

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480007507.4

A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07D 333/02 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月19日

[11] 公开号 CN 1761464A

[22] 申请日 2004.3.18

[21] 申请号 200480007507.4

[30] 优先权

[32] 2003.3.21 [33] DK [31] PA200300441

[86] 国际申请 PCT/DK2004/000186 2004.3.18

[87] 国际公布 WO2004/082677 英 2004.9.30

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.20

[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 N·汉津 M·罗特莱恩德

A·里岑 W·P·沃特森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

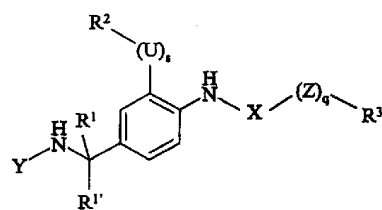
权利要求书 19 页 说明书 121 页

[54] 发明名称

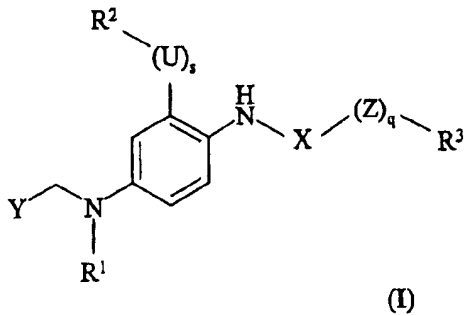
被取代的对-二氨基苯衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的苯胺衍生物或其可药用的盐以及其应用。



1. 被取代的通式 I 的对-二氨基苯衍生物或其盐



5 其中

s 是 0 或 1;

U 是 O、S、SO₂、SONR¹¹、CO-O 或 CONR¹¹; 其中

R¹¹ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基; 或

10 R² 和 R¹¹ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环;

q 是 0 或 1;

X 是 CO 或 SO₂; 前提是当 X 是 SO₂ 时 q 是 0;

Z 是 O 或 S;

15 R¹ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基和氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基;

20 R² 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤素、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基、

25

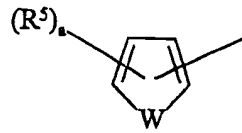
代- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氰基-杂环烷(链烯)基、
 5 氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、
 酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基-杂环烷(链烯)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、
 10 $NR^{12}R^{12'}$ 、任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基、任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基；其中

R^{12} 和 $R^{12'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-杂环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基，或

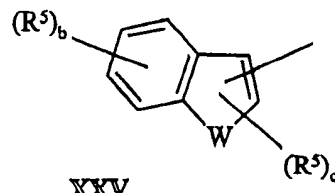
R^{12} 和 $R^{12'}$ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环；

和

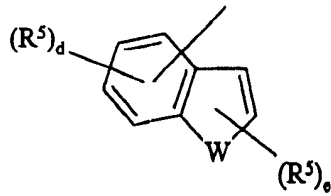
25 Y 表示式 XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXXI 或 XXXXII 的基团：



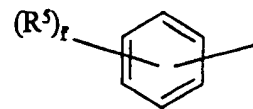
XXIV



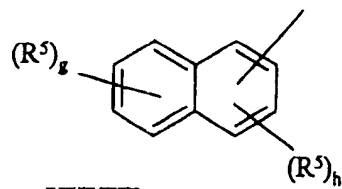
XXV



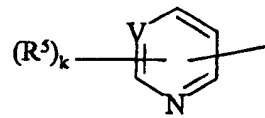
XXVI



XXVII

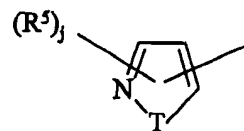


XXVIII



XXXXI

或



XXXXII

其中

该线表示一种将 Y 所示的基团连接到该碳原子上的键；

W 是 O 或 S；

5 V 是 N、C 或 CH；

T 是 N、NH 或 O；

a 是 0、1、2 或 3；

b 是 0、1、2、3 或 4；

c 是 0 或 1；

10 d 是 0、1、2 或 3；

e 是 0、1 或 2;

f 是 0、1、2、3、4 或 5;

g 是 0、1、2、3 或 4;

h 是 0、1、2 或 3;

5 j 是 0、1 或 2;

k 是 0、1、2 或 3; 和

各 R^5 独立地选自 a C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、-CO-NR⁶R^{6'}、氰基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、NR⁷R^{7'}、S-R⁸和 SO₂R⁸, 或

两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种包含一个或两个杂原子的 5-8 员环;

20 R^6 和 $R^{6'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar;

R^7 和 $R^{7'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基-Ar 和酰基; 或

R^7 和 $R^{7'}$ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环; 和

30 R^8 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar 和 -NR⁹R^{9'}; 其中 R^9 和 $R^{9'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基或氢原子。
3. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的化合物, 其中 s 是 0。
4. 如权利要求 1-2 中任意一项所述的化合物, 其中 s 是 1。
5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 U 是氧原子。
6. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的化合物, 其中 R^2 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 Ar 、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和氰基;
前提是当 R^2 是卤素或氰基时, s 是 0; 和
前提是当 s 是 0 和 R^2 是氢原子时 U 是 O 或 S 。
7. 如权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物, 其中 Z 是氧原子。
8. 如权利要求 1-6 中任意一项所述的化合物, 其中 Z 是硫原子。
9. 如权利要求 1-8 中任意一项所述的化合物, 其中 q 是 0。
10. 如权利要求 1-8 中任意一项所述的化合物, 其中 q 是 1。
11. 如权利要求 1-10 中任意一项所述的化合物, 其中 X 是 CO 。
12. 如权利要求 1-11 中任意一项所述的化合物, 其中 R^3 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基、 Ar 、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 Ar -氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $C]6$ -烷(链烯/炔)氧基-羰基- Cl -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^{12}W2'$ 、任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、和任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基。
13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar 。
14. 如权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物, 其中 Y 是式 XXIV。
15. 如权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物, 其中 Y 是式 XXV。
16. 如权利要求 14-15 中任意一项所述的化合物, 其中 W 是氧原子。
17. 如权利要求 14-15 中任意一项所述的化合物, 其中 W 是硫原子。
18. 如权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物, 其中 Y 是式

XXVII.

19. 如权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物, 其中 Y 是式 XXXXI.

20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中 V 是氮原子.

5 21. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中 V 是 CH.

22. 如权利要求 1-13 中任意一项所述的化合物, 其中 Y 是式 XXXXII.

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 T 是氮原子.

24. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 T 是氧原子.

10 25. 如权利要求 1-24 中任意一项所述的化合物, 其中各 R^5 独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、Ar、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、Ar-氧基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^7R^{7'}$ 、 $S-R^8$ 和 SO_2R^8 , 或

15 两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个杂原子的 5-8 员环.

26. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R^7 和 $R^{7'}$ 都是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基.

27. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R^8 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar.

20 28. 如权利要求 1-27 中任意一项所述的化合物, 所说的化合物选自:

{4-[(苯并咪唑-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸乙酯;

25 {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸乙酯;

{2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸乙酯;

[4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯;

[4-(4-氯-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;

30 {4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙

酯;

{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙

5 酯;

{2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙

酯;

{4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯;

10 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯;

{4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯;

{2-氯-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;

{2-氯-4-(4-氟-苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;

15 2-氯-4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-苯基)-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;

{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;

20 {4-[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸乙酯;

{4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸甲

酯;

{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸异丙

25 酯;

{4-[(4-氟-苄基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯;

30 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯;

{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯;

- {2-甲氧基-4-[甲基-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-氟苄基)-(甲基)-氨基]-2-异丙氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-(3-氟苄基氨基)-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 5 {4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {2-甲氧基-4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-(2,4-二氟苄基氨基)-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {2-环戊氧基-4-(4-甲氧基苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 10 {2-环戊氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-苯乙氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {2-苄氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {2-苄氧基-4-(4-甲基硫烷基苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-氨基]-2-环戊氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 15 {4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-异丙氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {2-苄氧基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-2-异丙氧基苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 20 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-氟基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 25 {4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-甲基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 30 {2-甲氧基-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {2-氟-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸乙酯;

- {2-氯-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 5 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-氯-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}氨基甲酸乙酯;
- 10 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 15 {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 20 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 25 {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 30 {4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;

- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 5 {2-氟基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 10 {2-溴-4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-溴-4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-溴-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 15 [2-碘-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-碘苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- {2-碘-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苄基氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 20 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 25 [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- [4-(4-异丙基苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 30 [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-(4-二甲基氨基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;

酯;

[4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙

酯;

{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯;

5 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯;

[2-氟基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;

{2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;

{2-溴-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;

[2-溴-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;

10 [2-溴-4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;

[2-溴-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;

[2-溴-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;

N-[4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;

N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;

15 N-[4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;

N-[4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;

N-[2-甲氧基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-丁酰胺;

{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-呋喃-2-基-苯基}-氨基甲酸

丙酯;

20 [2-呋喃-2-基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;

[5-(4-氟苄基氨基)-联苯基-2-基]-氨基甲酸丙酯;

{5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-联苯-2-基}-氨基甲酸丙酯;

[5-(4-异丙基苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;

N-[2-氟-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2-苯基

25 乙酰胺;

N-[2-氟-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-3,3-二

甲基丁酰胺;

N-[2-氟-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-3-苯基

丙酰胺;

30 N-[2-氟-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-丁酰

胺;

戊酸 {2-氟-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;

- 环丙烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;
- 环丁烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;
- 5 环戊烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;
- 环己烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-噻吩-10 2-基-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(3-甲氧基-苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-氯-15 -苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-氯-15 -苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-3-环己20 基丙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2,2-二甲基丙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-苯氧基乙酰胺;
- 25 N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-苯基乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-3,3-二甲基丁酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-丁酰胺;
- 30 戊酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 环丙烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 环丁烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰

- 胺;
- 环戊烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 环己烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 5 N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(4-氯苯基)-乙酰胺;
- 10 N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(4-氟苯基)-乙酰胺;
- 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲
- 15 基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 2,3-二氢-苯并呋喃-5-甲酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环己基丙酰胺;
- 20 N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-2,2-二甲基丙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-2-苯基乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-3,3-
- 25 二甲基丁酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-3-苯基丙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-丁酰胺;
- 30 2,2,2-三氯-N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-乙酰胺;
- 环丙烷羧酸 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯

- 基)-酰胺;
- 环丁烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-酰胺;
- 5 环戊烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-酰胺;
- 环己烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
- 10 N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-丙酰胺酸甲酯;
- 2-(4-氯苯基)-N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-乙酰胺;
- 15 N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-(4-甲氧基苯氧基)-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-(4-氯苯基)-乙酰胺;
- 20 N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-3-环己基丙酰胺;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸苯酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 25 苄酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸异丁酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 30 丁酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸己酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸

- 4-硝基苄酯;
 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸
 丁-3-烯酯;
 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸
 5 丁-2-炔酯;
 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸
 2,2-二甲基丙基酯;
 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸
 2-氯苄酯;
 10 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸
 3-氯丙酯;
 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸
 2-苄氧基乙酯;
 3-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-1-甲基-
 15 1-丙基-脲;
 1-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-3-(2-氯
 苄基)-脲;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基]-2,2,2-
 三氯乙酰胺;
 20 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-2,2,2-三氯乙
 酰胺;
 N-[5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)氨基]-4'-二甲基氨基-联苯-2-基]-
 2-(4-氟苄基)-乙酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基]-2-(4-氯
 25 苄基)-乙酰胺;
 [4-(3-氟-4-三氟甲基-苄基氨基)-2-甲基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 2-(4-氟苄基)-N-[2-甲基-4-[(6-p-甲苄氧基吡啶-3-基甲基)-氨
 基]-苄基]-乙酰胺;
 N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-丁酰胺;
 30 2-(4-氟苄基)-N-[2-甲基-4-[(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)-氨
 基]-苄基]-2-乙酰胺;
 戊酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苄基}-酰

- 胺;
- 3, 3-二甲基-N-(2-甲基-4-[(6-对-甲苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺;
- [2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 5 N-(2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(4-氟苯基)-丙酰胺;
- [4-(4-氟-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 10 [4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-噻啉-3-基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(5-二甲基氨基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 3, 3-二甲基-N-(2-甲基-4-[(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺;
- 15 N-(4-[[6-(4-氟基苯氧基)-吡啶-3-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-乙酰胺;
- [2-苄氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-硫代氨基甲酸 S-乙酯;
- 20 [2-环戊氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-硫代氨基甲酸 S-乙酯;
- N-[4-[(6-氟吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺;
- [4-[(7-二甲基氨基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 25 1-[2-环戊氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-3-乙基-脲;
- 2-氨基-4-甲基-戊酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-酰胺;
- [4-[(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 30 2-氨基-4-甲基-戊酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-酰胺;

- 2-(4-氟苯基)-N-(2-甲基-4-[(4-甲基-2-苯基嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苯基)-乙酰胺;
- 3,3-二甲基-N-(2-甲基-4-[(2-苯基嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺;
- 5 {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-吡啶-3-基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 1-氨基-环丙烷羧酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-酰胺;
- 10 {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-吡啶-4-基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-哌啶-1-基-乙酰胺;
- N-(4-[[5-(4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺;
- 15 2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-[(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基)-丙酰胺;
- N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺;
- 20 {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 4-[(3-甲基-4-丙氧基羰基氨基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯;
- N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-吗啉-4-基-乙酰胺;
- 25 2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-[(3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基甲基)-氨基]-苯基)-丙酰胺;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-氨基甲酸乙酯;
- N-{4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-2-(4-氟苯基)-乙酰胺和
- 30 {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-喹啉-5-基-苯基}-氨基甲酸乙酯
- 或其盐。
29. 一种包含一种或多种可药用的载体或稀释剂和如权利要求 1-

28 中任意一项所述的化合物的药物组合物。

30. 如权利要求 29 所述的药物组合物用于增加哺乳动物如人的钾通道中的离子流的应用。

31. 用于预防、治疗或抑制对钾通道中离子流的增加有响应的病症或情况的如权利要求 30 所述的应用，该类病症或情况优选地是中枢神经系统的病症或情况。

32. 如权利要求 31 所述的应用，其中所说的病症或疾病选自癫痫发作病症如惊厥、癫痫和癫痫持续状态。

33. 如权利要求 31 所述的应用，其特征在于所说的病症或情况选自神经性疼痛和偏头痛性疼痛病症如异常性疼痛、痛觉过敏性疼痛、幻痛、与糖尿病性神经病有关的神经性疼痛和与偏头痛有关的神经性疼痛。

34. 如权利要求 31 所述的应用，其特征在于所说的病症或情况选自焦虑障碍如焦虑、泛化性焦虑症、恐慌性焦虑、强迫症、社交恐怖症、行为性焦虑、创伤后精神紧张性障碍、急性应激反应、适应性障碍、疑病障碍、离别焦虑障碍、广场恐怖症、特异恐怖、由于一般性医学情况造成的焦虑障碍和物质诱导的焦虑障碍。

35. 如权利要求 31 所述的应用，其特征在于所说的病症或情况选自神经变性病症如阿耳茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、AIDS-诱导的脑病和由风疹病毒、疱疹病毒、包柔氏螺旋体属和未知的病原体造成的其它与感染有关的脑病、Creutzfeld-Jakob 病、帕金森氏病、创伤诱导的神经变性。

36. 如权利要求 31 所述的应用，其特征在于所说的病症或情况选自神经元兴奋过度状态如药物戒断或中毒中的状态。

被取代的对-二氨基苯衍生物

技术领域

5 本发明涉及是 KCNQ 族钾离子通道开放剂的被取代的新型对-二氨基苯衍生物。该化合物可用于预防、治疗和抑制对 KCNQ 族钾离子通道的开放有响应的病症和疾病，一种该类疾病是癫痫。

背景技术

10 离子通道是调节包括包括钾、钙、氯化物和钠在内的离子流入和流出细胞的细胞蛋白。该类通道存在于所有动物和人的细胞中并影响包括神经元传递、肌肉收缩、和细胞分泌在内的许多过程。

人类具有大约 70 多种编码钾通道子单元的基因 (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000、1、21-30)，这些基因在结构和功能方面都具有很大的差异。在脑中发现的神经元钾通道主要负责维持负的
15 静息膜电位以及负责控制动作电位后膜的复极化。

钾通道基因的一个子集是 KCNQ 族。已经表明五分之四 KCNQ 基因突变是包括心律失常、聋症和癫痫在内的一些疾病的基础 (Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000、1、21-30)。

20 认为该 KCNQ4 基因编码在耳蜗外部毛细胞和前庭器官 I 型毛细胞中所发现的钾通道的分子联系，其突变可导致形成遗传性聋症。

KCNQ1 (KvLQT1) 与心脏中 KCN1 (最小的 K(+)-通道蛋白) 基因的产物一起装配形成心脏延迟整流器样 K(+) 电流。这种通道的突变可能造成一种形式的 1 型遗传性长 QT 综合征 (LQT1) 并且其与聋症的形成有关 (Robbins Pharmacol Ther 2001, 90, 1-19)。

25 在 1988 年发现了基因 KCNQ2 和 KCNQ3 并表明其在被称为良性家族性新生儿惊厥的遗传形式的癫痫中产生变异 (Rogawski Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398)。KCNQ2 和 KCNQ3 基因所编码的蛋白局限于人与癫痫发作的产生和传播有关的脑区域——皮层和海马的锥体细胞中 (Cooper 等人, Proceedings National Academy of
30 Science U S A 2000, 97, 4914-4919)。

KCNQ2 和 KCNQ3 是当在体外被表达时形成“M-电流”的两种钾通道子单元。所说的 M-电流是一种在许多类型的神经元细胞中发现的非

-灭活的钾电流。在各细胞类型中，由于是引发动作电位范围中唯一持续的电流，所以其在控制膜兴奋性方面是显性的 (Marrion Ayanual Review Physiology 1997, 59, 483-504)。M-电流的调节对神经元兴奋性有显著作用，例如该电流的活化将降低神经元兴奋性。这些 KCNQ

5 通道的开放剂或 M-电流的活化剂将降低神经元的过度活性并且因此可用于治疗、预防或抑制癫痫发作和特征为神经原活性过度的其它疾病和病症，如神经元兴奋性过度，包括惊厥性病症、癫痫和神经性疼痛。

在 EP554543 中公开了瑞替加滨 (D-23129; N-(2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-苄基)氨基甲酸乙酯) 以及其类似物。瑞替加滨是一种在体内和

10 体外都具有广谱和强效抗惊厥性质的抗惊厥化合物。其在用大鼠和小鼠进行的一系列抗惊厥试验中和在基因动物模型——DBA/2 小鼠模型中被口服和腹腔内给药后是有效的，所说的试验包括：电诱导的癫痫发作、戊四唑、木防己苦毒素和 N-甲基-D-天冬氨酸酯 (NMDA) 诱导的癫痫发作 (Rostock 等人, Epilepsy Research 1996, 23, 211-223)。此外，瑞替加滨在复杂的部分发作的扁桃体兴奋模型中也是有效的。在

15 临床试验中，最近已经表明瑞替加滨可有效降低癫痫患者癫痫发作的发生率 (Bialer 等人, Epilepsy Research 2002, 51, 31-71)。

已经表明瑞替加滨活化了神经元细胞中的 K(+) 电流神经元并且被诱导的这种电流的药理学与所公布的 M-通道的药理学表现一致，其目前与 KCNQ2/3 K(+) 通道杂多聚体有关。这表明 KCNQ2/3 通道的活化可能是这种物质有一些抗惊厥活性的原因 (Wickenden 等人, Molecular

20 Pharmacology 2000, 58, 591-600) - 并且通过相似机理起作用的其它物质可能具有相似的应用。

还已经报道了 KCNQ 2 和 3 通道在神经性疼痛模型中被上调

25 (Wickenden 等人, Society for Neuroscience Abstracts 2002, 454.7)，并且已经假设钾通道调节剂在神经性疼痛和癫痫中都有效 (Schroder 等人, Neuropharmacology 2001, 40, 888-898)。

还已经表明瑞替加滨在神经性疼痛动物模型中是有益的 (Blackburn-Munro 和 Jensen European Journal of Pharmacology

30 2003, 460, 109-116)，并且因此暗示 KCNQ 通道开放剂将可用于治疗包括神经性疼痛在内的疼痛病症。

据报道，KCNQ 通道 mRNA 局限于脑和与疼痛有关的其它中枢神经

系统区域中 (Goldstein 等人, Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8)。

除在神经性疼痛中的作用外, KCNQ 2-5 的 mRNA 在三叉神经和背根神经节以及在三叉神经核尾部中的表达意味着这些通道的开放剂还可以影响偏头痛性疼痛的感觉处理 (Goldstein 等人, Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.8)。

最新报道证明除 KCNQ2 的 mRNA 外, 在星形胶质细胞和神经胶质细胞中还表达 KCNQ3 和 5 的 mRNA。因此, KCNQ 2、3 和 5 通道可帮助调节 CNS 中的突触活性并有助于 KCNQ 通道开放剂的神经保护作用 (Noda 等人, Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53.9)。

因为已经表明瑞替加滨可预防大鼠红藻氨酸诱导的癫痫状态后缘神经变性和细胞凋亡标记的表达, 因此, 瑞替加滨和其它 KCNQ 调节剂可表现出保护不出现癫痫的神经变性方面情况的作用 (Ebert 等人, Epilepsia 2002, 43 Suppl 5, 86-95)。其与预防患者癫痫的进程有关, 即是抗-致癫痫的。还已经表明瑞替加滨延迟了另一种癫痫发展模型——大鼠海马兴奋的进程 (Tober 等人, European Journal Of Pharmacology 1996, 303, 163-169)。

因此, 表明瑞替加滨和其它 KCNQ 调节剂的这些性质可防止神经元过度活化所诱导的神经元损害, 并且可用于治疗神经变性疾病、和缓解癫痫患者的疾病 (或是抗致癫痫的)。

已知在临床中用抗惊厥化合物如苯并二氮杂革类和氯甲噻唑来治疗酒精戒断综合征并且已知其它抗惊厥化合物例如加巴喷丁在这种综合征的动物模型中十分有效 (Watson 等人, Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375), 因此, 预期其它抗惊厥化合物如 KCNQ 开放剂在这种情况下是有效的。

在与焦虑和情感行为如双相型障碍有关的脑区域例如海马和扁桃体中发现了 KCNQ 2 和 3 子单元的 mRNA (Saganich 等人, Journal of Neuroscience 2001, 21, 4609-4624), 据报道, 瑞替加滨在一些焦虑样行为动物模型中是有效的 (Hartz 等人, Journal of Psychopharmacology 2003, 17 suppl 3, A28, B16), 并且在双相型障碍的治疗中使用了临床所用的其它抗惊厥化合物。

WO 200196540 公开了通过表达 KCNQ2 和 KCNQ3 基因所形成的 M-电

流的调节剂用于失眠症的应用，而 WO 2001092526 公开了可以用 KCNQ5 调节剂来治疗睡眠病症。

5 W001/022953 描述了瑞替加滨用于预防和治疗神经性疼痛如异常性疼痛、痛觉过敏性疼痛、幻痛、与糖尿病性神经病有关的神经性疼痛和与偏头痛有关的神经性疼痛的应用。

10 W002/049628 描述了瑞替加滨用于预防、治疗、抑制和改善焦虑障碍如焦虑、泛化性焦虑症、恐慌性焦虑、强迫症、社交恐怖症、行为性焦虑(performance anxiety)、创伤后精神紧张性障碍、急性应激反应、适应性障碍、疑病障碍、离别焦虑障碍、广场恐怖症和特异恐怖的应用。

15 W097/15300 描述了瑞替加滨用于治疗神经变性病症如阿耳茨海默氏病；亨廷顿舞蹈病；硬化症如多发性硬化和肌萎缩性侧索硬化；Creutzfeld-Jacob 病；帕金森氏病；AIDS 或风疹病毒、疱疹病毒、包柔氏螺旋体属和未知的病原体感染诱导的脑病；创伤诱导的神经变性；神经元兴奋过度状态如在药物戒断或中毒中的状态；外周神经系统的神经变性疾病如多神经病和多神经炎(polyneuritides)的应用。

因此，十分需要是有效的 KCNQ 族钾通道开放剂的新化合物。

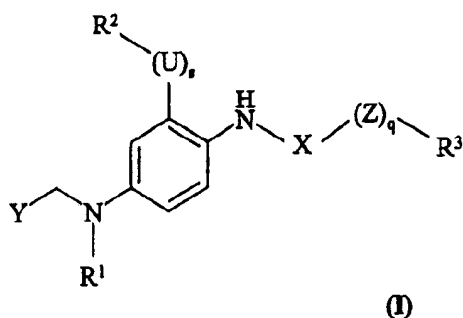
20 还需要相对于已知的是 KCNQ 族钾通道开放剂的化合物，如瑞替加滨而言具有改善的性质的新化合物。希望对一种或多种下面的参数进行改善：半衰期、清除率、选择性、与其它药物治疗的相互作用、生物利用度、效力、配制性(formulability)、化学稳定性、代谢稳定性、膜渗透性、溶解度和治疗指数。该类参数的改善可导致诸如下面方面的改善：

- 25 ○通过降低一天所需剂量的数目而改善给药方案，
- 易于将许多药物给药于患者，
- 降低副作用，
- 扩大治疗指数，
- 改善耐受性或
- 改善顺应性。

30 本发明的概述

本发明的一个目的是提供是有效的 KCNQ 族钾通道开放剂的新型化合物。

本发明的化合物是通式 I 的被取代的苯胺衍生物或其盐

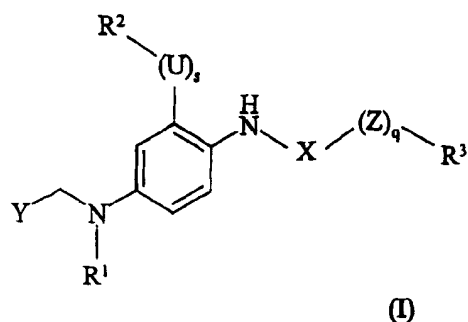


其中 Y、U、X、Z、s、q、R¹、R² 和 R³ 的定义如下所述。

5 本发明还涉及包含一种或多种式 I 的化合物的药物组合物以及其应用。

本发明的详细描述

因此，本发明涉及通式 I 的被取代的对-二氨基苯衍生物或其盐



其中 s 是 0 或 1;

10 U 是 O、S、SO₂、SO₂NR¹¹、CO-O 或 CO-NR¹¹; 其中

R¹¹ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基; 或

R² 和 R¹¹ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 页饱和或不饱和的环;

15 q 是 0 或 1;

X 是 CO 或 SO₂; 前提是当 X 是 SO₂ 时 q 是 0;

Z 是 O 或 S;

20 R¹ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-

C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基;

R^2 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基和 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基;

其中 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基, 或

R^{10} 和 $R^{10'}$ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环;

前提是当 R^2 是卤素或氟基是, s 是 0; 和

前提是当 s 是 1 和 R^2 是氮原子或酰基时 U 是 0 或 S ;

R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-杂环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-杂环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{1-6} -

烷(链烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-
 烷(链烯/炔)氧基-羰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)氧基-羰
 基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-羰
 基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链
 5 烯)基、羟基-杂环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯
 /炔)基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₁₋₆-烷(链
 烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环
 烷(链烯)基、卤代-杂环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷
 (链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₁₋₆-
 10 烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-Ar、卤
 代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-Ar、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)
 基-Ar、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-Ar、氧基-C₁₋₆-
 烷(链烯/炔)基、氧基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、氧基-杂环烷(链烯)基、
 氧基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)
 15 基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、氧基 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、
 酰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、酰基-杂环烷(链
 烯)基、酰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基-C₁₋₆-烷(链
 烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、酰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)
 基、NR¹²R^{12'}、任选地被取代的 NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、任选地被
 20 取代的 NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-环烷(链烯)基、任选地被取代的 NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-环烷
 (链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基；其中

R¹²和R^{12'}独立地选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、
 C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、
 Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-
 25 杂环烷(链烯)基、Ar-氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-氧基-C₃₋₈-环烷(链
 烯)基、Ar-氧基 C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-氧基-杂
 环烷(链烯)基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、
 羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)
 基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/
 30 炔)基、氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氧基-C₃₋₈-环烷(链烯)基和氧基-C₃₋₈-
 环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基，或

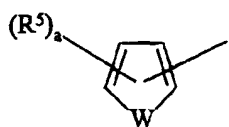
R¹²和R^{12'}和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含1、2或

3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环;

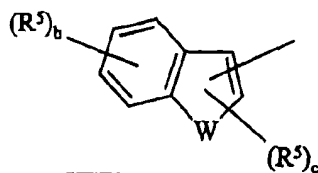
前提是当 R^3 是 $NR^{12}R^{12'}$ 时, q 是 0;

和

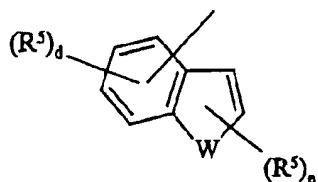
Y 表示式 XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXXXXI 或 XXXXII 的
5 基团:



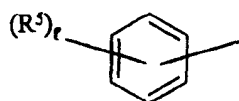
XXIV



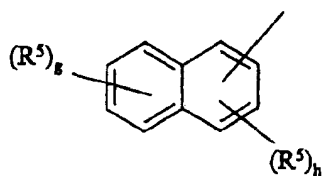
XXV



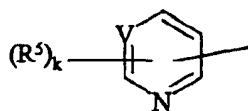
XXVI



XXVII

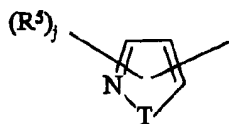


XXVIII



XXXXXI

或



XXXXII

其中

该线表示一种将 Y 所示的基团连接到该碳原子上的键;

W 是 O 或 S;

V 是 N、C 或 CH;

T 是 N、NH 或 O;

a 是 0、1、2 或 3;

b 是 0、1、2、3 或 4;

5 c 是 0 或 1;

d 是 0、1、2 或 3;

e 是 0、1 或 2;

f 是 0、1、2、3、4 或 5;

g 是 0、1、2、3 或 4;

10 h 是 0、1、2 或 3;

j 是 0、1 或 2;

k 是 0、1、2 或 3; 和

各 R^5 独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基羰基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、-CO-NR⁶R^{6'}、氰基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、NR⁷R^{7'}、S-R⁸和 SO₂R⁸, 或者

25 两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种包含一个或两个杂原子的 5-8 员环;

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar;

30 R^7 和 $R^{7'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基-Ar 和酰基; 或

R^7 和 $R^{7'}$ 与该氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 元饱和或不饱和的环；和

R^8 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar 和 $-NR^9R^{9'}$ ；其中

5 R^9 和 $R^{9'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基。

在本发明的一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 的式 I 的化合物。

10 在本发明的另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 0 的式 I 的化合物。

在本发明的另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 和 U 是 0 的式 I 的化合物。

在本发明的另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 和 U 是 S 的式 I 的化合物。

15 在本发明的另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 和 U 是 SO_2 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 和 U 是 SO_2NR^{11} 的式 I 的化合物。在该类化合物中， SO_2NR^{11} 的硫原子被连接到式 I 的苯环上，而氮原子被连接到 R^2 上。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 和 U 是 $CO-O$ 的式 I 的化合物。在该类化合物中， $CO-O$ 的羰基被连接到式 I 的苯环，而氧原子被连接到 R^2 上。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1 和 U 是 $CO-NR^{11}$ 的式 I 的化合物。在该类化合物中， $CO-NR^{11}$ 的羰基被连接到式 I 的苯环上，而氮原子被连接到 R^2 上。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^{11} 是氢原子的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 CO 的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 SO_2 的式 I 的化合物，前提是当 X 是 SO_2 时， q 是 0。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 q 是 0 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 q 是 1 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 q 是 1 和 Z 是 0 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 q 是 1 和 Z 是 S 的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1 和 Z 是 0 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1 和 Z 是 S 的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 X 是 CO 和 q 是 0 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 X 是 SO_2 和 q 是 0 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^1 选自酰基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基-
15 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

20 本发明的一个实施方案涉及其中 R^1 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的通式 I 的化合物。

本发明的一个优选实施方案涉及其中 R^1 选自氢和 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中, 本发明涉及中 R^1 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基, 典型地是 C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^1 是氢原子的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^2 选自氢、酰基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基和 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基-

C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物; 其中

R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基, 或 R^{10} 和 $R^{10'}$ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 元饱和或不饱和的环;

前提是当 s 是 1 和 R^2 是氢原子或酰基时, U 是 0 或 S。

当 R^2 表示 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基或 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基时, 该氮原子通过 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基或 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基被连接到该分子的剩余部分上。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^2 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和氰基的式 I 的化合物;

前提是当 R^2 是卤素或氰基时 s 是 0; 和

前提是当 s 是 1 和 R^2 是氢原子时 U 是 0 或 S。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^2 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和氰基的式 I 的化合物;

前提是当 R^2 是卤素或氰基时, s 是 0; 和

前提是当 s 是 1 和 R^2 是氢原子时 U 是 0 或 S。

在一个优选的实施方案中, 本发明涉及其中 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤素和氰基的式 I 的化合物;

前提是当 R^2 是卤素或氰基是, s 是 0。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^2 是氢原子的式 I 的化合

物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 不是氢原子的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是 C_{3-8} -环烷(链烯)基，典型地是 C_{3-6} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是 Ar 的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 不是 Ar 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基，典型地是 $Ar-C_{1-3}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是卤素原子，典型地是氯原子、溴原子或碘原子的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基，典型地是卤代- C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R^2 不是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基，典型地不是卤代- C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^2 是氰基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地选自氢和 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1, U 是 0 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基、 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基和卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1, U 是 0 和 R^2 选自 C_{1-6} -

烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基和卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 O 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 S 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基和 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 S 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 S 和 R^2 选自 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 0 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 Ar , 卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和氰基的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 0 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 Ar , 卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和氰基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 0 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤素和氰基的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 $CO-O$ 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 $CO-O$ 和 R^2 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 $CO-NR^{11}$, R^{11} 是氢原子和 R^2 不是 C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和 Ar 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 s 是 1, U 是 $CO-NR^{11}$ 和 R^2 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -

$_6$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 s 是 1, U 是 $CO-NR^{11}$ 和 R^2 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^{11} 是氢原子。

- 5 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 选自杂环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基杂环烷(链烯)基、 Ar -杂环烷(链烯)基、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基杂环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、卤代-杂环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氟基-杂环烷(链烯)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基-杂环烷(链烯)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、 $NR^{12}R^{12'}$ 的式 I 的化合物; 其中

- R^{12} 和 $R^{12'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 Ar 、 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基、 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 Ar -杂环烷(链烯)基、 Ar -氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 Ar -氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 Ar -氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 Ar -氧基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基, 或

- R^{12} 和 $R^{12'}$ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环;

前提是当 R^3 是 $NR^{12}R^{12'}$ 时, q 是 0。

当 R^3 表示 $NR^{12}R^{12'}-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 $NR^{12}R^{12'}-C_{3-8}$ -环烷(链烯)

基或 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基时,氮原子通过 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基或 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{6} -烷(链烯/炔)基被连接到该 X-(Z) p 基上。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ 、任选地被取代的 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、任选地被取代的 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基和任选地被取代的 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ 、任选地被取代的 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、和任选地被取代的 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在一个优选的实施方案中,本发明涉及其中 R^3 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基,典型地是 C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 Ar 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是杂环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 不是杂环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 不是杂环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 不是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar 的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 不是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及其中 R^3 是 $NR^{12}R^{12'}$ 的式 I 的化合

物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 不是 $NR^{12}R^{12'}$ 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 是任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 不同于任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 是任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 不同于任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 是任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^3 不同于任选地被取代的 $NR^{12}R^{12'}-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 独立地选自 Ar-杂环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基，或

R^{12} 和 $R^{12'}$ 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 元饱和或不饱和的环；

前提是当 R^3 是 $NR^{12}R^{12'}$ 时， q 是 0

的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 独立地选自氢、

C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 中至少一个是氢原子的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 中至少一个是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 R^{12} 和 $R^{12'}$ 中至少一个是 Ar 的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1, Z 是 0 和 R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、
15 卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1, Z 是 0 和 R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1, Z 是 0 和 R^3 不是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1, Z 是 0 和 R^3 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基,典型地是 C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中,本发明涉及其中 X 是 CO, q 是 1, Z 是 S 和 R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的

化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 CO，q 是 1，Z 是 S 和 R³ 选自 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基和 Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 CO，q 是 1，Z 是 S 和 R³ 是 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 CO，q 是 0，R³ 选自 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基、Ar、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-羰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)氧基-羰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-羰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-Ar、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-Ar、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-Ar、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-Ar、NR¹²R^{12'}、任选地被取代的 NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、和任选地被取代的 NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 CO，q 是 0，R³ 选自 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、杂环烷(链烯)基、Ar、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-羰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-Ar、NR¹²R^{12'}、任选地被取代的 NR¹²R^{12'}-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、和任选地被取代的 NR¹²R^{12'}-C₃₋₈-环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 SO₂，q 是 0 和 R³ 选自 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 SO₂，q 是 0 和 R³ 选自 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基和 Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及其中 R³ 是 Ar 和 q 是 1 的式 I 的化合物。

5 在一个优选的实施方案中，本发明涉及其中 R³ 是 Ar 和 q 是 0 的式 I 的化合物。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及其中当 q 是 0 时 R³ 不是 Ar 的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 Y 是式 XXIV、XXV、XXVII、XXXXI 或 XXXXII 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 Y 是式 XXIV 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 Y 是式 XXV 的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 Y 是式 XXVII 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 Y 是式 XXXXI 的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 Y 是式 XXXXII 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 W 是氧原子的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 W 是硫原子的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 V 是氮原子的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 V 是 CH 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 T 是氮原子的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 T 是氧原子的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中各 R⁵ 独立地选自 Ar-氧基-

C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基、 $-CO-NR^6R^6'$ 、氰基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基和氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中,本发明涉及其中各 R^5 独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基杂环烷(链烯)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、Ar-氧基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 NR^7R^7' 、 $S-R^8$ 和 SO_2R^8 , 或两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个杂原子的 5-8 员环的式 I 的化合物。

15 当 R^5 表示 $NR^7R^7'-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 $NR^7R^7'-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基或 $NR^7R^7'-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基时,该氮原子通过 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基或 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基被连接到该分子的剩余部分上。

20 在另一个实施方案中,本发明涉及其中各 R^5 独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、卤素、 $-NR^7R^7'$ 、 $-S-R^8$ 和 $-SO_2R^8$, 或两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个杂原子的 5-8 员环的式 I 的化合物。

25 在一个优选的实施方案中,本发明涉及其中各 R^5 独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、Ar-氧基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 NR^7R^7' 、 $S-R^8$ 和 SO_2R^8 , 或两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个杂原子的 5-8 员环的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 Ar 的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 $Ar-C_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 $Ar-C_{3-8}$ -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 Ar -氧基的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 Ar -氧基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是卤素原子的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 $NR^7R^{7'}$ 的式 I 的化合物。

20 在另一个实施方案中,本发明涉及其中没有 R^5 是 $NR^7R^{7'}$ 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 $S-R^8$ 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及其中一个 R^5 是 SO_2R^8 的式 I 的化合物。

25 在另一个实施方案中,本发明涉及其中两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个杂原子的 5-8 员环的式 I 的化合物。

30 在一个优选的实施方案中,本发明涉及其中两个毗邻的 R^5 一起形成 $-(CH_2)_{n'}-CH_2-$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_{m'}$ 、 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{p'}$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{n'}-O-$ 、 $-O-(CH_2)_{m'}$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_{p'}$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{n'}-S-$ 、 $-S-(CH_2)_{m'}$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-S-(CH_2)_{p'}$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{n'}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{m'}$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-NH-(CH_2)_{p'}$ 、 $-NH-$ 、

-CH=CH-NH-、-O-(CH₂)_{m'}-NH-、-CH₂-O-(CH₂)_{p'}-NH-或-O-(CH₂)_{p'}-NH-CH₂-、-S-(CH₂)_{m'}-NH-、-N=CH-NH-、-N=CH-O-或-N=CH-S-的式 I 的化合物，其中 m' 是 1、2 或 3，n' 是 2、3 或 4 和 p' 是 1 或 2。

5 在另一个实施方案中，本发明涉及其中两个毗邻的 R⁵ 一起形成-CH₂-O-CH₂-的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中两个毗邻的 R⁵ 一起形成-CH=CH-CH=CH-的式 I 的化合物。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R⁷ 和 R^{7'} 独立地选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基和 C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R⁷ 和 R^{7'} 独立地选自氢和 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及 R⁷ 和 R^{7'} 中的一个 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基，典型地是 C₁₋₃-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

15 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R⁷ 和 R^{7'} 都是 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基，典型地是 C₁₋₃-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 R⁸ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基和 Ar 的式 I 的化合物。

20 在一个优选的实施方案中，本发明涉其中 R⁸ 选自 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基和 Ar 的式 I 的化合物。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及其中 R⁸ 是 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的式 I 的化合物。

25 在一个优选的实施方案中，本发明涉及其中 R⁸ 是 Ar 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 SO₂，q 是 0 和 R³ 是 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基，前提是 R³ 不同于甲基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 q 是 0，R³ 是甲基和 X 不同于 SO₂ 的式 I 的化合物。

30 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 SO₂，s 是 1 和 U 不同于 0 的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1，U 是 0 和 X 不同于

SO₂的式 I 的化合物。

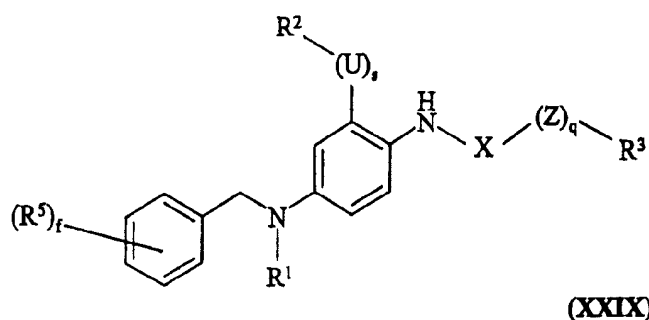
在另一个实施方案中，本发明涉及其中 X 是 CO，q 是 0 和 R³ 是 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基，前提是 R³ 不同于甲基的式 I 的化合物。

5 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1，U 不同于 0，X 是 CO，q 是 0 和 R³ 是甲基的式 I 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 s 是 1，U 是 0，X 是 CO，q 是 0 和 R³ 是 C₁₋₆-烷(链烯/炔)基，前提是 R³ 不同于甲基的式 I 的化合物。

10 本发明化合物的分子量可以随着化合物的不同而不同。式 I 化合物的分子量一般高于 200 并小于 600，并且更一般地高于 250 并小于 550。

本发明的一个方面涉及通式 XXIX 的化合物及其盐：



15 其中 f、s、q、U、X、Z、R¹、R²、R³ 和 R⁵ 的定义如上所述，f、s、q、U、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹² 和 R^{12'} 中的任何一个相应地具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXIX 的实施方案。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 f 是 0 的通式 XXIX 的化合物。

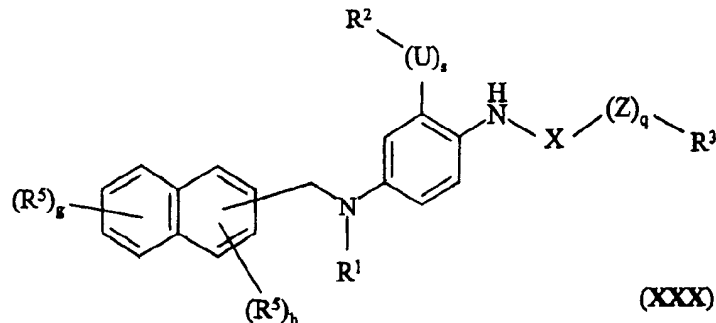
在另一个实施方案中，本发明涉及被一个取代基 R⁵ 取代的，如在邻-、间-或对-位上被取代的通式 XXIX 的化合物。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及被两个独立进行选择的 R⁵ 取代基取代的，如在邻-和对-位被取代、在间-和对-位被取代和在邻-和间-位被取代的通式 XXIX 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及被三个独立选择的 R⁵ 取代基取

代的通式 XXIX 的化合物。

本发明另一方面涉及通式 XXX 的化合物或其盐：



- 5 其中 g 、 h 、 s 、 q 、 U 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的定义如上所述， g 、 h 、 s 、 q 、 U 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^6' 、 R^7 、 R^7' 、 R^8 、 R^9 、 R^9' 、 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} 、 R^{12} 和 $R^{12'}$ 中的任何一个相应地具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXX 的实施方案。

10 在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到萘基的 1 位上的通式 XXX 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到萘基的 2 位上的通式 XXX 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 g 是 0、1、2 或 3，典型地是 0、1 或 2 的通式 XXX 的化合物。

15 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 h 是 0、1 或 2，典型地是 0 或 1 的通式 XXX 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 g 和 h 都是 0 的通式 XXX 的化合物。

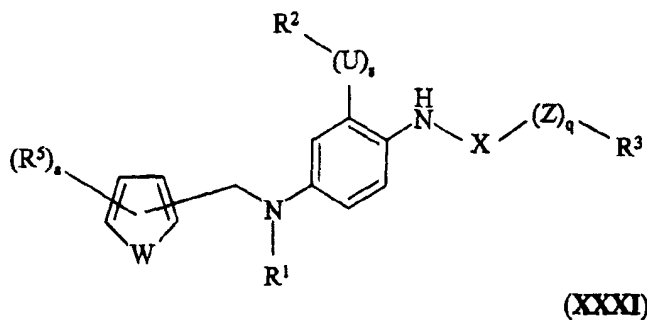
20 在另一个实施方案中，本发明涉及被一个取代基 R^5 取代的通式 XXX 的化合物，在其一个特定方面， g 是 0 和 h 是 1 并且在其另一个特定方面， g 是 1 和 h 是 0。

在另一个实施方案中，本发明涉及被两个独立选择的 R^5 取代基取代的通式 XXX 的化合物，在其一个特定方面， g 是 0 和 h 是 2，在其另一个特定方面， g 是 1 和 h 是 1 并且在其另一个方面， g 是 2 和 h 是 0。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及被三个独立进行选择的 R^5 取代基取代的通式 XXX 的化合物，在其一个特定方面， g 是 0 和 h 是 3，在

其另一个特定方面，g 是 1 和 h 是 2，在其另一个方面 g 是 2 和 h 是 1 并且在其另一个方面，g 是 3 和 h 是 0。

本发明另一方面涉及通式 XXXI 的化合物或其盐：



5

其中 a、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³、和 R⁵ 的定义如上所述，a、s、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁶'、R⁷、R⁷'、R⁸、R⁹、R⁹'、R¹⁰、R¹⁰'、R¹¹、R¹² 和 R¹²' 中的任何一个相应地具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXXI 的实施方案。

10 在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 2 位上的通式 XXXI 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 3 位上的通式 XXXI 的化合物。

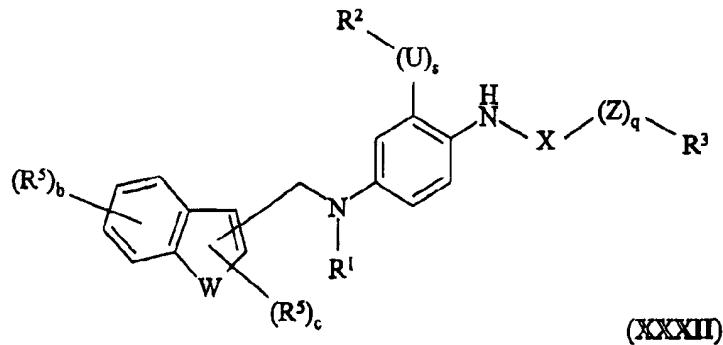
15 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 a 是 0、1 或 2 的通式 XXXI 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 a 是 0 的通式 XXXI 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及被一个取代基 R⁵ 取代的通式 XXXI 的化合物。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及被两个独立进行选择的 R⁵ 取代基取代的通式 XXXI 的化合物。

本发明另一方面涉及通式 XXXII 的化合物或其盐：



其中 b 、 c 、 s 、 q 、 U 、 W 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的定义如上所述， b 、 c 、 s 、 q 、 U 、 W 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^6 、 R^7 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{12} 中的任何一个相应地具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXXII 的实施方案。

在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 2 位上的通式 XXXII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团的 3 位上的通式 XXXII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 b 是 0、1、2 或 3，典型地是 0、1 或 2 的通式 XXXII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 c 是 0 或 1，典型地是 0 的通式 XXXII 的化合物。

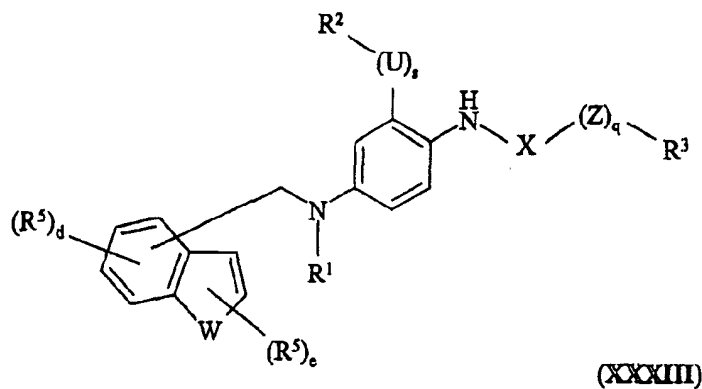
在另一个实施方案中，本发明涉及其中 b 和 c 都是 0 的通式 XXXII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及被一个取代基 R^5 取代的通式 XXXII 的化合物，在其一个方面， b 是 0 和 c 是 1 并且在其另一个方面， b 是 1 和 c 是 0。

在另一个实施方案中，本发明涉及被两个独立进行选择的 R^5 取代基取代的通式 XXXII 的化合物，在其一个方面， b 是 1 和 c 是 1 并且在其另一个方面， b 是 2 和 c 是 0。

在另一个实施方案中，本发明涉及被三个独立进行选择的 R^5 取代基取代的通式 XXXII 的化合物，在其一个方面， b 是 2 和 c 是 1 并且在其另一个方面， b 是 3 和 c 是 0。

本发明另一方面涉及通式 XXXIII 的化合物或其盐：



其中 d 、 e 、 s 、 q 、 U 、 W 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的定义如上所述， d 、 e 、 s 、 q 、 U 、 W 、 X 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^6' 、 R^7 、 R^7' 、 R^8 、 R^9 、 R^9' 、 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 R^{11} 、 R^{12} 和 $R^{12'}$ 中的任何一个相应地具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXXIII 的方案。

在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 4 位上的通式 XXXIII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 5 位上的通式 XXXIII 的化合物。

10 在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 6 位上的通式 XXXIII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到该杂芳族基团 7 位上的通式 XXXIII 的化合物。

15 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 d 是 0、1 或 2，典型地是 0 或 1 通式 XXXIII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 e 是 0、1 或 2 的通式 XXXIII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 d 和 e 都是 0 的通式 XXXIII 的化合物。

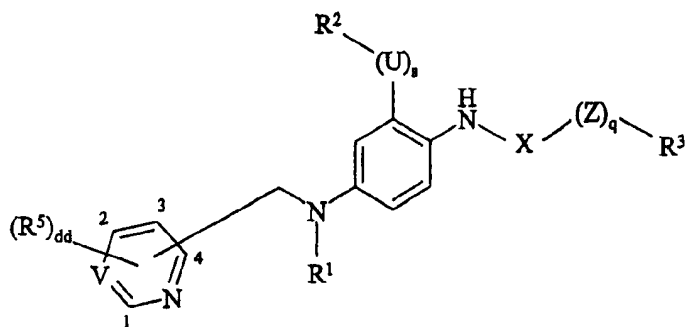
20 在另一个实施方案中，本发明涉及被一个取代基 R^5 取代的通式 XXXIII 的化合物，在其一个特定方面， d 是 0 并且 e 是 1 和在其另一个特定方面， d 是 1 和 e 是 0。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及被两个独立选择的 R^5 取代基取代的通式 XXXIII 的化合物，在其一个特定方面， d 是 0 和 e 是 2，在其另一个特定方面， d 是 1 和 e 是 1 并且在其另一个方面， d 是 2 和 e

是 0。

在另一个实施方案中，本发明涉及被三个独立选择的 R^5 取代基取代的通式 XXXIII 的化合物，在其一个方面，d 是 1 和 e 是 2，在其另一个方面，d 是 2 和 e 是 1 并且在其另一个方面，d 是 3 和 e 是 0。

5 本发明另一方面涉及通式 XXXXIII 的化合物或其盐：



(XXXXIII)

其中 dd、s、q、U、V、X、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXXXIII 的实施方案。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 V 是氮原子通过亚甲基连接于其上的碳原子的通式 XXXIII 的化合物。

在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“1”的碳原子上的通式 XXXXIII 的化合物。

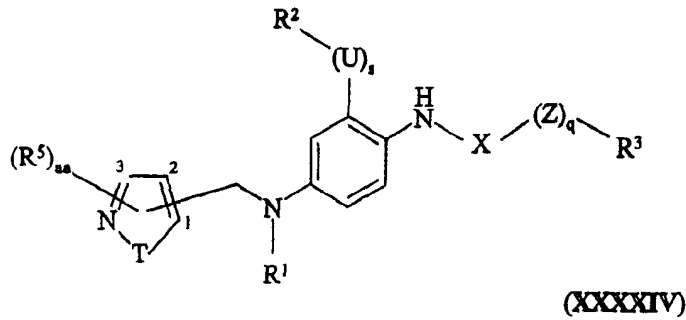
15 在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“2”的碳原子上的通式 XXXXIII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“3”的碳原子上的通式 XXXXIII 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“4”的碳原子上的通式 XXXXIII 的化合物。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及其中 dd 是 0、1 或 2，典型地是 0 或 1 的通式 XXXXIII 的化合物。在本发明的一个方面，dd 是 0。在本发明的另一个方面，dd 是 0。

本发明另一方面涉及通式 XXXXIV 的化合物或其盐：



其中 aa、s、q、T、U、X、Z、R¹、R²、R³和 R⁵具有式 I 下所定义的含义。式 I 涉及的任何实施方案也是式 XXXXIV 的化合物。

5 在一个实施方案中，本发明涉及其中 T 是氮原子通过亚甲基连接于其上的氮原子的通式 XXXXIV 的化合物。

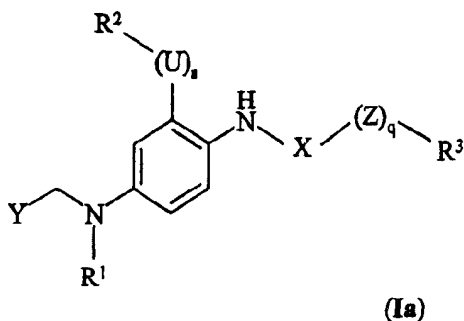
在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“1”的碳原子上的通式 XXXXIV 的化合物。

在一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“2”的碳原子上的通式 XXXXIV 的化合物。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及其中氮原子通过亚甲基被连接到被标为“3”的碳原子上的通式 XXXXIV 的化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及其中 aa 是 0、1 或 2 的通式 XXXI 的化合物。在一个实施方案中，aa 是 0。在另一个实施方案中，通式 XXXXIV 被一个取代基 R⁵所取代。在另一个实施方案中，通式 XXXI 的
15 化合物被两个独立选择的 R⁵取代基所取代。

在一个特定的实施方案中，本发明涉及通式 Ia 的被取代的对-二氨基苯衍生物或其盐



20 其中

s 是 0 或 1;

U 是 O、S、SO₂、SO₂NR¹¹、CO-O 或 CO-NR¹¹; 其中 R¹¹ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₆-烷(链烯/炔)基; 或 R² 和 R¹¹ 与该氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 元饱和或不饱和的环;

q 是 0 或 1;

X 是 CO 或 SO₂; 前提是当 X 是 SO₂ 时 q 是 0;

Z 是 O 或 S;

R¹ 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₁₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基和氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₆-烷(链烯/炔)基;

R² 选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、酰基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤素、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基、氰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、NR¹⁰R^{10'}-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、NR¹⁰R^{10'}-C₃₋₈-环烷(链烯)基和 NR¹⁰R^{10'}-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基; 其中 R¹⁰ 和 R^{10'} 独立地选自氢、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、羟基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基、卤代-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基和氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基, 或 R¹⁰ 和 R^{10'} 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 元饱和或不饱和的环;

前提是当 R² 是卤素或氰基时, s 是 0; 和

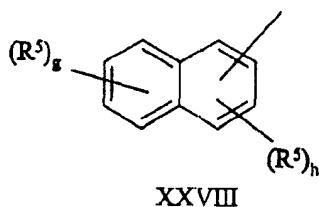
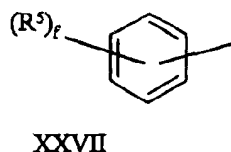
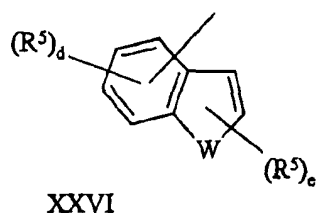
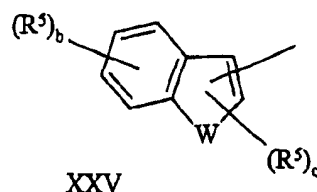
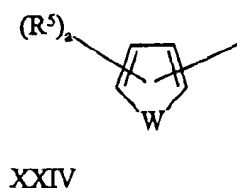
前提是当 s 是 1 和 R^2 是氢原子或酰基时, U 是 O 或 S。

R^3 选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar-杂环烷(链烯)基、Ar- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-杂环烷(链烯)基、Ar-氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羧基-杂环烷(链烯)基、羧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代-杂环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氧基-杂环烷(链烯)基、氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基-杂环烷(链烯)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、-NR¹²R^{12'}; 其中 R¹² 和 R^{12'} 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)

基、氰基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基和氰基-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基, 或 R¹² 和 R^{12'} 和其与之相连的氮原子一起形成一种任选地包含 1、2 或 3 个另外的杂原子的 5-8 员饱和或不饱和的环;

5 和

Y 表示式 XXIV、XXV、XXVI、XXVII 或 XXVIII 的基团:



其中

10 该线表示一种将 Y 所示的基团连接到该碳原子上的键;

W 是 O 或 S;

A 是 0、1、2 或 3;

b 是 0、1、2、3 或 4;

c 是 0 或 1;

15 d 是 0、1、2 或 3;

e 是 0、1 或 2;

f 是 0、1、2、3、4 或 5;

g 是 0、1、2、3 或 4；

h 是 0、1、2 或 3；和

各 R^5 独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基、卤素、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、-CO-NR⁶R^{6'}、氰基、氰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氰基 C_{3-8} -环烷(链烯)基、氰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、NR⁷R^{7'}、S-R⁸ 和 -SO₂R⁸，或者两个毗邻的 R^5 与该芳族基团一起形成一种包含一个或两个杂原子的 5-8 员环；

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 Ar；

R^7 和 $R^{7'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar 和酰基；和

R^8 选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、Ar 和 -NR⁹R^{9'}；其中 R^9 和 $R^{9'}$ 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基。

20 在一个实施方案中，优选下面列出的化合物以及其盐：

[4-[(苯并咪唑-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯；

[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯；

[4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯；

25 [2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸乙酯；

[4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯；

[4-(4-氯-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯；

30 [4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯；

[4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯；

- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;
 5 {2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯;
 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯;
 10 {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯;
 {2-氯-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
 {2-氯-4-(4-氯-苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 2-氯-4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 15 {4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
 20 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸乙酯;
 {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸甲酯;
 酯;
 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸异丙酯;
 酯;
 25 {4-[(4-氟-苄基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基)-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 30 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
 {2-甲氧基-4-[甲基-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基

甲酸丙酯;

[4-[(4-氟苄基)-(甲基)-氨基]-2-异丙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

[4-(3-氟苄基氨基)-2-甲氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

5 [4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

[2-甲氧基-4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸乙酯;

[4-(2,4-二氟苄基氨基)-2-甲氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

[2-环戊氧基-4-(4-甲氧基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;

10 [2-环戊氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;

[4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-苄乙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

[2-苄氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;

[2-苄氧基-4-(4-甲基硫烷基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;

[4-[(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-氨基]-2-环戊氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

15 [4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-异丙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

[2-苄氧基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;

[4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-2-异丙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;

20 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;

[4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;

[2-氟基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;

[4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苄基]-氨基甲酸丙酯;

25 [4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-2-甲基苄基]-氨基甲酸丙酯;

[2-甲基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;

[2-甲基-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;

30 [4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟苄基]-氨基甲酸乙酯;

[2-氟-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸乙酯;

- {2-氯-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氯苄基}-氨基甲酸丙酯;
- 5 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氯苄基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-氯-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}氨基甲酸乙酯;
- 10 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯;
- 15 {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯;
- 20 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- 25 {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯;
- 30 {4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯;

- [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 5 [2-氟基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-溴-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 10 [2-溴-4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-溴-4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-溴-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 15 [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-碘苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苄基氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 20 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 25 [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-(4-异丙基苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 30 [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-(4-二甲基氨基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;

- [4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-氟基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 5 [2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 10 [2-溴-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 N-[4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 15 N-[2-甲氧基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-丁酰胺;
 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-呋喃-2-基-苯基]-氨基甲酸
 丙酯;
 [2-呋喃-2-基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [5-(4-氟苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;
 20 [5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;
 [5-(4-异丙基苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2-苯基
 乙酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-3,3-二
 25 甲基丁酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-3-苯基
 丙酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-丁酰胺;
 戊酸 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-酰胺;
 30 环丙烷羧酸 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯
 基]-酰胺;
 环丁烷羧酸 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯

- 基)-酰胺;
 环戊烷羧酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-酰胺;
 基)-酰胺;
 环己烷羧酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-酰胺;
 5 基)-酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-乙酰胺;
 10 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;
 15 -苯基-乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-3-环己基丙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2,2-二甲基丙酰胺;
 20 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-苯氧基乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-苯基乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-3,3-二甲基丁酰胺;
 25 酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺;
 戊酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-酰胺;
 环丙烷羧酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-酰胺;
 环丁烷羧酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-酰胺;
 30 环戊烷羧酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-酰胺;
 环己烷羧酸(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-噻吩-2-基-

- 乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(4-氯苯基)-
 5 乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(4-氯苯基)-
 乙酰胺;
 10 2,3-二氯-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺;
 2,3-二氯-苯并咪唑-5-甲酸[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-3-环己基丙酰
 15 胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-2,2-
 二甲基丙酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-2-苯
 基乙酰胺;
 20 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-3,3-
 二甲基丁酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-3-苯
 基丙酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-丁酰
 25 胺;
 2,2,2-三氯-N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-
 苯基]-乙酰胺;
 环丙烷羧酸[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯
 基]-酰胺;
 30 环丁烷羧酸[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-
 J-酰胺;
 环戊烷羧酸[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯

- 基、-酰胺;
- 环己烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-酰胺;
- 5 N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}j-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-丙酰胺
- 酸甲酯;
- 10 2-(4-氯苯基)-N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-甲基)氨基]-2-甲基苯基}-2-(4-氯
- 15 苯基)-乙酰胺;
- N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-3-环己基丙酰胺;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 苯酯;
- 20 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸苄酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 异丁酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 25 丁酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸己酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 4-硝基苄酯;
- 30 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丁-3-烯酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸

丁-2-炔酯;

(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸

2,2-二甲基丙酯;

(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸

5 2-氯苄酯;

(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸

3-氯丙酯;

(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸

2-苄氧基乙酯;

10 3-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-1-甲基-1-丙基-脲;

1-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-3-(2-氯苯基)-脲;

15 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺; 和

N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺。

在另一个实施方案中, 优选下面列出的化合物以及其盐:

(4-[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯;

20 (4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸乙酯;

(4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基)-2-甲基苯基)-氨基甲酸乙酯;

(2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-氨基甲酸乙酯;

[4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基)-氨基甲酸乙酯;

25 [4-(4-氟-苄基氨基)-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯;

(4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯;

(4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯;

30 (4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯;

(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯;

(4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙

- 酯;
- (2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-氨基甲酸丙酯;
- 5 [4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [2-氯-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [2-氯-4-(4-氟-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 10 2-氯-4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-苯基)-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 15 [4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸甲酯;
- 酯;
- 20 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸异丙酯;
- 酯;
- [4-[(4-氟-苄基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 25 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-甲氧基-4-[甲基-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 30 [4-[(4-氟苄基)-(甲基)-氨基]-2-异丙氧基苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 酯;

- [4-(3-氟苄基氨基)-2-甲氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [2-甲氧基-4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 5 [4-(2,4-二氟苄基氨基)-2-甲氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [2-环戊氧基-4-(4-甲氧基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [2-环戊氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-苄乙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [2-苄氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 10 [2-苄氧基-4-(4-甲基硫烷基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [4-[(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-氨基]-2-环戊氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-异丙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [2-苄氧基-4-(3-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 15 [4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-2-异丙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;
 [4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-氟基-4-(4-异丙氧基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 20 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苄基]-氨基甲酸丙酯;
 [4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-2-甲基苄基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-甲基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;
 25 [2-甲基-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸丙酯;
 [4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [2-氟-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 30 [2-氟-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苄基]-氨基甲酸乙酯;
 [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氟苄基]-氨基甲酸丙

- 酯;
- {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 5 {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-氯-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 10 {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 15 {4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 20 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 25 {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 30 {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙

- 酯;
- {2-氟基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 酯;
- {2-溴-4-[(5-溴-噁吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸
- 5 丙酯;
- {2-溴-4-[(5-氟-噁吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-溴-4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-溴-4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 10 {2-溴-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 酯;
- [2-碘-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-碘苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [2-碘-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 15 [2-碘-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
- {2-碘-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苄基氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 酯;
- {4-[(5-溴-噁吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 20 {4-[(5-氟-噁吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 酯;
- {4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- {4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 25 {4-[(5-溴-噁吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 酯;
- {4-(4-异丙基苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- {2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 30 {4-(4-二甲基氨基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;
- 酯;
- {4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基}-氨基甲酸丙酯;

- [4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-氟基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 5 [2-溴-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [2-溴-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 10 N-[4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺;
 N-[2-甲氧基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-丁酰胺;
 15 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-呋喃-2-基-苯基]-氨基甲酸
 丙酯;
 [2-呋喃-2-基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯;
 [5-(4-氟苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;
 [5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;
 20 [5-(4-异丙基苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2-苯基
 乙酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-3,3-二
 甲基丁酰胺;
 25 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-3-苯基
 丙酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-丁酰
 胺;
 戊酸 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-酰
 30 胺;
 环丙烷羧酸 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯
 基]-酰胺;

- 环丁烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;
- 环戊烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺;
- 5 环己烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基-苯基]-酰胺};
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(3-甲
- 10 氧基-苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-甲
- 氧基-苯基)-乙酰胺;
- 15 N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-3-环己基丙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2,2-二甲基丙
- 20 酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-苯氧基乙酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-苯基乙酰胺;
- 25 N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-3,3-二甲基丁酰胺;
- N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-丁酰胺;
- 戊酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 环丙烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 30 环丙烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 环戊烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺;
- 环己烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰

胺;

N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-噻吩-2-基-乙酰胺;

5 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺;

N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(4-氯苯基)-乙酰胺;

N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺;

10 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-(4-氟苯基)-乙酰胺;

2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺;

15 2,3-二氢-苯并呋喃-5-甲酸[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]苯基]-酰胺;

N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-3-环己基丙酰胺;

N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基)-2,2-二甲基丙酰胺;

20 N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基)-2-苯基乙酰胺;

N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基)-3,3-二甲基丁酰胺;

25 N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基)-3-苯基丙酰胺;

N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基)-丁酰胺;

2,2,2-三氯-N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基)-乙酰胺;

30 环丙烷羧酸[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-酰胺;

环丁烷羧酸[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基]-酰胺;

- 基)-酰胺;
 环戊烷羧酸 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基)-酰胺;
 环己烷羧酸 [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基)-酰胺;
 5 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-2-噻吩-2-基-乙酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺;
 10 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-丙酰胺酸甲酯;
 2-(4-氯苯基)-N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-乙酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺;
 15 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-2-(4-氯苯基)-乙酰胺;
 N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-3-环己基丙酰胺;
 20 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸苯酯;
 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸苄酯;
 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸
 25 异丁酯;
 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸丁酯;
 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸己酯;
 30 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸4-硝基苄酯;
 [2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-氨基甲酸

- 丁-3-烯酯;
 (2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸
- 丁-2-炔基酯;
 (2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸
- 5 2,2-二甲基丙酯;
 (2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸
- 2-氯苄酯;
 (2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸
- 3-氯丙酯;
 10 (2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-氨基甲酸
- 2-苄氧基乙酯;
 3-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-1-甲基-
 1-丙基-脲;
 1-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-3-(2-氯
- 15 苯基)-脲;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2,2,2-
 三氟乙酰胺;
 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2,2,2-三氟乙
 酰胺;
- 20 N-[5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-4'-二甲基氨基-联苯-2-
 基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺;
 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2-(4-氯
 苯基)-乙酰胺;
- [4-(3-氯-4-三氟甲基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 25 2-(4-氟苯基)-N-[2-甲基-4-[(6-对-甲苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨
 基]-苯基]-乙酰胺;
- N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-丁酰胺;
- 2-(4-氟苯基)-N-[2-甲基-4-[(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)-氨
 基]-苯基]-乙酰胺;
- 30 戊酸[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基]-酰
 胺;
- 3,3-二甲基-N-[2-甲基-4-[(6-对-甲苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨

- 基]-苯基)-丁酰胺;
- [2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(4-氯苯基)-丙酰胺;
- 5 [4-(4-氯-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯;
- [4-[(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-喹啉-3-基-苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 10 [4-[(5-二甲基氨基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-2-氨基甲酸丙酯;
- 3,3-二甲基-N-(2-甲基-4-[(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺;
- N-(4-[[6-氯-(4-氟苯氧基)-吡啶-3-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-2-(4-氯苯基)-乙酰胺;
- 15 [2-苄氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-硫代氨基甲酸 S-乙酯;
- [2-环烷氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-硫代氨基甲酸 S-乙酯;
- 20 N-[4-[(6-氯吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-2-(4-氯苯基)-乙酰胺;
- [4-[(7-二甲基氨基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯;
- 1-[2-环戊氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-3-乙基-脲;
- 25 2-氨基-4-甲基-戊酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-酰胺;
- [4-[(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯;
- 2-氨基-4-甲基-戊酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-酰胺;
- 30 2-(4-氯苯基)-N-(2-甲基-4-[(4-甲基-2-苯基嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苯基)-乙酰胺;

- 3, 3-二甲基-N-(2-甲基-4-[(2-苯基嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-吡啶-3-基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 5 1-氨基-环丙烷羧酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-酰胺;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-吡啶-4-基-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-吡啶-1-基-乙酰胺;
- 10 N-(4-[[5-(4-氟苯氧基)-1, 3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-2, 2-二甲基丙酰胺;
- 2, 2-二甲基-N-(2-甲基-4-[(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基)-丙酰胺;
- 15 N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 4-[(3-甲基-4-丙氧基羰基氨基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯;
- 20 N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-吗啉-4-基-乙酰胺;
- 2, 2-二甲基-N-(2-甲基-4-[(3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基甲基)-氨基]-苯基)-丙酰胺;
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-氨基甲酸乙酯;
- 25 N-{4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-2-(4-氟苯基)-乙酰胺; 和
- {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-喹啉-5-基-苯基}-氨基甲酸乙酯。

根据一个实施方案, 本发明涉及一种包含一种或多种可药用载体或稀释剂和其中 s、q、U、X、Z、Y、R¹、R² 和 R³ 的定义如上所述, a、
30 b、c、d、e、f、g、h、s、q、U、X、Z、Y、W、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹² 和 R^{12'} 中的任何一项相应

地具有式 I 下所定义的含意的式 I 的化合物或其盐的药物组合物。因此，本发明的药物组合物可包含一种或多种式 I 的化合物或其盐，如一种式 I 的化合物或其盐；或两种式 I 的化合物或其盐；或三种式 I 的化合物或其盐。

- 5 根据一个实施方案，本发明涉及包含一种或多种可药用的载体或稀释剂和其中 f、s、q、U、X、Z、R¹、R²、R³和 R⁵的定义如上所述，f、s、q、U、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹²和 R^{12'}中的任何一项相应地具有式 XXIX 下所定义的含意的式 XXIX 的化合物的药物组合物。因此，本发明的药物组合物可包
- 10 含一种或多种式 XXIX 的化合物或其盐，如一种式 XXIX 的化合物或其盐；或两种式 XXIX 的化合物或其盐；或三种式 XXIX 的化合物或其盐。

- 根据一个实施方案，本发明涉及一种包含一种或多种可药用的载体或稀释剂和其中 g、h、s、q、U、X、Z、R¹、R²、R³和 R⁵的定义如上所述，g、h、s、q、U、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、
- 15 R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹²和 R^{12'}中的任何一项相应地具有式 XXX 下所定义的含意的式 XXX 的化合物的药物组合物。因此，本发明的药物组合物可包含一种或多种式 XXX 的化合物或其盐，如一种式 XXX 的化合物或其盐；或两种式 XXX 的化合物或其盐；或三种式 XXX 的化合物或其盐。

- 20 根据一个实施方案，本发明涉及一种包含一种或多种可药用的载体或稀释剂和其中 a、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³和 R⁵的定义如上所述，a、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹²和 R^{12'}中的任何一项相应地具有式 XXXI 下所定义的含意的式 XXXI 的化合物的药物组合物。因此，本发明的药
- 25 物组合物可包含一种或多种式 XXXI 的化合物或其盐，如一种式 XXXI 的化合物或其盐；或两种式 XXXI 的化合物或其盐；或三种式 XXXI 的化合物或其盐。

- 根据一个实施方案，本发明涉及一种包含一种或多种可药用的载体或稀释剂和其中 b、c、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³和 R⁵的定义
- 30 如上所述，b、c、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹²和 R^{12'}中的任何一项相应地具有式 XXXII 下所定义的含意的式 XXXII 的药物组合物。因此，本发明的药物组合

物可包含一种或多种式 XXXII 的化合物或其盐,如一种式 XXXII 的化合物或其盐;或两种式 XXXII 的化合物或其盐;或三种式 XXXII 的化合物或其盐。

5 根据一个实施方案,本发明涉及一种包含一种或多种可药用的载体或稀释剂和其中 d、e、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³和 R⁵的定义如上所述,d、e、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁶、R⁷、R⁷、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹²和 R^{12'}中的任何一项相应地具有式 XXXIII 下所定义的含义的式 XXXIII 的化合物的药物组合物。因此,本发明的药物组合物可包含一种或多种式 XXXIII 的化合物或其盐,如一种式
10 XXXIII 的化合物或其盐;或两种式 XXXIII 的化合物或其盐;或三种式 XXXIII 的化合物或其盐。

因此,本发明提供了一种用于口服或胃肠外给药的药物组合物,所说的药物组合物包含治疗有效量的至少一种式 I 或 XXIX 或 XXX 或 XXXI 或 XXXII 或 XXXIII 的化合物或其盐和一种或多种可药用的载体
15 或稀释剂。

在一个方面,本发明的化合物可以以唯一治疗有效化合物的形式被给药。

在另一个方面,本发明的化合物可以以联合疗法一部分的形式被给药,即本发明的化合物可以与具有例如抗-惊厥性的其它治疗有效的化合物联合给药。该类具有抗-惊厥性的其它化合物的作用可非限制性地包括对下面方面的作用:
20

- 离子通道如钠、钾、或钙通道
- 兴奋性氨基酸系统例如阻断或调控 NMDA 受体
- 抑制性神经递质系统例如增强 GABA 释放,或阻断 GABA-吸收或
25 ○膜稳定作用。

目前的抗-惊厥药非限制性地包括硫加宾、卡马西平、丙戊酸钠、拉莫三嗪、加巴喷丁、普加巴林、乙琥胺、左乙拉西坦、苯妥英、托吡酯、唑尼沙胺以及苯并二氮杂^革和巴比妥酸盐类的成员。

在一个方面,已经发现本发明的化合物对 KCNQ 族的钾通道,特别是 KCNQ2 子单元的钾通道有作用。
30

在一个实施方案中,本发明涉及一种或多种本发明的化合物在治疗方法中的应用。所预防、治疗或抑制的病症或情况是对钾通道 KCNQ

族钾离子通道的离子流量增加有响应的病症或情况。该类病症或情况优选地是中枢神经系统的病症或情况。

认为本发明的化合物可用于增加哺乳动物如人电压依赖性钾通道中的离子流量。

- 5 认为本发明的化合物可用于预防、治疗或抑制对钾通道如 KCNQ 族钾离子通道的离子流量增加有响应的病症或情况。该类病症或情况优选地是中枢神经系统的病症或情况。

- 因此，认为本发明的化合物可用于预防、治疗或抑制诸如如癫痫发作病症、神经性疼痛和偏头痛性头痛病症、焦虑障碍和神经变性病
- 10 症之类的病症或疾病。

因此，认为本发明的化合物可用于预防、治疗或抑制诸如惊厥、癫痫、焦虑障碍、神经性疼痛和神经变性病症之类的病症或情况。

因此，根据一个特定的实施方案，认为本发明的化合物可用于预防、治疗或抑制癫痫发作病症如惊厥、癫痫和癫痫持续状态。

- 15 在一个实施方案中，认为本发明的化合物可用于预防、治疗和抑制惊厥。

在另一个实施方案中，认为本发明的化合物可用于预防、治疗和抑制癫痫、痫症和癫痫性发作。

- 在另一个实施方案中，认为本发明的化合物可用于预防、治疗和
- 20 抑制焦虑障碍如焦虑和与恐慌发作有关的情况和疾病、广场恐怖症、与广场恐怖症有关的恐慌病症、与广场恐怖症无关的恐慌病症、无恐慌病症史的广场恐怖症、特异恐怖、社交恐怖症和其它特异恐怖、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、泛化性焦虑症、由于一般性医学情况造成的焦虑障碍、物质诱导的焦虑障碍、离别焦虑障碍、适
- 25 应性障碍、行为性焦虑、疑病障碍、由于一般性医学情况造成的焦虑障碍和物质诱导的焦虑障碍和未特定指明的焦虑障碍。

- 在另一个实施方案中，认为本发明的化合物可用于预防、治疗和抑制神经性疼痛和偏头痛性疼痛病症如异常性疼痛、痛觉过敏性疼痛、幻痛、与糖尿病性神经病有关的神经性疼痛和与偏头痛有关的神
- 30 经性 (neuropathic) 疼痛。

在另一个实施方案中，认为本发明的化合物可用于预防、治疗和抑制神经变性病症如阿耳茨海默氏病；亨廷顿舞蹈病；多发性硬化；

肌萎缩性侧索硬化; Creutzfeld-Jakob 病; 帕金森氏病; AIDS 或风疹病毒、疱疹病毒、包柔氏螺旋体属和未知病原体感染诱导的脑病; 创伤诱导的神经变性; 神经元兴奋过度状态如药物戒断或中毒中的状态; 和外周神经系统的神经变性疾病如多神经病和多神经炎 (polyneuritides).

在另一个实施方案中, 认为本发明的化合物可用于预防、治疗和抑制神经变性病症如阿耳茨海默氏病; 亨廷顿舞蹈病; 多发性硬化; 肌萎缩性侧索硬化; Creutzfeld-Jakob 病; 帕金森氏病; AIDS 或风疹病毒、疱疹病毒、包柔氏螺旋体属和未知的病原体感染诱导的脑病; 和创伤诱导的神经变性。

在另一个实施方案中, 认为本发明的化合物可用于预防、治疗和抑制神经元兴奋过度状态如药物戒断或中毒中的状态。

本发明提供了在一种或多种下面的试验中表现出作用的化合物:

● “通过 KCNQ2 通道的相对外向流量”

其是化合物对目标通道功效的度量

● “最大电休克”

其是通过电方法通过非特异性 CNS 刺激诱导的癫痫发作的度量

● “毛果芸香碱诱导的癫痫发作”

毛果芸香碱诱导的癫痫发作常常难以用许多现存的抗癫痫发作药来进行治疗并且从而反应了一种“耐药的癫痫发作”模型

● “电癫痫发作-阈值试验”和“化学癫痫发作-阈值试验”

这些模型测量了在其下开始癫痫发作的阈值, 因此, 其是探测这些化合物是否会延迟癫痫发作开始的模型。

○ “扁桃体兴奋”

用其作为疾病进展的度量, 与正常动物相比, 当动物接受进一步刺激时, 这种模型中的癫痫发作更严重。

根据本发明的一个特定方面, 该化合物具有 KCNQ2 活性, 在用下面所述的“通过 KCNQ2 通道的相对外向流量”试验进行测量时, 其具有小于 15000 nM 如小于 10000 nM 的 EC_{50} 。

根据本发明的一个特定方面, 该化合物具有 KCNQ2 活性, 在用下面所述的“通过 KCNQ2 通道的相对外向流量”试验进行测量时, 其具有小于 2000 nM 如小于 1500 nM 的 EC_{50} 。

根据本发明的另一个特定方面，该化合物具有 KCNQ2 活性，在下面所述的“通过 KCNQ2 通道的相对外向流量”试验进行测量时，其具有小于 200 nM 如小于 150 nM 的 EC_{50} 。

5 根据本发明的另一个特定方面，这些化合物在下面所述的“最大电休克”试验中具有小于 15 mg/kg 的 ED_{50} 。

根据本发明的另一个特定方案，这些化合物在下面所述的“最大电休克”试验中具有小于 5 mg/kg 的 ED_{50} 。

10 根据本发明的一个特定方面，这些化合物在下面所述的“电癫痫发作-阈值试验”和“化学癫痫发作-阈值试验”中具有小于 5 mg/kg 的 ED_{50} 。

一些化合物有很少的或者没有临床副作用。因此，在该化合物不需要的镇静、降温和共济失调作用的模型中对一些化合物进行了试验。

15 一些化合物具有抗惊厥功效和副作用如运动活性受损或共济失调作用如通过旋转杆上的行为测量所表现出的共济失调作用间的高治疗指数。这意味着预期这些化合物将可以被患者良好耐受，从而使得在观察到副作用之前可以使用高剂量。因此，预期对该治疗有良好的顺从性并且允许进行高剂量给药使得可以对使用其它药物将具有副作用的患者进行更有效的治疗。

20 定义

术语杂原子指的是氮、氧或硫原子。

卤素指的是氟、氯、溴或碘。

C_{1-6} -烷(链烯/炔)基和 C_{1-6} -(链烷/链烯/炔)基的表述指的是 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基。

25 术语 C_{1-6} -烷基指的是具有 1 至 6 个碳原子的支链或无支链的烷基，非限制性地包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和 2-甲基-1-丙基。

同样， C_{2-6} -链烯基和 C_{2-6} -炔基分别指定的是具有 2 至 6 个碳原子并分别包括一个双键和一个三键的该类基团，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、乙炔基、丙炔基和丁炔基。

30 C_{1-3} -烷(链烯/炔)基的表述指的是 C_{1-3} -烷基、 C_{2-3} -链烯基或 C_{2-3} -炔基。

术语 C_{1-3} -烷基指的是具有 1 至 3 个碳原子的支链或无支链的烷基，非限制性地包括甲基、乙基、1-丙基和 2-丙基。

同样， C_{2-3} -链烯基和 C_{2-3} -炔基分别指的是具有 2 至 3 个碳原子，分别包括一个双键和一个三键的该类基团，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、乙炔基和丙炔基。

C_{3-8} -环烷(链烯)基和 C_{3-8} -环(烷/链烯)基的表述指的是 C_{3-8} -环烷基-或环链烯基。

术语 C_{3-8} -环烷基指的是具有 3 至 8 个 C-原子的单环或二环碳环，非限制性地包括环丙基、环戊基、环己基等等。

C_{3-6} -环烷(链烯)基和 C_{3-6} -环(烷/链烯)基的表述指的是 C_{3-6} -环烷基-或环链烯基。

术语 C_{3-6} -环烷基指的是具有 3 至 6 个 C-原子的单环或二环的碳环，非限制性地包括环丙基、环戊基、环己基等等。

术语 C_{3-8} -环链烯基指的是具有 3 至 8 个 C-原子并包括一个双键的单环或二环碳环。

术语杂环烷(链烯)基指的是其中所说的环是由 5 至 8 个选自碳原子和杂原子的原子形成的环的单环或二环环系；前提是所说形成环的原子中的一个或两个是独立选择的杂原子。因此，术语杂环烷(链烯)基可能指的是其中所说的环是由 5 至 8 个选自 3-7 个碳原子和 1 或 2 个选自 N、S、或 O 的杂原子的原子形成的环的单环或二环环系。该类环系的实例有吗啉、吡咯烷、哌啶和哌嗪。

术语卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基，非限制性地包括三氟甲基。同样，卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基指的是被一个或多个卤素原子取代的 C_{3-8} -环烷(链烯)基，卤代-杂环烷(链烯)基指的是被一个或多个卤素原子取代的杂环烷(链烯)基。

术语 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被 $NR^{10}R^{10'}$ 取代的 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基； $NR^{12}R^{12'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被 $NR^{12}R^{12'}$ 取代的 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基；和 $NR^{7}R^{7'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被 $NR^{7}R^{7'}$ 取代的 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基。2-氨基-4-甲基-戊烷是该类基团的一个实例，该实例不是用于进行限制。

术语 $NR^{10}R^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基指的是被 $NR^{10}R^{10'}$ 取代的 C_{3-8} -环烷

(链烯)基; $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基指的是被 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ 取代的 C_{3-8} -环烷(链烯)基; 和 $\text{NR}^{7}\text{R}^{7'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基指的是被 $\text{NR}^{7}\text{R}^{7'}$ 取代的 C_{3-8} -环烷(链烯)基。1-氨基-环丙烷是该类基团的一个实例, 该实例不是用于进行限制。

- 5 术语 $\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被 $\text{NR}^{10}\text{R}^{10'}$ 取代的 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基; $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ 取代的 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基; 和 $\text{NR}^{7}\text{R}^{7'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基指的是被 $\text{NR}^{7}\text{R}^{7'}$ 取代的 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基。

- 10 当 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ - C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基中的任何一个任选地被取代时, C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基或 Ar 的取代基所取代。

- 这里所用的术语酰基指的是甲酰基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基羰基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基羰基、Ar-羰基、Ar- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基羰基或 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-羰基, 其中 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基和 Ar 的定义如上所述。

- 20 当两个取代基与氮原子一起形成一种 5-8 员饱和或不饱和的任选地包含一个另外的杂原子的环时, 则一种单环环系是由 5 至 8 个原子所形成的, 一个或两个所说的原子是选自 N、S、或 O 的杂原子。该类环系的实例有吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯、噁唑烷、噻唑烷、咪唑烷、氮杂环丁烷、 β -内酰胺、四唑和吡唑。

- 25 当两个毗邻的取代基和其与之相连的芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个另外的杂原子的 5-8 员环时, 则该环是由 5-8 个选自 3-8 个碳原子和 0-2 个选自 N、S、或 O 的杂原子的原子所形成的。该类两个毗邻的取代基可以一起形成: $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{m'}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{p'}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n'}$ -O-、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{m'}$ -O-、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p'}$ -O-、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n'}$ -S-、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{m'}$ -S-、 $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_{p'}$ -S-、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n'}$ -

NH-、-NH-(CH₂)_m、-NH-、-CH₂-NH-(CH₂)_p、-NH-、-CH=CH-NH-、-O-(CH₂)_m、-NH-、-CH₂-O-(CH₂)_p、-NH-或-O-(CH₂)_p、-NH-CH₂-、-S-(CH₂)_m、-NH-、-N=CH-NH-、-N=CH-O-或-N=CH-S-，其中 m 是 1、2 或 3，n 是 2、3 或 4 和 p 是 1 或 2。

- 5 术语 Ar 指的是任选地被取代的 5-10 个碳原子的芳族系统，其中 0、1、2、3 或 4 个碳原子可以被独立地选自 N、S、或 O 的杂原子所替换。该类 Ar 基团的实例有任选地被取代的苯基、任选地被取代的萘基 (naphthyl)、任选地被取代的喹啉、任选地被取代的吲哚、任选地被取代的吡啶、任选地被取代的嘧啶、任选地被取代的噁吩、任选地被取代的咪唑、任选地被取代的噻唑和任选地被取代的噁唑。该类
- 10 任选地被取代的 Ar 基可以被一个或多个独立地选自羟基、卤素、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、卤代-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基、C₃₋₈-烷(链烯/炔)氧基、酰基、硝基、氰基、-CO-NH-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、-CO-N(C₁₋₆-烷(链烯/炔)基)₂、-NH₂、-NH-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、N(C₁₋₆-烷(链烯/炔)基)₂、S-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、-SO₂N(C₁₋₆-烷(链烯/炔)基)₂ 和 -SO₂NH-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、SO₂-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基和 SO₂O-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基的取代基所取代；或两个毗邻的取代基可以与该芳族基团一起形成一种任选地包含一个或两个杂原子并且可以是饱和或不饱和的
- 20 5-8 员环。

- 术语 C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、Ar、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-杂环烷(链烯)基、Ar-C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基、C₂₋₆-链烯氧基、C₂₋₆-炔氧基、C₃₋₈-环烷(链烯)氧基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₃₋₈-环烷(链烯)氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-C₃₋₈-环烷(链烯)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-杂环烷(链烯)基、Ar 氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯/炔)氧基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、C₁₋₆-烷(链烯/炔)基羰基、C₃₋₈-烷(链烯)基羰基、Ar-羰基、Ar-C₁₋₆-烷(链烯)基羰基、C₃₋₈-环烷(链烯)基-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基羰基、-CO-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、S-C₁₋₆-烷(链烯/炔)基、
- 25
- 30

$\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基和 $\text{SO}_2\text{O-C}_{1-6}$ -烷(链烯/炔)基、 C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)氧基-羰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{3-8} -烷(链烯)基、
 5 酰基-杂环烷(链烯)基、酰基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、酰基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基-杂环烷(链烯)基、羟基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -环烷(链烯/炔)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、羟基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、
 10 卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代-杂环烷(链烯)基、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基、
 15 卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、卤代- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-Ar、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基-Ar、卤代-杂环烷(链烯)基-Ar、氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氧基-杂环烷(链烯)基、氧基- C_{3-8} -环烷(链烯)基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基- C_{3-8} -环烷(链烯)基、氧基- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基-杂环烷(链烯)基等等指的是其中 C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、 C_{2-6} -链烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-8} -环烷(链烯)基、杂环烷(链烯)基、Ar、氧基、卤代- C_{1-6} -烷(链烯/炔)基、卤代- C_{3-8} -氧基烷(链烯)基、卤代-杂环烷(链烯)基和酰基的定义如上所述之类的基团。

25 本发明的盐优选地是可药用的盐。该类盐包括可药用的酸加成盐、可药用的金属盐、铵盐和烷化铵盐。

本发明可药用的盐优选地是酸加成盐。本发明的酸加成盐优选地是本发明化合物与无毒的酸形成的可药用盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。

30 适宜无机酸的典型实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸等等。可以用本领域技术人员公知的方法来形成该类酸加成盐。可药用无机或有机酸加成盐的另外的实例包括在 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 (其在这里被引入作为参考) 中所列的可药用

盐。

适宜有机酸的典型实例包括醋酸、三氯醋酸、三氟醋酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、枸橼酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、苦杏仁酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、扑酸、葡萄糖酸、宁糠酸、天门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对-氨基苯甲酸、谷氨酸、二-亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、衣康酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、茶碱乙酸、以及 8-卤代茶碱，例如 8-溴茶碱等等。可药用的无机酸或有机酸加成盐的另外的实例包括 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 (其在这里被引入作为参考) 中所列的可药用盐。

金属盐的实例包括锂、钠、钾、镁盐等等。

铵盐和烷化铵盐的实例包括铵、甲基-、二甲基-、三甲基-、乙基-、羟基乙基-、二乙基-、正-丁基-、仲-丁基-、叔-丁基-、四甲基铵盐等等。

就可药用的酸加成盐而言，还有本发明化合物能形成的水合物。

本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心，在被分离时，任何光学异构体、纯或部分纯化的光学异构体其或外消旋混合物都被包括在本发明的范围内。

此外，当在分子中存在双键或完全饱和或部分饱和环系时，可以形成几何异构体。在分离时，本发明范围内包括任何几何异构体、纯或部分纯化的几何异构体或其混合物。同样，具有旋转受限键的分子可以形成几何异构体。其也被包括在本发明的范围内。

此外，一些本发明的化合物可以以不同的互变异构形式存在并且这些化合物能形成的任何互变异构形式也被包括在本发明的范围内。

本发明的化合物可以以未溶剂化形式以及具有溶剂如水、乙醇等等溶剂的溶剂化形式存在。对于本发明的目的而言，一般认为该溶剂化形式与未溶剂化形式等效。

一些本发明的化合物包含手性中心并且该类化合物以异构体(即对映异构体)形式存在。本发明包括所有该类异构体及其包括外消旋混合物在内的任何混合物。

可以用已知的方法，例如通过用光学活性酸对其非对映体盐进行分离并用碱进行处理从而释放该光学活性的胺化合物来对外消旋体形

式进行拆分。另一种将外消旋体拆分成光学对映体的方法是以使用光学活性基质的色谱为基础的。例如，还可以用 d-或 l-(酒石酸盐、苦杏仁酸盐或樟脑磺酸盐)盐分级结晶来将本发明外消旋的化合物拆分成其光学异构体。还可以通过形成非对映体衍生物来对本发明的化合物进行拆分。

可以用本领域技术人员公知的拆分光学异构体的另外的方法。该类方法包括 J. Jaques, A. Collet 和 S. Wilen 在“对映异构体、外消旋体、和拆分 (Enantiomers, Racemates, 和 Resolutions)”, John Wiley and Sons, 纽约 (1981) 中所讨论的这些方法。

还可以由光学活性起始材料来制备这些光学活性的化合物。

本发明还包括在给药时通过代谢过程进行化学转化，然后变成药理学活性物质的本发明化合物的前体药物。该类前体药物通常是通式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物的官能衍生物，其在体内可以容易地转化成式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物。在例如“前体药物设计 (Design of Prodrugs)”，H. Bundgaard 主编, Elsevier, 1985 中对选择和制备适宜前体药物衍生物的常规方法进行了描述。

本发明还包括本发明化合物的活性代谢物。

不管何时，在涉及式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物时，术语癫痫 (epilepsy 和 epilepsies) 包括在 International League Against epilepsy: 癫痫发作的临床修正方案和脑电图学分类 (Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of seizures), Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981 22 : 489-501 和 International League Against Epilepsy: 癫痫和痫症的分类修正方案 (Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes), Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1939 30(4): 389-399 中被称为癫痫、痫症和癫痫性发作中的任何一种。

不管何时，在涉及式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物时，术语焦虑障碍包括被称为恐慌发作、广场恐怖症、与广场恐

怖症有关的恐慌病症、与广场恐怖症无关的恐慌病症、无恐慌病症史的广场恐怖症、特异恐怖、社交恐怖症、强迫症、创伤后应激障碍、急性应激障碍、泛化性焦虑症、由于一般性医学情况造成的焦虑障碍、物质诱导的焦虑障碍、离别焦虑障碍、适应性障碍和 American
5 Psychiatric Association 精神病症的诊断和统计学手册(Diagnostic and statistical manual of mental disorders), 第4版, 1994:110-113、393-444和623-627定义的未特定说明的焦虑障碍的情况和疾病。

药物组合物

10 本发明的化合物通常是以其游离碱或可药用盐的形式被使用的。其典型实例如上所述。

如果需要的话,本发明的药物组合物可以包含式 I 的化合物和另外的药理学活性物质如前面所述的这些物质。

15 本发明的化合物可以以单剂量或多剂量被单独给药或者与可药用的载体或赋形剂联合给药。可以根据常规技术如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中所公开的这些常规技术用可药用的载体或稀释剂以及任何其它已知助剂和赋形剂来对本发明的药物组合物进行配制。

20 可以将这些药物组合物制备成通过任何适宜途径进行给药的形式,如制备成通过口服、直肠、鼻、肺、局部(包括颊和舌下)、经皮、脑池内、腹膜内、阴道和胃肠外(包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和真皮内)途径进行给药的形式,优选口服途径。应当意识到的是优选的途径将取决于被治疗个体的一般情况和年龄、被治疗情况的性质和
25 所选择的活性成分。

用于口服给药的药物组合物包括固体剂型如胶囊、片剂、糖锭剂、丸剂、锭剂、粉剂和颗粒剂。在适宜的情况中,可以用包衣如肠包衣对其进行制备或者可以用现有技术中众所周知的方法对其进行制备从而提供活性成分的控释如缓释或长时间释放。

30 用于口服给药的液体剂型包括溶液、乳剂、混悬液、糖浆和酞剂。用于胃肠外给药的药物组合物包括无菌的水性或非水性可注射溶液、分散体、混悬液或乳剂以及在使用前被重组成为无菌可注射溶液或

分散体的无菌粉末。认为可注射的储库制剂也在本发明的范围内。

其它适宜给药的形式包括栓剂、喷雾剂、软膏、霜、凝胶、吸入剂、皮肤贴剂、植入物等等。

5 本发明的药物组合物或根据本发明制备的这些组合物可以通过任何适宜途径进行给药，例如可以以片剂、胶囊、粉剂、糖浆等等形式口服给药、或以注射用溶液的形式胃肠外给药。对于该类组合物的制备而言，可以使用现有技术中众所周知的方法，并且可以使用任何可药用的载体、稀释剂、赋形剂或本领域常用的其它添加剂。

10 一种典型的口服剂量是每天以一个或多个剂量如 1 至 3 个剂量给药的约 0.001 至约 100 mg/kg 体重，优选地为每天约 0.01 至约 50mg/kg 体重，并且更优选地为每天约 0.05 至约 10mg/kg 体重的剂量。精确剂量将取决于给药频率和方式、被治疗个体的性别、年龄、体重和一般情况、所治疗情况的性质和严重程度以及被治疗的任何共存疾病和对本领域技术人员而言显而易见的其它因素。

15 该制剂可以用本领域技术人员公知的方法以单位剂型形式存在。一种用于每天口服给药一次或多次如每天口服给药 1 至 3 次的典型单位剂型可包含 0.05 至约 1000 mg，优选约 0.1 至约 500mg，并且更优选约 0.5 mg 至约 200 mg。

20 对于胃肠外途径如静脉内、鞘内、肌内给药和相似给药而言，典型剂量为口服给药所用剂量的大约一半。

25 本发明的化合物通常是以游离物质或其可药用盐的形式被使用的。一个实例是具有游离酸效用的化合物的碱加成盐。当本发明的化合物包含游离酸时，该类盐可以用常规方式通过用化学当量的可药用碱对本发明化合物游离酸的溶液或混悬液进行处理来进行制备。典型的实例如上所述。

30 对于胃肠外给药而言，可以使用本发明的新型化合物在无菌水性溶液、水性丙二醇、水性维生素 E 或芝麻油或花生油中的溶液。如果必要的话，可以对该类水性溶液进行适宜缓冲并且首先用足够的盐水或葡萄糖使该液体稀释剂等渗。该水性溶液特别适用于静脉内、肌内、皮下和腹膜内给药。所用的无菌水性介质都可以容易地用本领域技术人员已知的标准技术获得。

可以通过将活性成分和可能的添加剂溶解于一部分注射用溶剂，

优选无菌水中，将该溶液调节至所需体积，将该溶液灭菌并将其填充到适宜的安瓿或小瓶中来制备注射用溶液。可以加入本领域常用的任何适宜添加剂，如等渗剂、防腐剂、抗氧化剂等等。

5 适宜的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌的水性溶液和各种有机溶剂。

固体载体的实例有乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石粉、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚、玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉(talcum)、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等等。

可以使用常用于该类目的的任何其它助剂或添加剂如着色剂、矫味剂、防腐剂等等，前提是其可以与活性成分相容。

液体载体的实例有糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯和水。同样，该载体或稀释剂可包括现有技术中已知的任何缓释材料，如单独或混有蜡的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

15 然后，可以用适于所公开给药途径的各种剂型容易地将通过将本发明的新型化合物和可药用的载体相结合所形成的药物组合物进行给药。该制剂可以用药理学领域已知的方法方便地以单位剂型形式存在。

本发明适于口服给药的制剂可以以离散单位如胶囊或片剂的形式存在，其各自包含预定数量的活性成分，并且其可包括一种或多种适宜的赋形剂。此外，可以口服获得的制剂还可以是粉末或颗粒、位于水性或非水性液体中的溶液或混悬液、水包油或油包水液体乳剂的形式。

25 如果用固体载体来进行口服给药，则该制剂可以是以粉末形式被放置于硬明胶胶囊中的 *tablette*、或小丸形式，或者其可以为糖锭或锭剂形式。

该固体载体的数量可以在很宽的范围内进行变化，但是通常为约 25 mg 至约 1 g。

如果使用液体载体，则该制剂可以是糖浆、乳剂、软明胶胶囊或无菌可注射液体如水性或非水性液体混悬液或溶液形式。

30 如果需要的话，本发明的药物组合物可以包含式 I、XXIX、XXX、XXXII 或 XXXIII 的化合物和另外的药理学活性物质如前面所公开的这些物质。

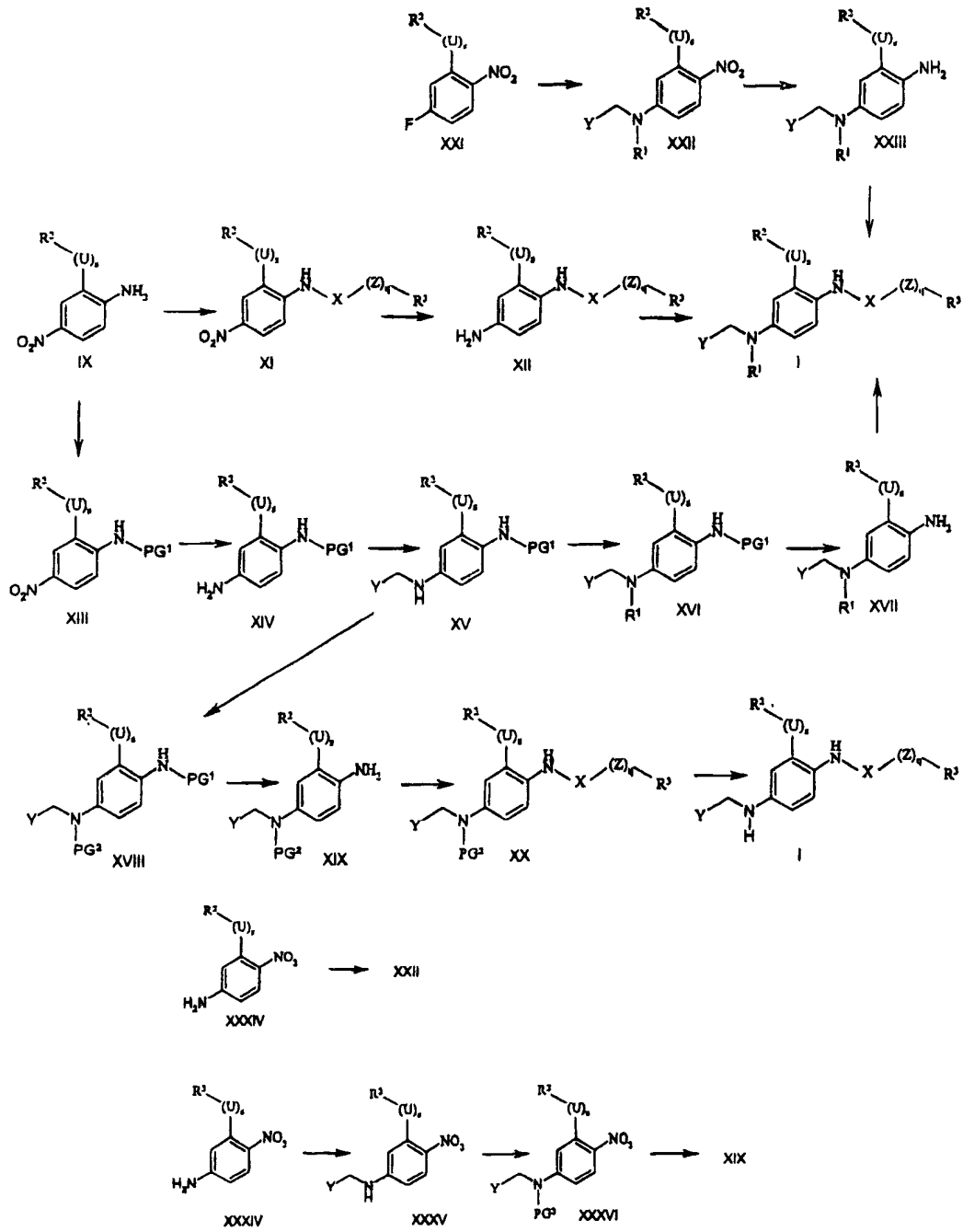
本发明制剂处方的典型实例如下:

- 1) 包含 5.0 mg (以游离碱形式进行计算的) 核明化合物的片剂:
- | | | |
|---|---------------------------------------|---------|
| | 式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物 | 5.0 mg |
| | 乳糖 | 60 mg |
| 5 | 玉米淀粉 | 30 mg |
| | 羟丙基纤维素 | 2.4 mg |
| | 微晶纤维素 | 19.2 mg |
| | A 型交联羧甲基纤维素钠 | 2.4 mg |
| | 硬脂酸镁 | 0.84 mg |
- 2) 包含 0.5 mg (以游离碱形式进行计算的) 核明化合物的片剂:
- | | | |
|----|---------------------------------------|---------|
| 10 | 式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物 | 0.5 mg |
| | 乳糖 | 46.9 mg |
| | 玉米淀粉 | 23.5 mg |
| | 聚维酮 | 1.8 mg |
| 15 | 微晶纤维素 | 14.4 mg |
| | A 型交联羧甲基纤维素钠 | 1.8 mg |
| | 硬脂酸镁 | 0.63 mg |
- 3) 糖浆, 其每毫升包含:
- | | | |
|----|---------------------------------------|----------|
| 20 | 式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物 | 25 mg |
| | 山梨醇 | 500 mg |
| | 羟丙基纤维素 | 15 mg |
| | 甘油 | 50 mg |
| | 尼泊金甲酯 | 1 mg |
| | 尼泊金丙酯 | 0.1 mg |
| 25 | 乙醇 | 0.005 mL |
| | 矫味剂 | 0.05 mg |
| | 糖精钠 | 0.5 mg |
| | 水 | 加至 1 mL |
- 4) 注射用溶液, 其每毫升包含:
- | | | |
|----|---------------------------------------|---------|
| 30 | 式 I、XXIX、XXX、XXXI、XXXII 或 XXXIII 的化合物 | 0.5 mg |
| | 山梨醇 | 5.1 mg |
| | 醋酸 | 0.05 mg |

糖精钠
水

0.5 mg
加至 1 mL

本发明化合物的制备



其中 a、b、c、d、e、f、g、h、s、q、U、W、X、Z、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}、R⁸、R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R^{10'}、R¹¹、R¹² 和 R^{12'} 的定义如式 I 下所述的本发明通式 I 的化合物可以用下面所述的方法和如流程图所示那样来进行制备。

5 通式 IX 或 XI 的被取代的 4-硝基苯胺可以通过商业途径获得、在文献中进行了描述或者可以根据本领域学人员所公知的方法来进行制备。s 是 0 和 R² 是上面所定义的被取代的芳基或被取代的杂芳基如咪喃基、噻吩基、苯基、吡啶基的通式 IX 或 XI 的化合物特别是可以由 R² 是 I 或 Br 的相应化合物用本领域化学人员公知的交联-偶合反应如
10 Suzuki 偶合、Stille 偶合、或其它过渡金属催化的交联-偶合反应 [D.W.Knight, "sp² 碳中心间的偶合反应", *Comprehensive Organic Synthesis*, 第 3 版, 第 481-520 页, Pergamon Press 1991] 来进行制备。或者, 通式 IX 或 XI 的 4-硝基苯胺可以由被保护或未被保护形式的相应的 2-取代的苯胺用本领域化学人员公知的硝化处理
15 [R.Behnisch, "Aromatische Nitro-Verbindungen", *Methoden der Organische Chemie/ (Houben-Weyl)*, 第 255 页, v. E16d, Thieme:1992] 来进行制备。这种方法特别是可用于其中 U 是 S、SO₂、或 SO₂NR¹¹ 的通式 IX 或 XI 的化合物。还可以根据本领域化学人员公知的方法通过氧化将其中 U 是 S 的通式 IX 或 XI 的化合物转化成其中 U 是 SO₂ 的通式
20 IX 或 XI 的化合物, 例如可以通过用 3-氯过氧苯甲酸或 NaIO₄ 在存在作为催化剂的 RuCl₃ 的情况下进行氧化来进行。

通式 XI 的化合物还可以由通式 IX 的化合物通过用形成 R³-(Z)_q-X 基的适宜的亲电性试剂, 非限制性地如烷基、芳基、或杂芳基氯甲酸酯或氨基甲酰氯、碳酸酐、酰基氟、酰基氯、酰基溴、酰基碘、活性
25 酯、活性碳酸与活化试剂如碳二亚胺、磺酰氯、或异氰酸酯在适宜溶剂如乙腈、四氢咪喃、1,2-二氯乙烷、或二氯甲烷中, 在通过常规加热或在微薄辐射下获得的适宜的温度如室温或回流下, 在加入或不加入碱如氧化镁、碳酸钾、氯化钠、三烷基胺、纯化钠-或钾、碳酸钠或钾、碳酸氢钠或钾、或吡啶的情况下进行的反应, 一些本领域化学
30 人员中众所周知的反应来进行制备的。

另外, 对于 R² 的另外的变型而言, 可以用本领域化学人员公知的

方法将其中 R^2 是甲基、U 是氧、和 s 是 1 的通式 XI 的化合物脱甲基，如用三溴化硼在适宜的溶剂如二氯甲烷中在适宜的温度如 0℃ 或室温下进行对其进行处理来脱甲基。然后，用本领域化学人员公知的方法将所得的苯酚转化成其中 U 是氧和 s 是 1 的通式 XI 的化合物。该类方法包括：(a) 将亲电试剂，如烷基氯、烷基溴、烷基碘、苄基氯、碳酸氯、碳酸溴、或碳酸酐在存在适宜的碱如碳酸钾的情况下在适宜的溶剂如四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、或 1,2 二氯乙烷中在适宜的温度如室温或回流温度下进行反应；(b) 将烷基、苄基、或杂芳基烷基醇在被称为 Mitsunobu 反应的条件下进行反应 (O. Mitsunobu Synthesis 1981, 1)。

可以用适宜的还原剂如存在酸如醋酸或水性盐酸情况下的锌或铁粉、或存在适宜氢化催化剂如钨披活性碳的情况下的氢气或甲酸铵在适宜的溶剂如甲醇、乙醇、或四氢呋喃中在适宜的温度下或在超声辐射下对通式 XI 的化合物中的硝基进行还原，从而得到通式 XII 的苯胺。或者，可以在本领域化学人员众所周知的条件下用氯化锡(II)或连二亚硫酸钠作为还原剂。

用其中 Y 的定义如上所述的通式 YCHO 的醛在适宜的溶剂如甲醇、乙醇、二甲苯、四氢呋喃、乙腈、或其混合物中在适宜的温度下对所获得的通式 XII 的苯胺进行本领域化学人员公知的还原性烷基化反应，形成亚胺中间体，将其原位还原或者通过蒸发溶剂或结晶将其分离出来。用还原剂如硼氢化钠(sodium borohydrate)或氰基硼氢化钠(sodium cyanoborohydrate)在适宜的溶剂如乙醇、甲醇或乙腈中加入或不加入催化数量的酸如醋酸的情况下在适宜的温度下将其还原成其中 R^1 是氢的通式 I 的本发明的化合物。

对于 R^1 的变型而言，可以通过用适宜的醛和还原剂如上述的氰基硼氢化钠进行的第二次还原性烷基化过程任选地对所得的其中 R^1 是氢的通式 I 的化合物进行进一步衍生化。这种过程可以在用通式 YCHO 的醛进行第一次还原性烷基化反应后在原位进行。或者，可以通过用其中 LG 是适宜的离去基团如碘化物、溴化物、或磺酸酯的通式 R^1 -LG 的适宜亲电试剂在本领域化学人员公知的条件下进行的亲电性取代反应来引入 R^1 。

对于 R^3 、Z 和 X 另外的变型而言，通式 I 的本发明的化合物可以

用一种供替代的选择途径获得：可以通过用适宜的保护基团(PG¹) [有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis), 第3版, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999] 如被本领域技术人员称为 TFA 基团的三氟乙酰基, 通过将形成保护基团的试剂如三氟醋酸酐在适宜的溶剂如 1, 2-二氯乙烷中在适宜的温度下进行反应而将通式 IX 的被取代的 4-硝基苯胺中的苯胺氮保护起来来进行制备。

通式 XIV 的苯胺可以通过根据本领域技术人员公知的如上所述的硝基还原来获得。然后, 用通式 YCHO 的醛如上所述那样对其进行还原性烷基化反应, 从而得到通式 XV 的化合物。

将通式 XV 的化合物如上所述那样进行第二次还原性烷基化步骤, 得到其中 PG¹ 是 TFA 的通式 XVI 的化合物。然后, 可以用本领域化学人员公知的方法, 如用水性碳酸钾在适宜的溶剂如甲醇中在适宜的温度下进行水解来除去该 TFA 基, 从而得到通式 XVII 的化合物。

其中 R¹ 不是氢的本发明的化合物是由通式 XVII 的苯胺通过用形成 R³-(Z)_q-X 基团的适宜亲电性试剂, 如烷基、芳基或杂芳基氯甲酸酯或氨基甲酰氯、酰基氯、酰基溴、酰基碘、磺酰氯、异氰酸酯、碳酸酐、活性碳酸酐与活化剂如碳二亚胺或本领域化学人员已知的其它物质在适宜的溶剂如乙腈、四氢呋喃、1, 2-二氯乙烷、或二氯甲烷中在适宜的温度如室温或回流温度下在加入或不加入碱如氧化镁、碳酸钾、三烷基胺、或吡啶的情况下进行反应或者通过如上所述的其它方法来获得的。

对于其中 R¹ 是氢的通式 I 的本发明的化合物而言, 用本领域化学人员已知的适宜的保护基团(PG²) [有机合成中的保护基团, 第3版, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999] 对通式 XV 的化合物进行保护, 得到通式 XVIII 的化合物。其中 PG² 是被本领域技术人员称为 Boc 基团的叔-丁基羧基的通式 XVIII 的化合物特别是可以用形成保护基团的适宜试剂如叔-丁基碳酸酐在适宜溶剂如乙腈中和在适宜的温度下如+80℃下进行反应, 从而得到其中 PG² 是 Boc 的通式 XVIII 的化合物来进行制备。然后, 如上所述那样除去该 TFA 保护基(PG¹), 得到通式 XIX 的化合物, 然后, 如上所述那样, 用形成 R³-(Z)_q-X 的适宜亲电试剂对其进行衍生化, 得到通式 XX 的化合物。

或者, 可以由 4-硝基苯胺用如下所述的三步过程来制备通式 XIX 的化合物: 如上所述那样将通式 XXXIV 的化合物还原性烷基化将得到通式 XXXV 的化合物, 然后可以用例如重碳酸二-叔-丁酯和二甲基氨基吡啶在适宜的溶剂如四氢呋喃中对其进行保护, 从而得到通式 XXXVI 的化合物, 然后如上所述那样用适宜的还原剂如 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 将其还原成通式 XIX 的化合物。

最后, 可以用本领域化学人员公知的方法通过 PG^2 的去保护来由通式 XX 的化合物获得其中 R^1 是氢的通式 I 的本发明的化合物。特别是可以用本领域化学人员已知的方法如用适宜的酸例如三氟醋酸在不存在或存在溶剂如二氯甲烷或甲苯的情况下在适宜的温度下去保护来对该 Boc 保护基团进行裂解。

或者, 可以通过下面的途径来制备通式 I 的化合物:

其中 R^2 、U 和 s 的定义如上所述的通式 XXI 的化合物可以通过商业途径获得或者可以用本领域化学人员已知的方法来进行制备。这些方法包括 5-氟-2-硝基苯酚在如上所述的用于由苯酚合成通式 XI 的化合物的 Mitsunobu-、烷基化-或酰化条件下进行的反应。用 $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^1$ 型的胺进行的亲核芳族取代——一种本领域化学人员众所周知的反应——得到了通式 XXII 的化合物。或者, 通式 XXII 的化合物可以通过如上所述的通式 XXXIV 的 4-硝基苯胺的还原性烷基化来进行制备。通式 XXIII 的化合物可以通过在如上所述的用于合成通式 XII 化合物的条件下对硝基进行还原来进行制备。通式 XXIII 的化合物与如上所述的用于通式 XI 化合物的形成 $\text{R}^3-(\text{Z})_q-\text{X}$ 的适宜亲电试剂进行的反应给出了通式 I 的本发明的化合物。

或者, s 是 0 和 R^2 是上面所定义的被取代的芳基或被取代的杂芳基如呋喃基、噻吩基、苯基、吡啶基的通式 I 的化合物可以由相应的 R^2 是 I 或 Br 的化合物通过上述交联-偶合反应来进行制备。

实施例

分析 LC-MS 数据 (LC-MS = LC/MS) 是在配有 APPI (大气压光电离) 离子源和 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统的 PE Sciex API 150EX 仪器上获得的。柱: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 柱, 粒度为 3.5 μm ; 溶剂系统: A = 水/三氟醋酸 (100:0.05) 和 B = 水/乙腈/三氟醋酸 (5:95:0.03); 方法: 在 4 分钟内用 90% A 至 100% B 进行线性梯度洗

脱, 流速为 2 mL/分钟。LC/MS-TOF(time-of-flight)数据是在配有 Waters 2488/Sedex 754 检测系统的微量(micromass)LCT 4-道 MUX 上获得的。柱: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 柱, 例如为 3.5 μm ; 溶剂系统: A = 水/三氟醋酸(100:0.05)和 B = 水/乙腈/三氟醋酸
5 (5:95:0.03); 方法: 在 4 分钟内用 90% A 至 100% B 进行线性梯度洗脱, 流速为 2 mL/分钟。实测的分离离子值(m/z , 其中 m 是分子离子质量和 z 是电荷)被指定为由最丰富的同位素组成的任选地加或减去碎片的分子量(M)。在具有 $[M+3]^+$ 或 $[M+2]^+$ 赋值的实例中, 所报道的 m/z 值相当于从一些具有不同同位素组成的分子离子峰中选择出来的最高
10 峰并且分子量 M 是以最丰富的同位素分布为基础进行计算的。通过对 UV(254 nm)积分和 ELSD 痕量来测定纯度。保留时间(RT)是以分钟为单位来进行表达的。

制备 LC-MS-纯化是在相同的 PE Sciex API 150EX 仪器上进行的。柱: 50 X 20 mm YMC ODS-A, 粒度为 5 μm ; 方法: 在 7 分钟内用 80
15 % A 至 100% B 进行线性梯度洗脱, 流速为 22.7 mL/分钟。用分流 MS 检测来进行分级收集。

^1H NMR 谱是在 500.13 MHz 或 250.13 MHz 下进行记录的, 其是分别在 Bruker Avance DRX500 或 Bruker AC 250 仪器上进行记录的。用氘化氯仿(99.8%D)或二甲基亚砜(99.8%D)作为溶剂。用 TMS 作为
20 内部参照标准。化学位移值是以 ppm-值为单位进行表示的。用下面的缩写来对 NMR 信号的多重性进行表示: s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, qui = 五重峰, h = 六重峰, dd = 双双峰, dt = 双三重峰, dq = 双四重峰, tt = 三三重峰, m = 多重峰和 br. s = 宽单峰, br. d = 宽双峰, br. t = 宽三重峰。

25 中间体的制备

N-(对-氟苄基)-甲基胺是根据 G.M. Singer 和 A.W. Andrews J. Med. Chem. 1983, 26, 309 所述的方法来进行合成的。2-碘-4-硝基苯胺是根据 J. J. Pak, T. J. R. Weakly, 和 M. MHaley J. Amer. Chem. Soc. 1999
121, 8182 所述的方法来进行制备的。

30 通式 XI 的中间体的制备

(2-氟-4-硝基苄基)-氨基甲酸乙酯。

将 MgO(2.0 g)、2-氟-4-硝基苯胺(3.768 g, 21.83 mmol)和氟甲

酸乙酯 (5 mL) 在乙腈 (25 mL) 中的混悬液加热至回流温度加热 4 小时, 然后加入更多的氯甲酸乙酯 (4 mL)。继续加热至完全转化 (20 小时), 然后将该反应混合物用 SiO_2 塞子过滤, 用乙酸乙酯作为洗脱剂。真空蒸发 (50°C), 得到 5.8 g (收率为 100%) 标题化合物粗品, 将其不
5 行进一步纯化地用于下一步。LC/MS (m/z) 245 ($[M+H]^+$); RT = 2.95, (UV, ELSD) 96%, 98.5%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.27 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.49 (s, NH)。

类似地用适宜的氯甲酸酯来制备下面的化合物:

(2-氯-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

10 代替性使用氯甲酸丙酯和四氢呋喃。通过向该粗品中加入丙醚使标题化合物结晶并通过过滤将其分离。收率为 3.3 g (62%), 无色固体 NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 0.94 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.52 (s, NH)。

(4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

15 在室温下, 在作为溶剂的丙酮中进行反应。将该产物不进行纯化地用于下一步。

(4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯。

在室温下, 在作为溶剂的丙酮中进行反应。将该产物不进行纯化地用于下一步。

20 (2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸甲酯。

在室温下, 在作为溶剂的丙酮中进行反应。将该产物不进行纯化地用于下一步。

(2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸异丙酯。

25 在室温下, 在作为溶剂的丙酮中进行反应。将该产物不进行纯化地用于下一步。

(2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

在室温下, 在作为溶剂的丙酮中进行反应。将该产物不进行纯化地用于下一步。

(2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸 4-氟苯酯。

30 在室温下, 在作为溶剂的丙酮中进行反应。将该产物不进行纯化地用于下一步。

(2-甲基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯。

将该粗品不进行进一步纯化地用于下一步。

LC/MS (m/z) 207.9 ($[M-16]^+$); RT = 2.69, (UV, ELSD) 75%, 99.7%.

(2-甲基-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

将该粗品不进行进一步纯化地用于下一步。

5 LC/MS (m/z) 223.1 ($[M-15]^+$); RT = 2.97, (UV, ELSD) 62%, 99.7%.

(2-溴-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

将该粗品用乙酸乙酯-己烷结晶。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 0.94 (t, 3H), 1.66 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.28 (br. s, NH).

10 (2-碘-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

通过用乙酸乙酯-己烷进行结晶来对该粗品进行纯化。浅黄色针状物。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 0.94 (t, 3H), 1.66 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.07 (br. s, NH). LC/MS (m/z) 335.0 ($[M-0]^+$); RT = 3.40, (UV, ELSD) 99%, 100%.

15 (4-硝基-2-氟基苯基)-氨基甲酸丙酯。

替代性地使用氢氧化钠作为碱，然后在室温下加入氨基甲酸丙酯。用饱和水性碳酸氢钠 (NaHCO_3) 在甲醇中将该被双酰化产物污染的粗品处理 16 小时并用闪柱色谱纯化。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.01 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 4.22 (t, 2H), 7.47 (br. s, 1H, NH), 8.43 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 20 8.57 (d, 1H).

相似地制备下面的化合物:

(4-硝基-2-氟基苯基)-氨基甲酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.28 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.34 (s, 1H, NH). LC/MS (m/z) 220.1 ($[M+H]^+$), RT = 2.46, 25 (UV, ELSD) 97%, 98%.

(2-三氟甲基-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.00 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 7.26 (br. s, 1H, NH), 8.41 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57 (d, 1H).

(2-三氟甲基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯。

30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.25 (br. s, 1H, NH), 8.41 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57 (d, 1H).

N-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-丁酰胺。

向冰冷的(冰/水浴)2-甲氧基-4-硝基苯胺(4.00 g, 23.8 mmol)在乙腈(40 mL)和三乙胺(5mL)中的溶液中加入丁酰氯(2.66 g, 25 mmol)。在30分钟后,将得到的混悬液倾倒入饱和碳酸氢钠(NaHCO₃)水溶液(300 mL)中。在将其声处理10分钟后,通过过滤分离出黄褐色固体形式的标题化合物,用水洗涤并将其真空干燥。收率为5.34 g, 94%。
 LC/MS (m/z) 238.9 ([M+H]⁺); RT = 2.69, (UV, ELSD) 98%, 99%。¹H NMR (DMSO-d₆): 0.91 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.47 (t, 2H), 3.98 (s, 3H, OMe), 7.79 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.50 (s, 1H, NH)。

用适宜的酰基氯相似地制备下面的化合物:

10 N-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3,4-二氟苯甲酰胺。

LC/MS (m/z) 313.0 ([M+H-NO]⁺); RT = 3.72, (UV, ELSD) 99%, 100%。¹H NMR (DMSO-d₆): 4.0 (s, 3H, OMe), 7.82 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.01 (s, 1H, NH)。

3,3-二甲基-N-(2-乙基-4-硝基苯基)-丁酰胺。

15 向2-甲基-4-硝基苯胺(5 g, 32.9 mmol)在乙腈(75 mL)中的溶液中加入叔-丁基乙酰氯(5.3 g, 1.2 当量)。将所得的混合物分配到15 Smith Process 小瓶中并将其密封。将各小瓶加热并将其在微波辐射下在150℃下搅拌10分钟。将所合并到混合物真空蒸发,得到9.27 g 固体(100%),将其不进行进一步纯化地用于下一步。
 20 LC/MS (m/z) 251.1 ([M+H]⁺); RT = 3.01, (UV, ELSD) 89%, 99.6%。¹H NMR (DMSO-d₆): 1.05 (s, 9H), 2.33 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.41 (s, 1H, NH)。

已经相似地制备了下面的化合物:

2,2-二甲基-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-丙酰胺。

25 LC/MS (m/z) 237.1 ([M+H]⁺); RT = 2.72, (UV, ELSD) 96.7%, 98.6%。¹H NMR (DMSO-d₆): 1.26 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.06 (s, 1H, NH)。

2-(4-氟苯基)-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-乙酰胺。

30 LC/MS (m/z) 288.9 ([M+H]⁺); RT = 2.90, (UV, ELSD) 99.6%, 99.4%。¹H NMR (DMSO-d₆): 2.34 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.72 (s, 1H, NH)。

2-(4-氟苯基)-N-(2-碘-4-硝基苯基)-乙酰胺。

用冰冷的乙腈对该产物进行洗涤。¹H NMR (DMSO-d₆): 3.81 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.66 (bs, 1H).

(2-碘-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯.

5 用闪柱色谱对该产物进行纯化(二氧化硅, 庚烷/乙酸乙酯)。¹H NMR (DMSO-d₆): 1.27 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

(2-(咪喃-2-基)-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯.

10 将(2-碘-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯(30 mg, 0.086 mmol)、0.9 M 碳酸钾(K₂CO₃)水溶液(0.285 mL, 0.257 mmol)、醋酸钨(II)(5 mg)和 2-咪喃硼酸(48 mg, 0.428 mmol)在丙酮(2 mL)中的混合物在该密封的小瓶中在微波辐射下加热至+125℃加热3分钟。将所得的反应混合物蒸发并将标题化合物用SiO₂闪柱色谱纯化(5 g, 庚烷-乙酸乙酯梯度洗脱)。收率为21 mg, 84%。¹H NMR (CDCl₃): 1.00 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 15 4.18 (t, 2H), 6.62 (dd, 1H, 咪喃), 6.79 (d, 1H, 咪喃), 7.64 (d, 1H, 咪喃), 8.16 (dd, 1H), 8.36 (br. s, 1H, NH), 8.39 (d, 1H), 8.48 (d, 1H)。 LC/MS (m/z) 261.0 ([M+H]⁺); RT = 1.57.

用适宜的硼酸类似地制备下面的化合物:

(2-苯基-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯.

20 将该混合物不进行纯化地用于下一步。

(2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯

25 将2-甲氧基-4-硝基苯基胺(5.0 g)溶解于无水二噁烷(30 mL)中并在0℃下向其中加入N,N-二异丙基乙基胺(7.8 mL)。向其中滴加位于二噁烷(35 mL)中的氯甲酸乙酯(4.25 mL),并使所得的混合物加温至室温并将其搅拌一整夜。向其中加入水(200 mL)并将该混合物用乙酸乙酯(3 x 150 mL)进行萃取。将所合并得有机相用水(2 x 200 mL)和盐水(200 mL)进行洗涤,用硫酸钠进行干燥,过滤,并将其真空蒸发。将该粗品用乙醇重结晶,得到无色固体形式的标题化合物(4.45 g, 62%)。

30 ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.26 (t, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

(2-羟基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯

将(2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯(2.15 g)分散于1,2-二氯乙烷(20 mL)中并将其冷却至0℃。向其中滴加位于1,2-二氯乙烷(10 mL)中的三溴化硼(2.0 mL)。将该反应混合物在0℃下搅拌10分钟和在室温下搅拌30分钟。将该混合物再冷却至0℃,并小心地向其中加入水(10 mL)。将该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和水性盐酸(5M)中和。将所得的混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。将所合并的有机相用水(2 x 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并将其真空蒸发,得到褐色固体形式的标题化合物(1.96 g, 97%)。

¹H NMR; R (DMSO-d₆): 1.25 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.96 (br. s, 1H)。

(2-环戊氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯

在氩气下,将环戊醇(7.24 mL, 376 mM, 位于无水四氢呋喃中)加入到三苯基膦(1.44 g, 聚苯乙烯键合, 1.89 mMol/g)中,然后向其中加入(2-羟基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯溶液(25.6 mL, 62 mM, 位于无水四氢呋喃中)和偶氮二甲酸二乙酯(7.24 mL, 376 mM, 位于无水四氢呋喃中)。将该反应混合物在室温下振摇一整夜。将该树脂滤出并用四氢呋喃(THF)(35 mL)和甲醇(35 mL)进行洗涤。将所合并的有机相真空蒸发。将该粗品用闪柱色谱纯化(硅胶,庚烷/乙酸乙酯,梯度洗脱),得到淡黄色固体形式的标题化合物(294 mg, 64%)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.27 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.01 (h, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.82 (s, 1H)。

用相似的方式制备下面的化合物:

(4-硝基-2-苯乙氧基苯基)-氨基甲酸乙酯

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.28 (t, 3H), 3.15 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.38 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.66 (s, 1H)。

(2-苄氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.26 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.95 (s, 1H)。

(2-异丙氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯

^1H NMR (DMSO-d_6): 1.27 (t, 3H), 1.33 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.84 (h, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.77 (s, 1H).

通式 XII 的中间体的制备

(4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸乙酯

5 将(2-甲氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯(2.20 g)溶解于乙醇(220 mL)中。向其中加入水性盐酸(26mL, 6 M)和铁粉(4.74 g), 并将该混合物在 65℃下搅拌 15 分钟。在冷却至室温后, 将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。将该有机相用水(2 x 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并将其真空蒸发。将该粗品溶解于乙醇(100 mL)中, 并用水性盐酸(26 mL, 6 M)和铁粉(3.7 g)重复上面的方法, 得到暗色油状物形式的标题化合物(1.80 g, 93%)。

^1H NMR (DMSO-d_6): 1.19 (t, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.08 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.97 (br. s, 1H), 7.92 (br. s, 1H)。

15 (4-氨基-2-碘苯基)-氨基甲酸乙酯。

^1H NMR (CDCl_3): 1.31 (t, 3H), 3.58 (br. s, 2H), 4.21 (q, 2H), 6.52 (br. s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.60 (br. d, 1H)。

相似地制备下面的化物:

N-(4-氨基-2-碘苯基)-2-(4-氟苯基)-乙酰胺。

20 ^1H NMR (DMSO-d_6): 3.59 (br. s, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.65 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.09-7.12 (m, 3H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.82 (d, 1H)。

(4-氨基-2-氟苯基)-氨基甲酸乙酯。

向进行着强烈搅拌的冰冷的(冰/水浴)(2-氟-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯(5.8 g, 21.8 mmol)粗品在四氢呋喃(THF)(100 mL)和醋酸(12 mL)中的溶液中小份地加入锌粉(20 g), 同时将温度维持在低于 40℃的温度上。使该混合物缓慢加温至室温并在反应完全(1 小时)后, 用 SiO_2 (20 g)塞子对其进行过滤, 用乙酸乙酯作为洗脱剂。将所得的溶液真空蒸发并通过用四氢呋喃(THF)/庚烷重结晶将该黄色固态的粗品残余物(4.9 g)进行纯化, 得到 3.00 g 浅黄色固体形式的标题化合物, 30 收率为 56%。LC/MS (m/z) 214, 216 (M^+); RT = 1.18, (UV, ELSD) 86%, 97%。 ^1H NMR (DMSO-d_6): 1.18 (br. t, 3H), 4.02 (q, 2H), 5.29 (s, 2H, NH_2), 6.45 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.98 (br. d, 1H), 8.52 (br. s, NHCO)。

相似地制备下面的化合物:

(4-氨基-2-氯苯基)-氨基甲酸丙酯.

收率为 84.6% (2.44 g, 无色固体). LC/MS (m/z) 228.1 (M^+); RT = 1.53, (UV, ELSD) 97.3%, 99%.

5 (4-氨基苯基)-氨基甲酸丙酯.

用 SiO_2 闪柱色谱纯化(庚烷-乙酸乙酯梯度洗脱). 深紫色结晶固体, 收率为 3.066 g, 63.3%. LC/MS (m/z) 195 ($[M+H]^+$); RT = 1.18, (UV, ELSD) 87%, 98.3%.

(4-氨基苯基)-氨基甲酸乙酯.

10 LC/MS (m/z) 180.8 ($[M+H]^+$); RT = 0.48, (UV, ELSD) 71%, 97%.

(4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸甲酯.

LC/MS (m/z) 197.0 ($[M+H]^+$); RT = 0.49, (UV, ELSD) 71%, 98%.

(4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 210.9 ($[M+H]^+$); RT = 0.98, (UV, ELSD) 69%, 97%.

15 (4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸异丙酯.

LC/MS (m/z) 224.0 (M^+); RT = 1.33, (UV, ELSD) 63%, 99%.

(4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 224.9 ($[M+H]^+$); RT = 1.36, (UV, ELSD) 70%, 98%.

(4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸 4-氟苯酯.

20 LC/MS (m/z) 277.0 ($[M+H]^+$); RT = 1.64, (UV, ELSD) 44%, 93%.

(4-氨基-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 208.1 (M^+); RT = 1.16, (UV, ELSD) 95%, 100%. 1H NMR ($CDCl_3$): 0.96 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.17 (s, 3H, Me), 3.59 (br. s, 2H, NH_2), 4.09 (t, 2H), 6.14 (br. s, 1H, ArH), 6.51 (m, 2H), 7.32 (br. s, 1H, NH
25).

(4-氨基-2-甲基苯基)-氨基甲酸乙酯.

1H NMR ($CDCl_3$): 1.28 (t, 3H), 2.16 (s, 3H, Me), 3.62 (br. s, 2H, NH_2), 4.19 (q, 2H), 6.16 (br. s, 1H, ArH), 6.5 (m, 2H), 7.31 (br. s, 1H, NH). LC/MS (m/z) 195.1 ($[M+H]^+$); RT = 0.75, (UV, ELSD) 70%, 95%.

30 (4-氨基-2-三氟甲基苯基)-氨基甲酸乙酯.

1H NMR ($CDCl_3$): 1.30 (t, 3H), 3.77 (br. s, 2H, NH_2), 4.20 (q, 2H), 6.52 (br. s, 1H, ArH), 6.82 (dd, 1H), 6.87 (unres. d, 1H), 7.65 (br. s, 1H, NH).

). LC/MS (m/z) 248.1 (M^+); RT = 1.65, (UV, ELSD) 94%, 90%.

(4-氨基-2-三氟甲基苯基)-氨基甲酸丙酯.

^1H NMR (CDCl_3): 0.96 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 3.76 (br. s, 2H, NH_2), 4.11 (t, 2H), 6.51 (br. s, 1H, ArH), 6.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H,

5 NH). LC/MS (m/z) 261.9 (M^+); RT = 2.06, (UV, ELSD) 92%, 98%.

(4-氨基-2-氟基苯基)-氨基甲酸乙酯.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.21 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 5.49 (br. s, 2H, NH_2), 6.81 (m, 2H, ArH), 7.04 (d, 1H), 9.09 (br. s, 1H, NH).

LC/MS (m/z) 204.9 (M^+); RT 1.05, (UV, ELSD) 98%, 99%.

10 (4-氨基-2-氟基苯基)-氨基甲酸丙酯.

^1H NMR (CDCl_3): 0.98 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 3.72 (br. s, 2H, NH_2), 4.13 (t, 2H), 6.81 (br. s, ArH), 6.82 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.83 (br. s, 1H, NH

) . LC/MS (m/z) 220.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RT = 1.52, (UV, ELSD) 98%, 100%.

N-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-丁酰胺.

15 LC/MS (m/z) 208.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RT = 0.77, (UV, ELSD) 81%, 95%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 0.89 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 3.4 (十分宽的单峰, NH_2), 3.69 (s, 3H, OMe), 6.08 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.62 (s, 1H, NH).

N-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-3,4-二氟苯甲酰胺.

20 LC/MS (m/z) 311.2 (M^+); RT = 1.93, (UV, ELSD) 100%, 100%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-$

d_6): 3.70 (s, 3H, OMe), 5.12 (br. s, 2H, NH_2), 6.15 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.46 (s, 1H, NH).

N-(4-氨基-2-甲基苯基)-3,3-二甲基丁酰胺.

25 LC/MS (m/z) 221.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RT = 1.22, (UV, ELSD) 53.7%, 92.3%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.02 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 4.89 (br. s, 2H, NH_2), 6.33 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.83 (s, 1H, NH).

N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 259.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RT = 1.36, (UV, ELSD) 48.1%, 91.4%.

30 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.95 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 4.88 (br. s, 2H, NH_2), 6.31 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 9.16 (s, 1H, NH).

N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺.

LC/MS (m/z) 206.9 ([M+H]⁺); RT = 0.59, (UV, ELSD) 93%, 95%. ¹H

NMR (DMSO-

d₆): 1.19 (s, 9H), 1.98 (s, 2H), 4.87 (br. s, 2H, NH₂), 6.33 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.55 (s, 1H, NH).

[4-氨基-2-(咪喃-2-基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

¹H NMR (CDCl₃): 0.96 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 3.65 (br. s, 2H, NH₂), 4.10 (t, 2H), 6.50 (dd, 1H, 咪喃), 6.58 (d, 1H, 咪喃), 6.66 (dd, 1H), 6.91 (br. s (非拆分的 d), 1H), 7.26 (br. s, ArH), 7.52 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H, NH). LC/MS (m/z) 261.0 ([M+H]⁺); RT = 1.57.

(2-苯基-4-氨基苯基)-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 271.1 ([M+H]⁺); RT = 1.75, (UV, ELSD) 57%, 99%.

(4-氨基-2-溴苯基)-氨基甲酸丙酯.

将铁粉 (20 g, 过量) 和 (2-溴-4-硝基苯基)-氨基甲酸丙酯 (2.183 g, 7.20 mmol) 在乙醇 (80mL) 和 6 M 水性盐酸 (20 mL) 中的混悬液在室温下声处理 10 分钟。将该混合物缓慢倾倒入饱和碳酸氢钠 (NaHCO₃) 水溶液中, 过滤并用乙酸乙酯对其进行萃取。将所合并得有机溶液用包含 NaHCO₃ 洗涤 3 次, 用硫酸钠 (Na₂SO₄) 进行干燥并将其真空蒸发, 得到 1.67 g 浅黄色油状物形式的标题化合物, 将其固化。收率为 85%.

LC/MS (m/z) 271.9, 273.8 (M⁺); RT = 1.30, (UV, ELSD) 99%, 100%. ¹H NMR (DMSO-d₆): 0.90 (br. s (未拆分的 t), 3H), 1.59 (br. s (未拆分的 m), 2H), 3.94 (t, 2H), 5.31 (s, 2H, NH₂), 6.50 (dd, 1H), 6.80 (未拆分的 d, 1H), 6.96 (br. d, 1H), 8.51 (br. s, NHC=O).

类似地制备下面的化合物:

(4-氨基-2-碘苯基)-氨基甲酸丙酯.

¹H NMR (CDCl₃): 0.97 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 3.59 (br. s, 2H, NH₂), 4.11 (t, 2H), 6.53 (br. s, 1H, ArH), 6.66 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H, NH). LC/MS (m/z) 320.7 ([M+H]⁺); RT = 1.71, (UV, ELSD) 98%, 99%.

通式 XIII-XXIII 的中间体的合成:

N-(4-氨基-2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺.

向 4-硝基-2-氯苯胺 (17.2 g, 0.1 mol) 在 1,2-二氯乙烷 (100mL) 中的混悬液中加入三氟醋酸酐 (16 mL, 0.113 mol)。在 5 分钟后, 将得

到的黄色溶液真空蒸发。如上所述那样，将所得的黄色的 N-(4-硝基-2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺固体用 Zn-粉在四氢呋喃(THF)-醋酸中进行还原。将所得的粗品用 2 M 盐酸(150 mL)和乙醚进行处理。将所得的白色沉淀滤出，得到 14.7 g 盐酸盐形式的标题化合物。将该水溶液用饱和碳酸氢钠(NaHCO₃)水溶液中中和，过滤，得到 4.58 g 浅灰色固体形式的标题化合物纯品。¹H NMR(DMSO-d₆): 5.54(br. s, 2H, NH₂), 6.53(dd, 1H), 6.70(d, 1H), 7.02(d, 1H), 10.79(br. s, 1H, NHCO)。LC/MS(m/z) 239.8([M+H]⁺); RT = 1.67, (UV) 100%。

10 N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺。

将 N-(4-氨基-2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(4.567 g, 19.14 mmol) 和 5-氯-噻吩-2-甲醛(carboxaldehyde)(3.97 g, 27.1 mmol) 在无水乙醇(50 mL)中的溶液加热至回流加热 15 分钟并将其在 70℃下真空蒸发(0.1 mbar, 30 分钟)。将所得的结晶固体形式的亚胺粗品溶解于甲醇中，然后逐份加入位于甲醇(50 mL)和醋酸(9 mL)中的氰基硼氢化钠(NaBH₃CN)。将所得的反应混合物在室温下搅拌 60 分钟并将其真空蒸发至小体积。在将该浓溶液用水淬熄并在 30 分钟后过滤，得到 6.98 g(收率为 99%)褐色-黄色固体形式的标题化合物。¹H NMR(DMSO-d₆): 4.43(d, 2H), 6.63(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 6.79(t, 1H, NH), 6.94(d, 1H), 6.97(d, 1H), 7.10(d, 1H), 10.85(br. s, 1H, NHCO)。LC/MS(m/z) 367.9(M⁺); RT = 3.36, (UV, ELSD) 99%, 100%。

N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺。

25 在 30 分钟内，在搅拌的情况下向 N[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺(3.28 g, 8.88 mmol)、37% 甲醛水溶液(5 mL)、和醋酸(3 mL)的混合物中滴加位于甲醇(10 mL)中的氰基硼氢化钠(NaBH₃CN)(1.1 g)。使该反应混合物在室温下静置 2 小时并将其倾倒入水中。在该油状物固化后，将其滤出，用水洗涤并将其真空干燥，得到 3.26 g 浅黄色-褐色固体，收率为 95%。¹H NMR(DMSO-d₆): 2.97(s, 3H, NMe), 4.72(s, 2H), 6.82(m, 1H), 6.91(m, 2H), 6.97(d, 1H), 7.21(d, 1H), 10.92(br. s, 1H, NHCO)。LC/MS(m/z) 382.0(M⁺); RT = 3.66, (UV, ELSD) 85%, 98%。

(5-氯-噻吩-2-基甲基)-[3-氯-4-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔-丁酯。

将 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (2.219 g, 6.01mmol)、重碳酸二-叔-丁酯 (2 g)、和乙腈 (3 mL) 的混合物加热至+80℃直至反应完全 (36 小时)。在此期间, 加入另外数量的重碳酸二-叔-丁酯 (2 x 1.5 g)。将所得的反应混合物真空蒸发 (80℃, 0.1 mbar), 得到标题化合物粗品, 将其不进行进一步纯化地用于下一步。¹H NMR (DMSO-d₆): 1.44 (s, 9H), 4.94 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 11.24 (br. s, 1H, N HCO)。LC/MS (m/z) 366.9 ([M-Boc]⁺); RT = 3.99, (UV, ELSD) 87%, 96%。

2-氯-N(4)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-N(4)-甲基-苯-1,4-二胺。

向 N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (3.118 g) 在甲醇 (MeOH) (50mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (K₂CO₃) (6.4 g) 在水 (25 mL) 中的溶液并将该反应混合物在室温下搅拌至反应完全 (24 小时)。将所得的反应混合物用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和碳酸氢钠 (NaHCO₃) 水溶液进行洗涤并将其蒸发, 得到 2.26 g 暗褐色油状物。将其不进行进一步纯化地用于下一步。¹H NMR (DMSO-d₆): 2.71 (s, 3H, NMe), 4.47 (s, 2H), 4.71 (br. s, 2H, NH₂), 6.67-6.75 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 6.93 (d, 1H)。LC/MS (m/z) 288.0 ([M+H]⁺); RT = 2.07, (UV, ELSD) 85%, 98%。

类似地制备下面的化合物:

(4-氨基-3-氯苯基)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基甲酸叔-丁酯。

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.39 (br. s, 9H, 叔-Bu), 4.74 (s, 2H), 5.35 (br. s, 2H, NH₂), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.77 (br. d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (d, 1H)。LC/MS (m/z) 271.9 ([M-Boc]⁺); RT = 3.73, (UV, ELSD) 77%, 97%。

4-氯-2-异丙氧基-1-硝基苯

将 5-氯-2-硝基苯酚 (48 g) 溶解于无水四氢呋喃 (THF) (300 mL) 中。向其中加入三苯基磷 (88 g) 和 2-丙醇 (47 mL), 并将所得的混合物冷却至 0℃。向其中滴加偶氮甲酸二异丙酯 (66 mL)。将所得的混合物加温至室温并将其搅拌一整夜。在真空下蒸发掉溶剂并将所得的混合物用二氧化硅过滤 (用庚烷/乙酸乙酯 1:1 进行洗脱)。将溶剂真空蒸发并将所得的混合物用庚烷/乙酸乙酯 (1:1) 重结晶。通过过滤将有

机相与该结晶固体分离，将溶剂真空蒸发，并将剩余的产物用闪柱色谱纯化(硅胶,庚烷/乙酸乙酯 9:1)，得到无色油状物形式的标题化合物(47.2 g, 78%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.30 (d, 6H), 4.85 (h, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H)。

5 相似地制备下面的化合物:

2-环戊氧基-4-氟-1-硝基苯。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.57-1.78 (m, 6H), 1.86-1.94 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H)。

2-苄氧基-4-氟-1-硝基苯。

10 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 5.33 (s, 2H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.32-7.49 (m, 6H), 8.04 (dd, 1H)。

(4-氟苄基)-(3-异丙氧基-4-硝基苯基)-(甲基)-胺

将 4-氟-2-异丙氧基-1-硝基苯(1.0 g)溶解于无水二甲基亚砜(25 mL)中。向其中加入碳酸钾(1.4 g)和(4-氟苄基)-(甲基)-胺(0.84 g)。
15 将所得的混合物加热至 90°C 加热一整夜。在冷却至室温后，向其中加入水(75 mL)，将所得的混合物用乙酸乙酯(3 x 75 mL)进行萃取。将有机相用硫酸钠进行干燥，过滤，并将其真空蒸发，得到略带黄色的固体形式的标题化合物(1.6 g, 100%)。LC-MS (m/z) 319.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RT = 3.43, (UV, ELSD) 85%, 96%。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.21 (d, 6H), 3.18 (s, 3H),
20 4.71 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.84 (d, 1H)。

相似地制备下面的化合物:

(3-苄氧基-4-硝基苯基)(4-氟苄基)甲基胺。

LC-MS (m/z) 320.9 ($[\text{M}+\text{H}-\text{NO}_2]^+$); RT = 3.54, (UV, ELSD) 96%, 100%。

25 (3-环戊氧基-4-硝基苯基)(4-氟苄基)甲基胺。

LC-MS (m/z) 299.2 ($[\text{M}+\text{H}-\text{NO}_2]^+$) RT = 3.64, (UV, ELSD) 96%, 100%。

4-(4-氟苄基)-(甲基)-氨基-2-异丙氧基苯胺

将(4-氟苄基)-(3-异丙氧基-4-硝基苯基)-(甲基)-胺(1.60 g)溶解于甲醇(50 mL)中。甲酸铵(1.91 g)和钯(10%，位于炭上，0.21 g)，
30 并将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将该反应混合物过滤并将溶剂真空蒸发。将残余物溶解于少量甲醇中并向其中加入浓水性氢氧化钠(2 mL)。将所得的混合物通过硅胶柱进行过滤(用乙酸乙酯作为洗脱

剂)。将所得的溶液真空蒸发,得到暗色油状物形式的标题化合物粗品(0.76 g),将其直接用于下一步。LC-MS(m/z)288.9([M+H]⁺);RT = 1.91, (UV, ELSD) 80%, 72%。

(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)-(3-甲基-4-硝基苯基)-胺

5 将 5-氯-噻吩-2-甲醛(1.61 g, 11.0 mmol)、3-甲基-4-硝基苯胺(1.52 g, 10.0 mmol)、和 Amberlite IRC-84(100 mg, H⁺型)在邻-二甲苯(40 mL)中的混悬液在氮气下在 140℃下加热 5 小时。在冷却至室温后,通过过滤除去树脂并蒸发掉易挥发物。将残余物溶解于乙腈(40 mL)中并一次向其中加入所有的氰基硼氢化钠(1.26 g, 20.0 mmol), 然后, 10 在 15 分钟内以分成几份的形式向其中加入醋酸(1 mL)。然后向其中加入甲醛溶液(37%的水溶液, 2.23 mL, 30.0 mmol)并将该混合物再搅拌 30 分钟。蒸发掉易挥发物并将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)之间进行分配, 将水相用乙酸乙酯(50 mL)进行萃取。将有机层用硫酸钠进行干燥, 蒸发掉溶剂, 用 NMR 对残余物进行 15 分析。不完全的 N-甲基化要求将该还原性胺化步骤重复进行三次(使用甲醛溶液, 7.4 mL, 100 mmol, 和氰基硼氢化钠, 2.07 g, 33 mmol), 之后获得了完全转化。此后, 将该粗品用 FlashMaster 系统纯化(二氧化硅, 用庚烷/乙酸乙酯混合物进行洗脱), 得到黄色油状物形式的标题化合物(1.85 g, 62%)。¹H NMR(CDCl₃): 2.64(s, 3H), 3.11(s, 3H), 4.66(s, 3H), 6.52(d, 1H), 6.60(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 6.77(d, 1H), 8.10(d, 1H)。

N-(4)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2, N(4)-二甲基-苯-1, 4-二胺

向(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)-(3-甲基-4-硝基苯基)-胺(1.85 g, 6.23 mmol)和铁粉(2.09 g, 37.4 mmol)在乙醇(60 mL)中的混悬液 25 中加入 6 N HCl(12.5 mL, 75 mmol), 将该混合物在+60℃下强烈搅拌 50 分钟。然后, 将其倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL)中, 向其中加入足够的碳酸钠以获得>10 的 pH。将所得的混合物用乙酸乙酯进行萃取(200 mL, 然后 2 x 100 mL), 将萃取物用硫酸钠进行干燥并蒸发掉挥发性物质。将残余物用 FlashMaster 系统纯化(二氧化硅, 用庚烷/ 30 乙酸乙酯混合物进行洗脱), 得到褐色油状物形式的标题化合物(1.51 g, 91%)。¹H NMR(CDCl₃): 2.16(s, 3H), 2.79(s, 3H), 3.32(br. s, 2H), 4.39(s, 3H), 6.58-6.65(m, 4H), 6.72(d, 1H)。

由 XXXIV 进行的通式 XXXV、XXXVI、和 XIX 的中间体的合成:

(3-甲基-4-硝基苯基)-(4-三氟甲基苄基)-胺

将 4-三氟甲基苯甲醛 (8191L, 6.00 mmol)、3-甲基-4-硝基苯胺 (609 mg, 4.00 mmol)、和 Amberlite IRC-84 (200 mg, H⁺型) 在邻-二甲苯 (4mL) 中的混悬液在氮气下, 在 140℃ 下加热 6 小时。然后, 将其冷却至室温, 用乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 用硫酸钠进行干燥, 过滤, 然后蒸发掉挥发性物质。将残余物溶解于乙腈 (20mL) 中并一次向其中加入所有的氨基硼氢化钠 (503 mg, 8.00 mmol), 然后在 15 分钟内以分成几份的形式加入醋酸 (1mL)。在又过了 30 分钟后, 蒸发掉溶剂并将残余物在乙酸乙酯 (50mL)、盐水 (25 mL)、和 10% 碳酸钾水溶液 (25 mL) 之间进行分配。将有机层用硫酸钠进行干燥, 蒸发掉溶剂, 并将残余物在 FlashMaster 系统上进行纯化 (二氧化硅, 用庚烷/乙酸乙酯混合物进行洗脱), 得到黄色粉末形式的标题化合物 (1.02 g, 82%)。¹H NMR (CDCl₃): 2.59 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 4.76 (br. t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.05 (d, 1H)。

(3-甲基-4-硝基苯基)-(4-三氟甲基苄基)-氨基甲酸叔-丁酯

将 (3-甲基-4-硝基苯基)-(4-三氟甲基苄基)-胺 (1.02 g, 3.29 mmol)、重碳酸二-叔-丁酯 (1.08 g, 4.93 mmol)、二甲基氨基吡啶 (201 mg, 1.64 mmol)、和三乙胺 (687 μL, 4.93 mmol) 在乙腈 (20 mL) 中的溶液在一个开口烧瓶中在室温下搅拌 18 小时 (以除去二氧化碳)。蒸发掉挥发性物质并将残余物溶解于乙酸乙酯 (50 mL) 中。将这种溶液用饱和氯化铵水溶液洗涤 (2x 50 mL), 用硫酸钠进行干燥, 蒸发掉挥发性物质, 并将残余物在 FlashMaster 系统上进行纯化 (二氧化硅, 用庚烷/乙酸乙酯混合物进行洗脱), 得到浅黄色粘性油状物形式的标题化合物 (1.17 g, 86%), 其保留有痕量的庚烷。

¹H NMR (CDCl₃): 1.44 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.96 (d, 1H)。

(4-氨基-3-甲基苯基)-(4-三氟甲基苄基)-氨基甲酸叔-丁酯

将 Na₂S₂O₄ (3.00 g, 17.2 mmol) 在水 (20 mL) 中的溶液加入到 (3-甲基-4-硝基苯基)-(4-三氟甲基苄基)-氨基甲酸叔-丁酯 (1.41 g, 3.44 mmol) 在四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液中, 并将所得的混合物在 +55℃ 下搅拌 20 小时。在冷却至室温后, 将水相用碳酸钾饱和, 分离出有机层,

并将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。将所合并得有机层用硫酸钠进行干燥,蒸发掉溶剂,并将残余物在 FlashMaster 系统上进行纯化(二氧化硅,用庚烷/乙酸乙酯混合物进行洗脱),得到白色固体形式的标题化合物(1.09 g, 83%)。

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.41 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 3.59 (br. s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.76 (br. s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.55 (d, 2H)。

本发明的化合物

实施例 1

10 1a {4-[(苯并咪喃-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯。

将 0.1 M (4-氨基-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯(0.35 mL, 0.035 mmol)的四氢咪喃(THF)溶液和 0.1 M 苯并咪喃-2-甲醛(0.35 mL)的四氢咪喃(THF)溶液的混合物在 55°C 下保持 60 分钟。在真空下除去挥发性物质。向所得的残余物中加入位于甲醇中的 0.2 M 氰基硼氢化钠
15 (NaBH₃CN)(0.5 mL)和醋酸(0.03 mL)。在将其声处理 60 分钟后,将该反应混合物真空蒸发并用制备 LC/MS 对标题化合物进行分离,得到 5.1 mg 无色固体。收率为 43%。LC/MS (m/z) 339.2 ([M+H]⁺); RT = 2.92, (UV, ELSD) 94%, 94%。

20 1b {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸乙酯。

LC/MS (m/z) 323.9 (M⁺); RT = 2.67, (UV, ELSD) 94%, 100%。

1c {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸乙酯。

LC/MS (m/z) 340.0 (M⁺); RT = 2.87, (UV, ELSD) 91%, 100%。

25 1d {2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸乙酯。

LC/MS (m/z) 365.3 ([M-H]⁺); RT = 2.89, (UV, ELSD) 97%, 99%。

1e [4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯。

LC/MS (m/z) 326.0 (M⁺); RT = 2.50, (UV, ELSD) 84%, 98%。

30 1f [4-(4-氟-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 317.1 ([M+H]⁺); RT = 2.32, (UV, ELSD) 82%, 96%。

1g (4-[[4-(4-氟-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-2-

甲基苯基)-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 493.0 ([M+H]⁺); RT = 3.18, (UV, ELSD) 91%, 97%.

1h {4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯.

5 LC/MS (m/z) 317.1 ([M-H]⁺); RT = 2.41, (UV, ELSD) 76%, 93%.

1i {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 382.0 (M⁺); RT = 2.96, (UV, ELSD) 70%, 87%.

10 1j {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 338.2 (M⁺); RT = 2.92, (UV, ELSD) 85%, 84%.

1k {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 355.1 ([M+H]⁺); RT = 3.08, (UV, ELSD) 93%, 97%.

15 1l {2-甲基-4-[(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 379.3 ([M-H]⁺); RT = 3.08, (UV, ELSD) 91%, 95%.

1m [4-(4-异丙基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 341.2 ([M+H]⁺); RT = 2.71, (UV, ELSD) 73%, 96%.

20 1o {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 389.0 ([M+H]⁺); RT = 3.24, (UV, ELSD) 98%, 99%.

1p {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 345.0 ([M+H]⁺); RT = 3.21, (UV, ELSD) 99%, 100%.

25 1q {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 361.0 ([M+H]⁺); RT = 3.28, (UV, ELSD) 95%, 100%.

1r [2-氯-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 346.0 (M⁺); RT = 3.48, (UV, ELSD) 95%, 100%.

1s [2-氯-4-(4-氯-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

30 LC/MS (m/z) 337.1 ([M+H]⁺); RT = 3.20, (UV, ELSD) 97%, 99%.

1t 2-氯-4-[[4-(4-氯-苯磺酰基)-3-甲基-噻吩-2-基甲基]-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.

- LC/MS (m/z) 514.2 ($[M+H]^+$); RT = 3.52, (UV, ELSD) 94%, 99%.
- 1u {4-[(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 337.0 ($[M-1]^+$); RT = 3.27, (UV, ELSD) 94%, 100%.
- 5 1v {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 403.9 ($[M+H]^+$); RT = 3.45, (UV, ELSD) 99%, 99%.
- 1w {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 356.9 ($[M-H]^+$); RT = 3.43, (UV, ELSD) 98%, 95%.
- 10 1x {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 372.9 ($[M-H]^+$); RT = 3.49, (UV, ELSD) 93%, 99%.
- 1y {4-[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 357.1 ($[M-H]^+$); RT = 3.37, (UV, ELSD) 95%, 98%.
- 15 1z {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氯苯基}-氨基甲酸乙酯.
- LC/MS (m/z) 335.0 (M^+); RT = 2.91, (UV, ELSD) 99%, 100%.
- 1aa {4-[(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸甲酯.
- 20 LC/MS (m/z) 341.1 (M); RT = 2.62, (UV, ELSD) 96%, 100%.
- 1ab {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸异丙酯.
- LC/MS (m/z) 400.0 (M^+); RT = 2.93, (UV, ELSD) 96%, 100%.
- 1ac {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.
- 25 LC/MS (m/z) 367.9 (M^+); RT = 2.66, (UV, ELSD) 87.0%, 95.0%.
- 1ad {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 324.0 (M^+); RT = 2.60, (UV, ELSD) 88.2%, 96.5%.
- 1ae [2-氨基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯.
- LC/MS (m/z) 337.0 (M^+); RT = 3.25, (UV, ELSD) 90.8%, 99.6%.
- 30 1af [2-碘-4-(4-异丙基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.
- LC/MS (m/z) 452.0 (M^+); RT = 3.72, (UV, ELSD) 88.0%, 97.7%.
- 1ag [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-碘苯基]-氨基甲酸丙酯.

- LC/MS (m/z) 465.9 ($[M-1]^+$); RT = 3.85, (UV, ELSD) 86.6%, 96.6%。
1ah [2-碘-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸丙酯。
- LC/MS (m/z) 479.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.54, (UV, ELSD) 97.7%, 99.8%。
1ai [2-碘-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸丙酯。
- 5 LC/MS (Z) 454.8 ($[M-1]^+$) RT = 3.38, (UV, ELSD) 98.0%, 99.8%。
1aj {2-碘-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苄基氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯。
- LC/MS (m/z) 508.9 ($[M+H]^+$); RT = 1.90, (UV, ELSD) 62.0%, 79.2%。
1ak {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯。
- 10 LC/MS (m/z) 421.9 (M^+); RT = 3.27, (IJV, ELSD) 98.7%, 98.5%。
1al {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯。
- LC/MS (m/z) 378.0 (M^+); RT = 3.25, (UV, ELSD) 97.7%, 99.5%。
15 1am [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苄基]-氨基甲酸乙酯。
- LC/MS (m/z) 394.2 (M^+); RT = 3.70, (UV, ELSD) 90.2%, 97.9%。
1an [4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苄基]-氨基甲酸乙酯。
- 20 LC/MS (m/z) 384.1 (M^+); RT = 3.22, (UV, ELSD) 84.4%, 94.6%。
1ao {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸丙酯。
- LC/MS (m/z) 438.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.47, (UV, ELSD) 98.9%, 99.9%。
1ap [4-(4-异丙基苄基氨基)-2-三氟甲基-苄基]-氨基甲酸丙酯。
- 25 LC/MS (m/z) 393.3 ($[M-1]^+$); RT = 3.60, (UV, ELSD) 71.3%, 74.1%。
1q [4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苄基]-氨基甲酸丙酯。
- LC/MS (m/z) 408.3 (M^+); RT = 3.89, (UV, ELSD) 91.1%, 98.6%。
1ar [2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸丙酯。
- 30 LC/MS (m/z) 421.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.52, (UV, ELSD) 99.2%, 99.8%。
1as [4-(4-二甲基氨基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苄基]-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 394.3 ($[M-1]^+$); RT = 2.02, (UV, ELSD) 63.4%, 100.0%.

1at [4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-2-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 398.1 (M^+); RT = 3.40, (UV, ELSD) 92.5%, 98.1%.

5 1au {4-[(4-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 394.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.15, (UV, ELSD) 97.5%, 89.8%.

1av {4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸丙酯.

10 LC/MS (m/z) 348.9 (M^+); RT = 3.11, (UV, ELSD) 99.7%, 96.3%.

1aw [2-氟基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 378.3 ($[M+H]^+$); RT = 3.25, (UV, ELSD) 99.6%, 99.7%.

1ax {2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.

15 LC/MS (m/z) 447.9 ($[M+H]^+$); RT = 3.48, (UV, ELSD) 99.3%, 99.3%.

1ay {2-溴-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 402.9 ($[M+H]^+$); RT = 3.47, (UV, ELSD) 95.7%, 99.6%.

1az [2-溴-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

20 LC/MS (m/z) 406.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.72, (UV, ELSD) 80.2%, 93.9%.

1ba [2-溴-4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 418.2 (M^+); RT=3.86, (UV, ELSD) 87.2%, 96.8%.

1bb [2-溴-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 431.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.55, (UV, ELSD) 95.9%, 99.8%.

25 1bc [2-溴-4-(4-甲基硫烷基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 409.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.36, (UV, ELSD) 98.4%, 99.7%.

1bd N-{4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-丁酰胺.

LC/MS (m/z) 382.0 (M^+); RT = 2.66, (UV, ELSD) 95.9%, 99.3%.

30 1be N-{4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲氧基苯基}-丁酰胺.

LC/MS (m/z) 339.2 ($[M+H]^+$); RT = 2.61, (UV, ELSD) 96.4%, 98.4%.

- 1bf N-[4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺。
LC/MS (m/z) 341.1 ([M+H]⁺); RT = 2.49, (UV, ELSD) 91.1%, 100.0%。
- 1bg N-[4-(4-叔-丁基-苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-丁酰胺。
LC/MS (m/z) 355.2 ([M+H]⁺); RT = 2.65, (UV, ELSD) 97.0%, 100.0%。
- 5 1bh N-[2-甲氧基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-丁酰胺。
LC/MS (m/z) 367.2 ([M+H]⁺); RT = 2.79, (UV, ELSD) 93.9%, 96.6%。
- 1bi {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-咪喃-2-基-苯基}-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 390.1 (M⁺); RT = 3.38, (UV, ELSD) 92.9%, 99.8%。
- 10 1bj [2-咪喃-2-基-4-(4-异丙基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 393.2 ([M+H]⁺); RT = 3.41, (UV, ELSD) 89.9%, 100.0%。
- 1bk [5-(4-氟苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 379.3 ([M+H]⁺); RT = 3.06, (UV, ELSD) 83.7%, 99.7%。
- 15 1bl {5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-联苯-2-基}-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 400.0 (M⁺); RT = 3.48, (UV, ELSD) 89.8%, 98.7%。
- 1bm [5-(4-异丙基苄基氨基)-联苯-2-基]-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 403.2 ([M+H]⁺); RT = 3.37, (UV, ELSD) 73.8%, 98.7%。
- 20 1zz N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺。

在上面通式 XIII-XXIII 的中间体的合成中报告了这种化合物的数据。

实施例 2

- 25 2a {4-[(4-氟-苄基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基苯基}-氨基甲酸丙酯。

- 30 将(4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸丙酯(0.3 mL, 0.1 M 四氢呋喃(THF)溶液)和4-氟苯甲醛(0.3 mL, 0.1 M 四氢呋喃(THF)溶液)的混合物加热至50℃加热60分钟并将其真空蒸发。向所得的残余物中加入氰基硼氢化钠(NaBH₃CN)(0.6 mL, 0.2 M 甲醇溶液)和醋酸(0.03 mL)。
- 将该反应混合物在室温下保持30分钟,然后向其中加入甲醛(0.03 mL, 37%水溶液)和醋酸(0.03 mL)。在30分钟后,将该反应混合物真空蒸发。用制备 LC/MS 对该标题化合物进行分离,得到4.3 mg 无色

固体, 收率为 41%。¹H NMR (1: 4 DMSO-H₆/DMSO-D₆): 8.04 (br. s, NH), 7.25 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.53 (s, 2H, CH₂), 3.93 (t, 2H), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.97 (s, NMe), 1.57 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)。LC/MS (m/z) 347.2 ([M+H]⁺); RT = 2.32, (UV, ELSD) 96%, 100%。

5 相似地由适宜的苯胺和醛制备下面的化合物:

2b [4-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基]-氨基甲酸丙酯

¹H NMR (1: 4 DMSO-H₆/DMSO-D₆): 8.07 (br. s, NH), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.83 (s, 2H, CH₂), 3.94 (t, 2H), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.98 (s, NMe), 1.58 (m, 2H), 0.89 (t, 3H)。
10 LC/MS (m/z) 385.0 ([M+H]⁺); RT = 3.25, (UV, ELSD) 99%, 100%。

2c {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 367.9 (M⁺); RT = 3.07, (UV, ELSD) 99%, 100%。

15 2d {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲氧基-苯基}-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 412.1 (M⁺); RT = 3.12, (UV, ELSD) 99%, 100%。

2e {2-甲氧基-4-[甲基-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯。

20 LC/MS (m/z) 348.0 (M⁺); RT = 2.46, (UV, ELSD) 95%, 100%。

2f {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 398.0 ([M+2]⁺); RT = 3.10, (UV, ELSD) 97.0%, 98.1%。

25 2g {4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 355.2 ([M+H]⁺); RT = 2.70, (UV, ELSD) 85.4%, 99.5%。

2h {2-甲基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 380.3 (M⁺); RT = 3.18, (UV, ELSD) 95.2%, 98.5%。

30 2i {2-甲基-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苯基}-氨基甲酸丙酯。

LC/MS (m/z) 358.0 (M⁺); RT = 2.42, (UV, ELSD) 97.9%, 99.0%。

- 2j {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氯苄基}-氨基甲酸乙酯。
LC/MS (m/z) 374.9 ([M+H]⁺); RT = 3.92, (UV, ELSD) 97.8%, 100.0%。
- 5 2k {2-氯-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸乙酯。
LC/MS (m/z) 387.3 ([M+H]⁺); RT = 3.59, (UV, ELSD) 99.9%, 100.0%。
- 2l {2-氯-4-[甲基-(4-甲基硫烷基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸乙酯。
10 LC/MS (m/z) 363.1 ([M-1]⁺); RT = 3.36, (UV, ELSD) 92.1%, 99.6%。
- 2m {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氯苄基}-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 418.1 ([M+H]⁺); RT = 3.80, (UV, ELSD) 99.3%, 100.0%。
- 2n {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯。
15 LC/MS (m/z) 374.0 ([M+H]⁺); RT = 3.77, (UV, ELSD) 99.6%, 99.9%。
- 2o {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氯苄基}-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 389.2 ([M+H]⁺); RT = 4.09, (UV, ELSD) 99.6%, 99.9%。
- 20 2p {2-氯-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯。
LC/MS (m/z) 401.1 ([M+H]⁺); RT = 3.81, (UV, ELSD) 99.8%, 100.0%。
- 2q {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯。
25 LC/MS (m/z) 435.9 ([M-1]⁺); RT = 3.56, (UV, ELSD) 99.4%, 100.0%。
- 2r {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯。
LC/MS (m/z) 392.3 (M⁺); RT = 3.56, (UV, ELSD) 99.0%, 100.0%。
- 2s {4(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基甲酸乙酯。
30 LC/MS (m/z) 395.3 ([M+H]⁺); RT = 3.85, (UV, ELSD) 99.0%, 100.0%。
- 2t {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氨基

甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 409.2 ($[M+H]^+$); RT = 3.98, (UV, ELSD) 97.9%, 99.8%.

2u {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基

甲酸乙酯.

5 LC/MS (m/z) 421.2 ($[M+H]^+$); RT = 3.59, (UV, ELSD) 92.9%, 98.5%.

2v {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基

甲酸乙酯.

LC/MS (m/z) 397.0 ($[M-1]^+$); RT = 3.48, (UV, ELSD) 99.4%, 99.9%.

2w {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-甲基-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-

10 氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 449.9 ($[M-1]^+$); RT = 3.76, (UV, ELSD) 99.5%, 100.0%.

2x {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-

氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 405.9 (M^+); RT = 3.73, (UV, ELSD) 98.4%, 100.0%.

15 2y {4-[(4-异丙基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基
甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 409.2 ($[M+H]^+$); RT = 4.04, (UV, ELSD) 99.3%, 99.9%.

2z {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基

甲酸丙酯.

20 LC/MS (m/z) 423.1 ($[M+H]^+$); RT = 4.29, (UV, ELSD) 98.9%, 99.7%.

2aa {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基
基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 435.3 ($[M+H]^+$); RT = 3.77, (UV, ELSD) 99.7%, 99.9%.

2ab {4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-三氟甲基-苯基}-氨基

25 基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 412.0 (M^+); RT = 3.67, (UV, ELSD) 99.3%, 99.8%.

2ac {4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基}-氨基

甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 407.0 (M^+); RT = 3.39, (UV, ELSD) 97.7%, 99.6%.

30 2ad {4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-2-氟基苯基}-氨基甲酸
丙酯.

LC/MS (m/z) 380.3 ($[M+H]^+$); RT = 3.83, (UV, ELSD) 99.4%, 99.9%.

2ae {2-氨基-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 392.3 ([M+H]⁺); RT = 3.44, (UV, ELSD) 98.9%, 99.9%.

5 2af {2-溴-4-[(5-溴-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 462.1 ([M+H]⁺); RT = 3.84, (UV, ELSD) 98.2%, 99.9%.

2ag {2-溴-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯. LC/MS (m/z) 418.1 ([M+H]⁺); RT = 3.83, (UV, ELSD) 99.3%, 100.0%.

10 2ah {2-溴-4-[(4-异丙基苄基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 420.2 ([M+H]⁺); RT = 4.04, (UV, ELSD) 98.8%, 99.7%.

2ai {2-溴-4-[(4-叔-丁基-苄基)-(甲基)氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯.

15 LC/MS (m/z) 432.1 (M⁺); RT = 4.15, (UV, ELSD) 99.3%, 100.0%.

2aj {2-溴-4-[甲基-(4-三氟甲基-苄基)-氨基]-苄基}-氨基甲酸丙酯.

LC/MS (m/z) 447.0 ([M+H]⁺); RT = 3.84, (UV, ELSD) 98.4%, 99.9%.

20 2zz N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基)-2,2,2-三氟乙酰胺.

在上面通式 XIII-XXIII 的中间体的合成中报告了这种化合物的数据.

实施例 3

25 3a {4-[(4-氟苄基)-(甲基)-氨基]-2-异丙氧基苄基}-氨基甲酸乙酯

30 将 4-(4-氟苄基)-(甲基)-氨基-2-异丙氧基苄胺 (0.29 g) 溶解于无水二噁烷 (3 mL) 中。向其中加入 N,N-二异丙基乙基胺 (0.27 mL) 和氯甲酸乙酯 (0.15 mL) 并将该反应混合物在室温下搅拌一整夜。向其中加入水 (5 mL) 并将所得的混合物用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 进行萃取。将有机相用硫酸钠进行干燥并过滤。将溶剂真空蒸发并将粗品用闪柱色谱纯化 (硅胶, 用庚烷/乙酸乙酯 19:1, 1% 三乙胺梯度洗脱)。将溶剂真空蒸发, 得到无色油状物形式的标题化合物 (0.20 g, 55%)。LC-

MS (m/z) 361.3 ([M+H]⁺); RT = 2.58, (UV, ELSD) 90%, 98%。

实施例 4

4a [4-(3-氟苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸乙酯

将 3-氟苯甲醛在无水甲醇 (84 μL, 476 mM) 中的溶液加入到 (4-氨基-2-甲氧基苯基)-氨基甲酸乙酯溶液 (84 μL, 0.476 M 无水甲醇溶液) 中。将所得的混合物加热至 40℃ 加热 30 分钟。将溶剂真空蒸发并将
5 将剩余的材料溶解于 1,2-二氯乙烷 (1 mL) 中。向其中加入三乙酰氧基硼
氢化钠 (20 mg) 并将所得的混合物在室温下保持 2 小时, 在这两个时
期中分别进行 10 分钟声处理。将该反应混合物用硅胶 (500 mg) 过滤
10 并用 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 对该柱进行洗涤。将溶剂真空蒸发, 得到标
题化合物 (5.7 mg, 45%)。

LC-MS (m/z) 318.1 (M⁺); RT = 2.33, (UV, ELSD) 93%, 100%。

用相似的方式制备下面的化合物:

4b [4-(4-异丙基苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸乙酯

15 LC-MS (m/z) 341.3 ([M-1]⁺); RT = 2.51, (UV, ELSD) 86%, 100%。

4c [2-甲氧基-4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-氨基甲
酸乙酯

LC-MS (m/z) 319.9 (M⁺); RT = 2.10, (UV, ELSD) 79%, 99%。

4d [4-(2,4-二氟苄基氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基甲酸乙酯

20 LC-MS (m/z) 337.2 ([M+H]⁺); RT = 2.44, (UV, ELSD) 93%, 100%。

实施例 5

5a [2-环戊氧基-4-(4-甲氧基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯

将 (2-环戊氧基-4-硝基苯基)-氨基甲酸乙酯 (294 mg) 溶解于乙醇
(26 mL) 中。向其中加入锌颗粒 (1.63 g) 和水性盐酸 (5.0 mL, 2 M)。
25 将所得的混合物在室温下声处理 6.5 小时, 然后将其在室温下放置一
整夜。向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 并将该混合物用乙酸
乙酯进行萃取 (2 x 100 mL)。将有机相用水 (100 mL) 和盐水 (100 mL)
进行洗涤, 用硫酸镁干燥, 并将其真空蒸发。将所得的油状物溶解于甲
醇 (1.82 mL) 中, 并将这种溶液的等分试样 (40 μL) 与 4-甲氧基苯甲
30 醛 (40 μL, 0.466 M 甲醇溶液) 混合。将所得的混合物加热至 40℃ 加
热 20 分钟。将溶剂真空蒸发, 并将剩余的材料溶解于 1,2-二氯乙烷 (1
mL) 中。向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (20 mg) 并将所得的混合物在

室温下放置 2 小时,在这两个时期中分别进行 10 分钟声处理。将该反应混合物用硅胶(500 mg)过滤,并用 1,2-二氯乙烷(3 mL)对该柱进行洗涤。将溶剂真空蒸发,得到标题化合物(6.0 mg, 84%得自醛)。

LC-MS (m/z) 384.1 (M^+); RT = 2.40, (UV, ELSD) 76%, 96%。

5 用相似的方式制备下面的化合物:

5b [2-环戊氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯

将该产物用制备 LC-MS 纯化。

LC-MS (m/z) 386.2 (M^+); RT = 3.22, (UV, ELSD) 80%, 91%。

10 5c [4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-苄乙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯

将该产物用制备 LC-MS 纯化。

LC-MS (m/z) 422.3 (M^+); RT = 3.38, (UV, ELSD) 84%, 91%。

5d [2-苄氧基-4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯

将该产物用制备 LC-MS 纯化。

15 LC-MS (m/z) 409.2 ($[M+H]^+$); RT = 3.30, (UV, ELSD) 80%, 89%。

5e [2-苄氧基-4-(4-甲基硫烷基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 422.1 (M^+); RT = 2.92, (UV, ELSD) 83%, 89%。

5f {4-[(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-氨基]-2-环戊氧基苄基}-氨基甲酸乙酯

20 将该产物用制备 LC-MS 纯化。

LC-MS (m/z) 411.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.12, (UV, ELSD) 79%, 85%。

5g [4-(3-氟-2-甲基苄基氨基)-2-异丙氧基苄基]-氨基甲酸乙酯

将该产物用制备 LC-MS 纯化。

LC-MS (m/z) 361.2 ($[M+H]^+$); RT = 2.95, (UV, ELSD) 77%, 86%。

25 5h [2-苄氧基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-苄基]-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 407.3 ($[M+H]^+$); RT = 2.81, (UV, ELSD) 76%, 87%。

5i {4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-2-异丙氧基苄基}-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 372.1 (M^+); RT = 2.24, (UV, ELSD) 76%, 86%。

30 实施例 6

6o N-{2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苄基}-3-环己基丙酰胺。

方法 A: 向 2-氯-N(4)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-N(4)-甲基-苯-1,4-二胺 (14 mg) 和三乙胺 (0.04 mL) 在乙腈 (1 mL) 中的混合物中加入 3-环己基-丙酰 (proionyl) 氯 (0.03 mL)。真空蒸发掉挥发性物质并用制备 LC-MS 对标题化合物进行分离。

5 方法 B: 向 2-氯-N(4)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-N(4)-甲基-苯-1,4-二胺 (470 mg, 1.64 mmol) 和碳酸氢钠在乙腈 (40 mL) 中的化合物中加入 3-环己基-丙酰 (proionyl) 氯 (372 mg, 2.13 mmol)。在 1 小时后, 将该反应混合物用水 (100 mL) 和冰淬熄。通过过滤分离出灰色-褐色固体形式的标题化合物。收率为 0.422 g, 60%。

10 LC/MS (m/z) 425.4 ($[M+H]^+$); RT = 4.09, (UV, ELSD) 97%, 100%。¹H NMR (DMSO-d₆): 0.87 (m, 2H), 1.05-1.29 (m, 4H), 1.47 (q, 2H), 1.56-1.76 (m, 5H), 2.29 (t, 2H), 2.91 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.27 (d, 1H)。

用方法 A 由相应的苯胺和适宜的酰基氯、氯甲酸酯、氨基甲酰氯、
15 异氰酸酯、或重碳酸二-叔-丁酯 (Boc₂O) 相似地制备下面的化合物。在酰基氯的情况中用三乙胺作为碱。在氯甲酸酯和氨基甲酰氯的情况中用吡啶作为碱。在异氰酸酯和 Boc₂O 的情况中不使用碱。在用 (4-氨基-3-氯苯基)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基甲酸叔-丁酯作为苯胺的情况中, 在蒸发后将残余物用 2% 苯甲醚在三氟醋酸和二氯甲烷 1: 1
20 的混合物中的溶液处理 1 小时并再次对其进行蒸发, 然后用制备 LC-MS 进行处理:

6a N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-苯基乙酰胺。

25 LC/MS (m/z) 406.2 ($[M+2]^+$); RT = 3.58, (UV, ELSD) 95.5%, 100.0%。

6b N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-3,3-二甲基丁酰胺。

LC/MS (m/z) 384.1 (M^+); RT = 3.72, (UV, ELSD) 98.3%, 100.0%。

30 6c N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-3-苯基丙酰胺。

LC/MS (m/z) 418.1 (M^+); RT = 3.66, (UV, ELSD) 98.8%, 100.0%。

6d N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-丁酰

胺。

LC/MS (m/z) 356.1 (M^+); RT = 3.32, (UV, ELSD) 99.4%, 100.0%。

6e 戊酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基-7-酰胺}。

5 LC/MS (m/z) 371.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.55, (UV, ELSD) 98.3%, 100.0%。

6f 环丙烷羧酸 {2-氯-4-[(5-(氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基)-苯基]-酰胺}。

LC/MS (m/z) 355.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.23, (UV, ELSD) 98.6%, 100.0%。

10 6g 环丁烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺。

LC/MS (m/z) 368.1 (M^+); RT = 3.46, (UV, ELSD) 93.4%, 98.5%。

6h 环戊烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺。

15 LC/MS (m/z) 382.0 (M^+); RT = 3.65, (UV, ELSD) 95.2%, 99.2%。

6i 环己烷羧酸 {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-酰胺。

LC/MS (m/z) 396.1 (M^+); RT = 3.83, (UV, ELSD) 97.3%, 99.8%。

20 6j N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺。

LC/MS (m/z) 412.0 ($[M+2]^+$); RT = 3.54, (UV, ELSD) 79.3%, 96.4%。

6k N-(2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基)-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺。

25 LC/MS (m/z) 435.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.54, (UV, ELSD) 90.9%, 100.0%。

6l N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-氯-苯基)-乙酰胺。

LC/MS (m/z) 438.0 (M^+); RT = 3.78, (UV, ELSD) 98.9%, 100.0%。

30 6m N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺。

LC/MS (m/z) 436.0 ($[M+2]^+$); RT = 3.53, (UV, ELSD) 92.0%, 99.4%。

6n N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-2-

(4-氟-苯基)-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 421.9 (M^+); RT = 3.58, (UV, ELSD) 92.2%, 100.0%.

6p N-(2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2,2-二甲基丙酰胺.

5 LC/MS (m/z) 357.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.34, (UV, ELSD) 96.4%, 99.5%.

6q N-(2-氟-5-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-苯氧基乙酰胺.

LC/MS (m/z) 406.9 ($[M+H]^+$); RT = 3.54, (UV, ELSD) 93.9%, 100.0%.

10 6r N-(2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-苯基乙酰胺.

LC/MS (m/z) 391.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.29, (UV, ELSD) 98.0%, 100.0%.

6s N-(2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-3,3-二甲基丁酰胺.

LC/MS (m/z) 371.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.40, (UV, ELSD) 94.1%, 98.1%.

15 6t N-(2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-丁酰胺.

LC/MS (m/z) 343.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.01, (UV, ELSD) 77.8%, 88.9%.

6u 戊酸 [2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺.

LC/MS (m/z) 357.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.24, (UV, ELSD) 95.7%, 100.0%.

20 6v 环丙烷羧酸 [2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺.

LC/MS (m/z) 340.8 (M^+); RT = 2.93, (UV, ELSD) 97.6%, 100.0%.

6w 环丁烷羧酸 [2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺.

LC/MS (m/z) 355.0 ($[M+H]^+$); RT = 3.15, (UV, ELSD) 95.1%, 100.0%.

25 6x 环戊烷羧酸 [2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺.

LC/MS (m/z) 368.8 ($[M+H]^+$); RT = 3.34, (UV, ELSD) 99.0%, 100.0%.

6y 环己烷羧酸 [2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基]-酰胺.

30 LC/MS (m/z) 384.0 ($[M+2]^+$); RT = 3.50, (UV, ELSD) 98.2%, 100.0%.

6z N-(2-氟-4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基)-2-噻吩-2-基-乙酰胺.

- LC/MS (m/z) 397.0 ([M+H]⁺); RT = 3.24 (UV, ELSD) 94.8%, 100.0%。
6aa N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺。
- LC/MS (m/z) 420.9 ([M+H]⁺); RT = 3.26, (UV, ELSD) 64.6%, 99.8%。
5 6ab N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(4-氯苯基)-乙酰胺。
- LC/MS (m/z) 425.0 ([M+H]⁺); RT = 3.50, (UV, ELSD) 98.9%, 100.0%。
6ac N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺。
- LC/MS (m/z) 421.2 ([M+H]⁺); RT = 3.24, (UV, ELSD) 95.3%, 99.6%。
10 6ad N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-2-(4-氯苯基)-乙酰胺。
- LC/MS (m/z) 409.0 ([M+H]⁺); RT = 3.31, (UV, ELSD) 97.2%, 100.0%。
6ae 2,3-二氯-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺。
15
- LC/MS (m/z) 434.9 ([M+H]⁺); RT = 3.21, (UV, ELSD) 92.7%, 100.0%。
6af 2,3-二氯-苯并咪唑-5-甲酸{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺。
- LC/MS (m/z) 419.3 ([M+H]⁺); RT = 3.26, (UV, ELSD) 81.6%, 94.8%。
20 6ag N-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环己基丙酰胺。
- LC/MS (m/z) 411.1 ([M+H]⁺); RT = 3.89, (UV, ELSD) 95.3%, 99.5%。
6ah N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-2,2-二甲基丙酰胺。
- LC/MS (m/z) 350.1 (M⁺); RT = 2.98, (UV, ELSD) 91.8%, 99.1%。
25 6ai N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-2-苯基乙酰胺。
- LC/MS (m/z) 384.1 (M); RT = 3.04, (UV, ELSD) 95.8%, 100.0%。
6aj N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-3,3-二甲基丁酰胺。
30
- LC/MS (m/z) 364.1 (M⁺); RT = 3.10, (UV, ELSD) 93.0%, 99.7%。
6ak N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-

3-苯基丙酰胺.

LC/MS (rn/z) 399.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.12, (UV, ELSD) 98.2%, 99.9%.

5 6a1 N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-丁酰胺.

LC/MS (m/z) 337.3 ($[M+H]^+$); RT = 2.68, (UV, ELSD) 92.5%, 99.7%.

6am 2,2,2-三氯-N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-乙酰胺.

10 LC/MS (m/z) 411.9 ($[M+H]^+$); RT = 3.65, (UV, ELSD) 97.3%, 100.0%.

6an 环丙烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-酰胺.

LC/MS (m/z) 335.1 ($[M+H]^+$); RT = 2.58, (UV, ELSD) 86.4%, 97.8%.

15 6ao 环丁烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-酰胺.

LC/MS (m/z) 348.0 (M^+); RT = 2.79, (UV, ELSD) 95.4%, 100.0%.

6ap 环戊烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-酰胺.

LC/MS (m/z) 363.2 ($[M+H]^+$); RT = 2.99, (UV, ELSD) 97.7%, 99.9%.

20 6aq 环己烷羧酸{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-酰胺.

LC/MS (m/z) 377.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.16, (UV, ELSD) 88.0%, 97.5%.

6ar N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-2-噻吩-2-基-乙酰胺.

25 LC/MS (m/z) 390.0 (M^+); RT = 3.02, (UV, ELSD) 97.2%, 99.9%.

6as N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-2-(3-甲氧基苯基)-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 416.0 ($[M+2]^+$); RT = 3.03, (UV, ELSD) 92.9%, 100.0%.

30 6at N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基-苯基}-丙酰胺酸甲酯.

LC/MS (m/z) 366.1 (M^+); RT = 2.53, (UV, ELSD) 94.5%, 100.0%.

6au 2-(4-氯苯基)-N-{4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-

甲基苯基)-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 418.1 (M^+); RT = 3.31, (UV, ELSD) 97.3%, 99.9%.

6av N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺.

5 LC/MS (m/z) 415.2 ($[M+H]^+$); RT = 2.99, (UV, ELSD) 87.8%, 98.1%.

6aw N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 403.2 ($[M+H]^+$); RT = 3.10, (UV, ELSD) 94.5%, 99.9%.

10 6ax N-(4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基苯基)-3-环己基丙酰胺.

LC/MS (m/z) 405.1 ($[M+H]^+$); RT = 3.61, (UV, ELSD) 92.6%, 98.9%.

6ba {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸苯酯.

LC/MS (m/z) 406.2 (M^+); RT = 3.78, (UV, ELSD) 96.3%, 99.4%.

15 6bb {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸苄酯.

LC/MS (m/z) 422.1 ($[M+2]^+$); RT = 3.91, (UV, ELSD) 92.7%, 99.3%.

6bc {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸异丁酯.

20 LC/MS (m/z) 388.1 ($[M+2]^+$); RT = 3.99, (UV, ELSD) 99.0%, 100.0%.

6bd {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丁酯.

LC/MS (m/z) 386.0 (M^+); RT = 4.03, (UV, ELSD) 97.1%, 99.9%.

25 6be {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸己酯.

LC/MS (m/z) 415.9 ($[M+2]^+$); RT = 4.44, (UV, ELSD) 91.7%, 98.9%.

6bf 2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸4-硝基苄酯.

LC/MS (m/z) 465.0 (M^+); RT = 3.80, (UV, ELSD) 91.7%, 97.9%.

30 6bg {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基}-氨基甲酸丁-3-烯酯.

LC/MS (m/z) 383.9 (M^+); RT = 3.82, (UV, ELSD) 93.9%, 99.6%.

6bh {2-氯-4[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-氨基甲酸丁-2-炔酯.

LC/MS (m/z) 384.0 ([M+2]⁺); RT = 3.61, (UV, ELSD) 76.3%, 99.0%.

5 6bi {2-氯-4[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-氨基甲酸 2,2-二甲基丙酯.

LC/MS (m/z) 399.9 (M⁺); RT = 4.11, (UV, ELSD) 98.8%, 99.6%.

6bj {2-氯-4[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-氨基甲酸 2-氯苄酯.

LC/MS (m/z) 453.9 (M⁺); RT = 4.12, (UV, ELSD) 97.5%, 99.8%.

10 6bk {2-氯-4[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-氨基甲酸 3-氯丙酯.

LC/MS (m/z) 407.9 ([M+2]⁺); RT = 3.72, (UV, ELSD) 88.7%, 97.5%.

6bl {2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-氨基甲酸 2-苄氧基乙酯.

15 LC/MS (m/z) 464.0 (M⁺); RT = 3.86, (UV, ELSD) 89.1%, 98.7%.

6bm 3-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-1-甲基-1-丙基-脲.

LC/MS (m/z) 388.1 ([M+3]⁺); RT = 3.38, (UV, ELSD) 86.0%, 99.5%.

20 6bo 1-{2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基氨基)-苯基]-3-(2-氯苯基)-脲.

LC/MS (m/z) 425.0 ([M+2]⁺); RT = 3.65, (UV, ELSD) 94.9%, 99.9%.

实施例 7

7a N-(4-[[5-(4-氯苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺.

25 将N-(4-氨基-2-甲基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺(300 mg, 1.45 mmol)和5-(4-氯苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛(360 mg, 1.45 mmol)在乙腈(4 mL)中的混合物在微波辐射下在170℃下加热和搅拌20分钟。将所得的反应混合物小心加入到氟基硼氢化钠(0.36 g)在甲醇中的溶液中,然后向其中加入醋酸(1 mL)。在60分钟后,将其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配并对有机层进行蒸发。用SiO₂闪柱色谱对标题化合物进行分离,用庚烷-乙酸乙酯进行洗脱,然后

30 然后用庚烷使之从乙酸乙酯中沉淀。收率为112 mg, 18%。LC/MS-

TOF (m/z) 441; RT = 2.34, (UV, ELSD) 98%, 100%. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.18 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (d, 2H), 5.4 (t, 1H, NH), 6.29 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.58 (s, 1H, NH).

5 由相应的苯胺和醛相似地制备下面的化合物:

7b 2,2-二甲基-N-{2-甲基-4-[(6-苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-丙酰胺.

LC/MS-TOF (m/z) 390; RT = 2.54, (L1V, ELSD) 90%, 100%.

10 7c 2,2-二甲基-N-{2-甲基-4-[(3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基甲基)-氨基]-苯基}-丙酰胺.

LC/MS-TOF (m/z) 378; RT = 2.82, (UV, ELSD) 97%, 100%. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.19 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.11 (d, 2H), 5.85 (t, 1H, NH), 6.42 (overlapping m, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 8.61 (s, 1H, NH).

15 7d 2-(4-氟苯基)-N-{2-甲基-4-[(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-乙酰胺.

LC/MS-TOF (m/z) 418.4 ([M+H]⁺); RT = 2.75, (UV, ELSD) 99%, 100%. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.98 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 6.28 (t, 1H, NH), 6.36 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.21 (s, 1H, NH).

20 7e 3,3-二甲基-N-{2-甲基-4-[(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-丁酰胺.

LC/MS-TOF (m/z) 380.5 ([M+H]⁺); RT = 2.75, (UV, ELSD) 97%, 99%.

25 7f 2-(4-氟苯基)-N-{2-甲基-4-[(6-p-甲苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 456.2 ([M+H]⁺); RT = 2.79, (UV, ELSD) 82.5%, 99.8%.

7g 3,3-二甲基-N-{2-甲基-4-[(6-p-甲苯氧基吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-丁酰胺.

LC/MS (m/z) 418.3 ([M+H]⁺); RT = 2.75, (UV, ELSD) 62%, 93%.

30 7h N-(4-[[6-(4-氟基苯氧基)-吡啶-3-基甲基]-氨基]-2-甲基苯基)-2-(4-氟苯基)-乙酰胺.

LC/MS (m/z) 467.2 ([M+H]⁺); RT = 2.65, (UV, ELSD) 72%, 96%.

7i N-[4-[(6-氟吡啶-3-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺。

LC/MS (m/z) 384.1 ([M+H]⁺); RT = 2.46, (UV, ELSD) 87%, 99%.

5 7j 2-(4-氟苯基)-N-[2-甲基-4-[(4-甲基-2-苯基嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苯基]-乙酰胺。

LC/MS (m/z) 441.4 ([M+H]⁺); RT = 2.97, (UV, ELSD) 90%, 100%.

7k 3,3-二甲基-N-[2-甲基-4-[(2-苯基嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苯基]-丁酰胺。

LC/MS-TOF (m/z) 389.6 ([M+H]⁺); RT = 2.83, (UV, ELSD) 89%, 95%.

10 实施例 8

8a {4-[(5-二甲基氨基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯

15 将(4-氨基-2-甲基苯基)-氨基甲酸丙酯(21 mg, 0.10 mmol)和5-二甲基氨基-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-甲醛(26 mg, 0.12 mmol)在乙腈(0.5 mL)中的溶液用 Personal Chemistry Smith Syntesizer 微波装置在 170℃下加热 2 分钟。在冷却至室温后,向其中加入氟基硼氢化钠(25 mg, 0.40 mmol)在甲醇(0.1 mL)中的溶液,然后加入醋酸(50 μL)并将该混合物搅拌 30 分钟。将其在饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)之间进行分配并将有机层用硫酸钠进行干燥并对其
20 进行蒸发。制备 LC-MS 提供了标题化合物(32 mg, 收率为 77%)。

LC/MS-TOF (m/z) 412.4 ([M+H]⁺); RT = 2.02, (UV, ELSD) 81%, 97%.

由适宜的苯胺和醛相似地制备下面的化合物:

8b [4-(3-氟-4-三氟甲基-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯
LC/MS (m/z) 371.2 ([M+H]⁺); RT = 3.10, (UV, ELSD) 83%, 96%.

25 8c [4-(4-氟-苄基氨基)-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯
LC/MS (m/z) 319.0 ([M+H]⁺); RT = 2.57, (UV, ELSD) 79%, 95%.

8d {4-[(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯

LC/MS-TOF (m/z) 384.4 (M⁺); RT = 3.07, (UV, ELSD) 97%, 94%.

30 8e {4-[(7-二甲基氨基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基}-氨基甲酸丙酯

LC/MS-TOF (m/z) 398.4 ([M+H]⁺); RT = 2.64, (UV, ELSD) 97%, 100%.

8f [4-[(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-甲基苯基]-氨基甲酸乙酯

LC/MS-TOF (m/z) 370.4 (M^+); RT = 2.79, (LW, ELSD) 98%, 99%.

8g 4-[(3-甲基-4-丙氧基羰基氨基-苯基氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯
LC/MS (m/z) 356.1 (NI); RT = 2.52, (UV, ELSD) 80%, 100%.

实施例 9

9a N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-丁酰胺

在 0℃下, 向(4-氨基-3-甲基苯基)-(4-三氟甲基-苄基)-氨基甲酸叔-丁酯(500 mg, 1.31 mmol)在无水四氢呋喃(10 mL)中的溶液中加入吡啶(159 μ L, 1.97 mmol), 然后向其中滴加丁酰氯(164 μ L, 1.58 mmol)。在 5 分钟后, 使该反应混合物升温至室温并将其继续搅拌 1 小时。然后, 将该反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 2 N HCl、和碳酸氢钠水溶液(两次)、和盐水进行洗涤, 然后用硫酸镁干燥。将溶剂真空蒸发并将残余物溶解于 1:1 的二氯甲烷和三氟醋酸混合物中。在 30 分钟后, 将该混合物在室温下蒸发至干燥, 将残余物溶解于乙酸乙酯(10 mL)中, 将该溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用水洗涤两次, 然后用硫酸钠进行干燥。蒸发掉溶剂并将残余物用乙酸乙酯:庚烷进行重结晶, 得到无色固体形式的标题化合物(226 mg, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 0.90 (t, 3H), 1.58 (sextet, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.19 (t, 2H), 4.35 (d, 2H), 6.24 (t, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.91 (s, 1H). LC/MS (m/z) 350.2 (M^+); RT = 2.77, (UV, ELSD) 95%, 100%.

类似地制备下面的化合物:

9b [2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯
收率: 254 mg (55%)。

LC/MS (m/z) 353.2 ($[M+H]^+$); RT = 2.93, (W1, ELSD) 97%, 100%.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 1.19 (br. s, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.29 (br. s, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.86 (br. d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.39 (br. s, 1H)。

实施例 10

10a N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苯基]-2-吡啶-1-基-乙酰胺

向(4-氨基-3-甲基苄基)-(4-三氟甲基-苄基)-氨基甲酸叔-丁酯(15.2 mg, 40 μmol)在DMF(100 μL)中的溶液中加入0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU, 27.4 mg, 72 μmol)在DMF(100 μL)中的溶液, 然后向其中加入*i*-PR²NEt(25 μL , 144 μmol)和哌啶-1-基-醋酸(8.6 mg, 60 μmol)。将所得的混合物在室温下振荡3小时, 其后, 将其用乙酸乙酯(10 mL)稀释, 用饱和氯化铵水溶液进行洗涤(2 x 10 mL), 用硫酸钠进行干燥, 并将其进行蒸发。将残余物在FlashMaster系统上进行纯化(二氧化硅, 用庚烷/乙酸乙酯混合物进行洗脱), 得到白色固体形式的[3-甲基-4-(2-哌啶-1-基-乙酰基氨基)-苄基]-(4-三氟甲基苄基)-氨基甲酸叔-丁酯(10.7 mg, 53%)。将其溶解于二氯甲烷(200 μL)和三氟醋酸(200 μL)中, 并将该溶液在室温下放置30分钟, 其后, 蒸发掉挥发性物质并将残余物在0.1 mmHg和+40°C下真空干燥1小时。以定量的收率得到黄色半固体形式的标题化合物的三氟醋酸加成盐。

LC/MS-TOF (m/z) 406.4 ([M+H]⁺); RT = 2.02, (UV, ELSD) 99%, 98%。
由苯胺和羧酸相似地制备下面的化合物:

10b N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺

LC/MS-TOF (m/z) 392.3 ([M+H]⁺), RT = 2.04, (UV, ELSD) 98%, 99%。

10c N-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-2-吗啉-4-基-乙酰胺

LC/MS-TOF (m/z) 408.3 ([M+H]⁺); RT = 1.98, (UV, ELSD) 99%, 100%。

10d (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基苄基氨基)-苄基]-酰胺

LC/MS-TOF (m/z) 394 ([M+H]⁺); RT = 2.12, (UV, ELSD) 75%, 73%。

10e (R)-2-氨基-4-甲基-戊酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-酰胺

LC/MS-TOF (m/z) 394 ([M+H]⁺); RT = 2.29, (UV, ELSD) 89%, 100%。

10f 1-氨基-环丙烷羧酸[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苄基氨基)-苄基]-酰胺

LC/MS-TOF (m/z) 365; RT = 1.98, (UV, ELSD) 94%, 89%。

实施例 11 戊酸{4-[(5-氟-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-2-甲基

苯基)-酰胺

向 N(4)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2, N(4)-二甲基-苯-1, 4-二胺 (54 mg, 0.20 mmol) 和三乙胺 (84 L, 0.60 mmol) 在无水的四氢呋喃 (1 mL) 中的溶液中加入戊酰氯 (36 L, 0.30 mmol) 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 其后, 将其在饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL) 之间进行分配。将有机层用硫酸钠进行干燥, 蒸发掉挥发性物质, 将残余物在 FlashMaster 系统上进行纯化 (二氧化硅, 用庚烷/乙酸乙酯混合物进行洗脱), 得到白色固体形式的标题化合物 (61 mg, 86%)。

LC/MS (m/z) 351.3 ([M+H]⁺); RT = 3.06, (UV, ELSD) 100%, 99%。

10 实施例 12**12a {2-苄氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基}-硫代氨基甲酸 S-乙酯**

将 (3-苄氧基-4-硝基苯基) (4-氟苄基) 甲基胺 (50 mg) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中。向其中加入醋酸 (0.1 mL) 和锌粉 (200 mg) 并将所得的混合物声处理 1 小时。向其中加入另外的锌粉 (100 mg) 并继续进行 1 小时声处理。将该反应混合物用二氧化硅过滤 (500 mg) 并将其蒸发至干燥。向其中加入 1, 2-二氯乙烷 (1 mL), 然后向其中加入双光气 (0.03 mL)。将该反应混合物在室温下放置 15 分钟, 然后将其加热至 80°C 加热 3 小时。在冷却至室温后, 向其中加入三乙胺 (0.12 mL)。将所得混合物的等分试样 (四分之一) 与硫代乙醇 (0.026 mL) 进行混合并将所得的混合物在室温下振荡一整夜。将该混合物蒸发至干燥, 将其溶解于二甲基亚砷 (0.2 mL) 中并用制备 LC-MS 对其进行处理, 得到 7.6 mg 标题化合物。收率: 52%。

LC-MS (m/z) 425.2 ([M+H]⁺); RT = 3.35, (UV, ELSD) 95%, 99%。

25 由适宜的确基化合物和亲核试剂相似地制备下面的化合物:

12b {2-环戊氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基}-硫代氨基甲酸 S-乙酯

LC-MS (m/z) 403.1 ([M+H]⁺); RT = 3.30, (UV, ELSD) 99%, 100%。

12c 1-[2-环戊氧基-4-[(4-氟苄基)-(甲基)氨基]-苯基]-3-乙基-**30 脲**

用乙胺代替硫代乙醇。

LC-MS (m/z) 386.2 ([M+H]⁺); RT = 2.08, (UV, ELSD) 97%, 100%。

实施例 13

13a N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2-(4-氯苯基)-乙酰胺

将 2-氯-N(4)-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-N(4)-甲基-苯-1,4-二胺 (100 mg) 加入到位于橡胶盖的玻璃小瓶中的 4-氯苯基乙酰氯 (69 mg) 5 在无水乙腈 (2 mL) 中的溶液中。将该反应混合物在微波装置中加热至 150℃ 加热 15 分钟。将该反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 中并用乙酸乙酯 (5 mL) 进行萃取。将有机相用水 (5 mL) 和盐水 (5 mL) 进行洗涤, 用硫酸钠进行干燥, 过滤并将其蒸发至干燥。将该粗品用 10 闪柱色谱纯化 (用庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱), 得到 25.2 mg 标题化合物。收率: 16%。

LC-MS (m/z) 441.2 ([M+2]⁺); RT = 3.83, (UV, ELSD) 91%, 99%。

类似地制备下面的化合物 (2-苯基丙酰氯是通过将 2-苯基丙酸在亚硫酸氯中进行加热, 随后蒸发来进行制备的):

15 13b N-[2-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-(甲基)氨基]-苯基]-2-(4-氯苯基)-丙酰胺

LC-MS (m/z) 453.0 (M⁺); RT = 4.01, (UV, ELSD) 91%, 99%。

实施例 14

20 14a {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-氨基甲酸乙酯。

将 (4-氨基-2-碘苯基)-氨基甲酸乙酯 (2.3 g) 和 5-氯-噻吩-2-甲 醛 (1.15 g) 溶解于甲醇 (8 mL) 中并将其在密封的玻璃管中在微波辐射 线加热至 130℃ 加热 3 分钟。在冷却至室温后, 向其中加入氟基硼氢化 钠 (4.7 g) 在甲醇 (10 mL) 中的溶液并将所得的混合物在密封的玻璃管 25 中在微波辐射下加热至 130℃ 加热 5 分钟。在冷却至室温后, 将该混合 物倾倒入水 (50 mL) 中并用乙酸乙酯 (50 mL) 进行萃取。将水相用乙酸 乙酯 (50 mL) 进行萃取并将所合并的有机相用水 (80 mL 两次) 和盐水 (80 mL 两次) 进行洗涤。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下除去溶 剂。将所得的油状物用闪柱色谱纯化 (硅胶, 用庚烷/乙酸乙酯梯度洗 30 脱)。将所得产物由二噁烷/水冻干, 得到橙色固体形式的标题化合物 (2 g, 63%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.31 (t, 3H), 4.02 (b, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.35 (d, 2H),

6. 53 (b, 1H), 6. 63 (dd, 1H), 6. 75 (s, 2H), 7. 06 (d, 1H), 7. 63 (bs, 1H) .

类似地制备下面的化合物:

14b N-[4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺.

5 ^1H NMR (CDCl_3): 3. 72 (s, 2H), 4. 01 (b9 1H), 4. 35 (d, 2H), 6. 62 (dd, 1H), 6. 75 (s, 2H), 7. 00 (d, 1H), 7. 09-7. 12 (m, 3H), 7. 35 (dd, 2H), 7. 85 (d, 1H) .

实施例 15

10 N-[5-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-4'-二甲基氨基-联苯-2-基]-2-(4-氟苯基)-乙酰胺.

将 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-氨基甲酸乙酯 (270 mg)、4-二甲基氨基苯基硼酸 (445 mg)、和醋酸钨 (II) (约 10 mg) 混悬于丙酮 (5 mL) 中。向其中加入碳酸钾 (0. 54 mL, 5M 水溶液) 并将该混合物在密封的玻璃管中在微波合成器中在 125℃ 下加热 10 分钟。
15 在冷却至室温后, t 将有机相分离出来, 将其在硅胶上蒸发, 并将其用闪柱色谱处理三次 (用庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱)。将所得的固体用乙腈重结晶三次, 得到 38 mg 无色固体形式的标题化合物。将所合并的母液在硅胶上蒸发并将其用闪柱色谱进行处理。将所得的产物用甲醇重结晶, 得到第二个产量 (12 mg), 将其与第一次产量合并, 一共得到
20 50 mg (19%) 标题化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2. 91 (s, 6H), 3. 44 (s, 2H), 4. 39 (d, 2H), 6. 32 (t, 1H), 6. 51 (dd, 2H), 6. 61 (d, 2H), 6. 93 (dd, 2H), 7. 02-7. 04 (m, 3H), 7. 07-7. 10 (m, 2H), 7. 22-7. 23 (m, 2H), 9. 01 (s, 1H) .

LC-MS (m/z) 494. 2 (M^+); RT = 2. 50, (UV, ELSD) 95%, 99% .

25 实施例 16

16a {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-氨基甲酸乙酯 j-2-喹啉-3-基-苯基}-氨基甲酸乙酯

将 {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-碘苯基}-氨基甲酸乙酯 (15 mg)、3-喹啉硼酸 (29. 7 mg)、醋酸钨 (II) (约 1 mg)、碳酸钾 (0. 035 mL, 5M 水溶液)、和丙酮 (2 mL) 进行混合并将其在密封的管中在微波合成器中在 125℃ 下加热 10 分钟, 将该反应混合物用乙酸乙酯 (4 mL) 进行萃取, 将有机相用水 (2 x 2 mL) 和盐水 (2 x 2 mL) 进行洗涤, 用硫

酸镁干燥, 过滤。在真空下除去溶剂, 将粗品用制备 LC-MS 纯化。将所收集的级分真空蒸发, 将其重新溶解于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL)、水 (3 mL) 和盐水 (2 x 2 mL) 进行洗涤。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下除去溶剂, 得到标题化合物 (5 mg, 33%)。

LC-MS (m/z) 438.0 ([M+H]⁺); RT = 2.32, (UV, ELSD) 89%, 100%.

相似地制备下面的化合物:

16b {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-吡啶-3-基-苯基}-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 388.2 ([M+H]⁺); RT = 2.01, (UV, ELSD) 97%, 100%.

16c {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-吡啶-4-基-苯基}-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 388.1 ([M+H]⁺); RT= 1.95, (UV, ELSD) 98%, 100%.

16d [4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-苯基]-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 418.3 ([M+H]⁺); RT= 2.37, (UV, ELSD) 79%, 100%.

16e {4-[(5-氯-噻吩-2-基甲基)-氨基]-2-喹啉-5-基-苯基}-氨基甲酸乙酯

LC-MS (m/z) 430.8 ([M+H]⁺); RT= 2.13, (UV, ELSD) 79%, 99%.

体外和体内试验

已经对本发明的化合物进行了试验并且其在一种或多种下面的模型中表现出了作用。

通过 KCNQ2 通道的相对外向流量

其对一种用于对本发明的化合物进行评估的 KCNQ2 筛选方案进行了举例说明。这种试验测量了通过 KCNQ2 通道的相对外向流量, 并且其是在具有下述改变的情况下根据 Tang 等人 (Tang W. 等人, J. Biomol. Screen 77. 2001, 6, 325-331) 所述的用于 hERG 钾通道的方法来进行的。

在实验当天, 将足够数目的稳定表达电压-门控 KCNQ2 通道的 CHO 细胞以足以产生单-融合层的密度进行涂镀。在试验前一天将这些细胞进行接种并将其用 1 μ Ci/ml [⁸⁶Rb] 负载一整夜。在实验的当天, 将这些细胞用包含 HBSS-的缓冲剂进行洗涤。将这些细胞用药物预培养

30 分钟并在再连续存在 30 分钟药物的情况下用 15 mM KCl 的次最大浓度刺激该 $^{86}\text{Rb}^+$ 外向流量。在培养适宜的时期后, 取出上清液并将其在液体闪烁计数器(Tricarb)中进行计数。将细胞用 2 mM NaOH 溶解并对 $^{86}\text{Rb}^+$ 数量进行计数。计算相对外向流量($(\text{CPM}_{\text{上清液}} / (\text{CPM}_{\text{上清液}} + \text{CPM}_{\text{细胞}})) C_{\text{化合物}} / (\text{CPM}_{\text{上清液}} / (\text{CPM}_{\text{上清液}} + \text{CPM}_{\text{细胞}}))_{15\text{nM KCl}}) * 100 - 100$ 。

本发明的化合物具有小于 20000 nM 的 EC_{50} , 其 EC_{50} 在大多数情况中小于 2000 nM 并且在许多情况中小于 200 nM。因此, 认为本发明的化合物可用于治疗与 KCNQ 族钾通道有关的疾病。

电生理学膜片箝记录。

用常规的膜片箝记录技术在全细胞膜片箝构型中记录得自哺乳动物 CHO 细胞的电压-活化的 KCNQ2 电流(Hamill OP 等人, Pflgers Arch 1981; 391: 85-100)。使具有稳定表达的电压活化的 KCNQ2 通道的细胞在 CO_2 培育器中在正常的细胞培养条件下进行生长并在涂镀后 1-7 天用其进行电生理学记录。通过将电压以 5-20 mV 的增量(或者用斜坡方案(ramp protocol))从 -100 mV 至 -40 mV 的膜保持电位逐步增加至 +80 mV 来激活 KCNQ2 钾通道(Tatulian L 等人, J Neuroscience 2001; 21(15): 5535-5545)。在该电压-活化的 KCNQ2 电流的各种参数的基础上对这些化合物所诱导的电生理学作用进行评估。尤其是对其对该电流的活化阈值和对所诱导的最大电流的作用进行了研究。

已经在这种试验中对一些本发明的化合物进行了研究。认为该活化阈值左移或者所诱导的最大钾电流增加降低了神经网络中的活性, 从而使得这些化合物可用于神经元活性增加的疾病如癫痫。

最大电休克

本试验是在雄性小鼠组中用角膜电极进行的, 在本试验中, 给予 0.4 秒 26 mA 的矩形波电流以诱导特征为后肢强直性伸展的惊厥(Wlaz 等人, Epilepsy Research 1998, 30, 219-229)。

毛果芸香碱诱导的癫痫发作

毛果芸香碱诱导的癫痫发作是通过给雄性小鼠腹腔内注射毛果芸香碱(250 mg/kg)来诱导的, 并且对 30 分钟内导致姿势丧失的癫痫发作活性进行观察(Starr 等人, PharmacologyBiochemisrny and Behavior 1993, 45, 321-325)

电癫痫发作-阈值试验

用该往复方法 (up-and-down method) 的变型 (Kimball 等人, Radiation Research 1957, 1-12) 来测定诱导作为对雄性小鼠角膜电休克的响应的后肢强直性伸展的阈值中值。各组的第二只小鼠在 14 mA (0.4 s, 50 Hz) 下得到电休克并就其癫痫发作活性进行观察。如果观察到癫痫发作, 则将下一只小鼠的电流降低 1mA, 但是, 如果没有观察到癫痫发作, 则将其电流增加 1 mA。对治疗组的 15 只小鼠都重复这种操作。

化学癫痫发作-阈值试验

通过定时向各组雄性小鼠侧面尾静脉中输入戊四唑 (5 mg/ml, 速率为 0.5 ml/分钟) 来测定诱导阵挛性惊厥所需戊四唑的剂量阈值 (Nutt 等人, J Pharmacy and Pharmacology, 1986, 38, 697-698)。

扁桃体兴奋

给大鼠进行手术, 将三极电极植入到其背外侧扁桃体中。在手术后, 使该动物恢复, 然后使各组大鼠接受各种剂量的试验化合物或该药物的基质。在 3-5 周内, 在每天 + 25 μ A 的放电阈值后开始对动物进行刺激, 并且注意各诱因癫痫发作的严重程度、癫痫发作的持续时间、和放电后电的持续时间。 (Racine. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1972, 32, 281-294)。

副作用

通过测量小鼠仍然留在该 rotarod 装置上的时间来测量中枢神经系统副作用 (Capacio 等人, Drug and Chemical Toxicology 1992, 15, 177-201); 或者通过对越过试验笼子的红外光束的数目进行计数而测量其运动活性来对中枢神经系统副作用进行测定 (Watson 等人, Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375)。通过直肠探针或被植入的能测量温度的无线电遥测术发射器来测定所说化合物对动物核体温度的降温作用 (Keeney 等人, Physiology and Behaviour 2001, 74, 177-184)。

药动学

通过 i. v. 和 p. o. 给药于 Sprague Dawley 大鼠, 其后在 20 小时内取血样来测定所说化合物的药动学性质。血浆浓度是用 LC/MS/MS 来进行测定的。