



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103110635 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 22

(21) 申请号 201210464840. 4

A61K 31/496 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 06. 30

A61P 25/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

05106038. 2 2005. 07. 04 EP

05106037. 4 2005. 07. 04 EP

05109674. 1 2005. 10. 18 EP

06114615. 5 2006. 05. 29 EP

(62) 分案原申请数据

200680024608. 1 2006. 06. 30

(71) 申请人 海波因特制药有限责任公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 R·霍尔韦格 K·E·安德森

J·L·索伦森 J·M·伦德贝克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘辛 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书147页

(54) 发明名称

组胺 H3 受体拮抗剂

(57) 摘要

定义与组胺 H3 受体相互作用的新的化合物。这些化合物特别适用于治疗其中组胺 H3 相互作用是有益的各种疾病或病况。因此,所述化合物可以用于例如治疗神经中枢系统、外周神经系统、心血管系统、肺部系统、肠胃系统和内分泌系统的疾病。所述新化合物具有由 6 元芳环构成的核,该 6 元芳环在环上含有至少一个氮原子和两个碳原子,并且在环的其余位置上有碳或氮原子。

1. 选自如下的化合物或其药学上可接受的盐：
N-{4-[6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 哌啶 -3- 基] 苄基} 乙酰胺, 和
N-{4-[2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 嘧啶 -5- 基] 苄基} 异丁酰胺。
2. 如权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物为 N-{4-[6-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 哌啶 -3- 基] 苄基} 乙酰胺或其药学上可接受的盐。
3. 如权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物为 N-{4-[2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 嘧啶 -5- 基] 苄基} 异丁酰胺或其药学上可接受的盐。
4. 药物组合物, 其包含如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或赋形剂。

组胺 H3 受体拮抗剂

[0001] 本申请是 2006 年 6 月 30 日提交的题为“组胺 H3 受体拮抗剂”的国家申请号为 200680024608.1 (PCT/EP2006/063753) 的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及新的化合物,涉及这些化合物在药物组合物中的应用,涉及包含所述化合物的药物组合物,并且涉及使用这些化合物或组合物的治疗方法。本发明化合物显示出对组胺 H3 受体的高度的和选择性的结合亲和力,表现出了组胺 H3 受体拮抗、反向激动或激动活性。因此,该化合物可用于与组胺 H3 受体有关的疾病或病症。

背景技术

[0003] 组胺 H3 受体的存在已经知道几年了,并且该受体目前具有意义的是用于研发新的药物。最近,组胺 H3 受体已经被克隆。组胺 H3 受体是突触前自身受体,其位于中枢和外周神经系统、皮肤和器官例如肺、肠、或许脾和肠胃道。最近的证据表明 H3 受体在体外以及体内显示固有的组成型活性(即其在没有激动剂的情况下具有活性)。作为反向激动剂的化合物能够抑制这种活性。组胺 H3 受体受体已被证明可以调节组胺以及其它神经递质例如血清素和乙酰胆碱的释放。组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂因此预期能够提高这些神经递质在脑中的释放。相反,组胺 H3 受体激动剂导致抑制组胺的生物合成,并且抑制组胺和其它神经递质例如血清素和乙酰胆碱的释放。这些发现表明组胺 H3 受体激动剂、反相激动剂和拮抗剂可以是神经元活性的重要的调节剂。因此,组胺 H3 受体是新的治疗法的重要靶标。

[0004] 鉴于现有技术对于组胺 H3 受体激动剂、反向激动剂和拮抗剂的关注,与组胺 H3 受体相互作用的新化合物对于本领域来说是非常需要的。一些出版物公开了组胺 H3 激动剂和拮抗剂的制备和用途。其大部分是咪唑衍生物。然而,最近一些组胺 H3 的无咪唑配体已经被公开(参见例如 Linney 等人, J. Med. Chem. 2000, 43, 2362-2370 ;US6, 316, 475, W001/66534and W001/74810)。

[0005] W000/66578 要求保护一些 3- 或 4-(咪唑 -2- 基)吡啶,其在咪唑环的 4- 位被取代。其中提及了,患有通过 NPY 介导的疾病或病症的哺乳动物可以用这样的化合物治疗。

[0006] 本申请人较早的申请 W02003/066604(我们的内部编号:6447) 要求保护一些在 1 和 4- 位被取代的哌嗪化合物。

[0007] 本申请人较早的申请 W02005/009976A1(我们的内部编号:6739) 要求保护一些 3-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基)-6- 苯基吡嗪化合物,所述化合物在苯基环的对位被取代。在其说明书中。没有给出所制备的化合物的药理数据。

[0008] W02005/028438 要求保护一些在 1 和 4- 位被取代的哌啶化合物。

[0009] 本发明的目的是克服或改善至少一些现有技术缺点。因此,并不是所有下面提及的目的都能被完全克服或改善。本发明的另外目的如下所述。

[0010] 定义

[0011] 此中和本说明书中给出的结构式中,以下术语具有所说明的含义:

[0012] 术语“羟基”是指基团 -OH ,术语“氧基”是指基团 O- ,术语“氧代”是指基团 $=\text{O}$,术语“羰基”是指基团 -C(=O)- ,术语“亚磺酰基”是指基团 -(S=O)- ,术语“磺酰基”是指基团 $\text{-S(=O)}_2\text{-}$,术语“羧基”是指基团 -(C=O)O- 和 -C(=O)OH ,术语“氨基”是指基团 -NH_2 ,术语“硝基”是指基团 -NO_2 以及术语“氰基”是指基团 -CN 。

[0013] 术语“ C_{2-6} -烯基”,如此中所用,代表具有 2-6 个碳原子和至少一个双键的支链或直链烃基,例如 C_{2-6} -烯基、 C_{3-6} -烯基等。代表性实例是乙烯基、丙烯基(例如丙-1-烯基和丙-2-烯基)、丁间二烯基(例如丁-1,3-二烯基)、丁烯基(例如丁-1-烯-1-基和丁-2-烯-1-基)、戊烯基(例如戊-1-烯-1-基和戊-2-烯-2-基)、己烯基(例如己-1-烯-2-基和己-2-烯-1-基)、1-乙基丙-2-烯基、1,1-(二甲基)丙-2-烯基、1-乙基丁-3-烯基、1,1-(二甲基)丁-2-烯基等。

[0014] 类似地,术语“ C_{3-8} -烯基”,如此中所用,代表具有 3-8 个碳原子和至少一个双键的支链或直链烃基,例如 C_{3-6} -烯基等。代表性实例是丙稀基(例如丙-1-烯基和丙-2-烯基)、丁间二烯基(例如丁-1,3-二烯基)、丁烯基(例如丁-1-烯-1-基和丁-2-烯-1-基)、戊烯基(例如戊-1-烯-1-基和戊-2-烯-2-基)、己烯基(例如己-1-烯-2-基和己-2-烯-1-基)、1-乙基丙-2-烯基、1,1-(二甲基)丙-2-烯基、1-乙基丁-3-烯基、1,1-(二甲基)丁-2-烯基等。

[0015] 术语“ C_{1-6} -烷氧基”,如此中所用,是指基团 C_{1-6} -烷基 -O- 。代表性实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如 1-丙氧基和 2-丙氧基)、丁氧基(例如 1-丁氧基、2-丁氧基和 2-甲基-2-丙氧基)、戊氧基(1-戊氧基和 2-戊氧基)、己氧基(1-己氧基和 3-己氧基)等。

[0016] 术语“ C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基”,如此中所用,是指在任何碳原子上被 C_{1-6} -烷氧基取代的 C_{1-6} -烷基。代表性实例是甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙-1-基等。

[0017] 术语“ C_{1-6} -烷氧基羰基”,如此中所用,是指基团 C_{1-6} -烷氧基 -C(=O)- 。代表性实例是甲氧基羰基、乙氧基羰基、1-丙氧基羰基、2-丙氧基羰基、1-丁氧基羰基、2-丁氧基羰基、2-甲基-2-丙氧基羰基、3-甲基丁氧基羰基、1-己氧基羰基等。

[0018] 术语“ C_{1-6} -烷基”,如此中所用,代表具有 1-6 个碳原子的饱和支链或直链烃基,例如 C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-6} -烷基、 C_{3-6} -烷基等。代表性实例是甲基、乙基、丙基(例如丙-1-基和丙-2-基(或异丙基))、丁基(例如 2-甲基丙-2-基(或叔丁基)、丁-1-基和丁-2-基)、戊基(例如戊-1-基、戊-2-基和戊-3-基)、2-甲基丁-1-基、3-甲基丁-1-基、己基(例如己-1-基)、庚基(例如庚-1-基)等。

[0019] 类似地,术语“ C_{1-8} -烷基”,如此中所用,代表具有 1-8 个碳原子的饱和支链或直链烃基,例如 C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烷基、 C_{3-6} -烷基、 C_{1-8} -烷基等。代表性实例是甲基、乙基、丙基(例如丙-1-基和丙-2-基(和异丙基))、丁基(例如 2-甲基丙-2-基(或叔丁基)、丁-1-基和丁-2-基)、戊基(例如戊-1-基、戊-2-基和戊-3-基)、2-甲基丁-1-基、3-甲基丁-1-基、己基(例如己-1-基)、庚基(例如庚-1-基)、辛基(例如辛-1-基)等。

[0020] 术语“ C_{1-6} -烷基羰基”,如此中所用,是指基团 C_{1-6} -烷基 -C(=O)- 。代表性实例是乙酰基(例如甲基羰基)、丙酰基(例如乙基羰基)、丁酰基(例如丙-1-基羰基和丙-2-基

羰基)等。

[0021] 术语“C₁₋₆-烷基羰基氨基”,如此中所用,是指基团 C₁₋₆-烷基 -C(=O)-NH-。代表性实例是乙酰基氨基、丙酰基氨基、新戊酰基氨基、戊酰基氨基等。

[0022] 术语“C₁₋₆-烷基羰基氨基 -C₁₋₆-烷基”,如此中所用,是指在任意碳原子上被 C₁₋₆-烷基羰基氨基取代的 C₁₋₆-烷基。代表性实例是乙酰基氨基甲基、1-(乙酰基氨基)乙基、丙酰基氨基甲基等。

[0023] 术语“C₁₋₆-烷基羧基”,如此中所用,是指晶体 C₁₋₆-烷基 -C(=O)O-。

[0024] 代表性实例是甲基羧基、乙基羧基、丙基羧基(例如丙-1-基羧基、丙-2-基羧基)等。

[0025] 术语“C₁₋₆-烷基硫基”,如此中所用,是指基团 C₁₋₆-烷基 -S-。代表性实例是甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基(例如 1-丙基硫基、2-丙基硫基和 3-丙基硫基),丁基硫基、戊基硫基、己基硫基等。

[0026] 术语“C₁₋₆-烷基亚磺酰基”,如此中所用,是指基团 C₁₋₆-烷基 -S(=O)-。代表性实例是甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、己基亚磺酰基等。

[0027] 术语“C₁₋₆-烷基磺酰基”,如此中所用,是指基团 C₁₋₆-烷基 -S(=O)₂-。代表性实例是甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基等。

[0028] 术语“C₃₋₈-炔基”,如此中所用,代表具有 3-8 个碳原子和至少一个三键的支链或直链烃基。代表性实例是丙炔基(例如丙-1-炔基和丙-2-炔基)、丁炔基(例如丁-1-炔基和丁-2-炔基)、戊炔基(例如戊-1-炔基和戊-2-炔基)、己炔基(例如己-1-炔基和己-2-炔基)、1-乙基丙-2-炔基、1,1-(二甲基)丙-2-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1,1-(二甲基)丁-2-炔基等。

[0029] 术语“芳基”,如此中所用,是指包括单环、双环或多环的碳环芳环。代表性实例是苯基、萘基(例如萘-1-基和萘-2-基)、蒽基(例如蒽-1-基和蒽-9-基)、菲基(例如菲-1-基和菲-9-基)等。芳基还意指包括被碳环芳环取代的单环、双环或多环碳环芳环。

代表性实例是联苯基(例如联苯基-2-基、联苯基-3-基和联苯基-4-基)、苯基萘基(例如 1-苯基萘-2-基和 2-苯基萘-1-基)等。芳基还意指包括具有至少一个不饱和部分(例如苯并部分)的部分饱和双环或多环碳环。代表性实例是,茚满基(例如茚满-1-基、

[0030] 茚满-5-基)、茚基(例如茚-1-基和茚-5-基)、萘-2-基和 1,2,3,4-四氢萘-6-基)、1,2-二氢萘基(例如 1,2-二氢萘-1-基、1,2-二氢萘-4-基和 1,2-二氢萘-6-基)、芴基(例如芴-1-基、芴-4-基和芴-9-基)等。芳基还意指包括含有一个或

两个桥的部分饱和双环或多环碳环芳环。代表性实例是,苯并降冰片烯基(例如苯并降冰片烯-3-基和苯并降冰片烯-6-基)、1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘基(例如 1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基和 1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘-10-基)等。芳基

还意指包括含有一个或多个螺原子的双环或多环碳环芳环。代表性实例是螺[环戊烷-1, 1'-茚满]-4-基、螺[环戊烷-1,1'-茚]-4-基、螺[哌啶-4,1'-茚满]-1-基、螺[哌啶-3,2'-茚满]-1-基、螺[哌啶-4,2'-茚满]-1-基、螺[哌啶-4,1'-茚满]-3'-基、

螺[吡咯烷-3,2'-茚满]-1-基、螺[吡咯烷-3,1'-(3',4'-二氢萘)]-1-基、螺[哌啶-3,1'-(3',4'-二氢萘)]-1-基、螺[哌啶-4,1'-(3',4'-二氢萘)]-1-基、螺[咪唑

烷-4,2'-茚满]-1-基、螺[哌啶-4,1'-茚]-1-基等。

[0031] 术语“芳基-C₁₋₆-烷氧基羰基”，如此中所用，是指基团芳基-C₁₋₆-烷氧基-C(=O)-。代表性实例是苄氧基羰基、苄基乙氧基羰基（例如（2-苄基乙氧基）羰基和（1-苄基乙氧基）羰基）等。

[0032] 术语“芳基羰基”，如此中所用，是指基团芳基-C(=O)-。代表性实例是苯甲酰基、萘基羰基、4-苄基苯甲酰基、蒽基羰基、菲基羰基等。

[0033] 术语“芳基羰基氨基”，如此中所用，是指基团芳基-C(=O)-NH-。代表性实例是苯甲酰基氨基、萘基羰基氨基、4-苄基苯甲酰基氨基等。

[0034] 术语“芳基羰基氨基-C₁₋₆-烷基”，如此中所用，是指在任何碳原子上被芳基羰基氨基取代的C₁₋₆-烷基。代表性实例是苯甲酰基氨基甲基、萘基羰基氨基甲基、2-(4-苄基苯甲酰基氨基)乙基等。

[0035] 术语“芳基磺酰基”，如此中所用，是指基团芳基-S(=O)₂-。代表性实例是苯基磺酰基、(4-甲基苯基)磺酰基、(4-氯苯基)磺酰基、萘基磺酰基等。

[0036] 术语“氰基-C₁₋₆-烷基”，如此中所用，是指在任何碳原子上被氰基取代的C₁₋₆-烷基。代表性实例是氰基甲基、2-氰基乙基等。

[0037] 术语“C₃₋₈-环烯基”，如此中所用，代表具有3-8个碳原子和至少一个双键的部分饱和单环碳环。代表性实例是环丙稀基、环丁稀基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己-1,3-二烯基等。

[0038] 显然，术语“C₃₋₈-环烯基-C₁₋₃-烷基”是C₃₋₈-环烯基和C₁₋₃-烷基的结合。代表性实例是环戊烯-1-基甲基、3-(环己烯-1-基)丙基等。

[0039] 术语“C₃₋₈-环烷基”，如此中所用，代表具有3-8个碳原子的饱和单环碳环，例如C₃₋₆-烷基等。代表性实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。C₃₋₈-环烷基还意指代表具有4-8个碳原子的饱和双环碳环。代表性实例是十氢萘基、双环[3.3.0]辛基等。C₃₋₈-环烷基还意指代表具有3-8个碳原子并且含有一个或两个碳桥的饱和碳环。代表性实例是金刚烷基、降冰片烷基、降三环基(nortricyclyl)、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、三环[5.2.1.0/2,6]癸基、双环[2.2.1]庚基等。C₃₋₈-环烷基还意指代表具有3-8个碳原子并且含有一个或多个螺原子的饱和碳环。代表性实例是螺[2.5]辛基、螺[4.5]癸基等。

[0040] 显然，术语“C₃₋₈-环烷基-C₁₋₃-烷基”是C₃₋₈-环烷基和C₁₋₃-烷基的结合。代表性实例是环丙基甲基、2-环己基乙基、3-环戊基丙-1-基、1-环己基乙基、金刚烷基甲基等。

[0041] “C₃₋₈-环烷基羰基氨基-C₁₋₆-烷基”的代表性实例，如此中所用，是环戊基羰基氨基-甲基、3-(环己基羰基氨基)丙基等。

[0042] 术语“卤代-C₁₋₆-烷基”，如此中所用，是指在任何碳原子上被任何卤原子取代一次或多次的C₁₋₆-烷基。代表性实例是三氟甲基、2,2,2-三氟乙基等。

[0043] 术语“卤代-C₁₋₆-烷氧基”，如此中所用，是指在任何碳原子上被任何卤原子取代一次或多次的C₁₋₆-烷氧基。代表性实例是三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基等。

[0044] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

[0045] 术语“杂芳基”，如此中所用，意指包括含有一个或多个选自氮、氧、硫、SO和S(=O)₂的杂原子的单环杂环芳环。代表性实例是吡咯基（例如吡咯-1-基、吡咯-2-基和

吡咯-3-基)、呋喃基(例如呋喃-2-基和呋喃-3-基)、噻吩基(例如噻吩-2-基和噻吩-3-基)、噁唑基(例如噁唑-2-基、噁唑-4-基和噁唑-5-基)、噻唑基(例如噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基)、咪唑基(例如咪唑-2-基、咪唑-4-基和咪唑-5-基)、吡唑基(例如吡唑-1-基、吡唑-3-基和吡唑-5-基)、异噁唑基(例如异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基和异噁唑基-5-基)、异噻唑基(例如异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基)、1,2,3-三唑基(例如1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基和1,2,3-三唑-5-基)、1,2,4-三唑基(例如1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基和1,2,4-三唑-5-基)、1,2,3-噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑-4-基和1,2,3-噁二唑-5-基)、1,2,4-噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑-3-基和1,2,4-噁二唑-5-基)、1,2,5-噁二唑基(例如1,2,5-噁二唑-3-基和1,2,5-噁二唑-4-基)、1,3,4-噁二唑基(例如1,3,4-噁二唑-2-基和1,3,4-噁二唑-5-基)、1,2,3-噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑-4-基和1,2,3-噻二唑-5-基)、1,2,4-噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑-3-基和1,2,4-噻二唑-5-基)、1,2,5-噻二唑基(例如1,2,5-噻二唑-3-基和1,2,5-噻二唑-4-基)、1,3,4-噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基和1,3,4-噻二唑-5-基)、四唑基(例如四唑-1-基和四唑-5-基)、吡喃基(例如吡喃-2-基)、吡啶基(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基)、哒嗪基(例如哒嗪-2-基和哒嗪-3-基)、嘧啶基(例如嘧啶-2-基、嘧啶-4-基和嘧啶-5-基)、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、噻二嗪基、氮杂葎基、azecynyl等。杂芳基还意指包括含有一个或多个选自氮、氧、硫、S(=O)和S(=O)₂的杂原子的双环杂环芳环。代表性实例是吲哚基(例如吲哚-1-基、吲哚-2-基、吲哚-3-基和吲哚-5-基)、异吲哚基、苯并呋喃基(例如苯并[b]呋喃-2-基、苯并[b]呋喃-3-基、苯并[b]呋喃-5-基、苯并[c]呋喃-2-基、苯并[c]呋喃-3-基和苯并[c]呋喃-5-基)、苯并噻吩基(例如苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、苯并[b]噻吩-5-基、苯并[c]噻吩-2-基、苯并[c]噻吩-3-基和苯并[c]噻吩-5-基)、吲唑基(例如吲唑-1-基、吲唑-3-基和吲唑-5-基)、中氮茛基(例如中氮茛-1-基和中氮茛-3-基)、苯并吡喃基(例如苯并[b]吡喃-3-基、苯并[b]吡喃-6-基、苯并[c]吡喃-1-基和苯并[c]吡喃-7-基)、苯并咪唑基(例如苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基和苯并咪唑-5-基)、苯并噻唑基(例如苯并噻唑-2-基和苯并噻唑-5-基)、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁嗪基、苯并三唑基、萘啶基(例如1,8-萘啶-2-基、1,7-萘啶-2-基和1,6-萘啶-2-基)、2,3-二氮杂萘基(例如2,3-二氮杂萘-1-基和2,3-二氮杂萘-5-基)、蝶啶基、嘌呤基(例如嘌呤-2-基、嘌呤-6-基、嘌呤-7-基、嘌呤-8-基和嘌呤-9-基)、喹啉基(例如喹啉-2-基、喹啉-4-基和喹啉-6-基)、噌啉基、喹啉基(例如喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基和喹啉-6-基)、异喹啉基(例如异喹啉-1-基、异喹啉-3-基和异喹啉-4-基)、喹喔啉基(例如喹喔啉-2-基和喹喔啉-5-基)、吡咯并吡啶基(例如吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基和吡咯并[3,2-c]吡啶基)、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基和呋喃并[3,2-c]吡啶基)、噻吩并吡啶基(例如噻吩并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩并[3,2-c]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,2-a]吡啶基)、咪唑并嘧啶基(例如咪唑并[1,2-a]嘧啶基和咪唑并[3,4-a]嘧啶基)、吡唑并吡啶基(例如吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基和吡唑并[1,

5-a] 吡啶基)、吡唑并嘧啶基(例如吡唑并[1,5-a] 嘧啶基和吡唑并[3,4-d] 嘧啶基)、噻唑并吡啶基(例如噻唑并[3,2-d] 吡啶基)、噻唑并嘧啶基(例如噻唑并[5,4-d] 嘧啶基)、咪唑并噻唑基(例如咪唑并[2,1-b] 噻唑基)、三唑并吡啶基(例如三唑并[4,5-b] 吡啶基)、三唑并嘧啶基(例如8-氮杂嘌呤基)等。杂芳基还意指包括含有一个或多个选自氮、氧、硫、 $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的多环杂环芳环。代表性实例是呋唑基(例如呋唑-2-基、呋唑-3-基、呋唑-9-基)、吩噻嗪基(例如吩噻嗪-10-基)、吩嗪基(例如吩嗪-5-基)、吡啶基(例如吡啶-9-基和吡啶-10-基)、吩噻嗪基(例如吩噻嗪-10-基)、咪唑基(例如吡啶并[3,4-b] 咪唑-1-基、吡啶并[3,4-b] 咪唑-3-基)、菲咯啉基(例如菲咯啉-5-基)等。杂芳基还意指包括含有一个或多个选自氮、氧、硫、 $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子的部分饱和单环、双环或多环杂环。代表性实例是吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉(例如4,5-二氢咪唑-2-基和4,5-二氢咪唑-1-基)、咪唑啉基(例如2,3-二氢咪唑-1-基和2,3-二氢咪唑-5-基)、二氢苯并呋喃基(例如2,3-二氢苯并[b] 呋喃-2-基和2,3-二氢苯并[b] 呋喃-4-基)、二氢苯并噻吩基(例如2,3-二氢苯并[b] 噻吩-2-基和2,3-二氢苯并[b] 噻吩-5-基)、4,5,6,7-四氢苯并[b] 呋喃-5-基)、二氢苯并吡喃基(例如3,4-二氢苯并[b] 吡喃-3-基、3,4-二氢苯并[b] 吡喃-6-基、3,4-二氢苯并[c] 吡喃-1-基和二氢苯并[c] 吡喃-7-基)、噻唑啉基(例如4,5-二氢噻唑-2-基、

[0046] 4,5-二氢噻唑-4-基和4,5-二氢噻唑-5-基)、异噻唑啉基、氧氮杂茛基、2,4-二氧杂二氢嘧啶-3-基、四氢咪唑基(例如4,5,6,7-四氢咪唑-1-基、4,5,6,7-四氢咪唑-3-基、4,5,6,7-四氢咪唑-4-基和4,5,6,7-四氢咪唑-6-基)、四氢苯并咪唑基(例如4,5,6,7-四氢苯并咪唑-1-基和4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基)、四氢咪唑并[4,5-c] 吡啶基(例如4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c] 吡啶-1-基、

[0047] 4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c] 吡啶-5-基和4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c] 吡啶-6-基)、四氢喹啉基(例如1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基)、四氢异喹啉基(例如1,2,3,4-四氢异喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基)、四氢喹啉基(例如1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基)、2,3-二氢苯并[1,4] 二噻烯-6-基、2,3-二氢苯并[1,4] 二噻烯-5-基、2,3-二氢苯并[1,4] 二噻烯-2-基、苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-4-基、苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基、苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯-2-基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4] 噻嗪-7-基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4] 噻嗪-7-基等。杂芳基还意指包括含有一个或多个螺原子的部分饱和双环或多环杂环。代表性实例是螺[异喹啉-3,1'-环己烷]-1-基、螺[哌啶-4,1'-苯并[c] 噻吩]-1-基、螺[哌啶-4,1'-苯并[c] 呋喃]-1-基、螺[哌啶-4,3'-苯并[b] 呋喃]-1-基、螺[哌啶-4,3'-香豆素]-1-基等。

[0048] 术语“杂芳基羰基”,如此中所用,是指基团杂芳基- $C(=O)-$ 。代表性实例是吡啶基羰基(例如吡啶-2-基羰基和吡啶-4-基羰基)、喹啉基羰基(例如2-(喹啉-2-基)羰基和1-(喹啉-2-基)羰基)、咪唑基羰基(例如咪唑-2-基羰基和咪唑-5-基羰基)等。

[0049] 术语“杂芳基羰基氨基”,如此中所用,是指基团杂芳基- $C(=O)-NH-$ 。代表性实例是吡啶基羰基氨基(例如吡啶-2-基羰基氨基和吡啶-4-基羰基氨基)、喹啉基羰基氨基(例如2-(喹啉-2-基)羰基氨基和1-(喹啉-2-基)羰基氨基)等。

[0050] 术语“杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基”,如此中所用,是指在任何碳原子上被杂芳基羰基

基氨基取代的 C_{1-6} -烷基。代表性实例是吡啶基羰基氨基甲基（例如吡啶-2-基羰基氨基甲基和吡啶-4-基羰基氨基甲基）、2-(喹啉基羰基氨基)乙基（例如2-(2-(喹啉-2-基)羰基氨基)乙基和2-(1-(喹啉-2-基)羰基氨基)乙基)等。

[0051] 术语“杂环基”，如此中所用，代表含有一个或多个选自氮、氧、硫、S(=O)₂的杂原子的饱和3-8元单环。代表性实例是吡丙啶基（例如吡丙啶-1-基）、氮杂环丁烷基（例如氮杂环丁烷-1-基和氮杂环丁烷-3-基）、氧杂环丁烷基、吡咯烷基（例如吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基和吡咯烷-3-基）、2-氧代-吡咯烷-1-基、2,5-二氧代-吡咯烷-1-基、咪唑烷基（例如咪唑烷-1-基、咪唑烷-2-基和咪唑烷-4-基）、2,4-二氧代-咪唑烷-3-基、2,4-二氧代-1-甲基咪唑烷-3-基、2,4-二氧代-1,5,5-三甲基咪唑烷-3-基、2,4-二氧代-5,5-二甲基咪唑烷-3-基、噁唑烷基（例如噁唑烷-2-基、噁唑烷-3-基和噁唑烷-4-基）、2-氧代-噁唑烷-3-基、噻唑烷基（例如噻唑烷-2-基、噻唑烷-3-基和噻唑烷-4-基）、2,4-二氧代-噻唑烷-3-基、异噻唑烷基、1,1-二氧代-异噻唑烷-2-基、1,1-二氧代-[1,2,5]噻二唑-2-基、哌啶基（例如哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基和哌啶-4-基）、2-氧代-哌啶-1-基、2,6-二氧代-哌啶-1-基、高哌啶基（例如高哌啶-1-基、高哌啶-2-基、高哌啶-3-基和高哌啶-4-基）、哌嗪基（例如哌嗪-1-基和哌嗪-2-基）、吗啉基（例如吗啉-2-基、吗啉-3-基和吗啉-4-基）、2-氧代-[1,3]噁嗪烷(oxazinan)-3-基、硫代吗啉基（例如硫代吗啉-2-基、硫代吗啉-3-基和硫代吗啉-4-基）、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、四氢呋喃基（例如四氢呋喃-2-基和四氢呋喃-3-基）、四氢噻吩基、四氢-1,1-二氧代噻吩基、四氢吡喃基（例如2-四氢吡喃基）、四氢噻喃基（例如2-四氢噻喃基）、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基等。杂环基还意指代表含有一个或多个选自氮、氧、硫、S(=O)₂的饱和6-12元双环。代表性实例是八氢吲哚基（例如八氢吲哚-1-基、八氢吲哚-2-基、八氢吲哚-3-基和八氢吲哚-5-基）、十氢喹啉基（例如十氢喹啉-1-基、十氢喹啉-2-基、十氢喹啉-3-基、十氢喹啉-4-基和十氢喹啉-6-基）、十氢喹啉基（例如十氢喹啉-1-基、十氢喹啉-2-基和十氢喹啉-6-基）等。杂环基还意指代表含有一个或多个选自氮、氧、硫、S(=O)₂的杂原子且具有一个或两个桥的饱和6-12元环。代表性实例是3-氮杂双环[3.2.2]壬基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、阿托品基(atropinyl)、托品基(tropinyl)、奎宁环基、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基等。杂环基还意指代表含有一个或多个选自氮、氧、硫、S(=O)₂的杂原子且含有一个或多个螺原子的6-12元饱和环。代表性实例是1,4-二氧杂螺[4.5]癸基（例如1,4-二氧杂螺[4.5]癸-2-基和1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-基）、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基（例如1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基和1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基）、8-氮杂螺[4.5]癸基（例如8-氮杂螺[4.5]癸-1-基和8-氮杂螺[4.5]癸-8-基）、2-氮杂螺[5.5]十一烷基（例如2-氮杂螺[5.5]十一烷-2-基）、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基（例如2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基和2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基）、2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷基（例如2,8-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基）、1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸基（例如1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基和1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基、1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基）等。

[0052] 术语“杂环基- C_{1-6} -烷氧基”，如此中所用，是指基团杂环基- C_{1-6} -烷氧基。代表

性实例是哌啶-1-基甲氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙-3-氧基、哌嗪-1-基甲氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基、3-(哌嗪-1-基)丙-3-氧基、吗啉-4-基甲氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙-3-氧基等。

[0053] 术语“杂环基-C₁₋₆-烷基”，如此中所用，是指基团杂环基-C₁₋₆-烷基。代表性实例是哌啶-1-基甲基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-羟基-3-(哌啶-1-基)丙基，哌嗪-1-基甲基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-羟基-3-(哌嗪-1-基)丙基、吗啉-4-基甲基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-羟基-3-(吗啉-4-基)丙基等。

[0054] 术语“杂环基羰基”，如此中所用，是指基团杂环基-C(=O)-。代表性实例是哌啶基羰基（例如哌啶-2-基羰基、哌啶-3-基羰基和哌啶-4-基羰基）、哌嗪基羰基（例如哌嗪-1-基羰基和哌嗪-2-基羰基）等。

[0055] 术语“羟基-C₁₋₆-烷基”，如此中所用，是指在任何碳原子上被羟基取代一次或多次的 C₁₋₆-烷基。代表性实例是羟基甲基、羟基乙基（例如 1-羟基乙基和 2-羟基乙基）等。

[0056] 术语“N-(C₁₋₆-烷基羰基)-N-(C₁₋₆-烷基)氨基”，如此中所用，是被两取代基即 C₁₋₆-烷基羰基和 C₁₋₆-烷基取代的氨基。类似地，以下术语包括其中氨基具有两个取代基的基团：N-(C₃₋₈-环烷基羰基)-N-(C₁₋₆-烷基)氨基和 N-(C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基羰基)-N-(C₁₋₆-烷基)氨基。类似地，以下术语包括其中在氨基-C₁₋₆-烷基部分中的氮原子上有两个取代基的基团：N-(C₁₋₆-烷基羰基)-N-(C₁₋₆-烷基)氨基-C₁₋₆-烷基、N-(C₃₋₈-环烷基羰基)-N-(C₁₋₆-烷基)氨基-C₁₋₆-烷基和 N-(C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基羰基)-N-(C₁₋₆-烷基)氨基-C₁₋₆-烷基。代表性实例是 N-环己基羰基-N-甲基氨基、2-(N-环戊基羰基-N-甲基氨基)乙基等。

[0057] 如此中所用的术语“桥”代表饱和或部分饱和环中的，在所述环的两个原子之间的连接，所述两个原子不是相邻的，并且所述连接是通过 1-4 个选自碳、氮、氧和硫的原子的链而实现的。这样的连接链的代表性实例 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂- 等。

[0058] 如此中所用的术语“螺原子”代表饱和或部分饱和环中的碳原子，所述碳原子连接 3-8 个选自碳、氮、氧和硫的原子的链的两个末端。代表性实例是 -(CH₂)₅-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH₂NHCH₂CH₂-、-CH₂CH₂NHCH₂CH₂-、-CH₂NHCH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂OCH₂-、-OCH₂CH₂O- 等。

[0059] 术语“任选取代的”，如此中所用，是指所述基团是未取代的或者被一个或多个指定的取代基取代。如果所述基团被一个以上取代基取代，那么所述取代基可以相同或不同。

[0060] 某些定义的术语可以可以在结构式中出现一次以上，而在每一次出现时每个术语的定义与其它术语无关。

[0061] 某些定义的术语可以以组合的方式出现，而应当理解首先提到的基团是随后提到的基团上的取代基，其中取代位点，即与分子的另外部分的连接点在最后提到的基团上。

[0062] 如此中所用的术语“溶剂化物”是通过溶质（在本文中是本发明化合物）与溶剂形成的所定义化学计量的复合物。溶剂是药学领域通常使用的溶剂，例如水、乙醇、乙酸等。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的络合物。

[0063] 术语“治疗”，如此中所用，是指以抗击疾病、病症或病况为目的对患者进行的处理和照管。该术语意指包括延迟疾病、病症或病况的进展，缓和或减轻症状和并发症，和 / 或治愈或消除疾病、病症或病况。被治疗的患者优选是哺乳动物，尤其是人类。

[0064] 术语“疾病”、“病况”和“病症”，如此中所用，可交替用来说明不是人的正常生理学状态的患者的状态。

[0065] 术语“药物”，如此中所用，意指适合给药患者药物活性化合物的药物组合物。

[0066] 术语“前药”，如此中所用，包括生物可水解的酰胺和生物可水解的酯并且还包括 a) 化合物，其中所述前药中的生物可水解官能团包含在本发明化合物中，和 b) 化合物，其可以在给定官能团上被生物氧化或还原产生本发明药物物质。这些官能团的实例包括 1, 4- 二氢吡啶、N- 烷基羰基 -1, 4- 二氢吡啶、1, 4- 环己二烯、叔丁基等。

[0067] 如此中所用的术语“生物可水解的酯”是药物物质（在本发明中是式 I 化合物）的酯，所述酯 a) 不干扰母物质的生物活性，但赋予所述物质的在体内有利特性，例如作用的持续时间、作用的开始等，或者 b) 不具有生物活性但是在体内易于被个体转化为生物活性物质。其优点是，例如，生物可水解酯口服自肠被吸收并在血浆中被转化为 (I)。所述酯的很多实例在本领域是已知的并且包括例如低级烷基酯（例如 C_{1-4} ）、低级酰氧基烷基酯、低级烷氧基酰氧基烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰基氨基烷基酯和胆碱酯。

[0068] 如此中所用的术语“生物可水解的酰胺”是药物物质（在本发明中是式 I 化合物）的酰胺，所述酰胺 a) 不干扰母物质的生物活性，但赋予所述物质的在体内有利特性，例如作用的持续时间、作用的开始等，或者 b) 不具有生物活性但是在体内易于被个体转化为生物活性物质。其优点是，例如，生物可水解酰胺口服自肠被吸收并在血浆中被转化为 (I)。这样的生物可水解酰胺的很多实例是本领域已知的，并且包括例如低级烷基酰胺、 α - 氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。

[0069] 术语“可药用”，如此中所用，是指适合于正常药学应用，即在患者等中不产生不利事件。

[0070] 术语“有效量”，如此中所用，是指与没有治疗相比足以使对患者的治疗具有效果的剂量。

[0071] 术语“治疗有效量”，如此中所用，是指足以治愈、减轻或部分阻止特定疾病及其并发症的临床表现的量。足够完成所述目的的量被定义为“治疗有效量”。每一目的的有效量取决于疾病或损伤的严重程度，以及个体的体重和一般状况。应当理解确定适宜的剂量是可以使用常规试验法，通过建立值的模型和试验模型中的不同点来实现的，其完全属于经过训练的医生或兽医的普通技术范围之内。

[0072] 术语“代谢物”，如此中所用，是指由代谢产生的中间体或产物。

[0073] 术语“代谢”，如此中所用，是指给药于患者的药物物质（在本发明中，通式 I 化合物）的生物转化。

[0074] 上文提到的代表性实例是本发明的具体实施方案。

[0075] 在下面的实例中，以下术语意指具有以下的一般含义：d 是天，g 是克，h 是小时，Hz 是赫兹，kD 是千道尔顿 (kiloDalton(s))，L 是升，M 是摩尔，mbar 是毫巴，mg 是毫克，min 是分钟，mL 是毫升，mM 毫摩尔的，mmol 是毫摩尔，mol 是摩尔，N 是正常的，ppm 是百万分之一，psi 是磅 / 平方英寸，APCI 是大气压力化学电离，ESI 是电喷雾电离，I. v. 是静脉内的，m/z 质量与电荷比，mp/Mp 是熔点，MS 是质谱法，HPLC 高效液相色谱法，RP 是反相，HPLC-MS 是高压液相色谱法 - 质谱法，NMR 核磁共振光谱学，p. o. 是经口服， R_f 是相对 TLC 流动性，rt 是室温，s. c. 皮下的，是薄层色谱法， t_r 保持时间，BOP 是 (1- 苯并三唑基氧基) 三 (二甲基

氨基) 磷六氟磷酸盐, CDI 是羰基二咪唑, DCM 是二氯甲烷, CH_2Cl_2 是二氯甲烷, DIBAL-H 是氢化二异丁基铝, DBU 是 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯, DEAD 是偶氮二羧酸二乙酯基, DIC 是 1,3-二异丙基碳二亚胺, DIPEA 是 N,N-二异丙基乙基胺, DMA 是 N,N-二甲基乙酰胺, DMF 是 N,N-二甲基甲酰胺, DMPU 是 N,N'-二甲基亚丙基脒, 1,3-二甲基-2-氧代六氢嘧啶, DMSO 是二甲基亚砜, EDAC 是 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐, Et_2O 是乙醚, EtOAc 是乙酸乙酯, HMPA 六甲替磷酰三胺, HOAt 是 1-羟基-7-氮杂苯并三唑, HOBt 是 1-羟基苯并三唑, LAH 是氢化铝锂 (LiAlH_4), LDA 是二异丙基氨基化锂, MeCN 是乙腈, MeOH 是甲醇, NMM 是 N-甲基吗啉 (4-甲基吗啉), NMP 是 N-甲基吡咯烷-2-酮, TEA 是三乙胺, TFA 是三氟乙酸, THF 是四氢呋喃, THP 是四氢吡喃基, TTFH 是氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐, CDCl_3 是氘氯仿, CD_3OD 是四氘甲醇, 以及 DMSO-d_6 是六氘二甲基亚砜。

[0076] 发明概述

[0077] 本发明涉及下面权利要求中所指定的通式 I 化合物。本发明化合物在结构上不同于已知的化合物。

[0078] 本发明还涉及所述化合物在疗法中的应用, 而特别是涉及含有所述化合物的药物组合物。

[0079] 在另一实施方案中, 本发明涉及治疗方法, 该方法包括向有此需要的个体给药有效量的一种或多种式 I 化合物。

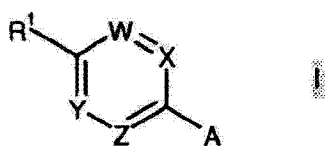
[0080] 在还另一实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物在制备药物方面的应用。

[0081] 发明详述

[0082] 由于其与组胺 H3 受体的相互作用, 下面权利要求中以及本说明书中定义的本发明化合物可以用于治疗其中与组胺 H3 受体的相互作用是有益的各种疾病和病症。因此, 本发明化合物可以用于例如治疗中枢神经系统、外周神经系统、心血管系统、肺部系统、肠胃系统和内分泌系统中的疾病。

[0083] 在一个实施方案中, 本发明涉及通式 I 化合物:

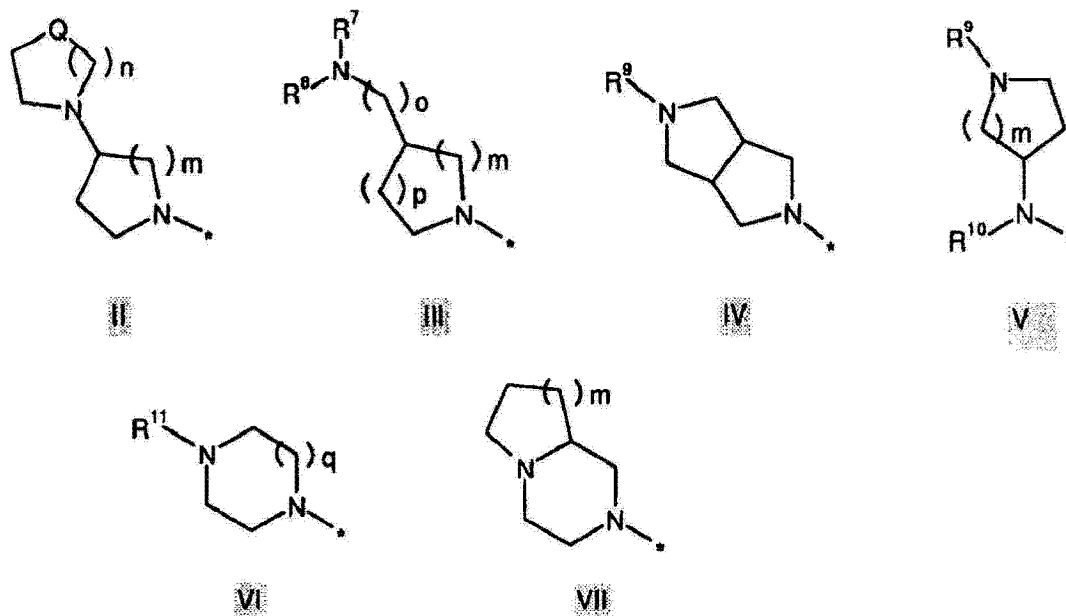
[0084]



[0085] 其中 W、X、Y、Z 独立地彼此是式 $-\text{C}(\text{R}^2)=$ 或 $-\text{N}=($ (即氮) 的部分, 条件是符号 W、X、Y 或 Z 中的至少一个必需是部分 $-\text{N}=($; R^2 是氢、卤素、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ -烷基或卤代 $-\text{C}_{1-6}$ -烷氧基;

[0086] R^1 表示下列可能性 i) 和 ii): 其中可能性 i) 是通式 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 的基团, 其中 R^3 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{3-8} -环烷基; 并且 R^4 是 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{3-8} -环烷基, 其各自被选自 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和杂环基的基团取代; R^5 和 R^6 独立地代表氢或 C_{1-6} -烷基; 和其中可能性 ii) 是通式 II-VII 中的一个通式的基团:

[0087]

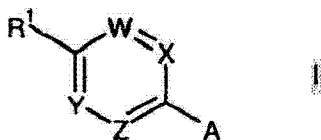


[0088] 其中星号表明自由键的位置(并且不是甲基),并且其中m是0(零)、1、2或3;n是1、2或3;o是0(零)、1、2、3或4;p是0(零)、1或2;q是1或2;Q代表式 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $>\text{NR}^3$ 的部分,其中 R^3 如上文所定义; R^7 和 R^8 独立地彼此是氢或 C_{1-6} -烷基,或者 R^7 和 R^8 可以与其连接的氮一起形成杂环基; R^9 是 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基,这两个基团皆可以被通式 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 的基团取代,其中 R^7 和 R^8 如上文所定义; R^{10} 是氢或 C_{1-6} -烷基; R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -烯基、 C_{3-8} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烯基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{3-8} -环烯基- C_{1-3} -烷基、或 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基,这两个基团皆被至少一个选自下列基团的取代基取代:羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、氰基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、芳基羰基、杂芳基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、芳基- C_{1-6} -烷氧基羰基、杂芳基和杂环基,该杂环基在适当的情况下可以被 C_{1-6} -烷基取代; R^5 和 R^6 如上文所定义;A是芳基或杂芳基,其各自任选被一个或多个独立地选自 R^{12} 的取代基取代; R^{12} 是卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 $-\text{V}-(\text{CH}_2)_s-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基羰基)- $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基羰基)- $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基;或者杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基- C_{1-6} -烷氧基、杂环基羰基、 C_{3-8} -环烷基羰基氨基、 $\text{N}-(\text{C}_{3-8}$ -环烷基羰基)- $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基、 C_{3-8} -环烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $\text{N}-(\text{C}_{3-8}$ -环烷基羰基)- $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基羰基氨基、 $\text{N}-(\text{C}_{3-8}$ -环烷基- C_{1-6} -烷基羰基)- $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $\text{N}-(\text{C}_{3-8}$ -环烷基- C_{1-6} -烷基羰基)- $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基、芳基羰基氨基、芳基- C_{1-6} -烷基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、芳基- C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基羰基氨基或杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基,其中所述芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基和杂环基各自可以任选被卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基取代;或者芳基或杂芳基,其各自可以被卤素、羟基、羧基、硝基、

氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基、杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 取代； r 是0(零)或1； s 是0(零)、1、2或3； V 代表键或式 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $>NR^3$ 的部分，其中 R^3 如上文所定义； R^{13} 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{1-6} -烷基羰基； R^{14} 是氢、 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基，条件是如果 R^{13} 是 C_{1-6} -烷基羰基，那么 R^{14} 是氢；或者 R^{13} 和 R^{14} 可以与所连接的氮一起形成杂环基；及其可药用盐和溶剂合物；具有以下限制条件a)至g)：a)如果 R^1 是式VI的基团； W 是 $-N=$ ； X 、 Y 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么A不能是咪唑基；b)如果 R^1 是式VI的基团； q 是1； X 是 $-C(R^2)=$ ； R^{11} 是支链 C_{4-6} -烷基、支链 C_{4-6} -烯基、支链 C_{4-6} -炔基、 C_{3-5} -环烷基、 C_{3-7} -环烯基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{3-6} -环烯基- C_{1-3} -烷基；并且 W 、 Y 、 Z 各自是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 V 是键，其中 r 和 s 各自是0(零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；c)如果 R^1 是式VII的基团； m 是1、2或3； X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分；并且 W 、 Y 、 Z 各自是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 V 是键， r 和 s 各自是0(零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；d)如果 R^1 是式VI的基团； q 是1； R^{11} 是乙基、正丙基或异丙基； Y 和 Z 各自是 $-N=$ ； X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分，并且 W 是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的部分，其中 r 和 s 各自是0(零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；e)如果 R^1 是式VII的基团； m 是1、2或3； Y 和 Z 各自是 $-N=$ ； X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分；并且 W 是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是0(零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；f)如果 R^1 是式VI， q 是1， X 和 W 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分，其中 R^2 如上文所定义， Y 和 Z 各自是 $-N=$ ， R^{11} 是异丙基，并且A是苯基，那么 R^{12} 不能是氟、溴、碘、羟基、三氟甲氧基、 C_{2-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烷基硫基、 C_{2-6} -烷基亚磺酰基、 C_{2-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是0(零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；和g)如果 X 和 Z 各自是 $-C(R^2)=$ ；并且 W 和 Y 中的一个或两个是 $-N=$ ；那么 R^1 不能是式II的基团，其中 m 是2。

[0089] 在一个实施方案中，本发明涉及在权利要求1的可能的范围内的通式I化合物：

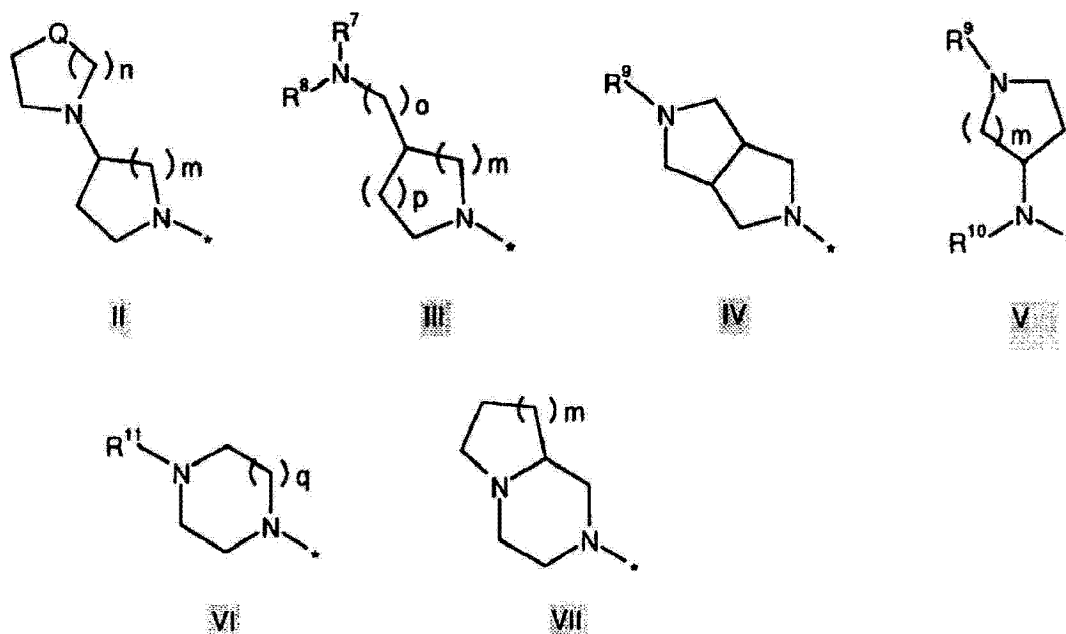
[0090]



[0091] 其中 W、X、Y、Z 彼此独立地是式 $-C(R^2) =$ 或 $-N =$ (即氮) 的部分, 条件是符号 W、X、Y 或 Z 中的至少一个必须是部分 $-N =$; R^2 是氢、卤素、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷基或卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基;

[0092] R^1 表示下列可能性 i) 和 ii): 其中可能性 i) 是通式 $-NR^3R^4$ 的基团, 其中 R^3 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{3-8} -环烷基; 并且 R^4 是 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基或 C_{3-8} -环烷基, 其各自被选自 $-NR^5R^6$ 和杂环基的基团取代; R^5 和 R^6 独立地代表氢或 C_{1-6} -烷基; 并且可能性 ii) 是通式 II-VII 中的一个通式的基团:

[0093]



[0094] 其中星号表明自由键的位置 (并且不是甲基), 并且其中 m 是 0 (零)、1、2 或 3; n 是 1、2 或 3; o 是 0 (零)、1、2、3 或 4; p 是 0 (零)、1 或 2; q 是 1 或 2; Q 代表式 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $>NR^3$ 的部分, 其中 R^3 如上文所定义; R^7 和 R^8 独立地彼此是氢或 C_{1-6} -烷基, 或者 R^7 和 R^8 可以与其连接的氮一起形成杂环基; R^9 是 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基, 该两个基团皆可以被通式 $-NR^7R^8$ 的基团取代, 其中 R^7 和 R^8 如上文所定义; R^{10} 是氢或 C_{1-6} -烷基; R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -烯基、 C_{3-8} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烯基、 C_{3-8} -环烷基 $-C_{1-3}$ -烷基或 C_{3-8} -环烯基 $-C_{1-3}$ -烷基、或 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基, 该两个基团皆被至少一个选自下列基团的取代基取代: 羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、氰基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、芳基羰基、杂芳基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、芳基 $-C_{1-6}$ -烷氧基羰基、杂芳基和杂环基, 该杂环基在适合的情况下可以被 C_{1-6} -烷基取代; R^5 和 R^6 如上文所定义; A 是芳基或杂芳基, 其各自可以任选被一个或多个独立地选自 R^{12} 的取代基取代; R^{12} 是卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 $-(CH_2)_s-(C=O)_f-NR^{13}R^{14}$ 、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基 $-C_{1-6}$ -烷基、羟基 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷氧基 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基或 C_{1-6} -烷基羰基氨基 $-C_{1-6}$ -烷基; 或者杂环基 $-C_{1-6}$ -烷基、杂环基 $-C_{1-6}$ -烷氧基、杂环基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基 $-C_{1-6}$ -烷基、杂芳基羰基氨基或杂芳基羰基氨基 $-C_{1-6}$ -烷基, 其中所述芳基、杂芳基和杂环基各自可以任选被卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基

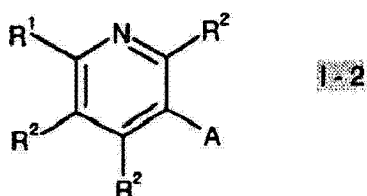
亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基取代；或者芳基或杂芳基，其各自可以被卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基、杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 取代； r 是 0 (零) 或 1； s 是 0 (零)、1、2 或 3；

[0095] R^{13} 是氢、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{1-6} -烷基羰基； R^{14} 是氢、 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基，条件是如果 R^{13} 是 C_{1-6} -烷基羰基，那么 R^{14} 是氢；或者 R^{13} 和 R^{14} 可以与所连接的氮一起形成杂环基；及其可药用盐和溶剂合物；具有以下限制条件 a) 至 g)：a) 如果 R^1 是式 VI 的基团； W 是 $-N=$ ；

[0096] X 、 Y 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 A 不能是咪唑基；b) 如果 R^1 是式 VI 的基团； q 是 1； X 是 $-C(R^2)=$ ； R^{11} 是支链 C_{4-6} -烷基、支链 C_{4-6} -烯基、支链 C_{4-6} -炔基、 C_{3-5} -环烷基、 C_{3-7} -环烯基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{3-6} -环烯基- C_{1-3} -烷基；并且 W 、 Y 、 Z 各自是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是 0 (零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；c) 如果 R^1 是式 VII 的基团； m 是 1、2 或 3； X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分；并且 W 、 Y 、 Z 各自是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是 0 (零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；d) 如果 R^1 是式 VI 的基团； q 是 1； R^{11} 是乙基、正丙基或异丙基； Y 和 Z 各自是 $-N=$ ； X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分，并且 W 是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是 0 (零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；e) 如果 R^1 是式 VII 的基团； m 是 1、2 或 3； Y 和 Z 各自是 $-N=$ ； X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分；并且 W 是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分；其中 R^2 如上文所定义；那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是 0 (零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；f) 如果 R^1 是式 VI， q 是 1， X 和 W 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分，其中 R^2 如上文所定义， Y 和 Z 各自是 $-N=$ ， R^{11} 是异丙基，并且 A 是苯基，那么 R^{12} 不能是氟、溴、碘、羟基、三氟甲氧基、 C_{2-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烷基硫基、 C_{2-6} -烷基亚磺酰基、 C_{2-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团，其中 r 和 s 各自是 0 (零)，并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基；并且 g) 如果 X 和 Z 各自是 $-C(R^2)=$ ；并且 W 和 Y 中的一个或两个是 $-N=$ ；那么 R^1 不能是式 II 基团，其中 m 是 2。

[0097] 在本发明的一个实施方案中，涉及化合物，其中 W 是 $-N=$ ；并且 X 、 Y 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分，其中 R^2 如本文所定义；该化合物具有通式 I-2：

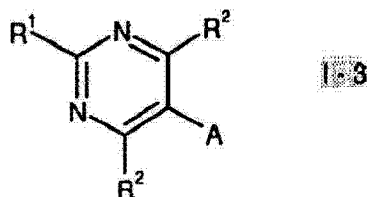
[0098]



[0099] 其中 A 和 R^1 如本文所定义, 并且三个符号 R^2 是相同或不同的并且各自如本文所定义。

[0100] 在本发明的一个实施方案中, 本发明涉及化合物, 其中 W 和 Y 各自是 $-N=$; 并且 X 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分, 其中 R^2 如本文所定义; 该化合物具有通式 I-3:

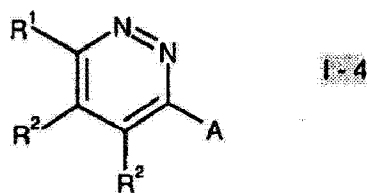
[0101]



[0102] 其中 A 和 R^1 如本文所定义, 并且两个符号 R^2 是相同或不同的并且各自如本文所定义。

[0103] 在本发明的一个实施方案中, 本发明涉及化合物, 其中 W 和 X 各自是 $-N=$; 并且 Y 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分, 其中 R^2 如本文所定义; 该化合物具有通式 I-4:

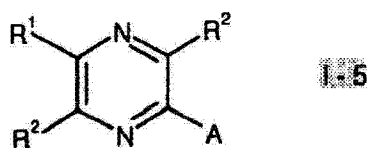
[0104]



[0105] 其中 A 和 R^1 如本文所定义, 并且两个符号 R^2 是相同或不同的和各自如本文所定义。

[0106] 在本发明的一个实施方案中, 本发明涉及化合物, 其中 W 和 Z 各自是 $-N=$; 并且 X 和 Y 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分, 其中 R^2 如本文所定义; 该化合物具有通式 I-5:

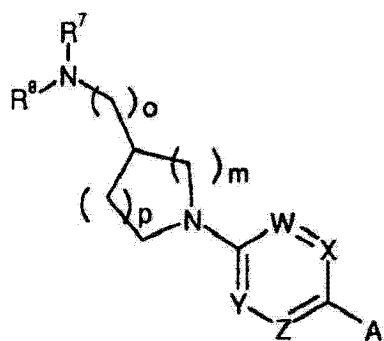
[0107]



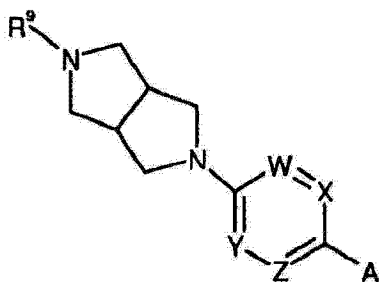
[0108] 其中 A 和 R^1 如本文所定义, 并且两个符号 R^2 是相同或不同的并且各自如本文所定义。

[0109] 在本发明的一个实施方案中, 本发明涉及具有通式 I-6a、I-6b 或 I-6c 中的一个通式的化合物:

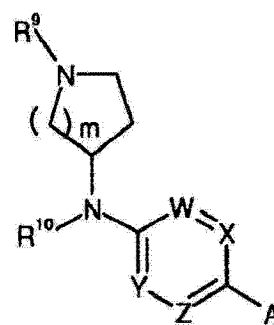
[0110]



I-6a



I-6b

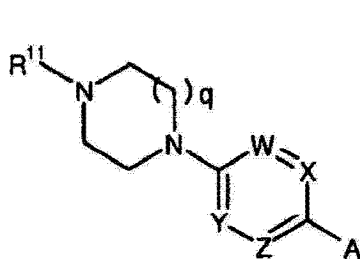


I-6c

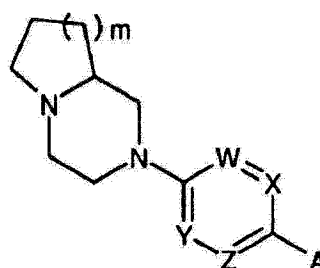
[0111] 其中 A、m、o、p、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、W、X、Y 和 Z 各自如本文所定义。

[0112] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-7a 或 I-7b 中的一个通式的化合物:

[0113]



I-7a

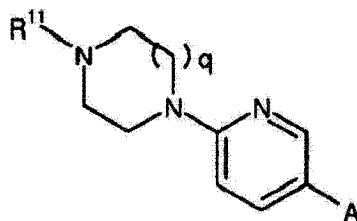


I-7b

[0114] 其中 W、X、Y、Z、m、q、R¹¹ 和 A 各自如本文所定义。

[0115] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-8 的化合物:

[0116]

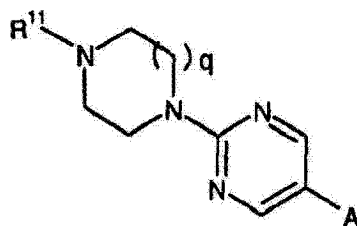


I-8

[0117] 其中 q、R¹¹ 和 A 各自如本文所定义。

[0118] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-9 的化合物:

[0119]

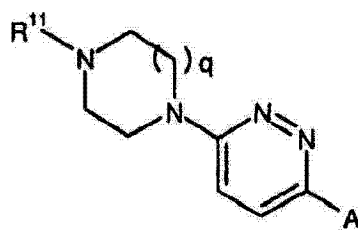


I-9

[0120] 其中 q、R¹¹ 和 A 各自如本文所定义。

[0121] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-10 的化合物:

[0122]

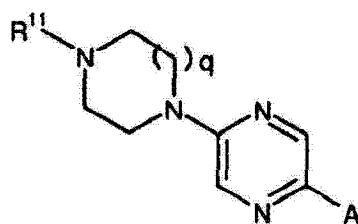


I-10

[0123] 其中 q 、 R^{11} 和 A 各自如本文所定义。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-11 的化合物:

[0125]

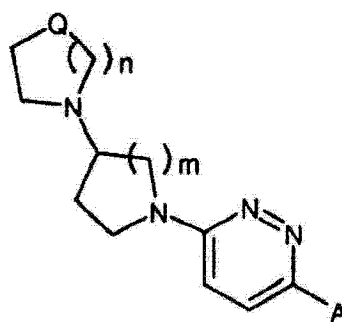


I-11

[0126] 其中 q 、 R^{11} 和 A 各自如本文所定义。

[0127] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-12 的化合物:

[0128]

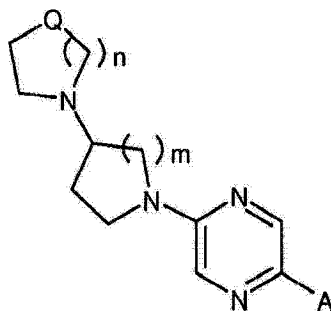


I-12

[0129] 其中 Q 、 n 、 m 和 A 各自如本文所定义。

[0130] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-13 的化合物:

[0131]

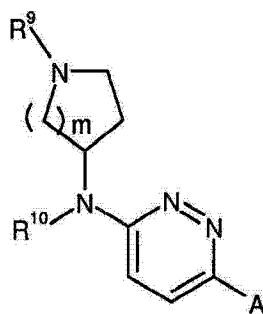


I-13

[0132] 其中 Q、m、n 和 A 各自如本文所定义。

[0133] 在本发明的一个实施方案中,本发明涉及具有通式 I-14 的化合物:

[0134]



I-14

[0135] 其中 m、R⁹、R¹⁰ 和 A 各自如本文所定义。

[0136] 在本发明的一个实施方案中, A 是芳基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

[0137] 在本发明的一个实施方案中, A 是苯基、苯并呋喃基、苯并二噁英基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、二氢苯并二噁英基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、噻二唑基、喹啉基或噻吩基。

[0138] 在本发明的一个实施方案中, Q 是 -CH₂- 或 -O-。

[0139] 在本发明的一个实施方案中, W 是氮 (-N=)。

[0140] 在本发明的一个实施方案中, W 是通式 -C(R²)= 的基团, 其中 R² 是氢, 即碳 (-CH=)。

[0141] 在本发明的一个实施方案中, X 是氮。

[0142] 在本发明的一个实施方案中, X 是碳 (-CH=)。

[0143] 在本发明的一个实施方案中, X 是氮 (-N=) 或碳 (-CH=)。

[0144] 在本发明的一个实施方案中, Y 是氮。

[0145] 在本发明的一个实施方案中, Y 是碳 (-CH=)。

[0146] 在本发明的一个实施方案中, Y 是氮 (-N=) 或碳 (-CH=)。

[0147] 在本发明的一个实施方案中, Z 是氮。

[0148] 在本发明的一个实施方案中, Z 是碳 (-CH=)。

[0149] 在本发明的一个实施方案中, Z 是氮 (-N=) or 碳 (-CH=)。

[0150] 在本发明的一个实施方案中, W 和 Y 各自是氮。

[0151] 在本发明的一个实施方案中, W 和 X 各自是氮。

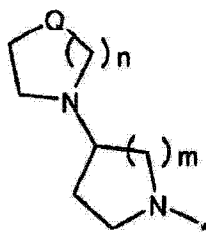
[0152] 在本发明的一个实施方案中, W 和 Z 各自是氮。

[0153] 在本发明的一个实施方案中, 符号 W、X、Y 和 Z 中的一个或两个是氮 (-N=) 而其余是通式 -C(R²)= 的基团, 其中 R² 如本文所定义。

[0154] 在本发明的一个实施方案中, 含有符号 W、X、Y 和 Z 的芳族、二价、6-元环是其中从两个相对碳原子上除去氢原子 (彼此相对的对位) 的吡啶、哒嗪、嘧啶或吡嗪。

[0155] 在本发明的一个实施方案中, R¹ 是式 II 的基团

[0156]

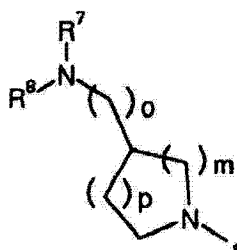


II

[0157] 其中 m、n 和 Q 各自如下面的权利要求中所定义。

[0158] 在本发明的一个实施方案中，R¹ 是式 III 的基团

[0159]



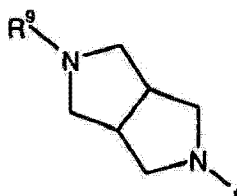
III

[0160] 其中 m、o、p、R⁷ 和 R⁸ 各自如下面的权利要求中所定义。

[0161] 在本发明的一个实施方案中，R¹ 是式 III 的基团，其中 m 是 0、1 或 2，o 是 0、1 或 2，p 是 1 或 2，并且 R⁷ 和 R⁸ 各自是氢或者 R⁷ 和 R⁸ 与其连接的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基。

[0162] 在本发明的一个实施方案中，R¹ 是式 IV 的基团

[0163]

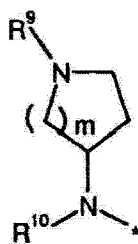


IV

[0164] 其中 R⁹ 如下面权利要求中所定义。

[0165] 在本发明的一个实施方案中，R¹ 是式 V 的基团

[0166]



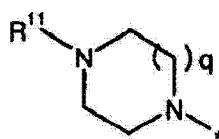
V

[0167] 其中 m、R⁹ 和 R¹⁰ 各自如下面的权利要求中所定义。

[0168] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是式 V 的基团, 其中 m 是 2, R^9 是 C_{1-6} -烷基, 并 R^{10} 是氢。

[0169] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是式 VI 的基团

[0170]



VI

[0171] 其中 q 和 R^{11} 各自如下面的权利要求中所定义。

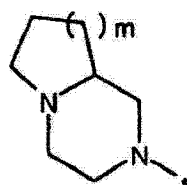
[0172] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是式 VI 的基团, 其中 R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -烯基、 C_{3-8} -环烷基、杂环基、被下列基团取代的 C_{1-8} -烷基: C_{1-6} -烷氧基、氰基或 C_{1-6} -烷基羰基或哌啶基, 所述哌啶基任选被下列基团取代: C_{1-6} -烷基、 R^5R^6N - 其中 R^5 和 R^6 各自是 1-6-烷基、或 $R^5R^6N-C(=O)$ - 其中 R^5 和 R^6 各自是 C_{1-6} -烷基。

[0173] 在本发明的一个实施方案中, 杂环基是四氢吡喃基。

[0174] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是式 VI 的基团, 其中 R^{11} 是氢、甲基、异丙基、丙基、环戊基、环己基、丙稀基、甲氧基乙基、氰基乙基、哌啶基丙基、N-甲基哌啶基甲基、甲基羰基甲基、N, N-二甲基-氨基乙基、N, N-二甲基氨基丙基、N, N-二乙基氨基乙基、N, N-二甲基氨基羰基甲基或四氢吡喃基。

[0175] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是式 VII 的基团:

[0176]



VII

[0177] 其中 m 如下面的权利要求中所定义。

[0178] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是式 VII 的基团, 其中 m 是 2。

[0179] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、哌啶基氨基或二氮杂环庚烷基。

[0180] 在本发明的一个实施方案中, R^2 是氢、 C_{1-6} -烷基或卤素。

[0181] 在本发明的一个实施方案中, R^2 是氢、甲基或异丙基。

[0182] 在本发明的一个实施方案中, R^2 是氢或 C_{1-6} -烷基。

[0183] 在本发明的一个实施方案中, R^7 是氢或 C_{1-6} -烷基。

[0184] 在本发明的一个实施方案中, R^8 是氢或 C_{1-6} -烷基。

[0185] 在本发明的一个实施方案中, R^7 和 R^8 与其连接的氮一起形成杂环基。

[0186] 在本发明的一个实施方案中, R^9 是 C_{1-6} -烷基。

[0187] 在本发明的一个实施方案中, R^9 是戊基、更优选戊-3-基。

[0188] 在本发明的一个实施方案中, R^{10} 是氢或 C_{1-6} -烷基。

[0189] 在本发明的一个实施方案中, R^{10} 是氢。

[0190] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -烯基、 C_{3-8} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烯基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{3-8} -环烯基- C_{1-3} -烷基。

[0191] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 是 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基。

[0192] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 是 C_{3-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基。

[0193] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 是 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基, 其该两个基团皆被至少一个选自下列基团的取代基取代: 羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、氰基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、芳基羰基、杂芳基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、芳基- C_{1-6} -烷氧基羰基、杂芳基和杂环基, 该杂环基在适合的情况下可以被 C_{1-6} -烷基取代; 并且 R^5 和 R^6 如本文所定义。

[0194] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 不能是氢。

[0195] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -烯基或 C_{3-8} -环烷基或被至少一个选自下列基团的取代基取代的 C_{1-6} -烷基: C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、氰基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 和杂环基, 该杂环基可以被 C_{1-6} -烷基取代; 并且 R^5 和 R^6 各自是 C_{1-6} -烷基。

[0196] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 是哌啶基丙基、N, N-二甲基氨基丙基、N-甲基哌啶基甲基、甲基、N, N-二甲基氨基乙基、四氢吡喃基、氢、丙基、环己基、甲基羰基甲基、N, N-二甲基氨基羰基甲基、氰基乙基; N, N-二乙基氨基乙基、甲氧基乙基、丙稀基、环丁基、环戊基、环丙基、环丙基甲基、乙基、氢或异丙基。

[0197] 在本发明的一个实施方案中, 杂环基是哌啶基。

[0198] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是卤素、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 、杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基- C_{1-6} -烷氧基、杂环基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基羰基氨基或杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基。

[0199] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是芳基或杂芳基, 其各自可以被卤素、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基羰基氨基或 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 取代。

[0200] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基或 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基。

[0201] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基- C_{1-6} -烷氧基、杂环基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基羰基氨基或杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基。

基- C_{1-6} -烷基,其中所述芳基、杂芳基和杂环基各自可以任选被卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基取代。

[0202] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是芳基或杂芳基,其各自可以被卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基、杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 取代。

[0203] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、

[0204] $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} -烷氧基羰基、氰基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 $N-(C_{1-6}$ -烷基羰基)- $N-(C_{1-6}$ -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基,或者杂环基、杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基羰基、 C_{3-8} -环烷基羰基氨基、 $N-(C_{3-8}$ -环烷基羰基)- $N-(C_{1-6}$ -烷基)氨基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基羰基氨基或杂环基羰基氨基,其中所述杂环基和 C_{3-8} -环烷基任选被氧代基、

[0205] C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基取代;或者被下列基团取代的苯基或杂芳基:氰基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷基或 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$,其中s、r、 R^{13} 和 R^{14} 如上文所定义。

[0206] 在本发明的一个实施方案中,r是0或1,s是0或1, R^{13} 是氢或 C_{1-6} -烷基,并且 R^{14} 是氢或 C_{1-6} -烷基,或者 R^{13} 和 R^{14} 与相邻的氮原子一起形成杂环基,例如,任选被氨基羰基取代的哌啶基,并且V是键。

[0207] 在本发明的一个实施方案中,杂环基是吗啉基、哌嗪基、哌啶基或四氢吡喃基。

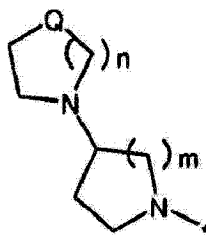
[0208] 在本发明的一个实施方案中,杂芳基是噻二唑基。

[0209] 在本发明的一个实施方案中, R^{12} 是甲氧基、氯、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、乙酰基、乙酰基氨基、乙酰基氨基甲基、氰基甲基、乙硫基、丁基硫基、甲磺酰基、乙磺酰基、乙亚磺酰基、甲基噻二唑基、环丙基羰基氨基、环丙基甲基羰基氨基、甲氧基环己基羰基氨基、吗啉基-甲基、甲基噻二唑基、氯甲基苯基、氰基苯基、环丙基、哌啶基甲基苯基、氨基羰基哌啶基甲基苯基、 N -乙酰基- N -甲基氨基、氨基、氨基甲基、环己基羰基氨基、 N -环丙基羰基- N -甲基氨基、环己基羰基氨基、二甲基氨基甲基、二甲基氨基、二甲基氨基羰基、(2,2-二甲基丙基)羰基氨基甲基、二异丙基氨基羰基、4-(1,1-二氧代异噻唑烷基)苯基、乙氧基、羟基、(4-羟基甲基哌啶基)羰基、(4-羟基甲基哌啶基)甲基、异丙基羰基氨基甲基、4-异丙基哌嗪基、(4-甲基哌嗪基)羰基、(4-甲基哌嗪基)甲基、(4-甲基哌啶基)羰基、(4-甲氧基甲基哌啶基)羰基、甲基、甲基氨基、吗啉基、吗啉基羰基、哌啶基甲基、哌啶基、哌啶基羰基、哌啶基磺酰基、四氢吡喃基羰基氨基、叔丁基羰基氨基和叔丁基羰基氨基甲基。

[0210] 在本发明的一个实施方案中, R^{13} 是氢或 C_{1-6} -烷基。

- [0211] 在本发明的一个实施方案中, R^{14} 是氢或 C_{1-6} -烷基。
- [0212] 在本发明的一个实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与连接的氮一起形成杂环基。
- [0213] 在本发明的一个实施方案中, m 是 0、1 或 2。
- [0214] 在本发明的一个实施方案中, m 是 0。
- [0215] 在本发明的一个实施方案中, m 是 1 或 2。
- [0216] 在本发明的一个实施方案中, n 是 1 或 2。
- [0217] 在本发明的一个实施方案中, o 是 1。
- [0218] 在本发明的一个实施方案中, p 是 1 或 2。
- [0219] 在本发明的一个实施方案中, m 是 0 且 p 是 2。
- [0220] 在本发明的一个实施方案中, m 是 0, p 是 2 且 o 是 1。
- [0221] 在本发明的一个实施方案中, q 是 1。
- [0222] 在本发明的一个实施方案中, r 是 0 或 1。
- [0223] 在本发明的一个实施方案中, s 是 0 或 1。
- [0224] 在一个实施方案中, 本发明涉及化合物其中 A 是芳基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基; 和 / 或 Q 是 $-CH_2-$ 或 $-O-$; 和 / 或 W 是氮; 和 / 或 W 是通式 $-C(R^2)=$ 的基团, 其中 R^2 是氢; 和 / 或 X 是氮; 和 / 或 X 是通式 $-C(R^2)=$ 的基团, 其中 R^2 是氢; 和 / 或 Y 是氮; 和 / 或 Y 是通式 $-C(R^2)=$ 的基团, 其中 R^2 是氢; 和 / 或 Z 是氮; 和 / 或 Z 是通式 $-C(R^2)=$ 的基团, 其中 R^2 是氢; 和 / 或 W 和 Y 是氮; 和 / 或 W 和 X 是氮; 和 / 或 W 和 Z 是氮; 和 / 或 R^1 是式 II 的基团

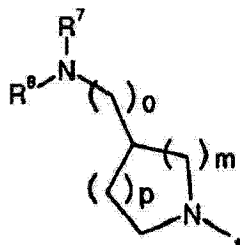
[0225]



II

[0226] 其中 m 、 n 和 Q 各自如下面的权利要求中所定义; 和 / 或 R^1 是式 III 的基团

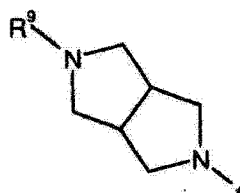
[0227]



III

[0228] 其中 m 、 o 、 p 、 R^7 和 R^8 各自如下面的权利要求中所定义; 和 / 或 R^1 是式 IV 的基团

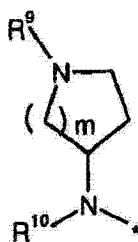
[0229]



IV

[0230] 其中 R^9 如下面的权利要求中所定义 ; 和 / 或 R^1 是式 V 的基团

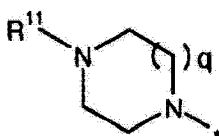
[0231]



V

[0232] 其中 m 、 R^9 和 R^{10} 各自如下面的权利要求中所定义 ; 和 / 或 R^1 是式 VI 的基团

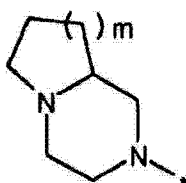
[0233]



VI

[0234] 其中 q 和 R^{11} 各自如下面的权利要求中所定义 ; 和 / 或 R^1 是式 VII 的基团

[0235]



VII

[0236] 其中 m 如下面的权利要求中所定义 ; 和 / 或 R^2 是氢、 C_{1-6} -烷基或卤素 ; 和 / 或 R^7 是氢或 C_{1-6} -烷基 ; 和 / 或 R^8 是氢或 C_{1-6} -烷基 ; 和 / 或 R^7 和 R^8 与其连接的氮一起形成杂环基 ; 和 / 或 R^9 是 C_{1-6} -烷基 ; 和 / 或 R^{10} 是氢或 C_{1-6} -烷基 ; 和 / 或 R^{11} 是氢、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -烯基、 C_{3-8} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烯基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{3-8} -环烯基- C_{1-3} -烷基 ; 和 / 或 R^{11} 是 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基 ; 和 / 或 R^{11} 是 C_{3-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基或 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基 ; 和 / 或 R^{11} 是 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基, 所述 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基皆被至少一个选自下列基团的取代基取代 : 羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基羰基、氰基、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、芳基羰基、杂芳基羰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、芳基- C_{1-6} -烷氧基羰基、杂芳基和杂环基, 所述杂环基在适当的情况下可以被 C_{1-6} -烷基取代 ; 并且 R^5 和 R^6 如本文所定义 ; 和 / 或 R^{11} 不能是氢 ; 和 / 或 R^{12} 是卤素、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷

基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ ，杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基- C_{1-6} -烷氧基、杂环基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基羰基氨基或杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基；和/或 R^{12} 是芳基或杂芳基，所述芳基和杂芳基各自可以被卤素、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基羰基氨基或 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 取代；和/或 R^{12} 是卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 $-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ ， C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基或 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基；和/或 R^{12} 是杂环基- C_{1-6} -烷基、杂环基- C_{1-6} -烷氧基、杂环基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基羰基氨基或杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基，其中所述芳基、杂芳基和杂环基各自可以任选被卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、氰基- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基取代；和/或 R^{12} 是芳基或杂芳基，所述芳基和杂芳基各自可以被卤素、羟基、羧基、硝基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羧基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、羟基- C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、芳基、芳基羰基氨基、芳基-羰基氨基- C_{1-6} -烷基、杂芳基、杂芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基或 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 取代，其中 V 是键；和/或 R^{13} 是氢或 C_{1-6} -烷基；和/或 R^{14} 是氢或 C_{1-6} -烷基；和/或 R^{13} 和 R^{14} 与连接的氮一起形成杂环基；和/或 m 是 0、1 或 2；和/或 m 是 0；和/或 m 是 1 或 2；和/或 n 是 1 或 2；和/或 o 是 1；和/或 p 是 1 或 2；和/或 m 是 0 且 p 是 2；和/或 m 是 0， p 是 2 且 o 是 1；和/或 q 是 1；和/或 r 是 0 和 1；和/或 s 是 0 或 1。

[0237] 在本发明的一个实施方案中，部分 V 是键。

[0238] 在一个实施方案中，本发明涉及任何一种下列化合物：1-[5-(4-氯苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪；1-异丙基-4-[5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基]哌嗪；1-异丙基-4-[5-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-2-基]哌嗪；1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}乙酮；1-[5-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪；1-[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪；1-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪；1-[5-(2-氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪；

[0239] 1-{4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}乙酮；4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄腈；(4-(2-吡咯烷-1-基乙基)哌啶-1-基)-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶；1-(3-哌啶-1-基丙基)-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪；1'-[6-(4-甲磺酰基苯基)哒嗪-3-基]-[1,4']联哌啶；二甲基-(3-{4-[6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-基}丙基)胺；3-[4-(1-甲基哌啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪；3-[4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪；4-{6-[4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]

哒嗪-3-基} 苄腈; 4-{6-[4-(1-甲基哌啶-3-基甲基) 哌嗪-1-基] 哒嗪-3-基} 苄腈; (S)-3-(4-丁基硫基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基) 哒嗪;

[0240] (S)-3-(4-乙磺酰基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基) 哒嗪; (S)-3-(4-乙亚磺酰基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基) 哒嗪; (S)-3-(4-乙基硫基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基) 哒嗪; 5-(4-氯苯基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 嘧啶; 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(4-三氟甲基苯基) 嘧啶;

[0241] 4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶-5-基] 苄腈; 5-(4-氟苯基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 嘧啶; 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(4-三氟甲氧基苯基) 嘧啶; 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(4-甲氧基苯基) 嘧啶; (S)-3-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基)-6-(4-三氟甲基苯基) 哒嗪; N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 哒嗪-3-基] 苯基} 乙酰胺; [1-(1-乙基丙基) 哌啶-4-基]-[6-(3-氟-4-甲氧基苯基) 哒嗪-3-基] 胺; [1-(1-乙基丙基) 哌啶-4-基]-[6-(4-甲磺酰基苯基) 哒嗪-3-基] 胺; 1-异丙基-4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪; 3-(2,3-二氢苯并[1,4] 噁烯-6-基)-6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 哒嗪; 4-{6-[1-(1-乙基丙基) 哌啶-4-基氨基] 哒嗪-3-基} 苄腈; 二甲基-(2-{4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪-1-基} 乙基) 胺; 1-(四氢吡喃-4-基)-4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪;

[0242] 1-[6-(4-三氟甲基苯基) 哒嗪-3-基] 哌啶-3-基胺; N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基] 苄基} 乙酰胺; 1-异丙基-4-{5-[4-(5-甲基[1,2,4] 噁二唑-3-基) 苯基] 吡啶-2-基} 哌嗪; 1-(5-(5-(4-氯甲基苯基)[1,2,4] 噁二唑-3-基) 吡啶-2-基)-4-异丙基哌嗪; 4-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基][1,2,4] 噁二唑-5-基} 苄腈; 1-[5-(5-环丙基[1,2,4] 噁二唑-3-基) 吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪; 1-异丙基-4-{5-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)[1,2,4] 噁二唑-3-基] 吡啶-2-基} 哌嗪; 1-(4-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基][1,2,4] 噁二唑-5-基} 苄基) 哌啶-4-甲酸酰胺; 1-丙基-4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪; 1-环己基-4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪; 1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 哒嗪-3-基] 苯基} 乙酮; 1-{4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪-1-基} 丙-2-酮; N,N-二甲基-2-{4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪-1-基} 乙酰胺; 3-{4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪-1-基} 丙腈; 二乙基-(2-{4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪-1-基} 乙基) 胺; 1-(2-甲氧基乙基)-4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪; 1-烯丙基-4-[5-(4-三氟甲基苯基) 吡啶-2-基] 哌嗪; 1-异丙基-4-[6-(4-三氟甲基苯基) 哒嗪-3-基]-[1,4] 二氮杂环庚烷; N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪基-5'-基) 苯基] 乙酰胺; [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪基-5'-基)-苯基] 乙腈和 5-(4-乙磺酰基苯基)-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪基, 及其盐例如盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、三氟乙酸盐和二甲磺酸盐。

[0243] 在一个实施方案中, 本发明涉及任何一种下列化合物: N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基] 苯基} 乙酰胺; 环丙烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪基-5'-基) 苯基] 酰胺; 2-环丙基-N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪基-5'-基) 苯基] 乙酰胺; 4-甲氧基环己烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪基-5'-基) 苯基] 酰胺;

[0244] 4-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}吗啉;4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄腈和N-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙酰胺及其盐例如盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、三氟乙酸盐和二甲磺酸盐。

[0245] 在一个实施方案中,本发明涉及任何一种下列化合物:4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哌啶-3-基]-N,N-二甲基苄甲酰胺和N-{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-2-甲氧基苄基}乙酰胺,及其盐例如盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、三氟乙酸盐和二甲磺酸盐。

[0246] 在一个实施方案中,本发明涉及任何一种下列化合物:N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]苄基}乙酰胺;N-{3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;

[0247] 3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苄甲酰胺;

[0248] N-{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苄甲酰胺;5,1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶;N-{4-[6-(4-异丙基全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)哒嗪-3-基]苄基}乙酰胺;4-[6-(4-异丙基全氢-1,4-二氮杂萘-1-基)哒嗪-3-基]苄基胺;N-{4-[6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)哒嗪-3-基]苄基}乙酰胺;7-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪;3-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)哒嗪;5-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-1H-吡啶;

[0249] {4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙腈;N-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙酰胺;1-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙酮;2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-吡啶-3-基嘧啶;2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-吡啶-4-基嘧啶;{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}二甲基胺;3-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-N,N-二甲基苄甲酰胺;N,N-二异丙基-4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苄甲酰胺;

[0250] [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苄基]-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮;4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-N,N-二甲基苄甲酰胺;[3-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苄基]吗啉-4-基甲酮;N-{4-[5-(八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡嗪-2-基]苄基}乙酰胺

[0251] 胺;4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯酚;N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苄基]-N-甲基胺;4-异丙基-5'-(4-吗啉-4-基苄基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;5'-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-1,2'-联吡嗪基;4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-2-甲氧基苄基胺;2-氯-4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-6-甲氧基苯酚;5'-(3,4-二

甲氧基苯基)-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;4-异丙基-5'- (3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苄基]乙酰胺;4,4'''-二异丙基-3,4,5,6,3''',4''',5''',6'''-八氢-2H,2'''-H-[1,2';5',2'';5'',1''']四联吡嗪(quaterpyrazine);4-异丙基-5'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;N,N-二异丙基-4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯甲酰胺;{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮;6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基-[3,3']联吡啶基;4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苄腈;4-异丙基-5'-(4-三氟甲基苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-三氟甲基-[2,3']联吡啶基;4-异丙基-5'-(4-(哌啶-1-磺酰基)苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;4-异丙基-5'-(4-(哌啶-1-基)苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-2-甲基苯基]二甲胺;5'-(6-乙氧基吡啶-3-基)-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;5'-苯并呋喃-2-基-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;5-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)噻吩-2-甲腈;4-异丙基-5'-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;(R)-2-(6-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪;4-异丙基-5'-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;N-{4-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺;4-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;N-{4-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-2-甲氧基苯基}乙酰胺;{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮;{4-[6-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮;{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮;{4-羟基甲基哌啶-1-基}-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}-甲酮;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0252] {4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮;{4-[6-(4-异丙基

[0253] 基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;{4-[6-(4-异丙基哌

[0254] 嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-

[0255] 基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌

[0256] 啶-1-基甲酮;{4-羟基甲基哌啶-1-基}-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-

[0257] 基]苯基}-甲酮;{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪

[0258] -1-基)甲酮;{4-[6-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲

[0259] 酮;{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮;

{4-[6-(4-

[0260] 环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-

[0261] 基)吡啶-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]

[0262] 苯基}哌啶-1-基甲酮;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯

[0263] 甲酰胺;4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)

[0264] 甲酮;4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)

甲酮;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基)-(4-甲氧基甲基哌啶-1-基)-

[0265] 乙酮;4-[6-(4'-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0266] {4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;4-[4-异丙基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;1-环丙基甲基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}二甲

[0267] 基胺;3-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪;1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-4-甲基哌嗪;(1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}哌啶-4-基)甲醇;1-异丙基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苄基}二甲基

[0268] 胺;3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪;3-(4-异丙基哌

[0269] 嗪-1-基)-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基]哒嗪;(1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪

[0270] -1-基)哒嗪-3-基]苄基}哌啶-4-基)甲醇;4-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪

[0271] -3-基]苄基}吗啉;1-环戊基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪;

[0272] 1-环丙基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪;3-(4-环丙基甲基哌

[0273] 嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪;3-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶

[0274] -1-基甲基苯基)哒嗪;4-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)噻啶-5-基]苄基}吗啉;

[0275] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺;N-{3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺;环丙烷甲酸{3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}酰胺;N-{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺;环丙

烷甲酸 {4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}酰胺;环丙烷甲酸 {4-[6-(4-环丙基全氢-1,4-二氮杂~~葸~~-1-基)哒嗪-3-基]-苯基}酰胺;

[0276] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]-2,2-二甲基丙酰胺;四氢吡喃-4-甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]酰胺;N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]-N-甲基乙酰胺;环丙烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]甲基酰胺;N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-2-甲氧基苯基]乙酰胺;环己烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]酰胺;2-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺;5'-[4-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)苯基]-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基;6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-[3,3']联吡啶基;6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-[3,4']联吡啶基;6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-[2,3']联吡啶基;6'-(4-乙基哌嗪-1-基)-[2,3']联吡啶基;6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲基-[2,3']联吡啶基;6'-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-甲基-[2,3']联吡啶基;2-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]喹啉;N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺;N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺;1'-(6-吡啶-4-基哒嗪-3-基)-[1,4']联哌啶;3-(吡啶-3-基)-6-[(4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]哒嗪;1'-(6-吡啶-3-基哒嗪-3-基)-[1,4']联哌啶;3-(吡啶-4-基)-6-[(4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]哒嗪;4-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2';5',3'']三联吡啶;1-异丙基-4-(6-苯基吡啶-3-基)哌嗪;(R)-2-[6-(3,4-二甲氧基苯基)哒嗪-3-基]八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪;

[0277] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}乙酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-3,3-二甲基丁酰胺;N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-3,3-二甲基丁酰胺;N-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}异丁酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-2,2-二甲基丙酰胺;N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-2,2-二甲基-丙酰胺;4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基胺;N-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙酰胺;N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]乙酰胺;N-[4-(4-环丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]乙酰胺;2-[4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺;环己烷甲酸 {4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}酰胺和N-{4-[4-异丙基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺及其盐例如盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐、三氟乙酸盐和二甲磺酸盐。

[0278] 结合任何一种上述实施方案可以产生另外的实施方案,而本发明涉及上述实施方

案的所有可能的结合以及与下面权利要求的所有可能的结合。

[0279] 在本文中,式 I 化合物的定义包含一些限制条件,该限制条件被表示为限制条件 a) 至 g)。这些限制条件被定义在下面的权利要求 1 中。

[0280] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 a) 表达如下:“a) 如果 R^1 是式 II 至 VII 中的任一基团;W 是 $-N=$;X、Y 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分;其中 R^2 如上文所定义;那么 A 不能是任选取代的咪唑基”。

[0281] 在本发明的另一实施方案中,将限制条件 a) 表达如下:“a) 如果 R^1 是式 II 至 VII 中的任一基团;W 是 $-N=$;X、Y 和 Z 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分;其中 R^2 如上文所定义;那么 A 不能是任选取代的杂芳基”。

[0282] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 b) 表达如下:“b) 如果 R^1 是式 VI 的基团;X 是 $-C(R^2)=$; R^{11} 是 C_{1-8} -烷基、 C_{2-8} -烯基、 C_{2-8} -炔基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{3-8} -环烯基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{3-8} -环烯基- C_{1-3} -烷基;并且 W、Y、Z 各自是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分;其中 R^2 如上文所定义;那么 A 不能是未取代的芳基和取代的杂芳基,并且,如果 A 被取代,那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团,其中 V 是键,r 和 s 各自是 0(零),并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基”。

[0283] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 c) 表达如下:“c) 如果 R^1 是式 VII 基团;X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分;并且 W、Y、Z 各自是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分;其中 R^2 如上文所定义;那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团,其中 V 是键,r 和 s 各自是 0(零),并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基”。

[0284] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 d) 表达如下:“d) 如果 R^1 是式 VI 基团; R^{11} 是 C_{1-8} -烷基;Y 和 Z 各自是 $-N=$;X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分,并且 W 是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分;其中 R^2 如上文所定义;那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或者式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团,其中 V 是键,r 和 s 各自是 0(零),并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基”。

[0285] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 e) 表达如下:“e) 如果 R^1 是式 VII 的基团;Y 和 Z 各自是 $-N=$;X 是式 $-C(R^2)=$ 的部分;并且 W 是式 $-C(R^2)=$ 或 $-N=$ 的部分;其中 R^2 如上文所定义;那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、卤代- C_{1-6} -烷基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或者式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团,其中 V 是键,r 和 s 各自是 0(零),并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基”。

[0286] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 f) 表达如下:“f) 如果 R^1 是式 VI, q 是 1, X 和 W 各自是通式 $-C(R^2)=$ 的部分,其中 R^2 如上文所定义,Y 和 Z 各自是 $-N=$, R^{11} 是 C_{1-8} -烷基,并且 A 是苯基,那么 R^{12} 不能是卤素、羟基、卤代- C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、氰基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} -环烷基或式 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$ 的基团,其中 V 是键,r 和 s 各自是 0(零),并且 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢或 C_{1-6} -烷基”。

[0287] 在本发明的一个实施方案中,将限制条件 g) 表达如下:“g) 如果 X 和 Z 各自

是 $-C(R^2)=$;并且 W 和 Y 中的一个或两个是 $-N=$;那么 R^1 不能是式 II 的基团”。

[0288] 在本发明的一个实施方案中,如果含有 W、X、Y 和 Z 的环是哒嗪环,那么 R^1 不同于可能性 ii),式 VII。

[0289] 在本发明的一个实施方案中,如果含有 W、X、Y 和 Z 的环是哒嗪环,那么 R^1 不同于可能性 i)。

[0290] 在本发明的一个实施方案中,如果含有 W、X、Y 和 Z 的环是嘧啶环,那么 R^1 不同于可能性 i)。

[0291] 在本发明的一个实施方案中, R^1 不同于可能性 i),即 R^1 是可能性 ii)。

[0292] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 不同于氢。

[0293] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 不同于甲基。

[0294] 在本发明的一个实施方案中, R^{11} 不同于 C_{1-8} -烷基。

[0295] 在本发明的一个实施方案中, R^2 不同于氰基。

[0296] 在本发明的一个实施方案中,W、X、Y 和 Z 中的至少一个是式 $-C(R^2)=$ 的部分,其中 R^2 如本文所定义。

[0297] 在本发明的一个实施方案中,如果含有 W、X、Y 和 Z 的环是哒嗪环,那么 R^1 不是式 II 的基团。

[0298] 在本发明的一个实施方案中,如果 W 和 Y 各自是 $-N=$;并且 X 和 Z 各自是 $-C(R^2)=$,其中 R^2 如本文所定义,那么 R^1 不同于可能性 ii),式 II 和 III。

[0299] 在本发明的一个实施方案中,如果 W 和 Y 各自是 $-N=$;并且 X 和 Z 各自是 $-C(R^2)=$,其中 R^2 如本文所定义,那么 R^1 不同于可能性 ii),式 II,其中 m 是 2, n 是 1 或 2,并且 Q 是 $-O-$ 。

[0300] 在本发明的一个实施方案中,如果 W 和 Y 各自是 $-N=$;并且 X 和 Z 各自是 $-C(R^2)=$,其中 R^2 如本文所定义,那么 R^1 不同于可能性 ii),式 III,其中 p 是 1, m 是 2, o 是 0 (零),并且 $-NR^7R^8$ 是杂环基。

[0301] 在本发明的一个实施方案中,如果 W 和 Y 各自是 $-N=$;并且 X 和 Z 各自是 $-C(R^2)=$,其中 R^2 如本文所定义,并且如果 A 是任选被下列基团取代的芳基或杂芳基:卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基或 $-V-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^{13}R^{14}$, 其中 V、s、 R^{13} 和 R^{14} 如本文所定义,那么 R^1 不同于可能性 ii),式 II 和 III。

[0302] 本发明化合物与组胺 H3 受体相互作用,因此特别适用于治疗其中组胺 H3 相互作用是有益的各种疾病或病况。

[0303] 在一个方面,本发明提供式 I 化合物在药物组合物中的应用。在本发明的另一方面,该药物组合物可以包含作为活性组分的至少一种式 I 化合物以及一种或多种可药用载体或赋形剂。在另一方面,本发明提供单位剂型形式的药物组合物,该单位剂型包含约 0.05mg- 约 1000mg,例如约 0.1mg- 约 500mg,例如约 0.5mg- 约 200mg 的式 I 化合物。

[0304] 在另一方面,本发明提供上文定义的式 I 化合物在制备用于治疗其中抑制 H3 组胺受体具有受益作用的疾病或病症的药物组合物方面的应用。

[0305] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备具有组胺 H3 拮抗活性或组胺 H3 反向激动活性的药物组合物方面的应用。

[0306] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于减轻体重的药物组合物方面的应用。

[0307] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗超重或肥胖病的药物组合物方面的应用。

[0308] 在另一方面,部分提供式 I 化合物在制备用于抑制食欲或用于饱满感诱导的药物组合物方面的应用。

[0309] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于预防和 / 或治疗与超重或肥胖病有关的病症和疾病的药物组合物方面的应用,所述病症和疾病例如异常脂肪血症、冠心病、胆囊病、骨关节炎和各种类型的癌症例如子宫内膜癌、乳房癌、前列腺癌和结肠癌。

[0310] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于预防和 / 或治疗进食障碍例如易饿症或狂食的药物组合物方面的应用。

[0311] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗 IGT(糖耐量减低)的药物组合物方面的应用。

[0312] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗 2 型糖尿病的药物组合物方面的应用。

[0313] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于延迟或阻止 IGT 向 2 型糖尿病发展的药物组合物方面的应用。

[0314] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于延迟或阻止非胰岛素需要的 2 型糖尿病向胰岛素需要的 2 型糖尿病发展的药物组合物方面的应用。

[0315] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗其中刺激 H3 组胺受体具有受益效果的疾病和病症的药物组合物方面的应用。

[0316] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备具有组胺 H3 激动活性的药物组合物方面的应用。

[0317] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗过敏性鼻炎、溃疡或厌食的药物组合物方面的应用。

[0318] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗阿尔茨海默病、发作性睡眠、注意缺陷或减轻的失眠症(reduced wakefulness)或者用于调节睡眠的药物组合物方面的应用。

[0319] 在另一方面,本发明提供式 I 化合物在制备用于治疗气道病症例如哮喘、用于调节胃酸分泌或者用于治疗腹泻的药物组合物方面的应用。

[0320] 在另一方面,本发明提供治疗与 H3 组胺受体有关的病症或疾病的方法,该方法包括需要治疗的个体给药有效量的上文定义的通式 I 化合物或者含有所述化合物的药物组合物。

[0321] 在另一方面,本发明提供治疗上文描述的方法,其中上文定义的通式 I 化合物的有效量为每天约 0.05mg- 约 2000mg、优选约 0.1mg- 约 1000mg 而更优选约 0.5mg- 约 500mg。

[0322] 在一个方面,本发明涉及显示组胺 H3 受体拮抗活性或反向激动活性,并且因此可以用于治疗其中组胺 H3 受体阻断是受益的各种疾病或病症的化合物。

[0323] 在另一方面,本发明提供减轻体重的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的上文定义的式 I 化合物。

[0324] 在另一方面,本发明提供治疗超重或肥胖症的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0325] 在另一方面,本发明提供抑制食欲或饱满感诱导的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0326] 在另一方面,本发明提供预防和 / 或治疗与超重或肥胖症有关的病症或疾病例如异常脂肪血症、冠心病、胆囊病、骨关节炎和各种癌症例如子宫内膜癌、乳房癌、前列腺癌或结肠癌的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0327] 在另一方面,本发明提供预防和 / 或治疗饮食障碍例如易饿症和狂饮的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0328] 在另一方面,本发明提供治疗 IGT(糖耐量减低)的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0329] 在另一方面,本发明提供治疗 2 型糖尿病的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0330] 在另一方面,本发明提供延迟或阻止 IGT 向 2 型糖尿病发展的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0331] 在另一方面,本发明提供延迟或阻止由非胰岛素需要的 2 型糖尿病向胰岛素需要的 2 型糖尿病发展的方法,该方法包括向需要治疗的个体给药有效量的式 I 化合物。

[0332] 在另一方面,本发明涉及显示组胺 H3 受体激动活性并且因此可以用于治疗其中组胺 H3 受体激活是有益的病症和病症的化合物。

[0333] 本发明化合物可以用于治疗气道病症(例如哮喘)、用作抗腹泻药以及用于调节胃酸分泌。

[0334] 而且,本发明化合物可以用于治疗与调节睡眠和失眠症以及用于治疗发作性睡眠和注意缺陷。

[0335] 而且,本发明化合物可以用作 CNS 刺激剂或镇静剂。

[0336] 本发明化合物还可以用于治疗与癫痫有关的病症。另外,本发明化合物可以用于治疗晕动症和眩晕。而且,本发明化合物可以用作下丘脑-垂体分泌的调节剂、用作抗抑郁药、用作大脑循环的调节剂以及用于治疗肠易激综合征。

[0337] 而且,本发明化合物可以用于治疗痴呆和阿尔茨海默病。

[0338] 本发明化合物还可以用于治疗过敏性鼻炎、溃疡或厌食症。

[0339] 本发明化合物还可以用于治疗偏头痛[参见例如 McLeod et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 287(1998), 43-50] 以及用于治疗心肌梗死[参见 Mackins et al., Expert Opinion on Investigational Drugs 9(2000), 2537-2542]。

[0340] 在本发明另一方面,将用本发明化合物治疗患者与饮食和 / 或锻炼结合起来。

[0341] 在本发明的另一方面,将一种或多种本发明化合物与一种或多种另外的活性物质以任何适宜的比例联合给药。所述另外的活性物质可以例如选自抗肥胖药、抗糖尿病药、抗异常脂肪血症的药物、抗高血压药、用于治疗由糖尿病引起或与糖尿病有关的并发症的药物、以及用于治疗由肥胖引起或与肥胖有关的并发症和病症的药物。

[0342] 因此,在本发明的另一方面,可以将一种或多种本发明化合物与一种或多种

抗肥胖药物或食欲调节药物联合给药。这样的药物可以例如选自 CART(可卡因安非他明调节的转录物)激动剂、NPY(神经肽 Y)拮抗剂、MC4(melanocortin4)激动剂、MC3(melanocortin3)激动剂、orexin 拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促肾上腺皮质素释放因子)激动剂、CRF BP(促肾上腺皮质素释放因子结合蛋白)拮抗剂、urocortin 激动剂、 β 3 肾上腺素能激动剂例如 CL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267 或 AZ-40140、MSH(黑素细胞-刺激激素)激动剂、MCH(黑色细胞-c 聚集激素)拮抗剂、CCK(缩胆囊素)激动剂、血清素上调抑制剂例如氟西汀、赛乐特或西酞普兰、血清素和去甲肾上腺素上调抑制剂、混合血清素和去甲肾上腺素能化合物、5HT(血清素)激动剂、铃蟾肽激动剂、甘丙素拮抗剂、生长激素、生长因子例如催乳素或胎盘催乳素、生长因子激素释放化合物、TRH(促甲状腺素释放激素)激动剂、UCP2 或 3(偶联蛋白 2 或 3)调节剂、瘦素激动剂、DA 激动剂(溴麦角环肽, doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂、PPAR(过氧化物酶体增殖物激活受体)调节剂、RXR(类维生素 A X 受体)调节剂、TR β 激动剂、AGRP(Agouti 相关蛋白)抑制剂、阿片样物质拮抗剂(例如纳曲酮)、exendin-4、GLP-1 和纤毛神经营养因子。

[0343] 在本发明的一个实施方案中,与一种或多种本发明化合物联合给药的抗肥胖药物是瘦素。

[0344] 在另一实施方案中,所述抗肥胖药物是右苯丙胺和安非他明。

[0345] 在另一实施方案中,所述抗肥胖药物是芬氟拉明或右芬氟拉明。

[0346] 在还另一实施方案中,所述抗肥胖药是西布曲明。

[0347] 在另一实施方案中,所述抗肥胖药物是奥利司他。

[0348] 在另一实施方案中,所述抗肥胖药物是马咧啉或芬特明。

[0349] 在还另一实施方案中,所述抗肥胖药物是苯甲曲嗪、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯或依考匹泮。

[0350] 在本发明还另一方面,可以将一种或多种本发明化合物与一种或多种抗糖尿病药物联合给药。有关的抗糖尿病药物包括胰岛素、胰岛素类似物和衍生物,如下列文献中公开的胰岛素、胰岛素类似物和衍生物:EP0792290(Novo Nordisk A/S),例如 N^εB²⁹-tetradecanoyl des(B30)人胰岛素,EP0214826 和 EP0705275(Novo Nordisk A/S),例如 Asp^{B28}人胰岛素,美国 5,504,188(Eli Lilly),例如 Lys^{R28}Pro^{B29}人胰岛素,EP0368187(Aventis),例如 **Lantus®**,其全部引入本文作为参考, GLP-1 衍生物,例如 W098/0887](Novo Nordisk A/S)中所公开,本文引用作为参考,以及口服活性降血糖药。

[0351] 口服活性降血糖药优选包含咪唑啉类、磺酰基脲类、双胍类、美格列奈、oxadiazolidinediones、噻唑烷二酮类、胰岛素致敏物质类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、作用于 β -细胞 ATP 依赖性钾通道的药物,例如钾通道开放剂,例如公开于 W097/26265、W099/03861 和 W000/37474(Novo Nordisk A/S)的钾通道开放剂,将其引入本文作为参考,或者米格列奈,或钾通道阻断剂,例如 BTS-67582,那格列奈,高血糖素拮抗剂,例如公开于 W099/01423 and W000/39088(Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.),将其引入本文作为参考, GLP-1 激动剂,例如公开于 W000/42026(Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.),将其引入本文作为参考, DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂,PTPase(蛋白酪氨酸磷酸酶)抑制剂,与涉及刺激糖质新生和/或肝糖分解的肝酶抑制剂,葡萄糖上调抑制剂, GSK-3(糖原合酶激酶-3)抑制剂,调节脂质代谢的化合物例如降血

脂药物,降低食物摄入的化合物,PPAR(过氧化物酶体增殖物激活受体)和RXR(类维生素A X受体)激动剂,例如ALRT-268、LG-1268或LG-1069。

[0352] 在本发明的一个实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与胰岛素或者胰岛素类似物或衍生物例如N^εB²⁹-tetradecanoyl des(B30)人胰岛素、Asp^{B28}人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、**Lantus**[®]或包含其中的一种或多种的混合制剂联合给药。

[0353] 在本发明的另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与磺酰基脲例如甲苯磺丁脲、chlorpropamide、妥拉磺脲、格拉本脲、格列吡嗪、格列美脲、格列齐特(glicazide)或格列本脲。

[0354] 在本发明的另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与与双胍例如二甲双胍联合给药。

[0355] 在本发明的还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与美格列奈例如瑞格列奈或那格列奈联合给药。

[0356] 在本发明的还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与与噻唑烷二酮胰岛素致敏物质例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗西格列酮、isaglitazone、达格列酮、恩格列酮、CS-011/CI-1037或T174或者W097/41097、W097/41119、W097/41120、W000/41121和W098/45292(Dr. Reddy's Research Foundation)中公开的化合物联合给药,上述全部文献引入本文作为参考。

[0357] 在本发明的还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与胰岛素致敏物质例如GI

[0358] 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336,

[0359] AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, 或者在

[0360] W099/19313, W000/50414, W000/63191, W000/63192或W000/63193(Dr. Reddy's

[0361] Research Foundation) 或者在W000/23425, W000/23415, W000/23451, W000/23445, W0

[0362] 00/23417, W000/23416, W000/63153, W000/63196, W000/63209, W000/63190或

[0363] W000/63189(Novo Nordisk A/S)中公开的化合物联合给药,上述全部文献引入本文作为参考。

[0364] 在本发明还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与α-葡萄糖苷酶抑制剂例如伏格列波糖、乙格列酯、米格列醇或阿卡波糖联合给药。

[0365] 在本发明的另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与作用于β-细胞ATP依赖性钾通道的药物例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、BTS-67582或瑞格列奈联合给药。

[0366] 在本发明的还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与那格列奈联合给药。

[0367] 在还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与抗高脂血症的药物或抗脂血症的药物例如考来烯胺、考来替泊、氯贝丁酯、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、普罗布考或右甲状腺素钠联合给药。

[0368] 在本发明的还另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与抗脂血症的药物例如考来烯胺、考来替泊、氯贝丁酯、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、普罗布考

或右甲状腺素钠联合给药。

[0369] 在本发明的另一实施方案中,可以将一种或多种本发明化合物与一种或多种上述化合物联合给药,例如与二甲双胍和磺酰基脲例如格列本脲;磺酰基脲和阿卡波糖;那格列奈和双胍;阿卡波糖和双胍;磺酰基脲和曲格列酮;胰岛素和磺酰基脲;胰岛素和二甲双胍;胰岛素、二甲双胍和磺酰基脲;胰岛素和曲格列酮;胰岛素和洛伐他汀等联合给药。

[0370] 此外,可以将一种或多种本发明化合物与一种或多种降高血压药联合给药。降高血压药的实例是 β -阻断剂例如阿普洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、pindolol、普萘洛尔和美托洛尔,ACE(血管紧张素转化酶)抑制剂例如贝纳普利、卡托普利、依那普利、福辛普利拉、赖诺普利、喹那普利和雷米普利,钙通道阻断剂例如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、伊拉地平、nimodipine、地尔硫卓和维拉帕米,以及 α -阻断剂例如多沙唑嗪、乌拉地尔、胍唑嗪和特拉唑嗪。可以进一步参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

[0371] 应当理解,本发明化合物与饮食和/或锻炼、一种或多种上述化合物和任选一种或多种其它活性物质的任何适宜的联合被认为属于本发明的范围之内。

[0372] 本发明化合物可以是手性的,任何对映体(分离的、纯的或部分纯化的对映体)或其外消旋化合物意图包含在本发明的范围之内。

[0373] 而且,如果双键、或者完全或部分饱和环系统、或者一个以上不对称中心、或者受限制旋转的键存在于分子中,那么可以形成非对映异构体。任何非对映体,分离的、纯的或部分纯化的非对映体或其混合物意图包括在本发明范围之内。

[0374] 此外,本发明的某些化合物可以不同的互变异构形式存在,而本发明化合物能够形成的任何互变异构形式意图包括在本发明的范围之内。

[0375] 本发明还包括本发明化合物的可药用盐。这样的盐包括可药用酸加成盐、可药用金属盐、铵和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。适宜的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸等。适宜的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、扑酸、二亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、宁糠酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。可药用无机或有机酸加成盐的另外的实例包括 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 中所列的可药用盐,该文献引入本文作为参考。金属盐的实例包括锂、钠、钾、钙、镁盐等。铵和烷基化铵盐的实例包括铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、乙基铵、羟基乙基铵、二乙基铵、丁基铵、四甲基铵盐等。

[0376] 本发明化合物能够形成的水合物也还意图作为可药用酸加成盐。

[0377] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。或者,可以将游离酸溶解在含有适当的酸的适宜的溶剂中,然后通过蒸发溶剂将盐分离或者将盐和溶剂分离。

[0378] 使用本领域技术人员众所周知的方法,可以将本发明化合物与标准低分子量溶剂形成溶剂合物。所述溶剂化物也应当被理解为属于本发明的范围之内。

[0379] 本发明还包括本发明化合物的前药,所述前药在给药后通过代谢作用经历化学转化变成活性物质。通常,这样的前药是易于在体内转化为所需的式 I 化合物的本发明化合物的官能团衍生物。选择和制备适宜的前药衍生物的常规方法描述在例如“Design of

Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

[0380] 本发明还包括本发明化合物的活性代谢物。

[0381] 药物组合物

[0382] 本发明化合物可以单独或者与可药用载体或赋形剂结合,采用单一或多个剂量给药。本发明药物组合物可以按照常规技术用可药用载体或稀释剂以及任何其它已知的辅助剂和赋形剂来配制,上述常规技术例如公开于 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中的技术。可以将药物组合物进行特别配制以便通过任何适宜的途径给药,例如口服、直肠、鼻、肺部、局部(包括口和舌下)、经皮、脑池内、腹膜内、阴道内或肠胃外(包括皮下、肌内、鞘内、静脉内和皮内)给药途径,口服途径为优选。应当理解,优选的途径将取决于被治疗个体的一般状况和年龄、被治疗疾病的性质和选择的活性组分。

[0383] 用于口服给药的药物组合物包括固体剂型例如胶囊剂、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉末剂和颗粒剂。在适当的情况下,可以将固体剂型用包衣例如肠衣制备,或者将其按照本领域众所周知的方法配制以便能够提供活性组分的控制释放,例如持续或延长释放。

[0384] 用于口服给药的液体剂型包括溶液剂、乳剂、悬混剂、糖浆和酏剂。

[0385] 用于肠胃外给药的药物组合物包括无菌水和非水注射溶液、分散液、悬混液和乳化液以及在使用前配制在无菌注射液溶液或分散液中的无菌粉末。贮积型(Depot)注射制剂也应当理解属于本发明的范围之内。

[0386] 其它适宜的给药形式包括栓剂、喷雾剂、软膏、乳膏、凝胶、吸入剂、皮肤斑贴、植入物等。

[0387] 典型的口服剂量为约 0.001-约 100mg/kg 体重/天、优选约 0.01 约 50mg/kg 体重/天、而更优选约 0.05-约 10mg/kg 体重/天,采用一次或多次剂量方式给药,例如 1-3 次剂量。确切的剂量将取决于给药频率和方式,被治疗个体的性别、年龄、体重和一般状况,被治疗的疾病的性质和严重程度和被治疗的任何伴发疾病,以及对于本领域的专业人员显而易见的其它因素。

[0388] 用本领域技术人员已知的方法,可以将制剂方便地提供在单位剂型中。用于每日一次或多次例如每日 1-3 次口服给药的典型单位剂型可以含有约 0.05-约 1000mg、优选约 0.1-约 500mg、而更优选约 0.5mg-约 200mg 本发明化合物(或其上文定义的盐或其它衍生物)。

[0389] 对于肠胃外途径,例如静脉内、鞘内、肌内和类似的给药,典型的剂量为大约用于口服给药的剂量的一半。

[0390] 本发明化合物通常是作为游离物质或作为其可药用盐的形式使用的。一个实例是具有游离碱官能团的化合物的酸加成盐。如果式 I 化合物含有游离碱官能团,那么所述盐是用常规方法,通过将该游离碱形式的式 I 化合物的溶液或悬浮液用化学当量(酸-碱当量)的可药用酸处理制备的。有关无机酸和有机酸的代表性实例如上文所描述。具有羟基的本发明化合物的可药用盐包括所述化合物的阴离子与适宜的阳离子例如钠或铵离子结合。

[0391] 对于肠胃外给药,可以使用式 I 新化合物在无菌水溶液、含水丙二醇或芝麻或花生油中的溶液。如果需要应当将上述水溶液适当缓冲,并首先将液体稀释剂用足够的盐水

或葡萄糖变成等张。该水溶液尤其适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内给药。所使用的无菌水介质都是易于通过本领域技术人员已知的标准技术获得的。

[0392] 适宜的可药用载体包括惰性固体稀释剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例是乳糖、土地白质 (terra alba)、蔗糖、环糊精、滑石粉、白明胶、琼脂、胶质、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪胺、聚氧乙烯或水。同样，载体或稀释剂可以包括本领域已知的任何持续释放材料，例如单独或与蜡混合的硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。通过将式 I 新化合物与可药用载体混合所形成的药物组合物，可以很容易地采用适用于所公开的给药途径的各种剂型给药。用药剂学领域已知的方法，可以将制剂方便地提供在单位剂型中。

[0393] 可以将适用于口服给药的本发明制剂提供为分散的单位例如胶囊剂或片剂形式，每一胶囊或片剂含有预先确定量的活性组分，并且其可以包含适宜的赋形剂。这些制剂可以是粉末或颗粒形式，作为水或非水液体中的溶液或悬浮液，或者作为水包油或油包水的液体乳液。

[0394] 如果将固体载体用于口服给药，那么制剂可以将制剂制片、以粉末或小丸的形式装入硬凝胶胶囊，或者制剂可以采用糖剂或锭剂的形式。固体载体的量可以变化很大，但是通常为约 25mg- 约 1g。如果使用液体制剂，那么制剂可以是糖浆、乳液、软胶囊或无菌注射液的形式，例如水或非水液体悬浮液或溶液。

[0395] 可以通过常规制片技术制备的典型片剂，可以在核里含有 5.0mg 本发明化合物，67.8mg 乳糖 Ph. Eur.，31.4mg 纤维素、微晶纤维素 (Avicel)，1.0mg **Amberlite**[®] IRP88 (即 Polacrillin 钾 NF，片剂崩解剂，Rohm 和 Haas) 和 magnesii stearas Ph. Eur. q. s，以及大约 9mg 羟丙基甲基纤维素和大约 0.9mg Mywacett9-40T 的包衣 (是酰化的甘油一酸酯，用作薄膜包衣的增塑剂)。

[0396] 如果需要，本发明药物组合物可以包含式 I 化合物以及一种或多种另外的药理学活性物质，例如选自前文描述的物质。

[0397] 简而言之，本发明化合物可以用本身已知的方法或者与已知方法类似的方法制备。

[0398] 试验

[0399] 本发明化合物与组胺 H3 受体相互作用的能力可以通过下列体外结合分析来测定。

[0400] 结合分析

[0401] 将人 H3 受体通过 PCR 克隆，并且亚克隆到 pcDNA3 表达载体内。通过将 H3- 表达载体转染到 HEK293 细胞内，并且使用 G418 选择 H3 克隆来产生稳定表达 H3 受体的细胞。将人 H3-HEK293 克隆在 DMEM (GIBCO-BRL) 中于 37°C 和 5% CO₂ 下培养，所述 DMEM 含有 glutamax、10% 胎牛血清、1% 青霉素 / 链霉素 / 抗生物素蛋白和 1mg/ml G418，将铺满的细胞用磷酸盐缓冲液 (下文中称为 PBS) 洗涤，并且与 Versene (蛋白酶，GIBCO-BRL) 培养约 5 分钟。把细胞用 PBS 和 DMEM 洗涤，并且将细胞悬浮液收集在管中，在 Heraeus Sepatech Megafuge1.0 中以 1500rpm 离心 5-10 分钟。把离心沉淀重悬在 10-20 倍 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 5mM MgCl₂, pH7.1 (KOH)) 中，并且使用 Ultra-Turrax 匀化器匀化 10-20 秒钟。将匀化物以 23,000g 离心 30 分钟。把离心沉淀重悬在 5-10ml Hepes 缓冲液中，使用 Ultra-Turrax 匀化

5-10 秒,并且以 23,000g 离心 10 分钟。该离心步骤之后,把细胞膜离心沉淀重悬在 2-4ml Hepes 缓冲液中,用注射器或 Teflon 匀化器匀化,并且测定蛋白浓度。将细胞膜在 Hepes 缓冲液中稀释至蛋白浓度为 1-5mg/ml,分成等份试样,并且在 -80℃ 保存直至使用。

[0402] 将等份试样的细胞膜悬浮液与 30pM [¹²⁵I]-iodoproxifan,一种已知对于 H3 受体具有高亲和力的化合物,以及不同浓度的受试化合物一起在 25℃ 培养 60 分钟。通过用冰冷的培养基稀释来停止培养,然后迅速通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 滤器过滤。使用 Cobra II 自动 γ 计数器将滤器上保留的放射性计数。滤器的放射性与受试化合物的结合亲和力成间接比例关系。通过非线性回归分析来分析结果。

[0403] 在测试时,本发明式 (I) 化合物通常表现出对组胺 H3 受体的高结合亲和力。

[0404] 优选地,通过一种或多种分析测定的本发明化合物的 IC₅₀ 值小于 10 μM,更优选小于 1 μM,甚至更优选小于 500nM,例如小于 100nM。

[0405] 功能分析 I

[0406] 在使用得自表达人 H3 受体的 HEK293 细胞的细胞膜的体外功能分析中,测定本发明化合物作为激动剂、反向激动剂和 / 或拮抗剂与组胺 H3 受体相互作用的能力。

[0407] 将人 H3 受体通过 PCR 克隆,并且亚克隆到 pcDNA3 表达载体内。通过将 H3- 表达载体转染到 HEK293 细胞内,并且使用 G418 选择 H3 克隆来产生稳定表达 H3 受体的细胞。将人 H3-HEK293 克隆在 DMEM 中于 37℃ 和 5% CO₂ 下培养,所述 DMEM 含有 glutamax、10% 胎牛血清、1% 青霉素 / 链霉抗生物素蛋白和 1mg/ml G418。

[0408] 将 H3 受体表达细胞用 PBS 洗涤一次,并且使用 versene (GIBCO-BRL) 收获。加入 PBS,将细胞以 188g 离心 5 分钟。把细胞离心沉淀重悬在刺激缓冲液中至浓度为 1×10⁶ 个细胞 /ml。使用 FlashPlate[®] cAMP assay (NEN[™] Life Science Products) 测定 cAMP 积聚。该分析通常按照制造商的描述来进行。简言之,把 50 μl 细胞悬浮液加到还含有 25 μl 40 μM 异丙肾上腺素,以刺激 cAMP 生成,和 25 μl 受试化合物 (单独的激动剂或反向激动剂或组合的激动剂和拮抗剂) 的 Flashplate 的每个孔中。该分析可以以“激动剂模式”运行,这是指向细胞中加入递增浓度的受试化合物,并且测定 cAMP。如果 cAMP 增加,则其为反向激动剂;如果 cAMP 不改变,则其为中性拮抗剂,如果 cAMP 减少,则其为激动剂。该分析可以以“拮抗剂模式”运行,这是指加入递增浓度的受试化合物与递增浓度的已知的 H3 激动剂 (例如 RAMHA)。如果化合物是拮抗剂,则递增浓度的化合物会引起 H3- 激动剂剂量 - 反应曲线发生右移。每个孔中的最终体积为 100 μl。把受试化合物溶解在 DMSO 中,并且在水中稀释。将该混合物摇动 5 分钟,并且让其在室温静置 25 分钟。每个孔中用 100 μl “Detection Mix” 终止反应。然后把平板用塑料密封,摇动 30 分钟,让其静置过夜,最后在 Cobra II 自动 γ Top- 计数器中计数放射性。使用 GraphPad Prism,通过剂量 - 反应曲线 (最少 6 个点) 的非线性回归分析来计算 EC₅₀ 值。通过 Schild 曲线分析来计算 Kb 值。

[0409] 优选地,本发明拮抗剂和激动剂的 IC₅₀/EC₅₀ 值小于 10 μM。更优选小于 1 μM,甚至更优选小于 500nM,例如小于 100nM。

[0410] 功能分析 II

[0411] 通过称为 [³⁵S]GTP γ S 分析的功能分析测定本发明化合物作为激动剂、反向激动剂和 / 或拮抗剂与组胺 H3 受体相互作用的能力。该分析测定 G 蛋白的激活,所述激活是通过催化 α - 亚单位上鸟苷 5' - 二磷酸 (下文中称为 GDP) 被鸟苷 5' - 三磷酸 (下文中称为

GTP) 的交换来进行的。GTP- 结合的 G 蛋白解离成两个亚单位, G_{GTP} 和 G, 其又调节细胞内酶和离子通道。GTP 被 G- 亚单位 (GTPases) 迅速水解, 并且 G 蛋白失活并且准备进入新的 GTP 交换循环。为了研究通过增加 G 蛋白上鸟嘌呤核苷酸交换的增加而带来的配体诱导的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 激活的功能, 测定 $[^{35}S]$ - 鸟苷-5'-O-(3- 硫代) 三磷酸 (下文中称为 $[^{35}S]$ GTPS), 一种 GTP 的非水解类似物的结合。该方法可如下所述进行监测: 将含有 G 蛋白偶联受体 H3 的细胞膜与 GDP 和 $[^{35}S]$ GTP γ S 一起培养。细胞膜得自稳定表达人 H3 受体的 CHO 细胞。将细胞在 PBS 中洗涤两次, 用 PBS+1mMEDTA, pH7.4 收获, 并且以 1000rpm 离心 5 分钟。把细胞离心沉淀在 10ml 冰冷 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 10mM EDTA, pH7.4 (NaOH)) 中, 使用 Ultra-Turrax 匀化 30 秒, 并且以 20,000rpm 离心 15 分钟。离心步骤之后, 把细胞膜离心沉淀重悬在 10ml 冰冷 Hepes 缓冲液 (20mMHepes, 0.1mM EDTA, pH7.4 (NaOH)) 中, 并且如上所述进行匀化。除了最后的匀化步骤, 该操作重复 2 次, 测定蛋白浓度, 并且将细胞膜稀释至蛋白浓度为 2mg/ml, 分成等份试样, 并且在 -80°C 保存直至使用。

[0412] 为了研究反式激动剂 / 拮抗剂的存在和效力, 加入 H3- 受体激动剂配体 R- α - 甲基组胺 (下文中称为 RAMHA)。测定受试化合物抵抗 RAMHA 作用的能力。在研究激动剂的作用时, 不把 RAMHA 加到分析培养基中。将受试化合物在分析缓冲液 (20mM HEPES, 120mM NaCl, 10mMMgCl₂, pH7.4 (NaOH)) 中以不同浓度稀释, 然后加入 10^{-8} nM RAMHA (只有在这种情况下测定反式激动剂 / 拮抗剂)、 $3\mu\text{M}$ GDP、 $2.5\mu\text{g}$ 细胞膜、0.5mg SPA 珠和 0.1nM $[^{35}S]$ GTP γ S, 并且通过在室温轻轻摇动来培养 2 小时。将平板以 1500rpm 离心 10 分钟, 并且使用 Top- 计数器测定放射性。通过非线性回归分析结果, 并且测定 IC_{50} 值。

[0413] RAMHA 和其他 H3 激动剂刺激 $[^{35}S]$ GTP γ S 与表达 H3 受体的细胞膜的结合。在拮抗剂 / 反式激动剂试验中, 测定增加量的受试化合物抑制被 10^{-8} M RAMHA 增加的 $[^{35}S]$ GTP γ S 结合的能力, 结果是表现为放射性信号的降低。对于拮抗剂, 测定的 IC_{50} 值是本发明化合物将 10^{-8} MRAMHA 的作用抑制 50% 的能力。在激动剂试验中, 测定的增加量的受试化合物的能力表现为放射性信号增加。对于激动剂, 测定的 EC_{50} 值是该化合物将通过 10^{-5} M RAMHA 获得的最大信号增加 50% 的能力。

[0414] 优选地, 本发明拮抗剂和激动剂的 IC_{50}/EC_{50} 值小于 $10\mu\text{M}$, 更优选小于 $1\mu\text{M}$, 甚至更优选小于 500nM, 例如小于 100nM。

[0415] 食物摄取抑制的测试

[0416] 在该类测试中, 在开始实验之前, 让大鼠适应实验环境 1-2 周。在记录食物摄取之前约 7-10 天, 把获取食物限制为每天 5-7 小时。水保持可以自由获得。在测试当天, 在临给予食物之前, 各组动物 ($n = 10$) 接受单次给药的组胺 H3 受体拮抗剂。然后, 记录 3 小时食物消耗量。优选的化合物是导致 3 小时累计食物摄取量具有统计学显著减少的那些。更优选的化合物是将 3 小时累计食物摄取量减少 10-20% 的那些, 最优选的化合物是将 3 小时累计食物摄取量减少 20% 以上, 同时没有发生动物镇静的那些。

[0417] 测试体重减轻

[0418] 该测试在大鼠中进行, 所述大鼠已经由于过度摄取饮食能量, 即持续正能量平衡而变得肥胖。给大鼠施用受试化合物 7 天。优选的化合物是与给予载体的对照大鼠相比, 产生体重的统计学显著降低的那些。更优选的化合物是与载体对照组相比, 使体重降低至少 4% 的那些, 最优选的化合物是与载体对照大鼠相比, 使体重降低 8% 以上的那些。

[0419] 一般讨论

[0420] 所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,都全文引入本文以供参考,引用程度就象每一参考文献都单独且专门被提出引入以供参考,并且是全文引入(法律所容许的最大程度)。

[0421] 本文中使用的标题和亚标题仅是为了方便起见,并且不应当被认为是以任何方式限制本发明。

[0422] 除非另外指出,否则使用本文中提供的任何以及所有实例示例性语言(例如“例如”)仅仅是为了更好地举例说明本发明,而不是限制本发明的范围。说明书中没有任何语言应当被理解为表示任何非保护的要素对于本发明的实施是必需的。

[0423] 本文中提及和引用的专利文件仅是为了方便起见,不是反映这样的专利文件的有效性、可被授予专利权和/或强制性。本文中提及的文献并非承认他们构成现有技术。

[0424] 在本文中,术语“包含”应当在广义上被解读,意欲是指“包括”、“含有”或“包含”(EPO 指南 C4.13)。

[0425] 本发明包括权利要求书中提及的技术方案的在适用法律容许下的所有变型和等同物。

[0426] 一般实验方法

[0427] NMR 光谱是在 Bruker DRX300, Avance300, DRX400 或 AV400 装置上在 300 和 400MHz 记录的,所述装置装配有 5mm 选择性-反向(SEI、 ^1H 和 ^{13}C)、5mm 宽带反向(BBI、 ^1H 、宽带)和 5mm 四极核磁(QNP, ^1H , ^{13}C) 探头。位移(δ)是以相对于作为内标的四甲基硅烷低场的百万分数(ppm)给出的。

[0428] HPLC 方法 A. RP-analyses 分析在 Merck-Hitachi 系列 7000 系统(Merck-Hitachi 泵 L-7100 和 Merck-Hitachi 自动取样仪 L-7200 或 Rheodyne 样本注射器)上进行,使用 HibarTM RT250-4, LichrosorbTMRP-18, 5.0 μm , 4.0x250mm; 梯度洗脱, 20% -80% 溶剂 B(0.1% TFA 在乙腈中的溶液)在溶剂 A(0.1% TFA 在水中的溶液)的混合物, 30min 内, 1.0ml/min, 在 210nm 检测, 温度 30°C。

[0429] HPLC 方法 B. RP- 纯化在 Gilson 系统(3Gilson306 泵, Gilson170DAD 检测器和 Gilson215 液体处理器)上进行,使用 Waters XTerra[®] PrepRP₁₈(10 μm , 30mm x150mm), 梯度洗脱, 5% -95% 溶剂 B(乙腈)在溶剂 A(0.05% TFA 在水中的溶液)的混合物, 15min 内, 40mL/min, 在 210nm 检测, 室温。将汇集的级份真空蒸发至干,或者真空蒸发直至乙腈被除去,然后冷冻,并且把冷冻物干燥。

[0430] HPLC 方法 C. RP- 分析在 Shimadzu LC-20 上进行,使用 YMC-ODS, 5.0 μm , 4.6x50mm; 梯度洗脱, 0% -30% 溶剂 B(0.1% TFA 在乙腈中的溶液)在溶剂 A(0.1% TFA 在水中的溶液)中的混合物, 6min 内, 然后保持 2min, 2.5mL/min, 在 220nm 检测, 温度 30°C。

[0431] HPLC 方法 D. RP- 分析在 Shimadzu LC-20 上进行,使用 YMC-ODS, 5.0 μm , 4.6x50mm; 梯度洗脱, 0% -60% 溶剂 B(0.1% TFA 在乙腈中的溶液)在溶剂 A(0.1% TFA 在水中的溶液)中的混合物, 8min 内, 然后保持 2min, 2.5mL/min, 在 220nm 检测, 温度 30°C。

[0432] HPLC 方法 E. RP- 分析在 Shimadzu 上进行,使用 YMC-ODS, 5.0 μm , 4.6x50mm; 梯度洗脱, 10% -80% 溶剂 B(0.1% TFA 在乙腈中的溶液)在溶剂 A(0.1% TFA 在水中的溶液)中的混合物, 6min 内, 然后保持 2min, 2.5mL/min, 在 220nm 检测, 温度 30°C。

[0433] HPLC 方法 F. RP- 纯化在 Gilson Nebula Series 系统上进行, 使用 Luna, 5 μ m, 21.2mm x250mm, 梯度洗脱, 5% -30% 溶剂 B (0.1% TFA 在乙腈中的溶液) 在溶剂 A (0.1% TFA 在水中的溶液) 中的混合物, 15min 内, 80mL/min, 在 220nm 检测, 温度 25°C, 注射体积 30mL. 将汇集的级份真空蒸发至干, 或者真空蒸发直至乙腈被除去, 然后冷冻, 并且把冷冻物干燥。

[0434] HPLC-MS 方法 G. :Waters Xterra MSC-18X3mm id 缓冲液: 线性梯度 5% -95%, 4min, 乙腈, 0.01% TFA, 流速 1.0ml/min. 在 210nm 检测 (从二极管阵列检测器类似输出), MS- 检测电离模式 API-ES, 扫描 100-1000amu 步 0.1amu。

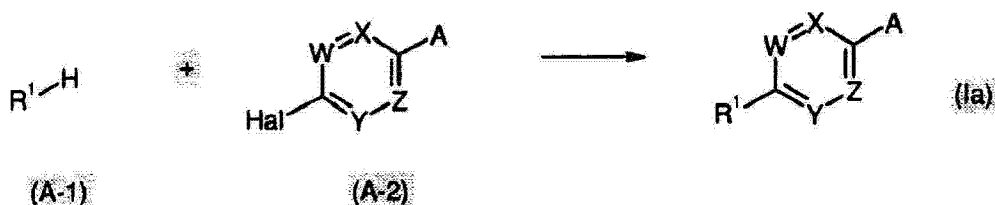
[0435] 微波合成. 当采用微波炉合成时, 在单模式 Emrys Optimizer EXPfrom **PersonalChemistry**[®] 内, 在密封的微波容器中通过微波辐射来加热反应。

[0436] 下面的实施例和本文中描述的一般方法是指在说明书与合成方案中确定的中间体化合物和通式 I 的最终产物。使用下面的实施例详细描述了本发明通式 I 化合物的制备。反应有时可能不适用于包括在本发明公开范围内的每一化合物。发生这种情况的化合物可由本领域技术人员容易地认识到。在这些情况下, 反应可通过本领域技术人员已知的常规变型来成功地进行, 即通过把干扰性基团适当地保护, 通过改变其他常规试剂, 或者通过对反应条件进行常规调整来进行。或者, 本文公开的其他反应或其他常规反应将适用于制备相应的本发明化合物。在所有制备方法中, 所有原料都是已知的或者可由本领域技术人员按照类似于制备类似已知化合物的方法制得或者通过本文中描述的一般方法 A-N 制得。给出下列实施例是为了举例说明, 而不是对本发明的限制。

[0437] 一般方法 A

[0438] 其中 Y 和 / 或 W 是 -N =, 且 A、X、Z 和 R¹ 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 Ia 化合物, 可以如下所示制得:

[0439]

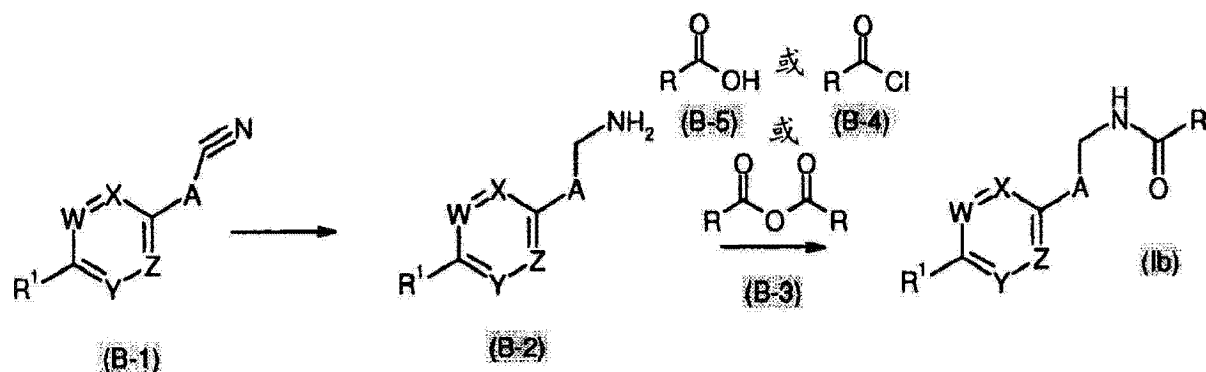


[0440] 可将其中 R¹ 如本文所定义的式 A-1 胺与式 A-2 所示卤素取代的杂芳基化合物反应, 其中 A、X、Y、Z 和 W 分别如本文中所定义, 并且 Hal 代表氯或溴, 以生成式 Ia 化合物。该反应可在合适的溶剂例如二甲亚砜中, 于最高达回流的温度下进行。式 A-2 化合物可以根据已知方法, 例如 W003/066604A2, Tetrahedron2000, 56, 9655-9662, and TetrahedronLett. 2001, 42, 2779-2781 中描述的方法制得。

[0441] 一般方法 B

[0442] 其中 A 是任选被 R-(C=O)NHCH₂- 取代的芳基或杂芳基, 且 X、Y、Z、W 和 R¹ 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 Ib 化合物, 可以如下所示制得:

[0443]

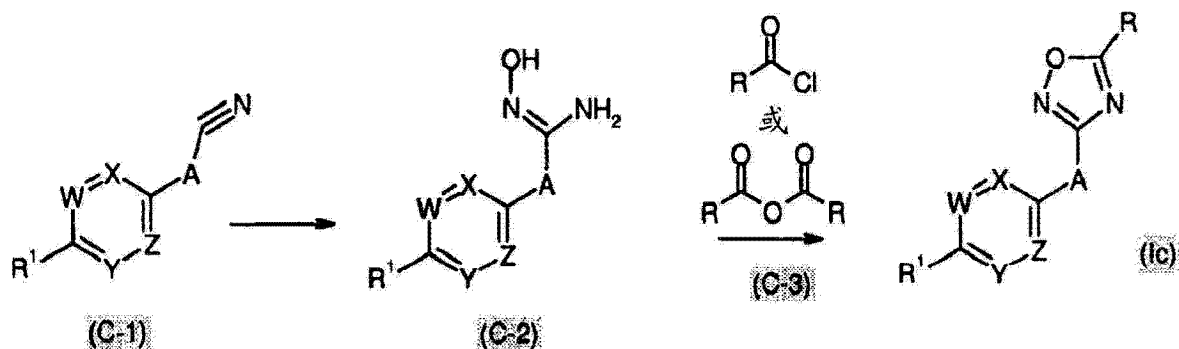


[0444] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义,且 A 代表芳基或杂芳基的式 B-2 胺用活化的羧酸衍生物酰化,以生成式 Ib 化合物。这样的活化羧酸衍生物可以分别是式 B-4 或 B-3 的酰氯或酸酐。该反应可在合适的溶剂例如二氯甲烷或乙酸中,于最高达回流的温度下进行。还可以将式 B-5 的羧酸与式 B-2 的胺反应,以生成式 Ib 的酰胺。该反应可以通过用例如 HOBT/EDAC 将羧酸活化,在合适的溶剂例如 THF 中,于最高达回流的温度下进行。式 B-2 化合物可以通过将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义,且 A 代表芳基或杂芳基的式 B-1 腈氢化来制得。该反应可在合适的溶剂例如 THF 中,于最高达回流的温度下,在还原剂例如 LiAlH_4 存在下进行。式 B-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0445] 一般方法 C

[0446] 其中 A 是芳基或杂芳基,且 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物,这样的化合物在此处称为式 Ic 化合物,可以如下所示制得:

[0447]

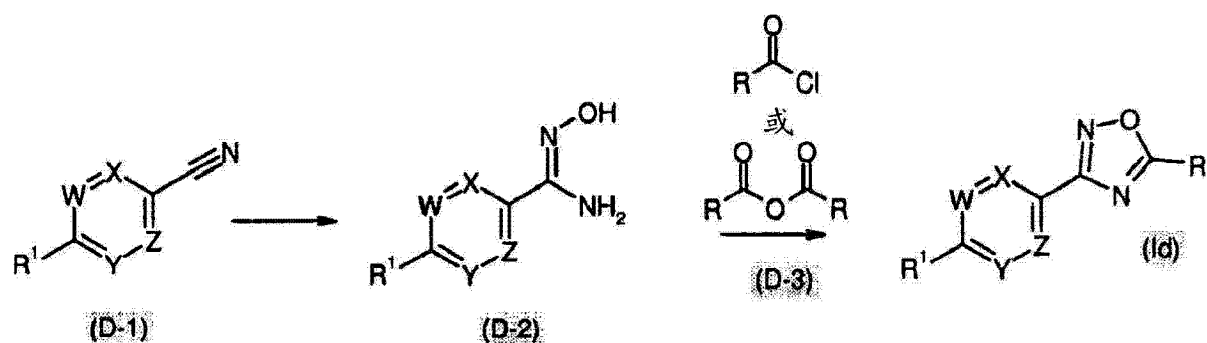


[0448] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义,且 A 代表芳基或杂芳基的式 C-2 的羟基脒与式 C-3 的酰氯或羧酸酐反应,以生成式 Ic 化合物。该反应可在合适的溶剂例如 N,N-二甲基乙酰胺或乙酸中,于最高达回流的温度下进行。式 C-2 化合物可以通过将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义,且 A 代表芳基或杂芳基的式 C-1 腈与羟基胺反应来制得。该反应可以在合适的溶剂例如乙醇和水中,于最高达回流的温度下,在碱例如碳酸钾存在下进行。式 C-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0449] 一般方法 D

[0450] 其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物,这样的化合物在此处称为式 Id 化合物,可以如下所示制得:

[0451]

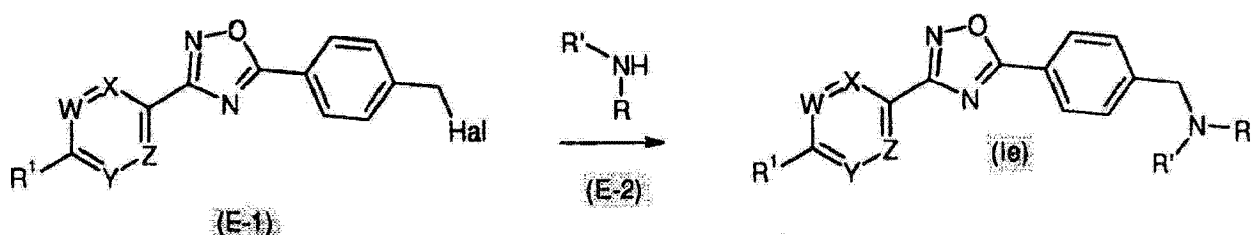


[0452] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义的式 D-2 的羟基脒与式 D-3 的酰氯或羧酸酐反应,以生成式 Id 化合物。该反应可在合适的溶剂例如 N, N-二甲基乙酰胺或乙酸中,于最高达回流的温度下进行。式 D-2 化合物可以通过将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义的式 D-1 腈与羟基胺反应来制得。该反应可以在合适的溶剂例如乙醇和水中,于最高达回流的温度下,在碱例如碳酸钾存在下进行。

[0453] 一般方法 E

[0454] 其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物,这样的化合物在此处称为式 Ie 化合物,可以如下所示制得:

[0455]

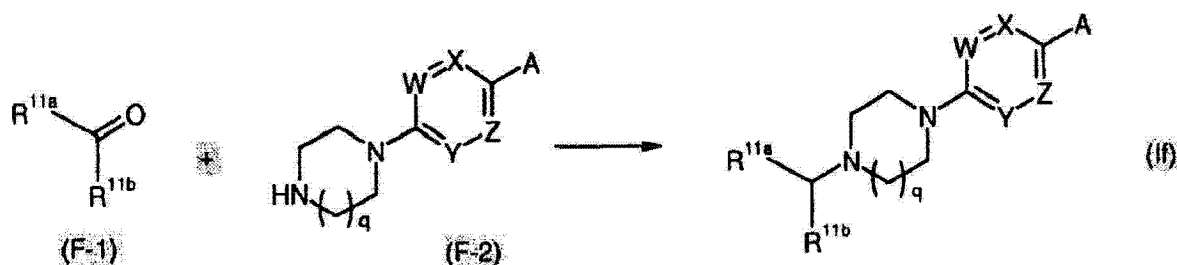


[0456] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义,且 Hal 代表氯、溴或碘的式 E-1 的苄基卤化物与式 E-2 的胺反应,以生成式 Ie 化合物。该反应可在合适的溶剂例如乙醇中,于最高达回流的温度下,并且在碱例如三乙胺或过量式 E-2 的胺存在下进行。式 E-1 化合物可以根据如上所述的一般方法 D 制得。

[0457] 一般方法 F

[0458] 其中 R^{11} 由 $R^{11a}-\text{CH}-R^{11b}$ 代表,且 q、A、X、Y、W 和 Z 分别如式 I 所定义的式 I 化合物,这样的化合物在此处称为式 If 化合物,可以如下所示制得:

[0459]



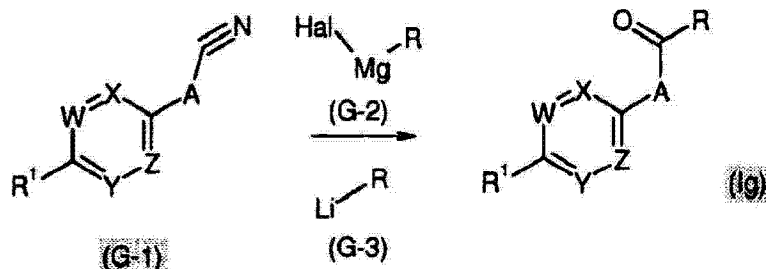
[0460] 可将其中 R^{11a} 和 R^{11b} 分别如本文中所定义的式 F-1 的羰基化合物与式 F-2 的胺在还原剂存在下反应,其中 q、A、X、Y、Z 和 W 如本文中所定义,以生成式 If 化合物。该反应可在合适的溶剂例如四氢呋喃或 1,2-二氯-乙烷中,于最高达回流的温度下进行。还原剂可以是例如 NaCNBH_3 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,最终在酸性催化剂例如乙酸存在下。式 F-2 化合物可以

根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0461] 一般方法 G

[0462] 其中 A 是任选被 R-(C=O)-取代的芳基或杂芳基, 且 R、X、Y、Z、W 和 R¹ 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 Ig 化合物, 可以如下所示制得:

[0463]

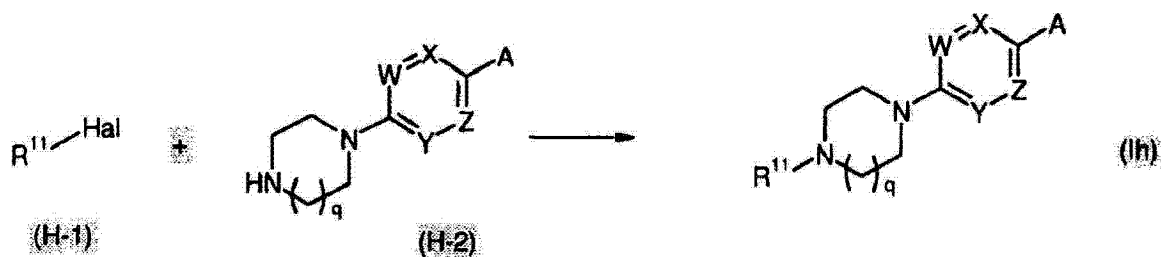


[0464] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R¹ 分别如本文所定义, 且 A 代表芳基或杂芳基的式 G-1 的氰基化合物与式 G-2 或 G-3 的有机金属化合物反应, 然后用例如盐酸进行酸性水解, 以生成式 Ig 化合物。该反应可在合适的溶剂例如四氢呋喃或四氢呋喃 / 甲苯中, 于最高达回流的温度下进行。式 G-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0465] 一般方法 H

[0466] 其中 R¹¹、q、A、X、Y、W 和 Z 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 Ih 化合物, 可以如下所示制得:

[0467]

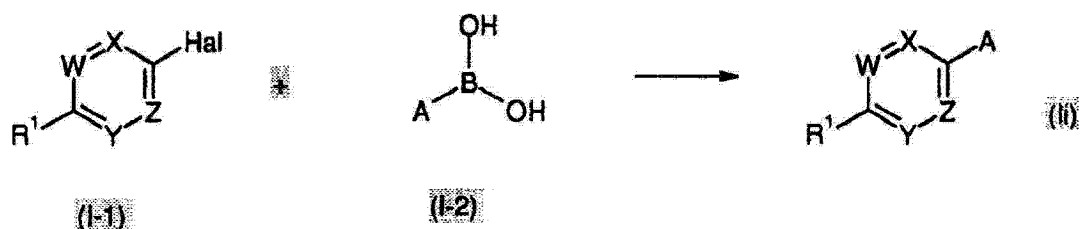


[0468] 可将其中 Hal 代表氯、溴或碘的式 H-1 化合物与式 H-2 的胺反应, 其中 q、A、X、Y、Z 和 W 如本文中所定义, 以生成式 Ih 化合物。该反应可在合适的溶剂例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈或 2-丁酮中, 于最高达回流的温度下进行。该反应可在碱例如氢化钠、碳酸钾或 N,N-二异丙基乙基胺, 和催化剂例如碘化钾存在下进行。式 H-2 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0469] 一般方法 I

[0470] 其中 A、X、Y、W、Z 和 R¹ 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 Ii 化合物, 可以如下所示制得:

[0471]



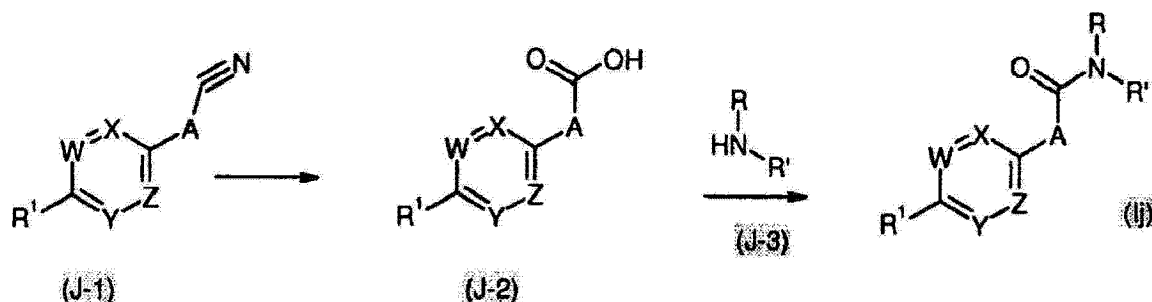
[0472] 可将其中 X、Y、W、Z 和 R¹ 分别如本文中所定义, 且 Hal 代表氯、溴或碘的式 I-1 化

合物与其中 A 如本文中所定义的式 I-2 的硼酸衍生物或相应的硼酸酯衍生物反应,以生成式 Ii 化合物。该反应可在合适的溶剂例如乙腈 / 水中,于最高达 150℃ 温度下,在合适的催化剂例如二氯化二 - 三苯基膦铍 (II) 和碳酸钠存在下进行。该反应还可以以其他方式,由其中卤素和硼酸部分已经互换的反应物开始。该反应可以按照类似于上述的条件进行。

[0473] 一般方法 J

[0474] 其中 A 是任选被 $-C(=O)-NR'R$ 取代的芳基或杂芳基,且 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物,这样的化合物在此处称为式 Ij 化合物,可以如下所示制得:

[0475]

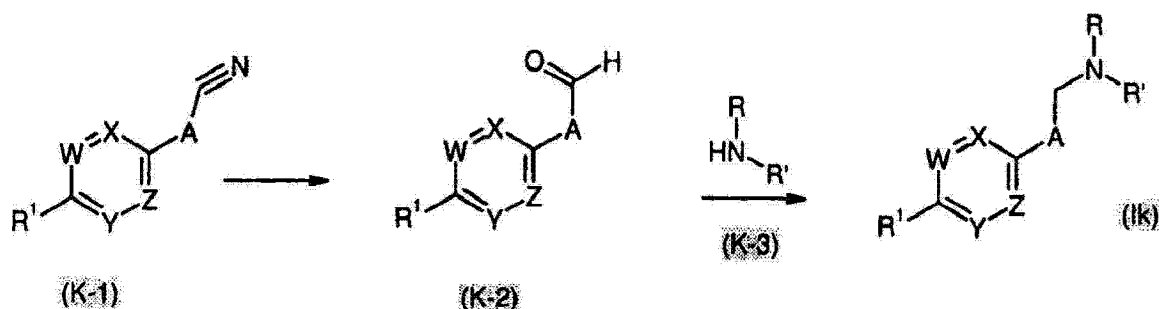


[0476] 可将其中 A、X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文中所定义的式 J-2 羧酸与式 $R'RNH$ 的胺反应,以生成式 Ij 的酰胺。该反应可以通过用例如 HOBt/EDAC 将羧酸活化,在合适的溶剂例如 THF 中,于最高达回流的温度下进行。式 J-2 羧酸可以通过将式 J-1 的腈水解来制得,其中 A、X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文中所定义。该反应可在强酸性条件下,例如在 6N 盐酸中,于最高达回流的温度下进行。式 J-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0477] 一般方法 K

[0478] 其中 A 是任选被 $-CH_2-NR'R$ 取代的芳基或杂芳基,且 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物,这样的化合物在此处称为式 Ik 化合物,可以如下所示制得:

[0479]



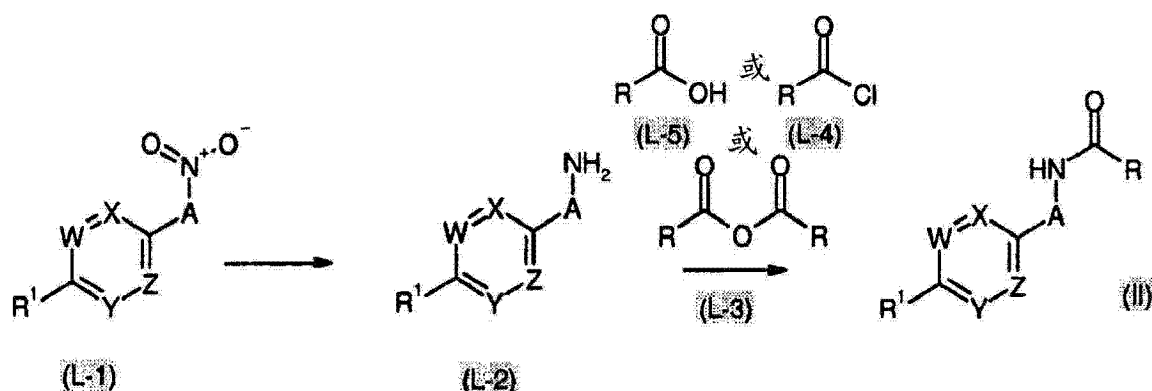
[0480] 可将其中 A、X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文中所定义的式 K-2 的醛与式 $R'RNH$ 的胺在还原条件下反应,以生成式 Ik 的胺。该反应可在合适的溶剂例如四氢呋喃或 1,2-二氯乙烷中,于最高达回流的温度下进行。还原剂可以是例如 $NaCNBH_3$ 或 $NaBH(OAc)_3$,最终在酸性催化剂例如乙酸存在下。式 K-2 的醛可以由式 K-1 的腈制得,其中 A、X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文中所定义。该反应可以在还原剂例如 DIBAL-H 或 $LiAlH_4$ 存在下,在合适的溶剂例如 THF 中,于 -40℃ 至最高达回流的温度下进行。式 K-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0481] 一般方法 L

[0482] 其中 A 是任选被 $R-C(=O)NH-$ 取代的芳基或杂芳基,且 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式

I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 II 化合物, 可以如下所示制得:

[0483]

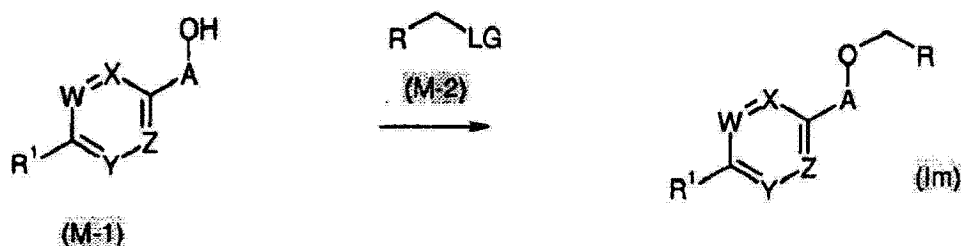


[0484] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文中所定义, 且 A 代表芳基或杂芳基的式 L-2 的芳族胺用活化的羧酸衍生物酰化, 以生成式 II 化合物。这样的活化羧酸衍生物可以分别是式 L-4 或 L-3 的酰氯或酸酐。该反应可在合适的溶剂例如二氯甲烷或乙酸中, 于最高达回流的温度下进行。还可以将式 L-5 的羧酸与式 L-2 的胺反应, 以生成式 II 的酰胺。该反应可以通过用例如 HOBt/EDAC 将羧酸活化, 在合适的溶剂例如 THF 中, 于最高达回流的温度下进行。式 L-2 化合物可以通过将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文所定义, 且 A 代表芳基或杂芳基的式 L-1 硝基化合物氢化来制得。该反应可在合适的溶剂例如乙醇和 / 或水中, 于最高达回流的温度下, 在还原剂例如铁粉存在下进行。其他还原条件可以是, 在合适的催化剂例如 Pd/C 存在下, 在最高达 3000psi 的压力下, 使用氢气进行氢化。式 L-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0485] 一般方法 M

[0486] 其中 A 是任选被 $R-(CH_2)_p-O-$ 取代的芳基或杂芳基, 且 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 Im 化合物, 可以如下所示制得:

[0487]



[0488] 可将其中 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如本文中所定义, 且 A 代表芳基或杂芳基的式 M-1 的芳族醇用式 M-2 化合物烷基化, 其中 LG 代表合适的离去基团例如卤素或甲磺酸酯。该反应可在合适的溶剂例如 DMF 中, 于最高达回流的温度下, 在碱例如氢氧化钠存在下进行。式 M-1 化合物可以根据本文描述的其他一般方法来制得。

[0489] 一般方法 N

[0490] 其中 A 是任选被环磺酰胺取代的芳基或杂芳基, p 是 1-4, 且 X、Y、Z、W 和 R^1 分别如式 I 所定义的式 I 化合物, 这样的化合物在此处称为式 In 化合物, 可以如下所示制得:

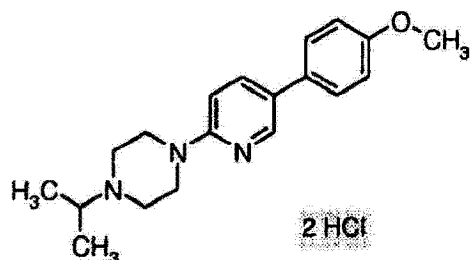
[0491]



[0503] 实施例 2 (一般方法 A)

[0504] 1-异丙基-4-[5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基]哌嗪,二盐酸盐

[0505]



[0506] 将 2-氯-5-(4-甲氧基苯基)吡啶 (200mg, 0.91mmol)、无水 DMSO (2.0mL) 和 1-异丙基哌嗪 (500mg, 3.9mmol) 搅拌并在 130℃ 油浴中加热过夜, 然后在 150℃ 加热 4 小时, 于室温放置 2 天, 并最后在 140℃ 加热过夜。将反应混合物冷却, 然后倒入水 (100mL) 中。该混合物用乙酸乙酯萃取 (100mL), 并且有机萃取液用水洗涤并干燥 (MgSO₄)。将溶剂蒸发, 获得了固体残余物, 将其溶解在 0.5N 盐酸 (20mL) 中。过滤除去少量不能溶剂的固体, 并将水溶液蒸发, 获得了残余物, 将其用无水乙醇再度蒸发。将所得固体从无水乙醇中再结晶, 获得 210mg (60%) 1-[5-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪, 二盐酸盐。

[0507] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.51 (d, 6H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.9 (brs, 1H)。

[0508] C₁₉H₂₅N₃O, 2x HCl, 3x H₂O 的微量分析:

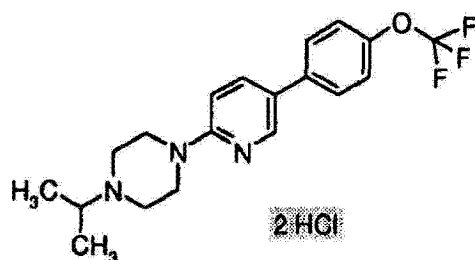
[0509] 计算值: C: 52.06%; H: 7.59%; N: 9.58%;

[0510] 实测值: C: 51.99%; H: 7.47%, N: 9.21%。

[0511] 实施例 3 (一般方法 A)

[0512] 1-异丙基-4-[5-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-2-基]哌嗪, 二盐酸盐

[0513]



[0514] 从 2-氯-5-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始, 用与实施例 1 中描述的类似方法, 制得本标题化合物。

[0515] Mp = 271-273℃。

[0516] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, 6H), 3.05-3.21 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 5H), 4.50-4.61 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 11.4 (brs, 1H)。

[0517] C₁₉H₂₂F₃N₃O, 2x HCl 的微量分析:

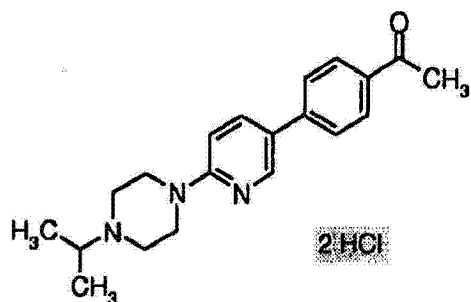
[0518] 计算值: C: 52.06%; H: 5.52%; N: 9.59%;

[0519] 实测值: C: 52.07%; H: 5.53%, N: 9.36%。

[0520] 实施例 4 (一般方法 A)

[0521] 1-[4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基]乙酮,二盐酸盐

[0522]



[0523] 从 2-氯-5-(4-乙酰基苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0524] $M_p = 288-290^{\circ}\text{C}$.

[0525] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 2H), 3.40-3.67 (m, 5H), 4.51-4.62 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.4 (brs, 1H) .

[0526] $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$, 2x HCl, 1.25x H_2O 的微量分析:

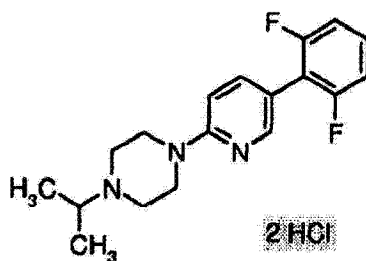
[0527] 计算值:C:57.35%;H:7.10%;N:10.03%;

[0528] 实测值:C:57.06%;H:7.05%,N:9.78% .

[0529] 实施例 5 (一般方法 A)

[0530] 1-[5-(2,6-二氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪,二盐酸盐

[0531]



[0532] 从 2-氯-5-(2,6-二氟苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0533] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 (d, 6H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 5H), 4.50-4.60 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.43-7.54 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.4 (brs, 1H) .

[0534] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3$, 2x HCl, 0.5x H_2O 的微量分析:

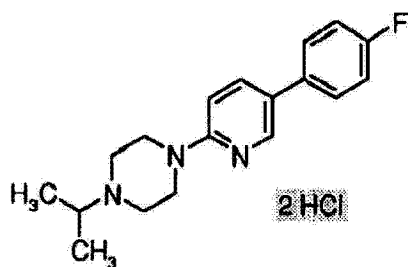
[0535] 计算值:C:54.14%;H:6.06%;N:10.52%;

[0536] 实测值:C:54.02%;H:6.04%,N:10.25% .

[0537] 实施例 6 (一般方法 A)

[0538] 1-[5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪,二盐酸盐

[0539]



[0540] 从 2-氯-5-(4-氟苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0541] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 5H), 4.49-4.59 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.4 (brs, 1H)。

[0542] $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 2x HCl, 3.5x H_2O 的微量分析:

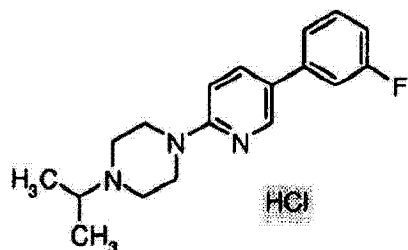
[0543] 计算值:C:49.66%;H:7.18%;N:9.65%;

[0544] 实测值:C:50.01%;H:7.05%,N:9.47%。

[0545] 实施例 7 (一般方法 A)

[0546] 1-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪,盐酸盐

[0547]



[0548] 从 2-氯-5-(3-氟苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0549] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 2.99-3.14 (m, 2H), 3.36-3.67 (m, 5H), 4.45-4.55 (m, 2H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.0 (brs, 1H)。

[0550] $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, HCl, 0.5x H_2O 的微量分析:

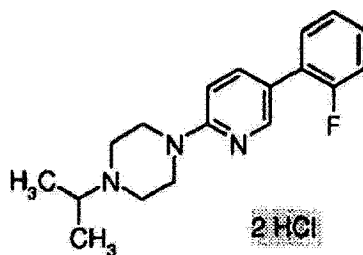
[0551] 计算值:C:62.69%;H:7.01%;N:12.18%;

[0552] 实测值:C:62.93%;H:6.88%,N:11.91%。

[0553] 实施例 8 (一般方法 A)

[0554] 1-[5-(2-氟苯基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪,二盐酸盐

[0555]



[0556] 从 2-氯-5-(2-氟苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的

方法,制得本标题化合物。

[0557] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (d, 6H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.44-3.69 (m, 5H), 4.50-4.61 (m, 2H), 7.25-7.48 (m, 4H), 7.59 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.4 (brs, 1H)。

[0558] $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 2x HCl 的微量分析:

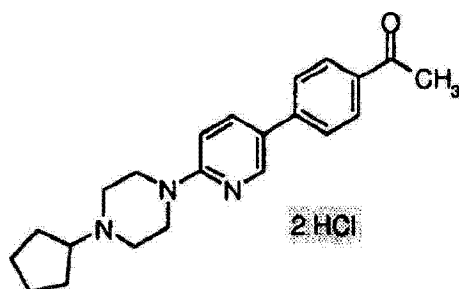
[0559] 计算值:C:58.07%;H:6.50%;N:11.29%;

[0560] 实测值:C:58.16%;H:6.61%,N:10.94%。

[0561] 实施例 9 (一般方法 A)

[0562] 1-{4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}乙酮,二盐酸盐

[0563]



[0564] 从 2-氯-5-(4-乙酰基苯基)吡啶和 1-环戊基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0565] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.47-1.63 (m, 2H), 1.68-1.95 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.03-3.19 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 5H), 4.47-4.57 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 11.5 (brs, 1H)。

[0566] $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$, 2x HCl, 2x H_2O 的微量分析:

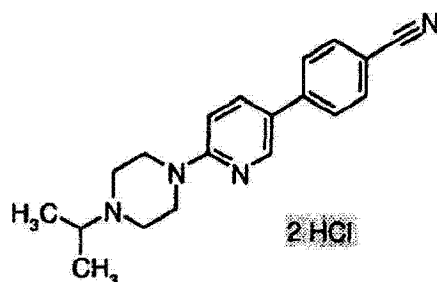
[0567] 计算值:C:57.64%;H:7.26%;N:9.17%;

[0568] 实测值:C:58.06%;H:7.23%,N:9.10%。

[0569] 实施例 10 (一般方法 A)

[0570] 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯腈,二盐酸盐

[0571]



[0572] 从 2-氯-5-(4-氰基苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0573] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 3.04-3.19 (m, 2H), 3.46-3.66 (m, 5H), 4.52-4.62 (m, 2H), 5.05 (brs, 6H), 7.24 (d, 1H), 7.91 (s, 4H), 8.19 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.4 (brs, 1H)。

[0574] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4$, 2x HCl, 2.5x H_2O 的微量分析:

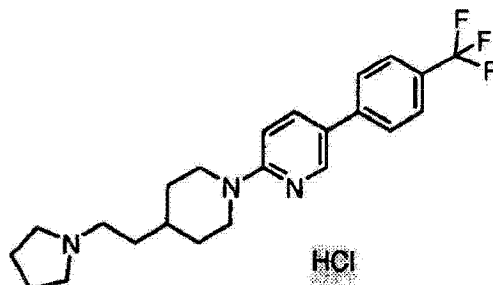
[0575] 计算值 :C :53.78% ;H :6.89% ;N :13.20% ;

[0576] 实测值 :C :53.51% ;H :6.82% , N :12.59% .

[0577] 实施例 11 (一般方法 A)

[0578] (4-(2-吡咯烷基乙基)哌啶-1-基)-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶,盐酸盐

[0579]



[0580] 从 2-氯-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶和 4-(2-吡咯烷基乙基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

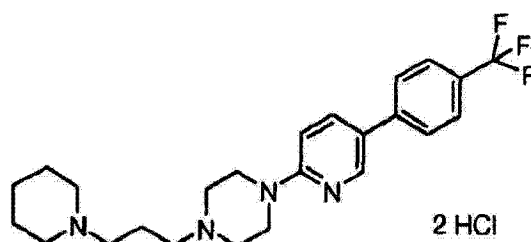
[0581] $M_p = 166-168^{\circ}\text{C}$.

[0582] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.35-2.31 (m, 11H), 2.76-2.97 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.69-3.87 (m, 2H), 4.48-4.67 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.2 (brs, 1H), 15.5 (brs, 1H) .

[0583] 实施例 12 (一般方法 A)

[0584] 1-(3-哌啶基丙基)-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪,二盐酸盐

[0585]



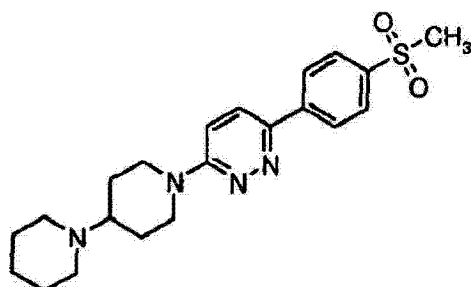
[0586] 从 2-氯-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶和 1-(3-哌啶基丙基)哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0587] HPLC (方法 A) : $t_r = 12.05\text{min}$ (100%) .

[0588] 实施例 13 (一般方法 A)

[0589] 1'-[6-(4-甲磺酰基苯基)哒嗪-3-基]-[1,4']联哌啶

[0590]



[0591] 从 3-氯-6-(4-甲磺酰基苯基)哒嗪和 4-(哌啶-1-基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0592] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (t, $J = 6.82\text{Hz}$, 1H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 5H), 1.98 (d, $J = 12.63\text{Hz}$, 2H), 2.47-2.63 (m, 4H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.72 (q, $J = 7.07\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 13.14\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 8.20 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。

[0593] $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 0.25x H_2O 的微量分析:

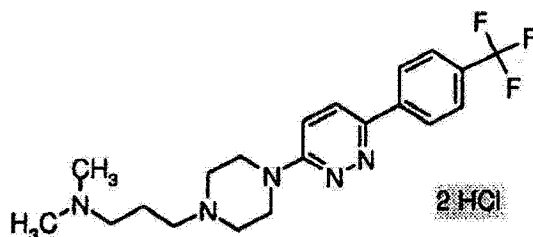
[0594] 计算值: C: 62.27%; H: 7.09%; N: 13.83%;

[0595] 实测值: C: 61.85%; H: 6.84%; N: 13.49%。

[0596] 实施例 14 (一般方法 A)

[0597] 二甲基-(3-{4-[6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-基}丙基)胺, 二盐酸盐

[0598]



[0599] 从 3-氯-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪和 (3-二甲基氨基丙-1-基)哌嗪开始, 用类似于实施例 1 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0600] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 2.06-2.35 (m, 2H), 2.85 (s, 5H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.70 (s, 7H), 7.68 (d, $J = 10.11\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H)。

[0601] $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{F}_3$, 2x HCl , 2.75x H_2O 的微量分析:

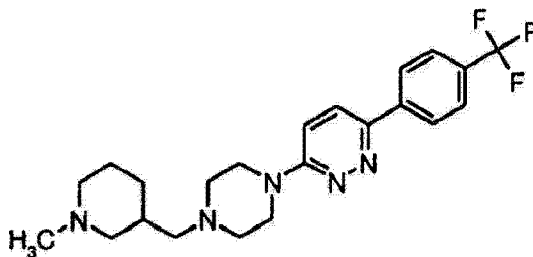
[0602] 计算值: C: 46.56%; H: 6.54%; N: 13.57%;

[0603] 实测值: C: 46.53%; H: 6.35%; N: 13.32%。

[0604] 实施例 15 (一般方法 A)

[0605] 3-[4-(1-甲基哌啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪

[0606]



[0607] 从 3-氯-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪和 (1-甲基哌啶-3-基甲基)哌嗪开始, 用类似于实施例 1 中描述的方法, 制得本标题化合物。

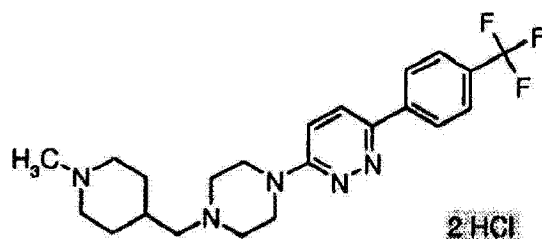
[0608] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12-1.31 (m, 1H), 1.71-2.01 (m, 2H), 2.54-2.97 (m, 4H), 3.04-3.33 (m, 3H), 3.40 (d, $J = 10.61\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.86 (m, 9H), 4.62 (brs, 1H), 7.78 (d, $J = 10.11\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.23-8.37 (m, 3H)。

[0609] 实施例 16 (一般方法 A)

[0610] 3-[4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪, 二盐

酸盐

[0611]



[0612] 从 3-氯-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪和(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0613] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.48-1.64(m, 2H), 2.05-2.20(m, 3H), 2.68-2.79(m, 3H), 2.94(t, $J = 11.87\text{Hz}$, 2H) 3.06-3.25(m, 4H) 3.69(d, $J = 12.13\text{Hz}$, 4H) 4.58(d, $J = 13.64\text{Hz}$, 2H) 7.65(d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H) 7.89(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 8.23(d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H) 8.29(d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H)。

[0614] $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{F}_3 \cdot 2\text{x HCl} \cdot 2.75\text{x H}_2\text{O}$ 的微量分析:

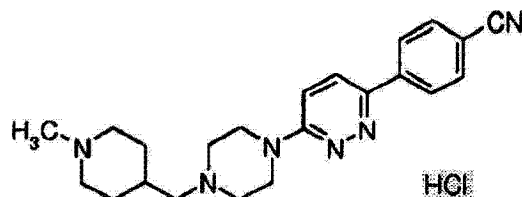
[0615] 计算值:C:48.85%;H:6.43%;N:12.95%

[0616] 实测值:C:49.00%;H:6.23%;N:12.80%。

[0617] 实施例 17(一般方法 A)

[0618] 4-{6-[4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}苯腈,盐酸盐

[0619]



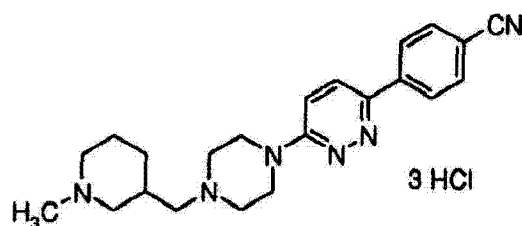
[0620] 从 3-氯-6-(4-氰基苯基)哒嗪和(1-甲基哌啶-4-基甲基)哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0621] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.45-1.62(m, 2H), 2.06(d, $J = 14.15\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.32(m, 1H), 2.74-2.84(m, 3H), 2.98(t, 1H), 3.19(d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 3.25-3.63(m, 7H), 3.80-4.30(宽的 m, 3H), 7.66(d, 1H), 7.78(d, 2H), 7.87(d, 2H), 8.06(d, $J = 10.11\text{Hz}$, 1H)。

[0622] 实施例 18(一般方法 A)

[0623] 4-{6-[4-(1-甲基哌啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}苯腈,三盐酸盐

[0624]



[0625] 从 3-氯-6-(4-氰基苯基)哒嗪和(1-甲基哌啶-3-基甲基)哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0626] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.30(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.99(m, 2H), 2.41(dd, $J = 6.82$,

3.28Hz, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.21 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 3.49 (m, 6H), 4.03 (m, 4H), 7.81 (m, 3H) 7.91 (d, 2H), 8.17 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H)。

[0627] $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6$, 3x HCl, 3.75x H_2O 的微量分析:

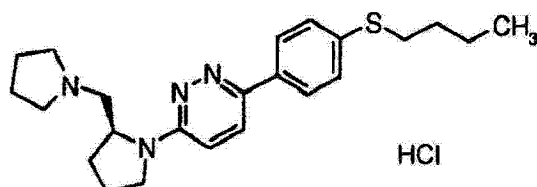
[0628] 计算值: C: 47.75%; H: 7.01%; N: 15.18%

[0629] 实测值: C: 47.99%; H: 6.96%; N: 15.01%。

[0630] 实施例 19 (一般方法 A)

[0631] (S)-3-(4-丁基硫基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基)哒嗪, 盐酸盐

[0632]



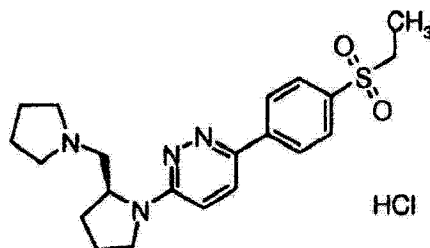
[0633] 从 3-氯-6-(4-丁基硫基苯基)哒嗪和 (2S)-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷开始, 用类似于实施例 1 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0634] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 0.74 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 2.04 (m, 5H) 2.88 (t, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.62 (m, 3H), 4.46 (m, $J = 6.06\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J = 10.11\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H)。

[0635] 实施例 20 (一般方法 A)

[0636] (S)-3-(4-乙磺酰基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基)哒嗪, 盐酸盐

[0637]



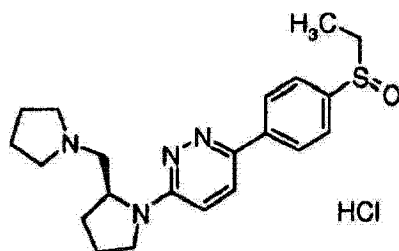
[0638] 从 3-氯-6-(4-乙磺酰基苯基)哒嗪和 (2S)-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷开始, 用类似于实施例 1 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0639] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.12 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H), 2.10 (m, 8H), 3.16 (m, 2H), 3.27 (q, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H)。

[0640] 实施例 21 (一般方法 A)

[0641] (S)-3-(4-乙亚磺酰基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基)哒嗪, 盐酸盐

[0642]

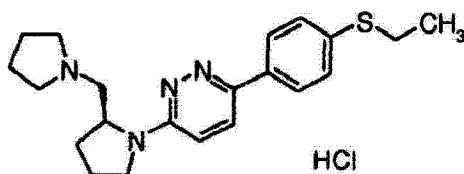


[0643] 从 3-氯-6-(4-乙亚磺酰基苯基)吡嗪和 (2S)-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0644] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.03 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H), 2.04 (m, 8H), 2.89 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 5.73\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H)。

[0645] 实施例 22 (一般方法 A)

[0646] (S)-3-(4-乙基硫基苯基)-6-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基)吡嗪, 盐酸盐
[0647]

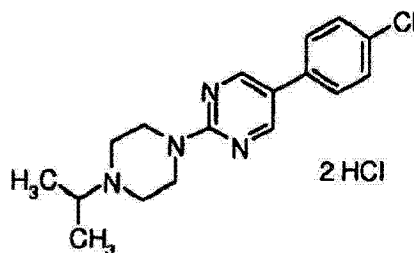


[0648] 从 3-氯-6-(4-乙基硫基苯基)吡嗪和 (2S)-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0649] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.37 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H), 2.20 (m, 7H), 3.10 (q, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.84 (brs, 2H), 3.97 (brs, 1H), 4.73 (brs, 1H), 7.52 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 7.91 (m, $J = 7.58\text{Hz}$, 3H), 8.41 (m, 1H)。

[0650] 实施例 23 (一般方法 A)

[0651] 5-(4-氯苯基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶, 二盐酸盐
[0652]



[0653] 从 2-氯-5-(4-氯苯基)嘧啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0654] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 (d, $J = 6.41\text{Hz}$, 6H), 3.08 (m, 2H), 3.53 (m, 5H), 4.82 (d, $J = 13.94\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J = 8.67\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 8.67\text{Hz}$, 2H), 8.82 (s, 2H)。

[0655] $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{Cl}$, 2x HCl 的微量分析:

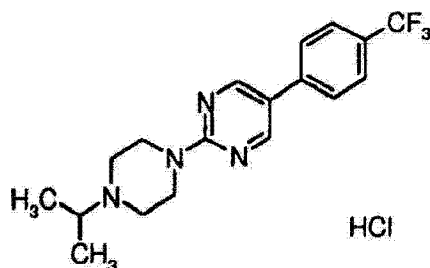
[0656] 计算值: C: 52.39%; H: 5.95%; N: 14.37%;

[0657] 实测值: C: 52.90%; H: 6.04%; N: 14.18%。

[0658] 实施例 24 (一般方法 A)

[0659] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(4-三氟甲基苯基)嘧啶, 盐酸盐

[0660]



[0661] 从 2-氯-5-(4-三氟甲基苯基)嘧啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0662] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 6H), 3.05 (m, 2H), 3.51 (m, 5H), 4.82 (d, $J = 14.65\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.89 (m, 2H), 11.23 (brs, 1H)。

[0663] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4$, 1.75x HCl 的微量分析:

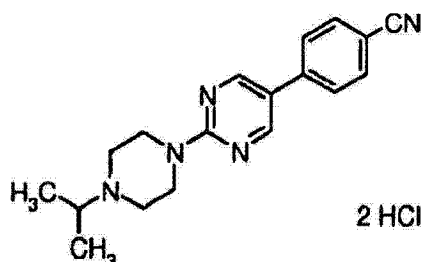
[0664] 计算值:C:52.20%;H:5.54%;N:13.53%;

[0665] 实测值:C:52.41%;H:5.54%;N:13.26%。

[0666] 实施例 25 (一般方法 A)

[0667] 4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄腈,二盐酸盐

[0668]



[0669] 从 2-氯-5-(4-氰基苯基)嘧啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0670] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.52 (m, 5H), 4.81 (d, $J = 14.15\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 4H), 8.91 (s, 2H), 11.34 (brs, 1H)。

[0671] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$, 2x HCl, 0.75x H_2O 的微量分析:

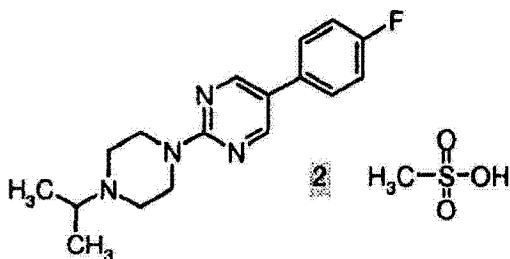
[0672] 计算值:C:54.90%;H:6.27%;N:17.78%;

[0673] 实测值:C:55.23%;H:6.45%;N:17.54%。

[0674] 实施例 26 (一般方法 A)

[0675] 5-(4-氟苯基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶,二甲磺酸盐

[0676]



[0677] 从 2-氯-5-(4-氟苯基)嘧啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0678] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.29(d, J = 7.07Hz, 6H), 2.39(s, 6H), 3.10(m, 2H), 3.32(t, J = 12.38Hz, 2H), 3.55(m, 3H), 7.31(t, J = 8.84Hz, 2H), 7.73(dd, J = 8.84, 5.31Hz, 2H), 8.79(s, 2H), 9.52(brs, 1H)。

[0679] $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{F}$, $2\text{xCH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 的微量分析:

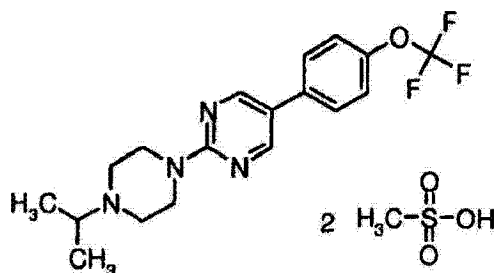
[0680] 计算值:C:46.33%;H:5.93%;N:11.37%;

[0681] 实测值:C:46.05%;H:6.07%;N:11.06%。

[0682] 实施例 27(一般方法 A)

[0683] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(4-三氟甲氧基苯基)嘧啶,二甲磺酸盐

[0684]



[0685] 从 2-氯-5-(4-三氟甲氧基苯基)嘧啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0686] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.31(d, J = 6.57Hz, 6H), 2.41(s, 6H), 3.12(m, 2H), 3.34(t, J = 12.13Hz, 2H), 3.56(m, 3H), 4.86(d, J = 14.15Hz, 2H), 7.48(d, J = 8.08Hz, 2H), 7.83(d, J = 8.59Hz, 2H), 8.84(s, 2H)。

[0687] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, $2\text{xCH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $0.75\text{xH}_2\text{O}$ 的微量分析:

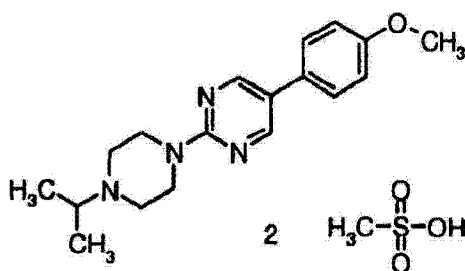
[0688] 计算值:C:41.99%;H:5.37%;N:9.79%;

[0689] 实测值:C:42.17%;H:5.34%;N:9.74%。

[0690] 实施例 28(一般方法 A)

[0691] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶,二甲磺酸盐

[0692]



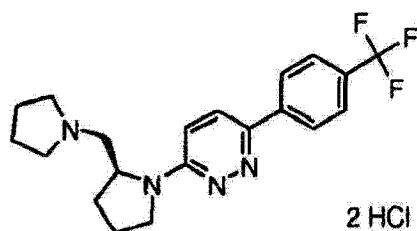
[0693] 从 2-氯-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0694] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.29(d, J = 6.57Hz, 6H), 2.40(s, 6H), 3.07(m, 2H), 3.31(t, J = 12.13Hz, 2H), 3.54(m, J = 11.37, 11.37Hz, 3H), 3.79(s, 3H), 4.81(d, J = 14.15Hz, 2H), 7.03(d, J = 8.59Hz, 2H), 7.61(d, J = 9.10Hz, 2H), 8.75(s, 2H), 9.52(brs, 1H)。

[0695] 实施例 29 (一般方法 A)

[0696] (S)-3-(2-吡咯烷-1-基甲基吡咯烷-1-基)-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪,二盐酸盐

[0697]



[0698] 从 3-氯-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪和 (2S)-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0699] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.20 (m, 8H), 3.31 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 7.91 (m, $J = 8.59\text{Hz}$, 3H), 8.20 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.45 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H)。

[0700] $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4 \cdot 2\text{x HCl} \cdot 3\text{x H}_2\text{O}$ 的微量分析:

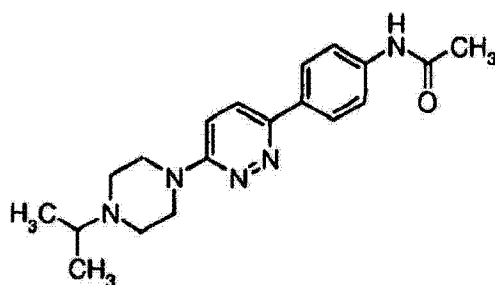
[0701] 计算值:C:47.72%;H:6.21%;N:11.13%;

[0702] 实测值:C:47.95%;H:6.35%;N:10.92%。

[0703] 实施例 30 (一般方法 A)

[0704] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺

[0705]



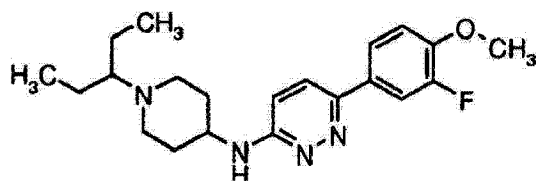
[0706] 从 3-氯-6-(4-乙酰基氨基苯基)哒嗪和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0707] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.20 (m, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 9.10, 5.05\text{Hz}$, 3H), 7.96 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。

[0708] 实施例 31 (一般方法 A)

[0709] [1-(1-乙基丙基)哌啶-4-基]-[6-(3-氟-4-甲氧基苯基)哒嗪-3-基]胺

[0710]



[0711] 从 3-氯-6-(4-甲氧基-3-氟苯基)哒嗪和 4-氨基-1-(1-乙基丙基)哌啶开始,

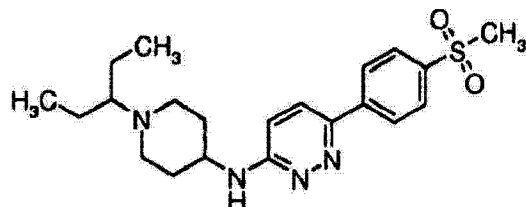
用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0712] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.93 (m, 6H), 1.47 (m, 7H), 2.07 (d, $J = 11.62\text{Hz}$, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 12.13\text{Hz}$, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.90 (d, $J = 9.10\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.68 (m, 3H)。

[0713] 实施例 32 (一般方法 A)

[0714] [1-(1-乙基丙基)哌啶-4-基]-[6-(4-甲磺酰基苯基)哒嗪-3-基]胺

[0715]



[0716] 从 3-氯-6-(4-甲磺酰基苯基)哒嗪和 4-氨基-1-(1-乙基丙基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0717] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.93 (m, 6H), 1.49 (m, 7H), 2.08 (d, $J = 11.62\text{Hz}$, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 12.13\text{Hz}$, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。

[0718] $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ 的微量分析:

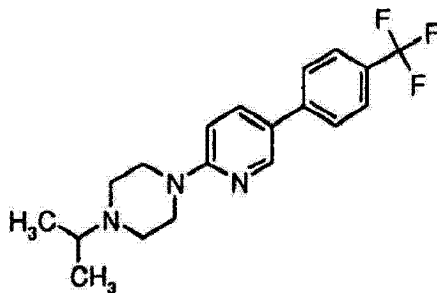
[0719] 计算值:C:62.66%;H:7.51%;N:13.92%;

[0720] 实测值:C:62.38%;H:7.58%;N:13.31%。

[0721] 实施例 33 (一般方法 A)

[0722] 1-异丙基-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪

[0723]



[0724] 从 2-氯-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0725] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.00 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 6H), 2.52 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.84$, 2.78Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H)。

[0726] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3$ 的微量分析:

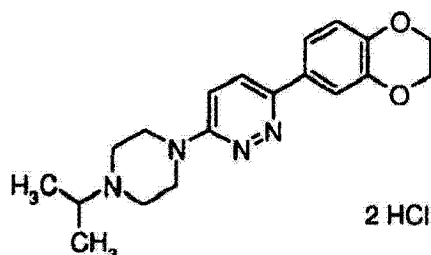
[0727] 计算值:C:65.31%;H:3.35%;N:12.03%;

[0728] 实测值:C:65.08%;H:3.23%;N:12.05%。

[0729] 实施例 34 (一般方法 A)

[0730] 3-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁烯-6-基)-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪,二盐酸盐

[0731]



[0732] 从 3-氯-6-(4-(2,3-二氢苯并[1,4]二噁烯-6-基)-苯基)哒嗪和 1-异丙基-哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0733] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (d, J = 6.57Hz, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.53 (m, J = 12.13Hz, 3H), 3.75 (t, J = 12.38Hz, 2H), 4.32 (s, 4H), 4.60 (d, J = 13.64Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.08Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.95 (d, J = 10.11Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.60Hz, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

[0734] $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 2x HCl 的微量分析:

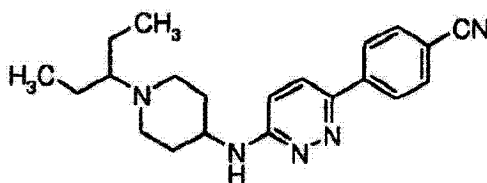
[0735] 计算值:C:55.21%;H:6.34%;N:13.55%;

[0736] 实测值:C:55.25%;H:6.40%;N:13.55%。

[0737] 实施例 35 (一般方法 A)

[0738] 4-{6-[1-(1-乙基丙基)哌啶-4-基氨基]哒嗪-3-基}苯腈

[0739]



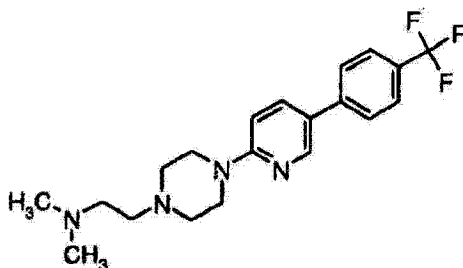
[0740] 从 3-氯-6-(4-氰基苯基)哒嗪和 4-氨基-1-(1-乙基丙基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0741] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (t, J = 7.33Hz, 6H), 1.35 (m, 7H), 1.98 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.36 (t, J = 10.36Hz, 2H), 2.71 (m, J = 12.13Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.60Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.58Hz, 1H), 7.91 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.08Hz, 2H)。

[0742] 实施例 36 (一般方法 A)

[0743] 二甲基-(2-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}乙基)胺

[0744]



[0745] 从 2-氯-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶和 (2-二甲基氨基乙基)-哌嗪开始,

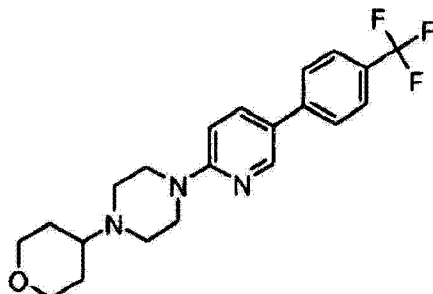
[0746] 用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0747] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 6H), 2.53 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 6.72 (d, $J = 9.10\text{Hz}$, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J = 9.10, 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H)。

[0748] 实施例 37 (一般方法 H)

[0749] 1-(四氢吡喃-4-基)-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪

[0750]



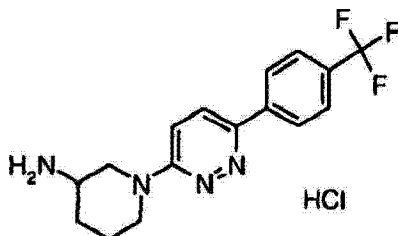
[0751] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和 4-氯-四氢吡喃开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0752] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.63 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (t, $J = 10.86\text{Hz}$, 2H), 3.64 (m, 4H), 4.05 (dd, $J = 11.12, 4.04\text{Hz}$, 2H), 6.73 (d, $J = 9.10\text{Hz}$, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.73 (dd, $J = 9.10, 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H)。

[0753] 实施例 38 (一般方法 A)

[0754] 1-[6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪-3-基]哌啶-3-基胺, 盐酸盐

[0755]



[0756] 在 20mL 微波管内将 3-氯-6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪 (0.2g, 0.77mmol)、3-氨基哌啶二盐酸盐 (0.27g, 1.54mmol) 和碳酸钾 (0.53g, 3.87mmol) 在丙酮 (4mL) 中混合。将反应混合物在微波炉中于 120℃ 加热 2 小时。将反应混合物过滤,并将沉淀物用 MeOH 洗涤。把合并的有机相蒸发。将粗油状物在硅胶柱上纯化 (0.04-0.063 目),用二氯甲烷/MeOH (9:1) 作为洗脱剂。获得 110mg 油状物,将其溶解在 MeOH 中,并用浓 HCl (5mL) 酸化。将混合物蒸发,把残余物溶解在 MeOH (1mL) 中,并在搅拌下加入乙醚 (100mL)。将混合物蒸发,获得了 76mg (25%) 本标题化合物,为黄色固体。

[0757] $\text{Mp} = 97-135^\circ\text{C}$ 。

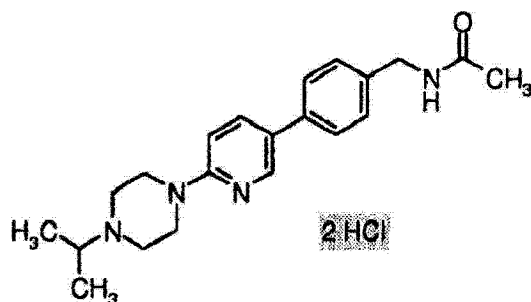
[0758] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.74 (m, 2H) 1.93 (m, 1H) 2.16 (m, 1H) 3.35 (m, 3H) 3.44 (m, 1H) 4.14 (d, d, 1H) 4.45 (d, d, 1H) 4.97 (s, 3H) 7.39 (d, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.78 (s, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.13 (d, 2H)。

[0759] HPLC-MS (方法 G): $M + 1 = 323$; $t_r = 1.117\text{min}$ 。

[0760] 实施例 39 (一般方法 B)

[0761] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}乙酰胺,二盐酸盐

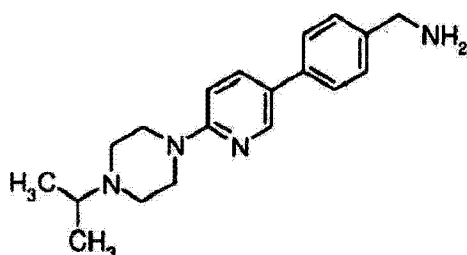
[0762]



[0763] 步骤 1 :

[0764] 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺

[0765]



[0766] 把 LiAlH_4 在 THF (1.1 mL, 1.1 mmol) 中的 1M 溶液和无水 THF (10 mL) 置于氮气下。滴加 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄胺 (306 mg, 1.0 mmol, 如实施例 10 中所描述制备) 在无 THF (5 mL) 中的溶液。然后将反应混合物于室温搅拌 3 小时, 并用 1N NaOH 中止反应。将混合物过滤, 并除去挥发性物质。将残余物用 THF 再度蒸发, 获得了 310 mg (100%) 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺。

[0767] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.63–2.68 (m, 4H), 2.75 (七重峰, 1H), 3.59–3.64 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H)。

[0768] 步骤 2 :

[0769] 将上面的苄基胺 (310 mg, 1.0 mmol)、冰醋酸 (15 mL) 和乙酸酐 (0.2 mL, 2.1 mmol) 的混合物于室温搅拌 2 天。把反应混合物蒸发至干, 并将残余物用乙酸乙酯 (200 mL) 和 2M 碳酸钠 (50 mL) 的混合物搅拌。把各相分离, 并将有机相干燥 (MgSO_4)。将溶剂蒸发, 获得固体残余物, 将其用少量乙腈搅拌。将固体分离并干燥, 获得了 250 mg (71%) 的 N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}乙酰胺。

[0770] $\text{Mp} = 188\text{--}190^\circ\text{C}$ 。

[0771] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.64–2.68 (m, 4H), 2.75 (七重峰, 1H), 3.58–3.66 (m, 4H), 4.46 (d, 2H), 5.83 (brs, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H)。

[0772] 把该游离碱 (250 mg) 溶解在 0.5N 盐酸溶液中。溶解后, 将混合物蒸发, 然后用乙腈再度蒸发。将固体残余物用乙酸乙酯搅拌, 过滤并干燥, 获得了 270 mg (69%) 本标题化合物。

[0773] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 1.89 (s, 3H), 3.05–3.21 (m, 2H), 3.45–3.66 (m, 5H), 4.28 (d, 2H), 4.48–4.59 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.64 (d, 2H),

8.16 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (t, 1H), 11.3 (brs, 1H)。

[0774] $C_{21}H_{28}N_4O$, 2x HCl, 1.5x H_2O 的微量分析:

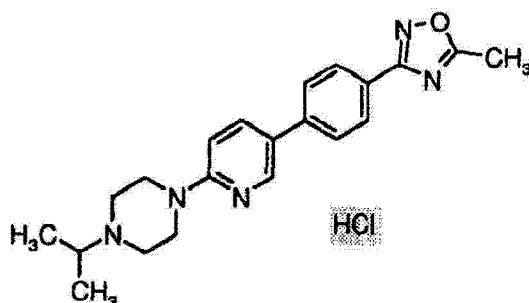
[0775] 计算值: C: 55.75%; H: 7.35%; N: 12.38%;

[0776] 实测值: C: 55.53%; H: 7.38%, N: 12.17%。

[0777] 实施例 40 (一般方法 C)

[0778] 1-异丙基-4-{5-[4-(5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]吡啶-2-基}哌嗪, 盐酸盐

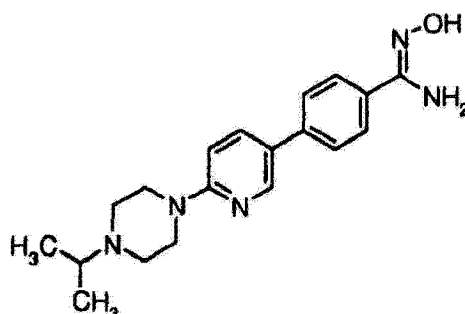
[0779]



[0780] 步骤 1:

[0781] N-羟基-4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄脒

[0782]



[0783] 将 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄脒 (330mg, 1.1mmol, 如实施例 10 中所描述制备)、乙醇 (15mL)、羟基胺盐酸盐 (225mg, 3.2mmol)、碳酸钾 (240mg, 1.7mmol) 和水 (1.5mL) 的混合物于回流温度搅拌过夜。反应混合物冷却室温, 将固体过滤分离并干燥。将固体用水 (10mL) 搅拌以除去无机残余物。把混合物过滤, 并将固体用水和一小部分乙醇洗涤。真空干燥, 获得了 260mg (71%) N-羟基-4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄脒。

[0784] ^1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.00 (d, 6H), 2.50-2.55 (m, 4H), 2.67 (七重峰, 1H), 3.49-3.54 (m, 4H), 5.81 (brs, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[0785] 步骤 2:

[0786] 将上面的 N-羟基苄脒 (260mg, 0.76mmol)、冰醋酸 (10mL) 和乙酸酐 (0.56mL) 于室温搅拌 2 天。然后将反应混合物在回流温度加热 45 分钟。把混合物蒸发, 获得油状残余物, 将其用乙酸乙酯 (100mL) 和 2M 碳酸钠 (25mL) 的混合物搅拌。把各相分离, 并将有机相干燥 ($MgSO_4$)。把溶剂蒸发, 获得残余物, 将其与乙腈一起煮沸。将混合物冷却, 把固体过滤

分离并干燥,获得了 110mg (28%) 1-异丙基-4-{5-[4-(5-甲基[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]吡啶-2-基}哌嗪。

[0787] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.11 (d, 6H), 2.64-2.69 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.75 (七重峰, 1H), 3.63-3.67 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.50 (d, 1H)。

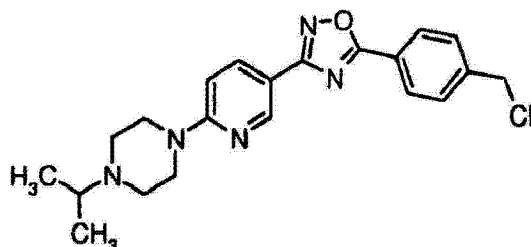
[0788] 把该游离碱 (110mg) 溶解在 0.5N 盐酸溶液中。溶解后,将混合物蒸发,然后用乙腈再度蒸发。将该固体残余物从无水乙醇中再结晶,获得了 120mg (28%) 本标题化合物。

[0789] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.32 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.06-3.23 (m, 2H), 3.40-3.66 (m, 5H), 4.51-4.63 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 11.3 (brs, 1H)。

[0790] 实施例 41 (一般方法 D)

[0791] 1-(5-(5-(4-氯甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-4-异丙基哌嗪

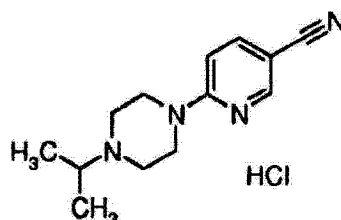
[0792]



[0793] 步骤 1:

[0794] 6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟腈, 盐酸盐

[0795]



[0796] 将 2-氯吡啶-5-甲腈 (5.0g, 36.1mmol)、DMSO (10mL) 和 1-异丙基哌嗪 (10.7mL, 75.8mmol) 在氮气下搅拌,并在油浴中于 100℃ 加热 3 小时。把反应混合物冷却,然后倒入冷水 (500mL) 中。将固体过滤分离,用水洗涤并干燥,获得 6.8g (82%) of 6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟腈。

[0797] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (d, 6H), 2.59-2.64 (m, 4H), 2.75 (七重峰, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H)。

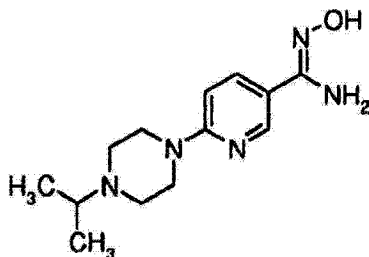
[0798] 把该游离碱 (500mg) 溶解在甲醇 (50mL) 中,并加入 1N 盐酸溶液 (3mL)。将混合物蒸发,然后用乙醇再度蒸发。将固体残余物用 2-丙醇搅拌,过滤并干燥,获得了 570mg (98%) 6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟腈,盐酸盐。

[0799] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.30 (d, 6H), 2.97-3.12 (m, 2H), 3.41-3.61 (m, 5H), 4.52-4.63 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.5 (brs, 1H)。

[0800] 步骤 2:

[0801] N-羟基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟脒

[0802]



[0803] 将 6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟腈 (2.3g, 10mmol)、乙醇 (25mL)、羟基胺盐酸盐 (2.1g, 30mmol)、碳酸钾 (2.2g, 16mmol) 和水 (5mL) 的混合物于室温搅拌 30 分钟, 然后于回流温度搅拌 3 小时。把反应混合物于室温放置 2 天, 然后过滤分离形成的固体。把固体干燥, 与乙醇 (200mL) 煮沸, 并趁热过滤以除去无机杂质。把滤液蒸发, 获得了 2.0g (76%) of N-羟基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟脒。

[0804] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98 (d, 6H), 2.67 (七重峰, 1H), 3.31-3.51 (m, 8H), 5.74 (brs, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.4 (brs, 1H)。

[0805] 步骤 3:

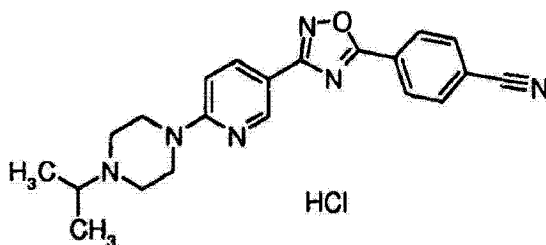
[0806] 把上面的 N-羟基烟脒 (263mg, 1.0mmol) 溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 中, 并加入 4-氯甲基苯甲酰基氯 (190mg, 1.0mmol)。将反应于室温搅拌 1 小时, 然后于 105°C 加热 2 小时。把混合物冷却至室温, 然后过滤。将固体用乙酸乙酯洗涤并干燥。获得 280mg (65%) of 1-(5-(5-(4-氯甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-4-异丙基哌嗪, 盐酸盐。将该盐酸盐 (400mg) 用水 (30mL) 搅拌, 并加入碳酸钾至碱性反应为止。用几份乙酸乙酯 (总计 100mL) 萃取该混合物。把合并的有机萃取液干燥并蒸发, 获得了 300mg 1-(5-(5-(4-氯甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-4-异丙基哌嗪。

[0807] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, 6H), 2.59-2.67 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.95 (d, 1H)。

[0808] 实施例 42 (一般方法 D)

[0809] 4-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基][1,2,4]噁二唑-5-基}苯腈, 盐酸盐

[0810]



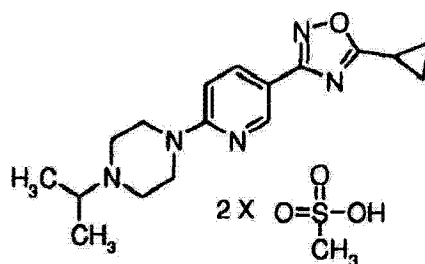
[0811] 从 N-羟基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟脒和 4-氰基苯甲酰基氯开始, 用类似于实施例 41 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0812] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.50 (d, 6H), 2.86-3.03 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.49-4.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.33 (d, 2H), 8.96 (d, 1H), 12.9 (brs, 1H)。

[0813] 实施例 43(一般方法 D)

[0814] 1-[5-(5-环丙基[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-2-基]-4-异丙基哌嗪,二甲磺酸盐

[0815]



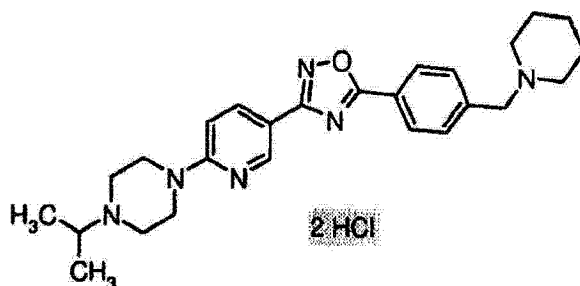
[0816] 从 N-羟基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)烟肼和环丙基羰基氯开始,用类似于实施例 42 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0817] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.32 (m, 4H), 1.45 (d, 6H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.54-3.69 (m, 3H), 4.02-4.16 (m, 2H), 4.59-4.70 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.9 (brs, 1H)。

[0818] 实施例 44(一般方法 E)

[0819] 1-异丙基-4-{5-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基]吡啶-2-基}哌嗪,二盐酸盐

[0820]



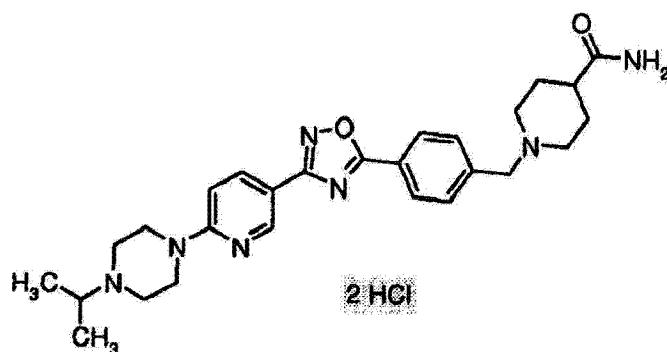
[0821] 将 1-(5-(5-(4-氯甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-4-异丙基哌嗪,盐酸盐 (280mg, 0.65mmol, 如实施例 41 中所描述制备)、96%乙醇 (20mL) 和哌啶 (0.2mL, 2.1mmol) 于回流温度加热 4 小时。将混合物蒸发,获得固体残余物,将其通过硅胶柱色谱法纯化 (75g, Kieselgel 60, 0.040-0.63 目),用二氯甲烷和甲醇 (7 : 3) 的混合物洗脱。收集适当级分,获得了 310mg (100%) 1-异丙基-4-{5-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基]吡啶-2-基}哌嗪。把该游离碱 (310mg) 溶解在乙醇 (20mL) 中,并加入 1N 盐酸溶液 (1.5mL)。溶解后,将混合物蒸发,并将残余物从乙醇中再结晶,获得了 240mg (67%) 本标题化合物。

[0822] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 1.42 (d, 6H), 1.61-1.94 (m, 6H), 3.12-3.50 (m, 8H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.82-4.05 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.64 (s, 1H)。

[0823] 实施例 45(一般方法 E)

[0824] 1-(4-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基][1,2,4]噁二唑-5-基}苄基)哌啶-4-甲酸酰胺,二盐酸盐

[0825]



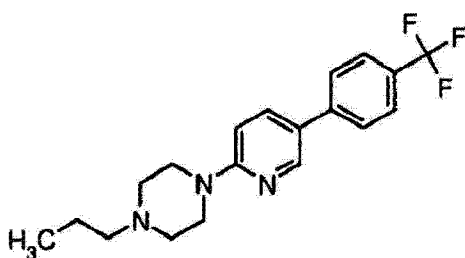
[0826] 从 1-(5-(5-(4-氯甲基苯基)[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和异哌啶甲酰胺 (isonipecotamide) 开始,用类似于实施例 44 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0827] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (d, 6H), 1.85-1.97 (m, 3H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.87-3.24 (m, 4H), 3.29-3.62 (m, 6H), 4.36-4.48 (m, 2H), 4.53-4.65 (m, 2H), 6.88-7.04 (2xbrs, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38-7.52 (2xbrs, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.19-8.28 (m, 3H), 8.84 (s, 1H), 11.0 (brs, 1H), 11.3 (brs, 1H)。

[0828] 实施例 46 (一般方法 F)

[0829] 1-丙-1-基-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪

[0830]



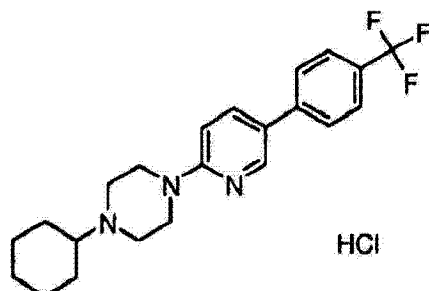
[0831] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和丙醛开始,用类似于实施例 213 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0832] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 9.10\text{Hz}$, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J = 9.10, 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H)。

[0833] 实施例 47 (一般方法 F)

[0834] 1-环己基-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪, 盐酸盐

[0835]



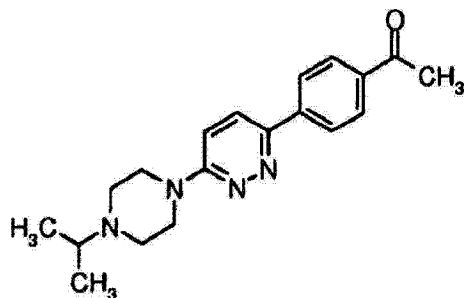
[0836] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和环己酮开始,用类似于实施例 213 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0837] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 3.59 (m, 4H), 4.53 (d, 2H), 7.25 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 11.47 (brs, 1H)。

[0838] 实施例 48 (一般方法 G)

[0839] 1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酮

[0840]



[0841] 向 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苄腈 (0.36g, 1.17mmol, 通过类似于实施例 1 中描述的方法制备) 在无水 THF (5mL) 中的悬浮液中加入在甲苯/THF 中的 1.4M 甲基溴化镁溶液。反应混合物于室温搅拌 24 小时, 加入 1M 盐酸 (7mL), 并将该溶液搅拌 1 小时。通过加入过量 NaHCO_3 溶液使混合物呈碱性, 并用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸镁干燥, 除去溶剂, 并将固体从乙醇中再结晶, 获得了本标题化合物, 163mg (43%)。

[0842] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 6H), 2.57 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 8.04 (m, $J = 9.10, 9.10\text{Hz}$, 3H), 8.19 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H)。

[0843] $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 的微量分析:

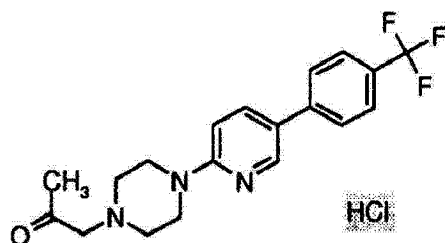
[0844] 计算值: C: 70.34%; H: 7.46%; N: 17.27%;

[0845] 实测值: C: 70.07%; H: 7.37%; N: 17.18%。

[0846] 实施例 49 (一般方法 H)

[0847] 1-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}丙-2-酮, 盐酸盐

[0848]



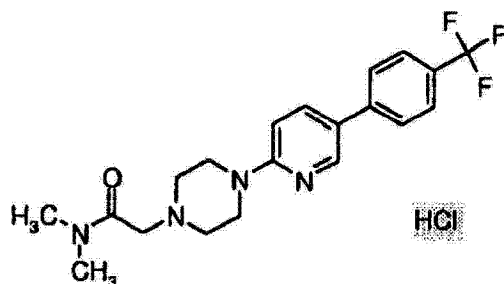
[0849] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和氯丙酮开始, 用类似于实施例 55 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0850] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 2.29 (s, 3H), 3.79 (m, 8H), 4.49 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.50 (dd, $J = 9.35, 2.27\text{Hz}$, 1H)。

[0851] 实施例 50 (一般方法 H)

[0852] N, N-二甲基-2-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}乙酰胺, 盐酸盐

[0853]



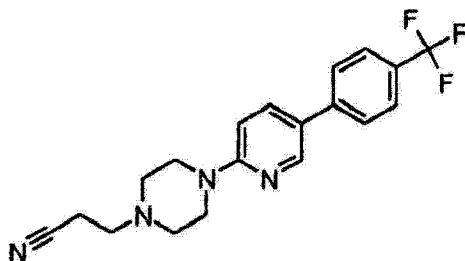
[0854] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺开始,用类似于实施例 55 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0855] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.95 (m, 6H), 3.45 (m, 6H), 4.48 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.10Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.08Hz, 2H), 8.16 (dd, J = 9.09, 2.53Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.02Hz, 1H), 10.37 (brs, 1H)。

[0856] 实施例 51 (一般方法 H)

[0857] 3-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}丙腈

[0858]



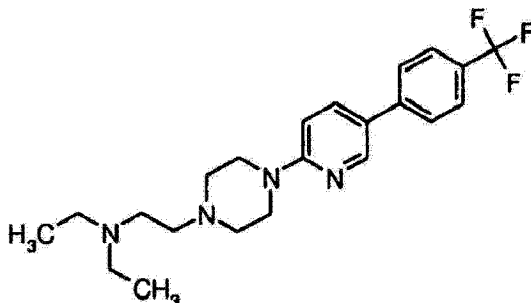
[0859] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和 3-溴丙腈开始,用类似于实施例 55 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0860] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.54 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.57Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.32Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.53Hz, 1H)。

[0861] 实施例 52 (一般方法 H)

[0862] 二乙基-(2-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}乙基)胺

[0863]



[0864] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和 2-二乙基氨基乙基氯开始,用类似于实施例 55 中描述的方法,制得本标题化合物。

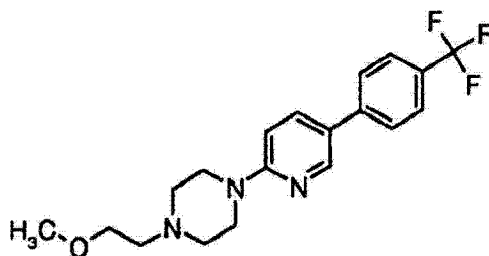
[0865] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, J = 7.07Hz, 6H), 2.61 (m, 12H), 3.63 (m, 4H), 6.73 (d, J = 9.10Hz, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, J = 9.10, 2.53Hz, 1H), 8.46 (d, J =

2. 53Hz, 1H)。

[0866] 实施例 53 (一般方法 H)

[0867] 1-(2-甲氧基乙基)-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪

[0868]



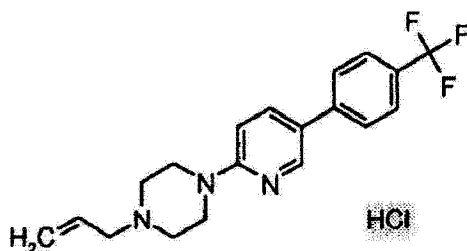
[0869] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和 2-甲氧基乙基溴开始,用类似于实施例 55 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0870] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.65 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.56\text{Hz}$, 2H), 3.66 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.72 (dd, $J = 8.59, 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H)。

[0871] 实施例 54 (一般方法 H)

[0872] 1-烯丙基-4-[5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪, 盐酸盐

[0873]



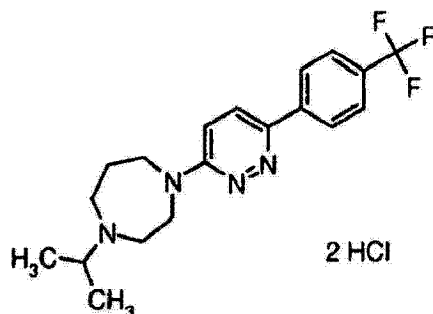
[0874] 从 4-(5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-基)哌嗪和烯丙基碘开始,用类似于实施例 55 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0875] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.08 (d, $J = 9.10\text{Hz}$, 2H), 3.80 (d, $J = 3.54\text{Hz}$, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.55 (d, $J = 14.15\text{Hz}$, 2H), 5.54 (m, 2H), 6.06 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.19 (dd, $J = 9.10, 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 11.77 (brs, 1H)。

[0876] 实施例 55 (一般方法 H)

[0877] 1-异丙基-4-[6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪-3-基]-[1,4]二氮杂环庚烷, 二盐酸盐

[0878]



[0879] 把 4-[6-(4-三氟甲基苯基)哒嗪-3-基]-[1,4]二氮杂环庚烷、二盐酸盐 (0.028g, 0.071mmol) 悬在 THF (4mL) 中, 并加入三乙基胺 (0.022g, 0.21mmol)。加入氢化钠 (0.0085g, 0.35mmol), 并将反应混合物于室温搅拌 20 分钟。加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 和 2-氯丙烷 (0.056g, 0.71mmol), 并将反应混合物在微波炉中于 160℃ 加热 30 分钟, 并且于 180℃ 加热 30 分钟。将反应混合物在硅胶柱上纯化 (0.04-0.063 目), 用二氯甲烷/MeOH (9 : 1) 为洗脱剂。获得含有几种组分的油状物, 将其使用方法 B 通过制备 HPLC 进一步纯化。获得了 9mg 油状物, 将其溶解在 MeOH 中。加入 HCl 在乙醚中的混合物, 获得了 6.5mg (21%) 本标题化合物, 为油状二盐酸盐。

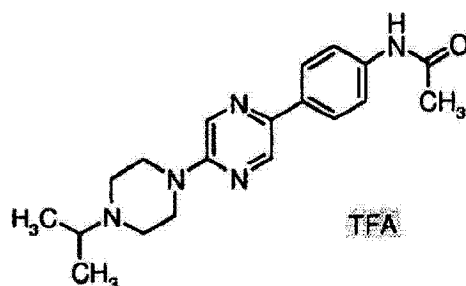
[0880] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.38 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 6H), 2.23-2.46 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 2H), 3.53-3.85 (m, 4H), 3.88-4.15 (m, 2H), 4.26-4.55 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.05-8.28 (m, 3H)

[0881] LC-MS (方法 G) : $M+1 = 365$; $t_r = 1.178\text{min}$.

[0882] 实施例 56 (一般方法 I)

[0883] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]乙酰胺, 三氟乙酸盐

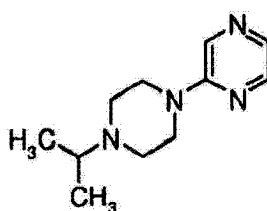
[0884]



[0885] 步骤 1 :

[0886] 4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基 :

[0887]



[0888] 在 20mL 微波管内把氯吡嗪 (2.3g, 20mmol) 和三乙胺 (3g, 30mmol) 在丙酮 (8mL) 中混合。加入 1-异丙基哌嗪 (2.8g, 22mmol), 并将反应混合物在微波炉中于 120℃ 加热 3300 秒钟。把反应混合物蒸发, 并将残余物在硅胶柱上进行纯化, 用二氯甲烷/MeOH (9 : 1) 为洗脱剂。产率 : 1.64g 固体 4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基。

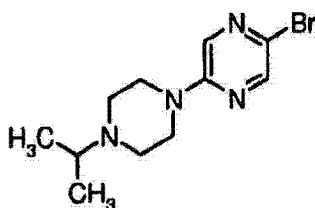
[0889] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 6H) 2.61-2.65 (m, 4H) 2.68-2.77 (m, 1H) 3.58-3.62 (m, $J = 4.55\text{Hz}$, 4H) 7.70-7.91 (m, 1H) 8.03-8.08 (m, 1H) 8.13 (s, 6H)。

[0890] ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3) δ 18.82, 45.16, 48.66, 54.94, 77.17, 77.48, 77.80, 131.30, 133.10, 142.00, 155.30。

[0891] 步骤 2 :

[0892] 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基:

[0893]



[0894] 把4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基(1.0g, 4.8mmol)溶解在二氯甲烷(30mL)中,将溶液放置在冰浴中,并按照文献(Tetrahedron44, 10, 1988, 2977-2984)描述的方法以非常低的产率进行溴化。于0℃缓慢加入N-溴琥珀酰亚胺(3.45g, 19.4mmol),然后于室温放置过夜。没有观察到反应。用8小时再加入3.45g N-溴琥珀酰亚胺,然后将反应混合物于室温放置2天。加入浓Na₂CO₃水溶液,并将混合物用二氯甲烷(3x75mL)萃取。将合并的有机萃取液干燥(MgSO₄),过滤并蒸发。将油状残余物在硅胶柱上进行纯化,用二氯甲烷/MeOH(9:1)作为洗脱剂。产率:196mg(28%) of 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基,为油状物。

[0895] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.09(d, J = 6.57Hz, 6H) 2.55-2.67(m, 4H) 2.72-2.83(m, 1H) 3.44-3.65(m, 4H) 7.87(s, 1H) 8.12(s, 1H)。

[0896] ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ 18.71, 30.05, 45.19, 48.39, 48.68, 54.92, 126.04, 130.51, 144.16, 154.31。

[0897] 步骤3:

[0898] 在氮气下,在20mL微波管内将5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基(0.196g, 0.68mmol), 4-乙酰氨基苯基硼酸(0.123g, 0.69mmol)、二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.015g, 0.021mmol)和Na₂CO₃(0.168g, 1.37mmol, 溶解在2mL H₂O中)在乙腈(16mL)中混合。将反应混合物在微波管中于150℃加热400秒钟。通过LC-MS观察到反应混合物的脱溴。将反应混合物蒸发,并把残余物再溶解在二氯甲烷和H₂O的混合物中。把各相分离,并用二氯甲烷(3x50mL)萃取水相。将合并的有机萃取液蒸发,把残余物溶解在MeOH中,并按照制备HPLC方法B进行纯化。获得了49mg(15%)本标题化合物,为三氟乙酸盐。

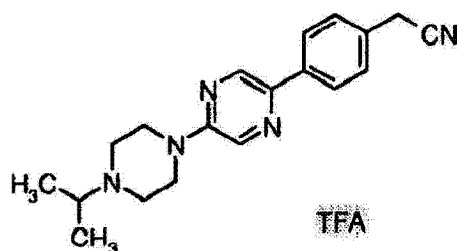
[0899] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.30(d, J = 6.57Hz, 6H) 2.03-2.11(m, 3H) 3.09-3.20(m, 2H) 3.23-3.34(m, 2H) 3.56-3.66(m, 5H) 4.55(d, J = 11.62Hz, 2H) 7.69(d, J = 8.59Hz, 2H) 7.94(d, J = 8.59Hz, 2H) 8.49(s, 1H) 8.71(s, 1H) 10.13(brs, 2H)。

[0900] ¹³C NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 16.78, 24.38, 42.00, 47.27, 57.62, 119.49, 125.98, 131.08, 131.36, 138.06, 139.79, 141.19, 152.67, 168.76。

[0901] 实施例57(一般方法I)

[0902] [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]乙腈,三氟乙酸盐

[0903]



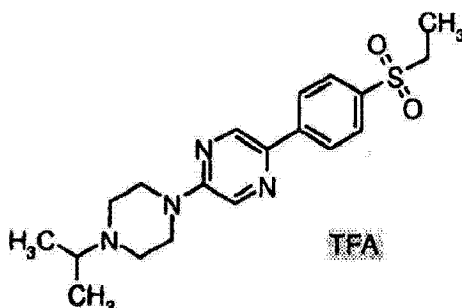
[0904] 在氮气下,在5mL微波管内将4-氰基甲基苯基硼酸(0.137g,0.85mmol)、5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基(0.242g,0.85mmol)、二(三苯基膦)氯化钯(0.035g,0.080mmol)和1N Na₂CO₃在H₂O(1.7mL)中的溶液在乙腈(2mL)中混合。将反应混合物在微波管中于120℃加热600秒钟。将反应混合物蒸发,并把残余物溶解在H₂O和二氯甲烷的混合物中。把各相分离,并用二氯甲烷(3x25mL)萃取水相。把合并的有机萃取液合并,并加入三氟乙酸。将挥发性物蒸发,把残余物溶解在MeOH中,并按照制备HPLC方法B进行纯化,获得了35mg(10%)本标题化合物。

[0905] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.40(d, J = 6.57Hz, 6H) 2.92-3.03(m, 2H) 3.54-3.65(m, 5H) 3.81(s, 2H) 4.48(d, J = 13.64Hz, 2H) 7.42(d, J = 8.08Hz, 2H) 7.91(d, J = 8.08Hz, 2H) 8.24(s, 1H) 8.55(s, 1H) 12.43-13.00(m, 1H)。 ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ 16.96, 23.78, 42.43, 47.56, 58.32, 118.13, 126.86, 128.92, 130.44, 130.50, 136.78, 139.24, 142.57, 152.99.

[0906] 实施例58(一般方法I)

[0907] 5-(4-乙磺酰基苯基)-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基,三氟乙酸盐

[0908]



[0909] 在氮气下,在5mL微波管内将4-乙磺酰基苯基硼酸(0.182g,0.85mmol)、5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基(0.242g,0.85mmol)、二(三苯基膦)氯化钯(0.035g,0.080mmol)和1N Na₂CO₃在H₂O(1.7mL)中的溶液在乙腈(2mL)中混合。将反应混合物在微波管中于120℃加热400秒钟。将反应混合物蒸发,并把残余物溶解在H₂O和二氯甲烷的混合物中。把各相分离,并用二氯甲烷(3x25mL)萃取水相。

[0910] 把合并的有机萃取液合并,并加入三氟乙酸。将挥发性物蒸发,把残余物溶解在MeOH中,并按照制备HPLC方法B进行纯化,获得了60mg(12%)本标题化合物。

[0911] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.24(t, J = 7.33Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.57Hz, 6H), 3.20(q, J = 7.58Hz, 2H), 3.28-3.39(m, 4H), 3.56-3.68(m, 3H), 4.60-4.79(m, 2H), 4.86(brs, 6H), 7.96(d, J = 8.59Hz, 2H), 8.20(d, 2H), 8.44(s, 1H), 8.76(s, 1H)。

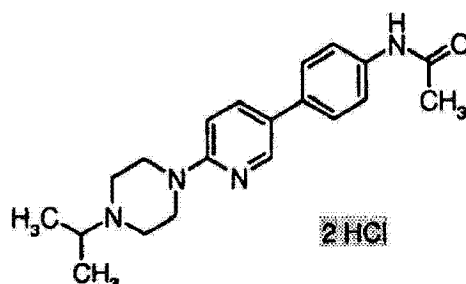
[0912] ¹³C NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.04, 17.47, 43.47, 51.67, 60.46, 127.68, 130.30,

132.37, 139.42, 141.14, 141.74, 143.74, 155.02.

[0913] 实施例 59 (一般方法 I)

[0914] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺, 二盐酸盐

[0915]



[0916] 从 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和 4-乙酰氨基苯基硼酸开始,

[0917] 用类似于实施例 56 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0918] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (brs, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)。

[0919] $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$, 2x HCl, 1.5x H_2O 的微量分析:

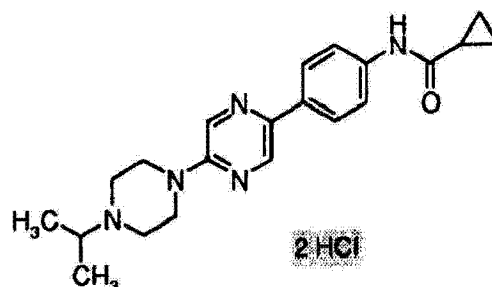
[0920] 计算值: C: 54.80%; H: 7.13%; N: 12.78%;

[0921] 实测值: C: 54.55%; H: 6.84%, N: 12.42%。

[0922] 实施例 60 (一般方法 L)

[0923] 环丙烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]酰胺, 二盐酸盐

[0924]



[0925] 从 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基胺和环丙烷甲酸开始, 用类似于实施例 176 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[0926] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (brs, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.55-3.44 (m, 5H), 3.15-3.04 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.32 (d, 6H), 0.83-0.75 (m, 4H)。

[0927] $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$, 2x HCl, 2.25x H_2O 的微量分析:

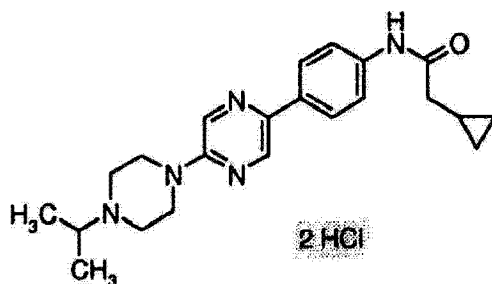
[0928] 计算值: C: 52.67%; H: 7.05%; N: 14.62%;

[0929] 实测值: C: 52.79%; H: 7.00%, N: 14.53%。

[0930] 实施例 61 (一般方法 L)

[0931] 2-环丙基-N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]乙酰胺, 二盐酸盐

[0932]



[0933] 从 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶基-5'-基)苯基胺和环丙基乙酸开始,用类似于实施例 176 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0934] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (brs, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.52-3.42 (m, 5H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.50-0.44 (m, 2H), 0.22-0.17 (m, 2H)。

[0935] $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 2x HCl, 0.75x H_2O 的微量分析:

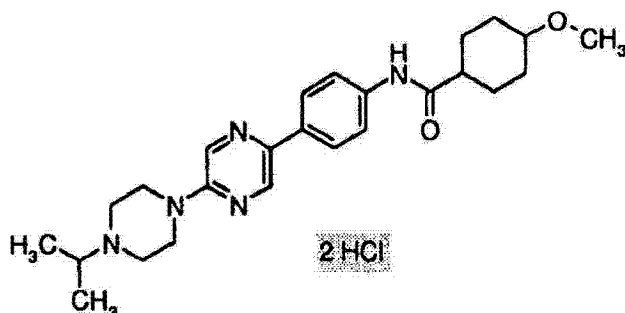
[0936] 计算值:C:56.71%;H:7.03%;N:15.05%;

[0937] 实测值:C:56.51%;H:6.73%;N:14.82%。

[0938] 实施例 62(一般方法 L)

[0939] 4-甲氧基环己烷甲酸[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶基-5'-基)苯基]酰胺,二盐酸盐

[0940]



[0941] 从 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶基-5'-基)苯基胺和 4-甲氧基环己烷甲酸开始,用类似于实施例 176 中描述的方法,制得本标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (brs, 1H), 10.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.55-3.38 (m, 5H), 3.25+3.22 (2x s, 3H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 1H), 2.11-1.06 (m, 14H)。

[0942] $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 2x HCl, 1.25x H_2O 的微量分析:

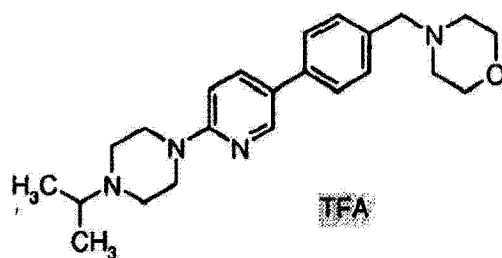
[0943] 计算值:C:56.33%;H:7.47%;N:13.14%;

[0944] 实测值:C:56.27%;H:7.38%;N:12.61%。

[0945] 实施例 63(一般方法 K)

[0946] 4-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}吗啉,三氟乙酸盐

[0947]



[0948] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和吗啉开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

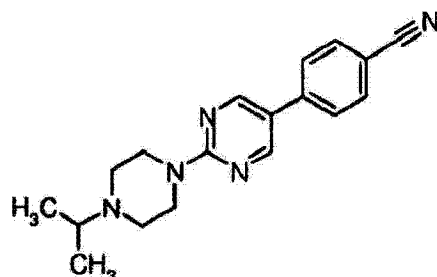
[0949] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.29 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.36-4.32 (m, 4H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 7H), 3.37-3.12 (m, 6H), 1.28 (d, 6H)。

[0950] HPLC (方法 D): $t_r = 2.45\text{min}$ (97%)。

[0951] 实施例 64 (一般方法 A)

[0952] 4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄腈

[0953]



[0954] 从 1-异丙基哌嗪和 4-(2-氯-嘧啶-5-基)苄腈开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0955] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.34 (brs, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.92 (s, 4H), 4.81 (d, 2H), 3.63-3.43 (m, 5H), 3.12-3.01 (m, 2H), 1.31 (d, 6H)。

[0956] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5$, 2x HCl, 0.75x H_2O 的微量分析:

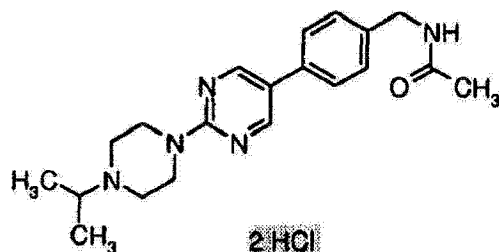
[0957] 计算值: C: 54.90%; H: 6.27%; N: 17.78%;

[0958] 实测值: C: 55.23%; H: 6.45%, N: 17.54%。

[0959] 实施例 65

[0960] N-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙酰胺,二盐酸盐

[0961]



[0962] 从 4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄腈开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

[0963] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 5.06 (d, 2H),

4. 47 (s, 2H), 4. 15-4. 01 (m, 2H), 3. 65-3. 52 (m, 3H), 3. 32-3. 19 (m, 2H), 2. 13 (s, 3H), 1. 48 (d, 6H)。

[0964] HPLC (方法 A): $t_r = 6.66\text{min}$ (100%)。

[0965] $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$, 2x HCl, 4x H_2O 的微量分析:

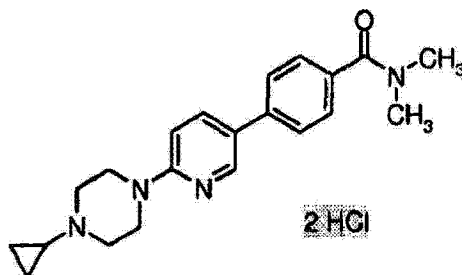
[0966] 计算值: C: 48. 19%; H: 7. 48%; N: 14. 05%;

[0967] 实测值: C: 48. 19%; H: 7. 03%, N: 13. 66%。

[0968] 实施例 66 (一般方法 I)

[0969] 4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 二盐酸盐

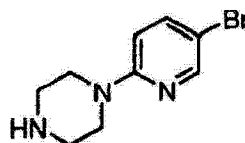
[0970]



[0971] 步骤 1:

[0972] 1-(5-溴吡啶-2-基)-哌嗪

[0973]



[0974] 将哌嗪 (107g, 1. 24mol) 和 2-氯-5-溴吡啶 (30g, 156mmol) 在甲苯 (150mL) 中的混合物于 130℃ 加热 2 小时。把反应混合物冷却至室温,

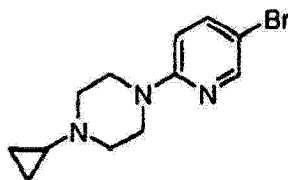
[0975] 并加入甲苯 (400mL) 和水 (200mL)。把有机相分离, 并将水相用甲苯 (100mL) 萃取一次。将合并的有机相用水 (150mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并在真空中蒸发至干, 获得了 30. 1g (80%) 1-(5-溴吡啶-2-基)-哌嗪。

[0976] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8. 19 (d, 1H), 7. 52 (dd, 1H), 6. 54 (d, 1H), 3. 47 (m, 4H), 2. 97 (m, 4H), 1. 77 (宽的 s, 1H)

[0977] 步骤 2:

[0978] 1-(5-溴吡啶-2-基)-4-环丙基哌嗪:

[0979]



[0980] 把 [(1-乙氧基-环丙基)氧基]三甲基硅烷 (26mL, 129. 3mmol) 加到 1-(5-溴吡啶-2-基)-哌嗪 (15g, 62. 0mmol) 在 THF (120mL) 中的溶液内。把水 (24mL)、乙酸 (11mL) 和 1M NaCNBH_3 在 THF (90mL, 90mmol) 中的混合物加到反应混合物中, 然后将其在回流温度加热 3 小时。把所得溶液冷却至室温, 并在真空中蒸发至干。把残余物溶解在二氯甲烷 (200mL)

和水 (50mL) 的混合物中, 并加入 4N 氢氧化钠 (20mL) 至 pH8-9。把有机相分离, 并将水相进一步用二氯甲烷 (100mL) 萃取。把合并的有机相真空蒸发至干, 并将残余物在硅胶柱上进行纯化 (梯度: 5% 乙酸乙酯在庚烷中的混合物 - 100% 乙酸乙酯, 时间 40min.)。获得了 13.1g (75%) 1-(5-溴吡啶-2-基)-4-环丙基哌嗪。

[0981] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.47 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 0.48 (m, 4H)。

[0982] 步骤 3:

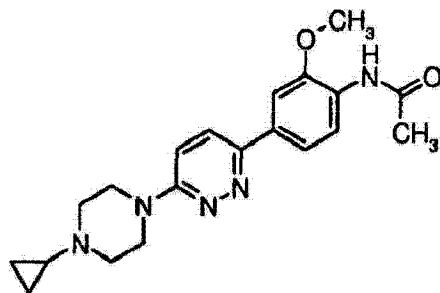
[0983] 将 1-(5-溴吡啶-2-基)-4-环丙基哌嗪 (2.5g, 8.86mmol)、4-(N,N-二甲基氨基羰基)-苯基硼酸 (2.5g, 13.0mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (300mg, 0.26mmol) 和无水碳酸钠 (2.0g, 18.9mmol) 的混合物用氮气吹扫。加入 1,2-二甲氧基乙烷 (30mL) 和水 (7mL), 并将反应混合物于 80℃ 加热 1.5 小时, 并在冷却至 0-5℃ 后过滤。将晶体用水 (20mL) 洗涤, 干燥, 然后溶解在丙酮 (130mL) 中。加入 HCl_g 在甲醇中的混合物, 获得了 1.41g (37%) 4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 二盐酸盐。

[0984] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (brs, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.53 (brs, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (brs, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.82 (m, 2H)。

[0985] 实施例 67 (一般方法 I)

[0986] N-{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-甲氧基苯基}乙酰胺

[0987]



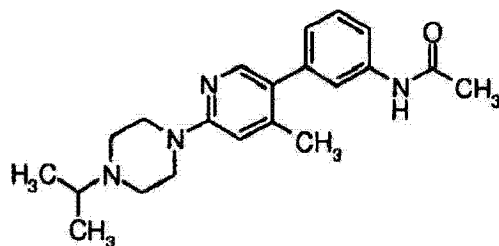
[0988] 由 3-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-吡啶 (4.6g, 19.3mmol)、1M 碳酸钠溶液 (50mL, 100, 5mmol)、乙腈 (50mL)、二(三苯基膦)二氯化钯 (0.68g, 0.96mmol) 和 N-[2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]乙酰胺 (6.73g, 23.1mmol) 制得本标题化合物, 产率 3.39g (40%)。

[0989] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 0.49 (m, 4H)。

[0990] 实施例 68 (一般方法 I)

[0991] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

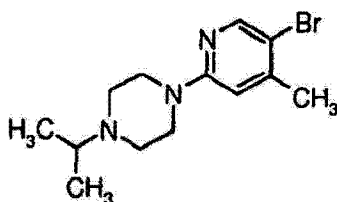
[0992]



[0993] 步骤 1 :

[0994] 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪

[0995]



[0996] 向 2,5-二溴-4-甲基-吡啶 (5.0g, 20mmol) 和异丙基-哌嗪 (25.6g, 200mmol) 的溶液内加入吡啶 (2.06g, 206mmol)。将反应混合物在氮气下回流 5 小时。加入盐水, 并将反应混合物用 EtOAc 萃取。有机萃取液用盐水和 0.5N 盐酸洗涤。用 Na₂CO₃ 使酸性层呈碱性至 pH8, 然后用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 获得了 5.4g (90%) 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪。

[0997] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.50 (t, 4H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.61 (t, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.08 (d, 6H)。

[0998] 步骤 2 :

[0999] 向 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪 (0.59g, 2mmol) 在 1,4-二噁烷 (12mL) 和水 (3mL) 的溶液内加入 3-乙酰基氨基-苯基硼酸 (430mg, 2.4mmol)、Pd(PPh₃)₄ (231mg, 0.2mmol) 和 TEA (404mg, 4mmol)。将所得混合物脱气, 并在氮气下于 100℃ 加热 4 小时。用 EtOAc 和水稀释该混合物。把有机层分离, 并用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化, 用 CH₂Cl₂/MeOH (100 : 1) 洗脱。获得了 138mg (15%) 本标题化合物。

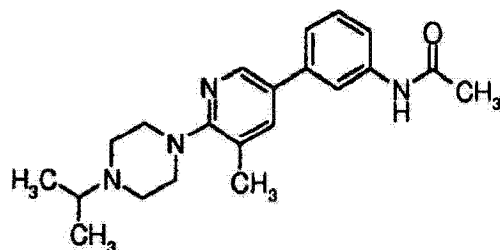
[1000] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.50-7.29 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.59 (t, 4H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.66 (t, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.10 (d, 6H)。

[1001] HPLC (方法 D) : t_r = 3.90min (96%)。

[1002] 实施例 69 (一般方法 I)

[1003] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]苯基}乙酰胺

[1004]



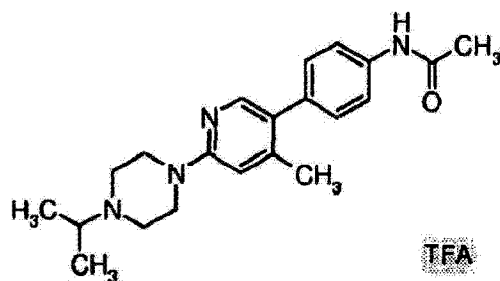
[1005] 从 1-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和 3-乙酰基氨基-苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.46(d, 2H), 7.35(t, 1H), 3.32(t, 4H), 2.92-2.75(m, 5H), 2.30(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.14(d, 6H)。

[1006] HPLC(方法 D): $t_r = 4.49\text{min}$ (97%)。

[1007] 实施例 70(一般方法 I)

[1008] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,三氟乙酸盐

[1009]



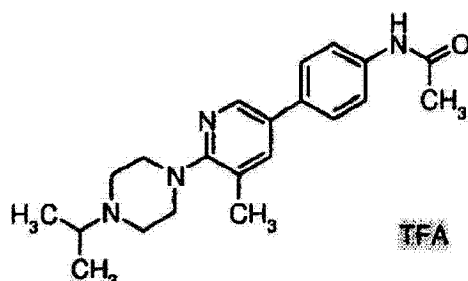
[1010] 从 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和 4-乙酰基氨基-苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.91(s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.18(s, 1H), 4.75-3.35(m, 9H), 2.35(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.41(d, 6H)。

[1011] HPLC(方法 D): $t_r = 2.93\text{min}$ (98%)。

[1012] 实施例 71(一般方法 I)

[1013] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,三氟乙酸盐

[1014]



[1015] 从 1-(5-溴-3-甲基-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和 4-乙酰基氨基-苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1016] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.37(d, 1H), 8.06(s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.58(d, 2H), 3.99-3.71(m, 2H), 3.62-3.55(m, 3H), 3.52-3.31(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.42(d,

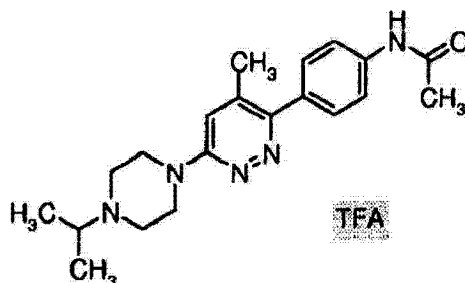
6H)。

[1017] HPLC(方法E): $t_r = 3.53\text{min}$ (98%)。

[1018] 实施例 72(一般方法 I)

[1019] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺,三氟乙酸盐

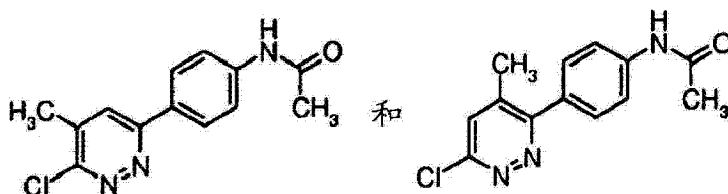
[1020]



[1021] 步骤 1:

[1022] N-[4-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺和 N-[4-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺

[1023]



[1024] 将 4-乙酰氨基苯基硼酸 (2.7g, 15mmol)、3,6-二氯-4-甲基-哒嗪 (1.6g, 10mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.2g, 1mmol) 在 DMF (58mL, 脱气的) 中的溶液于室温搅拌 1 小时。然后加入碳酸钠 (3.9g 在 15mL 水中的溶液, 脱气的), 并将混合物在搅拌下于 80℃ 加热过夜。将混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。残余物用 EtOAc (30mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 获得了粗产物, 将其用硅胶柱色谱法进行纯化 (EtOAc/石油醚 = 1:1)。获得了 1g (39%) N-[4-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺和 N-[4-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺的混合物, 将其直接用于下一步骤。

[1025] 步骤 2:

[1026] 将上一步骤获得的异构体 (0.85g, 3.2mmol) 和 1-异丙基-哌嗪 (2.1g, 16mmol) 的混合物于 200℃ 在氮气下加热 1 小时。该混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷 (15mL) 稀释。将混合物用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 获得了粗产物, 将其用制备 HPLC 方法 F 纯化, 获得了 261mg (8%) N-{4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺和 74mg (2%) N-{4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-5-甲基-哒嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺, 为 TFA 盐。

[1027] N-{4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺:

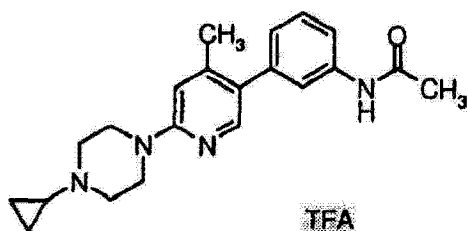
[1028] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.70-3.30 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)。

[1029] HPLC(方法D): $t_r = 2.88\text{min}$ (99%)。

[1030] 实施例 73(一般方法 I)

[1031] N-{3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,三氟乙酸盐

[1032]



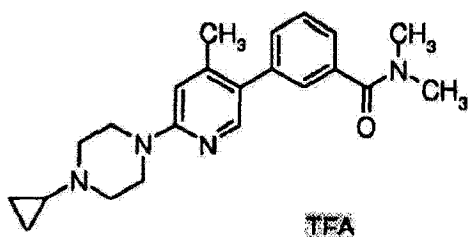
[1033] 从1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-环丙基-哌嗪和3-乙酰基氨基-苯基硼酸开始,用类似于实施例68中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.92(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.53-7.40(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.10-7.05(m, 1H), 4.05-3.92(m, 4H), 3.68-3.58(m, 4H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.15-0.95(m, 4H)。

[1034] HPLC(方法D): $t_r = 2.99\text{min}$ (94%)。

[1035] 实施例74(一般方法I)

[1036] 3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

[1037]



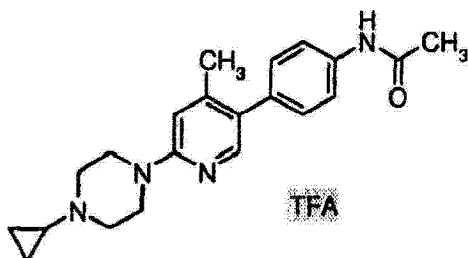
[1038] 从1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-环丙基-哌嗪和3-(N,N-二甲基氨基-羰基)-苯基硼酸开始,用类似于实施例68中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.96(s, 1H), 7.62-7.52(m, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.45-7.38(m, 1H), 4.05-3.88(m, 4H), 3.68-3.55(m, 4H), 3.11(s, 3H), 3.03(s, 3H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.15-0.95(m, 4H)。

[1039] HPLC(方法D): $t_r = 3.04\text{min}$ (98%)。

[1040] 实施例75(一般方法I)

[1041] N-{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]苯基}乙酰胺,三氟乙酸盐

[1042]



[1043] 从1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-环丙基-哌嗪和4-乙酰氨基-苯基硼

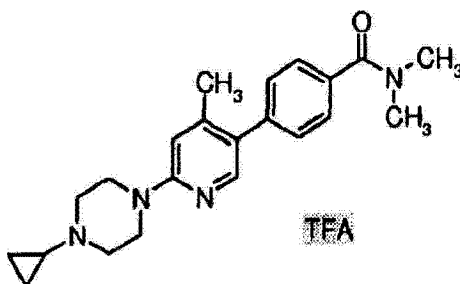
酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.05-3.88 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.15-0.95 (m, 4H)。

[1044] HPLC (方法 D) : $t_r = 2.68\text{min}$ (99%)。

[1045] 实施例 76 (一般方法 I)

[1046] 4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

[1047]



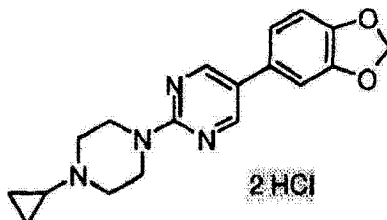
[1048] 从 1-(5-溴-4-甲基-吡啶-2-基)-4-环丙基-哌嗪和 4-(N,N-二甲基氨基-羰基)-苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.05-3.88 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.18-0.95 (m, 4H)。

[1049] HPLC (方法 D) : $t_r = 3.04\text{min}$ (94%)。

[1050] 实施例 77 (一般方法 I)

[1051] 5-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶,二盐酸盐

[1052]



[1053] 从 5-溴-2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶和 3,4-(亚甲基二氧基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。Mp = 275-279°C。

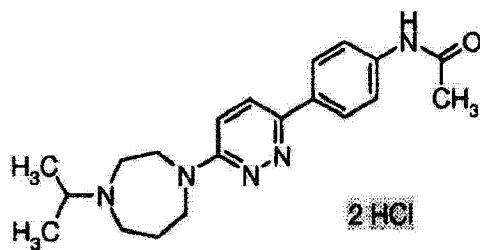
[1054] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.0 (brs, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.76-4.71 (m, 2H), 3.58-3.18 (m, 6H), 2.91-2.80 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 2H)。

[1055] HPLC (方法 Rx) : $t_r = 11.49\text{min}$ (100%)。

[1056] 实施例 78 (一般方法 I)

[1057] N-{4-[6-(4-异丙基全氢-1,4-二氮杂~~草~~-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺,二盐酸盐

[1058]



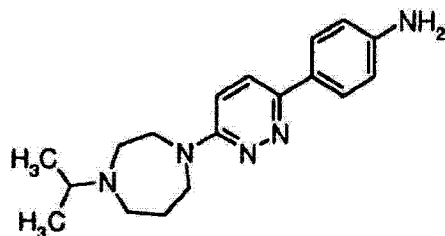
[1059] 从 1-(6-氯-哒嗪-3-基)-4-异丙基-全氢-1,4-二氮杂^葎和 4-乙酰氨基苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.43(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.94(m, 2H), 7.84(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.17(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.73(m, 4H), 3.42(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.41(d, 6H)。

[1060] HPLC-MS(方法 G):M+1 = 354 ;t_r = 0.73min.

[1061] 实施例 79(一般方法 I)

[1062] 4-[6-(4-异丙基-全氢-1,4-二氮杂^葎-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺

[1063]



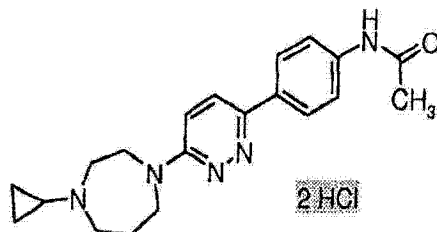
[1064] 从 1-(6-氯-哒嗪-3-基)-4-异丙基-全氢-1,4-二氮杂^葎和 4-氨基苯基硼酸,频哪醇环酯开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.82(d, 2H), 7.53(d, 1H), 6.76(m, 3H), 3.86(t, 2H), 3.77(m, 4H), 2.93(七重峰 et, 1H), 2.81(m, 2H), 2.58(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.00(d, 6H)。

[1065] HPLC-MS(方法 G):M+1 = 312 ;t_r = 0.61min

[1066] 实施例 80(一般方法 I)

[1067] N-{4-[6-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺,二盐酸盐

[1068]



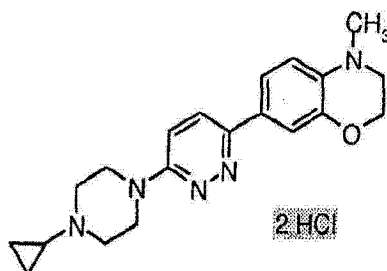
[1069] 从 1-(6-氯-哒嗪-3-基)-4-环丙基-全氢-1,4-二氮杂^葎和 4-乙酰氨基苯基硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.47(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.94(d, 2H), 7.85(d, 2H), 4.33(宽的 m, 1H), 4.12(宽的 m, 1H), 3.91(宽的 m, 4H), 3.62(宽的 m, 2H), 2.97(七重峰, 1H), 2.55((宽的 m, 1H), 2.43(宽的 m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.24(宽的 m, 2H), 1.01(d, 2H)。

[1070] HPLC-MS(方法 G):M+1 = 352 ;t_r = 0.82min

[1071] 实施例 81 (一般方法 I)

[1072] 7-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪,二盐酸盐

[1073]



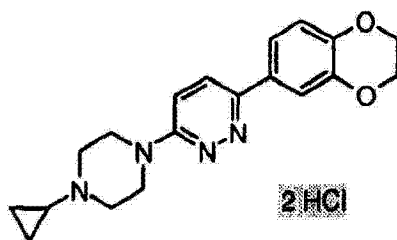
[1074] 从 3-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪和 4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.50 (宽的 m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.61 (宽的 m, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (宽的 m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.82 (m, 2H)。

[1075] HPLC-MS (方法 G): M+1 = 352; t_r = 0.83min.

[1076] 实施例 82 (一般方法 I)

[1077] 3-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(2,3-二氢-1,4-苯并二噻英-6-基)哒嗪,二盐酸盐

[1078]



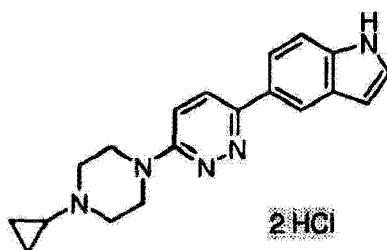
[1079] 从 3-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪和 1,4-苯并二噻烷-6-硼酸开始,用类似于实施例 68 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.57 (宽的 m, 2H), 4.32 (m, 4H), 3.63 (宽的 m, 4H), 3.39 (宽的 m, 2H), 2.88 (宽的 m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.82 (m, 2H)。

[1080] HPLC-MS (方法 G): M+1 = 339; t_r = 0.84min

[1081] 实施例 83 (一般方法 I)

[1082] 5-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-1H-吡啶,二盐酸盐

[1083]



[1084] 从 3-氯-6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪和 5-吡啶硼酸开始,用类似于实

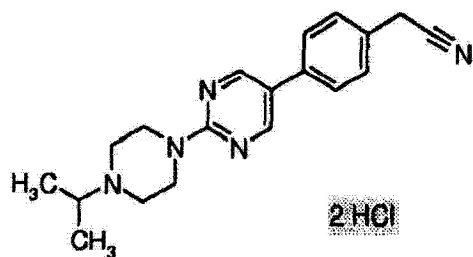
施例 68 中描述的方法, 制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.49(s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.48(t, 1H), 6.58(s, 1H), 4.54(d, 2H), 3.70-3.45(m, 4H), 3.45-3.30(m, 2H), 2.88(m, 1H), 1.21(m, 2H), 0.83(m, 2H)。

[1085] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 320; t_r = 0.75min

[1086] 实施例 84(一般方法 I)

[1087] {4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苯基}乙腈, 二盐酸盐

[1088]

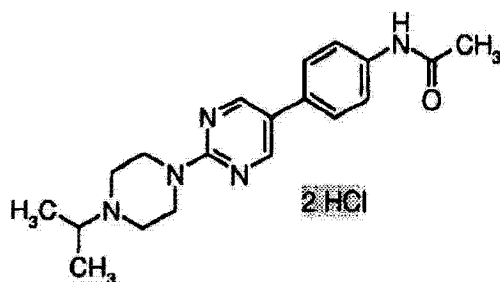


[1089] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 4-氰基甲基-苯基硼酸开始, 用类似于实施例 57 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1090] 实施例 85(一般方法 I)

[1091] N-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苯基}乙酰胺, 二盐酸盐

[1092]



[1093] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 4-乙酰氨基苯基-硼酸开始, 用类似于实施例 57 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1094] Mp > 275°C.

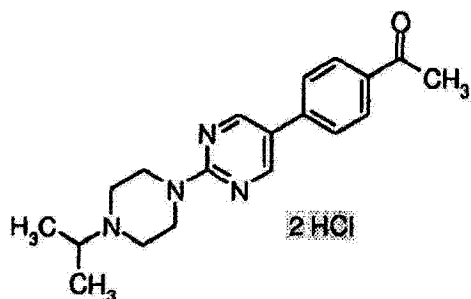
[1095] ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.65(s, 2H), 7.65(d, 2H), 7.50(d, 2H), 5.0(m, 2H), 3.65-3.55(m, 3H), 3.35-3.25(m, 2H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.40(d, 6H)。

[1096] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 340; t_r = 0.919min.

[1097] 实施例 86(一般方法 I)

[1098] 1-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苯基}乙酮, 二盐酸盐

[1099]



[1100] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 4-乙酰基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

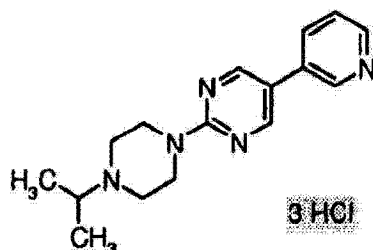
[1101] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.40 (d, 6H)。

[1102] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 322$; $t_r = 1.07\text{min}$ 。

[1103] 实施例 87 (一般方法 I)

[1104] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-吡啶-3-基嘧啶,三盐酸盐

[1105]



[1106] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 3-吡啶基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

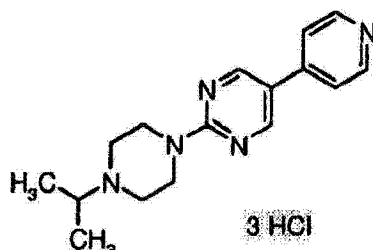
[1107] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.80 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 1.40 (d, 6H)。

[1108] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 284$; $t_r = 0.38\text{min}$ 。

[1109] 实施例 88 (一般方法 I)

[1110] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-吡啶-4-基嘧啶,三盐酸盐

[1111]



[1112] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 4-吡啶基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

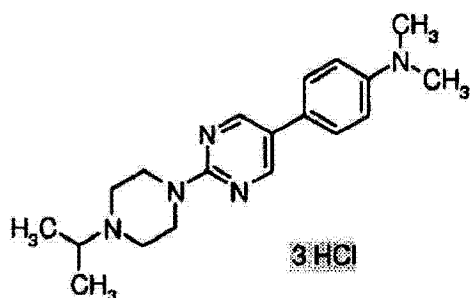
[1113] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 2H), 8.80 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 5.25-5.05 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 2H), 1.40 (d, 6H)。

[1114] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 284$; $t_r = 0.337\text{min}$ 。

[1115] 实施例 89 (一般方法 I)

[1116] {4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苯基}二甲基胺,三盐酸盐

[1117]



[1118] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 N,N-二甲基氨基-苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

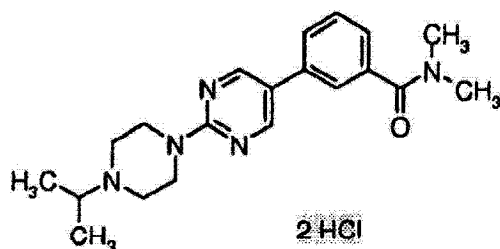
[1119] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.22-3.10 (m, 2H), 1.40 (d, 6H)。

[1120] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 326$; $t_r = 0.729\text{min}$ 。

[1121] 实施例 90 (一般方法 I)

[1122] 3-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,二盐酸盐

[1123]



[1124] 从 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶和 3-(二甲基氨基-羰基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1125] $M_p = 217-220^\circ\text{C}$ 。

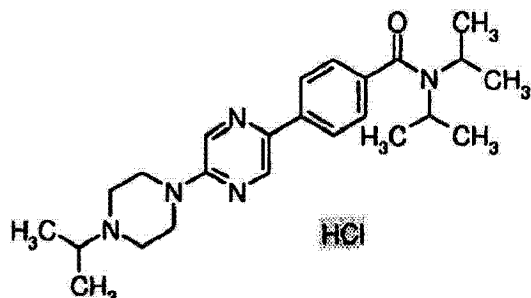
[1126] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, d, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.40 (d, 6H)。

[1127] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 354$; $t_r = 0.938\text{min}$ 。

[1128] 实施例 91 (一般方法 I)

[1129] N,N-二异丙基-4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯甲酰胺,盐酸盐

[1130]



[1131] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-二异丙基氨基羰基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

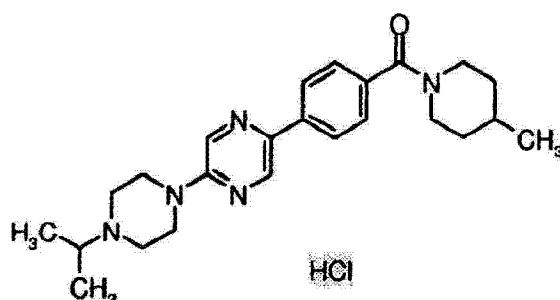
[1132] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H); 7.33 (d, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 4H), 1.60-1.50 (brs, 6H), 1.25-1.10 (brs, 6H)。

[1133] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 410$; $t_r = 1.32\text{min}$ 。

[1134] 实施例 92 (一般方法 I)

[1135] [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯基]-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮,盐酸盐

[1136]



[1137] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 (4-甲基哌啶-1-基)羰基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

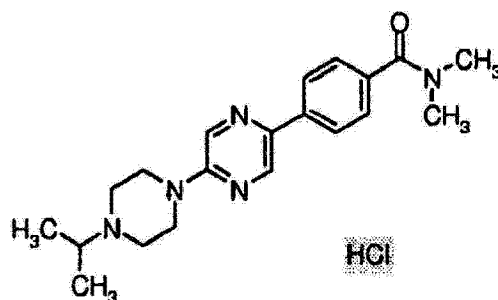
[1138] ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.65-4.55 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.25-1.05 (m, 2H), 0.95 (d, 3H)。

[1139] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 408$; $t_r = 1.31\text{min}$ 。

[1140] 实施例 93 (一般方法 I)

[1141] 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺,盐酸盐

[1142]



[1143] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-二甲基氨基羰基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

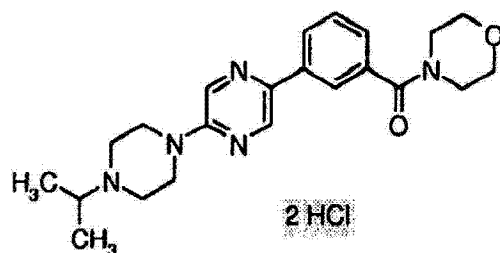
[1144] ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.35-3.15 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.40 (d, 6H)。

[1145] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 354$; $t_r = 0.93\text{min}$ 。

[1146] 实施例 94 (一般方法 I)

[1147] [3-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯基]吗啉-4-基甲酮, 盐酸盐

[1148]



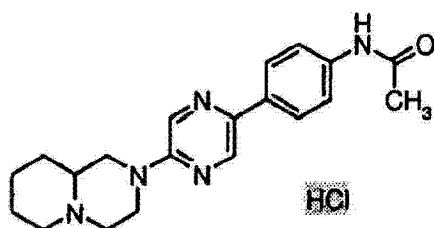
[1149] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 N-(吗啉-4-基)-3-二羟硼基 (borono) 苯甲酰胺开始, 用类似于实施例 57 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1150] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.85-3.43 (m, 11H), 3.40-3.20 (m, 4H), 1.40 (d, 6H)。

[1151] 实施例 95 (一般方法 I)

[1152] N-{4-[5-(八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)吡嗪-2-基]苯基}乙酰胺, 盐酸盐

[1153]



[1154] 从 2-(5-溴吡嗪-2-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪和 4-乙酰氨基苯基硼酸开始, 用类似于实施例 57 中描述的方法, 制得本标题化合物。

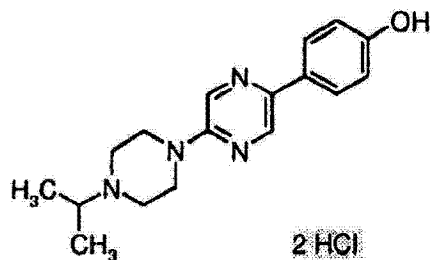
[1155] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 4.80-4.60 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 3H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 2H)。

[1156] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 352$; $t_r = 0.92\text{min}$.

[1157] 实施例 96 (一般方法 I)

[1158] 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯酚, 二盐酸盐

[1159]



[1160] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-羟基苯基硼酸开始, 用类似于实施例 57 中描述的方法, 制得本标题化合物。

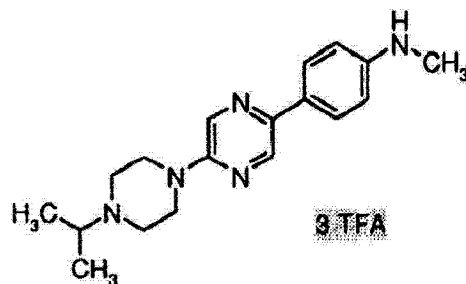
[1161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 4.72 (d, 2H), 3.7-3.5 (m, 4H), 3.3 (m, 3H), 1.45 (d, 6H)。

[1162] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 299$; $t_r = 1.045\text{min}$ 。

[1163] 实施例 97 (一般方法 I)

[1164] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯基]-N-甲基胺, 三-三氟乙酸盐

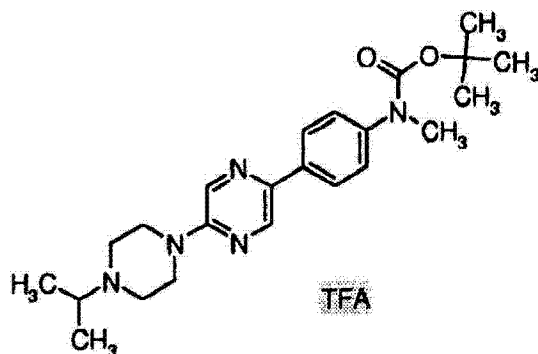
[1165]



[1166] 步骤 1:

[1167] [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯基]甲基氨基甲酸叔丁基酯, 三氟乙酸盐

[1168]



[1169] [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯基]甲基氨基甲酸叔丁基酯, 三氟乙酸是用类似于实施例 59 中描述的方法, 由 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和叔丁基-N-甲基-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]-氨基甲酸酯开始制备的。

[1170] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.7 (七重峰, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.1 (d, 6H)。

[1171] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 412$; $t_r = 1.60\text{min}$ 。

[1172] 步骤 2:

[1173] 把 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)苯基]甲基氨基甲酸叔丁基酯 (0.38g, 0.92mmol) 溶解在 DCM (10mL) 和 TFA (10mL) 中。

[1174] 将反应混合物于室温搅拌 2 小时, 然后真空中蒸发。将固体残余物 (20mg) 用制备 HPLC (方法 B) 进行纯化。

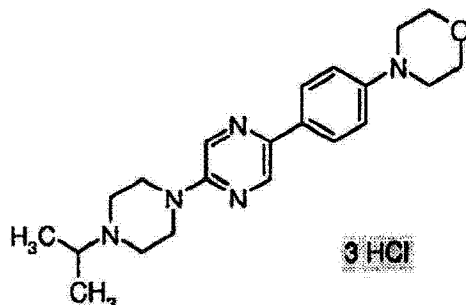
[1175] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (brs, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.65 (七重峰, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 1.4 (d, 6H)。

[1176] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 312$; $t_r = 0.909\text{min}$.

[1177] 实施例 98(一般方法 I)

[1178] 4-异丙基-5'-(4-吗啉-4-基苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,三盐酸盐

[1179]



[1180] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-吗啉代-苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

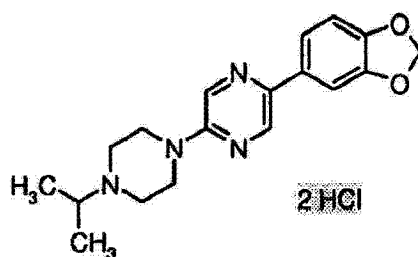
[1181] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.76-3.65 (m, 5H), 3.44-3.32 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[1182] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 368$; $t_r = 1.021\text{min}$.

[1183] 实施例 99(一般方法 I)

[1184] 5'-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-1,2'-联吡嗪,二盐酸盐

[1185]



[1186] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基和 3,4-亚甲基二氧基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

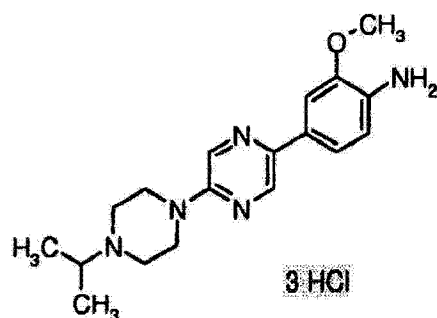
[1187] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[1188] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 327$; $t_r = 1.115\text{min}$.

[1189] 实施例 100(一般方法 I)

[1190] 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)-2-甲氧基苯基胺,三盐酸盐

[1191]



[1192] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 4-氨基-3-甲氧基苯基硼酸频哪醇酯开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

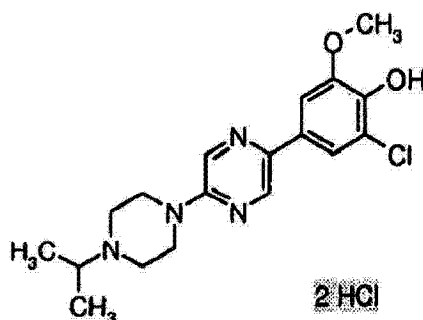
[1193] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[1194] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 328$; $t_r = 0.676\text{min}$ 。

[1195] 实施例 101 (一般方法 I)

[1196] 2-氯-4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)-6-甲氧基苯酚,二盐酸盐

[1197]



[1198] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

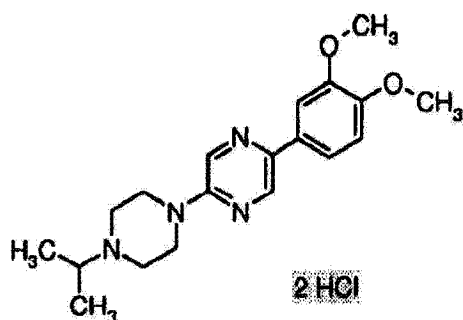
[1199] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.73-4.65 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[1200] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 363$, $r_t = 1.066\text{min}$ 。

[1201] 实施例 102 (一般方法 I)

[1202] 5'-(3,4-二甲氧基苯基)-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶,二盐酸盐

[1203]



[1204] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1205] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.6 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

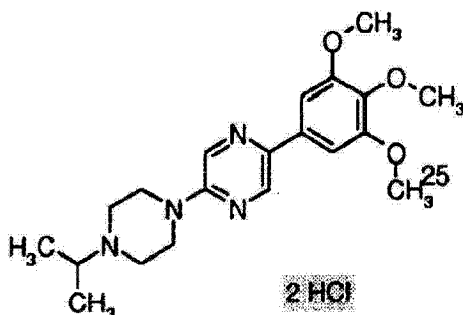
[1206] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 154.38, 151.64, 151.25, 143.61, 140.62, 130.88, 130.66, 120.21, 113.47, 111.03, 60.43, 56.92, 48.79, 43.77, 17.53。

[1207] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 343$; $t_r = 1.051\text{min}$ 。

[1208] 实施例 103 (一般方法 I)

[1209] 4-异丙基-5'-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶,二盐酸盐

[1210]



[1211] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 3,4,5-三甲氧基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

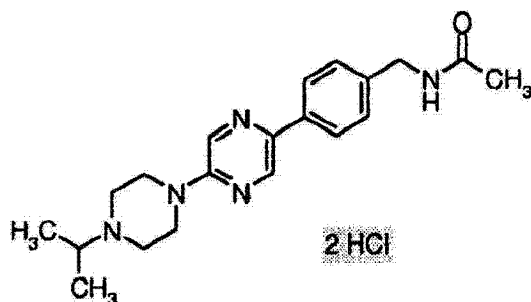
[1212] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[1213] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 373$; $t_r = 1.106\text{min}$ 。

[1214] 实施例 104 (一般方法 I)

[1215] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)苯基]乙酰胺,二盐酸盐

[1216]



[1217] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-(N-乙酰基氨基-甲基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

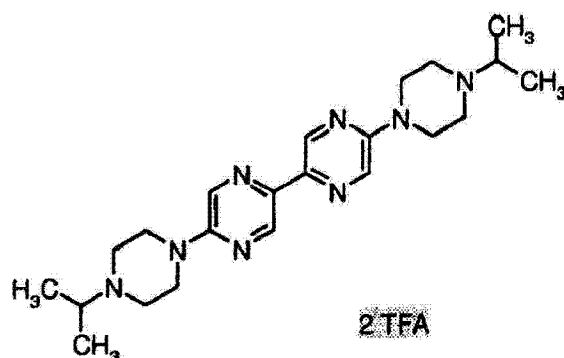
[1218] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.6 (d, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.1-3.4 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)。

[1219] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 354$; $t_r = 0.867\text{min}$ 。

[1220] 实施例 105 (一般方法 I)

[1221] 4,4'''-二异丙基-3,4,5,6,3''',4''',5''',6'''-八氢-2H,2'''-H-[1,2';5',2'';5'',1''']四联吡嗪(quaterpyrazine),二-三氟乙酸盐

[1222]



[1223] 本标题化合物是作为实施例 104 中的副产物分离的。

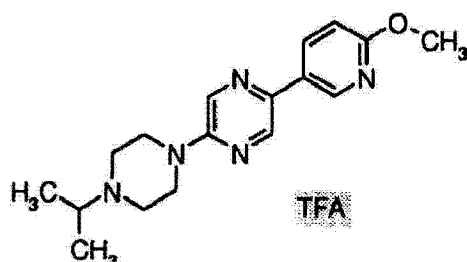
[1224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.15-3.4 (m, 5H), 1.4 (d, 6H)。

[1225] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 155.04, 141.60, 140.50, 131.63, 60.40, 48.62, 43.62, 17.45。

[1226] 实施例 106 (一般方法 I)

[1227] 4-异丙基-5'-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,三氟乙酸盐

[1228]



[1229] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 2-甲氧基-5-吡啶硼

酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1230] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.75(dd, 1H), 8.46(dd, 1H), 8.22(s, 1H), 8.2(dd, 1H), 7.42(brs, 3H), 6.93(d, 1H), 4.49(d, 2H), 4.08(s, 3H), 3.72-3.41(m, 5H), 3.20-2.79(m, 2H), 1.39(d, 6H)。

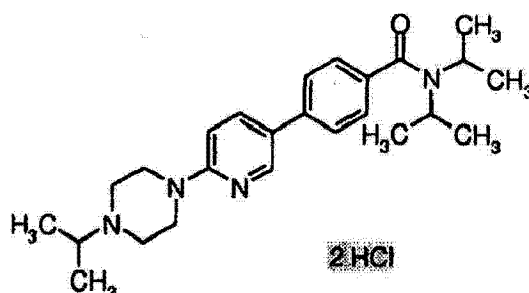
[1231] ^{13}C -NMR(400MHz, CDCl_3) δ 161.82, 150.81, 141.04, 137.90, 136.58, 136.12, 128.39, 124.52, 109.14, 56.50, 52.87, 48.49, 45.57, 40.21, 14.72。

[1232] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 314$; $t_r = 0.965\text{min}$ 。

[1233] 实施例 107(一般方法 I)

[1234] N,N-二异丙基-4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯甲酰胺,二盐酸盐

[1235]



[1236] 从 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和 4-((N,N-二异丙基氨基)羰基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

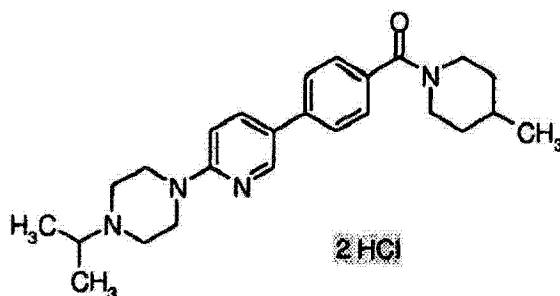
[1237] ^1H -NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.5(dd, 1H), 8.45(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.45(d, 2H), 4.55(d, 2H), 3.6-3.9(m, 7H), 3.4(t, 2H), 1.55(m, 6H), 1.45(d, 6H), 1.15(m, 6H)。

[1238] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 409$; $t_r = 1.229\text{min}$ 。

[1239] 实施例 108(一般方法 I)

[1240] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,二盐酸盐

[1241]



[1242] 从 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-异丙基-哌嗪和 4-((4-甲基哌嗪-1-基)-羰基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1243] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (d, 1H), 7.75(dd, 2H), 7.55(d, 2H), 7.45(d, 2H), 6.7(d, 1H), 4.65(brs, 1H), 3.75(brs, 1H), 3.6(t, 4H), 3.0(brs, 1H), 2.75(七重峰, 1H), 2.7(t, 4H), 1.85-1.6(m, 3H), 1.4-1.15(m, 2H), 1.1(d, 6H), 0.95(d, 3H)。

[1244] ^{13}C -NMR(400MHz, CDCl_3) δ 170.10, 158.82, 147.90, 146.18, 139.50, 135.96, 134.57, 132.00, 128.42, 127.61, 125.91, 125.06, 106.74, 54.64, 54.55, 48.47, 48.37,

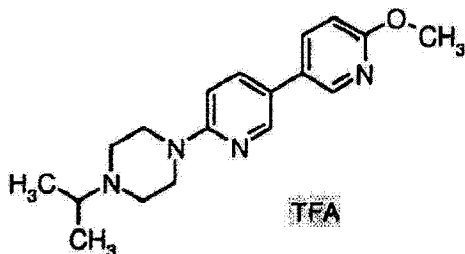
48. 16, 45. 38, 44. 88, 42. 56, 34. 71, 33. 87, 31. 15, 21. 75, 18. 50, 18. 43.

[1245] HPLC-MS(方法G): $M+1 = 407$; $t_r = 1.20\text{min}$.

[1246] 实施例 109(一般方法 I)

[1247] 6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基-[3,3']联吡啶, 三氟乙酸盐

[1248]



[1249] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 2-甲氧基-5-吡啶硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

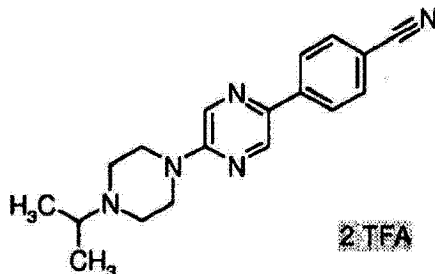
[1250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.5 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.4-3.9 (m, 6H), 1.45 (d, 6H)。

[1251] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 165.51, 154.05, 144.56, 143.82, 140.69, 137.18, 126.29, 125.93, 114.58, 112.86, 60.68, 55.97, 48.93, 45.24, 17.74.

[1252] 实施例 110(一般方法 I)

[1253] 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)苯腈, 二-三氟乙酸盐

[1254]



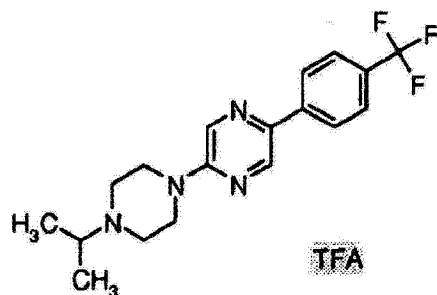
[1255] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 4-氰基苯基-硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1256] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 4.7 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 4H), 1.4 (d, 6H)。

[1257] 实施例 111(一般方法 I)

[1258] 4-异丙基-5'-(4-三氟甲基苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶, 三氟乙酸盐

[1259]



[1260] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-(三氟甲基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1261] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 4.7 (m, 2H), 3.7-3.55 (m, 3H), 3.4-3.15 (m, 4H), 1.4 (d, 6H)。

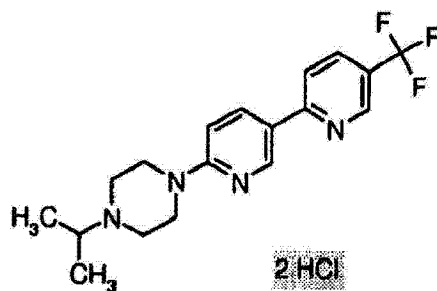
[1262] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 169.07, 154.98, 142.12, 140.85, 132.28, 127.54, 127.19, 60.417, 43.55, 17.45。

[1263] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 351$; $t_r = 1.523\text{min}$ 。

[1264] 实施例 112 (一般方法 I)

[1265] 6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-三氟甲基-[2,3']联吡啶,二盐酸盐

[1266]



[1267] 从 1-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼杂环己烷(dioxaborinan)-2-基)-吡啶-2-基]-4-异丙基-哌嗪和 2-溴-5-三氟甲基吡啶开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

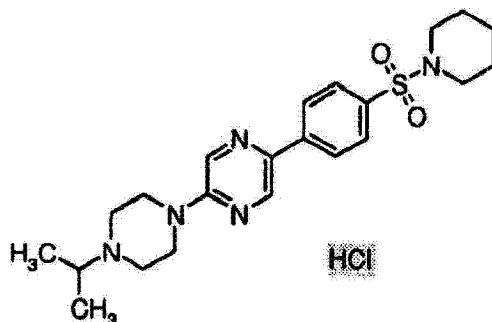
[1268] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.75 (七重峰, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.1 (d, 6H)。

[1269] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 351$; $t_r = 1.203\text{min}$ 。

[1270] 实施例 113 (一般方法 I)

[1271] 4-异丙基-5'-[4-(哌啶-1-磺酰基)苯基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,盐酸盐

[1272]

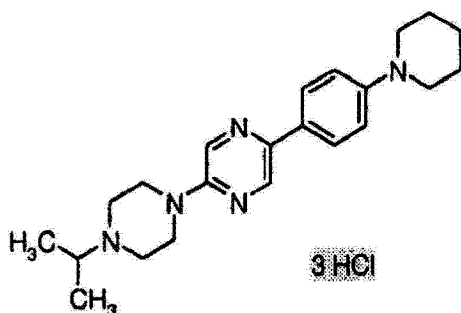


[1273] 从 5-溴-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-(哌啶-1-磺酰基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.75(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.18(d, 2H), 7.82(d, 2H), 4.75-4.68(m, 2H), 3.80-3.55(m, 4H), 3.45-3.22(m, 4H), 3.00(m, 4H), 1.68-1.60(m, 4H), 1.45(m, 7H)。

[1274] 实施例 114(一般方法 I)

[1275] 4-异丙基-5'-(4-(哌啶-1-基)苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪, 三盐酸盐

[1276]



[1277] 从 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-(哌啶-1-基)苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

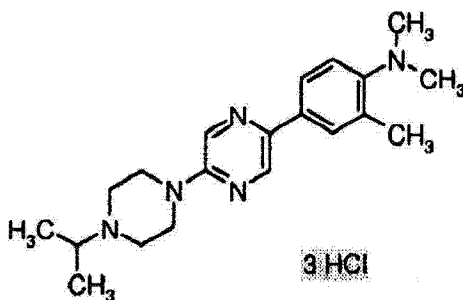
[1278] ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.80(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.18(d, 2H), 7.89(d, 2H), 4.77-4.68(m, 2H), 3.74-3.60(m, 7H), 3.58-3.46(m, 2H), 3.35-3.25(m, 2H), 2.17-2.08(m, 4H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.45(d, 6H)。

[1279] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 366; t_r = 0.798min.

[1280] 实施例 115(一般方法 I)

[1281] [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪-5'-基)-2-甲基苯基]二甲胺,三盐酸盐

[1282]



[1283] 从 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 4-(二甲基氨基)-3-甲基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1284] ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.80(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.87(d, 1H), 4.75-4.68(m, 2H), 3.70-3.58(m, 3H), 3.54-3.43(m, 2H), 3.37(s, 6H), 3.33-3.22(m, 2H), 2.65(s, 3H), 1.45(d, 6H)。

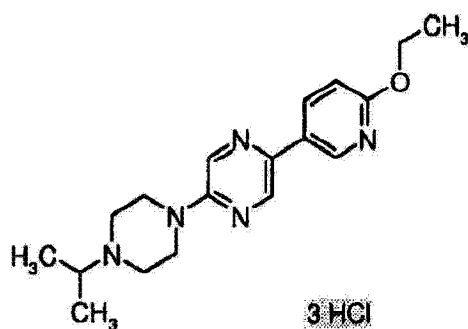
[1285] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 340; t_r = 0.718min.

[1286] 实施例 116(一般方法 I)

[1287] 5'-(6-乙氧基吡啶-3-基)-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,三

盐酸盐

[1288]



[1289] 从 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 2-乙氧基-5-吡啶硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

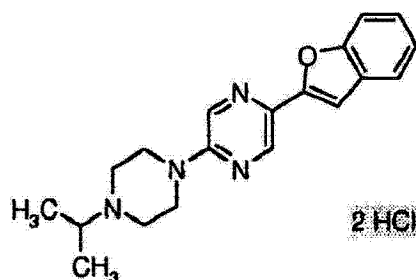
[1290] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.40 (q, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 1.42 (t, 3H), 1.10 (d, 6H)。

[1291] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 328$; $t_r = 1.122\text{min}$ 。

[1292] 实施例 117 (一般方法 I)

[1293] 5'-苯并呋喃-2-基-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶,二盐酸盐

[1294]



[1295] 从 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 2-苯并呋喃硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

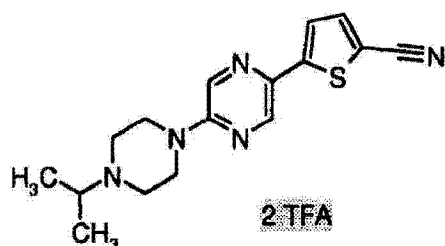
[1296] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 5H), 3.18-3.06 (m, 2H), 1.32 (d, 6H)。

[1297] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 323$; $t_r = 1.354\text{min}$ 。

[1298] 实施例 118 (一般方法 I)

[1299] 5-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)噻吩-2-甲腈,二-三氟乙酸盐

[1300]



[1301] 从 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶和 5-氰基-2-噻吩硼酸开始,用类似

于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

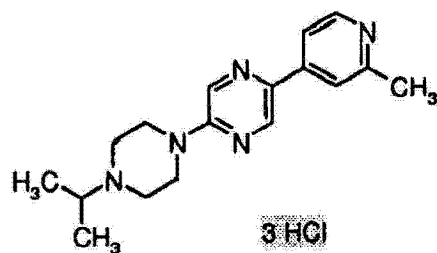
[1302] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 4H), 1.42 (d, 6H)。

[1303] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 314$; $t_r = 1.147\text{min}$ 。

[1304] 实施例 119 (一般方法 I)

[1305] 4-异丙基-5'-(2-甲基吡啶-4-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,三盐酸盐

[1306]



[1307] 从 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪和 2-甲基-4-吡啶硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

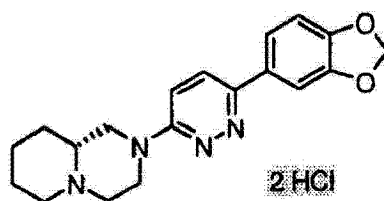
[1308] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 4.90-4.82 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 5H), 3.35-3.24 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)。

[1309] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 298$; $t_r = 0.413\text{min}$ 。

[1310] 实施例 120 (一般方法 I)

[1311] (R)-2-(6-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)哒嗪-3-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪,二盐酸盐

[1312]



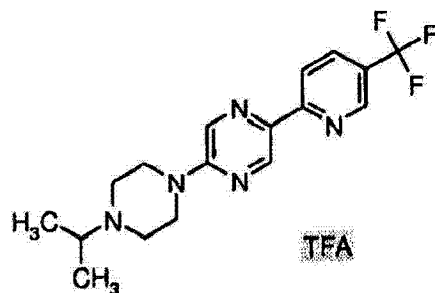
[1313] 从 (R)-2-(6-氯哒嗪-3-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪和 3,4-亚甲基二氧基苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.45 (brs, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.75-4.55 (m, 2H), 3.80-3.30 (m, 6H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 2H)。

[1314] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 339$; $t_r = 0.827\text{min}$ 。

[1315] 实施例 121 (一般方法 I)

[1316] 4-异丙基-5'-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,三氟乙酸盐

[1317]



[1318] 在氮气下把 5-溴-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶 (0.50g, 1.75mmol) 溶解在无水 THF 中并冷却至 -78°C 。在将温度保持在低于 -60°C 的情况下加入在己烷 (0.124g, 1.93mmol) 中的 1.6N 正丁基锂溶液。加入氯化三丁基锡 (0.628g, 1.93mmol), 并使反应混合物达到室温。把反应混合物转移到 5mL 微波管中, 并加入 2-溴-5-三氟甲基吡啶 (0.33g, 1.93mmol)、

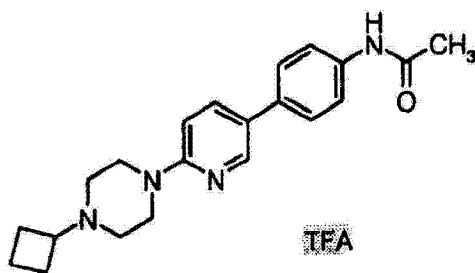
[1319] 三苯基膦二氯化钯 (II) (0.088g, 0.0615mmol)、氟化铯 (0.581g, 3.85mmol) 和 TEA (0.389g, 0.385mmol)。将该反应混合物在微波炉中于 100°C 加热 1.6 小时。将反应混合物在真空中蒸发, 并将油状残余物在硅胶柱上进行纯化, 用 DCM/MeOH (9 : 1) 作为洗脱剂。将分离的产物用 HCl 在乙醚中的混合物处理, 继之蒸发, 获得了 49mg (9%) 本标题化合物。

[1320] HPLC-MS (方法 G) : $M+1 = 352$; $t_r = 1.29\text{min}$.

[1321] 实施例 122 (一般方法 I)

[1322] N-{4-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}乙酰胺, 三氟乙酸盐

[1323]



[1324] 从 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-环丁基-哌嗪和 4-乙酰氨基苯基硼酸开始, 用类似于实施例 59 中描述的方法, 制得本标题化合物。

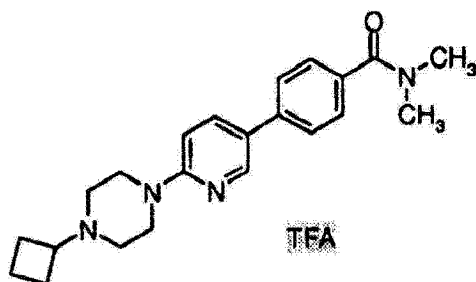
[1325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.75 (pent, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)。

[1326] HPLC-MS (方法 G) : $M+1 = 351$; $t_r = 0.74\text{min}$.

[1327] 实施例 123 (一般方法 I)

[1328] 4-[6-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1329]



[1330] 从 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-环丁基-哌嗪和 4-(二甲基氨基羰基)-苯基硼酸开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

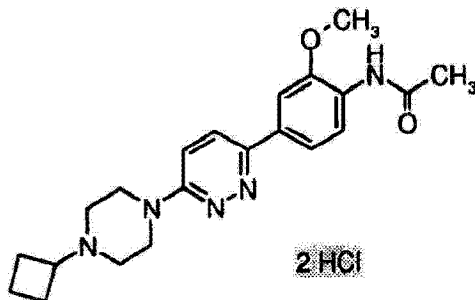
[1331] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.5 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 3.2-4.5 (m, 8H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.3 (m, 4H), 1.8-1.95 (m, 2H)。

[1332] HPLC-MS (方法 G) :M+1 = 365 ;t_r = 0.931min.

[1333] 实施例 124(一般方法 I)

[1334] N-{4-[6-(4-环丁基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]-2-甲氧基苯基}乙酰胺,二盐酸盐

[1335]



[1336] 从 3-氯-6-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-哒嗪和 N-[2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺开始,用类似于实施例 57 中描述的方法,制得本标题化合物。

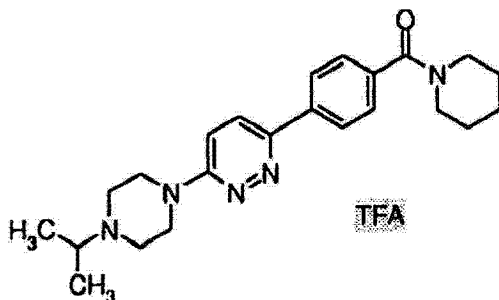
[1337] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.70–4.60 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86–3.75 (m, 1H), 3.74–3.60 (m, 4H), 3.20–3.10 (m, 2H), 2.50–2.32 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.00–1.81 (m, 2H)。

[1338] HPLC-MS(方法G):M+1 = 382;t_r = 0.787min.

[1339] 实施例 125(一般方法 J)

[1340] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮,三氟乙酸盐

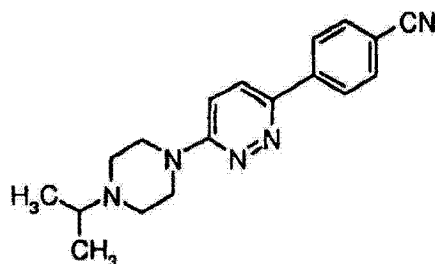
[1341]



[1342] 步骤 1:

[1343] 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苄腈

[1344]

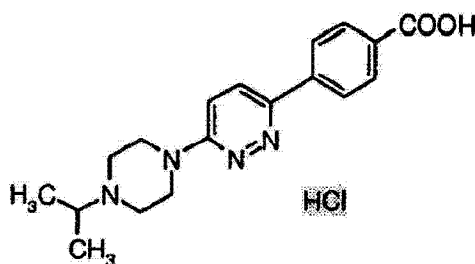


[1345] 向 4-(6-氯-哒嗪-3-基)-苄腈 (20g, 92.8mmol) 在 1-丁醇 (150mL) 中的溶液内加入 1-异丙基-哌嗪盐酸盐 (29.8g, 148.5mmol) 和 NH_4Cl (4.96g, 92.8mmol)。反应混合物在回流下加热 48 小时, 然后减压浓缩。把残余物溶解在柠檬酸在水中的 10% 溶液内, 并过滤。把固体 K_2CO_3 加到滤液中直到 pH9 为止。将沉淀物分离并用水洗涤, 获得了 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苄腈 (20g, 70%)。

[1346] 步骤 2:

[1347] 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐

[1348]



[1349] 把 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苄腈 (10g, 32.6mmol) 溶解在 6N 盐酸 (100mL) 中。将反应混合物在回流下加热 6 小时, 并减压浓缩, 获得了 10.3g (79%) 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐。

[1350] 步骤 3:

[1351] 向 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐 (2g, 5mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液内加入 EDAC (1.91g, 10mmol) 和 HOBt (0.81g, 6mmol), 继而加入哌啶 (2.56g, 30mmol)。该反应混合物于室温搅拌 60 小时, 然后减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 获得了粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 850mg (43%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

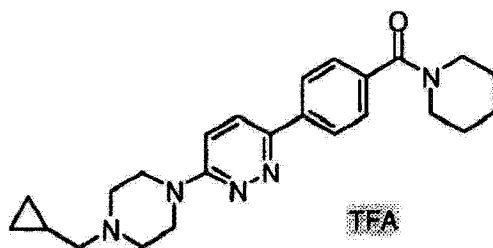
[1352] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.25 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 7H), 3.40-3.16 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.34 (d, 6H)。

[1353] HPLC (方法 D): $t_r = 2.94\text{min}$ (98%)。

[1354] 实施例 126 (一般方法 J)

[1355] {4-[6-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮, 三氟乙酸盐

[1356]



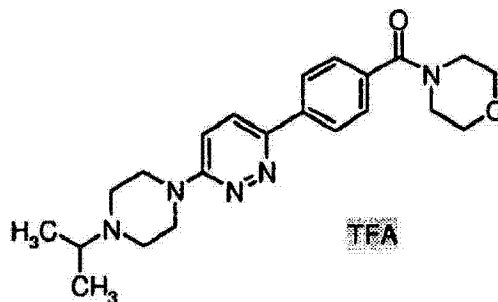
[1357] 从 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和哌啶开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1358] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.30-3.09 (m, 4H), 3.02 (d, 2H), 1.53-1.39 (m, 6H), 1.07-0.92 (m, 1H), 0.63 (d, 2H), 0.27 (d, 2H)。

[1359] HPLC (方法 D): $t_r = 3.04\text{min}$ (98%)。

[1360] 实施例 127 (一般方法 J)

[1361] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮, 三氟乙酸盐
[1362]



[1363] 向 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐 (2g, 5mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液内加入 EDAC (1.91g, 10mmol) 和 HOBt (0.81g, 6mmol)。然后加入吗啉 (2.61g, 30mmol)。该反应混合物于室温搅拌 60 小时, 并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化, 获得了产物, 将其进一步用 HPLC 方法 F 纯化, 获得了 600mg (30%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

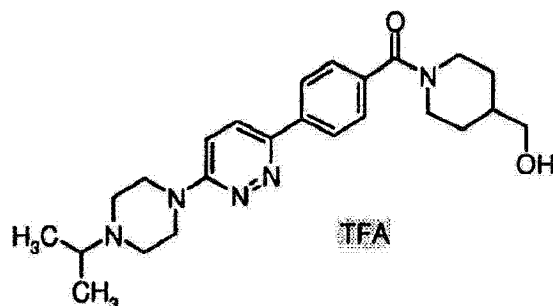
[1364] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.26 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.56-4.46 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 4H), 3.57-3.41 (m, 7H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 1.20 (d, 6H)。

[1365] HPLC (方法 E): $t_r = 2.28\text{min}$ (95%)。

[1366] 实施例 128 (一般方法 J)

[1367] (4-羟基甲基哌啶-1-基)-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}-甲酮, 三氟乙酸盐

[1368]



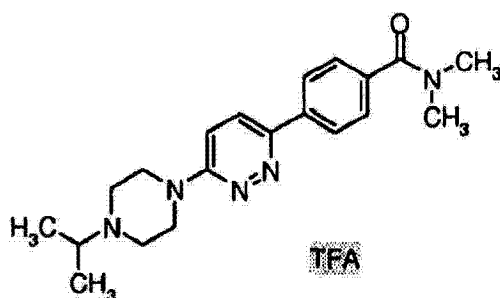
[1369] 向 4-[6-(4-异丙基哌啶-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐 (2.0g, 5.0mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液内加入 EDAC (1.91g, 10mmol) 和 HOBt (0.81g, 6mmol)。然后加入 4-羟基甲基-哌啶 (2.56g, 30mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液。该反应混合物于室温搅拌 60 小时, 并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 获得粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F)。获得了 580mg (28%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

[1370] HPLC (方法 D): $t_r = 2.32\text{min}$ (95%)。

[1371] 实施例 129 (一般方法 J)

[1372] 4-[6-(4-异丙基哌啶-1-基)-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1373]



[1374] 向 4-[6-(4-异丙基哌啶-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐 (2g, 5mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液内加入 EDAC (1.91g, 10mmol)、HOBt (0.81g, 6mmol) 和 TEA (4.04g, 40mmol)。然后加入二甲基胺、盐酸盐 (1.63g, 20mmol)。该反应混合物于室温搅拌 60 小时, 然后减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 获得粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F)。获得了 800mg (45%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

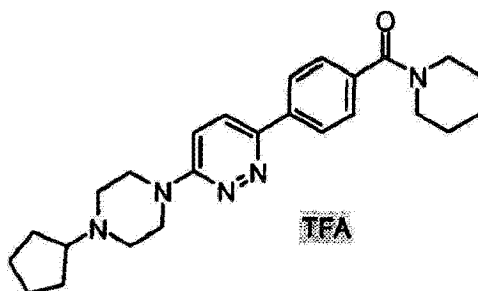
[1375] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.26 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 5H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 2.85 (m, 3H), 1.23 (d, 6H)。

[1376] HPLC (方法 E): $t_r = 2.25\text{min}$ (97%)。

[1377] 实施例 130 (一般方法 J)

[1378] {4-[6-(4-环戊基哌啶-1-基)-哒嗪-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮, 三氟乙酸盐

[1379]



[1380] 向 4-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐 (2g, 5mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液内加入 EDAC (1.91g, 10mmol)、HOBt (0.81g, 6mmol)。然后加入哌啶 (2.52g, 30mmol)。该反应混合物于室温搅拌 60 小时, 并减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 获得粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 600mg (29%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

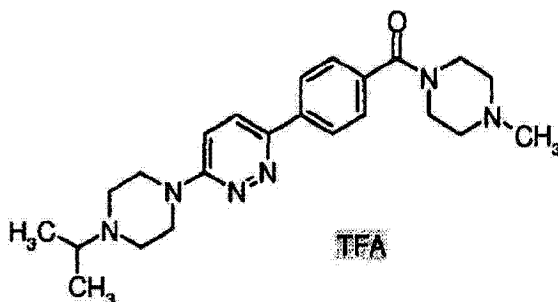
[1381] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.18 (d, 1H), 7.80–7.83 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.1–3.7 (m, 11H), 2.03 (m, 2H), 1.39–1.64 (m, 12H)。

[1382] HPLC (方法 D): $t_r = 3.27\text{min}$ (95%)。

[1383] 实施例 131 (一般方法 J)

[1384] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮, 三氟乙酸盐

[1385]



[1386] 向 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯甲酸, 盐酸盐 (2g, 5mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液内加入 EDAC (1.91g, 10mmol) 和 HOBt (0.81g, 6mmol)。然后加入 1-甲基-哌嗪 (2.0g, 20mmol)。该反应混合物于室温搅拌 60 小时, 然后减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 获得粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F)。获得了 300mg (15%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

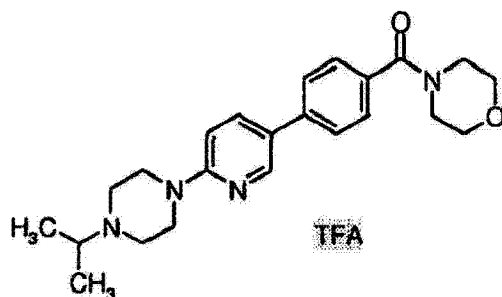
[1387] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.01 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 4.47–4.43 (m, 2H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.50–3.05 (m, 14H), 2.81 (m, 3H), 1.23 (d, 6H)。

[1388] HPLC (方法 D): $t_r = 3.04\text{min}$ (96%)。

[1389] 实施例 132 (一般方法 J)

[1390] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮, 三氟乙酸盐

[1391]



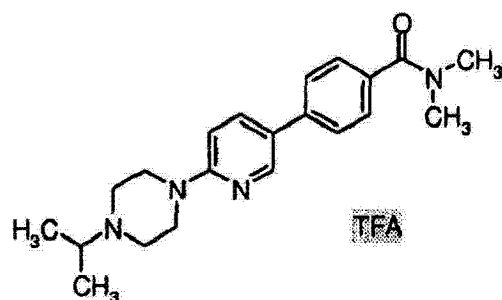
[1392] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和吗啉开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1393] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.27 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H) 8.20 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 11H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)。

[1394] HPLC (方法 D): $t_r = 3.75\text{min}$ (93%)。

[1395] 实施例 133 (一般方法 J)

[1396] 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐
[1397]



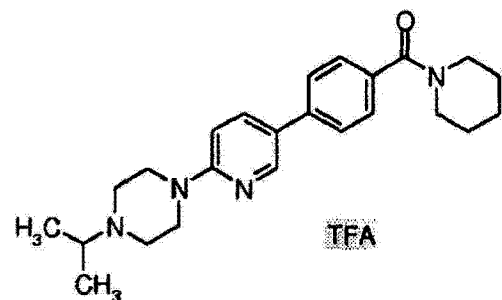
[1398] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和二甲基胺, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1399] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.28 (dd, $J = 2.1\text{Hz}$, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.6 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 5H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

[1400] HPLC (方法 D): $t_r = 3.73\text{min}$ (96%)。

[1401] 实施例 134 (一般方法 J)

[1402] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮, 三氟乙酸盐
[1403]



[1404] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和哌啶开始,

用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

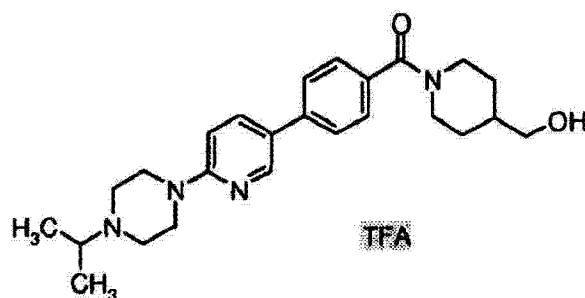
[1405] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.29(dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 8.15(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.38(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.27(m, 2H), 3.62-3.48(m, 7H), 3.28-3.19(m, 4H), 1.53(m, 4H), 1.38(m, 2H), 1.26(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)。

[1406] HPLC(方法 D): $t_r = 4.43\text{min}$ (95%)。

[1407] 实施例 135(一般方法 J)

[1408] (4-羟基甲基哌啶-1-基)-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-甲酮,三氟乙酸盐

[1409]



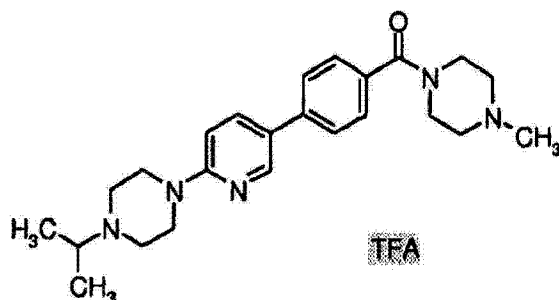
[1410] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸,盐酸盐和 4-羟基甲基-哌啶开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。 ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.29(dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 8.22(d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.43(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.32(m, 3H), 3.65-3.51(m, 6H), 3.4-3.38(m, 2H), 3.30-3.27(m, 2H), 3.11-3.07(m, 1H), 2.90-2.85(m, 1H), 1.80-1.76(m, 1H), 1.29(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.19-1.09(m, 2H)。

[1411] HPLC(方法 D): $t_r = 3.79\text{min}$ (97%)。

[1412] 实施例 136(一般方法 J)

[1413] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,三氟乙酸盐

[1414]



[1415] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸,盐酸盐和 1-甲基哌嗪开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

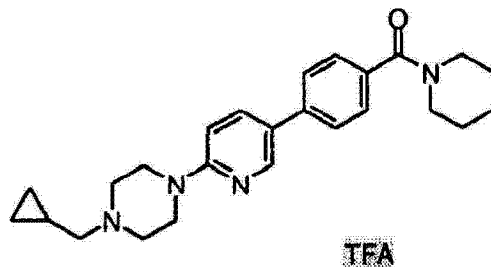
[1416] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.29(dd, $J = 2.4$, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 8.16(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.61(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.45(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.27(m, 2H), 3.92-3.84(m, 1H), 3.61-3.44(m, 8H), 3.32-3.01(m, 6H), 2.80(s, 3H), 1.24(d, $J =$

6.6Hz, 6H)。

[1417] 实施例 137(一般方法 J)

[1418] {4-[6-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮,三氟乙酸盐

[1419]



[1420] 从 4-[6-(4-(环丙基甲基)-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸,盐酸盐和哌啶开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

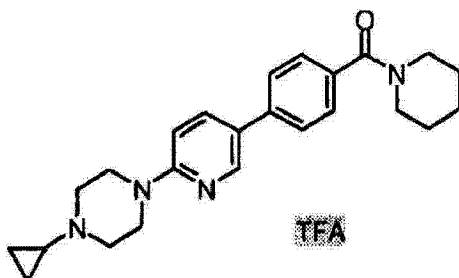
[1421] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.45(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.47(d, 2H), 7.16(d, 1H), 4.72-3.34(m, 12H), 3.12(d, 2H), 1.77-1.49(m, 6H), 1.22-1.11(m, 1H), 0.80(q, 2H), 0.47(q, 2H)。

[1422] HPLC(方法 E): $t_r = 3.39\text{min}$ (96%)。

[1423] 实施例 138(一般方法 J)

[1424] {4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮,三氟乙酸盐

[1425]



[1426] 从 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸,盐酸盐和哌啶开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

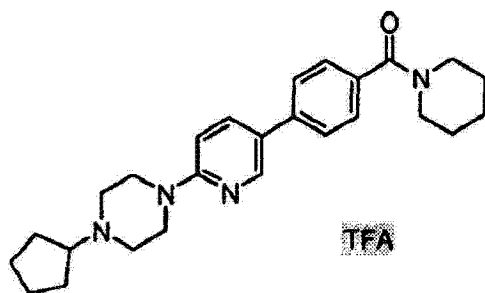
[1427] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.38-8.28(m, 2H), 7.73(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.46-7.41(m, 1H), 4.03-3.95(m, 2H), 3.78-3.55(m, 6H), 3.51-3.35(m, 4H), 2.93-2.96(m, 1H), 1.79-1.48(m, 7H), 1.06-1.04(m, 3H)。

[1428] HPLC(方法 D): $t_r = 4.43\text{min}$ (96%)。

[1429] 实施例 139(一般方法 J)

[1430] {4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮,三氟乙酸盐

[1431]



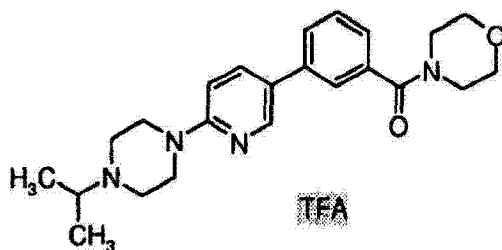
[1432] 从 4-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和哌啶开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1433] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 4.70-4.09 (m, 2H), 4.09-3.35 (m, 10H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.95-1.55 (m, 12H)。

[1434] HPLC (方法 E): $t_r = 3.46\text{min}$ (98%)。

[1435] 实施例 140 (一般方法 J)

[1436] {3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮, 三氟乙酸盐
[1437]

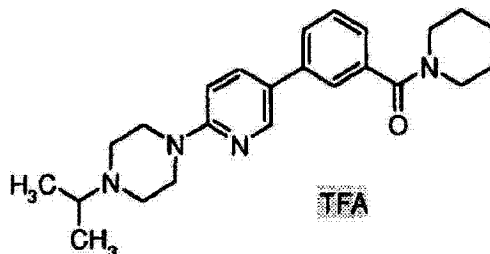


[1438] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸和吗啉开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

[1439] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55-7.52 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.66-7.21 (d, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.78-3.40 (m, 13H), 3.30-3.17 (s, 2H), 1.29 (d, 6H)。
HPLC (方法 C): $t_r = 3.95\text{min}$ (96%)。

[1440] 实施例 141 (一般方法 J)

[1441] {3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}哌啶-1-基甲酮, 三氟乙酸盐
[1442]



[1443] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸和哌啶开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

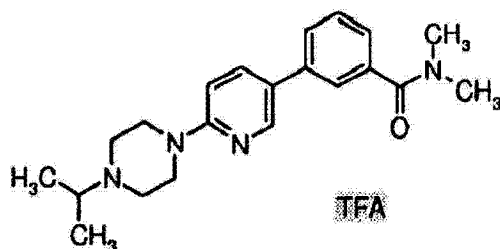
[1444] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.31 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 3.65-3.55 (m, 7H), 3.34 (d, 2H), 3.29 (t, 4H), 1.60-1.42 (d, 6H), 1.29 (d, 6H)。

[1445] HPLC (方法 D): $t_r = 4.03\text{min}$ (97%)。

[1446] 实施例 142(一般方法 J)

[1447] 3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

[1448]



[1449] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸和二甲基胺,盐酸盐开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

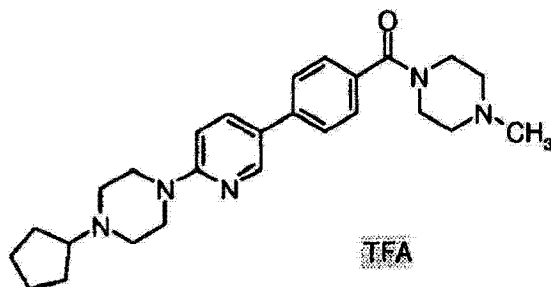
[1450] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.26(d, 2H), 8.20(s, 1H), 7.56-7.51(dd, 2H), 7.65(d, 1H), 7.41-7.33(dd, 2H), 4.33(d, 2H), 3.64-3.54(m, 5H), 3.29(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.92(s, 3H), 1.29(d, 6H)。

[1451] HPLC(方法 D): $t_r = 2.52\text{min}$ (97%)。

[1452] 实施例 143(一般方法 J)

[1453] {4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,三氟乙酸盐

[1454]



[1455] 从 3-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸,盐酸盐和 1-甲基哌嗪开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

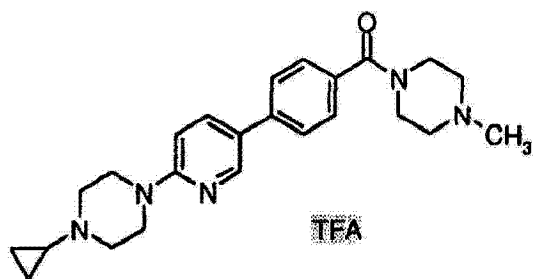
[1456] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.32(m, 2H), 7.77(d, 2H), 7.62(d, 2H), 7.47(d, 1H), 4.62-4.21(m, 2H), 4.01-3.35(m, 11H), 3.25-3.05(m, 2H), 3.05-2.78(m, 3H), 2.52-2.12(m, 2H), 2.12-1.98(m, 4H), 1.98-1.51(m, 6H)。

[1457] HPLC(方法 C): $t_r = 4.29\text{min}$ (96%)。

[1458] 实施例 144(一般方法 J)

[1459] {4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,三氟乙酸盐

[1460]



[1461] 从 3-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和 1-甲基哌嗪开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

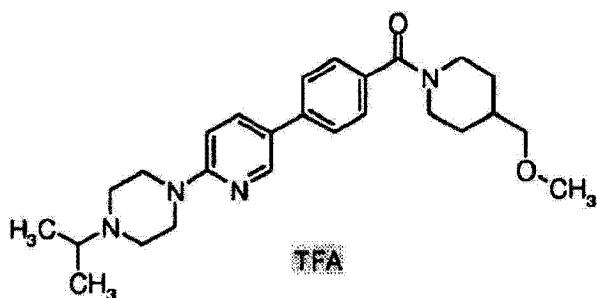
[1462] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 5H), 3.78-3.31 (m, 9H), 3.09-3.30 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 4H), 0.92-1.14 (m, 4H)。

[1463] HPLC (方法 D): $t_r = 4.43\text{min}$ (96%)。

[1464] 实施例 145 (一般方法 J)

[1465] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}-(4-甲氧基甲基哌嗪-1-基)-甲酮, 三氟乙酸盐

[1466]



[1467] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸, 盐酸盐和 4-甲氧基甲基-哌嗪, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

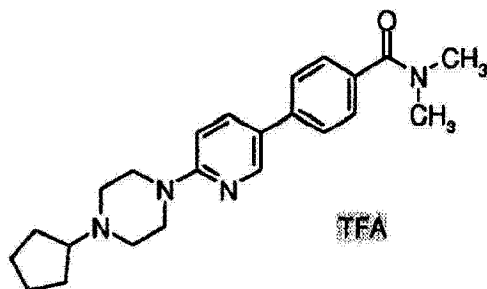
[1468] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.72-4.45 (m, 2H), 4.22-3.35 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.21-2.95 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.42 (d, 6H), 1.41-1.15 (m, 2H)。

[1469] HPLC (方法 D): $t_r = 4.34\text{min}$ (97%)。

[1470] 实施例 146 (一般方法 J)

[1471] 4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1472]



[1473] 从 3-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸和二甲基胺开始, 用类

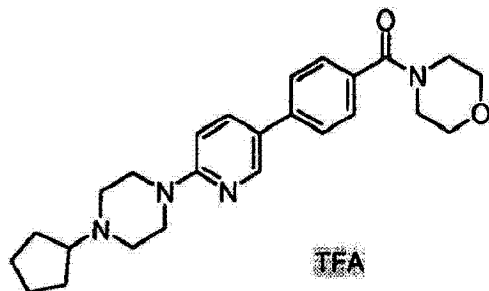
似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1474] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.50(s, 1H), 8.00(dd, 1H) 7.68(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.05(d, 1H), 4.75-4.50(m, 2H), 3.85-3.45(m, 4H), 3.25-3.17(m, 3H), 3.15-3.02(m, 6H), 2.33-2.15(m, 2H), 1.90-1.65(m, 6H)。HPLC(方法 D): $t_r = 4.83\text{min}$ (97%)。

[1475] 实施例 147(一般方法 J)

[1476] {4-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苯基}吗啉-4-基甲酮,三氟乙酸盐

[1477]



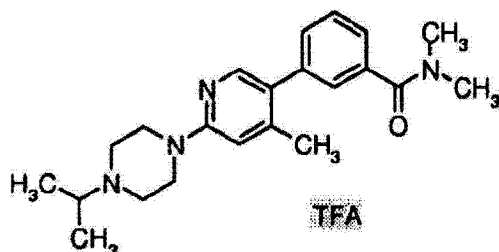
[1478] 从 3-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲酸和吗啉开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.50(s, 1H), 8.05(d, 1H) 7.68(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.10(d, 1H), 4.80-3.30(m, 17H), 2.30-2.15(m, 2H), 1.90-1.55(m, 6H)。

[1479] HPLC(方法 D): $t_r = 4.77\text{min}$ (96%)。

[1480] 实施例 148(一般方法 J)

[1481] 3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

[1482]



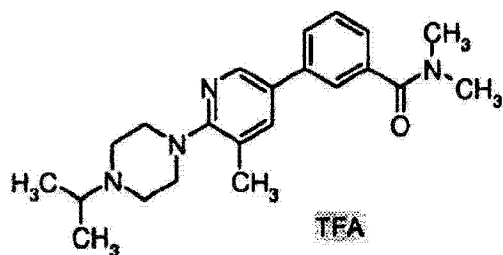
[1483] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-苯甲酸和二甲基胺,盐酸盐开始,用类似于实施例 125 中描述的方法,制得本标题化合物。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.58(t, 1H), 7.48(t, 2H), 7.41(s, 1H), 7.20(s, 1H), 4.81-3.35(m, 9H), 3.12(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.42(d, 6H)。

[1484] HPLC(方法 D): $t_r = 3.95\text{min}$ (97%)。

[1485] 实施例 149(一般方法 J)

[1486] 3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

[1487]



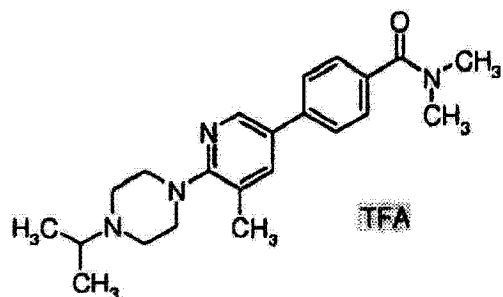
[1488] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-苯甲酸和二甲基胺, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 3H), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (d, 6H)。

[1489] HPLC (方法 D): $t_r = 4.14\text{min}$ (98%)。

[1490] 实施例 150 (一般方法 J)

[1491] 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1492]



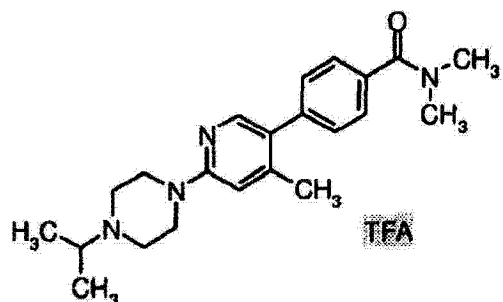
[1493] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-5-甲基-吡啶-3-基]-苯甲酸和二甲基胺, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.47-3.32 (m, 3H), 3.21-3.09 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (d, 6H)。

[1494] HPLC (方法 D): $t_r = 4.11\text{min}$ (95%)。

[1495] 实施例 151 (一般方法 J)

[1496] 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基吡啶-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1497]



[1498] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基]-苯甲酸和二甲基胺, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。¹H NMR (300MHz,

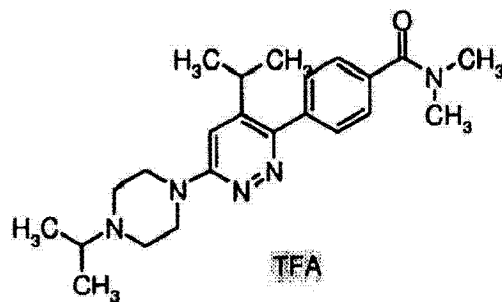
CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.73–3.35 (m, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)。

[1499] HPLC(方法D): $t_r = 3.93\text{min}$ (98%)。

[1500] 实施例 152(一般方法 J)

[1501] 4-[4-异丙基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1502]



[1503] 从 4-[4-异丙基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲酸和二甲基胺, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 125 中描述的方法, 制得本标题化合物。

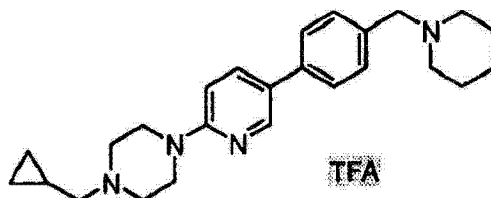
[1504] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (t, 4H), 4.90–3.31 (m, 9H), 3.15 (s, 3H), 3.08–3.05 (m, 4H), 1.44 (d, 6H), 1.27 (d, 6H)。

[1505] HPLC(方法D): $t_r = 3.46\text{min}$ (99%)。

[1506] 实施例 153(一般方法 K)

[1507] 1-环丙基甲基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)-吡啶-2-基]哌嗪, 三氟乙酸盐

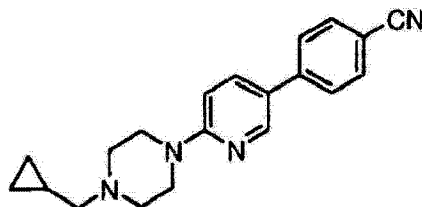
[1508]



[1509] 步骤 1:

[1510] 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苄腈

[1511]

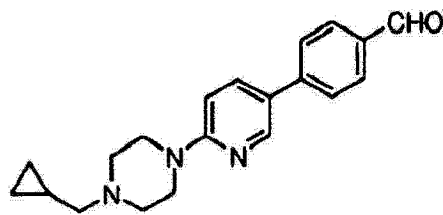


[1512] 将 1-环丙基甲基-哌嗪 (13g, 94mmol) 与 4-(6-氯-吡啶-3-基)-苄腈 (5g, 23mmol) 混合。该混合物于 140℃ 加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc : 石油醚 = 1 : 1), 获得了 2.7g (43%) of 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苄腈。

[1513] 步骤 2:

[1514] 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛

[1515]



[1516] 向 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯醛 (2.0g, 6.3mmol) 溶解在 THF (40mL) 中的溶液内于 -40°C 加入 DIBAL-H (25mL, 1N)。将反应混合物于 -40°C 搅拌 2 小时, 然后于 -40°C 加入 CH_3OH (15mL)、水 (100mL) 和 1N NaOH (15mL)。用 EtOAc (3x300mL) 萃取该混合物。

[1517] 合并的有机萃取液用水 (3x50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩, 获得了 1.7g (51%) 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛。

[1518] 步骤 3:

[1519] 向 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛 (1.7g, 3.18mmol) 溶解在 THF (15mL) 中的溶液内加入水 (0.05mL)、哌啶 (0.33g, 3.8mmol)、乙酸 (0.01mL) 和 NaCNBH_3 (400mg, 6.4mmol)。将混合物于 60°C 搅拌过夜, 然后浓缩, 获得粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 540mg (26%) 本标题化合物, 为 TFA 盐。

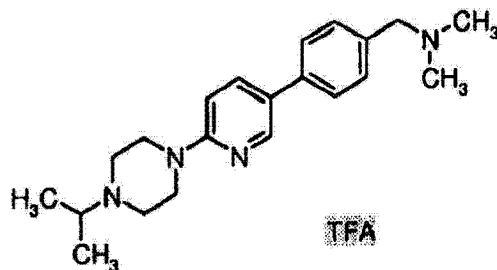
[1520] ^1H NMR [R (300MHz, D_2O) δ 8.28 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 4H), 3.00 (d, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.77-1.42 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H)。

[1521] HPLC (方法 D): $t_r = 3.76\text{min}$ (96%)。

[1522] 实施例 154 (一般方法 K)

[1523] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基} 二甲基胺, 三氟乙酸盐

[1524]



[1525] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和二甲基胺, 盐酸盐开始, 用类似于实施例 153 中描述的方法, 制得本标题化合物。

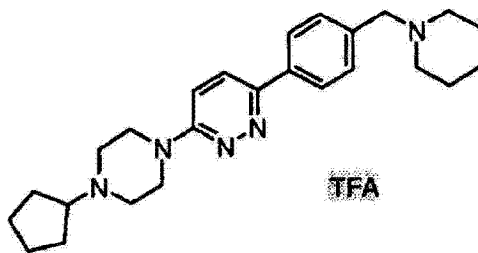
[1526] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.30 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 5H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 1.26 (d, 6H)。

[1527] HPLC (方法 D): $t_r = 2.69\text{min}$ (98%)。

[1528] 实施例 155 (一般方法 K)

[1529] 3-(4-环戊基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪, 三氟乙酸盐

[1530]



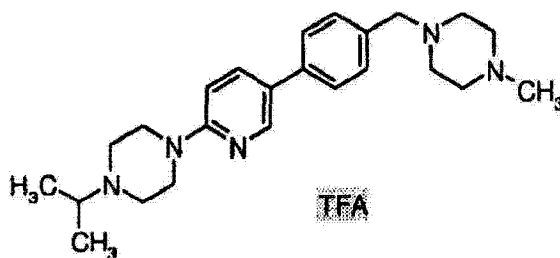
[1531] 从 4-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1532] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.06 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.51-3.30 (m, 5H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 9H), 1.34-4.22 (m, 1H)。

[1533] HPLC (方法 D): $t_r = 3.69\text{min}$ (86%)。

[1534] 实施例 156 (一般方法 K)

[1535] 1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-4-甲基哌嗪,三氟乙酸盐
[1536]



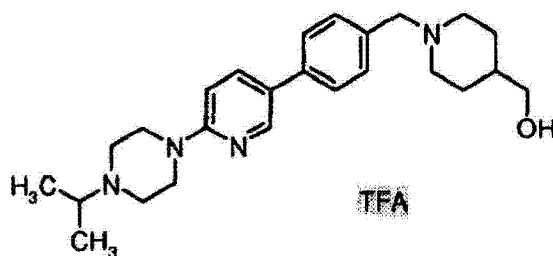
[1537] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和 1-甲基哌嗪开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1538] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.33 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.57-4.31 (m, 4H), 3.65-3.53 (m, 13H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.28 (d, 6H)。

[1539] HPLC (方法 C): $t_r = 2.59\text{min}$ (93%)。

[1540] 实施例 157 (一般方法 K)

[1541] (1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}哌啶-4-基)甲醇,三氟乙酸盐
[1542]



[1543] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和 4-羟基甲基哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1544] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H),

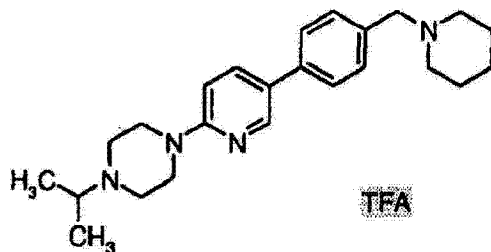
7.35 (d, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.62-3.22 (m, 11H), 2.94-2.86 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 8H)。

[1545] HPLC(方法C): $t_r = 2.82\text{min}$ (97%)。

[1546] 实施例 158(一般方法K)

[1547] 1-异丙基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪,三氟乙酸盐

[1548]



[1549] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

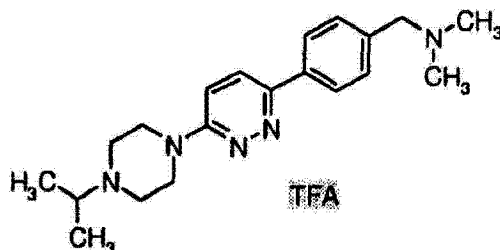
[1550] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.27 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 4H), 3.31-3.17 (m, 4H), 2.84-2.76 (m, 2H), 1.82-1.44 (m, 6H), 1.24 (d, 6H)。

[1551] HPLC(方法D): $t_r = 4.45\text{min}$ (87%)。

[1552] 实施例 159(一般方法K)

[1553] {4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苄基}二甲基胺,三氟乙酸盐

[1554]



[1555] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和二甲基胺,盐酸盐开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

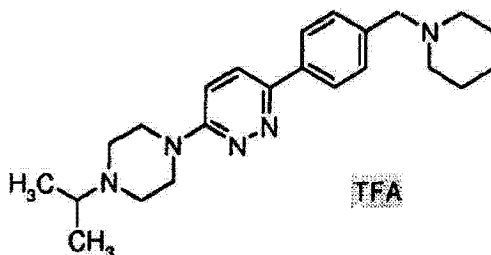
[1556] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.13-8.06 (m, 3H), 7.67-7.61 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 3.89-3.32 (m, 6H), 2.88 (s, 6H), 1.41 (d, 6H)。

[1557] HPLC(方法C): $t_r = 3.79\text{min}$ (96%)。

[1558] 实施例 160(一般方法K)

[1559] 3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪,三氟乙酸盐

[1560]



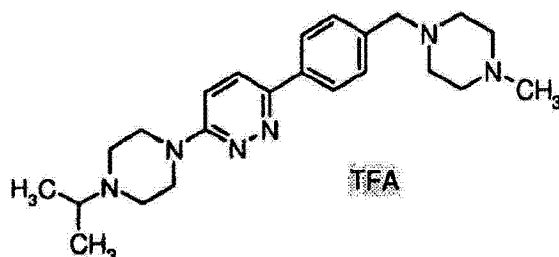
[1561] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1562] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.05 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.89-3.35 (m, 8H), 2.98 (t, 2H), 1.95-1.64 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.41 (d, 6H)。

[1563] 实施例 161 (一般方法 K)

[1564] 3-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基]哒嗪,三氟乙酸盐

[1565]



[1566] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和 1-甲基-哌嗪开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

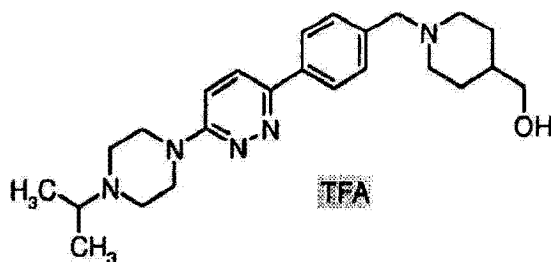
[1567] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78-3.32 (m, 10H), 3.19-3.02 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.95-1.64 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.41 (d, 6H)。

[1568] HPLC (方法 C): $t_r = 3.74\text{min}$ (97%)。

[1569] 实施例 162 (一般方法 K)

[1570] (1-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苄基}哌啶-4-基)甲醇,三氟乙酸盐

[1571]



[1572] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和 4-羟基甲基哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

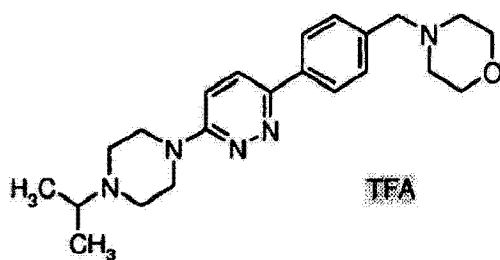
[1573] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.05-8.11 (m, 3H), 7.58-7.67 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.78-3.38 (m, 10H), 2.99-3.12 (m, 4H), 1.46-2.05 (m, 5H), 1.41 (d, 6H)。

[1574] HPLC (方法 C): $t_r = 3.94\text{min}$ (96%)。

[1575] 实施例 163 (一般方法 K)

[1576] 4-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苄基}吗啉,三氟乙酸盐

[1577]



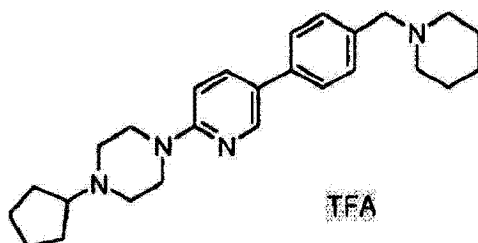
[1578] 从 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和吗啉开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1579] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.12-8.06 (m, 3H), 7.70-7.59 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.33-3.23 (m, 14H), 1.41 (d, 6H)。

[1580] 实施例 164 (一般方法 K)

[1581] 1-环戊基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪,三氟乙酸盐

[1582]



[1583] 从 4-[6-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

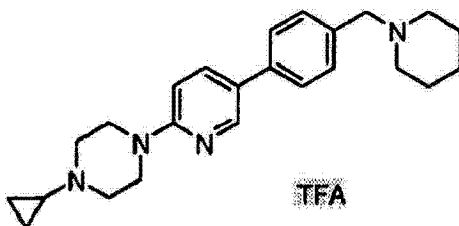
[1584] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.85-1.51 (m, 11H), 1.41-1.30 (m, 1H)。

[1585] HPLC (方法 D): $t_r = 2.43\text{min}$ (98%)。

[1586] 实施例 165 (一般方法 K)

[1587] 1-环丙基-4-[5-(4-哌啶-1-基甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪,三氟乙酸盐

[1588]



[1589] 从 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

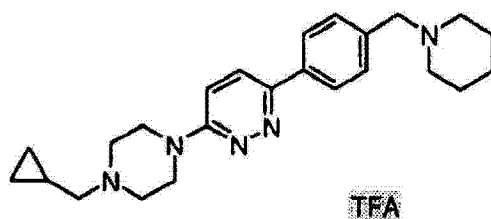
[1590] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.18-3.72 (m, 4H), 3.65-3.35 (m, 6H), 3.08-2.82 (m, 3H), 1.99-1.62 (m, 5H), 1.39-1.61 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 2H), 1.05-0.89 (m, 2H)。

[1591] HPLC (方法 C): $t_r = 4.43\text{min}$ (99%)。

[1592] 实施例 166 (一般方法 K)

[1593] 3-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪,三氟乙酸盐

[1594]



[1595] 从 4-[6-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

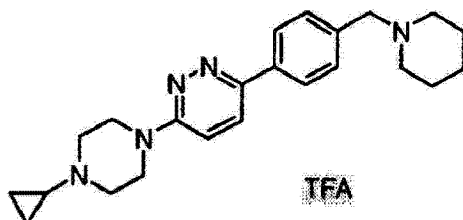
[1596] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 4.89-2.85 (m, 12H), 3.22-2.92 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 1H), 0.83-0.78 (m, 2H), 0.52-0.40 (m, 2H)。

[1597] HPLC (方法 D): $t_r = 3.04\text{min}$ (98%)。

[1598] 实施例 167 (一般方法 K)

[1599] 3-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(4-哌啶-1-基甲基苯基)哒嗪,三氟乙酸盐

[1600]



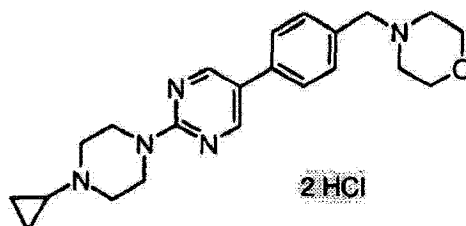
[1601] 从 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯甲醛和哌啶开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1602] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 12.00 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.25-4.00 (m, 4H), 3.65-3.40 (m, 5H), 2.85-2.40 (m, 6H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 2H), 0.91 (d, 2H)。HPLC (方法 D): $t_r = 4.01\text{min}$ (96%)。

[1603] 实施例 168 (一般方法 K)

[1604] 4-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}吗啉,二盐酸盐

[1605]



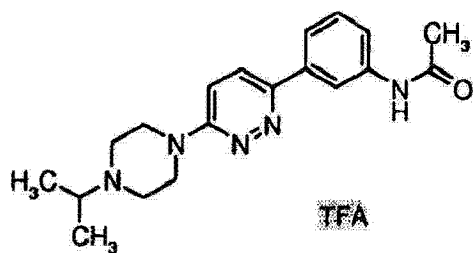
[1606] 从 4-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-基]-苯甲醛和吗啉开始,用类似于实施例 153 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1607] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.6 (brs, 1H), 11.3 (brs, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.81-7.71 (m, 4H), 4.82-4.69 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.00-3.77 (m, 4H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.34-3.00 (m, 6H), 2.92-2.79 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H)。

[1608] HPLC (方法 Rx): $t_r = 3.88\text{min}$ (98%)。

[1609] 实施例 169 (一般方法 L)

[1610] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺,三氟乙酸盐
[1611]



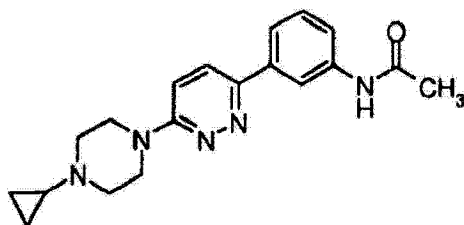
[1612] 从 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺和乙酰基氯开始,用类似于实施例 170 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.08(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.62(t, 2H), 7.53(d, 1H), 7.40(t, 1H), 4.60(d, 2H), 3.61-3.50(m, 3H), 3.34-3.25(m, 2H), 3.16-3.13(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.28(d, 6H)。

[1613] HPLC(方法 D): $t_r = 2.28\text{min}$ (96%)。

[1614] 实施例 170(一般方法 L)

[1615] N-{3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺

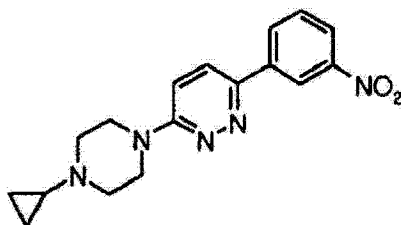
[1616]



[1617] 步骤 1:

[1618] 3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-6-(3-硝基-苯基)-哒嗪

[1619]



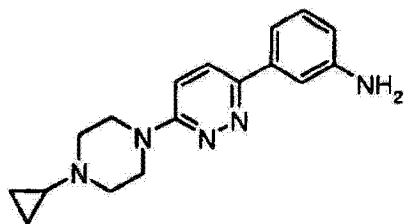
[1620] 向 3-氯-6-(3-硝基-苯基)-哒嗪(10.0g, 42.4mmol) 在 n-BuOH(150mL) 中的溶液内加入 1-环丙基-哌嗪(8.55g, 67.8mmol) 和 NH₄Cl(2.27g, 42.4mmol), 并将混合物于 80℃ 搅拌 48 小时。减压除去溶剂, 并水稀释残余物。用氨碱化后, 用乙酸乙酯萃取该混合物。将萃取液干燥(Na₂SO₄) 并浓缩, 获得了 7.2g 粗 3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-6-(3-硝基-苯基)-哒嗪。

[1621] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.85(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.89-7.66(m, 1H), 7.39(d, 1H), 3.69-3.65(m, 4H), 2.80-2.76(m, 4H), 1.78-1.65(m, 1H), 0.54-0.38(m, 4H)。

[1622] 步骤 2:

[1623] 3-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺

[1624]



[1625] 把 3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-6-(3-硝基-苯基)-哒嗪 (3.60g, 11mmol) 在乙醇 (18mL) 中的溶液加到水 (30mL) 和粉状 Fe (1.86g, 33mmol) 中。将混合物于 80℃ 搅拌 3 小时。把所得混合物过滤, 并将滤液用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 获得了 2.32g (71%) of 3-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺。

[1626] 步骤 3:

[1627] 向 3-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺 (400mg, 1.36mmol) 在 CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液内加入三乙胺 (275mg, 2.72mmol)。然后滴加乙酰基氯 (171mg, 2.18mmol), 并将所得混合物于室温搅拌过夜。用水 (15mL) 中止反应, 并分离各相。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 获得粗产物, 将其从 MeOH 中再结晶, 获得了 201mg (48%) 本标题化合物。

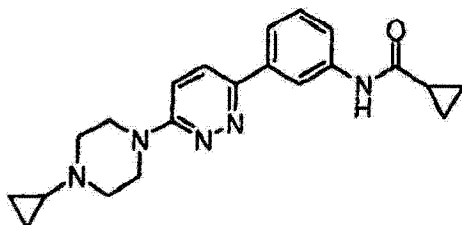
[1628] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.74-1.71 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 4H)。

[1629] HPLC (方法 D): t_r = 2.82min (95%)。

[1630] 实施例 171 (一般方法 L)

[1631] 环丙烷甲酸 {3-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基} 酰胺

[1632]



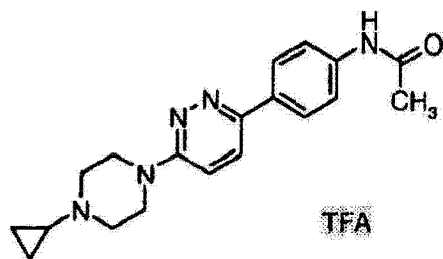
[1633] 从 3-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺和环丙烷羰基氯开始, 用类似于实施例 170 中描述的方法, 制得本标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.80-2.77 (m, 4H), 1.79-1.71 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 4H)。

[1634] HPLC (方法 D): t_r = 3.18min (97%)。

[1635] 实施例 172 (一般方法 L)

[1636] N-{4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯基} 乙酰胺, 三氟乙酸盐

[1637]

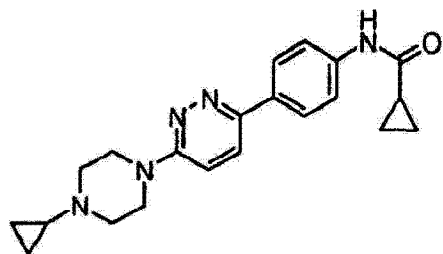


[1638] 从 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-咪嗪-3-基]-苯基胺和乙酰基氯开始,用类似于实施例 170 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.31(d, 1H), 7.96-7.88(m, 3H), 7.81(d, 2H), 4.20-3.95(m, 4H), 3.70-3.58(m, 4H), 2.94-2.86(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.14-0.96(m, 4H)。HPLC(方法 D): t_r = 2.74min(98%)。

[1639] 实施例 173(一般方法 L)

[1640] 环丙烷甲酸 {4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)咪嗪-3-基]苯基} 酰胺

[1641]



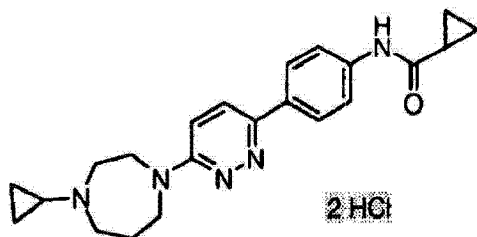
[1642] 从 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-咪嗪-3-基]-苯基胺和环丙烷羰基氯开始,用类似于实施例 170 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.30(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.67(d, 2H), 7.30(d, 1H), 3.57-3.54(m, 4H), 2.64-2.62(m, 4H), 1.79-1.74(m, 1H), 1.65-1.62(m, 1H), 0.78(d, 4H), 0.43-0.41(m, 2H), 0.35-0.30(m, 2H)。

[1643] HPLC(方法 D): t_r = 2.52min(93%)。

[1644] 实施例 174(一般方法 L)

[1645] 环丙烷甲酸 {4-[6-(4-环丙基全氢-1,4-二氮杂^草-1-基)咪嗪-3-基]-苯基} 酰胺,二盐酸盐

[1646]



[1647] 从 4-[6-(4-异丙基-全氢-1,4-二氮杂^草-1-基)-咪嗪-3-基]-苯基胺和环丙烷甲酸开始,用类似于实施例 176 中描述的方法,制得本标题化合物。

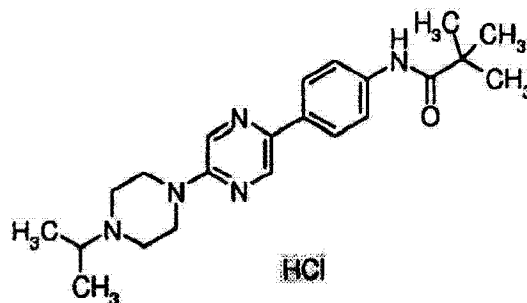
[1648] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.44(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.94(m, 2H), 7.85(m, 2H), 4.22(宽的 m, 2H), 3.89(t, 2H), 3.71(宽的 m, 4H), 3.30(m, 1H), 2.48(宽的 m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.22(m, 2H), 1.00(m, 4H), 0.91(m, 2H)。

[1649] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 378; t_r = 0.96min.

[1650] 实施例 175 (一般方法 L)

[1651] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]-2,2-二甲基丙酰胺,盐酸盐

[1652]



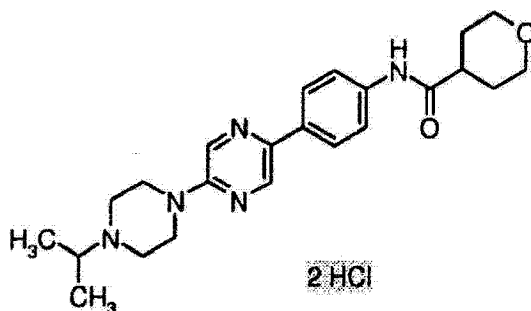
[1653] 从 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基胺和叔丁基羧酸开始,用类似于实施例 176 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1654] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 382$; $t_r = 1.23\text{min}$.

[1655] 实施例 176 (一般方法 L)

[1656] 四氢吡喃-4-甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]酰胺,二盐酸盐

[1657]



[1658] 将四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (0.313g, 2.19mmol)、HOBT (0.368g, 2.40mmol)、EDAC (0.46g, 2.40mmol) 和 TEA (0.243g, 2.40mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物于室温搅拌 5 分钟。加入 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基胺 (0.65g, 2.19mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液。将反应混合物再搅拌 48 小时。将反应混合物用制备 HPLC 进行纯化 (方法 B), 获得 240mg TFA 盐。把该 TFA 盐溶解在 MeOH 中, 并加入 HCl 在乙醚中的混合物。真空蒸发去挥发物, 获得了 186mg (18%) 本标题化合物。

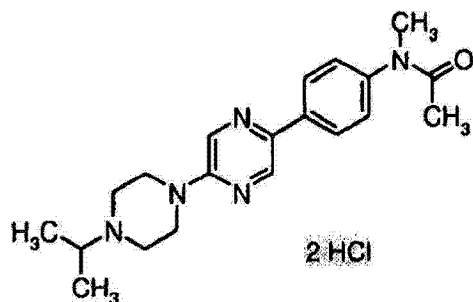
[1659] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.55-4.45 (m, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 5H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.30 (d, 6H)。

[1660] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 410$; $t_r = 1.037\text{min}$.

[1661] 实施例 177 (一般方法 L)

[1662] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]-N-甲基乙酰胺,二盐酸盐

[1663]



[1664] 从 N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']-联吡啶基-5'-基)苯基]-N-甲基胺和乙酸酐开始,用类似于实施例 170 中描述的方法,制得本标题化合物。

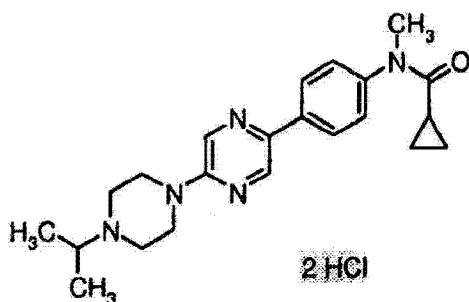
[1665] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.80-4.72 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 5H), 3.40-3.28 (m, 5H), 1.95 (brs, 3H), 1.45 (d, 6H)。

[1666] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 354$; $t_r = 1.27\text{min}$ 。

[1667] 实施例 178 (一般方法 L)

[1668] 环丙烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']-联吡啶基-5'-基)苯基] 甲基酰胺,二盐酸盐

[1669]



[1670] 从 N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']-联吡啶基-5'-基)苯基]-N-甲基胺和环丙烷甲酸开始,用类似于实施例 176 中描述的方法,制得本标题化合物。

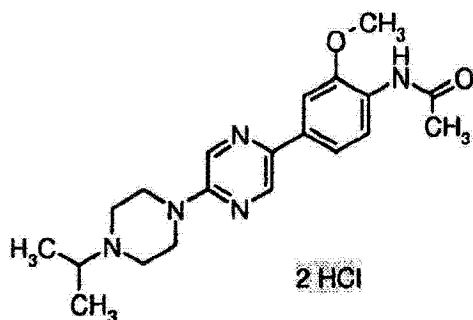
[1671] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 5H), 3.40-3.25 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.45 (d, 6H), 0.95 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。

[1672] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 380$; $t_r = 1.10\text{min}$ 。

[1673] 实施例 179 (一般方法 L)

[1674] N-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']-联吡啶基-5'-基)-2-甲氧基苯基] 乙酰胺,二盐酸盐

[1675]



[1676] 从 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-2-甲氧基苯基-胺和乙酸酐开始,用类似于实施例 170 中描述的方法,制得本标题化合物。

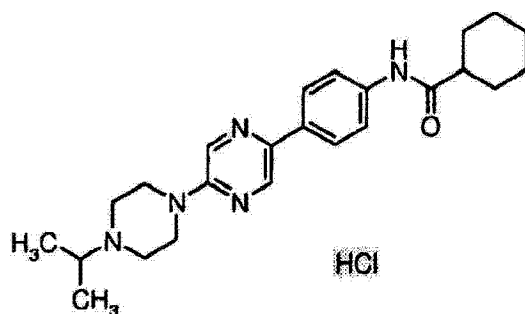
[1677] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.40-3.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)。

[1678] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 370$; $t_r = 1.004\text{min}$ 。

[1679] 实施例 180 (一般方法 L)

[1680] 环己烷甲酸 [4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]酰胺,盐酸盐

[1681]



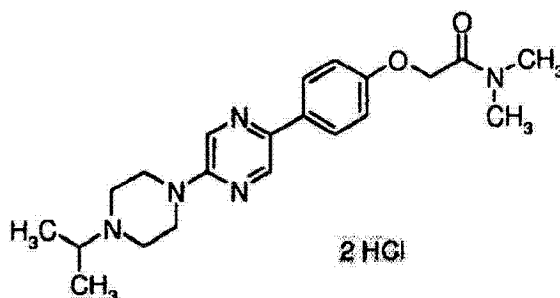
[1682] 由环己烷甲酸和 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基胺开始,用类似于实施例 176 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1683] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 408$; $t_r = 1.34\text{min}$ 。

[1684] 实施例 181 (一般方法 M)

[1685] 2-[4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙酰胺,二盐酸盐

[1686]



[1687] 在 5mL 微波管内把 4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯酚 (0.15g, 0.404mmol) 溶解在 DMF (4mL) 中。缓慢加入 NaH (0.039g, 1.62mmol), 并将混合物于室温搅拌 30 分钟。加入氯-N,N-二-甲基乙酰胺 (0.147g, 1.21mmol), 并将反应混合物在微波炉中于 130℃ 加热 2.5 小时。将反应混合物在真空中蒸发, 并把残余物再溶解在 DCM 和水的混合物中。分离各相, 并用 DCM (2x25mL) 萃取水相。把合并的有机萃取液蒸发, 再溶解在 MeOH 中, 并用制备 HPLC 进行纯化 (方法 B)。获得了油状物, 将其用 HCl 在乙醚中的混合物处理, 获得了固体材料。从丙酮和 MeOH 中再结晶, 获得了 75mg (41%) 本标题化合物。

[1688] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.1 (d, 2H),

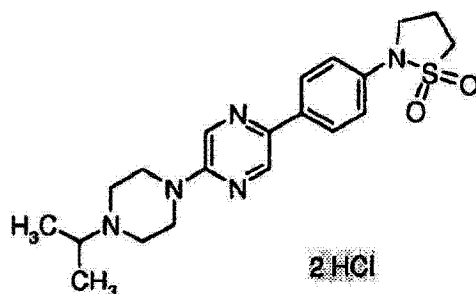
4.65 (d, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.2–3.5 (m, 6H), 3.1 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)。

[1689] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 384$; $t_r = 0.995\text{min}$ 。

[1690] 实施例 182(一般方法 N)

[1691] 5'-[4-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)苯基]-4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪,二盐酸盐

[1692]



[1693] 将4-(4-异丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基胺(0.34g, 1.14mmol)、3-氯-1-丙烷磺酰基氯(0.20g, 1.14mmol)和TEA(0.12g, 1.14mmol)在DMF中的混合物于室温搅拌1小时。加入NaH(0.055g, 2.29mmol),并继续搅拌5小时。把反应混合物转移到微波管(20mL)中,并在微波炉里于80℃加热1000秒钟。将反应混合物在真空中蒸发,并再溶解在DCM和水的混合物中。分离各相,并用DCM(2x25mL)萃取水相。将合并的有机萃取液在真空中蒸发,再溶解在MeOH中,并用制备HPLC进行纯化(方法B)。获得了220mg固体,将其再溶解在MeOH中,并用HCl在乙醚中的混合物处理。将挥发物蒸发,获得了126mg(22%)本标题化合物。

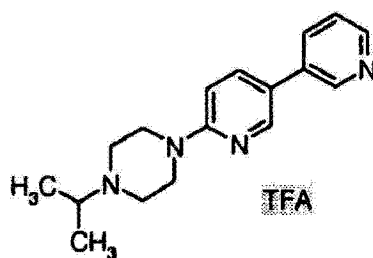
[1694] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 7H), 3.5 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[1695] HPLC-MS(方法 G): $M+1 = 402$; $t_r = 1.114\text{min}$ 。

[1696] 实施例 183(一般方法 A)

[1697] 6-(4-异丙基吡嗪-1-基)-[3,3']联吡啶,三氟乙酸盐

[1698]



[1699] 从1-异丙基吡嗪和6-氯-[3,3']联吡啶开始,用类似于实施例1中描述的方法,制得本标题化合物。

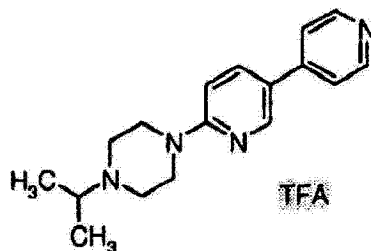
[1700] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.25 (d, 6H), 2.19 (t, 2H), 3.40–3.59 (m, 5H), 4.37 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71–8.64 (m, 2H), 8.93 (s, 1H)。

[1701] HPLC(方法 D): $t_r = 2.51\text{min}$ (98%)。

[1702] 实施例 184(一般方法 A)

[1703] 6-(4-异丙基吡嗪-1-基)-[3,4']联吡啶,三氟乙酸盐

[1704]



[1705] 从 1-异丙基哌嗪和 6-氯-[3,4']联吡啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

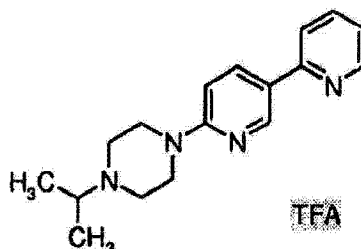
[1706] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 1.09(d, 6H), 3.15(t, 2H), 3.36(t, 2H), 3.56-3.46(m, 3H), 4.57(d, 2H), 7.10(d, 1H), 8.16(dd, 3H), 8.58(d, 3H)。

[1707] HPLC(方法 D): $t_r = 2.53\text{min}$ (99%)。

[1708] 实施例 185(一般方法 A)

[1709] 6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-[2,3']联吡啶,三氟乙酸盐

[1710]



[1711] 从 1-异丙基哌嗪和 6'-氯-[2,3']联吡啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

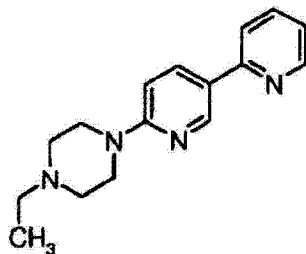
[1712] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.75-8.63(m, 2H), 8.58-8.47(m, 1H), 8.28-8.15(m, 2H), 7.87(t, $J = 6.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.61(d, $J = 14.1\text{Hz}$, 2H), 3.75-3.52(m, 3H), 3.44-3.53(m, 2H), 3.20-3.43(m, 2H), 1.39(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 6H)。

[1713] HPLC(方法 C): $t_r = 2.45\text{min}$ (97%)。

[1714] 实施例 186(一般方法 A)

[1715] 6'-(4-乙基哌嗪-1-基)-[2,3']联吡啶

[1716]



[1717] 从 1-乙基哌嗪和 6'-氯-[2,3']联吡啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

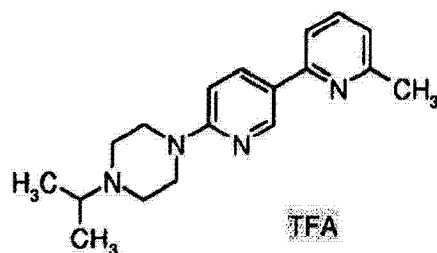
[1718] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.70(d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.54(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.13(dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.70(m, 2H), 7.35-7.24(m, 1H), 6.92(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 3.66(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.63(t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 2.52(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.16(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1719] HPLC(方法C): $t_r = 2.23\text{min}(97\%)$ 。

[1720] 实施例 187(一般方法A)

[1721] 6'-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲基-[2,3']联吡啶,三氟乙酸盐

[1722]



[1723] 从 1-异丙基-哌嗪和 6'-氯-6-甲基-[2,3']联吡啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

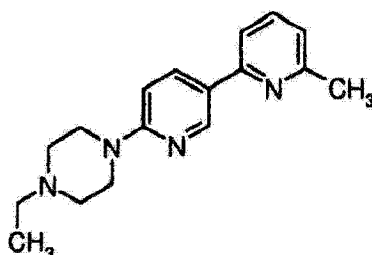
[1724] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8.44(d, 1H), 8.26(t, 1H), 8.01(dd, 1H), 7.83(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.05(d, 1H), 4.45(d, 2H), 3.60-3.40(m, 3H), 3.31(t, 2H), 3.13(t, 2H), 2.67(s, 3H), 1.25(d, 6H)。

[1725] HPLC(方法C): $t_r = 2.70\text{min}(100\%)$ 。

[1726] 实施例 188(一般方法A)

[1727] 6'-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-甲基-[2,3']联吡啶

[1728]



[1729] 从 1-乙基-哌嗪和 6'-氯-6-甲基-[2,3']联吡啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

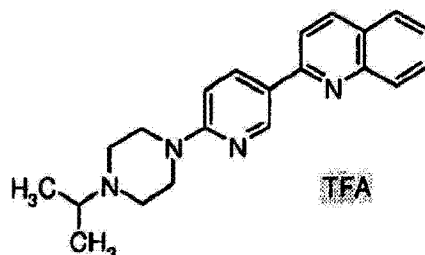
[1730] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.66(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.70(t, 1H), 7.51(d, 1H), 7.14(d, 1H), 6.90(d, 1H), 3.63(d, 4H), 2.65-2.40(m, 9H), 1.15(t, 3H)。

[1731] HPLC(方法C): $t_r = 2.42\text{min}(98\%)$ 。

[1732] 实施例 189(一般方法A)

[1733] 2-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]喹啉,三氟乙酸盐

[1734]



[1735] 从 2-(6-氯-吡啶-3-基)-喹啉和 1-异丙基-哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

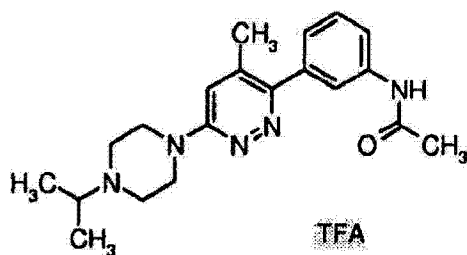
[1736] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.40–8.25 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.95–7.85 (m, 2H), 7.80–7.60 (m, 1H), 7.58–7.48 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.67 (t, 4H), 2.80–2.65 (m, 5H), 1.13 (d, 6H)。

[1737] HPLC (方法 D): $t_r = 3.40\text{min}$ (97%)。

[1738] 实施例 190 (一般方法 A)

[1739] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺, 三氟乙酸盐

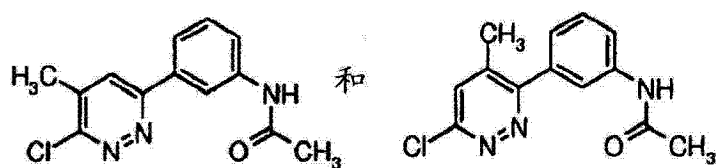
[1740]



[1741] 步骤 1:

[1742] N-[3-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺和 N-[3-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺

[1743]



[1744] 将 3-乙酰氨基苯基硼酸 (6.6g, 37mmol)、3,6-二氯-4-甲基-哒嗪 (5g, 31mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.5g, 3mmol) 在 DMF (180mL, 脱气的) 中的溶液于室温搅拌 1 小时。然后加入碳酸钠 (12.3g 在 45mL 水中的溶液, 脱气的)。将混合物在搅拌下于 80°C 加热过夜。把混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。残余物用硅胶柱色谱法进行纯化 (EtOAc/石油醚 = 1 : 1), 获得了 3g (38%) N-[3-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺和 N-[3-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-苯基]-乙酰胺的混合物, 将其直接用于下一步骤。

[1745] 步骤 2:

[1746] 将得自上一步骤的异构体 (1.5g, 5.9mmol) 与 1-异丙基-哌嗪 (3.7g, 28.5mmol) 的混合物在氮气下于 200°C 加热 1 小时。将混合物冷却至室温, 然后用二氯甲烷 (30mL) 稀释。将混合物用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 获得粗产物, 将其进一步用 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 358mg (11%) N-{3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺和 195mg (6%) N-{3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-5-甲基-哒嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺, 为 TFA 盐。

[1747] N-{3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺, 三氟乙酸盐:

[1748] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 1H), 4.61 (dd, 2H), 3.72–3.56 (m, 3H), 3.56–3.45 (m, 2H), 3.35–3.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H),

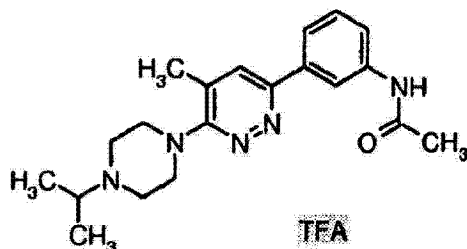
2. 17 (s, 3H), 1. 37 (d, 6H)。

[1749] HPLC(方法D): $t_r = 2.85\text{min}$ (96%)。

[1750] 实施例 191(一般方法A)

[1751] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺, 三氟乙酸盐

[1752]



[1753] 本标题化合物是如实施例 195 中所描述那样制备的。

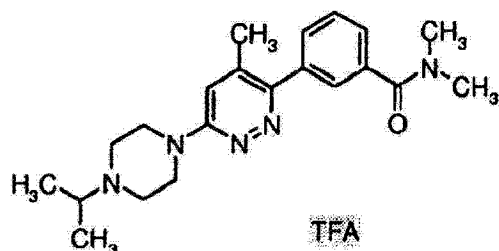
[1754] ^1H NMR(300MHz, D_2O) δ 8. 23 (s, 1H), 7. 98 (t, 1H), 7. 68-7. 55 (m, 3H), 4. 12-3. 98 (m, 2H), 3. 70-3. 54 (m, 3H), 3. 50-3. 30 (m, 4H), 2. 58 (s, 3H), 2. 18 (s, 3H), 1. 39 (d, 6H)。

[1755] HPLC(方法D): $t_r = 3.30\text{min}$ (97%)。

[1756] 实施例 192(一般方法A)

[1757] 3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

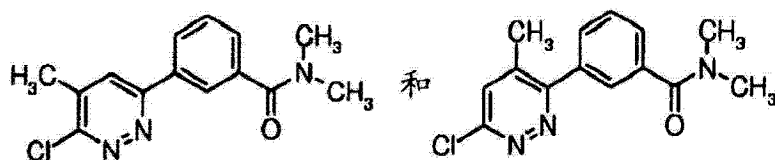
[1758]



[1759] 步骤 1:

[1760] 3-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 3-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

[1761]



[1762] 将 N,N-二甲基苯甲酰胺-3-硼酸 (7g, 36.5mmol)、3,6-二氯-4-甲基-哒嗪 (5g, 30.5mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.7g, 1.5mmol) 在 DMF (180mL, 脱气的) 中的溶液于室温搅拌 1 小时。然后加入碳酸钠 (12.1g 在 45mL 水中的溶液, 脱气的), 并将混合物于在搅拌下于 80°C 加热过夜。将混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 获得粗产物, 将其用硅胶柱色谱法进行纯化 (EtOAc/石油醚 = 1 : 1)。获得了 2.8g (32%) 3-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 3-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺的混合物, 将其直接用于下一步

骤。

[1763] 步骤 2:

[1764] 将得自上一步骤的异构体 (1.5g, 5.9mmol) 与 1-异丙基-哌嗪 (3.7g, 28.5mmol) 的混合物在氮气下于 200℃加热 1 小时。把混合物冷却至室温,并用二氯甲烷 (30mL) 稀释。混合物用盐水洗涤,干燥 (硫酸钠) 并浓缩,获得粗产物,将其用制备 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 185mg (6%) 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 373mg (12%) 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-5-甲基-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺,为 TFA 盐。

[1765] 3-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺,三氟乙酸盐:

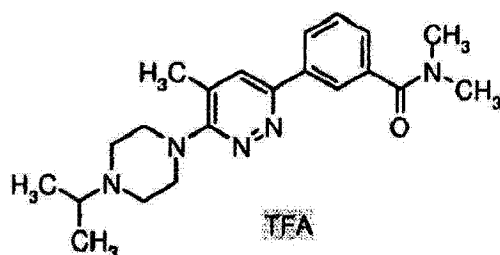
[1766] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.83 (s, 1H), 7.69–7.56 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.63–3.50 (m, 3H), 3.50–3.39 (m, 2H), 3.30–3.15 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)。

[1767] HPLC (方法 D): $t_r = 3.02\text{min}$ (99%)。

[1768] 实施例 193 (一般方法 A)

[1769] 3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

[1770]



[1771] 本标题化合物是如实施例 197 中所描述那样制备的。

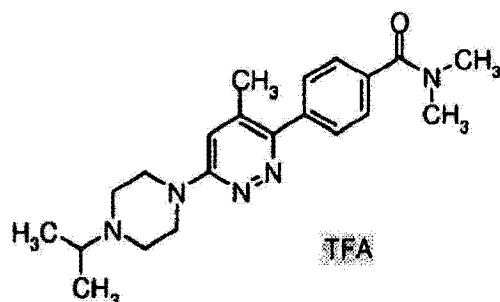
[1772] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70–7.58 (m, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.63–3.48 (m, 3H), 3.48–3.27 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.31 (d, 6H)。

[1773] HPLC (方法 D): $t_r = 3.49\text{min}$ (98%)。

[1774] 实施例 194 (一般方法 A)

[1775] 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺,三氟乙酸盐

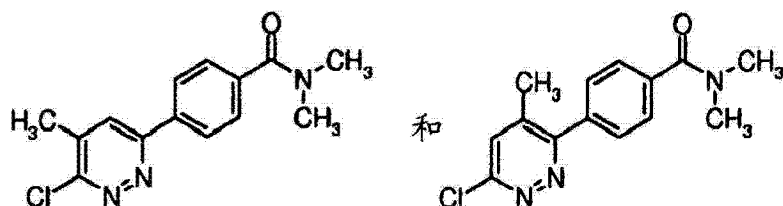
[1776]



[1777] 步骤 1:

[1778] 4-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 4-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺.

[1779]



[1780] 将 N,N-二甲基苯甲酰胺-4-硼酸 (7g, 36.5mmol)、3,6-二氯-4-甲基-哒嗪 (5g, 31mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.7g, 1.5mmol) 在 DMF (180mL, 脱气的) 中的溶液于室温搅拌 1 小时。然后加入碳酸钠 (12.3g 在 45mL 水中的溶液, 脱气的), 并将混合物在搅拌下于 80℃ 加热过夜。把混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 获得粗产物, 将其用硅胶柱色谱法进行纯化 (EtOAc/ 石油醚 = 1 : 1)。获得了 2.5g (28%) 4-(6-氯-5-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 4-(6-氯-4-甲基-哒嗪-3-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺的混合物, 将其直接用于下一步骤。

[1781] 步骤 2:

[1782] 将得自上一步骤的异构体 (15g, 5.9mmol) 与 1-异丙基-哌嗪 (3.7g, 28.5mmol) 的混合物在氮气下于 200℃ 加热 1 小时。将混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷 (30mL) 稀释。将混合物用盐水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 获得粗产物, 将其用制备 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 256mg (8%) 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺和 278mg (9%) of 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-5-甲基-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺, 为 TFA 盐。

[1783] 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-4-甲基-哒嗪-3-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺:

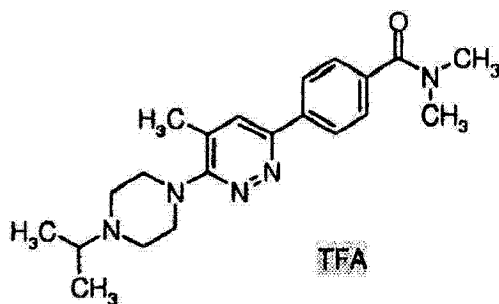
[1784] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 4H), 4.70-3.35 (m, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)。

[1785] HPLC (方法 D): $t_r = 2.89\text{min}$ (92%)。

[1786] 实施例 195 (一般方法 A)

[1787] 4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺, 三氟乙酸盐

[1788]



[1789] 本标题化合物是如实施例 194 中所描述那样制备的。

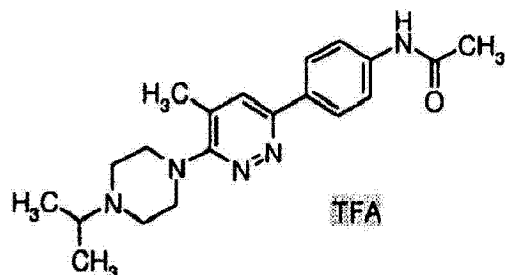
[1790] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.55-3.32 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.43 (d, 6H)。

[1791] HPLC (方法 D): $t_r = 3.38\text{min}$ (91%)。

[1792] 实施例 196 (一般方法 A)

[1793] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-甲基哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺, 三氟乙酸盐

[1794]



[1795] 本标题化合物是如实施例 72 中所描述那样制备的。

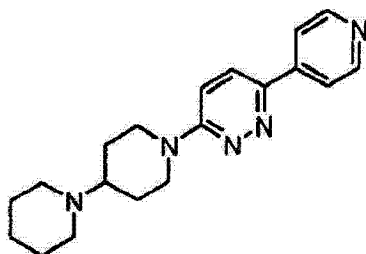
[1796] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 3H), 3.50-3.32 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (d, 6H)。

[1797] HPLC (方法 D): $t_r = 3.26\text{min}$ (94%)。

[1798] 实施例 197 (一般方法 A)

[1799] 1'-(6-吡啶-4-基-哒嗪-3-基)-[1,4']联哌啶

[1800]



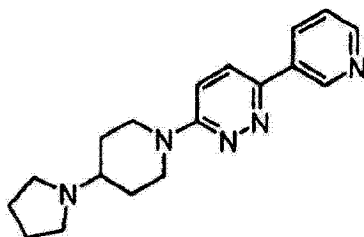
[1801] 从 3-氯-6-吡啶-4-基-哒嗪和 4-哌啶子基哌啶开始, 用类似于实施例 1 中描述的方法, 制得本标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (dd, 2H), 8.04 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.82 (d, 2H), 1.48 (m, 6H), 1.38 (m, 2H)。

[1802] HPLC-MS (方法 G): $M+1 = 324$; $t_r = 0.54\text{min}$.

[1803] 实施例 198 (一般方法 A)

[1804] 3-(吡啶-3-基)-6-[(4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]哒嗪

[1805]



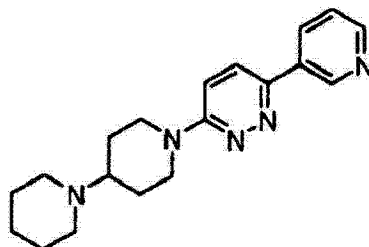
[1806] 从 3-氯-6-(吡啶-3-基)-哒嗪和 4-(1-吡咯烷基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.39 (dt, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.34 (dt, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.33 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.44 (m, 2H)。

[1807] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 310; t_r = 0.38min.

[1808] 实施例 199(一般方法 A)

[1809] 1'-(6-吡啶-3-基-哒嗪-3-基)-[1,4']联哌啶

[1810]



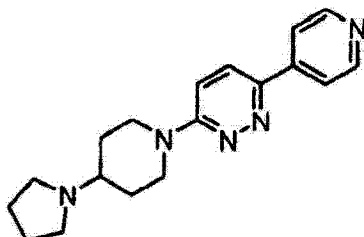
[1811] 从 3-氯-6-(吡啶-3-基)-哒嗪和 4-哌啶基哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.47 (d, 1H), 9.11 (dt, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (q, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.80-2.00 (m, 7H), 1.54 (m, 1H)。

[1812] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 324; t_r = 0.55min.

[1813] 实施例 200(一般方法 A)

[1814] 3-(吡啶-4-基)-6-[(4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]哒嗪

[1815]



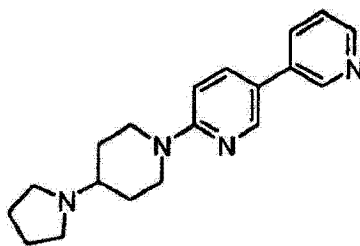
[1816] 从 3-氯-6-(吡啶-4-基)-哒嗪和 4-(1-吡咯烷基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.07 (d, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.67 (m, 2H)。

[1817] HPLC-MS(方法 G): M+1 = 310; t_r = 0.46min.

[1818] 实施例 201(一般方法 A)

[1819] 4-吡咯烷-1-基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2';5',3'']三联吡啶

[1820]



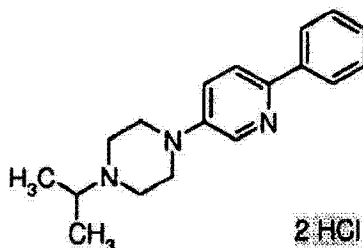
[1821] 从 6-氯-[3,3']联吡啶和 4-(1-吡咯烷基)哌啶开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.74(d, 1H), 8.46(dd, 1H), 8.39(d, 1H), 8.03(dt, 1H), 7.86(dd, 1H), 7.49(q, 1H), 6.95(d, 1H), 4.40(d, 2H), 2.92(m, 2H), 2.67(t, 4H), 2.35(m, 1H), 2.05(d, 2H), 1.82(m, 4H), 1.51(m, 2H)。

[1822] HPLC-MS(方法 G):M+1 = 309; t_r = 0.28min.

[1823] 实施例 202(一般方法 A)

[1824] 1-异丙基-4-(6-苯基吡啶-3-基)哌嗪,二盐酸盐

[1825]



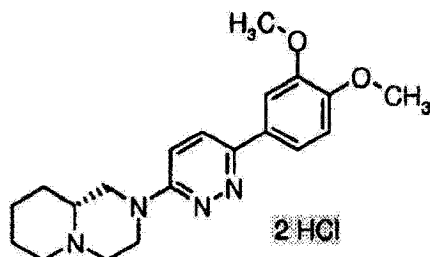
[1826] 从 5-溴-2-苯基吡啶和 1-异丙基哌嗪开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.41(m, 1H), 8.13(m, 2H), 7.90-7.85(m, 2H), 7.63-7.55(m, 3H), 4.3-4.1(m, 2H), 3.75-3.55(m, 3H), 3.50-3.30(m, 4H), 1.45(d, J = 6.8Hz, 6H)。

[1827] HPLC-MS(方法 G):M+1 = 282; t_r = 0.76min.

[1828] 实施例 203(一般方法 A)

[1829] (R)-2-[6-(3,4-二甲氧基苯基)哒嗪-3-基]八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪,二盐酸盐

[1830]



[1831] 从 3-氯-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-哒嗪和 (R)-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪,二盐酸盐开始,用类似于实施例 1 中描述的方法,制得本标题化合物。

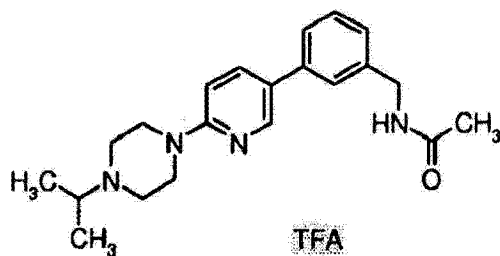
[1832] ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.55(d, 1H), 8.22(d, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.21(d, 1H), 4.73-4.58(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.72-3.52(m, 3H), 3.50-3.35(m, 3H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.12-2.05(m, 1H), 2.02-1.93(m, 3H), 1.81-1.63(m, 2H)。

[1833] HPLC-MS(方法 G):M+1 = 355; t_r = 0.955min.

[1834] 实施例 204 (一般方法 B)

[1835] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}乙酰胺,三氟乙酸盐

[1836]



[1837] 从 3-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺和乙酰基氯开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

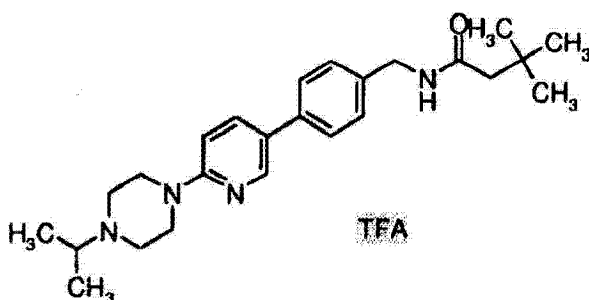
[1838] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.27 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 4.32-4.28 (d, 4H), 3.64-3.53 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.27 (d, 6H)。

[1839] HPLC (方法 D): $t_r = 2.40\text{min}$ (97%)。

[1840] 实施例 205 (一般方法 B)

[1841] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-3,3-二甲基丁酰胺,三氟乙酸盐

[1842]



[1843] 从 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺和 3,3-二甲基-丁酰氯开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

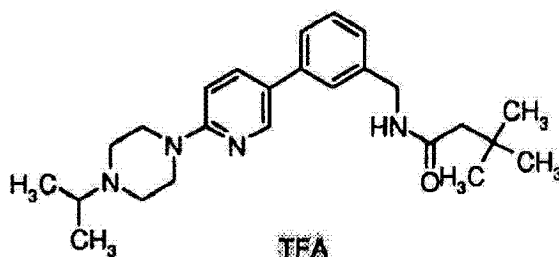
[1844] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.29 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.40-4.25 (m, 4H), 3.70-3.48 (m, 5H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.28 (dd, 6H), 0.86 (s, 9H)。

[1845] HPLC (方法 D): $t_r = 3.38\text{min}$ (97%)。

[1846] 实施例 206 (一般方法 B)

[1847] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-3,3-二甲基丁酰胺,三氟乙酸盐

[1848]



[1849] 从 3-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺和 3,3-二甲基-丁酰氯开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

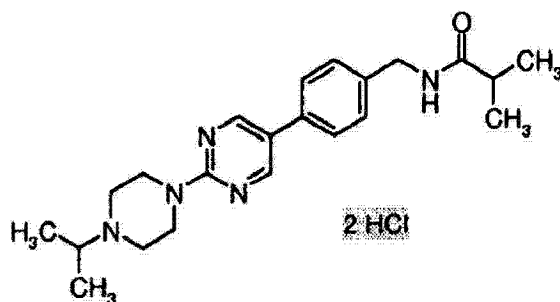
[1850] ^1H NMR (300M [Hz, D_2O]) δ 8.27 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 5H), 4.32-4.28 (d, 4H), 3.64-3.53 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.85 (s, 9H)。

[1851] HPLC (方法 D): $t_r = 3.39\text{min}$ (90%)。

[1852] 实施例 207 (一般方法 B)

[1853] N-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}异丁酰胺,二盐酸盐

[1854]



[1855] 从 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苄基胺开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

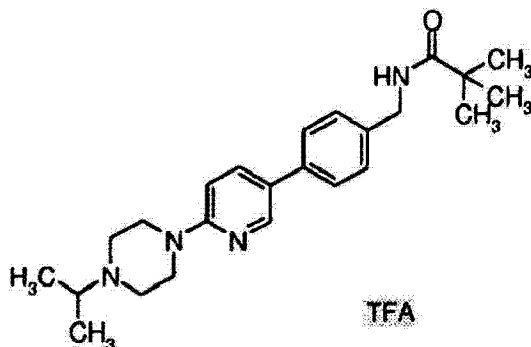
[1856] $\text{Mp} = 287-289^\circ\text{C}$ 。

[1857] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 13.06 (brs, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 6.07 (brs, 1H), 5.12 (d, 2H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.11-2.76 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.49 (d, 6H), 1.21 (d, 6H)。

[1858] 实施例 208 (一般方法 B)

[1859] N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-2,2-二甲基丙酰胺,三氟乙酸盐

[1860]



[1861] 从 4-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺和 2,2-二甲基-丙酰基氯开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1862] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.29 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 4.45-4.25 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.34-3.15 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.07 (s, 9H)。

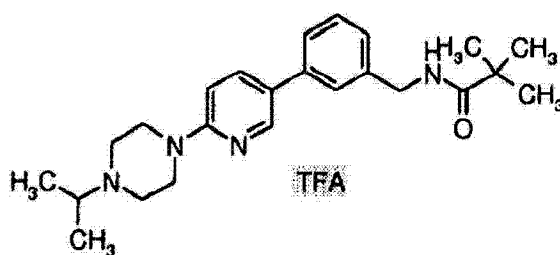
[1863] HPLC (方法 D): $t_r = 2.84\text{min}$ (98%)。

[1864] 实施例 209 (一般方法 B)

[1865] N-{3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]苄基}-2,2-二甲基丙酰胺,三氟

乙酸盐

[1866]



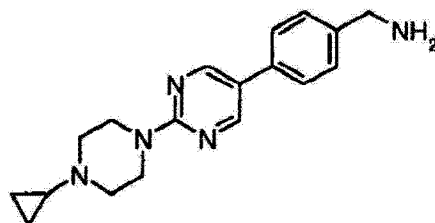
[1867] 从 3-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苄基胺和 2,2-二甲基-丙酰基氯开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1868] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 4H), 2.90-2.65 (m, 5H), 1.17-1.10 (m, 15H)。HPLC (方法 D): $t_r = 3.10\text{min}$ (98%)。

[1869] 实施例 210 (一般方法 B)

[1870] 4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基胺

[1871]



[1872] 从 4-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-基]-苄基胺开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1873] $M_p = 150-152^\circ\text{C}$.

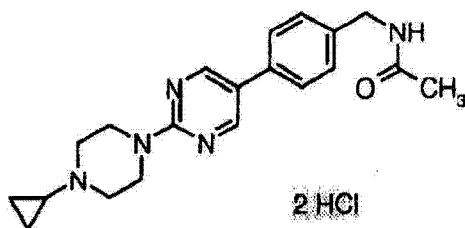
[1874] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.86-3.83 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.5 (brs, 2H), 0.52-0.46 (m, 4H)。

[1875] HPLC (方法 Rx): $t_r = 3.29\text{min}$ (99%)。

[1876] 实施例 211 (一般方法 B)

[1877] N-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]苄基}乙酰胺,二盐酸盐

[1878]



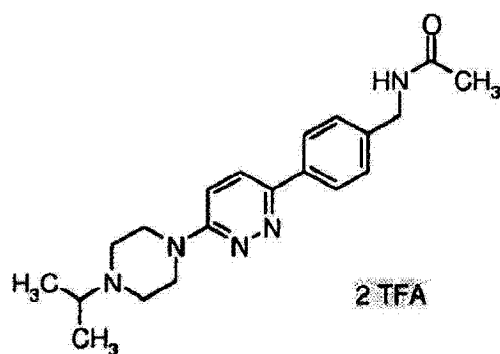
[1879] 从 4-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-5-基]-苄基胺和乙酸酐开始,用类似于实施例 39 中描述的方法,制得本标题化合物。

[1880] $M_p = 235-236^\circ\text{C}$.

[1881] HPLC (方法 Rx): $t_r = 7.11\text{min}$ (100%)。

[1882] 实施例 212 (一般方法 B)

[1883] N N-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]乙酰胺,二-三氟乙酸盐
[1884]



[1885] 从4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苄腈开始,用类似于实施例39中描述的方法,制得本标题化合物。

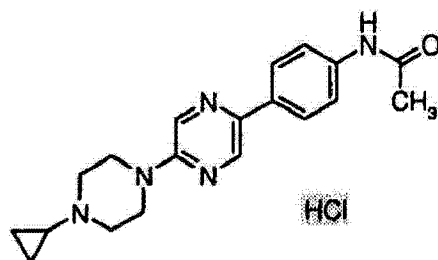
[1886] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.24(d, 1H), 7.91(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.50(d, 2H), 4.44(s, 2H), 3.63(七重峰 et, 1H), 3.70-3.30(宽的 m, 8H), 2.02(s, 3H), 1.42(d, 6H)。

[1887] HPLC-MS(方法G): $M+1 = 354$; $t_r = 0.66\text{min}$ 。

[1888] 实施例213(一般方法F)

[1889] N-[4-(4-环丙基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)苯基]乙酰胺,盐酸盐

[1890]



[1891] 把N-[4-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-苯基]-乙酰胺(125mg, 0.42mmol)溶解在甲醇(2mL)中,然后加入乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(0.11g, 0.63mmol)和乙酸(0.076g, 1.26mmol)。将混合物搅拌5分钟,

[1892] 然后加入氰基硼氢钠(0.04g, 0.63mmol)和水(1mL)。将反应混合物于65℃加热1小时,然后加入另外当量的氰基硼氢钠,并于65℃继续搅拌1小时。将反应混合物在真空中蒸发,并将结晶混合物用甲醇洗涤。蒸发去挥发物,获得残余物,将其用HCl在乙醚中的混合物处理后,获得了72mg(46%)本标题化合物。

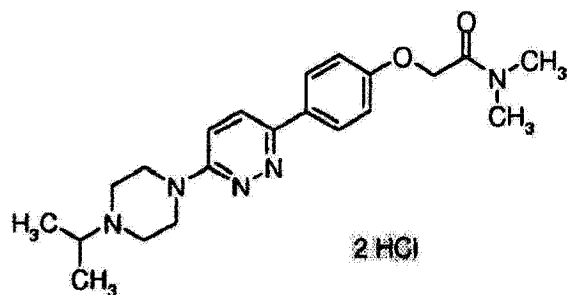
[1893] ^1H -NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.85(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.75(d, 2H), 4.6(d, 2H), 3.7(m, 2H), 3.5(m, 4H), 2.95(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.2(brs, 2H), 1.05(dd, 2H)。

[1894] HPLC-MS(方法G): $M+1 = 338$; $t_r = 1.51\text{min}$ 。

[1895] 实施例214(一般方法M)

[1896] 2-{4-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基]苯氧基}-N,N-二甲基乙酰胺,二盐酸盐

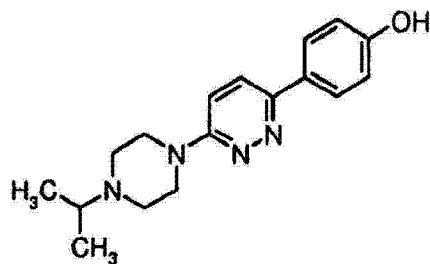
[1897]



[1898] 步骤 1 :

[1899] 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯酚

[1900]



[1901] 由 3-氯-6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪和 (4-羟基苯基) 硼酸开始, 通过与实施例 71 中描述的类似方法, 制得 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯酚。

[1902] 步骤 2 :

[1903] 将 4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯酚 (110mg, 0.37mmol) 和 60% 氢化钠 (58mg, 1.45mmol) 在无水 DMF (5mL) 中的混合物于 60℃ 加热 30 分钟。加入 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (54mg, 0.44mmol), 并于 60℃ 再继续加热 20 小时。将反应混合物蒸发至干, 并在水 (10mL) 和 DCM (10mL) 之间分配。将有机相分离, 用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在真空中蒸发至干。把残余物溶解在热乙酸乙酯中, 然后加入 HClg 在 Et₂O 中的混合物, 获得了本标题化合物。

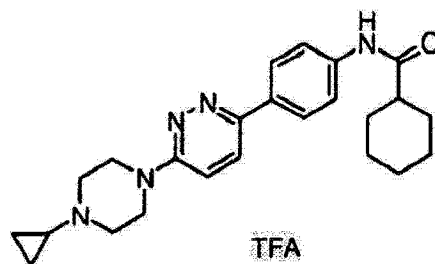
[1904] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (宽的 s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.58 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

[1905] HPLC-MS (方法 G) : M+1 = 384 ; t_r = 0.72min.

[1906] 实施例 215 (一般方法 L)

[1907] 环己烷甲酸 {4-[6-(4-环丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基] 苯基} 酰胺, 三氟乙酸盐

[1908]



[1909] 从 4-[6-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]-苯基胺和环己基羰基氯开始, 用类似于实施例 170 中描述的方法, 制得本标题化合物。

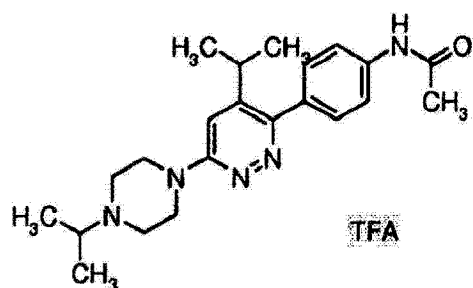
[1910] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, 1H), 7.98-7.82 (m, 5H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.73 (d, 1H), 1.59-1.19 (m, 5H), 1.09-0.99 (m, 4H)。

[1911] HPLC (方法 D): $t_r = 3.90\text{min}$ (98%)。

[1912] 实施例 216

[1913] N-{4-[4-异丙基-6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-哒嗪-3-基]苯基}乙酰胺, 三氟乙酸盐

[1914]



[1915] 将 3-(4-溴苯基)-4-异丙基-6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-哒嗪 (500mg, 1.24mmol)、乙酰胺 (87.8mg, 1.49mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13.9mg, 0.062mmol)、 Cs_2CO_3 (606mg, 1.86mmol) 和 Xantphos (53.8mg, 0.093mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物在回流下加热 12 小时。然后加入水 (5mL)。过滤后, 将混合物用 EtOAc (3x5mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将残余物用 HPLC 进行纯化 (方法 F), 获得了 196mg (38%) 本标题化合物。

[1916] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 4.90-3.314 (m, 9H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (d, 6H), 1.31 (d, 6H)。

[1917] HPLC (方法 D): $t_r = 3.35\text{min}$ (100%)。