

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/02

C07D403/14 C07D413/14

C07D405/14 C07D471/04

A61K 31/496 A61K 31/5377

A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00819205.7

[43] 公开日 2003 年 8 月 20 日

[11] 公开号 CN 1437597A

[22] 申请日 2000.12.20 [21] 申请号 00819205.7

[30] 优先权

[32] 1999.12.30 [33] DK [31] PA199901885

[86] 国际申请 PCT/DK00/00721 2000.12.20

[87] 国际公布 WO01/49678 英 2001.7.12

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.26

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 T·鲁兰德 C·克罗格-詹森
M·罗特莱恩德 G·米克尔森
K·安德森 E·K·莫尔岑

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

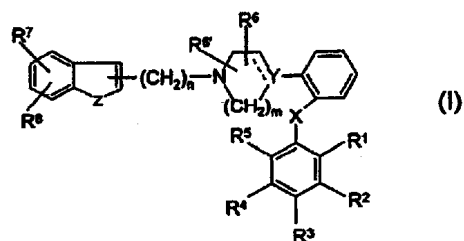
代理人 马崇德 刘冬

权利要求书 6 页 说明书 31 页

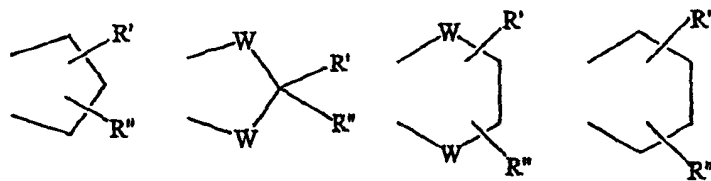
[54] 发明名称 取代的苯基-哌嗪衍生物及其制备和用途

[57] 摘要

本发明提供下式(I)化合物, 其中 $R^1 - R^8$ 、X、Y、Z、n 和 m 的定义见说明书。本发明化合物对 5-HT_{1A}受体具有亲合力。



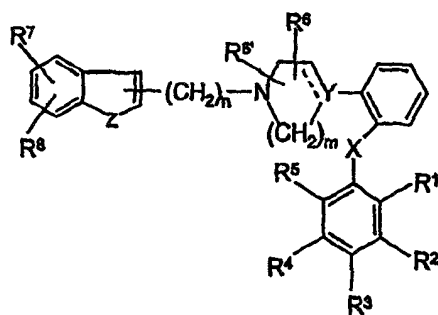
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



其中 W 为 O 或 S, R' 和 R'' 为氢或 C₁₋₆-烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 为 NH, 所述芳基连接于 3 位。
3. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R⁷ 和 R⁸ 独立选自氢、
- 5 卤素、C₁₋₆-烷基, 或者 R⁷ 和 R⁸ 一起构成稠合吡啶基环。
4. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 n 为 2、3 或 4。
5. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 m 为 2。
6. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R⁶ 和 R^{6'} 均为氢。
7. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 Y 为 N。
- 10 8. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 独立选自氢、烷氧基、NR³R⁴, 其中 R³ 和 R⁴ 独立为氢、C₁₋₆-烷基; 或者 R³ 和 R⁴ 一起构成 1-吗啉基; 或者 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中的两个相邻基团一起构成由 -O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O- 或者 -CH₂-CH₂-CH₂- 组成的稠合环。
- 15 9. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中的一个或两个不是氢。
10. 前述权利要求中任一项的化合物, 所述化合物为:
 - 1-{1-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;
 - 1-[1-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;
 - 1-{1-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
 - 1-[1-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1. 一种由通式 I 表示的化合物:



- 5 其中 Z 为 NH、NR^{'''}、O 或 S; R^{'''} 为氢、C₁₋₆-烷基;
 R⁷ 和 R⁸ 独立为氢、卤素、C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、CN、CF₃ 或 C₁₋₆-
 烷氧基; 或者 R⁷ 和 R⁸ 一起构成与苯环稠合的 5-或 6-元芳基或杂芳基;
 Y 为 N、C 或 CH;
 虚线为一个任选的键;
- 10 R⁶ 和 R^{6'} 为 H 或 C₁₋₆-烷基;
 X 为 -O- 或 -S-;
 n 为 2、3、4 或 5;
 m 为 2 或 3;
 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 独立选自氢、卤素、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基、C₂₋₆-
 15 链炔基、C₃₋₈-环烷基、芳基、羟基、羧基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-
 环烷氧基、C₁₋₆-烷基硫基、酰基、NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 独立为氢、
 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-链烯基、C₁₋₆-链炔基、C₃₋₈-环烷基或芳基; 或者 R⁹ 和
 R¹⁰ 与其连接的氮一起构成 1-吗啉基、1-哌啶基、1-高哌啶基、1-哌嗪
 基、1-高哌嗪基、1-咪唑基、1-吡咯基或吡唑基, 所有这些基团可以进
 20 一步被 C₁₋₆-烷基取代; 或者 R¹-R⁵ 中两个相邻取代基一起构成选自以
 下与苯环稠合的环:

- 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;
- 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;
- 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;
- 1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;
- 1-[2-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;
- 1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;
- 1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5,7-二氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5,7-二氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-乙氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-(二乙基氨基)苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5,7-二甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(7-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪。

11. 一种药用组合物, 它包含治疗有效量的至少一种权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐或其前体药物以及与之混合的一种或更多种药学上可接受的载体或稀释剂。

12. 权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物或其酸加成盐或前体药物在制备用于治疗上述疾病的药用制剂中的用途。

13. 一种治疗中枢神经系统的 5-羟色胺系统异常引起人类情感性或神经性疾病和障碍的方法, 所述方法包括给予有效量的权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物。

14. 一种权利要求 13 的方法, 其中所述疾病为抑郁症、精神病、泛化性焦虑症、恐慌病、强迫性障碍、冲动控制障碍、酗酒、攻击行为、局部缺血、老年性痴呆和社会恐怖症。

取代的苯基-哌嗪衍生物及其制备和用途

5 本发明涉及有效结合 5-HT_{1A} 受体的新型取代的苯基-哌嗪衍生物、含有这些化合物的药用组合物及其用于治疗某些精神和神经疾病的用途。本发明的许多化合物还是 5-羟色胺重摄取的有效抑制剂和/或 D₃/D₄ 配体, 因此认为它们尤其可用于治疗抑郁症和精神病。

10 背景技术

临床和药理学研究表明, 5-HT_{1A} 激动剂和部分激动剂可用于治疗各种情感障碍, 例如泛化性焦虑症、恐慌病、强迫性障碍、抑郁症和攻击行为。

还报道 5-HT_{1A} 配体可用于治疗局部缺血。

15 Schechter 等(*Serotonin*, 1997, 第 2 卷, 第 7 期)综述了 5-HT_{1A} 拮抗剂以及根据这些拮抗剂的临床前和临床资料提出的潜在治疗目标。据述, 5-HT_{1A} 拮抗剂可以用于治疗精神分裂症、老年性痴呆、与阿尔茨海默病有关的痴呆, 而且与 SSRI 抗抑郁药物联合还可用于治疗抑郁症。

20 5-HT 重摄取抑制剂是众所周知的抗抑郁药物, 可用于恐慌病和社会恐怖症。

若干研究评价了联合给予抑制 5-羟色胺重摄取的化合物和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的疗效(Innis, R.B.等, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 143, 第 195-204 页, Gartside, S.E., *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 第 1064-1070
25 页, Blier, P.等, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 220)。这些研究发现联合应用 5-HT_{1A} 受体拮抗剂和 5-羟色胺重摄取抑制剂产生治疗作用更快。

多巴胺 D₄ 受体属于多巴胺 D₂ 亚家族受体, 人们认为该受体与安

定药的抗精神病作用有关。安定药主要通过拮抗 D₂ 受体发挥其作用，已知其副作用是由于拮抗纹状体区的 D₂ 受体所致。然而，多巴胺 D₄ 受体主要位于纹状体以外的脑区，提示多巴胺 D₄ 受体拮抗剂没有锥体外副作用。可以说明这一点的是抗精神药物氯氮平，氯氮平对 D₄ 受体的亲和力更高(与 D₂ 受体相比)而且没有锥体外副作用(Van Tol 等, *Nature* 1991, 350, 610; Hadley *Medicinal Research Reviews* 1996, 16, 507-526 和 Sanner *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8, 383-393)。

已经证实许多假定为选择性 D₄ 受体拮抗剂(L-745,879 和 U-101958)的 D₄ 配体具有抗精神病潜力(Mansbach 等, *Psychopharmacology* 1998, 135, 194-200)。然而，最近报道，上述化合物在各种体外效能测定中为部分 D₄ 受体激动剂(Gazi 等, *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124, 889-896; Gazi 等, *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-620)。此外，证实作为有效抗精神病药物的氯氮平为沉默拮抗剂(Gazi 等, *Br. J. Pharmacol.* 1999, 128, 613-620)。

因此，为部分 D₄ 受体激动剂或拮抗剂的 D₄ 配体可能具有有益的抗精神病作用。

多巴胺 D₄ 拮抗剂也可以用于治疗认知缺陷(Jentsch 等, *Psychopharmacology* 1999, 142, 78-84)。

还提出多巴胺 D₄ 拮抗剂可用于减轻 L-多巴治疗帕金森病引起的运动障碍(Tahar 等, *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 399, 183-186)。

多巴胺 D₃ 受体也属于多巴胺 D₂ 亚家族受体，它们优先位于大脑边缘区(Sokoloff 等, *Nature*, 1990, 347, 146-151)，例如听神经核，在这些部位的多巴胺受体阻断与抗精神病作用有关(Willner *Int. Clinical Psychopharmacology* 1997, 12, 297-308)。此外，已经报道精神分裂症患者大脑边缘部分中 D₃ 受体水平升高(Gurevich 等, *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 225-32)。所以，D₃ 受体拮抗剂可能具有有效抗精神病治疗的潜能，而没有主要通过阻断 D₂ 受体发挥作用的传统抗精

神病药物的锥体外副作用(Shafer 等, *Psychopharmacology* 1998, 135, 1-16; Schwartz 等, *Brain Research Reviews* 2000, 31, 277-287)。

而且, D₃受体阻断对前额叶皮质产生轻微刺激作用(Merchant 等, *Cerebral Cortex* 1996, 6, 561-570), 可能对精神分裂症伴有的违拗症状和认知缺陷具有有益的作用。此外, 多巴胺 D₃拮抗剂可逆转 D₂拮抗剂引起的 EPS(Millan 等, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 321, R7-R9), 而且不会引起催乳素变化(Reavill 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 294, 1154-1165)。因此, 抗精神病药物的 D₃拮抗特性可减轻违拗症状和认知缺陷, 改善有关 EPS 和激素改变的副作用类型。

此外, 认为多巴胺 D₃激动剂可用于治疗精神分裂症(Wustow 等, *Current Pharmaceutical Design* 1997, 3, 391-404)。

所以, 认为作用于 5-HT_{1A}受体的药物, 包括激动剂和拮抗剂在治疗神经疾病和精神疾病中均具有潜在的用途, 因而极其需要这类药物。此外, 同时具有有效的 5-羟色胺重摄取抑制活性和/或 D₄和/或 D₃活性的拮抗剂特别可用于治疗各种精神病和神经疾病。

以前已有关于本发明化合物的结构类似的化合物的介绍。

WO 9902516 介绍噻吩衍生物用作 5-HT_{1A}受体配体。

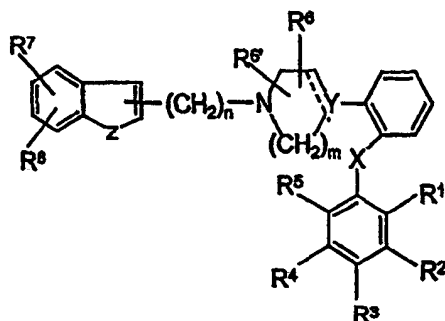
WO 9726252 介绍哌嗪基衍生物用作杀虫剂。

WO 9514004 介绍取代的烷基氨基-咪唑衍生物为 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}和 5-HT_{1D}-衍生物。

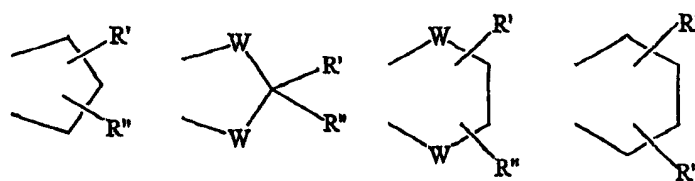
目前发现某些类型的苯基-哌嗪衍生物的化合物高亲和力结合 5-HT_{1A}受体。此外, 发现其中许多化合物具有其它非常有益的特性, 即 5-羟色胺重摄取有效抑制活性和/或对 D₄和/或 D₃受体具有亲和性。

发明概述

因此, 本发明涉及通式 I 的新型化合物:



- 5 其中 Z 为 NH、NR^{'''}、O 或 S; R^{'''} 为氢、C₁₋₆-烷基;
 R⁷ 和 R⁸ 独立为氢、卤素、C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-环烷基、CN、CF₃ 或 C₁₋₆-
 烷氧基; 或者 R⁷ 和 R⁸ 一起构成与苯环稠合的 5-或 6-元芳基或杂芳基;
 Y 为 N、C 或 CH;
 虚线为一个任选的键;
- 10 R⁶ 和 R^{6'} 为 H 或 C₁₋₆-烷基;
 X 为 -O- 或 -S-;
 n 为 2、3、4 或 5;
 m 为 2 或 3;
- 15 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 独立选自氢、卤素、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-链烯基、C₁₋₆-
 链炔基、C₃₋₈-环烷基、芳基、羟基、羟基-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、C₃₋₈-
 环烷氧基、C₁₋₆-烷基硫基(sulfanyl)、酰基、NR⁹R¹⁰, 其中 R⁹ 和 R¹⁰
 独立为氢、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-链烯基、C₂₋₆-链炔基、C₃₋₈-环烷基或芳基;
 或者 R⁹ 和 R¹⁰ 与其连接的氮一起构成 1-吗啉基、1-哌啶基、1-高哌啶
 20 基、1-哌嗪基、1-高哌嗪基、1-咪唑基、1-吡咯基或吡唑基, 所有这
 些基团可以进一步被 C₁₋₆-烷基取代; 或者 R¹-R⁵ 中两个相邻取代基一
 起构成选自以下与苯环稠合的环:



其中 W 为 O 或 S, R' 和 R'' 为氢或 C₁₋₆-烷基。

本发明化合物对 5-HT_{1A} 受体具有亲和力。因此, 本发明提供:
用作药物的上述化合物;

- 5 包含治疗有效量的至少一种以上定义的式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐或其前体药物以及与之混合的一种或更多种药学上可接受的载体或稀释剂的药用组合物。

本发明提供以上定义的式 I 化合物或其酸加成盐或其前体药物在生产治疗上述疾病的药用制剂中的用途。

- 10 本发明提供治疗中枢神经系统的 5-羟色胺系统异常引起的人类疾病和病症的方法, 该方法包括给予有效量的上述式 I 化合物。

认为本发明化合物可用于治疗情感障碍, 例如抑郁症、泛化性焦虑症、恐慌病、强迫性障碍、社会恐怖症以及进食障碍, 精神病和神经病例如局部缺血和老年性痴呆。

15

本发明详述

本发明的一个优选实施方案为这样的上述式 I 化合物: 其中 Z 为 NH, 产生的吲哚连接于 3 位;

- 20 本发明另一个优选实施方案为这样的上述式 I 化合物: 其中 R⁷ 和 R⁸ 独立选自氢、卤素、C₁₋₆-烷基或者 R⁷ 和 R⁸ 一起构成稠合的吡啶基环;

本发明另一个优选实施方案为其中 n 为 2、3 或 4 的上述式 I 化合物;

本发明再一个优选实施方案为其中 m 为 2 的上述式 I 化合物;

- 25 本发明又一个优选实施方案为其中 R⁶ 和 R^{6'} 均为氢的上述式 I 化

合物;

本发明再一个优选实施方案为其中 Y 为 N 的上述式 I 化合物;

5 本发明另一个优选实施方案为这样的上述式 I 化合物: 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立选自氢、烷氧基、 NR^3R^4 , 其中 R^3 和 R^4 独立为氢、 C_{1-6} -烷基; 或者 R^3 和 R^4 一起构成 1-吗啉基; 或者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的两个相邻基团一起构成由以下基团组成的稠合环:

-O-CH₂-O-,

-O-CH₂-CH₂-O-, 或者

-CH₂-CH₂-CH₂-;

10 本发明另一个优选实施方案为这样的上述式 I 化合物: 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 中的 1 个或 2 个基团不是氢;

本发明的最优选实施方案为如上所述的式 I 化合物, 所述化合物为:

1-{1-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;

1-[1-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;

1-{1-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[1-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙

基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;

1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;

1-[2-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌

嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5,7-二氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-(二甲基氨基)苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌

嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(3-乙氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌

嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌

嗪;

1-[2-(3-(二乙基氨基)苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]

哌嗪;

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌

嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]

哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]

哌嗪;

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]

哌嗪;

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌

嗪;

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5,7-二甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪;

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(7-溴-1H-吡啶-3-基)

丙基]哌嗪;

1-[2-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]

哌嗪。

部分通式 I 化合物可以以其光学异构体存在, 这样的光学异构体也包括在本发明范围内。

5 术语 C₁₋₆ 烷基是指具有 1-6 个碳原子(包括 1 个和 6 个碳原子)的支链或直链烷基, 例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基和 2-甲基-1-丙基。

同样, C₂₋₆ 链烯基和 C₂₋₆ 链炔基分别指这样的具有 2-6 个碳原子(包括 2 个和 6 个碳原子)的基团, 而且所述基团分别具有至少一个双键

或三键。

卤素是指氟、氯、溴或碘。

术语 C_{3-8} 环烷基是指具有 3-8 个碳原子的单环碳环或双环碳环，例如环丙基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。优选实施方案为环丙基、环戊基、环己基。

术语 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{3-8} -环烷氧基是指其中烷基为以上定义的 C_{1-6} 烷基的基团。

酰基是指 CHO 和其中烷基为以上定义的 C_{1-6} 烷基的-CO-烷基。

为芳基或杂芳基的 5-或 6-元环是指诸如苯基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基的基团。

本发明有机酸加成盐的实例有与以下酸的加成盐：马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸和乙酸茶碱，以及 8-卤代茶碱，例如 8-溴代茶碱。本发明无机酸加成盐的实例有与以下酸的加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸。本发明的酸加成盐优选为与无毒酸形成的药学上可接受的盐。

此外，本发明化合物可以以非溶剂化物及与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)的溶剂化物形式存在。对于本发明的目的而言，一般认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

部分本发明化合物含有手性中心，所述化合物以异构体(例如对映异构体)存在。本发明包括所有这样的异构体及其任何混合物，包括外消旋混合物。

应用已知方法，例如通过分离其非对映异构体与旋光性酸的盐，用碱处理从而释放旋光性胺化合物，可以将外消旋形式混合物拆分为旋光对映体。拆分外消旋物为旋光对映体的另一种方法基于在旋光性基质上进行层析。例如通过分级结晶 d-或 l-(酒石酸盐、扁桃酸

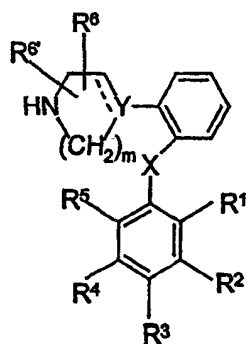
盐或樟脑磺酸盐)盐可以将本发明的外消旋化合物拆分为其旋光对映体。本发明化合物也可以通过形成非对映异构体衍生物拆分。

可以使用本领域技术人员已知的拆分旋光异构体的其它方法。这样的方法包括 J. Jaques, A. Collet 和 S. Wilen 在“对映异构体、外消旋物与拆分”，John Wiley and Sons, New York (1981)中论述的方法。

旋光性化合物也可以用旋光性原料制得。

本发明化合物可以用以下方法之一制得，所述方法包括：

a) 使下式的仲胺

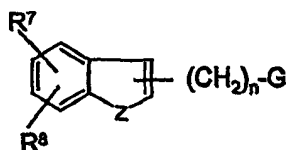


III

10

其中 R^1 - $R^{6'}$ 、X、Y 和 m 同前定义

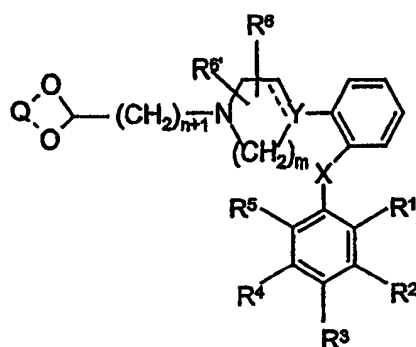
与以下通式的烷化剂反应：



15

R^7 、 R^8 、Z 和 n 同前定义，G 为合适的离去基团，例如卤素、甲磺酸根、甲苯磺酸根；

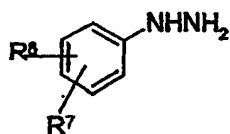
b) 使下式的化合物



IV

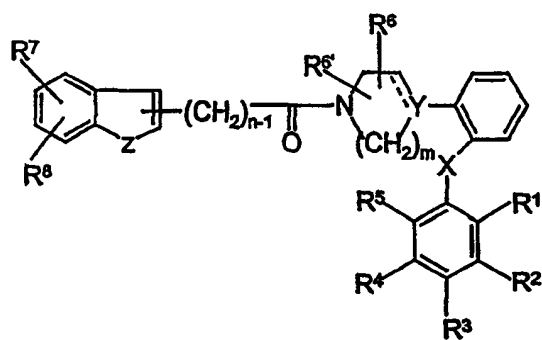
其中 R^1 - R^6 、X、Y、n 和 m 同前定义， $Q(OH)_2$ 为二醇，例如取代的乙二醇或丙二醇或聚合物结合的二醇；

5 与下式的肼反应



V

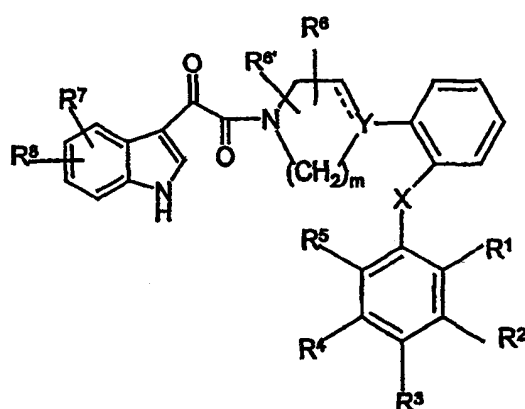
c) 将下式酰胺还原



VI

10 其中 Z、 R^1 - R^8 、X、Y、n 和 m 同前定义；

d) 将下式化合物还原

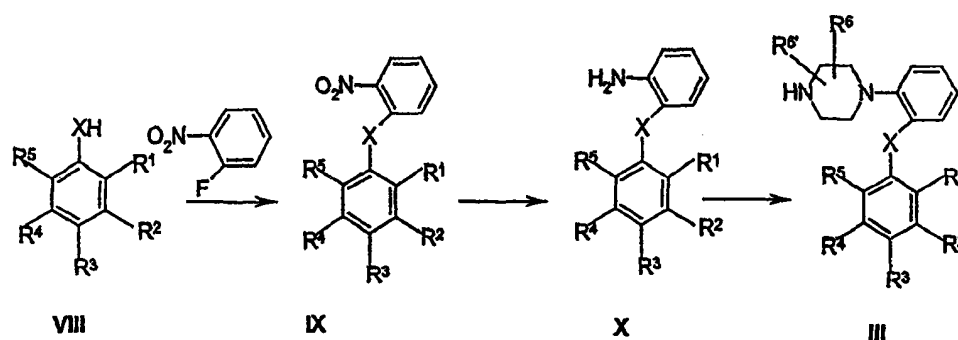


VII

其中 R^1 - R^8 、Y、X 和 m 同前定义。

一般按照如下方法进行烷基化：回流下煮沸反应剂，或者在存在碱(例如三乙胺或碳酸钾)以及任选存在催化量碘化钾的情况下，在合适溶剂(例如丙酮、乙腈、甲基异丁酮、四氢呋喃、二噁烷、乙醇、2-丙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜或 1-甲基-2-吡咯烷酮)中，于固定温度对其加热。

1)



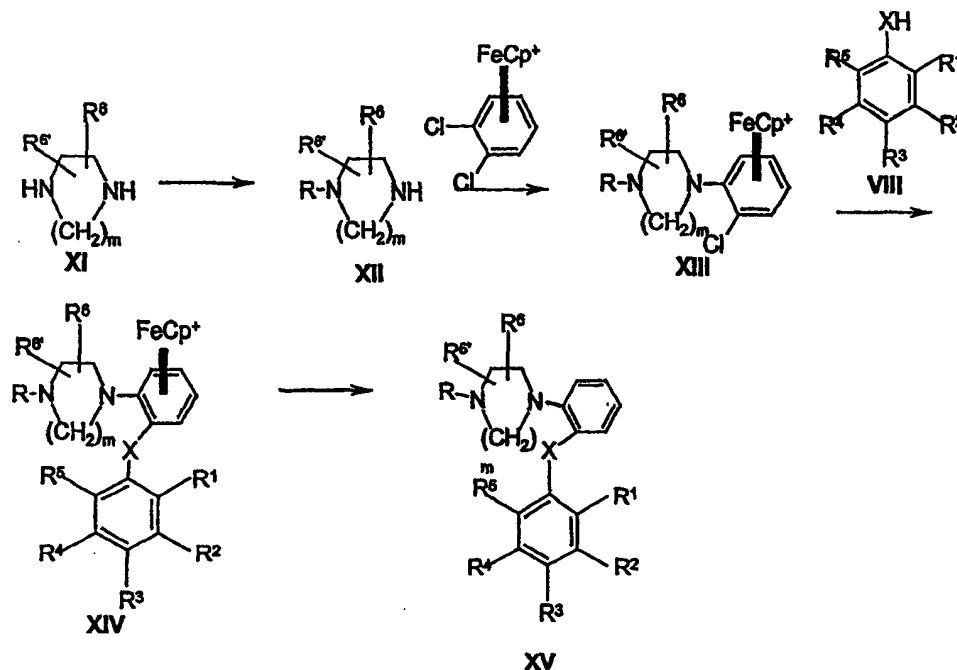
10

按照以上概述的反应顺序制备式 III 的仲胺化合物。使用有机或无机碱，在非质子溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中，于升高的温度下，使 2-氟-硝基苯与式 VIII 的亲核试剂反应。使用标准条件例如钯催化的氢化作用或在酸性溶剂中的铁将中间体硝基化合物 IX 还原后，使苯胺衍生物 X 转化为需要的式 III 仲胺。通过与双(2-氯乙基)胺盐酸

15

盐在升高的温度下反应或者按照公开方法的多步合成(Kruse 等, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1988, 107, 303-309), 形成哌嗪。

2)

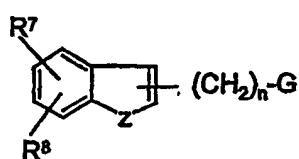


- 5 或者, 使用式 XII 的单取代环二胺作为重要中间体制备式 III 的仲胺。取代基 R 为合适的保护基团, 例如乙氧基-、甲氧基-或 2-甲基-2-丙氧基-羰基或苄基, 或者为合适的载体例如 Merrifield 树脂或载体负载的氨基甲酸酯基例如 wang 树脂基氨基甲酸酯连接基团 (Zaragoza, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8677-8678)。式 XII 的单取代环二胺应用市售原料制得或者用本领域技术熟练的化学工作者已知的方法制得。在非质子溶剂如无水四氢呋喃中, 使用合适的碱如碳酸钾, 于升高的温度下, 使式 XII 的单取代环二胺与六氟磷酸 η^6 -1,2-二氯苯- η^5 -环戊二烯基铁(II)反应。六氟磷酸 η^6 -1,2-二氯苯- η^5 -环戊二烯基铁(II)按照与文献类似的方法制备(Pearson 和 Gelormani, J. Org. Chem. 1994, 59, 4561-4570)。然后, 在非质子溶剂如无水四氢呋喃中, 或者使用合适的碱如碳酸钾或者在反应前使用诸如氢氧化钠的碱对式 VIII 亲核试剂进行脱质子, 使由此形成的式 XIII 的一氯代衍生物与式 VIII 的亲核试剂反应。按照文献方法(Pearson 等, J. Org. Chem. 1996,
- 10
- 15

61, 1297-1305)进行解络合, 然后应用本领域技术熟练的化学工作者已知的方法去保护或者按照文献方法(Zaragoza, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8677-8678; Conti 等, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2915-2918)从载体上裂解获得需要的式 III 仲胺, 相当于 $R = H$ 的式 XV 仲胺。

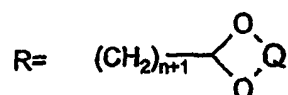
5 式 VIII 亲核试剂可市售获得, 应用本领域技术熟练的化学工作者已知的方法或按照文献方法(Guillaumet 和 Hretani, J. Heterocyclic Chem., 26, 193-196, 1989)制得。

按照文献方法(J. Med. Chem. 1983, 26, 1470-1477, Brodfuehrer 等, J. Org. Chem. 1997, 62, 9192-9202, Anelli 等, J. Org. Chem. 1987, 52, 2559-2562, Brodfuehrer 等, J. Org. Chem. 1997, 62, 9192-9202)或者应用本领域技术熟练的化学工作者已知的方法制备下式烷化剂:

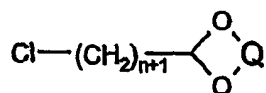


按照方法 b 的吲哚形成如下进行: 使式 IV 缩醛与式 V 芳基胍反应形成相应的胍, 然后胍借助于 Fischer 吲哚合成转化为吲哚。最好是, 使用 Lewis 酸催化剂(优选氯化锌或三氟化硼)或者质子酸(优选硫酸或磷酸)在合适的溶剂(例如乙酸或乙醇)中, 于升高的温度下, 以单罐法进行所述反应程序。

使用为重要中间体的式 XII 的单取代环二胺通过以上 2)概述的反应顺序制备式 IV 缩醛, 其中



使用上述方法 a 介绍的条件, 用下式缩醛烷基化式 XI 的环二胺制得式 XII 的重要中间体:



XVI

式 XVI 的聚合物结合缩醛如下制备：使用对甲苯磺酸作为催化剂，在合适的溶剂如甲苯中，于升高的温度下，使式 $\text{G}-(\text{CH}_2)_{n+1}-\text{CHO}$ 的醛与市售 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基-甲氧基甲基聚苯乙烯反
5 应。用 Normant 等, Tetrahedron 1994, 50 (40), 11665 介绍方法的类似方法制备 4-氯丁醛、5-氯戊醛和 6-氯己醛。

一般使用 LiAlH_4 、 AlH_3 或乙硼烷，在惰性溶剂例如四氢呋喃、二噁烷或乙醚中，于室温或温度略微升高的情况下进行按照方法 c 和
10 d 的还原。应用本领域技术熟练的化学工作者已知的方法，由式 III 仲胺和被取代的吡啶-3-基烷基羧酸或羧酸氯化物制备式 VI 的酰胺。按照文献的多步骤方法(Nichols al., Synthesis 1999, 6, 935-938; Speeter 和 Anthony, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 6208-6210)，用 3-未取代吡啶和式 III 仲胺制备式 VII 的酰胺。

15 实施例

所有反应在正压氮气下进行。使用 Büchi SMP-20 装置测定熔点，未进行校正。

用配有离子雾源和 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系统的 PE Sciex API 150EX 仪器获得分析性 LC-MS 数据。LC 条件(50 X 4.6 mm 的 5
20 μm 粒径 YMC ODS-A)的线性洗脱梯度为：水/乙腈/三氟乙酸(90:10:0.05)至水/乙腈/三氟乙酸(10:90:0.03)，2 ml/min, 7 min。化合物 3c、3e、3f 和 3l 的 LC 条件(Waters Symmetry, 30 x 4.6 mm, C18 3.5 μm 粒径)的线性洗脱梯度为：水/乙腈/三氟乙酸(90: 10: 0.05)至水/乙腈/三氟乙酸(10: 90: 0.03)，2 ml/min, 4 min。通过对 UV 光谱(254 nm)进行
25 积分确定纯度。保留时间 R_t 以分钟表示。在相同仪器上进行制备型 LC-MS-分离。LC 条件(50 X 20 mm 的 5 μm 粒径 YMC ODS-A)的线

性洗脱梯度为：水/乙腈/三氟乙酸(82: 20: 0.05)至水/乙腈/三氟乙酸(10: 90: 0.03), 22.7 ml/min, 7 min。通过分流性 MS 检测收集流分。

在 Bruker Avance DRX500 仪器上于 500.13 MHz 或者在 Bruker AC 250 仪器上于 250.13 MHz 记录 ^1H NMR 光谱数据。氘化氯仿(99.8%D)或二甲亚砜(99.9%D)用作溶剂。TMS 用作内参照标准品。
5 化学位移值以 ppm 值表示。对于 NMR 信号的峰裂数而言, 使用下列缩写: s = 单峰、d = 双峰、t = 三重峰、q = 四重峰、qui = 五重峰、h = 七重峰、dd = 双双峰、dt = 双三重峰、dq = 双四重峰、tt = 三个三重峰、m = 多重峰和 b = 宽单峰。一般略去相当于酸质子的 NMR
10 信号。

应用 Karl Fischer 滴定法测定结晶化合物中的水含量。

标准后处理方法是指用指定的有机溶剂从合适水溶液中进行萃取, 干燥合并的有机萃取物(无水硫酸镁或硫酸钠), 过滤, 真空蒸发溶剂。使用 230-400 目 ASTM 的 Kieselgel 60 型硅胶进行柱层析。离子
15 交换层析使用以下材料: Varian Mega Bond Elut®的 SCX-柱(1g), Chrompack 产品目录号为 220776。使用前用 10%乙酸的甲醇溶液(3 mL)预处理 SCX-柱。反相层析使用以下材料: Varian Mega Bond Elut®的 C-18 柱(1g), Chrompack 产品目录号为 220508。使用前用甲醇(3 mL)和水(3 mL)预处理 C-18 柱。应用辐照进行解络合时, 使用 Philipps
20 的紫外光源(300 W)。

实施例 1

1-{2-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪草酸盐(1a)

25 使 1-氯-2-硝基苯(15.0 g)、3-(二甲基氨基)苯酚(13.0 g)和氢氧化钾(11.8 g)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(350 mL)中, 回流下沸腾 18 小时。然后冷却反应液, 倒入水中, 使用乙酸乙酯按照标准方法进行后续处理。粗产物用硅胶层析(庚烷: 乙酸乙酯、三乙胺/80: 10: 10)纯化。

- 使纯中间体溶解于乙醇(200 mL)和乙酸(20 mL)的混合物中。加入 Pd/C (5%, 4.5 g)后, 在氢气氛(3 bar)下振荡反应混合物 3 小时。过滤反应混合物, 中和后采用乙酸乙酯按照标准方法进行后续处理, 获得纯苯胺(11.2 g)。将粗品苯胺、双-(2-氯乙基)胺盐酸盐(8.6 g)和氯苯(200 mL)回流下沸腾 48 小时。冷却反应混合物至室温, 真空蒸发挥发性溶剂, 获得粗品 1-{[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}哌嗪(18.6 g)。将粗品哌嗪、二碳酸二叔丁基酯(32 g)和碳酸钾(68 g)在四氢呋喃:水/1:1 中的溶液于 50℃加热 18 小时。分离有机层, 用乙酸乙酯萃取水相。收集的有机相按照标准方法进行处理, 然后经硅胶层析(庚烷:乙酸乙酯/8:2)纯化, 获得纯 BOC-保护的 1-{[3-(二甲基)苯氧基]苯基}哌嗪(9.4 g)。室温下搅拌 BOC-衍生物在无水四氢呋喃(30 mL)和三氟乙酸(30 mL)混合物中的溶液 1 小时。真空蒸发挥发性溶剂, 加入乙酸乙酯和 1 N 氢氧化钠水溶液。收集有机相, 按照标准方法进行处理, 获得纯 1-{[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}哌嗪(6.0 g)。回流下煮沸部分纯的哌嗪(1.37 g)、3-(2-溴乙基)-1H-吡啶(1.0 g)、碳酸钾(2.2 g)、碘化钾(催化量)和甲基异丁基酮的混合物 24 小时。将混合物冷却至室温, 过滤, 真空蒸发挥发性溶剂, 获得的油状物经硅胶层析(庚烷:乙酸乙酯:三乙胺/26:70:4)纯化, 获得标题化合物油。用丙酮结晶标题化合物草酸盐(1.27 g)。Mp 210-203℃。
- ¹H NMR/250 MHz (DMSO-d₆): 2.85 (s, 6H); 3.00-3.35 (m, 12H); 6.15 (d, 1H); 6.35 (s, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.95-7.15 (m, 6H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 10.90 (s, 1H)。MS: m/z: 441 (MH⁺), 144。C₂₈H₃₂N₄O 的计算值: C, 67.89; H, 6.47; N, 10.56。实测值: C, 67.34; H, 6.59; N, 10.30。

25 使用相同通用方法制备下列化合物:

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪草酸盐(1b)。Mp 221-228℃。¹H NMR(250 MHz, DMSO-d₆): 3.00-3.35 (m, 12H); 6.00 (s, 2H); 6.40 (dd, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.80-6.90 (m, 2H); 6.95-7.15 (m, 5H); 7.20 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 10.90 (s, 1H)。MS:

m/z: 443 (MH⁺), 311, 131. C₂₇H₂₇N₃O₃ 的计算值: C, 65.10; H, 5.54 N, 7.86。实测值: C, 64.86; H, 5.55; N, 7.60。

实施例 2

5 **1-[2-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2a)**

向氢化铝锂(8.0 g)的四氢呋喃(500 mL)悬浮液中滴加 3-吡啶丙酸(20 g)的四氢呋喃(100 mL)溶液。室温下搅拌反应混合物 1 小时, 然后冷却至 5℃, 依次加入水(16 mL)、15%氢氧化钠水溶液(8.0 mL)和水(40 mL)后, 室温下搅拌反应混合物过夜, 然后过滤。蒸发挥发性溶剂, 获得纯的 3-(1H-吡啶-3-基)丙醇油(19.1 g)。将 3-(1H-吡啶-3-基)丙醇(18.6 g)和四溴化碳(42.1 g)溶解于乙腈(1 L)中, 冷却至 0℃, 分少量逐份加入三苯膦(30.7 g)。再在室温下搅拌反应物 3 小时, 真空蒸发挥发性溶剂, 余下的油经硅胶层析(庚烷:乙酸乙酯/2:1)纯化获得 3-(3-溴丙基)-1H-吡啶(25.6 g)。应用实施例 1 介绍的方法使该中间体与哌嗪部分偶合, 获得分离的无定形固体的标题化合物。¹H NMR(250 MHz, DMSO-d₆): 1.80 (q, 2H); 2.25-2.40 (m, 6H); 2.65 (t, 2H); 2.85 (s, 6H); 3.05 (m, 4H); 6.10 (dd, 1H); 6.30 (t, 1H); 6.45 (dd, 1H); 6.80-7.10 (m, 8H); 7.30 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 10.70 (b, 1H)。MS: m/z: 455 (MH⁺), 295, 239, 201, 130。

20 应用类似的方法制备下列化合物:

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪草酸盐(2b)。Mp 156-162℃。¹H NMR(250 MHz, DMSO-d₆): 1.80 (q, 2H); 2.25-2.40 (m, 6H); 2.70 (t, 2H); 3.05 (m, 4H); 6.00 (s, 2H); 6.35 (dd, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.85 (d, 2H); 6.90-7.15 (m, 6H); 7.30 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 10.75 (s, 1H)。MS: m/z: 456 (MH⁺), 297, 201, 130。C₂₈H₂₉N₃O₃ 的计算值: C, 73.81; H, 6.43; N, 9.23。实测值: C, 73.28; H, 6.45; N, 9.00。

25 **1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪二盐酸盐(2c)**。Mp 165℃(分解)。¹H NMR(250 MHz, DMSO-d₆): 2.08 (m, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.02 (m, 2H); 3.15 (m, 4H); 3.55 (t, 4H); 6.00

(s, 2H); 6.40 (d, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.00 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H); 10.45 (s, 1H); 11.00 (s, 1H)。MS(m/z): 490 (MH⁺)。C₂₈H₃₀Cl₃N₃O₃ 的计算值: C, 59.73; H, 5.38; N, 7.47。实测值: C, 59.13; H, 5.36; N, 7.26。

- 5 **1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪二盐酸盐(2d)**。Mp 183-189℃。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): 2.12 (m, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.05-3.25 (m, 6H); 3.55 (d, 2H); 3.65 (d, 2H); 3.75 (s, 3H); 6.53 (m, 1H); 6.88-7.20 (m, 9H); 7.27-7.40 (m, 3H); 11.05 (s, 2H)。MS(m/z): 460 (MH⁺)。C₂₈H₃₂Cl₂FN₃O₂ 的计算值: C, 63.16; H, 6.06; N, 7.89。实测值: C, 63.04; H, 6.07; N, 7.88。

- 10 **1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2e)**。¹H NMR(250 MHz, CDCl₃): 1.90 (qui, 2H); 2.40-2.60 (m, 6H); 2.79 (t, 2H); 3.15 (t, 4H); 4.22 (s, 4H); 6.45 (m, 2H); 6.77 (d, 1H); 6.85-7.22 (m, 7H); 7.35 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.92 (s, 1H)。MS(m/z): 470 (MH⁺)。

- 15 **1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2f)**。¹H NMR(250 MHz, CDCl₃): 1.90 (qui, 2H); 2.38-2.53 (m, 6H); 2.73 (t, 2H); 3.16 (t, 4H); 4.26 (s, 4H); 6.38 (dd, 1H); 6.60-6.75 (m, 2H); 6.83-7.10 (m, 6H); 7.23-7.30 (m, 3H); 7.92 (s, 1H)。LC/MS(m/z): 488 (MH⁺), Rt = 2.53, 纯度 99.8%。

- 20 **1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2g)**。¹H NMR(250 MHz, CDCl₃): 1.90 (qui, 2H); 2.35-2.50 (m, 6H); 2.75 (t, 2H); 3.18 (t, 4H); 4.28 (s, 4H); 6.40 (dd, 1H); 6.60-6.75 (m, 3H); 6.80-7.08 (m, 6H); 7.32 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.95 (s, 1H)。LC/MS(m/z): 504 (MH⁺), Rt = 2.60, 纯度 99.6%。

- 25 **1-[2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氧基)苯基]-4-[3-(6-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2h)**。¹H NMR(250 MHz, CDCl₃): 1.90 (qui, 2H); 2.35-2.55 (m, 6H); 2.75 (t, 2H); 3.15 (t, 4H); 4.23 (s, 4H); 6.45 (m, 2H); 6.78-6.15 (m, 7H); 7.32 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.92 (s, 1H)。LC/MS(m/z): 504 (MH⁺), Rt = 2.62, 纯度 99.7%。

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2i)。

6-氯-3-(3-{4-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-丙基)-1H-吡啶 ¹H NMR(250 MHz, CDCl₃): 1.90 (qui, 2H); 2.35-2.50 (m, 6H); 2.73 (t, 2H); 3.19 (t, 4H); 3.83 (s, 3H); 6.70-7.08 (m, 10H); 7.32 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.94 (s, 1H)。LC/MS(m/z): 476 (MH⁺), Rt = 2.59, 纯度 99.8%。

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(6-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(2j)。

¹H NMR(250 MHz, CDCl₃): 1.89 (qui, 2H); 2.33-2.60 (m, 6H); 2.73 (t, 2H); 3.13 (t, 4H); 3.75 (s, 3H); 6.49 (m, 2H); 6.58 (dd, 1H); 6.95-7.20 (m, 7H); 7.32 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.92 (s, 1H)。LC/MS(m/z): 476 (MH⁺), Rt = 2.64, 纯度 99.7%。

实施例 3

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(3a)

将 4-[(4-硝基苯氧基)羰基氧基甲基]苯氧基甲基聚苯乙烯(267.0 g, 235 mmol)悬浮于无水 N,N-二甲基甲酰胺(2 L)中。加入 N-甲基吗啉(238.0 g, 2.35 mol)和哌嗪(102.0 g, 1.17 mol), 室温下搅拌反应混合物 16 小时。滤出树脂, 用 N,N-二甲基甲酰胺(2 X 1L)、四氢呋喃(2 X 1 L)、水(1 X 500 mL)、甲醇(2 X 1 L)、四氢呋喃(2 X 1 L)、甲醇(1 X 1 L)洗涤。最后, 用二氯甲烷(3 X 500 mL)洗涤树脂, 真空干燥(25 °C, 36 小时)获得几乎无色的树脂(240.0 g)。

将如此获得的部分树脂(115.1 g, 92 mmol)悬浮于无水四氢呋喃(1.6 L)中, 加入六氟磷酸 η^6 -1,2-二氯代苯- η^5 -环戊二烯基铁(II)(76.0 g, 184 mmol), 然后加入碳酸钾(50.9 g, 368 mmol)。于 60 °C 搅拌反应混合物 16 小时。冷却至室温后, 滤出树脂, 用四氢呋喃(2 X 500 mL)、水(2 X 250 mL)、四氢呋喃(2 X 500 mL)、水(2 X 250 mL)、甲醇(2 X 250 mL)、二氯甲烷(2 X 500 mL)、甲醇(2 X 250 mL)洗涤树脂。最后, 用二氯甲烷(3 X 500 mL)洗涤树脂, 真空干燥(25 °C, 36 小时)获得暗桔黄色树脂(142 g)。

于室温下, 向 2-羟基茴香醚(2.2 g, 17.7 mmol)的四氢呋喃(50 mL)

溶液中小心地加入纯氢化钠(15.5 mmol)(小心: 产生氢气)。氢气产生停止后, 再搅拌该混合物 30 分钟。然后, 加入部分以上获得的树脂(2.8 g, 1.72 mmol), 于 40℃ 搅拌混合物 12 小时。冷却至室温后, 滤出树脂, 用四氢呋喃(2 X 50 mL)、四氢呋喃/水(1: 1)(2 X 50 mL)、N,N-二甲基甲酰胺(2 X 50 mL)、水(2 X 50 mL)、甲醇(3 X 50 mL)、四氢呋喃(3 X 50 mL)进行洗涤; 然后用甲醇和四氢呋喃(各 50 mL, 5 个循环)洗涤树脂。最后, 树脂用二氯甲烷(3 X 50 mL)洗涤并真空干燥(25℃, 12 小时)。

将由此获得的树脂(3.0 g, 1.84 mmol)和 1,10-菲咯啉在吡啶/水(3: 1)混合物(20 mL)中的 0.5 M 溶液加入透光反应试管中。为了进行解络合, 涡动悬浮液并用可见光照射 12 小时。解络合步骤的最突出特征是照射期间液相呈现深红色。滤出树脂, 用甲醇(2 X 25 mL)、水(2 X 25 mL)和四氢呋喃(3 X 25 mL)进行洗涤直至洗涤液保持无色(5 个循环), 重复照射过程直至完成解络合(5 个循环)。完全解络合后, 将树脂用二氯甲烷(3 X 25 mL)洗涤并真空干燥(25℃, 12 小时)。

将树脂(约 2.5 g, 1.84 mmol)悬浮于三氟乙酸和二氯甲烷的 1:1 混合物(25 mL)中, 于室温下搅拌 2 小时。滤出树脂, 用甲醇(1 X 5 mL)和二氯甲烷(1 X 5 mL)洗涤。合并液相, 蒸发挥发性溶剂, 获得深棕色油(1.5 g)。

将所述油溶于乙腈(10 mL)中。向如此获得的溶液中加入碳酸钾(46 mg, 0.33 mmol)和 3-(3-溴丙基)-1H-吡啶(33 mg, 0.14 mmol), 将混合物于 70℃ 加热 12 小时。加入异氰基甲基聚苯乙烯(250 mg, 0.29 mmol), 将混合物缓慢冷却至室温。滤出树脂, 用甲醇(1 X 2 mL)和二氯甲烷(1 X 2 mL)进行洗涤。蒸发合并的液相中挥发性溶剂, 获得深棕色油。粗产物经制备性反相 HPLC 层析纯化。然后将获得的溶液加载至经预处理的离子交换柱上。用甲醇(4 mL)和乙腈(4 mL)洗涤层析柱, 然后用 4 N 氨的甲醇溶液(4.5 mL)洗脱产物。蒸发挥发性溶剂, 获得标题化合物 3a 为黄色油(66 mg)。LC/MS (m/z) 442 (MH^+),

Rt = 4.15, 纯度 93%。

用类似方法制备下列化合物:

1-(2-苯氧基苯基)-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪(3b): LC/MS (m/z) 426 (MH⁺), RT = 4.36, 纯度: 79%。

5 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪(3c): LC/MS (m/z) 470 (MH⁺), RT = 2.62, 纯度: 89%。

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪(3d): LC/MS (m/z) 462 (MH⁺), RT = 4.35, 纯度: 76%。

10 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪(3e): LC/MS (m/z) 476 (MH⁺), RT = 2.64, 纯度: 89%。

1-{2-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪(3f): LC/MS (m/z) 475 (MH⁺), RT = 2.32, 纯度: 91%。

1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪(3g): LC/MS (m/z) 456 (MH⁺), RT = 4.31, 纯度: 90%。

15 1-[2-(4-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(3h): LC/MS (m/z) 442 (MH⁺), RT = 4.18, 纯度: 90%。

1-{2-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基}-4-[4-(1H-吡啶-3-基)丁基]哌嗪(3i): LC/MS (m/z) 469 (MH⁺), RT = 2.27, 纯度: 88%。

20 1-(2-苯氧基苯基)-4-[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙基]哌嗪(3j): LC/MS (m/z) 432 (MH⁺), RT = 4.40, 纯度: 70%。

实施例 4

2-(4-氯丁基)-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基甲基聚苯乙烯(4a)

25 在 2 L 圆底烧瓶中加入 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基甲基聚苯乙烯(90 g, 72 mmol, Calbiochem-Novabiochem 销售商品为(±)-1-(2,3-亚异丙基)甘油聚苯乙烯, 产品目录号 01-64-0291)。依次加入甲苯(900 mL)、对甲苯磺酸一水合物(5.0 g, 26 mmol)、硫酸钠(25 g)和 5-氯戊醛(25.5 g, 211 mmol), 回流下煮沸混合物 12 小时。用 Dean-Stark

装置代替回流冷凝器，再回流煮沸混合物 3 小时。反应混合物冷却至 60℃后，滤出树脂，用甲苯(200 mL)、四氢呋喃/吡啶(1: 1, 200 mL)、四氢呋喃/水/吡啶(10: 10: 1, 200 mL)、甲醇(200 mL)、水(200 mL)、四氢呋喃(200 mL)、二氯甲烷(200 mL)、甲醇(3 X 200 mL)和二氯甲烷(3 X 200 mL)进行洗涤。真空干燥(55℃, 12 小时)该树脂得到标题化合物 4a (97 g)。

用相似方法制备下列化合物:

2-(3-氯丙基)-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基甲基聚苯乙烯(4b)

2-(5-氯戊基)-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基甲基聚苯乙烯(4c)

10

实施例 5

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5a)

将 2-(3-氯丁基)-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基甲基聚苯乙烯(70 g, 90.3 mmol)悬浮于无水 N,N-二甲基甲酰胺(700 mL)中。加入碘化钠(68 g, 452 mmol)，然后加入二异丙基乙胺(232 mL, 1.36 mol)和哌嗪(117 g, 1.36 mol)。反应混合物于 80℃搅拌下加热 12 小时。冷却至室温后，滤出树脂，用 N,N-二甲基甲酰胺(3 X 500 mL)、甲醇(3 X 500 mL)、四氢呋喃(3 X 500 mL)进行洗涤，然后用甲醇和四氢呋喃(各 250 mL, 5 个循环)洗涤。最后，用二氯甲烷(3 X 500 mL)洗涤树脂，真空干燥(25℃, 36 小时)，获得几乎无色的树脂(76 g)。

然后将如此获得的部分树脂(50 g, 60.6 mmol)悬浮于无水四氢呋喃(600 mL)中，加入六氟磷酸 η^6 -1,2-二氯苯- η^5 -环戊二烯基铁(II)(48 g, 116.2 mmol)，然后加入碳酸钾(32 g, 233 mmol)。于 60℃搅拌反应混合物 12 小时。冷却至室温后，滤出树脂，用四氢呋喃(2 X 500 mL)、水(2 X 250 mL)、四氢呋喃(2 X 500 mL)、甲醇(2 X 250 mL)、二氯甲烷(2 X 500 mL)、甲醇(2 X 250 mL)洗涤树脂。最后，用二氯甲烷(3 X 500 mL)洗涤树脂，真空干燥(25℃, 36 小时)获得暗桔黄色树

脂(70 g)。

于室温下，向 5-羟基-1,4-苯并二噁烷(2.8 g, 18.4 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液中小心地加入纯氢化钠(15.5 mmol)(小心：产生氢气)。氢气产生停止后，再搅拌该混合物 30 分钟。然后，加入部分以上获得的树脂(2.8 g, 2.3 mmol)，于 40℃搅拌该混合物 12 小时。冷却至室温后，滤出树脂，用四氢呋喃(2 X 50 mL)、四氢呋喃/水(1:1)(2 X 50 mL)、N,N-二甲基甲酰胺(2 X 50 mL)、水(2 X 50 mL)、甲醇(3 X 50 mL)、四氢呋喃(3 X 50 mL)进行洗涤；然后用甲醇和四氢呋喃(各 50 mL, 5 个循环)洗涤。最后，树脂用二氯甲烷(3 X 50 mL)洗涤并真空干燥(25℃, 12 小时)。

将由此获得的部分树脂(200 mg, 0.15 mmol)和 1,10-菲咯啉在吡啶/水(3:1)混合物(10 mL)中的 0.5 M 溶液加入透光反应试管中。涡动悬浮液并照射 12 小时。解络合步骤的最突出特征是照射期间液相呈现深红色。滤出树脂，用甲醇(2 X 10 mL)、水(2 X 10 mL)和四氢呋喃(3 X 10 mL)进行洗涤直至洗涤液保持无色(约 5 个循环)，重复照射过程直至完成解络合(约 4 个循环)。完全解络合后，树脂用二氯甲烷(3 X 10 mL)洗涤并真空干燥(25℃, 12 小时)。

在反应试管中混合如此获得的树脂(160 mg, 0.15 mmol)和 4-氟苯基胍盐酸盐(35 mg, 0.21 mmol)。加入无水氯化锌在乙酸(1.5 mL)中的 0.5 M 溶液，密封反应试管。于 70℃搅拌反应混合物 12 小时。冷却至室温后，过滤反应混合物，残余树脂用二甲亚砜(1.5 mL)洗涤。在合并的滤液中小心地加入饱和碳酸钠水溶液(1.5 mL)(注意：产生二氧化碳)。将溶液加载至经预处理的反相 C-18 柱上。用水(4 mL)洗涤层析柱，然后用甲醇(4.5 mL)洗脱产物。蒸发挥发性溶剂后，粗产物经制备性反相 HPLC 层析纯化。然后将获得的溶液加载至经预处理的离子交换柱上。用甲醇(4 mL)和乙腈(4 mL)洗涤层析柱，然后用 4 N 氨的甲醇溶液(4.5 mL)洗脱产物。蒸发挥发性溶剂获得标题化合物 5a 为黄色油(2 mg)。LC/MS (m/z) 488 (MH⁺), Rt = 4.22, 纯度 84%。

用类似方法制备下列化合物:

- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5b): LC/MS (m/z) 426 (MH⁺), RT = 4.44, 纯度: 88%。
- 5 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5c): LC/MS (m/z) 476 (MH⁺), RT = 4.46, 纯度: 95%。
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5d): LC/MS (m/z) 522 (MH⁺), RT = 4.52, 纯度: 91%。
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5e): LC/MS (m/z) 412 (MH⁺), RT = 4.25, 纯度: 98%。
- 10 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5f): LC/MS (m/z) 430 (MH⁺), RT = 4.32, 纯度: 96%。
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5g): LC/MS (m/z) 492 (MH⁺), RT = 4.60, 纯度: 84%。
- 1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5h): LC/MS (m/z) 552 (MH⁺), RT = 4.49, 纯度: 86%。
- 15 1-[2-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5i): LC/MS (m/z) 469 (MH⁺), RT = 3.73, 纯度: 86%。
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5j): LC/MS (m/z) 446 (MH⁺), RT = 4.52, 纯度: 88%。
- 20 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5k): LC/MS (m/z) 470 (MH⁺), RT = 4.38, 纯度: 70%。
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5l): LC/MS (m/z) 460 (MH⁺), RT = 4.24, 纯度: 87%。
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5m): LC/MS (m/z) 476 (MH⁺), RT = 4.42, 纯度: 96%。
- 25 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5n): LC/MS (m/z) 474 (MH⁺), RT = 4.25, 纯度: 99%。
- 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]

- 哌嗪(5o): LC/MS (m/z) 582 (MH⁺), RT = 4.58, 纯度: 85%。
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(7-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5p): LC/MS (m/z) 430 (MH⁺), RT = 4.38, 纯度: 87%。
- 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5q): LC/MS (m/z) 448 (MH⁺), RT = 4.44, 纯度: 84%。
- 5 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5r): LC/MS (m/z) 520 (MH⁺), RT = 4.50, 纯度: 77%。
- 1-[2-[3-(二甲基氨基)苯氧基]苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5s): LC/MS (m/z) 473 (MH⁺), RT = 3.63, 纯度: 96%。
- 10 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5t): LC/MS (m/z) 568 (MH⁺), RT = 4.63, 纯度: 82%。
- 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5u): LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 4.45, 纯度: 90%。
- 1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5v): LC/MS (m/z) 506 (MH⁺), RT = 4.46, 纯度: 83%。
- 15 1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪(5w): LC/MS (m/z) 507 (MH⁺), RT = 3.30, 纯度: 97%。
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5,7-二氯-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5x): LC/MS (m/z) 478 (MH⁺), RT = 4.36, 纯度: 75%。
- 20 1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5y): LC/MS (m/z) 538 (MH⁺), RT = 4.69, 纯度: 92%。
- 1-[2-(2-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪(5z): LC/MS (m/z) 493.2 (MH⁺), RT = 3.29, 纯度: 96%。
- 1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)丙基]哌嗪(5aa): LC/MS (m/z) 493 (MH⁺), RT = 3.38, 纯度: 96%。
- 25 1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5ab): LC/MS (m/z) 484 (MH⁺), RT = 4.35, 纯度: 84%。
- 1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5ac): LC/MS (m/z) 486 (MH⁺), RT = 4.38, 纯度: 80%。

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5ad):

LC/MS (m/z) 442 (MH⁺), RT = 4.25, 纯度: 85%。

1-[2-(1,4-苯并二噁烷-5-基氧基)苯基]-4-[3-(1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

5 (5ae): LC/MS (m/z) 471 (MH⁺), RT = 4.13, 纯度: 83%。

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]

哌嗪(5af): LC/MS (m/z) 536 (MH⁺), RT = 4.49, 纯度: 88%。

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5ag): LC/MS (m/z) 515 (MH⁺), RT = 4.17, 纯度: 94%。

10 1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5ah): LC/MS (m/z) 476 (MH⁺), RT = 4.53, 纯度: 92%。

1-[2-(3-乙氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5ai): LC/MS (m/z) 470 (MH⁺), RT = 4.68, 纯度: 85%。

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

15 (5aj): LC/MS (m/z) 598 (MH⁺), RT = 4.61, 纯度: 70%。

1-{2-[3-(二乙基氧基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5ak): LC/MS (m/z) 501 (MH⁺), RT = 3.18, 纯度: 87%。

1-[2-(2,6-二甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5al): LC/MS (m/z) 490 (MH⁺), RT = 4.26, 纯度: 88%。

20 1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5am): LC/MS (m/z) 475 (MH⁺), RT = 4.42, 纯度: 78%。

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5an): LC/MS (m/z) 531 (MH⁺), RT = 4.34, 纯度: 81%。

1-{2-[3-(吗啉-4-基)苯氧基]苯基}-4-[3-(5-碘-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

25 (5ao): LC/MS (m/z) 623 (MH⁺), RT = 4.56, 纯度: 71%。

1-[2-(3-甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(7-氟-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪

(5aq): LC/MS (m/z) 460 (MH⁺), RT = 4.38, 纯度: 70%。

1-(2-苯氧基苯基)-4-[3-(5,7-二甲基-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5ar):

LC/MS (m/z) 440 (MH⁺), RT = 4.64, 纯度: 78%。

1-[2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氧基)苯基]-4-[3-(7-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5as): LC/MS (m/z) 534 (MH⁺), RT = 4.46, 纯度: 75%。

5 **1-[2-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基]-4-[3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)丙基]哌嗪(5at):** LC/MS (m/z) 580 (MH⁺), RT = 4.34, 纯度: 81%。

药理试验

应用已知的可靠方法测试本发明化合物。如下进行测试。

10 对 ³H-YM-09151-2 与人多巴胺 D₄ 受体结合的抑制作用

应用这种方法体外测定药物对 [³H]YM-09151-2 (0.06 nM) 与 CHO 细胞中表达的人克隆多巴胺 D_{4.2} 受体膜结合的抑制作用。所用方法为 NEN Life Science Products, Inc. 的改进方法, 技术资料证 PC2533-10/96。IC₅₀ 值结果见下表 1。

15

对 [³H]-螺哌隆与人 D₃ 受体结合的抑制作用

应用这种方法体外测定药物对 [³H]螺哌隆 (0.3 nM) 与 CHO 细胞中表达的人克隆多巴胺 D₃ 受体膜结合的抑制作用。所用方法为 R.G. MacKenzie 等, *Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec.*, 1994, 266, 79-85 的改进方法。IC₅₀ 值结果见下表 1。

20

如以下试验所述, 通过检测对放射性配体与 5-HT_{1A} 受体结合的抑制作用, 从而确定本发明化合物与 5-HT_{1A} 受体的亲合力。

25 对 ³H-5-CT 与人 5-HT_{1A} 受体结合的抑制作用

应用这种方法体外测定药物对 5-HT_{1A} 激动剂 ³H-5-甲酰胺基色胺 (³H-5-CT) 与在转染的 HeLa 细胞(HA7) (Fargin, A.等, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 14848) 中稳定表达的克隆的人 5-HT_{1A} 受体结合的抑制作用。按照 Harrington, M.A.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1098

介绍方法的改进方法进行测定。将人 5-HT_{1A} 受体(40 µg 细胞匀浆)在含有³H-5-CT 的 50 mM Tris 缓冲液(pH 7.7)中于 37℃温育 15 分钟。通过加入 10 µM 甲麦角林确定非特异性结合。通过在 Tomtec 细胞收集器上的 Unifilter GF/B 滤膜快速过滤终止反应。用 Packard Top 计数器对滤膜进行计数。获得的结果见下表 1。

对大鼠脑突触小体摄取 ³H-5-HT 的抑制作用

应用这种方法体外确定药物对 ³H-5-HT 在整个大鼠脑突触小体中积聚的抑制能力。按照 Hyttel, J., *Psychopharmacology* 1978, 60, 13 所述进行测定。获得的结果见下表 1。

表 1

化合物编号	对 ³ H-5-CT 结合的抑制作用 IC ₅₀ (nM)	对 ³ H-5-HT 摄取的抑制作用 IC ₅₀ (nM)
1b	7.8	130
2b	16	2.8
3c	16	100 nM 时, 抑制 27%
3e	24	100 nM 时, 抑制 40%
5a	19	14
5e	10	13
5f	10	4.8
5h	10	100 nM 时, 抑制 55%
5i	10	100 nM 时, 抑制 46%
5l	13	4.7
5x	18	33
5ae	26	100 nM 时, 抑制 42%
5ag	26	23
5ai	28	100 nM 时, 抑制 34%

因此, 由于本发明化合物在所述试验中显示亲合力, 所以认为它们可用于治疗情感障碍, 例如抑郁症、泛化性焦虑症、恐慌病、强迫性障碍、社会恐怖症以及进食障碍, 精神病和神经病例如局部缺血和老年性痴呆。