $CR_{12} = CR_{13}-$ 、 $-CR_{12} = N-$ 或 $-N = CR_{13}-$, 那么优选形成以下官能团:

[0101]



[0102] 如果例如, R_6 和 R_6' 一起形成无杂环原子的六元芳环, 那么以下各官能团出现:

[0103]



[0104] 可能由 R_5 和 R_6 , 或 R_6 和 R_6' , 或 R_6' 和 R_{12} 一起形成的五-或六-元饱和、部分不饱和或芳环可能含有相互独立地选自 N、S 和 O 的一个或两个杂环原子。此外, 所形成的该环可未被取代或被单或多取代, 其中的取代基优选相互独立地选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-$

CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}-$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$ 、 $-\text{HC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 和 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族 $-\text{NHS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$ ；更优选选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。

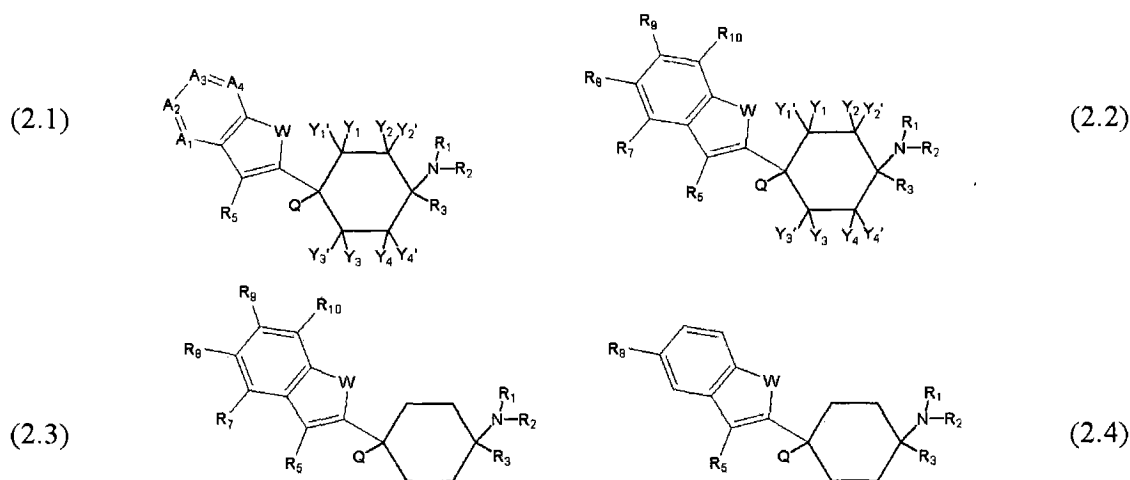
[0105] R_5 优选表示 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{R}_0$ ；更优选表示 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族、 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族-芳基或 $-\text{C}_{1-8}$ -脂族-杂芳基。

[0106] R_6 和 R_6' 优选一起形成六元饱和、部分饱和或芳环，其可能包含相互独立地选自N、S和O的一个或两个杂环原子。这样形成的环可未被取代或被单或多取代，其中的取代基优选相互独立地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}-$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 和 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ ；更优选 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。

[0107] R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 优选相互独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_0$ 和 $-\text{OR}_0$ 。特别优选 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 如果存在的话 分别是 $-\text{H}$ 。

[0108] 根据本发明的通式(2)化合物的优选实施方案具有通式(2.1)、(2.2)、(2.3)或(2.4)：

[0109]



[0110] 其中

[0111] A_1 表示 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{CR}_7=$ ，

[0112] A_2 表示 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{CR}_8=$ ，

[0113] A_3 表示 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{CR}_9=$ ，

[0114] A_4 表示 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{CR}_{10}=$ ；

[0115] 前提是基团 A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 的至多一个，优选基团 A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 中的0、1或2个表示 $-\text{N}=\text{}$ ；

[0116] R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 分别相互独立地表示 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-SR_{23}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_{23}$ 、 $-CONR_{23}$ 、 $-NR_{24}R_{25}$ 、 $=O$ 或 $-R_0$ ；优选表示 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

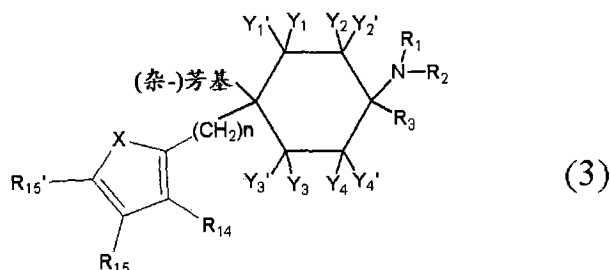
[0117] R_{23} 各自独立地表示 $-H$ 或 $-R_0$ ；

[0118] R_{24} 和 R_{25} 相互独立地表示 $-H$ 或 $-R_0$ ；或 R_{24} 和 R_{25} 一起表示 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{26}CH_2CH_2-$ 或 $-(CH_2)_{3-6}-$ ；

[0119] R_{26} 表示 $-H$ 或 $-C_{1-6}-$ 脂族。

[0120] 根据本发明的通式 (1) 化合物的其它优选实施方案具有通式 (3)

[0121]



[0122] 其中

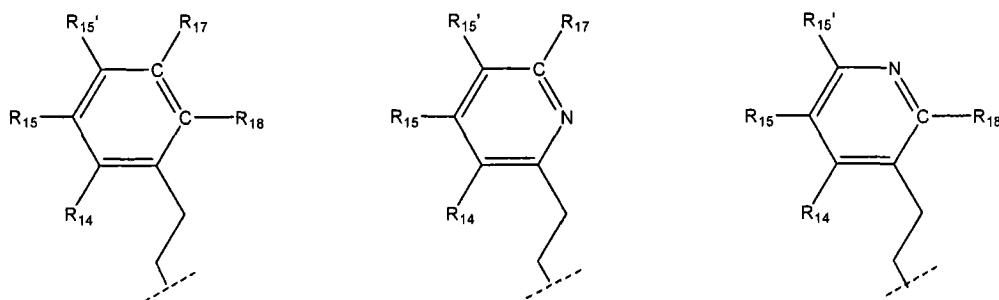
[0123] X 表示 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{16}-$ 、 $-CR_{17}=CR_{18}-$ 、 $-CR_{17}=N-$ 或 $-N=CR_{18}-$ ；优选表示 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{16}-$ 或 $-CR_{17}=CR_{18}-$ ；

[0124] R_{14} 、 R_{15} 、 R_{15}' 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 分别相互独立地表示 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-C_{1-8}-$ 脂族 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-C_{1-8}-$ 脂族 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-C_{1-8}-$ 脂族 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-C_{1-8}-$ 脂族 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 或 $-C_{1-8}-$ 脂族 $-NHS(=O)_{1-2}R_0$ ；或 R_{14} 和 R_{15} ，或 R_{15} 和 R_{15}' ，或 R_{15}' 和 R_{17} 一起形成五-或六元饱和、部分不饱和或芳族、未被取代或被单或多取代的环，其可能含有相互独立地选自 N 、 S 和 O 的一或两个杂环原子；和

[0125] n 表示 0、1 或 2；优选表示 0 或 1；更优选表示 0（如果 n 表示 0，那么键生成）。

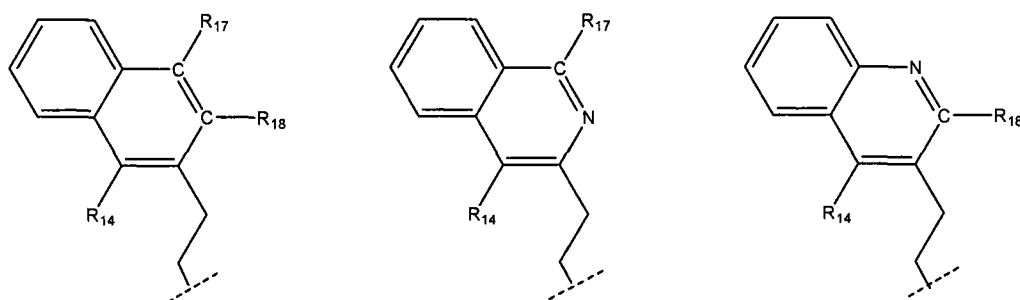
[0126] 如果 n 表示 2，例如，和 X 表示 $-CR_{17}=CR_{18}-$ 、 $-CR_{17}=N-$ 或 $-N=CR_{18}-$ ，例如，那么优选以下官能团生成：

[0127]



[0128] 如果，例如， R_{15} 和 R_{15}' 一起形成无任何杂环原子的六-元芳环，那么以下各官能团生成：

[0129]



[0130] 可能由 R_{14} 和 R_{15} , 或 R_{15} 和 R_{15}' , 或 R_{15}' 和 R_{17} 共同形成的五-或六元饱和、部分不饱和或芳环可含有相互独立地选自 N、S 和 O 的一个或两个杂环原子。此外, 这样形成的环可未被取代或被单或多取代, 其中的取代基优选相互独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)-N(R₀)₂、-OH、-O(CH₂)₁₋₂O-、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NH-C(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NHC(=O)N(R₀)₂、-C₁₋₈-脂族 -NHC(=O)R₀、-C₁₋₈-脂族 -NHC(=O)OR₀、-C₁₋₈-脂族 -NHC(=O)NHR₀、-C₁₋₈-脂族 -NHC(=O)N(R₀)₂ 和 -C₁₋₈-脂族 -NHS(=O)₁₋₂R₀; 更优选选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CN 和 -NO₂。

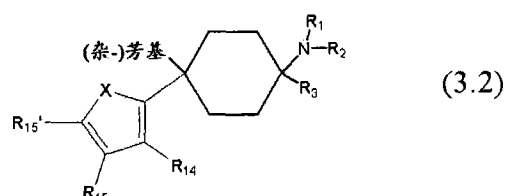
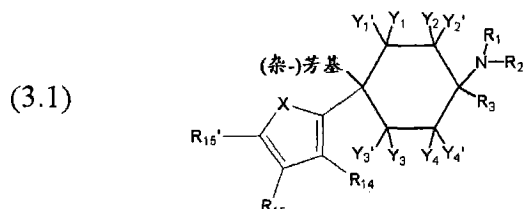
[0131] R_{14} 优选表示 -H、-F、-Cl 或 -R₀; 更优选表示 -H、-F、-C₁₋₈-脂族、-C₁₋₈-脂族-芳基或 -C₁₋₈-脂族-杂芳基。

[0132] R_{15} 和 R_{15}' 优选共同形成六元饱和、部分不饱和或芳环, 其可能含有相互独立地选自 N、S 和 O 的一个或两个杂环原子。这样形成的环可未被取代或被单或多取代, 其中的取代基优选相互独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)-N(R₀)₂、-OH、-O(CH₂)₁₋₂O-、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)-N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NH-C(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀ 和 -NHC(=O)N(R₀)₂; 更优选选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CN 和 -NO₂。

[0133] R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 优选相互独立地选自 -H、-F、-Cl、-CN、-OH、-R₀ 和 -OR₀。特别优选 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 如果存在 - 分别为 -H。

[0134] 根据本发明的通式 (3) 化合物的优选实施方案具有通式 (3.1) 或 (3.2):

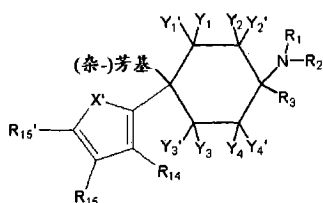
[0135]



[0136] 根据本发明的通式 (3.1) 和 (3.2) 化合物的特别优选实施方案具有通式 (3.1.1)、(3.1.2)、(3.1.3)、(3.2.1)、(3.2.2) 或 (3.2.3):

[0137]

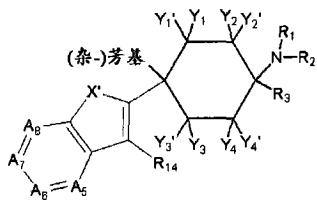
(3.1.1)



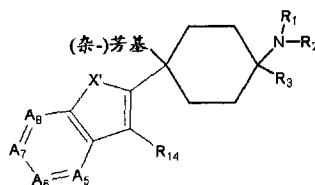
(3.2.1)



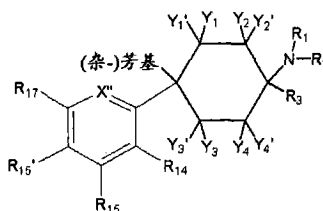
(3.1.2)



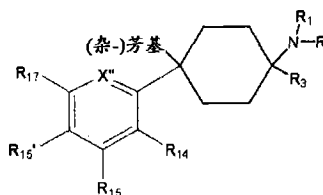
(3.2.2)



(3.1.3)



(3.2.3)

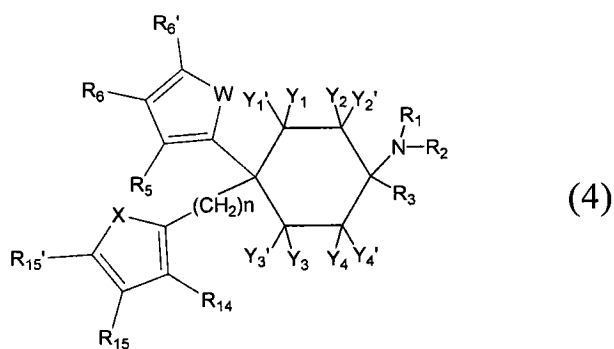


[0138] 其中

[0139] X' 表示 $-NR_{16}-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；优选表示 $-NR_{16}-$ ；和[0140] X'' 表示 $-N=$ 或 $-CR_{18}=$ ；优选表示 $-CR_{18}-$ ；和[0141] A_5 表示 $-N=$ 或 $-CR_{19}$ ；[0142] A_6 表示 $-N=$ 或 $-CR_{20}$ ；[0143] A_7 表示 $-N=$ 或 $-CR_{21}$ ；[0144] A_8 表示 $-N=$ 或 $-CR_{22}$ ；[0145] 前提是基团 A_5 、 A_6 、 A_7 和 A_8 中的至多两个，优选基团 A_5 、 A_6 、 A_7 和 A_8 中的 0、1 或 2 个是 $-N=$ 。[0146] R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 和 R_{22} 分别相互独立地表示 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{27}$ 、 $-SR_{27}$ 、 $-SO_2R_{27}$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_{27}$ 、 $-CONR_{27}$ 、 $-NR_{28}R_{29}$ 、 $=O$ 或 $-R_0$ ；优选表示 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-NO_2$ ；[0147] R_{27} 各自独立地表示 $-H$ 或 $-R_0$ ；[0148] R_{28} 和 R_{29} 相互独立地表示 $-H$ 或 $-R_0$ ；或 R_{14} 和 R_{15} 一起表示 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{30}CH_2CH_2-$ 或 $-(CH_2)_{3-6}-$ ；[0149] R_{30} 表示 $-H$ 或 $-C_{1-6}$ -脂族。

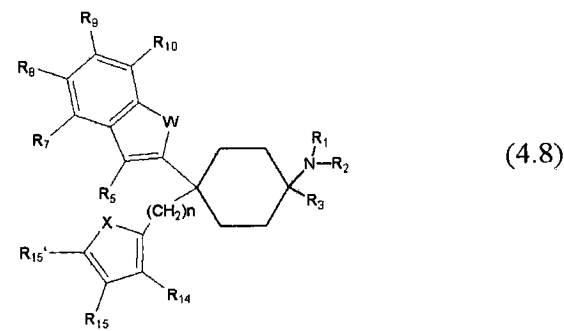
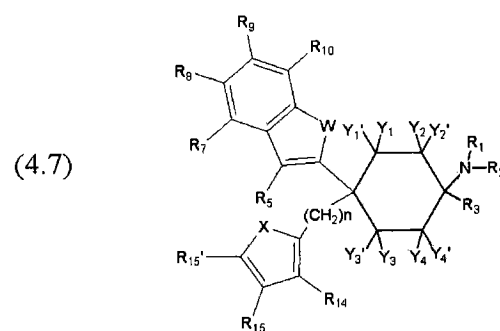
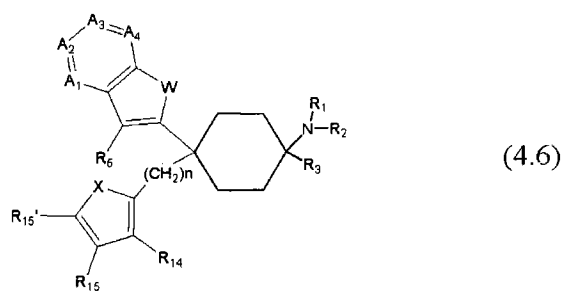
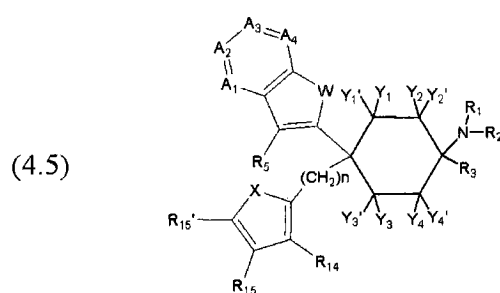
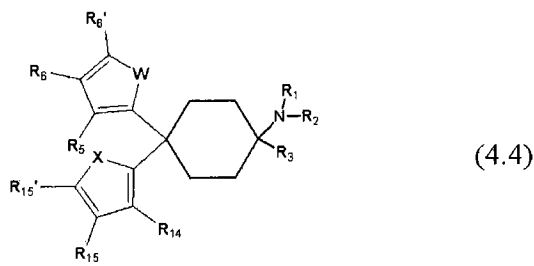
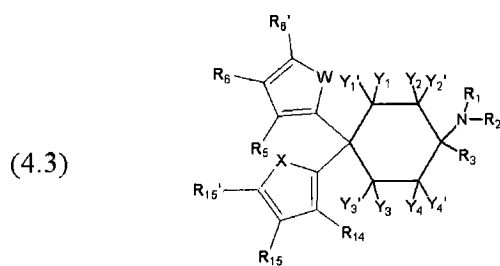
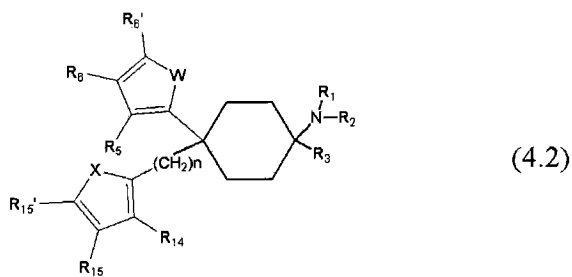
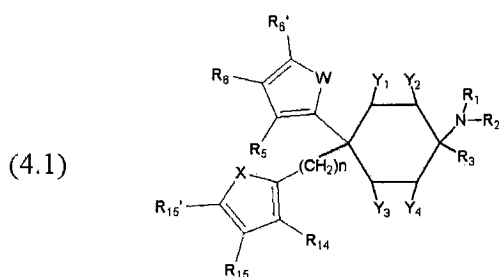
[0150] 根据本发明的通式 (1)、(2) 和 (3) 化合物的特别优选实施方案具有通式 (4)：

[0151]



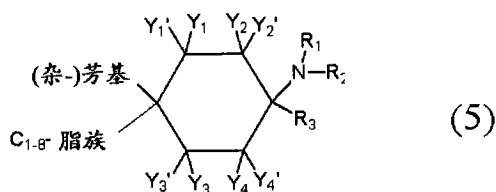
[0152] 根据本发明的通式 (4) 化合物的优选实施方案具有通式 (4.1)、(4.2)、(4.3)、(4.4)、(4.5)、(4.6)、(4.7) 或 (4.8) :

[0153]



[0154] 根据本发明的通式 (1) 化合物的其它实施方案具有通式 (5)

[0155]

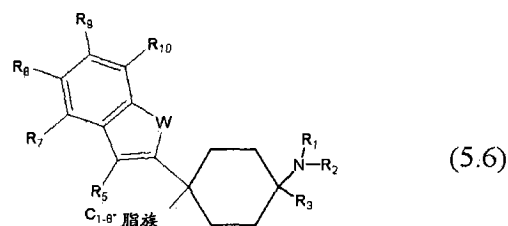
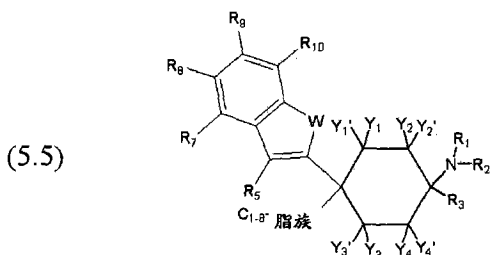
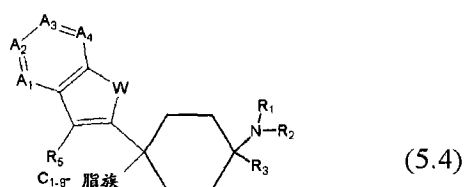
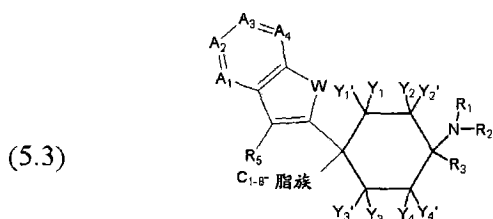
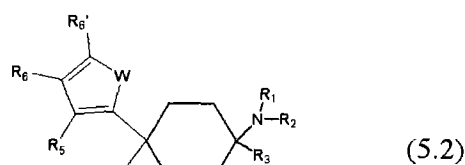
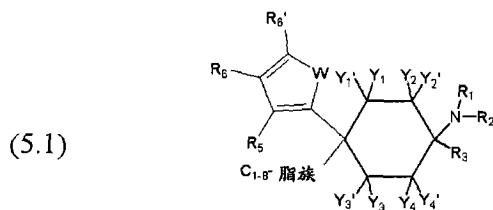


[0156] [Aliphatic = 脂族]

[0157] 其中所有取代基具有上述限定的意义。 $-C_{1-8}$ -脂族优选 $-C_{1-8}$ -烷基。

[0158] 通式 (5) 化合物的优选实施方案具有通式 (5.1)、(5.2)、(5.3)、(5.4)、(5.5) 或 (5.6) :

[0159]



[0160] [Aliphatic = 脂族]

[0161] 依据本发明的化合物由取代基限定, 如由 R_1 、 R_2 和 R_3 (第一代取代基) 限定, 它们自身可以被取代 (第二代取代基)。依靠定义, 这些取代基的取代基自身可被再次取代 (第三代取代基)。如果, 例如, $Y_1 = -R_0$, 其中 $-R_0 = -C_{1-8}$ -脂族 (第一代取代基), 则 $-C_{1-8}$ -脂族自身可被, 如 $-OR_0$ 取代, 其中 $R_0 = -$ 芳基 (第二代取代基)。此给出官能团 $-C_{1-8}$ -脂族 $-O$ 芳基。然后 $-$ 芳基可转而再被, 如 $-Cl$ (第三代取代基) 取代。此给出全部的官能团 $-C_{1-8}$ -脂族 $-O$ 芳基 $-Cl$ 。

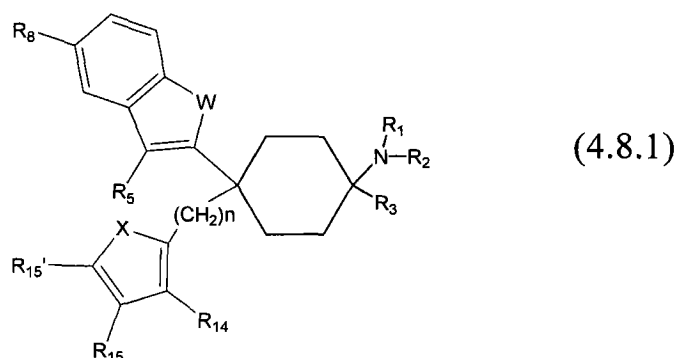
[0162] 在优选的实施方案中, 第三代取代基不能再被取代, 即然后没有第四代取代基。

[0163] 在另一个优选的实施方案中, 第二代取代基不能再被取代, 即然后已经没有第三代取代基。换言之, 在该实施方案中, R_0 至 R_{30} 的官能团可能分别被取代, 但是各自的取代基然后自身不能再被取代。

[0164] 在另一个优选的实施方案中, 第一代取代基不能再被取代, 即然后既没有第二代取代基也没有第三代取代基。换言之, 在该实施方案中, R_0 至 R_{30} 的官能团不被分别取代。

[0165] 根据本发明的特别优选的通式 (4.8) 化合物的实施方案为通式 (4.8.1) 化合物

[0166]



[0167] 其中

[0168] W 表示 -O- 或 -NR₁₁- ;

[0169] X 表示 -O-、-NR₁₆- 或 -CR₁₇ = CR₁₈- ;

[0170] n 表示 0 或 1 ;

[0171] R₁ 表示 -CH₃ ;

[0172] R₂ 表示 -H 或 -CH₃ ;或

[0173] R₁ 和 R₂ 共同形成环并表示 -(CH₂)₃₋₄- ;

[0174] R₃ 表示 -C₁₋₈- 脂族、- 芳基或杂芳基 ;优选 -C₁₋₈- 烷基、- 苯基、噻吩基、呋喃基 (furfuryl) 或吡咯基 ;其中这些基团未被取代或优选被相互独立地选自以下的取代基单或多取代 : -F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅ 和 -N(CH₃)₂ ;

[0175] R₅ 和 R₁₄ 相互独立地表示 -H、-F、-C₁₋₈- 脂族、-C₁₋₈- 脂族 - 芳基、-C₁₋₈- 脂族 - 杂芳基、-C₁₋₈- 脂族 -NHC(=O)R₀、-C₁₋₈- 脂族 -NHC(=O)OR₀、-C₁₋₈- 脂族 -NHC(=O)NHR₀、-C₁₋₈- 脂族 -NHC(=O)N(R₀)₂ 或 -C₁₋₈- 脂族 -NHS(=O)₁₋₂R₀ ;

[0176] R₈ 表示 -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CN 或 -NO₂ ;

[0177] R₁₁ 表示 -H ;

[0178] R₁₄、R₁₅ 和 R₁₅' 相互独立地表示 -H、-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅ 或 -N(CH₃)₂ ;或 R₁₅ 和 R₁₅' 共同形成 6 元饱和、部分不饱和或芳族的环, 其可能含有相互独立地选自 N、S 和 O 的一个或两个杂环原子 ;其中所形成的该环可未被取代或被单或多取代, 其中取代基相互独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-CN 和 -NO₂。

[0179] R₁₆ 表示 -H ;和

[0180] R₁₇ 和 R₁₈ 相互独立地表示 -H 或 -F。

[0181] 最特别优选以下化合物及其生理学上相容的盐和 / 或溶剂合物 :

[0182] • 1- 丁基 -N, N- 二甲基 -4,4- 双 (3- 甲基 -5-(三氟甲基)-1H- 吡啶 -2- 基) 环 - 己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0183] • 1- 丁基 -4,4- 双 (5- 氟 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-N, N- 二甲基环己胺 ;

[0184] • 1- 苄基 -N, N- 二甲基 -4,4- 双 (3-(2-(吡啶 -4- 基) 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基) 环己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0185] • N, N- 二甲基 -4,4- 双 (3-(2-(吡啶 -4- 基) 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)-1-(噻吩 -2- 基) 环己胺 ;

[0186] • 2,2' -(4- 丁基 -4-(吡咯烷 -1- 基) 环己烷 -1,1- 二基) 双 (3-(2-(吡啶 -4- 基) 乙基)-1H- 吡啶) ;

[0187] • N- 甲基 -1- 苯基 -4,4- 双 (3-(2-(吡啶 -4- 基) 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基) 环己胺 ;

[0188] • N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基 -4-(噻吩 -2- 基) 环己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0189] • N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基 -4-(噻吩 -2- 基) 环己胺 ;

[0190] • N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1,4- 二苯基环己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0191] • N, N- 二甲基 -4,4- 双 (3- 甲基苯并呋喃 -2- 基)-1- 苯基环己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0192] • N, N- 二甲基 -4,4- 双 (3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基环己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0193] • 1- 丁基 -N, N- 二甲基 -4,4- 双 (3-(2-(吡啶 -4- 基) 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)- 环己胺 ;2- 羟基丙烷 -1,2,3- 三羧酸盐 ;

[0194] • N, N, 4- 三甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基环己胺 ;

[0195] • 4- 苄基 -N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基环己胺 ;

[0196] • 2,2' -(2,2' -(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己烷 -1,1- 二基) 双 (1H- 吡啶 -3,2- 二基)) 二乙酸二甲基酯 ;

[0197] • 2,2' -(2,2' -(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己烷 -1,1- 二基) 双 (1H- 吡啶 -3,2- 二基)) 二乙醇 ;

[0198] • 1- 丁基 -N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-4-(3-(2- 吡啶 -4- 基) 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基) 环己胺 ;

[0199] • 1- 丁基 -4,4- 双 -(3-(2-(3,4- 二氢 -1H- 异喹啉 -2- 基) 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)-N, N- 二甲基环己胺 ;

[0200] • 4-(4- 甲氧基苯基)-N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基环己胺 ;

[0201] • 1- 丁基 -N, N- 二甲基 -4,4- 双 -(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 环己胺 ;

[0202] • 2-(2-(2-(4- 丁基 -4- 二甲基氨基 -1-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 环己基)-1H- 吡啶 -3- 基) 乙基) 异吡啶啉 -1,3- 二酮 ;

[0203] • 2-[2-[2-[4- 丁基 -4- 二甲基氨基 -1-[3-[2-(1,3- 二氧代 -2H- 异吡啶 -2- 基)- 乙基]-1H- 吡啶 -2- 基]- 环己基]-1H- 吡啶 -3- 基]- 乙基]-2H- 异吡啶 -1,3- 二酮 ;

[0204] • 4-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基环己胺 ;

[0205] • 3,3' -(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己烷 -1,1- 二基) 双 (1H- 吡啶 -2,3- 二基) 二丙酸二甲基酯 ;

[0206] • 4-(3-(2- 氨基乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)-1- 丁基 -N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 环己胺 ;

[0207] • 1-(3- 氟苯基)-N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-4- 噻吩 -2- 基环

己胺；

[0208] • 1-丁基-4,4-双-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺；

[0209] • 1-丁基-4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺；

[0210] • 1-苄基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-(噻吩-2-基)环己胺；

[0211] • 4-(3-甲氧基苄基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苄基环己胺；

[0212] • N-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基))-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)环戊烷氨磺酰；

[0213] • 1-(3-氟苄基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-噻吩-2-基环己胺；

[0214] • N,N-二甲基-1-苄基-4,4-双-(3-(2-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；

[0215] • 1-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基))-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-3-苄基脲；

[0216] • 1,1'-(2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))双(乙烷-2,1-二基)双(3-苄基脲)；

[0217] • 1-丁基-4,4-双(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺；

[0218] • 4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-4-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-环己胺；

[0219] • 氨基甲酸(苄基-2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基))-1-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基酯；

[0220] • 1-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基))-1-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-3-苄基脲；

[0221] • N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苄基-4-(3-(2-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺；

[0222] • N,N-二甲基-1-苄基-4-(3-(2-(吡啶-4-基)-乙基)-1H-吡啶-2-基)-4-(噻吩-2-基)-环己胺。

[0223] 依据本发明的化合物，作用于例如，与不同疾病相关的相应的 ORL 1-受体，因此，它们适宜作为药物中的药用活性物质。

[0224] 因此，本发明还涉及含至少一种依据本发明化合物以及可能的适宜的添加剂和/或佐剂和/或可能的其它活性物质的药物。

[0225] 与 WO 2004043967 中作为示例化合物而公开的化合物相比，根据本发明的化合物对 μ -类阿片或对 ORL 1-受体具有亲合力。然而，与这些化合物相比，例如，它们对产生副作用诸如病理性心境恶劣、镇静和多尿的 κ -阿片受体表现出更高的选择性。另外，具有有利的 ORL 1/ μ 亲合力的根据本发明的化合物对 μ -阿片受体表现出并不太强的平衡的亲合力。这是一个优点，既然 μ -阿片受体涉及副作用，尤其是呼吸抑制、便秘和成瘾依赖。因此，它们特别适于药物开发。

[0226] 除了至少一种依据本发明的化合物之外,依据本发明的药物还可含适宜的添加剂和/或佐剂,因此也含支持物料、填充剂、溶剂、稀释剂、着色剂和/或粘合剂,并且可作为液体药物,以可注射溶液、滴剂或汁液(juices)的形式给药,作为半固体药物,以颗粒剂、片剂、小丸剂、贴剂、胶囊剂、膏剂/喷雾膏剂或气雾剂的形式给药。所要采用的佐剂等以及其量的选择取决于药物将是否经口服、经口、胃肠外、静脉、腹膜内、皮内、肌肉内、鼻内、口颊、直肠或在局部施用,如用于皮肤、粘膜上或眼内。呈现片剂、包衣片剂、胶囊剂、颗粒剂、滴剂、汁液和糖浆剂形式的制剂适宜口服应用,溶液剂、混悬剂、易于再配制的干性制剂以及喷雾剂适宜胃肠外、局部和吸入应用。依据本发明的化合物在储库中、以溶解的形式或在膏剂中,可能外加皮肤渗透促进剂,是适宜经皮应用的制剂。可口服或经皮应用的制剂形式可采取延迟的方式释放依据本发明的化合物。依据本发明的化合物也可以胃肠外长效储库的形式,诸如,如植入物或植入泵应用。原则上,可将其它的为技术人员已知的额外的活性物质加至依据本发明的药物中。

[0227] 将要给予患者的活性物质的量依患者的体重、应用的类型、疾病的指征和严重程度的不同而异。通常,使用 0.00005 至 50mg/kg,优选 0.001 至 0.5mg/kg 的依据本发明的至少一种化合物。

[0228] 对于以上提及的所有形式的依据本发明的药物,特别优选的是,如果,除了依据本发明的至少一种化合物外,所述药物还含其它的活性物质,特别是阿片,优选强力阿片,具体是吗啡或麻醉剂,优选环己烯巴比妥或氟烷。

[0229] 在药物的优选形式中,所包含的依据本发明的化合物呈现纯非对映体和/或对映体的形式。

[0230] 特别在疼痛过程中已鉴定 ORL 1-受体。依据本发明的化合物可因此用于制备治疗疼痛,尤其是急性疼痛、神经痛或慢性疼痛的药物。

[0231] 因此,本发明又涉及依据本发明的化合物在制备治疗疼痛,尤其是急性疼痛、内脏痛、神经病性疼痛或慢性疼痛的药物中的应用。

[0232] 本发明还涉及依据本发明的化合物用于治疗焦虑症、应激和应激相关综合征、抑郁症、癫痫症、阿尔茨海默氏病、老年性痴呆、一般认知功能障碍、学习和记忆障碍(作为益智药)、戒断综合征、酒精和/或毒品和/或药物滥用和/或依赖、性功能障碍、心血管疾病、低血压、高血压、耳鸣(tinnitus)、瘙痒症、偏头痛、听力损伤、肠动力缺乏、进食障碍、厌食症、贪食症、运动障碍、腹泻、恶液质、尿失禁,或用作用肌肉松弛剂、抗惊厥剂或麻醉剂,或用于与阿片止痛剂或与麻醉剂治疗中的联合给药、用于利尿或抗尿钠排泄、轻微镇静(anxiolysis)、用于调节运动活力、用于调节神经递质释放和用于治疗与其相关的神经退行性疾病、用于治疗戒断综合征和/或用于减少阿片类物质的成瘾可能性。

[0233] 在此情况下,在以上的应用之一中,如果所用的化合物呈现为纯非对映体和/或对映体、呈现为外消旋体或呈现为非等摩尔或等摩尔的非对映体和/或对映体的混合物,则可为优选的。

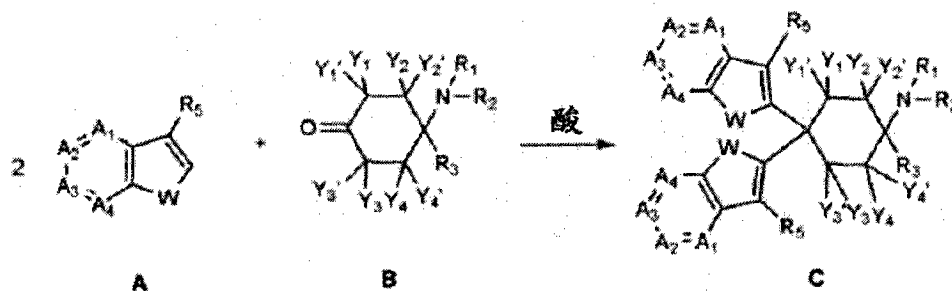
[0234] 本发明还涉及,特别是在前述的指征之一中,通过给予有效治疗剂量的依据本发明的化合物或依据本发明的药物,治疗需要治疗疼痛,特别慢性疼痛的非人哺乳动物或人的方法。

[0235] 本发明还再涉及如在下列的说明书和实施例中概括的、用于制备依据本发明的化

化合物的方法。

[0236] 通用合成图 1:

[0237]

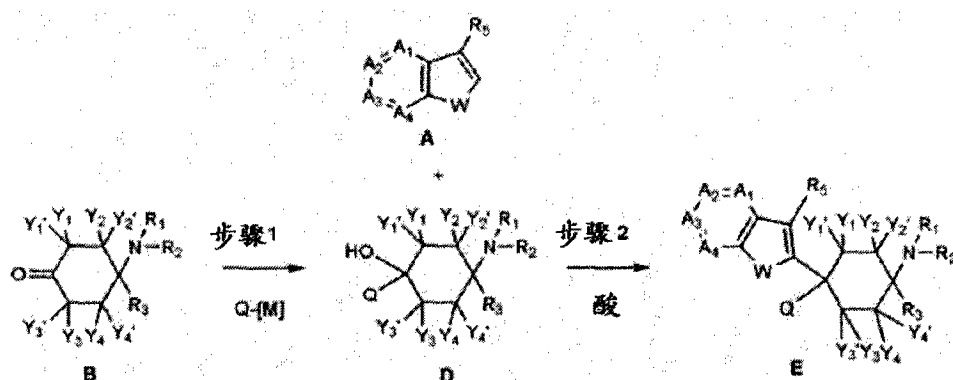


[0238] 通过无机酸或其三甲基甲硅烷基酯或无机酸的作用,或通过加入过渡金属盐,通式 A 化合物可与通式 B 化合物一起转化为通式 C 化合物。通式 A 化合物可通过市售得到(示例性的合成还参见 W02008009416)。专业文献中已知具有通式 B 的环己酮衍生物的合成(比较,例如, W005066183、W0040043967、W00290317、US 4065573、Lednicer 等, J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430)。

[0239] 通用合成图 2:

[0240] 对于 Q = 芳基、杂芳基

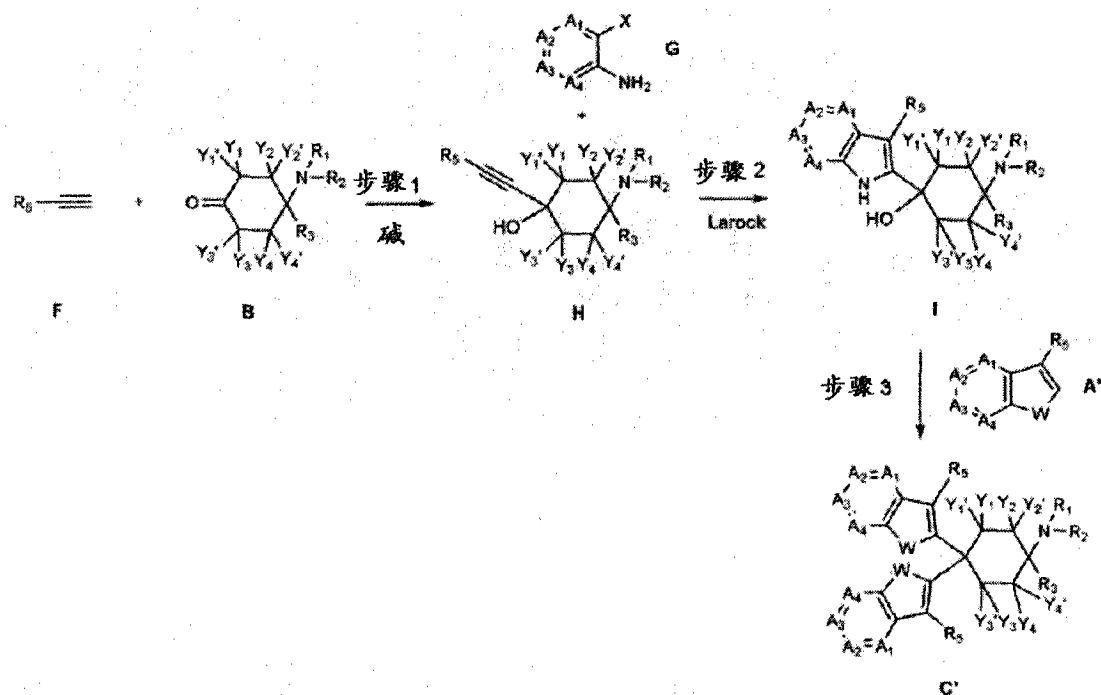
[0241]



[0242] 在步骤 1 中,从 1,2-加成到通式 B 环己酮的意义上说, Q-[M] 型的金属有机基(organyl)化合物(含有例如, [M] = Li 或 [M] = MgX) 被转化为 D 型化合物。通过无机酸或其三甲基甲硅烷基酯或无机酸的作用或通过加入过渡金属盐,通式 D 化合物可与通式 A 化合物一起被转化为通式 E 化合物(步骤 2)。

[0243] 通用合成图 3.1:

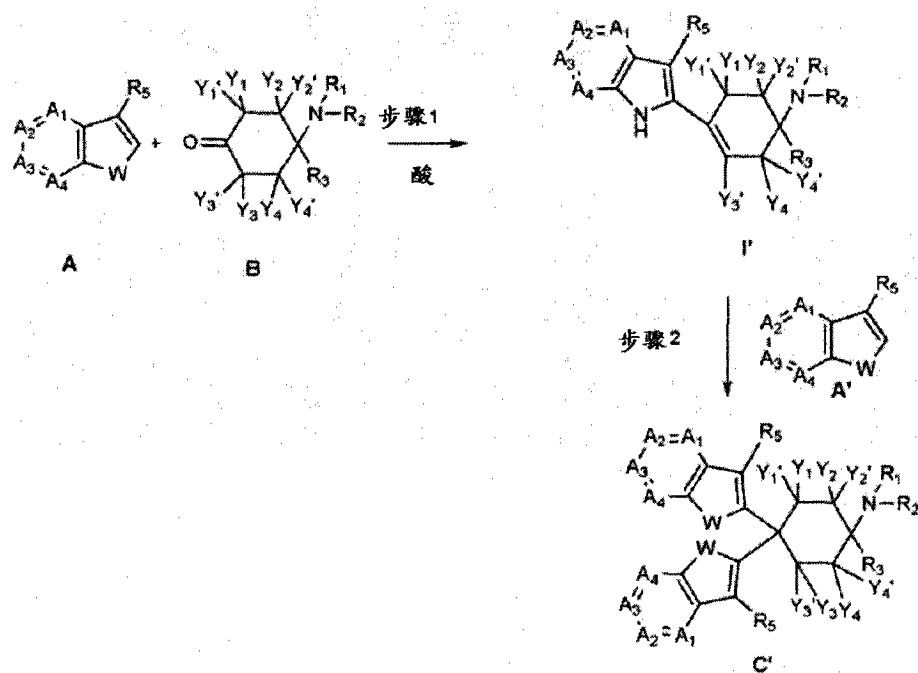
[0244]



[0245] 经采用适用的碱性试剂, F 和 B 可转化为通式 H 化合物 (步骤 1)。从根据 Larock 通过加入钯催化剂的吲哚合成的意义上说, 在步骤 2 中, 其中 X 表示卤素基团或磺酸酯的通式 G 化合物, 与通式 H 的炔属一起被转化为通式 I 吲哚。通式 G 化合物可市售得到 (示例性的合成还参见 W02008009416)。通过有机酸或其三甲基甲硅烷基酯或无机酸的作用, 或通过加入过渡金属盐 (步骤 3), I 与通式 A' 化合物可转化为通式 C' 化合物。

[0246] 通用合成图 3.2:

[0247]



[0248] 通过无机酸或其三甲基甲硅烷基酯或无机酸的作用, 或通过加入过渡金属盐, 通式 A 化合物可与通式 B 化合物一起被转化为通式 I' 化合物。通式 A 化合物可市售得到 (示例性的合成还参见 W02008009416)。专业文献中已知具有通式 B 的环己酮衍生物的合

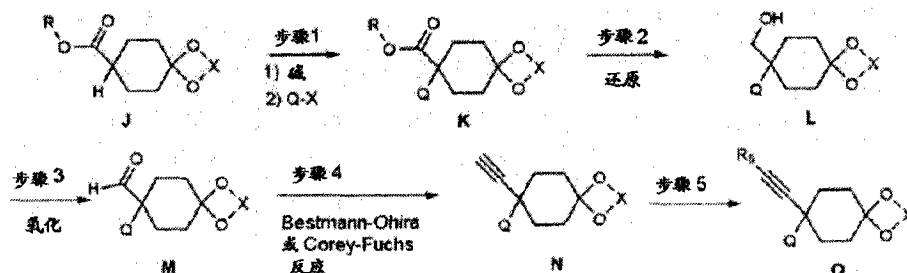
成(参考,例如,W005066183、W0040043967、W00290317、US 4065573、Lednicer 等, J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430)。通过有机酸或其反甲基甲硅烷基酯或无机酸的作用,或通过加入过渡金属盐, I' 与通式 A' 化合物一起可转化为通式 C' 化合物(步骤 2)。

[0249] 通用合成图 4:

[0250] 对于 $Q = -C_{1-8}-(\text{环})$ 脂族、 $-C_{1-8}$ -脂族-(杂)芳基

[0251] 通用合成图 4.1:

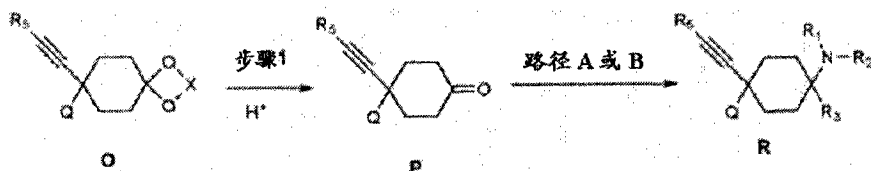
[0252]



[0253] 在步骤 1 中,通过用适用的碱并用 Q-X 型亲电子试剂转化,式 J 化合物(X 来自被芳基或烷基(饱和/不饱和)取代的烷基、烷基//亚烷基/亚烷基基团)被转化为通式 K 化合物。酯的还原发生在步骤 2。通过氧化,所得到的 L 型醇可被转化为醛 M(步骤 3)。在步骤 4 中,从 Bestmann-Ohira 反应(Regitz, M. 等; Chem. Ber., 1968, 101; 3734-3743; Harned, A. M. 等 Tetrahedron, 2005, 61, 12093-12099)的意义上说,或根据 Corey-Fuchs 反应(Corey; Fuchs; THL 1972, 36, 3769-3772),通式 M 的醛被转化为通式 N 的炔属。从 Sonogashira 反应的意义上说,或者通过质子化/烷基化(R_5-X),或者通过过渡金属介导的偶合,基团 R_5 插入至通式 O 化合物发生在步骤 5。

[0254] 通用合成图 4.2:

[0255]

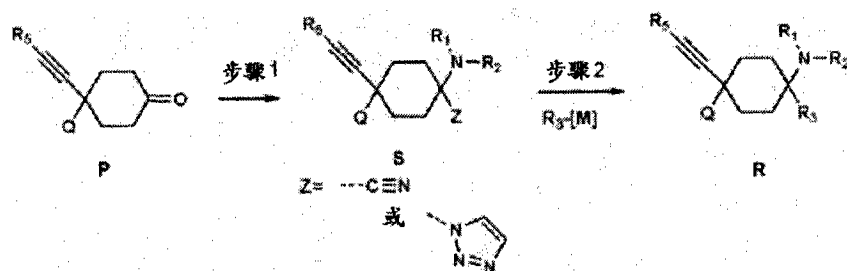


[0256] 采用本领域技术人员所知的方法,例如,通过用酸去保护,式 P 化合物可释放自相应的缩醛 O,或来自其盐。在这种情况下, X 选自被芳基或烷基(饱和/不饱和)取代的烷基、烷基/亚烷基/亚烷基。式 P 化合物可被转化为 R 型炔属。例如,这可能通过以下两个途径发生:(1) 途径 A:氨基脒或三唑途径和(2) 途径 B:亚胺途径(参见以下)。

[0257] 通用合成简图 4.3:

[0258] (1) 途径 A:氨基脒或三唑途径

[0259]



[0260] 通过与胺和酸反应物 Z-H 的反应, 酮 P 可被转化为式 S 结构。适用的反应物 Z-H 有, 例如, 氰化氢、1,2,3-三唑、苯并三唑或吡唑。结构 S (其中 Z = -CN) 化合物的特别优选的途径是在酸的存在下, 用金属氰化物 and 相应的胺转化酮 P。结构 S 化合物的其它特别优选的途径是在? 的存在下, 在脱水条件下, 用 1,2,3-三唑和相应的胺转化酮。

[0261] 可通过与相应的有机金属化合物 (R₃-[M]), 优选 Grignard 化合物反应, 使式 S 氨基腈 (其中 Z = -CN) 转化为化合物 R。有机金属化合物或者可市售得到或者可用已知方法制备。

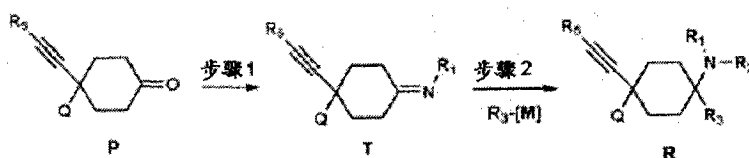
[0262] 可通过与相应的有机金属化合物 (R₃-[M]), 优选 Grignard 化合物反应, 使式 S 的氨基三唑 (其中 Z = -三唑) 转化为化合物 R。有机金属化合物或者可市售得到或可采用已知方法制备。

[0263] 可从专业文献中找到条件: (a) Katritzky 等. Synthesis, 1992, 1295-1298. (b) Prashad, 等., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 5455-5458。

[0264] 通用合成图 4.4:

[0265] (2) 途径 B: 亚胺途径

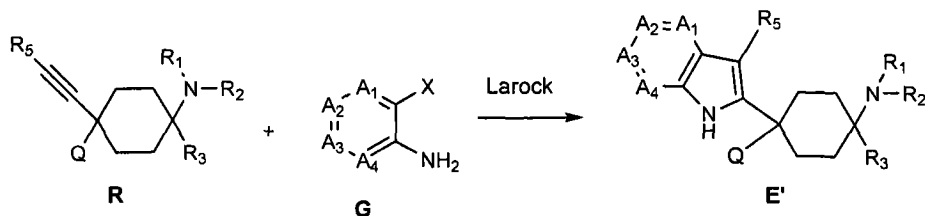
[0266]



[0267] 亚胺 T 自酮前体 P 合成, 再采用亲核试剂 (R₃-[M]) 将其转化为单元 R。可采用本领域技术人员已知的方法 (Layer, Chem. Rev., 1963, 8, 489-510) 制备所需要的亚胺单元 T。对于有机金属类型 R₃-[M] 加成到亚胺 T, 参见: 例如, Maddox 等., J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma 等., J. Med. Chem., 1989, 32, 2534-2542。

[0268] 通用合成图 4.5:

[0269]



[0270] 从根据 Larock 的吡啶合成的意义上说, 通过加入钯催化剂, 可采用通式 R 炔属使其中 X 表示卤素基团或磺酸酯的通式 G 化合物转化为通式 E' 吡啶。通式 G 化合物或可市售得到, 或者它们的制备从现有技术中已知, 或者可以对技术人员明显的方式衍生自现有技术 (示例性的合成还参见 W02008009416)。

[0271] 关于依据本发明化合物的合成的进一步细节,可参考以下的完整文献: W02002/090317、W02002/90330、W02003/008370、W02003/008731、W02003/080557、W02004/043899、W02004/043900、W02004/043902、W02004/043909、W02004/043949、W02004/043967、W02005/063769、W02005/066183、W02005/110970、W02005/110971、W02005/110973、W02005/110974、W02005/110975、W02005/110976、W02005/110977、W02006/018184、W02006/108565、W02007/079927、W02007/079928、W02007/079930、W02007/079931、W02007/124903、W02008/009415 和 W02008/009416。

[0272] 实施例:

[0273] 以下实施例用于更详细地解释本发明,而不是对其进行限制。

[0274] 产生的化合物的得率并非是最好的。所有温度未经校正。术语“醚”意指乙醚,“EE”意指乙酸乙酯和“DCM”意指二氯甲烷。术语“等当量”意指物质的相当,“mp”指熔点或熔化范围,“decomp.”指分解,“RT”意指室温,“abs.”指纯的(没有水份),“rac.”指外消旋的,“conc.”意指浓缩的,“min”意指分钟,“h”意指小时,“d”意指天,“% vol.”意指按体积计的百分率,“% m”意指质量百分比和“M”是详细为 mol/l 的浓度。

[0275] 来自 E. Merck, Darmstadt 的硅胶 60 (0.040-0.063mm) 用作柱层析的固定相。用硅胶 60、来自 E. Merck, Darmstadt 的 F 254 HPTLC 色谱板进行薄层色谱实验。用于色谱实验的流动溶剂的混合物比率一般以体积/体积给出。

[0276] 实施例号 1

[0277] 步骤 1

[0278] 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)环己胺

[0279] 使 4-丁基-4-(二甲基氨基)环己酮 (395mg, 2mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-4) 与 3-甲基-5-三氟甲基-1H-吡啶 (398mg, 2mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-7) 一起溶解于二氯甲烷 (20ml)。再加入三氟甲磺酸 (0.2ml, 338mg, 2.25mmol)。RT 下搅拌其 3d。为进行后处理,使反应混合物与 1N NaOH (10ml) 混合并搅拌 10min。相分离后,用二氯甲烷 (2x10ml) 萃取含水相。合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩至小体积。得到 741mg 浅棕色固体,其经层析分离 [硅胶 60 (80g); 乙酸乙酯/甲醇 (15 : 1; 1.5l); (10 : 1; 500ml); 1 : 1; 500ml)]。

[0280] 得率: 103mg (9%)

[0281] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.9, 10.1, 14.0, 23.7, 26.6, 29.6, 29.9, 37.3, 42.4, 56.1, 107.6, 109.6, 110.6, 110.9, 115.7, 115.8, 116.0, 116.1, 117.9, 118.5, 121.0, 121.3, 121.5, 121.6, 121.8, 121.9, 122.1, 122.4, 124.1, 124.2, 126.9, 129.6, 129.8, 135.3, 135.9, 138.0, 140.5

[0282] 步骤 2

[0283] 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)环己胺 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐 (1 : 1) (实施例编号 1)

[0284] 使 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)环己胺 (100mg, 0.17mmol) 溶解于乙醇 (10ml) 并与溶解于热乙醇 (3ml) 的柠檬酸混合 (36mg,

0.187mmol)。搅拌透明无色溶液 48h,再浓缩至小体积。加入乙醚 (10ml) 后,RT 下搅拌混合物 2h,抽吸沉淀。

[0285] 得率 :68mg (53%)

[0286] 熔点 :177-179°C

[0287] 实施例号 2

[0288] 步骤 1 :

[0289] 1-丁基 -4,4-双 (5-氟 -3-甲基 -1H-吡啶 -2-基) -N,N-二甲基环己胺

[0290] 使 5-氟 -3-甲基吡啶 (596mg, 4mmol) 与 4-丁基 -4-(二甲基氨基) 环己酮 (788mg, 4mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-4) 一起溶解于二氯甲烷 (30ml) 并与三氟甲磺酸 (400 μ l, 4.6mmol) 混合。RT 下搅拌该批次 24h。为进行后处理,使该反应混合物与 2N NaOH (30ml) 混合并于 RT 下搅拌 20min。在分离有机相后,用二氯甲烷 (3x15ml) 萃取含水相。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,再浓缩至小体积。得到的粗产物 (1.4g) 经柱层析法 [硅胶 60 (50g); 乙酸乙酯 (500ml)] 纯化。

[0291] 熔点 :314-317°C

[0292] ^{13}C -NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ ppm :14.0, 26.3, 26.9, 29.4, 30.4, 34.5, 34.9, 37.0, 39.8, 56.9, 108.9, 109.2, 111.2, 111.4, 117.4, 117.5, 118.2, 118.3, 119.9, 120.0, 123.6, 123.7, 125.4, 127.5, 128.3, 128.6, 130.4, 134.3, 134.6, 138.7, 139.2, 142.1, 149.0, 149.1, 150.7

[0293] 步骤 2 :

[0294] 1-苄基 -N,N-二甲基 -4,4-双 (3-(2-(吡啶 -4-基) 乙基) -1H-吡啶 -2-基) 环己胺 ;2-羟基丙烷 -1,2,3-三羧酸盐 (2 : 3) (实施例号 3)

[0295] 使 1-苄基 -N,N-二甲基 -4,4-双 (3-(2-(吡啶 -4-基) 乙基) -1H-吡啶 -2-基) 环己胺 (128mg, 0.182mmol) 和柠檬酸 (36mg, 0.187mmol) 溶解于甲醇 (30ml)。透明溶液被真空浓缩至小体积,残余物被溶解于乙醇 (5ml)。RT 下,将乙酸乙酯 (10ml) 和乙醚 (15ml) 逐滴缓慢加至溶液中。柠檬酸盐被分开为白色固体。RT 下,搅拌混合物 1h,再过滤并用乙醚洗涤。

[0296] 得率 :94mg (60%), 白色固体

[0297] 熔点 :155-165°C

[0298] 实施例号 3

[0299] 步骤 1 :

[0300] 1-苄基 -N,N-二甲基 -4,4-双 (3-(2-(吡啶 -4-基) 乙基) -1H-吡啶 -2-基) 环己胺

[0301] 使 3-(2-吡啶 -4-基乙基) -1H-吡啶 (667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) 与 4-苄基 -4-(二甲基氨基) 环己酮 (652mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-3) 一起溶解于无水二氯甲烷 (45ml) 并与三氟甲磺酸 (0.553ml, 6.3mmol) 混合。RT 下搅拌该批次 67h, 分开棕色油。为进行后处理,使该反应溶液与 1N NaOH (10ml) 和 THF (10ml) 混合。进一步搅拌混合物 60min。在分离各相后,用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,再浓缩至小体积。所得到的粗产物 (1.22g) 经柱层析法 [硅胶 60 (100g); 乙酸乙酯 / 甲醇 (10 : 1, 1100ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 (2 : 1,

500ml) 乙酸乙酯 / 甲醇 (1 : 2,750ml)] 纯化。

[0302] 得率 :152mg

[0303] 熔点 :314-317°C

[0304] ^{13}C -NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ ppm :14.0, 26.3, 26.9, 29.4, 30.4, 34.5, 34.9, 37.0, 39.8, 56.9, 108.9, 109.2, 111.2, 111.4, 117.4, 117.5, 118.2, 118.3, 119.9, 120.0, 123.6, 123.7, 125.4, 127.5, 128.3, 128.6, 130.4, 134.3, 134.6, 138.7, 139.2, 142.1, 149.0, 149.1, 150.7

[0305] 步骤 2 :

[0306] 1-苄基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺;2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸酯(2 : 3)(实施例号 3)

[0307] 使 1-苄基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺(128mg, 0.182mmol) 和柠檬酸(36mg, 0.187mmol) 溶解于甲醇(30ml)。透明溶液被真空浓缩至小体积,残余物被溶解于乙醇(5ml)。RT 下,将乙酸乙酯(10ml) 和乙醚(15ml) 逐滴缓慢加至溶液中。柠檬酸盐被分开为白色固体。RT 下,搅拌混合物 1h,再过滤并用乙醚洗涤。

[0308] 得率 :94mg(60%),白色固体

[0309] 熔点 :155-165°C

[0310] 实施例号 4

[0311] N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-(噻吩-2-基)环己胺(实施例号 4)

[0312] 使 3-(2-吡啶-4-基乙基)-1H-吡啶(667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) 与 4-(二甲基氨基)-4-(噻吩-2-基)环己酮(671mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-12) 一起溶解于无水二氯甲烷(45ml) 并与三氟甲磺酸混合(0.660ml, 7.43mmol)。RT 下搅拌该批次 64h, 分开棕色油。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH(30ml) 和甲醇(10ml) 混合。进一步搅拌混合物 60min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相(3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩至小体积。所得到的粗产物(1.33g) 经柱层析法[硅胶 60(100g); 乙酸乙酯 / 甲醇 10 : 1, (1650ml), 乙酸乙酯 / 甲醇(5 : 1, (600ml))] 纯化。

[0313] 得率 :99mg, 黄色固体

[0314] 熔点 :277-282°C

[0315] ^{13}C -NMR(101MHz, DMSO d_6) δ ppm :26.5, 26.6, 31.5, 32.8, 34.8, 34.9, 37.8, 38.9, 58.5, 109.4, 109.5, 111.4, 117.6, 118.4, 120.2, 123.7, 124.7, 126.3, 128.5, 128.6, 134.5, 134.6, 149.06, 149.1, 150.6.

[0316] 实施例号 5

[0317] 2,2'-(4-丁基-4-(吡咯烷-1-基)环己烷-1,1-二基)双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶)(实施例号 5)

[0318] 使 3-(2-吡啶-4-基乙基)-1H-吡啶(667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) 与 4-丁基-4-(吡咯烷-1-基)环己酮(671mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-14) 一起溶解于无水二氯甲烷(45ml) 并与三氟甲磺酸混合

(0.613ml, 6.9mmol)。RT 下搅拌该批次 64h, 分开棕色油。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH (30ml) 和甲醇 (10ml) 混合。进一步搅拌混合物 60min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。所得到粗产物 (1.35g) 经柱层析法 [硅胶 60 (90g); 乙酸乙酯 / 甲醇 (1 : 1 (2400ml))] 纯化。

[0319] 得率: 48mg, 浅褐色固体

[0320] 熔点: 277–285°C

[0321] ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.1, 23.7, 24.6, 26.4, 26.6, 26.9, 27.0, 30.8, 31.3, 32.1, 35.4, 35.9, 41.5, 44.1, 54.8, 110.1, 110.9, 111.2, 111.9, 118.1, 118.4, 119.5, 119.8, 121.5, 121.8, 123.7, 129.2, 129.4, 134.1, 134.7, 137.7, 140.4, 149.5, 149.6, 150.9, 151.1.

[0322] 实施例号 6

[0323] N-甲基-1-苯基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺 (实施例号 6)

[0324] 使 3-(2-吡啶-4-基乙基)-1H-吡啶 (667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) 与 4-(甲基氨基)-4-苯基环己酮 (610mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-15) 一起溶解于无水二氯甲烷 (45ml) 并与三氟甲磺酸混合 (0.613ml, 6.9mmol)。RT 下搅拌该批次 64h, 分开棕色油。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH (30ml) 和甲醇 (10ml) 混合。进一步搅拌混合物 60min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。所得到粗产物 (1.47g) 经柱层析法 [硅胶 60 (90g); 乙酸乙酯 / 甲醇 5 : 1 (1200ml); 乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1 (1200ml)] 纯化。

[0325] 得率: 100mg, 黄色固体

[0326] 熔点: 115–120°C

[0327] ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.7, 26.8, 26.9, 27.4, 28.8, 31.8, 32.7, 35.5, 35.7, 41.6, 56.8, 110.6, 110.8, 111.06, 111.1, 111.4, 118.2, 118.3, 119.6, 119.7, 121.7, 121.8, 123.7, 124.0, 126.3, 126.7, 127.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.1, 129.3, 134.4, 134.5, 137.6, 139.1, 149.48, 149.53, 150.9, 151.1

[0328] 实施例号 7 和实施例号 8

[0329] 步骤 1:

[0330] 4-(二甲基氨基)-4-苯基-1-(噻吩-2-基)环己醇 (极性和非极性非对映异构体)

[0331] 提供在无水 THF (30ml) 中的 4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮 (2.17g, 10mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-10), 并在 10min 内与 2-噻吩基溴化镁溶液 (1M 在 THF 中, 22.5ml, 22.5mmol) 混合。回流加热反应溶液至沸腾 2h。为了进行后处理, 小心边用冰浴冷却边使溶液与冰块和饱和 NH₄Cl 溶液 (25ml) 混合, 再用乙酸乙酯 (3x30ml) 萃取。用水 (20ml) 和饱和 NaCl 溶液 (20ml) 洗涤经合并的有机相, 并经硫酸钠干燥。再真空完全除去挥发性组分。在硅胶 60 (150g) 上用乙酸乙酯 / 甲醇 (1 : 1) 进行层析分离该物质混合物 (3.78g)。

[0332] 得率 (非极性非对映异构体): 430mg (14%), 浅褐色固体

[0333] ¹³C NMR (101MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 28.7, 35.3, 37.8, 58.2, 69.8, 121.4, 123.2,

126. 2, 126. 4, 126. 6, 127. 2, 139. 0, 156. 4

[0334] 得率 (极性非对映异构体) : 980mg (33%), 浅褐色固体

[0335] 熔点 : 136-141°C

[0336] ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- D_6) δ ppm : 28. 3, 36. 5, 37. 9, 60. 4, 69. 5, 121. 3, 123. 3, 126. 2, 126. 3, 127. 5, 127. 6, 136. 5, 155. 8

[0337] 步骤 2 :

[0338] N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基 -4-(噻吩 -2- 基) 环己胺 (非极性非对映异构体)

[0339] 提供无水二氯甲烷 (40ml) 中的与 4-(二甲基氨基)-4- 苯基 -1-(噻吩 -2- 基) 环己醇 (350mg, 1. 16mmol, 更大极性的非对映异构体) 一起、无水的 3- 甲基吡啶 (430mg, 3. 28mmol), 并快速三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (0. 23ml, 1. 27mmol) 混合。RT 下搅拌该批次 24h。为了整理, 沉淀出的沉淀经多孔玻璃过滤器分离并干燥。使其与二氯甲烷 (10ml) 和 2N NaOH (2ml) 混合, 搅拌悬液 2. 5 天。分离有机相, 用二氯甲烷 (3x20ml) 萃取含水相。合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 再浓缩至小体积。

[0340] 得率 (非极性非对映异构体) : 110mg (22%), 浅黄色固体

[0341] 熔点 : 自 215°C

[0342] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ ppm : 10. 1, 28. 5, 34. 2, 37. 2, 42. 4, 68. 4, 105. 8, 110. 8, 117. 7, 118. 2, 119. 1, 120. 9, 121. 9, 123. 6, 126. 4, 128. 9, 129. 1, 129. 6, 129. 7, 129. 8, 135. 2, 135. 5, 152. 9.

[0343] 步骤 3 :

[0344] N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基 -4-(噻吩 -2- 基) 环己胺 ; 2- 羟基丙烷 -1, 2, 3- 三羧酸盐 (1 : 1) (实施例号 7, 非极性非对映异构体)

[0345] 在沸腾加热中, 使 N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基 -4-(噻吩 -2- 基) 环己胺 (90mg, 0. 22mmol, 非极性非对映异构体) 溶解于丙 -2- 醇 (20ml), 并与柠檬酸的热溶液 [60mg, 0. 31mmol, 在丙 -2- 醇 (2ml) 中] 混合。在溶剂浓缩至 1-2ml 后, 分开沉淀。5°C 下, 放置该批 18h 至完全沉淀, 再通过多孔玻璃过滤器分离固体并干燥。

[0346] 得率 : 55mg (41%), 玻璃质固体

[0347] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1. 55-1. 78 (br s, 2H), 1. 79-1. 99 (br s 3H), 2. 05-2. 29 (br s, 6H), 2. 3-2. 67 (m, 7H), 2. 94-3. 02 (m, 3H), 6. 57 (s, 1H), 6. 70-7. 81 (m, 11H), 10. 77 (s, 1H)

[0348] 实施例号 8

[0349] N, N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-1- 苯基 -4-(噻吩 -2- 基) 环己胺 (实施例号 8, 极性非对映异构体)

[0350] 在分离沉淀后使步骤 2 中得到的母液与 2N NaOH (10ml) 混合并搅拌 10min。有机相再经分离, 用二氯甲烷 (4x20ml) 萃取含水相。合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 再浓缩至小体积, 经层析法 [硅胶 60G (10g) ; 乙酸乙酯 (100ml)] 纯化残余物 (670mg)。

[0351] 得率 : 252mg (52%)

[0352] 熔点 : 202-205°C (自甲醇)

[0353] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ ppm : 9. 6, 30. 2, 33. 6, 38. 0, 43. 4, 60. 6*, 106. 0*,

110. 2, 117. 9, 118. 9, 121. 2, 124. 3*, 126. 7, 126. 8, 127. 6*, 127. 8*, 130. 3, 133. 7

[0354] * 展开信号。

[0355] 实施例号 9

[0356] 步骤 1 :

[0357] 4-(二甲基氨基)-1,4-二苯基环己醇(极性和非极性非对映异构体)

[0358] 在 10min 内将苯基溴化镁溶液(20ml, 在 1M THF 中, 20mmol) 加至 4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮(2.17g, 10mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-10) 的无水 THF(20ml) 溶液中。在此期间, 该批温度增加至约 40℃。完成加入后, 加热该批至沸腾 2h。在约 1h 后, 分开沉淀。在达到约 5℃后, 为了进行后处理, 用冰冷却该批并与冰块(约 2g) 混合。再将饱和 NH₄Cl 溶液(20ml) 加至混合物中。分离有机相, 用乙酸乙酯萃取含水相(3x20ml)。合并的有机萃取物经 MgSO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。所得到的残余物(3.1g) 经层析法[硅胶 60G(10g); 乙酸乙酯(100ml), 乙酸乙酯/乙醇 1 : 1(100ml)] 纯化。

[0359] 得率(非极性非对映异构体): 405mg(13%), 无色固体

[0360] 熔点: 114-115℃(自甲醇)

[0361] ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm : 29. 2, 34. 5, 38. 1, 58. 7, 72. 9, 124. 8, 126. 4, 126. 7, 126. 8, 127. 4, 128. 2, 139. 34, 148. 9

[0362] 得率(极性非对映异构体): 881mg(26%), 无色固体

[0363] 熔点: 123-126℃(自甲醇)

[0364] ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm : 28. 6, 35. 8, 38. 2, 61. 5, 72. 3, 124. 5, 126. 7, 127. 9, 128. 0, 128. 1, 135. 8, 148. 5

[0365] 步骤 2 :

[0366] N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1,4-二苯基环己胺(非对映异构体)

[0367] 提供与 4-(二甲基氨基)-1,4-二苯基环己醇(590mg, 2mmol, 极性非对映异构体) 在一起在二氯甲烷(40ml) 中的 3-甲基吡啶(393mg, 3mmol), 并快速与三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.6ml, 3.31mmol) 混合。于 RT 下搅拌该批次 43h。为了进行后处理, 使该批与 2N NaOH(20ml) 混合并搅拌 10min。然后分离有机相, 用二氯甲烷(3x20ml) 萃取含水相。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。所得残余物(945mg) 经层析法[硅胶 60G(10g); 己烷/乙酸乙酯 1 : 1(100ml)] 纯化。使所得到的胺混合物溶解于二氯甲烷(5ml) 并与 2N HCl(5ml) 混合。得到经自相混合物过滤分离的不溶解沉淀(136mg, 15%得率, 熔点: 303-307℃)。再使固体与二氯甲烷(10ml) 和 2N NaOH(10ml) 混合并搅拌。17h 后, 所得到的透明二相系统被分离, 用二氯甲烷(3x 20ml) 萃取含水相。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 然后浓缩至小体积。

[0368] 得率: 114mg(14%)

[0369] 熔点: 193-207℃

[0370] 步骤 3 :

[0371] N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1,4-二苯基环己胺; 2-羟基丙烷-1, 2, 3-三羧酸盐(1 : 1)(实施例号 9, 非对映异构体)

[0372] 在沸腾加热中加热 2-丙醇(10ml) 中的 N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1,4-二苯基环己胺(120mg, 0.29mmol), 并与柠檬酸的热溶液[70mg,

0.36mmol, 在 2-丙醇 (2ml) 中] 混合。在溶剂浓缩至约 5ml 后, 分开沉淀。5℃下放置该批 18h 至完全沉淀, 再经多孔玻璃过滤器分离出固体并干燥。

[0373] 得率: 77mg (44%), 玻璃质固体

[0374] ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.0, 29.1*, 31.0, 32.4*, 37.3, 43.8*, 71.4, 105.5, 110.6, 117.4*, 118.1*, 120.5*, 125.3*, 125.9, 128.1*, 128.6, 129.0*, 129.7, 135.1, 147.3*, 171.1, 176.2*

[0375] * 展开信号。

[0376] 实施例号 10

[0377] 步骤 1:

[0378] N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-苯基环己胺

[0379] 使 3-甲基苯并呋喃 (354mg, 3mmol) 与 4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮 (651mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-10) 一起溶解于二氯甲烷 (25ml) 并与三氟甲磺酸混合 (0.3ml, 3.4mmol)。RT 下搅拌该批次 20h。为进行后处理, 使该反应混合物与 2N NaOH (10ml) 混合。进一步搅拌混合物 20min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x20ml)。合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥, 再浓缩至小体积。所得到的粗产物 (950mg) 经柱层析法 (流动溶剂: EtOAc) 纯化, 再自乙醇中再结晶 (60ml)。

[0380] 得率: 182mg

[0381] 熔点: 164-166℃

[0382] 步骤 2:

[0383] N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-苯基环己胺; 2-羟基丙烷-1, 2, 3-三羧酸盐 (1 : 1) (实施例号 10)

[0384] 在沸腾加热中, 使 N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-苯基环己胺 (410mg, 0.88mmol) 溶解于乙醇 (70ml), 并与溶解于热乙醇 (10ml) 的柠檬酸 (300mg, 1.6mmol) 混合。浓缩溶液至约 10ml 并于 5℃下放置 3h。通过多孔玻璃过滤器分离出所得到的晶体。

[0385] 得率: 349 (60%)

[0386] 熔点: 161-164℃

[0387] ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- D_6) δ ppm: 7.4, 8.2, 28.6*, 29.9*, 37.3, 42.4, 43.6*, 71.7, 110.0, 110.6, 110.8, 111.4, 119.0, 119.2, 122.3, 122.4, 123.9, 124.1, 128.5*, 130.2, 130.5, 152.0, 152.4, 171.2, 175.8

[0388] * 展开信号。

[0389] 实施例号 11

[0390] N,N-二甲基-4,4-双(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺; 2-羟基丙烷-1, 2, 3-三羧酸盐 (1 : 1) (实施例号 11)

[0391] 使 3-甲基吡啶 (262mg, 2mmol) 与 4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮 (434mg, 2mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-10) 一起溶解于二氯甲烷 (20ml), 并与三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (0.44ml, 2.45mmol) 混合。RT 下搅拌该批次 20h。为进行后处理, 使该反应混合物与 2N NaOH (10ml) 混合。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (2x20ml)。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩至小体积。所得到的粗产物 (638mg) 经柱层析法 (流动

溶剂:EtOAc) 纯化。使所得到的固体 (200mg) 溶解于乙醇 (3ml) 并与柠檬酸混合 (48mg, 0.25mmol)。RT 下放置溶液 3 天。通过多孔玻璃过滤器分离出固体。

[0392] 得率:79mg(14%)

[0393] 熔点:自 168°C

[0394] ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ ppm:1.78(s, 3H), 1.93-2.15(m, 6H), 2.26(s, 6H), 2.45-2.70(m, 6H), 2.83-2.95(m, 2H), 4.14-4.67(br s, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.89-6.99(m, 2H), 7.02-7.08(m, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.43-7.48(m, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.60-7.70(m, 2H), 10.30(s, 1H), 10.82(s, 1H)

[0395] 实施例号 12

[0396] 步骤 1:

[0397] 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺

[0398] 使 3-(2-吡啶-4-基乙基)-1H-吡啶 (667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) 与 4-丁基-4-(二甲基氨基)环己酮 (592mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 酮单元 Ket-4) 一起溶解于二氯甲烷 (45ml) 并与三氟甲磺酸混合 (0.553ml, 6.3mmol)。RT 下搅拌该批次 67h, 分开棕色油。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH(10ml) 和 THF(10ml) 混合。进一步搅拌混合物 60min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩至小体积。得到的粗产物 (1.24g) 经柱层析法 [硅胶 60(100g); 乙酸乙酯/甲醇 (10:1, 1200ml), 乙酸乙酯/甲醇 (5:1, 600ml), 乙酸乙酯/甲醇 (2:1, 700ml), 乙酸乙酯/甲醇 (1:2, 750ml), 甲醇 (800ml)] 纯化。

[0399] 得率:121mg

[0400] 熔点:274-282°C

[0401] ^{13}C -NMR(101MHz, CDCl_3) δ ppm:14.0, 23.1, 26.0, 26.5, 26.8, 28.9, 30.7, 34.7, 35.0, 37.2, 55.5, 109.1, 109.6, 111.4, 111.5, 117.5, 117.6, 118.3, 118.4, 120.1, 123.7, 128.6, 134.5, 134.8, 139.6, 141.4, 149.1, 150.7

[0402] 步骤 2:

[0403] 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺; 2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸盐 (1:1) (实施例号 12)

[0404] 使 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己胺 (96mg, 0.154mmol) 和柠檬酸 (31mg, 0.161mmol) 溶解于甲醇 (4ml)。RT 下, 将乙酸乙酯 (4ml) 和乙醚 (16ml) 逐滴缓慢加至透明溶液中。分开白色粉末。RT 下搅拌混合物 2h, 再过滤并经乙醚洗涤。得率:100mg(80%), 白色固体

[0405] 熔点:134-142°C

[0406] 实施例号 13

[0407] 步骤 1:

[0408] 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))二乙酸二甲基酯 (实施例号 13)

[0409] 使乙酸 3-吡啶基甲酯 (950mg, 5.02mmol) 与 4-丁基-4-(二甲基氨基)-环己酮 (395mg, 2.00mmol) 一起溶解于无水二氯甲烷 (20ml) 并与三氟甲磺酸混合 (0.230ml,

2.62mmol)。23℃下搅拌该批次 11h。为进行后处理,使该反应溶液与 1N NaOH(10ml) 混合。搅拌混合物 5min。在分离各相后,用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥,再浓缩至小体积。得到的粗产物 (棕色油,1.55g) 经柱层析法 [硅胶 60(70g);乙酸乙酯 (600ml),乙酸乙酯/甲醇 (4:1(1000ml))] 纯化。得到呈白色固体的想要的双吡啶化合物 (149mg,13%, mp 117-121℃)。

[0410] 实施例号 13:¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:14.1,23.8,26.5,29.7,30.2,30.9,31.2,31.4,37.3,44.3,52.3,52.4,55.9,101.4,103.0,110.8,110.9,117.7,117.8,118.9,119.1,121.6,121.8,129.0,129.2,135.1,135.5,139.5,141.6,174.8,174.9

[0411] 烯烃 4:¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:14.2,23.6,25.6,26.8,28.5,30.5,32.2,38.0,51.9,55.9,104.3,110.5,118.7,119.8,122.0,127.6,128.4,134.9,137.4,172.7

[0412] 实施例号 14

[0413] 步骤 1:

[0414] 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))二乙醇 (实施例号 14)

[0415] 氩气中,将 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))二乙酸二甲基酯 (100mg,0.1791mmol) 加至氢化铝锂 (75mg,1.97mmol) 的无水四氢呋喃 (10ml) 悬液中。23℃下搅拌该批次 30min。边冷却,边加入 1N 氢氧化钠溶液 (20ml),并于室温下搅拌 5min。混合物经乙醚 (3x15ml) 萃取。合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,挥发性组分完全真空除去。这样得到呈白色固体的产物 (熔点 174-178℃),得率为 76mg(90%)。

[0416] 实施例号 14:¹³C-NMR(101MHz, CD₃OD) δ ppm:14.4,24.7,27.5,29.3,29.5,30.1,32.1,32.8,37.9,42.9,58.2,63.0,63.1,108.3,108.5,111.88,111.94,118.77,118.80,119.6,119.7,121.7,121.8,130.92,130.94,136.37,136.41,141.0,141.4

[0417] 实施例号 15 和实施例号 16

[0418] 步骤 1:

[0419] 1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-(2-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)环己-3-烯胺

[0420] 23℃下,将 3-[(2-吡啶-4-基)乙基]-1H-吡啶 (1.38g,6.21mmol) 与 4-丁基-4-(二甲基氨基)环己酮 (1.23g,6.23mmol) 一起与 HBr/冰醋酸 (33% HBr,6ml) 混合,并搅拌 2h。再用二氯甲烷 (100ml) 稀释混合物。冷却下加入 5N 氢氧化钠溶液 (50ml)。室温下搅拌该批次 10min。在分离各相后,用二氯甲烷萃取含水相 (3x20ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥,再浓缩至小体积。得到的粗产物 (2.53g,棕色固体) 经层析法 [硅胶 60(110g);乙酸乙酯/甲醇 (5:1(1200ml),甲醇 (1200ml))] 纯化。得到 1.53g(61%) 目标化合物 (熔点:146-150℃)。

[0421] ¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:14.2,23.7,25.6,26.0,26.9,28.5,30.5,32.3,36.4,38.0,55.9,110.4,110.6,118.3,119.4,121.8,124.4,126.5,128.7,129.2,135.1,136.3,149.5,151.2

[0422] 步骤 2:

[0423] 1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-(3-(2-吡啶-4-基)乙

基)-1H- 吡啶-2- 基) 环己胺 (实施例号 15, 更多非极性非对映异构体和实施例号 16, 更大极性非对映异构体)

[0424] 使 3- 甲基-1H- 吡啶 (400mg, 3.05mmol) 与 1- 丁基-N, N- 二甲基-4-(3-(2- 吡啶-4- 基) 乙基)-1H- 吡啶-2- 基) 环己-3- 烯胺 (605mg, 1.51mmol) 一起溶解于无水二氯甲烷 (20ml) 并与三氟甲磺酸 (0.32ml, 3.64mmol) 混合。23℃下搅拌该批次 112h。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH(20ml) 混合。搅拌混合物 5min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x15ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。得到的粗产物 (棕色油, 1.12g) 经柱层析法 [硅胶 60 (60g) ; 乙酸乙酯 / 甲醇 (5 : 1 (1200ml))] 纯化。得到呈白色固体的更多非极性非对映异构体 (136mg, 17%, mp 193-198℃) 和更大极性非对映异构体 (46mg, 6%, mp 162-167℃)。

[0425] 实施例号 15 : (更多非极性非对映异构体) : ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃) δ ppm : 10.4, 14.1, 23.7, 26.2, 26.6, 29.9, 30.5, 31.6, 36.0, 37.4, 42.3, 56.0, 108.7, 109.9, 110.8, 118.0, 118.3, 118.2, 119.4, 121.3, 121.7, 123.8, 129.5, 130.2, 134.0, 134.6, 136.3, 140.1, 149.4, 151.4

[0426] 实施例号 16 : (更大极性非对映异构体) : ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃) δ ppm : 9.3, 14.1, 23.7, 26.5, 27.0, 29.6, 30.7, 31.6, 35.4, 37.4, 41.7, 56.1, 107.0, 110.6, 111.0, 111.5, 118.0, 118.3, 119.2, 119.5, 121.3, 121.6, 123.7, 129.3, 130.4, 134.0, 134.5, 137.9, 138.8, 149.5, 151.0

[0427] 实施例号 17

[0428] 步骤 1 :

[0429] 2-[2-(1H- 吡啶-3- 基)- 乙基]-1,2,3,4- 四氢异喹啉

[0430] 80℃下, 搅拌 3-(2- 溴- 乙基)-1H- 吡啶 (4.48g, 20mmol) 和异喹啉 (5.33g, 40mmol) 的无水二氧杂环己烷 (50mL) 溶液 6h。再真空除去溶剂, 使残余物与 CHCl₃ (100mL) 混合并用水洗涤两次。有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩至小体积, 和残余的残余物经用 CHCl₃/MeOH (50 : 1) 的快速层析法纯化。

[0431] 得率 : 4.78g (86%), 白色固体

[0432] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.76 (6H, m) ; 2.95 (2H, m) ; 3.66 (2H, s) ; 7.06 (6H, m) ; 7.18 (1H, s) ; 7.34 (1H, d) ; 7.56 (1H, d) ; 10.77 (1H, s)。

[0433] 步骤 2 :

[0434] 1- 丁基-4,4- 双-(3-(2-(3,4- 二氢-1H- 异喹啉-2- 基) 乙基)-1H- 吡啶-2- 基)-N, N- 二甲基环己胺

[0435] 使 2-[2-(1H- 吡啶-3- 基)- 乙基]-1,2,3,4- 四氢异喹啉 (850mg, 3.07mmol) 与 4- 丁基-4-(二甲基氨基) 环己酮 (300mg, 1.52mmol) 一起溶解于无水二氯甲烷 (10ml), 并与三氟甲磺酸 (0.230ml, 2.62mmol) 混合。23℃下搅拌该批次 6d。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH (10ml) 混合。搅拌混合物 5min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。得到的粗产物 (棕色油, 1.24g) 经柱层析法 [硅胶 60 (60g) ; 乙酸乙酯 (240ml)] 纯化。得到呈灰白色固体的所需双吡啶化合物 (89mg, 8%), 根据 NMR 谱, 它含有杂质。

[0436] 双吡啶化合物 : ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ ppm : 14.1, 22.6, 22.8, 23.8, 26.5,

28.4, 28.7, 29.5, 30.7, 31.6, 37.5, 43.1, 50.8, 51.0, 56.1, 57.0, 58.9, 59.4, 108.6, 110.0, 110.5, 110.6, 117.6, 117.8, 118.4, 118.6, 121.0, 121.2, 125.6, 125.8, 126.8, 128.9, 129.2, 129.3, 134.3, 134.6, 134.8, 135.0, 135.4, 138.3, 140.3

[0437] 步骤 3:

[0438] 1-丁基-4,4-双-(3-(2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺盐酸盐(实施例号 17)

[0439] 使 1-丁基-4,4-双-(3-(2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基)-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺(57mg, 0.079mmol) 溶解于乙基甲基酮(2ml)。RT 下, 使该溶液与氯代三甲硅烷($50\mu\text{l}$, 0.391mmol) 混合。透明反应混合物立即变得不透明。23℃ 下搅拌混合物 30min。抽吸白色沉淀。用乙基甲基酮洗涤固体($3\times 0.5\text{ml}$), 再干燥。得到呈浅褐色固体的盐酸盐(48mg, 约 80%)。

[0440] 实施例号 18

[0441] 步骤 1:

[0442] 4-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-4-苯基环己醇(非极性非对映异构体和极性非对映异构体)

[0443] 使 4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮(4.34g, 20mmol) 溶解于排出氧的无水四氢呋喃(60ml), 冰冷却下与 4-甲氧基苯基溴化镁溶液(90ml, 45mmol, 0.5N) 混合, 并回流沸腾 2h。为了进行后处理, 在冰冷却下, 使该批与饱和 NH_4Cl 溶液(50ml) 混合, 并于室温下搅拌 10min。分离出含水相, 并用乙酸乙酯萃取($3\times 25\text{ml}$)。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩至小体积。粗产物经分离, 经层析法[硅胶 60(50g); 乙酸乙酯(1000ml), 甲醇(1000ml)] 纯化。得到 2.016g(31%, mp 174–175℃) 更多非极性和 2.51g(39%, mp 149–151℃) 更大极性产物。二者都自乙酸乙酯中再结晶。

[0444] 更多非极性非对映异构体: ^{13}C -NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 28.7, 34.2, 37.8, 54.9, 58.0, 70.5, 113.0, 125.8, 126.1, 126.6, 127.2, 139.4, 142.7, 157.5

[0445] 更大极性非对映异构体: ^{13}C -NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 28.1, 35.5, 37.9, 54.9, 60.7, 70.2, 113.0, 125.5, 126.1, 127.5, 127.8, 136.6, 142.1, 157.5

[0446] 步骤 2:

[0447] 4-(4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺(实施例号 18, 两种非对映异构体的混合物)

[0448] 使 3-甲基-1H-吡啶(393mg, 3mmol) 和更多非极性的 4-二甲基氨基-1-(4-甲氧基苯基)-4-苯基环己醇(651mg, 2mmol) 溶解于排出氧的无水二氯甲烷(50ml), 与三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯($581\mu\text{l}$, 3mmol) 混合并于室温下搅拌 16h。为了进行后处理, 使该批与 5N NaOH (50ml) 混合并于室温下搅拌 1h。分离含水相, 并用二氯甲烷($3\times 25\text{ml}$) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩至小体积。分离经层析法[硅胶 60(50g); 乙酸乙酯(1000ml)] 分离的粗产物。以 600mg(68%) 得率得到呈白色固体的产物, 熔点为 90–95℃。这涉及到两种非对映异构体的混合物(约 1:1), 由于相同的 R_f 值, 它们可不必分离。

[0449] 实施例号 18: 非对映异构体混合物: ^{13}C -NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.9, 30.1, 31.3, 32.2, 37.7, 43.4, 54.8, 104.7, 110.5, 110.6, 113.4, 113.4, 117.0, 117.1, 117.8, 117.9, 120.0, 120.1, 126.2, 126.4, 126.8, 127.0, 127.3, 127.5, 127.6, 128.2, 129.5,

129.7, 134.6, 134.7, 139.2, 157.0, 157.1

[0450] 实施例号 19

[0451] 步骤 1:

[0452] 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺(实施例号 19)

[0453] 使 3-甲基-1H-吡啶 (4g, 30.492mmol) 与 4-丁基-4-(二甲基氨基)-环己酮 (2g, 10.14mmol) 一起溶解于无水二氯甲烷 (40ml) 并与三氟甲磺酸 (1.4ml, 14.93mmol) 混合。24℃下搅拌该批次 6d。为进行后处理, 使该反应溶液与 1N NaOH(25ml) 混合。搅拌混合物 25min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x20ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。得到的粗产物 (棕色油, 6.75g) 经柱层析法 [硅胶 60(70g); 乙酸乙酯/甲醇 5:1(1200ml), 乙酸乙酯/甲醇 2:1(1200ml)] 纯化。得到呈浅黄色固体的想要的双吡啶化合物 (2016mg, 45%, mp:192-195℃)。

[0454] 实施例号 19: ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:9.4, 10.3, 14.1, 23.8, 26.6, 29.8, 29.9, 31.7, 37.3, 42.7, 56.0, 106.3, 108.3, 110.4, 110.6, 117.9, 118.2, 118.9, 119.2, 121.1, 121.5, 130.3, 130.6, 133.7, 134.4, 136.5, 138.8

[0455] 实施例号 20

[0456] 步骤 1:

[0457] 2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]茚满-1,3-二酮

[0458] 使色胺 (3.09g; 19mmol) 溶解于甲苯 (300ml)。再加入邻苯二甲酸酐 (3g; 20.2mmol)。回流下沸腾黄色反应溶液 7h(水分离器)。经 DC 控制反应过程。为了进行后处理, 完全蒸馏除去甲苯。使残余黄色固体自环己烷/氯仿 (1:1) 中再结晶。得到 4.796g(90%) 产物。

[0459] 步骤 2:

[0460] 2-(2-(2-(4-丁基-4-二甲基氨基环己-1-烯基)-1H-吡啶-3-基)-乙基)异吡啶-1,3-二酮

[0461] 使 2-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]茚满-1,3-二酮 (4.40g, 15.16mmol) 与 4-丁基-4-(二甲基氨基)环己酮 (2.50g, 12.67mmol) 一起与 HBr/冰醋酸 (33% HBr, 15ml) 混合, 并于 24℃下搅拌 5h。再用二氯甲烷 (50ml) 稀释混合物。边冷却边加入 5N 氢氧化钠溶液 (100ml)。室温下搅拌该批次 10min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x20ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 再浓缩至小体积。得到的粗产物 (5.81 g, 棕色油) 经层析法 [硅胶 60(110g); 乙酸乙酯/甲醇 (2:1, (1200ml))] 纯化。得到 1.98g(33%) 目标化合物 (熔点:125-130℃)。

[0462] ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:14.2, 23.6, 24.3, 25.6, 26.6, 28.5, 30.5, 32.3, 38.1, 38.5, 56.0, 107.8, 110.4, 118.5, 119.6, 121.9, 123.1, 126.8, 128.8, 129.1, 132.3, 133.8, 134.93, 136.5, 168.2

[0463] 步骤 3:

[0464] 2-(2-(2-(4-丁基-4-二甲基氨基-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)异吡啶-1,3-二酮 (实施例号 20, 两种非对映异构体混合物)

[0465] 使 3-甲基-1H-吡啶 (1.0g, 7.62mmol) 与 2-(2-(2-(4-丁基-4-二甲基氨基-环

己-1-烯基)-1H-吡啶-3-基)-乙基)异吡啶-1,3-二酮(1.20g, 2.56mmol)一起溶解于无水二氯甲烷(15ml),并与三氟甲磺酸(0.3ml, 3.41mmol)混合。24℃下搅拌该批次6d。为进行后处理,使该反应溶液与1N NaOH(20ml)混合。搅拌混合物10min。在分离各相后,用二氯甲烷萃取含水相(3x15ml)。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,再浓缩至小体积。得到的粗产物(棕色油,2.3g)经柱层析法[硅胶60(100g);乙酸乙酯/甲醇5:1(600ml),乙酸乙酯/甲醇2:1(1200ml)]纯化。得到呈浅黄色固体的想要的双吡啶化合物(505mg, 33%, mp:未定)。根据NMR谱,它是呈约30:70之比的两种可能的非对映异构体的混合物。

[0466] 实施例号20:¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:9.6, 10.2, 14.1, 23.8, 24.7, 26.5, 26.6, 29.7, 30.5, 31.6, 31.8, 37.4, 38.3, 38.7, 42.3, 42.7, 56.1, 106.5, 107.4, 108.1, 109.2, 110.6, 110.72, 110.75, 110.9, 117.8, 118.1, 118.2, 118.3, 118.8, 119.0, 119.4, 119.6, 121.0, 121.30, 121.32, 121.7, 123.1, 129.7, 129.8, 130.3, 130.4, 132.16, 132.22, 133.8, 134.0, 134.4, 134.5, 137.8, 138.7, 140.7, 168.4

[0467] 实施例号21

[0468] 步骤1:

[0469] 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4-(二甲基氨基)-4-苯基环己醇(更大极性非对映异构体)

[0470] 使4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮(4.34g, 20mmol)溶解于排出氧的无水四氢呋喃(60ml),冰冷却下与3,4-(亚甲二氧基)-苯基溴化镁溶液(45ml, 45mmol, 1N)混合,回流沸腾3h。为了进行后处理,在冰冷却下,使该批次与饱和NH₄Cl溶液(50ml)混合,并于室温下搅拌10min。分离含水相,并用乙酸乙酯萃取(3x25ml)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,再浓缩至小体积。分离粗产物,经层析法[硅胶60(50g);乙酸乙酯(1000ml),甲醇(1000ml)]纯化。得到2.0g(29%, p 104-107℃)更大极性产物。仅发现痕量的更多非极性产物。

[0471] 更大极性非对映异构体:¹³C-NMR(101MHz, DMSO-D₆) δ ppm:28.1, 35.6, 37.7, 60.7, 70.5, 100.5, 105.5, 107.3, 117.2, 126.2, 126.7, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 136.5, 138.2, 144.5, 145.2, 146.7

[0472] 步骤2:

[0473] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺(实施例号21,两种可能的非对映异构体之一)

[0474] 使3-甲基-1H-吡啶(393mg, 3mmol)和更大极性的1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4-(二甲基氨基)-4-苯基环己醇(679mg, 2mmol)溶解于排出氧的无水二氯甲烷(50ml),与三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(581 μl, 3mmol)混合,并于室温下搅拌16h。为了进行后处理,使该批与5N NaOH(50ml)混合并于室温下搅拌1h。分离含水相,并用二氯甲烷(3x25ml)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,再浓缩至小体积。分离粗产物,经层析法[硅胶60(50g);乙酸乙酯(1000ml)]纯化。得到呈白色固体,得率为545mg(60%)和熔点为235-238℃的产物。这涉及到两种可能的非对映异构体之一。

[0475] 实施例号21:¹³C-NMR(101MHz, DMSO-D₆) δ ppm:9.9, 30.3, 32.0, 38.0, 44.5, 60.4, 100.9, 106.6, 108.0, 110.1, 117.8, 118.9, 120.2, 121.1, 126.6, 127.3, 127.7, 130.3, 133.9, 137.4, 139.0, 145.8, 147.9

[0476] 实施例号 22

[0477] 步骤 1 :

[0478] 丙酸 3-(1H- 吡啶 -3- 基) 甲酯

[0479] 氩气下,使 3- 吡啶丙酸 (3.78g,20mmol) 溶解于甲醇 (50ml)。极缓慢地将亚硫酸酐 (4.7g,2.9ml,40mmol) 逐滴加至该溶液中。在此期间,升高温度至 35℃。再回流加热混合物 7h,并于室温下彻夜搅拌。在 DC 中明显完全转化。LC/MS 表明有极少的痕量副产物。在排风罩下使该批次浓缩至小体积,与甲醇共蒸馏。残余物为用于下一反应步骤的棕色油。

[0480] 步骤 2 :

[0481] 3,3' -(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己烷 -1,1- 二基) 双 (1H- 吡啶 -2,3- 二基) 二丙酸二甲基酯 (实施例号 22)

[0482] 氩气下,使 4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己酮 (395mg,2mmol) 和丙酸 3-(1H- 吡啶 -3- 基) 甲基酯 (1.02g,5mmol) 溶解于二氯甲烷 (20ml)。在加入三氟甲磺酸 (115 μ l, 1.3mmol) 后,于室温下搅拌该批次 4 天。在 LC/MS 和 DC 控制下进行反应。为了进行后处理,用饱和碳酸氢钠溶液 (35ml) 碱化该批次,并搅拌 20min。分离各相,用二氯甲烷 (2x20ml) 萃取含水相。干燥有机相,并浓缩至小体积。得到棕色固体 (1.51g),经层析法 [硅胶 50 (50g); 乙酸乙酯 / 甲醇 4 : 1 (1000ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1 (500ml), 甲醇 (1000ml)] 纯化。以 8% (92mg) 得率得到产物。可经自乙酸乙酯和环己烷 (8ml) 中再结晶纯化。

[0483] 实施例号 22 :得率 :42mg,熔点 199-206℃。

[0484] ^{13}C -NMR (101MHz, CDCl_3) δ ppm :13.7,19.5,21.2,23.2,25.9,28.5,30.7,31.8,34.5,35,37.2,42.4,51.4,51.6,111.3,111.5,118.1,118.1,119.1,119.5,121.8,122.1,128.7,128.9,135.1,173.5,173.8

[0485] 实施例号 23

[0486] 步骤 1 :

[0487] 2-(2-(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己 -1- 烯基) -1H- 吡啶 -3- 基) - 乙基) 异吡啶啉 -1,3- 二酮

[0488] 使 2-[2-(1H- 吡啶 -3- 基) 乙基] 茚满 -1,3- 二酮 (4.40g,15.16mmol) 与 4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环己酮 (2.50g,12.67mmol) 一起和 HBr/ 冰醋酸 (33% HBr,15ml) 混合,并于 24℃ 下搅拌 5h。再用二氯甲烷 (50ml) 稀释混合物。冷却下加入 5N 氢氧化钠溶液 (100ml)。于室温下搅拌该批次 10min。在分离各相后,用二氯甲烷萃取含水相 (3x20ml)。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,再浓缩至小体积。得到的粗产物 (5.81g, 棕色油) 经层析法 [硅胶 60 (110g); 乙酸乙酯 / 甲醇 (2 : 1 (1200ml))] 纯化。得到 1.98g (33%) 目标化合物 (熔点 :125-130℃)。

[0489] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ ppm :14.2,23.6,24.3,25.6,26.6,28.5,30.5,32.3,38.1,38.5,56.0,107.8,110.4,118.5,119.6,121.9,123.1,126.8,128.8,129.1,132.3,133.8,134.93,136.5,168.2

[0490] 步骤 2 :

[0491] 2-(2-(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) -1-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 环己基) -1H- 吡啶 -3- 基) 乙基) 异吡啶啉 -1,3- 二酮

[0492] 使 3- 甲基 -1H- 吡啶 (1.0g,7.62mmol) 与 2-(2-(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基) 环

己-1-烯基)-1H-吡啶-3-基)-乙基)异吡啶啉-1,3-二酮(1.20g,2.56mmol)一起溶解于无水二氯甲烷(15ml),并与三氟甲磺酸混合(0.3ml,3.41mmol)。24℃下搅拌该批次6d。为进行后处理,使该反应溶液与1N NaOH(20ml)混合。搅拌混合物10min。在分离各相后,用二氯甲烷萃取含水相(3x15ml)。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,再浓缩至小体积。得到的粗产物(棕色油,2.3g)经柱层析法[硅胶60(100g);乙酸乙酯/甲醇5:1(600ml),乙酸乙酯/甲醇2:1(1200ml)]纯化。得到呈浅黄色固体的想要的双吡啶化合物(505mg,33%)。根据NMR谱,它是两种可能的非对映异构体呈约30:70比例的混合物。

[0493] ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:9.6,10.2,14.1,23.8,24.7,26.5,26.6,29.7,30.5,31.6,31.8,37.4,38.3,38.7,42.3,42.7,56.1,106.5,107.4,108.1,109.2,110.6,110.72,110.75,110.9,117.8,118.1,118.2,118.3,118.8,119.0,119.4,119.6,121.0,121.30,121.32,121.7,123.1,129.7,129.8,130.3 130.4,132.16,132.22,133.8,134.0,134.4 134.5,137.8, 138.7,140.7,168.4

[0494] 步骤3:

[0495] 4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺(实施例号23,两种非对映异构体混合物)

[0496] 使2-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)异吡啶啉-1,3-二酮(450mg,0.749mmol)和胍一水合物(2ml,41.2mmol)溶解于甲醇(20ml),再回流沸腾45min。为了进行后处理,该批次经1N NaOH(50ml)稀释,并用乙醚(3x20ml)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,再浓缩至干。以302mg得率得到呈浅褐色固体的产物(86%,熔点105-112℃)。根据NMR谱,它是呈约30:70比例的两种可能的非对映异构体的混合物。

[0497] 实施例号23:¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ ppm:9.69,10.5,14.0+峰肩,23.8+峰肩,26.6,26.9,29.0,29.2,29.69,29.75,30.6,30.8,31.6,31.8,37.3+峰肩,42.2,42.9,43.0,56.2,105.8,108.1,108.7,110.4,110.59,110.66,110.74,117.9,118.19,118.27,118.5,118.7,119.0,119.14,119.24,121.0,121.2,121.5+峰肩,129.78,129.87,130.22,130.36,134.2,134.7,136.4,137.6,139.2,140.0

[0498] 实施例号24

[0499] 步骤1:

[0500] 4-(二甲基氨基)-4-(3-氟苯基)-1-(噻吩-2-基)环己醇(更多非极性非对映异构体和更大极性非对映异构体)

[0501] 提供无水THF(30ml)中的4-(二甲基氨基)-4-(3-氟苯基)环己酮(2.35g,10mmol),并在10min内与2-噻吩基溴化镁溶液(1M在THF中,22.5ml,22.5mmol)混合。回流下加热反应溶液2h至沸腾。为了进行后处理,在冰浴冷却下,小心使该溶液与冰块和饱和NH₄Cl溶液(25ml)混合。再用乙酸乙酯萃取混合物(3x30ml)。用水和饱和NaCl溶液(20ml)洗涤合并的有机相(20ml),并经硫酸钠干燥。然后真空除去挥发性组分。在硅胶60(100g)上,用乙酸乙酯(1000ml)层析分离该物质混合物(3g)。以17%得率(540mg)得到呈浅褐色化合物的更多非极性非对映异构体。呈浅褐色化合物的可以23%得率(700mg)再回收更大极性非对映异构体。

[0502] 步骤2:

[0503] 1-(3-氟苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-噻吩-2-基-环己胺(实施例号 24, 非对映异构体)

[0504] 提供排除水份的与更大极性 4-(二甲基氨基)-4-(3-氟苯基)-1-(噻吩-2-基)环己醇(419mg, 1.31mmol, AS 05766)一起的在无水二氯甲烷(40ml)中的 3-甲基-1H-吡啶(344mg, 2.62mmol), 并快速与三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.38ml, 1.9mmol)混合。RT 下, 搅拌该批次 24h。为了对该批次进行后处理, 使混合物与 2N 氢氧化钠溶液(10ml)混合, 并搅拌 15min。用二氯甲烷萃取含水相(2x30ml)。干燥(Na_2SO_4)后, 浓缩合并的有机相至小体积, 得到棕色油(700mg)。加入甲醇(10ml)后, 沉淀出白色固体, 经抽吸, 再干燥。因而可以得到得率为 200mg(35%) 和熔点为 211-233°C 的两种可能的非对映异构体的一种。

[0505] 实施例号 24: ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.9, 30.1, 32.9, 33.7, 37.7, 42.6, 59.9, 104.9, 110.7, 113.0, 113.2, 114.0, 114.3, 117.4, 118.0, 120.4, 122.5, 123.5, 126.3, 129.2, 129.3, 129.5, 134.8, 139.9, 153.2, 161.0, 163.4

[0506] 实施例号 25 和 实施例号 26

[0507] 步骤 1:

[0508] 1-丁基-4,4-双-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺和 1-丁基-4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺(两种可能的非对映异构体中的一种)

[0509] 使 1-丁基-N,N-二甲基-4,4-双-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺(300mg, 0.679mmol) 溶解于无水二甲基甲酰胺(3ml), 再与氢化钠(55-60%, 33mg, 0.754mmol) 混合。24°C 下搅拌该批次 1h。再于 0°C 下, 逐滴加入溶解于无水四氢呋喃(1ml) 的甲基碘(10mg, 0.704mmol)。24°C 下搅拌该批次 4h。为进行后处理, 使该反应混合物与 H_2O (15ml) 混合并用二氯甲烷(3x15ml) 萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 再过滤。完全真空除去滤液的挥发性组分。残余物(黄色油, 372mg) 经柱层析法[硅胶 60(40g); 环己烷/乙醚 5:1(1200ml), 环己烷/乙酸乙酯 1:1(600ml)] 纯化。除二甲基化合物(39mg, 无色油) 之外, 还得到呈黄色油(97mg, 31%) 的单甲基化合物(两种可能的非对映异构体中的一种)。

[0510] 步骤 2:

[0511] 1-丁基-4,4-双-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺盐酸盐(实施例号 25)

[0512] 使 1-丁基-4,4-双-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺(39mg, 0.083mmol) 溶解于环己烷(10ml)。24°C 下使溶液与氯代三甲基硅烷($20\mu\text{l}$, 0.156mmol) 混合。透明反应混合物立即变得不透明。24°C 下搅拌混合物 30min。抽吸白色沉淀。固体经环己烷(3x0.5ml) 洗涤, 再干燥。得到呈白色固体的盐酸盐(40mg, 95%, 熔点 153-157°C)。

[0513] 实施例号 25: ^{13}C -NMR(101MHz, CD_3OD , δ ppm, hydrochloride): 12.8, 12.9, 14.2, 24.2, 26.5, 28.5, 31.0, 31.6, 32.3, 33.6, 38.5, 45.5, 68.4, 107.9, 109.8, 109.9, 110.3, 119.1, 119.2, 120.2, 120.3, 123.0, 123.4, 130.3, 130.5, 136.4, 138.7, 139.2, 139.9

[0514] 步骤 3:

[0515] 1-丁基-4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺盐酸盐(实施例号 26)

[0516] 使 1-丁基-4-(1,3-二甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺 (97mg, 0.213mmol) 溶解于环己烷 (10ml)。24℃下使溶液与氯代三甲基硅烷 (40 μ l, 0.313mmol) 混合。透明反应混合物立即变得不透明。24℃下搅拌混合物 30min。抽吸白色沉淀。固体经环己烷 (3x0.5ml) 洗涤, 再干燥。得到呈白色固体的盐酸盐 (95mg, 91%, 熔点 183-187℃)。

[0517] 实施例号 26: ^{13}C -NMR (101MHz, CD_3OD , δ ppm, hydrochloride): 8.5, 12.4, 14.3, 24.2, 26.7, 28.6, 31.1, 33.2, 38.4, 43.6, 68.6, 108.3, 109.8, 110.4, 111.8, 118.6, 119.2, 119.8, 120.1, 122.3, 123.2, 130.7, 131.2, 136.6, 138.3, 138.3, 140.1

[0518] 实施例号 27

[0519] 步骤 1:

[0520] 4-苄基-4-(二甲基氨基)-1-(噻吩-2-基)环己醇 (更多非极性非对映异构体和更大极性非对映异构体)

[0521] 提供无水 THF (30ml) 中的 4-苄基-4-(二甲基氨基)环己酮 (2.31g, 10mmol) 并在 10min 内与 2-噻吩基溴化镁溶液 (1M THF 中, 22.5ml, 22.5mmol) 混合。回流下加热反应溶液至沸腾 2h。为了进行后处理, 在冰浴冷却下, 小心使溶液与冰块和饱和 NH_4Cl 溶液 (25ml) 混合。再用乙酸乙酯萃取混合物 (3x30ml)。用水和饱和 NaCl 溶液 (20ml) 洗涤经合并的有机相 (20ml), 并经硫酸钠干燥。再真空完全除去挥发性组分。在硅胶 60 (100g) 上用乙酸乙酯/环己烷 10:1 (1000ml) 层析分离该物质混合物 (3g)。以 7% 得率 (195mg, AS 05769) 得到呈浅褐色化合物的更多非极性非对映异构体。未能确定熔点。可以 26% 得率 (820mg) 回收呈浅褐色化合物的更大极性非对映异构体。

[0522] ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm, 更多非极性非对映异构体): 28.2, 34.8, 36.8, 37.1, 57.3, 71.4, 121.5, 123.4, 125.7, 126.5, 127.9, 130.7, 139.1, 155.4

[0523] ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm, 更大极性非对映异构体): 28.8, 35.7, 36.6, 37.3, 57.7, 71.7, 122.5, 123.8, 125.8, 127.8, 130.6, 138.7, 152.7

[0524] 步骤 2:

[0525] 1-苄基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-4-(噻吩-2-基)环己胺 (实施例号 27, 两种可能的非对映异构体中的一种)

[0526] 提供在无水二氯甲烷 (40ml) 中、与更大极性 4-苄基-4-(二甲基氨基)-1-(噻吩-2-基)环己醇 (500mg, 1.58mmol, AS 05770) 一起的排除水份下的 3-甲基-1H-吡啶 (414mg, 3.16mmol), 并快速与三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (0.46ml, 2.37mmol) 混合。RT 下搅拌该批次 24h。为了对该批进行后处理, 使混合物与 2N 氢氧化钠溶液 (10ml) 混合, 并搅拌 15min。用二氯甲烷萃取含水相 (2x30ml)。干燥 (Na_2SO_4) 后, 使合并后的有机相浓缩至低体积, 得到棕色油 (750mg)。加入甲醇 (10ml) 后, 沉淀出白色固体, 经抽吸, 再干燥。如此得到两种可能的非对映异构体中的一种, 得率为 260mg (38%) 和熔点为 119-141℃。

[0527] 实施例号 27: ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.7, 28.3, 31.6, 36.3, 36.8, 41.8, 56.8, 104.0, 110.7, 117.2, 117.9, 120.2, 123.5, 123.7, 125.4, 126.0, 127.5, 129.4, 130.4, 134.2, 138.7, 141.0, 151.0

[0528] 实施例号 28

[0529] 步骤 1:

[0530] 4-二甲基氨基-1-(3-甲氧基苯基)-4-苯基环己醇(更多非极性非对映异构体和更大极性非对映异构体)

[0531] 使4-(二甲基氨基)-4-苯基环己酮(4.34g, 20mmol)溶解于排出氧的无水四氢呋喃(60ml),在冰冷却下与3-甲氧基苯基溴化镁溶液(45ml, 45mmol, 1N)混合并沸腾至回流2h。为了进行后处理,在冰冷却下,使该批与饱和NH₄Cl溶液(50ml)混合并于室温下搅拌10min。分离出含水相,并用乙酸乙酯萃取(3x25ml)。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,再浓缩至小体积。分离粗产物,经层析法[硅胶60(50g);乙酸乙酯(1000ml),甲醇(1000ml)]纯化。得到2.5g(38%, mp 116-117°C)更多非极性和2.78g(43%, mp 139-140°C)更大极性产物。二者可自乙酸乙酯中再结晶。

[0532] 更多非极性非对映异构体:¹³C-NMR(101MHz, DMSO-D₆) δ ppm:28.6, 34.0, 37.8, 54.9, 58.0, 70.9, 110.8, 111.1, 117.1, 126.1, 126.5, 127.2, 128.7, 139.4, 152.5, 158.9

[0533] 更大极性非对映异构体:¹³C-NMR(101MHz, DMSO-D₆) δ ppm:28.0, 35.5, 37.9, 54.7, 60.7, 70.7, 110.8, 110.9, 116.6, 126.2, 127.5, 127.8, 128.7, 136.5, 151.9, 158.8

[0534] 步骤2:

[0535] 4-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)-1-苯基环己胺(实施例号28,两种非对映异构体之一)

[0536] 在排除氧的情况下,使3-甲基-1H-吡啶(393mg, 3mmol)和4-二甲基氨基-1-(3-甲氧基苯基)-4-苯基环己醇(651mg, 2mmol)混合物溶解于无水二氯甲烷(50ml),与三氟甲磺酸(581 μl, 3mmol)混合并于室温下搅拌16h。为了进行后处理,使该批与5N NaOH(50ml)混合并于室温下搅拌1h。分离含水相,并用二氯甲烷(3x25ml)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,再浓缩至小体积。分离粗产物,经层析法[硅胶60(50g);乙酸乙酯(500ml)]纯化。得到呈白色固体的产物,得率为90mg(10%)和熔点为278-281°C。它涉及两种可能的非对映异构体中的一种。

[0537] 实施例号28:¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃, δ ppm):10.1, 30.4, 32.3, 38.0, 44.8, 55.0, 60.5, 107.4, 110.1, 110.6, 113.5, 117.5, 117.9, 118.8, 119.2, 121.1, 126.6, 127.1, 127.4, 127.7, 129.2, 130.5, 134.4, 137.1, 138.2, 159.5

[0538] 实施例号29

[0539] 步骤1:

[0540] N-(2-(2-(4-丁基-4-(二甲基氨基)-1-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己基)-1H-吡啶-3-基)乙基)环戊烷氨磺酰(实施例号29,两种可能的非对映异构体混合物)

[0541] 使二氯甲烷(5ml)中的4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺(120mg, 0.255mmol, 两种可能的非对映异构体以约30:70比例的混合物)与三乙胺(0.12ml, 0.863mmol)和环戊烷磺酰氯(65mg, 0.385mmol)混合。在25°C下,24h反应时间后,使反应混合物1N氢氧化钠溶液(10ml)合并并用二氯甲烷(3x15ml)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,再过滤。真空完全除去滤液的挥发性组分。残余物(黄色泡沫,173mg)经柱层析法[硅胶60(25g);乙酸乙酯/甲醇4:1(250ml),甲醇/30%氨9:1(100ml)]纯化。以39mg(25%)得率得到呈浅褐色固体的产物(熔点111-115°C, AS 11227,两种可能的非对映异构体呈约30:70比例的混合

物)。

[0542] 实施例号 29 :¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃, δ ppm) :9. 4, 10. 35, 10, 39, 13. 99, 14. 07, 23. 7, 25. 7+ 峰 肩, 26. 5, 26. 6, 27. 1, 27. 9, 28. 0, 29. 5, 30. 6, 31. 6, 37. 35, 37. 4, 41. 7, 42. 1, 43. 0, 43. 6, 56. 03, 61. 4, 61. 8, 106. 9, 108. 5, 110. 66, 110. 75, 110. 91, 110. 95, 117. 93, 118. 03, 118. 13, 118. 33, 119. 15, 119. 39, 119. 41, 119. 79, 121. 40, 121. 48, 121. 77, 129. 7, 13. 2, 134. 0, 134. 3, 134. 5, 138. 8, 139. 0

[0543] 实施例号 30

[0544] 步骤 1 :

[0545] 1-(3- 氟苯基)-N,N- 二甲基-4-(3- 甲基-1H- 吡啶-2- 基)-4- 噻吩-2- 基环己胺 2- 羟基丙烷-1,2,3- 三羧酸 (实施例号 30, 非对映异构体混合物)

[0546] 为制备柠檬酸盐, 使 1-(3- 氟苯基)-N,N- 二甲基-4-(3- 甲基-1H- 吡啶-2- 基)-4- 噻吩-2- 基环己胺 (280mg, 0. 64mmol, AS 05768) 的非对映异构体混合物溶解于热异丙醇 (80ml) 并与同样的热异丙醇柠檬酸溶液 (187mg, 0. 97mmol in 3ml) 混合。再于冰箱中贮存反应混合物 16h。抽吸所得到的固体。这样以 60mg (14%) 的得率得到呈白色固体的柠檬酸盐 (熔点 :99-117°C)。

[0547] 实施例号 30 :¹³C-NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ ppm :9. 9, 10. 0, 29. 3, 32. 9, 34. 0, 37. 5, 37. 6, 42. 5, 43. 4, 45. 4, 71. 8, 104. 9, 110. 7, 114. 4, 117. 4, 117. 6, 118. 0, 120. 5, 120. 7, 123. 6, 123. 8, 126. 4, 126. 6, 129. 3, 129. 6, 134. 5, 135. 0, 160. 9, 163. 4, 171. 2, 175. 5

[0548] 实施例号 31

[0549] 步骤 1 :

[0550] N,N- 二甲基-1- 苯基-4,4- 双-(3-(2- 吡啶-4- 基) 乙基)-1H- 吡啶-2- 基) 环己胺 (实施例号 31)

[0551] 使 3-(2- 吡啶-4- 基乙基)-1H- 吡啶 (667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) (1. 02g, 4. 6mmol) 和 4-(二甲基氨基)-4- 苯基环己酮 (1. 0g, 4. 6mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (80ml) 并与三氟甲磺酸 (1. 07ml, 1. 72g, 11. 5mmol) 混合。室温下, 4d 的反应时间后, 使深褐色反应混合物与水 (30ml)、1N 氢氧化钠溶液 (20ml) 和四氢呋喃 (20ml) 混合, 并搅拌 2. 5h。分离各相。用二氯甲烷 (30ml) 萃取含水相。用水 (30ml) 洗涤经合并的有机相, 经硫酸钠干燥, 并浓缩至小体积。经层析法 [硅胶 60 (150g) ; 乙酸乙酯 / 甲醇 15 : 1 (1800ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 6 : 1 (600ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1 (1200ml)] 分离得到的粗产物 (茶褐色油, 2. 08g)。将双吡啶化合物分离为得率为 82mg 的略微不纯的浅褐色固体。为纯化双吡啶化合物, 使固体自甲醇 (1. 5ml) 中再结晶 (55mg, 1. 9%, 熔点 : 305-310°C)。

[0552] 实施例号 31 :¹³C-NMR(101MHz, DMSO-D₆, δ ppm) :26. 5, 30. 1, 31. 6, 34. 8, 37. 7, 40. 0, 59. 1, 109. 3, 109. 4, 111. 3, 117. 5, 118. 3, 120. 0, 120. 1, 123. 7, 126. 2, 127. 0, 127. 4, 128. 4, 128. 5, 134. 4, 134. 6, 137. 7, 140. 0, 149. 0, 149. 2, 150. 6

[0553] 实施例号 32

[0554] 步骤 1 :

[0555] 1-(2-(2-(4- 丁基-4-(二甲基氨基)-1-(3- 甲基-1H- 吡啶-2- 基) 环己基)-1H- 吡啶-3- 基) 乙基)-3- 苯基脲 (实施例号 32, 两种可能的非对映异构体的混合

物)

[0556] 使 4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-N,N-二甲基-4-(3-甲基-1H-吡啶-2-基)环己胺(120mg,0.255mmol,两种可能的非对映异构体呈约 30 : 70 比例的混合物)在乙腈(2.4ml)中与异氰酸苯酯(0.042ml,0.386mmol)混合。24℃下,2h 反应时间后,用 1N 氢氧化钠溶液(20ml)稀释反应混合物,并用二氯甲烷(4x10ml)萃取。合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥,再过滤。真空完全除去滤液的挥发性组分。残余物(黄色固体,150mg)经柱层析法[硅胶 60(25g);环己烷/乙酸乙酯 2 : 1(300ml),乙酸乙酯/甲醇 1 : 1(300ml)]纯化。以 115mg(76%)得率得到呈白色固体的产物(熔点 115-120℃,两种可能的非对映异构体呈约 25 : 75 比例的混合物)。

[0557] 实施例号 32:¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃, ppm):9.4,10.3,14.1,22.6,23.7,25.2,25.9,26.5,26.6,29.5,29.7,30.5,31.52,31.56,31.65,37.36,37.39,40.5,41.0,42.1,42.2,56.0,106.6,108.1,110.2,110.9,118.0,118.6,119.2,111.31,119.36,119.6,120.4,120.2,121.3,121.5,123.2,123.4,128.9,129.0,129.6,129.7,130.1,131.2,134.0,134.5,134.6,137.8,138.56,138.61,139.7,140.8,155.5,155.8

[0558] 实施例号 33

[0559] 步骤 1:

[0560] 2,2'-(2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(-1H-吡啶-3,2-二基))双(乙烷-2,1-二基)二异吡啶-1,3-二酮

[0561] 使 2-(2-(2-(4-丁基-4-二甲基氨基环己-1-烯基)-1H-吡啶-3-基)-乙基)异吡啶-1,3-二酮(658mg,1.4mmol)和 2-(2-1H-吡啶-3-基)乙基)异吡啶-1,3-二酮(934mg,3.22mmol)溶解于无水二氯甲烷(60ml)并与三氟甲磺酸(0.226ml,362mg,2.41mmol)混合。室温下,17d 反应时间后,使深褐色反应混合物与水(30ml)和 1N 氢氧化钠溶液(10ml)混合并搅拌 2h。分离各相。用二氯甲烷萃取含水相(30ml)。合并的有机相经硫酸钠干燥,并浓缩至小体积。经层析法[硅胶 60(120g);乙酸乙酯/甲醇 15 : 1(1200ml),乙酸乙酯/甲醇 1 : 1(900ml)]分离得到的粗产物(黄色固体,1.61g)。分离呈黄色固体的双吡啶化合物,得率为 53%(563mg),熔点为 170-172℃(AS 04735)。

[0562] 步骤 2:

[0563] 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基)二乙胺

[0564] 使 2,2'-(2,2'-(2,2'-(4-丁基-4-(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(-1H-吡啶-3,2-二基))双(乙烷-2,1-二基)二异吡啶-1,3-二酮(531mg,0.7mmol)悬浮于甲醇(40ml)并与水合肼(3.4ml,3.5g,70mmol)混合。加热形成透明浅色溶液时,回流下加热 1.5h。冷却反应混合物,与 1N 氢氧化钠溶液(70ml)混合,并真空除去甲醇和肼。用乙醚(3x50ml)萃取含水残余物。用水(30ml)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,并浓缩至小体积。残余物为黄色固体(394mg,定量的)。

[0565] ¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃, ppm):14.0,23.7,26.4,28.0,28.2,29.4,31.50,31.57,37.3,42.0,42.3,44.1,56.1,104.0,110.3,110.5,118.1,118.2,118.3,118.5,120.9,121.2,129.2,129.3,135.1,135.5,138.8,141.0

[0566] 步骤 3:

[0567] 1,1'-(2,2'-(2,2'-(4-丁基-4(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基))双(乙烷-2,1-二基)双(3-苯基脲)(实施例号 33)

[0568] 使 2,2'-(2,2'-(4-丁基-4(二甲基氨基)环己烷-1,1-二基)双(1H-吡啶-3,2-二基)二乙胺(120mg,0.24mmol)溶解于无水乙腈(25ml)并逐滴与异氰酸苯酯(0.063ml,69mg,0.58mmol)混合。室温下,5h 反应时间后,将透明浅色溶液浓缩至小体积。经层析法[硅胶 60(30g),乙酸乙酯/甲醇 4:1(300ml)]分离得到的粗产物(黄色固体,175mg)。以 54%(96mg)得率得到呈浅褐色固体的脲。

[0569] 实施例号 33:¹³C-NMR(101MHz, DMSO-D₆, ppm):13.8,22.8,25.0,25.6,30.3,31.1,34.3,37.3,40.7,66.9,107.9,111.1,117.6,117.9,118.3,120.4,120.8,127.9,128.5,129.1,134.6,139.1,140.5,155.2

[0570] 实施例号 34

[0571] 步骤 1:

[0572] 1-丁基-4,4-双(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己胺(实施例号 34)

[0573] 使 5-氟甲基吡啶(670mg,4.49mmol)与 2-(2-(2-(4-丁基-4-二甲基氨基-环己-1-烯基)-1H-吡啶-3-基)-乙基)异吡啶-1,3-二酮(700mg,1.49mmol)一起溶解于无水二氯甲烷(5ml),并与三氟甲磺酸(0.175ml,1.974mmol)混合。24℃下搅拌该批次 10d。经过滤分离沉淀出的浅褐色固体,并用二氯甲烷(3x0.5ml)洗涤。用 1N 氢氧化钠溶液(20ml)和二氯甲烷(20ml)搅拌固体(1031mg)10min。分离各相。用二氯甲烷萃取含水相(2x20ml)。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥,再浓缩至小体积。产物经柱层析法纯化。

[0574] 实施例号 34:91mg,12%白色固体,熔点:181-186℃

[0575] ¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃, ppm):9.28,10.32,14.14,23.74,26.58,29.79,31.56,37.30,42.55,55.98,102.75,102.98,103.11,103.33,106.79,108.61,108.65,109.16,109.42,109.70,109.96,110.91,111.02,111.15,111.24,130.26,130.67,130.75,130.83,139.94,131.03,138.30,140.72,156.58,156.74,158.91,159.08

[0576] 795mg(约 60%),呈黄色固体,熔点:103-108℃

[0577] ¹³C-NMR(101MHz, CDCl₃, ppm, 呈混合物):9.6,14.1,16.4,23.7,24.6,26.6,29.9,30.2,31.6,31.7,37.3,38.3,42.6,42.8,45.5,56.0,64.8,102.5,102.8,103.3,103.6,106.45,106.49,106.73,106.77,109.0,109.17,109.23,109.42,109.56,109.69,109.74,109.94,110.20,110.75,110.91,111.00,111.16,111.26,111.35,113.56,113.79,118.3,119.6,121.9,123.1,129.6,130.24,130.37,130.74,13.84,130.94,131.7,132.1,133.9,134.4,136.3,137.3,140.7,141.1,145.7,156.53,156.56,158.85,158.88,168.4

[0578] 实施例号 35

[0579] 步骤 1:

[0580] 4-(3-(2-氨基乙基)-1H-吡啶-2-基)-1-丁基-4-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-基)-N,N-环己胺(实施例号 35,非对映异构体)

[0581] 使? (710mg,约 0.7mmol)和水合肼(2ml,41.2mmol)溶解于甲醇(20ml),再回流沸腾 2h。为了进行后处理,用 1N NaOH(50ml)稀释该批次,并用二氯甲烷(4x15ml)萃取。合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥再浓缩至干。得到的粗产物(白色固体,583mg)经柱层

析法 [硅胶 60(20g) ; 环己烷 / 乙酸乙酯 4 : 1(250ml) ; 乙酸乙酯 (500ml), 甲醇 /30% 氨 9 : 1(250ml)] 纯化。回收呈白色固体的两种可能的非对映异构体中的一种 (343mg, 约 80%, mp 145-150℃)。

[0582] 实施例号 35 : ^{13}C -NMR(101MHz, CD_3OD , ppm) :9. 46, 14. 46, 24. 72, 27. 50, 29. 52, 29. 86, 32. 10, 32. 29, 37. 99, 42. 45, 42. 72, 57. 98, 102. 88, 103. 12, 107. 84, 109. 38, 109. 65, 109. 89, 111. 98, 112. 29, 112. 39, 118. 77, 119. 69, 121. 77, 130. 83, 132. 63, 131. 72, 132. 57, 136. 33, 140. 47, 142. 57, 157. 83, 160. 13

[0583] 实施例号 36 和实施例号 37

[0584] 步骤 1 :

[0585] N,N- 二甲基 -1- 苯基 -4-(3-(2- 吡啶 -4- 基) 乙基) -1H- 吡啶 -2- 基) 环己 -3- 烯胺

[0586] 使 3-(2- 吡啶 -4- 基乙基) -1H- 吡啶 (667mg, 3mmol, 合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14) 与 4-(二甲基氨基) -4- 苯基环己酮 (652mg, 3mmol) 一起溶解于无水二氯甲烷 (45ml) 并与三氟甲磺酸 (0. 553ml, 6. 3mmol) 混合。RT 下搅拌该批次 64h, 分开棕色油。为进行后处理, 使反应溶液与 1N NaOH(10ml) 和 THF(10ml) 混合。进一步搅拌混合物 60min。在分离各相后, 用二氯甲烷萃取含水相 (3x10ml)。合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩至小体积。得到的粗产物 (1. 34g) 经柱层析法 [硅胶 60(100g) ; 乙酸乙酯 / 甲醇 (20 : 1, 500ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 (5 : 1, 870ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 (2 : 1, 320ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 (1 : 2, 550ml)] 纯化。得到呈无色固体的化合物 (339mg, 27%, mp :193-198℃)。

[0587] 步骤 2 :

[0588] N,N- 二甲基 -4-(3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) -1- 苯基 -4-(3-(2- 吡啶 -4- 基) 乙基) -1H- 吡啶 -2- 基) 环己胺 (实施例号 36, 极性非对映异构体和实施例号 37, 非极性非对映异构体)

[0589] 使 N,N- 二甲基 -1- 苯基 -4-(3-(2- 吡啶 -4- 基) 乙基) -1H- 吡啶 -2- 基) 环己 -3- 烯胺 (840mg, 1. 99mmol) 和 3- 甲基 -1H- 吡啶 (651mg, 4. 97mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (90ml), 并与三氟甲磺酸 (0. 373ml, 597mg, 3. 98mmol) 混合。室温下, 20d 反应时间后, 使深褐色反应混合物与水 (30ml) 和 1N 氢氧化钠溶液 (5ml) 混合, 并搅拌 1h。分离各相。用二氯甲烷 (30ml) 萃取含水相。合并的有机相经硫酸钠干燥, 并浓缩至小体积。经层析法 [硅胶 60(110g) ; 乙酸乙酯 / 环己烷 4 : 1(1000ml), 乙酸乙酯 (600ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 4 : 1(1000ml)] 分离得到的粗产物 (棕色油, 1. 39g)。以 39% (423mg) 得率得到呈黄色固体的非极性双吡啶化合物。将固体溶于乙醇 (4ml) 并加热 30min 至 80℃。过滤残余固体后, 得到呈无色固体的更多非极性双吡啶, 得率为 20% (220mg) 和熔点为 273-276℃。回收呈略微不纯的浅褐色固体的更大极性双吡啶, 得率为 7% (74mg) 和熔点为 230-235℃。

[0590] 实施例号 36 : ^{13}C -NMR(101MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$, ppm, 更大极性非对映异构体) :9. 2, 26. 3, 29. 9, 31. 4, 34. 8, 37. 7, 105. 3, 109. 1, 111. 1, 111. 2, 117. 3, 118. 2, 120. 1, 123. 6, 127. 6, 128. 5, 129. 5, 134. 3, 140. 4, 149. 0, 150. 5

[0591] 实施例号 37 : ^{13}C -NMR(101MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$, δ ppm, 更多非极性非对映异构体) :9. 3, 26. 4, 29. 9, 31. 0, 34. 9, 37. 7, 105. 4, 109. 1, 111. 0, 111. 3, 117. 1, 117. 4, 118. 1, 118. 2, 120. 0, 120. 1, 123. 6, 126. 9, 127. 5, 128. 6, 129. 4, 134. 3, 134. 5, 138. 9, 149. 0, 150. 6,

[0592] 实施例号 38**[0593] 步骤 1 :**

[0594] 氨基甲酸 (苯基 -2-(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基)-1-(5- 氟 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 环己基)-1H- 吡啶 -3- 基) 乙基酯 (实施例号 38, 两种可能的非对映异构体中的一种)

[0595] 使 4-(3-(2- 氨基乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)-1- 丁基 -4-(5- 氟 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-N,N- 环己胺 (实施例号 35) (120mg, 0. 246mmol, 两种可能的非对映异构体中的一种) 在二氯甲烷 (5ml) 中与氯甲酸苯基酯 (0. 045ml, 0. 359mmol) 混合。24℃下, 5h 反应时间后, 用二氯甲烷 (20ml) 稀释反应混合物, 并用 1N 氢氧化钠溶液 (4x10ml) 洗涤。有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 再过滤。真空完全除去滤液的挥发性组分。使残余物 (无色油, 172mg) 悬浮于正己烷 (5ml) 中。24℃下搅拌该批次 2h。过滤结晶产物, 用正己烷 (2x0. 5ml) 洗涤, 并干燥。以 111mg (74%) 得率得到呈白色固体的氨基甲酸酯 (熔点 101-105℃, 两种可能的非对映异构体中的一种)。

[0596] 实施例号 38 : ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8. 8, 13. 9, 23. 1, 25. 3, 26. 1, 29. 1, 30. 1, 31. 2, 37. 2, 40. 9, 41. 3, 55. 35, 101. 7, 101. 9, 105. 1, 107. 9, 111. 2, 111. 79, 111. 89, 117. 6, 118. 2, 120. 3, 121. 2, 121. 7, 124. 8, 129. 1, 129. 2, 129. 5, 129. 8, 129. 9, 130. 8, 134. 7, 138. 3, 142. 8, 151. 0, 154. 2, 155. 5, 157. 8

[0597] 实施例号 39**[0598] 步骤 1 :**

[0599] 1-(2-(2-(4- 丁基 -4-(二甲基氨基)-1-(5- 氟 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基) 环己基)-1H- 吡啶 -3- 基) 乙基)-3- 苯基脲 (实施例号 39, 两种可能的非对映异构体中的一种)

[0600] 使 4-(3-(2- 氨基乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)-1- 丁基 -4-(5- 氟 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 基)-N,N- 环己胺 (实施例号 35) (120mg, 0. 246mmol, 两种可能的非对映异构体中的一种) 在乙腈 (2. 4ml) 中与异氰酸苯酯 (0. 040ml, 0. 368mmol) 混合。23℃下, 5h 反应时间后, 用 1N 氢氧化钠溶液 (15ml) 稀释反应混合物, 并用二氯甲烷 (4x10ml) 萃取。合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 再过滤。真空完全除去滤液的挥发性组分。经柱层析法 [硅胶 60 (20g) ; 环己烷 / 乙酸乙酯 2 : 1 (300ml), 乙酸乙酯 / 甲醇 1 : 1 (300ml)] 纯化残余物 (无色油, 160mg)。以 117mg (78%) 得率得到呈白色固体的产物 (熔点 127-132℃, 两种可能的非对映异构体中的一种)。

[0601] 实施例号 39 : ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9. 5, 14. 0, 23. 7, 26. 0, 26. 5, 29. 5, 30. 3, 31. 6, 37. 3, 40. 6, 42. 3, 56. 0, 102. 7, 102. 9, 106. 7, 109. 4, 109. 6, 110. 1, 110. 9, 111. 4, 111. 5, 118. 5, 119. 7, 120. 8, 121. 8, 123. 6, 129. 0, 129. 6, 130. 4, 130. 6, 134. 5, 137. 5, 138. 4, 141. 6, 155. 6, 156. 6, 159. 0

[0602] 实施例号 40**[0603] 步骤 1 :**

[0604] N,N- 二甲基 -1- 苯基 -4-(3-(2-(吡啶 -4- 基)- 乙基)-1H- 吡啶 -2- 基)-4-(噻吩 -2- 基)- 环己胺 (实施例号 40, 非对映异构体混合物)

[0605] 将 3-(2- 吡啶 -4- 基乙基)-1H- 吡啶 (合成 cf. W02008009415, 吡啶单元 Ind-14)

(444mg, 2mmol) 与更大极性 4-(二甲基氨基)-4-苯基-1-(噻吩-2-基)环己醇(444mg, 1mmol, AS 05710) 一起置于排除水份的无水二氯甲烷(30ml)中, 并快速与三氟甲磺酸三甲基硅烷基酯(0.54ml, 3mmol)混合。RT 下搅拌该批次 24h。为了对该批进行后处理, 使混合物与 2N 氢氧化钠溶液(10ml)混合, 并搅拌 15min。用二氯甲烷萃取含水相(2x30ml)。干燥(Na_2SO_4)后, 浓缩经合并的有机相至小体积, 得到棕色油(560mg)。在硅胶 60(50g)上用乙酸乙酯/环己烷 1:1(700ml)层析纯化残余物后, 以 95mg(19%)得率得到呈固体的非对映异构体混合物(熔点: 54–60°C)。

[0606] 实施例号 40: ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3 , δ ppm): 26.0, 26.3, 29.7, 30.1, 32.8, 33.8, 35.6, 36.3, 37.1, 37.9, 38.1, 38.3, 43.4, 59.6, 61.5, 110.7, 112.8, 113.4, 118.0, 118.7, 118.7, 119.2, 121.0, 121.5, 123.9, 124.0, 126.5, 126.6, 126.8, 126.9, 127.0, 127.2, 127.1, 127.6, 127.8, 127.9, 129.2, 129.4, 135.4, 149.5, 149.6, 151.1, 151.5

[0607] 依据本发明的化合物的功效研究

[0608] 检测 ORL 1- 结合

[0609] 在与 ^3H - 痛敏肽 / 孤啡肽 (orphanin FQ) 的受体结合试验上用重组 CHO-ORL 1 细胞的膜检查化合物。依照 Ardati 等 (Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816–824) 概述的方法实施该实验系统。在这些实验中 ^3H - 痛敏肽 / 孤啡肽 (orphanin FQ) 的浓度总计为 0.5nM。在每一情况下, 在每 200 μl 制备液 (于 50mM 的 HEPES 中, pH 7.4, 10nM 的 MgCl_2 和 1mM 的 EDTA) 20 μg 膜蛋白的浓度实施结合试验。在每次情况下, 使用 1mg 的 WGA-SPA 珠粒 (Amersham-Pharmacia, Freiburg), 通过于 RT 孵育制备液 1 小时, 然后在 Trilux 闪烁计数器 (Wallac, Finland) 上实施检测, 测定对 ORL 1- 受体的结合。亲和力显示为纳摩尔 K_i 值或为于 $c = 1 \mu\text{M}$ 的 % 抑制, 于表 1 中。

[0610] 检测 μ - 结合

[0611] 于微滴定板上测定匀相制备液 (homogeneous preparation) 对人 μ -阿片受体的亲和力。为此, 将待测试的各化合物的系列稀释液于室温下与表达人 μ -阿片受体 (NEN 的 RB-HOM 受体膜制备物, Zaventem, Belgium) 的 CHO-K1 细胞的受体膜制备物 (每 250 μl 孵育批次 15–40 μg 蛋白质) 培养 90 分钟, 培养在总体积 250 μl 中的 1nmol/l 的放射性配体 [^3H]- 纳洛酮 (NET719, NEN, Zaventem, Belgium) 和 1mg WGA-SPA 珠粒 (麦芽凝集素 SPA 珠粒, 来自 Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany) 的存在下进行。将补充了 0.05% 重量的叠氮化钠和 0.06% 重量牛血清白蛋白的 50mmol/l 的 tris-HCl 用作培养缓冲液。另外加入 25 $\mu\text{mol/l}$ 的纳洛酮以测定非-特异性结合。90 分钟培养时间结束后, 将微滴定板于 1000g 离心 20 分钟和在 β -计数器 (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany) 中检测放射性。用 1 $\mu\text{mol/l}$ 的试验物质的浓度测定放射性配体从其结合至人 μ -阿片受体结合的百分置换率并指定为特异性结合的百分抑制 (% 抑制)。在某些情况下, 通过不同浓度的依据本发明的通式 I 化合物得到的百分置换率, 计算实现 50% 的放射性配体置换的 IC_{50} 抑制浓度。通过采用 Cheng-Prusoff 方程式转化得到试验物质的 K_i 值。在某些情况下, 省略 K_i 值的测定而仅测定 1 μM 测试浓度的抑制。

[0612] κ - 结合的测定

[0613] 在微量测定板中用匀相批次进行测定。为此, 在室温下, 在 250 μl 总体积中, 在 1nmol/l 放射性配体 [^3H]-Cl-977 和 1mg WGA-SPA 珠 (麦芽凝集素 SPA 珠来自 Amersham/

Pharmacia, Freiburg, 德国) 的存在下, 用 CHO-K1 细胞的受体膜制剂 (每 250 μ l 孵育批量 7 μ g 蛋白), 它表达人 μ - 鸦片剂受体, 孵育要测试的各物质的系列稀释液 90 分钟。经 0.05% 重量的叠氮化钠和 0.06% 重量的牛血清白蛋白补充的 50mmol/l tris-HCl 用作孵育缓冲液。另外加入 100 μ mol/l 纳洛酮以确定非特定结合。在 90 分钟孵育时间结束后, 以 500rpm 离心微量测定板 20 分钟, 用 β - 计数器 (Microbeta-Trilux 1450, PerkinElmer Wallac, Freiburg, 德国) 测量放射性。在 1 μ mol/l 的试验物质浓度下, 测定来自其结合至人 μ - 阿片受体的放射性配体的置换百分率并表示为特异性结合的抑制百分率 (% 抑制)。根据不同浓度的所述化合物的置换百分率的作用, 可计算 IC_{50} 抑制浓度, 它引起放射性配体的 50% 的置换。通过采用 Cheng-Prusoff 等式的转化, 可计算测试物质的 K_i 值。

[0614] 用大鼠甩尾试验测试痛觉缺失

[0615] 采用 D' Amour 和 Smith 的方法 (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74, 79 (1941)), 用辐射热 (hot beam) (甩尾) 试验, 检验测试化合物的止痛剂效果。体重介于 130 和 190g 之间的雌性 Sprague Dawley 大鼠用于此试验。将动物分别放入专用试验笼中, 尾底部接受来自灯 (甩尾类型 50/08/1. bc, Labtec, Dr. Hess) 的聚焦辐射热。调节灯强度, 使对未处理动物的尾部从开灯到突然甩开尾巴的时间 (疼痛潜伏期) 达 2.5-5 秒。在给予试验化合物前, 在 30 分钟对动物预试验两次, 这些测量的平均值计算为预试验的均值。静脉给药后, 进行 20、40 和 60min 的疼痛测量。根据下式: $[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$, 将止痛剂作用测定为疼痛潜伏期的增加 (% MPE)。在这样的情况下, T_0 和 T_1 分别是用药前后的潜伏时间, T_2 是最长暴露时间 (12sec)。

[0616] 为确定剂量依赖性, 按照 3-5 倍的对数增加剂量采用各试验化合物, 它们分别包括阈剂量和最大有效剂量, 通过回归分析确定 ED_{50} 值。在静脉注射药物之后 20 分钟, 在效果最大时计算 ED_{50} 。

[0617] 比浊测量法的溶解性研究 (磷酸盐缓冲液 pH 7.4) :

[0618] 该方法检查具有固定浓度 (1 μ M、3 μ M、10 μ M、30 μ M 和 100 μ M) 的物质在 pH 7.4 的 10mM 的磷酸盐缓冲溶液的溶解度。起初需要 10mM 物质的 DMSO 溶液, 从其中再产生于 DMSO 中的以上提及的浓度水平的 100- 倍储备溶液, 在测试批次中的最终 DMSO 浓度总计为 1% (v/v)。为测定实施该实验多次。在将 DMSO 储备溶液已经加至缓冲液中后, 将该批于 37°C 孵育 2h, 随后在 620nm 测定吸收度。如果样品的吸收度比纯缓冲液 /DMSO 溶液增加, 则此被用作沉淀形成的指示器。较低的溶解度限度 (“下边界”) 是在第一次沉淀形成之前的浓度 (如 3 μ M, 如果在 10 μ M 探测到沉淀形成)。

[0619] 结果收集于下表中 :

[0620]

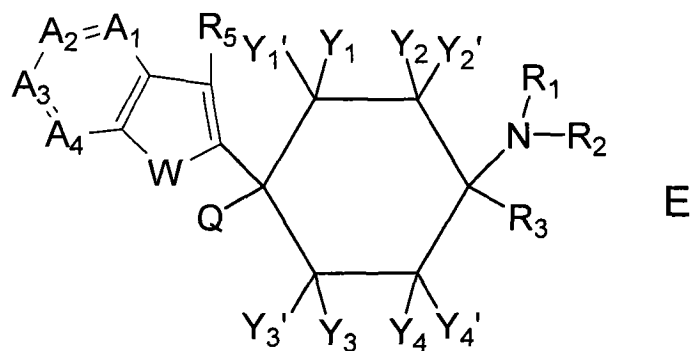
编号	%抑制(ORL1) [1 μ M]	Ki (ORL1)均 值[μ M]	%抑制(μ) [1 μ M]	Ki (μ)均 值[μ M]	甩尾大鼠, i.v.
1	9	1.333	60	0.557	nd
2	89	0.167	92	0.097	nd
3	19	0.730	96	0.010	nd
4	93	0.029	73	0.143	nd
5	18	1.077	77	0.093	nd
6	70	nd	80	nd	nd
7	89	0.009	83	0.042	30% MPE, 100 μ g/kg
8	31	0.460	46	0.590	nd
9	82	0.020	76	0.150	nd
10	8	0.283	3	0.780	nd
11	77	0.043	83.5	0.06	nd
12	95	0.013	100	0.005	nd
13	96	0.027	103	0.0009	nd
14	98	0.001	96	0.0005	nd
15	96	0.007	99	0.006	nd
16	84	0.027	97	0.011	nd
17	99	nd	99	nd	nd
18	80	0.039	74	0.078	nd
19	88	0.023	nd	0.022	nd
20	87	0.029	nd	0.012	nd
21	56	0.265	nd	0.47	nd
22	93	0.011	nd	0.003	nd
23	98	0.001	nd	0.001	nd
24	86	nd	nd	nd	nd
25	31	0.45	nd	0.081	nd
26	30	0.61	nd	0.165	nd
27	72	nd	nd	nd	nd
28	82	nd	nd	nd	nd
29	97	nd	nd	nd	nd
31	71	0.088	nd	0.028	nd
32	98	0.013	100	0.0043	nd
33	97	0.012	100	0.011	nd

[0621]

34	56	0.119	76	0.21	nd
35	95	nd	98	nd	nd
36	61	nd	73	nd	nd
37	94	0.018	97	0.061	nd
38	83	nd	90	nd	nd
39	86	0.031	95	0.029	nd
40	82	0.021	69	0.717	nd

[0622] 具有 Q = (杂-)芳基的 E 型的根据本发明的化合物与其中 Q = H 的 E 型的其它相应地地取代的化合物比较：

[0623]

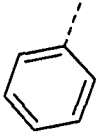
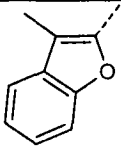


[0624] 结果整理于下表：

[0625]

编号	Q	Ki (μ)/Ki (ORL1)	Ki (κ)/Ki (ORL1)	Ki (ORL1)均值 [μM]	Ki (μ)均值 [μM]	Ki (κ)均值 [μM]
实施例 4		4.9	5.5	0.029	0.143	0.160
比较 1: WO2008009415 中 实施例号 304	-H-	1.2	1.0	0.153	0.197	0.153
Ex. 7		4.7	15.2	0.009	0.042	0.137
比较 2: WO2008009415 中 实施例号 17	-H-	0.4	1.7	0.0009	0.0004	0.0012

[0626]

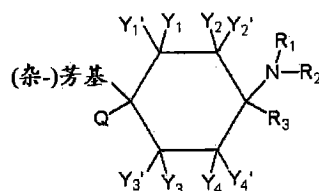
比较 3: WO2008009415 中 实施例号 18	-H-	0.9	--	0.0140	0.0130	n.d.*
实施例 9		7.5	29	0.020	0.150	0.580
比较 4: WO2008009415 中 实施例号 17	-H-	0.4	1.7	0.0009	0.0004	0.0012
比较 5: WO2008009415 中 实施例号 18	-H-	0.9	--	0.0140	0.0130	n.d.*
实施例 10		2.8	--	0.283	0.780	[1 μM]下 4%抑制
比较 6 WO2008009415 中 实施例号 226	-H-	0.1	--	0.039	0.005	[1 μM]下 31%抑制

[0627] n. d. = 未测定

[0628] 如以上比较数据显示的那样,与结构类似的物质 ($Q = -H$) 相比,根据本发明的化合物 ($Q = \text{芳基} / \text{杂芳基}$) 对 κ -阿片受体具有更高的选择性 (定义为 $1/[K_{i(\text{ORL1})}/K_{i(\kappa)}]$)。此外,由于有利的 ORL1/ μ 亲和力比,根据本发明的物质还对 μ -阿片受体具有更高的选择性 (定义为 $1/[K_{i(\text{ORL1})}/K_{i(\mu)}]$)。

[0629] 根据本发明的 $Q = \text{噻吩基}$ (实施例 7) 的 1 型化合物与相应的 $Q = H$ (C-7 至 C-9) 的 1 型化合物相比:

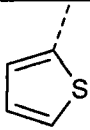
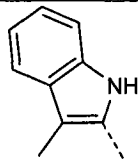
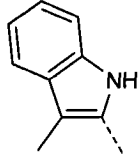
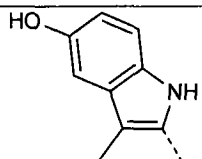
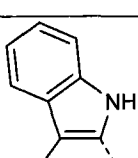
[0630]



[0631]

(1)

[0632]

实施例	Q	(杂-)芳基	R ₁	比浊法 (下界) μ M
7			Me	10
比较 2: WO2008009415 中 实施例号 17	H		Me	1
比较 7: WO2008009415 中 实施例号 118	H		Me	<1
比较 8: WO2008009415 中 实施例号 259	H		H	3

[0633] 如以上比较表示的那样,与结构类似的化合物 (Q = H) 相比,根据本发明的实施例 7 的化合物在含水介质中具有更好的溶解性,这应该特别与再吸收性质和 / 或生物利用度方面的优点有关。