



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103209964 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 17

(21) 申请号 201180039903. 5

代理人 周齐宏 权陆军

(22) 申请日 2011. 08. 12

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 217/02 (2006. 01)

61/373, 571 2010. 08. 13 US

C07D 401/12 (2006. 01)

A61K 31/472 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/4725 (2006. 01)

2013. 02. 18

A61P 25/18 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/063978 2011. 08. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02012/020134 EN 2012. 02. 16

(71) 申请人 ABBVIE 德国有限责任两合公司

地址 德国威斯巴登

申请人 ABBVIE 公司

(72) 发明人 F. 波尔基 W. 安贝格 U. 朗格

M. 奥克泽 B. 贝尔 W. 霍恩贝格尔

M. 梅兹勒 C. 哈钦斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

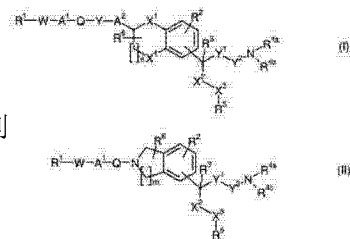
权利要求书8页 说明书65页

(54) 发明名称

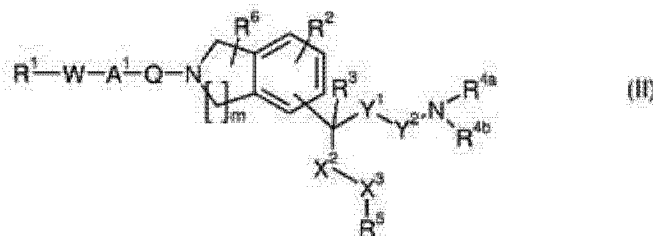
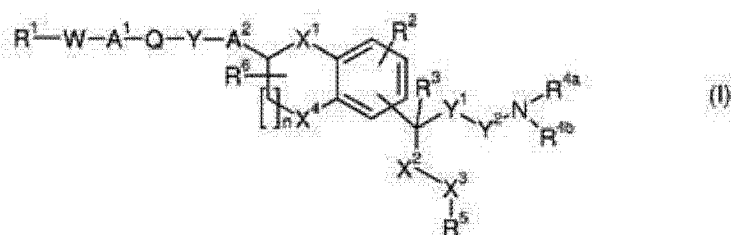
苯烷基胺衍生物、含其的药物组合物及其在
治疗中的用途

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 或 (II) 的苯烷基胺衍生物
或其生理上耐受的盐。本发明涉及包含这类苯烷
基胺衍生物的药物组合物, 以及这类苯烷基胺衍
生物用于治疗目的的用途。所述苯烷基胺衍生物



1. 下式 (I) 或 (II) 的苯烷基胺衍生物或其生理上耐受的盐：



其中

R^1 为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{12} -环烷基、 C_1-C_4 -烷基、卤代 C_1-C_6 -烷基、三- $(C_1-C_4$ -烷基)-甲硅烷基、 C_1-C_4 -烷基、羟基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、 C_1-C_4 -烷基、(任选取代的 C_6-C_{12} -芳基、 C_1-C_6 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基、 C_1-C_4 -烷基、任选取代的 C_3-C_{12} -杂环基、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -环烷基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、卤代 C_1-C_6 -烷氧基羰基、 C_6-C_{12} -芳氧基羰基、氨基羰基、 C_1-C_6 -烷基氨基羰基、(卤代 C_1-C_4 -烷基)氨基羰基、 C_6-C_{12} -芳基氨基羰基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -羟基烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、(卤代 C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳基磺酰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、(C_6-C_{12} -芳基、 C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_{12} -杂环基磺酰基氨基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_{12} -杂环基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳氧基、 C_3-C_{12} -杂环氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、卤代 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基氨基、(卤代 C_1-C_6 -烷基)氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基、二-(卤代 C_1-C_6 -烷基)氨基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基、(卤代 C_1-C_6 -烷基)羰基氨基、 C_6-C_{12} -芳基羰基氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基、(卤代 C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基、 C_6-C_{12} -芳基磺酰基氨基或任选取代的 C_3-C_{12} -杂环基；

W 为 $-NR^8-$ 或键；

A^1 为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基或键；

Q 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

Y 为 $-NR^9-$ 或键；

A^2 为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基、 C_1-C_4 -亚烷基、 $-CO-$ 、 $-CO-C_1-C_4$ -亚烷基、 C_1-C_4 -亚烷

基 $-O-C_1-C_4-$ 亚烷基、 C_1-C_4- 亚烷基 $-NR^{10}-C_1-C_4-$ 亚烷基、任选取代的 C_2-C_4- 亚烯基、任选取代的 C_2-C_4- 亚炔基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚芳基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚杂芳基或键；或

X^1 为 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-S-$ 、或 $>CH_2$ ；

X^4 为 $-O-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-S-$ 、或 $>CH_2$ ；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1 或 2；

R^6 为氢、卤素、 C_1-C_6- 烷基、或 C_1-C_6- 烷氧基，或者两个 R^6 基团与和它们连接的碳原子一起形成羰基；

R^2 为氢、卤素、 C_1-C_6- 烷基、卤代 C_1-C_4- 烷基、羟基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $-CN$ 、 C_2-C_6- 烯基、 C_2-C_6- 炔基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基、羟基、 C_1-C_6- 烷氧基、卤代 C_1-C_6- 烷氧基、 C_1-C_6- 烷氧基羰基、 C_2-C_6- 烯氧基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基 $-C_1-C_4-$ 烷氧基、 C_1-C_6- 烷基羰基氧基、 C_1-C_6- 烷基硫基、 C_1-C_6- 烷基亚磺酰基， C_1-C_6- 烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基、 C_1-C_6- 烷基氨基、 C_2-C_6- 烯基氨基、硝基或任选取代的 $C_3-C_{12}-$ 杂环基，或者两个 R^2 基团与它们所键合的环原子一起形成 5 元环或 6 元环；

R^3 为氢或 C_1-C_6- 烷基；

X^2 为 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或键；

X^3 为 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或键；

R^5 为任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基、任选取代的 $C_3-C_{12}-$ 环烷基或任选取代的 $C_3-C_{12}-$ 杂环基；

Y^1 为 $>CR^{14a}R^{14b}$ 或键；

Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$ ；

R^{4a} 为氢、 C_1-C_6- 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 环烷基 $-C_1-C_4-$ 烷基、卤代 C_1-C_4- 烷基、羟基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_4-$ 烷基、氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 CH_2CN 、 $C_6-C_{12}-$ 芳基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 环烷基、 $-CHO$ 、 C_1-C_4- 烷基羰基、（卤代 C_1-C_4- 烷基）羰基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基羰基、 C_1-C_4- 烷氧基羰基、 $C_6-C_{12}-$ 芳氧基羰基、 C_1-C_6- 烷基氨基羰基、 C_2-C_6- 烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1-C_6- 烷基磺酰基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或 $C_3-C_{12}-$ 杂环基；或

R^{4a} 、 R^3

一起为任选取代的 C_1-C_6- 亚烷基；或者

R^{4a} 、 R^{14a}

一起为任选取代的 C_1-C_6- 亚烷基；

R^{4b} 为氢、 C_1-C_6- 烷基、卤代 C_1-C_4- 烷基、羟基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_4-$ 烷基、氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 CH_2CN 、 $-CHO$ 、 C_1-C_4- 烷基羰基、（卤代 C_1-C_4- 烷基）羰基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基羰基、 C_1-C_4- 烷氧基羰基、 $C_6-C_{12}-$ 芳氧基羰基、 C_1-C_6- 烷基氨基羰基、 C_2-C_6- 烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1-C_6- 烷基磺酰基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或 $C_3-C_{12}-$ 杂环基；或

R^{4a} 、 R^{4b} 一起为任选取代的 C_1-C_6- 亚烷基，其中 C_1-C_6- 亚烷基中的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{16}$ 置换；

R^7 为氢或 C_1-C_6- 烷基；

R^8 为氢或 C_1-C_6- 烷基；

R^9 为氢、 C_1-C_6- 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 环烷基、氨基 $-C_1-C_6-$ 烷基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳

基 $-C_1-C_4-$ 烷基或 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 ; 或

R^9 、 R^1 一起为 C_1-C_4- 亚烷基 ; 或

R^9 为 C_1-C_4- 亚烷基, 所述 C_1-C_4- 亚烷基与 A^2 中的碳原子键合且 A^2 为 C_1-C_4- 亚烷基 ;

R^{10} 为氢、 C_1-C_6- 烷基或 C_1-C_6- 烷基磺酰基 ;

R^{11} 为氢或 C_1-C_6- 烷基, 或

R^9 、 R^{11} 一起为 C_1-C_4- 亚烷基、

R^{12a} 为氢、任选取代的 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基或羟基 ;

R^{12b} 为氢或 C_1-C_6- 烷基, 或

R^{12a} 、 R^{12b} 一起为羰基或任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基, 其中 C_1-C_4- 亚烷基中的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{17}-$ 置换 ;

R^{13a} 为氢、任选取代的 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基或羟基 ;

R^{13b} 为氢或 C_1-C_6- 烷基, 或

R^{13a} 、 R^{13b} 一起为羰基或任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基, 其中 C_1-C_4- 亚烷基中的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{18}-$ 置换 ;

R^{14a} 为 氢、任选取代的 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基或羟基 ;

R^{14b} 为氢或 C_1-C_6- 烷基, 或者

R^{14a} 、 R^{14b}

一起为羰基或任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基, 其中 C_1-C_4- 亚烷基的一个或两个 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{20}-$ 代替 ;

R^{15a} 为氢、任选取代的 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 $-C_1-C_6-$ 烷基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基或羟基 ;

R^{15b} 为氢或 C_1-C_6- 烷基, 或者

R^{15a} 、 R^{15b}

一起为羰基或任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基, 其中 C_1-C_4- 亚烷基的一个或两个 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{20}-$ 代替 ;

R^{16} 为氢或 C_1-C_6- 烷基 ;

R^{17} 为氢或 C_1-C_6- 烷基 ;

R^{18} 为氢或 C_1-C_6- 烷基 ;

R^{19} 为氢或 C_1-C_6- 烷基, 和

R^{20} 为氢或 C_1-C_6- 烷基。

2. 根据权利要求 1 中所述的化合物, 其中 $-Y-A^2-$ 在主链中包括至少 1 或 2 个原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 中所述的化合物, 其中 R^1 为 C_1-C_6- 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 环烷基 $-C_1-C_4-$ 烷基、卤代 C_1-C_6- 烷基、 C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_4-$ 烷基、氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷基氧基羰基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 C_1-C_6- 烷基氨基羰基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基 $-C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_{12}-$ 环烷基、 C_2-C_6- 烯基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 芳基、羟基、 C_1-C_6- 烷基氨基、(卤代 C_1-C_6- 烷基) 氨基、二 $-C_1-C_6-$ 烷

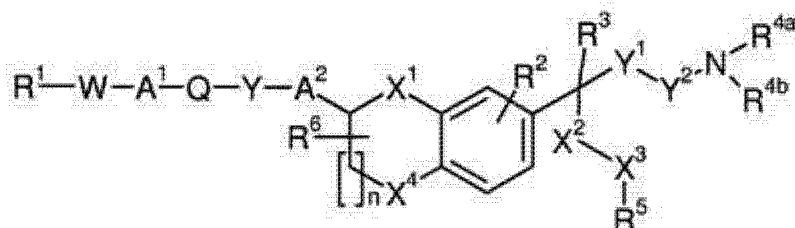
基氨基或任选取代的 C_3-C_{12} -杂环基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 W 为 $-NR^8-$ 且 Y 为键, 或者 W 为键且 Y 为 $-NR^9-$ 。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 其中 A^1 为键。

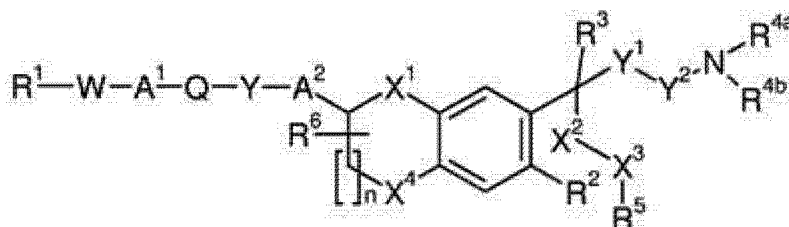
6. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 其中 A^1 为 C_1-C_4 -亚烷基且 W 为 $-NR^8-$ 。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其具有下式



其中 R^1 、W、 A^1 、Q、Y、 A^2 、 X^1 、 X^4 、n、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如权利要求 1-6 中任一项所定义的。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其具有下式



其中 R^1 、W、 A^1 、Q、Y、 A^2 、 X^1 、 X^4 、n、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如权利要求 1-6 中任一项所定义的。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 其中 A^2 为 C_1-C_4 -亚烷基。

10. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 其中 A^2 为 C_6-C_{12} -亚芳基, 其选自苯-1,4-亚基和苯-1,3-亚基, 或 C_6-C_{12} -杂亚芳基, 其选自吡啶-2,5-亚基和吡啶-2,4-亚基。

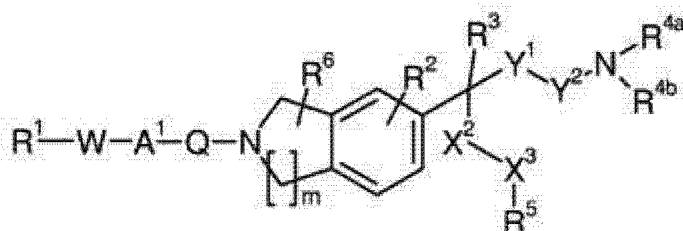
11. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 其中 X^1 为 $-O-$ 或 $-NR^{11}$, 或者 X^1 为 $>CH_2$, 且 A^2 为键。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2$ 为 $R^1-S(O)_2-NH-A^2$ 、 $R^1-NH-S(O)_2-A^2$ 、 $R^1-C(O)-NH-A^2$ 或 $R^1-NH-C(O)-A^2$ 。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的化合物, 其中 n 为 1。

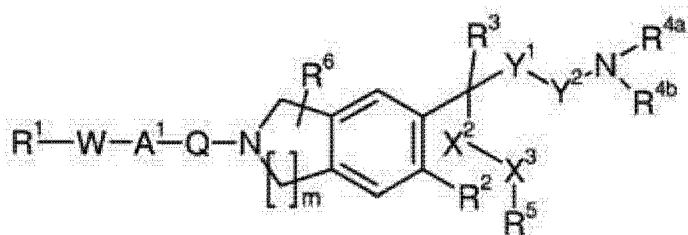
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物, 其中 X^4 为 $-O-$ 或 $-NR^{19}$ 。

15. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其具有下式



其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如权利要求 1-6 中任一项所定义的。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其具有下式



其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如权利要求 1-6 中任一项所定义的。

17. 根据权利要求 1-6、15 或 16 中任一项所述的化合物, 其中 R^1 - W - A^1 - Q - 为 R^1 - $S(O)_2$ - NH -、 R^1 - NH - $S(O)_2$ -、 R^1 - $C(O)$ - NH - 或 R^1 - NH - $C(O)$ -。

18. 根据权利要求 1-6、15-17 中任一项所述的化合物, 其中 m 为 1 或 2。

19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物, 其中 R^6 为氢。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为氢或卤素。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为氢。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的化合物, 其中 X^2 为 $CR^{12a}R^{12b}$ 。

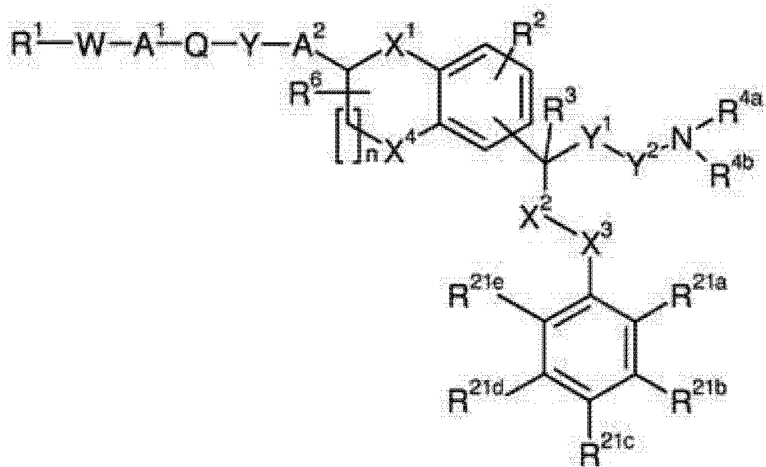
23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物, 其中 X^3 为键。

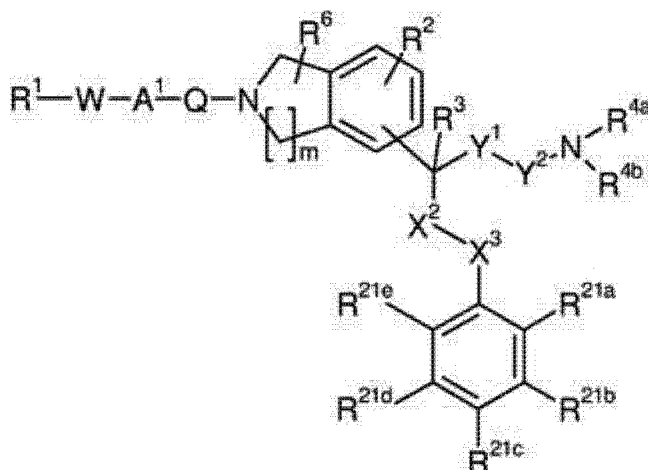
24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物, 其中 R^{12a} 为氢或 C_1 - C_6 -烷基, 且 R^{12b} 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。

25. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物, 其中 R^{12a} 、 R^{12b} 一起为任选取代的 C_1 - C_4 -亚烷基。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的化合物, 其中 R^5 为任选取代的芳基或任选取代的 C_3 - C_{12} -环烷基。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物, 其具有下式





其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如权利要求 1-26 中任一项所定义的；且 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 独立地为氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 -烷基、卤代 C_1 - C_6 -烷基、CN、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基或 C_3 - C_{12} -杂环基。

28. 根据权利要求 1-27 中任一项所述的化合物，其中 Y^1 为键。

29. 根据权利要求 1-28 中任一项所述的化合物，其中 Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$ 。

30. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的化合物，其中 R^{4a} 为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{12} -环烷基- C_1 - C_4 -烷基、卤代 C_1 - C_4 -烷基、氨基- C_1 - C_4 -烷基、 CH_2CN 、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基、-CHO、 C_1 - C_4 -烷基羰基、(卤代 C_1 - C_4 -烷基)羰基、 C_6 - C_{12} -芳基羰基、 C_3 - C_{12} -环烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 C_6 - C_{12} -芳氧基羰基、-C(=NH)NH₂、-C(=NH)NHCN、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、氨基、-NO 或 C_3 - C_{12} -杂环基。

31. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的化合物，其中 R^{4a} 、 R^3 一起为任选取代的 C_1 - C_4 -亚烷基。

32. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的化合物，其中 R^{4a} 、 R^{14a} 一起为任选取代的 C_1 - C_4 -亚烷基。

33. 根据权利要求 32 所述的化合物，其中 R^{14b} 为氢。

34. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物，其中 R^{4b} 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。

35. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的化合物，其中 R^{4a} 、 R^{4b} 一起为任选取代的 C_1 - C_6 -亚烷基，其中 C_1 - C_4 -亚烷基的一个 -CH₂- 可被氧原子代替。

36. 根据权利要求 1-35 中任一项所述的化合物，其中 R^{15a} 为氢且 R^{15b} 为氢。

37. 根据权利要求 1-35 中任一项所述的化合物，其中 R^{15a} 和 R^{15b} 一起为羰基。

38. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的化合物，其中 R^9 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。

39. 根据权利要求 1-38 中任一项所述的化合物，其中 R^{19} 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。

40. 根据权利要求 1 所述的化合物，其是式 (I) 化合物，其中

R^1 为 C_1 - C_6 -烷基或任选取代的 C_3 - C_{12} -杂环基；

W 为键；

A^1 为键；

Q 为 -S(O)₂-；

Y 为 NR⁹；

A^2 为 C_1-C_4 - 亚烷基

X^1 -O-

X^4 -O- 或 NR^{19} ;

n 为 1;

R^6 为氢;

R^2 为氢;

R^3 为氢;

X^2 为 $CR^{12a}R^{12b}$;

X^3 为键;

R^5 为苯基;

Y^1 为键;

Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$;

R^{4a} 为氢;

R^{4b} 为氢;

R^{12a} 为氢;

R^{12b} 为氢;

R^{15a} 为氢;

R^{15b} 为氢;和

R^{19} 为 C_1-C_6 - 烷基。

41. 根据权利要求 1 所述的化合物,其是式 (II) 化合物,其中

R^1 为 C_3-C_{12} - 环烷基 - C_1-C_4 - 烷基或任选取代的 C_3-C_{12} - 杂环基;

W 为键;

A^1 为键;

Q 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$;

m 为 1 或 2;

R^6 为氢;

R^2 为氢;

R^3 为氢;

Y^1 为键;

Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$;

R^{4a} 为氢或 C_1-C_6 - 烷基;

R^{4b} 为氢或 C_1-C_6 - 烷基;

X^2 为 $CR^{12a}R^{12b}$;

X^3 为键;

R^5 为苯基;

R^{12a} 为氢;

R^{12b} 为氢;

R^{15a} 为氢;和

R^{15b} 为氢。

42. 根据权利要求 1 所述的化合物,其是:

2-(2-(1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基)-3- 苯基丙烷-1- 胺;

2-(2-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基)-3- 苯基丙烷-1- 胺;

2-(2-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基磺酰基)-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基)-3- 苯基丙烷-1- 胺;

N,N- 二 甲 基 -2-(2-(1- 甲 基 -1H- 咪 唑 -4- 基 磺 酰 基)-1, 2, 3, 4- 四 氢 异 喹 啉 -7- 基)-3- 苯基丙烷-1- 胺;

N,N,N- 三 甲 基 -2-(2-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基 磺 酰 基)-1, 2, 3, 4- 四 氢 异 喹 啉 -7- 基)-3- 苯基丙烷-1- 胺;

或其生理上耐受的盐。

43. 用于治疗的根据权利要求 1-42 中任一项的化合物。

44. 药物组合物,其包含载体和权利要求 1-42 中任一项的化合物。

45. 一种在需要其的哺乳动物中抑制甘氨酸转运体 GlyT1 的方法,该方法包括给予有效量的权利要求 1-42 中任一项的化合物。

46. 权利要求 1-42 中任一项的化合物在制备用于抑制甘氨酸转运体 GlyT1 的药物中的用途。

47. 一种在需要其的哺乳动物患者中治疗神经障碍或精神障碍或疼痛的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的权利要求 1-42 中任一项的化合物。

48. 权利要求 1-42 中任一项的化合物在制备用于治疗神经障碍或精神障碍或疼痛的药物中的用途。

49. 用于治疗神经障碍或精神障碍或疼痛的方法中的权利要求 1-42 中任一项的化合物。

50. 根据权利要求 43-49 中任一项所述的方法、用途或化合物,其中所述障碍与甘氨酸能或谷氨酸能神经传递功能障碍相关。

51. 根据权利要求 43-50 中任一项所述的方法、用途或化合物,其中所述神经障碍是认知障碍例如痴呆、认知减退或注意力缺陷障碍。

52. 根据权利要求 51 中的方法、用途或化合物,其中所述注意力缺陷障碍是注意力缺陷障碍伴有过度反应。

53. 根据权利要求 43-50 中任一项所述的方法、用途或化合物,其中所述精神障碍是焦虑障碍、情感障碍例如抑郁症、双相性精神障碍、精神分裂症或精神病。

苯烷基胺衍生物、含其的药物组合物及其在治疗中的用途

背景技术

[0001] 本发明涉及苯烷基胺 (phenalkylamine) 衍生物、包含这类苯烷基胺衍生物的药物组合物以及这类苯烷基胺衍生物用于治疗目的的用途。所述苯烷基胺衍生物都是 GlyT1 抑制剂。

[0002] 在人的中枢神经系统 (CNS) 中在许多疾病状态中已经牵涉谷氨酸能途径的功能障碍,包括但不限于精神分裂症、认知缺陷、痴呆、帕金森病 (Parkinson disease)、阿尔茨海默病 (Alzheimer disease) 和双相性精神障碍。在动物模型中的大量研究有助于支持精神分裂症的 NMDA 功能减退假设。

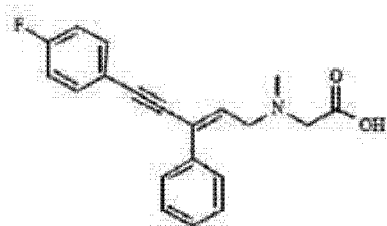
[0003] NMDA 受体功能可以通过改变辅助激动剂 (co-agonist) 甘氨酸的利用度 (availability) 进行调节。这种方法具有维持 NMDA 受体的活性依赖性活化的重要优势,因为在谷氨酸不存在时,甘氨酸突触浓度的增加将不会产生 NMDA 受体的活化。由于突触谷氨酸水平是通过高亲和力转运机制严格维持的,因此甘氨酸位点活化的增加将会只提高活化突触的 NMDA 组分。

[0004] 两种特异性甘氨酸转运体 (glycine transporters) 即 GlyT1 和 GlyT2 已经被鉴定出来,并且显示属于神经递质转运体的 Na/Cl 依赖性家族,所述神经递质转运体包括牛磺酸、 γ -氨基丁酸 (GABA)、脯氨酸、单胺和孤儿转运体。GlyT1 和 GlyT2 已经从不同的物种中分离出来并且显示在氨基酸水平上只具有 50% 同一性。它们在哺乳动物中枢神经系统中也具有不同的表达模式,其中 GlyT2 在脊髓、脑干和小脑中表达,而 GlyT1 在这些区域以及前脑部位 (例如皮质、海马、隔膜和丘脑) 中存在。在细胞水平上,据报道 GlyT2 由大鼠脊髓中的甘氨酸能神经末梢表达,而 GlyT1 似乎优先由神经胶质细胞表达。这些表达研究导致提出了 GlyT2 主要负责甘氨酸能突触部位的甘氨酸摄取,而 GlyT1 参与监控 NMDA 受体表达突触附近的甘氨酸浓度。在大鼠中的最新功能研究表明,用强效抑制剂 (N-[3-(4'-氟苯基)-3-(4'-苯基苯氧基)丙基]-肌氨酸 (NFPS) 阻断 GlyT1 能增强大鼠的 NMDA 受体活性和 NMDA 受体依赖性长期增强作用。

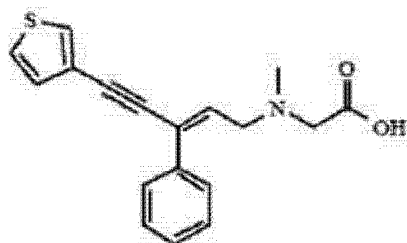
[0005] 分子克隆技术进一步揭示出 GlyT1 三种变异体 (称为 GlyT-1a、GlyT-1b 和 GlyT-1c) 的存在,它们每一种都显示出在大脑及周围组织中的独特分布。这些变异体是由于差别剪接和外显子使用而产生的,并且在其 N-末端区有所不同。

[0006] 根据临床报道, GlyT1 在前脑区域中的生理作用显示出 GlyT1 抑制剂肌氨酸在改善精神分裂症患者的症状方面的有益效果,提示选择性 GlyT1 抑制剂代表了一类新的抗精神病药物。

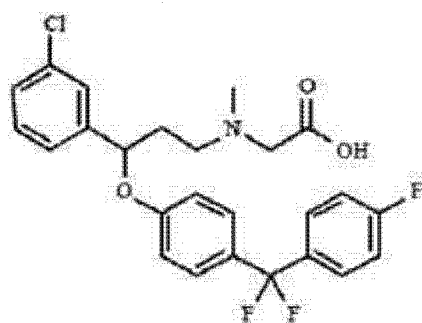
[0007] 本领域中已经知道了许多甘氨酸转运体抑制剂,例如:



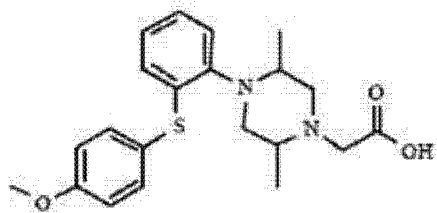
US 200426364



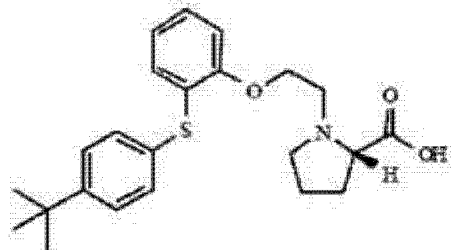
US 2002169197



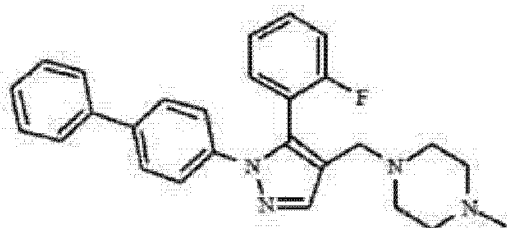
EP 1 284 257



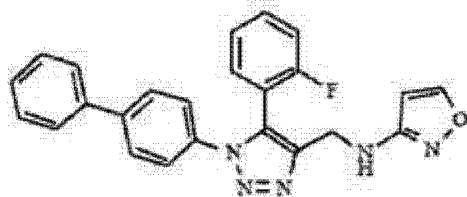
WO 2003053942



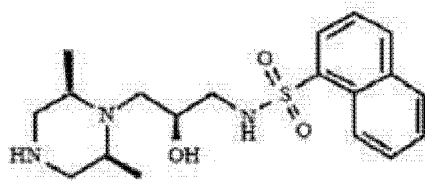
WO 2004096761



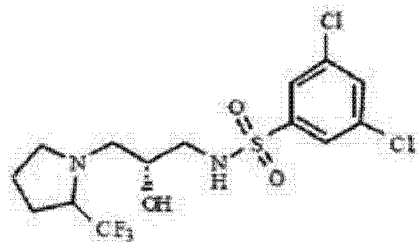
WO 2003031435



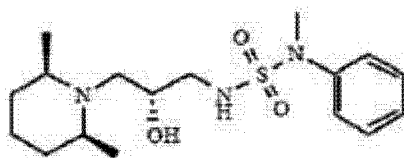
DE 10315570



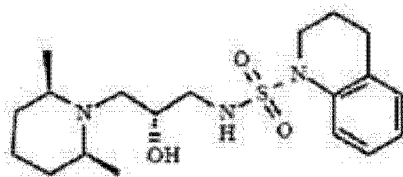
WO 2003055478



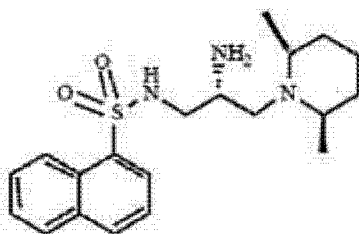
WO 2004113280



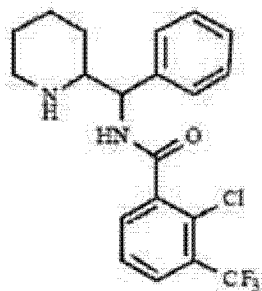
WO 2004112787



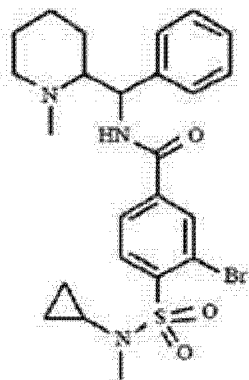
WO 2004113301



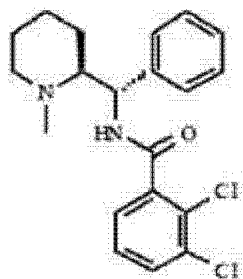
WO 2005049023



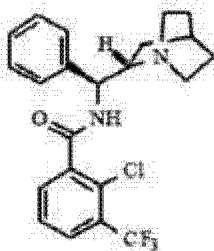
WO 2003089411



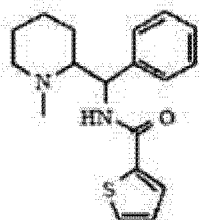
WO 2004013100



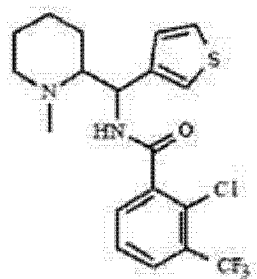
WO 2004013101



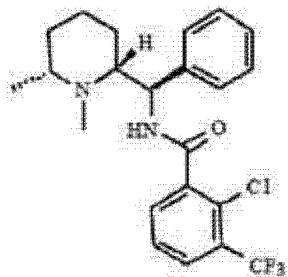
WO 2005037783



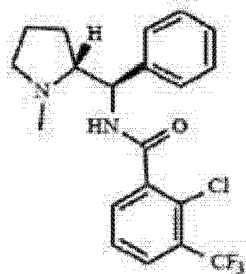
WO 2005037782



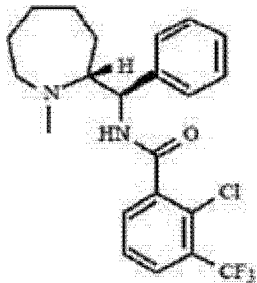
WO 2005037781



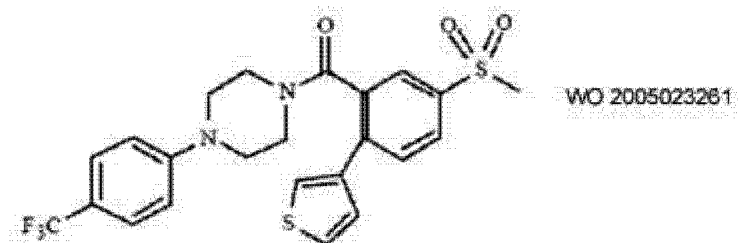
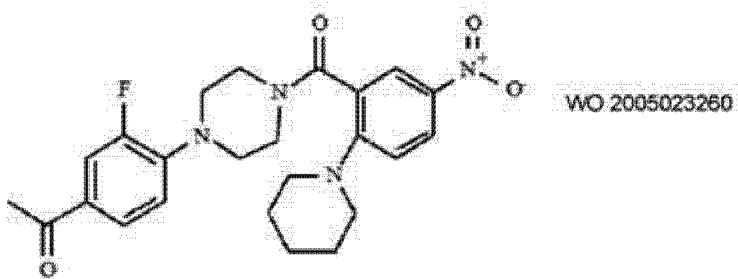
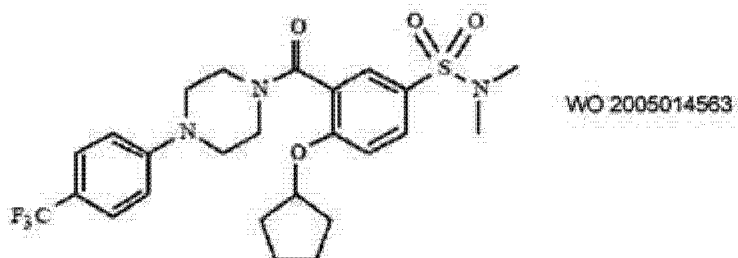
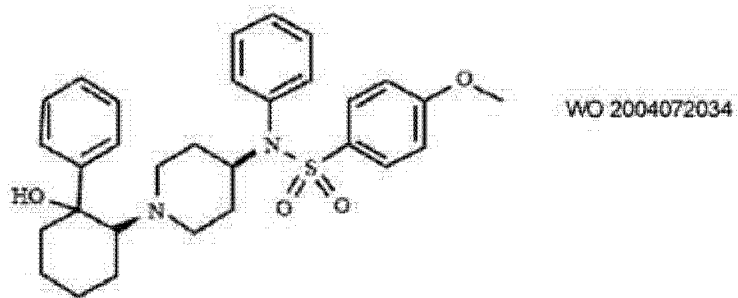
WO 2005037782

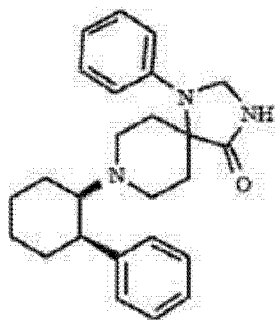


WO 2005037785

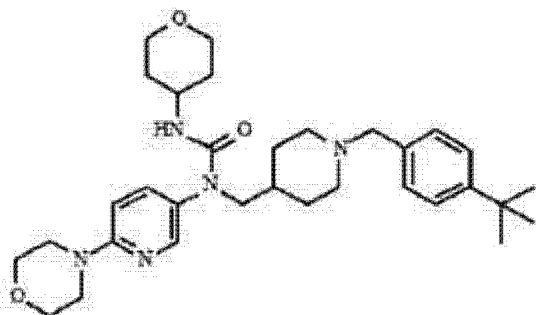


WO 2005037785

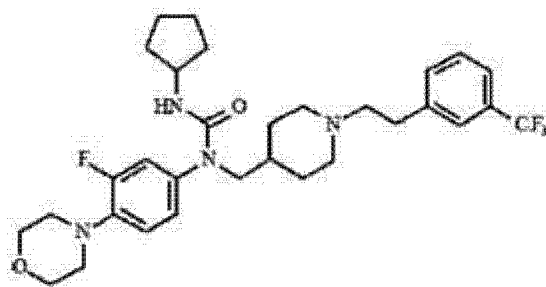




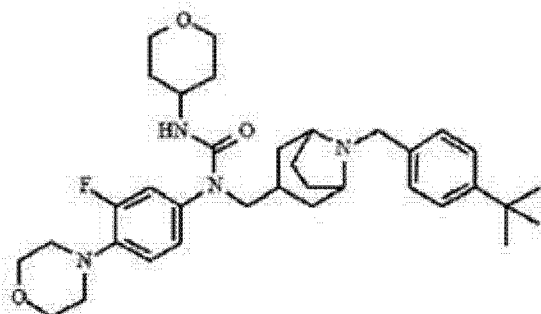
WO 2005040166



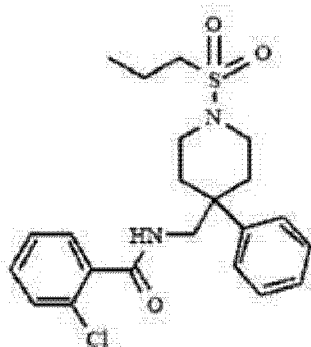
WO 2005058882



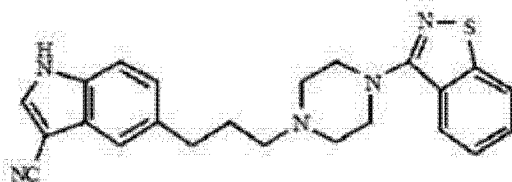
WO 2005058885



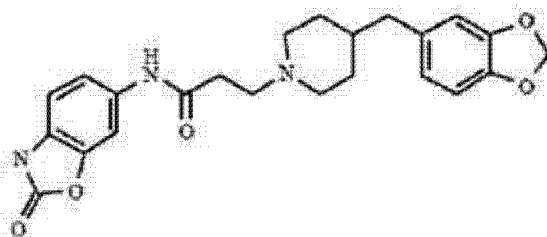
WO 2005058317



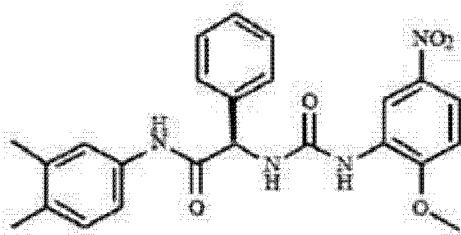
WO 2005046601



WO 2003087088



WO 2003076420



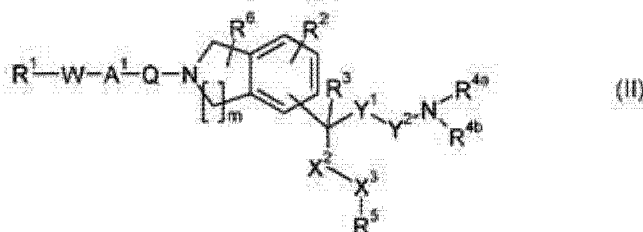
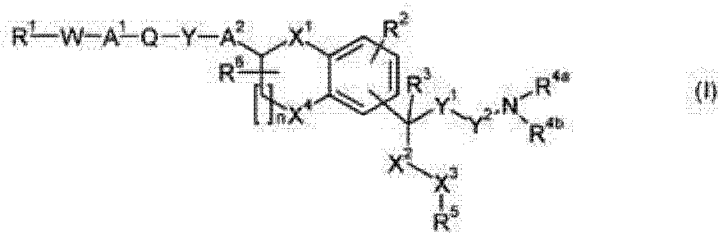
WO 2004022528

(也可参见 Hashimoto K., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2006, 1, 43-53; Harsing L.G. 等, 当代医用化学 (Current Medicinal Chemistry), 2006, 13, 1017-1044; Javitt D.C., Molecular Psychiatry (2004) 9, 984-997; Lindsley, C.W. 等, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 771-785; Lindsley C.W. 等, 医用化学的当代课题 (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 1883-1896)。

[0008] 本发明的一个目的是提供另外的甘氨酸转运体抑制剂。

发明内容

[0009] 本发明涉及下式 (I) 或 (II) 的苯烷基胺衍生物或其生理上耐受的盐：



其中

R^1 为氢、烷基、环烷基烷基、卤代烷基、三烷基甲硅烷基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、烷氧基羰基氨基烷基、烷基氨基羰基氨基烷基、二烷基氨基羰基氨基烷基、烷基磺酰基氨基烷基、(任选取代的芳基烷基)氨基烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、(卤代烷基)氨基羰基、芳基氨基羰基、烯基、炔基、任选取代的芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷基羰基氨基烷氧基、芳基羰基氨基烷氧基、烷氧基羰基氨基烷氧基、芳基烷氧基、烷基磺酰基氨基烷氧基、(卤代烷基)磺酰基氨基烷氧基、芳基磺酰基氨基烷氧基、(芳基烷基)磺酰基氨基烷氧基、杂环基磺酰基氨基烷氧基、杂环基烷氧基、芳氧基、杂环基氧基、烷基硫基、卤代烷基硫基、烷基氨基、(卤代烷基)氨基、二烷基氨基、二-(卤代烷基)氨基、烷基羰基氨基、(卤代烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、(卤代烷基)磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基或任选取代的杂环基；

W 为 $-NR^8-$ 或键；

A^1 为任选取代的亚烷基或键；

Q 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

Y 为 $-NR^9-$ 或键；

A^2 为任选取代的亚烷基、亚烷基 $-CO-$ 、 $-CO-$ 亚烷基、亚烷基 $-O-$ 亚烷基、亚烷基 $-NR^{10}-$ 亚烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基或键；

X^1 为 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-S-$ 、或 $>CH_2$ ；

X^4 为 $-O-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-S-$ 、或 $>CH_2$ ；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1 或 2；

R^6 为氢、卤素、烷基、或烷氧基，或者两个 R^6 基团与和它们连接的碳原子一起形成羰基；

R^2 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、 $-CN$ 、烯基、炔基、任选取代的芳基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、烯氧基、芳基烷氧基、烷基羰基氧基、烷基硫基、烷基亚磺酰

基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基、烷基氨基、烯基氨基、硝基或任选取代的杂环基,或者两个 R^2 基团与它们所结合的环原子一起形成 5 元环或 6 元环;

R^3 为氢或烷基;

X^2 为 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或键;

X^3 为 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或键;

R^5 为任选取代的芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基;

Y^1 为 $>CR^{14a}R^{14b}$ 或键;

Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$;

R^{4a} 为氢、烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、 CH_2CN 、芳基烷基、环烷基、 $-CHO$ 、烷基羰基、(卤代烷基) 羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或杂环基;

R^{4a} 、 R^3

一起为任选取代的亚烷基;或者

R^{4a} 、 R^{14a}

一起为任选取代的亚烷基;或者

R^{4b} 为氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、 CH_2CN 、 $-CHO$ 、烷基羰基、(卤代烷基) 羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或杂环基;或

R^{4a} 、 R^{4b} 一起为任选取代的亚烷基,其中亚烷基中的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{16}$ 置换;

R^7 为氢或烷基;

R^8 为氢或烷基;

R^9 为氢、烷基、环烷基、氨基烷基、任选取代的芳基烷基或杂环基;或

R^9 、 R^1 一起为亚烷基;或

R^9 为亚烷基,所述亚烷基与 A^2 中的碳原子结合且 A^2 为亚烷基;

R^{10} 为氢、烷基或烷基磺酰基;

R^{11} 为氢或烷基,或

R^9 、 R^{11} 一起为亚烷基、

R^{12a} 为氢、任选取代的烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、杂环基烷基、任选取代的芳基或羟基;

R^{12b} 为氢或烷基,或

R^{12a} 、 R^{12b} 一起为羰基或任选取代的亚烷基,其中亚烷基中的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{17}$ 置换;

R^{13a} 为氢、任选取代的烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、杂环基烷基、任选取代的芳基或羟基;

R^{13b} 为氢或烷基,或

R^{13a} 、 R^{13b} 一起为羰基或任选取代的亚烷基,其中亚烷基中的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{18}$ 置换;

R^{14a} 为氢、任选取代的烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、 C_3-C_{12} - 杂环基烷基、任选

取代的芳基或羟基；

R^{14b} 为氢或烷基，或者

R^{14a} 、 R^{14b}

一起为羰基或任选取代的亚烷基，其中亚烷基的一个或两个 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{20}-$ 代替；

R^{15a} 为氢、任选取代的烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、杂环基烷基、任选取代的芳基或羟基；

R^{15b} 为氢或 C_1-C_6- 烷基，或者

R^{15a} 、 R^{15b}

一起为羰基或任选取代的亚烷基，其中亚烷基的一个或两个 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{20}-$ 代替；

R^{16} 为氢或 C_1-C_6- 烷基；

R^{17} 为氢或 C_1-C_6- 烷基；

R^{18} 为氢或 C_1-C_6- 烷基；

R^{19} 为氢或 C_1-C_6- 烷基，和

R^{20} 为氢或 C_1-C_6- 烷基。

[0010] 因此，本文使用术语苯烷基胺衍生物特别是指苯乙基胺 (Y^1 为键) 和苯丙基胺 (Y^1 为 $>CR^{14a}R^{14b}$)。

[0011] 所述式 (I) 或 (II) 化合物，即式 (I) 或 (II) 的苯烷基胺衍生物及其生理上耐受的盐，为甘氨酸转运体抑制剂，因此它们都可用作药物。

[0012] 本发明因此进一步涉及用于治疗式 (I) 或 (II) 化合物。

[0013] 本发明还涉及药物组合物，其包含载体和式 (I) 或 (II) 化合物。

[0014] 特别地，所述化合物，即苯烷基胺衍生物及其生理上耐受的盐为甘氨酸转运体 GlyT1 的抑制剂。

[0015] 本发明因此进一步涉及用于抑制甘氨酸转运体的式 (I) 或 (II) 化合物。

[0016] 本发明还涉及式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于抑制甘氨酸转运体 GlyT1 的药物中的用途和相应的抑制甘氨酸转运体 GlyT1 的方法。

[0017] 甘氨酸转运体抑制剂并且特别是甘氨酸转运体 GlyT1 的抑制剂已知可用于治疗多种神经障碍和精神障碍。

[0018] 因此，本发明还涉及用于治疗神经障碍或精神障碍的式 (I) 或 (II) 化合物。

[0019] 本发明还涉及用于治疗疼痛的式 (I) 或 (II) 化合物。

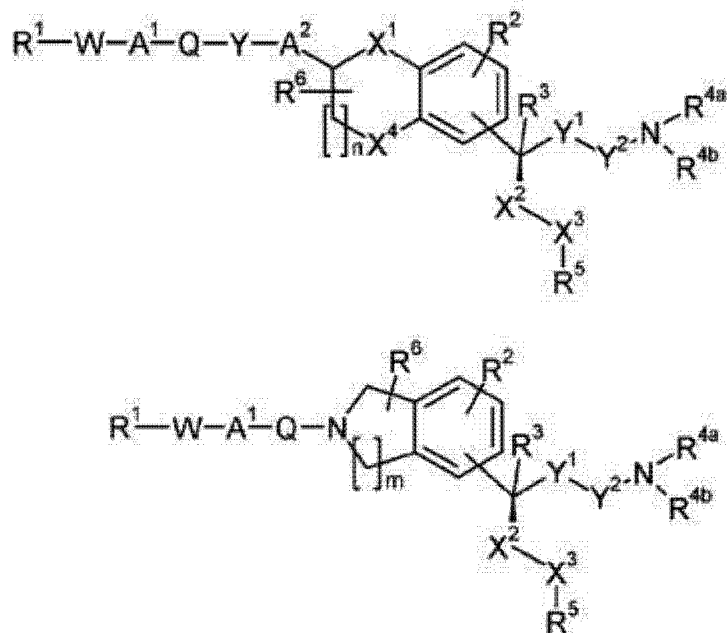
[0020] 本发明也涉及式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗神经障碍或精神障碍的药物中的用途及治疗所述障碍的相应方法。本发明也涉及式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗疼痛的药物中的用途及治疗疼痛的相应方法。

具体实施方案

[0021] 假设给定结构的式 (I) 或 (II) 的苯烷基胺衍生物可以不同空间布置存在，例如，如果它们具有一个或多个不对称中心，多取代的环或双键，或者作为不同互变异构体，还可以使用对映异构的混合物，特别是外消旋体、非对映异构混合物和互变异构混合物，优选

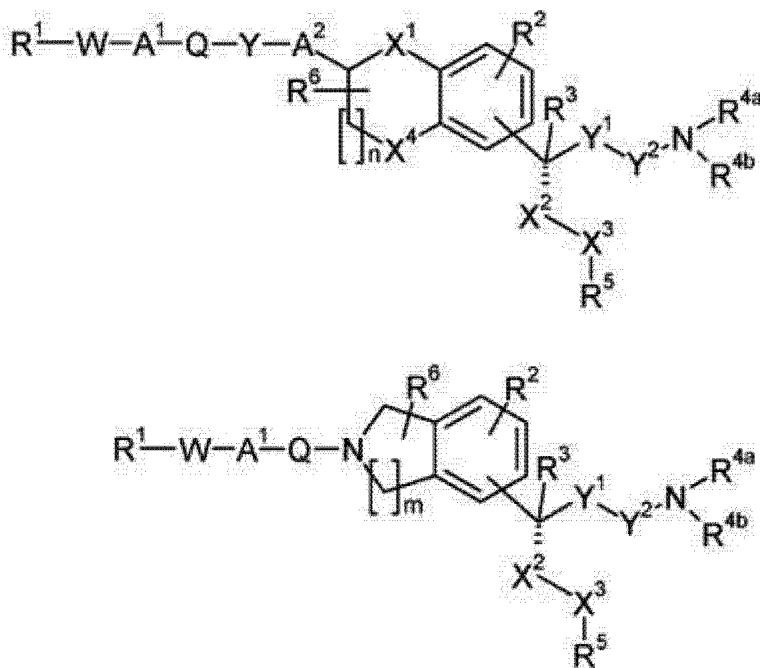
地,然而,式(I)或(II)化合物和/或其盐的各个基本纯的对映异构体、非对映异构体和互变异构体。

[0022] 根据一个实施方案,本发明的苯烷基胺衍生物的对映异构体具有下式:



其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义的。

[0023] 根据另一实施方案,本发明的苯烷基胺衍生物的对映异构体具有下式:



其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义的。

[0024] 式(I)或(II)的苯烷基胺衍生物的生理上耐受的盐尤其是与生理上耐受的酸所成的酸加成盐。合适的生理上耐受的有机酸和无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、 C_1 - C_4 -烷基磺酸(例如甲烷磺酸)、环脂肪族磺酸(例如S-(+)-10-樟脑磺酸)、芳族磺酸

(例如苯磺酸和甲苯磺酸)、具有 2-10 个碳原子的二-和三羧酸和羟基羧酸,例如草酸、丙二酸、马来酸、富马酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、羟基乙酸、己二酸和苯甲酸。其它可利用的酸描述于例如 Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], 第 10 卷, 第 224 页及以下各页, Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966。苯烷基胺衍生物的生理上耐受的盐还包括生理上耐受的阴离子与苯烷基胺衍生物的盐,其中一个或多于一个氮原子被季铵化,例如被烷基残基(例如,甲基或乙基)季铵化。

[0025] 此外,本发明涉及如本文中定义的式 (I) 化合物,其中至少一个原子已被其稳定的非放射性同位素置换(例如氢被氘置换, ^{12}C 被 ^{13}C 置换, ^{14}N 被 ^{15}N 置换, ^{16}O 被 ^{18}O 置换),优选其中至少一个氢原子已被氘原子置换。

[0026] 当然,这样的化合物含有比其天然存在的更多的相应同位素,因此不管怎样都会以化合物 (I) 存在。

[0027] 稳定的同位素(例如氘、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O)是非放射性同位素,其与相应原子的正常丰富同位素相比含有一个或多个额外中子。氘化合物一直在药物研究中使用,以通过评价非氘化母体化合物的作用机制和代谢途径来研究化合物的体内代谢命运(Blake 等, J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975))。这样的代谢研究在安全、有效的治疗药物的设计中是重要的,或者是因为要将体内活性化合物给予患者或者是因为由母体化合物产生的代谢物证明是有毒的或致癌的(Foster 等, 药物研究进展 (Advances in Drug Research), 第 14 卷, 第 2-36 页, Academic Press, London, 1985; Kato 等, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10): 927-932 (1995); Kushner 等, Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999))。

[0028] 重原子的掺入、特别是用氘取代氢可以产生同位素效应,这种同位素效应能改变药物的药代动力学。这种效应通常是不明显的,如果标记是位于分子的代谢惰性位置上的话。

[0029] 药物的稳定同位素标记可以改变其理化性质,例如 pKa 和脂溶性。这些变化可能沿着药物通过机体的通路在不同的步骤影响药物的命运。吸收、分布、代谢或排泄可以被改变。吸收和分布是主要依赖于物质的分子大小和亲脂性的过程。这些效应和改变可以影响药物分子的药效动力学反应 (pharmacodynamic response),如果同位素取代影响参与配体受体间相互作用的区域的话。

[0030] 药物代谢可以产生巨大的同位素效应,如果氘原子的化学键断裂是此过程中的限速步骤。尽管稳定同位素标记分子的一些物理性质与未标记的分子不相同,但是其化学性质和生物学特性是相同的,其中一个重要的例外是:因为重同位素的质量增加,涉及重同位素和另一原子的任何键都将强于轻同位素和该原子之间的同一键。在这种键的断裂是限速步骤的任何反应中,对于具有重同位素的分子来说,反应将进行得较慢,这是由于“动力学同位素效应 (kinetic isotope effect)”所致。涉及使 C--D 键断裂的反应可能比涉及使 C--H 键断裂的类似反应慢高达 700%。如果 C--D 键不参与导致产生代谢物的任何步骤,那么对改变药物的行为可能没有任何作用。如果将氘置于参与药物代谢的位点上,只有如果 C--D 键的断裂是限速步骤的话,才将观测到同位素效应。有证据表明,无论何时脂肪族 C--H 键的裂解发生时,通常通过由混合功能氧化酶催化的氧化,氢被氘置换将会导致可观察到的同位素效应。这对于理解以下内容也是重要的:氘在代谢位点上的掺入减慢其速率

至其中由在未被氘取代的碳原子处的攻击产生的另一代谢物变成主要途径的程度,这一过程称为“代谢转换 (metabolic switching)”。

[0031] 氘示踪剂(例如氘标记的药物)和剂量,在某些情况下重复地,数千毫克的氘化水(重水),也被用于所有年龄的健康人,包括新生儿和孕妇,还没有报导一例出事(例如 Pons G 和 Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633; Coward W A 等, *Lancet* 1979 7: 13; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Suppl): 573; Rodewald L E 等, *J. Pediatr.* 1989 114: 885; Butte N F 等, *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3; MacLennan A H 等, *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948)。因此,清楚的是,例如在本发明化合物代谢期间释放的任何氘都不会有健康风险。

[0032] 氢在哺乳动物中的重量百分数(约 9%)和氘的自然丰度(约 0.015%)表明,70 kg 人在正常情况下含有接近 1 克的氘。此外,在哺乳动物(包括啮齿动物和狗)中,至多约 15% 的正常氢被氘置换已经被进行并维持数天到数周的期限,而且极少观察到副作用(Czajka D M 和 Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M 等, *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357)。较高的氘浓度,通常为过量 20%,可能对动物有毒性。然而,在人的体液中高达 15%-23% 的氢被氘急性置换(acute replacement)尚未发现引起毒性(Blagojevic N 等,“中子俘获疗法的剂量测定和治疗计划(Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy)”, Zamenhof R, Solares G 和 Harling O 编著. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997))。

[0033] 化合物中存在的氘量增加到超过其自然丰度时被称为富集或氘-富集。富集量的实例包括从约 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96 到约 100 mol %。

[0034] 具体的有机化合物中存在的氢对与氘交换有着不同的能力。某些氢原子在生理条件下容易可互换,并且如果被氘原子置换,那么预期在给予患者后,它们将容易地交换质子。某些氢原子通过含氘酸例如 D_2SO_4/D_2O 的作用可以交换氘原子。作为一种选择,在本发明化合物的合成期间,在各种组合中都可以掺入氘原子。某些氢原子是不容易可交换氘原子的。然而,在本发明化合物的构建期间,在剩余位置上的氘原子可能因氘化起始原料或中间体的使用而掺入。

[0035] 本发明的氘化和氘丰富的化合物可以通过使用文献中所述的已知方法来制备。使用相应的氘化和任选其它的含同位素试剂和/或中间体来合成本文中描述的化合物,或者援引本领域已知的标准合成方案来将同位素原子引入到化学结构中,就可以实现这样的方法。有关的程序和中间体公开于例如 Lizondo, J 等, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J 等, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B 等, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); PCT 公布文本 W01997010223、W02005099353、W01995007271、W02006008754; 美国专利号 7538189、7534814、7531685、7528131、7521421、7514068、7511013; 和美国专利申请公布号 20090137457、20090131485、20090131363、20090118238、20090111840、20090105338、20090105307、20090105147、20090093422、20090088416、20090082471; 这些方法都通过引用结合到本文中。

[0036] 各变量上述定义中提及的有机部分 - 像术语卤素 - 对各组成员中的独立列表

来说都是集体术语 (collective terms)。前缀 C_n-C_m 在各种情况下都表示所述组中碳原子的可能数目。

[0037] 除非另有说明, 否则术语“取代的”是指某个基团被 1、2 或 3 个、尤其是 1 个取代基取代, 特别地, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -杂环基-烷基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烯基、OH、SH、CN、 CF_3 、 $O-CF_3$ 、 $COOH$ 、 $O-CH_2-COOH$ 、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_3-C_7 -环烷基、 $COO-C_1-C_6$ -烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2NH-C_1-C_6$ -烷基、 $CON-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $SO_2N-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 NH_2 、 $NH-C_1-C_6$ -烷基、 $N-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $NH-(C_1-C_4-烷基-C_6-C_{12}-芳基)$ 、 $NH-CO-C_1-C_6$ -烷基、 $NH-SO_2-C_1-C_6$ -烷基、 $SO_2-C_1-C_6$ -烷基、 C_6-C_{12} -芳基、 $O-C_6-C_{12}$ -芳基、 $O-CH_2-C_6-C_{12}$ -芳基、 $CONH-C_6-C_{12}$ -芳基、 $SO_2NH-C_6-C_{12}$ -芳基、 $CONH-C_3-C_{12}$ -杂环基、作为进一步的取代基的氧代(=O)、 $SO_2NH-C_3-C_{12}$ -杂环基、 $SO_2-C_6-C_{12}$ -芳基、 $NH-SO_2-C_6-C_{12}$ -芳基、 $NH-CO-C_6-C_{12}$ -芳基、 $NH-SO_2-C_3-C_{12}$ -杂环基、 $NH-CO-C_3-C_{12}$ -杂环基和 C_3-C_{12} -杂环基, 其中芳基和杂环基又可以是未取代的或者可以被 1、2 或 3 个选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -卤代烷氧基的取代基进一步取代。

[0038] 术语卤素在所有情况下都是指氟、溴、氯或碘, 特别是氟或氯。

[0039] C_1-C_4 -烷基是具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。烷基的实例是甲基、 C_2-C_4 -烷基例如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、异丁基或叔丁基。 C_1-C_2 -烷基是甲基或乙基, C_1-C_3 -烷基另外还是正丙基或异丙基。

[0040] C_1-C_6 -烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。实例包括甲基、本文中所提及的 C_2-C_4 -烷基, 还包括戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、3, 3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1, 1, 2-三甲基丙基、1, 2, 2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基。

[0041] 卤代 C_1-C_4 -烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子的直链或支链烷基, 其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或者全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换, 例如在以下基团中: 卤代甲基、二卤代甲基、三卤代甲基、(R)-1-卤代乙基、(S)-1-卤代乙基、2-卤代乙基、1, 1-二卤代乙基、2, 2-二卤代乙基、2, 2, 2-三卤代乙基、(R)-1-卤代丙基、(S)-1-卤代丙基、2-卤代丙基、3-卤代丙基、1, 1-二卤代丙基、2, 2-二卤代丙基、3, 3-二卤代丙基、3, 3, 3-三卤代丙基、(R)-2-卤代-1-甲基乙基、(S)-2-卤代-1-甲基乙基、(R)-2, 2-二卤代-1-甲基乙基、(S)-2, 2-二卤代-1-甲基乙基、(R)-1, 2-二卤代-1-甲基乙基、(S)-1, 2-二卤代-1-甲基乙基、(R)-2, 2, 2-三卤代-1-甲基乙基、2-卤代-1-(卤代甲基)乙基、1-(二卤代甲基)-2, 2-二卤代乙基、(R)-1-卤代丁基、(S)-1-卤代丁基、2-卤代丁基、3-卤代丁基、4-卤代丁基、1, 1-二卤代丁基、2, 2-二卤代丁基、3, 3-二卤代丁基、4, 4-二卤代丁基、4, 4, 4-三卤代丁基等。具体的实例包括如定义的氟代 C_1-C_4 烷基, 例如三氟甲基。

[0042] C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 C_6-C_{12} -芳基置换, 例如在苄基中。

[0043] 羟基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个或两个氢原子被一个或两个羟基置换, 例如在以下基团中: 羟基甲基、(R)-1- 羟基乙基、(S)-1- 羟基乙基、2- 羟基乙基、(R)-1- 羟基丙基、(S)-1- 羟基丙基、2- 羟基丙基、3- 羟基丙基、(R)-2- 羟基-1- 甲基乙基、(S)-2- 羟基-1- 甲基乙基、2- 羟基-1-(羟基甲基) 乙基、(R)-1- 羟基丁基、(S)-1- 羟基丁基、2- 羟基丁基、3- 羟基丁基、4- 羟基丁基。

[0044] C_1-C_6- 烷氧基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个或两个氢原子被一个或两个具有 1-6, 优选 1-4, 特别是 1 或 2 个碳原子的烷氧基置换, 例如在以下基团中: 甲氧基甲基、(R)-1- 甲氧基乙基、(S)-1- 甲氧基乙基、2- 甲氧基乙基、(R)-1- 甲氧基丙基、(S)-1- 甲氧基丙基、2- 甲氧基丙基、3- 甲氧基丙基、(R)-2- 甲氧基-1- 甲基乙基、(S)-2- 甲氧基-1- 甲基乙基、2- 甲氧基-1-(甲氧基甲基) 乙基、(R)-1- 甲氧基丁基、(S)-1- 甲氧基丁基、2- 甲氧基丁基、3- 甲氧基丁基、4- 甲氧基丁基、乙氧基甲基、(R)-1- 乙氧基乙基、(S)-1- 乙氧基乙基、2- 乙氧基乙基、(R)-1- 乙氧基丙基、(S)-1- 乙氧基丙基、2- 乙氧基丙基、3- 乙氧基丙基、(R)-2- 乙氧基-1- 甲基乙基、(S)-2- 乙氧基-1- 甲基乙基、2- 乙氧基-1-(乙氧基甲基) 乙基、(R)-1- 乙氧基丁基、(S)-1- 乙氧基丁基、2- 乙氧基丁基、3- 乙氧基丁基、4- 乙氧基丁基。

[0045] 氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被氨基置换, 例如在氨基甲基、2- 氨基乙基中。

[0046] C_1-C_6- 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 C_1-C_6- 烷基氨基、特别是被 C_1-C_4- 烷基氨基置换, 例如在以下基团中: 甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、正丙基氨基甲基、异丙基氨基甲基、正丁基氨基甲基、2- 丁基氨基甲基、异丁基氨基甲基或叔丁基氨基甲基。

[0047] 二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基、特别是被二 $-C_1-C_4-$ 烷基氨基置换, 例如在二甲基氨基甲基中。

[0048] C_1-C_6- 烷基羰基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 C_1-C_6- 烷基羰基氨基、特别是被 C_1-C_4- 烷基羰基氨基置换, 例如在以下基团中: 甲基羰基氨基甲基、乙基羰基氨基甲基、正丙基羰基氨基甲基、异丙基羰基氨基甲基、正丁基羰基氨基甲基、2- 丁基羰基氨基甲基、异丁基羰基氨基甲基或叔丁基羰基氨基甲基。

[0049] C_1-C_6- 烷基氨基羰基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 C_1-C_6- 烷基氨基羰基氨基、特别是被 C_1-C_4- 烷基氨基羰基氨基置换, 例如在以下基团中: 甲基氨基羰基氨基甲基、乙基氨基羰基氨基甲基、正丙基氨基羰基氨基甲基、异丙基氨基羰基氨基甲基、正丁基氨基羰基氨基甲基、2- 丁基氨基羰基氨基甲基、异丁基氨基羰基氨基甲基或叔丁基氨基羰基氨基甲基。

[0050] 二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基羰基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原

子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被二 $-C_1-C_6-$ 烷基氨基羰基氨基、特别是被二 $-C_1-C_4-$ 烷基氨基羰基氨基置换, 例如在以下基团中: 二甲基氨基羰基氨基甲基、二甲基氨基羰基氨基乙基、二甲基氨基羰基氨基正丙基。

[0051] C_1-C_6- 烷基磺酰基氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 C_1-C_6- 烷基磺酰基氨基、特别是被 C_1-C_4- 烷基磺酰基氨基置换, 例如在以下基团中: 甲基磺酰基氨基甲基、乙基磺酰基氨基甲基、正丙基磺酰基氨基甲基、异丙基磺酰基氨基甲基、正丁基磺酰基氨基甲基、2- 丁基磺酰基氨基甲基、异丁基磺酰基氨基甲基或叔丁基磺酰基氨基甲基。

[0052] $(C_6-C_{12}-$ 芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基) 氨基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 $(C_6-C_{12}-$ 芳基 $-C_1-C_6-$ 烷基) 氨基、特别是被 $(C_6-C_{12}-$ 芳基 $-C_1-C_2-$ 烷基) 氨基置换, 例如在苄基氨基甲基中。

[0053] $C_3-C_{12}-$ 杂环基 $-C_1-C_4-$ 烷基是具有 1-4 个碳原子、优选 1-3 个碳原子、更优选 1 或 2 个碳原子、特别是一个或两个碳原子的直链或支链烷基, 其中一个氢原子被 $C_3-C_{12}-$ 杂环基置换, 例如在 N- 吡咯烷基甲基、N- 哌啶基甲基、N- 吗啉基甲基中。

[0054] $C_3-C_{12}-$ 环烷基是具有 3-12 个碳原子的环脂肪族基团。特别地, 3-6 个碳原子构成了环状结构, 例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。所述环状结构可以是未取代的或者可带有 1、2、3 或 4 个 C_1-C_4 烷基, 优选一个或多个甲基。

[0055] 羰基是 $>C=O$ 。

[0056] C_1-C_6- 烷基羰基是式 $R-C(O)-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4、特别是 1 或 2 个碳原子的烷基。实例包括乙酰基、丙酰基、正丁酰基、2- 甲基丙酰基、新戊酰基。

[0057] 卤代 C_1-C_6- 烷基羰基是如本文中定义的 C_1-C_6- 烷基羰基, 其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。实例包括氟甲基羰基、二氟甲基羰基、三氟甲基羰基。进一步实例是 1, 1, 1- 三氟乙 -2- 基羰基、1, 1, 1- 三氟丙 -3- 基羰基。

[0058] $C_6-C_{12}-$ 芳基羰基是式 $R-C(O)-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 6-12 个碳原子的芳基。实例包括苯甲酰基。

[0059] C_1-C_6- 烷氧基羰基是式 $R-O-C(O)-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4、特别是 1 或 2 个碳原子的烷基。实例包括甲氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0060] 卤代 C_1-C_6- 烷氧基羰基是如本文中定义的 C_1-C_6- 烷氧基羰基, 其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。

[0061] $C_6-C_{12}-$ 芳氧基羰基是式 $R-O-C(O)-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 6-12 个碳原子的芳基。实例包括苯氧基羰基。

[0062] 氰基为 $-C \equiv N$ 。

[0063] 氨基羰基是 $NH_2C(O)-$ 。

[0064] C_1-C_6- 烷基氨基羰基是式 $R-NH-C(O)-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4、特别是 1 或 2 个碳原子的烷基。实例包括甲基氨基羰基。

[0065] (卤代 C_1-C_4 -烷基) 氨基羰基是如本文中定义的 C_1-C_4 -烷基氨基羰基, 其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的氢原子置换。

[0066] C_6-C_{12} -芳基氨基羰基是式 $R-NH-C(=O)-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 6-12 个碳原子的芳基。实例包括苯基氨基羰基。

[0067] C_2-C_6 -烯基是具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的单不饱和烃基, 例如乙烯基、烯丙基 (2-丙烯-1-基)、1-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、甲代烯丙基 (2-甲基丙-2-烯-1-基) 等。特别地, C_3-C_5 -烯基是烯丙基、1-甲基丙-2-烯-1-基、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、甲代烯丙基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-甲基丁-2-烯-1-基或 2-乙基丙-2-烯-1-基。

[0068] C_2-C_6 -炔基是具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的单不饱和烃基, 例如乙炔基、2-丙炔-1-基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-2-基等。特别地, C_3-C_5 -炔基是 2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、3-丁炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-戊炔-1-基。

[0069] C_1-C_4 -亚烷基是具有 1-4 个碳原子的直链或支链亚烷基。实例包括亚甲基和亚乙基。一个进一步实例是亚丙基。

[0070] C_2-C_4 -亚烯基是具有 2-4 个碳原子的直链或支链亚烯基。

[0071] C_2-C_4 -亚炔基是具有 2-4 个碳原子的直链或支链亚炔基。实例包括亚丙炔基。

[0072] C_6-C_{12} -芳基是 6-12 元、特别是 6-10 元芳族环状基团。实例包括苯基和萘基。

[0073] C_3-C_{12} -亚芳基是芳二基 (aryl diradical)。实例包括苯-1, 4-亚基和苯-1, 3-亚基。

[0074] 羟基是 $-OH$ 。

[0075] C_1-C_6 -烷氧基是式 $R-O-$ 基团, 其中 R 为具有 1-6、特别是 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基 (2-甲基丙氧基)、叔丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、2, 2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1, 1-二甲基丙氧基、1, 2-二甲基丙氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1, 1-二甲基丁氧基、1, 2-二甲基丁氧基、1, 3-二甲基丁氧基、2, 2-二甲基丁氧基、2, 3-二甲基丁氧基、3, 3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1, 1, 2-三甲基丙氧基、1, 2, 2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基和 1-乙基-2-甲基丙氧基。

[0076] 卤代 C_1-C_6 -烷氧基是具有 1-6、优选 1-4、特别是 1 或 2 个碳原子的直链或支链烷氧基, 其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换, 例如在以下基团中: 卤代甲氧基、二卤代甲氧基、三卤代甲氧基、(R)-1-卤代乙氧基、(S)-1-卤代乙氧基、2-卤代乙氧基、1, 1-二卤代乙氧基、2, 2-二卤代乙氧基、2, 2, 2-三卤代乙氧基、(R)-1-卤代丙氧基、(S)-1-卤代丙氧基、2-卤代丙氧基、3-卤代丙氧基、1, 1-二卤代丙氧基、2, 2-二卤代丙氧基、3, 3-二卤代丙氧基、3, 3, 3-三卤代丙氧基、(R)-2-卤代-1-甲基乙氧基、(S)-2-卤代-1-甲基乙氧基、(R)-2, 2-二卤代-1-甲基乙氧基、(S)-2, 2-二卤代-1-甲基乙氧基、(R)-1, 2-二卤代-1-甲基乙氧基、(S)-1, 2-二卤代-1-甲基乙氧基、(R)-2, 2, 2-三卤代-1-甲基乙氧基、(S)-2, 2, 2-三卤代-1-甲基乙氧基、2-卤代-1-(卤代甲基)乙氧基、1-(二卤代甲基)-2, 2-二卤代乙氧基、(R)-1-卤代丁氧基、(S)-1-卤代丁氧基、2-卤代丁氧基、3-卤代丁氧基、4-卤代丁氧基、1, 1-二卤代丁氧基。

基、2, 2- 二卤代丁氧基、3, 3- 二卤代丁氧基、4, 4- 二卤代丁氧基、4, 4, 4- 三卤代丁氧基等。特别的实例包括如上定义的氟代 C_1-C_4 烷氧基, 例如三氟甲氧基。

[0077] C_1-C_6 - 羟基烷氧基是如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷氧基, 其中一个或两个氢原子被羟基置换。实例包括 2- 羟基乙氧基、3- 羟基丙氧基、2- 羟基丙氧基、1- 甲基 -2- 羟基乙氧基等。

[0078] C_1-C_6 - 烷氧基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4 个碳原子、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个或两个氢原子被一个或两个如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷氧基置换。实例包括甲氧基甲氧基、2- 甲氧基乙氧基、1- 甲氧基乙氧基、3- 甲氧基丙氧基、2- 甲氧基丙氧基、1- 甲基 -1- 甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、2- 乙氧基乙氧基、1- 乙氧基乙氧基、3- 乙氧基丙氧基、2- 乙氧基丙氧基、1- 甲基 -1- 乙氧基乙氧基等。

[0079] 氨基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个氢原子被氨基置换。实例包括 2- 氨基乙氧基。

[0080] C_1-C_6 - 烷基氨基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个氢原子被如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基氨基置换。实例包括甲基氨基甲氧基、乙基氨基甲氧基、正丙基氨基甲氧基、异丙基氨基甲氧基、正丁基氨基甲氧基、2- 丁基氨基甲氧基、异丁基氨基甲氧基、叔丁基氨基甲氧基、2- (甲基氨基) 乙氧基、2- (乙基氨基) 乙氧基、2- (正丙基氨基) 乙氧基、2- (异丙基氨基) 乙氧基、2- (正丁基氨基) 乙氧基、2- (2- 丁基氨基) 乙氧基、2- (异丁基氨基) 乙氧基、2- (叔丁基氨基) 乙氧基。

[0081] 二 - C_1-C_6 - 烷基氨基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个氢原子被如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的二烷基氨基置换。实例包括二甲基氨基甲氧基、二乙基氨基甲氧基、N- 甲基 -N- 乙基氨基) 乙氧基、2- (二甲基氨基) 乙氧基、2- (二乙基氨基) 乙氧基、2- (N- 甲基 -N- 乙基氨基) 乙氧基。

[0082] C_1-C_6 - 烷基羰基氨基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个氢原子被烷基羰基氨基置换, 其中烷基具有如本文定义的 1-6、优选 1-4 个碳原子。实例包括甲基羰基氨基甲氧基、乙基羰基氨基甲氧基、正丙基羰基氨基甲氧基、异丙基羰基氨基甲氧基、正丁基羰基氨基甲氧基、2- 丁基羰基氨基甲氧基、异丁基羰基氨基甲氧基、叔丁基羰基氨基甲氧基、2- (甲基羰基氨基) 乙氧基、2- (乙基羰基氨基) 乙氧基、2- (正丙基羰基氨基) 乙氧基、2- (异丙基羰基氨基) 乙氧基、2- (正丁基羰基氨基) 乙氧基、2- (2- 丁基羰基氨基) 乙氧基、2- (异丁基羰基氨基) 乙氧基、2- (叔丁基羰基氨基) 乙氧基。

[0083] C_6-C_{12} - 芳基羰基氨基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个氢原子被如本文中定义的 C_6-C_{12} - 芳基羰基氨基置换。实例包括 2- (苯甲酰基氨基) 乙氧基。

[0084] C_1-C_6 - 烷氧基羰基氨基 - C_1-C_4 - 烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基, 其中一个氢原子被烷氧基羰基氨基置换, 其中所述烷氧基具有如本文中定义的 1-6、优选 1-4 个碳原子。实例包括甲氧基羰基氨基甲氧基、乙氧基羰基氨基甲氧基、正丙氧基羰基氨基甲氧基、异丙氧基羰基氨基甲氧基、正丁氧基羰基氨基甲氧基、2- 丁氧基羰基氨基甲氧基、异丁氧基羰基氨基甲氧基、叔丁氧基羰基氨基甲氧基、2- (甲氧基羰基氨基)

基)乙氧基、2-(乙氧基羰基氨基)乙氧基、2-(正丙氧基羰基氨基)乙氧基、2-(异丙氧基羰基氨基)乙氧基、2-(正丁氧基羰基氨基)乙氧基、2-(2-丁氧基羰基氨基)乙氧基、2-(异丁氧基羰基氨基)乙氧基、2-(叔丁氧基羰基氨基)乙氧基。

[0085] C_2-C_6 -烯氧基是式 R-O- 基团,其中 R 为具有 2-6、特别是 2-4 个碳原子的直链或支链烯基。实例包括乙烯基氧基、烯丙基氧基(2-丙烯-1-基氧基)、1-丙烯-1-基氧基、2-丙烯-2-基氧基、甲代烯丙基氧基(2-甲基丙-2-烯-1-基氧基)等。特别地, C_3-C_5 -烯氧基是烯丙基氧基、1-甲基丙-2-烯-1-基氧基、2-丁烯-1-基氧基、3-丁烯-1-基氧基、甲代烯丙基氧基、2-戊烯-1-基氧基、3-戊烯-1-基氧基、4-戊烯-1-基氧基、1-甲基丁-2-烯-1-基氧基或 2-乙基丙-2-烯-1-基氧基。

[0086] C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被如本文中定义的 C_6-C_{12} -芳基置换。实例包括苄氧基。

[0087] C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基磺酰基氨基置换。实例包括 2-(甲基磺酰基氨基)乙氧基、2-(乙基磺酰基氨基)乙氧基、2-[(2-甲基丙基)磺酰基氨基]乙氧基。

[0088] (卤代 C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基磺酰基氨基置换,其中所述烷基是卤化的。实例包括 2-(三氟甲基磺酰基氨基)乙氧基。

[0089] C_6-C_{12} -芳基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被如本文中定义的 C_6-C_{12} -芳基磺酰基氨基置换。实例包括 2-(苯基磺酰基氨基)乙氧基、2-(萘基磺酰基氨基)乙氧基。

[0090] (C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被 (C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_6 -烷基)磺酰基氨基、优选被 (C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_2 -烷基)磺酰基氨基置换。实例包括 2-(苄基磺酰基氨基)乙氧基。

[0091] C_3-C_{12} -杂环基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被如本文中定义的 C_3-C_{12} -杂环基磺酰基氨基置换。实例包括 2-(吡啶-3-基-磺酰基氨基)乙氧基。

[0092] C_3-C_{12} -杂环基- C_1-C_4 -烷氧基是如本文中定义的具有 1-4、优选 1 或 2 个碳原子的烷氧基,其中一个氢原子被如本文中定义的 C_3-C_{12} -杂环基置换。实例包括 2-(N-吡咯烷基)乙氧基、2-(N-吗啉基)乙氧基和 2-(N-咪唑基)乙氧基。

[0093] C_1-C_2 -亚烷基二氧基是式 -O-R-O- 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1 或 2 个碳原子的直链或支链亚烷基。实例包括亚甲基二氧基。

[0094] C_6-C_{12} -芳氧基是式 R-O- 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 6-12、特别是 6 个碳原子的芳基。实例包括苯氧基。

[0095] C_3-C_{12} -杂环基氧基是式 R-O- 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 3-12、特别是 3-7 个碳原子的 C_3-C_{12} -杂环基。实例包括吡啶-2-基氧基。

[0096] C_1-C_6 -烷基硫基是式 R-S- 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳

原子的烷基。实例包括甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、丁基硫基、戊基硫基、1-甲基丁基硫基、2-甲基丁基硫基、3-甲基丁基硫基、2,2-二甲基丙基硫基、1-乙基丙基硫基、己基硫基、1,1-二甲基丙基硫基、1,2-二甲基丙基硫基、1-甲基戊基硫基、2-甲基戊基硫基、3-甲基戊基硫基、4-甲基戊基硫基、1,1-二甲基丁基硫基、1,2-二甲基丁基硫基、1,3-二甲基丁基硫基、2,2-二甲基丁基硫基、2,3-二甲基丁基硫基、3,3-二甲基丁基硫基、1-乙基丁基硫基、2-乙基丁基硫基、1,1,2-三甲基丙基硫基、1,2,2-三甲基丙基硫基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。

[0097] 卤代 C_1-C_6 -烷基硫基是式 $R-S-$ 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的卤代烷基。实例包括卤代甲基硫基、二卤代甲基硫基、三卤代甲基硫基、(R)-1-卤代乙基硫基、(S)-1-卤代乙基硫基、2-卤代乙基硫基、1,1-二卤代乙基硫基、2,2-二卤代乙基硫基、2,2,2-三卤代乙基硫基、(R)-1-卤代丙基硫基、(S)-1-卤代丙基硫基、2-卤代丙基硫基、3-卤代丙基硫基、1,1-二卤代丙基硫基、2,2-二卤代丙基硫基、3,3-二卤代丙基硫基、3,3,3-三卤代丙基硫基、(R)-2-卤代-1-甲基乙基硫基、(S)-2-卤代-1-甲基乙基硫基、(R)-2,2-二卤代-1-甲基乙基硫基、(S)-2,2-二卤代-1-甲基乙基硫基、(R)-1,2-二卤代-1-甲基乙基硫基、(S)-1,2-二卤代-1-甲基乙基硫基、(R)-2,2,2-三卤代-1-甲基乙基硫基、(S)-2,2,2-三卤代-1-甲基乙基硫基、2-卤代-1-(卤代甲基)乙基硫基、1-(二卤代甲基)-2,2-二卤代乙基硫基、(R)-1-卤代丁基硫基、(S)-1-卤代丁基硫基、2-卤代丁基硫基、3-卤代丁基硫基、4-卤代丁基硫基、1,1-二卤代丁基硫基、2,2-二卤代丁基硫基、3,3-二卤代丁基硫基、4,4-二卤代丁基硫基、4,4,4-三卤代丁基硫基等。具体的实例包括如上定义的氟代 C_1-C_4 -烷基硫基,例如三氟甲基硫基。

[0098] C_1-C_6 -烷基亚磺酰基是式 $R-S(O)-$ 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基。实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、1-甲基丁基亚磺酰基、2-甲基丁基亚磺酰基、3-甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丙基亚磺酰基、1-乙基丙基亚磺酰基、己基亚磺酰基、1,1-二甲基丙基亚磺酰基、1,2-二甲基丙基亚磺酰基、1-甲基戊基亚磺酰基、2-甲基戊基亚磺酰基、3-甲基戊基亚磺酰基、4-甲基戊基亚磺酰基、1,1-二甲基丁基亚磺酰基、1,2-二甲基丁基亚磺酰基、1,3-二甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丁基亚磺酰基、2,3-二甲基丁基亚磺酰基、3,3-二甲基丁基亚磺酰基、1-乙基丁基亚磺酰基、2-乙基丁基亚磺酰基、1,1,2-三甲基丙基亚磺酰基、1,2,2-三甲基丙基亚磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。

[0099] C_1-C_6 -烷基磺酰基是式 $R-S(O)_2-$ 基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基。实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、丁基磺酰基、戊基磺酰基、1-甲基丁基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、3-甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丙基磺酰基、1-乙基丙基磺酰基、己基磺酰基、1,1-二甲基丙基磺酰基、1,2-二甲基丙基磺酰基、1-甲基戊基磺酰基、2-甲基戊基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基、4-甲基戊基磺酰基、1,1-二甲基丁基磺酰基、1,2-二甲基丁基磺酰基、1,3-二甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丁基磺酰基、2,3-二甲基丁基磺酰基、3,3-二甲基丁基磺酰基、1-乙基丁基磺酰基、2-乙基丁基磺酰基、1,1,2-三甲基丙基磺酰基、1,2,2-三甲基丙基磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。

[0100] (卤代 C_1-C_6 -烷基)磺酰基是如本文中定义的 C_1-C_6 -烷基磺酰基,其中至少 1 个、

例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。

[0101] C_6-C_{12} -芳基磺酰基是式 $R-S(O)_2$ -基团,其中 R 为如本文中定义的具有 6-12 个碳原子的芳基。实例包括苯基磺酰基。

[0102] (C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基)磺酰基是式 $R-S(O)_2$ -基团,其中 R 为如本文中定义的 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基、特别是 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_2 -烷基。实例包括苄基磺酰基。

[0103] C_3-C_{12} -杂环基磺酰基是式 $R-S(O)_2$ -基团,其中 R 为如本文中定义的 C_3-C_{12} -杂环基。

[0104] 氨基磺酰基是 $NH_2-S(O)_2$ -。

[0105] C_1-C_6 -烷基氨基磺酰基是式 $R-NH-S(O)_2$ -基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基。实例包括甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、正丙基氨基磺酰基、异丙基氨基磺酰基、正丁基氨基磺酰基、2-丁基氨基磺酰基、异丁基氨基磺酰基、叔丁基氨基磺酰基。

[0106] 二- C_1-C_6 -烷基氨基磺酰基是式 $RR'N-S(O)_2$ -基团,其中 R 和 R' 彼此独立地为如本文中定义的具有 1-6、优选 1-4 个碳原子的烷基。实例包括二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基。

[0107] C_6-C_{12} -芳基氨基磺酰基是式 $R-NH-S(O)_2$ -基团,其中 R 为如本文中定义的具有 6-12、优选 6 个碳原子的芳基。

[0108] 氨基是 NH_2 。

[0109] C_1-C_6 -烷基氨基是式 $R-NH$ -基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、特别是 1-4 个碳原子的烷基。实例包括甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、2-丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基。

[0110] (卤代 C_1-C_6 -烷基)氨基是如本文中定义的 C_1-C_6 -烷基氨基,其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。

[0111] 二- C_1-C_6 -烷基氨基是式 $RR'N$ -基团,其中 R 和 R' 彼此独立地为如本文中定义的具有 1-6、特别是 1-4 个碳原子的烷基。实例包括二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基。

[0112] 二-(卤代 C_1-C_6 -烷基)氨基是如本文中定义的二- C_1-C_6 -烷基氨基,其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。

[0113] C_1-C_6 -烷基羰基氨基是式 $R-C(O)-NH$ -基团,其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、特别是 1-4 个碳原子的烷基。实例包括乙酰氨基(甲基羰基氨基)、丙酰氨基、正丁酰氨基、2-甲基丙酰氨基(异丙基羰基氨基)、2,2-二甲基丙酰氨基等。

[0114] (卤代 C_1-C_6 -烷基)羰基氨基是如本文中定义的 C_1-C_6 -烷基羰基氨基,其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。

[0115] C_6-C_{12} -芳基羰基氨基是式 $R-C(O)-NH$ -基团,其中 R 为如本文中定义的具有 6-12 个碳原子的芳基。实例包括苯基羰基氨基。

[0116] C_2-C_6 -烯基氨基是式 $R-NH$ -基团,其中 R 为具有 2-6、特别是 2-4 个碳原子的直链或支链烯基。实例包括乙烯基氨基、烯丙基氨基(2-丙烯-1-基氨基)、1-丙烯-1-基氨基、2-丙烯-2-基氨基、甲代烯丙基氨基(2-甲基丙-2-烯-1-基氨基)等。特别地, C_3-C_5 -烯基氨基是烯丙基氨基、1-甲基丙-2-烯-1-基氨基、2-丁烯-1-基氨基、3-丁烯-1-基氨基。

基、甲代烯丙基氨基、2-戊烯-1-基氨基、3-戊烯-1-基氨基、4-戊烯-1-基氨基、1-甲基丁-2-烯-1-基氨基或2-乙基丙-2-烯-1-基氨基。

[0117] C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基是式 $R-S(O)_2-NH-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 1-6、特别是 1-4 个碳原子的烷基。实例包括甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基、正丁基磺酰基氨基、2-丁基磺酰基氨基、异丁基磺酰基氨基、叔丁基磺酰基氨基。

[0118] (卤代 C_1-C_6 烷基) 磺酰基氨基是如本文中定义的 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基, 其中至少 1 个、例如 1、2、3、4 个或全部氢原子被 1、2、3、4 个或相应数目的相同或不同的卤原子置换。

[0119] C_6-C_{12} -芳基磺酰基氨基是式 $R-S(O)_2-NH-$ 基团, 其中 R 为如本文中定义的具有 6-12 个碳原子的芳基。实例包括苯基磺酰基氨基。

[0120] 硝基是 $-NO_2$ 。

[0121] C_3-C_{12} -杂环基是 3-12 元杂环基团, 包括饱和杂环基团 (其一般具有 3、4、5、6 或 7 个成环原子 (环成员))、不饱和非芳族杂环基团 (其一般具有 5、6 或 7 个成环原子) 和杂芳族基团 (杂芳基) (其一般具有 5、6 或 7 个成环原子)。所述杂环基可以通过碳原子 (C-键合) 或氮原子 (N-键合) 键合。优选的杂环基团包含 1 个氮原子作为环成员原子和任选 1、2 或 3 个其它杂原子作为环成员, 所述其它杂原子彼此独立地选自 O、S 和 N。同样, 优选的杂环基团包含 1 个杂原子作为环成员, 所述杂原子选自 O、S 和 N, 和任选 1、2 或 3 个另外的氮原子作为环成员。

[0122] C_3-C_{12} -杂环基的实例包括:

C- 或 N- 键合的 3-4 元饱和环, 例如

2-氧杂环丙烷基、2-氧杂环丁烷基、3-氧杂环丁烷基、2-氮杂环丙烷基、3-硫杂环丁烷基 (thiethanyl)、1-氮杂环丁烷基、2-氮杂环丁烷基、3-氮杂环丁烷基;

C- 键合的 5 元饱和环, 例如

四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、四氢吡咯-2-基、四氢吡咯-3-基、四氢吡唑-3-基、四氢吡唑-4-基、四氢异噻唑-3-基、四氢异噻唑-4-基、四氢异噻唑-5-基、1,2-氧硫杂环戊烷-3-基、1,2-氧硫杂环戊烷-4-基、1,2-氧硫杂环戊烷-5-基、四氢异噻唑-3-基、四氢异噻唑-4-基、四氢异噻唑-5-基、1,2-二硫杂环戊烷-3-基、1,2-二硫杂环戊烷-4-基、四氢咪唑-2-基、四氢咪唑-4-基、四氢噁唑-2-基、四氢噁唑-4-基、四氢噁唑-5-基、四氢噻唑-2-基、四氢噻唑-4-基、四氢噻唑-5-基、1,3-二氧杂环戊烷-2-基、1,3-二氧杂环戊烷-4-基、1,3-氧硫杂环戊烷-2-基、1,3-氧硫杂环戊烷-4-基、1,3-氧硫杂环戊烷-5-基、1,3-二硫杂环戊烷-2-基、1,3-二硫杂环戊烷-4-基、1,3,2-二氧硫杂环戊烷-4-基;

C- 键合的 6 元饱和环, 例如

四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、四氢噻喃-2-基、四氢噻喃-3-基、四氢噻喃-4-基、1,3-二氧杂环己烷-2-基、1,3-二氧杂环己烷-4-基、1,3-二氧杂环己烷-5-基、1,4-二氧杂环己烷-2-基、1,3-二噻烷-2-基、1,3-二噻烷-4-基、1,3-二噻烷-5-基、1,4-二噻烷-2-基、1,3-氧硫杂环己烷-2-基、1,3-氧硫杂环己烷-4-基、1,3-氧硫杂环己烷-5-基、1,3-氧硫杂环己

烷-6-基、1,4-氧硫杂环己烷-2-基、1,4-氧硫杂环己烷-3-基、1,2-二噻烷-3-基、1,2-二噻烷-4-基、六氢嘧啶-2-基、六氢嘧啶-4-基、六氢嘧啶-5-基、六氢吡嗪-2-基、六氢哒嗪-3-基、六氢哒嗪-4-基、四氢-1,3-噁嗪-2-基、四氢-1,3-噁嗪-4-基、四氢-1,3-噁嗪-5-基、四氢-1,3-噁嗪-6-基、四氢-1,3-噻嗪-2-基、四氢-1,3-噻嗪-4-基、四氢-1,3-噻嗪-5-基、四氢-1,3-噻嗪-6-基、四氢-1,4-噻嗪-2-基、四氢-1,4-噻嗪-3-基、四氢-1,4-噁嗪-2-基、四氢-1,4-噁嗪-3-基、四氢-1,2-噁嗪-3-基、四氢-1,2-噁嗪-4-基、四氢-1,2-噁嗪-5-基、四氢-1,2-噁嗪-6-基；

N-键合的5元饱和环,例如

四氢吡咯-1-基(吡咯烷-1-基)、四氢吡唑-1-基、四氢异噁唑-2-基、四氢异噻唑-2-基、四氢咪唑-1-基、四氢噁唑-3-基、四氢噻唑-3-基；

N-键合的6元饱和环,例如

哌啶-1-基、六氢嘧啶-1-基、六氢吡嗪-1-基(哌嗪-1-基)、六氢-哒嗪-1-基、四氢-1,3-噁嗪-3-基、四氢-1,3-噻嗪-3-基、四氢-1,4-噻嗪-4-基、四氢-1,4-噁嗪-4-基(吗啉-1-基)、四氢-1,2-噁嗪-2-基；

C-键合的5元部分不饱和环,例如

2,3-二氢呋喃-2-基、2,3-二氢呋喃-3-基、2,5-二氢呋喃-2-基、2,5-二氢呋喃-3-基、4,5-二氢呋喃-2-基、4,5-二氢呋喃-3-基、2,3-二氢噻吩-2-基、2,3-二氢噻吩-3-基、2,5-二氢噻吩-2-基、2,5-二氢噻吩-3-基、4,5-二氢噻吩-2-基、4,5-二氢噻吩-3-基、2,3-二氢-1H-吡咯-2-基、2,3-二氢-1H-吡咯-3-基、2,5-二氢-1H-吡咯-2-基、2,5-二氢-1H-吡咯-3-基、4,5-二氢-1H-吡咯-2-基、4,5-二氢-1H-吡咯-3-基、3,4-二氢-2H-吡咯-2-基、3,4-二氢-2H-吡咯-3-基、3,4-二氢-5H-吡咯-2-基、3,4-二氢-5H-吡咯-3-基、4,5-二氢-1H-吡唑-3-基、4,5-二氢-1H-吡唑-4-基、4,5-二氢-1H-吡唑-5-基、2,5-二氢-1H-吡唑-3-基、2,5-二氢-1H-吡唑-4-基、2,5-二氢-1H-吡唑-5-基、4,5-二氢异噁唑-3-基、4,5-二氢异噁唑-4-基、4,5-二氢异噁唑-5-基、2,5-二氢异噁唑-3-基、2,5-二氢异噁唑-4-基、2,5-二氢异噁唑-5-基、2,3-二氢异噁唑-3-基、2,3-二氢异噁唑-4-基、2,3-二氢异噁唑-5-基、4,5-二氢异噻唑-3-基、4,5-二氢异噻唑-4-基、4,5-二氢异噻唑-5-基、2,5-二氢异噻唑-3-基、2,5-二氢异噻唑-4-基、2,5-二氢异噻唑-5-基、2,3-二氢异噻唑-3-基、2,3-二氢异噻唑-4-基、2,3-二氢异噻唑-5-基、4,5-二氢噻唑-2-基、4,5-二氢噻唑-4-基、4,5-二氢噻唑-5-基、2,5-二氢噻唑-2-基、2,5-二氢噻唑-4-基、2,5-二氢噻唑-5-基、2,3-二氢噻唑-2-基、2,3-二氢噻唑-4-基、2,3-二氢噻唑-5-基、1,3-二氧杂环戊烯-2-基、1,3-二氧杂环戊烯-4-基、1,3-二硫杂环戊烯-2-基、1,3-二硫杂环戊烯-4-基、1,3-氧硫杂环戊烯-2-基、1,3-氧硫杂环戊烯-4-基、1,3-氧硫杂环戊烯-5-基；

C-键合的6元部分不饱和环,例如

2H-3,4-二氢吡喃-6-基、2H-3,4-二氢吡喃-5-基、2H-3,4-二氢吡喃-4-基、2H-3,4-二氢吡喃-3-基、2H-3,4-二氢吡喃-2-基、2H-3,4-二氢噻喃-6-基、2H-3,4-二氢噻喃-5-基、2H-3,4-二氢噻喃-4-基、2H-3,4-二氢噻喃-3-基、2H-3,4-二氢噻喃-2-基、1,2,3,4-四氢吡啶-6-基、1,2,3,4-四氢吡啶-5-基、1,2,3,4-四氢吡啶-4-基、1,2,3,4-四氢吡啶-3-基、1,2,3,4-四氢吡啶-2-基、2H-5,6-二氢吡喃-2-基、2H-5,6-二氢吡喃-3-基、2H-5,6-二氢吡喃-4-基、2H-5,6-二氢吡喃-5-基、2H-5,6-二氢吡喃-6-基、2H-5,6-二氢噻喃-2-基、2H-5,6-二氢噻喃-3-基、2H-5,6-二氢噻喃-4-基、2H-5,6-二氢噻喃-5-基、2H-5,6-二氢噻喃-6-基、1,2,5,6-四氢吡啶-2-基、1,2,5,6-四氢吡啶-3-基、1,2,5,6-四氢吡啶-4-基、1,2,5,6-四氢吡啶-5-基、1,2,5,6-四氢吡啶-6-基、2,3,4,5-四氢吡啶-2-基、2,3,4,5-四氢吡啶-3-基、2,3,4,5-四氢吡啶-4-基、2,3,4,5-四氢吡啶-5-基、2,3,4,5-四氢吡啶-6-基、4H-吡喃-2-基、4H-吡喃-3-基、4H-吡喃-4-基、4H-噻喃-2-基、4H-噻喃-3-基、4H-噻喃-4-基、1,4-二氢吡啶-2-基、1,4-二氢吡啶-3-基、1,4-二氢吡啶-4-基、2H-吡喃-2-基、2H-吡喃-3-基、2H-吡喃-4-基、2H-吡喃-5-基、2H-吡喃-6-基、2H-噻喃-2-基、2H-噻喃-3-基、2H-噻喃-4-基、2H-噻喃-5-基、2H-噻喃-6-基、1,2-二氢吡啶-2-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基、1,2-二氢吡啶-6-基、3,4-二氢吡啶-2-基、3,4-二氢吡啶-3-基、3,4-二氢吡啶-4-基、3,4-二氢吡啶-5-基、3,4-二氢吡啶-6-基、2,5-二氢吡啶-2-基、2,5-二氢吡啶-3-基、2,5-二氢吡啶-4-基、2,5-二氢吡啶-5-基、2,5-二氢吡啶-6-基、2,3-二氢吡啶-2-基、2,3-二氢吡啶-3-基、2,3-二氢吡啶-4-基、2,3-二氢吡啶-5-基、2,3-二氢吡啶-6-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-3-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-4-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-5-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-6-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-3-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-4-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-5-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-6-基、4H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-3-基、4H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-5-基、4H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-6-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-3-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-4-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-5-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-6-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-3-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-4-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-5-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-6-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-3-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-4-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-5-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-6-基、2,3,4,5-四氢哒嗪-3-基、2,3,4,5-四氢哒嗪-4-基、2,3,4,5-四氢哒嗪-5-基、2,3,4,5-四氢哒嗪-6-基、3,4,5,6-四氢哒嗪-3-基、3,4,5,6-四氢哒嗪-4-基、1,2,5,6-四氢哒嗪-3-基、1,2,5,6-四氢哒嗪-4-基、1,2,5,6-四氢哒嗪-5-基、1,2,5,6-四氢哒嗪-6-基、1,2,3,6-四氢哒嗪-3-基、1,2,3,6-四氢哒嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-2-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-5-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-6-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-2-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-4-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-5-基、4H-5,6-二氢-1,3-噁嗪-6-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-2-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-4-基、3,4,5,6-四

氢嘧啶-5-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-6-基、1,2,3,4-四氢吡嗪-2-基、1,2,3,4-四氢吡嗪-5-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-2-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-4-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-6-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-2-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-3-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-5-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-6-基、2H-1,3-噁嗪-2-基、2H-1,3-噁嗪-4-基、2H-1,3-噁嗪-5-基、2H-1,3-噁嗪-6-基、2H-1,3-噻嗪-2-基、2H-1,3-噻嗪-4-基、2H-1,3-噻嗪-5-基、2H-1,3-噻嗪-6-基、4H-1,3-噁嗪-2-基、4H-1,3-噁嗪-4-基、4H-1,3-噁嗪-5-基、4H-1,3-噁嗪-6-基、4H-1,3-噻嗪-2-基、4H-1,3-噻嗪-4-基、4H-1,3-噻嗪-5-基、4H-1,3-噻嗪-6-基、6H-1,3-噁嗪-2-基、6H-1,3-噁嗪-4-基、6H-1,3-噁嗪-5-基、6H-1,3-噁嗪-6-基、6H-1,3-噻嗪-2-基、6H-1,3-噻嗪-4-基、6H-1,3-噻嗪-5-基、6H-1,3-噻嗪-6-基、2H-1,4-噁嗪-2-基、2H-1,4-噁嗪-3-基、2H-1,4-噁嗪-5-基、2H-1,4-噁嗪-6-基、2H-1,4-噻嗪-2-基、2H-1,4-噻嗪-3-基、2H-1,4-噻嗪-5-基、2H-1,4-噻嗪-6-基、4H-1,4-噁嗪-2-基、4H-1,4-噁嗪-3-基、4H-1,4-噻嗪-2-基、4H-1,4-噻嗪-3-基、1,4-二氢哒嗪-3-基、1,4-二氢哒嗪-4-基、1,4-二氢哒嗪-5-基、1,4-二氢哒嗪-6-基、1,4-二氢吡嗪-2-基、1,2-二氢吡嗪-2-基、1,2-二氢吡嗪-3-基、1,2-二氢吡嗪-5-基、1,2-二氢吡嗪-6-基、1,4-二氢嘧啶-2-基、1,4-二氢嘧啶-4-基、1,4-二氢嘧啶-5-基、1,4-二氢嘧啶-6-基、3,4-二氢嘧啶-2-基、3,4-二氢嘧啶-4-基、3,4-二氢嘧啶-5-基或3,4-二氢嘧啶-6-基；

N-键合的5元部分不饱和环,例如

2,3-二氢-1H-吡咯-1-基、2,5-二氢-1H-吡咯-1-基、4,5-二氢-1H-吡唑-1-基、2,5-二氢-1H-吡唑-1-基、2,3-二氢-1H-吡唑-1-基、2,5-二氢异噁唑-2-基、2,3-二氢异噁唑-2-基、2,5-二氢异噻唑-2-基、2,3-二氢异噻唑-2-基、4,5-二氢-1H-咪唑-1-基、2,5-二氢-1H-咪唑-1-基、2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、2,3-二氢噁唑-3-基、2,3-二氢噻唑-3-基；

N-键合的6元部分不饱和环,例如

1,2,3,4-四氢吡啶-1-基、1,2,5,6-四氢吡啶-1-基、1,4-二氢-吡啶-1-基、1,2-二氢吡啶-1-基、2H-5,6-二氢-1,2-噁嗪-2-基、2H-5,6-二氢-1,2-噻嗪-2-基、2H-3,6-二氢-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,6-二氢-1,2-噻嗪-2-基、2H-3,4-二氢-1,2-噁嗪-2-基、2H-3,4-二氢-1,2-噻嗪-2-基、2,3,4,5-四氢哒嗪-2-基、1,2,5,6-四氢哒嗪-1-基、1,2,5,6-四氢哒嗪-2-基、1,2,3,6-四氢哒嗪-1-基、3,4,5,6-四氢嘧啶-3-基、1,2,3,4-四氢吡嗪-1-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-1-基、1,2,3,4-四氢嘧啶-3-基、2,3-二氢-1,4-噻嗪-4-基、2H-1,2-噁嗪-2-基、2H-1,2-噻嗪-2-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、4H-1,4-噻嗪-4-基、1,4-二氢哒嗪-1-基、1,4-二氢吡嗪-1-基、1,2-二氢吡嗪-1-基、1,4-二氢嘧啶-1-基或3,4-二氢嘧啶-3-基；

C-键合的5元杂芳族环,例如

2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、

1, 2, 4-噻二唑-3-基、1, 2, 4-噻二唑-5-基、1, 3, 4-噻二唑基-2-基、1, 2, 3-三唑-4-基、1, 2, 4-三唑-3-基、四唑-5-基；

C-键合的 6 元杂芳族环, 例如

吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基(4-吡啶基)、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、1, 3, 5-三嗪-2-基、1, 2, 4-三嗪-3-基、1, 2, 4-三嗪-5-基、1, 2, 4-三嗪-6-基、1, 2, 4, 5-四嗪-3-基；

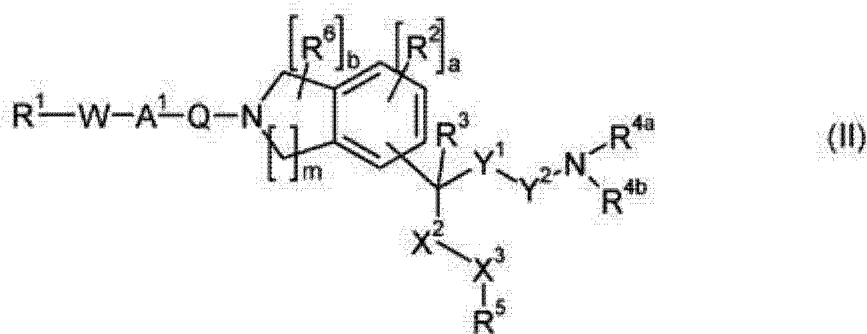
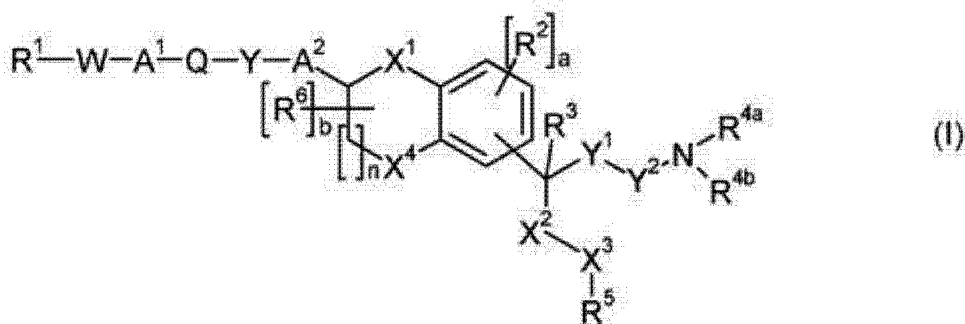
N-键合的 5 元杂芳族环, 例如吡咯-1-基、吡唑-1-基、咪唑-1-基、1, 2, 3-三唑-1-基、1, 2, 4-三唑-1-基、四唑-1-基。

[0123] 杂环基也包括双环杂环, 其包含所述 5 或 6 元杂环的环中的一个及另外一个稠合的 (anellated) 饱和或不饱和或芳族碳环, 例如苯、环己烷、环己烯或环己二烯环, 或另外一个稠合的 5 或 6 元杂环的环, 这种杂环的环是饱和或不饱和或芳族的。这些包括喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并 [b] 噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基和苯并咪唑基。包含稠合的环烯基环的五元或六元杂芳族化合物的实例包括二氢吲哚基、二氢中氮茛基、二氢异吲哚基、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、苯并吡喃基和苯并二氢吡喃基。

[0124] C_3 - C_{12} -亚杂芳基是杂芳二基。实例包括吡啶-2, 5-亚基和吡啶-2, 4-亚基。

[0125] 关于化合物抑制甘氨酸转运体 1 的能力, 变量 R^1 , W , A^1 , Q , Y , A^2 , X^1 , X^4 , n , m , R^6 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 , R^5 , Y^1 , Y^2 , R^{4a} , R^{4b} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} 优选具有下列含义, 其, 当单独取值或联合取值时, 代表本文公开的式 (I)、(II) 或任意其他通式的苯烷基胺衍生物的特定实施方案。

[0126] 在所述式 (I) 或 (II) 中, 可以存在多于一个取代基 R^2 和 / 或 R^6 。更特别地, 在式 (I) 或 (II) 中可以存在高达 3 个取代基 R^2 , 和在式 (II) 中可以存在高达 7 个取代基 R^6 (如果 X^1 为 $>CH_2$, 包括作为 X^1 的取代基的 R^6 , 并且如果 X^4 为 $>CH_2$, 包括作为 X^4 的取代基的 R^6) 和高达 6 个取代基 R^6 。优选地, 存在 1 或 2 个取代基 R^2 和 / 或 1 或 2 个取代基 R^6 。因此, 式 (I) 和 (II) 可以如下描述:



其中 a 为 1、2 或 3, 并且 b 为 1、2、3、4、5、6 或 7 (在式 (I) 中, 或 1、2、3、4、5 或 6 (在式 (I) 中。如果存在多于一个基团 R^2 , 这些可以为相同或不同的基团。如果存在多于一个基团 R^6 , 这些可以为相同或不同的基团。

[0127] R^1 为氢、 C_1-C_6 -烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或正戊基)、 C_3-C_{12} -环烷基- C_1-C_4 -烷基 (例如环丙基甲基、环戊基甲基或环己基甲基)、卤代 C_1-C_6 -烷基 (例如 3-氟丙-1-基、3-氯丙-1-基或 3, 3, 3-三氟丙-1-基)、三-(C_1-C_4 -烷基)-甲硅烷基- C_1-C_4 -烷基 (例如, 三甲基甲硅烷基乙基)、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基 (例如乙氧基乙基)、氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基羰基氨基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基羰基氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷基、(任选取代的 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_6 -烷基) 氨基- C_1-C_4 -烷基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基、任选取代的 C_3-C_{12} -杂环基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -环烷基 (例如环丙基或环丁基)、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、卤代 C_1-C_6 -烷氧基羰基、 C_6-C_{12} -芳氧基羰基、氨基羰基、 C_1-C_6 -烷基氨基羰基、(卤代 C_1-C_4 -烷基) 氨基羰基、 C_6-C_{12} -芳基氨基羰基、 C_2-C_6 -烯基 (例如丙-1, 2-烯-1-基)、 C_2-C_6 -炔基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基 (例如苯基, 2-甲基苯基)、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基 (例如叔丁氧基)、卤代 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -羟基烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基、氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、二- C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳基羰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、(卤代 C_1-C_6 -烷基) 磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、(C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_6 -烷基) 磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_{12} -杂环基磺酰基氨基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_{12} -杂环基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_6-C_{12} -芳氧基、 C_3-C_{12} -杂环基氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、卤代 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基氨基、(卤代 C_1-C_6 -烷基) 氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基 (例如二甲基氨基)、二-(卤代

C₁-C₆-烷基)氨基、C₁-C₆-烷基羰基氨基、(卤代 C₁-C₆-烷基)羰基氨基、C₆-C₁₂-芳基羰基氨基、C₁-C₆-烷基磺酰基氨基、(卤代 C₁-C₆-烷基)磺酰基氨基、C₆-C₁₂-芳基磺酰基氨基或任选取代的 C₃-C₁₂-杂环基(例如 3-吡啶基、2-噻吩基、4-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-氯-2-噻吩基、2,5-二甲基-3-噻吩基、1,2-二唑(diazol)-4-基、1-甲基-1,2-二唑-4-基、1-乙基-1,2-二唑-4-基、1-二氟甲基-1,2-二唑-4-基、2-甲基-1,3-二唑-4-基、1-甲基-1,3-二唑-4-基、2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基、3-吡咯烷基、1-甲基-吡咯-3-基、2-吡啶基、1-甲基-1,2-二唑-3-基、1-甲基-3-三氟甲基-1,2-二唑-4-基、1,2-二甲基-1,3-二唑-4-基、5-甲基异噻唑-3-基或 1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)。

[0128] 优选地, R¹ 为 C₁-C₆-烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、正丁基或正戊基)、C₃-C₁₂-环烷基-C₁-C₄-烷基(例如环丙基甲基、环戊基甲基或环己基甲基)、卤代 C₁-C₆-烷基(例如 3-氟丙-1-基、3-氯丙-1-基或 3,3,3-三氟丙-1-基)、三-(C₁-C₄-烷基)-甲硅烷基-C₁-C₄-烷基(例如,三甲基甲硅烷基乙基)、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₄-烷基(例如乙氧基乙基)、氨基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₄-烷基、二-C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧基羰基氨基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷基氨基羰基氨基-C₁-C₄-烷基、C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₄-烷基、C₃-C₁₂-环烷基(例如环丙基或环丁基)、C₂-C₆-烯基(例如丙-1,2-烯-1-基)、任选取代的 C₆-C₁₂-芳基(例如苯基)、羟基、C₁-C₆-烷基氨基、(卤代 C₁-C₆-烷基)氨基、二-C₁-C₆-烷基氨基或任选取代的 C₃-C₁₂-杂环基(例如 3-吡啶基、2-噻吩基、4-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-氯-2-噻吩基、2,5-二甲基-3-噻吩基、1,2-二唑-4-基、1-甲基-1,2-二唑-4-基、1-乙基-1,2-二唑-4-基、1-二氟甲基-1,2-二唑-4-基、2-甲基-1,3-二唑-4-基、1-甲基-1,3-二唑-4-基、2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基或 3-吡咯烷基)。

[0129] 特别地, R¹ 为 C₁-C₆-烷基(例如,正丙基)、C₃-C₁₂-环烷基-C₁-C₄-烷基(例如,环丙基甲基)、或任选取代的 C₃-C₁₂-杂环基(例如,1-甲基-1,2-二唑-4-基或 1-甲基-1,3-二唑-4-基)。

[0130] 就 R¹ 而论,取代的 C₆-C₁₂-芳基特别包括被 1,2 或 3 个取代基取代的 C₆-C₁₂-芳基例如苯基或萘基,所述取代基选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、氰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-卤代烷氧基、氨基、C₁-C₄-烷基氨基、C₁-C₄-二烷基氨基、吗啉代和哌啶基。同样的情况也适用于取代的 C₆-C₁₂-芳基-C₁-C₄-烷基中的取代的 C₆-C₁₂-芳基。

[0131] 就 R¹ 而论,取代的 C₃-C₁₂-杂环基特别包括被 1,2 或 3 个取代基取代的 C₃-C₁₂-杂环基例如吡啶基、噻吩基、二唑基、喹啉基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基、吡咯基、异噻唑基和三唑基是这样的 C₃-C₁₂-杂环基的进一步实例,所述取代基选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-烷氧基羰基、氰基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-卤代烷氧基、C₁-C₄-烷基磺酰基、氨基、C₁-C₄-烷基氨基、C₁-C₄-二烷基氨基、C₆-C₁₂-芳基氨基和 C₃-C₁₂-杂环基(例如吗啉代或哌啶基)。同样的情况也适用于取代的 C₃-C₁₂-杂芳基-C₁-C₄-烷基中的取代的 C₃-C₁₂-杂芳基。

[0132] 根据一个实施方案, W 为 -NR⁸- 且 Y 为键。根据备选的实施方案, W 为键且 Y 为 -NR⁹-。根据进一步备选的实施方案, W 为键且 Y 为键,尤其是如果 R¹ 为氮-键合的基团例如氮-键合的杂环基,例如哌嗪基或吗啉基。

[0133] 根据一个实施方案, Q 为 -S(O)₂-。根据一个备选的实施方案, Q 为 -C(O)-。

[0134] 根据一个特别的实施方案, $-W-A^1-Q-Y-$ 为 $-W-A^1-S(O)_2-NR^9-$ 、 $-NR^8-S(O)_2-$ 、 $-A^1-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2-$ 。根据更特别的实施方案, $-W-A^1-Q-Y-$ 为 $-W-A^1-CO-NR^9-$ 或 $-NR^8-CO-$ 。

[0135] 根据一个特别的实施方案, $-W-A^1-Q-$ 为 $-W-A^1-S(O)_2-$ 、 $-NR^8-S(O)_2-$ 、 $-A^1-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2-$ 。根据更特别的实施方案, $-W-A^1-Q-$ 为 $-W-A^1-CO-$ 或 $-NR^8-CO-$ 。

[0136] A^1 为任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基或键。就 A^1 而论, 取代的 C_1-C_4- 亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_4- 亚烷基, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_4- 烷基和氰基。优选地, A^1 为键。如果 A^1 为 C_1-C_4- 亚烷基, W 优选为 $-NR^8-$ 。

[0137] A^2 为任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基 (例如, 亚甲基、1, 2-亚乙基或 1, 3-亚丙基)、 C_1-C_4- 亚烷基 $-CO-$ 、 $-CO-C_1-C_4-$ 亚烷基、 C_1-C_4- 亚烷基 $-O-C_1-C_4-$ 亚烷基、 C_1-C_4- 亚烷基 $-NR^{10}-C_1-C_4-$ 亚烷基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚芳基、任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 杂亚芳基或键。另外, A^2 可以为任选取代的 C_2-C_4- 亚烯基或任选取代的 C_2-C_4- 亚炔基。优选地, A^2 为任选取代的 C_1-C_4- 亚烷基 (例如, 亚甲基、1, 2-亚乙基或 1, 3-亚丙基)。更优选地, A^2 为 C_1-C_4- 亚烷基 (例如, 亚甲基)。或者, 优选地, A^2 为任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚芳基, 特别是 $C_6-C_{12}-$ 亚芳基, 其选自苯-1, 4-亚基和苯-1, 3-亚基或任选取代的 $C_6-C_{12}-$ 杂亚芳基, 特别是 $C_6-C_{12}-$ 杂亚芳基, 其选自吡啶-2, 5-亚基和吡啶-2, 4-亚基。如果 A^2 为键, 则 X^1 优选为 $>CH_2$ 。

[0138] 就 A^2 而论, 取代的 C_1-C_4- 亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_4- 亚烷基, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_4- 烷基、 C_1-C_4- 卤代烷基和氰基。

[0139] 就 A^2 而论, 取代的 C_2-C_4- 亚烯基或取代的 C_2-C_4- 亚炔基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_2-C_4- 亚烯基或 C_2-C_4- 亚炔基, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_4- 烷基、 C_1-C_4- 卤代烷基和氰基。

[0140] 就 A^2 而论, 取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚芳基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚芳基, 所述取代基选自 C_1-C_4- 烷基、 C_1-C_4- 卤代烷基、 C_1-C_4- 烷氧基羰基、氰基、 C_1-C_4- 烷氧基、 C_1-C_4- 卤代烷氧基、 C_1-C_4- 烷基磺酰基、氨基、 C_1-C_4- 烷基氨基、 C_1-C_4- 二烷基氨基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基氨基和 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 (例如吗啉代或哌啶基)。

[0141] 就 A^2 而论, 取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚杂芳基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 $C_6-C_{12}-$ 亚杂芳基, 所述取代基选自 C_1-C_4- 烷基、 C_1-C_4- 卤代烷基、 C_1-C_4- 烷氧基羰基、氰基、 C_1-C_4- 烷氧基、 C_1-C_4- 卤代烷氧基、 C_1-C_4- 烷基磺酰基、氨基、 C_1-C_4- 烷基氨基、 C_1-C_4- 二烷基氨基、 $C_6-C_{12}-$ 芳基氨基和 $C_3-C_{12}-$ 杂环基 (例如吗啉代或哌啶基)。

[0142] X^1 为 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 、 $-S-$ 或 $>CH_2$ 。优选地, X^1 为 $-O-$ 、 $-NR^{11}-$ 或 $-S-$ 。更优选地, X^1 为 $-O-$ 。或者, X^1 为 $>CH_2$ 。

[0143] 根据特别的实施方案, A^2 为键, 且 X^1 为 $>CH_2$ 。

[0144] 根据特别的实施方案, $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ 为 $R^1-S(O)_2-NH-A^2-X^1-$ 、 $R^1-NH-S(O)_2-A^2-X^1-$ 、 $R^1-C(O)-NH-A^2-X^1-$ 或 $R^1-NH-C(O)-A^2-X^1-$ 。

[0145] 根据特别的实施方案, 结构元素 $-Y-A^2-$ 包括主链中的至少 1 或 2 个原子。根据更特别的实施方案, 结构元素 $-Y-A^2-$ 在主链中具有高达 2、3 或 4 个原子, 例如在主链中的 1-4、1-3、或 1-2 个原子, 或者尤其是主链中的 1 或 2 个原子。

[0146] 根据更特别的实施方案, $-Y-A^2-$ 为 $-NR^9-C_1-C_4-$ 亚烷基 (例如, $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-(CH_2)_2-$ 或 $-NH-(CH_2)_3-$)、 $-Y-A^2-$ 优选在主链中具有 1-4、或 1-3、或者尤其是 1 或 2 个原子。在该特别实施方案中, R^9 如本文所定义, 并且 R^9 优选为氢、 C_1-C_6- 烷基 (例如, 甲基或乙基)

或 C_3-C_{12} -环烷基（例如，环丙基）。

[0147] 根据更特别的实施方案， $-Y-A^2-$ 为 $-C_1-C_4-$ 亚烷基 -（例如， $-CH_2-$ ）， $-Y-A^2$ 优选在主链中具有 1-4、或 1-3、或者尤其是 1 或 2 个原子。

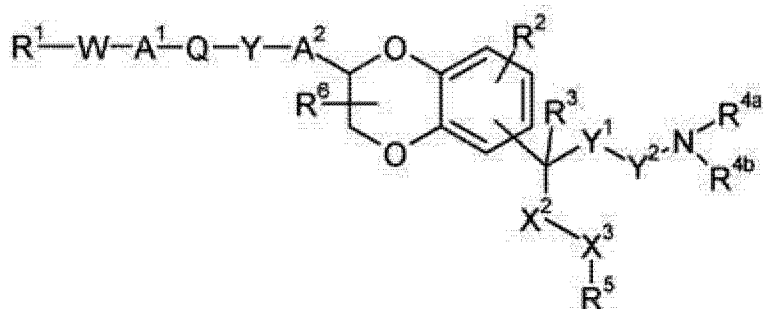
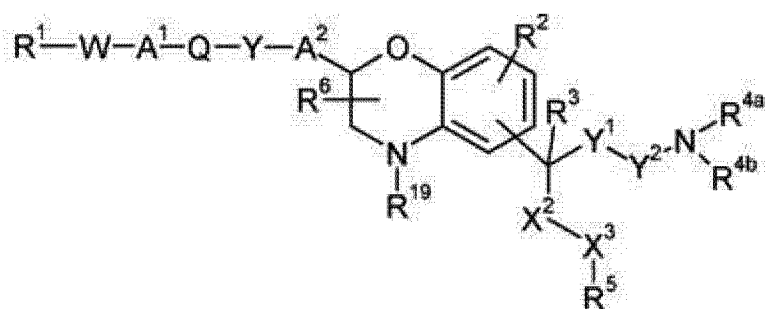
[0148] 根据更特别的实施方案，本文公开的结构式 $-Y-A^2-$ 与 Q 连接，Q 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ 。该实施方案的特定实例包括本发明的苯烷基胺衍生物，其中 R 为 $R^1-S(O)_2-Y-A^2-$ 或 $R^1-C(O)-Y-A^2-$ 。

[0149] X^4 为 $-O-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-S-$ 、或 $>CH_2$ 。根据特别的实施方案， X^4 为 $-O-$ 或 $-NR^{19}-$ 。

[0150] 在式 (I) 的苯烷基胺衍生物中，n 为 0、1 或 2。根据特别的实施方案，n 为 1。

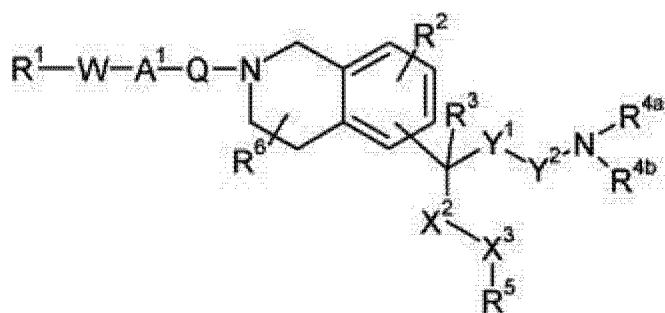
[0151] 在式 (II) 的苯烷基胺衍生物中，m 为 0、1 或 2。根据特别的实施方案，m 为 1 或 2。

[0152] 根据特别的实施方案，式 (I) 的苯烷基胺衍生物具有下列通式之一：

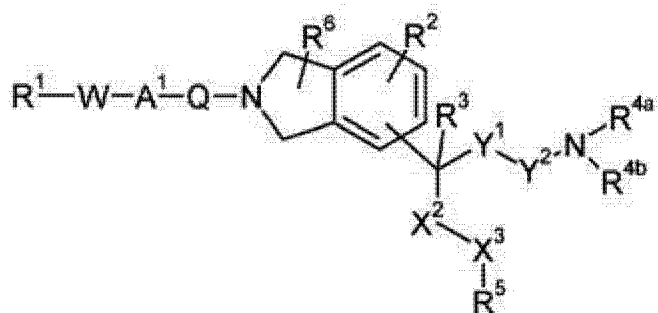


[0153] 在所述通式中， R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0154] 根据更特别的实施方案，式 (II) 的苯烷基胺衍生物具有下列通式之一：

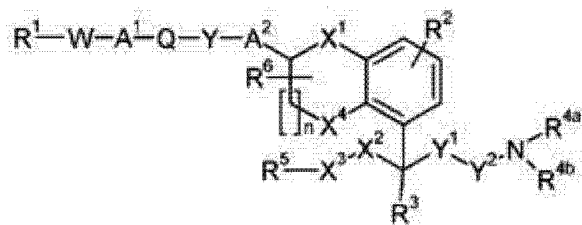
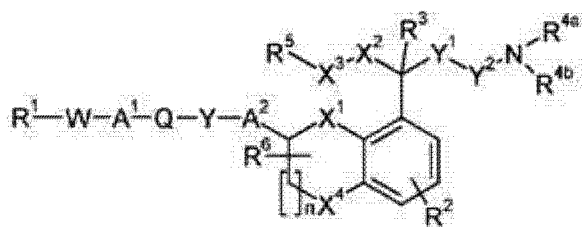
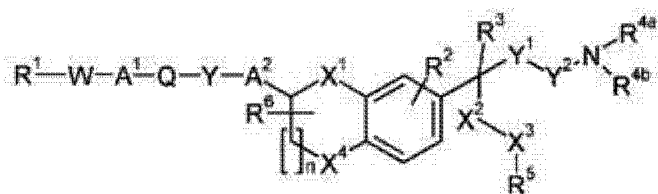
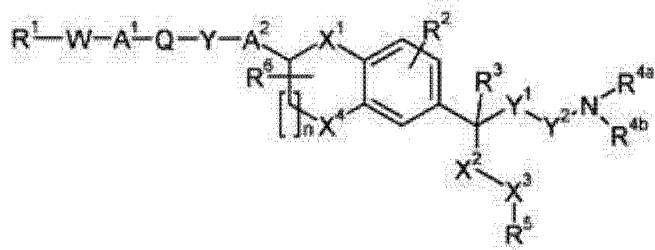


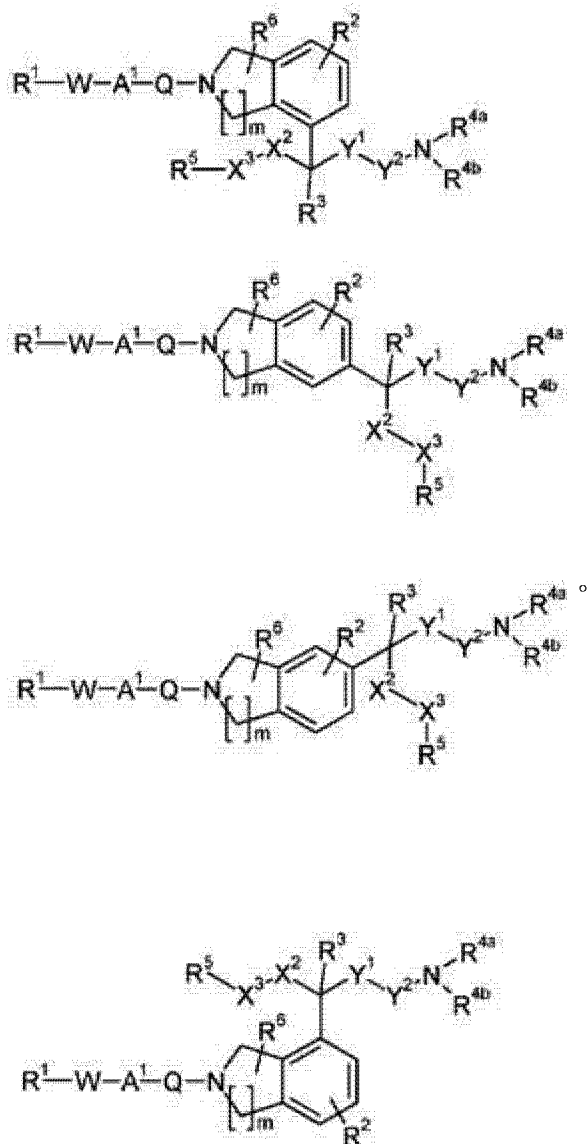
o



[0155] 在所述通式中, R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

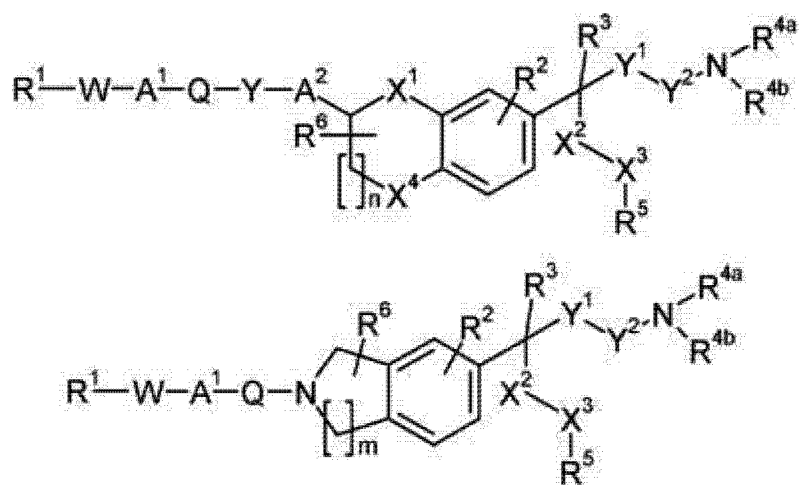
[0156] 在式 (I) 或 (II) 的苯烷基胺衍生物中, 烷基胺部分原则上可以在任何可用位置与苯部分连接:





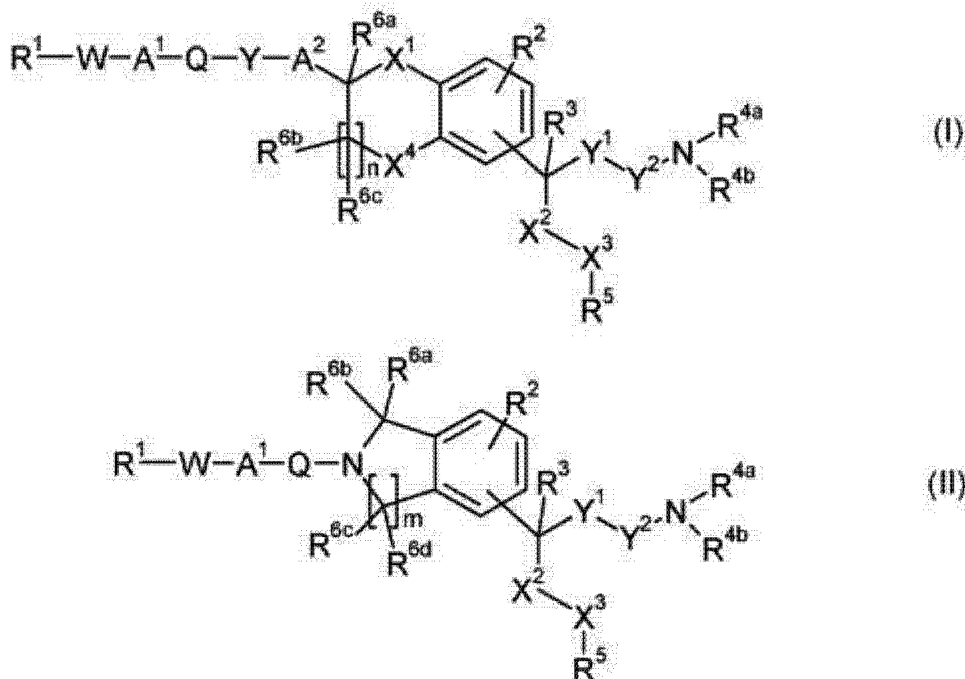
[0157] 在所述通式中, R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0158] 特别优选的是具有下列通式之一的苯烷基胺衍生物:



其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0159] 在饱和环上,本发明的苯烷基胺衍生物可以被一个或多于一个基团 R^6 取代。如果存在多于一个基团 R^6 ,这些可以为相同或不同的基团。因此,本发明的苯烷基胺衍生物可以由下式表示:

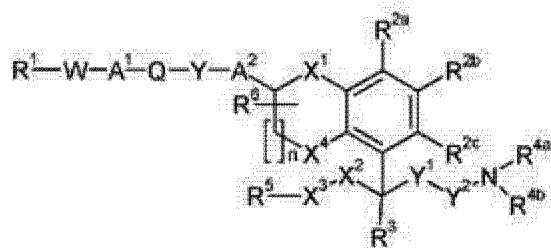
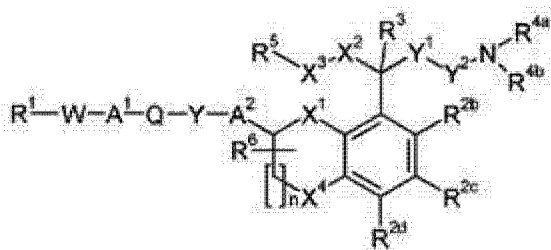
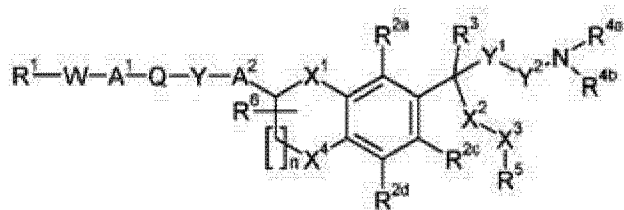
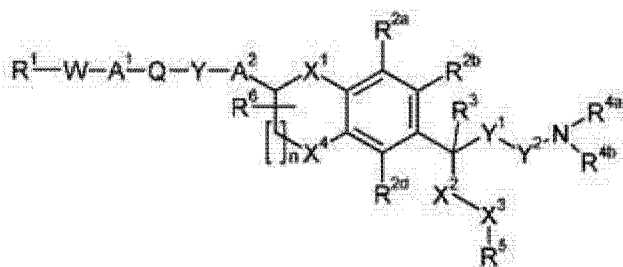


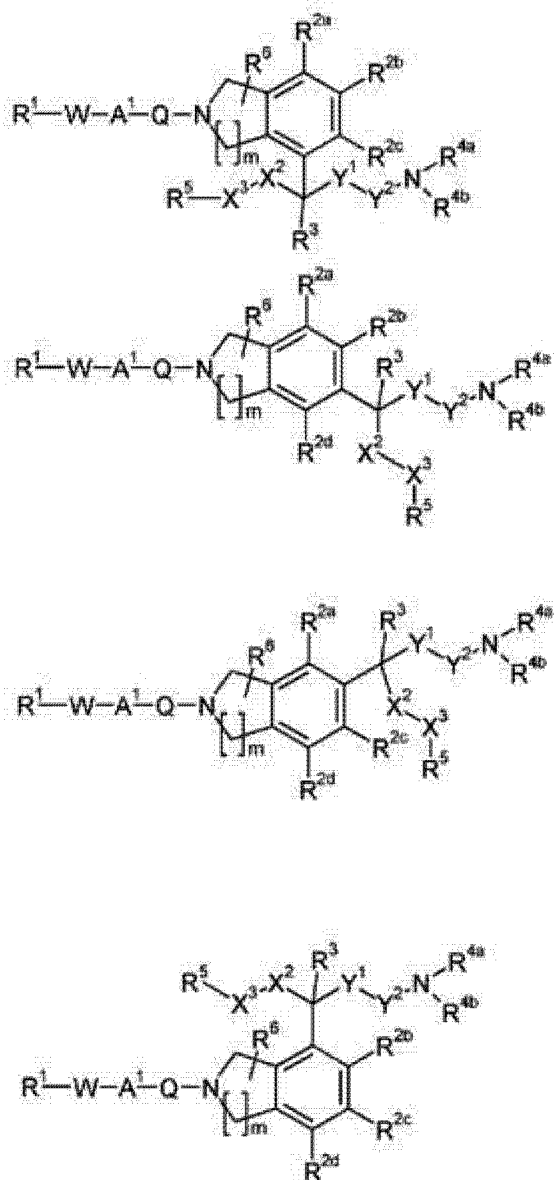
其中 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 独立地具有为 R^6 给定的含义之一, R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0160] R^6 为氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、或者两个基团 R^6 与和它们相连的碳原子一起形成羰基。

[0161] 优选地, R^6 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。特别地, R^6 为氢。

[0162] 除了烷基胺部分,本发明的苯烷基胺衍生物可以具有与苯环连接的一个或多于一个其他取代基。在这些位置中,苯烷基胺衍生物的骨架因此可以被一个或多于一个基团 R^2 取代。如果存在多于一个基团 R^2 ,这些可以为相同或不同的基团。本发明的苯烷基胺衍生物因此可以由下列通式之一表示:





其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 独立地具有为 R^2 给定的含义之一， R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0163] R^2 为氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代的 C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、-CN、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代的 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、 C_2-C_6 -烯基氧基、 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基羰基氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、氨基磺酰基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_2-C_6 -烯基氨基、硝基或任选取代的 C_3-C_{12} -杂环基，或者两个基团 R^2 与和它们相连的环原子一起形成 5 或 6 元环。

[0164] 由两个基团 R^2 与和它们相连的苯环的环原子一起形成的任选取代的 5- 或 6- 元环例如为苯环。

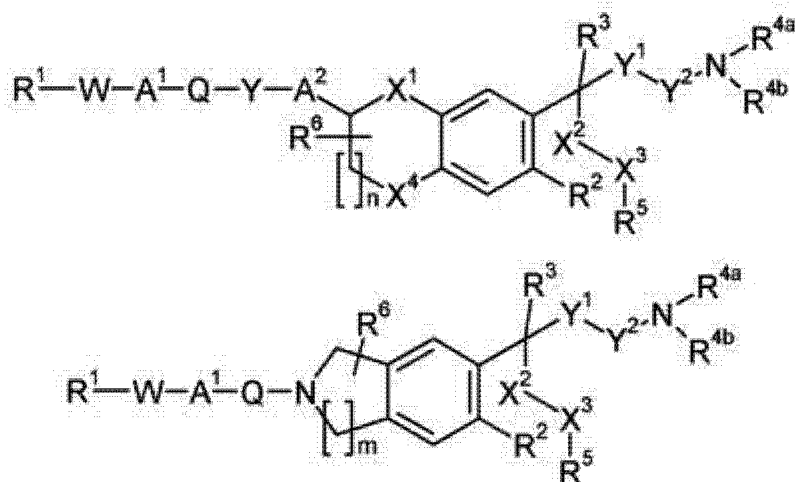
[0165] 关于 R^2 ，取代的 C_6-C_{12} -芳基特别包括 被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_6-C_{12} -芳基，例如苯基，所述取代基选自卤素和 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -卤代烷氧基。

[0166] 关于 R^2 ，取代的 C_3-C_{12} -杂环基特别包括 被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_3-C_{12} -杂环

基,例如吗啉基、吡咯烷基和哌啶基,所述取代基选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -卤代烷氧基。

[0167] 优选地, R^2 为氢、卤素或 C_1-C_6 -烷氧基。特别地, R^2 为氢或卤素。

[0168] 根据特别的实施方案,本发明的苯烷基胺衍生物具有下式之一:



其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^6 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0169] R^3 为氢或 C_1-C_6 -烷基。特别地, R^3 为氢。

[0170] X^2 为 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{12a}R^{12b}$ 或键。优选地, X^2 为 $>CR^{12a}R^{12b}$ 。

[0171] X^3 为 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S-$ 、 $>CR^{13a}R^{13b}$ 或键。优选地, X^3 为键。

[0172] 因此,优选地, X^2 为 $>CR^{12a}R^{12b}$, 且 X^3 为键。

[0173] R^{12a} 为氢、任选取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -杂环基- C_1-C_6 -烷基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基或羟基。优选地, R^{12a} 为氢或 C_1-C_6 -烷基。

[0174] R^{13a} 为氢、任选取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{12} -杂环基- C_1-C_6 -烷基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基或羟基。优选地, R^{13a} 为氢或 C_1-C_6 -烷基。

[0175] 关于 R^{12a} 和 R^{13a} , 取代的 C_1-C_6 -烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_6 -烷基, 所述取代基选自卤素、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基和氨基。

[0176] 关于 R^{12a} 和 R^{13a} , 取代的 C_6-C_{12} -芳基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_6-C_{12} -芳基, 例如苯基, 所述取代基选自 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -卤代烷氧基。

[0177] R^{12b} 为氢或 C_1-C_6 -烷基。根据特别的实施方案, R^{12b} 为氢。

[0178] R^{13b} 为氢或 C_1-C_6 -烷基。根据特别的实施方案, R^{13b} 为氢。

[0179] 或者, R^{12a} 和 R^{12b} , 或 R^{13a} 和 R^{13b} 一起为羰基或, 优选为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基 (例如, 1, 3-亚丙基), 其中 C_1-C_4 -亚烷基的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{17}-$ 或 NR^{18} 代替。

[0180] 关于 R^{12a} 和 R^{12b} , 或 R^{13a} 和 R^{13b} , 取代的 C_1-C_4 -亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_4 -亚烷基, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基和 C_1-C_4 -卤代烷氧基。

[0181] 根据特别的实施方案, R^{12a} 为 C_1-C_6 -烷基, 且 R^{12b} 为氢或 C_1-C_6 -烷基、或者 R^{13a} 为 C_1-C_6 -烷基且 R^{13b} 为氢或 C_1-C_6 -烷基。

[0182] 根据更特别的实施方案, R^{12a} 为氢, 且 R^{12b} 为氢, 或者 R^{13a} 为氢且 R^{13b} 为氢。

[0183] 根据更特别的实施方案, R^{12a} 和 R^{12b} 一起为任选取代的 1, 3- 亚丙基, 或 R^{13a} 和 R^{13b} 一起为任选取代的 1, 3- 亚丙基。

[0184] R^5 为任选取代的 C_6-C_{12} - 芳基 (例如, 苯基、2- 氟苯基、2- 氯苯基、3- 氟苯基、3- 氯苯基、3- 氰基苯基、3- 甲基苯基、3- 三氟甲基苯基、3- 甲氧基苯基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、4- 甲氧基苯基、3, 4- 二氟苯基、3, 5- 二氟苯基、3- 氟-5- 氯苯基、3- 氯-4- 氟苯基、2, 4- 二氯苯基或 3, 4- 二氯苯基)、任选取代的 C_3-C_{12} - 环烷基 (例如, 环己基) 或任选取代的 C_3-C_{12} - 杂环基。

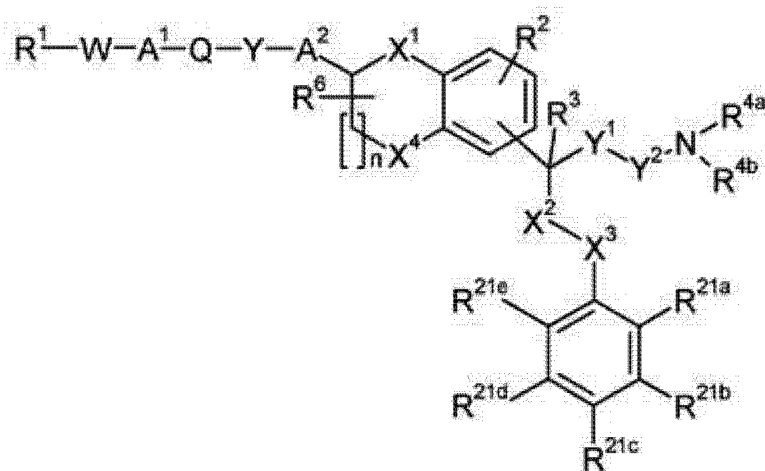
[0185] 关于 R^5 , 取代的 C_3-C_{12} - 环烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_3-C_{12} - 环烷基, 例如环丙基或环己基, 所述取代基选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 - 烷基、卤代的 C_1-C_6 - 烷基、CN、羟基、 C_1-C_6 - 烷氧基、卤代的 C_1-C_6 - 烷氧基、氨基、 C_1-C_6 - 烷基氨基、二- C_1-C_6 - 烷基氨基和 C_3-C_{12} - 杂环基。

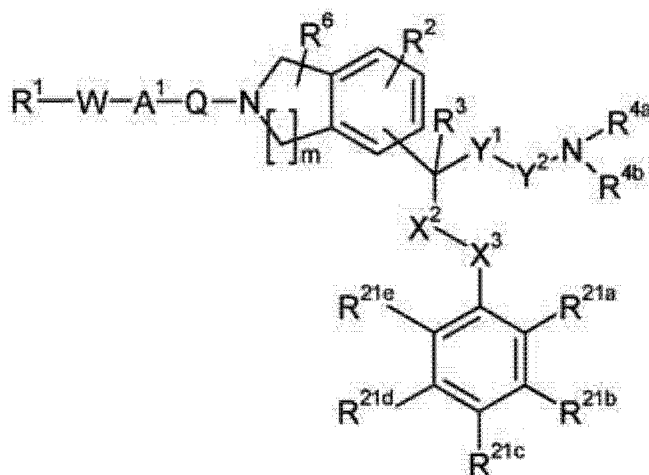
[0186] 关于 R^5 , 取代的 C_6-C_{12} - 芳基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_6-C_{12} - 芳基, 例如苯基, 所述取代基选自卤素 (例如, F、Cl、Br)、任选取代的 C_1-C_6 - 烷基 (例如, 甲基)、卤代的 C_1-C_6 - 烷基 (例如, 三氟甲基)、CN、羟基、 C_1-C_6 - 烷氧基 (例如, 甲氧基)、卤代的 C_1-C_6 - 烷氧基、氨基、 C_1-C_6 - 烷基氨基、二- C_1-C_6 - 烷基氨基和 C_3-C_{12} - 杂环基。

[0187] 关于 R^5 , 取代的 C_3-C_{12} - 杂环基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_3-C_{12} - 杂环基, 所述取代基选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 - 烷基、卤代的 C_1-C_6 - 烷基、CN、羟基、 C_1-C_6 - 烷氧基、卤代的 C_1-C_6 - 烷氧基、氨基、 C_1-C_6 - 烷基氨基、二- C_1-C_6 - 烷基氨基和 C_3-C_{12} - 杂环基。

[0188] 关于 R^5 , C_3-C_{12} - 杂环基特别为 C_3-C_{12} - 杂芳基。

[0189] 优选地, R^5 为任选取代的 C_6-C_{12} - 芳基, 特别是作为下式的苯烷基胺衍生物:

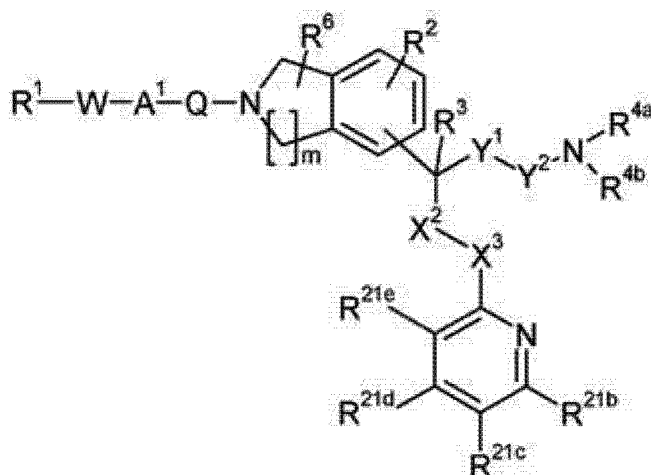
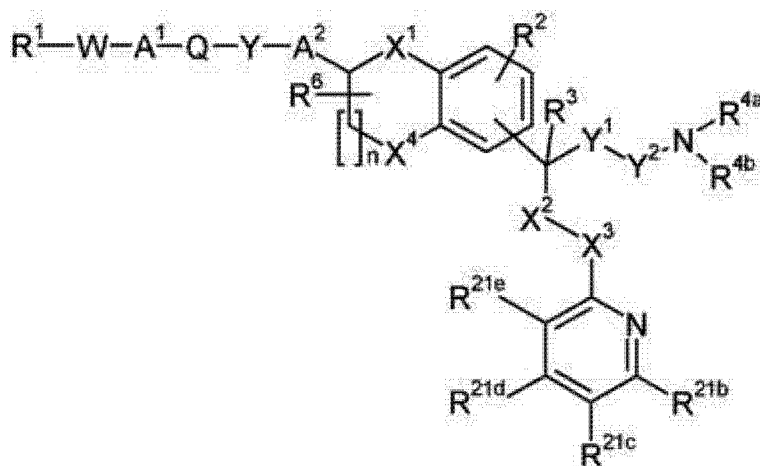




其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义, 和

R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 独立地为氢、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、任选取代的 C_1 - C_6 -烷基 (例如, 甲基)、卤代的 C_1 - C_6 -烷基 (例如, 三氟甲基)、CN、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基 (例如, 甲氧基)、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基或 C_3 - C_{12} -杂环基。

[0190] 还优选地, R^5 为任选取代的 C_6 - C_{12} -杂芳基, 特别是作为下式的苯烷基胺衍生物:

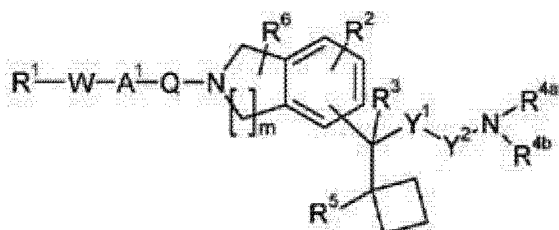
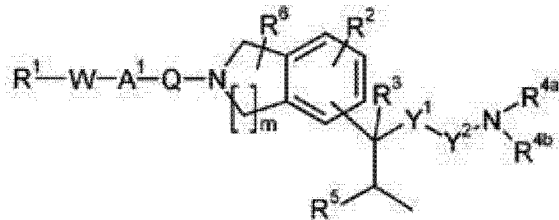
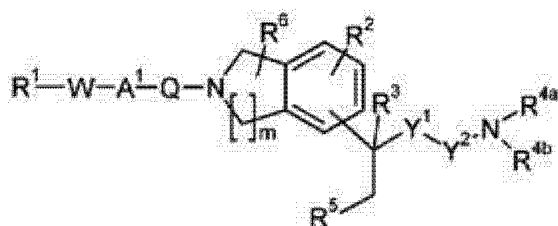
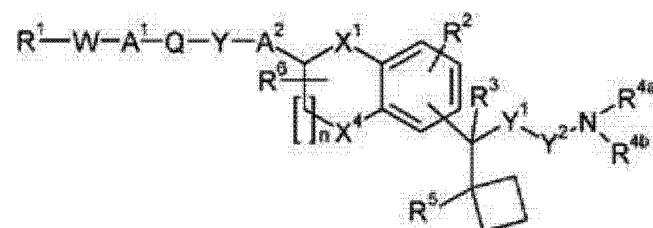
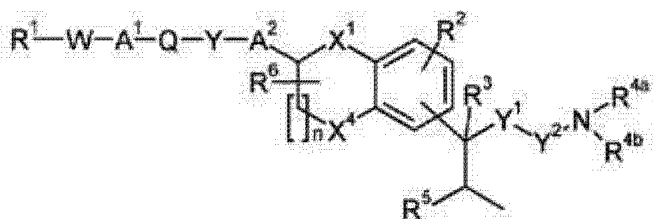
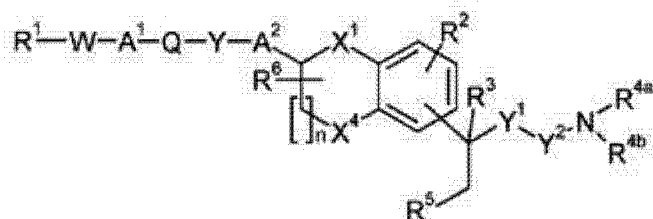


其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义, 和

R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 独立地为氢、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、任选取代的 C_1 - C_6 -烷基 (例

如, 甲基)、卤代的 C_1-C_6 -烷基 (例如, 三氟甲基)、CN、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基 (例如, 甲氧基)、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基或 C_3-C_{12} -杂环基。

[0191] 根据特别的实施方案, 本发明涉及下式的苯烷基胺衍生物:

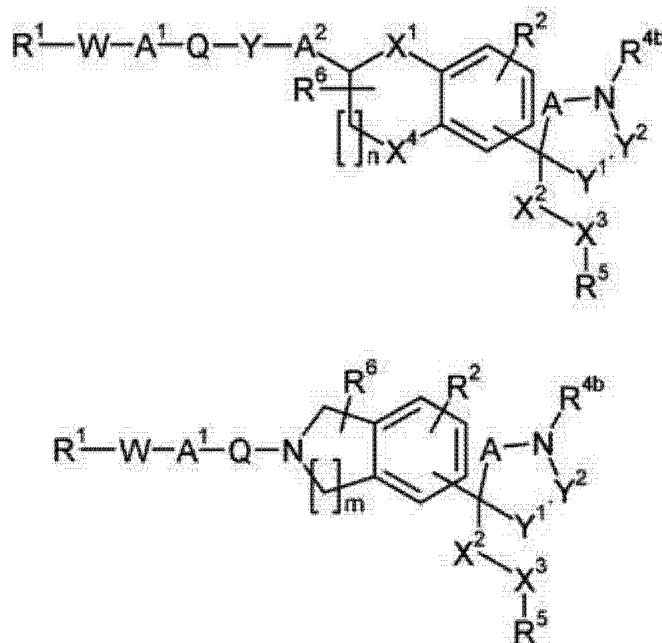


其中 R^1 、 W 、 A^1 、 Q 、 Y 、 A^2 、 X^1 、 X^4 、 n 、 m 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 如本文所定义, R^5 优选为本文公开的任选取代的芳基并且特别是任选取代的苯基。

[0192] 关于 R^5 或 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} , 取代的 C_1-C_6 -烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_6 -烷基, 尤其是 C_1-C_4 -烷基, 所述取代基选自羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二- C_1-C_6 -烷基氨基和 C_3-C_{12} -杂环基 (例如, 吗啉基或哌啶基)。

- [0193] 根据特别的实施方案, R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 为氢, 且 R^{21c} 与氢不同 (对-单-取代)。
- [0194] 根据更特别的实施方案, R^{21a} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 为氢, 且 R^{21b} 与氢不同 (间-单-取代)。
- [0195] 关于 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} , C_3 - C_{12} -杂环基特别包括吗啉基、咪唑基和吡唑基。
- [0196] Y^1 为键或 $>CR^{14a}R^{14b}$ 。根据一个实施方案, Y^1 为键。
- [0197] Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$ 。
- [0198] 因此, 根据一个实施方案, $-Y^1-Y^2-$ 为 $>CR^{15a}R^{15b}$ 。
- [0199] R^{14a} 为氢、任选取代的 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -杂环基- C_1 - C_6 -烷基、任选取代的 C_6 - C_{12} -芳基或羟基。
- [0200] R^{14b} 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。
- [0201] 或者, R^{14a} 、 R^{14b} 一起为羰基或任选取代的 C_1 - C_4 -亚烷基, 其中 C_1 - C_4 -亚烷基的一个或两个 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{20}-$ 代替。
- [0202] R^{15a} 为氢、任选取代的 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -杂环基- C_1 - C_6 -烷基、任选取代的 C_6 - C_{12} -芳基或羟基。
- [0203] R^{15b} 为氢或 C_1 - C_6 -烷基。
- [0204] 根据特别的实施方案, R^{15a} 为氢且 R^{15b} 为氢。
- [0205] 或者, R^{15a} 、 R^{15b} 一起为羰基或任选取代的 C_1 - C_4 -亚烷基, 其中 C_1 - C_4 -亚烷基的一个或两个 $-CH_2-$ 可被氧原子或 $-NR^{20}-$ 代替。
- [0206] 关于 R^{14a} 和 R^{14b} 、或 R^{15a} 和 R^{15b} , 取代的 C_1 - C_4 -亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1 - C_4 -亚烷基, 所述取代基选自卤素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -卤代烷基、氰基、 C_1 - C_4 -烷氧基和 C_1 - C_4 -卤代烷氧基。
- [0207] R^{4a} 为氢、 C_1 - C_6 -烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 C_3 - C_{12} -环烷基- C_1 - C_4 -烷基 (例如, 环丙基甲基)、卤代的 C_1 - C_4 -烷基 (例如, 2-氟乙基或 2, 2, 2-三氟乙基)、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、氨基- C_1 - C_4 -烷基、 CH_2CN 、 C_3 - C_{12} -环烷基 (例如, 环丙基)、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基 (例如, 苄基)、 $-CHO$ 、 C_1 - C_4 -烷基羰基 (例如, 甲基羰基、乙基羰基或异丙基羰基)、(卤代的 C_1 - C_4 -烷基) 羰基 (例如, 氟甲基羰基、二氟甲基羰基、三氟甲基羰基、1, 1, 1-三氟乙-2-基羰基或 1, 1, 1-三氟丙-3-基羰基)、 C_6 - C_{12} -芳基羰基 (例如, 苯基羰基)、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基 (例如, 乙氧基羰基或叔丁氧基羰基)、 C_6 - C_{12} -芳氧基羰基 (例如, 苯氧基羰基)、 C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_2 - C_6 -烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、 C_6 - C_{12} -芳基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或 C_3 - C_{12} -杂环基 (例如, 3-氧杂环丁烷基)。
- [0208] 优选地, R^{4a} 为氢、 C_1 - C_6 -烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基或异丙基)、 C_3 - C_{12} -环烷基- C_1 - C_4 -烷基 (例如, 环丙基甲基)、卤代的 C_1 - C_4 -烷基 (例如, 2-氟乙基或 2, 2, 2-三氟乙基)、氨基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_{12} -环烷基 (例如, 环丙基)、 CH_2CN 、 C_3 - C_{12} -环烷基 (例如, 环丙基)、 C_6 - C_{12} -芳基- C_1 - C_4 -烷基 (例如, 苄基)、 C_1 - C_4 -烷基羰基 (例如, 甲基羰基或异丙基羰基)、(卤代的 C_1 - C_4 -烷基) 羰基 (例如, 氟甲基羰基、二氟甲基羰基或三氟甲基羰基)、 C_6 - C_{12} -芳基羰基 (例如, 苯基羰基)、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基 (例如, 乙氧基羰基或叔丁氧基羰基)、 C_6 - C_{12} -芳氧基羰基 (例如, 苯氧基羰基)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或 C_3 - C_{12} -杂环基 (例如, 3-氧杂环丁烷基)。
- [0209] 特别地, R^{4a} 为氢。

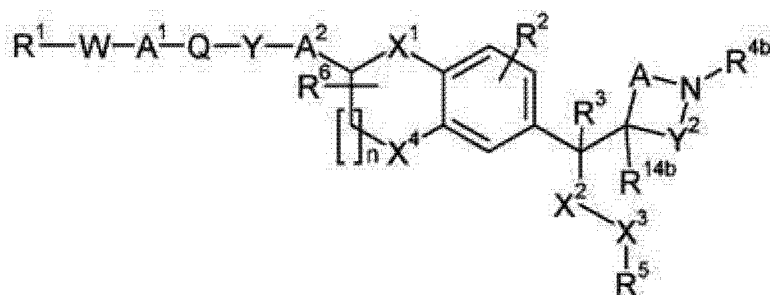
[0210] 或者, R^{4a} 和 R^3 一起为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基 (例如, 亚甲基或 1,2-亚乙基, 其他实例为 1,3-亚丙基、1-氧代-1,2-亚乙基、1-氧代-1,3-亚丙基) 以使 R^{4a} 和 R^3 与 $-Y^1-Y^2-N-$ 部分和与 R^3 连接的 C 原子一起形成杂环的环, 特别地, 其具有 4、5 或 6 个环成员原子 (包括氮原子)。 R^{4a} 和 R^3 一起为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基, 这样的苯烷基胺衍生物可以由下列部分结构表示:

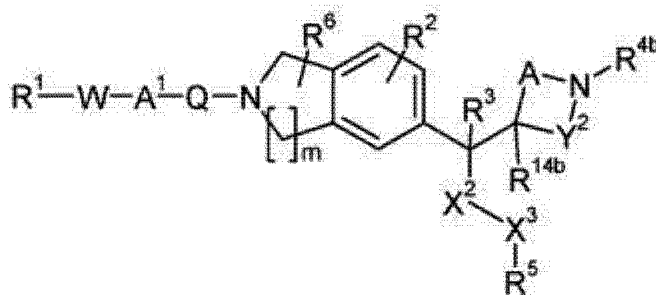


其中 A 为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基, 并且 R^1 、W、 A^1 、Q、Y、 A^2 、 X^1 、 X^4 、n、m、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0211] 关于 R^{4a} 和 R^3 , 取代的 C_1-C_4 -亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_4 -亚烷基, 所述取代基选自卤素 (例如, 氟)、 C_1-C_4 -烷基或氧代。

[0212] 或者, Y^1 为 $>CR^{14a}R^{14b}$, 并且 R^{4a} 和 R^{14a} 一起为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基 (例如, 亚甲基) 以使 R^{4a} 和 R^{14a} 与所连接的 $-C(R^{14b})-Y^2-N-$ 部分一起形成杂环的环, 特别地, 其具有 4、5 或 6 个环成员原子 (包括氮原子)。 R^{4a} 和 R^{14a} 一起为 C_1-C_4 -亚烷基, 这样的环可以由下列部分结构表示:





其中 A 为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基, 并且 R^1 、W、 A^1 、Q、Y、 A^2 、 X^1 、 X^4 、n、m、 R^2 、 R^3 、 X^2 、 X^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 R^{4b} 如本文所定义。

[0213] 关于 R^{4a} 和 R^{14a} , 取代的 C_1-C_4 -亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_4 -亚烷基, 所述取代基选自卤素 (例如, 氟)、 C_1-C_4 -烷基和氧代。

[0214] R^{4b} 为氢、 C_1-C_6 -烷基 (例如, 甲基, 其他实例为乙基)、卤代的 C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、氨基- C_1-C_4 -烷基、 CH_2CN 、 $-CHO$ 、 C_1-C_4 -烷基羰基、(卤代的 C_1-C_4 -烷基) 羰基、 C_6-C_{12} -芳基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_6-C_{12} -芳氧基羰基、 C_1-C_6 -烷基氨基羰基、 C_2-C_6 -烯基、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NH)NHCN$ 、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_6-C_{12} -芳基磺酰基、氨基、 $-NO$ 或 C_3-C_{12} -杂环基。

[0215] 优选地, R^{4b} 为氢或 C_1-C_6 -烷基 (例如, 甲基), 或者尤其是若 R^{4a} 和 R^3 一起为任选取代的 C_1-C_4 -亚烷基, R^{4b} 为氢、 C_1-C_6 -烷基 (例如, 甲基、乙基、2-丙基、2,2,2-三甲基乙基)、卤代的 C_1-C_4 -烷基 (例如, 2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基)、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基 (例如, 2-甲氧基乙基)、(卤代的 C_1-C_4 -烷基) 羰基 (例如, 2-氟乙酰基、2,2-二氟乙酰基、2,2,2-三氟乙酰基) 或 C_1-C_4 -烷氧基羰基 (例如, 乙氧基羰基)。特别地, R^{4b} 为氢。

[0216] 或者, R^{4a} 、 R^{4b} 一起为任选取代的 C_1-C_6 -亚烷基 (例如, 1,4-亚丁基、1,3-亚丙基、2-氟-丁-1,4-亚基或 1-氧代-丁-1,4-亚基), 其中 C_1-C_6 -亚烷基的一个 $-CH_2-$ 可以被氧原子或 $-NR^{16}$ 代替 (例如, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$)。

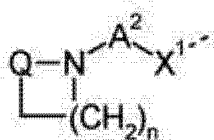
[0217] 关于 R^{4a} 和 R^{4b} , 取代的 C_1-C_6 -亚烷基特别包括被 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1-C_6 -亚烷基, 所述取代基选自卤素 (例如, 氟或氯)、 C_1-C_4 -烷基、氰基、羟基和 C_1-C_4 -烷氧基。

[0218] R^7 为氢或 C_1-C_6 -烷基。优选地, R^7 为氢。

[0219] R^8 为氢或 C_1-C_6 -烷基。优选地, R^8 为氢。

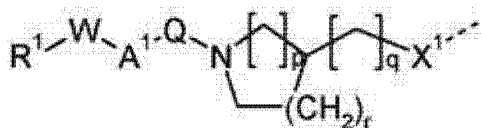
[0220] R^9 为氢、 C_1-C_6 -烷基 (例如, 甲基或乙基)、 C_3-C_{12} -环烷基 (例如, 环丙基)、氨基- C_1-C_6 -烷基、任选取代的 C_6-C_{12} -芳基- C_1-C_4 -烷基或 C_3-C_{12} -杂环基 (例如, 3-氮杂环丁烷基)。优选地, R^9 为氢或 C_1-C_6 -烷基 (例如, 甲基或乙基)。

[0221] 根据特别的实施方案, R^9 和 R^1 一起为 C_1-C_4 -亚烷基 (例如, 1,3-1,2-亚乙基或亚丙基) 以使 R^9 和 R^1 与和 R^1 连接的 Q 中的原子以及与 R^9 连接的氮原子一起形成杂环的环, 特别地, 其具有 4、5 或 6 个环成员原子 (包括氮原子和 Q)。W 和 A^1 均为键, 这样的环可以由下列部分结构表示:



其中 Q、A²、X¹ 如本文所定义（例如，S(O)₂），且 n 为 0、1、2、3 或 4。

[0222] 根据更特别的实施方案，R⁹ 为与 A² 中的碳原子连接的 C₁-C₄-亚烷基（例如，亚甲基或 1,3-亚丙基），并且 A² 为 C₁-C₄-亚烷基，以使 R⁹ 和至少部分的 A² 与和 R⁹ 相连的氮原子一起形成含 N 杂环的环，特别地，其具有 4、5、6 或 7 个环成员原子（包括氮原子）。这样的环可以由下列部分结构表示：



其中 R¹、W、A¹ 和 Q 如本文所定义，p 为 1 或 2，r 为 0、1 或 2 并且 q 为 0、1 或 2，在该特别的实施方案中，X¹ 优选为 -O-。p、r 和 q 的特别组合包括 p=1、r=0、q=1；且 p=1、r=0、q=0。或者，p 为 0、r 为 3 且 q 为 1，X¹ 优选为 -O-。

[0223] R¹⁰ 为氢、C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基磺酰基。优选地，R¹⁰ 为氢。

[0224] R¹¹ 为氢或 C₁-C₆-烷基。优选地，R¹¹ 为氢。

[0225] 或者，R⁹、R¹¹ 一起为 C₁-C₄-亚烷基（例如，亚乙基）。

[0226] R¹⁶ 为氢或 C₁-C₆-烷基。优选地，R¹⁶ 为氢。

[0227] R¹⁷ 为氢或 C₁-C₆-烷基。优选地，R¹⁷ 为氢。

[0228] R¹⁸ 为氢或 C₁-C₆-烷基。优选地，R¹⁸ 为氢。

[0229] R¹⁹ 为氢或 C₁-C₆-烷基（例如，甲基）。

[0230] 本发明的苯烷基胺衍生物的特别实施方案是，在式 (I) 中

R¹ 为 C₁-C₆-烷基或任选取代的 C₃-C₁₂-杂环基；

W 为键；

A¹ 为键；

Q 为 -S(O)₂-；

Y 为 NR⁹；

A² 为 C₁-C₄-亚烷基（例如，亚甲基）；

X¹ -O-；

X⁴ -O- 或 NR¹⁹；

n 为 1；

R⁶ 为氢；

R² 为氢；

R³ 为氢；

X² 为 CR¹²ᵃR¹²ᵇ；

X³ 为键；

R^5 为苯基；

Y^1 为键；

Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$ ；

R^{4a} 为氢；

R^{4b} 为氢；

R^{12a} 为氢；

R^{12b} 为氢；

R^{15a} 为氢；

R^{15b} 为氢；和

R^{19} 为 C_1-C_6 -烷基（例如，甲基）。

[0231] 本发明的苯烷基胺衍生物的特别实施方案是，在式 (II) 中

R^1 为 C_3-C_{12} -环烷基- C_1-C_4 -烷基（例如，环丙基甲基）、或任选取代的 C_3-C_{12} -杂环基（例如，1-甲基-1,2-二唑-4-基或1-甲基-1,3-二唑-4-基）；

W 为键；

A^1 为键；

Q 为 $-S(O)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

m 为 2；

R^6 为氢；

R^2 为氢；

R^3 为氢；

X^2 为 $>CR^{12a}R^{12b}$ ；

X^3 为键；

R^5 为苯基；

Y^1 为键；

Y^2 为 $>CR^{15a}R^{15b}$ ；

R^{4a} 为氢或 C_1-C_6 -烷基（例如，甲基）；

R^{4b} 为氢或 C_1-C_6 -烷基（例如，甲基）；或

R^{12a} 为氢；

R^{12b} 为氢；或

R^{15a} 为氢；和

R^{15b} 为氢。

[0232] 本发明的特别实施方案为制备例公开的苯烷基胺衍生物及其生理上耐受的盐。对于每一制备例，这些包括示例性化合物以及相应的游离碱和游离碱的任何其他生理上耐受的盐（如果示例性化合物为盐），或游离碱的任何生理上耐受的盐（如果示例性化合物为游离碱）。这些还包括明确或隐含公开的所述化合物的对映异构体、非对映异构体、互变异构体和任何其他立体异构体形式。

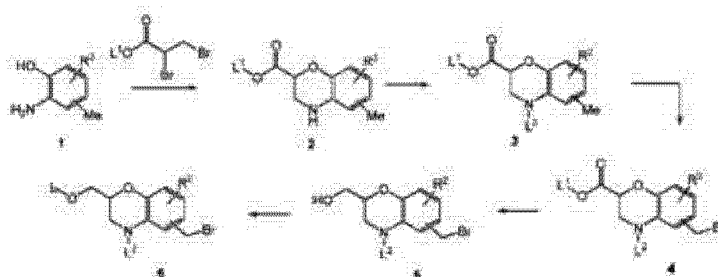
[0233] 本发明的特别的化合物为制备例中公开的严格的苯烷基胺衍生物，及其生理上耐受的酸加成盐。

[0234] 式 (I) 或 (II) 化合物可用与本领域熟知的方法类似的方法制备。适当的制备式

(I) 或 (II) 化合物的方法在下列方案中描述。

[0235] 式 (I) 化合物可用与本领域熟知的方法类似的方法制备。适当的制备式 (I) 化合物的方法在下列方案中描述。变量 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^2 、 R^6 如本文所定义, L^1 表示烷基取代基 (例如, Me、Et), L^2 和 L 是适当的保护基 (例如, $L^2 = COOtBu$ 和 $L = tBuMe_2Si$ 或 Bn)。方案 1 中描述的方法可用于获得通式 5 的苯烷基胺, 其中 X^1 为 O 且 X^4 为 N。

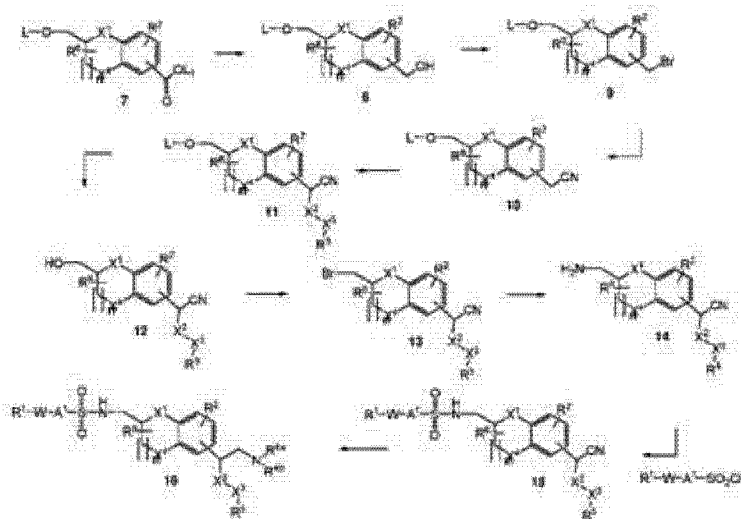
[0236] 方案 1



式 2 化合物可以由与 2, 3-二溴丙酸衍生物的取代反应获得以得到式 2 的二氢苯并噁嗪型结构 (J. Med. Chem. 2006, 49, 7095, Bioorg. & Med. Chem. Letters 2006, 16, 1338)。(例如, 甲基)侧链的溴化和苯胺的保护导致结构 4。酯的后续还原导致式 5 的醇, 其由适当保护基 L 保护 (例如, $L = tBuMe_2Si$ 或 Bn)。

[0237] 方案 2 中描述的方法可用于获得严格的苯烷基胺, 其中变量 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^5 如本文所定义, L 为适当的保护基 (例如, $COOtBu$), 并且 L^1 表示游离羧酸或相应的酯 (例如, H、Me、Et、烷基)。例如, 通式 7 的化合物, 其中 X^1 和 X^4 为 O, 在文献中很好地描述并且通常是可商购的。

[0238] 方案 2

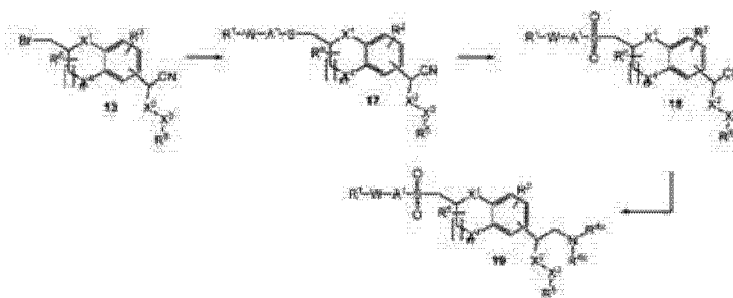


如方案 2 所示, 通式 7 的化合物可被常见还原试剂 (例如, 硼烷配合物) 容易地还原以得到通式 8 的化合物。通过标准取代方案 (例如, 在碱如 Et_3N 存在下的 PBr_3) 转化为相应的溴化物导致式 9。腈 10 可由随后被氰化物盐 (例如, $NaCN$) 取代获得。随后的在碱 (例如, $NaOEt$) 和适当醛 (例如, 苯甲醛) 存在下的醇醛型缩合反应, 然后还原开始形成的双键得到式 11 的严格的苯烷基胺。化合物 11 可以由脱保护步骤被进一步转化为式 12 化合物。

如上所述,具有溴源的标准取代方案(例如,在碱如 Et_3N 存在下的 PBr_3) 可产生式 13 的溴化物,其可通过叠氮取代然后 PPh_3 还原被容易地转化为式 14 的胺 (Staudinger-protocol, Bioorg. & Med. Chem. Letters 2006, 16, 1338)。与磺酰氯反应导致式 15 的相应的磺酰胺。通式 16 的化合物可以由还原胺获得(例如,硼烷配合物, Raney-Ni)。

[0239] 方案 3 所述的方法可用于获得严格的苯烷基胺,其中 Y 为键, A^2 为 CH_2 , 且 Q 为 SO_2 (Journal of Organic Chemistry 1985, 50, 5184)。

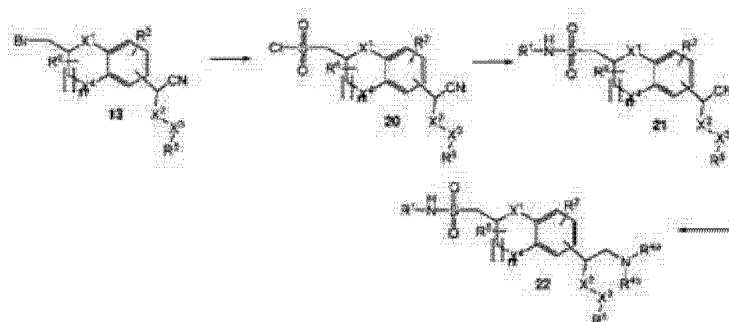
方案 3:



从式 13 化合物开始,相应的硫醚 17 可由用适当的硫亲核试剂(例如,硫醇钠)取代溴化物获得。氧化为式 18 的砜可以通过本领域的步骤实现(例如, NaIO_4 、过硫酸氢钾(oxone)、 KMnO_4 、间氯苯甲酸)。然后,通式 19 的化合物可通过上述还原步骤获得(方案 2)。

[0240] 方案 4 所述的方法可用于获得严格的苯烷基胺,其中 Y 和 A^1 为键, A^2 为 CH_2 、Q 为 SO_2 , 且 W 为 N。

[0241] 方案 4:



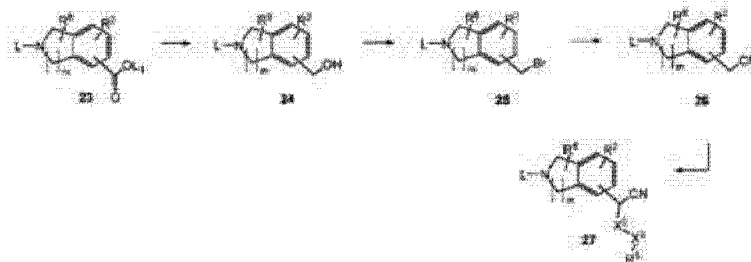
从式 13 化合物开始,相应的磺酰氯 20 可如文献所述获得 (Org. & Bioorg. Chem. 2007, 51, 1093)。磺酰胺可由本领域与适当胺的反应获得以得到化合物 21,其可以通过上述还原步骤被进一步转化为式 22 化合物(方案 2)。

[0242] 式 (II)

式 (II) 化合物可用与本领域熟知的方法类似的方法制备。制备式 (II) 化合物的适当方法在下列方案中描述。变量 X^2 、 X^3 、 R^5 如本文所定义,并且 L 为适当的保护基(例如, $\text{L} = \text{COOtBu}$)。

[0243] 方案 5 所述的方法可用于获得严格的苯烷基胺,其中变量 X^2 、 X^3 、 R^5 如本文所定义, L 为适当的保护基(例如, COOtBu),并且 L_1 表示游离的羧酸或适当酯(例如, H、Me、Et、烷基)。

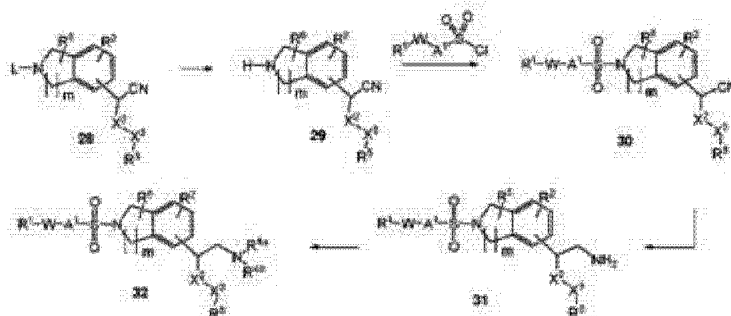
[0244] 方案 5



如方案 5 所示, 通式 23 的化合物可以容易地被常见的还原剂 (例如, 硼烷配合物) 还原以得到通式 24 化合物。通过标准取代方案 (例如, 在碱如 Et_3N 存在下的 PBr_3) 转化为相应的溴化物导致式 25。腈 26 可由随后被氰化物盐 (例如, NaCN) 取代从 25 获得。随后的在碱 (例如, NaOEt) 和适当醛 (例如, 苯甲醛) 存在下的醇醛型缩合反应, 然后还原开始形成的双键得到式 27 的严格的苯烷基胺。化合物 27 可以被进一步转化为方案 6 所示的通式 32 的化合物。

[0245] 方案 6 所述的方法可用于获得式 II 的苯烷基胺, 其中 Q 为 $-\text{S}(\text{O})_2$ 。

[0246] 方案 6



在方案 6 中, 变量 R^1 、 W 、 A^1 、 R^2 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 X^2 、 X^3 如本文所定义, 并且 L 为适当的保护基 (例如, $\text{L} = \text{COOtBu}$)。

[0247] 如上述方案 6 所述, 通式 28 化合物容易经历适当的保护基 (例如, COOtBu) 的裂解。在碱性条件 (例如, DMAP、吡啶) 下的磺酰化得到通式 30 的化合物。随后的腈到相应胺 31 的还原可使用标准方案 (例如, 硼烷配合物、Raney-镍、 H_2) 实现。烷基化导致通式 32 的严格的苯烷基胺。

[0248] 合适的氨基保护基是本领域众所周知的, 例如以下文献中描述的氨基保护基: Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie 编, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

[0249] 所述式 (I) 或 (II) 化合物能够抑制甘氨酸转运体、特别是甘氨酸转运体 1 (GlyT1) 的活性。

[0250] 根据本发明的化合物在抑制甘氨酸转运体活性、特别是 GlyT1 活性中的应用可以用本领域已知的方法加以证明。举例来说, 可以用表达人 GlyT1c 的重组 hGlyT1c_5_CHO 细胞来测定甘氨酸摄取及其被式 (I) 或 (II) 化合物的抑制作用 (IC_{50})。

[0251] 在式 (I) 或 (II) 化合物中, 在较浓度下就能达到有效抑制作用的那些化合物是优选的。具体地说, 在 $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{Mol}$ 的水平, 更优选在 $\text{IC}_{50} < 0.5 \mu\text{Mol}$ 的水平, 特别优选在

IC₅₀ < 0.2 μMol 的水平,最优选 IC₅₀ < 0.1 μMol 的水平能够抑制甘氨酸转运体 1 (GlyT1) 的式 (I) 或 (II) 化合物是优选的。

[0252] 因此,根据本发明的式 (I) 或 (II) 化合物可用作药物。

[0253] 所以,本发明也涉及包含惰性载体和式 (I) 或 (II) 化合物的药物组合物。

[0254] 本发明也涉及式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于抑制甘氨酸转运体 GlyT1 的药物中的用途及用于抑制甘氨酸转运体 GlyT1 的相应方法。

[0255] NMDA 受体处于许多 CNS 过程的中心位置,其在人或其它物种的多种疾病中的作用已有描述。GlyT1 抑制剂能减慢消除来自突触的甘氨酸,从而引起突触甘氨酸水平升高。这进而增加 NMDA 受体上甘氨酸结合位点的占用期,这会增加来自突触前末梢的谷氨酸释放后 NMDA 受体的活化。因此,已知甘氨酸转运抑制剂且特别是甘氨酸转运体 GlyT1 的抑制剂可用于治疗多种神经障碍和精神障碍。此外,甘氨酸 A 受体在人或其它物种的多种疾病中起了一定的作用。通过抑制甘氨酸转运而增加胞外甘氨酸浓度可以提高甘氨酸 A 受体的活性。因此,甘氨酸转运抑制剂且特别是甘氨酸转运体 GlyT1 的抑制剂可用于治疗多种神经障碍和精神障碍。

[0256] 因此,本发明还涉及式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗神经障碍或精神障碍的药物中的用途及用于治疗所述障碍的相应方法。

[0257] 根据一个具体的实施方案,所述障碍与甘氨酸能或谷氨酸能神经传递功能障碍相关。

[0258] 根据一个进一步的具体实施方案,所述障碍是下述病症或疾病中的一种或多种:精神分裂症或精神障碍,包括精神分裂症(类偏执型、错乱型、紧张型或混合型)、精神分裂症样障碍、情感分裂障碍、妄想症、短暂精神障碍、共享型(shared)精神障碍、由于全身性医学病症引起的精神障碍和物质所致的精神障碍,包括精神分裂症的阳性和阴性症状两者及其它精神病;认知障碍,包括痴呆(阿尔茨海默氏病相关性痴呆、局部缺血性痴呆、多发性脑梗死性痴呆、创伤性痴呆、与血管问题或脑卒中相关的痴呆、HIV 病性痴呆、帕金森氏病性痴呆、亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)性痴呆、皮克氏病(Pick's disease)性痴呆、克一雅氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)性痴呆、围产缺氧性痴呆、与其它全身性医学病症或物质滥用相关的痴呆);谵妄、记忆缺失障碍或认知减退,包括年龄相关性认知衰退;焦虑障碍,包括急性应激障碍、广场恐怖症、泛化性焦虑障碍、强迫症、惊恐发作症、惊恐症、创伤后应激障碍、分离焦虑障碍、社会恐怖症、特殊恐怖症、物质所致的焦虑障碍和由于全身性医学病症引起的焦虑;物质相关性障碍和成瘾行为(包括物质所致的谵妄、持久性痴呆、持久性记忆缺失障碍、精神障碍或焦虑障碍;由物质包括酒精、苯丙胺类、大麻、可卡因、致幻药类、吸入剂类、尼古丁、阿片类、苯环利定、镇静剂类、安眠药或抗焦虑药的耐受性、依赖性 or 戒断性引起的障碍);肥胖症、神经性贪食症和强迫性进食症;双相性精神障碍、情感障碍包括抑郁症;抑郁症包括单相性抑郁症、季节性抑郁症和产后抑郁症、月经期前综合征(PMS)和月经期前烦躁不安障碍(PDD)、由于全身性医学病症引起的情感障碍和物质所致的情感障碍;学习障碍、乖常发育障碍包括孤独症、注意力缺陷障碍包括注意力-缺陷过度反应障碍(ADHD)和品行障碍;运动障碍,包括运动不能和运动不能-强直综合征(akinetic-rigid syndrome)(包括帕金森病、药物所致的帕金森综合征(drug-induced parkinsonism)、脑炎后帕金森综合征、进行性核上性麻痹、多发性系统萎

缩、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration)、帕金森综合征 -ALS 痴呆复症和基底神经节钙化)、药物所致的帕金森综合征 (例如安定药所致的帕金森综合征、安定药恶性综合征、安定药所致的急性张力障碍、安定药所致的急性静坐不能、安定药所致的迟发性运动障碍和药物所致的变位性震颤)、图雷特综合征 (Gilles de la Tourette's syndrome)、癫痫、肌肉痉挛和与肌肉强直或无力相关的障碍,包括震颤;运动障碍 [包括震颤 (例如休息性震颤、姿势性震颤和意向性震颤)、舞蹈病 (例如西登哈姆氏舞蹈病 (Sydenham's chorea)、亨廷顿舞蹈病、良性遗传性舞蹈病、神经棘红细胞症、症状性舞蹈病、药物所致的舞蹈病和偏侧颤搐)、肌阵挛 (包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛)、抽搐 (包括单纯性抽搐、复杂性抽搐和症状性抽搐) 和张力障碍 (包括全身性张力障碍,例如特发性 (idiopathic) 张力障碍、药物所致的张力障碍、症状性张力障碍和阵发性张力障碍,和局灶性张力障碍例如眼睑痉挛、口下颌张力障碍、痉挛性发声困难、痉挛性斜颈、轴式张力障碍、张力障碍性作家的抽筋和偏瘫性张力障碍)];尿失禁;神经元损伤包括眼损伤、眼的视网膜膜病或黄斑变性、耳鸣、听力减退和丧失,和脑水肿;呕吐;和睡眠障碍,包括失眠症和发作性睡病。

[0259] 根据一个进一步的具体实施方案,所述障碍是疼痛、特别是慢性疼痛和尤其是神经病性疼痛。

[0260] 疼痛可分类为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛和慢性疼痛在其病因学、病理生理学、诊断和治疗上均不相同。

[0261] 急性疼痛是在组织受伤之后出现的,是制约本身的,对继续进行的组织损伤以及后来的组织修复起着警惕作用,它通常会消退。除了轻微焦虑之外,与急性疼痛相关的心理症状极少。急性疼痛实质上是一种伤害感受并且常发生在 A- δ 和 C- 多觉型疼痛感受器的化学、机械和热刺激之后。

[0262] 慢性疼痛在另一方面并没有起到保护性生物学功能的作用。相反,它是组织损伤的症状,就其本身而言,它就是一种疾病。慢性疼痛是持续不断的且不制约本身的,并且可以持续数年,或许在初次受伤后持续数十年。慢性疼痛可能对多种治疗方案都不起反应。与慢性疼痛相关的心理症状包括慢性焦虑、恐惧、抑郁、失眠和社会交往减少。慢性的非恶性疼痛实质上主要是神经病性疼痛并且还涉及对周围神经系统或中枢神经系统的损伤。

[0263] 急性疼痛和慢性疼痛都是由不同的神经生理过程引起的,因此往往会对不同的治疗类型起反应。急性疼痛实质上可能是躯体性或内脏性的。躯体性疼痛趋向于是十分局限性的、恒定的疼痛并且被描述为锐痛 (sharp)、疼痛 (aching)、跳痛 (throbbing) 或咬痛 (gnawing)。在另一方面,内脏性疼痛往往实质上在分布、突然发作方面是很模糊的,并且就性质上说通常被描述为深部痛 (deep)、疼痛 (aching)、压痛 (squeezing) 或绞痛 (colicky)。急性疼痛的实例包括手术后疼痛、创伤相关性疼痛和关节炎性疼痛。急性疼痛通常对用阿片类或非甾体抗炎药治疗起反应。

[0264] 慢性疼痛,与急性疼痛相反,就性质上说被描述为烧灼感、触电感、麻刺感和射痛。表象上看,它可能是连续的或是突然发作的。慢性疼痛的突出标志是慢性异常性疼痛和痛觉过敏。异常性疼痛是由正常情况下并不引起 (ellicit) 疼痛反应的刺激 (例如轻轻触碰) 所致的疼痛。痛觉过敏是对正常疼痛刺激的敏感性增加。原发性痛觉过敏在受伤部位立即发生。继发性痛觉过敏发生在受伤周围的未损伤区域。慢性疼痛的实例包括复杂性区域性

疼痛综合征、由周围神经病引起的疼痛、手术后疼痛、慢性疲劳综合征性疼痛、紧张型头痛、由机械性神经受伤引起的疼痛和与癌症、代谢病、向神经病毒性疾病、神经毒性、炎症、多发性硬化等疾病相关的严重疼痛或作为应激或抑郁疾患的后果引起的或与其相关的任何疼痛。

[0265] 虽然阿片类药物既便宜又有效,但是在其使用中会发生严重、潜在危急生命的副作用,最明显的是呼吸抑制和肌强直。另外,可给予的阿片类药物的剂量还受到恶心、呕吐、便秘、瘙痒症和尿潴留的限制,这些症状通常会导致患者选择去接受亚适疼痛控制而不愿去承受这些令人痛苦的副作用。此外,这些副作用常常会导致患者需要延长住院治疗。阿片类药物是高成瘾性的,因此在许多情况下它们是一种计划药物。

[0266] 所述式 (I) 或 (II) 化合物特别用于治疗精神分裂症、双相性精神障碍、抑郁症包括单相性抑郁症、季节性抑郁症和产后抑郁症、月经期前综合征 (PMS) 和月经期前烦躁不安障碍 (PDD)、学习障碍、乖常 (pervasive) 发育障碍包括孤独症、注意力缺陷障碍包括注意力 - 缺陷 / 过度反应障碍、抽搐障碍包括图雷特症 (Tourette's disorder)、焦虑障碍包括恐怖症和创伤后应激障碍、与痴呆相关的认知障碍、AIDS 痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、强直、肌阵挛、肌肉痉挛、耳鸣和听力减退和丧失,也具有特别的重要性。

[0267] 具体的认知障碍是痴呆、谵妄、记忆缺失障碍和认知减退 (impartment), 包括年龄相关认知衰退。

[0268] 具体的焦虑障碍是泛化性焦虑障碍、强迫症和惊恐症发作。

[0269] 具体的精神分裂症或精神病病理是类偏执型、错乱型、紧张型或混合型精神分裂症和物质所致精神障碍。

[0270] 可用式 (I) 或 (II) 化合物治疗的具体神经障碍特别包括认知障碍例如痴呆、认知减退、注意力缺陷过度反应障碍。

[0271] 可用式 (I) 或 (II) 化合物治疗的具体精神障碍特别包括焦虑障碍、情感障碍例如抑郁症或双相性精神障碍、精神分裂症、精神障碍。

[0272] 在治疗的上下文中,依据本发明的式 (I) 或 (II) 化合物的用途包括方法。在这种方法中,将有效量的一种或多种式 (I) 或 (II) 化合物 (通常根据药学和兽医学实践配制) 给予所治疗的个体,优选哺乳动物,特别是人。是否需要这样的治疗以及采用的治疗形式,取决于个体情况并经过医学评估 (诊断),这考虑到目前的征兆、症状和 / 或功能障碍、发展的具体征兆、症状和 / 或功能障碍的危险以及其它因素。

[0273] 通常,有效治疗依靠每天单独给药或者重复给药,恰当的时候与其它药物或者含有药物的制剂一起给药或者交替给药。

[0274] 本发明也涉及用于治疗个体,优选哺乳动物、特别是人的药物组合物的制备。因此,式 (I) 或 (II) 化合物通常以药物组合物的形式给予,其中药物组合物包含惰性载体 (例如药学上可接受的赋形剂) 和至少一种本发明化合物,以及适当的时候还包含其它药物。这些组合物可例如经口服、直肠、经皮、皮下、静脉内、肌内或鼻内给药。

[0275] 合适的药物制剂的实例为固体药物形式,例如散剂、颗粒剂、片剂 (特别是薄膜片剂)、锭剂、小药囊、扁囊剂、糖衣片剂、胶囊剂例如硬质明胶胶囊剂和软质明胶胶囊剂;栓剂或阴道给药形式;半固体药物形式,例如软膏剂、乳膏剂、水凝胶剂、糊剂或硬膏剂;以及还有液体药物形式,例如溶液剂、乳剂 (特别是水包油乳剂)、混悬剂例如洗剂、注射制剂和

输注制剂；及滴眼剂和滴耳剂。植入释放装置也可用于给予根据本发明的抑制剂。另外，还可以使用脂质体或微球体。

[0276] 生产组合物时，本发明化合物任选与一种或多种载体（赋形剂）混合或用其稀释。载体（赋形剂）可以是固体、半固体或液体物质，它们充当活性化合物的溶媒、载体或介质。

[0277] 专业医学专著中列举了合适的载体（赋形剂）。另外，制剂可包含药学上可接受的辅助物质，例如湿润剂；乳化剂和助悬剂；防腐剂；抗氧化剂；抗刺激剂；螯合剂；包衣助剂；乳化稳定剂；成膜剂；凝胶形成剂；气味掩盖剂；矫味剂；树脂；亲水胶体；溶剂；增溶剂；中和剂；扩散加速剂；色素；季铵化合物；加脂剂和过脂剂（overfatting agents）；软膏、乳油或油类的原料物质；硅树脂衍生物；撒布助剂；稳定剂；杀菌剂；栓剂基质；片剂助剂，例如粘合剂、填充剂、助流剂、崩解剂或包衣剂；抛射剂；干燥剂；遮光剂；增稠剂；蜡类；增塑剂和白矿物油。制剂在这点上基于专业人员所掌握的知识，参见例如 Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [用于药物、化妆品和相关领域的辅助物质的百科全书 (Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields)], 第 4 版, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996。

[0278] 所述式 (I) 或 (II) 化合物也可适用于与其它的治疗剂合用。

[0279] 因此，本发明也提供：

- i) 一种组合产品，包含式 (I) 或 (II) 化合物及一种或多种其它的治疗剂；
 - ii) 一种药物组合物，包含以上 i) 中定义的组合产品及至少一种载体、稀释剂或赋形剂；
 - iii) 以上 i) 中定义的组合产品在制备用于治疗或预防本文中定义的障碍、疾病或病症的药物中的用途；
 - iv) 以上 i) 中定义的组合产品，用于治疗或预防本文中定义的障碍、疾病或病症；
 - v) 用于治疗本文中定义的障碍、疾病或病症的药剂盒 (kit-of-parts)，所述药剂盒包含第一剂型和用于同时治疗性给药的一种或多种其它剂型，所述第一剂型包含式 (I) 或 (II) 化合物，所述其它剂型各自包含一种或多种其它的治疗剂。
- [0280] vi) 用于治疗的以上 i) 中定义的组合产品；
- vii) 一种治疗或预防本文中定义的障碍、疾病或病症的方法，包括给予有效量的以上 i) 中定义的组合产品；
 - viii) 用于治疗或预防本文中定义的障碍、疾病或病症的以上 i) 中定义的组合产品。

[0281] 本发明的联合疗法可以辅助性给予。所谓辅助性给药指的是各组分以独立的药物组合物或装置的形式接连 (coterminous) 或交错 (overlapping) 给药。两种或更多种治疗剂的这种治疗性给药方案一般由本领域技术人员并且在本文中称为辅助治疗性给药 (adjunctive therapeutic administration)；亦称为附加治疗性给药 (add-on therapeutic administration)。患者能接受式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种其它治疗剂的独立但接连 (coterminous) 或交错 (overlapping) 治疗性给药的任何和所有治疗方案都在本发明的范围之内。在本文所述的辅助治疗性给药的一个实施方案中，患者通常稳定在一种或多种组分的治疗性给药一段时间后，再接受另一组分的给药。

[0282] 本发明的联合疗法也可以同时给予。所谓同时给药指的是其中各个组分或者以包

含或含有两种组分的单一药物组合物或装置的形式或者作为独立的组合物或装置一起给予的治疗方案,所述独立的组合物或装置分别包含一种同时给予的组分。用于同时组合的独立的个体组分的这种组合产品可以药剂盒的形式提供。

[0283] 在一个进一步的方面,本发明提供一种治疗精神障碍的方法,即通过将式 (I) 或 (II) 化合物辅助治疗性给予正在接受至少一种抗精神病药的治疗性给药的患者。在一个进一步的方面,本发明提供式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗正在接受至少一种抗精神病药的治疗性给药的患者精神障碍的供辅助治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于治疗正在接受至少一种抗精神病药的治疗性给药的患者精神障碍的供辅助治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物。

[0284] 在一个进一步的方面,本发明提供一种治疗精神障碍的方法,即通过将至少一种抗精神病药辅助治疗性给予正在接受式 (I) 或 (II) 化合物的治疗性给药的患者。在一个进一步的方面,本发明提供至少一种抗精神病药在制备用于治疗正在接受式 (I) 或 (II) 化合物的治疗性给药的患者精神障碍的供辅助治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供供辅助治疗性给药的至少一种抗精神病药,用于治疗正在接受式 (I) 或 (II) 化合物的治疗性给药的患者精神障碍。

[0285] 在一个进一步的方面,本发明提供一种治疗精神障碍的方法,即通过同时治疗性给予式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种抗精神病药的组合产品。本发明还提供式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种抗精神病药的组合产品在制备用于治疗精神障碍的供同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于治疗精神障碍的供同时治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种抗精神病药的组合产品。本发明还提供式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗精神障碍的供与至少一种抗精神病药同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于与至少一种抗精神病药同时治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物,用于治疗精神障碍。本发明还提供至少一种抗精神病药在制备用于治疗精神障碍的供与式 (I) 或 (II) 化合物同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于与式 (I) 或 (II) 化合物同时治疗性给药的至少一种抗精神病药,用于治疗精神障碍。

[0286] 在进一步的方面,本发明提供治疗精神障碍的方法,即通过同时治疗性给予含式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种情感稳定药或抗躁狂药的药物组合物,包含式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种情感稳定药或抗躁狂药的药物组合物;包含式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种情感稳定药或抗躁狂药的药物组合物在制备用于治疗精神障碍的药物中的用途;以及用于治疗精神障碍的包含式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种情感稳定药或抗躁狂药的药物组合物。

[0287] 抗精神病药物既包括典型的抗精神病药物又包括非典型的抗精神病药物。可用于本发明的抗精神病药物的实例包括但不限于:丁酰苯类 (butyrophenones),例如氟哌啶醇 (haloperidol)、匹莫齐特 (pimozide) 和氟哌利多 (droperidol);吩噻嗪类 (phenothiazines),例如氯丙嗪 (chlorpromazine)、硫利哒嗪 (thioridazine)、美索哒嗪 (mesoridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、奋乃静 (perphenazine)、氟奋乃静 (fluphenazine)、thiflupromazine、丙氯拉嗪 (prochlorperazine) 和醋奋乃静 (acetophenazine);噻吨类 (thioxanthenes),例如氨砒噻吨 (thiothixene) 和氯普噻吨 (chlorprothixene);噻吩并苯并二氮杂环庚三烯类 (thienobenzodiazepines);二苯并二

氮杂环庚三烯类 (dibenzodiazepines) ; 苯并异噁唑类 (benzisoxazoles) ; 二苯并硫氮杂环庚三烯类 (dibenzothiazepines) ; 咪唑烷酮类 (imidazolidinones) ; 苯并异噁唑基哌嗪类 (benziso-thiazolyl-piperazines) ; 三嗪 (triazine), 例如拉莫三嗪 (lamotrigine) ; 二苯并氧氮杂环庚三烯类 (dibenzoxazepines), 例如洛沙平 (loxapine) ; 二氢吲哚酮 (dihydroindolones), 例如吗茛酮 (molindone) ; 阿立哌唑 (aripiprazole) ; 及其具有抗精神病活性的衍生物。

[0288] 精选的抗精神病药物的商品名及供应商的实例如下: 氯氮平 (clozapine) (商品名为 CLOZARIL®, 可得自 Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis) ; 奥氮平 (olanzapine) (商品名为 ZYPREX®, 可得自 Lilly) ; 齐拉西酮 (ziprasidone) (商品名为 GEODON®, 可得自 Pfizer) ; 利培酮 (risperidone) (商品名为 RISPERDAL®, 可得自 Janssen) ; 富马酸喹硫平 (quetiapine fumarate) (商品名为 SEROQUEL®, 可得自 AstraZeneca) ; 氟哌啶醇 (haloperidol) (商品名为 HALDOL®, 可得自 Ortho-McNeil) ; 氯丙嗪 (chlorpromazine) (商品名为 THORAZINE®, 可得自 SmithKline Beecham (GSK)) ; 氟奋乃静 (fluphenazine) (商品名为 PROLIXIN®, 可得自 Apoticon, Copley, Schering, Teva, 和 American Pharmaceutical Partners, Pasadena) ; 替沃噻吨 (thiothixene) (商品名为 NAVANE®, 可得自 Pfizer) ; 三氟拉嗪 (trifluoperazine) (10-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-2-(三氟甲基)吩噻嗪二盐酸盐, 商品名为 STELAZINE®, 可得自 Smith Klein Beckman) ; 奋乃静 (perphenazine) (商品名为 TRILAFON®; 可得自 Schering) ; 硫利哒嗪 (thioridazine) (商品名为 MELLARIL®; 可得自 Novartis, Roxane, HiTech, Teva, 和 Alpha) ; 吗茛酮 (molindone) (商品名为 MOBAN®, 可得自 Endo) ; 和洛沙平 (loxapine) (商品名为 LOXITANE(D; 可得自 Watson)。此外, 可以使用苯哌利多 (benperidol) (Glianimon®)、培拉嗪 (perazine) (Taxilan®) 或美哌隆 (melperone) (Eunerpan®)。其它的抗精神病药物包括丙嗪 (promazine) (可以以商品名 SPARINE® 获得)、三氟丙嗪 (triflurpromazine) (可以以商品名 VESPRI N® 获得)、氯普噻吨 (chlorprothixene) (可以以商品名 TARACTAN® 获得)、氟哌利多 (droperidol) (可以以商品名 INAPSINE® 获得)、醋奋乃静 (acetophenazine) (可以以商品名 TINDAL® 获得)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine) (可以以商品名 COMPAZINE® 获得)、左美丙嗪 (methotrimeprazine) (可以以商品名 NOZINAN® 获得)、哌泊噻嗪 (pipotiazine) (可以以商品名 PIPOTRIL® 获得)、齐拉西酮 (ziprasidone) 和 hoperidone)。

[0289] 在一个进一步的方面, 本发明提供一种治疗神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的方法, 即通过将式 (I) 或 (II) 化合物辅助治疗性给予正在接受至少一种适合于治疗神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的药物的治疗性给药的患者。在一个进一步的方面, 本发明提供式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗患者的神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的供辅助治疗性给药的药物中的用途, 所述患者正在接受至少一种适合于治疗神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的药物的治疗性给药。本发明还提供用于辅助治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物, 其用于治疗患者的神经变性性疾病例如阿尔茨海默病, 所述患者正在接受至少一种适合于治疗神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的药物的治疗性给药。

[0290] 在一个进一步的方面, 本发明提供一种治疗神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的方法, 即通过将至少一种适合于治疗神经变性性疾病例如阿尔茨海默病的药物辅助治疗性

给予正在接受式 (I) 或 (II) 化合物的治疗性给药的患者。在一个进一步的方面,本发明提供至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物在制备用于治疗患者的神经变性疾病例如阿尔茨海默病的供辅助治疗性给药的药物中的用途,所述患者正在接受式 (I) 或 (II) 化合物的治疗性给药。本发明还提供供辅助治疗性给药的至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物,用于治疗患者的神经变性疾病例如阿尔茨海默病,所述患者正在接受式 (I) 或 (II) 化合物的治疗性给药。

[0291] 在一个进一步的方面,本发明提供一种治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的方法,即通过同时治疗性给予式 (I) 或 (II) 化合物与至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物的组合产品。本发明还提供式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物的组合产品在制备用于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的供同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供供同时治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物和至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物的组合产品,用于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病。本发明还提供式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物中的用途,所述式 (I) 或 (II) 化合物与至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物同时治疗性给药。本发明还提供用于与至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物同时治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物,用于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病。本发明还提供至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物在制备用于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物中的用途,所述至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物与式 (I) 或 (II) 化合物同时治疗性给药。本发明还提供用于与式 (I) 或 (II) 化合物同时治疗性给药的至少一种适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物,用于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病。

[0292] 可用于本发明的适合于治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默病的药物实例包括但不限于胆碱酯酶抑制剂,靶向烟碱性或毒蕈碱性乙酰胆碱受体、NMDA 受体、淀粉状蛋白形成、线粒体功能障碍、疾病相关需钙蛋白酶活性、神经炎症 (neuroinflammation)、肿瘤坏死因子受体、NF- κ B、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、脱脂载脂蛋白 (Apolipoprotein) E 变异体 4 (ApoE4)、HPA 轴的疾病相关增加、癫痫性放电 (epileptic discharge)、血管功能障碍、血管风险因子和氧化应激的药物。

[0293] 可与本发明化合物联用的合适的胆碱酯酶抑制剂包括例如他克林 (tacrine)、多奈哌齐 (donepezil)、加兰他敏 (galantamine) 和利凡斯的明 (rivastigmine)。

[0294] 可与本发明化合物联用的合适的靶向 NMDA 受体的药物包括例如美金刚 (memantine)。

[0295] 可与本发明化合物联用的合适的影响 HPA 轴活性增加的药物包括例如 CRF1 拮抗剂或 V1b 拮抗剂。

[0296] 因此,在进一步的方面,本发明提供一种治疗疼痛的方法,即通过将式 (I) 或 (II) 化合物辅助治疗性给予正在接受至少一种适合于治疗疼痛的药物的治疗性给药的患者。在一个进一步的方面,本发明提供式 (I) 或 (II) 化合物在制备用于治疗患者的疼痛的供辅助治疗性给药的药物中的用途,所述患者正在接受至少一种适合于治疗疼痛的药物的治疗性给药。本发明还提供用于辅助治疗性给药的式 (I) 或 (II) 化合物,用于治疗正在接受至少

一种适合于治疗疼痛的药物的治疗性给药的患者的疼痛。

[0297] 在一个进一步的方面,本发明提供一种治疗疼痛的方法,即通过将至少一种适合于治疗疼痛的药物辅助治疗性给予正在接受式(I)或(II)化合物治疗性给药的患者。在一个进一步的方面,本发明提供至少一种适合于治疗疼痛的药物在制备用于治疗正在接受式(I)或(II)化合物治疗性给药的患者的疼痛、供辅助治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供供辅助治疗性给药的至少一种适合于治疗疼痛的药物,用于治疗正在接受式(I)或(II)化合物治疗性给药的患者的疼痛。

[0298] 在一个进一步的方面,本发明提供一种治疗疼痛的方法,即通过同时治疗性给予式(I)或(II)化合物与至少一种适合于治疗疼痛的药物的组合产品。本发明还提供式(I)或(II)化合物和至少一种适合于治疗疼痛的药物的组合产品在制备治疗疼痛的供同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于治疗疼痛的供同时治疗性给药的式(I)或(II)化合物和至少一种适合于治疗疼痛的药物的组合产品。本发明还提供式(I)或(II)化合物与至少一种适合于治疗疼痛的药物在制备治疗疼痛的供同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供用于与至少一种适合于治疗疼痛的药物同时治疗性给药的式(I)或(II)化合物,用于治疗疼痛。本发明还提供至少一种适合于治疗疼痛的药物在制备治疗疼痛中与式(I)或(II)化合物同时治疗性给药的药物中的用途。本发明还提供与式(I)或(II)化合物同时治疗性给药用于治疗疼痛的至少一种适合于治疗疼痛的药物。

[0299] 可用于本发明的适合于治疗疼痛的药物的实例包括但不限于:NSAID (Nonsteroidal Antiinflammatory Drug)、抗惊厥药例如卡马西平(carbamazepine)和加巴喷丁(gabapentin)、钠通道阻断药、抗抑郁药、大麻素类药和局部麻醉药。

[0300] 与本发明化合物联用的合适药物包括例如塞来考昔(celecoxib)、艾托考昔(etoricoxib)、芦米考昔(lumiracoxib)、对乙酰氨基酚(paracetamol)、曲马多(tramadol)、美沙酮(methadone)、文拉法辛(venlafaxine)、丙米嗪(imipramine)、度洛西汀(duloxetine)、安非他酮(bupropion)、加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、芬太尼(fentanyl)、帕瑞考昔(parecoxib)、奈福泮(nefopam)、瑞芬太尼(remifentanyl)、哌替啶(pethidine)、双氯芬酸(diclofenac)、罗非考昔(rofecoxib)、纳布啡(nalbuphine)、舒芬太尼(sufentanyl)、哌替啶(pethidine)、二醋吗啡(diamorphine)和布托啡诺(butorphanol)。

[0301] 本领域技术人员将认识到,本发明的化合物可有利地与一种或多种其它治疗剂联合使用,所述其它治疗剂例如抗抑郁药,例如5HT₃拮抗剂、5-羟色胺激动剂、NK-1拮抗剂、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI)、三环类抗抑郁药、多巴胺能抗抑郁药、H₃拮抗剂、5HT_{1A}拮抗剂、5HT_{1B}拮抗剂、5HT_{1D}拮抗剂、D₁激动剂、M₁激动剂和/或抗惊厥药,以及认知增强药。

[0302] 可与本发明化合物联用的合适的5HT₃拮抗剂包括例如昂丹司琼(ondansetron)、格拉司琼(granisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)。

[0303] 可与本发明化合物联用的合适的5-羟色胺激动剂包括舒马曲坦(sumatriptan)、萝芙辛(rauwolscine)、育亨宾(yohimbine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)。

[0304] 可与本发明化合物联用的合适的SSRI包括氟西汀(floxetine)、西酞普兰(citalopram)、非莫西汀(femoxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀

(paroxetine)、吲达品 (indalpine)、舍曲林 (sertraline)、齐美定 (zimeldine)。

[0305] 可与本发明化合物联用的合适的 SNRI 包括文拉法辛 (venlafaxine) 和瑞波西汀 (reboxetine)。

[0306] 可与本发明化合物联用的合适的三环类抗抑郁药包括丙米嗪 (imipramine)、阿米替林 (amitriptyline)、chlomipramine 和去甲替林 (nortriptyline)。

[0307] 可与本发明化合物联用的合适的多巴胺能抗抑郁药包括安非他酮 (bupropion) 和氨奈普汀 (amineptine)。

[0308] 可与本发明化合物联用的合适的抗惊厥药包括例如双丙戊酸 (divalproex)、卡马西平 (carbamazepine) 和地西泮 (diazepam)。

[0309] 下面的实施例用于解释本发明而不对本发明构成限制。

[0310] 化合物用质谱法表征,一般通过 HPLC-MS 以快速梯度记录在 C18- 材料上 (电喷雾-电离 (ESI) 模式)。

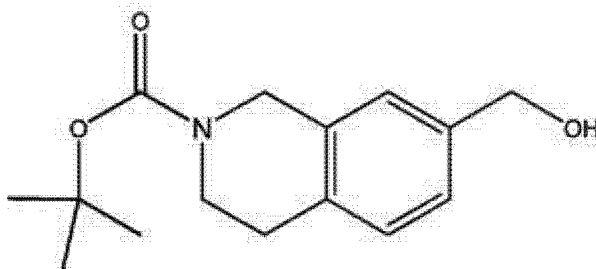
[0311]

制备例

实施例 1:

{2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺}

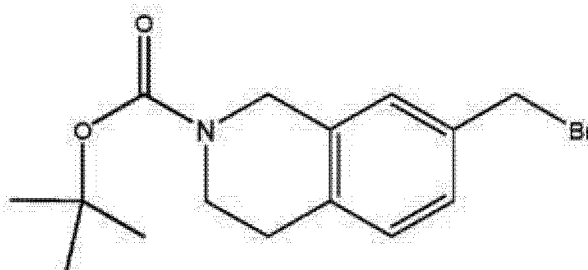
1.1 7-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



在室温下向 0.245 mmol 的 2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸的 2 ml 无水 THF 的溶液中加入 0.736 mmol 硼烷二甲基硫配合物 (borane dimethyl sulphide) 并搅拌混合物过夜。用 EtOAc 稀释混合物并用饱和 Na_2CO_3 溶液和盐水洗涤。用 EtOAc 萃取水层。洗涤合并的有机层,在 MgSO_4 上干燥并过滤。蒸发溶剂得到 60 mg 的浅黄色油状物 (93%)。

[0312] ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}^+] = 286$ $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 的计算值 = 263

1.2 7-(溴甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

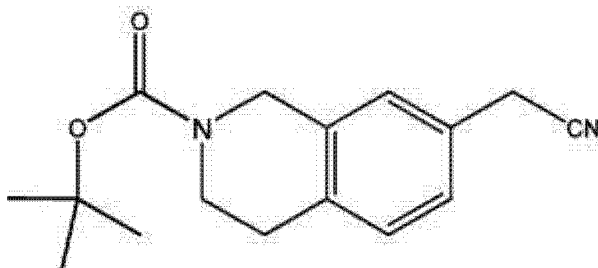


在 0°C 向 0.380 mmol 的 7-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的 2.5

ml CH_2Cl_2 溶液中加入 1.139 mmol Et_3N 和 0.456 mmol 三溴化磷。将混合物升至室温并搅拌 1 h。向反应混合物中加入饱和 NaHCO_3 溶液和 EtOAc 。用 EtOAc 萃取水层。洗涤合并的有机层,在 MgSO_4 上干燥并过滤。蒸发溶剂得到 105 mg 的粗材料,通过快速色谱纯化以得到 76 mg 的无色油状物 (61.3 %)。

[0313] ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}^+] = 348/350$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ 的计算值 = 326

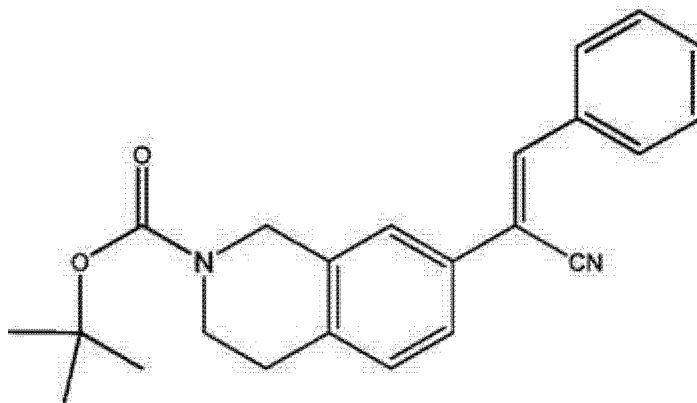
1.3 7-(氰基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



在 0°C 向 21.76 mmol 的 7-(溴甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的 80 ml DMF 溶液中按小份加入 65.3 mmol 氰化钠。在室温下搅拌混合物 2 h。向混合物中加入盐水溶液并用 EtOAc 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,在 MgSO_4 上干燥并过滤。蒸发溶剂得到 5.6 g 的褐色油状物。通过快速色谱纯化材料以得到 1.63 g 的浅黄色固体 (27.5 %)。

[0314] ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}^+] = 295$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 = 272

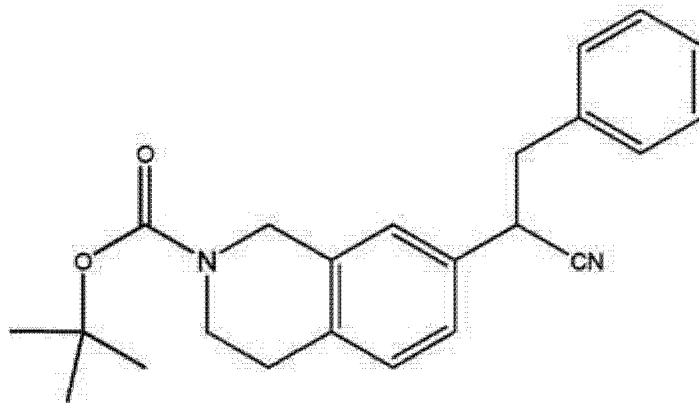
1.4 (Z)-7-(1-氰基-2-苯基乙烯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



向 0.231 mmol 7-(氰基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的 2 ml 乙醇溶液中加入 0.278 mmol 的 NaOEt 溶液 (21%) 和 0.254 mmol 苯甲醛。在室温下搅拌混合物过夜。用乙醇和 H_2O 稀释混合物,并观察到白色沉淀。滤出固体并用乙醇和 H_2O 洗涤。将白色固体溶于甲醇。蒸发溶剂得到 64 mg (77%) 的固体材料。

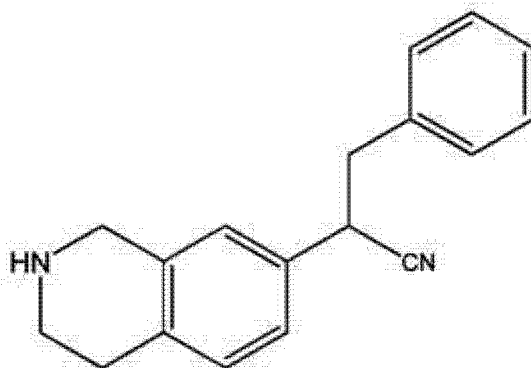
[0315] ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}^+] = 383$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值 = 360

1.5 7-(1-氰基-2-苯基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯



在 0℃向 0.178 mmol 的 (Z)-7-(1-氰基-2-苯基乙烯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的 2 ml 乙醇悬浮液中加入 0.178 mmol 的硼氢化钠。将混合物升至室温并搅拌 3 d。将混合物倒在冰水上并添加柠檬酸 (5%) 直到酸性。用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相,在 MgSO_4 上干燥并过滤。蒸发溶剂得到 61.2 mg (95 %) 的粗制浅黄色油状物,将其直接进行 Boc 脱保护。

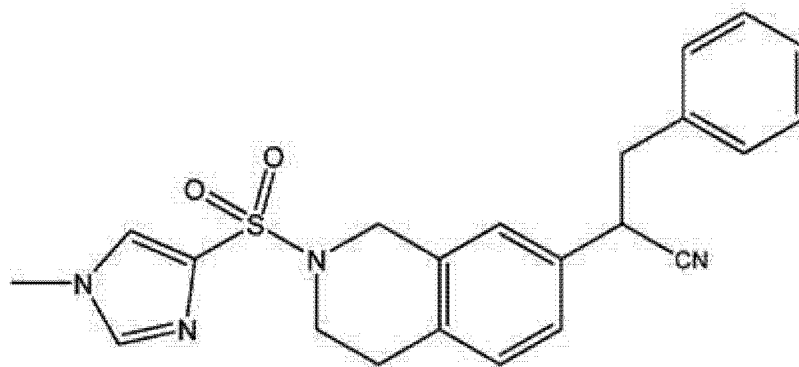
[0316] 1.6 3-苯基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙腈



将 0.171 mmol 7-(1-氰基-2-苯基乙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯溶于 1.3 ml 甲酸并在室温下搅拌 1 h。添加饱和 NaHCO_3 溶液后,用 EtOAc 萃取混合物。在 MgSO_4 上干燥合并的有机层并过滤。蒸发溶剂得到 38.5 mg 的固体材料 (86%)。

[0317] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 262$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 的计算值 = 263

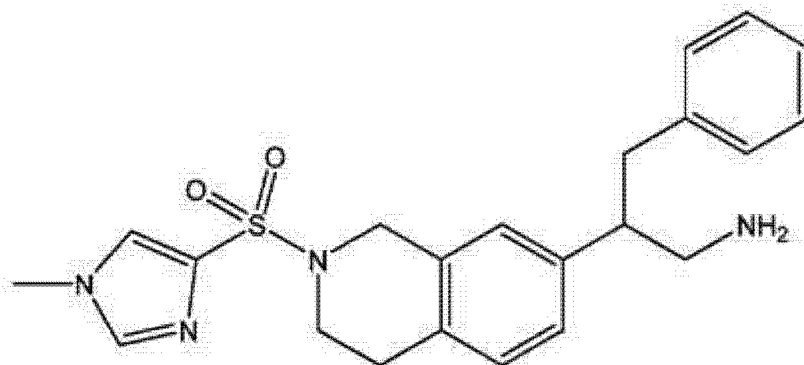
1.7 2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙腈



向 0.135 mmol 3-苯基-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙腈的 2 ml CH_2Cl_2 溶液中加入 0.203 mmol DMAP 和 0.162 mmol 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯。在室温下搅拌混合物 3 h。加入另外的 0.162 mmol 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯并搅拌混合物 3 d。用 CH_2Cl_2 稀释混合物并用 1N HCl、饱和 NaHCO_3 和 H_2O 洗涤。用 CH_2Cl_2 萃取合并的水层。在 MgSO_4 上干燥合并的有机相并过滤。蒸发溶剂得到 90 mg 的粗材料。通过快速色谱纯化材料以得到 53 mg 的白色固体 (97%)。

[0318] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 406$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 的计算值 = 407

1.8 2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺

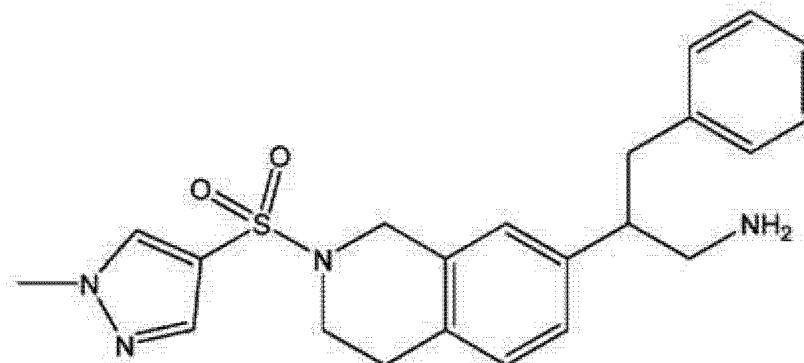


从 0.123 mmol 的 2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙腈开始进行合成,将其溶于 THF (1 ml),然后在 0°C 加入 0.37 mmol 的 BH_3 THF 配合物 (1 M, 在 THF 中)。将混合物升至室温并搅拌 2 h。用 CH_2Cl_2 稀释混合物并用 1 N HCl、饱和 NaHCO_3 和 H_2O 洗涤。用 CH_2Cl_2 萃取水相。在 MgSO_4 上干燥合并的有机相并过滤。蒸发溶剂得到 50 mg 的粗材料。通过快速色谱纯化材料以得到 11 mg 的白色固体 (22%)。

[0319] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 411$ $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 的计算值 = 410

实施例 2:

{2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺}

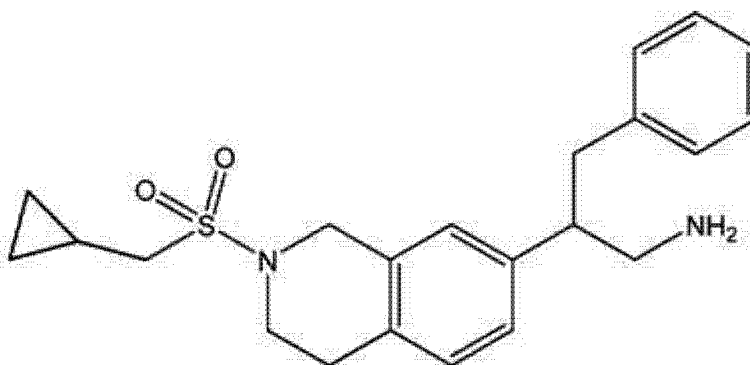


以类似于实施例 1 制备 2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺,使用 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯代替 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯。

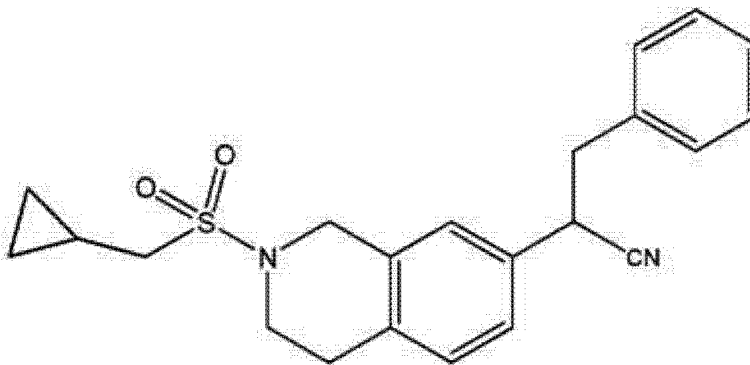
[0320] ESI-MS $[M+H]^+ = 411$ $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ 的计算值 = 410

实施例 3:

2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺



3.1 2-(2-(环丙基甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙腈



以类似于实施例 1 制备 2-(2-(环丙基甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙腈。使用环丙基甲烷磺酰氯代替 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯。

[0321] ESI-MS $[M+Na]^+ = 403$ $C_{22}H_{24}N_2O_2S$ 的计算值 = 380

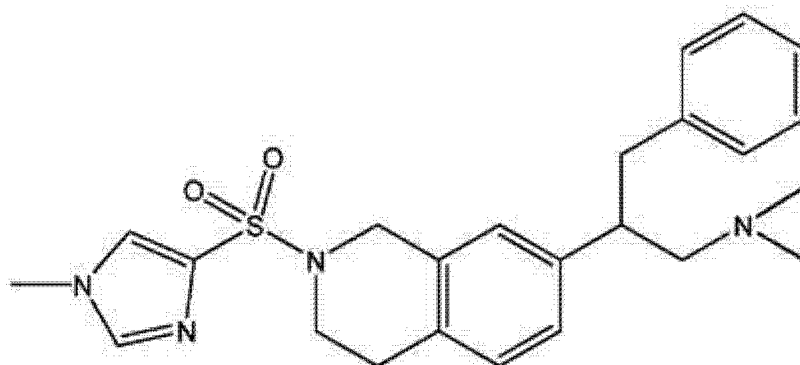
3.2 2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺

将 2-(2-(环丙基甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙腈溶于甲醇并使用 H-Cube 技术 (Raney-Ni 弹药筒, 1 bar, 全 H_2 模式) 氢化。浓缩反应混合物并加入 1 N HCl。然后, 加入 H_2O 和 CH_2Cl_2 , 并用 CH_2Cl_2 萃取水相。冻干水相并得到 2.8 mg (8.7%) 的吸湿固体。

[0322] ESI-MS $[M+H]^+ = 385$ $C_{22}H_{28}N_2O_2S$ 的计算值 = 384

实施例 4:

N,N-二甲基-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺

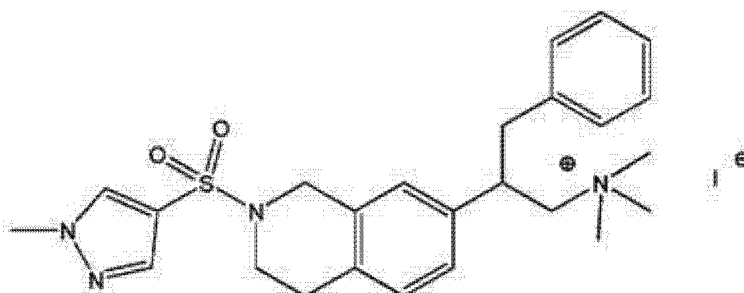


将 0.058 mmol 的 2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺 (实施例1) 溶于 2 ml 的甲醇。加入甲醛溶液 (0.351 mmol, 37 %) 和 0.351 mmol 的氰基硼氢化钠 (sodium cyanotrihydroborate), 并在室温下搅拌混合物过夜。将 H_2O 加入到反应混合物中并用 CH_2Cl_2 萃取水相。在 $MgSO_4$ 上干燥合并的有机相并过滤。浓缩滤液至 6 mg 的粗制固体材料。用二异丙基醚洗涤固体并将其溶于甲醇。加入等摩尔量的 1 N HCl 并真空除去可挥发物。用乙醚洗涤残留物, 将其溶于 H_2O , 用 1 N HCl 酸化并用另外的乙醚洗涤。冻干水相以得到 4.6 mg 的期望产物 (16.5 %)。

[0323] ESI-MS $[M+H]^+ = 439$ $C_{24}H_{30}N_4O_2S$ 的计算值 = 438

实施例 5:

N,N,N-三甲基-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-碘化铵



将 0.022 mmol 的 2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-3-苯基丙烷-1-胺 (实施例2) 溶于 1 ml 乙腈。在室温下向该溶液中加入 0.022 mmol 的碘甲烷和 0.044 mmol 的碳酸铯, 并搅拌混合物过夜。将 H_2O 和 CH_2Cl_2 加入到反应混合物中并用 CH_2Cl_2 萃取水相。在 $MgSO_4$ 上干燥合并的有机相并过滤。浓缩滤液以得到 4 mg 的粗制固体材料。用乙醚洗涤固体并真空干燥。获得 0.5 mg 的期望产物 (4.6 %)。

[0324] ESI-MS $[M+H]^+ = 453$ $C_{25}H_{33}N_4O_2S$ 的计算值 = 453

生物学试验

1. $[^3H]$ -甘氨酸摄取到表达人 GlyT1 的重组 CHO 细胞:

将表达人 GlyT1c 的重组 hGlyT1c_5_CHO 细胞 (Human GlyT1c expressing recombinant hGlyT1c_5_CHO cells) 按 20,000 个细胞 / 孔接种到 96 孔 Cytostar-T 闪烁微量板 (Amersham Biosciences) 中并培养至分汇合 (sub-confluency) 达 24 小时。对于甘氨酸摄取试验, 吸出培养基, 用含 5 mM L-丙氨酸 (Merck #1007) 的 100 μ l HBSS (Gibco BRL, #14025-050) 洗涤细胞一次。加入 80 μ l HBSS 缓冲液, 再加入 10 μ l 抑制剂或溶媒 (10%

DMSO) 和 10 μ l [3 H]-甘氨酸 (TRK71, Amersham Biosciences) 至最终浓度为 200 nM 以启动甘氨酸摄取。将各板置于 Wallac Microbeta (PerkinElmer) 中, 在至多 3 小时期间, 通过固相闪烁分光计连续计数。在 10 μ M Org24598 存在下测定非特异性摄取。用四参数逻辑斯谛非线性回归分析法 (GraphPad Prism), 使用在 60 分钟和 120 分钟之间的 [3 H]-甘氨酸掺入的线性增加范围内的测定值, 进行 IC₅₀ 计算。

[0325] 2. 使用表达人 GlyT1 的重组 CHO 细胞膜的放射性配体结合试验:

按照 Mezler 等, Molecular Pharmacology 74:1705-1715, 2008 中描述的方法, 确定了放射性配体与表达人 GlyT1c 转运体的膜结合。

[0326] 用实施例中所公开的化合物获得了下述结果:

表 1:

	放射配体结合
实施例	K _{iapp} [nM]
1	≤ 10000
2	≤ 10000
3	≤ 10000