[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl^7
C07D235/06
C07D401/06
C07D401/14
C07D209/08
C07D403/06
A61K 31/445
A61K 31/40
A61K 31/41

[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 99807152.8

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1229351C

[22] 申请日 1999.5.21 [21] 申请号 99807152.8

[30] 优先权

[32] 1998. 5.22 [33] US [31] 60/086,531

[32] 1998. 8. 3 [33] US [31] 09/128,137

[32] 1999. 3.24 [33] US [31] 09/275,176

[86] 国际申请 PCT/US1999/011222 1999.5.21

[87] 国际公布 WO1999/061426 英 1999.12.2

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.8

[71] 专利权人 西奥斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 B·J·马武凯尔 D·Y·刘
G·F·施赖纳 J·A·莱维克
J·J·佩鲁马坦

审查员 田丁丁

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

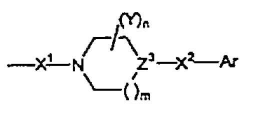
代理人 徐 迅

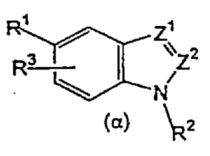
权利要求书 18 页 说明书 49 页

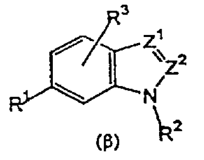
[54] 发明名称 杂环化合物和治疗心力衰竭及其它疾病的方法

[57] 摘要

公开了分子式 α 或 β 的化合物，和它们药学上可接受的盐，其中每个 Z^1 和 Z^2 独立地为 CR^4 或 N；每个 R^4 独立地为 H 或 1－6 个碳原子的烷基或芳基，每个所述的烷基或芳基任选地包括一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子，并任选地由一个或多个卤素、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基，或由一个或多个 CN 或 =O 或一个或多个脂肪族或芳香族 5－或 6－元环，任选含有 1－2 个杂原子取代；R^1 是式(I)；其中 X^1 是 CO 或其电子等排物；m 是 0 或 1；Y 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基，或两个 Y 连接形成 2－3 个碳原子的亚烷基桥键；n 是 0 或 2；Z^3 是 CH 或 N；X^2 是 CH、CH_2 或它们的电子等排物；和 Ar 由一个或两个直接连于 X^2 的苯基组成，并任选地由卤素、硝基、1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的链烯基、1－6 个碳原子的炔基、CN 或 CF_3、或 RCO、COOR、$CONR_2$、NR_2、OR、SR、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基，或被苯基取代，该苯基自身也任选地被上述取代基取代；R^2 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基、或芳基，每个或所述的烷基或芳基任选地含有一个选自 O、S 或 N 的杂原子，并任选地由一个或多个卤素、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的炔基取代，或由一个或多个 CN 或 =O 取代，或由一个或多个任选地含有 1－2 个杂原子的脂肪族或芳香族 5－或 6－元环取代；R^3 是 H、卤素、NO_2、1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的链烯基、1－6 个碳原子的炔基、CN、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基。这些化合物是 p38α 激酶的选择性抑制剂。

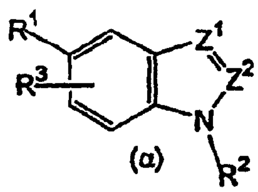

(I)


(α)

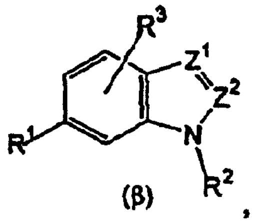

(β)

ISSN 1008-4274

1．分子式为



或

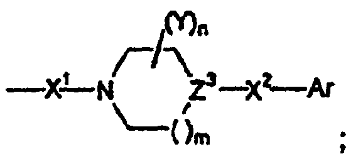


的化合物和它们药学上可接受的盐，

其中每个 Z^1 和 Z^2 独立地是 CR^4 或 N；

其中 R^4 独立地是 H 或 1－6 个碳原子的烷基或芳基，每个所述的烷基或芳基任选地含有一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子，并任选地被一个或多个卤素、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基；或由一个或多个 CN 或＝O 取代；或由一个或多个脂肪族或芳香族任选地含有 1-2 个杂原子的 5-或 6-元环取代；

R^1 是



其中

X^1 是 CO；

m 是 0 或 1；

Y 是任选取代的烷基、任选取代的芳基、或任选取代的芳烷基，所述取代基选自具有 1－6 个碳原子的烷基、卤素、RCO、COOR、$CONR_2$、OR、SR、NR_2、OOCR、NROCR、NO_2、CN 和 CF_3，其中 R 是 H 或具有 1－6 个碳原子的烷基，或两个 Y 一起形成一个 2－3 个碳原子的亚烷基桥键；

n 是 0、1、或 2；

Z^3 是 CH 或 N；

X^2 是 CH、CH_2；和

Ar 由一个或两个直接连于 X^2 的苯基组成，所述的苯基可任选地由卤素、硝基、

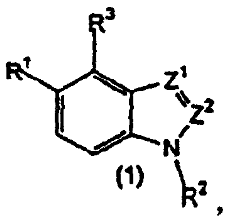
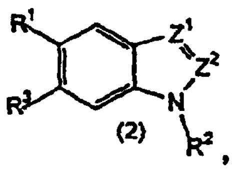
1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的链烯基、1－6 个碳原子的炔基、CN 或 CF_3 取代，或由 RCO、COOR、$CONR_2$、NR_2、OR、SR、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基；或由自身可任选地由上述取代基取代的苯基所取代；

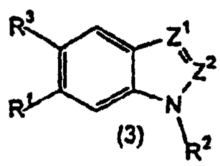
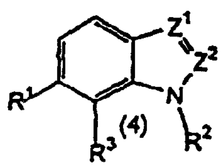
R^2 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基或芳基，每个所述的烷基或芳基任选地含有一个选自 O、S 或 N 的杂原子，并任选地由一个或多个卤素、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基；或由一个或多个 CN 或＝O 取代；或由一个或多个任选地含有 1-2 个杂原子的脂肪族或芳香族 5-或 6-元环取代；

R^3 是 H、卤素、NO_2、1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的链烯基、1－6 个碳原子的炔基、CN、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基；

其中所述化合物不包括 1－（5－吲哚羰基）－4－（3，4，5－三甲氧基苄基）哌嗪和 4－（3－环戊氧基－4－甲氧基苄基）－1－（吲哚－5－基羰基）哌啶。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物分子式为

，
，


或


R^1、R^2、R^3、Z^1 和 Z^2 与权利要求 1 所定义的取代基相同。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 m 是 1，和所述的 n 是 0。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 X^1 是 CO。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 X^2 是 CH_2。

6. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，所述的 n 是 0，m 是 1，X^1 是 CO 和 X^2 是 CH_2。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 Z^1 和 Z^2 是 CR^4。

8. 如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的 Z^1 和 Z^2 是 CR^4。

9. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 Z^1 是 N，Z^2 是 CH。

10．如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的 Z^1 是 N，Z^2 是 CH。

11．如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物是分子式(2)。

12．如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物是分子式(2)。

13．如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^3 是卤素或 OR，其中 R 是 1－6 个碳原子的烷基。

14．如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^3 是卤素或 OR，其中 R 是 1－6 个碳原子的烷基。

15．如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 Z^3 是 CH。

16．如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的 Z^3 是 CH。

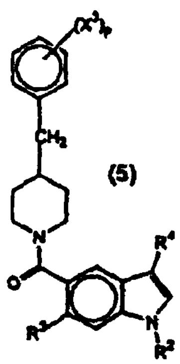
17．如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的 Ar 是 

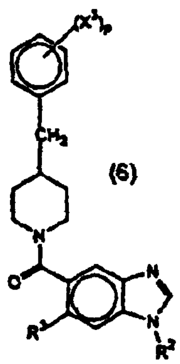
其中每个 X^3 是独立的 1－6 个碳原子的烷基、卤素、OR 或 NR_2，和 p 是 0、1、2 或 3。

18．如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的 Ar 是 

其中每个 X^3 是独立的 1－6 个碳原子的烷基、卤素、OR 或 NR_2，和 p 是 0、1、2 或 3。

19．如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物是分子式：





或具有分子式(5)或(6)的结构，其中吲哚或苯并咪唑核上被 R^3 占据的位置和 R^1 所占据的位置互换；

其中 R^2、R^3 和 R^4 的定义如权利要求 1 中所定义的，每个 X^3 是独立的卤素、1－6 个碳原子的烷基、OR 或 NR_2，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基，p 是 0、1、2 或 3。

20．如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的 p 是 0 或 p 是 1 或 2，每个 X^3 是卤素或 OR，其中 R 是 1-3 个碳原子的烷基。

21. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^4 是 H 或分子式 CONY’，其中 Y’ 是烷基、芳基或芳烷基，任选地含有一个或两个杂原子。

22. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^2 是 H。

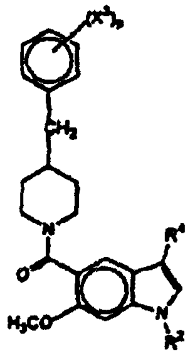
23. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^3 是 H、卤素、OR，其中的 R 是 1－6 个碳原子的烷基。

24. 如权利要求 23 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^3 是氯或甲氧基。

25. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，在吲哚或苯并咪唑核 5-位上所示的取代基 R^1 是在 6-位，而 R^3 在 5-位。

26. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的分子式(5)和(6)中的取代基在所示的那些位置。

27. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物分子式为

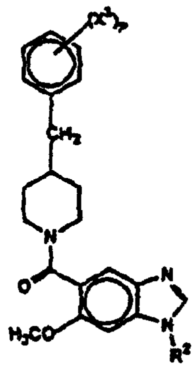


其中 R^2、R^4、X^3 和 p 如权利要求 19 所定义的。

28. 如权利要求 27 所述的化合物，其特征在于，至少一个 R^2 和 R^4 是极性基团。

29. 如权利要求 27 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^4 是 H 或分子式 $R_2N(CH_2)_nNHCO$，其中 n 是 1-3 之间的整数，每个 R 是独立的 H 或 1－6 个碳原子的烷基或其中的 R 一起形成任选地含杂原子的环，杂原子是 S、O 或 N。

30. 如权利要求 19 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物分子式为



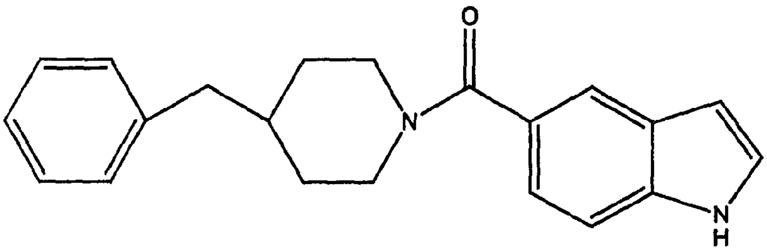
其中 R^2、X^3 和 p 如权利要求 19 所定义的。

31．如权利要求 30 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^2 是极性基团。

32．如权利要求 29 所述的化合物，其特征在于，所述的 R^4 是 H 或分子式 $R_2N(CH_2)_nNHCO$，其中 n 是 1-3 之间的整数，每个 R 是独立的 H 或 1－6 个碳原子的烷基或其中的 R 一起形成任选地含杂原子的环，杂原子是 S、O 或 N。

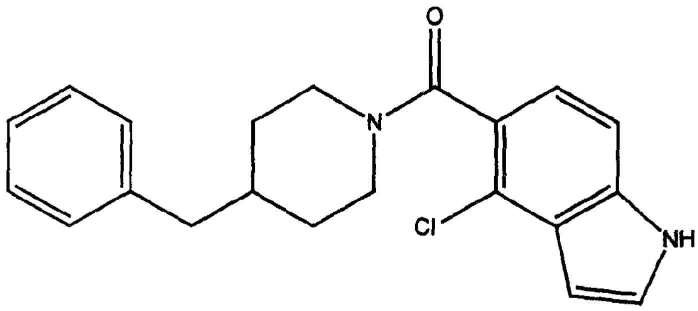
33．如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述的化合物是

4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺，



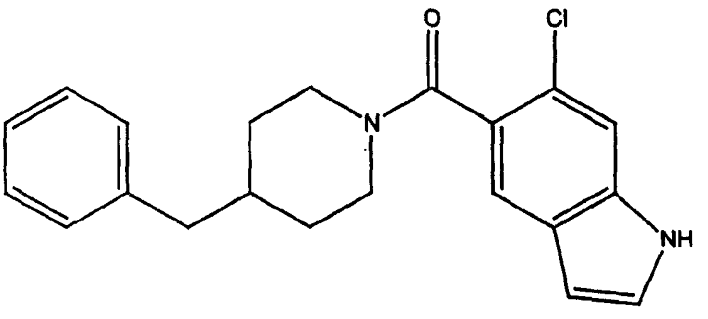
；

4-氯-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺，



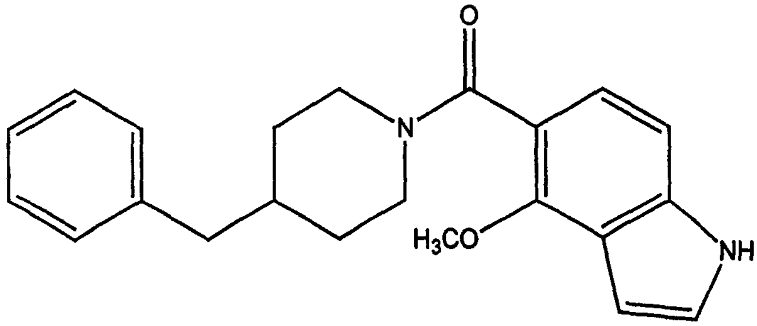
；

6-氯-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺，



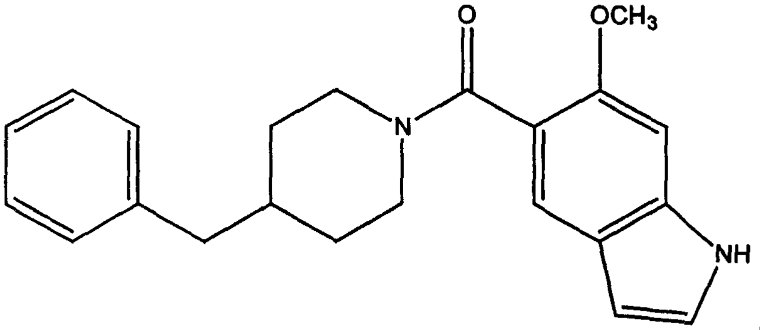
；

4-甲氧基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，



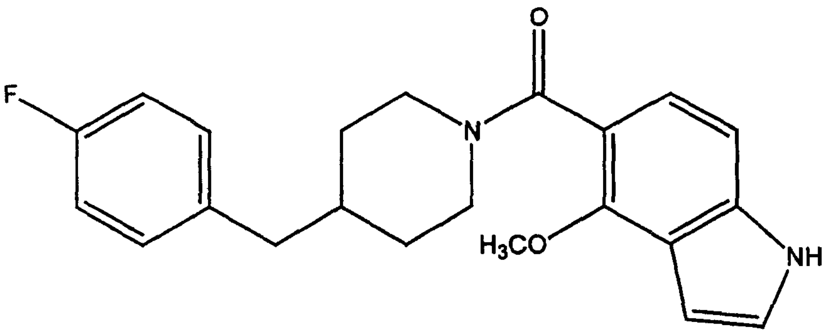
;

6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



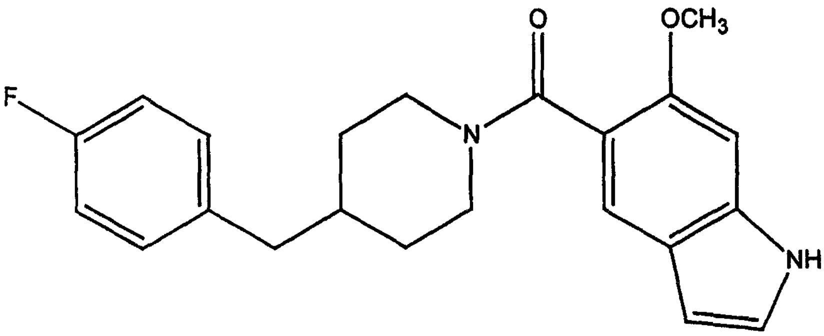
;

4-甲氧基-(4-(4-氟苄基)哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



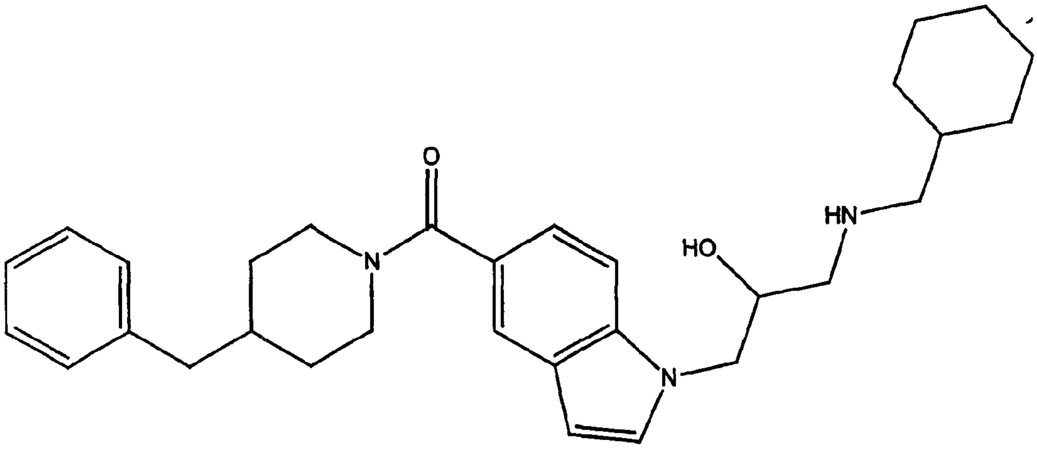
;

6-甲氧基-(4-(4-氟苄基)哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



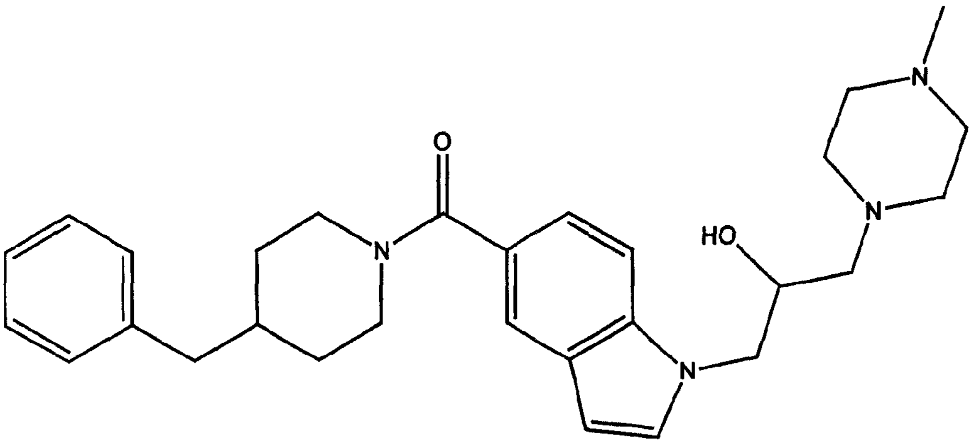
;

N-(3-环己基甲基氨基-2-羟基丙基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



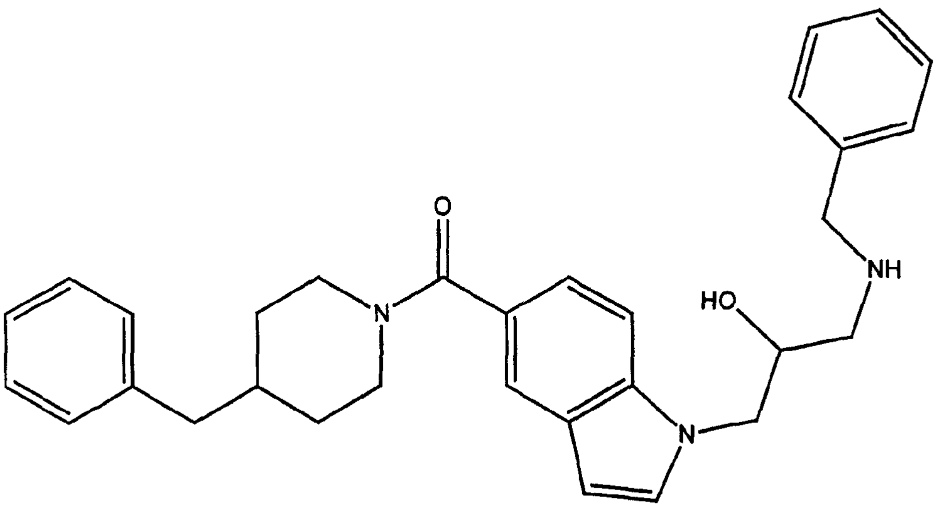
;

N-(3-N-甲基哌嗪基-2-羟基丙基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



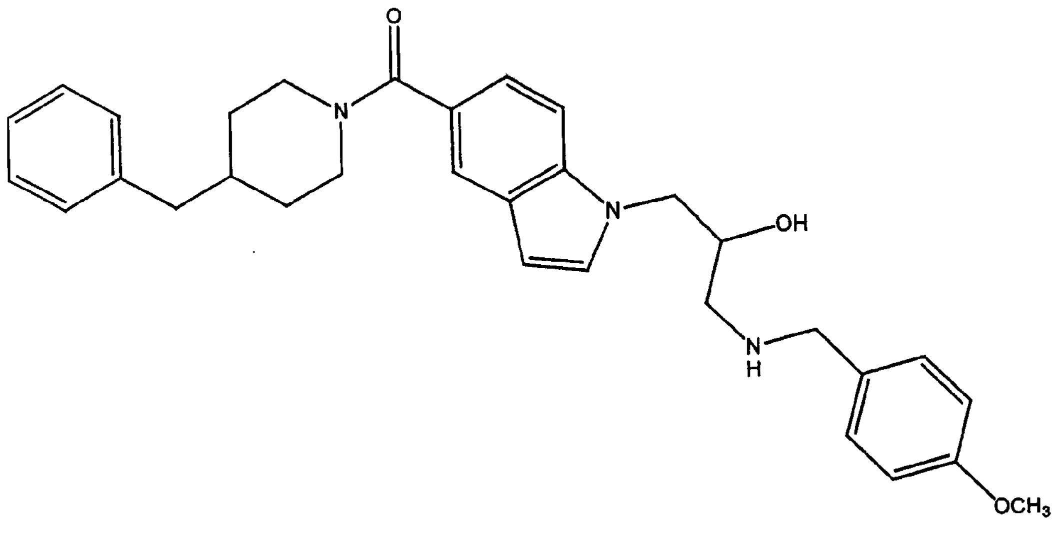
;

N-(3-苄基氨基-2-羟基丙基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



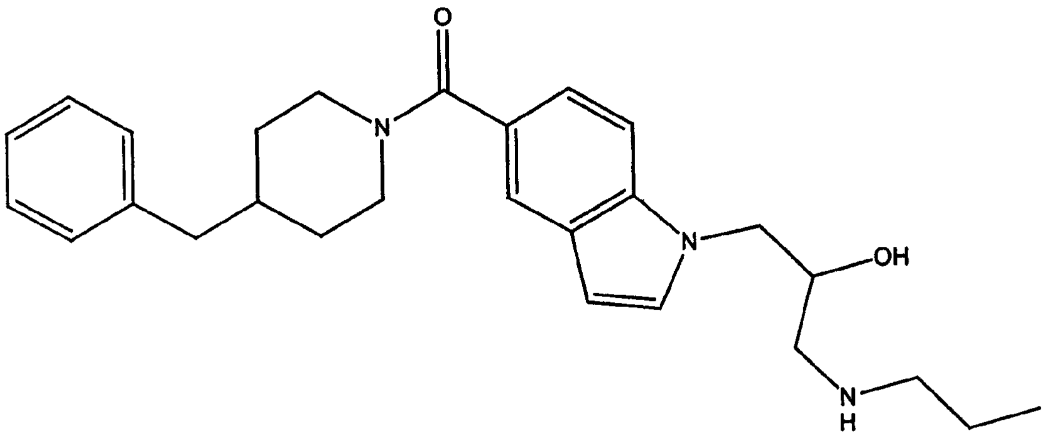
;

N-[3-{(4-甲氧基苄基)-氨基}-2-羟基丙基-]-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,



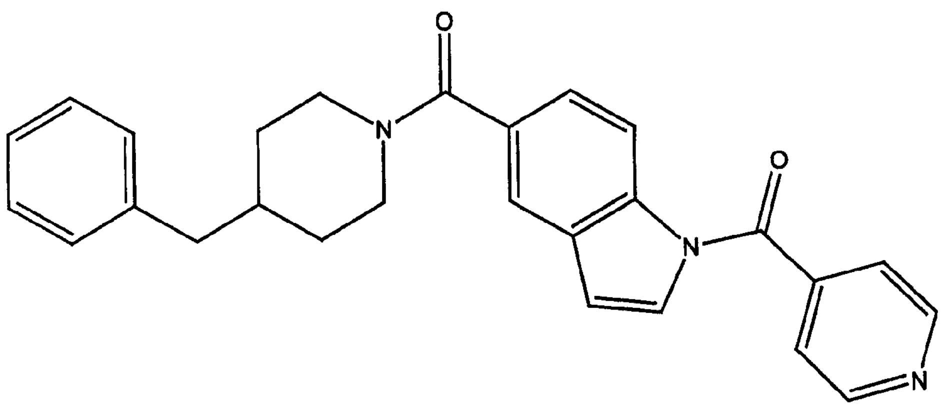
；

N-{3-n-丙基氨基-2-羟基丙基}-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，



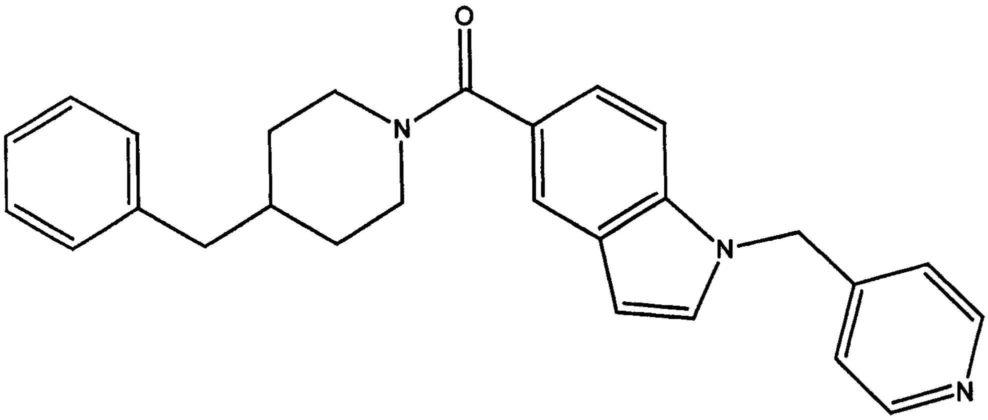
；

N-(4-吡哆基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，

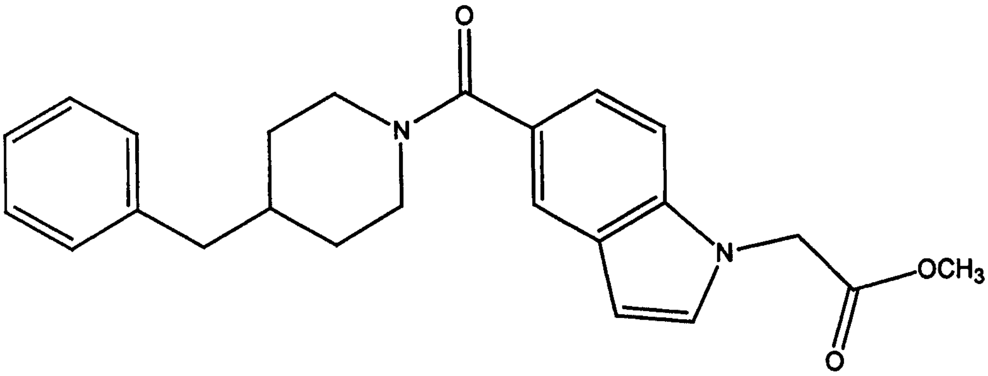


；

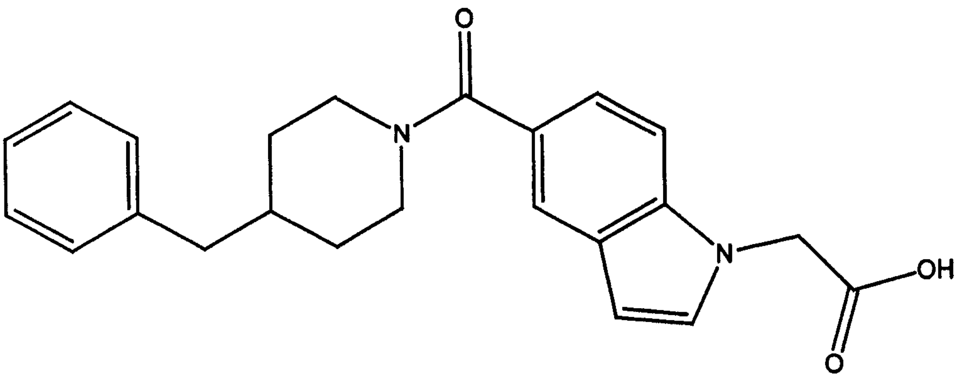
N-(4-吡啶基甲基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，


;

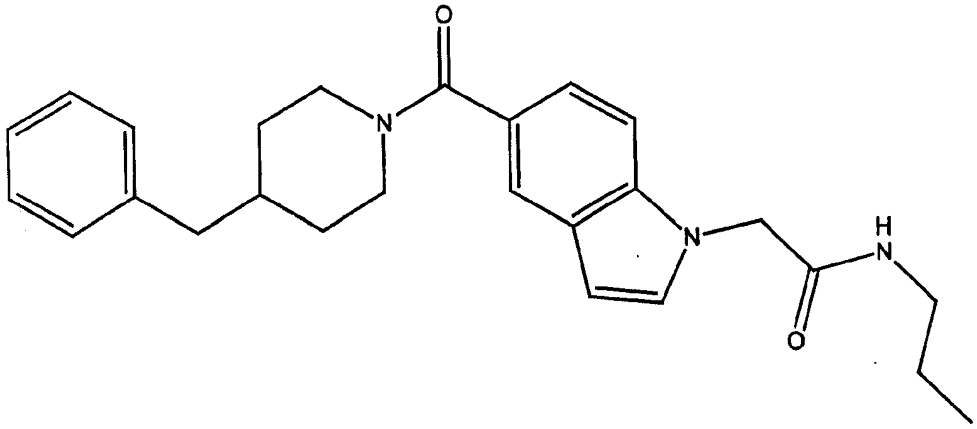
N-甲基乙酰基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺,


;

N-乙酰基-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺,

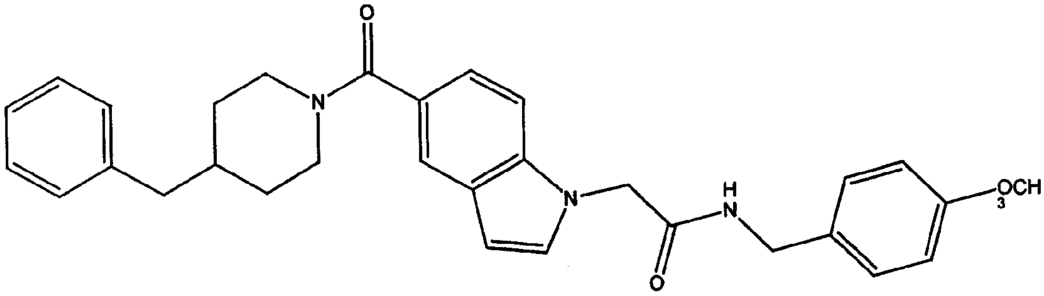

;

4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺－1－乙酸－n－丙基酰胺,



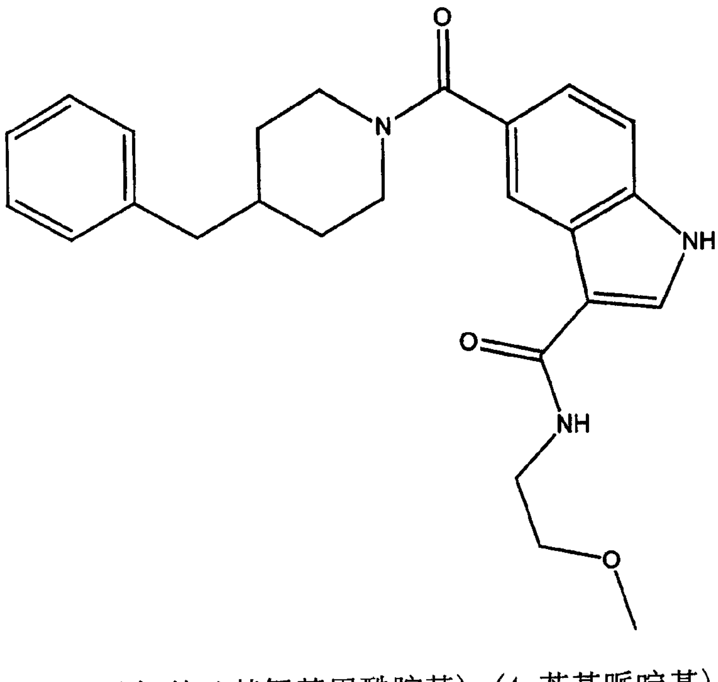
；

4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺-1-乙酸 4-甲氧基苄基酰胺，



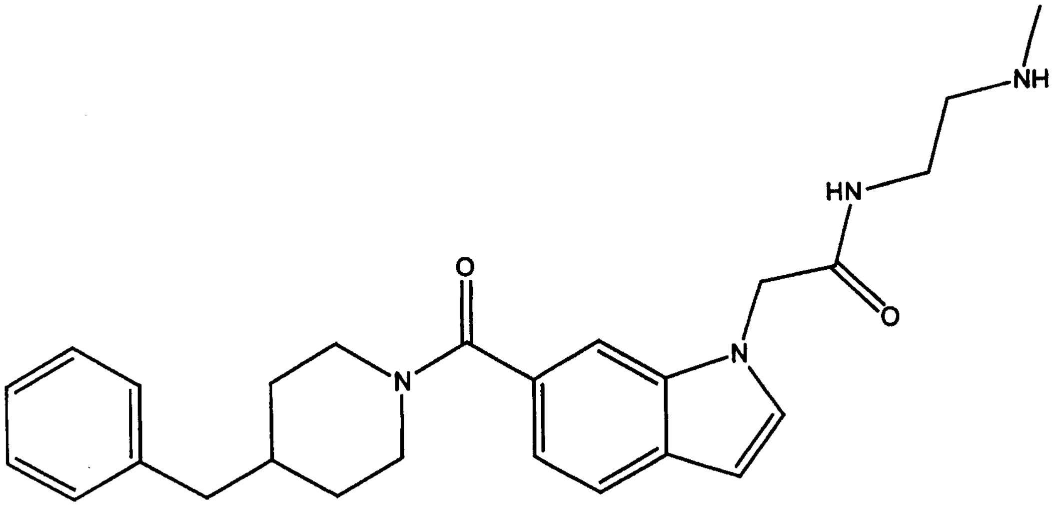
；

3-(2-甲氧基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，



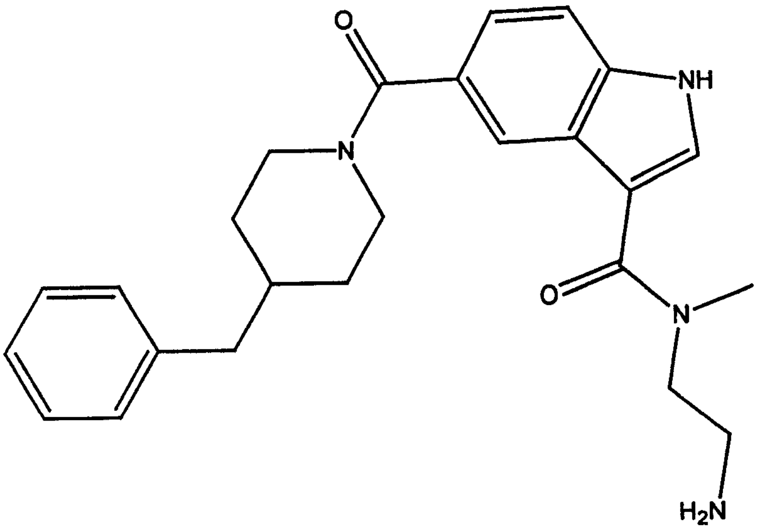
；

3-(2-甲基氨基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，



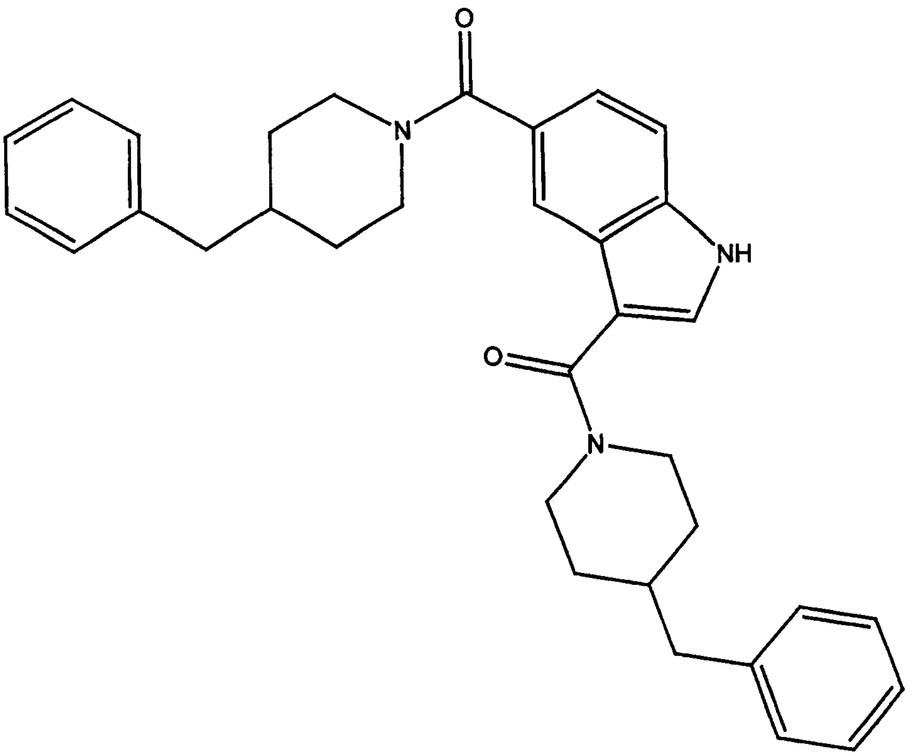
;

3-(N-甲基-2-氨基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺,



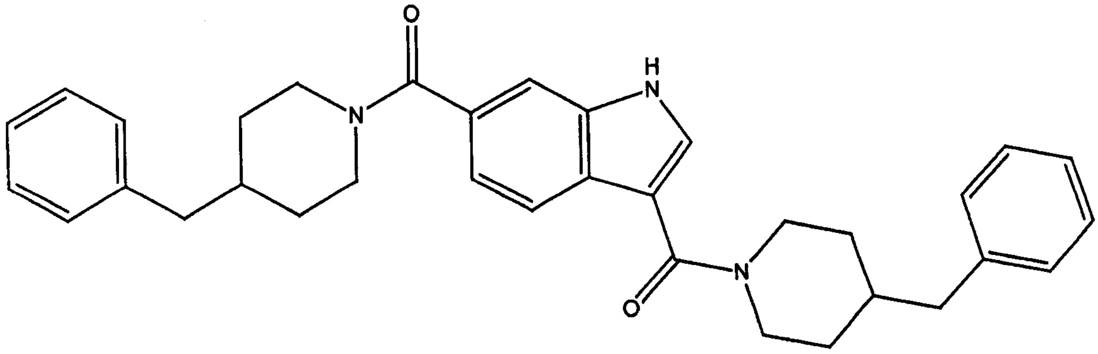
;

3-(4-苄基哌啶基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺,



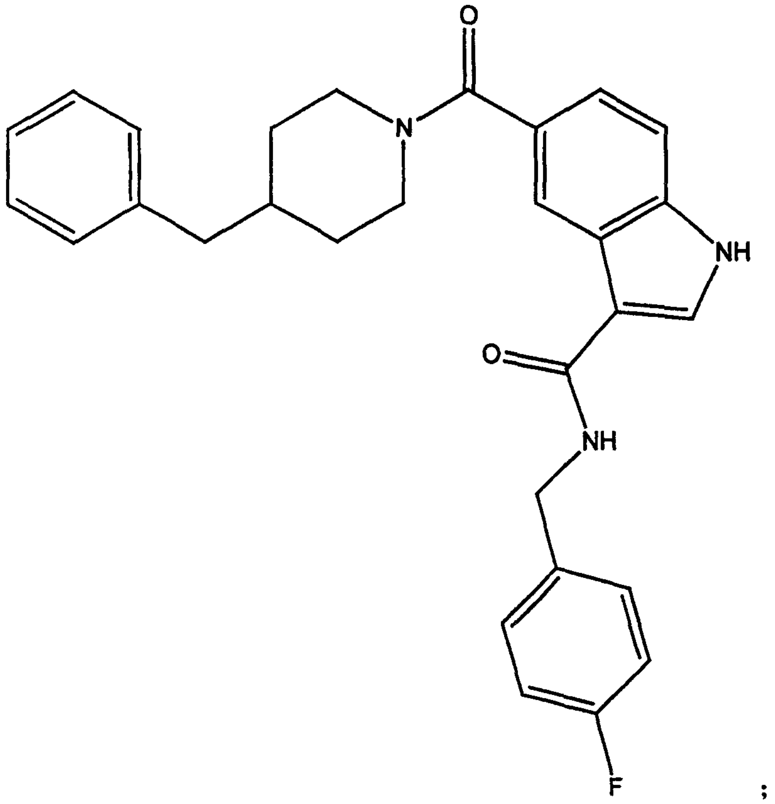
;

3-(4-苄基哌啶基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-6-甲酰胺,



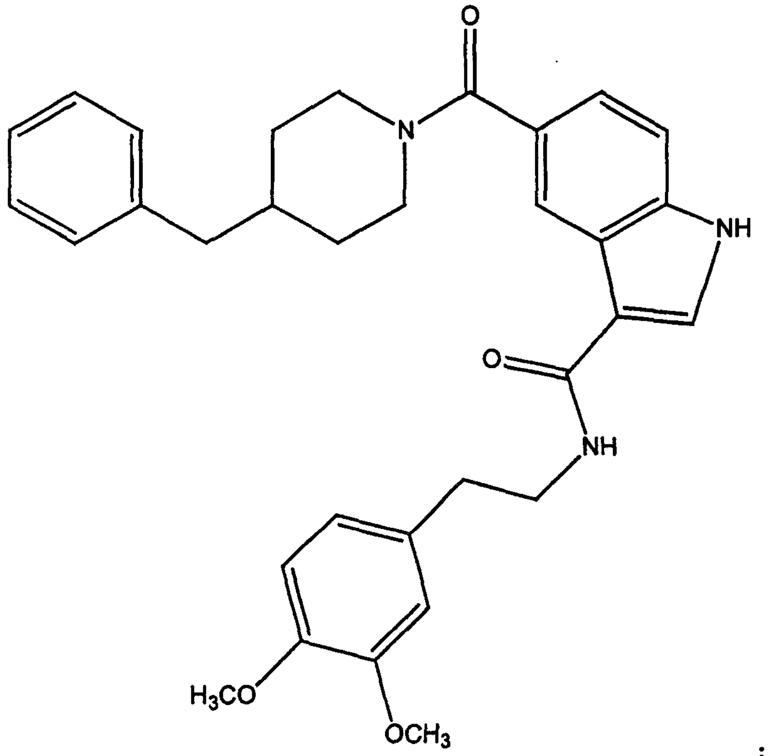
;

3-(4-氟苄基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺,



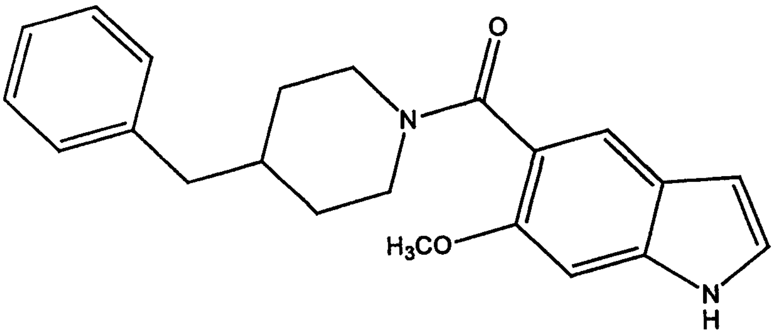
；

3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基甲酰胺基]-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，



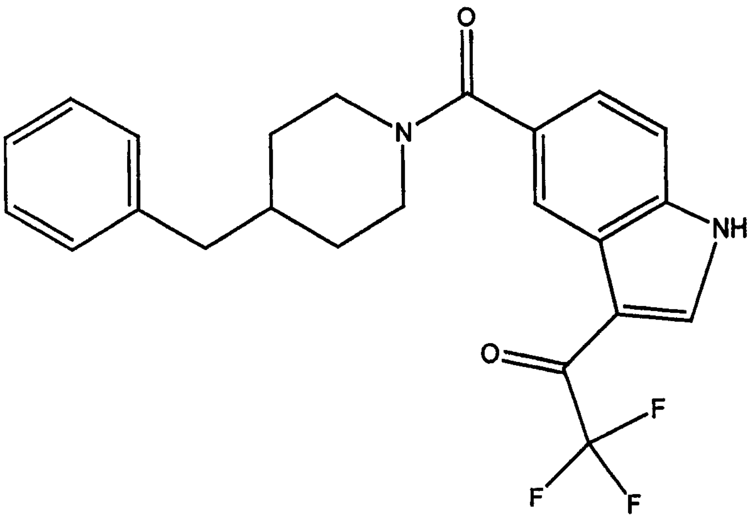
；

6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，



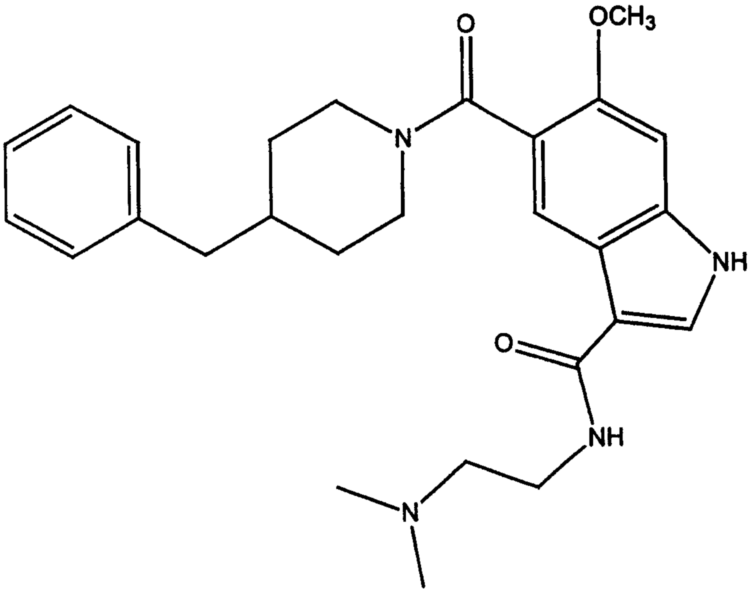
；

3-三氟乙酰基-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺，



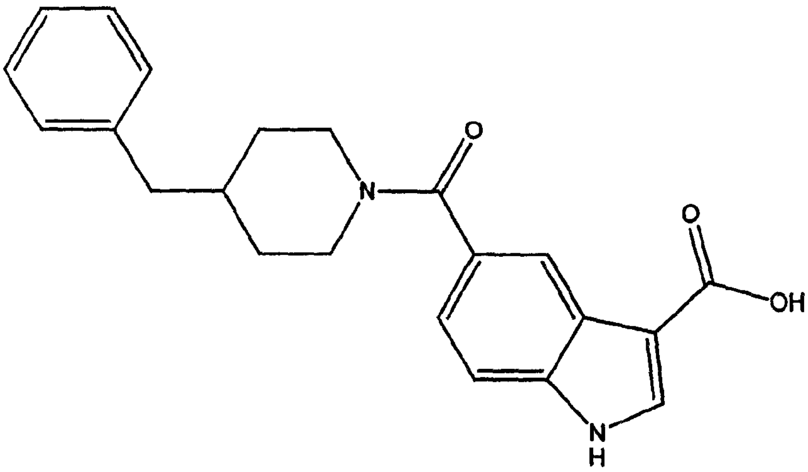
；

6-甲氧基-3-(2-二甲基氨基乙基氨基)甲酰胺-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，



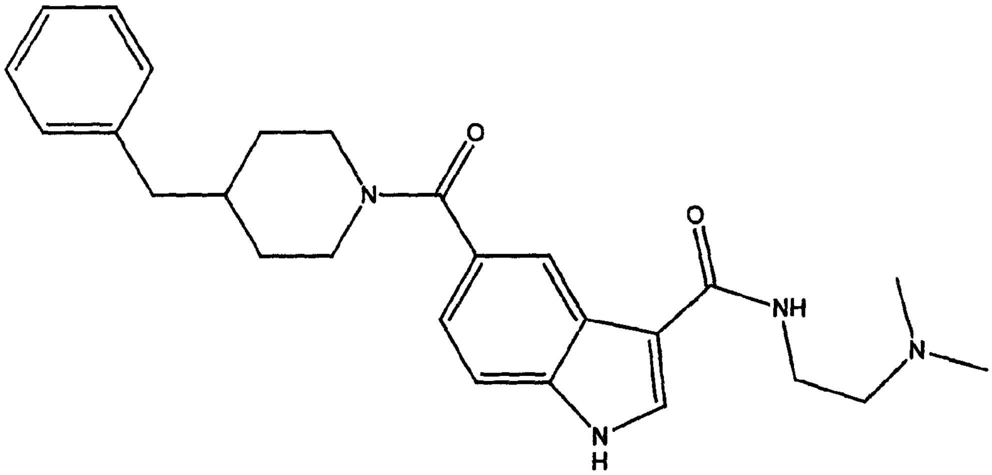
；

4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺-3-羧酸，



；或

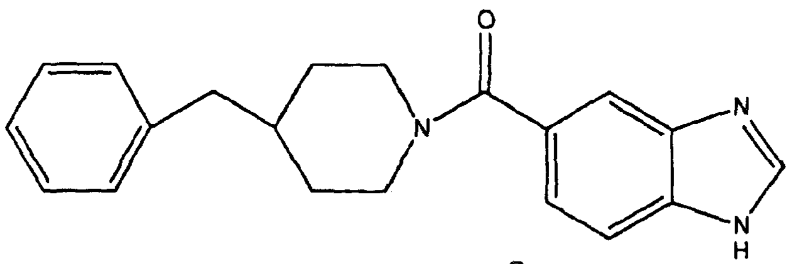
3-(2-二甲基氨基)乙基氨基甲酰胺基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，



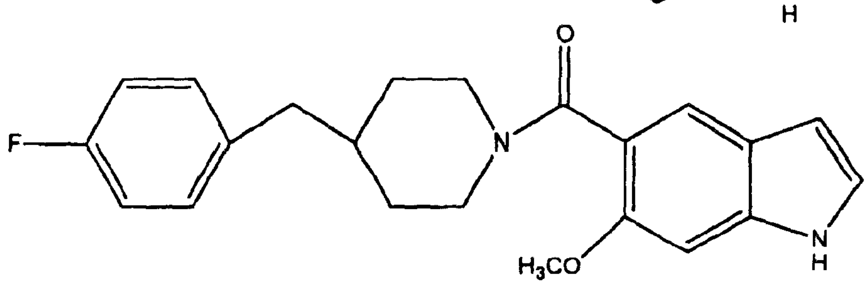
。

34．如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物是用下述分子式表示的化合物：

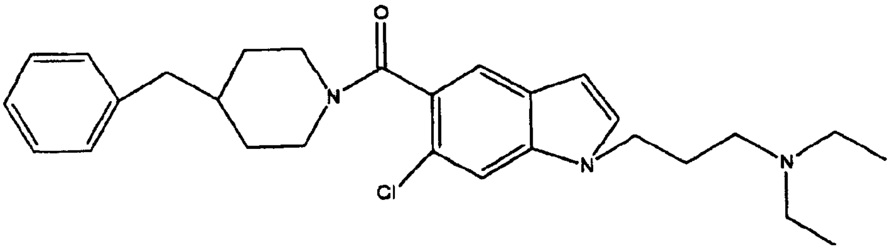
1



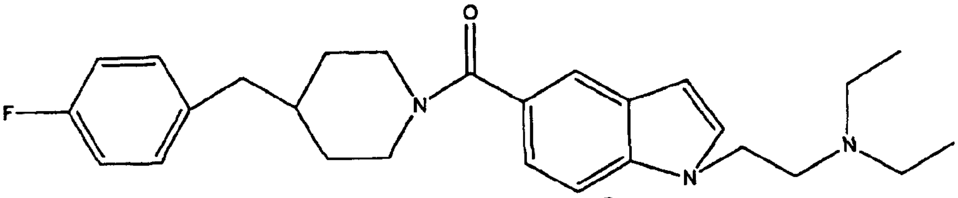
2



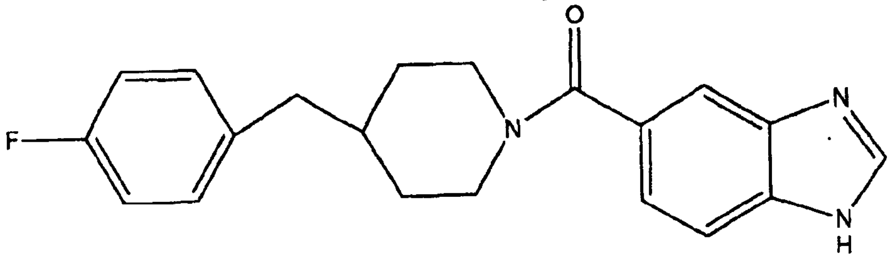
3



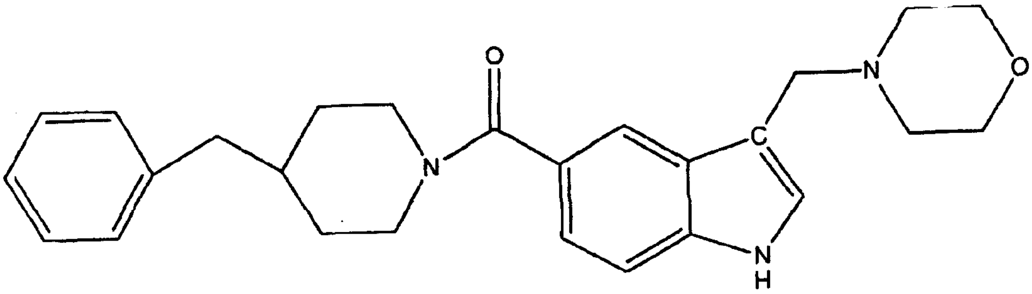
4



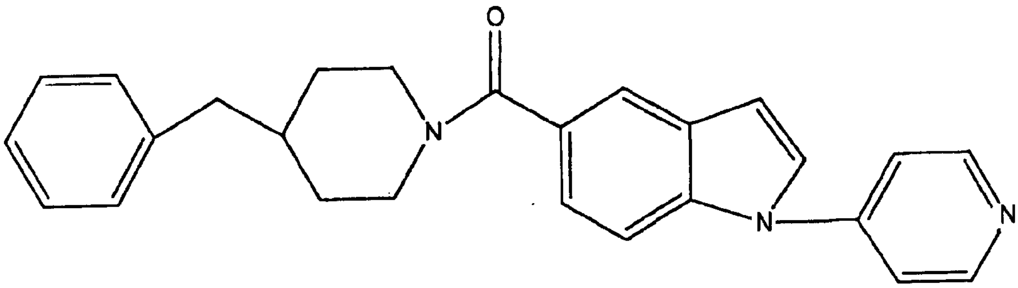
5



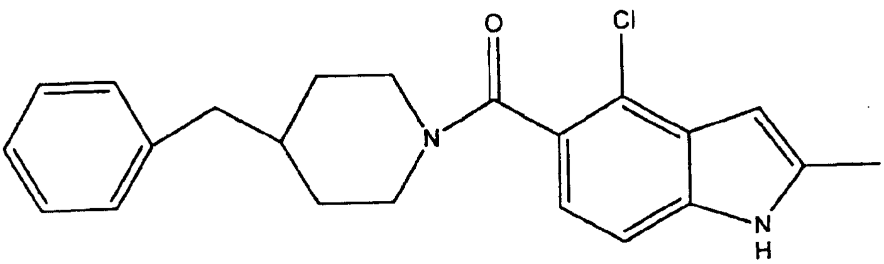
6



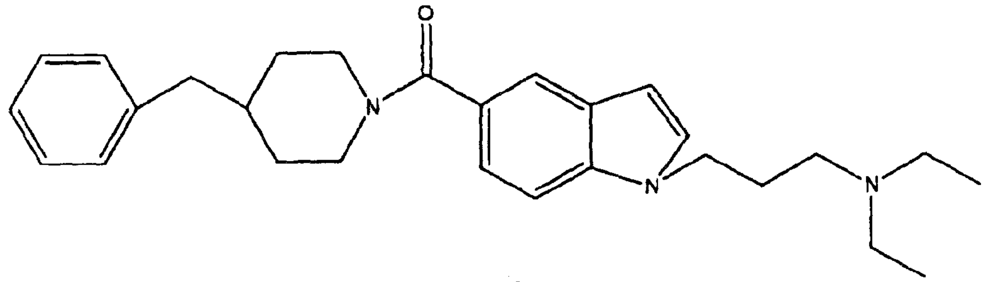
7



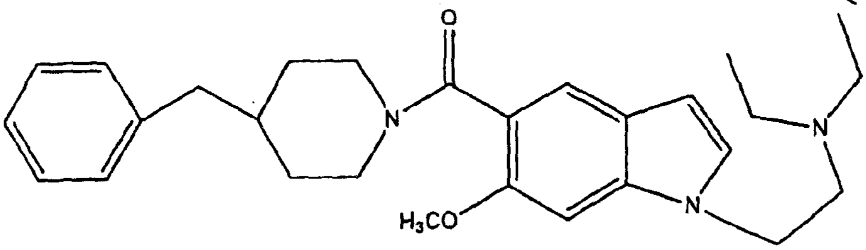
8



9



10



。

35．如权利要求32所述的化合物，其特征在于，所述的化合物是

4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺；

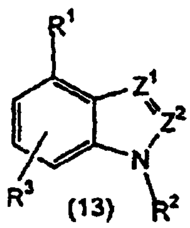
3-[2-二甲基氨基乙基氨基羰基]-4-苄基哌啶基-6-甲氧基吲哚-5-甲酰胺；或

4-苄基哌啶基-6-甲氧基苯并咪唑-5-甲酰胺。

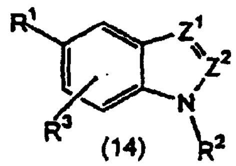
36．权利要求 1 所述的化合物或其药物组合物在制备用于治疗以炎症应答为特征的疾病的药物中的用途。

37．如权利要求36所述的用途，其特征在于所述的以炎症为特征的病症是急性呼吸困难综合症、哮喘、慢性阻塞性肺炎、葡萄膜炎、炎症性肠病、急性肾衰竭、头外伤、缺血性/重复灌输损伤、多发性硬化、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨性关节炎、痛风性关节炎、其它关节炎病症、脓毒病、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒病、中毒性休克综合症、成人呼吸困难综合症、中风、重复灌输损伤、中枢神经系统损伤、牛皮癣、再狭窄、脑疟、慢性肺炎、硅肺、肺肉瘤病、骨吸收病、移植物-抗-宿主反应、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎或胃灼热。

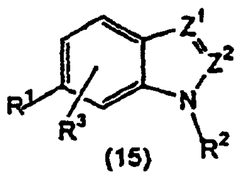
38．化合物或它们的药用组合物在制备用于治疗与心力衰竭相关的疾病的药物中的用途，所述化合物的分子式为


(13)

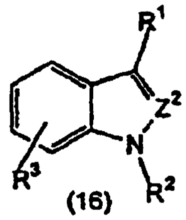
或


(14)

或


(15)

或


(16)

其中 R^1、R^2、R^3、Z^1 和 Z^2 如权利要求 1 所定义的。

39. 如权利要求 38 所述的用途，其特征在于所述的慢性心脏病是充血性心力衰竭、心肌病或心肌炎。

杂环化合物和治疗心力衰竭及其它疾病的方法

发明领域

本发明涉及用于治疗炎症的化合物，其含有连于吲哚、苯并咪唑或苯并三唑的5-或 6-位的哌嗪或哌啶分子。具体地说，本发明公开了新颖的邻-取代吲哚和 N-取代吲哚，以及用这些化合物和它们的衍生物处理心脏和肾脏疾病的方法。

背景领域

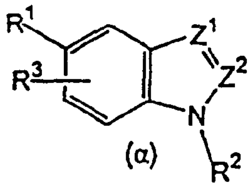
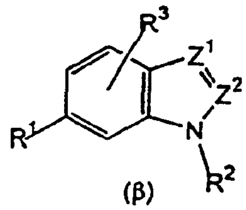
大量的慢性和急性病被认为是与炎症应答的扰乱有关。大量的细胞因子包括IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 参与该应答。在调节炎症中这些细胞因子的活性至少部分地依赖于细胞信号通路中一种酶的活性，它是 MAP 激酶（通常被称为 p38 或被称为CSBP 和 RK）家族中的成员。在生理化学应力刺激、用脂多糖或促炎细胞因子(如 IL-1和 TNF)处理后，该激酶被双重磷酸化激活。所以，p38 激酶活力的抑制剂是有用的抗炎症药。

PCT 申请 WO98/28292、WO98/06715、WO98/07425 和 WO96/40143，本文全部引用作为参考，描述了 p38 激酶抑制剂和各种病状的联系。如这些申请中所描述的，p38激酶的抑制剂可有用治疗各种不同的与慢性炎症联系的疾病。这些申请罗列了类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨性关节炎、痛风性关节炎和其它关节炎病、脓毒病、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒病、中毒性休克综合症、哮喘、成人呼吸困难综合症、中风、多次灌注损伤、CNS 损伤如神经创伤和局部缺血、牛皮癣、再狭窄、脑型疟、慢性肺炎、硅肺病、肺肉瘤病、骨吸收病如骨质疏松、移植物抗宿主反应、Crohn's 病(局限性回肠炎)、溃疡性结肠炎包括炎症性肠病(IBD)和胃灼热（pyresis）。

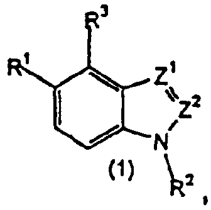
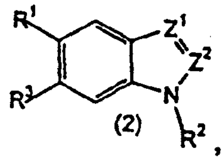
上述提到的 PCR 申请公开的化合物，是 p38 激酶的抑制剂，据说可用于治疗这些病状。这些化合物是在 3-或 4-位由哌嗪或哌啶环(通过甲酰胺键连接)取代的咪唑或吲哚。另外在 WO/26525 中，将哌嗪连于吲哚的化合物作为杀虫剂，本文也结合入作为参考。

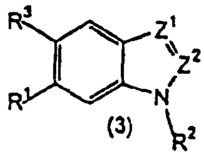
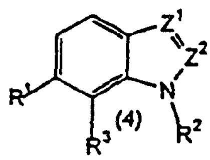
发明公开

本发明涉及用于治疗炎症的化合物，一般包括的病状为发明背景部分所描述的。已发现一些新的化合物来抑制 p38 激酶，尤其是 p38 激酶α，因此可用于治疗由该酶调节的疾病。本发明的化合物具有如下分子式：


或


较佳的是具有以下分子式的：

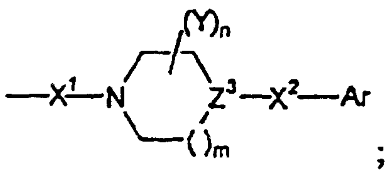

或


和它们药学上可接受的盐，

其中 Z^1 和 Z^2 独立地为 CR^4 或 N；

其中每个 R^4 分别为 H 或 1－6 个碳原子的烷基或芳基，每个所述的烷基或芳基任选包括一个或多个杂原子，选自 O、S 和 N，并任选由卤素、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 中的一个或多个取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基或由一个或多个 CN 或＝O 取代，或由脂肪或芳香 5-或 6-元环(任选含有 1-2 个杂原子)取代；

R^1 是


；

其中

X^1 是 CO 或其(电子)等排物；

m 是 0 或 1；

Y 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳烷基任选地取代，或两个 Y 连接在一起可形成 2－3 个碳原子的亚烷基桥键；

n 是 0、1 或 2；

Z^3 是 CH 或 N；

X^2 是 CH、CH_2 或它们的(电子)等排物；和

Ar 由一个或两个苯基组成，直接连于 X^2，任选地由卤素、硝基、1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的链烯基、1－6 个碳原子的炔基、CN 或 CF_3 取代，或由 RCO、COOR、$CONR_2$、NR_2、OR、SR、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基

或由苯基取代，而该苯基自己又任选地被上述取代基取代；

R^2 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基或芳基，所述的各烷基或芳基任选地包括一个或多个杂原子，杂原子为 O、S 或 N，且可任选地被一个或多个卤素、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR 取代，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基，或由一个或多个 CN 或＝O 取代，或由一个或多个脂肪或芳香 5-或 6-元环(任选含有 1-2 个杂原子)取代；

R^3 是 H、卤素、NO_2、1－6 个碳原子的烷基、1－6 个碳原子的链烯基、1－6 个碳原子的炔基、CN、OR、SR、NR_2、RCO、COOR、$CONR_2$、OOCR 或 NROCR，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基。

因此，本发明一方面涉及上述分子式的化合物。另一方面，本发明涉及产生这些化合物、含有它们的药用组合物的方法，和用这些化合物治疗炎症的方法。本发明也涉及用本发明的化合物和本文描述的其它化合物来治疗与心力衰竭相关的病症。

发明实施模式

具有分子式 1-4 的化合物可用于下面进一步叙述的生理内容。优选的实施例包括 Z^1 和 Z^2 都是 CH 或 Z^1 是 CR^4、Z^2 是 CH 的化合物；在本发明的优选化合物中是吲哚的衍生物。特别优选的 3 位取代基是那些通过甲酰胺键连接的。因此，R^4 的优选优选例子是 R 为烷基或取代的烷基的式 RNHCO。

一般而言，设计吲哚、苯并咪唑或苯并三唑核的含氮部分的取代基来提高溶解性。因此，典型地取代基 R^2 和 R^4 是极性的或含极性的基团。

在其它优选实施例中，本发明化合物的取代基如下。

对于 R^1：

X^1是 CO 或其(电子)等排物。因此除了 CO 外，X^1可以是 CH_2、SO、SO_2或 CHOH。CO 是优选的。

Z^3是 CH 或 N；Z^3＝CH 是优选的。

典型地 m 为 1；然而在本发明的一些化合物中，m 可以是 0；因此该取代基是 5 元环。

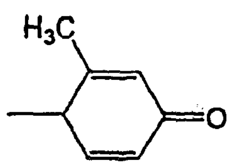
如果 Ar 是由单个苯基组成的，X^2是 CH_2；如果 Ar 是由两个苯基或它们的(电子)等排物组成的，X^2是 CH。因此，Ar 的适合例子中，X^2可选自上述为 X^1所列的。

由 Ar 代表的苯基可典型地由取代基取代，取代基包括 1－6 个碳原子的烷基、卤素、RCO、COOR、$CONR_2$、OR、SR、NR_2、OOCR、NROCR、NO_2、CN 或 CF_3，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基。苯基也可被另一苯基残基取代，较佳地是在 4-位上。这个苯基残基其自身也可被上述所列的取代基取代。这个苯基可在所有的 5 个位点，但较佳地，在 1-2 个位被取代或不被取代。较佳的取代基包括 1－6 个碳原子的烷基、OR、NR_2和卤素，较佳的是卤素和 OCH_3。取代基可占据该苯基残基的所有 5 个位点，较佳的是 1-2 个取代或苯基未被取代。

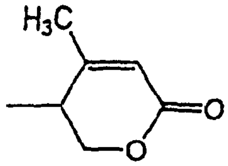
n 可以是 0、1 或 2，较佳的是 0。然而，当 n 是 1 时，存在 Y，且可以是烷基、芳烷基或芳基，所有这些都可任选地被取代基(见为 Ar 所列的)取代。当 n 是 2 时，两个 Y 基团可能组成亚烷基桥键。较佳的桥键是亚乙基桥键。当 n 是 1 时，Y 的一些优选例子包括未取代的烷基和未取代的芳烷基。

对于 R^2：

R^2较佳的是 H，也可是一适合的取代基。这些取代基典型地、较佳地是烷基或取代的烷基。烷基或取代的烷基可任选包括一个或多个杂原子，它们是 O、N 或 S，较佳的是 N 和 O。上述已列出了较佳的在烷基上的取代基，优选的取代基包括 OR，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基和＝O。烷基上的优选的取代基也包括环状基团，如哌嗪、吡啶、哌啶、苯基和类似物。较佳地，R^2的烷基例子含有 0、1 或 2 个取代基。在 R^2的优选例子中包括那些具有-(CO)O-Y’分子式的，例如其中的 Y’是-$(CN_2)_nNR_2$，而 n 是 0-6 之间的整数，R 的定义如上；或 Y 是，例如，脂肪或芳香环系统，如



或



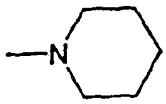
。

R^2 的另外说明性的例子包括烟酰基和其异构体、丙烯酰基、和通式为 $Y'(CN_2)_nNH(CH_2)_nCHOH(CH_2)_n$-的取代基，其中 Y' 是一般的取代基如任选取代的烷基、哌嗪基、哌啶基、环己基、苯基或甲氧基等，其中每个 n 是独立的 1-3 之间的整数。Y' 是可变的，一般包括任何互不干扰的基团。另外的实施例包括那些通式为 $Y'NH(CH_2)_n$-CO，其中 Y' 和 n 如上述；也包括那些通式为 $Y'(CH_2)_nNH(CH_2)_nCO$，其中 Y' 和 n 如上所述；和包括那些通式为 $Y'(CH_2)_nCO$ 和 $Y'(CH_2)_nNHCO$ 其中 Y' 和 n 如上所述；和那些通式为 $R_2N(CH_2)_n$-的，其中 R 是 1—6 个碳原子的烷基和 n 是 1-3 之间的整数。

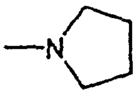
对于 R^3：

虽然 R^3 可以是 H，但也包括其它例子，且可能是优选的。这些包括卤素、OR、NR_2 和 1—6 个碳原子的烷基是特别理想的。

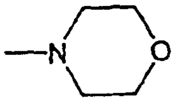
在实施例中，其中 Z^1 或 Z^2(尤其是 Z^1)是 CR^4，R^4 不是 H，R^4 的优选例子包括那些分子式为 $R_2N(CH_2)_n$–，其中每个 R 分别为 1—6 个碳原子的烷基或 H，n 是 1-6 之间的整数；或分子式 $Y'(-CH_2)_n$—，其中 Y' 的定义如上所述，n 是 1-6 之间的整数；或分子式 Y'NHCO；或那些分子式为 R_2NCO，其中 R_2 取代基连在一起形成环，其自身也可被取代，优选的是被烷基、芳烷基和类似物取代。当 R^4 是 $Y'(CH_2)_n$-时，例如，Y' 可以是



，

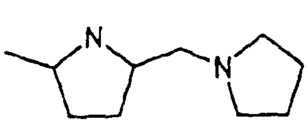


，或



，

或 R^4 可以是

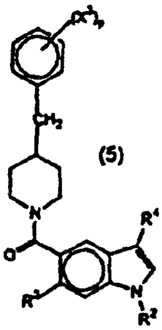


另外说明性的 R^4 的例子包括 2、3-和 4-吡啶基，2-、3-和 4-哌啶基。

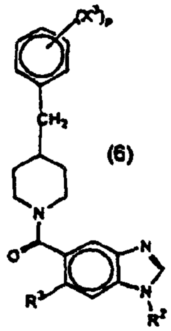
分子式(1)-(4)的化合物可以它们的药学上可接受的酸加成盐的形式施用，包括无机酸如盐酸、硫酸、氢溴酸或磷酸的盐或有机酸如醋酸、酒石酸、丁二酸、苯甲酸、水杨酸等的盐。如果存在羧基，这些化合物也可以与药学上可接受的碱

作为盐施用，这些碱包括无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铵等或有机碱(如咖啡碱)。

本发明的特别优选的化合物是分子式(5)和(6):



(5)



(6)

在这些化合物中，R^1 是如上所示的分子式，其中每个 X^3 分别是卤素、1－6 个碳原子的烷基、OR 或 NR_2，其中 R 是 H 或 1－6 个碳原子的烷基和 p 是 0-3 之间的整数。R^2、R^3 和 R^4 的定义如上。

同样优选的类似化合物是 R^3 的位点和 R^1 说明的实施例是互易的，即 R^3 在位点 5，而 R^1 在位点 6。

具体地，本发明的化合物可以是下述具体化合物:

4-氯-(4-(4-氟苄基)哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺;

6-氯-(4-(4-氟苄基)哌啶基)-吲哚甲酰胺;

N-(4-吡哆基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺;

N-(4-吡啶基甲基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺;

N-乙酰基-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺;

N-(n-丙基酰胺)乙酰基-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺;

4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺-1-乙酸-正-丁基酰胺;

3-(2-氨基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺;

3-[2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基甲酰胺基]-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺;

4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺-3-羧酸;

3-(2-二甲基氨基)乙基氨基甲酰胺基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺;

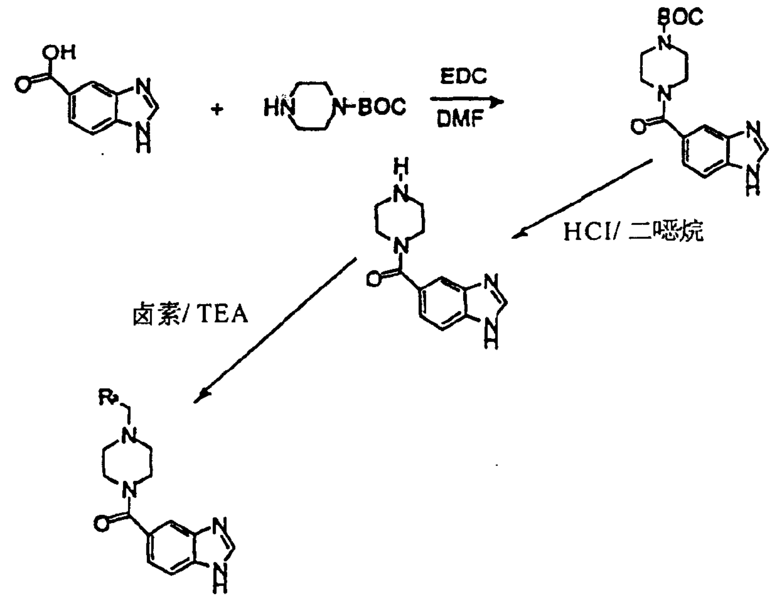
3-[2-二甲基氨基乙基氨基羰基]-4-苄基哌啶基-6-甲氧基吲哚-5-甲酰胺;

合成本发明的化合物

本发明的化合物可用各种不同方法合成，大部分的这些方法都是本领域已知的。可以使用吲哚、苯并咪唑或苯并三唑部分本身，也可将取代基 R' 连接在它们上面。R' 可以就这样使用，或在哌嗪基或哌啶基残基已经连接到吲哚、苯并咪唑或苯并三唑时完成其的合成。另外，尤其在 R^3 代表非氢取代基的实施例中，可先环化适当取代的 p-氨基苯甲酸，然后用哌嗪或哌啶取代。

因此，例如，如反应流程 1 所示，在惰性疏质子溶剂中含有偶联剂(如 EDAC)的反应混合液中，将叔-丁氧羰基(BOC)保护的哌嗪连于 5-羧基苯并咪唑(或 5-羧基-吲哚、或 5-羧基-苯并三唑)，以获得连接的甲酰胺，然后去保护，用取代的或未取代的苄基卤或苯甲酰卤处理。

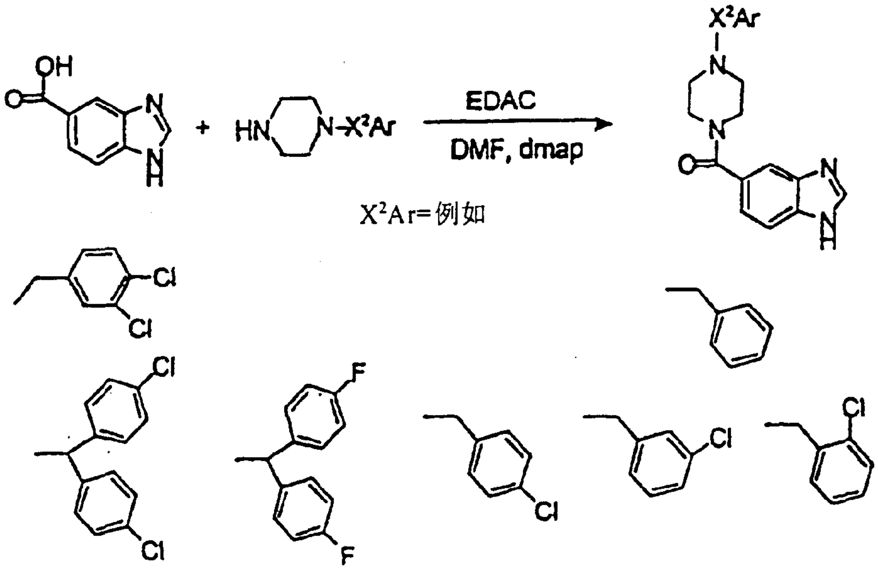
流程 1



R^a=例如，2，6-二氟苯基；3,4-二氟苯基；2，3-二氟苯基；3,5-二氟苯基；3-氯苯基；4-氯苯基；4-羧甲基苯基；4-甲氧基苯基；4-三氟甲氧基苯基；4-甲基苯基；6-氯胡椒基；叔-丁基羧基苯基；3-三氟苯基；2，4-二氯苯基；3,4-二氯苯基；苯基；甲氧基苯基；或对-甲苯甲酰基。

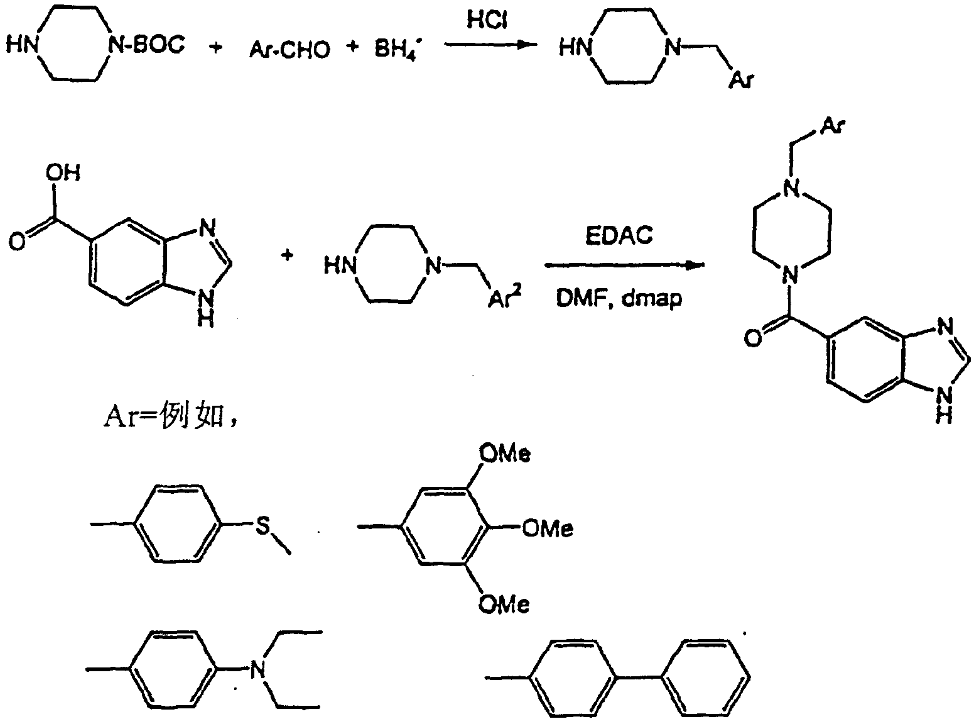
另外，如反应流程 2 所示，5-羧化的苯并咪唑(或吲哚或苯并三唑)与哌嗪或哌啶(已用 X^2-Ar 取代的)反应。在该反应中，在(如上所述的)惰性溶剂存在偶联剂如 EDAC 时，哌嗪或哌啶衍生物直接与羧化的含杂原子的二环核反应。

流程 2



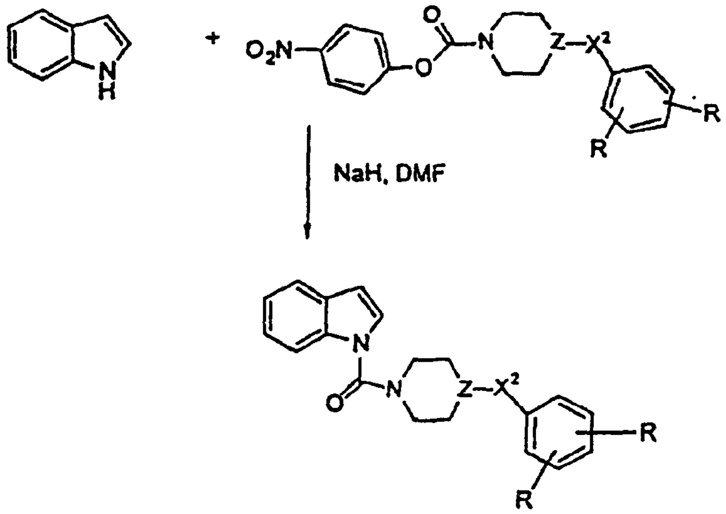
为了形成流程 2 所需的取代的哌嗪，先将哌嗪转化成 BOC 衍生物，然后在存在氢硼化物在酸性条件下与 ArCHO 反应，得到流程 3 所示的取代的哌嗪。

流程 3



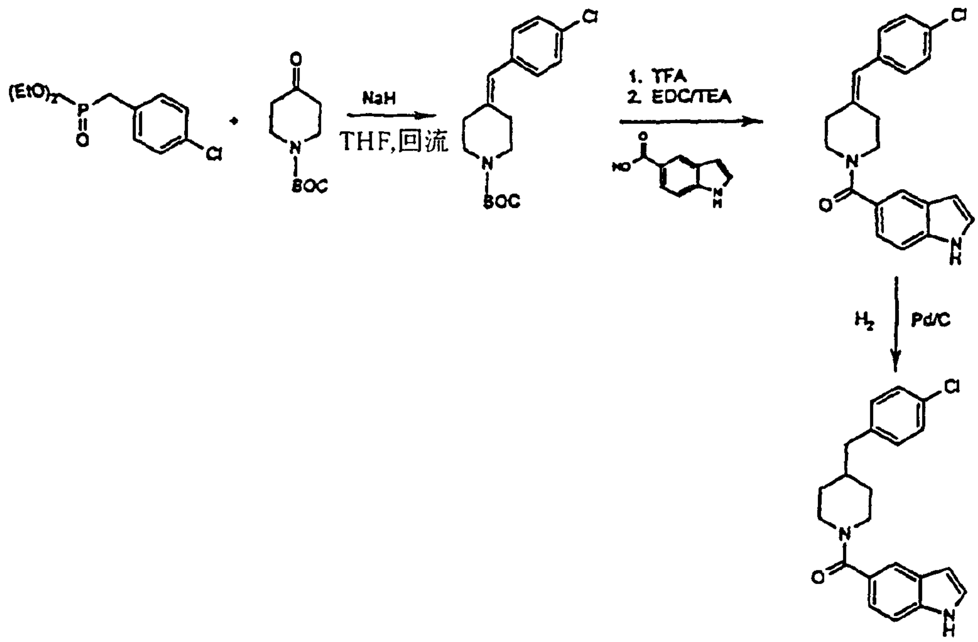
在流程 4 中显示了另一将衍生化的哌嗪或哌啶连于吲哚、苯并咪唑或苯并三唑过程。在该反应中，哌嗪或哌啶环衍生于所示的适合的离去基团，然后在惰性溶剂中用碱(如 NaH)处理，得到所需的偶联物。

流程 4



流程 5 中显示了另一可选的方案。在该方案中，在存在碱(如 NaH)时，将一保护的哌啶酮与适合的膦酸酯反应，得到保护的亚苄基吡啶。然后将产物去保护，用适合的脱水剂将其与吲哚、苯并咪唑或苯并三唑的羧酸反应。然后将产物还原成所需的芳烷基化的哌啶衍生物。

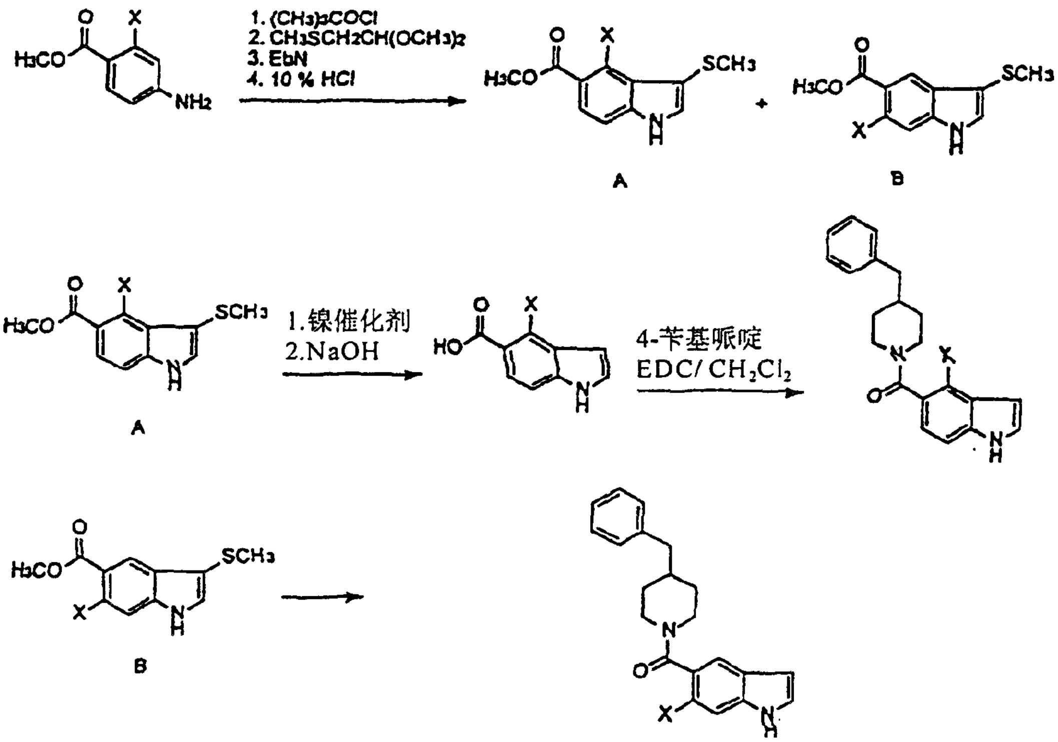
流程 5



流程 6 说明了用于制备本发明化合物的方法，其中吲哚在其 6-元环上被取代。在反应流程 6 中，在存在叔丁酰氯和碱时，将适当取代的苯胺与 1-甲基硫醇基-2，2-二烷氧基乙烷反应，得到所需的吲哚。取决于苯胺起始物取代的特性，如所示可产生多于 1 种的异构体。用瑞尼镍催化剂还原 5-元环上残留的甲硫基，

水解原先苯胺分子上包括的保护性的甲基得到相应的羧酸。然后在存在偶联剂如 EDC 的情况下，将得到的酸与所需的哌啶或哌嗪衍生物反应。

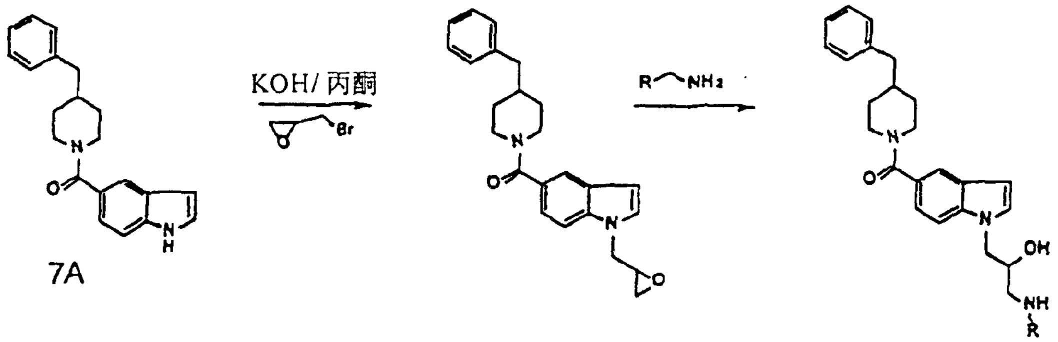
流程 6



$X=Cl, OCH_3, CH_3$

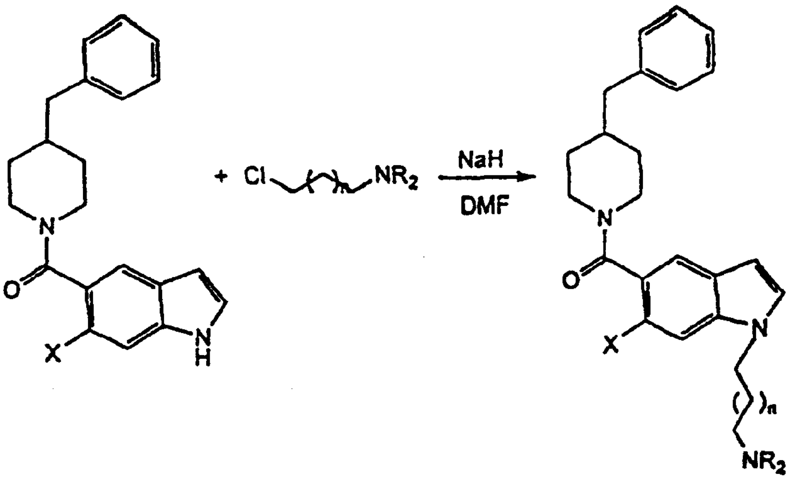
在化合物本身中的吲哚、苯并咪唑或苯并三唑核上的氮的烷基化用传统的方法进行，通过在存在碱和丙酮时加入取代基的卤化物，如流程 7 中所描述的。

流程 7



或

7B

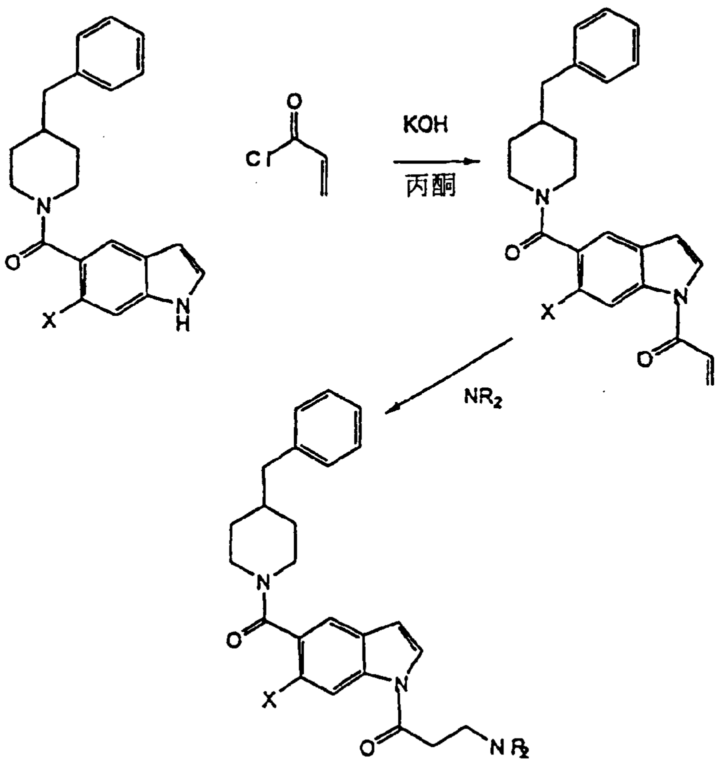


其中 X=H、OMe、Cl；

每个 R 是 H 或烷基；

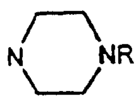
n 是整数；或

7C



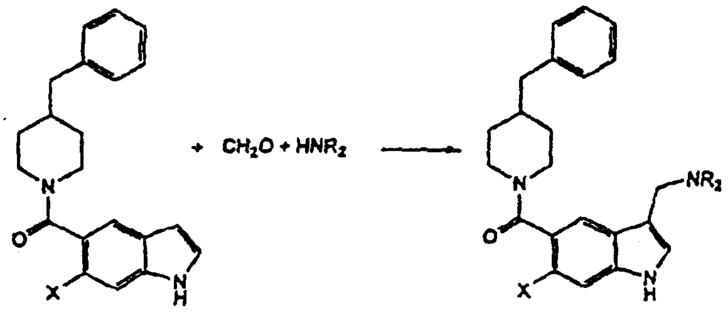
其中 X=H、CH_3O、Cl、CH_3 等；

每个 R 是 H、烷基、芳基或 2 个 R 在一起形成



吲哚 3-位点的取代基可用流程 8 所示的普通方案修饰：

流程 8



其中 X＝OMe、Cl、CH_3；

每个 R 是 H、烷基、芳基或 R 基团合在一起是哌嗪基、4-苄基哌嗪基等。

为了合成 n 为 1 的化合物，即哌啶环含有一个除本发明化合物中提到的那些外其它的取代基，首先用以 THF 或其它非质子性溶剂配制的 BOC_2O 保护 4-取代的哌啶，然后在存在仲丁基锂/TMEDA 时，用例如醚作为溶剂与例如烷基碘反应，产生烷基化的哌啶。然后通过去保护，然后在吲哚残基上形成羰酰氨基(carboxamido)链，将该烷基化的哌啶转化成本发明的化合物。以下为示例。

对于本发明的 3-位被取代的吲哚化合物而言，可便利地用实施例 23 开始时所示的反应流程。典型地，用三氟醋酐处理羰酰胺起始物，得到三氟乙酰中间物，其同样也是本发明的化合物。用碱处理后，形成 3-羧酸，然后用适合的胺处理得到本发明的其它化合物。

给药和用途

本发明的化合物可用于治疗与炎症相关的病症。因此，分子式(1)-(4)的化合物或它们药学上可接受的盐，可用于制造预防或治疗哺乳动物(包括人)的药物，这些病症的特征是心脏肌细胞、心脏成纤维细胞和巨噬细胞中细胞因子的过量产生和/或细胞因子活力的不恰当或未受调节。

本发明的化合物抑制细胞因子如 TNF、IL-1、IL-6 和 IL-8 的产生，细胞因子是许多不同疾病阶段和综合症的重要前炎症组成物。因此，抑制这些细胞因子有利于控制和缓和许多疾病。本发明的化合物显示出可以抑制 MAP 激酶家族的成员，被不同地称为 p38 MAPK(或 p38)、CSBP 或 SAPK-2。该蛋白的活化已显现出调节前列腺素类（如 PGE2）和基体金属蛋白酶（如胶原酶-3）的产生并伴发加剧由

应答应力，例如，用脂多糖或细胞因子如 TNF 和 IL-1 处理造成的疾病。因此，抑制 p38 的活性可预示药物对治疗的疾病提供有利作用的能力，所治疗的疾病如冠状动脉病、充血性心力衰竭、心肌病、心肌炎、脉管炎、如冠状血管成形术后发生的再狭窄、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨性关节炎、痛风性关节炎和其它关节炎病症，多发性硬化、急性呼吸困难综合症(ARDS)、哮喘、慢性阻塞性肺炎(COPD)、硅肺、肺肉瘤病、脓毒病、脓毒性休克、内毒素性休克、中毒性休克综合症、局部缺血和重复灌注损伤、手术过程(如移植过程和移植排斥、心肺分流术、冠状动脉分流移植、CNS 损伤包括开或关头颅时的创伤)为特征的心脏和脑衰竭(中风)、眼部炎症病症如结膜炎和葡萄膜炎、急性肾衰竭、肾小球性肾炎、肠炎疾病如 Crohn's 疾病或溃疡性结肠炎、移植抗宿主的疾病、骨吸收病骨质疏松，II 类糖尿病、胃灼热（pyresis）、牛皮癣、恶病质、病毒病如由 HIV、CMV、疱疹病毒和脑疟造成的疾病、瘤转移和急性痛，如伴随牙科手术的、痛经和矫形手术后的极性痛。

在过去的几年中，p38 已显现出包括一组 MAP 激酶，命名为 p38α、p38β、p38γ 和 p38 。Jinang,Y 等人,J Biol Chem(1996)271：17920-17926 首次报道了 p38β的特征：为非常接近于 p38α的 372-氨基酸蛋白。Kumar,S.等人 Biochem Biophys Res Comm(1997)235：533-538 和 Sterin,B 等人 J Biol Chem(1997)272：19509-19517 报道了 p38β的另一种同种型，p38β2，其所含的 364 个氨基酸有 73%与 p38α相同。所有这些报告都显示出 p38β被前发炎细胞因子和环境应力激活的证据，表现为择优地表达于 CNS、心脏和骨骼肌，而相比的是 p38α的则表达于更多组织。另外，观察到与 p38α相比，激活的转录因子-2(ATF-2)是 p38β2 较好的底物，因此提示与这些形式相关的独立的作用机制。由于在人组织中没有发现 p38β1 且与 p38α的底物也没有表现出明显的激酶活性，后两个报道对 p38β1 的生理作用提出了疑问。

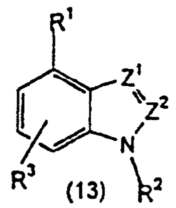
Li,Z.等人,Biochem Biophys Res Comm(1996)228：334-340 报道了 p38γ的鉴定，Wang,X.,等人，J Biol Chem(1997)272：23668-23674 和 Kumar,S.,等人，Biochem Biophys Res Comm(1997)235：533-538 报道了 p38 的鉴 定。这些数据提示这两个 p38 的同种型(γ和δ)按它们组织表达的形式、底物的利用、对直接和间接刺激的应答和对激酶抑制剂的敏感性，表现为 MAPK 家族的独特亚型。

由 Jiang Kumar 和 Stein 如上述引证的，以及 Eyers,P.A.等人，Chem and Biol(1995)5：321-328 报道了对靶向 p38 家族(即 p38α和推断的 p38β1 或 p38β2 或它们两者)的药物应答的不同结果。另一文献，Wang,Y.等人，J Biol

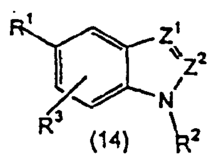
Chem(1998)273：2161-2168 提示了这些不同作用的显著性。如 Wang 所指出的，许多刺激，如心肌梗死、血压高、心瓣病、病毒性心肌炎和扩张性心肌病导致心脏的工作负荷增加和提高了心肌细胞上的机械应力。据信这些就导致了适应性的肥大应答，如果不加控制，它有决定性的负面结果。Wang 引述了先前的研究，显示在局部缺血用重复灌注治疗心脏时，p38MAPK 活性的提高与肥大和细胞程序死亡相关。Wang 在所引述的论文中指出 p38β活性的激活导致肥大，而 p38α活性的激活导致肌细胞细胞程序死亡。因此，选择性抑制 p38α的活性，与 p38β活性相比，有利于治疗与心力衰竭相关的疾病。这些疾病包括充血性心力衰竭、心肌病、心肌炎、脉管炎、血管再狭窄、心瓣病、与心肺分流术、冠状动脉分流术、移植和血管移植相关的病症。另外，就α-同种型对其它肌肉细胞类型的毒性程度而言，α-选择性抑制剂可用于与归因于 TNF 的恶病质表征相关的病症或其它病症(如癌症、感染或自体免疫性疾病)。

本文所描述的化合物选择性抑制 p38α同种型的活性，可用于治疗与 p38α激活相关的疾病，尤其是那些与心脏肥大、局部缺血或其它环境应力(如氧化损伤、高渗性或其它激活 p38α激酶的试剂或因子)相关的疾病、或心力衰竭(例如充血性心力衰竭、心肌病和心肌炎)。

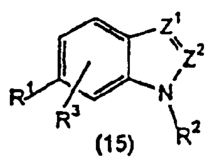
表现出这种活性的化合物具有以下分子式


(13)

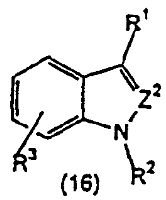
或


(14)

或


(15)

或


(16)

其中 R^1、R^2、R^3、和 Z^2、如权利要求 1 所定义的。

本文描述的这些化合物的给药形式和配方取决于病症的性质、病症的严重性、接受治疗的特定患者和医师的诊断；配方取决于给药的模式。由于这些化合物是小分子的，它们方便于通过口服给药，将它们与适合的药学上赋形剂混合形成片剂、胶囊、糖浆等。适合的口服给药制剂也可包括次要组分如缓冲剂、调味剂等。典型地，制剂中活性组分的量在总制剂的 5%-95%范围中，但可取决于载体

可有大范围的变化。适合的载体包括蔗糖、果胶、硬酯酸镁、乳糖、花生油、橄榄油、水等。

用于本发明的化合物也可通过栓剂或其它经粘膜载体给药。典型地，这些制剂包括便利化合物通过粘膜传递的赋形剂，如药学上可接受的去污剂。

这些化合物也可以外用局部给药，可典型地治疗局部病症，如牛皮癣，或用于穿透皮肤的制剂。这些包括洗液、乳膏、油膏等，它们可用已知技术配制。

这些化合物还可通过注射给药，包括静脉内注射、肌内注射、皮下注射或腹腔内注射。典型的用于这种用途的制剂是在等渗载体(如 Hank 溶液或 Ringer 溶液)中的液体制剂。

其它制剂包括鼻喷雾剂、酯质体制剂、缓释制剂和本领域已知的其它制剂。

可用任何适合的试剂。本领域已知制剂的简述可见 Remington's Pharmaceutical Sciences，的最后一章，Mack Publishing Company, Easton, PA。该手册的参考内容已是本领域的常规知识。

本发明化合物的剂量取决于许多因子(患者与患者之间不同)。然而，据信一般的每天的口服剂量为 0.001-100mg/kg 总体重，较佳的是 0.01-50mg/kg 和更较佳的是约 0.01-10mg/kg。剂量服法是多种多样的，取决于接受治疗的病症和医师的诊断。

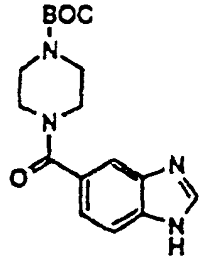
如上所述，虽然本发明的化合物是用于人的，但它们同样也适于治疗动物患者。

以下的实施例仅用于说明对本发明无任何限制。

实施例 1-3 说明反应流程 1:

实施例 1

制备 4-BOC 哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺

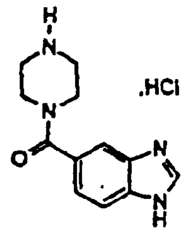


苯并咪唑-5-羧酸(3.25g,20mMol)与 2.52g(20mMol)二异丙基碳化二亚胺在干燥的 DMF 中室温反应 15 分钟。在反应混合液中加入 3.75g(20mMol)叔丁基-1-哌

嗪羧酸酯，将该混合液搅拌 18 小时。将混合液倒入水中，用二氯甲烷(3×100mL)提取。然后再用水、盐水洗涤合并的提取物，$MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂后，在硅胶柱上色层分析残留物，以 $CHCl_3$-甲醇(梯度，甲醇 0-5%)为洗脱液，得到 5.69g(86%)产物。^{1}H-NMR(DMSO d_6)：s8.3(1H);m7.7-7.6(2H),m7.2-7.3(1H),m3.6-3.3(8H)s1.4(9H);MS(ESI)m/e 330(m+)。

实施例 2

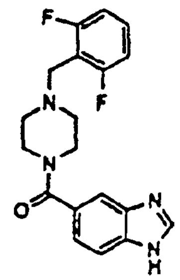
制备哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺



在 20mL 4mol/L HCl-二噁烷中搅拌 N-BOC 哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺(5.6g)1 小时。在减压下除去二噁烷，定量地收获盐酸盐。其无需进一步纯化可用于烷基化反应。

实施例 3

制备 4-(2，6-二氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺



A. 在 5mL DMF 中加入哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺(0.186g,0.5mMol)，和 0.101g(1mMol)三乙胺，室温搅拌 15 分钟。在该反应混合液中加入 0.104g 溴化 2，6-二氟苄，搅拌混合液 20 小时。将其倒入水中，用二氯甲烷(3×50mL)提取。然后再用盐水、水洗涤合并的提取物，$MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂后，在硅胶柱上色层分析残留物，以氯仿-甲醇(梯度，甲醇 0-5%)为洗脱液。蒸发所需的级分，得到 48.9mg 所需的产物；MS(ESI)m/e 356(M^+)。

B．用段落A的方法制备以下化合物：

制备	代替溴化2，6-二氟苄的：
4-(2，3-二氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 365(M^+)	溴化2，3-二氟苄
4-(3,5-二氟苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 365(M^+)	溴化3,5-二氟苄
4-(3-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 354(M^+)	溴化3-氯苄
4-(4-羧甲基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 378(M^+)	甲基-4—(溴甲基)-苯甲酸酯
4-(4-甲氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 350(M^+)	氯化4-甲氧基苄
4-(4-三氟甲氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 404(M^+)	溴化4-(4-三氟甲氧基)-苄
4-(4-甲基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 334(M^+)	溴化4-甲基苄
4-(2，4-二氯苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 403(M^+)	2，4-二氯苯甲酰氯
4-(3,4-二氯苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 403(M^+)	3,4-二氯苯甲酰氯
4-[反式-3-(三氟甲基)-肉桂酰]-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 428(M^+)	反式-3-(三氟甲基)-肉桂酰氯
4-(4-氯苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 369(M^+)	4-氯苯甲酰氯
4-苯甲酰基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 334(M^+)	苯甲酰氯
4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 402(M^+)	2-(三氟甲基)-苯甲酰氯
4-(4-甲氧基苯甲酰基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 364(M^+)	4-甲氧基苯甲酰氯

实施例 4 说明了反应流程 2：

实施例 4

制备 4-(3,4-二氯苯基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺

A. 在 5mL 干 DMF 中溶解苯并咪唑-5-羧酸(162mg,1mMol)，与 1-乙基-3-(3-二甲基氨丙基)碳化二亚胺盐酸盐反应 15 分钟。然后加入 1-(3,4-二氯苯基)-哌嗪(1mMol,231mg)，再加入 10mgDMAP。室温搅拌混合液 20 小时。将反应混合液倒入水中，用二氯甲烷(3×50mL)提取。提取物合并，用盐水、水洗涤，$MgSO_4$ 干燥。蒸发掉溶剂后，在硅胶柱上色层分析残留物，以氯仿-甲醇(梯度，甲醇 0-5%)为洗脱液。蒸发所需的组分，得到 150mg(40%)标题的产物；MS(ESI)m/e 375(M^+)。

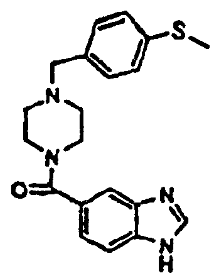
B. 用段落 A 的方法制备以下化合物：

制备	替代 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪的
4-(4-氯二苯甲基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 431(M^+)	1-(4-氯二苯甲基)-哌嗪
4-反式-1-肉桂基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 346(M^+)	反式-1-肉桂基哌嗪
4-[二(4-氟苯基)-甲基]-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 432(M^+)	1-二(4-氟苯基)-甲基-哌嗪
4-(4-氯苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 354(M^+)	1-(4-氯苄基)-哌嗪
4－（2－氯苄基）－哌嗪基－苯并咪唑－5－甲酰胺 MS(ESI)m/e 354(M^+)	1-(2-氯苄基)-哌嗪
4-苄基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 320(M^+)	1-苄基哌嗪

实施例 5 说明了反应流程 3：

实施例 5

A. 制备 4-(4-甲硫基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺



在干甲醇中将4-(甲硫基)-苯甲醛(305mg,2mMol)和N-BOC哌嗪(372mg,2mMol)的混合液搅拌30分钟。在该混合液中加入1.6g聚合物负载的氢硼化物(2.5mMol/g, Amberlite 上，IRA-400，Aldrich)，搅拌混合液 24 小时。过滤除去聚合物，蒸发掉溶剂后定量地收获 4-BOC-1(4-甲硫基)-苄基哌嗪。MS(ESI)m/e 322，(M^+)。

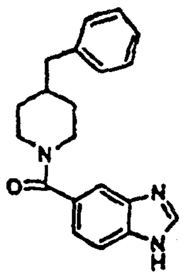
在 10mL 1:1TFA/二氯甲烷中溶解 4-BOC-1－(4-甲硫基)-苄基哌嗪，在室温搅拌 1 小时。真空除去溶剂，无需纯化将残留物连于苯并咪唑-5-羧酸。

苯并咪唑-5-羧酸(2mMol,324mg)溶解在 15ml 干燥的 DMF 中，在室温与 2mMol(382mg)EDTA 反应 15 分钟。将上述 1-(4-甲硫基)-苄基哌嗪以 DMF 的溶液加入，然后再加入 505mg TEA(5mMol)。搅拌混合液 20 小时。将混合液倒入水中，用二氯甲烷(3×50mL)提取。用盐水、水洗涤合并的提取物，$MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂后，在色层分析残留物。蒸发所需的级分，得到标题化合物；MS(ESI)m/e 366(M^+)。

用该方案制备以下：

制备	替代 1-(3,4-二氟苯基)哌嗪的
4-(3,4,5-三甲氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 410(M^+)	3,4,5-三甲氧基苯甲醛
4-(4-二乙基氨基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 391(M^+)	4-二乙基氨基苯甲醛
4-(联苯基甲基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 396(M^+)	4-联苯基甲醛
4-(4-苯氧基苄基)-哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 412(M^+)	4-苯氧基苯甲醛

B. 制备 4-苄基-哌啶基-苯并咪唑-5-甲酰胺

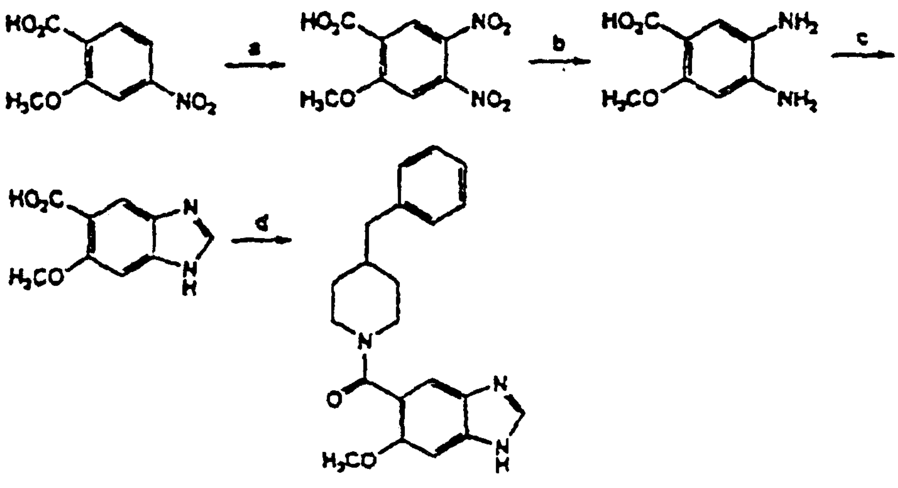


在40mL干DMF中将苯并咪唑-5-羧酸(1.62g,10mMol)和EDAC(1.92g,10mMol)室温反应15分钟。在该混合液中加入4-苄基哌啶(1.75g,10mMol)和DMAP(~20mg,催化剂)，室温搅拌混合液20小时。将混合液倒入水中，用二氯甲烷(3×100mL)提取。用盐水、水洗涤合并的提取物，然后在用水洗涤。提取物用$MgSO_4$干燥，蒸发。在硅胶柱上色层分析残留物，以氯仿-甲醇(0-5%梯度)。蒸发所需的级分，从乙酸乙酯-己烷重结晶后得到1.5g(47%)产物。^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ=7.8(s，1H)；7.1-7.3(m,8H)；4.8-4.7(宽m,1H),3.7-3.9(宽,1H)；3.1-2.7(宽m,2H)；2.55(d,2H)；2.0-1.1(m,5H)。MS(ESI)m/e 319(M^+)，318(M^+-H)。

实施例6

制备其它苯并咪唑哌啶基的例子

本实施例的反应流程如下：



a)硝酸/硫酸，100℃，1小时。

b)甲醇，10%PdC，甲酸，1-3小时。

c)90%aq，甲酸，回流，1.5小时。

d)苄基哌啶，EDAC·HCl，DMAP，DMF

2-甲氧基-3,4-二硝基苯甲酸

10℃，将4-硝基-2-甲氧基苯甲酸(3.09g)加入到20mL硝酸：硫酸(1：1)中。完成添加后在100℃将反应混合物加热30分钟后。冷却到室温，倒入200mL冰水中。用乙酸乙酯提取水层，用饱和的氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到黄色固体。在硅胶是色层分析纯化该物质，用乙酸乙酯/己烷/甲醇/醋酸(5/5/1/0.1)洗脱。得到的黄色固体用于下一步骤。EIMS M^+242(Exp.242)。NMR，d_6 DMSO:s(1H)8.5,s(1H)7.95，s(3H)4.05。

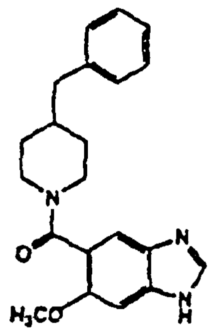
2-甲氧基-3,4-二氨基苯甲酸：

在甲醇(50mL)中溶解2-甲氧基-3,4-二硝基苯甲酸(1.0g)，用100mg 10%在碳上的钯处理。用氮气吹扫反应混合液，将其置于冰浴中。一用5mL甲酸处理，就观察到剧烈的沸腾，进一步冷却后平息。通过塞利石过滤反应混合液，浓缩得到褐色固体。(保存时发生了迅速的脱色)EIMS M^+182，Exp.182。

6-甲氧基-5-苯并咪唑羧酸：

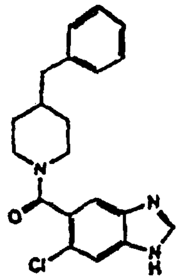
在10mL 90%含水甲酸中溶解2-甲氧基-3,4-二氨基苯甲酸(0.5g)。将混合液回流，并保持90分钟。冷却到室温，在压力下除去溶剂，得到暗色固体。EIMS M^+192，Exp.192。

6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)苯并咪唑-5-甲酰胺：



存在催化量的DMAP时，在DMF/DCM 1：1中，将6-甲氧基-5-苯并咪唑羧酸(1当量)用1.1当量的EDAC·HCl和1当量的4-苄基哌啶处理3-6小时。然后浓缩反应混合液，用乙酸乙酯溶解。用5%aq.碳酸钠和饱和氯化钠洗涤后，在无水硫酸钠上干燥有机层，浓缩得到粗制产物。该粗制产物通过氧化硅上的色层分析纯化。M^+349，Exp.349。

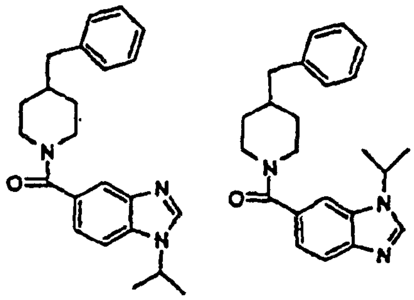
6-氯-(4-苄基哌啶基)苯并咪唑-5-甲酰胺



类似地制备。MH+353，Exp.353。

实施例 7

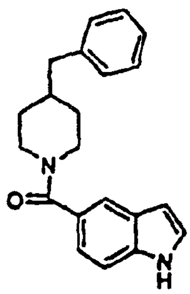
N-丙基化 4-苄基-哌啶基-苯并咪唑-5-甲酰胺



在 20mL 丙酮中加入 4-(4-苄基)-哌啶基-苯并咪唑-5-甲酰胺(318g,1mMol)。加入 KOH(固体，280mg,5mMol)，然后再加入 2-碘丙烷(1g～6mMol)，将混合液回流 20 小时。真空除去丙酮，用二氯甲烷(3×50mL)从水中提取残留物。干燥提取物，蒸发，在硅胶上色层分析残留物，用 $CHCl_3$-甲醇(0-3%甲醇)。MD(ESI)m/e 360(M+)。HPLC：(Vydac C18 柱，5-40%乙腈/水，含有 0.1%TFA)表现为两个异构体的峰值。

实施例 8

制备 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺

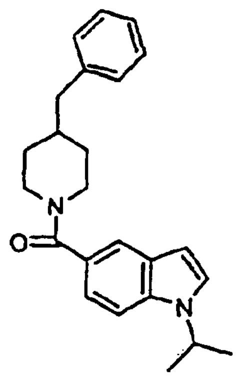


在 40mL 干 DMF 中，将吲哚-5-羧酸(1.61g,10mMol)与 EDAC(1.92g, 10mMol)反应 15 分钟。加入 4-苄基哌啶(1.75g,10mMol)，然后加入 DMAP(20mg,催化剂)，

搅拌反应混合液 20 小时。将混合液倒入水中，用二氯甲烷(3×100mL)提取。用稀释的盐酸、饱和的重碳酸钠和水洗涤合并的提取物，$MgSO_4$ 干燥。蒸发掉溶剂后，色层分析残留物，以二氯甲烷(0-2%甲醇，梯度)为洗脱液，从乙醚-己烷重结晶后收获 1.60g(50%)产物。MS(ESI)m/e 318，(317^+-H)。^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ =8.5(s, 1H)；7.7(s，1H)；7.4-7.15(m，8H)，6.8(s，1H)；4.8-4.6(宽，m，1H)；4.1-3.9(宽，m,1H)；3.1-2.7(宽，m,2H)；2.6(d,2H)；1.9-1,7(宽，m,3H)；1,4-1.2(宽，m,2H)。

实施例 9

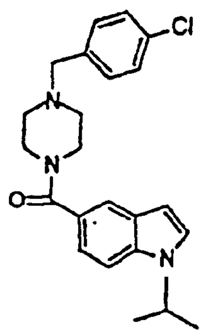
制备 4-苄基哌啶基-1-(2-丙基)-吲哚-5-甲酰胺



在 20 丙酮中，将 4-苄基哌啶基-苯并咪唑-5-甲酰胺(318mg,1mMol)、固体 KOH(280mg,5mMol)和 2-碘丙烷(1g,6mMol)混合液回流 20 小时。真空除去丙酮后，用二氯甲烷(3×50mL)从水中提取残留物。干燥合并的提取物，蒸发，色层分析收获 180mg(50%)所需的产物。^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ =7.7(s，1H)；7.4-7.1(m，7H)；4.8-4.6(m，1H)；3.0-2.7(宽，m,4H)；2.6(d,2H)；1.8-1.45(m,3H)；1.5(d,6H)；1.3-1.1(m,2H)。MS(ESI)m/e 360(M)。

实施例 10

制备 4-(4-氯苄基)-哌嗪基-1-(2-丙基)-吲哚-5-甲酰胺



在丙酮中加入4-(4-氯苄基)哌嗪基-吲哚-5-甲酰胺(420mg,1.32mMol)。加入固体KOH(280mg,5mMol)，再加入2-碘丙烷(1g,6mMol)，搅拌回流该混合液20小时。真空除去丙酮，用二氯甲烷从水中提取残留物。干燥提取物，蒸发，在硅胶柱上色层分析残留物，用乙酸乙酯-己烷(乙酸乙酯0-25%梯度)为洗脱液，从乙醚-己烷重结晶后，收获300mg产物。^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ=7.6(s，1H)；7.3-7.1(m，6H)；6.5(s,1H);4.65-4.55(m，1H)；3.8-3.5(m,4H)；3.4(s,2H)；2.4-2.5(s,4H);1.5(d,6H)。MS(ESI)m/e 395(M^+)。

实施例11

制备其它类似物

用实施例8的方案制备以下：

制　备	用上述实施例8的方案，但用以下取代吲哚-5-羧酸
4-苄基哌啶基-吲哚-6-甲酰胺 MS(ESI)m/e 318，(M^+)，(317^+-H)	吲哚-6-羧酸
4-苄基哌啶基-苯并三唑-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 320(M^+)，(319^+-H)	苯并三唑-5-羧酸

用实施例10的方案，烷基化这些化合物，如：

制　备	用上述实施例11的方案，但用以下取代吲哚-5-甲酰胺
4-苄基哌啶基-1-(2-丙基)-吲哚-6-甲酰胺 MS(ESI)m/e 360(M^+)	4-苄基哌啶基-吲哚-6-甲酰胺
4-苄基哌啶基-1-(2-丙基)-苯并三唑-5-甲酰胺	4-苄基哌啶基-苯并三唑-5-甲酰胺

实施例12

制备3-氯苄基哌嗪基-N-苄基-苯并咪唑-5-和6-甲酰胺

A. 本段描述了形成本发明化合物N-苄基衍生物的过程；后面的段落则描述了与其它分子的烷基化。

在15mLDMF中，将3-氯苄基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺(0.12g, 0.33mMol)

和溴化苄(0.058g, 0.33mMol)与 K_2CO_3(0.09g,0.66mMol)混合。在室温搅拌该混合液过夜，然后在 45℃加热 3 小时。加入 EtOAc，用水洗涤。蒸发有机层，用 5%MeOH 在 EtOAc 中通过硅胶柱色层分析分离出异构体。得到异构体 a(70mg,48%)，MS(ESI)m/e 444(M^+)和异构体 b(40mg,27%)，MS(ESI)m/e 444(M^+)。

类似地处理 6-甲酰胺，收获相应的化合物，其中 R^2 是苄基。

B. 3-氯苄基哌嗪基-N-(2-丙基)-苯并咪唑-5-和 6-甲酰胺

将 3-氯苄基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺烷基化，用 2一碘丙烷替换段落 A 中的溴化苄。用相同的色层分析条件分离异构体。异构体 a，MS(ESI)m/e 396(M^+)和异构体 b，MS(ESI)m/e 396(M^+)。

类似的处理 6-甲酰胺收获相应的化合物，其中 R^2 是 2-丙基。

C. 3-氯苄基哌嗪基-N-甲基-苯并咪唑-5-和 6-甲酰胺

用碘甲烷替代段落 A 中的溴化苄使 3-氯苄基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺烷基化。用硅胶柱色层分析异构体，用乙腈配制的 50%丙酮为洗脱液。异构体 a，MS(ESI)m/e 368(M^+)，异构体 b，MS(ESI)m/e 368(M^+)。

类似的处理 6-甲酰胺收获相应的化合物，其中 R^2 是甲基。

类似地，从 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺制备 4-苄基哌啶基-(1-甲基)-吲哚-5 甲酰胺(MS(ESI)m/e 332(M^+))。

类似地处理 6-甲酰胺收获相应的化合物，其中 R^2 是甲基。

D. 3-氯苄基哌嗪基-N-乙基-苯并咪唑-5-和 6-甲酰胺

用碘乙烷替代段落 A 中的溴化苄使 3-氯苄基哌嗪基-苯并咪唑-5-甲酰胺烷基化。异构体 a，MS(ESI)m/e 382(M^+)，异构体 b，MS(ESI)m/e 382(M^+)。

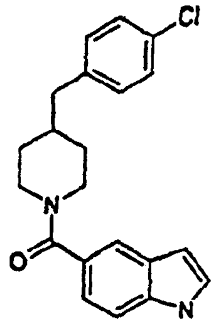
类似地处理 6-甲酰胺收获相应的化合物，其中 R^2 是乙基。

类似地，从 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺制备 4-苄基哌啶基-(1-乙基)-吲哚-5一甲酰胺(MS(ESI)m/e 346(M^+))。

类似地处理 6-甲酰胺收获相应的化合物，其中 R^2 是乙基。

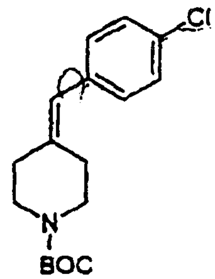
实施例 13

制备 4-(4-氯苄基)-哌啶基-吲哚-5-甲酰胺



本实施例说明反应流程 5。

A. 制备 N-BOC-4-(4-氯亚苄基)-哌啶



N-BOC-4-哌啶(2.0g,10mmol)在干 THF 中用二乙基-4-氯苄基膦酸酯(2.6g;10mmol)处理。加入氢化钠(400mg,60%分散在矿物油中，10mmol)，将混合液回流 3 小时。真空除去 THF，用二氯甲烷从水中提取残留物。$MgSO_4$ 干燥提取物，蒸发，在硅胶上色层分析残留物，收获 0.615g 所需的产物。^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ＝7.3(d，2H)；7.1(d，2H)；6.3(s,1H);3.55-3.50(m，2H)；3.45-3.35(m,2H)；2.45-2.35(m,2H)；2.30-2.25(m,2H);1.25(s,9H)。EIMS：307(M^+),251(M^+-C3H8)。

B. 将 4-氯亚苄基哌啶连于吲哚-5-羧酸

通过在 20mL1：1 二氯甲烷-三氟乙酸中搅拌 1 小时，将上述 N-BOC-4-(4-氯亚苄基)-哌啶去保护。蒸发，真空干燥 1 小时除去所有三氟乙酸的痕迹。将其溶解在 15mL 二氯甲烷中，加入略微过量的三乙胺来中和 TFA 盐。溶液 A。

吲哚-5-羧酸 0.32g(2mmol)与 0.383g EDAC 在 30mL 干二氯甲烷中反应 15 分钟。在该溶液中加入 4-氯亚苄基-哌啶(溶液 A)的二氯甲烷溶液，然后加入 10mg DMAP。搅拌混合液 20 小时。用水、2N HCl、5%碳酸钠洗涤混合液，然后再用水洗涤。干燥有机溶液，蒸发，在硅胶上色层分析残留物，用乙酸乙酯-己烷(1：4)为洗脱液。收获：260mg(37%)。EIMS：350(M^+)，315(M^+-Cl) ^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ＝8.4(s，1H)；7.7(s，1H)；7.3-7.0(m,7H);6.5(s，1H)；6.25(s,1H)；3.8-3.0(m,宽，4H)；2.6-2.20(m,宽，4H)。

C. 氢化 4-(4-氯亚苄基)-哌啶-吲哚-5-甲酰胺

在 40mL THF 中溶解 4-(4-氯亚苄基)-哌啶-吲哚-5-甲酰胺(240mg, 0.68mmol)。加入 Pd/C(25mg)，快速搅拌 20 小时将混合液氢化(1atm)。通过穿过塞利石过滤除去催化剂，蒸发有机溶液，残留物用二氯甲烷/己烷中重结晶。定量产率。EIMS：352(M^+)，351(M^+-H)。

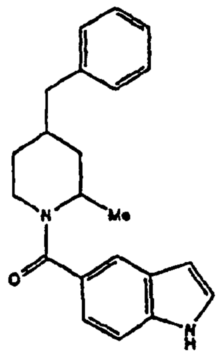
实施例 14

用实施例 13 的一般流程，制备以下：

制备	取代 4-氯苄基哌啶
4-(3-氯苄基)-哌啶基-吲哚-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 353(M^+)	3-氯苄基哌啶
4-(2-氯苄基)-哌啶基-吲哚-5-甲酰胺 MS(ESI)m/e 353(M^+)	2-氯苄基哌啶

实施例 15

合成顺式-2-甲基-4-苄基哌啶-1-基-吲哚-5-甲酰胺



A. 将 4-苄基哌啶(3.52ml, 20.0mMol)和二-叔-丁基-焦碳酸酯(5.45g, 25.0mMol)的混合物在 100mL 的 THF 中回流 20 小时。冷却到室温后，将反应混合液倒入水中，用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用水和盐水洗涤合并的有机提取物。Na_2SO_4 干燥提取物，蒸发。在硅胶柱上色层分析残留物，用 10%乙酸乙酯-己烷为洗脱液。蒸发所需的级分得到 5.02g(91%)油状产物。MS(ESI)m/e 275(M^+)。

B. 氩气中，将 1-BOC-4-苄基哌啶(0.825g, 3.0mMol)和 N, N, N’, N’-四甲基乙二胺(TMEDA)(0.59mL, 3.9mMol)在 6mL Et_2O 中的混合液冷却到-78℃。逐滴加入 1.3M 用环己烷配制的 s-BuLi(3.0mL, 3.9mMol)。添加完后，在-20℃搅拌反应混合液 30 分钟，然后冷却回-78℃。加入碘甲烷(0.28mL, 4.5mMol)，在-78℃搅

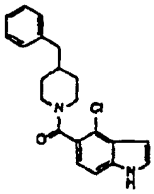
拌反应混合液 5 分钟，移去冷浴后，继续搅拌 3 分钟。将反应混合液倒入水中，用乙酸乙酯(2×25mL)提取。用水和盐水洗涤合并的有机提取物。Na_2SO_4 干燥提取物，蒸发得到 0.58g(67%)油，其通过 TLC 为一斑点(硅胶，10%乙酸乙酯-己烷)。该物质可直接用于下一步骤。MS(ESI)m/e 289(M^+)。

C. 在 5mL 用二氯甲烷配制的 1-BOC-2-甲基-4-苄基哌啶(0.29g, 1.0mMol)中加入三氟乙酸(TFA)(0.5mL)。在室温搅拌 10 小时后，真空蒸发反应混合液，然后与二氯甲烷共沸两次，和己烷共沸两次。将残留物溶解在 5mL 二氯甲烷中，加入二异丙基乙胺(1.6mL, 10mMol)。在另一个烧瓶中将 5-吲哚羧酸(0.19g, 1.2mMol)和 EDAC(0.23g, 1.2mMol)溶解于 15mL 二氯甲烷中，在室温搅拌 5 分钟。在该反应混合液中加入第一溶液，然后在室温搅拌 20 小时。将反应混合液倒入水中，用乙酸乙酯(2×50mL)提取。用水和盐水洗涤合并的有机提取物。Na_2SO_4 干燥提取物，蒸发。残留物在硅胶柱上色层分析，用 1%MeOH-二氯甲烷为洗脱液。蒸发所需级分，收获 0.18g(54%)油。

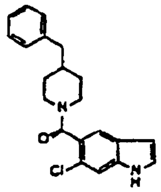
当如下述测试时，标题化合物具有 IC_{50}=280nM。

实施例 16

制备 4-氯-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺和 6-氯-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺



和



A. 用 Gassman, P. G. J Am Chem Soc(1974)96:5495-5507 的方法完成吲哚的合成。-60℃，在用 30mLCH_2Cl_2配制的 2.0g(10.8mmol)4-氨基-2-氯甲基苯甲酸酯中加入用 20mL CH_2Cl_2配制的 1.2g(10.8mmol)叔-丁基次氯酸酯。10 分钟后，加入用 10mL CH_2Cl_2配制的 10.8mmol 甲基硫代乙醛醛缩二甲醇，60℃继续搅拌 1 小时。然后加入用 10mL CH_2Cl_2 配制的 10.8mmol Et_3N，让溶液升温到室温。蒸发溶剂，将残留物溶解在 30mLCCl_4中，加入 5mL Et_3N，回流混合液 4 小时。除去溶剂，将残留物溶解在 50mL 乙醚中。通过搅拌该溶液和 20mL 2N HCl 3 小时将该醛缩醇环化成吲哚。用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤乙醚层，干燥、过滤和蒸发。通过硅胶的柱层析分离同分异构的吲哚。用 NMR 光谱鉴定异构体的结构。异构体 a：5-羧甲基-4-氯-3-

甲硫基吲哚，^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ2.35(s，3H)；3.95(s，3H)；7.32(s,1H)；7.42(s,1H)；8.33(s,1H)；8.61(s，1H)。异构体 b：5-羧甲基-6-氯-3-甲硫基吲哚，^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ2.35(s，3H)；3.95(s，3H)；3.97(s,3H)；7.20(s，3H)；7.20(s,1H)；7.25(d，1H),7.71(d,1H),8.58(s,1H)。

用 W-2 瑞尼镍催化剂处理用 10mL 乙醇配制的 100mg5-羧甲基-4-氯-3-甲硫基吲哚(异构体 a)，直到完成去甲硫基化。用以甲醇：水(1：1)配制的 NaOH 处理分离的吲哚酯，从而分离得 60mg 为白色固体的 4-氯吲哚-5-羧酸，^{1}HNMR(DMSO-d_6)：δd6.61(s，1H)；7.41(d，1H)；7.52(s,1H)；7.62(d，1H)；11.62(s,1H)。

在用 10mL DMF 配制的 50mg 上述吲哚酸(0.25mmol)的溶液中加入 50mg(0.28mmol)4-苄基哌啶和 60mg(0.28mmol)EDAC。搅拌反应混合液过夜，用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，干燥有机层，过滤蒸发，得到白色固体。通过硅胶色层分离纯化，然后结晶，得到 50mg 为白色固体的 4-氯-5-(4-苄基哌啶基)-吲哚甲酰胺，MS(M^+352)。

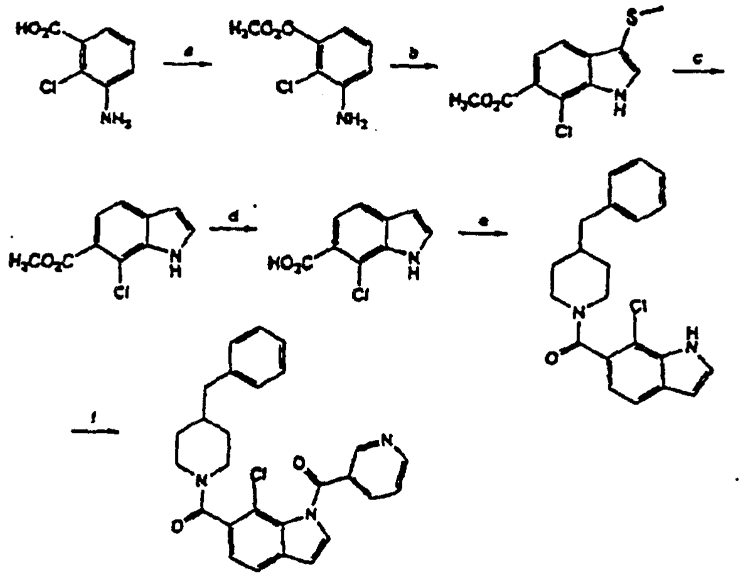
用上述相同的反应程序将异构体 b 转化成 6-氯吲哚-5-羧酸，并连于 4-苄基哌啶，得到为白色固体的 6-氯-5-(4-苄基哌啶基)-吲哚甲酰胺，MS(M^+352)。

B. 用段落 A 的方法，制备 4-氯-(4-(4-氟苄基)哌啶基)吲哚-5-甲酰胺和 6-氯-(4-(4-氟苄基)哌啶基)吲哚-5-甲酰胺。

实施例 17

相应的 6-哌啶基吲哚的衍生物

化合物类似于实施例 16 段落 A 和 B 的那些化合物，但其中哌啶基取代基是在 6-位如下合成：



a)甲醇、亚硫酰氯、回流

b)

i)N-氯琥珀酰亚胺、DCM、甲硫乙醛二甲基乙缩醛、三乙胺、回流

ii)$CHCl_3$、回流

iii)HCl

c)瑞尼镍催化剂、EtOH

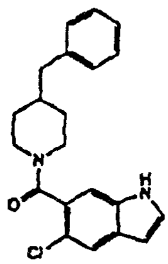
d)甲醇、氢氧化钠、回流

e)苄基哌啶、EDAC·HCl、DMAP、DMF/DCM

f)丙酮、氢氧化钾、烟酰氯

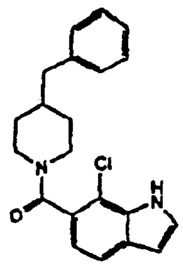
以下化合物按本法制得：

4-苄基哌啶基-5-氯吲哚-6-甲酰胺：



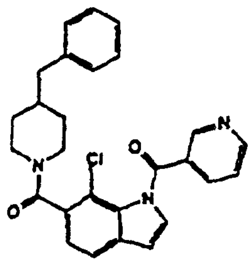
MH^+351，exp352；

4-苄基哌啶基-7-氯吲哚-6-甲酰胺：



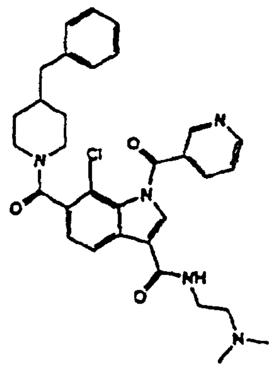
MH^+351，exp352；

1-烟酰基-4-苄基哌啶基-7-氯吲哚-6-甲酰胺：



MH^+457，exp457；

1-烟酰基-3-(2-二甲基氨基)乙基氨基羰基-4-苄基哌啶基-7-氯吲哚-6-甲酰胺：

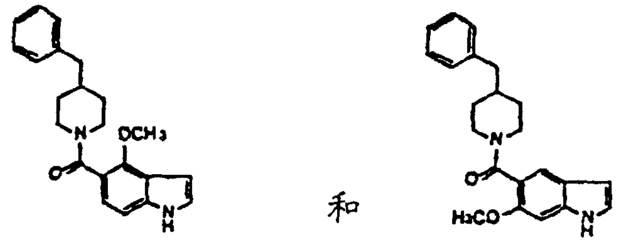


MH^+571，exp571。

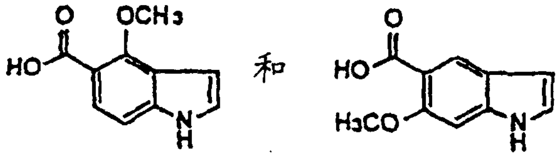
(在 1 和 3 位引入其它取代基实施例 19-21)

实施例 18

制备 4-甲氧基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺和 6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺



A．制备 4-甲氧吲哚和 6-甲氧吲哚-5-羧酸



按 Inoue, S. Heterocycles,(1992)34:1017-1029，用改进的流程 6 的方法制备这些吲哚酸的相应的甲基酯，其中按 3：2 的比例制得两种同分异构的吲哚酸。5-羧甲基-4-甲氧吲哚。^{1}HNMR($CDCl_3$)： δ 2.42(s，3H)；3.95(s，3H)；4.13(s,3H);7.14(d，1H)；7.18(d,1H)；7.55(d，1H),9.41(s,1H)。5-羧甲基-6-甲氧吲哚。^{1}HNMR($CDCl_3$)： δ 2.38(s，3H)；3.81(s，3H)；3.95(s,3H);6.83(s，1H)；7.21(s,1H)；8.22(s，1H)，8.50(s,1H)。

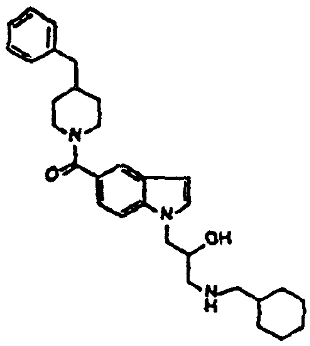
B．转化成标题化合物

将 4-甲氧基或 6-甲氧基-吲哚-5-羧酸连于 4-苄基哌啶，得到标题化合物，MS(M^+349)。

另外，将 4-甲氧基-吲哚-5-羧酸连于 4-(4-氟苄基)哌啶，得到 4-甲氧基-(4-(4-氟苄基)哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，MS(M^+367)和将 6-甲氧基-吲哚-5-羧酸连于 4-(4-氟苄基)哌啶，得到 6-甲氧基-(4-(4-氟苄基)哌啶基)吲哚-5-甲酰胺，MS(M^+367)。

实施例 19

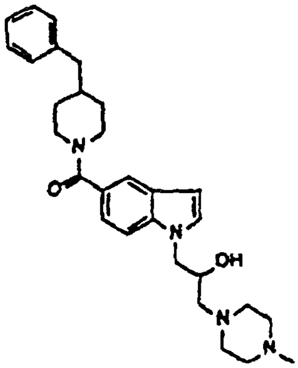
制备 N-(3-环己基甲基氨基-2-羟丙基)-4—苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺



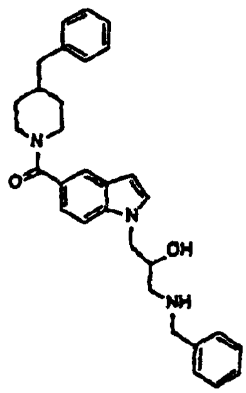
A. 按流程 7 制备标题化合物。在用丙酮配制的 1.0g(3.0mmol)4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺冰冻溶液中加入 15mmolKOH 粉末，然后再加入 3.0mmol 表溴醇，将混合液搅拌 30 分钟。过滤混合液，蒸发溶液。将残留物溶解在乙酸乙酯中，用水洗涤，干燥和蒸发。用硅胶柱色层分离纯化后，得到 435mg 环氧化物。MS(M^+373)。

在用 5mLMeOH 配制的 200mg(0.54mmol)上述吲哚环氧化物溶液中加入 121mg(1.1mmol)环己基甲胺，回流混合液 1 小时。在硅胶柱上纯化该粗制产物。用乙醇 HCl 处理将该氨基化合物转化成其 HCl 盐。MS(M^+487)。

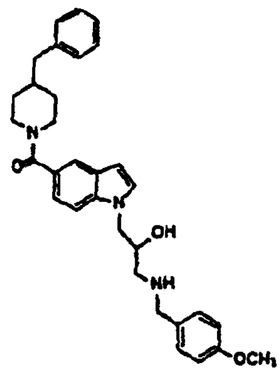
B. 按段落 A 的步骤，但用哌嗪替代环己基甲胺，制备 N-(3-N-甲基哌嗪基-2-羟基丙基)-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺。MS(M^+473)；



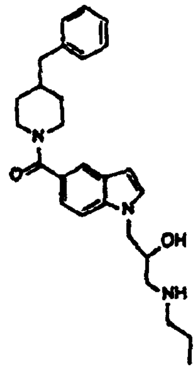
用苄基胺替代环己基甲胺，制备 N-(3-苄基氨基-2-羟基丙基)-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺。MS(M^+481)；



用 p-甲氧基苄基胺替代环己基甲胺，制备 N-[3-{(4-甲氧基苄基)-氨基}-2-羟基丙基-]5-（4-苄基哌啶基）吲哚-5-甲酰胺。MS(M^+511)；和



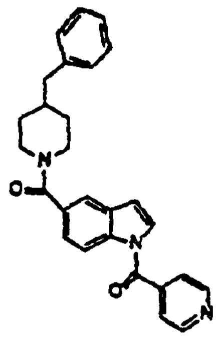
用丙胺替代环己基甲胺，制备 N-{3-n-丙基氨基-2-羟基丙基}-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺。MS(M^+433)。



实施例 20

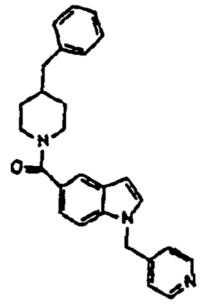
制备其它 1-取代的衍生物

A．制备 N-(4-吡哆基)-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺

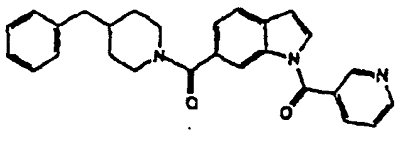


将 0.318g(1mmol)4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺溶解在 15mL 干 DMF 中。加入 80mg(60%悬浮于油中)氢化钠，氮气中搅拌混合液 30 分钟。将混合液冷却到 0℃，加入 200mg(1.1mmol)异烟酰氯氢氯化物，室温搅拌混合液 20 小时。加入氯化铵盐溶液淬灭反应，用水稀释，用二氯甲烷提取产物。干燥提取物，蒸发，在硅胶上进行色层分离残留物(乙酸乙酯-己烷，梯度 50-75%乙酸乙酯)，收获 150mg 纯产物。ESI MS(M^+423，M^+-H，422)。

用上述步骤，但用 4-吡啶甲基氯氢氯化物替代异烟酰氯氢氯化物，制备 N-(4-吡啶基甲基)-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺：MS(M^+409)。

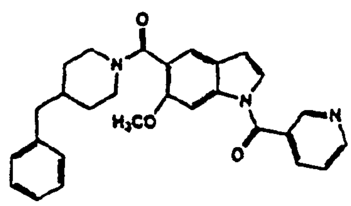


B. 制备 1-烟酰基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-6-甲酰胺：



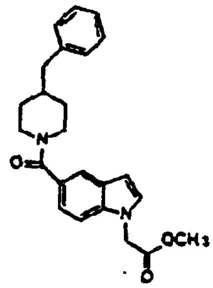
类似地制备该化合物。M^+423。

C. 制备 1-烟酰基-6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺：



类似地制备该化合物。M^+490。

D. 制备N-甲基乙酰基-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺和它的游离酸：



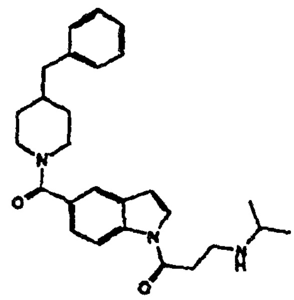
将1.95g(6.13mmol)4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺溶解在30mL干DMF中，用320mg(8mmol,60%悬浮于油中)氢化钠处理30分钟。将混合液冷却到0℃，加入1.225g(8mmol)溴甲基乙酸酯，0℃继续搅拌1小时。移去冰浴，室温继续搅拌6个小时。加入氯化铵盐溶液淬灭反应，用水稀释，用二氯甲烷提取产物。干燥提取物，蒸发，在硅胶上进行色层分离残留物(乙酸乙酯-己烷，梯度25-35%乙酸乙酯)，收获2.2g（92%）所需产物。MS：M^+，390；M^+-1，389。^{1}HNMR($CDCl_3$)：δ7.7(s,1H)；7.35-7.1(m,8H)；6.6(s,1H)；5.1(s,2H)；3.75(s,3H)；3.0-2.7(宽，m，4H),2.6(d,2H)；1.9-1.2(9m,5H)。

将2.15g(5.5mmol)上段的4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺-1-甲基乙酸酯吸收于20mL甲醇中。加入用20mL水配制的2.0g K_2CO_3溶液，回流混合液2小时。在减压中除去甲醇，用水稀释剩下的溶液，用浓HCl酸化。过滤收集沉淀下的产物，用水洗涤，干燥，收获1.9g产物。MS：M^+，376：M^+-H，375。

E. 制备1-丙烯酰基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺：

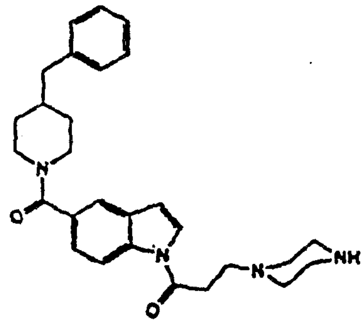
在15mL干丙酮中吸收0.318g(1mmol)(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，与0.2g(5mmol)KOH粉末反应15分钟。在冰中冷却混合液，一次加入0.225mg(2.5mmol)丙烯酰氯。在0℃搅拌20分钟，然后室温继续搅拌1小时。真空除去溶剂，用乙酸乙酯从水中提取残留物。干燥提取物，蒸发。TLC(乙酸乙酯-己烷)和质谱分析(M^+372)证明所需的产物。该产物无需进一步纯化可用于下一步骤。

F. 1-[3-(2-丙基氨基)-丙酰基]-(4-苄基哌啶基)-5-吲哚-甲酰胺：



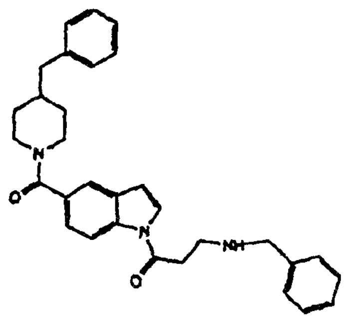
将上述所得的产物溶解在 20mL 二氯甲烷中，室温与 0.1mL 异丙胺反应 18 小时。除去溶剂，硅胶柱色层分离纯化该产物，用氯仿-甲醇(95：5)为洗脱液。收率：180mg, M^+，431。

G. 1-(3-哌嗪基丙酰基)-(4-苄基)-哌啶基-吲哚-5-甲酰胺：



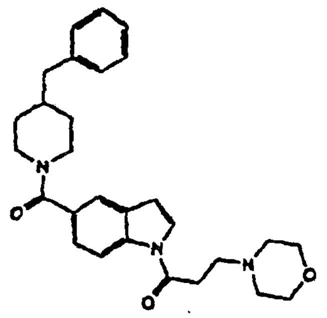
如前所述，将上述 1-丙烯酰基-(4-苄基)-哌啶基-吲哚-5-甲酰胺与叔-丁基-1-哌嗪羧酸酯反应。用甲醇 HCl 使该产物去保护。M^+458。

H. 1-(3-苄基氨基丙酰基)-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺：



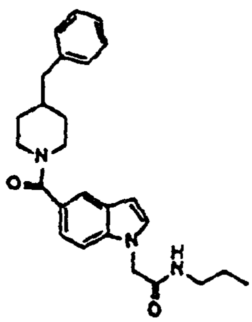
通过 1-丙烯酰基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺与苄胺反应制得。M^+479。

I. 1-(3-吗啉基丙酰基)-4-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺



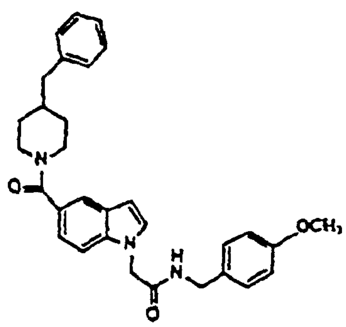
通过 1-丙烯酰基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺与吗啉反应制得，M^+459。

J. 制备 4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺-1-乙酸-n-丙基酰胺：



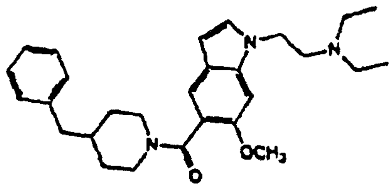
将实施例 21 的 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺-1-乙酸(200mg, 0.53mmol)与用 10mL 干二氯甲烷配制的 120mg(0.61mmol)EDC 反应 30 分钟。加入正丙胺(100μL，过量)，搅拌混合液 20 小时。用二氯甲烷稀释溶液，用水和 5%碳酸钠洗涤。干燥有机溶液，蒸发，硅胶色层分离纯化残留物，用乙酸乙酯-己烷(3：2)为洗脱液，收获 100mg 产物。MS(M^+417)。

K. 制备 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺-1-乙酸，(4-甲氧基苄基)酰胺：



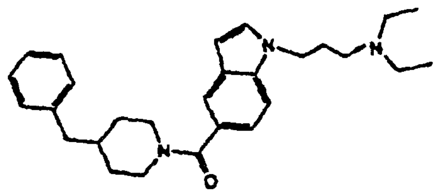
按上段的步骤，但用对-甲氧基苄基胺替代正丙胺，制备 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺-1-乙酸，(4-甲氧基苄基)酰胺。MS，ESI：M^+H，496。

L. 制备 1-(二乙基氨乙基)-6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺：

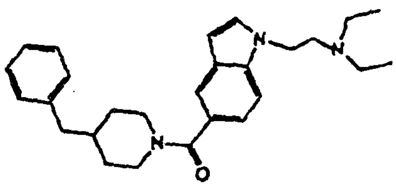


将 0.3g(0.862mmol)6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5 甲酰胺溶解在 20mL 干 DMF 中。在冰浴中冷却，与 0.12g(3mmol，60％悬浮)NaH 反应。加入 0.172mg(1mmol)2-(二乙基氨基)-乙基氯氢氯化物，搅拌混合液 18 小时。将混合液倒入水中，用二氯甲烷(3×75mL)提取。用水洗涤合并的提取物，无水硫酸镁干燥，蒸发和用硅胶柱色层分离纯化，用 CH_2Cl_2-甲醇(95：5)为洗脱液，收获 0.22g 所需产物。将其转化成 HCl 盐并冷冻干燥，M^+448。

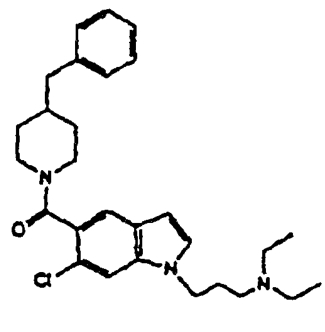
M. 用上段的步骤，但用 1-(二乙基氨基)-n-丙基氯氢氯化物替代 1-(二乙基氨基)-乙基氯氢氯化物，制备 1-〔二乙基氨基〕n-丙基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，M^+468。



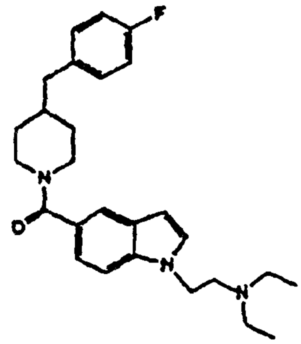
类似地，制备 1-〔二乙基氨基〕-乙基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，M^+454。



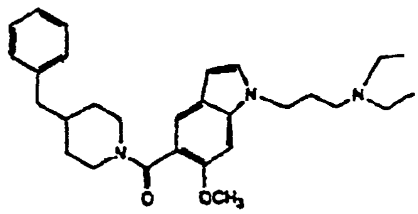
类似地，制备 1-〔二乙基氨基〕n-丙基-6-氯-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，M^+502。



类似地，制备 1-〔二乙基氨基〕-乙基-(4’-氟-4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，M^+472。



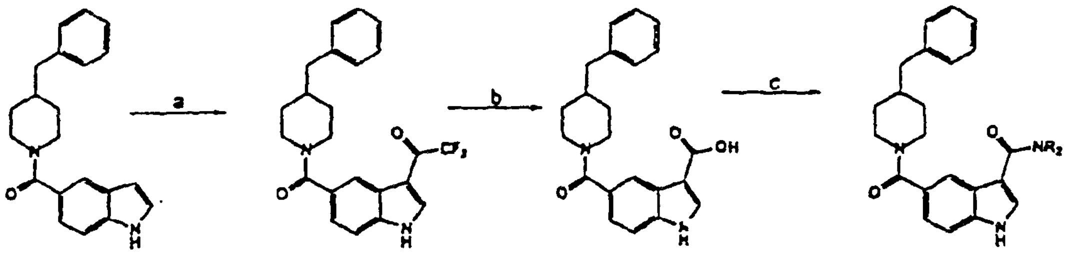
同样，制备 1-〔二乙基氨基〕n-丙基-6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺，M^+498。



实施例 21

制备 3-取代吲哚

以下列出了合成 3-取代吲哚的一般步骤：



a)三氟乙酸酐，THF，0℃，3 小时。

b)aq.NaOH，回流，3-6 小时。

c)R_2NH、DEAC·HCl、DMAP、DCM/DMF，3-6 小时。

A. 3-三氟乙酰基-4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺：在无水 THF 中溶解 4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺(1eq.)。将反应器用氮气净化，置于冰浴中。用注射器将三氟乙酸酐(1.2-1.3eq.)注入。让反应在 0℃继续进行，直到用薄层层析不再发现起始物质。在某些情况下，需要另外添加三氟乙酸酐便于完成反应。在完成反

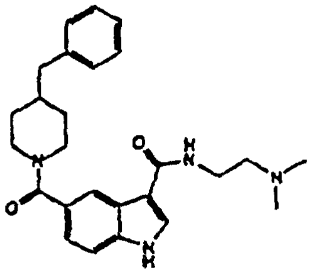
应后，浓缩反应混合液，再溶解在最小量的乙酸乙酯中用于硅色层分离。用乙酸乙酯和己烷(1：1)色层分离粗制物质。用电子碰撞质谱确定产物为 3-三氟乙酰基-4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺。(MH^+413(exp.414)，基峰 240)。

类似地，用 4-苄基哌啶基吲哚-6-甲酰胺或 6-甲氧基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺为起始物质，制备相应的 3-三氟乙酰基衍生物。

B. 4-苄基哌啶基吲哚-5-甲酰胺-3-羧酸：将段落 A 的三氟乙酰基吲哚衍生物悬浮于氢氧化钠水溶液中(10N，5-6eq.)，使之回流。在回流开始时加入最小量的甲醇以便于溶解。维持反应混合液回流 3-6 小时。结束后，将反应混合液冷却到室温，用水稀释，用乙醚洗涤。在冰浴中，用浓 HCl 将水层酸化到 pH4。然后将酸提取到乙酸乙酯中，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩成固体。通过色层分离纯化该固体，以乙酸乙酯：己烷：甲醇：乙酸(5：5：1：0.1)为洗脱液。通过电子碰撞质谱鉴定产物(MH^+361(exp.361)，基峰 144)。

类似地，将段落 A 中制备的其它 3-氟乙酰基衍生物转化成相应的 3-羧酸。

C. 3-(2-二甲基氨基)乙基氨基甲酰基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺：在存在用 DMF/DCM(1:1)配制的催化量的 DMAP 时，将段落 B 中的羧酸(1eq.)用 1.1eq.的 EDAC·HCl 和 1eq.二甲基氨基乙二胺处理 3-6 小时。浓缩反应混合液，用乙酸乙酯吸收。用 5%aq.碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤后，用无水硫酸钠干燥，浓缩成粗制物质。在硅胺上进行色层分析纯化粗制物质。用电子碰撞质谱分析确定产物如下。(MH^+432(exp.432))。



D. 类似地，对甲酰胺和反应性胺进行适合的替代，按本实施例开始列出的反应流程制备本发明的以下化合物；所有化合物都具有上述列出的分子式，但在吲哚分子的 3-位的羰基带有不同的取代基。

i. 3-(2-甲氧基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为 2-甲氧基乙基氨基，MH^+418，exp.418)；

ii. 3-(2-甲基氨基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为 2-甲基氨基乙基氨基甲酰胺基，MH^+418，exp.418)；

iii. 3-(N-甲基-2-氨基乙基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为2-氨基乙基(甲基)氨基，MH$^+$418，exp.418)；

iv. 3-(4-苄基哌啶基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为4-苄基哌啶基，MH$^+$519，exp.519)；

v. 3-(4-苄基哌啶基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-6-甲酰胺(3-羰基取代基为4-苄基哌啶基，MH$^+$519，exp.519)；

vi. 3-(4-氟苄基氨基甲酰胺基)-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为4-氟苄基氨基，MH$^+$469，exp.469)；

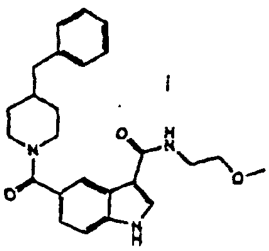
vii. 3-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酰胺基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基氨基，MH$^+$525，exp.525)；

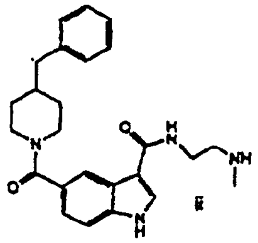
viii. 3-三氟乙酰基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为三氟甲基，MH$^+$413，exp.414)；

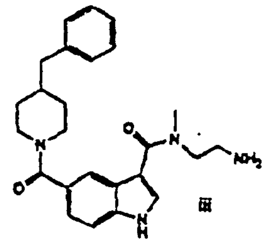
ix. 3-三氟乙酰基-(4-苄基哌啶基)吲哚-6-甲酰胺(3-羰基取代基为三氟甲基，MH$^+$413，exp.414)；

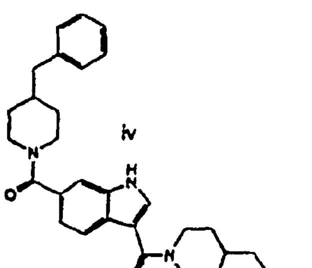
x. 6-甲氧基-3-(2-二甲基氨基乙基氨基)甲酰胺基-(4-苄基哌啶基)吲哚-5-甲酰胺(3-羰基取代基为2-二甲基氨基乙基，也包括在6-位的6-甲氧基取代基，MH$^+$462，exp.462)；

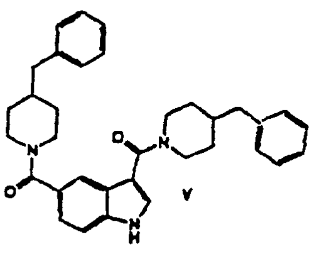
以下展现了所列出的i-x化合物分子式。

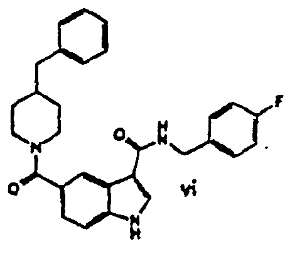


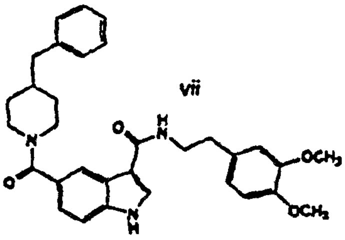




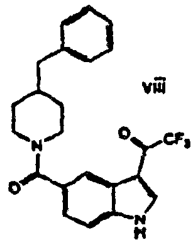




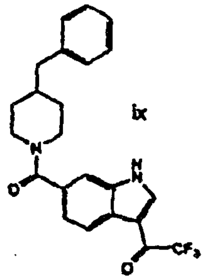




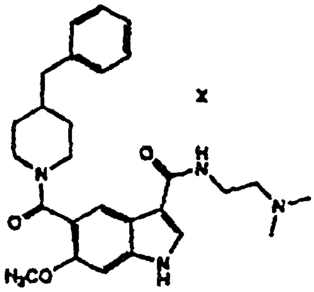
vii



viii



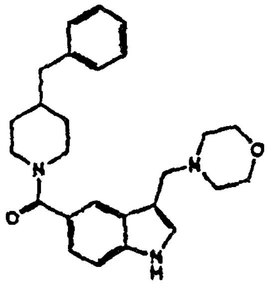
ix



x

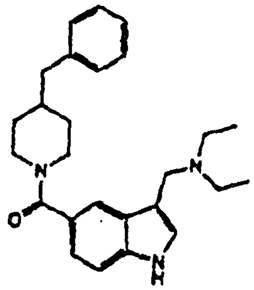
另外，用上述列出的反应流程 8 可制备本发明的化合物，其是在 3 位取代的吲哚衍生物。

E. 制备 3-吗啉子基(Morpholino)甲基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺：



用流程 8，在 25mL 绝对乙醇中吸收 0.318g(1mmol)4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺、0.1g 聚甲醛(3.3mmol)和 0.1mL 吗啉，加入 1mL 乙醇 HCl 酸化。将混合液回流 18 小时。除去溶剂，用二氯甲烷从 5%碳酸钠溶液中提取出残留物。干燥提取物，蒸发，柱色层分析纯化，用乙酸乙酯-甲醇(95：5)为洗脱液，收获 0.15g 所需产物。将其转化成 HCl 盐，冷冻干燥。M^+454。

F. 制备二乙基氨基甲基-(4-苄基哌啶基)-吲哚-5-甲酰胺：



用流程 8，如下制备该化合物。在 5mL 冰醋酸配制的 0.41g(1.28mmol)4-苄基哌啶基-吲哚-5-甲酰胺悬浮液中加入 1.2mL 含水甲醛(37%)和 0.16mL 乙胺(1.5mmol)冰冷混合液。0℃搅拌反应混合液 30 分钟，然后在室温继续搅拌 18 小时。将其倒入水中，加入 20%氢氧化钠溶液碱化，用乙酸乙酯提取。干燥提取物，蒸发。硅胶色层分离纯化残留物，用氯仿-甲醇-三乙胺(95：5：0.5)为洗脱液，收获 0.22g 标题化合物。MS：403，M^+；331，M^+-NEt_2。

实施例 22

p38 激酶抑制作用测试

将要测试的化合物溶解于 DMSO 中，加水稀释成所需的浓度。用含有 20mM MOPS，pH 7.0,25mM β-磷酸甘油，2mg/ml 明胶、0.5mM EGTA 和 4mM DTT 的缓冲液将 p38 激酶稀释成 10μg/ml。

在 4X 测试缓冲液中，通过混合 20μl 测试化合物和 10μl 含有 500μg/ml 肽底物和 0.2mM ATP(+200μCi/mlγ-32P-ATP)的底物混合物进行反应。通过加入 10μl p38 激酶触发反应。最终测试条件是 25mM MOPS、pH 7.0、26.25mMβ-磷酸甘油、80mM KCl、22mM $MgCl_2$、3mM $MgSO_4$、1mg/ml 明胶、0.625mM EGTA、1mM DTT、125μg/ml 肽底物，50μM ATP 和 2.5μg/ml 酶。室温培育 40 分钟后，每 10μl 反应加入 0.25M 磷酸终止反应。

将部分反应液点样在 P81 磷酸纤维纸盘上，干燥滤纸 2 分钟，然后用 4×75mM H_3PO_4 洗涤。用 95%乙醇短暂漂洗滤纸，干燥，然后置于带液体闪烁混合液的闪烁管中。

或者，先用生物素处理底物，将得到的反应液点样在 SAM2™ 抗生物素蛋白链菌素滤纸上(Promega)。该滤纸片用 4×2MNaCl，4×2MNaCl(用 1%磷酸配制的)，2×水洗涤，然后用 95%乙醇快速地洗涤。干燥滤纸片，置于带有液体闪烁混合液的闪烁管中。

在闪烁计数器中测定结合数。通过将每个数据减去背景计数(在无酶情况中测得的数据)计算相对酶活力，并与那些没有抑制剂获得的计数比较。用普通软件包绘制曲线确定 IC_{50} 值。用公式

$$IC_{50}(app)=(A\times i)/(1-A)$$

其中 A＝组分活力和 i＝总抑制剂浓度

计算 IC_{50} 的近似值。

实施例 23

本发明化合物的活性

如上所述测试本发明化合物的活性。测试的化合物为 4-苄基哌啶基或 4-苄基哌嗪基吲哚-5-或 6-甲酰胺。一般而言，哌啶基的衍生物优于相应的哌嗪基的衍生物。表 1 显示了 p38α抑制的 IC_{50}。

表 1

环的位置	哌啶基 $IC_{50}\mu M$	哌嗪基 $IC_{50}\mu M$
5	0.150, 0.242	1.71, 1.78
6	0.462, 0.462	5.52, 4.97
3	0.2	5.44
4	0.2	1.55
2	3.26	>30
7	>30	>30

也可看出在位点 3、4、5 和 6 的哌啶基或哌嗪基的取代较在 2 或 7 位点的取代活力更大。

测试相同化合物对 p38α与 p38β特异性的比较。表 2 显示了结果。

表 2

环位置	哌啶基			哌嗪基		
5	P38β $IC_{50}\mu M$	P38α $IC_{50}\mu M$	IC_{50} 比率 β/α	P38β $IC_{50}\mu M$	P38α $IC_{50}\mu M$	IC_{50} 比率 β/α
5	3.02	0.150	20.1	25.8	1.71	15.1
6	3.83	0.462	8.27	39.1	5.52	7.08

还测试了本发明化合物对 p38β的活力，来确定哌啶基或哌嗪基取代位点的影响。同样也测试了连接于哌嗪或吡啶 4-位点的苄基上的取代基的影响。表 3 以在 $50\mu M$ 浓度化合物时对 p38β活力抑制的形式显示了结果。

表 3

环位置	苄基取代基	哌啶基	哌嗪基
5	-	96	59
6	-	92	56

3	-	96	77
4	-	96	68
2	-	12	27
7	-	45	7
5	4-Cl		77

当化合物在 50μM 测试时，在本发明化合物中用苯并咪唑代替吲哚部分也显著抑制 p38β。4-苄基哌啶基苯并咪唑-5-甲酰胺显示出 85%抑制；4-(3-氯苄基)哌嗪基苯并咪唑-5-甲酰胺显示出 66%抑制。

一般，本发明化合物对 p38α是特异性的(与 p38β相比)：可以见到对α的特异性一般是对β的 10 倍。

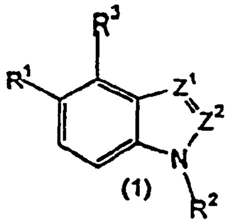
也测试了本发明化合物对其它激酶的特异性，包括 p38-γ、ERK-2、PKA、PKC、cdc-2、EGF-R 和 DNA-PK，如表 4 所示。测试的化合物是 4-苄基哌啶基吲哚-5-和 6-甲酰胺(所带的数字提示甲酰胺的环位置)。

表 4		
激酶	IC_{50}μM 5	IC_{50}μM 6
p38-α	0.150	0.462
p38-β	228	>300
ERK-2	>300	>300
PKA	430	>500
PKC	>500	>500
cdc2	>500	>500
EGF-R	>500	>500
DNA-PK	>500	450

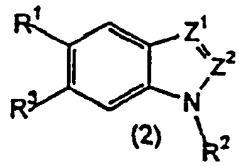
当化合物以 50μM 测试时，以 IC_{50}(μM)的近似值显示结果，用实施例 22 的公式计算。特例的是，对于 p38α的值，IC_{50} 的值是从浓度依赖性曲线拟合分析确定的。

如所示，所有测试的化合物对 p38α都是高度特异性的(与其它的激酶相比)。

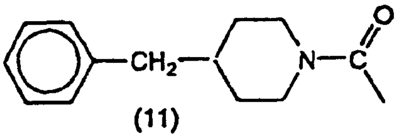
表 5 显示了本发明化合物，4-(苄基-哌啶基)吲哚-5-甲酰胺或 4-[(4-氟苄基)哌啶基]吲哚-5-甲酰胺，即分子式(1)或(2)的化合物：



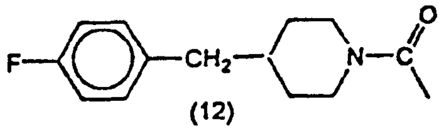
或



其中 R^1 是分子式(11)或(12)：

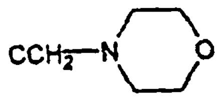
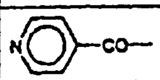
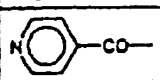


或

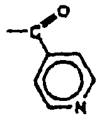


对 p38α的抑制。显示的 IC_{50} 的单位为μM。

表 5

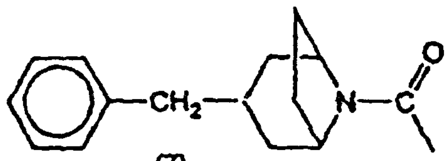
分子式	R^3	R^1	R^2	Z^1	Z^2	IC_{50}
1	H	(11)	H	N	CH	0.635
1	H	(11)	H	CH	CH	0.523, 0.577
2	CH_3O	(12)	H	CH	CH	0.159
2	Cl	(11)	$Et_2N(CH_2)_3$-	CH	CH	0.199
1	H	(12)	$Et_2N(CH_2)_2$-	CH	CH	0.354
2	CH_3O	(11)	H	$CCONH(CH_2)_2NMe_2$	CH	0.0646
1	H	(12)	H	N	CH	0.39
1	H	(11)	H		CH	6.57
1	H	(11)		CH	CH	0.871
1	H	(11)		CH	CH	0.405
1	H	(11)		CH	CH	0.8
1	Cl	(11)	H	CH	CCH_3	0.489
1	H	(11)	$Et_2N(CH_2)_3$-	CH	CH	0.474
2	MeO	(11)	$Et_2N(CH_2)_2$-	CH	CH	0.184
1	Cl	(11)	H	CH	CCH_3	(43% at 0.2 μM)

也测试了本发明的其它化合物。分子式(3)的化合物，即甲酰胺在 6-位，R^1 是分子式(11)，R^3 是 H，R^2 是 H，Z^1 是 $CCOCF_3$ 和 Z^2 是 CH，在 1μM 显示出 41%抑制。

类似地，R^1 是分子式(11)和在吲哚 6-位取代，R^2 是  和 Z^1 和 Z^2 都是 CH

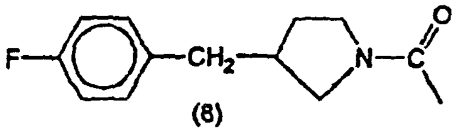
的化合物，显现出 IC_{50} 为 0.505μM。

也测试了 R^1 是分子式：



(7)

的两种化合物。其中之一，在分子式(2)中，R^3 为 MeO，R^2 是 H 和 Z^1 和 Z^2 是 CH，在 0.2μM 得到的 63%的抑制；在其它情况中，分子式(3)中的 R^3 是 H、R^2 是 H、Z^1 是 N 和 Z^2 是 CH，IC_{50} 是 2.15μM。最后，测试了 R^1 为分子式：



(8)

，

且在本发明化合物分子式(3)中的 R^3 是 H、R^2 是 H，和 Z^1 和 Z^2 都是 CH，在 1μM 得到 51%抑制。