

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480022087.7

[51] Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100413862C

[22] 申请日 2004.7.15

[21] 申请号 200480022087.7

[30] 优先权

[32] 2003.7.28 [33] DE [31] 10334309.1

[86] 国际申请 PCT/EP2004/007847 2004.7.15

[87] 国际公布 WO2005/012295 德 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.28

[73] 专利权人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 S·佩特里 K-H·巴林豪斯

N·特纳格尔斯 G·米勒

[56] 参考文献

US3539584A 1970.11.10

WO0076501A 2000.12.21

US20020055523A1 2002.5.9

WO0211722A 2002.2.14

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

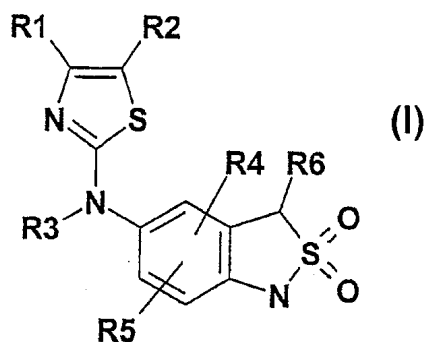
权利要求书 2 页 说明书 53 页

[54] 发明名称

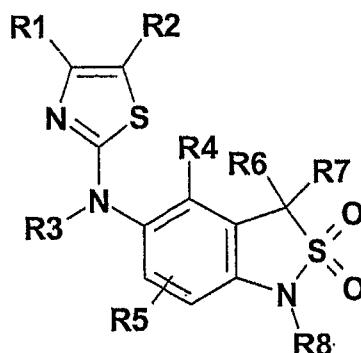
取代的噻唑-苯并异噻唑二氧化物衍生物、
其制备方法和其用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物, 其中的基团具有有所指定的含义, 涉及其生理学相容性盐。所述的化合物例如适合作药物以降低血糖水平或预防和治疗糖尿病。



1. 式 I 化合物或其生理学耐受的盐,



I

其中的含义为:

R1 是选自苯基和萘基的芳基、COOH、选自苯并噻吩基和吡啶基的杂环, 其中所述的芳基和杂环可以被 F、Cl、Br、OH、(C₁-C₆)-烷基、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)取代一次或多次;

R2 是 H、(C₁-C₆)-烷基;

R3 是 H;

R4, R5 是 H;

R6, R7 是 H;

R8 是 H;

R9 和 R10 与它们所键合的 N 原子一起形成一个 3-9 员的环系。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物或其生理学耐受的盐, 其中的含义为:

R1 是苯基, 其中苯基可以被 F、Cl、Br、OH、(C₁-C₆)-烷基、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)取代一次或多次;

R2 是 H、(C₁-C₆)-烷基;

R3 是 H;

R4, R5 是 H;

R6, R7 是 H;

R8 是 H;

R9 和 R10 与它们所键合的 N 原子一起形成一个 3-9 员的环系。

3. 一种药物组合物,其包含一种或多种权利要求1或2所述的化合物。
4. 权利要求1或2所述的化合物在制备治疗或预防糖尿病的药物中的用途。
5. 权利要求4所述的用途,其中所述的药物用于治疗II型糖尿病。
6. 权利要求1或2所述的化合物在制备降血糖药物中的用途。
7. 权利要求1或2所述的化合物在制备治疗脂质和碳水化合物代谢紊乱的药物中的用途。
8. 权利要求1或2所述的化合物在制备治疗动脉硬化表现的药物中的用途。
9. 权利要求1或2所述的化合物在制备治疗抗胰岛素性的药物中的用途。
10. 制备包含一种或多种权利要求1或2所述的化合物的药物的方法,其包括将所述化合物与适宜的药用载体相混合并将该混合物转化成适于施用的形式。

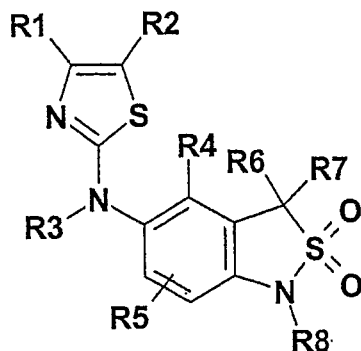
取代的噻唑-苯并异噻唑二氧化物衍生物、其制备方法和其用途

本发明涉及被取代的噻唑-苯并异噻唑二氧化物衍生物以及它们的生理学耐受的盐和生理学功能衍生物。

在现有技术(WO 02/11722)中已经对相似结构的苯并异噻唑二氧化物衍生物和它们用于治疗糖尿病用途进行了描述。

本发明的目的是要提供可用于预防和治疗糖尿病的化合物。用于此目的的化合物表现出治疗上可利用的降血糖作用。特别是与 WO 02/11722 的化合物相比, 这些化合物具有改善的作用或改善的 ADME 性质(吸收、分布、代谢和排泄)。

因此, 本发明涉及式 I 的化合物和其生理学耐受的盐,



I

其中的含义为:

R1, R2 彼此独立地是 H、芳基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₆)-亚烷基-芳基、杂环、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CF₃、OCF₃、CN、(CH₂)₁₋₆-OH、O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、-C(O)O-烷基、COOH、CON(R₉)(R₁₀), 其中所述的芳基和杂环基可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)、

哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉(thiomorpholine)、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-N(R₉)(R₁₀)、CO-(C₁-C₆)-烷基、-COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₁₀)-环烷基、苯基取代一次或多次，其中这些哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉和苯基环可以被F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、COOH、CN、NO₂、-O-(C₁-C₆)-烷基、-NH-O-(C₁-C₆)-烷基、-(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-亚烷基-N(R₉)(R₁₀)、-(CO)-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)取代一次或多次；

R3 是H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基芳基、-C(O)-芳基、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CO-(C₁-C₆)-烷基，其中所述的芳基和杂环基可以被F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CF₃或OCF₃取代一次或多次；

R4, R5 彼此独立地是H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、NO₂、N(R₉)(R₁₀)、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、CON(R₉)(R₁₀)、(C₁-C₆)-亚烷基-CON(R₉)(R₁₀)、COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₂-N(R₉)(R₁₀)、CH₂OH、CH₂OCH₃；

R6, R7 彼此独立地是H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基、环丙基、四氟环丙基、二氟环丙基；或

R6 和 R7 一起形成基团=CH₂；

R8 是H、CH₃、CF₃、CH₂OH；

R9 是H、(C₁-C₄)-烷基；

R10 是H、(C₁-C₄)-烷基；或

R9 和 R10 与它们所键合的N原子一起形成一个3-9元的环系。

优选其中一个或多个基团具有以下含义的式 I 化合物和其生理学耐受的盐:

- R1** 是芳基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₆)-亚烷基-芳基、杂环、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CF₃、OCF₃、CN、(CH₂)₁₋₆-OH、O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、C(O)O-烷基、COOH、CON(R₉)(R₁₀), 其中所述的芳基和杂环基可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)、哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)-哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-N(R₉)(R₁₀)、CO-(C₁-C₆)-烷基、-COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₀-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、苯基取代一次或多次, 其中这些哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)-哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉和苯基环可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、COOH、CN、NO₂、-O-(C₁-C₆)-烷基、-NH-O-(C₁-C₆)-烷基、-(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-亚烷基-N(R₉)(R₁₀)、-(CO)-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)取代一次或多次;
- R2** 是 H、芳基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基; (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₆)-亚烷基-芳基、杂环、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CF₃、OCF₃、CN、-(CH₂)₁₋₆-OH、O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、C(O)O-烷基、COOH、CON(R₉)(R₁₀), 其中所述的芳基和杂环基可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)、哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-N(R₉)(R₁₀)、CO-(C₁-C₆)-烷基、-COOH、(C₁-C₆)-亚烷基

- COOH、-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、苯基取代一次或多次；
- R3 是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-芳基、-C(O)-芳基、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CO-(C₁-C₆)-烷基；
- R4, R5 彼此独立地是 H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、NO₂、N(R9)(R10)、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₁-C₆)-烷基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、-CON(R9)(R10)、(C₁-C₆)-亚烷基-CON(R9)(R10)、COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₂-N(R9)(R10)、CH₂OH、CH₂OCH₃；
- R6, R7 彼此独立地是 H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基、环丙基、四氟环丙基、二氟环丙基；或
- R6 和 R7 一起形成基团=CH₂；
- R8 是 H、CH₃、CF₃、CH₂OH；
- R9 是 H、(C₁-C₄)-烷基；
- R10 是 H、(C₁-C₄)-烷基；或
- R9 和 R10 与它们所键合的 N 原子一起形成一个 3-9 员的环系。

特别优选其中一个或多个基团具有以下含义的式 I 化合物和其生理学耐受的盐：

- R1 是苯基、萘基、硫代萘基(thionaphthyl)、吡啶基，其中所述的苯基、萘基、硫代萘基和吡啶基可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CF₃、OCF₃、N(R9)(R10)、哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-N(R9)(R10)、CO-(C₁-C₆)-烷基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、苯基取代一次或多次，其中这些哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)-哌嗪、

N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉和苯基环可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、COOH、CN、NO₂、-O-(C₁-C₆)-烷基、-NH-O-(C₁-C₆)-烷基、-(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-亚烷基-N(R₉)(R₁₀)、-(CO)-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)取代一次或多次;

- R2 是 H、(C₁-C₆)-烷基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、-COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基;
- R3 是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-芳基、-C(O)-芳基、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CO-(C₁-C₆)-烷基;
- R4, R5 是 H;
- R6, R7 是 H;
- R8 是 H;
- R9 是 H、(C₁-C₄)-烷基;
- R10 是 H、(C₁-C₄)-烷基。

十分特别优选其中一个或多个基团具有以下含义的式 I 化合物和其生理学耐受的盐:

- R1 是苯基, 其中苯基可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)、哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-N(R₉)(R₁₀)、CO-(C₁-C₆)-烷基、COOH、(C₁-C₆)-亚烷基-COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-COO(C₁-C₆)-烷基、C₃-C₁₀-环烃基、苯基取代一次或多次, 其中这些哌啶酮、哌嗪、哌嗪酮、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪、N-(C₁-C₆-亚烷基)哌嗪酮、吗啉、硫代吗啉和苯基环可以被 F、Cl、Br、(CH₂)₀₋₂OH、COOH、CN、NO₂、-O-(C₁-C₆)-烷基、-NH-O-(C₁-C₆)-烷基、-(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-亚烷基-N(R₉)(R₁₀)、-(CO)-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基、CF₃、OCF₃、N(R₉)(R₁₀)取代一次或多次;

- R2 是 H、(C₁-C₆)-烷基、-C(O)O-(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)-烷基、-COOH、-(C₁-C₆)-亚烷基-COOH;
- R3 是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-亚烷基-芳基、-C(O)-芳基、(C₁-C₆)-亚烷基-杂环、CO-(C₁-C₆)-烷基;
- R4, R5 是 H;
- R6, R7 是 H;
- R8 是 H;
- R9 是 H;
- R10 是 H。

本发明涉及外消旋物、外消旋混合物和绝对映异构体形式的式 I 化合物以及它们的非对映异构体和其混合物。

如果基团或取代基在式 I 化合物中出现一次以上，则它们均可以彼此独立地具有所述的含义并且可以相同或不同。

由于可药用盐在水中的溶解度比初始或基础化合物在水中的溶解度更高，所以它们特别适合于医药应用。这些盐必须具有可药用的阴离子或阳离子。本发明化合物的适宜的可药用的酸加成盐是无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐和有机酸如例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对-甲苯磺酸和酒石酸的盐。适宜的可药用的碱盐有铵盐、碱金属盐(如钠和钾盐)、碱土金属盐(如镁和钙盐)、氮丁三醇(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

与不可药用阴离子形成的盐如三氟乙酸盐同样包括在本发明的范围内，其可用作制备或纯化可药用盐的有用中间体和/或可用于非治疗应用，例如体外用途。

本文所用的术语“生理学功能衍生物”意指本发明式 I 化合物的任何生理学耐受的衍生物，例如酯，其在施用于哺乳动物如例如人时能(直接或间接)形成式 I 化合物或其活性代谢物。

生理学功能衍生物包括本发明化合物的前体药物，如例如 H. Okada

等人, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所述的物质。该类前体药物在体内可以被代谢成本发明的化合物。这些前体药物本身可以具有活性或不具有活性。

本发明的化合物还可以以各种多晶型形式存在, 例如可以以无定形和结晶性多晶型形式存在。本发明的所有多晶型形式均包括在本发明的范围内并且是本发明的另一方面。

下文所有对“式(I)化合物”的指代均意指上文所定义的式 I 化合物以及本文所述的它们的盐、溶剂合物和生理学功能衍生物。

烷基意指具有一个或多个碳的直链或支链的烃链, 如例如甲基、乙基、异丙基、叔-丁基、己基。

烷基可以被适宜的基团取代一次或多次, 所述的适宜的基团如例如:

F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、环烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基 O-CO-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆)-芳基、O-CO-(C₁-C₆)-杂环;

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-杂环、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-杂环、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-杂环、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-杂环、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-杂环、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(杂环))₂, 其中 n 可以是 0 - 6, 并且所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代至多 2 次;

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-杂环、NH-COO-芳基、NH-COO-杂环、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基、N(C₁-C₆)-烷

基-CO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(杂环)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(杂环)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(杂环)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(杂环)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(杂环)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(杂环)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(杂环)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N-(芳基)₂、N(杂环)-CO-N-(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-杂环, 其中 n 可以是 0-6, 其中所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次。

链烯基意指具有两个或多个碳和一个或多个双键的直链或支链的烃链, 如例如乙烯基、烯丙基、戊烯基。

链烯基可以被适宜的基团取代一次或多次, 所述的适宜的基团如例如: F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、环烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基 O-CO-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆)-芳基、O-CO-(C₁-C₆)-杂环;

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-杂环、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-杂环、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-杂环、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-杂环、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-杂环、

$\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-芳基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-(杂环)})_2$ ，其中 n 可以是 0-6，并且所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 NH_2 取代至多 2 次；

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ 、 NH_2 、 $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-酰基}$ 、 $\text{NH-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{NH-COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 NH-CO-芳基 、 NH-CO-杂环 、 NH-COO-芳基 、 NH-COO-杂环 、 $\text{NH-CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 NH-CO-NH-芳基 、 NH-CO-NH-杂环 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-CO-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-CO-杂环}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-COO-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-COO-杂环}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-CO-NH-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基-CO-NH-杂环}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-CO-N}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-杂环}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-CO-N}(\text{芳基})_2$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-CO-N}(\text{杂环})_2$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-COO-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-COO-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO-NH-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO-NH-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO-N}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO-N}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})\text{-芳基}$ 、 $\text{N}(\text{芳基})\text{-CO-N}(\text{芳基})_2$ 、 $\text{N}(\text{杂环})\text{-CO-N}(\text{芳基})_2$ 、芳基、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-芳基}$ 、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-杂环}$ ，其中 n 可以是 0-6，其中所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 CONH_2 取代 1 至 3 次。

炔基意指具有两个或多个碳和一个或多个三键的直链或支链的烃链，如例如乙炔基、丙炔基、己炔基。

炔基可以被适宜的基团取代一次或多次，所述的适宜的基团如例如：F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、CN、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 CONH_2 、

CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、环烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₁₀)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基 O-CO-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆)-芳基、O-CO-(C₁-C₆)-杂环；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-杂环、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-杂环、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-杂环、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-杂环、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-杂环、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(杂环))₂，其中 n 可以是 0-6，并且所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代至多 2 次；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-杂环、NH-COO-芳基、NH-COO-杂环、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(杂环)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(杂环)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(杂环)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(杂环)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(杂环)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(杂环)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(杂环)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N-(芳基)₂、N(杂环)-CO-N-(芳

基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(杂环)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(杂环)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(杂环)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(杂环)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(杂环)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(杂环)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(杂环)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N-(芳基)₂、N(杂环)-CO-N-(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-杂环, 其中 n 可以是 0-6, 其中所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次。

环烷基意指包含一个或多个环的、饱和或部分不饱和(具有一个或两个双键)形式的、仅由碳原子组成的环系, 如例如环丙基、环戊基、环戊烯基、环己基或金刚烷基。

环烷基可以被适宜的基团取代一次或多次, 所述的适宜的基团如例如: F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、环烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基 O-CO-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆)-芳基、O-CO-(C₁-C₆)-杂环;

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-杂环、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-杂环、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-杂环、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-杂环、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-杂环、SO₂-N((CH₂)_n-芳基)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(杂环)₂, 其中 n 可以是 0-6, 并且所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代至多 2 次;

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-杂环、NH-COO-芳基、NH-COO-杂环、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(杂环)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(杂环)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(杂环)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(杂环)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(杂环)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(杂环)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(杂环)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N-(芳基)₂、N(杂环)-CO-N-(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-杂环, 其中 n 可以是 0-6, 其中所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次。

杂环或杂环基意指除了碳以外还包含杂原子如例如氮、氧或硫的环和环系。在该定义中还包括其中所述的杂环或杂环基与苯核稠合的环系。

适宜的“杂环”或“杂环基”有吡啶基、吡辛因基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基(benzimidazalinyl)、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉

基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、噻啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基(purynyl)、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基(thiadiazinyl)、噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻吩基、三唑基、四唑基和咕吨基。

吡啶基表示 2-、3-和 4-吡啶基。噻吩基表示 2-和 3-噻吩基。呋喃基表示 2-和 3-呋喃基。

还包括这些化合物的相应的 N-氧化物，即，例如 1-氧基-2-、3-或 4-吡啶基。

还包括苯并稠合一次或多次的这些杂环的衍生物。

杂环或杂环基可以被适宜的基团取代一次或多次，所述的适宜基团如例如：F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、环烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₁-C₆)-烷基 O-CO-(C₁-C₆)-烷基、O-CO-(C₁-C₆)-芳基、O-CO-(C₁-C₆)-杂环；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_n-芳基、S-(CH₂)_n-杂环、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_n-芳基、SO-(CH₂)_n-杂环、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_n-芳基、SO₂-(CH₂)_n-杂环、SO₂-NH(CH₂)_n-芳基、SO₂-NH(CH₂)_n-杂环、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-芳基、SO₂-N(C₁-C₆)-烷基)(CH₂)_n-杂环、

$\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-芳基})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-(杂环)})_2$ ，其中 n 可以是 0–6，并且所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、 NH_2 取代至多 2 次；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、NH-CO-(C₁-C₆)-烷基、NH-COO-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-芳基、NH-CO-杂环、NH-COO-芳基、NH-COO-杂环、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基、NH-CO-NH-芳基、NH-CO-NH-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-COO-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-COO-杂环、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-芳基、N(C₁-C₆)-烷基-CO-NH-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-杂环、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(芳基)₂、N((C₁-C₆)-烷基)-CO-N-(杂环)₂、N(芳基)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-CO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(杂环)-COO-(C₁-C₆)-烷基、N(芳基)-CO-芳基、N(杂环)-CO-芳基、N(芳基)-COO-芳基、N(杂环)-COO-芳基、N(芳基)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(杂环)-CO-NH-(C₁-C₆)-烷基)、N(芳基)-CO-NH-芳基、N(杂环)-CO-NH-芳基、N(芳基)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(杂环)-CO-N-(C₁-C₆)-烷基)₂、N(芳基)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(杂环)-CO-N((C₁-C₆)-烷基)-芳基、N(芳基)-CO-N-(芳基)₂、N(杂环)-CO-N-(芳基)₂、芳基、O-(CH₂)_n-芳基、O-(CH₂)_n-杂环，其中 n 可以是 0–6，其中所述的芳基或杂环基可以被 F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、 NH_2 、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、 $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次。

为了达到所需生物学作用而需要的式 I 化合物的量取决于多种因素，例如所选择的具体化合物、预期用途、施用方式和患者的临床状况。日剂量一般为 0.3mg 至 100mg (通常 3mg 至 50mg)/天/千克体重，例如 3-10mg/kg/天。静脉内剂量可以为例如 0.3 mg 至 1.0 mg/kg，其可以适宜

地以 10ng 至 100ng/千克/分钟输注的形式进行施用。用于这些目的的适宜的输液可以含有例如 0.1ng 至 10mg/ml, 通常 1ng 至 10mg/ml。单剂量可以含有例如 1 mg 至 10 g 活性成分。因此,注射用安瓿剂可以含有例如 1 mg 至 100 mg 活性成分,可以口服施用的单剂量制剂如胶囊剂或片剂可以含有例如 1.0 至 1000 mg, 通常 10 至 600 mg。对于上述情况的治疗而言,式 I 化合物可以以该化合物本身的形式被使用,但是它们优选是含可接受的载体的药物组合物形式。当然载体必须是可接受的,这意味着它与组合物的其它成分是相容的,并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或者是固体和液体,优选地与化合物一起配制成单剂量,例如片剂,所述的单剂量可以含有 0.05%至 95%重量的活性成分。也可以存在包括其它式 I 化合物在内的其它药学活性物质。本发明的药物组合物可以用已知的制药方法之一制备,所述方法主要包括将各组分与药理学上可接受的载体和/或赋形剂相混合。

本发明的药物组合物是适合于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和胃肠外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)施用的那些,但是在每种情况下最适合的施用方式取决于所治疗病症的性质和严重程度以及在每种情况下所用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也包括在本发明的范围内。优选耐酸的和耐胃液的制剂。适宜的耐胃液的包衣包括醋酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服施用的适宜的药物组合物可以是独立的单位形式,如胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂,在每种情况下其含有特定量的式 I 化合物;散剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;或者水包油型或油包水型乳剂。如已经提及的那样,这些组合物可以通过任何适合的制药方法制备,所述方法包括使活性成分与载体(其可以含有一种或多种另外的成分)相接触的步骤。一般而言,组合物可以通过以下方法制备:将活性成分与液体和/或微细粉碎的固体载体均匀且均质地混合,如果必要,之后使产品成形。因此,片剂可以通过例如将化合物的粉末或颗粒

进行压制或成形来制备，适宜时还含有一种或多种另外的组分。压制片可以通过在适宜的机器中将适宜时混合有粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种或多种表面活性剂/分散剂的自由流动形式、如粉末或颗粒形式的化合物进行压片来制备。成形片可以通过在适宜的机器中将被惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物成形来制备。

适于经口(舌下)施用的药物组合物包括含有式 I 化合物以及矫味剂、通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的可吮吸的片剂和含有在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的化合物的软锭剂(pastil)。

适于胃肠外施用的药物组合物优选地包括式 I 化合物的无菌水性制剂，其优选与预期接受者的血液等张。这些制剂优选被静脉内施用，但是也可以通过皮下、肌肉或皮内注射进行施用。这些制剂可优选地通过将化合物与水进行混合并使所得的溶液无菌和与血液等张来制备。本发明的可注射的组合物一般含有 0.1 至 5% 重量的活性化合物。

适于直肠施用的药物组合物优选地为单剂量栓剂的形式。这些制剂可以通过将式 I 化合物与一种或多种常规固体载体、例如可可脂进行混合并将所得的混合物成形来制备。

适于局部用于皮肤的药物组合物优选地为软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可以使用的载体有矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、醇以及两种或多种这些物质的组合。活性成分存在的浓度一般为该组合物的 0.1 至 15% 重量，例如 0.5 至 2% 重量。

也可以使用透皮施用。适于透皮使用的药物组合物可以为适于与患者表皮长期紧密接触的单硬膏剂形式。该类硬膏剂适宜地含有在被酌情缓冲的水溶液中、被溶解和/或分散在胶粘剂中或被分散在聚合物中的活性成分。适宜的活性成分浓度为约 1% 至 35%，优选约 3% 至 15%。一种特别的可能性是如例如在 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318(1986)中所述的那样，活性成分通过电转运或离子电渗疗法被释放。

式(I)的一种或多种化合物也可以与其它活性成分组合施用。

适用于组合产品的其它活性成分有：

在 Roten Liste 2003 的第 12 章中所提及的所有抗糖尿病药。它们可以与本发明的式 I 化合物组合使用，特别是用于协同增效目的。可以通过将活性成分分别施用于患者或者将它们以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合制剂形式进行施用而施用活性化合物组合。在 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 中公开了以下所列举的大多数活性成分。

抗糖尿病药包括胰岛素和胰岛素衍生物，如例如 Lantus®(参见 www.lantus.com)或 HMR 1964、速效胰岛素(参见 US 6,221,633)、GLP-1 衍生物，如例如在 WO 97/26265、WO 99/03861、WO 01/04156、WO 00/34331、WO 00/34332、WO 91/11457 和 US 6,380,357 中所公开的那些以及口服有效的降血糖活性成分。

口服有效的降血糖活性成分优选包括磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、GLP-1 激动剂、钾通道开放剂如例如在 Novo Nordisk A/S 的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中所公开的那些、胰岛素增敏剂、与刺激糖异生和/或糖原分解有关的肝酶的抑制剂、葡萄糖摄取的调节剂、改变脂质代谢的化合物如抗高血脂活性化合物和抗脂血症活性化合物、减少食物摄入的化合物、PPAR 和 PXR 激动剂以及作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂如例如依泽替米贝、替奎安、帕马昔组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 PPAR γ 激动剂如例如罗格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 PPAR α 激动剂如例如 GW 9578、GW 7647 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与混合的 PPAR α/γ 激动剂如

例如 GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847 或 PCT/US00 11833、PCT/US 11490、DE10142734.4 中所述的那些物质组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与贝特类(fibrates)如例如非诺贝特、氯贝特、苯扎贝特组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 MTP 抑制剂如例如英普他派、BMS-201038、R-103757 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与胆汁酸吸收抑制剂(参见例如 US 6,245,744 或 US 6,221,897)如例如 HMR 1741 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 CETP 抑制剂如例如 JTT-705 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与聚合物胆汁酸吸附剂如例如消胆胺、考来维仑组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见 US 6,342,512)如例如 HMR1171 或 HMR1586 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 ACAT 抑制剂如例如阿伐麦布组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与抗氧化剂如例如 OPC-14117 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与脂蛋白脂肪酶抑制剂如例如 NO-1886 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂如例如 SB-204990 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与鲨烯合成酶抑制剂如例如 BMS-188494 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与脂蛋白(a)拮抗剂如例如 CI-1027 或烟酸组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与脂肪酶抑制剂如例如奥利司他组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与胰岛素组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与磺酰脲类如例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与双胍类如例如二甲双胍组合施用。

在另一个实施方案中，式 I 化合物与氯茴苯酸类如例如瑞格列奈组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与噻唑烷二酮类如例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或 Dr. Reddy's Research Foundation 的 WO 97/41097 中所公开的化合物、特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基)甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂如例如米格列醇或阿卡波糖组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分如例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈组合施用。

在一个实施方案中，式 I 化合物与一种以上的上述化合物、例如与磺酰脲和二甲双胍、磺酰脲和阿卡波糖、瑞格列奈和二甲双胍、胰岛素和磺酰脲、胰岛素和二甲双胍、胰岛素和曲格列酮、胰岛素和洛伐他汀等组合施用。

在另一个实施方案中，式 I 化合物与以下物质组合施用：CART 调节剂(参见“可卡因-苯丙胺调节的转录影响小鼠的能量代谢、焦虑和胃排空”Asakawa, A 等人, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558)、NPY 拮抗剂，例如萘-1-磺酸{4-[(4-氨基噻唑啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基}酰胺盐酸盐(CGP 71683A))、MC4 激动剂(例如 1-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苄基)-2-氧代乙基]酰胺(WO 01/91752))、食欲素(orexin)拮抗剂(例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A))、H3 激动剂(3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并

[4,5-c]吡啶-5-基)丙-1-酮草酸盐(WO 00/63208))、TNF 激动剂、CRF 拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585))、CRF BP 拮抗剂(例如尿皮质素(urocortin))、尿皮质素激动剂、 β 3-激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐(WO 01/83451))、MSH(促黑激素)激动剂、CCK-A 激动剂(例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)、5-羟色胺再摄取抑制剂(例如右旋芬氟拉明)、混合型 5-羟色胺能和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549)、5HT 激动剂例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111)、韩蛙皮素激动剂、促生长激素神经肽拮抗剂、生长激素(例如人生长激素)、生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695))、TRH 激动剂(参见例如 EP 0 462 884)、解偶联蛋白 2 或蛋白 3 调节剂、瘦素激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 瘦素激动剂用作治疗肥胖症的潜在手段. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881)、DA 激动剂(溴隐亭、Doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂(例如 WO 00/40569)、PPAR 调节剂(例如 WO 00/78312)、RXR 调节剂或 TR- β 激动剂。

在本发明的一个实施方案中, 其它活性成分是瘦素; 参见例如“瘦素的治疗应用展望”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622。

在一个实施方案中, 其它活性成分是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在一个实施方案中, 其它活性成分是抗高血压药, 如例如 ACE 抑制剂。

在一个实施方案中, 其它活性成分是芬氟拉明或右旋芬氟拉明。

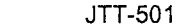
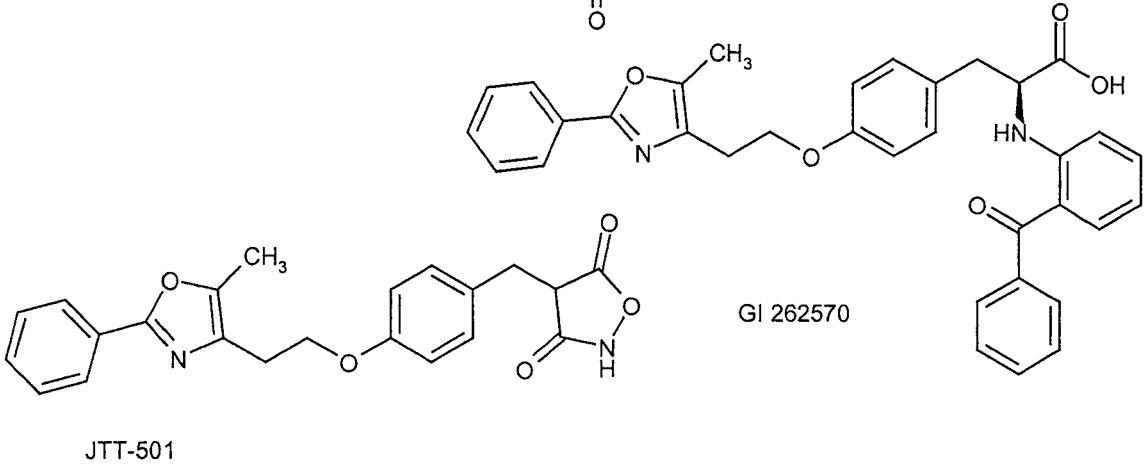
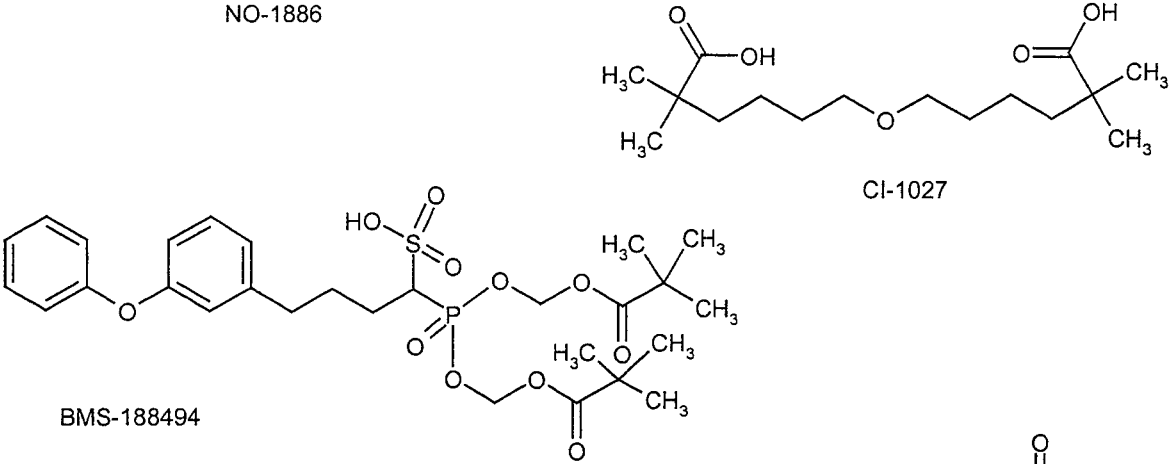
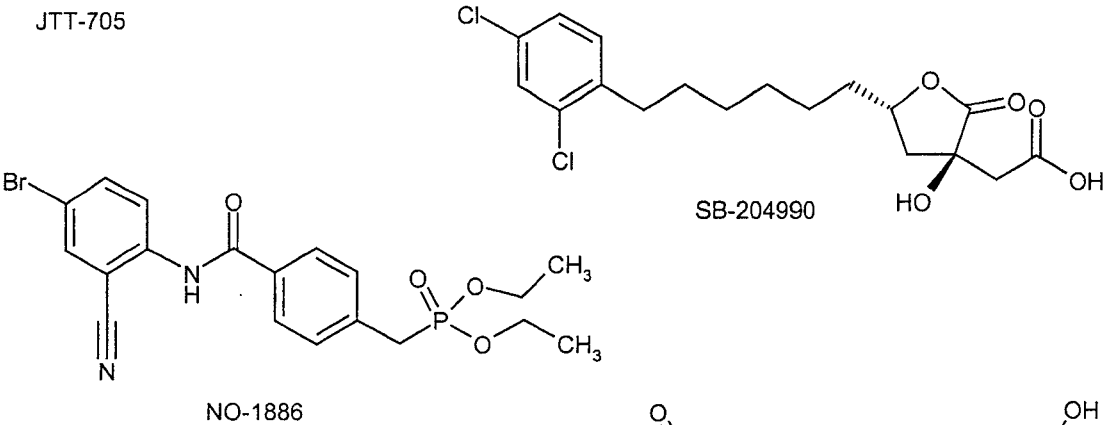
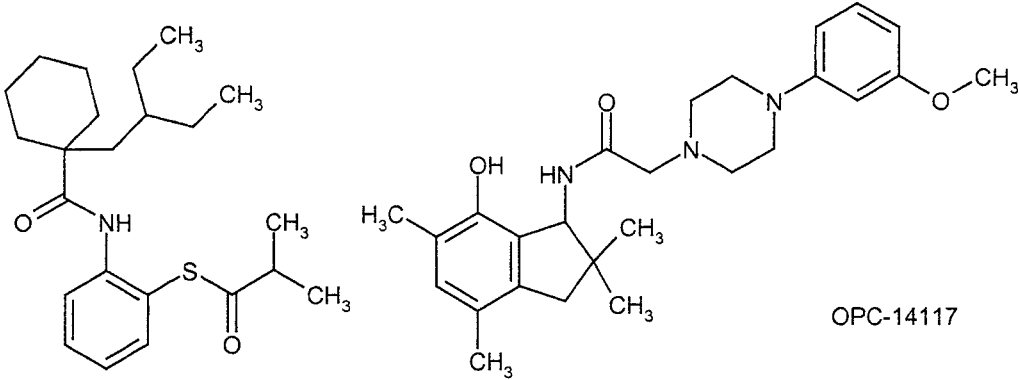
在另一个实施方案中, 其它活性成分是西布茶明。

在一个实施方案中, 其它活性成分是奥利司他。

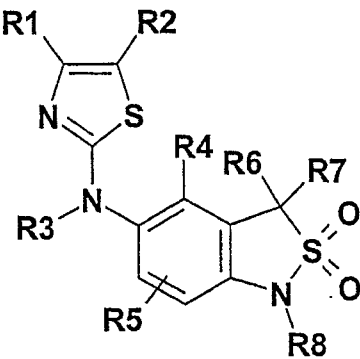
在一个实施方案中, 其它活性成分是吗啡或苯丁胺。

在一个实施方案中，式 I 化合物与膨胀剂(bulking agent)、优选不溶性膨胀剂组合施用(参见例如 carob/Caromax® (Zunft H J 等人，用于治疗高胆固醇血症的角豆果肉制品, ADVANCES IN THERAPY (2001 9 月-10 月), 18(5), 230-6)。Caromax 是一种由 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industiepark Höchst, 65926 Frankfur/Main 提供的含角豆的产品)。可以在一个制剂中或通过分别施用式 I 化合物和 Caromax® 来实现与 Caromax®的组合。Caromax®也可以以食物产品形式施用，例如以焙烤食品或早餐棒形式施用。

应当理解的是，本发明的化合物与一种或多种上述化合物以及如果需要还有一种或多种其它药学活性物质的各个适宜的组合均被认为落入本发明的保护范围内。

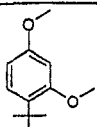
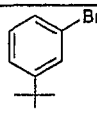
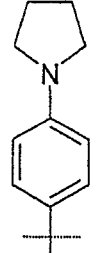
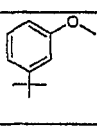
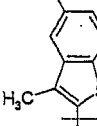
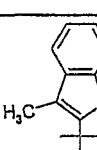
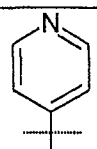
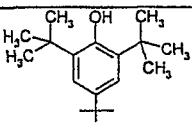


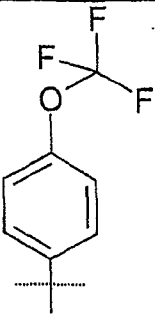
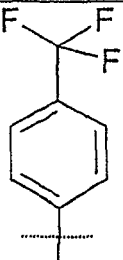
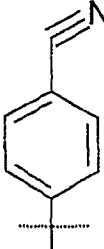
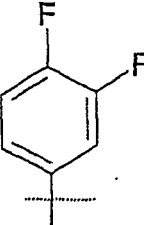
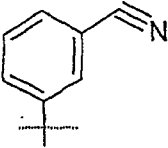
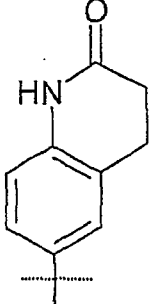
下文所详细描述的实施用于举例说明本发明，但是并非限制本发明。

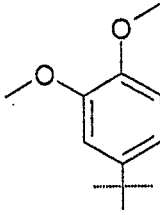
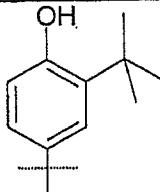
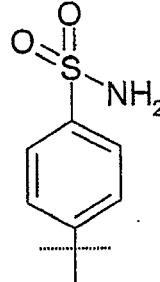
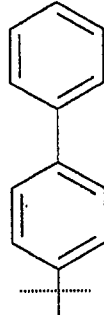
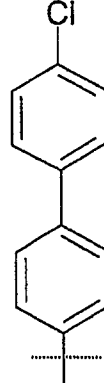


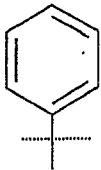
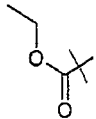
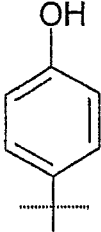
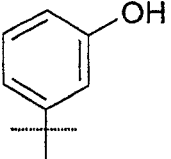
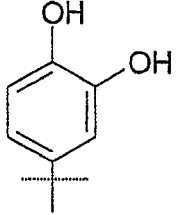
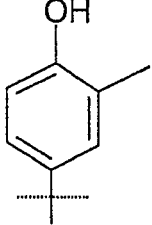
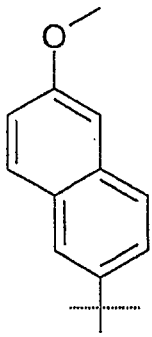
I

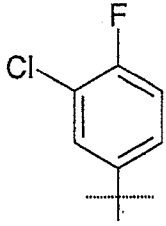
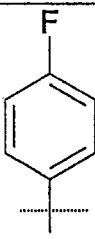
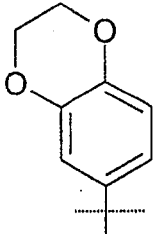
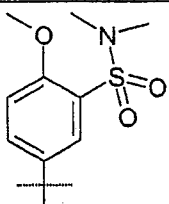
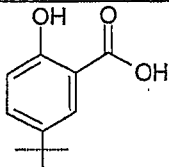
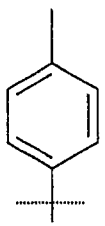
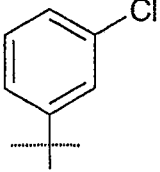
实施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	Fp.
1		H	H	H	H	H	H	H	
2		H	H	H	H	H	H	H	
3		H	H	H	H	H	H	H	
4		H	H	H	H	H	H	H	
5		CH ₃	H	H	H	H	H	H	

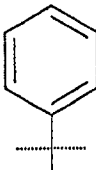
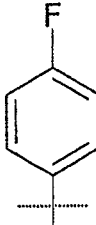
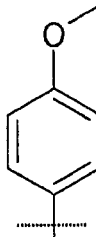
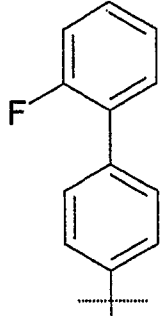
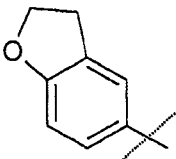
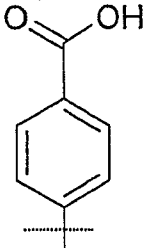
6		H	H	H	H	H	H	H	
7		H	H	H	H	H	H	H	
8		H	H	H	H	H	H	H	
9		H	H	H	H	H	H	H	
10		H	H	H	H	H	H	H	
11		H	H	H	H	H	H	H	
12		H	H	H	H	H	H	H	
13	COOH	H	H	H	H	H	H	H	
14		H	H	H	H	H	H	H	

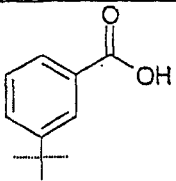
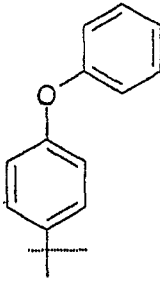
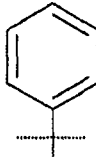
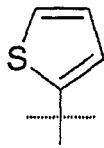
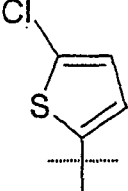
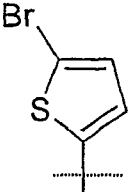
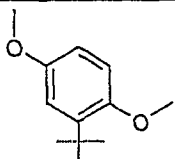
15		H	H	H	H	H	H	H	
16		H	H	H	H	H	H	H	
17		H	H	H	H	H	H	H	
18		H	H	H	H	H	H	H	
19		H	H	H	H	H	H	H	
20		H	H	H	H	H	H	H	

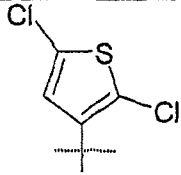
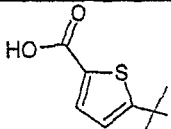
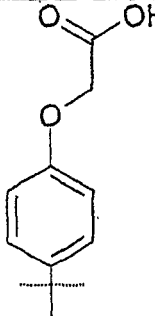
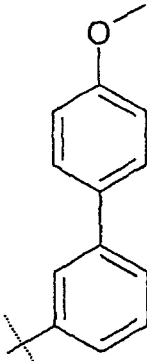
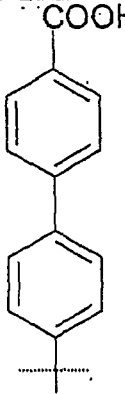
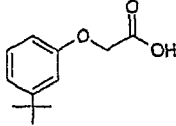
21		H	H	H	H	H	H	H	
22		H	H	H	H	H	H	H	
23		H	H	H	H	H	H	H	
24		H	H	H	H	H	H	H	
25		H	H	H	H	H	H	H	

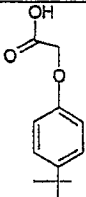
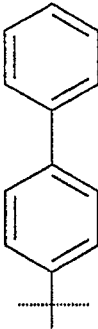
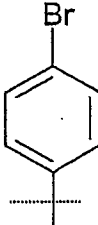
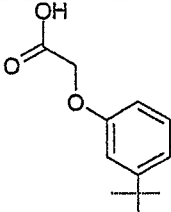
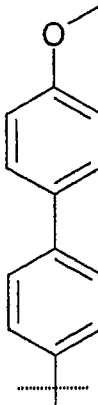
26			H	H	H	H	H	H	
27		H	H	H	H	H	H	H	
28		H	H	H	H	H	H	H	
29		H	H	H	H	H	H	H	
30		H	H	H	H	H	H	H	
31		H	H	H	H	H	H	H	

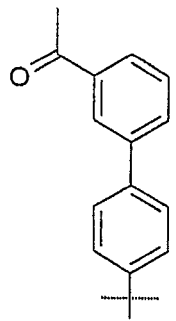
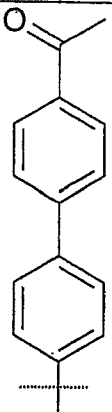
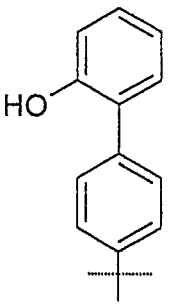
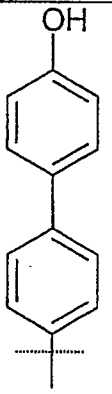
32		H	H	H	H	H	H	H	
33			H	H	H	H	H	H	
34		H	H	H	H	H	H	H	
35		H	H	H	H	H	H	H	
36		H	H	H	H	H	H	H	
37			H	H	H	H	H	H	
38		CH ₃	H	H	H	H	H	H	

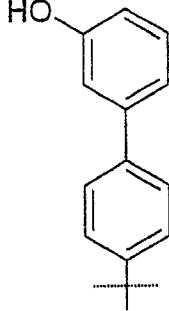
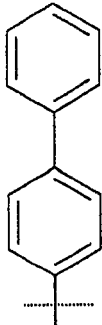
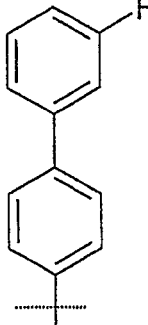
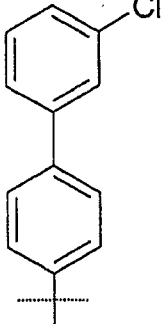
39			H	H	H	H	H	H	
40		CH ₃	H	H	H	H	H	H	
41		CH ₃	H	H	H	H	H	H	
42		CH ₃	H	H	H	H	H	H	
43		H	H	H	H	H	H	H	
44		H	H	H	H	H	H	H	

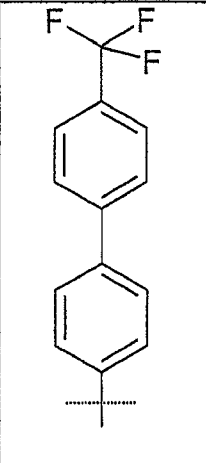
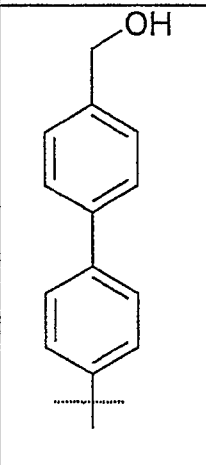
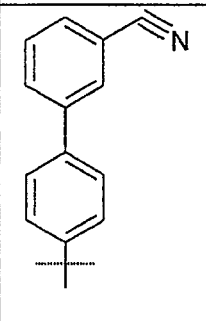
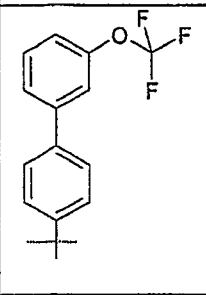
45		H	H	H	H	H	H	H	
46		H	H	H	H	H	H	H	
47		H	H	H	H	H	H	H	
48		H	H	H	H	H	H	H	
49		H	H	H	H	H	H	H	
50		H	H	H	H	H	H	H	
51		H	H	H	H	H	H	H	

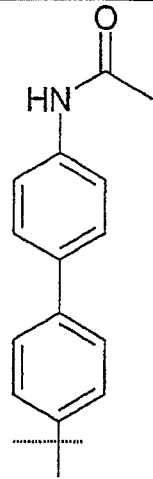
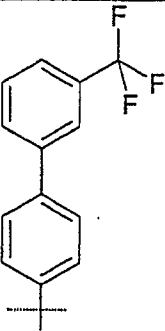
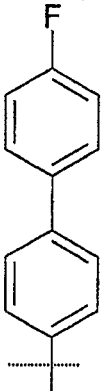
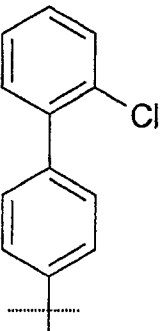
52		H	H	H	H	H	H	H	
53		H	H	H	H	H	H	H	
54		H	H	H	H	H	H	H	
55		H	H	H	H	H	H	H	
56		H	H	H	H	H	H	H	
57		H	H	H	H	H	H	H	

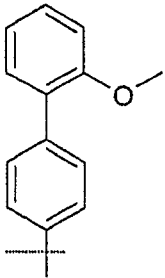
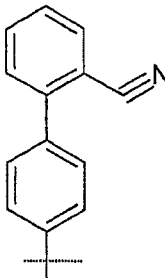
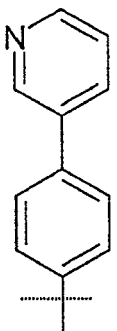
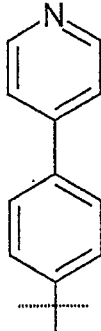
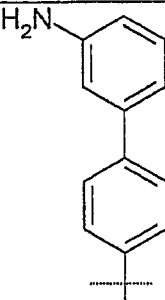
58		H		H	H	H	H	H	
64		H		H	H	H	H	H	
65		H		H	H	H	H	H	
66		H		H	H	H	H	H	
67		H	H	H	H	H	H	H	

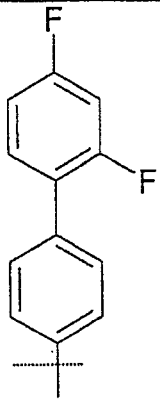
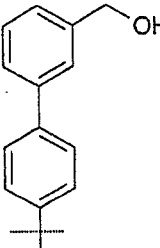
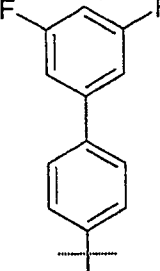
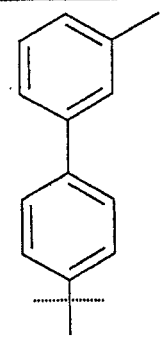
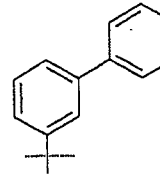
68		H	H	H	H	H	H	H	
69		H	H	H	H	H	H	H	
72		H	H	H	H	H	H	H	H
73		H	H	H	H	H	H	H	H

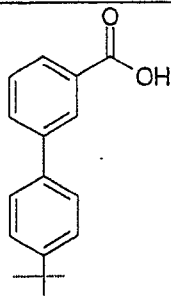
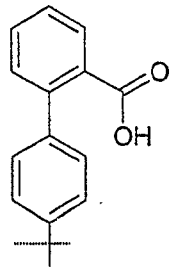
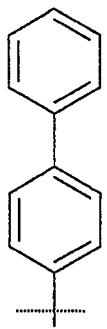
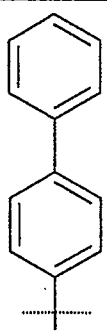
74		H	H	H	H	H	H	H	
75			H	H	H	H	H	H	
76		H	H	H	H	H	H	H	
77		H	H	H	H	H	H	H	

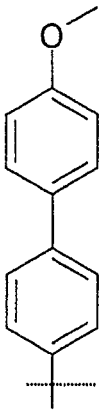
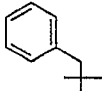
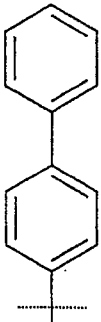
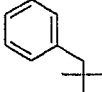
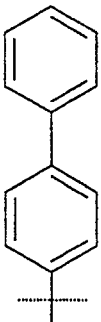
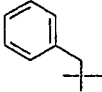
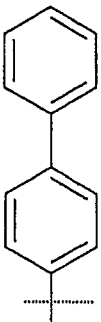
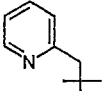
78		H	H	H	H	H	H	H	
79		H	H	H	H	H	H	H	
80		H	H	H	H	H	H	H	
81		H	H	H	H	H	H	H	

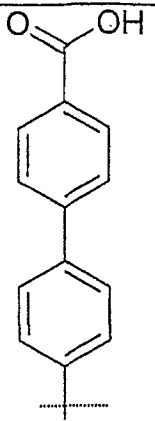
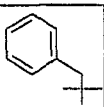
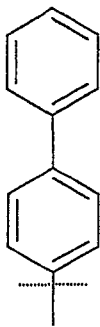
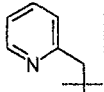
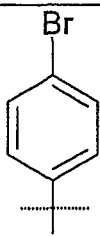
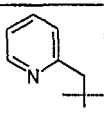
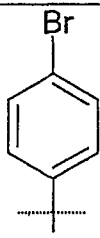
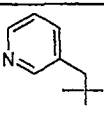
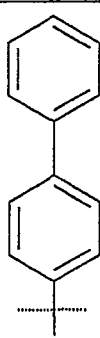
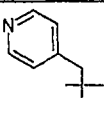
82		H	H	H	H	H	H	H	
83		H	H	H	H	H	H	H	
84		H	H	H	H	H	H	H	
85		H	H	H	H	H	H	H	

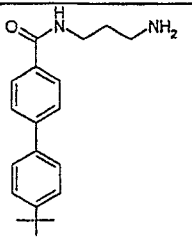
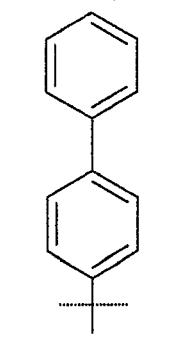
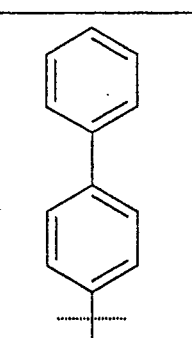
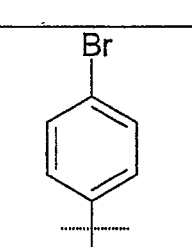
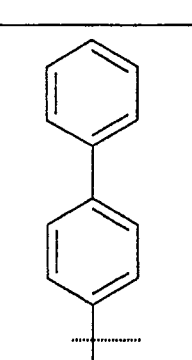
86		H	H	H	H	H	H	H	
87		H	H	H	H	H	H	H	
88		H	H	H	H	H	H	H	
89		H	H	H	H	H	H	H	
90		H	H	H	H	H	H	H	

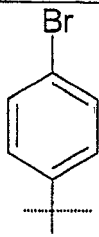
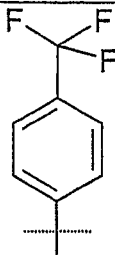
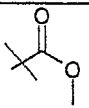
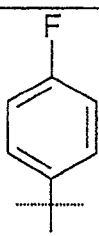
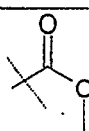
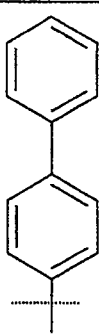
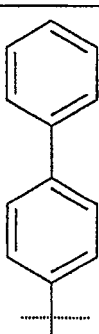
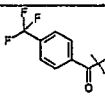
91		H	H	H	H	H	H	H	
92		H	H	H	H	H	H	H	
93		H	H	H	H	H	H	H	
94		H	H	H	H	H	H	H	
95		H	H	H	H	H	H	H	

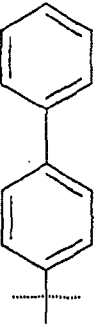
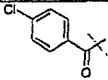
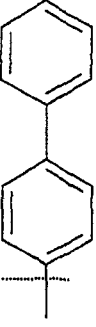
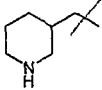
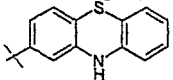
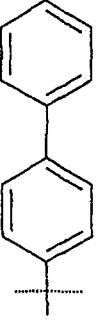
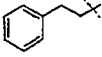
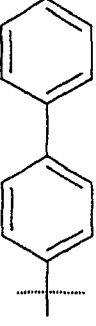
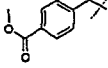
96		H	H	H	H	H	H	H	
106		H	H	H	H	H	H	H	
107		H		H	H	H	H	H	
108				H	H	H	H	H	

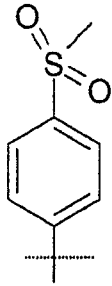
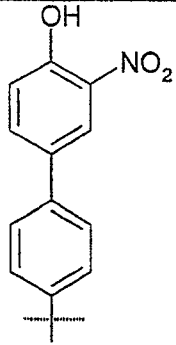
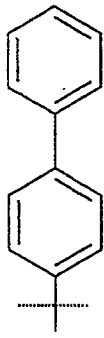
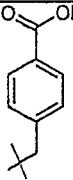
109				H	H	H	H	H	
110		CH ₃		H	H	H	H	H	
111				H	H	H	H	H	
114		H		H	H	H	H	H	

115		H		H	H	H	H	H	
116		H		H	H	H	H	H	
117		H		H	H	H	H	H	
118		H		H	H	H	H	H	
119		H		H	H	H	H	H	

120		H	H	H	H	H	H	H	
121		H	H	H	H	H	H	H	
122		H	H	H	H	H	H	H	
123		H	H	H	H	H	H	H	
124		H	H	H	H	H	H	H	

125			H	H	H	H	H	H	
126			H	H	H	H	H	H	
127			H	H	H	H	H	H	
128		H		H	H	H	H	H	
129		H		H	H	H	H	H	

130		H		H	H	H	H	H	
131		H		H	H	H	H	H	
132		H	H	H	H	H	H	H	
133		H		H	H	H	H	H	
134		H		H	H	H	H	H	

135		H	H	H	H	H	H	H	
138		H	H	H	H	H	H	H	
139		H		H	H	H	H	H	

对化合物的活性进行如下试验:

用于检测磷酸酶抑制作用的酶试验

对式 I 化合物在体外测定法中抑制磷酸酶的作用进行了试验。酶的制备和该测定法的实施如下进行。

获得酶制品

A) 细胞培养:

根据 Summers 和 Smith (A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [Bulletin No. 15555]. Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987)的方案将 Sf9 细胞(=草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)型细胞; 可由 invitrogen 获得)于 28℃ 下在旋转烧瓶中用含 10% 热灭活胎牛血清

(Gibco-BRL)的 Grace 补充培养基(Gibco-BRL)进行培养。

重组杆状病毒转移载体的构建：通过经由引物的用所连接克隆部位和适宜 cDNA 模板(例如可由 invitrogen 获得)进行的聚合酶链反应获得编码人 PTP1B 的调节和催化结构域、但是不具有羧基-末端疏水性区域(相当于 1-299 aa)的 cDNA，然后将其克隆到杆状病毒表达载体(Amersham Pharmacia Biotech.)中。借助于 Bac-to-Bac 杆状病毒表达系统(可由 Gibco-BRL 获得)来制备重组杆状病毒。将基因克隆到 pFASTBAC 供体质粒(可由 Life Technologies 获得)中。将所得的质粒转到感受态 DH10BAC 大肠杆菌(*Escherichia coli*)细胞(可由 Life Technologies 获得)中。在转座和抗生素选择后，将重组质粒 DNA 从所选择的大肠杆菌集落中分离出来，然后将其用于 Sf9 昆虫细胞的转染。将在上层培养基中的病毒颗粒扩增三次直至达到 500 ml 的病毒贮备体积。

B) 重组蛋白的制备：

500 ml 旋动培养的 Sf9 细胞的杆状病毒侵染基本是如 Summers 和 Smith (见上文)所述的那样进行的。通过在 300 g 下离心 5 分钟使 Sf9 细胞以 $1-3 \times 10^6$ 个细胞/ml 的密度沉淀，除去上清液，将细胞以 1×10^7 个细胞/ml 的密度重新混悬于适宜的重组病毒贮备液(MOI 10)中。在室温下小心振摇 1.5 小时后，加入新鲜的培养基以使细胞密度达到 1×10^6 个细胞/ml。然后，在侵染后，将细胞在 28℃ 下在该混悬液中培养适宜的时间。

C) 细胞分级分离和被侵染的 Sf9 细胞的全细胞提取物：

在侵染后，通过 SDS-PAGE 和蛋白印迹分析对等分试样进行蛋白表达分析。细胞的分级分离是如(Cromlish, W.和 Kennedy, B. *Biochem. Pharmacol.* 52: 1777-1785, 1996)所述进行的。在侵染后一定时间由 1 ml 被侵染的 Sf9 细胞的等分试样获得全细胞提取物。将沉淀的细胞($300 \times g$, 5 分钟)用磷酸盐-缓冲的盐水洗涤一次(4℃)，将其重新混悬于 50 μ l 水中并通过反复冷冻/融化来使其破裂。借助 Bradford 方法并用牛血清白蛋白作为标准品测定蛋白质浓度。

测定法操作方法:

A) 磷酸肽的脱磷酸作用:

该测定法基于共有序列底物肽的磷酸酯释放, 其通过适用于微量滴定板格式的孔雀绿/钼酸铵法(Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S., Candia, O.A. Anal Biochem. 100: 95-97, 1979)在纳摩尔浓度下进行检测。dodecatrisphosphopeptide TRDIYETDYRK (Biotrend, Cologne)相应于胰岛素受体催化结构域的氨基酸 1142-1153, 其在酪氨酸残基 1146、1150 和 1151 上(自)磷酸化。将重组 hPTP1B 用测定缓冲液(40 mM Tris/HCl, pH 7.4, 1 mM EDTA, 20 mM DTT)稀释, 相当于 1000-1500 nmol/min/mg 蛋白质的活性, 然后将(20 μ l 的一份)于不存在或存在试验物质(5 μ l)的情况下以 90 μ l 的总体积(测定缓冲液)在所需浓度(DMSO 终浓度最大 2%)下进行预孵育(15 分钟, 30 $^{\circ}$ C)。为了开始脱磷酸反应, 将肽底物(10 μ l, 预温热至 30 $^{\circ}$ C)加入到含有或不含试验物质(终浓度为 0.2-200 μ M)的预孵育的酶制品中并继续孵育 1 小时。通过加入 100 μ l 盐酸孔雀绿(0.45%, 3 份)、钼酸铵四水合物(4.2%, 在 4N HCl 中, 1 份)和 0.5%吐温 20 作为终止液使反应停止。在 22 $^{\circ}$ C 下孵育 30 分钟从而使其显色后, 用微量滴定板读数器(分子装置)测定在 650 nm 下的吸收。一式三份地对样品和空白进行测量。在用磷酸钾作为标准品的情况下, 以每分钟每毫克蛋白质所释放的纳摩尔磷酸酯数形式计算出 PTP1B 活性。以磷酸酶对照的百分比形式计算出试验物质对重组 hPTP1B 的抑制作用。IC₅₀ 值与四参数非线性对数回归曲线具有明显的一致性。

B) 磷酸对-硝基苯酯的裂解:

该测定法基于在标准条件下裂解从而产生硝基苯酚期间非生理学底物—磷酸对-硝基苯酯吸收的改变(Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H. J. Biol. Chem. 263: 6731-6737, 1988; Burke T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989-15996, 1996)。将适宜稀释的抑制剂吸取到含有 0.5-5 mM 磷酸对-硝基苯酯的反应混合物中。使用以下缓冲液(总体积为 100 μ l): (a) 100 mM 乙

酸钠(pH 5.5), 50 mM NaCl, 0.1%(w/v)牛血清白蛋白, 5 mM 谷胱甘肽, 5 mM DTT, 0.4 mM EGTA 和 1 mM EDTA; (b) 50 mM Hepes/KOH (pH 7.4), 100 mM NaCl, 0.1%(w/v)牛血清白蛋白, 5 mM 谷胱甘肽, 5 mM DTT 和 1 mM EDTA。通过加入酶使反应开始并且使其在微量滴定板中于 25℃下反应 1 小时。通过加入 100 μ l 0.2 N NaOH 终止该反应。通过测量在 405 nm 下的吸收来测定酶活性, 对试验物质和磷酸对-硝基苯酯的吸收进行适当校正。通过将用试验物质处理的样品中所形成的对-硝基苯酚的量 (nmol/min/mg 蛋白质)与未进行处理的样品中所形成的对-硝基苯酚的量进行比较而将结果表示为对照的百分比。计算均值和标准差, 通过抑制曲线线性部分的回归分析确定 IC₅₀ 值。

表 2: 生物学活性

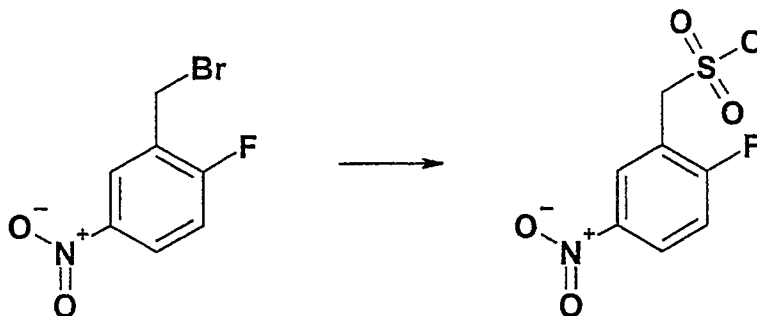
实施例	IC-50(μ M)
1	>80
2	27.8
3	8.8
4	6.2
5	15.9
6	48.0
7	7.9
8	5.9
9	6.3
10	5.3
11	6.2
12	>80
13	>80
14	2.77

从该表可以看出, 式 I 化合物抑制磷酸酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 的活性, 从而十分适用于降低血糖水平。因此, 它们特别适用于治疗 I 型和 II 型糖尿病、抗胰岛素性、血脂障碍(dyslipidemia)、代谢综合征/X 综合征、

病理性肥胖和用于降低哺乳动物的体重。因为其抑制 PTP1B, 所以式 I 化合物还适用于治疗高甘油酯血症、高血压、动脉粥样硬化、免疫系统功能障碍、自身免疫性疾病、变应性疾病如例如哮喘、关节炎、骨关节炎、骨质疏松、增殖性病症如癌和银屑病、与诱导生长激素释放的生长因子、激素或细胞因子产生的减少或增加有关的疾病。这些化合物还适用于治疗神经系统病症如例如阿尔茨海默病或多发性硬化。这些化合物还适用于治疗健康紊乱和其它精神病学适应症如例如抑郁、焦虑状态、焦虑性神经机能症、精神分裂症, 还适用于治疗与生理节律有关的病症和药物滥用。它们还适用于治疗睡眠障碍、睡眠呼吸暂停、女性和男性性功能障碍、炎症、痤疮、皮肤色素沉着、类固醇代谢障碍、皮肤病和真菌病。

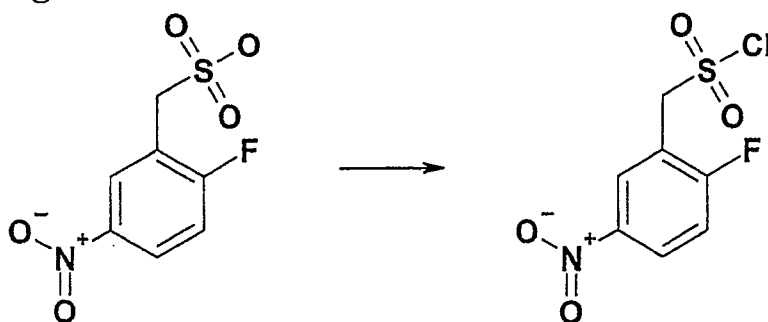
下文详细描述了一些实施例的制备, 并且可以类似地获得其它的式 I 化合物:

实验部分:



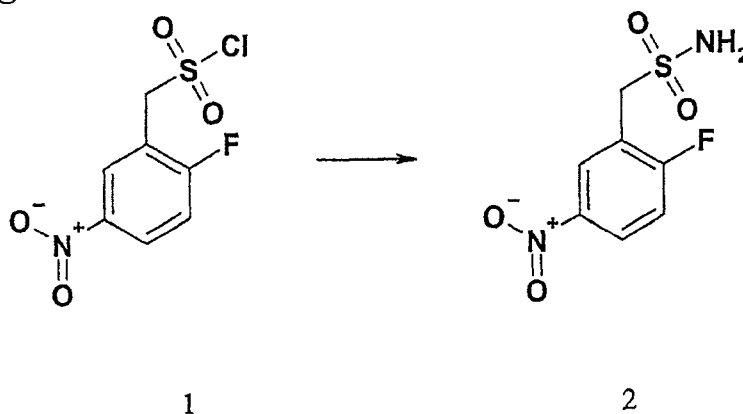
将 2-氟-5-硝基苄基溴(30 g, 0.128 mol)在乙腈(250 ml)中的溶液加入到 Na_2SO_3 (27.36 g, 0.128 mol)在 H_2O (375 ml)中的溶液中, 将该混合物在室温下搅拌 24 小时。在真空下蒸馏掉溶剂, 将残余物与 100 ml 异丙醇一起进行搅拌, 将固体滤出并用少量异丙醇和乙醚洗涤。

产量: 28.15 g



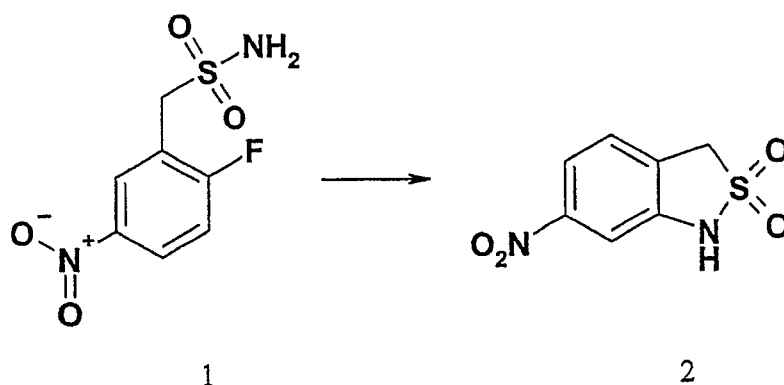
将磺酸的钠盐 1 (35.19 g, 0.1368 mol) 加入到 POCl_3 (430 ml) 中, 然后加入 PCl_5 (28.78 g, 0.137 mol)。将该混合物在回流下加热 5 小时。关于后处理, 将其在真空下浓缩, 将残余物倾倒在冰/水中。反应产物以淡黄色固体形式被分离出来, 将其滤出。

产量: 30.3 g



在室温下，将磺酰氯 1 (30.3 g, 0.12 mol) 在 CH_2Cl_2 (125 ml) 中的溶液滴加到浓氨 (90 ml, 1.2 mol) 中。将该混合物在室温下搅拌 20 小时，然后用 HCl (1N) 酸化至 pH 1。将有机相在减压下蒸馏，在此期间，反应产物以淡黄色固体形式被分离出来。然后将该反应产物滤出。

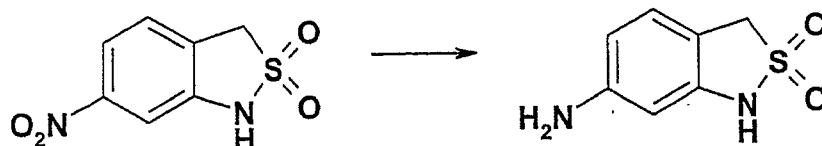
产量 25.01 g (89.4%)。



在室温下,将二氮杂二环十一碳烯(34.1 g, 33.42 ml, 0.22 mol)加入到化合物 1 (25 g, 0.107 mol)在 DMF (1 L)中的溶液中,将该反应混合物在 130 °C 下搅拌 2 小时。然后在真空下蒸馏掉溶剂,将残余物与水(400 ml)混合,加入 HCl (2N, 400 ml),然后将产物用二氯甲烷萃取数次。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4)并在减压下蒸馏掉溶剂。将剩余的残余物与少量冷异丙醇一

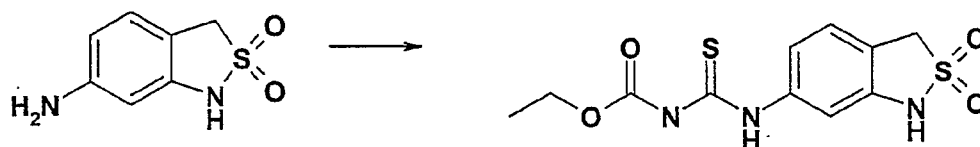
起进行搅拌,然后将反应产物滤出。

产量: 20.8 g (91.3%)。



将 535 mg 硝基化合物溶解于 100 ml 甲醇/THF 混合物(1:1)中,向其中加入 5 mol% Pd (10%, 在活性炭上)。于室温下在氢化装置中用氢气氢化至停止吸收氢气(反应时间:1 小时)。关于后处理,用 Celite®助滤剂滤出催化剂,在减压下浓缩滤液。将油状残余物与少量乙醚一起进行搅拌,滤出,用正-戊烷洗涤并真空干燥。

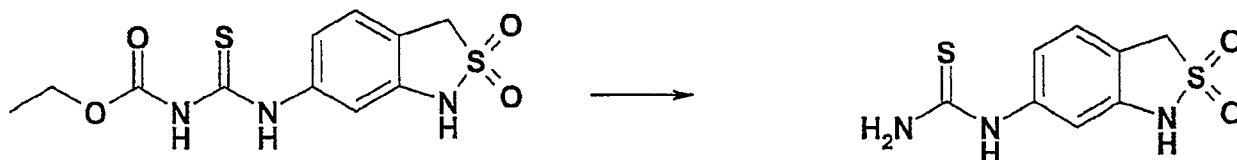
产量: 397 mg (理论值的 86%)



将 368 mg (2 mmol)以上制得的胺溶解于 30 ml 无水 THF 中,在室温下进行搅拌的同时,向其中加入 250 μ l 异硫氰酸乙氧羰基酯。然后,将该混合物在室温下搅拌 4 小时。

关于后处理,在减压下除去溶剂,将油状残余物与乙醚一起进行搅拌,然后将反应产物滤出。

产量 613 mg (理论值的 97%), 米黄色晶体



将 504 mg (1.6 mmol)氨基甲酸酯混悬于 10 ml THF/水(1:1)中,在室温下进行搅拌的同时,向其中加入 3.2 ml 3.2(mmol) 1M NaOH 水溶液。将该反应混合物在室温下搅拌 5 小时。

关于后处理,在减压下将其体积浓缩至初始体积的大约 1/3,通过加入

2 N HCl 水溶液将反应混合物调至 pH 6, 从而使得所得的硫脲以淡米黄色晶体的形式缓慢分离出来。将反应产物滤出并用水洗涤。

产量 300 mg (理论值的 77%)

实施例 1:



将 73 mg (0.3 mmol) 硫脲溶解于 5 ml 无水乙醇中, 加入 85 mg (0.3 mmol) 4-(三氟甲氧基)苯甲酰甲基溴。将该反应混合物在溶剂的回流下加热 5 小时。

关于后处理, 在减压下除去溶剂, 将残余物通过硅胶色谱纯化(15-25 μ ; 得自 Merck), 用乙酸乙酯/正-庚烷(混合比为 1:1)作为流动相。

产量 79 mg (理论值的 61%)