(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103619825 B
(45)授权公告日 2015.10.14

(21)申请号 201280030881.0
(22)申请日 2012.06.29
(30)优先权数据
11172324.3 2011.07.01 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.12.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/062778 2012.06.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/004642 EN 2013.01.10
(73)专利权人 瑞敏德股份有限公司
地址 比利时海弗莱
(72)发明人 赫拉德·格利菲恩
马蒂亚斯·内特科文
卡特林·普林森 哈森·拉特尼
瓦尔特·维菲安
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
代理人 吴小明
(51)Int.Cl.
C07D 285/08(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
A61K 31/433(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
(56)对比文件
CN 101378757 A,2009.03.04, 全文.
CN 1348449 A,2002.05.08, 说明书第2-19页.
CN 1349520 A,2002.05.15, 权利要求书第1-4页.
审查员 王馨悦

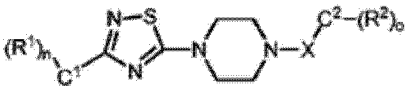
权利要求书9页 说明书99页

(54)发明名称

可用于治疗神经退化性疾病的1,2,4-噻二唑-5-基哌嗪衍生物

(57)摘要

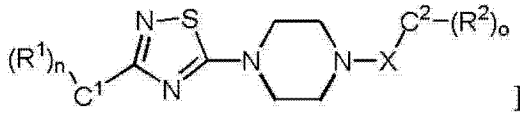
本发明涉及式一种IA化合物。本发明也涉及所述式IA化合物用于治疗特征为细胞毒性TAU错折叠和/或聚集的某些神经退化性病症的用途。



(IA)

CN 103619825 B

1. 一种式 IA 化合物



IA

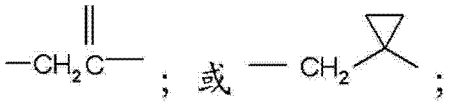
其中

R^1是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；被卤素取代的低级烷氧基；或氰基；

R^2是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；或是被卤素取代的低级烷氧基；

C^1是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；哒嗪-4-基；嘧啶-5-基；C^2是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；哒嗪-4-基；嘧啶-5-基；哌啶-1基；四氢-2H-吡喃-4-基；或环烷基；

X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；



R 氢；羟基；卤素或低级烷基；

R′ 是低级烷基；

n 是 1 或 2；如果 n 是 2，则 R^1可以彼此独立地选择；

o 是 1 或 2；如果 o 是 2，则 R^2可以彼此独立地选择；

或涉及其药学上活性盐；

其中，

术语“低级烷基”表示含有 1-7 个碳原子的饱和的直链或支链基团；

术语“低级烷氧基”表示其中烷基残基如上所定义并且所述残基经由氧原子连接的基团；

术语“被卤素取代的低级烷基”表示如上所定义的烷基基团，其中至少一个氢原子被卤素取代；

术语“被卤素取代的低级烷氧基”表示如上所定义的烷氧基基团，其中至少一个氢原子被卤素取代。

2. 根据权利要求 1 所述的式 IA 化合物，其中 C^1选自：苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；吡嗪-2-基；哒嗪-4-基；或嘧啶-5-基。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的式 IA 化合物，其中 C^2选自：苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；吡嗪-2-基；四氢-2H-吡喃-4-基；或环烷基。

4. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的式 IA 化合物，其中 C^1和 C^2均为苯基。

5. 根据权利要求 4 所述的式 IA 化合物，所述化合物是

1-(2,4-二氯-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

1-苯乙基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

1-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(3- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 间 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

1-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(2- 甲 氧 基 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(3- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 乙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 异丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮

2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙醇

1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 烯丙基]- 哌嗪

2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮

2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙醇

2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 氟 - 苯基)- 乙

酮

2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙醇

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[1-(4-氯-苯基)-环丙基甲基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-哌嗪

4-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

3-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

4-[5-(4- 苯乙基 - 哌嗪 -1- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基]- 苯甲腈

3-[5-(4- 苯乙基 - 哌嗪 -1- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基]- 苯甲腈

4-(5-{4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

3-(5-{4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

4-(5-{4-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

3-(5-{4-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

4-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

3-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[2-(3,4- 二 氟 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

3-(5-{4-[2-(3,4-2 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

4-(5-{4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

4-(5-{4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙

基]-哌嗪

4-(5-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈。

5-(4-(3-苯丙基)哌嗪-1-基)-3-(对-甲苯基)-1,2,4-噻二唑

5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(3-氟苯基)-1,2,4-噻二唑和

3-(3,4-二氟苯基)-5-(4-(3-(三氟甲基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

6.根据权利要求1或2中任一项所述的式IA化合物,其中C^1或C^2至少之一是吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

7.根据权利要求6所述的式IA化合物,所述化合物是:

1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙

基]-哌嗪

1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

4-(5-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

3-(5-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

4-(5-{4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

3-(5-{4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙

基]-哌嗪

1-(2-甲基-苄基)-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪。

3-(4-氯吡啶-2-基)-5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

3-(4-氯吡啶-2-基)-5-(4-(3-(三氟甲基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

5-(4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑

3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

3-(2-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和

5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噻二唑。

8.根据权利要求1或2中任一项所述的式IA化合物,其中C^2是环烷基。

9.根据权利要求8所述的式IA化合物,所述化合物是

1-(2-环己基-乙基)-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

1-(2-环己基-乙基)-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

3-(4-氯苯基)-5-(4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和

3-(3-氯苯基)-5-(4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

10.根据权利要求1或2中任一项所述的式IA化合物,其中C^2是哌啶-1基。

11.根据权利要求10所述的式IA化合物,所述化合物是3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

12.根据权利要求1或2中任一项所述的式IA化合物,其中C^2是四氢-2H-吡喃-4-基。

13.根据权利要求12所述的式IA化合物,所述化合物是

3-(3,4-二氟苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

3-(3-氯苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和

3-(4-氯苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

14.根据权利要求1或2中任一项所述的式IA化合物,其中C^1是哒嗪-4-基。

15.根据权利要求14所述的式IA化合物,所述化合物是

3-(6-甲基哒嗪-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

5-(4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑

5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑

5-(4-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(6- 甲基哒嗪 -4- 基)-1,2,4- 噻二唑或

5-(4-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(6- 甲基哒嗪 -4- 基)-1,2,4- 噻二唑。

16. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的式 IA 化合物,其中 C^1 是嘧啶 -5- 基。

17. 根据权利要求 16 所述的式 IA 化合物,所述化合物是

3-(2- 甲基嘧啶 -5- 基)-5-(4- 苯乙基哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

5-(4-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(2- 甲基嘧啶 -5- 基)-1,2,4- 噻二唑

5-(4-(4- 氯苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(2- 甲基嘧啶 -5- 基)-1,2,4- 噻二唑

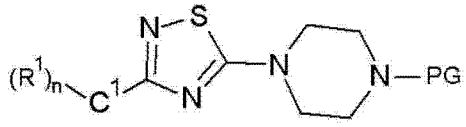
5-(4-(4- 氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(2- 甲基嘧啶 -5- 基)-1,2,4- 噻二唑

5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(2- 甲基嘧啶 -5- 基)-1,2,4- 噻二唑或

5-(4-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(2- 甲基嘧啶 -5- 基)-1,2,4- 噻二唑。

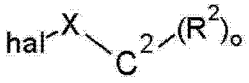
18. 一种用于根据权利要求 1 所述的式 AI 化合物的制备方法,所述方法包括

将式

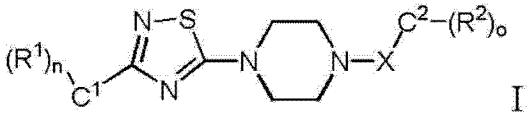


IVa

化合物与式



化合物偶联以得到式



化合物 I

其中所述定义如在权利要求 1 中所述,其中 PG 是氢或保护基团,并且 hal 是卤素或

如果需要,将获得的所述化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

19. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其根据权利要求 18 所述的方法制备。

20. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其用作治疗活性物质。

21. 一种药剂,其含有根据权利要求 1-17 或 19 中任一项所述的一种或多种化合物及药学上可接受的赋形剂。

22. 根据权利要求 1-17 或 19 中任一项所述的化合物或根据权利要求 21 所述的药剂,其用于治疗选自以下的疾病 :阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、17 号染色体连锁伴帕金森病的额颞叶痴呆。

可用于治疗神经退化性疾病的1,2,4-噻二唑-5-基哌嗪衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及芳基噻二唑及其用于治疗特征为细胞毒性TAU错折叠和/或聚集的某些神经退化性病症的用途。

[0002] 发明背景

[0003] TAU是能够结合且因此稳定和界定微管结构并在神经元中起作用的蛋白。通过TAU的磷酸化来调节TAU与微管的结合;控制TAU的磷酸化状态并因此调节TAU与微管结合亲和力的若干TAU磷酸化位点及其相应的激酶已被鉴定。

[0004] Tau病变的特征是通过TAU单体的自聚反应形成的高度磷酸化的TAU的不可溶的聚集体或聚合物。

[0005] TAU聚集的一个重要方面是其相关的细胞毒性,该细胞毒性降低了神经元的完整性和功能性并最终导致疾病症状。通过解析TAU中家族性突变,TAU在疾病发作中的直接作用已被明确确立,所述突变显示是造成极早和有时侵入性形式的Tau病变的原因。此类突变包括直接或间接促进神经毒性聚集的TAU的氨基酸序列的改变。

[0006] 阿尔茨海默病(Alzheimer′ s disease)是这些疾病中最为人知的,在该疾病中TAU蛋白以神经元纤维缠结(NFT)的形式沉积于神经元内。它们首次以人名Alois Alzheimer(其患者之一患有此病症)描述。

[0007] 目前对Tau病变(包括阿尔茨海默病)使用的治疗仅提供症状的益处(symptomatic benefit)而不影响潜在的神经退化。

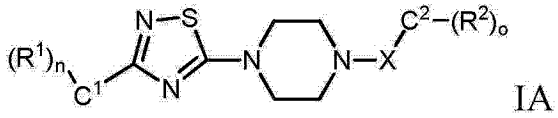
[0008] WO2007/090617公开了用于治疗α-共核蛋白病的取代的1,2,4-噻二唑衍生物,所述α-共核蛋白病为例如帕金森病(Parkinson′ s disease)、弥漫性路易体病(Lewy body disease)、创伤性脑损伤、肌萎缩侧索硬化、尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease)、哈-斯二氏综合征(Hallervorden-Spatz syndrome)、唐氏综合征(Down syndrome)、神经轴性营养不良、多系统萎缩和阿尔茨海默病。

[0009] 旨在抑制细胞毒性TAU错折叠和/或聚集以延迟或停止疾病进展的治疗目前还不可行。因此,需要靶向有害TAU错折叠和/或聚集的潜在分子机制的新疗法,以减少患有诸如阿尔茨海默病(AD)的Tau病变的患者中的神经元细胞凋亡和/或变性。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明的第一方面涉及式IA化合物

[0012]



IA

[0013] 其中

[0014] R^1是氢;低级烷基;被卤素取代的低级烷基;卤素;低级烷氧基;被卤素取代的低级烷氧基;或氰基;

[0015] R^2是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；或是被卤素取代的低级烷氧基；

[0016] C^1是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；哒嗪4-基；嘧啶-5-基；哌啶-1基；四氢-2H-吡喃-4-基；或环烷基；

[0017] C^2是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；哒嗪4-基；嘧啶-5-基；哌啶-1基；四氢-2H-吡喃-4-基；或环烷基；

[0018] X是$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；

[0019] 

[0020] R是氢；羟基；卤素或低级烷基；

[0021] R′是低级烷基；

[0022] n是1或2；如果n是2，则R^1可以彼此独立；

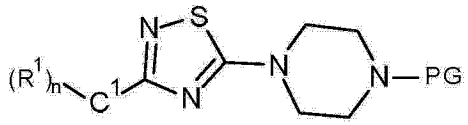
[0023] o是1或2；如果o是2，则R^2可以彼此独立地选择；

[0024] 或涉及其药学上活性盐；涉及包括式IA化合物的单个非对映异构体或对映体的立体异构形式以及涉及其外消旋或非外消旋混合物。

[0025] 本发明的第二方面涉及用于制备根据本发明的第一方面所述的式AI化合物的方法，所述方法包括

[0026] 将式

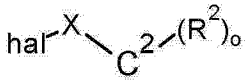
[0027]



IV

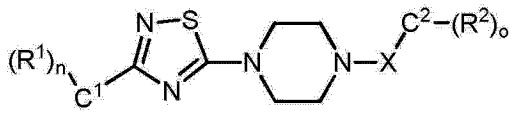
[0028] 化合物与式

[0029]



[0030] 化合物偶联以得到式

[0031]



I化合物

[0032] 其中定义如在本发明的第一方面所述，其中PG是氢或保护基团，其中hal是卤素或

[0033] 如果需要，将获得的所述化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

[0034] 本发明的第三方面涉及含有根据本发明的第一方面所述的一种或多种化合物和药学上可接受的赋形剂的药剂。

[0035] 本发明的第四方面涉及根据第三方面的药剂用于治疗选自以下的疾病：阿尔茨海默病、匹克病 (Pick's disease)、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆、和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）。

[0036] 本发明的第五方面涉及根据本发明第一方面的化合物在制备用于治疗以下疾病的药剂中的用途：阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）。

[0037] 本发明的第六方面涉及治疗以下疾病的方法：阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17），所述方法包括如在本发明的第一方面所定义的施用有效量的化合物。

[0038] 详细描述

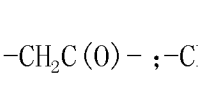
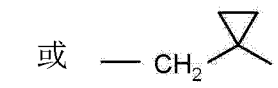
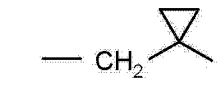
[0039] 在一个实施方案中，本发明涵盖式 IA 化合物，其中，

[0040] R^1是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；被卤素取代的低级烷氧基；或是氰基；优选地 R^1是被卤素取代的低级烷基；卤素；或低级烷氧基；优选地 R^1是被卤素取代的低级烷基；或卤素；

[0041] R^2是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；或是被卤素取代的低级烷氧基；优选地 R^2是氢；低级烷基；卤素；或是低级烷氧基；优选地 R^2是氢；卤素；或是低级烷氧基；

[0042] C_1是苯基；苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；噻吩 -2- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；噻吩 -2- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；或四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；或哌啶 -1 基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；或哌啶 -1 基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；或哒嗪 -4- 基；优选地 C_1是苯基；或吡啶 -3- 基；

[0043] C_2是苯基；苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；噻吩 -2- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_2是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_2是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_2苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；或四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；优选地 C_2是苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；或四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；

[0044] X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；；或；优选地 X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CHR'-CH_2-$；或；优选地 X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；或 $-CHR'-CH_2-$；优选地 X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；或 $-CHR'-CH_2-$；

[0045] R 是氢；羟基；卤素或低级烷基；优选地 R 氢；卤素或低级烷基；优选地 R 是氢或卤素；

[0046] n 是 1 或 2；如果 n 是 2，则 R^1可以彼此独立；优选地 n 是 1；

[0047] o 是 1 或 2；如果 o 是 2，则 R^2可以彼此独立；优选地 o 是 1。

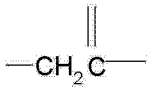
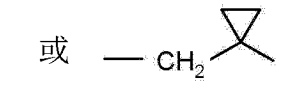
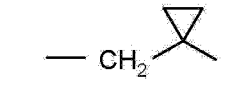
[0048] 在一个实施方案中，本发明提供式 IA 化合物，其中

[0049] R^1是氢；C_{1-6}烷基；被卤素取代的 C_{1-6}烷基；卤素；低级烷氧基；被卤素取代的 C_{1-6}烷氧基；或是氰基；优选地 R^1是被卤素取代的 C_{1-6}烷基；卤素；或 C_{1-6}烷氧基；优选地 R^1是被卤素取代的 C_{1-6}烷基；或卤素；

[0050] R^2是氢；C_{1-6}烷基；被卤素取代的 C_{1-6}烷基；卤素；C_{1-6}烷氧基；或是被卤素取代的 C_{1-6}烷氧基；优选地 R^2是氢；C_{1-6}烷基；卤素；或是 C_{1-6}烷氧基；优选地 R^2氢；卤素；或是 C_{1-6}烷氧基；

[0051] C_1是苯基；苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；噻吩 -2- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；噻吩 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；或四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；或哌啶 -1 基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；或哌啶 -1 基；优选地 C_1是苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；或哒嗪 -4- 基；优选地 C_1是苯基；或吡啶 -3- 基；

[0052] C_2是苯基；苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；噻吩 -2- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；嘧啶 -5- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_2是苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；哌啶 -1 基；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；或环烷基；优选地 C_2苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；或四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；优选地 C_2是苯基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；或四氢 -2H- 吡喃 -4- 基；

[0053] X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；；或 ；优选地 X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CHR'-CH_2-$；或 ；优选地 X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；或 $-CHR'-CH_2-$；优选地 X 是 $-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；或 $-CHR'-CH_2-$；

[0054] R 是氢；羟基；卤素或 C_{1-6}烷基；优选地 R 是氢；卤素或 C_{1-6}烷基；优选地 R 是氢或卤素；

[0055] n 是 1 或 2；如果 n 是 2，则 R^1可以彼此独立；优选地 n 是 1；

[0056] o 是 1 或 2；如果 o 是 2，则 R^2可以彼此独立；优选地 o 是 1。

[0057] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1选自：苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；哒嗪 -4- 基；或嘧

啶 -5- 基。

[0058] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^2选自 ：苯基 ；吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；吡啶 -4- 基 ；吡嗪 -2- 基 ；四氢 -2H- 吡喃 -4- 基 ；或环烷基。

[0059] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；并且 C^2是苯基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基。

[0060] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是苯基并且 C^2是苯基。

[0061] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是苯基 ；C^2是苯基并且 n 是 1。

[0062] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是苯基 ；C^2是苯基并且 n 是 2。

[0063] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是苯基 ；C^2是苯基并且 o 是 1。

[0064] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是苯基 ；C^2是苯基并且 o 是 2。

[0065] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是苯基并且 C^2是四氢 -2H- 吡喃 -4- 基。

[0066] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；并且 C^2是四氢 -2H- 吡喃 -4- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基。

[0067] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是苯基 ；并且 C^2是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^2是吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^2是吡啶 -3- 基。

[0068] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，其中 C^1是哒嗪 -4- 基并且 C^2是苯基。

[0069] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；并且 C^2是吡啶 -3- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基。

[0070] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；并且 C^2是吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^1是吡啶 -3- 基。

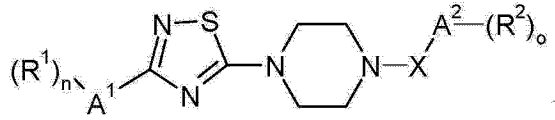
[0071] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是吡啶 -3- 基 ；并且 C^2是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^2吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^2是吡啶 -3- 基。

[0072] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 IA 所述的结构，由此 C^1是吡啶 -4- 基 ；并且 C^2是吡啶 -2- 基 ；吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^2吡啶 -3- 基 ；或吡啶 -4- 基 ；然而更特别地 C^2是吡啶 -3- 基。

[0073] 在一个特定的实施方案中，本发明涉及以下化合物、用途、药剂和方法：

[0074] E1. 式 I 化合物

[0075]



I

[0076] 其中

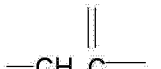
[0077] R^1是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；被卤素取代的低级烷氧基；或氰基；

[0078] R^2是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；或是被卤素取代的低级烷氧基；

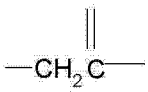
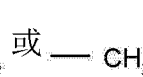
[0079] A^1是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；或环烷基；

[0080] A^2是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；或环烷基；

[0081] X 是 键；$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-C(O)NH-$；$-CHR'-CH_2-$；


；或

；优选地是$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；


；或

；

[0082] R 是氢；羟基；卤素；或低级烷基；

[0083] R′ 是低级烷基；

[0084] n 是 1 或 2；如果 n 是 2，则 R^1可以彼此独立；

[0085] o 是 1 或 2；如果 o 是 2，则 R^2可以彼此独立；

[0086] 或其药学上活性盐、包括式 (I) 化合物的单独的非对映异构体或对映体的立体异构形式以及其外消旋或非外消旋的混合物。

[0087] E2. 根据 E1 所述的式 I 化合物，其中 A^1和 A^2均为苯基。

[0088] E3. 根据 E2 所述的式 I 化合物，所述化合物是

[0089] 1-(2,4-二氯-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0090] 1-苯乙基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0091] 1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0092] 1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0093] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0094] 1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0095] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0096] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二

唑 -5- 基]- 哌嗪

[0097] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0098] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0099] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0100] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0101] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0102] 1-[2-(3- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0103] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 间 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

[0104] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0105] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0106] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

[0107] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0108] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0109] 1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0110] 1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0111] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

[0112] 1-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0113] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0114] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0115] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0116] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0117] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

[0118] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0119] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0120] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0121] 1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0122] 1-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0123] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0124] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0125] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 乙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0126] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 异丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0127] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

[0128] 2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮

[0129] 2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙醇

[0130] 1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0131] 1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0132] 1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0133] 1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0134] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 烯丙基]- 哌嗪

[0135] 2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮

[0136] 2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 甲氧基 - 苯

基)-乙醇

[0137] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮

[0138] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙醇

[0139] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0140] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0141] 1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0142] 1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0143] 1-[1-(4-氯-苯基)-环丙基甲基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0144] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0145] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0146] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0147] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪

[0148] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-哌嗪

[0149] 4-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0150] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0151] 3-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0152] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0153] 1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0154] 1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0155] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

[0156] 1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0157] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0158] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0159] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0160] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0161] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0162] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0163] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0164] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0165] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0166] 4-[5-(4- 苯乙基 - 哌嗪 -1- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基]- 苯甲腈

[0167] 3-[5-(4- 苯乙基 - 哌嗪 -1- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基]- 苯甲腈

[0168] 4-(5-{4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0169] 3-(5-{4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0170] 4-(5-{4-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0171] 3-(5-{4-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0172] 4-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

[0173] 3-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

[0174] 1-[3-(4- 氯 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二 氟 - 苯 基)- 乙基]- 哌嗪

[0175] 1-[3-(3- 氯 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二 氟 - 苯 基)- 乙基]- 哌嗪

[0176] 1-[2-(3,4- 二 氟 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0177] 3-(5-{4-[2-(3,4- 二 氟 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0178] 4-(5-{4-[2-(3,4- 二 氟 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0179] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0180] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙

基]-哌嗪

[0181] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0182] 4-(5-{4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0183] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0184] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0185] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪或

[0186] 4-(5-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈。

[0187] E4. 根据E1所述的式I化合物，其中A^1或A^2至少之一是吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

[0188] E5. 根据E4所述的式I化合物，所述化合物是

[0189] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0190] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0191] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0192] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0193] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

[0194] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪

[0195] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

[0196] 1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

[0197] 1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0198] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪

[0199] 1-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0200] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0201] 1-[2-(4- 氟 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(6- 甲 基 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[0202] 1-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0203] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(6- 甲 基 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[0204] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0205] 1-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲 氧 基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0206] 1-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0207] 4-(5-{4-[2-(6- 甲 氧 基 - 吡 啶 -3- 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0208] 3-(5-{4-[2-(6- 甲 氧 基 - 吡 啶 -3- 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0209] 4-(5-{4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡 啶 -4- 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0210] 3-(5-{4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡 啶 -4- 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0211] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0212] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0213] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0214] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(4- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[0215] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[0216] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0217] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0218] 1-[3-(4- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0219] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0220] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0221] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0222] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0223] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[0224] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0225] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0226] 1-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0227] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0228] 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0229] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪或

[0230] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪。

[0231] E6. 根据 E1 所述的式 I 化合物，其中 A^1 或 A^2 之一是苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯。

[0232] E7. 根据 E6 所述的式 I 化合物，所述化合物是

[0233] 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪。

[0234] E8. 根据 E1 所述的式 I 化合物，其中 A^1 或 A^2 至少之一是噻吩 -2- 基。

[0235] E9. 根据 E8 所述的式 I 化合物，所述化合物是

[0236] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 噻吩 -2- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪或

[0237] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 噻吩 -2- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪。

[0238] E10. 根据 E1 所述的式 I 化合物，其中 A^1 或 A^2 至少之一是吡嗪 -2- 基。

[0239] E11. 根据 E10 所述的式 I 化合物，所述化合物是

[0240] 2-(5-{4-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 吡嗪或

[0241] 2-(5-{4-[2-(3- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 吡嗪。

[0242] E12. 根据 E1 所述的式 I 化合物，其中 A^2 是环烷基。

[0243] E13. 根据 E12 所述的式 I 化合物，所述化合物是

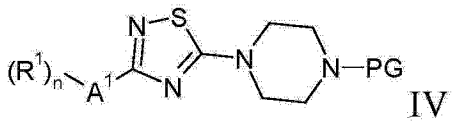
[0244] 1-(2- 环己基 - 乙基)-4-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪或

[0245] 1-(2- 环己基 - 乙基)-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪。

[0246] E14. 用于制备根据 E1 所述的式 I 化合物的方法，所述方法包括

[0247] 将式

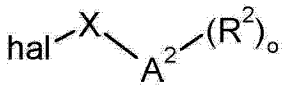
[0248]



IV

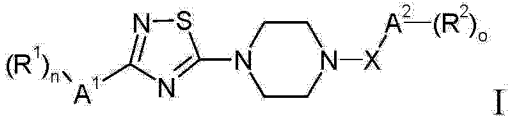
[0249] 化合物与式

[0250]



[0251] 化合物偶联以得到式

[0252]



I 化合物

[0253] 其中定义如在 E1 中所述，或

[0254] 如果需要，将获得的化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。

[0255] E15. 当根据 E14 的方法制备时，根据 E1-E13 中任一项所述的化合物。

[0256] E16. 根据 E1-E13 中任一项所述的化合物用作治疗活性物质。

[0257] E17. 含有如 E1-E13 任一项所述的一种或多种化合物和药学上可接受的赋形剂的药剂。

[0258] E18. 根据 E17 所述的药剂，其中可被治疗的疾病是阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）。

[0259] E19. 如在 E1-E13 中任一项所要求保护的化合物用于治疗如下疾病的用途：阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）。

[0260] E20. 如在 E1-E13 中任一项中所要求保护的化合物用于制备用来治疗以下疾病的药剂的用途：阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）。

[0261] E21. 用于如下疾病的治疗方法：阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17），所述方法包括施用有效量的如 E1 - E13 中任一项所定义的化合物。

[0262] E22. 如本文所述的本发明。

[0263] 在一个实施方案中，式 IA 化合物具有式 I 的结构。

[0264] 例如，本发明涵盖式 I 或 IA 化合物，其中 C^1 具有如对 A^1 所定义的相同的含义并且 C^2 具有如对 A^2 所定义的相同的含义；其中，

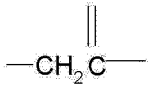
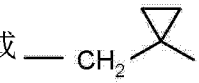
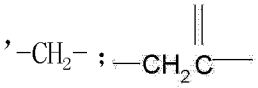
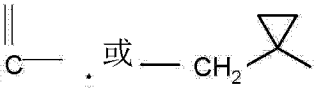
[0265] R^1 是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；被卤素取代的低级烷氧基；或是氰基；优选地 R^1 是被卤素取代的低级烷基；卤素；或低级烷氧基；优选地 R^1 是被卤素取代的低级烷基；或卤素；

[0266] R^2 是氢；低级烷基；被卤素取代的低级烷基；卤素；低级烷氧基；或是被卤素取代的低级烷氧基；优选地 R^2 是氢；低级烷基；卤素；或是低级烷氧基；优选地 R^2 是氢；卤素；或

是低级烷氧基；

[0267] A^1是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；或环烷基；优选地A^1是苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；或环烷基；优选地A^1是苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；吡嗪-2-基；或环烷基；优选地A^1是苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；或吡嗪-2-基；优选地A^1是苯基；吡啶-3-基或吡啶-4-基；优选地A^1是苯基；或吡啶-3-基；

[0268] A^2是苯基；苯并[1,3]间二氧杂环戊烯；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；吡嗪-2-基；噻吩-2-基；或环烷基；优选地A^2是苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；噻吩-2-基；吡嗪-2-基；或环烷基；优选地A^2是苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；或吡嗪-2-基；优选地A^2是苯基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；或吡嗪-2-基；优选地A^2是苯基；吡啶-3-基；或吡啶-4-基；

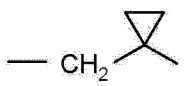
[0269] X是 键；$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-C(O)NH-$；$-CHR'-CH_2-$；；或；优选地X是$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；；或；优选地X是$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CHR'-CH_2-$；或；优选地X是$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CHR'-CH_2-$；

[0270] R是氢；羟基；卤素；或低级烷基；优选地R是氢；卤素或低级烷基；优选地R是氢或卤素；

[0271] R′是低级烷基；

[0272] n是1或2；如果n是2，则R^1可以彼此独立；优选地n是1；

[0273] o是1或2；如果o是2，则R^2可以彼此独立；

[0274] 在另一更特定的实施方案中，本发明的化合物具有根据式I或IA所述的结构，由此X是$-CH_2-$；$-CH_2-CHR-$；$-CH_2-CH_2-CH_2-$；$-CH_2C(O)-$；$-CHR'-CH_2-$；；或。

[0275] 在本发明的一个特定实施方案，化合物具有根据式IA或I所述的结构，其中X选自$-CH_2-CHR-$；或$-CHR'-CH_2-$。在另一特定的实施方案中，R选自氢或低级烷基。在另一更特定的实施方案中，R是氢。

[0276] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式IA或I所述的结构，其中X选自$-CH_2-CHR-$；或$-CHR'-CH_2-$。在另一特定的实施方案中，R是氢。在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式I所述的结构，其中A^1选自：苯基；吡啶-2-基；吡啶-3-基；吡啶-4-基；吡嗪-2-基。

[0277] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式I所述的结构，其中A^2

选自：苯基；吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；吡啶 -4- 基；吡嗪 -2- 基；或环烷基。

[0278] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，由此 A^1 是吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；并且 A^2 是苯基；然而更特别地 A^1 是吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^1 是吡啶 -3- 基。

[0279] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，其中 A^1 是苯基；A^2 是苯基并且 n 是 1。

[0280] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，其中 A^1 是苯基；A^2 是苯基并且 n 是 2。

[0281] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，其中 A^1 是苯基；A^2 是苯基并且 o 是 1。

[0282] 在本发明的另一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，其中 A^1 是苯基；A^2 是苯基并且 o 是 2。

[0283] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，由此 A^1 是苯基；并且 A^2 是吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^2 是吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^2 是吡啶 -3- 基。

[0284] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，由此 A^1 是吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；并且 A^2 是吡啶 -3- 基；然而更特别地 A^1 是吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^1 是吡啶 -3- 基。

[0285] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，由此 A^1 是吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；并且 A^2 是吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^1 是吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^1 是吡啶 -3- 基。

[0286] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，由此 A^1 是吡啶 -3- 基；并且 A^2 是吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^2 是吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^2 是吡啶 -3- 基。

[0287] 在本发明的一个特定实施方案中，所述化合物具有根据式 I 所述的结构，由此 A^1 是吡啶 -4- 基；并且 A^2 是吡啶 -2- 基；吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^2 是吡啶 -3- 基；或吡啶 -4- 基；然而更特别地 A^2 是吡啶 -3- 基。

[0288] 本化合物用于治疗特征为细胞毒性 TAU 错折叠和 / 或聚集的某些神经退化性病症以便延迟或停止此类疾病的进展。此类疾病被概述为术语 Tau 病变。术语“Tau 病变”是指特征为功能障碍和 / 或 TAU 蛋白（其特征为所述蛋白的寡聚物、聚集体或聚合物）的毒性的疾病。此类疾病包括但不限于阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）。

[0289] Tau 病变的特征是通过 TAU 单体的自聚反应形成的高度磷酸化的 TAU 的不可溶的聚集体或聚合物。TAU 聚集所涉及的精确的分子机制不是精确已知的，但是可涉及具有自组织 (self-organise) 至较高有序结构的高倾向的构象中 TAU 的局部变性或错折叠。尽管目前不能排除此类异常磷酸化是聚集的结果而不是原因，但错折叠和聚集可通过 TAU 的高度磷酸化被触发。

[0290] TAU 是能够结合且因此稳定和界定微管结构并在神经元中起作用的蛋白。通过 TAU 的磷酸化来调节 TAU 与微管的结合；控制 TAU 的磷酸化状态并因此调节 TAU 与微管结

合亲和力的若干 TAU 磷酸化位点及其相应的激酶已被鉴定。

[0291] TAU 聚集的一个重要方面是其相关的细胞毒性，该细胞毒性降低了神经元的完整性和功能性并最终导致疾病症状。通过解析 TAU 中家族性突变，TAU 在疾病发作中的直接作用已被明确确立，所述突变显示是造成极早和有时侵入性形式的 Tau 病变的原因。此类突变包括直接或间接促进神经毒性聚集的 TAU 的氨基酸序列的改变。

[0292] 阿尔茨海默病 (Alzheimer′ s disease) 是这些疾病中最为人知的，在该疾病中 TAU 蛋白以神经元纤维缠结 (NFT) 的形式沉积于神经元内。它们首次以人名 Alois Alzheimer（其患者之一患有此病症）描述。如在本文中所使用的术语“阿尔茨海默病”是指特征为神经变性的慢性进行性神经疾病且最重要（早期）症状是记忆丧失。随着疾病发展，症状可以包括意识错乱、易怒和攻击行为、情绪波动、语言衰退、长期记忆丧失以及患者的一般戒断（由于患者的感官衰退）。

[0293] 缠结是由微管 - 相关的蛋白（已知为 TAU) 的高度磷酸化形成的，引起所述蛋白以不可溶的形式聚集。（高度磷酸化的 TAU 蛋白的这些聚集也称为 PHF 或“成对螺旋细丝”)。缠结形成的精确的机制未被完全理解，并且是否缠结为引起疾病的主要因素或起次要作用是仍然具有争议的。由于老年斑的存在，AD 也被归类为淀粉样变。

[0294] 通常观察到神经元纤维缠结的其它病状包括：进行性核上性麻痹、拳击员痴呆（慢性创伤脑病）、与染色体 17 连锁的额颞叶性痴呆和帕金森症、Lytico-Bodig 病（关岛型帕金森痴呆综合征)、与 AD 相似但无斑、神经节神经胶质瘤和神经节细胞瘤的伴有 NFT 的缠结主导的痴呆 (tangle-predominant dementia with NFT)、脑膜血管瘤病、亚急性硬化性全脑炎、结节性硬化症、哈 - 斯二氏病和脂褐质沉积症。

[0295] 非阿尔茨海默的 Tau 病变有时一起被归类为“皮克氏综合征”。皮克氏病和皮质基底节变性中，TAU 蛋白以包涵体的形式沉积在肿胀或“膨胀如气球”的神经元内。嗜银颗粒病 (AGD)，痴呆的另一类型，是在脑组织的显微检查中以丰富的嗜银颗粒和卷曲团粒为标记的。

[0296] 如在本发明的式 IA 和 I 所述的相似的化合物已被描述在 WO2007/090617 中。

[0297] 与 WO2007/090617 中的发现相反，已发现如果在苯基部分和噻二唑基团两者之间无连接基团，则会出现清除 (Clint) 显著的降低，特别是在人体外的微粒体测定中。对于药物来说具有适度或低清除是非常重要的，因为这常常导致较高的口服利用率。然后减少化合物 / 药物的清除可潜在地减少功效所需的巨大的 (drastically) 日剂量并且因而以及得到也好很多的安全分布 (safety profile)。因而低清除是治疗适用性的必需特征。

[0298] 下表中的以下实例突显这些发现，其中使用化合物（其中在苯基部分和噻二唑基团两者之间无连接基团存在）已导致人体外微粒体中具有较低的清除 (Clint) 和较高的代谢稳定性 (MAB) 的化合物。

[0299] 微粒体稳定性测试 - 测定描述

[0300] 微粒体稳定性测定测量来自含有人或动物肝微粒体和代谢辅因子（通常为 NADPH) 的孵育的测试化合物的消失率。测定主要被用于对化学系列 (chemical series) 内的化合物的相关 CYP 介导的代谢倾向分等级并且作为选择用于药代动力学和药效学实验的足够稳定的化合物的指导。[除了 CYP，也利用 NADPH（诸如黄酮单加氧酶 (flavone mono-oxygenases)) 和那些不需要辅因子（诸如羧酸酯酶）的微粒体定位酶是活性的。]

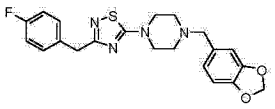
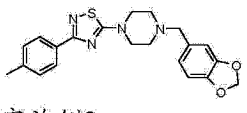
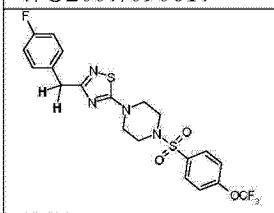
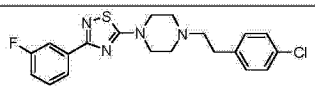
[0301] 在具有 600 μL 的最终孵育体积的 96 孔深孔板中进行孵育。孵育（最终）含有 1-2 μM 测试化合物、0.5mg/mL 肝微粒（通常为人、大鼠或小鼠）和 NADPH 再生系统。在 1、3、6、9、15、25、35 和 45 分钟后去除 50 μL 等分并且在含有内标的 150 μL 乙腈中淬灭。然后在用 LC-MS/MS 分析前将样品冷却并且离心。

[0302] 将对数峰面积比例（测试化合物峰面积 / 内标峰面积）对比孵育时间作图并且在重点是化合物消失的初始速率下对数据进行线性拟合。然后使用拟合的斜率计算内源清除：

[0303] Cl_{int}（μL/min/mg)=- 斜率 (min^{-1})*1000/[蛋白浓度 (mg/mL)]

[0304] 表 1

[0305]

WO2007/090617中公开的化合物	MAB和Clint数据	本申请中公开的化合物	MAB和Clint数据
 根据 WO2007/090617	Clint.(Hum/Rat) **39**/482 uL/min/mg 蛋白	 实施例2	Clint.(Hum/Rat) **19**/48 uL/min/mg 蛋白
 根据 WO2007/090617	Clint.(Hum/Rat) **46**/103 uL/min/mg 蛋白	 实施例88	Clint.(Hum/Rat) **12**/23 uL/min/mg 蛋白

[0306] 从上表中可看出，已发现特别是在人体外微粒体中，代谢稳定性的显著增加（增加 MAB，降低清除 Clint)。

[0307] 本发明的目的是式 IA 和 I 的新化合物及其药学上可接受的盐、它们用于与 TAU 蛋白失调的生物学功能有关的疾病的治疗的用途（所述疾病包括阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17))、它们的制备和在疾病的控制和预防中基于根据本发明所述的化合物的药剂。

[0308] 使用本发明化合物的优选适应症是阿尔茨海默病。

[0309] 如本文中所用，术语“低级烷基”表示含有 1-7 个碳原子，优选地 1-6 个碳原子的饱和的直链或支链基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2- 丁基、叔丁基等。优选的烷基基团是具有 1-4 个碳原子的基团。

[0310] 如本文中所用，术语“低级烷氧基”表示其中烷基残基如上所定义并且所述残基经由氧原子连接的基团。

[0311] 如本文中所用，术语“被卤素取代的低级烷基”表示如上所定义的烷基基团，其中至少一个氢原子被卤素取代，例如 CF_3、CHF_2、CH_2F、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CF_3$、$CH_2CF_2CF_3$等。

[0312] 如本文中所用，术语“被卤素取代的低级烷氧基”表示如上所定义的烷氧基基团，其中至少一个氢原子被卤素取代，例如 OCF_3、$OCHF_2$、OCH_2F、OCH_2CF_3、$OCH_2CH_2CF_3$、$OCH_2CF_2CF_3$等。

[0313] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0314] 术语“环烷基”是含有 3-6 个碳环原子的亚烷基环。优选的是环丙基。

[0315] 术语“药学上可接受的酸加成盐”包括与有无机和有机酸形成的盐，诸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、延胡索酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

[0316] 本发明的一个实施方案是式 IA 化合物，其中 C^1和 C^2均为苯基，例如以下化合物

[0317] 1-(2,4- 二氯 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0318] 1- 苯乙基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0319] 1-[2-(3,4- 二氯 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0320] 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0321] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0322] 1-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0323] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0324] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0325] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0326] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0327] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0328] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0329] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0330] 1-[2-(3- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0331] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 间 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

[0332] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0333] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0334] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

[0335] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0336] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0337] 1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌

嗪

[0338] 1-[3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0339] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪

[0340] 1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0341] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0342] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0343] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0344] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0345] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪

[0346] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0347] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0348] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0349] 1-[3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0350] 1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0351] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0352] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0353] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0354] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-异丙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0355] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪

[0356] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮

[0357] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇

[0358] 1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0359] 1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0360] 1-[3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0361] 1-[3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0362] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-烯丙基]-哌嗪

[0363] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮

[0364] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇

[0365] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮

[0366] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙醇

[0367] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0368] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0369] 1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0370] 1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0371] 1-[1-(4-氯-苯基)-环丙基甲基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0372] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0373] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0374] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0375] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪

[0376] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲

基-乙基]-哌嗪

[0377] 4-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0378] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0379] 3-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0380] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0381] 1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0382] 1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0383] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

[0384] 1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0385] 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0386] 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0387] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0388] 1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0389] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0390] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0391] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

[0392] 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0393] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0394] 4-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈

[0395] 3-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈

[0396] 4-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0397] 3-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0398] 4-(5-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0399] 3-(5-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[0400] 4-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

[0401] 3-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

[0402] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0403] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0404] 1-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0405] 3-(5-{4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0406] 4-(5-{4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0407] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0408] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0409] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0410] 4-(5-{4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0411] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0412] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0413] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0414] 4-(5-{4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈。

[0415] 5-(4-(3- 苯丙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(对 - 甲苯基)-1,2,4- 噻二唑

[0416] 5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑或

[0417] 3-(3,4- 二氟苯基)-5-(4-(3-(三氟甲基) 苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑。

[0418] 本发明的一个另外的实施方案是式 IA 化合物，其中 C^1 或 C^2 至少之一是吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基或吡啶 -4- 基，例如以下化合物

[0419] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0420] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0421] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻

二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0422] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0423] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0424] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0425] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0426] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0427] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0428] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0429] 1-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0430] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0431] 1-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0432] 1-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0433] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0434] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0435] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0436] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0437] 4-(5-{4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0438] 3-(5-{4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0439] 4-(5-{4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0440] 3-(5-{4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0441] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0442] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0443] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0444] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(4- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0445] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0446] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0447] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0448] 1-[3-(4- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0449] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0450] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0451] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0452] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0453] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0454] 1-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0455] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0456] 1-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0457] 1-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0458] 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0459] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0460] 1-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪。

[0461] 3-(4- 氯吡啶 -2- 基)-5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[0462] 3-(4- 氯吡啶 -2- 基)-5-(4-(3-(三氟甲基) 苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[0463] 3-(5- 氯吡啶 -3- 基)-5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[0464] 3-(2- 氯 吡 啶 -4- 基)-5-(4-(2-(2- 甲 氧 基 吡 啶 -4- 基) 乙 基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[0465] 5-(4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑

[0466] 3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[0467] 3-(2-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑或

[0468] 5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噻二唑。

[0469] 本发明的一个另外的实施方案是式IA化合物,其中C^2是环烷基,例如以下化合物

[0470] 1-(2-环己基-乙基)-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0471] 1-(2-环己基-乙基)-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0472] 3-(4-氯苯基)-5-(4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑或

[0473] 3-(3-氯苯基)-5-(4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

[0474] 本发明的一个另外的实施方案是式IA化合物,其中C^2是哌啶-1基,例如以下化合物

[0475] 3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

[0476] 本发明的一个另外的实施方案是式IA化合物,其中C^2是四氢-2H-吡喃-4-基,例如以下化合物

[0477] 3-(3,4-二氟苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[0478] 3-(3-氯苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[0479] 3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑或

[0480] 3-(4-氯苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑。

[0481] 本发明的一个另外的实施方案是式IA化合物,其中C^1是哒嗪-4-基,例如以下化合物

[0482] 3-(6-甲基哒嗪-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[0483] 5-(4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑

[0484] 5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑

[0485] 5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑或

[0486] 5-(4-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑。

[0487] 本发明的一个另外的实施方案是式IA化合物,其中C^1是嘧啶-5-基,例如以下化合物

[0488] 3-(2-甲基嘧啶-5-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[0489] 5-(4-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑

[0490] 5-(4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑

[0491] 5-(4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑

[0492] 5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑

或

[0493] 5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑。

[0494] 本发明的一个实施方案是式I化合物，其中A^1和A^2均为苯基，例如以下化合物

[0495] 1-(2,4-二氯-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪；1-苯乙基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪；1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪；1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪；1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-间-甲苯基-乙基)-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-对-甲苯基-乙基)-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪；1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪；1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪；1-[3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪；1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 乙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 异丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪 ;2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮 ;2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙醇 ;1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 烯丙基]- 哌嗪 2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙酮 ;2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙醇 ;2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 氟 - 苯基)- 乙酮 ;2-{4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 -1- 基 }-1-(3- 氟 - 苯基)- 乙醇 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2- 氟 -2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2- 氟 -2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氟 -2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氟 -2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[1-(4- 氯 - 苯基)- 环丙基甲基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 二氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 二氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 异丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)-1- 甲基 - 乙基]- 哌嗪 ;4-(5-{4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈 ;1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 氟 -4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;3-(5-{4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈 ;1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪 ;1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪 ;1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 ;1-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 ;1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 ;1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 ;1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 ;1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 ;1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪 ;1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二

唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪;4-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈;3-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈;4-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;3-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;4-(5-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;3-(5-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;4-{5-[4-(2-甲基-苄基)-哌嗪-1-基]-[1,2,4]噻二唑-3-基}-苯甲腈;3-{5-[4-(2-甲基-苄基)-哌嗪-1-基]-[1,2,4]噻二唑-3-基}-苯甲腈;1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;3-(5-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;4-(5-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;4-(5-{4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;或4-(5-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈。

[0496] 本发明的一个另外的实施方案是式I化合物,其中A^1或A^2至少之一是吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基,例如以下化合物:1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪;1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪;1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪;1[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪;1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[2-(4-氟-苯

基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪;4-(5-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;3-(5-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;4-(5-{4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;3-(5-{4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈;1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪;1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪;1-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪;1-(2-甲基-苄基)-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪;1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪;或1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪。

[0497] 本发明的一个另外的实施方案是式I化合物,其中A^1或A^2之一是苯并[1,3]间二氧杂环戊烯,例如以下化合物:1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪。

[0498] 本发明的一个另外的实施方案是式I化合物,其中A^1或A^2至少之一是噻吩-2-基,例如以下化合物:1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪或1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪。

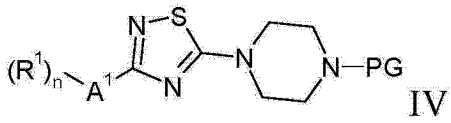
[0499] 本发明的一个另外的实施方案是式 I 化合物，其中 A^1 或 A^2 至少之一是吡嗪 -2- 基，例如以下化合物 :2-(5-{4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡嗪 ;或 2-(5-{4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡嗪。

[0500] 本发明的一个另外的实施方案是式 I 化合物，其中 A^2 是环烷基，例如以下化合物 : 1-(2- 环己基 - 乙基)-4-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪 ;或 1-(2- 环己基 - 乙基)-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪。

[0501] 式 IA 或 I 的本化合物及其药学上可接受的盐可通过本领域内已知的方法制备，例如，通过如下描述的方法，该方法包括

[0502] 将式

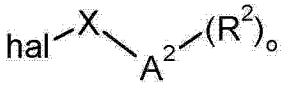
[0503]



IV

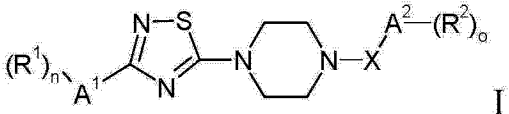
[0504] 化合物与式

[0505]



[0506] 化合物偶联以得到式

[0507]



I 化合物

[0508] 其中 PG 是氢或保护基团诸如叔 - 丁氧基羰基 (BOC)、9- 芴甲氧羰基 (FMOC) 等并且 hal 是卤素诸如氯、溴、氟、或碘，其中定义如上所述，或如果需要，将获得的化合物转化为药学上可接受的酸加成盐。在一个实施方案中，A^1 具有如对 C^1 所定义的相同的含义，并且 A^2 具有如对 C^2 所定义的相同的含义。

[0509] 一般实验部分 :

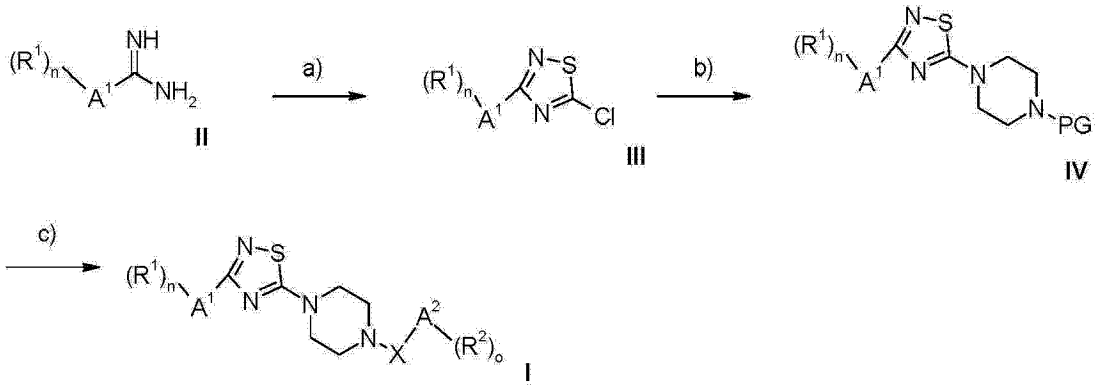
[0510] 本发明式 IA 或 I 化合物的制备可通过连续的或汇聚式合成路径实施。本发明化合物的合成在以下方案中显示。实施反应和所得产物的纯化所需的技术对于本领域的技术人员是已知的。在除非指出有相反情况之前，方法的如下描述中使用的取代基和指数具有本文中给定的显著性。

[0511] 更具体而言，可以通过以上给定的方法制备、通过在实施例中给定的方法或通过类似的方法，制备式 IA 或 I 化合物。用于单个反应步骤的适当的反应条件对于本领域的技术人员是已知的。另外，对于在文献中描述影响描述的反应的反应条件参见例如 :Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations, 第二版 , Richard C. Larock. John Wiley&Sons, New York, NY. 1999)。我们发现在溶剂存在或不存在的情况下可方便实施反应。对于使用的溶剂的性质无特别的限制，前提条件是对涉及的反应或试剂无不利影响并且所使用的溶剂至少在某种程度上可以

溶解试剂。描述的反应可以在较宽的温度范围内发生，并且精确的反应温度对于本发明并不重要。可在 -78℃至回流之间的温度范围内方便地实施所述反应。反应所需的时间也可以根据许多因素（值得注意的是反应温度和试剂的性质）广泛变化。然而，0.5h 至几天的时期通常将足够产生描述的中间体和化合物。反应顺序不限于在方案中展示的顺序，然而，根据起始材料及其相应的反应性可自由地改变反应步骤的顺序。起始材料是可商购获得或通过与以下给定的方法类似的方法、通过在描述或实施例中引用的参考文献中描述的方法或通过本领域已知的方法来制备。

[0512] 方案 1：

[0513]



[0514] 在一个实施方案中，A^1具有如对 C^1所定义的相同的含义，并且 A^2具有对 C^2所定义的相同的含义。

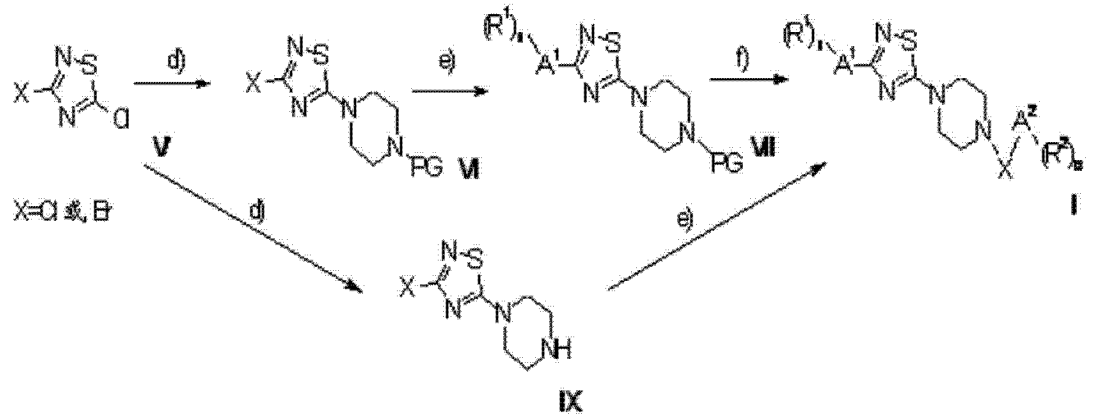
[0515] a) 脒 II 可商购获得或可根据本领域内已知方法合成。这些脒衍生物 II 可方便地与具有碱基（NEt_3、DIPEA 等）的高氯甲基硫醇化合物反应以提供氯 - 噻二唑衍生物 III。

[0516] b) 氯 - 噻二唑衍生物 III 方便地与取代的哌嗪衍生物反应以直接获取最终噻二唑衍生物 I 或可选地 III 与保护的哌嗪（PG=Boc 等）反应以提供噻二唑衍生物 IV。

[0517] c) IV 的去保护是在合适的条件下进行的，在 PG=Boc 处于酸性条件的情况下，以产生游离的哌嗪衍生物，所述哌嗪衍生物方便地与合适的亲电体反应以获取最终的噻二唑衍生物 I

[0518] 方案 2：

[0519]



[0520] d) 3- 溴 -5- 氯 -1, 2, 4- 噻二唑和 3, 5- 二氯 -1, 2, 4- 噻二唑 V 是可商购获得并且可以方便地与保护的（PG=Boc 等）或取代的哌嗪反应以产生噻二唑衍生物 VI 或 IX。

[0521] e) 噻二唑衍生物 VI 或 IX 在钯催化剂下与合适的苯硼酸或酯方便地反应以在 IX 的情况下产生最终衍生物 I 或在 VI 的情况下产生保护的噻二唑衍生物 VII。

[0522] f)VII 的去保护是在合适的条件下进行的，在 PG=Boc 处于酸性条件的情况下，以产生游离的哌嗪衍生物，所述哌嗪衍生物方便地与合适的亲电体反应以获取最终噻二唑衍生物 I。

[0523] 实验部分

[0524] 缩写：

[0525] DCM= 二氯甲烷；

[0526] DAST= 二甲氨基三氟化硫；

[0527] DIPEA=N,N- 二异丙基乙胺；

[0528] DME= 二甲氧基乙烷；

[0529] EtOH= 乙醇；

[0530] EtOAc= 乙酸乙酯；

[0531] HPLC= 高压液相色谱法；

[0532] MeCN= 乙腈；

[0533] MeOH= 甲醇；

[0534] RT= 室温；

[0535] THF= 四氢呋喃

[0536] 本发明的示例性化合物列于表 II 中。

[0537] 表 2.

[0538]

实施例	化学名称
2	1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
3	1-(2,4-二氯-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
4	1-苯乙基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
5	1-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
6	1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
12	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
13	1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
14	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
15	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
16	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
17	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
18	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
19	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
20	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
21	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
22	1-[2-(3-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
23	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-间-甲苯基-乙基)-哌嗪
24	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
25	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0539]

实施例	化学名称
26	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-对-甲苯基-乙基)-哌嗪
27	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
28	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
29	1-[2-(2-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
30	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
31	1-[3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
32	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪
33	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
34	1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
35	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
36	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
37	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
38	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
39	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪
40	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
41	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
42	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
43	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
44	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪
45	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
46	1-[3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
47	1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
48	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0540]

实施例	化学名称
49	1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
50	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
51	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-异丙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
52	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪
53	2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮
54	2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇
55	1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
56	1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
57	1-[3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
58	1-[3-(2-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
59	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-烯丙基]-哌嗪
60	2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮
61	2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇
62	2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮
63	2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙醇
64	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
65	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
66	1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
67	1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
68	1-[1-(4-氯-苯基)-环丙基甲基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
69	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
70	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
71	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0541]

实施例	化学名称
72	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-哌嗪
73	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-哌嗪
75	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪
76	2-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡嗪
77	2-(5-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡嗪
78	4-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
79	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪
80	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
81	3-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
82	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
83	1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
84	1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
85	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
86	1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
87	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
88	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
89	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪
90	1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪
91	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
92	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
93	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪
94	1-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
95	1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0542]

实施例	化学名称
96	1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
97	1-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
98	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
99	1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
100	1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪
101	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
102	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
103	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
104	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
105	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪
106	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪
107	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
108	4-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈
109	3-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈
110	4-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
111	3-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
112	4-(5-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
113	3-(5-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
114	4-(5-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
115	3-(5-{4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
116	4-(5-{4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
117	3-(5-{4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
118	4-{5-[4-(2-甲基-苄基)-哌嗪-1-基]-[1,2,4]噻二唑-3-基}-苯甲腈

[0543]

实施例	化学名称
119	3-{5-[4-(2-甲基-苄基)-哌嗪-1-基]-[1,2,4]噻二唑-3-基}-苯甲腈
120	1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
121	1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
122	1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
123	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
124	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
125	1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
126	1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪
127	1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪
128	1-[3-(4-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
129	1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
130	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪
131	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪
132	1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
133	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪
134	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪
135	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪
136	1-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
137	3-(5-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
138	4-(5-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
139	1-[3-(5-氯-吡啶-2-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-哌嗪
140	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
141	1-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0544]

实施例	化学名称
142	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
143	4-(5-{4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
144	1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
145	1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
146	1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
147	4-(5-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈
148	1-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
149	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
150	1-(2-甲基-苄基)-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
151	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪
152	1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪
153	1-(2-环己基-乙基)-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
154	1-(2-环己基-乙基)-4-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪
155	5-(4-(3-苯丙基)哌嗪-1-基)-3-(对-甲苯基)-1,2,4-噻二唑
156	5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(3-氟苯基)-1,2,4-噻二唑
157	3-(4-氯吡啶-2-基)-5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
158	3-(3,4-二氟苯基)-5-(4-(3-(三氟甲基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
159	3-(4-氯吡啶-2-基)-5-(4-(3-(三氟甲基)苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
160	3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
161	3-(4-氯苯基)-5-(4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
162	3-(3-氯苯基)-5-(4-(2-环己基乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
163	3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
164	3-(3,4-二氟苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[0545]

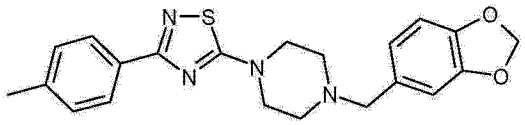
实施例	化学名称
165	3-(3-氯苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
166	3-(5-氯吡啶-3-基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
167	3-(4-氯苯基)-5-(4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
168	3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
169	5-(4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑
170	3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
171	3-(2-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
172	5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噻二唑
173	3-(6-甲基哒嗪-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
174	5-(4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑
175	5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑
176	5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑
177	5-(4-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(6-甲基哒嗪-4-基)-1,2,4-噻二唑
178	3-(2-甲基嘧啶-5-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑
179	5-(4-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑
180	5-(4-(4-氯苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑
181	5-(4-(4-氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑
182	5-(4-(3,4-二氟苯乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑
183	5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,4-噻二唑

[0546] 实验部分

[0547] 实施例 2

[0548] 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0549]



[0550] a)5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑

[0551] 将 4- 甲基苯甲脒盐酸盐 (1.55g,9.08mmol) 和 Et_3N(4.6g,6.33ml,45.4mmol) 在 DCM(30mL) 中的混合物用 NaCl/ 冰浴冷却至 -10℃。在 40min 内加入 DCM(10mL) 中的高氯甲基硫醇化合物 (1.86g,1.09ml,9.99mmol)。将所得黄色悬浮液在 0℃搅拌 20min 并且在 RT 下搅拌 2h。将水 (40mL) 和 2N NaOH 水溶液 (10mL) 加入。将有机层分离并且用盐水 (50mL) 萃取。将水层用 DCM(2×40mL) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4干燥、滤掉并且真空浓缩。通过二氧化硅色谱法纯化残留物 (使用 AcOEt :庚烷为 1:19 至 1:9 的快速 50g Si- 柱) 以产生呈浅黄色固体的 5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑 (1.63g,7.74mmol,85% 收率)。

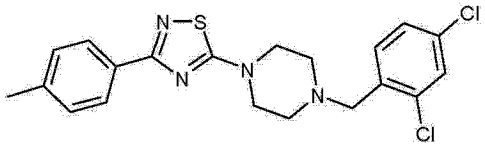
[0552] b)1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基) 哌嗪

[0553] 在 5mL 的微波小瓶中,将 0.6mL N- 甲基 -2- 吡咯烷酮中的 5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑 (75.0μmol)、1-(苯并 [d][1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基) 哌嗪 (300μmol) 和 DIPEA(750μmol) 在 165℃微波加热 12min。通过制备型反相 HPLC 用从 MeCN、水和 NEt_3形成的梯度洗脱来纯化所得反应混合物溶液,以在含有产物的馏分蒸发后产生呈浅黄色固体的标题化合物。MS(m/e) :395.2(MH^+)。

[0554] 实施例 3

[0555] 1-(2,4- 二氯 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0556]

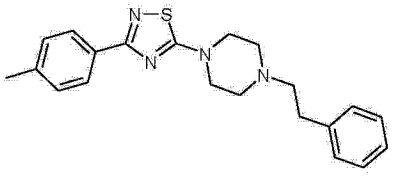


[0557] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从 5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑和 1-(2,4- 二氯苄基) 哌嗪制备。MS(m/e) :419.2(MH^+)。

[0558] 实施例 4

[0559] 1- 苯乙基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0560]



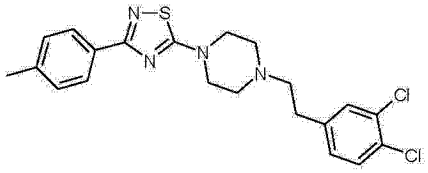
[0561] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从 5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑和 1- 苯乙基哌嗪制备。MS(m/e) :365.3(MH^+)。

[0562] 实施例 5

[0563] 1-[2-(3,4- 二氯 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌

嗪

[0564]

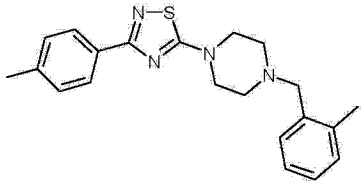


[0565] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为褐色固体从 5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑和 1-(3,4- 二氯苯乙基) 哌嗪制备。MS(m/e) :433.3(MH+)。

[0566] 实施例 6

[0567] 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0568]



[0569] a)1-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0570] 将 5- 氯 -3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑 (900mg,4.27mmol) 和哌嗪 (1.84g,21.4mmol) 在 25mL EtOH 中的混合物加热回流并且在此温度下搅拌 1h。将所得黄色溶液冷却至室温并且真空浓缩。通过二氧化硅快速柱色谱法用从 DCM、MeOH 和 NEt_3形成的梯度洗脱来纯化残留物,以在含有产物的馏分蒸发后产生呈浅黄色固体的 1.1g(99%) 的标题化合物。MS(m/e) :261.3(MH+)。

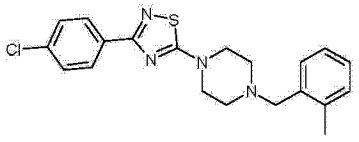
[0571] b)1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0572] 将 5-(哌嗪 -1- 基)-3- 对 - 甲苯基 -1,2,4- 噻二唑 (17.3mg,66.4μmol)、1-(氯甲基)-2- 甲基苯 (14.0mg,99.7μmol) 和 DIPEA(42.9mg,58.0μl) 在 0.8mL N- 甲基 -2- 吡咯烷酮中的混合物在微波炉中在 165℃加热 12.5min。通过制备型反相 HPLC 用从 MeCN、水和 NEt_3形成的梯度的洗脱来纯化所得反应混合物溶液,以在含有产物的馏分蒸发后产生呈黄色粘稠油状物的 17.5mg(72%) 的标题化合物。MS(m/e) :365.3(MH+)。

[0573] 实施例 12

[0574] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0575]



[0576] a)1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0577] 与针对 1-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从 5- 氯 -3-(4- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和哌嗪制备。MS(m/e) :281.2(MH+)。

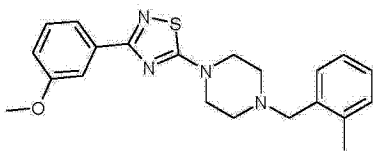
[0578] b)1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0579] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色泡沫从1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪和1-(氯甲基)-2-甲基苯制备。MS(m/e):385.2(MH^+)。

[0580] 实施例13

[0581] 1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0582]



[0583] a)1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0584] 与针对1-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6,步骤a)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色固体从5-氯-3-(3-甲氧基苯基)-1,2,4-噻二唑和哌嗪制备。MS(m/e):277.2(MH^+)。

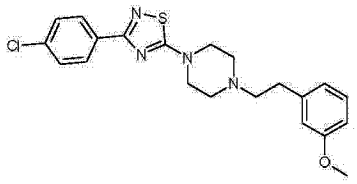
[0585] b)1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[0586] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色的粘稠油状物从1-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪和1-(氯甲基)-2-甲基苯制备。MS(m/e):381.4(MH^+)。

[0587] 实施例14

[0588] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0589]

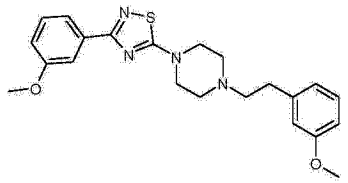


[0590] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色泡沫从1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪和1-(2-溴乙基)-3-甲氧基苯制备。MS(m/e):415.2(MH^+)。

[0591] 实施例15

[0592] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0593]

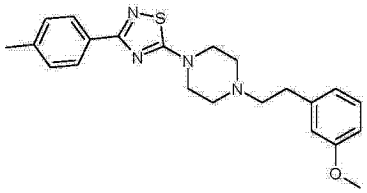


[0594] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色粘稠油状物从 1-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-3- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：411.3(MH^+)。

[0595] 实施例 16

[0596] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0597]

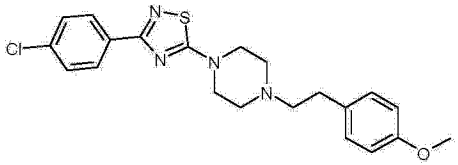


[0598] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色的泡沫从 5-(哌嗪 -1- 基)-3-(对 - 甲苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(2- 溴乙基)-3- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：395.2(MH^+)。

[0599] 实施例 17

[0600] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0601]

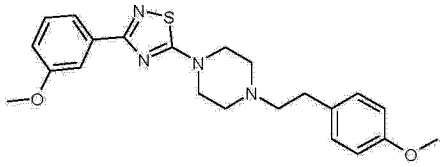


[0602] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色泡沫从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：415.2(MH^+)。

[0603] 实施例 18

[0604] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0605]

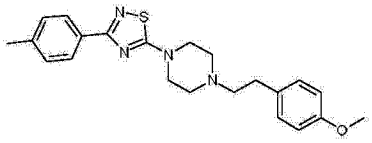


[0606] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色泡沫从 1-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：411.3(MH+)。

[0607] 实施例 19

[0608] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0609]

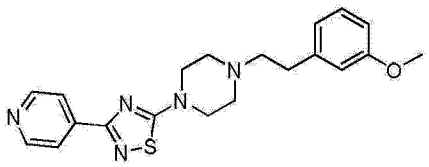


[0610] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色泡沫从 5-(哌嗪 -1- 基)-3-(对 - 甲苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(2- 溴乙基)-4- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：395.2(MH+)。

[0611] 实施例 20

[0612] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0613]



[0614] a)4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶

[0615] 将异烟碱脒盐酸盐 (isonicotinimidamide hydrochloride)(1.0g,6.35mmol) 和 NEt_3(3.21g,4.42mL,31.7mmol) 在 50mL DCM 中的混合物冷却至 -5 和 -10℃。在 1h 内滴加 10mL DCM 高氯甲基硫醇化合物 (1.3g,763μl,6.98mmol)。在 30min 内将混合物升至 0℃并且搅拌 2h。将水 (50mL) 和 2M NaOH(10mL) 加入。将悬浮液过滤。将有机层用 DCM 萃取和用盐水 (50mL) 洗涤并且用 DCM(50mL) 萃取水层。将有机层合并、用 Na_2SO_4 干燥并滤掉。在真空下浓缩粗产物，并且溶解于 DCM 中的残留物被吸收于 Isolute® 上并通过二氧化硅柱色谱法用从庚烷和 EtOAc 形成的梯度洗脱来纯化以在含有产物的馏分蒸发后产生呈黄色固体的 0.43g(34%) 的标题化合物。MS(m/e) ：198.1(MH+)。

[0616] b)1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

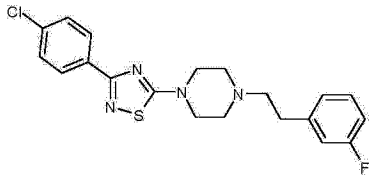
[0617] 将 5- 氯 -3-(吡啶 -4- 基)-1,2,4- 噻二唑 (42mg,213μmol)、1-(3- 甲氧基苯乙

基）哌嗪二盐酸盐（62.3mg，213μmol）和 DIPEA（137mg，186μl，1.06mmol）在 10mL EtOH 中的混合物在 RT 下搅拌 2.5h。将混合物过滤、用 EtOH 洗涤并在 50℃真空干燥 2 小时以产生呈橙色固体的 12.6mg（15%）标题化合物。MS（m/e）：382.2（MH^+）。

[0618] 实施例 21

[0619] 1-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-（3- 氟 - 苯基）- 乙基]- 哌嗪

[0620]

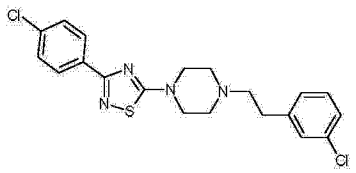


[0621] 与针对 1-（2- 甲基 - 苄基）-4-（3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基）- 哌嗪（实施例 6）的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-（2- 溴乙基）-3- 氟苯制备。MS（m/e）：403.3（MH^+）。

[0622] 实施例 22

[0623] 1-[2-（3- 氯 - 苯基）- 乙基]-4-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0624]

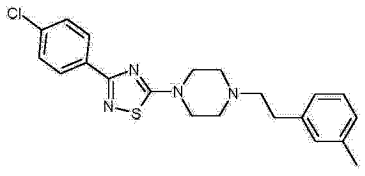


[0625] 与针对 1-（2- 甲基 - 苄基）-4-（3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基）- 哌嗪（实施例 6）的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-（2- 溴乙基）-3- 氯苯制备。MS（m/e）：419.2（MH^+）。

[0626] 实施例 23

[0627] 1-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-（2- 间 - 甲苯基 - 乙基）- 哌嗪

[0628]

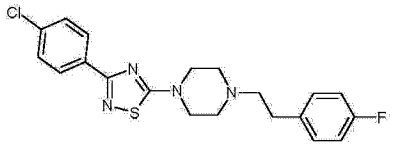


[0629] 与针对 1-（2- 甲基 - 苄基）-4-（3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基）- 哌嗪（实施例 6）的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-（2- 溴乙基）-3- 甲基苯制备。MS（m/e）：399.2（MH^+）。

[0630] 实施例 24

[0631] 1-[3-（4- 氯 - 苯基）-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-（4- 氟 - 苯基）- 乙基]- 哌嗪

[0632]

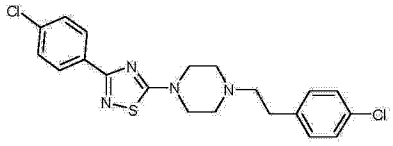


[0633] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 氟苯制备。MS(m/e) :403.3(MH$^+$)。

[0634] 实施例 25

[0635] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0636]

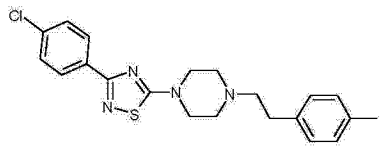


[0637] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 氯苯制备。MS(m/e) :419.1(MH$^+$)。

[0638] 实施例 26

[0639] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 对 - 甲苯基 - 乙基)- 哌嗪

[0640]

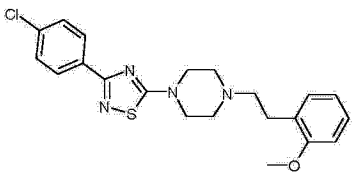


[0641] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 甲基苯制备。MS(m/e) :399.1(MH$^+$)。

[0642] 实施例 27

[0643] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0644]

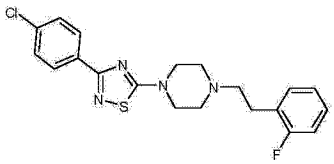


[0645] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基苯制备。MS(m/e) :415.2(MH$^+$)。

[0646] 实施例 28

[0647] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0648]

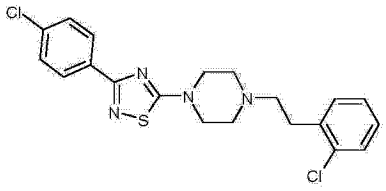


[0649] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-2- 氟苯制备。MS(m/e) :403.2(MH$^+$)。

[0650] 实施例 29

[0651] 1-[2-(2- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0652]

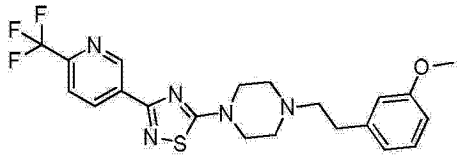


[0653] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-2- 氯苯制备。MS(m/e) :419.1(MH$^+$)。

[0654] 实施例 30

[0655] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0656]



[0657] a)5-(5- 氯 [1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 三氟甲基 - 吡啶

[0658] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20，步骤 a) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色固体从 6-(三氟甲基) 烟碱脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :266.0(MH$^+$)。

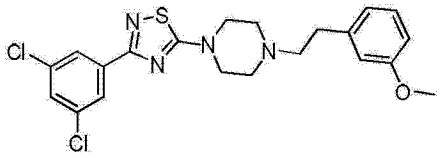
[0659] b)1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0660] 与针对 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20，步骤 b) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为白色固体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 三氟甲基 - 吡啶和 1-(3- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备的。MS(m/e) :350.3(MH$^+$)。

[0661] 实施例 31

[0662] 1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0663]



[0664] a)5- 氯 -3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑

[0665] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 3,5- 二氯苯甲脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :265.9(MH+)。

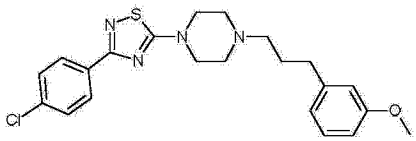
[0666] b)1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0667] 与针对 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20,步骤 b) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(3- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备的。MS(m/e) :449.1(MH+)。

[0668] 实施例 32

[0669] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(3- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

[0670]

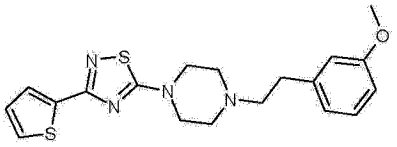


[0671] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(3- 溴丙基)-3- 甲氧基苯制备。MS(m/e) :429.2(MH+)。

[0672] 实施例 33

[0673] 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 噻吩 -2- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0674]



[0675] a)5- 氯 -3- 噻吩 -2- 基 -[1,2,4] 噻二唑

[0676] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色油状物从噻吩 -2- 甲脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :202(MH+)。

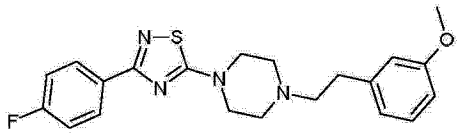
[0677] b)1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-噻吩-2-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪

[0678] 与针对1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例20,步骤b)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色油状物从5-氯-3-噻吩-2-基-[1,2,4]噻二唑和1-(3-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):387.2(MH^+)。

[0679] 实施例34

[0680] 1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0681]

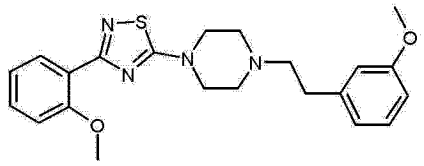


[0682] 与针对1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例20)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从5-氯-3-(4-氟苯基)-1,2,4-噻二唑和1-(3-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):399.2(MH^+)。

[0683] 实施例35

[0684] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0685]



[0686] a)5-氯-3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

[0687] 与针对4-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡啶(实施例20,步骤a)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色油状物从2-甲氧基苯甲脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e):227.1(MH^+)。

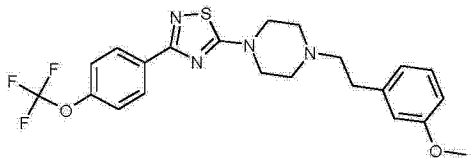
[0688] b)1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0689] 与针对1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪实施例20,步骤b)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色油状物从5-氯-3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑和1-(3-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):411.3(MH^+)。

[0690] 实施例36

[0691] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0692]



[0693] a)5- 氯 -3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑

[0694] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从 4-(三氟甲氧基) 苯甲脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :280.0(MH+)。

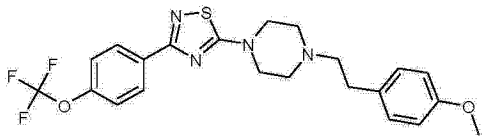
[0695] b)1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0696] 与针对 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20,步骤 b) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从 5- 氯 -3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(3- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :465.3(MH+)。

[0697] 实施例 37

[0698] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0699]

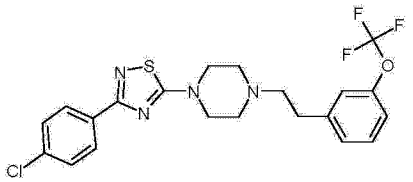


[0700] 与针对 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :465.3(MH+)。

[0701] 实施例 38

[0702] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0703]



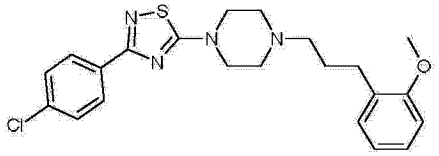
[0704] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲氧基) 苯制备。MS(m/e) :469.2(MH+)。

[0705] 实施例 39

[0706] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)- 丙

基]-哌嗪

[0707]

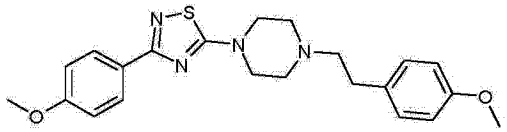


[0708] 与针对 1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例 6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪和 1-(3-溴丙基)-2-甲氧基苯制备。MS(m/e):429.2(MH^+)。

[0709] 实施例 40

[0710] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0711]

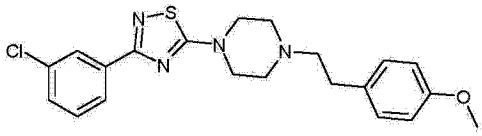


[0712] 与针对 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例 2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5-氯-3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噻二唑和 1-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):411.2(MH^+)。

[0713] 实施例 41

[0714] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0715]

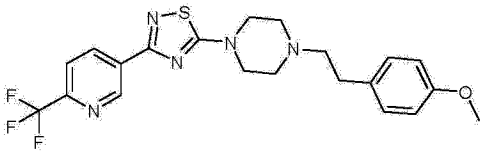


[0716] 与针对 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例 2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5-氯-3-(3-氯苯基)-1,2,4-噻二唑和 1-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):415.3(MH^+)。

[0717] 实施例 42

[0718] 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0719]

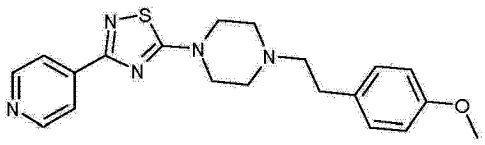


[0720] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 三氟甲基 - 吡啶和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :450.2(MH+)。

[0721] 实施例 43

[0722] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0723]

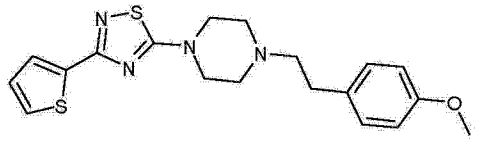


[0724] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :382.3(MH+)。

[0725] 实施例 44

[0726] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 噻吩 -2- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

[0727]

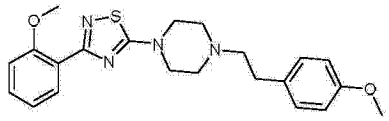


[0728] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3- 噻吩 -2- 基 -[1,2,4] 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :387.2(MH+)。

[0729] 实施例 45

[0730] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0731]



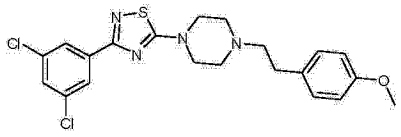
[0732] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为黄色油状物从 5- 氯 -3-(2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :411.2(MH+)。

[0733] 实施例 46

[0734] 1-[3-(3,5- 二氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙

基]-哌嗪

[0735]

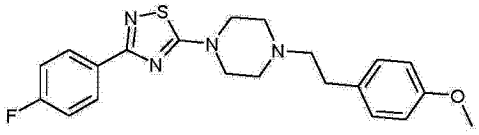


[0736] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从5-氯-3-(3,5-二氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑和1-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):449.2(MH^+)。

[0737] 实施例47

[0738] 1-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0739]

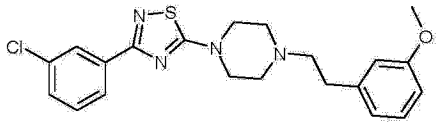


[0740] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从5-氯-3-(4-氟苯基)-1,2,4-噻二唑和1-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):399.2(MH^+)。

[0741] 实施例48

[0742] 1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0743]

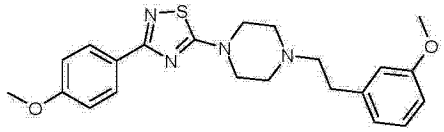


[0744] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从5-氯-3-(3-氯苯基)-1,2,4-噻二唑和1-(3-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):415.3(MH^+)。

[0745] 实施例49

[0746] 1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0747]



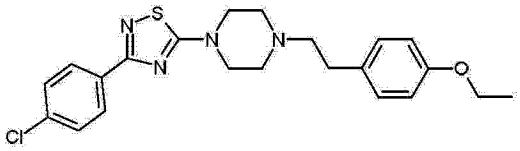
[0748] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]

噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为白色固体从 5- 氯 -3-(4- 甲氧基苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(3- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :411.3(MH+)。

[0749] 实施例 50

[0750] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 乙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0751]

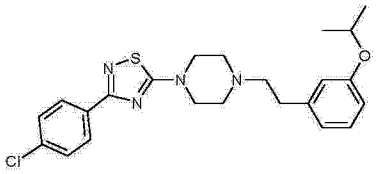


[0752] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 乙氧基苯制备。MS(m/e) :429.3(MH+)。

[0753] 实施例 51

[0754] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 异丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0755]

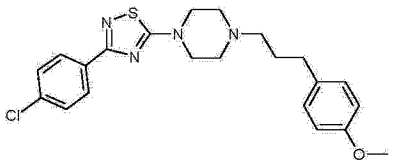


[0756] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-3- 异丙氧基苯制备。MS(m/e) :443.2(MH+)。

[0757] 实施例 52

[0758] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[3-(4- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

[0759]

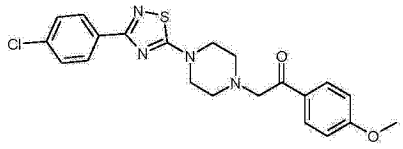


[0760] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(3- 溴丙基)-4- 甲氧基苯制备。MS(m/e) :429.3(MH+)。

[0761] 实施例 53

[0762] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮

[0763]

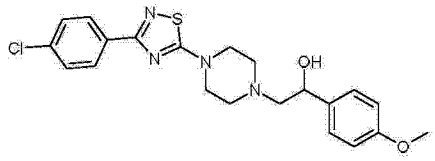


[0764] 将3-(4-氯苯基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑(539mg,1.92mmol)、2-溴-4'-甲氧基苯乙酮(440mg,1.92mmol)和DIPEA(744mg,1.01ml,5.76mmol)在10mL EtOH中的混合物在RT下搅拌2h。将另一部分2-溴-4'-甲氧基苯乙酮(220mg,960μmol)加入并且搅拌继续2h。将反应物滤掉并且用MeOH(4×5mL)和Et_2O(2×5mL)洗涤。将滤饼在50℃真空干燥以产生526mg(64%)呈白色固体的标题化合物。MS(m/e):429.2(MH^+)。

[0765] 实施例54

[0766] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇

[0767]

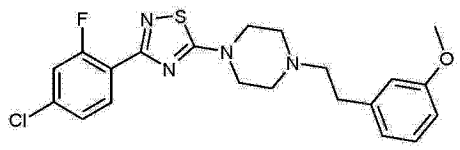


[0768] 将2-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(75mg,175μmol)和NaBH4(10mg,264μmol)在THF(5mL)和MeOH(1mL)中的混合物在RT下搅拌。将水(5mL)和10%Na_2CO_3水溶液(5mL)加入并且搅拌10min。将混合物用EtOAc萃取;将有机层用盐水(20mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥、滤掉并真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法用EtOAc洗脱来纯化残留物以在含有产物的馏分蒸发后产生70mg(93%)的呈白色固体的标题化合物。MS(m/e):431.2(MH^+)。

[0769] 实施例55

[0770] 1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0771]



[0772] a)5-氯-3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑

[0773] 与针对4-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡啶(实施例20,步骤a)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色固体从4-氯-2-氟苯甲脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e):248.0(MH^+)。

[0774] b)1-[3-(4-氯-2-氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

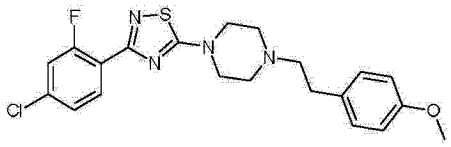
[0775] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]

噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为黄色油状物从 5- 氯 -3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(3- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :433.2(MH+)。

[0776] 实施例 56

[0777] 1-[3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0778]

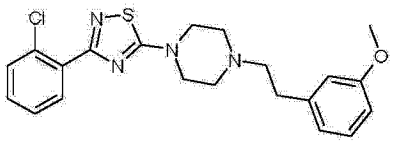


[0779] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色油状物从 5- 氯 -3-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :433.2(MH+)。

[0780] 实施例 57

[0781] 1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0782]

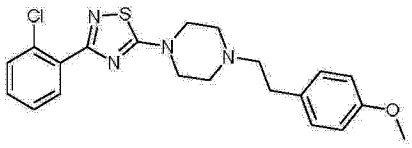


[0783] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为黄色油状物从 5- 氯 -3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(3- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :415.3(MH+)。

[0784] 实施例 58

[0785] 1-[3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0786]



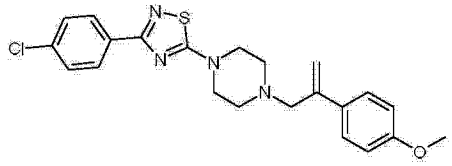
[0787] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 5- 氯 -3-(2- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐。MS(m/e) :415.3(MH+)。

[0788] 实施例 59

[0789] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 烯丙

基]-哌嗪

[0790]

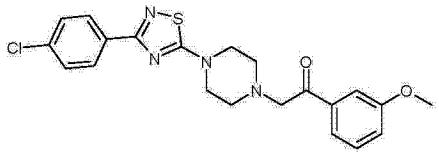


[0791] 将甲基三苯基溴化膦/氨基钠(57.7mg,146μmol)的混合物与THF(5mL)混合以得到黄色悬浮液并且在RT下搅拌1h。将溶解于THF(3mL)中的2-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(50mg,117μmol)经由注射器在5min内滴加。将所得橙色悬浮液在RT下搅拌过夜。将水(10mL)和EtOAc(10mL)加入并且搅拌10min。将水层分离并且用EtOAc(1×10mL)萃取水层。将有机层用盐水(1×10mL)洗涤、用Na_2SO_4干燥、滤掉并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法用从庚烷和EtOAc形成的梯度洗脱来纯化残留物,以在含有产物的馏分蒸发后产生33mg(66%)的作为灰白色固体的标题化合物。MS(m/e):427.2(MH^+)。

[0792] 实施例60

[0793] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮

[0794]

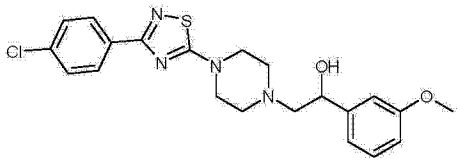


[0795] 与针对2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(实施例53)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从3-(4-氯苯基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和2-溴-3′-甲氧基苯乙酮制备。MS(m/e):429.2(MH^+)。

[0796] 实施例61

[0797] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇

[0798]



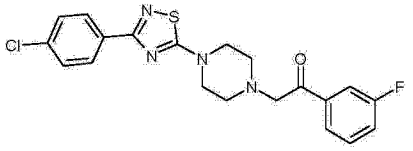
[0799] 与针对2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇(实施例54)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮通过反应制备。MS(m/e):431.3(MH^+)。

[0800] 实施例62

[0801] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯

基)-乙酮

[0802]

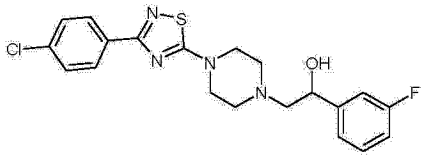


[0803] 与针对 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(实施例 53)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 3-(4-氯苯基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和 2-溴-3'-氟苯乙酮制备。MS(m/e):417.1(MH^+)。

[0804] 实施例 63

[0805] 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙醇

[0806]

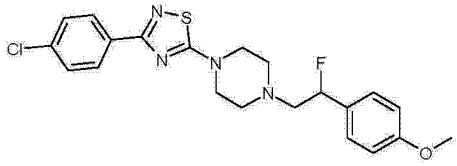


[0807] 与针对 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇(实施例 54)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-氟-苯基)-乙酮通过反应制备。MS(m/e):431.3(MH^+)。

[0808] 实施例 64

[0809] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0810]

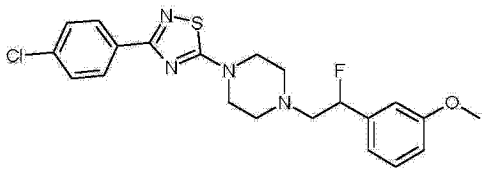


[0811] 将 2-(4-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-基)-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(30mg,69.6μmol)和 DAST(22.4mg,18.4μl,139μmol)在 2mL DCM 中的混合物在 0-5℃温热至 RT 并且搅拌 2h。将 10%Na_2CO_3水溶液加入并且搅拌 10min。将有机层分离并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法用从庚烷和 EtOAc 形成的梯度洗脱来纯化残留物,以在含有产物的馏分蒸发后产生 24mg(80%)的呈浅黄色固体的标题化合物。MS(m/e):433.3(MH^+)。

[0812] 实施例 65

[0813] 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0814]

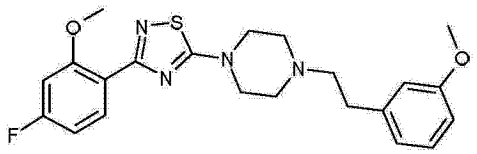


[0815] 与针对 1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪(实施例 64)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从 2-{4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪-1-基}-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇和 DAST 制备。MS(m/e):433.3(MH^+)。

[0816] 实施例 66

[0817] 1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0818]



[0819] a)5-氯-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑

[0820] 与针对 4-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡啶(实施例 20,步骤 a)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色油状物从 4-氟-2-甲氧基苯甲脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e):245.0(MH^+)。

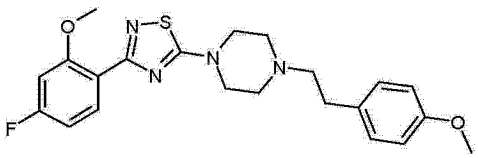
[0821] b)1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0822] 与针对 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例 2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为黄色油状物从 5-氯-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑和 1-(3-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):429.4(MH^+)。

[0823] 实施例 67

[0824] 1-[3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0825]



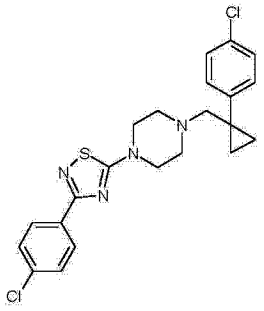
[0826] 与针对 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例 2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从作为黄色油状物 5-氯-3-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噻二唑和 1-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):429.3(MH^+)。

[0827] 实施例 68

[0828] 1-[1-(4-氯-苯基)-环丙基甲基]-4-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二

唑 -5- 基]- 哌嗪

[0829]

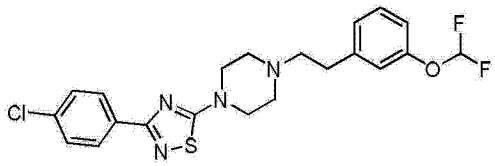


[0830] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(1-(溴甲基) 环丙基)-4- 氯苯制备。MS(m/e) ：455.1(MH+)。

[0831] 实施例 69

[0832] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 二氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0833]

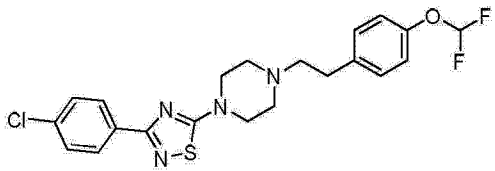


[0834] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为黄色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-3-(二氟甲氧基) 苯制备。MS(m/e) ：451.1(MH+)。

[0835] 实施例 70

[0836] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 二氟甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0837]

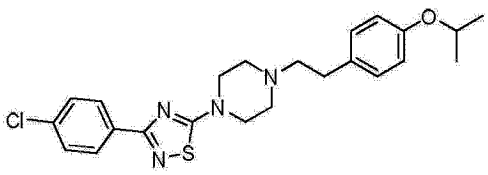


[0838] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4-(二氟甲氧基) 苯制备。MS(m/e) ：451.0(MH+)。

[0839] 实施例 71

[0840] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 异丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0841]

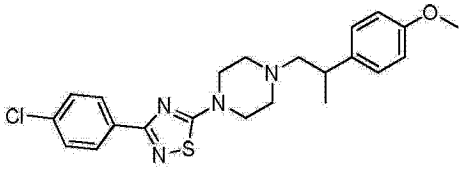


[0842] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4- 异丙氧基苯制备。MS(m/e) ：433.3(MH+)。

[0843] 实施例 72

[0844] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 丙基]- 哌嗪

[0845]

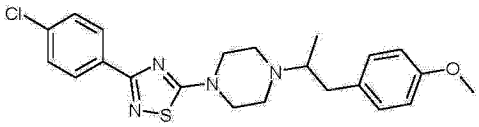


[0846] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(1- 溴丙 -2- 基)-4- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：429.2(MH+)。

[0847] 实施例 73

[0848] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)-1- 甲基 - 乙基]- 哌嗪

[0849]

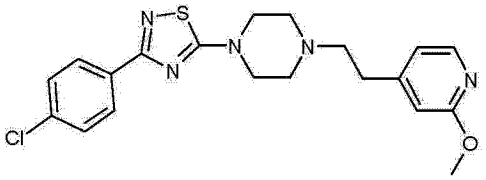


[0850] 将 3-(4- 氯苯基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑 (100mg,356μmol)、4- 甲氧基苯基苯乙酮 (64.3mg,392μmol) 和丙醇钛 IV(152mg,158μl,534μmol) 在 2mL THF 中的混合物在 RT 下搅拌 3h。将 $NaBH_4$(40.4mg,1.07mmol) 分三份加入。将 MeOH(0.2mL) 加入并且在 RT 下搅拌一周 (over the weekend)。将水 (5mL)、EtOAc(10mL) 和 2N NaOH 水溶液 (3mL) 加入，搅拌 10min 并在 dicalit 塞上过滤。将水层分离并且用 EtOAc(20mL) 萃取一次。将有机层用盐水 (1×20mL) 洗涤、用 Na_2SO_4 干燥、滤掉并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法用从庚烷和 EtOAc 形成的梯度洗脱来纯化残留物，并且再次用制备的 HPLC 来纯化，以在含有产物的馏分蒸发后产生 39mg(25%) 的作为灰白色固体的标题化合物。MS(m/e):429.2(MH+)。

[0851] 实施例 75

[0852] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0853]



[0854] a)4-(2-溴-乙基)-2-甲氧基-吡啶

[0855] 将2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙醇(可商购获得)(700mg,4.57mmol,)、CBr_4(2.27g,6.85mmol)和三苯基膦(1.8g,6.85mmol)在75mL甲苯中的混合物在RT下搅拌64h。将混合物在二氧化硅-塞上过滤并用甲苯洗涤。滤液在真空下浓缩以产生粗产物。通过二氧化硅柱色谱法用从庚烷和EtOAc形成的梯度洗脱来纯化残留物,以在含有产物的馏分蒸发后产生624mg(63%)的作为无色液体的标题化合物。MS(m/e):216.2(MH^+)。

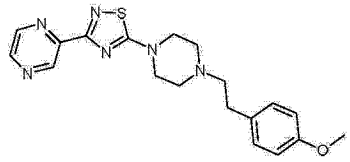
[0856] b)1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-乙基]-哌嗪

[0857] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪和4-(2-溴-乙基)-2-甲氧基-吡啶制备。MS(m/e):416.2(MH^+)。

[0858] 实施例76

[0859] 2-(5-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡嗪

[0860]

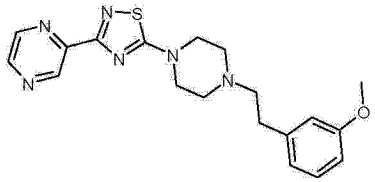


[0861] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从5-氯-3-(吡嗪-2-基)-1,2,4-噻二唑和1-(4-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):383.2(MH^+)。

[0862] 实施例77

[0863] 2-(5-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡嗪

[0864]



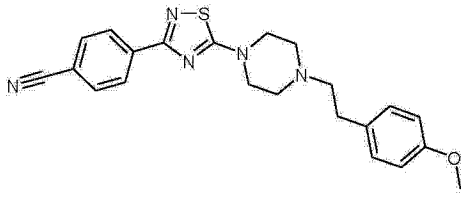
[0865] 与针对1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例2)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为紫色粘稠油状物从5-氯-3-(吡嗪-2-基)-1,2,4-噻二唑和1-(3-甲氧基苯乙基)哌嗪二盐酸盐

制备。MS(m/e) :383.2(MH+)。

[0866] 实施例 78

[0867] 4-(5-{4-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0868]



[0869] a)1-(3- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0870] 将 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐 (1.04g,3.55mmol)、3,5- 二氯 -1,2,4- 噻二唑 (500mg,3.23mmol) 和 DIPEA(1.33g,1.8ml,10.3mmol) 在 23mL EtOH 中的混合物在 RT 下搅拌 1h。将反应溶液真空浓缩并且通过二氧化硅柱色谱法用从庚烷和 EtOAc 形成的梯度洗脱来纯化粗产物,以在含有产物的馏分蒸发后产生 1.06g(97%) 的呈白色固体的标题化合物。MS(m/e):339.2(MH+)。

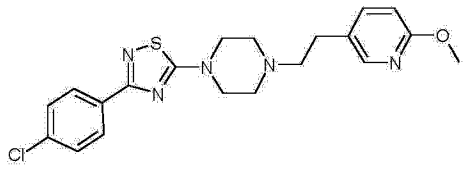
[0871] b)4-(5-{4-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二 唑 -3-基)- 苯甲腈

[0872] 将 3- 氯 -5-(4-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑 (50mg,148 μmol) 在 3mL DME 中装入 5ml 微波小瓶。将 4- 氰基苯硼酸 (26.0mg,177 μmol)、Na_2CO_3(18.8mg,177 μmol)、四 (三苯基膦) 钯 (0)(3.41mg,2.95 μmol) 和水 (1.5mL) 加入。将小瓶加盖并且将混合物在 110℃在油浴中加热过夜。将 2mL EtOAc 加入并且将水的部分分离。将有机层用 Na_2SO_4 干燥、滤掉并且真空浓缩。将粗产物溶解于 MeCN(3mL)/DIPEA(100 μL) 中并且通过制备型反相 HPLC 用从 MeCN、水和 NEt_3 形成的梯度洗脱来纯化,以在含有产物的馏分蒸发后产生 13.6mg(23%) 的呈白色固体的标题化合物。MS(m/e) :406.3(MH+)。

[0873] 实施例 79

[0874] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0875]

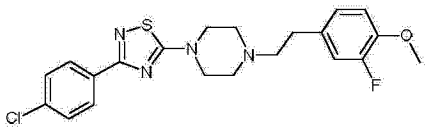


[0876] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 5-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :416.3(MH+)。

[0877] 实施例 80

[0878] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 氟 -4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0879]

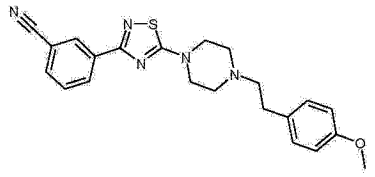


[0880] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为白色固体从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 4-(2- 溴乙基)-2- 氟 -1- 甲氧基苯制备。MS(m/e) ：433.2(MH+)。

[0881] 实施例 81

[0882] 3-(5-{4-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0883]



[0884] a)1-(3- 溴 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0885] 与 针 对 1-(3- 氯 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)-4-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙基]- 哌嗪 (实施例 78，步骤 a) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 3- 溴 -5- 氯 -1,2,4- 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e):383.2(MH+)。

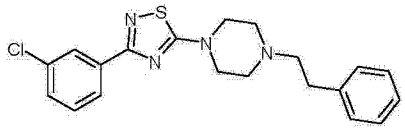
[0886] b)3-(5-{4-[2-(4- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[0887] 与针对 4-(5-{4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈 (实施例 78，步骤 b) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅黄色固体从 1-(3- 溴 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪和 3- 氰基苯硼酸在钯催化剂下制备。MS(m/e) ：406.3(MH+)。

[0888] 实施例 82

[0889] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0890]

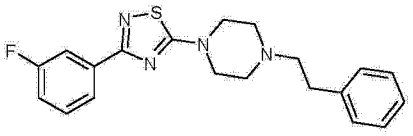


[0891] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1- 苯乙基哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) ：385.1(MH+)。

[0892] 实施例 83

[0893] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0894]

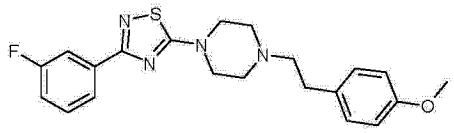


[0895] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1- 苯乙基哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) ：369.1(MH+)。

[0896] 实施例 84

[0897] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0898]

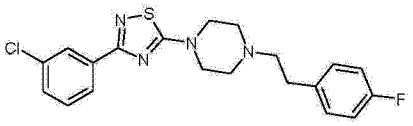


[0899] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) ：399.2(MH+)。

[0900] 实施例 85

[0901] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0902]

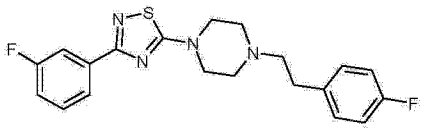


[0903] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(4- 氟苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) ：40.3.3(MH+)。

[0904] 实施例 86

[0905] 1-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0906]



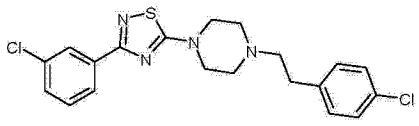
[0907] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固

体从 5- 氯 -3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(4- 氟苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :387.2(MH+)。

[0908] 实施例 87

[0909] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0910]

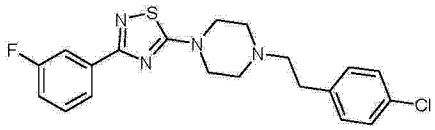


[0911] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(4- 氯苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :419.1(MH+)。

[0912] 实施例 88

[0913] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0914]

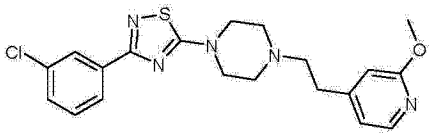


[0915] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(4- 氯苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :403.3(MH+)。

[0916] 实施例 89

[0917] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0918]

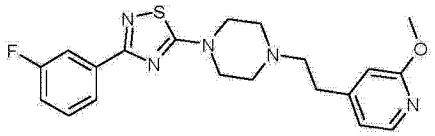


[0919] 与针对的 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 合成的描述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪三盐酸盐制备。MS(m/e) :416.2(MH+)。

[0920] 实施例 90

[0921] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0922]

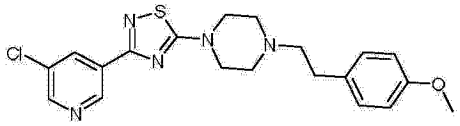


[0923] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪三盐酸盐制备。MS(m/e) :400.1(MH+)。

[0924] 实施例 91

[0925] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0926]



[0927] a)3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶

[0928] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从 5- 氯异烟碱胨盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :232.0(MH+)。

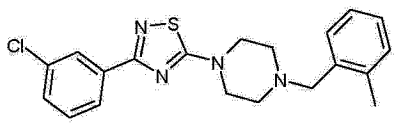
[0929] b)1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[0930] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备的 (加热并非强制)。MS(m/e) :416.3(MH+)。

[0931] 实施例 92

[0932] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0933]



[0934] a)4-(3- 溴 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯

[0935] 与针对 1-(3- 溴 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 (实施例 81,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 3- 溴 -5- 氯 -1,2,4- 噻二唑和叔丁基哌嗪 -1- 羧酸酯。MS(m/e):351.2(MH+)。

[0936] b)1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐

[0937] 将叔丁基 4-(3- 溴 -1,2,4- 噻二唑 -5- 基) 哌嗪 -1- 羧酸酯 (1g,2.86mmol)、3- 氯苯硼酸 (537mg,3.44mmol)、Na_2CO_3(364mg,3.44mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0)(66.2mg,57.3μmol) 在 36mL DME/12mL 水中混合物加热至 100℃过夜。将混合物用 EtOAc(80mL)/ 水 (80mL) 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥、滤掉并且真空浓缩以得到被溶解于

25mL 二噁烷中的琥珀色油状物，将 7.16mL4N HCl/ 二噁烷加入并且在 RO 下搅拌过夜。将 Et_2O 加入并且将混合物过滤并用 Et_2O 洗涤。将滤饼在 50℃下用真空干燥以产生 926mg(90%) 的呈浅黄色固体的中间体化合物。MS(m/e):281.0(MH^+)。

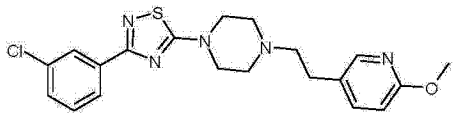
[0938] c)1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0939] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类，标题化合物是作为无色粘稠油状物从 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 2- 甲基苄基氯化物制备。MS(m/e) :385.1(MH^+)。

[0940] 实施例 93

[0941] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0942]

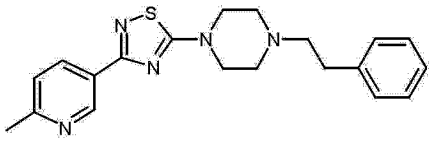


[0943] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 5-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :416.2(MH^+)。

[0944] 实施例 94

[0945] 1-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0946]



[0947] a)5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶

[0948] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20，步骤 a) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色固体从 6- 甲基烟碱脒盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :212.0(MH^+)。

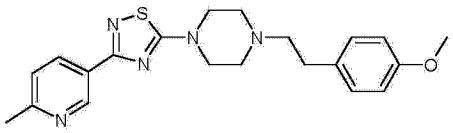
[0949] b)1-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0950] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶和 1- 苯乙基哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :366.2(MH^+)。

[0951] 实施例 95

[0952] 1-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0953]

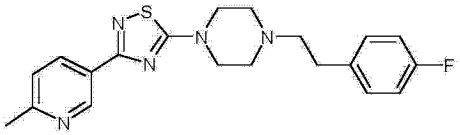


[0954] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :396.2(MH+)。

[0955] 实施例 96

[0956] 1-[2-(4- 氟 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(6- 甲 基 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0957]

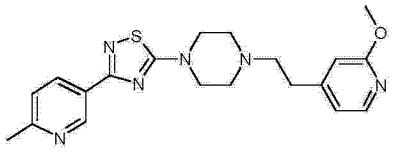


[0958] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶和 1-(4- 氟苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :384.2(MH+)。

[0959] 实施例 97

[0960] 1-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0961]

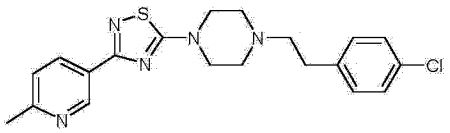


[0962] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶和 1-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪三盐酸盐制备。MS(m/e) :397.2(MH+)。

[0963] 实施例 98

[0964] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(6- 甲 基 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二唑 -5- 基]- 哌嗪

[0965]



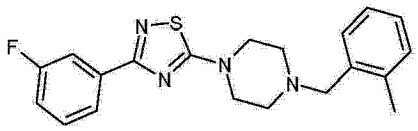
[0966] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固

体从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶和 1-(4- 氯苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :400.1(MH+)。

[0967] 实施例 99

[0968] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0969]



[0970] a)1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐

[0971] 与针对 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 5- 氯 -3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑和 1-BOC- 哌嗪在保护基团的随后去除下在酸性条件下制备。MS(m/e) :265.2(MH+)。

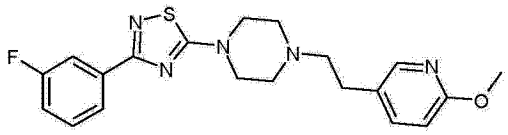
[0972] b)1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[0973] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为无色粘稠油状物从 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 2- 甲基苄基制备。MS(m/e) :369.1(MH+)。

[0974] 实施例 100

[0975] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0976]

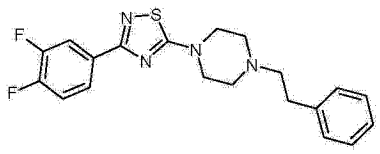


[0977] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 5-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :400.1(MH+)。

[0978] 实施例 101

[0979] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[0980]



[0981] a)1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐

[0982] 与针对叔丁基 4-(3- 溴 -1,2,4- 噻二唑 -5- 基) 哌嗪 -1- 羧酸酯 (实施例 92, 步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 3,4- 二氟苯硼酸在保护基团的随后去除下

在酸性条件下制备。MS(m/e):283.1(MH^+)。

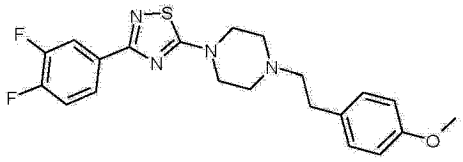
[0983] b)1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[0984] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)合成的描述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和(2-溴乙基)苯制备。MS(m/e):387.2(MH^+)。

[0985] 实施例102

[0986] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-哌嗪

[0987]

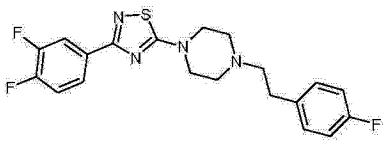


[0988] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯制备。MS(m/e):417.3(MH^+)。

[0989] 实施例103

[0990] 1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪

[0991]

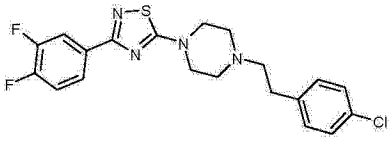


[0992] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和1-(2-溴乙基)-4-氟苯制备。MS(m/e):405.3(MH^+)。

[0993] 实施例104

[0994] 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[0995]

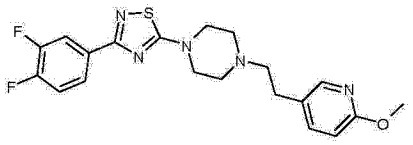


[0996] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和1-(2-溴乙基)-4-氯苯制备。MS(m/e):421.2(MH^+)。

[0997] 实施例 105

[0998] 1-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(6- 甲 氧 基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪

[0999]

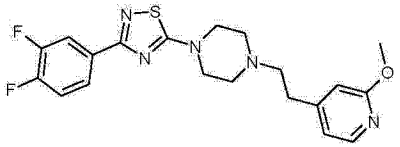


[1000] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 5-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :418.3(MH+)。

[1001] 实施例 106

[1002] 1-[3-(3,4- 二 氟 - 苯 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[1003]

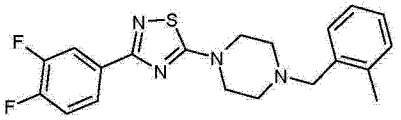


[1004] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 4-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :418.2(MH+)。

[1005] 实施例 107

[1006] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[1007]

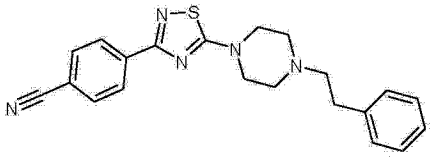


[1008] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(氯甲基)-2- 甲基苯制备。MS(m/e) : 387.2(MH+)。

[1009] 实施例 108

[1010] 4-[5-(4- 苯乙基 - 哌嗪 -1- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基]- 苯甲腈

[1011]



[1012] a)4-(5-哌嗪-1-基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[1013] 与针对叔丁基4-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(实施例92,步骤a)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和4-氰基苯硼酸在保护基团的随后去除下在酸性条件下制备。MS(m/e):272.1(MH^+)。

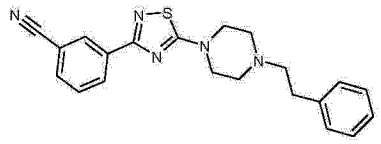
[1014] b)1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[1015] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)合成的描述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[4-氰基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和(2-溴乙基)苯制备。MS(m/e):376.3(MH^+)。

[1016] 实施例109

[1017] 3-[5-(4-苯乙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噻二唑-3-基]-苯甲腈

[1018]



[1019] a)3-(5-哌嗪-1-基-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[1020] 与针对叔丁基4-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(实施例92,步骤a)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为浅黄色固体从1-[3-(3-氯-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和3-氰基苯硼酸在保护基团的随后去除下在酸性条件下制备。MS(m/e):272.1(MH^+)。

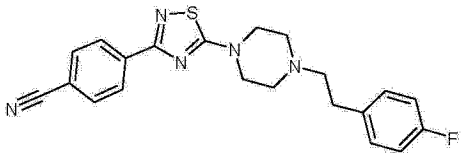
[1021] b)1-[3-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-苯乙基-哌嗪

[1022] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)合成的描述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从1-[(3-氰基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和(2-溴乙基)苯制备。MS(m/e):376.3(MH^+)。

[1023] 实施例110

[1024] 4-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[1025]

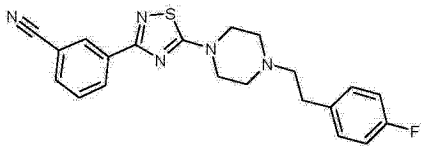


[1026] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从1-[4-氰基-苯基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪二盐酸盐和1-(2-溴乙基)-4-氟苯制备。MS(m/e):394.1(MH^+)。

[1027] 实施例111

[1028] 3-(5-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-哌嗪-1-基}-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯甲腈

[1029]

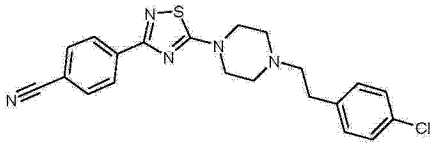


[1030] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 合成的描述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色固体从 1-[3- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(2- 溴乙基)-4- 氟苯制备。MS(m/e) ：394.1(MH+)。

[1031] 实施例 112

[1032] 4-(5-{4-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1033]

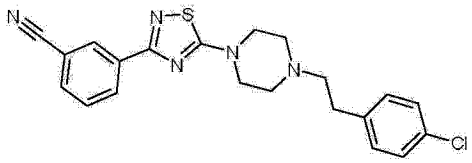


[1034] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[4- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(2- 溴乙基)-4- 氯苯制备。MS(m/e) ：410.2(MH+)。

[1035] 实施例 113

[1036] 3-(5-{4-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1037]

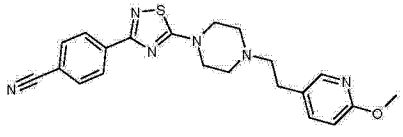


[1038] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 合成的描述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色固体从 1-[3- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(2- 溴乙基)-4- 氯苯制备。MS(m/e) ：410.2(MH+)。

[1039] 实施例 114

[1040] 4-(5-{4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1041]



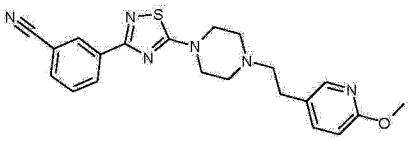
[1042] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

(实施例 6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 1-[4- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 5-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :407.3(MH^+)。

[1043] 实施例 115

[1044] 3-(5-{4-[2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1045]

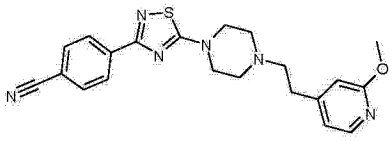


[1046] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪(实施例 6)合成的描述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从 1-[3- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 5-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :407.4(MH^+)。

[1047] 实施例 116

[1048] 4-(5-{4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1049]

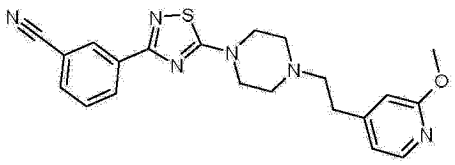


[1050] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪(实施例 6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为灰白色固体从 1-[4- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 4-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :407.3(MH^+)。

[1051] 实施例 117

[1052] 3-(5-{4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1053]

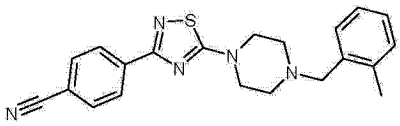


[1054] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪(实施例 6)合成的描述的工序相类似,标题化合物是作为浅褐色固体从 1-[3- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 4-(2- 溴乙基)-2- 甲氧基吡啶制备。MS(m/e) :407.4(MH^+)。

[1055] 实施例 118

[1056] 4-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

[1057]

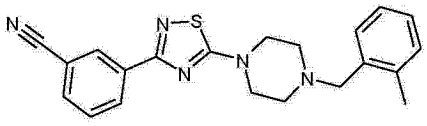


[1058] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从 1-[4- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(氯甲基)-2- 甲基苯制备。MS(m/e) ：376.3(MH+)。

[1059] 实施例 119

[1060] 3-{5-[4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪 -1- 基]-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基 }- 苯甲腈

[1061]

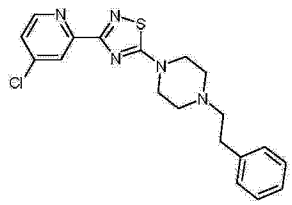


[1062] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色固体从 1-[3- 氰基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(氯甲基)-2- 甲基苯制备。MS(m/e) ：376.3(MH+)。

[1063] 实施例 120

[1064] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[1065]



[1066] a)4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶

[1067] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20，步骤 a) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为褐色固体从 4- 氯甲基吡啶胨盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) ：232.0(MH+)。

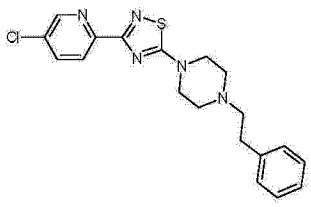
[1068] b)1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[1069] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1- 苯乙基哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) ：386.2(MH+)。

[1070] 实施例 121

[1071] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[1072]



[1073] a)5- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶

[1074] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20,步骤 a) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为褐色固体从 5- 氯甲基吡啶胨盐酸盐和全氯甲基硫醇制备。MS(m/e) :232.0(MH+)。

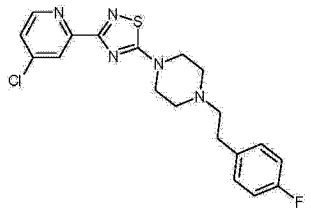
[1075] b)1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[1076] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 5- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1- 苯乙基哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :386.2(MH+)。

[1077] 实施例 122

[1078] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1079]

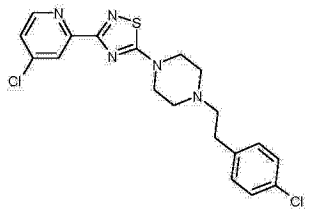


[1080] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 氟苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :404.3(MH+)。

[1081] 实施例 123

[1082] 1-[2-(4- 氯 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1083]

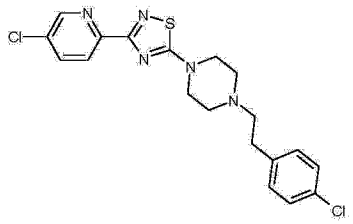


[1084] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 氯苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :420.1(MH+)。

[1085] 实施例 124

[1086] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[1087]

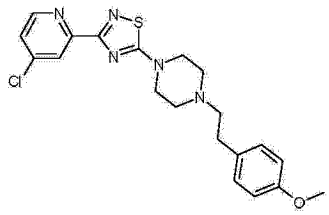


[1088] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)- 哌 嗪 (实 施 例 2) 的 合 成 所 述 的 工 序 相 类 似，标 题 化 合 物 是 从 5- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 氯苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :420.1(MH+)。

[1089] 实施例 125

[1090] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1091]

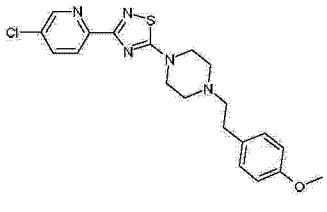


[1092] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)- 哌 嗪 (实 施 例 2) 的 合 成 所 述 的 工 序 相 类 似，标 题 化 合 物 是 从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :416.3(MH+)。

[1093] 实施例 126

[1094] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1095]

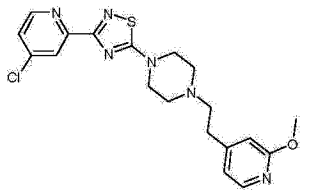


[1096] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)- 哌 嗪 (实 施 例 2) 的 合 成 所 述 的 工 序 相 类 似，标 题 化 合 物 是 从 5- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 甲氧基苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :416.3(MH+)。

[1097] 实施例 127

[1098] 1-[3-(4- 氯 - 吡 啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲 氧 基 - 吡 啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[1099]

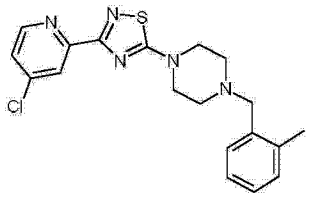


[1100] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)- 哌 嗪 (实 施 例 2) 的 合 成 所 述 的 工 序 相 类 似，标 题 化 合 物 是 从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪三盐酸盐制备。MS(m/e) :417.3(MH+)。

[1101] 实施例 128

[1102] 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[1103]



[1104] a)1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1105] 与 针 对 1-[2-(3- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]-4-(3- 吡 啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为白色固体从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-BOC- 哌嗪在保护基团的随后去除下在酸性条件下制备。MS(m/e) :265.2(MH+)。

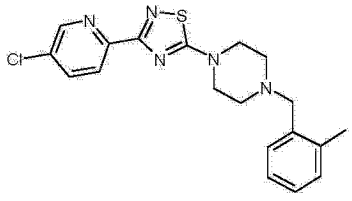
[1106] b)1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[1107] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 1-[3-(4- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(氯甲基)-2- 甲基苯制备。MS(m/e) :386.2(MH+)。

[1108] 实施例 129

[1109] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[1110]



[1111] a)1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1112] 与 针 对 1-[2-(3- 甲 氧 基 - 苯 基)- 乙 基]-4-(3- 吡 啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为浅褐色固体从

5- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-BOC- 哌嗪在保护基团的随后去除下在酸性条件下制备。MS(m/e) :282.2(MH+)。

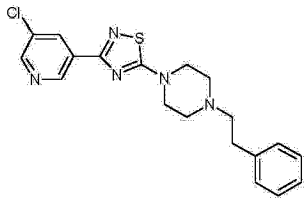
[1113] b)1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-(2- 甲基 - 苄基)- 哌嗪

[1114] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(氯甲基)-2- 甲基苯制备。MS(m/e) :386.2(MH+)。

[1115] 实施例 130

[1116] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4- 苯乙基 - 哌嗪

[1117]

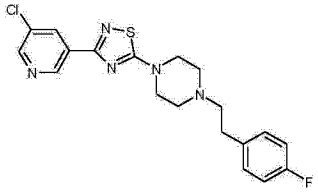


[1118] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1- 苯乙基哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :386.2(MH+)。

[1119] 实施例 131

[1120] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1121]

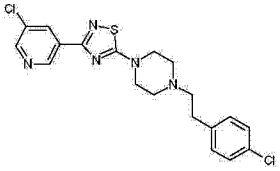


[1122] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 氟苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :404.3(MH+)。

[1123] 实施例 132

[1124] 1-[2-(4- 氯 - 苯 基)- 乙 基]-4-[3-(5- 氯 - 吡 啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻 二 唑 -5- 基]- 哌嗪

[1125]

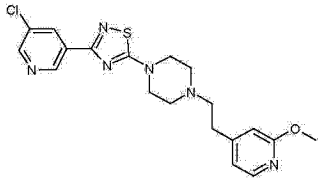


[1126] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从 3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(4- 氯苯乙基) 哌嗪二盐酸盐制备。MS(m/e) :420.1(MH+)。

[1127] 实施例 133

[1128] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 哌嗪

[1129]

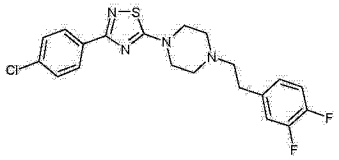


[1130] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为粘稠无色的油状物从 3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪三盐酸盐制备。MS(m/e) :417.2(MH+)。

[1131] 实施例 134

[1132] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1133]

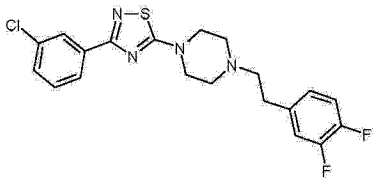


[1134] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e) :421.1(MH+)。

[1135] 实施例 135

[1136] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1137]

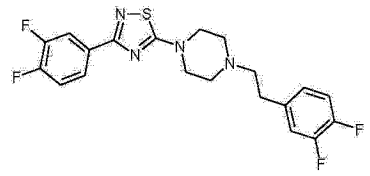


[1138] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e) :421.1(MH+)。

[1139] 实施例 136

[1140] 1-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1141]

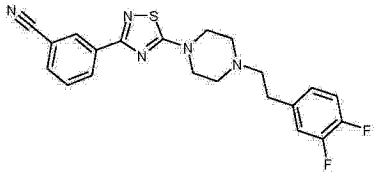


[1142] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪(实施例 6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 3-(3,4- 二氟苯基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑二盐酸盐和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e):423.2(MH^+)。

[1143] 实施例 137

[1144] 3-(5-{4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基}-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1145]

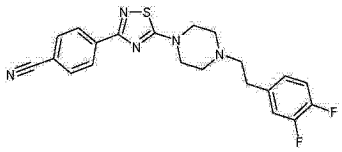


[1146] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪(实施例 6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 3-(5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑 -3- 基)苯甲腈和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e):412.2(MH^+)。

[1147] 实施例 138

[1148] 4-(5-{4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基}-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1149]

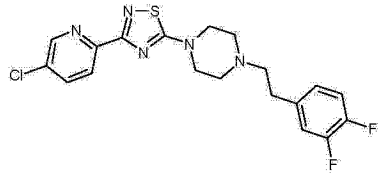


[1150] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪(实施例 6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 4-(5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑 -3- 基)苯甲腈和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e):412.2(MH^+)。

[1151] 实施例 139

[1152] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1153]

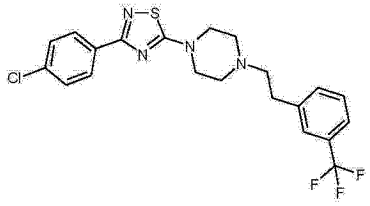


[1154] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(5- 氯吡啶 -2- 基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e) :422.1(MH+)。

[1155] 实施例 140

[1156] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1157]

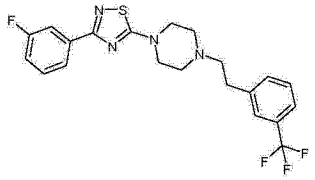


[1158] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :453.1(MH+)。

[1159] 实施例 141

[1160] 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1161]

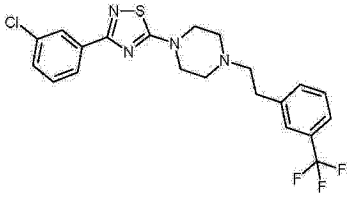


[1162] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :437.2(MH+)。

[1163] 实施例 142

[1164] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1165]



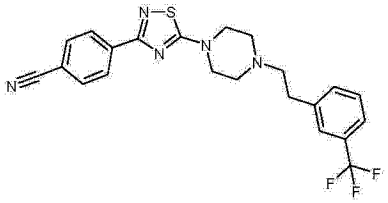
[1166] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪

(实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :453.1(MH+)。

[1167] 实施例 143

[1168] 4-(5-{4-[2-(3- 三 氟 甲 基 - 苯 基)- 乙 基]- 哌 嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻 二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1169]

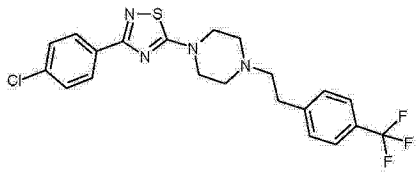


[1170] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 3-(5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑 -3- 基) 苯甲腈和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :444.3(MH+)。

[1171] 实施例 144

[1172] 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1173]

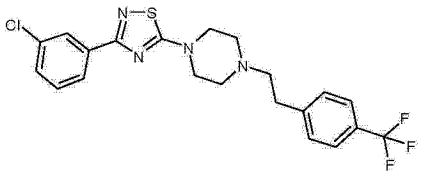


[1174] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 1-[3-(4- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :453.1(MH+)。

[1175] 实施例 145

[1176] 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1177]

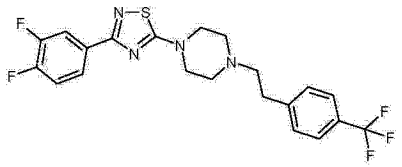


[1178] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似,标题化合物是从 1-[3-(3- 氯 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪和 1-(2- 溴乙基)-4-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :453.1(MH+)。

[1179] 实施例 146

[1180] 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1181]

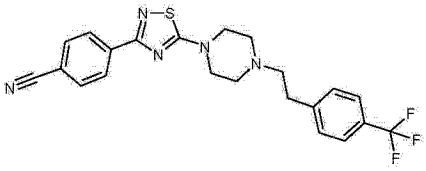


[1182] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(3,4- 二氟苯基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑二盐酸盐和 1-(2- 溴乙基)-4-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) ：455.2(MH+)。

[1183] 实施例 147

[1184] 4-(5-{4-[2-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪 -1- 基 }-[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 苯甲腈

[1185]

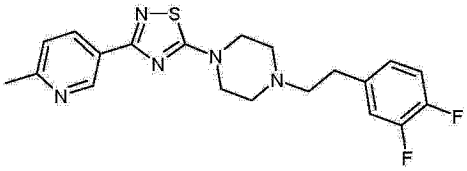


[1186] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑 -3- 基) 苯甲腈和 1-(2- 溴乙基)-4-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) ：444.3(MH+)。

[1187] 实施例 148

[1188] 1-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1189]



[1190] a)1-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1191] 与针对 1-[2-(3- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-4-(3- 吡啶 -4- 基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 20) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是作为灰白色固体从从 5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)-2- 甲基 - 吡啶和 1-BOC- 哌嗪在保护基团的随后去除下在酸性条件下制备。MS(m/e) ：262.1(MH+)。

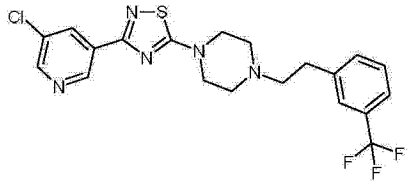
[1192] b)1-[2-(3,4- 二氟 - 苯基)- 乙基]-4-[3-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1193] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(6- 甲基嘧啶 -3- 基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。MS(m/e) ：402.3(MH+)。

[1194] 实施例 149

[1195] 1-[3-(5- 氯 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]-4-[2-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 乙基]- 哌嗪

[1196]



[1197] a)1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[1198] 与针对1-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-4-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例20)的合成所述的工序相类似,标题化合物是作为白色固体从3-氯-5-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-吡啶和1-BOC-哌嗪在保护基团的随后去除下在酸性条件制备。MS(m/e):282.2(MH^+)。

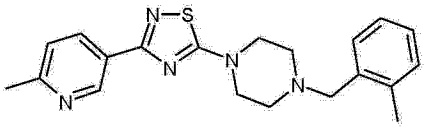
[1199] b)1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪

[1200] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从3-(6-甲基嘧啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和1-(2-溴乙基)-3-(三氟甲基)苯制备。MS(m/e):454.1(MH^+)。

[1201] 实施例150

[1202] 1-(2-甲基-苄基)-4-[3-(6-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-哌嗪

[1203]

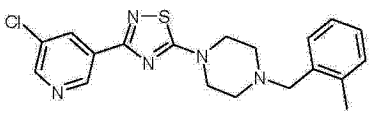


[1204] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从3-(6-甲基嘧啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和1-(氯甲基)-2-甲基苯制备。MS(m/e):366.2(MH^+)。

[1205] 实施例151

[1206] 1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-(2-甲基-苄基)-哌嗪

[1207]

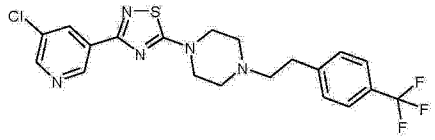


[1208] 与针对1-(2-甲基-苄基)-4-(3-对-甲苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-哌嗪(实施例6)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从3-(6-甲基嘧啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑和1-(氯甲基)-2-甲基苯制备。MS(m/e):386.2(MH^+)。

[1209] 实施例152

[1210] 1-[3-(5-氯-吡啶-3-基)-[1,2,4]噻二唑-5-基]-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-哌嗪

[1211]

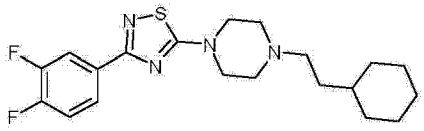


[1212] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(6- 甲基嘧啶 -3- 基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(2- 溴乙基)-4-(三氟甲基) 苯制备。MS(m/e) :454.1(MH$^+$)。

[1213] 实施例 153

[1214] 1-(2- 环己基 - 乙基)-4-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1215]

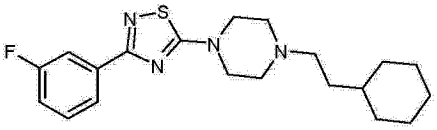


[1216] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(3,4- 二氟苯基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑二盐酸盐和 (2- 溴乙基) 环己烷制备。MS(m/e) :393.2(MH$^+$)。

[1217] 实施例 154

[1218] 1-(2- 环己基 - 乙基)-4-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪

[1219]

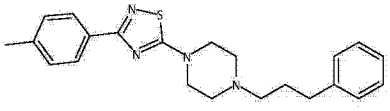


[1220] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 1-[3-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 (2- 溴乙基) 环己烷制备。MS(m/e) :375.3(MH$^+$)。

[1221] 实施例 155

[1222] 5-(4-(3- 苯丙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(对 - 甲苯基)-1,2,4- 噻二唑

[1223]

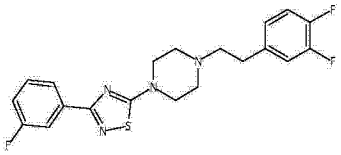


[1224] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 1-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪和 (3- 溴丙基) 苯制备。

[1225] 实施例 156

[1226] 5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(3- 氟苯基)-1,2,4- 噻二唑

[1227]

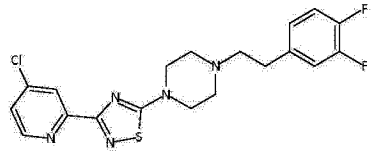


[1228] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3-(3- 氟苯基)-5-(哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。

[1229] 实施例 157

[1230] 3-(4- 氯吡啶 -2- 基)-5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1231]

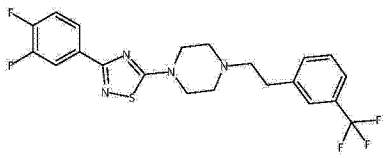


[1232] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。

[1233] 实施例 158

[1234] 3-(3,4- 二氟苯基)-5-(4-(3-(三氟甲基) 苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1235]

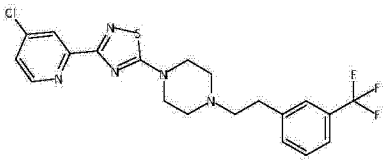


[1236] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 1-[3-(3,4- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑 -5- 基]- 哌嗪二盐酸盐和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲基) 苯制备。

[1237] 实施例 159

[1238] 3-(4- 氯吡啶 -2- 基)-5-(4-(3-(三氟甲基) 苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1239]

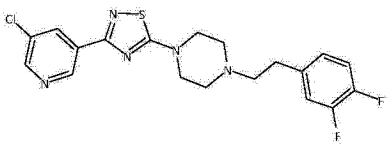


[1240] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 4- 氯 -2-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 1-(2- 溴乙基)-3-(三氟甲基) 苯制备。

[1241] 实施例 160

[1242] 3-(5- 氯吡啶 -3- 基)-5-(4-(3,4- 二氟苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1243]

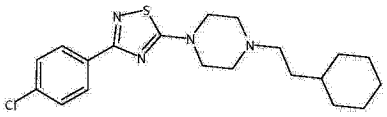


[1244] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 3- 氯 -5-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶和 4-(2- 溴乙基)-1,2- 二氟苯制备。

[1245] Example 161

[1246] 3-(4- 氯苯基)-5-(4-(2- 环己基乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1247]

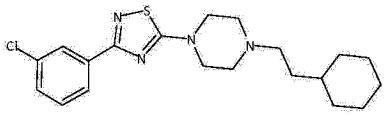


[1248] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 5- 氯 -3-(4- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和 (2- 溴乙基) 环己烷制备。

[1249] 实施例 162

[1250] 3-(3- 氯苯基)-5-(4-(2- 环己基乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1251]

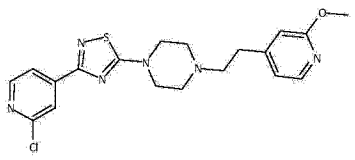


[1252] 与针对 1-(2- 甲基 - 苄基)-4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 6) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 5- 氯 -3-(3- 氯苯基)-1,2,4- 噻二唑和 (2- 溴乙基) 环己烷制备。

[1253] 实施例 168

[1254] 3-(2- 氯吡啶 -4- 基)-5-(4-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1255]



[1256] a)5- 氯 -3-(2- 氯吡啶 -4- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1257] 与针对 4-(5- 氯 -[1,2,4] 噻二唑 -3- 基)- 吡啶 (实施例 20，步骤 a) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 2- 氯异烟碱胨制备。

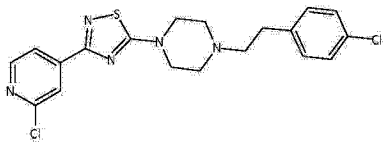
[1258] b)3-(2- 氯吡啶 -4- 基)-5-(4-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1259] 与针对 1- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基甲基 -4-(3- 对 - 甲苯基 -[1,2,4] 噻二唑 -5- 基)- 哌嗪 (实施例 2) 的合成所述的工序相类似，标题化合物是从 5- 氯 -3-(2- 氯吡啶 -4- 基)-1,2,4- 噻二唑和 1-(2-(2- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基) 哌嗪三盐酸盐制备。

[1260] 实施例 169

[1261] 5-(4-(4- 氯苯乙基) 哌嗪 -1- 基)-3-(2- 氯吡啶 -4- 基)-1,2,4- 噻二唑

[1262]

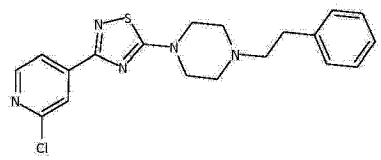


[1263] 与针对3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑(实施例168)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从5-氯-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑和1-(2-溴乙基)-4-氯苯制备。

[1264] 实施例170

[1265] 3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[1266]

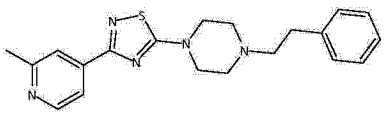


[1267] 与针对3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑(实施例168)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从5-氯-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑和(2-溴乙基)苯制备。

[1268] 实施例171

[1269] 3-(2-甲基嘧啶-4-基)-5-(4-苯乙基哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑

[1270]

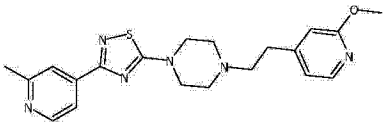


[1271] 与针对3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑(实施例168)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从5-氯-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑和(2-溴乙基)苯制备。

[1272] 实施例172

[1273] 5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基嘧啶-4-基)-1,2,4-噻二唑

[1274]



[1275] 与针对3-(2-氯吡啶-4-基)-5-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,2,4-噻二唑(实施例168)的合成所述的工序相类似,标题化合物是从5-氯-3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑和1-(2-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙基)哌嗪三盐酸盐制备。

[1276] 式IA或I化合物及其药学上可使用的加成盐具有有价值的药理学特性。具体而言,已发现本发明的化合物是可用于治疗特征为TAU蛋白失调的某些神经病学病症,所述疾病包括阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症(与染色体17连锁,FTDP-17)。根据下文给出的试验研究化合物。

[1277] TAU 基因过表达细胞系的构建

[1278] 通过对编码人类 TAU-P301L 蛋白（其中在 301 位置处的脯氨酸被亮氨酸残留物取代）的 cDNA 亚克隆，TAU 表达质粒被构建至哺乳类表达载体 pcDNA3.1 中，产生质粒 pcDNA3.1-TAUP301L。使用 lipofectamine 试剂将质粒 pcDNA3.1 和 pcDNA3.1-TAU P301L 转染至人神经细胞瘤细胞中 (BE-M17 ;ATCC No.CRL-2267™) 并且随后通过抗生素抗性选择（遗传霉素 (G418)）对质粒稳定整合至基因组中的独立的克隆细胞系选择，产生细胞系 M17.pcDNA3 和 M17_3TAUP301L。通过蛋白质印迹分析来确认 M17_3TAUP301L 细胞中的 TAUP301L 基因的表达。

[1279] TAU 表达细胞作为神经元变性模型的用途

[1280] 在使用视黄酸 (RA) 的细胞分化的 7 天后，发现 M17_3TAU(P301L) 细胞中 TAU P301L 的表达相对于无 TAU 的对照细胞表达，其赋予了增加的毒性。用 RA 的细胞的分化产生磷酸化和随后的 TAU 的聚集，促进在这些细胞中的 TAU 病变。通过对乳酸脱氢酶 (LDH) 的水平定量来测定细胞的细胞毒性。在死亡细胞中，由于质膜完整性的失去 LDH 从细胞中漏出进入培养基中。

[1281] 简而言之，在实验的 3 天之前，准备 M17.pcDNA3 和 M17_3TAU(P301L) 细胞的预培养，从存贮培养开始 (stock culture)，检测培养基中密度为 50.000-100.000 细胞 /cm2（无酚红 (Gibco，Cat.31985-047) 而补充有 1% 胎牛血清 (FCS)、1mM 丙酮酸钠、1× 非必要氨基酸 (NEAA)、500μg/ml G418 和 0,5× 抗生素 / 抗霉菌 (ABAM) 的 Optimem 简化血清）。在实验的当天，这些预培养在无 FCS 的检测培养基中被稀释至～ 0,1.106 细胞 /ml 并且 60μL 这一悬浮液被每孔分散至 96 孔微量滴定板中。在 37℃ /5%CO2 孵育 3 小时后，将含有 2.5μMRA 的等体积的检测培养基加入并且随后在 37℃ /5%CO_2孵育 7 天。在 7 天后，根据制造商的使用说明，使用 Promega Cytotox 96 非放射性细胞毒性测定 (Cat.G1780) 确定 LDH 活性。细胞毒性被测定为上清液中 LDH 的增加除以在总细胞悬浮液（细胞和上清液中测定的 LDH 的总和）中 LDH 的增加的比例。图 1 显示与 M17.pcDNA3 细胞相比，用视黄酸的 M17_3TAU(P301L) 细胞分化 7 天后的毒性。M17_3TAU(P301L) 细胞中的毒性明显较高证明其是特别地由 TAUP301 蛋白突变体存在引起的。

[1282] 筛选化合物的神经细胞瘤 tau 病变模型的用途

[1283] M17_3TAU(P301L) 细胞系使得评估抑制 TAU- 诱导的细胞毒性的新型化合物的活性成为可能。发现了这些细胞中的 Tau 病变的活性抑制剂，在 M17_3TAU(P301L) 细胞的培养基中（如以上实施例中所述处理）抑制细胞毒性或 LDH 的增加。测试不同浓度下（低无效浓度至高有效浓度的范围）化合物阻碍 TAU- 诱发的毒性的能力。然后，使用剂量依赖的抑制剂曲线计算它们的 EC_{50}（表 1）。

[1284] 尽管在这一发明中公开的化合物药理学特性随结构改变而变化，但活性化合物最特别地具有在基于细胞的测定中约 0.0001 至 1.0μM 的范围内的 EC_{50}。

[1285] 测试的化合物显示如在下表中所显示的 EC_{50}值（μM）。

[1286]

实施例	EC_{50}（μM）	实施例	EC_{50}（μM）
2	0.5870	96	0.0281

3	0.9874	97	0.0513
4	0.1152	98	0.0806
5	0.3963	99	0.2714
6	0.2776	100	0.0043
12	0.2685	101	0.0032
13	0.2148	102	0.0009
14	0.0048	103	0.0034
15	0.0214	104	0.0112
16	0.0653	105	0.0021
17	0.0008	106	0.0030
18	0.3672	107	0.0722
19	0.0020	108	0.0079
20	0.1740	109	0.0030
21	0.0095	110	0.0178
22	0.0042	111	0.0031
23	0.0019	112	0.0567
24	0.0007	113	0.0171
25	0.0077	114	0.0079
26	0.0049	115	0.0023
27	0.0167	116	0.0141
28	0.0452	117	0.0058
29	0.0013	118	0.1808
30	0.1469	119	0.0250
31	0.0211	120	0.0161

32	0.3682	121	0.0346

[1287]

实施例	EC_{50}(μM)	实施例	EC_{50}(μM)
33	0.1578	122	0.0425
34	0.0014	123	0.0946
35	0.0035	124	0.4584
36	0.1189	125	0.0030
37	0.0029	126	0.0070
38	0.2112	127	0.1092
39	0.0435	128	0.1100
40	0.0141	129	0.0923
41	0.0007	130	0.0009
42	0.0003	131	0.0013
43	0.0033	132	0.0033
44	0.0023	133	0.0014
45	0.0007	134	0.0378
46	0.0312	135	0.0045
47	0.0004	136	0.0062
48	0.0006	137	0.0062
49	0.0496	138	0.0182
50	0.1688	139	0.0472
51	0.1519	140	0.0726
52	0.3270	141	0.1983
53	0.0126	142	0.0037

54	0.0161	143	0.1427
55	0.0042	144	0.6022
56	0.0055	145	0.4615
57	0.0145	146	0.0601
58	0.0022	147	0.1761
59	0.0750	148	0.0675
60	0.0412	149	0.0030
61	0.0444	150	0.1853
62	0.0687	151	0.0082
63	0.0074	152	0.2150
64	0.0098	153	0.0059
65	0.0599	154	0.0170
66	0.0015	155	0.9765
67	0.0010	156	0.0119
68	0.8992	157	0.0290
69	0.0437	158	0.9984
70	0.1945	159	0.1192
71	0.4291	160	0.0004
72	0.0943	161	0.0396
73	0.0009	162	0.0033
75	0.0134	163	0.0130

[1288]

实施例	EC_{50}(μM)	实施例	EC_{50}(μM)
76	0.0408	164	0.0034

77	0.2611	165	0.0011
78	0.0021	166	0.0007
79	0.0028	167	0.0059
80	0.0027	168	0.0015
81	0.0006	169	0.0104
82	0.0040	170	0.0007
83	0.0095	171	0.0024
84	0.0007	172	0.0144
85	0.0031	173	0.0029
86	0.0089	174	0.0126
87	0.0131	175	0.0134
88	0.1206	176	0.0195
89	0.0016	177	0.0010
90	0.0068	178	0.0132
91	0.0009	179	0.0034
92	0.0433	180	0.1294
93	0.0009	181	0.0316
94	0.0095	182	0.1917
95	0.0031	183	0.1518

[1289] 式IA或I化合物剂及式IA或I化合物的药学上可接受的盐可被用作为药剂，如以药物制剂的形式。可口服施用药物制剂，如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬或软白明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液的形式。然而，施用也可以由直肠（如以栓剂的形式）或胃肠外（如以溶液的形式）实现。

[1290] 式IA或I化合物可用制备药物制剂的药学上惰性的无机或有机载体进行处理。乳糖、玉米淀粉或其衍生物；滑石、硬脂酸或其盐等可被使用，例如，作为用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬白明胶胶囊的此类载体。用于软白明胶胶囊的适合载体为例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而根据活性物质的性质，通常在软白明胶胶囊的情况下不需

要载体。用于溶液和糖浆制备的合适的载体为例如水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的适合载体为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[1291] 此外，药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、矫味剂、用于变化渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们也含有其它治疗学上有价值的物质。

[1292] 含有式 IA 或 I 化合物或其药学上可接受的盐和治疗学上惰性载体的药剂以及它们的制备方法，也是本发明的目的，所述制备方法包括将一种或多种式 IA 或 I 的化合物和/或药学上可接受的酸加成盐以及，如果需要，一种或多种其它治疗学上有价值的物质与一种或多种治疗学上惰性载体一起，结合为盖仑施用形式。

[1293] 根据本发明最优选的适应症是那些，其包括中枢神经系统的病症，例如阿尔茨海默病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、额颞叶性痴呆和帕金森症（与染色体 17 连锁，FTDP-17）的治疗或预防。

[1294] 剂量可以在宽泛的限制和意愿（will）内变化，当然在每个特定的情况下必须调节剂量以适应个体需求。在口服施用的情况下，成人剂量可在通式 I 化合物或相应量的其药学上可接受的盐为每天约 0.01mg 至约 1000mg 之间变化。日剂量可作为单剂量或作为分次剂量被施用，此外，当发现将建议使用超过上限的剂量时也可以超过上限。

[1295] 片剂制剂（湿法制粒）

[1296]

物品	成分	mg/片剂			
		5mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	乳糖无水 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	总计	167	167	167	831

[1297] 制备工序

[1298] 1. 将物品 1、2、3 和 4 混合并且用纯化水制粒。

[1299] 2. 将颗粒剂在 50℃干燥。

[1300] 3. 将颗粒剂通过合适的研磨装置。

[1301] 4. 将物品 5 加入并且混合三分钟；在合适的压片机上压制。

[1302] 胶囊制剂

[1303]

物品	成分	mg/胶囊	5mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I 化合物		5	25	100	500
2.	含水乳糖		159	123	148	---
3.	玉米淀粉		25	35	40	70
4.	滑石		10	15	10	25
5.	硬脂酸镁		1	2	2	5
	总计		200	200	300	600

[1304] 制备工序

[1305] 1. 将物品 1、2 和 3 在合适的混合器中混合 30 分钟。

[1306] 2. 将物品 4 和 5 加入并且混合 3 分钟。

[1307] 3. 填充到合适的胶囊中。