



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101410385 B

(45) 授权公告日 2011.08.24

(21) 申请号 200780010971.2

C07D 417/04 (2006.01)

(22) 申请日 2007.03.22

C07D 417/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

06111820.4 2006.03.28 EP

06112425.1 2006.04.10 EP

06026875.2 2006.12.24 EP

60/787,478 2006.03.30 US

60/794,288 2006.04.21 US

60/903,503 2007.02.26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.09.26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/052751 2007.03.22

(87) PCT申请的公布数据

W02007/110364 EN 2007.10.04

(73) 专利权人 高点制药有限责任公司

地址 美国北卡罗来纳

(72) 发明人 F·Z·德尔瓦尔德 K·E·安德森

R·霍尔维戈 I·T·克里斯滕森

J·M·兰德贝克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 任宗华

(51) Int. Cl.

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

(56) 对比文件

JP 特开平 4-316565 A, 1992.11.06, 说明书第 [0019]-[0025] 段.

CN 1333771 A, 2002.01.30, 说明书第 5 页第 14-29 行.

DE 2825407 A1, 1978.12.14, 说明书第 12 页第 24-30 行.

JP 特开平 11-199573 A, 1999.07.27, 说明书第 [0034]-[0038] 段.

US 6130217 A, 2000.10.10, 说明书第 120 栏第 30-39 行.

US 2005/0059663 A1, 2005.03.17, 说明书第 273 段.

US 2003/0073672 A1, 2003.04.17, 说明书第 439 段.

Megumi Yamada, et al.. A New 5-HT₃ Receptor Ligand. II. Structure-Activity Analysis of 5-HT₃ Receptor Agonist Action in the Gut. 《Chem. Pharm. Bull.》.1998, 第 46 卷 (第 3 期), 445-451.

Yasuo Sato, et al.. Benzoxazole Derivatives as Novel 5-HT₃ Receptor Partial Agonists in the Gut. 《J. Med. Chem.》.1998, 第 41 卷 3015-3021.

Satoshi Yoshida, et al.. Orally Active Benzoxazole Derivative as 5-HT₃ Receptor Partial Agonist for Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. 《J. Med. Chem.》.2005, 第 48 卷 7075-7079.

审查员 张建英

权利要求书 1 页 说明书 51 页

(54) 发明名称

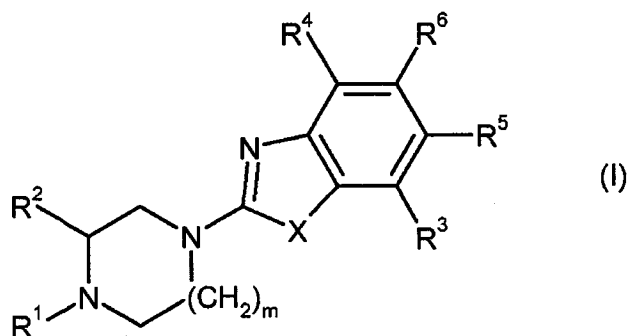
具有组胺 H₃ 受体活性的苯并噻唑类

(57) 摘要

某些新颖的苯并噻唑类和苯并噻唑类,例如 2-(哌嗪-1-基)苯并噻唑类和 2-(哌嗪-1-基)

苯并噻唑类,其任选在哌嗪环上的 3 和/或 4 位上被取代,具有组胺 H₃ 拮抗活性,这些化合物可以用于药物组合物。

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R^1 为环戊基, 环丙基或异丙基；

R^2 为氢；

m 为 1；

X 为 $-S-$ ；

R^3 和 R^4 为氢；

R^5 和 R^6 之一为氢且另一个为式 $-Y-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^7R^8$ 的基团；

r 为 0；

s 为 1；

Y 表示键；且

R^7 和 R^8 独立地为氢, C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基；或 R^7 和 R^8 与连接的氮一起构成吡咯烷-1-基, 哌啶-1-基或吗啉-4-基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自：

2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(哌啶-1-基甲基)苯并噻唑,

2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑,

[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲胺,

[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲胺,

2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑,

2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑,

2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(哌啶-1-基甲基)苯并噻唑,

环丙基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]-胺,

2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑, 和

[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-基甲基]二甲基-胺。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为环丙基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]-胺。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑。

6. 药物组合物, 包含权利要求 1-5 中任意一项的化合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

具有组胺 H3 受体活性的苯并噻唑类

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及具有组胺 H3 拮抗活性的新颖的苯并噻唑类和苯并噻唑类,这些化合物在药物组合物中的用途,包含这些化合物的药物组合物和使用这些化合物或组合物的治疗方法。本发明的化合物表现出对组胺 H3 受体的高度和选择性结合亲和力,从而表现出组胺 H3 受体拮抗,反向激动剂或激动剂活性。作为结果,这些化合物用于治疗涉及组胺 H3 受体的疾病或病症。

[0003] 发明背景

[0004] 几年来已知存在组胺 H3 受体并且该受体目前对研发新药而言受到关注(例如,参见 *Drugs Fut.* 1996 ;21 :507-20 ;*Progress in Drug Research* 1995 ;45 :107-65)。近来,克隆了人组胺 H3 受体,参见 *Molecular Pharmacology*, 1999 ;55 :1101-7。组胺 H3 受体为位于中枢和外周神经系统,皮肤和器官,诸如肺,肠,可能是脾和胃肠道中的突触前自身受体。近来的证据提示 H3 受体在体外和体内表现出内在的组成型活性(即它在没有激动剂存在下具有活性;例如,参见 *Nature* 2000 ;408 :860-4)。作为反向激动剂起作用的化合物可以抑制这种活性。已经证实组胺 H3 受体调节组胺并且也调节其它神经递质,诸如 5-羟色胺和乙酰胆碱的释放。由此可以预计组胺 H3 受体拮抗剂或反向激动剂增加这些神经递质在脑中的释放。相反,组胺 H3 受体激动剂导致组胺生物合成抑制和组胺释放以及其它其它神经递质,诸如 5-羟色胺和乙酰胆碱的释放抑制。这些发现提示组胺 H3 受体激动剂,反向激动剂和拮抗剂可能为神经元活性的重要介体。因此,组胺 H3 受体为新治疗剂的重要靶标。

[0005] 几篇公开文献披露了组胺 H3 激动剂和拮抗剂的制备和用途。它们中的某些为咪唑衍生物(例如,参见 *Drugs Fut* 1996 ;21 :507-20 ;*Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2000 ;10 :1045-55)。不过,也描述了各种不含咪唑的组胺 H3 受体的配体(例如,参见 *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1999 ;332 :389-98 ;*J Med Chem* 2000 ;43 :2362-70 ;*Arch Pharm Pharm Med Chem* 1998 ;331 :395-404 ;*II Farmaco* 1999 ;54 :684-94 ;W099/42458, EP 0 978512, W097/17345, US6, 316, 475, W001/66534, W001/74810, W001/44191, W001/74815, W001/74773, W001/74813, W001/74814 和 W002/12190)。本领域的状态还综述在 *Drug Discovery Today*, 2005 ;10 :1613-17 和 *Nat Rev Drug Discov* 2005 ;4 :107 中。鉴于本领域中对组胺 H3 受体激动剂,反向激动剂和拮抗剂的关注,与组胺 H3 受体发生相互作用的新化合物可以对本领域提供高度理想的贡献。本发明基于如下发现提供了这类对本领域的贡献:新颖的一类取代苯并噻唑类和苯并噻唑类对组胺 H3 受体具有高度和特异性亲和力和功效。

[0006] 由于本发明化合物与组胺 H3 受体的相互作用,所以它们用于治疗广泛的疾患和病症,其中与组胺 H3 受体的相互作用是有益的。因此,这些化合物可以应用于例如治疗中枢神经系统,外周神经系统,心血管系统,肺系统,胃肠道系统和内分泌系统疾病。

[0007] 在 US6, 130, 217 的 120 栏的实施例 85 中,提及了中间体 2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并噻唑-7-醇。未提及该化合物的药理学特性。

[0008] 在 JP11199573 中,提及了下列化合物:2-(哌嗪-1-基)-6-氯苯并噻唑富马酸盐;

2-(哌嗪-1-基)-5-氯苯并噻唑富马酸盐;2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基苯并噻唑富马酸盐;2-(哌嗪-1-基)-5-甲基苯并噻唑富马酸盐;2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氯苯并噻唑富马酸盐和2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-氯苯并噻唑二盐酸盐。

[0009] 在JP2869561中,提及了下列化合物:2-(哌嗪-1-基)-6-氯苯并噻唑和2-(哌嗪-1-基)-6-(邻氯苄基氨基)苯并噻唑盐酸盐。描述了这些化合物为血小板粘附抑制剂。

[0010] 在JP4316565中,提及了下列化合物:2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑和2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-羟基苯并噻唑。未提及这些化合物的药理学特性。

[0011] 本发明的目的在于克服或改善现有技术缺陷中的至少一种或提供有用的可替代选择。

[0012] 定义

[0013] 在本文给出和本说明书上下文中的结构式中,下列术语具有所示的含义:

[0014] 术语“羟基”应指基团-OH,术语“氧基”应指基团-O-,术语“氧代”应指基团=O,术语“羰基”应指基团-C(=O)-,术语“亚磺酰基”应指基团-(S=O)-,术语“磺酰基”应指基团-S(=O)₂-,术语“羧基”应指基团-(C=O)O-和-C(=O)OH,术语“氨基”应指基团-NH₂,术语“硝基”应指基团-NO₂且术语“氰基”应指基团-CN。

[0015] 本文所用的术语“C₂₋₆-烯基”表示具有2-6个碳原子和至少一个双键的支链或直链烃基,例如C₂₋₆-烯基,C₃₋₆-烯基等。有代表性的实例为乙烯基(ethenyl)(或乙烯基(vinyl)),丙烯基(例如丙-1-烯基和丙-2-烯基),丁二烯基(例如丁-1,3-二烯基),丁烯基(例如丁-1-烯-1-基和丁-2-烯-1-基),戊烯基(例如戊-1-烯-1-基和戊-2-烯-2-基),己烯基(例如己-1-烯-2-基和己-2-烯-1-基),1-乙基丙-2-烯基,1,1-(二甲基)丙-2-烯基,1-乙基丁-3-烯基,1,1-(二甲基)丁-2-烯基等。

[0016] 本文所用的术语“C₁₋₆-烷氧基”意指基团C₁₋₆-烷基-O-。有代表性的实例为甲氧基,乙氧基,丙氧基(例如1-丙氧基和2-丙氧基),丁氧基(例如1-丁氧基,2-丁氧基和2-甲基-2-丙氧基),戊氧基(1-戊氧基和2-戊氧基),己氧基(1-己氧基和3-己氧基)等。

[0017] 本文所用的术语“C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基”意指在任意碳原子上被C₁₋₆-烷氧基取代的C₁₋₆-烷基。有代表性的实例为甲氧基甲基,乙氧基-甲基,2-甲氧基乙基,2-乙氧基乙基,3-甲氧基丙-1-基等。

[0018] 本文所用的术语“C₁₋₆-烷氧基羰基”意指基团C₁₋₆-烷氧基-C(=O)-。有代表性的实例为甲氧羰基,乙氧羰基,1-丙氧羰基,2-丙氧羰基,1-丁氧羰基,2-丁氧羰基,2-甲基-2-丙氧羰基,3-甲基丁氧羰基,1-己氧羰基等。

[0019] 本文所用的术语“C₁₋₆-烷基”表示具有1-6个碳原子的饱和支链或直链烃基,例如C₁₋₃-烷基,C₁₋₄-烷基,C₂₋₆-烷基,C₃₋₆-烷基等。有代表性的实例为甲基,乙基,丙基(例如丙-1-基和丙-2-基(或异丙基)),丁基(例如2-甲基丙-2-基(或叔丁基),丁-1-基和丁-2-基),戊基(例如戊-1-基,戊-2-基和戊-3-基),2-甲基丁-1-基,3-甲基丁-1-基,己基(例如己-1-基),庚基(例如庚-1-基)等。

[0020] 类似地,本文所用的术语“C₁₋₃-烷基”表示具有1-3个碳原子的饱和支链或直链烃基。代表性的实例为甲基,乙基,丙基(例如丙-1-基和丙-2-基(或异丙基))等。

[0021] 本文所用的术语“C₁₋₆-烷基羰基”意指基团C₁₋₆-烷基-C(=O)-。有代表性的

实例为乙酰基（例如甲基羰基），丙酰基（例如乙基羰基），丁酰基（例如丙-1-基羰基和丙-2-基羰基）等。

[0022] 术语“ C_{1-6} -烷基羰基氨基”本文所用的意旨基团 C_{1-6} -烷基 $-C(=O)-NH-$ 。有代表性的实例为乙酰氨基，丙酰氨基，新戊酰氨基，戊酰氨基等。

[0023] 本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基羰基氨基- C_{1-6} -烷基”意旨任意碳原子上被 C_{1-6} -烷基羰基氨基取代的 C_{1-6} -烷基。有代表性的实例为乙酰氨基甲基，1-(乙酰氨基)乙基，丙酰氨基甲基等。

[0024] 本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基羧基”意旨基团 C_{1-6} -烷基 $-C(=O)O-$ 。有代表性的实例为甲基羧基，乙基羧基，丙基羧基（例如丙-1-基羧基，丙-2-基羧基）等。

[0025] 本文所用的术语“ C_{1-6} -亚烷基”意旨具有 1-6 个碳原子和两个游离键的支链或直链烃基。有代表性的实例为亚甲基，亚乙基，亚丙基，例如 1,3-亚丙基和亚丁基，例如 1,4-亚丁基（1,4-丁二基）等。

[0026] 类似地，术语“ C_{1-4} -亚烷基”意旨具有 1-4 个碳原子和两个游离键的支链或直链烃基。

[0027] 本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基硫基”意旨基团 C_{1-6} -烷基 $-S-$ 。有代表性的实例为甲硫基，乙硫基，丙硫基（例如 1-丙硫基，2-丙硫基和 3-丙硫基），丁硫基，戊硫基，己硫基等。

[0028] 本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基亚磺酰基”意旨基团 C_{1-6} -烷基 $-S(=O)-$ 。有代表性的实例为甲基亚磺酰基，乙基亚磺酰基，丙基亚磺酰基，丁基亚磺酰基，戊基亚磺酰基，己基亚磺酰基等。

[0029] 本文所用的术语“ C_{1-6} -烷基磺酰基”意旨基团 C_{1-6} -烷基 $-S(=O)_2-$ 。有代表性的实例为甲基磺酰基，乙基磺酰基，丙基磺酰基，丁基磺酰基，戊基磺酰基，己基磺酰基等。

[0030] 本文所用的术语“ C_{2-8} -炔基”表示具有 2-8 个碳原子和至少一个三键的支链或直链烃基。有代表性的实例为乙炔基，丙炔基（例如丙-1-炔基和丙-2-炔基），丁炔基（例如丁-1-炔基和丁-2-炔基），戊炔基（例如戊-1-炔基和戊-2-炔基），己炔基（例如己-1-炔基和己-2-炔基），1-乙基丙-2-炔基，1,1-(二甲基)丙-2-炔基，1-乙基丁-3-炔基，1,1-(二甲基)丁-2-炔基等。

[0031] 本文所用的术语“芳基”指定包括单环，双环或多环碳环芳族环。有代表性的实例为苯基，萘基（例如萘-1-基和萘-2-基），蒽基（例如蒽-1-基和蒽-9-基），菲基（例如菲-1-基和菲-9-基）等。芳基还指定包括被碳环芳族环取代的单环，双环或多环碳环芳族环。有代表性的实例为联苯（例如联苯-2-基，联苯-3-基和联苯-4-基），苯基萘基（例如 1-苯基萘-2-基和 2-苯基萘-1-基）等。芳基还指定包括带有至少一个不饱和结构部分的部分饱和的双环或多环碳环（例如苯并结构部分）。有代表性的实例为茚满基（例如茚满-1-基，茚满-5-基），茚基（例如茚-1-基和茚-5-基），1,2,3,4-四氢萘基（例如 1,2,3,4-四氢萘-1-基，1,2,3,4-四氢萘-2-基和 1,2,3,4-四氢萘-6-基），1,2-二氢萘基（例如 1,2-二氢萘-1-基，1,2-二氢萘-4-基和 1,2-二氢萘-6-基），芴基（例如芴-1-基，芴-4-基和芴-9-基）等。芳基还指定包括包含一个或两个桥的部分饱和的双环或多环碳环芳族环。有代表性的实例为苯并降冰片基（例如苯并降冰片-3-基和苯并降冰片-6-基），1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘基（例如 1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基和 1,4-桥亚乙基-1,2,3,4-四氢萘-10-基）等。芳基还指定包括包含一个或两

个螺原子的部分饱和的双环或多环碳环芳族环。有代表性的实例为螺[环戊烷-1,1'-茛满]-4-基,螺[环戊烷-1,1'-茛]-4-基,螺[哌啶-4,1'-茛满]-1-基,螺[哌啶-3,2'-茛满]-1-基,螺[哌啶-4,2'-茛满]-1-基,螺[哌啶-4,1'-茛满]-3'-基,螺[吡咯烷-3,2'-茛满]-1-基,螺[吡咯烷-3,1'-(3',4'-二氢萘)]-1-基,螺[哌啶-3,1'-(3',4'-二氢萘)]-1-基,螺[哌啶-4,1'-(3',4'-二氢萘)]-1-基,螺[咪唑烷-4,2'-茛满]-1-基,螺[哌啶-4,1'-茛]-1-基等。

[0032] 本文所用的术语“芳基羰基”意旨基团芳基-C(=O)-。有代表性的实例为苯甲酰基,萘基羰基,4-苯基苯甲酰基,蒽基羰基,菲基羰基等。

[0033] 本文所用的术语“芳基羰基氨基”意旨基团芳基-C(=O)-NH-。有代表性的实例为苯甲酰氨基,萘基羰基氨基,4-苯基苯甲酰氨基等。

[0034] 本文所用的术语“芳基羰基氨基-C₁₋₆-烷基”意旨任意碳原子上被芳基羰基氨基取代的C₁₋₆-烷基。有代表性的实例为苯甲酰氨基甲基,萘基羰基氨基甲基,2-(4-苯基苯甲酰氨基)乙基等。

[0035] 本文所用的术语“氰基-C₁₋₆-烷基”意旨任意碳原子上被氰基取代的C₁₋₆-烷基。有代表性的实例为氰基甲基,2-氰基乙基等。

[0036] 本文所用的术语“C₅₋₈-环烯基”表示具有5-8个碳原子和至少一个双键的部分饱和的单环碳环。有代表性的实例为环戊烯基,环己烯基,环庚烯基,环辛烯基,环己-1,3-二烯基等。

[0037] 显然,术语“C₅₋₈-环烯基-C₂₋₆-烯基”为本文定义的C₅₋₈-环烯基和C₂₋₆-烯基的组合。

[0038] 显然,术语“C₅₋₈-环烯基-C₁₋₆-烷基”为本文定义的C₅₋₈-环烯基和C₁₋₆-烷基的组合。

[0039] 显然,术语“C₅₋₈-环烯基-C₂₋₆-炔基”为本文定义的C₅₋₈-环烯基和C₂₋₆-炔基的组合。

[0040] 本文所用的术语“C₃₋₈-环烷基”表示具有3-8个碳原子的饱和单环碳环,例如C₃₋₆-烷基等。有代表性的实例为环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基等。C₃₋₈-环烷基还指定表示具有4-8个碳原子的饱和双环碳环。有代表性的实例为十氢萘基,双环[3.3.0]辛基等。C₃₋₈-环烷基还指定表示具有3-8个碳原子且包含1或2个桥的饱和碳环。有代表性的实例为金刚烷基,降冰片烷基,去甲三环基,双环[3.2.1]辛基,双环[2.2.2]辛基,三环[5.2.1.0/2,6]癸基,双环[2.2.1]庚基等。C₃₋₈-环烷基还指定表示具有3-8个碳原子且包含1或多个螺原子的饱和碳环。有代表性的实例为螺[2.5]辛基,螺[4.5]癸基等。

[0041] 显然术语“C₃₋₈-环烷基-C₂₋₆-烯基”为本文所述的C₃₋₈-环烷基和C₂₋₆-烯基的组合。

[0042] 显然术语“C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基”为C₃₋₈-环烷基和C₁₋₆-烷基的组合。有代表性的实例为环丙基甲基,2-环己基乙基,3-环戊基丙-1-基,1-环己基乙基,金刚烷基甲基等。在这种取代基中,非-环烷基优选具有不超过3个碳原子。

[0043] 显然术语“C₃₋₈-环烷基-C₂₋₆-炔基”为如本文定义的C₃₋₈-环烷基和C₂₋₆-炔基的组合。

[0044] 显然术语“二(C₃₋₈-环烷基)-C₁₋₆-烷基”为本文定义的两个C₃₋₈-环烷基和一个C₁₋₆-烷基的组合。

[0045] 本文所用的术语“卤代-C₁₋₆-烷基”意指在任意碳原子上被任意卤素取代一次或多次的C₁₋₆-烷基。有代表性的实例为三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基等。

[0046] 本文所用的术语“卤代-C₁₋₆-烷氧基”意指在任意碳原子上被任意卤素取代一次或多次的C₁₋₆-烷氧基。有代表性的实例为三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基等。

[0047] 术语“卤素(halogen)”或“卤素(halo)”意指氟, 氯, 溴或碘。

[0048] 本文所用的术语“杂芳基”指定包括包含一个或多个选自氮, 氧, 硫, S(=O)和S(=O)₂的杂原子的单环杂环芳族环。有代表性的实例为吡咯基(例如吡咯-1-基, 吡咯-2-基和吡咯-3-基), 呋喃基(例如呋喃-2-基和呋喃-3-基), 噻吩基(例如噻吩-2-基和噻吩-3-基), 噁唑基(例如噁唑-2-基, 噁唑-4-基和噁唑-5-基), 噻唑基(例如噻唑-2-基, 噻唑-4-基和噻唑-5-基), 咪唑基(例如咪唑-2-基, 咪唑-4-基和咪唑-5-基), 吡唑基(例如吡唑-1-基, 吡唑-3-基和吡唑-5-基), 异噁唑基(例如异噁唑-3-基, 异噁唑-4-基和异噁唑-5-基), 异噻唑基(例如异噻唑-3-基, 异噻唑-4-基和异噻唑-5-基), 1,2,3-三唑基(例如1,2,3-三唑-1-基, 1,2,3-三唑-4-基和1,2,3-三唑-5-基), 1,2,4-三唑基(例如1,2,4-三唑-1-基, 1,2,4-三唑-3-基和1,2,4-三唑-5-基), 1,2,3-噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑-4-基和1,2,3-噁二唑-5-基), 1,2,4-噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑-3-基和1,2,4-噁二唑-5-基), 1,2,5-噁二唑基(例如1,2,5-噁二唑-3-基和1,2,5-噁二唑-4-基), 1,3,4-噁二唑基(例如1,3,4-噁二唑-2-基和1,3,4-噁二唑-5-基), 1,2,3-噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑-4-基和1,2,3-噻二唑-5-基), 1,2,4-噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑-3-基和1,2,4-噻二唑-5-基), 1,2,5-噻二唑基(例如1,2,5-噻二唑-3-基和1,2,5-噻二唑-4-基), 1,3,4-噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑-2-基和1,3,4-噻二唑-5-基), 四唑基(例如四唑-1-基和四唑-5-基), 吡喃基(例如吡喃-2-基), 吡啶基(例如吡啶-2-基, 吡啶-3-基和吡啶-4-基), 哒嗪基(例如哒嗪-2-基和哒嗪-3-基), 嘧啶基(例如嘧啶-2-基, 嘧啶-4-基和嘧啶-5-基), 吡嗪基, 1,2,3-三嗪基, 1,2,4-三嗪基, 1,3,5-三嗪基, 噻二嗪基, 吡嗪基, 氮杂癸因基(azepinyl), 氮杂癸因基(azecinyl)等。杂芳基还指定包括包含一个或多个选自氮, 氧, 硫, S(=O)和S(=O)₂的杂原子的双环杂环芳族环。有代表性的实例为吲哚基(例如吲哚-1-基, 吲哚-2-基, 吲哚-3-基和吲哚-5-基), 异吲哚基, 苯并呋喃基(例如苯并[b]呋喃-2-基, 苯并[b]呋喃-3-基, 苯并[b]呋喃-5-基, 苯并[c]呋喃-2-基, 苯并[c]呋喃-3-基和苯并[c]呋喃-5-基), 苯并噻吩基(例如苯并[b]噻吩-2-基, 苯并[b]噻吩-3-基, 苯并[b]噻吩-5-基, 苯并[c]噻吩-2-基, 苯并[c]噻吩-3-基和苯并[c]噻吩-5-基), 吲唑基(例如吲唑-1-基, 吲唑-3-基和吲唑-5-基), 吲嗪基(例如吲嗪-1-基和吲嗪-3-基), 苯并吡喃基(例如苯并[b]吡喃-3-基, 苯并[b]吡喃-6-基, 苯并[c]吡喃-1-基和苯并[c]吡喃-7-基), 苯并咪唑基(例如苯并咪唑-1-基, 苯并咪唑-2-基和苯并咪唑-5-基), 苯并噻唑基(例如苯并噻唑-2-基和苯并噻唑-5-基), 苯并异噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噁嗪基, 苯并三唑基, 萘啶基(例如1,8-萘啶-2-基, 1,7-萘啶-2-基和1,6-萘啶-2-基), 酞嗪基(例如酞嗪-1-基和酞嗪-5-基), 蝶啶基, 嘌呤基(例如嘌呤-2-基, 嘌呤-6-基, 嘌呤-7-基, 嘌呤-8-基和嘌呤-9-基), 喹唑啉基(例如喹唑啉-2-基, 喹唑

啉-4-基和喹啉-6-基), 噌啉基, 喹啉基(例如喹啉-2-基, 喹啉-3-基, 喹啉-4-基和喹啉-6-基), 异喹啉基(例如异喹啉-1-基, 异喹啉-3-基和异喹啉-4-基), 喹喔啉基(例如喹喔啉-2-基和喹喔啉-5-基), 吡咯并吡啶基(例如吡咯并[2,3-b]吡啶基, 吡咯并[2,3-c]吡啶基和吡咯并[3,2-c]吡啶基), 呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-b]吡啶基, 呋喃并[2,3-c]吡啶基和呋喃并[3,2-c]吡啶基), 噻吩并吡啶基(例如噻吩并[2,3-b]吡啶基, 噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩并[3,2-c]吡啶基), 咪唑并吡啶基(例如咪唑并[4,5-b]吡啶基, 咪唑并[4,5-c]吡啶基, 咪唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,2-a]吡啶基), 咪唑并嘧啶基(例如咪唑并[1,2-a]嘧啶基和咪唑并[3,4-a]嘧啶基), 吡唑并吡啶基(例如吡唑并[3,4-b]吡啶基, 吡唑并[3,4-c]吡啶基和吡唑并[1,5-a]吡啶基), 吡唑并嘧啶基(例如吡唑并[1,5-a]嘧啶基和吡唑并[3,4-d]嘧啶基), 噻唑并吡啶基(例如噻唑并[3,2-d]吡啶基), 噻唑并嘧啶基(例如噻唑并[5,4-d]嘧啶基), 咪唑并噻唑基(例如咪唑并[2,1-b]噻唑基), 三唑并吡啶基(例如三唑并[4,5-b]吡啶基), 三唑并嘧啶基(例如8-氮杂嘌呤基)等。杂芳基还指定包括包含一个或多个选自氮, 氧, 硫, $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子的多环杂环芳族环。有代表性的实例为呋唑基(例如呋唑-2-基, 呋唑-3-基, 呋唑-9-基), 吩噻嗪基(例如吩噻嗪-10-基), 吩嗪基(例如吩嗪-5-基), 吡啶基(例如吡啶-9-基和吡啶-10-基), 吩噻嗪基(例如吩噻嗪-10-基), 呋啉基(例如吡啶并[3,4-b]呋啉-1-基, 吡啶并[3,4-b]呋啉-3-基), 菲咯啉基(例如菲咯啉-5-基)等。杂芳基还指定包括包含一个或多个选自氮, 氧, 硫, $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子的部分饱和的单环, 双环或多环杂环芳族环。有代表性的实例为吡咯啉基, 吡唑啉基, 咪唑啉基(例如4,5-二氢咪唑-2-基和4,5-二氢咪唑-1-基), 二氢呋啉基(例如2,3-二氢呋啉-1-基和2,3-二氢呋啉-5-基), 二氢苯并呋喃基(例如2,3-二氢苯并[b]呋喃-2-基和2,3-二氢苯并[b]呋喃-4-基), 二氢苯并噻吩基(例如2,3-二氢苯并[b]噻吩-2-基和2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基), 4,5,6,7-四氢苯并[b]呋喃-5-基), 二氢苯并吡喃基(例如3,4-二氢苯并[b]吡喃-3-基, 3,4-二氢苯并[b]吡喃-6-基, 3,4-二氢苯并[c]吡喃-1-基和二氢苯并[c]吡喃-7-基), 2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-6-基, 2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-5-基, 2,3-二氢苯并[1,4]二噁英-2-基, 苯并[1,3]二氧代-4-基, 苯并[1,3]二氧代-5-基, 苯并[1,3]二氧代-2-基; 3,4-二氢-2H 苯并[1,4]噻嗪-7-基; 4-甲基-3,4-二氢-2H 苯并[1,4]噻嗪-7-基, 噻唑啉基(例如4,5-二氢噻唑-2-基, 4,5-二氢噻唑-4-基和4,5-二氢噻唑-5-基), 异噻唑啉基, 氧杂吡啶基, 四氢吡啶基(例如4,5,6,7-四氢吡啶-1-基, 4,5,6,7-四氢吡啶-3-基, 4,5,6,7-四氢吡啶-4-基和4,5,6,7-四氢吡啶-6-基), 四氢苯并咪唑基(例如4,5,6,7-四氢苯并咪唑-1-基和4,5,6,7-四氢苯并咪唑-5-基), 四氢咪唑并[4,5-c]吡啶基(例如4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基, 4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基和4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基), 四氢喹啉基(例如1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基), 四氢异喹啉基(例如1,2,3,4-四氢异喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基), 四氢喹喔啉基(例如1,2,3,4-四氢喹喔啉基和5,6,7,8-四氢喹喔啉基)等。杂芳基还指定包括包含一个或多个螺原子的部分饱和双环或多环杂环芳族环。有代表性的实例为螺[异喹啉-3,1'-环己烷]-1-基, 螺[哌啶-4,1' 苯并[c]噻吩]-1-基, 螺[哌啶-4,1' 苯并[c]呋喃]-1-基, 螺[哌啶-4,3' 苯并[b]呋喃]-1-基, 螺[哌啶-4,3'-香豆素]-1-基等。

[0049] 本文所用的术语“杂芳基羰基”意旨基团杂芳基 $-C(=O)-$ 。有代表性的实例为吡啶基羰基（例如吡啶-2-基羰基和吡啶-4-基羰基），喹啉基羰基（例如2-(喹啉-2-基)羰基和1-(喹啉-2-基)羰基），咪唑基羰基（例如咪唑-2-基羰基和咪唑-5-基羰基）等。

[0050] 本文所用的术语“杂芳基羰基氨基”意旨基团杂芳基 $-C(=O)-NH-$ 。有代表性的实例为吡啶基羰基氨基（例如吡啶-2-基羰基氨基和吡啶-4-基羰基氨基），喹啉基羰基氨基（例如2-(喹啉-2-基)羰基氨基和1-(喹啉-2-基)羰基氨基）等。

[0051] 本文所用的术语“杂芳基羰基氨基- C_{1-6} -烷基”意旨任意碳原子上被杂芳基羰基氨基取代的 C_{1-6} -烷基。有代表性的实例为吡啶基羰基氨基甲基（例如吡啶-2-基羰基氨基甲基和吡啶-4-基羰基氨基甲基），2-(喹啉基羰基氨基)乙基（例如2-(2-(喹啉-2-基)羰基氨基)乙基和2-(1-(喹啉-2-基)羰基氨基)乙基)等。

[0052] 本文所用的术语“杂环基”表示包含一个或多个选自氮,氧,硫, $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子的饱和 3-8 元单环。有代表性的实例为氮丙啶基（例如氮丙啶-1-基），氮杂环丁烷基（例如氮杂环丁烷-1-基和氮杂环丁烷-3-基），氧杂环丁烷基，吡咯烷基（例如吡咯烷-1-基，吡咯烷-2-基和吡咯烷-3-基），咪唑烷基（例如咪唑烷-1-基，咪唑烷-2-基和咪唑烷-4-基），噁唑烷基（例如噁唑烷-2-基，噁唑烷-3-基和噁唑烷-4-基），噻唑烷基（例如噻唑烷-2-基，噻唑烷-3-基和噻唑烷-4-基），异噻唑烷基，1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基，哌啶基（例如哌啶-1-基，哌啶-2-基，哌啶-3-基和哌啶-4-基），高哌啶基（例如高哌啶-1-基，高哌啶-2-基，高哌啶-3-基和高哌啶-4-基），哌嗪基（例如哌嗪-1-基和哌嗪-2-基），吗啉基（例如吗啉-2-基，吗啉-3-基和吗啉-4-基），硫代吗啉基（例如硫代吗啉-2-基，硫代吗啉-3-基和硫代吗啉-4-基），1-氧代-硫代吗啉基，1,1-二氧化-硫代吗啉基，四氢呋喃基（例如四氢呋喃-2-基和四氢呋喃-3-基），四氢噻吩基，四氢-1,1-二氧化噻吩基，四氢吡喃基（例如2-四氢吡喃基），四氢硫代吡喃基（例如2-四氢硫代吡喃基），1,4-二氧杂环己烷基，1,3-二氧杂环己烷基等。杂环基还指定包括包含一个或多个选自氮,氧,硫, $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子的饱和 6-12 元双环。有代表性的实例为八氢吲哚基（例如八氢吲哚-1-基，八氢吲哚-2-基，八氢吲哚-3-基和八氢吲哚-5-基），十氢喹啉基（例如十氢喹啉-1-基，十氢喹啉-2-基，十氢喹啉-3-基，十氢喹啉-4-基和十氢喹啉-6-基），十氢喹啉基（例如十氢喹啉-1-基，十氢喹啉-2-基和十氢喹啉-6-基）等。杂环基还指定包括包含一个或多个选自氮,氧,硫, $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子并且具有 1 或 2 个桥的饱和 6-12 元环。有代表性的实例为 3-氮杂双环 [3.2.2] 壬基，2-氮杂双环 [2.2.1] 庚基，3-氮杂双环 [3.1.0] 己基，2,5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚基，阿托品基，托品基，奎宁环基，1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛基等。杂环基杂环基还指定包括包含一个或多个选自氮,氧,硫, $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$ 的杂原子并且包含一个或多个螺原子的 6-12 元饱和环。有代表性的实例为 1,4-二氧杂螺 [4.5] 癸基（例如 1,4-二氧杂螺 [4.5] 癸-2-基和 1,4-二氧杂螺 [4.5] 癸-7-基），1,4-二氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸基（例如 1,4-二氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸-2-基和 1,4-二氧杂-8-氮杂螺 [4.5] 癸-8-基），8-氮杂螺 [4.5] 癸基（例如 8-氮杂螺 [4.5] 癸-1-基和 8-氮杂螺 [4.5] 癸-8-基），2-氮杂螺 [5.5] 十一基（例如 2-氮杂螺 [5.5] 十一-2-基），2,8-二氮杂螺 [4.5] 癸基（例如 2,8-二氮杂螺 [4.5] 癸-2-基和 2,8-二氮杂螺 [4.5] 癸-8-基），

2,8-二氮杂螺[5.5]十一基(例如2,8-二氮杂螺[5.5]十一-2-基),1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸基(例如1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-1-基和1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基,1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)等。

[0053] 本文所用的术语“杂环基-C₁₋₆-烷氧基”意旨基团杂环基-C₁₋₆-烷氧基。有代表性的实例为哌啶-1-基甲氧基,2-(哌啶-1-基)乙氧基,3-(哌啶-1-基)丙-3-氧基,哌嗪-1-基甲氧基,2-(哌嗪-1-基)乙氧基,3-(哌嗪-1-基)丙-3-氧基,吗啉-1-基甲氧基,2-(吗啉-1-基)乙氧基,3-(吗啉-1-基)丙-3-氧基等。

[0054] 本文所用的术语“杂环基-C₁₋₆-烷基”意旨基团杂环基-C₁₋₆-烷基。有代表性的实例为哌啶-1-基甲基,2-(哌啶-1-基)乙基,3-羟基-3-(哌啶-1-基)丙基,哌嗪-1-基甲基,2-(哌嗪-1-基)乙基,3-羟基-3-(哌嗪-1-基)丙基,吗啉-1-基甲基,2-(吗啉-1-基)乙基,3-羟基-3-(吗啉-1-基)丙基等。

[0055] 本文所用的术语“杂环基羰基”意旨基团杂环基-C(=O)-。有代表性的实例为哌啶基羰基(例如哌啶-2-基羰基,哌啶-3-基羰基和哌啶-4-基羰基),哌嗪基羰基(例如哌嗪-1-基羰基和哌嗪-2-基羰基)等。

[0056] 本文所用的术语“羟基-C₁₋₆-烷基”意旨任意碳原子上被羟基取代一次或多次的C₁₋₆-烷基。有代表性的实例为羟甲基,羟乙基(例如1-羟乙基和2-羟基乙基)等。

[0057] 本文所用的术语“桥”表示在不通过选自碳,氮,氧和硫的1-4个原子链相邻的这类环的两个原子之间的饱和或部分饱和环中的连接。这类连接链的有代表性的实例为-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-等。

[0058] 本文所用的术语“螺原子”表示在连接选自碳,氮,氧和硫的3-8个原子链末端的饱和或部分饱和环中的碳原子。有代表性的实例为-(CH₂)₅-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂O-等。

[0059] 本文所用的术语“任选取代的”意旨所述基团未被取代或被指定取代基中的一个或多个取代。当所述基团被一个以上取代基取代时,所述的取代基可以相同或不同。

[0060] 定义术语中的某些可以在结构式中出现一次以上,并且在这类出现时,术语各自应彼此独立地定义。定义术语中的某些可以以组合方式出现,并且应理解第一次提及的基团为随后提及的基团上的取代基,其中取代点,即与分子中另一部分的连接点位于最后提及的基团上。

[0061] 本文所用的术语“溶剂合物”为溶质(就此而言(in casu)为本发明的化合物)和溶剂形成的确定化学计量的复合物。溶剂为制药领域中常用的那些,作为实例为水,乙醇,乙酸等。术语“水合物”意旨溶剂分子为水的复合物。

[0062] 本文所用的术语“治疗”意旨处置和护理患者,目的在于抗击疾病,病症或疾患。该术语指定包括延缓疾病,病症或疾患发展,减轻或缓解症状和并发症和/或治愈或消除疾病,病症或疾患。所治疗的患者优选为哺乳动物,特别是人。

[0063] 本文所用的术语“疾病”,“疾患”和“病症”可以互换使用以便特指人的非正常生理状态的患者状态。

[0064] 本文所用的术语“药物”意旨适合于对患者给予药物活性化合物的药物组合物。

[0065] 本文所用的术语“前体药物”包括生物可水解的酰胺类和生物可水解的酯类并且还包括:a)在这类前体药物中生物可水解的官能基包括在本发明化合物中的化合物;和b)

可以在指定官能基上以生物方式氧化或还原而产生本发明的药物物质的化合物。这些官能基的实例包括 1,4- 二氢吡啶, N- 烷基羰基-1,4- 二氢吡啶, 1,4- 环己二烯, 叔丁基等。

[0066] 本文所用的术语“生物可水解的酯”为药物物质(在本发明中为式 I 的化合物)的酯, 它 a) 不干扰母体物质的生物活性, 而赋予该物质在体内有利的特性, 诸如作用期限, 起效期限等; 或 b) 无生物活性, 而在体内易于被受试者转化成生物活性成分。优点在于, 例如生物可水解的酯通过口服从肠中吸收并且在血浆中被转化成 (I)。这类的许多实例为本领域公知的并且作为实例包括低级烷基酯类(例如 C_{1-4} - 烷基酯类), 低级酰氧基烷基酯类, 低级烷氧基酰氧基烷基酯类, 烷氧基酰氧基酯类, 烷基酰氨基烷基酯类和胆碱酯类。

[0067] 本文所用的术语“生物可水解的酰胺”为药物物质(在本发明中为式 I 的化合物)的酰胺, 它 a) 不干扰母体物质的生物活性, 而赋予该物质在体内有利的特性, 诸如作用期限, 起效期限等; 或 b) 无生物活性, 而在体内易于被受试者转化成生物活性成分。优点在于, 例如生物可水解的酰胺通过口服从肠中吸收并且在血浆中被转化成 (I)。这类的许多实例为本领域公知的并且作为实例包括低级烷基酰胺类, α - 氨基酸酰胺类, 烷氧基酰基酰胺类和烷氨基烷基羰基酰胺类。

[0068] 本文所用的术语“药学上可接受的”意旨适合于正常药物施用, 即不会在患者中产生不良反应等。

[0069] 本文所用的术语“有效量”意旨与不治疗相比足以有效治疗患者的剂量。

[0070] 本文所用的术语化合物的“治疗有效量”意旨足以治愈, 缓解或部分抑制指定疾病及其并发症的临床表现的用量。将足以实现这一目的的用量定义为“治疗有效量”。各目的的有效量取决于疾病或损伤的严重性以及受试者的体重和一般状况。应理解可以使用均属于经过训练的普通临床医师或兽医范围的常规实验, 通过构建数值矩阵并且测试该矩阵中的不同点确定适当的剂量。

[0071] 本文所用的术语“代谢物”为因代谢产生的任何中间体或产物。

[0072] 本文所用的术语“代谢”意旨对患者给予的药物物质(在本发明中为式 I 的化合物)的生物转化。

[0073] 上文提及的有代表性的实例为本发明的具体实施方案。

[0074] 发明概述

[0075] 本发明涉及如下权利要求中指定的式 I 的化合物。本发明的化合物在结构上不同于已知化合物。

[0076] 本发明还涉及所述化合物在疗法中的用途且特别涉及包含所述化合物的药物组合物。

[0077] 本发明在另一个实施方案中涉及治疗方法, 该方法包括对此需要的受试者给予有效量的式 I 的一种或多种化合物。

[0078] 本发明在另一个实施方案中涉及式 I 的化合物在制备药物中的用途。

[0079] 优选实施方案的描述

[0080] 如下文权利要求和本说明书其它部分中定义的本发明化合物因其与组胺 H3 受体的相互作用而用于治疗广泛的疾患和病症, 其中与组胺 H3 受体的相互作用是有益的。因此, 例如, 所述的化合物应用于这类中枢神经系统, 外周神经系统, 心血管系统, 肺系统, 胃肠系统或内分泌系统疾病。

[0081] 在下文中,提及了本发明不同的各实施方案和条款并且可以以任意合适的方式和/或次序合并这些条款:

[0082] a) R^1 为环戊基,环丙基或异丙基。

[0083] b) R^1 为 C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -环烷基。

[0084] c) R^2 为氢。

[0085] d) R^1 和 R^2 共同为 1,4-亚丁基。

[0086] e) R^1 和 R^2 共同为 C_{1-6} -亚烷基,优选 C_{1-4} -亚烷基。

[0087] f) R^3 为氢。

[0088] g) R^3 不为氢。

[0089] h) R^4 为氢。

[0090] i) R^4 不为氢。

[0091] j) R^5 为氯,氰基, N, N-二甲基氨基羰基, N, N-二甲基氨基甲基,甲氧基,5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基,吗啉-4-基羰基,吗啉-4-基甲基,5-苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基,哌啶-1-基羰基,哌啶-1-基甲基,5-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基或吡咯烷-1-基甲基。

[0092] k) R^5 为卤素,氰基, C_{1-6} -烷氧基,杂环基- C_{1-6} -烷基,杂环基羰基或式 $-Y-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^7R^8$ 的基团,其中 R^7 , R^8 , r , s 和 Y 各自如上述所定义。

[0093] l) R^5 为任选地被 C_{1-6} -烷基,芳基或杂芳基取代的杂芳基。

[0094] m) R^5 为氢。

[0095] n) R^5 不为氢。

[0096] o) R^6 为氯,氰基, N, N-二甲基氨基羰基, N, N-二甲基氨基甲基,甲氧基,5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基,吗啉-4-基羰基,吗啉-4-基甲基,5-苯基-[1,2,4] 噁二唑-3-基,哌啶-1-基羰基,哌啶-1-基甲基,5-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基或吡咯烷-1-基甲基。

[0097] p) R^6 为卤素,氰基, C_{1-6} -烷氧基,杂环基- C_{1-6} -烷基,杂环基羰基或式 $-Y-(CH_2)_s-(C=O)_r-NR^7R^8$ 的基团,其中 R^7 , R^8 , r , s 和 Y 各自如本文所定义。

[0098] q) R^6 为任选地被 C_{1-6} -烷基,芳基或杂芳基取代的杂芳基。

[0099] r) R^6 为氢。

[0100] s) R^6 不为氢。

[0101] t) 符号 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 中的至少两个不为氢。

[0102] u) R^7 为甲基。

[0103] v) R^7 为 C_{1-6} -烷基。

[0104] w) R^8 为甲基。

[0105] x) R^8 为 C_{1-6} -烷基。

[0106] y) X 为氧基 ($-O-$)。

[0107] z) X 为硫 ($-S-$)。

[0108] aa) Y 为键。

[0109] bb) m 为 0。

[0110] cc) m 为 1。

[0111] dd)m 为 2。

[0112] ee)r 为 0 或 1。

[0113] ff)s 为 0 或 1。

[0114] 合并上述各实施方案产生额外的实施方案并且本发明涉及上述各实施方案的所有可能的组合和与下文各权利要求的所有可能的组合。不能合并的这些实施方案对本领域技术人员而言显而易见。

[0115] 式 I 的具体化合物的实例为：

[0116] 1) 6-氯-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑，

[0117] 2) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑，

[0118] 3) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑，

[0119] 4) 2-(6-甲氧基苯并噻唑-2-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪，

[0120] 5) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈，

[0121] 6) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]哌啶-1-基甲酮，

[0122] 7) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲酸二甲基酰胺，

[0123] 8) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]吗啉-4-基甲酮，

[0124] 9) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-哌啶-1-基甲基苯并噻唑，

[0125] 10) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑，

[0126] 11) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲胺，

[0127] 12) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑，

[0128] 13) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑，

[0129] 14) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑，

[0130] 15) 2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈，

[0131] 16) [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲胺，

[0132] 17) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑，

[0133] 18) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑，

[0134] 19) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(哌啶-1-基甲基)苯并噻唑，

[0135] 20) N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]乙酰胺，

[0136] 21) [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮，

[0137] 22) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)苯并噻唑，

[0138] 23) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并噻唑，

[0139] 24) 6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑，

[0140] 25) 2-(6-哌啶-1-基甲基苯并噻唑-2-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪，

[0141] 26) N-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]苯基}乙酰胺，

[0142] 27) 环丙基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]胺，

[0143] 28) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基甲基)苯并噻唑，

[0144] 29) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基)苯并噻唑，

- [0145] 30) 2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑 -5- 腈,
- [0146] 31) 2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基)-5- 吡咯烷 -1- 基甲基苯并噻唑,
- [0147] 32) [2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑 -5- 基甲基] 二甲胺,
- [0148] 33) [2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑 -5- 基] 吡咯烷 -1- 基甲酮,
- [0149] 34) 5-(1,1- 二氧化 -1 λ^6 - 异噻唑烷 -2- 基甲基)-2-(4- 异丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑,
- [0150] 35) 2-(4- 环丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑 -5- 腈,
- [0151] 36) [2-(4- 环丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑 -5- 基] 吡咯烷 -1- 基甲酮,
- [0152] 37) 2-(4- 环丙基哌嗪 -1- 基)-5-(1,1- 二氧化 -1 λ^6 - 异噻唑烷 -2- 基甲基) 苯并噻唑,
- [0153] 38) 2-(4- 环丙基哌嗪 -1- 基)-5- 吡咯烷 -1- 基甲基苯并噻唑和
- [0154] 39) [2-(4- 环丙基哌嗪 -1- 基) 苯并噻唑 -5- 基甲基] 二甲胺, 并且本发明在一个方面中特别分别涉及这些化合物中的每一种。在另一个方面中, 本发明特别分别涉及这些化合物各自的药学上可接受的盐, 更具体地说, 涉及下文具体实施例中提及的具体盐。
- [0155] 在本发明的一个实施方案中, 下文权利要求 1 中提及的除 4 个符号之外的所有符号, 优选除 3 个符号之外的所有符号, 更优选除 2 个符号之外的所有符号, 且最优选除 1 个符号之外的所有符号均为存在于各自在下文实施例中任意一个提及的式 I 的化合物中的那些基团或部分, 并且剩余的符号为在 a)-w) 各实施方案中的任意中提及的那些。
- [0156] 本发明的化合物与组胺 H3 受体发生相互作用且由此特别用于这类组胺 H3 相互作用为有益的各种疾病或疾患。
- [0157] 本发明在一个方面中提供了式 I 的化合物在药物组合物中的用途。在另一个方面中, 该药物组合物包含至少一种式 I 的化合物作为活性组分与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。本发明在另一个方面中提供了单位剂型的这类药物组合物, 其包含约 0.05mg- 约 1000mg, 例如约 0.1mg- 约 500mg, 诸如约 0.5mg- 约 200mg 的式 I 的化合物。
- [0158] 本发明在另一个方面中提供了如上文定义的式 I 的化合物在制备治疗抑制 H3 组胺受体具有有益作用的疾病和病症的药物组合物中的用途。
- [0159] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备具有组胺 H3 拮抗活性或组胺 H3 激动活性的药物组合物中的用途。
- [0160] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备减体重的药物组合物中的用途。
- [0161] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备治疗超重或肥胖的药物组合物中的用途。
- [0162] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在抑制食欲或诱导饱满感的药物组合物中的用途。
- [0163] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备预防和 / 或治疗与超重或肥胖相关的病症或疾病, 诸如血脂异常, 冠心病, 胆囊疾病, 骨关节炎和各种类型的癌症, 诸如子宫内膜, 乳腺, 前列腺和结肠癌的药物组合物中的用途。
- [0164] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备预防和 / 或治疗进食障碍, 诸如食欲亢进或进食过量的药物组合物中的用途。

[0165] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备治疗 IGT (葡萄糖耐量降低) 的药物组合物中的用途。

[0166] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物中的用途。

[0167] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备延缓或预防 IGT 发展成 2 型糖尿病的药物组合物中的用途。

[0168] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备延缓或预防非胰岛素依赖性 2 型糖尿病发展成胰岛素依赖性 2 型糖尿病的药物组合物中的用途。

[0169] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备治疗刺激 H3 组胺受体具有有益作用的疾病和病症的药物组合物中的用途。

[0170] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备具有组胺 H3 激动活性的药物组合物中的用途。

[0171] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备治疗过敏性鼻炎, 溃疡或食欲减退的药物组合物中的用途。

[0172] 本发明在另一个方面中提供了式 I 的化合物在制备治疗阿尔茨海默病, 发作性睡眠, 注意缺陷障碍或减弱的觉醒状态或调节睡眠的药物组合物中的用途。

[0173] 本发明在另一个方面涉及式 I 的化合物在制备治疗气道病症, 诸如哮喘, 调节胃酸分泌或治疗腹泻的药物制剂中的用途。

[0174] 本发明在另一个方面中提供了治疗与 H3 组胺受体相关的病症或疾病的方法, 该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的如上述定义的式 I 的化合物或包含这类化合物的药物组合物。

[0175] 本发明在另一个方面中提供了如上所述的方法, 其中如上文定义的式 I 的化合物的有效量在每天约 0.05mg- 约 2000mg, 优选约 0.1mg- 约 1000mg 且更优选约 0.5mg- 约 500mg 的范围。

[0176] 本发明在一个方面中涉及表现出组胺 H3 受体拮抗活性或反向激动剂活性且由此可以用于治疗组胺 H3 受体阻滞具有有益型的广泛疾患和病症的化合物。

[0177] 本发明在另一个方面中提供了减体重的方法, 该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的如上文定义的式 I 的化合物。

[0178] 本发明在另一个方面中提供了治疗超重或肥胖的方法, 该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0179] 本发明在另一个方面中提供了抑制食欲或诱导饱满感的方法, 该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0180] 本发明在另一个方面中提供了预防和 / 或治疗与超重或肥胖相关的病症或疾病的方法, 所述的病症或疾病诸如血脂异常, 冠心病, 胆囊疾病, 骨关节炎和各种类型的癌症, 例如子宫内膜, 乳腺, 前列腺或结肠癌, 该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0181] 本发明在另一个方面中提供了预防和 / 或治疗进食障碍, 诸如食欲亢进或进食过量的方法, 该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0182] 本发明在另一个方面中提供了治疗 IGT (葡萄糖耐量降低) 的方法, 该方法包括对

有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0183] 本发明在另一个方面中提供了治疗 2 型糖尿病的方法,该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0184] 本发明在另一个方面中提供了延缓或预防 IGT 发展成 2 型糖尿病的方法,该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0185] 本发明在另一个方面中提供了延缓或预防非-胰岛素依赖性 2 型糖尿病发展成胰岛素依赖性 2 型糖尿病的方法,该方法包括对有此需要的受试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0186] 本发明在另一个方面中涉及表现出组胺 H3 受体激动剂活性并且由此可以用于治疗组胺 H3 受体活化有益的广泛疾患和病症的化合物。

[0187] 本发明的化合物还可以作为抗痢疾药用于治疗气道病症(诸如哮喘)和调节胃酸分泌。

[0188] 此外,本发明的化合物可以用于治疗与调节睡眠和觉醒状态相关的疾病和治疗发作性睡病和注意缺陷障碍。

[0189] 此外,本发明的化合物可以用作 CNS 刺激剂或镇静药。

[0190] 本发明的化合物还可以用于治疗与癫痫症相关的疾患。另外,本发明的化合物可以用于治疗晕动病和眩晕。此外,它们可以用作下丘脑垂体分泌调节剂,抗抑郁药,脑循环调节剂和治疗肠易激综合征。

[0191] 此外,本发明的化合物可以用于治疗痴呆和阿尔茨海默病。

[0192] 本发明的化合物还可以用于治疗过敏性鼻炎,溃疡或食欲减退。

[0193] 本发明的化合物还可以用于治疗偏头痛[例如,参见 The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1998 ;287 :43-50] 和治疗心肌梗死[参见 Expert Opinion on Investigational Drugs 2000 ;9 :2537-42]。

[0194] 在本发明的另一个方面中,将使用本发明的化合物治疗患者与膳食和 / 或锻炼结合使用。

[0195] 在本发明的另一个方面中,将本发明的一种或多种化合物与一种或多种额外的活性物质按照任意合适的比例联合给药。这类额外的活性剂可以选自,例如减肥药,抗糖尿病药,抗血脂异常药,抗高血压药,治疗因糖尿病导致或与之相关的并发症的活性剂和治疗因肥胖导致或与之相关的并发症和病症的活性剂。

[0196] 因此,在本发明的另一个方面中,可以将本发明的一种或多种化合物与一种或多种减肥药或食欲调节剂联合给药。例如,这类活性剂可以选自 CART(可卡因苯丙胺调节的转录物)激动剂, NPY(神经肽 Y)拮抗剂, MC4(黑皮质素 4)激动剂, MC3(黑皮质素 3)激动剂, 阿立新拮抗剂, TNF(肿瘤坏死因子)激动剂, CRF(促肾上腺皮质素释放因子)激动剂, CRF BP(促肾上腺皮质素释放因子结合蛋白)拮抗剂, urocortin 激动剂, β 3 肾上腺素能激动剂, 诸如 CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 或 AZ-40140, MSH(促黑激素)激动剂, MCH(黑素细胞-浓缩激素)拮抗剂, CCK(缩胆囊素)激动剂, 5-羟色胺再摄取抑制剂, 诸如氟西汀, 赛乐特或西酞普兰, 5-羟色胺和去甲肾上腺素摄取抑制剂, 混合的 5-羟色胺和去甲肾上腺素能化合物, 5HT(5-羟色胺)激动剂, 铃蟾肽激动剂, 加兰肽拮抗剂, 生长激素, 生长因子, 诸如催乳素或胎盘催乳素, 生长激素释放化合物, TRH(促甲状腺素

释素) 激动剂, UCP2 或 3(解偶联蛋白 2 或 3) 调节剂, 瘦蛋白激动剂, DA 激动剂(溴隐亭, doprexin), 脂肪酶/淀粉酶抑制剂, PPAR(过氧化物酶体增生物激活受体) 调节剂, RXR(类视色素 X 受体) 调节剂, TR β 激动剂, AGRP(野灰蛋白相关蛋白) 抑制剂, 阿片类拮抗剂(诸如纳曲酮), 胰高血糖素样肽的抑制剂-4, GLP-1 和睫状神经营养因子。

[0197] 在本发明的一个实施方案中, 与本发明的一种或多种化合物联合给药的减肥药为瘦蛋白。

[0198] 在另一个实施方案中, 这类减肥药为右旋苯丙胺或苯丙胺。

[0199] 在另一个实施方案中, 减肥药为芬氟拉明或右芬氟拉明。

[0200] 在另一个实施方案中, 这类减肥药为西布曲明。

[0201] 在另一个实施方案中, 这类减肥药为奥利司他。

[0202] 在另一个实施方案中, 这类减肥药为马吲哚或芬特明。

[0203] 在另一个实施方案中, 这类减肥药为苯甲曲秦, 安非拉酮, 氟西汀, 安非他酮, 托吡酯或依考匹泮。

[0204] 在本发明的另一个方面中, 可以将本发明的一种或多种化合物与一种或多种抗糖尿病药联合给药。相关的抗糖尿病药包括胰岛素, 胰岛素类似物和衍生物, 诸如披露在 EP0792290(Novo Nordisk A/S) 中的那些, 例如 N^εB29-十四酰 des(B30) 人胰岛素, EP0214826 和 EP0705275(Novo Nordisk A/S), 例如 Asp^{B28} 人胰岛素, US5,504,188(EliLilly), 例如 Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素, EP0368187(Aventis), 例如 **Lantus®**, 将所有文献引入本文作为参考; GLP-1 衍生物, 诸如披露在 W098/08871(Novo Nordisk A/S) 中的那些, 将文献引入本文作为参考; 以及口服活性降糖药。

[0205] 口服活性降糖药优选包括咪唑啉类, 磺酰脲类, 双胍类, 氯茴苯酸类, 噁二唑烷二酮类, 噻唑烷二酮类, 胰岛素致敏物, α -糖苷酶抑制剂, 对 β -细胞的 ATP-依赖性钾通道起作用的活性剂, 例如钾通道开放剂, 诸如披露 W097/26265, W099/03861 和 W000/37474(NovoNordisk A/S) 中的那些, 将这些文献引入本文作为参考; 或米格列奈或钾通道阻滞剂, 诸如 BTS-67582, 那格列胺, 胰高血糖素拮抗剂, 诸如披露在 W099/01423 和 W000/39088(Novo Nordisk A/S 和 Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中的那些之一, 将这两篇文献引入本文作为参考; GLP-1 激动剂, 诸如披露 W000/42026(Novo NordiskA/S 和 Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中的那些, 将该文献引入本文作为参考; DPP-IV(二肽基肽酶-IV) 抑制剂, PTPase(蛋白酪氨酸磷酸酶) 抑制剂, 涉及刺激糖原异生和/或糖原分解的肝酶抑制剂, 葡萄糖摄取调节剂, GSK-3(糖原合酶激酶-3) 抑制剂, 改变脂质代谢的化合物, 诸如抗脂血药, 减少食物摄取的化合物, PPAR(过氧化物酶体增生物激活受体) 和 RXR(类视色素 X 受体) 激动剂, 诸如 ALRT-268, LG-1268 或 LG-1069。

[0206] 在本发明的一个实施方案中, 可以将本发明的一种或多种化合物与胰岛素或胰岛素类似物或衍生物联合给药, 诸如 N^εB29-十四酰 des(B30) 人胰岛素, Asp^{B28} 人胰岛素, Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素, **Lantus®** 或包含它们中的一种或多种的混合-制剂。

[0207] 在本发明的另一个实施方案中, 可以将本发明的一种或多种化合物与磺酰脲联合给药, 例如甲苯磺丁脲, 氯磺丙脲, 妥拉磺脲, 格列本脲, 格列吡嗪, 格列美脲, 格列齐特(glicazide) 或格列本脲。

[0208] 在本发明的另一个实施方案中, 可以将本发明的一种或多种化合物与双胍, 例如

二甲双胍联合给药。

[0209] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与氯茴苯酸,例如瑞格列奈或那格列胺联合给药。

[0210] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与噻唑烷二酮胰岛素致敏物联合给药,所述的噻唑烷二酮胰岛素致敏物例如曲格列酮,环格列酮,吡格列酮,罗格列酮,伊格列酮(isaglitazone),达格列酮,恩格列酮,CS-011/CI-1037 或 T174 或披露在 W097/41097, W097/41119, W097/41120, W000/41121 和 W098/45292 中的化合物,将所有这些文献引入本文作为参考。

[0211] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与胰岛素致敏物联合给药,例如,诸如 GI262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 或披露在 W099/19313, W000/50414, W000/63191, W000/63192 或 W000/63193 或披露在 W000/23425, W000/23415, W000/23451, W000/23445, W000/23417, W000/23416, W000/63153, W000/63196, W000/63209, W000/63190 或 W000/63189(Novo Nordisk A/S) 中的化合物,将所有这些文献引入本文作为参考。

[0212] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如伏格列波糖,乙格列酯,米格列醇或阿卡波糖联合给药。

[0213] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与对 β -细胞的 ATP- 依赖性钾通道起作用的活性剂,例如甲苯磺丁脲,格列本脲,格列吡嗪,格列齐特, BTS-67582 或瑞格列奈联合给药。

[0214] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与那格列奈联合给药。

[0215] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与抗高血脂药或抗脂血药,例如考来烯胺,考来替泊,氯贝丁酯,吉非贝齐,洛伐他汀,普伐他汀,辛伐他汀,普罗布考或右甲状腺素联合给药。

[0216] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与抗脂血药,例如例如考来烯胺,考来替泊,氯贝丁酯,吉非贝齐,洛伐他汀,普伐他汀,辛伐他汀,普罗布考或右甲状腺素联合给药。

[0217] 在本发明的另一个实施方案中,可以将本发明的一种或多种化合物与上述化合物中的一种以上联合给药,例如与如下化合物联用:二甲双胍和磺酰脲,诸如格列本脲;磺酰脲和阿卡波糖;那格列胺和二甲双胍;阿卡波糖和二甲双胍;磺酰脲,二甲双胍和曲格列酮;胰岛素和磺酰脲;胰岛素和二甲双胍;胰岛素,二甲双胍和磺酰脲;胰岛素和曲格列酮;胰岛素和洛伐他汀等。

[0218] 此外,可以将本发明的一种或多种化合物与一种或多种抗高血压药联合给药。抗高血压药的实例为: β -阻滞剂,诸如阿普洛尔,阿替洛尔,噻吗洛尔,吲哚洛尔,普萘洛尔和美托洛尔;ACE(血管紧张素转化酶)抑制剂,诸如贝那普利,卡托普利,依那普利,福辛普利,赖诺普利,喹那普利和雷米普利;钙通道阻滞剂,诸如硝苯地平,非洛地平,尼卡地平,伊拉地平,尼莫地平,地尔硫卓和维拉帕米;和 α -阻滞剂,诸如多沙唑嗪,乌拉地尔,哌唑嗪和特拉唑嗪。还可以参照 Remington: The Science and Practice of Pharmacy,

19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

[0219] 应理解将本发明化合物与膳食和 / 或锻炼, 上述化合物中的一种或多种和任选一种或多种其它化学物质的任意合适的组合视为属于本发明的范围。

[0220] 本发明的化合物可以为手性的并且指定任何对映体, 作为分离的, 纯的或部分纯化的对映体或起外消旋混合物包括在本发明范围内。

[0221] 此外, 当双键或部分或完全饱和环系或一个以上不对称中心或具有受限可旋转性的键存在于分子中时, 可以形成非对映体。指定任何对映体, 作为分离的, 纯的或部分纯化的对映体或起外消旋混合物包括在本发明范围内。

[0222] 此外, 本发明的某些化合物可以以不同的互变体形式存在并且指定化合物能够形成的任何互变体形式包括在本发明范围内。

[0223] 本发明还包括本发明化合物的药学上可接受的盐。这类盐包括药学上可接受的酸加成盐, 药学上可接受的金属盐, 铵和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。合适的无机酸的有代表性的实例包括盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 磷酸, 硫酸, 硝酸等。合适的有机酸的有代表性的实例包括甲酸, 乙酸, 三氟乙酸, 三氟乙酸, 丙酸, 苯甲酸, 肉桂酸, 柠檬酸, 富马酸, 乙醇酸, 马来酸, 苹果酸, 丙二酸, 扁桃酸, 醋酸, 苦味酸, 丙酮酸, 水杨酸, 琥珀酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 酒石酸, 抗坏血酸, 扑酸, 双亚甲基水杨酸, 乙二磺酸, 葡糖酸, 柠康酸, 天冬氨酸, 硬脂酸, 棕榈酸, EDTA, 乙醇酸, 对氨基苯甲酸, 谷氨酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸等。药学上可接受的无机酸或有机酸加成盐的额外实例包括 J Pharm Sci 1977 ;66 :2 中所列的药学上可接受的盐, 将该文献引入本文作为参考。金属盐的实例包括锂, 钠, 钾, 镁盐等。铵和烷基化盐的实例包括铵, 甲基铵, 二甲基铵, 三甲基铵, 乙基铵, 羟乙基铵, 二乙基铵, 丁基铵, 四甲基铵盐等。

[0224] 作为药学上可接受的酸加成盐指定的还有本发明化合物能够形成的水合物。

[0225] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。可选择地, 可以将游离碱溶于包含合适的酸的合适的溶剂, 并且通过蒸发溶剂, 否则就是分离所述的盐和溶剂分离盐。

[0226] 可以使用本领域技术人员众所周知的方法使本发明的化合物与标准低分子量溶剂形成溶剂合物。应理解这类溶剂合物也属于本发明范围。

[0227] 本发明还包括本发明化合物的前体药物, 它们在给药后通过代谢过程进行化学转化, 此后变成活性药理学物质。一般而言, 这类前体药物为易于在体内转化成式 I 的所需化合物的本发明化合物的功能性衍生物。例如, 合适的前体药物的选择和制备的常规操作描述在 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

[0228] 本发明还包括本发明化合物的活性代谢物。

[0229] 将本文所述各实施方案中的一种或多种任选还与下文各权利要求中的一个或多个合并产生额外的实施方案并且本发明涉及所述实施方案和权利要求的所有可能的组合。

[0230] 在一个实施方案中, 本发明涉及具有本文指定定义的式 I 的化合物, 条件是当 R¹ 为氢, C₁₋₆- 烷基, C₂₋₆- 烯基, C₃₋₈- 环烷基或 C₃₋₈- 环烷基 -C₁₋₆- 烷基时, R² 为氢或 C₁₋₆- 烷基; 或 R¹ 和 R² 与连接它们的原子构成含氮的环, 任选地另一个杂环基; m 为 0 (零), 1 或 2; 4 个取代基 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 之一为卤素, 羟基, 氰基或 C₁₋₆- 烷基中的任意种且 4 个取代基 R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 中的 3 个为氢时, X 不为 -S-, 并且在另一个实施方案中, 本发明涉及这类化合物作为药物的用途, 且在另一个实施方案中, 本发明涉及这类化合物在治疗本文提及的任意具

体疾病或本文提及的任意具体疾患中的用途。

[0231] 药物组合物

[0232] 可以将本发明的化合物单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合以单剂量或多剂量给药。可以使用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其它公知的佐剂和赋形剂,按照常规技术,诸如披露在 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 中的那些配制本发明的药物组合物。可以为通过任意合适的途经给药配制药物组合物,诸如口服,直肠,鼻部,肺,局部(包括口含和舌下),透皮,脑池内,腹膜内,阴道或非肠道(包括皮下,肌内,鞘内,静脉内和真皮内)途经,优选口服途经。应理解优选的途经取决于所治疗受试者的一般状况和年龄,所治疗疾患的性质和选择的活性组分。

[0233] 用于口服给药的药物组合物包括固体剂型,诸如胶囊,片剂,糖锭,丸剂,锭剂,粉末和颗粒。如果合适,可以使用包衣层,诸如肠溶衣制备它们,或可以按照本领域众所周知的方法将它们配制成活性组分可控释,诸如持续或延长释放。

[0234] 用于口服给药的液体剂型包括溶液,乳剂,混悬液,糖浆剂和酏剂。

[0235] 用于非肠道给药的药物组合物包括无菌水和非水可注射溶液,分散液,混悬液或乳剂以及在使用前再溶解成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。还应将长效可注射制剂理解为属于本发明的范围。

[0236] 其它合适的给药剂型包括栓剂,喷雾剂,软膏剂,霜剂,凝胶,吸入剂,皮肤贴剂,植入物等。

[0237] 典型口服剂量在约 0.001-约 100mg/kg 体重/天,优选约 0.01-约 50mg/kg 体重/天且更优选约 0.05-约 10mg/kg 体重/天的范围,在一次或多次剂量,诸如 1-3 次剂量中给药。确切的剂量取决于给药频率和方式,所治疗受试者的性别,年龄,体重和一般状况,所治疗疾患的性质和严重性和所治疗的任何同时的疾病和本领域技术人员显而易见的其它因素。

[0238] 可以便利地通过本领域技术人员公知的方法将制剂制成单位剂型。每天一次或多次,诸如 1-3 次/天口服给药的典型用单位剂型可以包含 0.05-约 1000mg,优选约 0.1-约 500mg 且更优选约 0.5mg-约 200mg 的本发明化合物(或如上所述的其盐或其它衍生物)。

[0239] 就非肠道,诸如静脉内,鞘内,肌内和类似给药途经而言,典型剂量具有约口服给药所用剂量一半的等级。

[0240] 本发明的化合物一般作为游离物质或其药学上可接受的盐使用。一个实例为具有游离碱官能基的化合物的酸加成盐。当式 I 的化合物包含游离碱官能基时,可以按照常规方式,通过用药学上可接受的酸的化学当量(酸-碱当量)处理式 I 化合物的游离碱形式的溶液或混悬液制备这类盐。相关无机酸和有机酸的有代表性的实例如上所述。具有羟基的本发明化合物的生理学可接受的盐包括所述化合物的阴离子与合适的阳离子,诸如钠或铵离子的组合。

[0241] 就非肠道给药而言,可以使用式 I 的新化合物在无菌水溶液,含水丙二醇或芝麻油或花生油中的溶液。如果必要,应适当缓冲这类水溶液,并且首先使液体稀释剂与足量的盐水或葡萄糖等渗。水溶液特别适合于静脉内,肌内,皮下和腹膜内给药。所用的无菌含水介质易于通过本领域技术人员公知的标准技术获得。

[0242] 适当的药用载体包括惰性固体稀释剂或填充剂, 无菌水溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例为乳糖, 白土, 蔗糖, 环糊精, 滑石粉, 明胶, 琼脂, 果胶, 阿拉伯胶, 硬脂酸镁, 硬脂酸或纤维素的低级烷基醚类。液体载体的实例为糖浆, 花生油, 橄榄油, 磷脂类, 脂肪酸, 脂肪酸胺类, 聚氧乙烯类或水。类似地, 载体或稀释剂可以包括本领域公知的任意缓释材料, 诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯, 可以单独使用它们或将其与蜡混合。然后易于以适合于披露的给药途径的各种剂型给予通过合并式 I 的新化合物和药学上可接受的载体形成的药物组合物。可以通过制药领域公知的方法便利地将制剂制成单位剂型。

[0243] 可以将适合于口服给药的本发明制剂制成分散单位, 诸如胶囊或片剂, 它们各自包含预定量的活性组分并且可以包括合适的赋形剂。这些制剂可以为粉末或颗粒形式, 为在含水或非水液体中的任意或混悬液或为水包油型或油包水型乳剂。

[0244] 如果固体载体用于口服给药, 那么可以将制剂压片, 以粉末或颗粒形式放入硬胶囊或它可以为药片或锭剂形式。固体载体的量可以广泛改变, 但通常在约 25mg- 约 1g。如果使用液体载体, 那么制剂可以为糖浆剂, 乳剂, 软胶囊或无菌可注射液体, 诸如含水或非水液体混悬液或溶液。

[0245] 可以通过常规压片技术制备的典型片剂可以在芯中包含 5.0mg 本发明化合物, 67.8mg 乳糖 Ph. Eur., 31.4mg 微晶纤维素 (Avicel), 1.0mg **Amberlite**[®] IRP88 (即波尔阿克林钾盐 NF, 片剂崩解剂, Rohm 和 Haas) 和适量硬脂酸镁 Ph. Eur. 的片芯与约 9mg 羟丙基甲基纤维素和约 0.9mg Mywacett9-40T (用作薄膜包衣层的增塑剂的酰化单酸甘油酯) 的包衣层。

[0246] 如果需要, 本发明的药物组合物可以包含式 I 的化合物与一种或多种额外的药理活性物质, 例如选自上述那些的物质。

[0247] 简言之, 可以按照本身公知的方式或与已知方法类似的方式制备本发明的化合物。

[0248] 将本文引述的所有参考文献, 包括公开文献, 专利申请和专利完整地引入本文作为参考并且引述与指定将它们各自和特别引入和在本文中完整地列出作为参考的程度相同 (法律允许的最大程度)。

[0249] 本文使用的所有标题和小标题仅为便利性的并且不应将它们视为以任何方式限定本发明。

[0250] 除非另有请求, 否则本文提供的任何和所有实施例或典型语言 (例如 “诸如”) 的应用仅指定为更好地阐明本发明, 但对本发明并不具有限定含义。本说明书中并无语言表明任何非请求的要素为实施本发明所必需的。

[0251] 本文专利对比文件的引述和引入仅作为便利性地使用, 但并不反映出这类专利对比文件的有效性, 专利性和 / 或强制性的任何观点。参考文献在本文中的含义并非允许它们构成现有技术。

[0252] 本文中的措词 “包含” 应广义解释, 即 “包括”, “含有” 或 “含” (EPO 指南 C4.13)。

[0253] 本发明包括到目前为止如适用法律所允许的待批权利要求中所述主题的所有变型和等效方案。

[0254] 通过例证提供了下列实施例, 但不起限定作用。

[0255] 实施例

[0256] 上述有代表性的实例为本发明的具体实施方案。

[0257] 在下列实施例中,指定下列术语具有如下一般含义:d 为天,g 为克,h 为小时,Hz 为赫兹,kD 为千道尔顿,L 为升,M 为摩尔,mbar 为毫巴,mg 毫克,min 为分钟,mL 为毫升,mM 为毫摩尔,mmol 为毫摩尔,mol 微摩尔,N 为正常,ppm 为百万中的份数,psi 为每平方英寸上的磅数,APCI 为大气压化学电离,ESI 为电喷射离子化,I. v. 为静脉内,m/z 为质量与电荷比,mp/Mp 为熔点,MS 为质谱法,HPLC 为高效液相色谱法,RP 为反相,HPLC-MS 为高效液相色谱法-质谱法,NMR 为核磁共振光谱法,p. o. 为口服,Rf 为相对 TLC 移动性,rt 为室温,s. c. 为皮下,TLC 为薄层色谱法,tr 为保留时间,BOP 为(1 苯并三唑基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐,CDI 为羰基二咪唑,DCM 为二氯甲烷,CH₂Cl₂,二氯甲烷,DBU 为 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯,DEAD 为偶氮二甲酸二乙酯,DIC 为 1,3-二异丙基碳二亚胺,DIPEA 为 N,N-二异丙基乙胺,DMA 为 N,N-二甲基乙酰胺,DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺,DMPU 为 N,N'-二甲基亚丙基脲,1,3-二甲基-2-氧代六氢嘧啶基,DMSO 为二甲亚砜,EDAC 为 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基碳二亚胺)盐酸盐,Et₂O 为乙醚,EtOAc 为乙酸乙酯,HMPA 为六甲基磷酸三酰胺,HOAt 为 1-羟基-7-氮杂苯并三唑,HOBt 为 1-羟基苯并三唑,LAH 为氢化铝锂(LiAlH₄),LDA 为二异丙基酰胺锂,MeCN 为乙腈,MeOH 为甲醇,NMM 为 N-甲基吗啉(4-甲基吗啉),NMP 为 N-甲基吡咯烷-2-酮,TEA 为三乙胺,TFA 为三氟乙酸,THF 为四氢呋喃基,THP 为四氢吡喃基,TTFH 为氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐,CDCl₃ 为氘代氯仿,CD₃OD 为四氘代甲醇且 DMSO-d₆ 为六氘代二甲亚砜。

[0258] 简言之,可以按照本身公知的方式或与公知方法类似的方式之比本发明的化合物。

[0259] 一般实验操作

[0260] 用 Bruker300 或 400MHz 光谱仪记录 NMR 光谱。以来自四甲基硅烷作为参比内标的低场的百万中的份数(ppm)给出化学位移(δ)。

[0261] HPLC 方法 A. 用 Shimadzu LC-20 进行 RP- 分析,其中使用 YMC-ODS,5.0 μ m,4.6x50mm;梯度洗脱,在溶剂 A(在水中 0.1% TFA)中的 0% -30%溶剂 B(在乙腈中 0.1% TFA),6min 内,且然后保持 2min,2.5mL/min,在 220nm 下检测,温度 30°C。

[0262] HPLC 方法 B. 用 Shimadzu LC-20 进行 RP- 分析,其中使用 YMC-ODS,5.0 μ m,4.6x50mm;梯度洗脱,在溶剂 A(在水中 0.1% TFA)中的 0% -60%溶剂 B(在乙腈中 0.1% TFA),8min 内,且然后保持 2min,2.5mL/min,在 220nm 下检测,温度 30°C。

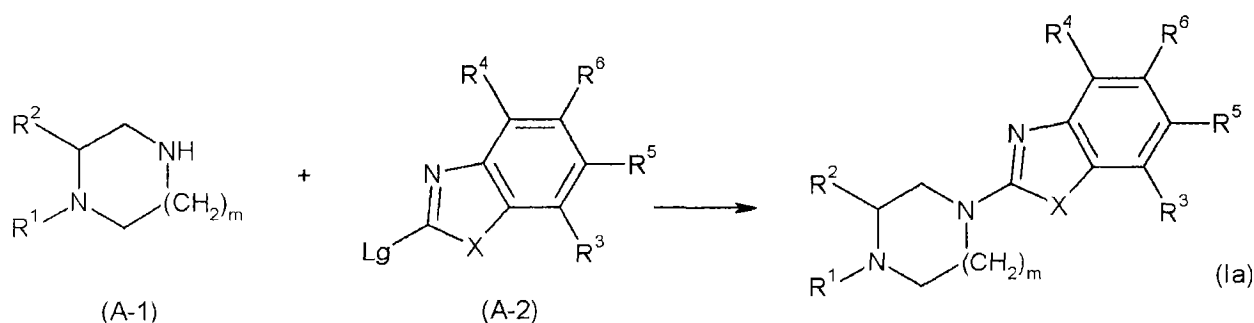
[0263] 下文的实施例和本文所述的一般操作意旨本说明书和合成方案中鉴定的中间体化合物和式 I 的终产物。使用下列实施例详细描述本发明式 I 化合物的制备。偶然有反应不适合于披露在本发明范围中包括的各化合物。发生这种情况的化合物易于被本领域技术人员认识到。在这些情况中,可以通过本领域技术人员公知的常规变型,通过适当保护干扰基团,通过改变成其它常用试剂或通过反应条件的常规变型成功地进行反应。可选择地,本文披露,否则就是常规的其它反应适合于制备本发明的相应化合物。在所有制备方法中,所有的原料均为已知的或可以由本领域技术人员按照与制备类似公知化合物类似的方式或通过本文所述的一般操作 A-G 制备。通过例证提供下列实施例,但不起限定作用。

[0264] 一般操作 A

[0265] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物,其中 X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 和 m 如式 I 中所

定义（将本文的这些化合物命名为式 Ia）：

[0266]

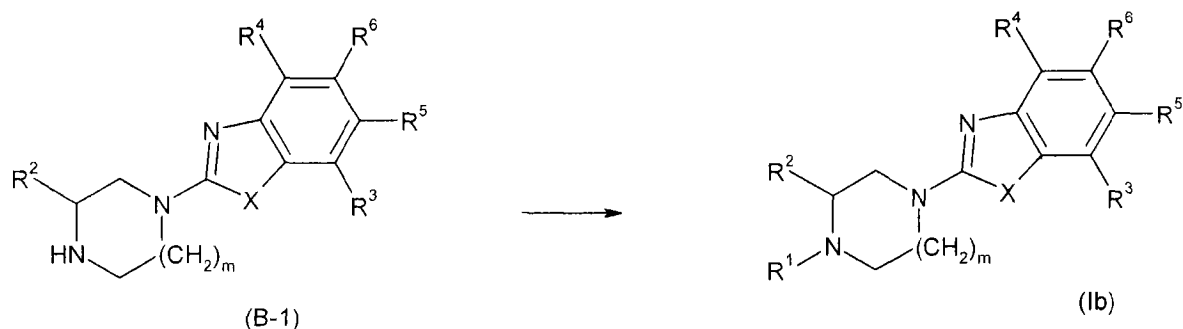


[0267] 可以使式 A-1 的胺, 其中 R^1 , R^2 和 m 如本文所定义, 与式 A-2 的取代的苯并噻唑, 其中 R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 各自如本文所定义反应, 并且 Lg 表示离去基, 诸如甲硫基, 氯, 溴或碘, 从而得到式 Ia 的化合物。该反应在合适的溶剂, 如, 例如二甲亚砜在达回流温度下进行。可以由例如相应的 2-氨基-或 2-巯基取代的杂环, 按照公知的操作步骤制备式 A-2 的化合物。

[0268] 一般操作 B

[0269] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物, 其中 X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 m 如式 I 中所定义（将本文的这些化合物命名为 Ib）：

[0270]

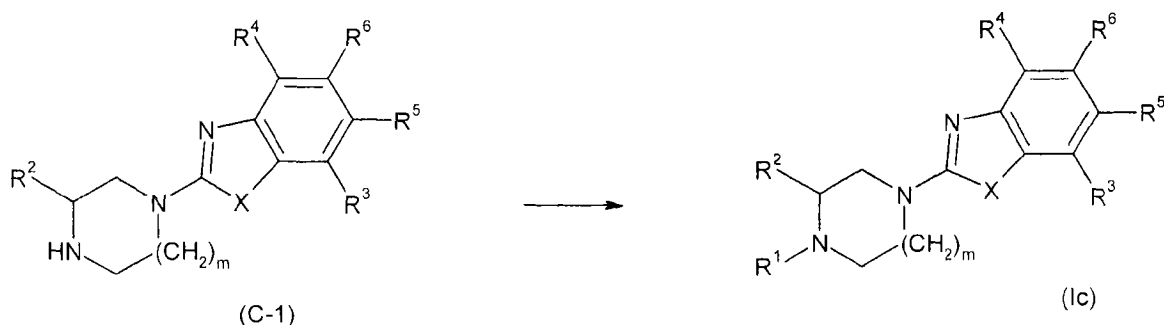


[0271] 可以使式 B-1 的胺, 其中 X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 m 各自如本文所定义, 与脂族卤化物反应而得到式 Ib 的化合物。该反应可以在合适的溶剂, 如, 例如二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 乙腈或 2-丁酮中和达回流温度下进行。该反应可以在有碱, 诸如, 例如氢化钠, 碳酸钾或 N, N-二异丙基乙胺和催化剂, 如, 例如碘化钾存在下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 B-1 的化合物。

[0272] 一般操作 C

[0273] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物, 其中 X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 m 如式 I 中所定义（将本文的这些化合物命名为式 Ic）：

[0274]

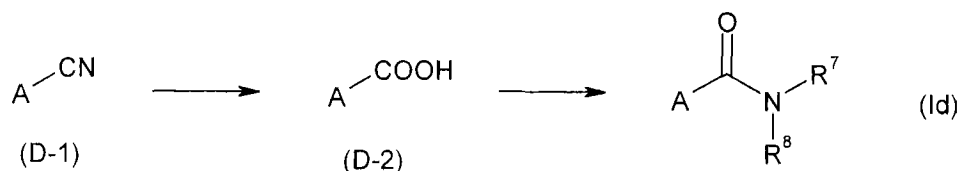


[0275] 可以使式 C-1 的胺, 其中 X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 和 m 各自如本文所定义, 与酮或醛在有还原剂存在下反应而得到式 Ic 的化合物。该反应可以在合适的溶剂, 如, 例如四氢呋喃基或 1,2-二氯乙烷中和达回流温度下进行。还原剂可以为, 例如 NaCNBH₃ 或 NaBH(OAc)₃, 最终在有酸性催化剂存在下, 如, 例如乙酸。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 C-1 的化合物。

[0276] 一般操作 D

[0277] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物, 其中 R^3, R^4, R^5 或 R^6 之一为 $-(C=O)-NR^7R^8$ 且 R^7 和 R^8 如对式 I 所定义 (将本文的这些化合物命名为式 Id) :

[0278]

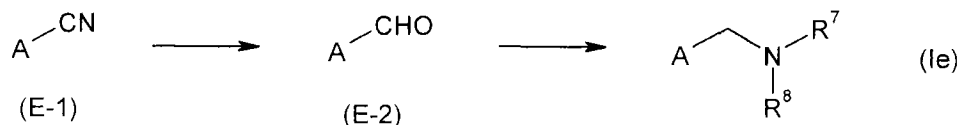


[0279] 可以使式 D-2 的羧酸与式 R^7R^8NH 的胺反应而得到式 Id 的酰胺。该反应可以通过使用例如 HOBt/EDAC 在适当的溶剂, 如, 例如 THF 中和达回流温度下活化羧酸进行。可以通过水解式 D-1 的腈制备式 D-2 的羧酸。该反应可以在强酸条件下, 例如在 6N 盐酸中和达回流温度下进行。可以按照本文所述的一般操作制备式 D-1 的化合物。

[0280] 一般操作 E

[0281] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物, 其中 R^3, R^4, R^5 或 R^6 之一为 $-CH_2-NR^7R^8$ 且 R^7 和 R^8 如对式 I 所定义 (将本文的这些化合物命名为式 Ie) :

[0282]

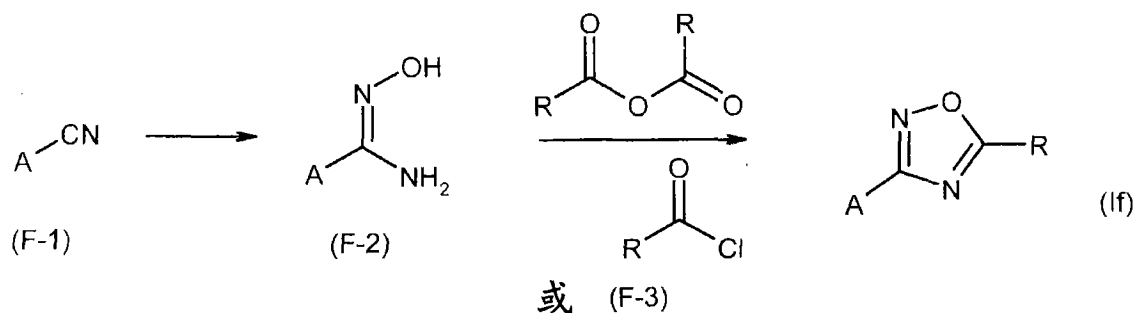


[0283] 可以使式 E-2 的醛与式 R^7R^8NH 的胺在还原条件下反应而得到式 1e 的胺。该反应可以在适当的溶剂, 如, 例如四氢呋喃或 1,2-二氯乙烷中和达回流温度下进行。所述的还原剂可以为, 例如 $NaCNBH_3$ 或 $NaBH(OAc)_3$, 最终在有酸性催化剂, 如, 例如乙酸存在下。可以通过还原式 E-1 的腈制备式 E-2 的醛。该反应可以在适当的溶剂, 如, 例如四氢呋喃或 1,2-二氯乙烷中和达回流温度下进行。所述的还原剂可以为, 例如 DIBALH。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 E-1 的化合物。

[0284] 一般操作 F

[0285] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物, 其中 R^3, R^4, R^5 或 R^6 之一为如对式 I 所定义的取代的 1,2,4-噁二唑-3-基 (将本文的这些化合物命名为式 If):

[0286]

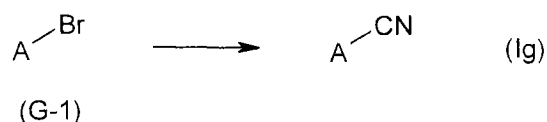


[0287] 可以使式 F-2 的羟基脒与式 F-3 的羧酸氯化物或酸酐反应而得到式 Id 的化合物。该反应可以在适当的溶剂,如,例如 N, N-二甲基乙酰胺或乙酸中和达回流温度下进行。可以通过使式 F-1 的腈与羟基胺反应制备式 F-2 的化合物。该反应可以在有碱,如,例如碳酸钾存在下的适当溶剂,如,例如乙醇和水中达回流温度下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 F-1 的化合物。

[0288] 一般操作 G

[0289] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物,其中 R^3, R^4, R^5 或 R^6 之一为氰基(将本文的这些化合物命名为式 Ig):

[0290]

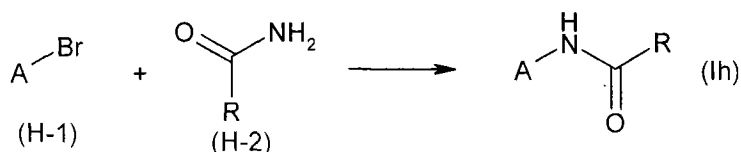


[0291] 可以使式 G-1 的溴化物与氰化亚铜(I)在有催化剂,如,例如碘化亚铜(I)存在下反应而得到式 Ie 的腈。该反应可以在适当溶剂,如,例如 N-甲基吡咯烷酮中和达回流温度下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 G-1 的化合物。

[0292] 一般操作 H

[0293] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物,其中 R^3, R^4, R^5 或 R^6 之一为 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{R}$ (将本文的这些化合物命名为式 Ih):

[0294]

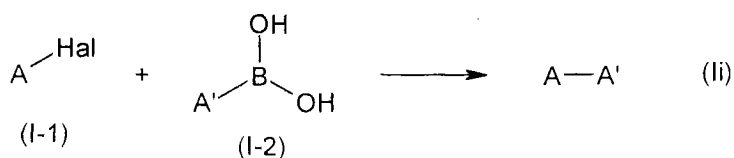


[0295] 可以使式 H-1 的溴化物与式 H-2 的甲酰胺在有催化剂,如,例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下反应而得到式 Ih 的酰化胺。该反应可以在有碱,如,例如 Cs_2CO_3 存在下的适当溶剂,如,例如 1,4-二氧杂环己烷中和达回流温度下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 H-1 的化合物。

[0296] 一般操作 I

[0297] 可以如下文概括的制备式 I 的化合物,其中 R^3, R^4, R^5 或 R^6 之一为 A' (将本文的这些化合物命名为式 Ii):

[0298]

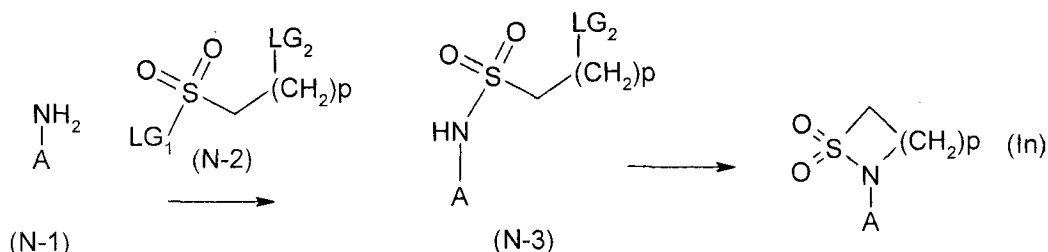


[0299] 可以使式 I-1 的化合物, 其中 Hal 表示氯, 溴或碘, 与式 I-2 的 (杂) 芳族硼酸衍生物或相应的硼酸酯衍生物反应而得到式 Ii 的化合物。该反应可以在有合适的催化剂, 如, 例如双三苯膦钯 (II) 二氯化物和碳酸钠存在下的适当溶剂, 如, 例如乙腈 / 水中达 150°C 温度下进行。该反应还可以按照另一种方式的循环, 以卤素和硼酸部分互换的反应剂为原料进行。该反应可以在与如上所述类似的条件下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 I-1 的化合物。

[0300] 一般操作 N

[0301] 可以如下概括的制备式 I 的化合物, 其中如对式 I 定义的, R^3 , R^4 , R^5 或 R^6 为环磺酰胺并且其中 p 为 1-4, 将本文的这些化合物命名为式 In :

[0302]

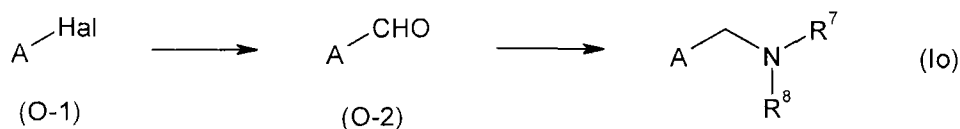


[0303] 可以使式 N-1 的芳族胺与式 N-2 的活化的磺酸反应, 其中 p 为 1-4 和 LG_1 和 LG_2 表示合适的离去基, 诸如, 例如卤素, 从而得到式 N-3 的化合物。该反应可以在适当的溶剂, 如, 例如 DMF 中, 在达回流温度下和有碱, 如, 例如 TEA 存在下进行。可以使式 N-3 的化合物闭环而得到式 In 的化合物。该反应可以在适当的溶剂, 如, 例如 DMF 中, 在达回流温度下和有碱, 如, 例如 NaH 存在下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 N-1 的化合物。

[0304] 一般操作 O

[0305] 可以如下概括的制备式 I 的化合物, 其中, R^3 , R^4 , R^5 或 R^6 为如对式 I 定义的 $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$ 和 R^7 和 R^8 (将本文的这些化合物命名为式 Io) :

[0306]

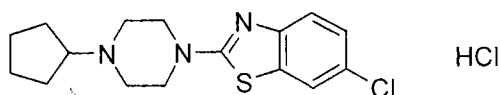


[0307] 可以在还原条件下使式 O-2 的醛与式 $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$ 的胺反应而得到式 Io 的胺。该反应可以在适当溶剂, 如, 例如四氢呋喃或 1,2-二氯乙烷中, 在达回流温度下进行。所述的还原剂可以为, 例如 NaCNBH_3 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 最终在有酸性催化剂, 如, 例如乙酸存在下。可以通过与强碱, 如, 例如正-丁基锂反应, 随后添加甲酰化试剂, 如, 例如 DMF 由式 O-1 的卤化物制备式 O-2 的醛。该反应可以在适当的溶剂, 如, 例如四氢呋喃中, 在降至 -78°C 的温度下进行。可以按照本文所述的其它一般操作制备式 O-1 的化合物。

[0308] 实施例 1 (一般操作 A)

[0309] 6-氯-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑, 盐酸盐

[0310]

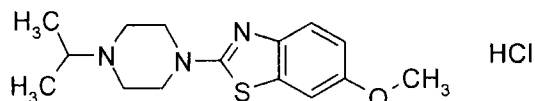


[0311] 将 2,6-二氯苯并噻唑 (0.39g, 1.9mmol), 1-环戊基哌嗪 (0.22g, 1.4mmol) 和二甲亚砜 (2.0mL) 的混合物在 130℃ 下搅拌 23h。将使该反应混合物冷却并且加入水 (50mL) 和碳酸钾 (1g)。用乙酸乙酯和二氯甲烷的混合物萃取所得混合物并且过滤。分离滤液并且用盐水 (2x) 洗涤有机萃取物且干燥 (MgSO₄)。蒸发挥发性物质而得到固体残余物, 将其溶于乙醇 (30mL) 和 1N 盐酸 (2.5mL) 的混合物。加入甲苯并且浓缩该混合物。加入乙醇和甲苯并且再次浓缩该混合物。该步骤得到固体, 将其用乙醇 (50mL) 处理并且加热至回流温度。将所得混合物保持过夜以便结晶。这在过滤和干燥后得到 0.35g (69%) 6-氯-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑, 盐酸盐。

[0312] 实施例 2 (一般操作 A)

[0313] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑, 盐酸盐

[0314]



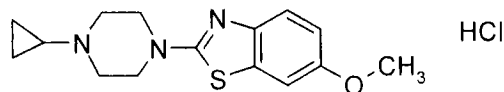
[0315] 将 2-氯-6-甲氧基苯并噻唑 (0.20g, 1.0mmol) 和 1-异丙基哌嗪 (0.26g, 2.0mmol) 的混合物在 120℃ 下搅拌 2h。使该反应混合物冷却并且通过用乙酸乙酯萃取进行后处理。用 NaHCO₃ 溶液和水 (3x) 洗涤有机萃取物。用 0.25M 盐酸 (10mL) 萃取有机相。浓缩酸水萃取物并且与乙醇一起重新蒸发。使残余物从乙醇和乙酸乙酯的混合物中结晶而得到 260mg (80%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑, 盐酸盐。

[0316] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (brs, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 5H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 1.32 (d, 6H)。

[0317] 实施例 3 (一般操作 A)

[0318] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑, 盐酸盐

[0319]



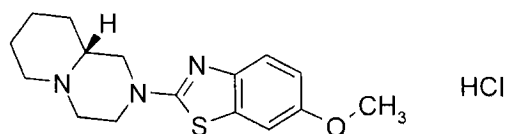
[0320] 将 2-氯-6-甲氧基苯并噻唑 (0.20g, 1.0mmol) 和 1-环丙基哌嗪 (0.25g, 2.0mmol) 的混合物在 120℃ 下搅拌过夜。使该反应混合物冷却并且溶于乙酸乙酯 NaHCO₃ 溶液的混合物。分离各相并且用水 (3x) 洗涤有机相且然后用 0.25M 盐酸 (20mL) 萃取。浓缩酸水萃取物并且与乙醇一起重新蒸发。使残余物从乙醇和乙酸乙酯的混合物中结晶而得到 60mg (18%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-甲氧基苯并噻唑, 盐酸盐。

[0321] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (brs, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.89-3.75 (m, 5H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H)。

[0322] 实施例 4 (一般操作 A)

[0323] 2-(6-甲氧基苯并噻唑-2-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪,盐酸盐

[0324]



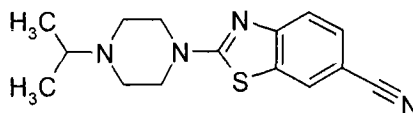
[0325] 将 2-氯-6-甲氧基苯并噻唑 (0.17g, 1.0mmol), 八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪 (0.21g, 1.0mmol), DIPEA (0.51mL) 和二甲亚砜 (1mL) 的混合物在 115℃ 下搅拌过夜。使该反应混合物冷却并且溶于乙酸乙酯和 NaHCO₃ 溶液的混合物。分离各相并且用水 (3x) 洗涤有机相且然后用 0.25M 盐酸 (20mL) 萃取。浓缩酸水萃取物并且与乙醇一起重新蒸发。使残余物从乙醇和乙酸乙酯的混合物中结晶而得到 193mg (57%) 2-(6-甲氧基苯并噻唑-2-基)八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪, 盐酸盐。

[0326] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (brs, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 4H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H)。

[0327] 实施例 5 (一般操作 B)

[0328] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈

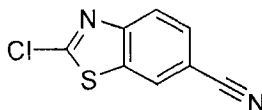
[0329]



[0330] 步骤 A:

[0331] 2-氯苯并噻唑-6-腈

[0332]



[0333] 向 4-氨基苄腈 (23.6g, 0.2mol) 和硫氰酸铵 (30.4g, 0.4mol) 的混合物中加入冰醋酸 (600mL) 并且用冰浴将所得溶液冷却至 13.5℃。逐滴并且缓慢加入溴和冰醋酸的混合物。将所得混合物在 13.5℃ 下搅拌 1 小时并且过滤。用冰醋酸 (6x100mL) 洗涤滤饼并且在搅拌的同时放入热水 (1000mL)。过滤该混合物并且使用饱和碳酸钠溶液将滤液的 pH 调节至 7。分离沉淀并且干燥而得到 19.5g (56%) 2-氨基苯并噻唑-6-腈。在 90℃ 下加热浓盐酸 (113mL) 和水 (52mL) 的混合物, 同时加入 2-氨基苯并噻唑-6-腈 (19g, 0.108mol)。用冰浴将该混合物冷却至 -5℃ 并且滴加亚硝酸钠 (7.72g, 0.112mol) 在水 (20mL) 中的溶液, 保持温度低于 0℃。当添加完成时, 将该混合物搅拌 0.5 小时并且滴加 CuCl₂ (16g) 在水 (108mL) 中的溶液。当添加完成时, 将该混合物搅拌 10min 并且除去冰浴。持续搅拌 2h 并且将该混合物冷却至室温。过滤该混合物并且用水将固体洗涤至中性且干燥。该步骤得到 12.8g (61%) 2-氯苯并噻唑-6-腈。¹H-NMR δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 (d, 1H)。

[0334] 步骤 B:

[0335] 将 2-氯苯并噻唑-6-腈 (14.9g, 0.077mol) 在 DMF (250mL) 中的溶液在 10℃ 下滴加到无水哌嗪 (60g, 0.698mol) 和 DMF (300mL) 的混合物中。然后将该混合物搅拌 2h。加

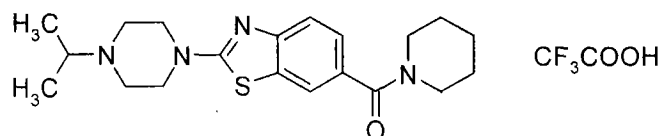
入水 (1, 550mL) 并且用二氯甲烷 (5x500mL) 萃取该混合物。用水 (6x500mL) 洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且蒸发而得到残余物, 使其从乙酸乙酯中重结晶。该步骤得到 10.5g (56%) 2-(哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-腈。在搅拌的同时加热这种哌嗪衍生物 (19.4g, 0.08mol), 碘化钠 (1.94g), 三乙胺 (9.6g, 0.095mol) 和 DMF (80mL) 的混合物而得红色液体。在 117°C 下和 1h 内滴加 2-溴丙烷 (14.7g, 0.12mol) 在 DMF (80mL) 中的溶液。将该反应混合物在 110-117°C 下再搅拌 3h 且然后使其冷却至室温。加入水 (110mL) 并且过滤该混合物。将滤饼洗涤至滤液为无色且然后干燥。将固体溶于 DMF (250mL) 并且过滤以便除去固体残余物。在搅拌的同时将水 (1000mL) 加入到滤液中而得到沉淀。分离该固体, 用水洗涤并且干燥而得到 9.4g (41%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-腈。

[0336] $^1\text{H-NMR}$ δ 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.55 (t, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 0.93 (d, 6H)。

[0337] 实施例 6 (一般操作 D)

[0338] [2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-基] 哌啶-1-基甲酮, 三氟乙酸盐

[0339]



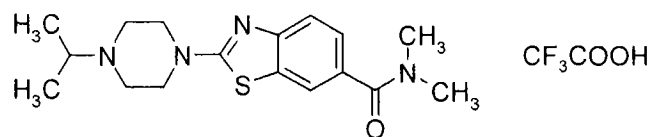
[0340] 在室温下向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-甲酸 (800mg, 2.1mmol) 在 THF (14mL) 中的溶液中加入 HOBt (342mg, 2.5mmol), EDAC (807mg, 4.2mmol), 三乙胺 (1.7g, 17mmol) 和哌啶 (718mg, 8.5mmol)。将该反应混合物在 40-50°C 下和氮气环境中搅拌 12h。在真空中浓缩该混合物并且通过硅胶主色谱法纯化残余物, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1 → 50:1) 梯度洗脱而得到粗产物, 通过制备型 HPLC 进一步纯化而得到 167mg (21%) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-基] 哌啶-1-基甲酮, 为三氟乙酸盐。

[0341] ^1NMR (300MHz, D_2O) δ 7.64 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 4.08-4.28 (m, 2H), 3.42-3.62 (m, 7H), 3.08-3.35 (m, 4H), 1.48-1.59 (m, 4H), 1.36-1.40 (m, 2H), 1.23 (d, 6H)。

[0342] 实施例 7 (一般操作 D)

[0343] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-甲酸二甲基酰胺, 三氟乙酸盐

[0344]



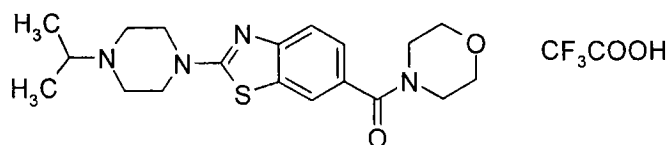
[0345] 在室温下向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-甲酸 (800mg, 2.1mmol) 在 THF (14mL) 中的溶液中加入 HOBt (342mg, 2.5mmol), EDAC (807mg, 4.2mmol), 三乙胺 (1.7g, 17mmol) 和二甲基胺盐酸盐 (689mg, 8.5mmol)。将该反应混合物在 40-50°C 下和氮气环境中搅拌 12h。在真空中浓缩该混合物并且通过硅胶主色谱法纯化残余物, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1 → 50:1) 梯度作为洗脱液而得到粗产物, 通过制备型 HPLC 进一步纯化而得到 178mg (25%) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-甲酸二甲基酰胺, 为三氟乙酸盐。

[0346] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ 7.66 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 3.42-3.65 (m, 5H), 3.11-3.28 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.21 (d, 6H)。

[0347] 实施例 8(一般操作 D)

[0348] [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]吗啉-4-基甲酮,三氟乙酸盐

[0349]



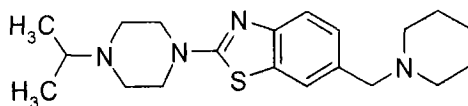
[0350] 在室温下向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲酸(800mg, 2.1mmol) 在 THF(14mL) 中的溶液中加入 HOBt(342mg, 2.5mmol), EDAC(807mg, 4.2mmol), 三乙胺(1.7g, 17mmol) 和吗啉(735mg, 8.4mmol)。将该反应混合物在 40-50℃下和氮气环境中搅拌 12h。在真空中浓缩该混合物并且通过硅胶主色谱法纯化残余物,用 CH₂Cl₂/MeOH(100:1→50:1) 梯度作为洗脱液而得到粗产物,通过制备型 HPLC 进一步纯化而得到 224mg(28%) [2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]吗啉-4-基甲酮,为三氟乙酸盐。

[0351] ¹NMR(300MHz, D₂O) δ 7.64(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.29(dd, 1H), 4.02-4.23(m, 2H), 3.49-3.69(m, 11H), 3.35-3.49(m, 2H), 3.07-3.28(m, 2H), 1.19(s, 6H)

[0352] 实施例 9(一般操作 E)

[0353] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-哌啶-1-基甲基苯并噻唑

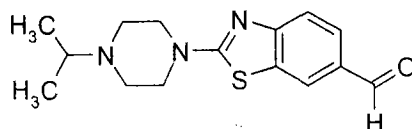
[0354]



[0355] 步骤 A:

[0356] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-醛

[0357]



[0358] 向在 -78℃下 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈(5.0g, 0.0175mol) 在 THF(150mL) 中的溶液中滴加 DIBAL-H(175mL, 0.0175mol)。在添加后,将该混合物温至 -40℃并且在该温度下搅拌 1 小时。滴加 H₂O/THF 的混合物(1:4, 250mL)。将该混合物温至室温且然后过滤。从滤液中蒸发挥发性物质。通过硅胶主色谱法纯化残余物,用 CH₂Cl₂/MeOH(20:1) 洗脱而得到 2.5g(49%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-醛。

[0359] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.10(d, 6H), 2.69(t, 4H), 2.81-2.85(m, 1H), 3.74(t, 4H), 7.58(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 8.12(d, 1H), 9.92(s, 1H)。

[0360] 步骤 B:

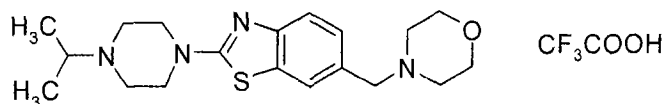
[0361] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛(0.5g, 1.73mmol) 和 AcOH(11mg, 0.173mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液中依次加入哌嗪(0.34mL, 3.46mmol) 和 NaCNBH₃(132mg, 2.08mmol)。将该反应混合物在 63℃下加热 12 小时。除去溶剂并且用乙酸乙酯萃取该混合物,用水和盐水洗涤且干燥(MgSO₄)。蒸发挥发性物质并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯和甲醇(10:1) 洗脱而得到 160mg(26%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-哌啶-1-基-甲基苯并噻唑。

[0362] ^1NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.10 (d, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.72–1.76 (m, 4H), 2.70 (t, 4H), 2.72–2.79 (m, 1H), 2.92 (brs, 4H), 3.65 (t, 4H), 4.03 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.75 (s, 1H)。

[0363] 实施例 10 (一般操作 E)

[0364] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑, 三氟乙酸盐

[0365]



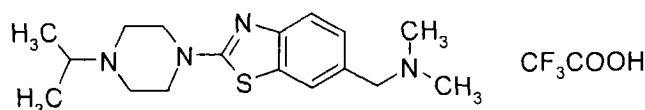
[0366] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛 (0.5g, 1.73mmol) 和 AcOH (11mg, 0.173mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中依次加入吗啉 (0.31mL, 3.46mmol) 和 NaCNBH_3 (132mg, 2.08mmol)。将该反应混合物在 63°C 下加热 12 小时。除去溶剂并且用乙酸乙酯萃取该混合物, 用水和盐水洗涤且干燥 (MgSO_4)。蒸发挥发性物质并且通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 130mg (21%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

[0367] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ 1.25 (d, 6H), 3.07–3.32 (m, 6H), 3.49–3.66 (m, 7H), 3.96 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.75 (s, 1H)。

[0368] 实施例 11 (一般操作 E)

[0369] [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲胺, 三氟乙酸盐

[0370]



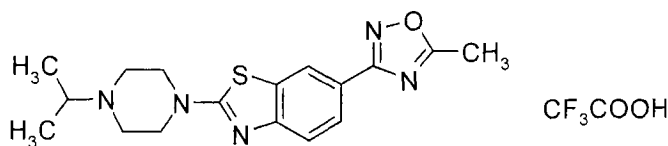
[0371] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛 (0.7g, 2.42mmol) 和 AcOH (291mg, 4.84mmol) 在 THF 中的溶液中依次加入二甲胺盐酸盐 (397mg, 4.84mmol) 和 NaCNBH_3 (245mg, 3.88mmol)。将该反应混合物在 63°C 下加热 12 小时。除去溶剂并且用乙酸乙酯萃取该混合物, 用水和盐水洗涤且干燥 (MgSO_4)。蒸发挥发性物质并且通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 250mg (32%) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲胺, 为三氟乙酸盐。

[0372] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ 1.22 (d, 6H), 2.69 (s, 6H), 3.12–3.22 (m, 2H), 3.47–3.51 (m, 5H), 4.14–4.20 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (s, 1H)。

[0373] 实施例 12 (一般操作 F)

[0374] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑, 三氟乙酸盐

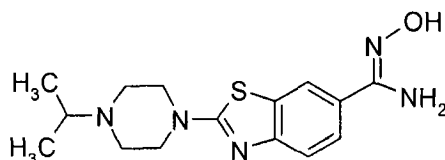
[0375]



[0376] 步骤 A:

[0377] N-羟基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲脒

[0378]



[0379] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈 (5.0g, 17.5mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液中加入羟基胺盐酸盐 (3.6g, 52.4mmol), 水 (8mL) 和碳酸钾 (7.2g, 52.4mmol)。将该反应混合物在回流状态下加热过夜。使该混合物冷却且然后在真空中浓缩。将残余物溶于 THF (30mL) 且然后过滤。在真空中浓缩滤液而得到 4g 粗的 N-羟基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲脒。

[0380] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.47-3.52 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 4H), 0.94 (d, 6H)。

[0381] 步骤 B:

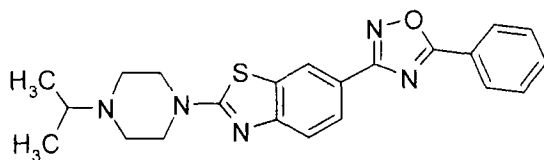
[0382] 将 N-羟基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲脒 (700mg, 2.19mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液在 130°C 下加热 6h。在减压下除去溶剂并且通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 125mg (16.7%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

[0383] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.21-4.59 (m, 2H), 3.31-3.83 (m, 7H), 2.64 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)。

[0384] 实施例 13 (一般操作 F)

[0385] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑

[0386]



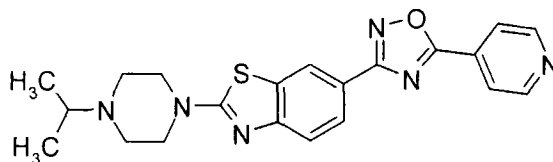
[0387] 向 N-羟基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲脒 (650mg, 2.04mmol) 在乙酸 (40mL) 中的溶液中加热苯甲酰氯 (3mL)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜且然后回流 2h。在真空中浓缩该反应混合物并且将残余物溶于 0.5N 盐酸 (30mL)。用乙醚萃取该水溶液 (3×15mL)。弃去有机层并且用 4N 氢氧化钠将水相碱化至 pH13 且然后用乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取。蒸发合并的有机萃取物并且使残余物从 CH_2Cl_2 和 MeOH 的混合物中重结晶三次而得到 189mg (26%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-苯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑。

[0388] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.48-7.72 (m, 4H), 3.57-3.82 (m, 4H), 2.70-2.92 (m, 1H), 2.53-2.70 (m, 4H), 1.08 (d, 6H)。

[0389] 实施例 14 (一般操作 F)

[0390] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯并噻唑

[0391]



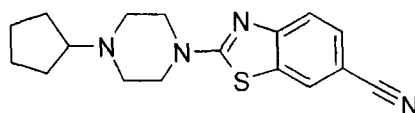
[0392] 向 N-羟基-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲脒 (1.30g, 4.07mmol) 在乙酸 (50mL) 中的溶液中加入异烟酰氯 (1.42g, 10.0mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜且然后在回流状态下加热 8h。在真空中浓缩该反应混合物并且将残余物溶于 0.5N 盐酸 (40mL)。用乙醚 (3×15mL) 萃取该水溶液。弃去有机萃取物并且用 4N 氢氧化钠将水相碱化至 pH13 且然后用乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取。蒸发合并的有机萃取物并且使残余物从 CH₂Cl₂ 和 MeOH 的混合物中重结晶而得到 175mg (11%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-6-(5-吡啶-4-基-[1,2,4] 噁二唑-3-基) 苯并噻唑。

[0393] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.88 (dd, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.03-8.12 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 3.70 (t, 4H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.67 (t, 4H), 1.08 (d, 6H)。

[0394] 实施例 15 (一般操作 G)

[0395] 2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈

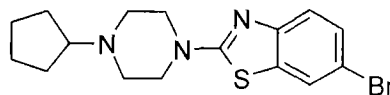
[0396]



[0397] 步骤 A:

[0398] 6-溴-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑

[0399]



[0400] 向 6-溴-2-氯苯并噻唑 (3g, 12.1mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液中加入三乙胺 (5.04mL, 36.3mmol) 和 1-环戊基哌嗪 (1.86g, 12.1mmol)。将该反应混合物在回流状态下加热 16h 且然后在减压下浓缩。用乙酸乙酯萃取残余物并且用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na₂SO₄) 并且在减压下浓缩而得到 4.3g (99%) 6-溴-2-(4-环戊基哌嗪-1-基) 苯并噻唑。

[0401] 步骤 B:

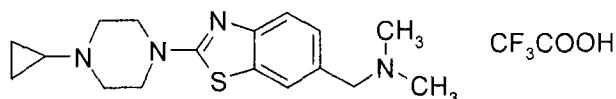
[0402] 向 6-溴-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (0.54g, 1.50mmol) 在 N-甲基吡咯烷-2-酮 (100mL) 的溶液中加入碘化亚铜 (I) (344mg, 1.80mmol) 和氰化亚铜 (I) (270mg, 3.0mmol)。将该混合物在 160°C 下加热 4h, 然后冷却至室温并且过滤。用乙酸乙酯洗涤滤饼并且用乙酸乙酯萃取滤液。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na₂SO₄) 并且在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 140mg (30%) 2-(4-环戊基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-6-腈。

[0403] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 3.85-3.75 (t, 4H), 2.82-2.64 (m, 5H), 1.95-1.55 (m, 8H)。

[0404] 实施例 16 (一般操作 E)

[0405] [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基] 二甲胺, 三氟乙酸盐

[0406]



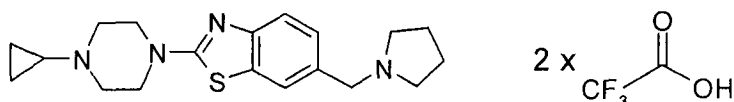
[0407] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛 (500mg, 1.7mmol) 在甲醇 (14mL) 和 THF (28mL) 中的溶液中加入二甲胺盐酸盐 (277mg, 3.4mmol), 乙酸 (22mg, 0.4mmol) 和 NaCNBH_3 (158mg, 2.7mmol)。将该混合物在 63°C 下搅拌过夜。然后在减压下浓缩所得混合物并且用二氯甲烷 (15mL) 稀释残余物。用盐水洗涤该混合物并且干燥有机相 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 367mg (32%) [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]二甲基-胺, 为三氟乙酸盐。

[0408] ^1H NMR (300MHz, D_2O) : δ 7.75 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (dd, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.15-3.15 (m, 8H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 0.98-0.88 (m, 4H)。

[0409] 实施例 17 (一般操作 E)

[0410] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑, 三氟乙酸盐

[0411]



[0412] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛 (500mg, 1.7mmol) 在 MeOH (14mL) 和 THF (28mL) 中的溶液在加入吡咯烷 (242mg, 3.4mmol), 乙酸 (22mg, 0.4mmol) 和 NaCNBH_3 (158mg, 2.7mmol)。将该混合物在 63°C 下搅拌过夜。然后在减压下浓缩该混合物并且加入二氯甲烷 (15mL)。用盐水洗涤该混合物并且干燥有机相 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 318mg (27%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

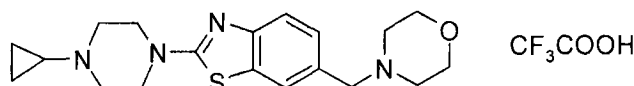
[0413] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30-3.48 (m, 8H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.05-0.88 (m, 4H)。

[0414] HPLC (方法 B) : $t_r = 2.02\text{min}$ (97.9%)。

[0415] 实施例 18 (一般操作 E)

[0416] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑, 三氟乙酸盐

[0417]



[0418] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛 (500mg, 1.7mmol) 在 MeOH (14mL) 和 THF (28mL) 中的溶液在加入吗啉 (296mg, 3.4mmol), 乙酸 (22mg, 0.4mmol) 和 NaCNBH_3 (158mg, 2.7mmol)。将该混合物在 63°C 下搅拌过夜。然后在减压下浓缩该混合物并且加入二氯甲烷 (15mL)。用盐水洗涤该混合物并且干燥有机相 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 306mg (31%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吗啉-4-基甲基)苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

[0419] ^1H NMR (300MHz, D_2O) : δ 7.75 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H),

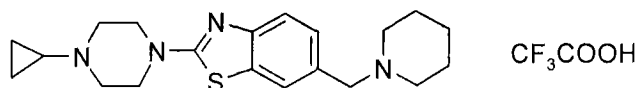
4. 20-3. 40 (m, 12H), 3. 35-3. 25 (m, 2H), 3. 18-3. 02 (m, 2H), 2. 85-2. 75 (m, 1H), 0. 98-0. 88 (m, 4H)。

[0420] HPLC(方法B): $t_r = 2.70\text{min}$ (95.1%)。

[0421] 实施例 19(一般操作 E)

[0422] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(哌啶-1-基甲基)苯并噻唑, 三氟乙酸盐

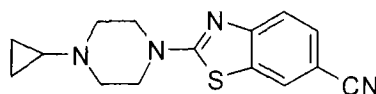
[0423]



[0424] 步骤 A:

[0425] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈

[0426]

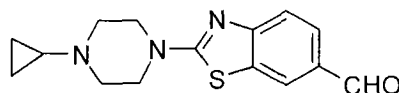


[0427] 将 2-氯苯并噻唑-6-腈 (3.5g, 18mmol), 1-环丙基-哌嗪 (3.63g, 28.8mmol) 和氯化铵 (0.96g, 18mmol) 在丁-1-醇 (112mL) 中的混悬液在回流状态下加热 48h。在减压下除去溶剂并且用水 (30mL) 稀释残余物。用碳酸钾使该混合物呈碱性并且用 CH_2Cl_2 (3×20mL) 萃取。浓缩合并的有机萃取物而得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化 (20% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到 2.2g (43%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈。

[0428] 步骤 B:

[0429] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-醛

[0430]



[0431] 在室温下向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈 (2g, 7mmol) 在甲苯中的溶液中滴加 DIBALH (15.5mL, 15.5mmol, 在甲苯中 1M) 并且在室温下持续搅拌 1h。用 H_2SO_4 (5% 在水中的溶液) 使该反应混合物猝灭。过滤该混合物并且用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取滤液。浓缩合并的有机萃取物而得到 1.7g (85%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛。

[0432] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.92 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 3.66 (t, 4H), 2.75 (t, 4H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.55-0.40 (m, 4H)。

[0433] 步骤 C:

[0434] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲醛 (500mg, 1.7mmol) 在 MeOH (14mL) 和 THF (28mL) 中的溶液中加入哌啶 (290mg, 3.4mmol), 乙酸 (22mg, 0.4mmol) 和 NaCNBH_3 (158mg, 2.7mmol)。将该混合物在 63°C 下搅拌过夜。在减压下浓缩该反应混合物并且向残余物中加入 CH_2Cl_2 (15mL)。用盐水洗涤该混合物, 干燥 (MgSO_4) 并且在减压下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 332mg (28%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(哌啶-1-基甲基)苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

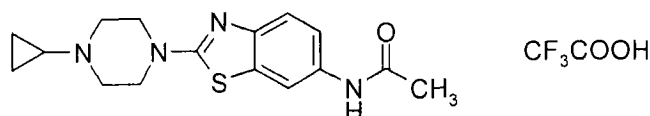
[0435] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.24-3.50 (m, 8H), 3.45-3.32 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.49-1.30 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 4H)。

[0436] HPLC(方法B): $t_r = 2.78\text{min}(99\%)$ 。

[0437] 实施例 20(一般操作 H)

[0438] N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]-乙酰胺, 三氟乙酸盐

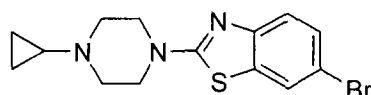
[0439]



[0440] 步骤 A:

[0441] 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑

[0442]



[0443] 向 6-溴-2-氯苯并噻唑 (8.2g, 33mmol) 在 EtOH(115mL) 中的溶液中加入 Et_3N (16.7g, 165mmol), 随后加入 1-环丙基哌嗪 (5g, 39.6mmol)。将该混合物在回流状态下加热 12h。然后蒸发该混合物以便除去 EtOH。向残余物中加入水 (120mL) 并且用 CH_2Cl_2 (3x50mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩而得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化, 用 EtOAc/石油醚的混合物 (添加了 0.1% NH_4OH 的 1:10) 洗脱而得到 3.46g (31%) 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑。

[0444] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.70 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 3.60 (d, 4H), 2.80 (d, 4H), 1.68 (d, 1H), 0.50-0.39 (m, 4H)。

[0445] 步骤 B:

[0446] 将 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (480mg, 1.42mmol), 乙酰胺 (251mg, 4.26mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15.9mg, 0.071mmol), Cs_2CO_3 (694mg, 2.13mmol) 和 xantphos (62mg, 0.107mmol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的混合物在回流状态下加热 12h。加入水 (5mL) 并且过滤该混合物。用 EtOAc (3x5mL) 萃取滤液。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩而得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化而得到 108mg (24%) N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]-乙酰胺, 为三氟乙酸盐。

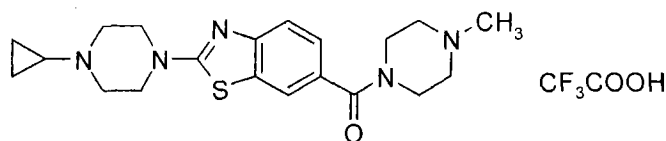
[0447] ^1H NMR(300MHz, D_2O): δ 7.82 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.20-3.30 (m, 8H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 0.91-0.89 (d, 4H)。

[0448] HPLC(方法B): $t_r = 3.60\text{min}(95.4\%)$ 。

[0449] 实施例 21(一般操作 D)

[0450] [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮, 三氟乙酸盐

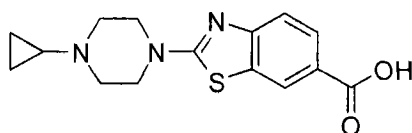
[0451]



[0452] 步骤 A:

[0453] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲酸

[0454]



[0455] 将 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈(500mg, 1.7mmol) 和浓 HCl (5mL) 的混合物在回流状态下加热过夜。在减压下除去溶剂而得到 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲酸粗品。

[0456] 步骤 B:

[0457] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-甲酸(530mg, 1.76mmol), 1-甲基哌嗪(350mg, 3.54mmol) 和 DIEA(0.92mL, 5.28mmol) 在 DMF 中的混悬液中加入 PyBop(1.8g, 3.52mmol)。将所得溶液在 rt 下搅拌过夜。在减压下除去溶剂并且用水和二氯甲烷稀释残余物。分离各相并且干燥有机相(Na_2SO_4) 且浓缩而得到粗产物, 通过制备型 HPLC 纯化。该步骤得到 296mg (20%) [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮, 为三氟乙酸盐。

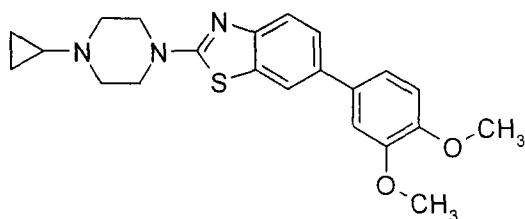
[0458] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) : δ 7.78(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.38(d, 1H), 3.89-3.49(m, 8H), 2.78(t, 4H), 2.58-2.38(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.79-1.62(m, 1H), 0.58-0.42(m, 4H)。

[0459] HPLC(方法 B) : $t_r = 5.27\text{min}$ (95.9%)。

[0460] 实施例 22(一般操作 I)

[0461] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)苯并噻唑

[0462]



[0463] 向 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑(500mg, 1.48mmol) 和 3,4-二甲氧基苯基硼酸(323mg, 1.78mmol) 在 THF- H_2O (20mL, 5:1) 中的溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (240mg, 0.148mmol), 随后加入 $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{BF}_4$ (86mg, 0.296mmol) 和 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.97g, 7.4mmol)。将该混合物在 60°C 下加热 3h。过滤该混合物并且蒸发滤液。用水(5mL) 稀释残余物并且用 CH_2Cl_2 (3x5mL) 萃取。干燥合并的有机萃取物(Na_2SO_4) 并且浓缩而得到粗产物, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:50) 洗脱。该步骤得到 258mg (49%) 2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)苯并噻唑。

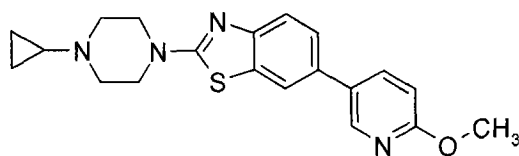
[0464] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) : δ 7.78(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.16-7.11(m, 2H), 6.94(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.63(t, 4H), 2.76(t, 4H), 1.69(m, 1H), 0.52(m, 4H)。

[0465] HPLC(方法 B) : $t_r = 5.71\text{min}$ (96.5%)。

[0466] 实施例 23(一般操作 I)

[0467] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并噻唑

[0468]



[0469] 向 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (400mg, 1.18mmol) 和 2-甲氧基-5-吡啶硼酸 (217mg, 1.42mmol) 在 THF-H₂O (16mL, 5:1) 中的溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (191mg, 0.118mmol), 随后加入 P(t-Bu)₃BF₄ (68mg, 0.236mmol) 和 K₃PO₄·H₂O (1.57g, 5.9mmol)。将该混合物加热至 60℃ 下 3h。过滤该混合物并且蒸发滤液。用水 (5mL) 稀释残余物并且蒸发滤液。用稀释残余物并且用 CH₂Cl₂ (3x5mL) 萃取。干燥合并的有机萃取物 (Na₂SO₄) 并且浓缩而得到粗产物, 通过硅胶柱色谱法纯化, 用 CH₂Cl₂/MeOH (1:50) 洗脱。该步骤得到 253mg (58%) 2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯并噻唑。

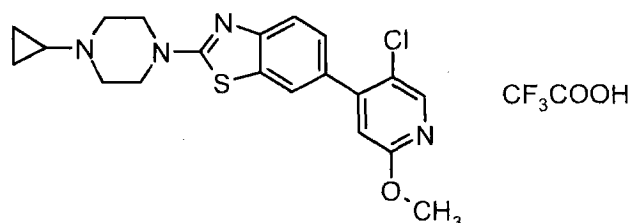
[0470] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.646 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 0.50 (m, 4H)。

[0471] HPLC (方法 B): t_r = 4.12min (96.5%)。

[0472] 实施例 24 (一般操作 I)

[0473] 6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑, 三氟乙酸盐

[0474]



[0475] 向 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (500mg, 1.48mmol) 和 5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基-4-硼酸 (334mg, 1.78mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 PdCl₂(dppf) (108mg, 0.148mmol), 随后加入 CH₃COOK (581mg, 5.92mmol)。将该混合物在 80℃ 下加热 2h, 过滤并且蒸发挥发性物质。加入水 (5mL) 并且用 CH₂Cl₂ (3x5mL) 萃取该混合物。干燥合并的有机萃取物 (Na₂SO₄) 并且浓缩。通过纯制备型 HPLC 化残余物而得到 35mg (6%) 6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

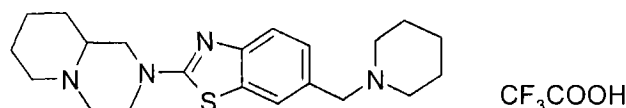
[0476] ¹H NMR (300MHz, D₂O): δ 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.00-3.40 (m, 11H), 2.82-2.67 (m, 1H), 1.03-0.83 (m, 4H)。

[0477] HPLC (方法 B): t_r = 4.83min (98.5%)。

[0478] 实施例 25 (一般操作 E)

[0479] 2-(6-哌啶-1-基甲基苯并噻唑-2-基)八氢-吡啶并 [1,2-a] 吡嗪, 三氟乙酸盐

[0480]



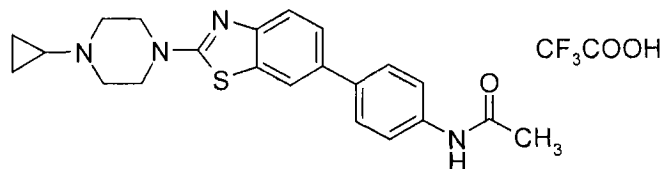
[0481] ¹H NMR (300MHz, D₂O): δ 7.76 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.30-4.10 (m,

4H), 3.70-3.20 (m, 8H), 3.05-2.75 (m, 3H), 2.00-1.25 (m, 12H)。

[0482] HPLC(方法B): $t_r = 2.90\text{min}$ (98.8%)。

[0483] 实施例 26(一般操作 I)

[0484] N-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]苯基}-乙酰胺, 三氟乙酸盐
[0485]



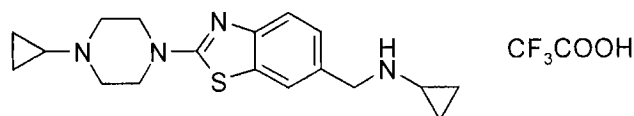
[0486] 向 6-溴-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (500mg, 1.48mmol) 和 4-乙酰氨基苯基硼酸 (319mg, 1.78mmol) 在 5:1 的 THF 和 H₂O 混合物 (20mL) 中的溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (240mg, 0.148mmol), 随后加入 P(t-Bu)₃BF₄ (86mg, 0.296mmol) 和 K₃PO₄·H₂O (1.97g, 7.4mmol)。将该混合物在 60℃ 下加热 3h, 过滤并且蒸发挥发性物质。加入水 (5mL) 并且用 CH₂Cl₂ (3x20mL) 萃取该混合物。干燥合并的有机萃取物 (Na₂SO₄) 并且浓缩。通过纯制备型 HPLC 化残余物而得到 42mg (7%) N-{4-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]苯基}-乙酰胺, 为三氟乙酸盐。

[0487] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.78-7.55 (m, 6H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.70-3.46 (m, 4H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.15-1.00 (m, 4H)。

[0488] HPLC(方法B): $t_r = 4.17\text{min}$ (96.0%)。

[0489] 实施例 27(一般操作 E)

[0490] 环丙基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]-胺, 三氟乙酸盐
[0491]



[0492] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-醛 (400mg, 1.39mmol) 和环丙基胺 (159mg, 2.78mmol) 在 1:3 的 CH₃OH 和 THF 的混合物 (40mL) 中的溶液中加入 AcOH (417mg, 6.95mmol), 随后加入 NaCNBH₃ (140mg, 2.22mmol)。将该混合物在回流状态下加热 12h 且然后蒸发挥发性物质。加入水 (10mL) 并且用 CH₂Cl₂ (3x15mL) 萃取该混合物。干燥合并的有机萃取物 (Na₂SO₄) 并且浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 362mg (79%) 环丙基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]-胺, 为三氟乙酸盐。

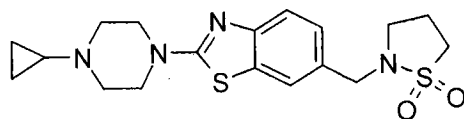
[0493] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 7.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 1.15-0.80 (m, 8H)。

[0494] HPLC(方法B): $t_r = 2.63\text{min}$ (99.8%)。

[0495] 实施例 28(一般操作 N)

[0496] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基甲基)苯并噻唑

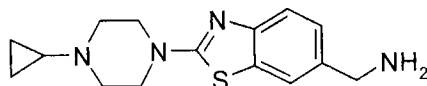
[0497]



[0498] 步骤 A:

[0499] 6-氨基甲基-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑的合成

[0500]

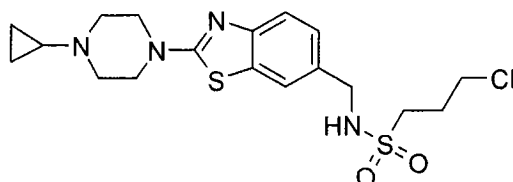


[0501] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-腈 (1g, 3.52mmol) 在 MeOH-THF (120mL, 5:3) 中的溶液中加入 NH_4OH (15mL) 和阮内 Ni (200mg)。将该混合物在 rt 下和 50psi H_2 气中搅拌 12h。在过滤后,浓缩该混合物而得到 6-氨基甲基-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (500mg, 49.3%), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0502] 步骤 B:

[0503] 3-氯丙-1-磺酸 [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基]-酰胺

[0504]



[0505] 向 6-氨基甲基-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (500mg, 1.74mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中加入三乙胺 (879mg, 8.2mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 5min 且然后滴加 3-氯丙烷-1-磺酰氯 (308mg, 1.74mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 1h 且然后使其逐步达到 rt。然后将该混合物在 rt 下再搅拌 1h。蒸发挥发性物质并且用 CH_2Cl_2 萃取残余物。该步骤得到粗产物,通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 5% 在甲醇中的 CH_2Cl_2) 而得到 3-氯-丙-1-磺酸 [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基] 酰胺 300mg (39.5%)。

[0506] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.68-3.58 (m, 6H), 3.10 (t, 2H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 0.55-0.42 (m, 4H)。

[0507] 步骤 C:

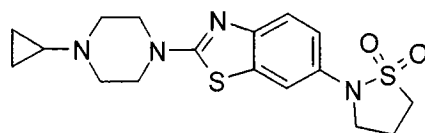
[0508] 将 3-氯丙-1-磺酸 [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基甲基] 酰胺 (300mg, 0.70mmol) 和氢氧化钾 (396mg, 7.0mmol) 在 EtOH (5mL) 中的混合物在回流状态下加热 1h。蒸发挥发性物质并且用 CH_2Cl_2 萃取残余物,用盐水洗涤并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (洗脱液: 5% 在甲醇中的 CH_2Cl_2) 而得到 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基甲基)苯并噻唑 193mg (49%)。

[0509] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.84 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.45-4.30 (m, 4H), 3.90-3.68 (m, 5H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[0510] 实施例 29 (一般操作 N)

[0511] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基)苯并噻唑

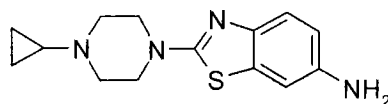
[0512]



[0513] 步骤 A:

[0514] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基胺

[0515]



[0516] 向 N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基]-乙酰胺 (679mg, 2.15mmol) 在 EtOH(36mL) 中的溶液加入到浓盐酸 (7.2mL)。将该混合物在回流状态下加热 2h。在冷却后, 用 15% 氢氧化钠中和该混合物。在减压下除去挥发性物质并且将残余物溶于甲醇 (10mL)。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液而得到 512mg (87%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基胺。

[0517] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.65-3.50 (m, 6H), 2.80-2.70 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 1H), 0.52-0.42 (m, 4H)。

[0518] 步骤 B:

[0519] 在 0℃ 下向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-6-基胺 (500mg, 1.82mmol) 在 DMF(10mL) 中的溶液中加入 NaH(220mg, 5.46mmol)。将该混合物温至 rt 且然后搅拌 30min。加入 3-氯丙烷-1-磺酰氯 (450mg, 2.55mmol) 在 DMF(2mL) 中的溶液并且将该反应混合物搅拌 2h。用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取所得混合物。干燥合并的有机萃取物 (Na_2SO_4) 并且在减压下浓缩而得到残余物将其, 通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 2% 在甲醇中的二氯甲烷)。该步骤得到 217mg (31%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(1,1-二氧化-1- λ^6 -异噻唑烷-2-基)苯并噻唑。

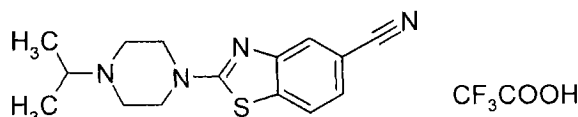
[0520] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.38 (t, 2H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 0.55-0.41 (m, 4H)。

[0521] HPLC(方法 A): $t_r = 2.19\text{min}$ (95%)。

[0522] 实施例 30 (一般操作 A)

[0523] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-腈, 三氟乙酸盐

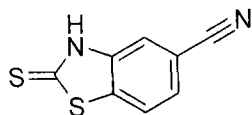
[0524]



[0525] 步骤 A:

[0526] 2-硫代-2,3-二氢苯并噻唑-5-腈

[0527]



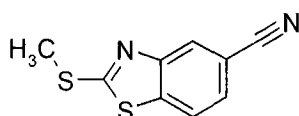
[0528] 将 3-氨基-4-氯苄腈 (200mg, 1.32mmol) 和邻乙基黄原酸钾 (422mg, 2.64mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (1.5mL) 中的混合物在 140℃ 下加热 2h。在冷却后, 将该混合物倾入冰-水。然后加入浓盐酸 (0.2mL)。收集固体, 用水洗涤并且干燥而得到 2-硫代-2,3-二氢苯并噻唑-5-腈 250mg (99%)。

[0529] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.53-7.50 (m, 2H) ; 7.49 (s, 1H)。

[0530] 步骤 B:

[0531] 2-甲基硫烷基苯并噻唑-5-腈

[0532]



[0533] 向 2-硫代-2,3-二氢苯并噻唑-5-腈 (260mg, 1.35mmol) 在 EtOH (10.8mL) 中的溶液中加入 Et_3N (137mg, 1.35mmol) 和甲基碘 (192mg, 1.35mmol)。将该混合物在回流状态下加热 1h。蒸发挥发性物质并且用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取残余物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩而得到 2-甲基硫烷基苯并噻唑-5-腈 271mg (97%)。

[0534] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 8.13 (s, 1H) , 7.84 (d, 1H) , 7.52 (dd, 1H) , 2.82 (s, 3H)。

[0535] 步骤 C:

[0536] 将 2-甲基硫烷基苯并噻唑-5-腈 (500mg, 2.43mmol), 1-异丙基-哌嗪 (3.11g, 24.3mmol) 和吡啶 (1.92g, 24.3mmol) 的混合物在 160℃ 下加热 5h。在除去吡啶后, 用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩而得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化。该步骤得到 81mg (12%) 2-(4-异丙基-哌嗪-1-基) 苯并噻唑-5-腈, 为三氟乙酸盐。

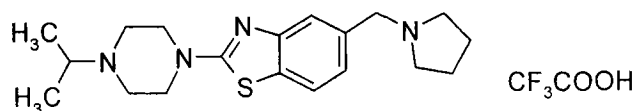
[0537] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.74 (d, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.38 (d, 1H) , 4.30-4.20 (m, 2H) , 3.60-3.50 (m, 5H) , 3.30-3.20 (m, 2H) , 1.29 (d, 6H)。

[0538] HPLC (方法 B) : $t_r = 3.95\text{min}$ (97.0%)。

[0539] 实施例 31 (一般操作 E)

[0540] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-吡咯烷-1-基甲基苯并噻唑, 三氟乙酸盐

[0541]



[0542] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基) 苯并噻唑-5-腈 (270mg, 0.93mmol) 和吡咯烷 (133mg, 1.86mmol) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (12mL, 1:2) 中的溶液中加入乙酸 (179mg, 2.98mmol) 和 NaCNBH_3 (173mg, 2.98mmol)。将该混合物在回流状态下加热 12h。除去挥发性物质并且用水 (5mL) 稀释残余物。用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取所得混合物。干燥合并的有机萃取物 (Na_2SO_4) 并且在减压下浓缩而得到残余物, 将其制备型 HPLC 通过纯化。该步骤得到

306mg (48%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-吡咯烷-1-基甲基苯并噻唑, 为三氟乙酸盐。

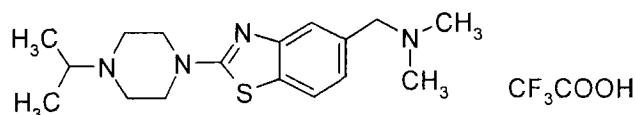
[0543] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.78 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 5H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.29 (d, 6H)。

[0544] HPLC (方法 B) : $t_r = 2.28\text{min}$ (98.3%)。

[0545] 实施例 32 (一般操作 0)

[0546] [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-基甲基)二甲基-胺, 三氟乙酸盐

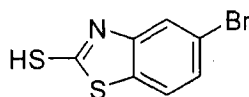
[0547]



[0548] 步骤 A:

[0549] 5-溴苯并噻唑-2-硫醇

[0550]

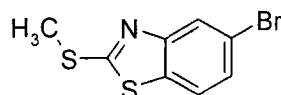


[0551] 向 5-溴-2-氟苯胺 (200mg, 1.28mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷 (1.5mL) 中的溶液中加入邻乙基碳酸二硫代酸钾 (410mg, 2.56mmol)。将该混合物在 140°C 下加热 2h。将该反应混合物倾入大量水, 用浓盐酸酸化并且过滤而得到 5-溴苯并噻唑-2-硫醇 300mg (95%)。

[0552] 步骤 B:

[0553] 5-溴-2-(甲硫基)苯并[d]噻唑

[0554]



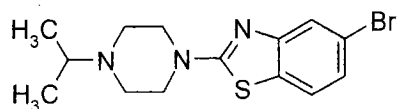
[0555] 向 5-溴苯并[d]噻唑-2-硫醇 (24mg, 0.098mmol) 在 EtOH (1.5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (10mg, 0.098mmol) 和甲基碘 (14mg, 0.098mmol)。将该混合物在回流状态下加热 1.5h。然后用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩而得到 5-溴-2-(甲硫基)苯并噻唑 20mg (80%)。

[0556] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 2.79 (s, 3H)。

[0557] 步骤 C:

[0558] 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑

[0559]

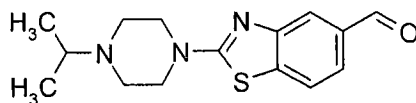


[0560] 将 5-溴-2-(甲硫基)苯并噻唑 (200mg, 0.77mmol), 1-异丙基哌嗪 (985mg, 7.7mmol) 和吡啶 (610mg, 7.7mmol) 的混合物在 160°C 下加热 36h。在减压下浓缩该反应混合物并且用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取残余物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (洗脱液: 2% 在石油醚中的 EtOAc) 而得到 200mg (77%) 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑。

[0561] 步骤 D:

[0562] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-醛

[0563]



[0564] 在 -78°C 下向 10min 分钟内 5-溴-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (300mg, 0.88mmol) 在干 THF 中的溶液中滴加 n-BuLi。30min 后, 在 -78°C 下滴加 DMF。然后将该反应混合物在 -78°C 下搅拌 1.5h, 用水猝灭并且用乙酸乙酯萃取而得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 1% 在甲醇中的二氯甲烷)。该步骤得到 240mg (94%) 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-醛。

[0565] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.09 (d, 6H)。

[0566] 步骤 E:

[0567] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-醛 (500mg, 1.73mmol) 和二甲胺盐酸盐 (282mg, 3.46mmol) 在 THF (27.5mL) 和 MeOH (13.7mL) 中的溶液中加入乙酸 (166mg, 2.77mmol), 随后加入 NaCNBH_3 (160mg, 2.77mmol)。将该混合物在回流状态下加热过夜。在减压下浓缩该混合物, 用 Na_2CO_3 水溶液中和至 pH7 并且过滤。用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取残余物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 251mg (46%) [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-基甲基]二甲胺, 为三氟乙酸盐。

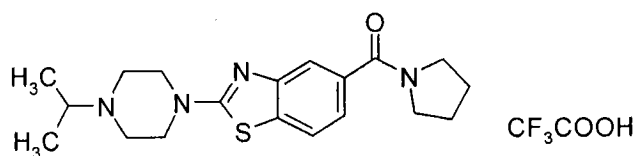
[0568] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.78 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.23 (d, 2H), 3.65-3.50 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.774 (s, 6H), 1.29 (d, 6H)。

[0569] HPLC (方法 B): $t_r = 2.05\text{min}$ (96.0%)。

[0570] 实施例 33 (一般操作 D)

[0571] [2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-基]吡咯烷-1-基甲酮, 三氟乙酸盐

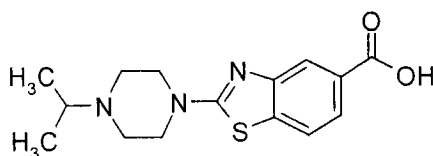
[0572]



[0573] 步骤 A:

[0574] 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-甲酸

[0575]



[0576] 将 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-腈 (300mg, 1.04mmol) 在浓盐酸 (10mL) 中的溶液在回流状态下加热 3h。在减压下浓缩该混合物而得到 315mg (99%) 2-(4-异丙基

哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-甲酸,将其直接用于下一步。

[0577] 步骤 B:

[0578] 将 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-甲酸 (530mg, 1.75mmol), 吡咯烷 (149mg, 2.10mmol) 和 DIEA 在 THF (7.3mL) 中的溶液在 rt 下搅拌 30min。然后加入 PyBOP 并且将该反应混合物在 rt 下搅拌过夜。浓缩该混合物并且用 Na₂CO₃ 水溶液中和残余物至 pH7。然后用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。使用制备型 HPLC 纯化残余物而得到 490mg (78%) (2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮,为三氟乙酸盐。

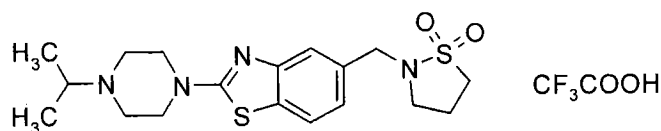
[0579] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.77 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.65-3.50 (m, 5H), 3.49 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.29 (d, 6H)。

[0580] HPLC (方法 B): t_r = 2.86min (96.9%)。

[0581] 实施例 34 (一般操作 N)

[0582] 5-(1,1-二氧化-1λ⁶-异噻唑烷-2-基甲基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑,三氟乙酸盐

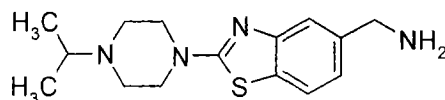
[0583]



[0584] 步骤 A:

[0585] 5-氨基甲基-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑

[0586]



[0587] 向 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-腈 (500mg, 1.75mmol) 在 MeOH-THF (66mL, 3:5) 中的溶液中加入 NH₄OH (7mL) 和阮内 Ni (100mg)。将该混合物在 rt 下和 H₂ 气环境中搅拌 12h。过滤该混合物并且浓缩滤液而得到 5-氨基甲基-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 507mg (100%), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0588] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.70-3.62 (m, 4H), 2.85-2.75 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.08 (d, 6H)。

[0589] 步骤 B:

[0590] 在 0℃ 下向 5-氨基甲基-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑 (439mg, 1.51mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 NaH (181mg, 4.53mmol)。将该混合物温至 rt。在 30min 后, 在 rt 下加入 3-氯丙-1-磺酸 (373mg, 2.11mmol) 在 DMF (1.67mL) 中的溶液。将该反应混合物在 rt 下搅拌 2h 且然后用水猝灭。除去挥发性物质并且用乙酸乙酯萃取残余物。用盐水洗涤有机萃取物并且浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 267mg (45%) 5-(1,1-二氧化-1λ⁶-异噻唑烷-2-基甲基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑,为三氟乙酸盐。

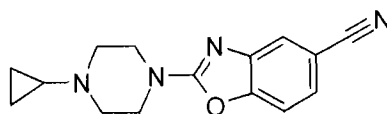
[0591] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ 7.84 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.45-4.30 (m, 4H), 3.90-3.68 (m, 5H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.35 (t, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.45 (d, 6H)。

[0592] HPLC(方法B): $t_r = 2.76\text{min}(95.6\%)$ 。

[0593] 实施例 35(一般操作 A)

[0594] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-腈

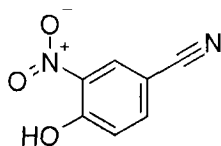
[0595]



[0596] 步骤 A:

[0597] 4-羟基-3-硝基苄腈

[0598]



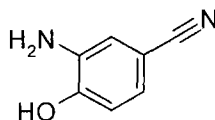
[0599] 将硝酸(1.16g, 12mmol)和冰醋酸(1mL)的混合物加热至 40℃。向该混合物中快速加入 4-羟基苄腈(1g, 8.4mmol)在冰醋酸(4mL)中的溶液,直到烧瓶温度升至 50℃。然后以将温度维持在 50-60℃的速率加入该溶液。当添加完成时,将该混合物在 55℃下再搅拌 20min 且然后倾入冰-水(24mL)。过滤该混合物并且用水洗涤固体而得到 4-羟基-3-硝基苄腈 1.09g(79%),为固体。

[0600] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 10.91(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.28(dd, 1H)。

[0601] 步骤 B:

[0602] 3-氨基-4-羟基苄腈

[0603]



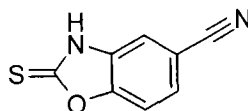
[0604] 将 4-羟基-3-硝基苄腈(100mg, 0.61mmol), 钯/活性炭(10mg, 10%), EtOH(0.67mL)和乙酸乙酯(0.33mL)的混合物在 rt 下氢化 2h。然后过滤该混合物并且浓缩而得到 3-氨基-4-羟基苄腈 60mg(73%),为固体。

[0605] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 6.92(dd, 1H), 6.88(d, 1H), 6.74(dd, 1H)。

[0606] 步骤 C:

[0607] 2-硫代-2,3-二氢苯并噁唑-5-腈

[0608]



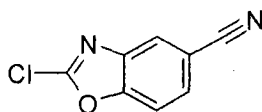
[0609] 将 3-氨基-4-羟基苄腈(50mg, 0.37mmol)和邻乙基黄原酸钾(65mg, 0.41mmol)在吡啶(0.75mL)中的混合物在回流状态下加热 2h。在冷却后,将该混合物倾入冰-水。然后加入浓盐酸(0.2mL)。收集固体,用水洗涤并且干燥而得到 2-硫代-2,3-二氢苯并噁唑-5-腈 30mg(46%)。

[0610] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.80–7.62 (m, 3H)。

[0611] 步骤 D:

[0612] 2-氯苯并噁唑-5-腈

[0613]



[0614] 向 2-硫代-2,3-二氢苯并噁唑-5-腈 (2.56g, 14.5mmol) 和亚硫酸氯 (14.1mL) 的混合物中加入 2 滴 DMF。将该混合物在 65–70°C 下加热 1h。然后将该混合物冷却至 rt 并且用 CH_2Cl_2 稀释。在减压下除去溶剂和过量的亚硫酸氯。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (洗脱剂: 20% 在石油醚中的 EtOAc) 而得到 2-氯苯并噁唑-5-腈 1.69g (65%)。

[0615] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.80–7.62 (m, 3H)。

[0616] 步骤 E:

[0617] 向 2-氯苯并噁唑-5-腈 (1.69g, 9.5mmol) 在 EtOH (34mL) 中的溶液中加入 Et_3N (4.8g, 47.5mmol), 随后加入 1-环丙基哌嗪 (1.44g, 11.4mmol) 并且将该混合物在回流状态下加热 12h。然后蒸发挥发性物质以便除去 EtOH 并且加入水 (120mL)。用 CH_2Cl_2 (3x50mL) 萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (洗脱液: 10% 在石油醚中的乙酸乙酯, 加入了 0.1% NH_4OH) 而得到 1.34g (53%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基) 苯并噁唑-5-腈。

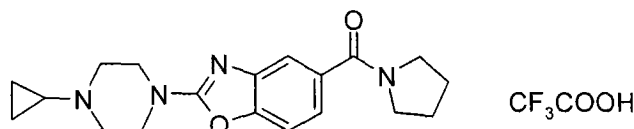
[0618] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : δ 7.58 (d, 1H), 7.55–7.38 (m, 2H), 3.80–3.65 (m, 4H), 2.85–2.70 (m, 4H), 1.82–1.68 (m, 1H), 0.60–0.40 (m, 4H)。

[0619] HPLC (方法 B) : $t_r = 2.10\text{min}$ (99.7%)。

[0620] 实施例 36 (一般操作 D)

[0621] [2-(4-环丙基哌嗪-1-基) 苯并噁唑-5-基] 吡咯烷-1-基甲酮, 三氟乙酸盐

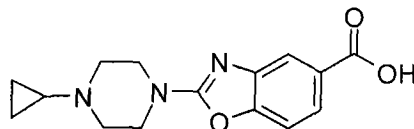
[0622]



[0623] 步骤 A:

[0624] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基) 苯并噁唑-5-甲酸

[0625]



[0626] 将 2-(4-环丙基哌嗪-1-基) 苯并噁唑-5-腈 (322mg, 1.2mmol) 在浓盐酸 (10mL) 中的混合物在回流状态下加热 4h。然后浓缩该反应混合物而得到 2-(4-环丙基哌嗪-1-基) 苯并噁唑-5-甲酸 (340mg, 99%), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0627] 步骤 B:

[0628] 在 25°C 下向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基) 苯并噁唑-5-甲酸 (340mg, 1.18mmol), 吡咯烷 (102mg, 1.44mmol) 和二异丙基乙胺 (372mg, 2.88mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物

中逐步加入 PyBop (1.25g, 2.4mmol)。在搅拌 15h 后,用水稀释该混合物并且用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 141mg (35%) [2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-基]吡咯烷-1-基甲酮,为三氟乙酸盐。

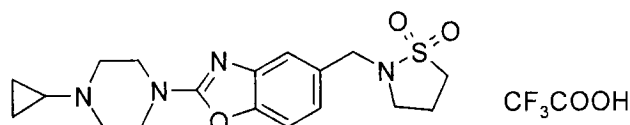
[0629] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : δ 7.55-7.42 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 4.20-3.53 (m, 10H), 3.30 (t, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.12-0.98 (m, 4H)。

[0630] HPLC (方法 B) : $t_r = 2.44\text{min}$ (95.0%)。

[0631] 实施例 37 (一般操作 N)

[0632] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基甲基)苯并噁唑,三氟乙酸盐

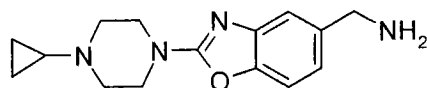
[0633]



[0634] 步骤 A:

[0635] 5-氨基甲基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑

[0636]



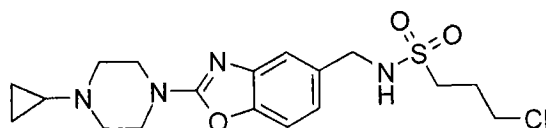
[0637] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-腈 (500mg, 1.85mmol) 在 MeOH-THF (12mL, 5:3) 中的溶液中加入 NH_4OH (1.5mL) 和阮内 Ni (100mg)。将该混合物在 rt 下和 H_2 气环境中搅拌 12h。在过滤后,浓缩该混合物而得到 5-氨基甲基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑 (500mg, 99%), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0638] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 1H), 0.56-0.40 (m, 4H)。

[0639] 步骤 B:

[0640] 3-氯丙-1-磺酸 [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-基甲基]-酰胺

[0641]



[0642] 向 5-氨基甲基-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑 (500mg, 1.84mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中加入 Et_3N (929mg, 9.2mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 5min 且然后滴加 3-氯丙烷-1-磺酰氯 (326mg, 1.84mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 1h 并且使其逐步达到 rt。然后将该混合物再搅拌 1h。除去挥发性物质并且用 CH_2Cl_2 萃取残余物。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物 (洗脱液: 5% 在甲醇中的 CH_2Cl_2) 而得到 3-氯丙-1-磺酸 [2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-基甲基]酰胺 (315mg, 42%)。

[0643] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.24 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.70-3.52 (m, 6H), 3.04 (t, 2H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 1H), 0.52-0.38 (m, 4H)。

[0644] 步骤 C:

[0645] 将 3-氯丙-1-磺酸 [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-基甲基]酰胺 (315mg, 0.76mmol) 在 EtOH(5mL) 和氢氧化钾 (430mg, 7.6mmol) 中的混合物在回流状态下加热 1h。蒸发挥发性物质并且用 CH_2Cl_2 萃取残余物。用盐水洗涤有机萃取物并且浓缩而得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化。该步骤得到 97mg (34%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-(1,1-二氧化-1 λ^6 -异噻唑烷-2-基甲基)苯并噁唑, 为三氟乙酸盐。

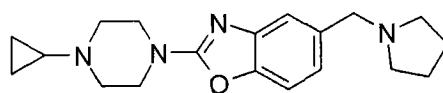
[0646] ^1H NMR (300MHz, D_2O): δ 7.36 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.10-3.70 (m, 8H), 3.27 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 4H)。

[0647] HPLC (方法 B): $t_r = 2.26\text{min}$ (95.7%)。

[0648] 实施例 38 (一般操作 E)

[0649] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-吡咯烷-1-基甲基苯并噁唑

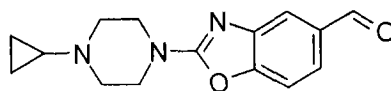
[0650]



[0651] 步骤 A:

[0652] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-甲醛

[0653]



[0654] 在 -78°C 下和氮气环境中向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-腈 (1.5g, 5.6mmol) 在 THF-甲苯 (50mL, 2:1) 中的溶液中滴加 DIBAL (16.8mL, 16.8mmol)。然后将该混合物温至 20°C 且然后搅拌 1h。滴加甲醇 (5mL), 随后滴加水 (20mL)。用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取该混合物并且干燥合并的有机萃取物 (Na_2SO_4) 且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (洗脱液: 2% 在甲醇中的二氯甲烷) 而得到 1.1g (72%) 2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-甲醛。

[0655] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 2.78-2.69 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.58-0.40 (m, 4H)。

[0656] 步骤 B:

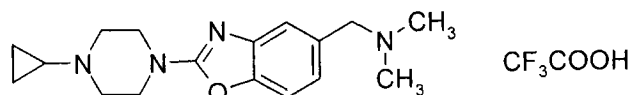
[0657] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-甲醛 (400mg, 1.48mmol) 和吡咯烷 (210mg, 2.96mmol) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (36mL, 1:3) 中的溶液中加入乙酸 (142mg, 2.37mmol), 随后加入 NaCNBH_3 (137mg, 2.37mmol)。将该混合物在回流状态下加热 12h。除去挥发性物质并且用水 (5mL) 稀释残余物。用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取所得混合物并且干燥合并的有机萃取物 (Na_2SO_4) 且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (洗脱液: 2% 在甲醇中的二氯甲烷) 而得到 193mg (40%) 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-吡咯烷-1-基甲基苯并噁唑。

[0658] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.48 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (宽 m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.05 (m, 4H)。

[0659] 实施例 39 (一般操作 E)

[0660] [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噁唑-5-基甲基]二甲胺, 三氟乙酸盐

[0661]



[0662] 向 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-甲醛 (350mg, 1.29mmol) 和二甲胺盐酸盐 (210mg, 2.58mmol) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (32mL, 1:3) 中的溶液中加入乙酸 (124mg, 2.06mmol), 随后加入 NaCNBH_3 (120mg, 2.06mmol)。将该混合物在回流状态下加热 12h。在减压下除去挥发性物质并且用水 (5mL) 稀释残余物。用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取该混合物并且干燥合并的有机萃取物 (Na_2SO_4) 且浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物而得到 233mg (60%) [2-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯并噻唑-5-基甲基]二甲胺, 为三氟乙酸盐。

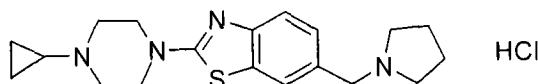
[0663] ^1H NMR (300MHz, D_2O) : δ 7.41 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.20-3.25 (m, 8H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 1.00-0.88 (m, 4H)。

[0664] HPLC (方法 B) : $t_r = 2.00\text{min}$ (99.0%)。

[0665] 实施例 40

[0666] 2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-6-(吡咯烷-1-基甲基)苯并噻唑, 盐酸盐

[0667]



[0668] 药理学方法

[0669] 可以通过下列体外结合测定法测定所述化合物与组胺 H3 受体发生相互作用的能力。

[0670] 结合测定 I

[0671] 将大鼠大脑皮质在冰冷 K-Hepes, 5mM MgCl_2 pH7.1 缓冲液中匀化。在 2 次差异离心后将最终的沉淀重新悬浮于包含 1mg/ml 杆菌肽的新鲜 Hepes 缓冲液中。将膜混悬液的等分部分 (400 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 在 25°C 下与 30pM [^{125}I]-iodoproxifan (一种公知的组胺 H3 受体拮抗剂) 和不同浓度的测试化合物一起孵育 60min。通过用冰冷培养基稀释终止孵育, 随后通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 滤膜速滤。使用 Cobra II 自动 γ 计数器计数滤膜上保留的放射性。滤膜的放射性与测试化合物的结合亲和力间接成正比。通过非线性回归分析来分析结果。

[0672] 结合测定 II

[0673] 将 H3-受体激动剂配体 R- $\square$ -甲基 [^3H] 组胺 (RAMHA) 与分离的大鼠皮质细胞膜在 25°C 下一起孵育 1 小时, 随后通过 Whatman GF/B 滤膜过滤。使用 β -计数器测定滤膜上保留的放射性。将雄性 Wistar 大鼠 (150-200g) 断头并且快速剖离大脑皮质并且即刻冷冻在干冰中。将组织保存在 -80°C 下直到进行膜制备为止。在膜制备过程中始终将组织保存在冰上。使用 Ultra-Turrax 匀化器将大鼠大脑皮质在 10 个体积的 (w/w) 冰冷 Hepes 缓冲液 (20mM Hepes, 5mM MgCl_2 pH7.1 (KOH) + 1mg/ml 杆菌肽) 中匀化 30 秒。以 140g 在 10min 内离心匀化物。将上清液转入新试管并且以 23000g 离心 30min。将沉淀重新悬浮于 5-10ml Hepes 缓冲液中, 匀化并且以 23000g 离 10min。将这种短离心步骤重复 2 次。在最终离心后, 将沉淀重新悬浮于 2-4ml Hepes 缓冲液中并且测定蛋白质浓度。使用 Hepes 缓冲液将膜稀释至蛋白质浓度为 5mg/ml, 等分并且储存在 -80°C 下至使用为止。

[0674] 在试管中混合 50 μ l 测试化合物, 100 μ l 膜 (200 μ g/ml), 300 μ l Hepes 缓冲液和 50 μ l R- α -甲基 [3 H] 组胺 (1nM)。将测试混合物溶于 DMSO 并且用 H₂O 进一步稀释至所需浓度。在 Hepes 缓冲液 +1mg/ml 杆菌肽中稀释放射性配体和膜。将该混合物在 25℃ 下孵育 60min。通过添加 5ml 冰冷 0.9% NaCl 终止孵育, 随后通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 滤膜速滤。用 2x5ml 冰冷 NaCl 洗涤滤膜。向各滤膜上加入 3ml 闪烁混合物并且使用 Packard Tri-Carb β -计数器测定保留的放射性。

[0675] 通过使用 windows 程序 GraphPad Prism, GraphPad 软件, USA 对结合曲线 (最少 6 个点) 进行非线性回归分析计算 IC₅₀ 值。

[0676] 结合测定 III

[0677] 通过 PCR 克隆人 H3 受体并且亚克隆入 pcDNA3 表达载体。通过将 H3- 表达载体转染入 HEK293 细胞并且使用 G418 选择 H3 克隆生成稳定表达 H3 受体的细胞。将人 H3-HEK293 克隆在含有 glutamax, 10% 胎牛血清, 1% 青霉素 / 链霉抗生物素和 1mg/ml G418 的 DMEM (GIBCO-BRL) 中和 37℃ 和 5% CO₂ 下培养。在收集后, 用 PBS 冲洗融合细胞并且与 Versene (蛋白酶, GIBCO-BRL) 孵育约 5min。用 PBS 和 DMEM 冲洗细胞并且在试管中收集细胞混悬液并且以 1500rpm 在 Heraeus Sepatech Megafuge1.0 中离心 5-10min。将沉淀重新悬浮于 10-20vol Hepes 缓冲液 [20mM Hepes, 5mM MgCl₂, pH7.1 (KOH)] 中并且使用 Ultra-Turrax 匀化器匀化 10-20 秒。以 23000g 将匀化物离心 30min。将沉淀重新悬浮于 5-10ml Hepes 缓冲液中, 使用 Ultra-Turrax 匀化 5-10 秒并且以 23000g 离心 10min。在该离心步骤后, 将膜沉淀重新悬浮于 2-4ml Hepes 缓冲液中, 使用注射器或特氟隆匀化器匀化并且测定蛋白质浓度。在 Hepes 缓冲液中将膜稀释至蛋白质浓度为 1-5mg/ml, 等分并且保持在 -80℃ 下直到使用为止。

[0678] 将膜混悬液的等分部分在 25℃ 下与 30pM [125 I]-iodoproxifan (一种公知的对组胺 H3 受体具有高度亲和力的化合物) 和不同浓度的测试化合物一起孵育 60min。通过用冰冷培养基稀释终止孵育, 随后通过用 0.5% 聚乙烯亚胺预处理 1 小时的 Whatman GF/B 滤膜速滤。使用 Cobra II 自动 γ 计数器计数滤膜上保留的放射性。滤膜的放射性与测试化合物的结合亲和力间接成正比。通过非线性回归分析来分析结果。当测试时, 本发明式 (I) 的化合物一般表现出对组胺 H3 受体的高度结合亲和力。

[0679] 优选本发明的化合物具有如通过所述测定法中的一种或多种测定的低于 10 μ M, 更优选低于 1 μ M 且更优选低于 500nM, 诸如低于 100nM 的 IC₅₀ 值。

[0680] 功能性测定 I

[0681] 通过使用来自表达人 H3 受体的 HEK293 细胞的膜进行体外功能性测定来测定所述化合物作为激动剂, 反向激动剂和 / 或拮抗剂与组胺 H3 受体发生相互作用的能力。

[0682] 通过 PCR 克隆 H3 受体并且亚克隆入 pcDNA3 表达载体。通过将 H3- 表达载体转染入 HEK293 细胞并且使用 G418 选择 H3 克隆生成稳定表达 H3 受体的细胞。将人 H3-HEK293 克隆在含有 glutamax, 10% 胎牛血清, 1% 青霉素 / 链霉抗生物素和 1mg/ml G418 的 DMEM 中和 37℃ 和 5% CO₂ 下培养。

[0683] 用磷酸缓冲盐水 (PBS) 将表达 H3 受体的细胞洗涤一次并且使用 versene (GIBCO-BRL) 收集。加入 PBS 并且以 188g 将细胞离心 5min。将细胞沉淀重新悬浮于刺激缓冲液中至浓度为 1x10⁶ 个细胞 /ml。使用 Flash **Plate**® cAMP 测定法 (NEN™ Life

Science Products) 测定 cAMP 蓄积。该测定法一般如制造商所述进行。简言之,将 50 μ l 细胞混悬液加入到还包含刺激 cAMP 产生的 25 μ l 40 μ M 异丙肾上腺素和 25 μ l 测试化合物(单独的激动剂或反向激动剂和激动剂和拮抗剂的组合)的 Flashplate 的各孔中。可以使测定按照“激动剂-模式”进行,其中向细胞中加入各自独立的递增浓度的测试化合物并且测定 cAMP。如果 cAMP 增加,那么所述化合物为反向激动剂;如果 cAMP 不改变,那么它为中性拮抗剂,而如果 cAMP 下降,那么它为激动剂。该测定还可以按照“拮抗剂模式”进行,其中与递增浓度的已知 H3 激动剂(例如 RAMHA)一起加入递增浓度的测试化合物。如果测试化合物为拮抗剂,那么其增加的浓度导致 H3-激动剂剂量响应曲线上向右移动。各孔中最终的体积为 100 μ l。将测试化合物溶于 DMSO 并且用 H₂O 稀释。将该混合物振摇 5min 并且使其在室温下稳定 25min。使用 100 μ l “检测混合物”/孔终止反应。然后用塑料密封平板,振摇 30min,使其稳定过夜并且最终用 Cobra II 自动 γ topcounter 计数放射性。通过使用 GraphPad Prism 对剂量响应曲线(最少 6 个点)进行非线性回归分析计算 EC₅₀ 值。通过 Schild 图分析计算 Kb 值。

[0684] 功能性测定 II

[0685] 通过称作 [³⁵S]GTP γ S 测定的功能性测定所述化合物作为激动剂,反向激动剂和/或拮抗剂与组胺 H3 受体发生相互作用的能力。该测定法通过催化在 α -亚单位上用鸟苷 5'-三磷酸(GTP)交换鸟苷 5'-二磷酸(GDP)测定 G 蛋白活化。GTP-结合的 G 蛋白分离成两个亚单位 G_{GTP}和 G β γ ,由此调节胞内酶和离子通道。GTP 被 G α -亚单位(GTPases)快速水解并且 G 蛋白失活且准备进行新的 GTP 交换循环。为了研究因 G 蛋白上鸟嘌呤核苷酸交换增加导致的配体诱导的 G 蛋白偶联受体(GPCR)活化功能,测定 [³⁵S]-鸟苷-5'-0-(3-硫)三磷酸 [³⁵S]GTP γ S,即未水解的 GTP 类似物的结合。可以通过将包含 G 蛋白偶联受体 H3 的细胞膜与 GDP 和 [³⁵S]GTP γ S 一起孵育监测该过程。细胞膜获自稳定表达人 H3 受体的 CHO 细胞。用 PBS 将细胞洗涤 2 次,用 PBS+1mM EDTA, pH7.4 收集并且以 1000rpm 离心 5min。使用 Ultra-Turrax 匀化器将细胞沉淀在 10ml 冰冷 Hepes 缓冲液(20mM Hepes, 10mM EDTA pH7.4 (NaOH))中匀化 30 秒并且以 20,000rpm 离心 15min。在该离心步骤后,将膜沉淀重新悬浮于 10ml 冰冷 Hepes 缓冲液(20mM Hepes, 0.1mM EDTA pH7.4 (NaOH))中并且如上所述匀化。将该操作步骤重复 2 次,但除外最终的匀化步骤,测定蛋白质浓度并且将膜稀释至蛋白质浓度为 2mg/ml,等分并且保存在 -80℃ 下至使用为止。

[0686] 为了研究反向激动剂/拮抗剂的存在和功效,加入 H3-受体激动剂配体 R- α -甲基组胺(RAMHA)。测定测试化合物抵抗 RAMHA 作用的能力。当研究激动剂的作用时,不向测定培养基中加入 RAMHA。用测定缓冲液(20mM HEPES, 120mM NaCl, 10mM MgCl₂ pH7.4 (NaOH))将测试化合物稀释成不同浓度,随后添加 10⁻⁸nM RAMHA(仅就检验反向激动剂/拮抗剂的情况而言), 3 μ M GDP, 2.5 μ g 膜, 0.5mg SPA 珠和 0.1nM [³⁵S]GTP γ S 并且在室温下通过缓慢振摇孵育 2 小时。将平板以 1500rpm 离心 10min 并且使用 Top-计数器测定放射性。通过非线性回归分析结果并且测定 IC₅₀ 值。RAMHA 和其它 H3 激动剂刺激 [³⁵S]GTP γ S 与表达 H3 受体的膜结合。在拮抗剂/反向激动剂试验中,将递增量的测试化合物抑制增加的 [³⁵S]GTP γ S 结合达 10⁻⁸M RAMHA 的能力测定为放射性信号的减少。对拮抗剂测定的 IC₅₀ 值为该化合物将 10⁻⁸M RAMHA 的作用抑制达 50% 的能力。在激动剂试验中,将递增量的测试化合物能力测定为放射性信号的增加。对激动剂测定的 EC₅₀ 值为该化合物将所述信号增加达通过 10⁻⁵M

RAMHA 获得的最大信号的 50% 的能力。

[0687] 优选本发明的拮抗剂和激动剂具有的 IC_{50}/EC_{50} 值（如通过上述测定法中的一种或多种测定的）低于 $10\ \mu\text{M}$ ，更优选低于 $1\ \mu\text{M}$ 且更优选低于 500nM ，诸如低于 100nM 。

[0688] 开放笼方案 – 饲喂大鼠模型

[0689] 使用体内开放笼方案 – 饲喂大鼠模型测定本发明化合物减体重的能力。

[0690] 约 11/2-2 个月龄且体重约为 200-250g 的 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠购自 **Møllegaard** Breeding and Research Centre A/S (丹麦)。在到达时使它们适应新环境几天，此后放入各自开放的塑料笼中。使它们习惯于其家笼中存在的食物 (Altromin 颗粒化的大鼠食物) 每天仅 7 小时 (07.30-14.30, 1 周 7 天)。可随意取水。一旦在 7-9 天后食物消耗稳定，就将动物备用。

[0691] 每只动物仅使用一次以避免治疗之间的后遗作用。在试验阶段中，在该期限开始前 30min 通过腹膜内或口服给予测试化合物。对一组动物给予不同剂量的测试化合物并且对照组动物接受媒介物。在给药后 1, 2 和 3 天时检测食物和水的摄取量。

[0692] 可以快速检测到任何副作用（表现为翻滚，多毛等），因为将动物保持在透明塑料笼中能够连续监测。

[0693] 药理学结果：

[0694]

	功能性测定 II 人 H3 GTP γ S Ki [nM]	开放笼方案 – 饲喂的大鼠模型，剂量 15 mg/kg p.o.，在 3h 时食物摄入 [% 媒介物]
实施例 17	1.8	81.2
实施例 27	0.9	82.9