



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114555594 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 18

(21) 申请号 202080072667.6

(22) 申请日 2020.10.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114555594 A

(43) 申请公布日 2022.05.27

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2019/111690 2019.10.17 CN(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.15(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/079009 2020.10.15(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/074281 EN 2021.04.22(73) 专利权人 奇华顿股份有限公司
地址 瑞士韦尔涅(72) 发明人 N·科塞托阿玛尼诺 A·鲍姆伯恩
柴安 J·沙尔庞捷 C·陈
R·埃姆特 M·马塞斯
A·纳特施 C·王 周丽君(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 王贵杰

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 3315492 A1, 2018.05.02

US 2010048589 A1, 2010.02.25

WO 0236116 A2, 2002.05.10

WO 9840400 A1, 1998.09.17

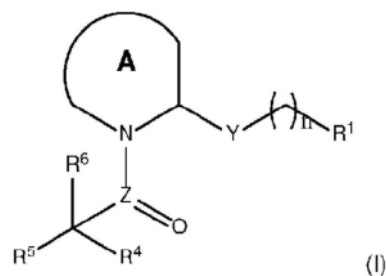
(续)

审查员 王少华

(54) 发明名称

作为TRMP8调节剂的取代的氮杂环

(57) 摘要

公开了由式(I)定义的TRPM8调节剂,用于实现
对皮肤和黏膜的清涼效果。

CN 114555594 B

权利要求书10页 说明书103页

[转续页]

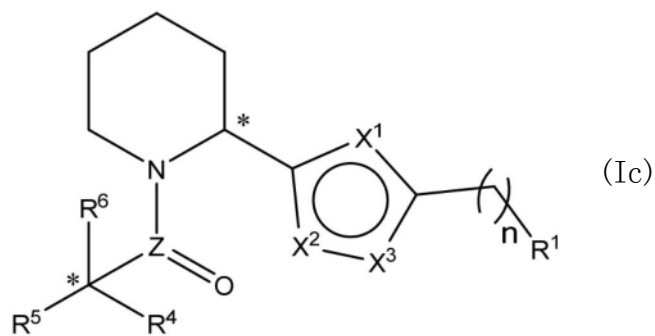
[接上页]

(56) 对比文件

M. Jesús Pérez de Vega等. Transient Receptor Potential Melastatin 8 Channel (TRPM8) Modulation: Cool Entryway for Treating Pain and Cancer. Journal of Medicinal Chemistry. 2016, 第59卷第10006-10029页.

Henry J. Breslin等. Rationale, Design, and Synthesis of Novel Phenyl Imidazoles as Opioid Receptor Agonists for Gastrointestinal Disorders. J. Med. Chem.. 2004, 第47卷(第21期), 第5009-5020页, scheme 1.

1. 式 (Ic) 的化合物或其盐



其中

n 为 0 或 1;

R^1 选自

C_6-C_{10} 芳基;

C_6-C_{10} 芳基, 其被至多四个独立地选自下组的取代基取代

卤素; OH; $C\equiv N$; NO_2 ; C_1-C_6 烷基;

C_1-C_6 烷基, 其包含至多 5 个卤素原子;

C_1-C_3 烷基, 其包含至多 3 个 OH 基团;

C_2-C_6 烯基;

C_1-C_6 烷氧基;

C_1-C_6 烷氧基, 其包含至多 3 个卤素原子;

C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基;

C_3-C_7 环烷基;

$-C(O)R^{10}$, 其中 R^{10} 选自 C_1-C_3 烷基;

$-OC(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 选自 H 和 C_1-C_3 烷基;

$-C(O)O-R^{12}$, 其中 R^{12} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;

$-(CH_2)_m N(R^{13})R^{14}$, 其中 m 为 0 或 1, R^{13} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{15}$, 其中 R^{15} 为 C_1-C_3 烷基, 且 R^{14} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{16}$, 其中 R^{16} 为 C_1-C_3 烷基, 或其中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的 N 原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或 1,1-二氧化硫代吗啉;

$-SR^{17}$, 其中 R^{17} 选自氢和 C_1-C_3 烷基; 和

$-S(O)_2R^{18}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;

条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时, 两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环,

和

C_5-C_{10} 单-或双环杂芳基, 其中至多 2 个 C 原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代, 所述杂芳基任选地被至多四个选自下组的取代基取代

卤素; OH; $C\equiv N$; NO_2 ; C_1-C_6 烷基;

C_1-C_6 烷基, 其包含至多 5 个卤素原子;

C_2-C_6 烯基;

C_1-C_6 烷氧基;

- C_1-C_6 烷氧基,其包含至多3个卤素原子;
 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基;
 C_3-C_7 环烷基;
 $-C(O)R^{20}$,其中 R^{20} 选自 C_1-C_3 烷基;
 $-OC(O)R^{21}$,其中 R^{21} 选自H和 C_1-C_3 烷基;
 $-C(O)O-R^{22}$,其中 R^{22} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
 $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$,其中m为0或1, R^{23} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{25}$,其中 R^{25} 为 C_1-C_3 烷基,且 R^{24} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{26}$,其中 R^{26} 为 C_1-C_3 烷基,或其中 R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
 $-SR^{27}$,其中 R^{27} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;和
 $-S(O)_2R^{28}$,其中 R^{28} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
Z为C;和
 R^4 选自氢和甲基;
 R^5 选自氢, C_1-C_2 烷基和 C_2-C_3 烯基;和
 R^6 选自 C_1-C_4 烷基,含有一个或两个双键的 C_2-C_5 烯基, C_1-C_3 烷氧基, C_1-C_4 烷基- $C(O)-$, C_1-C_4 烷基-S-, C_1-C_4 烷基-SCH₂-, C_1-C_4 烯基-S-, C_1-C_4 烷基-S(O)-, C_1-C_4 烷基-S(O)₂-, C_1-C_4 烯基-S(O)-, C_1-C_4 烯基-S(O)₂-, -SH,CF₃S-,环丙基,环丁基,任选地被甲基取代的呋喃基, C_1-C_6 氟-烷基和-NR³⁰R³¹,其中R³⁰和R³¹独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基;或
 R^6 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成
a) 羰基(C=O)或乙烯基(C=CR³²R³³,其中R³²和R³³独立地选自H或 C_1-C_3 烷基);或
b) 3至7-元饱和或不饱和环,其包含至多3个选自氧、氮和硫的杂原子,其中所述环任选地被一个或两个独立地选自 C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基的基团取代;
X¹是NH或O;和
X²和X³独立地选自C,N和O,条件是X²或X³不为C。
2. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:
- (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)(1,2,3-噁二唑-5-基)甲酮,
(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)(硫杂环丁烷-3-基)甲酮,
(2,2-二甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
(2-乙氧基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
(2-甲氧基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
(2-甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
(2S)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
(5-甲基四氢呋喃-3-基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
(E)-1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-2-烯-1-酮,
(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,
(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-3-烯-1-酮,
(R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
(S)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
(S)-2-(甲基硫基)-1-((S)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

(S)-2-甲基-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
(四氢呋喃-3-基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
1-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2,5-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2-环丙基噁唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-((1,1-二氧硫代吗啉代)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-(1-羟基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-(二氟甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-(叔丁基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-环丁基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-环丙基-2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-异丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫

基)丙-1-酮,

- 1-(2-(4-(5-甲基咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-((三氟甲基)硫基)乙-1-酮,
- 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
- 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)己-3,5-二烯-1-酮,
- 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-4-烯-1-酮,
- 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(2,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3-(甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-3-烯-1-酮,
- 1-(2-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3,4-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3-甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-(二甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-乙酰基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- 1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

1- (2- (5- (4-乙基苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (4-氟苯基) -4H-1,2,4-三唑-3-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (4-甲氧基-2-甲基苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (4-甲氧基苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (4-甲基-6- (甲基硫基) 吡啶-3-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (5- (甲氧基甲基) 噻吩-3-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (6-甲氧基吡啶-3-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
1- (2- (5- 苄基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (甲基硫基) 丙-1-酮,
2- (2- (1- (2- (甲基硫基) 丙酰基) 哌啶-2-基) -1H-咪唑-5-基) 苯甲腈,
2- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-羰基) 环丙烷-1-甲腈,
2- (5-甲基呋喃-2-基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (烯丙基硫基) -1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (二甲基氨基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丁-1-酮,
2- (二甲基氨基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (乙基硫基) -1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (呋喃-2-基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮,
2- (呋喃-2-基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (呋喃-3-基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮,
2- (呋喃-3-基) -1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基氨基) -N- (4- (2- (1- (2- (甲基硫基) 丙酰基) 哌啶-2-基) -1H-咪唑-5-基) 苯基) 乙酰胺,
2- (甲基亚磺酰基) -1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基磺酰基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮,
2- (甲基磺酰基) -1- (2- (4-苯基-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基硫基) -1- (2- (2- (对甲苯基) -2H-四唑-5-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基硫基) -1- (2- (3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基硫基) -1- (2- (4- (1- (三氟甲基) -1H-吡唑-4-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基硫基) -1- (2- (4- (4- (吗啉代甲基) 苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基硫基) -1- (2- (4- (5- (三氟甲基) 呋喃-2-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,
2- (甲基硫基) -1- (2- (4- (5- (三氟甲基) 噻吩-2-基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮,

2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(喹喔啉-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,3,4-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,4,5-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-乙烯基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)氮杂环庚基-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,
2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,
2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2,3-二甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2,3-二甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2,5-二氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈,
2-氨基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-环丁基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-环戊基-2-乙氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,

2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-环丙基-2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
2-乙氧基-1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,
2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈,
2-巯基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲氧基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1,3-二酮,
2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲基-2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲基-3-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-亚甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
3-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈,
3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
3,3,4,4,4-五氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
3,3-二氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
3-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈,
3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,
3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈,
4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛,
4,4,4-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
二环[1.1.1]戊-1-基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
环丁基(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
环戊基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
环丙基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸甲酯,
N-(2-羟基乙基)-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯磺酰胺,

2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)甲磺酰胺,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
1-(2-(5-(4-(羟基甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
2-(甲基磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-丙烷-1-酮,
1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,
1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,
1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,
1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,
1-(2-羟基-6-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(5-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(4-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(3-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-羟基-6-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
1-(5-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
1-(4-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

1-(3-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛,
4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸,
4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸,
(2,2-二甲基环丙基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
2-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈,
2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈,
2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈,
2,3-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
2-甲基-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
2-甲基-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
2-(呋喃-2-基)-1-(2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
环戊基(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-3-烯-1-酮,
(四氢呋喃-3-基)(2-(4-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
1-(2-(4-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-乙烯基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-甲基-6-(甲基硫基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(5-(甲氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(3-(甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
1-(2-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
和
1-(2-(4-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮。

3. 消费品, 包含一种或多种如在权利要求1至2任一项中所定义的式 (Ic) 的化合物。
4. 如在权利要求1至2任一项中所定义的式 (Ic) 的化合物在制备用于提供清凉感的组合物中的用途。
5. 提供清凉感的组合物, 其中所述组合物包含如在权利要求1至2任一项中所定义的式 (Ic) 的化合物。
6. 根据权利要求5的组合物, 包含至少一种式 (Ic) 的化合物或其盐和另外的清凉化合物。
7. 根据权利要求6的组合物, 其中所述另外的清凉化合物选自薄荷醇, 薄荷酮, 对薄荷烷甲酰胺, N-2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺, 乳酸薄荷酯, 薄荷酮甘油缩醛, 3-(1-薄荷氧基)-丙-1,2-二醇, 对薄荷烷-3,8-二醇, 异胡薄荷醇, 琥珀酸单薄荷酯, 戊二酸单薄荷酯, 邻薄荷基甘油, N,N-二甲基琥珀酰胺酸薄荷酯, 2-(仲丁基) 环己-1-酮, N-(吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)-2-(对甲苯氧基) 乙酰胺, 2-(4-乙基苯氧基)-N-(吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基) 乙酰胺, 3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-N,N-二苯基丙烯酰胺, 4-(2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-乙氧基丙基)-2-甲氧基苯酚, 4-(2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-((2-异丙基-5-甲基环己基) 氧基) 丙基)-2-甲氧基苯酚, N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷-1-甲酰胺, N-(4-(氰基甲基) 苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺和N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺。
8. 调节瞬时受体电位通道melastatin成员8激动剂 (TRPM8激动剂) 的非医学方法, 包括使所述受体与如在权利要求1至2任一项中所定义的式 (Ic) 的化合物或其盐接触。
9. 在人或动物中引起清凉感的非医学方法, 包括使人或动物与如在权利要求1至2任一项中所定义的式 (Ic) 的化合物或其盐接触。
10. 对皮肤或黏膜实现清凉效果的方法, 包括使皮肤或黏膜与包含一种或多种如在权利要求1至2任一项中所定义的式 (Ic) 的化合物的产品接触。

作为TRPM8调节剂的取代的氮杂环

技术领域

[0001] 本发明涉及能够激活TRPM8离子通道的特定类别的化合物。本发明还涉及所述化合物用于引起冷感的用途以及包含这些化合物的消费品。

[0002] 背景

[0003] TRPM8 (瞬时受体电位melastatin成员8,也称为Trp-p8或MCR1) 被无害的冷激活并因此作为温度传感器起着重要作用。通道广泛分布于不同组织 (例如人体皮肤和黏膜 (例如口腔黏膜,咽喉黏膜和鼻黏膜),男性泌尿生殖道,肺上皮细胞和动脉肌细胞)。它们是 Ca^{2+} 可渗透的非选择性阳离子通道,具有多模式门控机制,被无害的冷至低温,膜去极化和称为清凉剂的分子 (包括天然和合成化合物) 激活。2002年,该受体在许多出版物中首次被描述为冷感受器。

[0004] 本发明基于以下发现:当在体外和体内与TRPM8受体接触时,可以使用特定类别的化合物来驱动清凉响应。

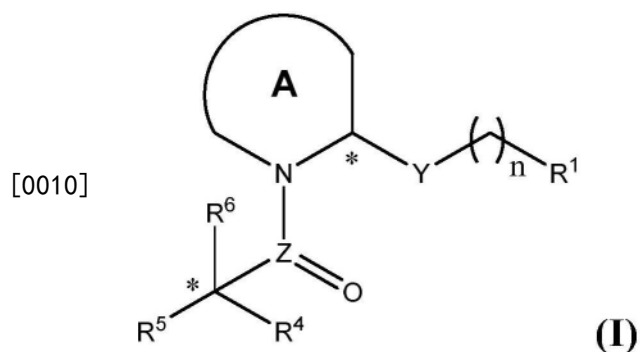
[0005] 长期以来,提供清凉感的化合物在香精香料工业中发挥着重要作用,以产生与新鲜度和清洁度的关联。清凉化合物广泛用于各种产品,例如食品,烟草制品,饮料,洁牙剂,漱口剂,牙膏和洗浴用品。所提供的清凉感有助于消费品的吸引力和可接受性。特别是,口腔护理产品,例如洁牙剂和漱口剂,是用清凉剂配制的,因为它们提供口气清新效果和口腔清洁,清凉,清新的感觉。

[0006] 已经描述了大量提供清凉感的化合物。最著名的天然化合物是薄荷醇,尤其是L-薄荷醇。在提供清凉感的合成化合物中,许多是薄荷醇的衍生物或在结构上与薄荷醇相关,即含有环己烷部分,并衍生有官能团,包括甲酰胺,缩酮,酯,醚和醇。

[0007] 申请人令人惊奇地发现了一类新的化合物,其在结构方面与迄今已知的TRPM8调节剂显著不同。令人惊奇地发现,本文进一步描述的这类化合物可以在非常低的浓度下对人体皮肤和/或黏膜提供持久的清凉。

[0008] 概述

[0009] 在第一方面提供了式 (I) 的化合物、其盐或溶剂合物 (特别用于提供清凉感)



[0011] 其中

[0012] n为0或1;

[0013] R^1 选自

[0014] i) 卤素,

- [0015] ii) C_6-C_{10} 芳基,
- [0016] iii) C_5-C_{10} 单-或双环杂芳基,其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代,
- [0017] iv) C_6-C_{10} 芳基,其被至多四个独立地选自下组的取代基取代
- [0018] 卤素;OH; $C\equiv N$;NO₂;C₁-C₆烷基;
- [0019] 包含至多5个卤素原子的C₁-C₆烷基;
- [0020] 包含至多3个OH基团的C₁-C₃烷基;
- [0021] C₂-C₆烯基;
- [0022] C₁-C₆烷氧基;
- [0023] 包含至多3个卤素原子的C₁-C₆烷氧基;
- [0024] C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基;
- [0025] C₃-C₇环烷基;
- [0026] -C(O)R¹⁰,其中R¹⁰选自C₁-C₃烷基;
- [0027] -OC(O)R¹¹,其中R¹¹选自H和C₁-C₃烷基;
- [0028] -C(O)O-R¹²,其中R¹²选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0029] -(CH₂)_mN(R¹³)R¹⁴,其中m为0或1,R¹³选自氢,C₁-C₃烷基和-SO₂R¹⁵,其中R¹⁵为C₁-C₃烷基,且R¹⁴选自氢,C₁-C₃烷基和-SO₂R¹⁶,其中R¹⁶为C₁-C₃烷基,或其中R¹³和R¹⁴与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0030] -SR¹⁷,其中R¹⁷选自氢和C₁-C₃烷基;和
- [0031] -S(O)₂R¹⁸,其中R¹⁸选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0032] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时,两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环,
- [0033] 和
- [0034] v) C_5-C_{10} 单-或双环杂芳基,其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代,所述杂芳基被至多四个选自下组的取代基取代
- [0035] 卤素;OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基);NO₂(硝基);C₁-C₆烷基;
- [0036] 包含至多5个卤素原子的C₁-C₆烷基;
- [0037] C₂-C₆烯基;
- [0038] C₁-C₆烷氧基;
- [0039] 包含至多3个卤素原子的C₁-C₆烷氧基;
- [0040] C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基;
- [0041] C₃-C₇环烷基;
- [0042] -C(O)R²⁰,其中R²⁰选自C₁-C₃烷基;
- [0043] -OC(O)R²¹,其中R²¹选自H和C₁-C₃烷基;
- [0044] -C(O)O-R²²,其中R²²选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0045] -(CH₂)_mN(R²³)R²⁴,其中m为0或1,R²³选自氢,C₁-C₃烷基和-SO₂R²⁵,其中R²⁵为C₁-C₃烷基,且R²⁴选自氢,C₁-C₃烷基和-SO₂R²⁶,其中R²⁶为C₁-C₃烷基,或其中R²³和R²⁴与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0046] -SR²⁷,其中R²⁷选自氢和C₁-C₃烷基;和

[0047] $-S(O)_2R^{28}$, 其中 R^{28} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;

[0048] Y 是包含一个、两个、三个或四个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环的不饱和或芳族杂环, 其中所述环任选地被选自卤素, 甲基, 乙基, $-N(R^{40})R^{41}$, $-CON(R^{40})R^{41}$, $-[CR^{40}R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$ 和 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 的基团单-、二-或三-取代, 其中 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基, 且 p 是 0, 1 或 2;

[0049] A 是 5 至 7 元杂环, 其任选地包含一个额外的选自氧和硫的杂原子, 其中所述杂环 A 任选地被一个或两个选自 $-OH$ 和 $=O$ 的基团取代;

[0050] Z 为 C, S 或 $S(O)$; 和

[0051] R^4 , R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成任选地包含至多五个选自 O, N, S 和 F 的杂原子的烃基。

[0052] 根据第二个方面, 提供了一种调节 (体外和体内调节) 瞬时受体电位 melastatin 成员 8 (TRPM8) 的方法, 所述方法包括使所述受体与式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物接触。

[0053] 在第三个方面, 提供了一种在人或动物中引起清凉感的方法, 所述方法包括使所述人或动物与式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物接触。

[0054] 在第四个方面, 提供了消费品, 特别是与人体皮肤和/或黏膜接触的消费品, 其包含由式 (I) 定义的化合物或其盐或溶剂合物。

[0055] 在第五个方面, 提供了一种包含清凉感的组合物, 其中所述组合物包含至少一种式 (I) 的化合物、其盐或溶剂合物和另外的清凉化合物。

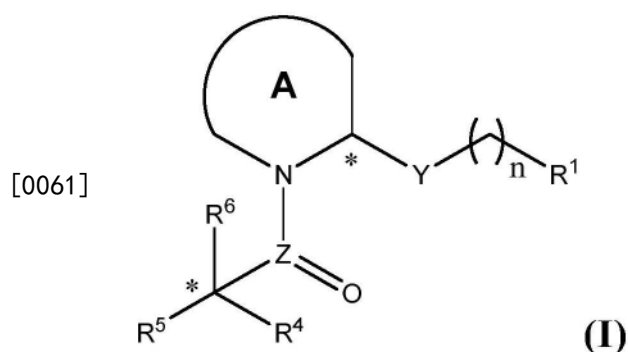
[0056] 在第六个方面, 提供了药物组合物, 其包含一种或多种由式 (I) 定义的化合物或其盐或溶剂合物。

[0057] 提供的与本发明的任何特定一个或多个所述方面相关的细节、实施例和优选项将在本文中进一步描述并且同样适用于本发明的所有方面。除非本文另有说明或与上下文明显矛盾, 否则本文所述的实施方案、实施例和优选项的所有可能变化形式的任何组合都包含在本发明中。

[0058] 详述

[0059] 本发明至少部分基于在结构方面与迄今已知的 TRPM8 调节剂显著不同的一类新化合物的惊人发现, 其能够激活 TRPM8 离子通道, 从而导致 Ca^{2+} 流入冷敏感神经元。结果产生的电信号最终被感知为冷感。申请人惊奇地发现, 本文进一步描述的这类化合物可以在非常低的浓度下对人体皮肤和/或黏膜提供持久的清凉。

[0060] 因此, 在第一方面提供了式 (I) 的化合物、其盐或溶剂合物 (特别用于提供清凉感)



[0062] 其中

- [0063] n为0或1;
- [0064] R^1 选自
- [0065] 卤素(包括Br, Cl和F),
- [0066] C_6-C_{10} 芳基(例如苯基或萘基),其任选地被至多四个(例如1、2或3个)独立地选自下组的取代基取代
- [0067] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);
- [0068] C_1-C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;
- [0069] C_1-C_3 烷基,其包含至多3个OH基团,例如 CH_2OH ;
- [0070] C_2-C_6 烯基,例如 $-CH=CH_2$;
- [0071] C_1-C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如 OCH_3 , OCF_3 ;
- [0072] C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;
- [0073] C_3-C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;
- [0074] $-C(O)R^{10}$,其中 R^{10} 选自 C_1-C_3 烷基;
- [0075] $-OC(O)R^{11}$,其中 R^{11} 选自H和 C_1-C_3 烷基;
- [0076] $-C(O)OR^{12}$,其中 R^{12} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0077] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$,其中m为0或1, R^{13} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{15}$,其中 R^{15} 为 C_1-C_3 烷基,且 R^{14} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{16}$,其中 R^{16} 为 C_1-C_3 烷基,或其中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0078] $-SR^{17}$,其中 R^{17} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;和
- [0079] $-S(O)_2R^{18}$,其中 R^{18} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0080] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时,两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环,和
- [0081] C_5-C_{10} 单-或双环杂芳基,其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代,所述杂芳基任选地被至多四个(例如1、2或3个)选自下组的取代基取代
- [0082] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);
- [0083] C_1-C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;
- [0084] C_2-C_6 烯基,例如 $-CH=CH_2$;
- [0085] C_1-C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如 OCH_3 , OCF_3 ;
- [0086] C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;
- [0087] C_3-C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;
- [0088] $-C(O)R^{20}$,其中 R^{20} 选自 C_1-C_3 烷基;
- [0089] $-OC(O)R^{21}$,其中 R^{21} 选自H和 C_1-C_3 烷基;
- [0090] $-C(O)OR^{22}$,其中 R^{22} 选自氢和 C_1-C_3 烷基);
- [0091] $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$,其中m为0或1, R^{23} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{25}$,其中 R^{25} 为 C_1-C_3 烷基,且 R^{24} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{26}$,其中 R^{26} 为 C_1-C_3 烷基,或其中 R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0092] $-SR^{27}$,其中 R^{27} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;和
- [0093] $-S(O)_2R^{28}$,其中 R^{28} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0094] Y是包含一个、两个、三个或四个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环的

不饱和或芳族杂环,其中所述环任选地被选自卤素(包括Br,Cl和F),甲基,乙基, $N(R^{40})R^{41}$, $-CON(R^{40})R^{41}$, $-[CR^{40}R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$ 和 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 的基团单-,二-或三取代,其中 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢和 C_1 - C_4 烷基(包括乙基和丙基),且p为0,1或2;

[0095] A是5至7元杂环,其任选地包含一个额外的选自氧和硫的杂原子,其中所述杂环A任选地被一个或两个选自-OH和=O的基团取代;

[0096] Z为C,S或S(O);和

[0097] R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成任选地包含至多五个(例如1、2、3、4个)选自O、N、S和F的杂原子的烃基(优选所述烃基包含2至15个C原子(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个C原子))。

[0098] 非限制性实例是式(I)的化合物、其盐或溶剂合物,其中

[0099] R^4 选自氢和甲基;和

[0100] R^5 选自氢, C_1 - C_2 烷基, C_2 - C_3 烯基;

[0101] R^6 选自 C_1 - C_4 烷基,含有一个或两个双键的 C_2 - C_5 烯基, C_1 - C_3 烷氧基, C_1 - C_4 烷基-C(O)-, C_1 - C_4 烷基-S-, C_1 - C_4 烷基-SCH₂-, C_1 - C_4 烯基-S-, C_1 - C_4 烷基-S(O)-, C_1 - C_4 烷基-S(O)₂-, C_1 - C_4 烯基-S(O)-, C_1 - C_4 烯基-S(O)₂-, -SH,CF₃S-,环丙基,环丁基,任选地被甲基取代的呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基), C_1 - C_6 氟-烷基(例如五氟乙基,二氟甲基,三氟甲基,2,2,2-三氟乙基或二氟乙基),和-NR³⁰R³¹,其中 R^{30} 和 R^{31} 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0102] 或

[0103] R^6 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成

[0104] a) 羰基(C=O)或乙烯基(C=CR³²R³³,其中 R^{32} 和 R^{33} 独立地选自H或 C_1 - C_3 烷基);或

[0105] b) 3至7-元饱和或不饱和环,其包含至多3个选自氧、氮和硫的杂原子,其中所述环任选地被一个或两个独立地选自 C_1 - C_3 烷基(例如甲基,乙基,异丙基), C_1 - C_3 烷氧基的基团取代;(例如, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成噻二唑或呋喃基)。

[0106] 进一步的非限制性实例是式(I)的化合物、其盐或溶剂合物,其中Y是包含一个、两个、三个或四个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的5元不饱和杂环(例如Y选自咪唑,噁唑,噻唑,三唑,四唑,噁二唑,噻二唑,吡咯,呋喃,噻吩和异噁唑),或Y是苯并咪唑。

[0107] 进一步的非限制性实例是式(I)的化合物、其盐或溶剂合物,其中

[0108] Z为C;

[0109] R^1 选自 C_6 - C_{10} 芳基(例如苯基或萘基),其任选地被至多四个(例如1、2或3个)独立地选自下组的取代基取代

[0110] 卤素(包括F,Cl,Br);OH(羟基);C≡N(氰基);NO₂(硝基);

[0111] C_1 - C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如CH₃,CF₃或CHF₂;

[0112] C_1 - C_3 烷基,其包含至多3个OH基团,例如CH₂OH;

[0113] C_2 - C_6 烯基,例如-CH=CH₂;

[0114] C_1 - C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如OCH₃,OCH₃,OCF₃;

[0115] C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;

[0116] C_3 - C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;

[0117] -C(O)R¹⁰,其中 R^{10} 选自 C_1 - C_3 烷基;

[0118] -OC(O)R¹¹,其中 R^{11} 选自H和 C_1 - C_3 烷基;

[0119] $-C(O)O-R^{12}$, 其中 R^{12} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;

[0120] $-(CH_2)_m N(R^{13})R^{14}$, 其中 m 为0或1, R^{13} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{15}$, 其中 R^{15} 为 C_1-C_3 烷基, 且 R^{14} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{16}$, 其中 R^{16} 为 C_1-C_3 烷基, 或其中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;

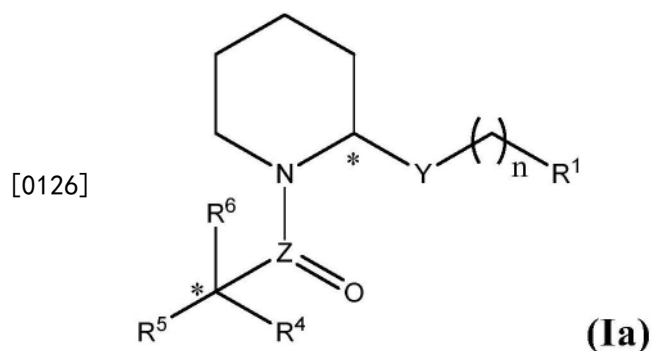
[0121] $-SR^{17}$, 其中 R^{17} 选自氢和 C_1-C_3 烷基; 和

[0122] $-S(O)_2R^{18}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;

[0123] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时, 两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环, 和

[0124] R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成选自以下的烃基: 3-硫杂丁-2-基, 2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-硫杂戊-2-基, 4-硫杂戊-2-基, 2-硫杂丙-1-基, 2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 3-氧代-3-硫杂丁-2-基, 3-氧代-2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-氧代-3-硫杂戊-2-基, 4-氧代-4-硫杂戊-2-基, 2-氧代-2-硫杂丙-1-基, 3-氧代-2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 丁-2-基, 戊-2-基, 丁-3-烯-2-基, 戊-3-烯-2-基, 丁-2-烯-2-基, 戊-2-烯-2-基, 丁-1-烯-2-基, 戊-1-烯-2-基, 2-甲基丁-2-基, 2-甲基戊-2-基, 2-甲基丁-3-烯-2-基, 3-甲基丁-2-基, 3-甲基丁-3-烯-2-基, 3-甲基丁-2-烯-2-基, 2,3-二甲基丁-2-基, 2,3-二甲基戊-2-基, 2,3-二甲基丁-3-烯-2-基, 2,3-二甲基戊-3-烯-2-基, 2-甲基戊-3-烯-2-基, 丙-2-基, 丙-1-基, 乙基, 环丙基, 1,1-二甲基环丙-2-基, 1-甲基环丙-2-基, 1-甲基环丙-1-基, 3-硫杂己-5-烯-2-基, 2-甲基-3-硫杂己-5-烯-2-基, 1-巯基乙-1-基, 2-巯基丙-2-基, 3,3,3-三氟丙-2-基, 2-甲基-3,3,3-三氟丙-2-基, 1-(2-呋喃基)乙-1-基, 1-(5-甲基呋喃-2-基)乙-1-基, 2-(2-呋喃基)丙-2-基, 1-(3-呋喃基)乙-1-基, 1-(5-甲基呋喃-3-基)乙-1-基, 2-(3-呋喃基)丙-2-基, 1-(2-四氢呋喃基)乙-1-基, 2-(2-四氢呋喃基)丙-2-基, 1-(3-四氢呋喃基)乙-1-基, 2-(3-四氢呋喃基)丙-2-基, 1-环丙基乙-1-基, 2-环丙基丙-2-基, 1-环丁基乙-1-基, 2-环丁基丙-2-基, 环丁基, 环戊基, 戊-2-烯-3-基, 1-甲氧基丙-1-基, 1-甲氧基乙-1-基, 1,1,1-三氟丁-3-基和3-硫杂环丁-1-基。

[0125] 此外, 非限制性实例是式(Ia)的化合物、其盐或溶剂合物



[0127] 其中

[0128] n 为0或1;

[0129] R^1 选自

[0130] 卤素(包括Br, Cl和F);

[0131] C_6-C_{10} 芳基(例如苯基或萘基), 其任选地被至多四个(例如1、2或3个)独立地选自下组的取代基取代

- [0132] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); C≡N(氰基); NO₂(硝基);
- [0133] C₁-C₆烷基, 其任选地包含至多5个卤素原子(例如F), 例如CH₃, CF₃或CHF₂;
- [0134] C₁-C₃烷基, 其包含至多3个OH基团, 例如CH₂OH;
- [0135] C₂-C₆烯基, 例如-CH=CH₂;
- [0136] C₁-C₆烷氧基, 其任选地包含至多3个卤素原子(例如F), 例如OCH₃, OCH₃, OCF₃;
- [0137] C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基, 例如2-甲氧基-乙基;
- [0138] C₃-C₇环烷基, 例如环丙基, 环丁基;
- [0139] -C(O)R¹⁰, 其中R¹⁰选自C₁-C₃烷基;
- [0140] -OC(O)R¹¹, 其中R¹¹选自H和C₁-C₃烷基;
- [0141] -C(O)O-R¹², 其中R¹²选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0142] -(CH₂)_mN(R¹³)R¹⁴, 其中m为0或1, R¹³选自氢, C₁-C₃烷基和-SO₂R¹⁵, 其中R¹⁵为C₁-C₃烷基, 且R¹⁴选自氢, C₁-C₃烷基和-SO₂R¹⁶, 其中R¹⁶为C₁-C₃烷基, 或其中R¹³和R¹⁴与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0143] -SR¹⁷, 其中R¹⁷选自氢和C₁-C₃烷基; 和
- [0144] -S(O)₂R¹⁸, 其中R¹⁸选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0145] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时, 两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环, 和
- [0146] C₅-C₁₀单-或双环杂芳基, 其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代, 所述杂芳基任选地被至多四个(例如1、2或3个)选自下组的取代基取代
- [0147] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); C≡N(氰基); NO₂(硝基);
- [0148] C₁-C₆烷基, 其任选地包含至多5个卤素原子(例如F), 例如CH₃, CF₃或CHF₂;
- [0149] C₂-C₆烯基, 例如-CH=CH₂;
- [0150] C₁-C₆烷氧基, 其任选地包含至多3个卤素原子(例如F), 例如OCH₃, OCH₃, OCF₃;
- [0151] C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基, 例如2-甲氧基-乙基;
- [0152] C₃-C₇环烷基, 例如环丙基, 环丁基;
- [0153] -C(O)R²⁰, 其中R²⁰选自C₁-C₃烷基;
- [0154] -OC(O)R²¹, 其中R²¹选自H和C₁-C₃烷基;
- [0155] -C(O)O-R²², 其中R²²选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0156] -(CH₂)_mN(R²³)R²⁴, 其中m为0或1, R²³选自氢, C₁-C₃烷基和-SO₂R²⁵, 其中R²⁵为C₁-C₃烷基, 且R²⁴选自氢, C₁-C₃烷基和-SO₂R²⁶, 其中R²⁶为C₁-C₃烷基, 或其中R²³和R²⁴与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0157] -SR²⁷, 其中R²⁷选自氢和C₁-C₃烷基; 和
- [0158] -S(O)₂R²⁸, 其中R²⁸选自氢和C₁-C₃烷基;
- [0159] Y是包含一个、两个、三个或四个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环的不饱和或芳族杂环, 其中所述环任选地被选自卤素(包括Br, Cl和F), 甲基, 乙基, N(R⁴⁰)R⁴¹, -CON(R⁴⁰)R⁴¹, -[CR⁴⁰R⁴¹]_p-C(O)OR⁴⁰, -C(O)R⁴⁰和-SO₂N(R⁴⁰)R⁴¹的基团单-、二-或三取代, 其中R⁴⁰和R⁴¹独立地选自氢和C₁-C₄烷基(包括乙基和丙基), 且p为0, 1或2;
- [0160] Z为C, S或S(O); 和
- [0161] R⁴, R⁵和R⁶与它们所连接的碳原子一起形成任选地包含至多五个(例如1、2、3、4个)

选自O、N、S和F的杂原子的烃基(优选所述烃基包含2至15个C原子(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个C原子))。

[0162] 进一步的非限制性实例是式(Ia)的化合物、其盐或溶剂合物,其中 R^4 选自氢和甲基; R^5 选自氢, C_1 - C_2 烷基和 C_2 - C_3 烯基;且 R^6 选自 C_1 - C_4 烷基,含有一个或两个双键的 C_2 - C_5 烯基, C_1 - C_3 烷氧基, C_1 - C_4 烷基-C(=O)-, C_1 - C_4 烷基-S-, C_1 - C_4 烷基-SCH₂-, C_1 - C_4 烯基-S-, C_1 - C_4 烷基-S(O)-, C_1 - C_4 烷基-S(O)₂-, C_1 - C_4 烯基-S(O)-, C_1 - C_4 烯基-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 环丙基, 环丁基, 任选地被甲基取代的呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基), C_1 - C_6 氟-烷基(例如五氟乙基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基或二氟乙基), 和-NR³⁰R³¹, 其中R³⁰和R³¹独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基;或

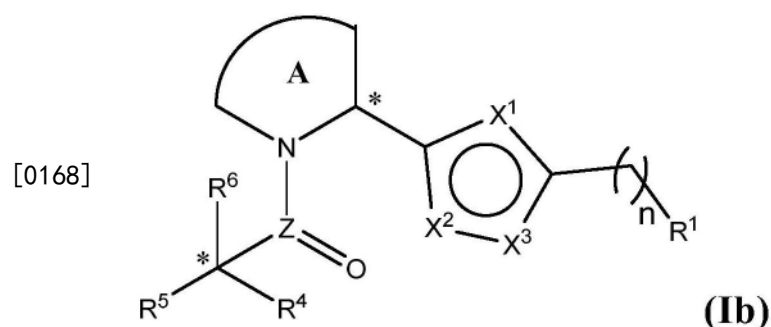
[0163] R^6 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成

[0164] a) 羰基(C=O)或乙烯基(C=CR³²R³³, 其中R³²和R³³独立地选自H或 C_1 - C_3 烷基);或

[0165] b) 3至7-元饱和或不饱和环, 其包含至多3个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中所述环任选地被一个或两个独立地选自 C_1 - C_3 烷基(例如甲基, 乙基, 异丙基), C_1 - C_3 烷氧基的基团取代;(例如, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成噻二唑或呋喃基)。

[0166] 进一步的非限制性实例是式(Ia)的化合物、其盐或溶剂合物, 其中Z为C, 且 R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成选自以下的烃基: 3-硫杂丁-2-基, 2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-硫杂戊-2-基, 4-硫杂戊-2-基, 2-硫杂丙-1-基, 2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 3-氧代-3-硫杂丁-2-基, 3-氧代-2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-氧代-3-硫杂戊-2-基, 4-氧代-4-硫杂戊-2-基, 2-氧代-2-硫杂丙-1-基, 3-氧代-2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 丁-2-基, 戊-2-基, 丁-3-烯-2-基, 戊-3-烯-2-基, 丁-2-烯-2-基, 戊-2-烯-2-基, 丁-1-烯-2-基, 戊-1-烯-2-基, 2-甲基丁-2-基, 2-甲基戊-2-基, 2-甲基丁-3-烯-2-基, 3-甲基丁-2-基, 3-甲基丁-3-烯-2-基, 3-甲基丁-2-烯-2-基, 2,3-二甲基丁-2-基, 2,3-二甲基戊-2-基, 2,3-二甲基丁-3-烯-2-基, 2,3-二甲基戊-3-烯-2-基, 2-甲基戊-3-烯-2-基, 丙-2-基, 丙-1-基, 乙基, 环丙基, 1,1-二甲基环丙-2-基, 1-甲基环丙-2-基, 1-甲基环丙-1-基, 3-硫杂己-5-烯-2-基, 2-甲基-3-硫杂己-5-烯-2-基, 1-巯基乙-1-基, 2-巯基丙-2-基, 3,3,3-三氟丙-2-基, 2-甲基-3,3,3-三氟丙-2-基, 1-(2-呋喃基)乙-1-基, 1-(5-甲基呋喃-2-基)乙-1-基, 2-(2-呋喃基)丙-2-基, 1-(3-呋喃基)乙-1-基, 1-(5-甲基呋喃-3-基)乙-1-基, 2-(3-呋喃基)丙-2-基, 1-(2-四氢呋喃基)乙-1-基, 2-(2-四氢呋喃基)丙-2-基, 1-(3-四氢呋喃基)乙-1-基, 2-(3-四氢呋喃基)丙-2-基, 1-环丙基乙-1-基, 2-环丙基丙-2-基, 1-环丁基乙-1-基, 2-环丁基丙-2-基, 环丁基, 环戊基, 戊-2-烯-3-基, 1-甲氧基丙-1-基, 1-甲氧基乙-1-基, 1,1,1-三氟丁-3-基和3-硫杂环丁-1-基。

[0167] 进一步的非限制性实例是式(Ib)的化合物、其盐或溶剂合物



- [0169] 其中
- [0170] n 为0或1;
- [0171] R^1 选自
- [0172] 卤素(包括Br, Cl和F),
- [0173] C_6-C_{10} 芳基(例如苯基或萘基), 其任选地被至多四个(例如1、2或3个)独立地选自下组的取代基取代
- [0174] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);
- [0175] C_1-C_6 烷基, 其任选地包含至多5个卤素原子(例如F), 例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;
- [0176] C_1-C_3 烷基, 其包含至多3个OH基团, 例如 CH_2OH ;
- [0177] C_2-C_6 烯基, 例如 $-CH=CH_2$;
- [0178] C_1-C_6 烷氧基, 其任选地包含至多3个卤素原子(例如F), 例如 OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 ;
- [0179] C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基, 例如2-甲氧基-乙基;
- [0180] C_3-C_7 环烷基, 例如环丙基, 环丁基;
- [0181] $-C(O)R^{10}$, 其中 R^{10} 选自 C_1-C_3 烷基;
- [0182] $-OC(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 选自H和 C_1-C_3 烷基;
- [0183] $-C(O)OR^{12}$, 其中 R^{12} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0184] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$, 其中 m 为0或1, R^{13} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{15}$, 其中 R^{15} 为 C_1-C_3 烷基, 且 R^{14} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{16}$, 其中 R^{16} 为 C_1-C_3 烷基, 或其中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0185] $-SR^{17}$, 其中 R^{17} 选自氢和 C_1-C_3 烷基; 和
- [0186] $-S(O)_2R^{18}$, 其中 R^{18} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0187] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时, 两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环, 和
- [0188] C_5-C_{10} 单-或双环杂芳基, 其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代, 所述杂芳基任选地被至多四个(例如1、2或3个)选自下组的取代基取代
- [0189] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);
- [0190] C_1-C_6 烷基, 其任选地包含至多5个卤素原子(例如F), 例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;
- [0191] C_2-C_6 烯基, 例如 $-CH=CH_2$;
- [0192] C_1-C_6 烷氧基, 其任选地包含至多3个卤素原子(例如F), 例如 OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 ;
- [0193] C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基, 例如2-甲氧基-乙基;
- [0194] C_3-C_7 环烷基, 例如环丙基, 环丁基;
- [0195] $-C(O)R^{20}$, 其中 R^{20} 选自 C_1-C_3 烷基;
- [0196] $-OC(O)R^{21}$, 其中 R^{21} 选自H和 C_1-C_3 烷基;
- [0197] $-C(O)OR^{22}$, 其中 R^{22} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0198] $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$, 其中 m 为0或1, R^{23} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{25}$, 其中 R^{25} 为 C_1-C_3 烷基, 且 R^{24} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{26}$, 其中 R^{26} 为 C_1-C_3 烷基, 或其中 R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0199] $-SR^{27}$, 其中 R^{27} 选自氢和 C_1-C_3 烷基; 和
- [0200] $-S(O)_2R^{28}$, 其中 R^{28} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;

[0201] A是5至7元杂环,其任选地包含一个额外的选自氧和硫的杂原子,其中所述杂环A任选地被一个或两个选自-OH和=O的基团取代;

[0202] Z为C,S或S(O);

[0203] R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成任选地包含至多五个(例如1、2、3、4个)选自O、N、S和F的杂原子的烃基(优选所述烃基包含2至15个C原子(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个C原子));

[0204] X^1 为NH, O或S;和

[0205] X^2 和 X^3 独立地选自C,N和O,条件是 X^2 或 X^3 不为C。

[0206] 进一步的非限制性实例是式(Ib)的化合物、其盐或溶剂合物,其中

[0207] R^1 选自

[0208] 卤素(包括Br, Cl和F),

[0209] C_6 - C_{10} 芳基(例如苯基或萘基),其任选地被至多四个(例如1、2或3个)独立地选自下组的取代基取代

[0210] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);

[0211] C_1 - C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;

[0212] C_1 - C_3 烷基,其包含至多3个OH基团,例如 CH_2OH ;

[0213] C_2 - C_6 烯基,例如 $-CH=CH_2$;

[0214] C_1 - C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如 OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 ;

[0215] C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;

[0216] C_3 - C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;

[0217] $-C(O)R^{10}$,其中 R^{10} 选自 C_1 - C_3 烷基;

[0218] $-OC(O)R^{11}$,其中 R^{11} 选自H和 C_1 - C_3 烷基;

[0219] $-C(O)OR^{12}$,其中 R^{12} 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0220] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$,其中m为0或1, R^{13} 选自氢, C_1 - C_3 烷基和 $-SO_2R^{15}$,其中 R^{15} 为 C_1 - C_3 烷基,且 R^{14} 选自氢, C_1 - C_3 烷基和 $-SO_2R^{16}$,其中 R^{16} 为 C_1 - C_3 烷基,或其中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;

[0221] $-SR^{17}$,其中 R^{17} 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;和

[0222] $-S(O)_2R^{18}$,其中 R^{18} 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0223] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时,两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环,和

[0224] C_5 - C_{10} 单-或双环杂芳基,其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代,所述杂芳基任选地被至多四个(例如1、2或3个)选自下组的取代基取代

[0225] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);

[0226] C_1 - C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;

[0227] C_2 - C_6 烯基,例如 $-CH=CH_2$;

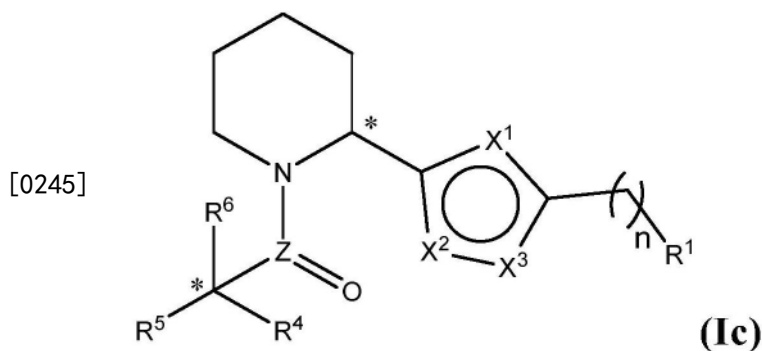
[0228] C_1 - C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如 OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 ;

[0229] C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;

[0230] C_3 - C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;

[0231] $-C(O)R^{20}$,其中 R^{20} 选自 C_1 - C_3 烷基;

- [0232] $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, 其中 R^{21} 选自H和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;
- [0233] $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{22}$, 其中 R^{22} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基);
- [0234] $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{23})\text{R}^{24}$, 其中 m 为0或1, R^{23} 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{25}$, 其中 R^{25} 为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基, 且 R^{24} 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, 其中 R^{26} 为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基, 或其中 R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0235] $-\text{SR}^{27}$, 其中 R^{27} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基; 和
- [0236] $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{28}$, 其中 R^{28} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;
- [0237] 和
- [0238] R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成选自以下的烃基: 3-硫杂丁-2-基, 2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-硫杂戊-2-基, 4-硫杂戊-2-基, 2-硫杂丙-1-基, 2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 3-氧代-3-硫杂丁-2-基, 3-氧代-2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-氧代-3-硫杂戊-2-基, 4-氧代-4-硫杂戊-2-基, 2-氧代-2-硫杂丙-1-基, 3-氧代-2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 丁-2-基, 戊-2-基, 丁-3-烯-2-基, 戊-3-烯-2-基, 丁-2-烯-2-基, 戊-2-烯-2-基, 丁-1-烯-2-基, 戊-1-烯-2-基, 2-甲基丁-2-基, 2-甲基戊-2-基, 2-甲基丁-3-烯-2-基, 3-甲基丁-2-基, 3-甲基丁-3-烯-2-基, 3-甲基丁-2-烯-2-基, 2,3-二甲基丁-2-基, 2,3-二甲基戊-2-基, 2,3-二甲基丁-3-烯-2-基, 2,3-二甲基戊-3-烯-2-基, 2-甲基戊-3-烯-2-基, 丙-2-基, 丙-1-基, 乙基, 环丙基, 1,1-二甲基环丙-2-基, 1-甲基环丙-2-基, 1-甲基环丙-1-基, 3-硫杂己-5-烯-2-基, 2-甲基-3-硫杂己-5-烯-2-基, 1-巯基乙-1-基, 2-巯基丙-2-基, 3,3,3-三氟丙-2-基, 2-甲基-3,3,3-三氟丙-2-基, 1-(2-呋喃基)乙-1-基, 1-(5-甲基呋喃-2-基)乙-1-基, 2-(2-呋喃基)丙-2-基, 1-(3-呋喃基)乙-1-基, 1-(5-甲基呋喃-3-基)乙-1-基, 2-(3-呋喃基)丙-2-基, 1-(2-四氢呋喃基)乙-1-基, 2-(2-四氢呋喃基)丙-2-基, 1-(3-四氢呋喃基)乙-1-基, 2-(3-四氢呋喃基)丙-2-基, 1-环丙基乙-1-基, 2-环丙基丙-2-基, 1-环丁基乙-1-基, 2-环丁基丙-2-基, 环丁基, 环戊基, 戊-2-烯-3-基, 1-甲氧基丙-1-基, 1-甲氧基乙-1-基, 1,1,1-三氟丁-3-基和3-硫杂环丁-1-基。
- [0239] 进一步的非限制性实例是式(Ib)的化合物、其盐或溶剂合物, 其中Z为C。
- [0240] 进一步的非限制性实例是式(Ib)的化合物、其盐或溶剂合物, 其中Z为C, R^4 选自氢和甲基; R^5 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基和 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 烯基; 且 R^6 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 含有一个或两个双键的 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-SCH₂-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基-S-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S(O)-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S(O)₂-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 环丙基, 环丁基, 任选地被甲基取代的呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟-烷基(例如五氟乙基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基或二氟乙基), 和-NR³⁰R³¹, 其中R³⁰和R³¹独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基; 或
- [0241] R^6 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成
- [0242] a) 羰基($\text{C}=\text{O}$)或乙烯基($\text{C}=\text{CR}^{32}\text{R}^{33}$, 其中 R^{32} 和 R^{33} 独立地选自H或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基); 或
- [0243] b) 3至7-元饱和或不饱和环, 其包含至多3个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中所述环任选地被一个或两个独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基(例如甲基, 乙基, 异丙基), $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基的基团取代; (例如, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成噻二唑或呋喃基)。
- [0244] 进一步的非限制性实例是式(Ic)的化合物、其盐或溶剂合物



[0246] 其中

[0247] n 为0或1;

[0248] R^1 选自

[0249] 卤素(包括Br, Cl和F),

[0250] C_6 - C_{10} 芳基(例如苯基或萘基),其任选地被至多四个(例如1、2或3个)独立地选自下组的取代基取代

[0251] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);

[0252] C_1 - C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;

[0253] C_1 - C_3 烷基,其包含至多3个OH基团,例如 CH_2OH ;

[0254] C_2 - C_6 烯基,例如 $-CH=CH_2$;

[0255] C_1 - C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如 OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 ;

[0256] C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;

[0257] C_3 - C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;

[0258] $-C(O)R^{10}$,其中 R^{10} 选自 C_1 - C_3 烷基;

[0259] $-OC(O)R^{11}$,其中 R^{11} 选自H和 C_1 - C_3 烷基;

[0260] $-C(O)O-R^{12}$,其中 R^{12} 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0261] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$,其中 m 为0或1, R^{13} 选自氢, C_1 - C_3 烷基和 $-SO_2R^{15}$,其中 R^{15} 为 C_1 - C_3 烷基,且 R^{14} 选自氢, C_1 - C_3 烷基和 $-SO_2R^{16}$,其中 R^{16} 为 C_1 - C_3 烷基,或其中 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;

[0262] $-SR^{17}$,其中 R^{17} 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;和

[0263] $-S(O)_2R^{18}$,其中 R^{18} 选自氢和 C_1 - C_3 烷基;

[0264] 条件是当所述芳基环被两个或更多个取代基取代时,两个取代基可以与它们所连接的碳原子一起形成环,和

[0265] C_5 - C_{10} 单-或双环杂芳基,其中至多2个C原子被独立地选自硫、氮和氧的杂原子替代,所述杂芳基任选地被至多四个(例如1、2或3个)选自下组的取代基取代

[0266] 卤素(包括F, Cl, Br); OH(羟基); $C\equiv N$ (氰基); NO_2 (硝基);

[0267] C_1 - C_6 烷基,其任选地包含至多5个卤素原子(例如F),例如 CH_3 , CF_3 或 CHF_2 ;

[0268] C_2 - C_6 烯基,例如 $-CH=CH_2$;

[0269] C_1 - C_6 烷氧基,其任选地包含至多3个卤素原子(例如F),例如 OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 ;

[0270] C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基,例如2-甲氧基-乙基;

[0271] C_3 - C_7 环烷基,例如环丙基,环丁基;

- [0272] $-C(O)R^{20}$, 其中 R^{20} 选自 C_1-C_3 烷基;
- [0273] $-OC(O)R^{21}$, 其中 R^{21} 选自H和 C_1-C_3 烷基;
- [0274] $-C(O)O-R^{22}$, 其中 R^{22} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0275] $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$, 其中 m 为0或1, R^{23} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{25}$, 其中 R^{25} 为 C_1-C_3 烷基, 且 R^{24} 选自氢, C_1-C_3 烷基和 $-SO_2R^{26}$, 其中 R^{26} 为 C_1-C_3 烷基, 或其中 R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0276] $-SR^{27}$, 其中 R^{27} 选自氢和 C_1-C_3 烷基; 和
- [0277] $-S(O)_2R^{28}$, 其中 R^{28} 选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0278] Z为C, S或S(O); 和
- [0279] R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成任选地包含至多五个(例如1、2、3、4个)选自O、N、S和F的杂原子的烃基(优选所述烃基包含2至15个C原子(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个C原子));
- [0280] X^1 是NH或O; 和
- [0281] X^2 和 X^3 独立地选自C, N和O, 条件是 X^2 或 X^3 不为C。
- [0282] 进一步的非限制性实例是式(Ic)的化合物、其盐或溶剂合物, 其中Z为C。
- [0283] 进一步的非限制性实例是式(Ic)的化合物、其盐或溶剂合物, 其中Z为C,
- [0284] R^4 选自氢和甲基;
- [0285] R^5 选自氢, C_1-C_2 烷基和 C_2-C_3 烯基; 和
- [0286] R^6 选自 C_1-C_4 烷基, 含有一个或两个双键的 C_2-C_5 烯基, C_1-C_3 烷氧基, C_1-C_4 烷基-C(O)-, C_1-C_4 烷基-S-, C_1-C_4 烷基-SCH₂-, C_1-C_4 烯基-S-, C_1-C_4 烷基-S(O)-, C_1-C_4 烷基-S(O)₂-, C_1-C_4 烯基-S(O)-, C_1-C_4 烯基-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 环丙基, 环丁基, 任选地被甲基取代的呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基), C_1-C_6 氟-烷基(例如五氟乙基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基或二氟乙基), 和-NR³⁰R³¹, 其中 R^{30} 和 R^{31} 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基;
- [0287] 或
- [0288] R^6 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成
- [0289] a) 羰基(C=O)或乙烯基(C=CR³²R³³, 其中 R^{32} 和 R^{33} 独立地选自H或 C_1-C_3 烷基); 或
- [0290] b) 3至7-元饱和或不饱和环, 其包含至多3个选自氧、氮和硫的杂原子, 其中所述环任选地被一个或两个独立地选自 C_1-C_3 烷基(例如甲基, 乙基, 异丙基), C_1-C_3 烷氧基的基团取代; (例如, R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成噻二唑或呋喃基)。
- [0291] 进一步的非限制性实例是式(Ic)的化合物、其盐或溶剂合物, 其中Z为C, R^4 选自氢和甲基; R^5 选自氢, C_1-C_2 烷基, C_2-C_3 烯基; 且 R^6 选自 C_1-C_4 烷基, 含有一个或两个双键的 C_2-C_5 烯基, C_1-C_3 烷氧基, C_1-C_4 烷基-C(O)-, C_1-C_4 烷基-S-, C_1-C_4 烷基-SCH₂-, C_1-C_4 烯基-S-, C_1-C_4 烷基-S(O)-, C_1-C_4 烷基-S(O)₂-, C_1-C_4 烯基-S(O)-, C_1-C_4 烯基-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 环丙基, 环丁基, 任选地被甲基取代的呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基), C_1-C_6 氟-烷基(例如五氟乙基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基或二氟乙基)和-NR³⁰R³¹, 其中 R^{30} 和 R^{31} 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基。
- [0292] 进一步的非限制性实例是式(Ic)的化合物, 其中Z为C, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起形成选自以下的烃基: 3-硫杂丁-2-基, 2-甲基-3-硫杂丁-2-基, 3-硫杂戊-2-基, 4-硫杂戊-2-基, 2-硫杂丙-1-基, 2-甲基-3-硫杂戊-2-基, 3-氧代-3-硫杂丁-2-基, 3-

氧代-2-甲基-3-硫杂丁-2-基,3-氧代-3-硫杂戊-2-基,4-氧代-4-硫杂戊-2-基,2-氧代-2-硫杂丙-1-基,3-氧代-2-甲基-3-硫杂戊-2-基,丁-2-基,戊-2-基,丁-3-烯-2-基,戊-3-烯-2-基,丁-2-烯-2-基,戊-2-烯-2-基,丁-1-烯-2-基,戊-1-烯-2-基,2-甲基丁-2-基,2-甲基戊-2-基,2-甲基丁-3-烯-2-基,3-甲基丁-2-基,3-甲基丁-3-烯-2-基,3-甲基丁-2-烯-2-基,2,3-二甲基丁-2-基,2,3-二甲基戊-2-基,2,3-二甲基丁-3-烯-2-基,2,3-二甲基戊-3-烯-2-基,2-甲基戊-3-烯-2-基,丙-2-基,丙-1-基,乙基,环丙基,1,1-二甲基环丙-2-基,1-甲基环丙-2-基,1-甲基环丙-1-基,3-硫杂己-5-烯-2-基,2-甲基-3-硫杂己-5-烯-2-基,1-巯基乙-1-基,2-巯基丙-2-基,3,3,3-三氟丙-2-基,2-甲基-3,3,3-三氟丙-2-基,1-(2-呋喃基)乙-1-基,1-(5-甲基呋喃-2-基)乙-1-基,2-(2-呋喃基)丙-2-基,1-(3-呋喃基)乙-1-基,1-(5-甲基呋喃-3-基)乙-1-基,2-(3-呋喃基)丙-2-基,1-(2-四氢呋喃基)乙-1-基,2-(2-四氢呋喃基)丙-2-基,1-(3-四氢呋喃基)乙-1-基,2-(3-四氢呋喃基)丙-2-基,1-环丙基乙-1-基,2-环丙基丙-2-基,1-环丁基乙-1-基,2-环丁基丙-2-基,环丁基,环戊基,戊-2-烯-3-基,1-甲氧基丙-1-基,1-甲氧基乙-1-基,1,1,1-三氟丁-3-基和3-硫杂环丁-1-基。

[0293] 进一步的非限制性实例是式(I)、(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物,其中n为0。

[0294] 进一步的非限制性实例是式(I)、(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物,其中R¹为对-甲基-苯基。

[0295] 进一步的非限制性实例是式(I)、(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物,其中n为0,且R¹为对-甲基-苯基。

[0296] 进一步的非限制性实例是式(I)、(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物,其中Z为C,n为0,且R¹为对-甲基-苯基。

[0297] 进一步的非限制性实例是式(I)、(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物,其中n为0,Z为C,R⁴选自氢和甲基,R⁵选自氢,C₁-C₂烷基,C₂-C₃烯基,且R⁶选自C₁-C₄烷基,含有一个或两个双键的C₂-C₅烯基,C₁-C₃烷氧基,C₁-C₄烷基-C(=O)-,C₁-C₄烷基-S-,C₁-C₄烷基-SCH₂-,C₁-C₄烯基-S-,C₁-C₄烷基-S(=O)-,C₁-C₄烷基-S(=O)₂-,C₁-C₄烯基-S(=O)-,C₁-C₄烯基-S(=O)₂-和-SH。

[0298] 进一步的非限制性实例是选自下组的式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物:

[0299] (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)(1,2,3-噻二唑-5-基)甲酮,

[0300] (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)(硫杂环丁烷-3-基)甲酮,

[0301] (2,2-二甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,

[0302] (2-乙氧基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,

[0303] (2-甲氧基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,

[0304] (2-甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,

[0305] (2S)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0306] (5-甲基四氢呋喃-3-基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,

[0307] (E)-1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-2-烯-1-酮,

[0308] (E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,

[0309] (E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-3-烯-1-酮,

[0310] (R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

- [0311] (S)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0312] (S)-2-(甲基硫基)-1-((S)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0313] (S)-2-甲基-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
- [0314] (四氢呋喃-3-基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
- [0315] 1-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0316] 1-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0317] 1-(2-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0318] 1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0319] 1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0320] 1-(2-(4-(2,5-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0321] 1-(2-(4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0322] 1-(2-(4-(2-环丙基噁唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0323] 1-(2-(4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0324] 1-(2-(4-(2-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0325] 1-(2-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0326] 1-(2-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0327] 1-(2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0328] 1-(2-(4-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0329] 1-(2-(4-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0330] 1-(2-(4-(4-((1,1-二氧硫代吗啉代)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0331] 1-(2-(4-(4-(1-羟基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0332] 1-(2-(4-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0333] 1-(2-(4-(4-(二氟甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0334] 1-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-

1-酮,

[0335] 1-(2-(4-(4-(叔丁基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0336] 1-(2-(4-(4-环丁基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0337] 1-(2-(4-(4-环丙基-2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0338] 1-(2-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0339] 1-(2-(4-(4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0340] 1-(2-(4-(4-异丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0341] 1-(2-(4-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0342] 1-(2-(4-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0343] 1-(2-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0344] 1-(2-(4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0345] 1-(2-(4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0346] 1-(2-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0347] 1-(2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0348] 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-((三氟甲基)硫基)乙-1-酮,

[0349] 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0350] 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)己-3,5-二烯-1-酮,

[0351] 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-4-烯-1-酮,

[0352] 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0353] 1-(2-(5-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0354] 1-(2-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0355] 1-(2-(5-(2,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0356] 1-(2-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0357] 1-(2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0358] 1-(2-(5-(2-甲氧基噻啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0359] 1-(2-(5-(3-(甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0360] 1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,

[0361] 1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-3-烯-1-酮,

- [0362] 1-(2-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0363] 1-(2-(5-(3,4-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0364] 1-(2-(5-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0365] 1-(2-(5-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0366] 1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0367] 1-(2-(5-(3-甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0368] 1-(2-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0369] 1-(2-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0370] 1-(2-(5-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0371] 1-(2-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0372] 1-(2-(5-(4-(二甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0373] 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0374] 1-(2-(5-(4-乙酰基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0375] 1-(2-(5-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0376] 1-(2-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0377] 1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0378] 1-(2-(5-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0379] 1-(2-(5-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0380] 1-(2-(5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0381] 1-(2-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0382] 1-(2-(5-(4-甲基-6-(甲基硫基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0383] 1-(2-(5-(5-(甲氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0384] 1-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0385] 1-(2-(5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0386] 1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

- [0387] 1-(2-(5-苄基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0388] 1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0389] 2-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈,
- [0390] 2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羰基)环丙烷-1-甲腈,
- [0391] 2-(5-甲基呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0392] 2-(烯丙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0393] 2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
- [0394] 2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0395] 2-(乙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0396] 2-(呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
- [0397] 2-(呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0398] 2-(呋喃-3-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
- [0399] 2-(呋喃-3-基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0400] 2-(甲基氨基)-N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙酰胺,
- [0401] 2-(甲基亚磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0402] 2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
- [0403] 2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0404] 2-(甲基硫基)-1-(2-(2-(对甲苯基)-2H-四唑-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0405] 2-(甲基硫基)-1-(2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0406] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0407] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0408] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0409] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0410] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0411] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0412] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0413] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0414] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0415] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0416] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(喹喔啉-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0417] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0418] 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,
- [0419] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-

酮,

[0420] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,3,4-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0421] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,4,5-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0422] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-

酮,

[0423] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-

1-酮,

[0424] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-

酮,

[0425] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0426] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-乙烯基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0427] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-

酮,

[0428] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0429] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)氮杂环庚基-1-基)丙-1-酮,

[0430] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0431] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0432] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0433] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0434] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0435] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0436] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮,

[0437] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0438] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0439] 2-(甲基硫基)-1-(4-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)噻唑烷-3-基)丙-1-酮,

[0440] 2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,

[0441] 2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0442] 2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,

[0443] 2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0444] 2,3-二甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0445] 2,3-二甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0446] 2,5-二氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈,

[0447] 2-氨基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0448] 2-环丁基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0449] 2-环戊基-2-乙氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,

[0450] 2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,

[0451] 2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

[0452] 2-环丙基-2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,

[0453] 2-乙氧基-1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

- [0454] 2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,
[0455] 2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0456] 2-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈,
[0457] 2-巯基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0458] 2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0459] 2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0460] 2-甲氧基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0461] 2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0462] 2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0463] 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,
[0464] 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0465] 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1,3-二酮,
[0466] 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-1-酮,
[0467] 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,
[0468] 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0469] 2-甲基-2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0470] 2-甲基-3-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0471] 2-亚甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0472] 3-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈,
[0473] 3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0474] 3,3,4,4,4-五氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0475] 3,3-二氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0476] 3-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈,
[0477] 3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮,
[0478] 3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0479] 4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈,
[0480] 4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛,
[0481] 4,4,4-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0482] 二环[1.1.1]戊-1-基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
[0483] 环丁基(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
[0484] 环戊基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
[0485] 环丙基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,
[0486] 4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸甲酯,
[0487] N-(2-羟基乙基)-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯磺酰胺,
[0488] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0489] N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)甲磺酰胺,
[0490] 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,

- [0491] 1-(仲丁基亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0492] 1-(仲丁基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0493] 1-(异丙基亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0494] 1-(异丙基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0495] 1-((1-(甲基硫基)乙基)亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0496] 1-((1-(甲基硫基)乙基)磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0497] 1-((2-(甲基硫基)丙-2-基)亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0498] 1-((2-(甲基硫基)丙-2-基)磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0499] 1-(丁-3-烯-2-基亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0500] 1-(丁-3-烯-2-基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0501] 1-(戊-3-烯-2-基亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0502] 1-(戊-3-烯-2-基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0503] 1-((2-甲基丁-3-烯-2-基)亚磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0504] 1-((2-甲基丁-3-烯-2-基)磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
- [0505] 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
- [0506] 2-(甲基磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
- [0507] 1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0508] 1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0509] 1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
- [0510] 1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
- [0511] 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
- [0512] 1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
- [0513] 1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
- [0514] 1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0515] 1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
- [0516] 1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
- [0517] 1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,
- [0518] 1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,
- [0519] 1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)丙-1-酮,
- [0520] 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)-

丙烷-1-酮,

[0521] 1-(4-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,

[0522] 1-(5-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,

[0523] 1-(2-羟基-6-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,

[0524] 1-(3-羟基-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)丙-1-酮,

[0525] 1-(2-羟基-6-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺基)丙-1-酮,

[0526] 1-(5-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺基)丙-1-酮,

[0527] 1-(4-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺基)丙-1-酮,

[0528] 1-(3-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)-苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺基)丙-1-酮,

[0529] 1-(2-羟基-6-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0530] 1-(5-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0531] 1-(4-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0532] 1-(3-羟基-2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0533] 4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛,

[0534] 4-(2-(1-(2-(甲基磺基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸,

[0535] 4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸,

[0536] (2,2-二甲基环丙基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,

[0537] 1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0538] 1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0539] 2-(4-(2-(1-(2-(甲基磺基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈,

[0540] 2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈,

[0541] 2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈,

[0542] 2,3-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0543] 2-甲基-1-(2-(5-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0544] 2-甲基-1-(2-(5-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,

[0545] 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮,

[0546] 1-(异丙基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,

- [0547] 1-(仲丁基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,
[0548] 2-甲基-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,
[0549] 2-(甲基磺基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,
[0550] 2-(甲基磺基)-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,和
[0551] 2-甲基-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮。

[0552] 由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)包含几个手性中心(其中两个在各自的式中用*表示)并且因此可以以立体异构体的混合物形式存在,或者它们可以被拆分为异构体纯形式。拆分立体异构体增加了这些化合物的制造和纯化的复杂性,仅仅是因为经济原因,优选以它们的立体异构体的混合物形式使用这些化合物。然而,如果需要制备单独的立体异构体,这可以根据本领域已知的方法来实现,例如制备型HPLC和GC、结晶或立体选择性合成。由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)也可以以各种互变异构形式存在,包括烯醇-酮形式,内酰胺-内酰亚胺形式,酰胺-亚胺形式,胺-亚胺形式和1H-咪唑-3H-咪唑形式。因此,本文描述的化学结构包括所示化合物的所有可能的立体异构体和互变异构体形式。

[0553] 还应注意,由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在,和作为N-氧化物。通常,化合物可以是水合的,溶剂化的或N-氧化物。某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。一般而言,所有物理形式对于本文所设想的用途而言都是等效的并且旨在落入本发明的范围内。

[0554] “溶剂合物”是指通过溶剂化(溶剂分子与溶质的分子或离子的组合)形成的化合物,或由溶质离子或分子,即由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)与一种或多种溶剂分子组成的聚集体。当水为溶剂时,相应的溶剂合物为“水合物”。其他合适的溶剂可以是但不限于:丙酮,乙腈,苯,环己烷,二氢左旋葡萄糖烯酮(dihydrolevoglucosenone),甲基-四氢呋喃,戊二醇,乙二醇,石油醚,乳酸乙酯,乳酸甲酯,乳酸丙酯,二乙醚,叔丁基甲基醚,二甲亚砜,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二噁烷,乙醇,乙酸乙酯,乙二醇,二甘醇,丙二醇,庚烷,己烷,甲醇,甲苯和二甲苯。

[0555] “盐”是指由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)的盐,其具有母体化合物的所需药理学活性。此类盐包括:(1)酸加成盐,与无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等形成;或与有机酸如氨基酸,乙酸,三氟乙酸,丙酸,己酸,环戊烷丙酸,乙醇酸,丙酮酸,乳酸,丙二酸,琥珀酸,苹果酸,马来酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,1,2-乙二磺酸,2-羟基乙磺酸,苯磺酸,4-氯苯磺酸,2-萘磺酸,4-甲苯磺酸,樟脑磺酸,4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸,葡萄糖酸,3-苯基丙酸,三甲基乙酸,叔丁基乙酸,十二烷基硫酸,葡萄糖酸,谷氨酸,羧基萘酸,水杨酸,硬脂酸,粘康酸等形成;或(2)当母体化合物中存在的酸质子被金属离子例如碱金属离子,碱土离子或铝离子取代;或与有机碱如乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,N-甲基葡萄糖胺等配位时形成的盐。

[0556] 由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)是“TRPM8激动剂”,这意味着它们对TRPM8通道的细胞Ca²⁺离子渗透性具有激动作用。因此,“TRPM8激动剂”是指任何化合物,当与TRPM8受体接触时,使用如Klein等人(Chem.Senses 36:649-658,2011)所述的FLIPR方法,所述化合物相对于背景产生荧光增加,这在实验部分也有更详细的描述。

[0557] 因此,在第二方面提供了一种调节(体外和体内调节)瞬时受体电位melastatin成员8(TRPM8)的方法,所述方法包括使所述受体与式(I)的化合物或其盐或溶剂合物接触。

[0558] 在本发明第二方面的某些实施方案中,所述调节方法是体外方法。

[0559] 在第三方面,提供了一种在人或动物中引起清凉感的非医疗方法,所述方法包括使人或动物与式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)或其盐或溶剂合物接触。

[0560] 在某些实施方案中,所述方法是实现对皮肤或黏膜的清凉效果的方法,包括使皮肤或黏膜与包含一种或多种式(I)的化合物或其盐或溶剂合物的产品接触。

[0561] 式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)可直接施用或作为溶液或悬浮液施用,其包含有效量的式(I)的化合物。有效的量尤其取决于人体的目标TRPM8区域,还取决于化合物或化合物混合物的清凉效力。

[0562] 在第四方面,提供了包含由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)的消费品,特别是与人体皮肤和/或黏膜接触的消费品。

[0563] 与黏膜接触的消费品包括但不限于食品,饮料,口香糖,烟草和烟草替代产品,牙科护理产品,个人护理产品,包括唇部护理产品,性健康和私密护理产品。

[0564] 在某些实施方案中,牙科护理产品为口腔护理产品,牙齿护理产品,假牙清洁剂,假牙粘合剂等。

[0565] 在某些实施方案中,食品是冰镇消费品,例如冰淇淋,冰糕;糖食,例如糖果和巧克力;含有薄荷或薄荷香料的食品,酱汁,乳制品,例如牛奶饮料和酸奶;和小吃。

[0566] 在某些实施方案中,烟草替代产品是适合通过电子方式消费的液体或固体,例如用于电子烟的液体。

[0567] 在某些实施方案中,与黏膜接触的个人护理产品是唇膏,鼻喷雾剂和滴眼剂。

[0568] 与人体皮肤接触的消费品包括但不限于化妆品。在某些实施方案中,化妆品是护肤产品,尤其是沐浴产品,皮肤洗涤和清洁产品,护肤产品,眼妆,指甲护理产品,足部护理产品等。在某些实施方案中,化妆品是具有特定效果的产品,尤其是防晒剂,驱虫产品,美黑产品,去色素产品,除臭剂,止汗剂,脱毛剂和剃须产品。在某些实施方案中,化妆品是护发产品,尤其是洗发香波,护发产品,头发定型产品,美发产品和染发产品以及头皮护理产品,例如头皮清凉洗发香波和乳剂。

[0569] 在某些实施例中,消费品选自空气护理产品,例如可用于家庭空间(房间,冰箱,橱柜,鞋子或汽车)和/或公共场所(大厅,酒店,商场等.....)的空气清新剂或“即用型”粉末状空气清新剂。

[0570] 消费品可以是任何物理形式,例如固体,半固体,膏药,溶液,悬浮液,洗剂,乳剂,泡沫,凝胶,糊剂或其组合。适合的消费品的物理形式很大程度上取决于这种消费品应该满足的具体作用,例如清洁,软化,护理,清凉等。

[0571] 在某些实施方案中,与人体皮肤接触的消费品是织物护理产品(例如织物清洁剂,织物调理剂(包括滚筒干衣片)和增香剂(液体或固体),它们在第一步中被应用于织物,例如,当洗涤织物时,所述经处理的织物随后与人体皮肤接触。

[0572] 本发明的化合物(由式(I)定义的化合物,包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)的使用水平尤其取决于身体的目标TRPM8区域,还取决于化合物或化合物混合物的清凉效力。例

如在本发明化合物的空腔应用例如洁牙剂,牙线,口香糖或美白牙贴(white strip)中,使用水平可以是组合物重量的约0.00001% (0.01ppm) 至约0.1% (1000ppm); 约0.00005% (0.5ppm) 至约0.1% (1000ppm); 约0.0001% (1ppm) 至约0.05% (500ppm); 或约0.001% (10ppm) 至约0.01% (100ppm)。当本发明的化合物用于漱口剂中时,使用水平可以是组合物重量的约0.000001% (10ppb) 至约0.01% (100ppm) 或约0.0001% (1ppm) 至约0.001% (10ppm)。当本发明的化合物被局部递送例如在洗发香波和洗剂中时,其水平可以为组合物重量的约0.001% (10ppm) 至约0.5% (5000ppm) 或组合物重量的约0.01% (100ppm) 至约0.4% (4000ppm)。

[0573] 化合物的清凉效力(强度)由其 EC_{50} 值定义。 EC_{50} (半最大有效浓度)是指在指定的暴露时间后,在基线和最大值中间引起响应的化合物的浓度。它通常用作效力的量度。 EC_{50} 是浓度的量度,以 μM ($\mu molar$)单位表示,其中1 μM 相当于1 $\mu mol/L$ 。

[0574] EC_{50} 为10 μM 或更低的化合物被人类感知为清凉。 EC_{50} 值越低,清凉效力越高。例如, EC_{50} 值为约0.1 μM 的化合物被认为是强清凉化合物。

[0575] 然而,化合物的清凉特性不仅取决于其强度(效力; EC_{50}),还取决于其持续时间,即感知清凉效果的时间段(以分钟为单位)。持续时间可以从冲洗后的几秒钟到几小时甚至几天不等。在口腔护理产品的情况下,优选的“持久”效果通常在冲洗后20分钟到3小时之间。

[0576] 由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)通常在所需浓度下很好地溶于水。然而,为了增加溶解度,可以使用特定的异构体来代替异构体混合物。如本领域技术人员所熟知的,顺式/反式异构体和/或非对映异构体可能具有不同的溶解性,因此可以选择异构体的混合物或单独的异构体用于消费品,这取决于要达到何种清凉效果。

[0577] 式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)在相对低浓度下非常有效。因此,优选制备储备溶液,所述储备溶液在与消费品混合之前被进一步稀释。除了水,特别合适的溶剂是甘油三乙酸酯和丙二醇。还可提及丙酮,苯甲醇,二氢左旋葡萄糖烯酮,甲基-四氢呋喃,戊二醇,乙二醇,乳酸乙酯,乳酸甲酯,乳酸丙酯,二甲亚砜,乙醇,乙酸乙酯,乙二醇,二甘醇,丙二醇和甘油三乙酸酯,它们是式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)的合适溶剂。但也可以使用包含表面活性剂的其他溶剂体系。

[0578] 为了改进如本文由式(I)定义的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)的清凉效果,可以将所述化合物、其盐或溶剂合物与选自钙离子和盐,镁离子和盐,精氨酸或任何能够结合钙或镁的螯合剂的化合物组合。

[0579] 已知这些化合物能够调节细胞外空间中此类离子的浓度,因此影响TRPM8离子通道的响应,从而导致感知的清凉效果发生变化。

[0580] 根据Kizilbash等人(WO2019/121193A1),当与具有增强所述效果的特性的试剂组合时,清凉强度和风味强度二者可以得到增强。因此,本文由式(I)定义的化合物可以在一个特定实施方案中与WO2019/121193中公开的增强剂组合,WO2019/121193以引用的方式并入,特别是关于增效剂的内容。

[0581] 作为进一步的增强剂,可以举出N-乳酰基乙醇胺(2-羟基-N-(2-羟基乙基)丙酰胺;CAS 5422-34-4),其作为清凉剂的增强剂已知,例如来自PCT国际公开WO2008/107137,其通过引用并入,特别是关于由式(I)定义的清凉增强物质的内容。

[0582] 式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)可以与本领域已知的其他

清凉化合物组合使用。

[0583] 因此,在第五方面提供了一种包含清凉感的组合物,其中该组合物包含至少一种式(I)的化合物、其盐或溶剂合物和另外的清凉化合物。

[0584] 在一个具体实施方案中,式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)可以与薄荷醇(例如胡椒薄荷油和/或留兰香油的形式),薄荷酮,对薄荷烷甲酰胺,N-2,3-三甲基-2-异丙基-丁酰胺(WS-23),乳酸薄荷酯(**Frescolat**[®]ML),薄荷酮甘油缩醛(**Frescolat**[®]MGA),3-(1-薄荷氧基)-丙-1,2-二醇(TK-10),对薄荷烷-3,8-二醇(称为Coolact38D),异胡薄荷醇(称为Coolact P),琥珀酸单薄荷酯(**Physcool**[®]),戊二酸单薄荷酯,邻薄荷基甘油,N,N-二甲基琥珀酰胺酸薄荷酯,2-(仲丁基)环己-1-酮(鲜薄荷酮),N-(吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)-2-(对甲苯氧基)乙酰胺,2-(4-乙基苯氧基)-N-(吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)乙酰胺,3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-N,N-二苯基丙烯酰胺,4-(2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-乙氧基丙基)-2-甲氧基苯酚,4-(2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-((2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)丙基)-2-甲氧基苯酚(包括4-(2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-(((1S,2R,5S)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)丙基)-2-甲氧基苯酚)和4-(2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-(((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)丙基)-2-甲氧基苯酚),N-(2-羟基-2-苯基乙基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷-1-甲酰胺,N-(4-(氰基甲基)苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺和N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺。

[0585] 对薄荷烷甲酰胺的实例包括化合物例如N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺(商业上称为WS-3),N-乙氧基羰基甲基-对薄荷烷-3-甲酰胺(WS-5),N-(4-甲氧基苯基)-对薄荷烷-3-甲酰胺(WS-12)和N-叔丁基-对薄荷烷-3-甲酰胺(WS-14),N-(4-(氰基甲基)苯基)-2-异丙基-5-甲基环己烷-1-甲酰胺(商业上称为Evercool 180),2-异丙基-5-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)环己烷-1-甲酰胺(商业上称为Evercool 190)和(1R,2S,5R)-N-((S)-2-((R)-2-氨基丙酰氨基)-2-苯基乙基)-2-异丙基-5-甲基环己烷-1-甲酰胺。

[0586] 为了实现不仅仅是清凉效果,式(I)的化合物(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)、其盐或溶剂合物可以与其他活性物质组合,例如香精,香料和甜味剂。

[0587] 香料成分的实例包括天然香料,人造香料,辛香料,调味品等。示例性香料成分包括合成香料油和调味芳香剂和/或油,油树脂,精油和馏出物以及包含上述至少一种的组合。

[0588] 香料油包括留兰香油,肉桂油(cinnamon oil),冬青油(水杨酸甲酯),胡椒薄荷油,日本薄荷油,丁香油,月桂油,茴香油,桉叶油,百里香油,柏叶油,肉豆蔻油,多香果,鼠尾草油,肉豆蔻衣,苦杏仁油和肉桂皮油(cassia oil);有用的增香剂包括人造,天然和合成水果香精,例如香荚兰,和柑橘油,包括柠檬,橙子,酸橙,葡萄柚,日本柚子(yuzu),酢橘(sudachi),以及水果精油,包括苹果,梨,桃子,葡萄,覆盆子,黑莓,醋栗,蓝莓,草莓,樱桃,李子,李子干(prune),葡萄干(raisin),可乐(colas),瓜拉那(guarana),橙花,菠萝,杏子,香蕉,甜瓜,杏子,樱桃,热带水果,芒果,山竹果,石榴,番木瓜等。

[0589] 香料组合物赋予的另外的示例性香精包括牛奶香精,黄油香精,干酪香精,奶油香精和酸奶香精;香荚兰香精;茶或咖啡香精,例如绿茶香精,乌龙茶香精,茶香精,可可香精,

巧克力香精和咖啡香精;薄荷香精,例如胡椒薄荷香精,留兰香香精和日本薄荷香精;辛香精,例如阿魏香精,香旱芹 (ajowan) 香精,茴香 (anise) 香精,当归属香精,小茴香 (fennel) 香精,多香果香精,肉桂香精,黄春菊香精,芥茉香精,小豆蔻香精,葛缕子 (caraway) 香精,枯茗 (cumin) 香精,丁香香精,胡椒香精,芫荽子香精,黄樟香精,香薄荷 (savory) 香精,川花椒香精,紫苏香精,杜松子香精,姜香精,八角茴香香精,辣根香精,百里香香精,龙蒿 (tarragon) 香精,莳萝 (dill) 香精,辣椒香精,肉豆蔻香精,罗勒香精,欧芹香精,马郁兰 (marjoram) 香精,迷迭香香精,月桂叶香精和山葵 (wasabi) (日本辣根) 香精;坚果香精,例如杏仁香精,榛子香精,澳洲坚果香精,花生香精,美洲山核桃香精,开心果 (pistachio) 香精和胡桃香精;酒香精,例如葡萄酒香精,威士忌香精,白兰地香精,朗姆酒香精,杜松子酒香精和利口酒香精;花香精;和蔬菜香精,例如洋葱香精,大蒜香精,甘蓝香精,胡萝卜香精,芹菜香精,蘑菇香精和蕃茄香精。

[0590] 通常可以使用任何香精或食品添加剂 (包括食用色素),例如由Leatherhead Food International Ltd.提供的“Essential guide to food additives”,2008年第三版,第101-321页 (ISBN:978-1-905224-50-0) 中所述的那些,该出版物通过引用并入本文。

[0591] 在一个具体的实施方案中,式 (I) 的化合物 (其包括式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 的化合物) 可以与茴香脑,左旋薄荷醇,左旋香芹酮,乙基麦芽酚,香草醛,桉叶油素,丁香酚,外消旋薄荷醇,顺式-3-己烯醇,芳樟醇,薄荷油 (例如胡椒薄荷油 (peppermint arvensis oil),薄荷胡椒油 (peppermint piperita oil),留兰香天然油,留兰香苏格兰油),甲基环戊烯醇酮 (corylone),丁酸乙酯,乙酸顺式-3-己烯酯,柠檬醛,桉树油,乙基香草醛,水杨酸甲酯,2'-羟基苯丙酮,乙酸乙酯,二氢茉莉酮酸甲酯,香叶醇,柠檬油,乙酸异戊酯,百里酚,乙位紫罗兰酮,乙酸芳樟酯,癸醛,顺式茉莉酮,己酸乙酯,甜瓜醛 (2,6-二甲基庚-5-烯醛),香茅醇,乙酰乙酸乙酯,肉豆蔻油和丁香油或它们的混合物组合。

[0592] 在一个具体实施方案中,式 (I) 的化合物选自2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮 (包括 (2S)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,或外消旋混合物),2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,2-甲基-2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮,2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,和2-甲基-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,或其混合物。

[0593] 甜味剂的实例包括但不限于蔗糖,果糖,葡萄糖,高果糖玉米糖浆,玉米糖浆,木糖,阿拉伯糖,鼠李糖,赤藓醇,木糖醇,甘露糖醇,山梨醇,肌醇,丁磺氨钾,阿司帕坦,纽甜,三氯蔗糖 (sucralose) 和糖精及其混合物;三叶苷,橙皮素二氢查耳酮糖苷,柚苷二氢查耳酮,罗汉果苷V,罗汉果提取物,甜叶悬钩子苷,悬钩子提取物,菝葜苷 (glycyphyllin),异罗汉果苷V (isomogroside V),罗汉果苷IV,赛门苷I (siamenoside I),新罗汉果苷,木库罗苷 IIb (mukurozioside IIb), (+)-hernandulcin,4 β -hydroxyhernandulcin,白元参甙 (baiyunoside),糙苏甙I (phlomisoside I),异株泻根甜味甙 (bryodulcoside),bryoside bryonoside,相思子三萜苷A-E (abrusosides A-E),青钱柳甙A (cyclocarioside A),青钱柳甙I (cyclocaryoside I),albiziasaponins A-E,甘草皂苷 (glycyrrhizin), araboglycyrrhizin,巴西甘草甜素I-V (periandrins I-V),蝶卡苷 (pterocaryosides) A和

B, 奥斯拉津 (osladin), polypodosides A 和 B, telosmoside A8-18, 甜茶内酯 (phyllodulcin), huangqioside Eneoastilbin, 莽那亭 (monatin), 3-乙酰氧基-5,7-二羟基-4'-甲氧基黄烷酮, 2R,3R-(+)-3-乙酰氧基-5,7,4'-三羟基黄烷酮, (2R,3R)-二氢槲皮素 3-O-乙酸酯, 二氢槲皮素 3-O-乙酸酯 4'-甲醚, 甜味蛋白 (brazzein), 仙茅甜蛋白 (curculin), 马槟榔甜蛋白 (mabinlin), 莫尼糖蛋白 (monellin), neoculin, 潘塔亭 (pentadin), 非洲竹芋甜素 (thaumatin) 及其组合。上述举出的一些化合物是已知的甜味增强剂和甜味剂。当用作甜味增强剂时, 它们通常以低于其甜味检测阈的量使用。

[0594] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物可以与共同涉及口腔可接受的载体材料的另外的成分组合。

[0595] 在一些方面, 口服可接受的载体可以包含一种或多种适合于局部口服给药的相容的固体或液体赋形剂或稀释剂。如本文所用, “相容”是指组合物的组分能够混合, 而不会以显著降低稳定性和/或功效的方式相互作用。载体可以包括洁牙剂, 非磨蚀性凝胶, 龈下凝胶, 漱口剂或冲洗剂, 口腔喷雾剂, 口香糖, 锭剂和薄荷糖的常用和常规组分。所选载体的选择基本上取决于将组合物引入口腔的方式。用于牙膏, 牙胶等的载体材料包括研磨材料, 起泡剂, 粘合剂, 保湿剂, 调味剂和甜味剂等, 如在例如授予 Benedict 的美国专利 No. 3,988,433 中所公开的。用于双相洁牙剂制剂的载体材料公开于均授予 Lukacovic 等人的美国专利 No. 5,213,790; 5,145,666 和 5,281,410, 以及授予 Schaeffer 的美国专利 4,849,213 和 4,528,180 中。漱口剂, 漱口液或口腔喷雾剂载体材料通常包括水, 香料和甜味剂等, 如在例如授予 Benedict 的美国专利 No. 3,988,433 中所公开的。锭剂载体材料通常包括糖果基料; 口香糖载体材料包括胶基, 香料和甜味剂, 如在例如授予 Grabenstetter 等人的美国专利 No. 4,083,955。小袋载体材料通常包括小袋, 调味剂和甜味剂。对于用于将活性物质递送到牙周袋中或牙周袋周围的龈下凝胶, 选择“龈下凝胶载体”, 如在例如均授予 Damani 的美国专利 No. 5,198,220 和 5,242,910。适用于制备本公开的组合物的载体是本领域众所周知的。它们的选择将取决于次要考虑, 例如味道, 成本和货架稳定性等。

[0596] 其他合适类型的口服可接受的载体材料或赋形剂列于 W02010/059289, 特别是第 17-31 页, 其通过引用并入。

[0597] 科学文献指出, TRPM8 通道的激活可能有助于治疗大多数 TRPM8 介导的病理症状 (J. Med. Chem. 2016, 59 (22), 10006-10029)。因此, 可以设想式 (I) 的化合物也可能适用于治疗前列腺癌, 膀胱无力, 炎症或疼痛, 包括使患者与本文定义的一种或多种式 (I) 的化合物接触。人们还可以设想本文定义的式 (I) 的化合物适用于缓解咳嗽和感冒, 刺激, 喉咙痛或声音嘶哑的症状, 以及治疗咽喉吞咽困难 (Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 4113)。

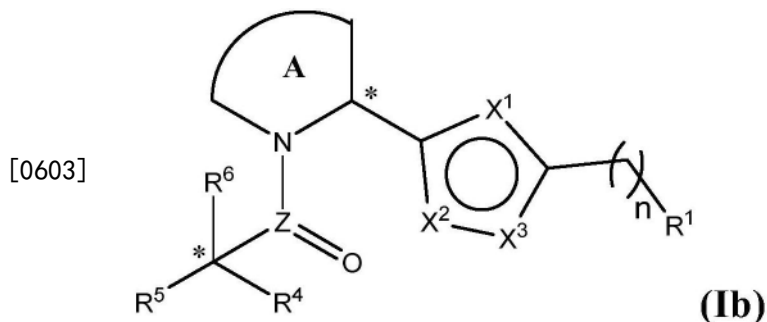
[0598] 因此, 在第六方面提供了药物组合物, 其包含一种或多种由式 (I) 定义的化合物 (其包括式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 的化合物) 或其盐或溶剂化物。

[0599] 取决于所考虑的具体治疗方案, 包含一种或多种式 (I) 的化合物的药物组合物可以肠胃外, 局部, 口服或局部给药。药物组合物可以是液体, 悬浮液或固体制剂。

[0600] 在某些实施方案中, 药物组合物是鼻喷雾剂, 局部乳剂, 皮肤喷雾剂, 咽喉喷雾剂或滴眼剂。

[0601] 尽管一些化合物本身是从文献中已知的, 但落入如上文所定义的式 (I) 定义的其他化合物在文献中没有描述, 因此它们本身是新颖的。

[0602] 因此,在本发明的另一方面提供了式 (Ib) 的化合物



[0604] 其中

[0605] n为0或1;

[0606] R¹选自

[0607] i) C₆芳基或杂芳基,其中至多2个C原子被N原子替代,所述芳基或杂芳基被1-4个(例如2或3个)选自下组的取代基取代

[0608] 卤素;OH(羟基);C≡N(氰基);NO₂(硝基);C₁-C₆烷基;

[0609] 包含至多5个卤素原子的C₁-C₆烷基;

[0610] C₂-C₆烯基;

[0611] C₁-C₆烷氧基;

[0612] 包含至多3个卤素原子的C₁-C₆烷氧基;

[0613] C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基;

[0614] C₃-C₇环烷基;

[0615] -C(O)R²⁰,其中R²⁰选自C₁-C₃烷基;

[0616] -OC(O)R²¹,其中R²¹选自H和C₁-C₃烷基;

[0617] -C(O)O-R²²,其中R²²选自氢和C₁-C₃烷基;

[0618] -(CH₂)_mN(R²³)R²⁴,其中m为0或1,R²³选自氢,C₁-C₃烷基和-SO₂R²⁵,其中R²⁵为C₁-C₃烷基,且R²⁴选自氢,C₁-C₃烷基和-SO₂R²⁶,其中R²⁶为C₁-C₃烷基,或其中R²³和R²⁴与它们所连接的N原子一起形成吗啉,硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;

[0619] -SR²⁷,其中R²⁷选自氢和C₁-C₃烷基;和

[0620] -S(O)₂R²⁸,其中R²⁸选自氢和C₁-C₃烷基;

[0621] 条件是相对于R¹与式 (Ib) 的其余部分的连接,一个取代基连接到对位上(例如R¹是对甲苯基);和

[0622] ii) 噻吩,其被至多三个选自下组的取代基取代

[0623] 卤素;OH(羟基);C≡N(氰基);NO₂(硝基);C₁-C₆烷基;

[0624] 包含至多5个卤素原子的C₁-C₆烷基;

[0625] C₂-C₆烯基;

[0626] C₁-C₆烷氧基;

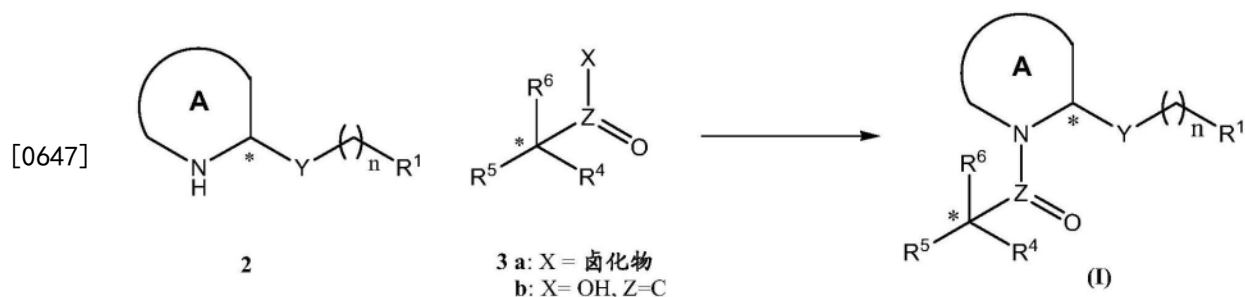
[0627] 包含至多3个卤素原子的C₁-C₆烷氧基;

[0628] C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基;

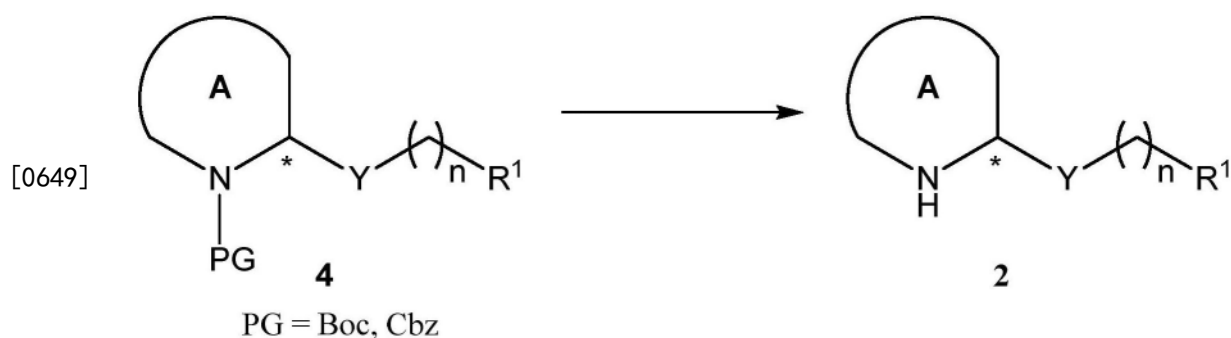
[0629] C₃-C₇环烷基;

[0630] -C(O)R²⁰,其中R²⁰选自C₁-C₃烷基;

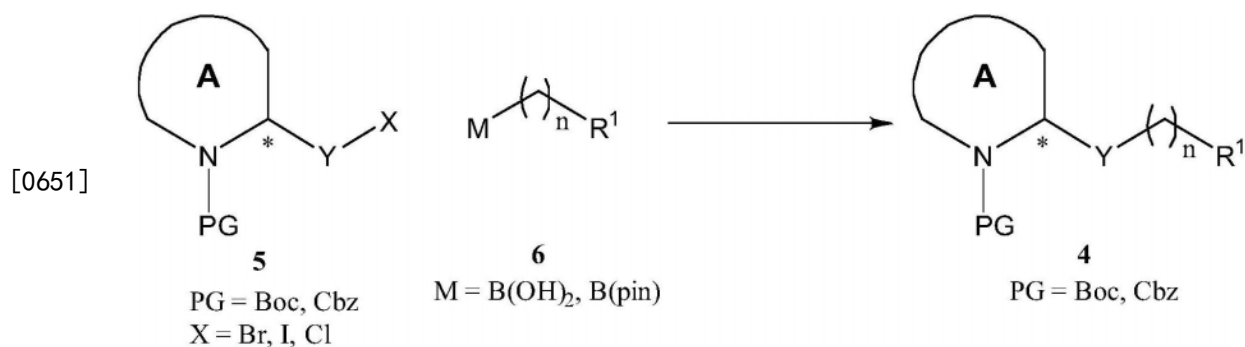
- [0631] $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, 其中 R^{21} 选自H和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;
- [0632] $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{22}$, 其中 R^{22} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;
- [0633] $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{23})\text{R}^{24}$, 其中 m 为0或1, R^{23} 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{25}$, 其中 R^{25} 为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基, 且 R^{24} 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, 其中 R^{26} 为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基, 或其中 R^{23} 和 R^{24} 与它们所连接的N原子一起形成吗啉, 硫代吗啉或1,1-二氧化硫代吗啉;
- [0634] $-\text{SR}^{27}$, 其中 R^{27} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基; 和
- [0635] $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{28}$, 其中 R^{28} 选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;
- [0636] A是5至7元杂环, 其任选地包含一个额外的选自氧和硫的杂原子, 其中所述杂环A任选地被一个或两个选自 $-\text{OH}$ 和 $=\text{O}$ 的基团取代;
- [0637] Z为C, S或S(O);
- [0638] X^1 为NH, O或S;
- [0639] X^2 和 X^3 独立地选自C, N和O, 条件是 X^2 或 X^3 不为C;
- [0640] R^4 选自氢和甲基;
- [0641] R^5 选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_3$ 烯基;
- [0642] R^6 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 含有一个或两个双键的 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 烯基, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- $\text{C}(\text{O})-$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基- SCH_2- , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基-S-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S(O)-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-S(O)₂-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基-S(O)-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烯基-S(O)₂-, -SH, $\text{CF}_3\text{S}-$, 环丙基, 环丁基, 任选地被甲基取代的呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟-烷基(例如五氟乙基, 二氟甲基, 三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基或二氟乙基), 和 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, 其中 R^{30} 和 R^{31} 独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;
- [0643] 或
- [0644] R^6 和 R^5 与它们所连接的碳原子一起形成羰基($\text{C}=\text{O}$), 乙烯基($\text{C}=\text{CR}^{32}\text{R}^{33}$, 其中 R^{32} 和 R^{33} 独立地选自H或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)或2,2-二甲基环丙基;
- [0645] 条件是 R^5 和 R^6 与它们所连接的碳原子一起包含至少4个C原子(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个C原子), 其中一个C原子任选地被一个选自S和N的杂原子替代。
- [0646] 式(I)的化合物通常可以通过使类型2的仲胺与合适的反应参与物(reaction partner)3反应来制备。当该反应参与物是酰卤, 磺酰卤或亚磺酰卤(例如卤化物是氯化物, 溴化物或氟化物)(3a)时, 该反应可以在碱例如有机碱(例如三乙胺, 二异丙基乙胺)或无机碱(例如碳酸钾, 磷酸钾, 碳酸氢钠, 氢氧化钠)的存在下在合适的溶剂(例如二氯甲烷, 水, 二噁烷, N,N-二甲基甲酰胺, 四氢呋喃)中或在无溶剂条件下进行。当反应参与物是羧酸3b时, 该反应可以在酰胺偶联剂(例如二环己基碳二亚胺(DCC), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC或EDCI)或其盐酸盐1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐($\text{EDC} \cdot \text{HCl}$)), 亲核介体(例如4-二甲基氨基吡啶(DMAP), 1-羟基-苯并三唑(HOBt))和有机碱(例如三乙胺, 二异丙基乙胺)的帮助下在合适的溶剂如N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷中进行。在一些情况下, 酰胺偶联剂和亲核介体可以组合成单一的市售试剂, 例如1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧六氟磷酸盐(HATU)或N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(HBTU)。可以使用有机合成领域技术人员已知的用于胺2官能化的其他条件。



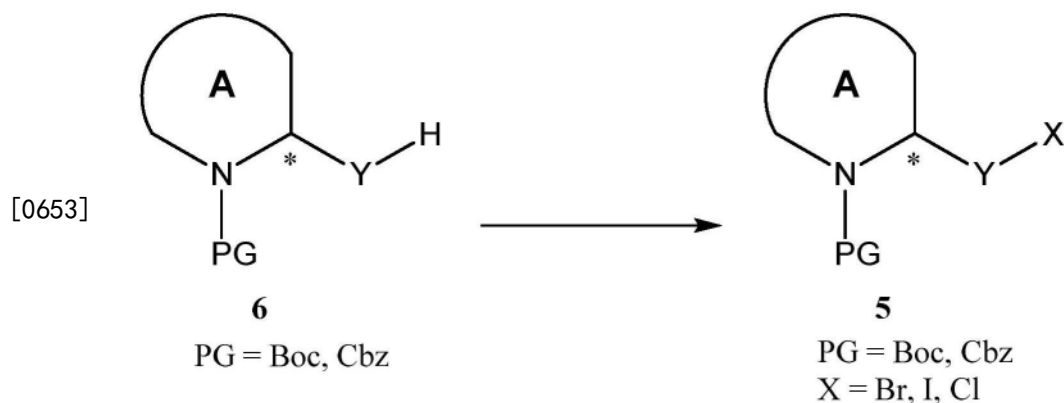
[0648] 仲胺2可以通过将其氨基甲酸酯保护形式(4)脱保护来制备。当氨基甲酸酯是氨基甲酸叔丁酯(PG=Boc基团=叔丁氧基羰基)时,这种脱保护可以通过在合适的溶剂例如二氯甲烷中用酸(例如质子酸,例如三氟乙酸或盐酸)处理4来完成。当氨基甲酸酯是氨基甲酸苄酯(PG=Cbz基团=苄基氧基羰基)时,这种脱保护可以通过在氢化催化剂例如批钯炭和合适的溶剂例如四氢呋喃,乙酸乙酯,乙醇或甲醇的存在下,通过将4暴露于氢气(通常在环境压力下,但有时也可以在更高的压力下)对苄基进行氢化来完成。可以使用有机合成领域技术人员已知的用于氨基甲酸酯4的脱保护的其他条件。必须注意的是,可能不需要对仲胺使用保护基团,因为它可能与化合物中存在的其他官能团正交(orthogonal),从而可以直接以未保护的形式制备。这里明确提到了保护,因为它提供了一种更普遍适用的合成方法。



[0650] 4的制备可以通过杂环卤化物5和有机金属化合物例如类型6的有机硼化合物(注意-B(pin)是4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊基)或类似的有机锡,有机锌或有机镁化合物的交叉偶联反应(例如Suzuki交叉偶联)来完成。这典型地通过在通常与合适的配体(典型地是膦基配体,例如三苯基膦,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf))结合使用的过渡金属催化剂(通常是钯或镍催化剂)例如乙酸钯或三(二亚苄基丙酮)-二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)的存在下使化合物5和6或类似物反应来完成。金属催化剂和配体可以以预先形成的络合物例如四(三苯基膦)钯(0)或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物的形式加入到反应中。该反应通常在碱(通常是无机碱,例如碳酸钠,碳酸钾或碳酸铯)和合适的溶剂系统(通常是水和有机溶剂例如四氢呋喃或二噁烷的混合物)的存在下进行,尽管单一溶剂系统也可能是合适的。反应通常在升高的温度(例如80℃或100℃)下通常在惰性气体例如氮气或氩气气氛下进行。可以使用有机合成领域技术人员已知的用于卤化物5与有机金属化合物6或类似物的交叉偶联的其他条件。

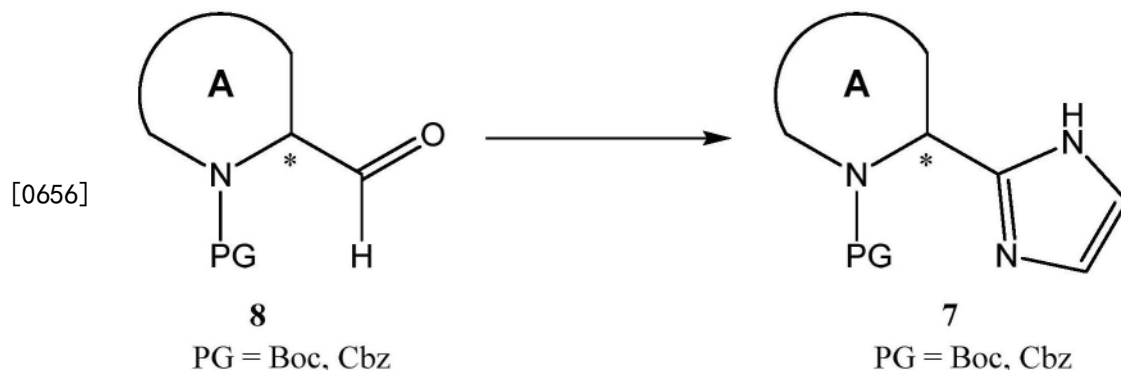


[0652] 类型5的卤化物可以通过杂环Y的卤化来制备。这通常通过在合适的溶剂如二氯甲烷或氯仿中将杂环6暴露于卤化剂如溴, 氯, 碘, N-溴代琥珀酰亚胺, N-氯代琥珀酰亚胺或N-碘代琥珀酰亚胺来完成。在某些情况下, 该反应可能导致过度卤化, 产生例如在杂环Y上带有两个卤素原子的化合物。在这种情况下, 通过在升高的温度(例如100℃)下在合适的溶剂(例如乙醇/水混合物)中将所得的过度卤化的中间体暴露于还原剂例如亚硫酸钠或硫代硫酸钠来实现不希望的卤素的选择性去除。



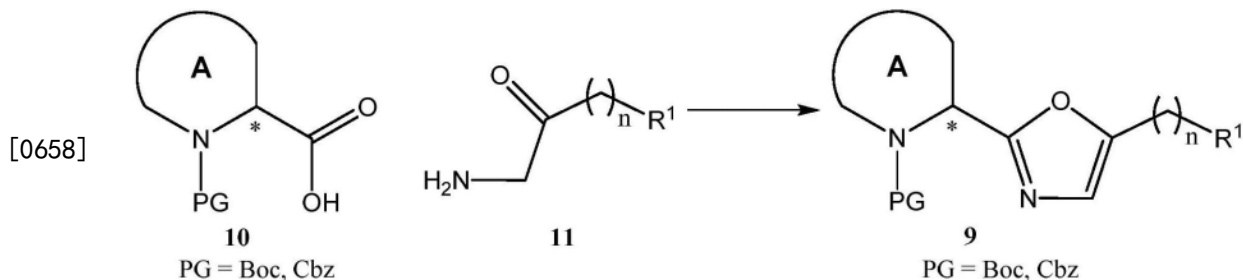
[0654] 化合物6以及4中杂环Y的形成可以通过应用本领域技术人员已知的合成策略的多种方式来实现。

[0655] 例如, 咪唑7可以通过醛8与合适氧化态的C₂结构单元例如乙二醛和氨源例如氨水溶液的反应来制备。该反应在合适的溶剂如甲醇中并在合适的温度例如但不限于环境温度下进行。本领域技术人员将认识到将C₂结构单元扩展到各种1,2-二羰基化合物允许该制备方法产生更多类型4的取代的咪唑(其中Y是咪唑)。



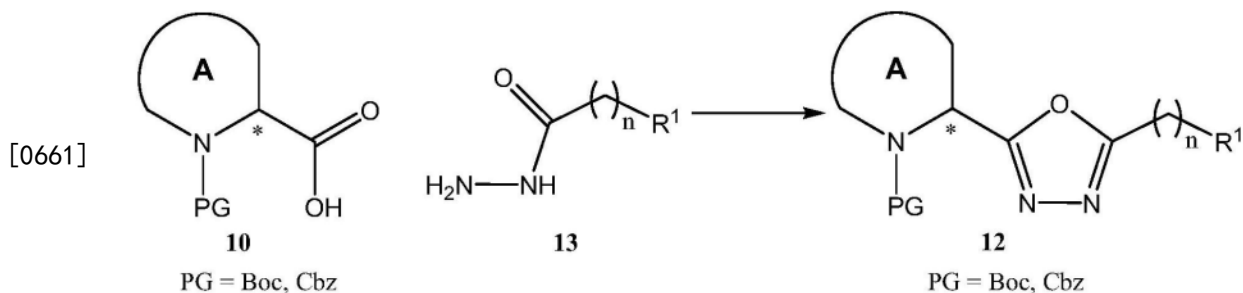
[0657] 类型9的噁唑可以在与由上述3b制备(I)所述的那些相似的条件由羧酸10和合适的伯胺11(其可以作为盐例如盐酸盐使用)形成酰胺键开始分两步来制备。生成的酰胺中间体然后可以通过在升高的温度(例如80℃-100℃)下在适当的溶剂例如MeCN中使其与脱

水剂例如磷酰氯 (POCl_3) 或硫酸反应来进行脱水缩合。

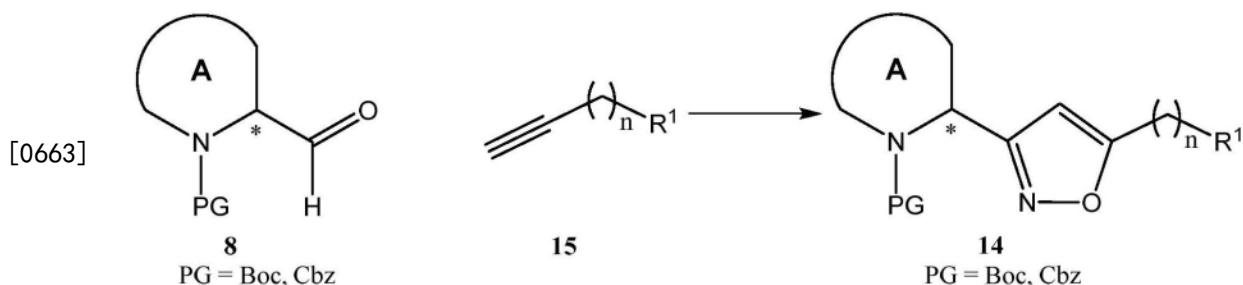


[0659] 此外,通过将羧酸10和胺11偶联制备的酰胺中间体可以通过将其暴露于氨源例如乙酸铵或碳酸铵,任选地在酸添加剂例如乙酸或丙酸的催化作用下,在升高的温度(例如100℃或140℃或160℃)下,在合适的溶剂例如甲苯或二甲苯中直接转化为咪唑4。

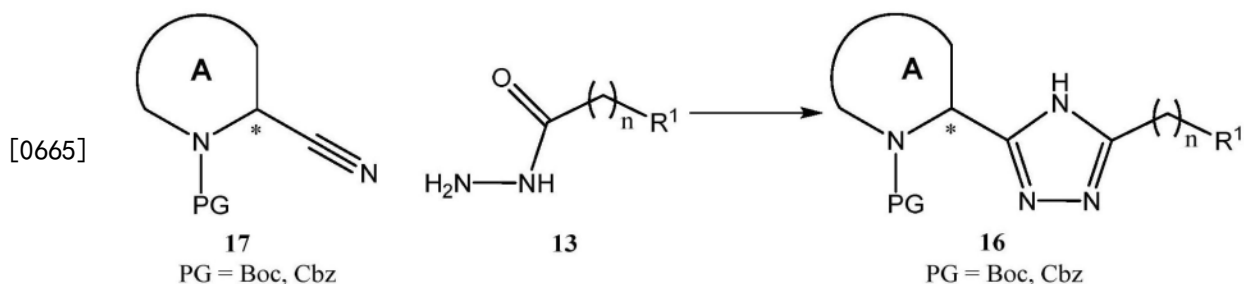
[0660] 类型12的噁二唑可以分两步制备,在与上述从3b制备(I)所述类似的条件下,通过从羧酸10和合适的酰肼13(其可以作为盐例如盐酸盐使用)形成酰胺键开始。然后所得中间体可以通过将其与通常与碱(例如胺碱例如三乙胺或二异丙基乙胺)结合的脱水剂例如对甲苯磺酰氯(TsCl) 在合适的溶剂例如乙腈中,在适当的温度(例如0℃或室温)下反应来进行脱水缩合。



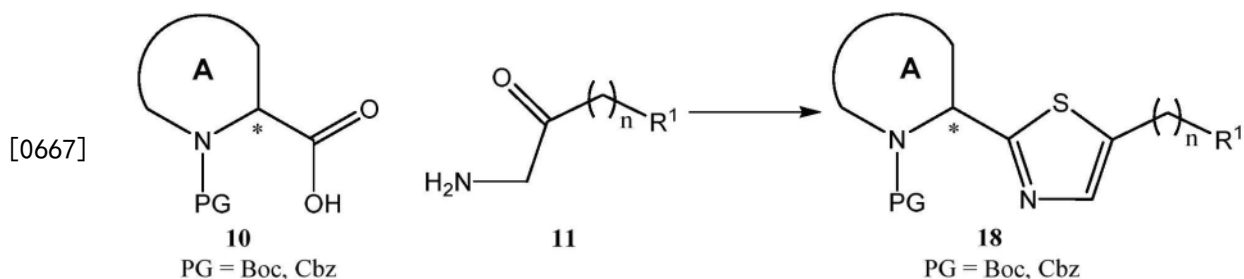
[0662] 异噁唑14可以通过炔烃15和由醛8获得的腈氧化物之间的1,3-偶极环加成来制备。醛8通常首先与羟胺反应,羟胺可以作为游离碱或其盐例如盐酸盐使用,在这种情况下添加碱,例如无机碱例如碳酸钠或碳酸钾。该反应在合适的溶剂如乙醇和水的混合物或甲醇和水的混合物中在合适的温度例如0℃至室温下进行。然后形成的腈通过在合适的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃中在合适的温度例如40℃或室温下使其与合适的氧化剂例如N-氯代琥珀酰亚胺,氯或二乙酰氧基碘苯反应来氧化。然后所得中间体可以在合适的溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃中暴露于碱例如有机碱例如三乙胺或二异丙基乙胺或无机碱并在炔烃15的存在下反应。



[0664] 三唑16可通过使腈17与适合的酰肼13(其可以作为盐例如盐酸盐使用)在碱例如有机碱例如碳酸钾或碳酸钠的存在下,在合适的溶剂例如乙醇或丁醇中,通常在升高的温度(例如70℃或120℃)下反应来制备。



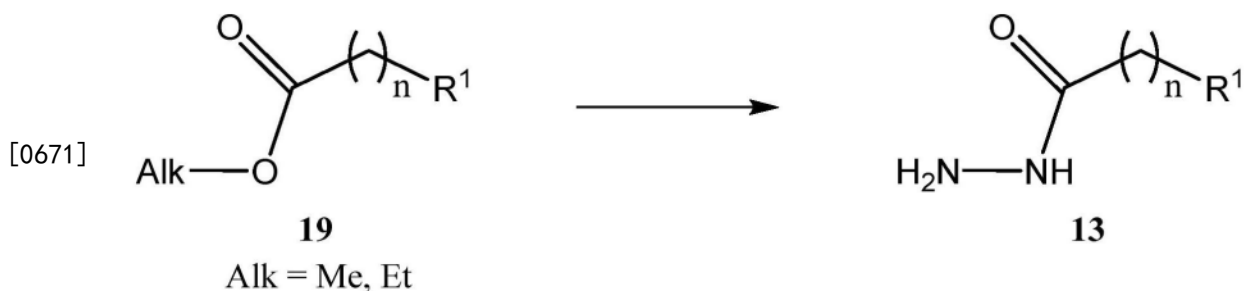
[0666] 类型18的噻唑可以以与类型9的噁唑类似的方式制备,但是通过使从酸10和胺11获得的中间形成的酰胺在适当的溶剂例如四氢呋喃,二氯甲烷或甲苯中,在适当的温度(例如40℃,70℃或100℃)下经受硫源例如2,4-双(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫杂二磷烷(劳森试剂)或2,4-双(对甲苯基硫基)-1,3,2,4-二硫杂二磷烷2,4-二硫化物。



[0668] 腈17可由醛8通过使其与羟胺在合适的溶剂如水和乙醇的混合物或水和甲醇的混合物中,在合适的温度例如0℃至室温下缩合来制备,羟胺可作为其盐例如盐酸盐使用,在这种情况下添加碱例如无机碱例如碳酸钠或碳酸钾。然后可以将所得的腈例如通过在升高的温度(例如70℃或80℃)下在合适的溶剂(例如乙腈)中与催化乙酸铜(II)反应来脱水。可以使用有机合成领域技术人员已知的将醛8转化为腈17的其他条件。

[0669] 类型8的醛可以通过选择性还原由类型10的酸来制备。这通常以两步或三步方案来完成,首先使酸10与活化剂例如亚硫酰氯,草酰氯(添加催化N,N-二甲基甲酰胺)或羰基二咪唑在适当的溶剂例如但不限于二氯甲烷或四氢呋喃中或在无溶剂条件下在合适的温度(0℃至100℃,取决于活化剂)下反应。然后在相同的步骤中或在单独的步骤中在合适的溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃中,将活化的酸暴露于N,N-二甲基羟胺(任选地为其盐例如盐酸盐的形式),并且任选地在碱例如无机碱例如碳酸钠或碳酸钾或有机碱例如三乙胺,吡啶或二异丙基乙胺的存在下,在适当的温度(例如0℃或室温)下。然后由此得到酰胺可以通过与还原剂例如但不限于氢化铝锂或氢化二异丁基铝在合适的溶剂例如四氢呋喃或二氯甲烷中在合适的温度(-78℃,-20℃,0℃或室温)下反应来选择性地还原。

[0670] 酰肼13可由简单的酯19通过在适当的溶剂如乙醇或甲醇中在适当的温度(例如70℃或80℃)下与肼源如一水合肼反应来制备。



[0672] 必须补充的是,不同的步骤顺序也是可能的,并且在某些情况下是有利的。例如,可以首先进行形成(I)而描述的酰胺的形成(即形成N-Z键),然后是用于安装芳族杂环Y的步骤。如本领域技术人员将理解的,这也消除了对仲胺的保护基团的需要。

[0673] 此外,必须提及的是,某些敏感的官能团可以以保护或掩蔽的形式通过制备顺序,并在合成顺序的末端通过本领域技术人员已知的标准方法除去。

[0674] 在上述反应方案中描述的式2-19中,参数A、Y、Z、n、R¹、R⁴、R⁵和R⁶具有与式(I)(其包括式(Ia)、(Ib)和(Ic)的化合物)定义的不同含义。

[0675] 现在参考以下非限制性实施例进一步描述本发明。这些示例仅出于说明的目的,并且应当理解,本领域技术人员可以做出变化和修改。

实施例

[0676] 实施例1:2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0677] 实施例1a:2-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0℃向2-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.5g,35.6mmol)和乙二醛(40%在水中,25.9g,178mmol)的甲醇(100mL)溶液中滴加氨溶液(25%在水中,17.0g,249mmol)。使溶液升温至rt。(室温)并在rt.下搅拌16h。然后将溶液减压浓缩,所得残余物用乙酸乙酯(100mL*3)萃取。过滤除去任何沉淀,有机相用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。然后将溶液在减压下浓缩,得到2-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.2g,收率:58%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):251(3)[M⁺],195(4),178(10),150(20),134(13),122(5),95(100),82(10),57(21)。

[0678] 实施例1b:2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0℃经10分钟将N-溴代琥珀酰亚胺(7.4g,41.8mmol)分批加入到2-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,19.9mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中。将混合物在0℃再搅拌2h,然后通过旋转蒸发浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(250mL)中,用水(100mL*2)和盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥,浓缩得到深棕色的残余物。残余物用二氯甲烷/己烷(1:1)重结晶,得到2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0g,收率:74%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):411(2)[M⁺],409(4)[M⁺],407(2)[M⁺],355(6),353(12),351(6),311(11),309(22),307(11),294(11),292(22),290(11),255(50),253(100),251(50),242(12),240(24),238(12),148(9),57(50)。

[0679] 实施例1c:2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:将2-(4,5-二溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(34.0g,90%,74.8mmol)和Na₂SO₃(94g,748mmol)在乙醇(300mL)和水(300mL)中的悬浮液回流过夜。然后冷却并浓缩。残余物在CH₂Cl₂(200mL)和H₂O(200mL)之间分配。水层用乙酸乙酯(200mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(23.0g,收率:93%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):329(3)[M⁺],331(3)[M⁺],275(10),273(10),258(9),256(9),230(20),228(20),214(26),212(26),175(100),173(100),162(9),160(9),93(8),57(44)。

[0680] 实施例2:1-(2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0681] 实施例2a:2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:将2-

(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.91mmol), (2-氟-4-甲基苯基)硼酸(182mg,1.18mmol), 碳酸钠(193mg,1.82mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(37mg,0.045mmol)在四氢呋喃(9mL)和水(1.5mL)中的混合物在氩气氛下搅拌并回流过夜。通过TLC监测反应的完成。将混合物冷却至室温并将反应溶液倒入水(30mL)中并用MTBE(甲基叔丁基醚)(30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤一次,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗油经硅胶色谱纯化(己烷:MTBE=5:1)得到2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,收率:92%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):359(5)[M⁺],303(18),258(35),242(18),203(100),190(15),177(6),134(6),84(3),57(14)。

[0682] 实施例2b:1-(2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮:a)在5℃向2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.835mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(761mg,6.68mmol),并将混合物在室温搅拌2h。通过TLC监测反应的完成。将反应溶液冷却至室温,加入饱和NaHCO₃溶液(20mL),加入EA(乙酸乙酯)(40mL*3)萃取,浓缩有机相,得到2-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶,为淡黄色油状物(111mg,0.925mmol)。

[0683] b)在0~5℃向2-(甲基硫基)丙酸(111mg,0.925mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入HOBt(1-羟基苯并三唑水合物)(142mg,0.925mmol)和3-((乙基亚氨基)亚甲基)氨基-N,N-二甲基丙-1-胺(144mg,0.925mmol),并将混合物在室温下搅拌0.5h。然后加入2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(200mg,0.771mmol)和DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)(0.269mL,1.54mmol),并将混合物在室温搅拌16h。过滤混合物,除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化(己烷:MTBE=3:1),得到1-(2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg,收率:72%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):361(8)[M⁺],346(6),315(2),286(9),258(100),231(13),203(16),177(5),103(2),75(8)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.19,11.96(brs,1H),8.05-7.58(m,1H),7.47-7.16(m,1H),7.12-6.94(m,2H),5.82-5.44(m,1H),4.55-2.97(m,3H),2.69-2.14(m,1H),2.31(s,3H),2.10-1.95(m,3H),1.93-1.47(m,5H),1.44-1.31(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ170.8(q),170.3(q),170.0(q),160.7(q),157.4(q),146.9(q),146.8(q),146.6(q),137.6(q),137.5(q),137.4(q),133.9(q),133.8(q),133.4(q),127.4(t),125.4(t),119.9(q),119.8(q),116.4(t),116.3(t),116.1(t),115.9(t),51.4(t),47.2(t),46.9(t),43.2(d),43.0(d),38.8(d),37.9(t),37.6(t),37.3(t),28.5(d),28.1(d),27.9(d),26.0(d),25.7(d),25.4(d),20.9(s),20.3(d),20.1(d),18.2(s),17.9(s),17.8(s),11.8(s),11.6(s)ppm。

[0684] 实施例3:1-(2-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0685] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(2,4-二氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸,得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):365(8)[M⁺],350(5),319(3),290(11),262(100),235(11),207(24),75(9)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.52-12.03(m,1H),8.34-7.57(m,1H),7.53-7.03(m,3H),5.91-5.47(m,1H),4.67-3.04(m,3H),2.81-2.18(m,1H),

2.15-1.97(m,3H),1.93-1.52(m,5H),1.49-1.32(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.3(q),170.1(q),169.8(q),162.5(q),162.3(q),160.6(q),160.5(q),159.2(q),159.0(q),157.3(q),157.2(q),148.1(q),147.9(q),147.2(q),147.1(q),146.9(q),133.0(q),132.9(q),132.6(q),132.3(t),132.2(t),128.7(t),128.6(t),128.5(t),119.6(q),119.4(q),116.6(t),116.4(t),116.2(t),116.1(t),116.0(t),112.1(t),111.8(t),104.7(t),104.6(t),104.4(t),104.0(t),51.4(t),47.2(t),46.9(t),43.2(d),43.0(d),38.8(d),37.9(t),37.6(t),37.3(t),28.5(d),28.1(d),28.0(d),26.0(d),25.6(d),25.4(d),20.2(d),20.1(d),18.1(s),17.9(s),17.8(s),11.7(s),11.6(s)ppm。

[0686] 实施例4:3-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈

[0687] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-氰基-2-氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸,得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):372(9)[M⁺],357(10),326(6),297(11),269(100),75(16)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.49,12.37(brs,1H),8.36-8.09(m,1H),7.88-7.84(m,1H),7.76-7.55(m,2H),5.82-5.32(m,1H),4.54-3.00(m,3H),2.68-2.31(m,1H),2.14-1.92(m,3H),1.89-1.49(m,5H),1.46-1.32(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.4(q),170.1(q),159.8(q),156.5(q),148.2(q),148.0(q),147.9(q),132.3(q),129.4(t),129.3(t),128.3(t),128.3(t),127.9(q),127.8(q),120.1(t),119.8(t),119.5(t),119.3(t),118.6(q),109.0(q),108.9(q),51.4(t),47.2(t),46.9(t),43.2(d),43.0(d),38.9(d),37.7(t),37.6(t),37.3(t),28.5(d),28.0(d),27.8(d),25.9(d),25.6(d),25.4(d),20.2(d),20.0(d),18.1(s),17.9(s),17.8(s),11.7(s),11.6(s)ppm。

[0688] 实施例5:1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0689] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-氯苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸,得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):363(8)[M⁺],348(5),317(4),288(10),260(100),233(9),75(11)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.21,12.14,11.92(brs,1H),7.91-7.74(m,2H),7.73-7.57(m,1H),7.52-7.27(m,2H),5.79-5.42(m,1H),4.57-2.99(m,3H),2.72-2.16(m,1H),2.13-1.97(m,3H),1.93-1.50(m,5H),1.46-1.30(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.3(q),170.1(q),147.5(q),147.4(q),147.2(q),139.2(q),139.1(q),134.3(q),134.2(q),130.6(q),130.5(q),128.8(t),126.3(t),114.2(t),113.9(t),113.7(t),51.5(t),47.3(t),47.0(t),43.2(d),43.0(d),38.8(d),38.0(t),37.6(t),37.3(t),28.5(d),28.1(d),27.9(d),26.0(d),25.6(d),25.4(d),20.3(d),20.1(d),18.2(s),17.9(s),17.8(s),11.8(s),11.7(s)ppm。

[0690] 实施例6:1-(2-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0691] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲

酸叔丁酯, (3,4-二甲氧基苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。

[0692] GC/MS (EI) : m/z (%) : 389 (10) [M^+], 374 (5), 314 (5), 286 (100), 259 (14), 231 (11), 75 (9)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 11.97, 11.73 (brs, 1H), 7.49-7.15 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.76-5.40 (m, 1H), 4.40-3.11 (m, 9H), 2.51-2.15 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 3H), 1.93-1.49 (m, 5H), 1.45-1.31 (m, 3H) ppm。

[0693] 实施例7: 1-(2-(5-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基)-2-(甲基硫基) 丙-1-酮

[0694] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, (3-氟-4-甲基苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI) : m/z (%) : 361 (8) [M^+], 346 (5), 315 (2), 286 (8), 258 (100), 231 (11), 203 (17), 75 (8)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.10-11.88 (m, 1H), 7.63-7.17 (m, 4H), 5.79-5.42 (m, 1H), 4.49-3.00 (m, 3H), 2.67-2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.94-1.49 (m, 5H), 1.44-1.28 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (75MHz, $DMSO-d_6$, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 169.9 (q), 169.7 (q), 162.6 (q), 159.4 (q), 146.9 (q), 146.7 (q), 146.6 (q), 138.8 (q), 135.1 (q), 135.0 (q), 131.6 (t), 131.5 (t), 121.3 (q), 121.0 (q), 119.9 (t), 119.9 (t), 113.7 (t), 113.3 (t), 113.2 (t), 110.5 (t), 110.2 (t), 51.1 (t), 46.9 (t), 46.6 (t), 42.8 (d), 42.6 (d), 38.3 (d), 37.5 (t), 37.2 (t), 36.9 (t), 28.2 (d), 28.1 (d), 27.7 (d), 27.5 (d), 25.6 (d), 25.2 (d), 25.0 (d), 19.9 (d), 19.7 (d), 17.8 (s), 17.5 (s), 17.4 (s), 13.9 (s), 13.9 (s), 11.4 (s), 11.2 (s) ppm。

[0695] 实施例8: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-(三氟甲基) 苯基)-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮

[0696] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, (3-三氟甲基苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。

[0697] GC/MS (EI) : m/z (%) : 397 (5) [M^+], 382 (3), 351 (9), 322 (10), 294 (100), 267 (9), 239 (29), 75 (12)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.26, 12.03 (s, 1H), 8.21-8.02 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.65-7.40 (m, 2H), 5.83-5.46 (m, 1H), 4.57-2.89 (m, 3H), 2.65-2.14 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.96-1.51 (m, 5H), 1.47-1.34 (m, 3H)。

[0698] ^{13}C NMR (75MHz, $DMSO-d_6$, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 169.9 (q), 169.6 (q), 147.3 (q), 147.2 (q), 147.0 (q), 138.4 (q), 137.9 (q), 136.1 (q), 136.1 (q), 136.0 (q), 130.0 (q), 129.8 (q), 129.7 (q), 129.6 (q), 129.4 (t), 129.2 (q), 128.8 (q), 128.6 (q), 127.9 (t), 127.9 (t), 126.2 (q), 122.6 (q), 122.2 (t), 122.1 (t), 120.3 (t), 120.3 (t), 114.8 (t), 114.4 (t), 114.2 (t), 51.1 (t), 46.9 (t), 46.7 (t), 42.8 (d), 42.6 (d), 38.4 (d), 37.3 (t), 37.2 (t), 36.9 (t), 29.0 (d), 28.7 (d), 28.2 (d), 28.0 (d), 27.6 (d), 27.4 (d), 25.5 (d), 25.2 (d), 25.0 (d), 20.5 (d), 19.9 (d), 19.7 (d), 17.8 (s), 17.5 (s), 17.3 (s), 11.2 (s), 11.2 (s) ppm。

[0699] 实施例9: 1-(2-(5-(3,4-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基)-2-(甲基硫基) 丙-1-酮

[0700] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-甲

酸叔丁酯, (3,4-二甲基苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI) :m/z (%) :357(8) [M^+], 342(6), 282(8), 254(100), 227(13), 199(13), 173(4), 131(6), 115(3), 75(8)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.05-11.75(m, 1H), 7.60-7.02(4, 1H), 5.77-5.40(m, 1H), 4.49-2.93(m, 3H), 2.66-2.34(m, 1H), 2.27-2.16(m, 6H), 2.08-1.98(m, 3H), 1.95-1.52(m, 5H), 1.43-1.31(m, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.4(q), 170.3(q), 170.0(q), 146.9(q), 146.8(q), 146.7(q), 140.5(q), 137.0(q), 136.3(q), 136.2(q), 134.1(q), 134.0(q), 133.0(q), 132.9(q), 130.2(t), 129.9(t), 125.9(t), 122.2(t), 113.0(t), 112.6(t), 112.4(t), 51.6(t), 47.4(t), 47.1(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 38.0(t), 37.6(t), 37.4(t), 29.5(d), 28.5(d), 28.2(d), 28.0(d), 26.1(d), 25.7(d), 25.5(d), 20.3(d), 20.1(d), 20.0(s), 19.9(s), 19.6(s), 18.3(s), 18.0(s), 17.8(s), 12.0(s), 11.7(s), 11.6(s) ppm。

[0701] 实施例10: 1-(2-(5-(4-(二甲基氨基) 苯基)-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基)-2-(甲基硫基) 丙-1-酮

[0702] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-(二甲基氨基) 苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI) :m/z (%) :372(18) [M^+], 357(5), 297(5), 269(100), 240(13), 214(10), 188(4), 159(3), 146(5), 75(6)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 11.86-11.63(m, 1H), 7.80-6.92(m, 3H), 6.69(d, J=8.4Hz, 2H), 5.77-5.38(m, 1H), 4.48-3.01(m, 3H), 2.89(s, 6H), 2.57-2.24(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.91-1.47(m, 5H), 1.42-1.34(m, 3H) ppm。

[0703] 实施例11: 1-(2-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基)-2-(甲基硫基) 丙-1-酮

[0704] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-氯-3-氟苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI) :m/z (%) :381(5) [M^+], 366(4), 335(5), 306(8), 278(100), 223(29), 75(17)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.22, 12.15, 12.01(brs, 1H), 7.81-7.41(m, 4H), 5.80-5.43(m, 1H), 4.52-3.00(m, 3H), 2.64-2.13(m, 1H), 2.11-1.98(m, 3H), 1.94-1.49(m, 5H), 1.42-1.34(m, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物, 主要峰) δ 170.8(q), 170.3(q), 170.1(q), 159.6(q), 156.4(q), 147.8(q), 147.6(q), 147.5(q), 138.3(q), 138.2(q), 136.9(q), 136.8(q), 131.3(t), 131.0(t), 121.6(t), 121.6(t), 116.7(q), 116.6(q), 116.5(q), 116.4(q), 115.4(t), 115.0(t), 114.9(t), 112.5(t), 112.2(t), 51.5(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 37.9(t), 37.6(t), 37.3(t), 28.5(d), 28.1(d), 27.9(d), 26.0(d), 25.7(d), 25.4(d), 20.3(d), 20.1(d), 18.2(s), 18.0(s), 17.8(s), 11.8(s), 11.7(s) ppm。

[0705] 实施例12: 1-(2-(5-(4-乙酰基苯基)-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基)-2-(甲基硫基) 丙-1-酮

[0706] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-乙酰基苯基) 硼酸和2-(甲基硫基) 丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI) :m/z (%) :371(6) [M^+], 356(5), 325(4), 296(9), 268(100), 241(9), 213(16), 75(10)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.27, 12.05 (s, 1H), 8.17-7.87 (m, 5H), 5.83-5.46 (m, 1H), 4.61-2.97 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.68-2.38 (m, 1H), 2.06, 2.05 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 197.6 (q), 170.4 (q), 170.3 (q), 147.9 (q), 147.7 (q), 140.0 (q), 139.9 (q), 139.4 (q), 139.3 (q), 138.8 (q), 134.7 (q), 134.6 (q), 129.2 (t), 124.4 (t), 116.0 (t), 115.6 (t), 51.6 (t), 47.3 (t), 47.1 (t), 43.2 (d), 43.1 (d), 38.9 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.4 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.9 (s), 26.0 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.3 (d), 20.2 (d), 18.2 (s), 18.0 (s), 17.9 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm。

[0707] 实施例13: 2-(乙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0708] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-甲基苯基)硼酸和2-(乙基硫基)丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。

[0709] GC/MS (EI, 立体异构体的混合物, 比例1:1): 异构体1: m/z (%): 357 (6) [M^+], 328 (20), 268 (9), 240 (100), 213 (9), 185 (15), 117 (6), 89 (6)。异构体2: m/z (%): 357 (7) [M^+], 328 (21), 268 (9), 240 (100), 213 (10), 185 (15), 117 (6), 89 (6)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.02, 11.79 (brs, 1H), 7.65 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.14 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.79-5.42 (m, 1H), 4.49-3.00 (m, 3H), 2.70-2.36 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95-1.51 (m, 5H), 1.40 (m, 3H), 1.27-1.13 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.7 (q), 170.5 (q), 147.0 (q), 146.7 (q), 140.4 (q), 140.0 (q), 135.3 (q), 132.7 (q), 129.4 (t), 124.7 (t), 113.1 (t), 112.6 (t), 51.6 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.5 (t), 28.7 (d), 28.1 (d), 26.2 (d), 25.7 (d), 25.3 (d), 23.3 (d), 23.0 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 19.3 (s), 19.1 (s), 19.0 (s), 15.4 (s), 14.9 (s), 14.9 (s) ppm。

[0710] 实施例14: (E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0711] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-甲基苯基)硼酸和(E)-2-甲基丁-2-烯酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 323 (6) [M^+], 308 (3), 268 (1), 240 (100), 185 (10), 172 (3), 83 (5), 55 (13)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , 互变异构体的混合物) δ 12.08, 11.86 (s, 1H), 7.76-7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 2H), 5.76-5.46 (m, 2H), 4.22-2.81 (m, 2H), 2.55-2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.27 (m, 11H) ppm。

[0712] 实施例15: 2-亚甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0713] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-甲基苯基)硼酸和2-亚甲基丁酸, 得到标题产物, 为淡黄色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 323 (8) [M^+], 308 (4), 240 (100), 185 (12), 172 (3), 159 (43), 83 (4), 55 (15)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , 互变异构体的混合物) δ 12.11-11.86 (m, 1H), 7.72-7.01 (m, 5H), 5.76-5.05 (m, 3H), 4.67-2.61 (m, 2H), 2.42-2.17 (m, 6H), 1.84-1.16 (m, 5H), 1.12-0.93 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6 , 互变异构体的混合物) δ 171.1 (q), 171.0 (q), 146.7 (q), 146.6 (q), 140.2 (q), 136.2 (q), 135.3 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.4 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.4

(d), 53.6(t), 46.7(t), 44.4(d), 38.5(d), 29.3(d), 28.5(d), 27.2(d), 25.8(d), 25.6(d), 21.2(s), 20.4(d), 12.1(s) ppm。

[0714] 实施例16: 1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0715] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (3,4-二氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 365(10) [M⁺], 350(5), 319(4), 290(10), 262(100), 235(6), 75(13)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.2-11.9(m, 1H), 7.78-7.33(m, 4H), 5.77-5.41(m, 1H), 4.40-3.07(m, 3H), 2.56-2.38(m, 1H), 2.16-1.37(m, 11H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.8(q), 170.4(q), 170.1(q), 151.8(q), 151.6(q), 149.9(q), 149.7(q), 148.6(q), 148.4(q), 147.6(q), 147.4(q), 147.3(q), 146.7(q), 146.5(q), 138.4(q), 138.0(q), 133.3(q), 133.1(q), 121.1(t), 118.0(t), 117.8(t), 114.6(t), 114.2(t), 114.0(t), 113.2(t), 113.0(t), 51.4(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 37.9(t), 37.6(t), 37.3(t), 28.0(d), 27.9(d), 26.0(d), 25.6(d), 25.4(d), 20.3(d), 20.1(d), 18.2(s), 17.9(s), 17.8(s), 11.8(s), 11.7(s) ppm。

[0716] 实施例17: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0717] 按照如实施例2中所述的类似方法制备, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-硝基苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸, 得到标题产物, 为淡黄色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 374(1) [M⁺], 359(2), 328(3), 299(4), 271(100), 216(11), 170(8), 156(3), 75(54)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 10.3-9.76(m, 1H), 8.24-7.38(m, 5H), 5.83-5.75(m, 1H), 3.88-3.63(m, 2H), 3.16-3.07(m, 1H), 2.81-1.47(m, 12H) ppm。

[0718] 实施例18: 1-(2-(5-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0719] 将2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 (100mg, 0.24mmol) 在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液在氮气氛下用Pd/C (批钯炭) (10wt%) (48.1mg, 0.048mmol) 处理, 并将混合物用氢气吹扫并允许在氢气气氛 (1bar) 下在室温反应过夜。所得混合物用氮气吹扫, 经硅藻土 (celite) 过滤并浓缩, 得到标题产物 (51mg, 收率: 58%), 为黄色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 344(9) [M⁺], 329(4), 269(6), 241(100), 214(16), 198(8), 185(20), 75(44)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 11.80-11.57(m, 1H), 7.42-7.23(m, 3H), 6.59-6.53(m, 2H), 5.76-5.37(m, 1H), 5.14-4.98(m, 2H), 4.38-3.16(m, 3H), 2.50-2.37(m, 1H), 2.04-1.94(m, 3H), 1.70-1.58(m, 5H), 1.38-1.36(m, 3H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.8(q), 170.3(q), 170.1(q), 168.7(q), 148.0(q), 147.4(q), 146.3(q), 141.3(q), 140.9(q), 125.7(t), 123.7(t), 122.5(t), 118.7(t), 114.4(t), 110.7(t), 110.3(t), 51.5(t), 47.3(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 38.1(t), 37.6(t), 37.4(t), 28.6(d), 28.2(d), 26.2(d), 25.8(d), 25.5(d), 18.3(s), 17.9(s), 12.0(s), 11.7(s) ppm。

[0720] 实施例19: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,4,5-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-

基)丙-1-酮

[0721] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(2,4,5-三氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸,得到标题产物,为白色固体。GC/MS (EI):m/z(%):383(7) [M⁺],368(5),337(5),308(10),280(100),253(5),225(25),75(13)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.37-11.82(m,1H),8.00-7.76(m,1H),7.67-7.28(m,2H),5.82-5.31(m,1H),4.55-3.00(m,3H),2.65-2.18(m,1H),2.10-1.93(m,3H),1.84-1.29(m,8H) ppm。

[0722] 实施例20:1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-3-烯-1-酮

[0723] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(3,4-二氟苯基)硼酸和2-甲基丁-3-烯酸,得到标题产物,为淡黄色固体。GC/MS (EI,立体异构体的混合物,比例4:5):异构体1:GC/MS (EI):m/z(%):345(1) [M⁺],330(1),290(8),262(100),234(9),219(10),194(68),55(49)。异构体2:GC/MS (EI):m/z(%):345(1) [M⁺],330(1),290(6),262(100),234(8),219(9),207(30),194(56),55(45)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.21-1.94(brs,1H),7.73-7.58(m,3H),7.39-7.33(m,1H),5.92-5.77(m,2H),5.24-4.91(m,2H),4.44-3.10(m,3H),2.52-2.20(m,1H),1.72-1.30(m,5H),1.21-1.10(m,3H)。¹³C NMR (75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物) δ173.2(q),173.0(q),172.7(q),151.8(q),151.6(q),149.9(q),149.7(q),148.6(q),148.4(q),147.6(q),147.3(q),146.7(q),146.5(q),139.5(t),139.3(t),139.0(t),138.5(t),138.0(t),133.1(q),121.1(t),118.0(t),117.8(t),115.6(d),115.3(d),114.5(t),114.1(t),113.2(t),113.0(t),51.3(t),47.2(t),47.0(t),42.8(d),42.7(d),38.7(d),29.3(d),29.0(d),28.3(d),28.0(d),27.7(d),25.9(d),25.6(d),25.1(d),20.1(d),18.3(s),18.0(s),17.9(s) ppm。

[0724] 实施例21:(E)-1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-2-烯-1-酮

[0725] 在根据实施例2的一般方法制备实施例20的最后一步中作为异构化副产物获得。得到标题产物,为淡黄色固体。GC/MS (EI):m/z(%):345(3) [M⁺],330(2),290(1),262(100),234(6),219(7),181(12),83(24),55(49)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物) δ12.2-12.0(m,1H),7.77-7.33(m,4H),5.66-5.46(m,2H),4.77-2.89(m,2H),2.35-2.20(m,1H),1.76-1.32(m,11H) ppm。

[0726] 实施例22:1-(2-(5-(2,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0727] 实施例22a:1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮:a)在5℃向2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.00g,18.17mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(16.57g,145.00mmol),并将混合物在室温搅拌16h。将溶液冷却至5℃后,加入稀NaHCO₃溶液,用乙酸乙酯(50mL*3)萃取,并浓缩有机相,得到2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶,为黄色固体。

[0728] b)在0~5℃向2-(甲基硫基)丙酸(2.51g,20.86mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中加入HOBt(1-羟基苯并三唑水合物)(3.19g,20.86mmol)和3-((乙基亚氨基)亚甲基)

氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(3.24g, 20.86mmol), 并将混合物在室温下搅拌0.5h。然后加入2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶(5.00g, 17.38mmol)和DIPEA(6.07mL, 34.80mmol), 并将混合物在室温下搅拌16h。过滤混合物, 除去溶剂并通过硅胶色谱法(己烷:MTBE=2:1)纯化, 得到1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(4.40g, 收率:75%), 为白色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 333 (5) [M⁺], 331 (5) [M⁺], 318 (5), 316 (5), 287 (25), 285 (26), 258 (15), 256 (15), 230 (100), 228 (100), 175 (36), 173 (36), 75 (44)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ10.90-9.90 (m, 1H), 7.06-6.80 (m, 1H), 5.75-5.24 (m, 1H), 3.90-3.08 (m, 3H), 2.64-1.37 (m, 12H)。

[0729] 实施例22b: 1-(2-(5-(2,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0730] 将1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(150mg, 0.451mmol), (2,5-二氟苯基)硼酸(143mg, 0.903mmol), 碳酸钠(96mg, 0.903mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(74mg, 0.090mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1.2mL)中的混合物在氩气气氛下搅拌并回流16h。通过GC-MS监测反应。将混合物冷却至10℃并将反应倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤一次, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。粗油通过硅胶色谱法纯化(己烷:MTBE=3:1), 得到1-(2-(5-(2,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(95mg, 收率:58%), 为淡黄色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 365 (9) [M⁺], 350 (5), 319 (8), 290 (13), 262 (100), 235 (12), 75 (13)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.34, 12.11 (brs, 1H), 7.87-7.64 (m, 1H), 7.59-7.41 (m, 1H), 7.38-7.18 (m, 1H), 7.17-6.98 (m, 1H), 5.81-5.45 (m, 1H), 4.54-3.00 (m, 3H), 2.69-2.15 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 3H), 1.93-1.49 (m, 5H), 1.45-1.33 (m, 3H) ppm。

[0731] 实施例23: 1-(2-(5-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0732] 按照如实施例22b中所述的一般方法: 使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(150mg, 0.451mmol), (2,3-二氟苯基)硼酸(143mg, 0.903mmol), 碳酸钠(96mg, 0.903mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(74mg, 0.09mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1.2mL)中反应, 得到标题产物(100mg, 收率: 61%), 为淡黄色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 365 (6) [M⁺], 350 (5), 319 (6), 290 (11), 262 (100), 235 (9), 75 (11)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.39, 12.16 (s, 1H), 8.00-7.79 (m, 1H), 7.70-7.43 (m, 1H), 7.39-7.13 (m, 2H), 5.85-5.49 (m, 1H), 4.57-3.04 (m, 3H), 2.75-2.18 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.97-1.51 (m, 5H), 1.47-1.35 (m, 3H)。¹³CNMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.4 (q), 170.1 (q), 152.3 (q), 152.1 (q), 149.1 (q), 148.9 (q), 148.6 (q), 148.4 (q), 147.5 (q), 147.3 (q), 147.2 (q), 145.3 (q), 145.2 (q), 132.8 (q), 132.5 (q), 125.1 (t), 125.0 (t), 124.9 (t), 122.7 (t), 117.8 (t), 117.6 (t), 117.4 (t), 117.3 (t), 114.6 (t), 114.4 (t), 51.4 (t), 47.2 (t), 46.9 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.7 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.1 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm。

[0733] 实施例24:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,3,4-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0734] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg,0.602mmol), (2,3,4-三氟苯基)硼酸(212mg,1.204mmol), 碳酸钠(128mg,1.204mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物(98mg,0.120mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1.2mL)中反应,得到标题产物(95mg,收率:41%),为淡黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):383(8) [M⁺], 368(5), 337(7), 308(11), 280(100), 225(28), 75(13)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.38-12.16(m, 1H), 8.04-7.76(m, 1H), 7.71-7.44(m, 1H), 7.41-7.22(m, 1H), 5.84, 5.48(brs, 1H), 4.67-3.02(m, 3H), 2.79-2.18(m, 1H), 2.16-1.97(m, 3H), 1.91-1.51(m, 5H), 1.49-1.32(m, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.4(q), 170.1(q), 150.4(q), 150.3(q), 149.2(q), 149.1(q), 147.6(q), 147.4(q), 147.3(q), 147.1(q), 147.0(q), 146.0(q), 145.8(q), 141.6(q), 141.4(q), 141.1(q), 138.3(q), 138.1(q), 137.9(q), 132.1(q), 131.8(q), 121.6(t), 121.5(t), 121.4(t), 121.3(t), 121.1(q), 121.0(q), 120.9(q), 120.8(q), 117.2(t), 117.0(t), 116.8(t), 116.7(t), 113.0(t), 112.8(t), 51.4(t), 47.2(t), 46.9(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 37.9(t), 37.6(t), 37.3(t), 28.5(d), 28.0(d), 27.9(d), 25.9(d), 25.6(d), 25.4(d), 20.2(d), 20.0(d), 18.1(s), 17.9(s), 17.8(s), 11.7(s), 11.6(s) ppm。

[0735] 实施例25:1-(2-(5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0736] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg,0.602mmol), 苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基硼酸(300mg,1.806mmol), 碳酸钠(191mg,1.806mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物(98mg,0.120mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1.2mL)中反应,得到标题产物(81mg,收率:36%),为淡黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):373(10) [M⁺], 358(5), 327(2), 298(6), 270(100), 243(11), 75(9)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 11.98-11.76(m, 1H), 7.57-7.39(m, 1H), 7.35-7.11(m, 2H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 5.99(s, 2H), 5.76-5.32(m, 1H), 4.50-3.01(m, 3H), 2.65-2.14(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.92-1.44(m, 5H), 1.38(d, J=6.5Hz, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.2(q), 170.1(q), 147.9(q), 146.8(q), 146.6(q), 145.8(q), 140.1(q), 129.9(q), 117.9(t), 112.9(t), 112.5(t), 112.5(t), 108.8(t), 105.3(t), 101.1(d), 51.5(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.0(d), 38.8(d), 37.9(t), 37.6(t), 37.3(t), 29.5(d), 28.2(d), 27.9(d), 25.7(d), 25.5(d), 20.1(d), 17.9(s), 17.8(s), 11.9(s), 11.7(s) ppm。

[0737] 实施例26:1-(2-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0738] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg,0.602mmol), (4-甲氧基苯基)硼酸(274mg,1.806mmol), 碳酸钠(191mg,1.806mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物(98mg,0.120mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1.2mL)中的反应,得到标题产物(143mg,收率:

66%), 为白色固体。GC/MS(EI): m/z (%): 359(9) [M⁺], 344(5), 256(100), 229(13), 75(10)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 11.96, 11.74(brs, 1H), 7.76-7.42(m, 3H), 6.91(d, J=7.9Hz, 2H), 5.78-5.32(m, 1H), 4.52-3.01(m, 6H), 2.68-2.13(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.80-1.50(m, 5H), 1.38(d, J=6.6Hz, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物, main peaks) δ 170.2(q), 158.2(q), 146.8(q), 140.2(q), 128.2(q), 125.9(t), 114.3(t), 111.9(t), 55.5(s), 51.5(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.0(d), 43.0(d), 38.8(d), 38.0(t), 37.6(t), 37.4(t), 28.2(d), 25.7(d), 25.5(d), 20.3(d), 20.1(d), 18.0(s), 17.9(s), 11.9(s), 11.7(s) ppm。

[0739] 实施例27: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0740] 按照如实施例22b中所述的一般方法: 使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg, 0.602mmol), (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(372mg, 1.806mmol), 碳酸钠(191mg, 1.806mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(98mg, 0.120mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1.2mL)中反应, 得到标题产物(95mg, 收率: 38%), 为淡黄色固体。GC/MS(EI): m/z (%): 413(9) [M⁺], 398(5), 367(4), 338(9), 310(100), 281(19), 75(14)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.16, 11.94(brs, 1H), 8.05-7.72(m, 2H), 7.65(t, J=8.2Hz, 1H), 7.47-7.24(m, 2H), 5.80-5.32(m, 1H), 4.54-2.99(m, 3H), 2.65-2.17(m, 1H), 2.11-1.97(m, 3H), 1.94-1.51(m, 5H), 1.39(d, J=6.6Hz, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.3(q), 170.1(q), 147.7(q), 147.5(q), 147.3(q), 146.9(q), 139.0(q), 134.9(q), 126.2(t), 122.3(q), 122.0(t), 121.6(t), 118.9(q), 114.5(t), 114.1(t), 113.9(t), 51.5(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 37.9(t), 37.6(t), 37.3(t), 28.6(d), 28.1(d), 27.9(d), 26.1(d), 25.7(d), 25.5(d), 20.3(d), 20.1(d), 18.2(s), 18.0(s), 17.8(s), 11.8(s), 11.7(s) ppm。

[0741] 实施例28: 2-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈

[0742] 按照如实施例22b中所述的一般方法: 使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg, 0.602mmol), (4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(372mg, 1.806mmol), 碳酸钠(191mg, 1.806mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(49mg, 0.060mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中反应, 得到标题产物(108mg, 收率: 48%), 为白色固体。GC/MS(EI): m/z (%): 372(5) [M⁺], 357(6), 326(14), 269(100), 75(16)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.42, 12.22(brs, 1H), 7.98-7.74(m, 4H), 5.87-5.45(m, 1H), 4.56-2.96(m, 3H), 2.62-2.14(m, 1H), 2.10-1.92(m, 3H), 1.91-1.51(m, 5H), 1.39(d, J=6.5Hz, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.4(q), 170.1(q), 165.2(q), 161.8(q), 148.5(q), 148.4(q), 148.2(q), 143.2(q), 143.1(q), 137.8(q), 134.4(t), 121.1(t), 118.0(t), 117.7(t), 117.5(t), 115.1(t), 111.4(t), 111.1(t), 96.7(q), 96.5(q), 51.5(t), 47.2(t), 47.0(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.9(d), 37.8(t), 37.6(t), 37.3(t), 28.5(d), 28.0(d), 27.8(d), 26.0(d), 25.6(d), 25.4(d), 20.3(d), 20.1(d), 18.2(s), 18.0(s), 17.8(s), 11.8(s), 11.6

(s) ppm。

[0743] 实施例29:2-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈

[0744] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(150mg,0.451mmol), (2-氰基苯基)硼酸(133mg,0.903mmol), 碳酸钠(144mg,1.354mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(55mg,0.068mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中反应,得到标题产物(90mg,收率:56%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):354(5) [M⁺],339(6),308(8),279(14),251(100),224(10),196(32),75(13)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.39,12.19(brs,1H),8.15-7.95(m,1H),7.87-7.62(m,3H),7.40(t,J=7.5Hz,1H),5.83-5.47(m,1H),4.48-2.99(m,3H),2.71-2.12(m,1H),2.09-1.95(m,3H),1.91-1.47(m,5H),1.44-1.32(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ170.8(q),170.4(q),169.9(q),147.9(q),147.6(q),147.5(q),137.9(q),136.9(q),136.8(q),134.5(t),133.7(t),127.6(t),127.1(t),120.0(q),116.7(t),116.3(t),116.2(t),107.1(q),106.4(q),51.4(t),47.1(t),46.7(t),43.1(d),43.0(d),38.8(d),38.0(t),37.7(t),37.3(t),28.6(d),28.2(d),28.0(d),26.1(d),25.7(d),25.5(d),20.2(d),20.0(d),18.2(s),18.0(s),17.8(s),11.8(s),11.7(s) ppm。

[0745] 实施例30:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0746] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(200mg,0.602mmol), (3-硝基苯基)硼酸(0.201g,1.204mmol), 碳酸钠(191mg,1.806mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(49mg,0.060mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中反应,得到标题产物(90mg,收率:40%),为淡黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):374(6) [M⁺],359(5),328(9),299(10),271(100),216(25),75(16)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.31,12.08(s,1H),8.57(s,1H),8.22-8.15(m,1H),8.05-7.98(m,1H),7.92-7.83(m,1H),7.67-7.58(m,1H),5.82-5.44(m,1H),4.43-3.05(m,3H),2.58-2.21(m,1H),2.05-2.04(m,3H),1.72-1.50(m,5H),1.42-1.33(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ170.3(q),170.0(q),148.7(q),147.9(q),147.8(q),147.7(q),138.1(q),137.8(q),137.3(q),137.2(q),137.1(q),132.1(t),130.8(t),130.7(t),130.4(t),129.1(t),120.8(t),120.7(t),118.6(t),115.9(t),115.5(t),115.5(t),47.3(t),47.1(t),43.2(d),43.1(d),38.8(d),37.7(t),37.6(t),37.3(t),28.6(d),28.0(d),27.8(d),26.0(d),25.7(d),25.5(d),20.3(d),20.2(d),18.2(s),17.9(s),17.8(s),11.7(s),11.6(s) ppm。

[0747] 实施例31:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0748] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(150mg,0.451mmol), (2-(三氟甲基)苯基)硼酸(171mg,0.903mmol), 碳酸钠(144mg,1.354mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(37mg,0.045mmol)在四氢呋喃(6mL)和水(1mL)中反应,得到标题产物(90mg,收率:50%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):397(8) [M⁺],382(10),351(23),322(13),294(100),254

(36), 139 (21), 75 (19)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.21, 11.98 (s, 1H), 7.93-7.39 (m, 4H), 7.35-6.89 (m, 1H), 5.81-5.44 (m, 1H), 4.53-2.96 (m, 3H), 2.70-2.11 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 3H), 1.88-1.47 (m, 5H), 1.36 (t, J=5.8Hz, 3H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.4 (q), 170.3 (q), 169.9 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 146.6 (q), 137.2 (q), 137.1 (q), 136.6 (q), 134.6 (q), 132.7 (t), 132.5 (t), 131.7 (t), 131.6 (t), 131.5 (t), 127.2 (t), 127.1 (t), 127.0 (t), 126.7 (t), 126.6 (t), 126.5 (t), 125.9 (q), 125.5 (q), 123.1 (q), 116.3 (t), 116.2 (t), 115.8 (t), 51.4 (t), 47.1 (t), 46.7 (t), 43.1 (d), 42.9 (d), 38.7 (d), 38.1 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.27 (d), 28.3 (d), 28.1 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.2 (d), 20.0 (d), 19.9 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm。

[0749] 实施例32: 4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛

[0750] 按照如实施例22b中所述的一般方法: 使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮 (500mg, 1.505mmol), (4-甲酰基苯基)硼酸 (451mg, 3.01mmol), 碳酸钠 (478mg, 4.51mmol) 和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物 (184mg, 0.226mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 和水 (1.5mL) 中反应, 得到标题产物 (385mg, 收率: 72%), 为白色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 357 (9) [M⁺], 342 (6), 311 (6), 282 (9), 254 (100), 227 (5), 199 (15), 75 (8)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.29, 12.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.93-7.79 (m, 3H), 5.82-5.45 (m, 1H), 4.57-2.91 (m, 3H), 2.66-2.17 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.56-1.48 (m, 5H), 1.39 (d, J=6.5Hz, 3H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 192.7 (t), 170.4 (q), 170.3 (q), 170.0 (q), 148.2 (q), 148.1 (q), 147.9 (q), 141.3 (q), 141.2 (q), 139.2 (q), 139.1 (q), 134.3 (q), 134.2 (q), 130.7 (t), 130.5 (t), 124.8 (t), 116.6 (t), 116.2 (t), 116.1 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm。

[0751] 实施例33: 1-(2-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0752] 向4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛 (300mg, 0.839mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入25%氢氧化铵水溶液 (1176mg, 8.390mmol), 并将混合物在氩气气氛下在室温搅拌24h。然后在10℃用NaBH₄ (32mg, 0.839mmol) 处理混合物并在室温下搅拌6h。过滤混合物, 除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化 (己烷:EA=1:2), 得到1-(2-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮 (62mg, 收率: 21%), 为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.11-11.80 (m, 1H), 7.78-7.15 (m, 5H), 5.78-5.41 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.41-2.17 (m, 5H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.86-1.22 (m, 8H)。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.2 (q), 170.1 (q), 147.1 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 140.5 (q), 140.4 (q), 140.3 (q), 140.3 (q), 133.9 (q), 127.3 (t), 127.0 (t), 124.4 (t), 113.3 (t), 113.0 (t), 63.3 (d), 63.1 (d), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.6 (d), 28.1 (d), 28.0 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 20.3

(d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm。

[0753] 实施例34: 1-(2-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0754] 向4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛(200mg, 0.559mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入甲胺盐酸盐(378mg, 5.59mmol)和三乙胺(566mg, 5.59mmol),并将混合物在室温和氩气气氛下搅拌24h。然后在10℃用NaBH₄(21mg, 0.559mmol)处理混合物并在室温下搅拌6h。过滤混合物并除去溶剂并通过硅胶色谱法(己烷:EA=1:2)纯化,得到1-(2-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(25mg, 收率:12%),为淡黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):370(3) [M-2]⁺, 355(5), 295(10), 267(100), 240(11), 212(12), 75(40)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.12-11.81(m, 1H), 8.06-7.16(m, 5H), 5.87-5.32(m, 1H), 4.55-2.24(m, 9H), 2.09-1.96(m, 4H), 1.83-1.21(m, 8H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.2(q), 170.1(q), 147.0(q), 146.9(q), 140.3(q), 140.2(q), 137.0(q), 137.0(q), 134.1(q), 134.0(q), 129.5(t), 129.2(t), 124.5(t), 113.4(t), 113.0(t), 61.2(d), 61.0(d), 51.5(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.2(d), 43.0(d), 42.1(s), 38.8(d), 38.0(t), 37.6(t), 37.3(t), 29.4(d), 29.1(d), 28.5(d), 28.1(d), 28.0(d), 26.1(d), 25.7(d), 25.4(d), 20.2(d), 20.1(d), 18.3(s), 18.0(s), 17.8(s), 11.9(s), 11.7(s) ppm。

[0755] 实施例35: 4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸甲酯

[0756] 按照如实施例22b中所述的一般方法:使1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(500mg, 1.505mmol), (4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(542mg, 3.01mmol), 碳酸钠(478mg, 4.51mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(184mg, 0.226mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(1.5mL)中反应,得到标题产物(478mg, 收率:82%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):387(9) [M⁺], 341(3), 312(10), 284(100), 257(10), 229(16), 75(8)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.26-12.04(m, 1H), 7.96-7.77(m, 5H), 5.81-5.44(m, 1H), 4.55-2.95(m, 3H), 3.86(s, 3H), 2.66-2.16(m, 1H), 2.13-1.33(m, 11H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.7(q), 170.4(q), 170.3(q), 170.0(q), 166.6(q), 148.0(q), 147.8(q), 147.7(q), 140.1(q), 140.0(q), 139.2(q), 138.8(q), 130.0(t), 127.1(t), 127.0(t), 124.5(q), 115.9(t), 115.5(t), 115.4(t), 52.3(s), 51.5(t), 47.3(t), 47.0(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.8(d), 38.0(t), 37.6(t), 37.3(t), 28.5(d), 28.0(d), 27.9(d), 26.0(d), 25.6(d), 25.4(d), 20.3(d), 20.1(d), 18.2(s), 17.9(s), 17.8(s), 11.8(s), 11.6(s) ppm。

[0757] 实施例36: 2-(呋喃-2-基)-1-(2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0758] 在0~5℃向2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶(200mg, 0.88mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入HOBt(162mg, 1.056mmol, 1.2当量)和3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(202mg, 1.056mmol, 1.2当量),并将混合物在室温下搅拌0.5h。然后用2-(呋喃-2-基)乙酸(122mg, 0.968mmol, 1.1当量)和N,N-二异丙基乙胺(114mg, 0.88mmol, 1当量)处理混合物,并将所得混合物在室温搅拌16h。将混合物过滤并除去溶剂并通过硅胶

色谱法纯化粗品(EtOAc在庚烷中的梯度),得到2-(咪唑-2-基)-1-(2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(270mg,0.81mmol,91%收率),为黄色液体。MS(EI,70eV):335(5,[M]+•),227(13),226(79),171(28),170(11),145(16),118(12),91(13),82(10),81(100),53(52)。¹H NMR(400MHz,DMSO,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.16,12.07,11.88(brs,1H),7.82-7.72(m,2H),7.71-7.51(m,2H),7.45-7.29(m,2H),7.28-7.11(m,1H),6.46-6.19(m,2H),5.79,5.75,5.33(brs,1H),4.46-3.14(m,4H),2.76-2.17(m,1H),1.75-1.48(m,4H),1.43-1.13(m,2H),0.86(t,J=6.9Hz,1H)。

[0759] 实施例37:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0760] 以与实施例36相同的方式制备,使用2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和2-(甲基硫基)丙酸。得到目标化合物,为白色固体。MS(EI,70eV):329(2,[M]+•),227(16),226(100),199(13),171(25),170(12),75(69),56(16),55(15),47(19),41(19)。¹H NMR(400MHz,DMSO,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.14,12.05,11.82(brs,1H),7.82-7.71(m,2H),7.69-7.50(m,1H),7.45-7.28(m,2H),7.27-7.11(m,1H),5.82-5.40(m,1H),4.50-3.06(m,3H),2.76-2.12(m,1H),2.08-1.97(m,3H),1.95-1.44(m,5H),1.41-1.32(m,3H)ppm。

[0761] 实施例38:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0762] 实施例38a:2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向压力容器中装入2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.211mmol),对甲苯基硼酸(181mg,1.332mmol,1.1当量),碳酸钠(257mg,2.42mmol,2当量),1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(49mg,0.061mmol,0.05当量),四氢呋喃(5mL)和水(1mL)。通过用氮气吹扫使混合物脱气并将容器密封。将混合物搅拌并加热至100℃过夜。将所得混合物冷却至0℃,打开容器并将内容物倒入NaHCO₃水溶液(50mL)中,用EtOAc(2x 50mL)萃取,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥并减压浓缩。粗物质通过硅胶快速柱色谱法纯化,用庚烷中的EtOAc梯度洗脱,得到2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(314mg,0.920mmol,76%收率),为白色固体。MS(EI,70eV):341(4,[M]+•),285(11),268(3),240(30),185(100),172(16),91(6),57(99)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz,旋转异构体和互变异构体的混合物)δ11.66-12.09(m,1H),7.49-7.70(m,2H),7.20-7.48(m,1H),7.08-7.23(m,2H),5.34-5.23(m,1H),3.89(br d,J=12.1Hz,1H),3.05(br t,J=10.9Hz,1H),2.28(s,3H),2.18-2.25(m,1H),1.65-1.78(m,1H),1.22-1.63(m,13H)ppm。¹³C NMR(75MHz,DMSO,互变异构体的混合物)δ155.1(q),147.5(q),140.2(q),135.3(q),132.7(q),129.4(t),124.6(t),112.5(t),79.3(q),63.3(d),49.7(t),41.2(d),28.5(s),28.4(d),26.8(d),25.3(d),21.2(s),19.9(d)ppm。

[0763] 实施例38b:2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶:在5℃用三氟乙酸(0.549mL,7.12mmol,8当量)逐滴处理2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(304mg,0.890mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,并将所得混合物在室温搅拌2h或直至起始材料完全消耗。将混合物倒入冰水(30mL)中并通过加入1M NaOH水溶液使pH呈碱性。然后将混合物用二氯甲烷(3x 20mL)萃取,用MgSO₄干燥并减压浓缩,得到2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶(160mg,0.664mmol,收率74%),为淡黄色油状物,其未经进一步纯化用于下一步。MS(EI,70eV):241(6,[M]+•),185(100),172(13),158(8),91(3),84(4)。¹H NMR(氯仿-d,

400MHz): δ 8.67-8.89 (br s, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.14 (dd, $J=12.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.30 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.71-2.84 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.01 (br dd, $J=14.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.90 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.32-1.46 ppm (m, 1H)。

[0764] 实施例38c: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮: 以与实施例36相同的方式制备, 使用2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为白色固体。MS (EI, 70eV): 343 (2, $[M]^+$), 241 (17), 240 (100), 213 (13), 185 (18), 184 (9), 75 (55), 56 (11), 55 (9), 47 (10), 41 (11)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.07, 11.99, 11.95, 11.76 (brs, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 2H), 5.75-5.39 (m, 1H), 4.49-3.00 (m, 3H), 2.71-2.15 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 3H), 1.94-1.48 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.2 (q), 170.2 (q), 170.0 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 146.7 (q), 140.4 (q), 140.3 (q), 139.9 (q), 135.3 (q), 135.2 (q), 135.1 (q), 132.7 (q), 132.6 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.6 (t), 112.5 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.1 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.8 (d), 28.6 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm。

[0765] 实施例39: 2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮

[0766] 在0~5℃向2-甲基丁-3-烯酸 (0.597g, 5.97mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入HOBt (0.914g, 5.97mmol) 和3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺 (0.926g, 5.97mmol), 并将混合物在室温下搅拌0.5h。然后加入2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶 (1.2g, 4.97mmol) 和DIPEA (1.563mL, 8.95mmol), 并将混合物在室温下搅拌16h。过滤悬浮液并除去溶剂, 粗产物通过硅胶色谱法纯化 (己烷: MTBE=3:1), 得到2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮 (808mg, 收率: 50%), 为白色固体。GC/MS (EI, 立体异构体的混合物, 比例1:2): 异构体1: m/z (%): 323 (2) $[M]^+$, 268 (5), 240 (100), 172 (95), 117 (7), 84 (3), 55 (11)。异构体2: m/z (%): 323 (2) $[M]^+$, 268 (5), 240 (100), 211 (6), 172 (81), 117 (7), 84 (2), 55 (10)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.06, 11.81 (brs, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.12-5.70 (m, 2H), 5.47-4.81 (m, 2H), 4.63-2.90 (m, 3H), 2.81-2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.78-1.29 (m, 5H), 1.17 (t, $J=5.6$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6 , 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 172.7 (q), 172.5 (q), 172.3 (q), 147.1 (q), 146.7 (q), 140.3 (q), 139.8 (q), 139.6 (t), 139.1 (t), 135.3 (q), 132.7 (q), 129.4 (t), 124.6 (t), 115.4 (d), 115.3 (d), 113.0 (t), 112.6 (t), 51.7 (t), 51.3 (t), 47.0 (t), 46.8 (t), 42.8 (d), 42.6 (d), 40.2 (t), 39.3 (t), 38.6 (d), 28.4 (d), 28.1 (d), 26.1 (d), 25.8 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.4 (s), 18.2 (s), 18.0 (s) ppm。

[0767] 实施例40: 2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮

[0768] 按照如实施例39中所述的一般方法:使2,2-二甲基丁-3-烯酸(170mg, 1.492mmol), HOBt(228mg, 1.492mmol), 3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(300mg, 1.243mmol)和DIPEA(0.391ml, 2.238mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(255mg, 收率:68%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):337(1) [M⁺], 322(3), 268(10), 240(89), 213(6), 197(6), 172(100), 117(8), 69(8)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ12.04-11.70(m, 1H), 7.83-7.51(m, 2H), 7.51-7.37(m, 1H), 7.32-7.00(m, 2H), 6.23-6.10(m, 1H), 5.81-5.34(m, 1H), 5.27-4.80(m, 2H), 4.60-2.96(m, 2H), 2.43-2.17(m, 4H), 1.87-1.43(m, 5H), 1.40-1.19(m, 6H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ174.1(q), 147.0(q), 144.4(t), 139.9(q), 135.2(q), 132.7(q), 129.7(t), 129.3(t), 124.5(t), 112.9(t), 112.5(d), 52.7(t), 47.6(t), 45.1(s), 43.9(d), 28.0(d), 27.4(s), 27.1(s), 25.3(d), 21.2(s), 20.2(d) ppm。

[0769] 实施例41:2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0770] 将2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮(120mg, 0.356mmol)在乙酸乙酯(20ml)中的溶液在氮气下用Pd/C(10wt%) (71mg)处理,置于氢气气氛下并在室温下搅拌过夜。然后将混合物用氮气吹扫,经硅藻土过滤并蒸发,得到粗物质,将其通过快速柱色谱法(己烷:MTBE=3:1)纯化,得到标题产物(88mg, 收率:73%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):339(2) [M⁺], 324(1), 268(3), 240(100), 212(3), 185(12), 172(3), 71(12)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ12.02, 11.70(brs, 1H), 7.83-7.59(m, 2H), 7.57-7.38(m, 1H), 7.26-7.04(m, 2H), 5.75-5.69(m, 1H), 4.20-3.08(m, 2H), 2.40-2.19(m, 4H), 1.86-1.32(m, 7H), 1.20(s, 6H), 0.88(t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ175.3(q), 147.2(q), 139.9(q), 135.2(q), 132.7(q), 129.7(t), 129.3(t), 124.5(t), 112.7(t), 48.9(t), 43.0(q), 42.7(d), 33.2(d), 29.4(d), 28.6(d), 27.0(s), 26.8(s), 25.8(d), 21.2(s), 20.3(d), 9.8(s) ppm。

[0771] 实施例42:2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮

[0772] 按照如实施例39中所述的一般方法:使2,2,3-三甲基丁-3-烯酸(191mg, 1.492mmol), HOBt(228mg, 1.492mmol), 3-(((乙基亚氨基)亚甲基)-氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(300mg, 1.243mmol)和DIPEA(0.391ml, 2.238mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(237mg, 收率:54%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):351(6) [M⁺], 336(6), 268(10), 240(100), 224(39), 172(51), 117(9), 83(6), 55(12)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ12.04-11.71(m, 1H), 7.71-7.49(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.23-7.08(m, 2H), 5.81-5.34(m, 1H), 4.91-4.86(m, 2H), 4.61-3.20(m, 2H), 2.43-2.17(m, 4H), 1.94-1.47(m, 8H), 1.43-1.21(m, 6H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ174.1(q), 150.6(q), 147.1(q), 139.7(q), 135.2(q), 132.7(q), 129.7(t), 129.3(t), 124.5(t), 124.3(t), 112.6(t), 109.0(d), 48.1(q), 47.4(t), 43.0(d), 29.5(d), 28.5(d), 27.0(s), 26.5(s), 25.4(d), 21.2(s), 20.2(s), 20.2(d) ppm。

[0773] 实施例43:2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-

酮

[0774] 按照如实施例41中所述的一般方法:使2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮(100mg,0.284mmol)在氢气气氛下由10%Pd/C(57mg)在乙酸乙酯(20ml)中催化,得到标题产物(82mg,收率:81%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):353(1)[M⁺],338(1),268(3),240(100),224(3),185(15),172(4),130(4),117(4),85(10)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ12.00,11.70(brs,1H),7.81-7.50(m,2H),7.45(s,1H),7.28-7.05(m,2H),5.79-5.65(m,1H),4.34-3.02(m,2H),2.54-2.10(m,2H),2.28(s,3H),1.72-1.27(m,5H),1.13(s,6H),0.92-0.81(m,6H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ176.0(q),147.2(q),140.0(q),135.2(q),132.7(q),129.8(t),129.4(t),124.6(t),112.7(t),49.2(t),46.2(q),43.3(d),33.3(t),29.4(d),28.6(d),25.8(d),23.1(s),22.9(s),21.2(s),20.4(d),18.1(s)ppm。

[0775] 实施例44:2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0776] 按照如实施例39中所述的一般方法:使甲基丙烯酸(171mg,1.989mmol),HOBt(305mg,1.989mmol),3-((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(309mg,1.989mmol),2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(400mg,1.657mmol)和DIPEA(0.521ml,2.98mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(147mg,收率:30%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):309(10)[M⁺],240(100),185(12),159(36),117(6),69(6)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ12.15-11.91(m,1H),7.66-7.14(m,5H),5.74-5.11(m,3H),4.52-2.67(m,2H),2.46-2.18(m,4H),1.90(s,3H),1.78-1.30(m,5H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ171.4(q),146.6(q),141.1(q),140.4(q),135.4(q),132.6(q),129.4(t),124.7(t),114.7(d),112.9(t),53.7(t),46.8(t),44.4(d),38.4(d),28.5(d),25.6(d),21.2(s),20.7(s),20.3(d)ppm。

[0777] 实施例45:2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0778] 按照如实施例41中所述的一般方法:使2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮(350mg,1.082mmol)在氢气气氛下由乙酸乙酯(20ml)中的10%Pd/C(216mg,0.216mmol)催化氢化,得到标题产物(290mg,收率:82%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):325(10)[M⁺],268(2),240(100),224(3),185(10),159(2),142(1),84(2),57(4)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.05-11.72(m,1H),7.73-7.53(m,2H),7.51-7.40(m,1H),7.27-7.03(m,2H),5.81-5.28(m,1H),4.61-3.16(m,2H),2.87-2.58(m,1H),2.38-2.19(m,4H),1.86-1.49(m,5H),1.46-1.23(m,2H),1.09-0.95(m,3H),0.94-0.80(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ175.4(q),175.2(q),147.3(q),147.2(q),140.5(q),140.1(q),135.2(q),132.7(q),129.7(t),129.3(t),124.6(t),112.9(t),112.6(t),51.5(t),46.9(t),46.8(t),42.6(d),38.6(d),36.8(t),36.5(t),36.1(t),29.2(d),28.9(d),28.4(d),27.2(d),26.9(d),26.2(d),25.4(d),25.2(d),21.2(s),20.3(d),18.4(s),17.7(s),17.3(s),12.2(s),12.0(s),11.9(s)ppm。

[0779] 实施例46:2-甲基-2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0780] 按照如实施例39中所述的一般方法:使2-甲基-2-(甲基硫基)丙酸(0.267g, 1.989mmol), HOBt(305mg, 1.989mmol), 3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(309mg, 1.989mmol), 2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(400mg, 1.657mmol)和DIPEA(0.521ml, 2.980mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(287mg, 收率:48%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):357(5) [M⁺], 342(7), 268(11), 240(100), 185(11), 159(5), 117(4), 89(10)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ12.06, 11.82(brs, 1H), 7.80-7.54(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.33-7.08(m, 2H), 6.15-5.89(m, 1H), 4.92-2.73(m, 2H), 2.47-2.23(m, 4H), 2.19-2.03(m, 3H), 1.86-1.35(m, 11H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 互变异构体的混合物) δ171.1(q), 170.8(q), 148.3(q), 146.8(q), 140.1(q), 136.1(q), 135.2(q), 132.6(q), 131.6(q), 129.7(t), 129.7(t), 129.3(t), 124.6(t), 112.8(t), 53.5(t), 48.4(t), 47.6(q), 44.4(d), 29.3(d), 28.6(d), 27.6(s), 25.8(d), 21.2(s), 20.2(d), 12.9(s) ppm。

[0781] 实施例47:2-(烯丙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0782] 按照如实施例39中所述的一般方法:使2-(烯丙基硫基)丙酸(0.236g, 1.616mmol), HOBt(0.228g, 1.492mmol), 3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(300mg, 1.243mmol)和DIPEA(0.391ml, 2.238mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(193mg, 收率:42%),为白色固体。GC/MS(EI, 立体异构体的混合物, 比例5:4):异构体1:m/z(%):369(2) [M⁺], 328(31), 268(7), 240(100), 185(25), 159(28)。异构体2:m/z(%):369(2) [M⁺], 328(43), 297(3), 268(9), 240(100), 185(29), 159(29), 101(6), 73(5)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.02, 11.79(brs, 1H), 7.87-7.58(m, 2H), 7.55-7.36(m, 1H), 7.31-7.04(m, 2H), 5.99-4.93(m, 4H), 4.49-3.04(m, 5H), 2.68-2.29(s, 4H), 1.93-1.30(m, 8H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.7(q), 170.6(q), 170.5(q), 147.0(q), 146.9(q), 146.6(q), 140.3(q), 140.0(q), 135.4(q), 135.3(q), 135.1(t), 135.0(t), 134.9(t), 132.6(q), 132.5(q), 129.7(t), 129.4(t), 124.6(t), 117.8(d), 117.6(d), 113.1(t), 112.6(t), 112.5(t), 51.6(t), 47.4(t), 47.1(t), 43.2(d), 43.0(d), 38.9(d), 38.2(t), 37.7(t), 37.6(t), 32.7(d), 32.6(d), 28.6(d), 28.0(d), 26.1(d), 25.7(d), 25.2(d), 21.2(s), 20.2(d), 20.1(d), 19.1(s), 18.9(s), 18.7(s) ppm。

[0783] 实施例48:(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-2-烯-1-酮

[0784] 按照如实施例39中所述的一般方法:使(E)-2-甲基戊-2-烯酸(213mg, 1.865mmol), HOBt(381mg, 2.486mmol), 3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(386mg, 2.486mmol), 2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(300mg, 1.243mmol)和DIPEA(0.543ml, 3.11mmol)在二氯甲烷(50mL)中反应,得到标题产物(76mg, 收率:19%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):337(5) [M⁺], 308(10), 240(100), 224(3), 185(10), 159(11), 132(3), 117(4), 97(3), 69(6)。

[0785] 实施例49:2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-1-酮

[0786] 按照如实施例41中所述的一般方法:使(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪

唑-2-基)哌啶-1-基)戊-2-烯-1-酮(80mg,0.237mmol)在氢气气氛下在乙酸乙酯(10ml)中由10%Pd/C(47mg,0.047mmol)催化,得到标题产物(55mg,收率:68%),为白色固体。GC/MS(EI,立体异构体的混合物,比例1:1):异构体1:m/z(%):339(8)[M⁺],310(1),268(2),240(100),224(3),185(8),159(2),117(3),71(2)。异构体2:m/z(%):339(8)[M⁺],310(1),268(2),240(100),224(3),185(8),159(2),117(3),71(1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.09-11.75(brs,1H),7.71-7.08(m,5H),5.83-5.32(m,1H),4.47-2.89(m,3H),2.48-2.22(m,4H),1.70-0.84(m,15H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ175.5(q),175.2(q),147.2(q),147.1(q),146.8(q),140.4(q),140.0(q),139.9(q),135.3(q),135.2(q),132.7(q),132.6(q),129.7(t),129.3(t),124.6(t),112.6(t),112.5(t),51.5(t),51.3(t),46.8(t),46.8(t),42.6(d),38.5(d),38.4(d),37.2(d),36.5(d),36.4(d),36.2(d),34.6(t),34.4(t),29.4(d),29.1(d),28.4(d),26.2(d),25.4(d),25.2(d),21.2(s),20.4(d),20.3(d),18.2(s),17.6(s),14.6(s),14.5(s)ppm。

[0787] 实施例50:2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1,3-二酮

[0788] 按照如实施例39中所述的一般方法:使2-甲基-3-氧代丁酸(144mg,1.243mmol),HOBt(254mg,1.657mmol),3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(257mg,1.657mmol),2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(200mg,0.829mmol)和DIPEA(0.362ml,2.072mmol)在二氯甲烷(50mL)中反应,得到标题产物(45mg,收率:16%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):339(1)[M⁺],297(13),268(1),240(100),212(3),198(2),185(11),172(2),117(5),84(2)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ11.94,11.78(brs,1H),7.63(d,J=7.5Hz,2H),7.42(s,1H),7.14(d,J=7.5Hz,2H),5.76-5.21(m,1H),4.52-3.04(m,2H),2.70-2.24(m,6H),2.11-1.05(m,10H)ppm。

[0789] 实施例51:1-(2-(5-苄基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0790] 按照如实施例2中所述的类似方法制备,使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-苄基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和2-(甲基硫基)丙酸,得到标题产物,为淡黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):343(3)[M⁺],328(8),297(10),268(19),240(100),213(15),185(23),130(12),91(19),75(24)。

[0791] 实施例52:2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0792] 按照如实施例39中所述的一般方法:使异丁酸(142mg,1.616mmol),HOBt(228mg,1.492mmol),3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(232mg,1.492mmol),2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(300mg,1.243mmol)和DIPEA(0.391ml,2.238mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(243mg,收率:63%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):311(10)[M⁺],268(2),240(100),185(12),159(3),117(5)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ11.94-11.72(m,1H),7.81-7.53(m,2H),7.52-7.30(m,1H),7.24-7.02(m,2H),5.78-5.29(m,1H),4.55-2.38(m,3H),2.28(s,3H),1.81-1.16(m,6H),1.12-0.97(m,6H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ175.8(q),147.4(q),139.8(q),135.4(q),132.4(q),129.4(t),124.6(t),112.8(t),51.4(t),46.8(t),42.6(d),38.5(d),29.8(t),28.9(d),28.3(d),26.2(d),25.2(d),21.2(s),20.6(s),20.2(d),20.1(s),19.5(s)ppm。

[0793] 实施例53:1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0794] 按照如实施例39中所述的一般方法:使丙酸(120mg,1.616mmol),HOBt(228mg,1.492mmol),3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(232mg,1.492mmol),2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(300mg,1.243mmol)和DIPEA(0.391ml,2.238mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(239mg,收率:65%),为淡黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):297(10)[M⁺],268(1),240(100),185(13),103(3),57(10)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ11.97,11.75(brs,1H),7.75-7.03(m,5H),5.78-5.21(m,1H),4.55-2.33(m,3H),2.28(s,3H),1.86-0.98(m,10H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ172.7(q),147.2(q),146.8(q),140.3(q),135.3(q),132.6(q),129.3(t),124.67(t),113.0(t),112.6(t),51.3(t),46.9(t),42.5(d),38.4(d),28.5(d),28.0(d),26.3(d),26.0(d),25.8(d),25.2(d),21.1(s),20.2(d),9.8(s)ppm。

[0795] 实施例54:2-(呋喃-3-基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0796] 按照如实施例39中所述的一般方法:使2-(呋喃-3-基)丙酸(439mg,3.13mmol),HOBt(480mg,3.13mmol),3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(486mg,3.13mmol),2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(700mg,2.61mmol)和DIPEA(0.647ml,3.92mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(565mg,收率:57%),为白色固体。GC/MS(EI,立体异构体的混合物,比例1:1):异构体1:m/z(%):363(4)[M⁺],348(3),334(1),268(6),240(100),185(19),95(41)。异构体2:m/z(%):363(3)[M⁺],348(3),334(1),268(8),240(100),185(18),95(40)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.10-11.79(m,1H),7.91-7.13(m,7H),6.56-6.42(m,1H),5.52-5.29(m,1H),4.45-3.77(m,2H),3.21-2.67(m,1H),2.29(s,3H),1.58-1.29(m,7H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ172.5(q),172.4(q),147.2(q),147.0(q),146.6(q),143.8(t),143.7(t),143.2(t),140.5(t),139.7(t),135.2(q),132.7(q),129.6(t),129.4(t),127.9(q),126.6(q),126.5(q),125.8(q),124.6(t),113.1(t),112.7(t),110.9(t),110.4(t),51.4(t),47.2(t),43.1(d),42.8(d),40.8(d),39.1(d),38.7(d),32.9(t),32.7(t),28.5(d),27.7(d),26.0(d),25.4(d),25.1(d),21.2(s),20.3(d),20.1(s),20.0(s),19.3(s)ppm。

[0797] 实施例55:环丙基(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0798] 按照如实施例39中所述的一般方法:使环戊烷甲酸(255mg,2.238mmol),HOBt(343mg,2.238mmol),3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(347mg,2.238mmol),2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(500mg,1.865mmol)和DIPEA(0.462ml,2.80mmol)在二氯甲烷(30mL)中反应,得到标题产物(286mg,收率:43%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):337(4)[M⁺],268(1),240(100),212(4),185(14),103(2),69(22)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ11.94-11.73(m,1H),7.65-7.12(m,5H),5.77-5.32(m,1H),4.45-3.02(m,3H),2.43-2.28(m,4H),1.87-1.36(m,13H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,互变异构体的混合物)δ174.7(q),174.6(q),147.2(q),146.9(q),140.4(q),140.0(q),135.2(q),132.7(q),129.6(t),129.3(t),124.6(t),112.9(t),112.6(t),51.4(t),46.9(t),42.6(d),40.9(t),38.6(d),30.8(d),30.3(d),29.9(d),29.5(d),28.8(d),

28.1 (d) , 26.3 (d) , 26.1 (d) , 25.3 (d) , 21.2 (s) , 20.3 (d) ppm。

[0799] 实施例56: (2S) - 2-甲基-1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丁-1-酮

[0800] 按照如实施例39中所述的一般方法:使 (S) - 2-甲基丁酸 (0.84g, 8.20mmol) , HOBt (1.37g, 8.95mmol) , 3- (((乙基亚氨基) 亚甲基) 氨基) -N,N-二甲基丙-1-胺 (1.39g, 8.95mmol) , 2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶 (2.00g, 7.46mmol) 和DIPEA (1.85ml, 11.19mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中反应, 得到标题产物 (1.62g, 收率: 67%) , 为白色固体。GC/MS (EI) : m/z (%) : 325 (5) [M⁺] , 310 (1) , 268 (2) , 240 (100) , 185 (14) , 171 (3) , 159 (3) , 84 (3) , 57 (17) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.03-11.71 (m, 1H) , 7.66-7.63 (m, 2H) , 7.54-7.46 (m, 1H) , 7.20-7.11 (m, 2H) , 5.84-5.27 (m, 1H) , 4.45-3.83 (m, 1H) , 3.39-3.26 (m, 1H) , 2.78-2.74 (m, 1H) , 2.69-2.43 (m, 1H) , 2.29 (s, 3H) , 1.67-1.29 (m, 7H) , 1.08-1.04 (m, 3H) , 0.89-0.85 (m, 3H) 。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 175.3 (q) , 175.2 (q) , 175.1 (q) , 148.5 (q) , 147.2 (q) , 147.1 (q) , 146.8 (q) , 140.5 (q) , 140.0 (q) , 136.0 (q) , 135.1 (q) , 132.7 (q) , 129.7 (t) , 129.3 (t) , 124.6 (t) , 112.9 (t) , 112.6 (t) , 51.4 (t) , 46.8 (t) , 42.6 (d) , 40.8 (t) , 38.5 (d) , 36.4 (d) , 28.4 (d) , 27.2 (d) , 26.9 (d) , 26.3 (d) , 25.5 (d) , 21.2 (s) , 20.3 (d) , 17.7 (s) , 17.3 (s) , 12.1 (s) , 12.0 (s) ppm。

[0801] 实施例57: (E) - 2-甲基-1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 戊-3-烯-1-酮

[0802] 按照如实施例39中所述的一般方法:使 (E) - 2-甲基戊-3-烯酸 (255mg, 2.24mmol) , HOBt (343mg, 2.24mmol) , 3- (((乙基亚氨基) 亚甲基) 氨基) -N,N-二甲基丙-1-胺 (347mg, 2.24mmol) , 2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶 (500mg, 1.86mmol) 和DIPEA (0.46ml, 2.80mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中反应, 得到标题产物 (460mg, 收率: 69%) , 为白色固体。GC/MS (EI, 立体异构体的混合物, 比例2:3) : 异构体1: m/z (%) : 337 (1) [M⁺] , 322 (1) , 268 (8) , 240 (100) , 186 (96) , 171 (9) , 103 (5) , 91 (3) , 69 (34) 。异构体2: m/z (%) : 337 (1) [M⁺] , 322 (1) , 268 (8) , 240 (92) , 186 (100) , 171 (8) , 159 (6) , 103 (6) , 69 (34) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.03-11.75 (m, 1H) , 7.62-7.13 (m, 5H) , 5.77-5.16 (m, 3H) , 4.41-2.62 (m, 3H) , 2.42-2.23 (m, 4H) , 1.68-1.09 (m, 11H) ppm。

[0803] 实施例58: 2-甲氧基-1- (2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮

[0804] 按照如实施例39中所述的一般方法:使 2-甲氧基丙酸 (233mg, 2.238mmol) , HOBt (343mg, 2.238mmol) , 3- (((乙基亚氨基) 亚甲基) 氨基) -N,N-二甲基丙-1-胺 (347mg, 2.238mmol) , 2- (5- (对甲苯基) -1H-咪唑-2-基) 哌啶 (500mg, 1.865mmol) 和DIPEA (0.46ml, 2.80mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中反应, 得到标题产物 (420mg, 收率: 65%) , 为白色固体。GC/MS (EI, 立体异构体的混合物, 比例28:72) : 异构体1: m/z (%) : 327 (6) [M⁺] , 312 (9) , 268 (8) , 240 (100) , 185 (17) , 171 (4) , 159 (3) , 103 (3) , 59 (36) 。异构体2: m/z (%) : 327 (6) [M⁺] , 312 (8) , 268 (8) , 240 (100) , 185 (17) , 171 (4) , 159 (3) , 103 (3) , 59 (34) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.04-11.80 (m, 1H) , 7.66-7.12 (m, 5H) , 5.76-5.35 (m, 1H) , 4.35-2.73 (m, 6H) , 2.44-2.28 (m, 4H) , 1.76-1.26 (m, 8H) 。¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 171.3 (q) , 171.1 (q) , 170.7 (q) , 148.1 (q) , 146.8 (q) ,

146.6(q), 140.4(q), 140.1(q), 136.2(q), 135.2(q), 132.7(q), 129.7(t), 129.3(t), 124.6(t), 113.0(t), 112.7(t), 75.6(t), 75.4(t), 74.8(t), 56.8(s), 56.5(s), 55.8(s), 50.9(t), 47.3(t), 42.3(d), 40.8(d), 38.9(d), 28.6(d), 28.2(d), 26.0(d), 25.3(d), 21.2(s), 20.2(d), 18.1(s), 17.0(s) ppm。

[0805] 实施例59: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0806] 按照如实施例38中所述的类似方法, 使用2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (5-甲基噻吩-2-基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸, 得到标题产物, 为白色固体。MS (EI, 70eV): 349(3, [M]⁺), 247(16), 246(100), 219(13), 191(16), 84(13), 75(69), 56(16), 55(14), 47(17), 41(17)。

[0807] 实施例60: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0808] 按照如实施例38中所述的类似方法制备, 由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (4-(三氟甲基)苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为白色固体。MS (EI, 70eV): 397(4, [M]⁺), 382(2), 378(1), 322(8), 294(100), 239(46), 84(64), 82(16), 75(78), 56(18), 55(20), 47(17), 41(26), 28(28)。

[0809] 实施例61: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0810] 实施例61a: 2-((2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸苄酯: 在0℃向1-((苄基氧基)羰基)哌啶-2-甲酸(8.0g, 0.030mol)和2-氨基-1-(对甲苯基)乙-1-酮(5.00g, 0.033mol)在DMF(N,N-二甲基甲酰胺)(80ml)中的搅拌溶液中添加EDC·HCl(N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐)(8.6g, 0.045mol), HOBt(6.18g, 0.045mol)和N,N-二异丙基乙胺(16ml, 0.045mol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用水(300ml)稀释并用乙酸乙酯(100ml X 3)萃取。合并的有机层用水(100ml X 3)和盐水(150ml)洗涤。将其在Na₂SO₄下干燥并在减压下浓缩。粗产物通过快速柱色谱法纯化, 使用硅胶(230-400目), 使用EtOAc/石油醚(0-25%)作为洗脱剂, 得到2-((2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸苄酯(8.0g, 50%), 为黄色液体。LC-MS (ESI⁺): 395(100, [M+H]⁺)。

[0811] 实施例61b: 2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯: 向2-((2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸苄酯(7.5g, 0.019mol)的乙腈(140ml)溶液中加入POCl₃(3.5ml, 0.038mol), 并将反应混合物加热至80℃保持2h。在减压下蒸发反应混合物并通过添加碳酸氢钠水溶液将pH调节至8.0。水层用乙酸乙酯(100ml X 2)萃取, 合并的有机层用水(200ml)和盐水(100ml)洗涤。用硫酸钠干燥并减压蒸发。粗产物通过快速柱色谱法纯化, 使用硅胶(230-400目), 使用EtOAc/石油醚(0-25%)作为洗脱剂, 得到2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(4.5g, 63%), 为淡黄色液体。LC-MS (ESI⁺): 377(100, [M+H]⁺)。

[0812] 实施例61c: 2-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)噁唑: 向2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-甲酸苄酯(4.5g, 0.0119mol)在甲醇(90ml)中的搅拌溶液中加入10%Pd/C(0.45g, 10mol%)并在RT(室温)下搅拌16h。通过硅藻土塞过滤反应混合物, 用甲醇(40ml)洗涤。减压浓缩滤液, 用水(50ml)稀释并用乙酸乙酯(50ml X 3)萃取。合并的有机层用水(50ml X

3) 和盐水 (50ml) 洗涤。在 Na_2SO_4 下干燥并在减压下浓缩, 得到2-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基) 噁唑 (2.5g, 63%), 为液体。LC-MS (ESI+): 243 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 165.1, 150.6, 138.2, 130.0, 125.5, 124.3, 121.9, 54.3, 46.0, 30.3, 26.0, 24.0, 21.3ppm。

[0813] 实施例61d: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基) 噁唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮: 按照如实施例39中所述的一般方法制备, 由2-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基) 噁唑和2-(甲基硫基) 丙酸得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基) 噁唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮, 为白色固体。MS (EI, 70eV): 344 (3, $[\text{M}]^+$), 241 (100), 119 (27), 91 (32), 84 (40), 75 (76), 56 (21), 55 (39), 47 (20), 41 (37), 28 (36)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 7.64-7.50 (m, 3H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 5.91, 5.90, 5.64 (brs, 1H), 4.51-3.04 (m, 3H), 2.80-2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.90-1.42 (m, 5H), 1.40-1.32 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.8 (q), 161.8 (q), 151.3 (q), 138.4 (q), 130.0 (t), 125.2 (q), 124.2 (t), 122.2 (t), 47.3 (t), 43.1 (d), 37.9 (t), 28.8 (d), 27.6 (d), 25.4 (d), 21.3 (s), 20.1 (d), 17.8 (s), 11.9 (s)。

[0814] 实施例62: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮

[0815] 实施例62a: 2-(2-(4-甲基苯甲酰基) 肼-1-羰基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃向1-(叔丁氧基羰基) 哌啶-2-甲酸 (3.0g, 0.013mol) 和4-甲基苯并酰肼 (2.16g, 0.014mol) 在DMF (30ml) 中的搅拌溶液中加入EDC·HCl (3.7g, 0.0195mol), HOBt (2.60g, 0.0195mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (6.8ml, 0.039mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用水 (15ml) 稀释并用乙酸乙酯 (25ml X 3) 萃取。合并的有机层用水 (15ml X 3) 和盐水 (15ml) 洗涤。将其在 Na_2SO_4 下干燥并在减压下浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 使用8%甲醇的DCM (二氯甲烷) 溶液作为洗脱剂, 得到2-(2-(4-甲基苯甲酰基) 肼-1-羰基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为淡黄色胶状固体 (3.0g)。LC-MS (ESI-): 360 (100, $[\text{M}-\text{H}]^-$)。

[0816] 实施例62b: 2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃向2-(2-(4-甲基苯甲酰基) 肼-1-羰基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.5g, 0.017mol) 在MeCN (50ml) 中的搅拌溶液中加入TsCl (对甲苯磺酰氯) (3.56g, 0.0186mol) 和三乙胺 (7.1ml, 0.051mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用饱和 K_2CO_3 水溶液 (50ml) 淬灭。减压浓缩反应混合物, 用水 (30ml) 稀释并用乙酸乙酯 (50ml X 3) 萃取。合并的有机层用水 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。将其在 Na_2SO_4 下干燥并在减压下浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 使用20%乙酸乙酯的石油醚溶液作为洗脱液, 得到2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁基酯, 为黄色低熔点固体 (3.5g)。LC-MS (ESI+): 344 (57, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 288 (100), 244 (28)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 165.4, 165.1, 155.0, 142.2, 131.4, 130.4, 130.0, 129.7, 129.6, 127.8, 127.0, 126.8, 121.0, 80.5, 53.5, 47.6, 42.0, 41.3, 37.9, 28.3, 27.2, 24.8, 21.6, 19.8ppm。

[0817] 实施例62c: 2-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑: 类似于实施例38b制备, 由2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯得到2-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑, 为黄色油状物, 其未经进一步纯化即使用。

[0818] 实施例62d: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮: 类似于实施例39制备, 由2-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对-甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 哌啶-1-基) 丙-1-酮, 为白色固

体。MS (EI, 70eV) : 345 (3, [M]⁺•), 242 (36), 187 (27), 119 (43), 91 (37), 84 (100), 82 (25), 75 (73), 55 (32), 41 (29), 28 (27)。¹H NMR (400MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 7.86 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.05, 6.04, 5.82 (brs, J=47.1Hz, 1H), 4.54-2.98 (m, 3H), 2.85-2.22 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.95-1.44 (m, 5H), 1.41-1.32 (m, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.9 (q), 165.3 (q), 164.8 (q), 142.6 (q), 130.4 (t), 126.9 (t), 121.0 (q), 45.7 (t), 43.2 (d), 37.7 (t), 27.3 (d), 25.2 (d), 21.6 (s), 20.0 (d), 17.7 (s), 11.8 (s)。

[0819] 实施例63: 2-(甲基硫基)-1-(4-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)噻唑烷-3-基)丙-1-酮

[0820] 实施例63a: 3-(2-(甲基硫基)丙酰基)噻唑烷-4-甲酸: 在0℃向噻唑烷-4-甲酸 (2.010g, 15.09mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 和三乙胺 (2.314ml, 16.60mmol) 中的悬浮液中滴加 2-(甲基硫基)丙酰氯 (2.301g, 16.60mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将所得混合物倒在冰冷的1M HCl (100mL) 上, 用二氯甲烷 (2x 50mL) 萃取, 用1M HCl (50mL), 水 (50mL), 盐水 (50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥并减压浓缩, 得到3-(2-(甲基硫基)丙酰基)噻唑烷-4-甲酸 (2.83g, 15.09mmol, 80% 收率), 为无色油状物, 其无需进一步纯化即可使用。MS (ESI-) : 234.2 (100, [M-H]⁻)。

[0821] 实施例63b: 3-(2-(甲基硫基)丙酰基)噻唑烷-4-甲酸2-氧代-2-(对甲苯基)乙酯: 在室温用三乙胺 (1.844ml, 13.23mmol) 和2-溴-1-(对甲苯基)乙-1-酮 (2.82g, 13.23mmol) 处理粗3-(2-(甲基硫基)丙酰基)噻唑烷-4-甲酸 (2.83g, 12.03mmol) 在DMF (12ml) 中的溶液。将所得混合物搅拌过夜, 然后倒入水 (100mL) 中, 用EtOAc (2x 100mL) 萃取, 用1M HCl (50mL), 饱和NaHCO₃水溶液 (50mL), 水 (50mL), 盐水 (50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥并减压浓缩, 得到3-(2-(甲基硫基)丙酰基)噻唑烷-4-甲酸2-氧代-2-(对甲苯基)乙酯 (4.4g, 12mmol, quant.), 为黄色油状物, 得到。MS (EI, 70eV) : 367 (1, [M]⁺•), 264 (21), 234 (37), 119 (47), 91 (30), 75 (100)。

[0822] 实施例63c: 2-(甲基硫基)-1-(4-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)噻唑烷-3-基)丙-1-酮: 向3-(2-(甲基硫基)丙酰基)噻唑烷-4-甲酸2-氧代-2-(对甲苯基)乙酯 (4.42g, 12.03mmol) 在甲苯 (60ml) 中的溶液中加入乙酸 (0.826ml, 14.44mmol) 和乙酸铵 (20.40g, 265mmol)。将混合物缓慢加热至回流并在回流下搅拌20h。将所得混合物倒在水上, 用EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并减压浓缩。将所得粗物质通过硅胶快速柱色谱纯化, 用EtOAc/庚烷梯度洗脱, 得到2-(甲基硫基)-1-(4-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)噻唑烷-3-基)丙-1-酮 (2.45g, 7.05mmol, 59% 收率), 为淡黄色油状物。MS (EI, 70eV) : 347 (11, [M]⁺•), 332 (4), 301 (14), 244 (59), 217 (33), 185 (100), 184 (94), 103 (17), 91 (15), 75 (59), 28 (23)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 10.33, 10.03, 9.87 (brs, 1H), 7.51 (d, J=112.3Hz, 2H), 7.19 (d, J=9.2Hz, 3H), 5.92, 5.69, 5.59 (brs, 1H), 5.14-4.40 (m, 2H), 3.79-3.16 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.60-1.32 (m, 3H)。

[0823] 实施例64: 2-(甲基硫基)-1-((S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0824] 实施例64a: (S)-2-((2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 将(S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸 (3.8g, 16.57mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液

冷却至5℃。加入HOBt (3.05g, 19.89mmol) 和EDC.HCl (3.81g, 19.89mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌30min。添加2-氨基-1-(对甲苯基)乙-1-酮盐酸盐 (3.08g, 16.57mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (2.89mL, 16.57mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将红色反应混合物倒入冰冷的1M HCl (100mL) 溶液中, 用CH₂Cl₂ (50mL) 萃取两次, 用水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥并减压浓缩。粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc/庚烷梯度洗脱, 得到(S)-2-((2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.1g, 11.37mmol, 69% 收率), 为黄色液体。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ=8.07 (br s, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.45-4.77 (m, 3H), 3.85 (br d, J=12.7Hz, 1H), 2.91-3.24 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.55 (range, 3H), 1.40 (br s, 9H), 1.19-1.35ppm (m, 2H)。MS (EI, 70eV): 360 (1, [M]+•), 287 (2), 259 (2), 184 (23), 128 (100), 84 (81), 57 (39)。

[0825] 实施例64b: (S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 将(S)-2-((2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4g, 11.10mmol), 乙酸铵 (18.82g, 244mmol), 乙酸 (0.762mL, 13.32mmol) 和甲苯 (50mL) 加热至回流并搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度。并倒入冰水 (50mL) 中。有机层用水 (2x 50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥并减压浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷中的EtOAc梯度洗脱, 得到(S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.03g, 3.02mmol, 27% 收率), 为白色固体。MS (EI, 70eV): 341 (4, [M]+•), 285 (12), 268 (4), 240 (23), 185 (85), 91 (6), 57 (100)。

[0826] 实施例64c: (S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶: 以与实施例38b相同的方式制备, 由(S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯得到(S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶, 为橙色固体, 其未经进一步纯化用于下一步。

[0827] 实施例64d: 2-(甲基硫基)-1-((S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮: 以与实施例36相同的方式制备, 由(S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶 (0.40g, 1.66mmol) 和外消旋的2-(甲基硫基)丙酸 (0.20g, 1.66mmol) 得到2-(甲基硫基)-1-((S)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 (0.150g, 0.44mmol, 26% 收率), 为灰白色固体。MS (EI, 70eV): 343 (4, [M]+•), 241 (17), 240 (100), 213 (17), 185 (21), 184 (11), 132 (11), 130 (11), 117 (17), 75 (49), 41 (13)。¹H NMR (400MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ12.07, 12.02, 11.99, 11.95 (brs, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 2H), 7.58-7.40 (m, 1H), 7.29-7.07 (m, 2H), 5.79-5.40 (brs, 1H), 4.49-2.97 (m, 3H), 2.78-2.35 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.20-1.96 (m, 3H), 1.95-1.42 (m, 5H), 1.42-1.32 (m, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.2 (q), 170.0 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 146.7 (q), 140.3 (q), 135.3 (q), 135.2 (q), 135.1 (q), 132.7 (q), 132.6 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.8 (t), 124.7 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.6 (t), 112.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.1 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.8 (d), 28.6 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s), 11.6 (s)。

[0828] 实施例65: 2-(甲基磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0829] 将2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 (30mg, 0.087mmol) 用水 (0.5ml) 和乙酸 (0.5ml) 处理, 最后用35%过氧化氢水溶液 (0.153ml, 1.747mmol) 处理, 并将混合物在室温 (r.t.) 下搅拌过夜。混合物用EtOAc (20mL) 萃取, 用水

(10mL), 盐水(10mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥并减压浓缩。粗品通过硅胶柱色谱纯化, 用EtOAc/庚烷梯度洗脱, 得到2-(甲基磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(25mg, 0.067mmol, 76%收率), 为淡黄色泡沫状物。HRMS (ESI+): 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.1689; 实测值: 376.1696。

[0830] 实施例66: 2-(甲基亚磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0831] 在制备2-(甲基磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(实施例65)中作为副产物获得。通过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷中的EtOAc梯度洗脱, 得到2-(甲基磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(4mg, 0.011mmol, 13%收率), 为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.1740; 实测值: 360.1746。

[0832] 实施例67: (S)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0833] 实施例67a: (S)-2-(甲基硫基)丙酸: 在10℃将(S)-2-巯基丙酸(5.0g, 47mmol)滴加到氢氧化钠(3.8g, 94mmol)的水(12mL)溶液中。历时30分钟滴加碘甲烷(10.0g, 71mmol)。将混合物在室温搅拌4h。将混合物倒入2N HCl溶液中, 加入MTBE(50mL), 分离有机相并除去溶剂, 得到(S)-2-(甲基硫基)丙酸(4.8g, 收率: 85%), 为淡黄色油状物。GC/MS (EI): m/z (%): 120(59) $[\text{M}^+]$, 105(1), 91(1), 87(1), 75(100), 59(15), 55(6)。

[0834] 实施例67b: (R)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶: 以与实施例64相同的方式制备, 但从(R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸开始并在最后步骤中使用(S)-2-(甲基硫基)丙酸, 得到(S)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为灰白色固体。MS (EI, 70eV): 343(2, $[\text{M}]^+ \cdot$), 241(16), 240(93), 213(16), 185(19), 75(100), 57(14), 56(24), 55(23), 47(24), 41(28)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 旋转异构体和互变异构体的混合物) δ 11.95(brs, 1H), 7.63(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.42(m, 1H), 7.28-7.06(m, 2H), 5.64(brs, 1H), 4.55-3.38(m, 3H), 2.80-2.32(m, 5H), 2.32-2.25(m, 3H), 2.22-1.96(m, 3H), 1.96-1.40(m, 5H), 1.39-1.31(m, 3H) ppm。

[0835] 实施例68: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0836] 实施例68a: (E)-2-((羟基亚氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃向2-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.0g, 0.0187mol)在甲醇-水(1:1, 80ml)中的搅拌溶液中加入碳酸钠(1.19g, 0.01122mol)和羟胺盐酸盐(1.55g, 0.0213mol)。将其在0℃搅拌30分钟, 然后在室温搅拌过夜。将其减压浓缩至其体积的一半并用乙酸乙酯(50mL X 2)萃取, 将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤, 在 Na_2SO_4 下干燥并减压浓缩, 得到(E)-2-((羟基亚氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为无色油状物。粗产物(4.27g)不经纯化用于下一步骤。

[0837] 实施例68b: (Z)-2-(氯(羟基亚氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在室温向(E)-2-((羟基亚氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.25g, 16.17mmol)在DMF(45ml)中的溶液中分批加入N-氯代琥珀酰亚胺(2.73g, 17.8mmol)。将反应混合物在40℃搅拌1h。将其冷却至室温, 用乙酸乙酯(150ml)稀释, 用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到(Z)-2-(氯(羟基亚氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为胶状固体(6.4g), 将其未经纯化用于下一步。

[0838] 实施例68c: 2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在0℃向(Z)-2-(氯(羟基亚氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.4g, 24.35mmol)在DCM(102ml)中的搅拌溶液中滴加4(7.54ml, 64.13mmol)和三乙胺(4.2ml, 30.11mmol)。30分钟后升温至室温并在室温搅拌3天。浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯(200ml)稀释并用水(30ml X 2)洗涤。用盐水(50ml)洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化, 使用石油醚中的20%乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到3.5g 2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为白色固体。LC-MS (ESI+): 343 (16, [M+H]⁺), 243 (100)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 205.2, 169.9, 164.5, 154.6, 140.4, 129.7, 125.6, 124.9, 98.3, 79.1, 48.6, 40.6, 27.7, 27.6, 25.1, 20.5, 19.7ppm。

[0839] 实施例68d: 3-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)异噁唑: 以与实施例38b类似的方式制备, 使用2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 得到3-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)异噁唑, 为黄色油状物, 其未经进一步纯化用于下一步。

[0840] 实施例68e: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮: 类似于实施例36制备, 使用3-(哌啶-2-基)-5-(对甲苯基)异噁唑和2-(甲基硫基)丙酸, 得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为黄色液体。MS (EI, 70eV): 344 (3, [M]⁺), 179 (22), 119 (100), 91 (36), 84 (56), 82 (19), 75 (75), 56 (20), 55 (33), 41 (30), 28 (25)。¹H NMR (400MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 7.85-7.66 (m, 2H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.00-6.54 (m, 1H), 5.87-5.55 (m, 1H), 4.13-2.86 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.00 (m, 4H), 1.85-1.42 (m, 5H), 1.37 (d, J=5.3Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (101MHz, DMSO, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 170.8 (q), 170.4 (q), 169.9 (q), 164.4 (q), 164.3 (q), 140.7 (q), 130.2 (t), 126.0 (t), 124.6 (q), 99.4 (t), 46.3 (t), 42.8 (d), 37.7 (t), 27.8 (d), 25.5 (d), 21.4 (s), 21.2 (s), 20.0 (d), 17.8 (s), 11.8 (s) ppm。

[0841] 实施例69: (R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0842] 实施例69a: (R)-2-(甲基硫基)丙酸: 如实施例67a所述制备, 由(R)-2-巯基丙酸得到(R)-2-(甲基硫基)丙酸, 为无色油状物。GC/MS (EI): m/z (%): 120 (62) [M⁺]。

[0843] 实施例69b: (R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮: 以与实施例64相同的方式制备, 但从(R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸开始并在最后步骤中使用(R)-2-(甲基硫基)丙酸, 得到(R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为灰白色固体。MS (EI, 70eV): 343 (4, [M]⁺), 241 (17), 240 (100), 213 (17), 185 (21), 184 (11), 132 (11), 130 (11), 117 (17), 75 (49), 41 (13)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 旋转异构体和互变异构体的混合物) δ 11.98, 11.75 (brs, 1H), 7.64 (d, J=6.5Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.0Hz, 2H), 5.77-5.39 (m, 1H), 4.66-3.04 (m, 3H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.77-1.41 (m, 5H), 1.40-1.33 (m, 3H) ppm。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆, 旋转异构体和互变异构体的混合物) δ 170.2 (q), 146.9 (q), 140.3 (q), 135.2 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.7 (t), 49.7 (t), 47.2 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.7 (d), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.8 (d), 28.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 22.5 (d), 21.2 (s), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.0 (s), 17.8 (s), 17.1 (s), 11.9 (s), 11.6 (s) ppm。

[0844] 实施例70:2-巯基-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0845] 实施例70a:1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(三苯甲基硫基)丙-1-酮:以与实施例36相同的方式制备,使用2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶和2-(三苯甲基硫基)丙酸,得到1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(三苯甲基硫基)丙-1-酮,为白色固体。MS(EI,70eV):328(4),268(2),243(92),240(36),165(100),78(40)。

[0846] 实施例70b:2-巯基-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮:在5℃将1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(三苯甲基硫基)丙-1-酮(0.43g,0.752mmol)和三乙基硅烷(0.024mL,0.150mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液用三氟乙酸(0.579mL,7.52mmol)处理。将反应混合物在环境温度搅拌2h,然后倒入冰冷的1M NaOH(20mL)中,用二氯甲烷(50mL)萃取,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。粗品通过硅胶快速柱色谱法纯化,用庚烷和80%EtOAc,10%己烷,9%EtOH和1%Et₃N的混合物梯度洗脱,得到2-巯基-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(0.210g,0.637mmol,85%收率),为白色固体。MS(EI,70eV):329(3,[M]⁺),296(1),268(6),240(83),61(100)。

[0847] 实施例71:2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-苯基咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮

[0848] 类似于实施例36制备,由(R)-5-苯基-2-(吡咯烷-2-基)-1H-咪唑二盐酸盐和2-(甲基硫基)丙酸并使用两个额外摩尔当量的N,N-二异丙基乙胺,得到2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-苯基咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮,为橙色固体。MS(EI,70eV):315(3,[M]⁺),300(5),269(4),240(4),212(36),172(19),77(13),75(100),47(32)。

[0849] 实施例72:2-氨基-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0850] 实施例72a:(1-氧代-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯:类似于实施例36制备,由2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶和(叔丁氧羰基)丙氨酸得到(1-氧代-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体,其未经进一步纯化用于下一步。

[0851] 实施例72b:2-氨基-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮:在室温下将(1-氧代-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.20g,0.49mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液用三氟乙酸(0.44g,3.88mmol,8当量)处理。将所得混合物搅拌3h,然后倒入冰水(20mL)中,用2M NaOH(20mL)处理,用二氯甲烷(2x30mL)萃取,用MgSO₄干燥并减压浓缩,得到2-氨基-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(0.125g,0.400mmol,83%收率),为白色固体。MS(EI,70eV):312(3,[M]⁺),240(41),44(100)。

[0852] 实施例73:2,5-二氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈

[0853] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-氰基-2,5-二氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸,得到2,5-二氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)咪唑-4-基)苄腈,为黄色薄膜状物。HRMS(ESI⁺):计算值C₁₉H₂₀F₂N₄OS[M+H]⁺:391.1399;实测值:391.1395。

[0854] 实施例74:(2-(4-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)(1,2,3-噻二唑-5-基)甲酮

[0855] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和1,2,3-噻二唑-5-甲酸得到

(2-(4-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)(1,2,3-噻二唑-5-基)甲酮,为淡黄色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{17}H_{17}N_5OS[M+H]^+$:340.1227;实测值:340.1223。

[0856] 实施例75:2-(呋喃-3-基)-1-(2-(4-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0857] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和3-呋喃乙酸得到2-(呋喃-3-基)-1-(2-(4-苯基咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,为淡黄色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{21}N_3O_2[M+H]^+$:336.1707;实测值:336.1699。

[0858] 实施例76:(四氢呋喃-3-基)(2-(4-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0859] 类似于实施例36制备,由2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶和四氢呋喃-3-甲酸得到(四氢呋喃-3-基)(2-(4-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为淡黄色油状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{25}N_3O_2[M+H]^+$:340.2020;实测值:340.2013。

[0860] 实施例77:3,3-二氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0861] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和3,3-二氟丁酸,得到3,3-二氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁烷-1-酮,为白色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{21}F_2N_3O[M+H]^+$:334.1725;实测值:334.1720。

[0862] 实施例78:环丁基(2-(5-(3-氟苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0863] 按照与实施例38中所述类似的方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(3-氟苯基)硼酸和环丁烷甲酸得到环丁基(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{22}FN_3O[M+H]^+$:328.1820;实测值:328.1814。

[0864] 实施例79:1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0865] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(3-氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{22}FN_3OS[M+H]^+$:348.1540;实测值:348.1532。

[0866] 实施例80:3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0867] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和3-甲基丁酸得到3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,为白色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{25}N_3O[M+H]^+$:312.2070;实测值:312.2064。

[0868] 实施例81:3-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈

[0869] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(3-氰基苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供3-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苄腈,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{22}N_4OS[M+H]^+$:355.1587;实测值:355.1581。

[0870] 实施例82:4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈

[0871] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-氰基苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苄腈,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{22}N_4OS[M+H]^+$:355.1587;实测值:355.1581。

[0872] 实施例83:2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0873] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和2-(甲基磺酰基)乙酸得到2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,为淡黄色油状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{17}H_{21}N_3O_3S[M+H]^+$:348.1376;实测值:348.1370。

[0874] 实施例84:2-环丙基-2-乙氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0875] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和2-环戊基-2-乙氧基乙酸得到2-环戊基-2-乙氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮,为淡黄色油状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{23}H_{31}N_3O_2[M+H]^+$:382.2489;实测值:382.2481。

[0876] 实施例85:2-甲基-3-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0877] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和2-甲基-3-(甲基硫基)丙酸得到2-甲基-3-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为黄色油状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{19}H_{25}N_3OS[M+H]^+$:344.1791;实测值:344.1786。

[0878] 实施例86:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0879] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,3-噻吩基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{16}H_{21}N_3OS_2[M+H]^+$:336.1199;实测值:336.1192。

[0880] 实施例87:1-(2-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0881] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-氟苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{18}H_{22}FN_3OS[M+H]^+$:348.1540;实测值:348.1533。

[0882] 实施例88:2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0883] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和2-(甲基磺酰基)丙酸得到2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为白色蜡状固体。HRMS (ESI+):计算值 $C_{18}H_{23}N_3O_3S[M+H]^+$:362.1533;实测值:362.1524。

[0884] 实施例89:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0885] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,邻甲苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为无色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{19}H_{25}N_3OS[M+H]^+$:344.1791;实测值:344.1786。

[0886] 实施例90:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0887] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁

酯,4-吡啶基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{17}H_{22}N_4OS[M+H]^+$: 331.1587; 实测值: 331.1582。

[0888] 实施例91: 1-(2-(4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0889] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-氯苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{22}ClN_3OS[M+H]^+$: 364.1245; 实测值: 364.1238。

[0890] 实施例92: 1-(2-(4-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0891] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-乙基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{27}N_3OS[M+H]^+$: 358.1948; 实测值: 358.1942。

[0892] 实施例93: 1-(2-(4-(4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0893] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-羟基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{23}N_3O_2S[M+H]^+$: 346.1584; 实测值: 346.1578。

[0894] 实施例94: 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0895] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,间甲苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{25}N_3OS[M+H]^+$: 344.1791; 实测值: 344.1786。

[0896] 实施例95: 1-(2-(4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0897] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-氟苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{22}FN_3OS[M+H]^+$: 348.1540; 实测值: 348.1535。

[0898] 实施例96: 2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0899] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶和异丁酸得到2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为白色固体。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{23}N_3O[M+H]^+$: 298.1914; 实测值: 298.191。

[0900] 实施例97: 2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0901] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶2-甲氧基丙酸得到2-甲氧基-

1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为白色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{23}N_3O_2[M+H]^+$:314.1863;实测值:314.1859。

[0902] 实施例98:3,3,4,4,4-五氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0903] 类似于实施例36制备,由2-(5-苯基咪唑-2-基)哌啶3,3,4,4,4-五氟丁酸得到3,3,4,4,4-五氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{18}F_5N_3O[M+H]^+$:388.1443;实测值:388.1439。

[0904] 实施例99:N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)甲磺酰胺

[0905] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-(甲基磺酰氨基)苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)甲磺酰胺,为淡黄色蜡状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{26}N_4O_3S_2[M+H]^+$:423.1519;实测值:423.1515。

[0906] 实施例100:1-(2-(4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0907] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-甲氧基-2-甲基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{27}N_3O_2S[M+H]^+$:374.1897;实测值:374.1894。

[0908] 实施例101:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0909] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(5-甲基呋喃-3-基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{17}H_{23}N_3OS_2[M+H]^+$:350.1355;实测值:350.1352。

[0910] 实施例102:1-(2-(4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0911] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,5-甲基吡啶-3-硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{24}N_4OS[M+H]^+$:345.1744;实测值:345.1743。

[0912] 实施例103:1-(2-(4-(2-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0913] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-羟基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{23}N_3O_2S[M+H]^+$:346.1584;实测值:346.1584。

[0914] 实施例104:1-(2-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0915] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁

酯,3,5-二氟苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{21}F_2N_3OS[M+H]^+$:366.1446;实测值:366.1446。

[0916] 实施例105:1-(2-(4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0917] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,6-甲基吡啶-3-硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{24}N_4OS[M+H]^+$:345.1744;实测值:345.1744。

[0918] 实施例106:1-(2-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0919] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,5-甲基-2-呋喃硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{17}H_{23}N_3O_2S[M+H]^+$:334.1584;实测值:334.1583。

[0920] 实施例107:1-(2-(4-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0921] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{24}F_3N_3OS[M+H]^+$:412.1665;实测值:412.1665。

[0922] 实施例108:1-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0923] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-甲氧基嘧啶-5-硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{17}H_{23}N_5O_2S[M+H]^+$:362.1645;实测值:362.1642。

[0924] 实施例109:1-(2-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0925] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并噻吩和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{23}N_3OS_2[M+H]^+$:386.1355;实测值:386.1353。

[0926] 实施例110:1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0927] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O_2S[M+H]^+$:372.1740;实测值:372.1737。

[0928] 实施例111:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-乙烯基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0929] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-乙烯基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-乙烯基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为白色蜡状物。HRMS (ESI⁺):计算值C₂₀H₂₅N₃OS[M+H]⁺:356.1791;实测值:356.1788。

[0930] 实施例112:1-(2-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0931] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,3-(N,N-二甲氨基甲基)苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值C₂₁H₃₀N₄OS[M+H]⁺:387.2213;实测值:387.2208。

[0932] 实施例113:1-(2-(4-(4-异丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0933] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-异丙基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-异丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值C₂₁H₂₉N₃OS[M+H]⁺:372.2104;实测值:372.2101。

[0934] 实施例114:1-(2-(4-(4-环丙基-2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0935] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-环丙基-2-氟苯基硼酸频哪醇酯和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-环丙基-2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值C₂₁H₂₆FN₃OS[M+H]⁺:388.1853;实测值:388.1847。

[0936] 实施例115:1-(2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0937] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-氟-4-甲氧基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值C₁₉H₂₄FN₃O₂S[M+H]⁺:378.1646;实测值:378.1642。

[0938] 实施例116:1-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0939] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-(甲基磺酰基)苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,无色蜡状物。HRMS (ESI⁺):计算值C₁₉H₂₅N₃O₃S₂[M+H]⁺:408.1410;实测值:408.1406。

[0940] 实施例117:1-(2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0941] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁

酯,3,5-二甲基异噁唑-4-基-4-硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色油状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{17}H_{24}N_4O_2S[M+H]^+$:349.1693;实测值:349.1689。

[0942] 实施例118:1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0943] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基硼烷二醇和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{25}N_3O_2S[M+H]^+$:372.1740;实测值:372.1736。

[0944] 实施例119:1-(2-(4-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0945] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为灰白色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{17}H_{23}N_3O_2S[M+H]^+$:334.1584;实测值:334.1580。

[0946] 实施例120:1-(2-(4-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0947] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,二甲基({[5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-基]甲基})胺和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{28}N_4OS_2[M+H]^+$:393.1777;实测值:393.1772。

[0948] 实施例121:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0949] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色油状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{17}H_{20}F_3N_3OS_2[M+H]^+$:404.1073;实测值:404.1070。

[0950] 实施例122:1-(2-(4-(4-甲基-6-(甲基硫基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0951] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-甲基-2-(甲基硫基)-5-吡啶基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-甲基-6-(甲基硫基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{26}N_4OS_2[M+H]^+$:391.1621;实测值:391.1616。

[0952] 实施例123:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0953] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-丙基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{21}H_{29}N_3OS[M+H]^+$:

372.2104;实测值:372.2101。

[0954] 实施例124:1-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0955] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,[4-(2-甲氧基乙基)苯基]硼烷二醇和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{21}H_{29}N_3O_2S$ [M+H]⁺:388.2053;实测值:388.2047。

[0956] 实施例125:1-(2-(4-(4-(二氟甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0957] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,[4-(二氟甲基)噻吩-3-基]硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-(二氟甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{17}H_{21}F_2N_3OS_2$ [M+H]⁺:386.1167;实测值:386.1162。

[0958] 实施例126:1-(2-(4-(4-环丁基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0959] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-环丁基苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-环丁基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色蜡状物HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{22}H_{29}N_3OS$ [M+H]⁺:384.2104;实测值:384.2100。

[0960] 实施例127:1-(2-(4-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0961] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,3-氯-4-甲基苯基硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{24}ClN_3OS$ [M+H]⁺:378.1401;实测值:378.1397。

[0962] 实施例128:1-(2-(4-(4-((1,1-二氧硫代吗啉代)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[0963] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-[[4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基]硫代吗啉-1,1-二酮和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-((1,1-二氧硫代吗啉代)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{23}H_{32}N_4O_3S_2$ [M+H]⁺:477.1989;实测值:477.1990。

[0964] 实施例129:2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0965] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-环丙基丙酸提供2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为灰白色蜡状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺:324.2071;实测值:324.2071。

[0966] 实施例130:环丙基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0967] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和环丙烷甲酸提供环丙基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为灰白色蜡状物。HRMS

(ESI+): 计算值 $C_{18}H_{21}N_3O[M+H]^+$: 296.1758; 实测值: 296.1759。

[0968] 实施例131: (2R)-2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0969] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和二甲基-D-丙氨酸提供(2R)-2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为淡黄色胶状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{26}N_4O[M+H]^+$: 327.2180; 实测值: 327.2180。

[0970] 实施例132: 3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0971] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和3-甲基丁-2-烯酸提供3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮, 为淡黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O[M+H]^+$: 310.1914; 实测值: 310.1916。

[0972] 实施例133: 环丙基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0973] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和环戊烷甲酸提供环戊基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮, 为淡黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O[M+H]^+$: 324.2071; 实测值: 324.2071。

[0974] 实施例134: 2-(呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0975] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-(呋喃-2-基)丙酸提供2-(呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为淡黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{21}H_{23}N_3O_2[M+H]^+$: 350.1863; 实测值: 350.1861。

[0976] 实施例135: 2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

[0977] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-乙基丁-2-烯酸提供2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮, 为淡黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O[M+H]^+$: 324.2071; 实测值: 324.2070。

[0978] 实施例136: 2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0979] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-甲氧基丁酸提供2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮, 为无色蜡状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{25}N_3O_2[M+H]^+$: 328.2020; 实测值: 328.2019。

[0980] 实施例137: 2-环丙基-2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0981] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-环丙基-2-甲氧基乙酸提供2-环丙基-2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮, 为无色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O_2[M+H]^+$: 340.2020; 实测值: 340.2020。

[0982] 实施例138: 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0983] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和丁酸提供1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮, 为淡黄色油状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{23}N_3O[M+H]^+$: 298.1914; 实测值: 298.1914。

[0984] 实施例139: (5-甲基四氢呋喃-3-基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0985] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和5-甲基四氢呋喃-3-甲酸提供(5-甲基四氢呋喃-3-基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-

基) 甲酮, 为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺: 340.2020; 实测值: 340.2019。

[0986] 实施例140: 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0987] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和丙酸提供1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为白色固体。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{17}H_{21}N_3O$ [M+H]⁺: 284.1758; 实测值: 284.1757。

[0988] 实施例141: 3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0989] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和3,3,3-三氟-2-甲基丙酸提供3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{18}H_{20}F_3N_3O$ [M+H]⁺: 352.1631; 实测值: 352.1630。

[0990] 实施例142: 4,4,4-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[0991] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和4,4,4-三氟-2-甲基丁酸提供4,4,4-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮, 为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{19}H_{22}F_3N_3O$ [M+H]⁺: 366.1788; 实测值: 366.1787。

[0992] 实施例143: (2,2-二甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[0993] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2,2-二甲基环丙烷-1-甲酸提供(2,2-二甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮, 为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺: 324.2071; 实测值: 324.2070。

[0994] 实施例144: 顺式-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羰基)环丙烷-1-甲腈

[0995] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和顺式-2-氰基环丙烷-1-甲酸提供顺式-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羰基)环丙烷-1-甲腈, 为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{19}H_{20}N_4O$ [M+H]⁺: 321.1710; 实测值: 321.1709。

[0996] 实施例145: 2,3-二甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[0997] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2,3-二甲氧基丙酸提供2,3-二甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮, 为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{19}H_{25}N_3O_3$ [M+H]⁺: 344.1969; 实测值: 344.1968。

[0998] 实施例146: 1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)己-3,5-二烯-1-酮

[0999] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和3,5-己二烯酸提供1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)己-3,5-二烯-1-酮, 为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+) : 计算值 $C_{20}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺: 322.1914; 实测值: 322.1913。

[1000] 实施例147: 2-(5-甲基呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1001] 按照如实施例36中所述的类似方法制备, 由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-

(5-甲基咪唑-2-基)丙酸提供2-(5-甲基咪唑-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{22}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺: 364.2020; 实测值: 364.2017。

[1002] 实施例148: (反式-2-甲氧基环丙基) (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[1003] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和反式-2-甲氧基环丙烷-1-甲酸提供(反式-2-甲氧基环丙基) (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为黄色蜡状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O_2$ [M+H]⁺: 326.1863; 实测值: 326.1862。

[1004] 实施例149: (2-乙氧基环丙基) (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[1005] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-乙氧基环丙烷-1-甲酸提供(2-乙氧基环丙基) (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺: 340.2020; 实测值: 340.2020。

[1006] 实施例150: 二环[1.1.1]戊烷-1-基 (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[1007] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸提供二环[1.1.1]戊烷-1-基 (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为白色固体。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{20}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺: 322.1914; 实测值: 322.1914。

[1008] 实施例151: (2-甲基环丙基) (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[1009] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-甲基环丙烷-1-甲酸提供(2-甲基环丙基) (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮,为白色固体。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺: 310.1914; 实测值: 310.1913。

[1010] 实施例152: (2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基) (硫杂环丁烷-3-基)甲酮

[1011] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和硫杂环丁烷-3-甲酸提供(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基) (硫杂环丁烷-3-基)甲酮,为淡黄色固体。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{21}N_3OS$ [M+H]⁺: 328.1478; 实测值: 328.1478。

[1012] 实施例153: 2-环丁基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1013] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-环丁基丙酸提供2-环丁基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{21}H_{27}N_3O$ [M+H]⁺: 338.2227; 实测值: 338.2226。

[1014] 实施例154: 2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1015] 按照如实施例36中所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和2-环丙基乙酸提供2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺: 310.1914; 实测值: 310.1914。

[1016] 实施例155: 1-(2-(4-(5-(甲氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1017] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-(5-(甲氧基甲基)噻吩-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(5-(甲氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+): 计算值 $C_{18}H_{25}N_3O_2S_2$ [M+H]⁺: 380.1461; 实测值: 380.1461。

[1018] 实施例156:1-(2-(4-(3-(甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1019] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3-(甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{19}H_{26}N_4OS[M+H]^+$:359.1900;实测值:359.1900。

[1020] 实施例157:1-(2-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1021] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为黄色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{18}H_{24}N_4O_2S[M+H]^+$:361.1693;实测值:361.1692。

[1022] 实施例158:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1023] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)吗啉和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-(吗啉甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{23}H_{32}N_4O_2S[M+H]^+$:429.2319;实测值:429.2321。

[1024] 实施例159:1-(2-(4-(4-(1-羟基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1025] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)乙-1-醇和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-(1-羟基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色蜡状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{20}H_{27}N_3O_2S[M+H]^+$:374.1897;实测值:374.1899。

[1026] 实施例160:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1027] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4,4,5,5-四甲基-2-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2S[M+H]^+$:388.1301;实测值:388.1300。

[1028] 实施例161:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1029] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为黄色油状物。HRMS (ESI+):计算值 $C_{16}H_{20}F_3N_5OS[M+H]^+$:388.1414;实测值:388.1413。

[1030] 实施例162:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(喹喔啉-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)

丙-1-酮

[1031] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹啉和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(喹啉-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为黄色固体。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{23}N_5OS[M+H]^+$:382.1696;实测值:382.1696。

[1032] 实施例163:2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1033] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶和2-(甲基硫基)丙酸提供2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{16}H_{21}N_5OS[M+H]^+$:332.1540;实测值:332.1540。

[1034] 实施例164:1-(2-(4-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1035] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{26}FN_3O_2S[M+H]^+$:392.1803;实测值:392.1803。

[1036] 实施例165:1-(2-(4-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1037] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{19}H_{22}F_3N_3O_2S[M+H]^+$:414.1458;实测值:414.1460。

[1038] 实施例166:N-(2-羟基乙基)-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯磺酰胺

[1039] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,(4-(N-(2-羟基乙基)氨磺酰基)苯基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供N-(2-羟基乙基)-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯磺酰胺,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{20}H_{28}N_4O_4S_2[M+H]^+$:453.1625;实测值:453.1625。

[1040] 实施例167:1-(2-(4-(2-环丙基噁唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1041] 按照如实施例38中所述的类似方法制备,由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噁唑和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2-环丙基噁唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮,为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺):计算值 $C_{18}H_{24}N_4O_2S[M+H]^+$:361.1693;实测值:361.1692。

[1042] 实施例168:1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-4-烯-1-酮

[1043] 按照如实施例36所述的类似方法制备,由2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶和4-戊烯酸提供1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-4-烯-1-酮,为淡黄色固体。HRMS

(ESI⁺): 计算值 $C_{19}H_{23}N_3O[M+H]^+$: 310.1914; 实测值: 310.1914。

[1044] 实施例169: 1-(2-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1045] 按照如实施例38中所述的类似方法会被, 由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)硼酸和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮, 为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺): 计算值 $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3S[M+H]^+$: 410.1345; 实测值: 410.1346。

[1046] 实施例170: 1-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1047] 按照如实施例38中所述的类似方法制备, 由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和2-(甲基硫基)丙酸提供1-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮, 为淡黄色薄膜状物。HRMS (ESI⁺): 计算值 $C_{16}H_{23}N_5O[M+H]^+$: 334.1696; 实测值: 334.1696。

[1048] 实施例171: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1049] 实施例171a: 2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在100mL圆底烧瓶中加入丁醇(350mL)中的2-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(19.6g, 93.0mmol)和4-甲基苯甲酰肼(7.0g, 46.6mmol)。添加碳酸钾(3.2g, 5.0mmol)。将反应加热至回流过夜。除去溶剂并溶解在二氯甲烷中, 加入1N HCl直至pH=6, 水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层用MgSO₄干燥。粗品经硅胶柱色谱法纯化, 得到2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.5g, 收率: 47%), 为白色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 342 (1) [M⁺], 281 (1), 242 (6), 226 (3), 186 (100), 173 (10), 91 (6)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 14.17, 13.84 (brs, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.54-5.34 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.14-2.90 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 4H), 1.97-1.30 (m, 14H)。¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 170.6 (q), 163.6 (q), 161.5 (q), 157.1 (q), 155.3 (q), 155.0 (q), 140.1 (q), 138.5 (q), 129.9 (t), 129.4 (t), 129.3 (q), 126.4 (t), 126.2 (t), 125.2 (q), 79.5 (q), 78.9 (q), 50.2 (t), 48.7 (t), 41.2 (d), 28.5 (d), 28.4 (s), 25.3 (d), 25.1 (d), 21.3 (s), 21.1 (s), 19.8 (d) ppm。

[1050] 实施例171b: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮: a) 在5℃向2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 1.46mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1330mg, 11.60mmol), 并将混合物在室温下搅拌6h。将溶液冷却至5℃后, 加入稀NaHCO₃溶液, 用乙酸乙酯(50mL*3)萃取, 浓缩有机相, 得到2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶, 为黄色固体。

[1051] b) 在0~5℃向2-(甲基硫基)丙酸(200mg, 1.73mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入HOBt(220mg, 1.44mmol)和3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(220mg, 1.44mmol), 并将混合物在室温下搅拌0.5h。然后加入2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶(350mg, 1.44mmol)和DIPEA(0.50mL, 2.89mmol), 并将混合物在室温搅拌

16h。过滤混合物,除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化(己烷:MTBE=3:1),得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(400mg,收率:80%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):344(3) [M⁺], 329(6), 298(46), 269(36), 241(100), 226(14), 186(79)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ14.24-13.80(m, 1H), 7.91-7.80(m, 2H), 7.32-7.27(m, 2H), 5.88-5.32(m, 1H), 4.51-2.92(m, 3H), 2.63-2.28(m, 4H), 2.09-2.01(m, 3H), 1.91-1.33(m, 8H)。¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ170.8(q), 170.4(q), 169.8(q), 162.9(q), 161.4(q), 156.4(q), 154.7(q), 140.1(q), 138.5(q), 129.7(t), 129.4(t), 128.9(q), 126.0(t), 124.7(q), 51.0(t), 47.2(t), 46.1(t), 43.0(d), 42.7(d), 38.4(d), 37.6(t), 37.3(t), 29.1(d), 28.1(d), 27.8(d), 27.7(d), 25.7(d), 25.3(d), 25.0(d), 21.1(s), 19.8(d), 17.9(s), 17.6(s), 17.5(s), 11.8(s), 11.5(s), 11.4(s) ppm。

[1052] 实施例172:1-(2-(5-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1053] 按照与实施例171类似的方法制备,由2-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯,4-氟苯甲酰肼和2-(甲基硫基)丙酸得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):348(4) [M⁺], 333(5), 302(70), 273(40), 245(100), 230(17), 190(84), 84(63)。

[1054] 实施例173:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1055] 按照与实施例171类似的方法制备,由2-氰基哌啶-1-甲酸叔丁酯,苯肼和2-(甲基硫基)丙酸得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):330(3) [M⁺], 315(7), 284(71), 255(43), 227(100), 172(85), 146(13), 84(57)。

[1056] 实施例174:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1057] 实施例174a:2-((2-氧代-2-苯基乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0~5℃向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸(5.0g, 21.8mmol), HOBt(4.0g, 26.2mmol), EDC(5.0g, 26.2mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入2-氨基-1-苯基乙-1-酮盐酸盐(3.7g, 21.8mmol)和DIPEA(5.64g, 43.6mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。过滤混合物并除去溶剂,将残余物通过硅胶色谱法(己烷:MTBE=5:1)纯化,得到产物2-((2-氧代-2-苯基乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g, 收率:66%),为淡黄色固体。

[1058] 实施例174b:5-苯基-2-(哌啶-2-基)噁唑:在冰浴下向2-((2-氧代-2-苯基乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g, 14.4mmol)的溶液中加入硫酸(14.2g, 144.0mmol),然后将混合物在100℃搅拌1h。将溶液冷却至室温后,加入稀释的NaHCO₃溶液,用乙酸乙酯(50mL*3)萃取并浓缩有机相。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到产物5-苯基-2-(哌啶-2-基)噁唑(2.0g, 收率:61%),为淡黄色油状物。GC/MS(EI):m/z(%):228(13) [M⁺], 207(10), 199(4), 185(14), 172(100), 159(16), 123(13), 115(5), 102(10), 85(15)。

[1059] 实施例174c:2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮:在0~5℃向2-(甲基硫基)丙酸(520mg, 4.38mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入HOBt(670mg, 4.38mmol)和3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(680mg, 4.38mmol),并将混合物在室温下搅拌0.5h。然后加入5-苯基-2-(哌啶-2-基)噁唑(1000mg, 4.38mmol)和DIPEA(1.53mL, 8.76mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物过滤并除

去溶剂并将残余物通过硅胶色谱法(己烷:MTBE=50:1)纯化为粗产物,为淡黄色油状物。将油状物通过kugelrohr(0.12mbar,110℃)蒸馏,得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮(475mg,收率:33%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):330(9)[M⁺],315(1),255(8),227(100),75(13)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃,立体异构体和互变异构体的混合物)δ7.60-7.26(m,6H),6.15-6.14(m,1H),4.02-3.97(m,1H),3.77-3.70(m,1H),3.46-3.25(m,1H),2.46-2.42(m,1H),2.10(s,3H),1.94-1.53(m,8H)。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃,立体异构体和互变异构体的混合物)δ170.5(q),162.0(q),160.9(q),151.5(q),128.8(t),128.4(t),127.8(q),124.1(t),121.8(t),47.5(t),43.2(d),37.8(t),27.6(d),25.4(d),20.1(d),17.3(s),11.5(s)ppm。

[1060] 实施例175:1-(2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1061] 实施例175a:2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:将2-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.69mmol)和DABCO(0.040mg,0.32mmol)在正丁醇(25mL)中的溶液搅拌10分钟,然后加入NH₄OAc(1.8g,23.44mmol),随后加入1-苯基丙-1,2-二酮(0.69mg,4.69mmol),并将混合物加热至60-65℃并搅拌过夜。将溶液冷却至室温后,加入稀释的NaHCO₃溶液,用乙酸乙酯(50mL*3)萃取并浓缩有机相。残余物经柱色谱法纯化(己烷:MTBE=3:1),得到产物2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,收率:63%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):341(8)[M⁺],285(14),240(35),185(100),172(18),159(6),117(6),103(8),73(18)。

[1062] 实施例175b:1-(2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮:在0~5℃向2-(甲基硫基)丙酸(300mg,2.48mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入HOBt(380mg,2.48mmol)和3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(380mg,2.48mmol),并将混合物在室温搅拌0.5h。然后加入2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸酯(500mg,2.07mmol)和DIPEA(0.72mL,4.14mmol),并将混合物在室温搅拌16h。过滤混合物,除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化(己烷:MTBE=3:1),得到1-(2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(500mg,收率:70%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):343(6)[M⁺],328(5),268(9),240(100),213(12),185(12),159(4),103(6),75(10)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ11.81-11.59(m,1H),7.78-7.09(m,5H),5.76-5.36(m,1H),4.59-3.04(m,3H),2.68-2.23(m,4H),2.05-2.00(m,3H),1.74-1.20(m,8H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ169.6(q),144.2(q),143.9(q),135.8(q),134.8(q),134.7(q),128.5(t),128.2(t),125.7(t),125.6(t),125.2(t),123.0(q),122.5(q),51.0(t),46.6(t),46.3(t),42.7(d),42.5(d),38.3(d),37.1(t),36.9(t),28.2(d),27.7(d),27.4(d),25.7(d),25.3(d),25.0(d),19.8(d),19.6(d),17.9(s),17.5(s),17.4(s),11.5(s),11.1(s)ppm。

[1063] 实施例176:1-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮

[1064] 实施例176a:2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在0℃向2-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1000mg,4.69mmol)的甲醇(50mL)溶液中滴加苯-1,2-二胺(1014mg,9.38mmol)。使溶液升温至室温并搅拌16h。减压浓缩溶液,所得残余物用EtOAc(2×150mL)萃取。过滤除去任何沉淀,有机相用浓NaHCO₃水溶液(2×100mL)和盐水(2×100mL)洗涤。然

后将溶液减压浓缩,得到2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,收率:32%),为黄色固体。GC/MS(EI):m/z(%):301(6) [M⁺],245(6),228(7),200(20),184(12),145(100),119(7),92(3),57(13)。

[1065] 实施例176b:1-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮:a)在5℃向2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.493mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(1362mg,11.94mmol),并将混合物在室温搅拌6h。将溶液冷却至5℃后,加入稀NaHCO₃溶液,用乙酸乙酯(50mL*3)萃取,浓缩有机相,得到2-(哌啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑,为白色固体(260mg,收率:78%)。

[1066] b)在0~5℃向2-(甲基硫基)丙酸(179mg,1.491mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入HOBt(304mg,1.987mmol)和3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(309mg,1.987mmol),并将混合物在室温搅拌0.5h。然后加入2-(哌啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(200mg,0.994mmol)和DIPEA(0.434mL,2.484mmol),并将混合物在室温搅拌16h。将混合物过滤并除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化(己烷:MTBE=3:1),得到1-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮(74mg,收率:24%),为白色固体。GC/MS(EI,立体异构体的混合物,比例1:1):异构体1:m/z(%):303(1) [M⁺],288(5),257(42),228(29),200(100),173(10),158(7),145(41),75(12)。异构体2:m/z(%):303(3) [M⁺],288(7),257(31),228(36),200(100),173(14),158(6),145(46),75(13)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.39,12.16(brs,1H),7.60-7.44(m,2H),7.16-7.15(m,2H),5.98-5.62(m,1H),4.55-3.00(m,3H),2.60-2.19(m,1H),2.05(s,3H),2.01-1.35(m,8H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ170.7(q),170.3(q),169.9(q),153.9(q),153.8(q),153.6(q),143.7(q),135.3(q),135.0(q),122.3(t),122.3(t),121.5(t),121.4(t),119.0(t),118.9(t),111.6(t),111.5(t),52.2(t),47.8(t),47.5(t),43.4(d),43.3(d),38.4(t),37.3(t),37.3(t),28.5(d),28.0(d),27.9(d),25.9(d),25.5(d),25.3(d),20.4(d),20.2(d),20.1(d),18.4(s),17.9(s),17.8(s),12.0(s),11.6(s),11.5(s)ppm。

[1067] 实施例177:(S)-2-甲基-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[1068] 按照与实施例39类似的方法制备:使(S)-2-甲基丁酸(0.84mg,8.20mmol),HOBt(1.37mg,8.95mmol),3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺(1.39mg,8.95mmol),(R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(2.00g,7.46mmol)和DIPEA(1.85mL,11.19mmol)在二氯甲烷(100mL)中的反应,得到标题产物(1.65g,收率:68%),为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):325(5) [M⁺],310(1),268(2),240(100),224(3),185(14),159(2),117(6),57(15)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.0,11.90,11.72(brs,1H),7.68-7.47(m,3H),7.21-7.12(m,2H),5.83-5.28(m,1H),4.49-2.74(m,3H),2.45-2.19(m,1H),2.29(s,3H),1.74-1.55(m,5H),1.37-1.33(m,2H),1.07-1.05(m,3H),0.89-0.78(m,3H)。¹³C NMR(75MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ175.4(q),175.1(q),148.5(q),147.2(q),147.0(q),140.5(q),140.1(q),136.1(q),135.2(q),132.8(q),129.7(t),129.3(t),124.6(t),112.8(t),112.6(t),51.4(t),46.9(t),46.7(t),42.6(d),38.5(d),36.8(t),36.5(t),29.1(d),28.4(d),27.2(d),26.9

(d), 26.3 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.4 (s), 17.3 (s), 12.2 (s), 12.0 (s) ppm。

[1069] 实施例178: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基)丙-1-酮

[1070] 以与实施例64类似的方法制备,由1-(叔丁氧基羰基)-氮杂环庚烷-2-甲酸,2-氨基-1-(对甲苯基)乙-1-酮盐酸盐和2-(甲基硫基)丙酸得到2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基)丙-1-酮,为灰白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):357(9) [M⁺], 342(12), 282(6), 254(100)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物): δ =174.1, 172.7, 172.3, 171.1, 170.8, 170.0, 149.1, 135.4, 129.5, 129.4, 128.3, 127.3, 124.7, 124.7, 124.6, 124.6, 119.5, 110.2, 60.2, 55.1, 54.0, 51.9, 51.2, 44.0, 43.1, 42.3, 41.7, 41.7, 38.6, 37.3, 36.9, 33.7, 33.3, 32.8, 31.7, 31.1, 29.5, 29.3, 29.3, 29.0, 28.9, 28.8, 28.5, 25.4, 25.1, 24.9, 24.9, 22.6, 21.2, 18.6, 18.4, 18.2, 17.5, 17.1, 14.5, 14.4, 13.8, 13.2, 12.6, 11.7, 11.2 ppm。

[1071] 实施例179: (2,2-二甲基环丙基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮

[1072] 按照如实施例39中所述的类似方法制备,由2,2-二甲基环丙烷-1-甲酸, HOBt, 3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺, 2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶和DIPEA的二氯甲烷溶液得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):337(8) [M⁺], 322(1), 268(1), 240(100), 185(33), 97(6)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 25°C, 立体异构体的混合物): δ =11.52-12.19(m, 1H), 7.08-7.72(m, 5H), 5.24-6.02(m, 1H), 3.83-4.56(m, 1H), 3.21-3.32(m, 1H), 2.15-2.47(m, 4H), 1.75-1.84(m, 1H), 1.46-1.74(m, 4H), 1.27-1.43(m, 1H), 1.19(br d, J=10.8Hz, 3H), 0.87-1.08(m, 4H), 0.61-0.77 ppm(m, 1H)。

[1073] 实施例180: 1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮

[1074] 按照如实施例22a中所述的类似方法制备,使用2-甲基丁酸代替2-(甲基硫基)丙酸,得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):315(5) [M⁺], 313(5) [M⁺], 300(1), 287(1), 258(2), 256(2), 228(100), 230(99), 173(33), 57(39)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 7.23-7.15(m, 1H), 5.74-5.24(m, 1H), 4.41-3.82(m, 1H), 3.29-3.10(m, 1H), 2.81-2.60(m, 1H), 2.38-2.10(m, 1H), 1.77-1.18(m, 8H), 1.06-0.93(m, 3H), 0.90-0.70(m, 3H) ppm。

[1075] 实施例181: 1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮

[1076] 按照如实施例22b中所述的类似方法制备,由1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮和4-氯苯基硼酸得到标题产品,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):345(11) [M⁺], 330(1), 260(100)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d, 25°C, 立体异构体的混合物): δ =9.83-10.84(m, 1H), 7.37-7.79(m, 2H), 7.32(d, J=8.6Hz, 2H), 7.17(s, 1H), 5.32-5.93(m, 1H), 3.72-4.76(m, 1H), 3.08-3.24(m, 1H), 2.20-2.78(m, 4H), 1.36-1.89(m, 7H), 1.04-1.23(m, 3H), 0.80-1.00 ppm(m, 3H)。

[1077] 实施例182: 2-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈

[1078] 按照如实施例22b中所述的类似方法制备,由1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-

基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮和(4-(氰甲基)苯基)硼酸得到标题产物,为淡黄色蜡状固体。GC/MS(EI):m/z(%):368(10) [M⁺],353(7),322(4),293(10),265(100),238(8),210(18),75(18)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.26-11.85(m,1H),7.85-7.53(m,3H),7.44-7.26(m,2H),5.86-5.39(m,1H),4.01(s,2H),4.45-1.30(m,15H)ppm。

[1079] 实施例183:2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈

[1080] 按照如实施例22b中所述的类似方法制备,由1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮和(4-(氰基甲基)苯基)硼酸得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):350(7) [M⁺],293(2),265(100),249(4),210(14),184(2),155(3),117(5),57(14)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.20-11.75(m,1H),7.80-7.69(m,2H),7.68-7.52(m,1H),7.43-7.27(m,2H),5.89-5.28(m,1H),4.00(s,2H),4.52-2.20(m,3H),1.80-1.14(m,8H),1.11-0.71(m,6H)ppm。

[1081] 实施例184:2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈

[1082] 按照如实施例22b中所述的类似方法制备,由1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮和4-氰基苯基硼酸得到标题产品,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):336(7) [M⁺],321(1),279(2),251(100),196(24),57(25)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,25℃,立体异构体的混合物):δ=7.93-8.11(m,3H),7.88(br t,J=8.3Hz,2H),5.87(br d,J=14.9Hz,1H),3.97-5.59(m,9H),3.82-3.97(m,1H),3.15-3.43(m,1H),2.72-2.92(m,1H),2.24-2.46(m,1H),1.23-1.87(m,7H),0.96-1.13(m,3H),0.87ppm(br t,J=7.5Hz,3H)。

[1083] 实施例185:2,3-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[1084] 按照如实施例39中所述的类似方法制备,由2,3-二甲基丁酸,HOBt,3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺,2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶和DIPEA的二氯甲烷溶液,得到标题产物,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):339(9) [M⁺],324(1),296(1),268(2),240(100),185(16)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,25℃,立体异构体的混合物):δ=11.54-12.12(m,1H),7.08-7.71(m,5H),4.36-6.00(m,2H),3.82-3.99(m,1H),3.40-3.79(m,1H),2.65(br d,J=8.6Hz,1H),2.24-2.38(m,3H),1.48-1.91(m,5H),1.23-1.35(m,4H),0.78-1.08ppm(m,9H)。

[1085] 实施例186:2-甲基-1-(2-(5-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[1086] 按照如实施例22b中所述的类似方法制备,由1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮和邻甲苯基硼酸得到标题产品,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):325(10) [M⁺],310(1),268(2),240(100),224(3),185(13),159(2),117(6),57(9)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,立体异构体和互变异构体的混合物)δ12.08-11.72(m,1H),7.86-6.96(m,5H),5.94-5.26(m,1H),4.53-2.18(m,3H),2.45(s,3H),1.86-1.21(m,8H),1.10-0.72(m,6H)ppm。

[1087] 实施例187:2-甲基-1-(2-(5-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[1088] 按照如实施例22b中所述的类似方法制备,由1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮和间甲苯基硼酸得到标题产品,为白色固体。GC/MS(EI):m/z(%):325(10) [M⁺],310(1),268(2),240(100),224(4),185(12),159(2),117(5),57(10)。¹H NMR

(300MHz, DMSO-d₆, 立体异构体和互变异构体的混合物) δ 12.17-11.67 (m, 1H), 7.64-6.93 (m, 5H), 5.88-5.24 (m, 1H), 4.52-2.23 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.78-0.75 (m, 14H) ppm。

[1089] 实施例188: 1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮

[1090] 按照如实施例38中所述的类似方法制备, 由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇和2-甲基丁酸提供标题化合物, 为白色固体。DIP-MS (EI): m/z (%): 341 (7) [M^+], 284 (2), 256 (100), 201 (13), 57 (51)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, 140°C, 立体异构体的混合物): δ =7.90-8.01 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.36-7.55 (m, 1H), 7.31 (d, J=0.6Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.96-4.16 (m, 1H), 3.21-3.43 (m, 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.78 (dq, J=13.3, 6.7Hz, 3H), 2.26-2.35 (m, 1H), 1.59-1.87 (m, 5H), 1.34-1.53 (m, 2H), 1.08 (dd, J=9.9, 6.6Hz, 3H), 0.84-0.93 ppm (m, 3H)。¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆, 140°C, 立体异构体的混合物): δ =175.6, 175.6, 140.8, 127.4, 127.1, 124.7, 119.5, 110.0, 63.6, 36.9, 36.7, 28.9, 28.8, 27.3, 27.1, 25.9, 25.8, 20.1, 20.1, 17.5, 17.5, 11.7, 11.6 ppm。

[1091] 实施例189: 1-(异丙基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶

[1092] 将2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶 (0.25g, 1.04mmol) 在THF (2mL) 中的溶液冷却至-78°C, 然后用KHMDs (六甲基二硅基氨基钾) (1M THF溶液, 1.14mL, 1.14mmol, 1.1当量) 逐滴处理。将混合物在-78°C搅拌15分钟, 然后用丙-2-磺酰氯 (0.16g, 1.14mmol, 1.1当量) 的THF (1mL) 溶液缓慢处理5分钟。使混合物达到室温, 然后倒入冰冷的2M HCl溶液 (50mL) 中, 用DCM (3x 20mL) 萃取, 用水 (20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (用庚烷梯度洗脱, 含有1-50%的80% EtOAc, 10% 己烷, 9% EtOH, 1% Et₃N的混合物), 得到标题化合物1-(异丙基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶 (65mg, 0.187mmol, 18% 收率), 为橙色液体。GC/MS (EI): m/z (%): 347 (2) [M^+], 291 (5), 240 (100), 185 (71), 43 (85)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 25°C): δ =7.91 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.40 (dq, J=13.6, 6.7Hz, 1H), 4.13 (br dd, J=8.7, 4.5Hz, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 1.78-1.99 (m, 4H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.38 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.23 ppm (dd, J=6.7, 2.3Hz, 4H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆, 25°C): Shift=138.6, 136.8, 129.5, 129.1, 124.9, 115.6, 59.7, 56.0, 53.4, 52.8, 46.0, 30.8, 24.0, 20.8, 16.6, 16.0, 15.1, 14.1 ppm。

[1093] 实施例190: 1-(仲丁基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶

[1094] 将2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶 (0.15g, 0.62mmol) 在THF (2mL) 中的溶液冷却至-78°C, 然后用KHMDs (六甲基二硅基氨基钾) (1M THF溶液, 0.68mL, 0.68mmol, 1.1当量) 逐滴处理。将混合物在-78°C搅拌15分钟, 然后用丁-2-磺酰氯 (0.107g, 0.68mmol, 1.1当量) 的THF (1mL) 溶液在5分钟内缓慢处理。使混合物达到室温, 然后倒入冰冷的2M HCl溶液 (50mL) 中, 用DCM (3x 20mL) 萃取, 用水 (20mL), 盐水 (20mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (用庚烷梯度洗脱, 其中含有1-50%的80% EtOAc, 10% 己烷, 9% EtOH, 1% Et₃N的混合物), 得到标题化合物1-(仲丁基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶 (95mg, 0.62mmol, 42% 收率), 为橙色液体。GC/MS (EI): m/z (%): 361 (4) [M^+], 305 (6), 240 (100), 185 (77), 57 (24)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 25°C, 立体异构

体的混合物): $\delta = 7.87-8.04$ (m, 1H), $7.71-7.82$ (m, 2H), $7.17-7.26$ (m, 2H), $6.77-7.05$ (m, 1H), 6.65 (s, 1H), $4.08-4.43$ (m, 2H), $2.93-3.14$ (m, 1H), 2.78 (dq, $J = 9.3, 6.8, 4.2$ Hz, 1H), $2.56-2.70$ (m, 1H), $2.29-2.36$ (m, 3H), $1.77-2.04$ (m, 5H), $1.31-1.77$ (m, 7H), $1.17-1.26$ (m, 3H), $1.07-1.16$ (m, 1H), $0.87-1.06$ ppm (m, 4H)。

[1095] 实施例191: 2-甲基-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[1096] 按照如实施例38中所述的类似方法制备, 由2-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, (5-甲基噻吩-2-基)硼酸和2-甲基丁酸提供标题化合物, 为白色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 331 (8) [M^+], 274 (2), 246 (100), 57 (21)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , $25^\circ C$, 立体异构体的混合物): $\delta = 11.62-12.20$ (m, 1H), $7.24-7.37$ (m, 1H), 6.98 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H), $6.61-6.79$ (m, 1H), $5.14-5.85$ (m, 1H), $3.78-4.51$ (m, 1H), $3.20-3.32$ (m, 1H), $2.64-2.85$ (m, 1H), 2.41 (s, 3H), $2.14-2.35$ (m, 1H), $1.47-1.77$ (m, 5H), $1.21-1.46$ (m, 2H), $0.97-1.09$ (m, 3H), $0.74-0.92$ ppm (m, 3H)。

[1097] 实施例192: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮

[1098] 实施例192a: 4-(叔丁氧基羰基)-1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌嗪-2-甲酸: 将NaOH (1.39g, 34.7 mmol) 和水 (29 mL) 装入烧瓶并搅拌混合物。一旦完全溶解, 将溶液冷却至 $5^\circ C$ 并用4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-2-甲酸 (4.0g, 17.4 mmol) 处理并搅拌20分钟。在 $5^\circ C$ 将所得混合物用2-(甲基硫基)丙酰氯 (2.41g, 17.8 mmol) 逐滴处理并在 $5^\circ C$ 搅拌4h。然后将混合物倒入冰冷的1M HCl溶液 (100 mL) 中并用EtOAc (3x 70 mL) 萃取, 用水 (70 mL), 盐水 (70 mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩, 得到标题产物4-(叔丁氧基羰基)-1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌嗪-2-甲酸 (4.4g, 13.2 mmol, 76% 收率), 为白色固体, 得到。DIP-MS (EI): m/z (%): 276 (2) [M^+ -异丁烯], 259 (1), 230 (10), 75 (53), 57 (100)。

[1099] 实施例192b: 4-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌嗪-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-(2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)酯: 在 $5^\circ C$ 将4-(叔丁氧基羰基)-1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌嗪-2-甲酸 (4.4g, 13.2 mmol) 和三乙胺 (2.03 mL, 14.6 mmol, 1.1 当量) 在DMF (40 mL) 中的溶液用2-溴-1-(对甲苯基)乙-1-酮 (2.96g, 13.9 mmol) 处理, 并将所得混合物在室温搅拌1h。然后将混合物倒入冰冷的1M HCl溶液 (100 mL) 中并用EtOAc (3x 70 mL) 萃取, 用水 (70 mL), 盐水 (70 mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。然后将粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用7-60% EtOAc/庚烷的梯度洗脱, 得到标题产物4-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌嗪-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-(2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)酯 (5.1g, 11.0 mmol, 83% 收率), 为黄色液体。DIP-MS (EI): m/z (%): 418 (2) [M^+ -SCH₃], 331 (6), 275 (15), 231 (29), 119 (66), 91 (27), 75 (100), 57 (78)。

[1100] 实施例192c: 4-(2-(甲基硫基)丙酰基)-3-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将4-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌嗪-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-(2-氧代-2-(对甲苯基)乙基)酯 (5.1g, 11.0 mmol), 乙酸铵 (6.77g, 88 mmol) 和乙酸 (0.791g, 13.17 mmol) 在二甲苯 (50 mL) 中的混合物回流搅拌2h。然后将混合物倒入冰冷的1M HCl溶液 (100 mL) 中并用EtOAc (3x 70 mL) 萃取, 用水 (70 mL), 盐水 (70 mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。然后将粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用7-60% EtOAc/庚烷的梯度洗脱, 得到标题产物4-(2-(甲基硫基)丙酰基)-3-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 2.47 mmol, 23%

收率),为黄色固体。DIP-MS (EI): m/z (%): 444 (1) [M^+], 429 (1), 341 (1), 285 (6), 241 (5), 103 (3), 75 (44), 57 (100)。

[1101] 实施例192d: 2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮: 在5℃将4-(2-(甲基硫基)丙酰基)-3-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g, 2.25mmol)在二氯甲烷中的溶液(10mL)用三氟乙酸(TFA)(1.4mL, 18mmol)处理。移除冷却浴并将反应混合物在环境温度下搅拌3h。添加第二份TFA(1.4mL, 18mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌3h, 此时TLC指示反应完成。然后将混合物倒入冰水(50mL)中并用2M NaOH溶液处理直到观察到碱性pH, 用DCM(3x 50mL)萃取, 用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。然后将粗品通过硅胶快速柱色谱纯化, 用比例为7:2:1的DCM/EtOH/AcOH的混合物洗脱。收集含有产物的级分并用水洗涤以除去AcOH, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题产物2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(0.75g, 2.18mmol, 97%收率), 为黄色固体。GC/MS (EI): m/z (%): 344 (49) [M^+], 329 (45), 269 (51), 241 (49), 186 (100), 103 (20), 75 (73)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$, 25℃): δ =11.77 (br s, 1H), 7.64 (d, J =8.1Hz, 2H), 7.44 (br s, 1H), 7.15 (d, J =8.1Hz, 2H), 5.13-5.58 (m, 1H), 3.73-3.99 (m, 2H), 3.17-3.63 (m, 4H), 2.59-3.01 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.38ppm (d, J =6.8Hz, 3H)。

[1102] 实施例193: 2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮

[1103] 当按照如实施例63中所述的顺序由哌啶-2-甲酸, 2-(甲基硫基)丙酰氯, 2-溴-1-(对甲苯基)乙-1-酮和乙酸铵制备2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮时, 作为次要副产物(黄色固体)分离出来。 1H NMR (500MHz, 氯仿- d , 25℃, 立体异构体的混合物): δ =7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J =7.9Hz, 2H), 7.21 (d, J =8.2Hz, 2H), 6.11 (br d, J =4.0Hz, 1H), 3.98 (br d, J =13.1Hz, 1H), 3.74 (q, J =6.9Hz, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H), 2.46 (br d, J =13.1Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.01-2.19 (m, 3H), 1.66-1.89 (m, 5H), 1.56ppm (d, J =6.7Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (126MHz, 氯仿- d , 25℃, 立体异构体的混合物): δ =170.6, 162.6, 140.8, 137.8, 133.1, 129.4, 128.3, 125.5, 47.4, 43.3, 37.9, 27.6, 25.5, 21.3, 20.0, 17.3, 11.6ppm。

[1104] 实施例194: 2-甲基-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮

[1105] 当按照如实施例63中所述的顺序由哌啶-2-甲酸, 2-甲基丁酰氯, 2-溴-1-(对甲苯基)乙-1-酮和乙酸铵制备2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮时, 作为次要副产物(红色油状物)分离出来。GC/MS (EI): m/z (%): 326 (8) [M^+], 269 (1), 241 (92), 186 (10), 84 (100), 57 (44)。 1H NMR (600MHz, BENZENE- d_6 , 25℃, 立体异构体的混合物): δ =7.71-7.80 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 5.19-6.11 (m, 1H), 3.80-4.67 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.32-2.64 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 3H), 1.58-1.84 (m, 6H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 1H), 1.07-1.15 (m, 4H), 0.86-0.94 (m, 4H), 0.76-0.85ppm (m, 1H)。

[1106] 实施例195: TRPM8调节剂测定

[1107] 根据Klein等人 (Chem. Senses 36:649-658, 2011) 生成了稳定表达hTRPM8的HEK293细胞系, 并通过Flexstation中的钙成像监测受体激活。对于TRPM8通道激活的Ca成像测定, 细胞在第0天以每孔12000个细胞的密度接种在涂有0.001%聚乙烯亚胺(分子量=

60000, Acros Organics) 的黑色透明底部96孔板中的Dulbecco改良Eagle培养基 (DMEM) 中, 该培养基含有9%胎牛血清。在第2天, 使用Fluo-4通过钙成像评估激动剂。简要地, 弃去生长培养基, 并将细胞在50 μ L加样缓冲液中于37 $^{\circ}$ C在黑暗中孵育1h, 该缓冲液由DMEM (不含血清) 中的2.7 μ M Fluo-4 AM (Invitrogen) 和2.5 μ M丙磺舒 (Sigma-Aldrich) 组成。孵育后, 用100 μ L的检测缓冲液 (单位: mM: 130NaCl, 5KCl, 10HEPES, 2CaCl₂和10葡萄糖, pH7.4) 洗涤板5次, 然后在室温下黑暗中进一步孵育30分钟。然后用100 μ L测定缓冲液洗涤细胞五次, 然后在Flexstation 3 (Molecular Devices) 中测量本发明化合物的系列稀释液的钙流入量。在加入20 μ L的10倍浓缩配体储备溶液后引发受体激活, 该配体储备溶液也在测定缓冲液中制备。在添加配体之前持续监测荧光15秒, 并在添加配体之后持续监测荧光105秒, 总共120秒。确定了与溶剂对照相关和相对于31.6 μ M薄荷醇的最大受体激活。使用KNIME工作流程处理来自系列稀释液的数据, 以拟合S型剂量-响应曲线并推断EC₅₀值。

[1108] 表现出低于35 μ M的EC₅₀值的TRPM8激动剂列于下表1中。

[1109] 表1:

[1110]

化合物 No.	化学名称	EC ₅₀
1	(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)(1,2,3-噁二唑-5-基)甲酮	+
2	(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)(硫杂环丁烷-3-基)甲酮	++
3	(2,2-二甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++++
4	(2-乙氧基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++
5	(反式-2-甲氧基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	+
6	(2-甲基环丙基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	+++
7	(5-甲基四氢呋喃-3-基)(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	+
8	(E)-1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-2-烯-1-酮	+++
9	(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮	++++
10	(E)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-3-烯-1-酮	++++

[1111]

11	(R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
12	(S)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
13	(S)-2-(甲基硫基)-1-((S)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
14	(四氢呋喃-3-基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++
15	1-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
16	1-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++
17	1-(2-(4-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
18	1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
19	1-(2-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
20	1-(2-(4-(2,5-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++
21	1-(2-(4-(2-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
22	1-(2-(4-(2-环丙基噁唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
23	1-(2-(4-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
24	1-(2-(4-(2-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++

[1112]

25	1-(2-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++
26	1-(2-(4-(3,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
27	1-(2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
28	1-(2-(4-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
29	1-(2-(4-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
30	1-(2-(4-(4-((1,1-二氧硫代吗啉代)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
31	1-(2-(4-(4-(1-羟基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
32	1-(2-(4-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
33	1-(2-(4-(4-(二氟甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
34	1-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
35	1-(2-(4-(4-(叔丁基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
36	1-(2-(4-(4-环丁基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
37	1-(2-(4-(4-环丙基-2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
38	1-(2-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++

[1113]

39	1-(2-(4-(4-羟基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
40	1-(2-(4-(4-异丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
41	1-(2-(4-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
42	1-(2-(4-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
43	1-(2-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
44	1-(2-(4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
45	1-(2-(4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
46	1-(2-(4-(苯并[b]噻吩-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
47	1-(2-(4-甲基-5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
48	1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-((三氟甲基)硫基)乙-1-酮	+
49	1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++
50	1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)己-3,5-二烯-1-酮	+
51	1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-4-烯-1-酮	++
52	1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
53	1-(2-(5-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
54	1-(2-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++

[1114]

55	1-(2-(5-(2,5-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
56	1-(2-(5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
57	1-(2-(5-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
58	1-(2-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++
59	1-(2-(5-(3-(甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
60	1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
61	1-(2-(5-(3,4-二氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-3-烯-1-酮	++++
62	1-(2-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
63	1-(2-(5-(3,4-二甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
64	1-(2-(5-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
65	1-(2-(5-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
66	1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
67	1-(2-(5-(3-甲基异噻唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
68	1-(2-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++

[1115]

69	1-(2-(5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
70	1-(2-(5-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
71	1-(2-(5-(4-(氨基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
72	1-(2-(5-(4-(二甲基氨基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
73	1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++
74	1-(2-(5-(4-乙酰基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
75	1-(2-(5-(4-氨基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
76	1-(2-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
77	1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
78	1-(2-(5-(4-乙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
79	1-(2-(5-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
80	1-(2-(5-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
81	1-(2-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
82	1-(2-(5-(4-甲基-6-(甲基硫基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++

[1116]

83	1-(2-(5-(5-(甲氧基甲基)噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
84	1-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+++
85	1-(2-(5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++++
86	1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
87	1-(2-(5-苄基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	+
88	1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(甲基硫基)丙-1-酮	++
89	2-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈	++
90	顺式-2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羰基)环丙烷-1-甲腈	+
91	2-(5-甲基呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
92	2-(烯丙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
93	2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+
94	(2R)-2-(二甲基氨基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
95	2-(乙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
96	2-(呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	+
97	2-(呋喃-2-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++

[1117]

98	2-(呋喃-3-基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	+++
99	2-(呋喃-3-基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
100	2-(甲基氨基)-N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙酰胺	+++
101	2-(甲基亚磺酰基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
102	2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	+
103	2-(甲基磺酰基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
104	2-(甲基硫基)-1-(2-(2-(对甲苯基)-2H-四唑-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
105	2-(甲基硫基)-1-(2-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
106	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
107	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
108	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)呋喃-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
109	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
110	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(5-甲基噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
111	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++

[1118]

112	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
113	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
114	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
115	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
116	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(喹喔啉-6-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
117	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
118	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	++
119	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
120	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,3,4-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
121	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(2,4,5-三氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
122	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
123	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
124	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
125	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-丙基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++

[1119]

126	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-乙烯基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
127	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
128	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
129	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)氮杂环庚基-1-基)丙-1-酮	++++
130	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
131	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
132	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
133	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
134	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
135	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
136	2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-基)丙-1-酮	+
137	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
138	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
139	2-(甲基硫基)-1-(4-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)噻唑烷-3-基)丙-1-酮	+++
140	2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮	++++

[1120]

141	2,2,3-三甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
142	2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮	++++
143	2,2-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
144	2,3-二甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
145	2,3-二甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+++
146	2,5-二氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈	++++
147	2-氨基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
148	2-环丁基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
149	2-环戊基-2-乙氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	+
150	2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	+
151	2-环丙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
152	2-环丙基-2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮	++
153	2-乙氧基-1-(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
154	2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮	+++
155	2-乙基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+++
156	2-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈	++++

[1121]

157	2-巯基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
158	2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++
159	2-甲氧基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+
160	2-甲氧基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
161	2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+++
162	2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++
163	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮	++++
164	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
165	(S)-2-甲基-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
166	(2S)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
167	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1,3-二酮	+++
168	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)戊-1-酮	++++
169	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	++++
170	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
171	2-甲基-2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
172	2-甲基-3-(甲基硫基)-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++

[1122]

173	2-亚甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
174	3-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈	+++
175	3,3,3-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	+++
176	3,3,4,4,4-五氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+
177	3,3-二氟-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+
178	3-氟-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲腈	++++
179	3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮	+
180	3-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+
181	4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯甲腈	++++
182	4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲醛	++++
183	4,4,4-三氟-2-甲基-1-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++
184	二环[1.1.1]戊-1-基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++
185	环丁基(2-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++
186	环戊基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++
187	环丙基(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	+
188	4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯甲酸甲酯	+++
189	N-(2-羟基乙基)-4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯磺酰胺	+

[1123]

190	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(3-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
191	N-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)甲磺酰胺	+
192	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
193	(2,2-二甲基环丙基)(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮	++++
194	1-(2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮	+
195	1-(2-(5-(4-氯苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮	++++
196	2-(4-(2-(1-(2-(甲基硫基)丙酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈	++++
197	2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈	++++
198	2-(4-(2-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙腈	++++
199	2,3-二甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++
200	2-甲基-1-(2-(5-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+++
201	2-甲基-1-(2-(5-(间甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	+++
202	1-(2-(5-(4-(羟基甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基丁-1-酮	+++
203	1-(异丙基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶	++
204	1-(仲丁基磺酰基)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶	+
205	2-甲基-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++

[1124]	206	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮	++++
	207	2-(甲基硫基)-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	++++
	208	2-甲基-1-(2-(4-(对甲苯基)噁唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	++++

[1125] +++++ EC_{50} 值在 $0.05\mu\text{M}$ 及以下范围内

[1126] +++ EC_{50} 值在 $0.05-0.3\mu\text{M}$ 范围内

[1127] ++ EC_{50} 值在 $0.3-1.00\mu\text{M}$ 范围内

[1128] + EC_{50} 值在 $1.00-35\mu\text{M}$ 范围内

[1129] 实施例196:水溶液中的感官研究

[1130] 下表2中列出的化合物以1wt-%的浓度溶解在丙二醇中。然后将这些溶液以适当的量分配到含有0.5wt-% Poloxamer 407 (它是一种亲水性非离子表面活性剂,例如,购自SigmaAldrich) 和0.25wt-% **Cremaphor®** RH40 (从BASF获得) 作为增溶剂的去离子水中,以获得相应化合物的10ppm(百万分之几)的所需最终浓度。

[1131] 训练有素的小组成员通过将20mL溶液在口中啜饮60秒,然后吐出,随后在评估期间不漱口,对含有测试化合物的水溶液进行了评估。小组成员在两小时内的不同时间点评估并记录清凉性能以及其他感觉和感官属性。清凉性能以0到10的等级评定,0表示没有效果,10表示极冷。对所有小组成员将得分进行平均,并且将清凉强度分为“无”(得分为0),“低”(得分高于0,最高为1),“中等”(得分高于1,最高为4),“强”(得分高于4,最高为8)和“极冷”(得分高于8),其提供在表2中。所测试的化合物均未显示出任何统计学上显著的苦味或负面的感官特征。

[1132] 表2:

[1133]	化合物 No	化学名称	最大 清凉	最大清凉 的时间	1h 后 的清凉
	135 Ex.37	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	M	10min	L

[1134]

130 Ex.38	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	S	20min	M
124 Ex.60	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	M	20min	M
127 Ex.59	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(5-甲基噻吩-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	S	10min	M
95 Ex.13	2-(乙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	M	10min	M
163 Ex.39	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮	S	10min	M
164 Ex.45	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	S	10min	M
11 Ex.69	(R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮	S	10min	M
166 Ex.56	(2S)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮	S	20min	M

[1135] M=中等;S=强,L=低

[1136] 实施例197:在模型洁牙剂中的感官研究

[1137] 将表3中列出的化合物以1wt-%的浓度溶解在丙二醇^A和苯甲醇^B(表3中所示的相应溶剂)中。然后将这些溶液以获得所需40ppm(百万分之几)的测试化合物的最终浓度的适当的量分散到模型未加香洁牙剂中,其配方如下所示(括号中分别标明从供应商获得的成分)。

	wt%
十二水合磷酸三钠	0.2
山梨糖醇	50.0
沉淀二氧化硅-Sorbosil™ AC77 (Surfachem)	8.0
沉淀二氧化硅-Sorbosil™ TC15 (Surfachem)	9.0
[1138] 羧甲基纤维素钠 9M31XF (Ashland)	0.8
二氧化钛	1.0
月桂基硫酸钠	1.5
PEG 1500 (Kilo)	5.0
软化水	24.5

[1139] 训练有素的小组成员通过使用牙刷用1g洁牙剂刷牙60秒,随后吐出,之后在评价期间不漱口来评价含有式(I)的化合物的洁牙剂。小组成员在两小时内的不同时间点评估并记录清凉性能以及其他感觉和感官属性。清凉性能以0到10的等级评定,0表示没有效果,10表示极冷。对所有小组成员将得分进行平均,并且将清凉强度分为“无”(得分为0)，“低”(得分高于0,最高为1)，“中等”(得分高于1,最高为4)，“强”(得分高于4,最高为8)和“极冷”(得分高于8),其总结在以下表3中。所测试的化合物均未显示出任何统计学上显著的苦味或负面的感官特征。

[1140] 表3:

化合物 No.	化学名称	最大 清凉	最大清凉 的时间	1h 后 的清凉
[1141] 130 Ex.38	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 ^A	S	20min	M
124 Ex.60	2-(甲基硫基)-1-(2-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 ^A	M	30min	M

[1142]

95 Ex.13	2-(乙基硫基)-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮^A	M	5min	L
163 Ex.39	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮^A	M	5min	M
164 Ex.45	2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮^B	S	10min	M
11 Ex.69	(R)-2-(甲基硫基)-1-((R)-2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丙-1-酮^A	S	20min	M
166 Ex.56	(2S)-2-甲基-1-(2-(5-(对甲苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)丁-1-酮^B	S	10min	M

[1143] M=中等;S=强,L=低