

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00815847.9

A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/417 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年5月20日

[11] 授权公告号 CN 100488506C

[22] 申请日 2000.10.10 [21] 申请号 00815847.9

[30] 优先权

[32] 1999.10.11 [33] FR [31] 99/12643

[32] 2000.8.1 [33] FR [31] 00/10151

[32] 2000.9.1 [33] FR [31] 00/11169

[86] 国际申请 PCT/FR2000/002805 2000.10.10

[87] 国际公布 WO2001/026656 法 2001.4.19

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.17

[73] 专利权人 科学研究和应用咨询公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 P-E·查伯瑞尔 德拉瑟尼尔

J·哈恩特 D·比戈 J·波密尔

J·兰诺 A-M·莉贝瑞托尔

C·蒂瑞奥

[56] 参考文献

US5137897A 1992.8.11

CN1177349A 1998.3.25

审查员 黄海波

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

权利要求书 8 页 说明书 146 页

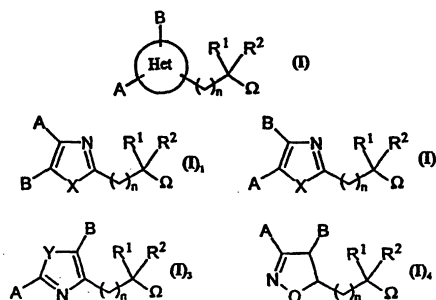
[54] 发明名称

5-元杂环衍生物、其制备及其作为药物的用途

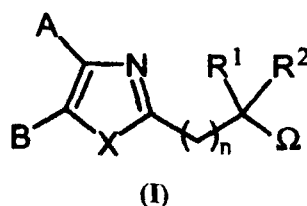
[57] 摘要

本发明涉及可用于制备药物的通式(I)化合物,该药物用于抑制单胺氧化酶(MAO)和/或脂质过氧化和/或充当钠通道调制剂。所得药物具体用于治疗帕金森氏病、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、精神分裂症、抑郁症、精神病、疼痛和癫痫。本发明化合物相当于通式(I),其中Het是包含2个杂原子的5元杂环且应使通式(I)排他性地相当于下列子式之一:(I)₁、(I)₂、(I)₃和(I)₄,其中A尤其代表取代的苯基或联苯基,B尤其代表H或烷基,X尤其代表NH或S,Y代表O或S,n是从0至6的整数,R¹和R²彼此独立地尤其代表选自下列的基团:氢原子或烷基或环烷基;Ω代表NR⁴⁶R⁴⁷或OR⁴⁸,R⁴⁶和R⁴⁷尤其代表选自下列的基团:氢原子或烷基、环

基、炔基、氰基烷基、烷氧羰基、芳烷氧羰基或(环烷基)氧基羰基,R⁴⁸代表氢原子或烷基、炔基或氰基炔基。



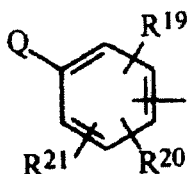
1、通式(I)产物或其可药用盐在制备药物中的用途:



呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合,

其中 X 代表 S;

A 代表



其中 Q 代表 OH, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表独立地选自烷基、烷氧基的基团, 第三个代表选自氢原子、烷基、烷氧基的基团,

或者 Q 代表被 OH 基团和一个或多个独立地选自卤原子和 OH、烷基、烷氧基取代的苯基,

B 代表 H;

n 代表 0 或 1;

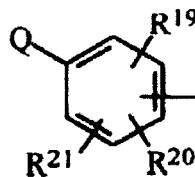
R^1 和 R^2 都代表 H;

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其中 R^{46} 和 R^{47} 之一代表 H 或羟基烷基、炔基或氰基烷基, 另一个代表 H 或烷基,

其中, 所述烷基以及烷氧基、羟基烷基、氰基烷基中的烷基部分表示含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基, 所述炔基表示含有 1 至 6 个碳原子并且具有至少一个叁键的直链或支链炔基,

所述药物用于治疗选自帕金森氏病、脑或脊髓创伤病、脑梗死、蛛网膜下出血、癫痫、衰老、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、外周神经病、疼痛的神经病学疾病。

2、根据权利要求 1 的用途, 其特征在于 A 代表



其中 Q 代表 OH, R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 基团中的两个代表烷基, 第三个代表 H, 或者其中 Q 代表苯基, 它被 OH 基团和一个或多个独立地选自烷基的基团取代。

3、根据权利要求 1 的用途, 其特征在于通式(I)化合物或其可药用盐是下列化合物之一或其可药用盐:

- 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-2-噻唑甲胺;
- 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(2-丙炔基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
- 2-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]乙腈;
- 5-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]戊腈;
- 6-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]己腈;
- 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[2-羟基乙基](甲基)氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
- 4-(2-[[苄基(甲基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚;
- 2,6-二(叔丁基)-4-{2-[(甲基-4-硝基苄基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
- 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[4-(二甲氨基)(甲基)苄基]氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
- {4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基氨基甲酸苄基酯;
- 4-[2-(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚;
- 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(4-硝基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
- 4-(2-[[{4-氨基苄基}(甲基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚;
- 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[{4-硝基苄基}氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
- 4-(2-[[{4-氨基苄基}氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚;
- 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-氨基苄基)-2-噻唑甲胺;
- 4-[[{4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]丁腈;
- 2,6-二叔丁基-4-(2-[[{3-硝基苄基}氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;

3,5-二叔丁基-4'-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-1,1'-联苯-4-醇;

2,6-二甲氧基-4-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;

2,6-二异丙基-4-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;

4-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;

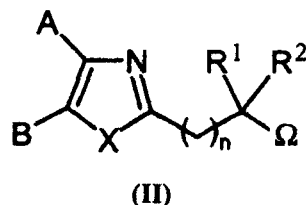
2,6-二叔丁基-4-{2-[(二甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;

2,6-二叔丁基-4-{4-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}苯酚。

4、根据权利要求3的用途，其特征在于通式(I)化合物是4-[2-(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚或其可药用盐。

5、根据权利要求1-4中任一项的用途，制备用于治疗帕金森氏病的药物。

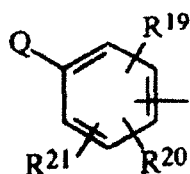
6、作为药物的通式(II)产物:



呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合，

其中

A 代表



其中 Q 代表-OR²²、或被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自 OH、烷基，

R¹⁹、R²⁰和 R²¹独立地代表氢、烷基或者烷氧基，R²²代表氢原子，

B 代表 H;

X 代表 S;

R¹代表 H 或烷基;

R²代表 H 或烷基;

Ω代表 NR⁴⁶R⁴⁷基团，其中 R⁴⁶和 R⁴⁷独立地代表 H、烷基、炔基、氟基烷

基、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{Z}^4\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}^{51}$ ，或者选自芳基、芳烷基，所述芳基、芳烷基的芳基非必要地被一个或多个独立地选自硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基的取代基取代，

Z^4 代表键或 $-\text{O}-$ ，

R^{50} 独立地代表 H、烷基或氰基烷基，

R^{51} 独立地代表芳基或芳烷基，所述芳基或芳烷基非必要地被一个或多个独立地选自卤原子、烷基或烷氧基的取代基取代，

g 代表从 1 至 6 的整数， k 和 n 在它们出现的每次独立地代表 0；

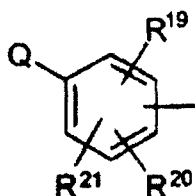
或通式(II)产物的可药用盐，

其中，所述烷基以及烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基烷基、芳烷基中的烷基部分表示含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，所述炔基表示含有 1 至 6 个碳原子并且具有至少一个叁键的直链或支链炔基。

7、根据权利要求 6 的通式(II)产物或通式(II)产物的可药用盐，其特征在于：

$n = 0$ ，

A 代表



其中 Q 代表 OH， R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表烷基，

B 代表 H，

R^1 和 R^2 独立地代表氢原子或烷基，

Ω 代表 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 基团，其中 R^{46} 和 R^{47} 之一代表链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基或羟基烷基，另一个代表氢原子或烷基。

8、根据权利要求 6 的通式(II)产物或通式(II)产物的可药用盐，其特征在于它是下列化合物之一或其可药用盐：

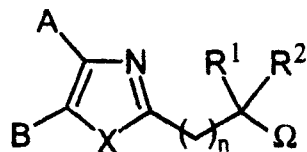
4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-2-噻唑甲胺；

2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(2-丙炔基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚；

2-[(4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基)甲基](甲基)氨基]乙腈；

- 5-[(4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基)甲基)(甲基)氨基]戊腈;
 6-[(4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基)甲基)(甲基)氨基]己腈;
 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
 4-(2-[(苄基)(甲基)氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚;
 2,6-二(叔丁基)-4-{2-[(甲基-4-硝基苯氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;
 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[4-(二甲氨基)(甲基)苯氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
 {4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基氨基甲酸苄基酯;
 4-[2-(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚;
 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(4-硝基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
 4-(2-[[4-氨基苄基)(甲基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚;
 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[4-硝基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
 4-(2-[[4-氨基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚;
 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-氨基苄基)-2-噻唑甲胺;
 4-[[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基)(甲基)氨基]丁腈;
 2,6-二叔丁基-4-(2-[[3-硝基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚;
 2,6-二甲氧基-4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;
 2,6-二异丙基-4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;
 4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;
 2,6-二叔丁基-4-[2-(羟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚;
 2,6-二叔丁基-4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚;
 2,6-二叔丁基-4-{4-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}苯酚。

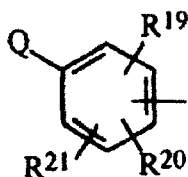
9. 作为产物的通式(III)化合物:



(III)

呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合,

其中 A 代表



其中 Q 代表 -OR²²、可选被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自 OH、烷基，

R²² 代表氢原子，

R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 独立地代表氢、烷基、烷氧基，

X 代表 S；

R¹ 代表 H 或烷基；

R² 代表 H 或烷基；

B 代表 H；

Ω 代表 NR⁴⁶R⁴⁷ 基团，其中 R⁴⁶ 和 R⁴⁷ 独立地代表 H、烷基、炔基、氰基烷基、-(CH₂)_g-Z⁴R⁵⁰、-(CH₂)_k-COOR⁵¹，或者选自芳基、芳烷基，所述芳基、芳烷基的芳基非必要地被一个或多个独立地选自硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基的取代基取代，

Z⁴ 代表键或 -O-，

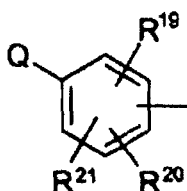
R⁵⁰ 独立地代表 H、烷基或氰基烷基，

R⁵¹ 独立地代表芳基或芳烷基，所述芳基或芳烷基非必要地被一个或多个独立地选自卤原子、烷基或烷氧基的取代基取代，

g 代表从 1 至 6 的整数，k 和 n 在它们出现的每次独立地代表 0；

也应理解的是，必须存在至少一种下列特征：

- 若 A 代表



其中 Q 代表 OH，

则 Ω 不代表这样的 NR⁴⁶R⁴⁷ 基团，其中 R⁴⁶ 或 R⁴⁷ 选自氢原子和烷基，或这样的 NR⁴⁶R⁴⁷ 基团，其中 R⁴⁶ 或 R⁴⁷ 代表氨基苯基、硝基苯基、氨基苯基羰

基、硝基苯基羰基、氨基苯基烷基或硝基苯基烷基；

或通式(III)产物的可药用盐，

其中，所述烷基以及烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、氨基苯基烷基或硝基苯基烷基、芳烷基中的烷基部分表示含有1至6个碳原子的直链或支链烷基，所述炔基表示含有1至6个碳原子并且具有至少一个叁键的直链或支链炔基。

10、产物化合物，其特征在于它是下列化合物之一：

4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-2-噻唑甲胺；

2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(2-丙炔基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚；

2-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]乙腈；

5-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]戊腈；

6-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]己腈；

2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[2-羟基乙基](甲基)氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)苯酚；

4-(2-[[苄基(甲基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚；

2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[4-(二甲氨基)(甲基)苯氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚；

{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基氨基甲酸苄基酯；

4-[[{4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噻唑-2-基}甲基](甲基)氨基]丁腈；

2,6-二叔丁基-4-(4-{2-[甲基(2-丙炔基)氨基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)苯酚；

3,5-二叔丁基-4'-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-1,1'-联苯-4-醇；

2-[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯；

2,6-二甲氧基-4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚；

2,6-二异丙基-4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚；

4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚；

2,6-二叔丁基-4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚；

或其盐。

11、4-[2-(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚或其可药用盐。

12、药物组合物，含有至少一种如权利要求6所定义的通式(II)产物或者所述产物的可药用盐作为活性成分。

13、根据权利要求 12 的药物组合物，含有 4-[2-(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚或其可药用盐作为活性成分。

5-元杂环衍生物、其制备及其作为药物的用途

本发明涉及通式(I)化合物在药物制备中的用途，该药物预期抑制单胺氧化酶(MAO)和/或脂质过氧化和/或充当钠通道调制剂。本发明的主题也是作为药物的如下文所定义的通式(II)化合物。而且，还涉及新颖的通式(III)化合物。

上述化合物经常呈现2种或3种上述活性，这赋予它们有利的药理性质。

事实上，鉴于MAO和ROS（“反应性氧物种”，在脂质过氧化开始时）在病理生理学中的潜在角色，所述新颖的通式(I)衍生物能够在这些酶和/或这些基团物种参与其中的病状的治疗中产生有益的或可取的效果。具体为：

- 中枢或外周神经系统障碍，例如神经病学疾病，其中具体可以提到帕金森氏病、脑或脊髓创伤病、脑梗死、蛛网膜下出血、癫痫、衰老、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、外周神经病、疼痛；
- 精神分裂症、抑郁症、精神病；
- 记忆和情绪障碍；
- 病变，例如偏头痛；
- 行为障碍、食欲过盛和食欲缺乏；
- 自体免疫和病毒性疾病，例如狼疮、AIDS、寄生物与病毒感染、糖尿病及其并发症、多发性硬化；
- 毒性物质成瘾；
- 增殖性和炎性病变；
- 更普遍为所有以ROS的过量产生和/或MAO的参与为特征的病变。

在所有这些病变中，有实验证据证明与ROS有关(Free Radic. Biol. Med. (自由基生物医学) (1996) 20, 675-705; Antioxid. Health. Dis. (抗氧化

剂, 健康与疾病) (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants (合成抗氧化剂手册)), 1-52) 以及与 MAO 有关 (Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics (治疗剂的药理学基础), 第9版, 1995, 431-519)。

MAO 的抑制活性与脂质过氧化抑制作用的组合的优点例如在帕金森氏病中得到充分阐述。这种病变是以黑质纹状体途径的多巴胺能神经元的丧失为特征的, 其原因在部分程度上与由 ROS 引起的氧化性应激反应有关。在治疗剂中使用来自左旋多巴的外源性多巴胺, 目的是维持足够水平的多巴胺。MAO 抑制剂也与左旋多巴一起使用, 以避免它的代谢降解, 但是对 ROS 没有作用。既作用于 MAO 又作用于 ROS 的化合物因此将具有一定的优点。

此外, 钠通道调制剂的特性对所治疗的适应征来说是非常有用的, 例如:

- 疼痛的治疗或预防, 具体为:
 - ❖ 手术后疼痛,
 - ❖ 偏头痛,
 - ❖ 神经疼痛, 例如三叉神经痛、疱疹后疼痛、糖尿病性神经病、舌咽神经痛、继发性神经根病和与转移性浸润有关的神经病、痛性肥胖症和与灼伤有关的疼痛,
 - ❖ 由脑血管意外、丘脑损害和多发性硬化引起的中枢性疼痛, 和
 - ❖ 慢性炎症性疼痛或与癌症有关的疼痛;
- 癫痫的治疗;
- 与神经变性有关的障碍的治疗, 具体为:
 - ❖ 脑血管意外,
 - ❖ 脑创伤病, 和
 - ❖ 神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化;
- 双极障碍和易激性结肠综合征的治疗。

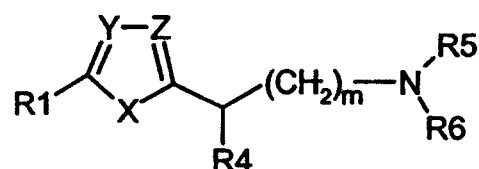
综上所述, 具有至少一种这些活性的化合物的具体优点是显而易见的。

欧洲专利申请 EP 432 740 描述了羟基苯基噻唑衍生物，它们能够用于炎性疾病的治疗，具体为风湿性疾病。这些羟基苯基噻唑衍生物显示诱捕自由基和花生四烯酸代谢抑制剂的性质（它们抑制脂氧化酶和环加氧酶）。

其他羟基苯基噻唑或羟基苯基咪唑的衍生物描述在 PCT 专利申请 WO 99/09829 中。它们具有止痛性质。

此外，某些咪唑衍生物已经被 PCT 专利申请 WO 99/64401 的申请人描述为促进生长素抑制素的激动剂或拮抗剂，它们具有与相当于根据本发明的通式(I)的化合物接近或相同的结构。不过，所述咪唑衍生物在不同于上述的领域中具有治疗性质（生长激素的抑制与肢端巨大症的治疗、狭窄复发的治疗、胃酸分泌的抑制和尤其是胃肠出血的预防）。

此外，通式(A1)化合物



(A1)

其中

R1 代表芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基之一，可选地被一至三个取代基取代，取代基独立地选自卤原子、 CF_3 、CN、OH、烷基或烷氧基、 SO_2R_9 ，其中 R9 代表 NH_2 或 $NHCH_3$ ；

X 代表 NR_2 ，R2 代表 H 或烷基；

Y 代表 N 或 CR_3 ；

Z 代表 CR_3 或 N；

不过其条件是 Y 和 Z 不同时为 CR_3 或 N；

R3 代表 H、烷基、卤素、羟基烷基或苯基，可选地被 1 至 3 个取代基取代，取代基选自 H、 CF_3 、CN、 SO_2NH_2 、OH、烷基或烷氧基；

m 代表 0、1 或 2；

R4 代表 H 或烷基；

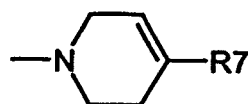
若 Z 代表 CR_3 ，则 R3 和 R4 也可以一起代表 $-(CH_2)_{n1}-$ ，其中 $n1$ 是从 2 至 4 的整数，或者 R2 和 R4 也可以一起代表 $-(CH_2)_{n2}-$ ，其中 $n2$ 是从 2 至 4

的整数;

R5 和 R6 独立地代表 H、烷基、烷氧基、芳基或芳烷基;

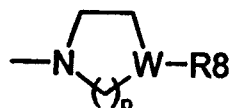
NR5R6 (尤其) 也可以一起代表:

- 可选被取代的 2-(1,2,3,4-四氢喹啉基),



其中 R7 代表苯基、苄基或苯乙基之一, 其中该苯基环可以被取代;

-



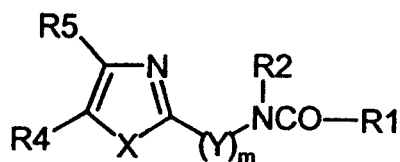
其中 p 是从 1 至 3 的整数,

W 是 N, R8 代表 H、CF₃、苯基、吡啶基或嘧啶基之一, 可选地被选自卤素、OH、烷基或烷氧基的基团取代一至两次, 或者

W 是 CH, R8 代表可选被取代的苯基或可选在芳基上被取代的芳烷基;

已经在 PCT 专利申请 WO 96/16040 中被描述为大脑多巴胺亚受体的部分激动剂或拮抗剂, 或者是这类部分激动剂或拮抗剂的前体药物形式。因此这些化合物将在情感性障碍如精神分裂症和抑郁症以及某些运动障碍如帕金森氏病的诊断和治疗中具有有用的性质。

PCT 专利申请 WO 98/27108 也已描述了某些通式(A2)酰胺



(A2)

其中:

R1 尤其代表烷基、可选被取代的苯基或可选被取代的杂环芳基;

R2 代表 H 或苯基烷基;

R4 代表 H、喹啉基、3,4-亚甲二氧基苯基或者苯基或吡啶基之一, 可选地被一个或多个基团取代, 取代基具体选自烷基、烷氧基、烷硫基、可选被

保护的羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基；

R5 代表 H 或咪唑基、苯基、硝基苯基、苯基烷基，或者-CO-N(R7)(R8)基团，其中 R7 和 R8 独立地代表 H、苯基、苯基烷基、烷基或烷氧基；

或者 R4 和 R5 联合构成式-CH=CH-CH=CH-基团；

Y 是被苯基、苯氧基或苯基烷氧基取代的亚苯基，或者式-CH(R3)-基团，其中 R3 代表 H 或式-(CH₂)_n-R6 基团，其中 R6 代表可选被保护的羟基、酰基、羧基、酰基氨基、烷氧基、苯基烷氧基、烷硫基、可选被取代的苯基、可选被取代的吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、咪唑基、萘基、N-烷基咪唑基或 3,4-亚甲二氧基苯基，n 是从 0 至 3 的整数；

R2 和 R3 与携带它们的碳原子一起可以构成苯基；

X 代表 S 或 NR9；

R9 代表 H、烷基或环烷基，或者苄基，可选地在其苯基部分被 H、烷基或烷氧基取代一次；

是 NO 合成酶抑制剂，能够用于治疗疾病，具体包括心血管或脑缺血、脑出血、中枢神经系统障碍、阿尔茨海默氏病、多发性硬化、糖尿病、肝炎、偏头痛、类风湿性关节炎和骨质疏松。

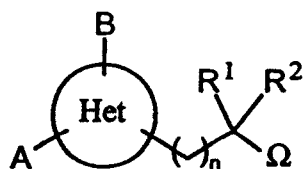
在不同的领域，申请人自己以前已经在 PCT 专利申请 WO 98/58934 中描述了脒衍生物具有抑制 NO 合成酶和/或脂质过氧化的能力。

申请人现已意外地发现，PCT 专利申请 WO 98/58934 所述脒合成的第一阶段的某些中间体、更普遍为某些五元杂环衍生物、也就是下文定义的通式(I)产物具有选自下列三种性质中的至少一种（经常是这三种性质中的两种，有时甚至是同时具有全部三种性质）：

- MAO 抑制性质；
- 脂质过氧化抑制性质；和
- 调制钠通道的性质。

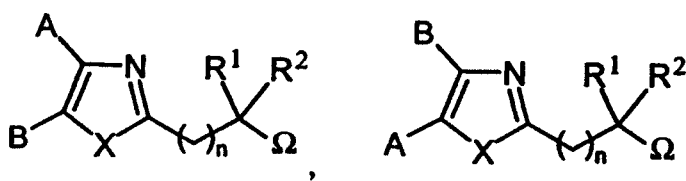
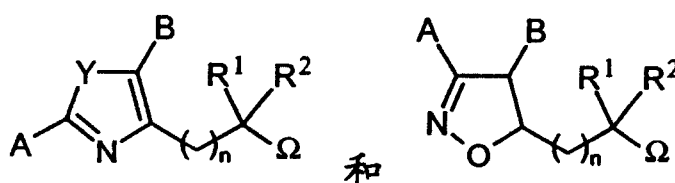
这些有利的性质提供开发这类化合物的大量用途的优点，尤其是神经变性疾病、具体为前述那些、疼痛或癫痫的治疗。

按照本发明，相当于通式(I)的化合物

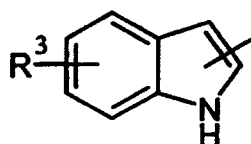


(I)

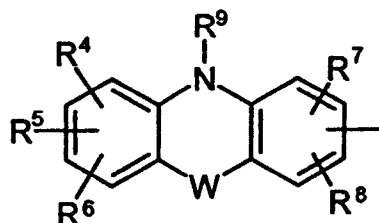
呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合，
其中 Het 是包含 2 个杂原子的 5 元杂环且应使通式(I)排他性地相当于下列
子式之一：

(I)₁(I)₂(I)₃(I)₄

其中
A 要么代表



其中 R³ 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，
要么代表



其中 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、
烷氧基、氰基、硝基或 NR¹⁰R¹¹ 基团，

R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地代表氢原子、烷基或 -COR¹² 基团，或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 与氮原
子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经
存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如

能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

R^{12} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团，

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

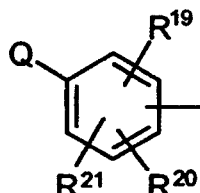
R^9 代表氢原子、烷基或 $-COR^{15}$ 基团，

R^{15} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{16}R^{17}$ 基团，

R^{16} 和 R^{17} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{16} 和 R^{17} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

W 不存在，或者代表一根键或 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{18}-$ ，其中 R^{18} 代表氢原子或烷基；

要么代表



其中 Q 代表 H、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、可选被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自卤原子、OH、氟基、硝基、烷基、烷氧基或 $-NR^{10}R^{11}$ 基团，和一组一起代表亚甲二氧基或亚乙二氧基的两个取代基，或者 Q 代表 $-COPh$ 、 $-SO_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$ 基团，所述 $-COPh$ 、 $-SO_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$ 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自烷基或烷氧基和卤原子，

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{12}$ 基团，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

R^{12} 代表氢原子、烷基或烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团，

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

R^{22} 代表氢原子、可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基,

R^{23} 和 R^{24} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{25}$ 基团,

R^{25} 代表烷基,

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR^{26} 基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氰基、硝基、 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $NR^{27}R^{28}$ 基团,

R^{26} 代表氢原子或烷基,

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{29}$ 基团, 或者 R^{27} 和 R^{28} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基,

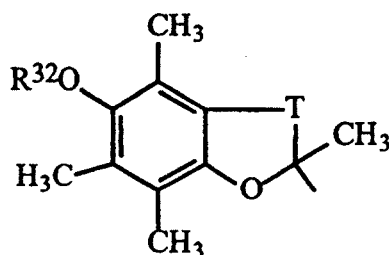
q 代表从 0 至 2 的整数,

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

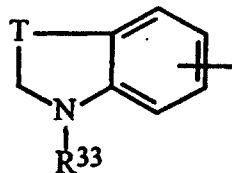
R^{29} 代表氢原子、烷基、烷氧基或 $-NR^{30}R^{31}$ 基团,

R^{30} 和 R^{31} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{30} 和 R^{31} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基，
 T 代表 $-(CH_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，
 最后要么代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 或 $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ 基团，
 Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基，
 R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基，
 R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基，取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团，
 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-\text{COR}^{12}$ 基团，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，
 R^{12} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团，
 R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，
 T 代表 $-(CH_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，
 或者 A 代表烷基、环烷基或环烷基烷基；
 X 代表 S 或 NR^{38} ，
 R^{38} 代表氢原子或烷基、氰基烷基、芳烷基、烷基羰基或芳烷基羰基，
 Y 代表 O 或 S；
 R^1 代表氢原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、
 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷

基或芳烷基羰基的芳基本身可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^2\text{R}^{39}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{40}$ 基团， Z^1 和 Z^2 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{41}-$ 或 $-\text{S}-$ ， R^{39} 和 R^{41} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基或氰基烷基， R^{40} 每次当它存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ 基团， R^{42} 和 R^{43} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基， R^2 代表氢原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基或 $-(\text{CH}_2)_g\text{-NHCOR}^{71}$ 基团，或者芳烷基或杂芳基烷基之一，可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代，取代基独立地选自卤原子和烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基， R^{70} 和 R^{71} 独立地代表烷基或烷氧基；或者 R^1 和 R^2 与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环； B 代表氢原子、烷基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^3\text{R}^{44}$ 基团或可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基，取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基， Z^3 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{45}-$ 或 $-\text{S}-$ ， R^{44} 和 R^{45} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、烷氧基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基； Ω 代表 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 或 OR^{48} 基团之一，其中： R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-CONHR}^{51}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{51}$ 基团，或者选自芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基的基团，尤其是吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基，所述芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基、吡啶基烷基或吡啶基

羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、羧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^5\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{51}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}^{51}$ ，

Z^4 和 Z^5 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{52}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

或者 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成4至8元非芳族杂环，链的成员选自 $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{CO}-$ ，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、哌嗪、高哌嗪、3,5-二氧化哌嗪、哌啶、吡咯烷、吗啉或硫代吗啉，

R^{50} 和 R^{52} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基，

R^{51} 每次当它们存在时独立地代表氢原子、环烷基或环烷基烷基之一，其中该环烷基具有3至7个碳原子，含有1至8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、烷氧基烷基或 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 基团，或者芳基或芳烷基，所述芳基或芳烷基能够被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基，

R^{58} 和 R^{59} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基，

R^{53} 和 R^{54} 独立地代表氢原子或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^7\text{R}^{60}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{61}$ 基团，

Z^7 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{62}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

R^{60} 和 R^{62} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或吡啶基可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^8\text{R}^{63}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{64}$ 基团，

R^{61} 代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$ 基团，

R^{65} 和 R^{66} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，

Z^8 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{67}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

R^{63} 和 R^{67} 独立地代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，

R^{64} 代表氢原子、烷基、丙二烯基烷基、链烯基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{68}R^{69}$ 基团，

R^{68} 和 R^{69} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，

R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基；

g 和 p 在它们出现的每次独立地代表从 1 至 6 的整数， k 和 n 在它们出现的每次独立地代表从 0 至 6 的整数；

应理解的是，若 Het 使通式(I)化合物相当于通用子式(I)₄，则：

A 代表 4-羟基-2,3-二叔丁基-苯基；

B、 R^1 和 R^2 都代表 H；最后

Ω 代表 OH；

或通式(I)化合物的可药用盐；

能够用于制备药物，该药物意欲具有下列三种活性中的至少一种：

- 抑制单胺氧化酶，尤其是单胺氧化酶 B，
- 抑制脂质过氧化，
- 对钠通道具有调制活性。

按照本发明的优选变体，这些化合物具有至少两种上述活性。尤其是它们既抑制 MAO，又诱捕 ROS，或者它们将既对钠通道具有拮抗剂活性，又对 ROS 具有诱捕活性。在某些情况下，通式(I)化合物甚至联合具有这三种活性。

这允许通式(I)化合物用于前述疾病的治疗，例如与 MAO、脂质过氧化和钠通道有关的疾病。

除非另有指定，烷基表示含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基。在没有给出进一步的细节时，环烷基表示含有 3 至 7 个碳原子的单环碳系。在没有给出进一步的细节时，链烯基表示含有 1 至 6 个碳原子并且具有至少一个不饱和度（双键）的直链或支链烷基。在没有给出进一步的细节时，炔基表示含有 1 至 6 个碳原子并且具有至少一个双不饱和度（叁键）的直

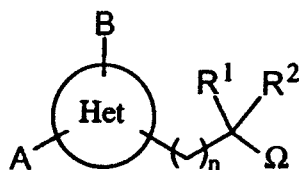
链或支链烷基。丙二烯基表示 $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ 基团。碳环或杂环芳基表示包含至少一个芳环的碳环系统(尤其是为苯基,可以缩写为 Ph)或杂环系统,当至少一个所包含的环含有杂原子(O、N或S)时,系统被称为杂环。杂环表示单环或多环系统,所述系统包含至少一个选自O、N和S的杂原子,并且是饱和的、部分或完全不饱和的或芳香性的。杂芳基表示如前文所定义的杂环,其中至少一个所包含的环是芳香性的。卤代烷基表示至少一个(可选为全部)氢原子被卤原子代替的烷基。

而且,除非另有指定,可选被取代的基团表示包含一个或多个取代基的基团,取代基独立地选自卤原子以及烷基和烷氧基。

烷硫基、烷氧基、卤代烷基、烷氧基烷基、三氟甲基烷基、环烷基烷基、卤代烷氧基、氨基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基烷基、氰基烷基和芳烷基分别表示其烷基具有前文所示含义的烷硫基、烷氧基、卤代烷基、烷氧基烷基、三氟甲基烷基、环烷基烷基、卤代烷氧基、氨基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基烷基、氰基烷基和芳烷基。

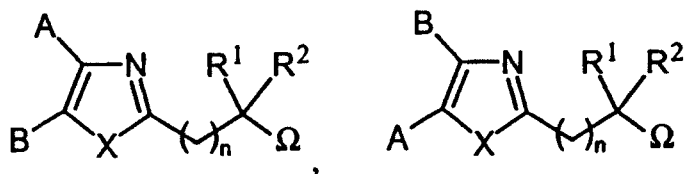
杂环尤其表示噻吩、吡啶、哌嗪、喹啉、二氢吲哚和吲哚基团。具有1至6个碳原子的直链或支链烷基尤其表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基与叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、己基、异己基。最后,卤素表示氟、氯、溴或碘原子。

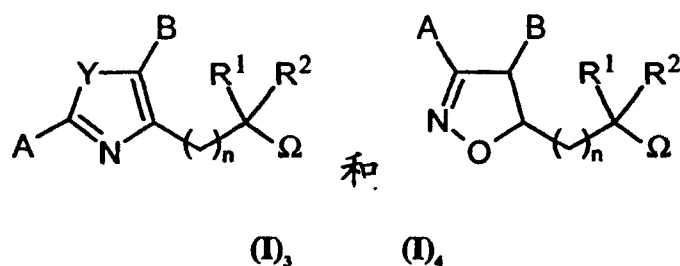
优选地,根据本发明的化合物是这样的,它们相当于通式(I):



呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合,

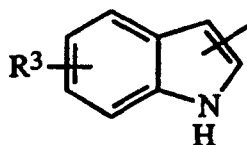
其中 Het 是包含 2 个杂原子的 5 元杂环且应使通式(I)排他性地相当于下列子式之一:



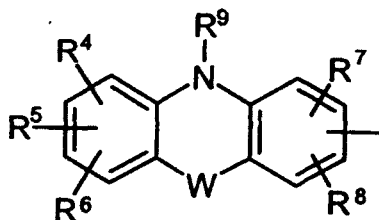


其中

A 要么代表



其中 R³ 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，
要么代表



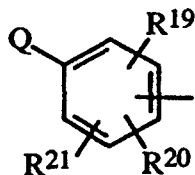
其中 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、
烷氧基、氰基、硝基或 NR¹⁰R¹¹ 基团，

R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地代表氢原子或烷基，

R⁹ 代表氢原子或烷基，

W 不存在，或者代表一根键或 -O-、-S- 或 -NR¹⁸-，其中 R¹⁸ 代表氢原子或烷
基；

要么代表



其中 Q 代表 H、-OR²²、-SR²²、-NR²³R²⁴、可选被一个或多个取代基取代
的苯基，取代基独立地选自卤原子、OH、氰基、硝基、烷基、烷氧基或
-NR¹⁰R¹¹ 基团，和一组一起代表亚甲二氧基或亚乙二氧基的两个取代基，
或者 Q 代表 -COPh、-OPh、-SPh、-SO₂Ph 或 -CH₂Ph 基团，所述 -COPh、
-OPh、-SPh、-SO₂Ph 或 -CH₂Ph 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个

取代基取代, 取代基独立地选自烷基或烷氧基和卤原子,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

R^{22} 代表氢原子、可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基,

R^{23} 和 R^{24} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{25}$ 基团,

R^{25} 代表烷基,

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR^{26} 基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氰基、硝基、 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $NR^{27}R^{28}$ 基团,

R^{26} 代表氢原子或烷基,

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{29}$ 基团, 或者 R^{27} 和 R^{28} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基,

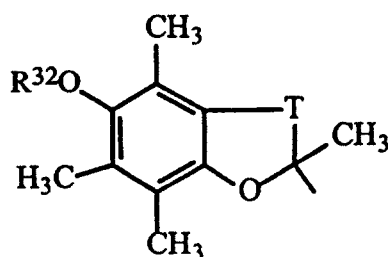
q 代表从 0 至 2 的整数,

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

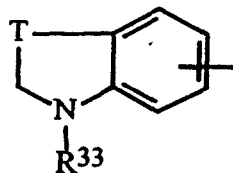
R^{29} 代表氢原子、烷基、烷氧基或 $-NR^{30}R^{31}$ 基团,

R^{30} 和 R^{31} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{30} 和 R^{31} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基，
 T 代表 $-(CH_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，
 最后要么代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 或 $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ 基团，
 Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基，
 R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基，
 R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基，取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团，
 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，
 T 代表 $-(CH_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，
 或者 A 代表烷基、环烷基或环烷基烷基；
 X 代表 S 或 NR^{38} ，
 R^{38} 代表氢原子或烷基、氰基烷基、芳烷基、烷基羰基或芳烷基羰基，
 Y 代表 O 或 S；
 R^1 代表氢原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、
 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基的芳基本身可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、
 $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 或 $-(CH_2)_k-COR^{40}$ 基团，
 Z^1 和 Z^2 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ 或 $-S-$ ，
 R^{39} 和 R^{41} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基或氰

基烷基,

R^{40} 每次当它存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{42}R^{43}$ 基团,

R^{42} 和 R^{43} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

R^2 代表氢原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基或 $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ 基团, 或者芳烷基或杂芳基烷基之一, 可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代, 取代基独立地选自卤原子和烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基,

R^{70} 和 R^{71} 独立地代表烷基或烷氧基;

或者 R^1 和 R^2 与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环;

B 代表氢原子、烷基、 $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ 基团或可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基,

Z^3 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{45}-$ 或 $-S-$,

R^{44} 和 R^{45} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基;

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ 或 OR^{48} 基团之一, 其中:

R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、 $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$ 或 $-SO_2R^{51}$ 基团, 或者选自芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基的基团, 尤其是吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基, 所述芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 和 $-(CH_2)_k-COOR^{51}$,

Z^4 和 Z^5 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 或 $-S-$,

或者 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环, 链的成员选自

$-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{CO}-$ ，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、哌嗪、高哌嗪、3,5-二氧代哌嗪、哌啶、吡咯烷、吗啉或硫代吗啉， R^{50} 和 R^{52} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、烷氧基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基， R^{51} 每次当它们存在时独立地代表氢原子、环烷基或环烷基烷基之一，其中该环烷基具有3至7个碳原子，含有1至8个碳原子的直链或支链烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、烷氧基烷基或 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 基团，或者芳基或芳烷基，所述芳基或芳烷基能够被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基， R^{58} 和 R^{59} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基， R^{53} 和 R^{54} 独立地代表氢原子或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^7\text{R}^{60}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{61}$ 基团， Z^7 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{62}-$ 或 $-\text{S}-$ ， R^{60} 和 R^{62} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或吡啶基可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^8\text{R}^{63}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{64}$ 基团， R^{61} 代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$ 基团， R^{65} 和 R^{66} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基， Z^8 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{67}-$ 或 $-\text{S}-$ ， R^{63} 和 R^{67} 独立地代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基， R^{64} 代表氢原子、烷基、丙二烯基烷基、链烯基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$ 基团， R^{68} 和 R^{69} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、

炔基或氰基烷基,

g 和 p 在它们出现的每次独立地代表从 1 至 6 的整数, k 和 n 在它们出现的每次独立地代表从 0 至 6 的整数;

R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基;

应理解的是, 若 Het 使通式(I)化合物相当于通用子式(I)₄, 则:

A 排他性地代表 4-羟基-2,3-二叔丁基-苯基;

B 代表 H,

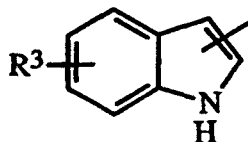
R^1 和 R^2 都代表 H; 最后

Ω 代表 OH;

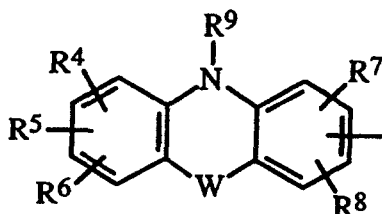
或所述化合物的盐。

按照本发明, 一般优选的通式(I)化合物中, 发现至少一个下列基团:

- A 要么代表



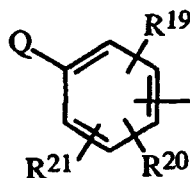
其中 R^3 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基, 要么代表



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地代表氢原子、OH 基团或烷基或烷氧基, R^9 代表氢原子或烷基,

W 不存在, 或者代表一根键或 -O-、-S- 或 -NR¹⁸-, 其中 R^{18} 代表氢原子或烷基;

要么代表



其中 Q 代表 H、-OR²²、-SR²² 或可选被一个或多个取代基取代的苯基, 取代基独立地选自卤原子、OH、氰基、硝基、烷基、烷氧基或 -NR¹⁰R¹¹ 基团,

和一起代表亚甲二氧基或亚乙二氧基的两个取代基, 或者 Q 代表-OPh、-SPh、-SO₂Ph 或-CH₂Ph 基团, 所述-OPh、-SPh、-SO₂Ph 或-CH₂Ph 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个取代基取代, 取代基选自烷基或烷氧基和卤原子,

R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地代表氢原子或烷基;

R²² 代表氢原子、可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基,

R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR²⁶ 基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氰基、硝基、-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃ 或 NR²⁷R²⁸ 基团,

R²⁶ 代表氢原子或烷基,

R²⁷ 和 R²⁸ 独立地代表氢原子、烷基或-COR²⁹ 基团, 或者 R²⁷ 和 R²⁸ 与携带它们的氮原子一起构成具有 5 至 6 个选自-CH₂-、-NH-和-O-的成员的杂环,

R⁴⁹ 和 R⁵⁵ 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基,

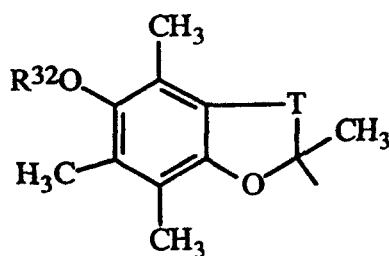
q 代表从 0 至 2 的整数,

R⁵⁶ 和 R⁵⁷ 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

R²⁹ 代表氢原子、烷基、烷氧基或-NR³⁰R³¹ 基团,

R³⁰ 和 R³¹ 独立地代表氢原子或烷基,

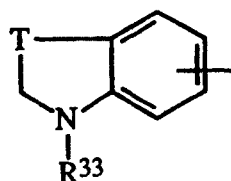
要么代表



其中 R³² 代表氢原子或烷基,

T 代表-(CH₂)₂-基团,

最后要么代表



其中 R³³ 代表氢原子或烷基、-Σ-NR³⁴R³⁵ 或-Σ-CHR³⁶R³⁷ 基团,

Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基,

R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基,

R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{12}$ 基团, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

R^{12} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团,

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

T 代表 $-(CH_2)_2-$ 基团;

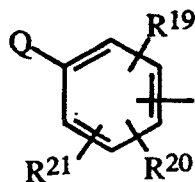
• Ω 代表:

- $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其中 R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 、 $-COOR^{51}$ 或 $-SO_2R^{51}$ 基团, 或者选自芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基的基团, 尤其是吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基, 所述芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 和 $-(CH_2)_k-COOR^{51}$,

R^{51} 代表氢原子或烷基、链烯基、炔基或烷氧基烷基,

- 或 OH 基团;

此外, 若 A 代表

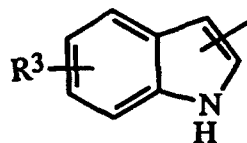


则 Q 基团优选地键合在相对于杂环 Het 的对位。

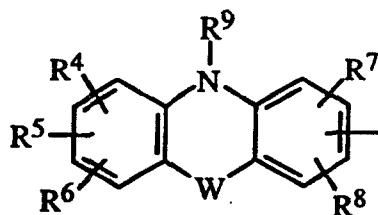
一般地，所有涉及下列通式(I)化合物亚组的优选方案对于如前文所定义通式(I)化合物在药物制备中的用途仍然是适用的，该药物意欲抑制单胺氧化酶，尤其是单胺氧化酶 B，抑制脂质过氧化、对钠通道具有调制活性或者具有前述三种活性中的两种或三种。

按照本发明的特定变体，通式(I)化合物或它们的盐尤其预期对 MAO 和/或 ROS 具有抑制活性，它们因此优选地是这样的：

A 要么代表



其中 R³ 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，
要么代表



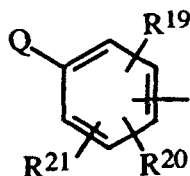
其中 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、
烷氧基或 NR¹⁰R¹¹ 基团，

R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地代表氢原子或烷基，或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 与氮原子一起构成可
选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，
另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁
烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

R⁹ 代表氢原子或烷基，

W 不存在，或者代表一根键或 -O-、-S- 或 -NR¹⁸-，其中 R¹⁸ 代表氢原子或烷
基；

要么代表



其中 Q 代表 $-\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、可选被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自卤原子、OH、氰基、硝基、烷基、烷氧基或 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团，

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

R^{22} 代表氢原子、可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基，取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基，

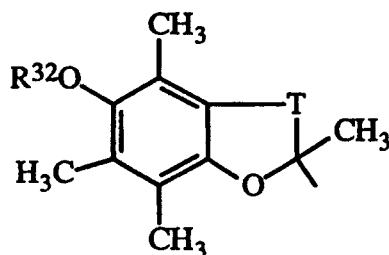
R^{23} 和 R^{24} 独立地代表氢原子或烷基，

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR^{26} 基团、或者烷基、链烯基、烷氧基或 $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 基团，

R^{26} 代表氢原子或烷基，

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{27} 和 R^{28} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉；

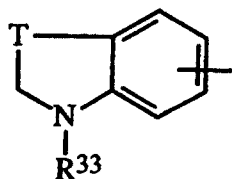
要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基，

T 代表 $-(\text{CH}_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，

最后要么代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 或 $-\Sigma\text{CHR}^{36}\text{R}^{37}$ 基团，

Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基,

R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基,

R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 $m = 1$ 或 2 ,

X 代表 S 或 NR^{38} ,

R^{38} 代表氢原子或烷基或氰基烷基,

Y 代表 O 或 S;

R^1 代表氢原子、烷基、环烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、芳基、芳烷基、芳基羰基或芳烷基羰基, 该芳基、芳烷基、芳基羰基或芳烷基羰基的芳基本身可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、 $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 或 $-(CH_2)_k-COR^{40}$ 基团,

Z^1 和 Z^2 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ 或 $-S-$,

R^{39} 和 R^{41} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、烷氧基或氰基烷基,

R^{40} 每次当它存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{42}R^{43}$ 基团,

R^{42} 和 R^{43} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

R^2 代表氢原子或烷基,

B 代表氢原子或 $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ 基团,

Z^3 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{45}-$ 或 $-S-$,

R^{44} 和 R^{45} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基;

Ω 代表 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 或 OR^{48} 基团之一，其中：

R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 基团，或者选自芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的基团，所述芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ ，

Z^4 和 Z^5 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{52}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

或者 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环，链的成员选自 $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{CO}-$ ，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、哌嗪、高哌嗪、3,5-二氧代哌嗪、哌啶、吡咯烷、吗啉或硫代吗啉，

R^{50} 和 R^{52} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基，

R^{51} 每次当它们存在时独立地代表氢原子、含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基或 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 基团，

R^{58} 和 R^{59} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、烷氧基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基，

R^{53} 和 R^{54} 独立地代表氢原子或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^7\text{R}^{60}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{61}$ 基团，

Z^7 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{62}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

R^{60} 和 R^{62} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或吡啶基可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^8\text{R}^{63}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{64}$ 基团，

R^{61} 代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$ 基团，

R^{65} 和 R^{66} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，

Z^8 代表一根键、-O-、-NR⁶⁷-或-S-，

R^{63} 和 R^{67} 独立地代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，

R^{64} 代表氢原子、烷基、丙二烯基烷基、链烯基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 NR⁶⁸R⁶⁹ 基团，

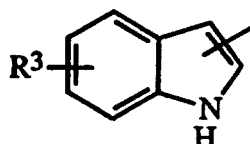
R^{68} 和 R^{69} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，

R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基；

g 和 p 在它们出现的每次独立地代表从 1 至 6 的整数，k 和 n 在它们出现的每次独立地代表从 0 至 6 的整数。

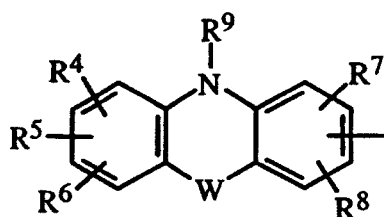
更优选地，通式(I)化合物（或它们的盐）在意欲对 MAO 和/或 ROS 具有抑制活性时，将是这样的：

A 要么代表



其中 R^3 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，

要么代表

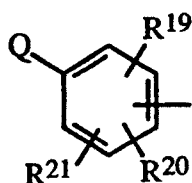


其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地代表氢原子或烷基或烷氧基，

R^9 代表氢原子，

W 不存在，或者代表一根键或-O-、-S-或-NR¹⁸-，其中 R^{18} 代表氢原子或烷基；

要么代表



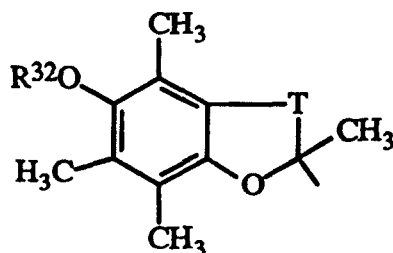
其中 Q 代表 $-\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{SR}^{22}$ 或可选被 OH 和可选一个或多个额外取代基取代的苯基，取代基独立地选自卤原子、OH、烷基或烷氧基，

R^{22} 代表氢原子或烷基，

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR^{26} 基、或者烷基或烷氧基，

R^{26} 代表氢原子或烷基，

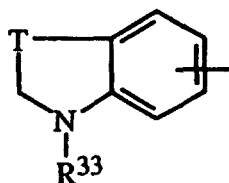
要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基，

T 代表 $-(\text{CH}_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，

最后要么代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 或 $-\Sigma\text{CHR}^{36}\text{R}^{37}$ 基团，

Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基，

R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基，

R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基，取代基选自烷基、OH、卤素、硝基或烷氧基，

T 代表 $-(\text{CH}_2)_m$ -基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，

X 代表 S 或 NR^{38} ，

R^{38} 代表氢原子或烷基或氰基烷基，

Y 代表 O 或 S；

R^1 代表氢原子、烷基、环烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^1\text{R}^{39}$ 、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-COR}^{40}$ 、芳基、芳烷基、芳基羰基或芳烷基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基或芳烷基羰基的芳基本身可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、

氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^2\text{R}^{39}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{40}$ 基团，
 Z^1 和 Z^2 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{41}-$ 或 $-\text{S}-$ ，
 R^{39} 和 R^{41} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，
 R^{40} 每次当它存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ 基团，
 R^{42} 和 R^{43} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基，
 R^2 代表氢原子或烷基，
 B 代表氢原子或 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^3\text{R}^{44}$ 基团，
 Z^3 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{45}-$ 或 $-\text{S}-$ ，
 R^{44} 和 R^{45} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基；
 Ω 代表 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 或 OR^{48} 基团之一，其中：
 R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 基团，或者选自芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的基团，所述芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ ，
 Z^4 和 Z^5 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{52}-$ 或 $-\text{S}-$ ，
 或者 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环，链的成员选自 $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{CO}-$ ，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、哌嗪、高哌嗪、3,5-二氧代哌嗪、哌啶、吡咯烷、吗啉或硫代吗啉，
 R^{50} 和 R^{52} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基，
 R^{51} 每次当它们存在时独立地代表氢原子、含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基或 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$

基团,

R^{58} 和 R^{59} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基,

R^{53} 和 R^{54} 独立地代表氢原子或 $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ 或 $-(CH_2)_k-COR^{61}$ 基团,

Z^7 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{62}-$ 或 $-S-$,

R^{60} 和 R^{62} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基, 该芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或吡啶基可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自烷基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、氰基烷基、 $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ 和 $-(CH_2)_k-COR^{64}$ 基团,

R^{61} 代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{65}R^{66}$ 基团,

R^{65} 和 R^{66} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

Z^8 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{67}-$ 或 $-S-$,

R^{63} 和 R^{67} 独立地代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

R^{64} 代表氢原子、烷基、丙二烯基烷基、链烯基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{68}R^{69}$ 基团,

R^{68} 和 R^{69} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

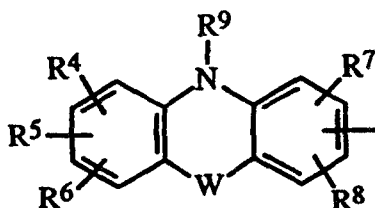
R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基;

g 和 p 在它们出现的每次独立地代表从 1 至 6 的整数, k 和 n 在它们出现的每次独立地代表从 0 至 6 的整数。

至于尤其意欲对 MAO 和 ROS 具有抑制活性的通式(I)化合物(或它们的盐), 具有至少一种下列特征的所述化合物一般将是优选的:

- 相当于通用子式(I)₁ 或(I)₂ 的化合物, 其中 X 代表 S, 相当于通式(I)₃ 的化合物, 其中 Y 代表 O, 或相当于通用子式(I)₄ 的化合物;

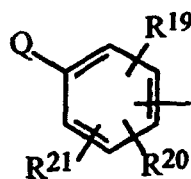
• A 要么代表



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地代表氢原子或烷基或烷氧基， R^9 代表氢原子，

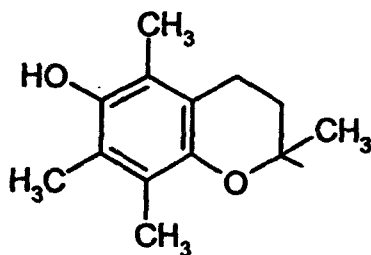
W 不存在，或者代表一根键、-O-或-S-；

要么代表

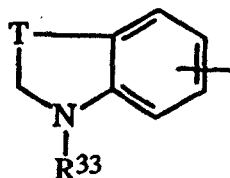


其中 Q 代表 OH， R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表独立地选自烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基的基团，第三个代表选自氢原子和烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基的基团，或者其中 Q 代表苯基，它被 OH 基团和一个或多个独立地选自卤原子和 OH、烷基、烷氧基或 $-NR^{10}R^{11}$ 基团的基团取代，其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基，

要么代表



最后要么代表



其中 T 代表 $-CH_2-$ ， R^{33} 代表氢原子、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基；

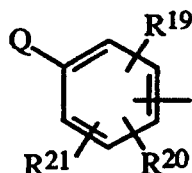
• B 代表 H；

• n 代表 0 或 1；

- R^1 和 R^2 都代表 H;
- Ω 代表
 - 优选 $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其使 $NR^{46}R^{47}$ 代表 N-哌嗪基或可选被烷基 N-取代的 N-哌嗪基, 或者其中 R^{46} 和 R^{47} 之一代表 H 或羟基烷基、炔基或氰基烷基, 另一个代表 H 或烷基,
 - 或 OR^{48} 基团, 其中 R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基。

至于尤其意欲对 MAO 和 ROS 具有抑制活性的通式(I)化合物(或它们的盐), 具有至少一种下列特征的所述化合物将是特别优选的:

- 相当于通用子式(I)₁ 或(I)₂ 的化合物, 其中 X 代表 S, 或相当于通式(I)₃ 的化合物, 其中 Y 代表 O;
- A 代表



其中 Q 代表 OH, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表烷基, 第三个代表 H, 或者其中 Q 代表苯基, 它被 OH 基团和一个或多个独立地选自烷基的基团取代;

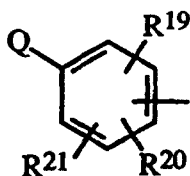
- B 代表 H;
- n 代表 0 或 1;
- R^1 和 R^2 都代表 H;
- Ω 代表
 - 优选 $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其使 $NR^{46}R^{47}$ 代表 N-哌嗪基, 或者其中 R^{46} 和 R^{47} 之一代表 H 或羟基烷基、炔基或氰基烷基, 另一个代表 H 或烷基,
 - 或 OH 基团。

具体而言, 当首先寻求对 MAO 和/或 ROS 的抑制活性时, 实施例 1 至 30、210、291、316、319 至 323、329 至 336 和 346 至 349 的化合物(有时描述为盐的形式)或它们的可药用盐是优选的。进而更优选地, 当首先寻求对 MAO 和/或 ROS 的抑制活性时, 实施例 1、3、6、22、24、26 至 29、323 和 332 的化合物(有时描述为盐的形式)或它们的可药用盐是优

选的。

按照本发明的另一种变体，通式(I)化合物或它们的可药用盐尤其意欲对钠通道具有调制活性，它们因此优选地是这样的，它们相当于通用子式(I)₁和(I)₂，并且：

A 要么代表



其中 Q 代表 H、-OR²²、-SR²² 或可选被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自卤原子、烷基或烷氧基，和一组一起代表亚甲二氧基或亚乙二氧基的两个取代基，或者 Q 代表-COPh、-OPh、-SPh、-SO₂Ph 或-CH₂Ph 基团，所述-COPh、-OPh、-SPh、-SO₂Ph 或-CH₂Ph 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自烷基或烷氧基和卤原子，

R²² 代表氢原子或烷基，

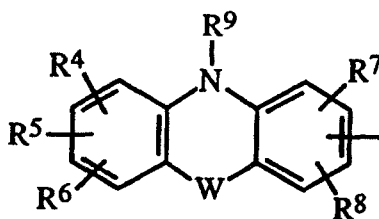
R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 独立地代表氢、卤素、OH 基团或烷基、烷氧基、氰基、硝基、环烷基、-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃ 或 NR²⁷R²⁸ 基团，

R²⁷ 和 R²⁸ 独立地代表氢原子或烷基，或者 R²⁷ 和 R²⁸ 与携带它们的氮原子一起构成具有 5 至 6 个选自-CH₂-、-NH-和-O-的成员的杂环，

R⁴⁹ 和 R⁵⁵ 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基，

q 代表从 0 至 2 的整数，

R⁵⁶ 和 R⁵⁷ 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基，要么代表



其中 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、

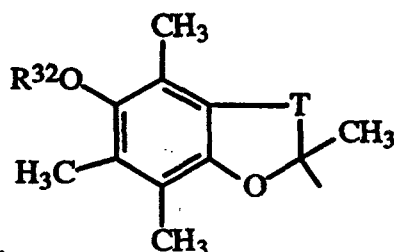
烷氧基或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子, 所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉,

R^9 代表氢原子或烷基,

W 不存在, 或者代表一根键或 -O-、-S- 或 - NR^{18} -, 其中 R^{18} 代表氢原子或烷基;

要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基,

T 代表 $-(\text{CH}_2)_m$ -基团, 其中 $m=1$ 或 2 ,

或者 A 代表烷基、环烷基或环烷基烷基;

B 代表氢原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 取代基选自卤原子、烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基;

X 代表 NR^{38} 或 S,

R^{38} 代表氢原子或烷基、芳烷基、烷基羰基或芳烷基羰基,

R^1 和 R^2 独立地代表氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、 $-(\text{CH}_2)_g\text{-NH-COR}^{70}$ 基团、或者芳烷基或杂芳基烷基, 可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代, 取代基选自卤原子、烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基和氨基、烷基氨基或二烷基氨基,

R^{70} 每次当它存在时独立地代表烷基或烷氧基;

R^1 和 R^2 可以可选地与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环;

Ω 代表 OH 或 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 基团, 其中:

R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基或环烷基烷基、 $-\text{CO-NH-R}^{51}$ 、 $-\text{CO-O-R}^{51}$ 或 $-\text{SO}_2\text{-R}^{72}$ 基团, 或者杂芳基、芳烷基、芳氧基烷基或芳基亚

氨基之一，可选地在杂芳基或芳基上被一个或多个基团取代，取代基选自卤原子、含有1至6个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基，

R^{51} 代表氢原子、环烷基或环烷基烷基之一，其中该环烷基具有3至7个碳原子，含有1至8个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基烷基，或者芳基或芳烷基，所述芳基或芳烷基能够被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基，

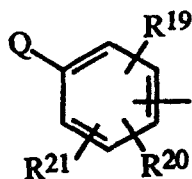
R^{72} 代表烷基，或者苯基或芳烷基之一，可选地在芳环上被一个或多个基团取代，取代基选自卤原子、烷基或烷氧基；

g 代表从1至6的整数；最后

n 代表从0至6的整数。

更优选地，通式(I)化合物（或它们的可药用盐）意欲对钠通道具有调制活性，相当于通用子式(I)₁和(I)₂，将是这样的：

A 代表



其中 Q 代表 H、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 或可选被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基，或者 Q 代表 $-COPh$ 、 $-OPh$ 、 $-SPh$ 、 $-SO_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$ 基团，所述 $-COPh$ 、 $-OPh$ 、 $-SPh$ 、 $-SO_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$ 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基或烷氧基和卤原子，

R^{22} 代表氢原子或烷基，

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 基团或烷基、烷氧基、氰基、硝基、环烷基、 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-OCF_3$ 或 $NR^{27}R^{28}$ 基团，

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{27} 和 R^{28} 与携带它们的氮原子一起构成具有5至6个选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-O-$ 的成员的杂环，

R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基，

q 代表从 0 至 2 的整数,

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

或者 A 代表烷基、环烷基或环烷基烷基;

B 代表氢原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 取代基选自卤原子、烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基;

X 代表 NR^{38} 或 S,

R^{38} 代表氢原子或烷基、芳烷基、烷基羰基或芳烷基羰基,

R^1 和 R^2 独立地代表氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、 $-(CH_2)_g-NH-COR^{70}$ 基团、或者芳烷基或杂芳基烷基, 可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代, 取代基选自卤原子、烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基和氨基、烷基氨基或二烷基氨基,

R^{70} 每次当它存在时独立地代表烷基或烷氧基;

R^1 和 R^2 可以可选地与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环;

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其中:

R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基或环烷基烷基、 $-CO-NH-R^{51}$ 、 $-CO-O-R^{51}$ 或 $-SO_2-R^{72}$ 基团, 或者杂芳基、芳烷基、芳氧基烷基或芳基亚氨基之一, 可选地在杂芳基或芳基上被一个或多个基团取代, 取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基,

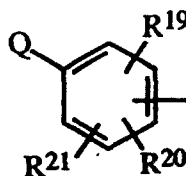
R^{51} 代表氢原子、环烷基或环烷基烷基之一, 其中该环烷基具有 3 至 7 个碳原子, 含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基烷基, 或者芳基或芳烷基, 所述芳基或芳烷基能够被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基,

R^{72} 代表烷基, 或者苯基或芳烷基之一, 可选地在芳环上被一个或多个基团取代, 取代基选自卤原子、烷基或烷氧基; 最后

n 代表从 0 至 6 的整数。

至于尤其意欲对钠通道具有调制活性的通式(I)化合物(或它们的盐), 具有至少一种下列特征的所述通用子式(I)₁ 或(I)₂ 化合物一般将是优选的:

- A 代表



其中 Q 代表氢原子、卤原子、OH 基团、烷氧基、烷硫基或可选被一个或多个基团取代的苯基，取代基选自卤原子和烷氧基，

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢原子、卤原子、OH 基团或烷基、烷氧基、氨基、硝基、环烷基、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{49}$ 、 $-\text{CONHR}^{55}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{56}$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 或 $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ 基团，

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{27} 和 R^{28} 与携带它们的氮原子一起构成具有 5 至 6 个选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{O}-$ 的成员的杂环，

R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基，

q 代表从 0 至 2 的整数，

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基，

- 或者烷基、环烷基或环烷基烷基；

- B 代表 H、烷基或苯基；

- n 代表 0 或 1；

- R^1 和 R^2 是这样的：

- R^1 和 R^2 独立地代表 H、烷基、环烷基，尤其是环己基，环烷基烷基，或者芳烷基或杂芳基烷基，可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代，取代基选自卤原子、烷基或烷氧基；尤其是 R^1 代表含有 2 至 6 个碳原子、优选 4 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、环己基或可选被取代的吡啶基甲基， R^2 代表 H；

- 或者 R^1 和 R^2 与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环；

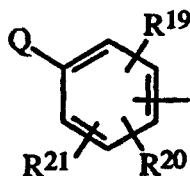
- Ω 代表 OH 基团或优选的 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 基团，其中 R^{46} 代表 H、烷基，尤其是异丙基、正戊基或正己基，环烷基烷基、环烷基，尤其是环丁基、环戊基或环己基，烷基羰基、烷氧羰基、(环烷基)氧基羰基、环烷基烷氧羰基、烷基氨基羰基或可选被烷氧基取代的苄基， R^{47} 代表 H；

- X 代表 S 或优选 NR^{38} 基团，其中 R^{38} 代表氢原子或烷基、芳烷基、烷

基羰基或芳烷基羰基。

至于尤其意欲对钠通道具有调制活性的通式(I)化合物(或它们的盐),具有至少一种下列特征的所述通用子式(I)₁或(I)₂化合物进而将是特别优选的:

- A 代表



其中 Q 代表氢原子、卤原子或烷氧基、烷硫基或可选被一个或多个基团取代的苯基,取代基选自卤原子和烷氧基,

R¹⁹、R²⁰和 R²¹独立地代表氢原子、卤原子、OH 基团或烷基、烷氧基、氰基、环烷基、-CF₃或 NR²⁷R²⁸基团,

R²⁷和 R²⁸独立地代表氢原子或烷基,或者 R²⁷和 R²⁸与携带它们的氮原子一起构成具有 5 至 6 个选自-CH₂-和-NH-的成员的杂环,

- 或者环烷基;

- B 代表 H;
- n 代表 0 或 1;
- R¹代表 H、烷基、环烷基,尤其是环己基, R²代表 H;
- Ω代表 NR⁴⁶R⁴⁷基团,其中 R⁴⁶代表环烷基烷基、环烷基,尤其是环丁基或环己基,烷氧羰基、(环烷基)氧基羰基、环烷基烷氧羰基或可选被烷氧基取代的苄基, R⁴⁷代表 H;
- X 代表 NH 基团。

此外,仍然关于尤其意欲对钠通道具有调制活性的化合物,若 n 代表 1,则 R¹和 R²将优选地代表氢原子。

具体而言,当首先寻求对钠通道的调制活性时,实施例 1、3、6、7、9 至 11、13、15 至 17、20、24、26、28 至 318、321、324 至 330 和 337 至 345 的化合物(有时描述为盐的形式)或它们的可药用盐是优选的。

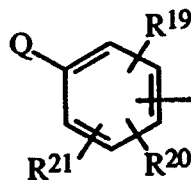
更优选地,当首先寻求对钠通道的调制活性时,实施例 1、6、7、11、13、15、17、20、24、31 至 38、42、43、46 至 48、53、56、57、59 至 61、

64 至 80、82 至 88、92 至 95、97、105、106、108、110、113、117、118、121 至 123、125、128、130 至 139、142 至 145、149、151、152、154、162 至 166、168 至 178、181、183 至 186、188、190 至 196、198 至 206、208 至 210、212 至 218、220 至 231、233 至 250、252 至 259、261 至 281、283 至 288、293 至 313、324 和 338 至 340 的化合物（有时描述为盐的形式）或它们的可药用盐是优选的。

按照本发明的特定变体，如前文所定义的通式(I)的本发明化合物，其中：

Het 应使通式(I)化合物相当于通用子式(I)₁和(I)₂之一，其中 X 代表 NH 或 S，或通用子式(I)₃，其中 Y 代表 O；

A 代表



其中 Q 代表 OH，R¹⁹、R²⁰和 R²¹基团中的两个代表烷基，第三个代表氢原子，

或者其中 Q 代表苯基，它被 OH 基团和一个或多个独立地选自烷基的基团取代；

B 代表氢原子；

n 代表 0 或 1；

R¹和 R²都代表氢原子；

Ω代表 NR⁴⁶R⁴⁷基团，其中 R⁴⁶代表氢原子或烷基、炔基、羟基烷基或氰基烷基，R⁴⁷代表氢原子或烷基，或者 R⁴⁶和 R⁴⁷与携带它们的氮原子一起构成 5 至 7 元非芳族杂环，另外的成员选自 -CH₂-和 -NH-；

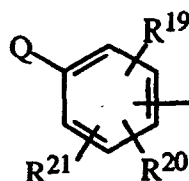
能够用于制备药物，该药物意欲既抑制 MAO 和脂质过氧化，又调制钠通道。

更优选地，能够用于制备意欲既抑制 MAO 和脂质过氧化、又调制钠通道的药物的通式(I)化合物将是这样的：

Het 应使通式(I)化合物相当于通用子式(I)₁，其中 X 代表 S，或通用子式(I)₃，

其中 Y 代表 O;

A 代表



其中 Q 代表 OH, R¹⁹、R²⁰ 和 R²¹ 基团中的两个代表烷基, 第三个代表氢原子,

B 代表氢原子;

n 代表 0 或 1;

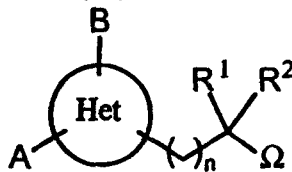
R¹ 和 R² 都代表氢原子;

Ω 代表 NR⁴⁶R⁴⁷ 基团, 其中 R⁴⁶ 代表氢原子或烷基、羟基烷基或氰基烷基, R⁴⁷ 代表氢原子或烷基, 或者 R⁴⁶ 和 R⁴⁷ 与携带它们的氮原子一起构成 N-哌嗪基。

仍然关于能够用于制备意欲既抑制 MAO 和脂质过氧化、又调制钠通道的药物的通式(I)化合物, 若 Het 使通式(I)化合物相当于通用子式(I)₁, 其中 X 代表 S, 则 n 将优选地代表 0; 若 Het 使通式(I)化合物相当于通用子式(I)₃, 其中 Y 代表 O, 则 n 将优选地代表 1。

具体而言, 如果希望制备意欲既抑制 MAO 和脂质过氧化、又调制钠通道的药物, 那么实施例 1、3、6、24、26、28 和 29 的化合物(有时描述为盐的形式)或它们的可药用盐将是优选的。

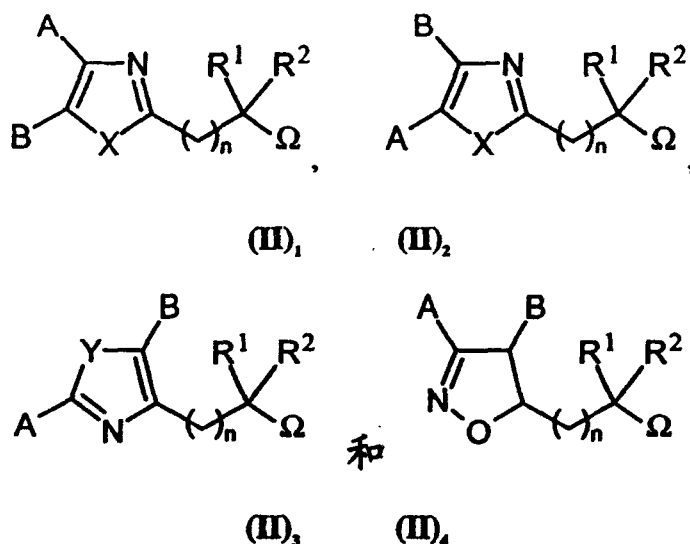
本发明还提供作为药物的通式(II)化合物



(II)

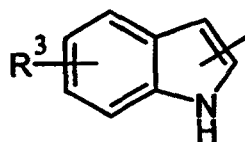
呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合,

其中 Het 是包含 2 个杂原子的 5 元杂环且应使通式(II)排他性地相当于下列子式之一:

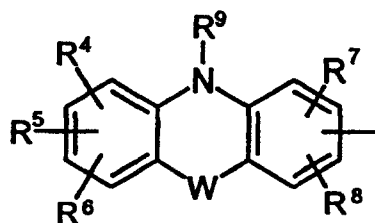


其中

A 要么代表



其中 R³ 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，
要么代表



其中 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、
烷氧基、氨基、硝基或 NR¹⁰R¹¹ 基团，

R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地代表氢原子、烷基或 -COR¹² 基团，或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 与氮原子
一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经
存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，

R¹² 代表氢原子或烷基、烷氧基或 NR¹³R¹⁴ 基团，

R¹³ 和 R¹⁴ 独立地代表氢原子或烷基，或者 R¹³ 和 R¹⁴ 与氮原子一起构成可
选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，
另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，

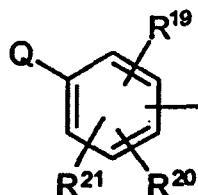
R⁹ 代表氢原子、烷基或 -COR¹⁵ 基团，

R¹⁵ 代表氢原子或烷基、烷氧基或 NR¹⁶R¹⁷ 基团，

R^{16} 和 R^{17} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{16} 和 R^{17} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

W 不存在, 或者代表一根键或 -O-、-S- 或 -NR¹⁸-, 其中 R^{18} 代表氢原子或烷基;

要么代表



其中 Q 代表 H、-OR²²、-SR²²、-NR²³R²⁴、可选被一个或多个取代基取代的苯基, 取代基独立地选自卤原子、OH、氟基、硝基、烷基、烷氧基或 -NR¹⁰R¹¹ 基团, 和一组一起代表亚甲二氧基或亚乙二氧基的两个取代基, 或者 Q 代表 -COPh、-SO₂Ph 或 -CH₂Ph 基团, 所述 -COPh、-SO₂Ph 或 -CH₂Ph 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自烷基或烷氧基和卤原子,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 -COR¹² 基团, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

R^{12} 代表氢原子、烷基或烷氧基或 NR¹³R¹⁴ 基团,

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

R^{22} 代表氢原子、可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基,

R^{23} 和 R^{24} 独立地代表氢原子、烷基或 -COR²⁵ 基团,

R^{25} 代表烷基,

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR²⁶ 基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氟基、硝基、-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃ 或 NR²⁷R²⁸ 基团,

R^{26} 代表氢原子或烷基,

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{29}$ 基团, 或者 R^{27} 和 R^{28} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基,

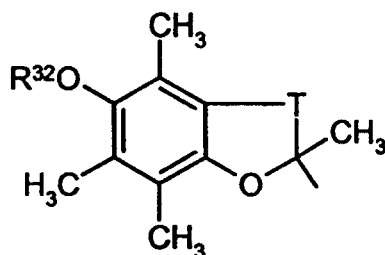
q 代表从 0 至 2 的整数,

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

R^{29} 代表氢原子、烷基、烷氧基或 $-NR^{30}R^{31}$ 基团,

R^{30} 和 R^{31} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{30} 和 R^{31} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

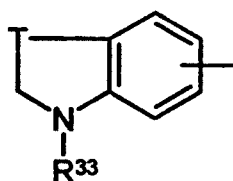
要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基,

T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 $m = 1$ 或 2 ,

最后要么代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 或 $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ 基团,

Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基,

R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基,

R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{12}$ 基团, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经

存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,
 R^{12} 代表氮原子或烷基、烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团,
 R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氮原子或烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,
T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团, 其中 $m=1$ 或 2 ,
或者 A 代表烷基、环烷基或环烷基烷基;
X 代表 S 或 NR^{38} ,
 R^{38} 代表氮原子或烷基、氰基烷基、芳烷基、烷基羰基或芳烷基羰基,
Y 代表 O 或 S;
 R^1 代表氮原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、
 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基, 该芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基的芳基本身可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、
 $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$ 或 $-(CH_2)_k-COR^{40}$ 基团,
 Z^1 和 Z^2 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{41}-$ 或 $-S-$,
 R^{39} 和 R^{41} 每次当它们存在时独立地代表氮原子或烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,
 R^{40} 每次当它存在时独立地代表氮原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{42}R^{43}$ 基团,
 R^{42} 和 R^{43} 每次当它们存在时独立地代表氮原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,
 R^2 代表氮原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基或 $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ 基团, 或者芳烷基或杂芳基烷基之一, 可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代, 取代基独立地选自卤原子和烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基,
 R^{70} 和 R^{71} 独立地代表烷基或烷氧基;

或者 R^1 和 R^2 与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环;

B 代表氢原子、烷基、 $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ 基团或可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基,

Z^3 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{45}-$ 或 $-S-$,

R^{44} 和 R^{45} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、烷氧基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基;

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ 或 OR^{48} 基团之一, 其中:

R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、 $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ 、 $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$ 或 $-SO_2R^{51}$ 基团, 或者选自芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基的基团, 尤其是吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基, 所述芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ 、 $-(CH_2)_k-COR^{51}$ 和 $-(CH_2)_k-COOR^{51}$,

Z^4 和 Z^5 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{52}-$ 或 $-S-$,

或者 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环, 链的成员选自 $-CH(R^{53})-$ 、 $-NR^{54}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-CO-$,

R^{50} 和 R^{52} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基,

R^{51} 每次当它们存在时独立地代表氢原子、环烷基或环烷基烷基之一, 其中该环烷基具有 3 至 7 个碳原子, 含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、烷氧基烷基或 $NR^{58}R^{59}$ 基团, 或者芳基或芳烷基, 所述芳基或芳烷基能够被一个或多个取代基取代, 取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基,

R^{58} 和 R^{59} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基,

R^{53} 和 R^{54} 独立地代表氢原子或 $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$ 或 $-(CH_2)_k-COR^{61}$ 基团,

Z^7 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{62}-$ 或 $-S-$,

R^{60} 和 R^{62} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基, 该芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或吡啶基可选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自烷基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、氰基烷基、 $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$ 和 $-(CH_2)_k-COR^{64}$ 基团,

R^{61} 代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{65}R^{66}$ 基团,

R^{65} 和 R^{66} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

Z^8 代表一根键、 $-O-$ 、 $-NR^{67}-$ 或 $-S-$,

R^{63} 和 R^{67} 独立地代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

R^{64} 代表氢原子、烷基、丙二烯基烷基、链烯基、链烯基、炔基、氰基烷基、烷氧基或 $NR^{68}R^{69}$ 基团,

R^{68} 和 R^{69} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基;

g 和 p 在它们出现的每次独立地代表从 1 至 6 的整数, k 和 n 在它们出现的每次独立地代表从 0 至 6 的整数;

应理解的是, 若 Het 使通式(II)化合物相当于通用子式(II)₄, 则:

A 代表 4-羟基-2,3-二叔丁基-苯基;

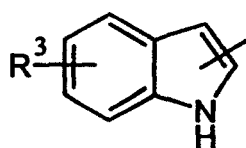
B、 R^1 和 R^2 都代表 H; 最后

Ω 代表 OH;

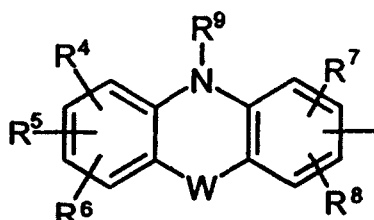
也应理解的是, 必须存在至少一种下列特征:

- Het 是噻唑、噁唑或异噁唑啉环,

A 代表



其中 R^3 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，
或者 A 代表



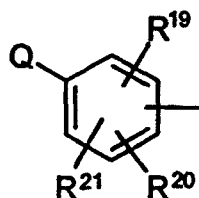
其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、
烷氧基、氨基、硝基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团，

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基，

R^9 代表氢原子或烷基，

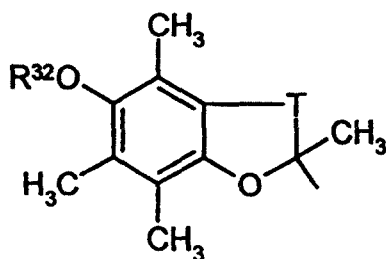
W 不存在，或者代表一根键或 -O-、-S- 或 $-NR^{18}-$ ，其中 R^{18} 代表氢原子或烷基，

或者 A 代表



其中 Q 代表 OH，或者 Q 代表苯基，它被 OH 基团和一个或多个独立地选自
卤原子和 OH、烷基、烷氧基或 $-NR^{10}R^{11}$ 基团的基团取代，其中 R^{10} 和
 R^{11} 独立地代表氢原子或烷基，

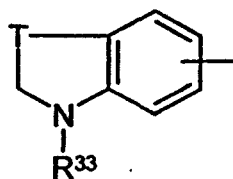
或者 A 代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基，

T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，

最后 A 代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 或 $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ 基团，

Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基，

R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基，

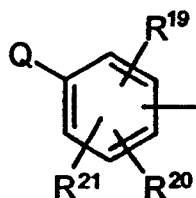
R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基，取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团，

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，所述杂环例如能够是氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉，

T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团，其中 $m=1$ 或 2；

- Het 是咪唑环，

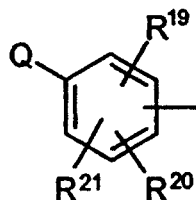
A 代表



其中 Q 代表 OH，

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ ，其中 R^{46} 或 R^{47} 代表氨基苯基、硝基苯基、氨基苯基羰基、硝基苯基羰基、氨基苯基烷基或硝基苯基烷基；

- A 代表



B 代表可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基，取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基，

R^1 和 R^2 之一代表可选被取代的芳基烷基或杂芳基烷基之一；

- A 代表环烷基或环烷基烷基；

- Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$, R^{46} 和 R^{47} 之一代表链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基或羟基烷基；

- R^1 和 R^2 之一代表环烷基或环烷基烷基；

- R^1 和 R^2 没有一个代表 H；

- $n=1$, A 代表联苯基、苯氧基苯基、苯硫基苯基、苯基羰基苯基或苯基磺酰苯基；

- 若 Het 是噻唑环, Ω 代表 OR^{48} 基团, 其中 R^{48} 是氰基烷基, 则该氰基不与紧邻氧原子的碳原子连接；

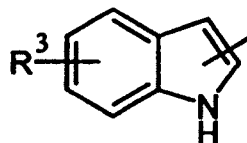
或通式(II)化合物的可药用盐。

一般地, 具有下列附加特征之一的通式(II)药物是优选的:

i. $n=0$,

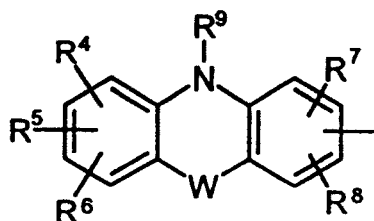
Het 是噁唑、噻唑或异噁唑啉环,

A 代表



其中 R^3 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基,

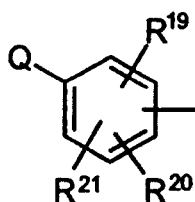
或者 A 代表



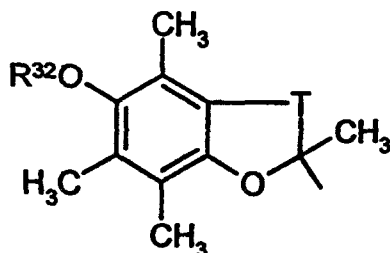
其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 代表氢原子, W 不存在, 或者代表一根键或 -O-、

-S-或 $-NR^{18}$ -, 其中 R^{18} 代表氢原子或烷基,

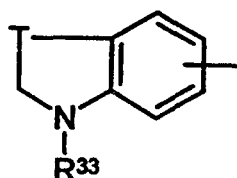
或者 A 代表



其中 Q 代表 OH, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表烷基,
 或者其中 Q 代表苯基, 它被 OH 基团和一个或多个独立地选自卤原子和
 OH、烷基、烷氧基或 $-NR^{10}R^{11}$ 基团的基团取代, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地代
 表氢原子或烷基,
 或者 A 代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基, T 代表 $-(CH_2)_2-$,
 最后 A 代表



其中 T 代表 $-CH_2-$ 基团, R^{33} 基团代表氢原子或 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 基团, Σ 代表含
 有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基, R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷
 基,

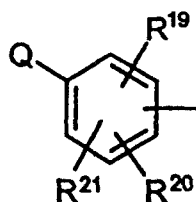
B 代表 H,

R^1 和 R^2 独立地代表氢原子或烷基,

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其中 R^{46} 和 R^{47} 之一代表烷基、链烯基、丙二烯基、
 丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基或羟基烷基, 另一个代表氢原子或烷基;
 或者

ii. $n = 0$,

A 代表



其中 Q 代表氢原子或 $-OR^{22}$ 或 $-SR^{22}$ 基团, 其中 R^{22} 代表可选被一个或多个
 取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基,

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、 SR^{26} 基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氰基、硝基、 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $NR^{27}R^{28}$ 基团，

R^{26} 代表烷基，

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{27} 和 R^{28} 与携带它们的氮原子一起构成具有 5 至 6 个选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-O-$ 的成员的杂环，

R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基，

q 代表从 0 至 2 的整数，

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基，

R^1 和 R^2 之一代表环烷基或环烷基烷基，或者 R^1 和 R^2 没有一个代表氢原子；或者最后

iii. $n = 1$ ，

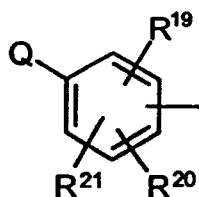
A 代表可选被取代的联苯基或环己基苯基，

B 代表氢原子，

R^1 和 R^2 各自代表氢原子，

Ω 代表 $NR^{46}R^{47}$ 基团，其中 R^{46} 代表 $-COOR^{51}$ 基团， R^{51} 代表烷基、环烷基、环烷基烷基或烷氧基烷基， R^{47} 代表氢原子。

在 i. 的情况下，还优选的是 A 代表



其中 Q 代表 OH， R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表烷基。

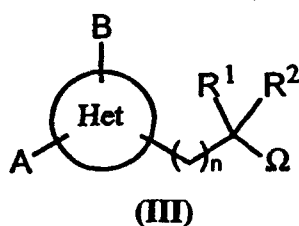
在 ii. 和 iii. 的情况下，还优选的是 Het 代表咪唑环。

优选地，通式(II)药物将选自实施例 1 至 35、52、57、61、80、82、83、85 至 87、90、94、113、115、123、127、130、132、134、138、139、147、152、154、161、164、169、171 至 173、176 至 180、203、237 至 239、243 至 247、249、251、255、258 至 262、264 至 271、273 至 275 和 277 至 349 所述化合物（有时为盐的形式）或这些化合物的可药用盐。

更优选地，通式(II)药物将选自实施例 1、3、6、7、11、17、24、26 至 35、57、61、82、83、85 至 87、94、113、123、130、132、134、138、139、152、154、164、169、171 至 173、176 至 178、203、237 至 239、243 至 247、249、255、258、259、261、262、264 至 271、273 至 275、277 至 281、283 至 288、293 至 313、321、323、324、332 和 338 至 340 所述化合物（有时为盐的形式）或这些化合物的可药用盐。

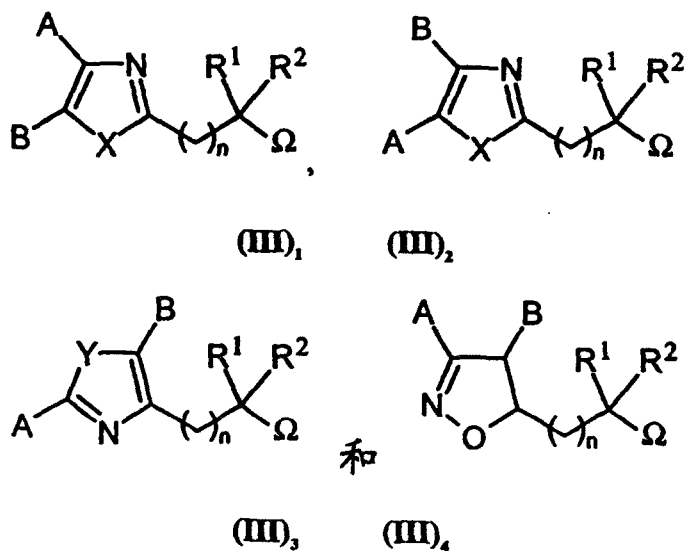
此外，如通式(I)化合物所示优选方案同样可适用于通式(II)化合物。

本发明还涉及作为新工业产物的通式(III)化合物



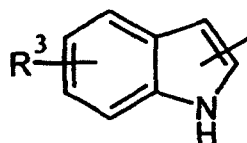
呈外消旋形式、对映异构形式或任意这些形式的组合，

其中 Het 是包含 2 个杂原子的 5 元杂环且应使通式(III)排他性地相当于下列子式之一：

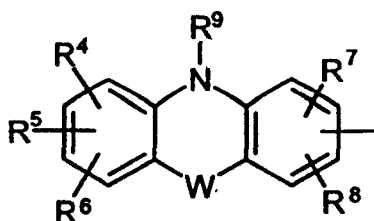


其中

A 要么代表



其中 R³ 代表氢原子、OH 基团或烷氧基或烷基，
要么代表



其中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地代表氢原子、卤素、OH 基团或烷基、烷氧基、氰基、硝基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团，

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{12}$ 基团，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，

R^{12} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团，

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，

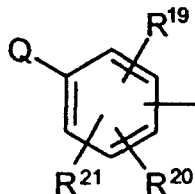
R^9 代表氢原子、烷基或 $-COR^{15}$ 基团，

R^{15} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{16}R^{17}$ 基团，

R^{16} 和 R^{17} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{16} 和 R^{17} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，

W 不存在，或者代表一根键或 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{18}-$ ，其中 R^{18} 代表氢原子或烷基；

要么代表



其中 Q 代表 H、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-NR^{23}R^{24}$ 、可选被一个或多个取代基取代的苯基，取代基独立地选自卤原子、OH、氰基、硝基、烷基、烷氧基或 $-NR^{10}R^{11}$ 基团，和一组一起代表亚甲二氧基或亚乙二氧基的两个取代基，或者 Q 代表 $-COPh$ 、 $-SO_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$ 基团，所述 $-COPh$ 、 $-SO_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$ 基团可选地在其芳族部分上被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自

烷基或烷氧基和卤原子,

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{12}$ 基团, 或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

R^{12} 代表氢原子、烷基或烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团,

R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

R^{22} 代表氢原子、可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基,

R^{23} 和 R^{24} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{25}$ 基团,

R^{25} 代表烷基,

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地代表氢、卤素、OH 或 SR^{26} 基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氰基、硝基、 $-SO_2NHR^{49}$ 、 $-CONHR^{55}$ 、 $-S(O)_qR^{56}$ 、 $-NH(CO)R^{57}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $NR^{27}R^{28}$ 基团,

R^{26} 代表氢原子或烷基,

R^{27} 和 R^{28} 独立地代表氢原子、烷基或 $-COR^{29}$ 基团, 或者 R^{27} 和 R^{28} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

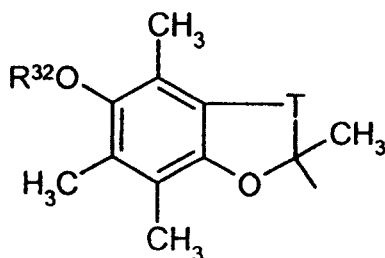
R^{49} 和 R^{55} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基, q 代表从 0 至 2 的整数,

R^{56} 和 R^{57} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

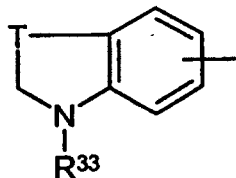
R^{29} 代表氢原子、烷基、烷氧基或 $-NR^{30}R^{31}$ 基团,

R^{30} 和 R^{31} 独立地代表氢原子或烷基, 或者 R^{30} 和 R^{31} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环, 含有 1 至 3 个杂原子, 包括已经存在的氮原子, 另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子,

要么代表



其中 R^{32} 代表氢原子或烷基，
 T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，
 最后要么代表



其中 R^{33} 代表氢原子或烷基、 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ 或 $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ 基团，
 Σ 代表含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基，
 R^{34} 和 R^{35} 独立地代表氢原子或烷基，
 R^{36} 和 R^{37} 独立地代表氢原子或可选被一个或多个取代基取代的碳环或杂环芳基，取代基选自烷基、OH、卤素、硝基、烷氧基或 $NR^{10}R^{11}$ 基团，
 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表氢原子、烷基或 $-\text{COR}^{12}$ 基团，或者 R^{10} 和 R^{11} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，
 R^{12} 代表氢原子或烷基、烷氧基或 $NR^{13}R^{14}$ 基团，
 R^{13} 和 R^{14} 独立地代表氢原子或烷基，或者 R^{13} 和 R^{14} 与氮原子一起构成可选被取代的 4 至 7 元杂环，含有 1 至 3 个杂原子，包括已经存在的氮原子，另外的杂原子独立地选自 O、N 和 S 原子，
 T 代表 $-(CH_2)_m-$ 基团，其中 $m = 1$ 或 2 ，
 或者 A 代表烷基、环烷基或环烷基烷基；
 X 代表 S 或 NR^{38} ，
 R^{38} 代表氢原子或烷基、氰基烷基、芳烷基、烷基羰基或芳烷基羰基，
 Y 代表 O 或 S；
 R^1 代表氢原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、炔基、氰基烷基、
 $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ 、 $-(CH_2)_g-COR^{40}$ 、 $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ 、芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、杂芳基烷基或芳烷基羰基的芳基本身可选地被一个或多个取代基取代，取代基选自烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、氰基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基

氨基、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{Z}^2\text{R}^{39}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{40}$ 基团，

Z^1 和 Z^2 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{41}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

R^{39} 和 R^{41} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基或氟基烷基，

R^{40} 每次当它存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氟基烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ 基团，

R^{42} 和 R^{43} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氟基烷基，

R^2 代表氢原子、烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、三氟甲基烷基或 $-(\text{CH}_2)_g-\text{NHCOR}^{71}$ 基团，或者芳烷基或杂芳基烷基之一，可选地在芳基或杂芳基上被一个或多个基团取代，取代基独立地选自卤原子和烷基、烷氧基、羟基、氟基、硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基，

R^{70} 和 R^{71} 独立地代表烷基或烷氧基；

或者 R^1 和 R^2 与携带它们的碳原子一起构成 3 至 7 元碳环；

B 代表氢原子、烷基、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{Z}^3\text{R}^{44}$ 基团或可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基，取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氟基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基，

Z^3 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{45}-$ 或 $-\text{S}-$ ，

R^{44} 和 R^{45} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、烷氧基、丙二烯基、丙二烯基烷基或氟基烷基；

Ω 代表 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 或 OR^{48} 基团之一，其中：

R^{46} 和 R^{47} 独立地代表氢原子或烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_g-\text{Z}^4\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k-\text{CONHR}^{51}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{51}$ 基团，或者选自芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基的基团，尤其是吡啶基、吡啶基烷基或吡啶基羰基，所述芳基、芳烷基、芳氧基烷基、芳基羰基、芳基亚氨基、芳烷基羰基、杂芳基、吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或杂芳基可选地被一个或多个取代基取代，取代基独立地选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、氟基、氟基烷基、氨基、烷基氨基、

二烷基氨基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ 、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ 和 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ ，
 Z^4 和 Z^5 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{52}-$ 或 $-\text{S}-$ ，
 或者 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环，链的成员选自
 $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ 、 $-\text{NR}^{54}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{CO}-$ ，
 R^{50} 和 R^{52} 每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙
 二烯基、丙二烯基烷基或氰基烷基，
 R^{51} 每次当它们存在时独立地代表氢原子、环烷基或环烷基烷基之一，其中
 该环烷基具有 3 至 7 个碳原子，含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基、
 链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基烷基、氰基烷基、烷氧基烷基或 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$
 基团，或者芳基或芳烷基，所述芳基或芳烷基能够被一个或多个取代基取
 代，取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基，
 R^{58} 和 R^{59} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、丙二烯基、丙二烯基
 烷基或氰基烷基，
 R^{53} 和 R^{54} 独立地代表氢原子或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^7\text{R}^{60}$ 或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{61}$ 基团，
 Z^7 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{62}-$ 或 $-\text{S}-$ ，
 R^{60} 和 R^{62} 独立地代表氢原子或烷基、链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、
 炔基、氰基烷基、芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、吡啶
 基烷基或吡啶基羰基，该芳基、芳烷基、芳基羰基、芳烷基羰基、吡啶基、
 吡啶基烷基或吡啶基羰基的芳基或吡啶基可选地被一个或多个取代基取
 代，取代基选自烷基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、氰基烷基、 $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^8\text{R}^{63}$
 和 $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{64}$ 基团，
 R^{61} 代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷
 基、烷氧基或 $\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$ 基团，
 R^{65} 和 R^{66} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、
 炔基或氰基烷基，
 Z^8 代表一根键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{67}-$ 或 $-\text{S}-$ ，
 R^{63} 和 R^{67} 独立地代表氢原子、烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、
 炔基或氰基烷基，
 R^{64} 代表氢原子、烷基、丙二烯基烷基、链烯基、链烯基、炔基、氰基烷基、

烷氧基或 $\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$ 基团,

R^{68} 和 R^{69} 独立地代表氢原子或烷基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基或氰基烷基,

R^{48} 代表氢原子或烷基、炔基或氰基烷基;

g 和 p 在它们出现的每次独立地代表从 1 至 6 的整数, k 和 n 在它们出现的每次独立地代表从 0 至 6 的整数;

应理解的是, 若 Het 使通式(III)化合物相当于通用子式(III)₄, 则:

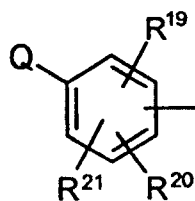
A 代表 4-羟基-2,3-二叔丁基-苯基;

B、 R^1 和 R^2 都代表 H; 最后

Ω 代表 OH;

也应理解的是, 必须存在至少一个下列特征:

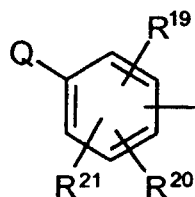
- 若 A 代表



其中 Q 代表 OH,

则 Ω 不代表这样的 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 基团, 其中 R^{46} 或 R^{47} 选自氢原子和烷基, 或这样的 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 基团, 其中 R^{46} 或 R^{47} 代表氨基苯基、硝基苯基、氨基苯基羰基、硝基苯基羰基、氨基苯基烷基或硝基苯基烷基;

- A 代表



B 代表可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 取代基选自卤原子、含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基或烷氧基、羟基、氰基或硝基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基和碳环芳基,

R^1 和 R^2 之一代表可选被取代的芳基烷基或杂芳基烷基之一;

- A 代表环烷基或环烷基烷基;

- Ω 代表 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, R^{46} 和 R^{47} 之一代表链烯基、丙二烯基、丙二烯基烷基、

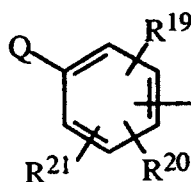
炔基、氰基烷基或羟基烷基；

- R^1 和 R^2 之一代表环烷基或环烷基烷基；
- R^1 和 R^2 没有一个代表 H；
- $n = 1$, A 代表联苯基、苯氧基苯基、苯硫基苯基、苯基羰基苯基或苯基磺酰苯基；
- 若 Het 是噻唑环, Ω 代表 OR^{48} 基团, 其中 R^{48} 是氰基烷基, 则该氰基不与紧邻氧原子的碳原子连接；

或通式(III)化合物的盐。

按照本发明的一种优选变体, 通式(III)化合物将是 ROS 与 MAO 抑制剂, 并且具有至少一个下列特征:

- A 代表:



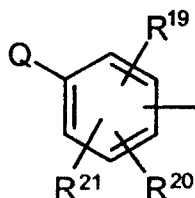
其中 Q 代表 OH, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 基团中的两个代表独立地选自烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、烷基或二烷基氨基的基团, 第三个代表选自氢原子和烷基、烷氧基、烷硫基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基的基团；

- n 代表 0 或 1；
- R^1 和 R^2 都代表 H；
- Ω 代表 OH 或 $NR^{46}R^{47}$ 基团, 其中 R^{46} 和 R^{47} 之一代表氰基烷基, 另一个代表 H 或烷基, 或者其中 R^{46} 和 R^{47} 与氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环, 链的成员选自 $-CH(R^{53})-$ 、 $-NR^{54}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$, R^{53} 和 R^{54} 是如通式(III)所定义的。

按照本发明的另一种优选变体, 通式(III)化合物将是钠通道的调制剂, 并且优选地具有下列两个特征之一:

- $n = 0$,

A 代表



其中 Q 代表氢原子或-OR²²或-SR²²基团, 其中 R²²代表可选被一个或多个取代基取代的烷基或芳基, 取代基选自烷基、OH、卤素、硝基和烷氧基, R¹⁹、R²⁰和 R²¹独立地代表氢、卤素、SR²⁶基团、或者烷基、环烷基、链烯基、烷氧基、氟基、硝基、-SO₂NHR⁴⁹、-CONHR⁵⁵、-S(O)_qR⁵⁶、-NH(CO)R⁵⁷、-CF₃、-OCF₃或 NR²⁷R²⁸基团,

R²⁶代表烷基,

R²⁷和 R²⁸独立地代表氢原子或烷基, 或者 R²⁷和 R²⁸与携带它们的氮原子一起构成具有 5 至 6 个选自-CH₂-、-NH-和-O-的成员的杂环,

R⁴⁹和 R⁵⁵每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷基羰基, q 代表从 0 至 2 的整数,

R⁵⁶和 R⁵⁷每次当它们存在时独立地代表氢原子或烷基或烷氧基,

R¹和 R²之一代表环烷基或环烷基烷基, 或者 R¹和 R²没有一个代表氢原子; 或者最后

- n = 1,

A 代表联苯基或环己基苯基,

B 代表氢原子,

R¹和 R²各自代表氢原子,

Ω代表 NR⁴⁶R⁴⁷基团, 其中 R⁴⁶代表-COOR⁵¹基团, R⁵¹代表烷基、环烷基、环烷基烷基或烷氧基烷基, R⁴⁷代表氢原子。

更优选地, 作为钠通道调制剂的通式(III)化合物是这样的, Het 代表咪唑环 (也就是说, 它们相当于通式(III)₁或(III)₂之一, 其中 X 代表 NR³⁸基团, 其中 R³⁸是如前文所定义的)。

一般地, 通式(III)化合物将优选地选自实施例 1 至 7、9、10、24、26 至 35、52、57、61、80、82、83、85 至 87、90、94、113、115、123、127、130、132、134、138、139、147、152、154、161、164、169、171 至 173、176 至 180、203、237 至 239、243 至 247、249、251、255、258 至 262、264 至 271、273 至 275、277 至 333 和 335 至 349 所述化合物 (有时为盐的形式) 或这些化合物的盐。

更优选地, 通式(III)化合物将优选地选自实施例 1、3、6、7、24、26

至 35、57、61、82、83、85 至 87、94、113、123、130、132、134、138、139、152、154、164、169、171 至 173、176 至 178、203、237 至 239、243 至 247、249、255、258、259、261、262、264 至 271、273 至 275、277 至 281、283 至 288、293 至 313、321、323、324、332 和 338 至 340 所述化合物（有时为盐的形式）或这些化合物的盐。

此外，如通式(I)和(II)化合物所示优选方案同样可适用于通式(III)化合物。

在某些情况下，根据本发明的化合物（即通式(I)、(II)或(III)化合物）可以含有不对称碳原子。其结果是，根据本发明的化合物具有两种可能的对映异构型，即“R”和“S”构型。本发明包括这两种对映异构型和所有这些构型的组合，包括外消旋的“RS”混合物。为简便起见，当在结构式中没有指明特定的构型时，应当理解代表这两种对映异构型和它们的混合物。

本发明还涉及药物组合物，含有通式(II)化合物或通式(III)化合物的可药用盐作为活性成分，以及通式(II)化合物用于制备药物的用途，该药物意欲抑制单胺氧化酶，尤其是单胺氧化酶 B，抑制脂质过氧化、对钠通道具有调制活性或者具有上述三种活性中的两种或全部。

此外，本发明涉及作为药物的通式(III)化合物或它们的可药用盐。类似地涉及药物组合物，含有通式(III)化合物或通式(III)化合物的可药用盐作为活性成分，以及通式(III)化合物用于制备药物的用途，该药物意欲抑制单胺氧化酶，尤其是单胺氧化酶 B，抑制脂质过氧化、对钠通道具有调制活性或者具有上述三种活性中的两种或全部。

具体而言，通式(I)、(II)或(III)化合物能够用于制备药物，该药物意欲治疗下列障碍之一或下列疾病之一：帕金森氏病、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、精神分裂症、抑郁症、精神病、偏头痛或疼痛，尤其是神经病性疼痛。

可药用盐尤其表示与无机酸的加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐和硝酸盐，或者与有机酸的加成盐，例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸

盐、甲磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐和硬脂酸盐。当可以被使用时，在本发明的领域中还包括从碱生成的盐，例如氢氧化钠或氢氧化钾。关于其他可药用盐的实例，可以参见“Salt selection for basic drugs (基本药物盐的选择)”，*Int. J. Pharm.* (国际药理学杂志) (1986), 33, 201-217。

药物组合物可以是固体的形式，例如粉剂、颗粒剂、片剂、明胶胶囊剂、脂质体剂或栓剂。适当的固体载体例如可以是磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和蜡。

含有本发明化合物的药物组合物也可以以液体形式存在，例如溶液、乳液、悬浮液或糖浆。适当的液体载体例如可以是水、有机溶剂，例如甘油或二醇，以及它们在水中的不同比例混合物。

根据本发明的药物的给药可以通过局部、口服、肠胃外途径、肌肉注射等进行。

根据本发明的药物的给药剂量在 0.1mg 至 10g 之间，这根据所使用的活性化合物类型来决定。

按照本发明，通式(I)化合物可以通过下述方法制备。

本发明化合物的制备：

概论

相当于通式(I)、(II)或(III) (其中 Ω 代表 OH) 的本发明化合物的制备按照类似于 PCT 专利申请 WO 99/09829 和欧洲专利申请 EP 432 740 所述方式进行。

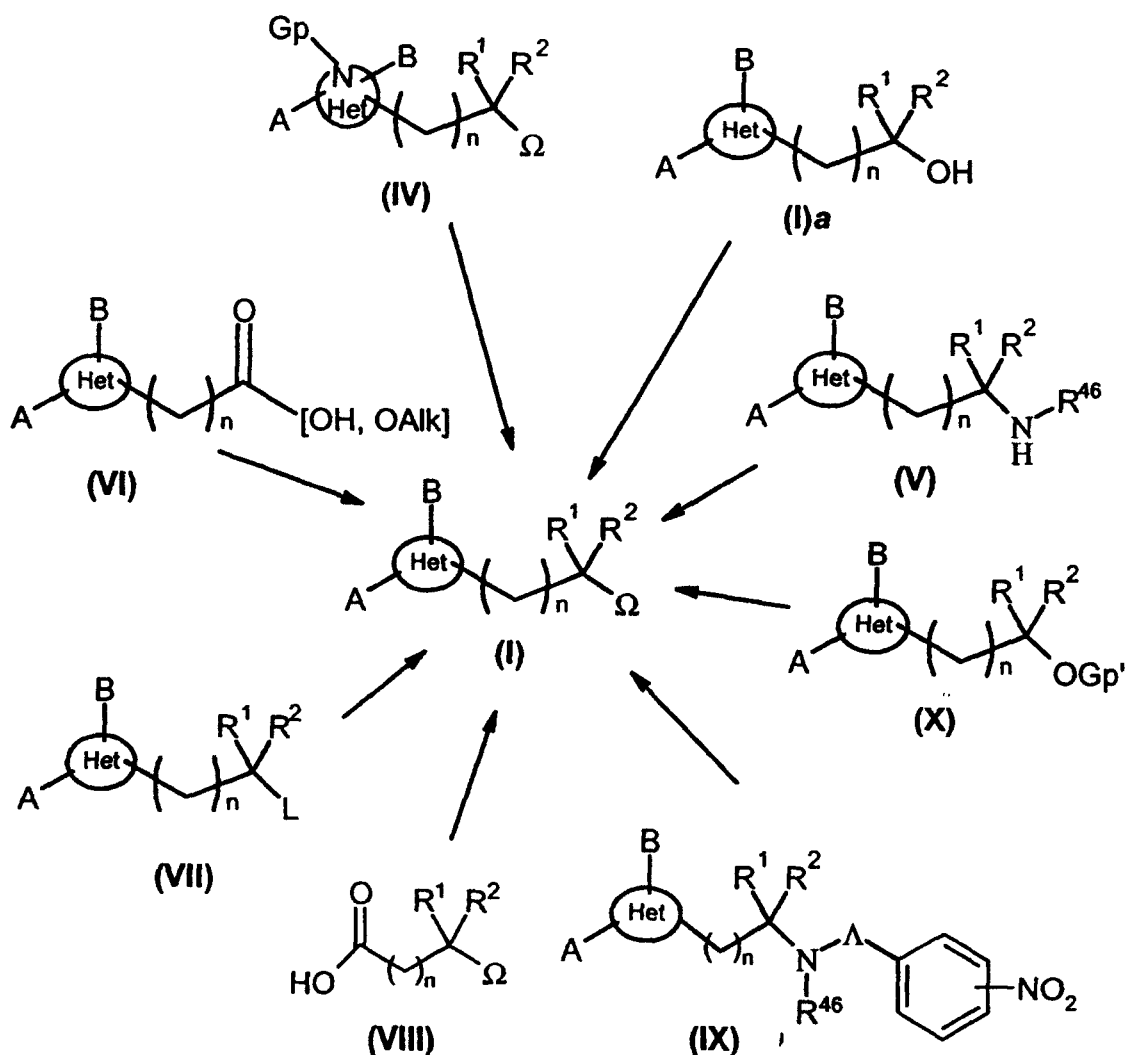
至于相当于通式(I)、(II)和(III) (其中 Het 是咪唑环) 的本发明化合物，本领域技术人员也可以查阅 PCT 专利申请 WO 99/64401。

其他相当于通式(I)、(II)和(III)的本发明化合物的制备按照类似于 PCT 专利申请 WO 98/58934 (具体参见该文献第 39 至 45 页通式(XXV)和(XXVIII)中间体的合成) 所述方式或下文所述工艺进行。

通式(I)化合物的制备

通式(I)化合物可以通过下述 8 种合成途径(方案 1)制备，从通式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)和(I)a 中间体开始，其中 A、B、 Ω 、

R^1 、 R^2 、Het 和 n 是如上所定义的，L 是离去基团，例如卤素，Alk 是烷基，Gp 是胺官能保护基团，例如 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)，Gp' 是醇官能保护基团，例如苄基、乙酸酯或甲硅烷基型基团，例如叔丁基二甲基甲硅烷基，最后 A 代表一根键或 $-(CH_2)_x-$ 、 $-\text{CO}-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_y-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 基团。当然，本领域技术人员可以选择使用除 Gp 和 Gp' 以外的保护基团，它们是已知的，尤其在 *Protective groups in organic synthesis* (有机合成中的保护基团)，第 2 版(John Wiley & Sons Inc., 1991)中提到的那些。

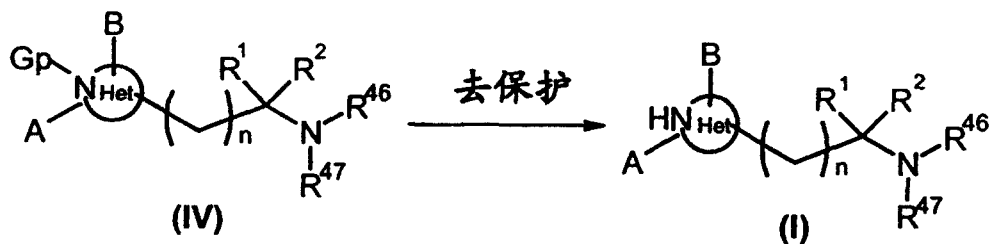


方案 1

途径 1: Het 是咪唑， Ω 是 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ ，但不是氨基甲酸酯型基团。

方案 2 通式(I)的胺和羧酰胺 (其中 A、B、 R^1 、 R^2 、 R^{46} 、 R^{47} 、Het 和

n 是如上所定义的) 是这样制备的, 例如在 Gp 代表 SEM 的情况下, 在 THF 中用氟化四丁铵(TBAF)进行通式(IV)胺的去保护, 目的是释放通式(I)化合物的杂环胺。通式(IV)被保护的胺可由 *Biorg. and Med. Chem. Lett.* (生物有机与医药化学快报), 1993, 3, 915 和 *Tetrahedron Lett.* (四面体快报), 1993, 34, 1901, 尤其是 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述通用合成途径获得。



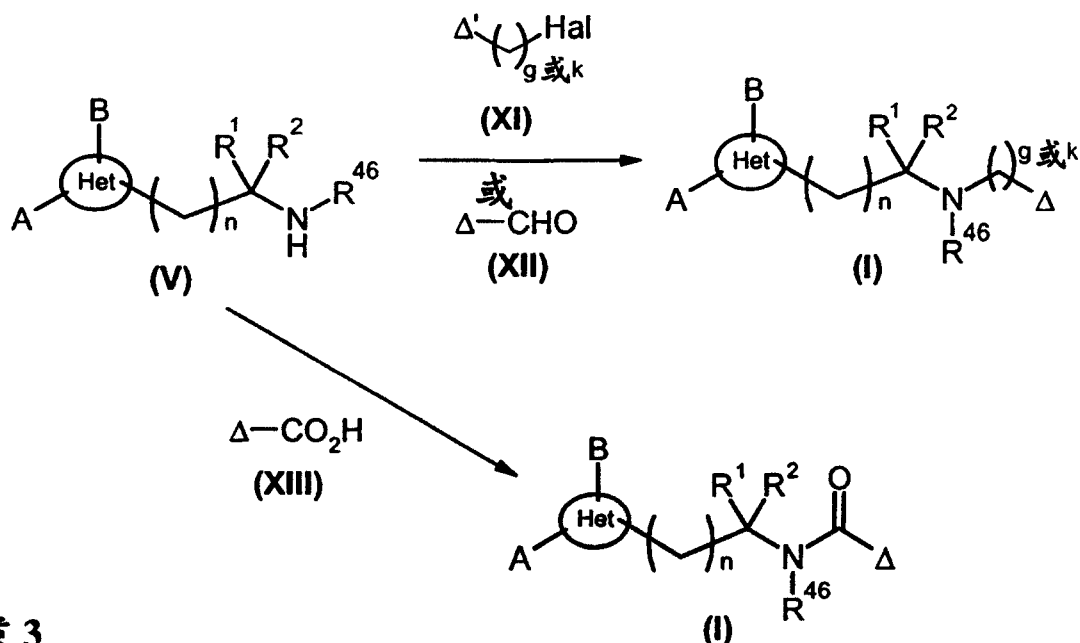
方案 2

途径 2: Het 是咪唑、噁唑或噻唑, Ω 是 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 。

方案 3 通式(I)的胺和羧酰胺[其中 A、B、 R^1 、 R^2 、 R^{46} 、Het、g、k 和 n 是如上所定义的, Δ 代表烷基、环烷基烷基、芳基烷基、芳基、丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基或羟基烷基, 若 g 或 k 不代表 0, 则 Δ' 代表烷基、环烷基烷基、芳基烷基或芳基, 或者若 g 或 k 代表 0, 则 Δ' 代表烷基、环烷基烷基、芳基烷基或优选被减活化的芳基 (也就是被吸电子基团如硝基或氰基取代的芳基)] 是这样制备的, 使通式(V)胺与通式(XIII)羧酸 (或对应的酰氯) 在标准的肽合成条件下缩合, 在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠的存在下在低级脂族醇如甲醇中且可选地在分子筛的存在下与通式(XII)醛缩合, 或者与通式(XI)卤代衍生物 (Hal = 卤原子) 缩合。具体而言, 若 Δ 代表丙二烯基、丙二烯基烷基、链烯基、炔基、氰基烷基或羟基烷基, 则在溶剂如乙腈、二氯甲烷或丙酮中在碱如三乙胺或碳酸钾的存在下, 在环境温度与溶剂回流温度之间的温度下, 使通式(V)化合物与通式(XI)卤代衍生物反应, 转化为对应的通式(I)化合物。

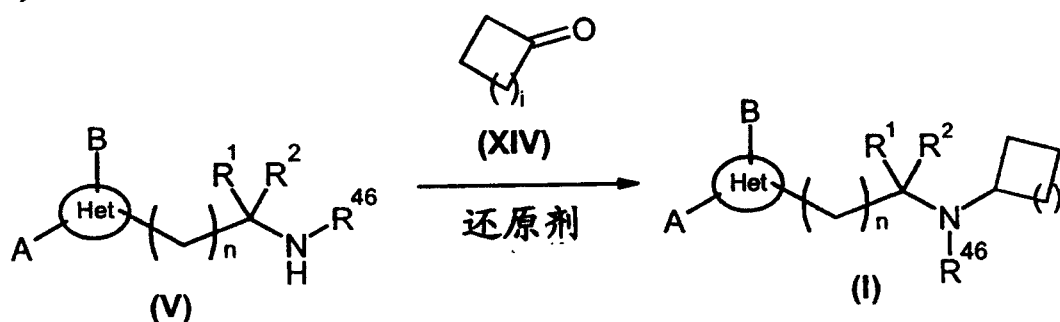
通式(V)衍生物尤其可由 *Biorg. And Med. Chem. Lett.* (生物有机与医药化学快报), 1993, 3, 915 和 *Tetrahedron Lett.* (四面体快报), 1993, 34, 1901、更具体为 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述通用合成途径获得。若 $\text{R}^{46} = \text{H}$, 通式(V)化合物例如可以按照 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述方

案加以制备（使用适当的氨基酸代替 N-Boc-肌氨酸）。



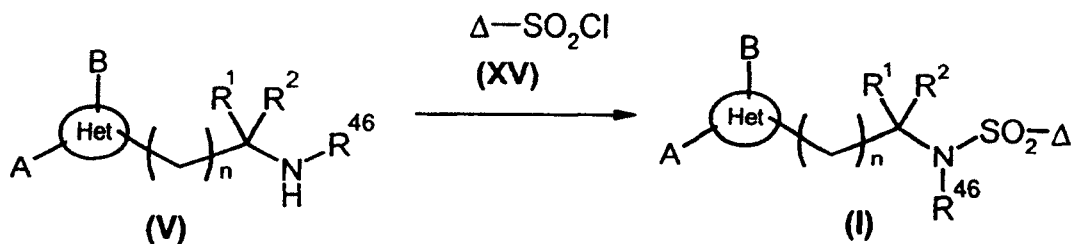
方案 3

在其中 R⁴⁷ 代表环烷基的特例中，方案 3a 通式(I)的胺（其中 A、B、R¹、R²、R⁴⁶、Het 和 n 是如上所定义的，i 代表从 0 至 4 的整数）是这样制备的，在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠或硼氢化钠的存在下，在低级脂族醇如甲醇中且可选地在分子筛的存在下，在环境温度下，使通式(V)胺与通式(XIV)环烷基酮缩合。



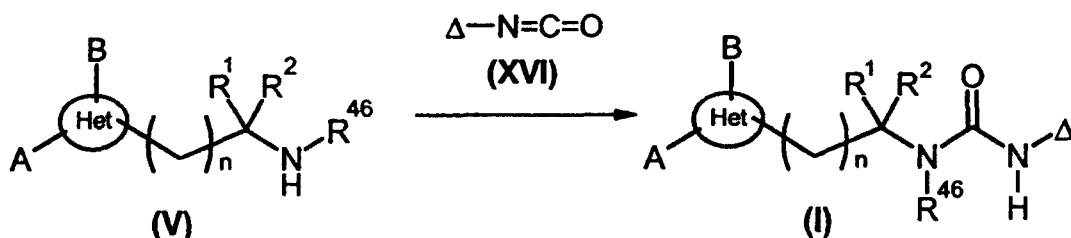
方案 3a

方案 3b 通式(I)的磺酰胺（其中 A、B、R¹、R²、R⁴⁶、Het 和 n 是如上所定义的，R⁴⁷ 代表-SO₂- Δ 基团， Δ 代表烷基、环烷基、环烷基烷基或芳基烷基）是这样制备的，在标准条件下，例如在溶剂如二甲基甲酰胺中，在环境温度下，使通式(V)胺与通式(XV)磺酰氯缩合。



方案 3b

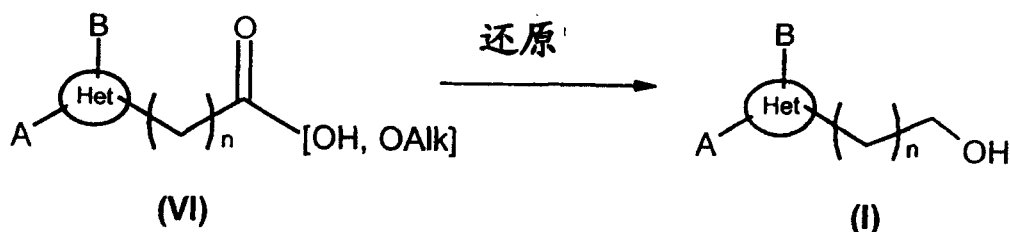
方案 3c 通式(I)的脲 (其中 A、B、R¹、R²、R⁴⁶、Het 和 n 是如上所定义的, R⁴⁷ 代表-CO-NH-Δ 基团, Δ 代表烷基、环烷基、环烷基烷基或芳基烷基) 是这样制备的, 在惰性溶剂如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中使通式(V) 胺与通式(XVI) 异氰酸酯反应。



方案 3c

途径 3: Het 是噁唑或噻唑, R¹ 和 R² 都是 H, Ω 是 OH。

方案 4 通式(I)的醇衍生物 (其中 A、B、Het 和 n 是如上所定义的, R¹ 和 R² 是氧原子) 是通过通式(VI) 酸或酯 (可由 J. Med. Chem. (医药化学杂志), 1996, 39, 237-245 和 PCT 专利申请 WO 99/09829 所述通用合成途径获得) 的还原作用得到的。该还原作用例如可以这样进行, 在非质子传递极性溶剂如四氢呋喃中, 与氢化硼或氢化铝锂或氢化二异丁基铝反应。

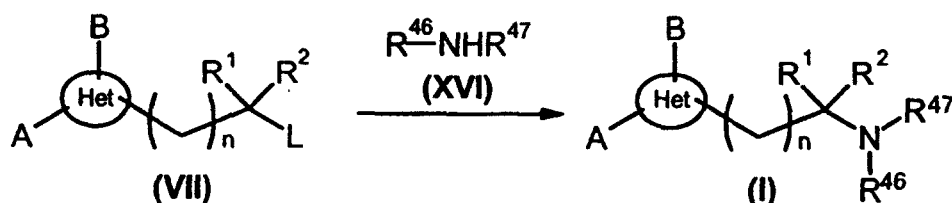


方案 4

途径 4: Het 是噁唑或噻唑, Ω 是 NR⁴⁶R⁴⁷。

方案 5 通式(I)的胺 (其中 A、B、R¹、R²、R⁴⁶、R⁴⁷、Het 和 n 是如上所定义的) 是这样制备的, 按照 J. Med. Chem. (医药化学杂志), 1996, 39, 237-245 和 PCT 专利申请 WO 99/09829 或美国专利 4,123,529 所述通用合

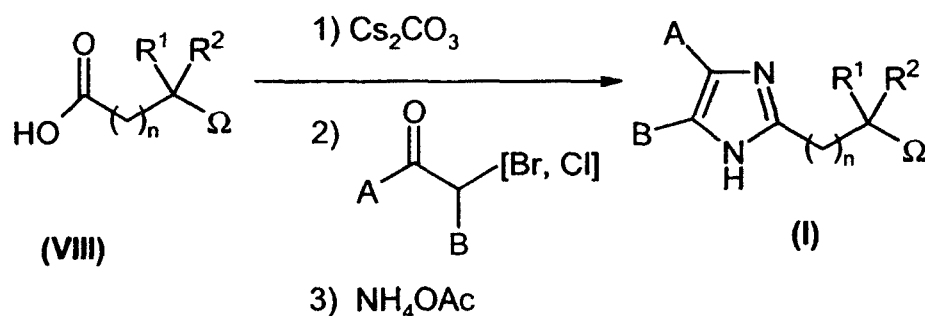
成途径,使通式 $R^{46}\text{-NHR}^{47}$ 伯胺或仲胺与通式(VII)化合物(其中 L 优选地代表卤原子 Hal,但是也可以代表甲磺酸酯或甲苯磺酸酯基)缩合。尤其在 R^{46} 和 R^{47} 与携带它们的氮原子一起构成 4 至 8 元非芳族杂环时,可以使用这种合成途径。反应通常发生在无水溶剂(例如二甲基甲酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃或丙酮)中,在碱(例如 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 ,在三乙胺的存在下)的存在下,优选地在加热下。



方案 5

途径 5: Het 是咪唑, Ω 是氨基甲酸酯型基团。

若 Ω 是氨基甲酸酯型基团,则通式(VIII)酸可以这样环化为方案 6 通式(I)的咪唑衍生物形式,即加入碳酸铯,然后与式 $\text{A-CO-CH(B)-[Br, Cl]}$ 卤代酮缩合,然后加入大为过量的乙酸铵(例如每当量通式(VIII)酸加入 15 或 20 当量)。该反应优选地在二甲苯混合物中和加热下进行(酌情还可以同时消去反应期间所生成的水)。



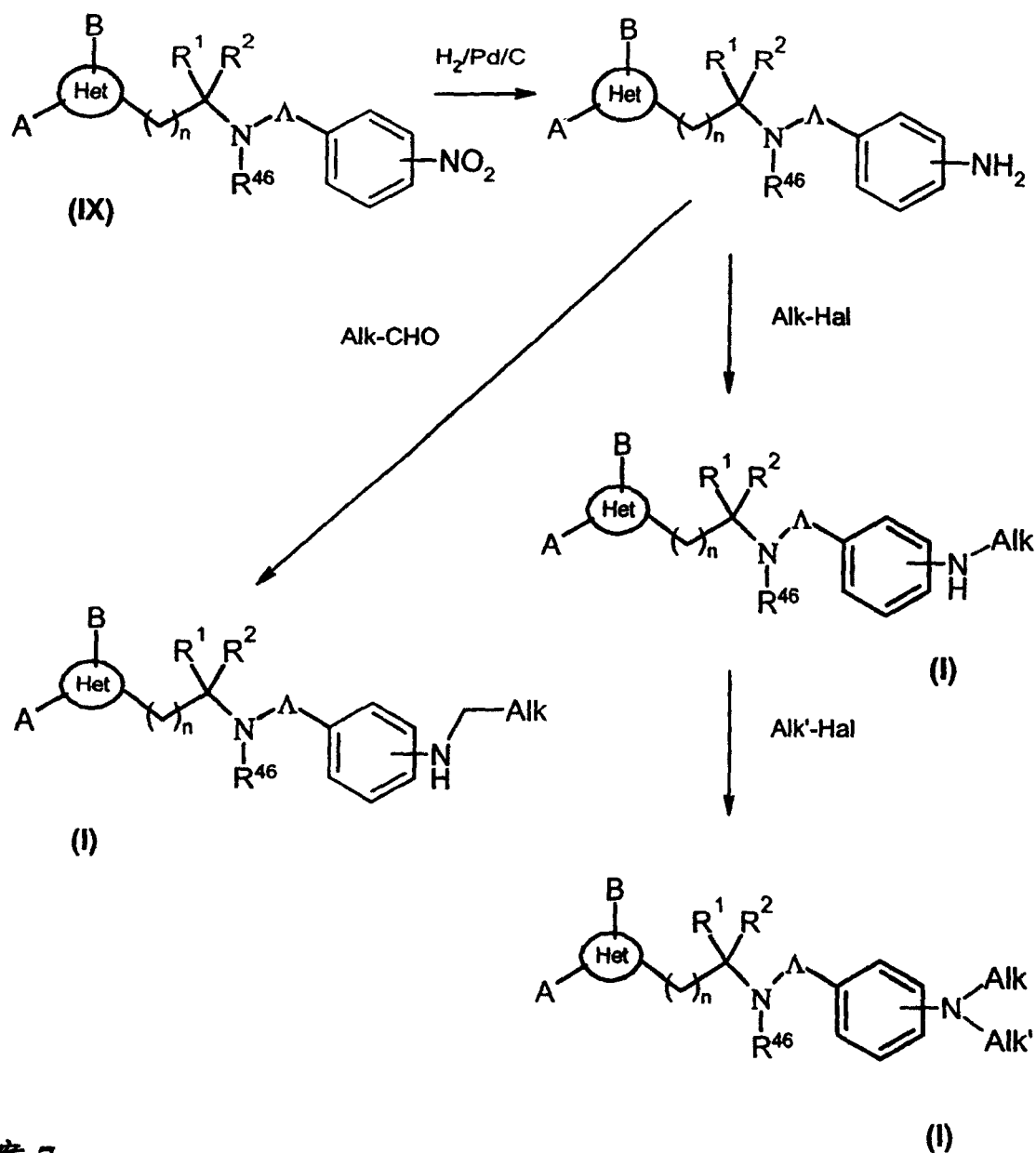
方案 6

途径 6: Het 是咪唑、噁唑或噻唑, Ω 是 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 。

见方案 7,若 Ω 是 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 基团,其中 R^{47} 是包含氨基亚苯基、烷基氨基亚苯基或二烷基氨基亚苯基型末端的基团,则通式(I)化合物(其中 A、B、Het、n、 R^1 、 R^2 和 R^{46} 是如上所定义的, Δ 代表一根键或 $-(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-(\text{CH}_2)_y-\text{O}-$ 或 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 基团, x 和 y 是从 0 至 6 的整数)可

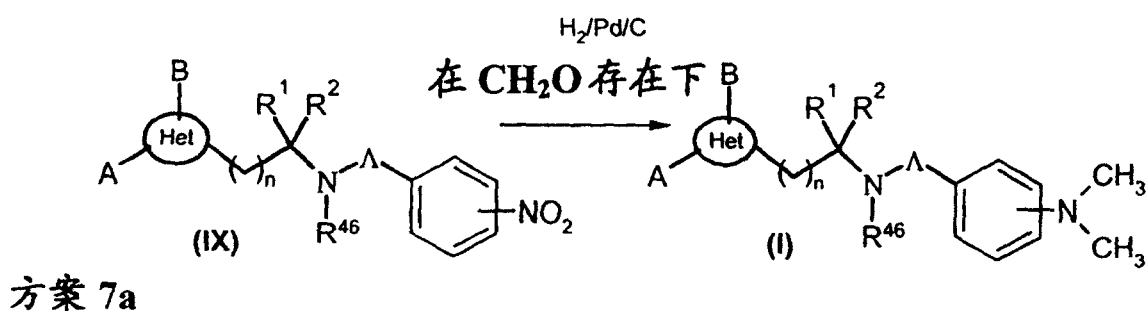
以通过通式(IX)化合物的还原作用获得,例如在溶剂如甲醇、乙醇、二氯甲烷或四氢呋喃中在披钨碳型催化剂的存在下,与氢反应。硝基官能的还原作用例如还可以这样进行,在适当的溶剂如乙酸乙酯中加热该产物与少量乙醇,反应在 SnCl_2 的存在下 (J. Heterocyclic Chem. (杂环化学杂志) (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (四面体快报) (1984), 25 (8), 839-842)或在 SnCl_2/Zn 的存在下 (Synthesis (合成), (1996), 9, 1076-1078), 在溶剂如乙醇中使用 $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$ (Synth. Com. (合成通讯) (1995) 25 (23), 3799-3803), 或者使用阮内镍,并向其中加入水合肼 (Monatshefte für Chemie, (1995), 126, 725-732), 或者在回流下,在乙醇与氯化铵的混合物中,使用铟 (Synlett (合成快报) (1998) 9, 1028)。

若 R^{47} 是氨基亚苯基、烷基氨基亚苯基或二烷基氨基亚苯基型基团 (Alk 和 Alk' 是相同或不同的烷基), 则按照本领域技术人员已知的标准反应还原通式(IX)化合物,目的是生成通式(I)苯胺衍生物,并可选地单-或二-烷基化。单-烷基化是这样进行的,与醛进行还原性胺化,或者与的等量烷基卤 Alk-Hal 进行亲核取代反应。然后酌情可以使用烷基卤 Alk'-Hal 进行第二烷基化。



方案 7

在其中 $Alk = Alk' = -CH_3$ 且 Δ 不代表 $-CH_2-$ 的特例中，在氢气流下，在溶剂如乙醇中，在钯碳型催化剂的存在下，将通式(IX)硝基衍生物用适量低聚甲醛处理（方案 7a）。

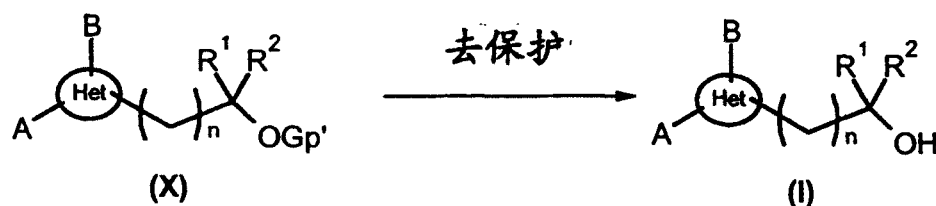


方案 7a

途径 7: Het 是咪唑、噁唑或噻唑, Ω 是 OH。

当 Ω 是 OH 时可以使用这种途径。与途径 3 相反, R^1 和 R^2 不能是氢原子。在这种情况下, 通过通式(X)的被保护醇的去保护作用可以得到方案 8 通式(I)化合物。

在 Gp' 是甲硅烷基型保护基团的情况下, 去保护例如可以这样进行, 在溶剂如四氢呋喃中, 加入氟化四叔丁铵。在 Gp' 是苄基型保护基团的情况下, 去保护将这样进行, 在溶剂如甲醇、乙醇、二氯甲烷或四氢呋喃中进行氢化作用。在 Gp' 是乙酸酯型保护基团的情况下, 去保护例如可以这样进行, 在醇性溶剂如甲醇中, 使用碳酸钠或碳酸钾。关于其他情况, 本领域技术人员查阅下列文献将是有益的: Protective groups in organic synthesis(有机合成中的保护基团), 第 2 版(John Wiley & Sons Inc., 1991)。

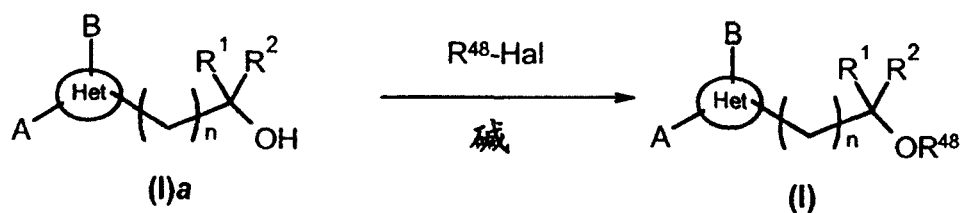


方案 8

途径 8: Het 是咪唑、噁唑或噻唑, Ω 是 OR^{48} , R^{48} 是 H。

见方案 9, 通式(I)化合物 (其中 Ω 是 OR^{48} 基团, R^{48} 是 H) 例如是从通式(I)a 醇 (它们是如前文所定义的其中 Ω 代表 OH 的通式(I)化合物) 得到的, 也就是在溶剂如二氯甲烷、乙腈、无水四氢呋喃或无水乙醚中, 在碱如碳酸钾或碳酸钠、氢化钠或三乙胺的存在下, 使后者与通式 $R^{48}-Hal$ ($Hal = Br, Cl$ 或 I) 卤化物反应。

在其中 A、B、 R^1 和 R^2 基团含有醇、酚、胺或苯胺官能团的情况下, 按照本领域技术人员已知的标准方法为这些官能团加入保护/去保护阶段可能是必要的 (方案 9 中没有表示的阶段)。



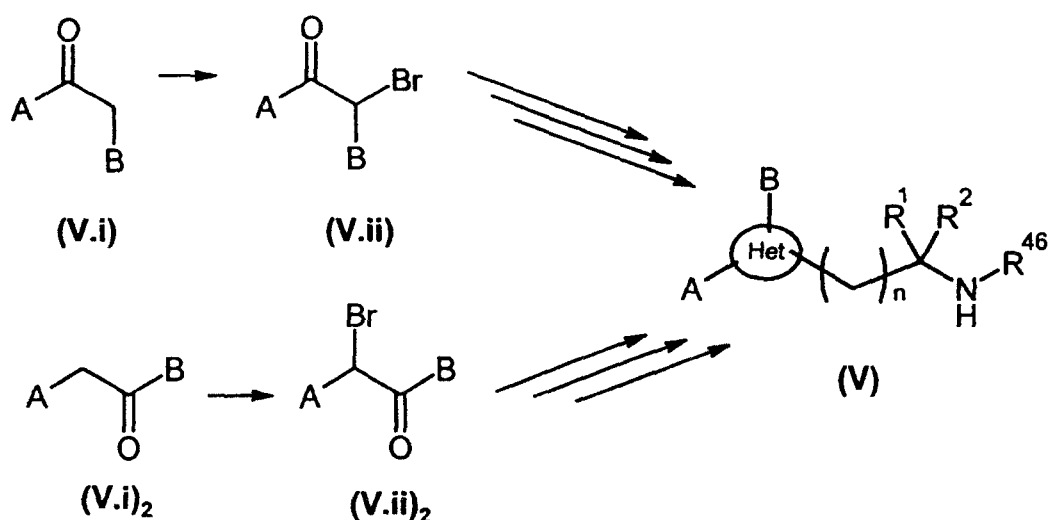
方案 9

合成中间体的制备

通式(V)的咪唑和噻唑的制备

一般概要

见方案 3.1, 通过与溴化剂的反应, 将非商业化的通式(V.i)或(V.i)₂ 酮衍生物(其中 A 和 B 是如通式(I)所定义的)转化为对应的通式(V.ii)或(V.ii)₂ α-溴-酮, 溴化剂如 CuBr₂ (J. Org. Chem. (有机化学杂志) (1964), 29, 3459)、溴 (J. Het. Chem. (杂环化学杂志) (1988), 25, 337)、N-溴琥珀酰亚胺 (J. Amer. Chem. Soc. (美国化学会志) (1980), 102, 2838), 反应在乙酸的存在下, 在溶剂如乙酸乙酯或二氯甲烷中进行, 或者使用 HBr 或 Br₂ 的乙醚、乙醇或乙酸溶液 (Biorg. Med. Chem. Lett. (生物有机与医药化学快报) (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem. (医药化学杂志) (1988), 31(10), 1910-1918; J. Am. Chem. Soc. (美国化学会志) (1999), 121, 24), 或者使用溴化树脂 (J. Macromol. Sci. Chem. (大分子科学化学杂志) (1977), A11, (3) 507-514). 在其中 A 是对-二甲氨基苯基的特例中, 有可能使用 Tetrahedron Lett. (四面体快报), 1998, 39 (28), 4987 中的操作方法。然后按照下方案 3.2 (咪唑) 和 3.3 (噻唑) 所示工艺得到通式(V)胺。



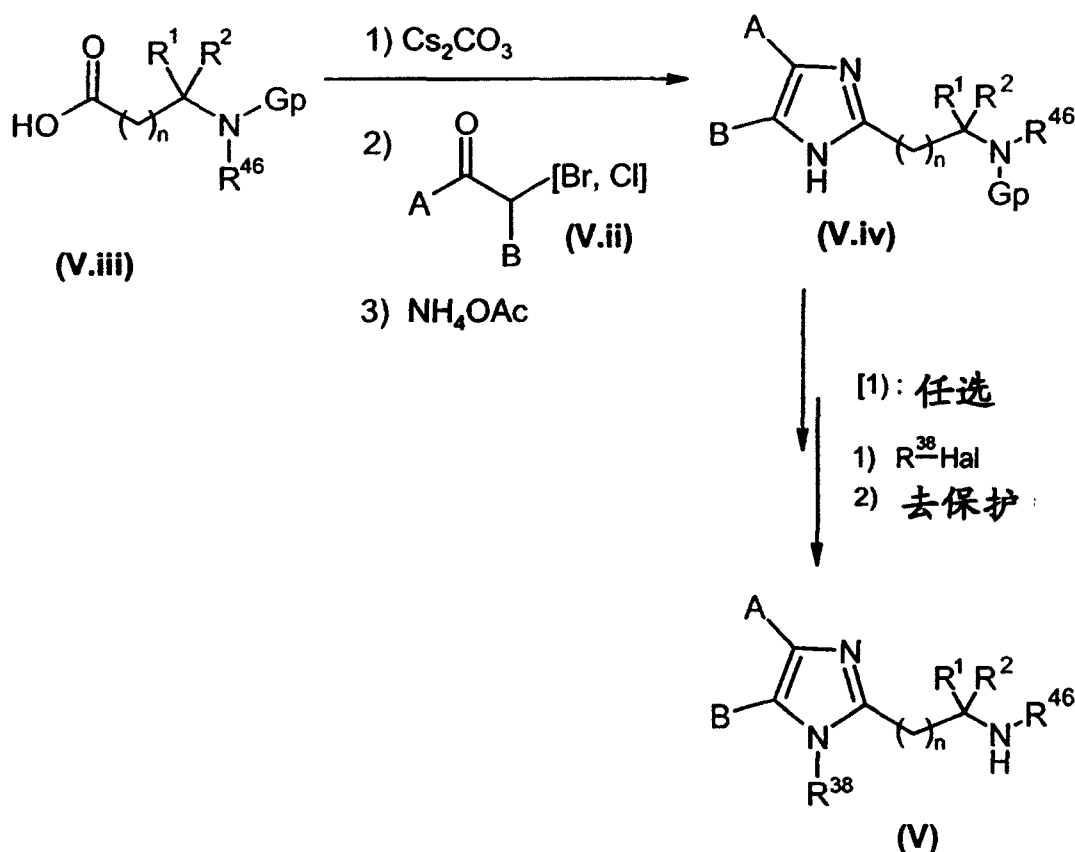
方案 3.1

作为方案 3.1 所示合成的替代选择, 本领域技术人员酌情可以使用 α-氯-酮代替 α-溴-酮。

得到通式(V)咪唑

见方案 3.2, 在溶剂如甲醇或乙醇中, 将通式(V.iii)酸 (其中 Gp 代表胺官能保护基团, 例如氨基甲酸酯型保护基团) 用 Cs_2CO_3 处理。向所回收的铯盐中加入通式(V.ii) α -卤代-酮在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中的溶液。在大为过量乙酸铵 (例如 15 或 20 当量) 的存在下, 在二甲苯 (异构体混合物) 中加热至回流, 环化中间体酮酯, 目的是生成通式(V.iv)咪唑衍生物 (可选地在反应期间消除所生成的水)。

在 R^{38} 不是 H 的情况下, 通过与卤代衍生物 $\text{R}^{38}\text{-Hal}$ (Hal = 卤原子) 反应取代通式(V.iv)化合物咪唑环的胺官能团; 然后在标准条件下去保护被保护的胺官能团 (例如: 若它是氨基甲酸酯型保护基团, 则在有机溶剂中用三氟乙酸或 HCl, 或者若保护基团是氨基甲酸苄基酯, 则在披钨碳的存在下进行氢化作用)。

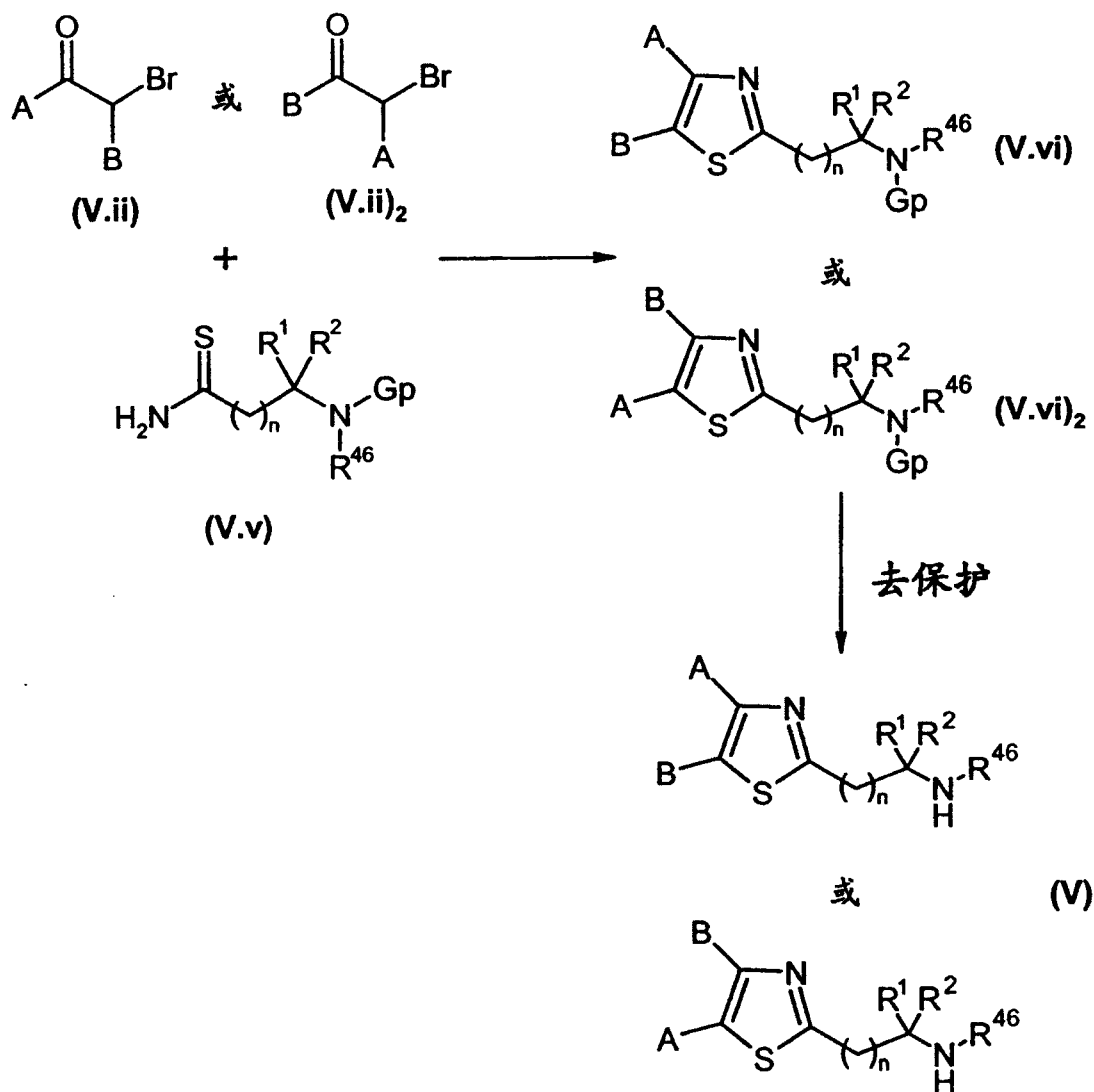


方案 3.2

得到用于制备通式(I)₁ 或(I)₂ 化合物的通式(V)噻唑

见方案 3.3, 按照文献所述实验方案 (J. Org. Chem. (有机化学杂志),

(1995), 60, 5638-5642), 将通式(V.v)硫代羧酰胺(其中 Gp 代表胺官能保护基团, 例如氨基甲酸酯型保护基团, 例如通过对应的羧酰胺与 Lawesson 试剂或 $(P_2S_5)_2$ 的反应得到) 与通式(V.ii)或(V.ii)₂ α -溴-酮反应。然后在标准条件下, 在强酸介质中(例如: 若它是氨基甲酸酯型保护基团, 则在有机溶剂中用三氟乙酸或 HCl) 去保护被保护的胺官能团, 释放通式(V)胺。

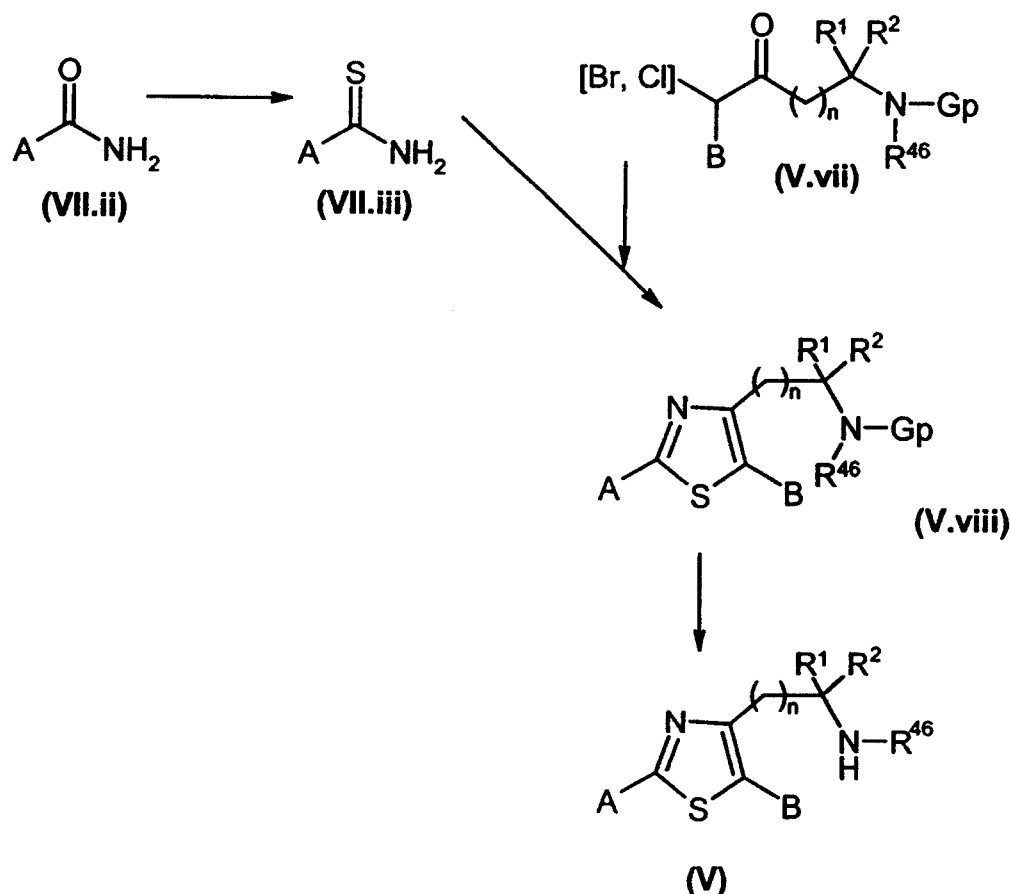


方案 3.3

得到用于制备通式(I)₃化合物的通式(V)噻唑

按照下方案 3.4 中总结的方法得到这些化合物。例如, 首先将通式(VII.ii)羧酰胺用 Lawesson 试剂或 $(P_2S_5)_2$ 处理, 然后使所得通式(VII.iii)硫代羧酰胺与通式(V.vii)卤代衍生物反应(参见 Biorg. Med. Chem. Lett. (生物有机与医药化学快报) (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem. (医药化学杂志)

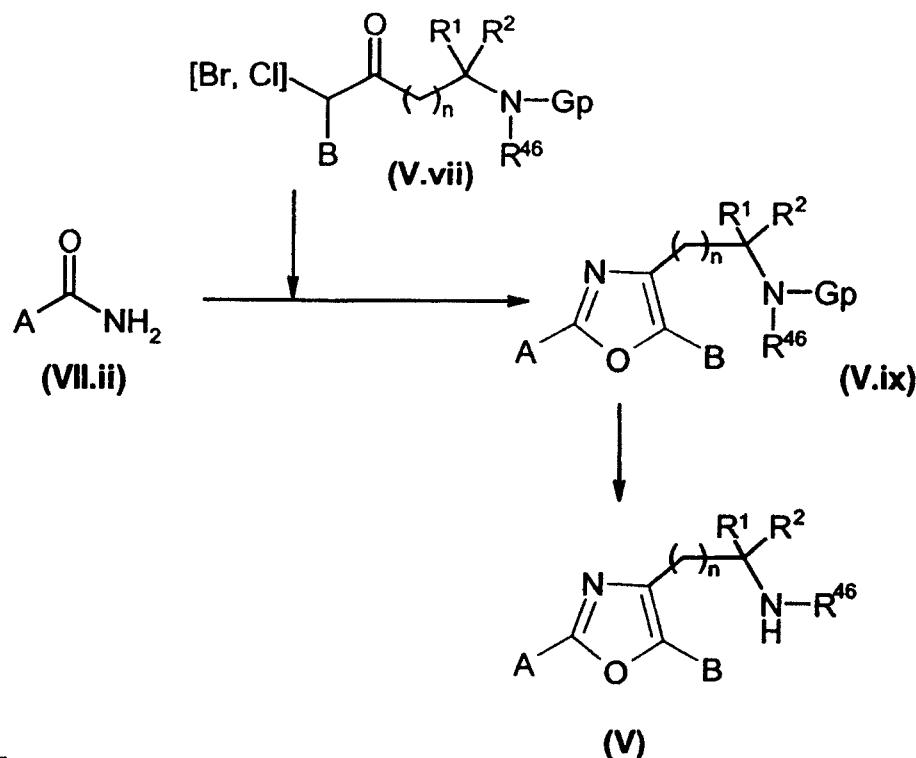
(1988), 31(10), 1910-1918; Tetrahedron Lett. (四面体快报), (1993), 34 (28), 4481-4484; J. Med. Chem. (医药化学杂志) (1974), 17, 369-371; Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl Transl) (1980) 29, 1830-1833)。然后在本领域技术人员已知的标准条件下去保护所得通式(V.viii)的被保护胺(例如:若 Gp 是氨基甲酸酯型保护基团, 则在有机溶剂中用三氟乙酸或 HCl)。



方案 3.4

得到用于制备通式(I)₃化合物的通式(V)噁唑

按照方案 3.5 中总结的方法得到这些化合物。使通式(VII.ii)羧酰胺与通式(V.vii)卤代衍生物反应。然后在本领域技术人员已知的标准条件下去保护所得通式(V.ix)的被保护胺, 目的是生成通式(V)化合物(例如: 若 Gp 是氨基甲酸酯型保护基团, 则在有机溶剂中用三氟乙酸或 HCl)。



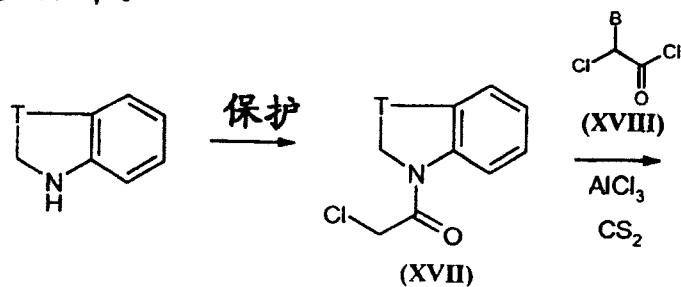
方案 3.5

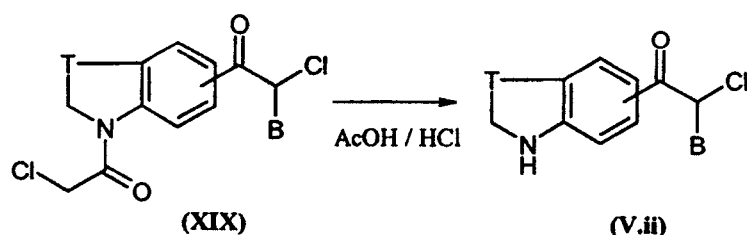
通式(V.i)酮衍生物和某些通式(V.ii)、(V.ii)₂或(V.vii) α -溴酮衍生物的制备

非商业化的通式(V.i)酮衍生物或它们的 α -溴酮同系物可从文献方法或本领域技术人员所采用的相似方法获得。具体为：

◆若 A 代表二氢吲哚基或四氢喹啉基，则通式(V.i)化合物可从文献方法获得，例如 J. Med. Chem. (医药化学杂志) (1986), 29, (6), 1009-1015 或 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (英国化学会志柏尔金汇刊 1) (1992), 24, 3401-3406；

作为替代选择，按照比 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (英国化学会志柏尔金汇刊 1) (1992), 24, 3401-3406 所述略加修改的方案可以合成通式(V.ii)化合物，其中 A 代表二氢吲哚基或四氢喹啉基，其中 R^{33} 代表 H。这种方案总结在下方案 3.6 中。





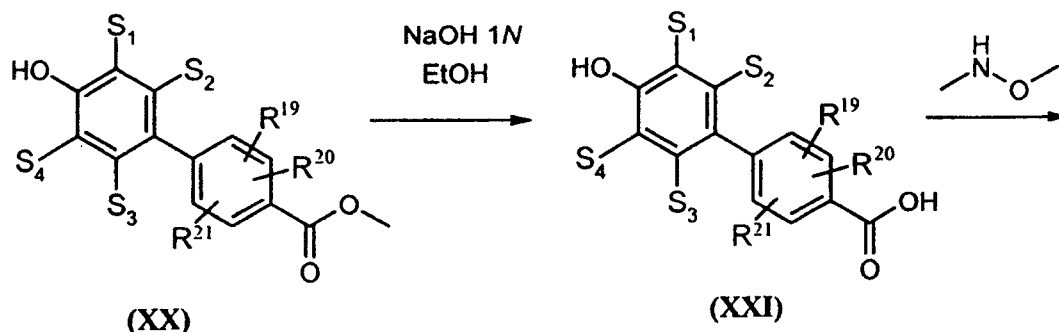
方案 3.6

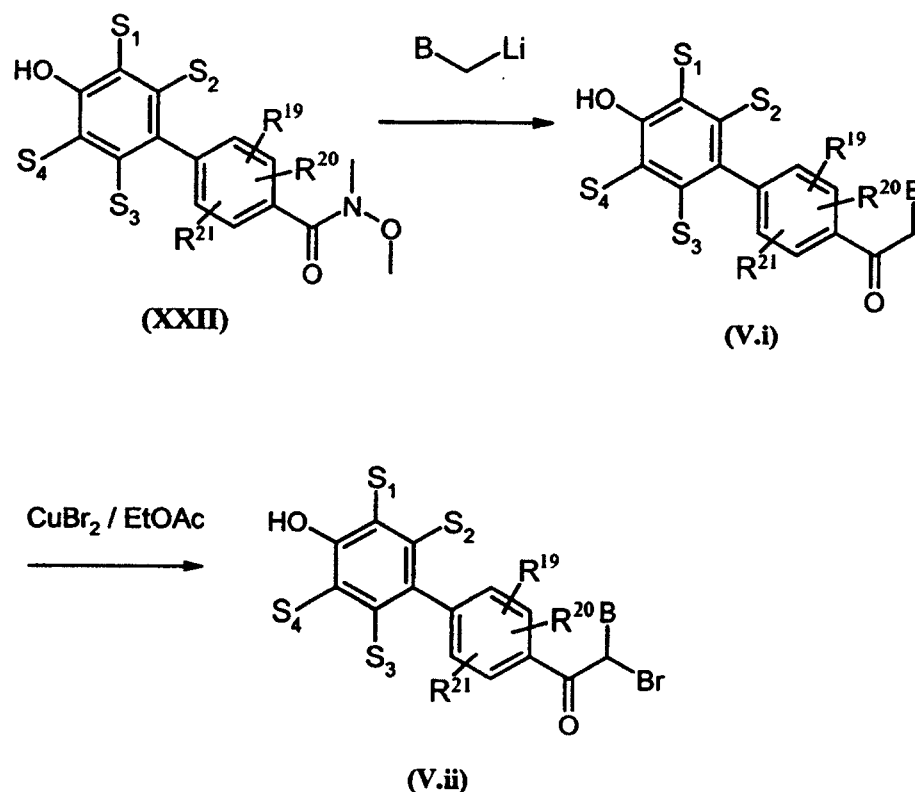
将二氢吲哚或四氢喹啉 (T 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_2-$) 用氯乙酰氯保护起来, 目的是生成通式(XVII)化合物, 再进行 Friedel-Crafts 反应(通式(XVIII)的取代的氯乙酰氯, 其中 B 具有前述含义, 在溶剂如二硫化碳中在氯化铝的存在下), 目的是生成通式(XIX)化合物。然后在酸如乙酸/HCl 混合物的存在下, 水解通式(XIX)化合物, 目的是生成通式(V.ii)化合物的间位与对位异构体混合物。通过分级结晶, 可以从溶剂如冰乙酸中分离这些异构体。

本领域技术人员将知道如何采用前述合成法, 以适应其中 A 代表二氢吲哚基或四氢喹啉基、其中 R^{33} 不代表 H 的情况。例如, 若 R^{33} 代表烷基或芳烷基, 则保护和去保护阶段将是不必要的。

◆若 A 代表 4-(4-羟基苯基)苯基型基团, 则通式(V.i)化合物可从文献方法获得, 例如 J. Org. Chem. (有机化学杂志), (1994), 59(16), 4482-4489。

作为替代选择, 例如可从下面方案 3.7 所述方法得到通式(V.i)和(V.ii)化合物, 其中 A 代表 4-(4-羟基苯基)苯基型基团。





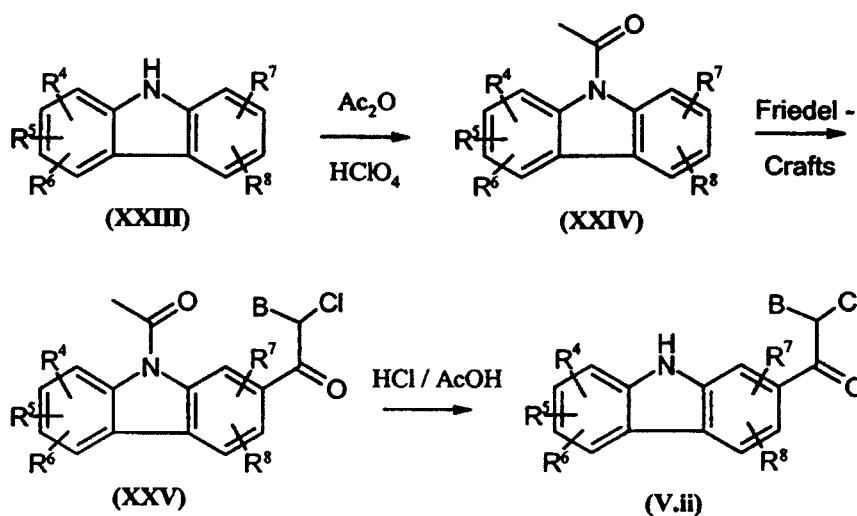
方案 3.7

见方案 3.7, 从通式(XX)酯制备通式(V.i)或(V.ii)化合物, 其中 S_1 、 S_2 、 S_3 和 S_4 独立地选自氢原子和 OH、氟基、硝基、烷基、烷氧基或如通式(I)所定义的 $-NR^{10}R^{11}$ (具体参见 Chem. Lett. (化学快报) (1998), 9, 931-932 和 Synthesis (合成) (1993), 8, 788-790)。当然, 由 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 S_1 、 S_2 、 S_3 和 S_4 取代基的性质所产生的酚或苯胺官能团可以引导本领域技术人员向方案 3.7 所示阶段中加入这些官能团的保护阶段 (随后在通式(I)化合物的合成中加入去保护阶段), 以便它们不干扰其余化学合成。水解通式(XX)酯, 目的是生成通式(XXI)酸。后者然后与 N,O-二甲基羟胺偶联 (Syn. Commun. (合成通讯) (1995), 25(8), 1255; Tetrahedron Lett. (四面体快报) (1999), 40(3), 411-414), 反应在溶剂如二甲基甲酰胺或二氯甲烷中在碱如三乙胺、二环己基碳二亚胺或盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和羟基苯并三唑的存在下进行, 目的是生成通式(XXII)中间体。通过与 MeLi 的取代反应, 从通式(XXII)化合物制备通式(V.i)化合物 (J. Med. Chem. (医药化学杂志) (1992), 35(13), 2392)。现在前述条件下, 可从通式(V.i)苯乙

酮得到通式(V.ii)溴苯乙酮。

◆若 A 代表咪唑基, 则通式(V.i)化合物可从文献方法获得, 例如 *J. Org. Chem.* (有机化学杂志), (1951), 16, 1198 或 *Tetrahedron* (四面体) (1980), 36, 3017.

作为替代选择, 按照比 *Tetrahedron* (四面体) (1980), 36, 3017 中对 A = 咪唑基所述略加修改的方案可以合成通式(V.ii)化合物, 其中 A 代表咪唑基, 其中 R⁹ 代表 H. 该方法总结在下方案 3.8 中:

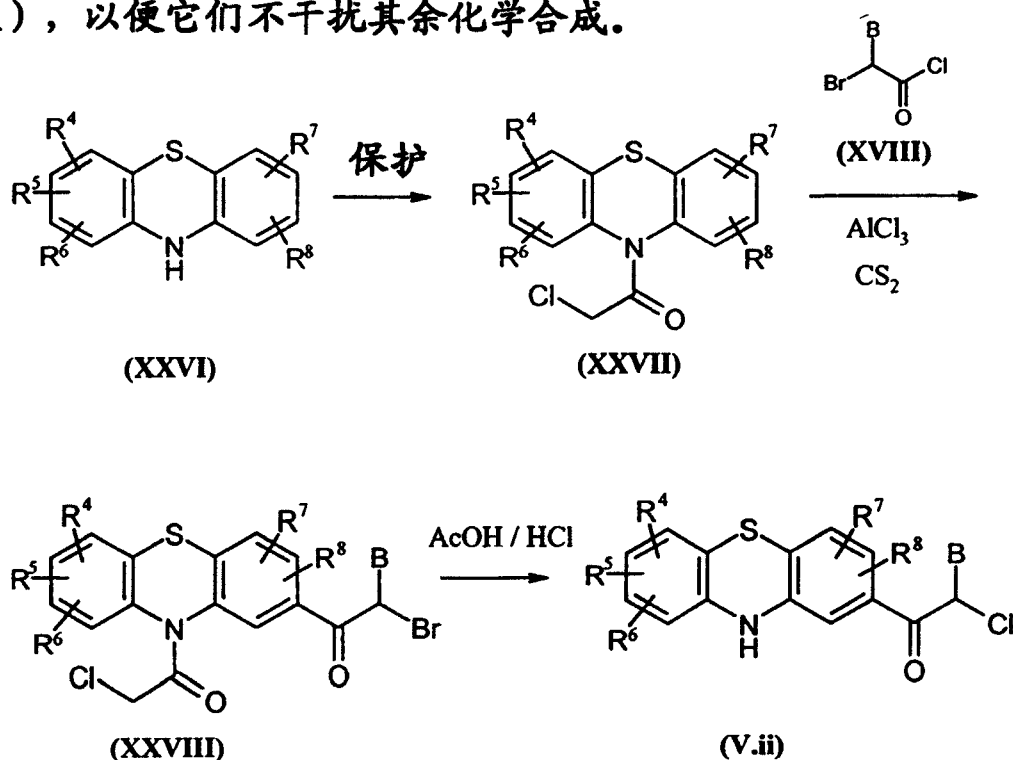


方案 3.8

将通式(XXIII)咪唑用乙酸酐保护起来, 目的是生成通式(XXIV)化合物, 再进行 Friedel-Crafts 反应 (如前文所定义通式(XVIII)的取代的氯乙酰氯, 在溶剂如二硫化碳中在氯化铝的存在下), 目的是生成通式(XXV)化合物。然后在酸如 AcOH/HCl 混合物的存在下, 水解保护胺官能的酰基, 目的是生成通式(V.ii)化合物。若 A 代表咪唑基, 其中 R⁹ 代表烷基或 -COR¹⁵ 基团 (方案 3.8 没有显示这种情况), 则最初的酰化阶段是不必要的, 方案 3.8 的后两个阶段可以得到通式(V.ii)化合物。当然, 由 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 取代基的性质所产生的酚或苯胺官能团可以引导本领域技术人员向方案 3.8 所示阶段中加入这些官能团的保护阶段 (随后在通式(I)化合物的合成中加入去保护阶段), 以便它们不干扰其余化学合成。

◆若 A 代表吩噻嗪基, 则通式(V.i)和(V.ii)中间体可从文献方法获得: *J. Heterocyclic. Chem.* (杂环化学杂志) (1978), 15, 175-176 和 *Arzneimittel Forschung* (1962), 12, 48.

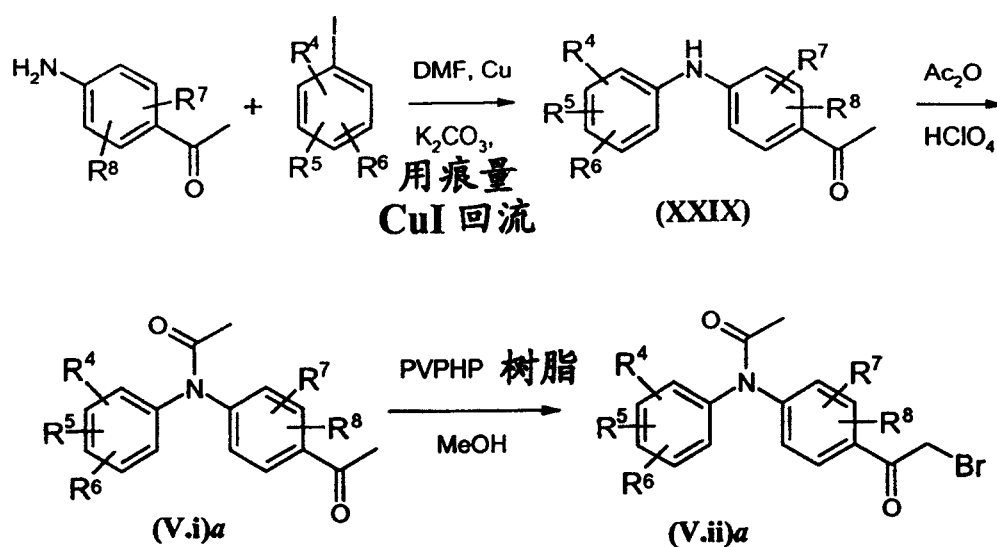
作为替代选择,按照比 *Arzneimittel Forschung* (1962), 12, 48 中对吩噻嗪基所述略加修改的方案可以制备通式(V.ii)中间体,其中 A 代表吩噻嗪基,这总结在下面方案 3.9 中(另见实施例)。将通式(XXVI)吩噻嗪用氯乙酰氯保护起来,目的是生成通式(XXVII)化合物,然后进行 Friedel-Crafts 反应(通式(XVIII)化合物,在溶剂如二硫化碳中在氯化铝的存在下),目的是生成通式(XXVIII)化合物。在该方法的最后阶段,用 HCl/乙酸水解,伴随卤素置换,得到通式(V.ii)氯酮。当然,由 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸取代基的性质所产生的酚或苯胺官能团可以引导本领域技术人员向方案 3.9 所示阶段中加入这些官能团的保护阶段(随后在通式(I)化合物的合成中加入去保护阶段),以便它们不干扰其余化学合成。



方案 3.9

◆若 A 代表苯氨基苯基,则通式(V.i)化合物可从文献方法获得,例如 *Chem. Commun.* (化学通讯), (1998), 15, (6) 1509-1510 或 *Chem. Ber.*, (1986), 119, 3165-3197, 或者本领域技术人员将采用的相似方法。

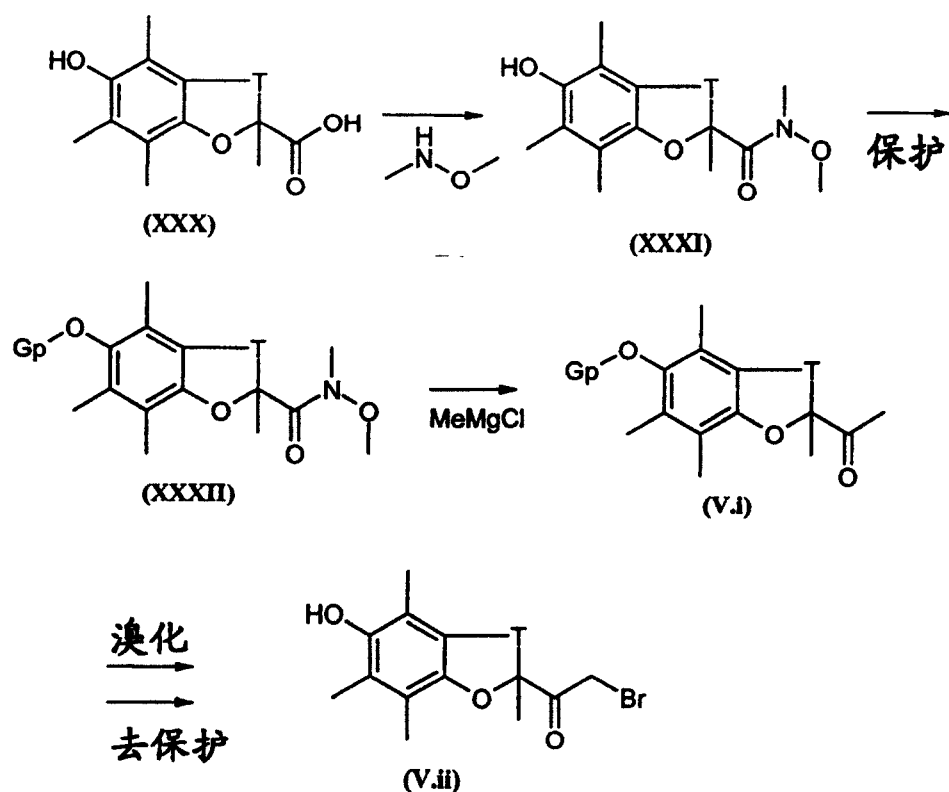
例如,按照比 *Chem. Ber.*, (1986), 119, 3165-3197 中对苯氨基苯基所述略加修改的方案可以制备通式(V.i)a 和(V.ii)a 中间体,其中 A 代表苯氨基苯基(它们相当于苯胺官能团已被乙酰化的对应通式(V.i)和(V.ii)化合物)。该方案总结在下方案 3.10 中。



方案 3.10

在(如方案 3.10 所示)其中所要合成的通式(I)化合物的 R^9 基团是氢原子或乙酰基的情况下,将在 CuI 存在下的偶联反应之后所生成的通式(XXIX)二苯基胺通过乙酰化作用保护起来,例如使用乙酸酐,目的是生成通式(V.i)a 化合物。在(方案 3.10 没有显示)其中所要合成的通式(I)化合物的 R^9 基团不是氢原子或乙酰基的情况下,按照本领域技术人员已知的标准方法用苯胺的取代阶段代替乙酰化阶段,目的是生成对应的通式(V.i)化合物。然后使通式(V.i)a (或者在方案 3.10 没有显示情况下的(V.i))化合物与溴化树脂、即 PVPHP 树脂(聚乙烯基吡啶鎓氢溴酸盐全溴化物)进行溴化反应,如 J. Macromol. Sci. Chem. (大分子科学化学杂志) (1977), A11, (3), 507-514 所述,目的是生成通式(V.ii)a (或者在方案 3.10 没有显示情况下的(V.ii))化合物。当然,由 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 取代基的性质所产生的酚或苯胺官能团可以引导本领域技术人员向方案 3.10 所示阶段中加入这些官能团的保护阶段(随后在通式(I)化合物的合成中加入去保护阶段),以便它们不干扰其余化学合成。乙酰化苯胺官能团的去保护原则上将在通式(I)化合物合成的最后阶段期间进行。

◆若 A 代表如通式(I)所定义的苯并吡喃或苯并呋喃基团, R^{32} 代表氢原子,则通式(V.i)和(V.ii)中间体可由下方案 3.11 所述方法获得。

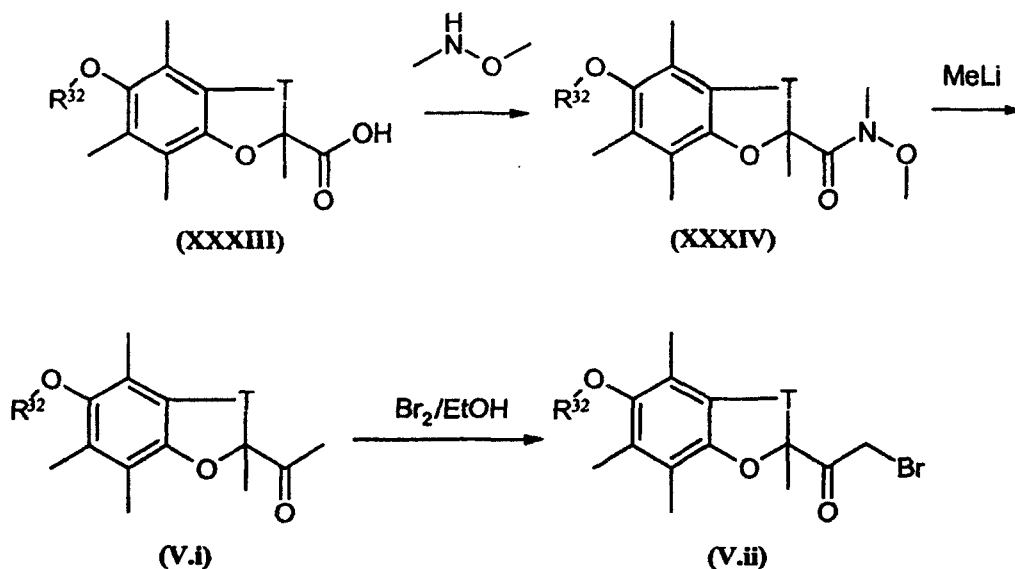


方案 3.11

按照方案 3.11，从通式(XXX)酸制备通式(V.i)和(V.ii)化合物，其中 T 是如上所定义的，Gp = 保护基团。使通式(XXX)酸与 N,O-二甲基羟胺偶联 (Syn. Commun. (合成通讯) (1995), 25(8), 1255; Tetrahedron Lett. (四面体快报) (1999), 40(3), 411-414)，反应在溶剂如二甲基甲酰胺或二氯甲烷中在碱如三乙胺、二环己基碳二亚胺或盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和羟基苯并三唑的存在下进行，目的是生成通式(XXXI)中间体。然后进行酚官能团的保护，保护为苄基化或叔丁基二甲基甲硅烷基化衍生物的形式或者被本领域技术人员已知的其他保护基团(Gp)保护，目的是生成通式(XXXII)化合物。通过与格利雅试剂 MeMgCl (J. Het. Chem. (杂环化学杂志) (1990), 27, 1709-1712) 或 MeLi (J. Med. Chem. (医药化学杂志) (1992), 35, 13) 的取代反应，从通式(XXXII)化合物制备通式(V.i)化合物。现在前述条件下，可从通式(V.i)苯乙酮得到通式(V.ii)溴苯乙酮。

作为替代选择，按照仅有 3 个阶段的方法可以制备通式(V.ii)化合物，其中 R³² 代表氢原子或烷基 (参见方案 3.12, 另见实施例)。在这种方法中，将优选地在最后阶段中按照 J. Am. Chem. Soc. (美国化学会志) (1999),

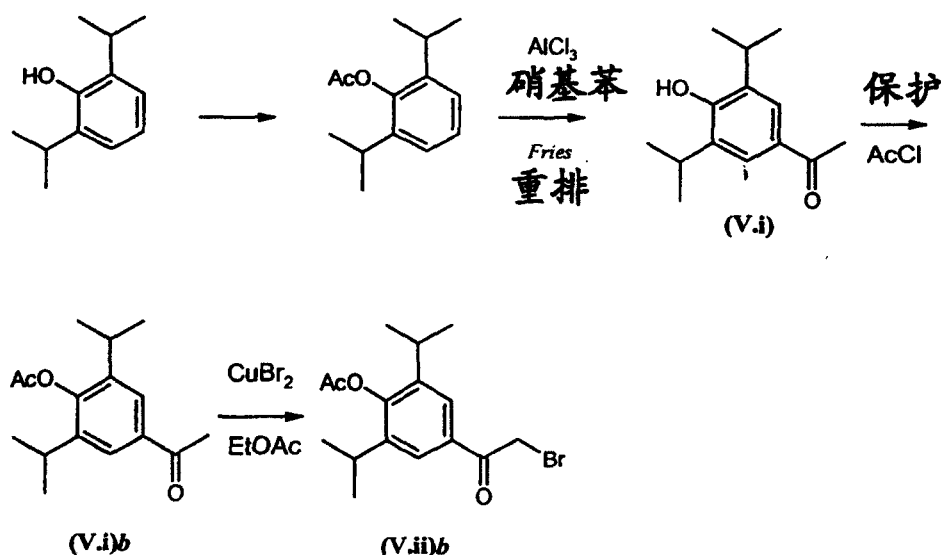
121, 24 进行通式(V.i)化合物的溴化, 目的是生成通式(V.ii)化合物。



方案 3.12

若 A 代表取代的酚基团, 则使用酚官能团已被乙酰化的如前文所定义的通式(V.ii)中间体(以下称为通式(V.ii)b 化合物)可能是必要的。具体为:

◆若 A 代表 4-羟基-3,5-二异丙基苯基, 则可以如下方案 3.13 所述制备酚官能团被乙酰基保护的式(V.ii)化合物的同系 α -溴酮衍生物。

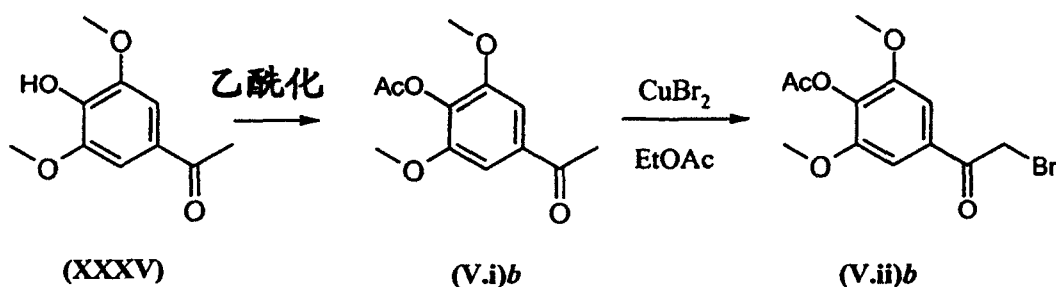


方案 3.13

将 2,6-二异丙基苯酚按照本领域技术人员已知的方法乙酰化, 例如在三氟乙酸酐的存在下使其与乙酸反应, 或者在碱如 K₂CO₃ 的存在下与乙酰氯反应。然后在氯化铝的存在下, 在溶剂如硝基苯中使乙酰化的 2,6-二异丙基苯酚同系物进行 Fries 重排, 目的是生成通式(V.i)化合物。然后将式(V.i)

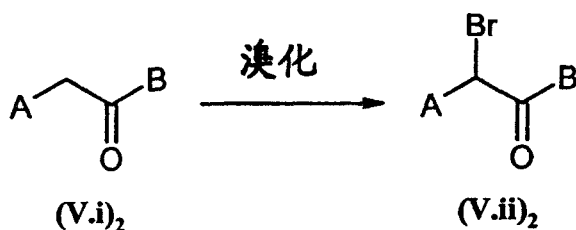
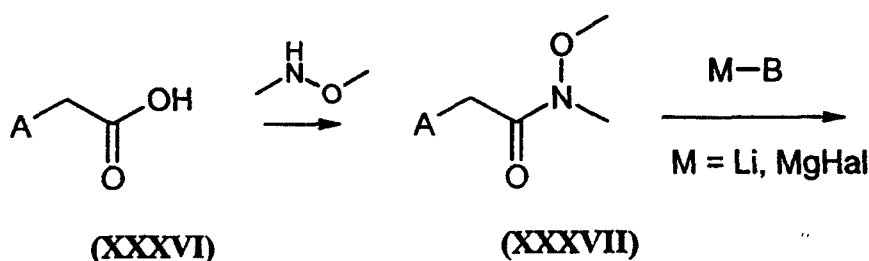
化合物乙酰化，目的是生成式(V.i)b 化合物。然后如前文所述用 CuBr_2 进行溴化，目的是生成式(V.ii)b 化合物。随后在通式(I)化合物的合成中将发生去保护，以释放酚官能团（在本领域技术人员认为最适当的时候）。

◆若 A 代表二甲氧基苯酚型基团，则可以按照与从 2,6-二异丙基苯酚衍生的式(V.ii)b 化合物所述合成相似的方式制备通式(V.ii)b 化合物，可选地在本领域技术人员范围作一些微小的修改。例如，若 A 代表 3,5-二甲氧基-4-羟基苯基，则对应的式(V.ii)b α -溴酮衍生物例如可以如方案 3.13 所述从商业化的式(XXXV)化合物加以制备：



方案 3.14

按照下方案 3.15 总结的方法可以制备通式(V.ii)₂ 化合物，其中 A 和 B 是如前文所定义的。

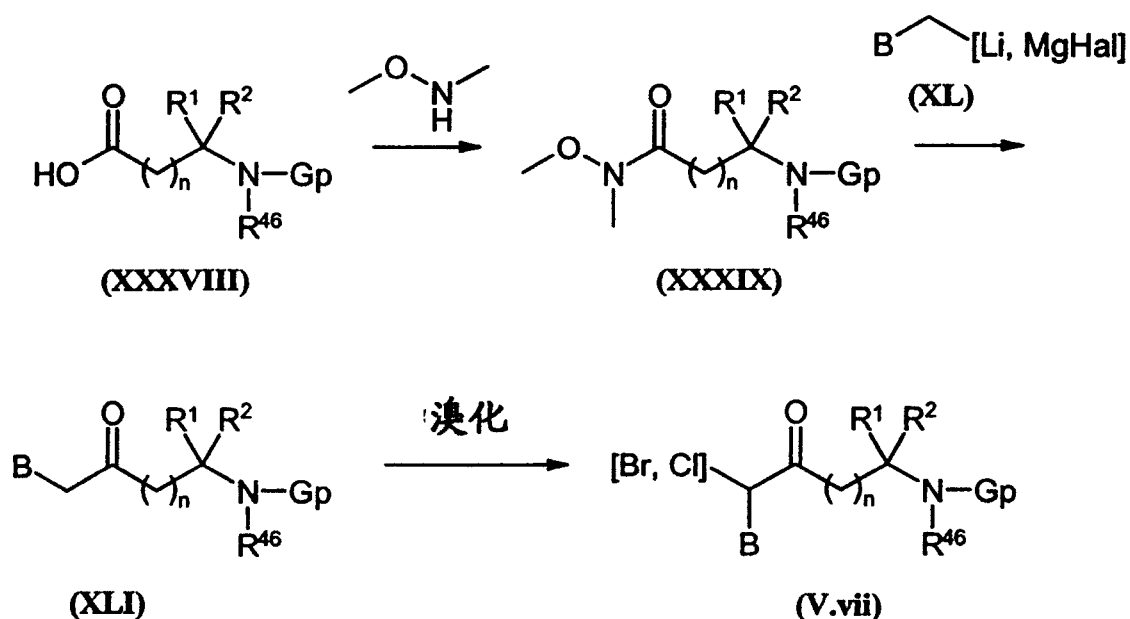


方案 3.15

使通式(XXXVI)酸与 N,O-二甲基羟胺偶联 (Syn. Commun. (合成通讯) (1995), 25(8), 1255; Tetrahedron Lett. (四面体快报) (1999), 40(3), 411-414)，反应在溶剂如二甲基甲酰胺或二氯甲烷中在碱如三乙胺、二环

己基碳二亚胺或盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和羟基苯并三唑的存在下进行,目的是生成通式(XXXVII)中间体。在溶剂如乙醚或无水四氢呋喃中,用通式 B-M 的锂化合物或镁化合物衍生物取代通式(XXXVII)化合物,其中 M 代表 Li 或 MgHal (Hal = I、Br 或 Cl),制备通式(V.i)₂ 化合物。现在前述条件下,可从通式(V.i)₂ 酮得到通式(V.ii)₂ α-溴-或α-氯-酮。

此外,非商业化的通式(V.vii) α-卤代酮衍生物可从文献方法获得。具体而言,它们可以按照方案 3.16 中总结的工艺得到。



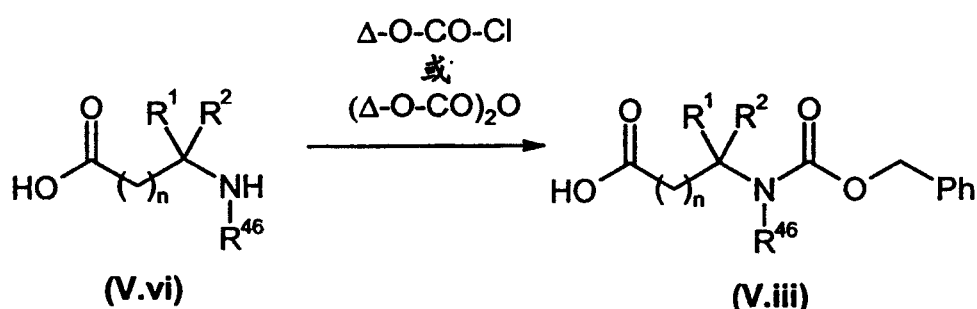
方案 3.16

按照本领域技术人员已知的方法,用氨基甲酸酯型基团保护对应的氨基酸,得到通式(XXXVIII)的被保护氨基酸。然后使通式(XXXVIII)酸与 N,O-二甲基羟胺偶联 (Syn. Commun. (合成通讯) (1995), 25(8), 1255; Tetrahedron Lett. (四面体快报) (1999), 40(3), 411-414), 反应在溶剂如二甲基甲酰胺或二氯甲烷中在碱如三乙胺、二环己基碳二亚胺或盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和羟基苯并三唑的存在下进行,目的是生成通式(XXXIX)中间体。在溶剂如乙醚或无水四氢呋喃中,用通式(XL)的锂化合物或镁化合物衍生物取代通式(XXXIX)化合物(其中 Hal = I、Br 或 Cl),制备通式(XLI)化合物。现在前述条件下,可从通式(XLI)苯乙酮得到通式(V.vii)溴-或氯-苯乙酮。

作为替代选择,本领域技术人员还可以使用或者采用 *Angew. Chem. Int. (应用化学国际版)* (1998), 37 (10), 411-414, *Liebigs Ann. Chem. (莱比锡化学纪事)* (1995), 1217 或 *Chem. Pharm. Bull. (化学与药学通报)* (1981), 29(11), 3249-3255 所述合成法。

通式(V.iii)酸衍生物的制备

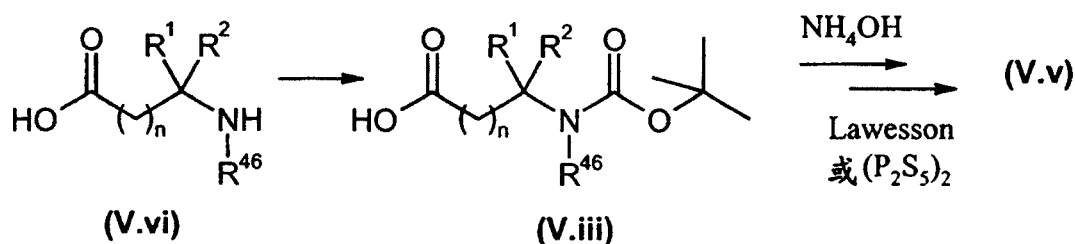
见方案 3.17,在本领域技术人员已知的标准条件下,可以直接通过商业化的通式(V.vi)氨基酸与氯甲酸(芳)烷基酯或碳酸二(芳)烷基酯型化合物(Δ 代表烷基或苄基)的反应得到通式(V.iii)酸衍生物。



方案 3.17

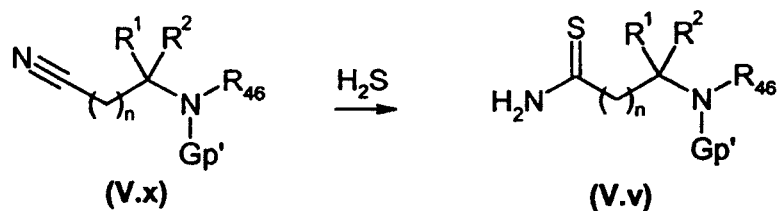
通式(V.v)化合物的制备

通式(V.v)硫代羧酰胺可以分三个阶段得到,如下方案 3.18 所示,从通式(V.vi)化合物开始。首先将通式(V.vi)氨基酸的胺官能团在标准条件下用 t Bu-O-CO-Cl 或 $(t$ Bu-O-CO) $_2$ O (或本领域技术人员已知的其他保护基团)保护起来,然后通过文献所述方法将所得中间体转化为其对应的酰胺(例如参见 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (英国化学会志柏尔金汇刊 1), (1998), 20, 3479-3484 或 PCT 专利申请 WO 99/09829)。最后,将羧酰胺转化为通式(V.v)硫代羧酰胺,例如在溶剂如二噁烷或四氢呋喃中,优选地在环境温度与混合物回流温度之间的温度下,与 Lawesson 试剂反应,或者在本领域技术人员已知的标准条件下与 $(P_2S_5)_2$ 反应。



方案 3.18

作为替代选择, 见方案 3.19, 也可以这样得到通式(V.v)硫代羧酰胺, 在本领域技术人员已知的标准条件下, 向对应的通式(V.x)氰基衍生物上加入 H_2S .

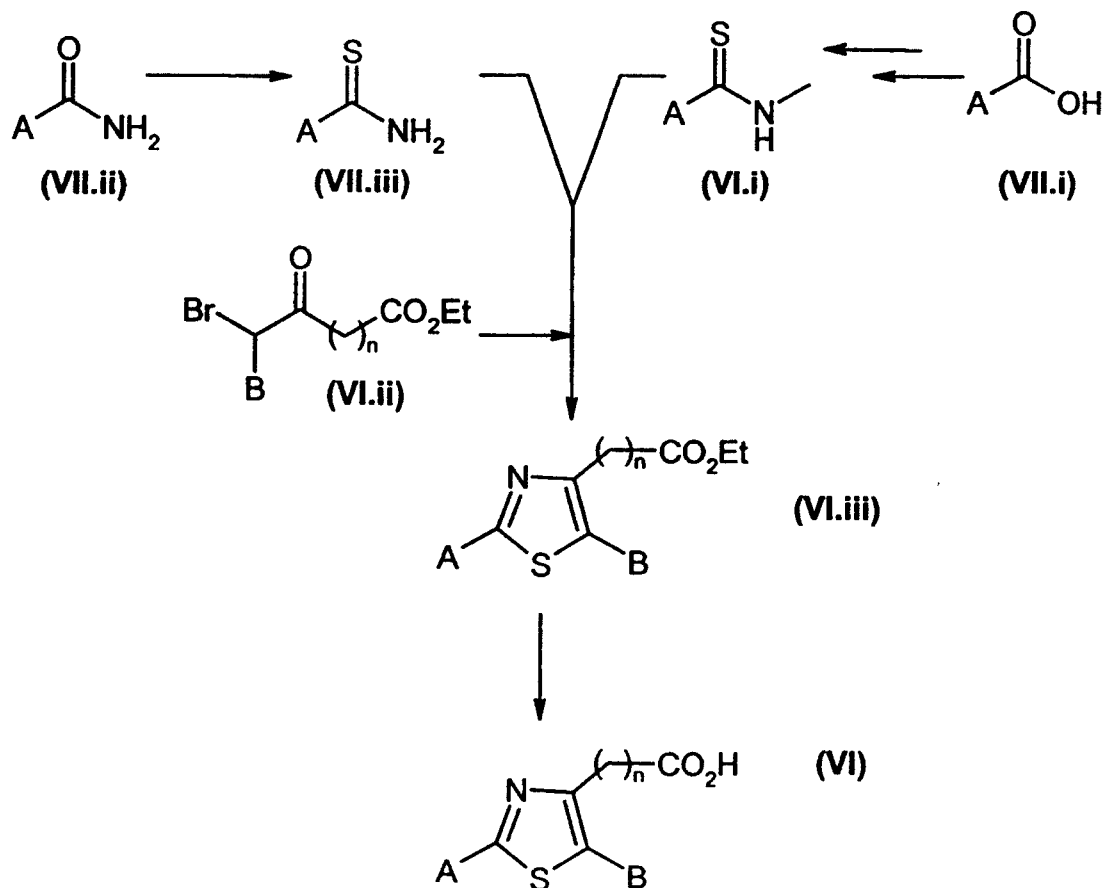


方案 3.19

通式(VI)酸的制备

通式(VI)噻唑衍生物的制备

从噻唑衍生的通式(VI)酸可以按照下方案 4.1 所示工艺制备。



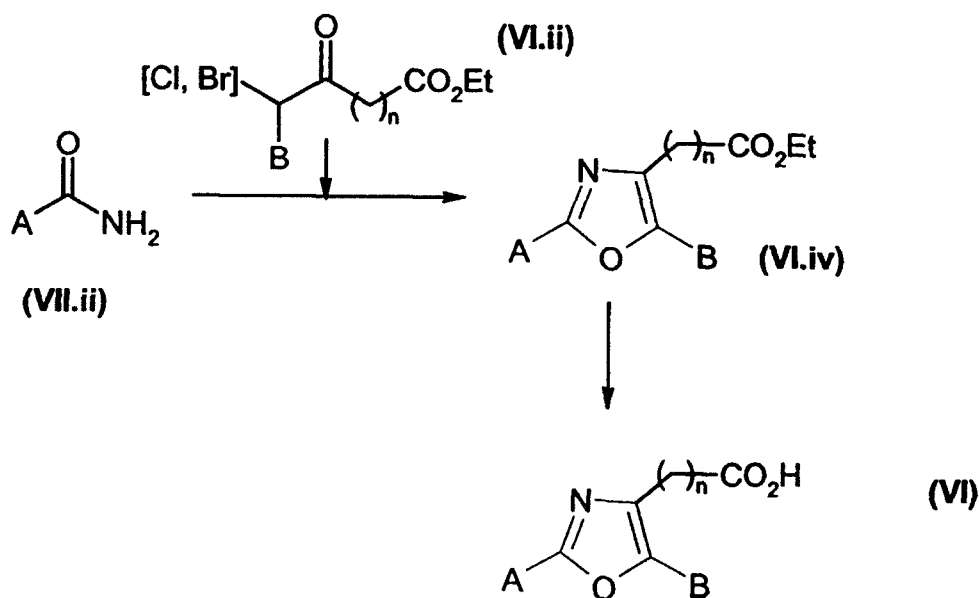
方案 4.1

将通式(VII.ii)羧酰胺在标准条件下处理, 目的是生成通式(VII.iii)硫代羧酰胺, 例如用 Lawesson 试剂处理, 或者在本领域技术人员已知的标准

条件下用 $(P_2S_5)_2$ 处理。作为替代选择,将通式(VII.i)酸这样活化,先通过1,1'-羰基二咪唑的作用,再在非质子传递极性溶剂如四氢呋喃中用甲胺处理。将所得羧酰胺中间体在标准条件下转化为通式(VI.i)硫代羧酰胺,例如用Lawesson试剂处理,或者在本领域技术人员已知的标准条件下用 $(P_2S_5)_2$ 处理。然后使通式(VII.iii)或(VI.i)硫代羧酰胺与通式(VI.ii)化合物反应,例如在回流下加热,在溶剂如苯、二噁烷或二甲基甲酰胺中。然后可以在醇性介质或LiOH的四氢呋喃溶液中,通过碱如钾碱的作用皂化所得通式(VI.iii)酯,目的是生成通式(VI)酸。

通式(VI)噁唑的酸衍生物的制备

从噁唑衍生的通式(VI)酸可以按照下方案4.2所示工艺制备。

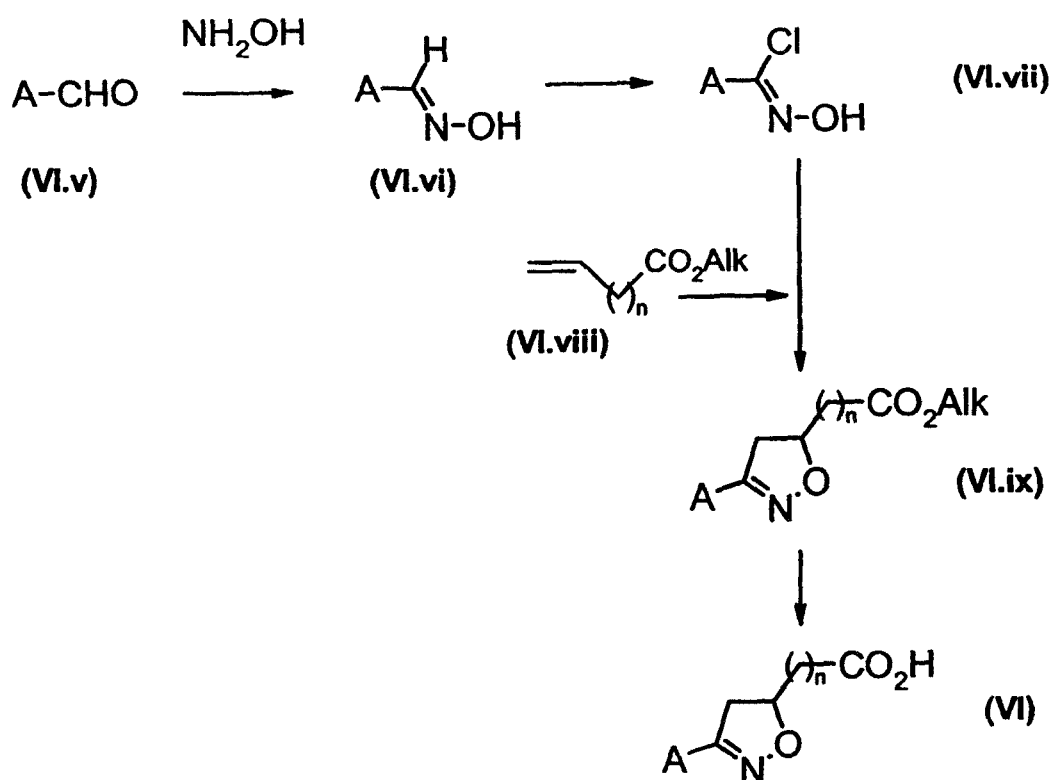


方案 4.2

使通式(VII.ii)羧酰胺与通式(VI.ii)化合物反应,同时加热,例如在回流下,在有或没有溶剂如二甲基甲酰胺的存在下。然后可以在醇性介质或LiOH的四氢呋喃溶液中,通过碱如钾碱的作用皂化所得通式(VI.iv)酯,目的是生成通式(VI)酸。

通式(VI)异噁唑啉的酸衍生物的制备

用于制备通式(I)₄化合物的通式(VI)异噁唑啉的酸衍生物可以按照下方案4.3所示工艺制备。



方案 4.3

从异噁唑啉衍生的通式(VI)酸可以如下制备：使商业化的通式(VI.v)醛与盐酸羟胺反应。按照文献所述实验方案，通过在 DMF 中与 N-氯琥珀酰亚胺反应，将所得通式(VI.vi)肟活化为通式(VI.vii)氯化肟的形式，然后与通式(VI.viii)酯反应（其中 Alk 代表烷基），目的是生成异噁唑啉衍生物（Tetrahedron Lett. (四面体快报), 1996, 37 (26), 4455; J. Med. Chem. (医药化学杂志), 1997, 40, 50-60 和 2064-2084）。然后按标准方式进行通式(VI.ix)异噁唑啉的皂化（例如在醇性溶剂中通过 KOH 的作用，或者在诸如四氢呋喃等溶剂中通过 LiOH 的作用），目的是生成通式(VI)酸衍生物。

非商业化的通式(VI.x)不饱和酯可以按照文献所述方法制备（J. Med. Chem. (医药化学杂志), 1987, 30, 193; J. Org. Chem. (有机化学杂志), 1980, 45, 5017）。

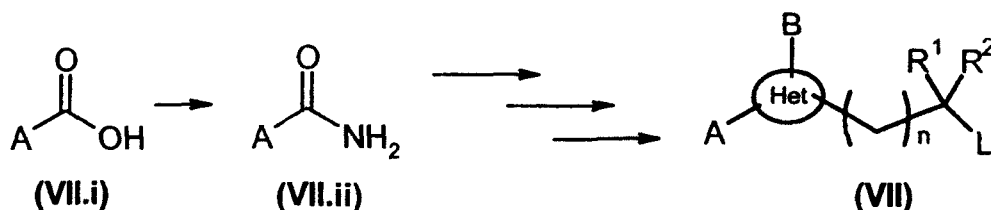
通式(VII)噻唑和噁唑的制备

一般概要

见方案 5.1, 通过文献所述方法将通式(VII.i)酸转化为对应的通式(VII.ii)羧酰胺（例如参见 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (英国化学会志柏尔金汇刊 1), (1998), 20, 3479-3484 或 PCT 专利申请 WO 99/09829）。然后可以按照下方方案 5.2 与 5.3（噻唑）和方案 5.4（噁唑）所示工艺，按标准方式得

到通式(VII)化合物。

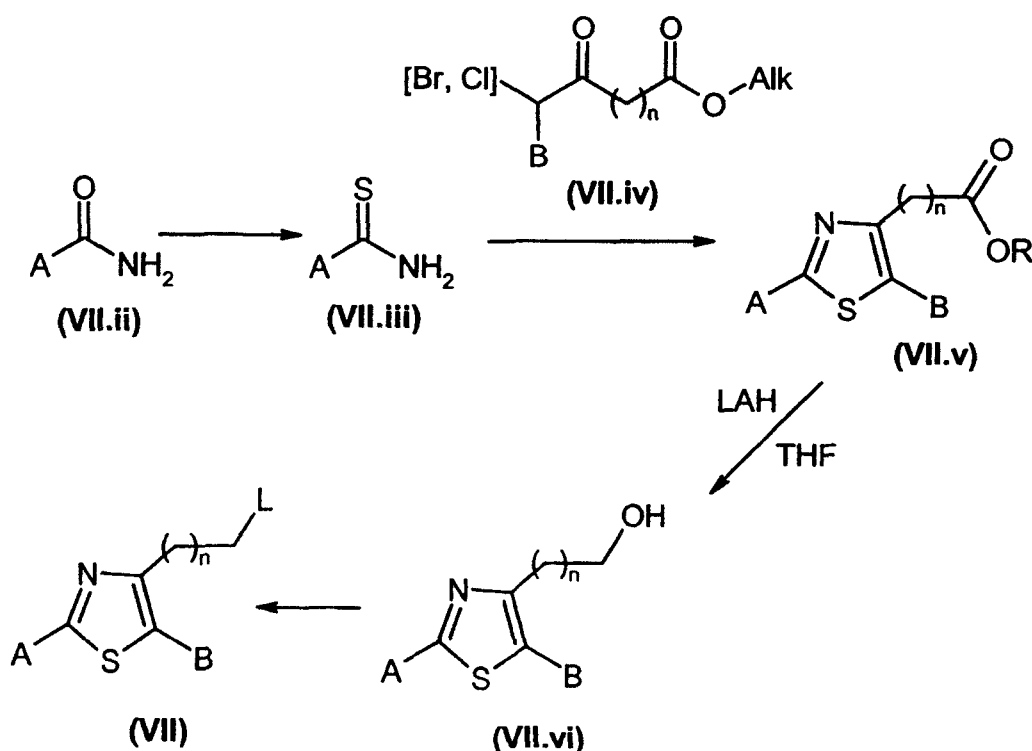
这种合成途径可用于制备相当于通用子式(I)₁和(I)₃的化合物。



方案 5.1

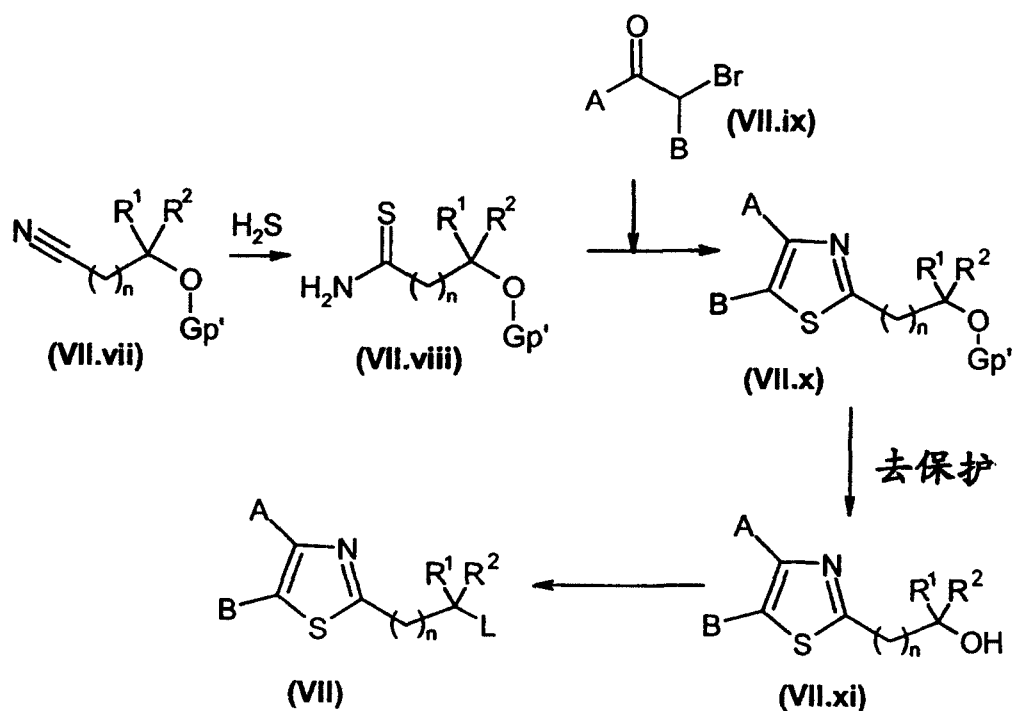
得到通式(VII)噻唑

若 R¹和 R²都代表 H, 则用于制备通式(I)₃化合物的通式(VII)噻唑可以按照方案 5.2 中总结的方法制备。在 Lawesson 试剂的存在下, 在溶剂如二噁烷或苯中, 优选地在环境温度与混合物回流温度之间的温度下, 将通式(VII.ii)羧酰胺转化为对应的通式(VII.iii)硫代羧酰胺。然后将通式(VII.iii)硫代羧酰胺用通式(VII.iv) α-卤代酮基酯处理, 其中 Alk 代表烷基(例如甲基、乙基或叔丁基), 目的是生成通式(VII.v)酯, 使其还原为对应的通式(VII.vi)醇, 例如在溶剂如四氢呋喃中, 通过氢化铝锂或氢化二异丁基铝的作用。然后可以按照本领域技术人员已知的方法将后者转化为通式(VII)卤代衍生物, 例如在溴代衍生物(L = Br)的情况下, 在三苯膦的存在下, 在二氯甲烷中, 在环境温度下, 与 CBr₄ 反应。



方案 5.2

用于制备通式(I)₁化合物的通式(VII)噻唑可以按照方案 5.3 中总结的方法制备。在溶剂如乙醇中，在三乙醇胺的存在下，优选地在环境温度与混合物回流温度之间的温度下，通过 H₂S 的作用，将通式(VII.vii)氰基衍生物[其中 Gp' 是醇官能团保护基团(例如苄基或-CO-p 基团，其中 p 代表烷基，例如甲基或叔丁基)]转化为对应的通式(VII.viii)硫代羧酰胺。然后将通式(VII.viii)硫代羧酰胺用通式(VII.ix) α-卤代酮处理，目的是生成通式(VII.x)化合物，再按照本领域技术人员已知的方法去保护，目的是生成对应的通式(VII.xi)醇(例如若 Gp' 是乙酸酯型保护基团，则通过碳酸钠水溶液的作用就地除去之)。然后可以按照本领域技术人员已知的方法将后者转化为通式(VII)卤代衍生物，例如在溴代衍生物(L = Br)的情况下，在三苯膦的存在下，在二氯甲烷中，在环境温度下，与 CBr₄ 反应。

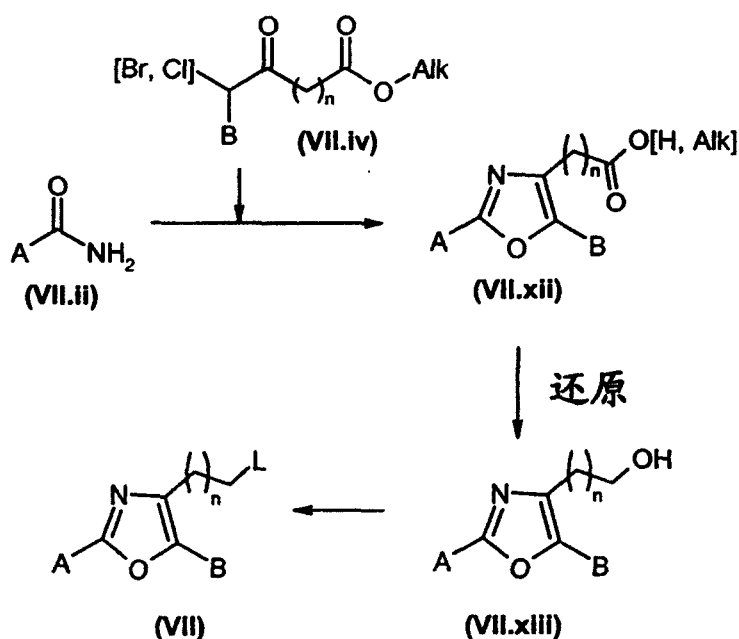


方案 5.3

得到通式(VII)噻唑

若 R¹ 和 R² 都代表 H，则用于制备通式(I)₃化合物的通式(VII)噻唑可以按照方案 5.4 中总结的方法制备。将通式(VII.ii)羧酰胺用通式(VII.iv) α-卤代酮基酯处理，其中 Alk 代表烷基(例如甲基、乙基或叔丁基)，目的

是生成通式(VII.xii)酯/酸。使后者还原为对应的通式(VII.xiii)醇，例如若从酯开始，则在溶剂如四氢呋喃中，通过氯化铝锂或氯化二异丁基铝的作用，若从酸开始，则在四氢呋喃中，通过乙硼烷的作用。然后可以按照本领域技术人员已知的方法将后者转化为通式(VII)卤代衍生物，例如在溴代衍生物(L = Br)的情况下，在三苯膦的存在下，在二氯甲烷中，在环境温度下，与 CBr_4 反应。



方案 5.4

通式(VII.i)酸的制备

非商业化的通式(VII.i)酸可从文献方法获得。具体为：

- 若 A 代表吩噻嗪基，则通式(VII.i)酸可从文献方法获得，例如 J. Med. Chem. (医药化学杂志) (1992), 35, 716-724; J. Med. Chem. (1998), 41, 148-156; Synthesis (合成) (1988) 215-217; J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 (英国化学会志柏尔金汇刊 1) (1998), 351-354;

- 若 A 代表二氢吲哚基，则通式(VII.i)酸可从文献方法获得，例如 J. Het. Chem. (杂环化学杂志) (1993), 30, 1133-1136; Tetrahedron (四面体) (1967), 23, 3823;

- 若 A 代表苯氨基苯基，则通式(VII.i)酸可从文献方法获得，例如 J. Amer. Chem. Soc. (美国化学会志) (1940), 62, 3208; Zh. Obshch. Khim.

(1953), 23, 121-122; J. Org. Chem. (有机化学杂志) (1974), 1239-1243;

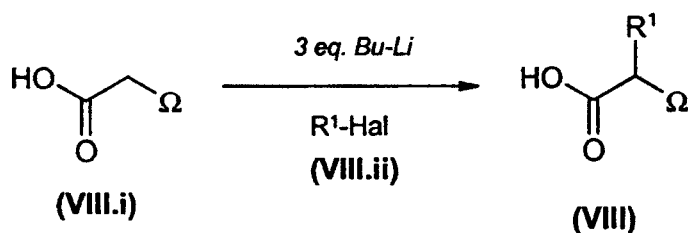
- 若 A 代表呋唑基, 则通式(VII.i)酸可从文献方法获得, 例如 J. Amer. Chem. Soc. (1941), 63, 1553-1555; J. Chem. Soc. (英国化学会志) (1934), 1142-1144; J. Chem. Soc. (1945), 945-956; Can. J. Chem. Soc. (加拿大化学会志) (1982), 945-956;

- 若 A 代表 4-(4-羟基苯基)苯基型基团, 则例如参照下列文献: Synthesis (1993) 788-790.

通式(VIII)化合物的制备

若 R^1 和 R^2 都代表 H, 则通式(VIII)的被保护氨基酸要么是商业化的, 要么是这样得到的, 按照本领域技术人员已知的方法用氨基甲酸酯型基团保护商业化的氨基酸。

若 R^1 和 R^2 至少有一个不是 H, 且 $n = 0$, 则通式(VIII)的被保护氨基酸一步得到, 见方案 6.1, 在溶剂如四氢呋喃中, 在低温下, 通过商业化的通式(VIII.i)化合物的烷基化作用, 并使用 3 当量丁基锂和大约一当量通式(VIII.ii)卤代衍生物, 其中 R^1 代表烷基、环烷基、环烷基烷基或芳基烷基型基团, Hal 代表卤原子。根据具体情况, 可以按相似方式进行第二烷基化作用 (方案 6.1 中没有表示), 以便得到其中 R^1 和 R^2 都不代表 H 的通式(VIII)化合物。



方案 6.1

通式(IX)咪唑、噻唑和噁唑的制备

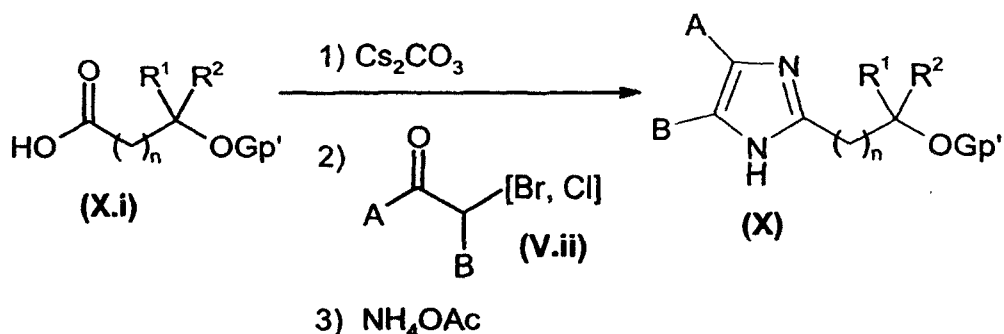
通式(IX)中间体的制备描述在专利申请 WO 98/58934 (确切参见第 10 至 50 页和该文献的实施例) 中, 或者通过类似方法从商业化的原料进行。

通式(X)的被保护醇的制备

从咪唑衍生的通式(X)化合物的制备

见方案 8.1, 将通式(X.i)酸连续用 Cs_2CO_3 、通式(V.ii)化合物和 NH_4OAc

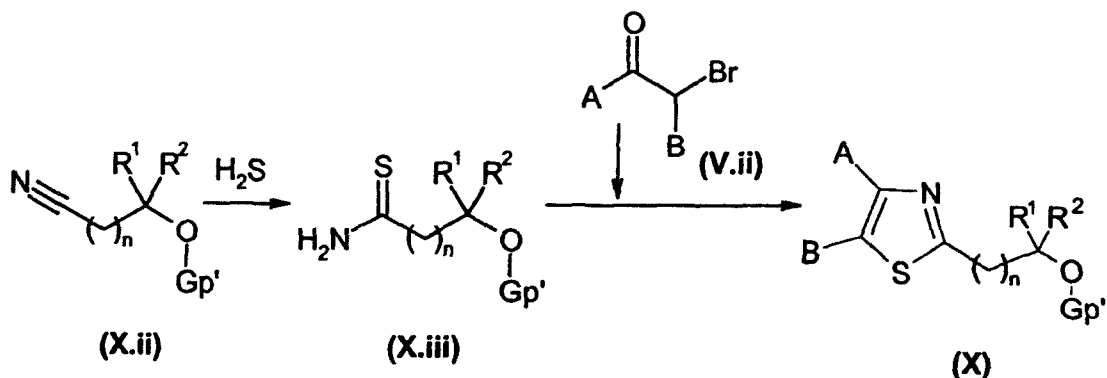
处理, 目的是生成通式(X)化合物。反应条件与上述这种类型合成相似。



方案 8.1

从噻唑衍生的通式(X)化合物的制备

见方案 8.2, 将通式(X.ii)氰基衍生物用 H₂S 处理, 目的是生成通式(X.iii)硫代羧酰胺, 再与通式(V.ii)化合物缩合, 以便得到通式(X)化合物。反应条件与上述(方案 5.3)这种类型合成相似。



方案 8.2

通式(XXXVI)酸的制备

非商业化的通式(XXXVI)酸可从文献方法或本领域技术人员所采用的相似方法获得。具体为:

◆若 A 代表吩噻嗪基, 则通式(XXXVI)酸可从文献方法获得: J. Org. Chem. (1956), 21, 1006; Chem. Abstr. (化学文摘), 89, 180029; Arzneimittel Forschung (1969), 19, 1193;

◆若 A 代表二苯基胺基团, 则通式(XXXVI)酸可从文献方法获得: Chem. Ber., (1986), 119, 3165-3197; J. Heterocyclic. Chem. (1982), 15, 1557-1559; Chem. Abstr., (1968), 68, 68730x; 或者本领域技术人员对这些方法加以调整;

◆若 A 代表 4-(4-羟基苯基)苯基型基团, 则通式(XXXVI)酸可从文献方法获得, 例如 Tetrahedron Lett. (1968), 4739 或 J. Chem. Soc. (1961), 2898;

◆若 A 代表咪唑基, 则通式(XXXVI)酸可从文献方法获得, 例如 J. Amer. Chem. (1946), 68, 2104 或 J. Het. Chem. (1975), 12, 547-549;

◆若 A 代表苯并吡喃或苯并呋喃型基团, 则通式(XXXVI)酸可从文献方法获得, 例如 Syn. Commun. (合成通讯) (1982), 12(8), 57-66; J. Med. Chem. (1995), 38(15), 2880-2886; Helv. Chim. Acta. (瑞士化学学报) (1978), 61, 837-843;

◆若 A 代表二氢吲哚基或四氢喹啉基, 则通式(XXXVI)酸可从文献方法获得, 例如 J. Med. Chem. (1997), 40, (7), 1049-1062; Bioorg. Med. Chem. Lett. (生物有机与医药化学快报) (1997), 1519-1524; Chem. Abstr. (1968), 69, 43814k; Chem. Abstr. (1966), 66, 17538c.

当然, 由通式(XXXVI)化合物 A 基团上取代基的性质所产生的酚、胺或苯胺官能团可以引导本领域技术人员向所述阶段中加入这些官能团的保护/去保护阶段, 以便它们不干扰其余化学合成。

除非另有定义, 这里所使用的全部分技术与科学术语具有本发明所属领域普通专业人员所通常理解的含义。同样, 这里提到的全部出版物、专利出版物、全部专利和全部其他参考文献都结合在此作为参考。

下列实施例阐述上述工艺, 决不被视为限制本发明的范围。

实施例

实施例 1: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-2-咪唑甲胺

按照 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述工艺得到该产物。作为替代选择, 也可以按照下述方法制备。

1.1) N-Boc-肌氨酸酰胺

将 15.0g (0.120mol) 盐酸肌氨酸酰胺(N-Me-Gly-NH₂.HCl)溶于含有 46.2ml (0.265mol)二异丙基乙胺的二氯甲烷。将混合物冷却至 0°C, 然后分批加入 Boc-O-Boc (28.8g, 0.132mol), 将混合物在环境温度下搅拌过夜。然后将反应介质倒在冰冷冷却的水中, 然后用二氯甲烷萃取。有机相连续用

10%碳酸氢钠水溶液和水洗涤，最后用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。所得产物经过二异丙醚结晶纯化，目的是得到白色固体，收率 72%。熔点：103°C。

1.2) 2-[(1,1-二甲氧乙氧基)羰基]甲基}氨基-乙硫酰胺
(ethanethioamide)

将 16.0g (0.085mol) 中间体 1.1 溶于二甲氧基乙烷(500ml)，将所得溶液冷却至 5°C。加入碳酸氢钠(28.5g, 0.34mol)，然后分小部分加入(P₂S₅)₂ (38.76g, 0.17mol)。在搅拌下，使反应介质历经 24 小时恢复至环境温度。在真空下蒸发溶剂后，向残余物加入 10%碳酸氢钠水溶液，溶液用乙酸乙酯萃取。有机相连续用 10%碳酸氢钠水溶液和水洗涤，最后用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。所得产物经过乙醚结晶纯化，目的是得到白色固体，收率 65%。熔点：150-151°C。

1.3) 4-[3,5-双(1,1-二甲氧乙基)-4-羟基苯基]-N-[(1,1-二甲氧乙氧基)羰基]-N-甲基-2-噻唑甲胺

将中间体 1.2 (4.3g, 2.11mmol) 和溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮 (6.9g, 2.11mmol) 在氩气氛下溶于苯(75ml)，然后将混合物在环境温度下搅拌 12 小时。将反应介质在回流下加热 4 小时。蒸发溶剂后，残余物用二氯甲烷稀释，用饱和 NaCl 溶液洗涤。分离有机相，经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。二氧化硅柱色谱(洗脱剂：含 20%乙酸乙酯的庚烷)后得到预期产物，为油的形式，在冰箱内非常缓慢地结晶，收率 28%。熔点：126.5-127.3°C。

1.4) 4-[3,5-双(1,1-二甲氧乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-2-噻唑甲胺

在 0°C 下将 2.3ml (29mmol) 三氟乙酸滴加到 2.5g (5.8mmol) 中间体 1.3 与 2ml (1.6mmol) 三乙基硅烷的 50ml 二氯甲烷溶液中。搅拌一小时后，将反应混合物在真空下浓缩，残余物用 100ml 乙酸乙酯和 50ml 饱和 NaHCO₃ 溶液稀释。搅拌和滗析后，有机相经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。将残余物溶于庚烷，目的是在干燥后得到白色固体，收率 73%。熔点：136°C。

1.5) 盐酸 4-[3,5-双(1,1-二甲氧乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-2-噻唑甲胺

将 2.0g (0.602mmol) 中间体 1.4 溶于无水乙醚。将溶液冷却至 0°C，然后滴加 18ml (1.81mmol) 1N HCl 的乙醚溶液。在搅拌下使混合物恢复至环境温度。过滤和在真空下干燥后，得到白色固体，收率 92%。熔点：185.3-186.0°C。

实施例 2: 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(2-丙炔基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚

在 0°C 下将 0.52ml (3.7mmol) 三乙胺和过量 0.56g (7.5mmol) 炔丙基氯滴加到 0.5g (1.5mmol) 实施例 1 化合物的 15ml 乙腈溶液中。搅拌过夜后，将反应混合物在真空下浓缩，残余物用二氯甲烷和 50ml 饱和 NaCl 溶液稀释。搅拌和透析后，分离有机相，经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。二氧化硅柱色谱(洗脱剂: 含 20% 乙酸乙酯的庚烷)后得到预期产物。蒸发后，由纯的部分得到白色固体，收率 20%。熔点: 210-215°C。

MH+ = 371.20

实施例 3: 2-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)(甲基)氨基]乙腈

所用实验方案等同于实施例 2 所述，使用氯乙腈作为起始产物代替炔丙基氯。得到米色固体，收率 54%。熔点: 150-156°C。

MH+ = 372.30

实施例 4: 5-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)(甲基)氨基]戊腈

所用实验方案等同于实施例 2 所述，使用溴戊腈作为起始产物代替炔丙基氯。得到黄色的油，收率 24%。

MH+ = 414.30

实施例 5: 6-[[{4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)(甲基)氨基]己腈

所用实验方案等同于实施例 2 所述，使用溴己腈作为起始产物代替炔丙基氯。得到红色的油，收率 35%。

MH+ = 428.40

实施例 6: 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[{(2-羟基乙基)(甲基)氨基]甲基]-1,3-

噻唑-4-基)苯酚

所用实验方案等同于实施例 2 所述, 使用 2-溴乙醇作为起始产物代替炔丙基氯。得到黄色的油, 收率 57%。

MH+ = 377.30

实施例 7: 4-(2-{{苄基(甲基)氨基}甲基}-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚

所用实验方案等同于实施例 2 所述, 使用苄基氯作为起始产物代替炔丙基氯。得到白色固体, 收率 52%。熔点: 165-170°C。

MH+ = 423.30

实施例 8: 2,6-二(叔丁基)-4-{2-[(甲基-4-硝基苯氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚

按照 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述工艺得到该产物。

实施例 9: 2,6-二(叔丁基)-4-(2-{{4-(二甲氨基)(甲基)苯氨基}甲基}-1,3-噻唑-4-基)苯酚

将 0.8ml 低聚甲醛和 0.10g 10% 披钨碳加入到 0.5g (1.1mmol) 实施例 8 的 20ml 乙醇溶液中。将介质置于氢下 4 小时。滤出催化剂, 蒸发溶剂至干。二氧化硅柱色谱(洗脱剂: 含 3% 乙醇的二氯甲烷)后得到预期产物。得到的预期化合物为棕色的油, 收率 54%。

MH+ = 452.30

实施例 10: {4-[3,5-二(叔丁基)-4-羟基苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基氨基甲酸苄基酯

按照专利申请 WO 98/58934 所述实验方案制备该化合物(参见中间体 26.1 和 26.2 的制备), 使用 Z-Gly-NH₂ 代替 N-Boc 肌氨酰胺。得到预期化合物, 为淡黄色油, 收率 99%。

MH+ = 453.20

实施例 11: 4-[2-(氨基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚

将 0.1ml 40% 氢氧化钾溶液滴加到 0.106g (1.1mmol) 实施例 10 化合物的 10ml 甲醇溶液中。在回流下搅拌过夜后, 将反应混合物在真空下浓缩, 残余物用二氯甲烷稀释, 用 1N HCl 溶液洗涤, 然后用 50ml 饱和 NaCl 溶

液洗涤。分离有机相，经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。二氧化硅柱色谱(洗脱剂：含5%乙醇的二氯甲烷)后得到预期产物，为棕色泡沫，收率76%。

MH+ = 319.29

实施例 12: 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[甲基(4-硝基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚

所用实验方案等同于实施例 2 所述，使用 4-硝基苄基溴作为起始产物代替炔丙基氯。得到黄色固体，收率 63%。熔点：114.4-111.7°C。

MH+ = 468.3

实施例 13: 4-(2-[[[(4-氨基苄基)(甲基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚

将 0.059g (0.26mmol) SnCl₂·2H₂O 和 0.017g (0.26mmol) Zn 连续加入到 0.05g (0.107mmol) 实施例 12 化合物在 0.55ml 冰乙酸与 0.07ml 12N HCl 溶液的混合物中的溶液中。将混合物在 20°C 下搅拌 18 小时。然后加入 30% NaOH 水溶液使反应混合物呈碱性。产物然后用 50ml CH₂Cl₂ 萃取两次。有机溶液用 50ml 盐水洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤，在真空下浓缩。在二氧化硅柱上纯化残余物(洗脱剂：含 5%乙醇的二氯甲烷)。得到黄色的胶，收率 52%。

MH+ = 438.29

实施例 14: 2,6-二(叔丁基)-4-(2-[[[(4-硝基苄基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)苯酚

在惰性气氛下，将 0.5g (1.57mmol) 实施例 9 化合物、0.237g (1.57mmol) 4-硝基苯甲醛和 1g 预先活化的粉状 4Å 分子筛连续加入到含有 30ml 无水 MeOH 的烧瓶内。将反应混合物剧烈搅拌 18 小时，然后分批加入 0.06g (1.57mmol) NaBH₄。保持搅拌另外 4 小时，然后加入 5ml 水。一刻钟后，滤出分子筛，反应混合物用 100ml CH₂Cl₂ 萃取两次。有机相连续用 50ml 水和 50ml 盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，在真空下浓缩。在二氧化硅柱上纯化残余物(洗脱剂：含 50%乙酸乙酯的庚烷)。得到黄色的油，收率 55%。

MH+ = 454.20

实施例 15: 4-(2-[[[4-氨基苄基]氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二(叔丁基)苯酚

所用实验方案等同于实施例 13 所述, 使用实施例 14 化合物作为起始产物代替实施例 12 化合物。得到黄色的胶, 收率 83%。

MH+ = 424.20

实施例 16 至 22 化合物可以按照 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述工艺得到。

实施例 16: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-氨基苯基)-2-噻唑甲胺

(是 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 26.5)

实施例 17: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-1H-咪唑-2-甲胺

使 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 26.2 受到氢化作用, 如同一文献第 1.2 阶段所述, 使用乙醇作为反应溶剂代替甲醇。分离到预期产物, 为红色泡沫。

MH+ = 316.33

实施例 18: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲胺

(是 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 27.2)

实施例 19: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-甲胺

(是 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 27.3)

实施例 20: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-硝基苯甲酰基)-1H-咪唑-2-甲胺

(是 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 22.6)

实施例 21: 4-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-N-甲基-N-(4-氨基苯甲酰基)-1H-咪唑-2-甲胺

(是 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 22.7)

实施例 22: 3-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-4,5-二氢-5-异噁唑乙醇

(是 PCT 申请 WO 98/58934 的中间体 28.1)

实施例 23 化合物可以按照 PCT 专利申请 WO 99/09829 所述工艺得到。

实施例 23: 2-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-4-噁唑乙醇

(是 PCT 申请 WO 99/09829 的中间体 1.C; 作为替代选择, 该化合物也可以按照 J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245 所述工艺得到)

实施例 24: 4-[[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噁唑-2-基]甲基](甲基)氨基]丁腈

所用实验方案等同于实施例 2 所述, 使用溴丁腈作为起始产物代替炔丙基氯。得到黄色的油, 收率 18%。

MH⁺ = 400.30

实施例 25: 2,6-二叔丁基-4-(2-[[3-硝基苄基]氨基]甲基)-1,3-噁唑-4-基)苯酚

所用实验方案等同于实施例 14 所述, 使用 3-硝基苯甲醛作为起始产物代替 4-硝基苯甲醛。得到黄色的油, 收率 28%。

MH⁺ = 454.20

实施例 26: 2,6-二叔丁基-4-(4-{2-[甲基(2-丙炔基)氨基]乙基}-1,3-噁唑-2-基)苯酚

按照 PCT 申请 WO 99/09829 方案 1(c)所示工艺将实施例 23 化合物转化为溴代衍生物、即中间体 3。然后将溴代衍生物(0.5g, 1.31mmol)加入到 N-甲基炔丙胺(0.34ml, 3.94mmol)与碳酸钾(1.11g)的二甲基甲酰胺(20ml)溶液中。在 80°C 下搅拌过夜后, 将反应混合物在真空下浓缩, 残余物用二氯甲烷和 50ml 饱和 NaCl 溶液稀释。搅拌和滗析后, 分离有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。二氧化硅柱色谱(洗脱剂: 含 50% 乙酸乙酯的庚烷)后得到预期产物。蒸发后, 由纯的部分得到黄色的油, 收率 24%。

MH⁺ = 369.30

实施例 27: [{2-[2-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙基}(甲基)氨基]乙腈

所用实验方案等同于实施例 26 化合物所述, 使用甲氨基乙腈作为起始产物代替 N-甲基炔丙胺。得到白色固体, 收率 36%。熔点: 165-167.8°C。

实施例 28: 3-[[2-[2-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙基](甲基)氨基]丙腈

所用实验方案等同于实施例 26 所述, 使用 N-甲基-β-丙氨酸腈作为起始产物代替 N-甲基炔丙胺。得到白色固体, 收率 56%。熔点: 104-104.8°C。

实施例 29: 盐酸 2,6-二叔丁基-4-{4-[2-(1-哌嗪基)乙基]-1,3-噁唑-2-基}苯酚

29.1) 4-{2-[2-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙基}-1-哌嗪羧酸叔丁酯

所用实验方案等同于实施例 26 所述, 使用哌嗪羧酸叔丁酯作为起始产物代替 N-甲基炔丙胺。得到棕色的油, 收率 72%。

MH+ = 486.20

29.2) 盐酸 2,6-二叔丁基-4-{4-[2-(1-哌嗪基)乙基]-1,3-噁唑-2-基}苯酚

在 0°C 下, 将 HCl 气流鼓泡通入中间体 29.1 (0.450g, 9.27mmol) 的乙酸乙酯(30ml)溶液。使混合物恢复至环境温度过夜。向反应物中通入氩气流, 然后过滤所得粉末, 用乙酸乙酯洗涤, 再用乙醚洗涤, 目的是得到白色固体, 收率 70%。熔点: >200°C。

实施例 30: 盐酸 N-甲基[4-(10H-吩噻嗪-2-基)-1,3-噁唑-2-基]甲胺

所用实验方案等同于实施例 1 所述, 使用 2-溴-1-(10H-吩噻嗪-2-基)乙酮(J. Heterocyclic. Chem., (1978), 15, 175-176 和 Arzneimittel Forschung, (1962), 12,48)作为起始产物代替 2-溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮。所得产物经过冰乙酸重结晶纯化, 目的是得到绿色固体。熔点: >275°C。

作为替代选择, 该化合物可以按照相似方法得到, 但是使用 2-氯-1-(10H-吩噻嗪-2-基)乙酮代替 2-溴-1-(10H-吩噻嗪-2-基)乙酮:

30.1) 2-氯-1-(10H-吩噻嗪-2-基)乙酮

将 2-溴-1-[10-(氯乙酰基)-10H-吩噻嗪-2-基]乙酮(2.2g, 5.55mmol; 按照 J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175 所述方案和 Friedel-Crafts 反应制备)

趁热溶于乙酸(20ml)与 20% HCl (5.5ml)的混合物,将所得混合物在回流下加热 30 分钟。使反应混合物冷却下来,过滤沉淀,混合物用乙酸(5ml)冲洗,在真空下干燥,所得固体经过甲苯结晶纯化,目的是得到棕色产物,收率 82%。熔点: 190-191°C (文献值为 197-198°C)。

30.2) 盐酸 N-甲基[4-(10H-吩噻嗪-2-基)-1,3-噻唑-2-基]甲胺

将中间体 30.1 (0.280g, 1.0mmol)和 2-氨基-2-硫代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.204g, 1.0mmol; 例如 PCT 专利申请 WO 98/58934 所述)溶于甲苯,将混合物在回流下加热 18 小时。蒸发除去甲苯和将反应混合物冷却至 0°C 后,将后者溶于 4N HCl 的二噁烷溶液(10ml),将混合物在 0°C 下搅拌一小时,然后使温度恢复至环境温度。过滤所生成的固体,用乙醚冲洗。经过热乙酸结晶纯化后得到预期产物,目的是得到绿色固体。熔点: >275°C。

实施例 31: 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸丁酯

31.1) N-(丁氧羰基)-β-丙氨酸

将含有β-丙氨酸(8.9g, 0.1mol)的 100ml 1N 氢氧化钠溶液冷却至 10°C。同时加入氯甲酸正丁酯(13.66g, 0.1mol)和 50ml 2N 氢氧化钠溶液。在 23°C 下搅拌 16 小时后,加入大约 10ml 浓盐酸溶液(大约 11N),目的是调节 pH 至 4-5。所得油用乙酸乙酯萃取(2 x 50ml),用水洗涤,然后经硫酸镁干燥。从异戊烷结晶产物,为白色粉末(收率 68%)。熔点: 50.5°C。

31.2) 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸丁酯

将 N-(丁氧羰基)-β-丙氨酸(如 31.1 制备; 5.67g, 0.03mol)与碳酸铯(4.89g, 0.015mol)在 100ml 乙醇中的混合物在 23°C 下搅拌 1 小时。在旋转蒸发器内,在减压下蒸发除去乙醇。将所得混合物溶于 100ml 二甲基甲酰胺,然后加入 4-苯基-溴苯乙酮(8.26g, 0.03mol)。搅拌 16 小时后,在减压下蒸发除去溶剂。将所得混合物溶于乙酸乙酯,然后过滤溴化铯。蒸发滤液的乙酸乙酯,将反应油溶于二甲苯(100ml)与乙酸铵(46.2g, 0.6mol)的混合物。将反应介质在回流下加热大约 1 小时又 30 分钟,然后冷却,向反应介质中倒入冰冷却的水与乙酸乙酯的混合物。滗析后,有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,经硫酸镁干燥,然后在真空下蒸发。过滤所得固体,然后用乙醚洗

漆, 目的是得到浅米色粉末(收率 50%)。熔点: 136.7°C。

MH+ = 364.3

实施例 32: N-[2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基]戊酰胺

32.1) 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 31 之 31.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 用 N-(叔丁氧羰基)- β -丙氨酸代替 β -丙氨酸。得到黄色粉末, 收率 37%。

MH+ = 364.2

32.2) 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙胺

在 55°C 温度下, 将 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(4.8g, 0.013mol)在 120ml 乙酸乙酯饱和的盐酸溶液中搅拌 2 小时 30 分钟。过滤所得固体, 用乙醚洗涤。得到浅米色粉末, 收率 89%。

MH+ = 264.2

32.3) N-[2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基]戊酰胺

将戊酸(0.24ml, 0.002mol)、二环己基碳二亚胺(2.2ml, 1M 二氯甲烷溶液)与水合 1-羟基苯并三唑(336mg, 0.0022mol)在 15ml 二甲基甲酰胺(DMF)中的混合物在 23°C 下搅拌 30 分钟。加入前面制备的 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙胺, 然后将混合物在 23°C 下搅拌 48 小时。过滤所生成的二环己脲, 然后在减压下蒸发除去 DMF。将所得残余物溶于乙酸乙酯, 然后再次过滤残余的二环己脲。滤液用水洗涤, 用乙酸乙酯萃取。蒸发除去溶剂, 然后在二氧化硅柱上进行纯化(洗脱剂: CH₂Cl₂-MeOH/95-05)。得到白色粉末, 收率 13%。熔点: 166-167°C。

MH+ = 348.2

实施例 33: N-[2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基]-1-丁磺酰胺

将 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙胺(实施例 32 之 32.2 阶段所得; 660mg, 0.0025mol)与正丁磺酰氯(390mg, 0.0025mol)在 20ml DMF 中的混合物在 23°C 下搅拌两小时。然后加入碳酸钾(345mg, 0.0025mol), 然后继续搅拌两小时。蒸发除去溶剂, 将反应混合物溶于水和二氯甲烷。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后干燥。蒸发除去溶剂, 在二氧化硅柱上纯化所得残余物(洗脱剂: CH₂Cl₂-MeOH/93-07)。得到浅米色粉末, 收率 19%。

熔点: 168.5°C.

MH+ = 384.2

实施例 34: 4-[2-(2-[(丁氧基)羰基]氨基)乙基]-1H-咪唑-4-基]-1,1'-联苯

将 2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙胺(实施例 32 之 32.2 阶段所得; 660mg, 0.0025mol)与异氰酸正丁酯(341mg, 0.0025mol)在 20ml 1,2-二氯乙烷中的混合物在 60°C 下搅拌 15 分钟。将悬浮液在 23°C 下搅拌 16 小时, 过滤。所得固体用 1,2-二氯乙烷和乙醚洗涤。得到白色粉末, 收率 66%。
熔点: 178°C.

MH+ = 363.3

实施例 35: N-[(S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]环丁胺
35.1) (S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基氨基甲酸叔丁酯
按照与实施例 31 之 31.2 阶段化合物制备相似的操作方法得到该化合物, 使用 Boc-氨基环己基甘氨酸(9.4g, 0.036mol)代替 N-(丁氧羰基)-β-丙氨酸, 使用对氟溴苯乙酮(7.9g, 0.036mol)代替 4-苯基-溴苯乙酮。得到白色粉末, 收率 53%。

MH+ = 374.2

35.2) (S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

按照与实施例 32 之 32.2 阶段相似的操作方法制备该化合物, 使用(S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基氨基甲酸叔丁酯(7.5g, 0.02mol)作为起始化合物。得到白色粉末, 收率 92%。

MH+ = 274.2

35.3) N-[(S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]环丁胺

将(S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺(如阶段 5.2 制备; 519mg, 0.0015mol)、三乙胺(0.4ml, 0.003mol)与丁酮(140mg, 0.002mol)在 10ml 甲醇中的混合物在 23°C 下搅拌 30 分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(630mg, 0.003mol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后倒在水中。用乙酸乙酯萃取后, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后经硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂, 在二氧化硅柱上纯化残余物(洗脱剂: CH₂Cl₂-MeOH 混合物/95-05)。得到白

色粉末, 收率 12%。熔点: 170-172°C。

MH⁺ = 328.2

实施例 36: N-[1-(4-环己基-1H-咪唑-2-基)庚基]环己胺

36.1) 2-溴-1-环己基乙酮

将环己基丙酮(5.4ml, 0.039mol)和溴(2ml, 0.039mol)在 23°C 下在 100ml 甲醇中搅拌。脱色后, 逐渐地加入 100ml 水。所得混合物用 5g 碳酸氢钠中和。用乙醚进行萃取, 然后用 100ml 水洗涤有机相。经硫酸镁干燥后, 用旋转蒸发器浓缩混合物。得到油, 收率 97%。

NMR ¹H (δ ppm, DMSO): 1.21-1.27 (m, 5H); 1.59-1.83 (m, 5H); 2.59-2.64 (m, 1H); 4.42 (s, 2H).

36.2) 2-[(叔丁氧羰基)氨基]辛酸

将 2-氨基-辛酸(25.25g, 0.156mol)与重碳酸二叔丁酯(37.8g, 0.173mol)在 425ml 二噁烷中的混合物在回流下搅拌 3 小时。恢复至 23°C 后, 将混合物再次搅拌 24 小时, 然后滤出不溶性部分。蒸发滤液。得到油, 收率 99%。

NMR ¹H (δ ppm, DMSO): 0.85 (t, 3H); 1.11-1.27 (m, 8H); 1.37 (s, 9H); 1.51-1.65 (m, 2H); 3.81-3.87 (m, 1H); 6.96-6.97 (m, 1H); 12.3 (s, 1H).

IR (cm⁻¹): 3500; 2860; 1721 (ν_{C=O}(酸)); 1680 (ν_{C=O}(氨基甲酸酯)); 1513 (ν_{C-NH}(氨基甲酸酯)).

36.3) 1-(4-环己基-1H-咪唑-2-基)庚基氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 31 之 31.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 2-[(叔丁氧羰基)氨基]辛酸(8.1g, 0.0314mol)代替 N-(丁氧羰基)-β-丙氨酸, 使用 2-溴-1-环己基乙酮(6.4g, 0.0314mol)代替 4-苯基-溴苯乙酮。得到油, 其纯度足以用在下面的反应中(收率 88%)。

36.4) 1-(4-环己基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

按照与实施例 32 之 32.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 1-(4-环己基-1H-咪唑-2-基)庚基氨基甲酸叔丁酯作为起始化合物(如 6.3 阶段制备; 10g, 0.0275mol)。得到黄色固体, 为糊的形式(收率 37%)。

MH⁺ = 264.2

36.5) N-[1-(4-环己基-1H-咪唑-2-基)庚基]环己胺

按照与实施例 35 之 35.3 阶段相似的操作方法得到该化合物,使用 1-(4-环己基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺(如 36.4 阶段制备; 2.5g, 0.074mol)作为起始的胺,使用环己酮(1ml, 0.0097mol)作为起始的酮。在二氧化硅柱上纯化后(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/7-3 与 CH_2Cl_2 -MeOH/95-05), 得到白色粉末, 收率 12%。熔点: 172-174°C。

MH+ = 346.3

实施例 37: N-{1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基己基}-N-环己胺

37.1) 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-6-甲基庚酸

将二异丙胺(13.2ml, 0.094mol)的 130ml 四氢呋喃(THF)溶液冷却至 -40°C。滴加正丁基锂(37ml 2.5M 己烷溶液; 0.094mol)。使温度升至 0°C。在该温度下, 向混合物加入 Boc-甘氨酸(5g, 0.028mol)的 30ml THF 溶液。将反应介质在该温度下保持 10 分钟, 然后迅速加入 1-溴-4-甲基戊烷(7.9ml, 0.056mol)的 20ml THF 溶液。使温度恢复至 23°C, 将混合物在该温度下搅拌一小时。用 100ml 水水解再用 150ml 饱和硫酸氢钾溶液酸化后, 所得混合物用 50ml 乙酸乙酯萃取两次。有机相用 100ml 水洗涤, 然后用 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤。经硫酸镁干燥和蒸发溶剂后, 在二氧化硅柱上纯化所得残余物(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/6-4), 目的是得到白色粉末, 收率 50%。

MH+ = 260.3

37.2) 1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基己基氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 31 之 31.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-6-甲基庚酸(3.5g, 0.0135mol)代替 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸, 使用 3-溴苯甲酰甲基溴(3.75g, 0.0135mol)代替 4-苯基-溴苯乙酮。得到白色粉末, 收率 63%。熔点: 134-136°C。

MH+ = 436.2

37.3) 1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基-1-己胺

按照与实施例 32 之 32.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基己基氨基甲酸叔丁酯(如 37.2 阶段所得; 3.5g, 0.008mol)作为起始化合物。得到白色粉末, 收率 97%。熔点:

200-202°C.

MH+ = 336.2

37.4) N-{1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基己基}-N-环己胺

按照与实施例 35 之 35.3 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基-1-己胺(如 37.3 阶段所得; 0.8g, 0.0019mol)作为起始的胺, 使用环己酮(0.32ml, 0.0023mol)作为起始的酮。得到白色粉末, 收率 38%。熔点: 236-238°C.

MH+ = 418.2

实施例 38: N-{1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基}环己胺

38.1) 1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 31 之 31.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 2-[(叔丁氧羰基)氨基]辛酸(6.2g, 0.024mol)代替 N-(丁氧羰基)-β-丙氨酸, 使用 2-溴-4-氟苯乙酮(5.2g, 0.024mol)代替 4-苯基-溴苯乙酮。得到白色粉末(收率 58%), 其纯度足以用于下一阶段。

38.2) 1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

按照与实施例 32 之 32.2 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基氨基甲酸叔丁酯(5.2g, 0.014mol)作为起始化合物。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH/89-10-1)后, 得到灰色粉末, 收率 72%。熔点: 148-150°C.

MH+ = 276.2

38.3) N-{1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基}-N-环己胺

按照与实施例 35 之 35.3 阶段相似的操作方法得到该化合物, 使用 1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺(0.5g, 0.0014mol)作为起始的胺, 使用环己酮(0.17ml, 0.0014mol)作为起始的酮。得到白色粉末, 收率 15%。熔点: 190-192°C.

MH+ = 358.2

实施例 39: (1R)-N-苄基-1-(1-苄基-4-叔丁基-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-咪唑-3-基)乙胺

在 23°C 下将三乙胺(0.83ml, 0.006mol)加入到(1R)-1-(1-苄基-4-叔丁基

-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙胺(0.7g, 0.002mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)的 15ml 乙腈溶液中。将混合物在 23°C 下搅拌一小时, 然后加入苄基氯(0.23ml, 0.002mol)。保持搅拌 16 小时。用旋转蒸发器浓缩反应混合物, 将所得油溶于乙酸乙酯和水。含水相用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤。在真空下蒸发除去溶剂。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: AE-庚烷/7-3)后, 得到深米色固体, 为糊的形式(收率 5%)。游离碱。熔点: 60-62°C。

MH+ = 463.3

实施例 40: (R,S)-N-苄基-1-(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

将(R,S)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺(1g, 0.003mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 20ml 二甲基甲酰胺中。在 23°C 下加入碳酸钾(2.2g, 0.016mol), 然后相当缓慢地加入苄基溴(1.2ml, 0.010mol)。将混合物在 23°C 下搅拌 72 小时, 然后倒在冰冷冷却的水中。混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤。经硫酸镁干燥后, 用旋转蒸发器浓缩溶剂。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/10-90)后, 得到白色固体(收率 31%)。游离碱。熔点: 94-96°C。

MH+ = 438.3

实施例 41: N-苄基-N-[(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲基]-1-己胺

将 N-苄基(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲胺(1g, 0.0024mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 15ml 二甲基甲酰胺中。在 23°C 下加入碳酸钾(1g, 0.0073mol), 然后相当缓慢地加入溴乙烷 (0.34ml, 0.0024mol)。将反应混合物加热至约 70°C 达 3 小时, 然后倒在冰冷冷却的水中。混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤。经硫酸镁干燥后, 用旋转蒸发器浓缩溶剂。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/7-3)后, 得到浅黄色固体, 为糊的形式(收率 13%)。游离碱。熔点: 120-122°C。

MH+ = 424.3

实施例 42: N-苄基(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-N-甲基甲胺

将(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-N-甲基甲胺(1g, 0.003mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 20ml 二甲基甲酰胺中。在 23°C 下加入碳酸钾(1.23g, 0.009mol), 然后相当缓慢地加入苄基溴(0.34ml, 0.003mol)。将反应混合物在该温度下搅拌 48 小时, 然后倒在冰冷冷却的水中。混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤。经硫酸镁干燥后, 用旋转蒸发器浓缩溶剂。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/8-2)后, 得到白色固体, 为糊的形式(收率 16%)。游离碱。熔点: 106-108°C。

MH+ = 354.2

实施例 43: (R,S)-N,N-二乙基-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

将(R,S)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺(1g, 0.003mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 10ml 甲醇中。滴加三乙胺(0.9ml, 0.006mol), 然后将混合物在 23°C 下搅拌 30 分钟。然后加入己醛(0.45ml, 0.0036mol), 然后将混合物在 23°C 下搅拌一小时。最后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.3g, 0.006mol)。在 23°C 下搅拌两小时后, 加入水, 反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后蒸发溶剂。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/6-4)后, 得到褐色固体, 为糊的形式(收率 3%)。游离碱。熔点不能测量(糊)。

MH+ = 426.4

实施例 44: N-[(1R)-2-(1H-咪唑-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙基]-2-嘧啶胺

将(1R)-2-(1H-咪唑-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺(2g, 0.0066mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 10ml 正丁醇中。滴加 2-溴嘧啶(1g, 0.0066mol), 然后滴加二异丙基乙胺(1.15ml, 0.0066mol)。然后将混合物加热至约 80°C 达 16 小时。蒸发除去正丁醇, 然后将残余物溶于水和乙酸乙酯。有机相用水洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 用旋转蒸发器浓缩。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/7-3 再 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH/95-4.5-0.5 再乙酸乙酯)后, 得到白色固体(收率 20%)。游离碱。熔点: 138-140°C。

MH+ = 381.2

实施例 45: (1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲胺

将(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺(0.6g, 0.0018mol; 在与前述相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 15ml 四氢呋喃中。滴加三乙胺(1.12ml, 0.008mol)和 4-甲苯磺酸甲酯(0.75g, 0.004mol)。将混合物在 23°C 下搅拌 48 小时, 然后倒在冰冷却的水中。用乙醚萃取和蒸馏后, 有机相用水洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 用旋转蒸发器浓缩。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/7-3 再 CH₂Cl₂-MeOH/95-5)后, 得到白色粉末(收率 44%)。游离碱。熔点: 78-80°C。

MH+ = 292.2

实施例 46: (1R)-N-苄基-2-(1H-咪唑-3-基)-N-甲基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

将(1R)-N-苄基-2-(1H-咪唑-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺(0.5g, 0.00127mol; 在与实施例 38 相似的实验条件下制备, 使用适合的起始试剂和反应产物)稀释在 25ml 四氢呋喃中。在 23°C 下向前述溶液中加入甲苯磺酸甲酯(0.24g, 0.00127mol), 然后相当缓慢地加入叔丁醇钾(0.15g, 0.00127mol)。在 23°C 下保持搅拌 2 小时, 然后将混合物加热至约 60°C 达 8 小时。蒸发除去溶剂, 将所得残余物溶于乙酸乙酯和 10%碳酸氢钠溶液。蒸馏后, 有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥。然后蒸发除去溶剂。在二氧化硅柱上纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯-庚烷/7-3)后, 得到浅米色固体, 为糊的形式(收率 4%)。游离碱。熔点: 110-112°C。

MH+ = 407.3

按照与实施例 31 至 46 或上述“通式(I)化合物的制备”部分所述相似的工艺得到实施例 47 至 318 化合物。

实施例 47: (1R)-2-(1H-咪唑-3-基)-N-(2-苯基乙基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 48: (1R)-N-苄基-2-苯基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点：228-230°C。

实施例 49: N-苄基(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 50: (1R)-1-(4-叔丁基-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：104-106°C。

实施例 51: (4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点：228-230°C。

实施例 52: 1-甲基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点：200-204°C。

实施例 53: N-[(1S)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基]-1-己胺

盐酸盐。熔点：132-134°C。

实施例 54: (R,S)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：102-104°C。

实施例 55: (4-[1,1'-联苯]-4-基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点：279-280°C。

实施例 56: (1S)-3-甲基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丁胺

盐酸盐。熔点：150-152°C。

实施例 57: 2-[4-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 58: (R,S)-N-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基]-1-丁胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 59: (R,S)-4-(2-{1-[(叔丁氧羰基)氨基]戊基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：172-176°C。

实施例 60: (R,S)-N-苄基-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-戊胺

游离碱。熔点：201-203°C。

实施例 61: N-[2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基]-3,3-二甲基-丁酰胺

游离碱。熔点: 186-188°C.

实施例 62: (1R)-N-苄基-1-(4,5-二甲基-1,3-噁唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 63: (R,S)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)己基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 64: (R,S)-N-己基-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点: 140-142°C.

实施例 65: (R,S)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)己胺

盐酸盐。熔点: 146-148°C.

实施例 66: (R,S)-N-苄基-1-[4-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

盐酸盐。熔点: 115°C 以上。

实施例 67: (R,S)-N-(2,6-二氯苄基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 68: (R,S)-N-(4-氯苄基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 69: (R,S)-1-[4-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2-基]庚胺

盐酸盐。熔点: 110-112°C.

实施例 70: (R,S)-N-(2-氯苄基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 71: (R,S)-N-(2-氟苄基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 72: (R,S)-N-丁基-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 73: (R,S)-N-异戊基-N-[1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)庚基]胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 74: (R,S)-1-[4-(3-溴苄基)-1H-咪唑-2-基]-N-己基-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量（糊）。

实施例 75: (R,S)-N-戊基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点: 118-120°C。

实施例 76: (R,S)-N-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚基]环己胺

游离碱。熔点: 68-70°C。

实施例 77: (R,S)-N-苄基-1-[4-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

游离碱。熔点: 192-194°C。

实施例 78: (4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸丁酯

游离碱。熔点: 130-132°C。

实施例 79: (R,S)-N-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚基]环戊胺

游离碱。熔点不能测量（糊）。

实施例 80: (S)-环己基(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点: 208-210°C。

实施例 81: (R,S)-N-{1-[4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基}环己胺

盐酸盐。熔点: 155-157°C。

实施例 82: N-[(S)-环己基(4-环己基-1H-咪唑-2-基)甲基]-环己胺

盐酸盐。熔点: 180-182°C。

实施例 83: N-[(S)-环己基(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基]环丁胺

盐酸盐。熔点: 210-212°C。

实施例 84: (R,S)-N-{1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基}-环丁胺

盐酸盐。熔点: 144-146°C。

实施例 85: N-{(S)-环己基[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}

环丁胺

游离碱。熔点: 95°C 以上。

实施例 86: N-((S)-环己基{4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)

环丁胺

游离碱。泡沫。

实施例 87: N-[(S)-环己基[4-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]-环丁胺

游离碱。熔点: 172-176°C。

实施例 88: (1R)-N-苄基-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点: 100-102°C

实施例 89: (R,S)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(5-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点: 208-210°C.

实施例 90: (1R)-1-(4,5-二苄基-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙胺

盐酸盐。熔点: >260°C.

实施例 91: (R,S)-2-苄基-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点: 180-182°C.

实施例 92: (R,S)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点: 110-114°C.

实施例 93: (1S)-N-苄基-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点: 118-120°C.

实施例 94: (1R)-N-苄基-1-(4,5-二苄基-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙胺

游离碱。熔点: 146-148°C.

实施例 95: (1R)-N-苄基-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(5-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点: 120-122°C.

实施例 96: (1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)-乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点: 208-210°C.

实施例 97: (1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点不能测量(糊)。

实施例 98: N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苄基-1H-咪唑-2-基)乙基]苯甲酰胺

游离碱。熔点：218-220°C。

实施例 99: (1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸苄基酯

游离碱。熔点：105-108°C。

实施例 100: (1R)-N-苄基-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点：134-136°C。

实施例 101: N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)-乙基]苯甲酰胺

游离碱。熔点：108-110°C。

实施例 102: (1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-[4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基]-乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：220-222°C。

实施例 103: (4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：170-172°C。

实施例 104: (1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：140-142°C。

实施例 105: (R,S)-N-苄基-2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点：98-100°C。

实施例 106: (1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-[4-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙胺

盐酸盐。熔点：在约 220°C 下变为糊状。

实施例 107: (1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点：248-250°C。

实施例 108: (1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-苯氧基乙基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点：94-96°C。

实施例 109: (1R)-1-(4-叔丁基-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙胺

盐酸盐。熔点：230-232°C。

实施例 110:N-苄基(1-苄基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺

游离碱。熔点：60-62°C。

实施例 111:(1R)-2-(1-苯并噁吩-3-基)-N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)

乙胺

游离碱。熔点：152-154°C。

实施例 112:(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-N-(2-苯氧基乙基)-1-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点：124-126°C。

实施例 113:1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)环己基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：170-172°C。

实施例 114:(R,S)-2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：208-210°C。

实施例 115:1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)环己胺

盐酸盐。熔点：202-204°C。

实施例 116:N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基]-N'-苄基脲

游离碱。PCT 申请 WO99/64401 所述化合物。

实施例 117:N-[(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基]苯羧酰亚胺酰胺(benzenecarboximidamide)

游离碱。PCT 申请 WO99/64401 所述化合物。

实施例 118:(1R)-N-(环己基甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。PCT 申请 WO99/64401 所述化合物。

实施例 119:(R,S)-N¹-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1,5-戊二胺

游离碱。PCT 申请 WO99/64401 所述化合物。

实施例 120:(R,S)-5-(苄氨基)-5-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)戊基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。PCT 申请 WO99/64401 所述化合物。

实施例 121:N[(1R)-2-(1H-咪唑-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基]-4-甲氧基苯羧酰亚胺酰胺

游离碱。PCT 申请 WO99/64401 所述化合物。

实施例 122:(R,S)-2-(6-氯-1H-咪唑-3-基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺
盐酸盐。熔点: 210-212°C。

实施例 123:N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)环己胺

游离碱。熔点: 114-116°C。

实施例 124:(1R)-3-甲基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)丁基氨基甲酸叔丁酯
游离碱。熔点: 88-90°C。

实施例 125:(1R)-N-苄基-3-甲基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丁胺
游离碱。熔点: 134-135°C。

实施例 126:(R,S)-苄基(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯
游离碱。熔点: 134-136°C。

实施例 127:1-甲基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯
游离碱。熔点: 130-132°C。

实施例 128:(R,S)-苄基(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺
盐酸盐。熔点不能测量(糊)。

实施例 129:(1R)-3-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯
游离碱。熔点: 72-74°C。

实施例 130:(1R)-2-环己基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点: 184-185°C。

实施例 131:(1R)-3-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺
盐酸盐。熔点: 174-176°C。

实施例 132:(1R)-2-环己基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺
盐酸盐。熔点: 196-198°C。

实施例 133:(R,S)-N-苄基(苄基)(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺
游离碱。熔点: 144-146°C。

实施例 134:(1R)-N-苄基-2-环己基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点: 52-54°C。

实施例 135:(1R)-N-苄基-3-苯基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

游离碱。熔点: 142-144°C。

实施例 136:(R,S)-N-{5,5,5-三氟-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]戊基}环

己胺

游离碱。熔点: 220°C。

实施例 137:4-(2-{{[(叔丁氧羰基)氨基]甲基}-1H-咪唑-4-基})-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 100-102°C。

实施例 138:N-{{(S)-环己基[4-(4-甲磺酰苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环己

胺

游离碱。熔点: 152-154°C。

实施例 139:N-苄基-2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-2-丙胺

游离碱。熔点: 136-138°C。

实施例 140:4-(1-苄基-2-{{[(叔丁氧羰基)氨基]甲基}-1H-咪唑-4-基})-1,1'-

联苯

游离碱。熔点: 167-169°C。

实施例 141:(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点: 240-242°C。

实施例 142:(R,S)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚胺

盐酸盐。熔点: 131-134°C。

实施例 143:(1-苄基-4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点: 170-174°C。

实施例 144:N,N-二苄基(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲胺

游离碱。熔点: 70-74°C。

实施例 145:(R,S)-N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点: 160-162°C。

实施例 146:4-(2-{{[(叔丁氧羰基)氨基]甲基}-1-甲基-1H-咪唑-4-基})-1,1'-

联苯

游离碱。熔点：208-210°C。

实施例 147:(1S)-1-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：142-143°C。

实施例 148:(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：96-100°C。

实施例 149:4-(2-{{(叔丁氧羰基)(甲基)氨基}甲基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：72-74°C。

实施例 150:4-(2-{{(1R)-1-[(叔丁氧羰基)氨基]-2-环己基乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：112-114°C。

实施例 151:(1R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点：206-210°C。

实施例 152:4-(2-{{2-[(叔丁氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：140-142°C。

实施例 153:甲基[(5-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：70-72°C。

实施例 154:(1R)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-2-环己基乙胺

盐酸盐。熔点：178-180°C。

实施例 155:(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-N-甲基甲胺

盐酸盐。熔点：218-220°C。

实施例 156:(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：170-172°C。

实施例 157:(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：144-146°C。

实施例 158:N-甲基-(5-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺

盐酸盐。熔点：218-220°C。

实施例 159:(R,S)-N,N-二苄基-1-(1-苄基-4-苄基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺
盐酸盐。熔点：130-132°C。

实施例 160:(4,5-二苄基-1H-咪唑-2-基)甲胺
盐酸盐。熔点：210-212°C。

实施例 161:2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙胺
盐酸盐。熔点：228-230°C。

实施例 162:(4,5-二苄基-1H-咪唑-2-基)-N-甲基甲胺
盐酸盐。熔点：198-200°C。

实施例 163:N-苄基(4,5-二苄基-1H-咪唑-2-基)甲胺
游离碱。熔点：160-162°C。

实施例 164:N-苄基-2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙胺
游离碱。熔点：174-176°C。

实施例 165:4-(2-{{苄基(叔丁氧羰基)氨基}甲基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联
苯

游离碱。熔点：130-132°C。

实施例 166:(1R)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-3-苄基-1-丙胺
盐酸盐。熔点：215-218°C。

实施例 167:4-(2-{{(1R)-1-[(叔丁氧羰基)氨基]-3-苄基丙基}-1H-咪唑-4-
基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：154-156°C。

实施例 168:N-苄基(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)甲胺
盐酸盐。熔点：>250°C。

实施例 169:(1R)-N-苄基-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-2-环己基
乙胺

游离碱。熔点：233-238°C。

实施例 170:(1R)-N-苄基-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-3-苄基
-1-丙胺

游离碱。熔点：210-213°C。

实施例 171:4-(2-{3-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯游离碱。熔点: 145-146°C。

实施例 172:4-[2-(2-{[(叔丁基氨基)硫羰基(carbothioyl)]氨基}乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 98-99°C。

实施例 173:6-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)己基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 174:(R,S)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)戊基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点: 126°C。

实施例 175:(R,S)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-戊胺

盐酸盐。熔点: 197-200°C。

实施例 176:N-[2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基]-1-己胺

游离碱。熔点: 152-154°C。

实施例 177:4-[2-(2-{[(叔丁基氨基)羰基]氨基}乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 195-196°C。

实施例 178:N-苄基-3-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

游离碱。熔点: 254-256°C。

实施例 179:3-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

盐酸盐。熔点: >260°C。

实施例 180:6-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)己胺

盐酸盐。熔点: 244-246°C。

实施例 181:(R,S)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)苯胺

盐酸盐。熔点: 178-180°C。

实施例 182:(R,S)-1-[4-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点: 77-80°C。

实施例 183:(R,S)-1-[4-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：64-65°C。

实施例 184:(R,S)-1-[4-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

盐酸盐。熔点：157-160°C。

实施例 185:(R,S)-1-[4-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]庚胺

盐酸盐。熔点：238-240°C。

实施例 186:(R,S)-N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-戊胺

游离碱。熔点：200-202°C。

实施例 187:(R,S)-1-[4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基氨基甲酸叔

丁酯

游离碱。熔点：125-127°C。

实施例 188:(R,S)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

盐酸盐。熔点：182-184°C。

实施例 189:(R,S)-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]庚基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点：141-143°C。

实施例 190:(R,S)-1-[4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]庚胺

盐酸盐。熔点：231-232°C。

实施例 191:(R,S)-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

盐酸盐。熔点：230-231°C。

实施例 192:(R,S)-4-(2-{1-[(叔丁氧羰基)氨基]庚基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：142-144°C。

实施例 193:(R,S)-N-苄基-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

乙酸盐。熔点：115-116°C。

实施例 194:4-(2-{(1S)-1-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-

联苯

游离碱。熔点：138-140°C。

实施例 195:(R,S)-N-苄基-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点：100-102°C。

实施例 196:(1S)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

盐酸盐。熔点: >250°C。

实施例 197:(1S)-1-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)丙基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点: 136-138°C。

实施例 198:(1S)-N-苄基-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

游离碱。熔点: 220-222°C。

实施例 199:(1S)-1-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

盐酸盐。熔点: 224-226°C。

实施例 200:(R,S)-N-苄基-1-[4-(4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

盐酸盐。熔点: 185-188°C。

实施例 201:(R,S)-N-苄基-1-[4-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

游离碱。熔点: 155-157°C。

实施例 202:(R,S)-N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-己胺

游离碱。熔点: 192-194°C。

实施例 203:4-[2-(2-{{(新戊氧基)羰基}氨基}乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-

联苯

游离碱。熔点: 162-164°C。

实施例 204:(1S)-N-苄基-1-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丙胺

游离碱。熔点: 182-184°C。

实施例 205:(R,S)-4-[2-(1-氨基庚基)-1H-咪唑-4-基]苄胺

盐酸盐。熔点: 218-220°C。

实施例 206:(R,S)-1-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

游离碱。熔点: 126°C 以上。

实施例 207:(1R)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)丁基氨基甲酸叔丁酯

游离碱。熔点: 156-158°C。

实施例 208:4-(2-{{(1R)-1-[(叔丁氧羰基)氨基]丁基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-

联苯

游离碱。熔点: 145.6°C。

实施例 209:(1R)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-丁胺

盐酸盐。熔点: 155.4°C。

实施例 210:(R,S)-4-[2-(1-氨基庚基)-1H-咪唑-4-基]-2,6-二(叔丁基)苯酚

盐酸盐。熔点: 204-206°C.

实施例 211:(1R)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丁胺

盐酸盐。熔点: 182-184°C.

实施例 212:(R,S)-N-苄基-1-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

游离碱。熔点: 从 130°C 开始变为糊状。

实施例 213:(1R)-N-苄基-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)-1-丁胺

游离碱。熔点: 78.6°C.

实施例 214:(1R)-N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-丁胺

游离碱。熔点: 218-220°C.

实施例 215:(R,S)-N-(3-氯苄基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 216:(R,S)-N-苄基-1-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

游离碱。熔点: 141-142°C.

实施例 217:(R,S)-4-{2-[1-(苄基氨基)庚基]-1H-咪唑-4-基}苄腈

游离碱。熔点: 188-189°C.

实施例 218:(R,S)-4-[2-(1-氨基庚基)-1H-咪唑-4-基]-N,N-二乙基苯胺

盐酸盐。熔点: 192°C.

实施例 219:(1R)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

盐酸盐。熔点: 178-181°C.

实施例 220:(R,S)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

盐酸盐。熔点: 148-150°C.

实施例 221:(R,S)-1-[4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺

盐酸盐。熔点: 138-140°C.

实施例 222:N-[(1S)-1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)丙基]-1-丁胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 223:(1R)-N-苄基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙胺

游离碱。熔点不能测量(糊)。

实施例 224:(R,S)-N-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚基]-N-丙胺
游离碱。熔点: 94-98°C。

实施例 225:(R,S)-N-苄基-1-[4-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺
盐酸盐。熔点: 120°C 以上。

实施例 226:(R,S)-4-{2-[1-(苄基氨基)庚基]-1H-咪唑-4-基}苄脒
盐酸盐。熔点: 185°C 以上。

实施例 227:(R,S)-N-(4-甲氧基苄基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺
游离碱。熔点: 126-128°C。

实施例 228:(R,S)-N-苄基-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺
盐酸盐。熔点: 110°C 以上。

实施例 229:(R,S)-N-苄基-1-[4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺
盐酸盐。熔点: 90°C 以上。

实施例 230:(R,S)-N-苄基-N-(1-{4-[4-(二乙氨基)苯基]-1H-咪唑-2-基}
庚基)胺

盐酸盐。熔点: 170°C。

实施例 231:(R,S)-1-[4-(3,4-二氯苯基)-1H-咪唑-2-基]-庚胺
盐酸盐。熔点: 148-150°C。

实施例 232:(R,S)-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基己基氨基甲酸
叔丁酯

游离碱。熔点: 134-136°C。

实施例 233:(R,S)-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基-1-己胺
盐酸盐。熔点: 200-202°C。

实施例 234:(R,S)-N-异丁基-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺
乙酸盐。熔点: 70-72°C。

实施例 235:(R,S)-N-苄基-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基-1-己
胺

游离碱。熔点: 92-94°C。

实施例 236:(R,S)-N-苄基-1-[4-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-庚胺
游离碱。油。

实施例 237:4-[2-(2-[[苄氧基]羰基]氨基)乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 134-136°C.

实施例 238:4-(2-{1-[(丁氧羰基)氨基]-1-甲基乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 170-172°C.

实施例 239:4-(2-{2-[(异丁氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 134-135°C.

实施例 240:(R,S)-N-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚基]环丁胺

游离碱。熔点: 148-150°C.

实施例 241:4-(2-{(1S)-1[(丁氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 118-122°C.

实施例 242:4-(2-{(1R)-1-[(丁氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 114-116°C.

实施例 243:N-[(S)-环己基(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基]-环己胺

游离碱。熔点: 240-242°C.

实施例 244:4-(2-{2-[(甲氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 177.2°C.

实施例 245:4-(2-{2-[(丙氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 141.2°C.

实施例 246:4-(2-{2-[(乙氧羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 132.5°C.

实施例 247:4-[2-(1-[[苄氧基]羰基]氨基)-1-甲基乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 148-152°C.

实施例 248:(R,S)-N-异丙基-N-[1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)庚基]胺

游离碱。熔点: 114-116°C.

实施例 249:N-[2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基]环己胺

游离碱。熔点: 207-210°C。

实施例 250:(R,S)-N-{1-(4-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)庚基}环己胺

盐酸盐。熔点: 194°C。

实施例 251:2-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯

游离碱。熔点: 87°C。

实施例 252:(R,S)-N-[1-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)庚基]-环己胺

盐酸盐。熔点: 168-170°C。

实施例 253:(R,S)-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-[4-(4-氟苯基)1H-咪唑-2-基]

乙胺

盐酸盐。熔点: 220-222°C。

实施例 254:N-{[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环己胺

游离碱。熔点: 202-204°C。

实施例 255:2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸己酯

游离碱。熔点: 116.5-116.8°C。

实施例 256:(R,S)-N-{2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑

-2-基]乙基}环丁胺

盐酸盐。熔点: 180-190°C。

实施例 257:(R,S)-N-{1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-4-甲基戊基}-环己

胺

盐酸盐。熔点: 230-232°C。

实施例 258:(S)-环己基[4-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-甲胺

盐酸盐。熔点: 222-223°C。

实施例 259:(S)-环己基[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

盐酸盐。熔点: 225-227°C。

实施例 260:(R,S)-环丙基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-甲胺

盐酸盐。熔点: 230-232°C。

实施例 261:N-((S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基)-2-丙胺

游离碱。熔点: 210-212°C。

实施例 262:N-{(S)-环己基[4-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环丁胺

游离碱。熔点: 200-202°C。

实施例 263:(R,S)-N-(环己基甲基)-1-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)-1-庚胺
盐酸盐。熔点: 142-144°C。

实施例 264:N-{(S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环己胺
盐酸盐。熔点: >250°C。

实施例 265:(S)-环己基-N-(环己基甲基)(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺
盐酸盐。熔点: 180-182°C。

实施例 266:(R,S)-N-{环丙基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环己胺
盐酸盐。熔点不能测量(糊)。

实施例 267:(S)-环己基-N-(环丙基甲基)(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲胺
盐酸盐。熔点: 151-152°C。

实施例 268:2-[4-(4-环己基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯
游离碱。熔点: 138.4°C。

实施例 269:4-[2-(2-{{(环己氧基)羰基}氨基}乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-
联苯

游离碱。熔点: 150°C。

实施例 270:N-((S)-环己基{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲
基)-环丁胺

游离碱。熔点: 136-140°C。

实施例 271:4-[2-(2-{{(环戊氧基)羰基}氨基}乙基)-1H-咪唑-4-基]-1,1'-
联苯

游离碱。熔点: 140.5°C。

实施例 272:(R,S)-N-{1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-5-甲基己基}-环己
胺

盐酸盐。熔点: 216.7°C。

实施例 273:(S)-环己基-N-(环丙基甲基)[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-
甲胺

盐酸盐。熔点：221.4°C。

实施例 274:(R,S)-N-{环戊基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环丁胺
游离碱。熔点：146-148°C。

实施例 275:N-((S)-环己基[4-(4-环己基苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环丁
胺

盐酸盐。熔点：190-192°C。

实施例 276:N-((1R)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-甲基丙基)-环己
胺

游离碱。熔点：224-226°C。

实施例 277:N-((S)-环己基{4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)
环丁胺

乙酸盐。熔点：130°C 以上。

实施例 278:2-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯(dioxin)-6-基)-1H-咪唑-2-
基]乙基氨基甲酸丁酯

游离碱。胶。

实施例 279:N-((S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]甲基}环
己胺

盐酸盐。熔点：190-194°C。

实施例 280:2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸环己基
甲基酯

游离碱。熔点：132-134°C。

实施例 281:4-溴-4'-(2-{2-[(丁氧基羰基)氨基]乙基}-1H-咪唑-4-
基)-1,1'-联苯

游离碱。熔点：166°C。

实施例 282:N-((S)-环己基{4-[(甲硫基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基}环己
胺

游离碱。熔点：96-98°C。

实施例 283:N-((S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环己胺
游离碱。熔点：260-262°C。

实施例 284:N-[(S)-{4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}-(环己基)甲基]环己胺

游离碱。熔点: 180-182°C.

实施例 285:2-(4-[1,1'-联苯]-4-基-1H-咪唑-2-基)乙基氨基甲酸环丁基甲基酯

游离碱。熔点: 144-145°C.

实施例 286:2-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环丁基甲基酯

游离碱。熔点: 149-150°C.

实施例 287:N-[(S)-环己基[4-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基]环己胺

游离碱。熔点: 182.3°C.

实施例 288:4-[2-(2-[(2-甲氧基乙氧基)羰基]氨基)乙基]-1H-咪唑-4-基]-1,1'-联苯

游离碱。熔点: 123.3°C.

实施例 289:(S)-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-环己基-N-(环己基甲基)甲胺

游离碱。熔点: 134.3°C.

实施例 290:4-(2-[(S)-环己基[(环己基甲基)氨基]甲基]-1H-咪唑-4-基)-N,N-二乙基苯胺

盐酸盐。熔点: 204-206°C.

实施例 291:2,6-二叔丁基-4-(2-[(S)-环己基[(环己基甲基)氨基]甲基]-1H-咪唑-4-基)苯酚

盐酸盐。熔点: 254.6°C.

实施例 292:4-{2-[(S)-环己基(环己氨基)甲基]-1H-咪唑-4-基}-N,N-二乙基苯胺

盐酸盐。熔点: 204-210°C.

实施例 293:(S)-1-环己基-N-(环己基甲基)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

游离碱。熔点: 184.8°C.

实施例 294:2-[4-(4-叔丁基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯
游离碱。熔点: 106-108°C。

实施例 295:(S)-1-环己基-N-(环己基甲基)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

盐酸盐。熔点: 190-192°C。

实施例 296:N-((S)-环己基{4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)环己胺

盐酸盐。熔点: 214.1°C。

实施例 297:N-[(S)-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基](环己基)甲基]-环己胺
盐酸盐。熔点: 230.4°C。

实施例 298:N-((S)-环己基{4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)环己胺

游离碱。

实施例 299:2-[4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯

游离碱。熔点: 99-100°C。

实施例 300:2-[4-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯
游离碱。熔点: 104-105°C。

实施例 301:N-((S)-环己基[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基)环庚胺
游离碱。熔点: 140-142°C。

实施例 302:2-[4-(4-叔丁基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基甲基酯

游离碱。熔点: 104-106°C。

实施例 303:2-[4-(4'-溴-1,1'-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基甲基酯

游离碱。熔点: 130-132°C。

实施例 304:N-((S)-环己基{4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}甲基)环己胺

游离碱。熔点: 186-188°C。

实施例 305:(S)-1-环己基-N-(环己基甲基)-1-[4-[3-(三氟甲基)-苯

基]-1H-咪唑-2-基}甲胺

游离碱。熔点：143.9°C。

实施例 306:(S)-1-[4-(3-溴苯基)-1H-咪唑-2-基]-1-环己基-N-(环己基甲基)甲胺

盐酸盐。熔点：206.3°C。

实施例 307:(S)-1-环己基-N(环己基甲基)-1-{4-[3-(三氟甲基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}甲胺

盐酸盐。熔点：198-200°C。

实施例 308:(1R)-2-环己基-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]乙胺

盐酸盐。熔点：148-149°C。

实施例 309:N-{(1R)-2-环己基-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基}环己胺

游离碱。熔点：217-218°C。

实施例 310:4-{2-[(S)-氨基(环己基)甲基]-1H-咪唑-4-基}-N,N-二乙基苯胺

盐酸盐。熔点：216-217°C。

实施例 311:(S)-1-环己基-1-[4-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

盐酸盐。熔点：238-241°C。

实施例 312:(S)-1-环己基-N-(环己基甲基)-1-[4-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

盐酸盐。熔点：180-186°C。

实施例 313:2-[4-(4-吡咯烷-1-基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯

游离碱。熔点：125°C。

实施例 314:N-{(S)-环己基[4-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}环己胺

盐酸盐。熔点：213.9°C。

实施例 315:N-{(1R)-2-环己基-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基}环己胺

盐酸盐。熔点：从 250°C 开始分解。

实施例 316:4-{2-[(S)-氨基(环己基)甲基]-1H-咪唑-4-基}-2,6-二叔丁基苯酚

盐酸盐。熔点: 222-228°C。

实施例 317:2-[4-(4-吡咯烷-1-基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯

盐酸盐。熔点: 165-166°C。

实施例 318:(R)-1-环己基-N-(环己基甲基)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲胺

盐酸盐。熔点: 188.2°C。

实施例 319:2,6-二叔丁基-4-[4-(羟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯酚

按照类似于 PCT 专利申请 WO 99/09829 阶段 E 化合物 38 所述的方案可以得到实施例 319 化合物,但是在阶段 38.C 中用溴丙酮酸乙酯代替 3-氯乙酰乙酸酯,在阶段 38.E 中用氯化二异丁铝代替氯化铝锂。

作为替代选择,也可以按照 J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245 所述工艺得到该化合物。白色固体。熔点: 123-124°C。

实施例 320:盐酸间-[4-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基甲胺

320.1) 间-2-氯-1-[1-(氯乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基]乙酮与对-2-氯-1-[1-(氯乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基]乙酮的混合物

将 1-(氯乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶(3.9g, 20mmol)溶于二硫化碳(40ml)。缓慢加入 AlCl_3 (6.15g, 46mmol), 然后向该混合物滴加氯乙酰氯(1.835ml, 22mmol), 然后在回流下加热 18 小时。反应介质冷却后, 蒸馏析 CS_2 , 加入含有浓 HCl 的冰冷却的水。用二氯甲烷萃取后, 分离有机相, 经硫酸镁干燥, 然后过滤, 在真空下浓缩。经过冰乙酸结晶纯化得到预期产物(间位与对位异构体的 50/50 混合物)。白色固体(1.6g; 收率 30%)。

320.2) 盐酸间-2-氯-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)乙酮

将中间体 320.1 (异构体混合物; 1.6g, 6.0mmol)趁热溶于乙酸(10ml)与 20% HCl (2ml)的混合物。将反应介质在回流下加热 24 小时。蒸发, 然后从冰乙酸结晶盐酸盐, 目的是分离异构体混合物, 间位异构体结晶出来,

为褐色固体（对位异构体留在母液中），收率 47%。熔点：从 158°C 开始分解。

MH+ = 196

通过 NMR/NOESY 确立化合物的间位结构。

320.3) 盐酸间-[4-(2,3-二氢-1H-咪唑-6-基)-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基甲胺

所用实验方案等同于实施例 30 化合物 30.2 所述，使用中间体 320.2 作为起始产物代替中间体 30.1，使用四氢呋喃代替甲苯，并且在一当量三乙胺的存在下，目的是释放盐的碱。得到棕色固体，收率 9%。熔点：从 235°C 开始分解。

MH+ = 246

实施例 321: 盐酸 2,5,7,8-四甲基-2-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-6-苯并二氢吡喃醇

321.1) 6-羟基-N-甲氧基-N,2,5,7,8-五甲基-2-苯并二氢吡喃羧酰胺

将 2.2g (22.0mmol) 盐酸 O,N-二甲基羟胺、三乙胺(6.2ml)、3.0g (22.0mmol) 羟基苯并三唑和 4.2g (22.0mmol) 盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺连续加入到 5.0g (20.0mmol) (R,S)-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2-苯并二氢吡喃羧酸(Trolox[®])的 175ml DMF 溶液中。将反应混合物在 25°C 下搅拌过夜后，混合物用冰冷却的水稀释，保持搅拌另外 30 分钟。产物用 100ml 乙酸乙酯萃取 3 次。有机溶液连续用 10% 碳酸氢钠水溶液、水、10% 柠檬酸水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。所得产物经过乙醚结晶纯化，目的是得到白色固体，收率 63%。熔点：139-140°C。

MH+ = 294

321.2) 1-(6-羟基-2,5,7,8-四甲基-3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)乙酮

在-30°C 温度下将甲基锂溶液(1.6M, 31.25ml, 50.0mmol)滴加到 2.93g (10.0mmol) 中间体 321.1 的 100ml THF 溶液中，将混合物在-10°C 下搅拌 1 小时。将反应介质用 NH₄Cl 饱和水溶液水解。产物用 150ml 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相最后用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，

在真空下浓缩。所得产物经过二异丙醚结晶纯化，目的是得到白色固体，收率 80.7%。熔点：97-98°C。

MH+ = 248

321.3) 2-溴-1-(6-羟基-2,5,7,8-四甲基-3,4-二氢-2H-苯并吡喃-2-基)乙醇

在氩气流下将中间体 321.2 (0.777g, 3.13mmol)溶于乙醇(25ml)。将溶液冷却至 0°C，一次性加入溴(0.18ml, 4.20mmol) (参见 J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24)，然后将混合物搅拌 30 分钟，同时使温度升至环境温度。通入氩除去过量的溴，然后将混合物搅拌 2.5 小时。蒸发除去乙醇，所得产物经过甲苯结晶纯化。过滤并用异戊烷洗涤后，得到棕色固体，收率 36%。熔点：从 125°C 开始分解。

MH+ = 326

321.4) 盐酸 2,5,7,8-四甲基-2-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-6-苯并二氢吡喃醇

所用实验方案类似于实施例 30 化合物 30.2 所述，使用中间体 321.3 作为起始产物代替中间体 30.1，使用苯代替甲苯作为溶剂。所得产物经过少量二氯甲烷结晶纯化，目的是得到白色固体，收率 48%。熔点：153-155°C。

实施例 322: 盐酸 N-[[4-(9H-吡唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]甲基]-N-甲胺

322.1) 9-乙酰基-9H-吡唑

按照 Tetrahedron (1980), 36, 3017-3019 得到该化合物。将吡唑(10g, 60mmol)悬浮在 150ml 乙酸酐中。加入 70%高氯酸(0.5ml)。在环境温度下搅拌 30 分钟后，将混合物倒在冰中，过滤所生成的沉淀。在真空下干燥后，再次溶于二氯甲烷，用骨炭处理，在硅藻土上过滤悬浮液，蒸发除去溶剂，从庚烷中重结晶产物。如此得到 12g 棕色晶体(收率 90%)。熔点：70-71°C (文献: 72-74°C)。

322.2) 1-(9-乙酰基-9H-吡唑-2-基)-2-氯乙酮

按照类似于实施例 320 阶段 320.1 的方案得到该化合物，使用 5g (24mmol)中间体 322.1。得到 5.4g 预期产物(收率 79%)。白色固体。熔点：175-176°C。

322.3) 1-(9H-吡唑-2-基)-2-氯乙酮

将中间体 322.2 (2.85g, 1mmol) 悬浮在乙酸(50ml)与浓 HCl (5ml) 的混合物中。将反应介质在回流下加热 2 小时, 然后使其恢复至环境温度。过滤新生成的沉淀。在真空下干燥后, 得到 1.9g 绿色固体(收率 78%)。熔点: 203-204°C。

322.4) 盐酸 N-[[4-(9H-吡唑-2-基)-1,3-噻唑-2-基]甲基]-N-甲胺

按照类似于阶段 30.2 的方案得到该化合物, 从 487mg (2mmol) 中间体 322.3 和 408mg (2mmol) 2-氨基-2-硫代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯开始。得到 300mg 预期产物(收率 43%)。白色固体。熔点: >250°C。

实施例 323: 盐酸 3,5-二叔丁基-4'-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-1,1'-联苯-4-醇

323.1) 3',5'-二叔丁基-4'-羟基-1,1'-联苯-4-羧酸

将 5.0g (1.41mmol) 3',5'-二叔丁基-4'-羟基-1,1'-联苯-4-羧酸乙酯(Chem. Lett. (1998), 9, 931-932)溶于乙醇(25ml)。将该溶液冷却至 0°C, 然后滴加 1N 苏打溶液。在环境温度下搅拌过夜后, 将反应介质在回流下加热, 目的是完成反应。蒸发溶剂, 残余物用水稀释, 所得混合物用 1N HCl 溶液酸化, 用二氯甲烷进行萃取。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。所得产物经过二异丙醚结晶纯化, 目的是得到黄白色固体, 收率 47%。熔点: >240°C。

323.2) 3',5'-二叔丁基-4'-羟基-N-甲氧基-N-甲基-1,1'-联苯-4-羧酰胺

所用实验方案等同于中间体 321.1 所述, 使用酸 323.1 代替 Trolox[®] 作为起始产物。得到黄色固体, 收率 93%。熔点: 175.6-177°C。

323.3) 1-(3',5'-二叔丁基-4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)乙酮

所用实验方案等同于中间体 321.2 所述, 使用中间体 323.2 代替中间体 321.1。得到白色固体, 收率 74%。熔点: 144-144.7°C。

323.4) 2-溴-1-(3',5'-二叔丁基-4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)乙酮

所用实验方案等同于中间体 321.3 所述, 使用中间体 323.3 代替中间体 321.2。得到黄橙色油, 其纯度足以用于下一阶段(收率 100%)。

323.5) [4-(3',5'-二叔丁基-4'-羟基-1,1'-联苯-4-基)-1,3-噻唑-2-基]甲基

(甲基)氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 阶段 1.3 所述实验方案制备该化合物, 使用中间体 323.4 代替溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮。得到预期产物, 为无色的油, 收率 46%。

MH+ = 509.43

323.6) 盐酸 3,5-二叔丁基-4'-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}-1,1'-联苯-4-醇

将 0.230g (0.452mmol) 中间体 323.5 溶于乙酸乙酯(20ml)。将 HCl 气通入冷却至 0°C 的前面得到的溶液中。然后使搅拌着的混合物恢复至环境温度。过滤所生成的固体, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤, 然后在真空下干燥。得到白色固体, 收率 85%。熔点: 220-221°C。

按照与实施例 31 至 46 或上述“通式(I)化合物的制备”部分所述相似的工艺得到实施例 324 至 330 化合物。

实施例 324:(1R)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-苯基乙胺

盐酸盐。熔点: 173-180°C。

实施例 325:2-[4-[4-(二乙氨基)苯基]-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基甲基酯

盐酸盐。熔点: 从 168°C 开始分解。

实施例 326:2-[4-(4-吡咯烷-1-基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基甲基酯

游离碱。熔点: 128.5°C。

实施例 327:N-{(1R)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-苯基乙基}环己胺

盐酸盐。熔点: 210-213°C。

实施例 328:(1R)-N-(环己基甲基)-1-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-2-苯基乙胺

盐酸盐。熔点: 140°C 以上。

实施例 329:2-[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基甲基酯

盐酸盐。熔点：111.5°C。

实施例 330:2-[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸丁酯

游离碱。熔点：180.9°C。

实施例 331: 盐酸 2,6-二甲氧基-4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚
331.1) 乙酸 4-乙酰基-2,6-二甲氧基苯基酯

将 3.0g (15.3mmol) 3,5-二甲氧基-4-羟基苯乙酮溶于二氯甲烷(30ml)，加入 2.53g (18.3mmol) K_2CO_3 。然后滴加三乙胺(2.6ml)。将反应介质冷却至 0°C，加入乙酰氯(1.31ml, 18.3mmol)。将混合物在环境温度下搅拌 24 小时，然后倒在冰冷却的水中。用二氯甲烷萃取后，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。所得产物经过乙醚结晶纯化，目的是得到白色固体，收率 99%。熔点：145°C。

331.2) 乙酸 4-(溴乙酰基)-2,6-二甲氧基苯基酯

将中间体 331.1 (0.850g, 3.57mmol)溶于乙酸乙酯，然后加入 1.35g (6.07mmol)预先干燥的 $CuBr_2$ 。将混合物在回流下加热 2.5 小时，然后使其恢复至环境温度。加入经过研磨的木炭，将混合物搅拌 10 分钟。过滤和蒸发至干后，将所得固体溶于二异丙醚。过滤后，得到灰色固体，收率 75%。熔点：124.2-126.3°C。

331.3) 乙酸 4-(2-[(叔丁氧羰基)(甲基)氨基]甲基)-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二甲氧基苯基酯

按照实施例 1 阶段 1.3 所述实验方案制备中间体 331.3，使用中间体 331.2 代替溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮。得到预期产物，为白色固体，收率 55%。熔点：135.2-137.4°C。

331.4) [4-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

将 0.530g (1.25mmol)中间体 331.3 溶于甲醇(20ml)。将该溶液用冰浴冷却，然后滴加 1N NaOH 溶液。在搅拌下使混合物恢复至环境温度。蒸发至干，残余物用水稀释，溶液用柠檬酸中和，然后用二氯甲烷萃取。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。

得到产物，为黄色的油，收率 96%。

MH+ = 381.20

331.5) 盐酸 2,6-二甲氧基-4-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚
所用实验方案等同于中间体 323.6 所述，使用中间体 331.4 代替中间体 323.5。得到浅米色固体，收率 97%。熔点：229.8-232.0°C。

实施例 332: 盐酸 2,6-二异丙基-4-{2-[(甲氧基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚
332.1) 乙酸 2,6-二异丙基苯基酯

在 0°C 下将 3.45g (16.4mmol) 三氟乙酸酐加入到 0.83ml (14.6mmol) 乙酸中，同时历经 2 小时使混合物恢复至环境温度。然后将混合物冷却至 0°C，滴加 1.95g (11.0mmol) 2,6-二异丙基苯酚。使反应介质保持搅拌 12 小时，然后倒在冰冷却的水中。用二氯甲烷萃取后，有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。得到无色的油，收率 86%。该产物的纯度足以直接用于下一阶段。

332.2) 1-(4-羟基-3,5-二异丙基苯基)乙酮乙酸酯

将 1.94g (14.53mmol) AlCl_3 溶于硝基苯(5ml)。与此同时，将 2.0g (9.08mmol) 中间体 332.1 溶于硝基苯(1ml)。在环境温度下将中间体 332.1 的溶液滴加到 AlCl_3 的溶液中。将混合物加热至 50°C 达 48 小时，然后使其恢复至环境温度。然后将反应介质倒在冰冷却的水中。加入 1N HCl 溶液(5ml)，再加入浓 HCl 溶液(2ml)。将混合物在环境温度下搅拌，然后用二氯甲烷萃取。有机相用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后经硫酸镁干燥，过滤，在真空下浓缩。在二氧化硅柱上纯化后得到预期产物(洗脱剂：含 13% 乙酸乙酯的庚烷)。蒸发后，由纯的部分得到灰白色固体，收率 25%。熔点：88-93°C。

332.3) 乙酸 4-乙酰基-2,6-二异丙基苯基酯

所用实验方案等同于中间体 331.1 所述，使用中间体 332.2 代替 3,5-二甲氧基-4-羟基苯乙酮。得到沙色固体，收率 95%。熔点：102-103°C。

332.4) 乙酸 4-(溴乙酰基)-2,6-二异丙基苯基酯

所用实验方案等同于中间体 331.2 所述，使用中间体 332.3 代替中间体 331.1。得到黄色的油，缓慢结晶，收率 88%。该产物的纯度足以直接用于

下一阶段。

332.5) 乙酸 4-(2-[[叔丁氧羰基(甲基)氨基]甲基]-1,3-噻唑-4-基)-2,6-二异丙基苯基酯

按照实施例 1 阶段 1.3 所述实验方案制备中间体 332.5, 使用中间体 332.4 代替溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮。得到预期产物, 为淡黄色固体, 收率 76%。

MH+ = 447.20

332.6) 乙酸[4-(4-羟基-3,5-二异丙基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

所用实验方案等同于中间体 331.4 所述, 使用中间体 332.5 代替中间体 331.3。得到赭色的油, 收率 91%。该产物的纯度足以直接用于下一阶段。

MH+ = 405.20

332.7) 盐酸 2,6-二异丙基-4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚

所用实验方案等同于中间体 323.6 所述, 使用中间体 332.6 代替中间体 323.5。得到米色-粉红色固体, 收率 69%。熔点: 在 162°C 下脱色, 在 173-177°C 下熔化。

实施例 333: 盐酸 4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚

333.1) 2-溴-1-(4-羟基苯基)乙酮

所用实验方案等同于中间体 331.2 所述, 使用 4-羟基苯乙酮代替中间体 331.1。得到棕色-粉红色固体, 收率 60%。熔点: 118°C。

333.2) [4-(4-羟基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 阶段 1.3 所述实验方案制备中间体 333.2, 使用中间体 333.1 代替溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮, 使用甲苯代替苯。得到预期产物, 为澄清-黄色的油, 冷却后非常缓慢地结晶, 收率 35%。

MH+ = 321.30

333.3) 盐酸 4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚

所用实验方案等同于中间体 323.6 所述, 使用中间体 333.2 代替中间体 323.5。得到淡黄色固体, 收率 100%。熔点: 258-269°C。

实施例 334: 2,6-二叔丁基-4-[2-(羟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚

[这是专利申请 EP 432 740 的中间体 6.d₁]]

334.1) 新戊酸[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基酯

按照实施例 1 阶段 1.3 所述实验方案制备中间体 334.1, 使用 2-(叔丁基羰基氧基)硫代乙酰胺代替 2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]甲基}氨基-乙硫酰胺, 使用甲苯代替苯。得到预期产物, 为白色固体, 收率 100%。熔点: 114.6-116.0°C。

334.2) 2,6-二叔丁基-4-[2-(羟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚

所用实验方案等同于中间体 331.4 所述, 使用中间体 334.1 代替中间体 331.3。得到白色固体, 收率 88%。熔点: 126.4-127.4°C。

实施例 335: 盐酸 N-[[4-(4-苯氨基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基]-N-甲胺

335.1) 1-(4-苯氨基苯基)乙酮

将 4-氨基-苯乙酮(4.87g, 36.0mmol)溶于二甲基甲酰胺(75ml), 加入 15g (0.108mol)碳酸钾(预先在 170°C 氩气氛下干燥)、7.236g (36.0mmol)碘苯、0.4g 铜粉和催化量的碘化铜。将反应混合物加热至回流达 12 小时。使反应介质恢复至环境温度后, 在硅藻土上过滤, 倒在冰冷却的水中。用乙酸乙酯萃取后, 有机相用水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。所得产物经过庚烷结晶纯化, 得到黄色固体, 收率 53.4%。熔点: 105°C。

335.2) N-(4-乙酰苯基)-N-苯乙酰胺

所用实验方案等同于中间体 322.1 所述, 使用中间体 335.1 代替 9-乙酰基-9H-吡唑, 不过将反应介质在 70°C 下加热 15 分钟。从庚烷中结晶后, 得到黄色固体, 收率 54.2%。熔点: 118-120°C (文献值: 122-123°C)。

335.3) N-[4-(溴乙酰基)苯基]-N-苯乙酰胺

将中间体 335.2 (0.633g, 2.5mmol)溶于甲醇(20ml), 加入 1g (2.0mmol)溴化树脂 PVPHP (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507-514)。在氩气氛下搅拌 4 小时后, 进行过滤, 树脂用甲醇冲洗。蒸发滤液的溶剂, 从甲醇中结晶, 得到白色固体, 收率 59%。熔点: 152-153°C。

335.4) (4-{4-[乙酰基(苯基)氨基]苯基}-1,3-噻唑-2-基)甲基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

按照实施例 1 阶段 1.3 所述实验方案制备中间体 335.4, 使用中间体

335.3 代替溴-1-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)乙酮, 使用甲苯代替苯。得到预期产物, 为油的形式, 收率 73%。

MH+ = 438.30

335.5) 盐酸 N-(4-{2-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯基)-N-苯乙酰胺所用实验方案等同于中间体 322.3 所述, 使用中间体 335.4 代替中间体 322.2。得到白色-奶油固体, 收率 53%。熔点: >250°C。

335.6) 盐酸 N-[[4-(4-苯氨基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基]-N-甲胺

所用实验方案等同于中间体 322.3 所述, 使用中间体 335.5 代替中间体 322.2, 将反应介质在回流下加热 12 小时而不是 2 小时。得到灰色固体, 收率 68%。熔点: >250°C。

实施例 336: 盐酸 2,6-二叔丁基-4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚

336.1) 4-[2-(溴甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2,6-二叔丁基苯酚

将 1.5g (4.70mmol) 中间体 334.2、即 2,6-二叔丁基-4-[2-(羟甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚溶于二氯甲烷(30ml)。加入 CBr₄ (2.02g, 6.10mmol) 后, 将反应介质冷却至 0°C。分批加入 PPh₃ (1.48g, 5.63mmol), 然后使混合物恢复至环境温度。然后将反应介质倒在冰冷却的水中, 然后用二氯甲烷萃取。有机相用盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。二氧化硅柱色谱后得到预期产物(洗脱剂: 含 30% 乙酸乙酯的庚烷), 目的是得到棕色的油, 收率 92%。该产物的纯度足以直接用于下一阶段。

MH+ = 382.20

336.2) 盐酸 2,6-二叔丁基-4-{2-[(二甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-基}苯酚

将 0.8ml (1.57mmol) 二甲胺和 0.4ml (2.62mmol) 三乙胺溶于二甲基甲酰胺(15ml)。加入 0.400g (1.05mmol) 中间体 336.1 的二甲基甲酰胺(5ml) 溶液, 然后将混合物在环境温度下搅拌 18 小时。然后将反应介质倒在冰冷却的水中, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。二氧化硅柱色谱后得到预期产物(洗脱剂: 含 50% 乙酸乙酯的庚烷), 目的是得到橙色的油, 收率 92%。然后为了得到盐酸盐, 将碱溶于乙醚, 加入 1.2ml 1N HCl 的乙醚溶液。将所生成的固体过滤, 用乙醚和

异戊烷洗涤，得到米色-粉红色固体，收率 15.2%。熔点：166.8-169.0°C。

按照与实施例 31 至 46 或上述“通式(I)化合物的制备”部分所述相似的工艺得到实施例 337 至 345 化合物。

实施例 337:2-[4-(4'-溴-1,1'-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环丁基甲基酯

盐酸盐。熔点：214-215°C。

实施例 338:2-[4-(4'-溴-1,1'-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸异丁酯

游离碱。熔点：158.7°C。

实施例 339:2-[4-(4-叔丁基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸异丁酯

游离碱。熔点：110.6°C。

实施例 340:2-[4-(4-叔丁基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环丁基甲基酯

游离碱。熔点：103°C。

实施例 341:2-[4-(4'-溴-1,1'-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基酯

游离碱。熔点：180°C。

实施例 342:2-[4-(4-叔丁基苯基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸环己基酯

游离碱。熔点：127-130°C。

实施例 343:3-[4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]丙-1-胺

盐酸盐。熔点：245-246°C。

实施例 344:2-[4-(4'-溴-1,1'-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸 4,4,4-三氟丁基酯

游离碱。熔点：176.5°C。

实施例 345:2-[4-(1,1'-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基]乙基氨基甲酸 4,4,4-三氟丁基酯

游离碱。熔点：157.3°C。

实施例 346: 盐酸 2,6-二叔丁基-4-{4-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}苯酚

346.1) 4-[4-(溴甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2,6-二叔丁基苯酚

所用实验方案等同于中间体 336.1 所述, 使用实施例 319 化合物代替中间体 334.2, 使用 1,2-二氯乙烷代替二甲基甲酰胺, 将反应介质在回流下加热 12 小时。得到红色的油, 收率 77%。该产物直接用于下一阶段。

346.2) 2,6-二叔丁基-4-[4-[(甲氨基)甲基]-1,3-噻唑-2-基]苯酚

所用实验方案等同于中间体 336.2 所述, 使用中间体 346.1 代替中间体 336.1, 使用 2N 甲胺的四氢呋喃溶液代替二甲胺, 使用乙腈代替二甲基甲酰胺。为了得到盐酸盐, 将碱溶于乙醚, 加入 1N HCl 的乙醚溶液。过滤所生成的固体, 经过丙酮重结晶纯化, 目的是得到白色固体, 收率 18%。
熔点: 184.0-185.0°C。

实施例 347: 盐酸 2,6-二叔丁基-4-[2-(哌啶-1-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚

所用实验方案等同于中间体 336.2 所述, 使用哌啶代替二甲胺。得到白色固体, 收率 56%。熔点: >195°C。

实施例 348: 盐酸 2,6-二叔丁基-4-[2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3-噻唑-4-基]苯酚

所用实验方案等同于中间体 336.2 所述, 使用 N-甲基哌嗪代替二甲胺。得到浅棕色固体, 收率 62%。熔点: 234.6-235.2°C。

实施例 349: 盐酸 2,6-二叔丁基-4-[2-(哌嗪-1-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚

349.1) 4-[[4-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

所用实验方案等同于中间体 336.2 所述, 使用 N-Boc-哌嗪代替二甲胺。得到淡橙色固体, 收率 64%。熔点: 108-109°C。

349.2) 盐酸 2,6-二叔丁基-4-[2-(哌嗪-1-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]苯酚

所用实验方案等同于中间体 323.6 所述, 使用中间体 349.1 代替中间体 323.5。得到白色固体, 收率 86%。熔点: 255.4-257.7°C。

本发明产物的药理学研究

研究对特异性 MAO-B 配体 [³H]Ro 19-6327 结合的作用

通过测量对特异性 MAO-B 配体 [³H]Ro 19-6327 结合的作用, 测定本

发明产物的抑制活性。

a) 大鼠皮层线粒体的制备

按照 Cesura A M, Galva M D, Imhof R 和 Da Prada M, *J. Neurochem.* (神经化学杂志) 48 (1987), 170-176 所述方法进行大鼠皮层线粒体的制备。将大鼠斩首, 取出它们的皮层, 匀化在 9 倍体积的 0.32M 蔗糖缓冲液中, 用 5mM HEPES 缓冲至 pH 7.4, 然后在 800g 下离心 20 分钟。回收上清液, 将粒状沉淀用前述 0.32M 蔗糖缓冲液洗涤两次。将所收集的上清液在 10000g 下离心 20 分钟。将所得粒状沉淀悬浮在 Tris 缓冲液(50mM Tris, 130mM NaCl, 5mM KCl, 0.5mM EGTA, 1mM MgCl₂, pH 7.4)中, 在 10000g 下离心 20 分钟。该阶段重复两次, 将最后的粒状沉淀贮存在 -80°C Tris 缓冲液中, 相当于线粒体部分。通过 Lowry 方法测定制备物的蛋白质含量。

b) [³H]Ro 19-6327 的结合

在 100μl [³H]Ro 19-6327 (终浓度 33nM)和含有或不含抑制剂的 100μl Tris 缓冲液的存在下, 在 Eppendorf 试管内, 将 100μl 线粒体制备物(2mg 蛋白质/ml)在 37°C 下保温 1 小时。向每支试管内加入 1ml 未标记的 Tris 缓冲液以终止反应, 然后将样本在 12000g 下离心 2 分钟。通过抽吸作用除去上清液, 将粒状沉淀用 1ml Tris 缓冲液洗涤。然后在 70°C 下将粒状沉淀增溶在 200μl 十二烷基硫酸钠(20%重量/体积)中达 2 小时。利用液体闪烁法计数样本, 测定放射性。

c) 结果

上述实施例 1、3、6、22、24、26 至 29、323 和 332 的化合物显示 IC₅₀ 低于 10μM。

研究对大鼠脑皮层脂质过氧化的作用

通过测量对脂质过氧化程度的作用, 测定本发明产物的抑制活性, 脂质过氧化程度是由丙二醛(MDA)的浓度决定的。由不饱和脂肪酸过氧化所产生的 MDA 是脂质过氧化的良好指征(H Esterbauer 和 KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (酶学方法) (1990) 186 : 407-421)。将体重 200 至 250g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠(Charles River)斩首处死。取出脑皮层, 然后用

Thomas 罐 (potter) 匀化在 20mM Tris-HCl 缓冲液中, pH = 7.4. 在 4°C 下将匀浆在 50000g 下离心 10 分钟两次。将粒状沉淀贮存在 -80°C 下。在实验当天, 将粒状沉淀重新悬浮, 浓度为 1g/15ml, 在 4°C 和 515g 下离心 10 分钟。上清液立即用于测定脂质过氧化。在供试化合物或溶剂(10 μ l)的存在下, 将大鼠脑皮层匀浆(500 μ l)在 37°C 下保温 15 分钟。加入 50 μ l 1mM FeCl₂、1mM EDTA 和 4mM 抗坏血酸引发脂质过氧化反应。在 37°C 下保温 30 分钟后, 加入 50 μ l 羟基化二叔丁基甲苯溶液(BHT, 0.2%)终止反应。利用比色试验量化 MDA, 使显色剂(R)、即 N-甲基-2-苯基吲哚(650 μ l)与 200 μ l 匀浆在 45°C 下反应 1 小时。一分子 MDA 与两分子 R 试剂的缩合作用生成稳定的发色团, 其最大吸收波长等于 586nm (Caldwell 等 European J. Pharmacol. (欧洲药理学杂志) (1995) 285, 203-206)。上述实施例 1 至 3、6 至 17、20 至 30、320、321、323、331 和 332 的化合物显示 IC₅₀ 低于 10 μ M。

对大鼠皮层脑钠通道的结合试验

本试验在于按照 Brown 所述方案(J. Neurosci. (神经科学杂志) (1986), 6, 2064-2070), 测量化合物与含甾树蛙毒素对电压依赖性钠通道结合的相互作用。

大鼠脑皮层匀浆的制备

取出体重 230-250g 的 Sprague-Dawley 大鼠(Charles River, France)的脑皮层, 称重, 利用带有特氟隆活塞的 Potter 匀化器 (10 冲程) 匀化在 10 倍体积的分离缓冲液中, 其组成如下: 蔗糖 0.32M; K₂HPO₄ 5mM; pH 7.4. 首先将匀浆在 1000g 下离心 10 分钟。除去上清液, 在 20000g 下离心 15 分钟。将粒状沉淀溶于分离缓冲液, 在 20000g 下离心 15 分钟。将所得粒状沉淀重新悬浮在保温缓冲液(HEPES 50mM; KCl 5.4mM; MgSO₄ 0.8mM; 葡萄糖 5.5mM; 氯化胆碱 130mM; pH 7.4)中, 然后等分, 贮存在 -80°C 下, 直至测定当天。最终的蛋白质浓度在 4 与 8mg/ml 之间。利用由 BioRad (法国)出售的试剂盒进行蛋白质测定。

含甾树蛙毒素结合的测量

为了进行结合反应, 单独或在不同浓度供试产物的存在下, 将含有 75 μ g 蛋白质的 100 μ l 大鼠皮层匀浆与 100 μ l 5nM (终浓度) [³H]树蛙毒素-A 20- α

苯甲酸盐(37.5Ci/mmol, NEN)、200 μ l 1 μ M (终浓度) 河豚毒素、40 μ g/ml (终浓度) 蝎毒和 100 μ l 保温缓冲液在 25 $^{\circ}$ C 下保温 1 小时 30 分钟。在 300 μ M 藜芦定的存在下测定非特异性结合, 从所有其他数值中减去该非特异性结合值。然后利用预先用 0.1% 聚乙烯亚胺(20 μ l/孔)培养的 Unifilter GF/C 平板, 将样本用 Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) 过滤, 用 2ml 过滤缓冲液(HEPES 5mM; CaCl₂ 1.8mM; MgSO₄ 0.8mM; 氯化胆碱 130mM; BSA 0.01%; pH 7.4) 冲洗两次。加入 20 μ l Microsint 0[®]后, 利用液体闪烁计数器(Topcount, Packard)计数放射性。测量进行一式二份。结果以特异性含氟树蛙毒素结合相对对照的%表示。

结果

上述实施例 1、6、7、11、13、15、17、20、24、31 至 38、42、43、46 至 48、53、56、57、59 至 61、64 至 80、82 至 88、92 至 95、97、105、106、108、110、113、117、118、121 至 123、125、128、130 至 139、142 至 145、149、151、152、154、162 至 166、168 至 178、181、183 至 186、188、190 至 196、198 至 206、208 至 210、212 至 218、220 至 231、233 至 250、252 至 259、261 至 281、283 至 288、293 至 313、324 和 338 至 340 的化合物全部显示 IC₅₀ 低于或等于 1 μ M。此外, 上述实施例 3、9、10、26、28 至 30 和 321 的化合物显示 IC₅₀ 低于或等于 3.5 μ M。