



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103102303 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 28

(21) 申请号 201210404509. 3

(22) 申请日 2005. 12. 28

(30) 优先权数据

60/640, 798 2004. 12. 31 US

(62) 分案原申请数据

200580048913. X 2005. 12. 28

(73) 专利权人 雷迪博士实验室有限公司

地址 印度安得拉邦

(72) 发明人 阿尼马·巴鲁阿 迪比恩杜·德

伊什·K·卡纳

西瓦拉姆·皮拉里塞蒂

桑塔努·梅特拉

克里斯托弗·W·亚历山大

詹纳帕利·斯里纳 因杜·戴杰

沙纳瓦斯·阿里昆珠

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 31/506(2006. 01)

A61P 3/06(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 7/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1303378 A, 2001. 07. 11, 全文.

US 20030114454 A1, 2003. 06. 19, 全文.

WO 0224650 A2, 2002. 03. 28, 全文.

WO 03053946 A1, 2003. 07. 03, 全文.

JOHN D. SCULLE, 等. Some

Amide Derivatives of Certain

Aminomethylpyridines. 《Journal of the

American Chemical Society》. 1958, 第 75 卷全文.

审查员 王沙沙

(51) Int. Cl.

C07D 215/38(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 417/12(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

权利要求书9页 说明书202页

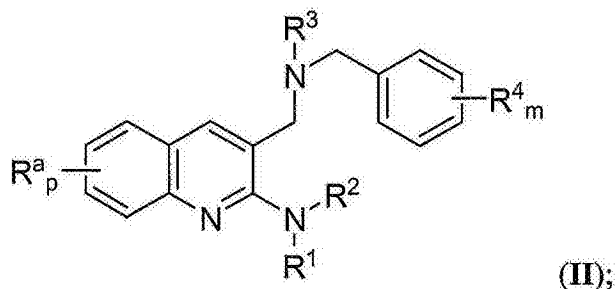
(54) 发明名称

作为 CETP 抑制剂的苄胺衍生物

(57) 摘要

本发明提供了作为 CETP 抑制剂的苄胺化合物、包含苄胺化合物的组合物、制备苄胺化合物的方法、和使用苄胺化合物用于治疗或预防与脂蛋白代谢相关的各种病症或疾病的方法。

1. 具有下式的化合物：



或其盐, 其中：

R^1 和 R^2 各自独立地为具有至多 12 个碳原子的烷基, 其任选和独立地被 1 或 2 个独立地选自下列的取代基取代: 烷基、环烷基或芳基, 它们中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成单环部分, 所述单环部分包含至多 12 个碳原子, 并且除了它们所连接的 N 之外, 还任选包含 1、2 或 3 个 $>N-$, 所述单环部分任选被环烷基取代的烷基取代, 所述环烷基取代的烷基具有至多 12 个碳原子;

R^3 选自: 1) 具有至多 12 个碳原子的烷基, 其任选被至少一个氰基取代; 2) CO_2R^6 、 $C(S)SR^8$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $C(S)NR^6R^7$ 或 $C(S)NC(O)OR^8$; 或 3) 选自下列的基团: 4, 5-二氢噁唑基、四唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、1, 3, 4-噁二唑基、噻唑基或噁唑基; 其中所述基团任选被独立地选自下列的取代基取代: 烷基或卤代烷基, 它们中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

R^4 为三氟甲基;

m 是 2;

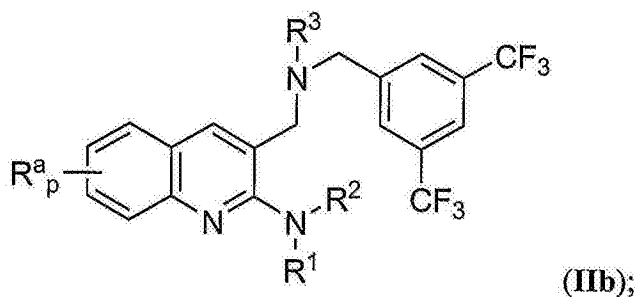
R^6 和 R^7 在各种情况下独立地选自: 1) 氢; 或 2) 烷基, 其具有至多 12 个碳原子;

R^8 在各种情况下为具有至多 12 个碳原子的烷基;

R^a 为烷基, 其具有至多 12 个碳原子; 且

p 是 0 至 3 的整数, 包括端值。

2. 具有下式的化合物：



或其盐, 其中：

R^1 和 R^2 各自独立地为具有至多 12 个碳原子的烷基, 其任选和独立地被 1 或 2 个独立地选自下列的取代基取代: 烷基、环烷基或芳基, 它们中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成单环部分, 所述单环部分包含至多 12 个碳原子, 并且除了它们所连接的 N 之外, 还任选包含 1、2 或 3 个 $>N-$, 所述单环部分任选被环烷基取代的烷基取代, 所述环烷基取代的烷基具有至多 12 个碳原子;

R^3 为选自下列的基团: 四唑基、1, 3, 4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4, 5-二氢噁唑基、吡

啶基、噻唑基或异噻唑基；其中所述基团任选被独立地选自下列的取代基取代：烷基或卤代烷基，它们中的任何一个具有至多 12 个碳原子；

R^a 为烷基，其具有至多 12 个碳原子；且

p 是 0 至 3 的整数，包括端值。

3. 按照权利要求 2 的化合物，其中

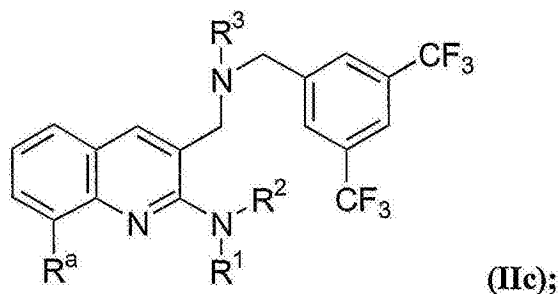
R^1 和 R^2 各自独立地为具有至多 12 个碳原子的烷基，其任选和独立地被 1 或 2 个独立地选自下列的取代基取代：烷基或环烷基，它们中的任何一个具有至多 12 个碳原子；

R^3 为选自下列的基团：四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5-二氢噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噻唑基；其中所述基团任选被独立地选自下列的取代基取代：烷基或卤代烷基，它们中的任何一个具有至多 6 个碳原子；

R^a 为烷基，其具有至多 12 个碳原子；且

p 是 0 至 3 的整数，包括端值。

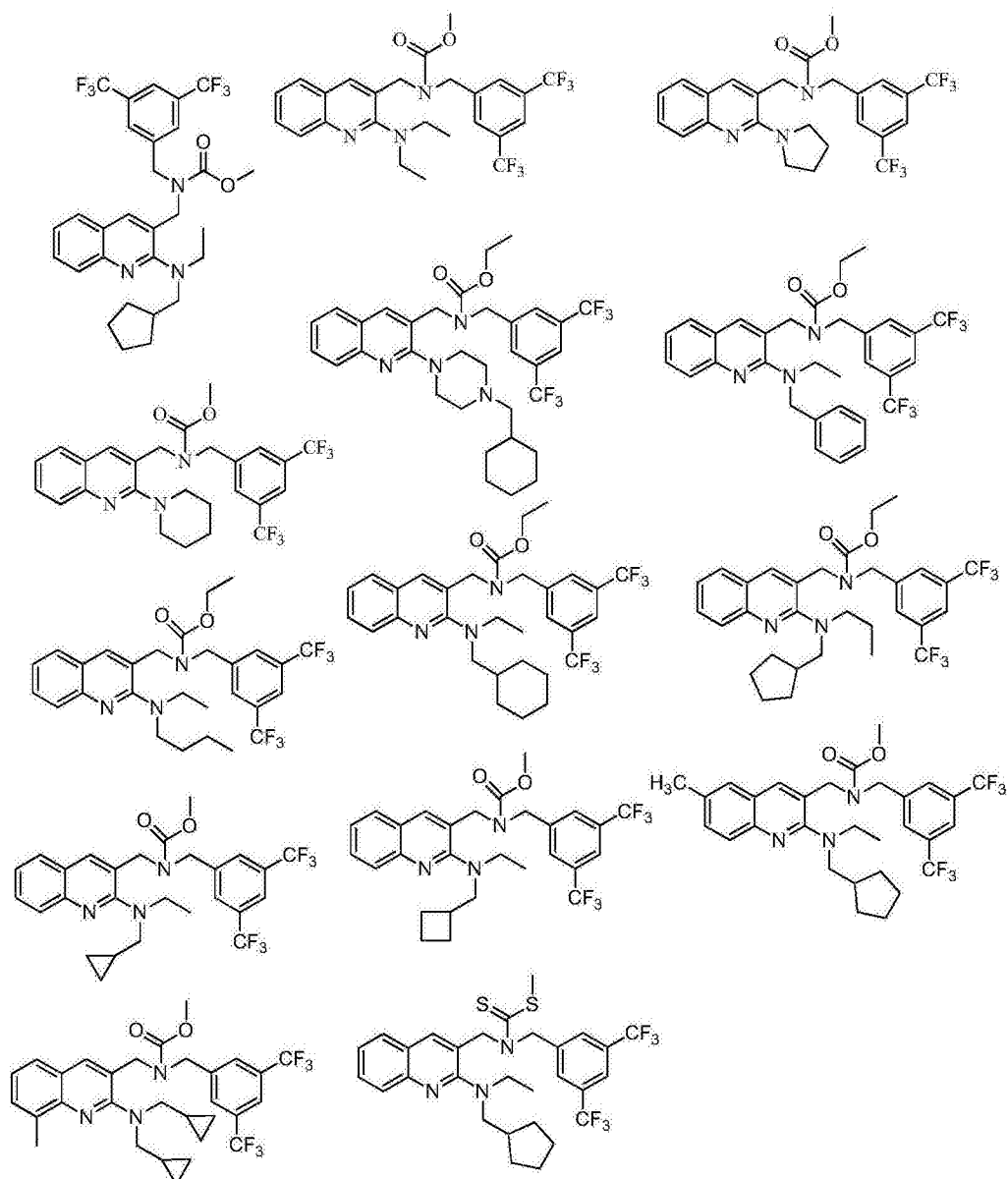
4. 按照权利要求 3 的具有下式的化合物：

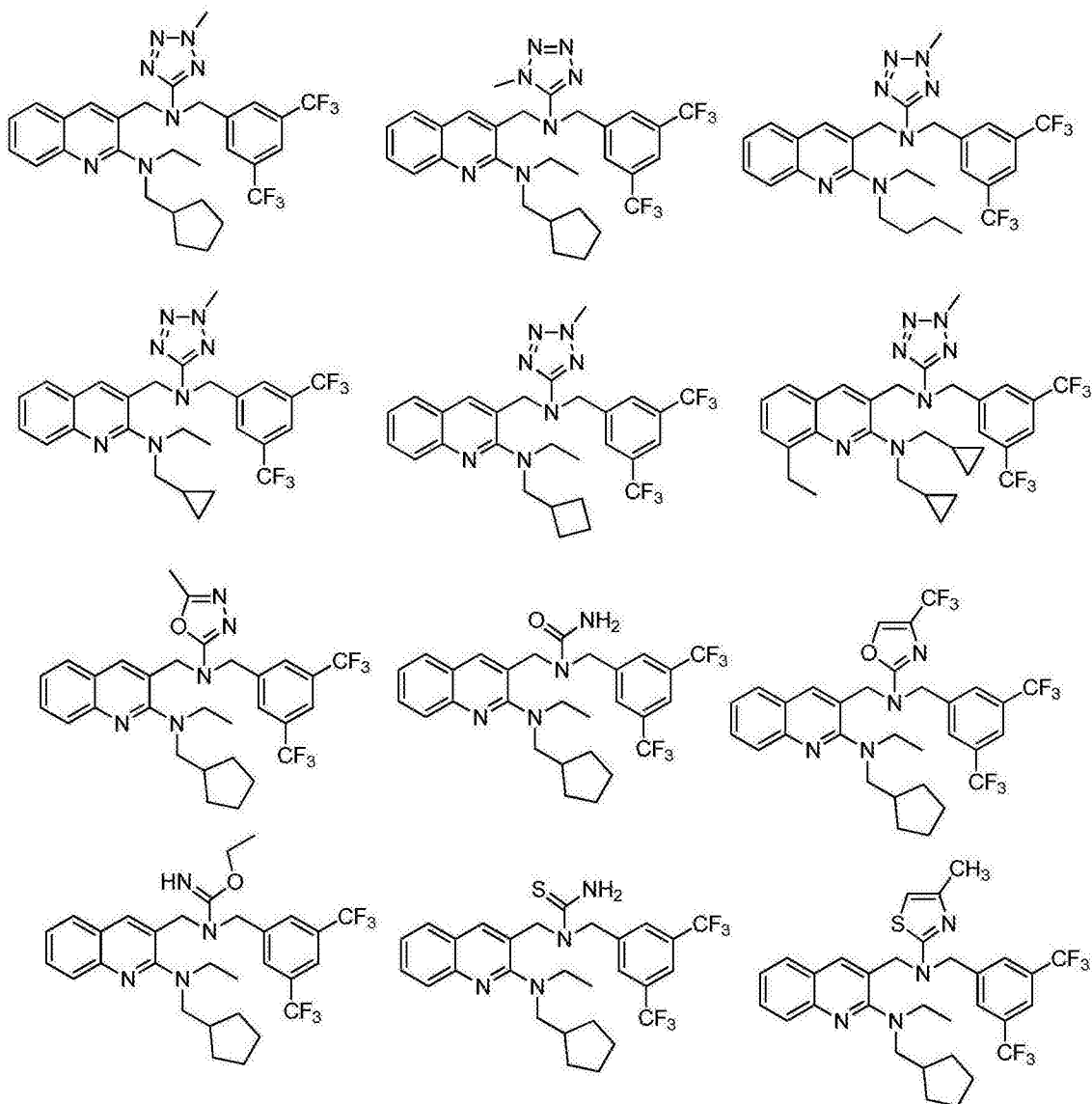


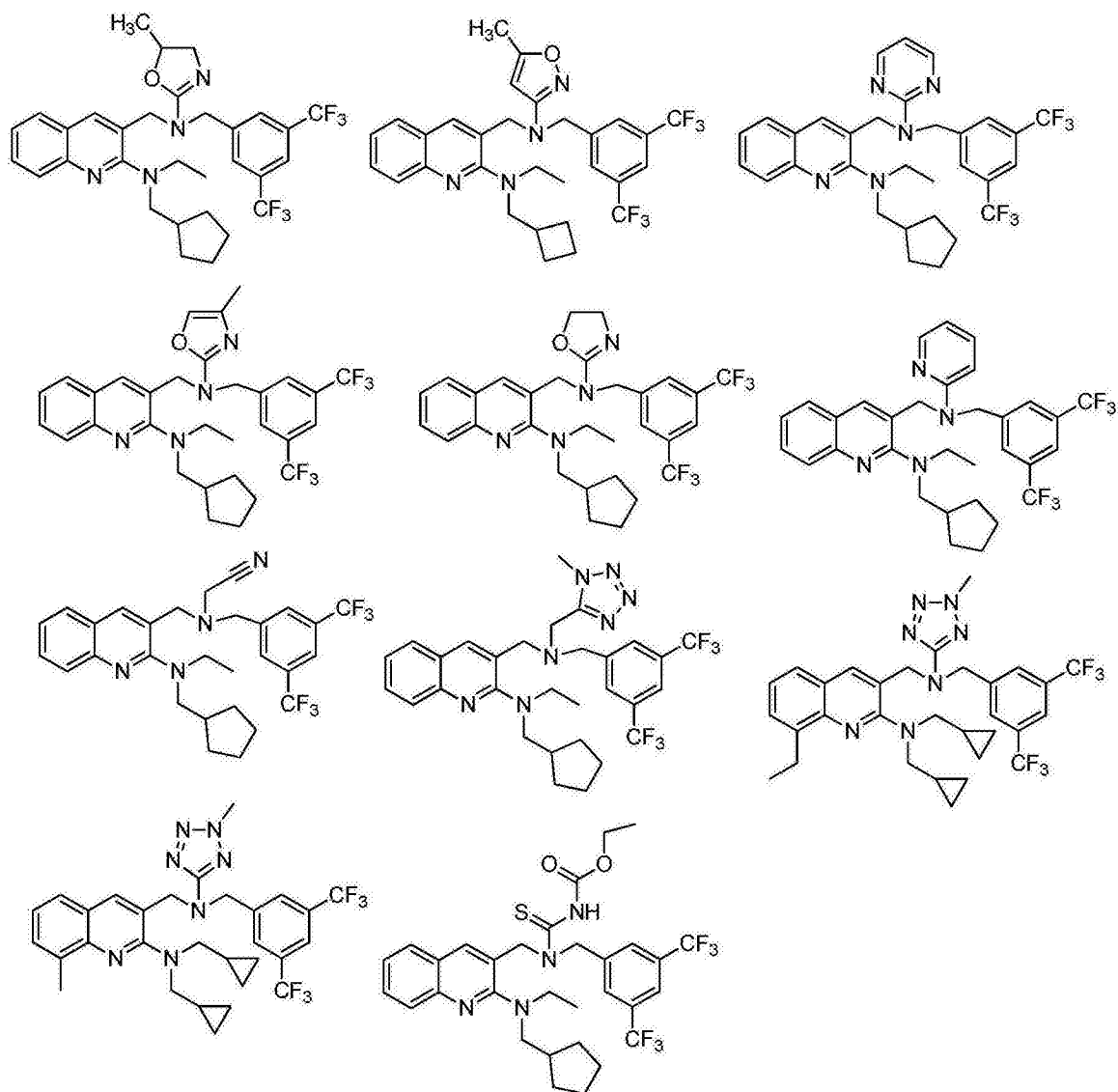
或其盐，其中：

R^a 选自甲基或乙基。

5. 选自下列的化合物：



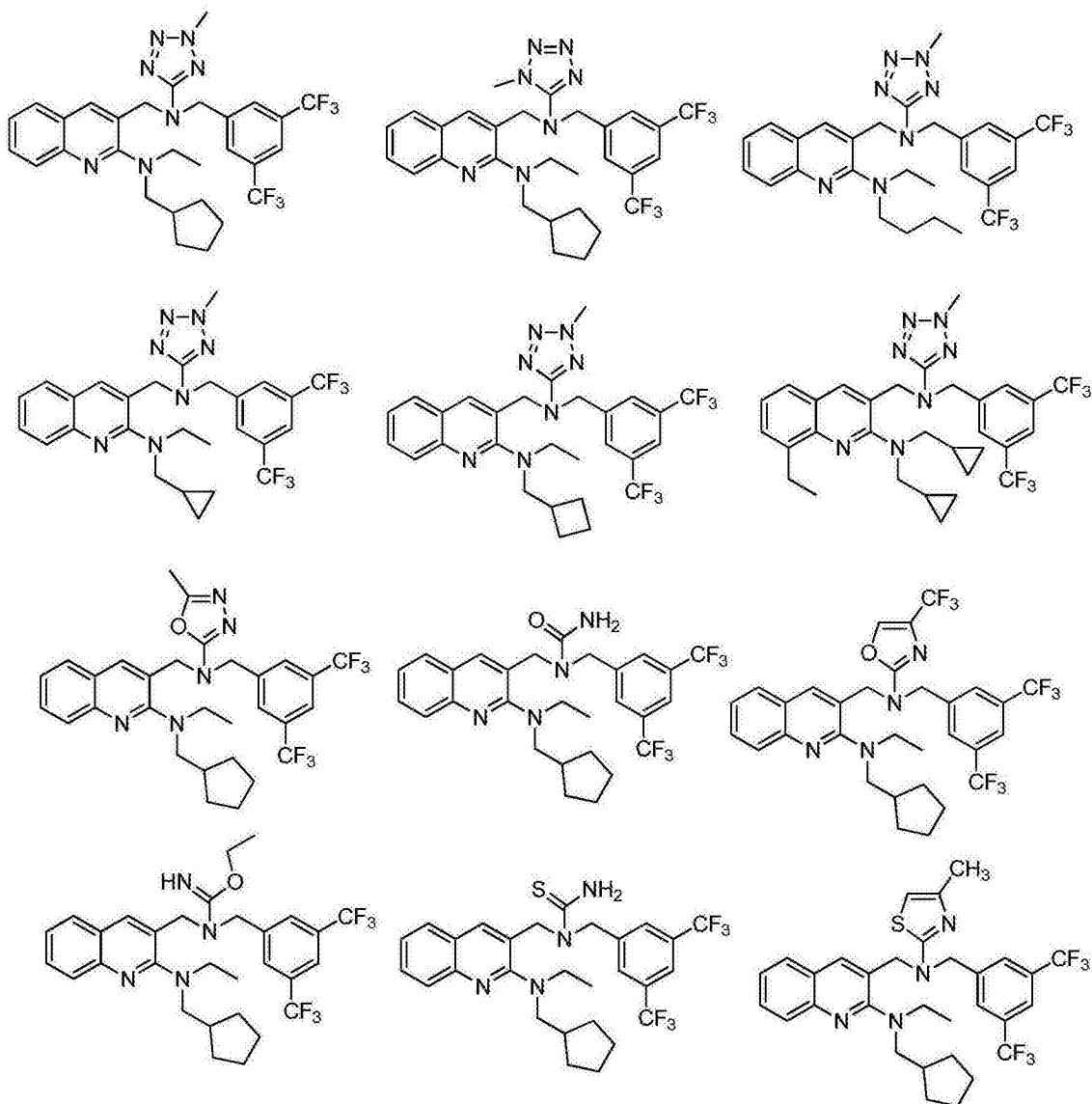


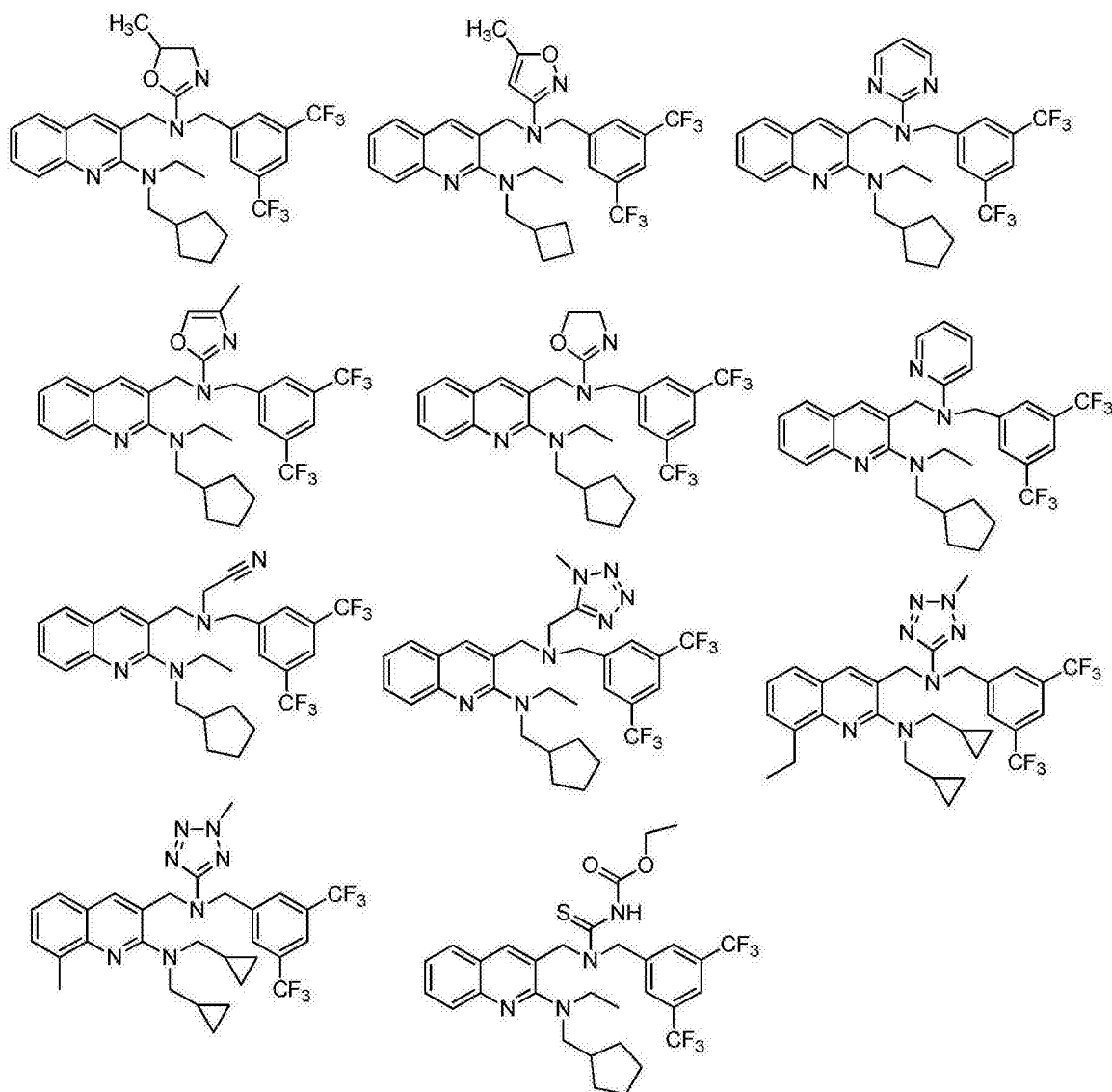


或其药学可接受的盐。

6. 药物组合物,其包含权利要求 1-4 之任一项的化合物。

7. 药物组合物,其包含药学可接受的载体和至少一种选自下列的化合物:





或其盐。

8. 按照权利要求 6 或权利要求 7 的药物组合物,其还包含:

任选存在的药学可接受的助剂;

任选存在的药学可接受的防腐剂;

任选存在的药学可接受的赋形剂;

任选存在的药学可接受的稀释剂;和

任选存在的药学可接受的溶剂化物。

9. 按照权利要求 6 或权利要求 7 的药物组合物,其中所述组合物是下列形式:片剂、胶囊、扁囊剂、散剂、颗粒剂、溶液、悬浮液、乳剂、大丸剂、锭剂、栓剂、阴道栓、卫生栓、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫、喷雾剂、气溶胶、微囊剂、脂质体、透皮贴剂、软锭剂、糊剂或漱口剂。

10. 按照权利要求 1-5 之任一项的化合物用于制备治疗血脂障碍、动脉粥样硬化、外周性血管疾病、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高 β -脂蛋白血症、高 α -脂蛋白血症、心血管病症和糖尿病性的血管疾病的药物的用途。

11. 按照权利要求 10 的用途,其中所述心血管病症选自心绞痛、缺血、中风、心肌梗塞(MI)、再灌注损伤、再狭窄和高血压症。

12. 按照权利要求 10 的用途,其中所述糖尿病性的血管疾病选自糖尿病性视网膜病或内毒素血症。

作为 CETP 抑制剂的苺胺衍生物

[0001] 本申请是 2005 年 12 月 28 日提交的,发明名称为“作为 CETP 抑制剂的新颖的苺胺衍生物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及苺胺化合物、制备和使用苺胺化合物的方法和组合物、和用于治疗或预防与脂蛋白代谢相关的病症或疾病的组合物和方法。

背景技术

[0003] 在脂蛋白例如高密度脂蛋白 (HDL) 的代谢中,胆固醇酯-转移蛋白 (CETP) 是重要的角色。CETP 是与 HDL 微粒物理相关的 70kDa 血浆糖蛋白。它促进了胆固醇酯从 HDL 向含有载脂蛋白 B 的脂蛋白的输送。这种转移伴随有甘油三酯在相反方向上的转移。由此,CETP 活性的降低可以导致 HDL 胆固醇水平的增加,并降低极低密度脂蛋白 (VLDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 的水平。因此,CETP 可以同时影响前-动脉粥样化(例如 LDL)和抗-动脉粥样化(例如 HDL)脂蛋白的浓度。

[0004] 人类和临床研究已经表明,CETP 的抑制剂可以有效升高 30-60% HDL 水平。流行病学研究已经表明,降低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 是冠状动脉病 (CAD) 的极大的危险因素。Gordon 等人 *Circulation*, 79, 第 8-15 页, 1989 ; Despres 等人, *Atherosclerosis* 153 : 263-272, 2000。升高 HDL-C 已经显示了这种危险的降低,并且据估计,每升高 1mg/dl (0.02mmol/l) 的 HDL-C,可以减少冠心病 (CHD) 危险 2-3%,量度可与低密度脂蛋白 (LDL) 降低相比较。人们认为血清 HDL-C 水平 >40mg/dl 是原发性和继发性预防中的治疗学目标。这个目标似乎对于患有低血清 HDL-C 水平和缺血性心脏病 (IHD) 或其等价物的患者尤其重要,即使已经达到了血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平 (< 100mg/dl) 的治疗学目标。

[0005] 人们相信,HDL 的抗动脉粥样化作用,部分地由于其具有促进游离胆固醇从细胞中流出并转运至肝的能力,这称作胆固醇逆向转运的过程。通过一些其它机理,HDL 可以防止动脉粥样硬化。例如,一些研究显示,HDL 具有抗氧化和抗炎症效果。脂类代谢的氧化产物引起血管细胞中的炎性细胞募集。HDL 微粒携带着延缓 LDL 氧化的酶,包括对氧磷酶 (paraoxonase)、血小板活化因子乙酰基水解酶和卵磷脂-胆固醇酰基转移酶。这些酶可以降低前炎症性、氧化的磷脂、限制它们在 LDL 中的积聚。此外,apoA-I 可以结合氧化的脂质,并从 LDL 中将它们除去。进一步的,HDL 也可以充当小分子的载体赋形剂,小分子包括细菌脂多糖 (LPS),由此调节 LPS 的炎症性效果。在内毒素性休克的动物模型中,HDL 减少器官损伤和粘附分子的表达。由此,升高 HDL 不仅仅可以抗动脉粥样化,其还可以潜在地抗炎症。

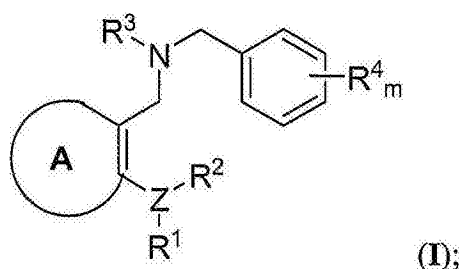
[0006] 现有的治疗,例如 HDL-升高治疗和抗动脉粥样硬化治疗,具有局限性,包括严重的耐受性。目前需要发现另一种治疗方法,包括预防或治疗与脂蛋白代谢相关的病症或疾病例如动脉粥样硬化的方法。

发明内容

[0007] 本发明涉及新的苄胺化合物、包含这些苄胺化合物的新的组合物、和使用这种苄胺化合物和其组合物的新方法。本文公开的是制备苄胺化合物、包含这些苄胺的组合物的方法和使用这些苄胺的方法和组合物。苄胺化合物和包含这些化合物的组合物在各种疾病的治疗中具有应用性。苄胺化合物的某些方面公开在 PCT 出版物 WO 2004/020393 和 U. S. 专利 6,710,089 和 6,723,753 中。

[0008] 在一方面,本发明提供了化合物和包含这些化合物的组合物,其中化合物具有下式:

[0009]



[0010] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0011] A 是被取代或未被取代的单环或双环的杂环部分,包含从 5 至 10 个环原子,包括端值,并且包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0012] R^1 和 R^2 独立地选自:1) 氢;2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;3) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, 或 $CONR^6R^7$;或 4) $(CHR^x)_nR^5$ 或 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$,其中 n 在各种情况下是 1、2 或 3; R^x 在各种情况下独立地选自烷基或烷氧基,或氢,所述烷基或烷氧基中的任一个具有至多 12 个碳原子; R^d 在各种情况下,独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$; R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基,或氢,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子;

[0013] 或 R^1 和 R^2 一起形成被取代或未被取代的单环或双环部分,该单环或双环部分包含至多 12 个碳原子,并且除了 Z 之外,还任选包含 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0014] R^3 选自:1) 氢或氰基;2) 具有至多 12 个碳原子的被取代或未被取代的烷基;3) 被取代或未被取代的芳基,或被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,包含 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;或 4) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, $CONR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(S)NC(O)OR^8$, 或 $C(S)SR^8$;

[0015] 其中当 R^3 是烷基、芳基、杂环基或杂芳基时, R^3 任选被至多 3 个独立选自下列的取代基取代:卤素、羟基、氰基、具有至多 12 个碳原子的烷氧基、或 R^{11} ;

[0016] R^4 在各种情况下独立地选自:1) 卤素, 氰基, 或羟基; 2) 烷基、环烷基、环烷氧基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 3) 被取代或未被取代的芳基、芳烷基、芳氧基、杂芳基或杂芳氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂芳氧基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$; 或 4) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, $CONR^6R^7$, 或 $(CH_2)_qNR^6R^7$, 其中 q 是从 0 至 5 的整数, 包括端值;

[0017] m 是 0 至 3 的整数, 包括端值;

[0018] 或 R_m^4 是包含 3 至 5 个 (包括端值) 额外环碳原子的稠合环状部分, 并任选包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0019] R^5 在各种情况下独立地选自: 1) 烷氧基、卤代烷氧基、或环烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 2) 被取代或未被取代的芳基、杂环基、或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$; 3) 羟基, NR^6R^7 , CO_2R^6 , COR^8 , 或 SO_2R^8 ; 或 4) 被取代或未被取代的杂环烷基, 包含包括端值的 3 至 7 个环碳原子和 1 至 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0020] R^6 和 R^7 在各种情况下独立地选自: 1) 氢; 2) 烷基、环烷基、或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 或 3) 被取代或未被取代的芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0021] 或 R^6 和 R^7 一起形成具有 3 至 7 个环碳原子的被取代或未被取代的环状部分, 并且除了 R^6 和 R^7 键合的氮原子之外, 其任选包含 1、2 或 3 个独立选自下列的杂原子: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$;

[0022] R^8 在各种情况下独立地选自: 1) 烷基、环烷基、或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 或 2) 被取代或未被取代的芳基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0023] R^{10} 在各种情况下独立地选自: 1) 氢; 或 2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0024] Z 是 N 或 CH ; 或 ZR^1 部分是 S , CO , 或 SO_2 ; 或 ZR^1R_2 部分是 $-C \equiv CR^2$;

[0025] R^{11} 独立地选自:

[0026] 1) 烷基、卤代烷基、环烷基或烷氧羰基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0027] 2) 被取代或未被取代的杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$, 其中任一被取代的杂芳基或杂环基被至多 3 个独立选自下列的取代基取代: 具有至多 12 个碳原子的烷基, 或羟基; 或

[0028] 3) $-CO-Z^2-R^{13}$, $-CO-R^{12}$, $-CO-Z^2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-Z^2-CO-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$, $-Z^2-CO-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-R^{14}$, $-O-R^{12}-(CH_2)_r-R^{13}$, $-O-R^{14}-CO-O-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-R^{12}$, $-O-(CH_2)_r-NR^{15}R^{16}$, $-O-(CH_2)_r-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-CONR^{15}R^{16}$, $-O-(CH_2)_r-SR^8$, $-O-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r$

${}_r\text{-OR}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r\text{-CONR}'\text{R}''$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r\text{-CONH}-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r\text{-SO}_2\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r\text{-O}-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r\text{-CONR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-CONR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-CO-R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-N}-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-CO-Z}^2\text{-R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-Z}^2\text{-R}^{13}$, 或 $-\text{亚烯基 (alkenylene)-CO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$;

[0029] r 在各种情况下独立地是 1、2 或 3;

[0030] R^{12} 在各种情况下独立地选自具有至多 12 个碳原子、包含至少一个独立选自下列杂原子或杂基团的被取代或未被取代的杂环基: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$, 其中任一被取代的杂环基被至多 3 个独立选自酰基、烷基、烷氧羰基或 $-\text{COOH}$ 的取代基取代, 其中酰基、烷基或烷氧羰基的任一项具有至多 12 个碳原子;

[0031] R^{13} 在各种情况下独立地选自: 1) 氢; 或 2) 环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基, 或烷基, 其任选被至少一个羟基取代, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0032] R^{14} 在各种情况下独立选自杂环基、环烷基、或芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0033] Z^2 在各种情况下独立地选自: $>\text{NR}^{10}$ 或 0 ;

[0034] R' 和 R'' 在各种情况下独立地选自氢或具有至多 12 个碳原子的烷基; 和

[0035] R^{15} 和 R^{16} 在各种情况下独立地选自: 1) 氢; 2) 具有至多 12 个碳原子的烷基; 或 3) $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{14}$, $-\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-CO-Z}^2\text{-R}^{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{12}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-CO-Z}^2\text{-R}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r\text{-O}-(\text{CH}_2)_r\text{-O}-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r\text{-O}-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$, 或 $-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_r\text{-OR}^{13}$;

[0036] 或 R^{15} 和 R^{16} 一起形成被取代或未被取代的环状部分, 该环状部分包含至多 12 个碳原子, 任选包含至少一个独立选自下列的额外的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$ 或 $>\text{CO}$; 其中任一被取代的环状部分被至多 3 个独立选自下列的取代基取代: 1) 羟基; 2) 烷基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$ 或 $>\text{NR}^{10}$; 或 3) COOR^{13} , $-\text{Z}^2-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r\text{-R}^{13}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_r\text{-O-R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-CO}_2\text{-R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, 或 $-\text{NR}'\text{R}''$;

[0037] 其中 $-(\text{CH}_2)_r\text{-}$ 连接基团在任何情况下, 任选被至少一个独立选自羟基、氨基或具有至多 3 个碳原子的烷基取代;

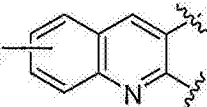
[0038] A 任选被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基取代: 1) 卤素, 氰基, 或羟基; 2) 烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、卤代烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、杂环基或杂芳氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基、杂环基或杂芳氧基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; 3) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, 或 CONR^6R^7 ; 4) $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中 q 是从 0 至 5 的整数, 包括端值; 或 5) $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$, 其中 q 是独立选自 0 至 3 的整数, 包括端值;

[0039] 当 R^1 和 R^2 不形成单环或双环部分时, R^1 和 R^2 任选且独立地被 1 或 2 个独立选自下列的取代基取代: 1) 烷基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; 或 2) 卤素, 氰基, 或羟基;

[0040] 当 R^1 和 R^2 一起形成单环或双环部分时, 环状部分任选被至少一个独立选自下列的取代基取代: 1) 卤素, 氰基, 或羟基; 2) 烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基、环烷基-取代的烷基、烷氧基烷基、环烷氧基、卤代烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基或杂芳氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂芳氧基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$; 或 3) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, 或 $CONR^6R^7$; 或 4) $(CH_2)_qCO_2(CH_2)_q$, C 其中 q 是独立选自 0 至 3 的整数, 包括端值; 和

[0041] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 任选且独立地被至少一个独立选自下列的取代基取代: 1) 卤素, 羟基, 氰基, 或 NR^6R^7 ; 或 2) 烷基或烷氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0042] 除非另作说明, 贯穿本公开中的单环或双环部分例如 A 的任一部分上作为取代基的原子或基团的任一表述, 用于表示所有的可能的区域异构体, 包括其中原子或基团与双环部分 A 的任何一个环键合的区域异构体。例如, 当将取代基例如 R^a 表示为与喹啉部分的碳环上的任一位置键合时, 这种表述还包括其中 R^a 与杂环键合的区域异构体。

[0043] 相应地, 表达式 R^a  用于包括其中 R^a 部分可以与所示碳环键合的所有

区域异构体、其中 R^a 部分与杂环上的适宜碳键合的区域异构体、和其中 R^a 部分可以与碳环和杂环两者都键合的区域异构体。进一步的, 除非另作说明, 贯穿本公开的任一杂环基、任一杂环烷基、任一杂芳基和任一杂芳氧基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$, 根据上下文的需要或要求。

[0044] 同样, 在本发明的这个方面中, 贯穿本公开, 只要两个 $R-$ 基团例如 R^1 和 R^2 是非环形的, 即当 R^1 和 R^2 不形成单环或双环部分时, R^1 上的取代基独立地选自 R^2 上的取代基。只要两个 $R-$ 基团例如 R^1 和 R^2 形成环状部分, 所选择的任一被取代基在环状 R^1-A-R^2 部分或核心构成取代基。就一切情况而论, 只要对于任一基团选择一个以上取代基, 各个取代基的选择独立于任任何其它取代基。

[0045] 在又一个方面, 本发明还涉及制备本文公开的包括通式 (I) 的化合物的苄胺化合物的方法或工艺。在另一个方面, 本发明还涉及包含本文公开苄胺化合物 (包括通式 (I) 化合物) 的组合物。当组合物是药物组合物时, 组合物还包含药学可接受的载体和至少一种根据本发明的化合物, 并且还包括: 任选药学可接受的助剂; 任选药学可接受的防腐剂; 任选药学可接受的赋形剂; 任选药学可接受的稀释剂; 和任选药学可接受的溶剂化物 (solvate)。

[0046] 本发明还涉及治疗哺乳动物对象包括人类中的病症或疾病的方法。在一些方面, 该方法包括给予对象组合物, 该组合物包括治疗有效量的至少一种本文公开的化合物或其药学可接受的盐。除有效用于治疗人类患者之外, 本发明的方法和组合物还可有效用于治疗各种哺乳动物, 例如宠物 (companion animals) 例如猫或狗, 灵长类, 反刍动物, 和啮齿类。

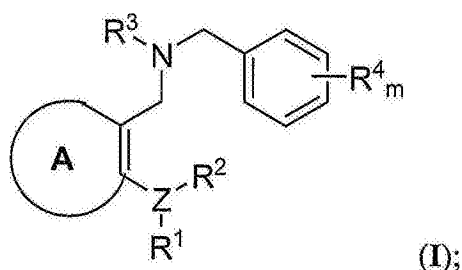
[0047] 本发明还涉及治疗或预防人类或动物对象中的病症或疾病的方法, 该方法包括给予对象组合物, 该组合物包括预防或治疗有效量的至少一种本文公开的化合物或其药学可接受的盐。在一些方面, 例如, 本发明提供了治疗和 / 或预防人类或动物中的病症或疾病的方法, 例如血脂障碍, 动脉粥样硬化, 外周性血管疾病, 高甘油三酯血症, 高胆固醇血症, 高

β -脂蛋白血症, 高 α -脂蛋白血症, 心血管病症例如心绞痛、缺血、中风、心肌梗塞 (MI)、再灌注损伤、再狭窄和高血压症, 和糖尿病性的血管疾病例如糖尿病性视网膜病和内毒素血症, 包括给予治疗有效量的至少一种本文公开的化合物。

具体实施方式

[0048] 根据本发明, 描述了新的苄胺化合物和包括这些苄胺化合物的新的组合物。在一方面, 根据本发明的化合物可以包括具有下式的苄胺化合物:

[0049]



[0050] 其中各个取代基如上述公开中的定义。

[0051] 正如上述所提供式 (I) 的这个方面所述, 可以按照本处的注明来选择式中的下列取代基, 同时, 按照该式的上述公开内容选择未指定的取代基: Z 是 N 或 CH ; 或 ZR^1R^2 部分是 $-C \equiv CR^2$ 。

[0052] 在上面提供的式 (I) 的另一个方面, 可以按照本处的注明来选择该式的下列取代基, 同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基:

[0053] R^1 和 R^2 独立地选自: 氢; C_1 至 C_6 烷基, 即具有至多 6 个碳原子的烷基; C_3 至 C_6 环烷基, 即具有至多 6 个碳原子的环烷基; COR^8 ; 或 $(CH_2)_nR^5$ 或 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$, 其中 n 在各种情况下是 1 或 2;

[0054] 或 R^1 和 R^2 一起形成被取代或未被取代的单环或双环部分, 该单环或双环部分包含至多 12 个碳原子, 并且任选包含 1 或 2 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, 或 $>NR^{10}$; 其中环状部分上的任一任选取代基选自: 1) C_3 至 C_6 环烷基, 即具有至多 6 个碳原子的环烷基; 或 2) C_1 至 C_2 烷基, 即具有至多 2 个碳原子的烷基。

[0055] 在上面提供的式 (I) 的又一个方面, 可以按照本处的注明来选择该式的下列取代基, 同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基:

[0056] R^3 选自: 1) 氢或氰基; 2) 具有至多 12 个碳原子的被取代或未被取代的烷基; 3) 被取代或未被取代的芳基, 或被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基, 其包括 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 或 4) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, $CONR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(S)NC(O)OR^8$, 或 $C(S)SR^8$;

[0057] 其中当 R^3 是烷基、芳基、杂环基或杂芳基时, R^3 任选被至多 3 个独立选自下列的取代基取代: 卤素 (halide)、羟基、氰基、具有至多 12 个碳原子的烷氧基、或 R^{11} ;

[0058] R^{11} 独立地选自:

[0059] 1) 烷基、卤代烷基、环烷基或烷氧羰基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0060] 2) 被取代或未被取代的杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,

包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ，其中任一被取代的杂芳基或杂环基被至多 3 个独立选自下列的取代基取代：具有至多 12 个碳原子的烷基，或羟基；或

[0061] $3)-(CO-Z^2-R^{13}, -CO-R^{12}, -CO-Z^2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}, -NR^{15}R^{16}, -Z^2-CO-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}, -Z^2-CO-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}, -O-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}, -O-(CH_2)_r-R^{14}, -O-R^{12}-(CH_2)_r-R^{13}, -O-R^{14}-CO-O-R^{13}, -O-(CH_2)_r-R^{12}, -O-(CH_2)_r-NR' R'' , -O-(CH_2)_r-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}, -O-(CH_2)_r-CONR' R'' , -O-(CH_2)_r-SR^8, -O-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}, -O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}, -O-(CH_2)_r-CONR' R'' , -O-(CH_2)_r-CONH-(CH_2)_r-OR^{13}, -O-(CH_2)_r-SO_2R^8, -O-(CH_2)_r-R^{13}, -O-(CH_2)_r-OR^{13}, -O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}, -S-(CH_2)_r-CONR' R'' , -SO_2-(CH_2)_r-OR^{13}, -SO_2-(CH_2)_r-CONR' R'' , -(CH_2)_r-O-CO-R^8, -(CH_2)_r-R^{12}, -(CH_2)_r-R^{13}, -(CH_2)_r-N-(CH_2)_r-OR^{13}, -(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}, -(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$ ，或 - 亚烯基 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ ；

[0062] r 在各种情况下独立地是 1、2 或 3；

[0063] R^{12} 在各种情况下独立地选自具有至多 12 个碳原子、包含至少一个独立选自下列杂原子或杂基团的被取代或未被取代的杂环基： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ，其中任一被取代的杂环基被至多 3 个独立选自酰基、烷基、烷氧羰基或 $-COOH$ 的取代基取代，其中所述酰基、烷基或烷氧羰基中的任一个具有至多 12 个碳原子；

[0064] R^{13} 在各种情况下独立地选自：1) 氢；或 2) 环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基，或烷基，其任选被至少一个羟基取代，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；

[0065] R^{14} 在各种情况下独立选自杂环基、环烷基、或芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；

[0066] Z^2 在各种情况下独立地选自： $>NR^{10}$ 或 0；

[0067] R' 和 R'' 在各种情况下独立地选自氢或具有至多 12 个碳原子的烷基；和

[0068] R^{15} 和 R^{16} 在各种情况下独立地选自：1) 氢；2) 具有至多 12 个碳原子的烷基；或 3) $-(CH_2)_r-O-R^{13}, -(CH_2)_r-R^{14}, -COR^{13}, -(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}, -CO_2R^{13}, -CO_2-(CH_2)_r-R^{13}, -CO_2-(CH_2)_r-R^{12}, -CO_2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}, -CO_2-(CH_2)_r-OR^{13}, -CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-R^{13}, -CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$ ，或 $-CO-NH-(CH_2)_r-OR^{13}$ ；

[0069] 或 R^{15} 和 R^{16} 一起形成被取代或未被取代的环状部分，该环状部分包含至多 12 个碳原子，并且任选包含至少一个独立地选自下列的额外杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；其中任一被取代的环状部分被至多 3 个独立选自下列的取代基取代：1) 羟基；2) 烷基或杂芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ，或 $>NR^{10}$ ；或 3) $COOR^{13}, -Z^2-(CH_2)_r-R^{13}, -COR^{13}, -CO_2-(CH_2)_r-R^{13}, -CO-(CH_2)_r-O-R^{13}, -(CH_2)_r-CO_2-R^{13}, -SO_2R^8, -SO_2NR' R''$ ，或 $-NR' R''$ ；和

[0070] 其中 $-(CH_2)_r-$ 连接基团在任何情况下，任选被至少一个独立选自羟基、氨基或具有至多 3 个碳原子的烷基取代。

[0071] 在上面提供的式 (I) 的另一个方面，可以按照本处的注明来选择该式的下列取代基，同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基：

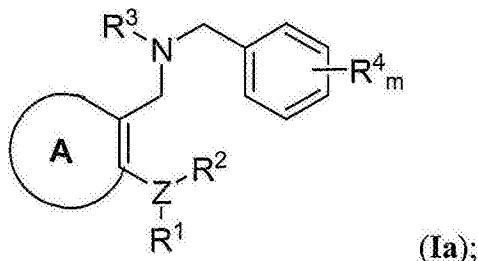
[0072] R^4 在各种情况下独立地选自：1) 卤素或氰基；或 2) 烷基或卤代烷基，所述烷基或

卤代烷基中的任一个具有至多 4 个碳原子；且

[0073] m 是 2 或 3。

[0074] 在本发明的另一个方面，根据本发明的化合物可以包括具有下式的按照式 (I) 的苯胺化合物：

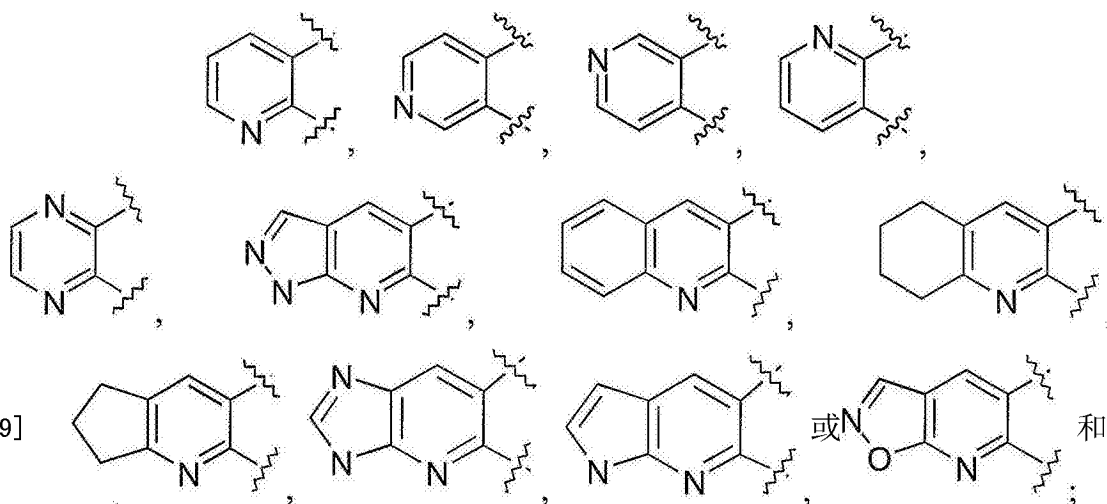
[0075]



[0076] 或其盐，包括药学可接受的或非药学可接受的盐，前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合，其中：

[0077] A 选自被取代或未被取代的单环或双环部分，选自下列：

[0078]



[0080] 所有的其它取代基和基团，包括环系 A 的取代基，按照上面式 (I) 中提供的定义进行选择。

[0081] 正如上述所提供式 (Ia) 的这个方面所述，可以按照本处所注明的选择该式中的下列取代基，同时，按照该式的上面公开内容选择未指定的取代基：Z 是 N 或 CH；或 ZR¹R² 部分是 -C≡CR²。

[0082] 在上面提供的式 (Ia) 的又一个方面，可以按照本处所注明的选择该式的下列取代基，同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基：

[0083] R¹和 R²独立地选自：1) 氢；2) C1 至 C6 烷基，即具有至多 6 个碳原子的烷基；3) C3 至 C6 环烷基，即具有至多 6 个碳原子的环烷基；4) COR⁸；或 5) (CH₂)ₙR⁵或 (CH₂)ₙR⁴CO₂R⁶，其中 n 在各种情况下是 1 或 2；R⁴在各种情况下，独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团：>O，>N-，>S，>NR¹⁰，>SO₂，或 >CO；R⁶在各种情况下独立地选自烷基或环烷基，或氢所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子；

[0084] 或 R¹和 R²一起形成被取代或未被取代的单环或双环部分，该单环或双环部分包含

至多 12 个碳原子,并且任选包含 1 或 2 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$,或 $>NR^{10}$;其中环状部分上的任一任选取代基选自:1) C3 至 C6 环烷基,即具有至多 6 个碳原子的环烷基;或 2) C1 至 C2 烷基,即具有至多 2 个碳原子的烷基。

[0085] 在上面提供的式 (Ia) 的又一个方面,可以按照本处所注明的选择该式的下列取代基,同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基:

[0086] R^3 选自:1) 氢或氰基;2) 具有至多 12 个碳原子的被取代或未被取代的烷基;3) 被取代或未被取代的芳基,或被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基,其包括 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;或 4) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, $CONR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(S)NC(O)OR^8$, 或 $C(S)SR^8$;

[0087] 其中当 R^3 是杂环基或杂芳基时, R^3 任选被至多 3 个独立选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、具有至多 12 个碳原子的烷氧基、或 R^{11} ;

[0088] R^{11} 独立地选自:

[0089] 1) 烷基、卤代烷基、环烷基或烷氧羰基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0090] 2) 被取代或未被取代的杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$, 其中任一被取代的杂芳基或杂环基被至多 3 个独立选自下列的取代基取代:具有至多 12 个碳原子的烷基,或羟基;或

[0091] 3) $-CO-Z^2-R^{13}$, $-CO-R^{12}$, $-CO-Z^2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-Z^2-CO-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$, $-Z^2-CO-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-R^{14}$, $-O-R^{12}-(CH_2)_r-R^{13}$, $-O-R^{14}-CO-O-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-R^{12}$, $-O-(CH_2)_r-NR^{17}R^{18}$, $-O-(CH_2)_r-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-CONR^{17}R^{18}$, $-O-(CH_2)_r-SR^8$, $-O-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-O-(CH_2)_r-CONR^{17}R^{18}$, $-O-(CH_2)_r-CONH-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-O-(CH_2)_r-SO_2R^8$, $-O-(CH_2)_r-R^{13}$, $-O-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-S-(CH_2)_r-CONR^{17}R^{18}$, $-SO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-SO_2-(CH_2)_r-CONR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_r-O-CO-R^8$, $-(CH_2)_r-R^{12}$, $-(CH_2)_r-R^{13}$, $-(CH_2)_r-N-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-(CH_2)_r-Z^2-R^{13}$, 或 - 亚烯基 $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$;

[0092] r 在各种情况下独立地是 1、2 或 3;

[0093] R^{12} 在各种情况下独立地选自具有至多 12 个碳原子、包含至少一个独立选自下列杂原子或杂基团的被取代或未被取代的杂环基: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$, 其中任一被取代的杂环基被至多 3 个独立选自酰基、烷基、烷氧羰基或 $-COOH$ 的取代基取代,其中所述酰基、烷基或烷氧羰基中的任一个具有至多 12 个碳原子;

[0094] R^{13} 在各种情况下独立地选自:1) 氢;或 2) 环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基,或烷基,其任选被至少一个羟基取代,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0095] R^{14} 在各种情况下独立选自杂环基、环烷基、或芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0096] Z^2 在各种情况下独立地选自: $>NR^{10}$ 或 O ;

[0097] R' 和 R'' 在各种情况下独立地选自氢或具有至多 12 个碳原子的烷基;和

[0098] R^{15} 和 R^{16} 在各种情况下独立地选自 :1) 氢 ;2) 具有至多 12 个碳原子的烷基 ;或 3) $-(CH_2)_r-O-R^{13}$, $-(CH_2)_r-R^{14}$, $-COR^{13}$, $-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$, $-CO_2-(CH_2)_r-R^{12}$, $-CO_2-(CH_2)_r-CO-Z^2-R^{13}$, $-CO_2-(CH_2)_r-OR^{13}$, $-CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-R^{13}$, $-CO-(CH_2)_r-O-(CH_2)_r-OR^{13}$, 或 $-CO-NH-(CH_2)_r-OR^{13}$;

[0099] 或 R^{15} 和 R^{16} 一起形成被取代或未被取代的环状部分, 该环状部分包含至多 12 个碳原子, 并且任选包含至少一个独立地选自下列的额外杂原子或杂基团 : $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;其中任一被取代的环状部分被至多 3 个独立选自下列的取代基取代 :1) 羟基 ;2) 烷基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$;或 3) $COOR^{13}$, $-Z^2-(CH_2)_r-R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$, $-CO(CH_2)_r-O-R^{13}$, $-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NR' R''$, 或 $-NR' R''$;

[0100] 其中 $-(CH_2)_r-$ 连接基团在任何情况下, 任选被至少一个独立选自羟基、氨基或具有至多 3 个碳原子的烷基取代。

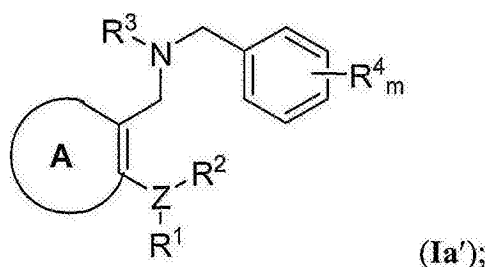
[0101] 在上面提供的式 (Ia) 的另一个方面, 可以按照本处所注明的来选择该式的下列取代基, 同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基 :

[0102] R^4 在各种情况下独立地选自 :1) 卤素或氰基 ;或 2) 烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 4 个碳原子 ;和

[0103] m 是 2 或 3。

[0104] 在又一个方面, 根据本发明的化合物可以包括具有下式的按照式 (I) 的苯胺化合物 :

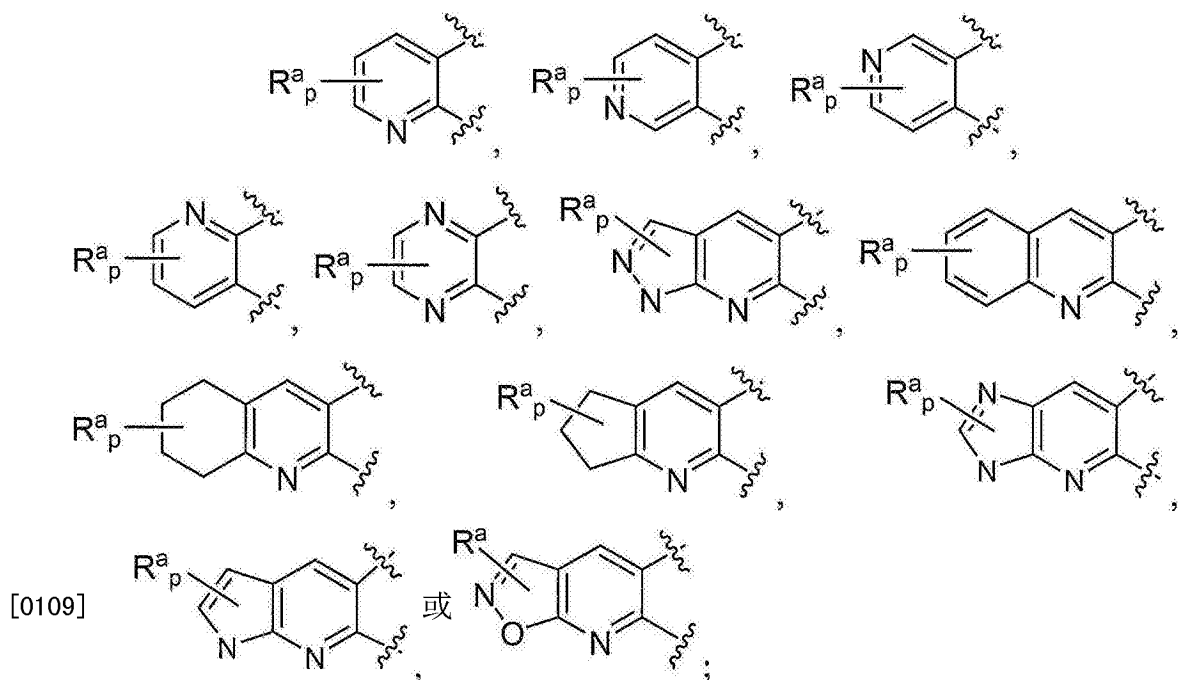
[0105]



[0106] 或其盐, 包括药学可接受的或非药学可接受的盐, 前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合, 其中 :

[0107] A 选自被取代或未被取代的单环或双环部分, 选自下列 :

[0108]



[0110] 其中 R^a 在各种情况下独立地选自：1) 卤素；羟基，或氰基；2) 烷基或烷氧基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子；或 3) CO_2R^b ；和

[0111] p 是 0 至 3 的整数，包括端值，如 A 结构所容许的或所要求的那样。在本发明的这个方面中， R^a 基团作为双环部分的任一部分上的取代基的表述，用来表示所有可能的区域异构体，包括其中 R^a 基团与双环部分的任何一个环或两个环键合的区域异构体。

[0112] 正如上述所提供式 (Ia') 的这个方面所述，可以按照本处所注明的来选择该式中的下列取代基，同时，按照该式的上面公开内容选择未指定的取代基：

[0113] Z 是 N 或 CH；或 ZR^1R^2 部分是 $-C \equiv CR^2$ 。

[0114] 在上面提供的式 (Ia') 的又一个方面，可以按照本处所注明的来选择该式的下列取代基，同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基：

[0115] R^1 和 R^2 独立地选自：1) 氢；2) C1 至 C6 烷基，即具有至多 6 个碳原子的烷基；3) C3 至 C6 环烷基，即具有至多 6 个碳原子的环烷基；4) COR^8 ；或 5) $(CH_2)_nR^5$ 或 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$ ，其中 n 在各种情况下是 1 或 2； R^d 在各种情况下，独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；并且 R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基，或氢，所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子；

[0116] 或 R^1 和 R^2 一起形成被取代或未被取代的单环或双环部分，该单环或双环部分包含至多 12 个碳原子，并且任选包含 1 或 2 个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ，或 $>NR^{10}$ ；其中环状部分上的任一任选取代基选自：1) C3 至 C6 环烷基，即具有至多 6 个碳原子的环烷基；或 2) C1 至 C2 烷基，即具有至多 2 个碳原子的烷基。

[0117] 在上面提供的式 (Ia') 的又一个方面，可以按照本处所注明的来选择该式的下列取代基，同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基：

[0118] R^3 选自：1) 氢或氰基；2) 具有至多 12 个碳原子的被取代或未被取代的烷基；3) 被取代或未被取代的芳基，或被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基，其包括 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ，其中的任何一个

具有至多 12 个碳原子 ;或 4) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, CONR^6R^7 , $\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NC}(\text{O})\text{OR}^8$, 或 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^8$;

[0119] 其中当 R^3 是烷基、芳基、杂环基或杂芳基时, R^3 任选被至多 3 个独立选自下列的取代基取代 : 卤素、羟基、氰基、具有至多 12 个碳原子的烷氧基、或 R^{11} ;

[0120] R^{11} 独立地选自 :

[0121] 1) 烷基、卤代烷基、环烷基或烷氧羰基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ;

[0122] 2) 被取代或未被取代的杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$, 其中任一被取代的杂芳基或杂环基被至多 3 个独立选自下列的取代基取代 : 具有至多 12 个碳原子的烷基, 或羟基 ; 或

[0123] 3) $-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{CO}-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}-\text{Z}^2-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{Z}^2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{Z}^2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{14}$, $-\text{O}-\text{R}^{12}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-\text{R}^{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{12}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}_2-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{CONR}'\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{12}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, 或 - 亚烯基 $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$;

[0124] r 在各种情况下独立地是 1、2 或 3 ;

[0125] R^{12} 在各种情况下独立地选自具有至多 12 个碳原子、包含至少一个独立选自下列杂原子或杂基团的被取代或未被取代的杂环基 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$, 其中任一被取代的杂环基被至多 3 个独立选自酰基、烷基、烷氧羰基或 $-\text{COOH}$ 的取代基取代, 其中所述酰基、烷基或烷氧羰基中的任一个具有至多 12 个碳原子 ;

[0126] R^{13} 在各种情况下独立地选自 : 1) 氢 ; 或 2) 环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基, 或烷基, 其任选被至少一个羟基取代, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0127] R^{14} 在各种情况下独立选自杂环基、环烷基、或芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0128] Z^2 在各种情况下独立地选自 : $>\text{NR}^{10}$ 或 0 ;

[0129] R' 和 R'' 在各种情况下独立地选自氢或具有至多 12 个碳原子的烷基 ; 和

[0130] R^{15} 和 R^{16} 在各种情况下独立地选自 : 1) 氢 ; 2) 具有至多 12 个碳原子的烷基 ; 或 3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{14}$, $-\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{Z}^2-\text{R}^{13}$, $-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$, 或 $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{13}$;

[0131] 或 R^{15} 和 R^{16} 一起形成被取代或未被取代的环状部分, 该环状部分包含至多 12 个碳原子, 并且任选包含至少一个独立地选自下列的额外 (additional) 杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; 其中任一被取代的环状部分被至多 3 个独立选自下列的取代基取代 : 1) 羟基 ; 2) 烷基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基

包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ，或 $>NR^{10}$ ；或3) $COOR^{13}$ ， $-Z^2-(CH_2)_r-R^{13}$ ， $-COR^{13}$ ， $-CO_2-(CH_2)_r-R^{13}$ ， $-CO(CH_2)_r-O-R^{13}$ ， $-(CH_2)_r-CO_2-R^{13}$ ， $-SO_2R^8$ ， $-SO_2NR'$ ， R'' ，或 $-NR'R''$ ；和

[0132] 其中 $-(CH_2)_r-$ 连接基团在任何任何情况下，任选被至少一个独立选自羟基、氨基或具有至多3个碳原子的烷基取代。

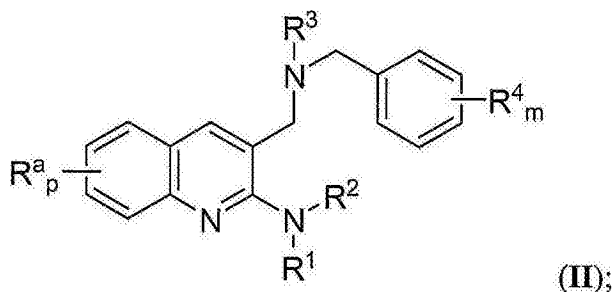
[0133] 在上面提供的式(Ia')的另一个方面，可以按照本处所注明的选择该式的下列取代基，同时按照该式的上面公开内容来选择未指定的取代基：

[0134] R^4 在各种情况下独立地选自：1) 卤素或氰基；或2) 烷基或卤代烷基，其任中的任何一个具有至多4个碳原子；和

[0135] m 是2或3。

[0136] 本发明的另一个方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物，具有下式：

[0137]



[0138] 或其盐，包括药学可接受的或非药学可接受的盐，前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合，其中：

[0139] R^1 和 R^2 独立地选自：1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基，其中的任何一个都具有至多12个碳原子；2) COR^8 或 CO_2R^6 ；或3) $(CH_2)_nR^5$ 或 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$ ，其中 n 在各种情况下是1或2； R^d 在各种情况下，独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多12个碳原子，其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ； R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基，或氢，所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子；

[0140] R^3 选自：1) 氢或氰基；2) 具有至多12个碳原子的被取代或未被取代的烷基；3) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多12个碳原子，其包含1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；或4) CO_2R^6 ， $C(S)SR^8$ ，或 $C(S)NC(O)OR^8$ ；

[0141] R^4 在各种情况下独立地选自：1) 卤素或氰基；或2) 烷基或卤代烷基，所述烷基或卤代烷基中的任一个具有至多12个碳原子；

[0142] m 是0至3的整数，包括端值；

[0143] R^5 在各种情况下独立地选自：1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多12个碳原子，其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；

[0144] R^6 选自：1) 氢；或2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多12个碳原子，其中任一杂环基或杂芳基包含至

少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；

[0145] R^8 在各种情况下独立地选自被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团： $>O$ ， $>N-$ ， $>S$ ， $>NR^{10}$ ， $>SO_2$ ，或 $>CO$ ；

[0146] R^{10} 在各种情况下独立地选自：1) 氢；或 2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子；

[0147] R^a 在各种情况下独立地选自：1) 卤素，羟基，或氰基；2) 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子；或 3) CO_2R^6 ；

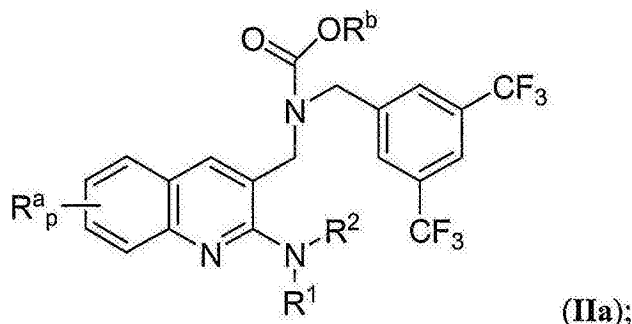
[0148] p 是 0 至 3 的整数，包括端值；

[0149] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代：1) 烷基或卤代烷基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子；或 2) CO_2CR^9 ，其中 R^9 是具有至多 12 个碳原子的烷基；和

[0150] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0151] 本发明的又一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物，具有下式：

[0152]



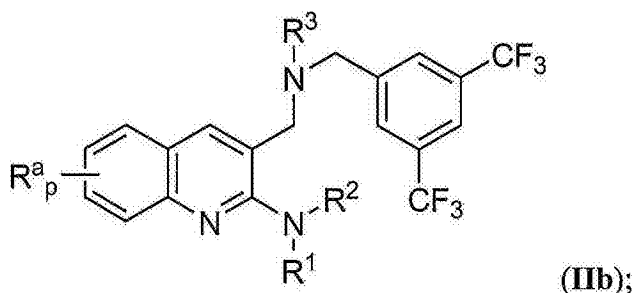
[0153] 或其盐，包括药学可接受的或非药学可接受的盐，前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合，其中：

[0154] R^b 独立地选自：1) 氢；或 2) 烷基或环烷基，所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子；和

[0155] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0156] 在另一个方面，本发明提供了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物，具有下式：

[0157]



[0158] 或其盐，包括药学可接受的或非药学可接受的盐，前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合，其中：

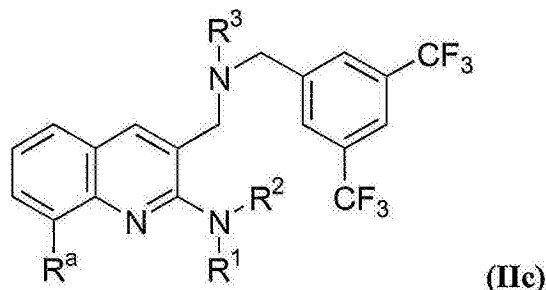
[0159] R^3 选自被取代或未被取代的基团，该基团选自四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、

嘧啶基、4,5-二氢-噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噁唑基；其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子；和

[0160] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0161] 在另一个方面，本发明提供了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物，具有下式：

[0162]



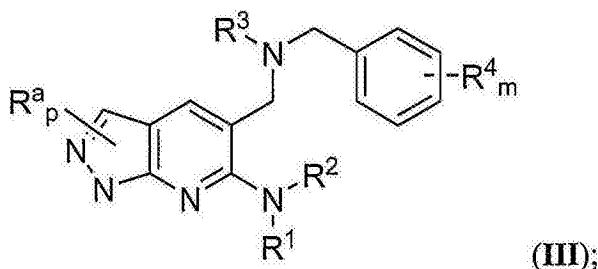
[0163] 或其盐，包括药学可接受的或非药学可接受的盐，前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合，其中：

[0164] R^a 选自甲基、乙基或甲氧基；和；

[0165] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0166] 在另一个方面，本发明提供了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物，具有下式：

[0167]



[0168] 或其盐，包括药学可接受的或非药学可接受的盐，前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合，其中：

[0169] R^1 和 R^2 独立地选自：1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基，其中的任何一个都具有至多 12 个碳原子；2) COR^8 或 CO_2R^6 ；或 3) $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$ ，其中 n 在各种情况下是 1 或 2； R^d 在各种情况下，独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>\text{O}$ ， $>\text{N}^-$ ， $>\text{S}$ ， $>\text{NR}^{10}$ ， $>\text{SO}_2$ ，或 $>\text{CO}$ ；且 R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基，或氢，所述烷基或环烷基中的任何一个具有至多 12 个碳原子；

[0170] R^3 选自：1) 氢或氰基；2) 被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基，其中的任何一个具有至多 12 个碳原子，包含 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团： $>\text{O}$ ， $>\text{N}^-$ ， $>\text{S}$ ， $>\text{NR}^{10}$ ， $>\text{SO}_2$ ，或 $>\text{CO}$ ；或 4) CO_2R^6 ；

[0171] R^4 在各种情况下独立地选自：1) 卤素或氰基；或 2) 烷基或卤代烷基，所述烷基或卤代烷基中的任何一个具有至多 12 个碳原子；

[0172] m 是 0 至 3 的整数，包括端值；

[0173] R^5 在各种情况下独立地选自:1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$; 或 2) 被取代或未被取代的杂环烷基,包含包括端值的 3 至 7 个环碳原子和 1 至 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0174] R^6 选自:1) 氢;或 2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0175] R^8 在各种情况下独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$;

[0176] R^{10} 在各种情况下独立地选自:1) 氢;或 2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0177] R^a 在各种情况下独立地选自:1) 氢;2) 烷基、卤代烷基、芳基或烷氧基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;或 3) CO_2R^6 ;

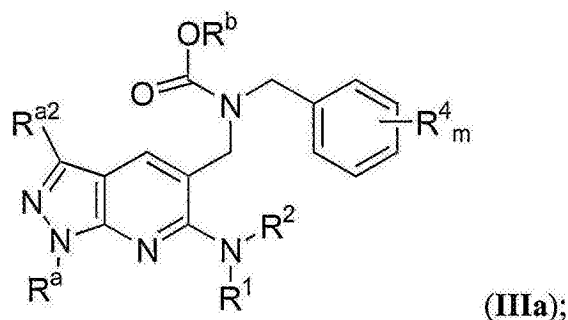
[0178] p 是从 0 至 2 的整数,包括端值;

[0179] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代:1) 烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;或 2) CO_2R^9 ,其中 R^9 是具有至多 12 个碳原子的烷基;和

[0180] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0181] 在另一个方面,本发明得到了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0182]



[0183] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0184] R^a 选自:1) 氢;或 2) 烷基或芳基,所述烷基或芳基中的任一个具有至多 12 个碳原子;

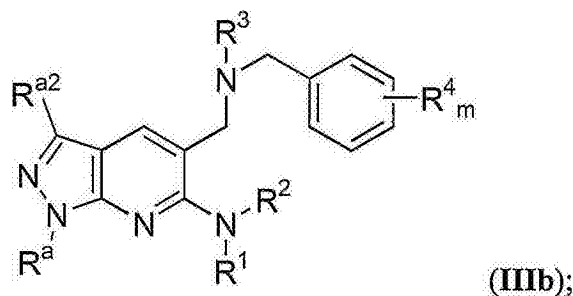
[0185] R^{a2} 选自氢或具有至多 12 个碳原子的烷基;

[0186] R^b 选自:1) 氢;或 2) 烷基或环烷基,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子;和

[0187] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0188] 还有另一个方面,本发明得到了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0189]



[0190] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0191] R^a 选自:1) 氢,或2) 烷基或芳基,所述烷基或芳基中的任一个具有至多12个碳原子;

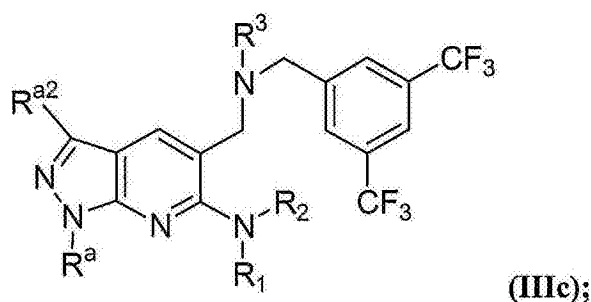
[0192] R^{a2} 选自氢或具有至多12个碳原子的烷基;

[0193] R^3 选自被取代或未被取代的基团,该基团选自四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5-二氢-噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噻唑基;其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;和

[0194] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0195] 在另一个方面,本发明提供了按照式(I)的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0196]



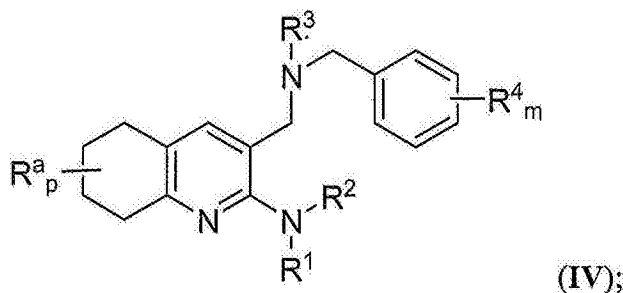
[0197] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0198] R^3 选自:1) CO_2R^6 或2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂芳基,具有至多12个碳原子,包括1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$,或 $>NR^{10}$;和

[0199] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0200] 进一步方面,本发明得到了按照式(I)的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0201]



[0202] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0203] R^1 和 R^2 独立地选自:1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;2) COR^8 或 CO_2R^6 ;或3) $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$,

[0204] 其中 n 在各种情况下是1、2或3; R^d 在各种情况下,独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$,或 $>\text{CO}$; R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基,或氢,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;

[0205] R^3 选自:1) 氢或氰基;2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,包含1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$,或 $>\text{CO}$;或3) CO_2R^6 ;

[0206] R^4 在各种情况下独立地选自:1) 卤素或氰基;或2) 烷基或卤代烷基,所述烷基或卤代烷基中的任一个具有至多12个碳原子;

[0207] m 是0至3的整数,包括端值;

[0208] R^5 在各种情况下独立地选自:1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$,或 $>\text{CO}$;或2) 被取代或未被取代的杂环烷基,包含包括端值的3至7个环碳原子和1至3个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$,或 $>\text{CO}$;

[0209] R^6 选自:1) 氢;或2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$,或 $>\text{CO}$;

[0210] R^8 在各种情况下独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N-}$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$,或 $>\text{CO}$;

[0211] R^{10} 在各种情况下独立地选自:1) 氢;或2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;

[0212] R^a 在各种情况下独立地选自氢或具有至多12个碳原子的烷基;

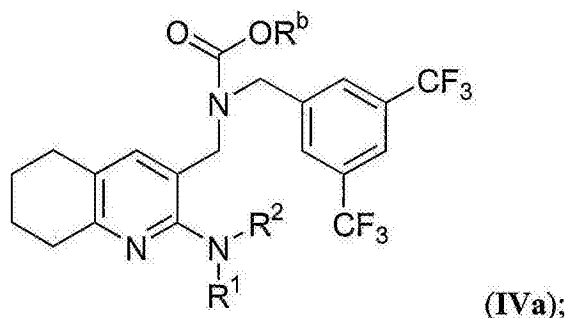
[0213] p 是0至3的整数,包括端值;

[0214] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代:1) 烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;或2) CO_2R^9 ,其中 R^9 是具有至多12个碳原子的烷基;和

[0215] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0216] 本发明的进一步方面得到了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式:

[0217]



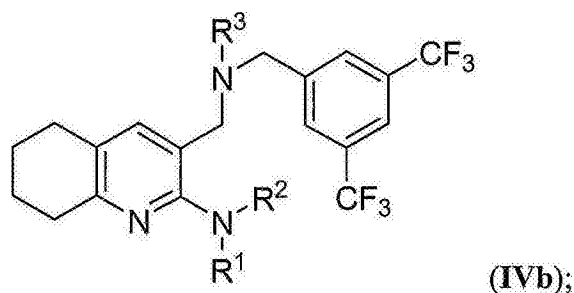
[0218] 或其盐, 包括药学可接受的或非药学可接受的盐, 前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合, 其中:

[0219] R^b 独立地选自: 1) 氢; 或 2) 烷基或环烷基, 所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子; 和

[0220] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0221] 在本发明的又一个方面中, 本公开得到了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式:

[0222]



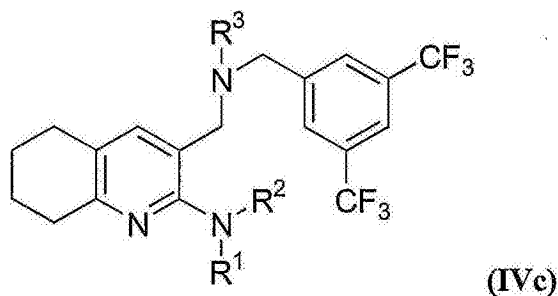
[0223] 或其盐, 包括药学可接受的或非药学可接受的盐, 前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合, 其中:

[0224] R^3 选自被取代或未被取代的基团, 该基团选自四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5-二氢-噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噻唑基; 其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 和

[0225] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0226] 在另一个方面, 本发明提供了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式:

[0227]



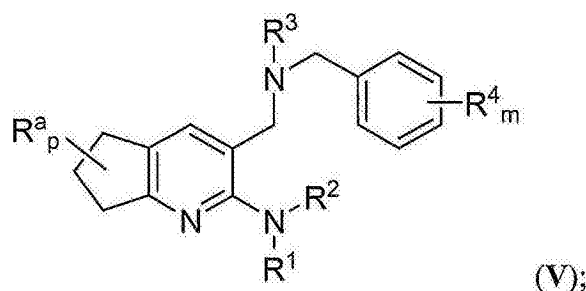
[0228] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0229] R^3 选自:1) CO_2R^6 或2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂芳基,具有至多12个碳原子,包括1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$,或 $>NR^{10}$;和

[0230] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0231] 本发明的另一个方面提供了按照式(I)的苯胺化合物、和包括苯胺化合物的组合物,具有下式:

[0232]



[0233] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0234] R^1 和 R^2 独立地选自:1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,其中的任一个具有至多12个碳原子;2) COR^8 或 CO_2R^6 ;或3) $(CH_2)_nR^5$ 或 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$,其中n在各种情况下是1或2; R^d 在各种情况下,独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$; R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基,或氢,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;

[0235] R^3 选自:1) 氢或氰基;2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,包含1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;或4) CO_2R^6 ;

[0236] R^4 在各种情况下独立地选自:1) 卤素或氰基;或2) 烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;

[0237] m是0至3的整数,包括端值;

[0238] R^5 在各种情况下独立地选自:1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;或2) 被取代或未被取代的杂环烷基,包含包括端值的3至7个环碳原子和1至3个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;

[0239] R^6 选自:1) 氢;或2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;

[0240] R^8 在各种情况下独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;

[0241] R^{10} 在各种情况下独立地选自:1) 氢;或2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;

[0242] R^a 在各种情况下独立地选自氢或具有至多12个碳原子的烷基;

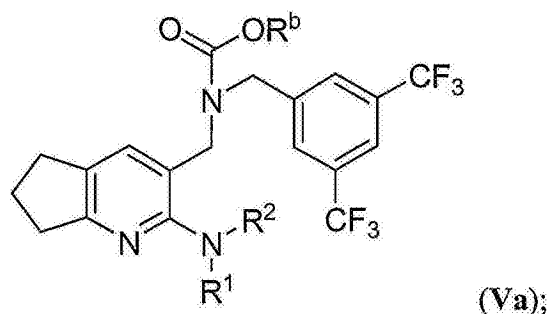
[0243] p 是0至3的整数,包括端值;

[0244] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代:1) 烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;或2) CO_2R^9 ,其中 R^9 是具有至多12个碳原子的烷基;和

[0245] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0246] 本发明的又一个方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0247]



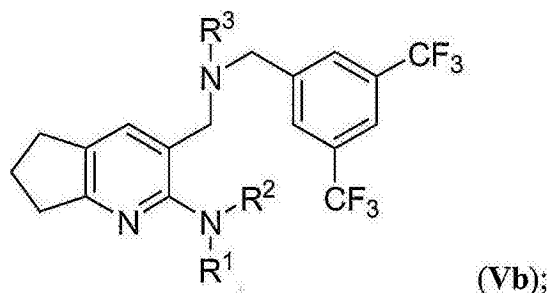
[0248] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0249] R^b 独立地选自:1) 氢;或2) 烷基或环烷基,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;和

[0250] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0251] 本发明的另一方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0252]



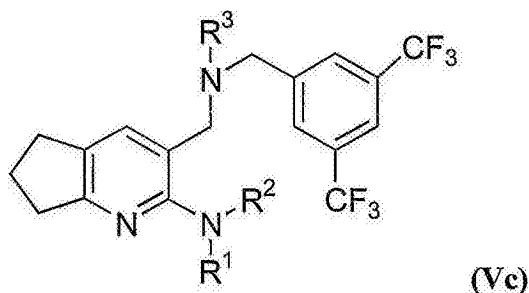
[0253] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0254] R^3 选自被取代或未被取代的四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5-二氢-噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噁唑基;其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;和

[0255] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0256] 在另一个方面,本发明提供了按照式(I)的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0257]



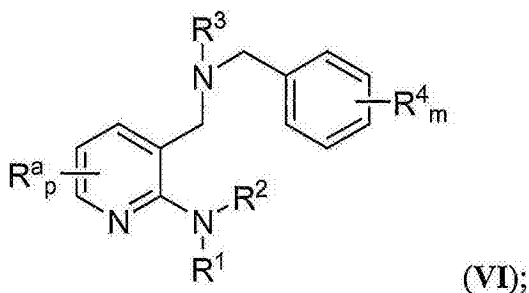
[0258] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0259] R^3 选自:1) CO_2R^6 或2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂芳基,具有至多12个碳原子,包括1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$,或 $>NR^{10}$;和

[0260] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0261] 本发明的另一个方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0262]



[0263] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0264] R^1 和 R^2 独立地选自:1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,其中的任一个具有至多12个碳原子;2) CO_2R^8 或 CO_2R^6 ;或3) $(CH_2)_nR^5$ 或 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$,其中 n 在各种情况下是1、2或3; R^d 在各种情况下,独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中的任一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;且 R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基,或氢,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;

[0265] R^3 选自:1) 氢或氰基;2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂环基或杂芳基,其中的任一个具有至多12个碳原子,其包含1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;或4) CO_2R^6 ;

[0266] R^4 在各种情况下独立地选自:1) 卤素或氰基;或2) 烷基或卤代烷基,其中的任一个具有至多12个碳原子;

[0267] m 是0至3的整数,包括端值;

[0268] R^5 在各种情况下独立地选自:1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基,其中的任一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$,或 $>CO$;或2) 被取代或未被取代的杂环烷基,包含包括端值的3至7个环碳原子和1至3个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$,

$>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0269] R^6 选自:1) 氢;或2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0270] R^8 在各种情况下独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多12个碳原子,其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0271] R^{10} 在各种情况下独立地选自:1) 氢;或2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;

[0272] R^a 在各种情况下独立地选自:1) 卤素,羟基,或氰基;或2) 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;或3) CO_2R^6 ;

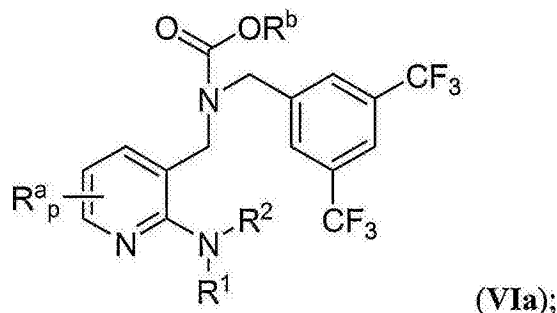
[0273] p 是0至3的整数,包括端值;

[0274] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代:1) 烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;或2) CO_2R^9 ,其中 R^9 是具有至多12个碳原子的烷基;和

[0275] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0276] 本发明的又一个方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0277]



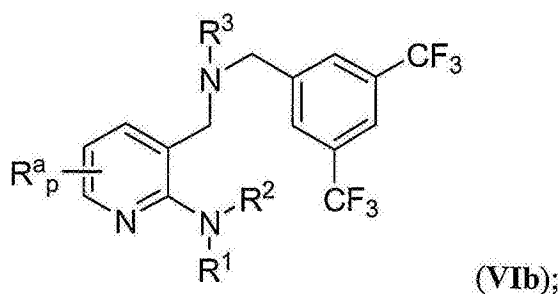
[0278] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0279] R^b 独立地选自:1) 氢;或2) 烷基或环烷基,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;和

[0280] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0281] 本发明的进一步方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0282]



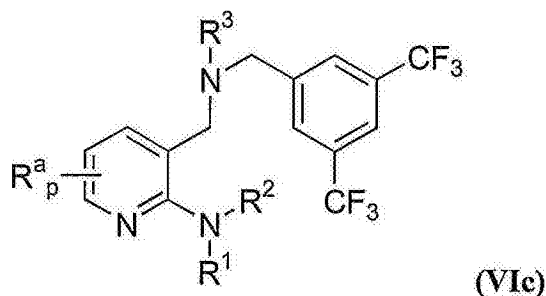
[0283] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0284] R^3 选自被取代或未被取代的四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5-二氢-噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噻唑基;其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;和

[0285] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0286] 在另一个方面,本发明提供了按照式(I)的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0287]



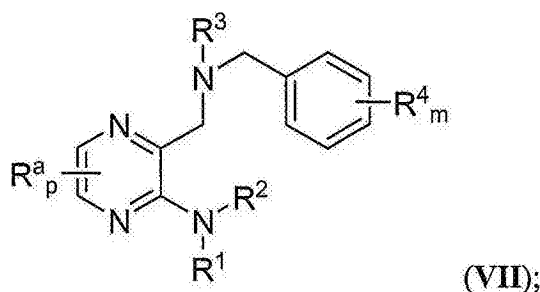
[0288] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0289] R^3 选自:1) CO_2R^6 或2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂芳基,具有至多12个碳原子,包括1、2或3个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$ 、 $>\text{N}-$ 、 $>\text{S}$ 、或 $>\text{NR}^{10}$;和

[0290] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0291] 本发明的另一个方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0292]



[0293] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0294] R^1 和 R^2 独立地选自:1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,

其中的任一个具有至多 12 个碳原子 ;2) COR^8 或 CO_2R^6 ; 或 3) $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4\text{CO}_2\text{R}^e$, 其中 n 在各种情况下是 1、2 或 3; R^d 在各种情况下, 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基, 或氢, 所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子 ;

[0295] R^3 选自 :1) 氢或氰基 ;2) 被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包含 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; 或 4) CO_2R^6 ;

[0296] R^4 在各种情况下独立地选自 :1) 卤素或氰基 ;或 2) 烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ;

[0297] m 是 0 至 3 的整数, 包括端值 ;

[0298] R^5 在各种情况下独立地选自 :1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; 或 2) 被取代或未被取代的杂环烷基, 包含包括端值的 3 至 7 个环碳原子和 1 至 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0299] R^6 选自 :1) 氢 ;或 2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0300] R^8 在各种情况下独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 : $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0301] R^{10} 在各种情况下独立地选自 :1) 氢 ;或 2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ;

[0302] R^a 在各种情况下独立地选自 :1) 卤素, 羟基, 或氰基 ;或 2) 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ;或 3) CO_2R^6 ;

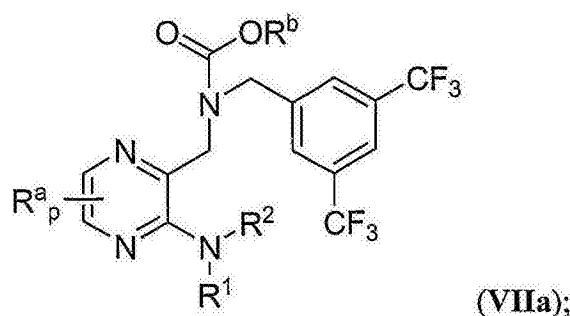
[0303] p 是 0 至 3 的整数, 包括端值 ;

[0304] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代 :1) 烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ;或 2) CO_2R^9 , 其中 R^9 是具有至多 12 个碳原子的烷基 ;和

[0305] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0306] 本发明的又一个方面提供了按照式 (I) 的苯胺化合物、和包括苯胺化合物的组合物, 具有下式 :

[0307]



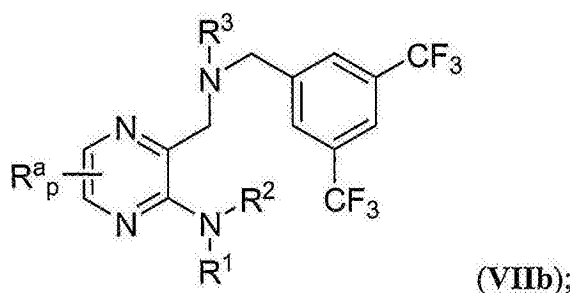
[0308] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0309] R^b 独立地选自:1) 氢;或2) 烷基或环烷基,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多12个碳原子;和

[0310] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0311] 本发明的进一步方面提供了按照式(I)的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0312]



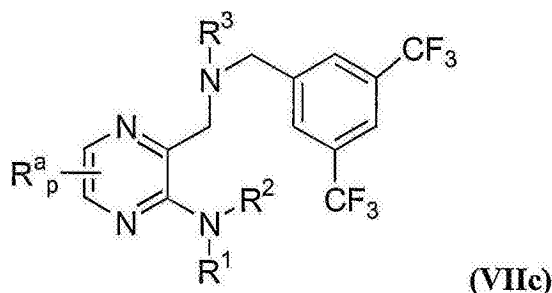
[0313] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0314] R^3 选自被取代或未被取代的四唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5-二氢-噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噻唑基;其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多12个碳原子;和

[0315] 按照本文中所公开的结构(I)的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0316] 在另一个方面,本发明提供了按照式(I)的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0317]



[0318] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

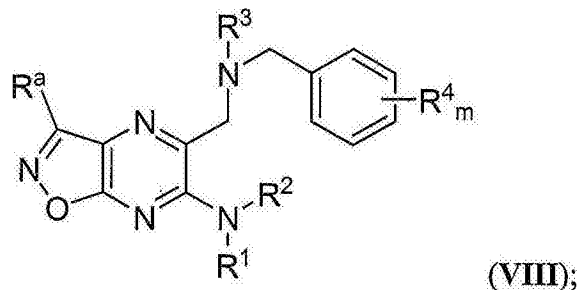
[0319] R^3 选自:1) CO_2R^6 或2) 被取代或未被取代的5-、6-或7-元杂芳基,具有至多12个

碳原子,包括 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: >O, >N-, >S, 或 >NR¹⁰;和

[0320] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0321] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0322]



[0323] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0324] R¹和 R²独立地选自:1) 被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的环烷基,其中的任一个具有至多 12 个碳原子;2) COR⁸或 CO₂R⁶;或 3) (CH₂)_nR⁵或 (CH₂)_nR^dCO₂R^e,其中 n 在各种情况下是 1、2 或 3;R^d在各种情况下,独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团:>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO;且 R^e在各种情况下独立地选自烷基或环烷基,或氢,所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子;

[0325] R³选自:1) 氢或氰基;2) 被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,包含 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团:>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO;或 4) CO₂R⁶;

[0326] R⁴在各种情况下独立地选自:1) 卤素或氰基;或 2) 烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0327] m 是 0 至 3 的整数,包括端值;

[0328] R⁵在各种情况下独立地选自:1) 被取代或未被取代的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团:>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO;或 2) 被取代或未被取代的杂环烷基,包含包括端值的 3 至 7 个环碳原子和 1 至 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团:>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO;

[0329] R⁶选自:1) 氢;或 2) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团:>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO;

[0330] R⁸在各种情况下独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团:>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO;

[0331] R¹⁰在各种情况下独立地选自:1) 氢;或 2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;

[0332] R^a在各种情况下独立地选自:1) 卤素,羟基,或氰基;或 2) 烷基、卤代烷基、烷

氧基、卤代烷氧基、芳基、杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ; 或 3) CO_2R^6 ;

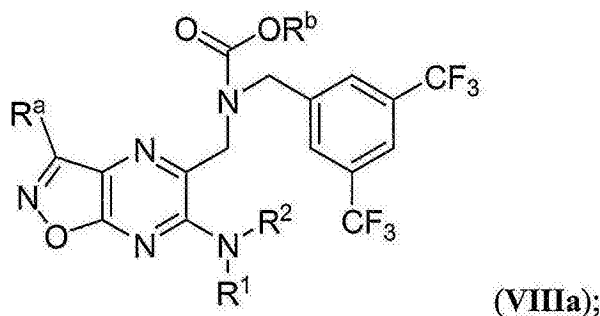
[0333] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代 : 1) 烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ; 或 2) CO_2R^9 , 其中 R^9 是具有至多 12 个碳原子的烷基 ; 和

[0334] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0335] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0336] 本发明的又一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式 :

[0337]



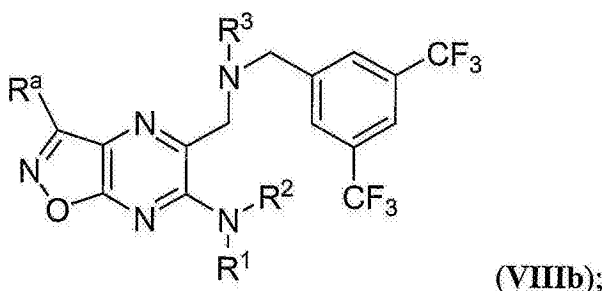
[0338] 或其盐, 包括药学可接受的或非药学可接受的盐, 前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合, 其中 :

[0339] R^b 独立地选自 : 1) 氢 ; 或 2) 烷基或环烷基, 所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子 ; 和

[0340] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0341] 本发明的进一步方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式 :

[0342]



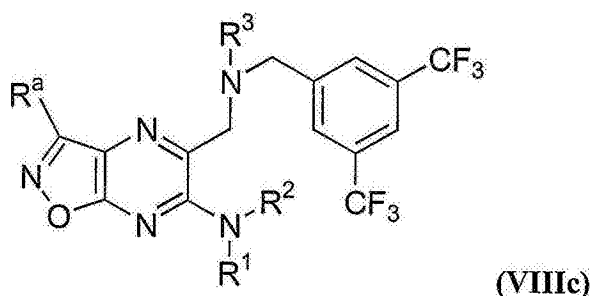
[0343] 或其盐, 包括药学可接受的或非药学可接受的盐, 前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合, 其中 :

[0344] R^3 选自被取代或未被取代的四唑基、1,3,4- 噁二唑基、噁唑基、嘧啶基、4,5- 二氢 - 噁唑基、吡啶基、噻唑基或异噻唑基 ; 其中 R^3 上的任一任选的取代基独立地选自烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子 ; 和

[0345] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0346] 在另一个方面, 本发明提供了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式 :

[0347]



[0348] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0349] R^a 是氢或具有至多 2 个碳原子的烷基;

[0350] R^3 选自:1) CO_2R^6 或 2) 被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂芳基,具有至多 12 个碳原子,包括 1、2 或 3 个独立地选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$;和

[0351] 按照本文中所公开的结构 (I) 的取代基来选择未说明的任一基团或取代基。

[0352] 在本发明的另一方面,本发明提供了一些苯胺化合物类结构 (genera),每个是本文所公开的式 (I) 的亚类结构 (subgenera)。这些类结构由下列通式代表:(II-1), (IIa-1), (IIb-1), (III-1), (IIIa-1), (IIIb-1), (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), (VIb-1), (VII-1), (VIIa-1), (VIIb-1), (VIII-1), (VIIIa-1), 和 (VIIIb-1), 如下面所举例说明,并且各自特征为:包括但不限于下列的各个取代基: Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , R^x 等等。在此方面,在下面列表中提供了在每种情况下对于这些取代基的可能的选择,以及在以下进一步提供了在每种可能的选择中的各自定义,例如下面进一步提供的 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{1C} 和 R^{1D} 的定义,所述定义对于 R^1 是可能的选择。

[0353] 下面的表中也提供了由下列通式代表的类结构:(II-1), (IIa-1), (IIb-1), (III-1), (IIIa-1), (IIIb-1), (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), (VIb-1), (VII-1), (VIIa-1), (VIIb-1), (VIII-1), (VIIIa-1) 和 (VIIIb-1)。这些表将各个类结构按照亚类通式分类列表,这些亚类通式是由按照表中的取代基选择来定义的。例如,在表 A 中的通式 (A-01) 至 (A-384),适用于与该表相关的化合物,在这种情况下,适用于 (II-1)、(III-1)、(IIIb-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1) 和 (VIII-1),并且对于每个式 (II-1)、(III-1)、(IIIb-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1) 和 (VIII-1) 提供了 384 个不同的亚类结构。本发明对于这些化合物中的每一个都提供了制备这些化合物中的每一个的方法,和每一个化合物的用法。

[0354] 由此,在这方面,取代基选择如下。至于在这些通式中的任何一个通式中没有明确说明的任何基团或取代基,可使用为通式 (I) 而提供的那些基团或取代基的定义。

[0355] Z 可以选自 Z^A , Z^B , 或 Z^C 。

[0356] R^1 可以选自 R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , 或 R^{1D} 。

[0357] R^2 可以选自 R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , 或 R^{2D} 。

[0358] R^3 可以选自 R^{3A} , R^{3B} , R^{3C} , 或 R^{3D} 。

[0359] R^4 可以选自 R^{4A} , R^{4B} , 或 R^{4C} 。

[0360] R^5 可以选自 R^{5A} , R^{5B} , 或 R^{5C} 。

[0361] R^6 可以选自 R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , 或 R^{6E} 。

[0362] R^7 可以选自 R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , 或 R^{7E} 。

[0363] R^8 可以选自 R^{8A} , R^{8B} , 或 R^{8C} 。

[0364] R^9 可以选自 R^{9A} , R^{9B} , R^{9C} , 或 R^{9D} 。

[0365] R^{10} 可以选自 R^{10A} , R^{10B} , 或 R^{10C} 。

[0366] R^a 可以选自 R^{a1} 或 R^{a2} 。

[0367] R^b 可以选自 R^{b1} 或 R^{b2} 。

[0368] R^x 可以选自 R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} , 或 R^{x4} 。

[0369] 对于这些取代基选择中的每一个, 提供了下列定义。

[0370] Z^A 是 N 或 CH。

[0371] Z^B 是 N。

[0372] Z^C 是 CH。

[0373] R^{1A} 是 :a) 氢 ;或 b) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂芳基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基或氨基烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR₁₀, >SO₂, 或 >CO。

[0374] R_{1B} 是被取代或未被取代的杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO。

[0375] R^{1C} 是 :a) CO₂R⁶, COR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, 或 CONR⁶R⁷; 或 b) (CHR^x)_nR⁵ 或 (CH₂)_nR^dCO₂R^e, 其中 n 在各种情况下是 1、2 或 3 ;R^x 在各种情况下独立地选自烷基或烷氧基, 或氢, 所述烷基或烷氧基中的任一个具有至多 12 个碳原子 ;R^d 在各种情况下, 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO ;且 R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基, 或氢, 所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个碳原子。

[0376] R^{1D} 和 R^{2D} 一起形成被取代或未被取代的单环或双环部分, 该单环或双环部分包含至多 12 个碳原子, 并且除了 Z 之外, 还任选包含 1、2 或 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO。

[0377] R^{2A} 是 :a) 氢 ;或 b) 被取代或未被取代的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基、杂环基、杂芳基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基或氨基烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO。

[0378] R^{2B} 是被取代或未被取代的杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR₁₀, >SO₂, 或 >CO。

[0379] R^{2C} 是 :a) CO₂R⁶, COR⁸, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, 或 CONR⁶R⁷; 或 b) (CHR^x)_nR⁵ 或 (CH₂)_nR^dCO₂R^e, 其中 n 在各种情况下是 1、2 或 3 ;R^x 在各种情况下独立地选自烷基或烷氧基, 或氢, 其中所述烷基或烷氧基中的任一个具有至多 12 个碳原子 ;R^d 在各种情况下, 独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立地选自下列的杂原子或杂基团 :>O, >N-, >S, >NR¹⁰, >SO₂, 或 >CO ;R^e 在各种情况下独立地选自烷基或环烷基, 或氢, 所述烷基或环烷基中的任一个具有至多 12 个

碳原子。

[0380] R^{2D} 和 R^{1D} 一起形成被取代或未被取代的单环或双环部分, 该单环或双环部分包含至多 12 个碳原子, 并且除了 Z 之外, 还任选包含 1、2 或 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0381] R^{3A} 是: a) 氢或氰基; 或 2) 具有至多 12 个碳原子的被取代或未被取代的烷基。

[0382] R^{3B} 是被取代或未被取代的芳基, 或被取代或未被取代的 5-、6- 或 7- 元杂环基或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包括 1、2 或 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0383] R^{3C} 是选自下列的被取代或未被取代的基团: CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, $CONR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(S)NC(O)OR^8$, 或 $C(S)SR^8$ 。

[0384] R^{3D} 是选自下列的被取代或未被取代的基团: 4,5-二氢-噁唑基, 四唑基, 异噁唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 噁二唑基, 噻唑基或噁唑基; 其中 R^{3D} 上的任一任选的取代基独立地选自下列: a) 烷基或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 或 b) CO_2R^9 , 其中 R^9 是具有至多 12 个碳原子的烷基。

[0385] R^{4A} 是: a) 卤素, 氰基, 或羟基; 或 b) 烷基、环烷基、环烷氧基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0386] R^{4B} 是被取代或未被取代的芳基、芳烷基、芳氧基、杂芳基或杂芳氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂芳氧基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$ 。

[0387] R^{4C} 是: a) 选自下列的被取代或未被取代的基团: CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, 或 $CONR^6R^7$; 或 b) $(CH_2)_qNR^6R^7$, 其中 q 是从 0 至 5 的整数, 包括端值。

[0388] R^{5A} 是被取代或未被取代的烷氧基、卤代烷氧基或环烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0389] R^{5B} 是: a) 被取代或未被取代的芳基、杂环基、或杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$; 或 b) 被取代或未被取代的杂环烷基, 包含包括端值的 3 至 7 个环碳原子和 1 至 3 个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0390] R^{5C} 是羟基, NR^6R^7 , CO_2R^6 , COR^8 , 或 SO_2R^8 。

[0391] R^{6A} 是氢。

[0392] R^{6B} 是烷基、环烷基、或卤代烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0393] R^{6C} 是被取代或未被取代的芳基, 或被取代或未被取代的芳烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0394] R^{6D} 是被取代或未被取代的杂环基, 或被取代或未被取代的杂芳基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0395] R^{6E} 和 R^{7E} 一起形成具有 3 至 7 个环碳原子的被取代或未被取代的环状部分, 并且除了 R^{6E} 和 R^{7E} 键合的氮原子之外, 其任选包括 1、2 或 3 个独立选自下列的杂原子: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$ 。

[0396] R^{7A} 是氢。

[0397] R^{7B} 是烷基、环烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0398] R^{7C} 是被取代或未被取代的芳基,或被取代或未被取代的芳烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0399] R^{7D} 是被取代或未被取代的杂环基,或被取代或未被取代的杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0400] R^{7E} 和 R^{6E} 一起形成具有 3 至 7 个环碳原子的被取代或未被取代的环状部分,并且除了 R^{6E} 和 R^{7E} 键合的氮原子之外,其任选包括 1、2 或 3 个独立选自下列的杂原子: $>O$, $>N-$, $>S$, 或 $>NR^{10}$ 。

[0401] R^{8A} 是:a) 烷基、环烷基、或卤代烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子;或 b) 被取代或未被取代的芳基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0402] R^{8B} 是烷基、环烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0403] R^{8C} 是被取代或未被取代的芳基、杂环基或杂芳基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子,其中任一杂环基或杂芳基包含至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>O$, $>N-$, $>S$, $>NR^{10}$, $>SO_2$, 或 $>CO$ 。

[0404] R^{9A} 是具有至多 12 个碳原子的烷基。

[0405] R^{9B} 是具有至多 8 个碳原子的烷基。

[0406] R^{9C} 是具有至多 6 个碳原子的烷基。

[0407] R^{9D} 是具有至多 4 个碳原子的烷基。

[0408] R^{10A} 是氢;或 2) 烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0409] R^{10B} 是烷基、环烷基或卤代烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0410] R^{10C} 芳基或芳烷基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0411] R^{a1} 是卤素。

[0412] R^{a2} 是烷基或烷氧基,其中的任何一个具有至多 12 个碳原子。

[0413] R^{b1} 是具有至多 12 个碳原子的烷基。

[0414] R^{b2} 是具有至多 6 个碳原子的烷基。

[0415] R^{x1} 独立地是:1) 烷基或烷氧基,其中的任一个具有至多 12 个碳原子;或 2) 氢。

[0416] R^{x2} 是具有至多 12 个碳原子的烷基。

[0417] R^{x3} 是具有至多 12 个碳原子的烷氧基。

[0418] R^{x4} 是氢。

[0419] 在下列通式所代表类结构的一方面:(II-1), (IIa-1), (IIb-1), (III-1), (IIIa-1), (IIIb-1), (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), (VIb-1), (VII-1), (VIIa-1), (VIIb-1), (VIII-1), (VIIIa-1) 和 (VIIIb-1), 可以按照本文对于式 (I) 的具体说明来选择取代或任选取代的基团上的任何取代基。在下列通式所代表类结构的另一个方面:(II-1), (IIa-1), (IIb-1), (III-1), (IIIa-1), (IIIb-1), (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), (VIb-1), (VII-1), (VIIa-1),

(VIIb-1), (VIII-1), (VIIIa-1) 和 (VIIIb-1), 可以按照下列来选择取代或任选取代的基团上的任何取代基:

[0420] 环 A 任选被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基取代: 1) 卤素, 氰基, 或羟基; 2) 烷基, 链烯基, 炔基, 卤代烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基, 卤代烷氧基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基, 杂芳基或杂芳氧基 (heteroarylaoxy), 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 或 3) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, 或 CONR^6R^7 ; 4) $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中 q 是 0 至 5 的整数, 包括端值; 或 5) $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$, 其中 q 是 0 至 3 的整数, 包括端值;

[0421] 当 R^1 和 R^2 不形成单环或双环部分时, R^1 和 R^2 任选和独立地被 1 或 2 个独立选自下列的取代基取代: 1) 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 芳基, 杂芳基或杂环基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂环基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$; 或 2) 卤素, 氰基, 或羟基;

[0422] 当 R^1 和 R^2 一起形成单环或双环部分时, 环状部分任选被至少一个独立选自下列的取代基取代: 1) 卤素, 氰基, 或羟基; 2) 烷基, 链烯基, 炔基, 卤代烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷基烷基, 烷氧基烷基, 环烷氧基, 卤代烷氧基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基, 杂芳基或杂芳氧基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂芳基或杂芳氧基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, 或 $>\text{NR}^{10}$; 或 3) CO_2R^6 , COR^8 , SO_2R^8 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, 或 CONR^6R^7 ; 或 4) $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2(\text{CH}_2)_q$, 其中 q 是 0 至 3 的整数, 包括端值;

[0423] R^3 任选被至少一个独立选自下列的取代基取代: 1) 烷基、卤代烷基、芳基或环烷基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 或 2) CO_2R^9 , 其中 R^9 是具有至多 12 个碳原子的烷基;

[0424] R^4 和 R^5 任选和独立地被至少一个独立选自下列的取代基取代: 1) 卤素, 羟基, 氰基, 氨基, 或氧代; 或 2) 烷基, 链烯基, 羧基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氧羰基, 单烷基氨基或二烷基氨基, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子, 其中任一杂环基或杂芳基包括至少一个独立选自下列的杂原子或杂基团: $>\text{O}$, $>\text{N}-$, $>\text{S}$, $>\text{NR}^{10}$, $>\text{SO}_2$, 或 $>\text{CO}$;

[0425] R^6 、 R^7 和 R^8 任选和独立地被 1 或 2 个独立选自烷基、卤代烷基或芳基的取代基取代, 其中的任何一个具有至多 12 个碳原子; 和

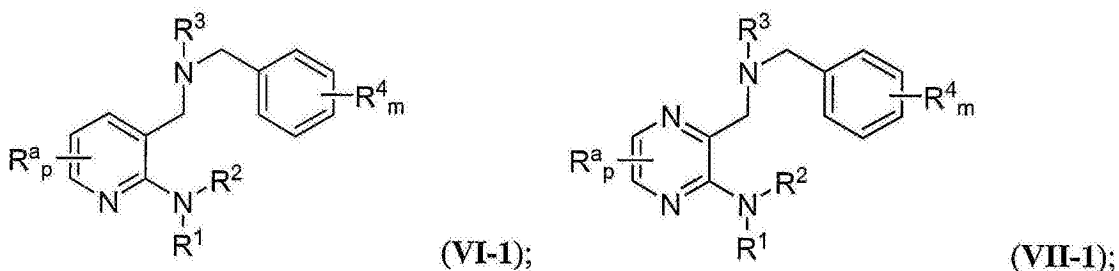
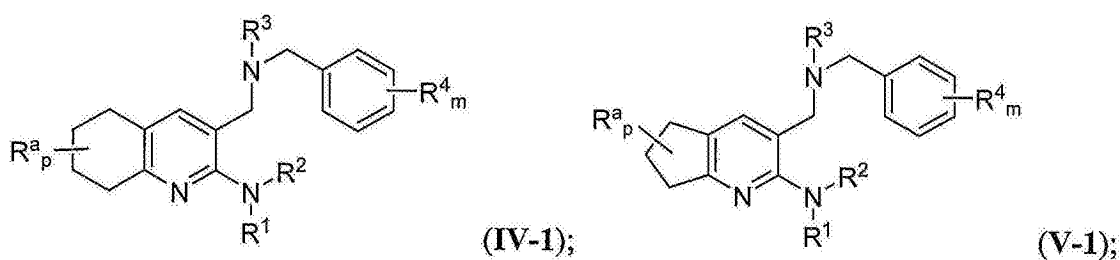
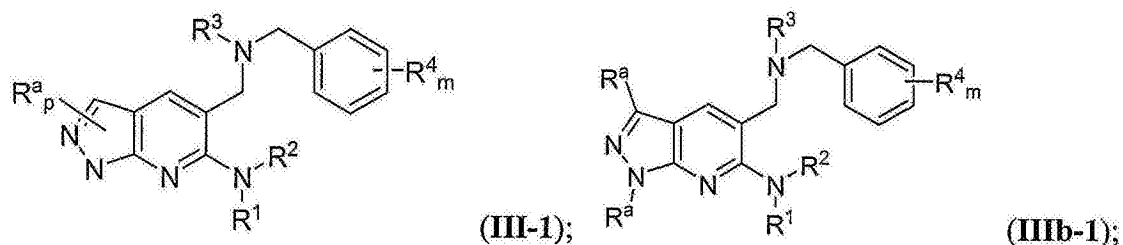
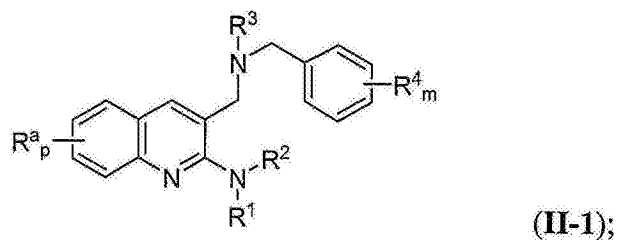
[0426] m 和 p 是从 0 至与 R^4 和 R^a 分别键合部分的结构所容许的最大数的整数。在一方面, m 可以是 0 至 3 的整数, 包括端值。在另一个方面, p 可以是 0 至 3 的整数, 包括端值。

[0427] 在这些选择和定义中, 除非另有陈述, 取代基上的碳原子数目是指基础化学部分上的碳原子, 不包括任何任选取代基中的碳原子。除非另有陈述, 取代基的大小列于取代基的定义中。

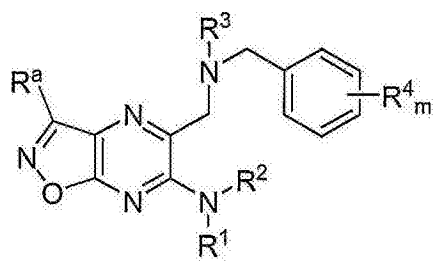
[0428] 在下面的通式中, 当在所给出的分子中出现一个以上取代基的具体选择时, 例如当一个以上 R^4 、 R^a 或 R^b 在所给出的分子中出现时, 表中所选择的是指该取代基的出现情况之一, 其中当该取代基再次出现时, 其独立地按照本文所提供定义来选择。例如, 当在式 (II-1) 中有一个以上 R^a 出现时, 按照下面表中的式 A-01, R^a 至少一种出现情况是 R^{a1} , R^a 的任何其它出现情况独立地选自 R^{a1} 和 R^{a2} 。

[0429] 由此, 根据本发明的各个方面, 本公开提供了按照式 (I) 的苯胺化合物, 其中该化合物具有下式:

[0430]



[0431]



或其任何组合；

[0432] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 可以按照下列表选择,提供通式 (A-01) 至 (A-384),其适用于上面举例说明的化合物 (II-1)、(III-1)、(IIIb-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1) 和 (VIII-1)。

[0433] 表 1. 根据本发明的具有取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^a 的化合物的取代基选择。

[0434]

式	R^1	R^2	R^3	R^4	R^a
A-01	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}

A-02	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-03	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-04	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-05	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-06	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-07	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-08	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-09	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-10	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-11	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-12	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-13	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{3A}	R^{a1}
A-14	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-15	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-16	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a1}
A-17	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-18	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-19	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-20	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-21	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-22	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-23	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}

A-24	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-25	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-26	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-27	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-28	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-29	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-30	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-31	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-32	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a1}
A-33	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-34	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-35	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-36	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-37	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-38	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-39	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-40	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}

[0435]

A-41	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-42	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}

A-43	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-44	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-45	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-46	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-47	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-48	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a1}
A-49	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-50	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-51	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-52	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-53	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-54	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-55	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-56	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-57	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-58	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-59	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-60	R^{1D}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-61	R^{1A}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-62	R^{1B}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-63	R^{1C}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}
A-64	R^{1D}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a1}

A-65	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-66	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-67	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-68	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-69	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-70	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-71	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-72	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-73	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-74	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-75	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-76	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-77	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-78	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-79	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-80	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a1}
A-81	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-82	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-83	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-84	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}

[0436]

A-85	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-86	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-87	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}

A-88	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-89	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-90	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-91	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-92	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-93	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-94	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-95	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-96	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a1}
A-97	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-98	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-99	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-100	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-101	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-102	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-103	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-104	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-105	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-106	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-107	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-108	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-109	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-110	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}

A-111	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-112	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a1}
A-113	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-114	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-115	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-116	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-117	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-118	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-119	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-120	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-121	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-122	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-123	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-124	R^{1D}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-125	R^{1A}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-126	R^{1B}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-127	R^{1C}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}
A-128	R^{1D}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a1}

[0437]

A-129	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-130	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-131	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-132	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}

A-133	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-134	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-135	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-136	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-137	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-138	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-139	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-140	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-141	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-142	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-143	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-144	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a1}
A-145	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-146	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-147	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-148	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-149	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-150	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-151	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-152	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-153	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}

A-154	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-155	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-156	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-157	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-158	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-159	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-160	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a1}
A-161	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-162	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-163	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-164	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-165	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-166	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-167	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-168	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-169	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-170	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-171	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}
A-172	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a1}

[0438]

A-173	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-174	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-175	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-176	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-177	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-178	R ^{1B}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-179	R ^{1C}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-180	R ^{1D}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-181	R ^{1A}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-182	R ^{1B}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-183	R ^{1C}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-184	R ^{1D}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-185	R ^{1A}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-186	R ^{1B}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-187	R ^{1C}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-188	R ^{1D}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-189	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-190	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-191	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-192	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{4C}	R ^{a1}
A-193	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{a2}
A-194	R ^{1B}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{a2}
A-195	R ^{1C}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{a2}
A-196	R ^{1D}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{a2}

A-197	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-198	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-199	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-200	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-201	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-202	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-203	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-204	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-205	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-206	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-207	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-208	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4A}	R^{a2}
A-209	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-210	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-211	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-212	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-213	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-214	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-215	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-216	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
[0439]					
A-217	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}

A-218	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-219	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-220	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-221	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-222	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-223	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-224	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4A}	R^{a2}
A-225	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-226	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-227	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-228	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-229	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-230	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-231	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-232	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-233	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-234	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-235	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-236	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-237	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-238	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-239	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}
A-240	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4A}	R^{a2}

A-241	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-242	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-243	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-244	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-245	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-246	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-247	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-248	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-249	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-250	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-251	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-252	R^{1D}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-253	R^{1A}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-254	R^{1B}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-255	R^{1C}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-256	R^{1D}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4A}	R^{a2}
A-257	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-258	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-259	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-260	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-261	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}

[0440]

A-262	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-263	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-264	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-265	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-266	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-267	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-268	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-269	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-270	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-271	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-272	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4B}	R^{a2}
A-273	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-274	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-275	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-276	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-277	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-278	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-279	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-280	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-281	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-282	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-283	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-284	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-285	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}

A-286	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-287	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-288	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4B}	R^{a2}
A-289	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-290	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-291	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-292	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-293	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-294	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-295	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-296	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-297	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-298	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-299	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-300	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-301	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-302	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-303	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}
A-304	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4B}	R^{a2}

[0441]

A-305	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-306	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-307	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-308	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-309	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-310	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-311	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-312	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-313	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-314	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-315	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-316	R^{1D}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-317	R^{1A}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-318	R^{1B}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-319	R^{1C}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-320	R^{1D}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4B}	R^{a2}
A-321	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-322	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-323	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-324	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-325	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-326	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}

A-327	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-328	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-329	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-330	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-331	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-332	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-333	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-334	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-335	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-336	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{4C}	R^{a2}
A-337	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-338	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-339	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-340	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-341	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-342	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-343	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-344	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-345	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-346	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-347	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-348	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}

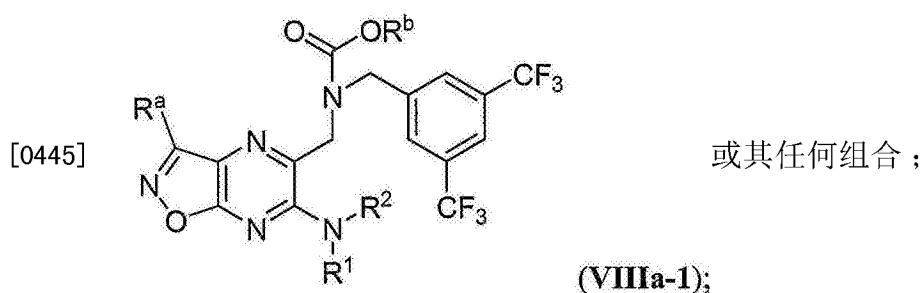
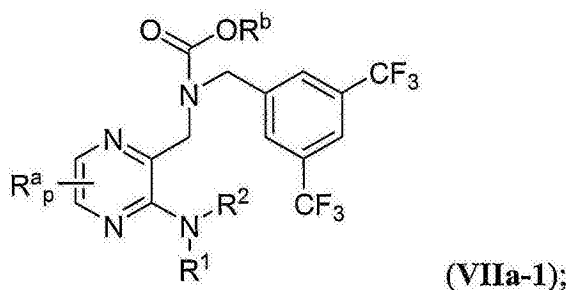
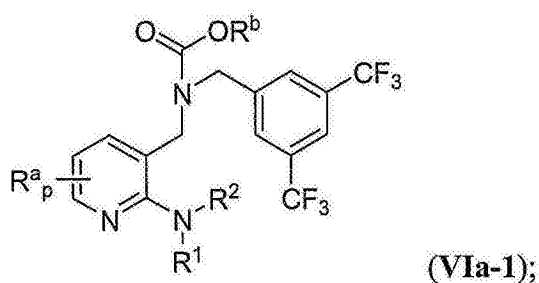
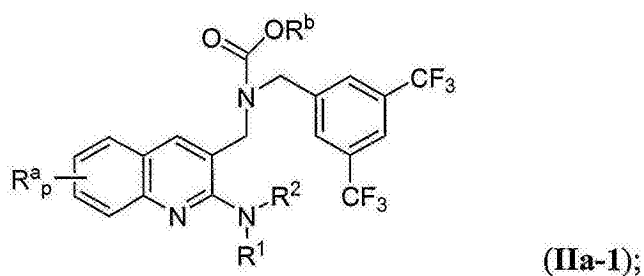
[0442]

A-349	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-350	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-351	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-352	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{4C}	R^{a2}
A-353	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-354	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-355	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-356	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-357	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-358	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-359	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-360	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-361	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-362	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-363	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-364	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-365	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-366	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-367	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-368	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}	R^{4C}	R^{a2}
A-369	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-370	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-371	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}

A-372	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-373	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-374	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-375	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-376	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-377	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-378	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-379	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-380	R^{1D}	R^{2C}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-381	R^{1A}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-382	R^{1B}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-383	R^{1C}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}
A-384	R^{1D}	R^{2D}	R^{3D}	R^{4C}	R^{a2}

[0443] 根据本发明的进一步方面,本公开提供了按照式(I)的苄胺化合物,其中该化合物具有下式:

[0444]



[0446] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中 R^1 、 R^2 、 R^a 和 R^b 可以按照下列表选择,提供通式 (B-01) 至 (B-64),其适用于上面举例说明的化合物 (IIa-1)、(VIa-1)、(VIIa-1)、和 (VIIIa-1)。

[0447] 表 2. 根据本发明具有取代基 R^1 、 R^2 、 R^a 和 R^b 的化合物的取代基选择。

[0448]

式	R^1	R^2	R^a	R^b
B-01	R^{1A}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b1}
B-02	R^{1B}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b1}
B-03	R^{1C}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b1}
B-04	R^{1D}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b1}
B-05	R^{1A}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b1}
B-06	R^{1B}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b1}
B-07	R^{1C}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b1}

[0449]

B-08	R^{1D}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b1}
B-09	R^{1A}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b1}
B-10	R^{1B}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b1}
B-11	R^{1C}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b1}
B-12	R^{1D}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b1}
B-13	R^{1A}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b1}
B-14	R^{1B}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b1}
B-15	R^{1C}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b1}
B-16	R^{1D}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b1}
B-17	R^{1A}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b1}
B-18	R^{1B}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b1}
B-19	R^{1C}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b1}
B-20	R^{1D}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b1}
B-21	R^{1A}	R^{2B}	R^{a2}	R^{b1}
B-22	R^{1B}	R^{2B}	R^{a2}	R^{b1}
B-23	R^{1C}	R^{2B}	R^{a2}	R^{b1}
B-24	R^{1D}	R^{2B}	R^{a2}	R^{b1}
B-25	R^{1A}	R^{2C}	R^{a2}	R^{b1}
B-26	R^{1B}	R^{2C}	R^{a2}	R^{b1}
B-27	R^{1C}	R^{2C}	R^{a2}	R^{b1}
B-28	R^{1D}	R^{2C}	R^{a2}	R^{b1}
B-29	R^{1A}	R^{2D}	R^{a2}	R^{b1}
B-30	R^{1B}	R^{2D}	R^{a2}	R^{b1}

B-31	R^{1C}	R^{2D}	R^{a2}	R^{b1}
B-32	R^{1D}	R^{2D}	R^{a2}	R^{b1}
B-33	R^{1A}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b2}
B-34	R^{1B}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b2}
B-35	R^{1C}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b2}
B-36	R^{1D}	R^{2A}	R^{a1}	R^{b2}
B-37	R^{1A}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b2}
B-38	R^{1B}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b2}
B-39	R^{1C}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b2}
B-40	R^{1D}	R^{2B}	R^{a1}	R^{b2}
B-41	R^{1A}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b2}
B-42	R^{1B}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b2}
B-43	R^{1C}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b2}
B-44	R^{1D}	R^{2C}	R^{a1}	R^{b2}
B-45	R^{1A}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b2}
B-46	R^{1B}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b2}
B-47	R^{1C}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b2}
B-48	R^{1D}	R^{2D}	R^{a1}	R^{b2}
B-49	R^{1A}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b2}
B-50	R^{1B}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b2}
B-51	R^{1C}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b2}

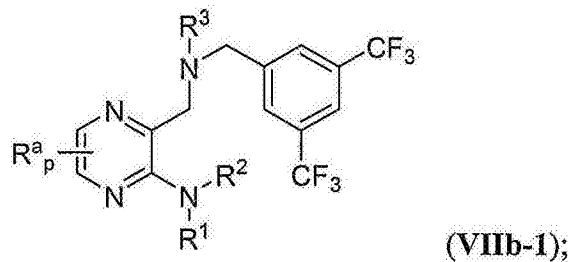
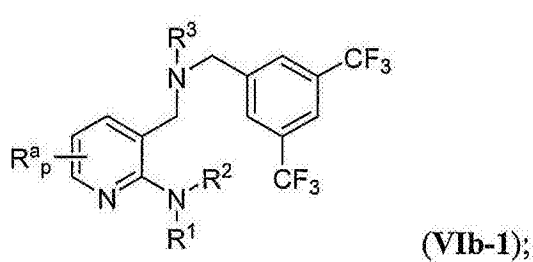
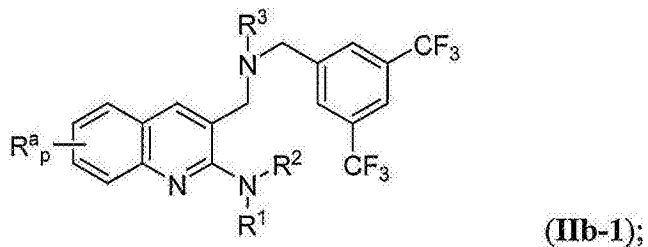
[0450]

B-52	R^{1D}	R^{2A}	R^{a2}	R^{b2}
B-53	R^{1A}	R^{2B}	R^{a2}	R^{b2}

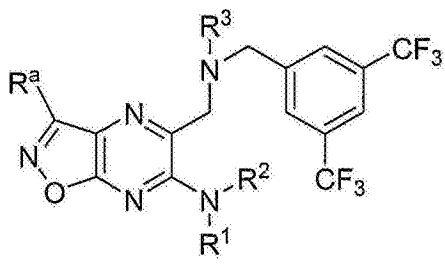
B-54	R ^{1B}	R ^{2B}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-55	R ^{1C}	R ^{2B}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-56	R ^{1D}	R ^{2B}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-57	R ^{1A}	R ^{2C}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-58	R ^{1B}	R ^{2C}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-59	R ^{1C}	R ^{2C}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-60	R ^{1D}	R ^{2C}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-61	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-62	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-63	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{a2}	R ^{b2}
B-64	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{a2}	R ^{b2}

[0451] 根据本发明的各个方面,本公开提供了按照式(I)的苯胺化合物,其中该化合物具有下式:

[0452]



[0453]



或其任何组合;

[0454] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对

映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^a 可以按照下列表选择,提供通式 (C-01) 至 (C-128),其适用于上面举例说明的化合物 (IIb-1)、(VIb-1)、(VIIb-1)、和 (VIIIb-1)。

[0455] 表 3. 根据本发明具有取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^a 的化合物的取代基选择。

[0456]

式	R^1	R^2	R^3	R^a
C-01	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a1}
C-02	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a1}
C-03	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a1}
C-04	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a1}
C-05	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a1}
C-06	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a1}
C-07	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a1}
C-08	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a1}
C-09	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a1}
C-10	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a1}
C-11	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a1}
C-12	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a1}
C-13	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a1}
C-14	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a1}
C-15	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a1}
C-16	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a1}
C-17	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a1}
C-18	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a1}
C-19	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a1}

C-20	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a1}
C-21	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a1}
C-22	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a1}
C-23	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a1}
C-24	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a1}
C-25	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a1}
C-26	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a1}
C-27	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a1}
C-28	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a1}
C-29	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a1}
C-30	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a1}
C-31	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a1}
C-32	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a1}
C-33	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a1}
C-34	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a1}

[0457]

C-35	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a1}
C-36	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a1}
C-37	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a1}
C-38	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a1}
C-39	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a1}
C-40	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a1}

C-41	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a1}
C-42	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a1}
C-43	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a1}
C-44	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a1}
C-45	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{a1}
C-46	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}	R^{a1}
C-47	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}	R^{a1}
C-48	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}	R^{a1}
C-49	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}	R^{a1}
C-50	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}	R^{a1}
C-51	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}	R^{a1}
C-52	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}	R^{a1}
C-53	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}	R^{a1}
C-54	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}	R^{a1}
C-55	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}	R^{a1}
C-56	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}	R^{a1}
C-57	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}	R^{a1}
C-58	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}	R^{a1}
C-59	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}	R^{a1}
C-60	R^{1D}	R^{2C}	R^{3D}	R^{a1}
C-61	R^{1A}	R^{2D}	R^{3D}	R^{a1}
C-62	R^{1B}	R^{2D}	R^{3D}	R^{a1}
C-63	R^{1C}	R^{2D}	R^{3D}	R^{a1}
C-64	R^{1D}	R^{2D}	R^{3D}	R^{a1}

C-65	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a2}
C-66	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a2}
C-67	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a2}
C-68	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}	R^{a2}
C-69	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a2}
C-70	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a2}
C-71	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a2}
C-72	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}	R^{a2}
C-73	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a2}
C-74	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a2}
C-75	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a2}
C-76	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}	R^{a2}
C-77	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a2}
C-78	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a2}

[0458]

C-79	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a2}
C-80	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}	R^{a2}
C-81	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a2}
C-82	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a2}
C-83	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a2}
C-84	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}	R^{a2}
C-85	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a2}
C-86	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a2}
C-87	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a2}

C-88	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}	R^{a2}
C-89	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a2}
C-90	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a2}
C-91	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a2}
C-92	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}	R^{a2}
C-93	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a2}
C-94	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a2}
C-95	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a2}
C-96	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}	R^{a2}
C-97	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a2}
C-98	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a2}
C-99	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a2}
C-100	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}	R^{a2}
C-101	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a2}
C-102	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a2}
C-103	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a2}
C-104	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}	R^{a2}
C-105	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a2}
C-106	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a2}
C-107	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a2}
C-108	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}	R^{a2}
C-109	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}	R^{a2}

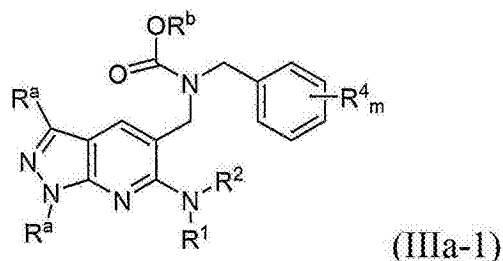
C-110	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{a2}
C-111	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{a2}
C-112	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{3C}	R ^{a2}
C-113	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-114	R ^{1B}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-115	R ^{1C}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-116	R ^{1D}	R ^{2A}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-117	R ^{1A}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-118	R ^{1B}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-119	R ^{1C}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-120	R ^{1D}	R ^{2B}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-121	R ^{1A}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-122	R ^{1B}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{a2}

[0459]

C-123	R ^{1C}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-124	R ^{1D}	R ^{2C}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-125	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-126	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-127	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{a2}
C-128	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{3D}	R ^{a2}

[0460] 根据本发明的进一步方面,本公开提供了按照式(I)的苄胺化合物,其中该化合物具有下式:

[0461]



[0462] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^a 和 R^b 可以按照下列表选择,提供通式 (D-01) 至 (D-192),其适用于上面举例说明的化合物 (IIIa-1)。

[0463] 表 4. 根据本发明具有取代基 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^a 和 R^b 的化合物的取代基选择。

[0464]

式	R^1	R^2	R^4	R^a	R^b
D-01	R^{1A}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-02	R^{1B}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-03	R^{1C}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-04	R^{1D}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-05	R^{1A}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-06	R^{1B}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-07	R^{1C}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-08	R^{1D}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-09	R^{1A}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-10	R^{1B}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-11	R^{1C}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-12	R^{1D}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-13	R^{1A}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}

[0465]

D-14	R^{1B}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-15	R^{1C}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}
D-16	R^{1D}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b1}

D-17	R^{1A}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-18	R^{1B}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-19	R^{1C}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-20	R^{1D}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-21	R^{1A}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-22	R^{1B}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-23	R^{1C}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-24	R^{1D}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-25	R^{1A}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-26	R^{1B}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-27	R^{1C}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-28	R^{1D}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-29	R^{1A}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-30	R^{1B}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-31	R^{1C}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-32	R^{1D}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b1}
D-33	R^{1A}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-34	R^{1B}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-35	R^{1C}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-36	R^{1D}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-37	R^{1A}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}

D-38	R^{1B}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-39	R^{1C}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-40	R^{1D}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-41	R^{1A}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-42	R^{1B}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-43	R^{1C}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-44	R^{1D}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-45	R^{1A}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-46	R^{1B}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-47	R^{1C}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-48	R^{1D}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b1}
D-49	R^{1A}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-50	R^{1B}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-51	R^{1C}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-52	R^{1D}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-53	R^{1A}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-54	R^{1B}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-55	R^{1C}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-56	R^{1D}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-57	R^{1A}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}

[0466]

D-58	R^{1B}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-59	R^{1C}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-60	R^{1D}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}

D-61	R^{1A}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-62	R^{1B}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-63	R^{1C}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-64	R^{1D}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b1}
D-65	R^{1A}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-66	R^{1B}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-67	R^{1C}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-68	R^{1D}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-69	R^{1A}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-70	R^{1B}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-71	R^{1C}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-72	R^{1D}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-73	R^{1A}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-74	R^{1B}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-75	R^{1C}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-76	R^{1D}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-77	R^{1A}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-78	R^{1B}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-79	R^{1C}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-80	R^{1D}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b1}
D-81	R^{1A}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-82	R^{1B}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}

D-83	R^{1C}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-84	R^{1D}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-85	R^{1A}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-86	R^{1B}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-87	R^{1C}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-88	R^{1D}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-89	R^{1A}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-90	R^{1B}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-91	R^{1C}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-92	R^{1D}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-93	R^{1A}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-94	R^{1B}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-95	R^{1C}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-96	R^{1D}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a2}	R^{b1}
D-97	R^{1A}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-98	R^{1B}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-99	R^{1C}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-100	R^{1D}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-101	R^{1A}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}

[0467]

D-102	R^{1B}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-103	R^{1C}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-104	R^{1D}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-105	R^{1A}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}

D-106	R^{1B}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-107	R^{1C}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-108	R^{1D}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-109	R^{1A}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-110	R^{1B}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-111	R^{1C}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-112	R^{1D}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a1}	R^{b2}
D-113	R^{1A}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-114	R^{1B}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-115	R^{1C}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-116	R^{1D}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-117	R^{1A}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-118	R^{1B}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-119	R^{1C}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-120	R^{1D}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-121	R^{1A}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-122	R^{1B}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-123	R^{1C}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-124	R^{1D}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-125	R^{1A}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-126	R^{1B}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}

D-127	R^{1C}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-128	R^{1D}	R^{2D}	R^{4B}	R^{a1}	R^{b2}
D-129	R^{1A}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-130	R^{1B}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-131	R^{1C}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-132	R^{1D}	R^{2A}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-133	R^{1A}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-134	R^{1B}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-135	R^{1C}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-136	R^{1D}	R^{2B}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-137	R^{1A}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-138	R^{1B}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-139	R^{1C}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-140	R^{1D}	R^{2C}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-141	R^{1A}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-142	R^{1B}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-143	R^{1C}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-144	R^{1D}	R^{2D}	R^{4C}	R^{a1}	R^{b2}
D-145	R^{1A}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}

[0468]

D-146	R^{1B}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
-------	----------	----------	----------	----------	----------

D-147	R^{1C}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-148	R^{1D}	R^{2A}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-149	R^{1A}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-150	R^{1B}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-151	R^{1C}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-152	R^{1D}	R^{2B}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-153	R^{1A}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-154	R^{1B}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-155	R^{1C}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-156	R^{1D}	R^{2C}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-157	R^{1A}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-158	R^{1B}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-159	R^{1C}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-160	R^{1D}	R^{2D}	R^{4A}	R^{a2}	R^{b2}
D-161	R^{1A}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-162	R^{1B}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-163	R^{1C}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-164	R^{1D}	R^{2A}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-165	R^{1A}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-166	R^{1B}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-167	R^{1C}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-168	R^{1D}	R^{2B}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-169	R^{1A}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}
D-170	R^{1B}	R^{2C}	R^{4B}	R^{a2}	R^{b2}

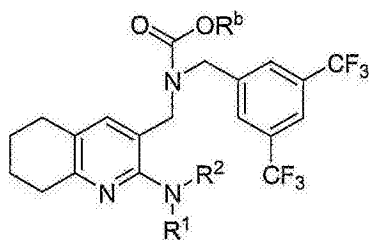
D-171	R ^{1C}	R ^{2C}	R ^{4B}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-172	R ^{1D}	R ^{2C}	R ^{4B}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-173	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{4B}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-174	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{4B}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-175	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{4B}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-176	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{4B}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-177	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-178	R ^{1B}	R ^{2A}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-179	R ^{1C}	R ^{2A}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-180	R ^{1D}	R ^{2A}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-181	R ^{1A}	R ^{2B}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-182	R ^{1B}	R ^{2B}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-183	R ^{1C}	R ^{2B}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-184	R ^{1D}	R ^{2B}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-185	R ^{1A}	R ^{2C}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-186	R ^{1B}	R ^{2C}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-187	R ^{1C}	R ^{2C}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-188	R ^{1D}	R ^{2C}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-189	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}

[0469]

D-190	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-191	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}
D-192	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{4C}	R ^{a2}	R ^{b2}

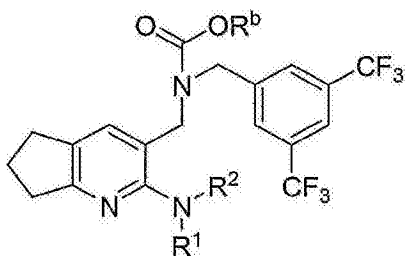
[0470] 同样根据本发明的进一步方面,本公开提供了按照式(I)的苄胺化合物,其中该化合物具有下式:

[0471]



(IVa-1);

[0472]



(Va-1);

或其任何组合；

[0473] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中 R^1 、 R^2 和 R^b 可以按照下列表选择,提供通式 (E-01) 至 (E-32),其适用于上面举例说明的化合物 (IVa-1) 和 (Va-1)。

[0474] 表 5. 根据本发明具有取代基 R^1 、 R^2 和 R^b 的化合物的取代基选择。

[0475]

式	R^1	R^2	R^b
E-01	R^{1A}	R^{2A}	R^{b1}
E-02	R^{1B}	R^{2A}	R^{b1}
E-03	R^{1C}	R^{2A}	R^{b1}
E-04	R^{1D}	R^{2A}	R^{b1}
E-05	R^{1A}	R^{2B}	R^{b1}
E-06	R^{1B}	R^{2B}	R^{b1}
E-07	R^{1C}	R^{2B}	R^{b1}
E-08	R^{1D}	R^{2B}	R^{b1}

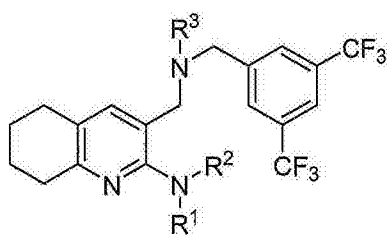
[0476]

E-09	R^{1A}	R^{2C}	R^{b1}
E-10	R^{1B}	R^{2C}	R^{b1}
E-11	R^{1C}	R^{2C}	R^{b1}

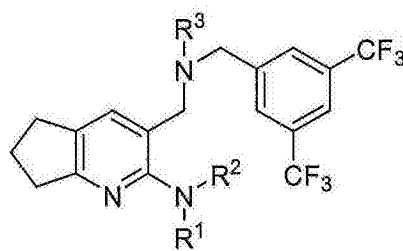
E-12	R^{1D}	R^{2C}	R^{b1}
E-13	R^{1A}	R^{2D}	R^{b1}
E-14	R^{1B}	R^{2D}	R^{b1}
E-15	R^{1C}	R^{2D}	R^{b1}
E-16	R^{1D}	R^{2D}	R^{b1}
E-17	R^{1A}	R^{2A}	R^{b2}
E-18	R^{1B}	R^{2A}	R^{b2}
E-19	R^{1C}	R^{2A}	R^{b2}
E-20	R^{1D}	R^{2A}	R^{b2}
E-21	R^{1A}	R^{2B}	R^{b2}
E-22	R^{1B}	R^{2B}	R^{b2}
E-23	R^{1C}	R^{2B}	R^{b2}
E-24	R^{1D}	R^{2B}	R^{b2}
E-25	R^{1A}	R^{2C}	R^{b2}
E-26	R^{1B}	R^{2C}	R^{b2}
E-27	R^{1C}	R^{2C}	R^{b2}
E-28	R^{1D}	R^{2C}	R^{b2}
E-29	R^{1A}	R^{2D}	R^{b2}
E-30	R^{1B}	R^{2D}	R^{b2}
E-31	R^{1C}	R^{2D}	R^{b2}
E-32	R^{1D}	R^{2D}	R^{b2}

[0477] 同样根据本发明的进一步方面,本公开提供了按照式(I)的苄胺化合物,其中该化合物具有下式:

[0478]



(IVb-1);



(Vb-1);

[0479] 或其任何组合；

[0480] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 可以按照下列表选择,提供通式 (F-01) 至 (F-32),其适用于上面举例说明的化合物 (IVb-1) 和 (Vb-1)。

[0481] 表 6. 根据本发明具有取代基 R^1 、 R^2 和 R^3 的化合物的取代基选择。

[0482]

式	R^1	R^2	R^3
F-01	R^{1A}	R^{2A}	R^{3A}
F-02	R^{1B}	R^{2A}	R^{3A}
F-03	R^{1C}	R^{2A}	R^{3A}
F-04	R^{1D}	R^{2A}	R^{3A}
F-05	R^{1A}	R^{2B}	R^{3A}
F-06	R^{1B}	R^{2B}	R^{3A}
F-07	R^{1C}	R^{2B}	R^{3A}
F-08	R^{1D}	R^{2B}	R^{3A}
F-09	R^{1A}	R^{2C}	R^{3A}
F-10	R^{1B}	R^{2C}	R^{3A}
F-11	R^{1C}	R^{2C}	R^{3A}
F-12	R^{1D}	R^{2C}	R^{3A}
F-13	R^{1A}	R^{2D}	R^{3A}
F-14	R^{1B}	R^{2D}	R^{3A}
F-15	R^{1C}	R^{2D}	R^{3A}
F-16	R^{1D}	R^{2D}	R^{3A}

F-17	R^{1A}	R^{2A}	R^{3B}
F-18	R^{1B}	R^{2A}	R^{3B}
F-19	R^{1C}	R^{2A}	R^{3B}
F-20	R^{1D}	R^{2A}	R^{3B}
F-21	R^{1A}	R^{2B}	R^{3B}
F-22	R^{1B}	R^{2B}	R^{3B}
F-23	R^{1C}	R^{2B}	R^{3B}
F-24	R^{1D}	R^{2B}	R^{3B}
F-25	R^{1A}	R^{2C}	R^{3B}
F-26	R^{1B}	R^{2C}	R^{3B}
F-27	R^{1C}	R^{2C}	R^{3B}
F-28	R^{1D}	R^{2C}	R^{3B}
F-29	R^{1A}	R^{2D}	R^{3B}
F-30	R^{1B}	R^{2D}	R^{3B}
F-31	R^{1C}	R^{2D}	R^{3B}

[0483]

F-32	R^{1D}	R^{2D}	R^{3B}
F-33	R^{1A}	R^{2A}	R^{3C}
F-34	R^{1B}	R^{2A}	R^{3C}
F-35	R^{1C}	R^{2A}	R^{3C}
F-36	R^{1D}	R^{2A}	R^{3C}
F-37	R^{1A}	R^{2B}	R^{3C}

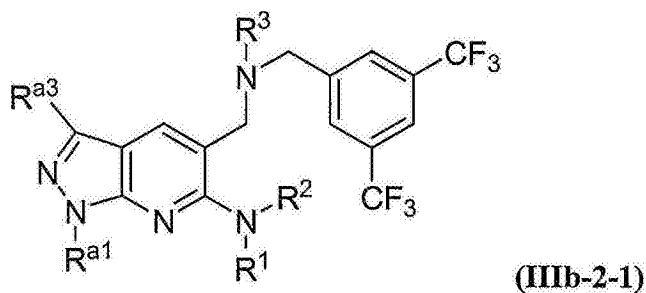
F-38	R^{1B}	R^{2B}	R^{3C}
F-39	R^{1C}	R^{2B}	R^{3C}
F-40	R^{1D}	R^{2B}	R^{3C}
F-41	R^{1A}	R^{2C}	R^{3C}
F-42	R^{1B}	R^{2C}	R^{3C}
F-43	R^{1C}	R^{2C}	R^{3C}
F-44	R^{1D}	R^{2C}	R^{3C}
F-45	R^{1A}	R^{2D}	R^{3C}
F-46	R^{1B}	R^{2D}	R^{3C}
F-47	R^{1C}	R^{2D}	R^{3C}
F-48	R^{1D}	R^{2D}	R^{3C}
F-49	R^{1A}	R^{2A}	R^{3D}
F-50	R^{1B}	R^{2A}	R^{3D}
F-51	R^{1C}	R^{2A}	R^{3D}
F-52	R^{1D}	R^{2A}	R^{3D}
F-53	R^{1A}	R^{2B}	R^{3D}
F-54	R^{1B}	R^{2B}	R^{3D}
F-55	R^{1C}	R^{2B}	R^{3D}
F-56	R^{1D}	R^{2B}	R^{3D}
F-57	R^{1A}	R^{2C}	R^{3D}
F-58	R^{1B}	R^{2C}	R^{3D}
F-59	R^{1C}	R^{2C}	R^{3D}

F-60	R ^{1D}	R ^{2C}	R ^{3D}
F-61	R ^{1A}	R ^{2D}	R ^{3D}
F-62	R ^{1B}	R ^{2D}	R ^{3D}
F-63	R ^{1C}	R ^{2D}	R ^{3D}
F-64	R ^{1D}	R ^{2D}	R ^{3D}

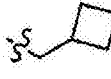
[0484] 在本发明的进一步方面中,本公开提供了苯胺化合物,其中化合物选自下列表中的任一项化合物,包括提供于这些表中的化合物的任何组合。公开的这些具体化合物,包括所公开化合物的任何盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐、任何前体药物和任何立体异构体,包括非对映体的混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物或其任何组合。在下列每一个表中,对于具体化合物的制备提供了实施例编号(Ex. No.)。

[0485] 表 7. 根据本发明的代表性化合物,具有下列结构。

[0486]



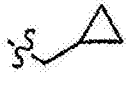
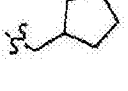
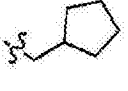
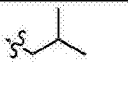
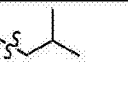
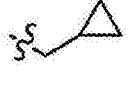
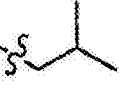
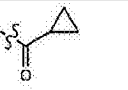
[0487]

实施例编号	化合物	R ^{a1}	R ^{a3}	R ¹	R ²	R ³
1	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺	Me	Me	Et		
2	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺	Me	Me			
3	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-乙基-胺	Me	Me	Et		
4	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-甲基-胺	Me	Me	Me		
5	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-环丙基甲基-胺	Me	Me			

[0488]

6	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-(2,2-二甲基-丙基)-乙基-胺	Me	Me	Et		
7	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-异丙基-胺	Me	Me	Et		
8	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基-乙基-胺	Me	Me	Et		
9	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基-环丙基甲基-胺	Me	Me			
10	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺	Me	Me	Et		
11	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺	Me	Me			
12	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺	Me	H	Et		
13	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺	Me	H			

[0489]

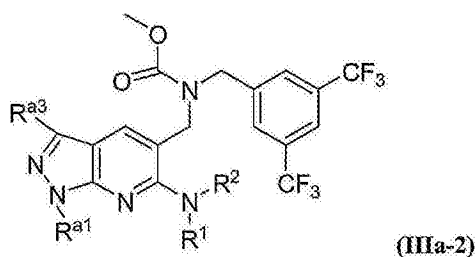
14	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺	Et	H			
15	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺	Et	H	Et		
22	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-三氟甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺	Me	Me	Et		
23	(2-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基]-噁唑-4-羧酸乙酯	Me	Me	Et		
24	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺	Me	Me	Et		
25	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二异丁基-胺	Me	Me			
26	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-异丁基-胺	Me	Me			
27	环丙烷羧酸(5-[[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺	Me	Me			

[0490]

28	环戊烷羧酸(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺	Me	Me			
29	环己烷羧酸(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺	Me	Me			
30	N-(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-环丙基甲基-乙酰胺	Me	Me			
31	N-(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-N-环丙基甲基-丙酰胺	Me	Me			
34	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺	Me	Me	Et		

[0491] 表 8. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0492]

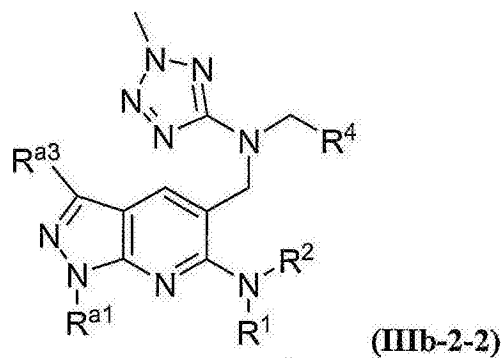


[0493]

实 施 例 编 号	化 合 物	R ^{a1}	R ^{a3}	R ¹	R ²
16	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯	Me	Me	Et	

[0494] 表 9. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0495]

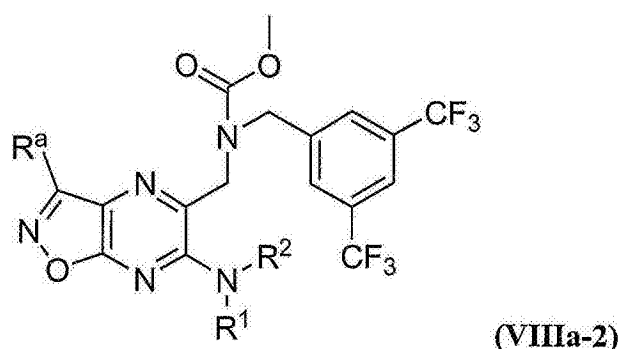


[0496]

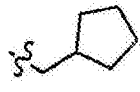
实施例编号	化合物	R ^{a1}	R ^{a3}	R ¹	R ²	R ⁴
17	环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺	Me	Me	Et		
18	环戊基甲基-乙基-(5-[(3,5-二氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺	Me	Me	Et		
19	环戊基甲基-(1,3-二甲基-5-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)-(3,5-二氯苄基)-氨基]-甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-胺	Me	Me	Et		
20	环戊基甲基-乙基-(5-[(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺	Me	Me	Et		
21	双-环丙基甲基-(5-[(3,5-二氯苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺	Me	Me			

[0497] 表 10. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0498]

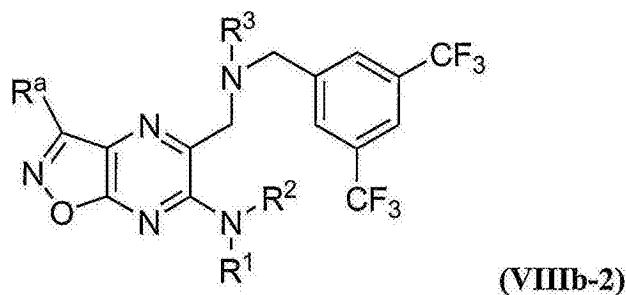


[0499]

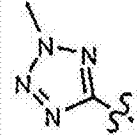
实施例编号	化合物	R ^a	R ¹	R ²
32	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯	Me	Et	

[0500] 表 11. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0501]

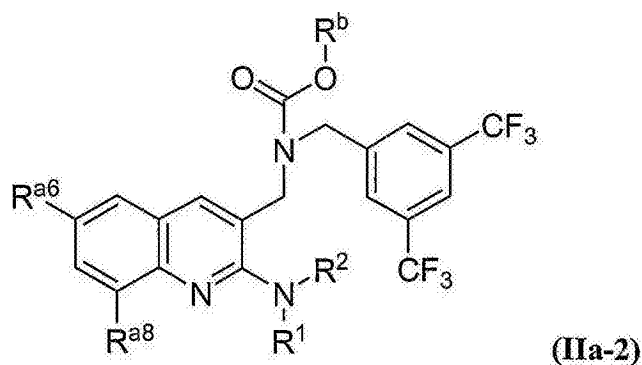


[0502]

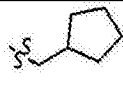
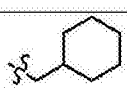
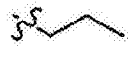
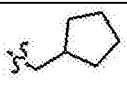
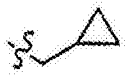
实施例编号	化合物	R ^a	R ¹	R ²	R ³
33	(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺	Me	Et		

[0503] 表 12. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

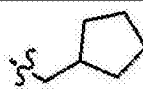
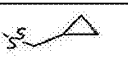
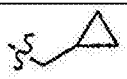
[0504]



[0505]

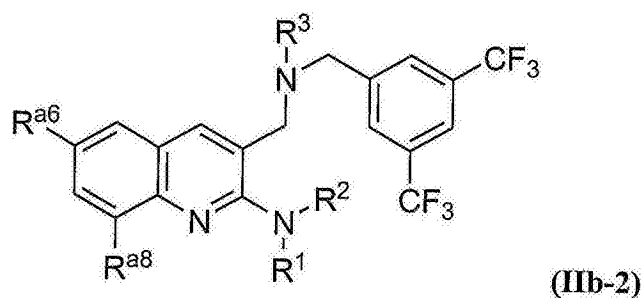
实施 例编 号	化合物	R ^{a6}	R ^{a8}	R ^l	R ²	R ^b
35	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯	H	H	Et		Me
41	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(丁基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯	H	H	Et		Et
42	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环己基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯	H	H	Et		Et
43	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-丙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯	H	H			Et
44	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环丙基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯	H	H	Et		Me
45	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环丁基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯	H	H	Et		Me

[0506]

46	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6-甲基-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯	Me	H	Et		Me
47	[2-(二-环丙基甲基-氨基)-8-甲基-喹啉-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨基甲酸甲酯	H	Me			Me

[0507] 表 13. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

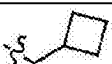
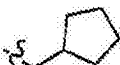
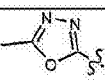
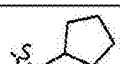
[0508]



[0509]

实 施 例 编 号	化 合 物	R ^{a6}	R ^{a8}	R ¹	R ²	R ³
48	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-二硫代氨基甲酸甲酯	H	H	Et		
49	3-乙氧羰基-1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-硫脲	H	H	Et		
52	(3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		

[0510]

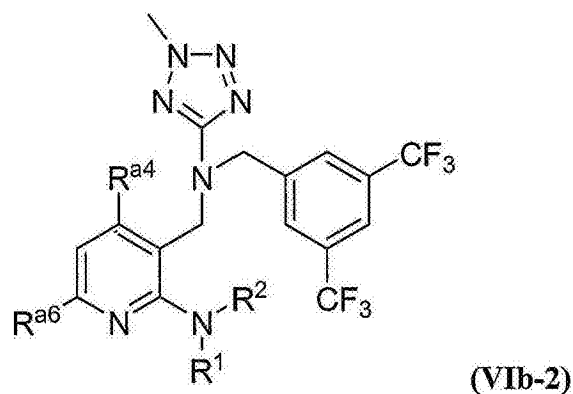
54	(3-{{3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基}-甲基}-喹啉-2-基)-丁基-乙基-胺	H	H	Et		
55	(3-{{3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基}-甲基}-喹啉-2-基)-环丙基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
56	(3-{{3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基}-甲基}-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
57	(3-{{3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基}-甲基}-8-喹啉-2-基)-环丙基甲基-胺	H	H			
58	(3-{{(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基}-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
59	1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[(2-环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-脲	H	H	Et		
61	1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[(2-环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-O-乙基异脲	H	H	Et		

[0511]

63	(3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
65	(3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
66	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-嘧啶-2-基-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
67	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
68	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4,5-二氢-噁唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
69	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-吡啶-2-基-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
70	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		
71	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	H	H	Et		

[0512] 表 14. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0513]

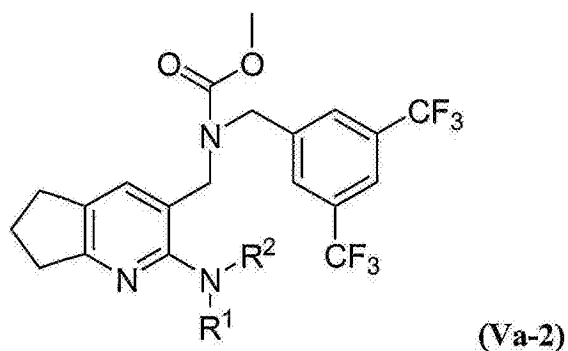


[0514]

实 施 例 编 号	化 合 物	R ^{a4}	R ^{a6}	R ¹	R ²
73	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-丁基-乙基-胺	H	H	Et	
79	(3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-双-环丙基甲基-胺	Me	Me		

[0515] 表 15. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0516]

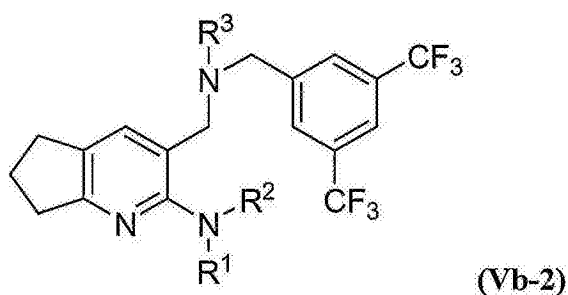


[0517]

实施 例 编 号	化 合 物	R ¹	R ²
75	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯	Et	

[0518] 表 16. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0519]

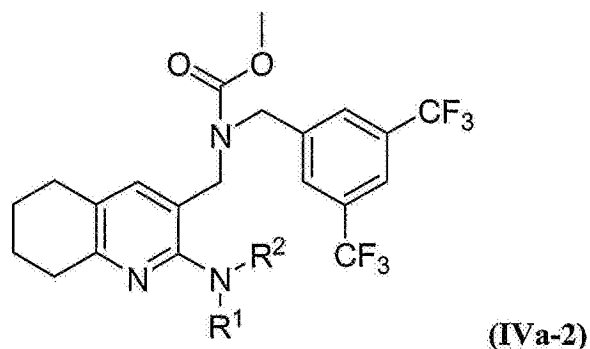


[0520]

实 施 例 编 号	化 合 物	R ¹	R ²	R ³
76	(3-[[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	Et		

[0521] 表 17. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0522]

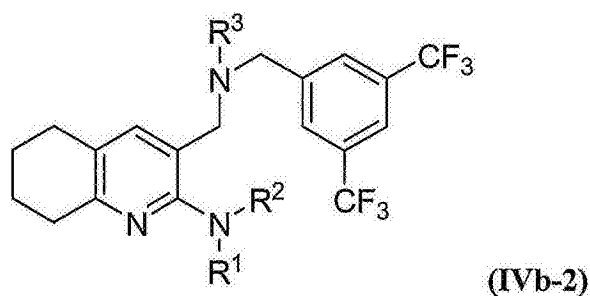


[0523]

实 施 例 编 号	化 合 物	R ¹	R ²
74	(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-噻啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯	Et	

[0524] 表 18. 根据本发明的代表性化合物, 具有下列结构。

[0525]

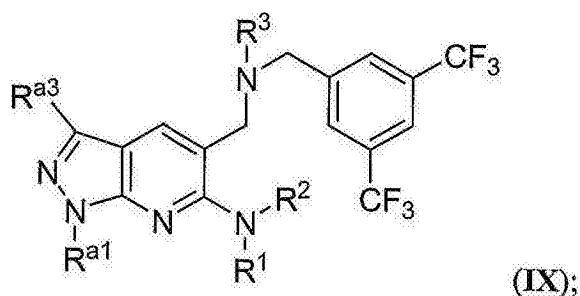


[0526]

实 施 例 编 号	化 合 物	R ¹	R ²	R ³
77	(3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基}甲基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	Et		
78	(3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基}甲基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺	Et		

[0527] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

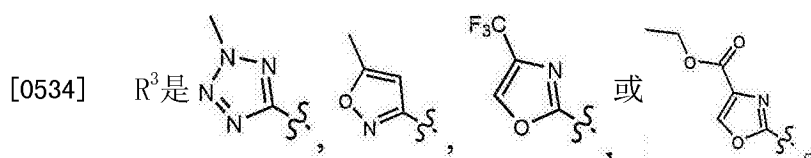
[0528]



[0529] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

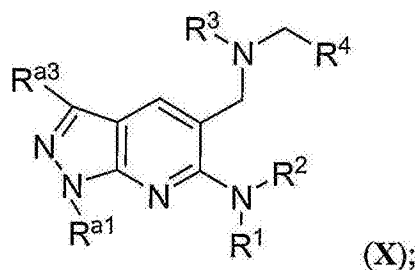
[0530] R¹ 是 Me 或 Et ;[0531] R^{3a} 是 H, Me, 或 Et ;[0532] R¹ 是 Me, Et, , 或 ;

[0533] R² 是 , , , , , , , , , , , 或 和



[0535] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式:

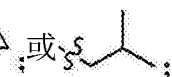
[0536]



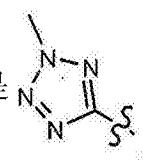
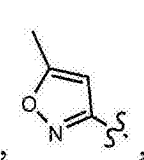
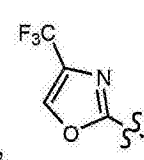
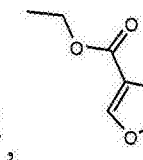
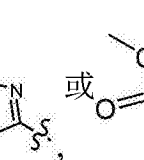
[0537] 或其盐, 包括药学可接受的或非药学可接受的盐, 前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合, 其中:

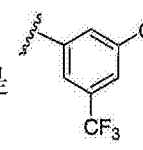
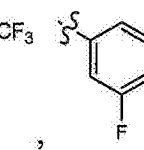
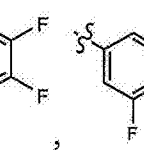
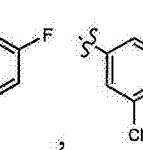
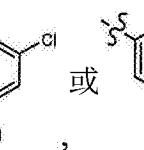
[0538] R^{a1} 是 Me 或 Et;

[0539] R^{a3} 是 H, Me, 或 Et;

[0540] R^1 是 Me, Et, , 或 .

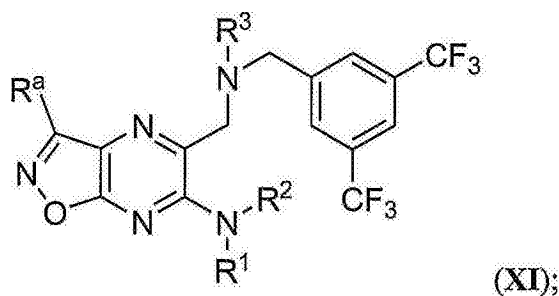
[0541] R^2 是 , , , , , , , , , , , 或 .

[0542] R^3 是 , , , , 或  和

[0543] R^4 是 , , , , 或 .

[0544] 本发明的又一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物, 具有下式:

[0545]

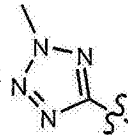
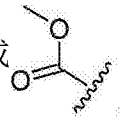


[0546] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0547] R^a 是 H, Me, 或 Et ;

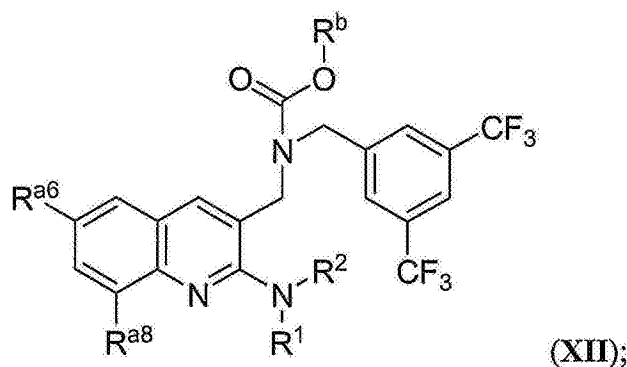
[0548] R^1 是 Me, Et, 或  ;

[0549] R^2 是 , , , , , , 或  和

[0550] R^3 是  或  .

[0551] 本发明的另一方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0552]



[0553] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0554] R^{a6} 是 H, Me, 或 Et ;

[0555] R^{a8} 是 H, Me, 或 Et ;

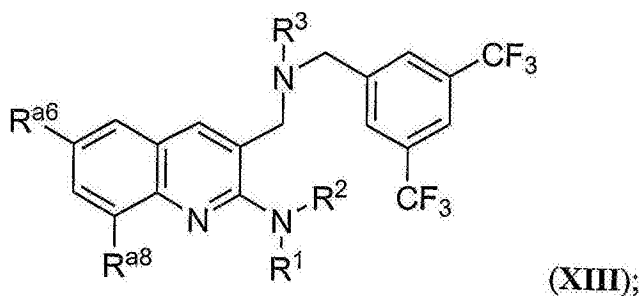
[0556] R^1 是 Me, Et, Pr, Bu, 或  ;

[0557] R^2 是 Et, Pr, Bu, , , , 或  和

[0558] R^b 是 Me 或 Et.

[0559] 本发明的另一方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0560]



[0561] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对

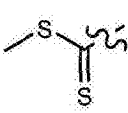
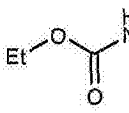
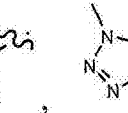
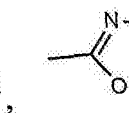
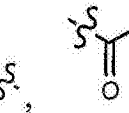
映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0562] R^{a6} 是 H, Me, 或 Et ;

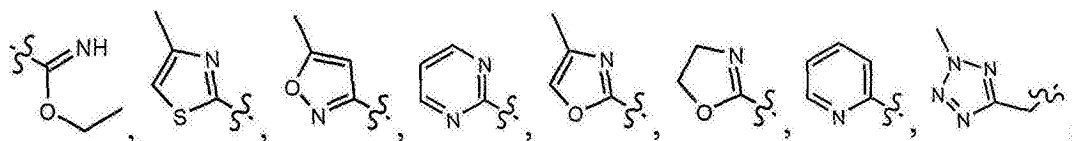
[0563] R^{a8} 是 H, Me, 或 Et ;

[0564] R^1 是 Me, Et, 或 ;

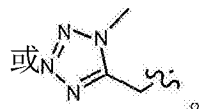
[0565] R^2 是 Et, Pr, Bu, , , , 或 , 和

[0566] R^3 是 , , , , ,

[0567]

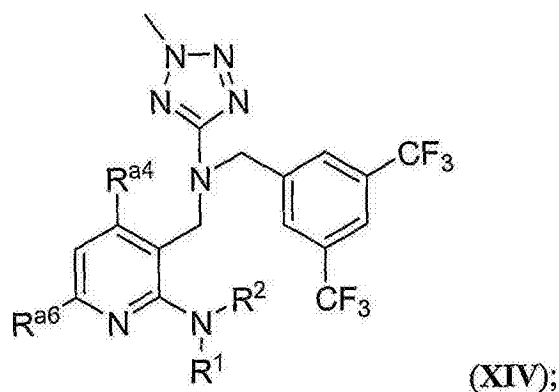


[0568]



[0569] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0570]



[0571] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0572] R^{a4} 是 H, Me, 或 Et ;

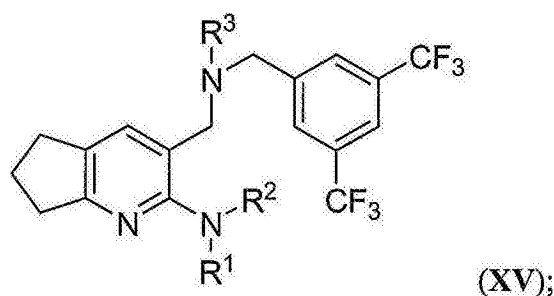
[0573] R^{a6} 是 H, Me, 或 Et ;

[0574] R^1 是 Me, Et, Pr, Bu, , , , 或 , 和

[0575] R^2 是 Me, Et, Pr, Bu, , , , 或 .

[0576] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苄胺化合物、和包括苄胺化合物的组合物,具有下式:

[0577]



[0578] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

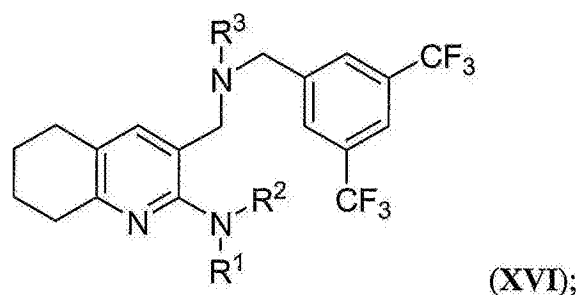
[0579] R^1 是 Me, Et, Pr, Bu, , , , 或 , 和

[0580] R^2 是 Me, Et, Pr, Bu, , , , 或 , 和

[0581] R^3 是 , , 或 .

[0582] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苯胺化合物、和包括苯胺化合物的组合物,具有下式:

[0583]



[0584] 或其盐,包括药学可接受的或非药学可接受的盐,前体药物、非对映体混合物、对映体、互变异构体、外消旋混合物、或它们的任意组合,其中:

[0585] R^1 是 Me, Et, Pr, Bu, , , , 或 , 和

[0586] R^2 是 Me, Et, Pr, Bu, , , , 或 .

[0587] R^3 是 , , 或 .

[0588] 本发明的另一个方面提供了按照式 (I) 的苯胺化合物、和包括苯胺化合物的组合物,其中化合物是:

[0589] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺;

[0590] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺;

- [0591] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-乙基-胺;
- [0592] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-甲基-胺;
- [0593] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-环丙基甲基-胺;
- [0594] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-(2,2-二甲基-丙基)-乙基-胺;
- [0595] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-异丙基-胺;
- [0596] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基-乙基-胺;
- [0597] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基-环丙基甲基-胺;
- [0598] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺;
- [0599] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二-环丙基甲基-胺;
- [0600] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺;
- [0601] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二-环丙基甲基-胺;
- [0602] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二-环丙基甲基-胺;
- [0603] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺;
- [0604] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-三氟甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺;
- [0605] (2-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基)-噁唑-4-羧酸乙酯;
- [0606] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺;
- [0607] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二异丁基-胺;
- [0608] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-异丁基-胺;
- [0609] 环丙烷羧酸(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺;
- [0610] 环戊烷羧酸(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺;

- 基]-甲基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺;
- [0611] 环己烷羧酸(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺;
- [0612] N-(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-环丙基甲基-乙酰胺;
- [0613] N-(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-N-环丙基甲基-丙酰胺;
- [0614] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺;
- [0615] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯;
- [0616] 环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺;
- [0617] 环戊基甲基-乙基-(5-[(3,5-二氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺;
- [0618] 环戊基甲基-(1,3-二甲基-5-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)-(3,5-二氯苄基)-氨基]-甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-胺;
- [0619] 环戊基甲基-乙基-(5-[(3-氟-5-三氟甲基-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺;
- [0620] 二-环丙基甲基-(5-[(3,5-二氯苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺;
- [0621] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯;
- [0622] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺;
- [0623] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;
- [0624] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(丁基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯;
- [0625] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环己基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯;
- [0626] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-丙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯;
- [0627] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环丙基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;
- [0628] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环丁基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;
- [0629] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6-甲基-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;

- [0630] [2-(二-环丙基甲基-氨基)-8-甲基-喹啉-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨基甲酸甲酯；
- [0631] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-二硫代氨基甲酸甲酯；
- [0632] 3-乙氧羰基-1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-硫脲；
- [0633] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0634] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-丁基-乙基-胺；
- [0635] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环丙基甲基-乙基-胺；
- [0636] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基-胺；
- [0637] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-8-喹啉-2-基)-二-环丙基甲基-胺；
- [0638] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0639] 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[(2-环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-脲；
- [0640] 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[(2-环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基)]-0-乙基异脲；
- [0641] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0642] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基-胺；
- [0643] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-噁啉-2-基-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0644] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0645] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4,5-二氢-噁唑-2-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0646] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-吡啶-2-基-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0647] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0648] (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺；
- [0649] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-吡

啉-2-基)-丁基-乙基胺;

[0650] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啉-2-基)-双-环丙基甲基-胺;

[0651] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;

[0652] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺;

[0653] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯;

[0654] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺;

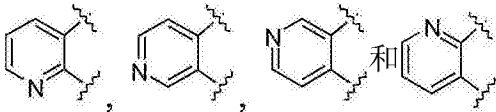
[0655] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基]-甲基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺;或

[0656] 其任何组合。

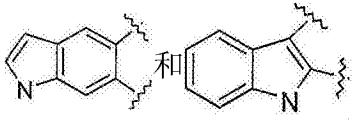
[0657] 本发明还包括本文所提供化合物的任何组合,所述化合物包括任何盐,所述盐包括药学可接受的和非药学可接受的盐,或其任何混合物。本发明还包括本文所提供化合物的任何立体异构体,包括立体异构体的任何组合。

[0658] 在本发明的这个方面,本文提供的化合物可以是手性或非手性的,或它们可以以外消旋混合物、非对映体、纯对映体、前体药物、互变异构体或其任何混合物的形态存在。对于手性化合物、单独对映体、单独非对映体以及对映体、非对映体的任何混合物、或两者都包括在本文中,例如(R)、(S)或(R)和(S)异构体。在这个方面,可以在拆分过程中使用可获得单一异构形式的手性试剂,或在其单一对映体或非对映体形式的试剂或催化剂的存在下进行反应,获得单独旋光异构体或具体所需要的异构体。

[0659] 除非另作说明,本文举例说明的任何化合物,包括式(I)的任何化合物,意指包括由所给予式子含有的所有可能的位置异构体或区域异构体,包括由杂环内的杂原子或杂基团的位置产生的所有可能位置异构体。例如,当式(I)的环A是吡啉时,可能的位置异构体包括

[0660] , 并且当环A是吡啉时,这些异构体中的每一个包括在式(I)中。类似地,当环A是吡唑并吡啉时,可能的位置异构体包括

[0661] , 并且当环A是吡唑并吡啉时,这些异构体中的每一个包括在式(I)中。进一步的,当环A是双环系统时,本发明也包括这种环系的其它异构体,例如当环A是吲哚时,可能的异构体包括

[0662] , 并且当环A是吲哚时,这些异构体中的每一个包括在式(I)中。

[0663] 在一方面,外消旋化合物的拆分方法包括但不限于:使用微生物拆分;无论在哪个可应用的地方,拆分与手性酸例如扁桃酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等等形成的非对映体盐;或拆分与手性碱例如番木鳖碱、金鸡纳生物碱和其衍生物所形成的非对映体盐;等等。通常使用的方法汇编在 Jaques 等人的 *Enantiomers, Racemates and Resolution*; Wiley-Interscience, 1981 中。例如,如果合适的话,可以如下拆分式 (I) 的化合物:用手性胺、氨基酸或衍生自氨基酸的氨基醇处理;使用常规反应条件将酸转化为酰胺;通过分级结晶或通过色谱法分离非对映体;或通过将纯非对映体酰胺水解来制备式 (I) 的立体异构体。

[0664] 本文中使用的术语“药学可接受的”盐或“药理学可接受的”盐通常指的是一或多个化合物的盐或复合物,其中化合物既可以是阴离子、也可以是阳离子,并且分别与抗衡阳离子或阴离子相关,所述抗衡(counter)阳离子或阴离子通常认为其适合于人类或动物使用。例如,药学可接受的盐可以指的是本文所公开化合物的盐,其是通过化合物与酸(通常认为其阴离子适合于人类或动物使用)反应或络合形成的。在这个方面,药理学可接受的盐包括与有机酸或无机酸形成的盐。药理学可接受的盐的例子包括但不限于:盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硫酸盐,磷酸盐,丙酸盐,乳酸盐,马来酸盐,苹果酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐等等。

[0665] 也可以使用碱例如有机碱、无机碱、有机金属碱、路易斯碱、布伦斯特碱或其任何组合,将化合物的酸基团例如羧酸基团、OH 或 NH 等等去质子化来形成盐。在其中化合物带有酸性基团的情况下,合适的药学可接受的盐可以包括碱金属盐、碱土金属盐或与有机碱成的盐,等等。在这个方面,碱金属盐的例子包括但不限于钠和钾盐,与有机碱成的盐的例子包括但不限于葡甲胺盐,等等。通过常规方法可以制备药理学可接受的盐。药学可接受盐的其它例子和制备这种盐的方法,可以例如在 Berg 等人 *J. Pharma. Sci*, 66, 1-19 (1977) 中得到。

[0666] 在另一方面,本发明还提供了组合物,其包含至少一种本文公开的化合物,包括含有药学可接受载体和至少一种本文所公开化合物的组合物。在这个方面,至少一种化合物可以以中性化合物、盐、或其任何组合的形式存在。本发明还包括组合物,其包含至少一种本文公开的化合物,和任选包括选自下列的药学可接受的添加剂:载体,助剂,稀释剂,赋形剂,防腐剂,溶剂或其任何组合。在另一个方面,本发明包括药物组合物,其包括至少一种本文公开的化合物,并任选还包括选自下列的药物:化疗剂,免疫抑制剂,细胞因子,细胞毒剂,抗炎剂,antidyspilidemic 药剂,抗风湿药物,心血管药物,或其任何组合。

[0667] 本发明还包括药物组合物,其包括至少一种本文公开的化合物,和任选包括选自下列的药学可接受的添加剂:载体,助剂,稀释剂,赋形剂,防腐剂,溶剂或其任何组合,其中药物组合物是下列形式:片剂,胶囊,糖浆剂,扁囊剂,散剂,颗粒剂,溶液,悬浮液,乳剂,大丸剂,锭剂,栓剂,乳膏,凝胶,糊剂,泡沫,喷雾剂,气溶胶,微囊剂,脂质体或透皮贴剂。

[0668] 前体药物

[0669] 另外,在本发明的另一个方面,可以将化合物进行配制,并以前体药物的形式给予。通常,前体药物包括能够酶催活化或转化为更大活性母型(parent form)的所要求化合物的功能性衍生物。由此,在本发明的治疗方法中,术语“给药”应该包括用具体公开的化合物或用没有具体公开的化合物治疗各种病症,但没有具体公开的化合物在给

药患者之后,在体内转变成特定的化合物。合适前体药物衍生物的选择和制备的常规方法描述在例如下列文献中:Wihnan,14Biochem. Soc. Trans. 375-82(1986);Stella 等人 Prodrugs:A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, in Directed Drug Delivery 247-67(1985)。

[0670] 由此,在一方面,本文所公开化合物的“前体药物”是指其中具有化学上-或代谢-可裂解基团的物质,在生理条件下,该物质变成、提供、释放或转变成本文公开的化合物。用这样的方式,前体药物可以体内释放本文公开的药学活性化合物。例如,本发明的前体药物包括但不限于:含有磷酸盐的前体药物,含有硫代磷酸盐的前体药物,含有硫酸盐的前体药物,含有肽的前体药物,D-氨基酸修饰的前体药物,糖基化的前体药物,含有 β -内酰胺的前体药物,含有任选取代的苯氧乙酰胺的前体药物、5-氟胞嘧啶或其它5-氟尿嘧啶核苷前体药物,其可以转变为更具活性的物质,等等。在另一个方面,本发明的前体药物包括但不限于羧酸、氨磺酰、胺、羟基等等的衍生物,包括其它官能团和包括其任何组合。

[0671] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,其包括一个或多个如上所述任何组合中的任一式子的化合物,并且任选包括选自下列的药学可接受的添加剂:载体,助剂,稀释剂,赋形剂,防腐剂,溶剂或其任何组合。在相关方面,本发明提供了治疗病症或疾病状态的方法,所述病症或疾病状态例如血脂障碍,动脉粥样硬化,外周性血管疾病,高甘油三酯血症,高胆固醇血症,高 β 脂蛋白血症,高 α -脂蛋白血症,心血管疾病例如心绞痛、缺血缺血、中风、心肌梗塞(MI)、再灌注损伤、再狭窄和高血压症,和糖尿病性的血管疾病例如糖尿病性视网膜病,和内毒素血症,包括给药有效量的至少一种本文公开的化合物。

[0672] 合成方法

[0673] 本文提供了详述本文所公开苯胺化合物的合成方法的常规反应路线。由此,按照本公开的化合物可以如具体反应路线和/或所示实施例中的举例来制备,使用标准合成方法和起始原料,起始原料既可以商业购买,也可以使用本领域已知的合成方法、或本领域技术人员所理解的其改变的方法由可商业购买的前体物来合成。下面反应路线中的每一可变量指的是与本文所提供化合物的说明一致的任一基团。在所提供的每一合成反应路线或实施例中,在反应路线或实施例中举例说明的任一结构中所没有具体指明的取代基,可以按照本文所提供化合物的通式中所公开内容来选择。

[0674] 在本文所提供反应路线和实施例中,可以使用下列一般方法。

[0675] 卤化可以如下进行:使用试剂例如三氯化磷(POCl_3)、亚硫酸氯(SOCl_2)等等,例如,在温度约 80°C 至约 120°C ,进行约4至约8小时,而后将得到的混合物的pH值调节至pH值约6至约7。

[0676] 胺化可以如下进行:使用胺,在选自丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等等的存在下,用或不用碱。合适的碱包括三乙胺,N,N-二异丙基乙基胺,碳酸钾,碳酸钠,氢化钠等等。反应温度典型地从约 20°C 至约 120°C ,反应时间典型地在从约4小时至约20小时范围内。

[0677] 由此,本发明的另一个方面涉及制备本文所提供通式的化合物的方法。本文所公开的任一式的任一化合物,可以使用提供于反应路线中的方法、以及提供于实施例中的方法来获得,选择合适的起始原料和下列类似的流程。由此,本文所公开或举例说明的任一式

的任一化合物,可以如下获得:使用合适的起始原料和合适的试剂,进行所需要的取代,和类似于本文所描述的那些下列方法。因此,普通技术人员可以容易地理解,本文所公开反应路线可以适合于制备本公开的任一化合物,因此,在反应路线中的具体步骤的任何讨论,反映了可用于进行那个步骤的一种方法或一类条件。具体步骤的这种讨论没有限制该步骤可以实施的一种具体方法和一类条件的意思,而是示范性的。

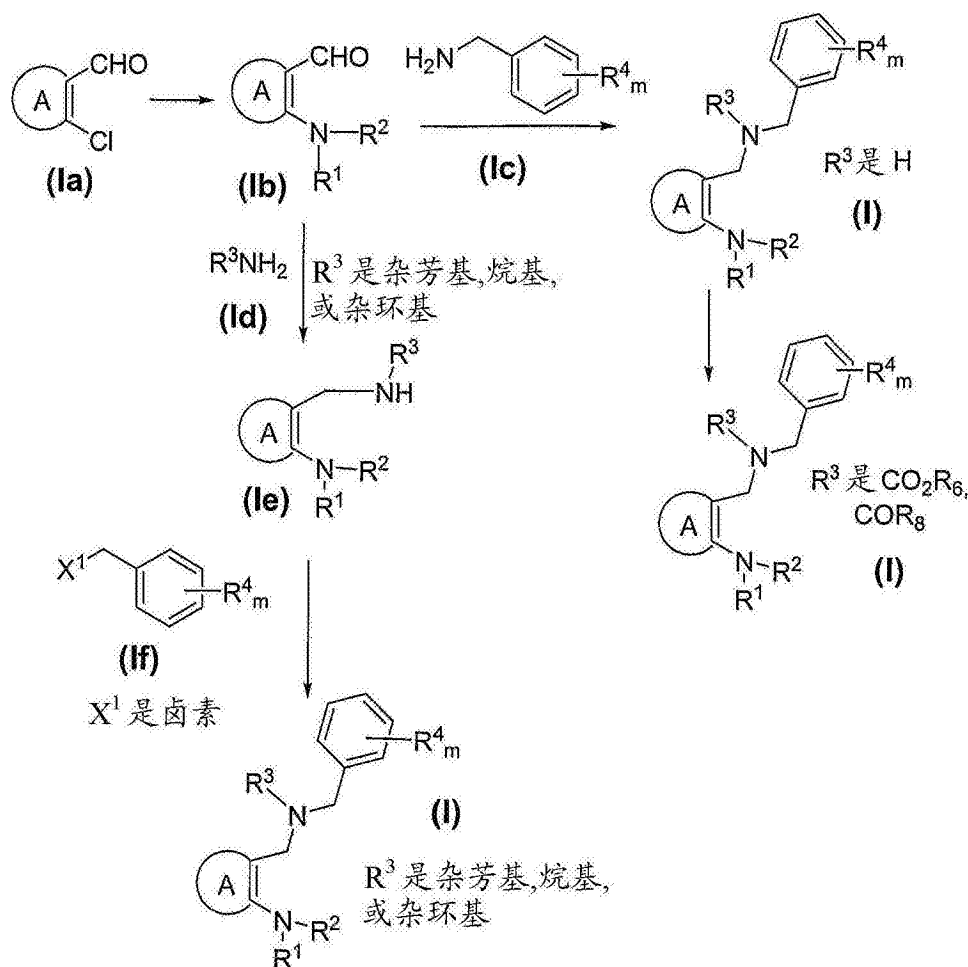
[0678] 在本发明的一方面,根据本发明的式(I)化合物可以按照下列反应路线 1-5 中的至少一个所举例说明的来制备。在某些情况下,相关试剂和起始原料是可商业购买的。在其它情况下,相关试剂和起始原料可以通过有机和杂环化学中的标准合成方法来制备,并且其对于相关领域的普通技术人员和已知的。这些技术类似于已知在结构上类似的中间体或起始原料的合成、和下面制备和实施例中所描述的方法。例如,下列参考文献公开了制备许多反应路线 1-5 中所描述中间体的确切方法或类似方法:Synlett, 2001, No. 2, 251-253; Synthesis 2001, 1185-1196; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1987, 351-355; Journal of Organic Chemistry Vol. 30, 1965, 3593-3596; Journal of Heterocyclic Chemistry 1982, 809-811。这种已知的方法包括醛的还原、氰化、胺的烷基化、苄化、胺的酰化、胺的磺酰化、还原胺化、腈的水解、羧酸的酯化和羧酸至酰胺的转化等等。

[0679] 由此,在下面代表性的合成反应路线中,起始原料既可以商业购买,也可以使用具有合适取代的起始原料和/或试剂、使用众所周知的方法容易地制备。如任何反应路线或实施例所要求或容许的上下文那样,未具体指明的任一结构中的取代基是按照本文公开化合物的一般说明中所提供的那样来选择的。

[0680] 在一方面,根据本发明的化合物可以按照下列反应路线制备。

[0681] 反应路线 1

[0682]



[0683] 反应路线 1 的代表性步骤包括下列。使用 HNR^1R^2 ，在极性溶剂例如 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 和碱例如碳酸钠或碳酸钾中，通过胺化反应，式 (Ia) 的化合物可以转化为式 (Ib) 的化合物。该反应还可以在溶剂例如乙腈、四氢呋喃或甲苯的存在下进行。碱还可以选自碳酸铯、叔丁醇钾等等。

[0684] 如下进行式 (Ib) 化合物与式 (Ic) 化合物的还原胺化：在还原剂例如 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 NaBH_4 等等的存在下，在 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10})$ 醇溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等等中，或在氯化溶剂例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等等中，以及在酸例如醋酸或稀盐酸中，得到式 (I) 的化合物，其中 R^3 典型地是氢。在一方面，反应温度可以保持在约 25°C 至约 35°C ，反应时间一般可以在约 30 分钟至约 5 小时的范围。

[0685] 在碱例如碳酸钾的存在下，在溶剂例如四氢呋喃中，通过与式 $\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^6$ 或 X^1COR^8 (其中 X^1 可以是卤素) 的化合物反应，其中 R^3 是氢的式 (I) 化合物可以转化为其中 R^3 典型地是 CO_2R^6 或 COR^8 的式 (I) 化合物，其中 R^6 和 R^8 如本文所定义。反应还可以在丙酮、乙腈等等的存在下进行。在一方面，反应温度可以保持在约 25°C 至约 55°C ，反应时间一般可以在约 20 分钟至约 5 小时的范围。

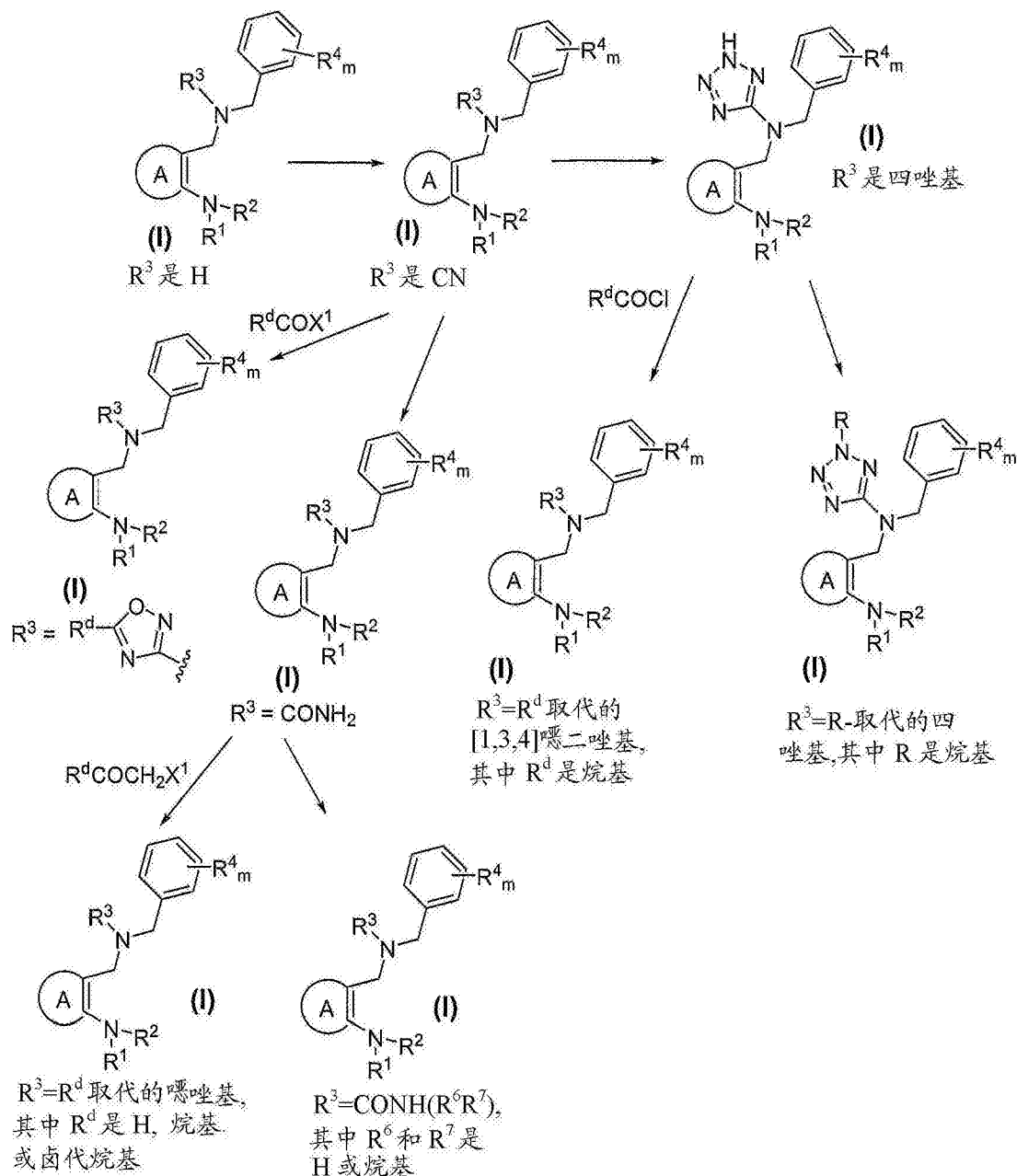
[0686] 在还原剂例如 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 NaBH_4 等等的存在下，在 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10})$ 醇溶剂介质例如乙醇、丙醇、异丙醇等等中，以及在酸例如醋酸或稀盐酸中，式 (Ib) 化合物与式 (Id) 化合物的还原胺化，其中 R^3 可以是杂芳基、烷基、杂环基，可以得到式 (Ie) 的化合物。在一方面，反应温度可以保持在约 25°C 至约 35°C ，反应时间一般可以在约 30 分钟至约 5 小时的范围。

[0687] 在碱例如氢化钠或氢化钾的存在下,使式 (Ie) 的化合物可与式 (If) 的化合物反应,其中 X^1 可以是离去基团例如卤素、甲磺酰氧基、甲苯磺酰基等等,获得式 (I) 的化合物,其中 R^3 可以是烷基、杂芳基、杂环基。该反应可以在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、甲苯等等中进行。在一方面,反应温度可以保持在约 25°C 至约 55°C,反应时间一般可以在约 20 分钟至约 5 小时的范围。

[0688] 在另一个方面,根据本发明的化合物可以按照下列反应路线制备。

[0689] 反应路线 2

[0690]



[0691] 在该反应路线中,在溴化氰(CNBr)的存在下,通过使用合适的溶剂例如二甲基甲酰胺、乙腈、(C₁-C₁₀)醇等等以及碱例如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾等等,其中R³是氢的式(I)化合物可以转化为其中R³是CN基团的式(I)化合物。在一方面,反应温度可以保持在约25℃至约55℃,反应时间一般可以在约20分钟至约5小时的范围。

[0692] 在锌盐例如 ZnBr_2 的存在下,通过氰基化合物与叠氮钠或叠氮钾反应,其中 R^3 是氰基 (CN) 的式 (I) 化合物可以转化为其中 R^3 是四唑基 (tetrazoloyl) 的式 (I) 化合物。该反应的合适溶剂包括 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{10})$ 醇等等。

[0693] 在碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、氢化钠等等以及相转移催化剂例如四烷基卤化铵或四芳基卤化铵的存在下,在溶剂介质例如水、二甲基甲酰胺、乙腈等等中,通过四唑基化合物与烷化剂例如卤代烷或硫酸二烷基酯反应,其中 R^3 是四唑基的式 (I) 化合物可以转化为其中 R^3 是烷基-取代的四唑基的式 (I) 化合物。

[0694] 在溶剂例如吡啶中,通过四唑基化合物与相应的酰基氯反应,其中 R^3 是四唑基的式 (I) 化合物可以转化为其中 R^3 是烷基取代的 [1,3,4] 噁二唑基的式 (I) 化合物。在一方面,反应温度可以保持在约 120°C 至约 140°C ,反应时间一般可以在约 2 小时至约 6 小时的范围。

[0695] 在碱例如 KOH、NaOH 等等以及催化剂数量的 H_2O_2 的存在下,典型地温度在约 25 至约 100°C 的范围,可以将其中 R^3 是氰基 (CN) 的式 (I) 化合物水解约 30 分钟至约 6 小时的时间,得到其中 R^3 是 CONH_2 的式 (I) 化合物。

[0696] 在碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾等等以及相转移催化剂例如四烷基卤化铵、四烷基硫酸氢铵或四芳基卤化铵的存在下,溶剂例如苯、甲苯等等中,通过与卤代烷反应,其中 R^3 是 CONH_2 基团的式 (I) 化合物可以转化为其中 R^3 是 CONR^6R^7 的式 (I) 化合物,其中 R^6 和 R^7 可以独立地是本文所列举的氢或烷基。

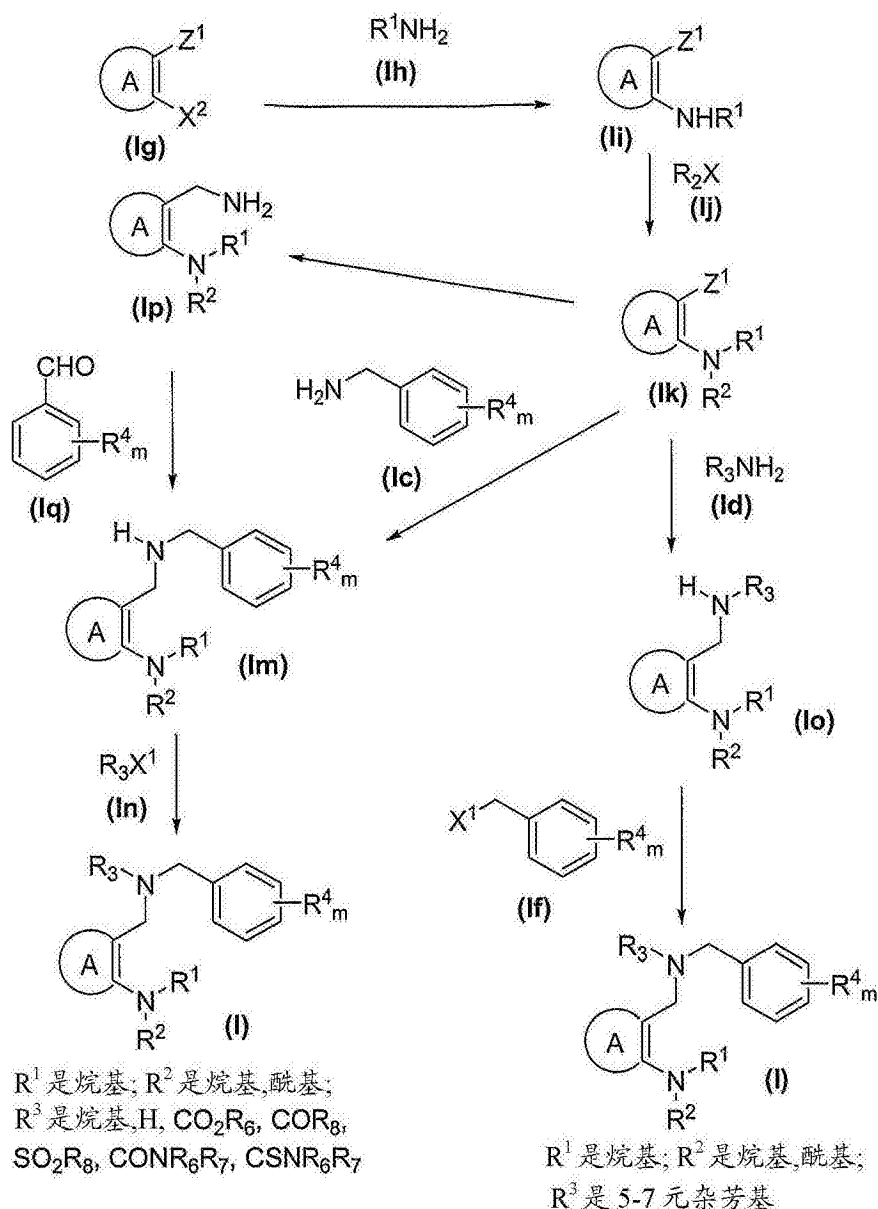
[0697] 在醇溶剂例如叔丁醇、异丙醇等等的存在下,其中 R^3 是 CONH_2 基团的式 (I) 化合物还可以与通式 $\text{R}^d\text{COCH}_2\text{X}^1$ 的化合物反应,其中 R^d 可以是氢、烷基或卤代烷基, X^1 可以是离去基团例如卤素。在一方面,反应温度可以保持在约 60°C 至约 120°C ,得到式 (I) 的化合物,其中 R^3 可以是 R^d -取代的噁唑基。

[0698] 在溶剂例如 1,4-二噁烷、甲苯等等中,其中 R^3 是氰基 (CN) 的式 (I) 化合物可以与羟基胺反应,而后加入通式 R^dCOX^1 的化合物以及碱例如吡啶,其中 R^d 可以是烷基, X^1 可以是卤素,得到式 (I) 的化合物,其中 R^3 可以是 R^d -取代的 1,2,4-噁二唑基。

[0699] 在又一个方面,根据本发明的化合物可以按照下列反应路线制备。

[0700] 反应路线 3

[0701]



[0702] 在该反应路线中, 通过使用文献中的普通技术人员已知的方法 (见下文), 合成可以从式 (Ig) 化合物开始, 其中 Z^1 可以是醛、缩醛 (acetal) 或 CN, X^2 可以是卤素, 其可以与式 (Ih) 的亲核基团反应, 其中 R^1 可以是烷基, 获得式 (Ii) 的化合物。例如, 由取代的氯吡啶和伯胺 (盐酸乙胺) 形成仲胺, 可以在碱例如 N, N-二异丙基-N-乙胺和溶剂例如乙醇的存在下进行。碱还可以选自其它叔胺例如三乙基胺 (TEA)、三丁胺等等。反应还可以在溶剂的存在下进行, 溶剂包括但不限于正丁醇、叔丁醇、N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲氧基乙烷等等。反应温度可以保持在约 50°C 至所使用溶剂的沸点。反应时间可以在约 3 至约 16 小时的范围 [Cappelli, A. 等人 Journal of Medicinal Chemistry, 47(10):pp. 2574-2586 (2004); Izumi, T., 等人 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11: 2541-2550 (pp. 2003)]。

[0703] 在碱例如碳酸钾的存在下, 在极性溶剂例如四氢呋喃、乙醚等等中, 通过式 (Ii) 化合物与式 (Ij) 化合物的烷基化或酰化, 可以获得式 (Ik) 的化合物, 其中 R^2 可以是烷基、卤代烷基或 COR^8 。在一方面, 反应温度可以保持从约 0°C 至约 100°C , 反应时间一般可以在约 1 小时至约 8 小时的范围。

[0704] 式 (Ip) 的化合物可以通过式 (Ik) 化合物的还原来制备, 其中 Z^1 可以是氰基 (CN), 使用合适的还原剂例如氢化铝锂 (LAH)、双 (2- 甲氧基 - 乙氧基) 氢化铝钠 (Red - Al®) 等等, 其可以在合适的溶剂例如四氢呋喃、二乙醚等等中进行。在一方面, 反应温度可以保持在约 0°C 至约 60°C, 反应时间一般可以在约 1 小时至约 14 小时的范围。

[0705] 通过与式 (Iq) 化合物的还原胺化, 式 (Ip) 的化合物可以转化为式 (Im) 的化合物。该反应可以在醋酸、溶剂例如甲醇和还原剂例如氰基硼氢化钠的存在下进行。反应还可以在稀盐酸的存在下进行。所使用的溶剂还可以选自 (C_1 - C_{10}) 醇例如乙醇、丙醇、异丙醇等等, 或其混合物。还可以使用其它还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠等等进行该反应。在一方面, 反应温度可以保持在约 25°C 至约 35°C, 反应时间典型地可以在约 30 分钟至约 5 小时的范围。

[0706] 通过与式 (Ic) 化合物的还原胺化, 式 (Ik) 的化合物、醛或缩醛可以转化为式 (Im) 的化合物。该反应可以在醋酸、溶剂例如甲醇和还原剂例如氰基硼氢化钠的存在下进行。反应还可以在稀盐酸的存在下进行。所使用的溶剂还可以选自 (C_1 - C_{10}) 醇例如乙醇、丙醇、异丙醇等等, 或其混合物。还可以使用其它还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠和类似的还原剂进行该反应。一般地, 反应温度可以保持在约 25°C 和约 35°C 之间, 反应时间一般可以从约 30 分钟至约 5 小时。

[0707] 通过与式 (In) 化合物 (其中 X^1 可以是离去基团例如卤素、甲磺酰氧基等等) 的酰化, 式 (Im) 的化合物转化为式 (I) 的化合物 (其中 R^3 典型地可以是 CO_2R^6 、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $CONR^6R^7$ 或烷基)。例如, 在碱例如碳酸钾和溶剂例如四氢呋喃的存在下, 在环境温度下, 可以使化合物 (Im) 与氯甲酸乙酯反应。该反应还可以用其它酰化剂例如氯甲酸甲酯等等来进行。反应可以在不同的溶剂的存在下进行, 溶剂包括但不限于丙酮、乙腈等等。在一方面, 反应温度可以保持在约 22°C 至约 50°C, 反应时间一般可以在约 4 小时至约 12 小时的范围。

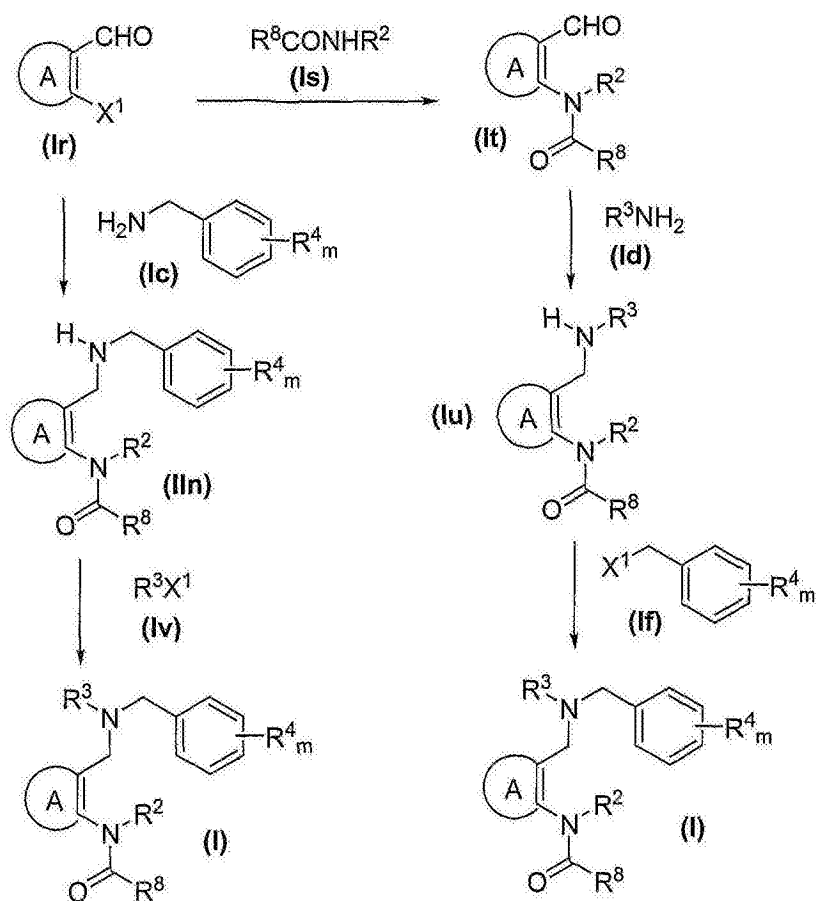
[0708] 在醋酸、溶剂例如甲醇和合适的还原剂例如氰基硼氢化钠的存在下, 通过与式 (Id) 的化合物 (其中 R^3 可以是烷基、杂芳基、杂环基) 进行还原胺化, 其中 Z^1 可以是醛或缩醛的式 (Ik) 化合物还可以转化为式 (Io) 的化合物。反应还可以在稀盐酸的存在下进行。所使用的溶剂还可以选自 (C_1 - C_{10}) 醇例如乙醇、丙醇、异丙醇等等, 或其混合物。在一方面, 反应温度可以保持在约 25°C 至约 50°C, 反应时间一般可以在约 1 小时至约 6 小时的范围。

[0709] 在碱例如氢化钠和溶剂例如 N, N- 二甲基甲酰胺的存在下, 通过与式 (If) 的化合物 (其中 X^1 可以是离去基团例如卤素、甲磺酰氧基等等) 进行苯化反应, 式 (Io) 的化合物可以转化为其中 R^3 可以是 5-7 元杂芳基的式 (I) 化合物。碱还可以选自包括氢化钾等等的碱。该反应还可以在溶剂包括例如乙腈、四氢呋喃、甲苯等等的存在下进行。典型地, 反应温度可以在约 25°C 至约 60°C 的范围。

[0710] 在另一个方面, 根据本发明的化合物可以按照下列反应路线制备。

[0711] 反应路线 4

[0712]



R^1, R^8 独立的是 H, 烷基, 芳基, 杂芳基, 或卤代烷基;
 R^3 是烷基, H, CO_2R_6 , COR_8 , SO_2R_8 , $CONR_6R_7$, 或 $CSNR_6R_7$

R^1, R^8 独立的是 H, 烷基, 芳基, 杂芳基, 或卤代烷基;
 R^3 是 5-7 元杂芳基

[0713] 在该反应路线中, 钯催化的交叉偶联酰胺化 (cross-coupling amidation) 反应可用于制备式 (It) 的化合物。例如, 由卤代杂芳基 (Ir) (其中 X^1 可以是卤素) 和酰胺 (Is) (其中 R^8 和 R^2 可以是烷基或芳基) 形成式 (It) 的化合物, 可以在钯催化剂例如三(二亚苺基丙酮)二钯、磷配体例如 4,5-双(二苺基磷基)-9,9-二甲基咕吨 (XantphosTM) 和碱例如碳酸钯的存在下、在合适的溶剂例如甲苯中完成。反应还可以在溶剂包括甲苯、二甲苯、二苺基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷等等以及其混合物的存在下进行。进一步的, 该反应可以在约 1mol% 至约 10mol% 的合适 Pd 催化剂例如 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(DIPHOS)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 等等的存在下进行。该反应还可以在配体例如 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苺 (biphenyl) (XPHOS)、1,1-双(二苺基磷)二茂铁 (DPPF)、2,2'-双(二苺基磷酰基 (phosphanyl))-1,1'-联苺 (BINAP)、1,2-双(二苺基磷)乙烷 (DIPHOS) 等等的存在下进行。进一步的, 可以使用其它碱, 例如碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠等等。反应温度一般可以在约 50℃ 至约 125℃ 的范围 [参见: Yin, J; Buchwald, S. L. Organic Letters, 2(8): pp. 1101-1104 (2000)]。

[0714] 在醋酸、合适的溶剂例如甲醇和还原剂例如氰基硼氢化钠的存在下, 通过与式 (Ic) 的化合物进行还原胺化, 式 (It) 的化合物可以转化为式 (Iv) 的化合物。反应还可以在稀盐酸的存在下进行。所使用的溶剂还可以选自 (C_1 - C_{10}) 醇例如乙醇、丙醇、异丙醇等等,

或其混合物。在一方面,反应温度可以保持从约 25℃至约 35℃,反应时间一般可以在约 30 分钟至约 5 小时的范围。

[0715] 在碱例如碳酸钾和溶剂例如四氢呋喃的存在下,通过与式 (In) 化合物 (其中 X^1 可以是卤素) 的酰化,式 (Iv) 的化合物可以转化为式 (I) 的化合物 (其中 R^3 可以是 CO_2R^6 、 COR^8 、 SO_2R^8 、 $CONR^6R^7$ 或烷基, Y 可以是 N)。反应还可以在其它合适的溶剂的存在下进行,溶剂包括丙酮、乙腈等等。在一方面,反应温度可以保持在约 22℃至约 50℃,反应时间一般可以在约 4 小时至约 12 小时的范围。

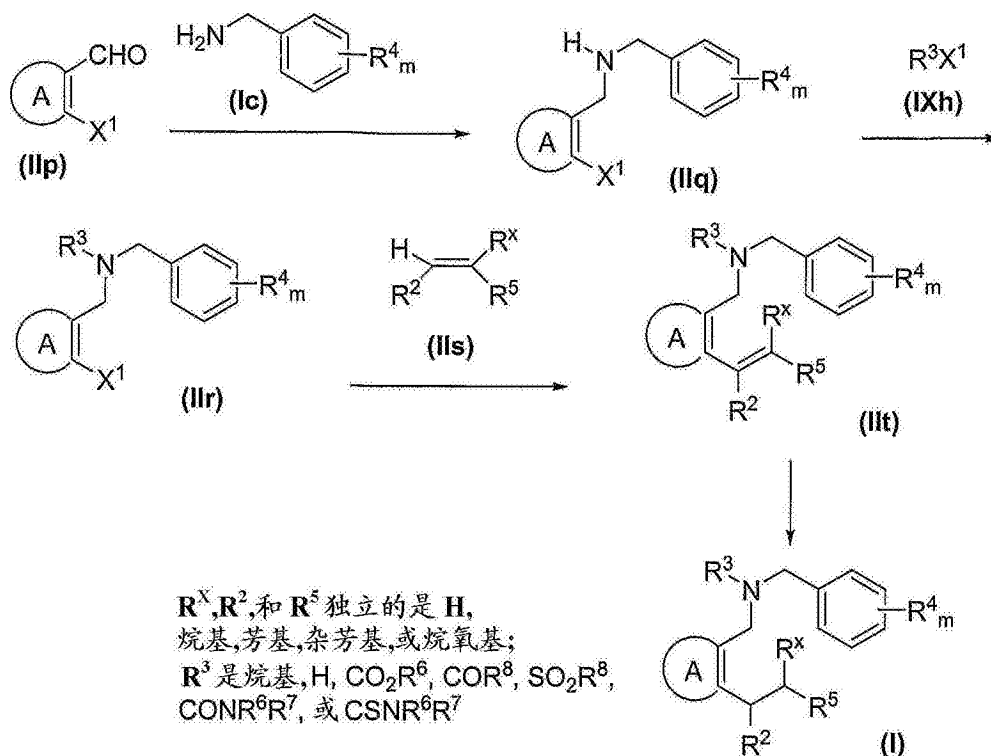
[0716] 在醋酸、合适的溶剂例如甲醇和还原剂例如氰基硼氢化钠的存在下,通过与式 (Id) 的化合物 (其中 R^3 可以是 5-7 元杂芳基) 进行还原胺化,式 (It) 的化合物可以转化为式 (Iu) 的化合物。反应还可以在稀盐酸的存在下进行。所使用的溶剂还可以选自 (C_1 - C_{10}) 醇例如乙醇、丙醇、异丙醇等等,或其混合物。在一方面,反应温度可以保持从约 25℃至约 50℃,反应时间一般可以在约 1 小时至约 6 小时的范围。

[0717] 在碱例如氢化钠和溶剂例如二甲基甲酰胺的存在下,通过与式 (If) 的化合物 (其中 X^1 可以是离去基团例如卤素、甲磺酰氧基等等) 进行苯化反应,式 (Iu) 的化合物可以转化为式 (I) 化合物。碱还可以选自氢化钾、其它氢化物等等。该反应还可以在溶剂包括乙腈、四氢呋喃、甲苯等等的存在下进行。典型地,反应温度可以在约 25℃至约 60℃的范围。

[0718] 在又一个方面,本发明提供了制备式 (I) 化合物的常规方法,其中 R^1 可以是 $(CHR^x)_nR^5$, 其中 n 是 1, 所有的其它取代基如以上所定义。这种常规方法描述在下面反应路线中。

[0719] 反应路线 5

[0720]



[0721] 在该反应路线中,在醋酸、溶剂例如甲醇和还原剂例如氰基硼氢化钠的存在下,通过与式 (Ic) 化合物的还原胺化,式 (IIp) 的化合物可以转化为式 (IIq) 的化合物。反应还可以在稀盐酸的存在下进行。所使用的溶剂还可以选自 (C_1 - C_{10}) 醇例如乙醇、丙醇、异丙醇

等等,或其混合物。在一方面,反应温度可以保持在约 25℃至约 35℃,反应时间一般可以在约 30 分钟至约 5 小时的范围。

[0722] 在碱例如碳酸钾和溶剂例如四氢呋喃的存在下,通过与式 (IXh) 化合物的酰化,式 (IIq) 的化合物可以转化为式 (IIr) 的化合物 (其中 R^3 可以是 CO_2R^6)。反应还可以在其它合适的溶剂的存在下进行,溶剂例如四氢呋喃、丙酮、乙腈等等。在一方面,反应温度可以保持从约 22℃至约 50℃,反应时间一般可以在约 4 小时至约 12 小时的范围。

[0723] Heck 型碳-碳键生成反应可以在式 (IIr) 化合物和式 (IIs) 化合物之间进行,其中 R^x 、 R^2 和 R^5 可以独立地选自氢、烷基、芳基、杂芳基、氰基、烷氧羰基或烷氧基。合成方法包括,例如,在钯催化剂例如乙酸钯、磷配体例如三苯基膦、碱例如三乙胺 (TEA) 和合适的溶剂例如四氢呋喃的存在下,由杂芳基卤化物 (IIr) 和烯烃 (IIs) 形成式 (IIt) 的化合物。反应还可以在其它合适溶剂的存在下进行,溶剂例如甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、乙醚、1,4-二噁烷等等。进一步的,该反应可以在约 1mol% 至约 10mol% 的合适钯催化剂的存在下进行,钯催化剂包括但不限于 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 等等。该反应还可以在配体的存在下进行,配体包括三丁基膦、三芳基膦、DPPF、BINAP、DIPHOS 等等。进一步的,反应可以在其它碱的存在下进行,所述碱包括碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠等等。典型地,反应温度可以在约 50℃至约 125℃的范围 [参见: Franzen, R., Canadian Journal of Chemistry, 78: pp. 957-962 (2000); Negishi, E. 等人, Chemical Review, 第 96 卷: pp. 365-394 (1996)]。

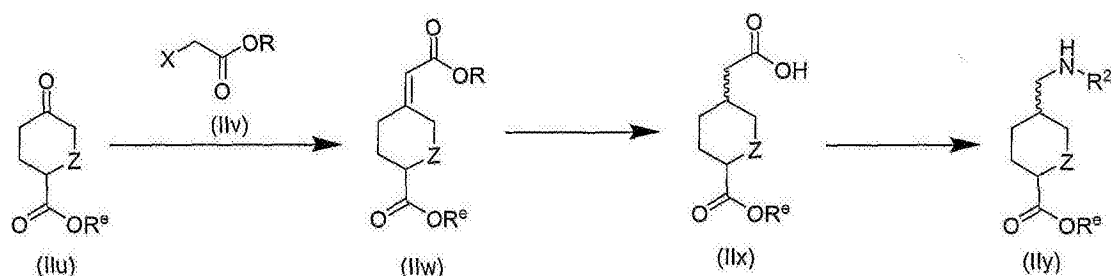
[0724] 式 (I) 的化合物,其中 R^1 可以是 $(CHR^x)_nR^5$, 其中 n 是 1, 所有的其它取代基和缩写如本文所定义,可以通过式 (IIIt) 化合物的还原来获得。还原合成方法包括但不限于: 催化氢化,其中催化剂包括大约 5-10% 钯/碳、Raney-镍、钠 (或其它合适的金属) 汞齐,在氢气 (典型地从约 1psi 至约 50psi) 的存在下,在极性溶剂例如乙醇、四氢呋喃等等中。典型地,反应温度可以在约 25℃至约 60℃的范围。

[0725] 在另一方面,式 (I) 化合物 (其中 R^1 是 $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$, R^2 是烷基,未指定的取代基按照上面式 (I) 所公开的进行选择) 可以通过下列如反应路线 1 至 5 所述方法类似的方法来制备,使用具有合适取代基的前体、起始原料和试剂。

[0726] 在另一个方面,根据本发明的化合物可以按照下列反应路线制备。

[0727] 反应路线 6

[0728]



[0729] 在该反应路线中,式 (IIy) 的化合物可以通过普通技术人员已知的方法、从式 (IIu) 化合物开始来制备,其中 Z 是 $(CH_2)_r$ (r 是从 0 至 2 的整数,包括端值), N 或 O; R^e 是按照式 (I) 定义的。可适用的合成方法包括例如下列反应步骤的顺序: 1) Wittig 反应; 2) 还原; 3) 酯的水解; 和 4) 转化为胺。

[0730] 可以使式 (IIy) 的化合物与反应路线 1 或反应路线 3 的式 (Ia) 或 (Ig) 的化合物

反应,获得相应的式(I)的化合物

[0731] 进一步的,本文中提供的通式的化合物,包括但不限于下式的化合物:(I),(Ia),(Ia'),(II),(IIa),(IIb),(IIc),(III),(IIIa),(IIIb),(IIIc),(IV),(IVa),(IVb),(IVc),(V),(Va),(Vb),(Vc),(VI),(VIa),(VIb),(VIc),(VII),(VIIa),(VIIb),(VIIc),(VIII),(VIIIa),(VIIIb),(VIIIc),(II-1),(IIa-1),(IIb-1),(III-1),(IIIa-1),(IIIb-1),(IV-1),(IVa-1),(IVb-1),(V-1),(Va-1),(Vb-1),(VI-1),(VIa-1),(VIb-1),(VII-1),(VIIa-1),(VIIb-1),(VIII-1),(VIIIa-1),和(VIIIb-1),等等,可以用合适的起始原料和试剂、通过下列类似的方法制备,如反应路线1至6所述。

[0732] 在本发明的另一个方面,提供于下列表中的化合物可以按照本文公开的反应路线1至6的至少一个来合成。

[0733] 表19. 可以按照反应路线1至6的至少一个制备的代表性化合物。

[0734]

项 目 号	化 合 物
1	(5-[(3,5-二氟苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
2	乙基-(1-乙基-5-[(3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基]-甲基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-甲基-胺
3	(5-[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
4	(5-[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
5	(5-[(3,5-二氟苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
6	乙基-(1-乙基-5-[(3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基]-甲基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-甲基-胺
7	(5-[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
8	(5-[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
9	(5-[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺

[0735]

10	(1,3-二乙基-5-[[[3-氟-5-三氟甲基-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
11	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,3-二乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
12	(5-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
13	(6-[[[3,5-二氟苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2,3-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-二甲基-胺
14	(6-[[[3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2,3-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-二甲基-胺
15	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2,3-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-二甲基-胺
16	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2,3-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-二甲基-胺
17	(6-[[[3,5-二氟苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-3-乙基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺
18	乙基-(3-乙基-6-[[[3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-甲基-胺
19	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-3-乙基-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺
20	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺
21	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2,3-二乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺
22	(2,3-二乙基-6-[[[3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺
23	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2,3-二乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺
24	(6-[[[3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-乙基-甲基-胺

[0736]

25	(5-[[[(3,5-二氟苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
26	(5-[[[(3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
27	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
28	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-二甲基-胺
29	(5-[[[(3,5-二氟苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
30	乙基-(1-乙基-5-[[[(3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-甲基-胺
31	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
32	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
33	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,2-二乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
34	(1,2-二乙基-5-[[[(3-氟-5-三氟甲基苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
35	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1,2-二乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺
36	(5-[[[(3,5-二(三氟甲基)苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基]-1-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-乙基-甲基-胺

[0737] 治疗疾病的方法

[0738] 本文公开的、控制 CETP 活性的化合物,可以用于预防或治疗各种病症或疾病,例如与脂蛋白代谢相关的病症或疾病。不用恪守具体理论,人们相信,CETP 活性可以影响含有胆固醇的 HDL 的循环水平。相对于 LDL-C 和 / 或 VLDL-C 水平,提高 CETP 可以引起 HDL-C 水平的降低。例如,CETP 在将胆固醇酯从 HDL 转移至 VLDL 和 LDL 中起一定作用,并由此改变循环脂蛋白至与心血管疾病危险增加有关的状态(例如,HDL-C 水平的降低,和 VLDL-C 和 LDL-C 水平的增加)的相关分布。进一步的,CETP 活性水平增加可以预示心血管疾病危险的增加。因此,调节或抑制 CETP 活性可以是用于调节脂蛋白相对水平的预防或治疗方法,以减低或预防各种病症或疾病包括心血管疾病例如动脉粥样硬化的进展、引起其衰退、或

减低其发展的风险。

[0739] 在安全和有效的剂量和制剂中,给予患者有效量,包括但不限于本文教导的范围。正如本文所公开的,包括至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受盐的组合物,可以在与其它预防或治疗剂的联合使用,或在任选包括例如改变患者行为(包括但不限于锻炼或饮食方面的改变)的步骤的方法中使用。

[0740] 在一方面,本发明提供了治疗或预防哺乳动物对象中的病症或疾病的方法,该方法包括给予患者组合物,该组合物包括预防或治疗有效量的至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐。在各个方面,病症或疾病是血脂障碍,动脉粥样硬化,外周性血管疾病,高甘油三酯血症,高胆固醇血症,高 β 脂蛋白血症,高 α -脂蛋白血症,心血管病症(即,心绞痛,缺血,中风,心肌梗塞(MI),再灌注损伤,再狭窄,高血压症)或糖尿病性的血管疾病(即,糖尿病性视网膜病,内毒素血症)。

[0741] 在其它方面,本发明提供了减少或抑制哺乳动物对象的 CETP 活性的方法,该方法包括给予患者一定量的组合物,该组合物包括至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐,其中该数量足以降低或抑制患者的 CETP 活性。

[0742] 在另一个方面,本发明提供了增加哺乳动物对象的高密度脂蛋白(HDL)的方法,该方法包括给予患者一定量的组合物,该组合物包括至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐,其中该数量足以增加患者的高密度脂蛋白(HDL)。

[0743] 在另一个方面,本发明提供了升高哺乳动物对象的循环 HDL 与循环 LDL、VLDL 或总胆固醇的比例的方法,该方法包括给予患者预防或治疗有效量的至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐。

[0744] 在又一个方面,本发明提供了改变哺乳动物对象的 HDL-胆固醇的分解代谢、以降低动脉粥样硬化病变的发展的方法,该方法包括给予患者一定量的组合物,该组合物包括至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐,其中该数量足以改变 HDL-胆固醇的分解代谢,由此引起动脉粥样硬化病变的发展降低。

[0745] 在另一个方面,本发明提供了降低哺乳动物对象的低密度脂蛋白(LDL)的方法,该方法包括给予患者一定量的组合物,该组合物包括至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐,其中该数量足以降低低密度脂蛋白(LDL)。

[0746] 在另一个方面,本发明提供了治疗或预防哺乳动物对象的动脉粥样硬化的方法,该方法包括给予患者预防或治疗有效量的至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐。

[0747] 在又一个方面,本发明提供了治疗或预防哺乳动物对象的血脂质过多的方法,该方法包括给予患者预防或治疗有效量的至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐。

[0748] 在本发明的另一个方面,本发明提供了治疗或预防哺乳动物对象的 CETP-介导的病症的方法,该方法包括给予患者预防或治疗有效量的至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和/或其药学可接受的盐。

[0749] 在又一个方面,本发明提供了治疗或预防血脂障碍、动脉粥样硬化、外周性血管疾病、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高 β 脂蛋白血症、高 α -脂蛋白血症、心血管病症、糖尿病性血管病或内毒素血症的方法。在一方面,心血管病症是心绞痛、缺血、中风、心肌梗塞

(MI)、再灌注损伤、再狭窄或高血压症。

[0750] 本发明的化合物在与一或多种 LDL-胆固醇降低药物的组合/共存中可有效用于治疗 and / 或预防上述疾病, LDL-胆固醇降低药剂例如 HMG CoA 还原酶抑制剂;胆固醇吸收抑制剂;抗肥胖药物;脂蛋白病症治疗药物;降血糖药:胰岛素;双胍;磺酰脲类;噻唑烷二酮;双重 PPAR 激动剂;和 / 或其混合物。本发明的化合物可以与 HMG CoA 还原酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP)/ApoB 分泌抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、抗肥胖药物、降血糖药组合使用,它们可以一起或在一段时间之内给予,以便协同起作用。

[0751] 在一方面,本发明提供了预防或治疗组合物,其包括至少一种具有本文所公开结构式的化合物、和 / 或其药学可接受的盐、和任选的抗高血压药。高血压症可以以持续高血压为特征。说明性地,可以将具有持续至少约 140mmHg 的收缩压、或至少约 90mmHg 舒张压的成年人归类为高血压患者。高脂血症例如动脉粥样硬化可以对于高血压症具有影响。

[0752] 对于使用的给药方案,可以按照各种因素选择本发明的化合物,各种因素包括患者的类型、种族 (species)、年龄、重量、性别和医学病症;所治疗病症的严重度;给药途径;患者的肾和肝脏功能;和所使用的具体化合物或其盐。普通的熟练医师、兽医或临床医师可以容易地确定和指定要求预防、对抗或缓和病症进展的药物的有效量。

[0753] 本发明的化合物和组合物可以通过任何合适的途径给予,包括例如口服,胃肠外,静脉内,皮内,肌肉内,皮下,舌下,透皮,支气管,咽喉,鼻内,局部例如利用乳膏或油膏 (ointment), 直肠,关节内,脑池内 (intracisternally), 鞘内,阴道内,腹膜内,眼内,吸入,口腔或口服或鼻喷入。

[0754] 当用于表明疗效时,本发明组合物的口服剂量在约每天每千克体重 0.01 毫克 (毫克 / 千克 / 天) 至约 100 毫克 / 千克 / 天的范围。优选,可以以单一日剂量给予本发明的化合物,或可以以每日两次、三次或四次的分开剂量给予总日剂量。而且,优选,可以通过局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式给予本发明的化合物,或使用本领域普通技术人员熟知的透皮皮肤贴剂的形式、通过透皮途径给予。当然,为了以透皮递送系统的形式给予,在整个给药方案中剂量给药基本上是连续的、而不是间断的。

[0755] 在本发明的方法中,本文详细描述的物质可以形成活性组分,并且典型地在与适当选择 (根据想要的给药形式,即口服片剂、胶囊、酏剂、糖浆剂等等) 的、与常规药学实践一致的合适药学稀释剂、赋形剂或载体 (总体来说,本文中指的是“载体”物质 (material)) 的混合物中给予。

[0756] 例如,对于口服形式的片剂或胶囊,活性药物组份可以与口服的、无毒的、药学可接受的惰性载体混合,惰性载体例如乳糖,淀粉,蔗糖,葡萄糖,甲基纤维素,硬脂酸镁,磷酸氢钙,硫酸钙,甘露醇,山梨醇等等;对于液态口服给药,口服药物组分可以与任何口服的、无毒的、药学可接受的惰性载体例如乙醇、丙三醇、水等等混合。而且,当要求或必须时,还可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入进混合物中。合适的结合剂包括淀粉,凝胶,天然糖例如葡萄糖或 β 乳糖,玉米甜味剂,天然和合成树胶例如阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠,羧甲基纤维素,聚乙二醇,石蜡等等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠,硬脂酸钠,硬脂酸镁,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠等等。崩解剂包括但不限于,淀粉,甲基纤维素,琼脂,膨润土,黄原胶等等。

[0757] 药物组合物

[0758] 在一方面,本发明提供了包括至少一种本文所公开化合物的组合物。

[0759] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,包括:

[0760] 至少一种本文所公开的化合物;和

[0761] 任选包括药学可接受的添加剂,添加剂选自载体、助剂、稀释剂、赋形剂、防腐剂、溶剂化物或其任何组合。

[0762] 在又一个方面中,本发明提供了药物组合物,包括:

[0763] 至少一种本文所公开的化合物;和

[0764] 任选包括药学可接受的添加剂,添加剂选自载体、助剂、稀释剂、赋形剂、防腐剂、溶剂化物或其任何组合;

[0765] 其中药物组合物是下列形式:片剂,胶囊,糖浆剂,扁囊剂,散剂,颗粒剂,溶液,悬浮液,乳剂,大丸剂,锭剂,栓剂,乳膏,凝胶,糊剂,泡沫,喷雾剂,气溶胶,微囊剂,脂质体或透皮贴剂。

[0766] 在又另一个方面,本发明提供了药物组合物,包括:

[0767] 至少一种本文所公开的化合物;

[0768] 任选包括药学可接受的添加剂,添加剂选自载体、助剂、稀释剂、赋形剂、防腐剂、溶剂化物或其任何组合;和

[0769] 还包括选自下列的药剂:化疗剂,免疫抑制剂,细胞因子,细胞毒剂,抗炎剂,抗风湿药, antidyspilidemic 药物,心血管药物,或其任何组合。

[0770] 相应地,除了本文所公开化合物之外,本发明的药物组合物还可以还包括至少一种任一合适的助剂,例如但不限于稀释剂,粘合剂,稳定剂,缓冲液,盐,亲脂性溶剂,防腐剂,助剂等等。在本发明的一方面,使用药学可接受的助剂。制备这种无菌溶液的实施例和方法在本领域为大家所熟知,并且可以在众所周知的文本中可以得到,例如但不限于: REMINGTON' S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Gennaro, Ed., 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。通常可以选择适合于给药方式、化合物的溶解性和 / 或稳定性的药学可接受的载体。

[0771] 口服药物组合物

[0772] 对于口服形式的片剂或胶囊,化合物可以与口服的、无毒的药学可接受惰性载体例如乙醇、丙三醇、水等等混合。而且,当要求或必须时,还可以将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂加入到混合物中。合适的粘合剂包括,但不限于淀粉;凝胶;天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖;玉米甜味剂;天然和合成树胶例如阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠,羧甲基纤维素;聚乙二醇;石蜡;等等。在这些剂型中使用的润滑剂包括但不限于油酸钠,硬脂酸钠,硬脂酸镁,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠等等。崩解剂包括但不限于,淀粉,甲基纤维素,琼脂,膨润土,黄原胶等等。

[0773] 药物制剂含有至少一种本文所公开的任一结构式代表的本发明化合物、和 / 或其药学可接受的盐,所含有数量可有效抑制 CETP 活性和预防或治疗可归因于 CETP 活性的各种病症或疾病。本领域技术人员可以容易地确定这种有效量。制剂可以任选含有其它成份,包括例如抗高血压药。

[0774] 适合于口服的本发明制剂可以是单独的单位形式,例如胶囊、扁囊剂或片剂,每个含有预定数量的活性组分;散剂或颗粒剂的形式;含水液体、非水液体中的溶液或悬浮液

形式；或水包油型液体乳剂或油包水液体乳剂和大丸剂形式，等等。

[0775] 给药途径

[0776] 本发明进一步涉及通过下列途径给予至少一种本文所公开的化合物，包括但不限于：口服，肠胃外，皮下，肌肉内，静脉内，关节内，支气管内，腹内，囊内 (intracapsular)，软骨内，腔内，体腔内 (intracelial)，小脑内，脑室内，结肠内，颈内 (intracervical)，胃内，肝内，心肌内，骨内，骨盆内，心包内，腹膜内，胸膜内，前列腺内，肺内，直肠内，肾内，视网膜内，脊柱内，滑膜内，胸内，子宫内，膀胱内，推注 (bolus)，阴道，直肠，口腔，舌下，鼻内，离子电渗疗法，或透皮方法。

[0777] 剂量

[0778] 包括至少一种本发明化合物的组合物可以以一定频率、并持续一段时间给药以有效达到治疗学效果，应该将其在上下文中理解为，以这种频率和在这样的时间内重复给药的治疗方案。在一些方面，以一定频率并持续一段时间给予组合物，以有效增加 HSPG 表达。在一些方面，可以以单一日剂量给予组合物，或可以以每日两次、三次或四次的分开剂量给予总日剂量。典型地和最方便地，每日至少给予一次组合物，但在某些状况下，需要减少频率，例如一周一次或两次给予可以是有效的。为了益处最大，应该持续给药很长时间，例如至少约 3 个月，或至少约 6 个月，或至少约 1 年，或至少约 2 年，或至少约 3 年。在一方面，服药是从起始给药时间开始，在哺乳动物的余下的生命过程中，基本上持续进行的。

[0779] 如果需要的话，特定化合物的选择和 / 或数量可以根据给药时间变化。在一方面，在全部给药时间内，给予哺乳动物本发明的单一组合物。在其它方面，在不同的时期，给予哺乳动物包括至少一种化合物的不同组合物。

[0780] 可以以每一身体重量为基础，调节化合物的剂量，并由此可以适合于任一患者，与患者的身材无关。

[0781] 在本发明的一方面，日口服剂量包括每千克体重至少约 0.0001 毫克的总化合物量，说明性地，每千克体重约 0.0001 毫克至约 1000 毫克，约 0.001 毫克至约 100 毫克，约 0.01 毫克至约 10 毫克，约 0.1 毫克至约 5 毫克，或约 1 至约 3 毫克。

[0782] 在另一个方面，每日静脉内注射液包括每千克体重至少约 0.0001 毫克的总化合物量，说明性地，每千克体重约 0.0001 毫克至约 0.5 毫克，约 0.001 毫克至约 0.25 毫克，或约 0.01 至约 0.03 毫克。

[0783] 说明性地，可以制备口服片剂，包括约 0.001 毫克，约 0.1 毫克，约 0.2 毫克，约 0.5 毫克，约 1 毫克，约 2 毫克，约 5 毫克，约 10 毫克，约 15 毫克，约 100 毫克，约 150 毫克，约 200 毫克，约 250 毫克，约 300 毫克，约 350 毫克，约 400 毫克，约 450 毫克，约 500 毫克，约 550 毫克，约 600 毫克，约 650 毫克，约 700 毫克，约 800 毫克，约 900 毫克，或约 1000 毫克的总化合物的量。

[0784] 在一方面，组合物包括至少占组合物的约 0.01% 重量的活性组分含量，说明性地，包括占组合物的约 0.01% 至约 99%，约 0.05% 至约 90%，约 0.1% 至约 80%，约 0.5% 至约 50% 重量的活性组分含量。可以与其它物质组合以制备单一剂型的活性组分的量，可根据所治疗的患者和具体的给药方式加以改变。

[0785] 药物的有效量通常每天可以提供大约 0.1 毫克 / 千克至大约 20 毫克 / 千克体重的剂量水平。在一方面，范围是每天从约 0.2 毫克 / 千克至约 10 毫克 / 千克体重。在另一

个方面,范围是每天从约 0.5 毫克 / 千克至约 10 毫克 / 千克体重。化合物可以按照每天约 1 至约 10 次的方案给予。

[0786] 可以使用本发明化合物与其它治疗剂的共同给药或顺序给药,其它治疗剂例如化疗剂,免疫抑制剂,细胞因子,细胞毒剂,溶核化合物 (nucleolytic compound),放射性同位素,受体,和前体药物激活酶,其可以是天然存在的或通过重组体方法制备的。组合给药包括共同给药,使用分别制剂或单一药学制剂,可以以任何顺序连续给药,其中优选两种 (或所有的) 活性治疗剂同时产生它们的生物学活性的时间周期。

[0787] 应当理解,本发明不局限于本文所描述的具体工艺、合成、制剂、方案、细胞系、和试剂,并因此可以变化。同样应该理解的是,本文中使用的术语仅仅是为了描述具体方面的目的,没有限制本发明范围的意思。

[0788] 本文中提及的所有出版物、专利及其它参考文献,是为了提供描述和公开的目的,例如,在这些参考文献中描述的结构和工艺,其可以与本发明所描述的结合使用。

[0789] 定义和术语

[0790] 在本公开的通式中使用的各种符号所定义的基团,以及在那些基团上定义的任选取代基,可以定义如下。除非另作说明,具体基团中碳原子数目的任何叙述,指的是未取代的“基础”基团,因此,通过其自身定义,包括其自身碳原子数的定义,描述基础基团上列举的任一被取代基。除非另作说明,所给定结构的所有结构的异构体,例如所有对映体、非对映体和区域异构体,包括在该定义之内。

[0791] 术语“卤素 (halogen)”或“卤素 (halo)”包括氟,氯,溴或碘。

[0792] 术语“烷基”指的是直链和支链烷基两者。示范性的烷基包括但不局限于甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,己基,庚基,辛基,壬基,或癸基,等等。除非另作说明,烷基具有从 1 至 12 个碳原子。同样,除非另作说明,所给予结构的所有结构的异构体,例如所有对映体和所有的非对映体,包括在该定义之内。例如,除非另作说明,术语丙基是指包括正丙基和异丙基,而术语丁基是指包括正丁基,异丁基,叔丁基,仲丁基等等。

[0793] 术语“芳基”是指 6 至 14 个碳原子的任选取代的单环或多环芳香环系统。示范性的基团包括苯基,萘基,1,2,3,4- 四氢化萘,1,2- 二氢化茚,茚,等等。除非另作说明,芳基典型地具有 6 至 14 个碳原子。

[0794] “芳烷基”是指芳基取代的烷基,其中所述芳基和烷基如本文所定义。典型地,芳基可以具有 6 至 14 个碳原子,烷基可以具有至多 10 个碳原子。示范性的芳烷基包括但不局限于苄基,苄乙基,苄丙基,苄基丁基,丙基-2- 苄乙基等等。

[0795] 术语“卤代烷基”是指含有至少一个如以上所定义的卤素和烷基部分的基团,即卤代烷基是被一个或多个卤素取代的取代烷基。除非另作说明,所给定结构的所有结构的异构体,例如所有对映体和所有的非对映体,包括在该定义之内。示范性的卤代烷基包括氟甲基,氯甲基,氟乙基,氯乙基,三氟甲基,等等。除非另作说明,卤代烷基具有 1 至 12 个碳原子。

[0796] “环烷基”是指可以是单或多环的环状烷基。示范性的环烷基包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环壬基,和环癸基。除非另作说明,环烷基具有从 3 至 12 个碳原子。

[0797] “烷氧基”是指 -O(烷基) 基团,其中烷基如本文所定义。因此,除非另作说明,所

有给定结构的异构体包括在定义范围内。示范性的烷基包括甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,叔丁氧基,等等。除非另作说明,烷氧基具有 1 至 12 个碳原子。除非另作说明,所给予结构的所有结构的异构体,例如所有对映体和所有的非对映体,包括在该定义之内。例如,除非另作说明,术语丙氧基是指包括正丙氧基和异丙氧基。

[0798] “芳氧基”是指 $-O(\text{芳基})$ 基团,其中芳基如本文所定义。由此,芳氧基的芳基部分可以是取代的或未取代的。示范性的芳氧基包括但不局限于苯氧基,萘基氧基,等等。除非另作说明,芳氧基典型地具有 6 至 14 个碳原子。

[0799] “卤代烷氧基”是指具有卤素取代基的烷氧基,其中烷氧基和卤素基团如以上所定义。示范性的卤代烷氧基包括氟甲氧基,氯甲氧基,三氟甲氧基,三氯乙氧基,氟乙氧基,氯乙氧基,三氟乙氧基,全氟乙氧基 ($-OCF_2CF_3$),三氟-叔丁氧基,六氟叔丁氧基,全氟叔丁氧基 ($-OC(CF_3)_3$),等等。除非另作说明,卤代烷氧基典型地具有 1 至 12 个碳原子。

[0800] “烷硫基”是指 $-S(\text{烷基})$ 基团,其中烷基如以上所定义。示范性的烷硫基包括甲硫基,乙硫基,丙硫基,丁硫基,异丙硫基,异丁硫基,等等。除非另作说明,烷硫基典型地具有从 1 至 12 个碳原子。

[0801] “杂芳基”是 4 至 10 个碳原子的芳香单环或多环环系,具有至少一个选自 $-O-$ 、 $>N-$ 、 $-S-$ 、 $>NH$ 或 NR 等等的杂原子或杂基团,其中 R 是被取代或未被取代的烷基、芳基或酰基,如本文所定义。在该方面,当杂原子或杂基团可以是 $>N-$ 时,认为包括 $>NH$ 或 NR 。示范性的杂芳基包括:吡嗪基,异噻唑基,噁唑基,吡唑基,吡咯基,三唑基,四唑基,噁三唑基,噁二唑基,哒嗪基,噻吩并嘧啶基,呋喃基,吲哚基,异氮茛基,苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基 (dioxolyl),1,3- 苯并氧杂硫杂环戊烯 (benzoxathiole),噻唑啉基,异噻唑啉基,噻啉基,吡啶基,1,2,3,4- 四氢-异噻啉基,1,2,3,4- 四氢-噻啉基吡啶基,噻吩基,等等。除非另作说明,杂芳基典型地具有 4 至 10 个碳原子。此外,杂芳基可以在环碳原子处与杂环核心结构键合,或,如果可适用于 N - 取代的杂芳基例如吡咯,可以通过形式上去质子化的杂原子与杂环核心结构键合,形成直接的杂原子-嘧啶环键。

[0802] “杂环基”是 3 至 10 员的非芳香、饱和或不饱和的、单环或多环环系,具有至少一个选自 $-O-$ 、 $>N-$ 、 $-S-$ 、 $>NR$ 、 $>SO_2$ 、 $>CO$ 等等的杂原子或杂基团,其中 R 是氢或被取代或未被取代的烷基、芳基或酰基,如本文所定义。示范性的杂环基包括氮丙啶基 (aziridinyl),咪唑烷基,2,5- 二氢-[1,2,4] 噁二唑烯基 (oxadiazolenyl),噁唑烷基,异噁唑烷基,吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,硫吗啉基,噻唑烷基,1,3- 二氧杂环戊基 (dioxolanyl),1,4- 二噁烷基,2,5- 二氢-1H-咪唑基,等等。除非另作说明,杂环基典型地具有 2 至 10 个碳原子。杂环基可以通过形式上去质子化的杂原子键合,或杂环基可以通过杂环基的碳原子键合。

[0803] “杂环烷基”是指杂环基的饱和亚型,即 3 至 10 员的非芳香、饱和单环或多环环系,具有至少一个选自 $-O-$ 、 $>N-$ 、 $-S-$ 、 $>NR$ 、 $>SO_2$ 、 $>CO$ 等等的杂原子或杂基团,其中 R 是氢或被取代或未被取代的烷基、芳基或酰基,如本文所定义。示范性的杂环烷基包括氮丙啶基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,噻唑烷基,1,3- 二氧杂环戊基,1,4- 二噁烷基,等等。除非另作说明,杂环烷基典型地具有 2 至 10 个碳原子,或在另一个方面,具有 2 至 6 个碳原子。杂环烷基可以通过形式上去质子化的杂原子键合,或杂环烷基可以通过杂环烷基的碳原子键合。

[0804] “杂芳氧基”是指杂芳基的芳氧基型类似物。由此,杂芳氧基是指描述本文所定义的和与氧原子键合,形成甲缩醛 (formal) $[O-$ 杂芳基] 部分的杂芳基。除非另作说明,杂芳氧

基典型地包括 4 至 10 个碳原子。

[0805] 除非另作说明,“环状”部分,包括单环部分或双环部分,是指包括所有本文所公开的环状基团,例如杂芳基、杂环基、杂环烷基和 / 或杂芳氧基。

[0806] “烷氧羰基”是指 $-C(O)O(\text{烷基})$ 基团,其中烷氧羰基的烷基部分如本文所定义。烷氧羰基的例子包括但不局限于甲氧羰基,乙氧羰基,叔丁氧羰基等等。

[0807] “链烯基”是包括烯烃官能团的脂肪烃基团,不考虑脂肪烃基团内的烯烃官能团的区域化学(regiochemistry)。除非另作说明,链烯基典型地具有从 2 至 12 个碳原子,在另一个方面,是 C_2-C_{10} 链烯基。示范性的链烯基包括乙烯基,丙烯基,丁烯基,等等,包括所有的区域化学,由此,“丁烯基”包括 1- 丁烯基,2- 丁烯基,和 3- 丁烯基。

[0808] “炔基”是包括炔烃官能团的脂肪烃基团,不考虑脂肪烃基团内的炔烃官能团的区域化学。除非另作说明,炔基典型地具有 2 至 12 个碳原子,在另一个方面,是 C_2-C_{10} 炔基。示范性的炔基包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,等等,包括所有的区域化学。由此,“丁炔基”包括 1- 丁炔基,2- 丁炔基,和 3- 丁炔基。

[0809] “烷氧基烷基”是烷氧基取代的烷基,其中烷氧基和烷基如本文所定义。除非另作说明,烷氧基烷基典型地具有 2 至 20 个碳原子。在一方面,烷氧基烷基可以是与 (C_1-C_{10}) 烷基键合的 (C_1-C_{10}) 烷氧基,其中烷氧基和烷基如本文所定义,包括所有的立体化学和所有的区域化学。示范性的烷氧基烷基包括甲氧基甲基,甲氧基乙基,甲氧基丙基,乙氧基甲基,乙氧基乙基,甲氧基异丙基,乙氧基异丁基,等等。

[0810] 本文中使用的“氨基烷基”是指氨基-取代的烷基,其中烷基如本文所定义。除非另作说明,氨基烷基一般可以具有 1 至 12 个碳原子,因此,典型的氨基烷基可以是氨基 (C_1-C_{12}) 烷基,包括所有的区域化学。示范性的氨基烷基包括但不局限于氨甲基,氨乙基,氨基丙基,等等。

[0811] “环烷基取代的烷基”,同样是术语“环烷基烷基”,是指被环烷基取代基取代的烷基,其中烷基和环烷基如本文所定义。由此,环烷基部分可以是单或多环的烷基。除非另外说明,环烷基烷基可以具有至多 20 个碳原子,与碳原子在基团的烷基部分和环烷基部分之间如何分布无关,并且包括所有合适的立体化学和所有的区域化学。例如,在一方面,环烷基取代的烷基可以包括与 C_1-C_{10} 烷基键合的 (C_3-C_{10}) 环烷基,其中环烷基部分可以是单或多环的。示范性的环烷基烷基包括但不局限于环丙基甲基,环丙基乙基,环丙基丙基,环丁基甲基,环丁基乙基,环丁基丙基,环戊基甲基,环戊基乙基,环戊基丙基,环己基甲基,环己基乙基,环己基丙基,环庚基甲基,环庚基乙基,环辛基甲基,环辛基乙基,环辛基丙基,等等。

[0812] “环烷氧基”,也称作“环烷基氧基”,本文中指的是 $-O(\text{环烷基})$ 取代基,即包括环烷基的醇化物型部分,其中环烷基如本文所定义。由此,环烷基部分可以是单或多环的烷基,除非另外说明,环烷基烷基可以具有至多 20 个碳原子。在一方面,环烷氧基可以是 (C_3-C_{10}) 环烷基 $-O-$ 基团。示范性的环烷氧基包括环丙氧基,环丁氧基,环戊氧基,环己氧基,等等。

[0813] “酰基”是指 (C_1-C_{10}) 烷基 $-CO-$ 基团,其中在该结构中使用的 (C_1-C_{10}) 烷基指的是与 CO 基团和另一个化学基团两者都键合的烷基-连接基部分。酰基的例子包括但不局限于甲基碳酰基(methylcarbonyl),乙基碳酰基,丙基碳酰基,异丙基碳酰基,等等。

[0814] “亚烯基 (alkenylene)”是指在 C_2 - C_{10} 链内包括至少一个 $C=C$ 双键的 (C_2 - C_{10}) 烃连接基。亚烯基的例子包括,但不局限于: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, 等等。由此,除非另作说明,亚烯基具有 2 至 10 个碳原子。

[0815] “卤代烷氧基烷基”是指卤代烷基 $-O-(C_1-C_{10})$ 烷基,即卤代烷氧基-取代的烷基,其中卤代烷氧基和烷基如本文所定义。除非另外说明,环烷基烷基可以具有至多 20 个碳原子,与碳原子在基团的卤代烷氧基部分和烷基部分之间如何分布无关,并且包括所有合适的立体化学和所有的区域化学。在一方面,例如卤代烷氧基烷基是卤代烷基 $-O-(C_1-C_{10})$ 烷基,其中基团可以是与 (C_1-C_{10}) 烷基部分键合的 (C_1-C_{10}) 卤代烷基。示范性的卤代烷氧基烷基包括三氟甲氧基甲基,氯甲氧基乙基,氟乙氧基乙基,氯乙氧基乙基,三氟甲氧基丙基,六氟乙氧基乙基等等。

[0816] “单烷基氨基”是指被单个烷基取代的氨基,即单 (C_1-C_{20}) 烷基氨基。除非另作说明,单烷基氨基可以具有至多 20 个碳原子,在一个方面,单烷基氨基可以是 (C_1-C_{10}) 烷基-取代的氨基。示范性的单烷基氨基包括甲氨基,乙氨基,丙氨基,异丙氨基,等等。

[0817] “二烷基氨基”是指被两个独立选择的烷基取代的氨基,即二 (C_1-C_{10}) 烷基氨基。除非另作说明,二烷基氨基具有至多 20 个碳原子。示范性的二烷基氨基包括二甲基氨基,二乙基氨基,等等。

[0818] 进一步的,可以如下定义说明书中使用的某些其它术语和短语的意义。

[0819] 本文中使用的术语“化合物”包括单数和复数,并且包括任何单一实体或组合的实体以及这种实体的组合、片段、类似物或衍生物,该实体至少具有本文所公开的作用。

[0820] 本文使用的术语“物质”广泛指的是具体种类或结构的任何物质。“物质”的例子可以包括但不限于化学元素,分子,化合物,混合物,组合物,乳剂,化疗剂,药理学药物,激素,抗体,生长因子,细胞因子,核苷酸,蛋白,肽,多肽模拟物,核苷酸,糖和这种实体的组合、片段、类似物或衍生物。

[0821] 本文中使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treating)”、“治疗 (treat)”等等,通常指的是任何方法、应用、疗法等等,其中对哺乳动物进行医疗,以获得所需要的药理学和 / 或生理学效果为目的,直接或间接地改善哺乳动物病症或疾病。根据疾病和 / 或可归因于疾病的不利影响的部分或完全稳定,或治愈,效果可以是治疗学效果。效果也可以包括例如抑制病症 (即缓和其发展) 或减轻病症 (即导致疾病或症状的衰退)。

[0822] 本文中使用的术语“治疗有效量”是指至少一种本文所公开的化合物、或其药学可接受盐的数量,该数量足以引起在哺乳动物、系统、组织或细胞中探寻的生物学或医学效果。

[0823] 本文中使用的术语“预防 (preventing)”、“预防 (prevent)”、“预防 (prevention)”等等,通常指的是任何方法、应用、疗法等等,其中对哺乳动物进行医疗,以获得所需要的药理学和 / 或生理学效果为目的,预防临床明显病症或疾病的发病,或预防病症或疾病的临床前明显阶段的开始。根据完全或部分预防或降低病症或疾病或其症状出现的危险,效果可以是预防性的。

[0824] 本文中使用的术语“预防有效量”是指药物或药学药物的数量,该数量可以在细胞、组织、系统或哺乳动物中预防或降低所设法预防的生物学或医学效果出现的危险。

[0825] 本文中使用的术语“活化”是指信号通路或生物反应的任何变化,包括例如提高至

基础水平之上,从抑制状态恢复至基础水平,以及将通路激活至基础水平之上。

[0826] 通常,本领域技术人员已知,对于所有的稳定分子,化合价必须守恒。因此,除非另外特别指明,所必须隐含的意思是在所有结构包括式 I 中,氢原子是完成化合价必需的,并且是可提供的。

[0827] 本文中提及的所有出版物和专利,是为了描述例如提供于出版物和专利中的结构和工艺的目的而公开的,其可以与本发明结合使用。这里所提及的一切都不被认为是承认本发明人没有资格在在先发明的基础上早于这样的出版物、专利或其它公开作出发明。

[0828] 从而,通过本文引入作为参考的任何文献所提供的任何定义或用法,如果与本文提供的定义或用法不一致,由本文提供的定义或用法来控制。

[0829] 当申请人公开或要求任何类型的范围时,例如温度范围、原子数量范围、摩尔比等等,申请人的意图是分别公开或要求这种范围可以合理包括的每个合适的数字,以及包含在其中的任何子范围和子区域的组合。例如,当申请人公开或要求具有若干碳原子的化学部分时,申请人的意图是分别公开或要求这种范围可以包含的、与本文公开一致的每个合适的数字。例如, R 是独立选自具有至多 12 个碳原子的烷基的公开内容,或用另一种措辞 C₁至 C₁₂烷基,如本文中所使用的,是指 R 基团可以独立地选自具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的烃基,以及在这两个数字之间的任何范围,例如 C₃至 C₈烷基,也包括这两个数字之间范围的任何组合,例如 C₃至 C₅和 C₇至 C₁₀烃基。在另一个实施例中,由于摩尔比典型覆盖约 0.1 至约 1.1 范围的公开内容,申请人想要列举摩尔比可以选自约 0.1:1、约 0.2:1、约 0.3:1、约 0.4:1、约 0.5:1、约 0.6:1、约 0.7:1、约 0.8:1、约 0.9:1、约 1.0:1 或约 1.1:1。

[0830] 申请人保留以下权利:即提出附带条件、或排除任何这种基团的任何单一成员的权利,包括基团内的任何子区间或子区间的组合,如果由于任何原因申请人选择要求小于该公开内容的全部范围的权利,例如,在呈交申请的时候,由于申请人没有觉察到的参考文献的原因,可以按照一定范围或以任何类似方式要求保护的权利。进一步的,如果由于任何原因,例如,由于在呈交该申请的时候申请人可能没有觉察到参考文献的原因,申请人愿意要求小于该公开全部范围的权利,申请人保留提出附带条件或排除任何单一取代基、化合物、配体、结构或其基团、或所要求基团的任一成员的权利。

[0831] 下列参考文献公开了某些杂环化合物。

[0832] 表 20. 公开杂环化合物的参考文献

[0833]

出版物或专利编号	标题
WO2005097806	Preparation of heterocyclic piperidine derivatives as inhibitor of cholesterol ester transfer protein
WO2005095395	Preparation of 1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphthyridin-4-amines as cholesteryl ester transfer protein inhibitors
WO2005095409	Preparation of 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4- amines as cholesteryl ester transfer protein inhibitors
WO2005030185	Method using cholesteryl ester transfer protein(CEPT)inhibitors for inhibiting remnant lipoprotein production

[0834]

US2004039018	Use of cholesteryl ester transfer protein(CETP)inhibitors and antihypertensive agents and optional HMG-CoA reductase inhibitors for the treatment of cardiovascular conditions
WO2000017165	Preparation of 4-amino-substitued 2-substitued 1,2,3,4-tetrahydroquinolines as CEPT inhibitors
US2004053842	Therapeutic use and pharmaceutical compositions of cholesterol ester transfer protein(CETP)inhibitors and optional HMG-CoA reductase inhibitors and/or antihypertensive agents
WO2003000295	Self-emulsifying formulations of cholesteryl ester transfer protein inhibitors and surfactants
WO2002011710	Pharmaceutical compositions of cholesteryl ester transfer protein inhibitors
US2003198674	Controlled release dosage forms containing cholesteryl ester transfer protein inhibitor
WO2003063832	Pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of CETP inhibitors
US2003104063	Pharmaceutical compositions containing a solid dispersion of a poorly-soluble drug in a matrix and a solubility-enhancing polymer
US2003054037	Pharmaceutical compositions of adsorbates of amorphous drug
US2003170309	Pharmaceutical compositions containing polymer and drug assemblies
US2003072801	Pharmaceutical compositions comprising concentration-enhancing polymers
US2004185102	Dosage forms comprising a CETP inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor

[0835]

WO2005000811	Preparation of 3-aminopyrrolidines as inhibitors of monoamine uptake
US2005049239	Preparation of aroylpiperidines and related compounds as selective inhibitors of the type 2 glycine transporter(GlyT2)
WO2005021525	Preparation of aroylpiperidines and related compounds as selective inhibitors of the type 2 glycine transporter(GlyT2)
WO2004078169	Use of EP2 selective receptor agonists in medical treatment of pulmonary hypertension and other conditions
WO2004078128	Preparation of pyridine-containing diaryl ureas useful in the treatment of cancer and other disorders
WO2004073709	Preparation of tertiary amino compounds as antimicrobial agents
WO2003087088	Preparation of pyridone and pyrimidone compounds as inhibitors of the enzyme Lp-PLA2
WO2003030909	Preparation of 2-and 4-aminopyrimidines N-substituted by a bicyclic ring for use as kinase inhibitors in the treatment of cancer
WO2002090349	Pyridylmethylantranilamide N-oxides as inhibitors of VEGFR II kinase
WO2002070462	Preparation of aminodicarboxylic acids for the treatment of cardiovascular diseases
WO2002068417	Heteropolycyclic compounds, particularly pyridyl-and phenyl-substituted 1,2,4-oxadiazoles and analogs, and their use as metabotropic glutamate receptor antagonists for inhibiting neuronal damage
WO2002042273	Preparation of aromatic acid derivatives useful as serine protease inhibitors
WO2002022584	Preparation of substituted heterocyclic aryl-alkyl-aryl compounds as thrombin inhibitors

[0836]

WO2001085671	Preparation of(heterocycl)anthranylamides as inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors
WO2001060458	Piperazine inhibitors of prenyl-protein transferase for antitumor use
WO2001060369	Piperazine inhibitors of prenyl-protein transferase for antitumor therapy
WO2001056560	Preparation of substituted amino acids as neutral sphingomyelinase inhibitors
WO2001022954	Indolyl-3-glyoxylic acid derivatives comprising therapeutically valuable properties
WO2001000623	Method of producing nitroguanidine and nitroenamine derivatives
JP2001163779	Prostaglandin receptor agonists and prodrugs for treatment of male erectile disorder
EP1108426	Prostaglandin receptor agonists and prodrugs for treatment of male erectile disorder
DE19962300	Preparation of N-(pyridin-4-yl)[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents
US2001014690	Preparation of N-(pyridin-4-yl)[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents
US6432987	Preparation of N-(pyridin-4-yl)[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents
CA2395259	Preparation of N-(pyridin-4-yl)[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents
WO2001047913	Preparation of N-(pyridin-4-yl)[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]glyoxylamides as antitumor agents
DE19930075	Preparation of aminoarylsulfonamides as antivirals
WO2001002350	Preparation of aminoarylsulfonamides as antivirals

[0837]

WO2000050398	Preparation of phenyl and pyridinyl derivatives as NK-1 receptor antagonists
US6121271	Preparation of naphtho[2,3-b]heteroar-4-yl derivatives for treating metabolic disorders related to insulin resistance or hyperglycemia
DE19845202	Hair growth atimulant
WO2000019969	Hair growth atimulant
WO9951224	Preparation of indolylglyoxylamides as antitumor agents
WO9919300	Preparation of prostaglandin agonists and their use to treat bone disorders
US6008362	Elevation of HDL cholesterol by 2-(4-chloro-1-aryl-butylidene)-hydrazinecarbothioamides
US5977170	Preparation of 4-[(aminothioxomethyl)hydrazono]-4-arylbutyl carbamates as elevators of HDL cholesterol
JP11209366	Preparation of chromans and pharmaceuticals for treatment of heart failure
WO9857928	Elevation of HDL cholesterol by 2-(4-chloro-1-aryl-butylidene)hydrazinecarbothioamides
WO9857927	Elevation of HDL cholesterol by 4-[(aminothioxomethyl)hydrazono]-4-arylbutyl carbamates
WO9857925	Elevation of HDL cholesterol by 2-[(aminothioxomethyl)hydrazono]-2-arylbutyl carbamates
WO9827053	Preparation of sulfonamide and carboxamide derivatives as drugs
WO9809946	Preparation of new, N-substituted indole-3-glyoxylamides as antiasthmatics, antiallergic agents and immunosuppressants/immunomodulators
DE19615262	Phenylglycinol amides as antiatherosclerotic agents
EP802188	Phenylglycinol amides as antiatherosclerotic agents

[0838]

WO9616650	Antibacterial or bactericide comprising 2-aminothiazole derivative and salts thereof
US5491152	ACAT-inhibiting derivatives of cyclic ethers and sulfides for the treatment of atherosclerosis
JP08092225	Preparation of O-(1,2,4-triazol-5-yl)glycolamide derivatives as herbicides
JP08092224	Preparation of 3,5-diphenyl-1,2,4-triazole derivatives as insecticides and acaricides
WO9505363	Amidine derivatives with nitric oxide synthetase activities
US5422355	Antidepressant(arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists
DD294706	Antidepressant(arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists
US5086073	Antidepressant(arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists
US5260331	Antidepressant(arylalkyl)amines as GABA autoreceptor agonists
JP07285962	Preparation of(pyridyloxy)pyrazole derivatives as herbicides
WO9413636	Preparation of N-carbamoyl-2-[(aminoalkyl)carbamoylalkoxy]azetidinones and analogs as elastase inhibitors
US5348953	Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agents
CN1068815	Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent
ZA9204659	Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent
AU9218582	Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent

[0839]

AU660026	Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent
WO9413636	Preparation of azetidinones as antiinflammatory and antidegenerative agent
EP604798	N-arylhydrazine derivatives as insecticides and acaricides
EP585500	Diaryl piperazineacetamides as antimuscarinic agents
WO9405648	Diaryl piperazineacetamides as antimuscarinic agents
WO9310099	Pyrazoleglycolamide derivatives as agrochemicals
EP553016	Preparation of naphthalene amides and sulfonamides, their pharmaceutical formulations, and their affinity for serotonergic receptors
JP01104052	Preparation of pyridine derivatives as leukotriene antagonists and vasodilators

[0840] 申请人保留下列权利：即提出附带条件的权利、或对目前提供的任何权利要求加以限制的权利、或对可能存在于本公开之中或以本公开为基础的任何进一步申请的任何权利要求加以限制的权利，包括对涉及本文所公开的任何属结构或亚属结构、任何参考文献（包括本文中提供的任何参考文献）中所公开化合物的任一化合物或基团的权利要求的限制权利。

[0841] 贯穿本公开，使用了下列缩略词、缩写、术语和定义。贯穿实验部分，使用了下列缩略词、缩写、术语和定义。缩略词和缩写：THF（四氢呋喃），DMF（N，N-二甲基甲酰胺），IPA（异丙醇），TBAB（四正丁基溴化铵），DCM（二氯甲烷），DCE（二氯乙烷），EDCI[[1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐]，DIBAL（二异丁基氢化铝），TBAB（溴化四丁基铵），LAH（氢化铝锂），g 或 gm（克），L（升），mL（毫升），mp（熔点），rt 或 RT（室温），aq（水），min（分钟），h 或 hr（小时），atm（大气压），conc.（浓缩的），MS 或 mass spec（质谱 / 光谱法），NMR（核磁共振），IR（红外光谱分析），RB（圆底），RBF（圆底烧瓶）。除了这些缩写之外，完全使用了化学部分的标准化学缩写，例如 Me 表示甲基，Et 表示乙基等等。NMR 缩写：br（宽峰），apt（明显的），s（单峰），d（双峰），t（三重峰），q（四重峰），dq（双四重峰），dd（双二重峰），dt（双三重峰），m（多重峰）。

[0842] 一般合成方法

[0843] 将室温定义为环境温度，典型地从约 20℃ 至约 35℃。将冰浴（碎冰和水）温度定义为典型地从约 -5℃ 至约 0℃ 的范围。将回流温度定义为反应溶剂沸点的 ±15℃。将过夜定义为从约 8 至约 16 小时的时间范围。将真空过滤（水泵）定义为存在典型地从约 5mm Hg 至约 15mm Hg 的压力范围。将真空干燥定义为使用压力范围典型地从约 0.1mm Hg 至约 5mm Hg 的高真空泵。将中和定义为典型的酸碱中和法，测定的 pH 值范围从约 pH6 至约 pH8，使用 pH 值试纸。将盐水定义为饱和氯化钠水溶液。将氮气氛定义为：使正静态压力的氮气通过带有油气泡系统的 Drierite™ 柱。将浓氢氧化铵定义为大约 15M 溶液。熔点

是以水银温度计为标准的,并且没有校正。

[0844] 制备柱或薄层色谱的所有洗脱液,并以体积:体积(v:v)溶液的方式报告。用于反应后处理或产物分离的溶剂、试剂和溶剂和/或试剂的数量,一般可以是有机化学合成普通技术人员使用的那些,按照具体反应或所分离产物来确定。例如:1) 根据反应规模,碎冰数量典型地在约 10 克至约 1000 克的范围;2) 柱色谱所使用的硅胶数量取决于原料数量、混合物的复杂性和所使用层析柱的规格,并且典型地在约 5 克至约 1000 克的范围;3) 根据反应规模,萃取溶剂体积典型地在约 10 毫升至约 500 毫升的范围;4) 根据反应规模,在化合物分离中所使用的洗液在约 10 毫升至约 100 毫升溶剂或含水试剂的范围;和 5) 根据被干燥的溶剂数量和其水含量,干燥试剂(碳酸钾,碳酸钠或硫酸镁)在约 5 克至约 100 克的范围。

[0845] 光谱和其它仪器方法

[0846] NMR. 本文中描述的 ^1H 波谱是使用 Varian Gemini 200MHz 光谱仪获得的。在实施例中或在显示为图形的任何 NMR 波谱上注明了用于具体样品的光谱仪场强和 NMR 溶剂。一般地, ^1H NMR 化学位移是以 δ 值的方式报道的,从作为内标的四甲基硅烷(TMS)($\delta=0\text{ppm}$)的低磁场开始以百万分之一(ppm)报告。将固体或液体样品溶于合适的 NMR 溶剂(典型地是 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$)中,放入 NMR 试样管中,并按照光谱仪指导手册来收集数据。尽管用探针在环境探针温度下收集一些样品的一些数据,但大部分样品是以可变温度方式分析的,典型地在大约 55°C 。使用 Varian, VNMR 6.1G version 提供的软件加工 NMR 数据。

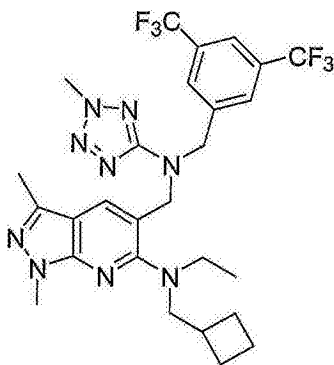
[0847] 本发明进一步通过下列实施例来举例说明,无论如何不能将其理解为对于本公开范围的强加的限制,其仅仅用作说明的目的。相反,应该清楚地理解,对于各种其它实施方案、改进和其等效内容可以具有的手段,在阅读本文说明书之后,可以将其建议给本领域普通技术人员,但不能背离本发明的精神。由此,熟练的技术人员将会理解,如何可以按照由于下列实施例、取代基、试剂或条件的各种改变所公开内容,进一步实施实验和实施例。在下面实施例中,在任何测定的公开中,包括温度、压力、时间、重量、百分比、浓度、范围、化学位移、频率、摩尔比等等,应当理解上述测量数据分别是“大约”形式的。

[0848] 实施例

[0849] 实施例 1

[0850] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

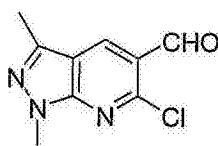
[0851]



[0852] 步骤(i):6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(carbaldehyde)

的合成

[0853]



[0854] 将乙酸酐 (6.62 毫升, 70mmol) 和 2,5-二甲基-2H-吡啶-3-基胺 (5.0 克, 45mmol) 的混合物在 90-100℃ 加热 4 小时, 同时搅拌。真空蒸发挥发物之后, 加入三氯氧化磷 (18.5 毫升, 200mmol), 并将该混合物在 90-95℃ 加热 3 小时, 同时搅拌。而后, 在 30 分钟时间内慢慢地加入无水 DMF (9.2 毫升, 120mmol), 同时保持混合物的内部温度在 90-95℃。再搅拌 2 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 并倾倒在碎冰 (100-120 克) 上。滤出沉淀的固体, 用水洗涤并真空干燥。随后将浅黄色固体产物溶于二氯甲烷 (100 毫升) 中, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到所需要的产品, 为浅黄色固体 (4.1 克), 产率: 44%, mp: 152-153℃。

[0855] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): d 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[0856] 步骤 (ii): 环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0857]



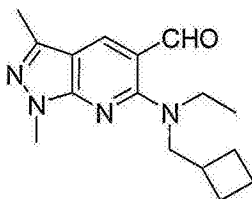
[0858] 在 0-5℃, 在氮气氛围中, 将环丁烷碳酰氯 (cyclobutanecarbonyl chloride) (4.0 毫升, 35mmol) 慢慢地加入到冰-冷却的乙胺 [20 毫升, 2M 的四氢呋喃 (THF) 溶液] 和三乙胺 (4.85 毫升, 35mmol) 的无水二氯甲烷 (25 毫升) 溶液中。搅拌 20 分钟之后, 将混合物温热到 20-25℃, 并再搅拌 5-7 小时。通过将混合物倾倒入 5-10% 碳酸氢钠水溶液中来猝灭反应。分离有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发溶剂, 得到环丁烷羧酸乙基酰胺 (ethylamide) 浅黄色液体, 其在室温下静置固化。

[0859] 而后, 在氮气氛围下, 将氢化铝锂 (30 毫升, 2M 的 THF 溶液) 慢慢地加入到环丁烷羧酸乙基酰胺 (4.45 克, 35mmol) 的无水 THF (10 毫升) 溶液中。在 20℃ 搅拌 1 小时之后, 将反应平缓地回流 3 小时。冷却到室温之后, 用 1N 氢氧化钠水溶液猝灭反应, 过滤, 将沉淀用乙醚洗涤。将合并的滤液浓缩, 得到环丁基甲基-乙基-胺无色液体 (2.0 克), 产率: 50%。

[0860] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): d 2.61-2.54 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.04-1.56 (m, 6H), 1.22 (bs, 1H), 1.07 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0861] 步骤 (iii): 6-(环丁基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-5-甲醛的合成

[0862]



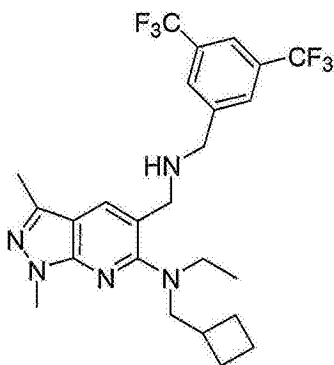
[0863] 在氮气氛围中, 将碳酸钾 (0.83 克, 6mmol) 加入到 6-氯-1,3-二甲基-1H-吡啶并

[3,4-b] 吡啶 -5- 甲醛 (1.04 克, 5.0mmol) 和环丁基甲基 - 乙基 - 胺 (0.8 克, 7.0mmol) 的无水 DMF (8 毫升) 溶液中。在室温下搅拌 0.5 小时之后, 将反应混合物在 80℃ 加热 14 小时。而后, 将反应冷却到室温, 加入水 (30 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升), 并从含水混合物中分离出有机层。用盐水洗涤有机提取物, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂。将残余物通过色谱纯化, 使用硅胶 (200-400 目), 用 20-60% 己烷 : 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物浅黄色液体 (1.23 克), 产率 : 87%。

[0864] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : d 9.99 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 4H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04-1.60 (m, 6H), 1.25 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H)。

[0865] 步骤 (iv) : {5-[3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基]-甲基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -6-基}-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0866]

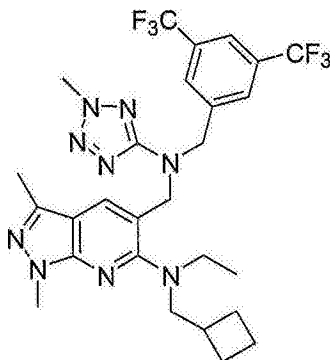


[0867] 向 6-(环丁基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -5- 甲醛 (0.38 克, 1.3mmol) 和二(三氟甲基)-苄胺 (0.32 克, 1.3mmol) 的无水 MeOH (5.0 毫升) 溶液中加入冰醋酸 (0.2 毫升), 并将得到的混合物在室温下搅拌 20 分钟。慢慢地加入氰基硼氢化钠 (sodium cyanoborohydride) (0.245 克, 4mmol), 并将反应在室温下搅拌过夜。真空蒸发挥发物之后, 将水 (30 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 加入到残余物中, 分离有机层。将有机层收集, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂。将残余物通过色谱纯化, 使用硅胶 (200-400 目), 用 1-5% CH_2Cl_2 : MeOH 洗脱, 得到标题化合物无色液体 (0.265 克), 产率 : 40%。

[0868] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : d 7.96-7.88 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.87-1.46 (m, 6H), 1.06 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H)。

[0869] 步骤 (v) : (5-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 -6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0870]



[0871] 在室温下,将无水碳酸钾 (0.138 克,1mmol) 加入到 {5-[3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基]-甲基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-环丁基甲基-乙基-胺 (0.25 克,0.49mmol) 和溴化氰 (0.106 克,1mmol) 的无水 MeOH 溶液中。搅拌 2 小时之后,真空蒸发挥发物。将水 (30 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 加入到残余物中,并从含水混合物中分离出有机层。用盐水洗涤有机提取物,用硫酸钠干燥,真空蒸发溶剂。

[0872] 在室温,将粗残余物溶于无水 DMF (4.5 毫升) 中,并向此溶液中加入叠氮化钠 (0.195 克,3.0mmol) 和氯化铵 (0.16 克,3.0mmol)。在室温下搅拌 15 分钟之后,将反应混合物在 95℃ 加热 5 小时。而后,将反应混合物冷却到室温,加入水 (30 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升),分离有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空蒸发溶剂。在室温,加入 NaOH 水溶液 (1N),以溶解残余物。向此溶液中顺序地加入二氯甲烷 (6 毫升)、硫酸二甲酯 (0.1 毫升,1mmol)、四丁基溴化铵 (0.01-0.02 克),并将得到的混合物搅拌过夜。然后分离有机层,并用二氯甲烷 (2x20 毫升) 反萃取水层。将合并的有机提取物用盐水洗涤,真空蒸发溶剂。将残余物通过色谱纯化,使用硅胶 (200-400 目),用 5-20% 己烷:EtOAc 洗脱,得到标题化合物无色粘稠液体 (0.06 克),产率:21%。

[0873] 纯度:99.58 % (HPLC:YMC C8,30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 24.01min)。

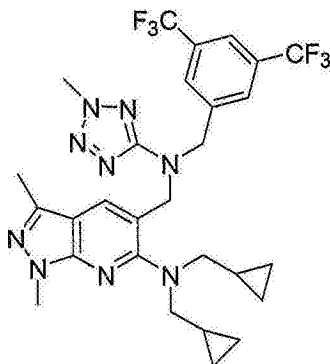
[0874] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (d, J=7.26Hz, 2H), 3.14 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.04Hz, 3H)。

[0875] MS (ESI) m/z 596 (M+1)⁺。

[0876] 实施例 2

[0877] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[0878]



[0879] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用双-环丙基甲基-胺(按照 U. S. 专利 No. 3, 546, 295 公开的文献方法制备)代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色粘稠液体(0.17 克),产率:28%。

[0880] 纯度:98.29 % (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 20.72min)

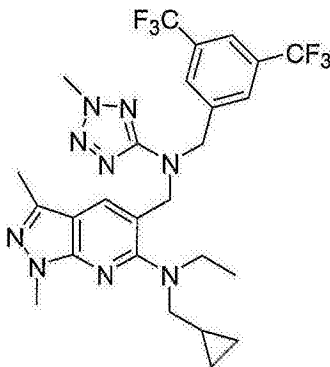
[0881] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.59(m, 4H), 4.86(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.12(d, J=6.58Hz, 4H), 2.39(s, 3H), 0.99-0.87(m, 2H), 0.38-0.33(m, 4H), 0.07-0.032(m, 4H)。

[0882] MS(ESI)m/z 608(M+1)⁺。

[0883] 实施例 3

[0884] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-乙基-胺的合成

[0885]



[0886] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用环丙基甲基-乙基-胺(按照 U. S. 专利 No. 3, 546, 295 公开的方法制备)代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色粘稠液体(0.2 克),产率:37%。

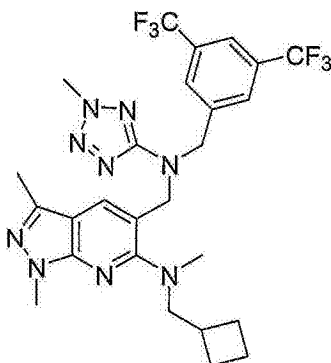
[0887] 纯度:98.19 % (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 16.17min)。

[0888] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.61(m, 4H), 4.80(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.30(q, J=7.04Hz, 2H), 3.03(d, J=6.59Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 1.07(t, J=7.04Hz, 3H), 0.99-0.88(m, 1H), 0.40-0.35(m, 2H), 0.07-0.049(m, 2H). MS(ESI)m/z 582(M+1)⁺。

[0889] 实施例 4

[0890] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,

3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-甲基-胺的合成
[0891]



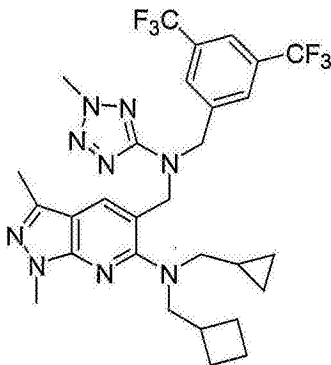
[0892] 按照实施例1所述方法,在步骤(iii)中使用环丁基甲基-甲基-胺(按照实施例1步骤(ii)所述方法,使用甲胺代替乙胺,获得的无色液体)代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色粘稠液体(0.23克),产率:31%。

[0893] 纯度:98.78% (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 18.6min)

[0894] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.58(m, 4H), 4.76(s, 2H), 4.56(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.12(d, J=7.04Hz, 2H), 2.78(s, 3H), 2.58-2.44(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.98-1.55(m, 6H)。MS(ESI)m/z 582(M+1)⁺。

[0895] 实施例5

[0896] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-环丙基甲基-胺的合成
[0897]



[0898] 按照实施例1所述方法,在步骤(iii)中使用环丁基甲基-环丙基甲基-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物浅黄色固体(0.106克),产率:15%, mp 84-85℃。

[0899] 纯度:95.76% (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 25.44min)。

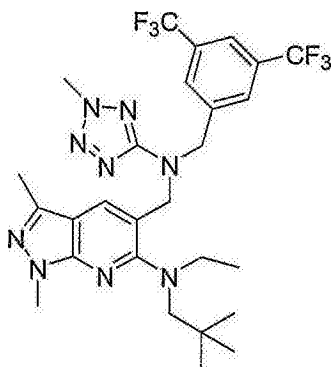
[0900] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.69(s, 1H), 7.63-7.58(m, 3H), 4.82(s, 2H), 4.60(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.32(d, J=7.04Hz, 2H), 2.97(d, J=6.59Hz, 2H), 2.54-2.43(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.86-1.50(m, 6H), 0.92-0.86(m, 1H), 0.41-0.35(m, 2H), 0.066-0.016(m, 2H)。

[0901] MS(ESI)m/z 622(M+1)⁺。

[0902] 实施例6

[0903] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,

3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-(2,2-二甲基-丙基)-乙基-胺的合成
[0904]



[0905] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用 2,2-二甲基-丙基-乙基-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色固体 (0.28 克),产率:41%,mp 72-73℃。

[0906] 纯度:95.57% (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 21.15min)

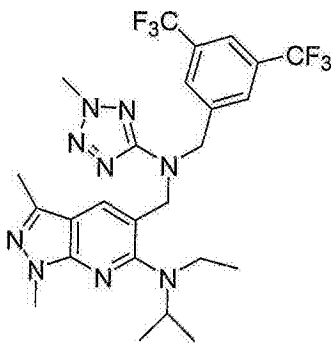
[0907] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.74(s, 1H), 7.64-7.59(m, 3H), 4.83(s, 2H), 4.68(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.38(s, 2H), 3.01(q, J=7.04Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 1.02(t, J=7.04Hz, 3H), 0.63(s, 9H)。

[0908] MS(ESI)m/z 598(M+1)⁺。

[0909] 实施例 7

[0910] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-异丙基-胺的合成

[0911]



[0912] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用乙基-异丙胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色粘稠液体 (0.23 克),产率:38%。

[0913] 纯度:99.05% (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 17.9min)。

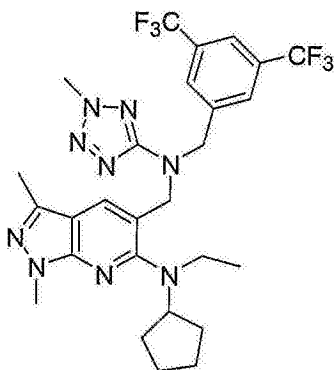
[0914] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.61(m, 4H), 4.77(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.48-3.32(m, 3H), 2.40(s, 3H), 1.08(d, J=5.67Hz, 6H), 0.95(t, J=6.82Hz, 3H)。

[0915] MS(ESI)m/z 570(M+1)⁺。

[0916] 实施例 8

[0917] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,

3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基-乙基-胺的合成
[0918]



[0919] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用环戊基-乙胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色固体 (0.14 克),产率:30%, mp 43-44℃。

[0920] 纯度:95.57% (HPLC:YMC C8,20:80[KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 5.81min)

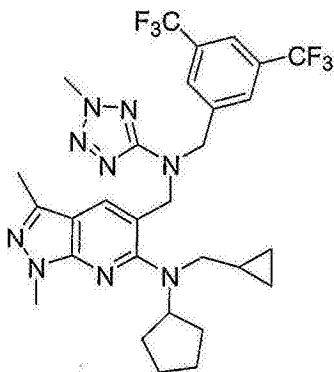
[0921] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.59 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.22 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.76-1.32 (m, 8H), 0.90 (t, J=7.04Hz, 3H)。

[0922] MS (ESI) m/z 596 (M+1)⁺。

[0923] 实施例 9

[0924] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基-环丙基甲基-胺的合成

[0925]



[0926] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用环戊基-环丙基甲胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色液体 (0.25 克),产率:46%。

[0927] 纯度:86.56% (HPLC:YMC C8,20:80[KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 9.10min)

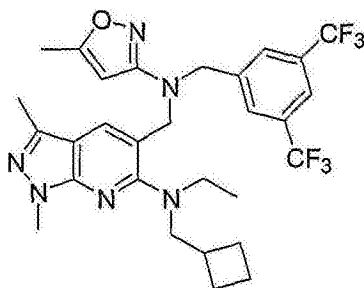
[0928] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.64 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.05 (d, J=6.58Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.42 (m, 8H), 0.88-0.74 (m, 1H), 0.25-0.21 (m, 2H), (-0.084)-(-0.102) (m, 2H)。

[0929] MS (ESI) m/z 622 (M+1)⁺。

[0930] 实施例 10

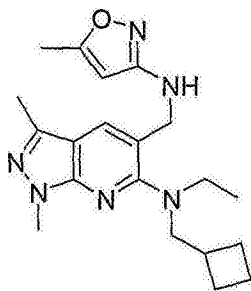
[0931] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0932]



[0933] 步骤(i): 环丁基甲基-(1,3-二甲基-5-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-胺的合成

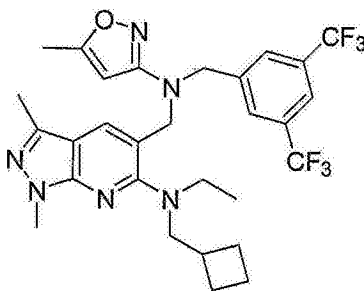
[0934]



[0935] 在氮气氛围中,将 5-甲基-异噁唑-3-基胺(0.37 克,3.8mmol)加入到 6-(环丁基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(0.54 克,1.9mmol)的无水氯仿(20 毫升)和醋酸(0.2 毫升)溶液中。在室温搅拌 15 分钟之后,慢慢地加入三乙酰氧基硼氢化钠(sodium triacetoxyborohydride)(1.20 克,5.7mmol),并将该混合物在 RT 下搅拌过夜。真空蒸发氯仿之后,将水(30 毫升)和乙酸乙酯(30 毫升)加入到残余物中。分离有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,得到标题化合物,其不用进一步纯化就可以使用。

[0936] 步骤(ii):(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0937]



[0938] 将氢化钠[0.06 克,(在矿物油中的 60%分散体)]加入到环丁基甲基-(1,3-二甲基-5-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-胺(0.225 克,0.6mmol)的无水 DMF(3 毫升)溶液中,同时在室温下搅拌。将该混合物搅拌 1 小时之后,慢慢地加入 3,5-二(三氟甲基)苄基溴(0.13 毫升,0.7mmol),并再持续搅拌 12 小时。加入乙酸乙酯(30 毫升)和水(30 毫升),并分离各层。用乙酸乙酯(2x 30 毫升)反萃取水层。用盐水洗涤合并的有机提取物,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。将粗残余物通过色谱纯化,使用硅胶(200-400 目),用 25-50%己烷:乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物

无色粘稠液体 (0.10 克), 产率 :29%。

[0939] 纯度 :98.52 % (HPLC :YMC C8,30:70 [KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 29.71min)。

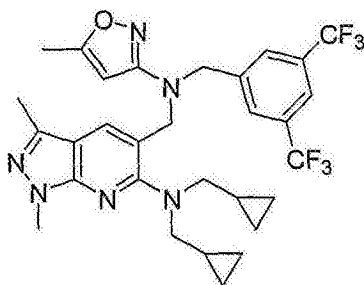
[0940] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.73 (s, 1H), 7.68–7.65 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20 (d, J=7.04Hz, 2H), 3.10 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85–1.56 (m, 6H), 1.05 (t, J=7.04Hz, 3H)。

[0941] MS(ESI)m/z 595 (M+1)⁺。

[0942] 实施例 11

[0943] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[0944]



[0945] 除下列步骤外,按照实施例 10 所述方法,获得标题化合物无色粘稠液体:1) 步骤(i):使用 6-(双-环丙基甲基氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛,代替 6-(环丁基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛;2) 步骤(ii):分别使用叔丁醇钠和无水 THF 代替氢化钠和 DMF, (0.03 克), 产率:19%。

[0946] 纯度 :92.72 % (HPLC :YMC C8,30:70 [KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 26.04min)。

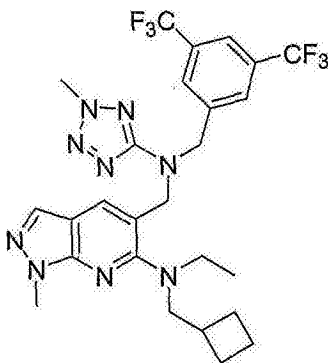
[0947] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.72–7.66 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.08 (d, J=6.59Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.81–0.94 (m, 2H), 0.38–0.34 (m, 4H), 0.066–0.0314 (m, 4H)。

[0948] MS(ESI)m/z 607 (M+1)⁺。

[0949] 实施例 12

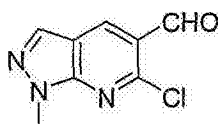
[0950] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0951]



[0952] 步骤(i):6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛的合成

[0953]

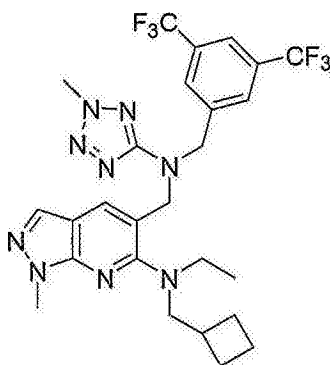


[0954] 在 5-10℃,用 10 分钟将水合肼 (9.7 毫升,200mmol) 加入到激烈搅拌的丙烯腈 (13.5 毫升,205mmol) 的无水 EtOH(105 毫升) 大力搅拌溶液中。加入完成之后,将反应在室温搅拌 24 小时,而后冷却到 5-10℃,然后缓慢的加入低聚甲醛 (6.4 克,220mmol)。将得到的混合物在室温下继续再搅拌 3 小时。真空蒸发乙醇,得到粘稠的黄色油状物,将其用 1-丙醇 (30 毫升) 稀释。向此溶液中加入固体 NaOH(0.2 克),并将该混合物回流加热 4 小时。挥发物蒸发之后,通过硅胶过滤暗褐色油,并用 1-5% CH₂Cl₂:MeOH 洗涤。将合并的滤液蒸发,得到浅黄色液体。将该液体化合物溶于乙酸酐 (15.2 毫升) 中,并在 100℃加热 3 小时。而后,将反应混合物冷却到室温,加入三氯化磷 (49.0 毫升,540mmol),而后用 30 分钟时间慢慢地加入 DMF (31.0 毫升)。在室温搅拌该混合物 30 分钟之后,在 100℃加热反应 5 小时,然后冷却到室温,并慢慢地倾倒在冰水中,用 CH₂Cl₂(3x50 毫升) 萃取。将合并的有机提取物用硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物,用 1-5% CH₂Cl₂:MeOH 洗脱,得到 6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛浅黄色油状物 (1.8 克),产率:6%。

[0955] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 10.5(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.16(s, 1H), 4.15(s, 3H)。

[0956] 步骤(ii):(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0957]



[0958] 除在步骤(iii)中使用 6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛代替 6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛之外,按照实施例 1 所述方法,获得标题化合物无色粘稠液体 (0.49 克),产率:42%。

[0959] 纯度:98.82% (HPLC:YMC C8,20:80[KH₂PO₄(0.01M,pH 3.2):CH₃CN], R_t 9.08min)

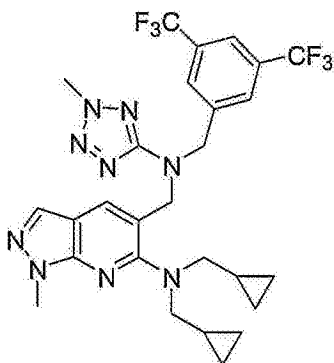
[0960] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.71-7.69(m, 3H), 7.61(s, 2H), 4.76(s, 2H), 4.59(s, 2H), 4.21(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.22(d, J=7.04Hz, 2H), 3.18(q, J=7.04Hz, 2H), 2.52-2.48(m, 1H), 1.87-1.70(m, 4H), 1.61-1.50(m, 2H), 1.06(t, J=7.04Hz, 3H)。

[0961] MS(ESI)m/z 582(M+1)⁺。

[0962] 实施例 13

[0963] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲

基}-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺的合成
[0964]



[0965] 除在步骤(iii)中使用双-环丙基甲基-胺代替环丁基甲基-乙胺,并用6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛代替6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛之外,按照实施例1所述方法,获得标题化合物浅黄色油状物(0.31克),产率:60%。

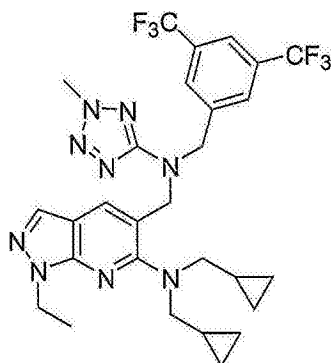
[0966] 纯度:97.38% (HPLC:YMC C8,30:70[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 31.25min)

[0967] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.67(m, 3H), 7.60(s, 2H), 4.82(s, 2H), 4.60(s, 2H), 4.19(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.11(d, J=6.59Hz, 4H), 0.97-0.87(m, 2H), 0.38-0.32(m, 4H), 0.059-0.006(m, 4H)。

[0968] MS(ESI)m/z 594(M+1)⁺。

[0969] 实施例14

[0970] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-双-环丙基甲基-胺的合成
[0971]



[0972] 除在步骤(iii)中使用双-环丙基甲基-胺代替环丁基甲基-乙胺,并用6-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛代替6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛之外,按照实施例1所述方法,获得标题化合物无色油状物(0.37克),产率:45%。

[0973] 纯度:96.36% (HPLC:YMC C8,20:80[KH₂PO₄(0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 26.80min)

[0974] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.64(m, 5H), 4.85(s, 2H), 4.63(s, 2H), 4.50(q, J=7.27Hz, 2H), 4.21(s, 3H), 3.12(d, J=6.36Hz, 4H), 1.56(t, J=7.27Hz, 3H), 0.97-0.87(m,

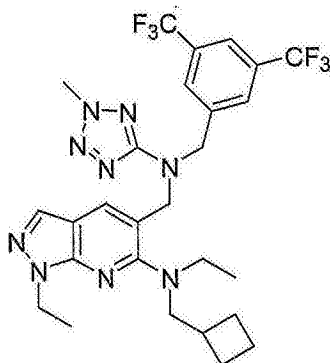
2H), 0.37-0.34 (m, 4H), 0.065-0.035 (m, 4H)。

[0975] MS(ESI) m/z 608 (M+1)⁺。

[0976] 实施例 15

[0977] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]甲基)-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[0978]



[0979] 除在步骤 (iii) 中使用 6-氯-1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛代替 6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛之外,按照实施例 1 所述方法,获得标题化合物无色粉末 (0.36 克),产率:36%。Mp 76-77℃。

[0980] 纯度:97.85% (HPLC:YMC C8,20:80 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 9.81min)。

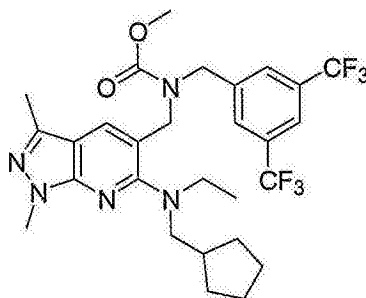
[0981] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.71 (m, 3H), 7.63 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.27Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.87-1.47 (m, 9H), 1.06 (t, J=7.04Hz, 3H)。

[0982] MS(ESI) m/z 596 (M+1)⁺。

[0983] 实施例 16

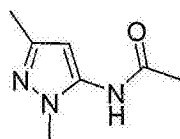
[0984] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[0985]



[0986] 步骤 (i):N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺的合成

[0987]



[0988] 在 0℃,将吡啶 (7.1 毫升,90mmol) 加入到 2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基胺 (10 克,

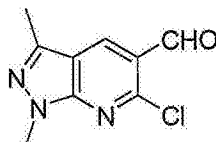
90mmol) 的乙酸酐 (46 毫升) 溶液中, 并将得到的混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空中除去溶剂, 得到标题化合物淡褐色的液体 (13.7 克), 产率: 100%。

[0989] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.91 (bs, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.67-3.56 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 6H)。

[0990] ES-MS m/z 154 ($M^+ + 1$, 100%)。

[0991] 步骤 (ii): 6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛的合成

[0992]



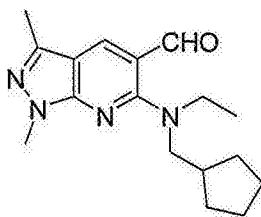
[0993] 在氮气氛围中, 伴随着搅拌, 将 N-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-乙酰胺 (13.7 克, 89mmol) 和三氯化磷 (68.4 毫升, 44.5mmol, 使用之前蒸馏) 的混合物在 90-95°C 加热 2 小时, 而后在相同温度下用 20 分钟缓慢的加入 DMF (19.6 毫升, 26.7mmol)。搅拌 3 小时之后, 将反应冷却到 0°C, 慢慢地加入碎冰, 继续搅拌 30 分钟。滤出得到的固体, 用水和石油醚洗涤, 得到浅黄色固体 (7.8 克), 产率: 43%。

[0994] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[0995] CI-MS m/z 210 ($M^+ + 1$, 100%)。

[0996] 步骤 (iii): 6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛的合成

[0997]



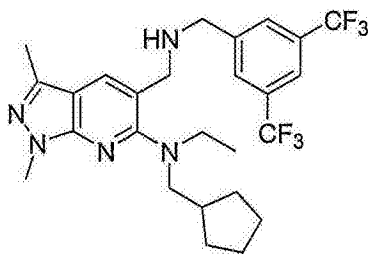
[0998] 在室温下, 将 6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛 (5 克, 0.023 摩尔) 和碳酸钾 (9.9 克, 0.0717 摩尔) 在 DMF (75 毫升) 中的悬浮液搅拌 20 分钟。然后加入环戊基甲基乙基胺 (4.25 克, 33.0mmol), 并将反应回流 8 小时。将反应冷却到室温之后, 将水 (500 毫升) 加入到反应混合物中, 并用乙酸乙酯 (3x 400 毫升) 萃取, 干燥并浓缩合并的有机层。将残余物用硅胶 (100-200 目) 柱色谱纯化。用 10% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到无色胶状物质的纯产物 (76%)。

[0999] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 8H), 1.18 (t, $J=14.0\text{Hz}$, 3H)。

[1000] ES-MS m/z 301 ($M^+ + 1$, 80%)。

[1001] 步骤 (iv): {5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1002]



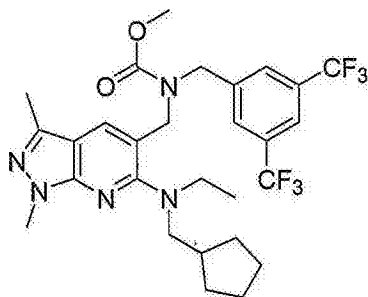
[1003] 在室温下,将 6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛 (5.3 克,17.0mmol) 和 3,5-二(三氟甲基)苄胺 (4.7 克,0.019 摩尔) 的混合物在 MeOH 和醋酸 (2 滴) 中搅拌 30 分钟。冷却到 0℃ 之后,在大约 10 分钟内慢慢地加入氰基硼氢化钠 (2.2 克,35.0mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后,将反应混合物真空浓缩。将水 (50 毫升) 加入到残余物中,搅拌 30 分钟。滤出固体,用水而后石油醚洗涤,真空干燥,得到无色固体 (72%)。

[1004] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.89–7.86 (m, 4H), 4.19–4.08 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.27–3.20 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.62–1.41 (m, 8H), 1.11 (t, $J=14.0\text{Hz}$, 3H)。

[1005] ES-MS m/z 528 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1006] 步骤 (v) : (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1007]



[1008] 在室温下,将 {5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-环戊基甲基-乙基-胺 (0.25 克,0.47mmol) 和碳酸钾 (0.19 克,1.4mmol) 在 THF (10 毫升) 中的混合物搅拌 20 分钟。而后,加入氯甲酸甲酯 (0.55 毫升,0.7mmol),并继续搅拌过夜。向该混合物中加入水 (100 毫升),将产物用乙酸乙酯 (3x100 毫升) 萃取。将有机提取物合并,浓缩,用柱色谱 (230–400 目硅胶) 纯化残余物。用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到无色胶状物质的纯产物 (55%)。

[1009] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.73–7.54 (m, 4H), 4.64–4.36 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.13–3.08 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.56–1.25 (m, 8H), 1.03 (t, $J=14.0\text{Hz}$, 3H)。

[1010] ES-MS m/z : 586 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1011] IR (纯 (neat)) cm^{-1} : 3498, 2957, 2346, 2185, 1623, 1457, 1370, 1278, 1191, 1133, 907。

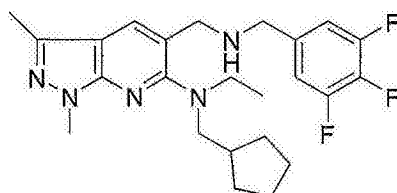
[1012] 实施例 17

[1013] 环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨

基]-甲基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺的合成

[1014] 步骤(i):环戊基甲基-乙基-{5-[(3,4,5-三氟-苄基氨基)-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-胺的合成

[1015]



[1016] 将实施例 16 的步骤(iii)中获得的 6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(0.30 克,1.00mmol)、3,4,5-三氟苄胺(0.161 克,1.0mmol)和醋酸(0.120 克,2.0mmol)加入到 25 毫升圆底烧瓶中,而后加入 5 毫升 MeOH。将混合物在 25-35℃搅拌 15 分钟。然后以分批方式加入氰基硼氢化钠(0.189 克,3.0mmol)。在室温搅拌该混合物 1 小时之后,真空除去 MeOH,并将水加入到粗混合物中。用乙酸乙酯(3x50 毫升)萃取混合物,将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到油状产物(0.44 克),产率:90%。

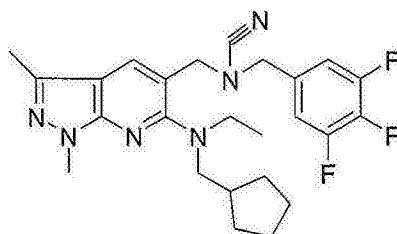
[1017] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ 7.98(s, 1H), 7.09(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.27(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.95(s, 2H), 3.20-3.16(m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.48-2.42(m, 1H), 1.87-1.42(m, 8H), 1.05(t, $J=7.3\text{MHz}$, 3H), 0.88-0.85(m, 1H)。

[1018] MS m/z (CI-MS): 432($M^+ + 1$, 100%)。

[1019] IR(cm^{-1}): 2928, 1612

[1020] 步骤(ii):[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基-(3,4,5-三氟-苄基)-氨腈的合成

[1021]

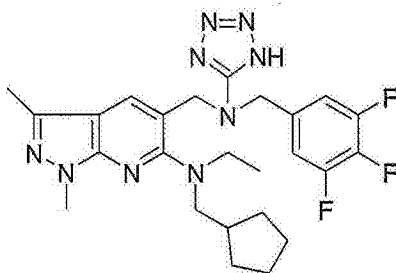


[1022] 在氮气氛围中,向环戊基甲基-乙基-{5-[(3,4,5-二氟-苄基氨基)-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-胺(0.450 克,1.0mmol)的 MeOH(15 毫升)溶液中加入碳酸氢钠(0.168 克,2.0mmol),而后加入溴化氰(0.126 克,1.20mmol),并将该混合物在室温搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物真空浓缩,并将残余物溶于水中,用乙酸乙酯(3x20 毫升)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并浓缩,得到粗产物。将粗品用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化,使用 10% 乙酸乙酯和石油醚洗脱,得到油状标题化合物(59%)。

[1023] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.88(s, 1H), 6.90-6.86(m, 2H), 4.29(s, 2H), 3.97(s, 5H), 3.21-3.14(m, 4H), 2.56-2.48(m, 4H), 1.95-1.72(bs, 4H), 1.53-1.12(m, 4H), 1.07(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1024] MS m/z (CI-MS): 457($M^+ - 16$, 100%)。

[1025] 步骤 (iii): 环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺的合成 [1026]

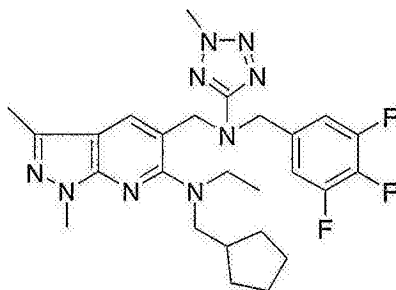


[1027] 向 [6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基-(3,4,5-三氟-苄基)-氨脒 (0.280 克, 0.590mmol) 和氯化铵 (0.160 克, 2.95mmol) 的无水 DMF (10 毫升) 搅拌悬浮液中加入叠氮化钠 (0.195 克, 2.95mmol), 并在 100℃ 将反应混合物加热过夜。将反应混合物冷却至室温之后, 加入冰水, 搅拌该混合物 30 分钟, 而后用乙酸乙酯 (3x 50 毫升) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 蒸发, 得到油状产物 (90%)。

[1028] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.38 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.27 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.89-1.57 (bs, 8H), 1.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1029] MS m/z (CI-MS): 500 (M^+-13 , 100%)。

[1030] 步骤 (iv): 环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺的合成 [1031]



[1032] 向环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺 (0.420 克, 0.818mmol) 的水 (4 毫升) 悬浮液中加入氢氧化钠 (0.065 克, 1.630mmol), 并将得到的混合物在室温搅拌 15 分钟。而后, 向反应混合物中顺序加入 DCM (5 毫升)、硫酸二甲酯 (0.113 克, 0.90mmol) 和溴化四丁基铵 (0.013 克, 0.050mmol)。将反应在室温下搅拌 0.5 小时。将水层与有机层分离, 用 DCM (3x10 毫升) 反萃取水层, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩。将残余物用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化, 使用 5% EtOAc 和石油醚洗脱, 得到环戊基甲基-乙基-(5-[(3,4,5-三氟-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺的浅黄色固体 (45%), mp: 100℃。

[1033] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.05 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

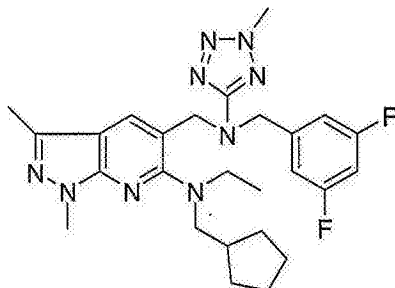
[1034] MS m/z (CI-MS) 514 ($M^+ - 13$, 100%)。

[1035] IR(cm^{-1}) : 2926, 1528。

[1036] 实施例 18

[1037] 环戊基甲基 - 乙基 - (5- {[(3,5- 二氟 - 苄基) - (2- 甲基 - 2H- 四唑 - 5- 基) - 氨基] - 甲基} - 1,3- 二甲基 - 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 - 6- 基) - 胺的合成

[1038]



[1039] 按照实施例 17 所述方法,在步骤 (i) 中使用 3,5- 二氟苄胺代替 3,4,5- 三氟苄胺,获得标题化合物。

[1040] 纯度 : 96.93%。

[1041] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.62 (s, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.42 (m, 8H), 1.08-1.02 (m, 3H)。

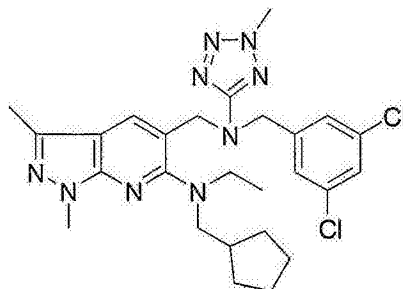
[1042] MS m/z (CI-MS) 510 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1043] IR(KBr, cm^{-1}) : 2932, 2864, 1599。

[1044] 实施例 19

[1045] 环戊基甲基 - (1,3- 二甲基 - 5- {[(2- 甲基 - 2H- 四唑 - 5- 基) - (3,5- 二氯苄基) - 氨基] - 甲基} - 1H- 吡唑并 [3,4-b] 吡啶 - 6- 基) - 乙基 - 胺的合成

[1046]



[1047] 按照实施例 17 所述方法,在步骤 (i) 中使用 3,5- 二氯苄胺代替 3,4,5- 三氟苄胺,获得标题化合物。

[1048] 纯度 : 95.0%。

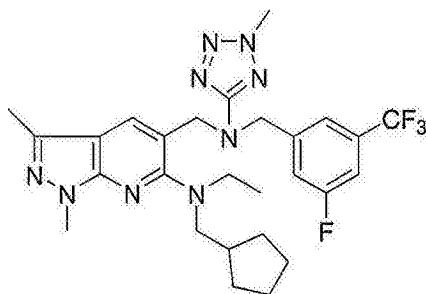
[1049] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.57 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.67 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.58-1.43 (m, 8H), 1.10-1.02 (m, 4H)。

[1050] MS m/z (CI-MS) 541 (M^+ , 100%)。

[1051] 实施例 20

[1052] 环戊基甲基 - 乙基 - (5- {[(3- 氟 - 5- 三氟甲基 - 苄基) - (2- 甲基 - 2H- 四

唑-5-基)-氨基]-甲基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺的合成
[1053]



[1054] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iv) 中使用 3-氟-5-三氟甲基-苄胺代替 3,5-双-三氟甲基苄胺、在步骤 (iii) 中使用环丙基甲基-乙基-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物。

[1055] 纯度:95.72%。

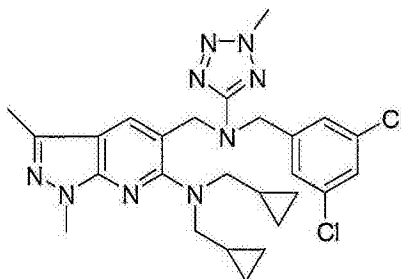
[1056] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): d 7.61(s, 1H), 7.18-7.09(m, 3H), 4.76(s, 2H), 4.55(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.17-3.11(m, 4H), 2.40(s, 3H), 1.58-1.41(m, 8H), 1.19-1.02(m, 3H)。

[1057] MS m/z (CI-MS) 560 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1058] IR(KBr, cm^{-1}): 2954, 2867, 1610, 1583, 1344, 1132。

[1059] 实施例 21

[1060] 双-环丙基甲基-(5-[(3,5-二氯苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-胺的合成
[1061]



[1062] 按照实施例 1 的实验方法制备标题化合物,只是使用双-环丙基甲基-乙胺代替实施例 1 的步骤 (iii) 中的环丁基甲基乙胺、使用 3,5-二氯苄胺代替实施例 1 的步骤 (iv) 中的二(三氟甲基)-苄胺。

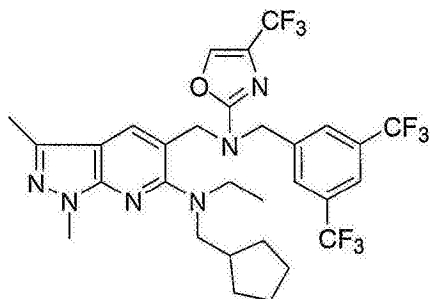
[1063] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): d 7.64(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.15(s, 2H), 4.81(s, 2H), 4.46(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.13-3.12(m, 4H), 2.42(s, 3H), 0.98-0.94(m, 2H), 0.40-0.38(m, 4H), 0.097-0.058(m, 4H)。

[1064] MS m/z (ES-MS) 540 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1065] IR(cm^{-1}): 3384, 2925, 1582。

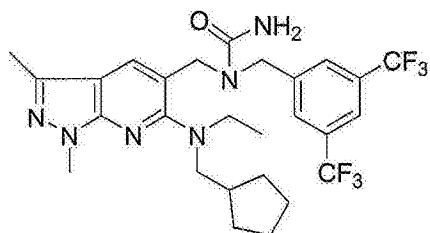
[1066] 实施例 22

[1067] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-三氟甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]-吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成
[1068]



[1069] 步骤(i): 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-脲的合成

[1070]



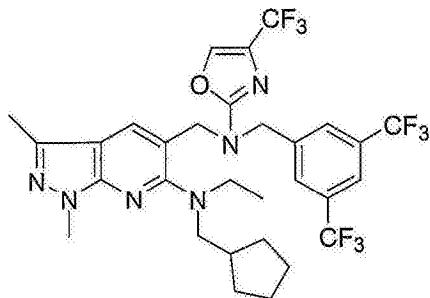
[1071] 在 0℃, 向搅拌的 [6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨脒 (0.50 克, 0.880mmol) 的乙醇 (15 毫升) 溶液中加入 H₂O₂ (1.5 毫升) 和饱和 KOH (0.70 克, 11.97mmol) 水溶液。将该混合物慢慢地加热回流。2 小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 加入水 (10 毫升), 并将产物用乙酸乙酯 (3x40 毫升) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 蒸发, 得到粗残余物。将粗残余物用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化, 使用 10% 乙酸乙酯和石油醚洗脱, 得到粘稠油状的标题化合物 (60%)。

[1072] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.54-1.40 (m, 8H), 1.06-1.03 (m, 4H)。

[1073] IR (cm⁻¹): 3198, 2955, 1668, 1278, 1130。

[1074] 步骤(ii): (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-三氟甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1075]



[1076] 向搅拌的 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-脲 (0.250 克, 0.430mmol) 的叔丁醇 (10 毫升) 溶液中加入 1,1,1-三氟甲基乙酰溴 (0.20 克, 0.480mmol)。将该混合物回流 3 小时, 而后冷却至室温。真空浓缩之后, 将水 (10 毫升) 加入到残余物中, 用乙酸乙酯 (3x25 毫

升) 萃取产物。用硫酸钠干燥合并的有机层, 在真空中浓缩, 得到粗残余物, 将其用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化, 使用 5% 乙酸乙酯和石油醚, 得到标题化合物白色固体 (20%), mp: 139°C。

[1077] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 8H), 1.07-1.03 (m, 4H)。

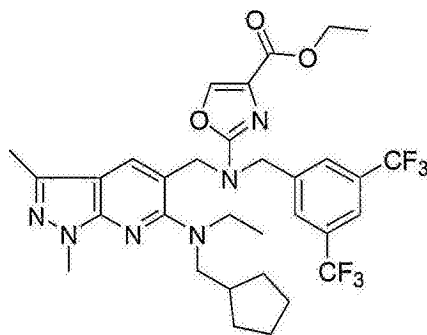
[1078] MS m/z (ES-MS) 663 ($\text{M}^+ + 1$, 100%)。

[1079] IR (cm^{-1}): 2938, 1640, 1279, 1136。

[1080] 实施例 23

[1081] (2-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]-吡啶-5-基甲基]-氨基)-噁唑-4-羧酸乙酯的合成

[1082]



[1083] 向冰冷冷却的 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基]-脒 (1.20 克, 2.10mmol) 的乙醇 (10 毫升) 溶液中加入 3-溴-2-氧代-丙酸乙酯 (0.612 克, 3.150mmol)。搅拌该混合物, 同时使温度达到室温, 而后将反应混合物回流 8 小时, 而后冷却至室温。将反应挥发物蒸发之后, 加入水 (10 毫升), 并将产物用乙酸乙酯 (3x 50 毫升) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 蒸发, 得到粗残余物, 将其用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化, 使用 5% 乙酸乙酯和石油醚洗脱, 得到黄色糊状的标题产物 (6%)。

[1084] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.62-1.20 (m, 11H), 1.03 (t, J=6.9Hz, 3H)。

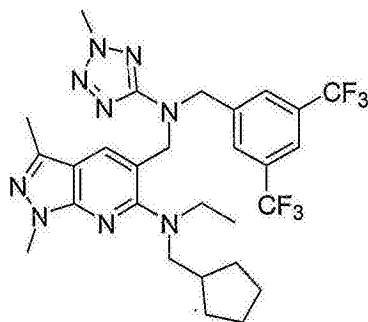
[1085] MS m/z (ES-MS) 667 ($\text{M}^+ + 1$, 100%)。

[1086] IR (cm^{-1}): 2925, 1612, 1278, 1137。

[1087] 实施例 24

[1088] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1089]



[1090] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用环戊基甲基-乙基-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得淡橙色固体的标题化合物 (56%), mp :84-86°C。

[1091] 纯度 :99%。

[1092] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.70-7.61(m, 4H), 4.79(s, 2H), 4.61(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.17-3.11(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.13-2.04(m, 1H), 1.58-1.40(m, 8H), 1.06(t, J=14.0Hz, 3H)。

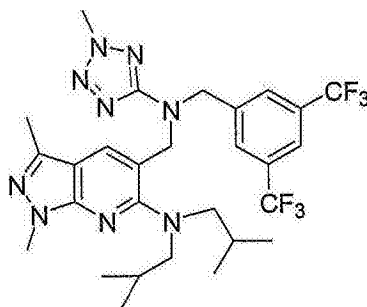
[1093] ES-MS m/z :610 (M^+ +1, 100%)。

[1094] IR(纯) cm^{-1} :3447, 2955, 2866, 1610, 1582, 1563, 1403, 1361, 1281, 1170, 1131, 900, 706, 682。

[1095] 实施例 25

[1096] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-二异丁基-胺的合成

[1097]



[1098] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用二异丁基-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得胶状液体状标题化合物 (0.395 克),产率 :38%。

[1099] 纯度 :95%。

[1100] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.69(s, 1H), 7.58(s, 2H), 7.55(s, 1H), 4.81(s, 2H), 4.61(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.02-3.00(m, 4H), 2.37(s, 3H), 1.92-1.82(m, 2H), 0.77-0.74(m, 12H)。

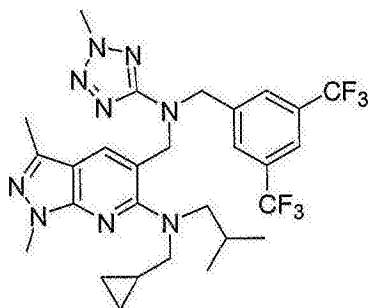
[1101] CI-MS m/z 611 (M^+ +1, 100%)。

[1102] IR(纯) cm^{-1} :2959, 2871, 1612, 1582, 1563, 1514, 1466, 1404, 1380, 1279, 1175, 1138, 1050, 758。

[1103] 实施例 26

[1104] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-异丁基-胺的合成

[1105]



[1106] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用环丙基甲基-异丁基-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色固体 (0.35 克),产率:40%, mp99-101℃。

[1107] 纯度:99%。

[1108] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.59 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.19 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.95 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 0.79-0.78 (m, 6H), 0.41-0.39 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H)。

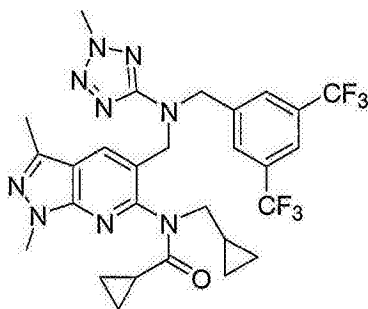
[1109] ES-MS m/z 610 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1110] IR (纯) cm^{-1} : 2928, 1611, 1582, 1380, 1278, 1175, 1136, 902。

[1111] 实施例 27

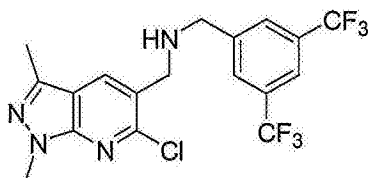
[1112] 环丙烷羧酸 (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺的合成

[1113]



[1114] 步骤 (i): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-胺的合成

[1115]



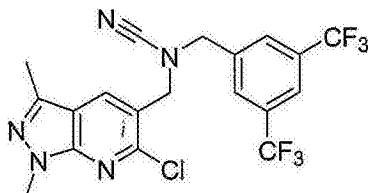
[1116] 在室温下,将 6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛 (6.3 克, 30mmol) 和 3,5-二(三氟甲基)苄胺 (7.3 克, 30mmol) 在 MeOH (75 毫升) 和醋酸 (2 滴) 中的混合物搅拌 30 分钟。然后将反应冷却至 0℃,并在 10 分钟期间内慢慢地加入氰基硼氢化钠 (3.7g, 50mmol)。在室温下搅拌 2 小时之后,将反应混合物浓缩,将水 (50 毫升) 加入到残余物中,并将得到的混合物搅拌 30 分钟。滤出固体产物,用水和石油醚洗涤,真空干燥,得到无色固体 (9.2 克),产率:70%。

[1117] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.94(s, 1H), 7.86(s, 2H), 7.77(s, 1H), 4.04-3.97(m, 7H), 2.54(s, 3H)。

[1118] CI-MS m/z 437($M^+ + 1$, 100%)。

[1119] 步骤(ii) : (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-氨腈的合成

[1120]



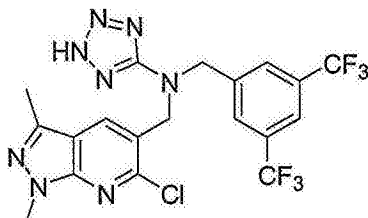
[1121] 在室温下,将化合物(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-胺(9.0g, 0.02mol)、溴化氰(2.60克, 0.024摩尔)和碳酸氢钠(3.50克, 0.04摩尔)在甲醇(150毫升)中的混合物搅拌30分钟。然后浓缩反应混合物,将水(100毫升)加入到残余物中,并另外搅拌该混合物30分钟。滤出得到的固体,用水而后用石油醚洗涤,最后真空干燥,得到无色固体(8.70克),产率:91%。

[1122] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.95(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.79(s, 2H), 4.42-4.40(m, 4H), 4.05(s, 3H), 2.54(s, 3H)。

[1123] CI-MS m/z 462($M^+ + 1$, 30%)。

[1124] 步骤(iii) : (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-(2H-四唑-5-基)-胺的合成

[1125]



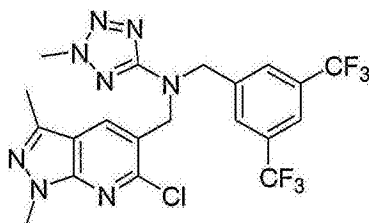
[1126] 将(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-氨腈(8.5克, 10mmol)、叠氮化钠(1.4克, 20mmol)和溴化锌(4.1克, 10mmol)在水(300毫升)中的混合物回流3小时。将反应混合物冷却至室温,加入5%盐酸(50毫升)和乙酸乙酯(500毫升),并将得到的混合物搅拌20分钟,而后分离有机层。将该过程用乙酸乙酯(3x500毫升)重复3次以上。将合并的有机层干燥,浓缩,用柱色谱(230-400目硅胶)纯化残余物。用15%乙酸乙酯/己烷洗脱柱,得到纯产物无色固体(8.3克),产率:90%。

[1127] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.85(s, 1H), 7.67-7.72(m, 3H), 4.87-4.89(m, 4H), 4.01(s, 3H), 2.48(s, 3H)。

[1128] CI-MS m/z 504($M^+ + 1$, 100%)。

[1129] 步骤(iv) : (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-胺的合成

[1130]



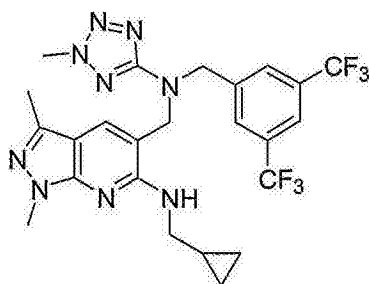
[1131] 在0℃,将(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-(2H-四唑-5-基)-胺(8.5克,10mmol)和氢化钠(0.81克,30mmol)在DMF(150毫升)中的混合物搅拌20分钟。而后,加入碘甲烷(3.5克,20mmol),并将得到的混合物在0-10℃搅拌30分钟。将水(100毫升)加入到反应混合物中,然后将其用乙酸乙酯(3X100毫升)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。将残余物用硅胶柱色谱(230-400目硅胶)纯化。用10%丙酮/己烷洗脱柱,得到纯产物无色固体(6.3克),产率:75%。

[1132] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.85(m, 4H), 4.84-4.89(m, 4H), 4.20(s, 3H), 4.02(s, 3H), 2.48(s, 3H)。

[1133] CI-MS m/z 504(M^+ +1, 100%)。

[1134] 步骤(v):(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-胺的合成

[1135]



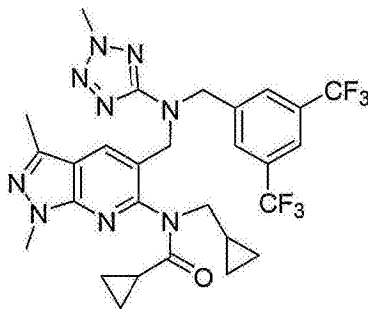
[1136] 在10毫升压力瓶中,制备(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(6-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基甲基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-胺(0.5克,0.9mmol)、叔丁醇钾(0.43克,3mmol)、环丙基甲基胺(0.275克,3mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01克,0.004mmol)、BINAP(0.03克,0.04mmol)的混合物。将压力瓶放置在聚焦微波炉(CEM Discovery)中,并使用250瓦微波功率、在110℃照射20分钟。将混合物冷却至室温之后,将乙酸乙酯(100毫升)加入到瓶中。将有机层用水(3x 100毫升)洗涤,并干燥和浓缩。将得到的油状物用柱色谱纯化,使用硅胶(230-400目),用10%乙酸乙酯/己烷洗脱柱,得到无色固体(0.485克),产率:90%。

[1137] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.69(s, 1H), 7.54(s, 2H), 7.32(s, 1H), 5.80(bs, 1H), 4.67-4.62(m, 4H), 4.21(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.33-3.27(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.02-0.92(m, 1H), 0.46-0.37(m, 2H), 0.17-0.12(m, 2H)。

[1138] ES-MS m/z 554(M^+ +1, 100%)。

[1139] 步骤(vi):环丙烷羧酸(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺的合成

[1140]



[1141] 在 10 毫升反应容器中,制备 (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-胺 (0.25 克, 0.45mmol)、三乙胺 (0.13 克, 1.3mmol) 和环丙烷碳酰氯 (0.28 克, 2.7mmol) 在 THF (5 毫升) 中的混合物,并用 250 瓦微波功率、在 250psi 下、在 80℃照射 2 小时。将容器冷却至室温,并用乙酸乙酯 (100 毫升) 稀释反应混合物。将乙酸乙酯层用水 (3x100 毫升) 洗涤,分离出有机层,用硫酸钠干燥,浓缩。将得到的油状物用柱色谱纯化,使用硅胶 (230-400 目),用 1% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱柱,得到无色固体 (0.147 克),产率:52.5%, mp120-122℃。

[1142] 纯度:98%。

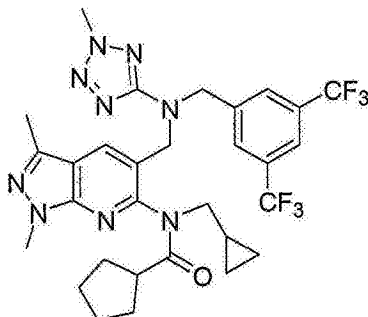
[1143] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.71 (m, 4H), 5.04-4.78 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (d, $J=5.104\text{Hz}$, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 0.79-0.78 (m, 6H), 0.41-0.39 (m, 2H), 0.02-0.00 (m, 2H)。

[1144] ES-MS m/z 622 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1145] IR (纯) cm^{-1} : 3445, 2925, 1648, 1590, 1380, 1278, 1181, 1134, 709, 682。

[1146] 实施例 28

[1147] 环戊烷羧酸 (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺的合成
[1148]



[1149] 按照实施例 27 所述方法,在步骤 (vi) 中使用环戊烷碳酰氯代替环丙烷碳酰氯,获得标题化合物 (纯度 99%) 无色固体 (0.085 克),产率:48.2%, mp88-90℃。纯度:99%。

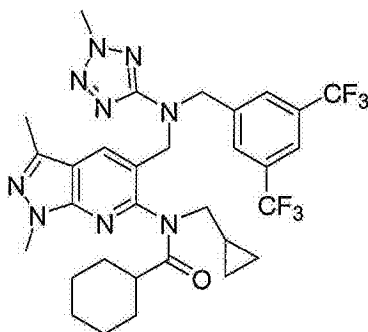
[1150] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.70 (m, 4H), 4.88-4.74 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.87-1.25 (m, 8H), 0.96 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。

[1151] ES-MS m/z 650 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1152] IR (纯) cm^{-1} : 3444, 2954, 1657, 1565, 1392, 1365, 1279, 1180, 1130, 1021, 897。

[1153] 实施例 29

[1154] 环己烷羧酸 (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-环丙基甲基-酰胺的合成
[1155]



[1156] 按照实施例 27 所述方法,在步骤(vi)中使用环己烷碳酰氯代替环丙烷碳酰氯,获得标题化合物无色液体(0.13克),产率:72%。

[1157] 纯度:96%。

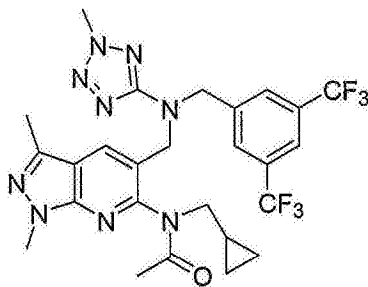
[1158] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.79-7.70(m, 4H), 4.94-4.75(m, 4H), 4.17(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.73-3.68(m, 2H), 3.52-3.46(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.36-2.29(m, 2H), 1.95-1.18(m, 9H), 0.96-0.92(m, 2H), 0.32-0.27(m, 2H)。

[1159] ES-MS m/z 664(M^+ +1, 100%)。

[1160] IR(纯) cm^{-1} :2933, 2857, 1726, 1659, 1581, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 895, 707, 682。

[1161] 实施例 30

[1162] N-(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-N-环丙基甲基-乙酰胺的合成
[1163]



[1164] 按照实施例 27 所述方法,在步骤(vi)中使用乙酰氯代替环丙烷碳酰氯,获得标题化合物无色液体(0.15克),产率:93%。

[1165] 纯度:98%。

[1166] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.80-7.71(m, 4H), 4.95-4.70(m, 4H), 4.17(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.80-3.43(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.27(m, 1H), 1.80(s, 3H), 0.99-0.86(m, 2H), 0.35-0.30(m, 2H)。

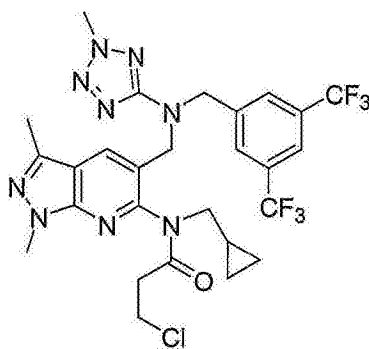
[1167] ES-MS m/z 596(M^+ +1, 100%)。

[1168] IR(纯) cm^{-1} :3457, 2928, 1664, 1580, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 903, 756, 682。

[1169] 实施例 31

[1170] N-(5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲

基}-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3-氯-N-环丙基甲基-丙酰胺的合成
[1171]



[1172] 按照实施例 27 所述方法,在步骤 (vi) 中使用氯丙酰氯 (chloropionyl chloride) 代替环丙烷碳酰氯,获得标题化合物无色液体 (0.066 克),产率:38%。

[1173] 纯度:97%。

[1174] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.79–7.71 (m, 4H), 4.99–4.64 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.86–3.37 (m, 4H), 2.60–2.33 (m, 6H), 1.00–0.83 (m, 2H), 0.39–0.31 (m, 2H)。

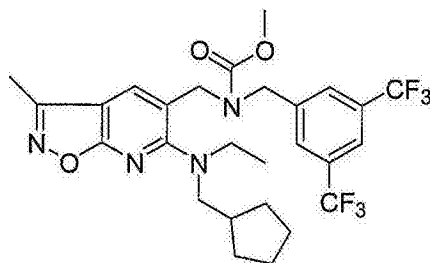
[1175] ES-MS m/z 644 (M^+ +1, 100%)。

[1176] IR (纯) cm^{-1} : 2927, 2361, 1664, 1579, 1403, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 903, 756, 682。

[1177] 实施例 32

[1178] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[6-(环戊基甲基-乙基-氨基)-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1179]



[1180] 按照实施例 16 的实验方法制备标题化合物,只是在步骤 (i) 中使用 3-甲基-异噁唑-5-基胺代替 1,3-二甲基-吡唑-5-基胺 (65%)。

[1181] 纯度:93.66% (HPLC:Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 210nm, R_t 9.174min)

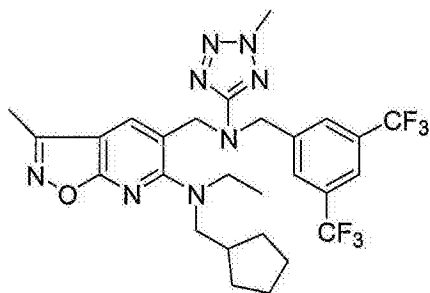
[1182] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.63–7.52 (m, 3H), 4.57–4.51 (m, 2H), 4.42–4.38 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20–3.16 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.16–2.07 (m, 1H), 1.52–1.42 (m, 8H), 1.05 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1183] (ES-MS) m/z 573 (M^+ +1, 100%)。

[1184] 实施例 33

[1185] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1186]



[1187] 按照实施例 24 的实验方法制备标题化合物,只是使用 {5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-3-甲基-异噁唑并[5,4-b]吡啶-6-基}-环戊基甲基-乙基-胺代替 {5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}-环戊基甲基-乙基-胺(60%)。

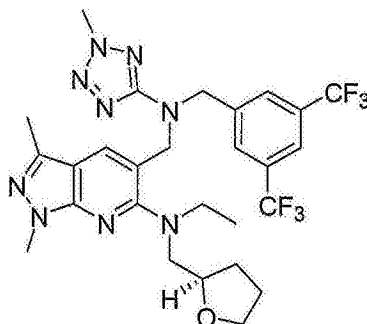
[1188] 纯度:98% (HPLC:Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 210nm, R_t 9.165min)。

[1189] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): d 7.75(s, 1H), 7.64-7.63(m, 3H), 4.74(s, 2H), 4.63(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.24-3.19(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.59-1.41(m, 6H), 1.07(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.04-0.99(m, 2H)。

[1190] (ES-MS) m/z 597 (M^++1 , 100%)。

[1191] 实施例 34

[1192] (5-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-乙基-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺的合成
[1193]



[1194] 按照实施例 1 所述方法,在步骤 (iii) 中使用 (S)-乙基-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺代替环丁基甲基-乙基-胺,获得标题化合物无色粘稠液体(0.21克),产率:55%。

[1195] 纯度:95.02% (HPLC:YMC C8, 20:80 [KH_2PO_4 (0.01M, pH 3.2): CH_3CN], R_t 4.41min)

[1196] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): d 7.69-7.65(m, 4H), 4.83(s, 2H), 4.66(s, 2H), 4.21(s, 3H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.65-3.59(m, 1H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.22-3.14(m, 2H), 3.16(s, 3H), 1.86-1.76(m, 4H), 1.08(t, $J=6.81\text{Hz}$, 3H)。

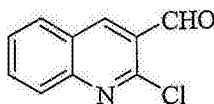
[1197] MS(ESI) m/z 612 ($M+1$) $^+$ 。

[1198] 实施例 35

[1199] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1200] 步骤 (i):2-氯喹啉-3-甲醛的合成:

[1201]



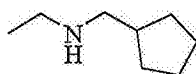
[1202] 在配备有干燥管的烧瓶中,将二甲基甲酰胺 (9.13 克,0.125 摩尔) 冷却至 0℃,并伴随着搅拌,滴加入三氯化磷 (phosphorous oxychloride) (53.7 克,0.35 摩尔)。向此溶液中加入 N-乙酰苯胺 (6.55 克,0.05mol),并将该混合物在 65℃回流加热 16 小时。蒸馏出过量三氯化磷,加入水,并用乙酸乙酯萃取溶液。蒸发溶剂,用硅胶 (100-200 目) 纯化粗产物,使用 2% 乙酸乙酯 / 石油醚。产率 :68%, mp :145℃ ;

[1203] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 10.5 (s, 1H) ;8.78 (s, 1H) ,8.12-7.90 (m, 3H) ;7.70 (t, J=7.3Hz, 1H) ;

[1204] 质谱 m/z (EI-MS) :192 (M+1, 100%) 。

[1205] 步骤 (ii) :N-环戊基甲基乙胺的合成 :

[1206]



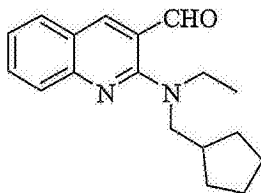
[1207] 在 25-35℃搅拌 8-12 小时之后,由环戊烯酸 (2 克,17.5mmol) 和草酰氯 (oxallyl chloride) (2.2 克,17.5mmol) 制备 N-环戊烯酰基 (cyclopentenoyl)-乙胺。在 0℃,向其中加入乙胺 (2.1 克,48.7mmol) 的苯溶液,并将该反应混合物在 25-35℃搅拌 3 小时,而后真空蒸发溶剂,得到 N-环戊烯酰基-乙胺 (1.7 克),产率 :68.9%。在氮气氛围下,将 N-环戊烯酰基-乙胺 (1.7 克,13.3mmol) 的无水四氢呋喃 (THF) (10 毫升) 溶液和氢化铝锂 (LiAlH_4 ;1.3 克,36.1mmol) 加入到该溶液中。在 25-35℃搅拌 1 小时之后,将反应混合物平缓地回流 8 小时。将反应混合物用饱和硫酸钠溶液淬灭,过滤,用乙醚 (Et_2O) 洗涤沉淀。浓缩滤液,得到 N-环戊基甲基乙胺 (0.6 克),产率 :40%。

[1208] ^1H NMR(CDCl_3) :d 5.41 (bs, 1H) ,3.34-3.21 (m, 2H) ,2.50-2.39 (m, 1H) ,1.86-1.55 (m, 8H) ,1.12 (t, J=7.2Hz, 3H) ;

[1209] CI-MS(/z) :127 (MW, 20%) ,126 (M-1, 100%) 。

[1210] 步骤 (iii) :2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-甲醛的合成 :

[1211]



[1212] 将 2-氯喹啉-3-甲醛 (0.27 克,1.40mmol) 和碳酸钾 (0.579 克,1.4mmol) 加入到 25 毫升两颈圆底烧瓶中。向该烧瓶中加入 3 毫升 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF),而后滴加入环戊基甲基乙胺 (0.214 克,1.69mmol) 的二甲基甲酰胺溶液。将得到的混合物回流 2 小时,而后冷却至 25-35℃,而后将混合物倒在碎冰 (10 毫升) 上,并用乙酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取。将有机层用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂,得到黄色油状产物。产率 :0.355 克 (89%) ;

[1213] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 10.14 (s, 1H) ;8.44 (s, 1H) ;7.80-7.74 (m, 2H) ;7.67-7.63 (m, 1H) ;7.34-7.30 (m, 1H) ,3.55-3.47 (m, 4H) ,2.37-2.29 (m, 1H) ,1.73-1.72 (m,

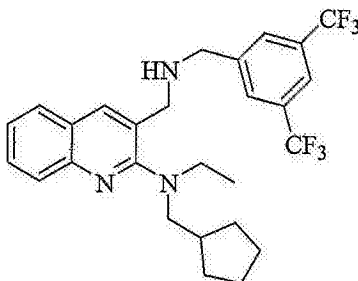
2H), 1.70-1.46 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 6H) ;

[1214] m/z (EI-MS) : 282 ($M+1$, 40%), 213 (100%) ;

[1215] IR(cm^{-1}) : 3385, 2948, 1691。

[1216] 步骤 (iv) : {3-[(3,5-二 (三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1217]



[1218] 将步骤 (iii) 中获得的 2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-甲醛 (0.355 克, 1.25mmol)、3,5-二 (三氟甲基) 苄胺 (0.305 克, 1.25mmol) 和醋酸 (0.151 克, 2.51mmol) 加入到 25 毫升圆底烧瓶中, 而后加入 4 毫升甲醇, 并在 25-35℃ 搅拌该混合物 15 分钟。然后以分批方式加入氰基硼氢化钠 (0.237 克, 3.77mmol)。在室温下再继续搅拌 1 小时, 而后真空除去甲醇, 并将水加入到粗混合物中。用乙酸乙酯 (3x50 毫升) 萃取该混合物, 将合并的该有机层用饱和碳酸氢钠溶液、然后盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 得到呈油状残余物的产物, 用硅胶 (100-200 目) 纯化将其纯化, 使用 4% 乙酸乙酯 / 石油醚。

[1219] 产率 : 155 毫克 (56%)。

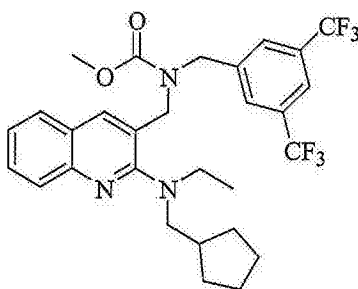
[1220] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : d 7.96 (s, 1H) ; 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) ; 7.81 (s, 2H) ; 7.76 (s, 1H) ; 7.68 (q, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=1.3\text{Hz}$, 1H) ; 7.58 (m, 1H) ; 7.37-7.35 (m, 1H) ; 3.96 (s, 2H) ; 3.84 (s, 2H) ; 3.30-3.24 (m, 4H) ; 2.17-2.12 (m, 1H) ; 1.64-1.09 (m, 11H) ;

[1221] m/z (EI-MS) : 509 (M^+ , 40%), 282 (100%) ;

[1222] IR(cm^{-1}) : 3357, 2929, 2851。

[1223] 步骤 (v) : (3,5-二 (三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1224]



[1225] 在氮气氛围下, 将步骤 (iv) 中获得的 {3-[(3,5-二 (三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺 (0.155 克, 0.304mmol) 和 K_2CO_3 (0.126 克, 0.913mmol) 加入到两颈圆底烧瓶中。将无水四氢呋喃 (3 至 4 毫升) 加入到该烧瓶中, 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。然后逐滴加入氯甲酸甲酯 (0.035 克, 0.456mmol), 并将反应混合物在 25-35℃ 搅拌 8-12 小时。此后, 真空除去溶剂, 将水加入到其中, 用乙酸乙酯

萃取混合物。将有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗标题化合物,将其用硅胶(100-200目, ASTM)纯化,使用3%乙酸乙酯/石油醚。获得所需要化合物的黄色粘稠化合物,具有96.70%的纯度。产率:115毫克(90%);

[1226] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 7.86-7.79(m, 1H); 7.75-7.73(m, 2H); 7.65-7.63(m, 2H); 7.60-7.57(m, 2H); 7.45-7.32(m, 1H); 4.67(s, 2H); 4.49(s, 2H); 3.88(s, 3H); 3.20-3.13(m, 4H); 2.14-2.11(m, 1H), (1.67-1.40(m, 5H); 1.32-1.20(m, 2H); 1.17-1.04(m, 3H); 0.89-0.82(m, 1H);

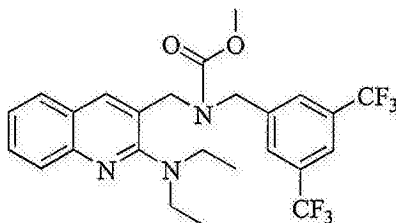
[1227] m/z (ES-MS): 568 (M+1, 100%);

[1228] IR(cm^{-1}): 2955, 1710, 1279。

[1229] 实施例 36

[1230] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-二乙基氨基-喹啉-3-基甲基)-氨基甲酸甲酯的合成

[1231]



[1232] 使用与实施例 35 的相同方法合成标题化合物,只是在步骤(iii)中使用二乙胺代替环戊基甲基乙基胺,获得呈无色粘稠化合物状的产物(0.14克),产率(purity):60%,纯度95.45%(HPLC:Alltima C18, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 215nm, R_t 10.589min)

[1233] IR(纯, cm^{-1}): 2970, 1708, 1279, 1135;

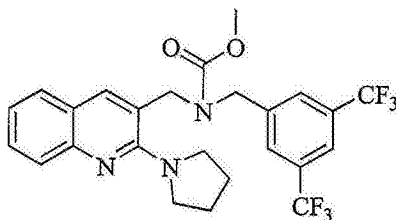
[1234] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 7.86(d, J=8.3Hz, 1H), 7.75(d, J=5.6Hz, 2H), 7.67-7.58(m, 4H), 7.37(t, J=7.3Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 4.45(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.21(q, J=14.0Hz, 4H), 1.06(t, J=6.9Hz, 6H);

[1235] m/z (ES-MS): 514 (M^+ , 100%)。

[1236] 实施例 37

[1237] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-吡咯烷-1-基-喹啉-3-基甲基)-氨基甲酸甲酯的合成

[1238]



[1239] 按照实施例 35 所述方法,在步骤(iii)中使用吡咯烷代替环戊基甲基乙基胺,获得油状标题化合物(0.25克,59%),纯度:95.12%。(HPLC:Inertsil ODS3V, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 215nm, R_t 12.410min)。

[1240] IR(纯, cm^{-1}): 3395, 2959, 2872, 1708;

[1241] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 7.75-7.73(m, 2H), 7.60-7.51(m, 6H), 4.62(brs, 2H),

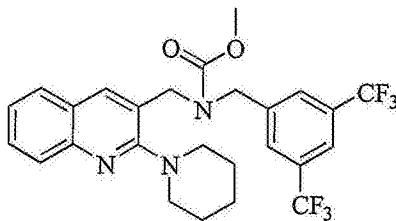
4.48 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55–3.50 (m, 4H), 1.93–1.89 (m, 4H);

[1242] m/z (ES-MS): 512 (M^+ , 100%)。

[1243] 实施例 38

[1244] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-哌啶-1-基-喹啉-3-基甲基)-氨基甲酸甲酯的合成

[1245]



[1246] 按实施例 35 所描述方法的相同方法合成标题化合物,只是在步骤 (iii) 中使用哌啶代替环戊基甲基乙基胺,获得无色粘稠化合物状的产物 (0.07 克),产率:63%的纯度 93.56%产物 (HPLC:Inertsil ODS 3V, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 215nm, R_t 10.569min)。

[1247] IR(纯, cm^{-1}): 3384, 2933, 2855, 1709;

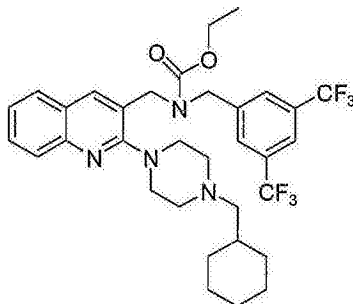
[1248] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.94–7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66–7.51 (m, 4H), 7.38–7.35 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.09–3.08 (m, 4H), 1.60 (s, 4H), 1.54 (s, 2H);

[1249] m/z (ES-MS): 526 (M^+ , 100%)。

[1250] 实施例 39

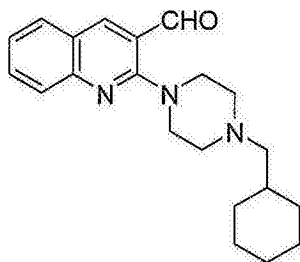
[1251] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(4-环己基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯的合成

[1252]



[1253] 步骤 (i): 2-(4-环己基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲醛的合成

[1254]



[1255] 在室温下,在氮气氛围下,将 1-(环己基甲基)哌嗪 (0.42 毫升, 2.2mmol) 加入到 2-氯-3-喹啉甲醛 (quinolinecarboxaldehyde) (0.383 克, 2.0mmol) 和碳酸钾 (0.7 克,

5.0mmol) 在无水 DMF (4 毫升) 中的混合物中。搅拌 20 分钟之后, 将反应混合物在 110℃ 加热 4.5 小时。冷却至室温之后, 用水 (40 毫升) 稀释该混合物, 并用乙酸乙酯 (3x30 毫升) 萃取。将合并的有机提取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 而后真空浓缩, 得到淡褐色粗产物。通过硅胶柱色谱纯化, 用 2.5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得到标题化合物 (0.56 克), 产率: 86%。

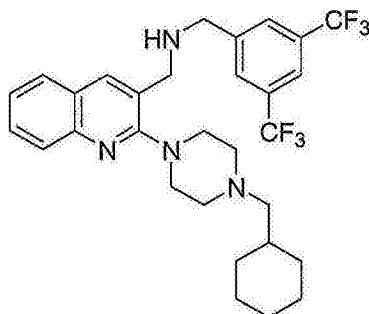
[1256] Mp 95-96℃ ;

[1257] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 10.17 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (t, J=8.2Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.51 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.61 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.22 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.31-1.13 (m, 3H), 0.96-0.82 (m, 2H)。

[1258] m/z MS : 338 (M^+ , 100%)。

[1259] 步骤 (ii) : (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(4-环己基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-3-基甲基]-胺的合成

[1260]



[1261] 在室温, 在氮气氛围中, 将 3,5-双(三氟甲基)苄胺 (0.305 克, 1.25mmol) 加入到 2-(4-环己基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-3-甲醛 (0.4 克, 1.23mmol) 的甲醇溶液中, 而后加入醋酸 (0.15 毫升)。搅拌 1 小时之后, 小心地加入氰基硼氢化钠 (0.237 克, 3.77mmol), 并在室温搅拌该反应过夜。蒸干反应混合物, 将水 (30 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 加入到残余物中, 然后用乙酸乙酯 (2x 30 毫升) 将其萃取。将合并的有机相物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到浅黄色粗产物。通过硅胶柱色谱纯化, 用 2.5% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (0.468 克), 产率: 67%。

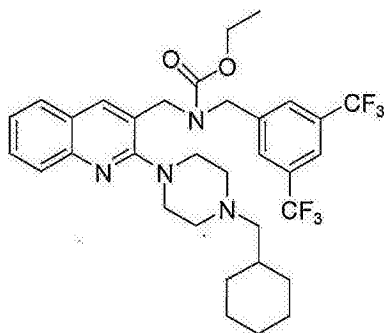
[1262] Mp 54-55℃ ;

[1263] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80-7.68 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 4.09 (d, J=11.4Hz, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.46-3.27 (m, 4H), 2.85 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.05 (br s, D_2O 交换的, 1H), 1.84-1.68 (m, 7H), 1.37-1.03 (m, 6H)。

[1264] m/z MS : 565 (M^+)。

[1265] 步骤 (iii) : (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(4-环己基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯的合成

[1266]



[1267] 将无水碳酸钾 (0.17 克, 1.23mmol) 加入到 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(4-环己基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-3-基-甲基]-胺 (0.23 克, 0.4mmol) 的无水 THF (5 毫升) 溶液中。在氮气氛围下, 搅拌 0.5 小时之后, 慢慢地加入氯甲酸乙酯 (0.06 毫升, 0.6mmol)。在室温搅拌过夜之后, 加入水 (25 毫升), 并用乙酸乙酯 (3x25 毫升) 萃取该混合物。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到无色液体。通过硅胶柱色谱纯化, 用 10-30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到粘性液体状的所需要的最终产物 (0.206 克), 产率: 81%。

[1268] 纯度 94.87% (HPLC: 30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2): CH₃CN], R_t 4.22min)。

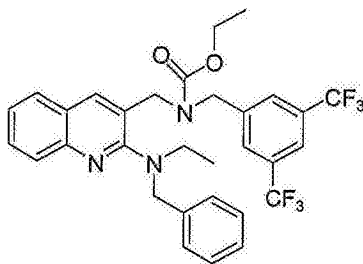
[1269] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : d 7.87-7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 1H), 4.68-4.30 (m, 6H), 3.56-3.21 (m, 4H), 2.54-2.38 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.85-1.48 (m, 6H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28-1.09 (m, 4H), 0.99-0.82 (m, 2H)。

[1270] m/z MS 637 (M⁺+1, 100%)。

[1271] 实施例 40

[1272] [2-(苄基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨基甲酸乙酯的合成

[1273]



[1274] 按照实施例 39 的实验方法制备标题化合物, 只是在步骤 (i) 中使用 N-乙基-苄胺代替 1-(环己基甲基)哌嗪, 获得粘性液体状的标题化合物 (0.218 克), 产率: 96%。

[1275] 纯度 97.93% (HPLC: 30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2): CH₃CN], R_t 99.72min)。

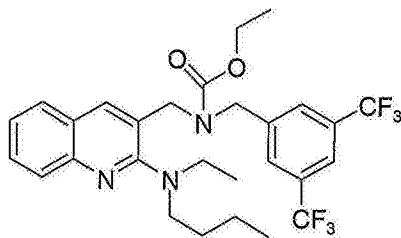
[1276] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : d 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.40 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 5H), 4.72-4.29 (m, 8H), 3.23 (q, J=6.9Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 3H), 1.10 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[1277] m/z MS : 590 (M⁺+1)。

[1278] 实施例 41

[1279] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(丁基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯的合成

[1280]



[1281] 按照实施例 39 的实验方法制备目标化合物,只是在步骤 (i) 中使用 N-乙基-丁胺代替 1-(环己基甲基)哌嗪,获得粘性液体状的标题化合物 (0.223 克),产率:97.4%。

[1282] 纯度 98.83% (HPLC:30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t52.25min)。

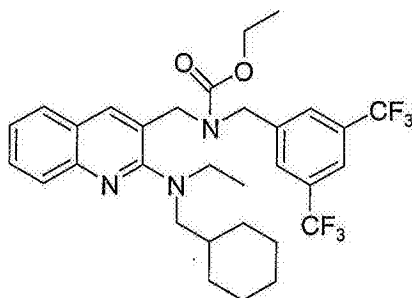
[1283] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.89–7.79(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.68–7.56(m, 4H), 7.36(t, J=7.2Hz, 1H), 4.65–4.26(m, 6H), 3.23–3.15(m, 4H), 1.52–1.19(m, 7H), 1.07(t, J=7.2Hz, 3H), 0.835(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1284] m/z MS:556 (M⁺+1)。

[1285] 实施例 42

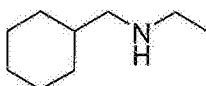
[1286] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环己基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯的合成

[1287]



[1288] 步骤 (i):N-环己基甲基-乙胺的合成

[1289]



[1290] 在氮气氛围下,将乙酰氯 (1.1 毫升, 15.4mmol) 慢慢地加入到冰冷却的环己基甲基胺 (1.3 毫升, 10mmol) 的吡啶 (4 毫升) 溶液中。在 0–5℃ 搅拌 1 小时之后,将反应混合物在环境温度下维持 6 小时。然后将该混合物倾倒入水 (20 毫升) 中,并用乙酸乙酯 (3x25 毫升) 萃取。将合并的有机相用 1N HCl (2x10 毫升) 洗涤,而后用饱和碳酸氢钠溶液 (10 毫升) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层,过滤并真空浓缩,得到 N-乙酰基-环己基-乙基-胺 (1.50 克),产率:98%。在氮气氛围中,制备 N-乙酰基-环己基-乙基-胺 (0.8 克, 5.0mmol) 的无水 THF (10 毫升) 溶液,并将氢化铝锂 (1.0M 的乙醚溶液, 10mmol) 加入到该溶液中。在室温下搅拌 6 小时之后,将反应混合物倾倒入水 (30 毫升) 中,并搅拌 1 小时。然后将该无机盐过滤,用水 (10 毫升) 和乙酸乙酯 (3x 25 毫升) 洗涤。收集合并的滤液,并分离有机相。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物 (0.4 克),产率:56%。

[1291] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 2.62(q, J=7.2Hz, 2H), 2.42(d, J=6.6Hz, 2H),

1.74-1.63 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 4H), 1.09 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.94-0.84 (m, 2H)。

[1292] 步骤 (ii): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环己基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯的合成

[1293] 按照实施例 39 的实验方法制备目标化合物,只是使用 N-环己基甲基-乙胺代替 1-(环己基甲基)哌嗪,获得无色粘性液体状的标题化合物 (0.268 克);产率:98.89%。

[1294] 纯度 99.32% (HPLC:20:80 [KH_2PO_4 (0.01M, pH 3.2): CH_3CN], R_t 118.83min)。

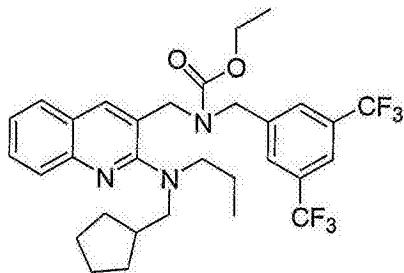
[1295] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.84 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.71-4.28 (m, 6H), 3.23-3.08 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 7H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.17-0.99 (m, 6H), 0.87-0.71 (m, 2H)。

[1296] m/z MS: 596 (M^++1 , 100%)。

[1297] 实施例 43

[1298] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-丙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸乙酯的合成

[1299]



[1300] 按照实施例 39 的实验方法制备标题化合物,在步骤 (i) 中使用环戊基甲基丙胺代替 1-(环己基甲基)哌嗪,获得无色粘性液体状的标题化合物 (0.155 克);产率:88%。

[1301] 纯度:98.21% (HPLC:20:80 [KH_2PO_4 (0.01M, pH 3.2): CH_3CN], R_t 89.41min)。

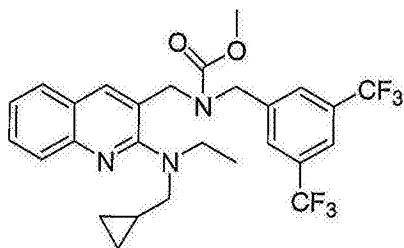
[1302] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.88-7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.71-4.28 (m, 6H), 3.27-3.05 (m, 4H), 1.61-1.28 (m, 12H), 1.11-0.95 (m, 2H), 0.79 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1303] m/z (ES-MS): 596 (M^++1)。

[1304] 实施例 44

[1305] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环丙基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1306]



[1307] 按照实施例 35 的实验方法制备标题化合物,在步骤 (iii) 中使用环丙基甲基乙胺代替环戊基甲基乙胺,获得无色粘性液体 (0.085 克);产率:54.48%。

[1308] 纯度 98.05% (HPLC :20:80 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2) :CH₃CN], R_t 26.75min)。

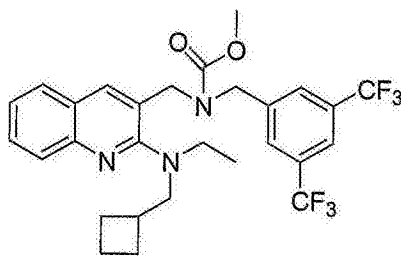
[1309] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) :d 7.88-7.79(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.67-7.57(m, 4H), 7.39-7.37(m, 1H), 4.68-4.38(m, 4H); 3.88(s, 3H); 3.32(q, J=7.0Hz, 2H); 3.06(d, J=6.6Hz, 2H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H), 0.93-0.89(m, 1H), 0.42-0.34(m, 2H), 0.09-0.05(m, 2H)。

[1310] m/z MS(ESI) 540 (M⁺+1)。

[1311] 实施例 45

[1312] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环丁基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1313]



[1314] 按照实施例 35 的实验方法制备标题化合物,在步骤 (iii) 中使用环丁基甲基乙胺代替环戊基甲基乙胺,获得无色粘性液体 (0.13 克),产率 :97%。

[1315] 纯度 100.0% (HPLC :20:80 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2) :CH₃CN], R_t 39.77min)。

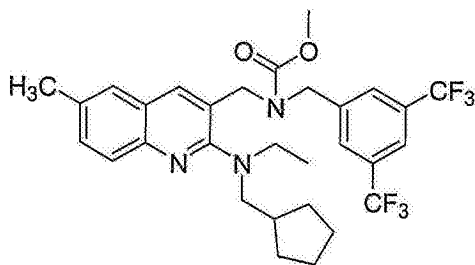
[1316] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) :d 7.86-7.84(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.66-7.57(m, 4H), 7.39-7.25(m, 1H), 4.64-4.36(m, 4H); 3.88(s, 3H); 3.25(d, J=7.2Hz, 2H); 3.14(q, J=7.0Hz, 2H), 2.62-2.44(m, 1H), 1.86-1.69(m, 4H), 1.55-1.51(m, 2H), 1.07(t, J=7.0Hz, 3H)。

[1317] m/z (ES-MS) 554 (M⁺+1)。

[1318] 实施例 46

[1319] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6-甲基-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1320]



[1321] 按照与实施例 35 提及的实验方法相同的实验方法合成标题化合物,只是在步骤 (i) 中使用对甲苯基乙酰胺代替 N-乙酰苯胺,得到粘性液体 (0.02 克),产率 :18%,纯度 99.59% (HPLC :Symmetry Shield RP8, 22:70 [0.01MKH₂PO₄:CH₃CN], 220nm, R_t 8.212min)。

[1322] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) :d 7.77-7.72(m, 4H), 7.65-7.56(m, 1H), 7.44-7.42(m, 2H), 4.67-4.58(br s, 2H), 4.49-4.37(br s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.18-3.11(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.13-2.09(m, 1H), 1.54-1.40(m, 8H), 1.04(t, J=6.9Hz, 3H)。

[1323] m/z (CI-MS) :581 (M^+ , 100%)。

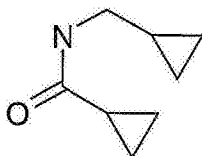
[1324] 实施例 47

[1325] [2-(双-环丙基甲基-氨基)-8-甲基-喹啉-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨基甲酸甲酯的合成

[1326] 步骤 (i) :双-环丙基甲基-胺的合成

[1327] (i) a. 环丙烷羧酸环丙基甲基-酰胺的合成 :

[1328]



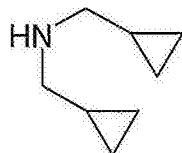
[1329] 将环丙基羧酸 (1.0 克, 11.63mmol) 与 DCM (25 毫升) 一起加入到 50 毫升两颈圆底烧瓶中。伴随着搅拌, 在氮气氛围中, 将该混合物冷却到 0℃, 将 EDCI (4.15 克, 13.95mmol) 分批加入到混合物中, 并将该温度保持 0.5 小时。此后将羟基苯并三唑 (1.88 克, 13.95mmol) 加入到该 0℃ 混合物中, 将其搅拌 10 分钟, 然后加入三乙胺 (1.7 克, 11.63mmol), 并在相同温度下继续搅拌该混合物 0.5 小时。然后, 加入环丙基甲胺 (0.825 克, 11.63mmol), 并使反应达到室温, 继续搅拌过夜。然后真空除去溶剂, 将粗残余物通过 60-120 硅胶柱进行纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (1.6 克), 产率 :87%。

[1330] ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) :d 5.75 (br s, NH, D_2O 交换的), 3.17-3.16 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 4H), 0.77-0.67 (m, 2H), 0.56-0.43 (m, 2H), 0.24-0.16 (m, 2H)。

[1331] m/z (CI-MS) :139 (M^+ , 100%)。

[1332] (i) b. 双-环丙基甲基-胺的合成

[1333]



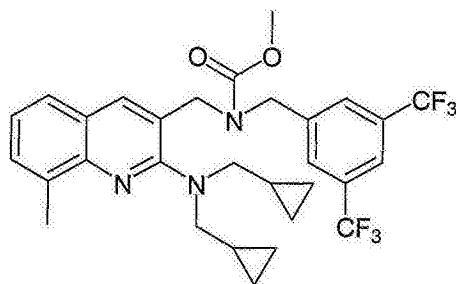
[1334] 在氮气氛围下, 向氢化锂铝 (1.3 克, 9.35mmol) 的 10 毫升无水乙醚悬浮液中加入 N-环戊烯酰基 (cyclopentenoyl)-乙胺 (1.7 克, 13.3mmol) 的无水乙醚 (10 毫升) 溶液。将该反应在室温搅拌 8 小时, 然后用饱和硫酸钠溶液淬灭反应混合物, 过滤, 并将沉淀用乙醚洗涤。浓缩滤液, 得到标题胺 (0.8 克), 产率 :69%。

[1335] ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) :d 5.75 (br s, NH, D_2O 交换的), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.50-2.4 (m, 2H), 0.56-0.43 (m, 4H), 0.24-0.21 (m, 3H), 0.21-0.13 (m, 3H)。

[1336] m/z (ES-MS) :139 (M^+ +14, 100%)。

[1337] 步骤 (ii) :[2-(双-环丙基甲基-氨基)-8-甲基-喹啉-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨基甲酸甲酯的合成

[1338]



[1339] 使用与实施例 35 的方法相同的方法合成标题化合物,只是在步骤 (i) 中使用邻甲基苯基 N-乙酰苯胺代替 N-乙酰苯胺、在步骤 (iii) 中使用双-环丙基甲基胺,得到浅黄色粘性液体状的所需要的产物 (0.05 克),产率:40%,纯度 98.8% (HPLC:Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 217nm, R_t 12.719min)。

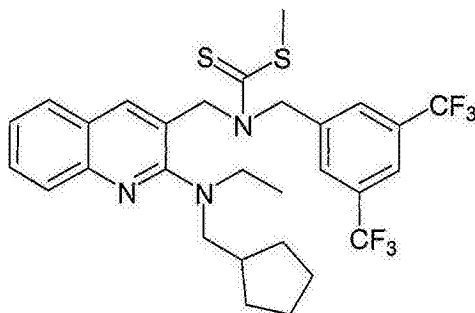
[1340] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 7.7(s, 1H), 7.68-7.44(m, 3H), 7.27-7.24(m, 2H), 4.78-4.65(m, 2H), 4.47-4.4(m, 2H), 3.8(s, 3H), 3.16-3.14(d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.7(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.01-0.9(m, 1H), 0.38-0.34(m, 4H), 0.07-0.05(m, 4H);

[1341] m/z (CI-MS): 579 (M^+ , 100%)。

[1342] 实施例 48

[1343] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-二硫代氨基甲酸甲酯的合成

[1344]



[1345] 在 0℃,在 25 毫升圆底烧瓶中,向氢化钠 (0.023 克,0.98mmol) 的无水 THF (15 毫升) 悬浮液中加入实施例 35 的步骤 (iv) 获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺 (0.25 克,0.44mmol)。将该反应混合物在相同温度下搅拌 10 分钟,逐滴加入二硫化碳 (0.112 克,0.98mmol),而后加入碘甲烷 (0.208 克,1.47mmol)。使反应达到至室温,并继续搅拌 0.5 小时。然后向反应中加入水,然后将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到标题化合物 (0.250 克),产率:87%,纯度 98.59% (HPLC:Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 217nm, R_t 12.221min)。

[1346] IR(纯, cm^{-1}) 2953, 1378, 1278;

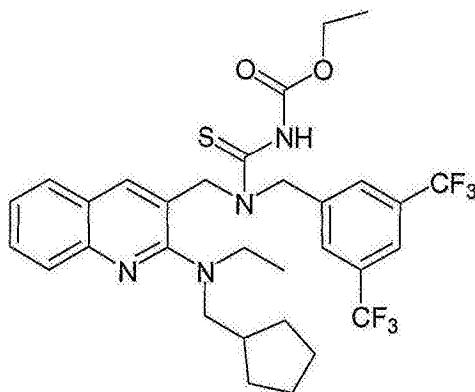
[1347] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 7.88-7.86(m, 1H), 7.77-7.59(m, 6H), 7.39-7.36(s, 2H), 5.37(br s, 2H), 5.07(br s, 2H), 3.2-3.12(m, 4H), 2.77-2.76(m, 3H), 2.15-2.07(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.55-1.40(m, 7H), 1.07(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H);

[1348] m/z (ES-MS): 645 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1349] 实施例 49

[1350] 3-乙氧羰基-1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-硫脲的合成

[1351]



[1352] 将实施例 35 的步骤 (iv) 中获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基-甲基-乙基-胺 (0.5 克, 0.982mmol) 和乙氧羰基异硫氰酸酯 (0.141 克, 1.08mmol) 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 并将氯仿加入到该混合物中。将反应在氮气氛围下回流 0.5 小时, 而后将反应混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.4 克), 产率: 65%, 纯度 93.7% (HPLC: Symmetry ShieldRP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 215nm, R_t 9.337min)。

[1353] IR(纯, cm^{-1}) 3418, 2921, 1137。

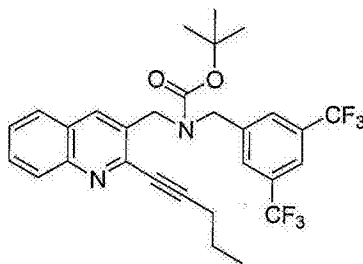
[1354] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 10.10 (br s, 1H), 7.92-7.9 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 6H), 7.51-7.28 (m, 1H), 5.14 (br s, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.31 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.22 (br s, 4H), 2.04 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.00 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1355] m/z (ES-MS) 641 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1356] 实施例 50

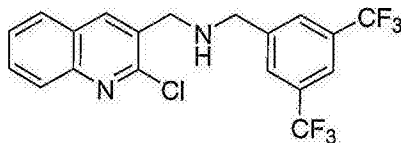
[1357] [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-戊-1-炔基-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯的合成

[1358]



[1359] 步骤 (i): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-胺的合成

[1360]



[1361] 将 3,5-双(三氟甲基苄胺) (6.31 克, 26mmol) 和醋酸 (1.5 毫升, 36.4mmol) 加入到溶于无水 THF (100 毫升) 中的 2-氯-3-喹啉甲醛 (carboxaldehyde) (5.01 克, 26mmol)

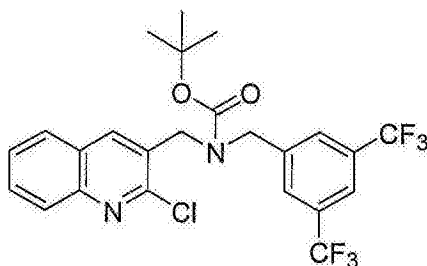
中。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (7.71 克, 26mmol) 加入到溶液中, 并在室温下搅拌该混合物过夜。然后, 将混合物用乙醚稀释, 并用水洗涤两次、用盐水洗涤一次。收集有机相, 用碳酸钾干燥, 通过旋转蒸发浓缩。将得到的样品真空干燥, 并纯化 (Biotage Horizon HPFC 色谱系统, SiO₂, 70:30 己烷:乙酸乙酯), 得到灰白色固体 (9.5 克), 产率: 87%, 97.7% 纯度 (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], 264nm, R_t 12.2min.)。

[1362] Mp 74°C ;

[1363] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, TMS) : d 8.23 (s, 1H), 7.79-8.02 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 2H)。

[1364] 步骤 (ii) : [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯的合成

[1365]

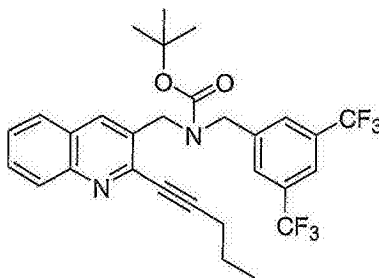


[1366] 将步骤 (i) 中获得的 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-胺 (972 毫克, 2.3mmol) 溶于 THF (10 毫升) 中, 而后加入二碳酸二-叔丁酯 (587 毫克, 2.53mmol) 和三乙胺 (0.32 毫升, 2.3mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜, 然后在旋转蒸发器上浓缩, 除去 THF。将粗样品用二氯甲烷稀释, 并用水洗涤两次、用盐水洗涤一次。用碳酸钾干燥有机相, 通过旋转蒸发浓缩, 真空干燥过夜 (1.1 克, 90%), 得到 [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯, 灰白色固体, 98.4% 纯度 (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], 264nm, R_t 20.9min), mp 84°C。

[1367] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, TMS) : d 8.02 (apt d, J=8.4Hz, 2H), 7.56-7.80 (brm, 6H), 4.64 (br s, 4H), 1.48 (s, 9H)。

[1368] 步骤 (iii) : [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-戊-1-炔基-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯的合成

[1369]



[1370] 将步骤 (ii) 中获得的 [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-氯-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯 (530 毫克, 1mmol) 溶于无水 DMF (5 毫升) 和无水 THF (2 毫升) 中, 而后向该 THF 溶液中加入 PdCl₂(PPh₃)₂ (36.7 毫克, 0.05mmol)、三乙胺 (0.57 毫

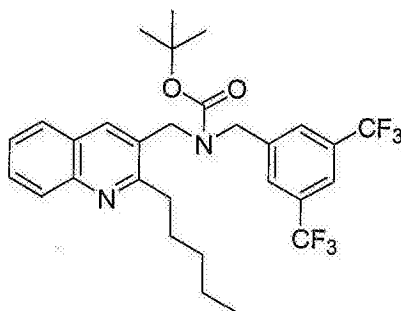
升, 4.15mmol)、碘化亚铜 (copper iodide) (11 毫克, 0.05mmol) 和 1-戊炔 (0.12 毫升, 1.2mmol)。将反应容器用铝箔包裹, 并将得到的混合物在室温下搅拌过夜。然后, 将样品用乙酸乙酯稀释, 通过 Celite™ 过滤。用乙酸乙酯洗涤 Celite™, 并将滤液用水洗涤两次、用盐水洗涤一次。将有机相干燥, 过滤, 旋转蒸发浓缩。将得到的样品真空干燥过夜, 并纯化 (Biotage Horizon HPFC 色谱系统, SiO₂, 80:20 己烷:乙酸乙酯) 粗残余物, 得到标题化合物棕色油 (458 毫克), 产率: 83%, 91.3% 纯度 (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], 264nm, R_t 28.6min)。

[1371] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, TMS): d 8.00-8.08 (m, 1H), 7.67-7.76 (br m, 4H), 7.51-7.56 (m, 1H), 4.54-4.86 (br m, 4H, 旋转异构体), 2.40 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1372] 实施例 51

[1373] [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-戊基-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯的合成

[1374]



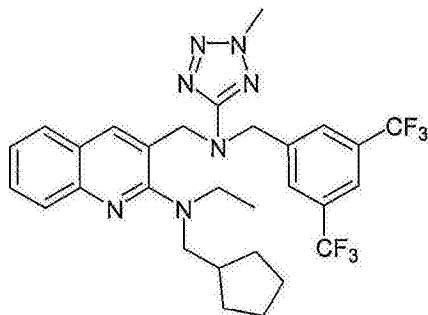
[1375] 将实施例 16 中获得的化合物, [(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-戊-1-炔基-喹啉-3-基甲基)-氨基]-醋酸叔丁基酯 (163 毫克, 0.3mmol) 溶于乙醇 (3 毫升) 中, 加入钯 [10%, 在碳末 (50 毫克) 上]。将得到的混合物在 H₂ (使用气瓶) 氛围下搅拌 3 小时。将样品用乙醇稀释, 通过 Celite™ 过滤。将 Celite™ 用乙醇洗涤, 通过旋转蒸发浓缩滤液, 并将得到的样品真空干燥过夜, 纯化 (Biotage Horizon HPFC 色谱系统, SiO₂, 80:20 己烷:乙酸乙酯) 粗产物, 得到无色油状标题产物 (75 毫克), 产率: 45%, 96.3% 纯度 (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], 264nm, R_t 49.0min)。

[1376] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, TMS): d 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.78 (br m, 6H), 7.47-7.52 (m, 1H), 4.59 (br s, 4H), 2.88 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.68-1.78 (m 2H), 1.51 (s, 9H), 1.29-1.45 (br m, 4H), 0.87 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[1377] 实施例 52

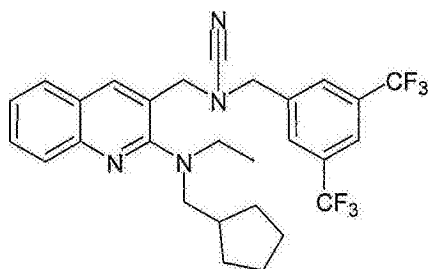
[1378] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基胺的合成

[1379]



[1380] 步骤(i): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒的合成

[1381]



[1382] 在 N_2 氛围中,向实施例 35 的步骤(iv)中获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺 (0.372g, 0.73mmol) 的 MeOH (10 毫升) 溶液中加入碳酸氢钠 (0.122 克, 1.46mmol), 而后加入溴化氰 (0.138g, 1.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。然后真空除去溶剂, 得到粗残余物, 将其溶于水中, 用乙酸乙酯提取, 用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 并真空浓缩, 得到 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基-甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒 (0.4 克), 产率: 99%。

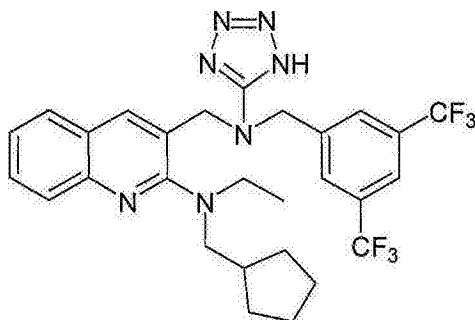
[1383] IR (KBr, cm^{-1}): 3424, 2952, 2214, 1280;

[1384] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.11 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 6H), 1.11-1.02 (m, 5H);

[1385] m/z (ES-MS): 535 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1386] 步骤(ii): (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1387]



[1388] 在 N_2 氛围中,将 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒 (0.368 克, 0.689mmol)、叠氮化钠 (0.049 克, 0.758mmol) 和溴化锌 (0.155 克, 0.689mmol) 加入到圆底烧瓶中。向该反应混合物中加入水 (8 毫升), 伴随着强烈搅拌,

将得到的混合物回流 24 小时。然后,将反应混合物冷却到室温,加入 HCl (3N, 0.92 毫升) 和乙酸乙酯的混合物。继续强烈搅拌,直到没有固体分离出为止,并使水层达到 pH 值 1。分离有机层,并真空浓缩。将氢氧化钠溶液 (0.25N, 6.25 毫升) 加入到残余物中,搅拌 30 分钟,直到残余物溶解为止,形成氢氧化锌的悬浮液。过滤悬浮液,并用 NaOH (1N) 洗涤,用 3N HCl 逐滴酸化滤液,得到 (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺) 的黄色固体 (0.140 克),产率:35%。

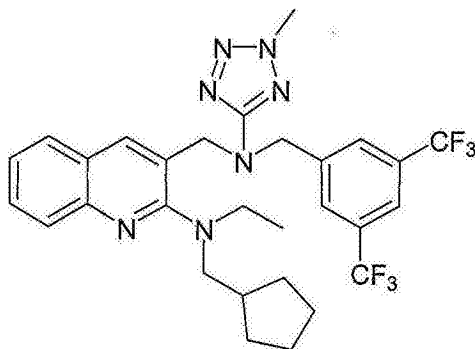
[1389] IR(KBr, cm^{-1}) 3442, 2923, 1631, 1280 ;

[1390] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.62(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.79-7.73(m, 3H), 7.73-7.64(m, 2H), 7.51-7.43(m, 2H), 4.89(s, 2H), 4.80(s, 2H), 3.68(s, 4H), 2.16(s, 1H) 1.56-1.06(m, 11H) ;

[1391] m/z (ES-MS) :578 (M^+ +1, 100%)。

[1392] 步骤 (iii) : (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基胺) 的合成

[1393]



[1394] 在室温下,向 (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺 (0.133 克, 0.230mmol) 的水 (4 毫升) 悬浮液中加入氢氧化钠 (0.009 克, 0.230mmol), 并将混合物搅拌 15 分钟, 而后加入二氯甲烷 (4 毫升)。向该反应混合物中加入硫酸二甲酯 (0.030 克, 0.241mmol), 而后加入溴化四丁基铵 (0.003 克, 0.011mmol)。将该混合物搅拌 24 小时。从水层中分离有机层, 用 DCM (3x10 毫升) 萃取水层, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到粗残余物。用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化该残余物, 使用 8% 乙酸乙酯和石油醚, 得到 (3-{[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环戊基-甲基-乙基胺 (0.030 克), 产率:22%。

[1395] Mp 97°C ;

[1396] 纯度 96.97 % (HPLC: Inertsil ODS 3V, 20:80 [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 216nM, R_t 10.668min) ;

[1397] IR(纯, cm^{-1}) 3385, 2954, 1581 ;

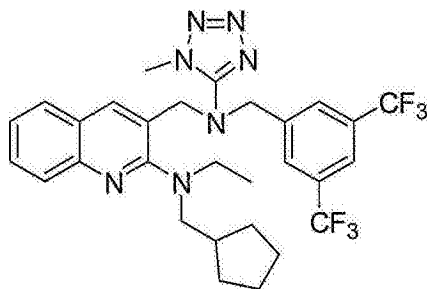
[1398] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 7.85(d, J=8.3Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.66(s, 2H), 7.56(d, J=7.8Hz, 2H), 7.32(t, J=6.8Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.24-3.15(m, 4H), 2.16-2.12(m, 1H), 1.56-1.50(m, 4H), 1.40-1.04(m, 3H)。

[1399] m/z (ES-MS) :592 (M^+ +1, 100%)。

[1400] 实施例 53

[1401] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1402]



[1403] 将实施例 52 的区域异构体, (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基胺, 通过柱色谱 (100-200 目硅胶) 纯化粗产物, 用 18% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱, 从相同反应混合物中分离, (0.2 克), 产率: 7%。

[1404] Mp 110°C ;

[1405] 纯度 99.21 % (HPLC :Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 216nM, R_t 7.809min) ;

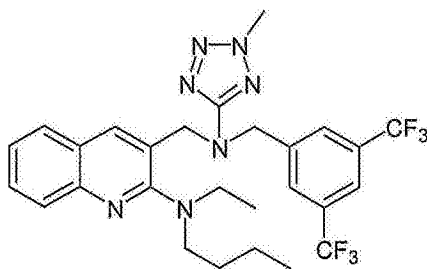
[1406] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) :d 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.80-7.78 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 7H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.8 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 4H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.49-1.32 (m, 6H), 1.3-0.9 (m, 5H) ;

[1407] m/z (CI-MS) :591 (M^+ , 100%) 。

[1408] 实施例 54

[1409] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-丁基-乙基胺的合成

[1410]



[1411] 按照实施例 52 的实验方法, 在步骤 (i) 中使用 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基)-丁基-乙基-胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺} 制备标题化合物, (0.04 克), 产率: 11%, 粘稠的无色液体。

[1412] 纯度 97.51% (HPLC :20:80 [KH_2PO_4 (0.01M, pH 3.2): CH_3CN], R_t 35.82min) 。

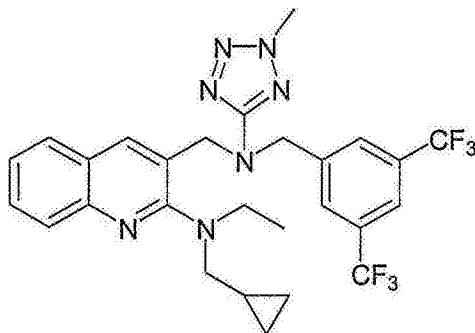
[1413] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) :d 7.86-7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H) 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.10 (t, $J=6.81\text{Hz}$, 3H), 0.86 (t, $J=7.27\text{Hz}$, 3H) 。

[1414] m/z (ES-MS) :566 (M^++1) 。

[1415] 实施例 55

[1416] (3-([3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环丙基甲基-乙基胺的合成

[1417]



[1418] 按照实施例 52 的实验方法,在步骤 (i) 中使用 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环丙基甲基-乙基-胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺,制备无色粘稠液体状的标题化合物 (0.045 克),产率:29.6%。

[1419] 纯度 98.35% (HPLC:30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t43.92min)。

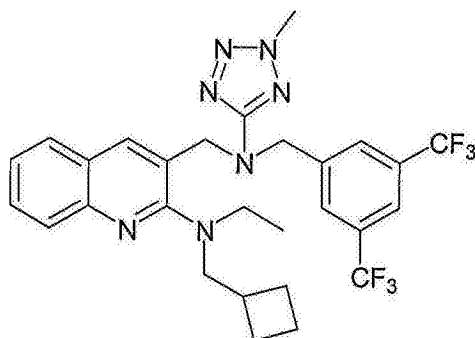
[1420] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.87(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.60-7.55(m, 3H), 7.36-7.27(m, 1H), 4.84(s, 2H), 4.65(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.89(q, J=7.27Hz, 2H), 3.10(d, J=6.58Hz, 2H), 1.10(t, J=7.27Hz, 3H), 0.97-0.93(m, 1H), 0.42-0.36(m, 2H), 0.13-0.07(m, 2H);

[1421] m/z (ES-MS): 564 (M⁺+1)。

[1422] 实施例 56

[1423] (3-([3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基胺的合成

[1424]



[1425] 按照实施例 52 的实验方法,在步骤 (i) 中使用 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环丁基甲基-乙基-胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺,制备无色粘稠液体状的标题化合物 (0.064 克),产率:27.3%。

[1426] 纯度 99.53% (HPLC:30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2):CH₃CN], R_t 78.12min)。

[1427] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.87-7.79(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.60-7.55(m, 3H), 7.36-7.27(m, 1H), 4.83(s, 2H), 4.66(s, 2H), 4.22(s, 3H), 3.28(d,

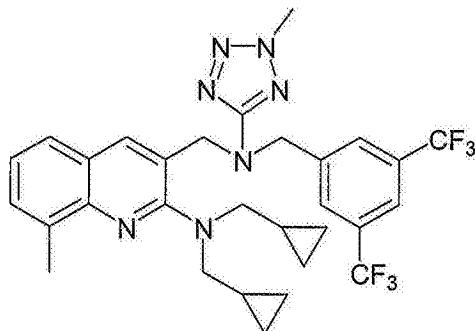
$J=6.58\text{Hz}$, 2H), 3.15 (q, $J=7.27\text{Hz}$, 2H), 2.59–2.49 (m, 1H), 1.92–1.69 (m, 4H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.27\text{Hz}$, 3H) ;

[1428] m/z (ES-MS) 578 ($M^+ + 1$)。

[1429] 实施例 57

[1430] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-8-甲基-喹啉-2-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[1431]



[1432] 按照与实施例 52 的方法相同的合成方法,只是在步骤 (i) 中使用 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-8-甲基-喹啉-2-基)-双-环丙基甲基-胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺来制备标题化合物 (0.07 克),产率 :52%。

[1433] 纯度 :95.53 % (HPLC :Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 217nm, R_t 9.538min)。

[1434] IR (纯, cm^{-1}) 3079, 2925, 1582 ;

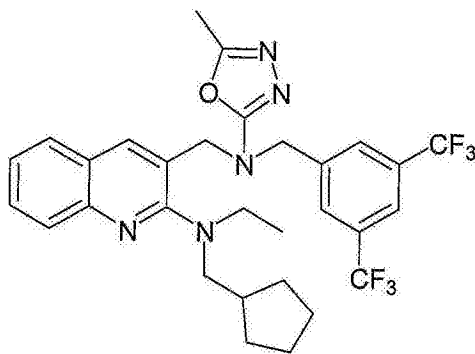
[1435] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) :d 7.82 (s, 1H), 7.69–7.67 (m, 2H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.23–7.2 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.29–3.19 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.01–1.00 (m, 2H), 0.99–0.83 (m, 2H), 0.39–0.34 (m, 3H), 0.08–0.07 (m, 3H)。

[1436] m/z (ES-MS) :604 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1437] 实施例 58

[1438] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1439]



[1440] 将在实施例 52 的步骤 (ii) 中获得的 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺 (0.30 克, 0.519mmol) 加入到无水吡啶 (5 毫升) 中,并将该溶液冷却到 0°C ,而后加入乙酰氯 (0.143 克, 1.8mmol)。

将反应混合物回流 3 小时,而后使其达到室温,用水稀释,而后用氢氧化钠碱化。以共沸物的形式除去吡啶,并将残余物溶于乙酸乙酯中,用柱色谱纯化,得到 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺 (0.110 克),产率:36%,纯度 96.91%。

[1441] Mp 126-127°C ;

[1442] IR(KBr, cm^{-1}) 3445, 2962, 1638 ;

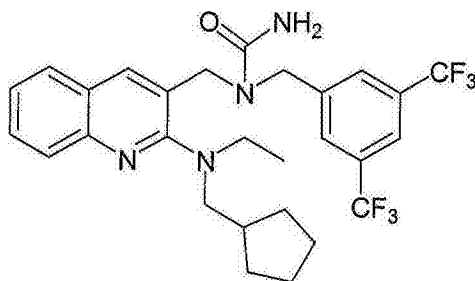
[1443] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 7.99(s, 1H), 7.92(s, 3H), 7.75-7.70(m, 2H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.38-7.33(m, 1H), 4.81(s, 2H), 4.74(s, 2H), 3.24-3.08(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.08-2.02(m, 1H), 1.45(br s, 4H), 1.42(br s, 1H), 1.01-0.97(m, 3H) ;

[1444] m/z (CI-MS) :592(M^+ +1, 100%)。

[1445] 实施例 59

[1446] 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基)-脲的合成

[1447]



[1448] 在氮气氛围下,将实施例 52 的步骤 (i) 中获得的 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒 (0.10 克, 0.19mmol) 加入到圆底烧瓶中,加入过氧化氢 (325 微升),而后加入氢氧化钾 (0.147 克, 0.18mmol)。将反应混合物在 40°C 下搅拌 2 小时,而后冷却到室温。将水加入到该反应混合物中,然后将其用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到标题化合物 (0.1 克),产率:37%,纯度 91.00%。

[1449] Mp :92-94°C ;

[1450] IR(纯, cm^{-1}) 3356, 2927, 1658, 1602 ;

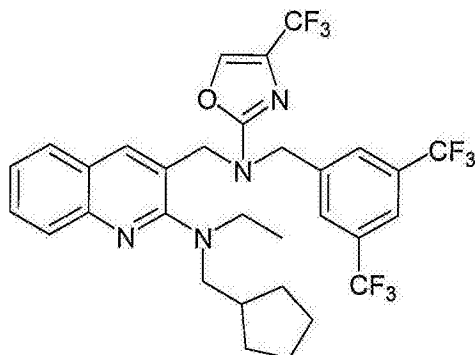
[1451] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 7.88(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.73(s, 2H), 7.78(s, 1H), 7.40(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.12(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.51(s, 2H), 3.21-3.14(m, 4H), 2.16-2.00(m, 1H), 1.59-1.22(m, 8H), 1.07(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ;

[1452] m/z (CI-MS) :553(M^+ +1, 100%)。

[1453] 实施例 60

[1454] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-三氟甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1455]



[1456] 将实施例 59 的 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-脲 (0.1 克, 0.181mmol) 和 3-溴-1,1,1-三氟丙烷-2-酮 (0.032 克, 0.181mmol) 加入到 50 毫升两颈圆底烧瓶中, 而后加入叔丁醇 (10 毫升)。在氮气氛围下, 将该反应混合物回流 12 小时, 然后真空浓缩。然后将水加入到该混合物中, 用乙酸乙酯 (3x10 毫升) 萃取水溶液, 并将合并的有机层用盐水洗涤。将有机溶剂用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (0.03 克), 产率: 27%, 纯度 93.7%。

[1457] IR(纯, cm^{-1}): 3420, 2928, 2857;

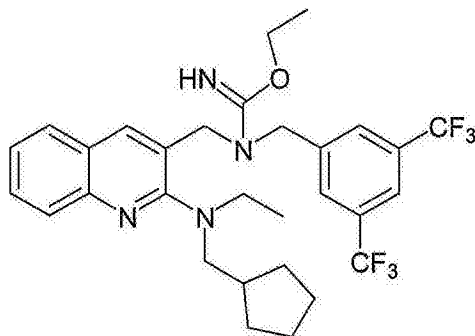
[1458] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.79(s, 1H), 7.74(s, 2H), 7.67(s, 2H), 7.36(t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 4.8(s, 2H), 4.63(s, 2H), 3.16-3.14(m, 4H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.55-1.45(m, 4H), 1.39-1.25(m, 4H), 1.07(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H);

[1459] m/z (CI-MS): 645 (M^+ , 100%)。

[1460] 实施例 61

[1461] 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-(2-环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基)-2-乙基异脲的合成

[1462]



[1463] 在氩气氛围下, 将实施例 59 的 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-脲 (0.1 克, 0.181mmol) 和三乙氧基四氟硼酸盐 (triethoxy tetrafluoroborate) (0.034 克, 0.181mmol) 加入到 25 毫升两颈圆底烧瓶中, 而后将 4 毫升 DCE 加入到该混合物中。在室温将该反应混合物搅拌 12 小时, 而后过滤悬浮液, 并将得到的沉淀用 DCE (20 毫升) 洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 (0.1 克), 产率: 95.2%, 纯度 96.42%。

[1464] Mp 158-160°C;

[1465] IR(纯, cm^{-1}): 3382, 1279, 1003;

[1466] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 9.23(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.03-7.98(m, 3H),

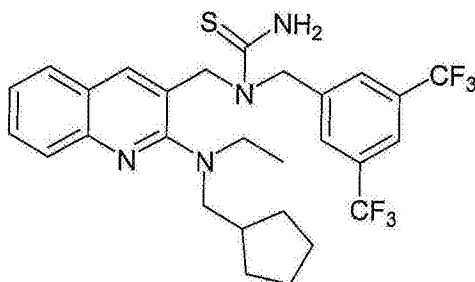
7.95-7.87 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.71-4.68 (br s, 2H), 4.6-4.46 (br s, 2H), 4.35-4.32 (br s, 2H), 3.12-3.16 (br s, 4H), 2.01-1.90 (s, 1H), 1.43 (br s, 4H), 1.33-1.29 (m, 3H), 1.01 (s, 3H);

[1467] m/z (ES-MS): 581 (M^+ , 100%)。

[1468] 实施例 62

[1469] 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-硫脲的合成

[1470]



[1471] 将实施例 49 中获得的 3-乙氧羰基-1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-硫脲 (0.3 克, 0.468mmol) 和 2N 氢氧化钠 (20 毫升) 加入到 50 毫升圆底烧瓶中。将反应混合物回流 12 小时, 用 6N 盐酸中和, 并用乙酸乙酯 (3x 20 毫升) 萃取水溶液。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物 (0.2 克), 产率: 75.2%, 纯度 97.5%。

[1472] M_p : 98°C;

[1473] IR (纯, cm^{-1}): 3287, 2926, 1179;

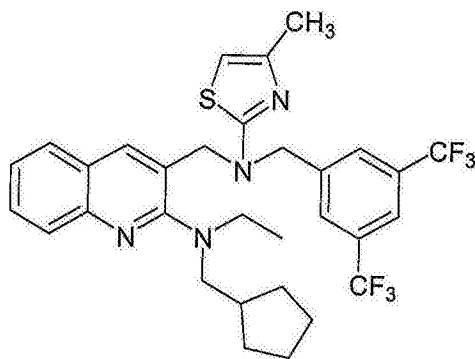
[1474] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.90 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.35 (br s, 2H), 5.4 (br s, 2H), 4.71 (br s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 8H), 1.07 (t, $J=6.9Hz$, 3H)。

[1475] m/z (ES-MS): 569 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1476] 实施例 63

[1477] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(4-甲基-噻唑-2-基)-氨基}-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1478]



[1479] 将实施例 62 中获得的 1-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-1-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-硫脲 (0.1 克, 0.176mmol) 和氯丙酮 (0.048 克, 0.528mmol) 加入到 50 毫升圆底烧瓶中, 然后加入叔丁醇。在氮气氛围下, 将反应回流 12 小时, 而后真

空浓缩反应混合物,加入水。将水溶液用乙酸乙酯(3x10 毫升)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物(0.04 克),产率:40%,纯度 93.3%。

[1480] IR(纯, cm^{-1}): 2952, 1278, 1135;

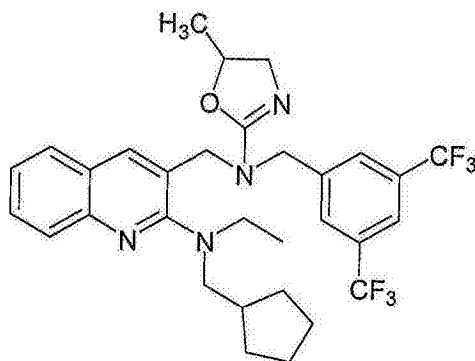
[1481] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.86(m, 2H), 7.73(m, 3H), 7.61–7.58(m, 2H), 7.35–7.26(m, 1H), 6.14–6.13(m, 1H), 4.46–4.74(m, 4H), 3.22(d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.16(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.31(s, 3H), 2.17–2.13(m, 1H), 1.54–1.41(m, 8H), 1.07(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H);

[1482] m/z (ES-MS): 607 (M^+ , 100%)。

[1483] 实施例 64

[1484] 环戊基甲基-(3-([3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-乙基-胺的合成

[1485]



[1486] 将实施例 52 的步骤 (i) 中获得的 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒(0.10 克, 0.184mmol)、1-氨基-2-丙醇(0.018 克, 0.257mmol) 和乙酸铜(0.02 克) 加入到 50 毫升圆底烧瓶中。将该反应混合物在 100℃ 加热 0.5 小时, 冷却到室温, 加入饱和氯化钠溶液。将水溶液用二氯甲烷(3x10 毫升) 萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物(0.9 克), 产率: 83%, 纯度 97.7%。

[1487] IR(纯, cm^{-1}): 2926, 1654, 1278;

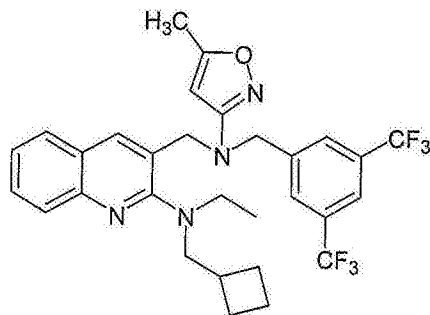
[1488] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.87(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.66–7.59(m, 3H), 7.58–7.37(m, 1H), 7.36–7.32(m, 1H), 4.93–4.87(m, 1H), 4.68–4.34(m, 4H), 4.08–4.02(m, 1H), 3.53–3.46(m, 1H), 3.24–3.1(m, 4H), 2.16–2.1(m, 1H), 1.57–1.4(m, 7H), 1.39–1.26(m, 4H), 1.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1489] m/z (CI-MS) 592 (M^+ , 100%)。

[1490] 实施例 65

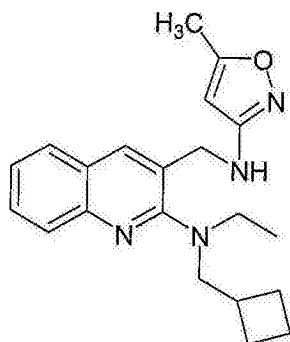
[1491] (3-([3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[1492]



[1493] 步骤(i):环丁基甲基-乙基-{3-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-胺的合成

[1494]

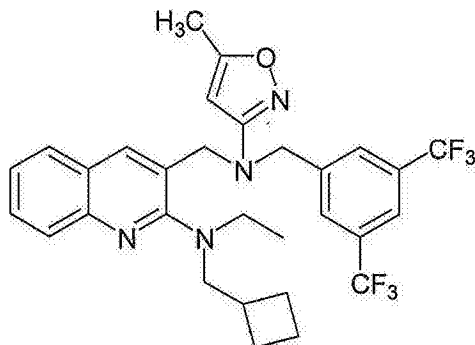


[1495] 在氮气氛围中,将5-甲基-异噁唑-3-基胺(0.098克,1mmol)加入到2-(环丁基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-甲醛(0.268克,1mmol)的无水甲醇(5毫升)和醋酸(0.15毫升)溶液中。在环境温度下搅拌15分钟之后,慢慢地加入氰基硼氢化钠(0.19克,3mmol),并搅拌该反应混合物过夜。然后,真空蒸发溶剂,并将水(30毫升)和乙酸乙酯(30毫升)加入到残余物中。分离有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化,用1-5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物(0.150克),产率:43%。

[1496] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz):d 8.01(s,1H),7.86(d,J=8.63Hz,1H),7.71-7.54(m,2H),7.39-7.33(m,1H),5.44(s,1H),4.51(s,2H),3.39(d,J=7.27Hz,2H),3.27(q,J=7.04Hz,2H),2.67-2.58(m,1H),2.27(s,3H),2.09-1.61(m,6H),1.16(t,J=7.04Hz,3H)。

[1497] 步骤(ii):(3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基-(5-甲基-异噁唑-3-基)-氨基]-甲基}-喹啉-2-基)-环丁基甲基-乙基-胺的合成

[1498]



[1499] 伴随着搅拌,在室温下,将甲醇钠(0.108克,2.0mmol)加入到环丁基甲基-乙基-{3-[(5-甲基-异噁唑-3-基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-胺(0.14克,0.4mmol)的无水四氢呋喃(6毫升)溶液中。搅拌该混合物15分钟之后,慢慢地加入3,5-二(三氟甲

基) 苄基溴 (0.08 毫升, 0.4mmol), 并继续搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (30 毫升) 和水 (30 毫升), 并分离各层。用乙酸乙酯 (2x30 毫升) 反萃取水层, 将合并的有机提取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱纯化, 用 10-70% 己烷的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到标题化合物 (0.045 克), 产率: 20%。

[1500] 纯度 96.79% (HPLC: 30:70 [KH₂PO₄ (0.01M, pH 3.2): CH₃CN], R_t 23.37min)。

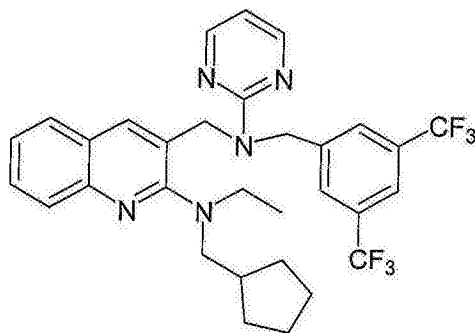
[1501] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.52-7.68 (m, 3H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.27 (d, J=7.04Hz, 2H), 3.15 (q, J=7.04Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81-1.62 (m, 6H), 1.08 (t, J=7.04Hz, 3H)。

[1502] m/z (ES-MS): 577 (M⁺+1)。

[1503] 实施例 66

[1504] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-嘧啶-2-基-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1505]



[1506] 将实施例 35 的步骤 (iv) 中获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺 (0.96 克, 1.88mmol)、2-溴嘧啶 (0.1 克, 0.26mmol) 和碳酸钾 (0.26 克, 1.88mmol) 加入到含有 DMSO (1 毫升) 的试管中, 并在 150°C 微波加热 2 小时。将粗残余物用硅胶 (60-120 目) 纯化, 用 5% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物 (0.035 克), 产率: 30%, 纯度 97.53%。

[1507] IR (纯, cm⁻¹), 2929, 2857, 1586;

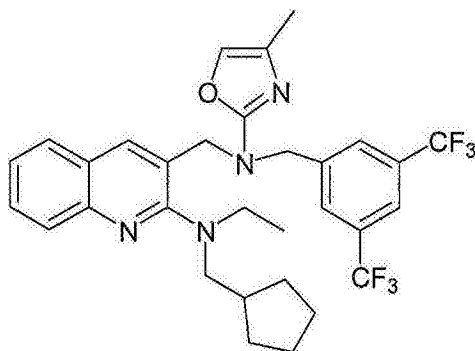
[1508] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.43-8.38 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.27-3.17 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 1H), 1.43-1.4 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 4H), 1.1-1.06 (m, 4H);

[1509] m/z (CI-MS): 587 (M⁺, 100%)。

[1510] 实施例 67

[1511] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4-甲基-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1512]



[1513] 在室温,将实施例 52 的步骤 (i) 中获得的 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒 (0.1 克,0.184mmol) 和 2N 氢氧化钠 (0.08 克,0.22mmol) 加入到含有二噁烷 (10 毫升) 的 50 毫升圆底烧瓶中,并逐滴加入羟基丙酮 (0.013 克,0.18mmol)。将反应混合物回流 2 到 4 小时,而后将反应混合物冷却到室温,加入水。将水溶液用乙酸乙酯 (3x10 毫升) 萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物 (0.03 克),产率:27%,纯度 97.4%。

[1514] IR(纯, cm^{-1}) 2928, 1627, 1596 ;

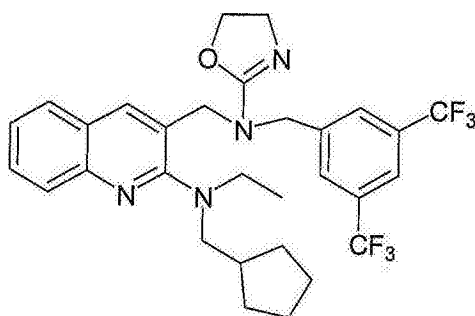
[1515] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : d 7.86-7.82 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 3H), 1.07-1.03 (m, 5H), 0.89-0.83 (m, 3H) ;

[1516] m/z (CI-MS) : 590 (M^+ , 100%) 。

[1517] 实施例 68

[1518] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(4,5-二氢-噁唑-2-基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1519]



[1520] 将实施例 52 的步骤 (i) 中获得的 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-4-基]-氨脒 (0.5 克,0.936mmol)、2-氨基-乙醇 (1.2 毫升, 1.3mmol) 和乙酸镉 (0.02 克) 加入到 50 毫升圆底烧瓶中。将该反应混合物在 100°C 加热 0.5 小时,而后将反应冷却到室温,并将饱和氯化钠溶液加入到混合物中。将水溶液用 DCM (3x10 毫升) 萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥溶剂,真空浓缩,得到标题化合物 (0.1 克),产率:18%,纯度 97.5%。

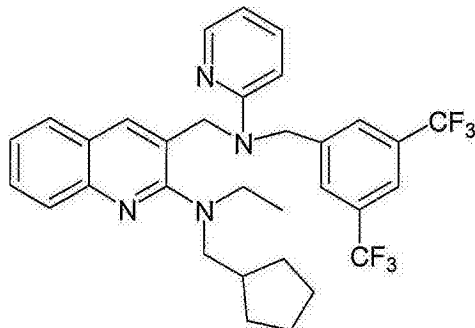
[1521] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : d 7.87-7.83 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50-4.45 (m, 4H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 8H), 1.11-0.92 (m, 3H) 。

[1522] m/z (CI-MS) :578 (M^+ , 100%)。

[1523] 实施例 69

[1524] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-吡啶-2-基-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1525]



[1526] 按照实施例 65 的相同实验方法,只是在步骤 (i) 中使用 2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-甲醛代替 2-(环丁基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-甲醛、使用 2-氨基吡啶代替 5-甲基-异噁唑-3-基胺,合成纯度 97.45%的标题化合物 (0.10 克),产率:31%。

[1527] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.24(d, 1H), 8.23(d, 1H), 7.87-7.73(m, 4H), 7.58-7.54(m, 2H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.33-7.31(m, 1H), 6.69-6.66(m, 1H), 6.43-6.4(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.9(s, 2H), 4.7(s, 2H), 3.27-3.25(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.2-3.1(m, 2H), 2.18-2.14(m, 1H), 1.6-1.4(m, 8H), 1.71(m, 3H)。

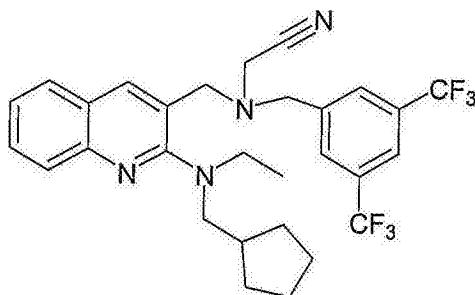
[1528] m/z (CI-MS) :586 (M^+ , 100%)。

[1529] 实施例 70

[1530] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1531] 步骤 (i) : (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基]-乙腈的合成

[1532]



[1533] 在 N_2 氛围中,将碳酸钾 (0.4 克, 2.94mmol) 加入到实施例 35 的步骤 (iv) 中获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺 (0.5 克, 0.98mmol) 的 MeOH(10 毫升) 溶液中,而后加入氯乙腈 (0.64 克, 0.98mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 4 小时。然后,真空除去溶剂,得到粗残余物,将其溶于水中,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥。蒸发溶剂,并真空浓缩,得到标题化合物 (0.25 克),产率:47%。

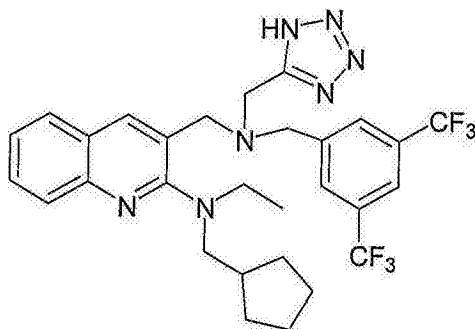
[1534] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.16(s, 1H), 7.86-7.82(m, 4H), 7.70-7.67(m,

1H), 7.62-7.6(m, 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 3.92(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.34-3.28(m, 4H), 2.22-2.17(m, 1H), 1.66-1.45(br s, 8H), 1.26(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[1535] m/z (ES-MS): 549 ($M^+ + 1$, 100%), 510 ($M^+ - 40$, 40%)。

[1536] 步骤(ii): (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1537]

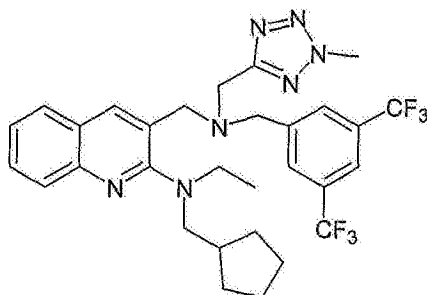


[1538] 将实施例 19 中获得的 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-喹啉-3-基甲基]-氨基]-乙腈 (0.26 克, 0.474mmol)、叠氮化钠 (0.154 克, 2.37mmol) 和氯化铵 (0.126 克, 2.37mmol) 加入到含有无水 DMF (10 毫升) 的 50 毫升圆底烧瓶中。在氮气氛围下, 将反应回流 1 小时。然后将该反应混合物冷却到室温, 水溶液用乙酸乙酯 (3x10 毫升) 萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤。然后用硫酸钠干燥溶剂, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.25 克), 产率: 92%。

[1539] m/z (ES-MS): 592 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1540] 步骤(iii): (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1541]



[1542] 向 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺 (0.25 克, 0.423mmol) 的水 (4 毫升) 悬浮液中加入氢氧化钠 (0.033 克, 0.846mmol), 并将得到的混合物在室温搅拌 15 分钟, 而后加入 DCM (4 毫升)。然后将硫酸二甲酯 (0.058 克, 0.465mmol) 加入到该混合物中, 而后加入溴化四丁基铵 (0.006 克, 0.021mmol), 并将得到的混合物继续搅拌 15 分钟。然后从水层中分离有机层, 用 DCM (3x10 毫升) 萃取水层, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到残余物。将该残余物用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化, 使用 4% 乙酸乙酯 / 石油醚, 得到标题化合物 (0.08 克), 产率: 31.3%。

[1543] 纯度 98.38% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 216nM, R_t 11.207min)。

[1544] IR(纯, cm^{-1}), 3382, 1278, 1134 ;

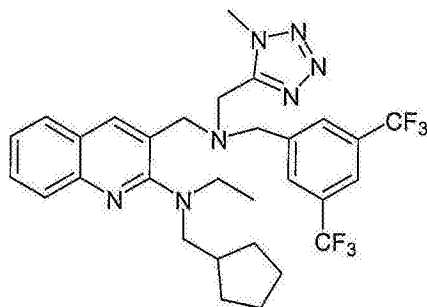
[1545] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.36(s, 1H), 7.89(s, 2H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 4.33(s, 3H), 3.99(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.27-3.18(m, 4H), 2.18-2.13(m, 1H), 1.63-1.51(br s, 4H), 1.51-1.42(br s, 2H), 1.29-1.27(br s, 2H), 1.1(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ;

[1546] m/z (ES-MS) :605(M^+ , 100%) 。

[1547] 实施例 71

[1548] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1549]



[1550] 将实施例 70 的区域异构体, (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(1-甲基-1H-四唑-5-基甲基)-氨基]-甲基)-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基胺, 使用 15% 乙酸乙酯 / 石油醚、用柱色谱在 100-200 目硅胶上纯化之后, 从相同反应混合物中分离, (0.03 克), 产率: 17%。

[1551] 纯度 96.69 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 216nM, R_t 8.715min) ;

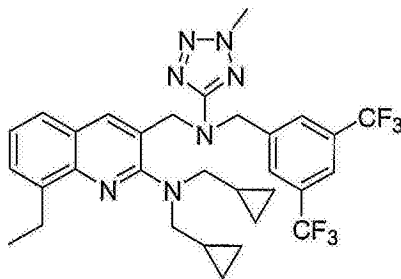
[1552] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.13(s, 1H), 7.85-7.79(m, 4H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.61-7.58(m, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 3.86-3.84(m, 6H), 3.73(s, 3H), 3.25-3.22(m, 4H), 2.18-2.14(m, 1H), 1.62-1.42(br s, 8H), 1.1(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ;

[1553] m/z (ES-MS) :605(M^+ , 100%) 。

[1554] 实施例 72

[1555] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-8-乙基-喹啉-2-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[1556]



[1557] 按照实施例 52 所公开方法的相同合成方法来合成标题化合物, 只是在步骤 (i) 中使用 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-8-乙基-喹啉-2-基}-双-环丙基甲基-胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲

基-乙基-胺,得到油状化合物(0.60克),产率:54%。

[1558] 纯度 94.23 % (HPLC:Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 220nm, R_t 10.391min)。

[1559] IR(纯, cm^{-1}): 2928, 1582, 1279, 1138;

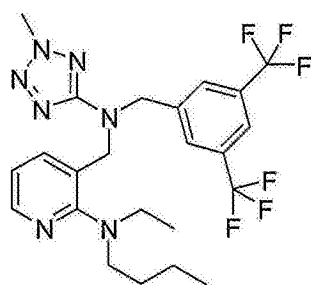
[1560] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.84(s, 1H), 7.71-7.69(m, 3H), 7.43-7.42(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 4.92(s, 2H), 4.68(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.20-3.18(m, 6H), 1.36(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.02-0.95(m, 2H), 0.38-0.04(m, 4H);

[1561] m/z (CI-MS): 616 (M^+-1 , 100%)。

[1562] 实施例 73

[1563] (3-{[3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基}-吡啶-2-基)-丁基-乙基胺的合成

[1564]



[1565] 按照实施例 52 的实验方法制备标题化合物无色粘稠液体,只是在步骤(i)中使用 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-吡啶-2-基}-丁基-乙基-胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺。

[1566] 纯度 95.67% (HPLC:30:70 [KH_2PO_4 (0.01M, pH 3.2): CH_3CN], R_t 38.37min)。

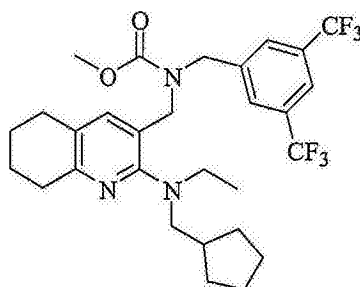
[1567] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 8.25(d, $J=3.17\text{Hz}$, 1H), 7.75(s, 1H), 7.65(s, 2H), 7.46(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.82(m, 1H), 4.69(s, 2H); 4.59(s, 2H), 4.20(s, 3H), 3.15-3.03(m, 4H), 1.39-1.32(m, 2H), 1.25-1.14(m, 2H), 1.01(t, $J=7.04\text{Hz}$, 3H), 0.84(t, $J=7.27\text{Hz}$, 3H);

[1568] MS m/z (ESI) 516 (M^++1 , 100%)。

[1569] 实施例 74

[1570] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1571]



[1572] 步骤(i):2-甲酰基环己酮钠盐的合成

[1573]

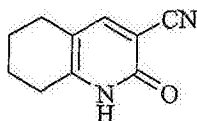


[1574] 在 1L 圆底烧瓶中,将钠 (2.8 克) 加入到 300 毫升无水乙醚中,并通过使用丙酮-干冰浴,将悬浮液冷却到 0℃。向该冷却的悬浮液中加入甲酸乙酯 (0.21 摩尔) 和环己酮 (0.204 摩尔) 在乙醚 (100ml) 中的混合物。使反应混合物的温度达到室温,并继续搅拌过夜。将粗品悬浮液过滤,并将沉淀真空干燥 2 小时,得到 (2-氧代-亚环己基) 甲醇钠 (sodium methanolate) (16.0 克),产率:82%。

[1575] m/z (ES-MS): 126 ($M^+ + 1$, 100%), 125 ($M^+ - 1$, 30%), 97 ($M^+ - \text{CHO}$, 50%)。

[1576] 步骤 (ii): 2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-喹啉-3-腈的合成

[1577]



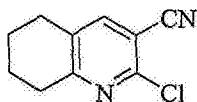
[1578] 向 2-甲酰基环己酮钠盐 (16.0 克, 10.8mmol) 的甲苯 (300 毫升) 溶液中加入氰基乙酰胺 (22.00 克, 0.237 摩尔), 并在室温下搅拌该反应 1 小时。此后, 加入 2M 吡啶乙酸酯 (acetate) 的二氯甲烷 (25 毫升) 溶液, 并将反应回流 24 小时。然后将反应混合物冷却至 0℃, 并用醋酸酸化。将得到的悬浮液过滤, 并用甲苯洗涤沉淀。浓缩滤液, 得到粘稠的残余物, 将其用乙醚而后乙酸乙酯处理, 得到 2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢-喹啉-3-腈精细固体 (6.00 克), 产率: 31.8%。

[1579] m/z (CI-MS): 175 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1580] IR (cm^{-1}): 2227 (CN), 1664 (CO)。

[1581] 步骤 (iii): 2-氯-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-腈

[1582]



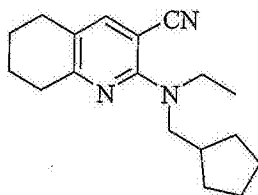
[1583] 向 2-氧代-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-腈 (6.0 克, 34.4mmol) 中加入三氯氧化磷 (20 毫升), 在室温搅拌该混合物 1 小时, 而后回流 12 小时。蒸馏出过量三氯氧化磷, 并将残余物倾倒入冰冷却的水中。将水溶液用饱和碳酸氢钠溶液碱化, 滤出所形成的沉淀物。用柱色谱纯化沉淀, 用 2% 乙酸乙酯和石油醚洗脱, 得到 2-氯-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-腈 (5.00 克), 产率: 75%。

[1584] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.67 (s, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 4H);

[1585] m/z (EI-MS): 193 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1586] 步骤 (iv): 2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-腈的合成

[1587]

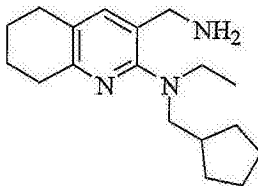


[1588] 在氩气氛围下,将无水二噁烷(15毫升)加入到2-氯-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-腈(3.0克,15.62mmol)、碳酸钾(8.6克,62.5mmol)、CuI(5mol%,0.064克)和反式-1,2-环己二胺(5mol%,0.089克)的混合物中。然后将N-环戊基-乙胺(2.3克,18.75mmol)的二噁烷溶液加入到该搅拌反应混合物中,然后将其回流24小时。此后,真空蒸发溶剂,并将残余物用硅胶(100-200目)柱色谱纯化,用2%乙酸乙酯和石油醚洗脱,得到2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-腈(0.3克),产率:10%。

[1589] $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.39(s, 1H), 3.69(q, 2H), 3.58(d, 2H), 2.75(t, 2H), 2.58(t, 2H), 2.38-2.22(m, 1H), 1.9-1.4(m, 8H), 1.32-1.15(m, 7H)。

[1590] m/z (ES-MS): 284 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1591] 步骤(v): (3-氨基甲基-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙胺的合成
[1592]



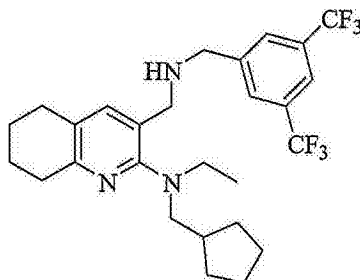
[1593] 向LAH(0.600克,16mmol)的THF(15毫升)悬浮液中加入2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-腈(0.300克,1.06mmol)的无水THF溶液。将该反应混合物平缓地回流14小时。然后用饱和硫酸钠溶液淬灭未反应的LAH,滤出残余物,用乙醚洗涤。收集洗涤液,用硫酸钠干燥,蒸发溶剂,得到(3-氨基甲基-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙胺(0.2克),产率:65%。

[1594] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): δ 7.22(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.09-3.03(m, 4H), 2.78(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.68(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.05-1.92(m, 1H), 1.86-1.76(m, 4H), 1.60-1.44(m, 6H), 1.18-1.14(m, 2H), 1.05(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1595] m/z (ES-MS): 288 ($M^+ + 1$, 100%), 271 ($M^+ - 17$)。

[1596] 步骤(vi): {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙胺的合成

[1597]



[1598] 向3,5-二(三氟甲基)苯甲醛(0.185克,0.76mmol)的MeOH(3毫升)溶液中加入(3-氨基甲基-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙胺(0.2克,0.69mmol),而

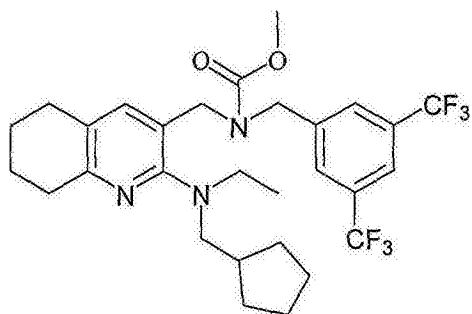
后加入醋酸 (0.08 毫升, 1.39mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 而后加入氰基硼氢化钠 (0.172 克, 2.78mmol), 并继续搅拌 8 小时。然后真空蒸发溶剂, 加入水, 而后用乙酸乙酯萃取产物。用饱和亚硫酸氢钠溶液洗涤有机层, 分离有机层, 用硫酸钠干燥, 蒸发溶剂, 得到 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙胺 (0.250 克), 产率: 70%。

[1599] ^1H NMR(CDCl_3 , 200MHz): d 7.76 (br s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.54 (br s, 4H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.76 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.97 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H);

[1600] m/z (ES-MS): 514 ($M^+ + 1$)。

[1601] 步骤 (vii): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1602]



[1603] 向碳酸钾 (0.269 克, 1.949mmol) 的无水 THF (5 毫升) 悬浮液中加入 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙胺 (0.25 克, 0.3mmol) 的 THF 溶液 (10 毫升), 然后将其搅拌 1 小时。加入氯甲酸甲酯 (0.137 克, 1.46mmol), 并在室温继续搅拌 8 小时。然后蒸发溶剂, 加入水, 并将产物用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层, 蒸发溶剂, 得到残余物。用硅胶 (100-200 目) 纯化该粗残余物, 用 2% 乙酸乙酯和石油醚洗脱, 得到 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的淡绿色糊状化合物 (0.05 克), 产率: 15%。

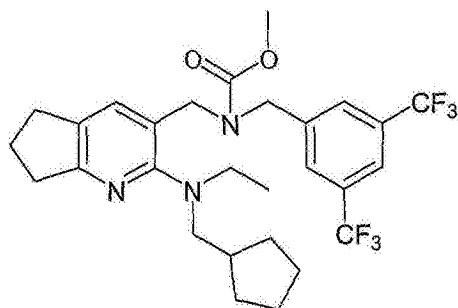
[1604] ^1H NMR(CDCl_3 , 200MHz): d 7.76 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 4H), 3.93-3.83 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 4H), 2.77 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.95 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H);

[1605] m/z (ES-MS): 572 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1606] 实施例 75

[1607] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [b] 吡啶-3-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1608]



[1609] 按照实施例 74 所提供的实验方法的相同实验方法,只是在步骤 (i) 中使用环戊酮代替环己酮,制备纯度 96% 的标题化合物 (0.03 克),产率:13%。

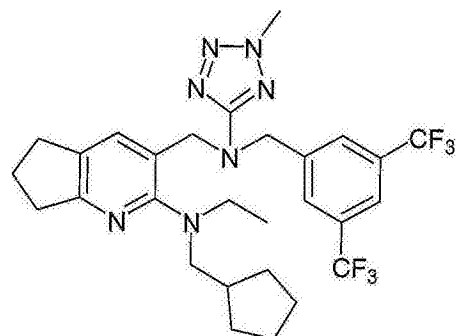
[1610] ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ 7.75 (s, 1H), 7.64–7.56 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 4.59–4.45 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.98–2.81 (m, 8H), 2.16–1.92 (m, 3H), 1.57–1.25 (m, 8H), 0.95 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1611] m/z (ES-MS): 558 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1612] 实施例 76

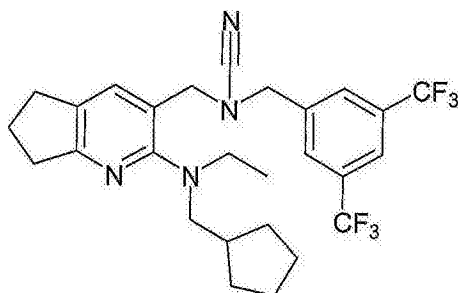
[1613] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1614]



[1615] 步骤 (i): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6,7-四氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基甲基]-氨腈的合成

[1616]



[1617] 按照实施例 2 的步骤 (vi) 中的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙胺制备的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]-吡啶-2-基}-环戊基甲基-乙胺 (1.20 克, 2.4mmol) 溶液,在 DMF (10 毫升) 中制备,向其中加入碳酸钾 (0.995 克, 7.21mmol),而后加入溴化氰 (0.303 克, 2.88mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,而后加入碎冰,并将得到的水层用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,真空蒸发溶剂,得到标

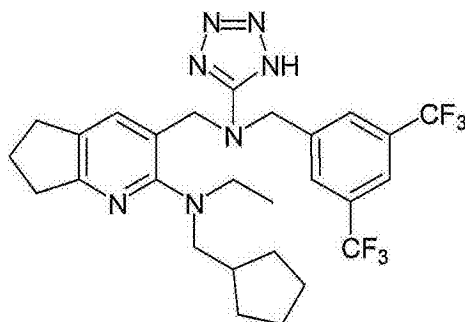
题化合物 (1.20 克), 产率 :95%。

[1618] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.01 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 0.99 (t, J=6.9Hz, 3H) ;

[1619] m/z (ES-MS) :525 (M^+ , 100%)。

[1620] 步骤 (ii) : (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1621]



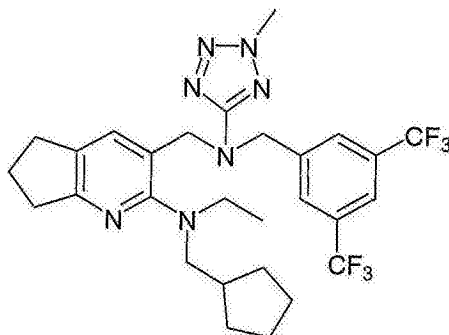
[1622] 将步骤 (i) 中获得的 (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-6,7-四氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基甲基]-氨基脒 (0.8 克, 1.526mmol)、叠氮化钠 (0.496 克, 7.633mmol) 和氯化铵 (0.408 克, 7.633mmol) 与无水 DMF (10 毫升) 一起加入到 50 毫升圆底烧瓶中。将该混合物在氮气氛围中回流 1 小时, 而后将其冷却至室温, 加入冰冷却的水 (15 毫升)。用乙酸乙酯 (3x10 毫升) 萃取该水溶液。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥溶剂, 真空浓缩, 得到标题化合物 (0.800 克), 产率 :92.4%。

[1623] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.01 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.15-4.1 (m, 4H), 3.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.06 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.29-1.27 (m, 2H), 1.08 (t, J=6.9Hz, 3H) ;

[1624] m/z (CI-MS) 567 (M^+ , 100%)。

[1625] 步骤 (iii) : (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1626]



[1627] 向步骤 (ii) 中获得的 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺 (0.800 克, 1.446mmol) 的 8 毫升水悬浮液中加入氢氧化钠 (0.115 克, 2.890mmol), 并将该混合物在室温搅拌 15 分钟, 而后加入 DCM (8 毫升)。然后加入硫酸二甲酯 (0.200 克, 1.591mmol), 而

后加入溴化四丁基铵 (0.023 克, 0.072mmol)。将该混合物搅拌 0.5 小时, 而后将水层与有机层分离, 用 DCM(3x10 毫升) 萃取水层, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 而后真空浓缩, 得到标题化合物 (0.500 克), 产率 :61%。

[1628] 纯度 :96.34 % (HPLC :Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 210nm, R_t 8.728min)。

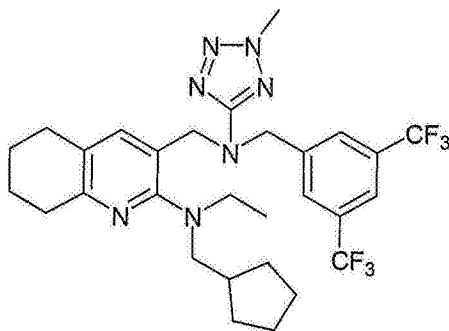
[1629] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 7.84(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.65(s, 1H), 4.76(s, 2H), 4.64(s, 2H), 4.19(s, 3H), 3.02-2.96(m, 4H), 2.91(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.75(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.05(m, 2H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.52-1.41(m, 6H), 1.26-1.22(m, 2H), 0.97(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) ;

[1630] m/z (CI-MS) 581 (M^+ , 100%)。

[1631] 实施例 77

[1632] (3-{{[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基}-甲基}-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1633]



[1634] 按照实施例 76 所提供的方法, 只是在步骤 (i) 中使用 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基}-环戊基甲基-乙胺代替 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺, 制备标题化合物 (0.04 克), 产率 :35%。

[1635] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 7.74(s, 1H), 7.65(s, 2H), 7.03(s, 1H), 4.72(s, 2H), 4.63(s, 2H), 4.19(s, 3H), 3.00-2.95(m, 4H), 2.76(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.54(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.00-1.96(m, 1H), 1.86-1.80(m, 2H), 1.75-1.68(m, 2H), 1.55-1.38(m, 6H), 1.24-1.22(m, 2H), 0.97(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) ;

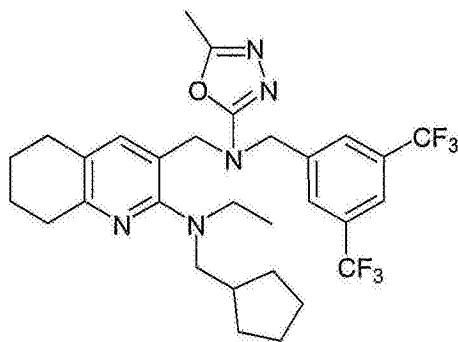
[1636] m/z (ES-MS) 596 ($M^+ + 1$, 100%) ;

[1637] IR(cm^{-1}) 3385, 2954, 1581。

[1638] 实施例 78

[1639] (3-{{[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-氨基}-甲基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1640]



[1641] 将 (3-[[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-2-基)-环戊基甲基-乙基-胺 (0.2 克, 0.344mmol) 加入到无水吡啶 (5 毫升) 中, 将该溶液冷却至 0℃, 加入乙酰氯 (0.094 克, 1.2mmol), 然后将反应回流 3 小时。然后, 使反应冷却至室温, 用水稀释, 而后用氢氧化钠碱化。以共沸物的形式除去吡啶, 并将残余物溶于乙酸乙酯中, 用柱色谱纯化, 得到标题化合物 (0.110 克), 产率: 40%。

[1642] 纯度 94.8 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 210nm, R_t 8.214min)。

[1643] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 4H), 2.77 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.01-1.8 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 8H), 1.03 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

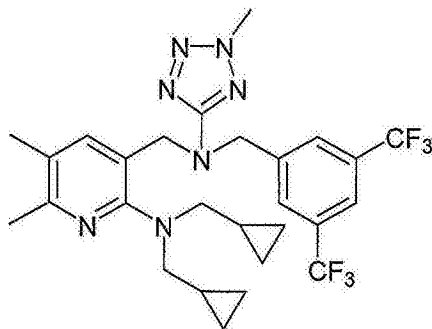
[1644] m/z (CI-MS) 595 (M^+ , 100%) ;

[1645] IR (纯, cm^{-1}) 2931, 1279, 1139。

[1646] 实施例 79

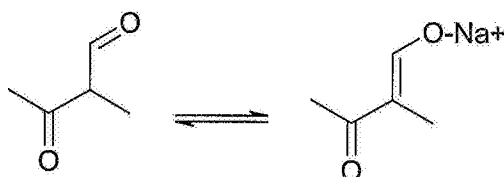
[1647] (3-[[3,5-二(三氟甲基)-苄基]-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-5,6-二甲基-吡啶-2-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[1648]



[1649] 步骤 (i): 3-甲酰基-2-丁酮钠盐的合成

[1650]



[1651] 在 1L 圆底烧瓶中, 将钠 (5.80 克) 加入到 300 毫升无水乙醚中, 并通过使用丙酮-干冰浴, 将悬浮液冷却到 0℃。向该冷却的悬浮液中加入甲酸乙酯 (0.256 摩尔) 和

2-丁酮(0.232 摩尔)的无水乙醚(100 毫升)的混合物。使该混合物升温至室温,并继续搅拌过夜。然后将粗品悬浮液过滤,将沉淀真空干燥 2 小时,得到标题化合物(21.0 克),产率:79.2%。

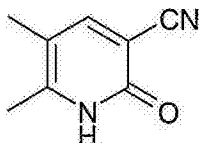
[1652] ^1H NMR(CDCl_3 , 200MHz): d 9.11(s, 1H), 2.50-2.19(m, 3H), 1.39(s, 3H), 0.98-0.91(t, $J=14.0\text{Hz}$, 3H);

[1653] m/z (CI-MS): 114(M^+ , 100%);

[1654] IR(纯, cm^{-1}): 3384, 1584。

[1655] 步骤(ii): 2-氧代-1,2-二氢-5,6-二甲基吡啶-3-腈的合成

[1656]



[1657] 将氰基乙酰胺(3.78 克, 0.237 摩尔)加入到 3-甲酰基-2-丁酮的钠盐(5.00 克, 40.9mmol)的水溶液(100 毫升)中,并在室温下搅拌该反应 1 小时。然后,加入 2M 的哌啶乙酸酯水溶液(10 毫升),并使该反应混合物回流 24 小时。将该混合物冷却,并用醋酸酸化。将悬浮液过滤,并用甲苯洗涤沉淀。收集滤液,浓缩,得到粘稠的残余物,将其用乙醚而后乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(2.00 克),产率:33%,浅棕色固体。

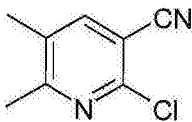
[1658] Mp: 103°C

[1659] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz): d 12.44(s, 1H), 7.94(s, 1H), 2.23(s, 3H), 1.98(s, 3H)。

[1660] m/z (CI-MS): 148(M^+ , 100%)。

[1661] 步骤(iii): 2-氯-5,6-二甲基吡啶-3-腈的合成

[1662]



[1663] 在两颈 50 毫升圆底烧瓶中,将三氯化磷(15 毫升)加入到 2-氧代-1,2-二氢-5,6-二甲基吡啶-3-腈(2.00 克, 13.5mmol)中,并在室温搅拌该混合物 1 小时,而后回流 12 小时。然后,蒸馏出过量三氯化磷,并将残余物倾倒入冰冷却的水中。将水溶液用饱和碳酸氢钠溶液碱化,滤出所形成的沉淀物,得到标题化合物(1.50 克),产率:66.7%。

[1664] mp: 110°C;

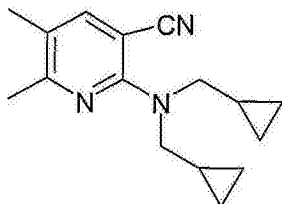
[1665] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz): d 7.94(s, 1H), 2.55(s, 3H), 2.31(s, 3H);

[1666] m/z (CI-MS) 167(M^+1 , 100%);

[1667] IR(纯, cm^{-1}): 3420, 2231。

[1668] 步骤(iv): 2-(双-环丙基甲基-氨基)-5,6-二甲基吡啶-3-腈的合成

[1669]



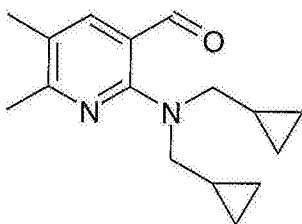
[1670] 将 DMF (5 毫升) 加入到步骤 (iii) 中获得的 2-氯-5,6-二甲基吡啶-3-腈 (1.50 克, 9.0mmol) 和碳酸钾 (3.70 克, 26.8mmol) 的混合物中。将双-环丙基甲基-胺 (1.2 克, 9.6mmol) 的 DMF 溶液慢慢地加入到该搅拌反应混合物中, 而后将该反应回流 24 小时。然后将反应冷却到室温, 并倾倒在碎冰上, 然后将其用乙酸乙酯 (3x 20 毫升) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.500 克), 产率: 22.7%。

[1671] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : d 7.40 (s, 1H), 3.62 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 2H), 0.54-0.49 (m, 4H), 0.29-0.25 (m, 4H)。

[1672] m/z (CI-MS) : 256 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1673] 步骤 (v) : 2-(双-环丙基甲基-氨基)-5,6-二甲基吡啶-3-甲醛的合成

[1674]



[1675] 将步骤 (iv) 中获得的 2-(双-环丙基甲基-氨基)-5,6-二甲基吡啶-3-腈 (0.5 克, 1.96mmol) 加入到含无水 THF 的 50 毫升两颈圆底烧瓶中。将反应混合物冷却到 0°C, 并将 20% (w/v) 的 DIBAL (1.8 克, 12.9mmol) 的 THF 溶液滴加到该混合物中。将该混合物在 0°C 保持并搅拌 1 小时。此后, 使反应达到室温, 加入 1N HCl (10 毫升), 并用乙酸乙酯 (3x10 毫升) 萃取产物。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.2 克), 产率: 40%。

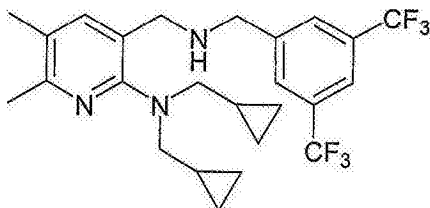
[1676] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : d 10.1 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.37 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 4H), 0.16-0.07 (m, 4H) ;

[1677] m/z (CI-MS) : 259 ($M^+ + 1$, 100%) ;

[1678] IR (纯, cm^{-1}) : 3078, 2925, 1601。

[1679] 步骤 (vi) : {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6-二甲基-吡啶-2-基}-双-环丙基甲基-胺的合成

[1680]



[1681] 向步骤 (v) 中获得的 2-(双-环丙基甲基-氨基)-5,6-二甲基吡啶-3-甲醛 (0.2 克, 0.775mmol) 和 3,5-二(三氟甲基)苄胺 (0.18 克, 0.74mmol) 的 MeOH (3 毫升) 溶液中加入醋酸 (0.093 毫升, 1.5mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 而后加入氰基硼氢化钠 (0.096 克, 1.5mmol)。将该混合物另外搅拌 2 小时, 而后真空蒸发溶剂, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.300 克), 产率: 81%。

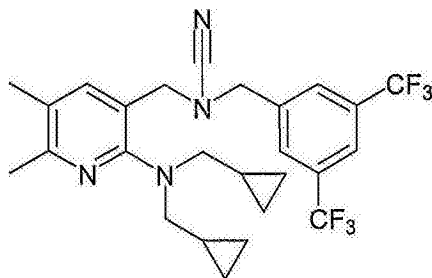
[1682] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) :d 7.99 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.48-0.43 (m, 4H), 0.07-0.01 (m, 4H) ;

[1683] m/z (CI-MS), 486 ($M^+ + 1$, 100%) ;

[1684] IR (纯, cm^{-1}) :2926, 2329。

[1685] 步骤 (vii) : [2-(双-环丙基甲基-氨基)-5,6-二甲基-吡啶-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨脒的合成

[1686]



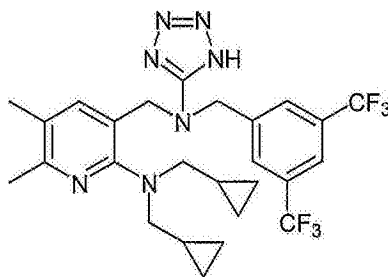
[1687] 在 N_2 氛围中,向步骤 (vi) 中获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-5,6-二甲基-吡啶-2-基}-双-环丙基甲基-胺 (0.300 克, 0.600mmol) 溶液中加入碳酸氢钠 (0.15 克, 1.7mmol), 而后加入溴化氰 (0.13 克, 1.2mmol)。在室温下搅拌该混合物 0.5 小时, 然后真空浓缩。然后加入水, 并用乙酸乙酯萃取水层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.297 克), 产率 :95%。

[1688] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) :d 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.91 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 0.91-0.74 (m, 6H), 0.35-0.31 (m, 4H)。

[1689] m/z (CI-MS) :511 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1690] 步骤 (viii) : (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-5,6-二甲基-吡啶-2-基}-双-环丙基甲基-胺的合成

[1691]

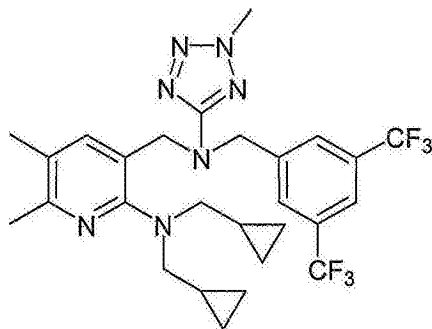


[1692] 将步骤 (vii) 中获得的 [2-(双-环丙基甲基-氨基)-5,6-二甲基-吡啶-3-基甲基]-(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-氨脒 (0.297 克, 0.58mmol)、叠氮化钠 (0.18 克, 2.7mmol) 和氯化铵 (0.15 克, 2.7mmol) 与无水 DMF (10 毫升) 一起加入到 50 毫升圆底烧瓶中。将反应在氮气氛围下回流 1 小时, 然后冷却至室温, 然后将冰冷却的水 (10 毫升) 加入到在 DMF 中的反应混合物中, 用乙酸乙酯 (3x 20 毫升) 萃取水溶液, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物。该化合物不用纯化就可以在下一步中使用, (0.3 克), 产率 :93.7%。

[1693] m/z (CI-MS) 557 ($M^+ + 1$, 100%)。

[1694] 步骤 (ix) : (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-5,6-二甲基-吡啶-2-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[1695]



[1696] 向步骤 (viii) 中获得的 (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-5,6-二甲基-吡啶-2-基)-双-环丙基甲基-胺 (0.3 克, 0.54mmol) 的水 (4 毫升) 悬浮液中加入氢氧化钠 (0.04 克, 1.0mmol), 并将该混合物在室温搅拌 15 分钟, 而后加入 DCM (4 毫升)。然后将硫酸二甲酯 (0.13 克, 1.03mmol) 加入到该混合物中, 而后加入溴化四丁基铵 (0.008 克, 0.024mmol)。然后将混合物搅拌 0.5 小时, 而后将水层用 DCM (3x10 毫升) 萃取, 分离出有机层。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 而后真空浓缩, 得到浅黄色油状物的标题化合物 (0.200 克), 产率 : 66.6%。

[1697] 纯度 96.2 % (HPLC : Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 210nm, R_t 8.823min)。

[1698] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.93 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 4H), 0.01-0.00 (m, 4H)。

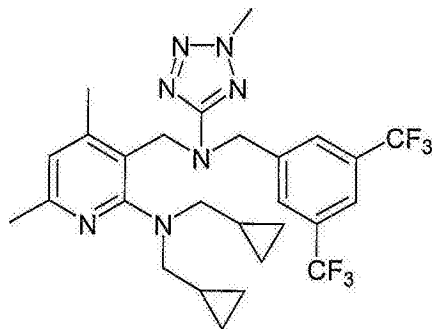
[1699] m/z (CI-MS) 567 ($M^+ - 1$, 100%)。

[1700] IR (纯, cm^{-1}) 2982, 1581。

[1701] 实施例 80

[1702] (3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基)-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-双-环丙基甲基-胺的合成

[1703]



[1704] 按照实施例 79 提供的实验方法, 只是在步骤 (i) 中使用戊烷-2,4-二酮代替 2-丁酮, 制备标题化合物 (0.2 克), 产率 : 39.1%。

[1705] 纯度 97 % (HPLC : Symmetry Shield RP8, [0.01M KH_2PO_4 : CH_3CN], 210nm, R_t

8.946min)。

[1706] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 7.63(s, 1H), 7.45(s, 2H), 6.59(s, 1H), 5.00(s, 2H), 4.49(s, 2H), 4.18(s, 3H), 2.97(d, J=6.7Hz, 4H), 2.37(s, 3H), 2.07(s, 3H), 0.90-0.83(m, 2H), 0.36-0.30(m, 4H), 0.04-0.01(m, 4H) ;

[1707] m/z (CI-MS) 567 (M^+ , 100%)。

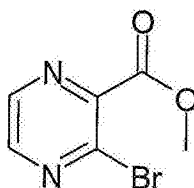
[1708] IR(纯, cm^{-1}) :3079, 2856。

[1709] 实施例 81

[1710] (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[3-(环戊基甲基-乙基-氨基)-吡嗪-2-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1711] 步骤(i): 3-溴-吡嗪-2-羧酸甲酯的合成

[1712]



[1713] 将溴化铜(1.36克, 6.1mmol)和亚硝酸叔丁酯(0.78克, 7.6mmol)与乙腈(2毫升)一起加入到50毫升圆底烧瓶中,并在60℃加热该混合物5分钟。此后,伴随着搅拌,以分批的方式加入3-氨基-吡嗪-2-羧酸甲酯(0.8克, 5.09mmol),并在相同温度下继续搅拌10分钟。然后将反应混合物冷却到室温,倾倒在100毫升稀HCL(2N)中,而后用乙醚(3x50毫升)萃取。将合并的有机层用稀HCL洗涤,用硫酸钠干燥,而后真空浓缩,得到标题化合物(0.139克),产率:12%。

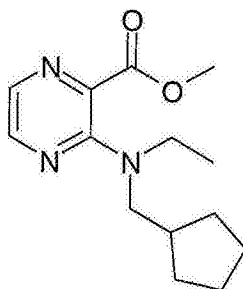
[1714] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.58(m, 2H), 4.04(s, 3H) ;

[1715] m/z (CI-MS) 217 (M^+) ;

[1716] IR(纯, cm^{-1}) :3385, 2955, 1742。

[1717] 步骤(ii): 2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-吡嗪-2-羧酸甲酯的合成

[1718]



[1719] 将从步骤(i)的规模扩大反应中获得的3-溴-吡嗪-2-羧酸甲酯(0.893克, 4.11mmol)和碳酸钾(1.7克, 12.3mmol)加入到50毫升两颈圆底烧瓶中。向该烧瓶中加入10毫升的DMF,而后逐滴加入N-环戊基甲基乙基胺(0.627克, 4.93mmol)的DMF溶液。将该混合物回流过夜,而后将其冷却到室温,倒在碎冰(10毫升)上,并用乙酸乙酯(3x50毫升)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空蒸发溶剂,得到标题化合物(0.468克),产率:43%。

[1720] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) :d 8.11(m, 1H), 7.87(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.46-3.39(m,

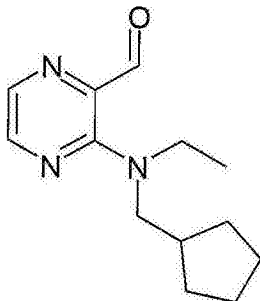
4H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.19-1.15 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 5H)。

[1721] m/z (CI-MS): 264 ($M^+ + 1$, 100%) ;

[1722] IR (cm^{-1}): 3749, 3421, 2951。

[1723] 步骤 (iii): 3-(环戊基甲基-乙基-氨基)-吡嗪-2-甲醛的合成

[1724]



[1725] 将步骤 (ii) 获得的 2-(环戊基甲基-乙基-氨基)-吡嗪-2-羧酸甲酯 (0.468 克, 1.77mmol) 与无水 DCM 一起加入到 50 毫升两颈圆底烧瓶中。将反应混合物冷却到 -70°C , 伴随着搅拌, 将 DIBAL (20% 的甲苯溶液, 0.252 克, 1.77mmol) 逐滴加入到该混合物中, 并在相同温度下继续搅拌 1 小时。使该混合物升温到室温, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 并用 DCM (3x30 毫升) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发溶剂, 得到标题化合物 (0.082 克), 产率: 20%。

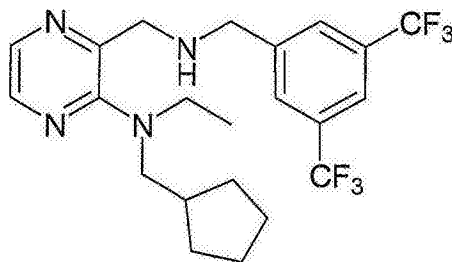
[1726] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 9.95 (s, 1H), 8.16 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.52 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 8H), 1.19-1.10 (m, 3H) ;

[1727] m/z (CI-MS): 234 ($M^+ + 1$, 100%) ;

[1728] IR (纯, cm^{-1}): 3384, 2952, 1692。

[1729] 步骤 (iv): {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-吡嗪-2-基}-环戊基甲基-乙基-胺的合成

[1730]



[1731] 将步骤 (iii) 中获得的 3-(环戊基甲基-乙基-氨基)-吡嗪-2-甲醛 (0.082 克, 0.351mmol)、3,5-二(三氟甲基)苄胺 (0.085 克, 0.351mmol) 和醋酸 (0.042 克, 0.70mmol) 加入到 25 毫升圆底烧瓶中。加入甲醇 (4 毫升), 并将该混合物在室温搅拌 15 分钟。然后分批加入氰基硼氢化钠 (0.066 克, 1.05mmol), 并在室温继续搅拌 1 小时。真空除去甲醇, 将水加入到粗混合物中, 用乙酸乙酯 (3x 25 毫升) 萃取产物。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液、然后盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发溶剂, 得到标题胺 (0.163 克), 产率: 90%。

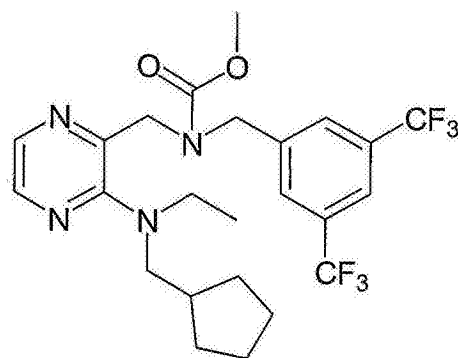
[1732] m/z (CI-MS): 461 ($M^+ + 1$, 100%) ;

[1733] IR (纯, cm^{-1}): 2955, 2868, 1278。

[1734] 步骤 (v): (3,5-二(三氟甲基)-苄基)-[3-(环戊基甲基-乙基-氨基)-吡

噻-2-基甲基]-氨基甲酸甲酯的合成

[1735]



[1736] 在 N_2 氛围下,将步骤 (iv) 中获得的 {3-[(3,5-二(三氟甲基)-苄基氨基)-甲基]-吡嗪-2-基}-环戊基-甲基-乙基-胺 (0.155 克,0.33mmol) 和 K_2CO_3 (0.139 克,1.0mmol) 加入到两颈圆底烧瓶中。将无水 THF (3 至 4 毫升) 加入到该烧瓶中,并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。然后将氯甲酸甲酯 (0.038 克,0.404mmol) 逐滴加入到混合物中,并在室温搅拌该反应混合物过夜。真空除去溶剂,加入水,而后用乙酸乙酯萃取产物。用硫酸钠干燥有机层,真空浓缩,得到标题化合物 (0.020 克),产率:12%。

[1737] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.07-8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.64-4.49 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 5H);

[1738] m/z (CI-MS): 518 (M^+ , 100%);

[1739] IR (纯, cm^{-1}): 3313, 2950, 1548。

[1740] 实施例 82

[1741] 体外活性测定

[1742] 根据下面所列出方案的改进来进行用于鉴定 CETP 抑制剂的基于体外荧光的实验: Bisgaier 等人, J Lipid Res., 34(9):1625-34(1993) 和 Epps 等人, Chem Phys Lipids., 77(1):51-63(1995)。按照 Bisgaier 等人, 1993, 制备受体和供体脂质微乳剂, 只是用 $0.67 \mu g/mL$ 人 HDL (Calbiochem) 制备缓冲液。供体微乳剂含有荧光胆固醇酯 (cholesteryl ester) 类似物 BODPY-CE (Molecular Probes), 其特征在于在 503nm 和 518nm 处分别具有最大激发和发射。CETP-介导的荧光胆固醇酯转移到受体微粒中, 是使用 FAM 滤光器装置 (filter set) (激发 492nm, 发射 516nm)、在 MX3000P 荧光板读数器 (fluorescent plate reader) (Stratagene) 上、经过 2 小时时间周期来监测的。使用 $0.14ng/\mu l$ 终浓度的重组体 CETP 酶 (Cardiovascular Targets), 以完成脂质转移。将化合物的 CETP 抑制作用与 DMSO 对照物相比, 并将经过 2 小时时间周期对照物 CETP 活性的百分比制图。由活性特性制成 CETP 抑制作用的 IC_{50} 曲线。如同上述, 但在 3% 人血清白蛋白组分 V (Calbiochem) 的存在下, 同样测试活性化合物的 CETP 抑制作用,。

[1743] 使用该方案, 在实施例 35、41、42、43、44、45、46、48、49、53、58、59、61、63、66、68、69、70、71、73 和 75 中给予的化合物显示了 CETP 活性具有小于或等于 $5 \mu M$ 的 IC_{50} 值; 在实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、18、19、20、21、22、24、27、32、33、52、54、55、56、57、65、67、74、77、76 和 78 中给出的化合物显示了 CETP 活性具有小于或等于 $1 \mu M$ 的 IC_{50} 值。