

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480021867. X

[51] Int. Cl.

C07D 237/20 (2006.01)

C07D 237/24 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100558713C

[22] 申请日 2004. 7. 29

[21] 申请号 200480021867. X

[30] 优先权

[32] 2003. 7. 30 [33] US [31] 60/491,095

[32] 2004. 2. 23 [33] US [31] 60/546,898

[32] 2004. 2. 23 [33] US [31] 60/546,934

[32] 2004. 2. 23 [33] US [31] 60/546,815

[32] 2004. 2. 23 [33] US [31] 60/546,820

[32] 2004. 2. 23 [33] US [31] 60/546,786

[32] 2004. 3. 16 [33] US [31] 60/553,403

[32] 2004. 3. 16 [33] US [31] 60/553,446

[32] 2004. 3. 16 [33] US [31] 60/553,491

[32] 2004. 3. 16 [33] US [31] 60/553,416

[32] 2004. 3. 16 [33] US [31] 60/553,404

[86] 国际申请 PCT/US2004/024548 2004. 7. 29

[87] 国际公布 WO2005/011655 英 2005. 2. 10

[85] 进入国家阶段日期 2006. 1. 27

[73] 专利权人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

[72] 发明人 M·阿布里欧 M·查菲弗

N·查卡 S·寿德胡里 傅建民

H·W·戈施文德 M·W·赫拉得

侯端杰 R·卡姆博耶

V·柯杜穆鲁 李文宝 刘世峰

V·莱纳 孙森根 孙绍毅

S·司维利多弗 涂 驰

M·D·温瑟尔 张载辉

审查员 胡 振

[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

代理人 郭建新

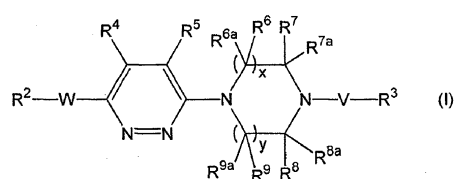
权利要求书 41 页 说明书 154 页

[54] 发明名称

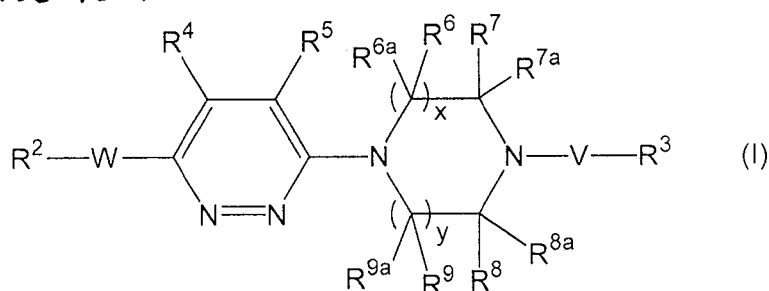
哒嗪衍生物及其作为治疗剂的用途

[57] 摘要

公开了治疗哺乳动物、优选人中 SCD - 介导的疾病或病况的方法，其中该方法包括对有治疗需求的哺乳动物施用式 (I) 化合物：其中，x、y、W、V、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 如本申请中定义。还公开了包含式 (I) 化合物的药物组合物。



1. 用于抑制人硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶活性的式(I)化合物或它的药学上可接受的盐,



其中:

x 和 y 各自独立地是 1;

W 是 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)-$;

V 是 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(R^{10})H$;

各 R^1 独立地选自氢; 任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基; 和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2-C_6 烷基;

R^{1a} 选自氢、 C_1-C_6 烷基和环烷基;

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基;

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基和芳基;

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基;

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基和芳基;

R^4 和 R^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氟基、硝基或 $-N(R^{12})_2$;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

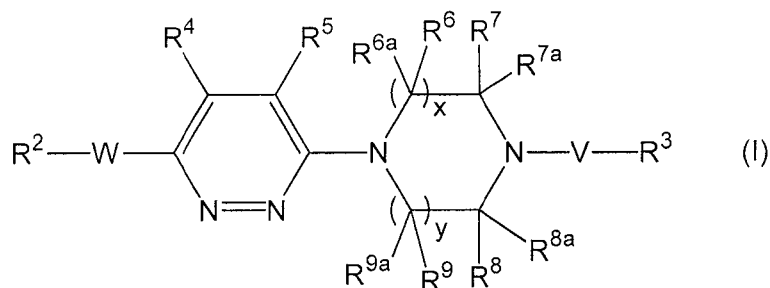
或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基, 条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

2. 式(I)化合物或它的药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶介导的疾病或病况的药物中的用途,



其中:

x 和 y 各自独立地是 1;

W 是 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-C(O)N[C(O)R^{1a}]-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)-$;

V 是 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(R^{10})H$;

各 R^1 独立地选自氢; 任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基; 和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2 - C_6 烷基;

R^{1a} 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和环烷基;

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基和芳基；

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基和芳基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$ ；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一形成亚烷基桥；

R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基；和

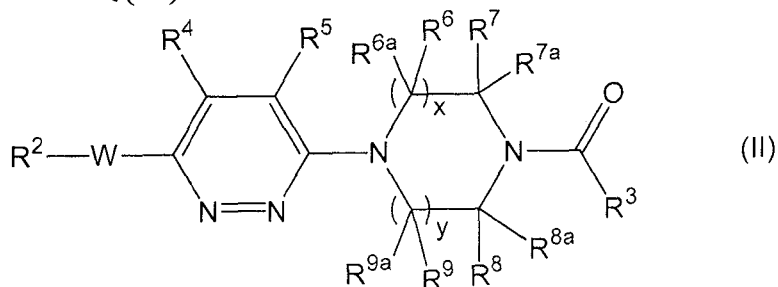
各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

3. 权利要求 2 的用途，其中所述哺乳动物是人。

4. 权利要求 3 的用途，其中所述疾病或病况选自 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抵抗、肥胖症、脂肪肝、痤疮、非酒精性脂肪肝、血脂异常和代谢综合征，以及这些疾病的任何组合。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病况是 II 型糖尿病。
6. 权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病况是肥胖症。
7. 权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病况是代谢综合征。
8. 权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病况是脂肪肝。
9. 权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病况是非酒精性脂肪肝炎。

10. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1;

W 选自 -C(O)N(R¹)- 和 -N(R¹)C(O)-;

各 R¹ 独立地选自氢; 任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C₁-C₆ 烷基; 和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C₂-C₆ 烷基;

R² 选自 C₇-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₇-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 羟基链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、C₁₃-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

或 R² 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基和芳基;

R³ 选自 C₃-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 羟基烷基、C₃-C₁₂ 羟

基链烯基、C₃-C₁₂ 烷氧基、C₃-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₂ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₅-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

或 R³ 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基和芳基；

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；
和

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

或 R⁶ 和 R^{6a} 一起、或 R⁷ 和 R^{7a} 一起、或 R⁸ 和 R^{8a} 一起、或 R⁹ 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 -C(O)- 时，R⁷ 和 R^{7a} 一起、或 R⁸ 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

或 R⁶、R^{6a}、R⁷ 和 R^{7a} 之一与 R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基。

11. 权利要求 10 的化合物，其中：

x 和 y 各自是 1；

W 选自 -C(O)N(R¹)- 和 -N(R¹)C(O)-；

各 R¹ 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基；

R² 选自 C₇-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₇-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 羟基链烯基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、C₁₃-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

各 R² 任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、C₁-C₃ 烷基、-OR¹¹、-C(O)OR¹¹、C₁-C₆ 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基；

R³ 选自 C₃-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 羟基烷基、C₃-C₁₂ 羟基链烯基、C₃-C₁₂ 烷氧基、C₃-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂

环烷基烷基、C₇-C₁₂ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₅-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

各 R³ 任选被一个或多个选自下列的取代基取代：C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 三卤代烷基、C₁-C₆ 三卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、卤素、氰基、硝基、羧基、-N(R¹²)₂、-C(O)OR¹¹、-S(O)₂N(R¹²)₂、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基环烷基；

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；
和

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

各 R¹¹ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、芳基或芳烷基；和

各 R¹² 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基。

12. 权利要求 11 的化合物，其中：

W 是 -N(R¹)C(O)-；

R¹ 是氢；

R² 是 C₄-C₁₂ 环烷基烷基；

R³ 是 C₃-C₁₂ 烷基或 C₃-C₁₂ 链烯基，各自任选被一个或多个卤素基团取代；

R⁴ 和 R⁵ 各自是氢；和

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自是氢。

13. 权利要求 12 的化合物，它选自由下列化合物组成的组：

6-[4-(2-乙基丁酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺；

6-[4-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-三氟甲基丙酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺；

6-[4-(2,2-二甲基丙酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺；

6-[4-(2,2-二甲基丁酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰

胺;

6-[4-(2,2-二甲基戊酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰

胺;

6-[4-(4,4,4-三氟丁-2-烯酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)

酰胺; 和

6-[4-(4,4,4-三氟-3-三氟甲基丁-2-烯酰)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-乙基)酰胺。

14. 权利要求 11 的化合物, 其中:

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 是氢;

R^2 是 C_4-C_{12} 环烷基烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自羟基、 C_1-C_6 三卤代烷基 或 C_1-C_6 烷基的取代基取代的 C_3-C_{12} 环烷基;

R^4 和 R^5 各自是氢; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

15. 权利要求 14 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(1-羟基环丙烷羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-(4-环丁烷羰基哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基环丙烷羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-(4-环己烷羰基哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-甲基环己烷羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(3-甲基环己烷羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(4-甲基环己烷羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰

胺;

6-[4-(2-甲基环丙烷羰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺; 和

6-[4-(2,2,3,3-四甲基环丙烷羰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺。

16. 权利要求 11 的化合物, 其中:

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

R^2 是 C_4-C_{12} 环烷基烷基; 和

R^3 是任选被一个或多个卤素基团取代的 C_3-C_{12} 羟基烷基;

R^4 和 R^5 各自是氢; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

17. 权利要求 16 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-三氟甲基丁酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺; 和

6-[4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺。

18. 权利要求 11 的化合物, 其中:

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 是氢;

R^2 是 C_4-C_{12} 环烷基烷基;

R^3 是 C_3-C_{12} 烷氧基;

R^4 和 R^5 各自是氢; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

19. 权利要求 18 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

4-[6-(3-甲基丁氨甲酰基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯; 和

4-[6-(2-环丙基乙氨甲酰基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

20. 权利要求 11 的化合物, 其中:

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 是氢;

R^2 是 C_4-C_{12} 环烷基烷基;

R^3 是任选被一个或多个独立选自卤素或 C_1-C_6 三卤代烷基的取代基取代的 C_7-C_{12} 芳烷基;

R^4 和 R^5 各自是氢; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

21. 权利要求 20 的化合物, 即, 6-{4-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]哌嗪-1-基}哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺。

22. 权利要求 11 的化合物, 其中:

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 是氢;

R^2 是 C_4-C_{12} 环烷基烷基;

R^3 是 C_3-C_{12} 杂环基或 C_5-C_{12} 杂芳基, 各自任选被一个或多个独立选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基或芳烷基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自是氢; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

23. 权利要求 22 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(吡啶-2-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-氯吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-甲基-5-三氟甲基噁唑-4-羰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,6-二氯吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

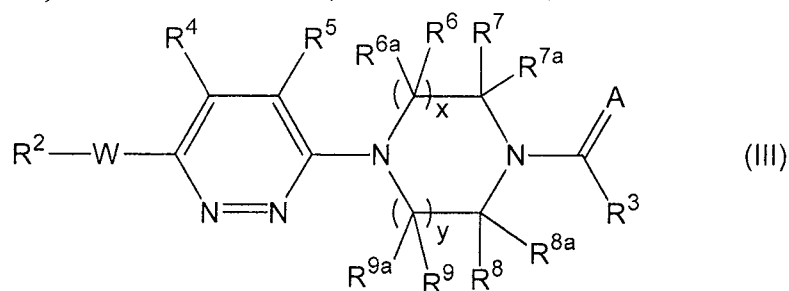
6-[4-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺; 和

6-[4-(四氢呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺。

24. 权利要求 10 的化合物在制备用于治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶介导的疾病或病况的药物中的用途。

25. 药物组合物, 它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 10 的化合物。

26. 式(III)化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1;

A 是氧或硫;

W 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})-$;

各 R^1 独立地选自氢; 任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; 和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基;

R^2 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟基链烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 烷氧基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基、芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 芳烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂芳基和 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基烷基;

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基和芳基;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氟基、硝基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、环烷基、杂环基、杂芳基和杂芳基环烷基, 条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基, 条件是当 V 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 时, R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一形成亚烷基桥, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基; 和

各 R^{11} 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、芳基或芳烷基。

27. 权利要求 26 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧或硫;

W 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})-$;

各 R^1 独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^2 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟基链烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 烷氧基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基、芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 芳烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂芳基和 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基烷基;

各 R^2 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、环烷基、杂环基和杂芳基环烷基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、芳基或芳烷基;
和

各 R^{12} 独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

28. 权利要求 27 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧或硫;

W 是 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})-$;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^4 和 R^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和
 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或
 C_1 - C_3 烷基。

29. 权利要求 28 的化合物, 其中:

R^2 是任选被一个或多个选自 $-OR^{11}$ 、 C_1 - C_3 烷基或芳基的取代基取代的 C_4 - C_{12} 环烷基烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基;
和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

30. 权利要求 29 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-氯-5-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,5-二-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

6-[4-(2,4-二-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,5-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰

胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺;

6-[4-(2-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(3-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-甲基环丙基甲基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-二甲氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-氟-5-二甲氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,5-二甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,5-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸环丁基甲酰胺;
乙酸 2-{4-[6-(2-环丙基乙氧基)-哒嗪-3-基]哌嗪-1-羧基}苯酯;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-苯基环丙基甲基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺;

6-[4-(2-氟基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-{4-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]哌嗪-1-基}哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺;

6-[3,5-二甲基-4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

2-{4-[6-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-羰基}苯甲酸甲酯;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丁基-乙基)-酰胺;

2-{4-[6-(2-环丙基-乙基氨基甲酰基)-哒嗪-3-基]-哌嗪-1-羰基}-苯甲酸;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丁基-乙基)-酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丁基-乙基)-酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(3-环丁基-丙基)-酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-硫代苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-乙基)-酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(4-环丙基-丁基)-酰胺; 和

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2,2-二甲基-环丙基甲基)-酰胺。

31. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基或 C_2 - C_{12} 链烯基, 各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、芳氧基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 或 $-C(O)OR^{11}$;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

32. 权利要求 31 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-硝基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2-氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2-氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸 [2-(4-氯苯氧基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸 [2-(4-氟苯氧基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3,3-二甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸戊酰胺;

4-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧基}氨基)丁酸乙酯;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸戊酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺;

6-[4-(2-氟-6-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-氧代-2-苯乙基)酰胺;

乙酸 1,1-二甲基-3-({6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧基}氨基)丙酯;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸己酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺;

6-[2,5-二甲基-4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸戊酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸庚酰胺;

6-[4-(2-氯磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸(3-甲基-丁基)-酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸己酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-氧代-乙基)-酰胺;

4-三氟甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸(3-甲基-丁基)-酰胺; 和

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸戊-4-烯酰胺。

33. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是 C_2-C_{12} 羟基烷基或 C_2-C_{12} 羟基链烯基, 各自任选被一个或多个卤素基团取代;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氟基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

34. 权利要求 33 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-羟丁基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-羟基-4,4-二甲基戊基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-羟基-3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺; 和

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺。

35. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是 C_7-C_{12} 芳烷基, 其中, C_7-C_{12} 芳烷基的芳基部分任选被一个或多个独立选自卤素、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基和芳基的取代基取代, C_7-C_{12} 芳烷基的烷基部分任选被

一个或多个独立选自卤素、 $-OR^{11}$ 和 $-OC(O)R^{11}$ 的取代基取代;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

36. 权利要求 35 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(2,4-氟苯基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(2-氟苯基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(4-氟苯基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(3-氟苯基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-苯基丙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-联苯基-4-基乙基)酰胺;

(*R*)-6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)-酰胺;

(*S*)-6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)-酰胺;

乙酸 1-苯基-2-({6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)乙酯;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,2-二氟-2-苯

乙基)酰胺; 和

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸 [2-(3-氟苯基)-2-羟乙基]酰胺。

37. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_{12} 烷氧基烷基, 各自任选被一个或多个选自卤素或 C_3-C_6 环烷基的取代基取代;

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

38. 权利要求 37 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-乙氧基乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-甲氧基-3,3-二甲基丁基)酰胺; 和

2-(2-环丙基-乙氧基)-N-{6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡嗪-3-基}-乙酰胺。

39. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代的芳基: 卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、

杂芳基和杂芳基环烷基;

R^3 是任选被 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

40. 权利要求 39 的化合物, 其中该化合物是

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-氯-苯基)酰胺。

41. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的 C_1-C_{12} 杂芳基: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 和 C_1-C_6 三卤代烷基;

R^3 是任选被 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

42. 权利要求 41 的化合物, 其中, C_1-C_{12} 杂芳基选自吡啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、苯并咪唑基、咪唑基、四唑基、三唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基和哒嗪基。

43. 权利要求 42 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-氯-吡啶-2-基)酰胺和

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(6-氟-哒嗪-3-基)-酰胺。

44. 权利要求 28 的化合物, 其中:

A 是氧;

R^2 是 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基或 C_3-C_{12} 杂芳基烷基, 各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 和 C_1-C_6 三卤代烷基;

R^3 是任选被卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

45. 权利要求 44 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

5-[1,2]二四氢噻吩-3-基-戊酸 {6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}-酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-噻吩-2-基-乙基)-酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-吡啶-2-基乙基)酰胺; 以及

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(吡啶-2-基-甲基)酰胺。

46. 权利要求 27 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基;

和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。

47. 权利要求 46 的化合物, 其中:

R^2 是 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基, 各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: $-\text{OR}^{11}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷基或芳基;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 和

各 R^{11} 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、芳基或芳烷基。

48. 权利要求 47 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

4-环己基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丁酰胺;

2,2,3,3-四甲基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺;

环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺;

1-三氟甲基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺;

2-苯基环丙烷羧酸 (2-苯基环丙烷羧基){6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}酰胺; 以及

2-苯基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}酰胺。

49. 权利要求 46 的化合物, 其中:

R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_3 - C_{12} 烷氧基烷基, 各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 三卤代烷基、环烷基和芳基;

R^3 是任选被卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基或 C_1 - C_6 三卤代烷氧基取代的苯基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

50. 权利要求 49 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

2-苄氧-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}乙酰胺;

2-乙氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}乙酰胺;

2-环丙基甲氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}乙酰胺;

2-(2-甲氧基乙氧基)-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}乙酰胺;

N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}-2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙酰胺;

3-甲氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}丙酰胺;

3-苯氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-基}丙酰胺;

2-丁氧基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}乙酰胺;

2-甲基-1-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基氨基甲酰基}丙基胺;

2-苯氧基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}乙酰胺;

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸丁酯;
{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸丙酯;
{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸异丁酯;

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸乙酯;
己酸{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}酰胺;

4-氟-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}苯甲酰胺;

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸 3,3-二甲基丁酯; 和

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸 2-环丙基乙酯。

51. 权利要求 46 的化合物, 其中:

R^2 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的 C_7-C_{12} 芳烷基: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基和芳基;

R^3 是任选被卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

52. 权利要求 51 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

4-(4-甲氧基苯基)-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丁酰胺; 和

3-(4-氟苯基)-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}丙酰胺。

53. 权利要求 29 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是-N(R¹)C(O)-;

R¹ 是氢、甲基或乙基;

R² 是环丙基乙基或环丙基甲基;

R³ 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R⁴ 和 R⁵ 各自是氢; 和

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自是氢。

54. 权利要求 53 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺; 和

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸环丙基甲酰胺。

55. 权利要求 31 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是-N(R¹)C(O)-;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是任选被 $-C(O)OR^{11}$ 取代的 C_1-C_6 烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自是氢;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢; 和

R^{11} 是氢、甲基、乙基或 1,1-二甲基乙基。

56. 权利要求 55 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

4-甲基-2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羰基}氨基)戊酸甲酯;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺; 和

4-甲基-2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羰基}氨基)戊酸。

57. 权利要求 35 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是 2-苯乙基或 3-苯基丙基, 其中, 苯基任选被一个或多个独立选自氟、氯或 $-OR^{11}$ 的取代基取代;

R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自是氢;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢; 和

R^{11} 是氢、甲基、乙基或 1,1-二甲基乙基。

58. 权利要求 57 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(4-甲氧基苯基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(3-氟苯基)乙基]酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-苯基丙基)酰胺; 以及

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(4-氟苯基)乙基]酰胺。

59. 权利要求 47 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是 $-C(O)N(R^1)-$;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是环丙基乙基、环丙基甲基或环戊基乙基;

R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

60. 权利要求 49 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基;

和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

61. 权利要求 60 的化合物, 即, 4-甲基戊酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]吡嗪-3-基} 酰胺。

62. 权利要求 51 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

A 是氧;

W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$;

R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是 3-苯基丙基;

R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基;

和

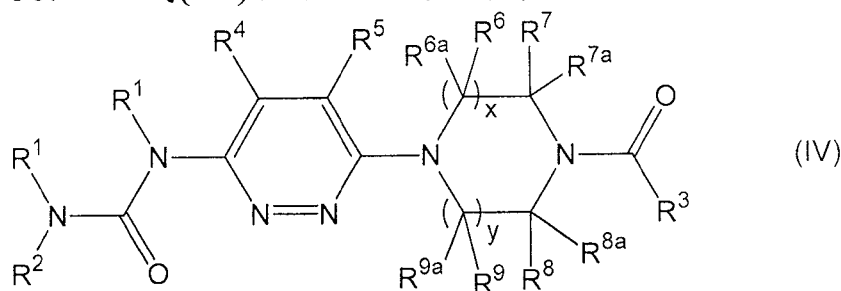
R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

63. 权利要求 62 的化合物, 即, 4-苯基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基} 丁酰胺。

64. 权利要求 26 的化合物在制备用于治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶介导的疾病或病况的药物中的用途。

65. 药物组合物，它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 26 的化合物。

66. 式(IV)化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2 - C_6 烷基；

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基和芳基；

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基和芳基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；

和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或

C₁-C₃ 烷基;

或 R⁶ 和 R^{6a} 一起、或 R⁷ 和 R^{7a} 一起、或 R⁸ 和 R^{8a} 一起、或 R⁹ 和 R^{9a} 一起是氧代基, 条件是当 V 是 -C(O)- 时, R⁷ 和 R^{7a} 一起、或 R⁸ 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

或 R⁶、R^{6a}、R⁷ 和 R^{7a} 之一与 R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基。

67. 权利要求 66 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

各 R¹ 是氢或 C₁-C₆ 烷基;

R² 选自 C₃-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 羟基烷基、C₃-C₁₂ 羟基链烯基、C₃-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、芳基、C₇-C₁₂ 芳烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

各 R² 任选被一个或多个选自下列的取代基取代卤素、氧代、硫代、C₁-C₃ 烷基、-OR¹¹、-C(O)OR¹¹、C₁-C₆ 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基;

R³ 选自 C₃-C₁₂ 烷基、C₃-C₁₂ 链烯基、C₃-C₁₂ 羟基烷基、C₃-C₁₂ 羟基链烯基、C₃-C₁₂ 烷氧基、C₃-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₂ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

其中, 以上各 R³ 基团任选被一个或多个选自下列的取代基取代: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 三卤代烷基、C₁-C₆ 三卤代烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、卤素、氰基、硝基、羧基、-N(R¹²)₂、-C(O)OR¹¹、-S(O)₂N(R¹²)₂、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起是氧代基,而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一形成亚烷基桥,而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基;
和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

68. 权利要求 67 的化合物, 其中:

R^2 是 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_4 - C_{12} 环烷基烷基, 各自任选被一个或多个选自 $-OR^{11}$ 、 C_1 - C_3 烷基或芳基的取代基取代;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基和 C_1 - C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 和

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

69. 权利要求 68 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

1-(2-苯基环丙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-环戊基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲;

1-(3-环丙基丙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-环丙基甲基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(2-氟-6-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-环己基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲; 和

1-(3-环丙基丙基)-3-{6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲。

70. 权利要求 67 的化合物, 其中:

R^2 是任选被一个或多个选自卤素、 $-OR^{11}$ 或 C_1-C_3 烷基的取代基取代的 C_7-C_{12} 芳烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基和 C_1-C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 和

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

71. 权利要求 70 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

1-苯乙基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲;

1-(4-氟苯甲基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲; 以及

1-(3,4-二氟苯甲基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲。

72. 权利要求 67 的化合物, 其中:

R^2 是任选被一个或多个选自卤素、 $-OR^{11}$ 或 C_1-C_3 烷基的取代基

取代的芳基;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基和 C_1-C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 和

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

73. 权利要求 72 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

1-(4-氟苯基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲; 和

1-(2-氟苯基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲。

74. 权利要求 67 的化合物, 其中:

R^2 是 C_3-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 羟基烷基或 C_3-C_{12} 烷氧基烷基, 各自任选被一个或多个选自卤素、 $-OR^{11}$ 或 $-C(O)OR^{11}$ 的取代基取代;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基和 C_1-C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 和

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

75. 权利要求 74 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

3-(3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲基)丙酸乙酯;

1-丁基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-(2-氯乙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-{6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-3-(3-甲基丁基)脲;

1-(3,3-二甲基丁基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-(2-异丙氧基乙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒

嗪-3-基}脲;

1-(3-羟基-4,4-二甲基戊基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-己基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲;

1-庚基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲; 和

1-(4-甲基戊基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

76. 权利要求 70 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

各 R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是苯甲基;

R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

77. 权利要求 76 的化合物, 即, 1-苯甲基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲。

78. 权利要求 74 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

各 R^1 是氢、甲基或乙基;

R^2 是戊基;

R^3 是苯基, 任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和

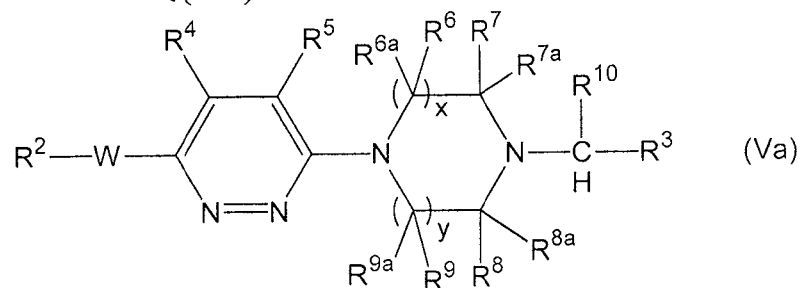
R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

79. 权利要求 78 的化合物, 即, 1-戊基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲。

80. 权利要求 66 的化合物在制备用于治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶介导的疾病或病况的药物中的用途。

81. 药物组合物, 它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 66 的化合物。

82. 式(Va)化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1;

W 是 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)-$;

各 R^1 独立地选自氢; 任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基; 和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2-C_6 烷基;

R^2 选自 C_7-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_7-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基;

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷

基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 -N(R¹²)₂；

R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

或 R⁶ 和 R^{6a} 一起、或 R⁷ 和 R^{7a} 一起、或 R⁸ 和 R^{8a} 一起、或 R⁹ 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 -C(O)- 时，R⁷ 和 R^{7a} 一起、或 R⁸ 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

或 R⁶、R^{6a}、R⁷ 和 R^{7a} 之一与 R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

R¹⁰ 是氢或 C₁-C₃ 烷基；和

各 R¹² 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基；

然而条件是 R² 不可能是吡嗪基、吡啶酮基、吡咯烷酮基或咪唑基。

84. 权利要求 83 的化合物，其中：

x 和 y 各自独立地是 1；

W 是 -N(R¹)C(O)-；

各 R¹ 是氢或 C₁-C₆ 烷基；

R² 选自 C₇-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₇-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基链烯基、C₁-C₁₂ 烷氧基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、C₁₃-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

各 R² 任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、氧代、硫代、C₁-C₃ 烷基、-OR¹¹、-C(O)R¹¹、-OC(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)N(R¹²)₂、-N(R¹²)₂、C₁-C₆ 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基；

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

各 R^3 任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、环烷基、杂环基和杂芳基环烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$ ；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基；

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基；
和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

84. 权利要求 83 的化合物，其中：

R^2 是 C_3-C_{12} 环烷基或 C_4-C_{12} 环烷基烷基，各自任选被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、 C_1-C_3 烷基或芳基的取代基取代；

R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基；

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基；
和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

85. 权利要求 84 的化合物, 它选自由下列化合物组成的组:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2-氟-4-氟苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,5-二氟苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

6-[4-(2,4-二氟苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

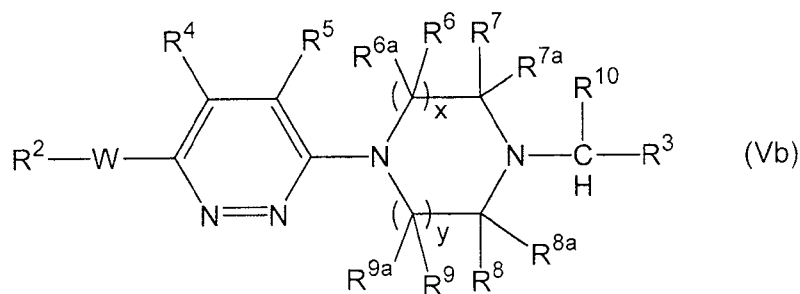
6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺; 和

6-{4-[1-(2-三氟甲基苯基)乙基]哌嗪-1-基}-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺。

86. 权利要求 82 的化合物在制备用于治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶介导的疾病或病况的药物中的用途。

87. 药物组合物, 它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 82 的化合物。

88. 式(Vb)化合物或其药学上可接受的盐:



其中：

x 和 y 各自独立地是 1；

W 是 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)-$ ；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和烷基的取代基取代的 C_2-C_6 烷基；

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

R^3 选自 C_7-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_2-C_{12} 烷氧基烷基

R^4 和 R^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$ ；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基；和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

89. 权利要求 88 的化合物在制备用于治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶介导的疾病或病况的药物中的用途。

90. 药物组合物，它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 88 的化合物。

吡嗪衍生物及其作为治疗剂的用途

发明领域

本发明一般地涉及硬脂酰基-辅酶 A 去饱和酶抑制剂,例如吡嗪衍生物,以及该类化合物在治疗和/或预防不同的人类疾病中的用途的领域,所述疾病包括由硬脂酰基-辅酶 A 去饱和酶 (SCD)、优选 SCD1 介导的那些疾病,尤其是与提高的脂质水平有关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症和代谢综合征等。

发明背景

酰基去饱和酶催化衍生自饮食来源或肝内从头合成的脂肪酸中的双键的形成。哺乳动物合成至少三种不同链长特异性的脂肪酸去饱和酶,它催化 δ -9、 δ -6 和 δ -5 位的双键的加成。硬脂酰基-辅酶 A 去饱和酶 (SCDs) 在饱和脂肪酸的 C9-C10 位引入双键。优选的底物是棕榈酰基-辅酶 A (16:0) 和硬脂酰基-辅酶 A (18:0), 它们分别转化成棕榈油酰基-辅酶 A (16:1) 和油酰基-辅酶 A (18:1)。得到的单不饱和脂肪酸是用于掺入磷脂、甘油三酯和胆固醇酯的底物。

许多哺乳动物的 SCD 基因已经被克隆。例如,已经克隆了两个大鼠基因 (SCD1、SCD2), 已经分离了四个小鼠 SCD 基因 (SCD1、2、3 和 4)。虽然自从二十世纪七十年代以来在大鼠和小鼠中已经弄清楚了 SCD 的基本生物化学作用 (Jeffcoat, R. 等人, *Elsevier Science* (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, RJ, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), 但它也只是最近才直接涉及人类疾病过程。

单个 SCD 基因, SCD1, 已经在人类中被表征。SCD1 被描述在 Brownlie 等人的 PCT 公开专利申请 WO 01/62954 中, 它的公开被全文引入作为参考。第二个人类 SCD 同工型最近已被鉴定, 由于它与小鼠或大鼠同工型几乎不具有序列同源性, 因此, 它已经被命名为人 SCD5 或 hSCD5 (PCT 公开专利申请 WO 02/26944, 被全文引入本文

作为参考)。

迄今为止,还不知道有特异性地抑制或调节 SCD 活性的小分子、药物样的化合物。在历史上,某些长链烃已经用于研究 SCD 活性。已知的例子包括硫杂脂肪酸、环丙烯样(cyclopropenoid)脂肪酸和某些共轭亚油酸异构体。特别地,认为顺式-12、反式-10 共轭亚油酸抑制 SCD 酶的活性,减少 SCD1 mRNA 的丰度,而顺式-9、反式-11 共轭亚油酸却不会。环丙烯样脂肪酸,例如在梧桐籽和棉籽中发现的那些,也已知抑制 SCD 活性。例如,梧桐脂酸 (8-(2-辛基环丙烯基)辛酸)和锦葵酸 (7-(2-辛基环丙烯基)庚酸)分别是梧桐酰基和锦葵酰基脂肪酸的 C18 和 C16 衍生物,在它们的 C9-C10 位具有环丙烯环。认为这些物质通过与酶的直接相互作用来抑制 SCD 酶的活性,从而抑制 δ -9 去饱和作用。可抑制 SCD 活性的其它物质包括硫杂脂肪酸,例如 9-硫杂硬脂酸(也称为 8-壬基硫代辛酸)以及其它具有亚砷基(sulfoxy)部分的脂肪酸。

这些已知的 δ -9 去饱和酶活性调节剂不适用于治疗与 SCD1 生物活性有关的疾病和障碍。没有一个已知的 SCD 抑制剂化合物对 SCD 或 δ -9 去饱和酶有选择性,因为它们也抑制其它去饱和酶和酶类。硫杂脂肪酸、共轭的亚油酸和环丙烯脂肪酸(锦葵酸和梧桐脂酸)在合理的生理剂量下是不适用的,它们也不是 SCD1 生物活性的特异性抑制剂,相反它们对其它去饱和酶,尤其是环丙烯脂肪酸的 δ -5 和 δ -6 去饱和酶显示出交叉抑制。

SCD 酶活性的小分子抑制剂的缺乏是一个较大的科学和医学缺憾,因为现在证据显示,SCD 活性直接涉及共同的人类疾病过程:参见例如 Attie, A.D. 等人, "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. 等人, "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. 等人, "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1

function protects mice against adiposity", *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

本发明通过提供新类型化合物解决了这个问题, 该化合物适用于调节 SCD 活性和调节脂质水平, 尤其是血浆脂质水平, 并且适用于治疗由 SCD-介导的疾病, 例如与血脂异常 (dyslipidemia) 有关的疾病和脂质代谢的障碍, 尤其是与提高的脂质水平有关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症和代谢综合征等。

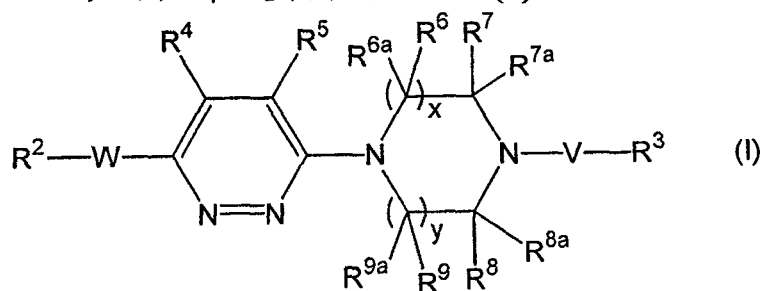
相关的文献

U.S.专利第 6,677,452 号公开了新的吡啶甲酰胺或氨磺酰衍生物化合物。PCT 公开的专利申请 WO 03/075929、WO 03/076400 和 WO 03/076401 公开了具有组蛋白脱乙酰基酶抑制酶活性的化合物。

发明的简单概要

本发明提供了调节硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶活性的吡嗪衍生物。使用该衍生物调节硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶活性的方法和包含该类衍生物的药物组合物也包含在内。

相应地, 一方面, 本发明提供了式(I)化合物:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1、2 或 3;

W 是 -C(O)N(R¹)-; -C(O)N[C(O)R^{1a}]-、 -N(R¹)C(O)N(R¹)-或 -N(R¹)C(O)-;

V 是 -C(O)-、 -C(S)-或 -C(R¹⁰)H;

各 R¹ 独立地选自氢; 任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C₁-C₆ 烷基; 和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基取代基取代的 C₂-C₆ 烷基;

R^{1a} 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和环烷基;

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基;

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中, 环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述环的一些或者全部可相互稠合;

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基;

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中, 环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述环的一些或者全部可相互稠合;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$;

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基, 条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

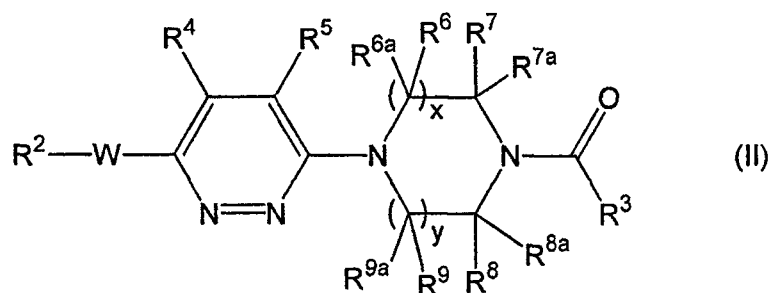
或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

它们的立体异构体、对映异构体或互变异构体, 它们的药学上可接受的盐, 它们的药物组合物或它们的前药。

另一方面, 本发明提供了式(II)化合物:



其中：

x 和 y 各自独立地是 1、2 或 3；

W 选自 $-C(O)N(R^1)-$ 和 $-N(R^1)C(O)-$ ；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2-C_6 烷基；

R^2 选自 C_7-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_7-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 羟基链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中，环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述环的一些或者全部可相互稠合；

R^3 选自 C_3-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 羟基烷基、 C_3-C_{12} 羟基链烯基、 C_3-C_{12} 烷氧基、 C_3-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_5-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中，环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述环的一些或者全部可相互稠合；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；
和

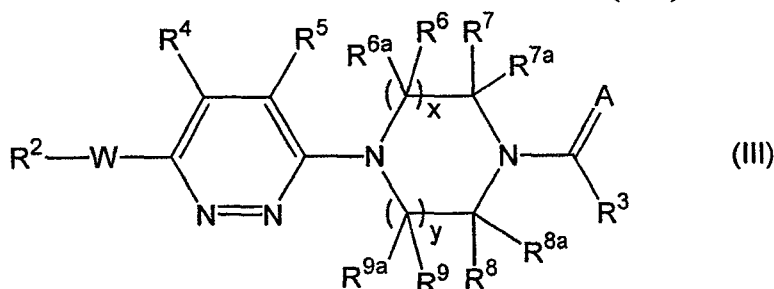
R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

包括它们的立体异构体、对映异构体或互变异构体，它们的药学上可接受的盐，它们的药物组合物或它们的前药。

另一方面，本发明提供了式(III)化合物：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1、2 或 3；

A 是氧或硫；

W 选自 $-C(O)N(R^1)-$ 和 $-N(R^1)C(O)-$ ；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2 - C_6 烷基；

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中，环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的一些或者全部可相互稠合；

R^3 是任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{11})_2$ 、环烷基、杂环基、杂芳基和杂芳基环烷基的取代基取代的苯基，条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

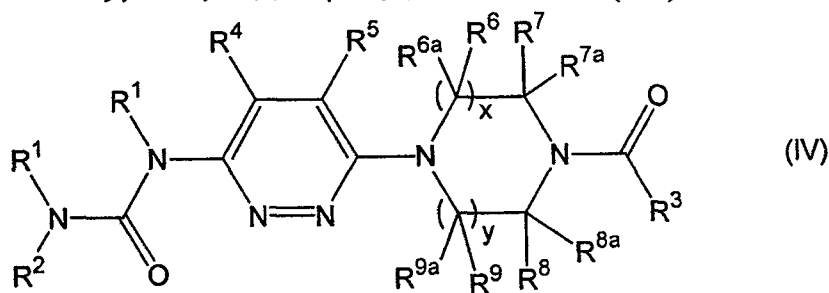
或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；和

各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基；

它们的立体异构体、对映异构体或互变异构体，它们的药学上可接受的盐，它们的药物组合物或它们的前药。

另一方面，本发明提供了式(IV)化合物：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1、2 或 3；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2 - C_6 烷基；

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中，环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述环的一些或全部可相互稠合；

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟

基链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中，环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述环的一些或全部可相互稠合；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；
和

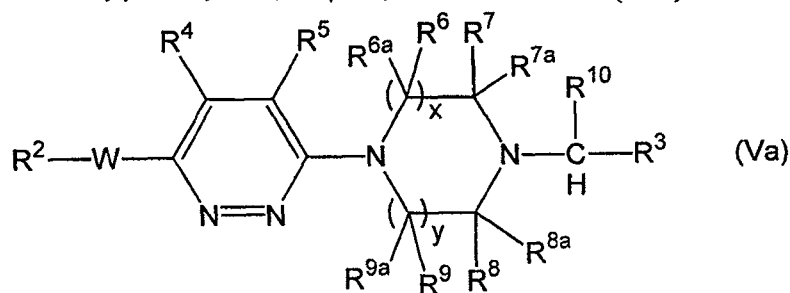
R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

它们的立体异构体、对映异构体或互变异构体，它们的药学上可接受的盐，它们的药物组合物或它们的前药。

另一方面，本发明提供了式(Va)化合物：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1、2 或 3；

W 是 $-C(O)N(R^1)-$ ； $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)-$ ；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2 - C_6 烷基；

R^2 选自 C_7-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_7-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$ ；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

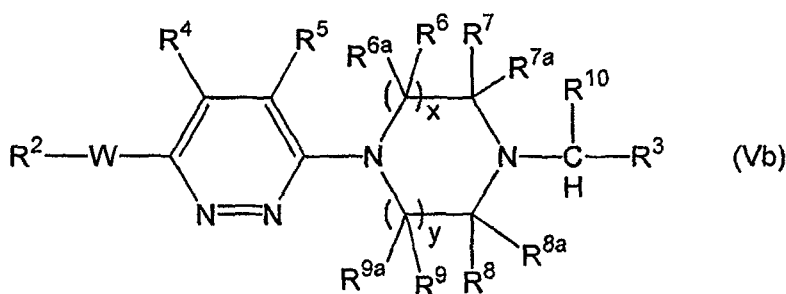
R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基； 和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基；

然而条件是 R^2 不可能是吡嗪基、吡啶酮基、吡咯烷酮基或咪唑基；

它们的立体异构体、对映异构体或互变异构体，它们的药学上可接受的盐，它们的药物组合物或它们的前药。

另一方面，本发明提供了式 (Vb) 化合物：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1、2 或 3；

W 是 $-C(O)N(R^1)-$ ； $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)-$ ；

各 R^1 独立地选自氢；任选被一个或多个选自卤素、甲基或三氟甲基的取代基取代的 C_1-C_6 烷基；和任选被一个或多个选自甲氧基和羟基的取代基取代的 C_2-C_6 烷基；

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

R^3 选自 C_7-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_2-C_{12} 烷氧基烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$ ；

R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基，条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^7 和 R^{7a} 一起、或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基；和

各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基；

以及它们的立体异构体、对映异构体或互变异构体，它们的药学上可接受的盐，它们的药物组合物或它们的前药。

另一方面，本发明提供了治疗哺乳动物，优选人中由 SCD-介导的疾病或病况的方法，其中，该方法包括给予有治疗需求的哺乳动物施用治疗有效量的如上所述的本发明化合物。

另一方面，本发明提供了用于治疗、预防和/或诊断与 SCD 的生物学活性有关的疾病或病况，例如由心血管障碍造成的疾病和/或代谢综合征（包括血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖症）的化合物或药物组合物。

另一方面，本发明提供了预防或治疗患有提高的脂质水平，例如血浆脂质水平，尤其是提高的甘油三酯或胆固醇水平的患者中与这类提高的有关疾病或病况的方法，其包括对所述患者施用治疗或预防有效量的本文公开的组合物。本发明还涉及具有降低哺乳动物中脂质水平、尤其是甘油三酯和胆固醇水平的治疗能力的新化合物。

另一方面，本发明提供了药物组合物，它包含如上所述的本发明化合物以及药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中，本发明涉及药物组合物，它包含药学上可接受载体中的本发明化合物，该化合物的量是当对动物，优选哺乳动物，最优选人类患者施用，有效调节甘油三酯水平、或有效治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍的量。在该组合物的一个实施方案中，在施用所述化合物之前，患者具有提高的脂质水平，例如提高的血浆甘油三酯或胆固醇，并且所述化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

另一方面，本发明提供了治疗发生了由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶 (SCD) 介导的疾病或病况的患者，或保护患者避免发生该疾病或病况的方法，该方法包括对患有该疾病或病况，或处于发生该疾病或病况危险的患者施用治疗有效量的当对给药时抑制患者 SCD 活性的化合物。

另一方面，本发明提供了利用经本文公开的方法鉴定的化合物治疗一类涉及脂质代谢的疾病的方法。据此，本文公开了一系列化合物，

该化合物基于从试验化合物库中鉴定治疗剂的筛选试验，具有所述活性，所述治疗剂调节所述 SCD 的生物活性，并适用于治疗与脂质例如甘油三酯、VLDL、HDL、LDL 和/或总胆固醇的血清水平有关的人类疾病或病况。

发明详述

定义

本文命名的某些化学基团的前面加上了表示在所示化学基团中将发现的碳原子总数的速记符号。例如，C₇-C₁₂ 烷基描述的是烷基，如下所定义，具有总共 7 到 12 个碳原子，C₄-C₁₂ 环烷基烷基描述的是环烷基烷基，如下所定义，具有总共 4 到 12 个碳原子。速记符号中的总碳数不包括可存在于所述基团的取代基中的碳。

相应地，除非明确指出不同，说明书和附加权利要求中所用的下列术语具有以下指出的含义：

"甲氧基"指的是-OCH₃ 基团。

"氰基"指的是-CN 基团。

"硝基"指的是-NO₂ 基团。

"三氟甲基"指的是-CF₃ 基团。

"氧代"指的是=O 取代基。

"硫代"指的是=S 取代基。

"烷基"指的是只由碳和氢原子组成的直烃链或支烃链基团，不含不饱和，含 1 到 12 个碳原子，优选 1 到 8 个碳原子或 1 到 6 个碳原子，它通过单键与分子的其余部分相连，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除非说明书中有另外明确地规定，否则烷基可任选被下列基团的一个取代：烷基、链烯基、卤素、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、-OR¹⁴、-OC(O)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (其中 t 是 1 到 2)、-S(O)_tOR¹⁶ (其中 t 是 1 到 2)、-S(O)_tR¹⁶ (其中 t 是 0 到 2)

和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2), 其中, 各 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选被一个或多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 和各 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 且其中, 以上各个取代基未被取代, 除非另有说明。

" C_1-C_3 烷基"指的是含 1 到 3 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_1-C_3 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_1-C_6 烷基"指的是含 1 到 6 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_1-C_6 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_1-C_{12} 烷基"指的是含 1 到 12 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_1-C_{12} 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_2-C_6 烷基"指的是含 2 到 6 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_2-C_6 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_3-C_6 烷基"指的是含 3 到 6 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_3-C_6 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_3-C_{12} 烷基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_3-C_{12} 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_6-C_{12} 烷基"指的是含 6 到 12 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_6-C_{12} 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

" C_7-C_{12} 烷基"指的是含 7 到 12 个碳原子的如上定义的烷基基团。 C_7-C_{12} 烷基基团可像对烷基定义的那样被任选取代。

"链烯基"指的是只由碳和氢原子组成的直烃链或支烃链基团, 含至少一个双键, 含 2 到 12 个碳原子, 优选 1 到 8 个碳原子或 1 到 6 个碳原子, 它通过单键与分子的其余部分相连, 例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基和戊-1,4-二烯基等。除非说明书中有另外明确地规定, 否则链烯基可任选被下列基团的一个取代: 烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR^{14}$ 、

$-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ (其中 t 是 1 到 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ (其中 t 是 0 到 2) 和 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2), 其中, 各 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 各 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 其中, 以上各取代基未被取代。

" $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的链烯基基团。 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基基团可像对链烯基定义的那样被任选取代。

" $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基"指的是含 2 到 12 个碳原子的如上定义的链烯基基团。 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基基团可像对链烯基定义的那样被任选取代。

"亚烷基"和"亚烷基链"指的是只由碳和氢原子组成的二价直烃链或支烃链, 将分子的其余部分与基团相连, 不含不饱和, 含 1 到 12 个碳原子, 优选含 1 到 8 个碳原子, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基和正亚丁基等。亚烷基链可通过链内的一个碳或通过链内的任意两个碳与分子的其余部分以及与基团相连。

"亚链烯基"和"亚链烯基链"指的是只由碳和氢原子组成的二价直烃链或支烃链, 将分子的其余部分与基团相连, 含至少一个双键, 含 2 到 12 个碳原子, 例如亚乙烯基、亚丙烯基和正亚丁烯基等。亚链烯基链通过单键与分子的其余部分相连, 通过双键或单键与基团相连。亚链烯基链与分子的其余部分以及与基团相连的点可以通过链内的一个碳或任意两个碳。

"亚烷基桥"指的是只由碳和氢组成的二价直烃桥或支烃桥, 它连接同一个环结构的两个不同的碳, 不含不饱和, 含 1 到 12 个碳原子, 优选含 1 到 8 个碳, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基和正亚丁等。亚烷基桥可连接环结构内部的任意两个碳。

"烷氧基"指的是式 $-\text{OR}_a$ 的基团, 其中, R_a 是如上定义的烷基基团。烷氧基基团的烷基部分可像对烷基基团定义的那样被任选取代。

"C₁-C₆ 烷氧基"指的是含 1 到 6 个碳原子的如上定义的烷氧基基团。C₁-C₆ 烷氧基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"C₁-C₁₂ 烷氧基"指的是含 1 到 12 个碳原子的如上定义的烷氧基基团。C₁-C₁₂ 烷氧基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"C₃-C₁₂ 烷氧基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的烷氧基基团。C₃-C₁₂ 烷氧基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"烷氧基烷基"指的是式-R_a-O-R_a的基团, 其中, 各 R_a 独立地是如上定义的烷基基团。氧原子可与任一烷基基团中的任意碳键合。烷氧基烷基基团的各烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"C₂-C₁₂ 烷氧基烷基"指的是含 2 到 12 个碳原子的如上定义的烷氧基烷基基团。C₂-C₁₂ 烷氧基烷基基团的各烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"C₃ 烷氧基烷基"指的是含 3 个碳原子的如上定义的烷氧基烷基基团。C₃ 烷氧基烷基基团的各烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"C₃-C₁₂ 烷氧基烷基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的烷氧基烷基基团。C₃-C₁₂ 烷氧基烷基基团的各烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"烷基磺酰基"指的是式-S(O)₂R_a的基团, 其中, R_a 是如上定义的烷基。烷基磺酰基基团的各烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"C₁-C₆ 烷基磺酰基"指的是含 1 到 6 个碳原子的如上定义的烷基磺酰基基团。C₁-C₆ 烷基磺酰基可像以上对烷基磺酰基定义的那样被任选取代。

"芳基"指的是只由氢和碳组成的芳香的单环或多环烃环系, 含 6 到 19 个碳原子, 优选 6 到 10 个碳原子, 其中, 环系可部分或全部饱

和。芳基包括但并不限于例如茛基、苯基和萘基。除非说明书中有另外明确地规定,否则术语"芳基"或前缀"芳"(例如"芳烷基"中)意味着包括芳基基团,它任选被一个或多个选自下列的取代基取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是 1 到 2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 到 2)和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2),其中,各 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;各 R^{15} 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚链烯基链;各 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中,以上各取代基未被取代。

"芳烷基"指的是式 $-R_aR_b$ 基团,其中, R_a 是如上定义的烷基基团, R_b 是如上定义的一个或多个芳基基团,例如苯甲基和二苯基甲基等。芳烷基基团的芳基部分可像以上对芳基描述的那样被任选取代。芳烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" C_7-C_{12} 芳烷基"指的是含 7 到 12 个碳原子的如上定义的芳烷基。 C_7-C_{12} 芳烷基基团的芳基部分可像以上对芳基描述的那样被任选取代。 C_7-C_{12} 芳烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基"指的是含 13 到 19 个碳原子的如上定义的芳烷基。 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基基团的芳基部分可像以上对芳基描述的那样被任选取代。 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"芳链烯基"指的是式 $-R_cR_b$ 的基团,其中, R_c 是如上定义的链烯基基团, R_b 是如上定义的一个或多个芳基基团,如上所述,它可被任选取代。芳链烯基基团的芳基部分可像以上对芳基描述的那样被任选取代。

取代。芳链烯基基团的链烯基部分可像以上对链烯基定义的那样被任选取代。

"芳氧基"指的是式-OR_b的基团,其中,R_b是如上定义的芳基。如上定义,芳氧基基团的芳基部分可被任选取代。

"芳基-C₁-C₆烷基"指的是式-R_b-R_i的基团,其中,R_b是含1到6个碳原子的非支链的烷基基团,R_i是与烷基基团的末端碳相连的芳基。

"环烷基"指的是只由碳和氢原子组成的稳定的非芳香单环或双环烃基团,含3到15个碳原子,优选含3到12个碳原子,它是饱和的或不饱和的,通过单键与分子的剩余部分相连,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和萘烷基等。除非说明书中有另外明确地规定,否则术语"环烷基"意味着包括环烷基基团,它任选被一个或多个选自下列的取代基取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (其中t是1到2)、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (其中t是1到2)、-R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (其中t是0到2)和-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1到2),其中,各R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;各R¹⁵独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚链烯基链;和各R¹⁶是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,且其中,以上各取代基未被取代。

"C₃-C₆环烷基"指的是含3到6个碳原子的如上定义的环境基基团。C₃-C₆环烷基基团可像以上对环境基定义的那样被任选取代。

"C₃-C₁₂环烷基"指的是含3到12个碳原子的如上定义的环境基基团。C₃-C₁₂环烷基基团可像以上对环境基定义的那样被任选取代。

"环烷基烷基"指的是式-R_aR_d的基团,其中,R_a是如上定义的烷

基基团,且 R_d 是如上定义的环烷基基团。环烷基基团的环烷基部分可像以上对环烷基基团定义的那样被任选取代。环烷基基团的烷基部分可像以上对烷基基团定义的那样被任选取代。

" C_4 - C_{12} 环烷基烷基"指的是如上定义的含 4 到 12 个碳原子的环烷基烷基基团。 C_4 - C_{12} 环烷基烷基基团可像以上对环烷基烷基定义的那样被任选取代。

"卤素"指的是溴、氯、氟或碘。

"卤代烷基"指的是如上定义的烷基基团,它被一个或多个如上定义的卤素基团取代,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基和 1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基基团的烷基部分可被任选取代,如以上对烷基所定义的那样。

"卤代链烯基"指的是被一个或多个如上定义的卤素基团取代的如上定义的链烯基基团,例如 2-溴乙烯基和 3-溴丙-1-烯基等。卤代链烯基基团的链烯基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"杂环基"指的是由碳原子和 1 到 5 个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3-到 18-元非芳香单环基团。对于本发明的目的而言,杂环基基团可以是单环、二环、三环或四环环系,它可包含稠合环系或桥环系;杂环基基团中的氮、碳或硫原子可被任选氧化;氮原子可被任选季铵化;且杂环基基团可以是部分或全部饱和的。该杂环基基团的例子包括但并不限于二氧戊环基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧-硫代吗啉基和 1,1-二氧-硫代吗啉基。除非说明书中有另外明确地规定,否则术语"杂环基"意味着包括如上定义的杂环基基团,它任选被一个或多个下列取代基取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC$

(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (其中 t 是 1 到 2)、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (其中 t 是 1 到 2)、-R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (其中 t 是 0 到 2)和-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (其中 t 是 1 到 2), 其中, 各 R¹⁴独立地是氢、烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 各 R¹⁵独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚链烯基链; 且各 R¹⁶是烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 且其中, 以上各取代基未被取代。

"C₃-C₁₂杂环基"指的是含 3 到 12 个碳的如上定义的杂环基基团。C₃-C₁₂杂环基可像以上对杂环基定义的那样被任选取代。

"杂环基烷基"指的是式-R_aR_c的基团, 其中, R_a是如上定义的烷基基团, 且 R_c是如上定义的杂环基基团, 如果杂环基是含氮的杂环基, 杂环基可通过氮原子与烷基基团相连。杂环基烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。杂环基烷基基团的杂环基部分可像以上对杂环基定义的那样被任选取代。

"C₃-C₁₂杂环基烷基"指的是含 3 到 12 个碳的如上定义的杂环基烷基基团。C₃-C₁₂杂环基烷基基团可像以上对杂环基烷基定义的那样被任选取代。

"杂芳基"指的是由碳原子和 1 到 5 个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的 5-到 18-元非芳环基团。对于本发明的目的而言, 杂芳基基团可以是单环、二环、三环或四环环系, 它可包含稠合环系或桥环系; 杂芳基基团中的氮、氧或硫原子可被任选氧化; 氮原子可被任选季铵化。例子包括但并不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噻烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、异吡啶基、

二氢吲哚基、异二氢吲哚基、吲哚基、异噁唑基、二氮杂萘基、噁二唑基、2-氧氮杂萘基、噁唑基、环氧乙烷基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹噁啉、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)。除非说明书中有另外明确地规定, 否则术语"杂芳基"意味着包括如上定义的杂芳基基团, 它任选被一个或多个下列取代基取代: 烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是 1 到 2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 到 2) 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2), 其中, 各 R^{14} 独立地是氢、烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 各 R^{15} 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚链烯基链; 且各 R^{16} 是烷基、链烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 且其中, 以上各取代基未被取代。

" C_1-C_{12} 杂芳基"指的是含 1 到 12 个碳原子的如上定义的杂芳基基团。 C_1-C_{12} 杂芳基可像以上对杂芳基定义的那样被任选取代。

" C_5-C_{12} 杂芳基"指的是含 5 到 12 个碳原子的如上定义的杂芳基基团。 C_5-C_{12} 杂芳基可像以上对杂芳基定义的那样被任选取代。

"杂芳基烷基"指的是式 $-R_aR_f$ 的基团, 其中, R_a 是如上定义的烷基基团, 且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可像以上对杂芳基定义的那样被任选取代。杂芳基烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" C_3-C_{12} 杂芳基烷基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的杂芳基烷基基团。 C_3-C_{12} 杂芳基烷基可像以上对杂芳基烷基定义的那样

被任选取代。

"杂芳基环烷基"指的是式- R_dR_f 的基团。其中， R_d 是如上定义的环境烷基基团，且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基环烷基基团的环境烷基部分可像以上对环境烷基定义的那样被任选取代。杂芳基环烷基基团的杂芳基部分可像以上对杂芳基定义的那样被任选取代。

"杂芳基链烯基"指的是式- R_bR_f 的基团，其中， R_b 是如上定义的链烯基基团，且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基链烯基基团的杂芳基部分可像以上对杂芳基定义的那样被任选取代。杂芳基链烯基基团的链烯基部分可像以上对链烯基定义的那样被任选取代。

"羟基烷基"指的是式- R_a-OH 的基团，其中， R_a 是如上定义的烷基基团。羟基可通过烷基基团内的任意碳与烷基基团相连。羟基烷基的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" C_2-C_{12} 羟基烷基"指的是含 2 到 12 个碳原子的如上定义的羟基烷基基团。 C_2-C_{12} 羟基烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" C_3-C_{12} 羟基烷基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的羟基烷基基团。 C_3-C_{12} 羟基烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" C_7-C_{12} 羟基烷基"指的是含 7 到 12 个碳原子的如上定义的羟基烷基基团。 C_7-C_{12} 羟基烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

"羟基链烯基"指的是式- R_c-OH 的基团，其中， R_c 是如上定义的链烯基基团。羟基可通过链烯基基团内的任意碳与链烯基基团相连。羟基链烯基的链烯基部分可像以上对链烯基定义的那样被任选取代。

" C_2-C_{12} 羟基链烯基"指的是含 2 到 12 个碳原子的如上定义的羟基链烯基基团。 C_2-C_{12} 羟基链烯基基团的链烯基部分可像以上对链烯基定义的那样被任选取代。

" C_3-C_{12} 羟基链烯基"指的是含 3 到 12 个碳原子的如上定义的羟基链烯基基团。 C_3-C_{12} 羟基链烯基基团的链烯基部分可像以上对链烯基

基定义的那样被任选取代。

"羟基- C_1-C_6 -烷基"指的是式- R_h-OH 的基团，其中， R_h 是含1到6个碳原子的无支链的烷基基团，羟基基团与末端碳相连。

"三卤代烷基"指的是被三个如上定义的卤素基团取代的如上定义的烷基基团，例如三氟甲基。三卤代烷基基团的烷基部分可像以上对烷基定义的那样被任选取代。

" C_1-C_6 三卤代烷基"指的是含1到6个碳原子的如上定义的三卤代烷基基团。 C_1-C_6 三卤代烷基可像以上对三卤代烷基定义的那样被任选取代。

"三卤代烷氧基"指的是式- OR_g 的基团，其中， R_g 是如上定义了三卤代烷基。三卤代烷氧基的三卤代烷基部分可像以上对三卤代烷基定义的那样被任选取代。

" C_1-C_6 三卤代烷氧基"指的是含1到6个碳原子的如上定义了三卤代烷氧基基团。 C_1-C_6 三卤代烷氧基可像以上对三卤代烷氧基定义的那样被任选取代。

"多环结构"指的是含2到4个环的多环系，其中，环独立地选自如上定义的环境基、芳基、杂环基或杂芳基。各环境基可像以上对环境基定义的那样被任选取代。各芳基可像以上对芳基定义的那样被任选取代。各杂环基可像以上对杂环基定义的那样被任选取代。各杂芳基可像以上对杂芳基定义的那样被任选取代。环可通过直接键与其它的相连，或所述环的一些或全部可相互稠合。例子包括但并不限于被芳基取代的环境基基团；被芳基取代的环境基，其依次被另一个芳基取代；等等。

"前药"意味着表示可在生理条件下或通过溶剂分解作用转成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语"前药"指的是本发明化合物的代谢前体，它是药学上可接受的。当对有治疗需求的受试者施用前药时，前药可以是无活性的，但它在体内转成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化生成本发明的母体化合物，例如通过血液中的水解作用。前药化合物经常提供哺乳动物有机体内的溶解度、

组织相容性或缓释方面的优点(参见 Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)).

有关前药的讨论提供在 Higuchi, T., 等人, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中, 它们二者都被全文引入作为本文的参考。

术语"前药"也意味着包括任意共价键合的载体, 当该前药对哺乳动物受试者给药时, 它在体内释放本发明的活性化合物。可通过修饰本发明化合物中存在的官能团来制备本发明化合物的前药, 按照这样的方式, 即变体以常规操作裂解或在体内裂解成本发明的母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与任意基团相键合的本发明的化合物, 当本发明化合物的前药对哺乳动物受试者进行给药时, 分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的例子包括但并不限于本发明化合物中的醇或胺官能团的乙酸酯(盐)、甲酸酯(盐)和苯甲酸酯(盐)衍生物, 等等。

"稳定化合物"和"稳定结构"意味着表示一个化合物从反应混合物中分离时能足够稳定的存在, 达到有用的纯度, 配制成有效的治疗剂。

"哺乳动物"包括人和家畜, 例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马和兔等。

"任选的"或"任选地"意味着随后描述的情况事件可以或者可以不发生, 并且描述包括了所述事件或情况发生的例子以及不发生的例子。例如, "任选取代的芳基"意味着芳基基团可以或者可以不被取代, 描述包括了取代的芳基基团以及没有取代的芳基基团的情况。

"药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂"包括但并不限于已经被美国食品和药品监督管理局批准为可用于人或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂

或乳化剂。

"药学上可接受的盐"包括酸加成盐和碱加成盐。

"药学上可接受的酸加成盐"指的是保持游离碱的生物有效性和性质的那些盐，它不是生物学上或者其它方面不受欢迎的，它与以下酸一起形成：无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等，以及有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧-戊二酸、甘油磷酸、羟基乙酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸和十一碳烯酸等。

"药学上可接受的碱加成盐"指的是保持游离酸的生物有效性和性质的那些盐，它不是生物学上或者其它方面不受欢迎的。这些盐是从无机碱或有机碱与游离酸的加成制备的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐等。优选的无机酸盐是铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯、仲和叔胺，取代胺包括天然存在的取代胺、环胺，以及阳离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、N,N'-二苄基乙二胺、亚乙基二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、缓血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和聚胺树脂等的盐。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

通常结晶法产生本发明化合物的溶剂化物。当用于本文中时，术语“溶剂化物”指的是聚集体，它包含一个或多个本发明化合物的分子和一个或多个溶剂分子。溶剂可以是水，在这种情况下，溶剂化物可以是水合物。可替代地，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可作为水合物存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物和四水合物等，以及相应的溶剂化物形式。本发明化合物可以是真正的溶剂化物，而在其它情况下，本发明化合物可只保留外带的水或者是水加一些外带的溶剂的混合物。

“药物组合物”指的是本发明化合物和本领域通常可接受用于传递生物活性化合物给哺乳动物例如人类的介质组成的制剂。该类介质包括所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“治疗有效量”指的是当对哺乳动物优选人类给药时，足以有效治疗如下定义的哺乳动物优选人类中 SCD-介导的疾病或病况的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量，将根据化合物、病况及其严重程度、待治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可以由本领域的普通技术人员根据他自己的知识和本说明书公开的内容进行常规地确定。

本文所用的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”覆盖了治疗患有目的疾病或障碍的哺乳动物优选人类中的目的疾病或病况，包括：

- (i) 预防哺乳动物中疾病或病况的发生，尤其是，当该哺乳动物倾向于该病况，但还未被诊断成患有该病况时；
- (ii) 抑制疾病或病况，也就是，阻止它的发展；或
- (iii) 缓解疾病或病况，也就是，使疾病或病况消退。

当用于本文中时，术语“疾病”和“病况”可交换使用，或者区别在于特定的疾病或病况可能还没有已知的成因因素(以至于病因学还没有被弄清楚)，因此，它仍然没有被看作是疾病，而只被看作是不良的病况或综合征，其中，或多或少的一组特定症状已经被临床医生鉴定出来了。

本发明化合物或其药学上可接受的盐可包含一个或多个不对称

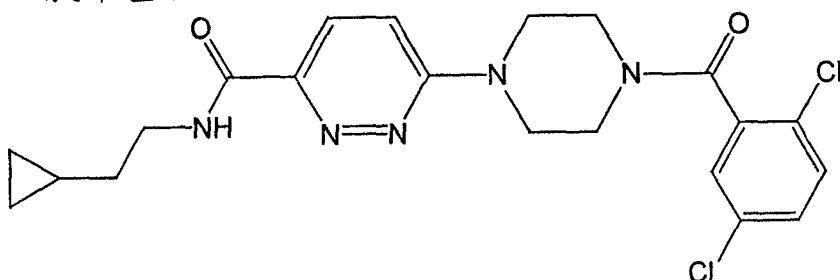
中心, 因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式, 它们以绝对立体化学的方式可被定义为(*R*)-或(*S*)-, 或者对于氨基酸为(*D*)-或(*L*)-。本发明意味着包括所有这些可能的异构体, 以及它们的外消旋形式和光学纯形式。用手性合成子或手性试剂可制备光学活性的(+)和(-)、(*R*)-和(*S*)-或(*D*)-和(*L*)-异构体, 或者用常规技术例如使用手性柱的 HPLC 拆分。当本文描述的化合物包含烯属双键或其它几何不对称中心时, 或者除非特别说明, 它指的是化合物包括 E 和 Z 几何异构体。同样, 所有的互变异构形式也包括在内。

“立体异构体”指的是由相同的键键合但具有不同的三维结构的相同原子构成的化合物, 它们是不可互换的。本发明关注各种立体异构体及其混合物, 包括“对映异构体”, 它指的是两个立体异构体, 它们的分子是另一个的不可叠加的镜像。

“互变异构体”指的是质子从分子的一个原子移动到同一个分子的另一个原子。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

本文所用的化学命名方案和结构图采用和依据的是 Chemdraw version 7.0.1 (购自 Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA) 所利用的化学命名特征。对于本文采用的复合化学名来说, 取代基在它连接的基团之前命名。例如, 环丙基乙基包括乙基主链和环丙基取代基。在化学结构图中, 所有的键都要确定, 除非假定与足够的氢原子键合以使价完整的某些碳原子。

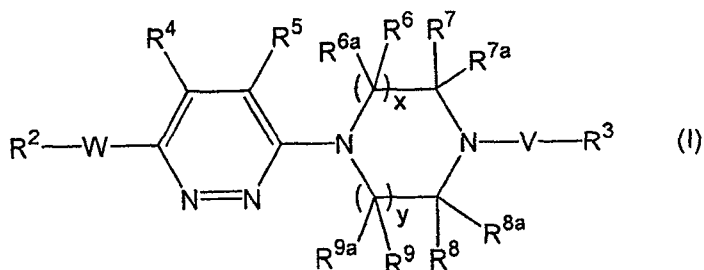
例如, 式(III)化合物, 如以上发明概述中所述的, 其中, x 和 y 都是 1; A 是氧; W 是 -N(R¹)C(O)-; R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸、R^{8a}、R⁹ 和 R^{9a} 各是氢; R² 是 2-环丙基乙基, 且 R³ 是 2,5-二氯苯基, 也就是下式化合物:



本文命名为 6-[4-(2,5-二氯苯甲酰基)哌啶-1-基]吡啶-3-羧酸(2-环丙基

乙基)酰胺。

本发明化合物的某些基团在本文中被描写成本发明化合物的两部分之间的键。例如在下式(I)中:



W 例如被描述成是 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ；且 V 被描述成 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(R^{10})-$ 。该描述意味着描述了如下与 R^2 基团相连的 W 基团： $R^2-N(R^1)C(O)-$ 、 $R^2-C(O)N(R^1)-$ 或 $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ；且意味着描述了如下与 R^3 基团相连的 V 基团： $-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^{10})-R^3$ 或 $-C(S)-R^3$ 。换句话说，从以上描述的式(I)看来，W 和 V 键基团的描述意味着要从左读到右。

发明的具体方案

如上面的发明概述部分所列，在本发明的一个实施方案中，一类式(II)化合物涉及如下化合物，其中，x 和 y 各是 1；W 选自 $-C(O)N(R^1)-$ 和 $-N(R^1)C(O)-$ ；各 R^1 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基； R^2 选自 C_7-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_7-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 羟基链烯基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；各 R^2 任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基； R^3 选自 C_3-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 羟基烷基、 C_3-C_{12} 羟基链烯基、 C_3-C_{12} 烷氧基、 C_3-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_5-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；各 R^3 任选被一个或多个选自下列的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、卤素、氰基、硝基、羟

基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳基环烷基； R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基；且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基或芳烷基；且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

在这一类式(II)化合物中，化合物的一个亚类涉及如下化合物，其中，W是 $-N(R^1)C(O)-$ ； R^1 是氢； R^2 是 C_4 - C_{12} 环烷基烷基； R^3 是 C_3 - C_{12} 烷基或 C_3 - C_{12} 链烯基，各任选被一个或多个卤素基团取代； R^4 和 R^5 各自是氢；且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

这一类式(II)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中，W是 $-N(R^1)C(O)-$ ； R^1 是氢； R^2 是 C_4 - C_{12} 环烷基烷基； R^3 是任选被一个或多个选自羟基、 C_1 - C_6 三卤代烷基或 C_1 - C_6 烷基的取代基取代的 C_3 - C_{12} 环烷基； R^4 和 R^5 各自是氢；且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

这一类式(II)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中，W是 $-N(R^1)C(O)-$ ； R^2 是 C_4 - C_{12} 环烷基烷基，和 R^3 是任选被一个或多个卤素基团取代的 C_3 - C_{12} 羟基烷基； R^4 和 R^5 各自是氢；且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

这一类式(II)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中，W是 $-N(R^1)C(O)-$ ； R^1 是氢； R^2 是 C_4 - C_{12} 环烷基烷基； R^3 是 C_3 - C_{12} 烷氧基； R^4 和 R^5 各自是氢；且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

这一类式(II)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中，W是 $-N(R^1)C(O)-$ ； R^1 是氢； R^2 是 C_4 - C_{12} 环烷基烷基； R^3 是任选被一个或多个独立地选自卤素或 C_1 - C_6 三卤代烷基的取代基取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基； R^4 和 R^5 各自是氢；和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

这一类式(II)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中，W是 $-N(R^1)C(O)-$ ； R^1 是氢； R^2 是 C_4 - C_{12} 环烷基烷基； R^3 是 C_3 - C_{12} 杂环

基或 C_5-C_{12} 杂芳基, 各自任选被一个或多个独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基或芳烷基的取代基取代; R^4 和 R^5 各自是氢; 和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的另一个实施方案中, 一类式(III)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧或硫; W 选自 $-C(O)N(R^1)-$ 和 $-N(R^1)C(O)-$; 各 R^1 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基; R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基; 各 R^2 任选被一个或多个选自下列的基团取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基; R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、环烷基、杂环基和杂芳基环烷基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^9 和 R^{9a} 一起是氧代基, 而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基; 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在这一类式(III)化合物中, 化合物的一个亚类涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧或硫; W 是 $-N(R^1)C(O)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基。

在这一亚类式(III)化合物中, 一组化合物涉及如下化合物, 其中, R^2 是任选被一个或多个选自下列基团的取代基取代的 C_4-C_{12} 环烷基烷基: $-OR^{11}$ 、 C_1-C_3 烷基或芳基; R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基; 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A 是氧; R^2 是 C_1-C_{12} 烷基或 C_2-C_{12} 链烯基, 各自任选被一个或多个选自下列的基团的取代基取代: 卤素、芳氧基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 或 $-C(O)OR^{11}$; R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A 是氧; R^2 是 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基链烯基, 各自任选被一个或多个卤素基团取代; R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A 是氧; R^2 是 C_7-C_{12} 芳烷基, 其中, C_7-C_{12} 芳烷基的芳基部分任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基和芳基, C_7-C_{12} 芳烷基的烷基部分任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:

羟基、卤素、 $-OR^{11}$ 和 $-OC(O)R^{11}$; R^3 是选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A是氧; R^2 是 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_{12} 烷氧基烷基, 各自被一个或多个独立地选自卤素或 C_3-C_6 环烷基的取代基取代; R^3 是选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代的苯基: 卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A是氧; R^2 是选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代的芳基: 卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基; R^3 是任选被 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A是氧; R^2 是选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代的 C_1-C_{12} 杂芳基: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 和 C_1-C_6 三卤代烷基; R^3 是任选被 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在这一组式(III)化合物中, 一个亚组化合物涉及如下化合物, 其中, C_1-C_{12} 杂芳基选自吡啶基、嘌呤基、吡嗪基、喹啉基、喹唑基、苯并咪唑基、咪唑基、四唑基、三唑基、异噁唑基、吡唑基、嘧啶基、噻二唑基、噻唑基和哒嗪基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, A 是氧; R^2 是 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基或 C_3-C_{12} 杂芳基烷基, 各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 和 C_1-C_6 三卤代烷基; R^3 是任选被卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基; 各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳烷基或芳基 (任选被一个或多个卤素基团取代); 且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在如上所列的这一类式(III)化合物中, 又一亚类式(III)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-C(O)N(R^1)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基。

在这一亚类化合物中, 一组式(III)化合物涉及如下化合物, 其中, R^2 是 C_3-C_{12} 环烷基或 C_4-C_{12} 环烷基烷基, 各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: $-OR^{11}$ 、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基或芳基; R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基和 C_1-C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 且各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物, 其中, R^2 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_{12} 烷氧基烷基, 它们各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基和芳基; R^3 是任选被卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基或 C_1-C_6 三卤代烷氧基取代的苯基; 各 R^{11} 独立

地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代);且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

这一亚类式(III)化合物的又一组涉及如下化合物,其中, R^2 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基:卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 三卤代烷基、环烷基和芳基; R^3 是任选被卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基或 C_1 - C_6 三卤代烷氧基取代的苯基;各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳烷基或芳基(任选被一个或多个卤素基团取代);且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

如上面的发明概述部分所列,在本发明的又一个实施方案中,又一类式(III)化合物涉及如下化合物,其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-N(R^1)C(O)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是环丙基乙基或环丙基甲基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自是氢;和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列,在本发明的又一个实施方案中,又一类式(III)化合物涉及如下化合物,其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-N(R^1)C(O)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是任选被 $-C(O)OR^{11}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自是氢; R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢;和 R^{11} 是氢、甲基、乙基或 1,1-二甲基乙基。

如上面的发明概述部分所列,在本发明的又一个实施方案中,又一类式(III)化合物涉及如下化合物,其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-N(R^1)C(O)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是 2-苯乙基或 3-苯基丙基,其中,苯基任选被一个或多个选自氟、氯或 $-OR^{11}$ 的取代基取代; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自是氢; R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢;和 R^{11} 是氢、甲基、乙基或 1,1-二甲基乙基。

如上面的发明概述部分所列,在本发明的又一个实施方案中,又

一类式(III)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-C(O)N(R^1)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是环丙基乙基、环丙基甲基或环戊基乙基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 且 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的又一个实施方案中, 又一类式(III)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-C(O)N(R^1)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是 C_1-C_6 烷基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的又一个实施方案中, 又一类式(III)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; A 是氧; W 是 $-C(O)N(R^1)-$; R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是 3-苯基丙基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的又一个实施方案中, 一类式(IV)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; 各 R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基; R^2 选自 C_3-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 羟基烷基、 C_3-C_{12} 羟基链烯基、 C_3-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基; 各 R^2 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氧代、硫代、 C_1-C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 C_1-C_6 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基; R^3 选自 C_3-C_{12} 烷基、 C_3-C_{12} 链烯基、 C_3-C_{12} 羟基烷基、 C_3-C_{12} 羟基链烯基、 C_3-C_{12} 烷氧基、 C_3-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基; 其中, 以上各 R^3 基团任选被一个

或多个选自下列的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷基、 C_1 - C_6 三卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤素、氰基、硝基、羟基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基； R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基； R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基； R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；或 R^6 和 R^{6a} 一起、或 R^7 和 R^{7a} 一起是氧代基，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；或 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 和 R^{7a} 之一与 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 之一一起形成亚烷基桥，而剩余的 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烷基、芳基或芳烷基；和各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

在这一类式(IV)化合物中，一亚类化合物涉及如下化合物，其中， R^2 是 C_3 - C_{12} 环烷基或 C_4 - C_{12} 环烷基烷基，各自任选被一个或多个选自 $-OR^{11}$ 、 C_1 - C_3 烷基或芳基的取代基取代； R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基和 C_1 - C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基；和各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

这一类式(IV)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中， R^2 是任选被一个或多个选自卤素、 $-OR^{11}$ 或 C_1 - C_3 烷基的取代基取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基； R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基和 C_1 - C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基；且各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

这一类式(IV)化合物的又一个亚类涉及如下化合物，其中， R^2 是任选被一个或多个选自卤素、 $-OR^{11}$ 或 C_1 - C_3 烷基的取代基取代的芳基； R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基和 C_1 - C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基；且各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

这一类式(IV)化合物的又一个亚类涉及如下化合物, 其中, R^2 是 C_3 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 羟基烷基或 C_3 - C_{12} 烷氧基烷基, 各自任选被一个或多个选自卤素、 $-OR^{11}$ 或 $-C(O)OR^{11}$ 的取代基取代; R^3 是任选被一个或多个选自卤素、 C_1 - C_6 三卤代烷基和 C_1 - C_6 三卤代烷氧基的取代基取代的苯基; 且各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、芳基或芳烷基。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的又一个实施方案中, 又一类式(IV)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; 各 R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是苯甲基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的又一个实施方案中, 又一类式(IV)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自是 1; 各 R^1 是氢、甲基或乙基; R^2 是戊基; R^3 是任选被一个或多个选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基; R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基; 和 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自是氢。

如上面的发明概述部分所列, 在本发明的又一个实施方案中, 一类式(Va)化合物涉及如下化合物, 其中, x 和 y 各自独立地是 1; W 是 $-N(R^1)C(O)-$; 各 R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基; R^2 选自 C_7 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_7 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、 C_{13} - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基; 各 R^2 任选被一个或多个选自下列的取代基取代: 卤素、氰基、氧代、硫代、 C_1 - C_3 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 三卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和杂芳基环烷基; R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基链烯基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12}

环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；各 R^3 任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 、环烷基、杂环基和杂芳基环烷基； R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基、硝基或 $-N(R^{12})_2$ ； R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 和 R^{9a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基； R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基；各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基；且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在这一类式(Va)化合物中，一亚类化合物涉及如下化合物，其中， R^2 是 C_3-C_{12} 环烷基或 C_4-C_{12} 环烷基烷基，各自任选被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、 C_1-C_6 三卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、 C_1-C_3 烷基或芳基； R^3 是任选被一个或多个选自下列的取代基取代的苯基：卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 三卤代烷基、 C_1-C_6 三卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{12})_2$ 和环烷基；各 R^{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基或芳烷基；且各 R^{12} 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

上述各类、各亚类和各组的式(II)、(III)、(IV)和(Va)化合物的具体实施方案本文公开在下列实施例中。

在一个实施方案中，本发明的方法涉及通过施用有效量的本发明化合物，治疗和/或预防由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶 (SCD)、尤其是人 SCD (hSCD) 介导的疾病，优选与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍，尤其是与提高的血浆脂质水平有关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症和代谢综合征等。

本发明还涉及含本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中，本发明涉及包含药学上可接受的载体中的本发明化合物的组合物，该化合物的量为当给动物、优选哺乳动物、最优选人类患者施用，有效调节甘油三酯水平或有效治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢

障碍的量。在该组合物的一个实施方案中，在施用所述本发明化合物之前，患者具有提高的脂质水平，例如提高的甘油三酯或胆固醇水平，并且本发明化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

本发明化合物的实用性和测试

本发明涉及化合物、药物组合物以及使用该化合物和药物组合物治疗和/或预防由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶 (SCD)、优选人 SCD (hSCD) 介导的疾病，优选与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍，尤其是与提高的血浆脂质水平有关的疾病，特别是心血管疾病、糖尿病、肥胖症和代谢综合征等的方法，通过给有该治疗需求的患者施用有效量的 SCD-调节剂、优选抑制剂。

一般而言，本发明提供了治疗发生与血脂异常有关的疾病和/或脂质代谢障碍的患者或者保护患者避免发生与血脂异常有关的疾病和/或脂质代谢障碍的方法，其中，动物尤其是人类的脂质水平超出了正常范围(也就是异常的脂质水平，例如提高的血浆脂质水平)，特别是水平高于正常水平，优选其中所述脂质是脂肪酸，例如游离或复合脂肪酸、甘油三酯、磷脂或胆固醇，例如其中 LDL-胆固醇水平是提高的，或者 HDL-胆固醇水平是降低的，或这些情况的任意组合，其中，所述与脂质有关的病况或疾病是由 SCD-介导的疾病或病况，该方法包括给动物、例如哺乳动物、优选人类患者施用治疗有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物，其中，化合物调节 SCD、优选人 SCD1 的活性。

本发明化合物调节、优选抑制人 SCD 酶、尤其是人 SCD1 酶的活性。

本发明化合物调节、尤其是抑制 SCD 的活性的常规值可以用下列实施例 33 中描述的测定法来测定。可替代地，化合物治疗障碍和疾病的常规值可在证实化合物在治疗肥胖症、糖尿病或提高的甘油三酯或胆固醇水平或改善葡萄糖耐量中的功效的行业标准动物模型中确立。这样的模型包括 Zucker 肥胖 *fa/fa* 大鼠(购自 Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana))，或者 Zucker 糖尿病脂肪大鼠

(ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (购自 Charles River 实验室 (Montréal, Quebec))。

本发明化合物是 δ -9 去饱和酶抑制剂, 并适用于治疗人类和其它生物的疾病和障碍, 包括 δ -9 去饱和酶生物活性异常所导致的、或可通过调节 δ -9 去饱和酶生物活性而得到改善的那些所有人类疾病和障碍。

当在本文中进行定义时, 由 SCD-介导的疾病或病况包括但不限于以下疾病或病况或与它们有关的疾病或病况: 心血管疾病、血脂异常(包括但不限于甘油三酯、高甘油三酯血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸去饱和指数(例如本文中别处所定义的 18:1/18:0 比例的脂肪酸, 或其它脂肪酸)、胆固醇和总胆固醇的血清水平障碍、高胆固醇血症、以及胆固醇紊乱(包括以有缺陷的逆胆固醇转运为特征的障碍)、家族性复合高脂血症、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心脏病、脑血管病(包括但不限于中风、缺血性发作和短暂性缺血发作(TIA))、外周血管病和局部缺血性视网膜病变。在优选的实例中, 本发明化合物会提高患者的 HDL 水平和/或降低甘油三酯水平和/或降低 LDL 或非-HDL-胆固醇水平。

SCD-介导的疾病或病况还包括代谢综合征 (包括但不限于血脂异常、肥胖症和胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症和血凝过快)、X 综合征、糖尿病、抗胰岛素性、葡萄糖耐量异常、非胰岛素依赖性糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、糖尿病并发症、体重障碍(包括但不限于肥胖症、超重、恶病质和食欲缺乏)、体重减轻、体重指数以及与瘦素相关的疾病。在优选的实施方案中, 本发明化合物还用于治疗糖尿病和肥胖症。

当用于本文中时, 术语"代谢综合征"是公知的临床术语, 用于描述一种病况, 该病况包括 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抵抗、高血压、肥胖症、增大的腹围、高甘油三酯血症、低 HDL、高尿酸血症、血凝过快和/或微白蛋白血症的组合。

SCD-介导的疾病或病况还包括脂肪肝、肝脂肪变性、肝炎、非

酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱导的肝炎、红细胞肝性原卟啉症、铁超负荷病、遗传性血色素病、肝纤维化、肝硬化、肝肿瘤及与它们相关的病况。

SCD-介导的疾病或病况还包括但并不限于以下疾病或病况或与它们有关的疾病或病况，原发性高甘油三酯血症，或继发于其它障碍或疾病的高甘油三酯血症，例如高脂蛋白血症，家族性组织细胞性网状细胞增多症，脂蛋白脂酶缺乏和载脂蛋白缺乏(例如 ApoCII 缺乏或 ApoE 缺乏)等，或未知或未明确病因学的高甘油三酯血症。

SCD-介导的疾病或病况还包括多不饱和脂肪酸 (PUFA)障碍，或皮肤障碍，包括但并不限于湿疹、痤疮、银屑病、瘢痕疙瘩形成或者预防，与粘膜产物或分泌物，例如单不饱和脂肪酸和蜡酯等有关的疾病。

SCD-介导的疾病或病况还包括炎症、窦炎、哮喘、胰腺炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化和月经前期综合征。

SCD-介导的疾病或病况还包括但并不限于以下疾病或病况或与它们有关的疾病或状况，癌症、瘤形成、恶性肿瘤、转移瘤、肿瘤(良性或恶性)、致癌作用和肝癌等。

SCD-介导的疾病或病况还包括这样的病况，它希望增加瘦的身体物质或瘦肌肉量，例如希望通过肌肉构建增强性能。肌病和脂质肌病例如肉碱棕榈酰转移酶缺乏(CPT I 或 CPT II)也包括在本文中。这种治疗适用于人类和畜牧业中，包括对牛、猪或鸟类家畜或任何其它动物给药以降低甘油三酯的产生和/或提供更瘦的肉产品和/或提供更健康的动物。

SCD-介导的疾病或病况还包括以下疾病或病况或与它们有关的疾病或状况，神经学疾病、精神障碍、多发性硬化症、眼病和免疫障碍。

SCD-介导的疾病或病况还包括以下疾病或病况或与它们有关的疾病或状况，病毒性疾病或感染，包括但并不限于所有的正链 RNA 病毒、冠状病毒、SARS 病毒、SARS-相关的冠状病毒、披膜病毒类、

细小核糖核酸病毒、柯萨奇病毒、黄热病病毒、黄病毒科、 α 病毒(披膜病毒科)，包括风疹病毒、东部马脑炎病毒、西部马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、辛德比斯病毒、塞姆利基森林病毒、基孔肯雅病毒、奥尼翁-尼翁病毒、罗斯河病毒、马亚罗病毒、 α 病毒；星状病毒科，包括星状病毒、人星状病毒；杯状病毒科，包括猪小疱疹病毒、诺瓦克病毒、杯状病毒、牛杯状病毒、猪杯状病毒、戊型肝炎；冠状病毒科，包括冠状病毒、SARS 病毒、鸟传染性支气管炎病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、人冠状病毒 229E、人冠状病毒 OC43、鼠肝炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、猪传染性胃肠炎病毒、大鼠冠状病毒、火鸡冠状病毒、兔冠状病毒、皮蝇病毒、布雷达病毒；黄病毒科，包括丙型肝炎病毒、西尼罗病毒、黄热病病毒、圣路易斯脑炎病毒、登革热组、庚型肝炎病毒、日本乙型肝炎病毒、墨莱溪谷脑炎病毒、中欧蜱传脑炎病毒、远东蜱传脑炎病毒、科萨努尔森林病毒、羊跳跃病病毒、波瓦桑病毒、鄂木斯克出血热病毒、Kumlinge 病毒、Absetarov anzalova hypr 病毒、巴西脑炎病毒、罗氏脑炎病毒、兰加特病毒、鼠疫病毒、牛病毒性腹泻、猪瘟病毒、Rio Bravo 组、Tyuleniy 组、Ntaya 组、马科恩德病毒组、摩多克组；小核糖核酸病毒科，包括 A 型柯萨奇病毒、鼻病毒、甲型肝炎病毒、脑炎心肌炎病毒、门戈病毒、脑心肌炎病毒、1 型人脊髓灰质炎病毒、B 型柯萨奇病毒；马铃薯 Y 病毒科，包括马铃薯 Y 病毒、黑麦草花叶病毒(Rymovirus)、大麦黄化花叶病毒(Bymovirus)。因此，它可以是由肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和人免疫缺陷症病毒(HIV)等引起的或与之相关的疾病或感染。可治疗的病毒感染包括其中病毒采用 RNA 中间物作为复制周期的一部分的那些病毒感染(肝炎或 HIV)；因此，它可以是由 RNA 负链病毒例如流感病毒和副流感病毒引起或与之相关的疾病或感染。

在本说明书中经鉴定的化合物抑制各种脂肪酸的去饱和(例如硬脂酰-辅酶 A 的 C9-C10 去饱和)，这是由 δ -9 去饱和酶、例如硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1)完成的。像这样这些化合物抑制各种脂肪

酸及其下游代谢产物的形成。这可导致硬脂酰-辅酶 A 或棕榈酰-辅酶 A 和各种脂肪酸的其它上游前体的累积；这可能导致引起脂肪酸代谢的全面改变的负反馈环。任何这些后果可最终产生由这些化合物提供的全部治疗益处。

典型地，成功的 SCD 抑制治疗剂将满足下列标准的某些或全部。口服利用度应为或大于 20%。动物模型功效小于大约 2 mg/Kg、1 mg/Kg 或 0.5 mg/Kg，目标人类剂量是 50-250 mg/70 Kg，尽管超出该范围的剂量可能是可接受的。“mg/Kg”的意思是毫克化合物每千克被给药的患者体重。治疗指数(或中毒剂量对治疗剂量的比)应大于 100。效能(用 IC_{50} 值表示)应小于 10 μ M，优选小于 1 μ M，最优选低于 50 nM。 IC_{50} (“50%抑制浓度”)是在 SCD 生物活性测定中，经过特定的时间期限，需要达到 SCD 活性的 50%抑制的化合物的量的量度。任何测定 SCD 酶、优选小鼠或人 SCD 酶活性的方法可用于测定适用于本发明抑制所述 SCD 活性的方法的化合物的活性。本发明化合物在 15 分钟微粒体测定中显示 IC_{50} 优选小于 10 μ M、小于 5 μ M、小于 2.5 μ M、小于 1 μ M、小于 750 nM、小于 500 nM、小于 250 nM、小于 100 nM、小于 50 nM，最优选小于 20 nM。本发明化合物可表现出可逆的抑制作用(也就是竞争性抑制)，优选不抑制其它铁结合蛋白。需要的剂量应优选不多于一天大约一次或两次或在进餐时间。

使用 Brownlie 等人，上文中描述的 SCD 酶和微粒体试验方法，容易完成了作为 SCD 抑制剂的本发明化合物的鉴定。当在该试验中进行测定时，本发明化合物在测试化合物的 10 μ M 浓度下具有小于 50% 的剩余 SCD 活性，优选在测试化合物的 10 μ M 浓度下具有小于 40% 的剩余 SCD 活性，更优选在测试化合物的 10 μ M 浓度下具有小于 30% 的剩余 SCD 活性，最优选在测试化合物的 10 μ M 浓度下具有小于 20% 的剩余 SCD 活性，从而证明本发明化合物是 SCD 活性的强效抑制剂。

这些结果提供了在测试化合物和 SCD 之间分析构效关系(SAR)的基础。某些 R 基团趋向于提供更强效的抑制化合物。SAR 分析是本领域技术人员现在可用于鉴定用作治疗剂的优选的本发明化合物的实

例的工具之一。

本文公开的测试化合物的其它方法对本领域技术人员来说也可轻易地获得。因此，另外，所述接触可在体内完成。在这样的一个实施方案中，步骤(a)中的所述接触是通过以下程序完成的：给患有甘油三酯 (TG)-或极低密度脂蛋白(VLDL)-相关的紊乱的动物施用所述化学剂，随后检测所述动物中血浆甘油三酯水平的改变，从而鉴定适用于治疗甘油三酯 (TG)-或极低密度脂蛋白(VLDL)-相关的紊乱的治疗剂。在该实施方案中，动物可以是人，例如患有这样的障碍且需要治疗所述障碍的人类患者。

在该体内过程的特殊实例中，所述动物中 SCD1 活性的所述改变是活性降低，优选其中所述 SCD1 调节剂基本上没有抑制 δ -5 去饱和酶、 δ -6 去饱和酶或脂肪酸合成酶的生物活性。

适用于化合物的评价的模型系统可包括但并不限于使用肝微粒体，例如来自维持以高碳水化合物膳食的小鼠，或者来自人类供体，包括患有肥胖症的人。也可使用无限增殖化细胞系，例如 HepG2 (来自人肝脏)、MCF-7 (来自人乳腺癌)和 3T3-L1 (来自小鼠脂肪细胞)。原代细胞系，例如小鼠原代肝细胞，也适用于测试本发明化合物。当使用整个动物时，用作原代肝细胞源的小鼠也可使用，其中，小鼠已经维持以高碳水化合物膳食以增加微粒体内的 SCD 活性和/或提高血浆甘油三酯水平(也就是 18:1/18:0 比率)；可替代地，喂以正常膳食的小鼠或具有正常甘油三酯水平的小鼠可以使用。采用为高甘油三酯血症而设计的转基因小鼠的小鼠模型也适用，小鼠表型组数据库也一样。兔和仓鼠也适用作动物模型，尤其是表达 CETP (胆固醇脂转移蛋白)的那些。

测定本发明化合物体内功效的其它合适的方法是通过在施用化合物以后，测量受试者的去饱和指数，来间接测量它们对 SCD 酶抑制的影响。在本说明书中采用的“去饱和指数”指的是当从给定的组织样品中测量时，产物对 SCD 酶的底物的比率。使用三个不同的方程式可将它计算出来：18:1n-9/18:0 (油酸比硬脂酸)；16:1n-7/16:0 (棕榈油酸

比棕榈酸); 和/或 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (测量 16:0 去饱和作用与 16:0 底物的所有的反应产物)。去饱和指数主要在肝脏或血浆甘油三酯中测量,但也可在各种组织的其它选定的脂质部分中测量。一般来说,去饱和指数是血浆脂质概况的工具。

许多人类疾病和障碍是异常 SCD1 生物活性所导致的,可通过使用本发明治疗剂调节 SCD1 生物活性来改善。

抑制 SCD 表达也可影响膜磷脂的脂肪酸组成,以及甘油三酯和胆固醇酯的产生或水平。磷脂的脂肪酸组成最终决定了膜的流动性,而对甘油三酯和胆固醇酯组成的影响可以影响脂蛋白代谢和肥胖。

在实现本发明方法的过程中,当然可以理解的是,所指出的特定缓冲液、介质、试剂、细胞和培养条件等并不意在限制,而应当看作是包括了本领域一个普通技术人员在呈现讨论的特定上下文中将认为感兴趣的或者有价值的所有的相关材料。例如,经常有可能将一种缓冲体系或培养基换成另一种,而仍然达到类似的结果(如果不完全一致的话)。本领域技术人员对这种系统和方法论将有足够的认识,以至于不经过度的实验就能够作出这样的替换,在使用本文公开的方法和过程中将最佳地服务于他们的目的。

发明的药物组合物及给药

本发明还涉及含本文中公开的本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明涉及包含药学上可接受载体中的本发明化合物的组合物,该化合物的量为当给动物、优选哺乳动物、最优选人类患者施用时,有效调节甘油三酯水平或有效治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍的量。在该组合物的一个实施方案中,在施用所述的本发明化合物以前,患者具有提高的脂质水平,例如提高的甘油三酯或胆固醇水平,并且本发明化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

本申请中适用的药物组合物还包含药学上可接受的载体(包括任何适当的稀释剂或赋形剂),载体包括任何药用物质,该物质本身不会诱导有害于接受组合物的个体的抗体的产生,可进行给药而没有过度毒

性。药学上可接受的载体包括但并不限于液体，例如水、盐水、甘油和乙醇等。药学上可接受的载体、稀释剂和其它赋形剂的详细论述发表在 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. 当前的版本)中。

本领域技术人员知道如何确定用于治疗本文所关注的疾病和障碍的化合物的适当剂量。治疗剂量通常是通过基于从动物研究中得到的初步证据而进行的人的剂量范围研究来确定的。剂量必须足以导致需要的治疗益处，而不引起患者不希望的副作用。优选的动物剂量范围是 0.001 mg/Kg 到 10,000 mg/Kg，包括 0.5 mg/Kg、1.0 mg/Kg 和 2.0 mg/Kg，尽管超出该范围也可能是可以接受的。给药方案可以是一天一次或两次，尽管更多或更少的给药次数也可能是令人满意的。

本领域技术人员也熟悉如何确定给药方法(口服、静脉内、吸入、皮下等)、剂型、适当的药物赋形剂及其它与将化合物传递对有治疗需求的患者有关的事项。

在本发明可替代的用途中，本发明化合物可以作为示范药剂用于体外或体内的比较研究，以发现也适用于治疗本文中公开的各种疾病或保护不发生这些疾病的其它化合物。

本发明化合物的制备

可以理解的是，在下面说明书中，取代基和/或所描写的通式的变量的组合是可以允许的，只要该组合能形成稳定的化合物。

本领域技术人员也可以理解的是，在下面所述的操作过程中，中间化合物的官能团可能需要用适当的保护基进行保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的适当保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基和苄甲基等。氨基、脒基和胍基的适当保护基包括叔丁氧羰基和苄氧羰基等。巯基的适当保护基包括-C(O)-R" (其中，R"是烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄甲基和三苯甲基等。羧酸的适当保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯。

根据本领域技术人员熟知的和本文中公开的标准技术可引入或

去除保护基。

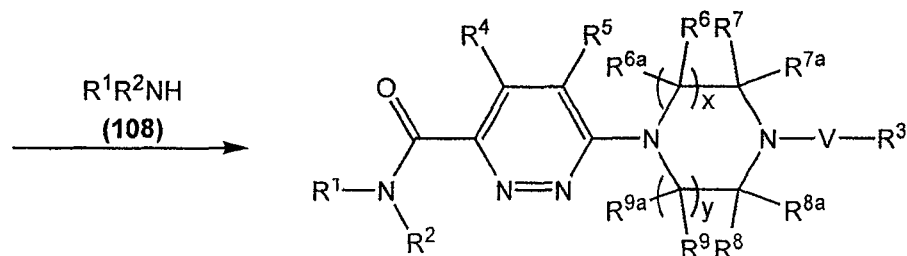
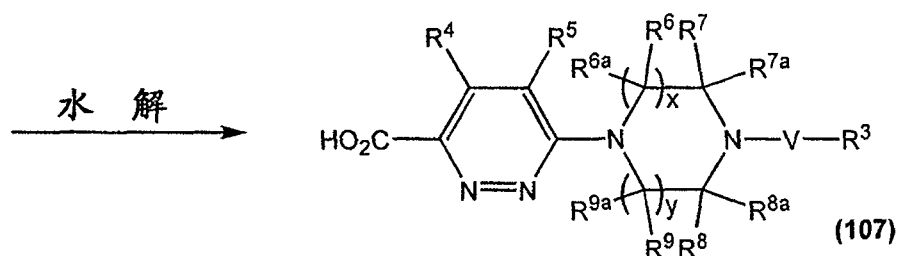
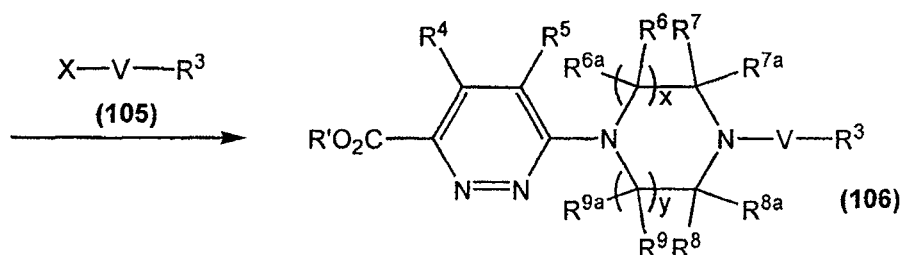
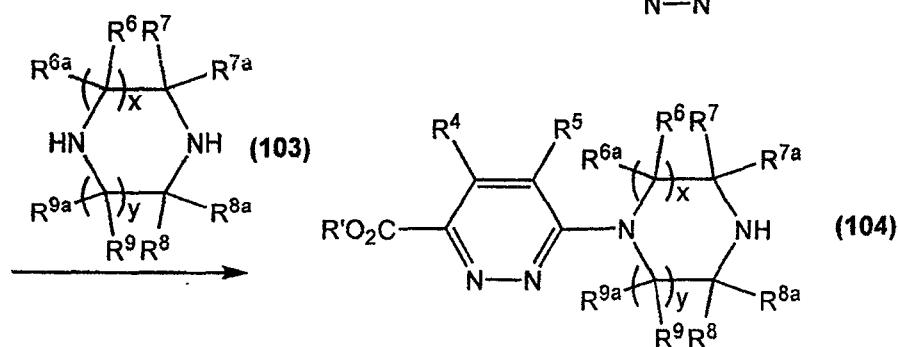
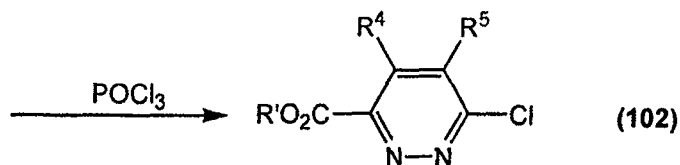
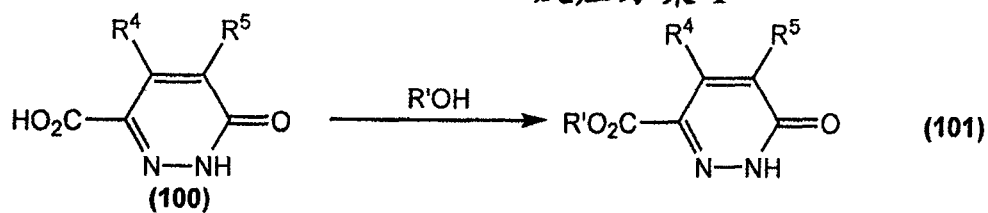
保护基的使用详细描述在 Green, T.W. 和 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley 中。保护基也可以是聚合物树脂例如 Wang 树脂或 2-氯三苯甲基-氯树脂。

本领域技术人员也可以理解的是, 尽管本发明化合物的这些经保护的衍生物本身可能不具有药理活性, 但它们可被给予哺乳动物, 随后在体内代谢成具有药理活性的本发明化合物。因此这样的衍生物可被称作"前药"。本发明化合物的所有前药都包括在本发明范围内。

下列反应方案说明了制备本发明化合物的方法。可以理解的是, 本领域技术人员用相似的方法或用本领域技术人员已知的方法是能够制备这些化合物的。一般而言, 从供应商例如 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 和 Fluorochem USA 等可获得、或根据本领域技术人员已知的出处可合成(参见例如 *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000))、或如本发明所述, 可制备起始组分。

一般而言, 本发明式(I)化合物, 其中 W 是 $-N(R^1)C(O)-$, 可以按照反应方案 1 中描述的一般方法进行合成。

反应方案 1



式 (I)

以上反应方案的原料是可商购的，或可以根据本领域技术人员已知的方法或本文中公开的方法制备。一般而言，以上反应方案中的本

发明化合物如下制备:

化合物 101 按照本领域技术人员已知的文献中的标准方法, 式(100)羧酸可以很容易转化成式(101)酯。

化合物 102 将以上获得的式(101)化合物和氯氧化磷的混合物小心加热至回流 2-8 小时。然后冷却反应混合物, 除去过量的氯氧化磷。然后将剩余物倒入冰水。过滤收集得到的沉淀物, 用饱和 NaHCO_3 和水洗涤, 然后干燥, 得到式(102)化合物。

化合物 104 在溶剂例如但不限于 *N,N*-二甲基甲酰胺或乙腈中的式(102)化合物(1 当量)和式(103)化合物(3 当量)的混合物回流 1-4 小时。然后真空除去溶剂。将剩余物溶解在溶剂例如但不限于二氯甲烷或乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤得到的溶液, 然后干燥。真空浓缩有机相, 得到式(104)化合物。

化合物 106 在 0°C 下, 在碱例如但不限于三乙胺或 Hunigs 碱的存在下, 向式(104)化合物(1 当量)在溶剂例如但不限于二氯甲烷、甲苯或 THF 中的搅拌的溶液中加入式(105)的氯化物或溴化物(1 当量)溶液。室温搅拌得到的混合物 6-18 小时, 然后用水淬灭。用水、盐水洗涤有机相, 然后真空浓缩, 得到式(106)的产物, 它进一步用色谱法或结晶法纯化。

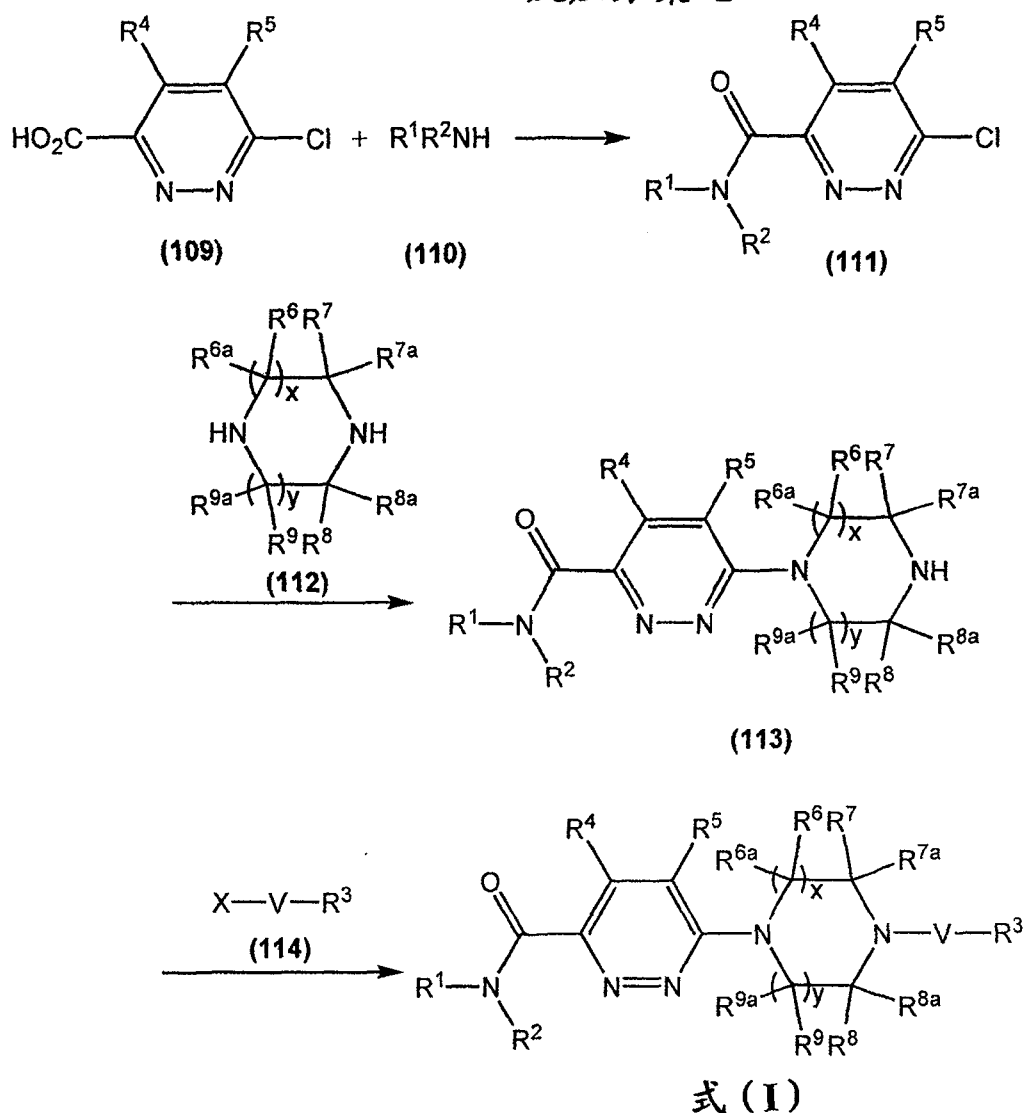
化合物 107 将以上得到的式(106)化合物溶液溶于足量溶剂中, 在本领域技术人员已知的标准条件下将酯转化成羧酸, 得到式(107)羧酸。

式(I)化合物 向式(107)化合物(1 当量)在溶剂例如但不限于二氯甲烷、甲苯或 THF 中的溶液中加入碱, 例如但不限于三乙胺或 Hunigs 碱(2.5 当量), 接着加入偶联剂例如 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺(1.1 当量)。搅拌得到的混合物 15 分钟到 1 小时, 加入式(108)胺(1.1 当量)。搅拌混合物 8-24 小时, 然后用水洗涤, 干燥, 并真空浓缩。用柱色谱法纯化或从适当的溶剂中结晶, 得到式(I)化合物。

可替代地, 本发明式(I)化合物, 其中 W 是 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})-$, 可以按

照反应方案 2 中描述的一般方法合成。

反应方案 2



式 (I)

以上反应方案的原料是可商购的,或可以根据本领域技术人员已知的方法或本文中公开的方法制备。一般而言,以上反应方案中如下制备本发明化合物:

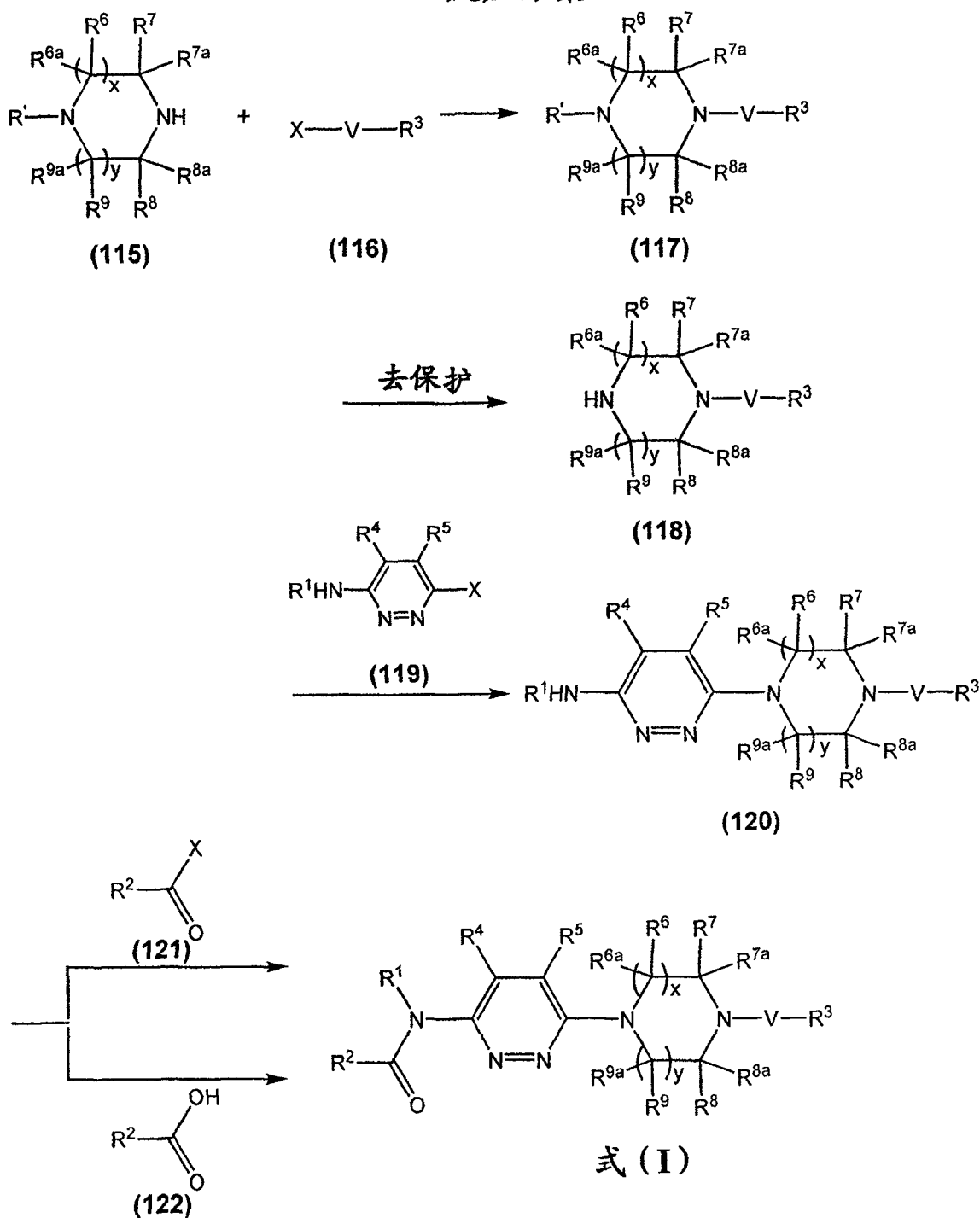
化合物 111 向式(109)取代的 6-氯吡嗪基-3-羧酸(1 当量)在溶剂例如但并不限于二氯甲烷、甲苯或 THF 中的溶液中加入碱,例如但并不限于三乙胺或 Hunigs 碱(2.5 当量),接着加入偶联剂例如 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺 (1.1 当量)。搅拌反应混合物 15 分钟到 1 小时,加入式(110)胺(1.1 当量)。搅拌混合物 8-24 小时,然后用水洗涤,干燥,并真空浓缩。用柱色谱法纯化或从适当的溶剂中结晶,得到式(111)化合物。

化合物 113 将式(111)化合物(1 当量)和式(112)化合物(3 当量)在溶剂例如但并不限于 *N,N*-二甲基甲酰胺或乙腈中的混合物回流 1-4 小时。然后真空去除溶剂。将剩余物溶解在溶剂例如但并不限于二氯甲烷或乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤得到的溶液，然后干燥。真空浓缩有机相，得到式(113)化合物。

式(I)化合物 在 0°C 下，在碱例如但并不限于三乙胺或 Hunigs 碱的存在下，向式(113)化合物(1 当量)在溶剂例如但并不限于二氯甲烷、甲苯或 THF 中的搅拌的溶液中加入式(114)的氯化物或溴化物(1 当量)溶液。室温搅拌得到的混合物 6-18 小时，然后用水淬灭。用水、盐水洗涤有机相，然后真空浓缩，得到式(I)化合物，它进一步用色谱法或结晶法纯化。

可替代地，本发明式(I)化合物，其中 W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$ ，可以按照反应方案 3 中描述的一般方法合成。

反应方案 3



以上反应方案的原料是可商购的，或可以根据本领域技术人员已知的方法或本文中公开的方法制备。一般而言，以上反应方案中如下制备本发明化合物：

化合物 117 在碱例如但不限于三乙胺或 Hunigs 碱的存在下，向式(115)胺(1 当量)在溶剂例如但不限于二氯甲烷或甲苯中

的搅拌的溶液中加入式(116)的氯化物或溴化物(1 当量)溶液。室温搅拌反应混合物足够的时间,然后用水淬灭。用水、盐水洗涤有机相,然后真空浓缩,得到式(117)产物。

化合物 118 将以上得到的式(117)化合物的溶液溶解在足够的溶剂中,在标准去保护条件例如水解或氢化作用下去除保护基R',得到式(118)胺。

化合物 120 将式(119)氯吡嗪(1 当量)和以上得到的式(118)胺(1.5 当量)在足够溶剂中的混合物回流加热 4-24 小时。向反应混合物加入碱溶液例如 NaOH 溶液。用有机溶剂例如二氯甲烷或乙酸乙酯萃取水层。干燥合并的有机层,然后蒸发至干燥。用柱色谱法或结晶法纯化粗化合物,得到式(120)化合物。

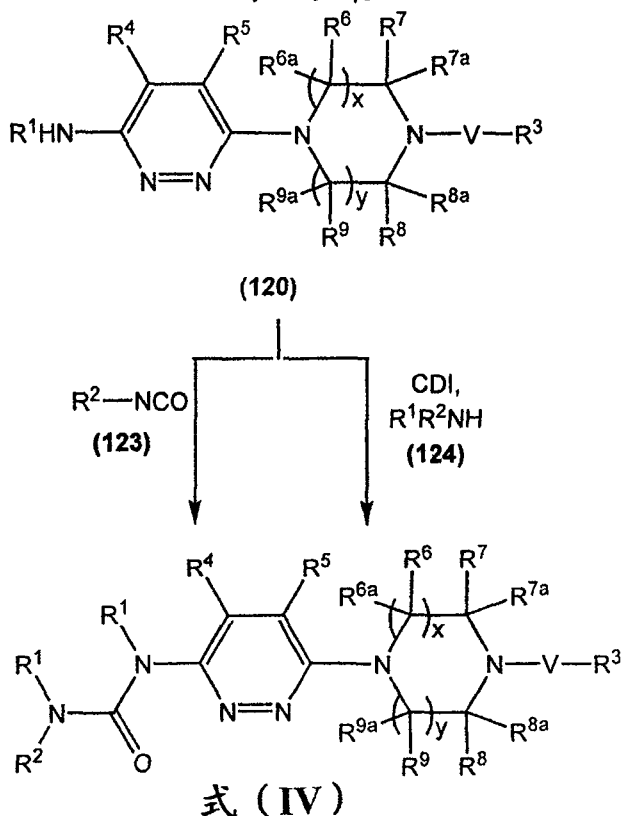
式(I)化合物

方法 A 在 0°C 下,在碱例如三乙胺或 Hunigs 碱 (1 当量)的存在下,向式(120)化合物(1 当量)在溶剂例如二氯甲烷、乙腈或甲苯中的搅拌的溶液中加入式(121)化合物(1 当量)溶液。室温搅拌反应混合物 8-24 小时,然后用水淬灭。用水、盐水洗涤有机相,然后真空浓缩。用柱色谱法进一步纯化,或从适当的溶剂中结晶,得到式(I)化合物。

方法 B 向式(122)羧酸(1 当量)在溶剂例如二氯甲烷、甲苯或 THF 中的溶液中加入碱例如三乙胺或 Hunigs 碱(2.5 当量),接着加入偶联剂例如(3-二甲氨基丙基)乙基碳二亚胺(1.1 当量)。搅拌反应混合物 15 分钟到 1 小时,加入式(120)胺(1.1 当量)。室温搅拌混合物 8-24 小时,然后用水洗涤,并真空浓缩。用柱色谱法纯化,或从适当的溶剂中结晶,得到式(I)化合物。

可替代地,本发明式(IV)化合物可以根据反应方案 4 中描述的一般方法合成。

反应方案 4



以上反应方案的原料是可商购的，或可以根据本领域技术人员已知的或本文中公开的方法制备。一般而言，以上反应方案中如下制备本发明化合物：

式(IV)化合物:

方法 C 向式(120)化合物(1 当量)在无水溶剂例如但并不限于 DMF 中的搅拌的溶液中加入式(123)异氰酸酯(3 当量),然后将混合物加热到 60-80°C 4-24 小时。真空浓缩混合物。用柱色谱法纯化,或从适当的溶剂中结晶纯化粗产物,得到式(IV)化合物。

方法 D 将式(120)化合物(1 当量)缓慢加入 1,1'-羰基二咪唑(1.5 到 2.5 当量)在无水溶剂例如二氯甲烷中的冰冷溶液中。然后将温度升高至室温,再搅拌反应混合物 2-8 小时。然后将式(124)胺(1 当量)加到反应混合物中,在氮气氛下室温整夜搅拌该混合物。然后用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤反应混合物,浓缩,用急骤柱色谱法纯化得到式(IV)化合物。

尽管任何一个本领域技术人员根据上面公开的一般技术都能够

制备本发明化合物，为了方便起见，有关本发明化合物的合成技术的更多细节将提供在本说明书的其它地方。另外，合成中采用的所有试剂和反应条件都是本领域技术人员已知的，并且可以从正常的商业来源获得的。

制备 1

2-环丙基乙基胺的合成

在 0 °C 下，经过至少 2 小时，将浓硫酸 (20.66 mL) 逐滴加到剧烈搅拌的氢化铝锂 (764.4 mmol) 在 800 mL 无水乙醚 (40 mL) 的混悬液中。反应混合物温热到室温，搅拌 1 小时，逐滴加入 100 mL 无水乙醚中的环丙基乙腈 (246.5 mmol) 的溶液。将得到的混合物加热至回流 2 小时，然后冷却至 0 °C，小心地用碎冰淬灭。加入 350 mL 水中的 38 g NaOH 的溶液，从得到的氢氧化铝沉淀物中滗析有机层。用乙醚 (3 x 600 mL) 彻底洗涤沉淀物。合并所有的乙醚萃取物，用无水 Na₂SO₄ 干燥，蒸馏掉溶剂，得到 172.5 mmol 2-环丙基乙基胺的无色液体 (bp ~ 100-108 °C)。产率 70%。

制备 2

6-氯吡嗪-3-羧酸的合成

向机械搅拌的 3-氯-6-甲基吡嗪 (155.6 mmol) 在 140 mL 浓硫酸中的溶液中缓慢加入重铬酸钾细粉 (55.40 g)，温度保持在低于 50 °C。添加完成时，在 50 °C 下继续搅拌另外 4 小时。然后冷却粘稠的墨绿色液体，小心加入碎冰。用乙酸乙酯 (6 x 400 mL) 萃取反应混合物。合并乙酸乙酯萃取物，用无水 Na₂SO₄ 干燥。真空浓缩溶剂得到淡红色 6-氯吡嗪-3-羧酸 (106.6 mmol)。该物质不经进一步纯化用于下一步反应。产率 69%。m.p. 145 °C (dec)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.1, 8.20, 8.05。

制备 3

6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

在氮气下, 室温下, 向 6-氯哒嗪-3-羧酸(15.8 mmol)的二氯甲烷(95 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(46.7 mmol)、1-羟基苯并三唑一水合物(23.7 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(23.7 mmol)。搅拌得到的混合物 15 分钟, 加入 2-环丙基乙胺(20.2 mmol)。室温搅拌 36 小时以后, 用二氯甲烷(100 mL)稀释反应混合物, 然后用水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥。真空去除溶剂。经柱色谱法(30% 乙酸乙酯的乙烷溶液)纯化得到标题化合物(8.70 mmol)。产率 55%。

制备 4

6-氯哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

将 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸一水合物(3.16 g; 20.0 mmol)、二甲基甲酰胺(0.5 mL)和亚硫酸氯(5-7 mL)在氯仿(70 mL)中的混合物保持在 50-60 °C 过夜。真空蒸发反应混合物至干燥。将固体剩余物溶解在二氯甲烷(70 mL)中, 在室温下逐滴加到 3-甲基丁基胺(30 mmol, 2.7 mL)和三乙胺(5 mL)在二氯甲烷(150 mL)中的混合物中。搅拌反应混合物 30 分钟, 用 10% HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 和水连续洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。通过从乙醚:己烷(5:1)中重结晶分离最终的化合物(19.76 mmol)。产率: 98%。

制备 5

[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基-苯基)甲酮的合成

A. 在 0°C 下, 在三乙胺(3 mL)的存在下, 向搅拌的 1-Boc-哌嗪(1.96 g, 10.5 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入 2-三氟甲基苯甲酰氯(2.09 g, 10.0 mmol)的二氯甲烷溶液。室温搅拌得到的混合物 18 小时, 然后用水(25 mL)淬灭。用水、饱和 NaCl 洗涤有机相, 用 MgSO_4 干燥, 然后真空浓缩得到想要的淡黄色固体产物, 该产物不经进一步纯化, 用于下步反应。

B. 在室温下搅拌以上得到的化合物(10 mmol)在 50 mL 1:4 的三氟乙酸和二氯甲烷的混合物中的溶液 5 h。真空浓缩后, 将剩余物溶于二氯甲烷 (100 mL), 用 1 N NaOH (10 mL)、水、饱和 NaCl 连续洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩得到哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮的淡黄色的油。通过将 10 mL 2 N HCl 的乙醚溶液和 100 mL 无水乙醚加入化合物的 10 mL 二氯甲烷溶液中, 将该油转化成 HCl 盐。过滤所形成的白色固体, 干燥得到 HCl 盐。

C. 将 3-氨基-6-氯吡嗪 (0.648 g, 5.00 mmol) 和以上得到的 HCl 盐 (7.5 mmol) 的混合物在 150°C 加热 24 小时。向反应混合物中加入 10 mL 1 N NaOH 和 100 mL 二氯甲烷, 用 100 mL 二氯甲烷萃取水层两次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 蒸发至干燥。用急骤色谱法纯化粗化合物得到标题化合物的黄色固体。

制备 6

(5-氟-2-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基甲酮的合成

A. 在 0°C 下, 向 1-苯甲基哌嗪 (4.65 g, 4.58 mL, 26.4 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (4.65 g, 6.2 mL, 36.0 mmol), 接着加入 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯 (5.43 g, 3.63 mL, 23.9 mmol)。室温搅拌反应溶液 16 小时, 然后用二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 用水 (3 x 100 mL) 洗涤。真空去除溶剂, 得到粘稠油状的产物 (9.81 g, 定量产率), 该产物不经进一步纯化用于下一步。

B. 用甲醇 (100 mL) 稀释粘稠的油, 加入 Pd/C (981 mg)。在 H_2 下搅拌混合物 16 小时。过滤后, 真空浓缩滤液, 得到 6.98 g (94%) 产物。

制备 7

6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

回流加热哌嗪 (1.48 g, 17.2 mmol) 和 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (1.29 g, 5.73 mmol) 在乙腈 (60 mL) 中的混合物 16 小时。反应

混合物冷却后,用二氯甲烷 (50 mL)稀释胶状的物料,用水(2 x 20 mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥。过滤后,真空浓缩滤液。用柱色谱法纯化粗物质,用二氯甲烷 (100%)然后用甲醇:二氯甲烷 (1:9)洗脱,得到 1.18 g (75%)固体产物。

制备 8

2-氨基-1-环丙基乙醇的合成

A. 向 0°C 搅拌的环丙烷羧基醛 (1.00 g, 14.3 mmol)和硝基甲烷 (0.765 g, 14.3 mmol)的 MeOH 混合物中逐滴加入 NaOH (0.57 g)水溶液。持续搅拌反应混合物 1 小时,沉淀出白色固体。然后向该混合物中逐滴加入冰醋酸 (0.807 mL)。用乙醚 (3 x 7 mL)萃取有机层,用 MgSO_4 干燥,得到 2-硝基-1-环丙基乙醇,它不经进一步纯化用于下步反应。

B. 将上面得到的硝基化合物溶于 4 mL 无水乙醚中,然后在回流条件下,经过 1 小时,逐滴加到搅拌的氢化铝锂 (0.997 g, 26.3 mmol) 在无水乙醚(30 mL)的浆中。再保持回流 2 小时,然后加入 2-丙醇 (9 mL),接着加入饱和 NaCl 溶液(3 mL)。再搅拌混合物 20 分钟,然后用 2-丙醇:乙醚 (1:3)的混合物萃取。去除溶剂后得到 2-氨基-1-环丙基乙醇,它不经进一步纯化用于下步反应。

制备 9

6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺的合成

向 6-氯哒嗪-3-羧酸(375 mg, 2.37 mmol)的 5 mL 二噁烷溶液中加入亚硫酸氯 (420 mg, 3.56 mmol)。混合物回流 4 小时,真空去除溶剂。将 2-氨基-1-环丙基乙醇 (479 mg, 4.73 mmol) 的 5 mL 二噁烷溶液加到剩余物中,接着加入三乙胺 (0.2 mL)。室温搅拌混合物过夜。将水加到混合物中,然后用乙酸乙酯萃取。分离有机萃取物,用水和盐水洗涤;用 Na_2SO_4 干燥。去除溶剂后的剩余物用柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(70:30)洗脱,得到 58 mg 想要的白色产物。

制备 10

哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮的合成

A. 将 2-三氟甲基苯甲酰氯经 15 分钟逐滴加到冷却的 (0 °C) 和搅拌的 1-Boc-哌嗪 (0.100 mol) 和三乙胺 (0.12 mol) 的二氯甲烷 (250 mL) 溶液中。室温搅拌得到的反应混合物 6 小时。然后将水 (100 mL) 加到混合物中，用二氯甲烷 (2 x 100 mL) 萃取水相，用水和盐水洗涤合并的有机相；用 Na₂SO₄ 干燥，然后真空浓缩得到定量产率的产物。

B. 将以上得到的 4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (10 mmol) 在三氟乙酸和二氯甲烷的混合物 (1:4, 50 mL) 中的溶液室温搅拌 5 小时。真空浓缩后，将剩余物溶于二氯甲烷 (100 mL)，用饱和碳酸氢钠、水和盐水连续洗涤；用无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得到 97% 产率的哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)-甲酮。

制备 11

6-哌嗪-1-基吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

将 6-氯吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (2.52 g, 11.0 mmol) 和哌嗪 (2.83 g, 32.8 mmol) 的乙腈 (30 mL) 溶液加热至回流 2 小时。蒸发去除溶剂，将剩余物溶于水 (50 mL)，用二氯甲烷 (3 x 100 mL) 萃取。用无水 Na₂SO₄ 干燥有机萃取物，然后蒸发。剩余物通过硅胶垫，浓缩得到 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (2.68 g, 88% 产率)。MS (ES+) *m/z* 278 (M+1)。

制备 12

6-哌嗪-1-基吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

将 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (7.8 g, 34 mmol) 和哌嗪 (8.93 g, 103 mmol) 的乙腈 (100 mL) 溶液加热至回流 2 小时。蒸发去除溶剂，将剩余物溶于水 (100 mL)。用二氯甲烷 (5 x 100 mL) 萃取水溶液，用无水 Na₂SO₄ 干燥有机提取物，过硅胶垫过滤，浓缩得到 6-哌

嗪-1-基哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (8.2 g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.87, 6.89, 3.78-3.50, 3.12-2.90, 1.77-1.49, 0.83-0.60, 0.51-0.36, 0.15-0.01。

制备 13

6-氯哒嗪-3-羧酸 [2-(3-氟苯基)乙基]酰胺的合成

向 6-氯哒嗪-3-羧酸(0.31 g, 1.94 mmol)的二氯甲烷(15.5 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.73 mL, 4.19 mmol), 接着加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (0.28 g, 2.1 mmol)和 1-(3-二甲氨基)丙基-3-乙基碳二亚胺 (0.37 mL, 2.1 mmol)。搅拌得到的混合物 15 分钟, 接着加入 3-氟苯乙基胺 (0.28 mL, 2.1 mmol)。室温搅拌 27 小时以后, 用二氯甲烷 (200 mL)稀释反应混合物, 用水(4 $\times$ 25 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。用柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 乙酸乙酯 (2:1)洗脱, 得到白色粉末状的产物 (0.205 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26, 8.12, 7.67, 7.28-7.23, 6.95-6.89, 3.80-3.75, 2.95。

制备 14

(E)-2-三氟甲基环丙烷羧酸的合成

A. 在 25-30 $^\circ\text{C}$ 下, 在氮气下, 向搅拌的三甲基氧化铕碘化物 (4.85 g, 22.0 mmol)的 DMSO (20 mL)溶液中分几份加入氢化钠的矿物油分散体 (0.88 g, 22 mmol)。一旦完成氢挥发 (30 分钟)就逐滴加入 4,4,4-三氟巴豆酸乙酯(3.36 g, 3 mL, 20 mmol)的 DMSO (10 mL)溶液, 使得温度不超过 35 $^\circ\text{C}$ 。在 25-30 $^\circ\text{C}$ 下搅拌得到的混合物 30 分钟, 然后在和 55-60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时。将混合物倒入 150 mL 氯化铵(4 g)的水溶液。用乙醚萃取溶液, 用 Na_2SO_4 干燥乙醚提取物, 浓缩得到粗产物。

B. 向以上得到的粗产物溶液中加入四氢呋喃 (75 mL)、水(38 mL)和氢氧化锂 (3.36 g, 80 mmol)。搅拌混合物, 加热到 80 $^\circ\text{C}$ 5.5 小时, 然后蒸发去除四氢呋喃。用己烷萃取水层 (2 $\times$ 30 mL), 用浓 HCl

酸化, 然后用二氯甲烷萃取 (3×100 mL)。用 Na_2SO_4 干燥有机层。除去溶剂得到 2-三氟甲基环丙烷-羧酸 (1.53 g)。

制备 15

6-氯哒嗪-3-羧酸戊酰胺的合成

向含 6-氯哒嗪-3-羧酸(375 mg, 2.37 mmol)的二噁烷 (5 mL)溶液的烧瓶中加入亚硫酸氯 (420 mg, 0.26 mL, 3.56 mmol)。在氮气下搅拌回流褐色混合物 6 小时。冷却至室温后用旋转蒸发器去除溶剂。用二噁烷(5 mL)稀释胶状的黑色物料, 在冰水浴中冷却得到的溶液。向冷却的溶液中加入戊胺 (410 mg, 0.55 mL, 4.74 mmol)。在氮气室温下搅拌得到的黑色反应溶液 16 小时。真空去除溶剂, 用二氯甲烷 (25 mL) 稀释剩余物。用水(2×10 mL)洗涤溶液, 用 MgSO_4 干燥有机层, 滤除固体, 浓缩得到胶状物料, 其用柱色谱法纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到 310 mg (57%)无色固体产物。m.p. 98-101°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (8.28, 8.05, 7.68, 3.51, 1.69-1.63, 0.90. MS (ES+) m/z 228 (M+1)。

制备 16

3-环丙基丙胺的合成

A. 将对甲苯磺酰氯 (7.20 g, 37.8 mmol)加到冷却的 (0 °C) 2-环丙基乙醇 (4.00 g, 46.4 mmol)的吡啶 (10 mL)和二氯甲烷 (60 mL)的溶液中。室温搅拌反应混合物过夜, 然后用乙醚(200 mL)稀释, 用水、10% HCl、水和盐水连续洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂后得到甲苯-4-磺酸 2-环丙基乙酯 (8.1 g, 89%), 其不经进一步纯化, 用于下一步。

B. 将甲苯-4-磺酸 2-环丙基乙酯 (8.1 g, 33.7 mmol)、氰化钠 (5.0 g, 102 mmol)和碘化四丁铵(0.5 g)在 DMF (30 mL)中的混合物在 90 °C 加热过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 用乙醚 (200 mL)稀释, 用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂后得到 3-环丙

基丙腈 (3.2 g, 99%)。

C. 在 0 °C 下, 将浓硫酸 (2.73 mL) 逐滴加入剧烈搅拌的氢化铝锂 (3.792 g, 99.43 mmol) 在 40 mL 乙醚中形成的醚溶液中。然后将反应混合物温热到室温, 搅拌 1 小时。逐滴加入 3-环丙基丙腈 (3.085 g, 32.47 mmol) 的乙醚 (10 mL) 溶液。回流加热反应混合物 2 小时, 然后冷却至 0 °C, 接着用水慢慢淬灭。加入 NaOH 溶液 (2 g 溶于 18 mL H₂O 中), 从得到的氢氧化铝沉淀物中滗析有机相, 用乙醚洗涤 (3 X 20 mL)。合并所有的乙醚部分, 蒸馏掉溶剂, 得到 3-环丙基丙胺的淡黄色液体 (2.01 g, 62.5%)。

制备 17

6-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

向 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (0.57 g, 2.52 mmol) 和 Bu₄NBr (0.16 g, 0.50 mmol) 的二噁烷 (20 mL) 溶液中加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) (0.75 mL, 0.77 g, 5.04 mmol)。回流加热褐色的反应混合物 16 小时, 然后冷却至室温。真空去除溶剂。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释粗物质。用水 (3 x 20 mL) 洗涤溶液, 用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 真空去除滤液的溶剂。分离产物得到褐色的胶状物料 (0.72 g, 74%), 它不经进一步纯化直接用于下一步。

制备 18

6-[1,4]DIAZEPAN-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

A. 将 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (0.15 g, 0.665 mmol)、[1,4]diazepane-1-羧酸叔丁酯 (0.133 g, 0.665 mmol) 和三乙胺 (0.093 mL, 0.665 mmol) 的混合物在甲苯中加热至回流 18 h。真空去除溶剂, 用快速柱色谱法纯化剩余物, 得到产物 (0.226 g, 87%), 它不经进一步纯化直接用于下步反应。

B. 将以上得到的产物溶于 2:1 二氯甲烷/三氟乙酸的混合物中, 搅拌混合物 15 分钟。然后真空去除溶剂。用二氯甲烷稀释剩余物, 用

10% 氢氧化钠水溶液洗涤得到的溶液，干燥，浓缩得到 6-[1,4]diazepan-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺。

制备 19

6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺的合成

A. 在 0 °C 下向环丁烷甲醇(4.00 g, 46.4 mmol)的二氯甲烷 (60 mL) 溶液中加入吡啶 (10 mL)，接着加入对甲苯磺酰氯 (7.20 g, 37.8 mmol)。室温搅拌反应混合物 23 小时，然后用二乙醚 (350 mL) 稀释，用水、1% HCl 水溶液、水和盐水连续洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层，真空浓缩得到产物 (9.00 g, 80.7%)。

B. 向甲苯-4-磺酸环丁基甲酯 (9.00 g, 37.5 mmol) 的 DMF (34 mL) 溶液中加入氰化钠 (5.62 g, 114.6 mmol) 和碘化四正丁基铵 (0.56 g, 1.41 mmol)。在 90-95 °C 搅拌反应混合物 6.5 小时。冷却至室温后，用二乙醚 (450 mL) 稀释反应混合物，用水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层，在大气压下浓缩得到产物 (3.50 g)。

C. 在 0 °C 下，将浓硫酸 (1.71 mL, 32.6 mmol) 逐滴加入剧烈搅拌的氯化铝锂 (2.47 g, 65.1 mmol) 的 65 mL 乙醚的溶液中。将反应混合物温热至室温，搅拌 1 h，逐滴加入环丁基乙腈 (2 g, 21.03 mmol) 的 9 mL 乙醚溶液。回流加热反应混合物 3.5 h，然后室温搅拌 21 h。将反应混合物冷却至 0 °C，用水(16 mL)慢慢淬灭。加入氢氧化钠(7.85 g) 的水溶液 (69 mL)，从得到的氢氧化铝沉淀物中萃取有机相，用三份 50-mL 一份的乙醚冲洗。合并所有的乙醚部分，蒸馏掉溶剂，得到 2-环丁基乙基胺的无色液体 (1.9 g, 91%)。

D. 向 100-mL 圆底烧瓶中加入 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸一水合物 (0.64 g, 3.6 mmol)、氯仿 (14 mL)、二甲基甲酰胺 (0.1 mL) 和亚硫酸氯 (1.2 mL)。在 60 °C 搅拌反应混合物 16 h。真空蒸发反应混合物至干燥。室温下将固体剩余物溶于二氯甲烷 (13 mL)，逐滴加到环丁基乙基胺 (0.47 g, 4.74 mmol) 和三乙胺 (0.8 mL) 在二氯甲烷 (25 mL) 的混合物中。搅拌 1 h 后，用二氯甲烷 (100 mL) 稀释反应混

合物, 用 10% HCl 水溶液、饱和 NaHCO_3 和水连续洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空蒸发。用柱色谱法纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc (2:1)) 得到白色粉末状的产物 (0.572 g, 59%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25, 7.97, 7.65, 3.42, 2.36, 2.08, 1.91-1.59。

制备 20

3-环丁基丙胺的合成

A. 在 0°C 下, 在氮气下, 将三甲基磷的甲苯溶液 (1 M, 60 mL, 60 mmol) 用甲苯 (30 mL) 和四氢呋喃 (30 mL) 稀释。然后逐滴加入碘乙腈 (4.2 mL, 9.69 g, 58 mmol), 同时剧烈搅拌, 从而沉淀出无色固体。当添加完成后, 除去冰浴, 室温继续搅拌 51 h。过滤混合物, 用甲苯洗涤固体, 减压干燥。从乙腈 (37.5 mL) 中重结晶得到化合物的无色晶体 (9.89 g, 产率: 70%)。

B. 向环丁烷甲醇 (0.861 g, 10 mmol) 和 (氰基甲基)-三甲基碘化磷鎓 (6.20 g, 25.5 mmol) 的混合物中加入丙腈 (20 mL) 和二异丙基乙胺 (5.5 mL, 32 mmol), 在 97°C 搅拌混合物 48 h。加入水 (1 mL, 55.5 mmol), 在 97°C 持续再搅拌 18 h。加入水 (125 mL) 和浓盐酸 (5 mL, 60 mmol), 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的萃取物一次, 用硫酸镁干燥, 大气压下浓缩得到产物 (1.09 g)。

C. 在 0°C 下, 将浓硫酸 (3.15 mL, 60.05 mmol) 逐滴加入剧烈搅拌的氢化铝锂 (4.35 g, 113.8 mmol) 的 114 mL 乙醚溶液。将反应混合物温热至室温, 搅拌 1 h, 逐滴加入环丁基丙腈 (1.09 g, 10 mmol) 的 15 mL 乙醚溶液。回流加热得到的混合物 2 h, 然后室温搅拌 48 h。将反应混合物冷却至 0°C , 用水 (12 mL) 慢慢淬灭。加入氢氧化钠 (5.89 g) 的水 (52 mL) 溶液, 从得到的氢氧化铝沉淀物中滗析有机相, 用三份 50-mL 一份的乙醚冲洗。合并所有的乙醚部分, 蒸馏掉溶剂得到 0.36 g (32%) 2-环丁基丙胺 的无色液体。

制备 21

6-哌嗪-1-基哒嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺的合成

向 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)-酰胺 (1.2 g, 5.00 mmol) 的乙腈(40 mL)溶液 中加入哌嗪 (1.29 g, 15.00 mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。蒸发混合物, 将固体剩余物放入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL)。分离有机相, 用乙酸乙酯 (2 × 100 mL) 萃取水层。用 Na₂SO₄ 干燥合并的乙酸乙酯, 真空浓缩得到标题化合物的黄色固体 (1.14 g, 78.4% 产率)。

制备 22

2,2-(二甲基环丙基)甲胺的合成

在 0 °C 下, 将氢化铝锂 (7.77 g, 0.194 mmol) 加到 2,2-二甲基环丙烷甲酰胺 (10.0 g, 88.3 mmol) 的 THF (200 mL) 溶液中。将反应混合物加热至回流 5 h, 然后冷却至 0 °C, 用水淬灭, 用二乙醚萃取。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的醚层, 蒸馏得到 36% 产率的标题化合物 (3.2 g)。b.p. 94-96 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68-2.53, 1.13, 1.03, 1.00, 0.70-0.61, 0.38-0.34, -0.02 - -0.05。

制备 23

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸的合成

A. 向 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸一水合物 (5.00 g, 31.6 mmol) 的甲醇溶液中加入亚硫酸酐 (0.36 mL, 0.59 g, 4.94 mmol)。在 80 °C 下, 将反应混合物加热至回流 16 h。反应混合物冷却至室温后产物结晶。收集晶体, 用甲醇洗涤, 浓缩母液, 再次结晶。分离的产物总量是 4.954 g (100% 产率)。

B. 将以上得到的 6-羟基哒嗪-3-羧酸甲酯和氯氧化磷的混合物小心加热至回流温度, 并保持该温度 2.5 h。然后冷却反应混合物, 真空蒸发除去过量的三氯氧化磷, 然后将剩余物倒入冰水。过滤收集沉淀物, 用饱和 NaHCO₃ 和水洗涤, 真空干燥得到产物的黄色固体

(4.359 g, 79% 产率)。

C. 在 K_2CO_3 (10.14 g, 73.4 mmol)和四正丁基碘化铵(0.071g, 0.192 mmol)的存在下,用 1-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪盐酸盐 (7.80 g, 26.5 mmol)处理以上得到的 6-氯吡嗪-3-羧酸甲酯 (4.359 g, 25.3 mmol)的二噁烷 (145 mL)溶液。将反应混合物加热至回流 24 h, 蒸发去除二噁烷。用柱色谱法纯化剩余物, 得到想要的产物 (8.666 g, 87% 产率)。

D. 向 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸甲酯 (4.436 g, 11.25 mmol)的四氢呋喃 (50 mL)和水 (25 mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物 (2.30 g, 54.81 mmol)。室温搅拌反应混合物 23 h, 在 0°C 下, 用浓盐酸(5.3 mL)将溶液的 pH 调节至~3。浓缩混合物。将乙酸乙酯 (100 mL)加入剩余物, 沉淀产物。过滤收集固体, 用乙酸乙酯洗涤, 真空干燥得到标题化合物(3.60 g)。用乙酸乙酯萃取水层, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到又一份标题化合物 (0.463 g)。产物的总量是 4.063 g (95% 产率)。

制备 24

6-哌嗪-1-基吡嗪-3-羧酸戊-4-烯酰胺的合成

A. 在 0°C 下, 向 4-戊烯-1-醇 (4.8 mL, 4.00 g, 46.4 mmol)的二氯甲烷 (60 mL)溶液中加入吡啶 (10 mL), 接着加入对甲苯磺酰氯 (7.2 g, 37.8 mmol)。室温搅拌反应混合物 21 h。然后用二乙醚 (350 mL)稀释反应混合物, 用水、1% HCl、水和盐水连续洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 浓缩得到 93% 产率的产物(8.48 g), 它不经进一步纯化用于下步反应。

B. 向以上得到的甲苯-4-磺酸戊-4-烯基酯 (3.42 g, 14.3 mmol)的 THF (55 mL)溶液中加入氢氧化铵 (铵含量 28.0-30.0%) (100 mL, 1532.6 mmol)。室温搅拌反应混合物 5 天。用二乙醚萃取反应混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并的醚溶液, 在 50°C 下大气压下蒸馏得到戊-4-烯基胺的 THF 溶液, 它不经进一步纯化用于下步反应。

C. 将 6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸一水合物 (1.60 g, 10.1

mmol)、氯仿 (36 mL)、二甲基甲酰胺 (0.25 mL)和亚硫酰氯 (3.05 mL)加到 100-mL 圆底烧瓶中。在 69°C 下搅拌反应混合物 43 h, 然后蒸发至干燥。室温下将固体剩余物溶于二氯甲烷, 将溶液逐滴加到以上制备的戊-4-烯基胺的 THF 溶液和三乙胺的混合物中。搅拌 1 h 后, 用二氯甲烷稀释反应混合物, 用 10% HCl、饱和 NaHCO_3 和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 真空蒸发。柱色谱法纯化得到白色粉末状的产物 (1.08 g, 61.6% 产率)。

D. 向以上合成的 6-氯哒嗪-3-羧酸戊-4-烯酰胺 (1.08 g, 4.79 mmol)的乙腈 (39 mL)溶液中加入哌嗪 (1.25 g, 14.5 mmol)。将反应混合物加热至回流过夜 (TLC 指示反应完全)。蒸发混合物, 将固体剩余物溶于乙酸乙酯 (100 mL)和水(100 mL)的混合物中。分离有机层, 用乙酸乙酯萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的乙酸乙酯层, 浓缩得到标题化合物的黄色固体 (1.169 g, 88.6% 产率)。

通过但不限于下列实施例阐述本发明化合物的合成。

实施例 1

4-甲基戊酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺的合成

向搅拌的 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基-苯基)甲酮 (0.226 g, 0.645 mmol)的四氢呋喃 (10.0 mL)溶液中加入 4-甲基戊酸 (0.500 g, 4.30 mmol), 接着加入 (3-二甲氨基丙基)-乙基碳二亚胺 (1.0 mL)。室温搅拌混合物过夜。加入水, 用乙酸乙酯萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 浓缩, 剩余物再次溶于少量乙酸乙酯。滤除通过逐滴加入己烷而沉淀出来的固体, 真空干燥得到 24%产率的标题产物 (0.070 g)的白色固体。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15, 8.36, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.05, 4.03-3.98, 3.93-3.89, 3.69-3.62, 3.55-3.53, 3.33-3.31, 2.51, 1.63-1.61, 0.91。

实施例 1.1

4-苯基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丁酰胺

按照实施例 1 的方法, 只是根据以下步骤的需要进行变化, 用 4-苯基丁酸代替 4-甲基戊酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (9%产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (9.13, 8.36, 7.74, 7.62, 7.56, 7.36, 7.28-7.25, 7.19-7.16, 7.05, 4.03-3.98, 3.93-3.88, 3.69-3.60, 3.54-3.52, 3.33-3.31, 2.70, 2.52, 2.06。

实施例 1.2.

4-(4-甲氧基苯基)-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丁酰胺

按照实施例 1 的方法, 只是根据以下步骤的需要进行变化, 用 4-(4-甲氧基苯基)丁酸代替 4-甲基戊酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末(20% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (9.14, 8.29, 7.67, 7.55, 7.49, 7.30, 7.01, 6.98, 6.73, 3.95-3.91, 3.86-3.81, 3.70, 3.61-3.55, 3.48-3.45, 3.26-3.24, 2.57, 2.45, 1.96。

实施例 2

2-苄氧-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}乙酰胺的合成

向搅拌的[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基]-(2-三氟甲基苯基)甲酮 (1.30 g, 3.7 mmol)的二氯甲烷 (60 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺 (1.5 g), 接着加入 1-羟基苯并三唑一水合物 (1.1 g)和 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺 (2 mL)。搅拌得到的混合物 15 分钟, 然后加入苄氧乙酸 (1.2 mL)。搅拌 2 小时后, 用 10% HCl、1 N NaOH 和水洗

涤反应混合物, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到最终的酰胺的深黄色的油。用柱色谱法纯化该油 (二氯甲烷: $\text{MeOH} = 98:2$) 得到 1.64 g 89% 产率 纯的最终化合物的白色固体。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (δ 9.12, 8.29, 7.72, 7.63-7.49, 7.35-7.33, 6.99, 4.65, 4.10, 4.05-3.83, 3.66-3.54, 3.33-3.29。MS (ES+) m/z 500.2 (M+1)。

实施例 2.1

4-环己基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丁酰胺

按照实施例 2 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4-环己基丁酸代替苄氧乙酸与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (18% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04, 8.32, 7.68, 7.56, 7.49, 7.30, 7.04-7.00, 3.99-3.23, 2.40, 1.89-1.83, 1.69-0.84。

实施例 2.2

2-乙氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-乙酰胺

按照实施例 2 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用乙氧基乙酸代替苄氧乙酸与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的黄色固体 (67% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.18, 8.35, 7.75, 7.63, 7.56, 7.37, 7.04, 4.08, 4.04-3.88, 3.70-3.64, 3.60-3.58, 3.35-3.33, 1.31。MS (ES+) m/z 438.4 (M+1)。

实施例 2.3

2-环丙基甲氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-

1-基]-吡嗪-3-基}乙酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用环丙基甲氧基乙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (41% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17, 8.32, 7.72, 7.61, 7.54, 7.35, 4.10, 4.01-3.88, 3.69-3.61, 3.57-3.55, 3.43, 3.33-3.30, 1.14-1.08, 0.61-0.57, 0.27-0.24. MS (ES+) *m/z* 464.5 (M+1)。

实施例 2.4

2-(2-甲氧基乙氧基)-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-基}乙酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用(2-甲氧基乙氧基)乙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (72% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.53, 8.34, 7.74, 7.63, 7.56, 7.34, 7.02, 4.16, 4.04-3.89, 3.80-3.77, 3.69-3.65, 3.63-3.61, 3.59-3.56, 3.46, 3.34-3.32. MS (ES+) *m/z* 468.3 (M+1)。

实施例 2.5

2,2,3,3-四甲基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,2,3,3-四甲基环丙烷羧酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (48% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77, 8.28, 7.72, 7.60, 7.53, 7.34, 6.99, 4.01-3.85, 3.63-3.60, 3.52-3.45, 3.31-3.27, 1.78-1.74, 1.28, 1.20. MS (ES+) *m/z* 476.3 (M+1)。

实施例 2.6

环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺

按照实施例 2 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用环丙烷羧酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (32% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.07, 8.40, 7.72, 7.61, 7.53, 7.34, 7.03, 4.02-3.82, 3.67-3.55, 3.49-3.46, 3.30-3.27, 2.09-2.01, 1.09-1.04, 0.88-0.82. MS (ES+) *m/z* 420.2 (M+1).

实施例 2.7

1-三氟甲基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺

按照实施例 2 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 1-三氟甲基环丙烷羧酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (16% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62, 8.18, 7.74, 7.63, 7.56, 7.34, 7.01, 4.03-3.89, 3.71-3.62, 3.60-3.58, 3.34-3.32, 1.54-1.52, 1.39-1.36. MS (ES+) *m/z* 487.9 (M+1).

实施例 2.8

N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙酰胺

按照实施例 2 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 (3,3,3-三氟丙氧基)乙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (50% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03, 8.32, 7.75, 7.63, 7.56, 7.37, 7.03, 4.13, 4.03-3.98, 3.94-3.89, 3.84, 3.71-3.63, 3.60-3.58, 3.35-3.32, 2.56-2.48. MS (ES+) *m/z* 506.5 (M+1).

实施例 2.9

3-甲氧基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丙酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 3-甲氧基丙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末(11% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44, 8.31, 7.74, 7.63, 7.55, 7.36, 7.02, 4.02-3.98, 3.94-3.89, 3.73, 3.70-3.61, 3.57-3.54, 3.43, 3.33-3.31, 2.73。MS (ES+) *m/z* 438.1 (M+1)。

实施例 2.10

3-苯氧基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丙酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 3-苯氧基丙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (52% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.08, 8.40, 7.74, 7.61, 7.55, 7.34, 7.26-7.22, 7.05, 6.93, 6.88, 4.34, 4.01-3.96, 3.92-3.86, 3.68-3.60, 3.55-3.53, 3.29-3.27, 3.08。MS (ES+) *m/z* 500.3 (M+1)。

实施例 2.11

3-(4-氟苯基)-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丙酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 3-(4-氟苯基)丙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (58.5% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.33, 8.40, 7.78, 7.67, 7.60, 7.36, 7.14, 7.08, 6.85, 3.90, 3.51, 3.20, 3.02, 2.92。MS (ES+) *m/z* 502.7 (M+1)。

实施例 2.12

2-丁氧基-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}乙酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用丁氧基乙酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (40.8% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.19, 8.35, 7.72, 7.55, 7.33, 7.03, 4.05, 3.94, 3.60, 3.31, 1.64, 1.43, 0.93。MS (ES+) *m/z* 465.6 (M+1)。

实施例 2.13

2-甲基-1-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基氨基甲酰基}丙基氯化铵

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-氨基-3-甲基丁酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,然后用 HCl 处理,得到标题化合物的白色粉末状 HCl 盐 (48% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.53, 8.50, 8.12, 7.84, 7.76, 7.68, 7.62, 7.54, 3.90, 3.36, 3.25, 2.20, 0.98。MS (ES+) *m/z* 451.2 (M+1)。

实施例 2.14

5-[1,2]二四氢噻吩-3-基-戊酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺

按照实施例 2 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用硫辛酸代替苄氧乙酸与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (产率 8%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.11, 8.37, 7.72, 7.61, 7.53, 7.35, 7.04, 4.08-3.84, 3.70-3.57, 3.56-3.46, 3.33-3.30, 3.17-3.02, 2.59, 2.39, 1.84, 1.78-1.56, 1.51-1.37。¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 172.52, 167.57, 157.94, 150.00, 134.42, 132.38, 129.45, 127.79, 127.29, 127.14, 126.93, 126.88, 126.82, 121.92, 116.27,

56.34, 46.47, 45.65, 45.33, 41.25, 40.26, 38.49, 37.05, 34.74, 28.85, 25.14. MS (ES+) m/e 540.1 (M+1).

实施例 2.15

2-(2-环丙基乙氧基)-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-基}乙酰胺

按照实施例 2 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-(2-环丙基乙氧基)乙酸代替苄氧乙酸与 [4-(6-氨基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (0.056 g, 41% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15, 8.32, 7.73-7.7, 7.61-7.53, 7.35-7.33, 7.0, 4.07, 3.97-3.89, 3.64, 3.57-3.54, 3.32-3.29, 1.57-1.51, 0.85-0.75, 0.52-0.48, 0.09-0.07. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 167.5, 158.3, 148.3, 134.4, 132.3, 129.3, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 121.8, 120.9, 115.5, 72.2, 70.2, 46.4, 45.5, 45.1, 41.2, 34.5, 7.8, 4.2. MS (ES+) m/z 478.3 (M+1).

实施例 3

6-[4-(异噁唑-5-羰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

室温下, 在三乙胺 (0.4 mL) 的存在下, 向搅拌的 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (277 mg, 1 mmol) 二氯甲烷 (15 mL) 溶液中加入异噁唑-5-碳酰氯 (1.0 mmol) 的二氯甲烷溶液. 1 小时后蒸发混合物, 将剩余物进行柱色谱分析. 分离最终固体产物 (0.107 g, 产率 29%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34, 8.05, 7.83, 7.00, 6.86, 3.90-3.84, 3.51-3.45, 1.75-1.62, 1.53-1.46, 0.92. MS (ES+) m/z 373.3 (M+1).

实施例 3.1

6-[4-(1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-羰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-碳酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末(47%产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.82, 7.54, 6.99, 3.97, 3.90-3.54, 3.51-3.44, 1.75-1.62, 1.53-1.46, 0.92。MS (ES+) *m/z* 454.3 (M+1)。

实施例 3.2

6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 4-甲基哌嗪-1-碳酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末(79%产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01, 7.83, 6.96, 3.77-3.73, 3.51-3.44, 3.42-3.38, 3.36-3.33, 2.44-2.41, 2.31, 1.75-1.62, 1.48, 0.92。MS (ES+) *m/z* 404.4 (M+1)。

实施例 3.3

6-(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体(92%产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.97, 7.44, 6.98, 3.99-3.62, 3.55, 1.50, 0.80-0.66, 0.48-0.42, 0.11-0.06。MS (ES+) *m/z* 380.2 (M+1)。

实施例 3.4

6-[4-(2-乙基丁酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-乙基丁酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体(71%产率)。¹H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 8.00, 7.00, 3.86-3.90, 3.76, 3.68, 3.57, 2.57, 1.70, 1.50-1.55, 0.90, 0.45, 0.10. MS (ES+) m/z 374 (M+1).

实施例 3.5

6-(4-环己烷羰基哌嗪-1-基)哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用环己烷碳酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)-酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (58% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06, 7.99, 6.99, 3.88, 3.79, 3.68, 3.56, 2.50, 1.67-1.84, 1.48-1.60, 1.24-1.34, 0.76, 0.47, 0.10. MS (ES+) m/z 386 (M+1).

实施例 3.6

6-[4-(2-三氟甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-三氟甲氧基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (83% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06, 7.85, 7.53-7.32, 7.01, 4.12-3.36, 1.75-1.66, 1.54-1.48, 0.98. MS (ES+) m/z 466.2 (M+1).

实施例 3.7

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氯-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (80%). m.p. 148-151°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06, 7.85, 7.67, 7.54-7.50, 7.35, 7.01, 4.05-3.34, 1.73-1.46, 0.98. MS (ES+) m/z 484.3 (M+1).

实施例 3.8

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (92%). m.p. 95-98 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.96, 7.74, 7.65-7.52, 7.35, 6.99, 4.08-3.22, 1.55-1.46, 0.80-0.67, 0.48-0.42, 0.10-0.07. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.4, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 121.8, 118.2, 112.5, 46.3, 44.5, 44.4, 41.2, 39.6, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 448.2 (M+1).

实施例 3.9

6-[4-(2-氯-5-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-氯-5-氟苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (94% 产率). m.p. 194-196°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.96, 7.41-7.37, 7.11-7.03, 7.00, 4.07-3.34, 1.55-1.46, 0.79-0.68, 0.48-0.42, 0.11-0.06. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 163.0, 160.0, 159.7, 145.5, 136.7, 131.5, 127.1, 125.3, 117.8, 115.2, 112.5, 46.0, 44.8, 44.6, 41.2, 39.6, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 432.2 (M+1).

实施例 3.10

6-[4-(3,3,3-三氟-2-甲基-2-三氟甲基丙酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 (3,3,3-三氟-2-甲基-2-三氟甲基丙酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (35% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02, 7.96, 6.80,

3.91-3.75, 3.58, 1.58-1.48, 0.78-0.63, 0.48-0.43, 0.11-0.04. MS (ES+) m/z 468.2 (M+1).

实施例 3.11

6-[4-(2,2-二甲基丙酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,2-二甲基丙酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (64% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 8.01, 6.98, 3.86-3.73, 3.57, 1.57-1.48, 0.79-0.70, 0.52-0.45, 0.16-0.12. MS (ES+) m/z 360.0 (M+1).

实施例 3.12

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-氯-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (58% 产率). m.p. 164-166 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.96, 7.69, 7.54, 7.02, 4.07-3.35, 1.52, 0.79-0.68, 0.48-0.43, 0.14-0.08. MS (ES+) m/z 482.1 (M+1).

实施例 3.13

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (65% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.98, 7.74, 7.27-7.24, 7.09-7.06, 7.00, 4.08-3.96, 3.94-3.68, 3.55, 3.36, 1.50, 0.79-0.69, 0.48-0.42,

0.11-0.09。

实施例 3.14

6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,6-二氟苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (44% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.07-7.99, 7.44-7.38, 7.02-6.96, 4.0-3.99, 3.86-3.83, 3.58-3.50, 3.39-3.38, 1.52, 1.15-1.10, 0.77-0.74, 0.49-0.45, 0.11-0.08。

实施例 3.15

6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用吡咯烷-1-碳酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (54% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.98, 6.99, 3.79, 3.56, 3.47-3.45, 3.40, 1.87-1.85, 1.52, 0.80-0.72, 0.48-0.46, 0.10-0.09。

实施例 3.16

6-[4-(2,5-二-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,5-二-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (50% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 7.99, 7.92-7.9, 7.85-7.84, 7.65, 7.02, 4.13-4.08, 3.95-3.71, 3.57-3.55, 3.38-3.36, 1.57-1.44, 0.8-0.7, 0.48-0.46, 0.16-0.08。

实施例 3.17

6-[4-(2,4-二-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,4-二-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (29%产率).
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08, 8.02-7.98, 7.91, 7.54, 7.03, 3.97-3.86, 3.85-3.72, 3.57, 3.36, 1.52, 0.77-0.74, 0.49-0.46, 0.12-0.09.

实施例 3.18

6-[4-(2,5-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,5-二氟苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)-酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (53% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (8.08, 8.0, 7.17-7.11, 7.03, 4.02-3.92, 3.85-3.83, 3.59-3.5, 1.52, 0.74-0.69, 0.46-0.40, 0.09-0.04.

实施例 3.19

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (28% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.89, 7.76, 7.28-7.24, 7.10-7.08, 7.02, 4.06-4.03, 3.90-3.86, 3.82-3.72, 3.51, 3.37, 1.76-1.70, 1.30, 0.70-0.67, 0.44-0.40, 0.03-0.003.

实施例 3.20

6-[4-(2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法，只是根据如下步骤的需要进行变化，用 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-碳酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应，得到标题化合物的白色粉末 (35% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77, 8.08, 7.97, 7.01, 4.06-3.68, 3.55, 3.39, 1.50, 0.76-0.71, 0.48-0.42, 0.10-0.05。

实施例 3.21

6-[4-(2-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法，只是根据如下步骤的需要进行变化，用 2-氟苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应，得到标题化合物的白色粉末 (20.3% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.04, 7.98, 7.47-7.40, 7.26-7.21, 7.15-7.09, 6.99, 3.95-3.78, 3.58-3.5, 1.54-1.47, 0.78-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05。

实施例 3.22

6-[4-(3-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法，只是根据如下步骤的需要进行变化，用 3-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应，得到标题化合物的白色粉末 (31% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.05, 7.97, 7.65-7.59, 7.29, 7.12, 6.99, 4.05-3.99, 3.89-3.72, 3.54, 3.35, 1.50, 0.76-0.71, 0.48-0.42, 0.10-0.05。

实施例 3.23

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺

按照实施例 3 的方法，只是根据如下步骤的需要进行变化，用 4-

氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (49% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.04, 7.87, 7.45-7.3, 6.99, 4.09-3.98, 3.89-3.67, 3.49, 3.33, 1.75-1.66, 1.28, 0.69-0.62, 0.43-0.37, 0.04-0.03.

实施例 3.24

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (73% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.86, 7.68-7.65, 7.53-7.5, 7.35, 6.99, 4.05-3.99, 3.89-3.67, 3.52-3.46, 3.37-3.34, 1.75-1.6, 1.31-1.24, 0.71-0.62, 0.43-0.37, 0.02-0.03. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 162.9, 159.9, 145.4, 138.8, 135.93, 135.9, 129.7, 128.6, 128.4, 121.4, 112.6, 46.3, 44.5, 44.3, 41.3, 39.2, 31.9, 29.5, 10.5, 4.4. MS (ES⁺) *m/z* 496.3 (M+1).

实施例 3.25

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (10% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.86, 7.75-7.71, 7.26-7.22, 7.08-7.04, 6.98, 4.10-3.98, 3.90-3.70, 3.46-3.40, 3.36-3.33, 1.61-1.50, 1.28-1.20, 0.85. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.9, 162.6, 159.9, 145.5, 136.8, 129.7, 127.6, 127.7, 127.2, 125.1, 123.3, 121.4, 116.8, 116.5, 114.9, 114.6, 113.9, 112.5, 46.3, 44.5, 44.3, 41.3, 39.7, 36.0, 27.8, 27.4, 22.5.

MS (ES+) m/z 482.4 (M+1).

实施例 3.26

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (65.5% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03, 7.86, 7.74-7.72, 7.62-7.54, 7.36-7.34, 6.98, 4.08-3.98, 3.92-3.65, 3.47-3.4, 3.35-3.31, 1.62-1.53, 1.28-1.21, 0.86. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 162.9, 159.9, 145.3, 134.2, 132.3, 129.4, 127.0, 126.7, 126.2, 125.4, 121.7, 112.5, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2, 39.6, 35.9, 27.7, 27.4, 22.4. MS (ES+) m/z 464.5 (M+1).

实施例 3.27

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 4-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (83.5% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.97, 7.46-7.42, 7.39-7.29, 6.97, 4.07-4.01, 3.89-3.67, 3.58-3.51, 3.36-3.32, 1.53-1.47, 0.76-0.69, 0.48-0.42, 0.10-0.06. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 163.9, 162.8, 160.6, 159.9, 145.4, 129.6, 129.5, 127.0, 119.7, 119.4, 114.8, 114.7, 114.4, 114.38, 112.5, 44.4, 44.5, 44.3, 41.3, 39.6, 34.4, 8.6, 4.1. MS (ES+) m/z 466.1 (M+1).

实施例 3.28

6-[4-(2-硝基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-

硝基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (72% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24, 8.07, 7.84, 7.76, 7.63, 7.44, 7.01, 4.12-4.26, 3.75-3.95, 3.50, 3.41, 1.65-1.76, 1.52, 0.94。MS (ES+) *m/z* 427 (M+1)。

实施例 3.29

6-[4-(2-氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-氯苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (94% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.85, 7.43-7.46, 7.31-7.40, 7.00, 4.04-4.10, 3.75-3.94, 3.34-3.52, 1.65-1.75, 1.52, 0.94。MS (ES+) *m/z* 416 (M+1)。

实施例 3.30

6-[4-(2,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2,4-二氯苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (90% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.47, 7.35, 7.28, 7.01, 4.02-4.09, 3.75-3.93, 3.33-3.52, 1.65-1.75, 1.52, 0.94。MS (ES+) *m/z* 450 (M)。

实施例 3.31

乙酸 2-{4-[6-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)哒嗪-3-基]-哌嗪-1-羰基}苯酯

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用乙酰水杨酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (39% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 8.00, 7.00, 7.47, 7.34-7.29, 7.18, 6.98, 4.00-3.72, 3.60-3.48, 2.28, 1.52, 0.76, 0.48, 0.10。MS (ES+) *m/z* 438 (M+1)。

实施例 3.32

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基哒嗪-3-羧酸(2-环丁基-乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (71% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.81, 7.66, 7.51, 7.34, 3.86-3.66, 3.40-3.34, 2.33, 2.03, 1.86-1.57。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.8, 159.8, 145.5, 138.9, 135.9, 129.8, 128.5, 127.5, 127.3, 125.6, 125.2, 112.7, 46.4, 44.6, 44.5, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6。 MS (ES+) *m/z* 496.5 (M+1)。

实施例 3.33

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (71% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.83-7.71, 7.20, 7.06, 6.95, 4.01, 3.88-3.67, 3.40-3.28, 2.35, 1.89-1.57。 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 162.8, 162.6, 159.9, 145.5, 137.0, 19.7, 127.2, 125.1, 121.5, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.6, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6。 MS (ES+) *m/z* 480.5 (M+1)。

实施例 3.34

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸己酰胺

按照实施例 3 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-氯-2-(三氟甲基)苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-

羧酸己酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (55% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.86, 7.66, 7.51, 7.34, 7.00, 4.00, 3.88-3.66, 3.47-3.33, 1.62-1.53, 1.38-1.27, 0.85。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 162.9, 159.9, 145.5, 138.9, 135.9, 129.8, 128.5, 127.5, 127.2, 125.6, 125.1, 121.5, 112.7, 46.4, 44.6, 41.3, 39.5, 31.5, 29.5, 26.6, 22.6, 14.0。 MS (ES+) m/z 498.2 (M+1)。

实施例 3.35

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)-[1,4]DIAZEPAN-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 3 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-三氟甲基苯甲酰氯代替异噁唑-5-碳酰氯与 6-[1,4]diazepan-1-基吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (60% 产率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.07-7.85, 7.71-7.6, 7.23-7.08, 6.94-6.88, 6.34-6.31, 4.24-4.12, 3.98-3.73, 3.67-3.36, 3.29-3.25, 2.19-1.73, 1.53-1.46, 0.81-0.68, 0.48-0.4, 0.11-0.03。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167.3, 167.2, 165.7, 163.1, 162.9, 162.3, 158.9, 158.4, 144.8, 144.6, 137.1, 129.7-129.2, 127.4, 127.2, 125.0, 121.4, 116.7, 116.6, 116.4, 116.3, 114.9, 114.8, 114.6, 114.5, 111.5, 111.3, 48.8, 48.6, 47.6, 47.5, 45.8, 45.7, 44.1, 39.6, 34.5, 26.8, 25.4, 8.6, 4.2。 MS (ES+) m/z 480.1 (M+1)。

实施例 4

6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

将 6-氯吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (0.113 g, 0.5 mmol)、1-苯甲基哌嗪 (90 mg, 0.5 mmol)、溴化四丁铵 (27 mg, 0.084 mmol) 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (152 mg, 1.0 mmol) 的搅拌的混合物在二噁烷(10 mL)中回流加热过夜。蒸发溶剂。用 2% 甲醇的水(25 mL)溶液处理剩余物。滤除沉淀出的固体, 真空干燥得到 138 mg 75% 产率的(0.376 mmol)标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98, 7.87,

7.36-7.32, 6.94, 3.76-3.74, 3.57, 3.50-3.46, 2.60-2.58, 1.74-1.68, 1.52-1.48, 0.94. MS (ES+) m/z 368.2 (M+1).

实施例 5

1-(2-苯基环丙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲的合成

向 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基-苯基)甲酮 (123 mg, 0.35 mmol) 的 DMF (20.0 mL) 溶液中加入 (2-异氰酸环丙酯基)苯 (111 mg, 0.7 mmol)。在 60°C 搅拌混合物过夜。冷却后, 将混合物倒入水 (120 mL) 中。滤除沉淀出的白色固体, 真空干燥, 得到 90% 产率的标题产物 (162 mg) 白色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97, 7.73, 7.60, 7.55, 7.32, 7.22-7.10, 7.06, 4.00-3.95, 3.87-3.86, 3.62-3.52, 3.43-3.41, 3.25-3.22, 2.85-2.82, 2.14-2.10, 0.91-0.86. MS (ES+) m/z 511.2 (M+1).

实施例 5.1

3-(3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}-脲基)丙酸乙酯

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 3-异氰酸根合丙酸乙酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (37% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12, 7.92, 7.74, 7.62, 7.55, 7.36, 7.11, 6.65, 3.95-3.90, 3.59, 3.49-3.40, 3.28, 2.36-2.33, 1.63-1.61, 0.94-0.93.

实施例 5.2

1-戊基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用异氰酸戊酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (45.5%

产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60, 7.82, 7.74, 7.13, 7.63, 7.56, 7.52, 7.36, 7.08, 4.29, 4.0-4.09, 3.85-3.95, 3.50-3.70, 3.40-3.47, 3.25-3.36, 1.50-1.60, 1.22-1.36, 0.80-0.92。MS (ES+) *m/z* 465 (M+1)。

实施例 5.3

1-苯甲基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用异氰酸苯甲酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (45.6% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 8.28, 7.80, 7.67, 7.62, 7.32, 7.23, 7.02-7.14, 4.54, 3.85-3.91, 3.69-3.76, 3.28-3.40, 2.94-3.10。

实施例 5.4

1-(4-氟苯基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用异氰酸 4-氟苯基酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (32.3% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 8.20, 7.53, 7.64, 7.59, 7.39, 7.33, 7.16, 6.91-6.98, 3.96-4.04, 3.83-3.90, 3.52-3.65, 3.37-3.45, 3.20-3.26。MS (ES+) *m/z* 489 (M+1)。

实施例 5.5

1-(2-氟苯基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用异氰酸 2-氟苯基酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (32% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90-8.30, 7.99, 7.75, 7.63, 7.57, 7.34, 7.10-7.17, 7.01-7.07, 3.94-4.01, 3.85-3.92, 3.56-3.66, 3.41-3.49, 3.24-3.29。

实施例 5.6

1-苯乙基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用异氰酸 2-苯乙酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (19% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92, 7.60, 7.64, 7.58, 7.37, 7.13-7.24, 7.09, 3.96-4.03, 3.82-3.89, 3.40-3.56, 3.22-3.34, 2.86。

实施例 5.7

1-(4-氟苯甲基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用异氰酸 4-氟苯甲酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (56% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13, 7.78, 7.66, 7.60, 7.33, 7.21, 7.09, 6.83, 4.50, 3.91-4.00, 3.73-3.80, 3.34-3.48, 3.05-3.22。MS (ES+) *m/z* 503 (M+1)。

实施例 5.8

1-丁基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用异氰酸丁酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (92% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.08, 4.00-4.07, 3.88-3.94, 3.54-3.66, 3.42-3.46, 3.27-3.36, 1.51-1.57, 1.30-1.40, 0.89。MS (ES+) *m/z* 451 (M+1)。

实施例 5.9

1-环戊基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用异氰酸环戊酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (91% 产率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02, 7.82, 7.75, 7.65, 7.58, 7.51, 7.34, 3.91-3.98, 3.67-3.80, 3.46-3.58, 3.36-3.44, 3.11-3.35, 1.80-1.88, 1.46-1.67, 1.30-1.40。MS (ES+) *m/z* 451 (M+1)。

实施例 5.10

1-己基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脒

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用异氰酸己酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (50% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.83, 7.76, 7.69, 7.52, 7.44, 7.39, 3.87-4.00, 3.66, 3.50, 3.25-3.43, 1.53-1.67, 1.28-1.48, 0.84-0.98, MS (ES+) *m/z* 479 (M+1)。

实施例 5.11

1-庚基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脒

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用异氰酸庚酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (46% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12, 7.82, 7.75, 7.65, 7.50-7.57, 7.35, 3.69-3.80, 3.45-3.60, 3.38-3.43, 3.28-3.34, 3.20-3.26, 3.06-3.17, 1.45, 1.15-1.28, 0.85。

实施例 5.12

1-(3,4-二氯苯甲基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脒

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用异

氰酸 3,4-二氯苯甲酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (44% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38, 8.30, 7.85, 7.77, 7.67, 7.59, 7.52-7.57, 7.39, 7.29, 4.38, 3.70-3.82, 3.50-3.62, 3.42-3.47, 3.34-3.38, 3.23-3.29, 3.15-3.20。MS (ES+) *m/z* 553 (M+1)。

实施例 5.13

1-环己基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-基}脲

按照实施例 5 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用异氰酸环己酯代替(2-异氰酸环丙酯基)苯与[4-(6-氨基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (34% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05, 7.82, 7.74, 7.65, 7.55, 7.52, 7.35, 3.69-3.79, 3.44-3.58, 3.35-3.42, 3.20-3.26, 3.11-3.18, 1.75-1.84, 1.58-1.67, 1.47-1.55, 1.10-1.35。

实施例 6

2-苯氧基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-基}乙酰胺的合成:

在 0 °C 下, 向搅拌的[4-(6-氨基吡嗪-3-基)-哌嗪-1-基](2-三氟甲基-苯基)甲酮 (105 mg, 0.300 mmol)的二氯甲烷 (10 mL)溶液中加入苯氧基乙酰氯 (56 mg, 0.32 mmol), 接着加入三乙胺 (0.15 mL)。室温搅拌混合物过夜。加入水, 用乙酸乙酯 (2 x 15 mL)萃取混合物。用稀 HCl、碳酸氢钠和盐水溶液连续洗涤合并的有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥、浓缩。将剩余物再次溶于少量二氯甲烷中, 用柱色谱法纯化。分离 34%产率的标题化合物的白色固体 (50 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.28, 8.38, 7.75, 7.64, 7.56, 7.35, 7.04, 4.65, 4.01, 3.68, 3.34。

实施例 6.1

2-苯基环丙烷羧酸 (2-苯基环丙烷羧基){6-[4-(2 三氟甲基苯甲酰基)

哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺和 2-苯基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺

按照实施例 6 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-苯基环丙烷碳酰氯代替苯氧基乙酰氯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,从反应中分离两个化合物。用柱色谱法分离 2-苯基环丙烷羧酸 (2-苯基环丙烷羧基){6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺,用 EtOAc:己烷=40:60 洗脱,得到白色粉末 (20% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73, 7.62, 7.54, 7.34, 7.22, 7.16, 7.04, 6.84, 3.99, 3.82, 3.63, 3.28, 2.62, 2.31, 1.76, 1.38。MS (ES+) *m/z* 640.3 (M+1)。用柱色谱法分离 2-苯基环丙烷羧酸 {6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺,用 EtOAc:己烷=50:50 洗脱,得到白色粉末 (16% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.36, 8.39, 7.76, 7.64, 7.57, 7.34, 7.18, 7.12, 3.92, 3.52, 3.37, 3.18, 2.64, 2.30, 1.34。MS (ES+) *m/z* 496.3 (M+1)。

实施例 6.2

己酸 {6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}酰胺

按照实施例 6 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用己酰氯 (hexanoyl chloride) 代替苯氧基乙酰氯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体 (30% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.65, 8.62, 7.75, 7.65, 7.58, 7.46-7.53, 7.37, 4.08, 3.88, 3.52-3.78, 3.30-3.40, 2.63, 1.72-1.79, 1.24-1.40, 0.90。MS (ES+) *m/z* 449.7 (M+1)。

实施例 6.3

4-氟-N-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}苯甲酰胺

按照实施例 6 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 4-氟苯甲酰氯代替苯氧基乙酰氯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的淡黄色固体 (62% 产率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78-7.85, 7.77, 7.66, 7.52, 7.44, 7.25-7.35, 3.10-3.80.

实施例 7

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸丁酯的合成
在 0°C 下, 在三乙胺 (0.313 mmol) 的存在下, 向搅拌的[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基-苯基)甲酮 (100 mg, 0.285 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入氯甲酸正丁酯 (0.285 mmol)。室温搅拌得到的混合物 24 h, 然后用水 (10 mL) 淬灭。用水、饱和 NaCl 洗涤有机相, 用 MgSO_4 干燥, 真空浓缩得到想要的产物的白色固体 (0.095 g, 74% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10, 7.73, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 4.19, 3.96-4.02, 3.89-3.95, 3.61-3.66, 3.52-3.56, 3.32, 1.64-1.70, 1.38-1.46, 0.95.

实施例 7.1

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸丙酯

按照实施例 7 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用氯甲酸丙酯代替氯甲酸正丁酯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (72% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10, 7.73, 7.62, 7.55, 7.37, 7.04, 4.14, 3.96-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.66, 3.52-3.56, 3.32, 1.66-1.75, 0.98. MS (ES+) m/z 438 (M+1).

实施例 7.2

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸异丁酯

按照实施例 7 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用氯甲酸 2-甲基丙酯代替氯甲酸正丁酯与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (47% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.09, 7.73, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04,

3.96, 3.95-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.65, 3.52-3.56, 3.32, 1.94-2.04, 0.96. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

实施例 7.3

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}氨基甲酸乙酯

按照实施例 7 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用氯甲酸乙酯代替氯甲酸正丁酯与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的淡黄色固体 (35% 产率). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30, 7.82-7.85, 7.76, 7.67, 7.52, 7.37, 4.15, 3.15-3.85, 1.10. MS (ES+) m/z 424 (M+1).

实施例 8

1-(3-环丙基丙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲的合成

将 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮 (200 mg, 0.57 mmol) 缓慢加到冰冷的 1,1'-羰二咪唑 (110 mg, 0.683 mmol) 的无水二氯甲烷 (15 mL) 溶液中。然后将温度升至室温, 再搅拌反应混合物 4 小时。然后将 3-环丙基丙基胺 (48.5 mg, 0.569 mmol) 加到反应混合物中, 在氮气下室温搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤反应混合物, 浓缩, 用快速柱色谱法纯化, 得到产物的白色固体 (23 mg, 8.5% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.2, 7.68-7.83, 7.72, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 3.95-4.02, 3.83-3.95, 3.50-3.68, 3.40-3.50, 3.26-3.38, 1.60-1.72, 1.17-1.30, 0.71-0.80, 0.44-0.50, -0.06-0.013. MS (ES+) m/z 477 (M+1).

实施例 8.1

1-{6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-3-(3-甲基丁基)脲

按照实施例 8 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 3-甲基丁基胺代替 3-环丙基丙基胺与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-

基](2,5-二氟苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体(27%产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75, 7.68, 7.32-7.43, 7.07, 6.89-7.00, 3.85-4.00, 3.25-3.75, 1.40-1.65, 0.89。MS (ES+) *m/z* 432.8 (M+1)。

实施例 8.2

1-环丙基甲基-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用环丙基甲基胺代替 3-环丙基丙基胺与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体(50%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.54, 7.37, 7.09, 4.07-3.18, 1.12-0.98, 0.52-0.46, 0.27-0.22。MS (ES+) *m/z* 449.9 (M+1)。

实施例 8.3

1-(3,3-二甲基丁基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 3,3-二甲基丁基胺代替 3-环丙基丙基胺与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色固体(56%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.54, 7.37, 7.09, 4.08-3.16, 1.52-1.44, 0.88。MS (ES+) *m/z* 479.3 (M+1)。

实施例 8.4

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-环丙基乙基胺代替 3-环丙基丙基胺与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的黄色固体(65%产率)。m.p. >300°C。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73, 7.62, 7.55, 7.36, 7.07, 4.04-7.00, 3.94-3.89, 3.64-3.56, 3.47-3.45, 3.40-3.32, 1.46,

0.69-0.66, 0.47-0.38, 0.06-0.00. MS (ES+) m/z 463 (M+1).

实施例 8.5

1-(2-异丙氧基乙基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-异丙氧基乙基胺代替 3-环丙基丙基胺 与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的黄色固体(15% 产率)。m.p. >300 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69, 7.60-7.56, 7.51, 7.35, 3.98-3.92, 3.74-3.64, 3.45-3.44, 3.38-3.19, 3.09-2.97, 2.95-2.86, 2.84-2.77, 2.00-1.74, 1.77-1.74, 1.38. MS (ES+) m/z 470 (M+1).

实施例 8.6

1-(3-羟基-4,4-二甲基戊基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 3-羟基-4,4-二甲基戊基胺代替 3-环丙基丙基胺与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的黄色固体(32% 产率)。m.p. 218-221 °C. MS (ES+) m/z 470 (M+1).

实施例 8.7

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(2-氟-6-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-环丙基乙基胺代替 3-环丙基丙基胺与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-氟-6-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末(48% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14, 7.58-7.54, 7.43, 7.38-7.34, 7.10-7.05, 4.01-3.94, 3.58-3.32, 1.46, 0.72-0.67, 0.45-0.39, 0.08-0.02.

实施例 8.8

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)- 哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-环丙基乙基胺代替 3-环丙基丙基胺与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](5-氟-2-三氟甲基苯基)-甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (30% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30, 7.76-7.71, 7.23, 7.10-7.06, 4.00-3.97, 3.91-3.87, 3.65-3.45, 3.88-3.40, 1.26-1.24, 0.74-0.68, 0.44-0.43, 0.05-0.04。

实施例 8.9

1-(2-环丙基乙基)-3-{6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-环丙基乙基胺代替 3-环丙基丙基胺与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2,6-二氟苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (14.1% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16, 7.89, 7.62-7.52, 7.37, 7.26-7.21, 3.81-3.78, 3.58-3.52, 3.44-3.37, 3.32-3.28, 3.24-3.18, 1.36, 0.70-0.65, 0.42-0.37, 0.07-0.03。

实施例 8.10

1-(3-环丙基丙基)-3-{6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)- 哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮代替 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](5-氟-2-三氟甲基苯基)甲酮与 3-环丙基丙基胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (15% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32-8.31, 7.76-7.73, 7.76-7.73, 7.25-7.22, 7.13-7.06, 4.14-3.98, 3.95-3.85, 3.68-3.52, 3.40-3.32, 1.70-1.60, 1.28-1.21, 0.65-0.62,

0.40-0.36, 0.03-0.02.

实施例 8.11.

1-(4-甲基戊基)-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脲

按照实施例 8 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4-甲基戊基胺代替 3-环丙基丙基胺与[4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (0.039 g, 29% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.7-10.2, 7.85-7.77, 7.73, 7.65-7.5, 7.35, 7.1-7.07, 4.08-3.95, 3.94-3.83, 3.64-3.52, 3.48-3.38, 3.35-3.21, 1.6-1.45, 1.25-1.12, 0.83. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (167.5, 156.8, 155.8, 151.7, 134.4, 132.3, 129.4, 127.2, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 121.3, 118.4, 46.4, 46.02, 45.8, 40.3, 36.1, 28.3, 27.8, 22.5. MS (ES+) m/z 479.4 (M+1).

实施例 9

6-[4-(2,5-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

室温搅拌 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (0.255 mmol)、2,5-二氯苯甲酸 (0.31 mmol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.51 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物 (0.31 mmol)在 DMF (2 mL)中的混合物 15 分钟。然后加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (0.31 mmol)。室温搅拌混合物过夜, 然后用 EtOAc (50 mL)稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液(2 x 20 mL)和盐水(2 x 20 mL)洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机萃取物, 浓缩, 用急骤色谱法纯化得到标题化合物的白色固体 (102 mg, 89 % 产率). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (8.07, 7.85, 7.32-7.40, 7.01, 4.01-4.08, 3.77-3.93, 3.35-3.55, 1.65-1.75, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 450 (M).

实施例 9.1

6-[4-(5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-
3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (53% 产率)。m.p. 128-130°C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 7.99, 7.01, 6.15, 3.89-3.94), 3.77-3.82, 3.52-3.60, 2.39, 1.52, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.13。MS (ES+) *m/z* 452 (M+1)。

实施例 9.2

6-[4-(2-氯吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-氯吡啶-3-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (44% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50, 8.08, 7.99, 7.71, 7.37, 7.02, 4.05-4.13, 3.78-3.95, 3.34-3.60, 1.51, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.12。MS (ES+) *m/z* 415 (M+1)。

实施例 9.3

6-[4-(2-甲基-5-三氟甲基噁唑-4-羰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-
3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-甲基-5-三氟甲基噁唑-4-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (58% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 6.99, 3.75-3.95, 3.50-3.59, 2.55, 1.51, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.06-0.12。MS (ES+) *m/z* 453 (M+1)。

实施例 9.4

6-[4-(2,6-二氯吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,6-二氯吡啶-3-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (19% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.97, 7.65, 7.37, 7.01, 3.70-4.10, 3.29-3.61, 1.52, 0.68-0.80, 0.42-0.49, 0.06-0.13。MS (ES+) m/z 449 (M).

实施例 9.5**6-[4-(1-苯甲基-5-三氟甲基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺**

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 1-苯甲基-5-三氟甲基-1*H*-[1,2,3]三唑-4-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (32% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03, 7.81, 7.33-7.27, 6.86, 5.92, 5.39, 3.71, 3.47, 3.05, 2.63, 2.43, 1.65, 1.48, 0.92。MS (ES+) m/z 531.2 (M+1)。

实施例 9.6**6-[4-(3-苯甲基-5-三氟甲基-3*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺**

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 3-苯甲基-5-三氟甲基-3*H*-[1,2,3]三唑-4-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 37% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04, 7.83, 7.36, 7.28, 6.99, 5.69, 3.94, 3.84, 3.70, 3.46, 1.75-1.61, 1.49, 0.91。MS (ES+) m/z 531.2 (M+1)。

实施例 9.7**6-[4-(2-甲基-5-三氟甲基-2*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)哌嗪-**

1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-甲基-5-三氟甲基-2*H*-[1,2,3]三唑-4-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-吡嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末(15% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05, 7.83, 7.00, 4.28, 3.97-3.67, 3.51-3.45, 1.75-1.68, 1.49, 0.92。MS (ES+) *m/z* 455.2 (M+1)。

实施例 9.8

6-[4-(5-三氟甲基-3*H*-咪唑-4-羧基)吡嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 5-三氟甲基-3*H*-咪唑-4-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-吡嗪-1-基吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末(48% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03, 7.86, 7.70, 6.99, 3.80, 3.46, 1.75-1.62, 1.48, 0.92。MS (ES+) *m/z* 440.2 (M+1)。

实施例 9.9

6-[4-(2-甲磺酰基苯甲酰基)吡嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-甲磺酰基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-吡嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体(97% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11, 8.03, 7.85, 7.74-7.62, 7.38, 4.32-3.33, 3.27, 1.73-1.62, 1.52-1.46, 0.94。MS (ES+) *m/z* 484.3 (M+1)。

实施例 9.10

6-[4-(2,2-二甲基丁酰)吡嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,2-二甲基丁酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-吡嗪-1-基吡嗪-3-羧酸(2-环丙基

乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (46% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.05, 8.01, 6.98, 3.86-3.73, 3.57, 1.68, 1.52, 0.92, 0.80-0.72, 0.49-0.45, 0.14-0.08。MS (ES+) *m/z* 374.3 (M+1)。

实施例 9.11

6-[4-(2,2-二甲基戊酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2,2-二甲基戊酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (61% 产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) (8.05, 7.96, 6.98, 3.85-3.72, 3.56, 1.64-1.45, 1.23, 0.96, 0.82-0.62, 0.49-0.45, 0.12-0.07。MS (ES+) *m/z* 388.2 (M+1)。

实施例 9.12

6-[4-(5-氟-2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸
(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-甲氧基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)-酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (61% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.96, 7.10-6.98, 6.86-6.84, 4.03-3.37, 1.51, 0.80-0.72, 0.49-0.44, 0.15-0.10。MS (ES+) *m/z* 428.1 (M+1)。

实施例 9.13

6-[4-(2-二甲氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-二甲氨基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (61% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.96, 7.36-7.25, 7.05-6.94, 4.17-3.40, 2.80, 1.51, 0.80-0.73, 0.47-0.42, 0.12-0.07。

实施例 9.14

6-[4-(2-氯-5-二甲氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-氯-5-二甲氨基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)-酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (53% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.96, 7.39, 6.94, 6.66, 6.55, 4.14-3.32, 2.93, 1.52, 0.75-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05。MS (ES+) *m/z* 457.4 (M+1)。

实施例 9.15

6-[4-(2,5-二甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,5-二甲基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (56% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.05, 7.96, 7.16-7.11, 7.03-6.97, 4.12-3.67, 2.23, 2.22, 1.52, 0.82-0.69, 0.48-0.42, 0.11-0.05。MS (ES+) *m/z* 408.3 (M+1)。

实施例 9.16

6-[4-(2,5-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2,5-二氯苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色固体 (56% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.05, 7.96, 7.38-7.30, 6.97, 4.12-3.23, 1.50, 0.80-0.67, 0.51-0.38, 0.16-0.06。MS (ES+) *m/z* 448.2 (M+1)。

实施例 9.17

6-[4-(1-甲基-1H-吡咯-2-羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)-酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (51.8% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (8.07, 8.01, 7.00, 6.75, 6.40, 6.12, 4.00-3.80, 3.58, 1.52, 0.76, 0.48, 0.10。MS (ES+) *m/z* 383 (M+1)。

实施例 9.18

6-[4-(4,4,4-三氟丁-2-烯酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟丁-2-烯酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (19.6% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09, 8.00, 7.00, 6.81, 3.96-3.88, 3.78, 3.57, 1.53, 0.76, 0.48, 0.10。MS (ES+) *m/z* 398 (M+1)。

实施例 9.19

6-[4-(1-羟基环丙烷羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 1-羟基环丙烷羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (53.4% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.03, 7.01, 3.98-3.73, 3.58, 1.53, 1.16, 1.02, 0.76, 0.48, 0.10。MS (ES+) *m/z* 360 (M+1)。

实施例 9.20

6-[4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-三氟甲基丁酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟-3-羟基-3-三氟甲基丁酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末

(45.6% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08, 8.03, 7.98, 7.00, 3.95-3.71, 3.56, 2.89, 1.55, 0.75, 0.48, 0.10。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168.5, 162.8, 159.8, 145.8, 127.3, 112.5, 45.5, 44.5, 44.1, 41.3, 39.7, 34.5, 27.2, 8.6, 4.2。 MS (ES+) m/z 484 (M+1)。

实施例 9.21

6-[4-(4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁酰)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (50.1% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.96, 6.98, 6.23, 4.05-3.52, 2.90, 2.47, 1.53-1.43, 0.76, 0.46, 0.09。 MS (ES+) m/z 430 (M+1)。

实施例 9.22

6-(4-环丁烷羧基哌嗪-1-基)吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4-环丁烷羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (45.6% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03, 7.97, 6.97, 3.82-3.64, 3.57-3.49, 3.26, 2.43-2.27, 2.22-2.05 2.02-1.81, 1.50, 0.75, 0.46, 0.08。 MS (ES+) m/z 358 (M+1)。

实施例 9.23

6-[4-(2-三氟甲基环丙烷羧基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-三氟甲基环丙烷羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (30.9% 产率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03, 7.98, 7.00, 3.97-3.57, 2.20, 1.65, 1.50, 1.26, 0.75, 0.46, 0.09. MS (ES+) m/z 412 (M+1).

实施例 9.24

6-[4-(4,4,4-三氟-3-三氟甲基丁-2-烯酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟-3-三氟甲基丁-2-烯酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (45.4% 产率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.07, 7.97, 7.10, 7.01, 3.87-3.74, 3.58-3.50, 1.54-1.47, 0.78-0.68, 0.48-0.42, 0.10-0.05. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162.8, 161.1, 159.8, 145.8, 135.2, 135.1, 127.3, 124.5, 112.7, 45.5, 44.4, 44.3, 40.9, 39.7, 34.5, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 466 (M+1).

实施例 9.25

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸环丁基甲酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-三氟甲基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸环丁基甲酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (45.0% 产率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04, 7.83, 7.72, 7.64-7.51, 7.32, 7.00, 4.10-4.01, 3.90-3.66, 3.49-3.27, 2.63-2.47, 2.11-1.67. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167.7, 162.9, 159.8, 145.4, 134.2, 132.4, 129.6, 127.4, 126.9, 126.8, 125.4, 121.8, 112.8, 46.4, 44.6, 41.2, 35.1, 25.7, 18.3. MS (ES+) m/z 448 (M+1).

实施例 9.26

6-{4-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]哌嗪-1-基}哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用(2-三氟甲基苯基)乙酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基哒嗪-3-羧酸(2-

环丙基乙基)-酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (78.7% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.97, 7.67-7.64, 7.53-7.48, 7.39-7.35, 6.96, 3.91, 3.87-3.67, 3.66-3.6, 3.58-3.51, 1.53-1.46, 0.78-0.64, 0.48-0.42, 0.10-0.06。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 162.9, 159.9, 145.3, 133.2, 132.0, 131.5, 128.5, 128.2, 127.2, 127.0, 126.3, 126.2, 125.5, 112.3, 45.0, 44.7, 44.2, 41.2, 39.6, 37.13, 37.11, 34.4, 8.6, 4.2。 MS (ES+) *m/z* 462.2 (M+1)。

实施例 9.27

6-[4-(2-氰基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-氰基苯甲酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (25.8% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.97, 7.76-7.72, 7.69-7.66, 7.58-7.55, 7.53-7.43, 6.99, 4.3-3.94, 3.88-3.85, 3.58-3.51, 1.49, 0.78-0.65, 0.48-0.37, 0.16-0.02。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 162.8, 159.9, 145.3, 139.3, 133.3, 133.04, 129.9, 127.6, 127.03, 116.8, 112.4, 109.9, 46.4, 44.7, 44.6, 41.6, 39.6, 34.4, 8.6, 4.1。 MS (ES+) *m/z* 405.2 (M+1)。

实施例 9.28

6-[4-(4-三氟甲基吡啶-3-羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4-三氟甲基吡啶-3-羧酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (69% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87, 8.69, 8.05, 7.82, 7.62, 7.00, 4.10-3.69, 3.51-3.44, 3.38-3.35, 1.75-1.61, 1.52-1.45, 0.90。 MS (ES+) *m/z* 451.3 (M+1)。

实施例 9.29

6-[4-(4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-烯酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-
3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟-3-甲基丁-2-烯酸代替 2,5-二氯苯甲酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (62% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.83, 7.00, 6.55, 3.86-3.83, 3.80-3.73, 3.62-3.60, 3.48, 2.01, 1.75-1.62, 1.49, 0.92。MS (ES+) *m/z* 414.4 (M+1)。

实施例 9.30

6-[4-(1-三氟甲基环丙烷羧基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 1-三氟甲基环丙烷羧酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (72% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.83, 6.98, 3.90-3.80, 3.48, 1.66, 1.48, 1.39-1.35, 1.18-1.14, 0.92。MS (ES+) *m/z* 414.2 (M+1)。

实施例 9.31

6-[4-(吡啶-2-羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用吡啶-2-羧酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (70% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60-8.58, 8.03, 7.98, 7.86-7.79, 7.73-7.71, 7.39-7.35, 6.98, 3.96-3.83, 3.54, 1.50, 0.78-0.69, 0.47-0.41, 0.08-0.05。MS (ES+) *m/z* 381.2 (M+1)。

实施例 9.32

6-[4-(2-三氟甲基呋喃-3-羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-
(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 9 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-三氟甲基咪喃-3-羧酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应,得到标题化合物的白色粉末 (71% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.96, 7.56, 7.00, 6.54, 3.9-3.7, 3.6-3.5, 1.49, 0.79-0.66, 0.47-0.41, 0.09-0.04。 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 161.78, 160.01, 145.60, 145.05, 138.14, 137.57, 127.15, 121.74, 120.54, 112.54, 110.88, 46.33, 44.59, 41.43, 39.67, 34.52, 8.64, 4.23。 MS (ES+) *m/z* 438.2 (M+1)。

实施例 10

6-[4-(5-三氟甲基-3*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

将 6-[4-(3-苯甲基-5-三氟甲基-3*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (0.4 g, 0.75 mmol)溶于 10 mL MeOH, 加入 3 滴乙酸和 0.2 g 10% Pd/C。将反应混合物置于室温下常压 H₂ 下过夜。过滤后,减压蒸发反应混合物,用 3 mL EtOH 使剩余物重结晶得到 120 mg (36% 产率) 6-[4-(5-三氟甲基-3*H*-[1,2,3]三唑-4-羰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的白色粉末。¹H NMR (500 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.18, 7.91, 7.32, 3.92-3.72, 3.45, 1.67, 1.52, 0.92。

实施例 11

6-[4-(2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-(3-甲基丁基)酰胺的合成

搅拌 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (0.255 mmol)、2-三氟甲基苯甲基氯 (0.255 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.77 mmol)的混合物, 60°C 加热过夜。用 EtOAc (100 mL)将反应混合物稀释十倍,用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 x 20 mL)和盐水(2 x 20 mL)洗涤。用无水 Na₂SO₄ 干燥有机层,浓缩,用急骤色谱法纯化得到标题化合物的白色固体 (80 mg, 72 % 产率)。¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 8.00, 7.86, 7.82, 7.65, 7.55, 7.37, 6.95, 3.74-3.79, 3.73, 3.46-3.52, 2.62, 1.65-1.76, 1.52, 0.94. MS (ES+) m/z 436 (M+1).

实施例 11.1

6-[4-(2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺代替 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺与 2-三氟甲基苯甲基氯反应, 得到标题化合物的白色固体 (32% 产率). m.p. 106-108°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97-8.04, 7.83, 7.65, 7.55, 7.37, 6.96, 3.77, 3.73, 3.56, 2.63, 1.52, 0.71-0.80, 0.45-0.49, 0.08-0.13. MS (ES+) m/z 434 (M+1).

实施例 11.2

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-三氟甲基苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (40% 产率). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-8.01, 7.57-7.68, 7.04, 6.95, 3.79, 3.71, 3.56, 2.64, 1.51, 0.68-0.82, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

实施例 11.3

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲基)-哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4-氟-2-三氟甲基苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (38% 产率). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-8.04, 7.81, 7.36, 7.20-7.29,

6.96, 3.76, 3.68, 3.56, 2.61, 1.51, 0.68-0.84, 0.43-0.51, 0.06-0.13. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

实施例 11.4

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氯-2-三氟甲基苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (48% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.05, 7.87, 7.58, 7.34, 6.97, 3.80, 3.70, 3.56, 2.64, 1.53, 1.51, 0.70-0.83, 0.43-0.51, 0.07-0.13. MS (ES+) m/z 468 (M+1).

实施例 11.5

6-[4-(2-氯-4-氟苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-氯-4-氟苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (26% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92-8.03, 7.38-7.50, 7.06-7.14, 6.88-7.03, 3.68-3.78, 3.62, 3.46-3.58, 2.55-2.69, 1.42-1.54, 0.68-0.80, 0.40-0.49, 0.02-0.13. MS (ES+) m/z 418 (M+1).

实施例 11.6

6-[4-(2,5-二氯苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2,5-二氯苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (43% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.04, 7.53, 7.16-7.33, 6.96, 3.75-3.84, 3.64, 3.56, 2.62-2.70, 1.53, 1.51, 0.70-0.83, 0.43-0.51,

0.06-0.13. MS (ES+) m/z 434 (M).**实施例 11.7****6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺**

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-三氟甲基苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (34% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02, 7.82-7.92, 7.57-7.68, 7.00-7.09, 6.96, 3.79, 3.71, 3.50, 2.64, 1.64-1.78, 1.51, 0.94. MS (ES+) m/z 454 (M+1)。

实施例 11.8**6-[4-(2,4-二氯苯甲基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺**

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2,4-二氯苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的淡黄色固体(75% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-8.02, 7.44, 7.38, 7.23, 6.93, 3.70-3.77, 3.60-3.63, 3.54, 2.60-2.65, 1.50, 0.74, 0.45, 0.08. MS (ES+) m/z 434 (M+1)。

实施例 11.9**6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-(3-环丙基丙基)酰胺**

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-三氟甲基苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺反应, 得到标题化合物的淡黄色固体 (34% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98, 7.88, 7.55-7.65, 7.2, 6.93, 3.68-3.85, 3.50, 2.60, 1.70, 1.25, 0.65, 0.40, 0.09. MS (ES+) m/z 466 (M+1)。

实施例 11.10

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-

3-羧酸戊-4-烯酰胺的合成

按照实施例 11 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲基氯代替 2-三氟甲基苯甲基氯与 6-哌嗪-1-基哒嗪-3-羧酸戊-4-烯酰胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (17.3% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99, 7.92, 7.77, 7.27, 7.11, 7.00, 5.91-5.78, 5.09-4.95, 4.08-3.65, 3.47-3.27, 2.18-2.11, 1.75-1.65。 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 165.7, 162.9, 162.7, 160.2, 145.5, 138.0, 129.3, 129.6, 129.5, 116.7, 114.9, 114.8, 114.6, 112.4, 46.3, 44.4, 41.2, 38.7, 31.1, 28.9。 MS (ES+) m/z 466.3 (M+1)。

实施例 12

6-[4-(2-氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

用 10 mg 10% Pd/C 作为催化剂, 在 1 大气压下室温使 6-[4-(2-硝基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基-丁基)酰胺 (100 mg, 0.235 mmol) 氢化 24 小时。通过硅藻土饼块过滤混合物。浓缩滤液, 用急骤色谱法(乙酸乙酯) 纯化得到白色固体 (83% 产率)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.86, 7.19-7.23, 7.10-7.13, 6.99, 4.40, 3.74-3.88, 3.50, 1.65-1.75, 1.52, 0.94。 MS (ES+) m/z 397 (M+1)。

实施例 13

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}-

氨基甲酸 3,3-二甲基丁酯的合成

向 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基-苯基)甲酮 (200 mg, 0.57 mmol) 的 10 mL 二噁烷溶液中加入氯甲酸三氟甲酯 (112.7 mg, 0.57 mmol), 室温搅拌。30 分钟后加入 3,3-二甲基丁-1-醇 (175.5 mg, 1.71 mmol) 和三乙胺 (57.6 mg, 0.57 mmol), 温度升至 80 °C。在

N₂下搅拌混合物 3 h, 然后浓缩。将剩余物溶于二氯甲烷 (100 mL), 用 1 N HCl (2 x 20 mL)、饱和 NaHCO₃ (2 x 20 mL)、最后用盐水(2 x 20 mL)洗涤。用无水 Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物, 浓缩, 然后用柱色谱法纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (1:2)洗脱。得到产物的白色固体 (30 mg, 11% 产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38, 7.89, 7.83, 7.77, 7.67, 7.54, 7.47, 4.14, 3.10-3.90, 1.55, 0.95。

实施例 13.1

{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}- 氨基甲酸 2-环丙基乙酯

按照实施例 13 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-环丙基乙醇代替 3,3-二甲基丁-1-醇与 [4-(6-氨基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基](2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (8.3% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11, 7.73, 7.65, 7.63, 7.55, 7.36, 7.04, 4.25, 3.95-4.02, 3.88-3.94, 3.61-3.65, 3.52-3.56, 3.32, 1.58, 0.71-0.80, 0.44-0.50, 0.05-0.013。MS (ES+) *m/z* 464 (M+1)。

实施例 14

6-[4-(4,4,4-三氟-2-甲基丁酰)哌嗪-1-基]哒嗪- 3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

室温搅拌 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的 TFA 盐 (100 mg, 0.25 mmol)、4,4,4-三氟-2-甲基丁酸 (47.8 mg, 0.31 mmol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (77.8 mg, 0.51 mmol)和 1-羟基-苯并三唑水合物 (41.4 mg, 0.31 mmol)在 DMF (2 mL)中的混合物 15 分钟。将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (47.6 mg, 0.31 mmol)加到该溶液中。室温搅拌反应混合物过夜, 然后用乙酸乙酯 (50 mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 x 20 mL)、最后用盐水(2 x 20 mL)洗涤。用 Na₂SO₄干燥有机萃取物, 浓缩, 然后用柱色谱法纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (1:2)洗脱。得到产物的白色鳞状固体 (80 mg, 75% 产率)。¹H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.85, 7.01, 3.60-4.00, 3.50, 3.15, 2.80, 2.21, 1.70, 1.50, 1.25, 0.95. MS (ES+) m/z 416 (M+1).

实施例 14.1

6-[4-(4,4,4-三氟-3-甲基丁酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟-3-甲基丁酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色鳞状固体 (63% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.85, 7.00, 3.69-3.98, 3.67, 3.50, 3.00, 2.71, 2.35, 1.70, 1.50, 1.20, 0.95. MS (ES+) m/z 415 (M+1).

实施例 14.2

6-[4-(4,4,4-三氟丁酰)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4,4,4-三氟丁酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色鳞状固体 (49% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.85, 7.00, 3.91, 3.82, 3.72, 3.67, 3.50, 2.50-2.67, 1.70, 1.50, 0.95. MS (ES+) m/z 402 (M+1).

实施例 14.3

6-[4-(6-氯吡啶-2-羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡啶-2-羧酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色鳞状固体 (12% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.87, 7.82, 7.70, 7.43, 7.00, 3.80-4.00, 3.50, 1.70, 1.53, 0.95. MS (ES+) m/z 417 (M+1).

实施例 14.4

6-[4-(2-甲基环己烷羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-甲基环己烷羧酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (60% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08, 8.00, 7.00, 3.50-4.00, 2.70, 2.05, 1.20-1.90, 0.90, 0.75, 0.45, 0.10。MS (ES+) *m/z* 400 (M+1)。

实施例 14.5**6-[4-(3-甲基环己烷羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺**

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 3-甲基环己烷羧酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (27% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.06, 7.99, 6.99, 3.89, 3.79, 3.65-3.72, 3.56, 2.55, 1.20-1.86, 0.99, 0.92, 0.75, 0.47, 0.10。MS (ES+) *m/z* 400 (M+1)。

实施例 14.6**6-[4-(4-甲基环己烷羧基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺**

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 4-甲基环己烷羧酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (43% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.07, 7.09, 7.05, 3.89, 3.79, 3.64-3.70, 3.56, 2.40-2.60, 1.65-1.88, 1.50-1.62, 0.99, 0.91, 0.75, 0.48, 0.10。MS (ES+) *m/z* 400 (M+1)。

实施例 14.7**2-{4-[6-(2-环丙基乙氧甲酰基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-羧基}苯甲酸甲酯:**

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 苯二甲酸一甲酯代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-哒嗪-3-羧

酸(2-环丙基乙基)酰胺反应, 得到标题化合物的淡黄色固体 (97% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (δ 8.02-8.06, 7.96, 7.88, 7.60, 7.48, 7.30, 6.98, 3.72-4.02, 3.54, 3.33, 1.49, 0.74, 0.45, 0.08。 MS (ES+) m/z 438 (M+1)。

实施例 14.8

6-[4-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酰)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 14 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙酸代替 4,4,4-三氟-2-甲基丁酸与 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺反应, 得到标题化合物的白色固体 (55% 产率)。 m.p. 181-183°C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07, 7.98, 7.01, 4.86, 3.92-3.81, 3.55, 1.74, 1.51, 0.81-0.68, 0.46, 0.09。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 163.1, 160.0, 145.4, 127.1, 126.3, 122.5, 112.5, 76.8-75.6 (q, $J = 117$ Hz, $\text{C-}^{19}\text{F}$), 44.6, 39.7, 35.3, 20.5, 8.5, 4.8。 MS (ES+) m/z 416 (M+1)。

实施例 15

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺的合成

向 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺 (58 mg, 0.24 mmol) 10 mL DMF 溶液中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.109 g)、哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮 (86.7 mg, 0.33 mmol) 和 Bu_4NI (4 mg, 0.01 mmol)。 80°C 加热混合物过夜。加入水, 用乙酸乙酯 (2 x 15 mL) 萃取混合物。用稀 HCl 洗涤有机萃取物, 接着用碳酸氢盐溶液和盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将剩余物溶于少量二氯甲烷, 用柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到产物的白色固体 (35.5 mg, 32% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24, 8.02, 7.73, 7.58, 7.34, 6.98, 4.04, 3.85, 3.52, 3.33, 3.10, 2.60-2.41, 0.95, 0.52, 0.32。 MS (ES+)

m/z 464.3 (M+1).

实施例 15.1

4-甲基-2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-吡嗪-3-羰基}氨基)戊酸甲酯:

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-[(6-氯吡嗪-3-羰基)氨基]-4-甲基戊酸 甲酯代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (36% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16, 8.04, 7.85, 7.66-7.53, 7.28, 7.00, 4.82-4.77, 4.14-3.68, 3.58-3.51, 1.83-1.60, 1.03-0.95.

实施例 15.2

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸环丙基甲酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸环丙基甲酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (31% 产率). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16-7.88, 7.75, 7.68-7.46, 7.18, 7.00, 4.17-3.64, 3.21-3.12, 1.07-1.00, 0.61-0.44, 0.26-0.20.

实施例 15.3

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-
[2-(4-甲氧基苯基)乙基]酰胺:

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(4-甲氧基苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (12% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04, 7.93, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 7.12, 6.92, 6.81, 4.08-3.46, 3.33, 2.87.

实施例 15.4

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-苯基丙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-苯基丙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (15% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.93, 7.74, 7.63, 7.56, 7.39, 7.29-7.13, 6.92, 4.12-3.29, 2.68, 2.02-1.83。

实施例 15.5

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-
[2-(4-氯苯氧基)乙基]酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸 [2-(4-氯苯氧基)乙基]酰胺代替 6-氯-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (13% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27, 8.05, 7.74, 7.64, 7.57, 7.37, 7.25-7.20, 7.00, 6.85-6.82, 4.02-3.32。

实施例 15.6

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-
[2-(4-氟苯氧基)乙基]酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸 [2-(4-氟苯氧基)乙基]酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)-甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (49% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28, 8.05, 7.74, 7.63, 7.56, 7.35, 7.03-6.92, 6.87-6.81, 4.02-3.30。

实施例 15.7

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-

[2-(2,4-二氟苯基)乙基]酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(2,4-二氟苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (33% 产率)。m.p. 179-181 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04, 7.91, 7.75, 7.61, 7.37, 7.30-6.89, 4.09-3.66, 3.38-3.32, 2.88. MS (ES+) m/z 520 (M+1).

实施例 15.8

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-(3,3-二甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(3,3-二甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (17% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.83-7.72, 7.64, 7.57, 7.38, 6.98, 4.09-3.66, 3.50-3.45, 3.37-3.34, 1.57-1.52, 0.96. MS (ES+) m/z 464.6 (M+1).

实施例 15.9

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-(2-苯基环丙基甲基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-苯基环丙基甲基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (25% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.03, 7.76, 7.64, 7.57, 7.36, 7.28-7.21, 7.17-7.12, 7.07-6.96, 4.09-3.32, 1.92-1.86, 1.47-1.38, 1.01-0.96. MS (ES+) m/z 510.4 (M+1).

实施例 15.10

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (28% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.89, 7.73, 7.65, 7.58, 7.38, 6.99, 4.08-3.67, 3.54-3.46, 3.39-3.31, 1.77-1.66, 1.34-1.23, 0.72-0.62, 0.45-0.36, 0.06-0.04。MS (ES+) *m/z* 462.2 (M+1)。

实施例 15.11**4-[6-(2-环丙基乙氧甲酰基)哒嗪-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-羧酸叔丁酯反应, 得到标题化合物的白色固体 (47% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.95, 6.97, 3.62-3.54, 1.59-1.44, 1.34-1.23, 0.72-0.62, 0.45-0.36, 0.06-0.04。MS (ES+) *m/z* 376.3 (M+1)。

实施例 15.12**6-[4-(四氢呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(四氢呋喃-2-基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (47% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12-7.88, 6.97, 4.64-4.60, 3.93-3.42, 2.56-2.35, 2.10-1.93, 1.52-1.38, 0.84-0.62, 0.50-0.38, 0.17-0.05。MS (ES+) *m/z* 374.3 (M+1)。

实施例 15.13**6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-**

[2-(3-氟苯基)乙基]酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(3-氟苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (71% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.93, 7.74, 7.64-7.56, 7.37-7.35, 7.26-7.24, 7.01-6.90, 4.10-4.03, 3.89-3.70, 3.36-3.33, 2.92。

实施例 15.14

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸- [2-(4-氟苯基)乙基]酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(4-氟苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (59.8% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.92, 7.72-7.76, 7.66-7.54, 7.38-7.34, 7.20-7.14, 7.0-6.94, 4.10-4.02, 3.92-3.84, 3.80-3.68, 3.37-3.36, 2.90。

实施例 15.15

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸- [2-(2-氟苯基)乙基]酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(2-氟苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (70.7% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04, 7.95, 7.75-7.72, 7.63, 7.55, 7.36, 7.22-7.15, 7.05-6.97, 4.07-4.02, 3.89-3.83, 3.79-3.67, 3.35-3.32, 2.96。

实施例 15.16

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-**[2-(4-氯苯基)乙基]酰胺**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(4-氯苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的淡黄色粉末 (46.5% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10, 7.95, 7.75, 7.65, 7.58, 7.35, 7.25, 7.15, 7.00, 4.10, 3.95-3.66, 3.38, 2.90。

实施例 15.17**6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-****[2-(3-氯苯基)乙基]酰胺**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸 [2-(3-氯苯基)乙基]酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的淡黄色粉末 (59.6% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.94, 7.75, 7.64, 7.57, 7.37, 7.26, 7.24-7.19, 7.12, 7.00, 4.10, 3.95-3.66, 3.38, 2.90。

实施例 15.18**6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-苯基丙基)酰胺**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-苯基丙基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (63.2% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97, 7.80, 7.68, 7.57, 7.50, 7.30, 7.24, 7.20-7.12, 6.92, 3.98, 3.80, 3.74-3.60, 3.53, 3.28, 3.00, 1.28。

实施例 15.19**6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-**

(2-联苯基-4-基-乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-联苯基-4-基-乙基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (63.2% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.98, 7.76, 7.64, 7.60-7.52, 7.44, 7.38-7.30, 7.00, 4.06, 3.88, 3.82-3.68, 3.36, 2.98。

实施例 15.20

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (63.2% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 7.75, 7.64, 7.57, 7.37, 7.00, 4.06, 3.89, 3.82-3.64, 3.49, 3.36, 1.70, 1.50, 0.95。

实施例 15.21

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-羟丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(4-羟丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (30% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.98, 7.75, 7.63, 7.57, 7.37, 6.99, 4.06, 3.88, 3.82-3.67, 3.52, 3.36, 1.70。

实施例 15.22

(R)-6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用

(*R*)-6-氯吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (64.5% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28, 8.05, 7.76, 7.64, 7.58, 7.44-7.32, 7.29, 7.00, 4.96, 4.08, 3.92-3.68, 3.61, 3.36。

实施例 15.23

(*S*)-6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 (*S*)-6-氯吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (64.5% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28, 8.05, 7.76, 7.64, 7.58, 7.44-7.32, 7.29, 7.00, 4.96, 4.08, 3.92-3.68, 3.61, 3.36。MS (ES+) *m/z* 500 (M+1)。

实施例 15.24

4-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧基}氨基)丁酸乙酯

按照实施例 15 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 2-[(6-氯吡嗪-3-羧基)氨基]丁酸乙酯代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末(37.8% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.96, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 7.00, 4.16-4.04, 3.92-3.70, 3.56, 3.36, 2.40, 1.25。MS (ES+) *m/z* 494 (M+1)。

实施例 15.25

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸-(3-羟基-4,4-二甲基戊基)酰胺

按照实施例 15 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用

6-氯哒嗪-3-羧酸(3-羟基-4,4-二甲基戊基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (39% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18, 8.05, 7.74, 7.63, 7.56, 7.36, 6.99, 4.05, 3.92-3.67, 3.45-3.32, 3.26, 1.76, 1.55, 0.88。 MS (ES+) m/z 494 (M+1)。

实施例 15.26

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-(3-羟基-3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-羟基-3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (46.4% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.30, 8.05, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 6.98, 4.06, 3.88, 3.81-3.69, 3.64, 3.40-3.32, 1.80, 1.64, 1.30。 MS (ES+) m/z 466 (M+1)。

实施例 15.27

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-乙氧基乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-乙氧基乙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应,得到标题化合物的白色粉末 (24.8% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18, 8.07, 7.76, 7.65, 7.58, 7.38, 7.00, 4.07, 3.90, 3.83-3.65, 3.60, 3.52, 3.36, 1.20。 MS (ES+) m/z 452 (M+1)。

实施例 15.28

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸戊酰胺

按照实施例 15 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 6-氯哒嗪-3-羧酸戊酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺

与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (94% 产率)。m.p. 123-125°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03, 7.85, 7.62, 7.54, 7.35, 6.97, 4.06-3.99, 3.91-3.69, 3.44, 3.33, 1.62-1.55, 1.37-1.33, 0.95-0.81. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 132.4, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9-127.8, 112.5, 77.2, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 29.3, 29.1, 22.4, 14.0. MS (ES+) m/z 450.2 (M+1), 472.2 (M+Na).

实施例 15.29

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸 (2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的褐色固体 (75% 产率)。m.p. 236-240°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90, 7.83-7.79, 7.75-7.73, 7.69-7.65, 7.54-7.52, 7.30, 4.29, 3.91-3.73, 3.43-3.32, 3.20-3.11, 2.81, 2.77, 0.95. MS (ES+) m/z 480 (M+1).

实施例 15.30

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(5-氟-2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的褐色固体 (51% 产率)。m.p.: 186-189°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20, 8.04, 7.75, 7.22, 7.07, 6.98, 4.06-3.98, 3.91-3.71, 3.47-3.23, 2.45, 0.96. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 164.1, 160.1, 160.0, 130.1, 127.2, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.4, 79.4,

46.4, 44.5, 44.3, 41.9, 41.3, 34.4, 25.7. MS (ES+) m/z 498 (M+1).

实施例 15.31

6-[4-(2-甲基环丙烷羰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-甲基环丙基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (88% 产率). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 163.5, 159.5, 144.9, 131.3, 126.4, 115.1, 49.7, 45.2, 39.5, 37.5, 37.2, 35.3, 34.6, 29.9, 28.5, 26.5, 23.4, 8.6, 4.2. MS (ES+) m/z 360 (M+3).

实施例 15.32

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸戊酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸戊酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(5-氟-2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (31% 产率). m.p. 162-164°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.87, 7.24, 7.07, 6.99, 4.08-3.99, 3.90-3.66, 3.45, 3.35, 1.65-1.55, 1.37-1.30. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 162.9, 160.0, 145.7, 129.7, 127.2, 116.9, 116.6, 115.0, 114.7, 112.6, 77.2, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 29.3, 29.1, 22.4, 14.0.

实施例 15.33

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(4-甲基戊基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (36% 产率). m.p. 43-45 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71, 7.66-7.52, 7.34, 6.96, 4.06-3.98, 3.87-3.68, 3.63, 3.53, 3.19, 3.25,

3.09, 1.65-1.58, 1.36-1.33, 1.26-1.12, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 166.9, 166.2, 159.0, 158.9, 149.5, 149.4, 134.4, 132.4, 129.5, 129.2, 127.2, 126.9, 126.8, 112.6, 112.5, 51.4, 48.8, 46.4, 44.7, 44.4, 41.3, 37.8, 34.8, 34.0, 29.7, 29.0, 28.7, 27.1, 26.7, 22.5, 22.3, 14.0, 13.9. MS (ES+) m/z 464.2 (M+1), 486.2 (M+Na).

实施例 15.34

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(5-氟-2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (28.3% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 7.86, 7.78-7.75, 7.28-7.22, 7.12-7.08, 7.02, 4.08-4.01, 3.91-3.86, 3.82-3.68, 3.55-3.46, 3.38, 1.73-1.65, 1.56-1.48, 0.94.

实施例 15.35

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(4-氟-2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (63.8% 产率). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08, 7.85, 7.48-7.46, 7.41-7.32, 7.02, 4.08-4.05, 3.95-3.88, 3.80-3.68, 3.52-3.45, 3.35, 1.73-1.68, 1.51, 0.94.

实施例 15.36

6-[4-(2-氟-6-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(6-氟-2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (16.8% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.85, 7.57-7.55, 7.39-7.36, 7.01, 4.04-3.94, 3.86-3.79, 3.49, 3.44-3.36, 1.73-1.68, 1.52, 0.94。

实施例 15.37

6-[4-(2,6-二氟苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2,6-二氟苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (42.2% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 7.85, 7.44-7.38, 7.03-6.97, 4.0-3.99, 3.86-3.83, 3.52-3.48, 1.73-1.67, 1.51, 0.94。

实施例 15.38

6-[4-(2,2,3,3-四甲基环丙烷羧基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (35% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07, 8.01, 7.01, 3.91-3.89, 3.81-3.65, 3.57, 1.21, 1.19, 0.79-0.72, 0.49-0.46, 0.11-0.10。MS (ES+) *m/z* 400 (M+1)。

实施例 15.39

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-

3-羧酸(2-甲基环丙基甲基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-甲基环丙基甲基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色固体 (26% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06, 7.96, 7.75, 7.65, 7.58, 7.38, 7.01, 4.04-4.10, 3.86-3.93, 3.69-3.83, 3.25-3.42, 1.12, 1.05, 0.71-0.80, 0.64-0.72, 0.39-0.45, 0.25-0.30。MS (ES+) *m/z* 448 (M+1)。

实施例 15.40

4-[6-(3-甲基丁氧甲酰基)吡嗪-3-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-羧酸叔丁酯反应, 得到标题化合物的白色固体 (83% 产率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.86, 6.97, 3.75, 3.56-3.63, 3.49, 1.65-1.76, 1.52, 0.94。MS (ES+) *m/z* 378 (M+1)。

实施例 15.41

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丁基乙基)酰胺代替 6-氯吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (47% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.74, 7.73, 7.57, 7.35, 6.98, 4.03, 3.89-3.66, 3.40-3.31, 2.36, 2.09-2.00, 1.92-1.57。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 134.3, 132.4, 129.5, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 125.5, 121.8, 112.6, 46.4, 44.6, 44.5, 41.3, 37.6, 36.5, 33.7, 28.3, 18.6。MS (ES+) *m/z* 462.3 (M+1)。

实施例 15.42

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸己酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸己酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基-苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (35% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02, 7.85, 7.72, 7.56, 7.34, 6.97, 4.00, 3.90-3.64, 3.48-3.28, 1.58, 1.29, 0.85。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 134.3, 132.8, 129.5, 127.6, 127.2, 126.9, 125.4, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 39.4, 31.5, 29.5, 26.6, 22.6, 14.0。 MS (ES+) *m/z* (%) 464 (M+1)。

实施例 15.43**6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-环丁基丙基)酰胺**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-环丁基丙基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (28% 产率)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03, 7.85, 7.73, 7.57, 7.34, 6.99, 4.05, 3.89-3.65, 3.45, 3.33, 2.27, 1.99, 1.76, 1.58-1.39。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.8, 159.9, 145.4, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.7, 112.7, 46.4, 44.6, 44.5, 41.2, 39.4, 35.7, 34.1, 28.3, 27.2, 18.4。 MS (ES+) *m/z* 475.9 (M+1)。

实施例 15.44**6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸庚酰胺**

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸庚酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基-苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (41% 产率)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05, 7.85, 7.72, 7.58, 7.34, 6.98, 4.03, 3.94-3.64, 3.47-3.28, 1.58, 1.32-1.25, 0.84。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.5, 134.3, 132.4, 129.5, 126.9, 126.3,

125.4, 121.8, 112.6, 46.4, 44.5, 41.3, 39.4, 31.7, 29.6, 29.0, 26.9, 22.6, 14.1. MS (ES+) m/z 478.2 (M+1).

实施例 15.45

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-环丙基丁基)酰胺

按照实施例 15 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 6-氯哒嗪-3-羧酸(4-环丙基丁基)酰胺代替 6-氯哒嗪-3-羧酸(3-环丁基丙基 (popyl)) 酰胺与哌嗪-1-基-(2-三氟甲基-苯基)甲酮反应, 得到标题化合物的白色粉末 (21% 产率). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03, 7.86, 7.72, 7.58, 7.34, 6.98, 4.05, 3.89-3.62, 3.48-3.31, 1.64-1.41, 1.20, 0.60, 0.39-0.30, -0.04. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 162.9, 160.0, 145.4, 134.3, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.7, 125.4, 121.8, 112.6, 46.4, 44.6, 44.4, 41.2, 39.5, 34.4, 29.4, 27.0, 10.7, 4.4. MS (ES+) m/z 476.1 (M+1).

实施例 16

4-甲基-2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)戊酸的合成

将氢氧化锂一水合物 (25 mg, 0.595 mmol) 加到 4-甲基-2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}-氨基)戊酸甲酯 (130 mg, 0.256 mmol) 四氢呋喃 (3 mL) 和水 (1.5 mL) 的溶液中, 室温搅拌反应混合物 3 小时, 蒸发去除 THF, 用 5% 柠檬酸调节剩余物至 pH 大约 6, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩得到 4-甲基-2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)戊酸 (94 mg, 74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17, 8.02, 7.78, 7.66-7.53, 7.38, 6.99, 6.72, 4.88-4.73, 4.25-3.60, 3.44-3.21, 1.79-1.06, 1.33-1.19, 1.03, 0.99.

实施例 17

6-{4-[1-(2-三氟甲基苯基)乙基]哌嗪-1-基}-吡嗪-

3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺盐酸盐的合成

将异丙氧化钛 (0.6 mL, 2.0 mmol) 加到 6-哌嗪-1-基-吡嗪-3-羧酸 2-(环丙基乙基)酰胺 (282 mg, 1.02 mmol) 和 2-(三氟甲基)苯乙酮 (0.23 mL, 1.53 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中。室温搅拌得到的混合物 4 小时。加入氰基硼氢化钠 (130 mg, 1.96 mmol)，再继续搅拌 13 小时。加入氢氧化钠水溶液 (2.0 mL, 1.0 M)。室温搅拌 5 分钟后，用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释反应混合物，然后用水和盐水洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层，并浓缩。用急骤色谱法纯化得到 6-{4-[1-(2-三氟甲基苯基)乙基]哌嗪-1-基}-吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (126 mg)。将该产物溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中，加入 HCl 的乙醚溶液 (7 M, 0.2 mL, 1.4 mmol)。将该混合物室温放置 2 小时。过滤收集白色沉淀物，用乙醚洗涤，真空干燥得到标题化合物的白色固体 (104 mg, 21% 产率)。m.p. 158-163 °C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.10, 8.81, 8.67, 7.90-7.81, 7.64, 7.40, 4.70-2.85, 1.69, 1.38, 0.72-0.58, 0.40-0.32, 0.023-0.02。MS (ES+) m/z 374.3 (M+1-HCl)。

实施例 18

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-

3-羧酸(2-氧代-2-苯乙基)酰胺的合成

在冷水浴中，向 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺 (0.517 g, 1.03 mmol) 二氯甲烷 (10 mL) 溶液中边搅拌边一次性加入 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-benziodoxol-3(1H)-酮 (0.53 g)。在冷水浴中搅拌 15 分钟后，然后室温搅拌 2 小时，用二乙醚 (20 mL) 稀释反应混合物。将混合物倒入硫代硫酸钠 (1.176 g, 7.44 mmol) 的饱和碳酸氢钠水溶液 (29 mL) 中。用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取混合物。用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2 × 15 mL) 和水 (2 × 15 mL) 洗涤有机层。然后用乙酸乙酯 (2 × 80 mL) 萃取合并的水洗涤物。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并过滤，然后真空去除溶剂。

用柱色谱法纯化粗产物,用己烷:乙酸乙酯 (1:1)、己烷:乙酸乙酯 (1:2)和纯乙酸乙酯连续洗脱。得到产物的白色粉末(0.261 g, 51% 产率)。m.p. 196-198°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (8.72, 7.97-8.06, 7.74, 7.47-7.66, 7.36, 6.99, 4.96, 4.02-4.11, 3.70-3.92, 3.27-3.42. ^{13}C NMR (CDCl_3) (193.4, 167.7, 163.4, 160.0, 145.1, 134.6, 134.2, 134.0, 132.4, 129.6, 128.9, 128.0, 127.2, 126.9, 126.8, 112.3, 46.4, 44.7, 44.4, 41.3. MS (ES+) m/z 498 (M+1).

实施例 19

乙酸 1-苯基-2-({6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧基}氨基)乙酯的合成

向 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺 (50 mg, 0.1 mmol)的氯仿 (2 mL)溶液中加入醋酸酐(0.25 mL)、三乙胺 (0.25 mL)和 4-二甲氨基吡啶 (18 mg)。室温搅拌 6 小时后,用乙酸乙酯 (100 mL)稀释反应混合物,用水(3 (10 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。用柱色谱法纯化去除了溶剂后得到的粗产物,用己烷:乙酸乙酯 = 1:1 和 1:2 连续洗脱得到白色粉末 (49.6 mg, 91.5% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) (8.10, 8.04, 7.75, 7.65, 7.57, 7.40-7.28, 7.00, 5.92, 4.07, 3.98, 3.90, 3.82-3.68, 3.36, 2.10. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

实施例 19.1

乙酸 1,1-二甲基-3-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧基}氨基)丙酯

按照实施例 19 的方法,只是根据如下步骤的需要进行变化,用 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-羟基-3-甲基丁基)酰胺代替 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-2-苯乙基)酰胺与醋酸酐反应,得到标题化合物的白色粉末 (80% 产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05, 8.01, 7.75, 7.65, 7.57, 7.37, 6.99,

4.06, 3.88, 3.81-3.67, 3.58, 3.36, 2.06, 2.01, 1.52. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

实施例 20

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸 (2-甲氧基-3,3-二甲基丁基)酰胺的合成

向 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-羟基-3,3-二甲基丁基)酰胺 (81.6 mg, 0.17 mmol) 的 THF (1.0 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (5.0 mg, 0.19 mmol), 接着加入碘代甲烷 (15 mL, 0.26 mmol)。室温搅拌反应混合物 16 小时, 然后去除溶剂。用二氯甲烷 (5 mL) 稀释胶状物料, 用水 (2 x 2 mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 滤除固体。浓缩溶剂至干燥以后, 将粗物质进行柱色谱法, 用乙酸乙酯: 己烷(1:1) 和乙酸乙酯连续洗脱得到 25.3 mg (30%) 固体产物。m.p. 65-68°C. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.69, 7.62, 7.53, 7.33, 6.98-6.93, 4.18-3.59, 3.48, 3.41, 3.37-3.26, 3.18, 3.03-2.98, 1.76, 0.98, 0.75. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 166.4, 158.9, 149.8, 149.3, 134.3, 132.4, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 127.2, 126.9-126.7, 112.7, 88.1, 61.7, 61.4, 52.7, 52.0, 46.4, 44.7, 44.6, 44.5, 44.4, 41.3, 41.2, 40.5, 35.8, 35.3, 35.0, 26.0, 25.9, 25.7. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

实施例 21

6-[3,5-二甲基-4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

室温下, 向 6-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)吡嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (0.40 g, 1.33 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (0.34 g, 0.46 mL, 2.66 mmol), 接着加入 2-三氟甲基苯甲酰氯 (0.31 g, 0.22 mL, 1.46 mmol)。搅拌反应溶液 16 小时, 倒入冷水 (10 mL)。用二氯甲烷 (50 mL) 萃取有机层, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (2 x 10 mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥。过滤后, 真空浓缩滤液。用柱色谱法纯化粗物质,

用乙酸乙酯 (100%)洗脱得到 0.18 g 无色固体 (28% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.91, 7.70, 7.63-7.49, 7.32, 6.99-6.95, 5.00, 4.39-4.22, 3.64, 3.55-3.47, 3.39-3.17, 1.51-1.38, 1.24-1.14, 0.76-0.67, 0.42, 0.05。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 163.0, 160.9, 144.9, 132.3, 131.9, 129.4, 129.3, 127.2, 127.0, 126.8, 111.5, 50.4, 49.1, 48.7, 48.5, 48.2, 45.5, 45.3, 39.6, 34.6, 20.2, 19.5, 8.6, 4.2。

实施例 22

6-[2,5-二甲基-4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸戊酰胺的合成

向 6-氯吡嗪-3-羧酸戊酰胺 (304 mg, 1.00 mmol) 在 2-丙醇 (12 mL) 中的混合物中加入 2,5-二甲基哌嗪 (1.37 g, 12.0 mmol)。使反应混合物回流 2 天。将又一份 0.25 g 的 2,5-二甲基哌嗪和 1.0 mL 三乙胺加入反应混合物, 再持续加热 24 小时。反应混合物冷却至室温后, 用旋转蒸发器去除溶剂。向粗物质的二氯甲烷溶液 (20 mL) 中加入 2-三氟甲基苯甲酰氯 (0.63 g, 3.00 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 室温搅拌反应混合物 16 小时。用二氯甲烷 (50 mL) 稀释有机层, 然后用 10% HCl 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 真空浓缩滤液。用柱色谱法纯化粗物质, 用乙酸乙酯 (100%) 洗脱得到 300 mg (31% 产率) 无色固体产物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.43, 7.36-7.24, 5.17-5.04, 4.91-4.79, 4.52, 4.52, 3.68-3.57, 3.54-3.44, 3.39-3.11, 2.93, 2.85-2.71, 1.36-1.31, 1.27-1.15, 1.23-1.05。

实施例 23

2-{4-[6-(2-环丙基乙氧甲酰基)吡嗪-3-基]哌嗪-1-羰基}苯甲酸的合成

将氢氧化锂一水合物 (0.066 g, 1.57 mmol) 加到 2-{4-[6-(2-环丙基乙氧甲酰基)吡嗪-3-基]哌嗪-1-羰基}苯甲酸甲酯 (0.230 g) 的四氢呋喃 (10 mL) 和水 (5 mL) 的溶液中, 室温搅拌过夜。真空去除 THF, 将剩余物溶于乙酸乙酯 (100 mL), 加入 5% HCl 溶液中和, 用盐水洗涤,

用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。剩余物从二氯甲烷和己烷中重结晶得到 0.107 g 标题化合物(42% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67, 9.07-7.87, 7.54, 7.41, 7.26-7.24, 6.95, 4.12-3.27, 1.55-1.40, 0.77-0.64, 0.50-0.34, 0.13-0.01; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 168.2, 163.2, 159.9, 145.0, 137.7, 133.1, 131.2, 129.2, 127.9, 127.2, 126.6, 112.6, 46.2, 44.1, 41.4, 39.7, 34.4, 8.6, 4.2; MS (ES+) m/z 424.2 (M+1).

实施例 24

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 2,2-(二甲基环丙基甲基)酰胺的合成

向 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1.00 mmol)的二氯甲烷 (20 mL)溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.8 mL, 4.60 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (0.203 g, 1.50 mmol)和 1-(3-二甲氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.384 mg, 2.00 mmol)。搅拌得到的混合物 15 分钟, 然后加入 2,2-(二甲基环丙基)甲基胺 (0.149 mg, 1.5 mmol)。再继续搅拌 24 h。用二氯甲烷 (100 mL)稀释反应混合物, 用水和盐水连续洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶急骤色谱法(乙酸乙酯)纯化, 从乙酸乙酯和己烷中重结晶得到标题化合物(0.089 g, 19%)。m.p. 132-134°C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.02, 1.90-7.80, 7.75, 7.64-7.52, 7.34, 6.98, 4.05-3.33, 1.11, 1.04, 0.89-0.79, 0.50-0.46, 0.16-0.13; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 162.7, 159.9, 145.4, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 126.8, 125.4, 121.8, 112.5, 46.3, 44.6, 44.4, 40.5, 27.1, 23.5, 19.9, 18.7, 15.9; MS (ES+) m/z 462 (M+1)。

实施例 24.1

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (2-噻吩-2-基-乙基)酰胺

按照实施例 24 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用

2-噻吩-2-基-乙基胺代替 2,2-(二甲基环丙基)甲基胺与 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸反应, 得到标题化合物的白色粉末 (40% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (8.01, 7.73, 7.58, 7.34, 7.12, 6.98, 6.90, 6.84, 4.03, 3.89-3.55, 3.33, 3.12. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (167.6, 163.1, 160.0, 145.2, 141.1, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 127.0, 126.9, 125.3, 123.9, 121.8, 112.5, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3, 40.9, 30.9. MS (ES+) m/z 490.0 (M+1)。

实施例 24.2

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(6-氯吡嗪-3-基)酰胺

按照实施例 24 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 3-氨基-6-氯吡嗪代替 2,2-(二甲基环丙基)甲基胺与 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸反应, 得到标题化合物的白色粉末 (8% 产率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (10.75, 8.62, 8.06, 7.75-7.50, 7.36, 7.03, 4.12-3.76, 3.36. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (167.7, 162.2, 160.1, 154.0, 152.3, 143.8, 134.1, 132.4, 129.7, 129.6, 127.3, 127.2, 126.94, 126.88, 126.7, 120.7, 112.2, 46.3, 44.6, 44.3, 41.3. MS (ES+) m/z 492.1 (M + 1)。

实施例 25

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸
(2-环丙基-2-氧代乙基)酰胺的合成

将 Dess-Martin periodinane (0.55 g, 1.3 mmol) 加到 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-环丙基-2-羟乙基)酰胺 (0.50 g, 1.07 mmol) 溶液中, 室温搅拌得到的反应混合物 2 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用 10% Na₂S₂O₃ 溶液、饱和 NaHCO₃ 和盐水连续洗涤。用无水 Na₂SO₄ 干燥有机层并浓缩。用急骤色谱法纯化剩余物, 从乙酸乙酯-己烷中重结晶得到 87% 产率的标题化合物 (0.43 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.41, 8.02, 7.72, 7.63-7.51, 7.34, 7.00, 4.48,

4.47-3.28, 2.00-1.94, 1.18-1.11, 1.10-0.82. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 204.4, 167.6, 163.1, 159.8, 144.9, 134.2, 132.3, 129.5, 129.0, 127.5, 127.2, 126.9, 121.8, 118.1, 112.4, 49.5, 46.3, 44.6, 44.4, 41.2, 18.7, 11.4. MS (ES+) m/z 462.0 (M+1).

实施例 26

6-[4-(2-氨磺酰基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (3-甲基丁基)酰胺的合成

向 6-[4-(2-甲磺酰基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基丁基)酰胺 (0.078 g, 0.17 mmol) 的 5 mL THF 冰冷溶液中加入甲基氯化镁 (0.071 mL, 0.212 mmol)。0°C 搅拌得到的混合物 15 分钟, 然后室温搅拌 30 分钟。反应混合物被再次冷却到 0°C, 然后加入三丁基硼烷 (0.255 mL, 0.255 mmol)。室温搅拌混合物 30 分钟, 加热至回流 18 h。混合物冷却至 0°C 后, 加入醋酸钠、水和羟胺-邻-磺酸 (0.067 g)。搅拌混合物 3 h, 然后用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。用快速柱色谱法纯化剩余物, 用 20% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱得到标题产物 (0.033 g, 42% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58, 7.98, 7.81, 7.75-7.68, 7.64-7.58, 7.43, 7.19, 4.03-3.88, 3.78-3.59, 3.21-3.20, 3.152-3.147, 1.65-1.50, 1.46-1.35, 0.85. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 165.5, 161.7, 146.3, 139.1, 137.3, 135.5, 131.3, 130.9, 128.8, 127.9, 114.4, 45.6, 45.2, 44.96, 42.6, 39.5, 38.8, 27.1, 22.9. MS (ES+) m/z 460.1 (M+1).

实施例 27

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (4-氯苯基)酰胺的合成

将 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (0.105 g, 0.60 mmol) 加到 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (0.190 g, 0.50 mmol) 和甲基吗啉 (0.07 mL, 0.63 mmol) 的 THF (10 mL) 冷 (0 °C) 溶液中。0°C

搅拌反应混合物 15 分钟，然后室温搅拌 1 h。然后加入 4-氯苯胺 (0.0765 g, 0.60 mmol)。室温搅拌 20 h 后，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释反应混合物，用水、盐水洗涤，用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。用急骤色谱法纯化，从乙酸乙酯/己烷中重结晶得到 67% 产率的标题化合物 (0.164 g)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.79, 8.08, 7.82-7.55, 7.36-7.28, 7.02, 4.10-4.00, 3.93-3.68, 3.35. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 160.7, 160.0, 144.8, 136.2, 134.2, 132.4, 129.5, 129.2, 129.1, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 120.7, 112.6, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2. MS (ES+) m/z 490.1 (M+1).

实施例 27.1

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(5-氯吡啶-2-基)酰胺

按照实施例 27 的方法，只是根据如下步骤的需要进行变化，用 2-氨基-5-氯吡啶代替 4-氯苯胺反应，得到标题化合物的白色粉末 (36% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.32, 8.32, 8.27, 8.08, 7.83-7.47, 7.36, 7.02, 4.11-4.03, 3.92-3.71, 3.36. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 161.4, 160.0, 149.4, 146.9, 144.4, 137.8, 134.1, 132.4, 129.5, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 114.5, 112.2, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2. MS (ES+) m/z 491.0 (M+1).

实施例 27.2

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸
(2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙基)酰胺

按照实施例 27 的方法，只是根据如下步骤的需要进行变化，用 2,2-二氟-2-吡啶-2-基乙胺代替 4-氯苯胺反应，得到标题化合物的白色粉末 (49%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65, 8.27, 8.01, 7.81-7.46, 7.38-7.32, 6.96, 4.43-4.31, 4.12-3.64, 3.32. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 167.6, 163.3, 159.9, 153.4, 153.1, 149.4, 144.8, 137.2, 134.2, 132.3, 129.5, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 125.2, 121.95, 121.81,

120.6, 120.5, 118.7, 115.5, 112.4, 46.3, 44.5, 44.4, 43.4, 43.0, 42.6, 41.2;
MS (ES+) m/z 521.2 (M+1).

实施例 27.3

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 (2,2-二氟-2-苯乙基)酰胺

按照实施例 27 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2,2-二氟-2-苯基乙胺代替 4-氯苯胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (53%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17, 8.00, 7.71, 7.64-7.50, 7.41-7.27, 6.97, 4.17-4.01, 3.89-3.66, 3.33. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 163.2, 159.9, 144.6, 134.6, 134.1, 132.3, 130.3, 129.5, 128.5, 127.3, 127.2, 126.8, 125.3, 121.8, 120.3, 117.1, 112.4, 46.3, 45.3, 44.5, 44.3; MS (ES+) m/z 520.2 (M+1).

实施例 27.4

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [2-(3-氟苯基)-2-羟乙基]酰胺

按照实施例 27 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-氨基-1-(3-氟苯基)乙醇代替 4-氯苯胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (34%)。m.p. 117-119 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25, 8.98, 7.72, 7.64-7.52, 7.35-7.23, 7.14-7.10, 6.97-6.78, 4.93, 4.05-3.31, 3.31. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) (167.6, 164.5, 164.3, 161.3, 159.9, 144.8, 144.6, 144.5, 134.1, 132.3, 130.0, 129.9, 129.5, 127.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 121.4, 114.7, 114.4, 113.0, 112.7, 112.4, 73.1, 47.5, 47.0, 46.3, 44.5, 44.3, 41.2; MS (ES+) m/z 518.3 (M+1).

实施例 28

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸吡啶- 2-基酰胺的合成

向 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(0.400 g, 1.052 mmol)溶液中加入 DMF (0.03 mL)和亚硫酸氯 (0.5 mL)。在 70°C 使反应混合物回流 17.5 h。蒸发混合物, 干燥剩余物过夜。将干燥的剩余物溶于二氯甲烷 (8 mL)作为酰基氯储备液用于下步反应。

在室温下, 向 2-氨基吡啶 (0.038 g, 0.395 mmol)和三乙胺 (0.1 mL)的二氯甲烷 (2 mL)溶液中逐滴加入以上酰基氯储备液 (0.1315 M, 2 mL, 0.263 mmol)。室温搅拌反应混合物 4 h, 然后用乙酸乙酯 (100 mL)稀释, 用水和盐水连续洗涤。用 Na₂SO₄干燥有机层并蒸发。用柱色谱法纯化粗产物得到 37% 产率的标题化合物 (0.044 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.30, 8.35, 8.09, 7.75-6.69, 7.65-7.52, 7.35, 7.09-6.96, 4.10-4.02, 3.92-3.71, 3.35。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 161.5, 160.1, 151.1, 148.3, 144.8, 138.2, 134.2, 132.4, 129.6, 127.2, 126.9, 126.8, 125.5, 121.8, 119.9, 114.0, 112.2, 46.4, 44.6, 44.3, 41.3。 MS (ES+) *m/z* 457.3 (M+1)。

实施例 28.1

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸哒嗪-3-基酰胺

按照实施例 28 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用哒嗪-3-基胺代替 2-氨基吡啶与 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-碳酰氯反应, 得到标题化合物的白色粉末 (17.3% 产率)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.81, 9.05, 8.70, 8.13, 7.87-7.57, 7.39, 6.95, 4.16-3.80, 3.40。 ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 162.3, 160.1, 148.6, 144.1, 132.4, 129.6, 128.1, 127.2, 126.9, 118.3, 112.1, 43.4, 44.6, 44.3, 41.3。 MS (ES+) *m/z* 458.3 (M+1)。

实施例 28.2

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸
(2-吡啶-2-基乙基)酰胺

按照实施例 28 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用

2-吡啶-2-基乙基胺代替2-氨基吡啶与6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-碳酰氯反应,得到标题化合物的白色粉末(30%)。m.p. 151-154 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07, 8.78, 8.43, 7.99-7.61, 7.52, 7.34, 3.79-3.60, 3.35-3.14. MS (ES+) m/z 485.3 (M+1).

实施例 29

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-基-甲基)酰胺的合成

A. 将6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(0.300 g, 0.789 mmol)的二氯甲烷(12 mL)和 THF (6 mL)的溶液冷却至 0°C. 加入 *N*-甲基吗啉(0.806 g, 0.789 mmol), 接着逐滴加入氯甲酸异丁酯(0.109 g, 0.789 mmol). 0°C 搅拌 20 分钟, 室温搅拌 1.5 h 后, 蒸发混合物。将剩余物溶于二氯甲烷(60 mL), 溶液冷却至 0°C. 边搅拌边将水(5 mL)加到溶液中。将混合物立即转移到 100 mL 分液漏斗中。从水中迅速分离后, 10°C 蒸发有机层。然后将干燥的剩余物溶于二氯甲烷(15 mL), 准备用于下步反应。

B. 室温下, 5 分钟内向以上混和酸酐储备液(0.053 M, 5 mL, 0.263 mmol)中逐滴加入胡椒胺的二氯甲烷(0.5 M, 0.52 mL, 0.26 mmol)溶液。室温搅拌反应 16 h. 蒸发混合物, 减压干燥得到 93% 产率的标题化合物(0.136 g)。

实施例 30

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸-(吡啶-2-基-甲基)酰胺的合成

室温搅拌 6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸甲酯(0.099 g, 0.25 mmol)、吡啶-2-基-甲基胺(0.7 mL)和氰化钠(0.245 g, 0.5 mmol)的混合物过夜, 用柱色谱法纯化得到 48% 产率的标题化合物(0.057 g)。m.p. 179-181°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81, 8.59,

8.12, 7.78-7.50, 7.37, 7.21-7.13, 6.93, 4.83, 4.17-3.66, 3.37. ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 167.6, 163.3, 160.0, 156.5, 149.0, 145.3, 137.0, 134.2, 132.4, 129.5, 127.2, 122.5, 121.9, 112.3, 46.4, 44.6, 44.4, 41.3. MS (ES+) m/z 471 (M+1).

实施例 30.1

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)酰胺

按照实施例 30 的方法, 只是根据如下步骤的需要进行变化, 用 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基乙胺代替吡啶-2-基甲基胺反应, 得到标题化合物的白色粉末 (99%). m.p. 162-164°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02, 7.89, 7.72, 7.64-7.51, 7.34, 6.97, 6.72-6.63, 5.89, 4.10-3.63, 3.34-3.31, 2.81. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 163, 159.9, 147.7, 146.1, 145.2, 134.2, 132.4, 132.3, 129.5, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 121.6, 112.4, 109.0, 108.4, 100.8, 46.3, 44.5, 44.4, 41.2, 40.8, 35.5. MS (ES+) m/z 528.2 (M+1).

实施例 31

6-[4-(2-三氟甲基硫代苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

A. 将 4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (3.58 g, 10.0 mmol) 和 Lawesson's 试剂 (2.12 g, 5.2 mmol) 在甲苯中的混合物加热至回流 4 h, 然后浓缩。用快速柱色谱法纯化剩余物, 得到 4-(2-三氟甲基硫代苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.87 g, 76%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (δ 7.64, 7.54, 7.42, 7.21, 4.53-4.45, 4.27-4.19, 3.71-3.25, 1.42).

B. 室温搅拌 4-(2-三氟甲基硫代苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.1 g, 5.61 mmol) 的二氯甲烷和三氟乙酸 (30 mL, 2:1) 溶液过夜, 蒸发去除溶剂。将剩余物溶于乙酸乙酯, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗

涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲硫酮 (1.47 g, 5.36 mmol), 它不经进一步纯化直接用于下一步。

C. 将哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲硫酮 (1.1 g, 4.0 mmol)、6-氯哒嗪-3-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺 (0.98 g, 3.98 mmol)、 K_2CO_3 (0.83 g, 6.0 mmol) 和 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (0.010 g) 在二噁烷(10 mL)中的混合物加热至回流 21 h, 然后浓缩。用柱色谱法纯化剩余物, 从乙酸乙酯和己烷中重结晶得到 76% 产率的标题化合物 (1.42 g)。m.p. 117-120 °C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.93, 7.65, 7.55, 7.44, 7.24, 6.98, 4.61-4.40, 3.98-3.40, 1.51-1.47, 0.73-0.64, 0.44-0.35, 0.07-0.01。 ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 197.0, 162.8, 159.6, 145.6, 140.2, 132.4, 128.8, 127.2, 127.0, 126.9, 125.5, 124.8, 124.4, 124.0, 121.8, 112.5, 50.4, 47.6, 44.2, 43.6, 40.0, 39.6, 34.4, 8.6, 4.2。MS (ES+) m/z 464.0 (M+1)。

实施例 32

用上述合成方法合成下列化合物:

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-苯氧基乙基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [3-(4-氟苯基)丙基]酰胺;

1-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脒;

1-[3-(4-氟苯基)丙基]-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}脒;

3-环戊基-*N*-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-基}丙酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸苯乙酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-三氟甲基吡啶-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-氨基甲酰基

苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氨基甲酰基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸间甲苯基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸对甲苯基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸邻甲苯基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-丙基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-羧酸(4-丙基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-异丙基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-异丙基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氯-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氰基-3-氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,4-二甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,5-二甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,6-二甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,3-二甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3,5-二甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3,4-二甲基-苯

基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-乙基-苯基)

酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-乙基-苯基)

酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氟-2-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氟-4-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-氟-2-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氟-5-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氟-5-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氟-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氟-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-氟-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,4-二氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,5-二氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3,4-二氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,3-二氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,6-二氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(7H-嘌呤-6-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸吡嗪-2-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 2,3 二氢化茛-1-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1H-四唑-5-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2H-[1,2,4]三唑-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲基-异噁唑-5-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-甲基-异噁唑-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1H-吡唑-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-甲基-1H-吡唑-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸嘧啶-2-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸吡嗪-2-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-甲基-嘧啶-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(6-氧代-1,6-二

氢嘧啶-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氧代-1,3-二氮杂双环[3.1.0]己-3-烯-4-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡唑-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 [1,3,4]噻二唑-2-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸噻唑-2-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸 2,3 二氢化茚-5-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸吡啶-2-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸吡啶-3-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸吡啶-4-基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(6-氧代-1,6-二氢[1,3,5]三嗪-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-氟-吡啶-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-氟基-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氟基-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氟基-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-氟基-吡啶-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4,6-二甲基嘧啶-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氯-吡啶-4-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1*H*-吡啶-6-基)-酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1*H*-吡啶-4-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1*H*-吡啶-5-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1*H*-吡啶-6-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-甲基-噻唑-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-甲基-噻唑-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-硫代-4,5-二氢-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(1*H*-苯并咪唑-2-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(6-甲基哒嗪-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(6-甲氧基哒嗪-3-基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氯-苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-氯-2-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氯-3-甲基苯

基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2,5-二氯苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-氯-5-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-氯-6-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-氯-2-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-氯-3-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-氯-4-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-氯-4-甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-氯-5-氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(5-氯-2-氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2,5-二氟苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2,6-二氯苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(2-三氟甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(4-三氟甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]吡嗪-3-羧酸(3-三氟甲基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸苯基酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(5-氯-2-甲氧基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2,5-二甲氧基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-氯-4-甲氧基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(4-甲氧基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(2-甲氧基苯基)酰胺;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3-甲氧基苯基)酰胺;

4-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)-苯甲酸甲酯;

4-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)-苯甲酸;

2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)-苯甲酸甲酯;

2-({6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧基}氨基)-苯甲酸;

6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]哒嗪-3-羧酸(3,4-二氯苯基)酰胺;

1-[1-(4-氟苯基)乙基]-3-{6-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-哒嗪-3-基}脲。

实施例 33

使用小鼠肝微粒体测量试验化合物的硬脂酰-辅酶 A

去饱和酶抑制活性

使用 SCD 酶和 Brownlie 等人的 PCT 公开专利申请 WO 01/62954 中描述的微粒体试验方法, 容易完成本发明化合物作为 SCD 抑制剂的鉴定。

小鼠肝微粒体的制备:

在轻度氟烷(15%矿物油溶液)麻醉下, 将用高碳水化合物、低脂肪饮食喂养的雄性 ICR 小鼠在高度酶活性阶段放血处死。立即用冷 0.9% NaCl 溶液冲洗肝脏, 称重, 并用剪刀绞碎。除非特别说明, 所有的操作都在 4°C 下进行。使用 4 桨 Potter-Elvehjem 组织匀浆器, 在含 0.25 M 蔗糖、62 mM 磷酸钾缓冲液(pH 7.0)、0.15 M KCl、1.5 mM N-乙酰半胱氨酸、5 mM MgCl₂ 和 0.1 mM EDTA 的溶液中(1:3 w/v)使肝脏均质化。组织均浆在 10,400 x g 下离心分离 20 min, 除去线粒体和细胞碎片。通过三层干酪包布过滤上清液, 在 105,000 x g 下离心 60 min。用小玻璃/特氟隆均浆器将微粒体粒状沉淀轻轻地再悬浮于相同的均浆溶液中, 并在-70°C 下保存。酶评价线粒体污染物的缺乏。用牛血清白蛋白作为标准物测量蛋白浓度。

小鼠肝微粒体与试验化合物一起孵育:

将 2 mg 微粒体蛋白加到在 1.5 ml 均浆溶液中含最终浓度 33.3 μM 的 0.20 μCi 底物脂肪酸 (1-¹⁴C 棕榈酸)、含 42 mM NaF、0.33 mM 尼克酰胺、1.6 mM ATP、1.0 mM NADH、0.1 mM 辅酶 A 和 10 μM 试验化合物浓度的预孵育试管中启动反应。使试管产生剧烈旋涡, 经过 15 分钟振摇水浴(37 °C)孵育以后, 停止反应, 分析脂肪酸。

如下分析脂肪酸: 用 10% KOH 皂化反应混合物, 得到游离脂肪酸, 用 BF₃ 的甲醇溶液进一步甲基化。通过高效液相色谱法(HPLC)分析脂肪酸甲酯, 它使用 Hewlett Packard 1090、装配有 205 nm 二极管阵列检测器的 Series II 色谱仪、含固体闪烁熔管的放射性同位素检测器(171 型, Beckman, CA) (对 ¹⁴C-检测有 97%效率)和连接到含 μBondapak C-18 (Beckman)植入物的预柱上的反相 ODS (C-18) Beckman 柱(250 mm x 4.6 mm i.d.; 5 μm 粒径)。用流速为 1 mL/min 的乙腈/水 (95:5 v:v)无梯度地分离脂肪酸甲酯, 通过与可信的标准物

对比, 鉴定脂肪酸甲酯。可替代地, 可通过毛细管气相色谱法(GC)或薄层色谱法(TLC)分析脂肪酸甲酯。

本领域技术人员知道对该测定法进行各种变化, 可以用于测定试验化合物对微粒体硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶活性的抑制作用。

当在该试验中进行测试时, 本发明的典型化合物显示出了作为 SCD 抑制剂的活性。该活性是用在试验化合物的需要浓度下所保留的 % SCD 酶活性来定义的。

本说明书中提及的和/或申请数据表中所列的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物都被全文引入本文作为参考。

从上述说明书中可以理解的是, 尽管出于例证的目的, 本文中已经描述了本发明的具体实施方案, 但仍可作出不偏离本发明的精神和范围的各种修改。因此, 除了附加的权利要求以外, 本发明不受限制。