

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680015765.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/4453 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

[43] 公开日 2008年4月30日

[11] 公开号 CN 101171009A

[22] 申请日 2006.3.30

[21] 申请号 200680015765.6

[30] 优先权

[32] 2005.4.1 [33] EP [31] 05290727.6

[32] 2005.4.6 [33] US [31] 60/668,618

[86] 国际申请 PCT/IB2006/000739 2006.3.30

[87] 国际公布 WO2006/103546 英 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.8

[71] 申请人 生物计划公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 让-夏尔·施瓦茨

让娜-玛丽·勒孔特

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫

权利要求书 39 页 说明书 58 页

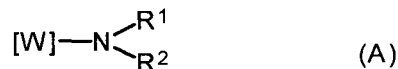
[54] 发明名称

用非咪唑烷基胺组胺 H<sub>3</sub>-受体的配体治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、路易体痴呆、血管性痴呆

[57] 摘要

本发明提供用构成组胺 H<sub>3</sub>-受体拮抗剂的非咪唑烷基胺衍生物治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆、血管性痴呆的新方法。

1. 具有下述通式(A)的化合物及其药学可接受的盐、其水合物、其水合盐和这些化合物的多晶结构、其旋光异构体、外消旋体、非对映异构体和对映体在制备治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的药物中的用途，



其中：

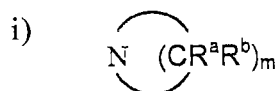
- W 是组胺 H<sub>3</sub>-受体上的残基，当其连接在咪唑环的 4(5)-位时，赋予该组胺 H<sub>3</sub>-受体拮抗和/或激动的活性；

- R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 可以相同或不同且各自独立地表示

\* 低级烷基或环烷基，

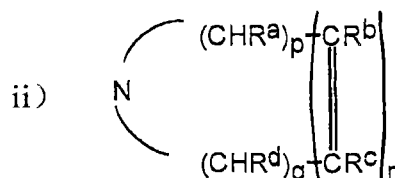
或与相连的氮原子结合在一起，形成

\* 饱和的含氮环



其中 m 为 2 ~ 8，或

\* 非芳香不饱和含氮环

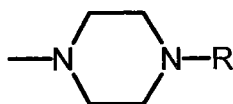


其中 p 和 q 独立为 0~3，且 r 为 0~4，条件是 p 和 q 不同时为 0，且  $2 \leq p + q + r \leq 8$ ，

R<sup>a-d</sup> 分别为氢原子或低级烷基、环烷基、或烷氧羰基，或

- 吗啉基，或

- N-取代的哌嗪基：



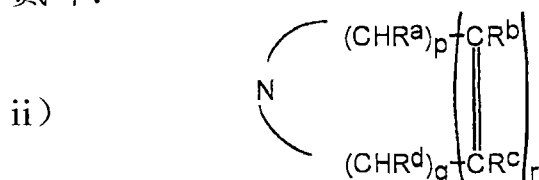
其中 R 为低级烷基、环烷基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中  $R^1$  和  $R^2$  独立为低级烷基。
3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中  $R^1$  和  $R^2$  各自为乙基。
4. 根据权利要求 1 所述的用途，其中  $-NR^1R^2$  为饱和的含氮环：



m 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 4 所述的用途，其特征在于 m 为 4、5 或 6。
6. 根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于  $-NR^1R^2$  代表哌啶基。
7. 根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于  $-NR^1R^2$  代表吡咯烷基。
8. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于  $-NR^1R^2$  为非芳香不饱和含氮环：



$R^{a-d}$  和 p、q 以及 r 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 8 所述的用途，其特征在于 p、q 和 r 为 1 或 2，更优选 p 为 2，且 q 和 r 为 1。

10. 根据权利要求 4~9 中任一项所述的用途，其特征在于  $R^{a-d}$  各自代表氢原子。

11. 根据权利要求 4~9 中任一项所述的用途，其特征在于含氮环 i) 或 ii) 被烷基取代，优选单取代-或二取代，更优选单取代。

12. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于含氮环被甲基单取代。

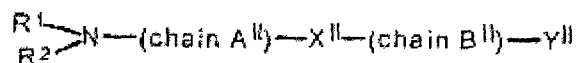
13. 根据权利要求 11 或 12 中任一项所述的用途，其特征在于取代基在氮原子的间-位。

14. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于  $-NR^1R^2$  为吗啉基。

15. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于  $-NR^1R^2$  为 N-取代的哌

嗉基，优选 N-乙酰哌嗉基。

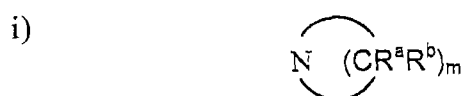
16. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述化合物为式(IIa)的化合物或其药学可接受的盐、其水合物、其水合盐和这些化合物的多晶结构、其旋光异构体、外消旋体、非对映异构体和对映体：



(IIa)

其中：

$R^1$  和  $R^2$  与相连的氮原子一起形成饱和的含氮环



其中  $m$  为 2~8，或

$R^{a-b}$  独立为氢原子或含有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基，且

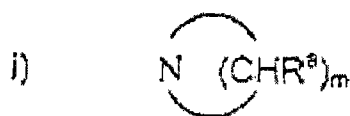
链  $A^{II}$  选自无支链的烷基  $-(CH_2)_{n_{II}}-$ ，其中  $n_{II}$  为 3；

基团  $X^{II}$  为  $-O-$ ；

链  $B^{II}$  为含有 3 个碳原子的无支链的烷基；且

基团  $Y^{II}$  代表未取代的或被一个或多个相同或不同的取代基单取代或多取代的苯基，所述取代基选自卤原子、 $OCF_3$ 、 $CHO$ 、 $CF_3$ 、 $SO_2N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $NO_2$ 、 $S$ (芳基)、 $SCH_2$ (苯基)，任选被三烷基甲硅烷取代的无支链的或支链的烯或炔、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-CH_2CN$ 、酮、醛、砜、缩醛、醇、含有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基、 $-CH=CH-CHO$ 、 $-C$ (烷基)= $N-OH$ 、 $-C$ (烷基)= $N-O$ (烷基)、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NO$ (烷基)、 $-C$ (烷基)= $NH-NH-CONH_2$ 、 $O$ -苯基或  $-OCH_2$ (苯基)、 $-C$ (环烷基)= $NOH$ 、 $-C$ (环烷基)= $N-O$ (烷基)。

17. 根据权利要求 16 所述的用途，其中  $-NR^1R^2$  为饱和的含氮环：



$R^a$  和  $m$  如权利要求 16 中所定义。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的用途，其中  $m$  为 4 或 5。

19. 根据权利要求 16~18 中任一项所述的用途,其中-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>选自由哌啶基、吡咯烷基组成的组。

20. 根据权利要求 16~19 中任一项所述的用途,其中 R<sup>a</sup>为氢原子。

21. 根据权利要求 16~20 中任一项所述的用途,其中含氮环 i)为单取代或二取代的。

22. 根据权利要求 16~21 中任一项所述的用途,其中含氮环 i)被烷基单取代。

23. 根据权利要求 16~22 中任一项所述的用途,其中含氮环被甲基单取代。

24. 根据权利要求 16~23 中任一项所述的用途,其中取代基在氮原子的 β-位。

25. 根据权利要求 16~24 中任一项所述的用途,其中 Y<sup>II</sup>代表至少被单取代的苯基,取代基为卤原子、酮-取代基,所述酮-取代基包括含有 1~8 个碳原子且任选具有羟基的直链或支链的脂肪酮、环烷酮、其中芳基被任选取代的芳烷酮或芳烯酮、或杂芳酮。

26. 根据权利要求 16~25 中任一项所述的用途,其中 Y<sup>II</sup>为至少被单取代的苯基,取代基为卤原子、-CHO、酮、醛、-CH=CH-CHO、-C(烷基)=N-OH、-C(烷基)=N-O(烷基)、-CH=N-OH、-CH=NO(烷基)、-C(环烷基)=NOH、-C(环烷基)=N-O(烷基)。

27. 根据权利要求 16~26 中任一项所述的用途,其中所述化合物选自:

- 3-苯基丙基-3-哌啶丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-哌啶丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(4-甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(3-甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-吡咯烷丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-(4-甲基哌啶)丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚

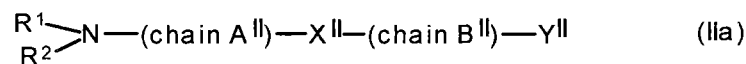
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚，

或其药学可接受的盐、其水合物、或其水合盐或这些化合物的多晶结构、其旋光异构体、外消旋体、非对映异构体或对映体。

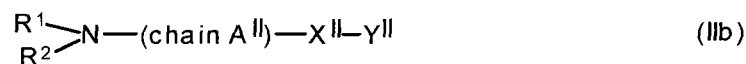
28. 根据权利要求 16~27 中任一项所述的用途，其中所述化合物选自 3-(4-氯苯基)丙基-3-哌啶-丙基醚、或其药学可接受的盐、其水合物、或其水合盐或这些化合物的多晶结构、其旋光异构体、外消旋体、非对映异构体或对映体。

29. 根据权利要求 16~28 中任一项所述的用途，其中所述化合物为药学可接受的盐，且所述盐选自由盐酸盐、氢溴酸盐、马来酸氢盐或草酸氢盐组成的组。

30. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，其中所述化合物具有下述通式(IIa)和(IIb):



或



其中

-  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中通式(A)中的定义；

- 链  $A^{\text{II}}$  代表含有 1~6 个碳原子的饱和的或不饱和的、直链或支链的烃链，其可能为被例如硫原子的杂原子间断的饱和烃链；

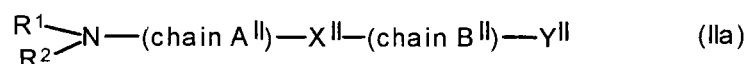
-  $X^{\text{II}}$  代表氧原子或硫原子、-NH-、-NHCO-、-N(烷基)CO-、-NHCONH-、-NH-CS-NH-、-NHCS-、-O-CO-、-CO-O-、-OCONH-、-OCON(烷基)-、-OCON(烯)-、-OCONH-CO-、-CONH-、-CON(烷基)-、-SO-、-CO-、-CHOH-、-N(饱和的或不饱和的烷基)、-S-C(=NY'')-NH-Y''-，其中 Y'' 相同或不同且如前面定义，或  $-NR_{\text{II}}-C(=NR''_{\text{II}})-NR'_{\text{II}}-$ ， $R_{\text{II}}$  和  $R'_{\text{II}}$  表示氢原子或低级烷基，且  $R''_{\text{II}}$  表示氢原子或另一强电负性基团，例如氰基或  $\text{COY}_1^{\text{II}}$  基， $Y_1^{\text{II}}$  表示烷氧基；

- 链  $B^{\text{II}}$  代表芳基、芳烷基或芳基烷酰基、直链亚烷基链  $-(\text{CH}_2)_{n\text{II}}-$ ， $n$  为 1~5 的整数，或含有 2~8 个碳原子的支链亚烷基链，所述亚烷基链任

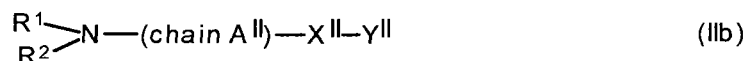
选被一个或多个氧原子或硫原子间断，或基团 $-(\text{CH}_2)_{n_{II}}-\text{O}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n_{II}}-\text{S}-$ ，其中  $n_{II}$  为整数 1 或 2；

$\text{Y}^{II}$  代表含有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基；含有 3~6 个碳原子的环烷基；双环烷基；环烯基；芳基，例如任选取代的苯基；含有一个或两个选自氮原子或硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基，所述杂环基任选为取代的杂环基；或由苯环与上述定义的杂环稠合得到的双环基。

31. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，所述化合物具有下述通式(IIa)和(IIb)：



或



其中：

-  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如权利要求 1 中通式(A)中的定义；

- 链  $\text{A}^{II}$  代表无支链的、支链的或不饱和的烷基 $-(\text{CH}_2)_{n_{II}}-$ ，其中  $n_{II}$  为整数 1~8，优选 1~4；包括 1~8 个碳原子且优选为 1~4 个碳原子的无支链的或支链的烯基；包括 1~4 个碳原子的无支链的或支链的炔基；

- 基 团  $\text{X}^{II}$  代 表  $-\text{CONH}-$ ； $-\text{CON}(\text{烷基})-$ ； $-\text{CON}(\text{烯})-$ ； $-\text{CO}-$ ； $-\text{OCSNH}-$ ； $-\text{CH}_2-$ ； $-\text{O}-$ ； $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{CO}-$ ； $-\text{CS}-$ ；胺；饱和的或不饱和的烷基；

- 链  $\text{B}^{II}$  代表包括 1~8 个碳原子，优选 1~5 个碳原子的无支链的、支链的或不饱和的低级烷基； $-(\text{CH}_2)_{n_{II}}(\text{杂原子})-$ ，其中杂原子优选为硫原子或氧原子； $n_{II}$  为 1~5 之间的整数，优选 1~4 之间的整数；

- 基团  $\text{Y}^{II}$  代表未取代的或被一个或多个相同或不同的取代基单取代或多取代的苯基，所述取代基选自卤原子、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CHO}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ ，(例如  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{S}(\text{烷基})$ 、 $\text{S}(\text{芳基})$ 、 $\text{SCH}_2(\text{苯基})$ )、任选被三烷基甲硅烷取代的无支链的或支链的烯和无支链的或支链的炔、 $-\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、酮、醛、砜、缩醛、醇、低级烷基、

-CH=CH-CHO、-C(烷基)=N-OH、-C(烷基)=N-O(烷基)和其他酮衍生物、-CH=NOH、-CH=NO(烷基)和其他醛衍生物、-C(烷基)=NH-NH-CONH<sub>2</sub>、O-苯基或-OCH<sub>2</sub>(苯基)、-C(环烷基)=NOH、-C(环烷基)=N-O(烷基)、任选取代的杂环；包括硫杂原子的杂环；环烷基；双环基团且优选降冰片基；与包括氮杂原子的杂环或具有酮官能团的碳环或杂环稠合的苯环；包括1~8个碳原子的无支链的或支链的低级烷基；包括1~8个碳原子，优选1~5个碳原子的无支链的或支链的炔；被苯基单取代或多取代的直链或支链烷基，所述苯基为未取代的或单取代或多取代的；苯基烷基酮，其中烷基为支链的或无支链的或环状的烷基；取代的或未取代的二苯甲酮；取代的或未取代的、无支链的或支链的或环状的苯基醇；无支链的或支链的烯；哌啶基；苯基环烷基；多环基团，特别是茛基、萘基或多氢萘基或茛满基；苯酚；酮或酮衍生物；联苯基；苯氧基苯基；苄氧基苯基。

32. 根据权利要求30或31所述的用途，其特征在于X<sup>II</sup>选自-O-、-NH-、-CH<sub>2</sub>-、-OCONH-、-NHCO-、-NHCONH-，且更优选代表氧原子。

33. 根据权利要求30~32中任一项所述的用途，其特征在于Y<sup>II</sup>选自直链或支链的烷基；环烷基，特别是环戊基或环己基；未取代的或单取代的苯基，优选的取代基为卤原子，特别是氯；杂环基，特别是吡啶基N-氧化物或吡嗪基；双环基，例如苯并噻唑基，Y<sup>II</sup>更优选为上述定义的未取代的或单取代的苯基。

34. 根据权利要求30~32中任一项所述的用途，其特征在于Y<sup>II</sup>代表至少被酮-取代基、肟-取代基或卤原子单取代的苯基，所述酮-取代基特别是含有1~8个碳原子并任选具有羟基的直链或支链的脂肪酮、环烷酮、芳烷酮或芳烯酮，其中芳基为任选取代的芳基、或杂芳酮，优选环烷基酮。

35. 根据权利要求30~32中任一项所述的用途，其特征在于Y<sup>II</sup>为至少被单取代的苯基，取代基为-CHO、酮、醛、-CH=CH-CHO、-C(烷基)=N-OH、-C(烷基)=N-O(烷基)和其它酮衍生物、-CH=N-OH、-CH=NO(烷基)和其它醛衍生物、-C(环烷基)=NOH、-C(环烷基)=N-O(烷基)。

36. 根据权利要求30~35中任一项所述的用途，其特征在于链A<sup>II</sup>



为链 $-(\text{CH}_2)_{n\text{II}}-$ ，且  $n$  为 1~6，优选 1~4，链  $\text{A}^{\text{II}}$  特别代表 $-(\text{CH}_2)_3-$ 。

37. 根据权利要求 30~36 中任一项所述的用途，其特征在于链  $\text{B}^{\text{II}}$  为 $-(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_3-$ 。

38. 根据权利要求 30~37 中任一项所述的用途，其特征在于  $\text{X}$  为氧原子，链  $\text{A}$  代表 $-(\text{CH}_2)_3-$ ，且对于式(IIa)化合物，链  $\text{B}$  也代表 $-(\text{CH}_2)_3-$ 。

39. 根据权利要求 30~38 中任一项所述的用途，其特征在于其为下述化合物之一：

- 3,3-二甲基丁基-3-哌啶丙基醚
- 3-苯基丙基-3-哌啶丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-哌啶丙基醚
- 2-苯并噻唑基-3-哌啶丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(4-甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(3-甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-吡咯烷丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-(4-甲基哌啶)丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-(3,5-顺-二甲基哌啶)-丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基-3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基-3-(N,N-二乙基氨基)丙基醚
- N-苯基-3-哌啶丙基-氨基甲酸酯
- N-戊基-3-哌啶丙基-氨基甲酸酯
- (S)-(+)-N-[2-(3,3-二甲基)丁基]-3-哌啶丙基-氨基甲酸酯
- 3-环戊基-N-(3-(1-吡咯烷基)丙基)丙酰胺
- N-环己基-N'-(1-吡咯烷基-3-丙基)脲
- 2-((2-哌啶乙基)氨基)苯并噻唑
- 5-哌啶戊胺
- 2-硝基-5-(6-哌啶己基)吡啶
- 3-硝基-2-(6-哌啶己基氨基)吡啶
- 2-(6-哌啶己基氨基)嘧啶

N-(6-苯基己基)哌啶

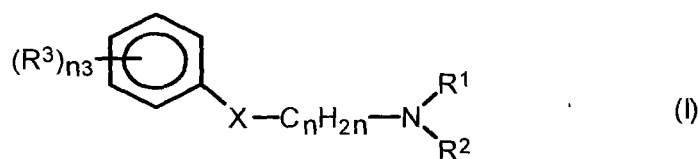
N-苯基-N'-(二乙基氨基-3-丙基)脲

N-苄基-N'-(3-哌啶丙基)脲

N-(3-(N,N-二乙基氨基)丙基)N'-苯基脲

N-环己基甲基-N'-(3-哌啶丙基)脲。

40. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，通式(I)的化合物为：



其中：

$\text{C}_n\text{H}_{2n}$  是直链或支链烃链，其中  $n$  为 2 ~ 8；

X 为氧原子或硫原子；

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如权利要求 1 中所定义；

$n_3$  为 0~5 的整数；

$\text{R}^3$  分别独立表示为

- 卤原子，
- 低级烷基或环烷基、三氟甲基、芳基、烷氧基、 $\alpha$ -烷基氧烷基、芳氧基、硝基、甲酰基、烷酰基、芳酰基、芳基烷酰基、氨基、甲酰氨基、氰基、烷基肟基、芳基肟基、烷基烷肟基、 $\alpha$ -羟烷基、烯基、炔基、磺胺基、氨磺酰基、磺酰氨基、甲酰胺基、羰基环烷基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、芳烷基或肟基，
- 或与稠合的苯环的碳原子一起形成 5-或 6-元饱和的或不饱和的环或苯环。

41. 根据权利要求 40 所述的用途，其特征在于  $n_3$  为 0。

42. 根据权利要求 40 和 41 中任一项所述的用途，其特征在于  $n_3$  为 1，其中  $\text{R}^3$  如权利要求 1 中所定义的，且优选在对位。

43. 根据权利要求 40 和 42 中任一项所述的用途，其特征在于  $\text{R}^3$  为低级烷基，优选  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基。

44. 根据权利要求 40 和 42 中任一项所述的用途，其特征在于  $\text{R}^3$  为

卤原子、氰基、硝基、烷酰基、烷基肟基或羟烷基, 优选 CN、NO<sub>2</sub>、COCH<sub>3</sub>、COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、H<sub>3</sub>C-C=N-OH 或 H<sub>3</sub>C-CHOH 或环烷基-CO。

45. 根据权利要求 40 所述的用途, 其特征在于 R<sup>3</sup> 与稠合的苯环的碳原子一起形成 5-或 6-元饱和的或不饱和的环, 特别是 5,6,7,8-四氢萘基。

46. 根据权利要求 40 所述的用途, 其特征在于 R<sup>3</sup> 与稠合的苯环一起形成萘基。

47. 根据权利要求 40~46 中任一项所述的用途, 其特征在于 -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- 为直链烃链 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n 如权利要求 16 所定义。

48. 根据权利要求 40~47 中任一项所述的用途, 其特征在于 X 为氧原子。

49. 根据权利要求 40~48 中任一项所述的用途, 其特征在于 X 为硫原子。

50. 根据权利要求 40~49 中任一项所述的用途, 其特征在于 n 为 3~5, 且优选为 3。

51. 根据权利要求 40~46 中任一项所述的用途, 其特征在于其为下述化合物之一:

- 1-(5-苯氧基戊基)-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-吡咯烷
- N-甲基-N-(5-苯氧基戊基)-乙胺
- 1-(5-苯氧基戊基)-吗啉
- N-(5-苯氧基戊基)-六亚甲基亚胺
- N-乙基-N-(5-苯氧基戊基)-丙胺
- 1-(5-苯氧基戊基)-2-甲基-哌啶
- 1-[3-(4-环丙基羰基苯氧基)丙基]-哌啶
- 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-R-甲基丙基]哌啶
- 1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶
- 1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶
- 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-S-甲基丙基]哌啶
- 1-{3-[4-(3-氧代丁基)苯氧基]丙基}哌啶
- 1-[3-(4-氰基-3-氟苯氧基)丙基]哌啶

1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2,6-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-环丁基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-环戊基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-3-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶甲脞  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙基羰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙基羰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-甲氧甲酰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙烯基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-乙氧基丙基)苯氧基]丙基}-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-溴苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-N,N-二甲基磺酰氨基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-异丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-仲-丁基苯氧基)丙基]哌啶

1-[3-(4-丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-乙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-4-丙基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-4-甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3-甲基-哌啶  
1-乙酰-4-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3,5-反-二甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3,5-顺-二甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-2,6-顺-二甲基-哌啶  
4-乙氧甲酰基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
3-乙氧甲酰基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-1,2,3,6-四氢吡啶  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(2-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(1-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[2-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(3-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-(5-苯氧基戊基)-2,5-二氢吡咯  
1-{5-[1-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-(4-苯氧基丁基)-吡咯烷  
1-(6-苯氧基己基)-吡咯烷  
1-(5-苯基硫代戊基)-吡咯烷  
1-(4-苯基硫代丁基)-吡咯烷  
1-(3-苯氧基丙基)-吡咯烷

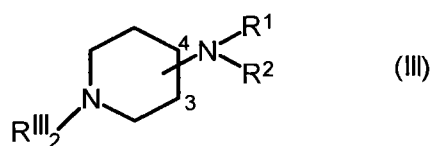
1-[5-(3-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氟苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-3-甲基-哌啶  
1-[5-(4-乙酰苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氨基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
N-[3-(4-硝基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-苯甲酰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[4-(苯基乙酰)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
N-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-乙酰胺基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-N-苯甲酰胺基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二乙胺  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-哌啶  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二甲胺  
N-[2-(4-氰基苯氧基)-乙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二甲胺  
N-[4-(4-氰基苯氧基)-丁基]-二乙胺  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二丙胺  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-吡咯烷  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-六亚甲基亚胺  
N-[6-(4-氰基苯氧基)-己基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二丙胺  
N-3-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-丙基-二乙胺  
4-(3-二乙基氨基丙氧基)-苯乙酮-肟基  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-哌啶

1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3-甲基-哌啶  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-反-二甲基-哌啶  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-4-甲基-哌啶  
 1-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-顺-二甲基-哌啶  
 1-[3-(4-甲酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
 1-[3-(4-异丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
 N-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
 1-[3-(4-丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-1,2,3,6-四氢吡啶。

52. 根据权利要求 40 ~ 51 中任一项所述的用途, 其特征在于其为下述化合物之一:

1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
 1-{5-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
 1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
 N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-六亚甲基亚胺  
 N-3-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-丙基-二乙胺  
 4-(3-二乙基氨基丙氧基)-苯乙酮-肟  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3-甲基-哌啶  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-4-甲基-哌啶  
 1-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
 N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
 N-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
 N-[4-(4-氰基苯氧基)-丁基]-二乙胺。

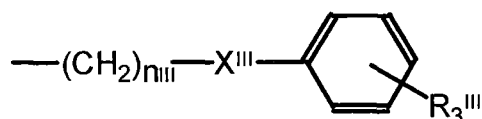
53. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 化合物由下式(III)表示



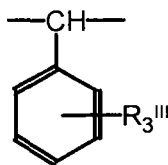
其中:

-  $\text{NR}^1\text{R}^2$  在哌啶基的 3-位或 4-位上,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义:

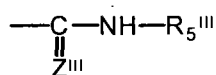
-  $\text{R}_2^{\text{III}}$  表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基; 胡椒基; 3-(1-苯并咪唑啉酮基)丙基; 下式的基团



其中  $n^{\text{III}}$  为 0、1、2 或 3,  $\text{X}^{\text{III}}$  为单键或另选为 -O-、-S-、-NH-、-CO-、-CH=CH-或



且  $\text{R}_3^{\text{III}}$  为 H、 $\text{CH}_3$ 、卤素、CN、 $\text{CF}_3$  或酰基- $\text{COR}_4^{\text{III}}$ ,  $\text{R}_4^{\text{III}}$  为具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3~6 个碳原子的环烷基或可以具有  $\text{CH}_3$  或 F 取代基的苯基; 或另选为下式的基团



其中  $\text{Z}^{\text{III}}$  表示 O 或 S 原子或二价基团 NH、N- $\text{CH}_3$  或 N-CN, 且  $\text{R}_5^{\text{III}}$  表示具有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基、可具有苯基取代基的具有 3~6 个碳原子的环烷基、( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  环烷基)(直链或支链的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基)基团、可以具有  $\text{CH}_3$ 、卤素或  $\text{CF}_3$  取代基的苯基、苯基(直链或支链的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基)基团、或萘基、金刚烷基或对甲苯磺酰基。

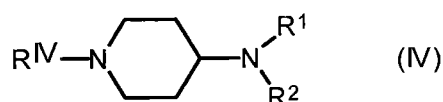
54. 根据权利要求 53 所述的用途, 其特征在于  $\text{R}^{\text{III}}$  代表基团  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—NH—R}_5^{\text{III}}$ ,  $\text{Z}^{\text{III}}$  和  $\text{R}_5^{\text{III}}$  如权利要求 39 中定义,  $\text{Z}^{\text{III}}$  特别为 O、S 或 NH。

55. 根据权利要求 54 所述的用途, 其特征在于  $\text{R}_5^{\text{III}}$  为( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )环烷基。

56. 根据权利要求 53~55 中任一项所述的用途, 其为 N'-环己基硫代甲酰胺基-N-1,4'-二哌啶。

57. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 所述化合物具有下式(IV):





其中

-  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如权利要求 1 中通式(A)中所定义;

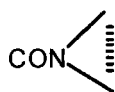
-  $\text{R}^{\text{IV}}$  代表氢原子或基团  $\text{COR}_3^{\text{IV}}$ , 其中  $\text{R}_3^{\text{IV}}$  代表

(a) 含有 1~11 个碳原子, 特别是 1~9 个碳原子的直链或支链脂肪族基团;

(b) 环烷烃环系统, 例如环丙烷、苯基环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、降莰烷、金刚烷、降金刚烷、氯氧降莰烷、氯乙烯二氧降莰烷、溴乙烯二氧降莰烷和羟基羧基-1,2,2-三甲基环戊烷羧酸的酸酐;

(c) 未取代的或对位取代的苯环, 取代基为含有 3~5 个碳原子的直链或支链脂肪族基团以及卤素;

(d) 基团  $(\text{CH}_2)_{m_{\text{IV}}}\text{R}_4^{\text{IV}}$ , 其中  $m_{\text{IV}}$  为数字 1~10, 且  $\text{R}_4^{\text{IV}}$  代表环烷烃环系统, 例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环庚烷、降莰烷、降金刚烷、金刚烷和 6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烯; 未取代的或单取代的苯环, 取代基为氟原子、氯原子、甲基或甲氧基; 通过其环上 2 位或 3 位接枝的噻吩环; 羧酸酯基  $\text{COOR}_5^{\text{IV}}$ , 其中  $\text{R}_5^{\text{IV}}$  为环烷烃环系统, 例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或降莰烷;  $\text{CONHR}_6^{\text{IV}}$  结构的羧酸酰胺基, 其中  $\text{R}_6^{\text{IV}}$  代表环烷烃环系统, 例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或降莰烷; 以下结构的羧酸酰胺基



其中基团



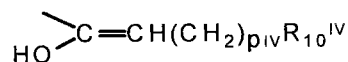
代表吡咯烷, 哌啶或 2,6-二甲基吗啉; 或醚基  $-\text{O}-\text{R}_7^{\text{IV}}$ ,  $\text{R}_7^{\text{IV}}$  可能为未取代的或单取代的苯环, 取代基为氯或氟原子, 或二取代苯环, 取代基为氯原子和甲基;

(e) 基团  $-\text{CH}=\text{CHR}_8^{\text{IV}}$ , 其中  $\text{R}_8^{\text{IV}}$  代表环烷烃环系统, 例如环丙烷, 环丁烷, 环戊烷, 环己烷, 降莰烷或降冰片烯;

(f) 仲胺基团  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{n_{\text{IV}}}\text{R}_9^{\text{IV}}$ , 其中  $n_{\text{IV}}$  为数字 1~5, 且  $\text{R}_9^{\text{IV}}$  构成环

烷烃环系统，例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或降莰烷，或未取代的、单取代的苯环，取代基为氟或氯原子或甲氧基，或是被甲氧基三取代的苯环；

$R^{IV}$  也代表羟基烯基



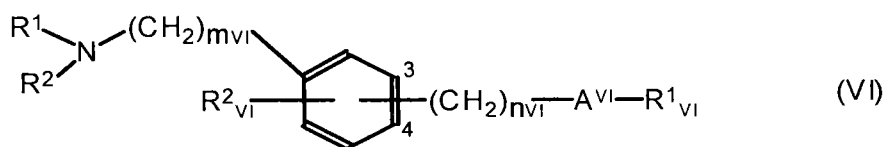
其中  $p_{IV}$  为数字 2~9，且  $R_{10}^{IV}$  代表苯环或苯氧基团；以及基团  $\text{CSNH}(\text{CH}_3)_{n_{IV}}\text{R}_9^{IV}$

- 其中  $n_{IV}$  为 1~5 之间的数字且  $R_9^{IV}$  具有上述含义。

58. 根据权利要求 57 所述的用途，其特征在于  $R^{IV}$  代表基团  $\text{COR}_3^{IV}$ ， $R_3^{IV}$  特别代表脂肪族基团 a)。

59. 根据权利要求 57 和 58 中任一项所述的用途，其为 N-庚酰基-1,4'-二哌啶或 1-(5-环己基戊酰基)-1,4-二哌啶。

60. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，所述化合物具有下式 (VI)：



其中：

-  $A^{VI}$  选自  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{VI}^1-$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{VI}^1-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{VI}^1-$ 、 $-\text{NR}_{VI}^1-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_{VI}^1-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_{VI}^1-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、和  $-\text{C}(=\text{NR}_{VI}^1)-\text{NR}_{VI}^1-$ ；

- 当式 VI 的分子中有两个或三个基团  $R_{VI}^1$  时，基团  $R_{VI}^1$  可以相同或不同，其选自氢、低级烷基、芳基、环烷基、杂环和杂环基-烷基、式  $-(\text{CH}_2)_{y_{VI}}\text{G}^{VI}$  的基团，其中  $G^{VI}$  选自  $\text{CO}_2\text{R}_{VI}^3$ 、 $\text{COR}_{VI}^3$ 、 $\text{CONR}_{VI}^3\text{R}_{VI}^4$ 、 $\text{OR}_{VI}^3$ 、 $\text{SR}_{VI}^3$ 、 $\text{NR}_{VI}^3\text{R}_{VI}^4$ 、杂芳基和苯基，其中苯基任选取代的，取代基为卤素、低级烷氧基或多卤代低级烷基，且  $y_{VI}$  为整数 1~3；

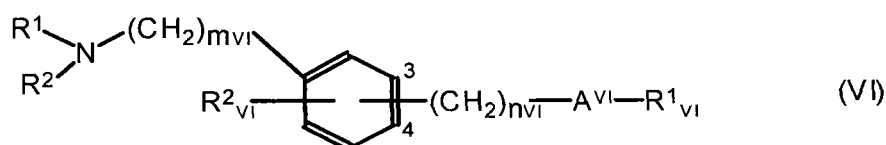
-  $R_{VI}^2$  选自氢和卤原子、以及烷基、烯基、炔基和三氟甲基、以及式  $\text{OR}_{VI}^3$ 、 $\text{SR}_{VI}^3$  和  $\text{NR}_{VI}^3\text{R}_{VI}^4$  的基团；

-  $R_{VI}^3$  和  $R_{VI}^4$  独立选自氢、低级烷基和环烷基、或  $R_{VI}^3$  与  $R_{VI}^4$  一起，加上氮原子形成含有 4~6 碳原子的饱和环，该环可以被一个或两个低

级烷基取代；

- 基团 $-(\text{CH}_2)_{n_{\text{VI}}}-\text{A}^{\text{VI}}-\text{R}^1_{\text{VI}}$ 在 3-或 4-位，且基团  $\text{R}^2_{\text{VI}}$  在任意空位上；
- $m_{\text{VI}}$  为整数 1 ~ 3；
- 且  $n_{\text{VI}}$  为 0 或 1 ~ 3 的整数。

61. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，所述化合物具有下式 (VI) 结构：



其中  $\text{R}^1_{\text{VI}}$  代表芳基，优选为任选取代的苯基，其取代基为酮取代基，特别是含有 1~8 个碳原子的直链或支链的脂肪酮，该脂肪酮任选具有羟基，或是环烷酮、芳烷酮或芳烯酮，其中，芳基任选被取代、或杂芳酮，优选为环烷酮， $\text{R}^2_{\text{VI}}$ 、 $n_{\text{VI}}$ 、 $m_{\text{VI}}$  和  $\text{A}^{\text{VI}}$  如权利要求 60 中的定义。

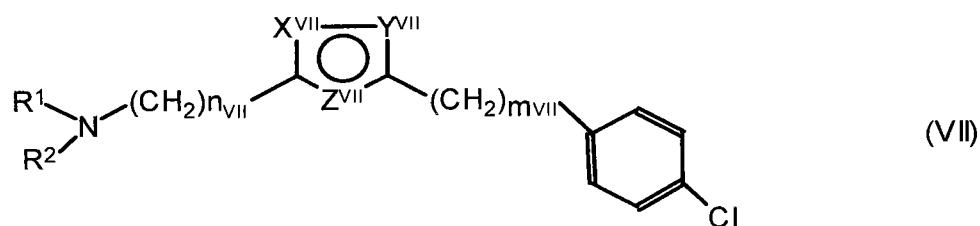
62. 根据权利要求 60 或 61 所述的用途，其特征在于  $n_{\text{VI}}$  和  $m_{\text{VI}}$  各自为 1，且  $\text{A}^{\text{VI}}$  代表氧原子。

63. 根据权利要求 60 或 62 所述的用途，其特征在于  $\text{R}^1_{\text{VI}}$  为芳基或  $-(\text{CH}_2)_{y_{\text{VI}}}-\text{G}^{\text{VI}}$ ，其中  $\text{G}^{\text{VI}}$  为苯基。

64. 根据权利要求 60~63 中任一项所述的用途，所述化合物为下列化合物之一：

- $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -哌啶-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(1-吡咯烷基)-对二甲苯
- $\alpha$ -(3-苯基丙氧基)- $\alpha'$ -哌啶-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶)-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-顺-二甲基哌啶)-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-反-二甲基哌啶)-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(2-甲基吡咯烷基)-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -哌啶-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶基)-对二甲苯
- $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -吡咯烷基-对二甲苯
- N-(4-氯苄基)-2-(4-哌啶基甲基)苯基)乙脒。

65. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 所述化合物具有下式 (VII) 结构:



其中

-  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;

-  $X^{VII}$ 、 $Y^{VII}$  和  $Z^{VII}$  相同或不同, 且表示 O、N 或 S;

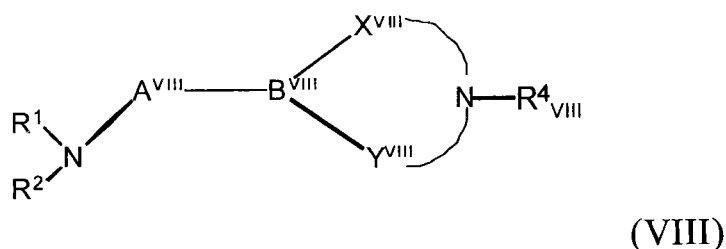
$n_{VII}$  为 1 ~ 3;

$m_{VII}$  为 1 或 2。

66. 根据权利要求 65 所述的用途, 其特征在于  $X^{VII}$  为 O, 且  $Y^{VII}$  和  $Z^{VII}$  各自为 N, 从而代表 1, 2, 4-噁二唑基。

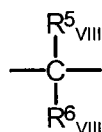
67. 根据权利要求 65 或 66 所述的用途, 所述化合物为 3-(4-氯苄基)-5-(2-哌啶乙基)-1,2,4-噁二唑。

68. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 所述化合物具有下式 (VIII):



其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义, 且其中  $A^{VIII}$  为

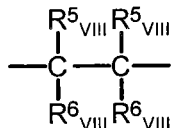
- 1) 式  $(CH_2)_{m_{VIII}}$  的基团, 其中  $m_{VIII} = 0-9$ ; 或
- 2) 下式基团:



其中  $R^5_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基-, 其中芳基可任选被取代、羟基、 $(C_1-C_3)$ 烷氧基-、卤素、氨基-、氰基-或硝基;

且  $R^{6_{VIII}}$  代表氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-、或芳基-，其中芳基可任选被取代；或

3)下式的基团：



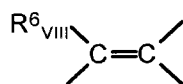
其中  $R^{5_{VIII}}$  和  $R^{6_{VIII}}$  如上述所定义；或

4)下式的基团：



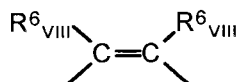
如果  $B^{VIII}$  为下式的基团： $=C \begin{array}{l} / \\ \backslash \end{array}$

则  $A^{VIII}$  和  $B^{VIII}$  一起形成下式的基团：



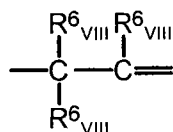
其中  $R^{6_{VIII}}$  如上所定义；或

5)下式的基团：



其中  $R^{6_{VIII}}$  如上所定义；或

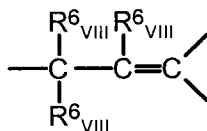
6)下式的基团：



如果  $B^{VIII}$  为下式的基团：

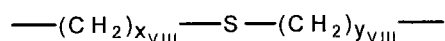


则  $A^{VIII}$  和  $B^{VIII}$  一起形成下式的基团：



其中  $R^{6_{VIII}}$  如上所定义；或

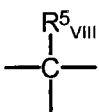
7)下式的基团:



其中  $x_{\text{VIII}} + y_{\text{VIII}} = m_{\text{VIII}} - 1$ ;

$B^{\text{VIII}}$  为

1)下式的基团:

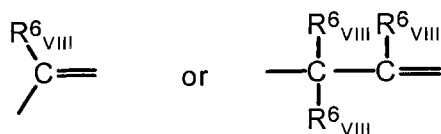


其中  $R^5_{\text{VIII}}$  如上所定义; 或

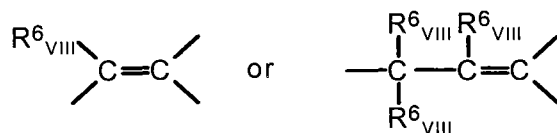
2)下式的基团:



如果 A 为下式之一的基团:



则 A 和 B 一起形成下式之一的基团:

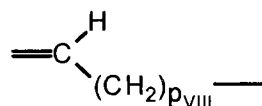


其中  $R^6_{\text{VIII}}$  如上所定义; 或

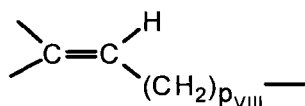
3)下式的基团:



如果  $X^{\text{VIII}}$  为下式的基团:



则  $B^{\text{VIII}}$  和  $X^{\text{VIII}}$  一起形成下式的基团

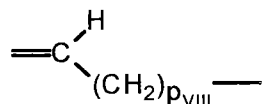


其中  $p_{VIII} = 1-3$ ; 或

$X^{VIII}$  为

1) 基团  $(CH_2)_{n_{VIII}}$ , 其中  $n_{VIII} = 2-4$ ; 或

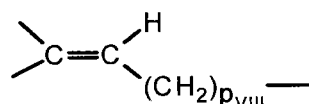
2) 下式的基团:



如果  $B^{VIII}$  为下式的基团:



则  $X^{VIII}$  和  $B^{VIII}$  一起形成下式的基团:



其中  $p_{VIII} = 1-3$ ; 或

3) 两个氢(一个在碳上, 一个在氮上); 或

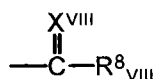
4) 一个氢在碳原子上且一个  $R^7_{VIII}$  基团在氮原子上,

其中  $R^7_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-或芳基, 其中芳基可任选被取代;

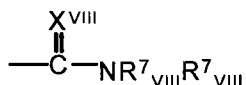
$Y^{VIII}$  为下式的基团 $(CH_2)_{k_{VIII}}$ , 其中  $k_{VIII} = 0-2$ ;

$R^4_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、 $(C_1-C_3)$ 烷基-磺酰胺-、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、芳基、其中芳基可任选被取代;

或下式的基团:



或下式的基团:

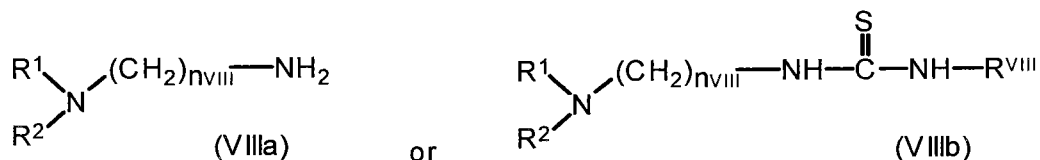


其中  $X^{VIII}$  代表 O、S 或 NH,

$R^7_{VIII}$  如上述定义;

$R^8_{VIII}$  代表(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基-、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基-或芳基，其中芳基可任选被取代，且其中芳基是苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基。

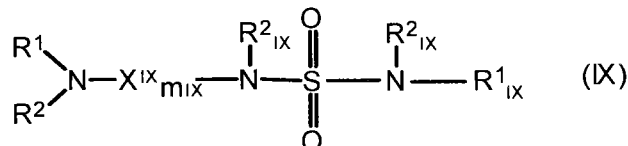
69. 根据权利要求 68 所述的用途，其中所述化合物具有下式



$R^1$  和  $R^2$  具有权利要求 1 中的含义，且  $n_{VIII}$  和  $R^{VIII}$  具有权利要求 68 中的含义。

70. 根据权利要求 68 或 69 所述的用途，所述化合物为 2-硝基-5-(6-哌啶己基)吡啶或 10-哌啶癸胺。

71. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，所述化合物具有下式 (IX):



其中:

$R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义，

$R^{1_{IX}}$  为 C<sub>4</sub>~C<sub>20</sub> 烃基(其中一个或多个氢原子可被卤素代替，且最多 4 个碳原子[特别是 0~3 个碳原子]可以被氧、氮或硫原子代替，条件是  $R^{1_{IX}}$  不含有-O-O-基团)，

$R^{2_{IX}}$  相同或不同，为 H 或 C<sub>1</sub>~C<sub>15</sub> 烃基(其中一个或多个氢原子可被卤素代替，且最多 3 个碳原子可以被氧、氮或硫原子代替，条件是  $R^{1_{IX}}$  不含有-O-O-基团)，

$m_{IX}$  是 1~15 (优选 1~10，更优选 3~10，例如 4~9)，

每个  $X^{IX}$  基团独立为  $\begin{array}{c} R^{3_{IX}} \\ | \\ -C- \\ | \\ R^{4_{IX}} \end{array}$ ，或一个  $X^{IX}$  基团是-N( $R^{4_{IX}}$ )-、-O-



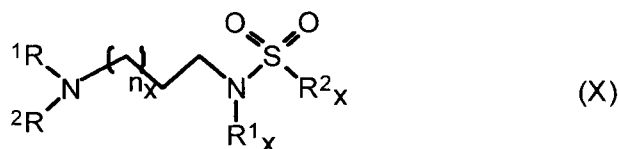
或-S- (条件是  $X^{IX}$  基团不与  $-NR^{2}_{IX}$ -基团相邻), 且剩下的  $X^{IX}$  基团独立为



$R^3_{IX}$  为 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、 $C_2\sim C_6$  烯基、 $-\text{CO}_2R^5_{IX}$ 、 $-\text{CON}(R^5_{IX})_2$ 、 $-\text{CR}^5_{IX}2\text{OR}^6_{IX}$  或  $-\text{OR}^5_{IX}$  (其中  $R^5_{IX}$  和  $R^6_{IX}$  是 H 或  $C_1\sim C_3$  烷基), 且  $R^4_{IX}$  为 H 或  $C_1\sim C_6$  烷基。

72. 根据权利要求 71 所述的用途, 所述化合物为 N-(4-溴苄基)-N'-(4-哌啶丁基)磺酰胺。

73. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 所述化合物具有下式 (X):



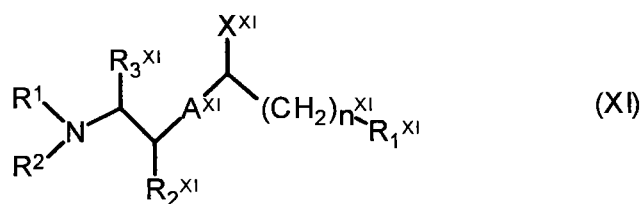
其中:

- $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;
- $R^1_x$  为 H 或  $\text{CH}_3$ ;
- $R^2_x$  选自任选取代的苯基, 取代基为卤原子, 优选氯、( $C_1\sim C_4$ )烷基、( $C_1\sim C_4$ )烷氧基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ ; 或  $\text{CH}_2$ -苯基, 其中苯基为如上所述的任选取代的苯基;

$n_x$  为 0~3。

74. 根据权利要求 73 所述的用途, 所述化合物为 3-氯-N-(4-哌啶丁基)-N-甲基-苯磺酰胺。

75. 根据权利要求 1~15 任一项所述的用途, 所述化合物具有下式 (XI):



其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;

其中  $A^{XI}$  为  $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、

-CH=CH-、-COCH<sub>2</sub>-、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>-或-C≡C-;

X<sup>XI</sup> 为 H、CH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、或 SH;

R<sub>2</sub><sup>XI</sup> 为氢或甲基或乙基;

R<sub>3</sub><sup>XI</sup> 为氢或甲基或乙基;

n<sup>XI</sup> 为 0、1、2、3、4、5 或 6; 和

R<sub>1</sub><sup>XI</sup> 选自如下组成的组: C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 环烷基; 苯基或取代的苯基; 十氢化萘和八氢化茚或

当 X<sup>XI</sup> 为 NH、O、S、或 SO<sub>2</sub> 时, R<sub>1</sub><sup>XI</sup> 和 X<sup>XI</sup> 一起表示 5,6-或 6,6-饱和的双环结构。

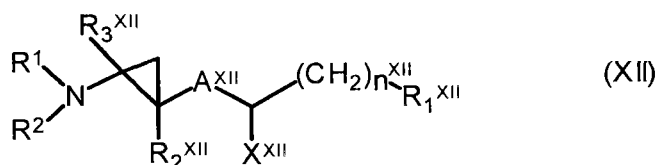
76. 根据权利要求 75 所述的用途, 其特征在于所述化合物为下列化合物之一:

顺-1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶

反-1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶

1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶。

77. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 所述化合物具有下式 (XII) 结构:



其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 如权利要求 1 中式(A)中所定义;

其中 R<sub>2</sub><sup>XII</sup> 为氢或甲基或乙基;

R<sub>3</sub><sup>XII</sup> 为氢或甲基或乙基;

n<sup>XII</sup> 为 0、1、2、3、4、5、或 6; 且

R<sub>1</sub><sup>XII</sup> 选自如下组成的组: C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 环烷基; 未取代的或被一个或多个基团取代的或未取代的苯基, 所述基团例如为卤原子、低级烷基或环烷基、三氟甲基、芳基、烷氧基、α-烷基氧烷基、芳氧基、硝基、甲酰基、烷酰基、芳酰基、芳基烷酰基、氨基、甲酰胺基、氰基、烷基肟基、烷基烷肟基、芳基肟基、α-羟烷基、烯基、炔基、磺胺基、氨磺酰基、磺酰胺、甲酰胺基、羰基环烷基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、芳烷基或肟

基，或与稠合的苯环的碳原子一起形成 5-或 6-元饱和的或不饱和的环或苯环的两个取代基；或烷基；杂环；十氢化萘；和八氢化茚；

条件是：

当  $X^{XII}$  为 H 时， $A^{XII}$  可以是  $-CH_2CH_2-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 或 $-NHCOO-$ ；

当  $X^{XII}$  为  $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_3$ 、 $SH$  或  $SCH_3$  时， $A^{XII}$  可以是  $-NHCO-$ 、 $-N(CH_3)-CO-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 或 $-C\equiv C-$ ；且

当  $R_1^{XII}$  和  $X^{XII}$  一起表示 5,6 或 6,6 饱和的双环结构时， $X^{XII}$  可以是  $NH$ 、 $O$  或  $S$ 。

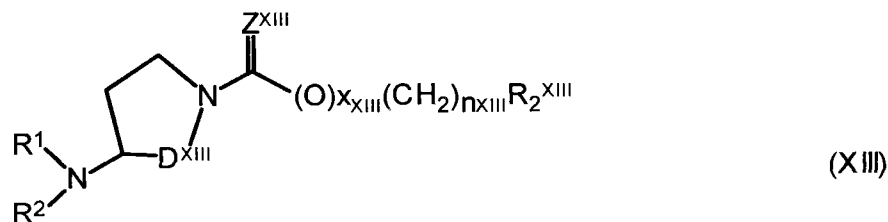
78. 根据权利要求 77 所述的用途，其特征在于  $A^{XII}$  为  $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 。

79. 根据权利要求 77~78 任一项所述的用途，其特征在于  $R_2^{XII}$ 、 $R_3^{XII}$  各自为氢原子。

80. 根据权利要求 77~79 中任一项所述的用途，其特征在于  $n_{XII}$  为烷基。

81. 根据权利要求 73~80 中任一项所述的用途，所述化合物为 1-(2-(5,5-二甲基-1-己烯-1-基)环丙基)哌啶。

82. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，所述化合物具有下式(XIII)：



其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义，

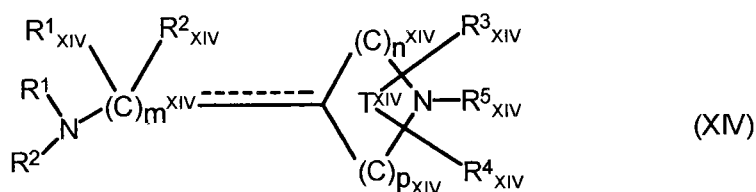
其中  $D^{XIII}$  为  $CH_2$  或  $CH_2-CH_2$ ， $Z^{XIII}$  代表硫(S)或氧(O)，优选 O， $X_{XIII}$  为 0 或 1， $n_{XIII}$  为 0~6 的整数，

且  $R_2^{XIII}$  代表最多约 20 个碳原子的取代的或未取代的直链或支链的

链烷基、最多约 20 个碳原子的取代的或未取代的包括单环和双环基团的碳环基团、和最多约 20 个碳原子的取代的或未取代的芳基、或任何上述基团的组合，或其盐。

83. 根据权利要求 82 所述的用途，所述化合物为 *N*-庚酰基-1,4'-二哌啶或 1-(5-环己基戊酰基)-1,4'-二哌啶。

84. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途，所述化合物具有下式 (XIV)



其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义；

(A)  $m_{XIV}$  选自由如下整数组成的组：1 和 2；

(B)  $n_{XIV}$  和  $p_{XIV}$  是整数且各自独立选自由如下整数组成的组：0、1、2、3 和 4，使  $n_{XIV}$  与  $p_{XIV}$  的和是 4，且  $T^{XIV}$  为 6-元环；

(C)  $R^3_{XIV}$  和  $R^4_{XIV}$  各自独立地与环  $T^{XIV}$  的相同或不同的碳原子结合，使环  $T^{XIV}$  仅有一个  $R^3_{XIV}$  和一个  $R^4_{XIV}$ ，每个  $R^1_{XIV}$ 、 $R^2_{XIV}$ 、 $R^3_{XIV}$  和  $R^4_{XIV}$  独立选自由如下基团组成的组：

(1) H；

(2)  $C_1\sim C_6$  烷基；和

(3)  $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^6_{XIV}$ ，其中  $q_{XIV}$  为整数：1~7，且  $R^6_{XIV}$  选自由如下基团组成的组：苯基、取代的苯基、 $-OR^7_{XIV}$ 、 $-C(O)OR^7_{XIV}$ 、 $-C(O)R^7_{XIV}$ 、 $-OC(O)R^7_{XIV}$ 、 $-C(O)NR^7_{XIV}R^8_{XIV}$ 、CN 和  $-SR^7_{XIV}$ ，其中  $R^7_{XIV}$  和  $R^8_{XIV}$  如下所定义，且其中在所述取代的苯基上的取代基各自独立选自由如下基团组成的组： $-OH$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$  烷基、卤素、 $C_1\sim C_6$  烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$  和  $-NO_2$ ，且其中所述取代的苯基含有 1~3 个取代基；

(D)  $R^5_{XIV}$  选自由以下基团组成的组：

(1) H；

(2)  $C_1\sim C_{20}$  烷基；

(3)  $C_3\sim C_6$  环烷基；

(4)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7_{\text{XIV}}$ ; 其中  $\text{R}^7_{\text{XIV}}$  与下面定义的  $\text{R}^7_{\text{XIV}}$  相同, 不同的是  $\text{R}^7_{\text{XIV}}$  不是 H;

(5)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7_{\text{XIV}}$ ;

(6)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7_{\text{XIV}}\text{R}^8_{\text{XIV}}$ ;

(7) 烯丙基;

(8) 炔丙基; 和

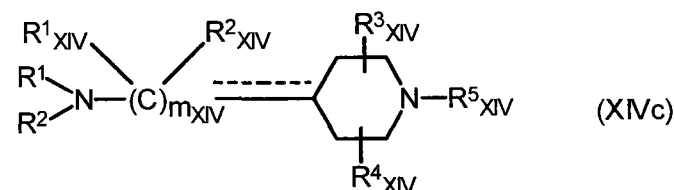
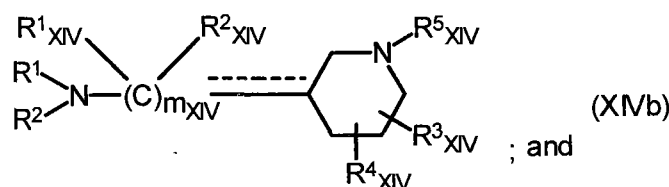
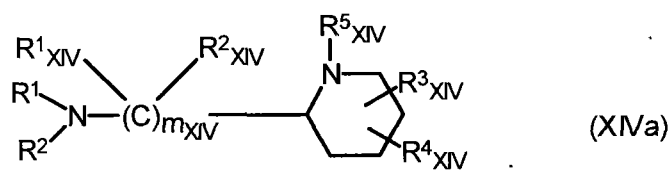
(9)  $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^6_{\text{XIV}}$ , 其中  $q_{\text{XIV}}$  和  $\text{R}^6_{\text{XIV}}$  如上述所定义, 当  $q_{\text{XIV}} = 1$  时,  $\text{R}^6_{\text{XIV}}$  不是 OH 或 SH;

(E)  $\text{R}^7_{\text{XIV}}$  和  $\text{R}^8_{\text{XIV}}$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  烷基和  $\text{C}_3\sim\text{C}_6$  环烷基;

(F) 虚线(-----)代表当  $m_{\text{XIV}}$  为 1, 且  $n_{\text{XIV}}$  不是 0, 且  $p$  不为 0 (即, 环中的氮不直接与双键的碳原子结合)时任选存在的双键, 而当所述双键存在时, 则  $\text{R}^2_{\text{XIV}}$  不存在; 且

(G) 当  $m_{\text{XIV}}$  为 2 时, 对于每个  $m_{\text{XIV}}$ , 每个  $\text{R}^1_{\text{XIV}}$  是相同或不同的取代基, 对于每个  $m_{\text{XIV}}$ , 每个  $\text{R}^2_{\text{XIV}}$  是相同或不同的取代基, 且取代基  $\text{R}^1_{\text{XIV}}$  和/或  $\text{R}^2_{\text{XIV}}$  中至少两个是 H。

85. 根据权利要求 84 所述的用途, 所述化合物选自具有下式(XIVa), (XIVb)或(XIVc)的化合物:





(4)  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10'}_{\text{XV}}$ ; 其中  $\text{R}^{10'}_{\text{XV}}$  与下述定义的  $\text{R}^{10}_{\text{XV}}$  相同, 不同的是  $\text{R}^{10'}_{\text{XV}}$  不为 H;

(5)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}_{\text{XV}}$ ;

(6)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}_{\text{XV}}\text{R}^{11}_{\text{XV}}$ ;

(7) 烯丙基;

(8) 炔丙基; 和

(9)  $-(\text{CH}_2)_q^{\text{XV}}-\text{R}^9_{\text{XV}}$ , 其中  $q_{\text{XV}}$  和  $\text{R}^9_{\text{XV}}$  如上述定义, 条件是当  $q_{\text{XV}}$  为 1 时,  $\text{R}^9_{\text{XV}}$  不为  $-\text{OH}$  或  $-\text{SH}$ ;

(E)  $\text{R}^{10}_{\text{XV}}$  和  $\text{R}^{11}_{\text{XV}}$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$  烷基和  $\text{C}_3\sim\text{C}_6$  环烷基; 且对于取代基  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}_{\text{XV}}\text{R}^{11}_{\text{XV}}$ ,  $\text{R}^{10}_{\text{XV}}$  和  $\text{R}^{11}_{\text{XV}}$  与氮结合共同形成具有 5、6 或 7 个原子的环;

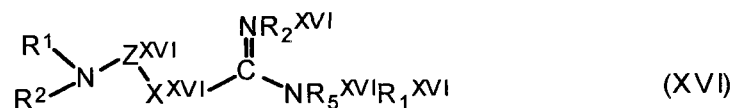
(F) 虚线(-----)代表当  $m_{\text{XV}}$  为 1,  $\text{T}^{\text{XV}}$  为 5-元环,  $n_{\text{XV}}$  不为 0, 且  $p_{\text{XV}}$  不为 0(即, 环中的氮不直接与双键的碳原子结合)时所选存在的双键, 当所述双键存在时, 则  $\text{R}^2_{\text{XV}}$  和  $\text{R}^8_{\text{XV}}$  不存在;

(G) 当  $m_{\text{XV}}$  为 2 时, 对于每个  $m_{\text{XV}}$ , 每个  $\text{R}^1_{\text{XV}}$  是相同或不同的取代基, 且对于每个  $m_{\text{XV}}$ , 每个  $\text{R}^2_{\text{XV}}$  是相同或不同的取代基;

(H) 当  $n_{\text{XV}}$  为 2 或 3 时, 对于每个  $n_{\text{XV}}$ , 每个  $\text{R}^3_{\text{XV}}$  是相同或不同的取代基, 且对于每个  $n_{\text{XV}}$ , 每个  $\text{R}^4_{\text{XV}}$  是相同或不同的取代基; 和

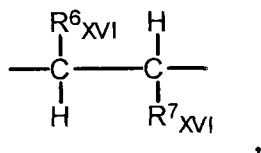
(I) 当  $p_{\text{XV}}$  为 2 或 3 时, 对于每个  $p$ , 每个  $\text{R}^6_{\text{XV}}$  是相同或不同的取代基, 且对于每个  $p_{\text{XV}}$ , 每个  $\text{R}^7_{\text{XV}}$  是相同或不同的取代基。

87. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的用途, 所述化合物具有下式 (XVI)



其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;

$\text{Z}^{\text{XVI}}$  为下式的基团  $(\text{CH}_2)_{m_{\text{XVI}}}$ , 其中  $m_{\text{XVI}} = 1-5$  或下式的基团:







其中

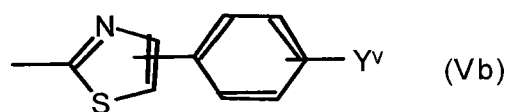
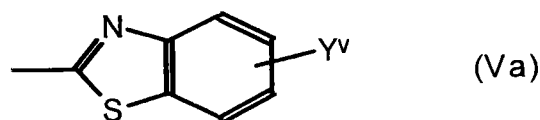
-  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;

-  $q^V$  为 2 ~ 5

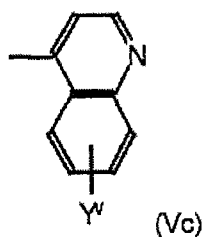
-  $Z^V$  代表 NH、O 或 S

-  $X^V$  代表杂环, 任选稠合的杂环, 其含有一个或多个杂原子, 例如氮、氧或硫, 其是未取代的或被一个或多个基团取代, 所述基团为芳基、低级烷基和卤素。

90. 根据权利要求 89 所述的用途, 其中  $X^V$  为下列杂环:



或



其中  $Y^V$  代表氢原子、卤素或低级烷基。

91. 根据权利要求 89 或 90 所述的用途, 所述化合物为以下化合物之一:

2-((2-哌啶乙基)氨基)苯并噻唑

2-(6-哌啶己基氨基)苯并噻唑

4-(6-哌啶己基氨基)喹啉

2-甲基 4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉

2-甲基 4-(6-哌啶己基氨基)喹啉

7-氯-4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉  
7-氯-4-(4-哌啶丁基氨基)喹啉  
7-氯-4-(8-哌啶辛基氨基)喹啉  
7-氯-4-(10-哌啶癸基氨基)喹啉  
7-氯-4-(12-哌啶十二烷基氨基)喹啉  
7-氯-4-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基氨基)喹啉  
7-氯-4-(2-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基)乙基氨基)喹啉。

92. 根据权利要求 1 所述的用途, 所述化合物为至少一个以下化合物:

-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-吡咯烷  
N-甲基-N-(5-苯氧基戊基)-乙胺  
1-(5-苯氧基戊基)-吗啉  
N-(5-苯氧基戊基)-六亚甲基亚胺  
N-乙基-N-(5-苯氧基戊基)-丙胺  
1-(5-苯氧基戊基)-2-甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-4-丙基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-4-甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3-甲基-哌啶  
1-乙酰-4-(5-苯氧基戊基)-哌嗪  
1-(5-苯氧基戊基)-3,5-反-二甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3,5-顺-二甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-2,6-顺-二甲基-哌啶  
4-甲酰乙氧基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
3-甲酰乙氧基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
1-[3-(4-环丙羰基苯氧基)丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-R-甲基丙基]哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-S-甲基丙基]哌啶

1-{3-[4-(3-氧代丁基)苯氧基]丙基}哌啶  
1-[3-(4-氰基-3-氟苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2,6-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-环丁基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-环戊基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-3-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶甲脞  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙羰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙羰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-甲氧甲酰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙烯基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-乙氧基丙基)苯氧基]丙基}-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-溴苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-N,N-二甲基磺酰氨基苯氧基)丙基]哌啶

1-[3-(4-异丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-仲丁基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-乙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-1,2,3,6-四氢吡啶  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(2-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(1-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[2-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(3-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-(5-苯氧基戊基)-2,5-二氢吡咯  
1-{5-[1-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-(4-苯氧基丁基)-吡咯烷  
1-(6-苯氧基己基)-吡咯烷  
1-(5-苯基硫代戊基)-吡咯烷  
1-(4-苯基硫代丁基)-吡咯烷  
1-(3-苯氧基丙基)-吡咯烷  
1-[5-(3-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氟苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-3-甲基-哌啶  
1-[5-(4-乙酰苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氨基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
N-[3-(4-硝基苯氧基)-丙基]-二乙胺

N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-苯甲酰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-[4-(苯基乙酰)-苯氧基]-戊基]-吡咯烷  
N-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-乙酰胺基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-N-苯甲酰氨基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二乙胺  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-哌啶  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二甲胺  
N-[2-(4-氰基苯氧基)-乙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二甲胺  
N-[4-(4-氰基苯氧基)-丁基]-二乙胺  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二丙胺  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-吡咯烷  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-六亚甲基亚胺  
N-[6-(4-氰基苯氧基)-己基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二丙胺  
N-3-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-丙基-二乙胺  
4-(3-二乙基氨基丙氧基)-苯乙酮-肟  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3-甲基-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-反-二甲基-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-4-甲基-哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-顺-二甲基-哌啶  
1-[3-(4-甲酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-异丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶

N-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[3-(4-丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-1,2,3,6-四氢吡啶  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-顺-二甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-反-二甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(2-甲基吡咯烷)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -哌啶-p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -吡咯烷-p-二甲苯  
3-苯基丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-(3-甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-吡咯烷丙基醚  
3-(4-氯苯基)丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚  
3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚  
3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚  
4-(6-哌啶己基氨基)喹啉  
2-甲基 4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉  
2-甲基 4-(6-哌啶己基氨基)喹啉  
7-氯-4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉  
7-氯-4-(4-哌啶丁基氨基)喹啉  
7-氯-4-(8-哌啶辛基氨基)喹啉  
7-氯-4-(10-哌啶癸基氨基)喹啉  
7-氯-4-(12-哌啶十二烷基氨基)喹啉  
7-氯-4-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基氨基)喹啉  
7-氯-4-(2-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基)乙基氨基)喹啉  
4-(6-哌啶己酰基)苯基 3-哌啶丙基醚  
5-硝基-2-(5-哌啶戊基氨基)吡啶

3-硝基-2-(6-哌啶戊氨基)吡啶  
5-氨基-2-(6-哌啶戊氨基)吡啶  
2-(6-哌啶己基氨基)喹啉  
*N*-(4-氯苄基)-*N'*-环己基-3-哌啶丙基异硫脲  
2-(6-哌啶己基氨基)苯并噻唑  
10-哌啶癸胺  
3-苯基丙基 3-(*N,N*-二乙基氨基)丙基醚  
*N*-(3-(*N,N*-二乙基氨基)丙基)*N'*-苯基脲  
*N*-环己基甲基-*N'*-(3-哌啶丙基)胍  
*N*-(4-溴苄基)-*N'*-(4-哌啶丁基)硫酰胺  
3-氯-*N*-(4-哌啶丁基)-*N*-甲基-苯磺酰胺  
*N*-(4-氯苄基)-2-(4-哌啶甲基)苯基)乙脘  
1-(5-环己基戊酰基)-1,4-二哌啶  
顺-1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶  
反-1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶  
1-(2-(5,5-二甲基-1-己烯-1-基)环丙基)哌啶。

93. H3 受体的配体在制备治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的药物中的用途，其分别与治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的药物组合施用。

94. 根据前述任一权利要求所述的用途，其中治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、路易体痴呆和/或血管性痴呆意为治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、路易体痴呆和/或血管性痴呆的症状。

95. 根据权利要求 94 所述的用途，其中所述症状选自睡眠和觉醒障碍。

96. 根据权利要求 94 或 95 所述的用途，其中所述症状选自失眠、开始睡眠和维持睡眠的障碍、睡眠断续、异睡症、睡眠呼吸障碍、日间过度嗜睡症(包括“睡眠发作”)和生理节奏周期性障碍。

97. 一种组合物，其包括权利要求 1~90 中任一项所述的化合物和抗帕金森病药物。

98. 根据权利要求 97 所述的组合物, 其中抗帕金森病药物选自左旋多巴、ropinorole、麦角乙脎、溴麦角环肽、pramixepole。



## 用非咪唑烷基胺组胺 H<sub>3</sub>-受体的配体治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、路易体痴呆、血管性痴呆

### 技术领域

本发明涉及下面定义的式(A)的烷基胺在治疗上的应用,以治疗帕金森症(PD)、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、路易体痴呆(DLB)和/或血管性痴呆(VD),特别是治疗其症状。

### 背景技术

已知组胺 H<sub>3</sub>-受体拮抗剂尤其可以提高脑内组胺的合成和释放。通过这个机理,其会导致觉醒延长,改善认知过程,降低食物摄取和前庭反射正常化(Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71: 1-51)。

已知组胺 H<sub>3</sub>-受体激动剂可以抑制几种神经递质的释放,所述神经递质包括组胺、一元胺和神经肽,因而在脑内发挥镇定和促进睡眠的作用。在外周组织中, H<sub>3</sub>-受体激动剂发挥消炎、止痛、肠胃(gastro-intestinal)、抑制分泌平滑肌松弛的活性。

以前所知的 H<sub>3</sub>受体拮抗剂或激动剂化合物与组胺在具有 4(5)-位单取代的咪唑环方面是相似的 (Ganellin et al., *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468; Stark et al., *Drug of the Future*, 1996, 21(5), 507-520)。

大量的专利和专利申请涉及具有该结构的拮抗剂和/或激动剂化合物,特别是 EP 197 840, EP 494 010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO 92/15 567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5 486 526, WO 93/12107, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP 680 960, WO 96/38141, WO 96/38142, WO 96/40126。

在文献中,这方面可以引用 Plazzi et al., *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881, Clitherow et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6 (7), 833-838 (1996) Wolin et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*; 8, 2157 (1998)。

但是,这样的咪唑衍生物的缺点是血脑屏障穿透能力差,与细胞色

素 P-450 蛋白相互作用和/或某些肝或眼毒性。

已知的非咪唑神经活性化合物例如倍他司汀(J-M. Arrang et al., Eur. J. Pharmacol. 1985, 111: 72-84)、苯环己哌啶(J-M. Arrang et al., Eur. J. Pharmacol. 1988, 157: 31-35)、dimaprit (J-C Schwartz et al., Agents Actions 1990, 30: 13-23)、氯氮平(M. Kathmann et al., Psychopharmacology 1994, 116: 464-468)和倍半萜(M. Takigawa et al., JP 06 345 642 (20 Dec 1994))被暗示具有 H<sub>3</sub>-受体拮抗作用但是这些化合物仅具有非常低的效力。

在发现和表征组胺 H<sub>3</sub>-受体之前这些化合物公知用作治疗剂,特别是作为神经活性剂,例如神经安定剂(氯氮平)或致幻药剂(苯环己哌啶)。

当在 H<sub>3</sub>-受体上测试时,这些化合物表现出的效能远低于前面所述的专利申请含有咪唑的化合物。

与前面的尝试相反,发明人成功地开发出很强的不含有咪唑环的 H<sub>3</sub>-受体配体,减少了上述缺陷。这些化合物、其制备方法和治疗应用已在国际专利申请 WO 00/06254 中说明。

以前没有报道过在组胺的参予下,对 PD、OSA、DLB 或 VD 的病因和症状中所起的作用,特别是通过其 H<sub>3</sub> 受体(H<sub>3</sub>R)所起的作用。

PD 主要与多巴胺能神经元在黑质纹状体通路(nigrostriatal tract)中的退化相关,从而引发行动不良(motor impairment)和神经障碍的疾病特征。尽管在帕金森病患者脑内(parkinsonian brain)的一些其他胺能神经元类会受到影响,死后解剖神经化学和免疫组织化学研究已经显示组胺能神经元可以在退化过程中完全免受影响(Garborg et al., Lancet 1983,1,74; Nakamura et al., Neurology, 1996, 4, 1693)。另外,在“帕金森病”大鼠模型中,其中,大鼠中的黑质纹状体多巴胺能神经元已经通过单侧施用神经毒素 6-羟基多巴胺而受到破坏,通过与硫丙咪胺(thioperamide, 一种原型 H<sub>3</sub>R 拮抗剂/反向激动剂)共同施用,抗帕金森病药物左旋多巴在旋转行为(turning behaviour)上的作用(其抗帕金森病活性的反射)没有得到改善(Huotary et al., 帕金森氏综合征 Relat Disord, 2000, 6, 159)。没有效果的原因不在于在黑质纹状体复合物上没有 H<sub>3</sub>R 位点,相反,却有很多(Pillot et al., Neuroscience 2002, 114, 176),或由于神经元退化导致 H<sub>3</sub>R 位点的消失,因为相反在相同的动物模型中这些位点的数量增加了(Ryu

et al., *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19)。结合这些发现暗示这类药物缺乏对 PD 的治疗价值。

PD 除了在运动开始 (movement initiation) 和控制中的构成疾病核心的主要症候以外, 在近十年中很明显大量 PD 患者(74-81%)表现出睡眠和警醒 (vigilance) 障碍(Garcia-Borreguero et al., *Sleep Med. Rev.*, 2003, 7, 115)。这些包括开始睡眠和维持睡眠的障碍、睡眠断续、异睡症(包括夜间幻觉)、睡眠呼吸障碍、日间过度嗜睡症(包括发作性睡眠症或“睡眠发作”, 即, 在白天活动中不适当的且非故意的入睡)。不完全清楚是否这组障碍仅与 PD 本身相关或其是否与多巴胺能激动剂的直接或间接治疗有些相关。通过丧失生理节奏周期性对这类障碍进行的所有治疗的效果很差: 例如治疗日间过度嗜睡症尝试过的 modafinil 治疗仅有有限的效果, 且卫生当局还没有认可这种作用机理未知的兴奋剂的适应症。

路易体痴呆(DLB)是由于该物体在皮层中的积累而引起的(而它们在黑质纹状体复合物中的积累可以在 PD(一种相关的变性疾病)中观察到)。其特征在于认知障碍、注意力紊乱、幻觉、抑郁和睡眠障碍。

血管性痴呆仅次于阿尔茨海默病, 第二种最常病发的痴呆, 其特征在于急性丧失记忆、定位和执行功能, 且与患有高血压、糖尿病、血脂过多、睡眠窒息多年的患者中显然出现的脑血管病变相关。

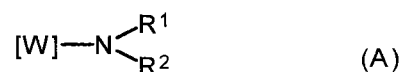
发明人不可预见地论证出 H3R 的拮抗剂/反向激动剂可以显著改善这些疾病的主要症状。

## 发明内容

### 烷基胺组胺 H<sub>3</sub>-受体拮抗剂

这里说明结构不含有咪唑基 (moiety) 且可以用作组胺 H<sub>3</sub>-受体配体的化合物。

这些化合物具有下述通式(A):



其中:

- W 是组胺 H<sub>3</sub>-受体上的残基, 当其连接在咪唑环的 4(5)-位时, 赋予

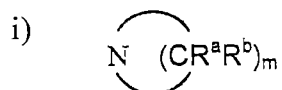
该组胺 H<sub>3</sub>-受体拮抗和/或激动的活性；

- R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 可以相同或不同且各自独立地表示

\* 低级烷基或环烷基，

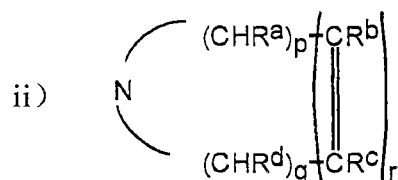
或与相连的氮原子结合在一起，

\* 饱和的含氮环



其中 m 为 2~8，或

\* 非芳香不饱和含氮环

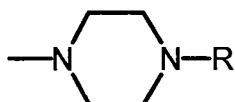


其中 p 和 q 独立为 0~3，且 r 为 0~4，条件是 p 和 q 不同时为 0，且  $2 \leq p + q + r \leq 8$ ，

R<sup>a-d</sup> 分别为氢原子或低级烷基、环烷基、或烷氧羰基，或

- 吗啉基(morpholino group)，或

- N-取代的哌嗪基(piperazino group):



其中 R 为低级烷基、环烷基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基。

还说明了化合物与药学可接受的酸形成的加成盐。药学可接受的盐包括无机酸或有机酸的无毒盐类。这些盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐或马来酸氢盐或草酸氢盐。

本申请还说明了化合物的水合物、水合盐和这些化合物的多晶(polymorphic)结构。

当化合物可以根据分子中不对称中心的数目以一种或多种异构形式存在时，本发明涉及所有旋光异构体及其外消旋体和相应的非对映异构体。可以根据本身已知的方法分离非对映异构体和/或旋光异构体。

本申请还说明该化合物所有可能的互变异构形式，不论这些互变异构体是单体形式或混合物形式。

“低级烷基”或“环烷基”意指含有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基、或含有 3~6 个碳原子的饱和碳环。

低级烷基典型的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

优选的化合物组 (group) 包括  $R^1$  和  $R^2$  分别代表低级烷基的化合物，所述低级烷基特别是乙基。

优选的化合物还有具有式(A)的化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  与相连的氮原子结合在一起形成饱和的含氮环：

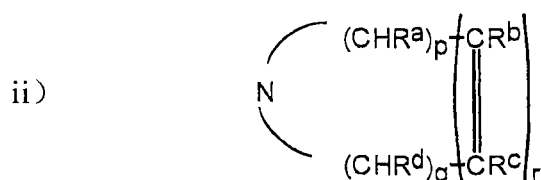


特别是其中 m 为 4、5 或 6，任选被烷基( $R_a$ )取代，优选甲基。

每个  $(CR^aR^b)$  基的基团  $R^a$  和  $R^b$  为相同或不同。

特别优选哌啶基和吡咯烷基。

另一优选的化合物组包括化合物(A)，其中  $R^1$  和  $R^2$  与相连的氮原子结合在一起形成非芳香不饱和含氮环：



特别是，其中 p、q 和 r 独立为 1 或 2。

在这个组 (group) 中，更优选其中 p 为 2 且 q 和 r 各自为 1 的化合物。

本组的亚类包括其中  $R^{a-d}$  各自为氢原子的化合物。

当  $NR^1R^2$  为上述定义的含氮环 i) 或 ii)，后者优选被一个或两个低级烷基取代，特别是甲基。

取代的位置优选根据下面的顺序选择：

间位 > 对位 > 邻位。

在这组中，对于含氮环仅有一个取代基，后者优选在氮原子的间位。

对于含有两个取代基的含氮环，优选间-间取代，特别是当两个取代

基为反式关系的时候。

间位或间-间位取代，特别是被甲基取代的哌啶基或吡咯烷基为特别优选的化合物。

当  $\text{NR}^1\text{R}^2$  代表 N-取代的哌啶基，R 可以是低级烷基，例如甲基。

作为芳基或芳烷基的基团 R 的典型实例为苯基和苄基。

R 还可以是烷酰基或芳酰基，例如乙酰基或苯甲酰基。

在 R 所有可能的基团中，烷基指含有 1~6 个碳原子的直链或支链。

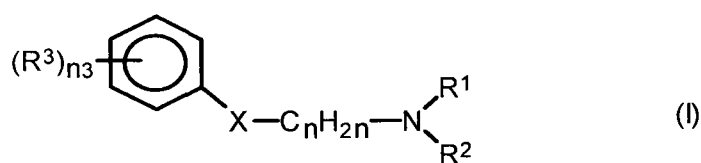
环烷基指含有 3~7 个碳原子的饱和碳环。

当 R 代表芳基或芳烷基时，芳基特别为苯基，其任选被一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤原子(优选选自氟、氯和溴)、或低级烷基或环烷基、三氟甲基、芳基、烷氧基、芳氧基、硝基、甲酰基、烷酰基、芳酰基、芳基烷酰基、氨基、甲酰胺基(carboxamido)、氰基、烷基肼基、芳基肼基、 $\alpha$ -羟烷基、烯基、炔基、磺胺基(sulphamido)、氨磺酰基(sulfamoyl)、甲酰胺基(carboxamide)、烷氧羰基(carboalkoxy)、芳烷基或肼基。

R 也可以是任选取代的苯甲酰基，上述定义的取代基是对于苯基的。

代表 N-取代的哌啶基的  $-\text{NR}^1\text{R}^2$  的典型实例为 N-乙酰哌啶。

根据一个方面，化合物具有下述通式(I)：



其中：

$\text{C}_n\text{H}_{2n}$  是直链或支链烃链，其中 n 为 2~8；

X 为氧原子或硫原子；

$n_3$  为 0~5 的整数；

$\text{R}^3$  分别独立表示为

- 卤原子，
- 低级烷基或环烷基、三氟甲基、芳基、烷氧基、 $\alpha$ -烷基氧烷基、芳氧基、硝基、甲酰基、烷酰基、芳酰基、芳基烷酰基、氨基、甲酰

胺基、氰基、烷基肟基、烷基烷肟基(alkylalkoximino)、芳基肟基、 $\alpha$ -羟烷基、烯基、炔基、磺胺基、氨磺酰基、磺酰氨基(sulphonamido)、甲酰胺基、羰基环烷基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、芳烷基或肟基，  
- 或与稠合的苯环的碳原子结合在一起形成 5-或 6-元饱和的或不饱和的环或苯环。

$R^1$  和  $R^2$  为上述在式(A)中定义的。

优选的化合物组是由式(I)的化合物组成的组，其中 X 为氧原子。

另一组优选的化合物组包括化合物(I)，其中  $-C_nH_{2n}-$  为直链  $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 如前面定义的。

优选的化合物为其中 n 为 3~5，且 n 更优选为 3。

本发明化合物的亚类包括式(I)的化合物，其中  $n_3$  为 0，其具有未取代的苯基。

另一组化合物由含有一种或多种取代基  $R^3$  的化合物组成，其可以相同或不同。在该组中，优选具有单取代或二取代的( $n_3 = 1$  或 2)苯基的化合物，特别优选被上述定义的基团  $R^3$  在对位单取代的化合物。

在这些化合物中，( $n_3$  为 1)  $R^3$  优选为卤原子或氰基、硝基、烷酰基、烷基肟基或  $\alpha$ -羟烷基。

更优选的化合物为其中  $R^3$  为 CN、NO<sub>2</sub>、COCH<sub>3</sub>、COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、H<sub>3</sub>C-C=N-OH、H<sub>3</sub>C-CH-OH 和环烷基-CO，如环丙基-CO。

作为卤原子的  $R^3$  可以优选选自氟、氯和溴。

作为芳基的  $R^3$  可以特别为苯基。

在其他的取代基  $R^3$  中，芳基优选为苯基。

作为芳氧基的  $R^3$  可以特别为苯氧基。

根据本发明，烷酰基意指含有上述定义的烷基的基团。

作为烷酰基、芳酰基或芳基烷酰基的  $R^3$  的典型实例为乙酰基、丁酰基和丙酰基、苯甲酰基或苯乙酰基。

$R^3$  的典型实例为与稠合的苯环的碳原子一起形成饱和环得到 5,6,7,8-四氢萘基或形成苯环得到萘基。

根据本发明，烯基或炔基可以优选含有 1~8 个碳原子，特别是 1~6 个碳原子，且优选 1~4 个碳原子。

在烷氧羰基、甲酰胺基、羰基环烷基、烷基羰基烷基、或甲酰胺基中，烃链为饱和的、直链或支链的，且含有上述定义的烷基。

在烷氧基、烷基烷肟基、烷基肟基、 $\alpha$ -烷基氧烷基、芳烷基或 $\alpha$ -羟烷基中，烷基也如前面定义。

特别优选的化合物为：

- 1-(5-苯氧基戊基)-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-吡咯烷
- N-甲基-N-(5-苯氧基戊基)-乙胺
- 1-(5-苯氧基戊基)-吗啉
- N-(5-苯氧基戊基)-六亚甲基亚胺
- N-乙基-N-(5-苯氧基戊基)-丙胺
- 1-(5-苯氧基戊基)-2-甲基-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-4-丙基-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-4-甲基-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-3-甲基-哌啶
- 1-乙酰-4-(5-苯氧基戊基)-哌嗪
- 1-(5-苯氧基戊基)-3,5-反-二甲基-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-3,5-顺-二甲基-哌啶
- 1-(5-苯氧基戊基)-2,6-顺-二甲基-哌啶
- 4-乙氧甲酰基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶
- 3-乙氧甲酰基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶
- 1-[3-(4-环丙基羰基苯氧基)丙基]-哌啶
- 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-R-甲基丙基]哌啶
- 1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶
- 1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶
- 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-S-甲基丙基]哌啶
- 1-{3-[4-(3-氧代丁基)苯氧基]丙基}哌啶
- 1-[3-(4-氰基-3-氟苯氧基)丙基]哌啶
- 1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶
- 1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶



1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2,6-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-环丁基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-环戊基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-3-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶甲胂  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙基羰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙基羰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-甲氧甲酰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙烯基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-乙氧基丙基)苯氧基]丙基}-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-溴苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-N,N-二甲基磺酰氨基(sulfonamido)苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-异丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-仲-丁基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-乙基苯氧基)丙基]哌啶

1-(5-苯氧基戊基)-1,2,3,6-四氢吡啶  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(2-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(1-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[2-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(3-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-(5-苯氧基戊基)-2,5-二氢吡咯  
1-{5-[1-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-(4-苯氧基丁基)-吡咯烷  
1-(6-苯氧基己基)-吡咯烷  
1-(5-苯基硫代戊基)-吡咯烷  
1-(4-苯基硫代丁基)-吡咯烷  
1-(3-苯氧基丙基)-吡咯烷  
1-[5-(3-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氟苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-3-甲基-哌啶  
1-[5-(4-乙酰苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氨基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
N-[3-(4-硝基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-苯甲酰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[4-(苯基乙酰)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
N-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺

1-[5-(4-乙酰胺基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-N-苯甲酰胺基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二乙胺  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-哌啶  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二甲胺  
N-[2-(4-氰基苯氧基)-乙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二甲胺  
N-[4-(4-氰基苯氧基)-丁基]-二乙胺  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二丙胺  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-吡咯烷  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-六亚甲基亚胺  
N-[6-(4-氰基苯氧基)-己基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二丙胺  
N-3-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-丙基-二乙胺  
4-(3-二乙基氨基丙氧基)-苯乙酮-肟基  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3-甲基-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-反-二甲基-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-4-甲基-哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-顺-二甲基-哌啶  
1-[3-(4-甲酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-异丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
N-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[3-(4-丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-1,2,3,6-四氢吡啶  
更优选的化合物为：

1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
 N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
 N-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
 1-{5-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
 N-[4-(4-氰基苯氧基)-丁基]-二乙胺  
 1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
 N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-六亚甲基亚胺  
 N-3-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-丙基-二乙胺  
 4-(3-二乙基氨基丙氧基)-苯乙酮-肟  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3-甲基-哌啶  
 1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-4-甲基-哌啶  
 1-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-哌啶

下列式(I)的化合物在本领域是已知的, 其中:

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>为吡咯烷基, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>为直链-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-且 n<sub>3</sub>为 0, X为氧原子且 n为 3~5, 或 X为硫原子且 n为 4或 5;

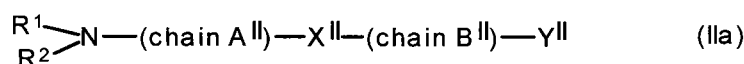
-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>为哌啶基, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>为直链-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-且 X为氧原子, n<sub>3</sub>为 0且 n为 2、5或 8, 或 n<sub>3</sub>为 1且 R<sup>3</sup>为 4-CN且 n为 5;

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>为二乙胺, X为氧原子, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>为直链-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-且 n<sub>3</sub>为 1, R<sup>3</sup>为 4-NO<sub>2</sub>或 4-COCH<sub>3</sub>且 n为 3, 或 R<sup>3</sup>为 4-CN且 n为 2~4;

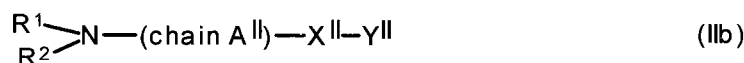
-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>为二甲胺, X为氧原子, C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>为直链-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-且 n<sub>3</sub>为 1, R<sup>3</sup>为 4-CN且 n为 3。

根据第二个方面, 这里说明的非咪唑化合物, 其类似于 WO 96/29315和 WO 93/14070 中公开的化合物。

因此, 化合物(A)的第一亚类由具有下述通式(IIa)和(IIb)的化合物定义:



或



其中

-  $R^1$  和  $R^2$  根据通式(A)定义;

- 链  $A^{II}$  代表含有 1 ~ 6 个碳原子的饱和的或不饱和的, 直链或支链烃链, 其可能为被例如硫原子等的杂原子间断的饱和的烃链;

-  $X^{II}$  代表氧原子或硫原子、-NH-、-NHCO-、-N(烷基)CO-、-NHCONH-、-NH-CS-NH-、-NHCS-、-O-CO-、-CO-O-、-OCONH-、-OCON(烷基)-、-OCON(烯)-、-OCONH-CO-、-CONH-、-CON(烷基)-、-SO-、-CO-、-CHOH-、-N(饱和的或不饱和的烷基)、-S-C(=NY<sup>''</sup>)-NH-Y<sup>''</sup>-, 其中 Y<sup>''</sup>相同或不同, 且如前面定义, 或-NR<sub>II</sub>-C(=NR<sup>''</sup><sub>II</sub>)-NR<sup>'</sup><sub>II</sub>-, R<sub>II</sub> 和 R<sup>'</sup><sub>II</sub> 表示氢原子或低级烷基, 且 R<sup>''</sup><sub>II</sub> 表示氢原子或另一强电负性基团, 例如氰基或 COY<sub>1</sub><sup>II</sup>基, Y<sub>1</sub><sup>II</sup> 表示烷氧基;

- 链  $B^{II}$  代表芳基、芳烷基或芳基烷酰基、直链亚烷基链(straight alkylene chain)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-, n 为 1 ~ 5 的整数、或含有 2~8 个碳原子的支链亚烷基链, 亚烷基链任选被一个或多个氧原子或硫原子间断、或基团 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-O-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-S-, 其中 n<sub>II</sub> 为整数 1 或 2;

$Y^{II}$  代表含有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基; 含有 3~6 个碳原子的环烷基; 双环烷基; 环烯基; 芳基, 例如任选取代的苯基; 含有一个或两个选自氮原子或硫原子的杂原子的 5-或 6-元杂环基, 所述杂环基任选为取代的杂环基; 或由苯环与上述定义的杂环稠合得到的双环基。

链 A 可以是直链亚烷基链-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>II</sub></sub>-, n<sub>II</sub> 代表 1~6 个碳原子中的整数, 优选 1 ~ 4 个碳原子, 或支链亚烷基链, 优选被一个或多个甲基或乙基取代的链。

链  $A^{II}$  也可以是直链或支链不饱和的亚烷基链, 且可以为例如烯丙基。

当  $Y^{II}$  代表环烷基时, 后者可以是例如环戊基、环己基或双环烷基。

当  $Y^{II}$  代表取代的苯基时, 苯基可以是单取代或多取代的, 例如被卤素、低级烷基(例如 CH<sub>3</sub>)、CF<sub>3</sub>、CN、COCH<sub>3</sub>、COOR<sup>II</sup><sub>1</sub> 或 OR<sup>II</sup><sub>1</sub> (R<sup>II</sup><sub>1</sub> 代表低级烷基(例如 COOCH<sub>3</sub>))、NO<sub>2</sub> 或基团 NR<sup>II</sup><sub>2</sub>R<sup>II</sup><sub>3</sub> 取代, R<sup>II</sup><sub>2</sub> 和 R<sup>II</sup><sub>3</sub> 代表氢原子和/或低级烷基("低级烷基"指含有最多 6 个碳原子的烷基)。

当  $Y^{II}$  代表杂环基时, 后者可以是例如吡啶基、吡啶基 N-氧化物基

团或吡嗪基，任选被  $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、卤素(例如 Cl)、 $\text{COOCH}_3$  或噻唑基单取代或多取代。

当  $\text{Y}^{\text{II}}$  代表由稠合芳基或杂芳基得到的多环基团时，基团可以是例如苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基或相关基团。

化合物(A)的第二亚类包括具有上述式(IIa)和(IIb)的化合物，其中：

-  $\text{R}^1\text{R}^2$  根据通式(A)定义；

- 链 A<sup>II</sup>代表无支链的、支链的或不饱和的烷基 $-(\text{CH}_2)_{\text{nII}}-$ ，其中 nII 为 1~8，优选 1~4 的整数；无支链的或支链的烯基团(alkene group)包括 1~8 个碳原子且优选为 1~4 个碳原子；无支链的或支链的炔基团(alkyne group)包括 1~4 个碳原子；

- 基团 X<sup>II</sup>代表 $-\text{OCONH}-$ ； $-\text{OCON}(\text{烷基})-$ ； $-\text{OCON}(\text{烯})-$ ； $-\text{OCO}-$ ； $-\text{OCSNH}-$ ； $-\text{CH}_2-$ ； $-\text{O}-$ ； $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{CO}-$ ； $-\text{CS}-$ ；胺；饱和的或不饱和的烷基；

- 链 B<sup>II</sup>代表包括 1~8 个碳原子，优选 1~5 个碳原子的无支链的、支链的或不饱和的低级烷基； $-(\text{CH}_2)_{\text{nII}}(\text{杂原子})-$ ，其中杂原子优选为硫原子或氧原子；nII 为 1~5 之间的整数，优选 1~4 之间的整数；

- 基团 Y<sup>II</sup>代表未取代的或被一个或多个相同或不同的取代基单取代或多取代的苯基，所述取代基选自卤原子、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CHO}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ ，(例如  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{S}(\text{烷基})$ 、 $\text{S}(\text{芳基})$ 、 $\text{SCH}_2(\text{苯基})$ )、任选被三烷基甲硅烷取代的无支链的或支链的烯和无支链的或支链的炔、 $-\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、酮、醛、砜、缩醛、醇、低级烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{烷基})=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{烷基})=\text{N}-\text{O}(\text{烷基})$ 和其他酮衍生物、 $-\text{CH}=\text{NOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{烷基})$ 和其他醛衍生物、 $-\text{C}(\text{烷基})=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$ 、 $\text{O}-\text{苯基}$ 或 $-\text{OCH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{环烷基})=\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{环烷基})=\text{N}-\text{O}(\text{烷基})$ 、任选取代的杂环；杂环包括硫杂原子；环烷基；双环基团，优选降冰片基；与包括氮杂原子的杂环或具有酮官能团的碳环或杂环稠合的苯环；包括 1~8 个碳原子的无支链的或支链的低级烷基；包括 1~8 个碳原子，优选 1~5 个碳原子的无支链的或支链的炔；被苯基单取代或多取代的直链或支链烷基，所述苯基为未取代的或单取代或多取代的；苯基烷基酮，其中烷基为支链的或无支链的或环状的；取代的或未取代的二苯甲酮；取

代的或未取代的、无支链的或支链的或环状的苯基醇；无支链的或支链的烯；哌啶基；苯基环烷基；多环基团，特别是芴基、萘基或多氢萘基或茛满基；苯酚；酮或酮衍生物；二苯基；苯氧基苯基；苄氧基苯基。

代表胺的基团  $X^{II}$  被理解为仲胺或叔胺。

上述烷基、烯、炔、酮、醛、环烷基、S-烷基、O-烷基、苯基醇和苯基环烷基，以及其余在本发明说明书和权利要求书中的包括 1~8 个碳原子，优选 1~5 个碳原子。

同样的，酮衍生物被理解为任何肟、烷基肟、脞、缩醛、缩醛胺、缩酮、硫酮、卡巴脞或半卡巴脞和这些衍生物的硫类似物。

同样的，对于单取代或多取代的苯基和/或二苯甲酮，可以理解为这些基团被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自卤原子、 $OCF_3$ 、 $CHO$ 、 $CF_3$ 、 $SO_2N(\text{烷基})_2$ 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $NO_2$ 、S(烷基)、S(芳基)、 $SCH_2(\text{苯基})$ 、任选被三烷基甲硅烷取代的无支链的或支链的烯和无支链的或支链的炔、-O(烷基)、-O(芳基)、 $-CH_2CN$ 、酮、醛、砜、缩醛、醇、低级烷基、 $-CH=CH-CHO$ 、 $-C(\text{烷基})=N-OH$ 、 $-C(\text{烷基})=N-O(\text{烷基})$ 和其他酮衍生物、 $-CH=NOH$ 、 $-CH=NO(\text{烷基})$ 、和其他醛衍生物、 $-C(\text{烷基})=NH-NH-CONH_2$ 、O-苯基或 $-OCH_2(\text{苯基})$ 、 $-C(\text{环烷基})=NOH$ 、 $-C(\text{环烷基})=N-O(\text{烷基})$ 、任选取代的杂环。

酮取代基优选选自直链或支链的脂肪酮(其可能为包括 1~8 个碳原子的链且任选具有羟基)、环烷酮、芳烷酮、或芳烯酮(其中芳基为未取代的或单取代或多取代的)或杂芳酮(其中杂芳基单元优选为单环的)。

缩醛取代基优选由包括 1~8 个碳原子的脂肪族缩醛组成，且任选具有羟基。

代表酮的基团  $Y^{II}$  被理解为特别是被烷基或芳基取代的酮，其可能是取代的或未取代的基团。

至于杂环，其包括 1~3 杂原子，优选为硫、氧或氮原子。

杂环取代基优选选自噁二唑或咪唑。

优选的化合物(IIa)和(IIb)为其中  $X^{II}$  选自 -O-、-NH-、- $CH_2$ -、- $OCONH$ -、- $NHCO$ -、- $NHCONH$ -的化合物。 $X^{II}$  更优选代表氧原子。

优选的化合物(IIa)和(IIb)为其中  $Y^{II}$  选自上面定义的直链或支链烷

基；上面定义的环境基，特别是环戊基或环己基；未取代或单取代的苯基，优选的取代基为卤原子，特别是氯；杂环基，特别是吡啶基 N-氧化物基团或吡嗪基；双环基例如苯并噻唑基的化合物。

$Y^{II}$  优选为至少被-CHO、酮、醛、-CH=CH-CHO、-C(烷基)=N-OH、-C(烷基)=N-O(烷基)和其他酮衍生物、-CH=N-OH、-CH=NO(烷基)和其他醛衍生物、-C(环烷基)=NOH、-C(环烷基)=N-O(烷基)单取代的苯基。

$Y^{II}$  特别代表至少被酮-取代基或肟-取代基、或卤原子单取代的苯基。特别优选的酮-取代基为环烷基酮。

其他优选的化合物为其中  $Y^{II}$  代表与具有酮-官能团的碳环稠合的苯基。

其他优选的  $Y^{II}$  为苯基烷基酮(其中烷基是支链的或无支链的或环状的)、任选取代的二苯甲酮、酮。

特别优选的基团  $Y^{II}$  是如上述定义的未取代的或单取代的苯基。

链  $A^{II}$  优选为链-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>II</sup>-且  $n_{II}$  为 1 ~ 6，优选 1 ~ 4。链  $A^{II}$  特别代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-。

优选的链  $B^{II}$  为-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-。

在化合物(IIa)和(IIb)中，特别优选的化合物为其中  $X^{II}$  为氧原子，链  $A^{II}$  代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-且，对于式(IIa)的化合物，链  $B^{II}$  也代表-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-。

在该组中， $Y^{II}$  优选为芳基。

优选的基团  $R^1$  和  $R^2$  如在式(A)中所定义的。

化合物(IIa)和(IIb)的实例为：

3,3-二甲基丁基 3-哌啶丙基醚

3-苯基丙基 3-哌啶丙基醚

3-(4-氯苯基)丙基 3-哌啶丙基醚

2-苯并噻唑基 3-哌啶丙基醚

3-苯基丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚

3-苯基丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚

3-苯基丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚

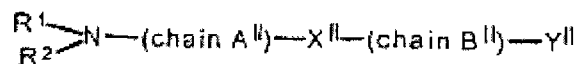
3-苯基丙基 3-(3-甲基哌啶)丙基醚

3-苯基丙基 3-吡咯烷丙基醚



3-(4-氯苯基)丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚  
 3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)-丙基醚  
 3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚  
 3-苯基丙基 3-(N,N-二乙基氨基)丙基醚  
 N-苯基-3-哌啶丙基氨基甲酸酯  
 N-戊基-3-哌啶丙基氨基甲酸酯  
 (S)-(+)-N-[2-(3,3-二甲基)丁基]-3-哌啶丙基氨基甲酸酯  
 3-环戊基-N-(3-(1-吡咯烷基)丙基)丙酰胺  
 N-环己基-N'-(1-吡咯烷基-3-丙基)脒  
 2-((2-哌啶乙基)氨基)苯并噻唑  
 5-哌啶戊胺  
 2-硝基-5-(6-哌啶己基)吡啶  
 3-硝基-2-(6-哌啶己基氨基)吡啶  
 2-(6-哌啶己基氨基)嘧啶  
 N-(6-苯基己基)哌啶  
 N-(3-(N,N-二乙基氨基)丙基)N'-苯基脒  
 N-环己基甲基-N'-(3-哌啶丙基)胍

本发明申请的优选的化合物包括式(IIa)的化合物或其药学可接受的盐、水合物、或这些化合物的水合盐、或这些化合物的多晶结构或其光学异构体、外消旋体、非对映异构体或对映体：



(IIa)

其中：

$R^1$  和  $R^2$  与相连的氮原子一起形成饱和的含氮环



其中  $m$  为 2 ~ 8,

$R^{\text{a-b}}$  独立为氢原子或含有 1 ~ 6 个碳原子的烷基,

链 A<sup>II</sup> 选自无支链的烷基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>II</sup></sub>-, 其中 n<sup>II</sup> 为 3;

基团 X'' 为 -O-;

链 B<sup>II</sup> 为含有 3 个碳原子的无支链的烷基; 且

基团 Y<sup>II</sup> 代表未取代的或被一个或多个相同或不同的取代基单取代或多取代的苯基, 所述取代基选自卤原子、OCF<sub>3</sub>、CHO、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(烷基)<sub>2</sub>(例如 SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、NO<sub>2</sub>、S(芳基)、SCH<sub>2</sub>(苯基), 任选被三烷基甲硅烷取代的无支链的或支链的烯或炔、-O(烷基)、-O(芳基)、-CH<sub>2</sub>CN、酮、醛、砜、缩醛、醇、含有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基、-CH=CH-CHO、-C(烷基)=N-OH、-C(烷基)=N-O(烷基)、-CH=NOH、-CH=NO(烷基)、-C(烷基)=NH-NH-CONH<sub>2</sub>、O-苯基或-OCH<sub>2</sub>(苯基)、-C(环烷基)=NOH、-C(环烷基)=N-O(烷基);

优选地, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 为下式的饱和的含氮环:



其中 R<sup>a</sup> 和 m 为如上定义。优选地, R<sup>a</sup> 为氢原子且 m 为 4 或 5。

更优选地, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 选自由哌啶基、吡咯烷基组成的组。

优选地, 含氮环 i) 为单取代或二取代中的一种; 更优选被烷基单取代的, 例如被甲基单取代。

根据优选的方面, 取代基在氮原子的 β-位。

优选地, Y<sup>II</sup> 代表至少被单取代的苯基, 其取代基为卤原子、酮-取代基, 所述酮-取代基包括含有 1~8 个碳原子且任选具有羟基的直链或支链的脂肪酮、环烷酮、其中芳基被任选取代的芳烷酮或芳烯酮、或杂芳酮。

更优选地, Y<sup>II</sup> 为至少被单取代的苯基, 其取代基为卤原子、-CHO、酮、醛、-CH=CH-CHO、-C(烷基)=N-OH、-C(烷基)=N-O(烷基)、-CH=N-OH、-CH=NO(烷基)、-C(环烷基)=NOH、-C(环烷基)=N-O(烷基)。

根据更优选的方面, 式(IIa)的化合物选自:

- 3-苯基丙基 3-哌啶丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基 3-哌啶丙基醚
- 3-苯基丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚

- 3-苯基丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基 3-(3-甲基哌啶)丙基醚
- 3-苯基丙基 3-吡咯烷丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚
- 3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚。

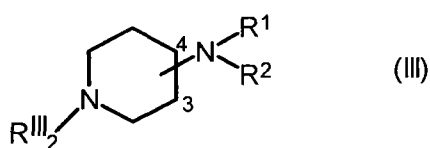
或其药学可接受的盐、水合物、或水合盐、或这些化合物的多晶结构或其旋光异构体、外消旋体、非对映异构体或对映体。

根据更优选的方面，式(IIa)的化合物选自 3-(4-氯苯基)丙基-3-哌啶丙基醚或其药学可接受的盐、水合物、或水合盐、或这些化合物的多晶结构或其旋光异构体、外消旋体、非对映异构体或对映体。

优选地，化合物为药学可接受的盐的形式，且所述盐选自由盐酸盐、氢溴酸盐、马来酸氢盐或草酸氢盐组成的组。优选 3-(4-氯苯基)丙基-3-哌啶丙基醚的盐酸盐。

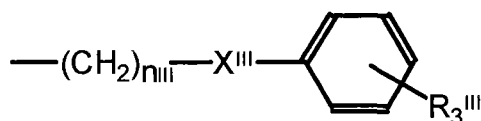
根据第三个方面，在此说明类似于 EP 197 840 所公开的化合物的非咪唑化合物。

因此，化合物(A)的亚类包括具有下述式(III)的化合物

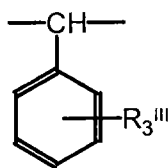


其中：

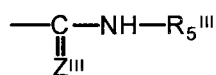
- $\text{NR}^1\text{R}^2$  在哌啶基的 3-位或 4-位上， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如在式(A)所定义的；
- $\text{R}_2^{\text{III}}$  表示具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基；胡椒基；3-(1-苯并咪唑啉酮基)丙基(3-(1-benzimidazolonyl)propyl group)；下式的基团



其中  $n_{\text{III}}$  为 0、1、2 或 3， $\text{X}^{\text{III}}$  为单键或可选为 -O-、-S-、-NH-、-CO-、-CH=CH- 或



且  $R_3^{III}$  为 H、 $CH_3$ 、卤素、CN、 $CF_3$  或酰基- $COR_4^{III}$ ， $R_4^{III}$  为具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3~6 个碳原子的环烷基或可以具有  $CH_3$  或 F 取代基的苯基；或另选为下式的基团



其中  $Z^{III}$  表示 O 或 S 原子或二价基团 NH、N- $CH_3$  或 N-CN，且  $R_5^{III}$  表示具有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3~6 个碳原子的环烷基(其可具有苯基取代基)、( $C_3$ - $C_6$  环烷基)(直链或支链的， $C_1$ - $C_3$  烷基)基团、可以具有  $CH_3$ 、卤素或  $CF_3$  取代基的苯基、苯基(直链或支链的， $C_1$ - $C_3$  烷基)基团或萘基、金刚烷基或 p-甲苯磺酰基。

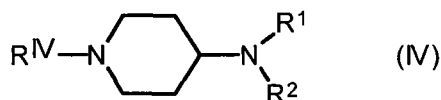
优选的化合物(III)为其中  $R^{III}$  代表基团  $\begin{array}{c} \text{---C---NH---R}^{III}_5 \\ || \\ Z^{III} \end{array}$  的化合物， $Z^{III}$  和  $R^{III}_5$  如上面定义且  $Z^{III}$  特别为 O、S 或 NH。

优选的基团  $R^{III}_5$  为( $C_3$ - $C_6$ )环烷基。

优选  $R^1$  和  $R^2$  如在上述式(A)中定义。

这样的化合物(III)的另一个实例为 N'-环己基硫代甲酰胺基-N-1,4'-二哌啶(化合物 123)。

根据第四个方面，化合物(A)的亚类包括具有下述式(IV)的化合物，其类似于 EP 494 010 所公开的化合物：



其中

-  $R^1$  和  $R^2$  根据通式(A)定义；

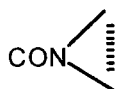
-  $R^{IV}$  代表氢原子或基团  $COR_3^{IV}$ ，其中  $R_3^{IV}$  代表

(a) 含有 1~11 个碳原子，特别是 1~9 个碳原子的直链或支链脂肪族基团；

(b) 环烷烃环系统，例如环丙烷、苯基环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、降莰烷、金刚烷、降金刚烷(noradamantane)、氯氧降莰烷 (chlorooxonorcamphane)、氯乙烯二氧降莰烷(chloroethylenedioxybornane)、溴氯乙烯二氧降莰烷(bromoethylenedioxybornane)和羟基羧基-1,2,2-三甲基环戊烷羧酸的酸酐；

(c) 未取代的或对-位取代的苯环，取代基为含有 3~5 个碳原子的直链或支链脂肪族以及卤素；

(d) 基团 $(\text{CH}_2)_{m_{IV}}\text{R}_4^{IV}$ ，其中  $m_{IV}$  为数字 1~10，且  $\text{R}_4^{IV}$  代表环烷烃环系统，例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环庚烷、降莰烷、降金刚烷、金刚烷和 6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烯；未取代的或单取代的苯环，取代基为氟原子、氯原子、甲基或甲氧基；通过其环上 2 位或 3 位接枝的噻吩环；羧酸酯基  $\text{COOR}_5^{IV}$ ，其中  $\text{R}_5^{IV}$  为环烷烃环系统，例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或降莰烷； $\text{CONHR}_6^{IV}$  结构的羧酸酰胺基，其中  $\text{R}_6^{IV}$  代表环烷烃环系统，例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或降莰烷；以下结构的羧酸酰胺基



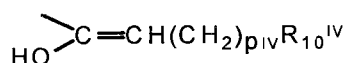
其中基团



代表吡咯烷，哌啶或 2,6-二甲基吗啉；或醚基  $-\text{O}-\text{R}_7^{IV}$ ， $\text{R}_7^{IV}$  可能为未取代的或单取代的苯环，取代基为氯或氟原子，或二取代苯环，取代基为氯原子和甲基；

(e) 基团 $-\text{CH}=\text{CHR}_8^{IV}$ ，其中  $\text{R}_8^{IV}$  代表环烷烃环系统，例如环丙烷，环丁烷，环戊烷，环己烷，降莰烷或降冰片烯；

(f) 仲胺基团 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{n_{IV}}\text{R}_9^{IV}$ ，其中  $n_{IV}$  为数字 1~5 且  $\text{R}_9^{IV}$  构成环烷烃环系统(例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或降莰烷)或未取代的、单取代的苯环(取代基为氟或氯原子或甲氧基)，或甲氧基三取代的苯环； $\text{R}^{IV}$  也代表羟基烯基



其中  $p_{IV}$  为数字 2 ~ 9 且  $R_{10}^{IV}$  代表苯环或苯氧基团；以及基团  $CSNH(CH_3)_{n_{IV}}R_9^{IV}$

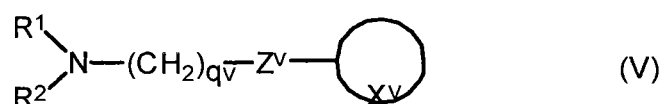
- 其中  $n_{IV}$  为 1 ~ 5 之间的数字且  $R_9^{IV}$  具有上述含义。

优选的化合物(IV)为其中  $R^{IV}$  代表基团  $COR_3^{IV}$ ,  $R_3^{IV}$  特别代表脂肪族基团 a)。

化合物(IV)的实例为 N-庚酰基-1,4'-二哌啶或 1-(5-环己基戊酰基)-1,4-二哌啶。

根据第五个方面,本申请说明了非咪唑化合物,其类似于 Plazzi et al. (Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881)所公开的化合物。

因此,化合物(A)的另一亚类包括含有下述式(V)的化合物:



其中

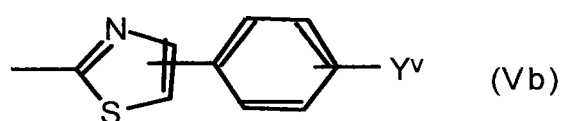
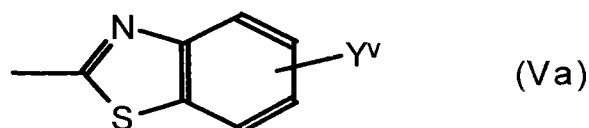
-  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;

-  $q^V$  为 2 ~ 5

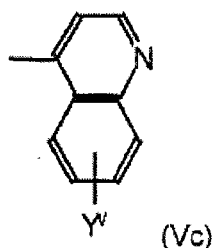
-  $Z^V$  代表 NH、O 或 S

-  $X^V$  代表杂环, 任选稠合的杂环, 其含有一个或多个杂原子, 例如氮、氧或硫, 其是未取代的或被一个或多个基团取代, 所述基团为芳基、低级烷基和卤素。

优选的化合物为其中  $X^V$  为杂环, 例如:



或



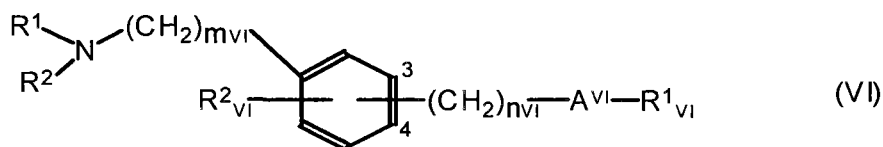
其中  $Y^v$  代表氢原子、卤素或低级烷基。

化合物(V)的实例为：

- 2-((2-哌啶乙基)氨基)苯并噻唑
- 2-(6-哌啶己基氨基)苯并噻唑
- 4-(6-哌啶己基氨基)喹啉
- 2-甲基 4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉
- 2-甲基 4-(6-哌啶己基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(4-哌啶丁基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(8-哌啶辛基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(10-哌啶癸基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(12-哌啶十二烷基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基氨基)喹啉
- 7-氯-4-(2-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基)乙基氨基)喹啉

根据第六个方面，本申请说明非咪唑化合物，其类似于 WO 95/14007 所公开的化合物。

因此，化合物(A)的另一亚类包括具有下述式(VI)的化合物：



其中：

-  $A^{VI}$  选自  $-O-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-NR^1_{VI}-CO-$ 、 $-NR^1_{VI}-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-NR^1_{VI}-$ 、 $-CO-O-$ 、和  $-C(=NR^1_{VI})-NR^1_{VI}-$ ；

-当式 VI 的分子中有两个或三个这样的基团时，基团  $R^1_{VI}$  可以相同

或不同，其选自氢、和低级烷基、芳基、环烷基、杂环和杂环基-烷基、式 $-(\text{CH}_2)_{y_{\text{VI}}}-\text{G}^{\text{VI}}$ 的基团，其中 $\text{G}^{\text{VI}}$ 选自 $\text{CO}_2\text{R}^3_{\text{VI}}$ 、 $\text{COR}^3_{\text{VI}}$ 、 $\text{CONR}^3_{\text{VI}}\text{R}^4_{\text{VI}}$ 、 $\text{OR}^3_{\text{VI}}$ 、 $\text{SR}^3_{\text{VI}}$ 、 $\text{NR}^3_{\text{VI}}\text{R}^4_{\text{VI}}$ 、杂芳基和苯基，其中苯基任选取代的，取代基为卤素、低级烷氧基或多卤代低级烷基，且 $y_{\text{VI}}$ 为整数1~3；

-  $\text{R}^2_{\text{VI}}$ 选自氢和卤原子、以及烷基、烯基、炔基和三氟甲基、以及式 $\text{OR}^3_{\text{VI}}$ 、 $\text{SR}^3_{\text{VI}}$ 和 $\text{NR}^3_{\text{VI}}\text{R}^4_{\text{VI}}$ 的基团；

-  $\text{R}^3_{\text{VI}}$ 和 $\text{R}^4_{\text{VI}}$ 独立选自氢、低级烷基和环烷基、或 $\text{R}^3_{\text{VI}}$ 与 $\text{R}^4_{\text{VI}}$ 一起，加上氮原子形成含有4~6碳原子的饱和环，该环可以被一个或两个低级烷基取代；

- 基团 $-(\text{CH}_2)_{n_{\text{VI}}}-\text{A}^{\text{VI}}-\text{R}^1_{\text{VI}}$ 在3-或4-位，且基团 $\text{R}^2_{\text{VI}}$ 在任意空位上；

-  $m_{\text{VI}}$ 为整数1~3；

- 且 $n_{\text{VI}}$ 为0或1~3的整数。

在本文使用时，下面术语给出以下含义：

低级烷基(包括低级烷氧基的烷基部分) – 代表具有1~6个碳原子的，优选1~4个碳原子的直链或支链的、饱和的烃链；

低级烯基( $\text{R}^2_{\text{VI}}$ 中) – 代表具有至少一个碳碳双键(优选与具有 $\text{R}^2$ 取代基的苯环共轭)的直链或支链脂肪族烃基，且具有2~6个碳原子；

低级炔基( $\text{R}^2_{\text{VI}}$ 中) – 代表具有至少一个碳碳三键(优选与具有 $\text{R}^2$ 取代基的苯环共轭)的直链或支链脂肪族烃基，且具有2~6个碳原子；

芳基 – 代表具有6~14个碳原子和至少一个苯环型(benzenoid ring)的碳环基团，其所有可取代的芳香碳原子均为可能连接的点，所述碳环基团被1~3个 $\text{Y}_{\text{VI}}$ 基团任选取代，各自独立选自卤素、烷基、羟基、低级烷氧基、苯氧基、氨基、低级烷基氨基、二低级烷基氨基、和多卤代低级烷基。优选的芳基包括1-萘基、2-萘基和茚满基，且特别为苯基和取代的苯基；

环烷基 – 代表具有3~8个，优选5或6个碳原子的饱和的碳环；

卤素 – 代表氟、氯、溴和碘；

杂环 – 代表下面定义的杂芳基以外的、饱和的和饱和的环状有机基团，其具有至少一个O、S和/或N原子插入由一个环或两个稠环组成的碳环结构中，其中每个环为5-、6-或7-元的，且可具有或不具有缺少



离域  $\pi$  电子的双键，该环结构具有 2~8 碳原子，优选 3~6 碳原子；例如 2-或 3-哌啶基、2-或 3-哌嗪基、2-或 3-吗啉基、或 2-或 3-硫代吗啉基；

杂芳基 – 代表环状有机基团，其具有至少一个 O、S 和/或 N 原子插入碳环结构中，并具有提供芳香性的足够的离域  $\pi$  电子数，其中芳香杂环基团具有 2~14，优选 4 或 5 个碳原子，例如 2-, 3-或 4-吡啶基、2-或 3-咪唑基、2-或 3-噻吩基、2-, 4-或 5-噻唑基、2-或 2-, 4-或 5-嘧啶基、2-吡嗪基、或 3-或 4-哒嗪基等。

优选的杂芳基为 2-, 3-和 4-吡啶基；

杂环基-烷基 – 代表上述定义的杂环取代的烷基；例如 2-(3-哌啶基)-乙基、(2-哌嗪基)-甲基、3-(2-吗啉基)-丙基、(3-硫代吗啉基)-甲基、2-(4-吡啶基)-乙基、(3-吡啶基)-甲基或(2-噻吩基)-甲基。

优选地， $A^{VI}$  为  $-CH_2-NR^{1_{VI}}-$  或特别为  $-C(=NH)-NR^{1_{VI}}-$ ，优选的化合物包括其中  $m_{VI}$  为 1 或 2，且  $n_{VI}$  为 0、1 或 2。

A 其他优选的值包括  $-O-CO-NR^{1_{VI}}-$ 、 $-O-$  和  $-CO-O-$ 。在所有这些化合物中，基团  $R^{1_{VI}}$  如上定义，且侧链优选在 4-位上。在式 VI 的化合物中，一个基团  $R^{1_{VI}}$  优选选自氢、2-苯基乙基、4-氯苯基甲基、4-甲氧基苯基甲基、4-三氟甲基苯基甲基和 4-吡啶基甲基，但特别为 4-氯苯基甲基；任何存在的其他基团  $R^{1_{VI}}$  优选为氢原子或甲基。

特别优选其中  $n_{VI}$  和  $m_{VI}$  各自为 1 的化合物，且  $A^{VI}$  代表氧原子。

$R^{1_{VI}}$  优选为芳基或  $-(CH_2)_{y_{VI}}-G^{VI}$ ，其中  $G^{VI}$  为苯基。

$R^1$  和  $R^2$  优选选自如式(A)所规定的。

化合物(A)的另一亚类包括式(VI)的化合物，其中  $R^{1_{VI}}$  代表芳基，特别是任选取代的苯基，其取代基为酮取代基， $R^{2_{VI}}$ 、 $n_{VI}$ 、 $m_{VI}$  和  $A^{VI}$  具有上述含义。

酮取代基如在上述化合物(IIa)和(IIb)的中  $Y^{II}$  的定义。

优选其中  $n_{VI}$  和  $m_{VI}$  各自为 1 的化合物，且  $A^{VI}$  为氧原子。

化合物 VI 的实例为：

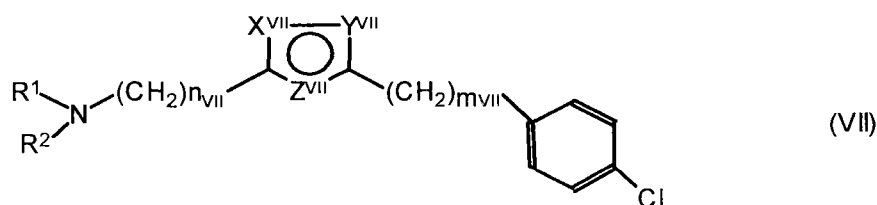
$\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -哌啶-对二甲苯

$\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(1-吡咯烷基)-对二甲苯

$\alpha$ -(3-苯基丙氧基)- $\alpha'$ -哌啶-对二甲苯

$\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶)-对二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-顺-二甲基哌啶)-对二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-反-二甲基哌啶)-对二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(2-甲基吡咯烷基)-对二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -哌啶-对二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶基)-对二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -吡咯烷基-对二甲苯  
 N-(4-氯苄基)-2-(4-哌啶基甲基)苯基)乙脒

根据第七个方面,在此说明化合物(A)的另一亚类,其包括具有式(VII)的非咪唑化合物,其类似于 Clitherow et al. (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (7), 833, 1996)中公开的化合物:



其中

$R^1$  和  $R^2$  如在式(A)中定义的;

$X^{VII}$ 、 $Y^{VII}$  和  $Z^{VII}$  相同或不同且表示 O、N 或 S;

$n_{VII}$  为 1~3;

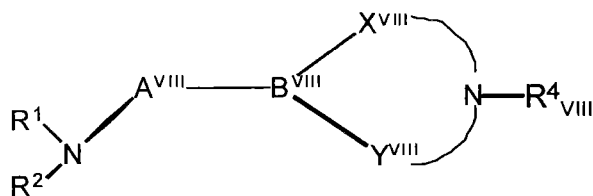
$m_{VII}$  为 1 或 2。

$n_{VII}$  优选为 2 或 3, 特别是 2 且  $m_{VII}$  优选为 1。

优选其中  $X^{VII}$  为 O, 且  $Y^{VII}$  和  $Z^{VII}$  各自为 N 的化合物, 代表 1, 2, 4-噁二唑基。

在实施例 130 中给出示范性化合物。

根据第八个方面, 本申请说明化合物(A)的另一亚类, 其包括具有式(VIII)的非咪唑化合物, 其类似于 WO 95/06037 中公开的化合物:



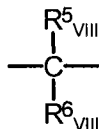
## (VIII)

其中  $R^1$  和  $R^2$  如在式(A)中所定义, 且其中

$A^{VIII}$  为

1) 式  $(CH_2)_{m_{VIII}}$  的基团, 其中  $m_{VIII} = 0-9$ ; 或

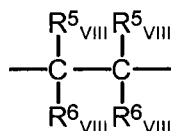
2) 下式基团:



其中  $R^5_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基-, 其中芳基可任选被取代、羟基、 $(C_1-C_3)$ 烷氧基-、卤素、氨基-、氰基-或硝基;

且  $R^6_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_3)$ 烷基-、或芳基-, 其中芳基可任选被取代; 或

3) 下式的基团:



其中  $R^5_{VIII}$  和  $R^6_{VIII}$  如上述所定义; 或

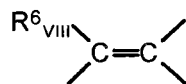
4) 下式的基团:



如果  $B^{VIII}$  为下式的基团:

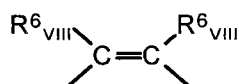


则  $A^{VIII}$  和  $B^{VIII}$  一起形成下式的基团:



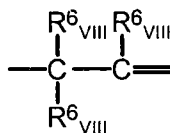
其中  $R^6_{VIII}$  如上所定义; 或

5) 下式的基团:



其中  $R^6_{VIII}$  如上所定义; 或

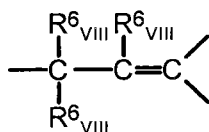
6) 下式的基团:



如果  $B^{VIII}$  为下式的基团:

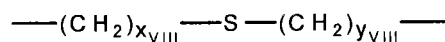


则  $A^{VIII}$  和  $B^{VIII}$  一起形成下式的基团:



其中  $R^{6_{VIII}}$  如上所定义; 或

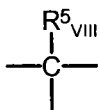
7) 下式的基团:



其中  $x_{VIII} + y_{VIII} = m_{VIII} - 1$ ;

$B^{VIII}$  为

1) 下式的基团:

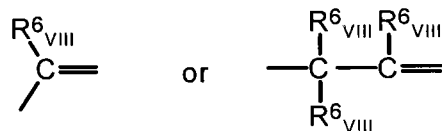


其中  $R^{5_{VIII}}$  如上所定义; 或

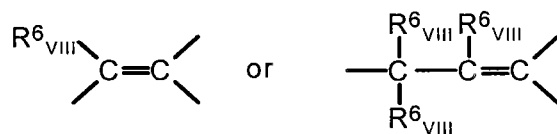
2) 下式的基团:



如果 A 为下式之一的基团:



则 A 和 B 一起形成下式之一的基团:

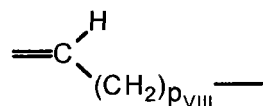


其中  $R^6_{VIII}$  如上所定义；或

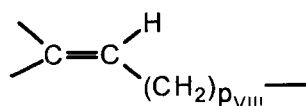
3) 下式的基团：



如果  $X^{VIII}$  为下式的基团：



则  $B^{VIII}$  和  $X^{VIII}$  一起形成下式的基团

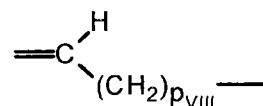


其中  $p_{VIII} = 1-3$ ；或

$X^{VIII}$  为

1) 基团  $(\text{CH}_2)_{n_{VIII}}$ ，其中  $n_{VIII} = 2-4$ ；或

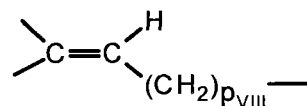
2) 下式的基团：



如果  $B^{VIII}$  为下式的基团：



则  $X^{VIII}$  和  $B^{VIII}$  一起形成下式的基团：



其中  $p_{VIII} = 1-3$ ；或

3) 两个氢(一个在碳上，一个在氮上)；或

4) 一个氢在碳原子上且一个  $R^7_{VIII}$  基团在氮原子上，

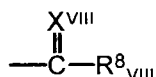
其中  $R^7_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-或芳基，其中

芳基可任选被取代；

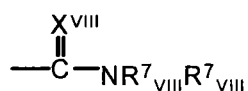
$Y^{VIII}$  为下式的基团  $(CH_2)_{k_{VIII}}$ ，其中  $k_{VIII} = 0-2$ ；

$R^4_{VIII}$  代表氢、 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、 $(C_1-C_3)$ 烷基-磺酰胺-、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、芳基、其中芳基可任选被取代；

或下式的基团：



或下式的基团：



其中  $X^{VIII}$  代表 O、S 或 NH，

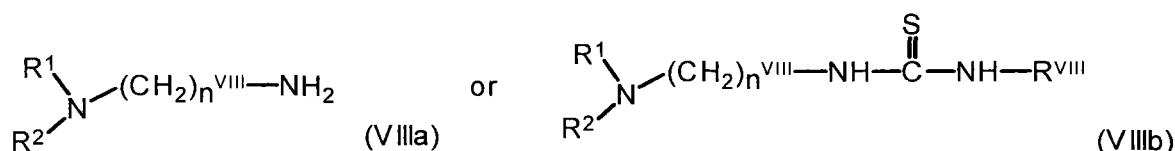
$R^7_{VIII}$  如上述定义；

$R^8_{VIII}$  代表 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-或芳基，

其中芳基可任选被取代，且其中芳基是苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基。

包括直链和环结构的化合物。

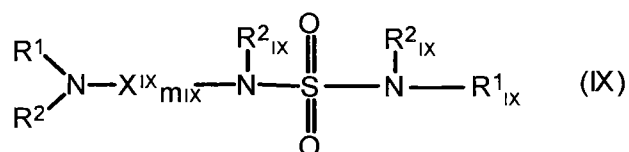
直链化合物具有例如下式之一



优选的  $R^1$  和  $R^2$  基团如式(A)中定义。

化合物(VIII)在实施例 132 和 169 中有所说明。

根据第九个方面，本发明说明化合物(A)的一个亚类，其由具有式(IX)的化合物组成，类似于 WO 97/29092 所说明的化合物：



其中：

$R^1$  和  $R^2$  如式(A)中定义

$R^1_{IX}$  为  $C_4\sim C_{20}$  烃基(其中一个或多个氢原子可被卤素代替, 且最多 4 个碳原子[特别是 0~3 个碳原子]可以被氧、氮或硫原子代替, 条件是  $R^1_{IX}$  不含有 -O-O-基团),

$R^2_{IX}$  相同或不同, 为 H 或  $C_1\sim C_{15}$  烃基(其中一个或多个氢原可被卤素代替, 且最多 3 个碳原子可以被氧、氮或硫原子代替, 条件是  $R^1_{IX}$  不含有 -O-O-基团),

$m_{IX}$  是 1~15(优选 1~10, 更优选 3~10, 例如 4~9)

每个  $X^{IX}$  基团独立为  $\begin{array}{c} R^3_{IX} \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4_{IX} \end{array}$ , 或一个  $X^{IX}$  基团是 -N( $R^4_{IX}$ )-、-O-或-S- (条件是  $X^{IX}$  基团不与 -NR<sup>2</sup><sub>IX</sub>-基团相邻)且剩下的  $X^{IX}$  基团独立为  $\begin{array}{c} R^3_{IX} \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4_{IX} \end{array}$ , 其中

$R^3_{IX}$  为 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、 $C_2\sim C_6$  烯基、 $-\text{CO}_2R^5_{IX}$ 、 $-\text{CON}(R^5_{IX})_2$ 、 $-\text{CR}^5_{IX2}\text{OR}^6_{IX}$  或  $-\text{OR}^5_{IX}$  (其中  $R^5_{IX}$  和  $R^6_{IX}$  是 H 或  $C_1\sim C_3$  烷基), 且  $R^4_{IX}$  为 H 或  $C_1\sim C_6$  烷基。

这里所用的术语“烃基”指由碳和氢组成的单价基团。因此, 烃基包括烷基、烯基、和炔基(为直链和支链的链形式)、环烷基(包括多环烷基)、环烯基和芳基、以及前述基团的组合, 例如烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、环烷基芳基和环烯基芳基。

这里所用的术语“碳环”包括一个或多个闭链或环, 其完全由碳原子组成。这些基团包括脂环基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和金刚烷基)、含有烷基和环烷基的基团(例如金刚烷甲基)和芳香基团(例如苯基、萘基、茛满基、茛基、(1,2,3,4)-四氢萘基、茛基和异茛基)。

这里所用的术语“芳基”指芳香族碳环基团, 包括上述提及的基团。

当指取代的碳环基团(例如取代的苯基)、或取代的杂环基团时, 取代基优选数目为 1~3, 且选自  $C_1\sim C_6$  烷基、 $C_1\sim C_6$  烷氧基、 $C_1\sim C_6$  烷基硫、羧基、 $C_1\sim C_6$  烷氧羰基(carboalkoxy)、硝基、三卤代甲基、羟基、氨基、 $C_1\sim C_6$  烷基氨基、二( $C_1\sim C_6$  烷基)氨基、芳基、 $C_1\sim C_6$  烷基芳基、卤素、氨基磺酰基(sulphamoyl)和氰基。

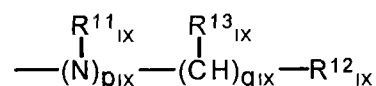
这里所用的术语“卤素”指氟、氯、溴和碘中的任何一种。

优选地， $R^2_{IX}$  选自 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、 $C_1\sim C_6$  环烷基、 $C_1\sim C_6$  羟烷基、 $C_1\sim C_6$  烷基羟烷基、芳基  $C_1\sim C_6$  烷基和取代的芳基  $C_1\sim C_6$  烷基。例如， $R^2_{IX}$  可以是 H 或  $C_1\sim C_3$  烷基。

在某些实施方式中， $-X^{IX}_{mIX}$  为  $C_1\sim C_8$  烯基，例如丁烯基团。

定义中包括的  $R^1_{IX}$  是含芳基的基团(例如苯基、取代的苯基、萘基和取代的萘基)、和(环烷基)烷基(例如环己基丙基和金刚烷基丙基)。

优选地， $R^1_{IX}$  为下式的基团



其中

$p_{IX}$  为 0 或 1,

$R^{11}_{IX}$  为 H 或  $C_1\sim C_3$  烷基,

$q_{IX}$  为 0~4,

$R^{12}_{IX}$  为羧基、, 取代的碳环、杂环基或取代的杂环基, 且

$R^{13}_{IX}$  独立选自 H、 $C_1\sim C_6$  烷基、 $C_1\sim C_6$  环烷基、 $C_1\sim C_6$  羟烷基、 $C_1\sim C_6$  烷基羟烷基、芳基  $C_1\sim C_6$  烷基和取代的芳基  $C_1\sim C_6$  烷基。

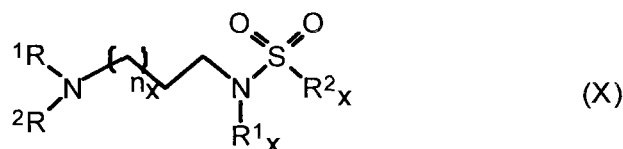
优选地， $R^{13}_{IX}$  为氢。

优选其中  $R^1_{IX}$  为基团  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$  的化合物(IX)，其中 Ph 代表任选取代的苯基。

优选的基团  $R^1$  和  $R^2$  如在式(A)中规定的。

示范性的实例是化合物 173。

根据第十个方面，说明了化合物(A)的另一亚类，其包括具有式(X)的化合物，其类似于 Wolin et al. (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8, 2157 (1998))中公开的化合物：



其中：



-  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)中定义;

-  $R_x^1$  为 H 或  $CH_3$ ;

-  $R_x^2$  选自任选取代的苯基, 取代基为卤原子, 优选氯、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ ; 或  $CH_2$ -苯基, 其中苯基为如上所述的任选取代的苯基;

-  $n_x$  为 0~3。

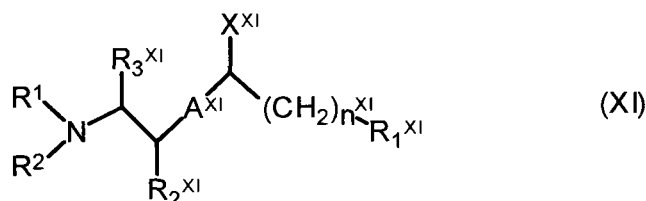
$n_x$  优选为 1。  $R^2$  优选为苯基, 特别是单取代的苯基。

优选的  $R^1$  和  $R^2$  如上述式(A)所规定的。

化合物 174 说明化合物(X)。

根据第十一个方面, 本申请说明了非咪唑化合物, 其类似于 WO 96/38142 所公开的化合物。

因此, 化合物(A)的另一亚类涉及具有式(XI)的化合物:



其中  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)中定义;

其中  $A^{XI}$  为  $-NHCO-$ 、 $-N(CH_3)-CO-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$  或  $-C\equiv C-$ ;

$X^{XI}$  为 H、 $CH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、OH、 $OCH_3$  或 SH;  $R_2^{XI}$  为氢或甲基或乙基;

$R_3^{XI}$  为氢或甲基或乙基;

$n^{XI}$  为 0、1、2、3、4、5 或 6; 且

$R_1^{XI}$  选自由 C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub> 环烷基、苯基或取代的苯基; 十氢化萘和八氢化茚组成的组; 或

当  $X^{XI}$  为 NH、O、S 或  $SO_2$  时,  $R_1^{XI}$  和  $X^{XI}$  一起表示 5,6 或 6,6 饱和的双环结构。

优选具有式(XI)的化合物:

$A^{XI}$  为  $-NHCO-$ 、 $-N(CH_3)-CO-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$  或  $-C\equiv C-$ ;

$X^{XI}$  为 H、 $CH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、OH、 $OCH_3$ 、或 SH;

$R_2^{XI}$  为氢或甲基或乙基;

$R_3^{XI}$  为氢或甲基或乙基;

$n^{XI}$  为 0、1、2、3、4、5 或 6; 且

$R_1^{XI}$  选自由(a) $C_3\sim C_8$  环烷基; (b)苯基或取代的苯基; (d)杂环(e)十氢化萘和(f)八氢化茛组成的组; 或

当  $X^{XI}$  为 NH、O 或 S 时,  $R_1^{XI}$  和  $X^{XI}$  一起表示 5,6 或 6,6 饱和的双环结构。

更优选地, 本发明提供化合物,

其中  $A^{XI}$  为  $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$  或  $-C\equiv C-$ ;

$X^{XI}$  为 H、 $CH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、OH、 $OCH_3$  或 SH;

$R_2^{XI}$  为氢或甲基或乙基;

$R_3^{XI}$  为氢或甲基或乙基;

$n^{XI}$  为 0、1、2、3、4、5 或 6; 且

$R_1^{XI}$  选自由(a) $C_3\sim C_8$  环烷基; (b)苯基或取代的苯基; (d)杂环(e)十氢化萘和(f)八氢化茛组成的组; 或

当  $X^{XI}$  为 NH、O 或 S 时,  $R_1^{XI}$  和  $X^{XI}$  一起表示 5,6 或 6,6 饱和的双环结构。

最优选地, 本发明提供化合物,

其中  $A^{XI}$  为  $-CH=CH$  或  $-C\equiv C-$ ;

$X^{XI}$  为 H、 $CH_3$  或  $NH_2$ ;

$R_2^{XI}$  和  $R_3^{XI}$  为 H;

$n^{XI}$  为 1、2 或 3;

$R_1^{XI}$  选自由(a) $C_3\sim C_8$  环烷基; (b)苯基或取代的苯基; (d)杂环(e)十氢化萘和(f)八氢化茛组成的组; 或

当  $X^{XI}$  为 NH、O 或 S 时,  $R_1^{XI}$  和  $X^{XI}$  一起表示 5,6 或 6,6 饱和的双环结构。

这里所用的术语“取代的苯基”指被一个或多个基团取代的苯基, 取代基例如烷基、卤素、氨基、甲氧基和氰基。

术语“烷基”指直链或支链链基。烷基的典型实例包括甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。

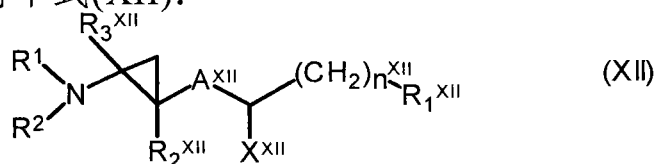
特别优选其中  $A^{XI}$  为  $-CH=CH-$  或  $-C\equiv C-$ ,  $X^{XI}$ 、 $R_2^{XI}$  和  $R_3^{XI}$  各自为 H,  $n_{XI}$  为 1, 且  $R_1^{XI}$  为  $C_3$ - $C_8$  环烷基的化合物(XI)。

$R^1$  和  $R^2$  优选如式(A)中所指出的。

典型的特别优选的化合物为化合物 177、178 或 179。

根据第十二个方面, 这里说明非咪唑化合物, 其类似于 WO 96/38141 所公开的化合物:

这些化合物具有下式(XII):



其中  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)所定义的,

其中  $R_2^{XII}$  为氢或甲基或乙基;

$R_3^{XII}$  为氢或甲基或乙基;

$n^{XII}$  为 0、1、2、3、4、5 或 6; 且

$R_1^{XII}$  选自由(a) $C_3$ ~ $C_8$  环烷基; (b)未取代的或被一个或多个基团取代的苯基, 所述取代基为例如卤原子、低级烷基或环烷基、三氟甲基、芳基、烷氧基、 $\alpha$ -烷基氧烷基、芳氧基、硝基、甲酰基、烷酰基、芳酰基、芳基烷酰基、氨基、甲酰胺基、氰基、烷基肟基、烷基烷肟基、芳基肟基、 $\alpha$ -羟烷基、烯基、炔基、磺胺基、氨磺酰基、磺酰氨基、甲酰胺基、羰基环烷基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、芳烷基或肟基, 或与苯环的碳原子一起稠合形成 5-或 6-元饱和的或不饱和的环或苯环的两个取代基; (c)烷基; (d)杂环; (e)十氢化萘; 和(f)八氢化茚组成的组;

条件是:

当  $X^{XII}$  为 H 时,  $A^{XII}$  可以是  $-CH_2CH_2-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CON(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$  或  $-NHCOO-$ ;

当  $X^{XII}$  为  $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $CH_3$ 、SH 或  $SCH_3$  时,  $A^{XII}$  可以是  $-NHCO-$ 、 $-N(CH_3)-CO-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、

-CH=CH-、-COCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH<sub>2</sub>-或-C≡C-；且

当 R<sub>1</sub><sup>XII</sup> 和 X<sup>XII</sup> 一起表示 5,6 或 6,6 饱和的双环结构时，结构 X<sup>XII</sup> 可以是 NH、O 或 S。

这里所用的术语“烷基”指由饱和的烃通过除去一个氢原子而衍生的直链或支链链基。烷基的典型实例包括甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基等。

这里所用的术语“取代的苯基”指被一个或多个基团取代的苯基，所述取代基为例如烷基、卤素、氨基、甲氧基和氰基。

这里所用的术语“双环烷基”指具有两个连接到烷基的环结构的有机化合物。其可以是同类型或不同类型的环，且环可以被一个或多个基团取代。代表性的双环烷基包括金刚烷基、十氢化萘和降莰烷。

与 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 结合的环丙烷优选为反式构象。

更优选地，说明通式(XII)的化合物：

其中 A<sup>XII</sup> 为 -CONH-、-CH=CH-、-NHCOO- 或 -C≡C-；

X<sup>XII</sup> 为 H 或 NH<sub>2</sub>；

R<sub>2</sub><sup>XII</sup> 和 R<sub>3</sub><sup>XII</sup> 为 H；

n<sup>XII</sup> 为 0、1、2 或 3；

R<sub>1</sub><sup>XII</sup> 为环己基、苯基或取代的苯基。

在化合物(XII)中，A<sup>XII</sup> 特别为 -CH=CH- 或 -C≡C-；

R<sub>2</sub><sup>XII</sup>、R<sub>3</sub><sup>XII</sup> 和 X<sup>XII</sup> 各自特别为氢原子；

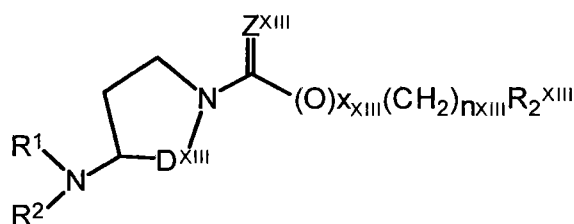
n<sub>XII</sub> 优选为 1 且 R<sub>1</sub><sup>XII</sup> 特别为烷基。

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 优选选自上述式(A)所指出的。

化合物(XII)的代表性实例为化合物 180。

根据第十三个方面，本发明说明非咪唑化合物，其类似于 WO 95/11894 公开的化合物。

因此，化合物(A)的亚类包括具有式(XIII)的化合物：



(XIII)

其中  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)中定义,

其中  $D^{XIII}$  为  $CH_2$  或  $CH_2-CH_2$ ,  $Z^{XIII}$  代表硫(S)或氧(O), 优选 O,  $X_{XIII}$  为 0 或 1,  $n_{XIII}$  为整数 0~6,

且  $R_2^{XIII}$  代表最多约 20 个碳原子的取代的或未取代的直链或支链的链烷基、最多约 20 个碳原子的取代的或未取代的碳环, 包括单环和双环基团、和最多约 20 个碳原子的取代的或未取代的芳基、或任何上述基团的组合, 或它们的盐, 其中取代基为一个或多个以下基团, 例如卤原子、低级烷基或环烷基、三氟甲基、芳基、烷氧基、 $\alpha$ -烷基氧烷基、芳氧基、硝基、甲酰基、烷酰基、芳酰基、芳基烷酰基、氨基、甲酰胺基、氰基、烷基肼基、烷基烷肼基、芳基肼基、 $\alpha$ -羟烷基、烯基、炔基、磺胺基、氨磺酰基、磺酰氨基、甲酰胺基、羰基环烷基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、芳烷基或肼基, 或两个取代基与苯环的碳原子一起稠合形成 5-或 6-元饱和的或不饱和的环或苯环。

在具体实施方式中,  $R_2^{XIII}$  可以代表二取代的甲基, 例如但不限于二环己基甲基( $-CH(C_6H_{11})_2$ )、二苯基甲基( $-CH(C_6H_5)_2$ )等。如果  $R_2^{XIII}$  为叔丁基、环己基或二环己基甲基,  $X_{XIII}$  或  $n_{XIII}$  必须不是 0。如果  $R_2^{XIII}$  是金刚烷,  $x_{XIII}$  与  $n_{XIII}$  的和必须大于 1。

在优选的实施方式中,  $D^{XIII}$  为  $CH_2-CH_2$ , 得到哌啶环结构。然而, 预期  $D^{XIII}$  可以是  $CH_2$ , 得到吡咯烷环结构。在另一实施方式中,  $D^{XIII}$  可以是  $(CH_2)_3$ , 得到环庚酰亚胺(具有一个氮的 7 元杂环)。

在一个具体实施方式中, 使用酰胺或氨基甲酸酯结合的四亚甲基。优选环烷基或芳基通过直链烷基连接到酰胺或氨基甲酸酯。在一个具体实施方式中, 四亚甲基环己烷(环己基丁基)与酰胺结合。虽然提及了具体的疏水烷基和芳基, 但是本领域普通技术人员应该知道在本发明化合物中可以使用很多可能的疏水基团。这些都落入本发明的范围。

因此,  $R_2^{XIII}$  可以是一个或多个大的取代基。如上所述, 在本发明一个优选的方面中, 大的取代基是从哌啶基上酰胺或氨基甲酸酯中通过增加  $n_{XIII}$  而除去的。在一个实施方式中,  $R_2^{XIII}$  为  $CHR_3^{XIII}R_4^{XIII}$ , 其中  $n_{XIII}$  为 3 或 4, 且  $R_3^{XIII}$  和  $R_4^{XIII}$  为环己基、苯基等。 $R_3^{XIII}$  和  $R_4^{XIII}$  可以是相同

的或不同的基团。在另一实施方式中， $R_2^{XIII}$  为十氢化萘或金刚烷等。如果  $R_2^{XIII}$  为金刚烷，优选  $n_{XIII}$  大于 1，但是  $x_{XIII}$  与  $n_{XIII}$  的和必须大于 1。

如这里所用的，短语最多约 20 个碳原子的直链或支链的烷基意指任何取代的或未取代的含有非环碳的化合物，包括烷、烯和炔。烷基的实例包括低级烷基，例如，甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基或叔丁基；高级烷基，例如，辛基、壬基、癸基等；和低级烯基，例如，乙烯、丙烯、丙二烯、丁烯、丁二烯等。一般的技术人员熟悉很多直链和支链的烷基，其都在本发明的范围内。

另外，这样的烷基还可以含有各种取代基，其中一个或多个氢原子被官能团代替。官能团包括但不限于羟基、氨基、羧基、酰胺、酯、醚和卤素(氟、氯、溴和碘)等。

如这里所用的，最多约 20 个碳原子的取代的和未取代的碳环意指含有环碳的化合物，包括但不限于环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基等。这样的环状基团还可以含有各种取代基，其中一个或多个氢原子被官能团代替。该官能团包括上述说明的，和上述说明的低级烷基。本发明的环状基团可以进一步包括杂原子。例如，在一个具体实施方式中， $R_2^{XIII}$  为环己醇。

如这里所用的，取代的和未取代的芳基意指具有共轭双键体系的烃环，通常包括六个或更多  $\pi$  (pi) 电子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茴香基、甲苯甲酰基、二甲苯基等。根据本发明，芳基还包括杂芳基，例如嘧啶或噻吩。这些芳基可以被任何数目的各种官能团取代。除了上面说明的与取代的烷基和碳环相关的官能团外，芳基的官能团可以是硝基。

如上所述， $R_2^{XIII}$  还可以代表烷基、碳环或芳基的任何组合，例如，1-环己基丙基、苄基环己基甲基、2-环己基丙基、2,2-甲基环己基丙基、2,2-甲基苯基丙基、2,2-甲基苯基丁基。

在一个具体实施方式中， $R_2$  代表环己烷，且  $n_{XIII} = 4$  (环己基戊酰基 (valeroyl))。在另一具体实施方式中， $R_2^{XIII}$  代表肉桂酰基。

特别优选其中  $Z^{XIII}$  为氧原子且其中  $x_{XIII}$  为 0 或 1， $n_{XIII}$  为整数 0~6，更优选  $n_{XIII} = 3\sim 6$ ，且最优选  $n_{XIII} = 4$ ， $R_2^{XIII}$  是如上所定义的化合物(XIII)。

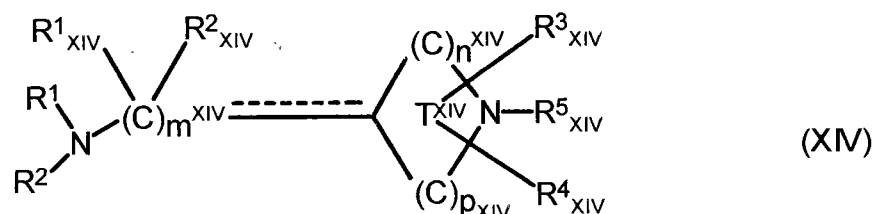
$R_2^{XIII}$  的优选的烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、金刚烷亚甲基、二环己基甲基、癸基和 *t*-丁酰基等。优选的芳基和取代的芳基的实例包括但不限于苯基、芳基环己基甲基等。

优选的  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)所指出的。

代表性实例为化合物 123 和 176。

根据第十四个方面，本申请说明类似于 WO 93/12107 所公开的化合物。

因此，化合物(A)的亚类涉及具有式(XIV)的化合物，



其中  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)中所定义；

(A)  $m_{XIV}$  选自由如下整数组成的组：1 和 2；

(B)  $n_{XIV}$  和  $p_{XIV}$  是整数且各自独立选自由如下整数组成的组：0、1、2、3 和 4，使  $n_{XIV}$  与  $p_{XIV}$  的和是 4，且  $T^{XIV}$  为 6-元环；

(C)  $R^3_{XIV}$  和  $R^4_{XIV}$  各自独立地与环  $T^{XIV}$  的相同或不同的碳原子结合，使环  $T^{XIV}$  仅有一个  $R^3_{XIV}$  和一个  $R^4_{XIV}$ ，每个  $R^1_{XIV}$ 、 $R^2_{XIV}$ 、 $R^3_{XIV}$  和  $R^4_{XIV}$  独立选自由如下基团组成的组：

(1) H；

(2)  $C_1$ ~ $C_6$  烷基；和

(3)  $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^6_{XIV}$ ，其中  $q_{XIV}$  为整数：1~7，且  $R^6_{XIV}$  选自由如下基团组成的组：苯基、取代的苯基、 $-OR^7_{XIV}$ 、 $-C(O)OR^7_{XIV}$ 、 $-C(O)R^7_{XIV}$ 、 $-OC(O)R^7_{XIV}$ 、 $-C(O)NR^7_{XIV}R^8_{XIV}$ 、CN 和  $-SR^7_{XIV}$ ，其中  $R^7_{XIV}$  和  $R^8_{XIV}$  如下所定义，且其中在所述取代的苯基上的取代基各自独立选自由如下基团组成的组： $-OH$ 、 $-O-(C_1$ ~ $C_6)$  烷基、卤素、 $C_1$ ~ $C_6$  烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$  和  $-NO_2$ ，且其中所述取代的苯基含有 1~3 个取代基；

(D)  $R^5_{XIV}$  选自由以下基团组成的组：

(1) H；

(2)  $C_1\sim C_{20}$  烷基;

(3)  $C_3\sim C_6$  环烷基;

(4)  $-C(O)OR_{XIV}^{7'}$ ; 其中  $R_{XIV}^{7'}$  与下面定义的  $R_{XIV}^7$  相同, 不同的是  $R_{XIV}^{7'}$  不是 H;

(5)  $-C(O)R_{XIV}^{7'}$ ;

(6)  $-C(O)NR_{XIV}^{7'}R_{XIV}^8$ ;

(7) 烯丙基;

(8) 炔丙基; 和

(9)  $-(CH_2)_q-R_{XIV}^6$ , 其中  $q_{XIV}$  和  $R_{XIV}^6$  如上述定义的, 当  $q_{XIV} = 1$  时,  $R_{XIV}^6$  不是 OH 或 SH;

(E)  $R_{XIV}^{7'}$  和  $R_{XIV}^8$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、 $C_1\sim C_6$  烷基和  $C_3\sim C_6$  环烷基;

(F) 虚线(-----)代表当  $m_{XIV}$  为 1, 且  $n_{XIV}$  不是 0, 且  $p$  不为 0 (即, 环中的氮不直接与双键的碳原子结合)时任选存在的双键, 而当所述双键存在时, 则  $R_{XIV}^2$  不存在; 且

(G) 当  $m_{XIV}$  为 2 时, 对于每个  $m_{XIV}$ , 每个  $R_{XIV}^1$  是相同或不同的取代基, 对于每个  $m_{XIV}$ , 每个  $R_{XIV}^2$  是相同或不同的取代基, 且取代基  $R_{XIV}^1$  和/或  $R_{XIV}^2$  中至少两个是 H。

本领域的技术人员应理解在每个  $-(C)_n^{XIV}$ -和  $-(C)_p^{XIV}$ -中取代基的总数为 2, 且这样的取代基独立选自由氢、 $R_{XIV}^3$  和  $R_{XIV}^4$  组成的组, 这样在环  $T^{XIV}$  中仅有一个  $R_{XIV}^3$  和一个  $R_{XIV}^4$  取代基。

除非另有说明, 这里所用的如下术语具有以下含义:

烷基 - 代表具有 1~20 个碳原子的直链或支链的饱和的烃链;

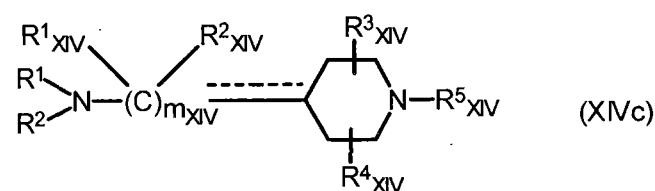
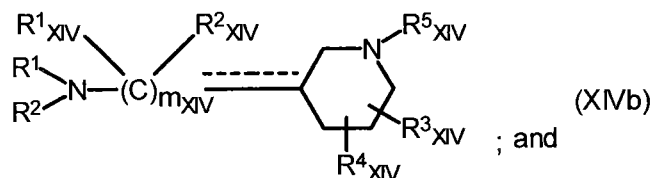
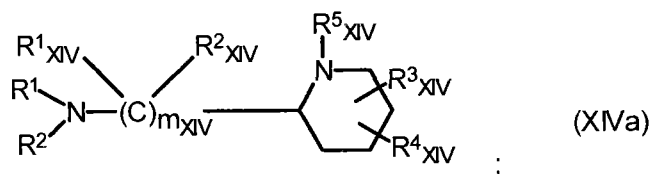
环烷基 - 代表具有 3~6 个碳原子的饱和的碳环;

卤素(卤代) - 代表氟代、氯代、溴代或碘代。

优选地, 对于式(XIV)的化合物,  $m$  为 1;  $R_{XIV}^5$  选自由 H 和  $C_1\sim C_{15}$  烷基组成的组; 且  $R_{XIV}^1\sim R_{XIV}^4$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、 $C_1\sim C_6$  烷基和  $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R_{XIV}^6$ , 其中  $R_{XIV}^6$  为苯基。最优选地,  $R_{XIV}^5$  选自由 H 和  $C_1\sim C_6$  烷基组成的组, 其中更优选 H 和甲基; 且  $R_{XIV}^3$  和  $R_{XIV}^4$  各自独立选自由如下基团组成的组: H 和甲基。



代表性的化合物包括具有下式的化合物：

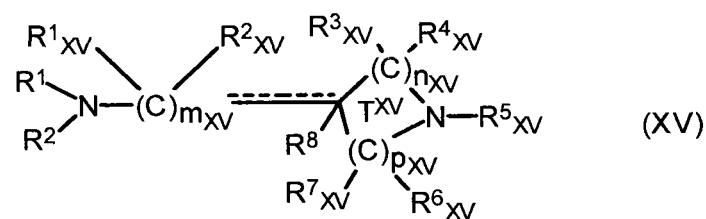


对于式(XIVa)、(XIVb)或(XIVc),  $R^{5}_{XIV}$  优选为 H 或  $CH_3$ ;  $R^{3}_{XIV}$  和  $R^{4}_{XIV}$  优选各自为氢原子。

优选的  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)所规定的。

根据第十五个方面, 本申请说明化合物, 其类似于 WO 93/12108 所公开的化合物。

因此, 这些化合物具有下式(XV):



其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中式(A)中所定义;

(A)  $m_{XV}$  选自由如下整数组成的组: 0、1 和 2;

(B)  $n_{XV}$  和  $p_{XV}$  为整数且各自独立选自由如下整数组成的组: 0、1、2 和 3, 使  $n_{XV}$  和  $p_{XV}$  的和为 2 或 3, 当  $n_{XV}$  和  $p_{XV}$  的和为 2 时,  $T^{XV}$  为 4-元环, 而当  $n_{XV}$  和  $p_{XV}$  的和为 3 时,  $T^{XV}$  为 5-元环;

(C)  $R^{1}_{XV}$ 、 $R^{2}_{XV}$ 、 $R^{3}_{XV}$ 、 $R^{4}_{XV}$ 、 $R^{6}_{XV}$ 、 $R^{7}_{XV}$  和  $R^{8}_{XV}$  中每个独立选自由如下基团组成的组:

(1) H;

(2)  $C_1\sim C_6$  烷基;

(3)  $C_3\sim C_6$  环烷基; 和

(4)  $-(CH_2)_q^{XV}-R^9_{XV}$ , 其中  $q_{XV}$  为整数: 1~7, 且  $R^9_{XV}$  选自由以下基团组成的组: 苯基、取代的苯基、 $-OR^{10}_{XV}$ 、 $-C(O)OR^{10}_{XV}$ 、 $-C(O)R^{10}_{XV}$ 、 $-OC(O)R^{10}_{XV}$ 、 $-C(O)NR^{10}_{XV}R^{11}_{XV}$ 、CN 和  $-SR^{10}_{XV}$ , 其中  $R^{10}_{XV}$  和  $R^{11}_{XV}$  如下述定义, 且其中在取代的苯基上的取代基各自独立选自由如下基团组成的组:  $-OH$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$  烷基、卤素、 $C_1\sim C_6$  烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$  和  $-NO_2$ , 且其中所述取代的苯基含有 1~3 个取代基;  $-(CH_2)_{qXV}-R^9_{XV}$  的实例包括苄基、取代的苄基等, 其中取代的苄基上的取代基如上述取代的苯基中的定义;

(D)  $R^5_{XV}$  选自由以下基团组成的组:

(1) H;

(2)  $C_1\sim C_{20}$  烷基;

(3)  $C_3\sim C_6$  环烷基;

(4)  $-C(O)OR^{10'}_{XV}$ ; 其中  $R^{10'}_{XV}$  与下述定义的  $R^{10}_{XV}$  相同, 不同的是  $R^{10'}_{XV}$  不为 H;

(5)  $-C(O)R^{10}_{XV}$ ;

(6)  $-C(O)NR^{10}_{XV}R^{11}_{XV}$ ;

(7) 烯丙基;

(8) 炔丙基; 和

(9)  $-(CH_2)_q^{XV}-R^9_{XV}$ , 其中  $q_{XV}$  和  $R^9_{XV}$  如上述定义, 条件是当  $q_{XV}$  为 1 时,  $R^9_{XV}$  不为  $-OH$  或  $-SH$ ;

(E)  $R^{10}_{XV}$  和  $R^{11}_{XV}$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、 $C_1\sim C_6$  烷基和  $C_3\sim C_6$  环烷基; 且对于取代基  $-C(O)NR^{10}_{XV}R^{11}_{XV}$ ,  $R^{10}_{XV}$  和  $R^{11}_{XV}$  与氮结合共同形成具有 5、6 或 7 个原子的环;

(F) 虚线(-----)代表当  $m_{XV}$  为 1,  $T^{XV}$  为 5-元环,  $n_{XV}$  不为 0, 且  $p_{XV}$  不为 0(即, 环中的氮不直接与双键的碳原子结合)时任选存在的双键, 当所述双键存在时, 则  $R^2_{XV}$  和  $R^8_{XV}$  不存在;

(G) 当  $m_{XV}$  为 2 时, 对于每个  $m_{XV}$ , 每个  $R^1_{XV}$  是相同或不同的取代基, 且对于每个  $m_{XV}$ , 每个  $R^2_{XV}$  是相同或不同的取代基;

(H) 当  $n_{XV}$  为 2 或 3 时, 对于每个  $n_{XV}$ , 每个  $R^3_{XV}$  是相同或不同的取代基, 且对于每个  $n_{XV}$ , 每个  $R^4_{XV}$  是相同或不同的取代基; 和

(I) 当  $p_{XV}$  为 2 或 3 时, 对于每个  $p$ , 每个  $R^6_{XV}$  是相同或不同的取代基, 且对于每个  $p_{XV}$ , 每个  $R^7_{XV}$  是相同或不同的取代基。

除非另有说明, 这里所用的如下术语具有以下含义:

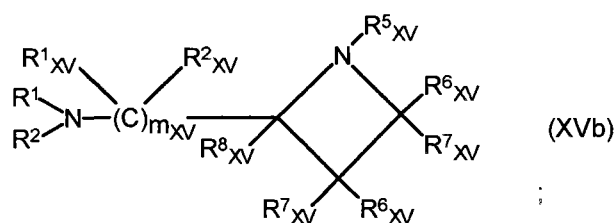
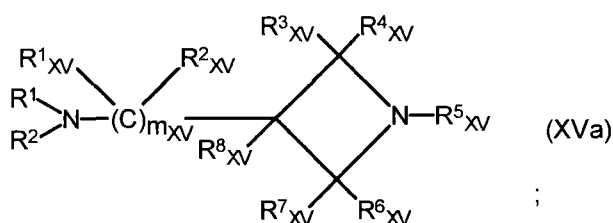
烷基 - 代表具有 1~20 个碳原子的直链或支链的饱和的烃链;

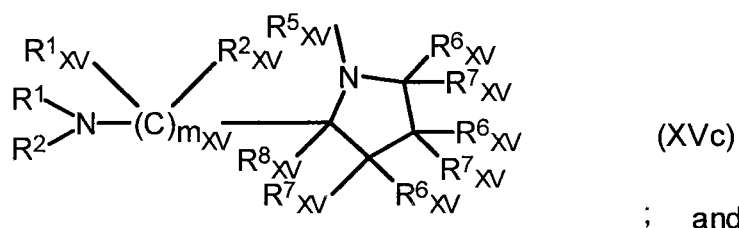
环烷基 - 代表具有 3~6 个碳原子的饱和的碳环; 和

卤素(卤代) - 代表氟代、氯代、溴代或碘代。

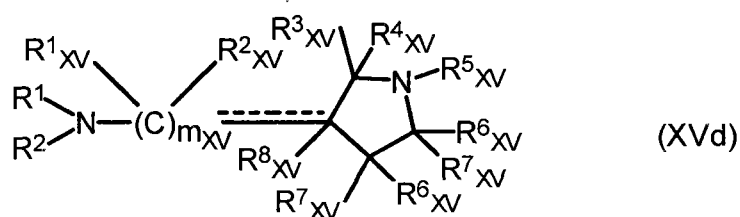
优选地, 对于式(XV)的化合物,  $m_{XV}$  为 0 或 1;  $R^5_{XV}$  选自由 H 和  $C_1\sim C_{20}$  烷基组成的组; 且  $R^1_{XV}\sim R^4_{XV}$  和  $R^6_{XV}\sim R^8_{XV}$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、 $C_1\sim C_6$  烷基和  $-(CH_2)_q\text{-}R^9_{XV}$ , 其中  $R^9_{XV}$  为苯基。最优选地,  $R^5_{XV}$  选自由 H 和甲基组成的组; 且  $R^1_{XV}$ 、 $R^2_{XV}$ 、 $R^3_{XV}$ 、 $R^4_{XV}$ 、 $R^6_{XV}$ 、 $R^7_{XV}$  和  $R^8_{XV}$  各自独立选自由如下基团组成的组: H、甲基、乙基、戊基、苄基和 2-苯基乙基。

代表性的化合物包括具有下式的化合物:





; and



其中  $m_{xv}$  和  $R^1_{xv} \sim R^8_{xv}$  如式(XV)所定义的，  
 优选化合物(XVc)或(XVd)。

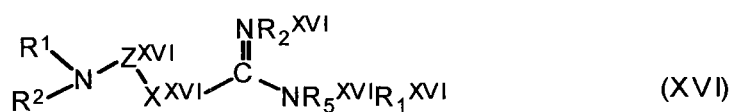
代表性的为其中  $R^5_{xv}$  为 H 或  $CH_3$  的化合物(XVa)~(XVd)。

优选地，取代基  $R^3_{xv}$ 、 $R^4_{xv}$ 、 $R^6_{xv}$ 、 $R^7_{xv}$ 、 $R^8_{xv}$  中仅有一个或两个不是 H，且特别代表  $CH_3$ 。

$R^1$  和  $R^2$  优选选自式(A)所指出的。

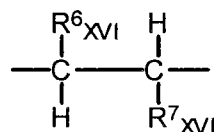
根据第十六个方面，本申请说明化合物，其类似于 WO 92/15567 所公开的。

因此，化合物(A)的这一亚类由具有下式(XVI)的化合物组成：



其中  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)所定义，

$Z^{xvi}$  为下式的基团  $(CH_2)_{m_{xvi}}$  其中  $m_{xvi} = 1-5$  或下式的基团：



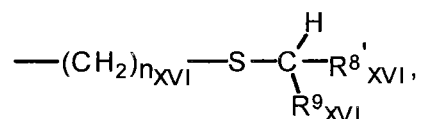
其中  $R^6_{xvi} = (C_1-C_3)$  烷基，

$R^7_{xvi} = (C_1-C_3)$  烷基；

其中  $Z^{XVI}$  可以任选包括其它选择的取代基, 所选取代基不会对该衍生物的活性产生负效果,

$X^{XVI}$  代表 S、NH 或  $CH_2$ ;

$R^1_{XVI}$  代表氢、 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基, 其中芳基可以为任选取代的芳基, 芳基、 $(C_5-C_7)$ 环烷基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-或下式的基团:



其中  $n_{XVI} = 1\sim 4$ ,  $R^8_{XVI}$  为芳基、芳基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-、 $(C_5-C_7)$ 环烷基-或 $(C_5-C_7)$ 环烷基 $(C_1-C_{10})$ 烷基-, 且  $R^9_{XVI}$  为氢、 $(C_1-C_{10})$ 烷基-或芳基;  $R_2^{XVI}$  和  $R_5^{XVI}$  代表氢、 $(C_1-C_3)$ 烷基-、芳基或芳烷基-, 其中芳基可以任选被取代; 其中芳基为苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、吡啶基或取代的吡啶基;

$R_2^{XVI}$  和  $R_5^{XVI}$  优选为氢原子。

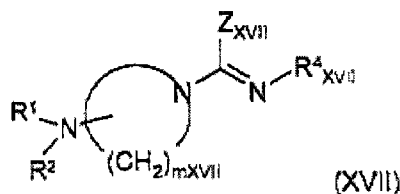
$m_{XVI}$  优选为 2 或 3;

$X^{XVI}$  优选为 S 或 NH;

$R_1^{XVI}$  优选选自 H 或任选取代的芳基。

优选的  $R^1$  和  $R^2$  选自式 A 所规定的。

根据第十七个方面, 化合物(A)的亚类包括具有式(XVII)的化合物, 其被认为类似于 EP 680 960 中所公开的化合物:



其中  $m_{XVII}$  代表整数 4~6。

$R^4_{XVII}$  代表氢原子、直链或支链烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的芳烷基; 且  $Z^{XVII}$  代表  $R^5_{XVII}$  或  $A^{XVII}-R^6_{XVII}$ , 其中  $A^{XVII}$  代表 S 或 O,  $R^5_{XVII}$  代表氢原子、低级烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的芳烷基, 且  $R^6_{XVII}$  代表低级烷

基、低级烯基、低级炔基或取代的或未取代的芳烷基；

低级烷基优选为具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基。其具体实例包括甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、n-戊基和 n-己基。

直链或支链烷基优选具有 1~8 个碳原子。其具体实例包括甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、n-戊基、n-己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基和 1,2,2-三甲基丙基。

环烷基优选具有 3~10 个碳原子。环烷基不仅包括单环烷基(例如,环戊基、环己基和环庚基),还包括多环烷基(例如,双环烷基和三环烷基)。双环烷基的实例包括降冰片基(例如,外型-2-降冰片基和内型-2-降冰片基)、3-蒎烷基和双环[2.2.2]辛-2-基,同时三环烷基的实例包括金刚烷基(例如,1-金刚烷基和 2-金刚烷基)。这样的环烷基可以被烷基等取代。

环烷基烷基优选为具有 3~10 个碳原子的环烷基,其具有 1~3 个碳原子的直链或支链烷基。其具体实例包括 1-环己基乙基和 1-环丙基乙基。

低级烯基优选为 3~6 个碳原子的直链或支链烯基。其具体实例包括烯丙基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、顺-2-丁烯基、反-2-丁烯基和 3-甲基-2-丁烯基。

低级炔基优选具有 3~6 碳原子。其具体实例包括 2-丙炔基。

取代的芳基优选为苯基和萘基,其可以被取代的,取代基为卤原子和三氟甲基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、氰基和硝基。

其具体实例包括苯基、1-萘基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲苯基和 3-甲苯基。

芳烷基优选为苄基、二芳基甲基和三苯甲基。

取代的芳烷基优选为包括苯基或萘基的芳烷基,其可以是取代的,取代基为卤原子和三氟甲基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、氰基和硝基,以及具有 1~4 个碳原子的直链或支链烷基。

其具体实例包括苄基、 $\alpha$ -甲基苄基、苯乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、4-氯苄基、4-氟苄基、4-甲氧基苄基、4-氯- $\alpha$ -甲基苄基、4-氟- $\alpha$ 甲基苄基和 4-甲氧基- $\alpha$ -甲基苄基。

在通式(XVII)代表的化合物中优选的实例包括其中：

$m_{XVII}$  为 4~6；

$R^4_{XVII}$  为氢原子；具有 1~8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3~10 个碳原子的环烷基、包括具有 3~10 个碳原子的环烷基和具有 1~3 个碳原子的烷基的环烷基烷基、取代的或未取代的芳基或具有 1~4 个碳原子的烷基的取代的或未取代的芳烷基；

$R^5_{XVII}$  为氢原子、1~6 个碳原子的烷基、取代的或未取代的芳基或具有 1~4 个碳原子的烷基的取代的或未取代的芳烷基；和

$R^6_{XVII}$  为 1~6 个碳原子的烷基、3~6 个碳原子的烯基、3~6 个碳原子的炔基或取代的或未取代的芳基。

通式(XVII)代表的化合物的优选实例满足以下要求：

(1) 一种化合物，其中  $m^{XVII}$  为 5，且  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自为氢原子。

(2) 一种化合物，其中  $R^4_{XVII}$  为环烷基，例如单环烷基、双环烷基和三环烷基。单环烷基优选的实例为环己基。双环烷基优选的实例为降冰片基，更优选 2-外型-降冰片基。三环烷基优选的实例为金刚烷基，更优选 1-金刚烷基。

(3) 一种化合物，其中  $R^4_{XVII}$  为取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的苯基烷基。

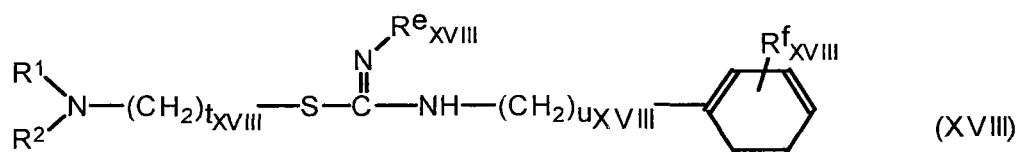
(4) 一种化合物，其中  $R^5_{XVII}$  为氢原子。

(5) 一种化合物，其中  $A^{XVII}$  为 S，且  $R^6_{XVII}$  为低级烷基。

(6) 一种化合物，其中低级烷基为甲基。

$R^1$  和  $R^2$  优选自式(A)所规定的。

根据第十八个方面，本发明涉及具有式(XVIII)的非咪唑化合物，其类似于 Van der Goot et al. (Eur. J. Med. Chem. (1992) 27, 511-517)中所公开的化合物：



其中：

- $R^1$  和  $R^2$  如式(A)中定义;
- $R^{e_{XVIII}}$  为 H、烷基或环烷基;
- $R^{f_{XVIII}}$  为 H 或卤素, 特别是 Cl、F、Br 或烷基;
- $t_{XVIII}$  为 1~3;
- $u_{XVIII}$  为 1~4。

优选的基团  $R^1$  和  $R^2$  如式(A)中定义。

代表性实例为化合物 122 和 167。

W 残基如式(A)中定义, 且特别通过式(I)~(XVIII)说明, 优选在 4(5)-位上不含有咪唑基团, 更优选 W 不含有咪唑基团。

该化合物可以根据国际专利申请 WO 00/06254 中说明的反应途径制备。

*治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、路易体痴呆和/或血管性痴呆及其症状*

本发明式(A)的化合物对组胺  $H_3$ -受体具有拮抗剂和/或激动剂性质。其影响脑中和外周组织中组胺一元胺或神经肽的合成和释放。

发明人现证明在此所述的  $H_3$ -受体拮抗剂/反向激动剂可以治疗 PD、OSA、发作性睡眠症、DLB、VD 的觉醒/睡眠障碍。

因此本发明提供了治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的方法, 其包括向患病的患者施用治疗有效量的如上说明的式(A)化合物, 任选与治疗可接受的载体或赋形剂组合。

本发明还涉及式(A)化合物在制备治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的药物中的应用。

本发明还涉及上述定义的式(A)化合物与抗帕金森病药物的组合。

如这里所用的, 帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的治疗包括与相关障碍的治疗, 特别是相关的睡眠障碍和觉醒障碍的治疗。

优选地, 可以治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆的式(A)化合物为式(I)~(XVIII)的化合物。

优选地, 治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路



易体痴呆 和/或血管性痴呆的方法包括对患病的患者施用至少一种治疗有效量的下述化合物：

1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-吡咯烷  
N-甲基-N-(5-苯氧基戊基)-乙胺  
1-(5-苯氧基戊基)-吗啉  
N-(5-苯氧基戊基)-六亚甲基亚胺  
N-乙基-N-(5-苯氧基戊基)-丙胺  
1-(5-苯氧基戊基)-2-甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-4-丙基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-4-甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3-甲基-哌啶  
1-乙酰-4-(5-苯氧基戊基)-哌嗪  
1-(5-苯氧基戊基)-3,5-反-二甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-3,5-顺-二甲基-哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-2,6-顺-二甲基-哌啶  
4-甲酰乙氧基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
3-甲酰乙氧基-1-(5-苯氧基戊基)-哌啶  
1-[3-(4-环丙羰基苯氧基)丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-R-甲基丙基]哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-2-S-甲基丙基]哌啶  
1-{3-[4-(3-氧代丁基)苯氧基]丙基}哌啶  
1-[3-(4-氰基-3-氟苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-2,6-二甲基哌啶

1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-3-甲基哌啶  
1-[3-(4-环丁基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-环戊基羰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-2-甲基-5-乙基哌啶  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-3-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-羟丙基)苯氧基]丙基}-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶甲脞  
1-[3-(4-氰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙羰基苯氧基)丙基]-反-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-环丙羰基苯氧基)丙基]-顺-3,5-二甲基哌啶  
1-[3-(4-甲氧甲酰基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙烯基苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-2-甲基哌啶  
1-{3-[4-(1-乙氧基丙基)苯氧基]丙基}-2-甲基哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)丙基]-4-甲基哌啶  
1-[3-(4-溴苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-硝基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-N,N-二甲基磺酰氨基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-异丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-仲丁基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-丙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-[3-(4-乙基苯氧基)丙基]哌啶  
1-(5-苯氧基戊基)-1,2,3,6-四氢吡啶  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷

1-[5-(4-甲氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-甲基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(2-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(1-萘氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氯苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[2-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(3-苯基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-(5-苯氧基戊基)-2,5-二氢吡咯  
1-{5-[1-(5,6,7,8-四氢萘基)-氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-(4-苯氧基丁基)-吡咯烷  
1-(6-苯氧基己基)-吡咯烷  
1-(5-苯基硫代戊基)-吡咯烷  
1-(4-苯基硫代丁基)-吡咯烷  
1-(3-苯氧基丙基)-吡咯烷  
1-[5-(3-硝基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氟苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-硝基苯氧基)-戊基]-3-甲基-哌啶  
1-[5-(4-乙酰苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-氨基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(3-氰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
N-[3-(4-硝基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-苯甲酰基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-{5-[4-(苯基乙酰)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
N-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[5-(4-乙酰胺基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-苯氧基苯氧基)-戊基]-吡咯烷  
1-[5-(4-N-苯甲酰氨基苯氧基)-戊基]-吡咯烷

1-{5-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-戊基}-吡咯烷  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二乙胺  
1-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-哌啶  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二甲胺  
N-[2-(4-氰基苯氧基)-乙基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二甲胺  
N-[4-(4-氰基苯氧基)-丁基]-二乙胺  
N-[5-(4-氰基苯氧基)-戊基]-二丙胺  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-吡咯烷  
1-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-六亚甲基亚胺  
N-[6-(4-氰基苯氧基)-己基]-二乙胺  
N-[3-(4-氰基苯氧基)-丙基]-二丙胺  
N-3-[4-(1-羟乙基)-苯氧基]-丙基-二乙胺  
4-(3-二乙基氨基丙氧基)-苯乙酮-肟  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3-甲基-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-反-二甲基-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-4-甲基-哌啶  
1-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-3,5-顺-二甲基-哌啶  
1-[3-(4-甲酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-异丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
N-[3-(4-丙酰苯氧基)-丙基]-二乙胺  
1-[3-(4-丁酰基苯氧基)-丙基]-哌啶  
1-[3-(4-乙酰苯氧基)-丙基]-1,2,3,6-四氢吡啶  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-顺-二甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(3,5-反-二甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-乙酰苯氧基)- $\alpha'$ -(2-甲基吡咯烷)p-二甲苯

$\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -哌啶-p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -(4-甲基哌啶)p-二甲苯  
 $\alpha$ -(4-环丙羰基苯氧基)- $\alpha'$ -吡咯烷-p-二甲苯  
3-苯基丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-(3-甲基哌啶)丙基醚  
3-苯基丙基 3-吡咯烷丙基醚  
3-(4-氯苯基)丙基 3-(4-甲基哌啶)丙基醚  
3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-顺-二甲基哌啶)丙基醚  
3-(4-氯苯基)丙基 3-(3,5-反-二甲基哌啶)丙基醚  
4-(6-哌啶己基氨基)喹啉  
2-甲基 4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉  
2-甲基 4-(6-哌啶己基氨基)喹啉  
7-氯-4-(3-哌啶丙基氨基)喹啉  
7-氯-4-(4-哌啶丁基氨基)喹啉  
7-氯-4-(8-哌啶辛基氨基)喹啉  
7-氯-4-(10-哌啶癸基氨基)喹啉  
7-氯-4-(12-哌啶十二烷基氨基)喹啉  
7-氯-4-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基氨基)喹啉  
7-氯-4-(2-(4-(3-哌啶丙氧基)苯基)乙基氨基)喹啉  
4-(6-哌啶己酰基)苯基 3-哌啶丙基醚  
5-硝基-2-(5-哌啶戊氨基)吡啶  
3-硝基-2-(6-哌啶戊氨基)吡啶  
5-氨基-2-(6-哌啶戊氨基)吡啶  
2-(6-哌啶己基氨基)喹啉  
*N*-(4-氯苄基)-*N'*-环己基-3-哌啶丙基异硫脲  
2-(6-哌啶己基氨基)苯并噻唑  
10-哌啶癸胺  
3-苯基丙基 3-(*N,N*-二乙基氨基)丙基醚

N-(3-(N,N-二乙基氨基)丙基)N'-苯基脲  
N-环己基甲基-N'-(3-哌啶丙基)脲  
N-(4-溴苄基)-N'-(4-哌啶丁基)硫酰胺  
3-氯-N-(4-哌啶丁基)-N-甲基-苯磺酰胺  
N-(4-氯苄基)-2-(4-哌啶甲基)苯基)乙脲  
1-(5-环己基戊酰基)-1,4-二哌啶  
顺-1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶  
反-1-(6-环己基-3-己烯-1-基)哌啶  
1-(2-(5,5-二甲基-1-己烯-1-基)环丙基)哌啶。

根据一个优选的实施方式，本发明的治疗方法包括对患病的患者施用治疗有效量的 3-(4-氯苄基)丙基 3-哌啶丙基醚，任选与治疗可接受的载体或赋形剂组合。

本发明进一步涉及 3-(4-氯苄基)丙基 3-哌啶丙基醚在制备治疗帕金森症、阻塞性睡眠呼吸暂停、发作性睡眠症、路易体痴呆和/或血管性痴呆，特别是治疗其症状的药物中的应用。

如这里所用的，“阻塞性睡眠呼吸暂停”（这里也为“OSA”）表示主要发生在睡眠中的呼吸障碍，后果可以是在醒觉期间持续，表现为困倦。这个日益被认识的疾病的特征在于睡眠期间上呼吸道的周期性萎陷，伴随着窒息（周期性呼吸停止）、呼吸不足（呼吸重复减少）或换气连续或持续减少和日间过度倦睡、神经认知缺陷和抑郁。其影响几乎身体所有系统，导致心血管障碍的发病率增加(Qureshi and Ballard, *J. Allergy and Clin. Immunol.*, 2003, 112, 643)。还没有已知的对 OSA 的药理学治疗方法。

“帕金森病”（“PD”）指 James Parkinson 在 1817 年说明的先天 PD 或特发性帕金森氏综合征。PD 的临床四联症（clinical tetrad）包括静态震颤、运动徐缓（随意运动缓慢）或运动不能（减少或没有运动）、齿轮样或铅管样强直、和体位损伤导致转向和弯腰动作困难。病理学特点为除了丧失黑质密部中的神经元外，存在胞浆内的嗜曙红细胞包涵体（路易体）。除了 PD 在运动开始（movement initiation）和控制中的构成疾病核心的主要症候以外，大量 PD 患者表现出睡眠和觉醒障碍。这些“与 PD 相关的睡眠

和觉醒障碍”特别包括失眠、开始睡眠和维持睡眠的障碍、睡眠断续、异睡症、睡眠呼吸障碍、日间过度嗜睡症(包括“睡眠发作”)和生理节奏周期性障碍(睡眠-觉醒节律反转)。

路易体痴呆是由于该物体在皮层中的积累而引起的(而它们在黑质纹状体复合物中的积累可以在 PD (一种相关的变性疾病)中观察到)。其特征在于认知障碍、注意力紊乱、幻觉、抑郁和睡眠障碍。

血管性痴呆仅次于阿尔茨海默病, 其为第二种最常病发的痴呆, 其特征在于急性记忆丧失、定位和执行功能, 且与患有高血压、糖尿病、血脂过多、睡眠窒息多年的患者中显然出现的脑血管病变相关。

“药学的”或“药学可接受的”指在以合适的方式施用到动物或人类时不会产生有害的、过敏性或其它不想要的反应的分子实体和组合物。

如这里所用的, “药学可接受的载体”包括任何稀释剂、辅料、赋形剂或载体, 例如防腐剂、填料、崩解剂、湿润基、乳化剂、悬浮剂、溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这样的介质和试剂在药学活性物质中的使用在本领域中是公知的。除了任何与活性成分不相容的常规介质或试剂外, 可以预见其在治疗组合物中的应用。补充的活性成分也可以加入到该组合物中。

在本发明的上下文中, 如这里所用的术语“治疗”指逆转、减轻、抑制一种或多种障碍或症状的发展, 或预防障碍或症状。

“治疗有效量”指本发明的化合物/药物有效产生需要的治疗效果的数量。

根据本发明, 术语“患者”或“患病的患者”指受神经心理障碍影响的或很可能受影响的人类或非人类哺乳动物。优选地, 患者为人类。

“抗帕金森病药物”指任何通常使用和施用的试剂, 其用于治疗、预防或减小帕金森病效果。一般的抗帕金森病药物包括左旋多巴、ropinorole、麦角乙脎、溴麦角环肽、pramixepole。

本发明的“组合”指两种活性成分组合, 其同时、分别或顺序施用。

本发明的化合物或药物可以通过口服、胃肠外或外用途径施用, 活性成分与治疗合适的赋形剂或载体合并。

根据本发明, 优选口服施用化合物或药物的合适制剂。适于患者口

服的制剂，包括独立单元，例如胶囊、扁囊剂（cachets）或片剂，每个含有预定量的式(A)化合物；口服制剂还包括粉末或颗粒；溶液或水性液体或非水性液体中的悬浮液；或水包油乳液或油包水乳液。

本发明式(A)化合物的实际剂量可以变化，以得到可以有效获得用于具体组合物和施用方法的具有理想治疗反应的活性成分的量。所选的剂量取决于所需的治疗效果、施用的途径、治疗需要的时间和其它因素，例如患者的症状。

一次施用或分次施用到宿主的本发明的有效的化合物的总每日剂量可以为以下剂量，例如，每日约 0.001~100 mg/kg 体重，且优选 0.01~10 mg/kg/日。合适的有效剂量一般为 10~500 mg/日，对于特别的活性化合物为 1~10 mg/日。

剂量体系的实例可以为每天施用一次如早上施用一次 30~50 mg 如这里所述的 H3 拮抗剂/反向激动剂(例如 3-(4-氯苯基)丙基 3-哌啶丙基醚)，配合通常使用的多巴胺能剂治疗。

单位剂量组合物可以含有组成日剂量的每次剂量的含量。应该理解，任何具体患者的具体剂量取决于因素的变化，包括体重、整体健康状况、性别、饮食、时间和施用途径、吸收和排泄速率、与其它药物的组合及待治疗的具体疾病的严重程度。

这些剂量基于化合物给出，且应该适于其盐、水合物或水合盐。

施用的每个组分的量通过主治医生考虑疾病的病因和严重程度、患者的状况和年龄、每个组分的效率和其它因素而确定。

## 优选实施方式

本发明现在通过如下实施例说明。

**实施例 1:** 用组胺 H3 拮抗剂/反向激动剂治疗觉醒/睡眠障碍

在一组猫中通过用化学神经毒素 MPTP (1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)处理而实验性诱发帕金森病，并重演人类 PD 运动损伤，所述化学神经毒素 MPTP 可以选择性侵蚀多巴胺能神经元。这组猫在睡眠-觉醒过程中表现出明显的错乱。

如肌电图仪和 EEG 记录所估计的，用 BF 2.-649 (3-(4-氯苯基)丙基 3-



哌啶丙基醚) (一种强大的选择性 H3-拮抗剂) 以口服 10 mg/kg 治疗, 将睡眠-觉醒过程正常化。特别地, 对应于大部分人类患者经受的白天睡眠的过度, 在该 PD 动物模型中, 睡眠和觉醒的交替被长时间的睡眠所替代, 而施用本发明的这种药物能够显著抑制这种症状。

这些通过非常可靠的 PD 模型得到的数据显示: 用组胺 H3 拮抗剂/反向激动剂治疗可以不仅治疗对 PD 患者日常生活极为有害的日间过度倦睡症, 还可以建立正常的睡眠模式。

实施例 2: 用组胺 H3 拮抗剂/反向激动剂治疗阻塞性睡眠呼吸暂停在一组 10 名夜间通过医院的多导睡眠仪确诊为 OSA 的男性患者中, Epswath score 大于 12 且体质指数小于 35, 用每日固定剂量 40 mg 的 BF 2.649 (3-(4-氯苯基)丙基 3-哌啶丙基醚) 治疗 3 天的效果通过单盲法试验相对于安慰剂而进行评价。

这一治疗结果为明显降低了所有受试者日间嗜睡的发作数量(降低大于 60%)且完全预防日间嗜睡的发作。此外, 夜间睡眠时间没有减少, 且改善了其质量。这个临床试验第一次确定 H3 拮抗剂/反向激动剂在 OSA 中的效用。

实施例 3: 用组胺 H3 拮抗剂/反向激动剂治疗路易体痴呆

总体而言, 用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗路易体痴呆, 所用抑制剂例如为多奈哌齐 (donepezil)、酒石酸卡巴拉汀 (rivastigmine) 或雪花莲胺 (gallanthamine)。这些试剂增加了脑细胞外间隙的乙酰胆碱浓度。用本发明化合物与这些试剂之一的组合对大鼠进行测试。药物选自多奈哌齐、酒石酸卡巴拉汀或雪花莲胺, 与 3-(4-氯苯基)丙基-3-哌啶丙基醚组合在大鼠中施用。通过微量渗析分析大鼠脑部, 显示通过与本发明化合物的联合施用可增加乙酰胆碱的浓度。大鼠可以很好地耐受这种组合, 特别是心血管参数方面。

实施例 4: 用组胺 H3 拮抗剂/反向激动剂与抗帕金森病药物组合治疗 PD

本发明的化合物与抗帕金森病药物的组合对大鼠和患有帕金森病的人类进行测试。抗帕金森病药物选自 ropinorole、麦角乙脲、溴麦角环肽、左旋多巴、pramixepole，且与 40 mg p.o.剂量的 3-(4-氯苯基)丙基 3-哌啶丙基醚组合施用。运动性症状得到显著改善。本发明的组合允许施用低剂量抗帕金森病药物。

实施例 5：用组胺 H3 拮抗剂/反向激动剂治疗发作性睡眠症

在患有阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的患者中进行两个临床研究，进行相对于安慰剂的单盲和双盲试验，并对患者进行多导睡眠测试。

在两个研究中，在 3 和 7 天中每天一次对患者施用 40mg p.o.的 3-(4-氯苯基)丙基 3-哌啶丙基醚。

在两个研究中，根据嗜睡量测试或根据打盹或日间困倦发生频率确定日间困倦得到改善。平均日间困倦可以减少最多 50%。