

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02827819.4

C07D295/02

C07D211/14

C07D211/46

C07D215/06

A61K 31/44

A61P 25/00

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617865A

[22] 申请日 2002.12.2 [21] 申请号 02827819.4

[30] 优先权

[32] 2001.12.10 [33] US [31] 60/339,523

[86] 国际申请 PCT/US2002/038480 2002.12.2

[87] 国际公布 WO2003/050099 英 2003.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.3

[71] 申请人 奥索 - 麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·阿波达卡 肖薇

J·A·亚布罗诺斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

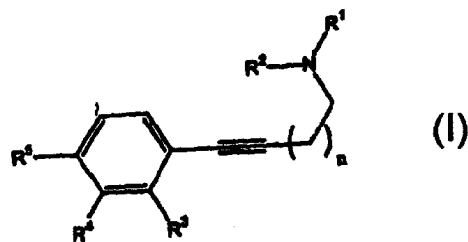
代理人 王景朝

权利要求书 10 页 说明书 80 页

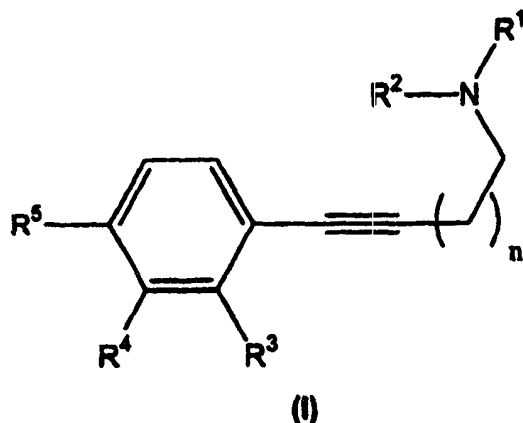
[54] 发明名称 苯炔

[57] 摘要

式(I)的取代苯炔、含有它们的组合物及其制备方法和应用它们治疗组胺介导的疾病。



1. 一种式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、酯或酰胺，



5 其中 n 为 0-1 的整数；

R^1 和 R^2 独立地选自 C_{1-3} 烷基、烯丙基和 C_{3-8} 环烷基，或者与连接它们的氮结合在一起形成一个非芳族 4-7 元杂环基，所述杂环基任选包括至多两个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子；

10 R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个为 G，剩余两个中的一个为氢，而另一个选自氢、氟和氯；

G 为 L^2Q ；

L^2 为亚甲基；

15 Q 为 NR^8R^9 ，其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、6-9 元碳环基、3-12 元杂环基、苯基、(5-9 元杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基；且 R^9 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、6-9 元碳环基、3-12 元杂环基、苯基、(5-9 元杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基；

或

20 Q 为饱和的 3-13 元 N-连接的杂环基，其中除所述 N-连接氮之外，所述 3-13 元杂环基可任选含有 1-3 个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子；

其中式(I)的每个上述烷基、亚烷基、烯基、杂环基、环烷基、碳环基和芳基可各自独立任选地被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：

甲氧基、卤基、氨基、硝基、羟基和 C_{1-3} 烷基;

并且其中 Q 的 1-3 个取代基可进一步独立地选自(除前面的段落之外)叔丁氧基羰基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基、5-9 元杂环基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)(5-9 元杂环基)、 $NH(5-9$ 元杂环基)、 $O(5-9$ 元杂环基)、 $(5-9$ 元杂环基) C_{1-3} 5 亚烷基、苯基、 C_{1-2} -羟基亚烷基、 C_{2-6} 烷氧基、 $(C_{3-6}$ 环烷基)-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-, 并且其中 Q 的所述取代基可任选具有 1-3 个独立选自以下的取代基: 三氟甲基、卤基、硝基、氰基和羟基。

2. 一种权利要求 1 的化合物, 其中 NR^1R^2 结合在一起形成哌啶 10 基、甲基哌啶基、二甲基氨基、吡咯烷基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、乙基丙基氨基或二丙基氨基。

3. 一种权利要求 2 的化合物, 其中 NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基。

4. 一种权利要求 3 的化合物, 其中 NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基 15 或吡咯烷基。

5. 一种权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 之一为 G。

6. 一种权利要求 5 的化合物, 其中 R^4 为 G。

7. 一种权利要求 5 的化合物, 其中 R^5 为 G。

8. 一种权利要求 1 的化合物, 其中 n 为 1。

9. 一种权利要求 1 的化合物, 其中 Q 为饱和的 N-连接的含氮杂 20 环基。

10. 一种权利要求 9 的化合物, 其中 Q 选自取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基和吗啉基。

11. 一种权利要求 10 的化合物, 其中取代的 Q 选自 $N-(C_{1-6}$ 烷基) 哌嗪基、N-苯基-哌嗪基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸基和 1,4-二氧杂-8-氮 25 杂-螺[4.5]癸基。

12. 一种权利要求 9 的化合物, 其中 Q 为选自以下的单价胺基团:

氮丙啶、1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷、噻唑烷、1-苯基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮、哌啶-3-羧酸二乙酰胺、1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶、4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、2-哌嗪-1-基-嘧啶、哌啶-4-羧酸酰胺、甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺、[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-胺、
5 硫代吗啉基、烯丙基-环戊基-胺、[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-胺、1-哌啶-4-基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮、2-(哌啶-4-基氧基)-嘧啶、哌啶-4-基-吡啶-2-基-胺、苯胺、吡啶-2-基胺。

13. 一种权利要求 11 的化合物，其中 Q 选自 N-吗啉基和 N-哌啶基，所述 N-吗啉基和 N-哌啶基任选被 1-3 个选自以下的取代基取代：
10 羟基、甲酰胺基、C₁₋₆烷基、5-9 元杂环基、N(C₁₋₆烷基)(5-9 元杂环基)、NH(5-9 元杂环基)、(5-9 元杂环基)C₁₋₃亚烷基、C₁₋₂-羟基亚烷基、O(5-9 元杂环基)、C₁₋₆烷氧基、(C₃₋₆环烷基)-O-、苯基、(苯基)C₁₋₃亚烷基和(苯基)C₁₋₃亚烷基-O-，其中每个上述杂环基、苯基和烷基可任选被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：卤基、硝基、氰基和 C₁₋₃烷基。

15 14. 一种权利要求 11 的化合物，其中 Q 被一个选自以下的含 C₁₋₆杂环基取代基取代：吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基)C₁₋₆亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-吡啶基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基)C₁₋₆亚烷基、四唑基、(三唑基)C₁₋₆亚烷基、三唑基、(吡咯基)C₁₋₆亚烷基和吡咯基。

20 15. 一种权利要求 14 的化合物，其中 Q 为取代或未取代的 N-吗啉基。

16. 一种权利要求 1 的化合物，其中 R⁸为氢。

17. 一种权利要求 16 的化合物，其中 R⁹选自苯基或 5-9 元芳族杂环基，其中所述苯基或芳族杂环基任选被 1-3 个选自卤基、硝基、氰基和 C₁₋₃烷基的取代基取代。
25

18. 一种权利要求 17 的化合物，其中 R⁹选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基)C₁₋₆亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-吡啶基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、

(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、(吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基。

19. 一种权利要求 18 的化合物, 其中 R^9 为取代或未取代的苯基。

20. 一种权利要求 18 的化合物, 其中 R^9 为取代或未取代的吡啶基。

21. 一种权利要求 1 的化合物、或其药学上可接受的盐、酯或酰胺, 其中 n 为 1;

R^1 和 R^2 独立地选自 C_2 烷基, 或者与连接它们的氮结合在一起形成一个非芳族 5-6 元杂环基, 任选包括一个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子;

R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个为 G, 而剩余两个为 H;

G 为 L^2Q ;

L^2 为亚甲基;

Q 为 NR^8R^9 , 其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 C_3 烯基、6-9 元碳环基、3-12 元杂环基、苯基、(5-9 元杂环基) C_2 亚烷基和(苯基) C_2 亚烷基; 且 R^9 独立地选自 C_{1-2} 烷基、 C_3 烯基、6-9 元碳环基、3-12 元杂环基、苯基、(5-9 元杂环基) C_2 亚烷基和(苯基) C_2 亚烷基;

或

Q 为饱和的 3-13 元 N-连接的杂环基, 其中除所述 N-连接氮之外, 所述 3-13 元杂环基可任选含有 1-3 个额外的选自 O、S 和 N 的杂原子;

其中每个上述烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、杂环基和碳环基可各自独立任选地被 1-3 个选自以下的取代基取代: 甲氧基、卤基、氨基、硝基、羟基和 C_{1-3} 烷基;

并且其中 Q 的取代基可进一步选自叔丁氧基羰基、甲酰胺基、5-9 元杂环基、NH(6 元杂环基)、O(6 元杂环基)、苯基、 C_2 -羟基亚烷基、羟基、苄基, 并且其中 Q 的每个上述杂环基、苯基和烷基取代基可任选被三氟甲基取代。

22. 一种权利要求 1 的化合物, 其中

(a) NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基, 和

(b) Q 选自取代或未取代的哌啶基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基和吗啉基。

23. 一种权利要求 1 的化合物, 其中(a) NR^1R^2 结合在一起形成哌
5 啶基或吡咯烷基、(b) n 为 1, 和(c) Q 选自吗啉基和哌啶基。

24. 一种权利要求 23 的化合物, 其中 Q 为吗啉基或取代吗啉基。

25. 一种权利要求 1 的化合物, 其中

其中 NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基,

n 为 1, 且

10 其中 Q 为 NR^8R^9 , R^8 为 H, 且 R^9 选自苯基或芳族 5-9 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基任选被 1-3 个选自卤基、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代。

26. 一种权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自: 1-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌
15 啶; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐; 1-[4-(4-吡咯烷-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶; 二乙基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺; 4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-硫代吗啉; 4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉; 1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌嗪; 1-
20 [4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 二乙基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-{4-[4-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-哌啶; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 2-{1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-2-基}-乙醇; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-十氢-喹啉; 1-[4-(4-
25 哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 8-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷; 1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 环己基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 茚满-1-基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-苯基-4-[4-(4-哌啶-1-

基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-苄基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-
哌嗪; 4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯; 1-[4-(4-
哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-异丙基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔
基)-苄基]-哌嗪; 1-苄基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮
5 杂-螺[4.5]癸-4-酮; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-3-羧酸二乙
酰胺; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡
啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪; 2-
{4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-基}-嘧啶; 1-[3-(4-哌啶-1-
基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔
10 基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺; [2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-
[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄
基]-硫代吗啉; 烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺;
10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷;
1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; [2-(1H-吡啶-3-基)-乙
15 基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁
-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮; 苄基-[3-(4-哌啶-1-
基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌
啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-氮杂环十三烷; 二甲基-[4-(4-
哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺; 二甲基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔
20 基)-苄基]-胺; 苄基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(3-氮丙
啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 2-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-
苄基]-哌啶-4-基氧基}-嘧啶; {1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶
-4-基}-吡啶-2-基-胺; 4-[4-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉;
4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-
25 炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-[4-(3-硫代吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-
吗啉; 4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-{4-[3-(4-
甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉; 4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-
基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉; 1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔

基)-苄基]-哌嗪; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-哌啶; 4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉和
5 4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉。

27. 一种权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自: 1-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐; 1-[4-(4-吡咯烷-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶;
10 1-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 二乙基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 2-{1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-2-基}-乙醇; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-十氢-喹啉; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 8-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4-二氧杂
15 -8-氮杂-螺[4.5]癸烷; 1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 环己基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 茚满-1-基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-异丙基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-苯基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺;
20 10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷; 1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; [2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮和 1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶。
25

28. 一种权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉和 4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉;

特别是前者。

29. 一种权利要求 1 的化合物, 所述化合物的结构为 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉。

30. 一种权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自: 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉;
4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐; 1-苄基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-3-羧酸二乙酰胺; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶; 1-(3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基)-4-(3-三氟甲基-苄基)-哌嗪; 2-{4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-基}-嘧啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺; [2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺;
4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷; 1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-哌啶; [2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-yl}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮; 苄基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-哌啶和 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-氮杂环十三烷。

31. 一种权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自: 二甲基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-胺; 二甲基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 苄基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(3-氮丙啶-1-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-哌啶; 2-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基氧基}-嘧啶; {1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺; 4-[4-(3-吗啉-4-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-吗啉; 4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-

炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-[4-(3-硫代吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-
吗啉; 4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-{4-[3-(4-
甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉; 4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-
基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉; 1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔
5 基)-苄基]-哌嗪; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-
吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-硫代吗啉 4-基-丁-1-炔
基)-苄基]-哌啶 4-醇; 1-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔
基}-哌啶; 4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉和
4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉。

10 32. 一种药用组合物, 所述组合物包含一种权利要求 1、5、21、
22、28 或 29 的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

33. 一种同位素标记的权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合
物, 所述化合物可通过 PET 或 SPECT 进行检测。

15 34. 一种抑制患者体内组胺 H₃ 受体活性的方法, 所述方法包括将
有效量的一种权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物给予需要抑
制组胺 H₃ 受体活性的患者。

35. 一种治疗患有由组胺 H₃ 受体活性调节的疾病或病症的患者的
方法, 所述方法包括给予所述患者治疗有效量的一种权利要求 1、5、
21、22、28 或 29 的化合物。

20 36. 一种权利要求 35 的方法, 其中所述疾病或病症选自睡眠/觉
醒障碍、唤醒/惊醒障碍、偏头痛、哮喘、痴呆、轻度认知减退(前驱痴
呆)、老年性痴呆、癫痫、发作性睡眠、进食障碍、运动病、眩晕、注
意力不集中的过度反应症、学习障碍、记忆保持力障碍、精神分裂症、
鼻充血、过敏性鼻炎和上呼吸道过敏反应。

25 37. 一种治疗由至少一种选自组胺 H₁ 受体和组胺 H₃ 受体的受体
调节的疾病或病症的方法, 所述方法包括(a)给予患者联合有效量的一
种组胺 H₁ 受体拮抗剂化合物, 并且(b)给予所述患者联合有效量的一种
权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物, 所述方法提供所述化合

物的联合治疗有效量。

38. 权利要求 37 的方法，其中所述组胺 H₁ 受体拮抗剂和权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物存在于同一剂型中。

39. 一种治疗患者的由至少一种选自组胺 H₂ 受体和组胺 H₃ 受体的受体调节的疾病或病症的方法，所述方法包括(a)给予所述患者联合有效量的一种组胺 H₂ 受体拮抗剂化合物，并且(b)给予所述患者联合有效量的一种权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物，所述方法提供所述化合物的联合治疗有效量。

40. 权利要求 39 的方法，其中所述组胺 H₂ 受体拮抗剂和权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物存在于同一剂型中。

41. 一种治疗一种或多种障碍或病症的方法，所述障碍或病症选自睡眠/觉醒障碍、发作性睡眠和唤醒/惊醒障碍，所述方法包括给予患者治疗有效量的一种权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物。

42. 一种治疗注意力不集中的过度反应症(ADHD)的方法，所述方法包括给予患者治疗有效量的一种权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物。

43. 一种治疗一种或多种障碍或病症的方法，所述障碍或病症选自痴呆、轻度认知减退(前驱痴呆)、认知功能障碍、精神分裂症、抑郁症、躁狂症、双相性精神障碍以及学习和记忆障碍，所述方法包括给予患者治疗有效量的一种权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物。

44. 一种治疗或预防上呼吸道过敏反应、鼻充血或过敏性鼻炎的方法，所述方法包括给予患者治疗有效量的一种权利要求 1、5、21、22、28 或 29 的化合物。

45. 一种研究由组胺 H₃ 受体介导的疾病的方法，所述方法包括应用 ¹⁸F-标记的权利要求 1、21、22 或 28 的化合物作为正电子发射断层扫描(PET)分子探针。

苯炔

5

发明领域

本发明涉及苯炔、其合成法及其应用，例如用于治疗由组胺受体介导的疾病和病症。

发明背景

10 组胺[2-(咪唑-4-基)乙胺]是一种递质。组胺通过多种不同的 G 蛋白偶联受体发挥生理作用。它在速发型超敏反应中起作用，并在抗原 IgE 抗体相互作用之后从肥大细胞中释放出来。所释放的组胺对血管系统和平滑肌系统的作用引起变态反应症状。这些作用发生在 H₁ 受体上(Ash, A.S.F.和 Schild, H.O., *Br. J. Pharmac. Chemother.* 1966, 27: 427-439)，并且被传统抗组胺药(例如苯海拉明)阻断。组胺也是一种重要的胃酸分泌调节剂，通过其作用于壁细胞而实现。组胺的这些作用通过 H₂ 受体介导(Black, J.W.等, *Nature* 1972, 236: 385-390)，并且被 H₂ 受体拮抗剂(例如西咪替丁)阻断。第三个组胺受体—H₃—最初被描述为中枢神经系统(CNS)中的一种突触前自身受体(Arrang, J.-M.等, *Nature* 1983, 302: 832-837)，该自身受体控制组胺的合成和释放。最新数据表明，H₃ 受体也在突触前作为 5-羟色胺能神经元、去甲肾上腺素能神经元、多巴胺能神经元、胆碱能神经元和 GABA 能(γ -氨基丁酸能)神经元上的异源受体。最近，在周围组织例如血管平滑肌中也鉴定出这些 H₃ 受体。因此，组胺 H₃ 激动剂、拮抗剂和反相激动剂有许多潜在的治疗应用。(参见"*The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs*", Leurs, R.和 Timmerman, H.(编辑), Elsevier, 1998; Morisset, S.等, *Nature* 2000, 408: 860-864)。最近，Oda, T.等描述了第四种组胺受体—H₄ (*J. Biol. Chem.* 2000, 275 (47): 36781-36786)。

25

基于动物研究提出了组胺 H₃ 激动剂在睡眠/觉醒障碍以及唤醒/

惊醒障碍中的潜在用途(Lin, J.-S.等, *Brain Res.* 1990, 523: 325-330; Monti, J. M.等, *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 205: 283-287)。基于它们抑制神经原性炎症的能力, 也提出了它们在治疗偏头痛中的用途(McLeod, R. L.等, *Soc. Neurosci. Abstr.* 1996, 22: 2010)。其它应用可能是在心肌缺血和高血压中的保护性作用, 此时去甲肾上腺素释放的阻断是有益的(Imamura, M.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271(3): 1259-1266)。已经表明, 组胺 H_3 激动剂在哮喘中可能是有益的, 这是由于组胺 H_3 激动剂能够降低呼吸道内非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经传递并且降低微血管渗漏(Ichinose, M.和 Barnes, P.J., *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 174: 49-55)。

同样, 基于用已知的组胺 H_3 拮抗剂(例如噻普酰胺)进行的动物药理学实验, 提出了组胺 H_3 拮抗剂和反相激动剂的几个指标。这些包括痴呆、老年性痴呆(Alzheimer's disease) (Panula, P.等, *Soc. Neurosci. Abstr.* 1995, 21: 1977)、癫痫(Yokoyama, H.等, *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234: 129-133)、发作性睡眠、进食障碍(Machidori, H.等, *Brain Res.* 1992, 590: 180-186)、运动病、眩晕、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、学习和记忆障碍(Barnes, J.C.等, *Soc. Neurosci. Abstr.* 1993, 19: 1813)和精神分裂症(Schlicker, E.和 Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353: 290-294)。(另见 Stark, H.等, *Drugs Future* 1996, 21(5): 507-520; 和 Leurs, R.等, *Prog. Drug Res.* 1995, 45: 107-165 和其中引用的参考文献)。据报道组胺 H_3 拮抗剂单独使用或与组胺 H_1 拮抗剂联用可用于治疗上呼吸道过敏反应(美国专利第 5,217,986 号、第 5,352,707 号和第 5,869,479 号)。最近, 鉴定出组胺 H_3 拮抗剂(GT-2331), 并且正在由 Gliatech Inc.开发用于治疗 CNS 疾病(Gliatech Inc. Press Release Nov. 5, 1998; *Bioworld Today*, 1999 年 3 月 2 日)。

如上所述, 已经对涉及组胺 H_3 配体的现有技术进行了全面的综述("The Histamine H_3 Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R.和 Timmerman, H. (编辑), Elsevier, 1998)。在该参考文献中, 组胺 H_3 激

- 动剂和拮抗剂的药物化学已有综述(分别参见 Krause, M.等, 以及 Philips, J.G.和 Ali, S.M.)。综合起来注意到, 在 4 位上仅含有一个取代的咪唑部分的重要性是额外的取代对活性具有有害效应。特别是, 据报道咪唑环在任一剩余未取代位置上的甲基化极大地降低活性。
- 5 其它出版物也支持咪唑功能对高亲和性组胺 H_3 受体配体是必需的假设(参见 Ali, S.M.等, *J. Med. Chem.* 1999, 42: 903-909, 和 Stark, H.等及其中引用的参考文献)。然而, 许多含咪唑化合物是组胺甲基转移酶即人体内主要的组胺代谢酶的底物, 因此导致缩短寿命, 降低生物利用度(参见 Rouleau, A.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281(3):
- 10 1085-1094)。另外, 含咪唑药物通过其与细胞色素 P450 单加氧酶系统相互作用, 可以导致由于酶诱导或酶抑制所致的有害生物转化(参见 Kapetanovic, I.M.和 Kupferberg, H.J., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5): 560-564; Sheets, J.J. 和 Mason, J.I., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5): 603-606; Back, D.J.和 Tjia, J.F., *Br. J. Pharmacol.* 1985, 85: 121-
- 15 126; Lavrijsen, K.等, *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35(11): 1867-1878; Albengres, E.等, *Drug Safety* 1998, 18(2): 83-97)。较早出现的组胺 H_3 受体配体的血-脑屏障穿透力差也可能与咪唑部分相关(Ganellin, C.R.等, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1998, 331: 395-404)。
- 20 最近, 数个出版物描述了不含有咪唑部分的组胺 H_3 配体, 例如: Ganellin, C.R.等; Walczynski, K.等, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1999, 332: 389-398; Walczynski, K.等, *Farmaco* 1999, 54: 684-694; Linney, I.D.等, *J. Med. Chem.* 2000, 43: 2362-2370; Tozer, M.J.和 Kalindjian, S.B., *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10: 1045-1055;
- 25 美国专利 5,352,707; PCT 申请 WO 99/42458; PCT 申请 WO 02/076925; 和 EP 申请 0978512, 2000 年 2 月 9 日。

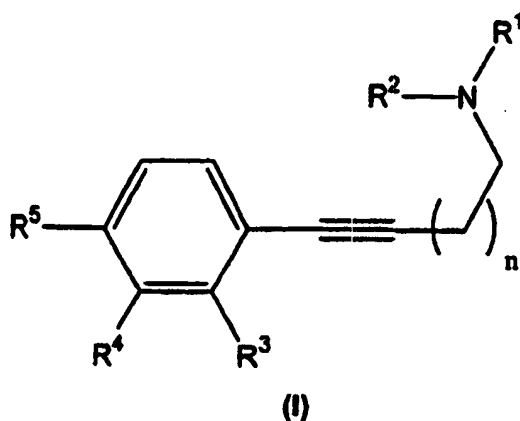
本发明的化合物不含有所述咪唑部分及其内在倾向, 并且根据受体与人组胺 H_3 受体结合的测定, 仍保持人 H_3 受体的效力(参见

Lovenberg, T.W.等, *Mol. Pharmacol.* 1999, 55: 1101-1107)。用人受体进行筛选对鉴定用于治疗人类疾病的新疗法是特别重要的。例如用大鼠突触小体(Garborg, M.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 263(1): 304-310)、大鼠皮质膜(West, R.E.等, *Mol. Pharmacol.* 1990, 38: 610-613)和豚鼠脑(Korte, A.等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 168(3): 979-986), 进行常规结合测定。先前只用人组织进行了有限研究, 但这些间接显示了在啮齿动物和灵长类受体的药理学方面存在显著性差异(West, R. E.等, *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 377: 233-239)。

现在, 我们描述了一系列苯炔化合物, 所述化合物能够调节组胺受体、准确地讲是 H_3 受体的活性, 但却没有与存在的咪唑基部分相关的内在问题。

发明概述

本发明涉及药用活性苯炔、制备它们的方法及其使用方法。本发明的特征为一种式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、酯或酰胺,



其中 n 为 0-1 的整数;

R^1 和 R^2 独立地选自 C_{1-3} 烷基、烯丙基和 C_{3-8} 环烷基, 或者与连接它们的氮原子结合在一起形成一个非芳族 4-7 元杂环基, 所述杂环基任选包括至多两个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子;

R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个为 G, 剩余两个中的一个为氢, 而另一个选自氢、氟和氯;

G 为 L^2Q ;

L^2 为亚甲基;

5 Q 为 NR^8R^9 , 其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、6-9 元碳环基、3-12 元杂环基(优选 5-9 或 5-8 元杂环基)、苯基、(5-9 元杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基; 且 R^9 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、6-9 元碳环基、3-12 元杂环基(优选 5-9 或 5-8 元杂环基)、苯基、(5-9 元杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基;

或

10 Q 为饱和的 3-13 元 N-连接的杂环基, 其中除所述 N-连接氮之外, 所述 3-13 元杂环基可任选含有 1-3 个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子;

其中式(I)的每个上述烷基、亚烷基、烯基、杂环基、环烷基、碳环基和芳基可各自独立任选地被 1-3 个独立选自以下的取代基取代: 甲氧基、卤基、氨基、硝基、羟基和 C_{1-3} 烷基;

15 并且其中 Q 的 1-3 个取代基可进一步独立地选自(除前面的段落之外)叔丁氧基羰基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基、5-9 元杂环基、N(C_{1-6} 烷基)(5-9 元杂环基)、NH(5-9 元杂环基)、O(5-9 元杂环基)、(5-9 元杂环基) C_{1-3} 亚烷基、苯基、 C_{1-2} -羟基亚烷基、 C_{2-6} 烷氧基、(C_{3-6} 环烷基)-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-, 并且其中 Q 的所述
20 取代基可任选具有 1-3 个独立选自以下的取代基: 三氟甲基、卤基、硝基、氰基和羟基。

本发明的特征也在于一种包含一种本发明化合物和药学上可接受的载体的药用组合物; 以及制备或配制这类组合物的方法。本发明的组合物还可以包括不止一种本发明化合物或一种联合疗法(联合
25 制剂或不同配制的活性剂的联合用药)。

本发明也提供治疗某些病症和疾病的方法, 其中每种方法都包括将治疗有效量(或联合有效量)的一种本发明化合物或组合物给予需要这种治疗的患者。所公开的化合物可用于治疗或预防有需要的患

者的神经病以及其它组胺 H₃ 受体介导的疾病的方法, 所述神经病包括睡眠/觉醒及唤醒/惊醒障碍(例如失眠症和时差综合征)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、学习和记忆障碍、认知功能障碍、偏头痛、神经原性炎症、痴呆、轻度认知减退(前驱痴呆)、早老性痴呆、
5 癫痫、发作性睡眠、进食障碍、肥胖症、运动病、眩晕、精神分裂症、药物滥用、双相性精神障碍、躁狂症和抑郁症, 而所述其它组胺 H₃ 受体介导的疾病例如上呼吸道过敏反应、哮喘、痒病、鼻充血和过敏性鼻炎。例如, 本发明的特征为用于预防、抑制上呼吸道过敏反应、哮喘、痒病、鼻充血和过敏性鼻炎的进程或治疗所述疾病
10 的方法。

在另一个实施方案中, 所公开的化合物可用于联合疗法中, 所述方法包括给予联合有效剂量的一种 H₃ 拮抗剂, 并且给予联合有效剂量的一种组胺 H₁ 拮抗剂例如氯雷他定(loratidine) (CLARITIN™)、地氯雷他定(desloratidine) (CLARINEX™)、非索非那定(ALLEGRA™)
15 和西替利嗪(ZYRTEC™), 以治疗过敏性鼻炎、鼻充血和过敏性充血。

在另一个实施方案中, 所公开的化合物可用于联合疗法中, 所述方法包括给予联合有效剂量的一种 H₃ 拮抗剂, 并且给予联合有效剂量的一种神经递质重摄取阻滞剂例如选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)或非选择性 5-羟色胺、多巴胺或去甲肾上腺素重摄取抑制剂, 包括氟西汀(PROZAC™)、舍曲林(ZOLOFT™)、帕罗西汀(PAXIL™)
20 和阿米替林, 以治疗抑郁症、情感障碍或精神分裂症。

根据下面的发明详述和实施例以及所附的权利要求书, 本发明的其它特征和优势将会是显而易见的。

25

发明详述

本发明提供可用于治疗由组胺受体调节的疾病和病症的苯炔化合物。

A. 术语

下面定义一些术语，整个说明书中，使用所述用法。

本文所用的“卤基”或“卤素”是指氯、溴、氟和碘的单价基团。

5 本文所用的无论是单独使用还是作为取代基的组成部分使用的“烷基”应包括直链和支链碳链。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。除非另有说明，“低级”当与烷基联用时是指 1-4 个碳原子的碳链组成。“亚烷基”是指二价烃基，例如亚甲基(CH_2)、亚乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。

10 除非另有说明，本文所用的“烯基”是指含有至少两个被 π 键取代的氢原子以形成碳-碳双键的直链或支链烃基，例如丙烯基、丁烯基、戊烯基等。如果所述烯基为 R^8 或 R^9 ，则断开基团(与分子的其余部分的连接点)在 sp^3 碳上，如烯丙基，因此，所述一个或多个双键至少在断开基团的 α 位(如果不是 β 、 γ 等的话)。

15 除非另有说明，本文所用的“烷氧基”是指上述直链或支链烷基的氧醚基团。例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。

20 除非另有说明，本文所用的“环烷基”是指 3-8 元饱和单环碳环结构。合适的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

除非另有说明，本文所用的“环烯基”是指 3-8 元部分不饱和单环碳环结构，其中所述环结构含有至少一个双键。合适的实例包括环己烯基、环戊烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己-1,3-二烯基等。

25 除非另有说明，本文所用的“芳基”是指碳环芳基，例如苯基、萘基等。二价基团包括亚苯基($-\text{C}_6\text{H}_4-$)，优选苯-1,4-二基，但也可以是苯-1,3-二基。

除非另有说明，本文所用的“芳烷基”是指被芳基取代的任何烷基，例如苄基、萘基等。芳烷基的实例包括苄基、苯乙基和苯丙

基。

除非另有说明，本文所用的“碳环基”是指在一个或多个骨架环上含有 3-13 个碳原子、优选 6-9 个碳原子的任何碳环基团(如果所述碳环是稠或螺二环基或三环基的话)。碳环可以是饱和、不饱
5 部分不饱和碳环或芳环。实例包括环烷基、环烯基、环炔基；具体的实例包括苯基、苄基、茛满基和二苯基。碳环可以具有非碳或非氢的取代基，例如羟基、卤基、卤代甲基等，如本文其它部分中有说明。

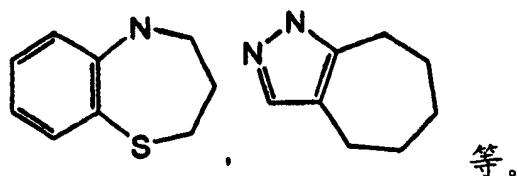
除非另有说明，本文所用的术语“杂环”和“杂环基”是指任
10 何 3、4、5、6、7 或 8 元单环结构，8 元或 9 元或 10 元或 11 元双环结构，或 12 元或 13 元或 14 元三环结构，所述环结构含有至少一个选自 N、O、SO、SO₂、(C=O)和 S、优选 N、O 或 S 的杂原子部分，任选在每个环中都含有 1-4 个另外的杂原子。在某些实施方案中，所述杂环基含有 1-3 个或 1-2 个另外的杂原子。除非另有说明，杂环基
15 可以是饱和、部分不饱和芳族基团或部分芳族基团。所述杂环基可以在任何杂原子或碳原子上连接在一起，导致产生稳定的结构。

示例性的单环杂环基可以包括吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧杂氮杂萘基(oxazepinyl)、氮杂萘基(azepinyl)、六氢氮杂萘基、4-哌啶基、吡啶基、N-氧代-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃基砜、吗啉基、
20 硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜、1,3-dioxolane 和四氢-1,1-二氧化噻吩基、二噁烷基、异噻唑烷基、thietanyl、硫杂丙环基(thiiranyl)、三嗪基、三唑基、四唑基、氮杂环丁烷基等。

例如，如果 Q 为饱和的 3-13 元 N-连接的杂环基，则 Q 必须含

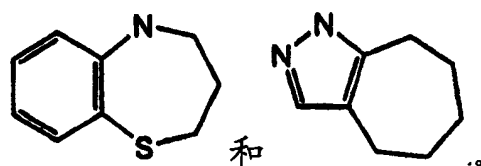
有至少一个氮，并且所述碳原子为 sp^3 杂化原子。

一般而言，示例性的双环杂环基包括苯并噻唑基、苯并噁唑基、
 苯并噁嗪基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、
 5 四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、
 苯并呋喃基、色酮基、香豆基、噌啉基、喹喔啉基、引咗基、吡咯
 并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,1-b]吡
 啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异引咗基、二氢喹唑啉基(例如 3,4-
 二氢-4-氧代-喹唑啉基)、四氢喹啉基(例如 1,2,3,4-四氢喹啉基)、四氢
 10 异喹啉基(例如 1,2,3,4-四氢异喹啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噁唑
 基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并吡
 唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢
 苯并噻喃基砜、二氢苯并吡喃基、二氢引咗基、异引咗基、四氢引
 咗基(例如 4,5,6,7-四氢引咗基)、异苯并二氢吡喃基、异二氢引咗基、
 1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、
 15 喹唑啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻
 吩基、



示例性的三环杂环基包括吡啶基、吩噁嗪基、吩嗪基、吩噻嗪
 基、卞唑基、perimidinyl、菲咯啉基、卞啉基、萘并噻吩基、噻萸
 20 基等。

优选的杂环基包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、嘧啶
 基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、氮杂
 萘基、六氢氮杂萘基、氮杂环丁烷基、引咗基、异引咗基、噻唑基、
 噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,3,4-三氢异喹
 25 啉基、4,5,6,7-tetrahydroindadolyl、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并
 噻唑基、苯并咪唑基、四唑基、噁二唑基、

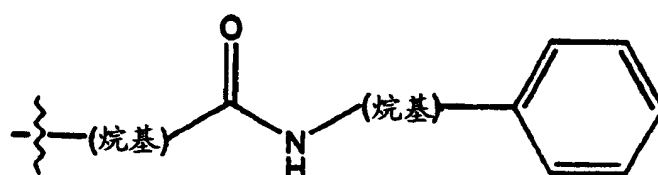


除非另有说明，本文所用的术语“杂环基-烷基”或“杂环基-亚烷基”是指被杂环基取代的任何烷基，其中所述杂环基-烷基通过烷基部分与分子的中心部分结合在一起。杂环基-烷基的合适实例包括
 5 但不限于哌啶基甲基、吡咯烷基甲基、哌啶基乙基、哌嗪基甲基、吡咯基丁基、哌啶基异丁基、吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。

当特定基团是“取代”基团(例如烷基、亚烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基)时，该基团可以具有一个或多个取代基，优选 1-5
 10 个取代基，更优选 1-3 个取代基，最优选 1-2 个取代基，所述取代基独立选自所述取代基一览表。

规定分子中特定位置上的任何取代基或可变基团的定义独立于其在该分子中其它位置的定义。可以理解，本发明化合物上的取代基和取代方式可由本领域普通技术人员进行选择，以提供化学上稳定且可用本领域已知的技术以及本文给出的那些方法容易合成的那些
 15 些化合物。

按照本公开文本中所用的标准命名法，首先描述指定侧链的末端部分，然后描述朝向连接点的相邻官能团。因此，例如“苯基(烷基)酰氨基(烷基)”取代基指以下结构式：



20 本文所用的术语“患者”是指为治疗、观察或实验对象的动物，优选是哺乳动物，最优选是人。

本文所用的术语“治疗有效量”是指由研究人员、兽医、医学博士或其它临床医师所确定的每种活性化合物或药物在组织系统、动物或人中引发生物反应或药物反应(包括预防、抑制疾病的发生、

缓解治疗疾病或紊乱的症状)的量。

本文所用的术语“组合物”是指包括含规定剂量的规定成分的制品以及规定剂量的规定成分的直接或间接地组合产生的任何制品。

5 在本说明书中，尤其是在方案和实施例中所用的缩写如下：

DBAD	=	偶氮二羧酸二叔丁酯
DCE	=	1,2-二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DEAD	=	偶氮二羧酸二乙酯
DMA	=	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	=	4- <i>N,N</i> -二甲基氨基吡啶
DME	=	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲基亚砷
RT	=	室温
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氢呋喃

下面的小节更详细地描述本发明提供的化合物。

10 B. 化合物

本发明的特征为已描述的式(I)化合物，例如在以上发明概述中和在权利要求书中描述的式(I)化合物。优选的化合物包括这样的化合物，其中：

15 (a) NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基、甲基哌啶基、二甲基氨基、吡咯烷基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、乙基丙基氨基或二丙基氨基

基;

(b) NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基;

(c) NR^1R^2 结合在一起形成哌啶基或吡咯烷基;

(d) R^4 和 R^5 中的一个为 G;

5 (e) R^4 为 G;

(f) R^5 为 G;

(g) n 为 1;

(h) Q 为饱和的 N-连接的含氮杂环基;

10 (i) Q 选自取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基和吗啉基;

(j) 取代的 Q 选自 N-(C_{1-6} 烷基)哌嗪基、N-苯基-哌嗪基、1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸基和 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸基;

15 (k) Q 为选自以下的单价胺基团: 氮丙啶、1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷、噻唑烷、1-苯基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮、哌啶-3-羧酸二乙酰胺、1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶、4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、2-哌嗪-1-基-嘧啶、哌啶-4-羧酸酰胺、甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺、[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-胺、硫代吗啉基、烯丙基-环戊基-胺、[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-胺、1-哌啶-4-基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮、2-(哌啶-4-基氧基)-嘧啶、哌啶-4-基-吡啶-2-基-胺、苯胺和吡啶-2-基胺;

20

(l) Q 选自 N-吗啉基和 N-哌啶基、任选被 1-3 个独立选自以下的取代基取代: 羟基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基、5-9 元或 6-9 元杂环基、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)(5-9 元或 6-9 元杂环基)、 NH (5-9 元或 6-9 元杂环基)、(5-9 元或 6-9 元杂环基) C_{1-3} 亚烷基、5-9 元或 6-9 元杂环基-O-、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{3-6} 环烷基)-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-, 每个上述杂环基、苯基和烷基可任选被 1-3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基;

25

(m) Q 被包含一个 5-9 元或 6-9 元选自以下的杂环基的取代基取

- 代：吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基) C_{1-6} 亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-吲哚基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、(吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基；
- 5 (n) Q 为取代或未取代的 N-吗啉基；
- (o) R^8 为氢；
- (p) R^9 选自苯基或 5-9 元芳族杂环基，其中所述苯基或芳族杂环基任选被 1-3 个选自卤基、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代；
- 10 (q) R^9 选自取代或未取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基) C_{1-6} 亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-吲哚基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、(吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基；
- (r) R^9 为取代或未取代的苯基；
- (s) R^9 为取代或未取代的吡啶基；
- 15 (t) 其中 n 为 1； R^1 和 R^2 独立地选自 C_2 烷基，或者与连接它们的氮原子结合在一起形成一个非芳族 5-6 元任选包括一个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子的杂环基； R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个为 G，而剩余两个为 H；G 为 L^2Q ； L^2 为亚甲基；Q 为 NR^8R^9 ，其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-2} 烷基、 C_3 烯基、6-9 元碳环、3-12 元(优选 5-9 或 6-9
- 20 元)杂环基、苯基、(5-9 元杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基；且 R^9 独立地选自 C_{1-2} 烷基、 C_3 烯基、5-9 元碳环基、3-12 元杂环基(例如 5-9 元或 6-9 元杂环基，在某些情况下优选 6 元杂环基)、苯基、(5-9 元杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基；或者 Q 为饱和的 3-13 元 N-连接的杂环基(优选 5-9 或 6-9 元)，其中除所述 N-连接氮之外，所述
- 25 3-13 元杂环基可任选含有 1-3 个额外的独立选自 O、S 和 N 的杂原子；其中每个上述烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、杂环基、环烷基和芳基可各自独立任选地被 1-3 个独立选自以下的取代基取代：甲氧基、卤基、氨基、硝基、羟基和 C_{1-3} 烷基；并且其中 Q 的取代基可进一

步被独立选自以下的基团取代：叔丁氧基羰基、甲酰胺基、6-9 元杂环基、NH(6 元杂环基)、O(6 元杂环基)、苯基、C₂-羟基亚烷基、羟基和苄基，并且 Q 的每个上述杂环基、苯基和烷基取代基可任选被三氟甲基取代；或其药学上可接受的盐、酯或酰胺；

- 5 (u) (1) NR¹R² 结合在一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基和 (2) Q 选自取代或未取代的哌啶基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基和吗啉基；

(v) (1) NR¹R² 结合在一起形成哌啶基或吡咯烷基、(2) n 为 1 和 (3) Q 选自吗啉基和哌啶基；

- 10 (w) Q 为吗啉基或取代的吗啉基；

(x) NR¹R² 结合在一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基、n 为 1，并且其中 Q 为 NR⁸R⁹ 和 R⁸ 为 H 且 R⁹ 选自苯基或芳族 5-9 元杂环基，其中所述苯基或杂环基任选被 1-3 个选自卤基、硝基、氰基和 C₁₋₃ 烷基的取代基取代；或

- 15 (y) 或上述基团的组合。

本发明化合物的实例包括：1-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶；1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶；4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉；4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐；1-[4-(4-吡咯烷-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶；二乙基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺；4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-硫代吗啉；4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉；1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌嗪；1-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶；4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉；二乙基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；1-{4-[4-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-哌啶；1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇；2-{1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-2-基}-乙醇；1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-十氢-喹啉；1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺；8-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-

20

25

- 苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷; 1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 环己基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 茚满-1-基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-苄基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-苄基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-异丙基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-苄基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-3-羧酸二乙酰胺; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪; 2-{4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-基}-嘧啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺; [2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷; 1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; [2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮; 苄基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-氮杂环十三烷; 二甲基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺; 二甲基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 苄基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(3-氮丙啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 2-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基氧基}-嘧啶; {1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺; 4-[4-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉; 4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-[4-(3-硫代吗啉-

- 4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉; 4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉; 4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉; 1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-哌啶; 4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉和4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉。
- 另外的化合物包括: 1-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐; 1-[4-(4-吡咯烷-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶; 1-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; 二乙基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 2-{1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-2-基}-乙醇; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-十氢-喹啉; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 8-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷; 1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 环己基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 茚满-1-基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-异丙基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-苯基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷; 1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶; [2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺; 1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-

基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮和 1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶。

更优选的化合物包括：4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉和 4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉；特别是前者。

- 5 其它的化合物实例包括：1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶；4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉；4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐；1-苯基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮；1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-3-羧酸二乙酰胺；1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-
10 六氢-[2,3']联吡啶；1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪；2-{4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-基}-嘧啶；1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺；甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺；[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；4-[3-(4-哌啶-1-
15 基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉；烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷；1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶；[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-
20 酮；苯基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶和 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-氮杂环十三烷。

- 其它的实例包括：二甲基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺；二甲基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；苯基-[4-(4-哌啶-1-
25 基-丁-1-炔基)-苄基]-胺；1-[4-(3-氮丙啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶；2-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基氧基}-嘧啶；{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺；4-[4-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉；4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔

基)-苄基]-吗啉; 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-[4-(3-硫代吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉; 4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉; 4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉; 4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉; 1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪; 1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇; 1-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-哌啶; 4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-吗啉和 4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉。

本发明也提供可用作本发明化合物的合成中间体的化合物。本身无论是否可以具有药用活性的这类化合物包括方案和合成实施例中提供的那些化合物。

本发明也考虑了可用于研究 H_3 介导的疾病、同位素标记的、可通过正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机化断层扫描(SPECT)检测的化合物。

在制备本发明化合物的任何工艺中, 可能必需和/或最好保护所涉及任何分子上的敏感或反应基团。另外, 本发明的化合物可以通过使用保护基加以修饰; 这样的化合物、前体或前体药物也在本发明范围内。这可以通过常规保护基得以实现, 例如在以下文献中描述的保护基: "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, 1999。可以用本领域已知的方法, 在方便的后续阶段除去所述保护基。

羟基保护基

羟基保护基包括甲基醚、取代甲基醚、取代乙基醚、取代苄基醚和甲硅烷基醚。

取代甲基醚

取代甲基醚的实例包括甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基苯氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基 S,S-二环氧基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和 2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基。

取代乙基醚

取代乙基醚的实例包括 1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氯乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基和苄基。

取代苄基醚

取代苄基醚的实例包括对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-皮考基和 4-皮考基、3-甲基-2-皮考基 N-环氧基、二苯基甲基、*p,p'*-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-茚基甲

基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫戊环-2-基和苯并异噻唑基 S,S-二环氧基。

甲硅烷基醚

- 5 甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

10

酯

- 除醚外，羟基可保护为酯。酯的实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、*p*-P-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯、新戊酸酯、金刚烷二甲酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(茱酮酸酯)。

15

20 碳酸酯

- 碳酸酯的实例包括碳酸甲酯、碳酸 9-苄基甲酯、碳酸乙酯、碳酸 2,2,2-三氯乙酯、碳酸 2-(三甲基甲硅烷基)乙酯、碳酸 2-(苯基磺酰基)乙酯、碳酸 2-(三苯基磷鎓基)乙酯、碳酸异丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸对硝基苯酯、碳酸苄酯、碳酸对甲氧基苄酯、碳酸 3,4-二甲氧基苄酯、碳酸邻硝基苄酯、碳酸对硝基苄酯、硫代碳酸 S-苄酯、碳酸 4-乙氧基-1-萘酯和二硫代碳酸甲酯。

25

辅助切割剂

辅助切割剂的实例包括 2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮丁酸酯、4-硝基

-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯和 2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯。

5 其它的酯

其它酯的实例包括 2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯(惕各酸酯)、邻(甲氧基羰基)苯甲酸酯、*p*-P-苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、次磺酸二甲基硫脲酯和次磺酸 2,4 二硝基苯酯。

磺酸酯

磺酸酯的实例包括硫酸酯、甲磺酸酯、苄磺酸酯和甲苯磺酸酯。

15

对 1,2-二醇和 1,3-二醇的保护

环状缩醛和缩酮

环状缩醛和缩酮的实例包括亚甲基、亚乙基、1-叔丁基亚乙基、1-苯基亚乙基、(4-甲氧基苯基)亚乙基、2,2,2-三氯亚乙基、丙酮化合物(亚异丙基)、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚苄基、对甲氧基亚苄基、2,4-二甲氧基亚苄基、3,4-二甲氧基亚苄基和 2-硝基亚苄基。

20

环状原酸酯

环状原酸酯的实例包括甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、二甲氧基亚甲基、1-甲氧基亚乙基、1-乙氧基亚乙基、1,2 二甲氧基亚乙基、 α -甲氧基亚苄基、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N-二甲基氨基)亚苄基衍生物和 2-噁亚环戊基。

25

甲硅烷基衍生物

甲硅烷基衍生物的实例包括二-叔丁基亚甲硅烷基和 1,3-(1,1,3,3-四异丙基二亚硅氧烷基)衍生物。

氨基保护基

- 5 氨基保护基包括氨基甲酸酯基、酰胺基和特殊的-NH 保护基。

氨基甲酸酯的实例包括氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯、取代氨基甲酸乙酯、辅助切割氨基甲酸酯、光解切割氨基甲酸酯、尿素型衍生物和其它的氨基甲酸酯。

10 氨基甲酸酯

氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯的实例包括甲基和乙基、9-苄基甲基、9-(2-磺基)苄基甲基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基和 4-甲氧基苯甲酰甲基。

15

取代乙基

- 取代氨基甲酸乙酯的实例包括 2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苄乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-二苯基)乙基、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-吡啶基)乙基和 2-(4'-吡啶基)乙基、2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙基、叔丁基、1-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂酰基、4-硝基肉桂酰基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对溴苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚磺酰基苄基、9-蒎基甲基和二苯基甲基。
- 20
- 25

辅助切割剂

辅助切割剂的实例包括 2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲硫基苯基、2,4-二甲

硫基苯基、2-磷鎓基乙基、2-三苯基磷鎓基异丙基、1,1-二甲基-2-氰基乙基、间氯-对酰氧基苄基、对(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噻唑基甲基和 2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基。

5 光解切割剂

光解切割剂的实例包括间硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苯基(邻硝基苯基)甲基。

尿素型衍生物

10 尿素型衍生物的实例包括吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对苯磺酰基氨基羰基和 N'-苯基氨基硫代羰基。

其它的氨基甲酸酯

其它的氨基甲酸酯的实例包括叔戊基、S-苄硫基氨基甲酸酯、
15 对氰基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对癸基氧基苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、O-(N,N-二甲基甲酰氨基)苄基、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-呋喃基甲基、2-碘代乙基、异冰片基、异丁基、异烟酰基、*p*-(*p'*-甲氧基苯基偶氮)苄基、1-甲基环丁基、1-
20 甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基、1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙基、1-甲基-1-苯乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苯基、对(苯基偶氮)苄基、2,4,6-三叔丁基苯基、4-(三甲基铵)苄基和 2,4,6-三甲基苄基。

25 酰胺的实例包括：

酰胺

N-甲酰基、N-乙酰基、N-氯乙酰基、N-三氯乙酰基、N-三氟乙酰基、N-苯基乙酰基、N-3-苯基丙酰基、N-皮考啉酰基(picolinoyl)、N-3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰衍生物、N-苯甲酰基、N-

对苯基苯甲酰基。

辅助切割剂

5 N-邻硝基苯基乙酰基、N-邻硝基苯氧基乙酰基、N-乙酰乙酰基、
(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰基、N-3-(对羟基苯基)丙酰基、N-3-(O-
硝基苯基)丙酰基、N-2-甲基-2-(O-硝基苯氧基)丙酰基、N-2-甲基-2-(O-
苯基偶氮苯氧基)丙酰基、N-4-氯丁酰基、N-3-甲基-3-硝基丁酰基、
N-邻硝基肉桂酰基、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、N-邻硝基苯甲酰基、
N-邻-(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰基和 4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮。

10

环状亚胺衍生物

N-邻苯二甲酰亚胺、N-二噻琥珀酰基、N-2,3-二苯基马来酰基、
N-2,5-二甲基吡咯基、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合
物、5-取代的 1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的 1,3-二苄
基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮和 1-取代的 3,5-二硝基-4-吡啶酮基。

15

特殊的-NH 保护基

特殊的 NH 保护基的实例包括：

N-烷基胺和 N-芳基胺

20 N-甲基、N-烯丙基、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基、N-3-
乙酰氧基丙基、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)、季铵盐、
N-苄基、N-4-甲氧基苄基、N-二(4-甲氧基苯基)甲基、N-5-二苯并环
庚基、N-三苯基甲基、N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基、N-9-苯基芴基、
N-2,7-二氯-9-芴基亚甲基、N-三茂铁基甲基和 N-2-皮考基胺 N'-氧化
物。

25

亚胺衍生物

N-1,1-二甲硫基亚甲基、N-亚苄基、N-对甲氧基亚苄基、N-二苯
基亚甲基、N-[(2-吡啶基)苄基]亚甲基和 N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)。

对羰基的保护

无环缩醛和缩酮

- 5 无环缩醛和缩酮的实例包括二甲基、双(2,2,2-三氯乙基)、二苄基、双(2-硝基苄基)和二乙酰基。

环状缩醛和缩酮

- 10 环状缩醛和缩酮的实例包括 1,3-二噁烷、5-亚甲基-1,3-二噁烷、5,5-二溴-1,3-二噁烷、5-(2-吡啶基)-1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环、4-溴甲基-1,3-二氧戊环、4-(3-丁烯基)-1,3-二氧戊环、4-苄基-1,3-二氧戊环、4-(2-硝基苄基)-1,3-二氧戊环、4,5-二甲氧基甲基-1,3-二氧戊环、O,O'-亚苄基二氧基和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二氧杂草。

无环二硫代缩醛和缩酮

- 15 无环二硫代缩醛和缩酮的实例包括 S,S'-二甲基、S,S'-二乙基、S,S'-二丙基、S,S'-二丁基、S,S'-二戊基、S,S'-二苄基、S,S'-二苄基和 S,S'-二乙酰基。

环状二硫代缩醛和缩酮

- 20 环状二硫代缩醛和缩酮的实例包括 1,3-二噻烷、1,3-二硫戊环和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二硫杂草。

无环一硫代缩醛和缩酮

- 25 无环一硫代缩醛和缩酮的实例包括 O-三甲基甲硅烷基-S-烷基、O-甲基-S-烷基或-S-苄基和 O-甲基-S-2-(甲硫基)乙基。

环状一硫代缩醛和缩酮

环状一硫代缩醛和缩酮的实例包括 1,3-氧杂硫戊环。

其它的衍生物

O-取代羧腈

O-取代的羧腈的实例包括 O-乙酰基、O-三甲基甲硅烷基、O-1-乙氧基乙基和 O-四氢吡喃基。

5

取代脞

取代脞的实例包括 N, N-二甲基和 2,4-二硝基苯基。

脞衍生物

10 脞衍生物的实例包括 O-甲基、O-苄基和 O-苯硫基甲基。

亚胺

取代亚甲基衍生物、环状衍生物

15 取代亚甲基和环状衍生物的实例包括噁唑烷, 1-甲基-2-(1'-羟基烷基)咪唑、N,N'-二甲基咪唑烷、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、二乙胺加合物和甲基铝双(2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚盐) (MAD)络合物。

单保护的二羰基化合物

选择性保护的 α -和 β -二酮

20 选择性保护的 α -和 β -二酮的实例包括烯胺、烯醇乙酸盐、烯醇醚、甲基、乙基、异丁基、哌啶基、吗啉基、4-甲基-1,3-二氧戊环基、吡咯烷基、苄基、仲丁基和三甲基甲硅烷基。

环状缩酮、一硫代缩酮和二硫代缩酮

25 环状缩酮、一硫代缩酮和二硫代缩酮的实例环状包括双亚甲基二氧基衍生物和四甲基双亚甲基二氧基衍生物。

对羧基的保护

酯

取代甲基酯

取代甲基酯的实例包括 9-苄基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基、对甲氧基苯甲酰甲基、甲酰氨基甲基和 N-苯二甲酰亚氨基甲基。

2-取代乙酯

2-取代乙酯的实例包括 2,2,2-三氯乙基、2-卤代乙基、 ω -氯烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、1-甲基-1-苯乙基、叔丁基、环戊基、环己基、烯丙基、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂酰基、 α -甲基肉桂酰基、苯基、对(甲基硫基)苯基和苄基。

取代苄基酯

取代苄基酯的实例包括三苯基甲基、二苯基甲基、双(邻硝基苯基)甲基、9-蒎基甲基、2-(9,10-二氧代)蒎基甲基、5-二苯并环庚基、1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-铬酰基甲基、2,4,6-三甲基苄基、对溴苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰基)苄基、4-磺基苄基、胡椒基、4-皮考基和 *p*-P-苄基。

甲硅烷基酯

甲硅烷基酯的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基和二叔丁基甲基甲硅烷基。

活性酯

活性酯的实例酯包括硫醇。

其它的衍生物

其它的衍生物的实例包括噁唑、2-烷基-1,3-噁唑啉、4-烷基-5-氧代-1,3-噁唑烷、5-烷基-4-氧代-1,3-二氧戊环、原酸酯、苯基和五氨基钴(III)络合物。

甲锡烷基酯

甲锡烷基酯的实例包括三乙基甲锡烷基和三正丁基甲锡烷基。

10 酰胺和酰肼

酰胺

酰胺的实例包括 N,N-二甲基、吡咯烷基、哌啶基、5,6-二氢菲啶基、邻硝基 N-某酰苯胺、N-7-硝基吲哚基、N-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基和 *p*-P-苯磺酰胺。

15

酰肼

酰肼的实例包括 N-苯基和 N,N'-二异丙基。

本发明化合物可以按照下面小节中描述的方法来制备。

20

C. 合成

本发明化合物可以按照传统的合成有机方法和矩阵或组合化学方法来制备，如下文方案 1-5 和实施例 1-76 中描述的方法来制备。普通技术人员将会认识到，为了得到本发明化合物，可以对所述方案和实施例进行改进和修改。

25

技术人员将会认识到，通过购买本文所公开的任一方案中描述的中间体或保护的中间体化合物，可以实现本发明化合物的合成。在所述方案中，当反应官能团位于 R^3 上时，本领域技术人员将会认识到，对 R^3 的选择仅仅是说明性的，所述反应官能团也可以位于 R^4

和 R^5 上。

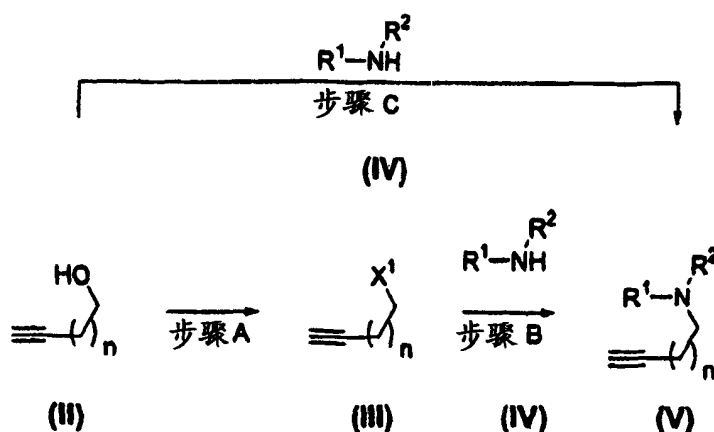
本领域技术人员还将会认识到，在制备本发明化合物的任何工艺中，可能必需和/或最好保护所涉及任何分子上的敏感或反应基团。这可以通过常规保护基得以实现，例如在以下文献中描述的保护基：

- 5 "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, 1999。可以用本领域已知的方法，在方便的后续阶段除去所述保护基。

10 在所述方案中，当反应官能团位于 R^5 上时，本领域技术人员将会认识到，对 R^5 的选择仅仅是说明性的，所述反应官能团也可以位于 R^3 和/或 R^4 上。

式(V)化合物可以按照方案 1 中概述的方法来制备。

方案 1.



15

按照方案 1 中概述的方法，从式(II)化合物制备式(V)化合物。使式(II)化合物与能够将羟基官能团转化为离去基团 X^1 的试剂在羟基活化条件下反应。在一个优选的实施方案中，离去基团 X^1 为磺酸酯，即在溶剂例如苯、DCM、DCE、THF、己烷或戊烷中，在碱例如吡啶或 TEA 存在下，在 -78°C 至 50°C 的温度下，使式(III)化合物与烷基或芳基磺酰氯反应，得到所述磺酸酯。在一个特别优选的实施方案

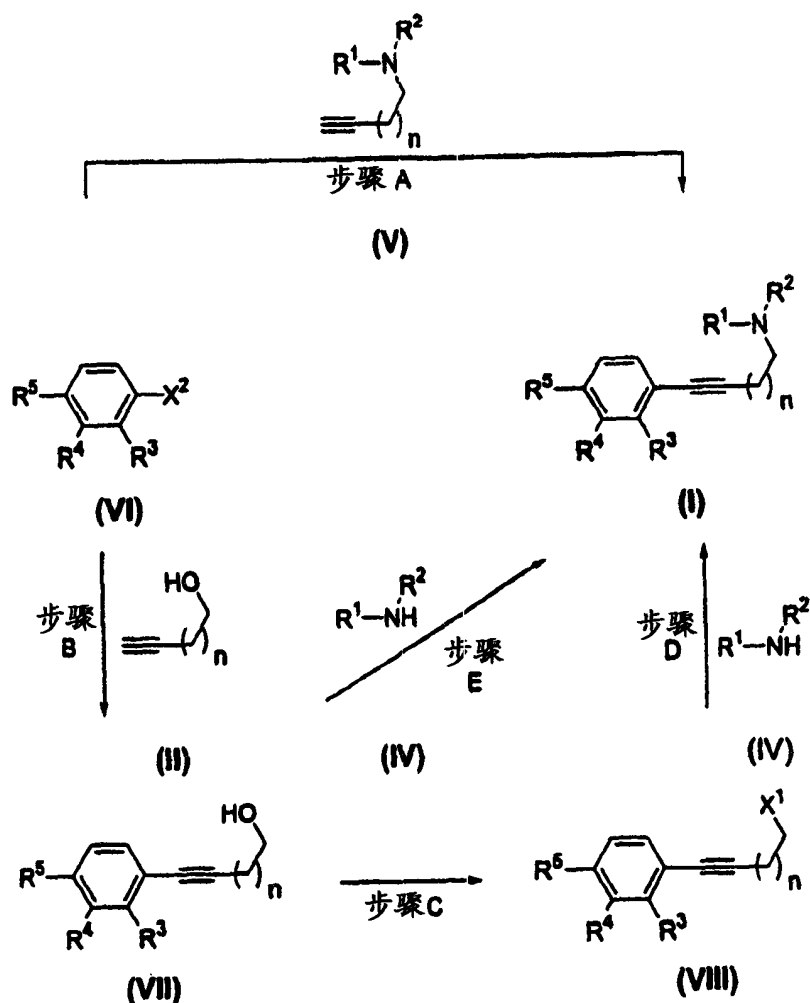
20

中，在 TEA 存在下，在 0℃至室温的温度下，使式(II)化合物与对甲
苯磺酰氯或甲磺酰氯在 DCM 中反应。通过在亲核性置换条件下，或
者在不含溶剂或者在溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇、正丁醇、DMF 或
DME 中，在存在或不存在碱例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺
5 和四甲基脒的情况下，在 0℃至 100℃的温度下，使式(IV)化合物与
式(III)化合物反应，从式(III)化合物得到式(V)化合物。本领域技术人
员将会认识到，用水作为助溶剂可以提高这些反应的速率并且降低
副产物的形成。在一个优选的实施方案中，所述溶剂是水、乙醇以
及水和乙醇或丙醇的混合物，所述碱是碳酸钠或碳酸钾，或者不存
10 在，而所述温度为室温至 80℃。在一个特别优选的实施方案中，所
述溶剂是乙醇，不使用外源的碱，而所述温度为 0℃至室温。通过
在三烷基磷𨭎卤化物例如(氰基甲基)三甲基磷𨭎碘化物和碱例如 DIPEA
存在下，在溶剂例如丙腈中，使式(IV)化合物于 90℃进行反应，也
可以从式(II)化合物得到式(V)化合物。

15

式(I)化合物可以按照方案 2 中概述的方法来制备。

方案 2.



按照方案 2 中所示的方法, 从式(VI)化合物制备式(I)化合物。在 Sonogashira 条件下, 在含钯实体例如例如披钯碳、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$ 、 $Pd(P^tBu_3)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3 / Pd(P^tBu_3)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ 和 $PdCl_2$ 以及碱例如三乙胺、DIEA、二异丙胺、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯存在下, 在溶剂例如 THF、DME、二噁烷、DCE、DCM、甲苯和乙腈中, 在 $0^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 的温度下, 使其

5 中基团 X^2 表示诸如三氟甲磺酸、碘化物、溴化物或氯化物等离去基团的式(VI)化合物与式(II)化合物反应。本领域技术人员将会认识到,

10 使用亚化学计量的铜盐例如 CuI 或 $CuBrMe_2S$ 以及膦配体例如 PPh_3 或 P^tBu_3 可能是必需的。本领域技术人员还将会认识到, 用水作为助溶剂, 可以加速反应并防止副产物的形成。在一个优选的实施方案中, 所述钯源是 $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3 / Pd(P^tBu_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 或披钯碳,

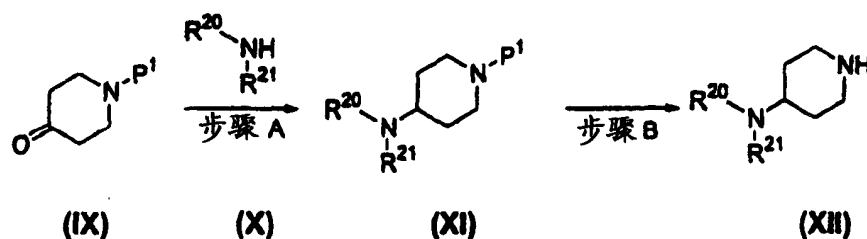
所述碱是三乙胺或碳酸钾，所述溶剂是 THF 或是 DME 和水的混合物，而所述温度是在室温 and 80℃ 之间。在一个特别优选的实施方案中，所述钯源是 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ，所述碱是三乙胺，所述溶剂是 THF，使用催化量的 CuI 或 CuBrMe_2S ，而所述反应温度是室温至回流温度。

5 同样，按照方案 1 中的步骤 A 和 B，或者按照方案 1 中的步骤 C，从式(VII)化合物得到式(I)化合物。通过与式(V)化合物在 Sonogashira 条件下进行反应，也可以直接从式(VI)化合物得到式(I)化合物。

式(XII)化合物可以按照方案 3 中概述的方法来制备。

10

方案 3.



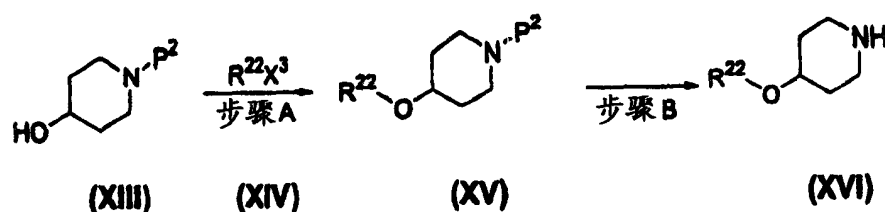
按照方案 3 中概述的方法，从式(IX)化合物制备式(XII)化合物。本领域技术人员将能够选择出式(IX)化合物的合适保护基 P^1 。在还原胺化条件下，在还原剂例如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 存在下，在溶剂例如 DCE 或 THF 中，在 0℃ 至 80℃ 的温度下，使式(IX)化合物与式(X)化合物反应。本领域技术人员将会认识到，加入酸例如乙酸，可以加速反应，减少副产物的形成。在一个特别优选的实施方案中，在 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 和乙酸存在下，使式(IX)化合物与式(X)化合物在 DCE 中于室温反应。在本领域技术人员熟悉的条件下，除去保护基 P^1 ，

15 20 可从式(XI)化合物得到式(XII)化合物。

式(XVI)化合物可以按照方案 4 中概述的方法来制备。

25

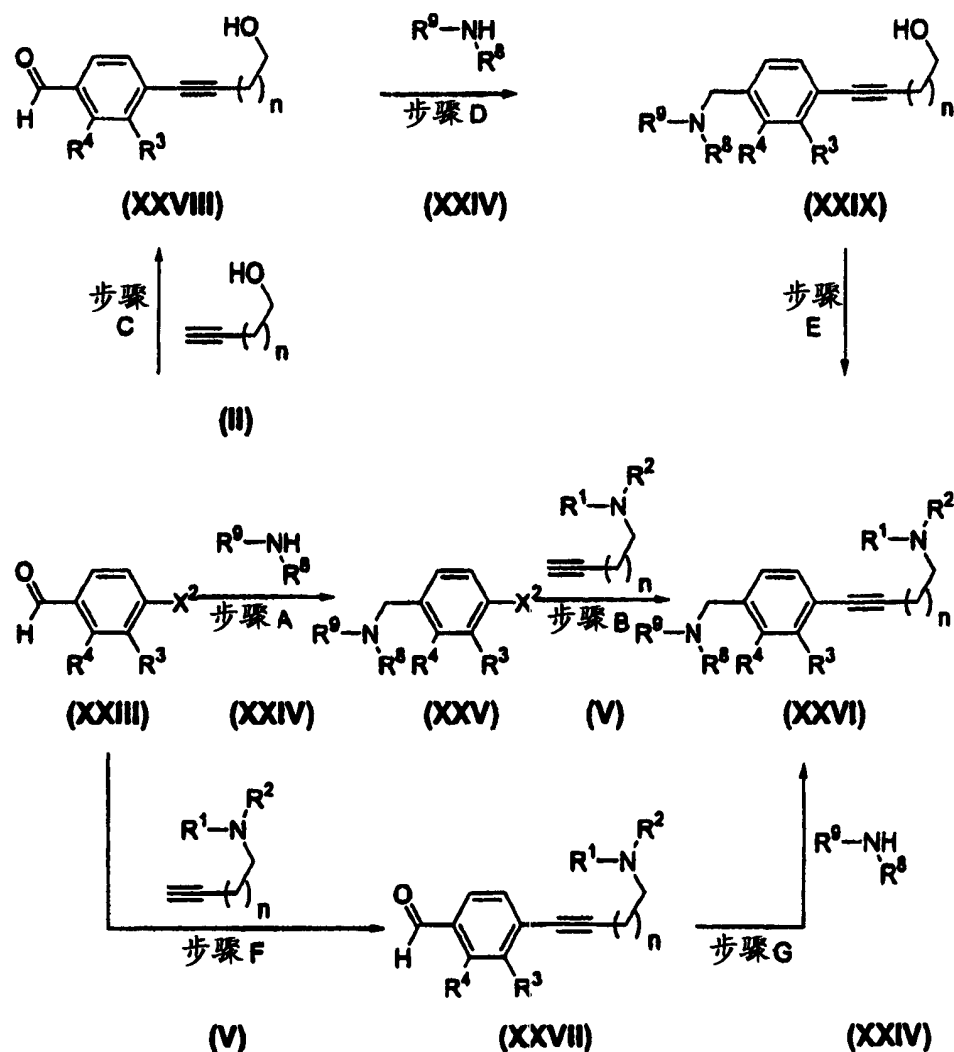
方案 4.



按照方案 4 中概述的方法，从式(XIII)化合物制备式(XVI)化合物。本领域技术人员将能够选择出式(XIII)化合物的合适保护基 P^2 。在碱例如氢化钠、氯化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、DBU、三乙胺或丁基锂存在下，在溶剂例如 DMF、THF、甲苯、DMAC 或乙腈中，在室温至 140°C 的温度下，使式(XIII)化合物与式(XIV)化合物反应，其中 X^3 为离去基团例如卤素或活性酯。或者，使式(XIII)化合物与式(XIV)化合物在 Mitsunobu 条件下反应，其中 X^3 为羟基，而 R^{22} 为芳基。在本领域技术人员熟悉的条件下，除去保护基 P^2 ，可从式(XV)化合物得到式(XVI)化合物。

式(XXVI)化合物可以按照方案 5 中概述的方法来制备。

方案 5.



按照方案 5 中概述的方法, 从式(XXIII)化合物制备式(XXVI)化合物。式(XXIII)化合物中的基团 X^2 如方案 2 中定义, 表示离去基团。按照方案 2 中步骤 A 所概述的方法, 使式(XXIII)化合物与式(II)化合物在 Sonogashira 条件下反应, 得到式(XXVIII)化合物。按照方案 3 中步骤 A 所概述的方法, 使式(XXVIII)化合物与式(XXIV)化合物在还原性胺化条件下反应, 得到式(XXIX)化合物。本领域技术人员将会认识到, 取代或未取代的含仲胺官能团的非芳族杂环例如式(A)化合物可以用来代替式(XXIV)化合物。使式(XXIX)化合物在方案 1 的步骤 C 或方案 1 的步骤 A 和 B 中描述的条件下进行反应, 可得到式(XXVI)化合物。或者, 使式(XXIII)化合物在方案 3 的步骤 A 中描述的还原性胺化条件下进行反应, 可得到式(XXV)化合物。使式(XXV)

化合物与式(V)化合物在方案 2 的步骤 A 中描述的 Sonogashira 条件下反应, 可得到式(XXVI)化合物。或者, 使式(XXIII)化合物与式(V)化合物在方案 2 的步骤 A 中描述的 Sonogashira 条件下反应, 可得到式(XXVII)化合物。使式(XXVII)化合物与式(XXIV)化合物在方案 3 的步骤 A 中描述的还原性胺化条件下反应, 可得到式(XXVI)化合物。

D. 制剂、给药和治疗

所公开的化合物单独或联用时(与例如组胺 H_1 受体拮抗剂联用时)可用于治疗或预防有需要的患者的各种神经病, 包括睡眠/觉醒及唤醒/惊醒障碍(例如失眠症和时差综合征)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)、学习和记忆障碍、认知功能障碍、偏头痛、神经原性炎症、痴呆、轻度认知减退(前驱痴呆)、早老性痴呆、癫痫、发作性睡眠、进食障碍、肥胖症、运动病、眩晕、精神分裂症、药物滥用、双相性精神障碍、躁狂症和抑郁症以及其它组胺 H_3 受体介导的疾病例如上呼吸道过敏反应、哮喘、痒病、鼻充血和过敏性鼻炎。

1. 制剂和给药

可以对本发明的化合物或组合物进行配制, 并通过任何常规给药途径给予患者, 所述给药途径包括但不限于静脉内、口服、皮下、肌内、皮内和胃肠外给药途径。有效治疗各病症的化合物用量可以变化, 并且可以由本领域普通技术人员来确定。

对于在医学中的应用, 本发明化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。然而, 其它的盐可用于制备依照本发明的化合物或制备其药学上可接受的盐。所述化合物的合适药学上可接受的盐包括酸加成盐, 所述酸加成盐可以例如通过将本发明化合物的溶液与诸如以下的药学上可接受的酸溶液混合而制得: 盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外, 当本发明化合物带有一个酸性部分的情况下, 其合适的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐, 例如钠盐或钾盐; 碱土金属

盐, 例如钙盐或镁盐; 和与合适的有机配体形成的盐, 例如季铵盐。

因此, 代表性的药学上可接受的盐包括下列盐:

乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸
氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、
5 克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托
酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、
乙醇酰氨苯肿酸盐、hexylresorcinate、海巴明、氢溴化物、盐酸盐、
羟基萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳二糖酸盐、月桂
酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、
10 甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡
糖胺、铵盐、油酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、
磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、
次乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸
盐、triethiodide 和戊酸盐。

15 本发明包括在本发明化合物的其前体药物范围内。一般而言,
这样的前体药物将是在体内可容易地转化成所需化合物的本发明化
合物的官能衍生物。因此, 在本发明的治疗方法中, 术语“给予”
应包括用具体公开的化合物或者用并未具体公开但在给予患者后在
体内转化成特定化合物的化合物治疗各种所述疾病。用于选择和预
20 制合适前体药物衍生物的常规方法描述于例如"Design of Prodrugs", H.
Bundgaard 编著, Elsevier, 1985。除盐外, 本发明还提供所述化合物的
酯、酰胺和其它保护形式或衍生化形式。

在依照本发明的化合物具有至少一个手性中心时, 它们因此可
以作为对映体存在。当所述化合物具有两个或更多个手性中心时,
25 它们还可以作为非对映体存在。不用说所有这类异构体及其混合物
包括在本发明的范围内。此外, 某些结晶形式的化合物可以作为多
晶型物存在, 并因此确定为包括在本发明之内。另外, 某些所述化
合物可以与水(即水合物)或普通有机溶剂形成溶剂合物, 并且这样的

溶剂合物也确定为包括在本发明的范围内。

本发明也提供包含一种或多种本发明化合物以及药学上可接受的载体和任选额外的药物例如 H_1 拮抗剂或 SSRI 的药用组合物。为了口服给药、胃肠外给药、鼻腔给药、舌下给药或直肠给药，或者吸入法或吹入法给药，这些组合物最好为单位剂型例如丸剂、片剂、5 胶囊剂(各包括速释制剂、定时释放制剂和缓释制剂)、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂(包括糖浆剂和乳剂)、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂。或者，所述组合物可以以适合于每周一次或每月一次给药的形式提供；例如，可以采用例如所述活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐，以提供用于肌肉注射的10 贮库型制剂。为了制备固体组合物例如片剂，将所述主要活性成分与诸如以下的药用载体和其它药用稀释剂例如水混合以形成固体预制组合物：玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶等常规片剂成分，所述固体预制组合物15 含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均质混合物。当将这些预制组合物称为均质时，意指所述活性成分在整个所述组合物中均匀分散，使得可以容易地将所述组合物再分为同等有效的剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制组合物再分在上述含有 5 mg 至约 1000 mg 本发明活性成分的单位剂型中。实例包括 5 mg、7 mg、20 10 mg、15 mg、20 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、120 mg、150 mg 等等。可以将所公开的组合物的片剂或丸剂包衣或者作其它处理，以提供有延长作用优势的剂型。例如，所述片剂或丸剂可以包含一种内给药成分和一种外给药成分，后者为前者的包膜形式。这两种组分可以由一层肠溶衣分隔开，所述肠溶衣在胃中抵抗分解的作用，25 使所述内成分完整通过十二指肠或被延迟释放。各种各样的材料可以用作这样的肠溶衣层或包衣，这样的材料包括各种各样的聚合酸，例如树胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素。

可供口服给药或注射给药用，其中可以掺入本发明的化合物和

组合物的液体形式包括水性溶液剂、适当矫味的糖浆剂、水性或油性混悬剂、和用食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂、以及酞剂和相似的药用溶媒。可供水性混悬剂用的合适分散剂或悬浮剂包括合成和天然的树胶例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

当依照本发明的化合物的制备方法产生立体异构体的混合物时，这些异构体可以通过常规技术例如制备色谱法分离。所述化合物可以制备成外消旋形式，或者单一对映体可以或者通过对映有择合成或者通过拆分进行制备。所述化合物可以例如通过标准技术(例如通过与旋光酸例如(-)-二-对甲苯酰-d-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯酰-l-酒石酸形成盐，然后通过分步结晶以及游离碱的再生，形成非对映体对)，析解为其各种组分的对映体。所述化合物还可以通过非对映体酯或酰胺的形成，然后通过色谱分离和除去手性助剂而进行析解。或者，可以采用手性 HPLC 柱，析解所述化合物。

有利的是，本发明的化合物可以按单次日剂量给予，或者总日剂量可以以每天 2 次、3 次或 4 次的分次剂量给予。此外，可以通过局部应用合适的鼻内载体的鼻内形式或者通过本领域技术人员熟知的透皮贴剂形式，给予本发明的化合物。为了以透皮递药系统的形式给药，整个给药方案中，给药当然将是连续的而不是间歇性的。

例如，对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药，可以将所述活性药物组分与口服无毒的药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等混合。此外，必要或必需时，也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到所述混合物中。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

本发明的化合物也可以以脂质体递药系统的形式给予，所述脂质体递药系统例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。脂质体可以由各种各样的磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱等制备。

5 还可以利用单克隆抗体作为偶合所述化合物分子的单一载体传递本发明的化合物。本发明的化合物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这类聚合物可以包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺酚
10 (polyhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟基乙基天冬酰胺酚 (polyhydroxyethylaspartamidephenol)或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，本发明的化合物可以与一类可用于达到控制释放药物的生物可降解聚合物偶合，所述聚合物例如聚乳酸、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

15 每当需要对 ADHD 进行治疗时，都可以在任一上述组合物中并且按照本领域已建立的给药方案给予本发明的化合物。

制品的日剂量可以在 1-1000 mg/成人/天的宽范围内变动。对于口服给药，所述组合物最好以含有以下剂量的活性成分的片剂形式提供：1.0 mg、5.0 mg、10.0 mg、15.0 mg、25.0 mg、50.0 mg、100 mg、
20 250 mg 和 500 mg，以对症调节待治疗患者的剂量。通常所提供的药物的有效剂量的剂量水平为约 0.01 mg/kg 体重/天至约 20 mg/kg 体重/天。所述范围最好为约 0.02 mg/kg 体重/天至约 10 mg/kg 体重/天，最优选为约 0.05 mg/kg 体重/天至约 10 mg/kg 体重/天。可以按 1-4 次/天的方案给予所述化合物。

25 最佳给药剂量可容易地由本领域技术人员确定，并将随所用的具体化合物、制剂规格、给药模式和病症的发展而变化。另外，与待治疗具体患者有关的因素包括患者年龄、体重、饮食状况和给药时间都将导致需要调节给药剂量。

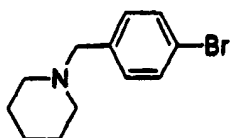
2. 联合疗法

所公开的化合物可与其它治疗药物联合使用，所述其它治疗药物包括 H_1 受体拮抗剂、 H_2 受体拮抗剂和神经递质调节剂例如 SSRI 和非选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(NSSRI)。

本领域已知多种测定所公开的药用组合物或所公开的药物组合(无论是否配制在同一组合物中)的治疗和预防目的的有效剂量的方法。对于治疗目的，本文所用的术语“联合有效量”是指由研究人员、兽医、医学博士或其它临床医师所确定的每种活性化合物或药物单独或联合使用时在组织系统、动物或人中引发生物反应或药物反应(包括缓解治疗疾病或紊乱的症状)的量。对于预防目的(即抑制疾病的发生或进程)，术语“联合有效量”是指由研究人员、兽医、医学博士或其它临床医师所确定的每种活性化合物或药物单独或联合使用时抑制患者的疾病的发生或进程的量，患者疾病发生或进程延迟至少部分是因为一种或多种组胺受体得到调节而介导。因此，本发明提供两种或两种以上的药物的联合应用，其中例如(a)每种药物以独立的治疗或预防有效量给予；(b)单独给予时，所述组合应用中至少一种药物为亚治疗或亚预防量用药、但是当按照本发明结合第二种或另外的药物给予时以治疗或预防量给予；或(c)两种药物单独给予时为亚治疗或亚预防用药量、但是当一起给予时为以治疗或预防量给予。三种或三种以上药物的联合应用同样也是可行的。联合疗法包括共同给予一种含有所有活性剂的制剂；大致同时给予不止一种制剂；和给予两种或两种以上分开配制的活性剂。

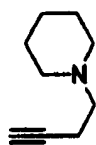
E. 实施例

实施例 1

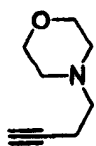


1-(4-溴-苄基)-哌啶

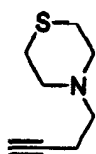
- 5 将 4-溴苯甲醛(5 g)、哌啶(2.9 ml)和乙酸(1.5 ml)的 DCE (65 ml) 溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(6.9 g)处理。27 小时后, 所得混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)处理, 然后用 DCM (2x50 ml)萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。残余物经 Kugelrohr 蒸馏(160°C, 5 mm Hg), 得到为浅黄色油状物的标题化合物(5.9 g)。

实施例 210 **1-丁-3-炔基-哌啶**

- 15 将甲苯-4-磺酸丁-3-炔基酯(45.0 g)和哌啶(40 ml)的乙醇(70 ml)溶液用碳酸钾(27.8 g)的水(70 ml)溶液处理。将混合物于 80°C 加热 2 小时, 冷却至室温, 然后用 DCM (3x100 ml)萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。蒸馏残余物(110°C, 30 mm Hg), 得到为无色油状物的标题化合物(17.3 g)。

实施例 3**4-丁-3-炔基-吗啉**

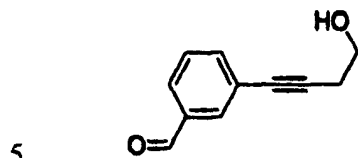
- 20 可以按照与实施例 2 类似的方法, 用吗啉制备标题化合物。

实施例 4

4-丁-3-炔基-硫代吗啉

可以按照与实施例 2 类似的方法，用硫代吗啉制备标题化合物。

实施例 5

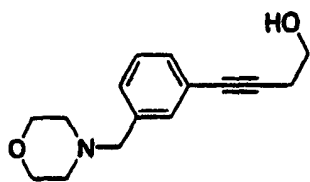


3-(4-羟基-丁-1-炔基)-苯甲醛

1 升三颈圆底烧瓶配备有一根磁力搅拌棒、一个有一个氮气入口的冷凝器和两个塞子。该容器装有 3-溴苯甲醛(18.5 g)、3-丁炔-1-醇(10.5 g)、三乙胺(100 ml)和 THF (100 ml)。然后向该混合物中加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.4 g) 和 CuBrMe_2S (0.405 g)。用加热罩将反应混合物加热至回流。4 小时后，当 TLC 显示该溴化物完全耗尽时，让混合物冷却至室温，转移至 1 升圆底烧瓶中并减压浓缩。将残余物溶于 250 ml 的乙酸乙酯中。所得溶液用水和盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥并过滤。减压除去滤液中的溶剂，得到为浅黄色油状物的标题化合物(16.8 g)。

15

实施例 6



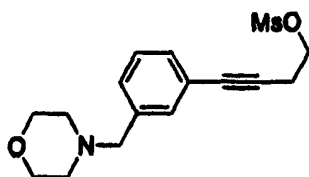
4-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔-1-醇

20 1 升三颈圆底烧瓶配备有一根磁力搅拌棒、一个有一个氮气入口的橡胶隔片和一个塞子。该烧瓶装有实施例 5 的产物(14.6 g)和二氯甲烷(250 ml)。加入吗啉(8.85 ml)，然后向该充分搅拌的反应混合物中分四等份加入三乙酰氧基硼氢化钠(32 g)。加入后，将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 NaOH 水溶液(10% w/v, 75 ml)，然后将反应混合物转移至 1 升分液漏斗，再向该混合物中加入水(100 ml)。分

离各层后，水相用二氯甲烷(100 ml)萃取一次。合并的有机萃取液用盐水(30 ml)洗涤，经 MgSO_4 干燥并过滤。减压除去滤液中的溶剂，得到为黄色油状物的产物。粗产物通过硅胶垫过滤纯化(乙酸乙酯/己烷；7:3)，得到为浅黄色油状物的标题化合物(13.7 g)。

5

实施例 7

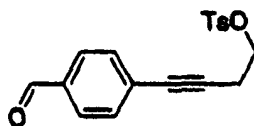


甲磺酸 4-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基酯

10 一个 500 ml 单颈圆底烧瓶配备有一根磁力搅拌棒和一个有一个氮气入口的橡胶隔片。该容器装有实施例 6 的产物(13.6 g)、二氯甲烷(100 ml)和三乙胺(8.43 ml)。让反应混合物在冰浴中冷却至 0°C ，然后在 30 分钟内滴加甲磺酰氯(6.93 g)的二氯甲烷(10 ml)溶液。除去冷却浴，让反应混合物升温至室温。1 小时后，当 TLC 显示完全转化

15 时，加入 50 ml 冰水，然后将反应混合物转移至一个 500 ml 分液漏斗中。分离有机萃取液，用 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤并经 MgSO_4 干燥。过滤后，减压蒸发溶剂(旋转式蒸发器， 30°C)，得到为浅黄色胶状物的标题化合物(17.5 g)。

20 实施例 8



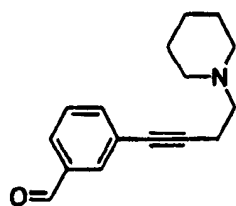
甲苯 4-磺酸 4-(4-甲酰基-苯基)-丁-3-炔基酯

将 4-溴苯甲醛(25.0 g)、碳酸钾(46.6 g)、碘化铜(I) (1.0 g)、三苯

25 磷(2.8 g)、10%披钨碳(288 mg)在水(250 ml)和 DME (250 ml)中的混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加入 3-丁炔-1-醇(25 ml)。将所得混合

物于 90℃加热 16 小时，冷却至室温，然后通过硅藻土垫过滤。该垫子用 DCM (3x50 ml)洗涤，滤液用水(100 ml)稀释。水相用乙酸乙酯 (2x400 ml)萃取，合并的有机相用水(100 ml)和盐水(100 ml)洗涤，干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物与甲苯(2x100 ml)一起共沸，得到褐色固体(2.1 g)。向该固体和三乙胺(7.1 ml)的 DCM (100 ml)溶液中于 0℃加入对甲苯磺酰氯。所得混合物在 2.5 小时的时间内升温至室温，用水(10 ml)稀释并用 DCM (2x300 ml)萃取。合并的有机相用水(2x40 ml)和盐水(40 ml)洗涤，然后干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(10-20%乙酸乙酯/己烷)，得到为黄色油状物的标题化合物(6.7 g)。

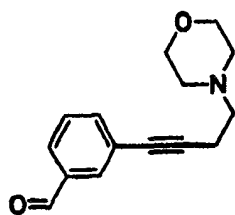
实施例 9



3-(4-吡啶-1-基-丁-1-炔基)-苯甲醛

将 3-溴苯甲醛(0.58 ml)、碳酸钾(1.73 g)、碘化铜(I) (38 mg)、三苯膦(105 mg)、10%披钨碳(220 mg)在水(10 ml)和 DME (5 ml)中的混合物在室温下搅拌 20 分钟，然后用实施例 2 的产物(1.7 g)的 DME (5 ml)溶液处理。将所得混合物于 80℃加热 16 小时，冷却至室温，然后通过硅藻土垫过滤。该垫子用 DCM (5x20 ml)洗涤，滤液用水(30 ml)稀释。水相用 DCM (2x30 ml)萃取，然后将合并的有机相干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-3% 2 M 甲醇铵/DCM)，得到为浅黄色油状物的标题化合物(734 mg)。

实施例 10

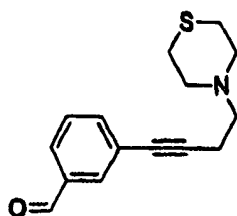


3-(4-吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苯甲醛

可以按照与实施例 9 类似的方法，用实施例 3 的产物制备标题化合物。

5

实施例 11

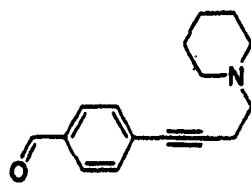


3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苯甲醛

可以按照与实施例 9 类似的方法，用实施例 4 的产物制备标题化合物。

10

实施例 12

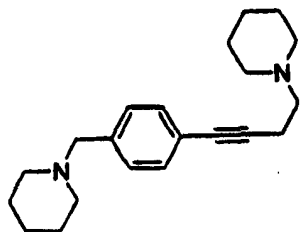


4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苯甲醛

15

方法 A: 向实施例 8 的产物(8.0 g)的 1-丁醇(20 ml)溶液中加入哌啶(2.4 ml)，接着加入碳酸钠(1.3 g)和碘化钾(81 mg)。将所得混合物于 80℃加热 16 小时，冷却至室温，用水(200 ml)稀释，然后用 DCM (2x400 ml)萃取。合并的有机相用水(100 ml)和盐水(100 ml)洗涤，干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(6-8% 2 M 甲醇铵/DCM)，得到为褐色油状物的标题化合物(4.6 g，标题化合物和 1-[4-(4-二丁氧

20



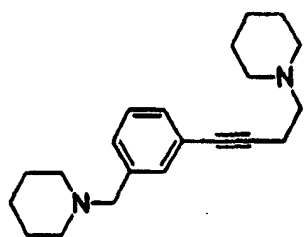
1-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶

$K_i = 1.6 \text{ nM}$

5 将实施例 1 的产物(254 mg)、碳酸钾(346 mg)、碘化铜(I) (7.6 mg)、三苯膦(21 mg)、10%披钨碳(43 mg)在水(2 ml)和 DME (1 ml)中的混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后用实施例 2 的产物(343 mg)的 DME (1 ml)溶液处理。将所得混合物于 80℃加热 16 小时,冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。该垫子用 DCM (3x3 ml)洗涤,滤液用水(3 ml)稀释。水相用 DCM (2x3 ml)萃取,将合并的有机相干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(2.5%-5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(88 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 4H)。

15

实施例 15



1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶

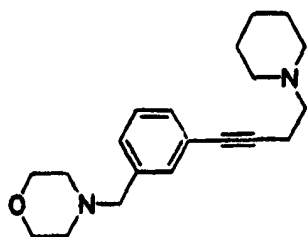
$K_i = 0.8 \text{ nM}$

20 实施例 9 的产物(193 mg)和哌啶(0.09 ml)的 DCE (2 ml)溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(254 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钾水溶液(2 ml)处理并用 DCM (2x3 ml)萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-8% 2 M 甲醇铵/DCM),

得到为浅黄色油状物的标题化合物(65 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (br s, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 4H)。

5

实施例 16



4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉

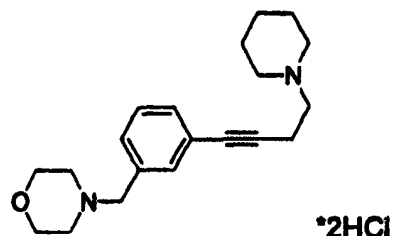
$K_i = 0.8 \text{ nM}$

10 **方法 A:** 实施例 9 的产物(193 mg)和吗啉(0.08 ml)的 DCE (2 ml) 溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(254 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钾水溶液(2 ml)处理并用 DCM (2x3 ml)萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-8% 2 M 甲醇铵 /DCM), 得到为浅黄色油状物的标题化合物(188 mg)。¹H NMR (400
15 MHz, CDCl₃): 7.36 (br s, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 3.70 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 8H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H)。

20 **方法 B:** 一个 500 ml 三颈圆底烧瓶配备有一根磁力搅拌棒、一个额外的漏斗、一支温度计和一个有一个氮气入口的橡胶隔片。该容器装有哌啶(54 ml)和无水乙醇(25 ml)。让溶液在冰浴中冷却至 0 °C, 然后加入实施例 7 的产物(17.5 g)的无水乙醇(30 ml)溶液。除去冰浴, 让反应混合物升温至室温。14 小时后, 当通过 HPLC 判断反应完成时, 将反应混合物转移至一个 500 ml 圆底烧瓶中并减压浓缩至干。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (300 ml)中, 用 5% NaOH 水溶液(75 ml)
25 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到油状物(20 g), 通过 HPLC 和 ¹H NMR 测定, 该油状物含有标题化合物和 4-(3-戊-4-

烯-1-炔基-苄基)-吗啉的 85:15 混合物。

实施例 17



5 4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉二盐酸盐

一个 3 升三颈圆底烧瓶装有实施例 16 中方法 B 的产物(77.0 g, 0.25 mol)。向该容器中加入无水 EtOH (385 ml)。将反应混合物进行搅拌并在冰浴中冷却至~0℃。在 0.5 小时内滴加溶于二噁烷的盐酸(4 N, 126.5 ml)。除去冰浴, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将粘稠反

10 应混合物转移至一个 500 ml 加液漏斗中, 然后按缓慢稳定流速加入到一个装有乙醚(500 ml)的 3 升三颈圆底烧瓶中, 同时对烧瓶内容物进行搅拌。加液漏斗用无水 EtOH (115 ml)进行冲洗, 然后加入到乙醚溶液中。通过加液漏斗按缓慢稳定流速加入乙醚(500 ml)。这导致形成浅黄褐色沉淀。将所得悬浮液在室温下搅拌 12 小时。加入更多

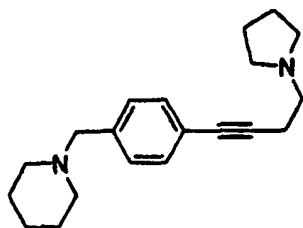
15 的乙醚(500 ml), 然后将所得悬浮液冷却至 0℃并在该温度下保持 3 小时, 并同时搅拌。采用中等孔隙玻璃料(过滤慢), 通过抽吸过滤收集产物。将滤饼捣碎, 用无水 EtOH/Et₂O (1:3, 2x75 ml)洗涤。产物先在真空房中干燥, 然后在真空炉中干燥(35℃, 24 小时)。得到为灰白色粉末的二盐酸盐(80.7 g)。HPLC 和 ¹H-NMR 显示产物纯度

20 >95%。一个配备有一个加液漏斗、一个回流冷凝器和一个机械搅拌器的 2 升三颈圆底烧瓶装有该粗制二盐酸盐(80.0 g)。加入无水 EtOH (160 ml), 让所得悬浮液升温至~50℃。通过加液漏斗按缓慢流速加入乙醚(320 ml), 停止加热, 让悬浮液在大约 4 小时内搅拌下慢慢冷却至室温。将烧瓶在冰浴中冷却, 进行搅拌, 并于 0-5℃保持大约 3

25 小时。采用中等孔隙玻璃料(过滤慢), 通过抽吸过滤收集沉淀。将滤

饼捣碎，用冷 EtOH/Et₂O (1:2, 2x75 ml)洗涤。于 35℃真空干燥产物。得到为灰白色粉末的标题化合物(76.2)。¹H NMR (400 MHz, MeOH): 1.56 (bm, 1 H), 1.82-1.85 (m, 3 H), 1.96-1.99 (m, 2 H), 2.99-3.07 (m, 4 H), 3.17-3.24 (m, 2 H), 3.30-3.41 (m, 6 H), 3.62 (bd, J = 12.7 Hz, 2 H), 3.79 (bt, J = 12.6 Hz, 2H), 4.01 (bd, J = 12.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2 H), 7.46-7.69 (m, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H)。

实施例 18

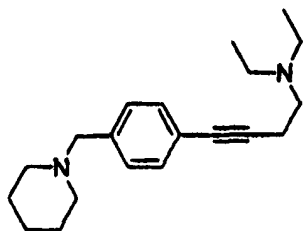


10 1-[4-(4-吡咯烷-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

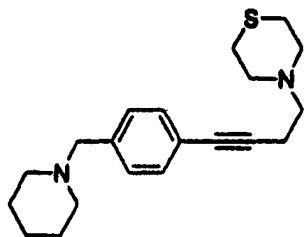
将实施例 13 的产物(199 mg)、吡咯烷(0.084 ml)和碳酸钾(69 mg)在 1:1 乙醇/水(6 ml)的混合物中于 80℃加热 16 小时。将所得混合物冷却至室温，用水(10 ml)稀释并用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤，干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-5% 2 M 甲醇铵/DCM)，得到为浅黄色油状物的标题化合物(60 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 6H), 2.35 (br s, 4H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H)。

实施例 19

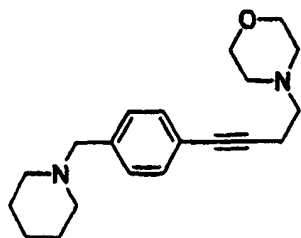


二乙基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺 $K_i = 2.4 \text{ nM}$

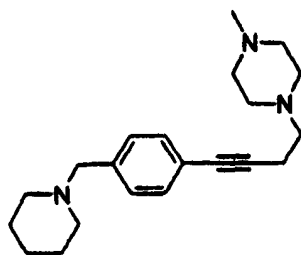
将实施例 13 的产物(199 mg)、二乙胺(0.104 ml)和碳酸钾(69 mg)在 1:1 乙醇/水(6 ml)中的混合物于 80℃加热 16 小时。将所得混合物冷却至室温,用水(10 ml)稀释并用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为浅黄色油状物的标题化合物(21 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 2.35 (bs, 4H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 20**4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-硫代吗啉** $K_i = 6.0 \text{ nM}$

将实施例 13 的产物(199 mg)、硫代吗啉(0.062 ml)和碳酸钾(69 mg)在 1:1 乙醇/水(6 ml)中的混合物于 80℃加热 16 小时。让所得混合物冷却至室温,用水(10 ml)稀释并用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为浅黄色油状物的标题化合物(27 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 6H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H)。

实施例 21**4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉** $K_i = 15 \text{ nM}$

- 5 将实施例 13 的产物(199 mg)、吗啉(0.052 ml)和碳酸钾(69 mg)在 1:1 乙醇/水(6 ml)中的混合物于 80℃加热 16 小时。让所得混合物冷却至室温,用水(10 ml)稀释并用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0-5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为浅黄色油状物的标题化合物(40 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 4H), 2.54 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 2H)。

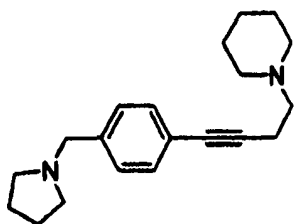
实施例 22**1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌嗪** $K_i = 21 \text{ nM}$

- 20 将实施例 13 的产物(199 mg)、1-甲基哌嗪(0.067 ml)和碳酸钾(69 mg)在 1:1 乙醇/水(6 ml)中的混合物于 80℃加热 16 小时。让反应混合物冷却至室温。加入水(10 ml),所得混合物用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用水(20 ml)和盐水(20 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓

缩。残余物经色谱纯化(0-5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为白色固体的标题化合物(13 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.71-2.46 (m, 12H), 2.35 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H)。

5

实施例 23



1-[4-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶

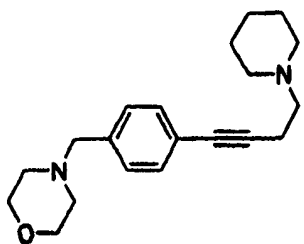
$K_i = 1.4 \text{ nM}$

10 实施例 12 的产物(241 mg)、吡咯烷(0.125 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为

15 无色油状物的标题化合物(73 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 8H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H)。

20

实施例 24

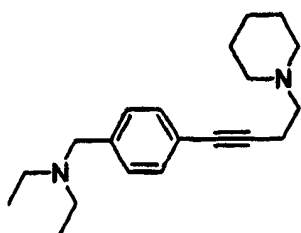


4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉

$K_i = 5.5 \text{ nM}$

实施例 12 的产物(241 mg)、吗啉(0.131 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为黄色油状物的标题化合物(53 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.70 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H)。

实施例 25

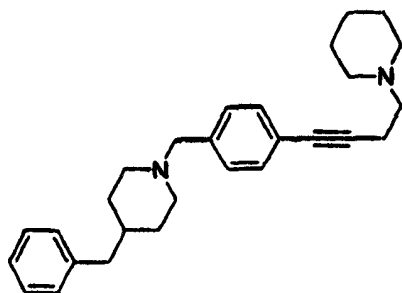


二乙基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

$K_i = 1.1 \text{ nM}$

实施例 12 的产物(241 mg)、二乙胺(0.155 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为无色油状物的标题化合物(61 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H)。

实施例 26

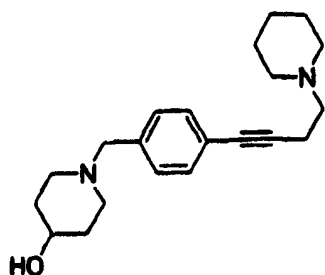


1-[4-[4-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基]-哌啶

$K_i = 2.9 \text{ nM}$

5 实施例 12 的产物(241 mg), 4-苄基哌啶(0.264 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为白色固体的标题化合物(80 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.83-2.80 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.52 (d, 7.0 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.87 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 1.62-1.57 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H)。

15 实施例 27



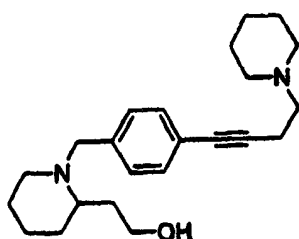
1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇

$K_i = 1.7 \text{ nM}$

20 实施例 12 的产物(241 mg)、4-羟基哌啶(152 mg)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM

(2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(60 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.47 (br s, 4H), 2.13 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 3H)。

实施例 28

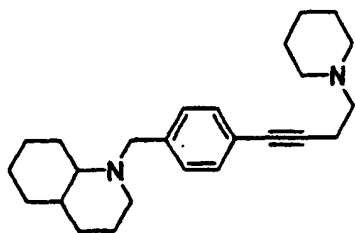


2-{1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-2-基}-乙醇

$K_i = 0.4 \text{ nM}$

实施例 12 的产物(241 mg)、2-哌啶乙醇(194 mg)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(9 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.43 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.74-2.57 (m, 7H), 2.47 (br s, 5H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.97-1.25 (m, 11H)。

实施例 29

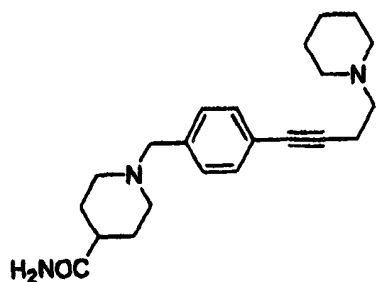


1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-十氢-喹啉

$K_i = 0.8 \text{ nM}$

5 实施例 12 的产物(241 mg)、十氢喹啉(0.224 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(29 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J= 11.1 Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 5H), 2.47 (br s, 5H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.95-0.83 (m, 18H)。

实施例 30



1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺

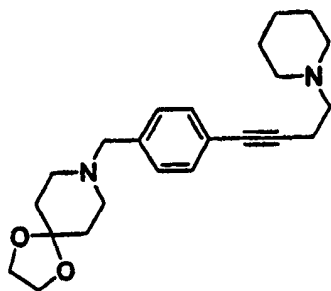
$K_i = 1.6 \text{ nM}$

15 实施例 12 的产物(241 mg)、4-哌啶甲酰胺(isonipecotamide) (192 mg)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲

醇铵/DCM), 得到为白色固体的标题化合物(87 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 8H), 1.77-1.71 (m, 5H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H)。

5

实施例 31



8-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷

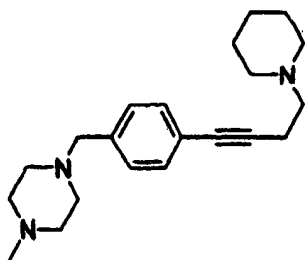
$K_i = 1.8 \text{ nM}$

10

实施例 12 的产物(241 mg)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(0.192 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为无色油状物的标题化合物(108 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.45 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 7H), 1.47-1.41 (m, 2H)。

20

实施例 32

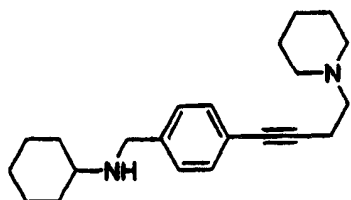


1-甲基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪

$K_i = 0.7 \text{ nM}$

5 实施例 12 的产物(241 mg)、1-甲基哌嗪(0.166 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(65 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H)。

实施例 33



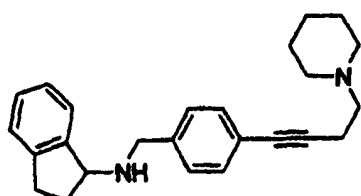
15 环己基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

$K_i = 0.5 \text{ nM}$

20 实施例 12 的产物(241 mg)、环己胺(0.172 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(95 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d,

$J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 5H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 6H)。

5 实施例 34

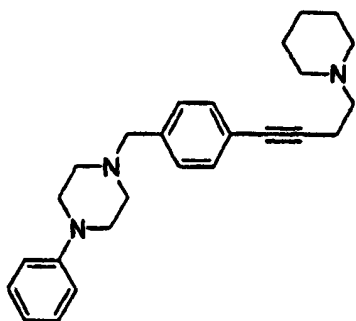


茚满-1-基-[4-(4-吡啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

$K_i = 1.3$ nM

实施例 12 的产物(241 mg), 1-氨基茚满(0.192 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为无色油状物的标题化合物(118 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.28 (m, 8H), 4.27 (t, 6.6 Hz, 1H), 3.88 (d, 5.6 Hz, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.49-2.57 (m, 5H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H)。

实施例 35

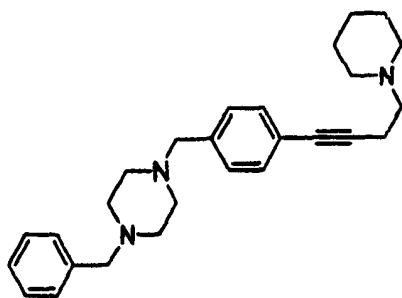


1-苄基-4-[4-(4-吡啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶

$K_i = 7.0$ nM

实施例 12 的产物(241 mg)、1-苄基哌嗪(0.229 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(38 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.01 (t, 4.9 Hz, 4H), 2.50-2.39 (m, 8H), 2.29 (br s, 4H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.30-1.23 (m, 2H)。

实施例 36

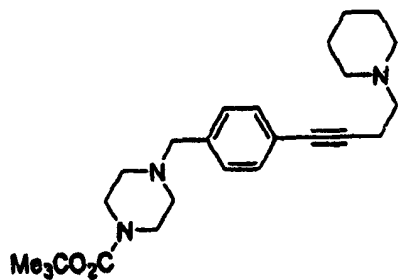


1-苄基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪

$K_i = 9.0 \text{ nM}$

实施例 12 的产物(241 mg)、1-苄基哌嗪(0.261 ml)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(136 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.38-7.21 (m, 9H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.46 (br s, 10H), 1.62-1.56 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 2H)。

实施例 37

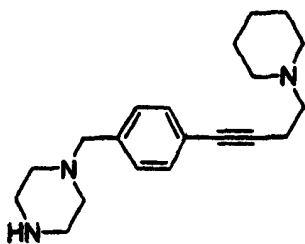


4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

$K_i = 15 \text{ nM}$

5 实施例 12 的产物(241 mg)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(559 mg)和乙酸(0.067 ml)的 DCM (2 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(318 mg)处理。16 小时后, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为白色固体的标题化合物(218 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 1.64-1.57 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

实施例 38



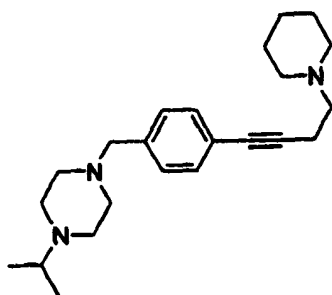
1-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪

$K_i = 1.3 \text{ nM}$

15 实施例 37 的产物(184 mg)的 1,4-二噁烷(7 ml)溶液在室温下用溶于 1,4-二噁烷的 4 N HCl 处理 16 小时。蒸发溶剂, 所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用含 10%甲醇的 DCM (2x100 ml)溶液萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(1-6% 2 M 甲醇铵/DCM), 得到为白色固体的

标题化合物(97 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 8H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

5 实施例 39

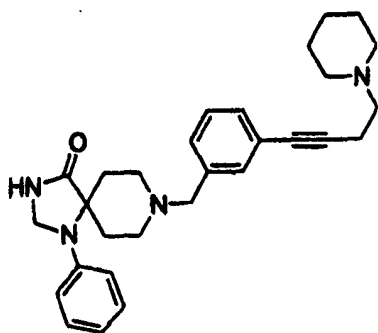


1-异丙基-4-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪

$K_i = 1.3$ nM

实施例 38 的产物(74 mg)、丙酮(5 ml)和乙酸(0.014 ml)的 DCM (3 ml)溶液在室温下用三乙酰氧基硼氢化钠(67 mg)处理。16 小时后,所得混合物用 10%氢氧化钠水溶液(10 ml)处理。水相用 DCM (2x100 ml)萃取。合并的有机相用盐水(50 ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。残余物经色谱纯化(0.5-5.5% 2 M 甲醇铵/DCM),得到为无色油状物的标题化合物(65 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.47 (m, 16H), 1.66 (br s, 1H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H).

实施例 40

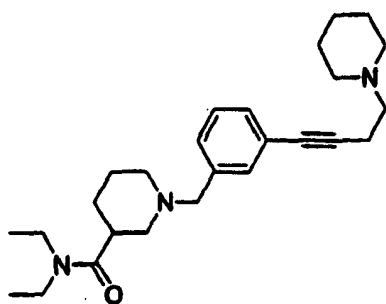


20 1-苯基-8-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]十一-4-酮

酮

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

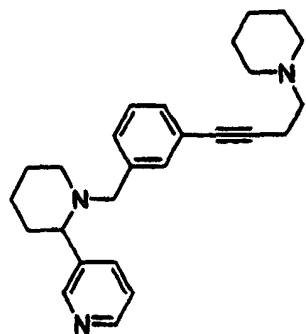
可以按照与实施例 15 类似的方法, 用 1-苯基-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-4-酮制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.84-2.58 (m, 10H), 2.47 (bs, 4H), 1.65 (d, 23.2 Hz, 2H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H)。

实施例 41

1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-3-羧酸二乙酰胺

$K_i = 3.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用哌啶-3-羧酸二乙酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.38-3.25 (m, 4H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 5H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.19 (t, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 10H), 3.94 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.07 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H)。

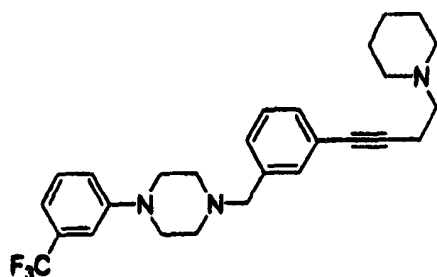
实施例 42

1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶

$K_i = 11 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用 1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.64 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.12 (m, 5H), 3.64 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.60-2.58 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.66-1.39 (m, 10H).

10 实施例 43

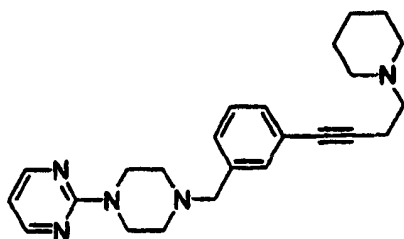


1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪

$K_i = 91 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用 1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.39 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.10-7.03 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.69-2.58 (m, 8H), 2.47 (bs, 4H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H).

实施例 44

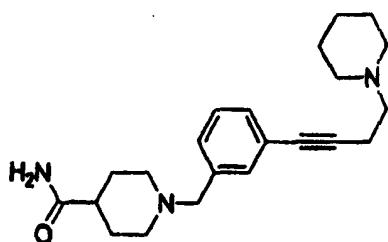


2-{4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪-1-基}-嘧啶

$K_i = 9.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用 2-哌嗪-1-基-嘧啶制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (d, J = 4.7Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.46 (t, J = 4.8Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.1Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 8H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H)。

实施例 45

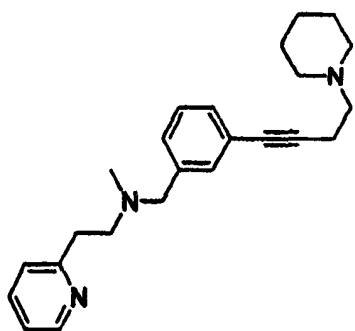


1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-羧酸酰胺

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用哌啶-4-羧酸酰胺制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 8H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H) 1.63-1.60 (m, 2H), 1.46-1.45 (m, 2H)。

实施例 46



甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺

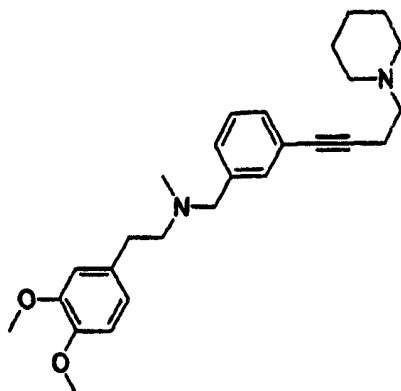
$K_i = 4.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺制

备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.53-8.51 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.30-7.09 (m, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H)。

5

实施例 47



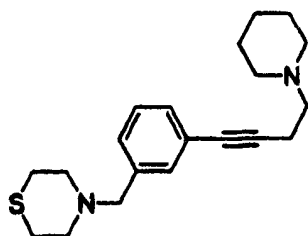
[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

10 $K_i = 3.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-胺制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.80-6.71 (m, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 6H), 2.46 (bs, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.63-1.59 (m, 4H),

15 1.47-1.44 (m, 2H)。

实施例 48

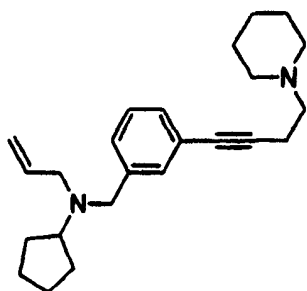


4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉

20 $K_i = 1.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用硫代吗啉制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.69-2.57 (m, 12H), 2.47 (s, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H)。

5 实施例 49

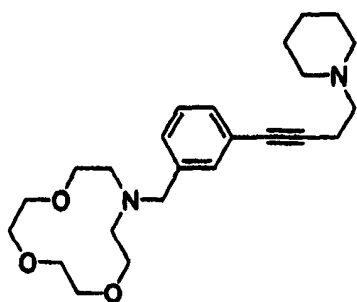


烯丙基-环戊基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用烯丙基-环戊基-胺制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.13-3.07 (m, 3H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 12H)。

15 实施例 50



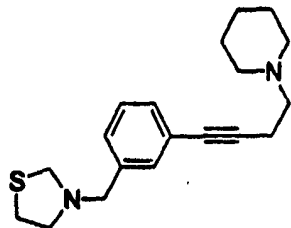
10-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用 1,4,7-三氧杂-10-氮杂-环十二烷制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.38 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 3.72-2.69 (m, 8H), 3.64-3.62 (m, 6H), 2.74 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H),

2.68-2.58 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H)。

实施例 51

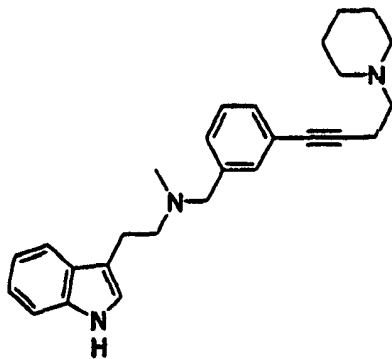


5 1-[4-(3-噻唑烷-3-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用噻唑烷制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.41 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H),
10 2.47 (bs, 4H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H)。

实施例 52



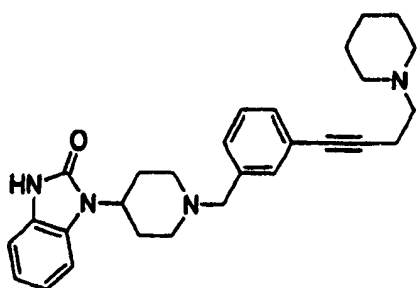
15 [2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-甲基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

$K_i = 2.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-甲基-胺制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36-7.01 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 6H), 2.48 (bs, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.63-1.59 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H)。

20

实施例 53

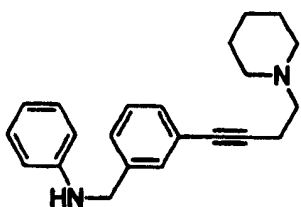


1-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-吡咯啉-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

- 5 按照与实施例 15 类似的方法, 用 1-哌啶-4-基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮制备标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.41 (d, 30.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.90 (d, $J = 11.7\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H)。
- 10

实施例 54



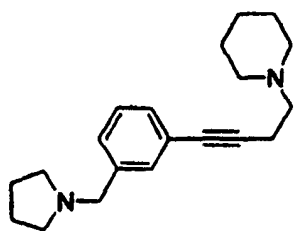
苯基-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

- 15 $K_i = 110 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用苯胺制备标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.72 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.63-6.61 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.03 (bs, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.46 (bs, 4H), 2.18 (s, 1H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.44 (m, 2H)。

20

实施例 55

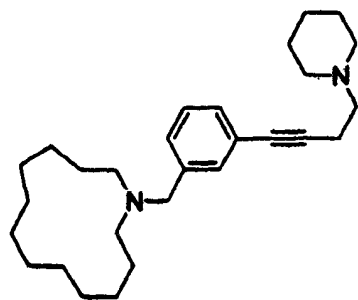


1-[4-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-哌啶

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用吡咯烷制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.51-2.46 (m, 8H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H)。

实施例 56

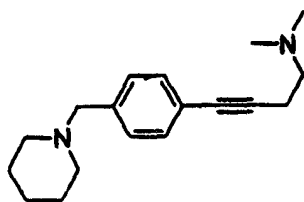


1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-氮杂环十三烷

$K_i = 13 \text{ nM}$

按照与实施例 15 类似的方法, 用氮杂环十三烷制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.50 (bs, 4H), 2.36-2.33 (m, 8H), 1.65-1.38 (m, 26H)。

实施例 57

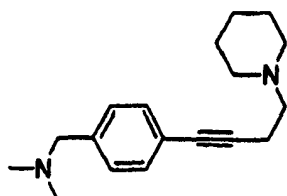


二甲基-[4-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-胺

可以按照与实施例 19 类似的方法，用二甲胺盐酸盐制备标题化合物。

实施例 58

5

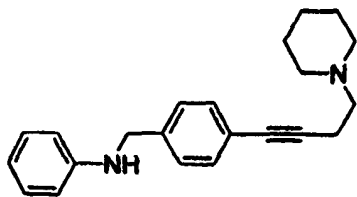


二甲基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

可以按照与实施例 23 类似的方法，用二甲胺盐酸盐制备标题化合物。

10

实施例 59

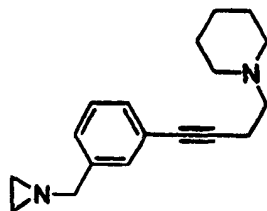


苄基-[4-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-胺

可以按照与实施例 23 类似的方法，用苯胺制备标题化合物。

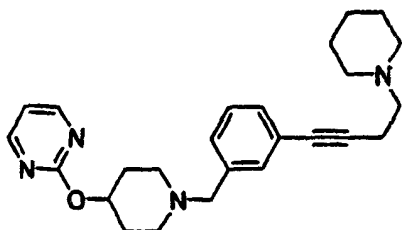
15

实施例 60

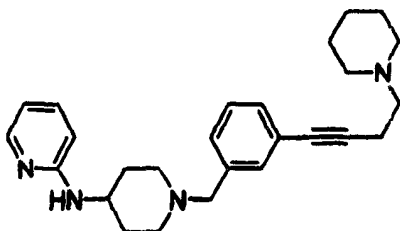


1-[4-(3-氮丙啶-1-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-哌啶

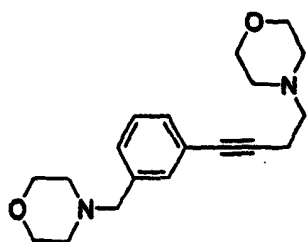
可以按照与实施例 15 类似的方法，用氮丙啶盐酸盐制备标题化合物。

实施例 61**2-{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基氧基}-嘧啶**

5 可以按照与实施例 15 类似的方法，用 2-(哌啶-4-基氧基)-嘧啶制备标题化合物。

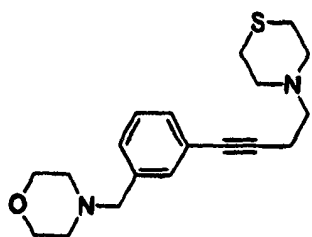
实施例 62**{1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺**

10 可以按照与实施例 15 类似的方法，用哌啶-4-基-吡啶-2-基-胺制备标题化合物。

实施例 63**15 4-[4-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-丁-3-炔基]-吗啉**

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 10 的产物和吗啉制备标题化合物。

实施例 64

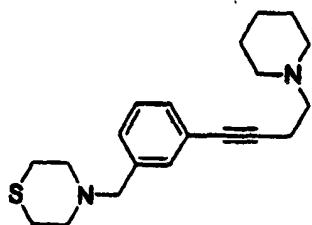


4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 11 的产物和吗啉制备标题化合物。

5

实施例 65

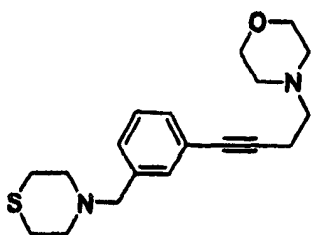


4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用硫代吗啉制备标题化合物。

10

实施例 66

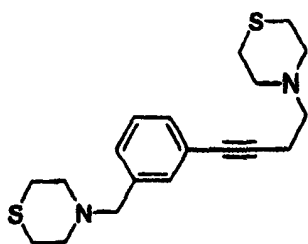


4-[4-(3-硫代吗啉-4-基甲基-苄基)-丁-3-炔基]-吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 10 的产物和硫代吗啉制备标题化合物。

15

实施例 67

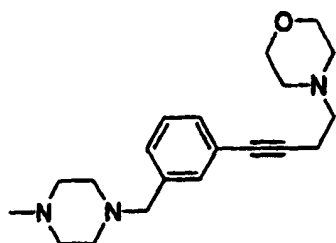


4-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-硫代吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 11 的产物和硫代吗啉制备标题化合物。

5

实施例 68

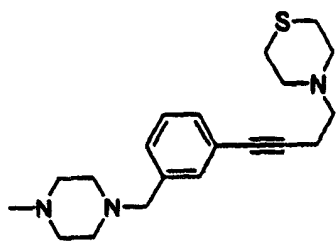


4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-丁-3-炔基}-吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 10 的产物和 1-甲基哌嗪制备标题化合物。

10

实施例 69

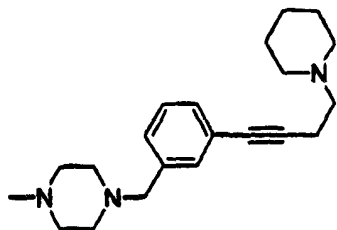


4-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 11 的产物和 1-甲基哌嗪制备标题化合物。

15

实施例 70

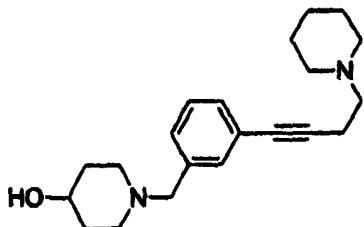


1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌嗪

可以按照与实施例 15 类似的方法，用 1-甲基哌嗪制备标题化合物。

5

实施例 71

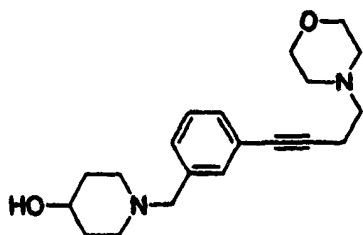


1-[3-(4-哌啶-1-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇

可以按照与实施例 15 类似的方法，用哌啶-4-醇制备标题化合物。

10

实施例 72

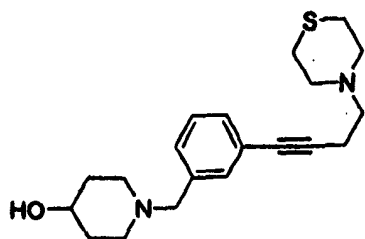


1-[3-(4-吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 10 的产物和哌啶-4-醇制备标题化合物。

15

实施例 73

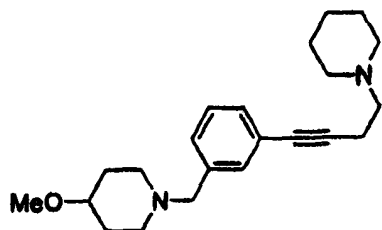


1-[3-(4-硫代吗啉-4-基-丁-1-炔基)-苄基]-哌啶-4-醇

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 11 的产物和哌啶-4-醇制备标题化合物。

5

实施例 74

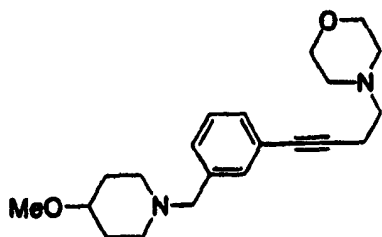


1-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苄基]-丁-3-炔基}-哌啶

可以按照与实施例 15 类似的方法，用 4-甲氧基哌啶制备标题化合物。

10

实施例 75

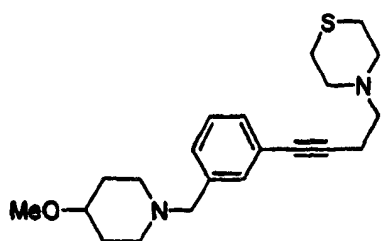


4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苄基]-丁-3-炔基}-吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 10 的产物和 4-甲氧基哌啶制备标题化合物。

15

实施例 76



4-{4-[3-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-丁-3-炔基}-硫代吗啉

可以按照与实施例 15 类似的方法，用实施例 11 的产物和 4-甲氧基哌啶制备标题化合物。

5

实施例 77

生物学方法

体外方法

用人组胺受体转染细胞

- 10 在转染之前两天，将 10 cm 组织培养皿中汇合的 SK-N-MC 细胞单层分离。采用无菌技术，去除培养基，通过加入胰蛋白酶使细胞与培养皿分离。然后将 1/5 的细胞加入到一个新的 10 cm 培养皿上。在 5% CO₂ 37℃ 保温箱中，让细胞在含有 10% 胎牛血清的基本培养基 Eagle 中生长。2 天后，细胞大约 80% 汇合。用胰蛋白酶使这些细胞
- 15 与培养皿分离，在临床离心机中沉淀。然后将沉淀重悬于 400 μl 完全培养基中，然后转移至电极间有 0.4 cm 间隙的电穿孔杯中。向细胞中加入 1 μg 超螺旋 H₃ 受体 cDNA 并混合。电穿孔的电压设定为 0.25 kV，电容设定为 960 μF。电穿孔后，将细胞稀释到 10 ml 完全培养基中，然后接种到 4 个 10 cm 培养皿中。由于电穿孔效率的可变性，
- 20 因此，接种 4 种不同浓度的细胞。所用的比率为 1:20、1:10、1:5，将剩余的细胞加入到第四个培养皿中。让细胞恢复 24 小时，然后加入选择培养基(加有 600 μg/ml G418 的完全培养基)。10 天后，分析各培养皿内存活的细胞集落。使用集落完全分离的培养皿。分离并测试来自单个集落的细胞。使用 SK-N-MC 细胞是因为它们提供有效
- 25 偶联而抑制腺苷酸环化酶。用组胺应答时对腺苷酸环化酶被最强抑

制的克隆进行进一步研究。

[³H]-N-甲基组胺结合

- 5 将来自表达组胺 H₃ 受体的 SK-N-MC 细胞的细胞沉淀在 20 mM TrisHCl/0.5 mM EDTA 中匀浆。收集以 800 g 离心后的上清液，再以 30,000 g 离心 30 分钟。将沉淀在 50 mM Tris/5 mM EDTA (pH 7.4) 中再次匀浆。将细胞膜与 0.8 nM [³H]-N-甲基组胺加/不加试验化合物一起于 25℃ 孵育 45 分钟，并通过在 GF/C 玻璃纤维滤膜(用 0.3% 聚乙烯亚胺预处理)上快速过滤来收获，然后用冰冷的缓冲液洗涤 4 次。
- 10 将滤膜干燥，加入到 4 ml 闪烁混合物中，然后在液体闪烁计数器上计数。用 10 μM 组胺确定非特异性结合。根据 K_d 为 800 pM，配体浓度([L])为 800 pM，按照下列公式，计算出 pK_i 值：

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_d)))$$

15

体内方法

阐明了大鼠 H₃ 受体拮抗剂的口服吸收及血脑屏障穿透特性。

用大鼠体内系统确定一次大剂量口服给药后各种 H₃ 受体拮抗剂的血脑屏障穿透特性和动力学。

- 20 按照已制定的标准，将雌性 Sprague Dawley 大鼠(体重~300 克)关养并在进行研究之前使其适应至少 7 天。将每种 H₃ 拮抗剂以 1 mg/ml 的浓度配制在 0.5% 羟丙基甲基纤维素中，用于口服给药。将试验化合物按 10 ml/kg (10 mg/kg) 的单次口服剂量给予 8 只动物为一组的每只动物。保留剩余的给药溶液供分析用。8 只动物为一组的原始组中的 2 只动物在 t = 1 小时、6 小时、24 小时和 48 小时通过 CO₂ 窒息而麻醉。
- 25 各动物被麻醉后，通过心脏穿刺采集其 0.1 ml 血样，通过解剖颅骨而取出其脑组织，并将其置于干冰上预先称重的 50 ml 圆锥形试管中。

将该血液加入到 0.3 ml 6% 三氯乙酸中，将酸化样品涡旋混合，然后离心(在微量离心机中以 14,000 rpm 离心 5 分钟)。保留澄清的上

清液供分析用。将冷冻脑组织称重，在 6%三氯乙酸中匀浆(3 ml/g 湿重组织)，然后离心。保留澄清的上清液供分析用。通过带质谱检测的液相色谱，使用选择反应监测(LC-MS/MS)，对血样和脑组织样品上清液进行分析。所述 LC 方法使用 Phenomonex Polar RP 柱(2 x 50 mm)和线性溶剂梯度的水和乙腈(均为 1%的乙酸溶液)。

根据 LC-MS/MS 结果，产生血和脑的 H_3 受体拮抗剂浓度对时间的曲线图。根据第一因素曲线下面积(AUMC)与浓度时间曲线下面积(AUC)之比即 $AUMC/AUC$ ，计算出 H_3 受体拮抗剂在血或脑中的平均保留时间(MRT)。根据 $\log AUC_{\text{脑}}/AUC_{\text{血}}$ ，计算出血脑屏障指数。

F. 其它的实施方案

鉴于对本发明的讨论、实施例、实施方案和权利要求书，本发明的特征和优势对于普通技术人员而言将会是显而易见的。本发明也考虑了基于本文涉及本发明的关键性特征和优势的公开内容而作出的各种改进和改变，并且在普通技术人员的能力范围之内。