



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101855208 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 06

(21) 申请号 200880115604. 3

(22) 申请日 2008. 10. 10

(30) 优先权数据

07/07186 2007. 10. 12 FR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 05. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2008/001421 2008. 10. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02009/087285 FR 2009. 07. 16

(71) 申请人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

(72) 发明人 L·巴雷 C·康吉 P·波因托

M·里纳尔蒂 - 卡莫纳

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘维升 林森

(51) Int. Cl.

C07D 213/38 (2006. 01)

C07D 213/40 (2006. 01)

C07D 213/42 (2006. 01)

C07D 213/64 (2006. 01)

A61K 31/4418 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 3/00 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 37/00 (2006. 01)

权利要求书 10 页 说明书 43 页

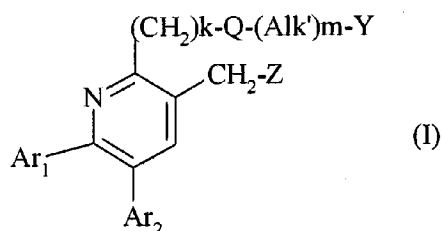
(54) 发明名称

在 2- 和 3- 位被取代的 5, 6- 二芳基吡啶、其制备和其治疗应用

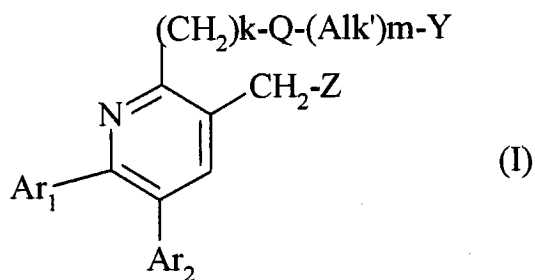
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物: 其中, -Q 代表氧原子、硫原子或基团 -NR₁-; -Z 代表基团 -N(R₃)XR₄、-N(R₃)COOR₅或 -OCON(R₃)R₅; 其中 X 代表基团 -CO-、-SO₂-、-CON(R₆)- 或 -CSN(R₆)-; Y 代表基团 -R₁、-OR₅、-N(R₃)X' R₄、-N(R₃)COOR₅、-NR₇R₈、-CON(R₃)R₅、-CSN(R₃)R₅、-C(O)R₂、-C(O)-O-R₂、-SO₂R₂、-SO₂N(R₃)R₅或 -OCON(R₃)R₅; X' 代表基团 -CO-、-SO₂-、-CON(R₆)- 或 -CSN(R₆)-; Ar₁和 Ar₂彼此独立地各自代表未被取代的或取代的苯基, -k 代表 0 或 1; -m 代表 0 或 1; -Alk' 代表直链或支链的 (C₁-C₇) 烷基; 呈碱形式或与酸的

加成盐形式。



1. 下式的化合物：



其中：

- Q 代表氧原子、硫原子或基团 $-NR_1-$ ，其中 R_1 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- Z 代表基团 $-N(R_3)XR_4$ 、 $-N(R_3)COOR_5$ 或 $-OCON(R_3)R_5$ ；
- X 代表基团 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(R_6)-$ 或 $-CSN(R_6)-$ ；
- $-R_3$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- $-R_4$ 代表：
 - o (C_3-C_{10}) 烷基，其被 CF_3 取代或未被取代；
 - o 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次： (C_1-C_4) 烷基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基；
 - o 饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基、硝基和氧代基；
 - o 吡啶基，其是未被取代的或被以下基团取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基或硝基；
 - o 四氢萘基；萘基；
 - o 苯并噻吩基或苯并呋喃基；
 - o 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、苯基、 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；
 - o 苯并二氧杂环戊烯基；
 - o 苯氧基亚甲基或 1-苯氧基亚乙基，其中所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、苯基、 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；所述亚甲基或亚乙基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次： (C_1-C_4) 烷基或 (C_3-C_7) 环烷基；
 - o 苯基环丙基，该苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、苯基、 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；
 - o (C_1-C_2) 亚烷基，其被一个或两个相同或不同的选自以下的取代基取代：
 - (i) C_3-C_{12} 非芳族碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的 (C_1-C_4) 烷基取代一次或多次；
 - (ii) 苯基，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤

素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷酰基、氰基、硝基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7R_8 基团；

(iii) 饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基或硝基；

o 而且，当 X 代表基团 $-CON(R_6)-$ 或 $-CSN(R_6)-$ 时， R_4 可以代表基团 (C_1-C_6) 烷酰基或苯甲酰或苄基羰基，所述基团的苯基是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷酰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7R_8 基团；

$-R_5$ 代表苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子或 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7R_8 基团；

$-R_6$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

- 或 R_4 和 R_6 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次： (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷酰基、 NR_7R_8 或 $CONR_7R_8$ 或苯基；所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基或 $OS(O)_nA1k$ 、 $S(O)_nA1k$ 或 NR_7R_8 ；

$-R_7$ 和 R_8 彼此独立地各自代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基，或 R_7 和 R_8 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团，其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子；

$-Ar_1$ 和 Ar_2 彼此独立地各自代表苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫代基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7R_8 ；

$-Y$ 代表基团 $-R_1'$ 、 $-OR_5'$ 、 $-N(R_3')X'R_4'$ 、 $-N(R_3')COOR_5'$ 、 $-NR_7'$ 、 R_8' 、 $-CON(R_3')R_5'$ 、 $-CSN(R_3')R_5'$ 、 $-C(O)R_2'$ 、 $-C(O)-O-R_2'$ 、 $-SO_2R_2'$ 、 $-SO_2N(R_3')R_5'$ 或 $-OCON(R_3')R_5'$ ；

$-R_1'$ 代表基团 $-CN$ 或饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氮、氧和硫的杂原子，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基、硝基或被氧代基取代；

$-X'$ 代表基团 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(R_6')-$ 或 $-CSN(R_6')-$ ；

$-R_2'$ 代表：

o (C_1-C_{10}) 烷基，其是未被取代的或被选自以下的取代基取代： CF_3 、 (C_1-C_4) 烷氧基和羟基；

o 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基、

o 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、

三氟甲硫基、 $S(O)_nA1k$ 或 $OS(O)_nA1k$;

o 苄基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、 $S(O)_nA1k$ 或 $OS(O)_nA1k$;

$-R_3$, 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基 ;

$-R_4$, 代表 :

o (C_1-C_{10}) 烷基, 其是未被取代的或被基团 CF_3 取代 ;

o 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: (C_1-C_4) 烷基、羟基、卤素原子、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基或氰基 ;

o 饱和或不饱和的, 含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团, 其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基、硝基和氧代基 ;

o 吡啶基, 其是未被取代的或被以下基团取代: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基或硝基 ;

o 四氢萘基 ; 萘基 ;

o 苯并噻吩基或苯并呋喃基 ;

o 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7, R_8 ;

o 苯并二氧杂环戊烯基 ;

o 苯氧基亚甲基或 1- 苯氧基亚乙基, 其中所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7, R_8 ; 其中亚甲基或亚乙基是未被取代的或用 (C_1-C_4) 烷基或用 (C_3-C_7) 环烷基取代一次或多次 ;

o 苯基环丙基, 该苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7, R_8 ;

o (C_1-C_2) 亚烷基用一个或两个相同或不同的选自以下的取代基取代 :

(i) C_3-C_{12} 非芳族碳环状基团, 其是未被取代的或被 (C_1-C_4) 烷基取代一次或多次 ;

(ii) 苯基, 其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、氰基、硝基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7, R_8 ;

(iii) 饱和或不饱和的, 含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团, 其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代: 卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基或硝基 ;

o 而且, 当时 X' 代表基团 $-CON(R_6)-$ 或 $-CSN(R_6)-$, R_4 可以代表基团 (C_1-C_6) 烷基酰基或苯甲酰或苄基羰基, 所述基团的苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基

取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷酰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7, R_8 ；

$-R_5$ 代表：

- 氢原子；
- (C_1-C_{10}) 烷基，其是未被取代的或被基团 CF_3 取代；
- 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基；
- 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、 $S(O)_nA1k$ 、 $OS(O)_nA1k$ 或 NR_7, R_8 ；

- 或者 R_3 和 R_5 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷基、苯基或 NR_7, R_8 、 $CONR_7, R_8$ ；其中所述 (C_1-C_4) 烷基是未被取代的或被三氟甲基取代；和所述苯基是未被取代的或被以下取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 $OS(O)_nA1k$ 或 $S(O)_nA1k$ ；

$-R_6$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

- 或 R_4 和 R_6 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次： (C_1-C_4) 烷基、苯基、卤素原子、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氧代基、 (C_1-C_4) 烷酰基、 NR_7, R_8 或 $CONR_7, R_8$ ；所述 (C_1-C_4) 烷基是未被取代的或被三氟甲基取代；和所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 $OS(O)_nA1k$ 或 $S(O)_nA1k$ ；

$-R_7$ 和 R_8 彼此独立地各自代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基或 R_7 和 R_8 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团，其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子；

$-A1k$ 代表直链或支链的 (C_1-C_7) 烷基；

$-A1k'$ 代表直链或支链的 (C_1-C_5) 烷基；

$-n$ 代表 0、1 或 2；

$-k$ 代表 0 或 1；

$-m$ 代表 0 或 1；

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物，特征在于所述化合物 (I) 对应于以下化合物：

- 式 (IA_1) 化合物，其中 Y 代表基团 $-C(O)R_2$ ；
- 式 (IB_1) 化合物，其中 Y 代表基团 $-SO_2R_2$ ；
- 式 (IC_1) 化合物，其中 Y 代表基团 $-CON(R_3, R_5)$ ；
- 式 (ID_1) 化合物，其中 Y 代表基团 $-CSNR_3, R_5$ ；
- 式 (IE_1) 化合物，其中 Y 代表基团 $-C(O)-O-R_2$ ；
- 式 (IF_1) 化合物，其中 Y 代表基团 $-NR_7, R_8$ ；

- 式 (IJ₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OR_{5'};

- 式 (IM₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -R_{1'};

其中 k 代表 1, Q 代表 NR₁, R₁ 优选地为氢原子或甲基, Alk' 代表直链 (C₂-C₄) 烷基, 和其它取代基如在权利要求 1 中所定义; 呈碱形式或与酸的加成盐形式。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 特征在于 R_{2'}、R_{3'}、R_{5'}、R_{7'} 和 R_{8'} 优选地具有下面的定义:

-R_{2'} 代表:

-(C₁-C₁₀) 烷基, 其是未被取代的或被选自以下的取代基取代: CF₃、(C₁-C₄) 烷氧基或羟基;

- 非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、羟基或三氟甲基;

- 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

- 苄基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

-R_{3'} 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基;

-R_{5'} 代表:

- 氢原子;

-(C₁-C₁₀) 烷基, 其是未被取代的或被基团 CF₃ 取代;

- 非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基;

- 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

-R_{3'} 和 R_{5'} 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团, 其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、三氟甲基或未被取代的或被三氟甲基取代的 (C₁-C₄) 烷基;

-R_{7'} 和 R_{8'} 彼此独立地各自代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基, 或 R_{7'} 和 R_{8'} 与跟它们连接的氮原子一起, 构成 4-8 个原子的饱和杂环基团, 其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

4. 根据权利要求 2 或 3 任一项的式 (I) 化合物, 特征在于所述化合物对应于式 (IA₁)、(IB₁)、(IC₁) 和 (IJ₁) 化合物;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

5. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 特征在于式 (I) 化合物对应于下面的化合物:

- 式 (IB₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 -SO₂R_{2'};

- 式 (IC₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 -CON(R_{3'})R_{5'};

- 式 (IF₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 -NR_{7'}R_{8'};

- 式 (IJ₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OR_{5'};

- 式 (IK₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 -SO₂N(R₃')R₅' ;

其中 k 代表 1, Q 代表氧原子, Alk' 代表直链 (C₂-C₄) 烷基, 和其它取代基如在权利要求 1 中所定义 ;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 特征在于 R₂'、R₃'、R₅'、R₇' 和 R₈' 具有下面的定义 :

-R₂' 代表 :

-(C₁-C₁₀) 烷基, 其是未被取代的或被选自以下的取代基取代 : CF₃、(C₁-C₄) 烷氧基或羟基 ;

-(C₃-C₁₂) 非芳族碳环基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次 : 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基 ;

- 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次 : 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或三氟甲硫基 ;

-R₃' 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基 :

-R₅' 代表 :

- 氢原子 ;

-(C₁-C₁₀) 烷基, 其是未被取代的或被基团 CF₃ 取代 ;

- 非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次 : 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基 ;

- 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次 : 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基和三氟甲硫基 ;

-R₃' 和 R₅' 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团, 其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次 : 卤素原子、三氟甲基或未被取代的或被三氟甲基取代的 (C₁-C₄) 烷基 ;

-R₇' 和 R₈' 彼此独立地各自代表氢原子、(C₁-C₄) 烷基或 R₇' 和 R₈' 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团, 其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子 ;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

7. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 特征在于所述式 (I) 化合物对应于下面的化合物 :

- 式 (IA₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -C(O)R₂' ;

- 式 (IB₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -SO₂R₂' ;

- 式 (IC₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -CON(R₃')R₅' ;

- 式 (IF₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -NR₇'R₈' ;

- 式 (IH₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -N(R₃')X'R₄' ;

- 式 (IJ₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OR₅' ;

- 式 (IM₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -R₁' ;

- 式 (IL₃) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OCON-(R₃')R₅' ;

其中 k 代表 0, m 代表 0 或 1, Q 代表氧原子, Alk' 代表直链 (C₂-C₄) 烷基, 其它取代基如在权利要求 1 中所定义 ;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

8. 根据权利要求 7 的化合物,特征在于 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' 、 R_5' 、 R_6' 、 R_7' 、 R_8' 和 X' 具有下面的定义:

$-R_1'$ 代表含氧的、含硫的或含氮的,饱和或不饱和的 3-8 个原子的杂环基团,其可能包含第二个选自氮、氧和硫的杂原子,其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基或被氧代基取代;

$-X'$ 代表基团 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(R_6')$ 或 $-CSN(R_6')$;

$-R_2'$ 代表:

$-(C_1-C_{10})$ 烷基,其是未被取代的或被选自以下的取代基取代: CF_3 、 (C_1-C_4) 烷氧基或羟基;

- 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基;

- 苯基,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

$-R_3'$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基;

$-R_4'$ 代表:

$-(C_1-C_{10})$ 烷基,其是未被取代的或被基团 CF_3 取代;

- 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: (C_1-C_4) 烷基、羟基、卤素原子、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基;

- 饱和或不饱和的,含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团,其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基或氧代基;

- 苯基,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基或 NR_7' 、 R_8' ;

$-R_5'$ 代表:

- 氢原子;

$-(C_1-C_{10})$ 烷基,其是未被取代的或被基团 CF_3 取代;

- 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基;

- 苯基,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、 $S(O)_nAlk$ 或 $OS(O)_nAlk$;

$-R_3'$ 和 R_5' 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团,其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、 NR_7' 、 R_8' 或 $CONR_7'$ 、 R_8' ;

$-R_6'$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基;

- 或 R_4 和 R_6 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团,其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子,其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:卤素原子、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氧代基,或被是未被取代的或被三氟甲基取代的 (C_1-C_4) 烷基取代;

$-R_7$ 和 R_8 彼此独立地各自代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基或 R_7 和 R_8 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团,其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子;

- 和 Alk 代表直链或支链的 (C_1-C_7) 烷基;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

9. 根据权利要求 1-8 任一项的式 (I) 化合物,特征在于 Z 对应于下列基团:

$-(Z_1) : -N(R_3)COR_4$;

$-(Z_2) : -N(R_3)SO_2R_4$;

- 和 $(Z_3) : -N(R_3)CON(R_6)R_4$;

呈碱形式或与酸的加成盐形式。

10. 根据权利要求 10 的式 (I) 化合物,特征在于所述化合物为:

$-N-\{[6-(4- \text{溴苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(\text{羟基乙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-[(\text{三氟甲基})\text{硫代}]\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{溴苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(2- \text{羟基乙基})(\text{甲基})-\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-(\text{三氟甲基})\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[2-\{[(3- \text{氨基}-3- \text{氧代丙基})(\text{甲基})\text{氨基}]\text{甲基}\}-6-(4- \text{溴苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-(\text{三氟甲基})\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{溴苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{(\text{甲基}[2-(\text{甲基磺酰基})\text{乙基}]\text{氨基})\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-(\text{三氟甲基})\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(\text{羟基乙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-[(\text{三氟甲基})\text{硫代}]\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-3-\{[(2- \text{氟苄基})\text{氨基甲酰基}]\text{氨基}\}\text{甲基}\}\text{吡啶}-2-\text{基}]\text{甲基}\}-2- \text{羟基乙酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(\text{羟基乙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-(\text{三氟甲基})\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(3- \text{羟基丙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-(\text{三氟甲基})\text{苯甲酰胺}$;

呈碱形式或呈与酸的加成盐形式。

11. 根据权利要求 10 的式 (I) 化合物,特征在于所述化合物为:

$-N-\{[6-(4- \text{溴苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(\text{羟基乙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-[(\text{三氟甲基})\text{硫代}]\text{苯甲酰胺}$;

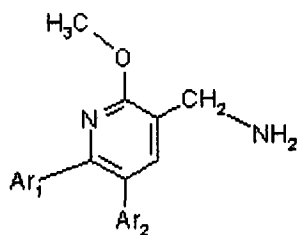
$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(\text{羟基乙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡啶}-3-\text{基}]\text{甲基}\}-4-[(\text{三氟甲基})\text{硫代}]\text{苯甲酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-3-\{[(2- \text{氟苄基})\text{氨基甲酰基}]\text{氨基}\}\text{甲基}\}\text{吡啶}-2-\text{基}]\text{甲基}\}-2- \text{羟基乙酰胺}$;

$-N-\{[6-(4- \text{氯苯基})-5-(2,4- \text{二氯苯基})-2-\{[(\text{羟基乙酰基})\text{氨基}]\text{甲基}\}\text{吡}$

啉-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;
呈碱形式或呈与酸的加成盐形式。

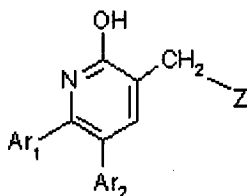
12. 式 (XXV) 化合物:



(XXV)

其中 Ar₁ 和 Ar₂ 为如对于权利要求 1 的式 (I) 化合物所定义。

13. 式 (XX) 化合物:



(XX)

其中 Z、Ar₁ 和 Ar₂ 为如对于权利要求 1 的式 (I) 化合物所定义。

14. 根据权利要求 13 的化合物,特征在于 Z 对应于 -NH-SO₂-R₄、-NH-COR₄、-NH-CO-NHR₄ 或 -NH-CS-NHR₄。

15. 根据权利要求 12 的式 (XXV) 化合物用于制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的用途。

16. 根据权利要求 13 和 14 任一项的式 (XX) 化合物用于制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的用途。

17. 药物,特征在于它包含根据权利要求 1-11 中任一项的式 (I) 化合物,或这种化合物与可药用酸的加成盐。

18. 药物组合物,特征在于它包含根据权利要求 1-11 中任一项的式 (I) 化合物,或这种化合物与可药用酸的加成盐,以及至少一种可药用赋形剂。

19. 如在权利要求 1-11 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防精神紊乱、物质依赖和物质戒除、认知障碍、注意障碍或者意识障碍、急性或者慢性神经变性疾病。

20. 如在权利要求 1-11 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防代谢紊乱、欲望障碍、食欲障碍、肥胖症、食欲过盛、糖尿病、代谢综合征、血脂异常。

21. 如在权利要求 1-11 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防疼痛、神经病理性疼痛、急性外周疼痛、炎症引起的疼痛、由抗癌治疗诱导的疼痛。

22. 如在权利要求 1-11 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防胃肠道疾病、呕吐、腹泻、溃疡、肝脏疾病。

23. 如在权利要求 1-11 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and

/ 或预防炎症性现象、免疫系统疾病、类风湿性关节炎、脱髓鞘引起的疾病、多发性硬化、骨疾病和骨质疏松。

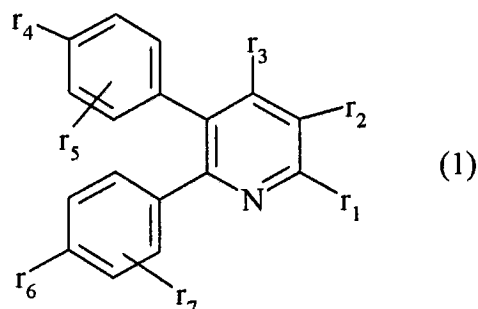
24. 如在权利要求 1-11 中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防运动障碍和疾病,特别地运动功能障碍或帕金森症、老年性痴呆和阿尔茨海默氏疾病。

在 2- 和 3- 位被取代的 5,6- 二芳基吡啶、其制备和其治疗应用

[0001] 本发明涉及吡啶衍生物、它们的制备和它们的治疗应用。

[0002] 国际专利申请 WO 03/082191 描述了下式的吡啶衍生物：

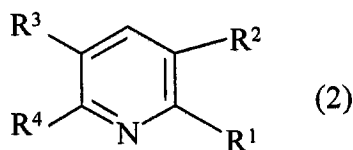
[0003]



[0004] 其中取代基 r_1 - r_7 具有不同值。

[0005] 专利 US 5916905 描述下式的吡啶衍生物：

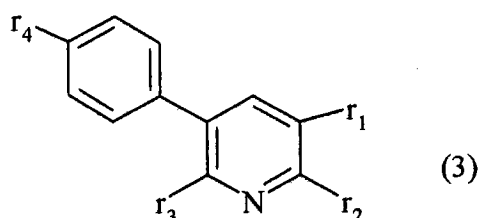
[0006]



[0007] 其中 R^3 和 R^4 可以代表芳基和 R^2 可以代表烷羰基氨基烷基。

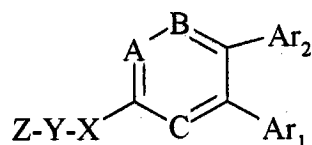
[0008] 专利申请 WO 2002/055502 描述下式化合物：

[0009]



[0010] 专利申请 WO 2006/113704 描述下式化合物：

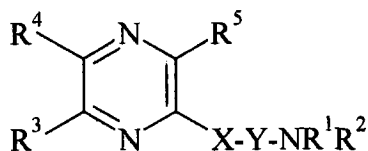
[0011]



[0012] 其中 B 可以代表氮原子, A 和 C 代表碳原子。

[0013] 专利申请 WO 2004/111034 描述下式的吡嗪衍生物：

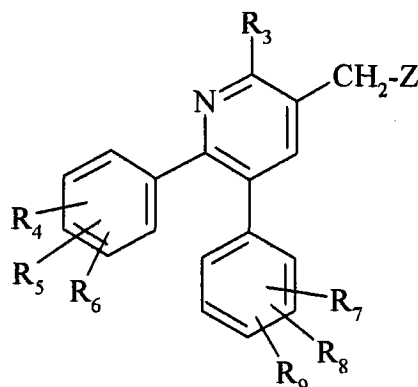
[0014]



[0015] 这些化合物被描述为 CB₁ 受体的调节剂。

[0016] 专利申请 W02006/042955 描述为大麻素受体 CB₁ 的拮抗性吡啶衍生物, 下式的:

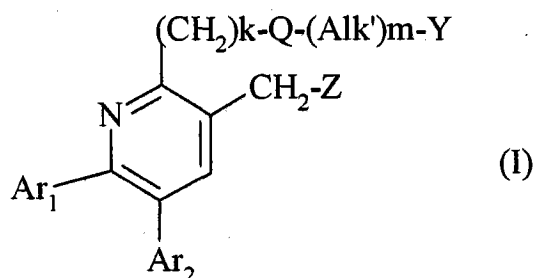
[0017]



[0018] 现在已经发现在 2 和 3 位携带特定取代基的新型 5,6-二芳基吡啶衍生物, 其在中枢和 / 或外周位置具有对大麻素受体 CB₁ 具有拮抗性质。

[0019] 本发明的目的为对应于下式的化合物:

[0020]



[0021] 其中:

[0022] -Q 代表氧原子、硫原子或基团 -NR₁-, 其中 R₁ 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基;

[0023] -Z 代表基团 -N(R₃)XR₄、-N(R₃)COOR₅ 或 -OCON(R₃)R₅;

[0024] -X 代表基团 -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- 或 -CSN(R₆)-;

[0025] -R₃ 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基;

[0026] -R₄ 代表:

[0027] 。(C₃-C₁₀) 烷基, 其被 CF₃ 取代或未被取代;

[0028] 。非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: (C₁-C₄) 烷基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或氰基;

[0029] 。饱和或不饱和的, 含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团, 其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、氰基、硝基和氧代基;

[0030] 。吡啶基, 其是未被取代的或被以下基团取代: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、氰基或硝基;

[0031] 。四氢萘基; 萘基;

[0032] 。苯并噻吩基或苯并呋喃基;

[0033] 。苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤

素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

[0034] 。苯并二氧杂环戊烯基 (benzodioxyle)；

[0035] 。苯氧基亚甲基或 1- 苯氧基亚乙基，其中所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；所述亚甲基或亚乙基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：(C₁-C₄) 烷基或 (C₃-C₇) 环烷基；

[0036] 。苯基环丙基，该苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

[0037] 。(C₁-C₂) 亚烷基，其被一个或两个相同或不同的选自以下的取代基取代：

[0038] (i) C₃-C₁₂ 非芳族碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的 (C₁-C₄) 烷基取代一次或多次；

[0039] (ii) 苯基，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷酰基、氰基、硝基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

[0040] (iii) 饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、氰基或硝基；

[0041] 。而且，当 X 代表基团 -CON(R₆)- 或 -CSN(R₆)- 时，R₄ 可以代表基团 (C₁-C₆) 烷酰基或苯甲酰或苄基羰基，所述基团的苯基是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈；

[0042] -R₅ 代表苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子或 (C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇R₈ 基团；

[0043] -R₆ 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基；

[0044] - 或 R₄ 和 R₆ 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷酰基、NR₇R₈ 或 CONR₇R₈ 或苯基；所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基或三氟甲基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基或 OS(O)_nAlk、S(O)_nAlk 或 NR₇R₈ 基团；

[0045] -R₇ 和 R₈ 彼此独立地各自代表氢原子、(C₁-C₄) 烷基，或 R₇ 和 R₈ 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团，其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子；

[0046] -Ar₁ 和 Ar₂ 彼此独立地各自代表苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以

下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫代基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 基团；

[0047] $-Y$ 代表基团 $-R_1$ 、 $-OR_5$ 、 $-N(R_3)X'R_4$ 、 $-N(R_3)COOR_5$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-CON(R_3)R_5$ 、 $-CSN(R_3)R_5$ 、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)-O-R_2$ 、 $-SO_2R_2$ 、 $-SO_2N(R_3)R_5$ 或 $-OCON(R_3)R_5$ ；

[0048] $-R_1$ 代表基团 $-CN$ 或饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氮、氧和硫的杂原子，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基、硝基或被氧代基取代；

[0049] $-X'$ 代表基团 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CON(R_6)-$ 或 $-CSN(R_6)-$ ；

[0050] $-R_2$ 代表：

[0051] (C_1-C_{10}) 烷基，其是未被取代的或被选自以下的取代基取代： CF_3 、 (C_1-C_4) 烷氧基和羟基；

[0052] 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基、

[0053] 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、 $S(O)_nAlk$ 或 $OS(O)_nAlk$ ；

[0054] 苣基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、 $S(O)_nAlk$ 或 $OS(O)_nAlk$ ；

[0055] $-R_3$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；

[0056] $-R_4$ 代表：

[0057] (C_1-C_{10}) 烷基，其是未被取代的或被基团 CF_3 取代；

[0058] 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次： (C_1-C_4) 烷基、羟基、卤素原子、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基或氰基；

[0059] 饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基、硝基和氧代基；

[0060] 吡啶基，其是未被取代的或被以下基团取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基或硝基；

[0061] 四氢萘基；萘基；

[0062] 苯并噻吩基或苯并呋喃基；

[0063] 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、苯基、 $S(O)_nAlk$ 、 $OS(O)_nAlk$ 或 NR_7R_8 ；

[0064] 苯并二氧杂环戊烯基；

[0065] 苯氧基亚甲基或 1-苯氧基亚乙基，其中所述苯基是未被取代的或被相同或不同

的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇·R₈；其中亚甲基或亚乙基是未被取代的或用 (C₁-C₄) 烷基或用 (C₃-C₇) 环烷基取代一次或多次；

[0066] 。苯基环丙基，该苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇·R₈；

[0067] 。(C₁-C₂) 亚烷基用一个或两个相同或不同的选自以下的取代基取代：

[0068] (i) C₃-C₁₂ 非芳族碳环状基团，其是未被取代的或被 (C₁-C₄) 烷基取代一次或多次；

[0069] (ii) 苯基，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷酰基、氰基、硝基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇·R₈；

[0070] (iii) 饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、氰基或硝基；

[0071] 。而且，当时 X' 代表基团 -CON(R₆')- 或 -CSN(R₆')-、R₄' 可以代表基团 (C₁-C₆) 烷酰基或苯甲酰或苄基羰基，所述基团的苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷酰基、苯基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇·R₈；

[0072] -R₅' 代表：

[0073] 。氢原子；

[0074] 。(C₁-C₁₀) 烷基，其是未被取代的或被基团 CF₃ 取代；

[0075] 。非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基；

[0076] 。苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk、OS(O)_nAlk 或 NR₇·R₈；

[0077] - 或者 R₃' 和 R₅' 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷基、苯基或 NR₇·R₈、CONR₇·R₈；其中所述 (C₁-C₄) 烷基是未被取代的或被三氟甲基取代；和所述苯基是未被取代的或被以下取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、OS(O)_nAlk 或 S(O)_nAlk；

[0078] -R₆' 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基；

[0079] - 或 R₄' 和 R₆' 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：(C₁-C₄) 烷基、苯基、卤素原子、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、氧代基、(C₁-C₄) 烷酰基、NR₇·R₈ 或 CONR₇·R₈；所述

(C₁-C₄) 烷基是未被取代的或被三氟甲基取代 ; 和所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次 : 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、OS(O)_nAlk 或 S(O)_nAlk ;

[0080] -R₇' 和 R₈' 彼此独立地各自代表氢原子、(C₁-C₄) 烷基或 R₇' 和 R₈' 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团, 其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子 ;

[0081] -Alk 代表直链或支链的 (C₁-C₇) 烷基 ;

[0082] -Alk' 代表直链或支链的 (C₁-C₅) 烷基 ;

[0083] -n 代表 0、1 或 2 ;

[0084] -k 代表 0 或 1 ;

[0085] -m 代表 0 或 1 ;

[0086] 呈碱形式或与酸的加成盐形式。

[0087] 在本发明主题的式 (I) 化合物中, 挑选出 :

[0088] - 式 (IA) 化合物, 其中 Y 代表基团 -C(O)R₂' ;

[0089] - 式 (IB) 化合物, 其中 Y 代表基团 -SO₂R₂' ;

[0090] - 式 (IC) 化合物, 其中 Y 代表基团 -CON(R₃')R₅' ;

[0091] - 式 (ID) 化合物, 其中 Y 代表基团 -CSNR₃'R₅' ;

[0092] - 式 (IE) 化合物, 其中 Y 代表基团 -C(O)-O-R₂' ;

[0093] - 式 (IF) 化合物, 其中 Y 代表基团 -NR₇'R₈' ;

[0094] - 式 (IH) 化合物, 其中 Y 代表基团 -N(R₃')X'R₄' ;

[0095] - 式 (IJ) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OR₅' ;

[0096] - 式 (IK) 化合物, 其中 Y 代表基团 -SO₂N(R₃')R₅' ;

[0097] - 式 (IL) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OCON(R₃')R₅' ;

[0098] - 式 (IM) 化合物, 其中 Y 代表基团 -R₁' ;

[0099] - 式 (IN) 化合物, 其中 Y 代表基团 -N(R₃')COO'R₅'。

[0100] 根据本发明第一种变型, 式 (I) 化合物对应于下面的化合物 :

[0101] - 式 (IA₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -C(O)R₂' ;

[0102] - 式 (IB₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -SO₂R₂' ;

[0103] - 式 (IC₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -CON(R₃')R₅' ;

[0104] - 式 (ID₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -CSNR₃'R₅' ;

[0105] - 式 (IE₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -C(O)-O-R₂' ;

[0106] - 式 (IF₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -NR₇'R₈' ;

[0107] - 式 (IJ₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -OR₅' ;

[0108] - 式 (IM₁) 化合物, 其中 Y 代表基团 -R₁' ;

[0109] 其中 k 代表 1, Q 代表 NR₁, R₁ 优选地为氢原子或甲基, Alk' 代表直链 (C₂-C₄) 烷基, 和其它取代基如对于式 (I) 化合物所定义。

[0110] 根据第一种变型, R₂'、R₃'、R₅'、R₇' 和 R₈' 优选地具有下面的定义 :

[0111] -R₂' 代表 :

[0112] -(C₁-C₁₀) 烷基, 其是未被取代的或被选自以下的取代基取代 : CF₃、(C₁-C₄) 烷氧基或羟基 ;

[0113] - 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、羟基或三氟甲基;

[0114] - 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

[0115] - 苄基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

[0116] - $R_{3'}$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基;

[0117] - $R_{5'}$ 代表:

[0118] - 氢原子;

[0119] - (C_1-C_{10}) 烷基, 其是未被取代的或被基团 CF_3 取代;

[0120] - 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷氧基;

[0121] - 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷基硫代基或三氟甲硫基;

[0122] - $R_{3'}$ 和 $R_{5'}$ 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团, 其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、三氟甲基或未被取代的或被三氟甲基取代的 (C_1-C_4) 烷基;

[0123] - $R_{7'}$ 和 $R_{8'}$ 彼此独立地各自代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基, 或 $R_{7'}$ 和 $R_{8'}$ 与跟它们连接的氮原子一起, 构成 4-8 个原子的饱和杂环基团, 其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子。

[0124] 根据该第一种变型, 式 (IA₁)、(IB₁)、(IC₁) 和 (IJ₁) 化合物是特别优选的。

[0125] 根据本发明第二种变型, 式 (I) 化合物对应于下面的化合物:

[0126] - 式 (IB₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 $-SO_2R_{2'}$;

[0127] - 式 (IC₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 $-CON(R_{3'})R_{5'}$;

[0128] - 式 (IF₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 $-NR_{7'}R_{8'}$;

[0129] - 式 (IJ₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 $-OR_{5'}$;

[0130] - 式 (IK₂) 化合物, 其中 Y 代表基团 $-SO_2N(R_{3'})R_{5'}$;

[0131] 其中 k 代表 1, Q 代表氧原子, Alk' 代表直链 (C_2-C_4) 烷基, 和其它取代基如对于式 (I) 化合物所定义。

[0132] 根据该第二种变型, $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{5'}$ 、 $R_{7'}$ 和 $R_{8'}$ 优选地具有下面的定义:

[0133] - $R_{2'}$ 代表:

[0134] - (C_1-C_{10}) 烷基, 其是未被取代的或被选自以下的取代基取代: CF_3 、(C_1-C_4) 烷氧基和羟基;

[0135] - (C_3-C_{12}) 非芳族碳环基团, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次: 卤素原子、(C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、(C_1-C_4) 烷氧基;

[0136] - 苯基, 其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次:

卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基和三氟甲硫基；

[0137] -R₃' 代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基；

[0138] -R₅' 代表；

[0139] - 氢原子；

[0140] -(C₁-C₁₀) 烷基，其是未被取代的或被基团 CF₃ 取代；

[0141] - 非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基；

[0142] - 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基和三氟甲硫基；

[0143] -R₃' 和 R₅' 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、三氟甲基或未被取代的或被三氟甲基取代的 (C₁-C₄) 烷基；

[0144] -R₇' 和 R₈' 彼此独立地各自代表氢原子、(C₁-C₄) 烷基或 R₇' 和 R₈' 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团，其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子。

[0145] 根据本发明第三种变型，式 (I) 化合物对应于下面的化合物：

[0146] - 式 (IA₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -C(O)R₂'；

[0147] - 式 (IB₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -SO₂R₂'；

[0148] - 式 (IC₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -CON(R₃')R₅'；

[0149] - 式 (IF₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -NR₇'R₈'；

[0150] - 式 (IH₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -N(R₃')X'R₄'；

[0151] - 式 (IJ₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -OR₅'；

[0152] - 式 (IM₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -R₁'；

[0153] - 式 (IL₃) 化合物，其中 Y 代表基团 -OCON(R₃')R₅'；

[0154] 其中 k 代表 0, m 代表 0 或 1, Q 代表氧原子, Alk' 代表直链 (C₂-C₄) 烷基、和其它取代基如对于式 (I) 化合物所定义。

[0155] 根据该第三种变型、R₁'、R₂'、R₃'、R₄'、R₅'、R₆'、R₇'、R₈' 和 X' 优选地具有下面的定义：

[0156] -R₁' 代表含氧的、含硫的或含氮的，饱和或不饱和的 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氮、氧和硫的杂原子，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或被氧代基取代；

[0157] -X' 代表基团 -CO-、-SO₂-、-CON(R₆')- 或 -CSN(R₆')-；

[0158] -R₂' 代表；

[0159] -(C₁-C₁₀) 烷基，其是未被取代的或被选自以下的取代基取代：CF₃、(C₁-C₄) 烷氧基和羟基；

[0160] - 非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基；

[0161] - 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：

卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基和三氟甲硫基；

[0162] -R₃，代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基；

[0163] -R₄，代表：

[0164] -(C₁-C₁₀) 烷基，其是未被取代的或被基团 CF₃ 取代；

[0165] -非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：(C₁-C₄) 烷基、羟基、卤素原子、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基；

[0166] -饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基或氧代基；

[0167] -苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基或 NR₇，R₈；

[0168] -R₅，代表：

[0169] -氢原子；

[0170] -(C₁-C₁₀) 烷基，其是未被取代的或被基团 CF₃ 取代；

[0171] -非芳族 (C₃-C₁₂) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、羟基、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基；

[0172] -苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、三氟甲硫基、S(O)_nAlk 或 OS(O)_nAlk；

[0173] -R₃ 和 R₅ 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、NR₇，R₈ 或 CONR₇，R₈；

[0174] -R₆，代表氢原子或 (C₁-C₄) 烷基；

[0175] -或 R₄ 和 R₆ 与跟它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、羟基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄) 烷基硫代基、氧代基，或被是未被取代的或被三氟甲基取代的 (C₁-C₄) 烷基取代；

[0176] -R₇ 和 R₈ 彼此独立地各自代表氢原子、(C₁-C₄) 烷基或 R₇ 和 R₈ 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的饱和杂环基团，其可包含其它选自氮、氧或硫原子的杂原子；

[0177] -和 Alk 代表直链或支链的 (C₁-C₇) 烷基。

[0178] 关于在式 (I) 化合物中的 Z，和特别地在对应于上述三种变型的式的化合物中的 Z，区分出下面的三种优选的基团 Z：

[0179] -(Z₁)：-N(R₃)COR₄；

[0180] -(Z₂)：-N(R₃)SO₂R₄；

[0181] -和 (Z₃)：-N(R₃)CON(R₆)R₄；

[0182] 其中 R₃、R₄ 和 R₆ 如对于式 (I) 化合物所定义。

[0183] 更特别地对于这三种优选的基团 Z₁、Z₂ 和 Z₃：

- [0184] $-R_3$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- [0185] $-R_4$ 代表：
- [0186] $\circ$ 。 (C_3-C_{10}) 烷基；
- [0187] $\circ$ 。 非芳族 (C_3-C_{12}) 碳环状基团，其是未被取代的或被相同或不同的 (C_1-C_4) 烷基取代一次或多次；
- [0188] $\circ$ 。 饱和或不饱和的，含氧的、含硫的或含氮的 4-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被一个或多个相同或不同的选自以下的取代基取代：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、羟基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、氰基或硝基；
- [0189] $\circ$ 。 吡啶基，其是未被取代的或在氮原子上被卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代；
- [0190] $\circ$ 。 苯基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、三氟甲硫基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 或 $OS(O)_nA1k$ ；
- [0191] $\circ$ 。 苄基，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷氧基、氰基、苯基、 $S(O)_nA1k$ 或 $OS(O)_nA1k$ ；
- [0192] $-R_6$ 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基；
- [0193] $-$ 或 R_4 和 R_6 与跟它们连接的氮原子一起构成 4-8 个原子的杂环基团，其可能包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子，其是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次： (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基酰基、 NR_7R_8 或 $CONR_7R_8$ ，苯基；所述苯基是未被取代的或被相同或不同的选自以下的取代基取代一次或多次：卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或三氟甲基；
- [0194] $-R_7$ 和 R_8 彼此独立地各自代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基或 R_7 和 R_8 与跟它们连接的氮原子一起构成选自哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、N- 甲基哌嗪基、氮杂~~革~~基和吗啉基的杂环基团；
- [0195] $-n$ 代表 0、1 或 2；
- [0196] $-$ 和 $A1k$ 代表直链或支链的 (C_1-C_7) 烷基。
- [0197] 特别地，对于 Z_1 和 Z_2 的取代基的定义如下：
- [0198] $-R_3$ 代表氢原子或甲基，优选地氢原子；
- [0199] $-R_4$ 代表：
- [0200] $\circ$ 。 (C_5-C_{10}) 烷基；
- [0201] $\circ$ 。 (C_5-C_7) 环烷基，其是未被取代的或被甲基取代一次或多次；
- [0202] $\circ$ 。 饱和的含氧的、含硫的或含氮的 4-8 个原子的杂环基团，其是未被取代的或被甲基取代一次或多次；
- [0203] $\circ$ 。 苯基，其被卤素原子或独立地选自以下的基团取代一次或多次：三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫代基、 SO_2A1k 或 OSO_2A1k ，
- [0204] $-$ 和 $A1k$ 代表直链或支链的 (C_1-C_7) 烷基。
- [0205] 还更特别地对于 Z_1 和对于 Z_2 ， R_4 代表 2- 丙基戊基、1- 丙基丁基、5- 甲基壬基、4- 甲基庚基、4- 甲基 -2,6- 二甲基庚基、环戊基、四甲基环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯

烷基、1,1,4,4-四甲基环戊基、2,2,5,5-四甲基呋喃基或2,2,5,5-四甲基吡咯烷基、苯基,该苯基是未被取代的或被以下基团取代:卤素原子、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基或被SO₂A1k或OSO₂A1k取代。A1k代表直链或支链的(C₁-C₇)烷基。

[0206] 特别地,对于Z₃取代基的定义如下:

[0207] -R₃代表氢原子或甲基;

[0208] -R₄代表:

[0209] 。(C₅-C₁₀)烷基;

[0210] 。(C₅-C₇)环烷基,其是未被取代的或被甲基取代一次或多次;

[0211] 。饱和的含氧的、含硫的或含氮的4-8个原子的杂环基团,其是未被取代的或被甲基取代一次或多次;

[0212] 。苯基取代一次或多次独立地用选自以下的基团卤素原子、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基硫代基、SO₂A1k或OSO₂A1k;

[0213] -A1k代表直链或支链的(C₁-C₇)烷基;

[0214] -和R₆代表氢原子或甲基。

[0215] 还更特别地对于Z₃, R₄代表环己基、苯基,其是未被取代的或被以下基团取代:卤素原子或用甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基。

[0216] 对于基团Ar₁和Ar₂,后者优选地彼此独立地各自代表苯基,该苯基是未被取代的或被每个独立地选自以下的取代基取代一次或多次:氯、溴原子、甲氧基或甲硫基。更优选地,Ar₁代表用氯或溴原子取代的苯基、和Ar₂代表苯基,其被至少两个卤素原子取代;这两个相同或不同的卤素原子选自氯或溴。

[0217] 式(I)化合物可以包含一个或多个不对称碳原子。它们可以因此以对映异构体或非对映异构体形式存在。这些对映异构体和非对映异构体,以及它们混合物,包括外消旋混合物,形成本发明的一部分。

[0218] 式(I)化合物可以呈碱形式或与酸的加成盐形式存在。这种加成盐形成本发明的一部分。

[0219] 这些盐可以用可药用的酸进行制备,但是其它的,例如用于纯化或分离式(I)化合物的酸的盐也形成本发明的一部分。

[0220] 在本发明的上下文中,理解:

[0221] -卤素原子:氟,氯,溴或碘;

[0222] -(C₁-C₄)烷基或分别地(C₂-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₄)烷基、(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₇)烷基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₅-C₁₀)烷基:直链或支链的饱和的(C₁-C₄)脂族基团,或分别地(C₂-C₆), (C₁-C₆), (C₂-C₄), (C₁-C₅), (C₁-C₇), (C₁-C₁₀)或(C₅-C₁₀)脂族基团。举例而言,可以提到甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、己基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、2-丙基戊基、5-甲基壬基、4-甲基庚基、4-甲基-2,6-二甲基庚基等。

[0223] -(C₁-C₄)烷氧基或分别地(C₁-C₆)烷氧基:O-烷基,其中该烷基如上所定义;

[0224] -(C₁-C₄)烷基硫代基:S-烷基,其中该烷基如上所定义;

[0225] -(C₁-C₄)烷酰基:烷基-羰基,其中该烷基如上所定义。

[0226] 非芳族C₃-C₁₂碳环状基团包含稠合或桥联的单或多环基团。该单环基团包括,例如环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基;环己基和环戊基是优选的。

稠合、桥联或螺环的二环或三环基团包括,例如降龙脑基、龙脑基、异龙脑基、降金刚烷基、金刚烷基、螺 [5.5] 十一烷基、双环 [2.2.1] 庚基、双环 [3.2.1] 辛基;双环 [3.1.1] 庚基。

[0227] 由两个取代基与跟它们连接的氮原子一起构成的 3 至 8 个链节的含氮杂环基团包含饱和基团,如 azéridinyle、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、全氢氮杂~~革~~基、全氢吡辛因基;饱和或不饱和的还包含第二个选自氧、硫或氮原子的杂原子的基团,如咪唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、噁唑基或噻唑基。不饱和的 3-8 个链节的含氮杂环基团还包含一个或多个杂原子,包含咪唑基、吡咯基、吡唑基、异噻唑基和异噁唑基。

[0228] 饱和或不饱和的,含氧的、含硫的或含氮的 3-8 个原子杂环基团特别地包含呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基和吡咯基。

[0229] 在根据本发明的化合物中,尤其可以提到下面的化合物:

[0230] -N-([6-(4-溴苯基)-2-[(丁酰氨基)甲基]-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0231] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(甲氧基乙酰基)氨基]甲基]-吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0232] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羟基乙酰基氨基)甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0233] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(丙基磺酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0234] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(4-(三氟甲基)苯基)磺酰基]氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0235] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(4-(三氟甲基)苄基)磺酰基]氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0236] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(甲基磺酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0237] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(丙基氨基甲酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0238] -N-([2-[(苯胺基羰基)氨基]甲基]-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0239] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(丙基氨基)carbonothioyl]氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0240] -(6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰)氨基]甲基]吡啶-2-基]甲基)氨基甲酸丙酯;

[0241] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)乙基]氨基]甲基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0242] -N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0243] -N-([2-[(3-氨基-3-氧代乙基)(甲基)氨基]甲基]-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0244] -N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-({甲基[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0245] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羟基乙酰基)氨基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0246] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)氨基甲酰基]氨基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺;

[0247] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羟基乙酰基)氨基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0248] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(3-羟基丙酰基)氨基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0249] -N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{2-(二甲基氨基)乙氧基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0250] -丙基氨基甲酸[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[4-(三氟甲基)苯甲酰]氨基}甲基)吡啶-2-基]甲酯;

[0251] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0252] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{3-[(甲基磺酰基)氨基]丙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0253] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{2-[(异丙基磺酰基)氨基]乙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0254] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙氧基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0255] -N-{[2-(2-氨基乙氧基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0256] -N-{[6-(4-氯苯基)-2-{{2-[(环丙基羰基)氨基]乙氧基}-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0257] 呈碱形式或呈与酸的加成盐形式。

[0258] 在这些化合物中,下面的化合物是优选的:

[0259] -N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羟基乙酰基)氨基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0260] -N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(2-羟基乙基)(甲基)-氨基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0261] -N-{[2-{{[(3-氨基-3-氧代丙基)(甲基)氨基]甲基}-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0262] -N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-({甲基[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}甲基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0263] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{{(羟基乙酰基)氨基}甲基}吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0264] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-({[(2-氟苄基)氨基甲酰基]氨基}

甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺;

[0265] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羟基乙酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0266] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(3-羟基丙酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0267] 呈碱形式或呈与酸的加成盐形式。

[0268] 更特别地,下面的化合物是优选的:

[0269] -N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羟基乙酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

[0270] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羟基乙酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺;

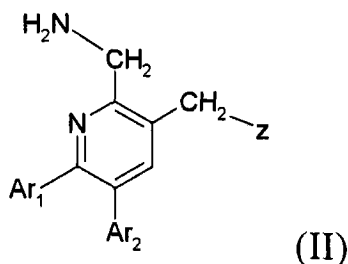
[0271] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([(2-氟苄基)氨基甲酰基]氨基)甲基]吡啶-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺;

[0272] -N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羟基乙酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0273] 呈碱形式或呈与酸的加成盐形式。

[0274] 根据本发明,通式(II)化合物,其中Z、Ar₁和Ar₂如对于(I)所定义:

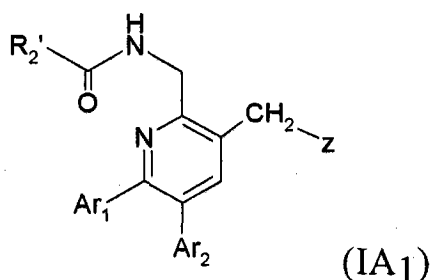
[0275]



[0276] 用以下进行处理:

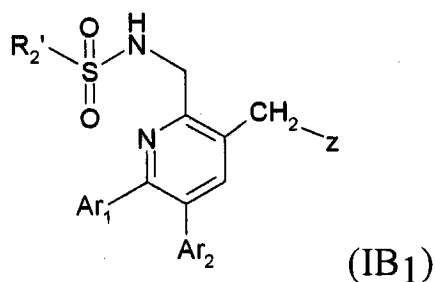
[0277] -或者用通式R₂CO₂H的酸(III),其中R₂如在(I)中所定义或用所述酸的活化衍生物进行处理以获得通式(IA₁)化合物:

[0278]



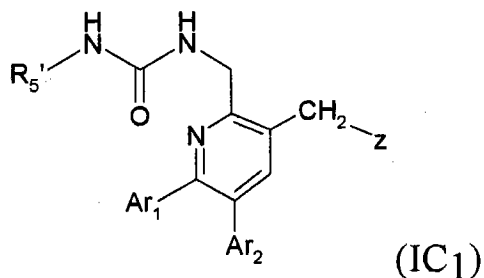
[0279] -或用通式R₂SO₂Hal的磺酰卤(IV)进行处理,其中R₂如在(I)中所定义和Hal代表卤素,优选氯,以获得通式(IB₁)化合物:

[0280]



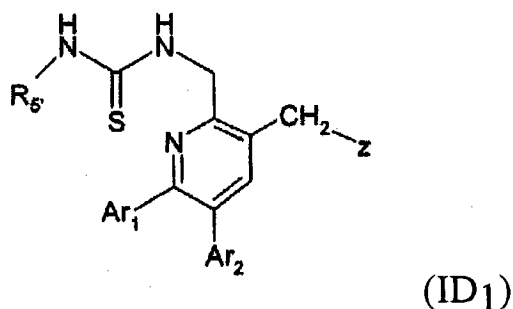
[0281] - 或用通式 $R_5-N=C=O$ 的异氰酸酯 (V) 进行处理, 其中 R_5 如在 (I) 中所定义, 以获得通式 (IC₁) 化合物, 其中 R_3 对应于氢原子:

[0282]



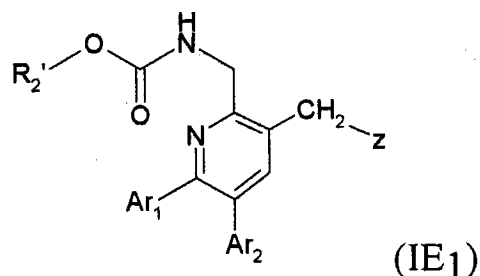
[0283] - 或用通式 $R_5-N=C=S$ 的异硫代氰酸酯 (Vbis) 进行处理, 其中 R_5 如在 (I) 中所定义, 以获得通式 (ID₁) 化合物:

[0284]



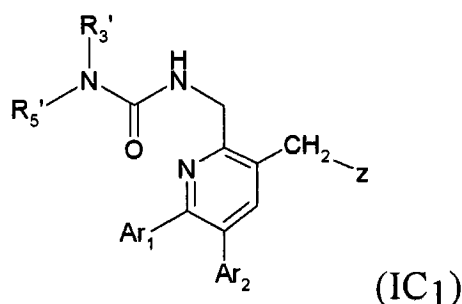
[0285] - 或用通式 $HalCOOR_2$ 的芳氧基羰基卤 (VI) 进行处理, 其中 R_2 如在 (I) 中所定义和 Hal 代表卤素, 以获得通式 (IE₁) 化合物:

[0286]



[0287] 或者, 根据本发明, 如上所定义的化合物 (IE₁) 可以被看作用于获得根据本发明的其它化合物 (I) 的中间体。特别地, 当必须制备通式 (IC₁) 化合物时, (IE₁) 用通式 R_3R_5NH 的胺 (VII) 进行处理, 其中 R_3 和 R_5 如在 (I) 中所定义, :

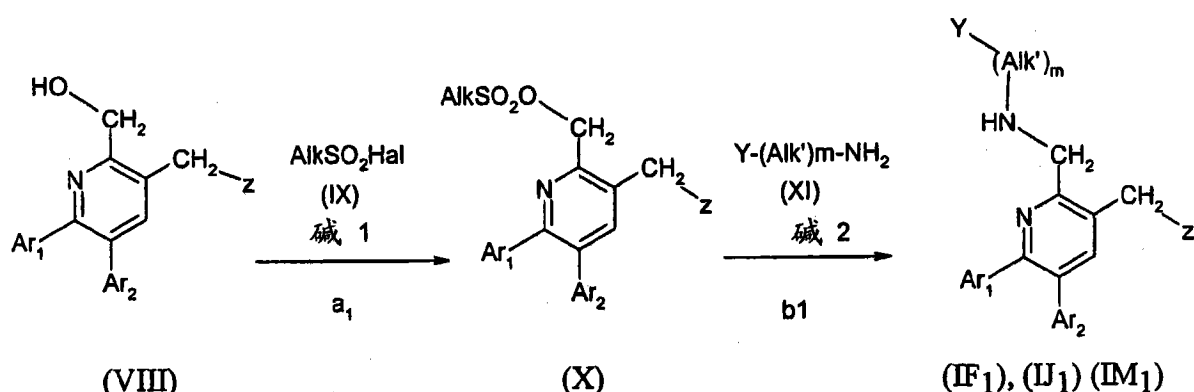
[0288]



[0289] 根据本发明,通式 (IF₁)、(IJ₁) 或 (IM₁) 的化合物根据下面的反应方案进行制备:

[0290] 方案 1

[0291]

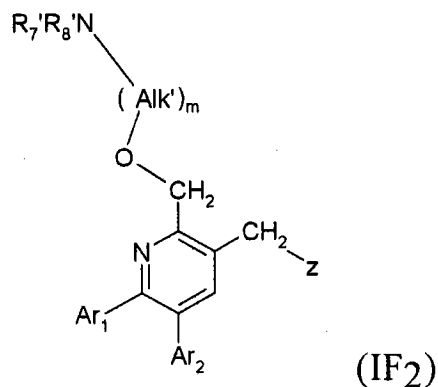


[0292] 在步骤 a₁ 中,在碱,优选地三乙胺存在下,通式 (VIII) 醇用通式 Alk-SO₂-Hal 的磺酰卤 (IX) 进行处理,其中 Alk 代表烷基,优选地甲基,和 Hal 代表卤素,优选地氯,例如甲烷磺酰氯,以得到通式 (X) 化合物。

[0293] 在碱,例如碳酸钾存在下,包含离去基团的化合物 (X) 用通式 Y-(Alk')_m-NH₂ 的伯胺 (XI) 进行处理,其中 Y、Alk' 和 m 对应于对式 (IF₁)、(IJ₁) 和 (IM₁) 给出的定义。

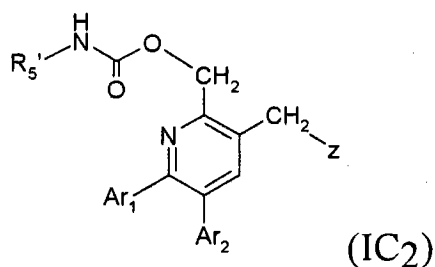
[0294] 根据本发明,在碱(例如叔-丁醇钾)存在下,在非质子溶剂(如二噁烷)中在高温下,当通式 (X) 化合物用通式 R₇,R₈,N-(Alk')_m-OH 的醇 (XII) 进行处理时,通式 (X) 化合物还得到通式 (IF₂) 化合物,其中 R₇, 和 R₈, Alk' 和 m 如在 (I) 中所定义:

[0295]



[0296] 根据本发明,当通式 (VIII) 化合物用通式 R₅, -N=C=O 的异氰酸酯 (V) 进行处理时,其中 R₅, 如对于 (I) 所定义,获得通式 (IC₂) 的氨基甲酸酯:

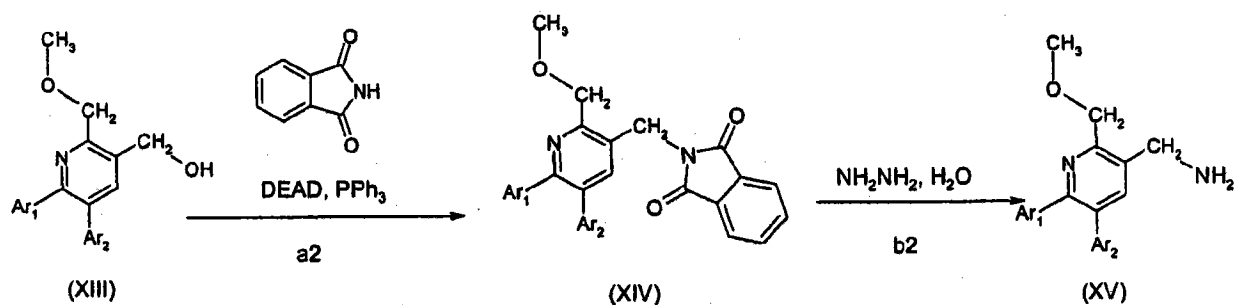
[0297]



[0298] 当 $Z = -N(R_3)XR_4$ 或 $-N(R_3)COOR_5$, 其中 $x = -CO$ 、 $-SO_2$ 、 $-CONR_6$ 或 $-CSNR_6$, 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如在 (I) 中所定义时, 根据下面的反应方案获得通式 (VIII) 化合物:

[0299] 方案 2

[0300]



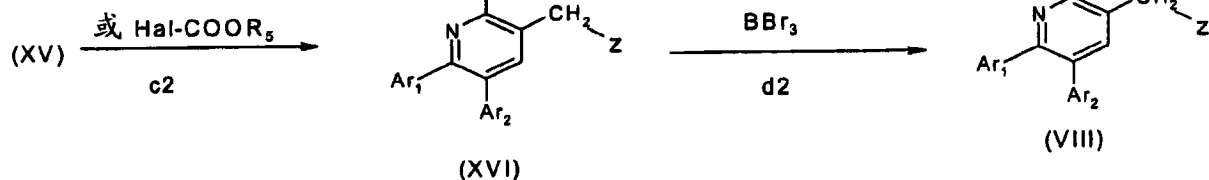
[0301]

R_4-CO_2H 的活化衍生物

或 R_4-SO_2Cl

或 $R_4-N=C=O$

或 $R_4-N=C=S$



[0302] 在步骤 a_2 中, 携带羟基的通式 (XIII) 化合物用于 Mitsunobu 反应中, 在邻苯二甲酰亚胺、DEAD 和三苯基膦存在下, 得到通式 (XIV) 化合物, 其在步骤 b_2 中在回流的甲醇中用水合肼进行处理, 获得通式 (XV) 胺。

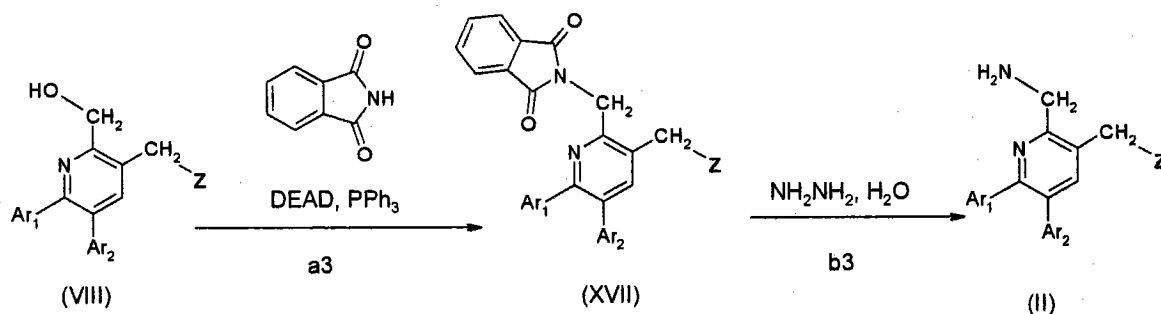
[0303] 这种式 (XV) 胺是重要的中间体, 并根据在专利申请 WO 2006/042955A1 中描述的方法, 在步骤 c_2 中可以获得 Z 的不同变型。特别地, 使式 (XV) 胺与下面的反应剂之一反应: R_4-CO_2H 、 R_4SO_2Cl 、 $R_4N=C=O$ 、 $R_4-N=C=S$ 、 $Hal-COOR_5$ 。

[0304] 如此获得的通式 (XVI) 化合物在步骤 d_2 中用脱烷基化剂 (例如三溴化硼或氢溴酸) 进行处理, 得到通式 (VIII) 化合物。

[0305] 通式 (II) 化合物由通式化合物 (VIII) 根据下面的反应方案获得:

[0306] 方案 3

[0307]

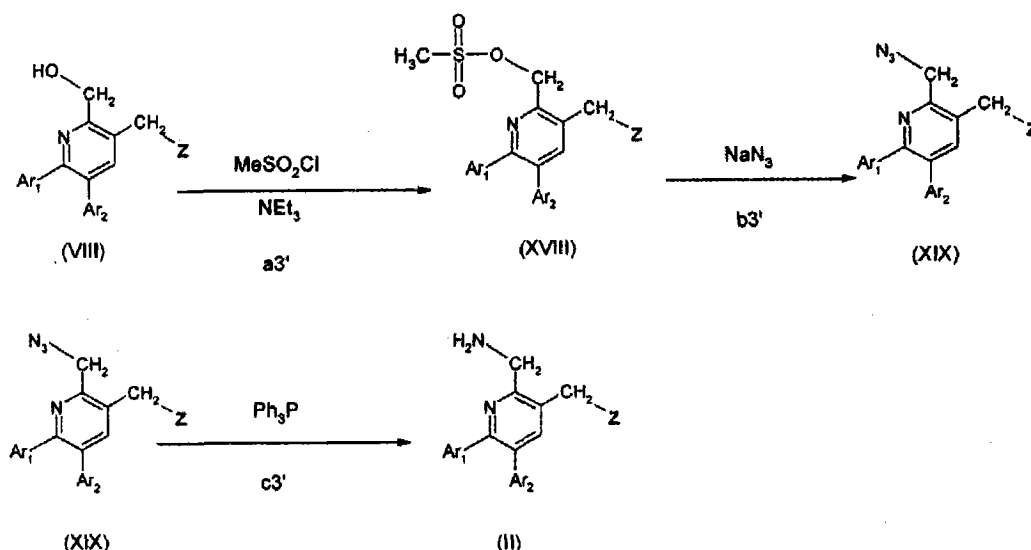


[0308] 在步骤 a_3 中, 在邻苯二甲酰亚胺, DEAD 和 PPh_3 存在下, 通式 (VIII) 化合物用于 Mitsunobu 反应, 得到中间体 (XVII), 其在步骤 b_3 中用水合肼处理后, 得到通式 (II) 化合物。

[0309] 或者, 式 (II) 化合物可以由通式 (VIII) 化合物根据下面的反应方案获得。

[0310] 方案 3'

[0311]



[0312] 在步骤 $a_{3'}$ 中, 将离去基团引入到醇官能上, 例如烷基磺酸酯如甲烷磺酸酯。在氮化钠存在下, 如此获得的通式 (XVIII) 化合物可以用于取代反应, 以得到通式 (XIX) 氮化物。这些氮化物可以在例如三苯基膦存在下被还原, 以得到通式 (II) 胺。

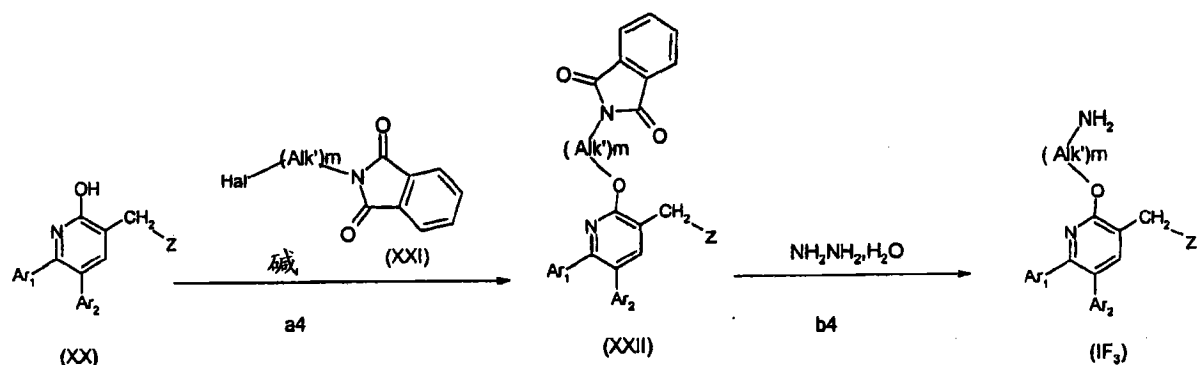
[0313] 通式 (XIII) 化合物的制备被描述在专利申请 W02006/042955A1 中。

[0314] 根据本发明, 当通式 (XX) 化合物, 其中 Ar_1 、 Ar_2 和 Z 如对于 (I) 所定义, 用通式 $\text{N-邻苯二甲酰亚胺-(Alk')}_m\text{-Hal}$ 的烷基化剂 (XXI) 进行处理时, 其中 Alk' 和 m 如对于所定义 (I) 和 Hal 代表离去基团 (例如卤素原子, 优选地溴) 在碱 (例如碳酸钾、碳酸铯或碳酸银) 存在下, 在溶剂 (例如甲苯或氯仿) 中, 在这些溶剂的回流温度下, 获得通式 (XXII) 化合物。在该反应中, 使用的烷基化剂 (XXI) 可以携带不同于邻苯二甲酰亚氨基的胺-官能保护基、例如 BOC 基团。

[0315] 根据反应方案 4 的步骤 b_4 , 当化合物 (XXII) 在甲醇回流时用水合肼进行处理时, 获得通式 (IF₃) 化合物, 其中基团 R_7 和 R_8 都为氢原子:

[0316] 方案 4

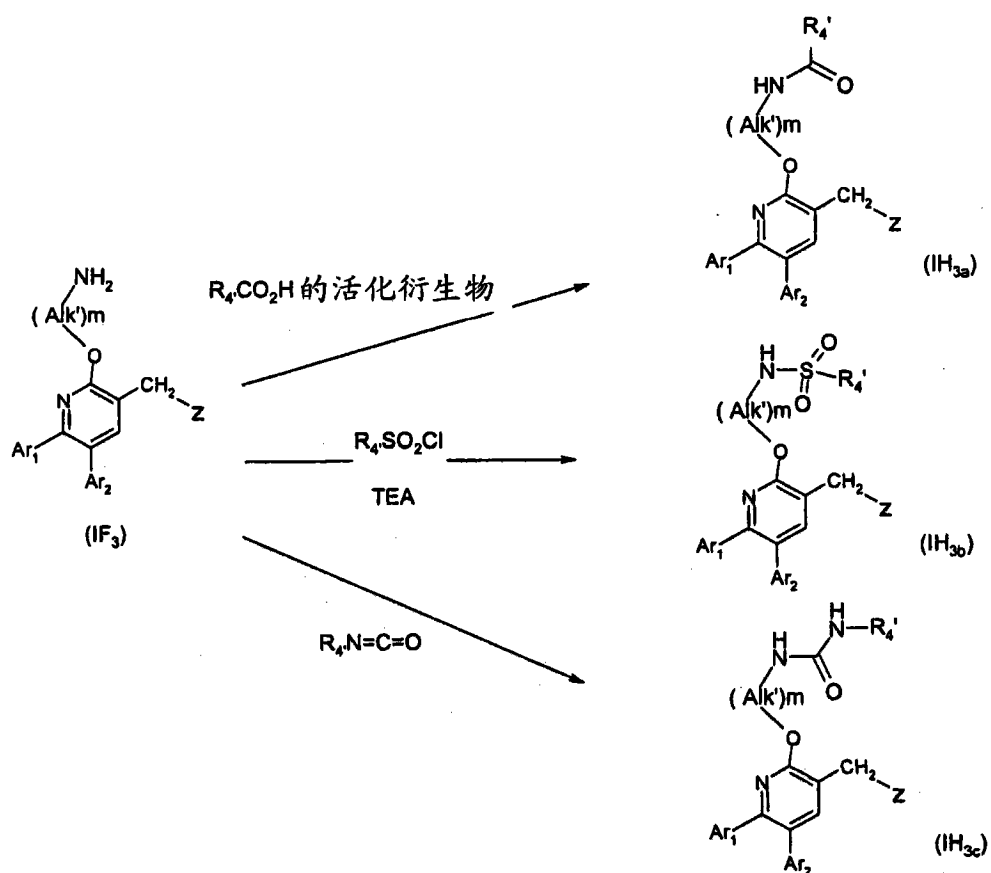
[0317]



[0318] 这种化合物 IF_3 , 除了为根据本发明的化合物 (I), 也是可以, 例如, 获得不同通式 (IH_3) 化合物的中间体:

[0319] 方案 5

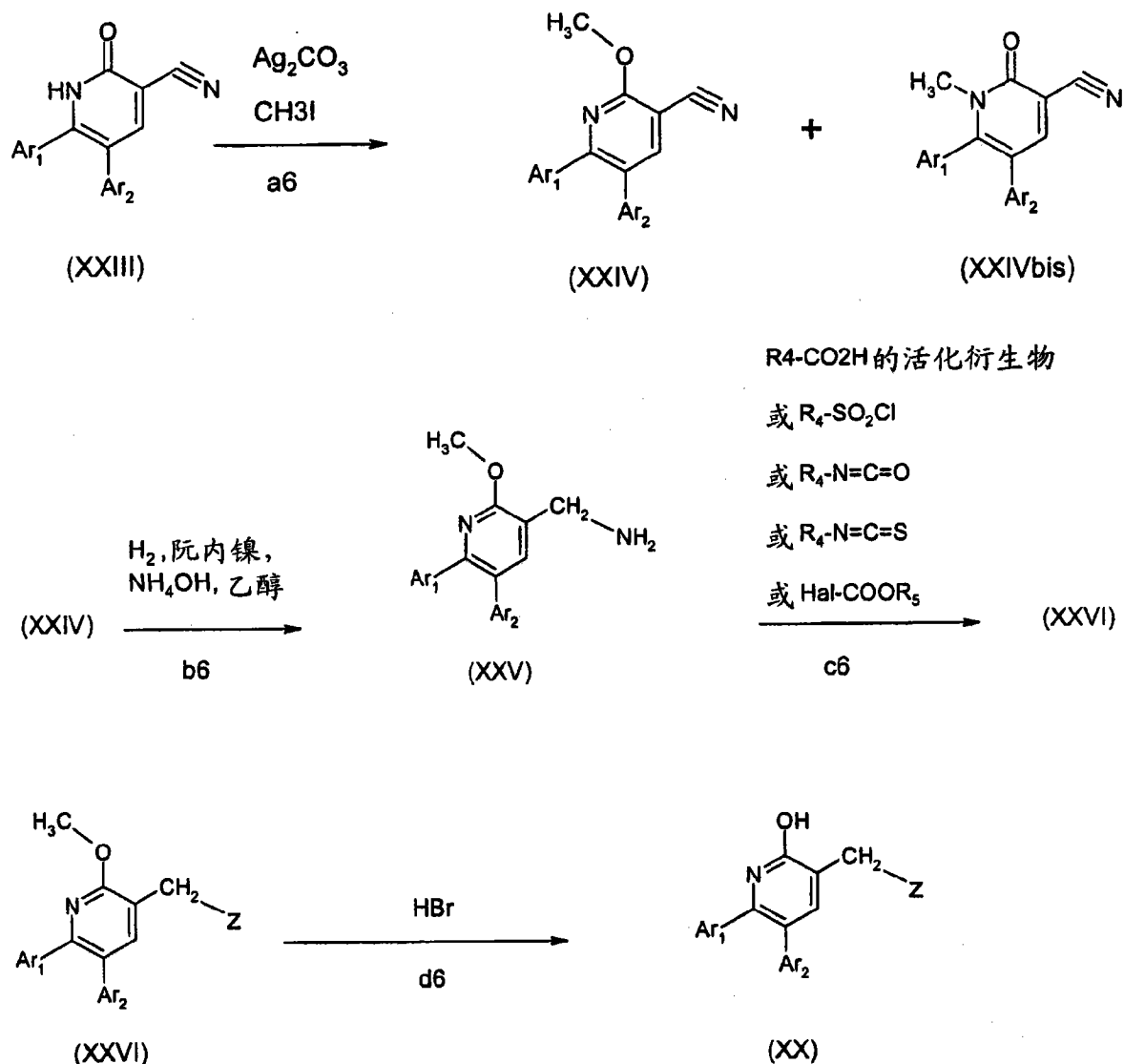
[0320]



[0321] 下面方案 6 说明了通式 (XX) 化合物的制备方法：

[0322] 方案 6

[0323]



[0324] 在步骤 a₆ 中, 在碱 (如碳酸银) 存在下, 吡啶酮 (XXIII) 使用甲基碘进行 O-烷基化, 得到通式 (XXIV) 的吡啶。

[0325] 该反应还产生通式 (XXIVbis) N-甲基吡啶酮, 其通过色谱分离方法或通过重结晶从希望的通式 (XXIV) 化合物中分离出。

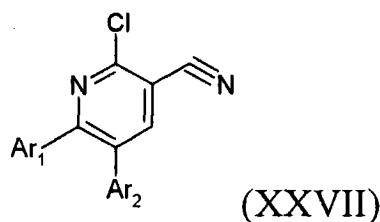
[0326] 在步骤 b₆ 中, 在通式 (XXIV) 化合物上存在的腈官能被还原为伯胺官能, 以得到通式 (XXV) 化合物。这种还原反应, 例如通过在阮内镍和氨水存在下的催化氢化, 或使用硼烷-二甲基硫醚络合物进行。

[0327] 根据在专利申请 W02006/042955A1 中描述的方法, 通式 (XXV) 胺, 其是重要中间体, 在步骤 c₆ 中可以获得对 (I) 所定义的 Z 的不同变型。根据方案 6, 尤其获得式 (XXVI) 化合物, 其中 Z 对应于 -NH-SO₂-R₄、-NH-COR₄、-NH-CO-NHR₄ 或 -NH-CS-NHR₄。

[0328] 最后, 在步骤 d₆ 中, 在前面步骤中获得的通式 (XXVI) 化合物用脱烷基化剂进行处理, 以得到通式 (XX) 化合物。可以使用各种类型的脱烷基化剂; 例如, 氢溴酸或三溴化硼。

[0329] 专利申请 W02003/082191 描述了可以获得通式 (XXIII) 化合物以及通式 (XXVII) 的含氯化合物的制备:

[0330]

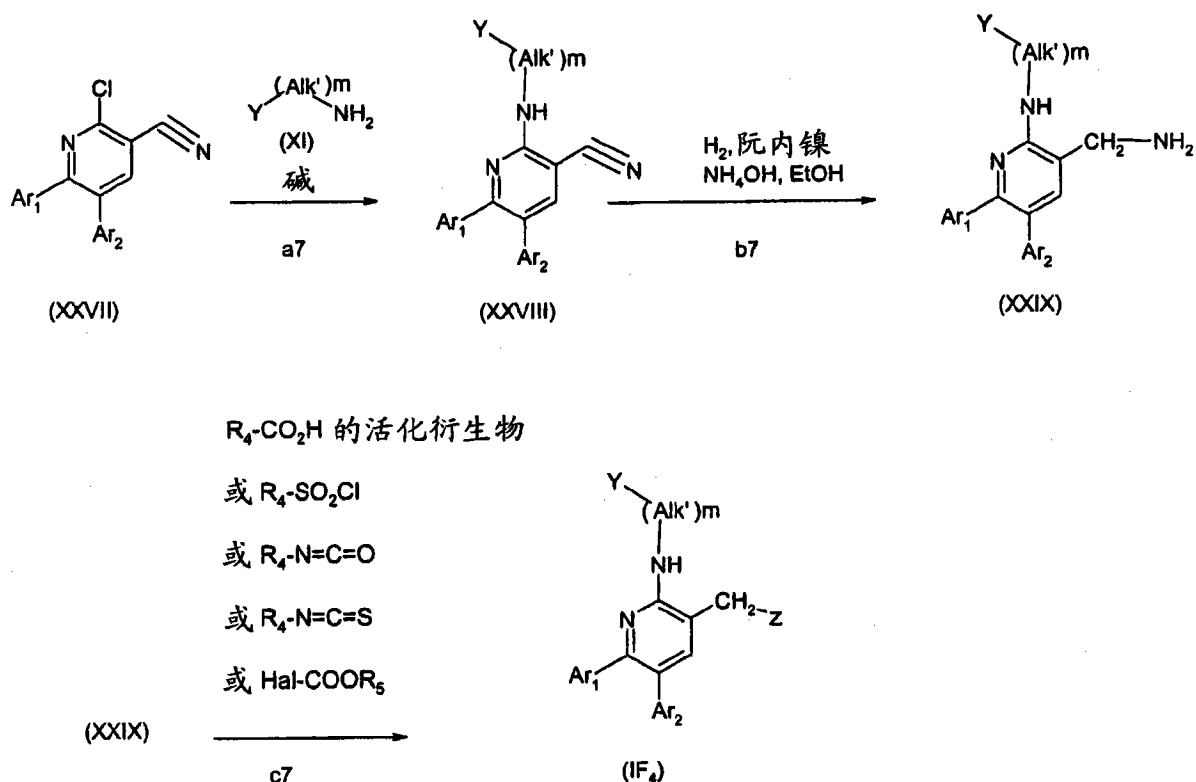


[0331] 根据下面方案 7, 通式 (XXVII) 化合物对于制备通式 (IF₄) 化合物是非常有用的。

[0332] 对于化合物 (IF₄), Y 对应于 -NR₇' R₈'-, Q 对应于 NH, Alk' 对应于直链或支链的 (C₁-C₅) 烷基、k 等于 0, 和 m 等于 1。

[0333] 方案 7

[0334]



[0335] 在步骤 a₇ 中, 当通式 (XXVII) 的含氯衍生物用过量的通式 (XI) 的伯胺 Y-(Alk')_m-NH₂ 进行处理时, 其中 Alk', Y 和 m 对应于对于 (IF) 的定义, 在高温下在合适的溶剂 (如甲苯) 中, 获得通式 (XXVIII) 化合物。

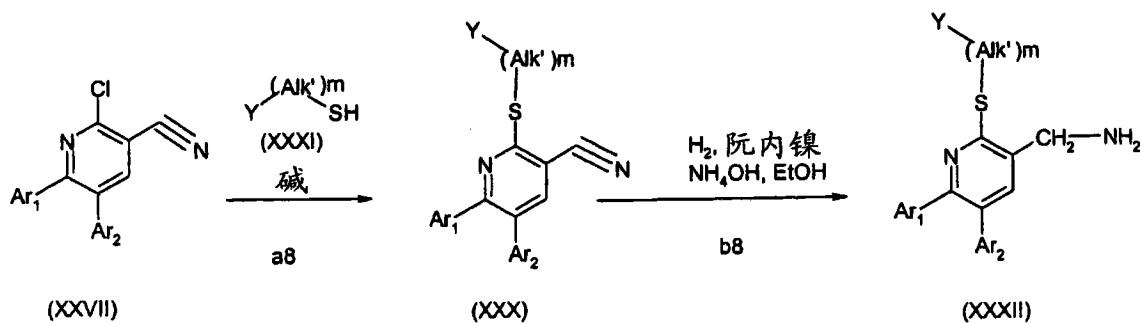
[0336] 在步骤 b₇ 中, 在阮内镍和氨水存在下, 由通式 (XXVIII) 化合物携带的腈官能通过催化氢化被还原至伯胺官能, 以得到通式 (XXIX) 化合物。后者是通式 (IF₄) 化合物的直接前体, 其 Z 的不同变型在步骤 c₇ 中获得, 根据在专利申请 W02006/042955A1 中描述的方法。

[0337] 类似地, 根据方案 8, 通式 (XXVII) 的含氯化合物可以制备通式 (IF₅) 化合物。

[0338] 对于化合物 (IF₅), Y 对应于 -NR₇' R₈', Q 对应于 S, Alk' 对应于直链或支链的 (C₁-C₅) 烷基、k 等于 0, 和 m 等于 1。

[0339] 方案 8

[0340]



$\text{R}_4\text{-CO}_2\text{H}$ 的活化衍生物

或 $\text{R}_4\text{-SO}_2\text{Cl}$

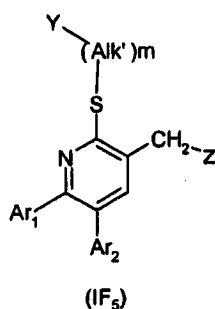
或 $\text{R}_4\text{-N=C=O}$

或 $\text{R}_4\text{-N=C=S}$

或 Hal-COOR_5

(XXXII)

c8

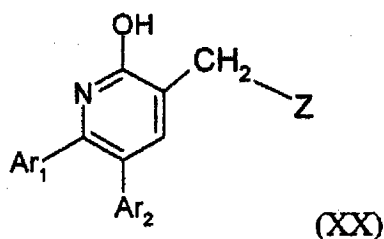


[0341] 在步骤 a₈ 中, 在合适的碱 (例如碳酸钾或碳酸铯) 存在下, 在溶剂如甲苯中在高温下, 通式 (XXVII) 化合物与通式 $\text{Y-(Alk')}_m\text{-SH}$ 的硫醇 (XXXI) 反应, 其中 Alk' 、 Y 和 m 对应于对 (IF) 给出的定义, 以得到通式 (XXXII) 化合物。

[0342] 步骤 b₈ 在与方案 7 的步骤 b₇ 相似的条件下进行。式 (XX) 和 (XXV) 的中间化合物是新型的并用于制备式 (I) 化合物。

[0343] 本发明的主题还为式 (XX) 化合物:

[0344]

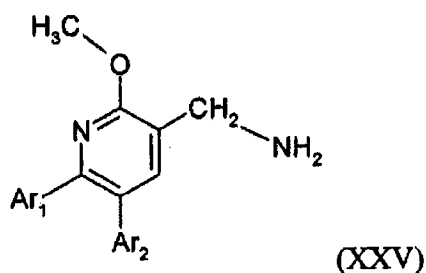


[0345] 其中 Z 、 Ar_1 和 Ar_2 如对于式 (I) 化合物所定义。

[0346] 优选地, 对于式 (XX) 化合物, Z 对应于 $-\text{NH-SO}_2\text{-R}_4$ 、 $-\text{NH-COR}_4$ 、 $-\text{NH-CO-NHR}_4$ 或 $-\text{NH-CS-NHR}_4$ 。

[0347] 本发明的主题还为式 (XXV) 化合物:

[0348]



[0349] 其中 Ar₁ 和 Ar₂ 如对于式 (I) 化合物所定义。

[0350] 优选地,对于式 (XX) 和 (XXV) 化合物, Ar₁ 和 Ar₂ 彼此独立地各自代表苯基,其是未被取代的或被各自独立地选自以下的取代基取代一次或多次:氯或溴原子和甲氧基或甲硫基。更优选地,Ar₁ 代表用氯或溴原子取代的苯基、和 Ar₂ 代表苯基,其用至少两个卤素原子取代;这两个相同或不同的卤素原子选自氯和溴。

[0351] 以下实施例描述了根据本发明的某些化合物的制备。这些实施例不是限制性的,并仅仅用于说明本发明。

[0352] 在制备中和在实施例中使用下面的缩写:

[0353] AcOEt:乙酸乙酯

[0354] BH₃/DMS:硼烷-二甲基硫醚络合物

[0355] BOC:叔-丁氧基羰基

[0356] CCM:薄层色谱法

[0357] DCM:二氯甲烷

[0358] DEAD:偶氮二甲酸二乙酯

[0359] 2N 盐酸化醚:在二乙醚中的 2N 氯化氢溶液

[0360] MeOH:甲醇

[0361] Ni Raney:阮内镍®

[0362] pyBOP:苯并噻唑-1-氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐

[0363] pH2 缓冲液:16.66g KHSO₄ 和 32.32g K₂SO₄ 在 1 升水中的溶液

[0364] TEA:三乙胺

[0365] TFA:三氟乙酸

[0366] THF:四氢呋喃

[0367] 核磁共振谱在 DMSO-d₆ 中在 250MHz 进行记录。为了解释谱图,使用以下缩写:s:单峰,d:双重峰,t:三重峰,q:四重峰,qui.:五重峰,m:整体峰,sl:宽单峰,dd:二重的双重峰。

[0368] 根据本发明的化合物通过 HPLC-UV-MS 联用(高效液相色谱/UV 检测和质量检测)或 UPLC-UV-MS(超高效液相色谱-UV 检测和质谱)进行分析。测量分子峰(MH⁺)和保留时间(tr)(以分钟表示)。对于 HPLC,使用的仪器由配备了 Agilent 二极管阵列检测器和质谱仪的 Agilent HP1100 色谱分离线组成,所述质谱仪或者为:

[0369] -ZQ Waters 单四极杆质谱仪

[0370] -Quattro-MicroWaters 三重四极杆质谱仪。

[0371] 对于 UPLC,使用的仪器由配备了 Waters 二极管阵列检测器和 Waters SQD 质谱仪的 Waters Acquity UPLC 检测线组成。

[0372] 分析条件如下:

[0373] 条件 A(HPLC):

[0374] 使用 Symmetry Waters® C18 柱,由 Waters 销售,2.1×50mm,3.5 μm,在室温下,流速 0.4 毫升/分钟。

[0375] 洗脱剂如下组成:

[0376] -溶剂 A:在水中 0.005%三氟乙酸(TFA)

[0377] - 溶剂 B :在乙腈中 0.005% TFA。

[0378] 梯度 :在 10 分钟内溶剂 B 的百分比从 0 变至 90%,并稳定在 90% B 达 5 分钟。

[0379] UV 检测在 220nm 进行和质量检测以被成为正离子电喷雾 (ESI) 的化学电离方式,在大气压在 ZQ Waters 单四极杆质谱仪上进行。

[0380] 条件 B (HPLC) :

[0381] 使用 Symmetry **Waters**[®] C18 柱,由 Waters 销售,2.1×50mm,3.5 μm,在室温下,流速 0.4 毫升 / 分钟。

[0382] 洗脱剂如下组成 :

[0383] - 溶剂 A :在水中 0.005% 三氟乙酸 (TFA)

[0384] - 溶剂 B :在乙腈中 0.005% TFA。

[0385] 梯度 :在 20 分钟内溶剂 B 的百分比从 0 变至 90%,并稳定在 90% B 达 10 分钟。

[0386] -UV 检测在 220nm 进行和质量检测以化学电离方式,被成为正离子电喷雾 (ESI),在大气压在 ZQ Waters 单四极杆质谱仪上进行。

[0387] 条件 C (HPLC) :

[0388] 使用 Symmetry **Waters**[®] C18 柱,由 Waters 销售,2.1×50mm,3.5 μm,在室温下,流速 0.4 毫升 / 分钟。

[0389] 洗脱剂如下组成 :

[0390] - 溶剂 A :10nM 乙酸铵 (pH 约 7)

[0391] - 溶剂 B :乙腈。

[0392] 梯度 :在 10 分钟内溶剂 B 的百分比从 0 变至 90%,并稳定在 90% B 达 5 分钟。

[0393] UV 检测在 220nm 进行和质量检测以化学电离方式,被成为正离子电喷雾 (ESI),在大气压在 Quattro-Micro Waters 三重四极杆质谱仪上进行。

[0394] 条件 D (UPLC) :

[0395] 使用 Acquity BEH C18 柱,2.1×50mm;1.7 μm,温度为 40℃,流速 1 毫升 / 分钟。

[0396] 洗脱剂如下组成 :

[0397] - 溶剂 A :在水中 0.005% TFA 约 pH3.1/ 乙腈 (97/3)

[0398] - 溶剂 B :在乙腈中 0.035% TFA。

[0399] 梯度 :在 2.3 分钟内溶剂 B 的百分比从 0 变至 95%,并稳定在 95% B 达 0.6 分钟。

[0400] UV 检测在 220nm 进行和质量检测以化学电离方式 (被成为正离子电喷雾 (ESI)) 在大气压下在 Waters SQD 质谱仪上进行。

[0401] 质谱条件

[0402] 质谱以正离子电喷雾 (ESI) 方式进行记录,以观测所分析化合物的质子化产生的离子 (MH⁺) 或由与其它阳离子 (如 Na⁺, K⁺, 等) 形成加合物产生的离子。

[0403] 除非另有说明,否则条件 A 为用于 LC/MS 的条件。

实施例

[0404] 实施例 1 (表 I 的化合物 4)。

[0405] N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[[(丙基磺酰基) 氨基] 甲基] 吡啶-3-基] 甲基}-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0406] A) 2-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0407] 将 10.0g 根据与在申请 WO 2006/042955A1 中(制备 4,步骤 A-F)描述的相似的操作方式获得的 [6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基] 甲醇、3.57g 邻苯二甲酰亚胺和 5.95g 三苯基膦溶解在 250ml THF 中。

[0408] 在 -10℃ 滴加 4.23g DEAD 然后在室温下搅拌 5 小时。

[0409] 该反应介质用 250ml 醚稀释。有机相用 200ml pH = 2 缓冲液、用 200ml 的 10% NaHCO₃ 水溶液、用 200ml 的 NaCl 饱和水溶液洗涤,然后用 200ml 蒸馏水洗涤。在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤然后在减压下浓缩。

[0410] 如此获得的粗制产物在二氧化硅上进行纯化,其中在 1 小时内用 0-1% DCM/ 甲醇混合物洗脱。

[0411] 将包含纯化产物的级分合并并且使其干燥,得到 12.0g 期望产物,其通过 CCM 进行纯化。

[0412] B) 1-[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基] 甲胺

[0413] 将 12.0g 在前面步骤中获得的化合物和 1.0ml 水合肼溶解在 100ml 甲醇中然后使该混合物回流 3 小时。在返回至室温后,使该反应介质干燥然后用 500ml DCM 和 500ml 蒸馏水吸收。有机相用 100ml 的 10% 含水盐酸萃取和该酸性相用 250ml DCM 洗涤。

[0414] 水相用 250ml 的 10% 氢氧化钠水溶液进行碱化然后用 250ml DCM 萃取。有机相在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到 6.0g 期望产物。

[0415] LC/MS :MH⁺ = 450.8 ;保留时间 = 7.24 分钟 ;

[0416] C) N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]-甲基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0417] 将 2.0g 在前面步骤中获得的化合物,0.79g 4-三氟甲基苯甲酰氯和 2.12ml 三乙胺溶解在 50ml DCM 中。

[0418] 在室温下搅拌该反应介质 1 小时然后用 150ml 蒸馏水洗涤。

[0419] 有机相在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到 2.0g 期望产物。

[0420] D) LC/MS :MH⁺ = 622.8 ;保留时间 = 12.12 分钟 N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羟基甲基)吡啶-3-基] 甲基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0421] 在 -30℃ 将 3.5g 在前面步骤中获得的化合物溶解在 100ml DCM 中,然后缓慢加入 5.6ml 三溴化硼。在室温下搅拌该反应介质 12 小时然后用 200ml 蒸馏水洗涤,在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0422] 为了去除微量的可在反应期间形成的含溴产物,粗制残留物以下面方式进行处理 ;将残留物溶解在 200ml 50/50v/v 二噁烷 / 水混合物中并向该溶液加入 3.5g 碳酸钾。使该反应介质回流 5 小时,过滤并在减压下浓缩。

[0423] 然后,该蒸发残留物用 200ml DCM 吸收。该溶液用 200ml 蒸馏水洗涤,在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到 2.3g 期望产物。

[0424] E) LC/MS :MH⁺ = 608.8 ;保留时间 = 18.34 分钟 N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基) 甲基] 吡啶-3-基] 甲基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0425] 将 2.3g 在前面步骤中获得的化合物、0.61g 邻苯二甲酰亚胺和 1.2g 三苯基膦溶解在 95ml THF 中。

[0426] 在 -10°C ，滴加 0.72g DEAD 然后在室温下搅拌 5 小时。

[0427] 该反应介质用 100ml 醚稀释。有机相用 100ml $\text{pH} = 2$ 缓冲液，用 100ml 10% NaHCO_3 水溶液，用 100ml NaCl 饱和水溶液，然后用 100ml 蒸馏水洗涤。在 Na_2SO_4 上干燥，过滤然后在减压下浓缩。

[0428] 如此获得的粗制产物在二氧化硅上进行纯化，其中在 1 小时内用 0-1% DCM/ 甲醇混合物洗脱。

[0429] 将包含纯化产物的级分合并和使其干燥，得到 2.2g 期望产物。

[0430] F) LC/MS : $\text{MH}^+ = 737.8$; 保留时间 = 12.34 分钟 N- {[2-(氨基甲基)-6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基) 吡啶 -3- 基] 甲基}-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0431] 将 2.0g 在前面步骤中获得的化合物和 0.3ml 水合肼溶解在 50ml 甲醇中，然后使该混合物回流 3 小时。在返回至室温后，使该反应介质干燥然后用 200ml DCM 和 200ml 蒸馏水吸收。有机相用 50ml 10% 含水盐酸萃取和该酸性相用 100ml DCM 洗涤。水相用 100ml 10% 氢氧化钠水溶液进行碱化然后用 100ml DCM 萃取。有机相在 Na_2SO_4 上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到 1.6g 期望产物。

[0432] LC/MS : $\text{MH}^+ = 607.9$; 保留时间 = 8.26 分钟

[0433] G) N- {[6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2- {[(丙基磺酰基) 氨基] 甲基 } 吡啶 -3- 基] 甲基}-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0434] 将 0.3g 在前面步骤中获得的化合物溶于 11ml DCM 中然后向该溶液加入 0.24ml 三乙胺和 0.04ml 正丙烷磺酰氯。在室温下搅拌该整体 1 小时然后用 50ml DCM 稀释。有机相用 100ml 蒸馏水洗涤，在 Na_2SO_4 上干燥，过滤并在减压下浓缩得到粗制产物。该粗制产物通过二氧化硅色谱分离法进行纯化，其中用 DCM/MeOH 梯度（在 1 小时 30 分钟内 MeOH 从 0 至 2%）进行洗脱。

[0435] 将包含纯化产物的级分合并和使其干燥，得到 0.25g 碱形式的期望产物。

[0436] 根据标准方法（将碱溶解在二氯甲烷类型的溶剂中，加入 2M 盐酸化醚，蒸发至干，蒸发残留物用二氯甲烷类型溶剂进行吸收，将溶液倾倒在乙醚上，过滤沉淀的产物，干燥）使纯化产物成盐为盐酸盐形式。获得 0.22g 期望盐酸盐。

[0437] LC/MS : $\text{MH}^+ = 714.0$; 保留时间 = 12.02 分钟

[0438] 实施例 2 (表 I 的化合物 1)。

[0439] N- {[6-(4- 溴苯基)-2- [(丁酰氨基) 甲基]-5-(2,4- 二氯苯基) 吡啶 -3- 基] 甲基}-4- [(三氟甲基) 硫代] 苯甲酰胺

[0440] A) N- {[6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2- (甲氧基甲基) 吡啶 -3- 基] 甲基}-4- [(三氟甲基) 硫代] 苯甲酰胺

[0441] 18.0g 在实施例 1 的步骤 B) 中获得的 1-[6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2- (甲氧基甲基) 吡啶 -3- 基] 甲胺溶解在 200ml DCM 中，随后加入 8.38g 4-(三氟甲磺基) 苯甲酸，19.1ml 三乙胺和 19.63g PyBOP。

[0442] 在室温下搅拌该介质 3 小时，然后先后用 200ml 10% HCl 、200ml 10% NaHCO_3 水溶液，然后用 200ml 蒸馏水洗涤。

[0443] 有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩得到粗制产物。后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度(在 1 小时内 MeOH 从 0 至 1%)洗脱。

[0444] 将包含纯化产物的级分合并并使其干燥,得到 18.0g 期望产物。

[0445] LC/MS(条件 C): $\text{MH}^+ = 654.8$;保留时间 = 12.12 分钟

[0446] B)N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羟基甲基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0447] 将 2.0g 在前面步骤中获得的化合物溶解在 100ml DCM 中,然后在 -30°C ,缓慢加入 3.05ml 三溴化硼。在室温下搅拌该反应介质 12 小时,然后用 150ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0448] 为了去除微量的可在反应期间形成的溴化产物,粗制残留物以下面方式进行处理:

[0449] 将残留物溶解在 150ml 50/50v/v 二噁烷/水混合物中并向溶液加入 2.0g 碳酸钾。使该反应介质回流 5 小时,过滤并在减压下浓缩。

[0450] 该蒸发残留物用 150ml DCM 吸收。该溶液用 150ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到 1.7g 期望产物。

[0451] LC/MS(条件 B): $\text{MH}^+ = 640.8$;保留时间 = 19.15 分钟

[0452] C)N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0453] 4.0g 在前面步骤中获得的 N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-(羟基甲基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺根据在实施例 1 的步骤 E) 中使用的操作方式,同时遵循下面的量进行处理:1.08g 邻苯二甲酰亚胺、1.68g 三苯基膦和 1.20g DEAD,全部在 100ml THF 中。

[0454] 获得 3.0g 期望粗制产物。

[0455] LC/MS: $\text{MH}^+ = 769.9$;保留时间 = 12.69 分钟

[0456] D)N-([2-(氨基甲基)-6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0457] 3.0g 在前面步骤中获得的 N-([6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺根据在实施例 1 的步骤 F) 中使用的操作方式,同时遵循下面的量进行处理:在 100ml 甲醇中的 0.2ml 一水合肼。

[0458] 最后获得 2.0g 期望产物。

[0459] LC/MS: $\text{MH}^+ = 639.9$;保留时间 = 8.56 分钟

[0460] E)N-([6-(4-溴苯基)-2-[(丁酰氨基)甲基]-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0461] 将 0.25g 在前面步骤中获得的化合物溶于 10ml DCM 中。向该溶液加入 0.041g 丁酰氯和 0.12ml 三乙胺。在室温下搅拌该反应介质 1 小时,用 50ml DCM 稀释,然后用 50ml 蒸馏水,随后用 50ml 10% HCl,50ml 10% NaHCO_3 水溶液,然后再用 50ml 蒸馏水洗涤。有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗制产物。

[0462] 后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度(在 1 小时 30 分

钟内 MeOH 从 0 至 2%) 洗脱。将包含纯化产物的级分合并和使其干燥,得到碱形式的期望产物。根据标准方法使该纯化产物成盐为盐酸盐形式。

[0463] 获得 0.14g 期望盐酸盐。

[0464] LC/MS: MH^+ = 709.9; 保留时间 = 12.35 分钟

[0465] 实施例 3(表 I 的化合物 8)

[0466] N-{{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(丙基氨基甲酰基)氨基]甲基}吡啶-3-基}甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0467] 将 0.25g 在实施例 2 的步骤 D) 中获得的化合物溶于 10ml DCM 中。向该溶液加入 0.033g 异氰酸正丙酯和 0.11ml 三乙胺。在室温下搅拌该反应介质 1 小时,用 50ml DCM 稀释然后用 50ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗制产物。后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度(在 1 小时 30 分钟内 MeOH 从 0 至 2%)洗脱。将包含纯化产物的级分合并和使其干燥,得到碱形式的期望产物。

[0468] 根据标准方法使该纯化产物成盐为盐酸盐形式。获得 0.175g 期望盐酸盐。

[0469] LC/MS(条件 B): MH^+ = 725.0; 保留时间 = 19.73 分钟

[0470] 实施例 4(表 I 的化合物 11)

[0471] ({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰}氨基)甲基}吡啶-2-基}甲基)氨基甲酸丙酯

[0472] 将 0.25g 在实施例 2 的步骤 D) 中获得的化合物溶解在 10ml DCM 中。向该溶液加入 0.047g 氯甲酸正丙酯和 0.11ml 三乙胺。在室温下搅拌该反应介质 1 小时,用 50ml DCM 稀释然后用 50ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗制产物。后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度(在 1 小时 30 分钟内 MeOH 从 0 至 2%)洗脱。

[0473] 将包含纯化产物的级分合并和使其干燥,得到 0.16g 期望产物。

[0474] LC/MS: MH^+ = 726.0; 保留时间 = 12.78 分钟

[0475] 实施例 5(表 I 的化合物 3)

[0476] N-({6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(乙醇酰氨基)甲基]吡啶-3-基}甲基)-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0477] 将 0.250g 通过使用与实施例 2 的步骤 E) 相似的操作方式获得的 N-{{6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(甲氧基乙酰基)氨基]甲基}吡啶-3-基}甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺溶于 30ml DCM 中。然后在氮气氛下和在 $-30^\circ C$ 缓慢加入 1.33ml 三溴化硼,然后在室温下搅拌该反应介质 12 小时,然后加入 100ml 蒸馏水和 100ml DCM。有机相在 Na_2SO_4 上干燥,过滤然后在减压下浓缩,得到粗制产物。将后者溶解在 20ml 50/50(v/v) 二噁烷/水混合物中,向其加入 0.200g 碳酸钾。在搅拌同时使该悬浮液回流 5 小时。后面的操作可以将在用 BBr_3 的脱甲基化反应期间可以形成的微量的含溴产物转化为期望的醇。

[0478] 在返回至室温后,过滤该介质然后使滤液干燥并用 150ml DCM 吸收。

[0479] 有机相用 100ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤然后在减压下浓缩。如此获得的粗制残留物通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度(在 1 小时内 MeOH 从 0 至 6%)洗脱。将包含纯化产物的级分合并和使其干燥,得到 0.200g 期望产物。

[0480] LC/MS :MH⁺ = 698.0 ;保留时间 = 11.21 分钟

[0481] 实施例 6 (表 I 的化合物 13)

[0482] N- {[6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2- {[(2- 羟基乙基) (甲基) 氨基] 甲基} 吡啶-3- 基] 甲基}-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0483] A) 甲烷磺酸 [6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-3- ({4-(三氟甲基) 苯甲酰] 氨基} 甲基) 吡啶-2- 基] 甲酯

[0484] 将 1.0g 通过与实施例 2 的步骤 B) 相似的操作方式获得的 N- {[6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2-(羟基甲基) 吡啶-3- 基] 甲基}-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺溶于 50ml DCM 中。向该溶液加入 0.43ml 三乙胺, 然后, 在 0℃ 加入 0.2g 甲烷磺酰氯。在室温下搅拌该反应介质 1 小时, 用 50ml DCM 稀释然后用 50ml 蒸馏水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到 1.0g 期望产物。

[0485] B) N- {[6-(4- 溴苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2- {[(2- 羟基乙基) (甲基) 氨基] 甲基} 吡啶-3- 基] 甲基}-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0486] 将 0.40g 在前面步骤中获得的化合物溶于 20ml DCM 中。向该溶液加入 0.048g 2-(甲基氨基) 乙醇和 160 μl 三乙胺。在室温下搅拌该混合物, 然后加入 50ml 蒸馏水和 50ml DCM。有机相在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到期望产物。

[0487] 后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化, 其中用 DCM/MeOH 梯度 (MeOH 从 0 至 3%) 洗脱。将包含纯化产物的级分合并和使其干燥, 得到游离碱形式的期望产物。根据标准方法使其成盐为盐酸盐形式。

[0488] 获得 0.18g 期望盐酸盐。

[0489] LC/MS :MH⁺ = 665.9 ;保留时间 = 8.35 分钟。

[0490] 实施例 7 (表 I 的化合物 17)

[0491] N- {[6-(4- 氯苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-3- ({(2- 氟苄基) 氨基甲酰基] 氨基} 甲基) 吡啶-2- 基] 甲基}-2- 羟基乙酰胺

[0492] A) 1- {[6-(4- 氯苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2-(甲氧基甲基) 吡啶-3- 基] 甲基}-3-(2- 氟苄基) 脲

[0493] 将 1.0g 根据与实施例 1 的步骤 B) 相似的操作方式获得的 1-[6-(4- 氯苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2-(甲氧基甲基) 吡啶-3- 基] 甲胺溶于 20ml DCM 中, 向其加入 0.41g 异氰酸 2- 氟苄基酯。在室温下搅拌该混合物 1 小时然后用 100ml 蒸馏水洗涤。有机相在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗产物形式的期望产物。这种产物通过二氧化硅色谱分离法进行纯化, 其中用 DCM/MeOH 梯度 (MeOH 从 0 至 2%) 洗脱。

[0494] 将包含纯化产物的级分合并和使其干燥, 得到 1.1g 期望产物。

[0495] LC/MS :MH⁺ = 557.9 ;保留时间 = 10.78 分钟。

[0496] B) 1- {[6-(4- 氯苯基)-5-(2,4- 二氯苯基)-2-(羟基甲基) 吡啶-3- 基] 甲基}-3-(2- 氟苄基) 脲

[0497] 1.1g 在前面步骤中获得的化合物根据在实施例 1 的步骤 D) 的操作方式, 使用 3.94ml 三溴化硼进行处理。

[0498] 在处理和通过二氧化硅色谱分离法纯化 (用 DCM/MeOH 混合物从 0 至 3% MeOH 洗脱) 和蒸发至干后, 获得 0.9g 期望醇。

[0499] LC/MS: MH^+ = 543.9; 保留时间 = 10.17 分钟

[0500] C) 甲烷磺酸 [6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([(2-氟苄基) 氨基甲酰基] 氨基) 甲基] 吡啶-2-基] 甲基酯

[0501] 0.5g 在前面步骤中获得的化合物根据在实施例 6 的步骤 A) 中使用的操作方式进行处理, 其中使用 0.105g 甲烷磺酰氯和 0.15ml 溶解在 30ml DCM 中的三乙胺。在处理和蒸发后, 获得 0.57g 期望产物。

[0502] D) 1-([2-(叠氮甲基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基) 吡啶-3-基] 甲基)-3-(2-氟苄基) 脲

[0503] 将 0.57g 在前面步骤中获得的化合物溶于 2ml DMF 中, 并将 0.178g 氮化钠加入其中。在室温下搅拌该混合物 12 小时, 然后用 100ml 蒸馏水和 100ml 乙醚稀释。该醚相用 100ml 10% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩至干, 得到 0.45g 期望产物。

[0504] LC/MS: MH^+ = 569.0; 保留时间 = 11.35 分钟

[0505] E) 1-([2-(氨基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基) 吡啶-3-基] 甲基)-3-(2-氟苄基) 脲

[0506] 在干燥氮气气氛下, 将 0.45g 在前面步骤中获得的化合物溶于 10ml THF 中。加入 0.207g 三苯基膦和在室温下搅拌该反应介质 12 小时。然后, 加入 1ml 水和再继续搅拌 12 小时。在蒸发掉溶剂后, 残留物用 75ml 蒸馏水和 75ml DCM 吸收。有机相在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到期望产物。

[0507] 后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化, 其中用 DCM/MeOH 梯度 (MeOH 从 0 至 7%) 洗脱。将包含纯化产物的级分合并和使其干燥, 得到 0.15g 期望产物。

[0508] LC/MS (条件 C): MH^+ = 543.0; 保留时间 = 9.24 分钟

[0509] F) N-([6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([(2-氟苄基) 氨基甲酰基] 氨基) 甲基] 吡啶-2-基] 甲基)-2-甲氧基乙酰胺

[0510] 根据在实施例 2 的步骤 E) 中使用的操作方式, 使用甲氧基乙酰氯使在前面步骤中获得的 0.15g 胺进行酰化。

[0511] 为此, 使用 0.033g 酰氯和溶解在 20ml DCM 中的 88 μ l 三乙胺。在处理和蒸发溶剂后, 回收 0.1g 期望产物。

[0512] G) N-([6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([(2-氟苄基) 氨基甲酰基] 氨基) 甲基] 吡啶-2-基] 甲基)-2-羟基乙酰胺

[0513] 0.1g 在前面步骤中获得的化合物根据在实施例 5 中使用的操作方式, 使用 0.18ml 三溴化硼进行处理。在处理后, 产物通过二氧化硅色谱分离法进行纯化, 其中用 DCM/MeOH 梯度 (MeOH 从 0 至 6%) 洗脱。

[0514] 将包含纯化产物的级分合并, 并浓缩至干。根据标准方法使游离碱成盐为盐酸盐形式, 得到 0.025g 期望产物。

[0515] LC/MS: MH^+ = 601.0; 保留时间 = 9.70 分钟

[0516] 实施例 8 (表 I 的化合物 18)

[0517] N-([6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([(羟基乙酰基) 氨基] 甲基] 吡啶-3-基] 甲基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺

[0518] A) N-([6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([(甲氧基乙酰基) 氨基] 甲基]

吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0519] 0.35g N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(甲氧基乙酰基)氨基]-甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺由 0.40g N-{[2-(氨基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺和 0.084g 甲氧基乙酰氯,使用与实施例 2 的步骤 E) 相同的操作方式进行制备。

[0520] B)N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[(羟基乙酰基)氨基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0521] 将 0.35g 在前面步骤中获得的化合物溶于 50ml DCM 中。在氮气氛下和在 -30℃, 缓慢地加入 0.6ml 三溴化硼,然后在室温下搅拌该反应介质 12 小时。加入 100ml 蒸馏水和 100ml DCM。有机相在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到期望产物。

[0522] 后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度 (MeOH 从 0 至 5%) 洗脱。将包含纯化产物的级分合并,并浓缩至干。根据标准方法,使如此纯化的游离碱成盐为盐酸盐形式,得到 0.12g 期望产物。

[0523] LC/MS(条件 D):MH⁺ = 622.0 ;保留时间 = 1.94 分钟

[0524] 实施例 9(表 I 的化合物 12)

[0525] N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)乙基]氨基)甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0526] 将 0.61g N,N-二甲基乙二胺和 0.288g K₂CO₃ 置于 20ml 乙腈中。使该混合物回流,然后向其加入 0.5g 根据与实施例 6 的步骤 A) 相似的操作方式获得的甲烷磺酸 {6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰}氨基)甲基]吡啶-2-基} 甲基酯。在回流时搅拌该反应介质 4 小时,然后在减压下浓缩至干。蒸发的残留物用 150ml DCM 和 150ml 蒸馏水吸收。有机相在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗产物形式的产物。这种产物通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度 (MeOH 从 0 至 4%) 洗脱。

[0527] 将包含纯化产物的级分合并和使其干燥,得到碱形式的期望产物。根据标准方法使该纯化产物成盐为盐酸盐形式。获得 0.030g 期望盐酸盐。

[0528] LC/MS:MH⁺ = 711.0 ;保留时间 = 7.58 分钟

[0529] 实施例 10(表 II 的组合物 20)

[0530] N-{[6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-([2-(二甲基氨基)乙氧基]甲基]吡啶-3-基]甲基}-4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰胺

[0531] 将 0.10g N,N-二甲基乙醇胺和 0.11g 叔-丁醇钾置于在 19ml 二噁烷中并在室温下搅拌该混合物 20 分钟。

[0532] 0.6g 根据与实施例 6 的步骤 A) 相似的操作方式获得的甲烷磺酸 {6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-[(4-[(三氟甲基)硫代]苯甲酰}氨基)甲基]吡啶-2-基} 甲酯溶于 4ml 二噁烷中然后将其加入到反应介质中。在室温下继续搅拌该反应介质 12 小时,然后蒸发至干和蒸发残留物用 150ml DCM 和 150ml 蒸馏水吸收。

[0533] 有机相在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到产物。

[0534] 后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度 (在 1 小时 30 分钟内 MeOH 从 0 至 3%) 洗脱。

- [0535] 将包含纯化产物的级分合并,并使其干燥,得到碱形式的期望产物。
- [0536] 根据标准方法使该纯化产物成盐为盐酸盐形式。获得 0.170g 期望盐酸盐。
- [0537] LC/MS: MH^+ = 711.9; 保留时间 = 8.73 分钟
- [0538] 实施例 11(表 II 的化合物 21)
- [0539] 丙基氨基甲酸 [6-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-3-([4-(三氟甲基)苯甲酰]氨基)甲基]吡啶-2-基]甲酯
- [0540] 将 0.300g 在实施例 1 的步骤 D) 中获得的化合物溶于 10ml DCM 中并向其中加入 0.046g 异氰酸正丙酯。在室温下搅拌该反应介质 2 小时,然后加入 100ml 蒸馏水和 100ml DCM。有机相用 100ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤然后在减压下浓缩,得到 0.400g 粗制产物。后者通过二氧化硅色谱分离法进行纯化,其中用 DCM/MeOH 梯度(在 1 小时 30 分钟内 MeOH 从 0 至 2%)洗脱。
- [0541] 将包含纯化产物的级分合并,并使其干燥,得到 0.15g 期望产物。
- [0542] LC/MS: MH^+ = 693.8; 保留时间 = 12.06 分钟
- [0543] 实施例 12(表 III 的化合物 26)
- [0544] N-{[2-(2-氨基乙氧基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
- [0545] A) 6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基烟腈
- [0546] 将 12.6g 在与申请 W0/2003082191 A1(实施例 1 的步骤 B)相似的操作方式获得的 6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈溶解在 48ml 氯仿中。加入 37.5g 碳酸银然后加入 21ml 甲基碘和在避光下加热回流 12 小时。在返回至室温后,过滤该反应介质。滤液用水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并干燥,得到粗制产物。
- [0547] 通过二氧化硅色谱分离法使期望产物与 6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯代-苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈分离,其中用 DCM/MeOH(在 1 小时内从 0 至 1%)洗脱。合并纯化产物的级分,并浓缩至干。获得 4.33g 期望产物。
- [0548] LC/MS: MH^+ = 388.8; 保留时间 = 12.28 分钟
- [0549] B) 1-[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基]甲胺
- [0550] 8.7g 在前面步骤中获得的化合物溶解在 200ml 无水乙醇中。向该溶液加入 40ml 20%氨水,49ml 蒸馏水和 4 刮勺阮内镍。在使其与氢接触后,强烈搅拌该介质直至吸收了理论体积的气体。
- [0551] 然后通过过滤去除镍。固体用无水乙醇冲洗和滤液在减压下浓缩,得到 8.54g 粗制产物。
- [0552] LC/MS: MH^+ = 392.9; 保留时间 = 7.53 分钟
- [0553] C) N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺
- [0554] 4.04g 在前面步骤中获得的产物溶解在 68ml DCM 中并向其加入 2.39g 4-三氟甲基苯甲酸中,5.06ml 三乙胺和 12.32g PyBOP。在室温下搅拌 3 小时后,该反应介质用 100ml 蒸馏水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤然后蒸发至干。如此获得的粗制残留物首先在二氧化硅上进行纯化,其中用纯 DCM 洗脱 1 小时。将该纯化级分合并和使其干燥,得到 5.0g 纯化产物。

[0555] 然后 0.5g 等分的这种产物通过快速色谱法在 C18 反相柱体上进行纯化,其中用甲醇/水混合物(在 1 小时 30 分钟内从 75/25 至 85/15)洗脱。将包含纯化产物的级分合并,并在减压下浓缩,得到 0.281g 期望产物。

[0556] LC/MS:MH⁺ = 564.8;保留时间 = 12.62 分钟

[0557] D)N-{[6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0558] 将 4.5g 在前面步骤中仅纯化一次的产物溶解在 21ml 乙酸中。加入 21ml 氢溴酸并使该反应介质回流 15 分钟。在返回至室温后,在 0°C 将该反应介质倾倒在 75ml 10%氢氧化钠水溶液上。

[0559] 水相用 150ml AcOEt 萃取。如此获得的有机相用 100ml 蒸馏水、100ml NaCl 饱和溶液洗涤,在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0560] 获得 3.81g 期望产物。

[0561] LC/MS:MH⁺ = 550.8;保留时间 = 10.69 分钟

[0562] E)N-({6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0563] 将 1g 在前面步骤中获得的化合物溶于 36ml 甲苯中。向该溶液加入 2.0g 碳酸银,随后加入 2.32g N-(2-溴乙基邻苯二甲酰亚胺)。在回流下搅拌该反应介质 48 小时,在返回至室温后,然后通过过滤去除碳酸银。滤液用 150ml 蒸馏水洗涤,在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤然后在减压下浓缩,得到 1.31g 期望产物。

[0564] LC/MS:MH⁺ = 723.9;保留时间 = 12.81 分钟

[0565] F)N-([2-(2-氨基乙氧基)-6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]-甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0566] 0.74g 在前面步骤中获得的化合物溶于 6.5ml 甲醇,加入 0.06ml 一水合肼然后使该混合物回流 24 小时。在返回至室温后,使该反应介质干燥。残留物用 250ml 水和 250ml DCM 吸收。有机相用 250ml 10% HCl 萃取。酸性水相再用 100ml DCM 洗涤然后用稀释的氢氧化钠碱化和用 100ml DCM 进行萃取。

[0567] 有机相用 100ml NaCl 饱和水溶液洗涤,在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤然后在减压下浓缩,得到 0.527g 期望粗制产物。

[0568] 0.230g 等分的这种产物通过快速色谱法在 C18 反相柱体上进行纯化,其中甲醇/水混合物(用在 1 小时 30 分钟内 60/40 至 90/10)洗脱。将包含纯化产物的级分合并,并在减压下浓缩,得到 0.069g 纯化的期望产物。

[0569] LC/MS:MH⁺ = 594.0;保留时间 = 8.55 分钟

[0570] 实施例 13(表 III 的化合物 22)

[0571] N-([6-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-{2-[(甲基磺酰基)氨基]乙氧基}吡啶-3-基]甲基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0572] 将 0.4g 在实施例 12 的步骤 F) 中获得的化合物溶于 13ml DCM 中。向该溶液加入 0.1ml 三乙胺和 0.06ml 甲烷磺酰氯和在室温下搅拌 2 小时。

[0573] 该反应介质用 100ml DCM 稀释,然后用 100ml 蒸馏水洗涤。

[0574] 有机相在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤然后在减压下浓缩,得到 0.411g 粗制产物。后者通过

快速色谱法在 C18 反相柱上进行纯化,其中用甲醇/水混合物(在 1 小时内 75/25 至 85/15)洗脱。

[0575] 将包含纯化产物的级分合并,并在减压下浓缩得到 0.275g 纯化的期望产物。

[0576] LC/MS: MH^+ = 671.8; 保留时间 = 11.83 分钟

[0577] 实施例 14(表 III 的化合物 27)

[0578] N-{[6-(4-氯苯基)-2-{2-[(环丙基羰基)氨基]乙氧基}-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0579] 将 0.300g 在实施例 12 的 F) 中获得的化合物溶于 13ml DCM 中。先后向该溶液加入 0.053g 环丙烷甲酸, 0.25ml 三乙胺和 0.318g PyBOP。在室温下搅拌该反应介质 3 小时, 然后加入 100ml 蒸馏水和 100ml DCM。有机相用 100ml 蒸馏水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤然后在减压下浓缩, 得到 0.500g 粗制产物。

[0580] 后者通过快速色谱法在 C18 反相柱上进行纯化, 其中用甲醇/水混合物(在 1 小时内 60/40 至 80/20)洗脱, 然后在 80/20 稳定期再洗涤 1 小时。将包含纯化产物的级分合并, 并在减压下浓缩, 得到 0.231g 纯化的期望产物。

[0581] LC/MS: MH^+ = 661.9; 保留时间 = 12.09 分钟

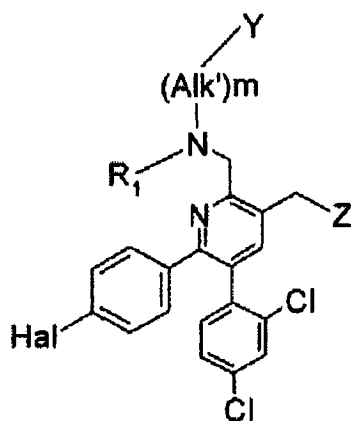
[0582] 下面表 I、II 和 III 标明了上面制备的化合物以及通过相似制备方法制备的化合物的特征。

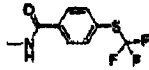
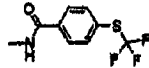
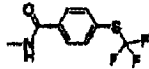
[0583] 因此, 下表举例说明了根据本发明化合物的化学结构和物理性质。

[0584] 在下表中, nC_3H_7 和 iC_3H_7 分别地代表丙基和异丙基。

[0585] 表 I

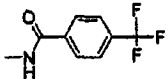
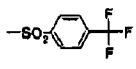
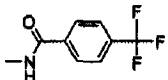
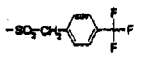
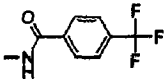
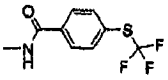
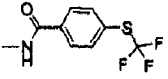
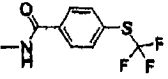
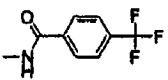
[0586]



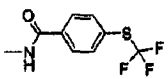
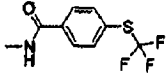
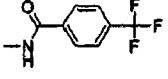
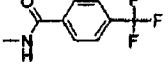
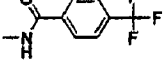
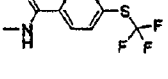
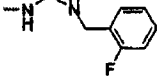
化合物 编号	盐	根据制 备方式	(Alk) n	Y	Z	R ₁	Hal	保留 时间 (分钟)	MH ⁺	LCMS 条件
1	HCl	Ex 2	n = 0	-CO-nC ₃ H ₇		H	Br	12.35	709.9	A
2	HCl	Ex 2	n = 0	-CO-CH ₂ OCH ₃		H	Br	12.03	711.9	A
3	HCl	Ex 5	n = 0	-CO-CH ₂ OH		H	Br	11.21	698.0	A

[0587]

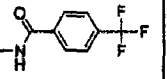
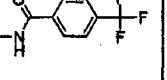
[0588]

4	HCl	Ex 1	m = 0	$-\text{SO}_2\text{-nC}_3\text{H}_7$		H	Br	12.02	714.0	A
5	HCl	Ex 1	m = 0			H	Br	12.65	815.9	A
6	HCl	Ex 1	m = 0			H	Br	20.84	829.9	B
7	/	Ex 1	m = 0	$-\text{SO}_2\text{-CH}_3$		H	Br	19.25	717.9	B
8	HCl	Ex 3	m = 0	$-\text{CO-NH-nC}_3\text{H}_7$		H	Br	19.73	725.0	B
9	/	Ex 3	m = 0	$-\text{CO-NH-}$ 		H	Br	20.57	759.0	B
10	/	Ex 3	m = 0	$-\text{CS-NH-nC}_3\text{H}_7$		H	Br	19.9	708.9	B

[0589]

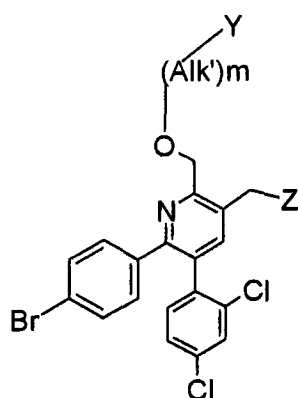
11	/	Ex 4	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{O}-n\text{C}_3\text{H}_7$		H	Br	12.78	726.0	A
12	HCl	Ex 9	$m = 1$ and $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		H	Br	7.58	711.0	A
13	HCl	Ex 6	$m = 1$ and $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{OH}$		CH_3	Br	8.35	665.9	A
14	HCl	Ex 6	$m = 1$ and $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{CO}-\text{NH}_2$		CH_3	Br	8.36	678.9	A
15	HCl	Ex 6	$m = 1$ and $\text{Alk}' = (\text{CH}_2)_2$	$-\text{SO}_2-\text{CH}_3$		CH_3	Br	8.71	727.9	A
16	HCl	Ex 5	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$		H	Cl	11.08	653.9	A
17	HCl	Ex 7	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$		H	Cl	9.70	601.0	A

[0590]

18	HCl	Ex 8	$m = 0$	$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$		H	Cl	1.94	622.0	D
19	HCl	Ex 8	$m = 0$	$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$		H	Cl	1.86	636.0	D

[0591] 表 II

[0592]

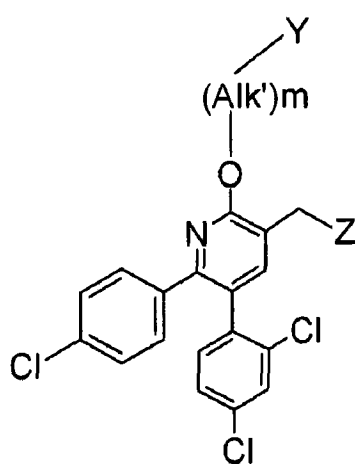


[0593]

化合物的编号	盐	根据制备方式	m 和 Alk'	Y	Z	保留时间 (分钟)	MH ⁺	LCMS 条件
20	HCl	Ex 10	m = 1 and Alk' = (CH ₂) ₂	-N(CH ₃) ₂		8.73	711.9	A
21	/	Ex 11	m = 0	-CO-NH-nC ₃ H ₇		12.06	693.8	A

[0594] 表 III

[0595]



[0596]

化合物的编号	盐	根据制备方式	m 和 Alk'	Y	Z	保留时间 (分钟)	MH ⁺	LCMS 条件
22	/	Ex 13	m = 1 and Alk' = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -CH ₃		11.83	671.8	A
23	/	Ex 13	m = 1 and Alk' = (CH ₂) ₃	-NH-SO ₂ -CH ₃		11.88	686.0	A
24	/	Ex 13	m = 1 and Alk' = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -C ₂ H ₅		20.03	700.0	B

[0597]

25	/	Ex 13	m = 1 and Alk = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -CH ₃		12.19	703.8	A
26	/	Ex 12	m = 1 and Alk = (CH ₂) ₂	-NH ₂		8.55	594.0	A
27	/	Ex 14	m = 1 and Alk = (CH ₂) ₂	-NH-CO-		12.09	661.9	A

[0598] 下面给出的对化合物 3、13-19 的 NMR 分析：

[0599] 化合物 3

[0600] RMN¹H : DMSO-d₆ (250MHz) δ (ppm) : 3, 91 : s : 2H ; 4, 64 : d : 2H ; 4, 70 : d : 2H ; 7, 25 : d : 2H ; 7, 34 : d : 1H ; 7, 47 : dd : 1H ; 7, 51 : d : 2H ; 7, 66 : d : 1H ; 7, 71 : s : 1H ; 7, 84 : d : 2H ; 8, 01 : d : 2H ; 8, 41 : t : 1H ; 9, 30 : t : 1H.

[0601] 化合物 13

[0602] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :3, 00-3, 14 :m :3H ;3, 29-3, 54 :m :2H ;3, 76-3, 96 :m :2H ;4, 62 :d :2H ;4, 74-5, 09 :m :2H ;5, 37 :s1 :1H ;7, 287, 41 :m :3H ;7, 46-7, 61 :m :3H ;7, 71 :d :1H ;7, 86 :d :2H ;7, 90 :s :1H ;8, 12 :d :2H ;9, 53 :t :1H ;9, 69 :s1 :1H.

[0603] 化合物 14

[0604] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :3, 05 :s :3H ;3, 94-4, 29 :m :2H ;4, 62 :d :2H ;4, 80-5, 08 :m :2H ;7, 29 :d :2H ;7, 35 :d :1H ;7, 46-7, 58 :m :3H ;7, 71 :d :1H ;7, 77 :s :1H ;7, 86 :d :2H ;7, 90 :s :1H ;8, 04 :s :1H ;8, 11 :d :2H ;9, 52 :t :1H ;9, 74 :s1 :1H.

[0605] 化合物 15

[0606] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :3, 05 :s :3H ;3, 11 :s :3H ;3, 81-3, 93 :m :4H ;4, 63 :d :2H ;4, 88-5, 14 :m :2H ;7, 30-7, 40 :m :3H ;7, 45-7, 59 :m :3H ;7, 70 :d :1H ;7, 85 :s :1H ;7, 89 :d :2H ;8, 14 :d :2H ;9, 57 :t :1H ;10, 28 :s1 :1H.

[0607] 化合物 16

[0608] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :3, 91 :s :2H ;4, 65 :d :2H ;4, 71 :d :2H ;7, 26-7, 42 :m :5H ;7, 47 :dd :1H ;7, 67 :d :1H ;7, 71 :s :1H ;7, 84 :d :2H ;8, 01 :d :2H ;8, 41 :t :1H ;9, 30 :t :1H.

[0609] 化合物 17

[0610] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :3, 90 :s :2H ;4, 21-4, 31 :m :2H ;4, 35-4, 43 :m :2H ;4, 60 :d :2H ;6, 58 :s1 :1H ;6, 68 :s1 :1H ;6, 98-7, 18 :m :2H ;7, 33 :s :7H ;7, 50 :dd :1H ;7, 58 :s :1H ;7, 70 :d :1H ;8, 38 :t :1H.

[0611] 化合物 18

[0612] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :3, 91 :d :2H ;4, 66 :d :2H ;4, 71 :d :2H ;5, 66 :t :1H ;7, 26-7, 43 :m :5H ;7, 47 :dd :1H ;7, 67 :d :1H ;7, 70 :s :1H ;7, 88 :d :2H ;8, 09 :d :2H ;8, 42 :t :1H ;9, 34 :t :1H.

[0613] 化合物 19

[0614] ^1H RMN:DMSO- d_6 (250MHz) δ (ppm) :2, 36 :t :2H ;3, 66 :t :2H ;3, 72-3, 85 :m :2H ;4, 65 :t :2H ;7, 27-7, 42 :m :5H ;7, 44 :dd :1H ;7, 64-7, 71 :m :2H ;7, 88 :d :2H ;8, 10 :d :2H ;8, 42 :t :1H ;9, 35 :t :1H.

[0615] 在由 M. Rinaldi-Carmona 等 (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244) 描述的试验条件下, 式 (I) 化合物具有特别好的对大麻素受体 CB1 体外亲和力 ($\text{IC}_{50} \leq 5 \cdot 10^{-7} \text{M}$)。

[0616] 式 (I) 化合物的拮抗性质通过在腺苷酸-环化酶抑制模型中获得的结果得到证实, 该模型如描述在 M. Bouaboula 等, J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona 等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 和 M. Bouaboula 等, J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339 中。

[0617] 根据本发明的化合物与存在于脑中的受体 CB1 的互相作用在小鼠中使用在静脉内注射或者口服给药之后 [3H]-CP55940 的先体外后体内的结合试验 (test de binding) 进行测定, 所述试验如描述在 M. Rinaldi-Carmona 等, FEBS Letters, 1994, 350, 240-244, M. Rinaldi-Carmona 等, Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947 和 M. Rinaldi-Carmona 等,

J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 905-914 中。

[0618] 根据本发明的化合物与存在于外周的受体 CB1 的互相作用在小鼠中使用 CP55940 在口服给药后对肠胃传输的抑制效果的回复试验 (test deréversion) 进行测定, 所述试验如描述在 M. Rinaldi-Carmona 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 905-914 中。

[0619] 式 (I) 化合物与它们作为药物的用途是可相容的。

[0620] 因此, 根据其另一方面, 本发明的目的是用于人类或者兽类医学的药物, 其包含式 (I) 化合物, 或后者与可药用酸的加成盐。

[0621] 因此, 根据本发明的化合物在人类或者动物中 (特别地在非限制性包括狗、猫、马、牛、羊的哺乳动物中) 用于治疗或者预防涉及大麻素受体 CB₁ 的疾病。

[0622] 例如, 并非限制性地, 式 (I) 化合物用作作为作用于精神病的药物 (médicaments psychotropes), 特别地用于治疗精神障碍, 其包括忧虑症、抑郁症、情感性精神障碍、失眠、谵妄症 (troubles délirants)、强迫症、一般精神病 (psychoses en général)、精神分裂症、在活动过强的儿童中的注意缺陷和多动症 (TDAH), 以及用于治疗与使用作用于精神的物质 (substances psychotropes) 有关的病症, 特别地在物质滥用和 / 或物质依赖情况中, 包括酒精依赖和烟碱依赖。

[0623] 根据本发明的式 (I) 化合物可以用作为用于治疗以下疾病的药物: 偏头痛、紧张 (stress)、心身起因的疾病 (maladies d'origine psychosomatique)、恐慌发作、癫痫症、运动障碍, 特别地运动困难 (dyskinésies) 或者帕金森症、颤抖 (tremblements) 和肌张力障碍。

[0624] 根据本发明的式 (I) 化合物还可以用作药物, 所述药物用于治疗记忆障碍、认知障碍, 特别地用于治疗老年性痴呆、阿尔茨海默氏疾病 (maladies d'Alzheimer), 以及用于治疗注意障碍或者意识障碍 (troubles de la vigilance)。

[0625] 而且, 式 (I) 化合物可以用作神经保护剂, 其用于治疗局部缺血、颅脑损伤和治疗急性或者慢性神经变性疾病: 包括舞蹈病、亨廷顿氏舞蹈病 (chorée de Huntington) 和抽动秽语综合征 (syndrome de Tourette)。

[0626] 根据本发明的式 (I) 化合物可以用作为药物, 所述药物用于治疗下列疼痛: 神经病理性疼痛、急性外周疼痛 (douleur **aiguës** périphériques)、炎症起因的慢性疼痛 (douleurs chroniques d'origine inflammatoire) 和由抗癌治疗所引起疼痛。

[0627] 根据本发明的式 (I) 化合物可以用作在人类或者兽医学中的药物, 其用于预防和治疗食欲障碍、欲望障碍 (troubles de appétence) (对糖果、糖类、药物、酒精或者任何引起欲望的物质) 和 / 或进食障碍, 特别地用于治疗肥胖症或者食欲过盛以及用于治疗 II 型糖尿病或者非胰岛素依赖型糖尿病和用于治疗血脂异常和代谢综合征。因此, 根据本发明的式 (I) 化合物用于治疗肥胖症和与肥胖症有关的风险, 尤其心血管的风险。

[0628] 此外, 根据本发明的式 (I) 化合物可以用作药物, 该药物用于治疗和预防胃肠病、腹泻症、溃疡、呕吐、膀胱和泌尿疾病、酒精引起的或非酒精引起的肝脏疾病, 如慢性硬化、纤维化、肝脂肪变性、脂肪性肝炎 (stéatohépatite); 以及内分泌起因的病症、心血管疾病、血压过低、动脉粥样硬化、出血性休克、脓毒性休克 (choc septique)、哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、Raynaud 综合征、青光眼、生育疾病 (troubles de la fertilité)、早产、妊娠中止 (interruption de grossesse)、炎症性现象、免疫系统疾病,

特别地自身免疫疾病和神经炎症如类风湿性关节炎、反应性关节炎、导致脱髓鞘的疾病、多发性硬化、传染性和病毒性疾病，如脑炎、脑卒中 (accidents vasculaires cérébraux)，以及作为用于抗癌化疗、用于治疗 Guillain-Barré 综合征和用于治疗骨疾病和骨质疏松症的药物。此外，根据本发明的式 (I) 化合物由于它们抗由药物引起的心肌毒性 (cardiotoxicité) 的保护作用而可以进行使用。

[0629] 根据本发明，式 (I) 化合物最特别地用于制备药物，该药物用于预防和治疗精神疾病，特别地精神分裂症、注意障碍和意识障碍、在活动过强的儿童中的注意缺陷和多动症 (TDAH)；用于预防治疗记忆缺陷和认知障碍；用于预防和治疗物质依赖和物质戒除 (sevrage d'une substance)，特别地酒精依赖、烟碱依赖、酒精戒除 (le sevrage alcoolique) 和烟草戒除；急性或者慢性神经变性疾病。

[0630] 更特别地，根据本发明的式 (I) 化合物用于药物制备，所述药物可用于治疗和预防食欲障碍、欲望障碍、代谢紊乱、肥胖症、II 型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、胃肠道疾病、炎症性现象、免疫系统疾病、精神疾病、酒精依赖和烟碱依赖。

[0631] 根据它的一个方面，本发明涉及式 (I) 化合物、其可药用盐用于治疗如上所指出的障碍和疾病的用途。

[0632] 根据它的另一个方面，本发明涉及药物组合物，其包含根据本发明的化合物作为活性成分。这些药物组合物包含有效剂量的至少一种本发明的化合物，或所述化合物的可药用盐，以及至少一种可药用赋形剂。

[0633] 所述赋形剂根据药物形式和希望的给药方式在本领域的技术人员已知的通常赋形剂中进行选择。

[0634] 根据本发明的药物组合物可以包含，除了式 (I) 化合物以外，一种（或多种）其它可用于治疗上面指出的障碍和疾病的活性成分。

[0635] 因此，本发明目的还是药物组合物，其包含与一种（或多种）选自以下治疗医学种类中的一种的活性成分并用的根据本发明的式 (I) 化合物：

[0636] - 另一种大麻素受体 CB1 拮抗剂或变构调节剂 (modulateurs allosteriques)；

[0637] - 大麻素受体 CB₂ 调节剂；

[0638] - 血管紧张素 II 受体 AT₁ 拮抗剂；

[0639] - 转化酶抑制剂；

[0640] - 钙拮抗剂；

[0641] - 利尿剂；

[0642] - β -受体阻滞剂；

[0643] - 抗高血脂药或者抗高胆固醇血症药；

[0644] - 抗糖尿病剂；

[0645] - 其它抗肥胖症或对代谢紊乱起作用的药剂；

[0646] - 烟碱激动剂，部分烟碱激动剂 (agoniste nicotinique partiel)；

[0647] - 抗抑郁症药、抗精神病药、抗焦虑药；

[0648] - 抗癌剂或者抗增殖剂 (agent antiprolifératif)；

[0649] - 阿片样物质拮抗剂；

[0650] 以及：

- [0651] - 记忆改善剂；
- [0652] - 可用于治疗酒精中毒或者戒除症状的药剂；
- [0653] - 可用于治疗骨质疏松症的药剂；
- [0654] - 非甾族或者甾族消炎药；
- [0655] - 抗感染药；
- [0656] - 止痛剂；
- [0657] - 止喘药。

[0658] 根据本发明的另一方面，式 (I) 化合物，其可药用盐的一种或它们的溶剂化物的和和并用的其它活性成分可以同时、分别或随时间分开给药。

[0659] 对于“同时使用”，理解为给药在单一相同的药物形式内包含的根据本发明组合物的化合物。

[0660] 对于“分别使用”，理解为在相同时间内给药根据本发明组合物的两种化合物，每种包含在不同的药物形式内。

[0661] 对于“随时间分开使用”，理解为先后给药本发明组合物的第一化合物（包含在一种药物形式内），然后根据本发明组合物的第二化合物（包含在不同的药物形式内）。在这种情况下，在给药根据本发明组合物的第一化合物和给药根据本发明相同组合物的第二化合物之间经过的间隔时间一般地不超过 24 小时。

[0662] 在用于口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、体表、局部、气管内、鼻内、经皮或者直肠给药的本发明的药物组合物中，上面式 (I) 的活性成分或者它的任选的盐可以以单位给药形式与传统的药物赋形剂混合对动物和人类给药以用于预防或者治疗上述障碍或者疾病。

[0663] 适当的单位给药形式包括通过口服途径的形式，如片剂、软或硬胶囊、粉末、颗粒和口服溶液或悬浮液，舌下、含服、气管内、眼内、鼻内、通过吸入的给药形式，体表、经皮、皮下、肌内或静脉内给药形式，直肠给药形式和植入物。对于体表施用，可以在乳膏、凝胶、软膏或者洗液中使用根据本发明的化合物。

[0664] 举例来说，根据本发明的化合物的单位给药形式（片剂）可以包含以下组分：

- | | | | |
|--------|-----------|---|----------|
| [0665] | 根据本发明的化合物 | : | 50.0mg |
| [0666] | 甘露醇 | : | 223.75mg |
| [0667] | 交联羧甲基纤维素钠 | : | 6.0mg |
| [0668] | 玉米淀粉 | : | 15.0mg |
| [0669] | 羟丙基甲基纤维素 | : | 2.25mg |
| [0670] | 硬脂酸镁 | : | 3.0mg |

[0671] 通过口服途径，每天给药的活性成分的剂量可以达到 0.01-100mg/Kg，以一次或多次摄取，优选地 0.02-50mg/Kg。

[0672] 可能存在特定情况，其中更高的或更低的剂量是适当的；这些剂量不脱离本发明的范围。根据惯例，适合于每个患者的剂量由医师根据给药方式和所述患者的体重和反应进行确定。

[0673] 根据本发明的另一个方面，它还涉及治疗上述病状的方法，其包括向患者给药有效剂量的根据本发明的化合物。