

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680053257.7

[51] Int. Cl.

C07D 233/28 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 11 日

[11] 公开号 CN 101384557A

[22] 申请日 2006.12.19

[21] 申请号 200680053257.7

[30] 优先权

[32] 2005.12.22 [33] DE [31] 102005061430.2

[86] 国际申请 PCT/EP2006/012221 2006.12.19

[87] 国际公布 WO2007/079927 德 2007.7.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.21

[71] 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 B·默拉 S·奥伯博尔什

B·森德曼 W·恩格尔伯格

H·-H·赫尼斯 H·格劳鲍姆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 赵苏林 李连涛

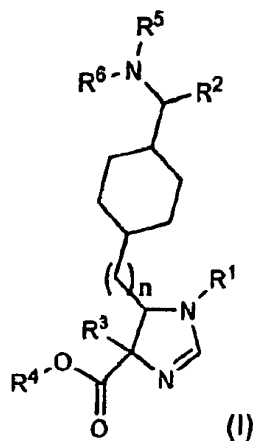
权利要求书 14 页 说明书 76 页

[54] 发明名称

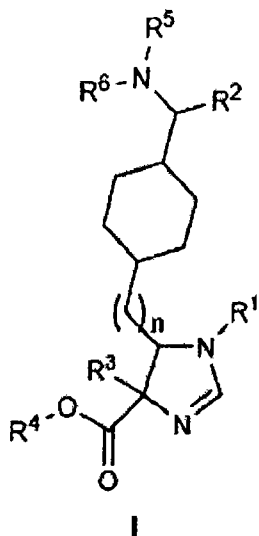
取代的咪唑啉衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的取代的咪唑啉衍生物、其制备方法、含有所述化合物的药物和取代的咪唑啉衍生物用于制备药物的用途。



1. 通式I的取代的咪唑啉衍生物,



其中

n 为 0、1 或 2;

R^1 表示饱和或不饱和的、支链或非支链的、未取代或单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基; 饱和或不饱和的、未取代或单取代或多取代的 C_{3-8} -环烷基; 在每种情况下为未取代或单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基或杂芳基;

R^2 表示在每种情况下未被取代或被单取代或多取代的芳基或杂芳基; 在每种情况下未被取代或被单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基;

R^3 表示饱和或不饱和的、支链或非支链的、未取代或单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基; 在每种情况下为未取代或单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基;

R^4 表示 H、 C_{1-4} -烷基, 或通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基;

R^5 和 R^6 彼此独立地表示 H; 在每种情况下为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-6} -烷基, 其中 R^5 和 R^6 不同时表示 H,

或者两个基团 R^5 和 R^6 一起表示 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$,

其为外消旋形式, 对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物的形式, 或者为单独的对映体或非对映异构体形式; 碱和/或生理相容的酸的盐形式。

2. 根据权利要求 1 的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^1 表示支链或非支链的、未取代或被下述基团单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基: F、Cl、-CN、SH、S- C_{1-6} -烷基、S-苄基、OH、O-苄基、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基; 在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的 C_{3-8} -环烷基: F、Cl、-CN、SH、S- C_{1-6} -烷基、S-苄基、OH、O-苄基、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基; 在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的苯基: F、Cl、CN、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基、 CF_3 、 C_{1-6} -烷基。

3. 根据权利要求 1 的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^1 表示环己基、正丙基、正丁基、苯乙基或苄基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^2 表示在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的苯基或噻吩基: F、Cl、CN、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基、 CF_3 、 C_{1-6} -烷基; 在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的苯基: F、Cl、CN、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基、 CF_3 、 C_{1-6} -烷基。

5. 根据权利要求 1-3 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^2 表示未取代或被 Cl 或 F 单取代的苯基, 或者噻吩基或苯乙基。

6. 根据权利要求 1-5 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^3 表示支链或非支链的、未取代或被下述基团单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基: F、Cl、-CN、SH、S- C_{1-6} -烷基、S-苄基、OH、O-苄基、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基; 在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的苯基: F、Cl、CN、 NO_2 、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基、 CO_2H 、 CO_2 - C_{1-6} -烷基、 CF_3 、 C_{1-6} -烷基。

7. 根据权利要求 1-5 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^3 表示仲丁基、异丁基、正丁基、正丙基、 CH_3 、 $CH_2CH_2COOCH_3$ 、 CH_2 -S-苄基、 CH_2CH_2 -S- CH_3 、 CH_2 -S- CH_3 或 4-Cl-苄基。

8. 根据权利要求 1-7 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^4 表示 CH_3 。

9. 根据权利要求 1-8 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其中 R^5 和 R^6 表示 CH_3 。

10. 根据权利要求 1-9 任一项的取代的咪唑啉衍生物, 其选自下组:

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-[4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-(4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基)-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-

丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫

烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-羧酸甲酯

1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己

基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苄基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-苄基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氟苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苄基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氟苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苄基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基-4-甲基硫烷基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氟苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氟苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氟苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氟苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲

基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-丁基-5-{4-[(氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基

-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基

-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基

羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

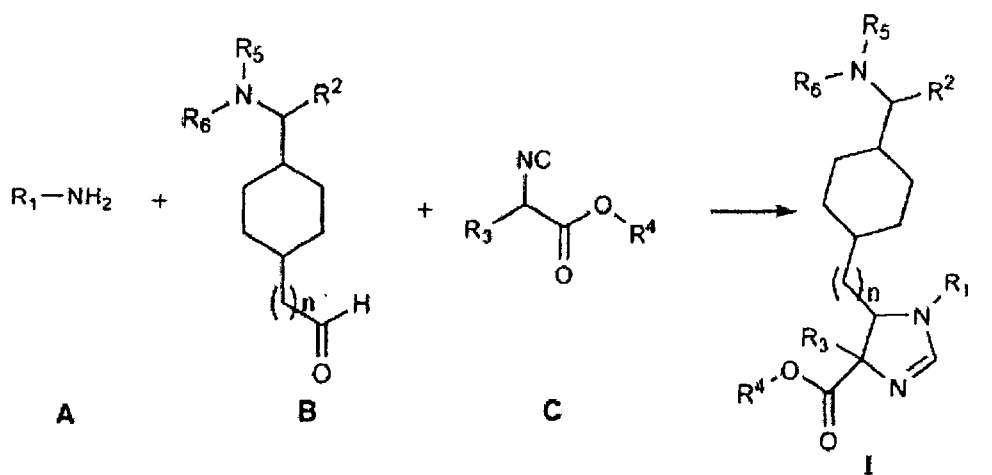
5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

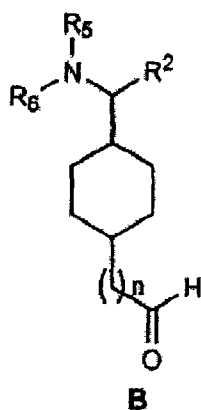
4-仲丁基-5-((4-(4-氟苯基)(二甲基氨基)甲基)环己基)甲基)-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯,

其为外消旋形式; 对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式, 或者单独的对映体或非对映异构体形式; 碱和/或生理相容的酸的盐形式。

11. 制备根据本发明的咪唑啉衍生物的方法, 其中按照下列合成反应方案, 在 20°-100°C 下使通式 A 的胺与通式 B 的醛和通式 C 的异腈酯在有机溶剂, 例如乙醇或甲醇中反应, 以形成通式 I 的取代的咪唑啉衍生物



12. 通式 B 的取代的醛



其中基团 R^2 、 R^5 、 R^6 以及 n 与权利要求 1、4、5 和 9 中的含义相同。

13. 根据权利要求 12 的取代的醛，其选自下组

- 4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛
- 4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己烷甲醛
- 4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛
- 4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己烷甲醛
- {4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-乙醛
- {4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛
- 4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己烷甲醛
- {4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛
- [4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己基]-乙醛
- [4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基]-乙醛

其为外消旋形式；对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体

混合物形式，或者单独的对映体或非对映异构体形式；碱和/或生理相容的酸的盐形式。

14. 含有至少一种根据权利要求 1 的取代的咪唑啉衍生物和根据权利要求 12 的取代的醛，并且任选含有适当的添加剂和/或辅助物质和/或任选地其它活性物质的药物，其中所述咪唑啉衍生物或醛任选为外消旋形式；对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式，或者单独的对映体或非对映异构体形式；碱和/或生理相容的酸的盐形式。

15. 根据权利要求 1 的取代的咪唑啉衍生物或根据权利要求 12 的取代的醛在制备用于治疗疼痛，尤其是急性、神经性或慢性疼痛的药物中的用途，其中所述咪唑啉衍生物或醛任选为外消旋形式；对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式，或者单独的对映体或非对映异构体形式；碱和/或生理相容的酸的盐形式。

16. 根据权利要求 1 的取代的咪唑啉衍生物或根据权利要求 12 的取代的醛在制备用于治疗抑郁、小便失禁、痢疾、瘙痒症、酒精和药物滥用、药物依赖、动力丧失和/或焦虑的药物中的用途，其中所述咪唑啉衍生物或醛任选为外消旋形式；对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式，或者单独的对映体或非对映异构体形式；碱和/或生理相容的酸的盐形式。

取代的咪唑啉衍生物

本发明涉及取代的咪唑啉衍生物、其制备方法、含有这些化合物的药物，和取代的咪唑啉衍生物用于制备药物的用途。

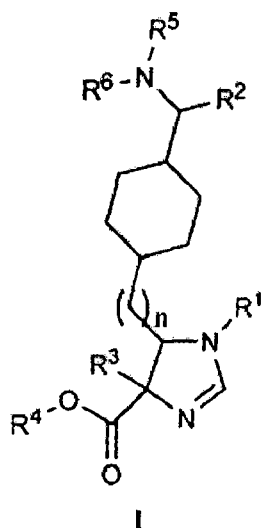
在药物中对慢性和非慢性疼痛状态的治疗是非常重要的。因此广泛需要高度有效的疼痛治疗。近年来，在实用镇痛剂领域和在疼痛基础研究中出现的大量科学文献和文章详细评述了对于对慢性和非慢性疼痛状态进行病人-友善且靶向性治疗的迫切需要，在下文中从病人的角度来看这种治疗被理解为意指成功和满意地处理和治理疼痛。

常规麻醉剂，例如吗啡对于治疗极其严重的疼痛非常有效。但是其用途受限于其已知的副作用，例如呼吸机能降低、恶心、呕吐、镇静、便秘和耐药性的发生。而且，其对神经性或伴随性疼痛，尤其包括肿瘤病人的疼痛的有效性较差。

类似地，Org. Lett. 2003, 5, 3759-3762 中公开了具有羧酸/羧酸酯基的取代的咪唑啉，但是其没有与氨基甲基-取代的环己烷环偶联。

本发明的一个基本目的是提供新的有效止痛的物质，其适于治疗疼痛，尤其还适合治疗慢性和神经性疼痛。

因此，本发明提供通式 I 的取代的咪唑啉衍生物，



其中

n 为 0、1 或 2;

R^1 表示饱和或不饱和的、支链或非支链的、未取代或单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基；饱和或不饱和的、未取代或单取代或多取代的 C_{3-8} -环烷基；在各种情况下为未取代或单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基或杂芳基；

R^2 表示在各种情况下为未取代或单取代或多取代的芳基或芳基；在各种情况下为未取代或单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基；

R^3 表示饱和或不饱和的、支链或非支链的、未取代或单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基；在各种情况下为未取代或单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基；

R^4 表示 H、 C_{1-4} -烷基或通过 C_{1-3} -烷基链而键合的芳基；

R^5 和 R^6 彼此独立地表示 H；在各种情况下为饱和或不饱和的、支链或非支链的 C_{1-6} -烷基，其中 R^5 和 R^6 不同时表示 H，

或者基团 R^5 和 R^6 在一起表示 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ 或 $(CH_2)_{3-6}$ ，

其为外消旋形式；对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物的形式，或者为单独的对映体或非对映异构体形式；碱和/或生理相容的酸的盐形式。

该化合物对 μ -麻醉剂受体具有亲合力。

措词“ C_{1-8} -烷基”、“ C_{1-3} -烷基”、“ C_{1-4} -烷基”和“ C_{1-6} -烷基”在本发明的背景下包括具有 1-8 或 1-3 个 C 原子，或者 1-4 或 1-6 个 C 原子的脂肪族饱和或不饱和烃基，其可以为支链或直链的，还可以为未取代或单取代或多取代的，即 C_{1-8} -链烷基、 C_{2-8} -链烯基和 C_{2-8} -炔基，或者 C_{1-3} -链烷基、 C_{2-3} -链烯基和 C_{2-3} -炔基，或者 C_{1-4} -链烷基、 C_{2-4} -链烯基和 C_{2-4} -炔基，或者 C_{1-6} -链烷基、 C_{2-6} -链烯基和 C_{2-6} -炔基。在该关系中链烯基具有至少一个 C-C 双键，炔基具有至少一个 C-C 三键。有利的是，烷基选自包括下列基团的组：甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、辛戊基、正己基、2-己基、正庚基、正辛基、1,1,3,3-四甲基丁基；乙烯基(乙烯基)、乙炔基、丙烯基($-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$)、丙炔基($-CH-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$)、丁烯基、丁炔基、戊烯基、戊炔基、己烯基、己炔基、庚烯基、庚炔基、辛烯基和辛炔基。尤其优选的是甲基、乙基、正丙基、正丁基、仲丁基、异丁基。

为了本发明的目的，措词“环烷基”或“C₃₋₈-环烷基”表示具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的环状烃基，其中该烃基可以为饱和或不饱和的(但不是芳香族基团)、未取代或单取代或多取代的。就环烷基而言，该措词还包括其中一个或两个碳原子被杂原子 S、N 或 O 所代替的饱和或不饱和(但不是芳香族基团)环烷基。有利的是，该 C₃₋₈-环烷基选自包括下列基团的组：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基，以及四氢吡喃基、二噁烷基、二氧戊环基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡唑啉酮基(pyrazolinonyl)和吡咯烷基。

在本发明的含义内，措词“芳基”表示芳香族烃，特别是苯基类和萘基类。芳基还可以与其它饱和、(部分)不饱和或芳香族环系稠合。各个芳基可以为未取代或单取代或多取代的，其中芳基取代基可以相同或不同并且可以位于芳基的任意和可能的任何位置上。有利的是，芳基选自含有苯基、1-萘基、2-萘基的组，在各种情况下其可以为未取代或单取代或多取代的基团。尤其有利的是苯基。

措词“杂芳基”表示含有至少 1 个、还可能 2、3、4 或 5 个杂原子的 5-、6-或 7-员环状芳香基，其中该杂原子相同或不同，而且该杂环可以为未取代或单取代或多取代的环；在杂环上具有取代基的情况下，取代基可以相同或不同并且可以位于杂芳基的任意和可能的任何位置上。该杂环还可以为双环或多环体系的一部分。优选的杂原子为氮、氧和硫。优选，杂芳基选自包含下列基团的组：吡咯基、吡啶基、呋喃基(呋喃基)、苯并呋喃基、苯并吡喃基、噻吩基(硫代苯基)、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁烷基、二氮杂萘基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡喃基、吡唑基嘌呤基、中氮茛基(indoliziny)、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、卟啉基、吩嗪基、吩噻嗪基或噁二唑基，其中与一般结构 I 的化合物之间的键合作用可以通过杂芳基上任意和可能的任何环成员来进行。特别优选吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡啶基。

为了本发明的目的，措词“经由 C₁₋₃-烷基而键合的芳基或杂芳基”意指该 C₁₋₃-烷基和芳基或杂芳基具有上面定义的含义，并且芳基或杂芳基经由 C₁₋₃-烷基而键合至一般结构 I 的化合物上。在本发明的背景下，特别有利的是苄基和苯乙基。

在本发明的背景下，与“烷基”或“环烷基”有关的术语“取代的”应该理解为表示氢原子被下述基团所取代：F、Cl、Br、I、-CN、NH₂、NH-C₁₋₆-烷基、NH-C₁₋₆-烷基-OH、N(C₁₋₆-烷基)₂、N(C₁₋₆-烷基-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、S-苄基、O-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基-OH、=O、C₁₋₆-烷基、苄基、O-苄基、C(=O)C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基，其中多取代的基团意指在不同原子上或相同原子上被多取代，例如二取代或三取代的基团，例如对于 CF₃ 或 -CH₂CF₃ 情况而言是在相同的 C 原子上被三取代，或者对于 -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ 情况而言是在不同位置上被三取代。可以用相同或不同的取代基进行多取代。为了本发明的目的，与烷基有关的“单取代或多取代”尤其优选表示 S-CH₃、S-苄基或 COOCH₃。

在本发明的背景下，对于“芳基”和“杂芳基”而言，“单取代或多取代”表示在一个原子或者可能的不同原子(在这种情况下取代基本身可以任选被取代)上，环系上的一个或多个氢原子被下述基团单取代或多取代，例如二取代、三取代或四取代：F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NH-C₁₋₆-烷基、NH-C₁₋₆-烷基-OH、N(C₁₋₆-烷基)₂、N(C₁₋₆-烷基-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基-OH、C(=O)C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基。在这种关系中多取代可以为相同或不同的取代基。对于“芳基”和“杂芳基”而言，在这种情况下优选的取代基为 F、-Cl、-CF₃、-O-CH₃、甲基、乙基、正丙基、硝基、叔丁基和-CN。尤其优选的是-F和-Cl。

在本发明的背景下，尤其是用在人和/或哺乳动物中时，将措词“生理相容的酸的盐”理解为意指各种活性物质与生理相容的无机或有机酸所形成的盐。尤其优选盐酸盐。生理相容的酸的例子为：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、1,1-二氧化-1,2-二氢 1λ⁶-苯并[d]异噻唑-3-酮(糖精酸)、单甲基癸二酸、5-氧代-脯氨酸、己-1-磺酸、烟酸、2-,3-或 4-氨基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、α-硫辛酸、乙酰基氨基乙酸、马尿酸、磷酸和/或天门冬氨酸。尤其优选盐酸。

将基团(CH₂)₃₋₆和(CH₂)₄₋₅理解为表示-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-和-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-，以及-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-和-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂。

在本发明的含义内，优选的是下述那些取代的咪唑啉衍生物：

R^1 表示支链或非支链的、饱和或不饱和的、未取代或被下述基团单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基：F、Cl、-CN、NH- C_{1-6} -烷基、NH- C_{1-6} -烷基-OH、N(C_{1-6} -烷基)₂、N(C_{1-6} -烷基-OH)₂、NO₂、SH、S- C_{1-6} -烷基、S-苄基、OH、O- C_{1-6} -烷基-OH、O- C_{1-6} -烷基、O-苄基、苄基、C(=O) C_{1-6} -烷基、CO₂H、CO₂- C_{1-6} -烷基；在每种情况下未被取代或者被下述基团单取代或多取代的 C_{3-8} -环烷基：F、Cl、-CN、NH- C_{1-6} -烷基、NH- C_{1-6} -烷基-OH、N(C_{1-6} -烷基)₂、N(C_{1-6} -烷基-OH)₂、NO₂、SH、S- C_{1-6} -烷基、S-苄基、苄基、 C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基-OH、O-苄基、C(=O) C_{1-6} -烷基、CO₂H、CO₂- C_{1-6} -烷基；通过 C_{1-3} -烷基链而键合的苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，在每种情况下其未被取代或者被下述基团单取代或多取代：F、Cl、CN、NH- C_{1-6} -烷基、NH- C_{1-6} -烷基-OH、N(C_{1-6} -烷基)₂、N(C_{1-6} -烷基-OH)₂、NO₂、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基、O- C_{1-6} -烷基-OH、C(=O) C_{1-6} -烷基、CO₂H、CO₂- C_{1-6} -烷基、CF₃、 C_{1-6} -烷基；

优选

R^1 表示支链或非支链的、未取代或被下述基团单取代或多取代的 C_{1-8} -烷基：F、Cl、-CN、SH、S- C_{1-6} -烷基、S-苄基、OH、O-苄基、O- C_{1-6} -烷基、CO₂H、CO₂- C_{1-6} -烷基；在每种情况下未被取代或被下述基团单取代或多取代的 C_{3-8} -环烷基：F、Cl、-CN、SH、S- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基、S-苄基、OH、O-苄基、O- C_{1-6} -烷基、CO₂H、CO₂- C_{1-6} -烷基；在每种情况下未被取代或被下述基团单取代或多取代的、通过 C_{1-3} -烷基链而键合的苯基：F、Cl、CN、NO₂、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -烷基、CO₂H、CO₂- C_{1-6} -烷基、CF₃、 C_{1-6} -烷基；

尤其

R^1 表示支链或非支链的 C_{1-8} -烷基； C_{3-8} -环烷基；通过 C_{1-3} -烷基链而键合的苯基。

尤其优选的是其中 R^1 表示环己基、正丙基、正丁基、苯乙基或苄基的咪唑啉衍生物。

在本发明的背景下，还优选下述的取代的咪唑啉衍生物，其中

R^2 表示在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的苯基、噻吩基或吡啶基：F、Cl、CN、NH- C_{1-6} -烷基、NH- C_{1-6} -烷基-OH、N(C_{1-6} -烷基)₂、N(C_{1-6} -烷基-OH)₂、NO₂、SH、S- C_{1-6} -烷基、OH、O- C_{1-6} -

烷基、O-C₁₋₆-烷基-OH、C(=O)C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基；在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的、通过C₁₋₃-烷基链而键合的芳基：F、Cl、CN、NH-C₁₋₆-烷基、NH-C₁₋₆-烷基-OH、N(C₁₋₆-烷基)₂、N(C₁₋₆-烷基-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基-OH、C(=O)C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基；

优选

R²表示在每种情况下为未取代或被下述基团单取代或多取代的苯基或噻吩基：F、Cl、CN、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基；在每种情况下为未取代或者被下述基团单取代或多取代的、通过C₁₋₃-烷基而键合的苯基：F、Cl、CN、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基；

尤其

R²表示未取代或被下述基团单取代或多取代的苯基：F、Cl、OH、OCH₃、CF₃或CH₃；噻吩基；或者未取代或被下述基团单取代或多取代的、通过C₁₋₃-烷基链而键合的苯基：F、Cl、CN、OH、OCH₃、CF₃或CH₃。

尤其最优选的是其中R²表示未取代或者被Cl或F单取代的苯基，或者噻吩基或苯乙基的咪唑啉衍生物。

在本发明的范围内，还优选下述的取代的咪唑啉衍生物，其中：

R³表示饱和或不饱和的、支链或非支链的、未取代或被下述基团单取代或多取代的C₁₋₈-烷基：F、Cl、-CN、SH、S-C₁₋₆-烷基、S-苄基、苄基、OH、O-苄基、O-C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基；在每种情况下为未取代或者被下述基团单取代或多取代的、通过C₁₋₃-烷基链进行键合的苯基：F、Cl、CN、NH-C₁₋₆-烷基、NH-C₁₋₆-烷基-OH、N(C₁₋₆-烷基)₂、N(C₁₋₆-烷基-OH)₂、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基-OH、C(=O)C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基，

优选

R³表示支链或非支链的、未取代或被下述基团单取代或多取代的C₁₋₈-烷基：F、Cl、-CN、SH、S-C₁₋₆-烷基、S-苄基、OH、O-苄基、O-C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基；在每种情况下为未取代或者被下述基团单

取代或多取代的、通过 C₁₋₃-烷基链而键合的苯基：F、Cl、CN、NO₂、SH、S-C₁₋₆-烷基、OH、O-C₁₋₆-烷基、CO₂H、CO₂-C₁₋₆-烷基、CF₃、C₁₋₆-烷基；

尤其

R³表示支链或非支链的、未取代或者被 S-CH₃、S-苄基或 COOCH₃ 单取代或多取代的 C₁₋₈-烷基；在每种情况下为未取代或者被下述基团单取代或多取代的、通过 C₁₋₃-烷基链而键合的苯基：F、Cl、CN、OH、O-CH₃、CF₃、CH₃。

尤其优选的是其中 R³表示下述基团的咪唑啉衍生物：仲丁基、异丁基、正丁基、正丙基、CH₃、CH₂-CH₂ COOCH₃、CH₂-S-苄基、CH₂CH₂-S-CH₃、CH₂-S-CH₃ 或 4-Cl-苄基。

在本发明的背景下，还优选其中 R⁴表示 C₁₋₄-烷基的咪唑啉衍生物。

尤其优选的是 R⁴表示 CH₃ 的咪唑啉衍生物。

在本发明的含义内，还优选其中 R⁵和 R⁶彼此独立地表示 H 或 C₁₋₆-烷基、但 R⁵和 R⁶不同时表示 H 的咪唑啉衍生物。

更优选的是其中 R⁵和 R⁶在一起表示 CH₂CH₂OCH₂CH₂ 或 (CH₂)₄₋₅ 的咪唑啉衍生物。

优选 n 为 0 或 1。

尤其优选的是其中 R⁵和 R⁶表示 CH₃ 的咪唑啉衍生物。

尤其最优选的是选自下组的取代的咪唑啉衍生物，其为外消旋形式；对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式，或者单独的对映体或非对映异构体形式；碱和/或生理相容的酸的盐形式：

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-[4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-(4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基)-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-羧酸甲酯

1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-丁基-5-{4-[(氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

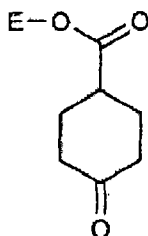
5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

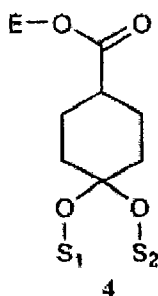
4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-((4-(4-氯苯基)(二甲基氨基)甲基)环己基)甲基)-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯。

本发明还提供一种制备根据本发明的咪唑啉衍生物的方法。在该情况下，按照本领域熟练技术人员已知的方法对4-氧代环己烷羧酸酯的酮官能团进行保护，

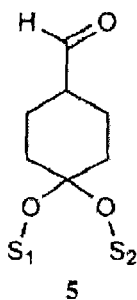


其中 E 表示 C₁₋₆-烷基，优选乙基。

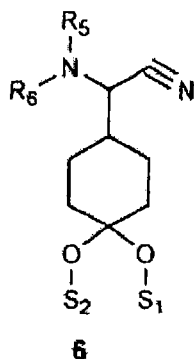


此处，S1 和 S2 在每种情况下都表示保护基团，优选其形成环并且一起代表-CH₂-CH₂-。酯 4 经还原剂，例如二异丁基氢化铝还原而生成醛

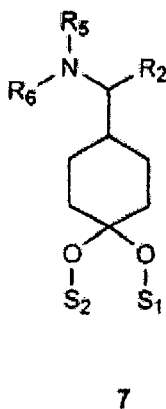
5



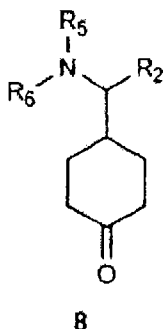
在加入酸，例如盐酸的条件下，在有机溶剂，例如甲醇或乙醇中加入通式 R^5R^6NH 的胺和氰化物，例如 KCN 或 NaCN 而将醛 5 转化为腈 6。



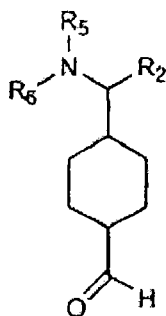
在有机溶剂，例如二乙醚、二噁烷或四氢呋喃中，使腈 6 与通式 R^2MgHal 的 Grignard 试剂，其中 Hal 表示 Br、Cl 或 I，或者通式 R^2Li 的有机金属化合物反应形成通式 7 的化合物



按照常规方法裂解掉保护基团，从而获得酮 8。

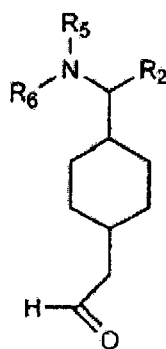


在 $-20^{\circ}C$ - $+30^{\circ}C$ 的温度下，使酮 8 与(甲氧基甲基)三苯基氯化磷和强碱，例如叔丁醇钾反应而制得醛 9。



9

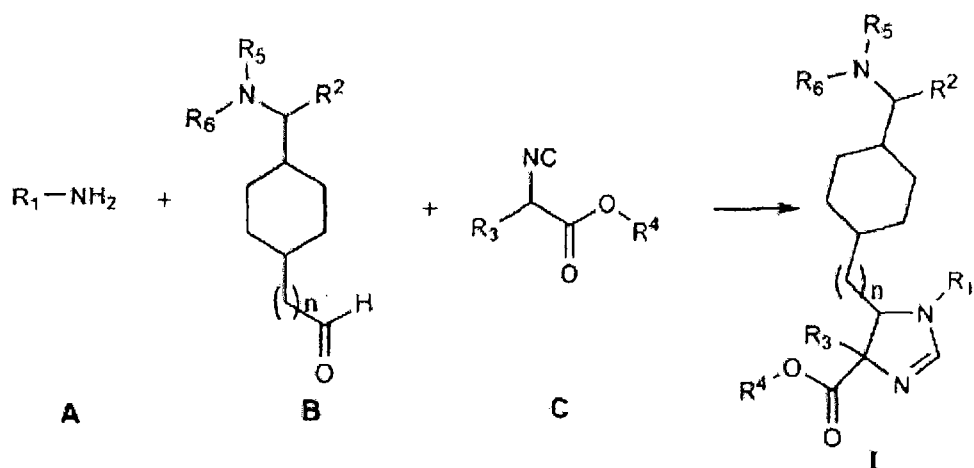
在 -20°C - $+30^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 使醛 9 与(甲氧基甲基)三苯基氯化磷和强碱, 例如叔丁醇钾反应而制得通式 10 的醛。



10

重复最后的反应步骤可以获得其中 n 为 2 的醛。

根据下列合成反应方案, 在 20°C - 100°C 的温度下, 使通式 B 的醛与通式 A 的胺和通式 C 的异腈酯在有机溶剂, 例如甲醇或乙醇中反应而形成通式 I 的取代咪唑啉衍生物



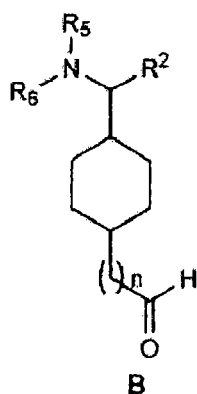
通式 A 的胺可以商购获得, 或者可以按照本领域熟练技术人员已知的方法来制备。通式 C 的异腈酯可以商购获得, 或者可以按照 R.S. Bon 等人在 *Org. Lett.* 2003, 5, 20, 3759-3762 中描述的方法来制备。

按照本领域熟练技术人员已知的方法, 例如重结晶、色谱或者尤其是 HPLC 色谱来分离非对映异构体和/或对映体, 或者用任选的手性酸或碱进行结晶并分离盐, 或用手性 HPLC 色谱进行分离(Fogassy 等, *Optical resolution methods*, *Org. Biomol. Chem* 2006, 4, 3011-3030)。

在其中 R^4 表示通过 C_{1-3} -烷基链而键合的 C_{1-4} -烷基或芳基的化合物的情况下, 可以按照下列方法裂解掉 R^4 :

将酯溶解或悬浮在少量二噁烷或 THF 中, 在回流下与 1 N 氢氧化钠或氢氧化钾(10 ml/g)一起加热直至其完全溶解。为了进行处理, 首先蒸发反应混合物而将其浓缩至干, 之后加入足够的水以使剩余物刚好溶解。用浓 HCl(pH1)小心地酸化溶液, 用二乙醚或二氯甲烷萃取该酸若干次。用少量的饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相、干燥并蒸发浓缩。

通式 B 的醛是新的, 并且令人惊讶地显示出与 μ -麻醉剂受体的良好的结合, 以及对去甲肾上腺素和对 5-羟色胺的再摄取的抑制作用。因此, 本发明还提供一种通式 B 的醛



其中基团 R^2 、 R^5 、 R^6 以及 n 具有上述含义。

根据本发明的通式 B 的醛优选下组的醛, 其为外消旋形式; 对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式, 或者单独的对映体或非对映异构体形式; 碱形式和/或与生理相容的酸所形成的盐形式:

4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛

4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己烷甲醛

4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛
4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己烷甲醛
{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-乙醛
{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛
4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己烷甲醛
{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛
[4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己基]-乙醛
[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基]-乙醛。

根据本发明的物质适合在药物中作为药物活性物质。因此，本发明还提供一种药物，其含有至少一种根据本发明通式 I 的取代的咪唑啉衍生物和本发明通式 B 的取代的醛，以及任选的适当的添加剂和/或辅助物质和/或任选的进一步的活性物质。

根据本发明的药物除了含有至少一种根据本发明的取代的咪唑啉衍生物或者根据本发明的取代的醛之外，任选还含有添加剂和/或辅助物质，因此还含有载体物质、填料、溶剂、稀释剂、着色剂和/或粘结剂，其可以以注射溶液、点滴或汁液形式作为液体药物而给药，以颗粒、片剂、小球、皮肤贴、胶囊、膏药或气溶胶形式作为半-固体药物而给药。对辅助物质等等及其用量的选择取决于药物是经口服、肠道外、静脉内、腹膜内、皮内、肌肉内、鼻内、口腔内、直肠还是在局部，例如经皮肤、黏膜或经眼而给药。对于口服应用而言，适当的制剂为片剂、药丸、胶囊、颗粒、点滴、汁液和糖浆形式，而对于肠道外、局部和吸入应用而言，适当的制剂为溶液、悬浮液、易于复水的干燥制剂以及喷雾形式。对根据本发明的咪唑啉衍生物而言，适当的经皮应用的形式为任选加入皮肤渗透助剂的沉淀物形式、溶解形式或膏药。口服或可经皮肤使用的制剂形式可以以缓释方式释放根据本发明的咪唑啉衍生物或醛。原则上，还可以将本领域熟练技术人员已知的其它活性物质加入到本发明的药物中。

待给药于病人的活性物质的量根据病人的体重、应用类型、医疗指示和疾病的严重性而变化。通常给药 0.005-20 mg/kg，优选 0.05-5 mg/kg 的至少一种本发明的咪唑啉衍生物或醛。

在药物中，所含的根据本发明的咪唑啉衍生物或所含的根据本发明的醛可以作为纯的非对映异构体和/或对映体、作为外消旋物，或者作为

非对映异构体和/或对映体的非等摩尔或等摩尔混合物而存在。

本发明还提供根据本发明的咪唑啉衍生物或取代的醛在制备用于治疗疼痛，尤其是急性、神经性或慢性疼痛的药物中的用途。

本发明还提供根据本发明的咪唑啉衍生物或取代的醛在制备用于治疗抑郁和/或焦虑的药物中的用途。

通式 I 和通式 B 的取代的咪唑啉衍生物或取代的醛还适用于治疗小便失禁、痢疾、搔痒症、酒精和药物滥用、药物依赖和缺少动力。

因此，本发明还提供通式 I 的咪唑啉衍生物和通式 B 的取代的醛在制备用于治疗小便失禁、痢疾、搔痒症、酒精和药物滥用、药物依赖和缺少动力的药物中的用途。

在制备用于治疗疼痛，尤其是急性、神经性或慢性疼痛、抑郁和/或焦虑，治疗小便失禁、痢疾、搔痒症、酒精和药物滥用、药物依赖和缺少动力的药物时，尤其优选的本发明的取代咪唑啉衍生物或取代的醛选自下组：

4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛

4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己烷甲醛

4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛

4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己烷甲醛

{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-乙醛

{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛

4-(二甲基氨基噻吩-2-基-甲基)-环己烷甲醛

{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛

[4-(二甲基氨基噻吩-2-基-甲基)-环己基]-乙醛

[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基]-乙醛

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-[4-(二甲基氨基噻吩-2-基-甲基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-4-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

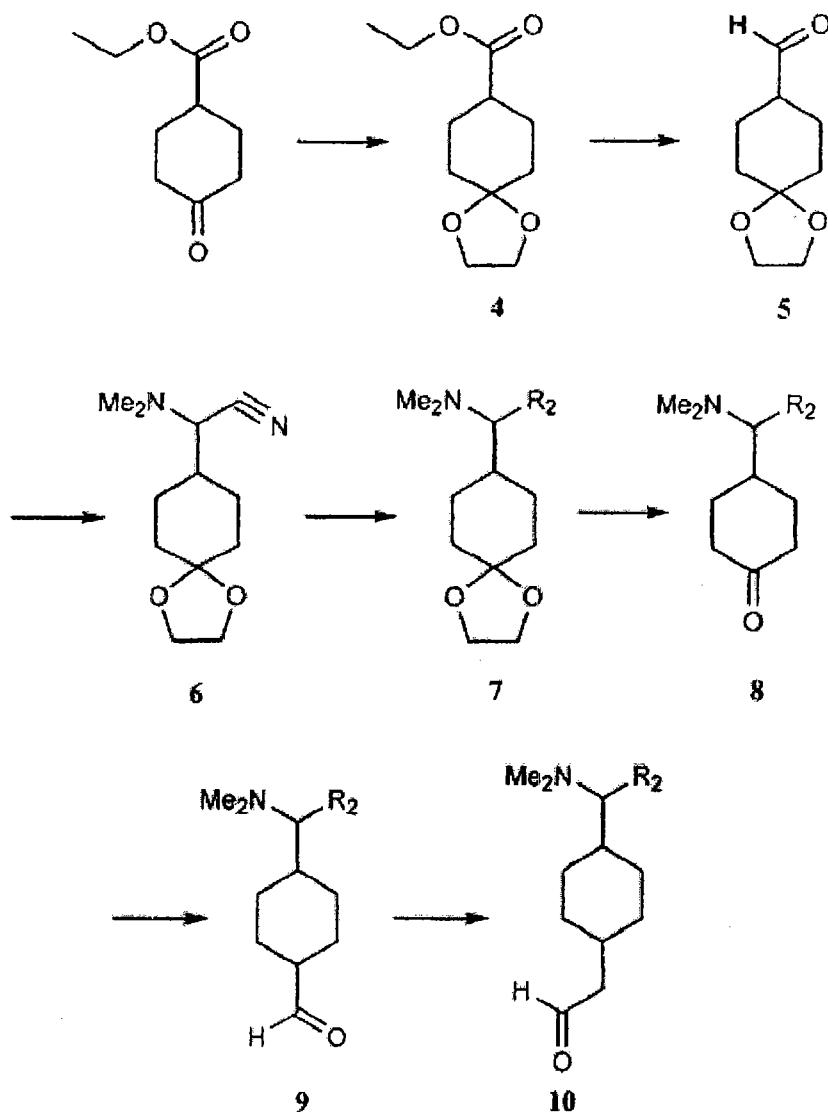
4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯

4-仲丁基-5-((4-((4-氟苯基)(二甲基氨基)甲基)环己基)甲基)-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯,

其为外消旋形式; 对映体、非对映异构体、对映体或非对映异构体混合物形式, 或者为单独的对映体或非对映异构体形式; 碱和/或生理相容的酸的盐形式。

实施例

合成 4-[二甲基氨基-甲基]-环己烷-甲醛和 4-[二甲基氨基-甲基]-环己基-乙醛的一般性说明



第 1 阶段

1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯 4 的合成

在室温下将 4-氧代-环己烷羧酸乙酯(52.8 g, 0.31 mol, Merck, 顺序号 814249)、乙二醇(67.4 g, 1.08 mol)和对甲苯磺酸(0.7 g)的甲苯(160 ml)溶液搅拌 20 小时, 将反应溶液倾入二乙醚(300 ml)中, 用水、碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤。对溶液进行干燥(Na_2SO_4)并在真空下蒸发浓缩, 剩余的无色液体不经纯化即进行进一步的加工。

第 2 阶段

1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲醛 5 的合成

在-70℃ - -65℃、氩气下，将二异丁基氢化铝(1.5 M的甲苯溶液，102 ml, 153 mmol)滴加至 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯 4(32.13 g, 150 mmol)的无水甲苯(160 ml)溶液中，并搅拌 30 分钟。之后通过加入甲醇(80 ml)而在-70℃ - -60℃下淬灭反应混合物。将反应溶液加热至室温，加入饱和氯化钠溶液(100 ml)，经硅藻土吸滤反应溶液。用乙酸乙酯洗涤硅藻土 2 次，分离水溶液并用乙酸乙酯萃取 2 次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥并在真空下蒸发浓缩。

第 3 阶段

二甲基氨基-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-乙腈 6 的合成

在冰冷却下将 40%的二甲胺水溶液(85 ml, 0.67 mol)、1,4-二氧杂-螺-[4.5]癸烷-8-甲醛 5(240 g, 0.141 mol)和氰化钾(22.05 g, 0.338 mol)加入到 4N 盐酸(37 ml)和甲醇(22 ml)的混合物中。在室温下搅拌混合物 4 小时，加入水后，然后用二乙醚(4 × 100 ml)萃取。经硫酸镁干燥有机相，在真空下蒸发浓缩，得到一种为白色固体的产物。

第 4 阶段

[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-甲基]-二甲胺 7 的合成

在氩气和冰冷却下，根据 Grignard 试剂的溶剂而将氨基腈 6i(19.89 g 88 mmol)的无水 THF(160 ml)溶液或无水二乙醚(160 ml)溶液滴加至相应的 Grignard 试剂的 1M THF 或二乙醚(220 ml, 220 mmol)溶液中，并在室温下搅拌 20 小时。为了处理反应混合物，在冰冷却下加入饱和氯化铵溶液(100 ml)和水(100 ml)，并用二乙醚(3 × 100 ml)萃取混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机相，干燥(Na_2SO_4)并蒸发浓缩。所得产物不经进一步纯化即用于下一阶段中。

第 5 阶段

4-[二甲基氨基甲基]-环己酮的合成

将相应的[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-甲基]-二甲胺 7i(88 mmol)的粗产物溶解在水(40 ml)中，加入浓盐酸(59 ml)，并在室温下将整个溶液搅拌 20 小时。用二乙醚(2 × 100 ml)萃取反应混合物，在冰冷却下用 5N NaOH 使水相呈碱性、用二氯甲烷(3 × 100 ml)萃取、干燥并蒸发浓缩。得到为白色固体或油的产物。

第 6 阶段

4-[二甲基氨基甲基]-环己烷-甲醛 9 的合成

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(25.7 g, 75 mmol)悬浮在无水 THF(100 ml)中, 滴加溶解在无水 THF(70 ml)中的叔丁醇钾(8.42 g, 75 mmol), 之后在 0℃ 下搅拌 15 分钟。

然后将溶解在无水 THF(75 ml)中的相应的 4-[二甲基氨基甲基]-环己酮 8(50 mmol)滴加至上述溶液中并在室温下搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(38 ml)和 6N HCl(112 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时之后, 用醚(10 × 50 ml)萃取混合物, 用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11 并与乙酸乙酯(3 × 50 ml)一起振荡, 经 Na₂SO₄ 干燥并在减压下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。通常以不同比例得到两个非对映异构体。

第 7 阶段

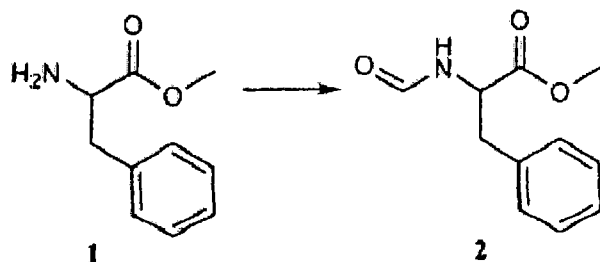
{4-[二甲基氨基甲基]-环己基}-乙醛 10 的合成

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(43.53 g, 127 mmol)悬浮在无水 THF(200 ml)中, 在 0℃ 下滴加溶解在无水 THF(130 ml)中的叔丁醇钾(14.25 g, 127 mmol), 之后在 0℃ 下搅拌 15 分钟。

滴加溶解在无水 THF(130 ml)中的相应的 4-[二甲基氨基甲基]-环己烷甲醛 9i(85 mmol), 在室温下搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(80 ml)和 6N HCl(200 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时之后, 用醚萃取混合物 10 次(每次 100 ml)。用 5N NaOH 将水相调节至 pH 为 11, 与乙酸乙酯一起振荡(每次 100 ml), 经 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1 或 1:2)快速色谱纯化。通常以不同比例得到两种非对映异构体。

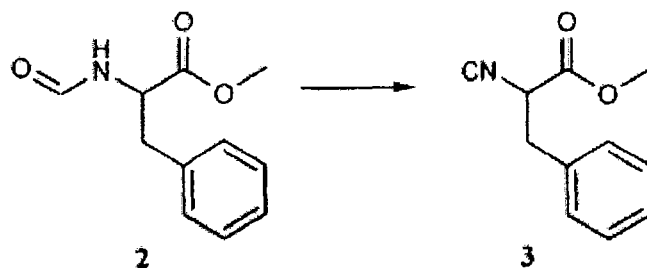
商购获得或者按照类似于 R. S. Bon 等人在 Org. Lett. 2003, 5, 20, 3759-3762 中所描述的方法制备异腈酯(组分 C)。在第一阶段中首先进行甲酰化反应。通过加入 POCl₃ 而得到异腈。

2-(甲酰基氨基)-3-苯基丙酸甲酯 2



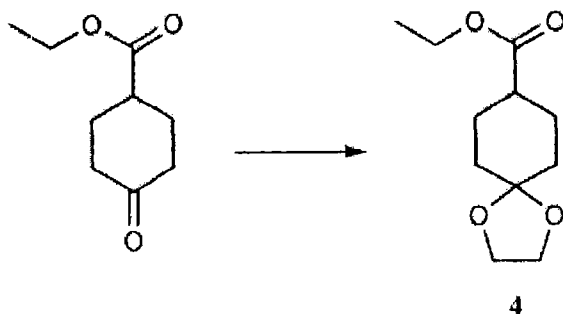
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.07 – 3.22 (m, 2 H); 3.74 (s, 3 H); 4.92 – 5.01 (m, 1 H); 6.20 (bs, 1 H); 7.07 – 7.15 (m, 2 H); 7.23 – 7.34 (m, 3 H); 8.15 (s, 1 H).

2-异氰基-3-苯基丙酸甲酯 3



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.14 (dd, 1 H, $J_{\text{AA}'} = 8.66$ Hz, $J_{\text{AB}} = 8.29$ Hz); 3.23 (dd, 1 H, $J_{\text{AA}'} = 4.52$ Hz, $J_{\text{AB}} = 4.90$ Hz); 3.80 (s, 3 H), 4.46 (dd, 1 H, $J = 8.29$; $J = 4.90$ Hz); 7.22 – 7.39 (m, 5 H).

1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯 4



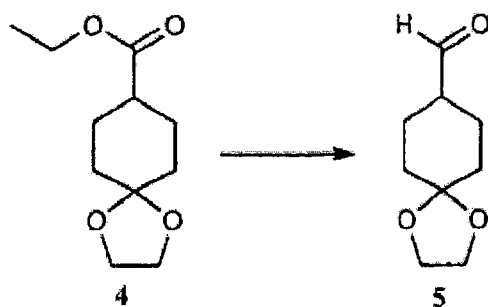
室温下将甲苯(160 ml)中的 4-氧代-环己烷羧酸乙酯(52.8 g, 0.31 mol, Merck, 顺序号 814249)、乙二醇(67.4 g, 1.08 mol)和对甲苯磺酸(0.7 g)搅拌 20 小时, 将反应溶液倾入二乙醚(300 ml)中并用水、碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤。干燥溶液(Na_2SO_4), 在真空下蒸发浓缩, 剩余的无色液体不经纯化即进行进一步加工。

产率 66.5 g(100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.24 (t, 3 H); 1.53 (m, 2 H); 1.76 (m, 4 H); 1.92 (m, 2 H); 2.31 (m, 1 H); 3.91 (s, 4 H); 4.11 (q, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14.28 (q); 26.32 (t); 33.76 (t); 41.59 (d); 60.14 (t); 64.21 (t); 107.90 (d); 174.77 (s).

1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-甲醛 5



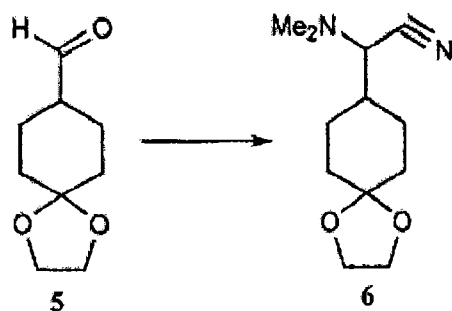
在 -70° - -65°C 、氩气下将二异丁基氢化铝(1.5 M 的甲苯溶液, 102 ml, 153 mmol)滴加至 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯 4(32.13 g, 150 mmol)的无水甲苯(160 ml)溶液中, 搅拌 30 分钟。然后在 -70° - -60°C 下通过加入甲醇(80 ml)而淬灭反应混合物。将反应溶液加热至室温, 加入饱和氯化钠溶液(100 ml), 经硅藻土吸滤反应溶液。用乙酸乙酯洗涤硅藻土 2 次, 分离水溶液并用乙酸乙酯萃取 2 次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸镁干燥并在真空下蒸发浓缩。

产率: 24.01 g(94%), 黄色油

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.54 (m, 2 H); 1.74 (m, 4 H); 1.91 (m, 2 H); 2.21 (m, 1 H); 3.91 (s, 4 H); 9.60 (s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 23.35 (t); 33.37 (t); 48.18 (d); 64.30 (t); 107.89 (d); 203.51 (s).

二甲基氨基-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-乙腈 6



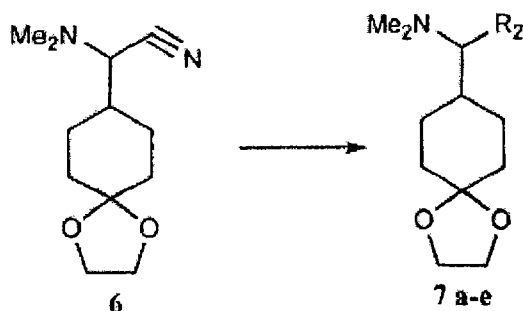
在冰冷却下将 40%的二甲胺水溶液(85 ml, 0.67 mol)、1,4-二氧杂-螺-[4.5]癸烷-8-甲醛 5(240 g, 0.141 mol)和氰化钾(22.05 g, 0.338 mol)加入到 4N 盐酸(37 ml)和甲醇(22 ml)的混合物中。在室温下搅拌混合物 4 天, 之后加入水(80 ml), 然后用二乙醚(4 × 100 ml)萃取。经硫酸镁干燥有机相, 在真空下蒸发浓缩, 得到为白色固体的产物。

产率: 25.2 g(81%)

m.p. 48-51°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23 - 2.03 (m, 9 H); 2.28 (s, 6 H); 3.16 (d, 1 H); 3.93 (m, 4 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26.67 (t); 27.93 (t); 33.87 (t); 36.94 (d); 41.90 (q); 64.30 (t); 64.36 (t); 108.33 (d); 115.94 (s)。



[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-4-氟苯基甲基]-二甲胺 7a($\text{R}^2=4\text{-氟苯基}$)

在氩气和冰冷却下将氨基腈 6(19.89 g 88 mmol)的无水 THF(160 ml)溶液滴加至 1M 的 4-氟苯基溴化镁的 THF(220 ml, 220 mmol)溶液中并在室温下搅拌 20 小时。为了处理反应混合物, 在冰冷却下加入饱和氯化铵溶液(100 ml)和水(100 ml), 并用二乙醚(3 × 100 ml)萃取混合物。用水和饱和氯化钠洗涤有机相, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发浓缩。

产率: 31 g(>100%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 26.68 (t); 28.11 (t); 34.43 (t); 34.55 (t);
37.37 (d); 41.68 (q); 64.12 (t); 73.65 (d); 108.88 (d)
114.23 (d); 114.44 (d); 130.27; 130.35; 132.43; 160.36 (s);
162.78 (s).

[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯基甲基]-二甲胺 7b($\text{R}^2=3\text{-氟苯基}$)

在氩气和冰冷却下将氨基脒 6(23.45 g, 104 mmol)的无水 THF(100 ml)溶液加入到 1M 的 3-氟苯基溴化镁的 THF(208 ml, 208 mmol)溶液中, 并在室温下搅拌 20 小时。为了处理反应混合物, 在冰冷却下加入饱和氯化铵溶液(100 ml)和水(100 ml), 并用二乙醚(3×100 ml)萃取混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 干燥并蒸发浓缩。

产率: 33.33 g(99%)。

^1H -NMR (CDCl_3): 1.12 (m, 1 H); 1.26 (m, 1 H); 1.46 – 1.81 (m, 7 H); 2.10 (s, 6 H); 3.10 (d, 1 H); 3.90 (m, 4 H); 6.85 (m, 3 H); 7.27 (m, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 26.80 (t); 28.08 (t); 34.48 (t) 34.45 (t);
34.59 (t); 37.26 (d); 41.71 (q); 64.19 (t); 74.04 (t);
108.91 (d); 113.51 (d); 113.71 (d); 115.52 (d); 115.72 (d);
124.83 (d); 128.82 (d); 128.90 (d); 139.66 (s); 161.15 (s);
163.58 (s).

[(4-氯苯基)-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-二甲胺 7c($\text{R}^2=4\text{-氯苯基}$)

在氩气和冰冷却下将氨基脒 6(22.43 g, 100 mmol)的无水醚(100 ml)溶液加入到 1M 的 4-氯苯基溴化镁的醚(200 ml, 200 mmol)溶液中, 并在室温下搅拌 20 小时。为了处理反应混合物, 在冰冷却下加入饱和氯化铵溶液(100 ml)和水(100 ml), 并用二乙醚(3×100 ml)萃取混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 干燥并蒸发浓缩。

产率: 30.9 g(100%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 26.65 (t); 28.11 (t); 34.46 (t); 34.60 (t);
37.28 (d); 41.76 (q); 64.17 (t); 73.80 (d); 108.88 (s);
127.72 (d); 129.53 (d); 132.39 (d); 135.33 (d).

[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-噻吩-2-基-甲基]-二甲胺(7d($\text{R}^2=2\text{-噻吩基}$))

在氩气和冰冷却下将氨基脒 6(2.24 g, 10 mmol)的无水 THF(10 ml)溶液滴加至 1M 的噻吩-2-基-溴化镁的 THF(20 ml, 20 mmol)溶液中, 并在室温下搅拌 20 小时。为了处理反应混合物, 在冰冷却下加入饱和氯化铵溶液(10 ml)和水(10 ml), 并用二乙醚(3×10 ml)萃取混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 干燥并蒸发浓缩。

产率: 2.8 g(100%)

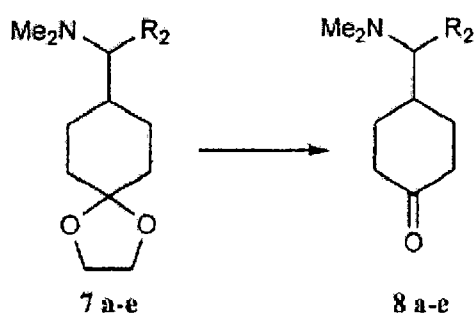
^{13}C -NMR (CDCl_3): 27.72 (t); 27.88 (t); 34.27 (t); 39.28 (d); 41.10 (q); 64.11 (t); 68.89 (d); 108.88 (s); 123.55 (d); 125.88 (d); 127.53 (d); 139.50 (s).

[1-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-苯基丙基]-二甲胺 7e(R^2 =苯乙基)

在氩气和冰冷却下将氨基脒 6(21.93 g, 97 mmol)的无水 THF(180 mmol)溶液滴加至 1M 的苯基乙基氯化镁的 THF(242 ml, 242 mmol)溶液中并在室温下搅拌 20 小时。为了处理反应混合物, 在冰冷却下加入饱和氯化铵溶液(100 ml)和水(100 ml), 并用二乙醚(3×100 ml)萃取混合物。用水和饱和氯化钠溶液洗涤有机相, 干燥并蒸发浓缩。

产率: 34 g(>100%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 27.43 (t); 28.95 (t); 29.42 (t); 34.82 (t); 35.40 (t); 38.76 (d); 41.16 (q); 64.17 (t); 67.41 (d); 108.86 (s); 125.41 (d); 127.66 (d); 128.11 (d); 142.69 (s).



4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己酮 8a(R^2 =4-氟苯基)

将缩酮 7a(26 g, 88 mmol)的粗产物溶解在水(40 ml)中, 加入浓盐酸(59 ml), 在室温下将整个溶液搅拌 20 小时。用二乙醚(2×100 ml)萃取反应混合物, 在冰冷却下用 5N NaOH 使水相呈碱性, 用二氯甲烷(3×100 ml)萃取, 干燥并蒸发浓缩。

产率: 21.36 g(98%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28.90 (t); 30.48 (t); 37.00 (t); 40.49 (t);
40.72 (t); 41.79 (q); 72.98 (d); 114.42 (d); 114.62 (d);
130.20 (d); 130.28 (d); 131.88 (s); 160.50 (s); 162.93
(s); 211.44 (s).

4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己酮 8b($\text{R}^2=3\text{-氟苯基}$)

将缩酮 7b(30.3 g, 103 mmol)溶解在水(44 ml)中, 加入浓盐酸(64 ml), 在室温下搅拌混合物 20 小时。将反应混合物与二乙醚(2×100 ml)一起振荡, 在冰冷却下用 5N NaOH 使水相呈碱性, 用二氯甲烷(3×100 ml)萃取, 干燥并蒸发浓缩。分离出一种为无色固体的酮。

产率: 22.4 g(87%)

m.p.: 72-75°C

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28.97 (t); 30.44 (t); 36.90 (t); 40.52 (t);
40.75 (t); 41.82 (q); 73.37 (d); 113.84; 114.06; 115.42;
115.62 124.71; 129.03; 129.11; 139.00; 139.06; 161.16;
163.60; 211.40 (s).

4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己酮 8c($\text{R}^2=4\text{-氯苯基}$)

将缩酮 7c(30.98 g, 100 mmol)溶解在水(44 ml)中, 加入浓盐酸(64 ml)并在室温下搅拌 20 小时。将反应混合物与二乙醚(2×100 ml)一起振荡, 在冰冷却下用 5N NaOH 使水相呈碱性, 用二氯甲烷萃取(3×100 ml), 干燥并蒸发浓缩。分离出一种为油的酮。

产率: 21.9 g(82%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28.88 (t); 30.45 (t); 36.89 (t); 40.49 (t);
40.74 (t); 41.83 (q); 73.12 (d); 127.87 (d); 130.16 (d);
132.75 (d); 134.70 (s); 211.35 (s).

4-(二甲基氨基噻吩-2-基-甲基)-环己酮 8d($\text{R}^2=2\text{-噻吩基}$)

将缩酮 7d(2.80 g, 10 mmol)溶解在水(4.4 ml)中, 加入浓盐酸(6.4 ml)并在室温下搅拌 20 小时。将反应混合物与二乙醚一起振荡(2×10 ml), 在冰冷却下用 5N NaOH 使水相呈碱性, 用二氯甲烷(3×10 ml)萃取, 干燥并蒸发浓缩。分离出一种为油的酮。

产率: 1.79 g(75%)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 30.02 (t); 30.18 (t); 38.84 (t); 40.29 (t);
39.28 (d); 41.17 (q); 68.24 (d); 123.88 (d); 126.01 (d);

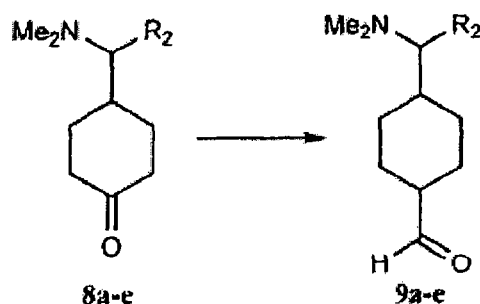
126.34 (d); 138.77 (d); 211.49 (s).

4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己酮 8e(R²=苯乙基)

将缩酮 7e 的粗产物(29.6 g, 97 mmol)溶解在水(44 ml)中, 加入浓盐酸(64 ml)并在室温下搅拌 20 小时。将反应混合物与二乙醚一起振荡(2 × 100 ml), 在冰冷却下用 5N NaOH 使水相呈碱性, 用二氯甲烷(3 × 100 ml)萃取, 干燥并蒸发浓缩。分离出一种为无色油的酮。

产率: 16.9 g(58%)

¹³C-NMR (CDCl₃): 29.40 (t); 30.02 (t); 30.97 (t); 35.34 (t); 38.71 (t); 40.79 (t); 41.01 (t); 41.23 (q); 66.65 (d); 125.66 (d); 128.12 (d); 128.19 (d); 142.27 (s); 211.70 (s).



4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己烷-甲醛 9a(R²=4-氟苯基)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(25.7 g, 75 mmol)悬浮在无水 THF(100 ml)中, 在 0℃ 下滴加溶解在无水 THF(70 ml)中的叔丁醇钾(8.42 g, 75 mmol), 之后在 0℃ 下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下将溶解在无水 THF(75 mmol)中的酮 8a(12.44 g, 50 mmol)滴加至上述溶液中, 并在室温下搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(38 ml)和 6N HCl(112 ml)以水解反应混合物。在室温下搅拌 1 小时之后, 用醚(10 × 50 ml)萃取混合物, 用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 与乙酸乙酯(3 × 50 ml)一起振荡, 经 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 9.13 g(70%)

¹H-NMR(DMSO, 600 MHz, 选择信号): δ=1.97(s, 3 H); 1.99(s, 3 H); 3.08(d, 1 H, J=9.06 Hz); 3.14(d, 1 H, J=9.82 Hz); 9.53(s, 1 H); 9.56(s, 1 H)。

¹³C-NMR(CDCl₃, 两个非对映异构体): δ=23.97; 24.21; 25.85; 26.02;

26.17; 27.35; 28.00; 29.90; 37.26; 38.34; 41.50; 41.95; 47.36; 50.55; 72.75; 75.84; 114.25; 114.45; 130.33; 130.40; 132.61; 160.41; 162.83; 204.10; 204.93。

4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己烷-甲醛($R^2=3$ -氟苯基)9b

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(15.42 g, 45 mmol)悬浮在无水 THF(50 ml)中, 在 0℃下滴加溶解在无水 THF(50 ml)中的叔丁醇钾(5.05 g, 45 mmol), 之后在 0℃小搅拌混合物 15 分钟。

在室温下将溶解在无水 THF(50 ml)中的酮 8b(7.48 g, 0.30 mmol)滴加至上述溶液中, 在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(25 ml)和 6N HCl(75 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚(10 × 50 ml)萃取混合物, 用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取, 经 Na_2OS_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 6.55 g(83%)。

m.p.: 40-43℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600 MHz, 选择的信号): $\delta=1.99(\text{s}, 3 \text{ H})$; $2.01(\text{s}, 3 \text{ H})$; $3.10(\text{d}, 1 \text{ H}, J=9.06 \text{ Hz})$; $3.18(\text{d}, 1 \text{ H}, J=9.82 \text{ Hz})$; $9.54(\text{s}, 1 \text{ H})$; $9.56(\text{s}, 1 \text{ H})$ 。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 23.93; 24.12; 25.79; 25.95; 26.19; 27.19; 27.99; 29.77; 37.05; 38.16; 41.45; 41.91; 47.30; 50.49; 71.50; 74.78; 113.50; 115.37; 124.78; 128.24; 130.59; 131.24; 131.67; 139.14; 139.76; 160.06; 163.50; 204.01; 204.85。

4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己烷-甲醛 9c($R^2=4$ -氯苯基)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(68.55 g, 200 mmol)悬浮在无水 THF(200 ml)中, 在 0℃下滴加溶解在无水 THF(300 ml)中的叔丁醇钾(22.44 g, 200 mmol), 之后在 0℃下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下将溶解在无水 THF(200 ml)中的酮 8c(38 g, 143 mmol)加入到上述溶液中并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(150 ml)和 6N HCl(450 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚(10 × 100 ml)萃取混合物, 用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 与乙酸乙酯(3 × 100 ml)一起振荡, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗

产物经过两个乙酸乙酯/环己烷(1:1)硅胶柱(400 g)而纯化。

产率: 32.17 g(80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600 MHz, 选择的信号): δ =1.97(s, 3 H); 1.99(s, 3 H); 3.07(d, 1 H, J =9.07 Hz); 3.14(d, 1 H, J =9.82 Hz); 9.53(s, 1 H); 9.55(s, 1 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 23.92; 24.16; 25.80; 25.97; 26.13; 27.25; 27.90; 29.81; 37.08; 38.19; 41.47; 41.96; 47.29; 50.48; 72.81; 74.54; 127.65; 130.28; 132.40; 134.78; 135.43; 203.98; 204.82.

4-(二甲基氨基噻吩-2-基-甲基)-环己烷甲醛 9d(R^2 =2-噻吩基)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(20.56 g, 60 mmol)悬浮在无水 THF(70 ml)中, 在 0°C 下滴加溶解在无水 THF(70 ml)中的叔丁醇钾(6.73 g, 60 mmol), 然后在 0°C 下将混合物搅拌 15 分钟。之后在室温下将溶解在无水 THF(70 ml)中的酮 8d(9.4 g, 40 mmol)滴加至上述溶液中并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(60 ml)和 6N HCl(180 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚(5×50 ml)萃取混合物, 用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 与乙酸乙酯(3×50 ml)一起振荡, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 7.66 g(77%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 600 MHz, 选择信号): δ = 2.03 (s, 3 H); 2.05 (s, 3 H); 3.44 (d, 1 H, J = 9.82 Hz); 3.52 (d, 1 H, J = 10.58 Hz); 9.54 (s, 1 H); 9.58 (s, 1 H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 23.74; 23.83; 25.80; 25.84; 26.98; 27.09; 29.15; 29.68; 39.13; 40.20; 40.98; 41.29 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 47.48; 50.49; 67.81; 69.79; 123.61; 123.70; 125.89; 126.20; 126.24; 139.14; 139.48; 204.07; 204.82.

4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己烷-甲醛 9e(R^2 =苯乙基)

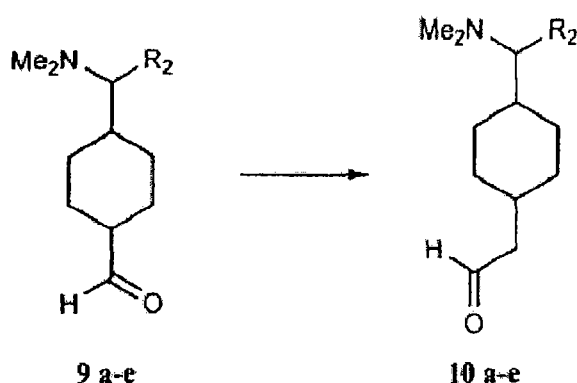
在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(20.56 g, 60 mmol)悬浮在无水 THF(85 ml)中在 0°C 下滴加溶解在无水 THF(70 ml)中的叔丁醇钾(6.73 g, 60 mmol), 之后在 0°C 下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下将溶解在无水 THF(60 ml)中的酮 8e(10.2 g, 40 mmol)滴加至上述溶液中并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(35 ml)和 6N HCl(90 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时,之后用醚(10 × 50 ml)萃取混合物,用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11,用乙酸乙酯(3 × 50 ml)萃取,经 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 6.73 g(63%)。

¹H-NMR(DMSO, 600 MHz, 选择的信号): δ=2.18(s, 3 H); 2.20(s, 3 H 二氯甲烷); 9.54(s, 1 H); 9.61(s, 1 H)。

¹³C-NMR (CDCl₃, 两个非对映异构体): δ = 24.35; 24.49; 26.00; 26.09; 26.85; 27.79; 29.07; 29.13; 35.27; 39.02; 40.98; 41.19; 46.99; 50.33; 66.85; 67.85; 70.54; 71.42; 125.40; 125.44; 128.02; 128.13; 131.15; 131.17; 142.45; 204.10; 205.01。



{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛 10a(R²=4-氟苯基)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(43.53 g, 127 mmol)悬浮在无水 THF(200 ml)中,在 0℃下滴加溶解在无水 THF(130 ml)中的叔丁醇钾(14.25 g, 127 mmol),之后在 0℃下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下滴加溶解在无水 THF(130 ml)中的醛 9a(22.3 g, 85 mmol)并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(80 ml)和 6N HCl(200 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时,之后用醚萃取 10 次(每次 100 ml)。用 5N NaOH 将水的 pH 调节至 11,与乙酸乙酯一起振荡(每次 100 ml),经 Na₂SO₄ 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 15.8 g(67%)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 25.08; 25.87;
28.80; 29.10; 29.13; 29.62; 30.82; 32.90; 33.08; 36.19;
38.43; 41.36; 42.01; 47.94; 51.17; 71.11; 74.69; 114.11;
114.20; 114.32; 130.32; 130.40; 132.00; 132.92; 160.31;
162.74; 202.15; 202.23.

{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛 10b($\text{R}^2=3\text{-氟苯基}$)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(26.73 g, 78 mmol)悬浮在无水 THF(90 ml)中, 在 0°C 下滴加溶解在无水 THF(90 ml)中的叔丁醇钾(8.75 g, 78 mmol), 之后在 0°C 下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下滴加溶解在无水 THF(90 ml)中的醛 9b(13.69 g, 52 mmol)并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(50 ml)和 6N HCl(150 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚萃取混合物 10 次(每次 50 ml)。用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11 与乙酸乙酯一起振荡(每次 100 ml), 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 12.61 g(87%)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 25.19; 25.83;
28.90; 29.06; 29.14; 29.68; 30.77; 32.92; 32.98; 33.10;
36.05; 38.36; 41.39; 42.04; 48.02; 51.20; 71.48; 75.07;
113.43; 113.49; 113.64; 113.69; 115.55; 115.76; 124.89;
128.70; 128.78; 128.88; 139.24; 140.08; 140.14; 161.09;
163.52; 202.19; 202.27.

{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-乙醛 10c($\text{R}^2=4\text{-氯苯基}$)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(25.02 g, 73 mmol)悬浮在无水 THF(90 ml), 在 0°C 下滴加溶解在无水 THF(90 ml)中的叔丁醇钾(8.19 g, 73 mmol), 之后在 0°C 下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下滴加溶解在无水 THF(90 ml)中的醛 9c(13.86 g, 49 mmol)并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(50 ml)和 6N HCl(150 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚萃取混合物 10 次(每次 50 ml)。用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 与乙酸乙酯一起振荡(每次 100 ml), 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经

乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化。

产率: 12.07 g(84%)。

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 25.06; 25.82; 28.74; 29.00; 29.13; 29.60; 30.77; 32.87; 32.94; 33.07; 36.06; 38.32; 41.38; 42.05; 47.95; 51.17; 71.23; 74.80; 127.58; 127.66; 130.31; 132.28; 132.34; 134.81; 135.77; 202.12; 202.20.

{4-[二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基]-环己基}-乙醛 10d($\text{R}^2=2\text{-噻吩基}$)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(28.79 g, 84 mmol)悬浮在无水 THF(100 ml)中, 在 0°C 下滴加溶解在无水 THF(100 ml)中的叔丁醇钾(9.42 g, 84 mmol), 然后在 0°C 搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下滴加溶解在无水 THF(100 ml)中的醛 9d(14.08 g, 56 mmol), 并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(50 ml)和 6N HCl(150 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚萃取混合物 10 次(每次 50 ml)。用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 将其与乙酸乙酯一起振荡 3 次(每次 100 ml), 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。粗产物经乙酸乙酯/环己烷(1:2)快速色谱纯化。

产率: 11.48 g(77%)。

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 25.80; 25.88; 28.73; 29.95; 30.49; 32.23; 32.76; 37.89; 40.21; 40.88; 41.23; 48.36; 51.09; 66.02; 69.97; 123.19; 123.72; 125.95; 126.31; 139.42; 139.91; 202.61.

[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基]-乙醛 10e($\text{R}^2=\text{苯乙基}$)

在氩气下将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(50.3 g, 147 mmol)悬浮在无水 THF(150 ml)中, 在 0°C 下滴加溶解在无水 THF(140 ml)中的叔丁醇钾(16.5 g, 147 mmol), 之后在 0°C 下搅拌混合物 15 分钟。

然后在室温下滴加溶解在无水 THF(150 ml)中的醛 9e(27.0 g, 98 mmol), 并在室温下将混合物搅拌过夜。在冰水冷却下滴加水(102 ml)和 6N HCl(240 ml)以水解混合物。在室温下搅拌 1 小时, 之后用醚萃取混合物 5 次(每次 200 ml)。在冰冷却下用 5N NaOH 将水相的 pH 调节至 11, 使其与乙酸乙酯一起振荡 3 次(每次 200 ml), 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下蒸发浓缩。用乙酸乙酯/环己烷(1:1)快速色谱纯化粗产物。

产率: 18.1 g(64%)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 两个非对映异构体): δ = 25.55; 26.19;
29.04; 29.15; 29.35; 29.85; 31.00; 32.87; 32.68; 33.04;
35.33; 38.49; 40.86; 41.13; 47.51; 51.15; 65.48; 68.09.

实施例:

- 9a 4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛
- 9b 4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己烷甲醛
- 9c 4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己烷甲醛
- 9d 4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己烷甲醛
- 9e 4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己烷甲醛
- 10a {4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛
- 10b {4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-乙醛
- 10c {4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-乙醛
- 10d [4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己基]-乙醛
- 10e [4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基]-乙醛

在得自 Chemspeed Ltd.公司的 SLT106 促进剂的帮助下, 根据本发明来合成咪唑啉衍生物。

自动化合成的合成方案

在室温下将 220 μmol 胺衍生物(溶液 II, 1.1 ml, 0.2 M, 甲醇中)放置在干燥的 13 ml 双颈玻璃反应器中(Chemspeed), 随后加入 220 μmol 醛衍生物(溶液 I, 1.1 ml, 0.2 M, 甲醇中)和 110 μmol 异腈衍生物(溶液 III, 1 ml, 0.1 M, 甲醇中)。然后使反应混合物回流 10 小时。反应结束后除去溶剂。用 HPLC 纯化化合物。经由 HPLC-MS 进行纯化。在所有的详细说明书的情况中, 测得的准确质量均为 $M+1$ 。

实施例:

编号	名称	摩尔重量
11.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	499.36
12.	4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	567.30
13.	4-丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	499.36
14.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	515.33
15.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	583.27
16.	4-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	515.33
17.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	529.34
18.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	597.29
19.	4-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	529.34
20.	4-(4-氯苄基)-1-环己基-5-[4-(二甲基氨基-噻吩-2-基-甲基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	569.28
21.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	459.33
22.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	527.27
23.	4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	459.33
24.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	475.30

25.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	543.24
26.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	489.31
27.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	557.26
28.	4-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	489.31
29.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	473.34
30.	1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	541.29
31.	1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	489.31
32.	1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	557.26
33.	1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	489.31
34.	1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.33
35.	1-丁基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	571.27
36.	1,4-二丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.33
37.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	521.34
38.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	589.29
39.	4-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	521.34

40.	5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	537.31
41.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	605.26
42.	4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	537.31
43.	5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	551.33
44.	4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	619.27
45.	4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	551.33
46.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	507.33
47.	1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	575.27
48.	1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	523.30
49.	1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	591.24
50.	1-苄基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-异丁基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	537.31
51.	5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	545.30
52.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	595.30
53.	5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	559.32

54.	4-仲丁基-5-((4-((4-氯苯基)(二甲基氨基)甲基)环己基)甲基)-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	529.34
55.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	533.28
56.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-环己基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	609.32
57.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	463.27
58.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	539.30
59.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	505.27
60.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	555.27
61.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	519.29
62.	4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	489.31
63.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	493.25
64.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	569.28
65.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.32

66.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	477.28
67.	4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	553.31
68.	1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	519.29
69.	4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	569.28
70.	1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	533.30
71.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	513.36
72.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	517.33
73.	1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	487.36
74.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	491.30
75.	4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	567.33
76.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	517.33

77.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	491.30
78.	1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	527.37
79.	4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	577.37
80.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	565.33
81.	4-仲丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	535.36
82.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	615.33
83.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	565.33
84.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	575.37
85.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	551.32
86.	1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	601.31
87.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	551.32

88.	1-丁基-4-仲丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.33
89.	1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	507.27
90.	4-苄基硫烷基甲基-1-丁基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	583.30
91.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	551.32
92.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	601.31
93.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	617.28
94.	5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-苄乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	581.30
95.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	537.30
96.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	511.27
97.	1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	587.30
98.	1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	603.27
99.	1-苄基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	567.29

100.	1-苄基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	541.25
101.	1-苄基-4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[(4-氯苯基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	617.28
102.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	499.36
103.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	531.33
104.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	471.33
105.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	499.36
106.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	531.33
107.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	471.33
108.	1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	509.40
109.	1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	541.37
110.	1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	481.37
111.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	459.33
112.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	491.30

113.	1-苄基-4-(4-氯苄基)-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	605.26
114.	1-苄基-4-丁基-5-{4-[(4-氯苄基)-二甲基氨基甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	537.31
115.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	529.33
116.	4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	579.33
117.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	431.29
118.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	459.33
119.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	491.30
120.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苄基丙基)-环己基甲基]-1,4-二丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-咪唑-4-羧酸甲酯	469.37
121.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苄基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	501.34
122.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	473.34
123.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	505.31
124.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	445.31
125.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苄基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	473.34

126.	1-丁基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	505.31
127.	1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	483.38
128.	1-丁基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	515.35
129.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	521.34
130.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	553.31
131.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	493.31
132.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	521.34
133.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	553.31
134.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	493.31
135.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-1-苯乙基-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	531.38
136.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基乙基)-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	563.35
137.	5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-1-苯乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.35
138.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	507.33

139.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	539.30
140.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	479.29
141.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	507.33
142.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	539.30
143.	1-苄基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	479.29
144.	1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	517.37
145.	1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲基硫烷基-乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	549.34
146.	1-苄基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	489.34
147.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	543.35
148.	4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	513.37
149.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	517.31
150.	4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	593.35

151.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	543.35
152.	4-仲丁基-1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	513.37
153.	1-环己基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	517.31
154.	1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-(2-甲氧基羰基乙基)-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	553.39
155.	1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4-甲基硫烷基甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	527.35
156.	4-苄基硫烷基甲基-1-环己基-5-[4-(1-二甲基氨基-3-苯基丙基)-环己基甲基]-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	603.39
157.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.32
158.	5-{4-[二甲基氨基-(3-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	477.28
159.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-(2-甲氧基羰基乙基)-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	503.32
160.	5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-4-甲基硫烷基甲基-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	477.28
161.	4-苄基硫烷基甲基-5-{4-[二甲基氨基-(4-氟苯基)-甲基]-环己基甲基}-1-丙基-4,5-二氢-1H-咪唑-4-羧酸甲酯	553.31

对本发明化合物的效力的研究

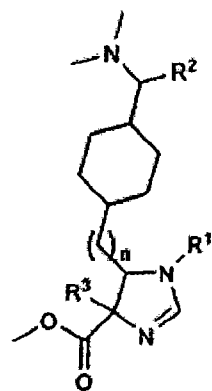
确定对于人 μ -麻醉剂受体的亲合力的方法

在微量滴定板的均匀批量上确定其对人 μ -麻醉剂受体的受体亲合力。为此，在室温下，在总体积为 250 μ l 的 1 nmol/l 放射性配体 [3 H]-纳洛酮(naloxone)(NET719, PerkinElmer Life Sciences 公司, Zaventem, Belgium)和 1 mg WGA-SPA 珠(得自 Amersham/ Pharmacia, Freiburg, 德国, 麦芽凝集素 SPA 珠)的存在下, 将一系列稀释的待测物质与表达人 μ -麻醉剂受体的 CHO-K1 细胞(得自 PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Belgium 的 RB-HOM 受体膜制剂)的受体膜制剂(15-40 μ g 蛋白质/250 μ l 培养批量)一起培养 90 分钟。将补充了 0.06%胎牛血清的 50 mmol/l Tris-HCl 用作培养缓冲液。为了确定非-特异性结合, 额外加入 100 μ mol/l 的纳洛酮。在 90 分钟的培养时间结束之后, 将 1000 g 的微量滴定板离心 20 分钟并在 β 计数器(Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, 德国)上测量放射性。在 1 μ mol/l 的试验物质浓度下, 确定将放射性配体从与人 μ -麻醉剂受体的结合中置换出来的百分数, 将其表达为对特异性结合的抑制百分数。

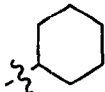
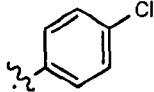
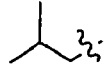
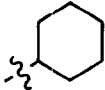
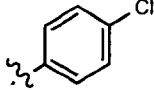
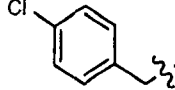
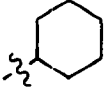
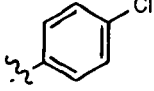
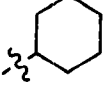
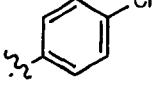
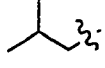
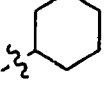
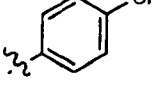
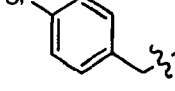
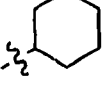
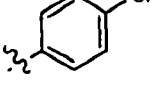
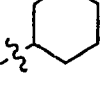
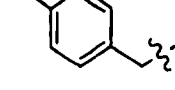
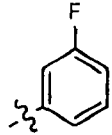
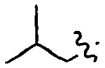
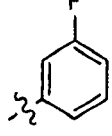
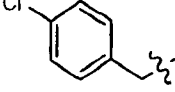
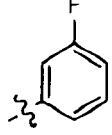
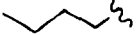
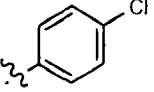
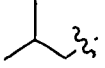
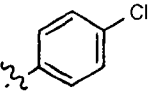
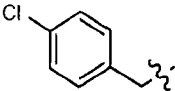
表 1: 所选的醛的 μ 亲合力

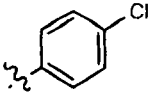
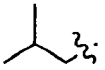
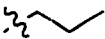
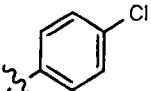
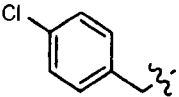
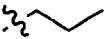
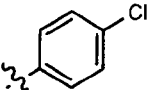
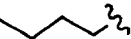
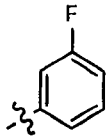
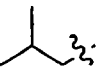
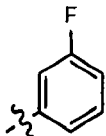
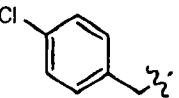
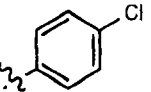
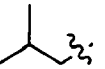
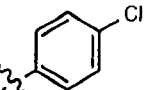
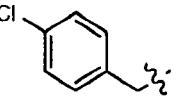
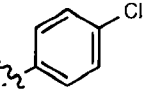
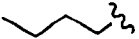
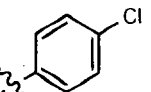
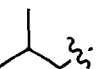
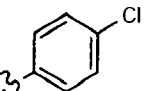
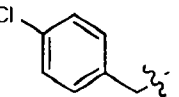
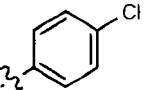
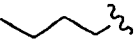
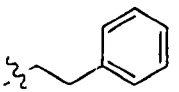
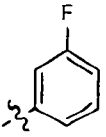
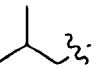
编号	μ -麻醉剂受体, %抑制作用[1 μ M]
9c	45
10c	50
10b	67
9d	69
10d	79

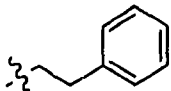
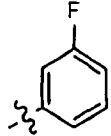
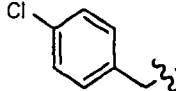
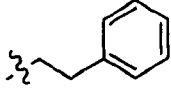
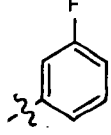
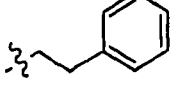
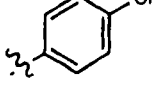
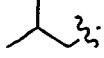
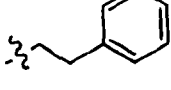
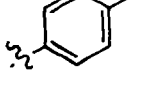
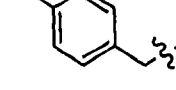
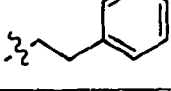
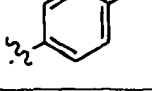
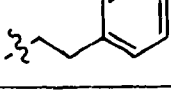
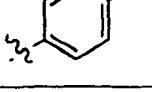
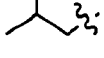
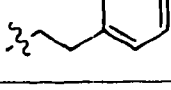
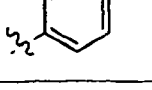
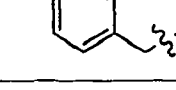
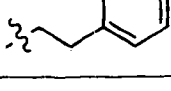
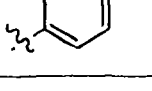
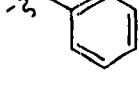
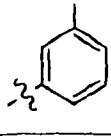
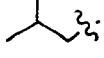
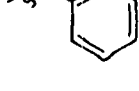
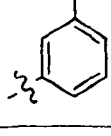
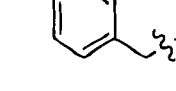
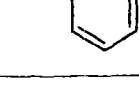
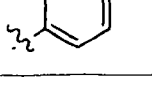
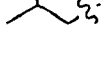
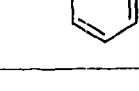
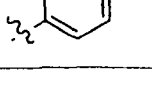
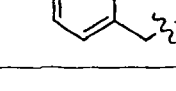
表 2: 实施例 11-161 的 μ 亲和力:

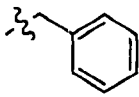
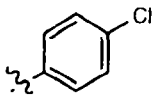
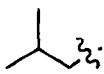
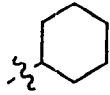
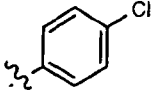
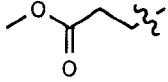
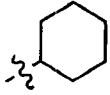
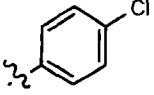
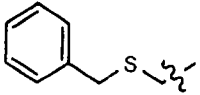
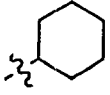
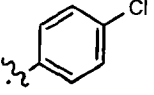
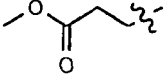
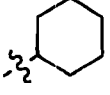
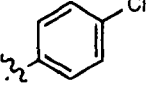
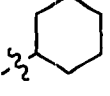
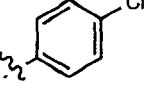
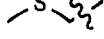
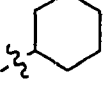
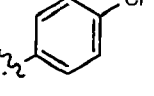
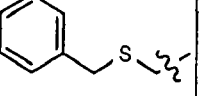
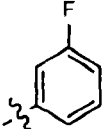
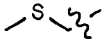
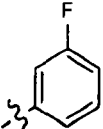
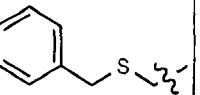
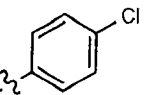
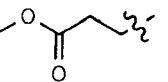
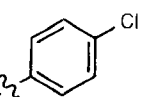
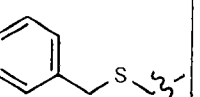


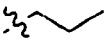
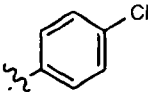
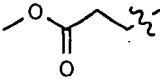
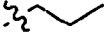
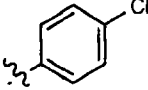
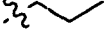
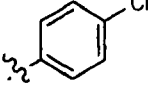
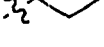
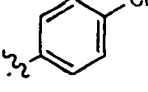
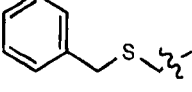
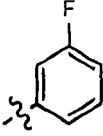
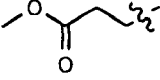
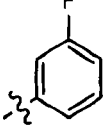
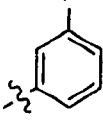
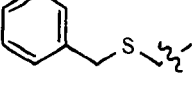
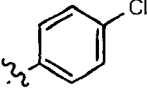
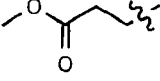
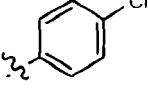
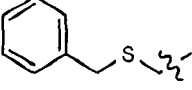
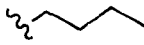
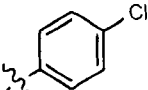
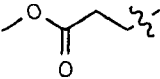
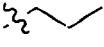
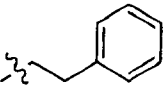
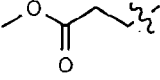
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ -麻醉剂受体, %抑制作用 [1 μ M]
11	0				84
12	0				73
13	0				94

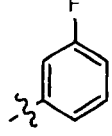
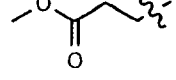
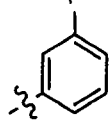
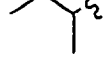
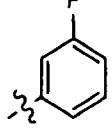
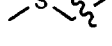
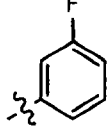
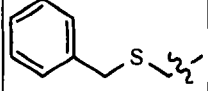
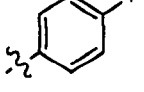
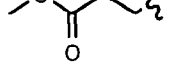
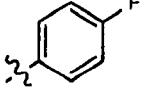
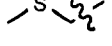
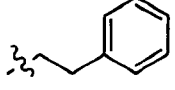
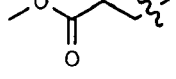
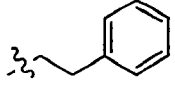
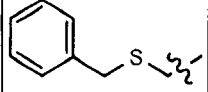
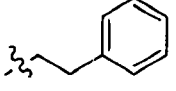
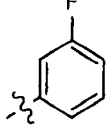
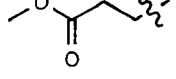
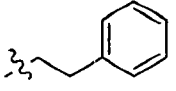
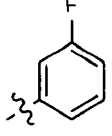
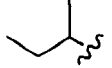
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
14	0				92
15	0				76
16	0				92
17	1				96
18	1				90
19	1				96
20	1				95
21	0				83
22	0				88
23	0				76
24	0				89
25	0				83

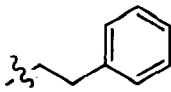
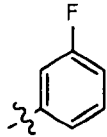
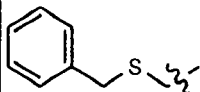
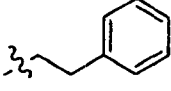
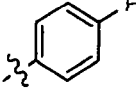
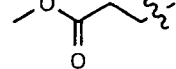
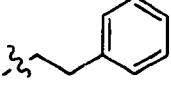
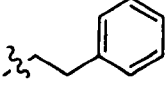
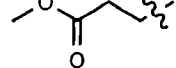
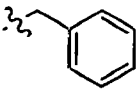
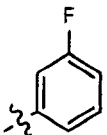
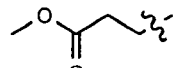
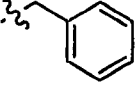
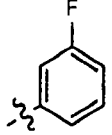
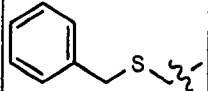
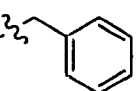
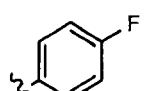
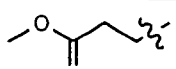
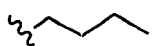
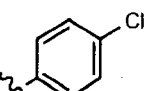
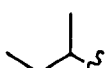
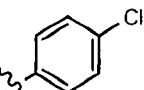
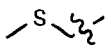
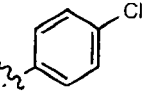
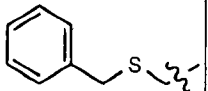
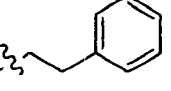
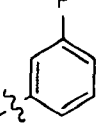
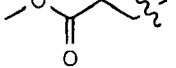
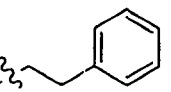
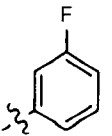
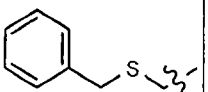
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
26	1				96
27	1				96
28	1				97
29	0				89
30	0				89
31	0				91
32	0				74
33	0				85
34	1				98
35	1				92
36	1				97
37	0				93

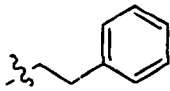
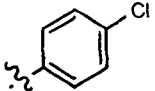
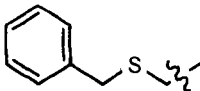
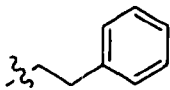
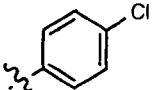
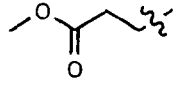
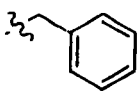
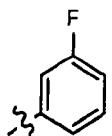
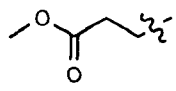
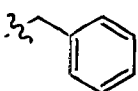
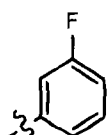
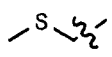
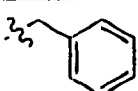
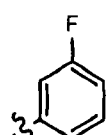
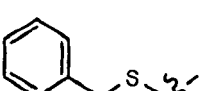
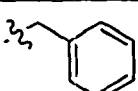
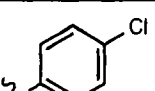
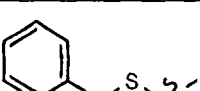
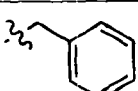
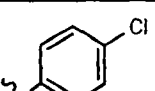
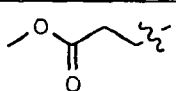
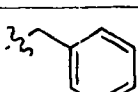
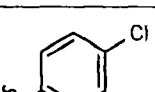
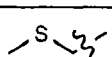
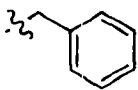
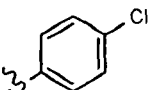
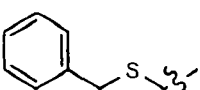
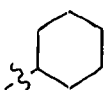
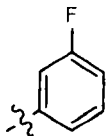
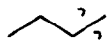
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
38	0				84
39	0				88
40	0				95
41	0				79
42	0				94
43	1				97
44	1				91
45	1				97
46	0				92
47	0				74
48	0				93
49	0				84

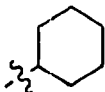
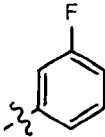
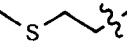
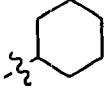
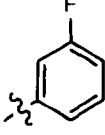
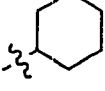
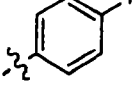
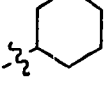
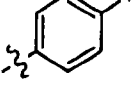
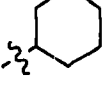
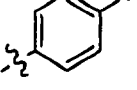
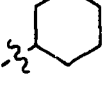
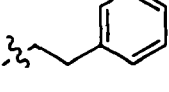
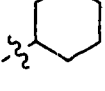
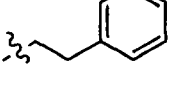
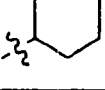
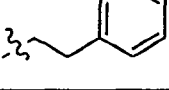
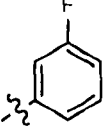
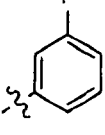
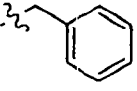
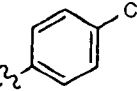
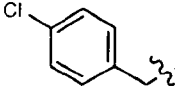
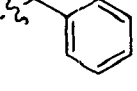
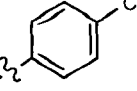
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
50	1				94
51	0				96
52	0				99
53	1				96
54	1				100
55	1				91
56	1				97
57	0				86
58	0				81
59	0				84
60	0				95

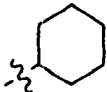
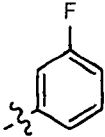
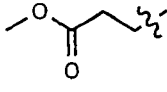
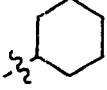
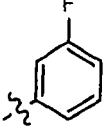
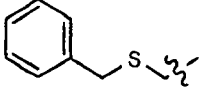
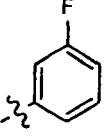
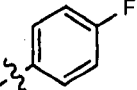
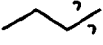
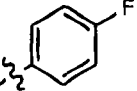
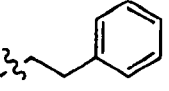
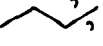
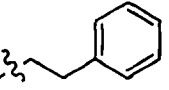
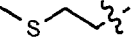
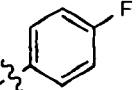
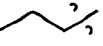
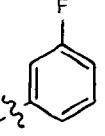
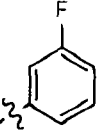
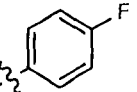
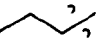
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
61	1				93
62	1				98
63	1				97
64	1				98
65	0				78
66	0				89
67	0				88
68	0				90
69	0				95
70	1				96
71	1				78

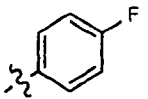
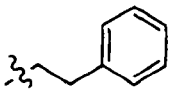
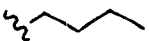
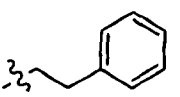
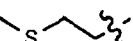
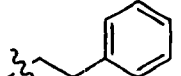
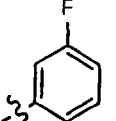
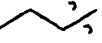
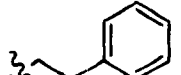
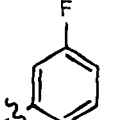
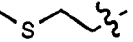
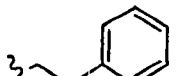
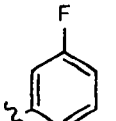
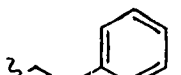
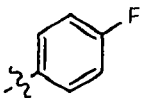
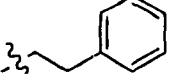
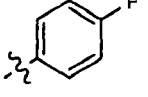
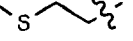
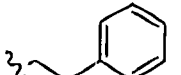
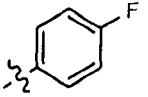
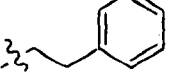
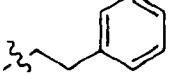
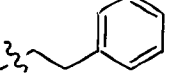
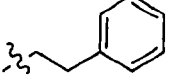
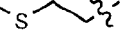
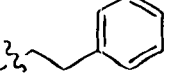
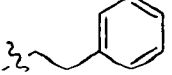
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
72	1				95
73	1				92
74	1				95
75	1				98
76	1				93
77	1				88
78	1				67
79	1				79
80	1				90
81	1				76

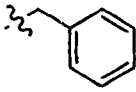
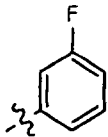
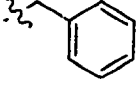
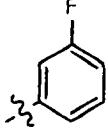
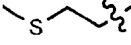
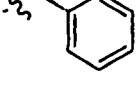
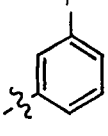
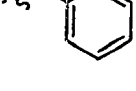
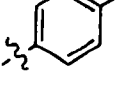
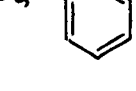
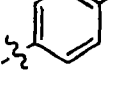
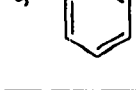
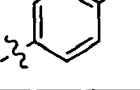
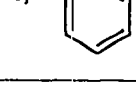
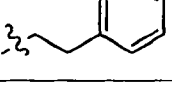
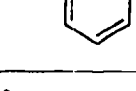
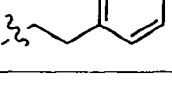
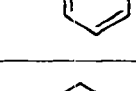
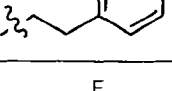
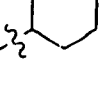
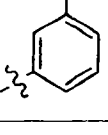
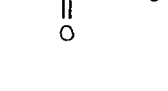
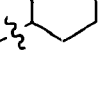
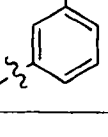
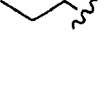
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
82	1				95
83	1				77
84	1				75
85	1				95
86	1				71
87	1				95
88	1				98
89	1				96
90	1				99
91	0				85
92	0				95

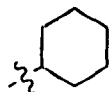
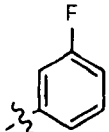
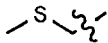
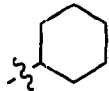
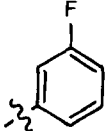
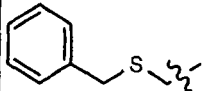
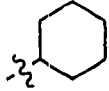
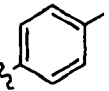
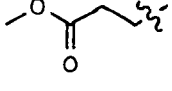
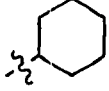
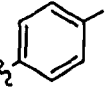
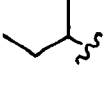
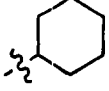
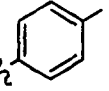
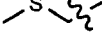
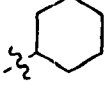
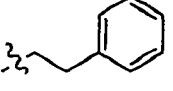
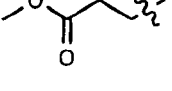
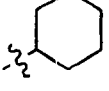
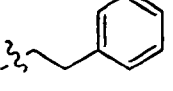
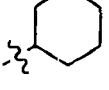
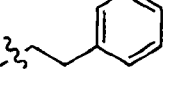
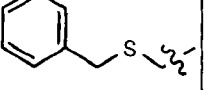
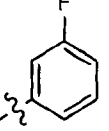
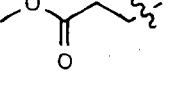
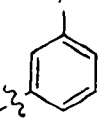
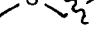
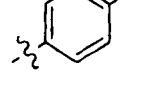
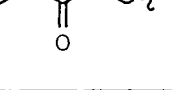
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
93	0				92
94	1				97
95	0				94
96	0				97
97	0				97
98	0				95
99	1				100
100	1				97
101	1				96
102	1				91

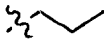
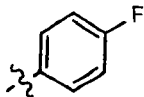
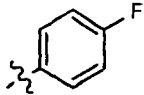
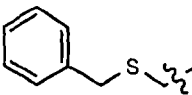
编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
103	1				99
104	1			Me	93
105	1				95
106	1				92
107	1			Me	87
108	1				86
109	1				87
110	1			Me	67
111	1				90
112	1				95
113	1				92
114	1				86

编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
115	0				98
116	0				101
117	1			Me	88
118	1				87
119	1				90
120	1				62
121	1				77
122	1				95
123	1				98
124	1			Me	95
125	1				91

编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
126	1				98
127	1				74
128	1				83
129	1				93
130	1				97
131	1			Me	100
132	1				98
133	1				84
134	1			Me	92
135	1				85
136	1				76
137	1			Me	61

编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
138	1				101
139	1				100
140	1			Me	98
141	1				98
142	1				97
143	1			Me	100
144	1				90
145	1				79
146	1			Me	79
147	1				98
148	1				95

编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
149	1				99
150	1				98
151	1				95
152	1				93
153	1				93
154	1				82
155	1				86
156	1				92
157	1				91
158	1				95
159	1				79

编号	n	R ¹	R ²	R ³	μ-麻醉剂受体, %抑制作用 [1μM]
160	1				74
161	1				91