

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03824142.0

[51] Int. Cl.

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年2月6日

[11] 授权公告号 CN 100366616C

[22] 申请日 2003.9.27 [21] 申请号 03824142.0

[30] 优先权

[32] 2002.10.12 [33] DE [31] 10247680.2

[86] 国际申请 PCT/EP2003/010765 2003.9.27

[87] 国际公布 WO2004/035550 德 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.12

[73] 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 S·佩特里 K-H·巴林豪斯

N·特纳格尔斯 G·米勒

H·霍耶尔

[56] 参考文献

US4255510A 1981.3.10

CN1371369A 2002.9.25

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 林柏楠

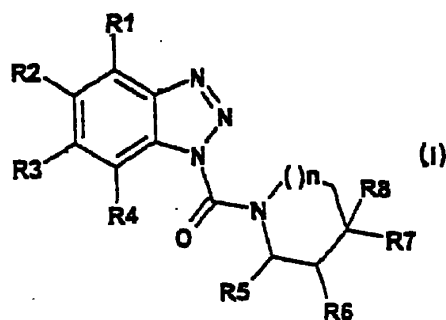
权利要求书 18 页 说明书 43 页

[54] 发明名称

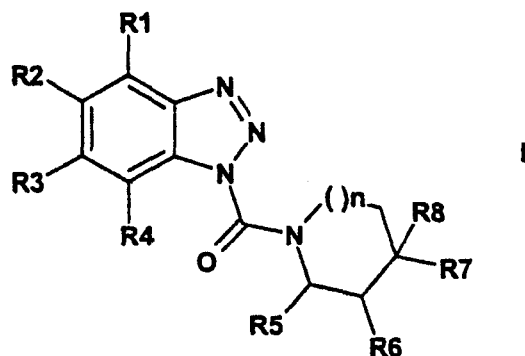
二环类激素敏感性脂酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的苯并三唑，其中 R1 - R8 具有以上所述含义。本发明还涉及式(I)的苯并三唑的制备方法。所述化合物对激素敏感性脂酶具有抑制作用。



1. 式 I 的苯并三唑，



其中：

R1 至 R8 为 H，或者

其中基团 R2 或 R3 之一可代表 Br、Cl、CH₃、CN、NH₂、NO₂、CF₃、OCH₃、苯氧基、苯甲酰基、CH(OH)-苯基、S-环己基、CO-OCH₃；或者该系列的两个取代基为：R1=Cl 且 R3=CF₃ 或者 R2=F 且 R3 = Cl；

n 为整数 0、1 或 2；且

取代基 R6 或 R7 之一可代表：R6 为 CH₃；R7 为 CH₃、C₂H₅、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CF₃、Br、Cl、苄基或者 CO-OC₂H₅；或者

R6 和 R7 均为 CH₃；或者

该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7；或者

R5 和 R6 或者 R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环，或者如果 n = 0，还可代表环己二基；其中在 R6/R7 为稠合苯环或环己二基的情况下，所述稠合苯环或环己二基可任选被 NH₂ 或 NO₂ 单取代或被 OCH₃ 单取代或双取代；或

R7 和 R8 一起为环戊基或 =CH₂，或者如果 R1 至 R6 为 H 且 n 为 1，则 R7 和 R8 一起还可以是二氮杂环丙烯基；

其中 R1 至 R5 和 R8=H、n=1 且 R6/R7=稠合苯以及 R1、R3-R8=H、R2=CH₃ 且 n=1 的化合物除外。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 的苯并三唑，

其中:

R1 至 R8 为 H,

其中基团 R2 或 R3 之一可代表: R2 为 Br、Cl、CN、NO₂、CF₃、OCH₃、苯氧基、苯甲酰基、CH(OH)-苯基、S-环己基、CO-OCH₃; R3 为 CH₃、CN、Br、Cl、NH₂、NO₂、苯甲酰基。

3. 权利要求 1 所述的式 I 的苯并三唑, 其中:

R1 至 R8 为 H;

其中基团 R2 或 R3 之一可代表: R2 为 Br、Cl、NO₂、OCH₃、苯氧基、CO-OCH₃; R3 为 NH₂; 或者

该系列的两个取代基为: R2=F 且 R3=Cl;

n 为整数 1 或 2; 且

取代基 R6 或 R7 之一可代表: R6 为 CH₃; R7 为 CH₃、CF₃ 或 Br;
或者

该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7, 或者

R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环, 该稠合苯环可任选被 NH₂ 单取代或被 OCH₃ 单取代或双取代; 且

R7 和 R8 一起为环戊基, 或者

n 为整数 0; 且

R6 和 R7 与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环或环己二基。

4. 权利要求 1 所述的式 I 的苯并三唑, 其中:

R1 至 R8 为 H;

其中基团 R2 或 R3 之一可代表: R2 为 Br、CN、CF₃、OCH₃、苯氧基、苯甲酰基、CH(OH)-苯基、S-环己基; R3 为 CN、Br、Cl、NO₂、苯甲酰基; 或者

该系列的两个取代基为: R1=Cl 且 R3=CF₃;

n 为整数 1; 且

取代基 R6 和 R7 之一可代表: R6 为 CH₃; R7 为 CH₃、C₂H₅、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、苄基或 CO-OC₂H₅; 或者

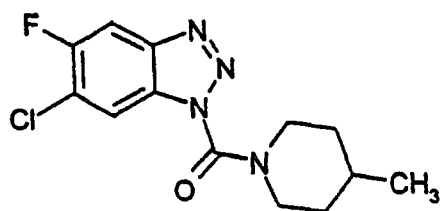
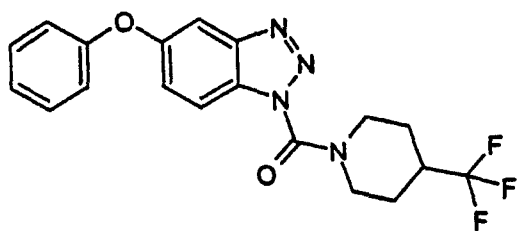
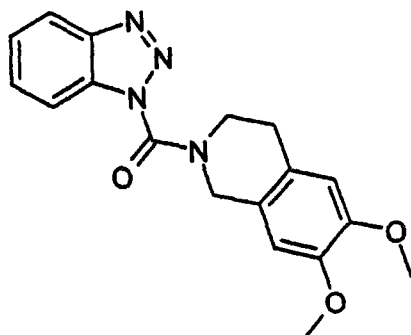
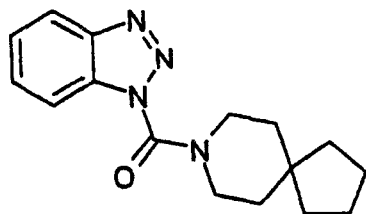
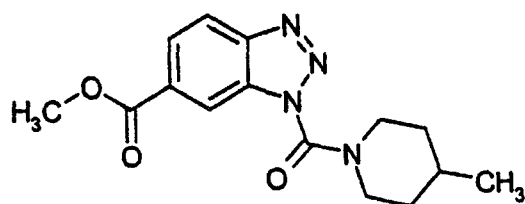
R6 和 R7 均为 CH₃；或者

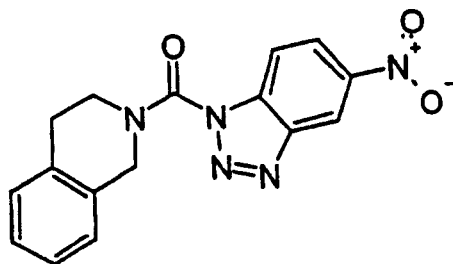
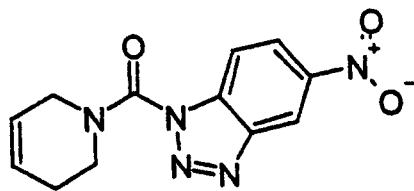
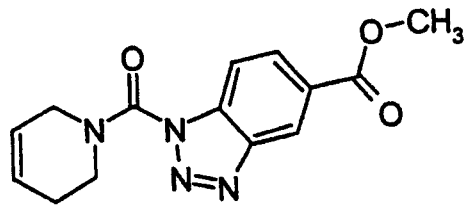
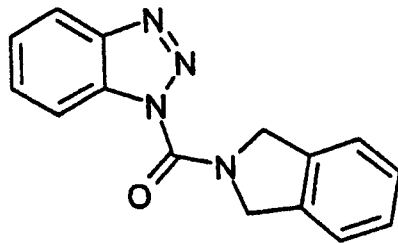
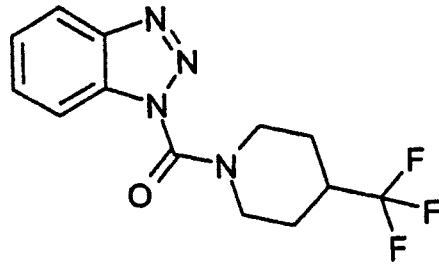
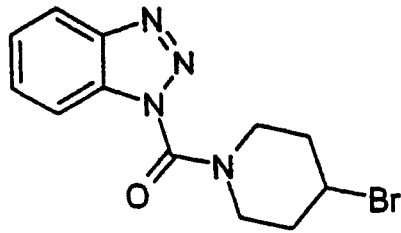
该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7，或者

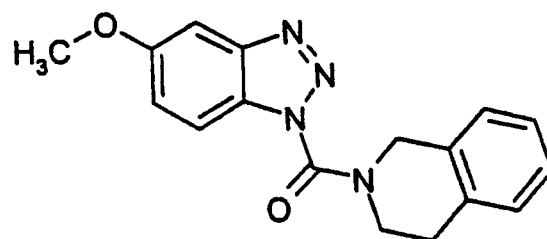
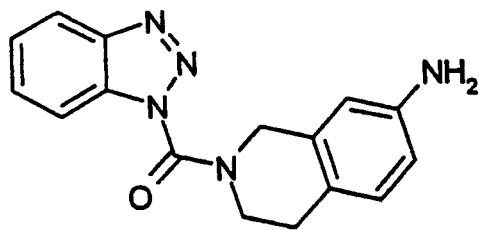
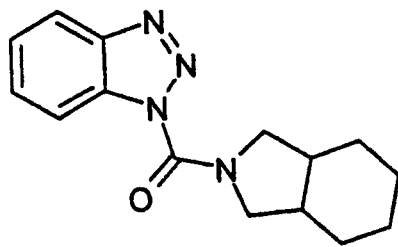
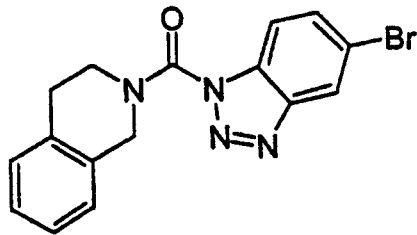
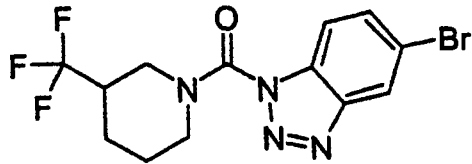
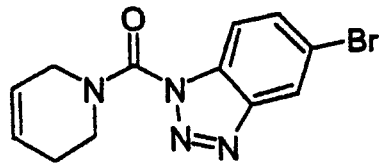
R5 和 R6 或 R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环；

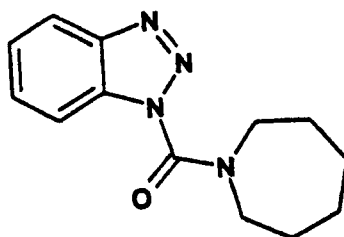
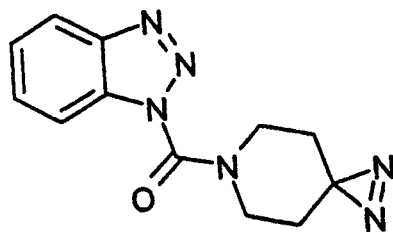
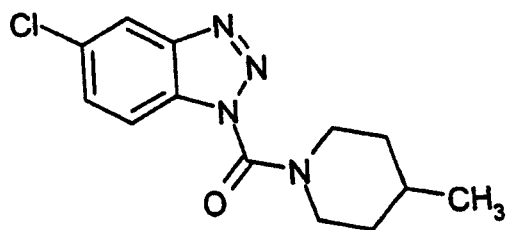
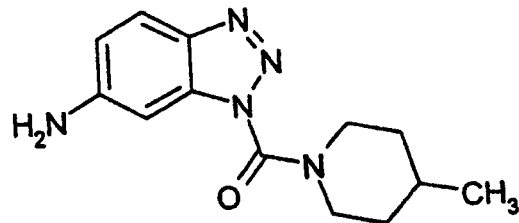
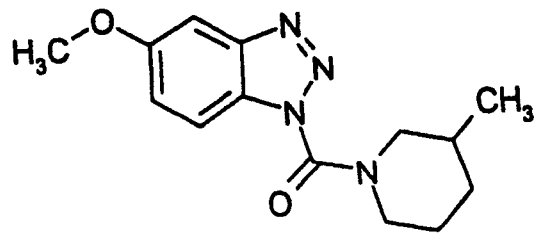
其中 R1 至 R5 和 R8=H、n=1 且 R6/R7=稠合苯的化合物除外。

5. 权利要求 1 所定义的式 I 的苯并三唑，其选自具有下列结构的化合物：

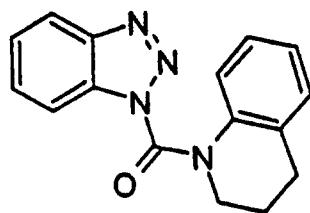
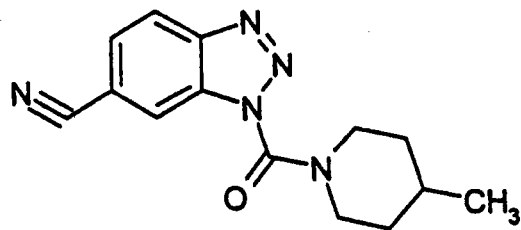
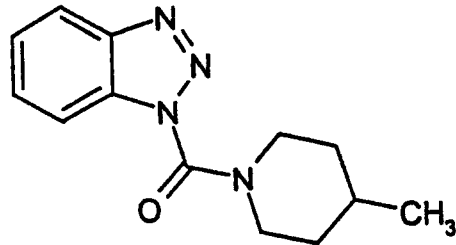
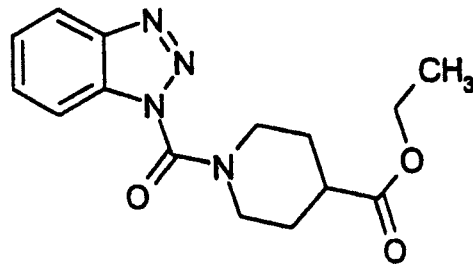
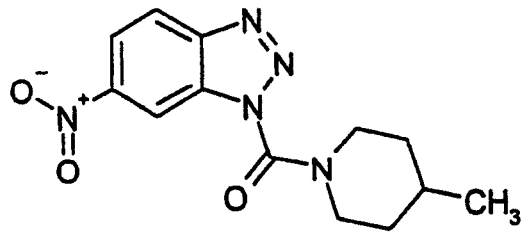
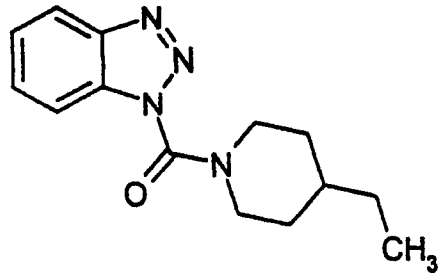


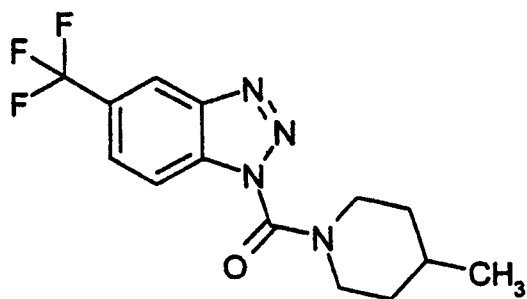
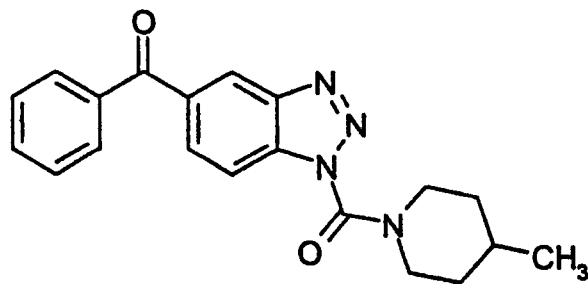
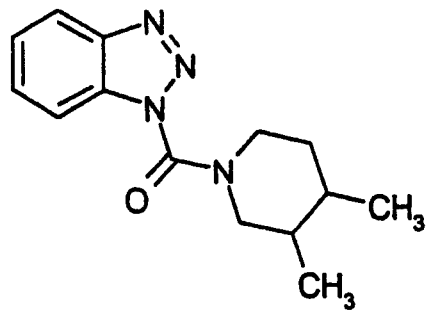
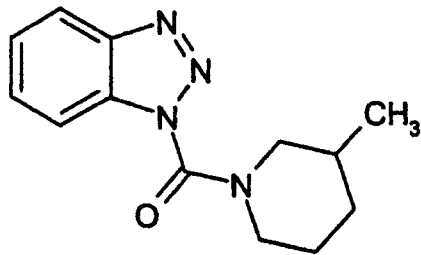
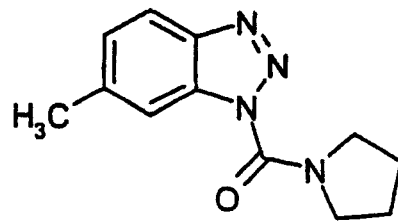


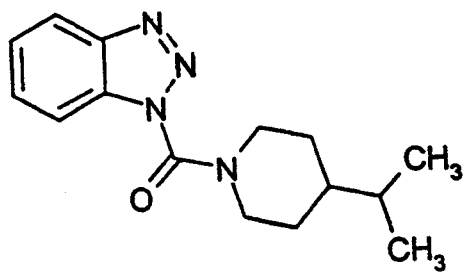
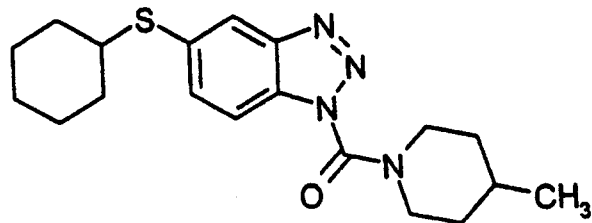
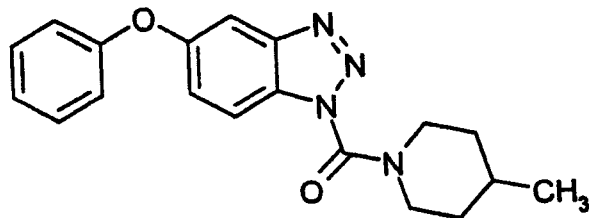
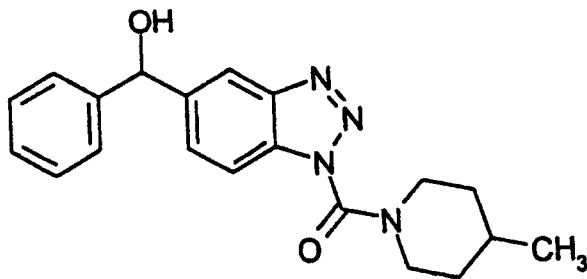
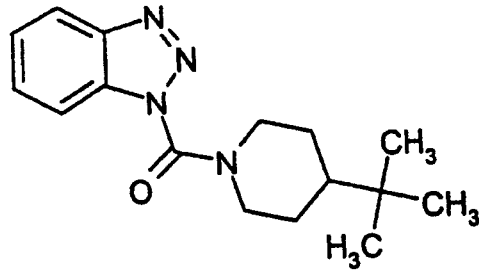
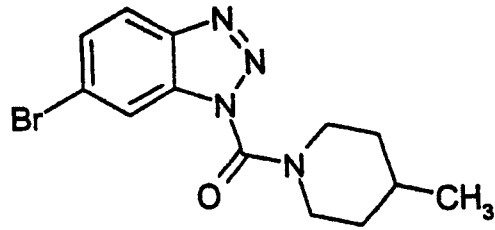


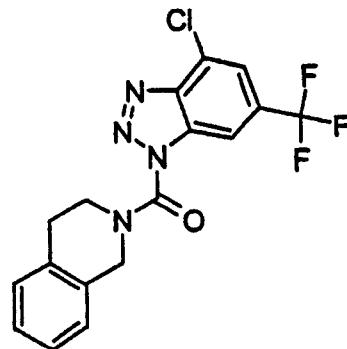
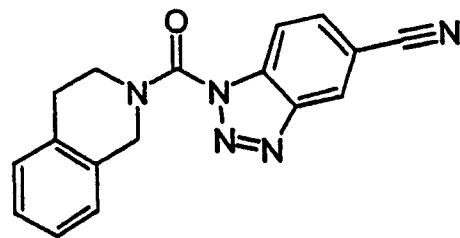
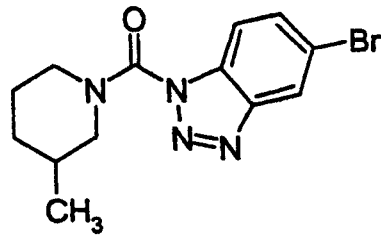
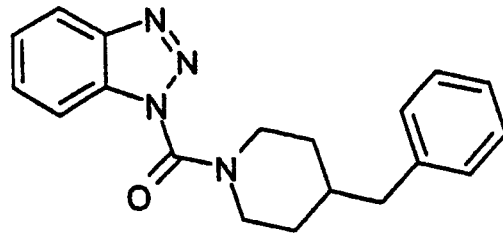
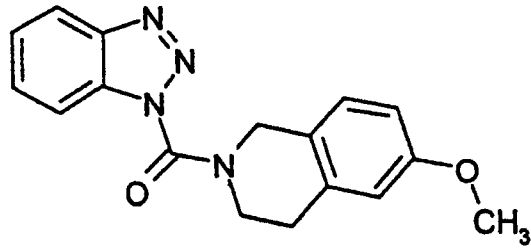
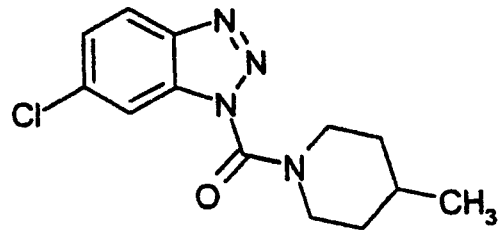


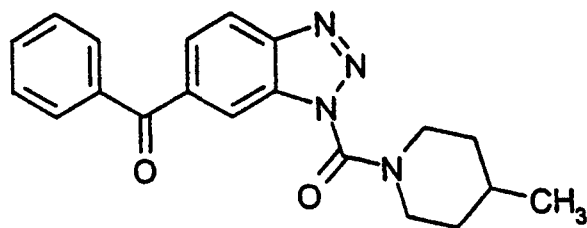
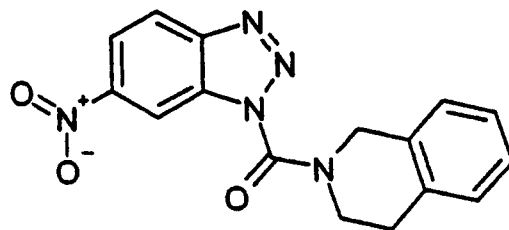
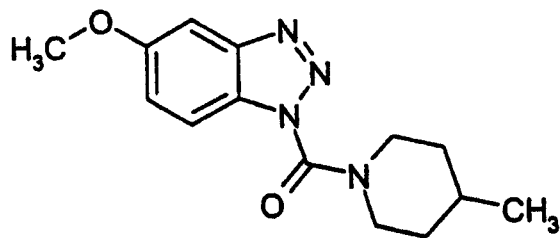
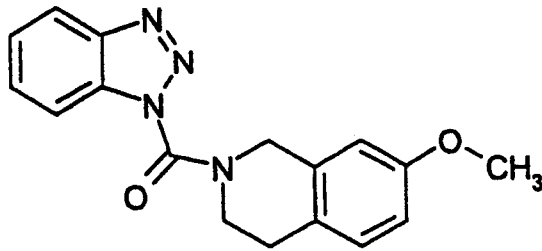
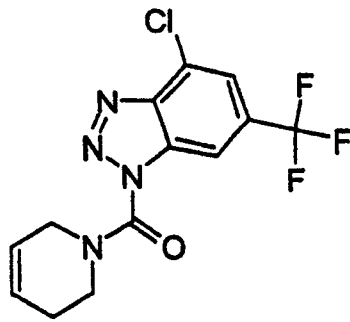
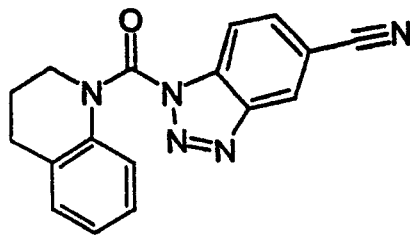
6. 权利要求 1 所定义的式 I 的苯并三唑，其选自具有以下结构的化合物

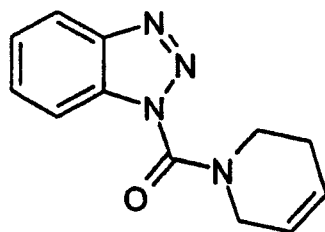
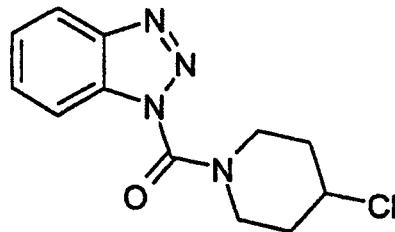
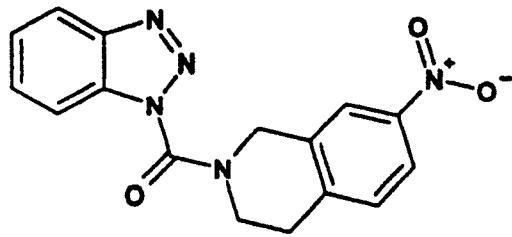




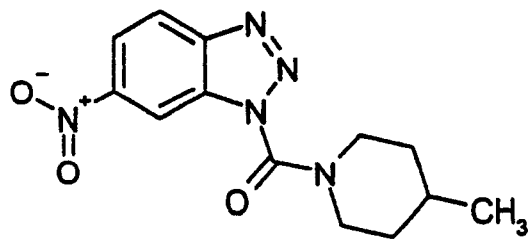
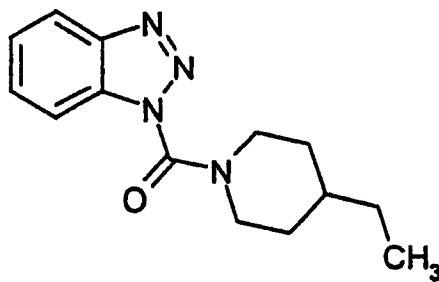


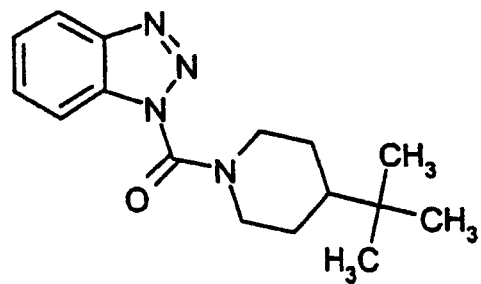
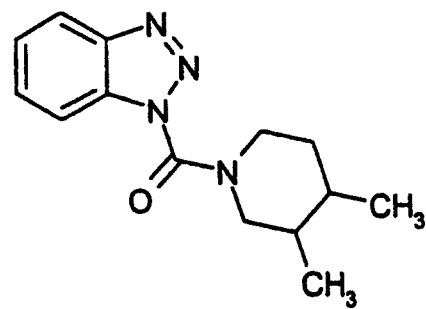
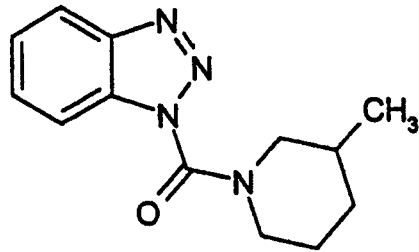
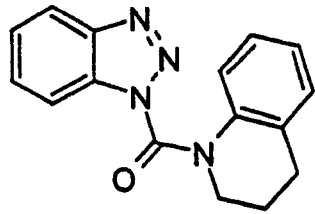
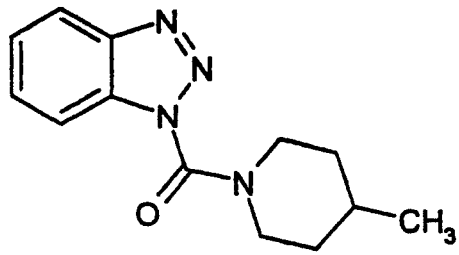


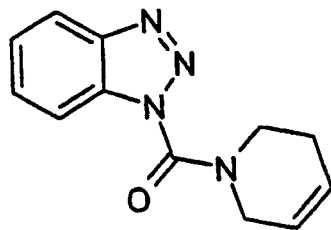
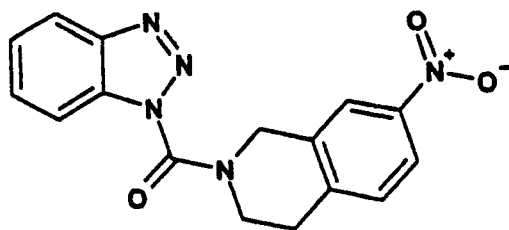
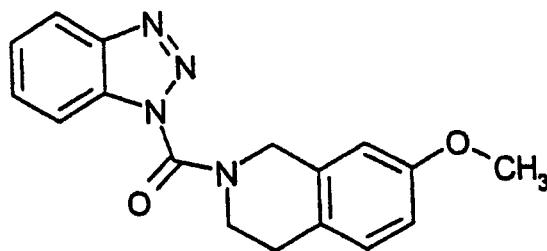
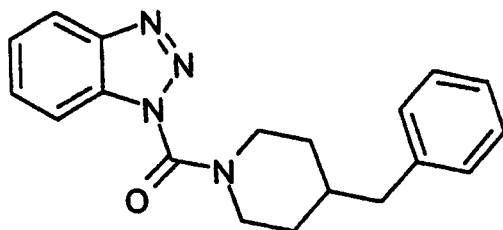
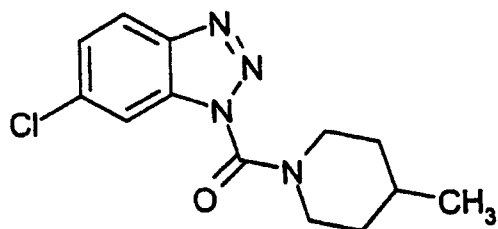
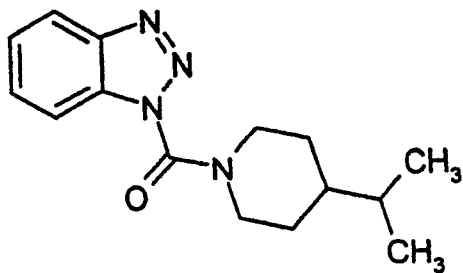




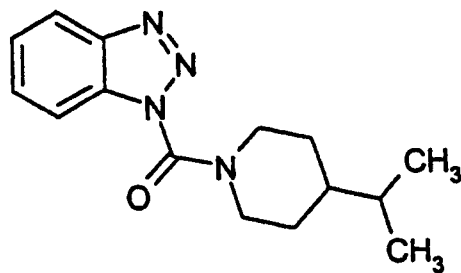
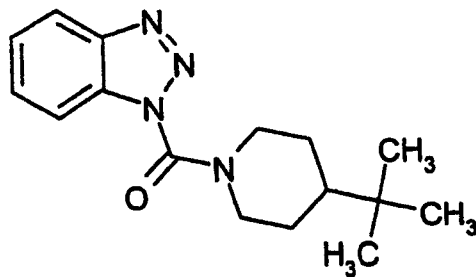
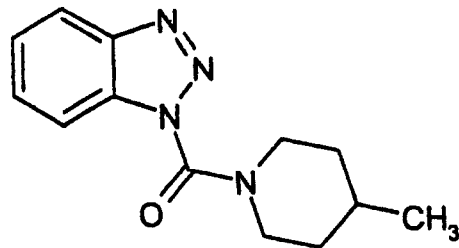
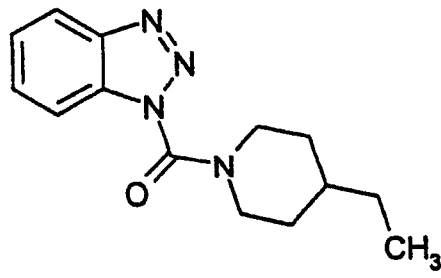
7. 权利要求6所述的化合物，其选自具有以下结构的化合物，

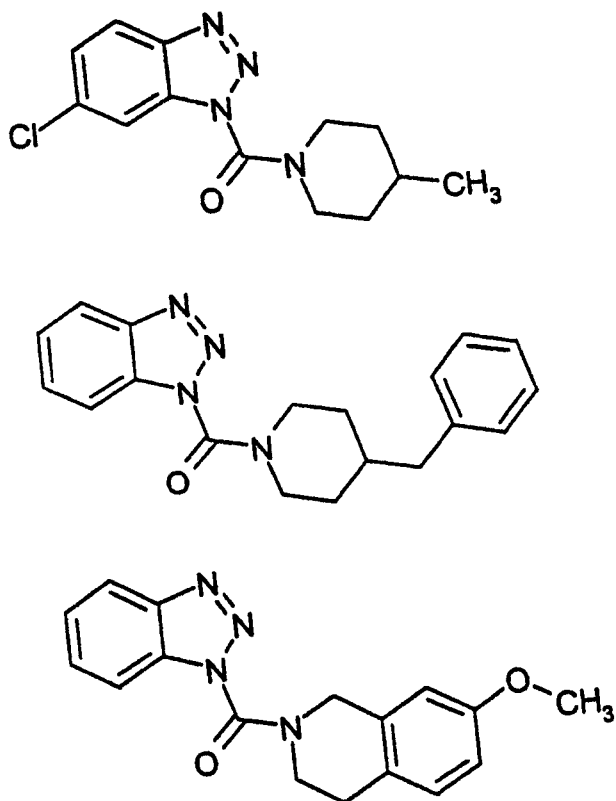






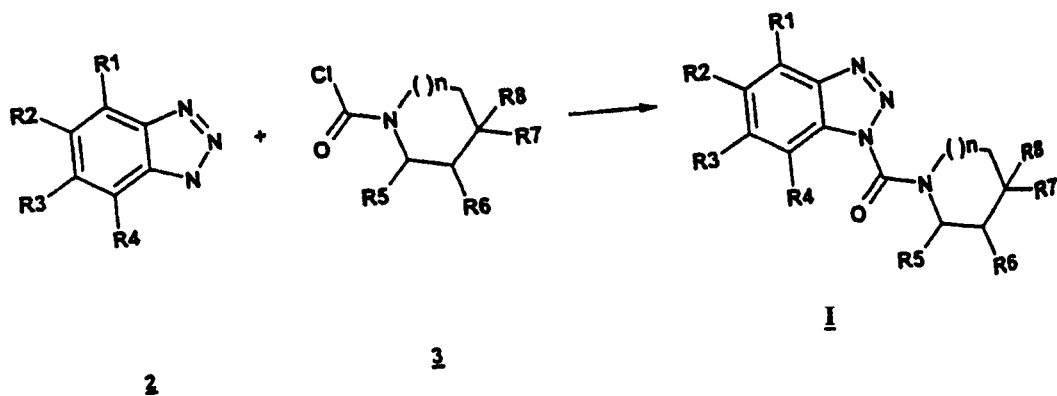
8. 权利要求7所述的化合物，其选自具有以下结构的化合物，

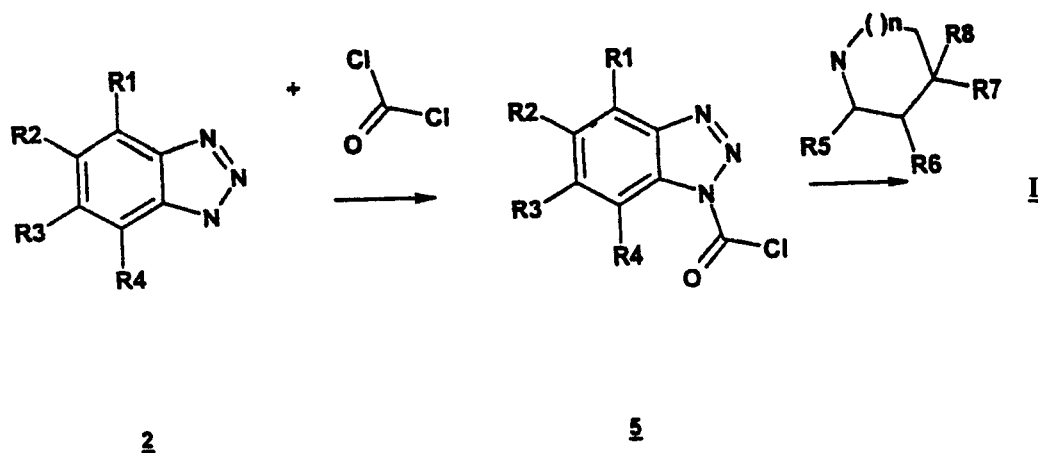




9. 制备权利要求 1 至 4 任意一项所述的式 I 化合物的方法，其包括：

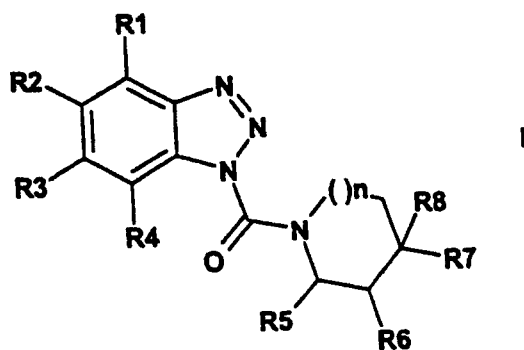
- 用氨甲酰氯 3 酰化苯并三唑 2，或者
- 首先使苯并三唑 2 与光气反应，然后使所得苯并三唑碳酰氯 5 与胺反应，得到式 I 化合物，





其中取代基具有上述权利要求 1 至 4 任意一项所述的含义。

10. 下式 I 的苯并三唑在制备对激素敏感性脂酶 HSL 具有抑制作用的药物中的用途，



其中：

R1 至 R8 为 H；

其中基团 R2 或 R3 之一可代表：Br、Cl、CH₃、CN、NH₂、NO₂、CF₃、OCH₃、苯氧基、苯甲酰基、CH(OH)-苯基、S-环己基、CO-OCH₃；或者

该系列的两个取代基为：R1=Cl 且 R3=CF₃ 或者 R2=F 且 R3=Cl；

n 为整数 0、1 或 2；且

取代基 R6 或 R7 之一可代表：R6 为 CH₃；R7 为 CH₃、C₂H₅、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CF₃、Br、Cl、苄基或 CO-OC₂H₅；或者

R6 和 R7 均为 CH₃；或者

该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7；或者

R5 和 R6 或者 R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环，

或者如果 $n=0$, 还可代表环己二基; 其中在 $R6/R7$ 为稠合苯环或环己二基的情况下, 所述稠合苯环或环己二基可任选被 NH_2 或 NO_2 单取代或被 OCH_3 单取代或双取代; 或

$R7$ 和 $R8$ 一起为环戊基或 $=CH_2$, 或者如果 $R1$ 至 $R6$ 为 H 且 n 为 1, 则 $R7$ 和 $R8$ 一起还可以是二氮杂环丙烯基。

11. 权利要求 10 所述的用途, 用于制备治疗非胰岛素依赖型糖尿病、糖尿病综合征或 X 综合征的药物。

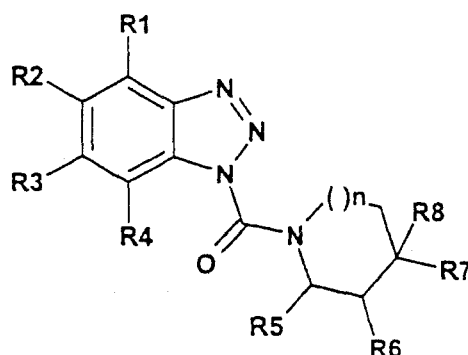
12. 用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病或糖尿病综合症、包含至少一种权利要求 1-8 任意一项所述的式 I 的苯并三唑的药物。

二环类激素敏感性脂酶抑制剂

苯并三唑在众多领域中已被熟知，例如用于光化学(US 4,255,510, 柯达)或作为增食欲素(orexin)拮抗剂 (WO 02/090355, SKB)。而且，制备苯并三唑的合成法已由 Katritzky 等人于 J. Org. Chem.1997, 62, 4155-4158 中述及。另外已知用作为脂酶抑制剂的氨基甲酸酯，如例如 Shamkant Patkar 等人于 Paul Woolley, Steffen B. Petterson(ed), Lipase(1994) 207-227 或 WO 03/051842 红所述。

令人惊讶的是，已显示本发明的苯并三唑可显示有关 HSL 即激素敏感性脂酶的活性。

本发明涉及式 I 的苯并三唑：



其中：

R1 至 R8 为 H；

其中基团 R2 或 R3 之一可代表：Br、Cl、CH₃、CN、NH₂、NO₂、CF₃、OCH₃、苯氧基、苯甲酰基、CH(OH)-苯基、S-环己基、CO-OCH₃；或者

该系列的两个取代基为：R1=Cl 且 R3=CF₃，或者 R2=F 且 R3=Cl；

n 为整数 0、1 或 2；且

取代基 R6 或 R7 之一可代表：R6 为 CH₃；R7 为 CH₃、C₂H₅、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CF₃、Br、Cl、苄基或 CO-OC₂H₅；或者

R6 和 R7 均为 CH₃；或者

该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7; 或者

R5 和 R6 或者 R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环, 或者如果 $n=0$, 可代表环己二基(cyclohexanediyl); 其中在 R6/R7 为闭合环的情况下, 该取代基可任选被 NH_2 或 NO_2 单取代或被 OCH_3 单取代或双取代; 且

R7 和 R8 一起为环戊基、二氮杂萘或 $=\text{CH}_2$;

其中 R1 至 R5 和 $\text{R8}=\text{H}$ 、 $n=1$ 且 R6/R7 为稠合苯以及 R1、R3-R8= H 、 $\text{R2}=\text{CH}_3$ 且 $n=1$ 的化合物除外。

本发明涉及式 I 化合物的外消旋物、外消旋混合物和纯对映体形式, 以及其非对映体及其混合物形式。

烷基可以是直链或支链的。卤素为氟、氯或溴、特别是氟或氯。

优选式 I 的苯并三唑, 其中:

R1 至 R8 为 H;

其中基团 R2 或 R3 之一可代表:

R2 为 Br、Cl、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCH_3 、苯氧基、苯甲酰基、 $\text{CH}(\text{OH})$ -苯基、S-环己基、 CO-OCH_3 ;

R3 为 CH_3 、CN、Br、Cl、 NH_2 、 NO_2 、苯甲酰基。

特别优选式 I 的苯并三唑, 其中:

R1 至 R8 为 H;

其中基团 R2 或 R3 之一可代表:

R2 为 Br、Cl、 NO_2 、 OCH_3 、苯氧基、 CO-OCH_3 ;

R3 为 NH_2 ; 或者

该系列的两个取代基为: $\text{R2}=\text{F}$ 且 $\text{R3}=\text{Cl}$;

n 为整数 1 或 2; 且

取代基 R5 或 R6 之一可代表: R6 为 CH_3 ; R7 为 CH_3 、 CF_3 或 Br; 或者该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7, 或者

R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环, 该稠合苯环可任选被 NH_2 单取代或被 OCH_3 单取代或双取代; 且

R7 和 R8 一起为环戊基, 或者

n 为整数 0; 且

R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环或环己二基; 或者
式 I 的苯并三唑, 其中:

R1 至 R8 为 H;

其中基团 R2 或 R3 之一可代表:

R2 为 Br、CN、CF₃、OCH₃、苯氧基、苯甲酰基、CH(OH)-苯基、S-环己基;

R3 为 CN、Br、Cl、NO₂、苯甲酰基; 或者

该系列的两个取代基为: R1=Cl 且 R3=CF₃;

n 为整数 1; 且

取代基 R6 和 R7 之一可代表: R6 为 CH₃; R7 为 CH₃、C₂H₅、CH(CH₃)₂、
C(CH₃)₃、苄基或 CO-OC₂H₅; 或者

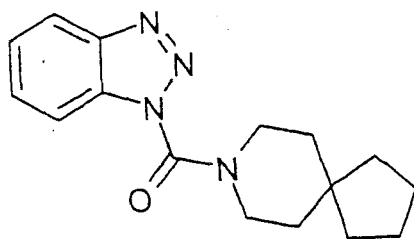
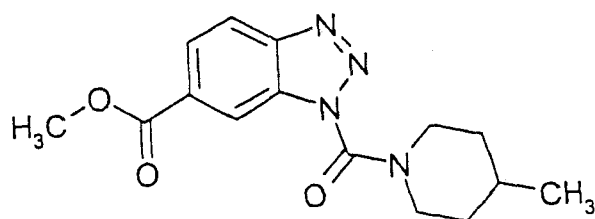
R6 和 R7 均为 CH₃; 或者

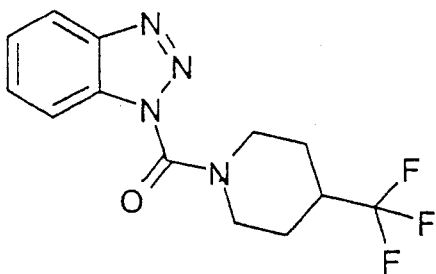
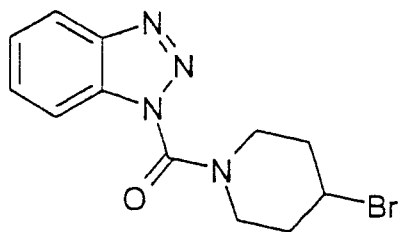
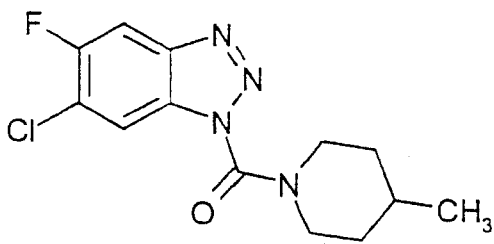
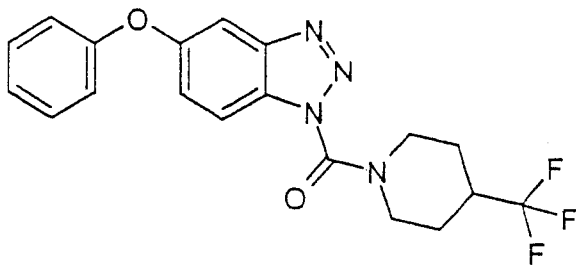
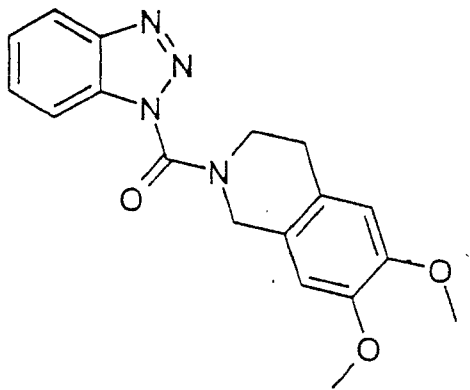
该环可包含一个双键以替代 R6 和 R7, 或者

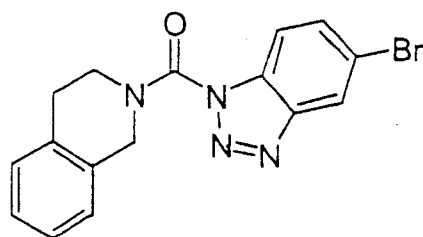
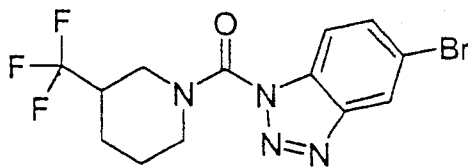
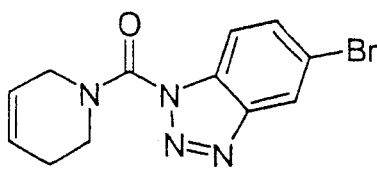
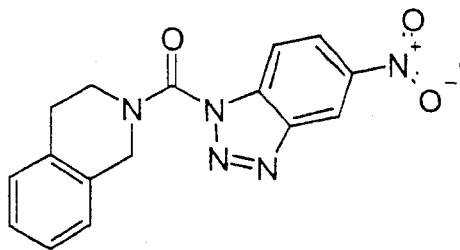
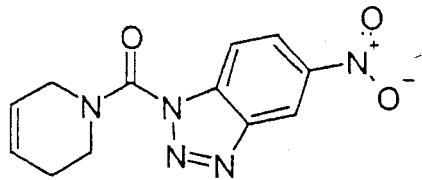
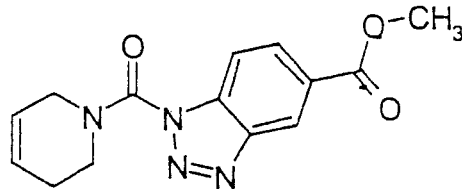
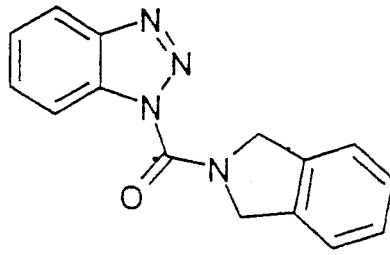
R5 和 R6 或 R6 和 R7 可与携带它们的碳原子一起代表稠合苯环;

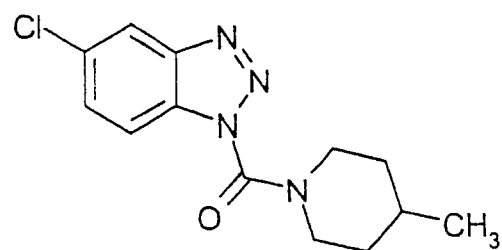
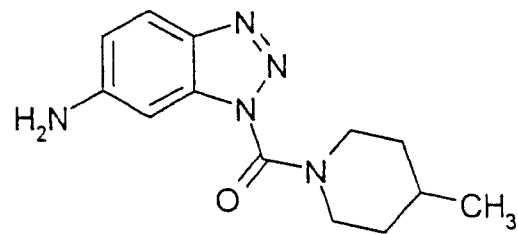
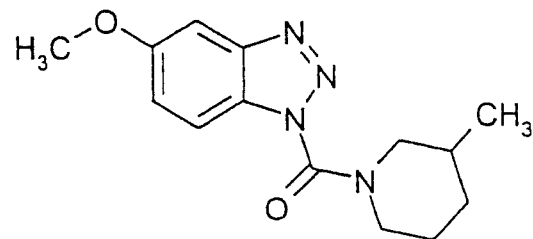
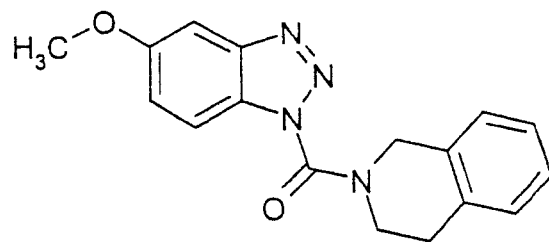
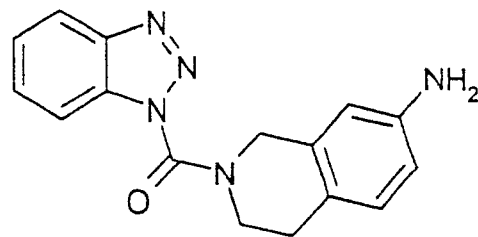
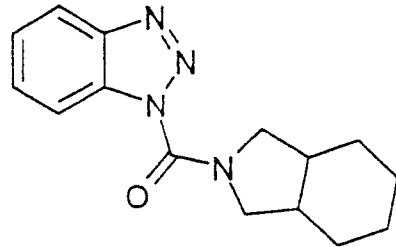
其中 R1 至 R5 和 R8=H、n=1 且 R6/R7=稠合苯的化合物除外。

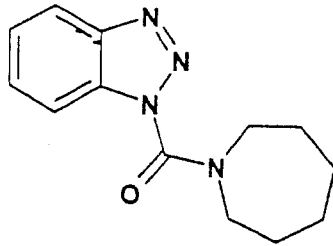
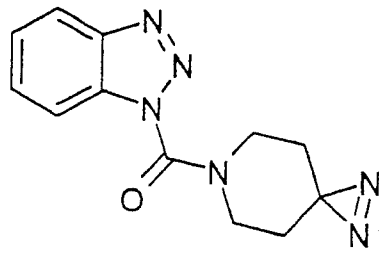
非常特别优选以下结构的苯并三唑:



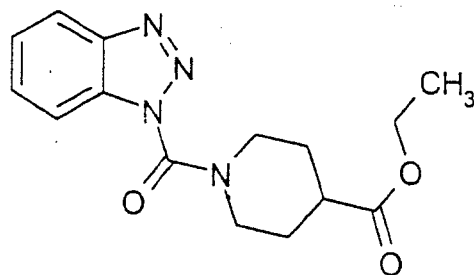
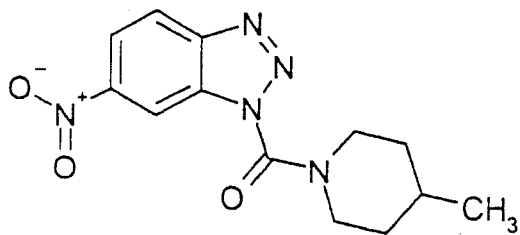
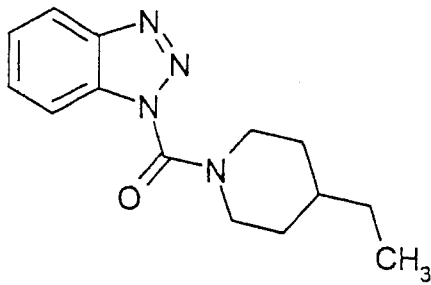


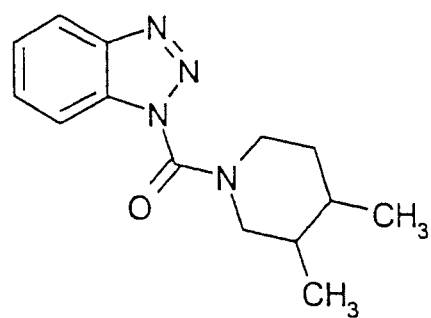
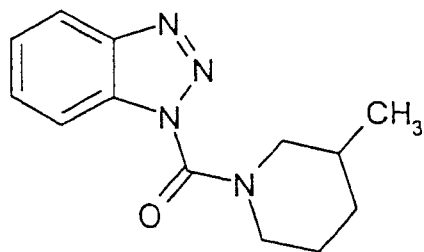
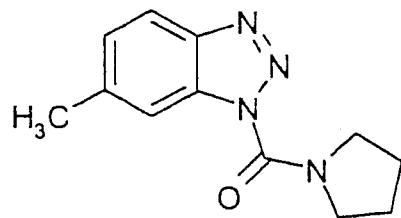
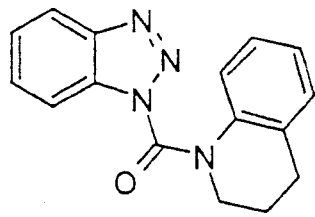
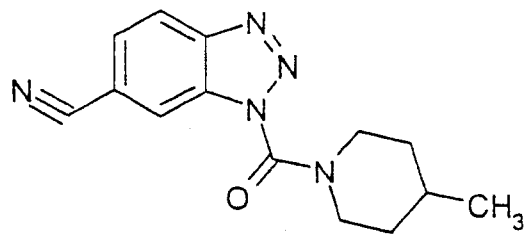
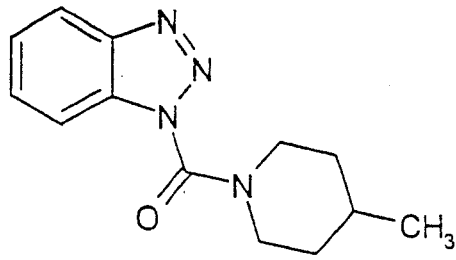


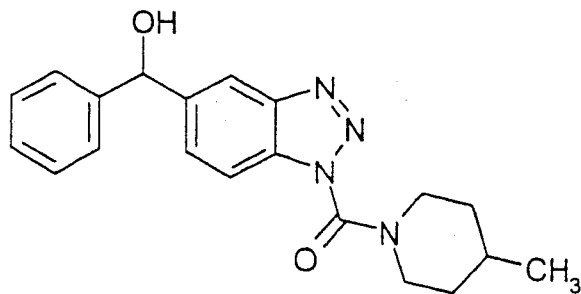
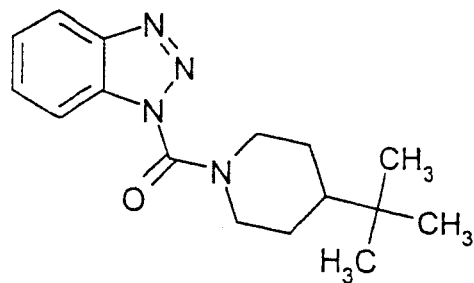
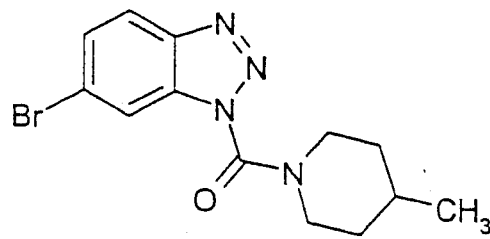
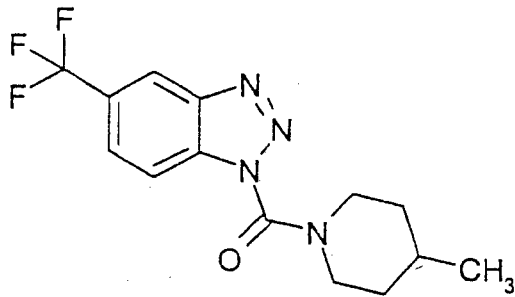
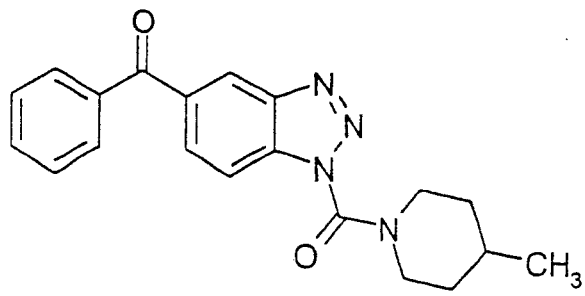


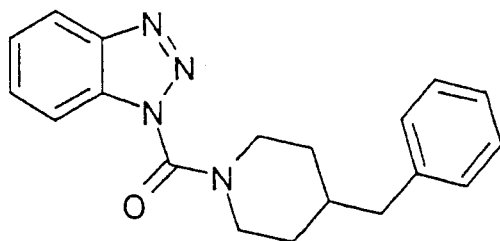
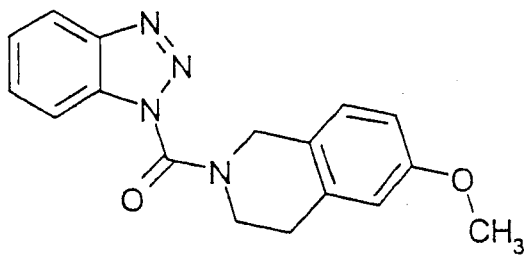
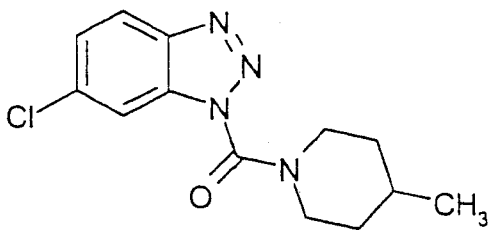
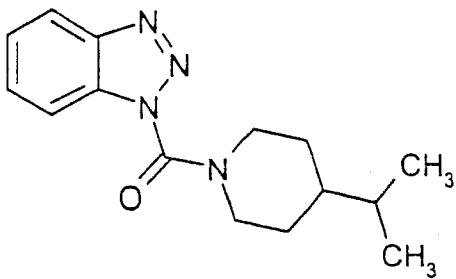
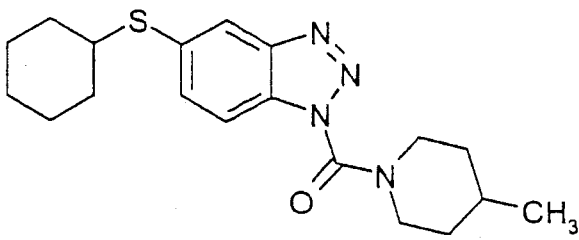
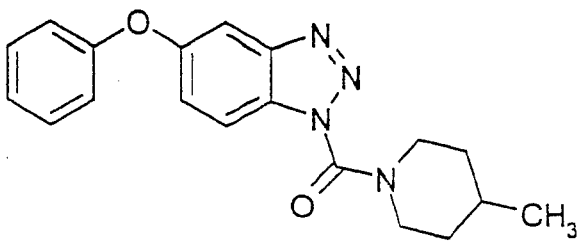


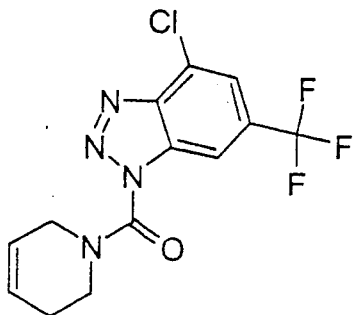
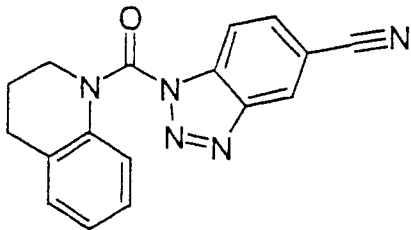
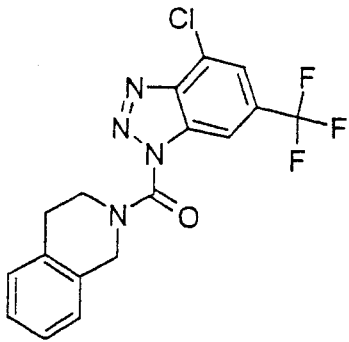
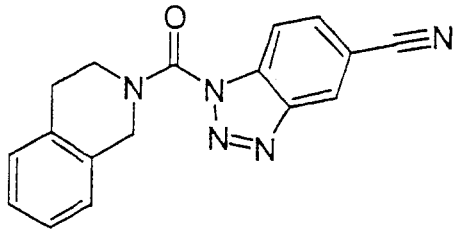
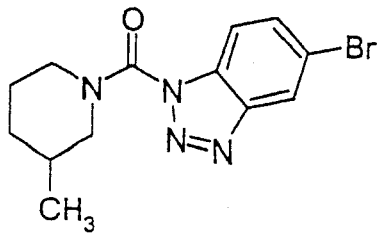
或以下结构的苯并三唑:

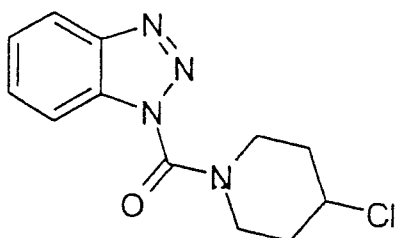
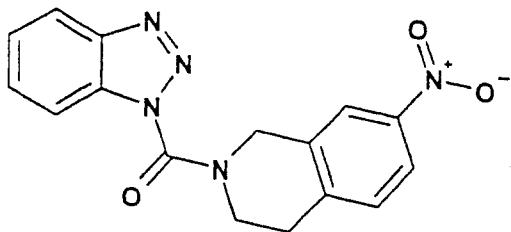
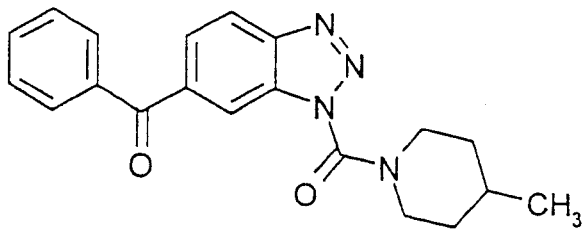
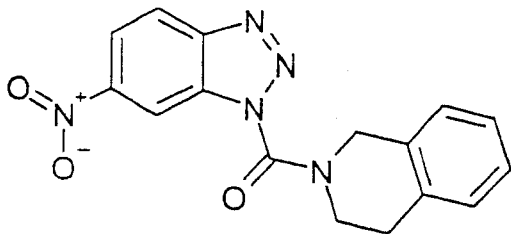
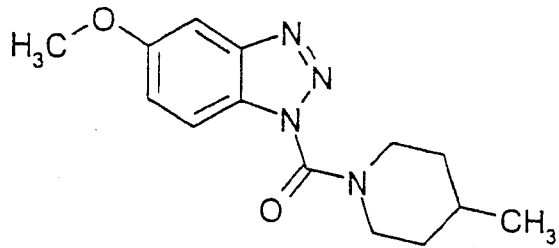
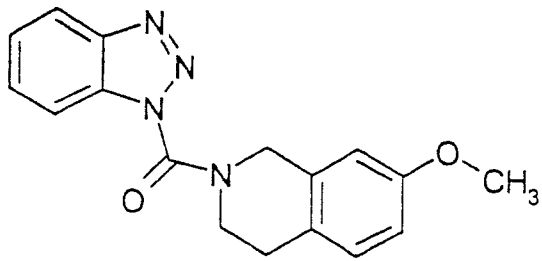


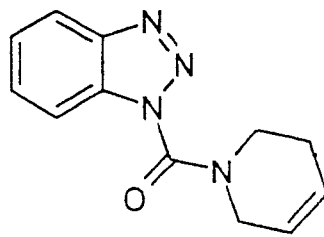




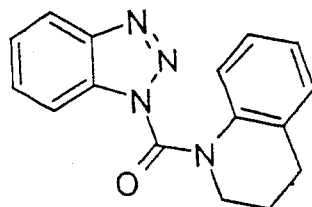
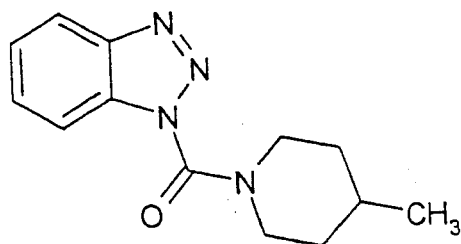
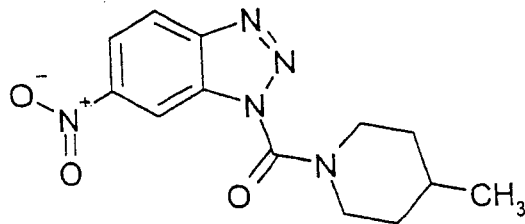
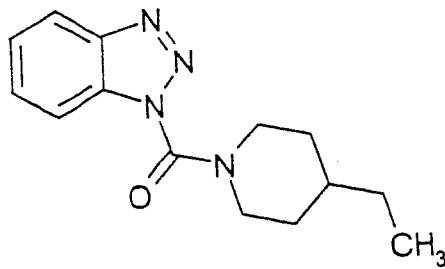


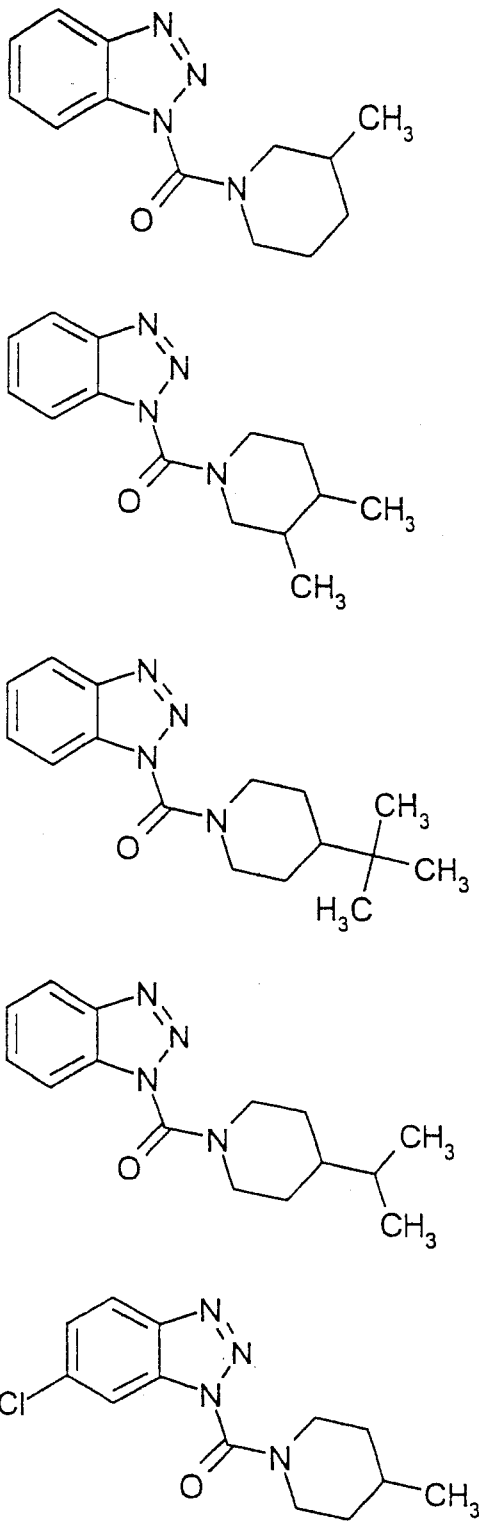


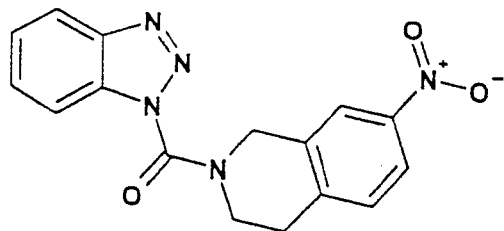
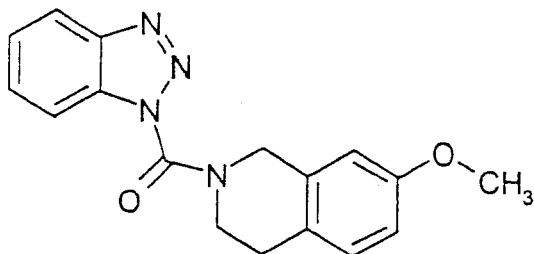
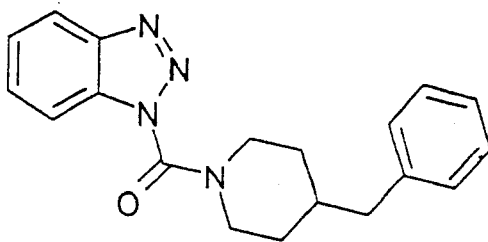




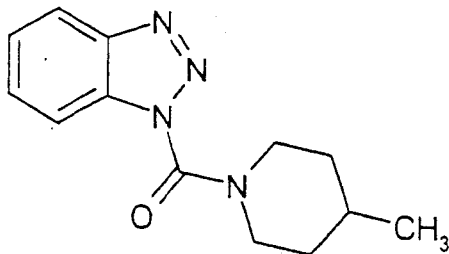
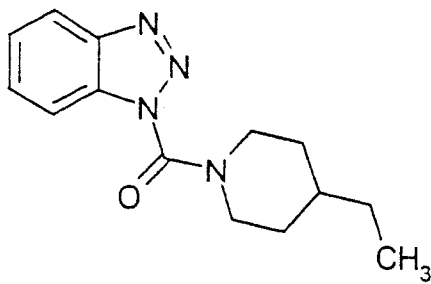
还非常特别优选以下结构的苯并三唑:

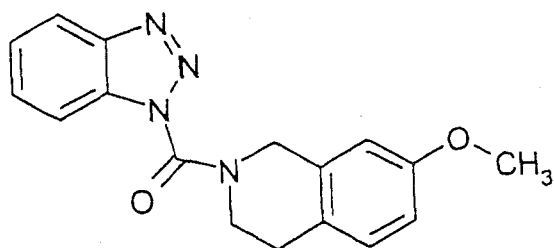
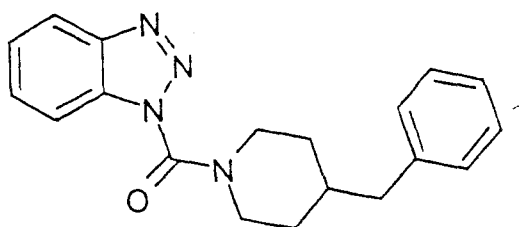
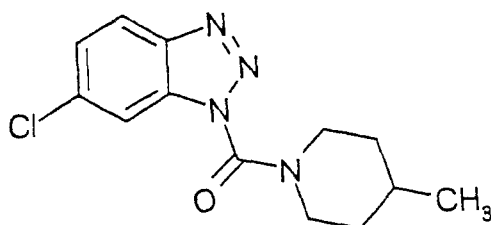
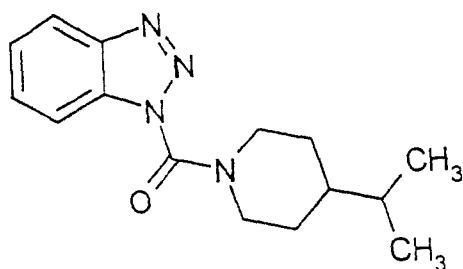
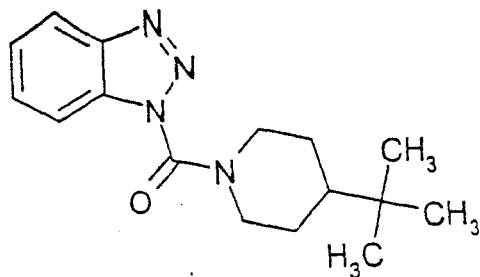






以及以下结构的苯并三唑:





由于可药用盐在水中的溶解度大于初始或基础化合物，因此特别适于医学应用。这些盐必需具备可药用阴离子或阳离子。本发明化合物的适宜的可药用酸加成盐是无机酸的盐，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸，以及有机酸的盐，所述有机酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、

乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对苯甲磺酸和酒石酸。适宜的可药用碱盐为铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(如镁盐和钙盐)、氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

与不可药用阴离子所成盐、例如三氟乙酸盐同样属于本发明的范围内,可作为制备或纯化可药用盐的有用中间体和/或用于非治疗应用,例如体外应用。

此处所用的术语“生理学官能衍生物”指的是本发明式 I 化合物的任何生理上耐受的衍生物、例如酯,其施用于哺乳动物如人时,能够(直接或间接)形成式 I 化合物或其活性代谢物。

生理学官能衍生物还包括本发明化合物的前体药物,例如 H. Okada 等人于 Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所述。该类前体药物可在体内代谢为本发明的化合物。这些前体药物本身可具有或不具有活性。

本发明的化合物也可以以各种多晶型形式存在,例如无定型和晶体多晶型形式。本发明化合物的所有多晶型形式均属于本发明的范围并且构成本发明的另一方面。

下文中所有对“式 I 化合物”的指示均指如上所述的式 I 化合物以及它们的盐、溶剂合物以及如此处所述的生理学官能衍生物。

式(I)化合物也可以与其他活性成分组合施用。

获得所期望生物效应所需的式 I 化合物的量依赖于多种因素,例如所选择的特定化合物、预定用途、施用方式以及患者的临床病症。日剂量通常为每天每公斤体重 0.3mg 至 100mg(通常 3mg 至 50mg),例如 3-10mg/kg/天。静脉内剂量可以是例如 0.3mg/kg 至 1.0mg/kg,该剂量可适宜地以每分钟每公斤 10ng 至 100ng 的输液施用。用于这些目的的适宜的输注溶液每毫升可含有例如 0.1ng 至 10mg、通常 1ng 至 10mg。单剂量可含有例如 1mg 至 10g 活性成分。因此,注射用安瓿可含有例如 1mg 至 100mg 活性成分,可口服施用的单剂量制剂例如胶囊或片剂可含有例如 1.0mg 至 1000mg、通常 10mg 至 600mg 活性成分。治疗上述病症时,可以使用式 I

化合物本身，但它们优选为含有可药用载体的药物组合物形式。载体当然在与组合物的其他成分相容方面必须是可接受的并且对患者健康无害。载体可以是固体、液体或者两者兼具，且优选与化合物配制为单一剂量，例如片剂，其可含有以重量计 0.05% 至 95% 的活性成分。其他药物活性物质同样可以存在，包括其他式 I 化合物。本发明的药物组合物可通过某种已知的制药方法制备，这些方法基本上包括将所述成分与药理学可接受的载体和/或赋形剂混合。

本发明的药物组合物适于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)以及胃肠外(例如皮下、肌肉内、皮内或者静脉内)施用，但是最适宜的施用方式在每种个别情况下取决于待治疗病症的性质和严重程度以及每种情况下所使用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也属于本发明的范围内。优选耐酸和耐胃液的制剂。适宜的耐胃液的包衣包括醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服施用的适宜的药物组合物可以是独立单位的形式，例如胶囊、糯米纸囊剂(wafer)、口含片(suckable tablet)或者片剂，其中的每一种都含有限定量的式 I 化合物；粉末剂或颗粒剂；水或非水液体中的溶液或混悬液；或水包油或油包水型乳剂。前面已经述及，这些组合物可通过任何适合的制药方法制备，这些方法包括使活性成分和载体(可由一种或多种附加成分组成)接触的步骤。组合物通常通过均一或均匀混合活性成分和/或细碎的固体载体、然后在必要时将产物成型而制备。因此，例如，片剂可通过将化合物的粉末或颗粒酌情与一种或多种附加成分压制或模压而制备。压制片剂可通过将自由流动形式的例如粉末或颗粒形式的化合物酌情与粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种(多种)表面活性剂/分散剂混合、在适宜的机器中压片而制备。模压片(molded tablet)可通过将粉末形式且用惰性液体稀释剂润湿的化合物在适宜的机器中模压而制备。

适合经口(舌下)施用的药物组合物包括口含片和锭剂，口含片含有式 I 化合物以及矫味剂，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶，锭剂在惰性基质如

明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中包含所述化合物。

适合胃肠外施用的药物组合物优选包括式 I 化合物的无菌水制剂，其优选与预计受体的血液等张。这些制剂优选经静脉内施用，但也可以通过皮下、肌肉内或皮内注射进行施用。这些制剂可优选通过将化合物与水混合、使所得溶液无菌并与血液等张而制备。本发明的注射用组合物通常含有以重量计 0.1% 至 5% 的活性化合物。

适合直肠施用的药物组合物优选为单剂量栓剂形式。它们可通过将式 I 化合物与一种或多种常规固体载体、例如可可脂混合并将所得混合物成型而制备。

适合局部施用于皮肤的药物组合物优选为软膏剂、霜剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油剂形式。可用的载体有凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇类以及两种或多种上述物质的组合。活性成分通常以组合物重量的 0.1% 至 15%、例如 0.5% 至 2% 的浓度存在。

经皮施用也是可能的。适合于经皮使用的药物组合物可以是单一硬膏剂的形式，其适合于长期与患者的表皮紧密接触。这种硬膏剂适宜地含有活性成分于酌情缓冲的水溶液中、溶解和/或分散于胶粘剂中或分散于聚合物中。活性成分的适宜浓度是约 1% 至 35%、优选约 3% 至 15%。具体地，活性成分还可以通过电迁移或离子电渗释放，如例如 *Pharmaceutical Research* 2(6): 318(1986)所述。

适合用于组合产品的其他活性成分有在 Rote Liste 2001 第 12 章中提到的所有抗糖尿病药物。它们可以与本发明的式 I 化合物组合，特别用于协同提高疗效。活性成分组合的施用可通过向患者分别施用各活性成分或以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合产品形式进行。下列大多数活性成分均公开于 USAN 的 *USP Dictionary* 和 *International Drug Names*, US 药典, Rockvile 2001。

抗糖尿病药物包括胰岛素和胰岛素衍生物，例如 Lantus®(参见 www.lantus.com)或 HMR 1964，速效胰岛素(参见 US 6,221,633)，GLP-1 衍生物、例如公开于 Novo Nordisk A/S 的 WO 98/08871 中的那些，以及口

服有效的降血糖活性成分。

口服有效的降血糖活性成分优选包括磺酰脲类、双胍类、格列奈类(meglitimides)、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、葡糖苷酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、GLP-1 激动剂、钾通道开放剂如公开于 Novo Nordisk A/S 的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中的那些、胰岛素敏化剂、涉及刺激葡糖异生和/或糖原分解的肝酶抑制剂、葡萄糖摄取调节剂、改变脂质代谢的化合物如抗高血脂活性成分以及抗脂血症活性成分、减少食物摄取的化合物、PPAR 和 PXR 激动剂以及作用于 β 细胞的 ATP-依赖型钾通道的活性成分。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂组合施用，例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、托伐他汀、西伐他汀、罗素伐他汀(rosuvastatin)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂组合施用，例如依替米贝(ezetimibe)、tiqeside、帕马昔(pamaqueside)。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 PPAR γ 激动剂组合施用，例如罗格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 PPAR α 激动剂组合施用，例如 GW 9578、GW 7647。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与混合型 PPAR α/γ 激动剂组合施用，例如 GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847 或者如 WO 00/64888、WO 00/64876、WO 03/020269 所述。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与贝特类药物(fibrate)组合施用，例如非诺贝特、氟贝丁酯、苯札贝特。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 MTP 抑制剂组合施用，例如 implitapide、BMS-201038、R-103757。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与胆汁酸吸收抑制剂(参见例如 US 6,245,744 或 US 6,221,897)例如 HMR 1741 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 CETP 抑制剂例如 JTT-705

组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与聚合型胆汁酸吸附剂组合施用，例如消胆胺、colesevelam。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见 US 6,342,512)组合施用，例如 HMR 1171、HMR 1586。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 ACAT 抑制剂例如阿伐麦布(avasimibe)组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与抗氧化剂例如 OPC-14117 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与脂蛋白脂肪酶抑制剂例如 NO-1886 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与 ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂例如 SB-204990 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与鲨烯合成酶抑制剂例如 BMS-188494 组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与脂蛋白(a)拮抗剂例如 CI-1027 或烟酸组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与脂酶抑制剂例如奥利斯他组合施用。

在本发明的一项实施方案中，式 I 化合物与胰岛素组合施用。

在一项实施方案中，式 I 化合物与磺酰脲类药物组合施用，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲。

在一项实施方案中，式 I 化合物与双胍类药物例如二甲双胍组合施用。

在另一项实施方案中，式 I 化合物与格列奈类药物例如瑞格列奈组合施用。

在一项实施方案中，式 I 化合物与噻唑烷二酮类药物组合施用，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或在 Dr. Reddy's 研究基金会的 WO 97/41097 中公开的化合物，尤其是 5-[[4-(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-

喹唑啉基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮。

在—项实施方案中，式 I 化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂组合施用，例如米格列醇或阿卡波糖。

在—项实施方案中，式 I 化合物与作用于 β 细胞的 ATP-依赖型钾通道的活性成分组合施用，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈。

在—项实施方案中，式 I 化合物与超过—种的上述化合物组合施用，例如与磺酰脲和二甲双胍、与磺酰脲和阿卡波糖、与瑞格列奈和二甲双胍、与胰岛素和磺酰脲、与胰岛素和二甲双胍、与胰岛素和曲格列酮、与胰岛素和洛伐他汀等组合。

在另—项实施方案中，式 I 化合物与以下药物组合施用：CART 调节剂(参见“可卡因-苯丙胺-调节的转录影响小鼠的能量代谢、焦虑及胃排空”，Asakawa, A 等人, M.: *Hormone and Metabolic Research*(2001), 33(9), 554-558); NPY 拮抗剂，例如萘-1-磺酸{4-[(4-氨基喹唑啉-2-基氨基)甲基]-环己基甲基}酰胺盐酸盐(CGP 71683A); MC4 激动剂(例如 1-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苄基)-2-氧代乙基]-酰胺(WO 01/91752)); 增食欲素拮抗剂(例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A)); H3 激动剂(3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基丙-1-酮草酸盐(WO 00-63208)); TNF 激动剂; CRF 拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苄基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585)); CRF BP 拮抗剂(例如 urocortin); urocortin 激动剂; β 3 激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基-苄基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐(WO 01/83451)); MSH(促黑激素)激动剂; CCK-A 激动剂(例如 {2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苄基)-5-(2-环己基乙基)噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)); 5-羟色胺再摄取抑制剂(例如右旋芬氟拉明); 混合型 5-羟色胺能和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549); 5HT 激动剂，例如 1-(3-乙基苯并咪唑-7-基)-哌嗪草酸盐(WO

01/09111); 铃蟾肽激动剂; galanin 拮抗剂; 生长激素(例如人生长激素); 释放生长激素的化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸-3-叔丁酯(WO 01/85695)); TRH 激动剂(参见例如 EP 0462884); 解偶联蛋白 2 或 3 调节剂; 瘦素(leptin)激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. “瘦素激动剂作为治疗肥胖的潜在手段”, *Drugs of the Future*(2001), 26(9), 873-881); DA 激动剂(溴隐亭、Doprexin); 脂酶/淀粉酶抑制剂(参见 WO 00/40569); PPAR 调节剂(例如 WO 00/78315); RXR 调节剂或 TR- β 激动剂。

在本发明的一项实施方案中, 其他活性成分是瘦素, 参见例如“瘦素的治疗应用前景”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622。

在另一项实施方案中, 其他活性成分是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在另一项实施方案中, 其他活性成分是芬氟拉明或右旋芬氟拉明。

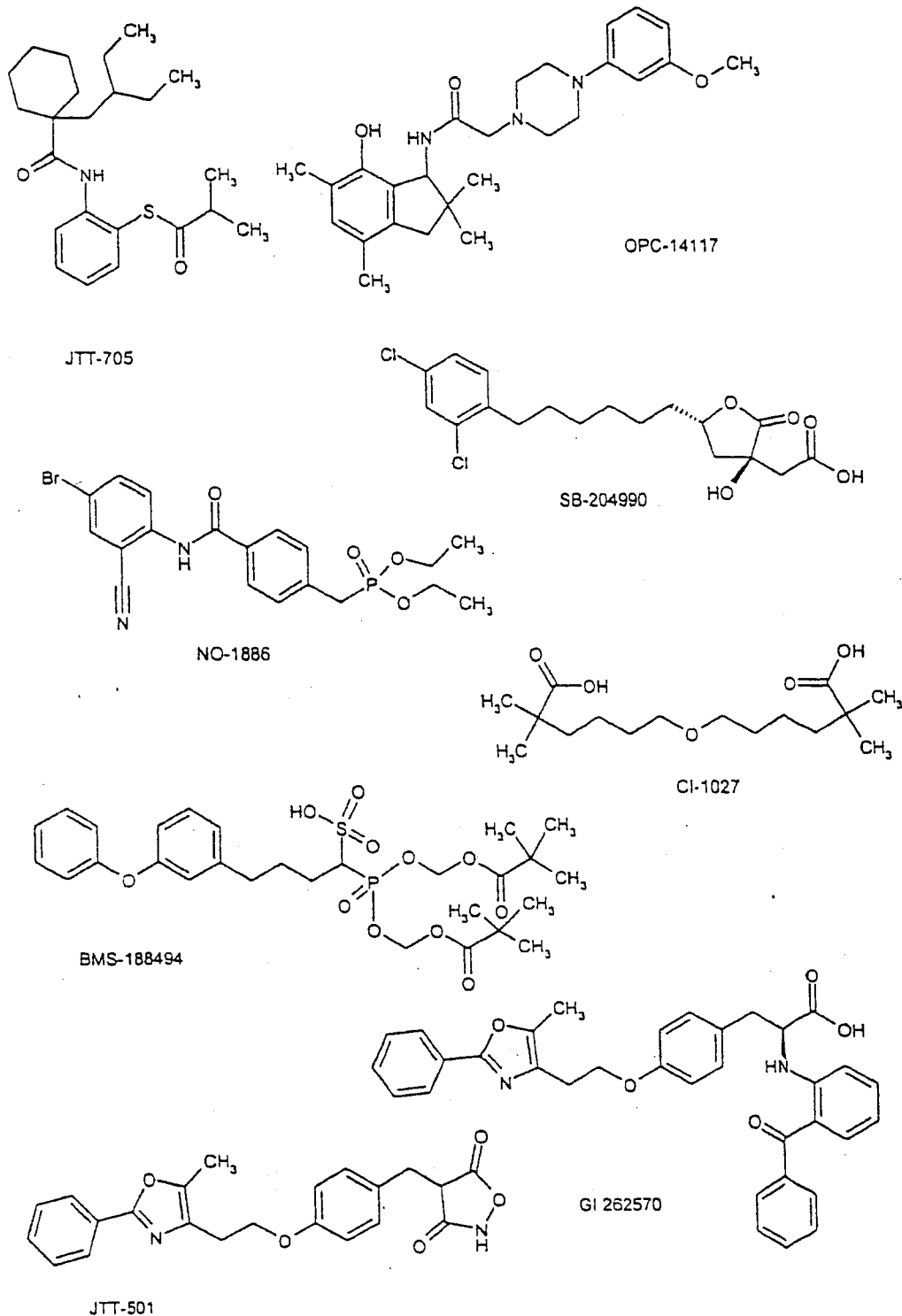
在另一项实施方案中, 其他活性成分是西布茶明。

在另一项实施方案中, 其他活性成分是奥利斯他。

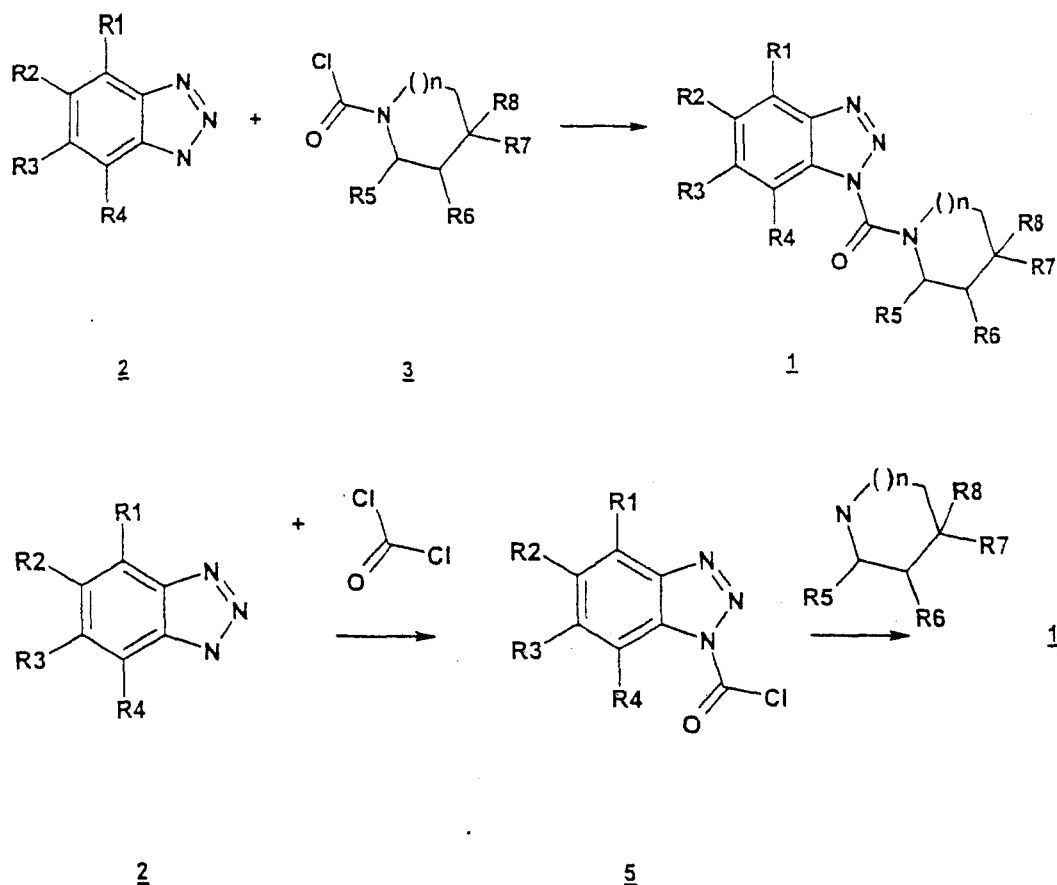
在另一项实施方案中, 其他活性成分是吗啡或苯丁胺。

在另一项实施方案中, 式 I 化合物与填充剂、优选不溶性填充剂组合施用(参见例如 carob/Caromax[®](Zunft H J 等人, “Carob 浆制剂用于治疗高胆固醇血症”, *ADVANCES IN THERAPY*(2001 年 9 月-10 月), 18(5), 230-6.)。Caromax 是一种含有 carob 的产品, 由 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 出品)。与 Caromax[®]组合可以采用一种制剂或通过分别施用式 I 化合物和 Caromax[®]进行。在这方面, Caromax[®]还可以以食品形式例如焙烘品或穆兹利(muesli bar)施用。

应该理解, 本发明化合物与上述一种或多种化合物以及任选一种或多种其他药理学活性物质的每一种适宜的组合均应视为落入本发明的保护范围内。



本发明的式 I 的苯并三唑通过本身已知的方法制备，例如通过用氨基甲酰氯 3 酰化取代或未取代的苯并三唑 2(方法 A)，或者在两个步骤中、通过使苯并三唑与光气反应并进一步使所得苯并三唑碳酰氯与胺或苯胺反应(方法 B)。



由于这些反应通常会释放酸，因此建议加入碱如吡啶、三乙胺、氢氧化钠溶液或碱金属碳酸盐，以增加反应速度。该反应可在宽温度范围内进行。通常已证明在 0℃ 至所用溶剂的沸点温度下操作是有利的。所使用溶剂的实例有二氯甲烷、THF、DMF、甲苯、乙酸乙酯、正庚烷、二氧杂环己烷、乙醚。

本发明的式 I 化合物对于激素敏感性脂酶 HSL 即脂肪细胞中的一种变构酶具有令人惊讶的抑制作用，该酶受胰岛素抑制并且负责脂肪细胞中脂肪的分解，从而用于将脂肪组分转移至血流中。因此本发明化合物对该酶的抑制作用相当于胰岛素样作用，最终导致血中游离脂肪酸以及血糖的降低。因而它们可用于代谢紊乱，例如非胰岛素依赖型糖尿病、糖尿病综合征、X 综合征以及直接胰腺损伤。

抑制 β 细胞中的 HSL 应导致胰岛素释放的直接恢复(M.Winzell 等人, Diabetes, Vol 52, 2003 年 8 月, 2057-2065)。因此根据本发明的式 I 化合物还可用于胰岛素释放。

在以下酶试验系统中对本发明式 I 化合物的作用进行了试验：

底物制备:

NAG(NBD 单酰基甘油)底物制备

将 6mg 磷脂酰胆碱与 6mg 磷脂酰肌醇分别溶于 1ml 氯仿中。将 10mg NAG 溶于 1ml 氯仿中。将两份磷脂酰肌醇溶液(例如 83.5 μ l)和一份磷脂酰胆碱溶液(例如 41.5 μ l)以及 100 μ l NAG 溶液吸移至塑性闪烁容器中(试验终浓度为 0.0375mg 磷脂/ml; 0.05mg/NAG/ml)。通入 N₂ 流将氯仿(总体积为 225 μ l)完全除去。经干燥的底物可于 4℃ 保存不超过三天。为制备具有 NAG 夹层的磷脂泡囊/胶束(于试验当天), 将经干燥的底物置于 20ml 试验缓冲液(25mM Tris/HCl, pH7.4; 150mM NaCl)中, 然后用超声波探针(Branson Sonifier II 型, standard microtip)进行两次超声处理: 第一次处理, 设置为 2, 2 \times 1 分钟, 各次之间于冰上 1 分钟; 第二次处理, 设置为 4, 2 \times 1 分钟, 各次之间于冰上 1 分钟。在该操作中, 由于 NAG 嵌入脂囊/胶囊中的磷脂分子之间, 底物溶液的颜色从黄色(最大消光 481nm)变为红色(最大消光 550nm)。在用作底物前(接下来的两小时内), 将该溶液在冰上继续培养 15 分钟。

间接 NAG 试验法

该试验在 1.5ml Eppendorf 容器或 96-孔板中于 30℃ 进行 60 分钟。为检出 HSL 抑制剂, 于含有 16.6% DMSO 的试验缓冲液(25mM Tris/HCl, pH7.4; 150mM NaCl)中引入 10 μ l 供试物质。加入 180 μ l 底物溶液(20 μ g/ml 磷脂酰胆碱、10 μ g/ml 磷脂酰肌醇、50 μ g/ml NAG 于试验缓冲液中)。在 30℃ 预培养 15 分钟后, 吸移 20 μ l 以试验缓冲液稀释 1 至 4 倍的酶溶液, 并立即于比色光度计(0.5ml 比色杯)或者微量滴定板读数器中于 480nm 测定消光值。在 30℃ 培养 60 分钟后, 再次测定消光值。以 480nm 处消光值的增加作为酶活性的量度。在标准条件下, 20 μ g 部分纯化的 HSL 导致的变化为 0.4, 等于 4000 arb.单位的消光值。

直接 NAG 试验法

作为测量底物溶液消光值改变的替代选择,通过相分离/薄层色谱考察 HSL 反应的产物。为此,向 2ml Eppendorf 容器中的培养混合物(总体积 200 μ l, 参见间接 NAG 试验法)中加入 1.3ml 甲醇/氯仿/庚烷(10:9:7), 然后加入 0.4ml 0.1M NaOH。剧烈混合(10 秒)后,通过离心引发相分离(800 \times g, 20 分钟, 室温)。从上层水相取出等体积(例如 0.4ml)溶液, 在光度计中测定 481nm 处的消光值。对于薄层色谱法, 将水相干燥(SpeedVac), 然后置于 50 μ l 四氢呋喃中。将 5 μ l 样品点于硅胶 Si-60 板(Merck)上。用 78ml 二乙醚/22ml 石油醚/1ml 冰醋酸作为流动相进行薄层色谱法。所释放的荧光的 NBD 脂肪酸的量通过磷光显影(Phosphorimaging)(Molecular Dynamics, Storm 840 和 ImageQuant Software)测定, 激发波长为 460nm, 发射波长为 540-560nm。

酶的制备

部分纯化 HSL 的制备

根据已发表的胶原酶处理方法(例如 S. Nilsson 等人, *Anal. Biochem.* 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson 等人, *J. Biol. Chem.* 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist 等人, *J. Biol. Chem.* 251, 1976, 813-819), 从未处理过的雄性大鼠(Wistar, 220-250g)的附睾脂肪组织中获取离体大鼠脂肪细胞。将得自 10 只大鼠的脂肪细胞浮选清洗三次, 每次使用 50ml 均化缓冲液(25ml Tris/HCl, pH7.4, 0.25M 蔗糖, 1mM EDTA, 1mM DTT, 10 μ g/ml 亮抑酶肽, 10 μ g/ml 抗蛋白酶, 20 μ g/ml 抑胃酶肽), 最后置于 10ml 均化缓冲液中。将脂肪细胞在 Teflon-in-glass 均化仪(Braun-Melsungen)中均化, 条件为 15 $^{\circ}$ C, 1500rpm, 10 冲程。将均浆离心(Sorvall SM24 管, 5000rpm, 10 分钟, 4 $^{\circ}$ C)。将顶部脂肪层与沉淀之间的下层清液除去并重复离心。将由此所得的下清液再次离心(Sorvall SM24 管, 20000rpm, 45 分钟, 4 $^{\circ}$ C)。除去下清液, 加入 1g 肝素-琼脂糖(Pharmacia-Biotech, CL-6B, 用 25mM Tris/HCL, pH7.4, 150mM NaCl 清洗 5 次)。在 4 $^{\circ}$ C 培养 60 分钟后(每间隔 15 分钟充分振荡), 将混合物离心(Sorvall SM24 管, 3000rpm, 10 分钟,

4℃)。通过加入冰醋酸将上清液调至 pH5.2, 在 4℃培养 30 分钟。离心收集沉淀(Sorvall SS34, 12000rpm, 10 分钟, 4℃)并悬浮于 2.5ml 20mM Tris/HCl, pH7.0, 1mM EDTA, 65mM NaCl, 13% 蔗糖, 1mM DTT, 10μg/ml 亮抑酶肽/抑胃酶肽/抗蛋白酶。将悬液在 4℃相对于 25mM Tris/HCl, pH7.4, 50% 甘油, 1mM DTT, 10μg/ml 亮抑酶肽/抑胃酶肽/抗蛋白酶透析过夜, 然后加载于 hydroxiapatite 柱(每 ml 悬液 0.1g, 用 10mM 磷酸钾 pH7.0、30% 甘油、1mM DTT 平衡)。将柱子用 4 倍体积的平衡缓冲液以 20-30ml/h 的流速清洗。于 4℃下, 用含 0.5M 磷酸钾的一体积平衡缓冲液洗脱 HSL, 然后透析(见上)并使用超滤仪(Amicon Diaflo PM 10 Filter)浓缩 5-10 倍。半纯化 HSL 可于 -70℃保存 4-6 周。

测定:

为制备底物, 将 25-50μCi[3H]三油酰甘油(于甲苯中)、6.8μmol 未标记的三油酰甘油和 0.6mg 磷脂(磷脂酰胆碱/磷脂酰肌醇 3:1 w/v)混合、经 N₂ 干燥、然后通过超声处理(Branson 250, microtip, 设置 1-2, 2 × 1min, 间隔 1min)溶于 2ml 0.1M KPi(pH7.0)中。加入 1ml Kpi 并重新超声处理(于冰上 4 × 30 秒, 间隔 30 秒)后, 加入 1ml 20%BSA(于 Kpi 中)(三油酰甘油的终浓度为 1.7mM)。反应时, 将 100μl 底物溶液吸移至 100μl HSL 溶液中(HSL 如上制备, 稀释于 20mM KPi, pH7.0, 1mM EDTA, 1mM DTT, 0.02% BSA, 20μg/ml 抑胃酶肽, 20μg/ml 亮抑酶肽), 并在 37℃培养 30 分钟。加入 3.25ml 甲醇/氯仿/庚烷(10:9:7)和 1.05ml 0.1M K₂CO₃、0.1M 硼酸(pH10.5), 然后充分混合, 最后离心(800 × g, 20 分钟)。在相分离后, 除去一当量的上层相(1ml), 通过液闪测量测定放射活性。

评价:

物质的测试通常在四份独立的混合物中进行。通过与未经抑制的对照反应比较, 测定供试物质对 HSL 酶活性的抑制作用。从包含至少 10 种浓度的供试物质的抑制曲线计算 IC₅₀。使用 GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT

软件包进行数据处理。

在该试验中，实施例 1-55 的化合物显示抑制作用， IC_{50} 在 0.04-5 μ M 范围内。

实施例：

根据随后所述的方法制备以下实施例。

方法 A：

向 2mmol 1H-苯并三唑于吡啶(5ml)和二氯甲烷(10ml)中的溶液中加入相应的氨基甲酰氯(1mmol)于二氯甲烷(10ml)中的溶液中。将反应混合物在 RT 下搅拌 16 小时，然后与 EtOAc(15ml)混合，并通过硅胶过滤，然后浓缩滤液。将产物通过制备型 HPLC 纯化并冻干。

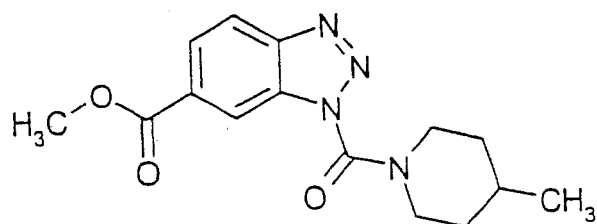
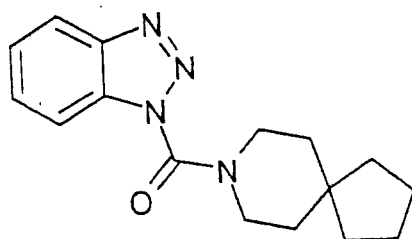
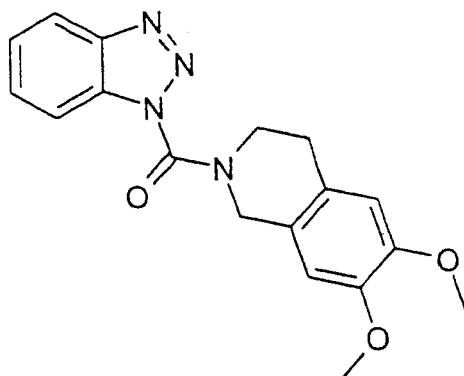
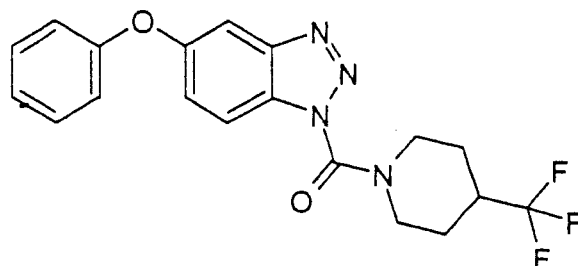
方法 B 实施例：

a) 苯并三唑-1-碳酰氯溶液的制备

在冰冷却下，将苯并三唑(6 g, 50.4mmol)于 THF(100ml)中的溶液滴加至光气溶液(20%于甲苯中；90ml；182mmol)中。移走冰浴，然后在 RT 下进一步将溶液搅拌 2 小时。将溶剂蒸馏出来，并将残余物置于 THF 中，使总体积至 25ml。

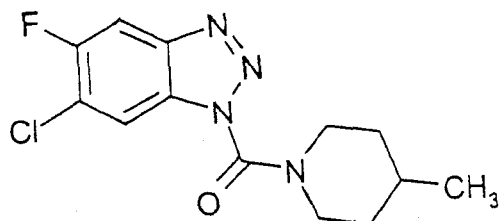
b) 苯并三唑碳酰氯反应生成相应的苯并三唑-1-甲酰胺和酰苯胺

在每种情况下，将 10 胺或苯胺(2mmol)引入 THF(1ml)中，加入吡啶(0.2ml)。将混合物与苯并三唑-1-碳酰氯溶液(1ml, ~2mmol)一起保温，并在 RT 下搅拌 16 小时。然后将混合物用乙酸乙酯(5ml)稀释并通过硅胶过滤，将滤液真空蒸发至干。粗产物通过快速色谱法纯化。

实施例 1: 3-(4-甲基哌啶-1-羰基)-3H-苯并三唑-5-甲酸甲酯**M+H⁺: 303.14****实施例 2: (8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯并三唑-1-甲酮****M+H⁺: 285.16****实施例 3: 苯并三唑-1-基-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-甲酮****M+H⁺: 339.13****实施例 4: (5-苯氧基苯并三唑-1-基)-(4-三氟甲基哌啶-1-基)甲酮**

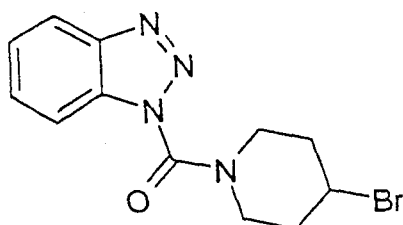
M+H⁺: 391.13

实施例 5: (6-氯-5-氟苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮



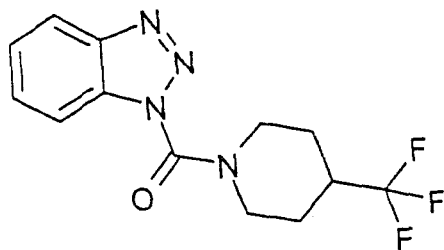
M+H⁺: 297.74

实施例 6: 苯并三唑-1-基-(4-溴哌啶-1-基)甲酮



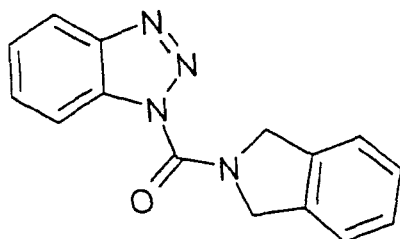
M+H⁺: 310.3

实施例 7: 苯并三唑-1-基-(4-三氟甲基哌啶-1-基)甲酮



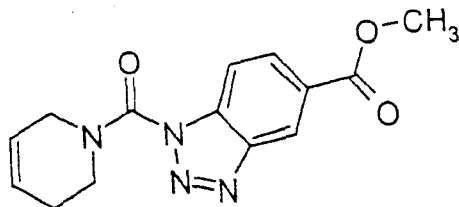
M+H⁺: 299.18

实施例 8: 苯并三唑-1-基-(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲酮



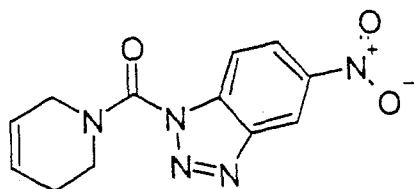
M+H⁺: 265.0

实施例 9: 1-(3,6-二氢-2H-吡啶-1-羰基)-1H-苯并三唑-5-甲酸甲酯



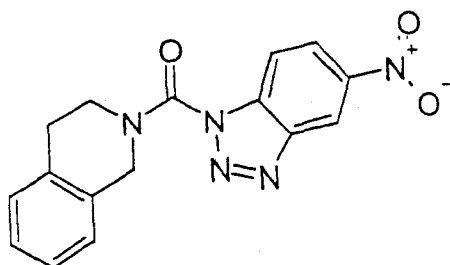
M+H⁺: 287.04

实施例 10: (3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-(5-硝基苯并三唑-1-基)甲酮



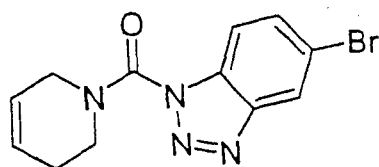
M+H⁺: 296.21

实施例 11: (3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-(5-硝基苯并三唑-1-基)甲酮

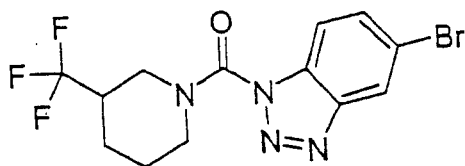
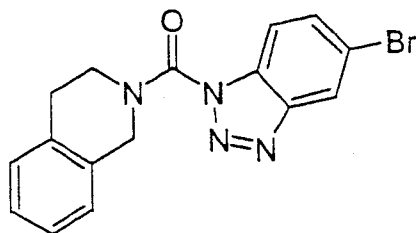
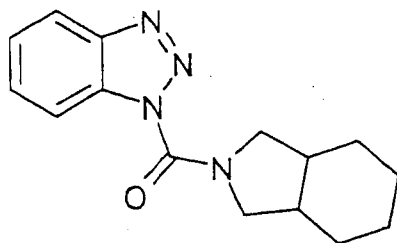
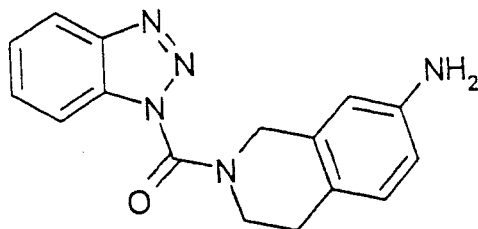


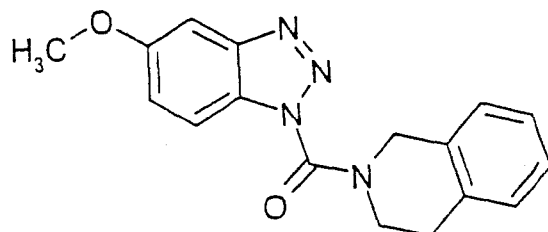
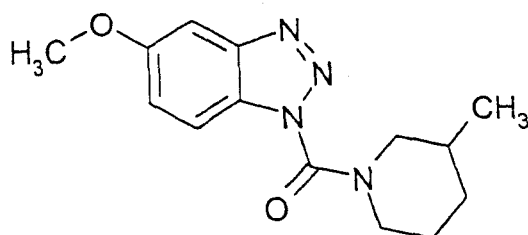
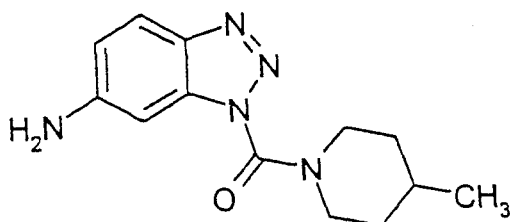
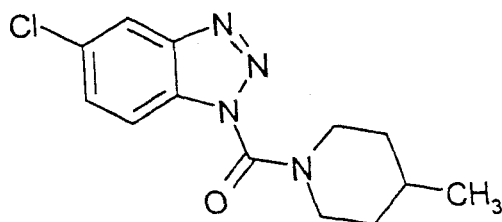
M+H⁺: 324.10

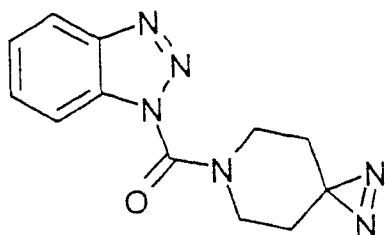
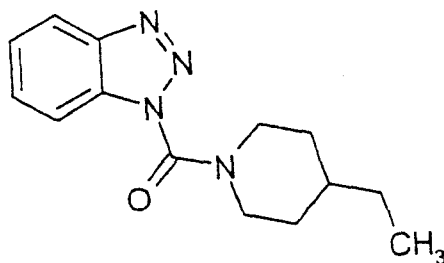
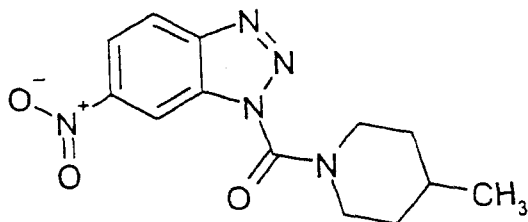
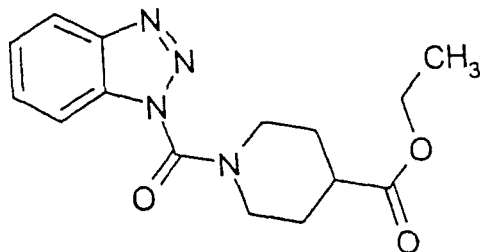
实施例 12: (5-溴苯并三唑-1-基)-(3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)甲酮

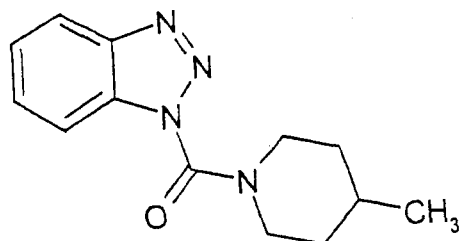
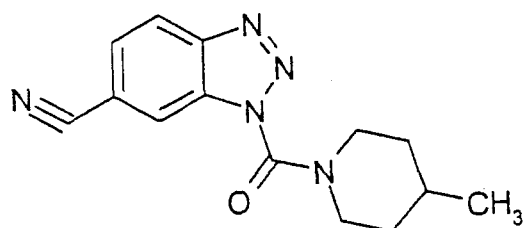
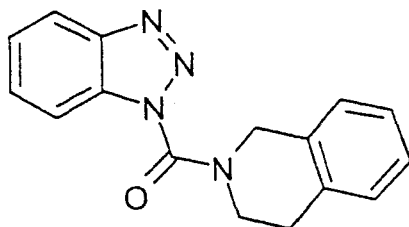
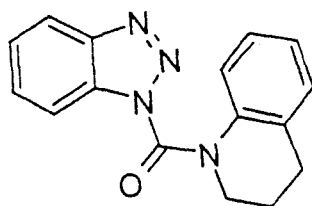


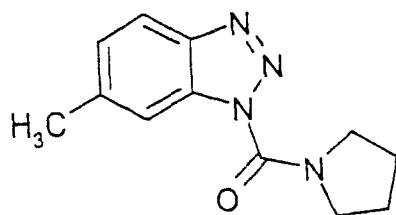
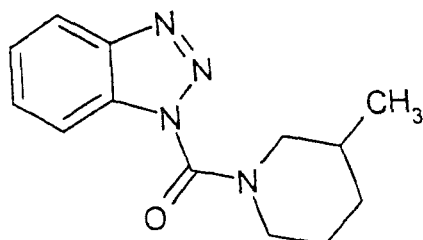
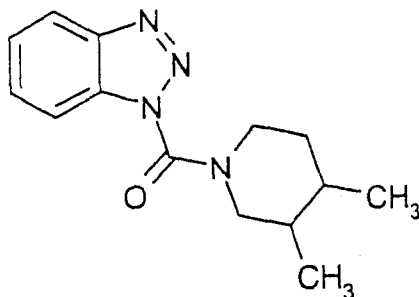
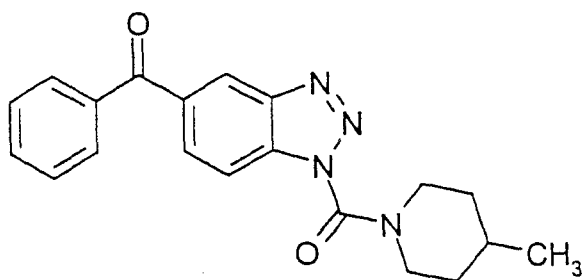
M+H⁺: 306.98

实施例 13: (5-溴苯并三唑-1-基)-(3-三氟甲基哌啶-1-基)甲酮**M+H⁺: 377.30****实施例 14: (5-溴苯并三唑-1-基)-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)甲酮****M+H⁺: 357.04****实施例 15: 苯并三唑-1-基-(八氢异吲哚-2-基)甲酮****M+H⁺: 271.15****实施例 16: (7-氨基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)苯并三唑-1-基甲酮****M+H⁺: 294.0**

实施例 17: (3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-(5-甲氧基苯并三唑-1-基)甲酮**M+H⁺: 309.04****实施例 18: (5-甲氧基苯并三唑-1-基)-(3-甲基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 275.5****实施例 19: (6-氨基苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 260.1****实施例 20: (5-氯苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 279.6**

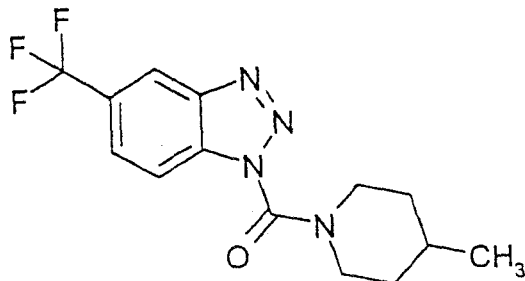
实施例 21: 苯并三唑-1-基-(1,2,6-三氮杂-螺[2.5]辛-1-烯-6-基)甲酮**M+H⁺: 279.19****实施例 22: 苯并三唑-1-基-(4-乙基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 259.04****实施例 23: (4-甲基哌啶-1-基)-(6-硝基苯并三唑-1-基)甲酮****M+H⁺: 290.4****实施例 24: 1-(苯并三唑-1-羰基)哌啶-4-甲酸乙酯****M+H⁺: 303.13**

实施例 25: 苯并三唑-1-基-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮**M+H⁺: 245.0****实施例 26: 3-(4-甲基哌啶-1-羰基)-3H-苯并三唑-5-腈****M+H⁺: 270.12****实施例 27: 苯并三唑-1-基-(3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)甲酮****M+H⁺: 279.11****实施例 28: 苯并三唑-1-基-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)甲酮****M+H⁺: 279.2**

实施例 29: (6-甲基苯并三唑-1-基)-吡咯烷-1-基甲酮**M+H⁺: 231.11****实施例 30: 苯并三唑-1-基-(3-甲基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 245.13****实施例 31: 苯并三唑-1-基-(3,4-二甲基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 259.14****实施例 32: [1-(4-甲基哌啶-1-羰基)-1H-苯并三唑-5-基]苯基甲酮**

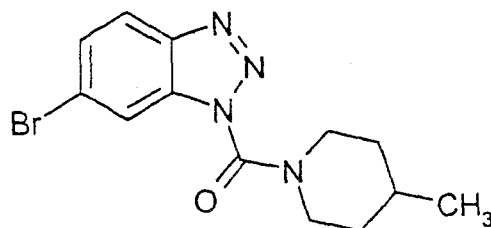
M+H⁺: 349.15

实施例 33: (4-甲基哌啶-1-基)-(5-三氟甲基苯并三唑-1-基)甲酮



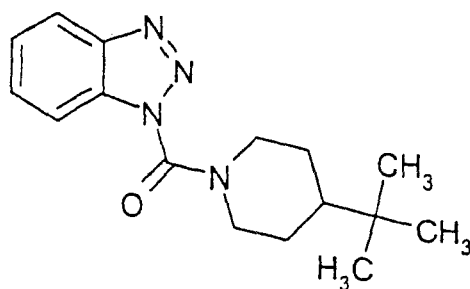
M+H⁺: 313.5

实施例 34: (6-溴苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮



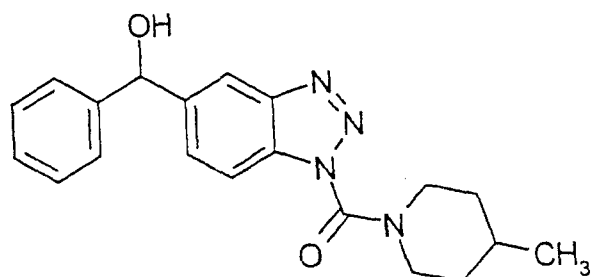
M+H⁺: 324.0

实施例 35: 苯并三唑-1-基-(4-叔丁基哌啶-1-基)甲酮



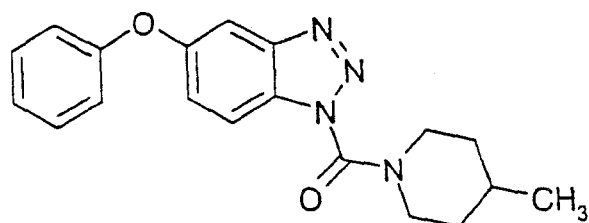
M+H⁺: 287.17

实施例 36: [5-(羟基苯基甲基)苯并三唑-1-基]-(4-甲基哌啶-1-基)-甲酮



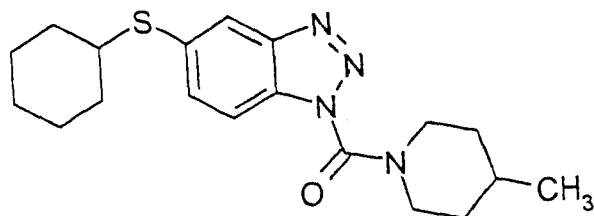
M+H⁺: 350.17

实施例 37: (4-甲基哌啶-1-基)-(5-苯氧基苯并三唑-1-基)甲酮



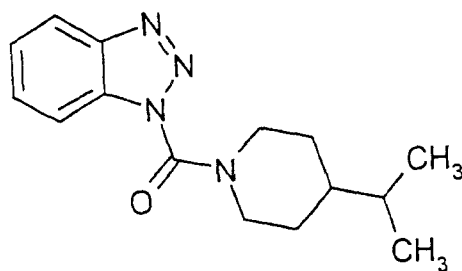
M+H⁺: 337.3

实施例 38: (5-环己基硫基苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮

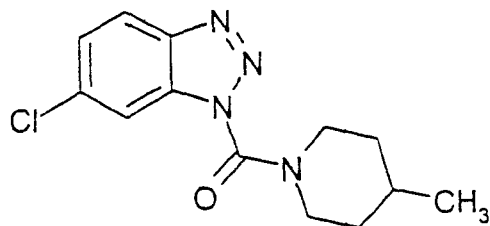
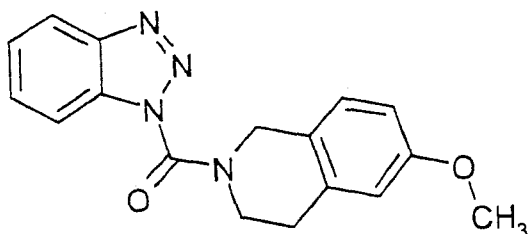
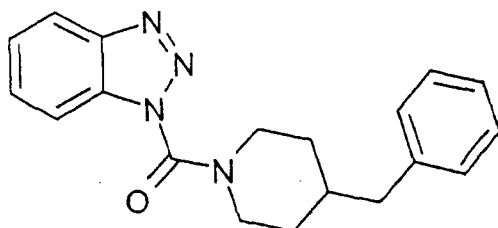
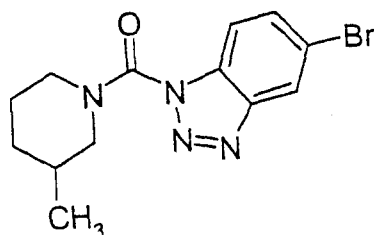


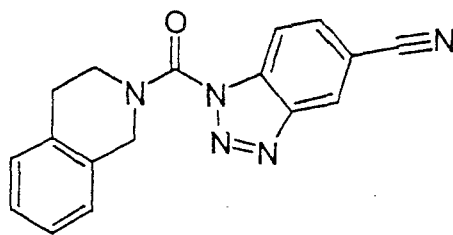
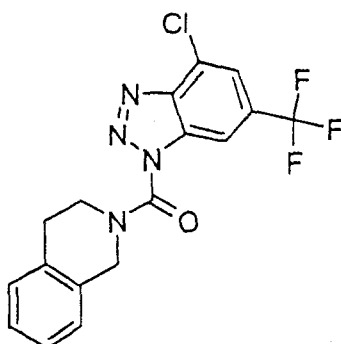
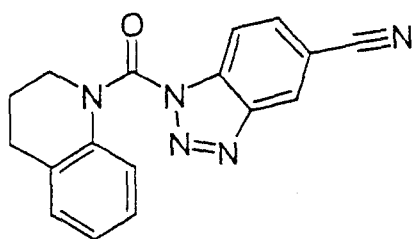
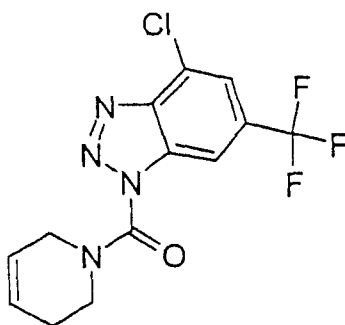
M+H⁺: 359.17

实施例 39: 苯并三唑-1-基-(4-异丙基哌啶-1-基)甲酮



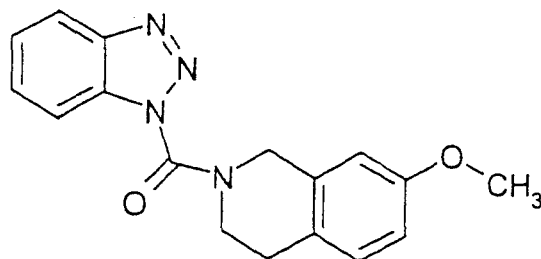
M+H⁺: 273.3

实施例 40: (6-氯苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮**M+H⁺: 279.5****实施例 41: 苯并三唑-1-基-(6-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)甲酮****M+H⁺: 309.3****实施例 42: 苯并三唑-1-基-(4-苄基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 321.1****实施例 43: (5-溴苯并三唑-1-基)-(3-甲基哌啶-1-基)甲酮****M+H⁺: 325.31**

实施例 44: 1-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羰基)-1H-苯并三唑-5-腈**M+H⁺: 270.12****实施例 45: (4-氯-6-三氟甲基苯并三唑-1-基)-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)甲酮****M+H⁺: 381.06****实施例 46: 1-(3,4-二氢-2H-喹啉-1-羰基)-1H-苯并三唑-5-腈****M+H⁺: 304.11****实施例 47: (4-氯-6-三氟甲基苯并三唑-1-基)-(3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-甲酮**

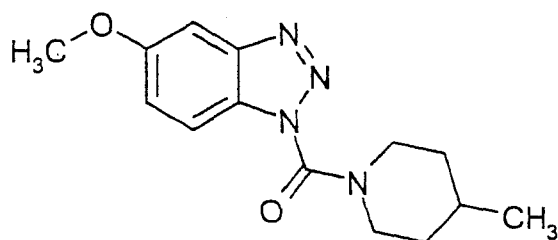
M+H⁺: 331.04

实施例 48: 苯并三唑-1-基-(7-甲氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)甲酮



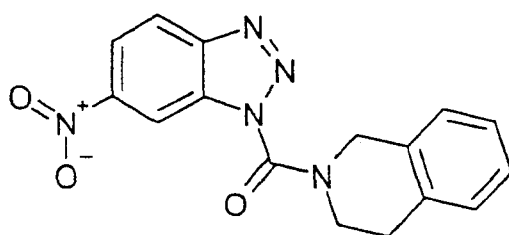
M+H⁺: 309.1

实施例 49: (5-甲氧基苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮



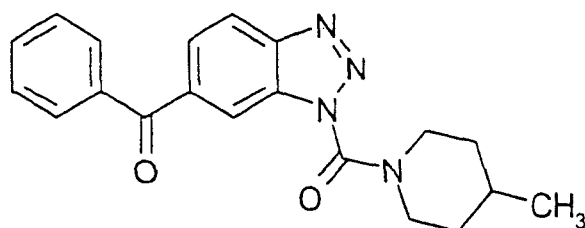
M+H⁺: 275.3

实施例 50: (3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-(6-硝基苯并三唑-1-基)甲酮



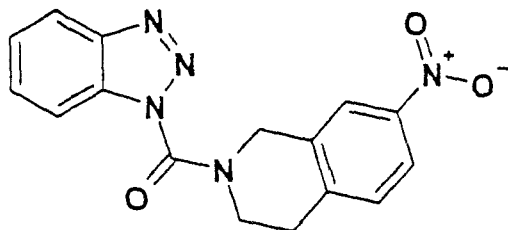
M+H⁺: 324.3

实施例 51: (6-苯甲酰基苯并三唑-1-基)-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮



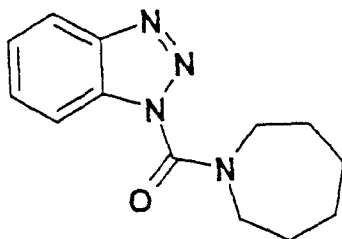
M+H⁺: 349.15

实施例 52: 苯并三唑-1-基-(7-硝基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)甲酮



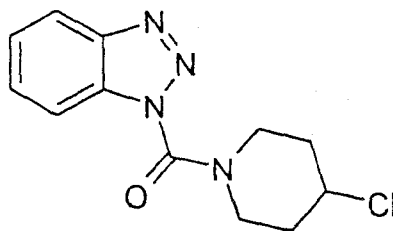
M+H⁺: 324.1

实施例 53: 氮杂环庚烷-1-基苯并三唑-1-基甲酮



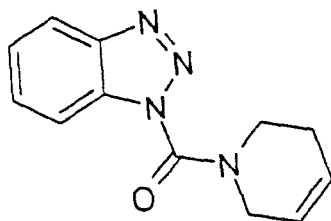
M+H⁺: 245.3

实施例 54: 苯并三唑-1-基-(4-氯哌啶-1-基)甲酮



M+H⁺: 265.7

实施例 55: 苯并三唑-1-基-(3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)甲酮



M+H⁺: 229.2