

[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 01817770.0

[51] Int. Cl.

C07D 263/57 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 277/68 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1303074C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/63 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.10.19 [21] 申请号 01817770.0

[30] 优先权

[32] 2000.10.23 [33] US [31] 09/694,155

[86] 国际申请 PCT/US2001/051032 2001.10.19

[87] 国际公布 WO2002/064576 英 2002.8.22

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.22

[73] 专利权人 CV 治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 杰夫·A·扎布沃茨基

卜拉布罕·N·易卜拉欣

凯文·申克 埃费提·埃尔策英

文卡塔·帕勒

[56] 参考文献

EP0407780A2 1991.1.16

审查员 李雪莹

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 潘培坤 楼仙英

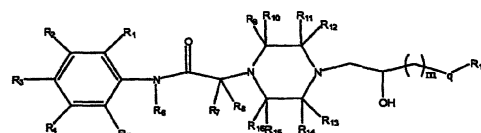
权利要求书 7 页 说明书 54 页

[54] 发明名称

作为脂肪酸氧化抑制剂的杂芳基烷基哌嗪衍生物

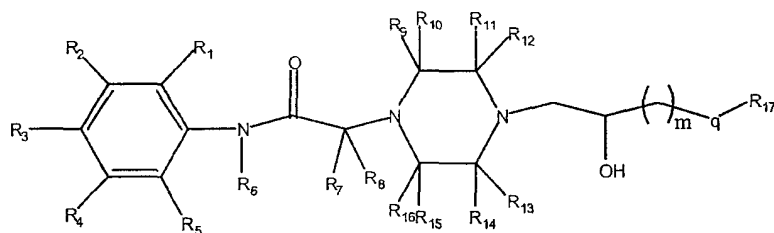
[57] 摘要

通式(I)的新化合物及其药用酸加成盐: 其中化合物用于保护骨骼肌免受由外伤引起的损害或保护在肌肉或全身性疾病如间歇性跛行之后的骨骼肌, 治疗休克疾病, 保护用于移植的供体组织或器官的治疗中, 用于心血管疾病包括心房或心室心律不齐, Prinzmetal(变异性)绞痛, 稳定性绞痛, 和运动导致的绞痛, 充血性心脏病和心肌梗塞的治疗中。



I

1. 具有下列结构式的取代哌嗪化合物:



其中 $m=1, 2$, 或 3 ;

$q=\text{NH}$, O , 或 S ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢, OR^{20} , C_{1-15} 直链或支链的烷基;

R^6 , R^7 和 R^8 各自独立地选自氢;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 直链或支链的烷基;

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 喹噁啉基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 3 个选自下列的取代基所取代: $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, C_{1-15} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代; 和

R^{20} 为氢。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 $q=\text{NH}$ 或 O ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-8} 直链或支链的烷基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-5} 直链或支链的烷基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 喹噁啉基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, C_{1-8} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所

取代。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-3} 直链或支链的烷基;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和 C_{1-2} 直链或支链的烷基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 喹噁啉基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-5} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 $m=1$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-3} 直链或支链的烷基;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和甲基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 喹噁啉基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-3} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 3 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-15} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 $q=NH$, O ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-8} 直链或支链的烷基。

8. 权利要求 6 的化合物, 其中 $q=NH$ 或 O ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-5} 直链或支链的烷基;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和 C_{1-3} 直链

或支链的烷基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-8} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

9. 权利要求 6 的化合物, 其中 $q=NH$ 或者 O ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-3} 直链或支链的烷基;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和 C_{1-3} 直链或支链的烷基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-4} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和 C_{1-2} 烷基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-3} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 $q=O$ 。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 $q=O$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, OR^{20} 和 C_{1-2} 烷基;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢和 C_{1-2} 烷基;和

R^{17} 选自: 苯并噁唑基, 苯并噻唑基和吲哚基, 其中各基团任选被 1 个选自下列的取代基所取代: $CON(R^{20})_2$, C_{1-3} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^{17} 为苯并噻唑基, 该苯并噻唑基任选被 1 个选自下列的取代基所取代: 氢, $CON(R^{20})_2$, C_{1-3} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

14. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^{17} 是 2-位可任选被一个选自下列的取代基取代的苯并噻唑: 氢、甲基和苯基。

15. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^{17} 是任选被一个选自下列的取代基取代的苯并噻唑-5-基基团: $CON(R^{20})_2$, C_{1-3} 直链或支链的烷基, 以及苯基或萘基, 其中, 苯基或萘基的碳环任选与具有 5-7 个环原子的环烷基稠合, 且任选被 1 个选自 CF_3 的取代基所取代。

16. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^{17} 是 2-位任选被一个选自下列的取代基取代的苯并噻唑-5-基基团: 氢、甲基和苯基。

17. 权利要求 12 的化合物, 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢、 OR^{20} 和甲基;

R^{11} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和甲基;

R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自为氢; 和

R^{17} 是 2-位被甲基取代的苯并噻唑-5-基基团。

18. 权利要求 12 的化合物, 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢、 OR^{20} 和甲基;

R^{11} 和 R^{13} 各自独立地选自氢和甲基;

R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自为氢; 和

R^{17} 是 2-位被苯基取代的苯并噻唑-5-基基团。

19. 权利要求 6 或 7 或 8 或 9 或 10 或 11 或 12 或 13 或 14 或 15 或 16 的化合物, 其中 R^{17} 是 2-位被甲基取代的苯并噻唑-5-基基团;

20. 权利要求 6 或 7 或 8 或 9 或 10 或 11 或 12 或 13 或 14 或 15 或 16 的化合物, 其中 R^{17} 是 2-位被苯基取代的苯并噻唑-5-基基团;

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{17} 选自: 喹噁啉基、喹啉基和异喹啉基, 其中各基团任选被 1 至 3 个选自下列的取代基所取代: 氢和 C_{1-15} 直链或支链的烷基。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 $q=O$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 直链或支链的烷基; 和 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢。

23. 权利要求 22 的化合物, 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 直链或支链的烷基; 和 R^{17} 选自: 喹噁啉基、喹啉基和异喹啉基, 其中各基团任选被 1 至 2 个选自下列的取代基所取代: C_{1-8} 直链或支链的烷基。

24. 权利要求 23 的化合物, 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和甲基; 和 R^{17} 选自: 喹噁啉基、喹啉基和异喹啉基, 其中各基团任选被甲基所取代。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{17} 是吡啶基。

26. 权利要求 25 的化合物, 其中 $q=O$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和 C_{1-8} 直链或支链的烷基; 和 R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢。

27. 权利要求 26 的化合物, 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和甲基。

28. 权利要求 10 的化合物, 其中 $q=NH$ 。

29. 权利要求 1 的化合物, 其中 $q=NH$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和 C_{1-2} 烷基;

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢; 和

R^{17} 选自苯并噁唑基和苯并噻唑基, 其中各基团任选被一个选自 C_{1-3} 直链或支链的烷基所取代。

30. 权利要求 29 的化合物, 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和甲基; 和

R^{17} 选自苯并噁唑基和苯并噻唑基, 其中各基团任选被一个甲基所取代。

31. 权利要求 1 的化合物, 其选自下列的化合物:

N-(2, 6-二甲基-苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(3-三氟甲基苯基)苯并噁唑-5-基氧]-丙基}哌嗪-1-基)乙酰胺,

2-{4-[3-(苯并噻唑-2-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]哌嗪

-1-基}乙酰胺,

4-(3-{4-[(2, 6-二甲基苯基氨基甲酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸酰胺,

2-{4-[3-(苯并噻唑-6-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(2, 6-二甲基-苯基)乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧)-丙基]哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-3, 5-二甲基-哌嗪-1-基}乙酰胺,

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(4-羟基-苯基)乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-2-氧-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(4-三氟甲基-苯基)-苯并噻唑-5-基氧]-丙基}-哌嗪-1-基)乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-2-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(吡啶-3-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-4-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺,

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(异喹啉-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}

乙酰胺，

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-6-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺，

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-喹啉-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺，

2-{4-[3-(苯并噁唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺，和

2-{4-[3-(苯并噁唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺。

32. 权利要求 1 的化合物在制备治疗哺乳动物下述疾病的药物中的应用：保护骨骼肌抵抗由创伤导致的损伤，保护肌肉疾病或全身性疾病之后的骨骼肌，治疗休克疾病，保护移植中使用的供体组织和器官以及治疗心血管疾病。

33. 权利要求 32 的应用，其中心血管疾病选自心房和心室心律不齐，变异性心绞痛，稳定性心绞痛，运动导致的心绞痛，充血性心脏病，或者心肌梗塞。

34. 权利要求 32 或者 33 的应用，其中哺乳动物是人。

35. 一种药物组合物，其包括权利要求 1 的化合物和一种或多种药物赋形剂。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其中药物组合物是溶液形式。

37. 权利要求 35 的药物组合物，其中药物组合物为片剂或胶囊形式。

作为脂肪酸氧化抑制剂的杂芳基烷基哌嗪衍生物

背景技术

1.发明领域

本发明涉及哌嗪衍生物，包含一种或多种该衍生物的治疗剂，以及治疗哺乳动物疾病的方法，特别是，在人类中选自下列疾病的治疗：包括保护骨骼肌免受由创伤导致的损伤，保护肌肉或全身性疾病如间歇性跛行(intermittent claudication)之后的骨骼肌，治疗休克疾病，保护移植中使用的供体组织和器官，以及治疗心血管疾病包括心房和心室心律不齐，Prinzmetal's(变异)绞痛，稳定性绞痛，和运动导致的绞痛，充血性心脏病，和心肌梗塞。

2. 现有技术

美国专利 4,567,264，其说明书插入此引作参考，公开了一类取代的哌嗪化合物，包括已知化合物拉洛来静(ranolazine)，即(±)-N-(2, 6-二甲基苯基)-4-[2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)-丙基]-1-哌嗪乙酰胺，及其药用盐，以及它们在治疗心血管疾病，包括心律不齐，变异(variant)，运动导致的绞痛，和心肌梗塞中的用途。

美国专利 5,506,229，其说明书插入此引作参考，公开了拉洛来静及其药用盐和酯在治疗经历物理或化学损伤的组织，包括心脏麻痹，氧不足或再灌注对心脏或骨骼肌或脑组织损伤，和用于移植物中的用途。特别是，拉洛来静通过部分抑制心脏脂肪酸的氧化具体可用于治疗心律不齐，变异和运动导致的绞痛，和心肌梗塞。该专利还公开了常规的口服和非肠道给药的拉洛来静制剂，包括控释制剂。特别地，美国专利 5, 506, 229 的实施例 7D 描述了胶囊形式的控释制剂，该制剂包含拉洛来静微球和采用控制释放的聚合物包衣的微晶纤维素。

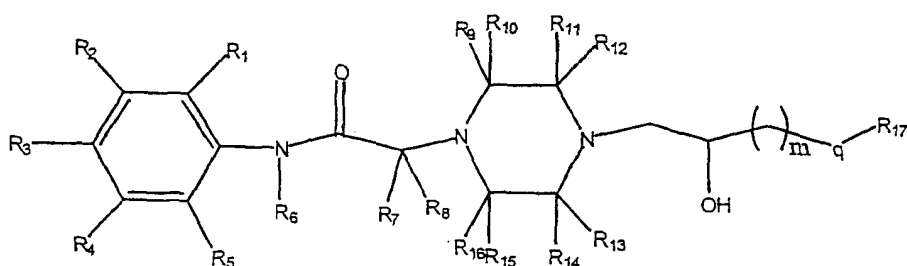
尽管拉洛来静作为非常有用的心血管治疗剂是一重大发现，但仍然需要开发具有比拉洛来静更长的半衰期并且至少具有与拉洛来静类似活性的具有部分脂肪酸氧化抑制剂功能的化合物。

发明简述

本发明包括具有部分脂肪酸氧化抑制剂活性且具有良好治疗半衰期的新的杂芳基烷基哌嗪衍生物。

本发明也包括新的取代哌嗪化合物，该化合物可以给哺乳动物服用以保护骨骼肌免受创伤导致的损伤，保护肌肉或全身性疾病如间歇性跛行之后的骨骼肌，治疗休克疾病，保护移植中使用的供体组织和器官，以及治疗心血管疾病包括心房和心室心律不齐，Prinzmetal(变异)氏绞痛，稳定绞痛，和运动导致的绞痛，充血性心脏病，和心肌梗塞。

本发明包括一类具有下列结构式的取代的哌嗪化合物：



其中 $m=1$ 或 2 或 3 ;

$q=NH$, O , 或 S ;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自氢，卤素， NO_2 ， CF_3 ， CN ， OR^{20} ， SR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $S(O)R^{22}$ ， SO_2R^{22} ， $SO_2N(R^{20})_2$ ， $NR^{20}CO_2R^{22}$ ， $NR^{20}CON(R^{20})_2$ ， COR^{20} ， CO_2R^{20} ， $CON(R^{20})_2$ ， $NR^{20}SO_2R^{22}$ ， C_{1-15} 烷基， C_{2-15} 链烯基， C_{2-15} 炔基，杂环基，芳基，和杂芳基，其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代：卤素， NO_2 ， CF_3 ， CN ， OR^{20} ， SR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $S(O)R^{22}$ 和 SO_2R^{22} ，且其中 R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 或 R^3 和 R^4 或 R^4 和 R^5 可以与和它们相连的碳原子一起形成 6-元芳香环并且该环可以任选被烷基，三氟烷基，烷氧基或卤素取代；

R^6 ， R^7 和 R^8 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基；

R^9 ， R^{10} ， R^{11} ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} ， R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢， CO_2R^{20} ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-4} 烷基，或芳基，其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代：卤素， CF_3 ， CN ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， CO_2R^{20} ， $CON(R^{20})_2$ 或芳基，其中 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基，或 R^{11} 和 R^{12} 可以一起形成羰基，或 R^{13} 和 R^{14} 可以一起形成羰基，或 R^{15} 和 R^{16} 可以一起形成羰基，或者 R^{11} 和 R^{13} 或 R^9 和 R^{15} 或 R^9 和 R^{11} 或 R^{11} 和 R^{15} 或 R^9 和 R^{13} 可以连接在一起形成包含 1 至 3 个

碳原子的环;

R^{17} 是任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代的杂芳基: 氢, 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, C_{1-15} 烷基, C_{2-15} 链烯基, C_{2-15} 炔基, 杂环基, 芳基, 和杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代: 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 或 SO_2R^{22} ;

R^{20} 选自 H , C_{1-15} 烷基, 芳基, 或杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自下列的取代基取代: 卤素, 烷基, 单--或二烷基氨基, 烷基, CN , -- O -- C_{1-6} 烷基, 或 CF_3 ; 和

R^{22} 选自 C_{1-15} 烷基, 芳基, 或杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自卤素, 烷基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 烷基酰氨基, 芳基酰氨基, 杂芳基酰氨基, CN , $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, CF_3 , 或杂芳基的取代基取代。

在另一个方案中本发明是选自下列的取代哌嗪化合物: N -(2, 6-二甲基-苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(3-三氟甲基苯基)苯并噁唑-5-基氧]-丙基}哌嗪-1-基)乙酰胺, 2-{4-[3-(苯并噁唑-2-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}- N -(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]哌嗪-1-基}乙酰胺, 4-(3-{4-[(2, 6-二甲基苯基氨基甲酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-1 H -吡啶-2-羧酸酰胺, 2-{4-[3-(苯并噁唑-6-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}- N -(2, 6-二甲基-苯基)乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-3, 5-二甲基-哌嗪-1-基}乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}- N -(4-羟基-苯基)乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噁唑-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-2-氧-哌嗪-1-基}乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N -(2, 6-二甲基苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(4-三氟甲基-苯基)-苯并噁唑-5-基氧]-

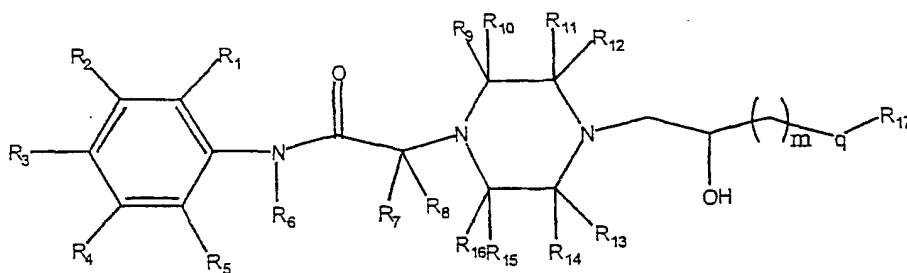
丙基}-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹噁啉-2-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(吡啶-3-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-4-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(异喹啉-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-6-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-喹啉-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, 2-{4-[3-(苯并噻唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[3-(苯并噻唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]2, 5-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3, 3-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{(2R)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基](1, 4-diazaperhydroepinyl)}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(4-羟基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(4-甲酰氨基苯基)乙酰胺, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基-4-羟基苯基)乙酰胺, 2-{5-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2, 5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(4-磺酰胺基苯基)乙酰胺, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙

酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-萘基乙酰胺, N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-苯基乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4, 5-三氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4, 5-三氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2-氯-4-甲基苯基)-乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4, 5-三氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 5-二氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4-二氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[(3, 5-二氯)苯基]乙酰胺, 和 2-{4-[2-羟基-3-(2-((1E)丁-1, 3-二链烯基)苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基]乙酰胺。

在另外一个方案中, 本发明涉及一种给予哺乳动物服用一种或多种本发明组合物的方法, 该方法用于治疗选自下述的疾病: 保护骨骼肌免受创伤导致的损伤, 保护肌肉或全身性疾病如间歇性跛行之后的骨骼肌, 治疗休克疾病, 保护移植中使用的供体组织和器官, 和治疗心血管疾病包括心房和心室心律不齐, Prinzmetal(变异)氏绞痛, 稳定绞痛, 和运动导致的绞痛, 充血性心脏病, 和心肌梗塞。

本发明的详细说明

本发明包括一类具有下列结构式的取代哌嗪化合物:



其中 $m=1, 2, \text{ 或 } 3$;

$q=\text{NH, O, 或 S}$;

R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 各自独立地选自氢, 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, C_{1-15} 烷基, C_{2-15} 链烯基, C_{2-15} 炔基, 杂环基, 芳基, 和杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代: 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 和 SO_2R^{22} , 且其中 R^2 和 R^3 或 R^3 和 R^4 或 R^4 和 R^5 可以与和它们相连的碳原子一起形成 6-元芳香环并且该环可以任选被烷基, 三氟烷基, 烷氧基或卤素取代;

R^6, R^7 和 R^8 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$ 和 R^{16} 各自独立地选自氢, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, C_{1-4} 烷基, 或芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代: 卤素, CF_3 , CN , OR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 或芳基, 其中 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基, 或 R^{11} 和 R^{12} 可以一起形成羰基, 或 R^{13} 和 R^{14} 可以一起形成羰基, 或 R^{15} 和 R^{16} 可以一起形成羰基, 或者 R^{11} 和 R^{13} 或 R^9 和 R^{15} 或 R^9 和 R^{11} 或 R^{11} 和 R^{15} 或 R^9 和 R^{13} 可以连接在一起形成包含 1 至 3 个碳原子的环;

R^{17} 是任选被 1 至 3 个选自下列的取代基取代的杂芳基: 氢, 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$, SO_2R^{22} , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, C_{1-15} 烷基, C_{2-15} 链烯基, C_{2-15} 炔基, 杂环基, 芳基, 和杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代: 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 或 SO_2R^{22} ;

R^{20} 选自 H, C_{1-15} 烷基, 芳基, 或杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自下列的取代基取代: 卤素, 烷基, 单-或二烷基氨基, 烷基, CN , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或 CF_3 ; 和

R^{22} 选自 C_{1-15} 烷基, 芳基, 或杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自卤素, 烷基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 烷基酰氨基, 芳基酰氨基, 杂芳基酰氨基, CN , $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基, CF_3 , 或杂芳基的取代基取代。

在优选的方案中, $q=\text{NH}$ 或 O 。

在优选的方案中, R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, 卤素, CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, CO_2R^{20} , $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$, C_{1-8}

烷基, C_{2-8} 链烯基, C_{2-8} 炔基, 杂环基, 芳基或者杂芳基, 其中烷基和芳基取代基可任选被一个选自下列的取代基取代: 卤素, NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, 或者 $SO_2 R^{22}$ 。在另一个优选的方案中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, 卤素, CF_3 , OR^{20} , C_{1-5} 烷基, C_{2-5} 链烯基, C_{2-5} 炔基, 其中烷基取代基可任选被 CF_3 取代。在又一个优选的方案中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, 卤素, CF_3 , OR^{20} , 或者 C_{1-3} 烷基, 其中烷基取代基可任选被 CF_3 取代。更优选地, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 各自独立地选自: 氢, CF_3 , OR^{20} , 或者 C_{1-2} 烷基, 更优选氢, OR^{20} , 或者甲基, 且氢或甲基是最优选的。

在另一优选的方案中, 任意一对 R^1 和 R^2 或者 R^2 和 R^3 或者 R^3 和 R^4 或者 R^4 和 R^5 可以与和它们相连的碳原子一起形成可任选被烷基, 三氟烷基, 烷氧基, 或者卤素取代的六元芳香环, 而其余取代基定义如前文。在此方案中, 最优选的是 R^2 和 R^3 与和它们相连的碳原子一起形成六元芳香环。

在优选的方案中, R^6 , R^7 和 R^8 各自独立地选自氢或者 C_{1-3} 烷基, 且最优选为氢或者甲基。

在优选的方案中, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢, $CON(R^{20})_2$, C_{1-4} 烷基, 或 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基, 或 R^{11} 和 R^{12} 可以一起形成羰基, 或 R^{13} 和 R^{14} 可以一起形成羰基, 或 R^{15} 和 R^{16} 可以一起形成羰基。在另一方案中, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢或者 C_{1-2} 烷基, 其中 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基, 或 R^{11} 和 R^{12} 可以一起形成羰基, 或 R^{13} 和 R^{14} 可以一起形成羰基, 或 R^{15} 和 R^{16} 可以一起形成羰基。在更优选的方案中, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢, 或者甲基, 其中 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基, 或 R^{11} 和 R^{12} 可以一起形成羰基, 或 R^{13} 和 R^{14} 可以一起形成羰基, 或 R^{15} 和 R^{16} 可以一起形成羰基。在另一方案中, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢或者 C_{1-2} 烷基, 其中烷基可任选被一个选自下列的取代基取代: $N(R^{20})_2$, 或者芳基, 或者其中 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基。在另一优选的方案中, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自氢或者 C_{1-2} 烷基, 或者其中 R^9 和 R^{10} 可以一起形成羰基。在更优选的方案中, R^{11} 和 R^{15} 各自独立地选自氢或者甲基, R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 和 R^{16} 各自为氢, 且 R^9 和 R^{10} 可以一起形

成羰基。在另一优选的方案中， R^9 ， R^{10} ， R^{11} ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} ， R^{15} 和 R^{16} 各自为氢。

在一个优选的方案中， R^{17} 为可任选被1-2个选自下列的取代基取代的杂芳基：氢，卤素， CF_3 ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-3} 烷基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可任选被一个独立地选自下列的取代基取代：卤素， CF_3 ， OR^{20} ，或者 $N(R^{20})_2$ 。在另一方案中， R^{17} 是稠合的含有1至5个杂原子的6,5元环系的杂芳基，所述杂原子选自N,O,或S，并且可以被1至3个选自下列的取代基取代：氢，卤素， NO_2 ， CF_3 ，CN， OR^{20} ， SR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $S(O)R^{22}$ ， SO_2R^{22} ， $SO_2N(R^{20})_2$ ， $NR^{20}CO_2R^{22}$ ， $NR^{20}CON(R^{20})_2$ ， COR^{20} ， CO_2R^{20} ， $CON(R^{20})_2$ ， $NR^{20}SO_2R^{22}$ ， C_{1-15} 烷基， C_{2-15} 链烯基， C_{2-15} 炔基，杂环基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可任选被一个选自下列的取代基取代：卤素， NO_2 ， CF_3 ，CN， OR^{20} ， SR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $S(O)R^{22}$ ，或者 SO_2R^{22} 。在此方案中， R^{17} 优选是稠合的含有1至3个杂原子的6,5元环系的杂芳基，所述杂原子选自N,O,或S，并且可以被1至2个选自下列的取代基取代：氢，卤素， CF_3 ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-8} 烷基， C_{2-8} 链烯基， C_{2-8} 炔基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可任选被一个选自下列的取代基取代：卤素， CF_3 ， OR^{20} ，或者 $N(R^{20})_2$ 。更优选地 R^{17} 是稠合的含有1至2个杂原子的6,5元环系的杂芳基，所述杂原子选自N,O,或S，并且可以被1至2个选自下列的取代基取代：氢，卤素， CF_3 ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-3} 烷基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可任选被一个选自卤素， CF_3 或者 OR^{20} 取代基取代。甚至在更优选的方案中， R^{17} 是选自下列的稠合6,5元环系的杂芳基：吲哚，苯并噻唑和苯并噁唑，并且可任选被1-2个选自下列的取代基取代：氢，卤素， CF_3 ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-3} 烷基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可任选被一个选自下列的取代基所取代：卤素， CF_3 或者 OR^{20} 。在此优选的方案中， R^{17} 优选是可任选被一个选自下列的取代基取代的苯并噻唑：氢，卤素， CF_3 ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-3} 烷基，或者芳基，其中烷基和芳基可任选被一个选自卤素或者 CF_3 的取代基取代。在更优选的方案中， R^{17} 是2-位可任选被一个选自下列的取代基取代的苯并噻唑：氢，甲基或者苯基。在另一优选的方案中， R^{17} 是可任选被选自下列的取代基取代的5-取代苯并噻唑：氢，卤素， CF_3 ， OR^{20} ， $N(R^{20})_2$ ， $CON(R^{20})_2$ ， C_{1-3} 烷基，或者芳基，其中烷基和芳基可任选被一个选自卤素或者

CF₃的取代基取代。5-取代苯并噻唑优选在2-位被一个选自氢、甲基或苯基的取代基取代。

在另一优选的方案中，R¹⁷是含有1-4个N原子的6,6元稠合环系的杂芳基，并且可任选被1-3个选自下列的取代基取代：氢，卤素，NO₂，CF₃，CN，OR²⁰，SR²⁰，N(R²⁰)₂，S(O)R²²，SO₂R²²，SO₂N(R²⁰)₂，NR²⁰CO₂R²²，NR²⁰CON(R²⁰)₂，COR²⁰，CO₂R²⁰，CON(R²⁰)₂，NR²⁰SO₂R²²，C₁₋₁₅烷基，C₂₋₁₅链烯基，C₂₋₁₅炔基，杂环基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可各自独立地任选被一个选自下列的取代基取代：卤素，NO₂，CF₃，CN，OR²⁰，SR²⁰，N(R²⁰)₂，S(O)R²²，或者SO₂R²²。更优选地，R¹⁷是含有1至3个N原子的稠合6,6元环系的杂芳基，并且可任选被1-2个选自下列的取代基取代：氢，卤素，CF₃，OR²⁰，N(R²⁰)₂，CON(R²⁰)₂，C₁₋₈烷基，C₂₋₈链烯基，C₂₋₈炔基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可各自独立地任选被一个选自下列的取代基取代：卤素，CF₃，OR²⁰，或者N(R²⁰)₂。最优选地，R¹⁷是含有1-2个N原子的稠合6,6元环系的且可任选被甲基取代的杂芳基。

在又一优选的方案中，R¹⁷是含有1-3个杂原子的5或6元环，所述杂原子选自N，S，或O，并且可任选被1-3个选自下列的取代基取代：氢，卤素，NO₂，CF₃，CN，OR²⁰，SR²⁰，N(R²⁰)₂，S(O)R²²，SO₂R²²，SO₂N(R²⁰)₂，NR²⁰CO₂R²²，NR²⁰CON(R²⁰)₂，COR²⁰，CO₂R²⁰，CON(R²⁰)₂，NR²⁰SO₂R²²，C₁₋₁₅烷基，C₂₋₁₅链烯基，C₂₋₁₅炔基，杂环基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可各自独立地任选被一个选自下列的取代基取代：卤素，NO₂，CF₃，CN，OR²⁰，SR²⁰，N(R²⁰)₂，S(O)R²²，或者SO₂R²²。更优选地，R¹⁷是含有1-3个杂原子的5或6元环，所述杂原子选自N，S，或O，并且可任选被1至2个选自下列的取代基取代：氢，卤素，CF₃，OR²⁰，N(R²⁰)₂，CON(R²⁰)₂，C₁₋₈烷基，C₂₋₈链烯基，C₂₋₈炔基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可各自独立地任选被一个选自下列的取代基取代：卤素，CF₃，OR²⁰，或者N(R²⁰)₂。更优选地，R¹⁷是含有1至2个氮原子的6元环，并且可任选被1至2个选自下列的取代基取代：氢，卤素，CF₃，OR²⁰，N(R²⁰)₂，CON(R²⁰)₂，C₁₋₈烷基，C₂₋₈链烯基，C₂₋₈炔基，芳基或者杂芳基，其中烷基和芳基可各自独立地任选被一个选自下列的取代基取代：卤素，CF₃，OR²⁰，或者N(R²⁰)₂。在本方案中最优选地R¹⁷是一个可任选被甲基取代的含有1至2个氮原子的6元环。

在又一个优选的方案中， R^{17} 是选自苯并噻唑和苯并噁唑的稠合 6, 5 元环系的杂芳基，并且可任选被一个选自下列的取代基取代：氢， CF_3 ， OR^{20} ， C_{1-3} 烷基，或者芳基，其中烷基和芳基可任选被一个卤素或者 CF_3 取代，优选可任选被一个甲基取代。

在一个优选的方案中， R^{20} 选自 H， C_{1-15} 烷基，芳基，或杂芳基，其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自下列的取代基取代：卤素，烷基，单烷基氨基，二烷基氨基，烷基氰基， $-O-C_{1-6}$ 烷基，或 CF_3 ； R^{20} 选自 H， C_{1-5} 烷基，芳基，或杂芳基，其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自下列的取代基取代：卤素， $-OMe$ ， CF_3 。在更优选的方案中， R^{20} 选自 H， C_{1-3} 烷基，或芳基，其中烷基和芳基可任选被 1 个分别选自卤素， $-OMe$ ，或 CF_3 的取代基取代。最优选地， R^{20} 选自 H 或者 C_{1-3} 烷基且最优选 H 或者甲基。

在优选的方案中， R^{22} 选自 C_{1-15} 烷基，芳基，或杂芳基，其中烷基和芳基取代基可任选被 1 个选自下列的取代基取代：卤素，烷基，单烷基氨基，二烷基氨基，烷基酰氨基，芳基酰氨基，杂芳基酰氨基，CN， $O-C_{1-6}$ 烷基， CF_3 ，或杂芳基。

在最优选的方案中，本发明是选自下列的取代哌嗪化合物：N-(2, 6-二甲基-苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(3-三氟甲基苯基)苯并噁唑-5-基氧]-丙基}哌嗪-1-基)乙酰胺，2-{4-[3-(苯并噻唑-2-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]哌嗪-1-基}乙酰胺，4-(3-{4-[(2, 6-二甲基苯基氨基甲酰基)-甲基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-丙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸酰胺，2-{4-[3-(苯并噻唑-6-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(2, 6-二甲基-苯基)乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧)-丙基]哌嗪-1-基}乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-3, 5-二甲基-哌嗪-1-基}乙酰胺，2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(4-羟基-苯基)乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺，N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-2-氧-哌嗪-1-基}乙酰胺，

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(4-三氟甲基-苯基)-苯并噁唑-5-基氧]-丙基}-哌嗪-1-基)乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-2-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(吡啶-3-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-4-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(异喹啉-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-6-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-喹啉-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺, 2-{4-[3-(苯并噁唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[3-(苯并噁唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2, 5-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]3, 3-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{(2R)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基](1, 4-diazaperhydroepinyl)}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(4-羟基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(4-甲酰氨基苯基)乙酰胺, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-苯基苯并噁唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基-4-羟基苯基)乙酰胺, 2-{5-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噁唑-5-基氧)丙基]-2, 5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

胺, 2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(4-磺酰胺基苯基)乙酰胺, 2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-萘基乙酰胺, N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-苯基乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4, 5-三氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4, 5-三氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2-氯-4-甲基苯基)-乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4, 5-三氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 5-二氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4-二氯苯基)乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺, 2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[3, 5-二氯]苯基}乙酰胺, 和 2-{4-[2-羟基-3-(2-((1E)丁-1, 3-二链烯基)苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基]乙酰胺。

此处所用术语具有下列定义。

“卤代”或“卤素”-单独或者结合指所有的卤素原子, 即氯(Cl), 氟(F), 溴(Br), 碘(I)。

“羟基”是指基团-OH。

“硫醇基”或“巯基”是指基团-SH。

“烷基”-单独或者结合是指含有 1-20 个碳原子, 优选 1-15 个碳原子(除非具体定义)的烷烃-衍生的基团。可以是直链烷基、支链烷基或者环烷基。优选地, 为含有 1-15 个, 更优选 1 至 8 个, 甚至更优选 1-6, 再优选 1-4 个, 最优选 1-2 个碳原子的直链或者支链的烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等等。此处所用术语“低级烷基”正如上述定义的直链烷基。优选地, 环烷基是每个环为 3-8、优选为 3-6 元环的单环、双环、或者三环系, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基等等。烷基也包括包含或被环烷基部分间隔的直链或支链烷基。直链或者支链烷基可以连接在任何有效点以生产稳定的化合物。其实例包括但不限于: 4-(异丙基)-环己基乙基或 2-甲基-环

丙基戊基。取代烷基是指分别被 1-3 个下列基团或取代基取代的前述定义的直链或支链烷基，或环烷基：卤素，羟基，烷氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，酰氧基，芳氧基，杂芳氧基，任选被烷基、芳基、或者杂芳基单取代或者双取代的氨基，脒基，任选被烷基、芳基、杂芳基、或者杂环取代的脒基，任选被烷基、芳基、或者杂芳基 N-单取代或者 N,N-二取代的氨基磺酰基，烷基磺酰氨基，芳基磺酰氨基，杂芳基磺酰氨基，烷基羰基氨基，芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基等等。

“链烯基”单独或者结合指含有 2-20 个，优选 2-17 个，更优选 2-10 个，甚至更优选 2-8 个，最优选 2 至 4 个碳原子且至少具有一个，优选 1-3 个，更优选 1-2 个且最优选 1 个碳碳双键的直链、支链或者环状烃。对于环烷基，多于 1 个碳碳双键的共轭并不因此赋予该环芳香性。碳碳双键可以包含在除环丙基之外的环烷基部分，也可以在直链或支链部分。链烯基的实例包括：乙烯基，丙稀基，异丙稀基，丁烯基，环己烯基，环己烯基烷基等等。取代链烯基是指分别被 1-3 个下列的基团或者取代基取代的上述定义的直链烯基、支链烯基或者环烯基：卤素，羟基，烷氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，酰氧基，芳氧基，杂芳氧基，任选被烷基、芳基、或者杂芳基单取代或者双取代的氨基，脒基，任选被烷基、芳基、杂芳基或者杂环取代的脒基，任选被烷基、芳基、或者杂芳基 N-单取代或者 N,N-二取代的氨基磺酰基，烷基磺酰氨基，芳基磺酰氨基，杂芳基磺酰氨基，烷基羰基氨基，芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基，羧基，烷氧羰基，芳氧羰基，杂芳氧羰基等，并且可以在任何有效点连接以产生稳定化合物。

“炔基”-单独或结合是指含有 2-20，优选 2-17，更优选 2-10，再优选 2-8，最优选 2-4 个碳原子，且具有至少一个，优选 1 个碳-碳三键的直链，支链，或环炔基。炔基的实例包括乙炔基，丙炔基，丁炔基等等。取代的炔基是指分别被 1 至 3 个下列基团或取代基取代前述定义的直链炔基或支链炔基：卤素，羟基，烷氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，酰氧基，芳氧基，杂芳氧基，任选单或二烷基、芳基或杂芳基取代的氨基，酰氨基，任选被烷基，芳基或杂芳基或杂环基取代的脒，任选被 N-单或 N,N-二烷基、芳基或杂芳基取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基，芳基磺酰基氨基，杂芳基磺酰基氨基，烷基羰基氨基，芳基羰基氨基，杂芳基羰基氨基等等并且连接在任意可以产生稳

定化合物的有效点上。

“烷基链烯基”是指基团 $-R-CR'=CR''R'''$ ，其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基， R', R'', R''' 分别为氢，卤素，低级烷基，取代的低级烷基，酰基，芳基，取代的芳基，杂芳基，或取代杂芳基，这些基团如下面定义。

“烷基炔基”是指 $-RC\equiv CR'$ 其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基，R' 是氢，低级烷基，取代的低级烷基，酰基，芳基，取代的芳基，杂芳基，或取代的杂芳基，这些基团如下面所定义。

“烷氧基”是指基团 $-OR$ ，其中 R 是低级烷基，取代的低级烷基，酰基，芳基，取代的芳基，芳烷基，取代的芳烷基，杂烷基，杂芳基烷基，环烷基，取代的环烷基，杂环烷基，或取代的杂环烷基，这些基团如下面所定义。

“烷硫基”是指基团 $-SR$ ， $-S(O)_{n=1-2}-R$ ，其中 R 是低级烷基，取代的低级烷基，芳基，取代的芳基，芳烷基或取代的芳烷基，这些基团如本文所定义。

“酰基”是指基团 $-C(O)R$ ，其中 R 是氢，低级烷基，取代的低级烷基，芳基，取代的芳基等等，这些基团如本文所定义。

“芳氧基”是指基团 $-OAr$ ，其中 Ar 是芳基，取代的芳基，杂芳基，或取代的杂芳基，这些基团如本文所定义。

“氨基”是指基团 NRR' ，其中 R 和 R' 各自独立地为氢，或者如本文定义的低级烷基，取代的低级烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，或者酰基。

“酰氨基”是指基团 $-C(O)NRR'$ ，其中 R 和 R' 分别是氢，低级烷基，取代的低级烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，这些基团如本文所定义。

“羧基”是指基团 $-C(O)OR$ ，其中 R 是氢，低级烷基，取代的低级烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，或取代的杂芳基，这些基团如本文所定义。

“芳基”单独或结合是指苯基或萘基，任选与优选 5-7，更优选 5-6 元环烷基稠合和 / 或任选被 1 至 3 个选自下列的基团或取代基取代：卤素，羟基，烷氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，酰氧基，芳氧基，杂芳氧基，任选单或二烷基、芳基或杂芳基取代的氨基，脒基，任选被烷基，芳基或杂芳基或杂环基取代的脒，任选被 N-单或 N,N-二烷基、芳基或杂芳基取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基，芳基磺酰基氨基，杂芳基磺酰基氨基，烷基羰基氨

基，芳基羰基氨基，杂芳基羰基氨基等等。

“取代的芳基”是指任选被 1 至多个功能基取代的芳基，所述功能基如卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，乙炔基(acetylene)，氨基，酰氨基，羧基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰氨基等等。

“杂环基”是指饱和，不饱和或芳香碳环基，具有单环(如吗啉基，吡啶基或呋喃基)或多个稠合环(如萘基吡啶基(naphthpyridyl)，喹啉基，喹啉基，吲哚基(indoliziny)或苯并[b]噻吩基)并且环中具有至少一个杂原子，如 N,O 或 S，并任选未取代或被下列基团取代：卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，乙炔基，氨基，酰氨基，羧基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“杂芳基”-单独或结合是指具有 5 或 6 个环原子的单环芳香环结构，或具有 8 至 10 个原子的双环芳香基，含有一个或多个，优选 1-4 个，更优选 1-3 个，最优选 1-2 个独立地选自 O,S,和 N 的杂原子，并任选被 1 至 3 个选下列基团或取代基取代：卤素，羟基，烷氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，酰氧基，芳氧基，杂芳氧基，任选单或二烷基、芳基或杂芳基取代的氨基，脒基，任选被烷基、芳基、杂芳基或杂环基取代的脒，任选被烷基、芳基或杂芳基 N-单或 N,N-二取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基，芳基磺酰基氨基，杂芳基磺酰基氨基，烷基羰基氨基，芳基羰基氨基，杂芳基羰基氨基等等。杂芳基也包括氧化的 S 或 N，如亚磺酰基，磺酰基和叔环氮原子的 N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的连接点以保持稳定的芳香环结构。杂芳基的实例包括吡啶基，哒嗪基，吡嗪基，喹啉基，嘌呤基，喹啉基，异喹啉基，嘧啶基，吡咯基，噁唑基，噻唑基，噻吩基，异噁唑基，氧杂噻二唑基，异噻唑基，四唑基，咪唑基，三唑基，呋喃基，苯并呋喃基，吲哚基，苯并噻唑基，苯并噁唑基等等。取代的杂芳基包含连接在有效的可产生稳定化合物的碳或氮上的取代基。

“杂环基”-单独或结合是指具有 5-10 个原子的非芳香环烷基，其中环上的 1 至 3 个碳原子被 O,S 或 N 的杂原子置换，并任选苯并稠合或与 5-6 元杂芳基稠合和 / 或在环烷基情况下任选被取代。杂环基也可包括氧化的 S 或 N，如亚磺酰基，磺酰基和叔环氮的 N-氧化物。连接点在碳原子或氮原子上。杂

环基的实例包括四氢呋喃基，二氢吡啶基，哌啶基，吡咯烷基，哌嗪基，二氢苯并呋喃基，二氢吲哚基，等等。取代的杂环基含有连接在可产生稳定化合物的碳或氮原子上的取代的氮。

“取代的杂芳基”是指任选被 1 个或多个例如下列的功能基单或多取代的杂环基：卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，乙炔基，氨基，酰氨基，羧基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“芳烷基”是指基团-R-Ar，其中 Ar 是芳基，R 是低级烷基或取代的低级烷基。芳基任选未取代或被如下基团取代：卤素，低级烷基，烷氧基，烷硫基，乙炔基，氨基，酰氨基，羧基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“杂烷基”是指基团-R-Het，其中 Het 是杂环基且 R 是低级烷基。杂烷基可以任选未取代或被如下基团取代：卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，乙炔基，氨基，酰氨基，羧基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“杂芳基烷基”是指基团-R-HetAr 其中 HetAr 是杂芳基且 R 是低级烷基或取代的低级烷基。杂芳基烷基可以任选未取代或被如下基团取代：卤素，低级烷基，取代的低级烷基，烷氧基，烷硫基，乙炔基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“环烷基”是指含有 3-15 个碳原子的二价环或多环烷基。

“取代的环烷基”是指含有一个或多个下列取代基的环烷基：卤素，低级烷基，取代的低级烷基，烷氧基，烷硫基，乙炔基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“杂环烷基”指一个或者多个环碳原子被杂原子(如 N, O, S 或者 P)取代的环烷基。

“取代杂环烷基”指含有一个或者多个如下取代基的本文定义的杂环烷基：卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，乙炔基，氨基，酰氨基，羧基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“烷基环烷基”是指基团-R-环烷基，其中环烷基是环烷基且 R 是低级烷

基或取代的低级烷基。环烷基可任选未取代或被下列基团取代：卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，乙炔基，氨基，酰氨基，羧基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“烷基杂环烷基”指基团-R-杂环烷基，其中 R 是低级烷基或者取代低级烷基。杂环烷基可任选未取代或被下列基团取代：卤素，低级烷基，低级烷氧基，烷硫基，氨基，酰氨基，羧基，乙炔基，羟基，芳基，芳氧基，杂环基，取代的杂环基，杂芳基，取代的杂芳基，硝基，氰基，硫醇基，磺酰胺基等等。

“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以出现或不出现。且说明包括其中事件或情况出现的情况和其中不出现的情况。例如，“任选的药用赋形剂”是指所述制剂可以包括，也可以不包括赋形剂，而不是特指所述情况出现，并且所述制剂包括其中任选的赋形剂存在的情况和它们不存在的情况。

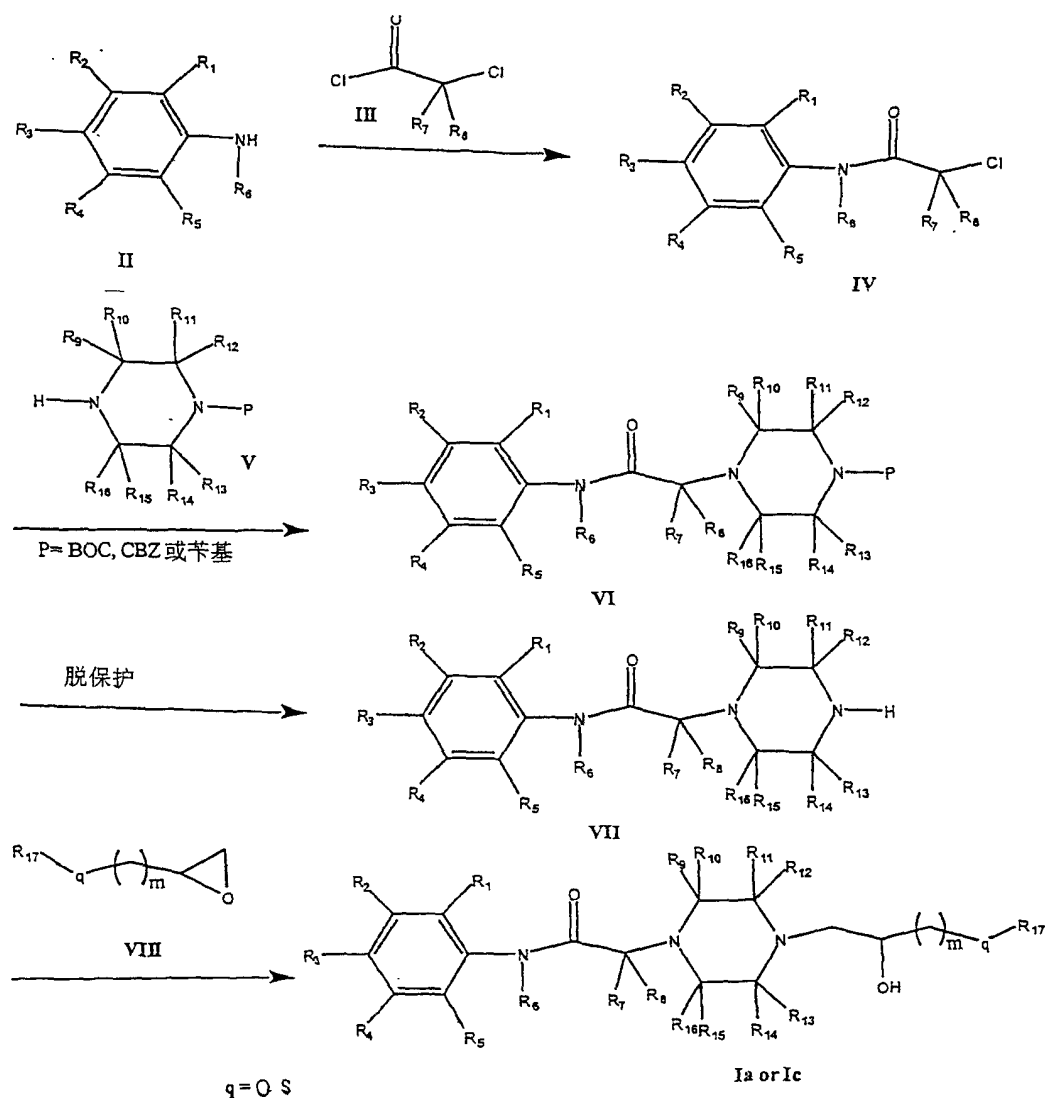
“治疗”和“处理”是对哺乳动物，特别是人的疾病的任何治疗，包括：

- (i) 预防有患疾病的倾向但还未被诊断出患有疾病的患者出现疾病。
- (ii) 抑制疾病，如阻止疾病发展；或
- (iii) 减轻疾病，即导致疾病消退。

所有的上述方案包括其药用酸加成盐，特别是单和二盐酸盐，和其混合物。

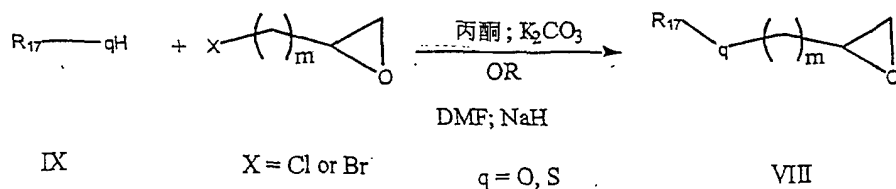
具有通式 Ia($q=O$)或者 Ic($q=S$)的化合物可以用反应路线 1-5 所概括的方法制备。本发明化合物的常规合成概括于反应路线 1。化合物 IV 可以通过取代的苯胺 II 与 2-取代的氯代乙酰氯 III 的 N-酰化而制备。化合物 II 可以商购或通过相应的硝基苯衍生物的还原容易地制备(酸 / $SnCl_2$ 或催化氢化，见 Advanced Organic Chemistry, Ed.J.March(1992)A, Wiley Interscience)。某些可商购的相应于通式结构 II 的取代苯胺包括 2, 6-二甲基苯胺, 2, 3-二甲基苯胺, 2-甲基苯胺, 4-甲基苯胺, 4-甲基苯胺, 2, 4-二氯苯胺, 3, 4-二氯苯胺, 2, 5-二氯苯胺, 2, 4-二氯苯胺, 2-氯苯胺, 3-氯苯胺, 2, 6-二氟苯胺, 2, 5-二氟苯胺, 3, 4-二氟苯胺, 2-氟苯胺, 4-氟苯胺, 3-氟苯胺, 2-氟-6-氯苯胺, 4-氟-3-氯苯胺, 4-乙酰氧基苯胺。

反应路线 1



化合物 VI 可以通过将化合物 IV 与 N-保护的取代哌嗪 V 在适宜的溶剂(如 DMF, EtOH)中加热反应而得到。化合物 V 氮原子的保护是仅当其用于控制化合物 V 与化合物 IV 加成时的区域化学时才需要。在某些情况下, 化合物 V 可以从商业途径获得。可商购的与通式结构 V 相应的化合物实例包括 2-甲基哌嗪, 2, 5-二甲基哌嗪, 2, 6-二甲基哌嗪, 2, 3, 5, 6-四甲基哌嗪, 哌嗪-2-羧酸, 全氢喹噁啉(perhydroquinoxaline), 2-氨基甲基-6-甲基哌嗪, 2-氨基甲基哌嗪, 2-(邻-氯苯基)哌嗪, 2-(间-氯苯基)哌嗪。式 VI 化合物的脱保护可以在标准条件下进行(如 Boc 用 TFA, CBz 和苄基用氢化)。化合物 Ia 或 Ic 可以通过将式 VII 化合物与环氧化物 VIII 在适宜的溶剂(乙醇, DMF, CHCl_3 , THF)中加热, 或者在镧系元素(lanthanide)(III)的路易斯酸存在下室温搅拌(Chini, *M et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 35: 433-36(1994))反应而制备。

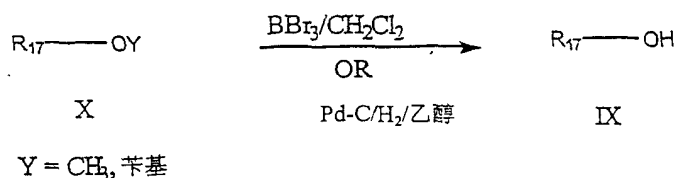
反应路线 2



环氧化物 VIII(其中 $m=1, 2$ 或 3)可以按反应路线 2 所述制备。将取代的苯酚或者硫代苯酚 IX 与氯环氧丙烷, 溴环氧丙烷或者 4-溴-1, 2-环氧丁烷和碳酸钾在丙酮或者氢化钠的 DMF 溶液中加热可以得到环氧化物 VIII。化合物 IX 可通过商业途径得到。可以商购的式 XI 化合物包括 2-甲基-5-羟基苯并噻唑, 2-羟基苯并噻唑, 8-羟基喹啉(8-hydroquinolidine), 6-羟基喹啉, 4-羟基喹啉, 5-羟基异喹啉, 3-羟基吡啶, 2-喹噁啉醇(2-quinoxalinol), 和 4-(咪唑-1-基)苯酚。在某些情况下, 式 VIII 化合物可以通过商业途径获得。可商购的与通式结构 VIII 相应的化合物包括 4-缩水甘油氧基-2-吲哚甲酰胺(4-glycidyloxy-2-indolecarboxamide)。

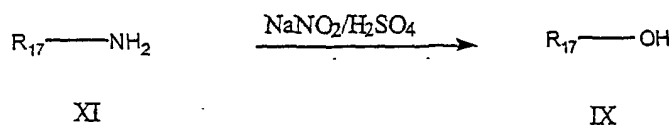
化合物 IX 可以通过用如反应路线 3 所示将相应的甲基或者苄基醚(X)用路易斯酸脱保护而制备(BBr_3 , BF_3 等-见 Advanced Organic Chemistry, Ed. J. March(1992) A. Wiley Interscience, p 434)。苄基醚也可以通过在乙醇/环己烯中与氢氧化钯一起回流进行脱保护(见 Catalytic hydrogenation over platinum metals, P.N.Rylander, Academic Press, New York, NY, (1976) p 464)。可商购的甲基醚包括 6-甲氧基-2-甲基-苯并噻唑。

反应路线 3



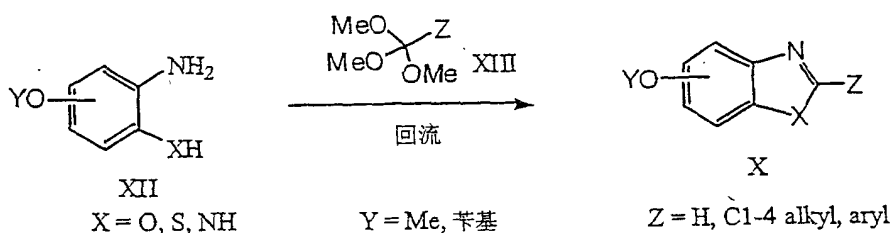
化合物 IX 也可以如反应路线 4 所示通过将相应的氨基化合物(XI)重氮化而制备(Boggust, W. A and Cocker, W. J.Chem. Soc. 1949, 355)。可商购的胺类包括 6-氨基苯并噻唑。

反应路线 4

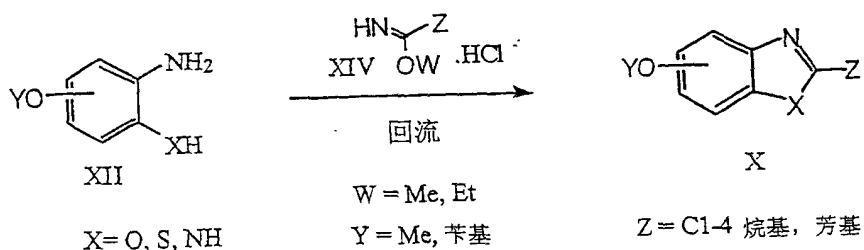


化合物 X 的 6, 5 稠合环系可以通过将可商购的 2-氨基苯酚类, 2-氨基苯硫酚, 或 2-氨基苯胺类化合物(XII)的醚与原酸酯类(orthoesters)化合物(XIII) (Musser, J. H. et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 1255-1259)或酰亚胺酸酯(imidates) (XIV) (Gregory, G. I. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 47-51)进行环化制备, 分别如反应路线 5 和反应路线 6 所述。可商购的氨基酚类的醚包括 4-甲氧基-2-氨基酚, 可以商购的原酸酯类包括原甲酸三甲基酯(trimethyl orthoformate), 原乙酸三甲基酯(trimethyl orthoacetate), 酰亚胺酸酯包括乙酰亚胺酸乙酯(ethyl acetimidate) 盐酸盐, 苯甲酰亚胺酸乙酯(ethyl benzimidate) 盐酸盐。

反应路线 5

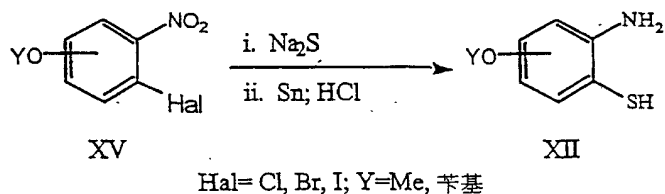


反应路线 6



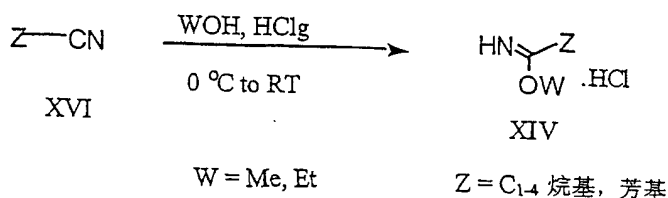
化合物 XII 的苯硫酚类似物可以通过用过硫化钠水合物处理可商购的化合物 XV, 然后用锡和盐酸还原(Dannley, R. L. and Zazaris, D. A; Can. J. Chem. 1965, 43, 2610-2612)而制备, 如反应路线 7 所示。可商购的硝基化合物包括 3-硝基-4-氯苯甲醚。

反应路线 7



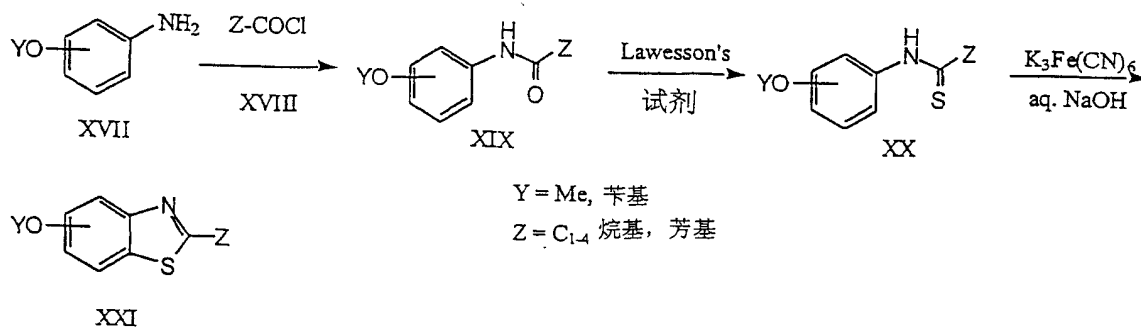
如反应路线 8 所示, 酰亚胺酸酯(imidate)XIV 可以通过向可商购的腈 XVI 的醇溶液中吹入 HCl 气泡而制备。可商购的腈包括苯基腈, 4-三氟甲基苯基腈和 3-三氟甲基苯基腈。

反应路线 8



化合物 X 的含硫 6, 5 稠合环系可以从可商购的苯胺 XVII 的醚制备 (Stevens, M. F. G. et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 1689-1695), 如反应路线 9 所示。硫代酰胺 XX 可以通过 Lawesson's 试剂与酰胺 XIX 反应而得到, 而酰胺则可以通过化合物 XVII 与化合物 XVIII 反应制备。在碱性条件下将化合物 XX 用氰亚铁酸钾环合而得到化合物 XXI。可商购的苯胺的醚包括苄氧基苯胺和甲氧基苯胺。

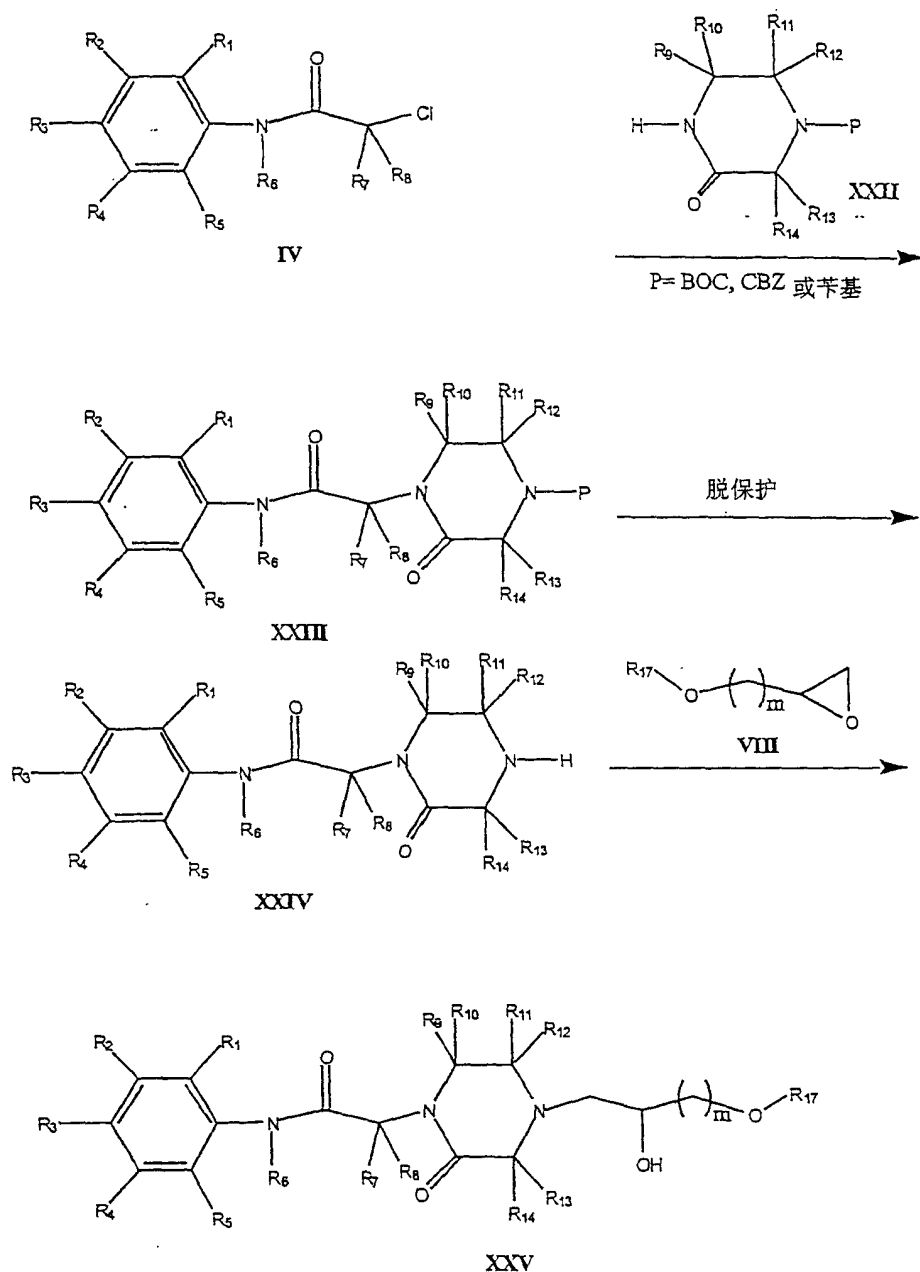
反应路线 9



本发明中化合物 XXV 的一般制备概括在反应路线 10 中。化合物 XXIV 可以通过标准条件下将化合物 XXIII 脱保护而制备。(如 BOC 基团用 TFA,

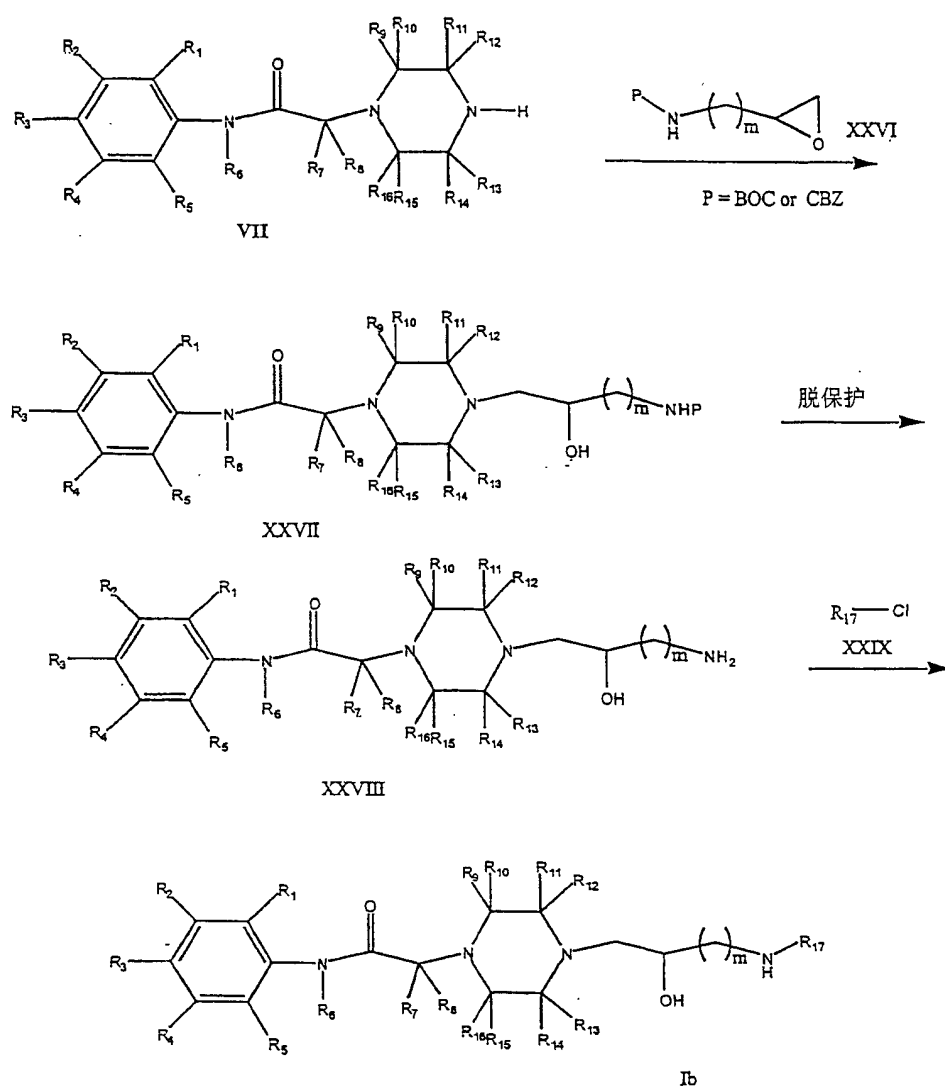
CBZ 和苄基用氢化)。化合物 XXIII 则依次可以通过可商购的被保护的单酮哌嗪类化合物 XXII 与化合物 IV 以及氢化钠在合适的溶剂(DMF, THF)中反应制备。可商购的单酮哌嗪包括 4-苄氧羰基哌嗪-2-酮。

反应路线 10



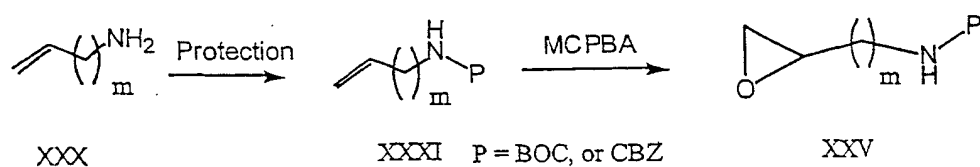
本发明中化合物 Ib($q = \text{NH}$)的一般合成概括于反应路线 11 和 12 中。化合物 XXVII 可以通过化合物 VII 与环氧化合物 XXVI 在合适的溶剂(乙醇, THF)中回流而制备。化合物 XXVII 的脱保护可以在标准的条件下进行(如 DOC 基团用 TFA; CBZ 用氢化或者 $\text{Pd}(\text{OH})_2$)。化合物 Ib 可以通过化合物 XXVIII 与化合物 XXIX 在合适的溶剂(乙醇, THF)中回流而制备。可商购的化合物 XXIX 包括 2-氯苯并噻唑, 2-氯苯并噁唑, 2-氯吡啶, 2-氯嘧啶, 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶, 和氯吡嗪。

反应路线 11



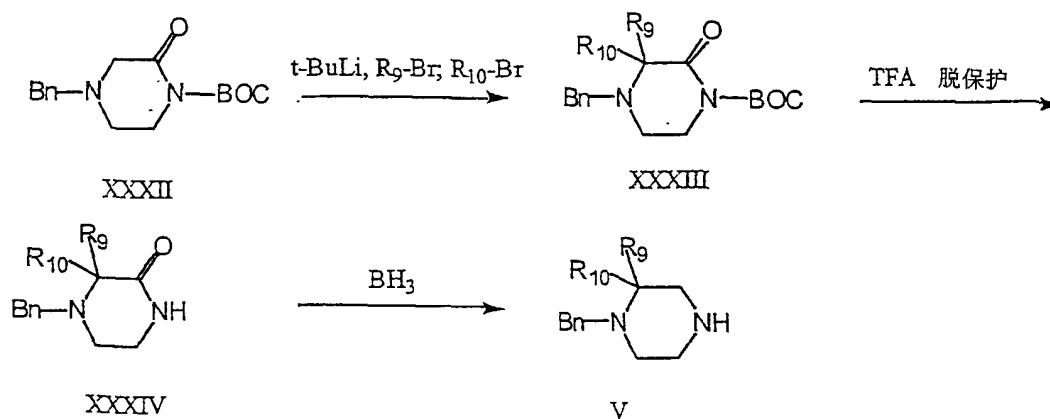
环氧化物 XXVI 可按照反应路线 12 的方案依次制备。可商购的化合物 XXX 可在标准的条件下进行保护(BOC 保护可用 BOC 酸酐, CBZ 保护用 CBZ-Cl)。化合物 XXV 可以通过化合物 XXXI 与间-氯过苯甲酸在合适的溶剂(如二氯甲烷)中反应而制备。可商购的化合物 XXX 的实例但不限于烯丙胺。

反应路线 12



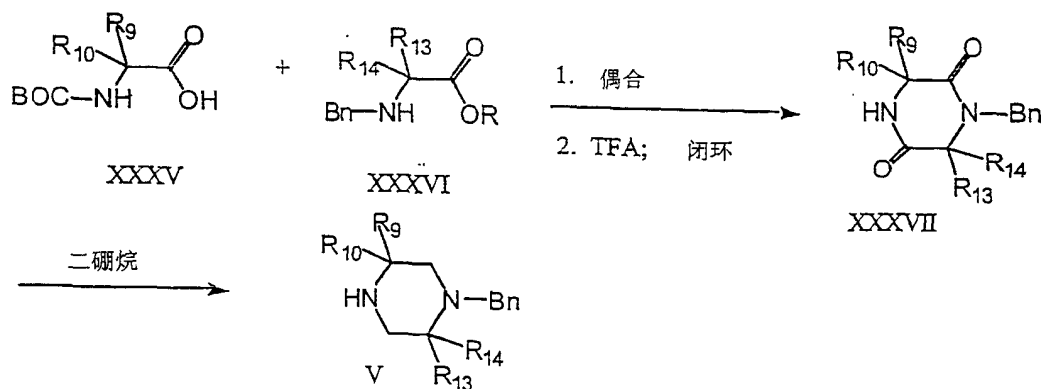
化合物 V 可以如反应路线 13 所述制备。如 Pohlman 等 (J.Org.Chem.(1977), 62, 1016-1022)所述, 用 $t\text{-BuLi}$ 作为碱将化合物 XXXII 用烷基卤化物烷基化可以得到化合物 XXXIII, 在用三氟乙酸(TFA)对 N-Boc 进行脱保护后用二硼烷对 XXXIV 还原可以得到 N-苄基保护形式的化合物 V[二硼烷还原见 Jacobson 等 J. Med. Chem, 1999, 42, 1123-1144]。

反应路线 13



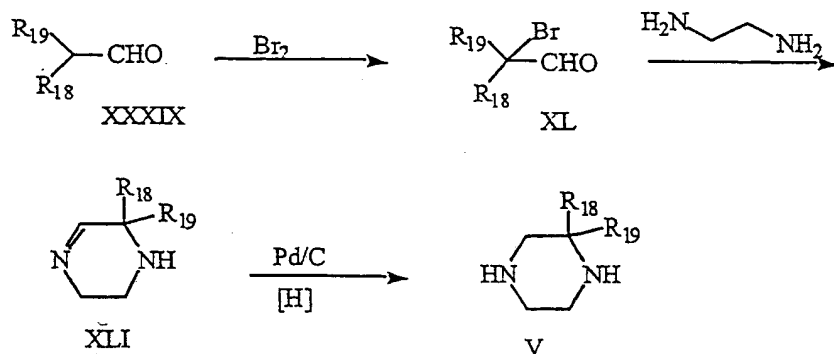
化合物 V 也可以通过 D 或 L 氨基酸的标准偶合(如 EDC 或 PyBroP)和标准的脱保护而制备, 如反应路线 14 的所述(Cledera, P.等, Tetrahedron, 1998, p. 12349-12360; Smith, R. A.等, Bioorg. Med.Chem. Lett. 1998, p2369-2374)。将二酮哌嗪 XXXVII 用二硼烷还原可以得到 N-苄基保护形式的化合物 V。

反应路线 14

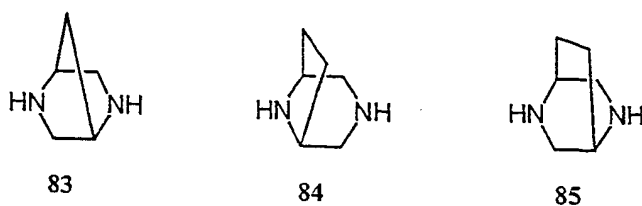


化合物 V 也可以如反应路线 15 所示制备。醛 XXXVIII 溴化后再与乙二胺(ethylene diamine)反应可得亚胺 XLI。催化氢化化合物 XLI 可得到化合物 V (Bogeso, K. P., *et al*, J. Med. Chem. 1995, 38, p 4380-4392)。可商购的醛包括异丁醛。

反应路线 15



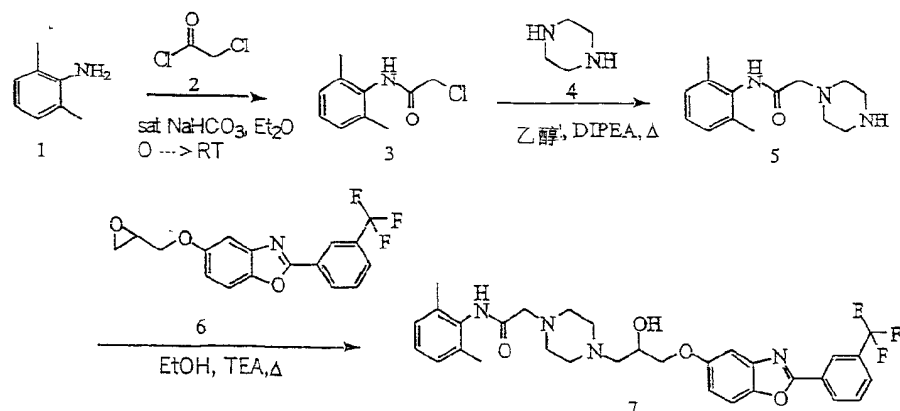
化合物 V 也包括哌嗪的双环同系物(1S, 4S)(+)-2, 5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷 83, 3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷 84, 和 2, 5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 85。



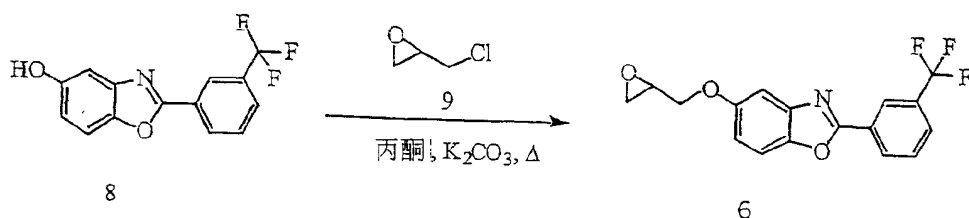
可商购的双环同系物包括(1S, 4S)(+)-2, 5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷 83; 化合物 84, 85 以及 83 的(1R, 4R)异构体可以通过已公开的方法制备(对于 84 和 85 见 Sturm, P. A.等, J. Med. Chem.1974, 17, 481-487; 对于 83 见 Barish, T. F.和 Fox, D. E. J. Org. Chem.,1990, 55, 1684-1687)。

与上述一般反应路线相应的制备化合物的具体实施例公开于反应路线 16-29 中, 这些反应路线是进一步说明制备本发明化合物可以替换的方法的实例。特别地, 将 2, 6-二甲基苯胺在饱和碳酸氢盐和乙醚(1: 1)作为碱和助溶剂的条件下用 2-氯乙酰氯 2 酰化, 相应得到氯代乙酰胺衍生物 3。进一步将化合物 3 与哌嗪通过在乙醇中加热反应得到化合物 5。将化合物 5 与环氧化物 6 均在乙醇中加热回流反应得到哌嗪衍生物 7, 如反应路线 16 所示。化合物 6 可通过将氯环氧丙烷和苯酚 8 在丙酮中在 K₂CO₃ 存在下加热而制备, 如反应路线 17 所示。

反应路线 16

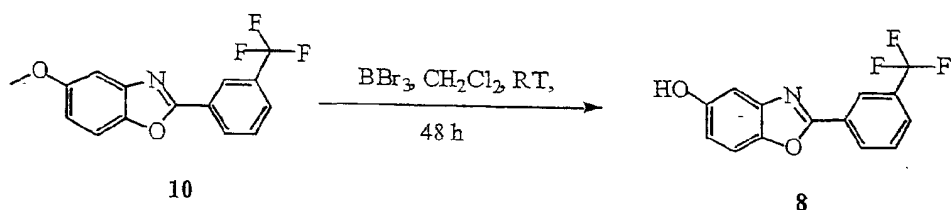


反应路线 17

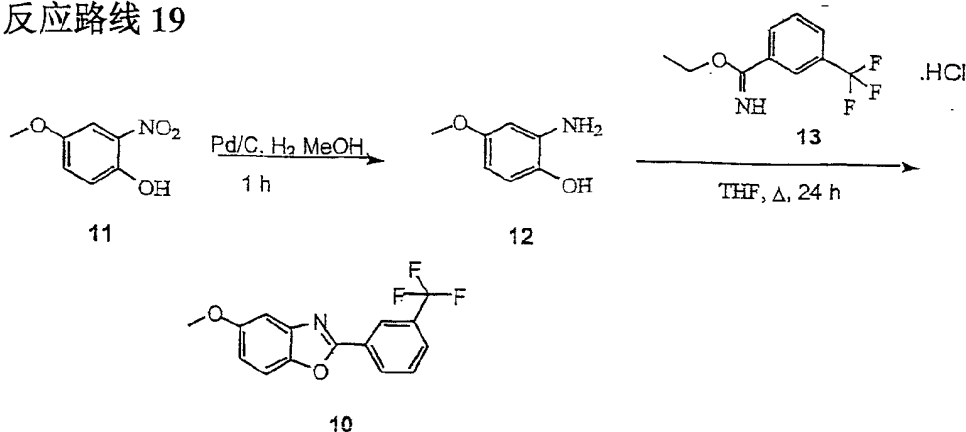


如反应路线 18 所示, 苯并噁唑衍生物 8 通过将化合物 10 脱保护而制备。化合物 10 通过将 2-氨基-4-甲氧基苯酚 12 缩合而得到。化合物 12 可以通过将可商购的 4-甲氧基-2-硝基苯酚 11 催化氢化而得到, 如反应路线 19 所示。化合物 13 利用 3-三氟甲基苯基膦 14 通过 Pinman 反应而得到(乙醇/无水 HCl)。

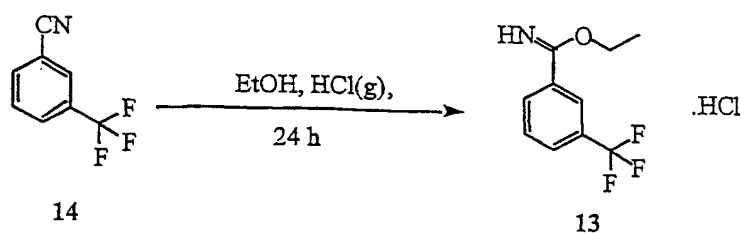
反应路线 18



反应路线 19

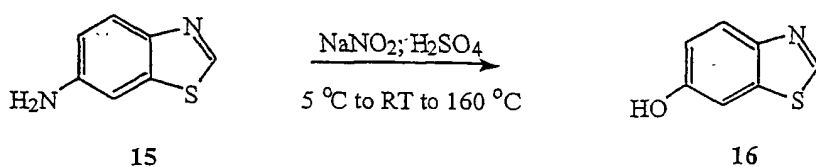


反应路线 20



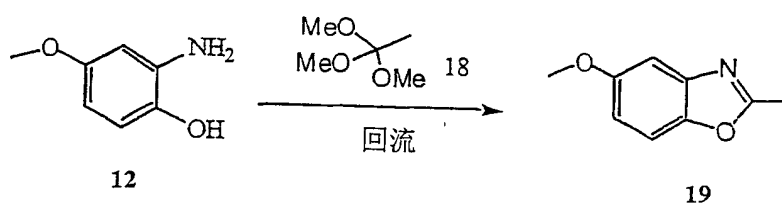
用于制备本发明所述化合物的关键中间体的合成如反应路线 21-25 所示。化合物 16 通过可商购的 6-氨基苯并噻唑的重氮化反应而制备，如反应路线 21 所示。

反应路线 21



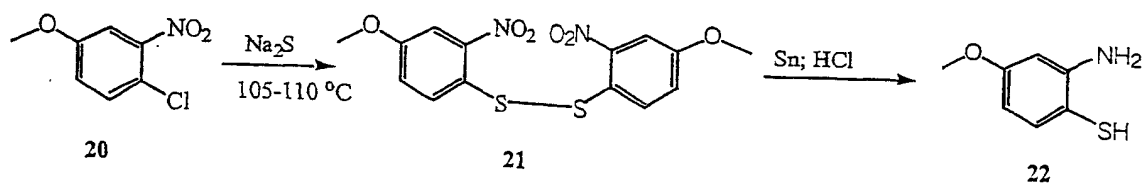
化合物 19 通过化合物 12 与原乙酸三甲酯(trimethyl orthoacetate)18 缩合反应制备，如反应路线 22 所示。

反应路线 22



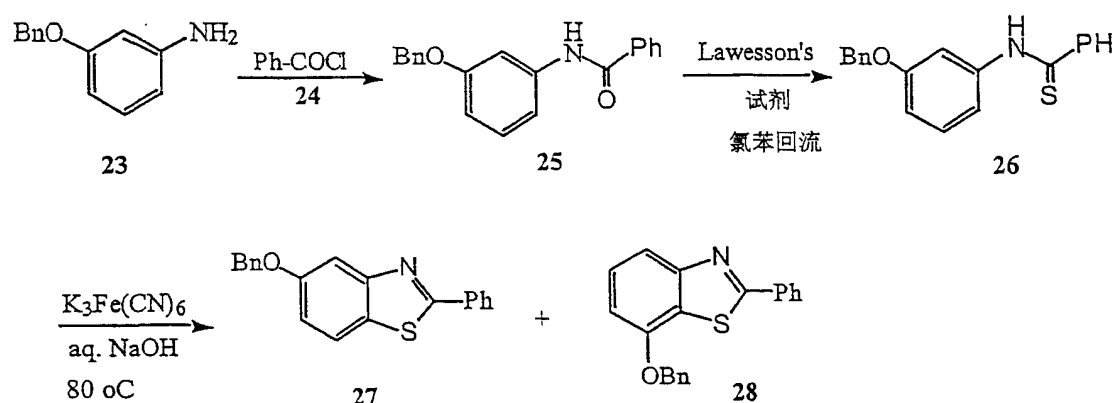
化合物 22 可以通过将化合物 21 用锡和盐酸还原而制备，如反应路线 23 所示。化合物 21 通过化合物 20 与过硫化钠水合物反应而制备。

反应路线 23



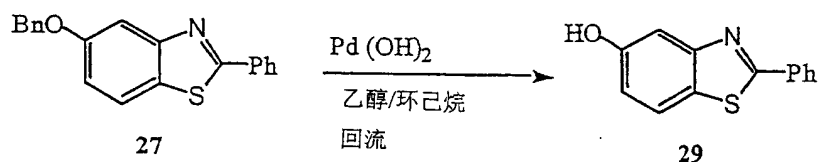
如反应路线 24 所示, 化合物 26 通过将化合物 25 与 Lawesson's 试剂反应而制备。化合物 25 通过苯胺 23 与苯甲酰氯 24 反应而制备。硫代酰胺 26 用氰亚铁酸钾在氢氧化钠水溶液中环化得到化合物 27 和 28 的混合物。化合物 27 和 28 通过柱层析分离。

反应路线 24



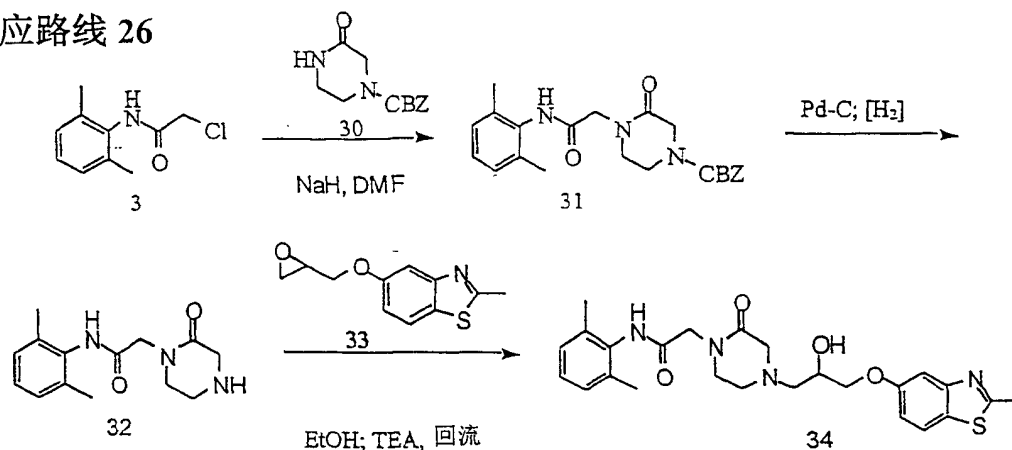
化合物 27 的脱苄基反应通过在乙醇/环己烯中用 Pearlmann's 催化剂进行转移氢解而进行, 如反应路线 25 所示。

反应路线 25



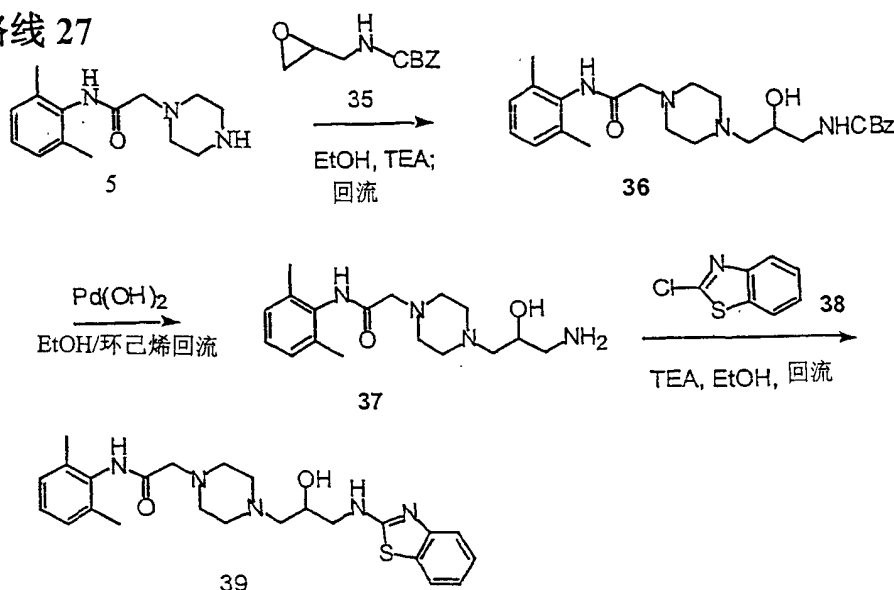
本发明中化合物 34 的合成如反应路线 26 所示。酰胺 3 可以如反应路线 16 所述制备。化合物 3 与通过在 DMF 中用氢化钠处理而形成的哌嗪单酮 30 的阴离子 manion 反应得到化合物 31。化合物 34 通过在乙醇中加热化合物 32 和环氧化物 33 而得到。化合物 32 通过对化合物 31 催化脱氢进行脱保护而制备。环氧化物 33 可以用与在反应路线 17 所述的化合物 6 相同的方法制备。

反应路线 26



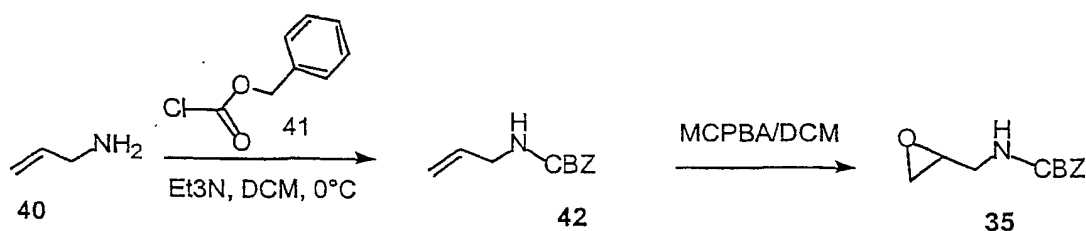
本发明中的具体化合物 39 的合成如反应路线 27 所示。化合物 5 的合成如前所述(反应路线 16)。将化合物 5 与环氧化物 35 在乙醇中加热回流得到化合物 36。将化合物 36 和氢氧化钡在乙醇/环己烯中在回流条件下脱保护得到胺 37。最终化合物 39 通过将化合物 37 和 2-氯苯并噻唑在乙醇和三乙胺(TEA)中反应而制备。

反应路线 27



环氧化物 35 的合成如反应路线 28 所示。烯丙基胺 40 和氯甲酸苄基酯在二氯甲烷中反应得到化合物 42。间氯过苯甲酸与化合物 42 反应得到环氧化物 35。

反应路线 28



可以将本发明化合物的酸加成盐用适宜的碱, 如碳酸钾或氢氧化钠, 典型地在水溶剂存在下, 在约 0 度至 100 度的温度下处理而转化成相应的游离碱。游离碱可以通过常规方法分离, 如用有机溶剂萃取。

本发明化合物的盐可以利用不同的溶解性和挥发性, 或通过用适宜地承载的离子交换树脂而相互转换。这种转换在约 0°C 至用作反应介质的溶剂沸点之间的温度进行。活性化合物和本文所述盐的服用可以通过用于治疗剂服用的任意可接受的方式进行。该方法包括口服, 非肠道, 经皮, 皮下和其它全身给

药模式。除在患者自己不能摄取任何药物的情况外，优选的服药方法是口服。在此情况下需要服用非肠道组合物。

根据所需给药方式，组合物可以是固体形式，半固体形式或液体制剂形式，如片剂，栓剂，丸剂，胶囊，粉末，液体，悬浮液等等，优选地以适宜单剂量服用精确剂量的单位剂量形式。组合物可以包括一种或多种常规的药物赋形剂和至少一种本发明的活性化合物或其药用盐，并且还可以包括其它医药剂，药剂，载体，辅料，稀释剂等等。

服用的活性化合物的量当然根据所治疗的患者，患者的体重，疾病的严重程度，服药方式和处方医生的判断来决定。但是，有效的剂量范围在0.1-30mg/kg/天，优选0.5-20mg/kg/天。对于平均70kg的人来说，服用量为每天7-2100mg，优选35-1400mg/天。由于本发明化合物的许多作用(保护骨骼肌免受创伤导致的损伤，保护肌肉或全身性疾病如间歇性跛行之后的骨骼肌，治疗休克疾病，保护移植中使用的供体组织和器官，和治疗心血管疾病包括心房和心室心律不齐，Prinzmetal(变异性)心绞痛，稳定性绞痛，运动导致的绞痛，充血性心脏病，和心肌梗塞)是通过相似的机理(部分脂肪酸氧化抑制)取得的，剂量(和服用形式)通常都是相同的且优选在所有这些用途范围中。

对于固体组合物，可以使用的常规的无毒固体包括，例如药物级的甘露糖醇，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，糖精钠，滑石粉，纤维素，葡萄糖，蔗糖，碳酸镁，等等。上述定义的活性化合物可以用例如聚亚烷基二醇(polyalkylene glycols)，如丙二醇作为载体配制成栓剂。可药用的液体药物组合物可以通过例如将上述定义的活性化合物和任选的药物辅料溶解，分散在赋形剂，例如水，盐水，葡萄糖水溶液，甘油，乙醇等中，以形成溶液或悬浮液。如果需要，服用的药物组合物可以含有少量无毒辅料，如润湿剂或乳化剂，pH 缓冲剂等，如乙酸钠，脱水山梨糖醇单月桂酸酯，三乙醇胺乙酸钠，三乙醇胺油酸酯等。制备这类剂量形式的实际方法是已知的，或对本领域技术人员来说是显而易见的；例如，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 第15版，1975。服用的组合物或制剂无论如何，含有的活性化合物的量是治疗有效量，即可有效减轻所治疗患者的症状的剂量。对于口服，药用无毒组合物通过加入任何常用的赋形剂而制成，如，药物级的甘露糖醇，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，糖精钠，滑石粉，纤维素，葡萄糖，蔗糖，

碳酸镁，等等。这类组合物可以是溶液，悬浮液，片剂，丸剂，胶囊，粉末，缓释制剂等等。这类组合物可以含有 10%-95%，优选 1-70% 的活性成分。

非肠道给药一般是以注射为特征的，或者皮下，肌肉或者静脉。注射剂可以以常规形式制备，或者为液体溶液或悬浮液，适宜在注射前制成液体溶液或悬浮液的固体形式，或乳液。适宜的赋形剂是，例如水，盐水，葡萄糖，甘油，乙醇等等。此外，如果需要，服用的药物组合物也可以含有少量无毒辅助物质，如润湿剂或乳化剂，pH 缓冲剂，如乙酸钠，脱水山梨糖醇单月桂酸酯，三乙醇胺油酸酯等。

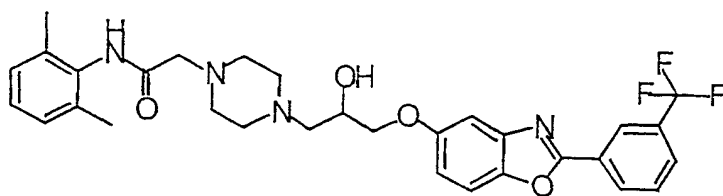
最近发明的非肠道给药途径是用缓释或控释系统的植入，以保持剂量的恒定水平。见美国专利 3,710,795，插入此引作参考。在另一种最近的方式中，本发明组合物可以用美国专利申请 09/321,522，申请日 1999 年 5 月 27 日公开的组合物和 / 或方法以控释的剂量形式口服给药，该专利的说明书插入此引作参考。

给哺乳动物，优选人通过其它已知的药物剂型服用一种或多种本发明化合物是在本发明范围内的，包括但不限于通过大丸剂(bolus)，静脉注射，经皮给药，通过吸入，皮下给药，或其它的本领域技术人员已知的治疗剂给药方法或途径。

下列实施例是本发明的代表，但不能被理解为是对权利要求范围的限定。

实施例 1

N-(2, 6-二甲基-苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(3-三氟甲基苯基)苯并噁唑-5-基氧]-丙基}-哌嗪-1-基)乙酰胺(7):



部分 A.

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-氯乙酰胺(3)的合成:

将 2,6-二甲基苯胺 (9.8g, 81.2mmol) 溶解在乙醚 (100mL) 和饱和

NaHCO₃(100mL)水溶液中并将反应混合物在冰/水浴中冷却。用 2 小时向该冷却溶液中滴加氯乙酰氯 2(9.17g, 81.2mmol)。将混合物加热至室温保持 14 小时。将混合物用乙酸乙酯(3×50)萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物用乙醚研制并过滤得到白色固体化合物 3。

部分 B

N-(2, 6-二甲基苯基)-哌嗪-1-基-乙酰胺(5)的合成:

在化合物 3(5g, 25.2mmol)的乙醇(100mL)溶液中加入哌嗪 4(2.1g, 25.0mmol)和 N, N-二异丙基胺(3.2g, 25.2mmol)。将反应混合物加热回流 24 小时。将混合物真空浓缩并将残余物通过柱色谱纯化(10: 1, DCM:MeOH)得到化合物 5。

部分 C

5-(环氧乙烷-2-基-甲氧基)-2-[(3-三氟甲基)苯基]苯并噁唑(6)的合成:

1. 2-氨基-4-甲氧基苯酚(12)的合成:

将 4-甲氧基-2-硝基苯酚 11(10 g, 59.1 mmol)的溶液和钯/碳(1.0 g)的甲醇(100 mL)溶液放到帕尔振荡器(Parr shaker), 通 H₂(50psi)60 分钟。将反应混合物用 Celite521 过滤, 滤饼用甲醇洗涤。滤出液在真空蒸馏得到褐色固体化合物 12。

2. 3-三氟甲基-苯甲亚胺酸(benzimidic acid)乙酯盐酸盐的合成(13):

向 α, α, α -三氟甲基间甲苯基氰 14(1g, 5.84mmol)的乙醇(10mL, 无水)溶液中通入 HCl(气体, 无水)气泡 10 分钟, 溶液搅拌过夜。蒸馏溶剂得到白色固体化合物 13。得到的固体不需纯化可用于下一步反应。

3. 5-甲氧基-2-(3-三氟甲基苯基)-苯并噁唑(10)的合成:

化合物 13 和化合物 12(850mg, 6.13mmol)的 THF(10mL)溶液加热回流并搅拌过夜。反应混合物冷却, THF 在真空蒸馏。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。有机层用硫酸镁干燥并用活性炭 Norit A 处理。混合物用 Celite521 过滤, 真空蒸馏。将残余物用柱色谱纯化(20% 乙酸乙酯/己烷)得到浅黄色固体化合物 10。

4. 2-[(3-三氟甲基)苯基]苯并噁唑-5-酚(8)的合成:

化合物 10(200mg, 0.68mmol)溶于 5ml 二氯甲烷, 滴加 BBr₃(1M 二氯甲烷溶液, 1mL, 1mmol)。反应液搅拌 48 小时。蒸馏(真空)除溶剂, 并将残余

物溶解在乙酸乙酯中，用饱和的 NaHCO_3 洗涤，有机层用硫酸镁干燥，真空蒸馏，将残余物用柱色谱纯化(30% 乙酸乙酯/己烷)得到白色固体化合物 8。

5. 5-(环氧乙烷-2-基-甲氧基)-2-[(3-三氟甲基)苯基]苯并噻唑(6)的合成:

向溶于 DMF(2mL 无水)的 NaH (7mg, 60%分散在油中, 0.18mmol)中滴加化合物 8(54mg, 0.19mmol)的 DMF(2ml, 无水)溶液, 反应液搅拌 15 分钟。向上述反应液中滴加环氧氯丙烷(50 μ L, 0.63mmol), 搅拌过夜。蒸馏(真空)除溶剂, 残余物溶于水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 硫酸镁干燥, 蒸馏得到透明油状化合物 6。

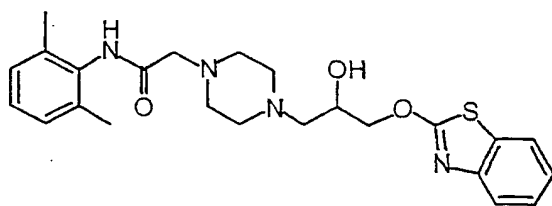
部分 D

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(3-三氟甲基苯基)苯并噻唑-5-基氧]-丙基}-哌嗪-1-基)乙酰胺(7)的合成:

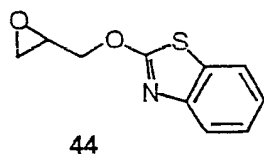
化合物 5(183mg, 0.73mmol)和化合物 6 溶于乙醇(2mL)和三乙基胺(0.2 mL), 加热到 90 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌过夜。将反应混合物冷却, 蒸馏(真空)除溶剂得到油状物。将油状物用制备 TLC 纯化(5/0.5/94.5 甲醇/氢氧化胺/二氯甲烷)得白色固体化合物 7: 质谱(MH^+)=583.4。

实施例 2

2-{4-[3-(苯并噻唑-2-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(2, 6 二甲基苯基)乙酰胺 (43):



2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯并噻唑(44)的合成:



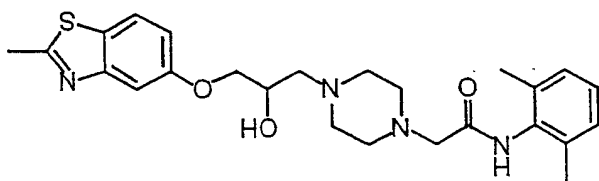
化合物 44 的制备方法与化合物 6 同, 用 2-羟基苯并噻唑代替实施例 1 中

部分 C-5 的化合物 8。

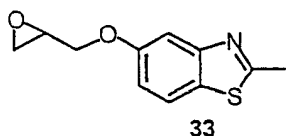
化合物 43 的制备方法与化合物 7 同，用化合物 44 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可：质谱(MH^+)=455.3

实施例 3

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-[2-甲基-苯并噻唑-5-基氧]-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(45):



2-甲基-5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯并噻唑(33)的合成:

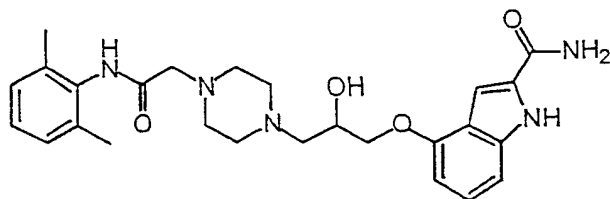


化合物 33 的制备方法与化合物 6 同，用 2-甲基苯并噻唑-5-酚代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

化合物 45 的制备方法与化合物 7 同，用化合物 33 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可：质谱(MH^+)=469.3

实施例 4

4-(3-[4-[(2, 6-二甲基苯基氨基甲酰基)-甲基]-哌嗪-1-基]-2-羟基-丙氧基)-1H-吡啶-2-羧酸酰胺(46):

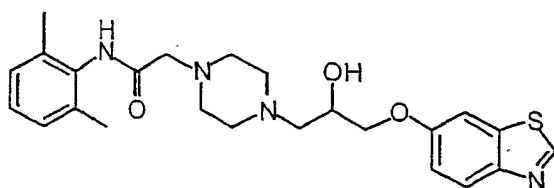


化合物 19 制备方法与化合物 7 同，用商购的 4-缩水甘油氧基-2-吡啶甲

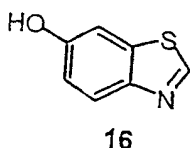
酰胺(4-glycidyoxy-2-indolecarboxamide) 代替化合物 7 的部分 D 的化合物 6:
质谱(MH^+)=480.4

实施例 5

2-{4-[3-(苯并噻唑-6-基氧)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺(47):

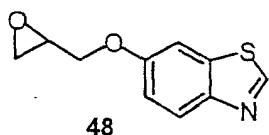


苯并噻唑-6-酚(16)的合成:



6-氨基苯并噻唑(1.0g, 6.66mmol)溶于水(22mL)和硫酸(16mL), 在 5℃加入亚硝酸钠(460mg, 6.72mmol)水溶液(水的量为 13mL), 保持温度低于 5℃。反应液搅拌 15 分钟。反应混合物加热到 160℃, 缓慢加入硫酸(50mL)和水(38mL)配成的溶液。反应混合物搅拌 1 小时。混合物冷却后, 加入 50%的氢氧化钠水溶液, 使得 PH=7。混合物用乙酸乙酯萃取, 并用盐水洗涤。合并有机层并用硫酸镁干燥, 蒸馏得半固体。将半固体用柱色谱纯化(40% 乙酸乙酯/己烷)得灰白色固体化合物苯并噻唑-6-酚 16。

6-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯并噻唑(48)的合成:

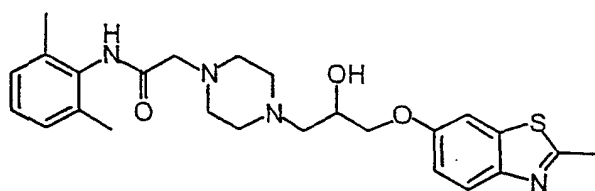


化合物 48 的制备方法与化合物 6 同, 用化合物 16 代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

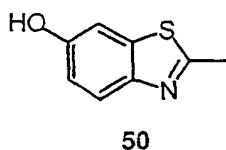
化合物 47 的制备方法与化合物 7 同，用化合物 48 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可：质谱(MH^+)=455.3

实施例 6

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-[2-甲基-苯并噻唑-6-基氧]-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(49):

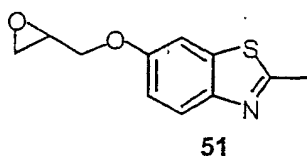


2-甲基苯并噻唑-6-酚(50)的合成:



如实施例 1 部分 C-4 所述，化合物 50 由可商购的 6-甲氧基-2 甲基苯并噻唑制备。

2-甲基-6-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯并噻唑(51)的合成:



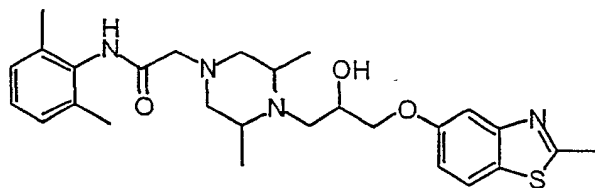
化合物 51 的制备方法与化合物 6 同，用化合物 50 代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

化合物 49 的制备方法与化合物 7 同，用化合物 51 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可：质谱(MH^+)=469.3。

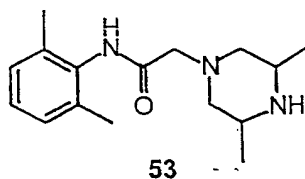
实施例 7

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-[2-甲基-苯并噻唑-5-基氧]-丙基]-3, 5-二

甲基哌嗪-1-基}乙酰胺(52):



N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(3, 5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(53)的合成:

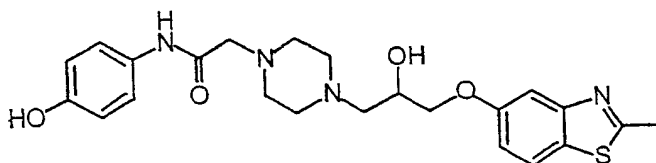


化合物 53 的制备方法与化合物 3 相同, 用 2, 6-二甲基哌嗪代替实施例 1 中部分 A 的哌嗪。

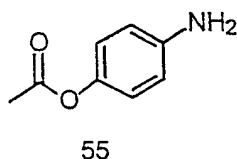
化合物 52 的制备方法与化合物 7 同, 在化合物 7 制备的部分 D, 用化合物 33 代替化合物 6, 用化合物 53 代替化合物 5 即可: 质谱(MH^+)=497.4。

实施例 8

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}-N-(4-羟基-苯基)乙酰胺(54):

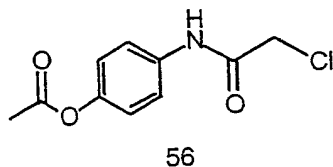


乙酸 4-氨基苯基酯(55)的合成:



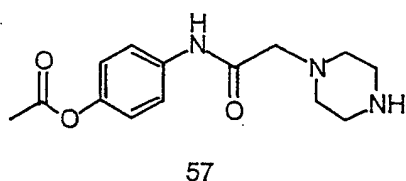
化合物 55 的制备方法与化合物 12 同, 用乙酸 4-硝基苯基酯代替实施例 1 中部分 C-1 的化合物 11。

乙酸 4-(2-氯乙酰胺基)苯基酯(56)的合成:



化合物 56 的制备方法与化合物 3 同, 用化合物 55 代替实施例 1 中部分 A 的化合物 1。

乙酸 4-(2-哌嗪基乙酰胺基)苯基酯(57)的合成:

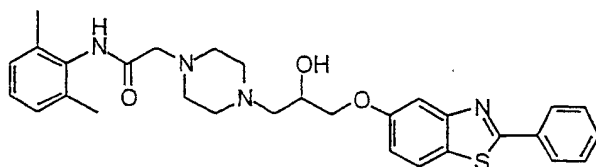


化合物 57 的制备方法如实施例 1 中 B 部分所示, 用化合物 56 代替化合物 3。

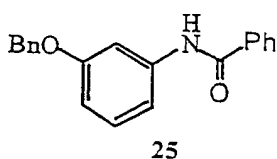
化合物 54 的制备方法与化合物 7 同, 在化合物 7 制备的部分 D, 用化合物 33 代替化合物 6, 用化合物 57 代替化合物 5 即可: 质谱(MH^+)=457.5。

实施例 9

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(58):

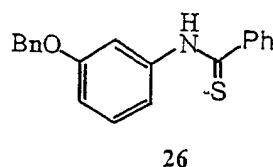


苯基-N-[3-(苯基甲氧基)苯基]甲酰胺(25)的合成:



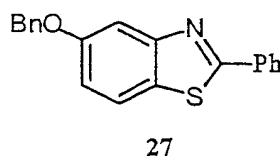
向 3-苯甲氧基苯胺 23(1.0g, 5.0mmol)和 TEA(0.74mL, 5.3mmol)的二氯甲烷溶液中滴加苯甲酰氯(0.61mL, 5.26mmol), 混合物搅拌过夜。反应混合物用水稀释, 真空过滤收集所得固体。固体空气中干燥, 得到白色固体化合物 25。

苯基-[[3-(苯基甲氧基)苯基]氨基]甲烷-1-硫酮(26)的合成:



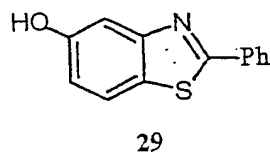
化合物 25(455mg, 1.5mmol)和 Lawesson's 试剂(0.6mol, 等量)溶于氯苯(15mL), 加热到 120℃, 搅拌 1.5 小时。反应物冷却后蒸馏(真空)除溶剂。将残余物用柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷 1: 9)得到黄色固体化合物 26。

2-苯基-5(苯基甲氧基)苯并噻唑(27)的合成:



化合物 26(960mg, 3mmol)溶于乙醇(5mL), 加入氢氧化钠水溶液(30%, 8mol 等量)。混合物用水(6mL)稀释, 最终溶液为 10%的氢氧化钠水溶液。在 90℃将反应液加入搅拌过的铁氰化钾(4mol 等量)和等量水(1mL)配制的溶液, 所得反应混合物加热 30min。反应混合物冷却, 产物用乙酸乙酯萃取。有机层干燥蒸馏。残留物为化合物 27 和 28 的混合物, 用柱色谱纯化(乙酸乙酯/己烷, 1: 99)得白色固体化合物 27。

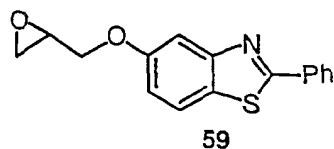
2-苯基苯并噻唑-5-酚 (29)的合成:



氢氧化钡(100mg)加入化合物 27(260mg, 0.8mmol)的乙醇/环己烷(5mL/2mL)溶液中, 然后加热回流 16 小时。反应混合物冷却, Celite 过滤除去

催化剂。蒸馏除溶剂得白色固体化合物 29。

5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2-苯基苯并噻唑(59)的合成:

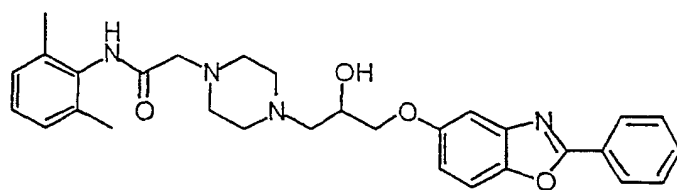


化合物 59 的制备方法与化合物 6 同, 用化合物 29 代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

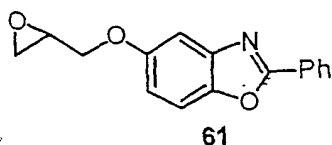
化合物 58 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 59 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=531.6。

实施例 10

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(60):



5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2-苯基苯并噻唑(61)的合成:



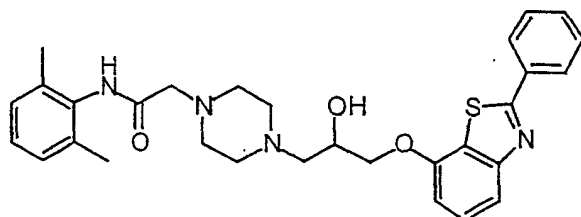
化合物 61 的制备方法与化合物 6 同, 用苯甲酰亚胺酸乙酯 (ethylbenzimidate) 盐酸盐代替实施例 1 中部分 C 1-5 的化合物 13。

化合物 60 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 61 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=515.3。

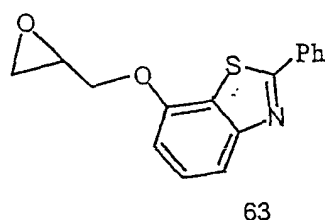
实施例 11

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基-苯并噻唑-7-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(60):

基乙酰胺(62):



7-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2-苯基苯并噻唑(63)的合成:

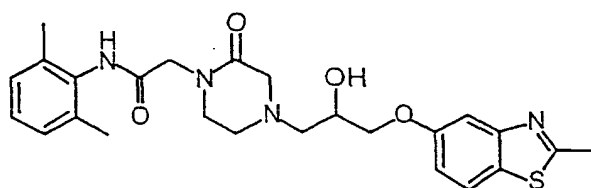


化合物 63 的制备方法与化合物 59 同, 用脱保护的化合物 28 代替实施例 9 中化合物 29。

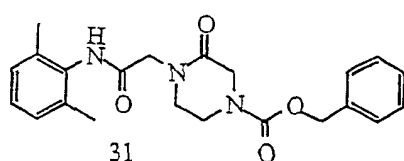
化合物 62 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 63 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=531.3。

实施例 12

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧)-丙基]-2-氧-哌嗪-1-基}乙酰胺(64):

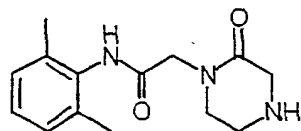


4-{[N-(2, 6-二甲基苯基)氨基甲酰基]甲基}-3-氧哌嗪基羧酸苯基甲基酯(31)的合成:



化合物 30(252mg, 1.3mmol)的 THF(13mL)溶液和 NaH(62mg, 1.6mmol)加入化合物 13(300mg, 1.3mmol)中。溶液充氮条件下搅拌过夜。用水(0.1mL)终止反应并用硫酸钠干燥。溶液浓缩, 用柱色谱纯化, 得固体化合物 31。

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(2-氧哌嗪基)乙酰胺(32)的合成:



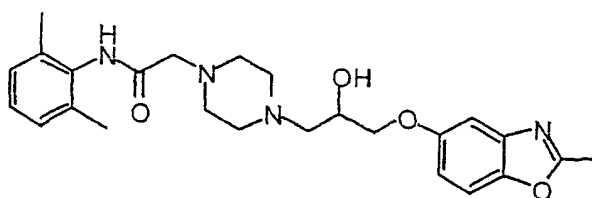
32

化合物 31 的甲醇(10mL)溶液加入 10%钯碳。反应容器通入氢气(40p.s.i)搅拌 4 小时。过滤除去催化剂, 滤液浓缩, 用柱色谱纯化(1:15 MeOH:DCM), 得半固体化合物 32。

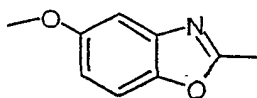
化合物 64 的制备方法与化合物 7 同, 在化合物 7 制备的部分 D, 用化合物 33 代替化合物 6, 用化合物 32 代替化合物 5 即可: 质谱(MH^+)=483.3。

实施例 13

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧基)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(65):



5-甲氧基-2-甲基-苯并噁唑(19)的合成:

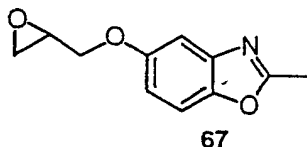


19

2-氨基-4-甲氧基苯酚 17(8g, 57.4mmol)加入 50mL 三甲基原醋酸酯(trimethyl orthoacetate)18 中加热回流, 搅拌 24 小时。反应冷却后, 蒸馏(真空)除过量的化合物 18, 残留物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 然后用活性炭 NoritA 处理。所得反应液用 Celite521 过滤, 蒸馏得油状物。油

状物经硅胶色谱(20% 乙酸乙酯/环己烷)得淡黄色固体化合物 19。

2-甲基-5-环氧乙烷-2-基甲氧基苯并噁唑(67)的合成:



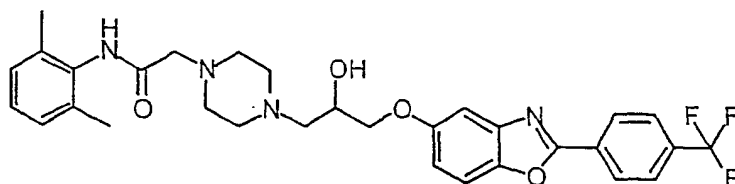
化合物 67 的制备方法与化合物 6 同, 用 6-羟基-2-甲基苯并噁唑 66 代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

化合物 66 如实施例 1 的部分 C-4 所示可通过化合物 19 的脱保护制备。

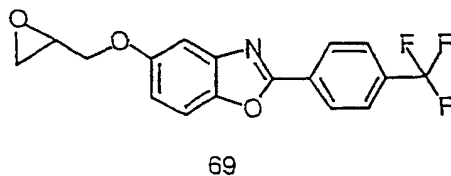
化合物 65 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 67 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=543.4。

实施例 14

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[2-(4-三氟甲基-苯基)-苯并噁唑-5-基氧]-丙基}-哌嗪-1-基)乙酰胺(68):



5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2-(4-三氟甲基-苯基)苯并噁唑(69)的合成:

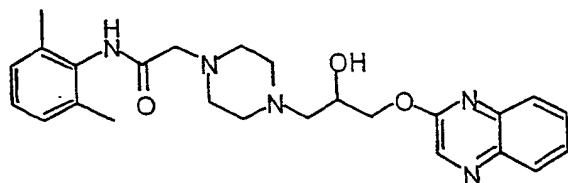


化合物 69 的制备方法与化合物 6 同, 用 4-三氟甲基 benzimidic 酸乙酯盐酸盐代替实施例 1 中部分 C1-5 的化合物 13。

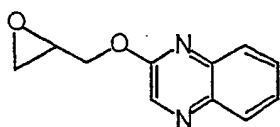
化合物 68 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 69 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=583.4。

实施例 15

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹噁啉-2-基氧)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺 (70):



2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)喹噁啉(71)的合成:



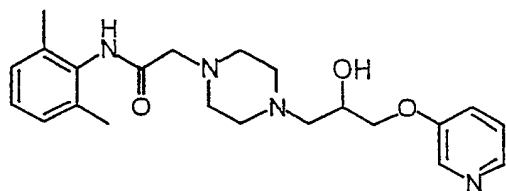
71

化合物 71 的制备方法与化合物 6 同, 用喹噁啉 2-酚代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

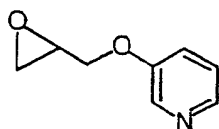
化合物 70 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 71 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=450.9。

实施例 16

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(吡啶-3-基氧基)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺 (72):



3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)吡啶(73)的合成:



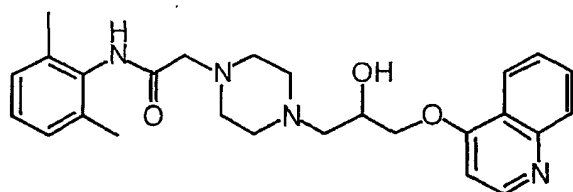
73

化合物 73 的制备方法与化合物 6 同，用 3-羟基-吡啶代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8 即可。

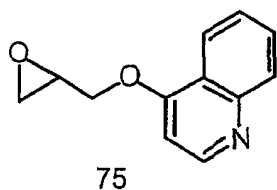
化合物 72 的制备方法与化合物 7 同，用化合物 73 代替化合物 7 的制备中 D 部分的化合物 6 即可：质谱(MH^+)=399.4。

实施例 17

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-4-基氧基)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺 (74):



4-(环氧乙烷-2-基甲氧基)喹啉(75)的合成:

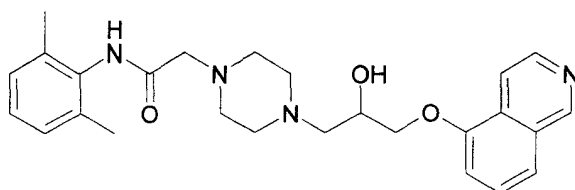


化合物 75 的制备方法与化合物 6 同，用 4-羟基-喹啉代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

化合物 74 的制备方法与化合物 7 同，用化合物 75 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可：质谱(MH^+)=449.4。

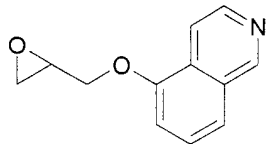
实施例 18

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(异喹啉-5-基氧基)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(76):



5-(环氧乙烷-2-基甲氧基)异喹啉(77)的合成:

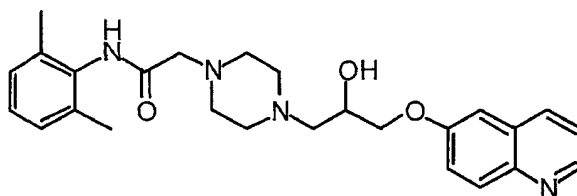
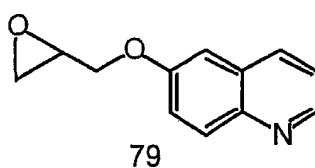
化合物 77 的制备方法与化合物 6 同, 用 5-羟基异喹啉代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。



化合物 76 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 77 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=449.4。

实施例 19

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(喹啉-6-基氧基)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺 (78):

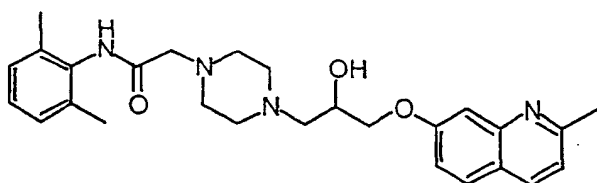
**6-(环氧乙烷-2-基甲氧基)喹啉(79)的合成:**

化合物 79 的制备方法与化合物 6 同, 用 6-羟基-喹啉代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

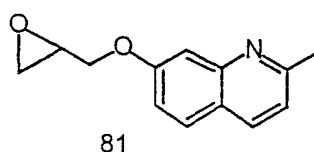
化合物 78 的制备方法与化合物 7 同, 用化合物 79 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=449.4。

实施例 20

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基-喹啉-7-基氧基)-丙基]-哌嗪-1-基}乙酰胺(80):



2-甲基-7-(环氧乙烷-2-基甲氧基)喹啉(81)的合成:

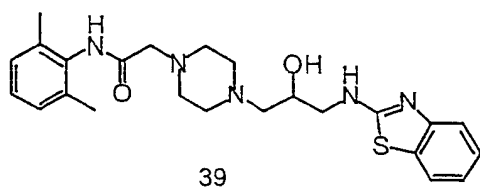


化合物 81 的制备方法与化合物 6 同,用 7-羟基-2-甲基-喹啉代替实施例 1 中部分 C-5 的化合物 8。

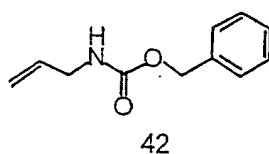
化合物 80 的制备方法与化合物 7 同,用化合物 81 代替化合物 7 的制备中部分 D 的化合物 6 即可: 质谱(MH^+)=463.5。

实施例 21

2-{4-[3-(苯并噻唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]-哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基) 乙酰胺(39):



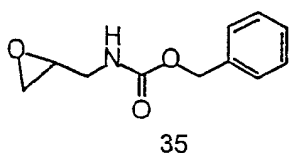
(苯甲氧基)-N-丙-2-乙基甲酰胺(42)的合成:



在 0℃向烯丙胺(3.34g, 5.85mmol)的二氯甲烷(100mL)和三乙胺(16mL)

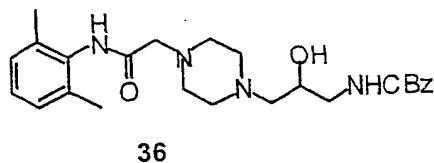
溶液中加入苯甲基氯甲酸酯(8.25ml, 5.78mmol)。反应混合物在 0℃搅拌 2 小时, 再在室温搅拌 90 分钟。蒸馏除去溶剂, 将残留物用闪式柱色谱(30% EtOAc/己烷)纯化得透明油状化合物 42。

N-(环氧乙烷-2-基甲氧基)(苯基甲氧基)甲酰胺(35)的合成:



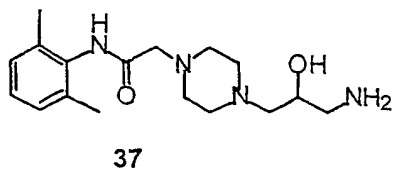
化合物 42(5.0g, 2.61mmol)与间-氯过苯甲酸(11.71g, 9.1mmol)在二氯甲烷(110mL)中室温反应 18 小时。蒸馏除去二氯甲烷得粘稠油状物, 用闪式柱色谱(30% EtOAc/己烷)纯化得透明油状化合物 35。

N-(2, 6-二甲基苯基)-2-(4-{2-羟基-3-[苯基甲氧基]甲酰胺}丙基}哌嗪)乙酰胺(36)的合成:



化合物 42(2.5g, 1.2mmol)和化合物 5(5.94g, 2.4mmol)在乙醇(100ml)和三乙胺(3.34ml)中的溶液回流 18 小时。除去溶剂, 将残留物用闪式柱色谱(乙酸乙酯)纯化得白色固体化合物 36。

2-[4-(3-氨基-2-羟基丙基)哌嗪]-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺(37)的合成:

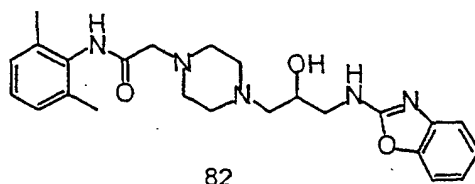


化合物 36(3.0g, 0.66mmol)的甲醇(70mL)溶液在 10% 钨碳(0.337g)存在下, 搅拌通氢气 16 小时。过滤除去催化剂, 然后浓缩得粘稠固体化合物 37。

化合物 37(75mg)的乙醇(2mL)溶液中加入三乙胺(0.13mL)和 2-氯苯并噻唑(87mg), 加热回流 16 小时。反应混合物浓缩后用制备 TLC(5% MeOH/二氯甲烷)纯化得白色固体化合物 39。质谱(MH^+)=454.4。

实施例 22

2-{4-[3-(苯并噁唑-2-基氨基)-2-羟基丙基]哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基) 乙酰胺 (82):



化合物 82 的制备方法与化合物 39 的制备方法同, 用 2-氯-苯并噁唑代替实施例 21 中的 2-氯-苯并噻唑。质谱(MH^+)=438.4。

下列化合物的制备方法与实施例 1-21 所述的制备方法相同, 所有下列化合物都具有满意的质谱数据(MH^+)。

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2, 5-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3, 3-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{(2R)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2, 6-二甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2-甲基哌嗪基}-N-(2, 6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基](1,4-diazaperhydroepinyl)}-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(4-羟基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2,6-二甲基哌嗪基}-N-(4-甲酰氨基苯基)乙酰胺

2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2R)-2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2,6-二甲基-4-羟基苯基)乙酰胺

2-{5-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基}-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[(2S)-2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(4-磺酰胺基苯基)乙酰胺

2-{(3S)-4-[(2S)-2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]-3-甲基哌嗪基}-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-萘基乙酰胺

N-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-苯基乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3,4,5-三氯苯基)乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基]哌嗪基}-N-(3,4,5-三氯苯基)-乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(2-氯-4-甲基苯基)-乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3,4,5-三氯苯基)乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3,5-二氯苯基)

乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-(3, 4-二氯苯基)

乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-苯基苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[3, 5-二氯]苯基}乙酰胺

2-{4-[2-羟基-3-(2-((1E)丁-1, 3-二链烯基)苯并噻唑-5-基氧)丙基]哌嗪基}-N-[4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基]乙酰胺。

实施例 23

线粒体试验

用 Nedergard 和 Cannon(Methods in Enzymol., 55, 3, 1979)等方法分离大鼠心脏线粒体。

棕榈酰基辅酶 A 氧化反应--棕榈酰基辅酶 A 氧化反应在总体积 100 毫升含有下列的试剂中进行: 110mMKCl, 33mM pH 为 8 的 Tris 缓冲液, 2mM KPi, 2mMMgCl₂, 0.1mM EDTA, 14.7mM 脱脂 BSA, 0.5mM 苹果酸, 13mM 肉毒碱, 1mMADP, 52 毫克线粒体蛋白, 和 16mM 1-C14 棕榈酰基辅酶 A(Sp.活性 60mCi/mmmole; 20microCi/ml, 每一试验用 5 毫升)。将溶于 DMSO 中的本发明化合物以下列浓度加入: 100microM, 和 50microM。在每次试验中, 使用 DMSO 作对照。在 30℃保持 15 分钟后, 将酶反应物离心(20,000g, 1 分钟), 取 70 毫升上清液加入活化的反相硅酸柱(约 0.5ml 硅酸)。将该柱用 2ml 水洗脱, 并用 0.5ml 洗脱液作闪烁计数以测定以 C¹⁴ 的捕获量作为 C¹⁴ 标记的碳酸氢盐离子的量。

表 1

用棕榈酰基 CoA 作为底物的线粒体脂肪酸氧化的抑制-两种浓度的化合物与对照对比的%和 IC₅₀

化合物#	100μm(%)	50μm(%)	IC ₅₀ (μm)
7	--	77	--
39	27	--	--

43	21	--	--
45	87	--	~20
46	61	--	~125
47	70	--	~125
49	3	--	--
52	95	--	~1
54	81	--	~8
60	--	61	--
62	--	62	--
64	41	--	--
68	--	68	--
70	12	--	--
72	8	--	--
74	12	--	--
76	26	--	--
78	42	--	--
80	22	--	--
82	22	--	--

实施例 25

代谢稳定性：将本发明的化合物与人肝 S-9 微粒体碎片一起温孵，以测定代谢稳定性。在 37℃ 保温 30 分钟后，用 LC 质谱测定残余的母体药物的量。每个化合物的响应因子（response factors）通过建立标准曲线并在样品分析期间使用内标而测定。5 个试验中在 30 分钟的时间点残余的拉洛来静(ranolazine)百分数的平均值是 57%。本发明化合物在如下方案中测定并且用残余的母体百分数除以残余的拉洛来静的平均值(57%)得到代谢稳定因子（metabolic stability factor）。稳定因子大于 1.2 的化合物在肝 S-9 测定中比拉洛来静稳定，稳定因子在 1.2 和 0.8 之间的化合物在肝 S-9 测定的稳定性与拉洛来静相当。稳定因子小于 0.8 的化合物在肝 S-9 测定中比拉洛来静的稳定性差。

该试验的目的是为了比较在人肝 S9 部分保温 30 分钟后本发明化合物的

残余百分数与拉洛来静的残余百分数。

试剂:

使用下列试剂: 磷酸钾, 0.5M pH7.4(温育缓冲液), 保持在室温; 保存在4℃的 0.05M MgCl_2 ; β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯, 四钠盐, 还原形式(NADPH), 在使用当天用 Sigma Lot # 79H7044 配制的 0.02M 水溶液(~16.6mg/mL)。1mM 拉洛来静或化合物 43, 45, 47, 52, 70, 74, 76, 78, 和 80 置于 ACN 中并进一步稀释得到 100 μM 10% 的 ACN 溶液; 从 Gentest 得到的人 S9 原料: 20mg/mL。

方法:

温育的混合物制备如下:

表 2

成分	每 0.25mL 温育混合物中的体积	最终浓度
10 μM CVT 化合物	25 μL	10 μM
MgCl_2	25 μL	0.005M
NADPH	25 μL	0.002M
S9	25 μL	2mg/mL
温育缓冲液	25 μL	0.05M
水	125 μL	----

*1%有机溶剂(乙腈)用于温育混合物中。通常, 每次通过预先混合 0.75mL MgCl_2 , 0.75mL 温育缓冲液, 0.75mL NADPH, 3.75mL 水制备 30 份温育用液。然后用吸取 200 μL /温育用液, 加入 25 μL 试验化合物, 混合, 通过加入 S-9 开始反应。

将所有成分与温育缓冲液混合并再吸取 200 μL /管+25 μL 试验化合物以及 25 μL S-9。

37℃预保温 5 分钟后, 在 0 和 30 分钟启动反应, 移去 50 μL 等份的温育混合物并加入 100 μL 含有内标的 9: 1 乙腈: 甲醇。

将混合物离心并将 100 μL 等份上清液稀释在 1mL 溶剂 C 中(0.1%甲酸水溶液)。通过 LC/MS(注射 10 μL)分析 0 和 30 分钟时样品中的化合物与内标比例的变化。

分析和数据计算:

用内标和 ODS-C18 柱通过 LC/MS 以 0.25ml/分钟的流速对起始化合物和

有效代谢物进行样品分析。根据上述方法获得本发明化合物与拉洛来静比较的相对稳定性因子，见表 3。

表 3

化合物 #	肝 S9 稳定性因子
拉洛来静	1.0
43	0.6
45	0.8
46	1.1
47	1.5
52	0.5
70	0.1
74	1.0
76	0.8
78	0.6
80	0.5