

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016195.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 211/32 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 19 日

[11] 公开号 CN 1805747A

[22] 申请日 2004.4.8

[21] 申请号 200480016195.3

[30] 优先权

[32] 2003.4.10 [33] GB [31] 0308333.4

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003985 2004.4.8

[87] 国际公布 WO2004/089373 英 2004.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.9

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 马克·J·班福德 戴维·K·迪安
戴维·M·威尔逊

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 6 页 说明书 35 页

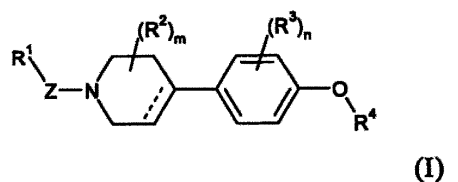
[54] 发明名称

4 - (4 - (杂环基烷氧基) 苯基) - 1 -
(杂环基 - 羰基) 哌啶衍生物和相关的化合物
作为组胺 H 3 拮抗剂用于治疗神经疾病如阿
尔茨海默氏病

[57] 摘要

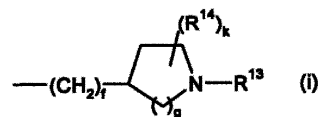
第一方面, 本发明提供式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: R^1 表示 $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和其它基团; X 表示化学键、O、CO、 OCH_2 、 CH_2O 或 SO_2 ; Z 表示 CO、 $CONR^{10}$ 或 SO_2 ; R^{10} 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基; (A) 表示单键或双键; m 和 n 独立地是 0、1 或 2; R^2 表示氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; R^3 表示卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-COC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基或三氟甲基; R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 或式 (i) 的基团; 其中所有的其它取代基定义在权利要求 1 中。式 (I) 的化合物及它

们药学上可接受的盐对组胺 H3 受体具有亲合性并且是组胺 H3 受体的拮抗剂和/或反激动剂, 并据信在治疗神经病包括阿尔茨海默氏病中具有潜在的用途。



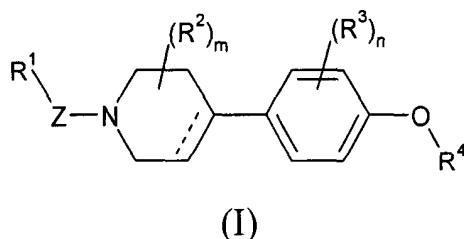
(I)

(A)



(i)

1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^1 表示 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环基、-芳基-X-芳基、-芳基-X-杂芳基、-芳基-X-杂环基、-杂芳基-X-芳基、-杂芳基-X-杂芳基、-杂芳基-X-杂环基、-杂环基-X-芳基、-杂环基-X-杂芳基或-杂环基-X-杂环基,

其中 R^1 基团中的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可以任选被一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基所取代,并且该取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰氨基 C_{1-6} 烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰氧基、芳氧基、芳基磺酰氨基、芳基甲酰氨基、芳酰基、或基团 $NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 $-SO_2NR^{15}R^{16}$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基或一起形成杂环;

X 表示化学键、O、CO、 OCH_2 、 CH_2O 或 SO_2 ;

Z 表示 CO、 $CONR^{10}$ 或 SO_2 ;

R^{10} 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基;

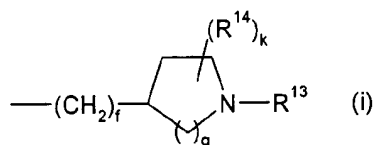
--- 表示单键或双键;

m 和 n 独立地是 0、1 或 2;

R^2 表示氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^3 表示卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-COC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基或三氟甲基;

R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 或式(i)的基团:



其中 q 是 2、3 或 4;

$-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 表示任选被一个或多个(例如 1、2 或 3 个) R^{17} 基团取代的杂环基;

- 5 R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 环烷基;

R^{14} 和 R^{17} 独立地表示卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、OH 或 C_{1-6} 烷氧基;

f 是 0 或 1;

g 是 1 或 2;

- 10 k 是 0、1 或 2;

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 中定义的化合物, 其中 R^1 表示:

-任选被 1 或 2 个卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、氰基或 SO_2Me 基团取代的芳基;
-芳基-X-杂环基;

- 15 -任选被 1 或 2 个卤代 C_{1-6} 烷基或氰基取代的杂芳基;

-任选被 1 或 2 个氧代基取代的杂环基; 或

$-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

3. 权利要求 2 中定义的化合物, 其中 R^1 表示四氢吡喃基、4-氰基苯基、2-氰基吡啶-3-基或 2-三氟甲基吡啶-3-基。

- 20 4. 权利要求 3 中定义的化合物, 其中 R^1 表示 4-氰基苯基。

5. 权利要求 1-4 中任一项定义的化合物, 其中 X 和 Z 都表示 CO。

6. 权利要求 1-5 中任一项定义的化合物, 其中 --- 表示单键。

7. 权利要求 1-6 中任一项定义的化合物, 其中 m 和 n 都是 0。

8. 权利要求 1-7 中任一项定义的化合物, 其中 R^4 表示 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

- 25 q 是 3 以及 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 表示任选被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基取代的 N-哌啶基或 N-吡咯烷基, 或者 R^4 表示式(i)的基团, 其中 f 和 k 都是 0, g 是 2 以及 R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

9. 权利要求 8 中定义的化合物, 其中 R^4 表示式(i)的基团, 其中 f 和 k 都是 0, g 是 2 以及 R^{13} 表示异丙基。

10. 权利要求 1 中定义的化合物, 其为:
- 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶;
- 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}苄腈;
- 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吡啶;
- 5 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌啶;
- 1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌啶;
- 1-[(4-氟苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌啶;
- 10 3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吡啶;
- 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吗啉;
- 1-(1-哌啶基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌啶;
- 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(1-吡咯烷基羰基)哌啶;
- 1-(4-氟-苯基)-1-{4-[4-(1-异丙基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-哌啶-1-基}-甲酮;
- 15 1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}-4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶;
- 1-(1-甲基乙基)-4-({4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)哌啶;
- 1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}-4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶;
- 20 基}哌啶;
- 1-(1-甲基乙基)-4-[(4-{1-[3-(甲氧基)丙酰基]-4-哌啶基}苯基)氧基]哌啶;
- 4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吡啶;
- 3-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吡啶;
- 4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吗啉;
- 25 1-(1-氮杂环丁烷基羰基)-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)哌啶;
- 1-(1-甲基乙基)-4-({4-[1-(1-吡咯烷基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)哌啶;
- 1-(1-甲基乙基)-4-({4-[1-(1-哌啶基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)哌啶;
- 4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}硫代吗
- 30 啉 1,1-二氧化物;
- 4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]苄腈;

- 1-环丁基-4-[(4-{1-[(4-氟苯基)羰基]-4-哌啶基}苯基)氧基]哌啶;
1-环丁基-4-{[4-(1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}-4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶;
1-环丁基-4-[(4-{1-[3-(甲氧基)丙酰基]-4-哌啶基}苯基)氧基]哌啶;
5 4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]吡啶;
3-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]吡啶;
4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]吗啉;
1-[(4-氟苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶;
10 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}苄腈;
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}-1,2,3,6-四氢吡啶;
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-1,2,3,6-
15 四氢吡啶;
1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶;
4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}吗啉;
20 1-(1-哌啶基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶;
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(1-吡咯烷基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶;
1-[(4-氟苯基)羰基]-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1,2,3,6-
25 四氢吡啶;
4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}苄腈;
4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}-1,2,3,6-四氢吡啶;
30 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶;

- 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}-1,2,3,6-四氢吡啶;
- 4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}吡啶;
- 5 4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}吗啉;
- 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-(1-哌啶基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶;
- 10 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-(1-吡咯烷基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶;
- 4-({4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1-哌啶基}羰基)苄腈;
- 4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶;
- 15 4-[4-({3-[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶;
- 2-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吡嗪;
- 3-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}苄腈;
- 1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(1-{[4-(三氟甲基)苯基]羰基}-4-哌啶基)苯基]氧基}
- 20 哌啶;
- 6-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}喹喔啉;
- 或其药学上可接受的盐。
11. 权利要求 1 中定义的化合物, 其为:
- 5-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}-2-吡啶
- 25 甲腈; 和
- 5-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}-2-(三氟甲基)吡啶;
- 或其药学上可接受的盐。
12. 权利要求 1 中定义的化合物, 其为:
- 30 4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}苄腈或其药学上可接受的盐。

13. 药物组合物, 其包含权利要求 1-12 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

14. 用于治疗的权利要求 1-12 中任一项定义的化合物。

15. 用于治疗神经病的权利要求 1-12 中任一项定义的化合物。

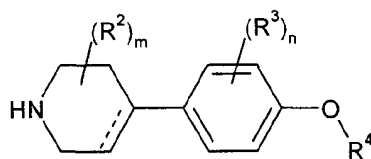
5 16. 权利要求 1-12 中任一项定义的化合物在制备用于治疗神经病的药物中的用途。

17. 一种治疗神经病的方法, 所述方法包括给药于需要该治疗的患者有效量的权利要求 1-12 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

10 18. 用于治疗神经病的药物组合物, 所述药物组合物包含权利要求 1-12 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

19. 制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括:

(a)制备其中 Z 表示 CO 的式(I)化合物, 其包括使式(II)化合物或其任选活化的或被保护的衍生物,



15

(II)

其中 $\cdots$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 和 n 如权利要求 1 中所定义, 与式 R^1-CO-L^1 化合物反应, 其中 R^1 如权利要求 1 中所定义, 以及 L^1 表示合适的离去基团如合适的卤原子或羟基; 或者

20 (b)制备其中 Z 表示 SO_2 的式(I)化合物, 其包括使式(II)化合物与式 $R^1-SO_2-L^2$ 化合物反应, 其中 R^1 如权利要求 1 中所定义以及 L^2 表示合适的离去基团如合适的卤原子(例如氯); 或者

(c)制备其中 Z 表示 CONH 的式(I)化合物, 其包括使式(II)化合物与式 $R^1-N=C=O$ 化合物反应, 其中 R^1 如权利要求 1 中所定义; 或者

25 (d)制备其中 Z 表示 $CONR^{10}$ 的式(I)化合物, 其包括使式(II)化合物与式 $R^1R^{10}N-L^3$ 化合物反应, 其中 R^1 和 R^{10} 如权利要求 1 中所定义以及 L^3 表示氢或 $COCl$; 或者

(e)使式(I)化合物脱保护或将保护的基团转化; 以及此后任选

(f)相互转化为式(I)的其它化合物。

4-(4-(杂环基烷氧基)苯基)-1-(杂环基-羰基)哌啶衍生物和相关的化合物作为组胺 H3 拮抗剂用于治疗神经疾病如阿尔茨海默氏病

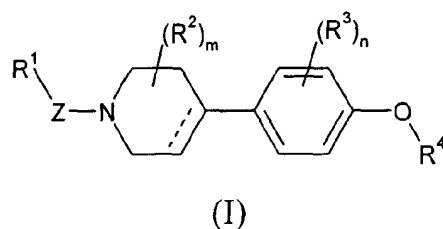
5

本发明涉及新的具有药理学活性的苯基哌啶基衍生物，它们的制备方法，含有它们的组合物以及它们在治疗神经障碍和精神病中的用途。

DE 4407139(Dr Karl Thomae GmbH)描述了一系列氨基烷基-苯基-氮杂环烷烃，其据称用于治疗高脂血症、动脉粥样硬化、皮肤病、真菌病以及在
10 家禽饲料中用于生产胆固醇含量较低的蛋。WO 02/76925(Eli Lilly)描述了一系列据称是组胺 H3 拮抗剂的化合物。WO 02/12214(Ortho McNeil Pharmaceutical Inc)描述了一系列据称是组胺 H3 拮抗剂的取代芳氧基烷基胺。

组胺 H3 受体主要在哺乳动物的中枢神经系统(CNS)中表达，除在一些
15 交感神经上外，其在外周组织中的表达极少(Leurs 等,(1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183)。被选择性激动剂或组胺激活的 H3 受体抑制从各种不同神经群中释放的神经递质，包括组胺能神经元和胆碱能神经元(Schlicker 等,(1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128-137)。此外，体外和体内试验已经表明，H3 拮抗剂可以促进大脑区域如大脑皮层和海马中神经递质
20 的释放，这些区域与认知有关(Onodera 等,(1998), In: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp255-267, Elsevier Science B.V.)。此外，现有文献中的许多报道证实了 H3 拮抗剂(例如噻普酰胺、clobenpropit、ciproxifan 和 GT-2331)在包括五种选择：任务、目标识别、高架十字型迷宫(elevated plus maze)、获取新任务和被动躲避在内的啮齿动物模型中具有改善
25 认知的特性(Giovanni 等人, (1999), Behav. Brain Res. 104, 147-155)。这些数据表明，新的 H3 拮抗剂和/或反激动剂例如本发明系列的化合物可以在神经病学疾病如阿尔茨海默氏病以及相关的神经变性障碍中用于治疗认知损伤。

第一方面，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中:

R^1 表示 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂芳基、 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环基、-芳基-X-芳基、-芳基-X-杂芳基、-芳基-X-杂环基、-杂芳基-X-芳基、-杂芳基-X-杂芳基、-杂芳基-X-杂环基、-杂环基-X-芳基、-杂环基-X-杂芳基或-杂环基-X-杂环基,

其中 R^1 基团中的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基可以任选被一个或多个(例如 1、2 或 3 个)可以相同或不同的取代基所取代,并且该取代基选自卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰氨基 C_{1-6} 烷基、芳基磺酰基、芳基磺酰氧基、芳氧基、芳基磺酰氨基、芳基甲酰氨基、芳酰基、或基团 $NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 $-SO_2NR^{15}R^{16}$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基或一起形成杂环;

X 表示化学键、O、CO、 OCH_2 、 CH_2O 或 SO_2 ;

Z 表示 CO、 $CONR^{10}$ 或 SO_2 ;

R^{10} 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-8}$ 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基;

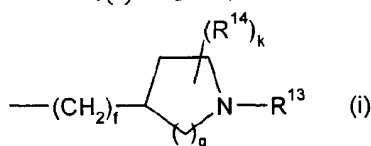
--- 表示单键或双键;

m 和 n 独立地是 0、1 或 2;

R^2 表示氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R^3 表示卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-COC_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基或三氟甲基;

R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 或式(i)的基团:



其中 q 是 2、3 或 4;

-NR¹¹R¹² 表示任选被一个或多个(例如 1、2 或 3 个)R¹⁷ 基团取代的杂环基;

R¹³ 表示 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₈ 5 环烷基;

R¹⁴ 和 R¹⁷ 独立地表示卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代烷基、OH 或 C₁₋₆ 烷氧基;

f 是 0 或 1;

g 是 1 或 2

k 是 0、1 或 2

10 或其药学上可接受的盐。

在本发明的一个特别方面, 本发明提供一种如上所定义的式(I)化合物, 其中:

R¹ 基团中的所述 C₁₋₆ 烷基可以任选被一个或多个(例如 1、2 或 3 个)相同或不同的取代基所取代, 并且该取代基选自卤素、羟基、氰基、卤代 C₁₋₆ 烷 15 氧基、多卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基 C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷酰基; 以及

R³ 表示卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-COC₁₋₆ 烷基、-SO₂C₁₋₆ 烷基或三氟甲基。

烷基, 不管单独使用或作为另一种基团的一部分, 可以是直链或支链的, 基团烷氧基和烷酰基也应该类似地理解。除非另有说明, 在此的术语'卤素' 20 是用于描述选自氟、氯、溴或碘的基团, 在此的术语'多卤代'是指含有多于一个(例如 2-5 个)所述卤素原子的部分。

术语"芳基"包括单环和稠环, 其中至少一个环是芳香族的, 例如苯基、萘基和四氢萘基。

术语"杂环基"用来表示 4-7 员单环饱和或部分不饱和的脂肪族环, 或 4-7 25 员饱和或部分不饱和的与苯环稠合的脂肪族环, 所述的"杂环基"含有 1-3 个选自氧、氮或硫的杂原子。这种单环的合适例子包括吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氮杂环庚烷基和氮杂环庚烷基。苯并稠合杂环的合适例子包括二氢吲哚基、异二氢氮茛基、2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂茛(benzazepine)或四氢异喹啉基。

30 术语"杂芳基"是指含有 1-3 个选自氧、氮和硫杂原子的 5-6 员单环芳香族环或稠合 8-10 员二环芳香族环。这种单环芳族环的合适例子包括噻吩基、

5 呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和吡啶基。这种稠合芳族环的合适例子包括苯并稠合的芳族环例如喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、二氮杂萘基(naphthyridinyl)、引哚基、引唑基、吡咯并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基等等。

优选地, R^1 表示:

- 芳基(例如苯基), 其任选被一个或多个(例如 1 或 2 个)卤素(例如 4-氟)、卤代 C_{1-6} 烷基(例如三氟甲基)、氰基或 SO_2Me 基团取代;
- 10 -芳基-X-杂环基(例如-苯基-CO-吡咯烷-1-基);
- 杂芳基(例如吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪基或喹喔啉基), 其任选被一个或多个(例如 1 或 2 个)卤代 C_{1-6} 烷基(例如三氟甲基)或氰基取代;
- 杂环基(例如四氢吡喃基、吗啉基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基或硫代吗啉基(thiomorpholinyl)), 其任选被一个或多个(例如 1 或 2 个)
- 15 氧代基(oxo)取代; 或

- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基(例如 $-(CH_2)_2OCH_3$)。

更优选地, R^1 表示-杂环基(例如四氢吡喃基)或-芳基(例如苯基), 它们任选被氰基取代(例如 4-氰基苯基)。

- 20 同样更优选地, R^1 表示-杂芳基(例如吡啶-3-基), 其任选被氰基取代(例如 2-氰基吡啶-3-基)或任选被卤代 C_{1-6} 烷基取代(例如 2-三氟甲基吡啶-3-基)。

最优选地, R^1 表示-芳基(例如苯基), 其任选被氰基取代(例如 4-氰基苯基)。

优选地, X 和 Z 两者都表示 CO。

优选地, --- 表示单键。

- 25 优选地, m 和 n 都是 0。

当 R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 时, 优选地 q 是 3 或 4 以及 $-NR^{11}R^{12}$ 表示任选被一个或多个(例如 1 或 2 个) R^{17} 基团取代的杂环基(例如哌啶基或吡咯烷基)。

当 R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 时, 更优选 q 是 3 以及 $-NR^{11}R^{12}$ 表示任选被一个或多个(例如 1 或 2 个) R^{17} 基团取代的杂环基(例如哌啶基或吡咯烷基)。

- 30 优选地, R^{17} 表示 C_{1-6} 烷基(例如甲基)。

当 R^4 表示式(i)的基团时, 优选地 f 和 k 两者都表示 0, g 是 2 以及 R^{13}

表示 C_{1-6} 烷基(例如异丙基)或 C_{3-8} 环烷基(例如环丁基)。

- 优选地, R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$, 其中 q 是 3 以及 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 表示任选被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基(例如甲基)基团取代的 N-哌啶基或 N-吡咯烷基, 或者 R^4 表示式(i)的基团, 其中 f 和 k 两者都表示 0, g 是 2 以及 R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基(例如异丙基)或 C_{3-8} 环烷基(例如环丁基)。

更优选地, R^4 表示式(i)的基团, 其中 f 和 k 两者都表示 0, g 是 2 以及 R^{13} 表示 C_{1-6} 烷基(例如异丙基)。

本发明的优选化合物包括下面所示的例子 E1-E56, 或其药学上可接受的盐。

- 10 本发明更优选的化合物包括:

5- $\{[4-(4-\{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基\}苯基)-1-哌啶基]羰基\}-2-吡啶甲腈$; 和

5- $\{[4-(4-\{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基\}苯基)-1-哌啶基]羰基\}-2-(三氟甲基)吡啶$;

- 15 或其药学上可接受的盐。

本发明最优选的化合物是:

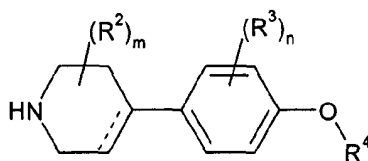
4- $\{[4-(4-\{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基\}苯基)-1-哌啶基]羰基\}$ 苄腈或其药学上可接受的盐。

- 20 式(I)的化合物可以与酸形成酸加成盐, 例如常规的药学上可接受的酸, 例如马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、富马酸、水杨酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸和甲磺酸。

某些式(I)化合物能够以立体异构形式存在。可以理解, 本发明包括这些化合物及其混和物的所有几何和光学异构体, 包括外消旋物。互变异构体同样构成本发明的一个方面。

- 25 本发明还提供一种制备式(I)化合物或其药学上可接受盐的方法, 所述方法包括:

(a)制备其中 Z 表示 CO 的式(I)化合物, 其包括使式(II)化合物或其任选的活化或被保护的衍生物,



(II)

其中 --- 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 和 n 如上所定义，与式 $\text{R}^1\text{-CO-L}^1$ 化合物反应，其中 R^1 如上所定义以及 L^1 表示合适的离去基团如合适的卤原子或羟基；或者

- 5 (b)制备其中 Z 表示 SO_2 的式(I)化合物，其包括使如上定义的式(II)化合物与式 $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{-L}^2$ 化合物反应，其中 R^1 如上所定义以及 L^2 表示合适的离去基团如合适的卤原子(例如氯)；或者

(c)制备其中 Z 表示 CONH 的式(I)化合物，其包括使如上定义的式(II)化合物与式 $\text{R}^1\text{-N=C=O}$ 化合物反应，其中 R^1 如上所定义；或者

- 10 (d)制备其中 Z 表示 CONR^{10} 的式(I)化合物，其包括使如上定义的式(II)化合物与式 $\text{R}^1\text{R}^{10}\text{N-L}^3$ 化合物反应，其中 R^1 和 R^{10} 如上所定义以及 L^3 表示氢或 COCl ；或者

(e)对式(I)化合物进行脱保护或将保护的基团转化；以及任选此后

(f)相互转化为式(I)的其它化合物。

- 15 当 L^1 表示卤素原子时，方法(a)典型地包括在合适的溶剂例如二氯甲烷中使用合适的碱例如三乙胺。当 L^1 表示羟基时，方法(a)典型地包括在合适的溶剂例如二氯甲烷中使用偶联试剂例如 1,3-二环己基碳二亚胺和 1-羟基苯并三唑。

方法(b)典型地包括在合适的溶剂例如二氯甲烷中使用碱，例如三乙胺。

- 20 方法(c)典型地在溶剂例如二氯甲烷中进行。

当 L^3 表示氢时，方法(d)典型地包括使式(II)化合物与光气在合适的溶剂如甲苯中反应，随后与式 $\text{R}^1\text{R}^{10}\text{N-H}$ 的化合物在合适的溶剂如二氯甲烷中反应。

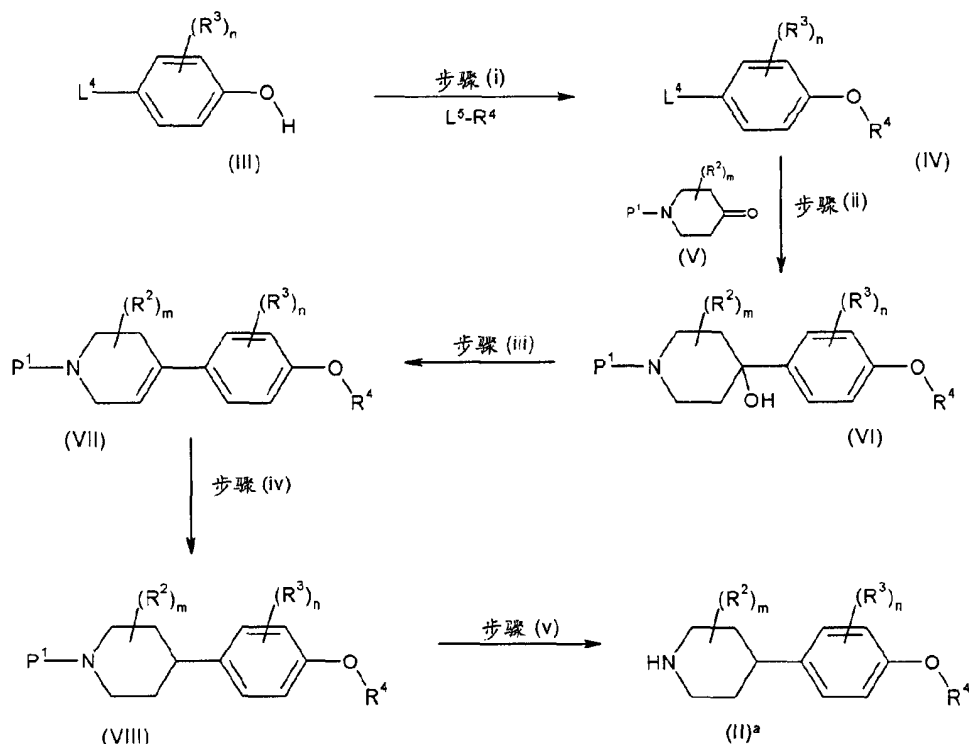
- 25 当 L^3 表示 COCl 时，方法(d)典型地包括在合适的溶剂例如二氯甲烷中使用碱例如三乙胺。

- 在方法(e)中，保护基的例子以及除去保护基的方法可以在 T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis'(J. Wiley and Sons, 1991)中找到。合适的胺保护基包括磺酰基(例如甲苯磺酰基)、酰基(例如乙酰基、2',2',2'-三氯乙氧羰基、苄氧基羰基或叔丁氧羰基)以及芳烷基(例如苄基)，其可以通过水解
30 除去(例如使用酸如盐酸)或者如果合适的话通过还原除去(例如，氢解苄基或在乙酸中使用锌还原除去 2',2',2'-三氯乙氧羰基)。其它合适的胺保护基包括

三氟乙酰基(-COCF₃), 其可以通过碱催化水解除去, 或固相树脂连接的苄基, 例如 Merrifield 树脂连接的 2,6-二甲氧基苄基(Ellman 连接基), 其可以通过酸催化水解除去, 例如用三氟乙酸。

- 方法(f)可以使用常规相互转化方法进行, 例如差向异构、氧化、还原、
5 烷基化、亲核或亲电芳族取代、酯水解或酰胺键形成。用作相互转化方法的过渡金属介导(mediated)的偶联反应的例子包括下列: 有机亲电试剂例如芳基卤化物和有机金属试剂如硼酸间的钯催化偶联反应(Suzuki 交叉偶联反应); 有机亲电试剂如芳基卤化物与亲核试剂如胺和酰胺间的钯催化的胺化和酰胺化反应; 有机亲电试剂(如芳基卤化物)与亲核试剂如酰胺间的铜催化
10 酰胺化反应; 以及酚和硼酸间的铜介导的偶联反应。

式(II)的化合物, 其中 --- 表示单键以及 R^4 表示 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 可以按照下面的流程制备:



- 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 和 n 如上所定义, L^4 表示卤素原子(例如碘), L^5 表示合
15 适的离去基团例如合适的卤素原子(例如溴), 或羟基; 以及 P^1 表示氢或合适的保护基, 例如叔丁氧羰基。

当 L^5 表示卤素原子(例如溴或氯)时, 步骤(i)可以使用合适的碱如碳酸钾在合适的溶剂如 2-丁酮中, 任选在转移试剂如碘化钾存在下, 在合适的温度如回流温度下进行。

当 L^5 表示羟基时,步骤(i)可以使用磷如三苯磷在合适的溶剂如四氢呋喃中进行,接着在合适的温度如室温下加入氮杂二羧酸酯如氮杂二羧酸二乙酯。

步骤(ii)可以如下进行:在适合金属-卤素交换的条件下用有机金属试剂如丁基锂处理式(IV)化合物,接着用式(V)化合物进行处理。

步骤(iii)可以在酸性条件下进行,例如使用在二氯甲烷中的三氟乙酸。或者,使用硅烷,如三乙基硅烷在酸例如三氟乙酸存在下,步骤(iii)和步骤(iv)可以一起进行。

步骤(iv)可以如下进行:在过渡金属催化氢化条件下,例如在 50 psi 氢气压下,使用合适的催化剂如钨/碳,在合适的溶剂如乙醇中。

步骤(v)可以根据方法(e)中所列的过程进行。

式(II)的化合物,其中 --- 表示双键可以以与上面描述过程的相同方式制备,但是省略步骤(iv)。

式(II)的化合物,其中 R^4 表示式(i)的基团可以以与上面所述过程的相同方式制备,但是在步骤(i)前,式(i)的氮原子可以任选被合适的保护基如 Boc 保护。因此,步骤(i)之后为如方法(e)中所述的脱保护反应,接着在硼氢化物如三乙酰氧基硼氢化钠以及任选酸如乙酸存在下,在合适的溶剂如二氯甲烷中,例如通过用丙酮还原胺化,引入 R^{13} 基团,接着进行步骤(ii)-(v)。

式(III)和(V)的化合物是已知的或者可以根据已知的方法制备。

式(I)的化合物及它们药学上可接受的盐对组胺 H3 受体具有亲合性并且是组胺 H3 受体的拮抗剂和/或反激动剂,以及在治疗神经病学疾病(neurological diseases)包括阿尔茨海默氏病、痴呆、与年龄有关的记忆功能障碍、轻度认知损伤、认知缺乏、癫痫症、神经性疼痛、炎性疼痛、偏头痛、帕金森氏症、多发性硬化、中风和睡眠障碍包括嗜眠发作(narcolepsy);精神病包括精神分裂症(特别是精神分裂症的认知缺陷)、注意力缺陷亢奋障碍(attention deficit hyperactivity disorder)、抑郁症和成瘾;以及其它疾病包括肥胖症、哮喘、过敏性鼻炎、鼻充血、慢性阻塞性肺病以及胃肠疾病中被认为具有潜在的用途。

因此,本发明还提供在治疗或预防上述疾病特别是疾病中的认知损伤例如阿尔茨海默氏病以及相关的神经变性疾病中用作治疗物质的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明进一步提供在哺乳动物包括人中上述疾病的治疗或预防方法，其包括给予患者治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗上述疾病的药物中的用途。

5 当在治疗中被使用时，式(I)的化合物通常配制成标准的药物组合物。这些组合物可以使用标准方法配制。

因此，本发明进一步提供用于治疗上述疾病的药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

10 本发明进一步提供药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

式(I)的化合物可以与其它治疗药物，例如组胺 H1 拮抗剂或据称用作阿尔茨海默氏病疾病减轻或症状治疗的药物联合使用。这些其它治疗药物的合适例子可以是已知改变胆碱能传递的试剂例如 5-HT₆ 拮抗剂、M1 毒蕈碱激动剂、M2 毒蕈碱拮抗剂或乙酰胆碱酯酶抑制剂。当化合物与其它治疗药物联合使用时，该化合物可以通过任何方便的途径依次给予或同时给予。

因此，在另一方面，本发明提供一种组合(combination)，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物以及其它治疗药物或试剂。

上面所指的组合可以方便地以药物制剂形式存在使用，因此，包含如上所定义的组合以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂构成本发明的另一方面。这些组合的独立组分可以在单独的或联用的(combined)药物制剂中依次给予或同时给予。

当式(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物与有效治疗相同疾病状态的第二治疗药物联合使用时，每一化合物的剂量可以不同于当所述化合物单独使用时的剂量。合适的剂量很容易地由本领域熟练技术人员知道。

25 本发明的药物组合物，其可以合适地通过环境温度下以及大气压力下混合制备，通常适合于口服、肠胃外或直肠给药，因而，本发明的药物组合物可以以片剂、胶囊、口服液体制剂、粉剂、粒剂、锭剂、可复水粉末(reconstitutable powders)、可注射或不溶性(infusible)溶液或悬浮液或栓剂的形式存在。通常优选经口给药的组合物。

30 口服给药的片剂和胶囊可以是单位剂型，并且可以含有常规赋形剂例如粘合剂、填料、压片润滑剂、崩解剂以及可接受的润湿剂。所述片剂可以根

据普通药物惯例中公知的方法进行包衣。

口服液体制剂例如可以以含水或含油悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酞剂的形式存在，或者可以以干产品的形式，这种干产品在使用前与水或其它合适的介质重新复原(reconstitution)。这些液体制剂可以含有常规添加剂例如助悬剂、乳化剂、非水介质(其可以包括食用油)、防腐剂，以及如果需要的话，常规调味剂或着色剂。

对于肠胃外给药，使用本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及无菌介质配制成液体单位剂型。所述的化合物，取决于介质及使用浓度，可以悬浮或溶于所述介质中。在配制溶液的过程中，将所述化合物溶解用于注射，过滤灭菌，随后填充到合适的瓶或安瓿中，然后密封。有利地，将助剂例如局部麻醉剂、防腐剂及缓冲剂溶于介质中。为了提高稳定性，可将组合物填充到瓶中后，将其冷冻，在真空下除去水。除了将所述化合物悬浮在介质中而不是溶于介质中，并且不能通过过滤灭菌外，肠胃外悬浮液以基本上相同的方式进行配制。在无菌介质中悬浮之前，通过暴露于环氧乙烷中来对所述化合物进行灭菌。有利地，将表面活性剂或润湿剂加入到所述组合物中，以便促进化合物的均匀分布。

取决于给药方法，所述组合物可以含有0.1%-99%重量，优选含有10-60%重量的活性物质。在治疗上述疾病中使用的化合物的剂量以常见方式随疾病的严重程度、患者的体重以及其它类似因素而改变。然而，作为一般性的指导，合适的单位剂量可以是0.05-1000 mg，更合适是1.0-200 mg，并且这些单位剂量可以一天分几次给药，例如一天两次或三次给药。这种治疗可以持续数周或数月。

下列说明和实施例用于说明本发明化合物的制备。

说明 1

1-(苯基甲基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-哌啶醇(D1)

在-70℃下，将 1-{3-[(4-碘苯基)氧基]丙基}哌啶(WO 02/12214)(1.0g, 2.9mmol)在 THF(5ml)中的溶液用正丁基锂(1.6M 在己烷中, 2ml, 3.2mmol)处理。在-70℃搅拌 30 分钟后，滴加 1-(苯基甲基)-4-哌啶酮(548mg, 2.9mmol)，接着将混合物搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵溶液，混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，在真空中蒸发，得到残余物，

其用硅胶色谱法提纯,用0.880氨水:乙醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)的混合物洗脱,得到标题化合物(550mg, 47%); MS(ES+), m/e 409 [M+H]⁺。

说明 2

5 1-(苯基甲基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D2)

向 1-(苯基甲基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-哌啶醇(D1)(450mg, 1.1mmol)在二氯甲烷(5ml)中的溶液中加入三氟乙酸(0.68ml, 8.8mmol)和粉末状 4A 分子筛。在室温下搅拌 2 小时后,过滤悬浮液,接着在真空中蒸发滤液。将残余物溶于二氯甲烷中,与氢氧化钠水溶液一起搅拌 10 分钟。分离有机相,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空中蒸发,得到标题化合物(365mg, 85%); MS(ES+), m/e 391 [M+H]⁺。

说明 3

15 1-(3-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}丙基)哌啶(D3)

将含有钨/炭(10%糊状物, 200mg)的 1-(苯基甲基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D2)(450mg, 1.15mmol)在甲醇(40ml)中的溶液在 50 p.s.i.下在室温下氢化 18 小时。混合物通过助滤剂过滤,在真空中蒸发滤液,得到标题化合物(330mg, 95%); MS(ES+), m/e 303 [M+H]⁺。

20 说明 4

1,1-二甲基乙基 4-[(4-碘苯基)氧基]-1-哌啶羧酸酯(D4)

将二-叔丁基偶氮二羧酸酯(57g; 250mmol)分批加入到搅拌下的 4-碘苯酚(50g; 230mmol)、三苯膦(65.6g; 250mmol)和 1,1-二甲基乙基 4-羟基-1-哌啶羧酸酯(50g; 250mmol)在干燥四氢呋喃中的混合物中,接着冷却到 0℃。所得混合物在室温下搅拌 3 天。过滤除去溶剂,残余物用二氧化硅柱色谱法提纯,用正己烷和乙酸乙酯(9:1)的混合物洗脱。合并含产品的馏分,蒸发,得到白色结晶固体形式的标题化合物(63.4g, 63%), MS(ES+), m/e 404 [M+H]⁺。

30 说明 5

苯基甲基 4-{4-[(1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羧基}-4-哌啶基)氧基]苯基}-4-

羟基-1-哌啶羧酸酯(D5)

在-70℃下, 将 1,1-二甲基乙基 4-[(4-碘苯基)氧基]-1-哌啶羧酸酯(10g; 24.8 mM)(D4)在 THF(100 ml)中的溶液用正丁基锂(1.6M 在己烷中, 23 ml, 36.8 mmol)处理。在-70℃搅拌 30 分钟后, 滴加 4-氧代-哌啶-1-羧酸苄基酯(8.7 g, 36.8 mmol)在 THF 中的溶液, 接着将混合物搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到残余物, 其用硅胶色谱法提纯, 用己烷和乙酸乙酯(1:1)的混合物洗脱, 得到标题化合物(7.38 g, 56%); MS(ES+), m/e 511 [M+H]⁺。

10

说明 6**苯基甲基 4-[4-(4-哌啶氧基)苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(D6)**

将三氟乙酸(12 ml)加入到搅拌下的苯基甲基 4-{4-[(1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4-哌啶基)氧基]苯基}-4-羟基-1-哌啶羧酸酯(7.38g; 14.5mmol)(D5) 15 在二氯甲烷(12ml)中的溶液中, 接着将混合物搅拌 60 分钟。蒸发除去溶剂, 将残余物通过 SCX 柱过滤, 用甲醇洗脱, 接着用 10%的 0.880 氨的甲醇溶液洗脱, 得到产物(4.9g; 87%), MS(ES+), m/e 393 [M+H]⁺。

说明 7

20 **苯基甲基 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(D7)**

将乙酰氧基硼氢化钠(5.3g; 25.2mmol)分批加入到搅拌下的苯基甲基 4-[4-(4-哌啶氧基)苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(4.94g; 12.6mmol)(D6)、丙酮(5ml; 63mmol)和冰乙酸(1ml)在二氯甲烷(60ml)中的混合物中。混合物 25 在室温下搅拌 18 小时。将混合物与氢氧化钠水溶液一起搅拌 10 分钟。分离有机相, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到标题化合物(5.11g, 93%); MS(ES+), m/e 435 [M+H]⁺。

说明 8

30 **1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶(D8)**

将含钨/炭(10%糊状物, 1g)的苯基甲基 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]

氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(5.11g, 11.8mmol)(D7)在乙醇(75ml)中的溶液在 50 p.s.i.下在室温下氢化 18 小时。混合物通过助滤剂过滤, 滤液在真空中蒸发, 得到标题化合物(3.51g, 98%); MS(ES+), m/e 303 [M+H]⁺。

5 说明 9

苯基甲基 4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(D9)

将乙酰氧基硼氢化钠(2.13g; 10.05mmol)分批加入到搅拌下的苯基甲基 4-[4-(4-哌啶氧基)苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(1.97g; 5.03mmol)(D6)、
10 环丁酮(0.8ml; 10.05mmol)和 4 分子筛在二氯甲烷(60ml)中的混合物中。混合物在室温下搅拌 4 小时。将混合物与氢氧化钠水溶液一起搅拌 10 分钟。分离有机相, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到标题化合物(1.95g, 87%); MS(ES+), m/e 447 [M+H]⁺。

15 说明 10

1-环丁基-4-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶(D10)

将含钨/炭(10%糊状物, 0.4g)的苯基甲基 4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸酯(1.95g, 4.37mmol)(D9)在乙醇(40ml)中的溶液在 50 p.s.i.下在室温下氢化 18 小时。将混合物通过助滤剂过滤, 滤液在真
20 空中蒸发, 得到标题化合物(1.34g, 96%); MS(ES+), m/e 315 [M+H]⁺。

说明 11

1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸酯(D11)

25 在-70℃下, 将 1-{3-[(4-碘苯基)氧基]丙基}哌啶(WO 02/12214)(10g; 29mmol)在 THF(5ml)中的溶液用正丁基锂(1.6M 在己烷中, 21.8ml, 34.8mmol)处理。在-70℃搅拌 30 分钟后, 滴加 1,1-二甲基乙基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(6.36g, 31.9mmol)在 THF(15 ml)中的溶液, 接着将混合物搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经无水
30 硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到残余物, 将其用硅胶色谱法提纯, 用 1-9-90 的 0.88 的氨水溶液-甲醇-DCM 的混合物洗脱, 得到标题化合物(5.2 g, 45%);

MS(ES⁺), m/e 419 [M+H]⁺。

说明 12

4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D12)

- 5 将三氟乙酸(6ml)加入到搅拌下的 1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸酯(3.9g; 9.3mmol)(D11)在二氯甲烷(6ml)中的溶液中,接着将混合物搅拌 60 分钟。蒸发除去溶剂,残余物通过 SCX 柱过滤,用甲醇洗脱,接着用在甲醇中的 10%的 0.880 氨溶液洗脱,得到产物(2.1g; 77%), MS(ES⁺), m/e 301 [M+H]⁺。

10

说明 13

4-[(4-碘苯基)氧基]哌啶(D13)

- 15 将三氟乙酸(10ml)加入到搅拌下的 1,1-二甲基乙基 4-[(4-碘苯基)氧基]-1-哌啶羧酸酯(10g; 24.8mmol)(D4)在二氯甲烷(10ml)中的溶液中,接着将混合物搅拌 60 分钟。蒸发除去溶剂,残余物用 2M 氢氧化钠溶液碱化。将此混合物用乙酸乙酯(x3)萃取,合并萃取液。将这些用硫酸钠干燥,蒸发除去溶剂,得到产物(6.63g, 88%), MS(ES⁺), m/e 304 [M+H]⁺。

说明 14

- 20 4-[(4-碘苯基)氧基]-1-(1-甲基乙基)哌啶(D14)

- 25 将乙酰氧基硼氢化钠(9.3g; 44mmol)分批加入到搅拌下的 4-[(4-碘苯基)氧基]哌啶(6.6g; 21mmol)(D13)和丙酮(8ml; 63mmol)在二氯甲烷(60ml)和冰乙酸(1ml)中的混合物中。混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物与氢氧化钠水溶液一起搅拌 10 分钟。分离有机相,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空中蒸发,得到标题化合物(7.2g, 96%); MS(ES⁺), m/e 346 [M+H]⁺。

说明 15

- 30 1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸酯(D15)

在 -70℃ 下, 将 4-[(4-碘苯基)氧基]-1-(1-甲基乙基)哌啶(7.2g;

20.9mmol)(D14)在 THF(100ml)中的溶液用正丁基锂(2.5M 在己烷中, 12.6ml, 31.4mmol)处理。在-70℃搅拌 30 分钟后, 滴加 1,1-二甲基乙基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(6.25g, 31.4mmol)在 THF(25 ml)中的溶液, 接着将混合物搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到残余物, 将其用硅胶色谱法提纯, 用 1-9-90 的 0.88 的氨水溶液-甲醇-DCM 的混合物洗脱, 得到标题化合物(2.9 g, 33%); MS(ES+), m/e 419 [M+H]⁺。

说明 16

10 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D16)

将三氟乙酸(6ml)加入到搅拌下的 1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸酯(2.9g; 6.9mmol)(D15)在二氯甲烷(6ml)中的溶液中, 接着将混合物搅拌 30 分钟。蒸发除去溶剂, 残余物通过 SCX 柱过滤, 用甲醇洗脱, 接着用在甲醇中的 10%的 0.880 氨溶液洗脱, 得到产物(2.0g; 97%), MS(ES+), m/e 301 [M+H]⁺。

说明 17

1-[(3-氯丙基)氧基]-4-碘代苯(D17)

将 4-碘苯酚(10g; 45.5 mmol)、1-溴-3-氯丙烷(9g; 56.8 mmol)和碳酸钾(12.6g; 91 mmol)在 2-丁酮(150ml)中的混合物加热回流 3 天。过滤除去固体, 接着蒸发除去溶剂。将残余物用二氧化硅柱色谱法提纯, 用 20-1 的正戊烷-乙酸乙酯洗脱, 得到无色油形式的产物(13.0g; 96%), MS(ES+), m/e 296 & 298 [M+H]⁺。

25 说明 18

(2R)-1-{3-[(4-碘苯基)氧基]丙基}-2-甲基吡咯烷(D18)

将 1-[(3-氯丙基)氧基]-4-碘代苯(13g; 43.8 mmol)(D17)、(2R)-2-甲基吡咯烷(2.63g; 15.8 mmol)、碳酸钾(6.6g; 43.8 mmol)和碘化钾(7.9g; 43.8 mmol)在乙腈(100ml)中的混合物加热回流 18 小时。过滤除去固体, 接着蒸发除去溶剂。将残余物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 接着进行蒸发。这种残余物用二氧化硅柱色谱法提纯, 用 20-1 二氯甲烷-2M

氨水的甲醇溶液洗脱, 得到黄色固体形式的产物(2.41g; 44%), MS(ES+), m/e 346 [M+H]⁺。

说明 19

5 1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基-1-哌啶羧酸酯(D19)

在-70℃下, 将(2R)-1-{3-[(4-碘苯基)氧基]丙基}-2-甲基吡咯烷(2.4g; 6.95mmol)(D18)在 THF(40ml)中的溶液用正丁基锂(2.5M 在己烷中, 3.5ml, 8.69mmol)处理。在-70℃搅拌 30 分钟后, 滴加 1,1-二甲基乙基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(1.73g, 8.69mmol)在 THF(10 ml)中的溶液, 接着将混合物在室温下搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 在真空中蒸发, 得到残余物, 其用硅胶色谱法提纯, 用 20-1 二氯甲烷-2M 氨水的甲醇溶液洗脱, 得到标题化合物(0.75g, 26%); MS(ES+), m/e 419 [M+H]⁺。

15

说明 20

4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶(D20)

将 1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基-1-哌啶羧酸酯(0.75g; 1.8mmol)(D19)在二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(10ml)的混合物中的溶液在室温下搅拌 2 小时。蒸发除去溶剂, 得到它的二-三氟乙酸盐形式的产物(1.22g), MS(ES+), m/e 301 [M+H]⁺。

20

说明 21

25 4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]哌啶(D21)

将含钨/炭(10%糊状物, 0.4g)的 4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶(1.95g, 4.49mmol)(D20)在乙醇(20ml)中的溶液在 50 p.s.i.下在室温下氢化 18 小时。混合物通过助滤剂过滤, 滤液在真空中蒸发, 得到它的二-三氟乙酸盐形式的标题化合物(1.05g); MS(ES+), m/e 303 [M+H]⁺。

30

说明 22**1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}-1-哌啶羧酸盐(D22)**

在-70℃下,将1-碘代-4-[(苯基甲基)氧基]苯(25g; 80.6mmol)在THF(300 ml)中的溶液用正丁基锂(2.5M 在己烷中, 40.3 ml, 0.10mol)处理。在-70℃搅拌 30 分钟后,滴加 1,1-二甲基乙基 4-氧代-1-哌啶羧酸酯(20.1g, 0.10 mol)在THF(150 ml)中的溶液,接着将混合物在室温下搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵溶液,混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空中蒸发,得到残余物,其用硅胶色谱法提纯,用 4-1 的己烷-乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物(15.9 g, 51%); NMR(CDCl₃), δ 1.48(s, 9H), 1.73(m, 2H), 1.95(m, 2H), 3.25(m, 2H), 4.00(m, 2H), 5.07(s, 2H), 6.97(m, 2H), 7.37-7.44(m, 7H)。

说明 23**4-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}-1,2,3,6-四氢吡啶(D23)**

将三氟乙酸(35 ml)滴加到搅拌下的 1,1-二甲基乙基 4-羟基-4-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}-1-哌啶羧酸盐(16.3g; 42.5 mmol)(D22)在二氯甲烷(35 ml)中的溶液中。2 小时后,蒸发除去溶剂,将残余物倒入到 2M 氢氧化钠溶液中。过滤混合物,固体用水洗涤,然后干燥(7.2g; 64%), MS(ES⁺), m/e 266 [M+H]⁺

说明 24**4-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D24)**

将乙二酰二氯(5.1 ml; 58 mmol)加入到四氢-2H-吡喃-4-羧酸(7.4g; 57 mmol)在二氯甲烷(50 ml)和二甲基甲酰胺(0.2 ml)中的溶液中。在室温下搅拌 3 小时后,通过蒸发除去溶剂,接着将残余物溶于二氯甲烷(30 ml)中。将这种溶液滴加到 4-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}-1,2,3,6-四氢吡啶(14.4g; 54.2 mmol)(D23)和三乙胺(8.3 ml; 59.6 mmol)在二氯甲烷(100 ml)中的混合物中。1 小时后,用 1M 盐酸、水、1M 碳酸钠溶液以及盐水洗涤这种混合物,用硫酸钠干燥,然后进行蒸发。残余物用二氧化硅柱色谱法提纯,用 98-2 的二氯甲烷-甲醇洗脱,得到一种白色固体(6.87g; 34%), MS(ES⁺), m/e 378 [M+H]⁺

说明 25**4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]酚(D25)**

将 4-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶(13.6g; 36.1 mmol)(D24)在四氢呋喃(500 ml)中的溶液在 50 psi 和室温下
5 经 10%钨/炭进行氢化。18 小时后,通过过滤除去催化剂,蒸发滤液,得到无色晶体(10.1g; 96%), MS(ES+), m/e 290 [M+H]⁺。

说明 26**4-{4-[(3-氯丙基)氧基]苯基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶(D26)**

10 将 4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]酚(2.57g; 8.9 mmol)(D25)、1-溴-3-氯丙烷(1.1 ml; 10.7 mmol)和碳酸钾(2.5g; 17.8 mmol)在 2-丁酮(100ml)中的混合物加热回流 18 小时。通过过滤除去固体,接着通过蒸发除去溶剂。将残余物倒入到水中,并用乙酸乙酯萃取。合并萃取液,用硫酸钠干燥,接着进行蒸发。这种残余物用二氧化硅柱色谱法提纯,用 1-1 的己烷-乙酸乙酯
15 洗脱,得到无色油形式的产物(2.54g; 78%), MS(ES+), m/e 366 [M+H]⁺。

说明 27**3-({4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)-1-丙醇(D27)**

将 4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]酚(10.1g; 34.7 mmol)(D25)、
20 3-氯-1-丙醇(4.3 ml; 43.4 mmol)和碳酸钾(9.6g; 69.4 mmol)在 2-丁酮(200ml)中的混合物加热回流 18 小时。通过过滤除去固体,接着通过蒸发除去溶剂。将残余物倒入到水中,并用乙酸乙酯萃取。合并萃取液,用硫酸钠干燥,接着进行蒸发。这种残余物用二氧化硅柱色谱法提纯,用 1-1 的己烷-乙酸乙酯洗脱,得到无色固体形式的产物(9.32g; 77%), MS(ES+), m/e 348 [M+H]⁺。

25

说明 28**3-({4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)丙基甲磺酸酯(D28)**

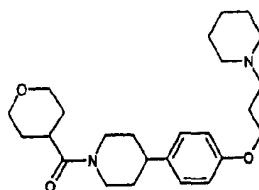
将甲磺酰氯(0.22 ml; 2.9 mmol)在二氯甲烷(5 ml)中的溶液加入到
30 3-({4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)-1-丙醇(0.5 g; 1.44 mmol)(D27)和三乙胺(0.6 ml; 4.3 mmol)在二氯甲烷(15 ml)中的混合物中。1

小时后,混合物用水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发,得到黄色固体(0.61g; 99%),
NMR(CDCl₃), δ 1.55-1.65(6H, m), 1.90-1.98(4H, m), 2.22(2H, m), 2.62-2.81(3H,
m), 2.99(3H, s), 3.14(H, m), 3.46(2H, t), 4.02-4.09(5H, m), 4.80(H, m), 6.85(2H,
m), 7.10(2H, m)

5

实施例 1

4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶 (E1)



- 10 将四氢-吡喃-4-羧酸(130mg, 1mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(135mg, 1mmol)和 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(550mg, 1mmol, 树脂负载 (resin loading)1.8mmol/g)在二氯甲烷(8ml)中的混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 1-(3-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}丙基)哌啶(D3)(151mg, 0.5mmol)在二氯
15 甲烷(5ml)中的溶液,混合物在室温下搅拌 24 小时。混合物通过 SCX 柱过滤,用甲醇洗脱,接着用在甲醇中的 10%的 0.880 氨水溶液洗脱,来洗脱该产物。将残余物用硅胶色谱法提纯,用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷的 1:9:90 混合物洗脱,得到标题化合物(127mg, 63%); MS(AP+)m/e 415 [M+H]⁺。

实施例 1(另一种制备方法)

- 20 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶
(E1)

- 25 将 4-{4-[(3-氯丙基)氧基]苯基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶(14.33g; 39.2 mmol)(D26)、哌啶(7.5 ml; 78.4 mmol)、碳酸钾(10.8g; 78.4 mmol)和碘化钾(13.0g; 78.4 mmol)在 2-丁酮(120ml)中的混合物加热回流 18 小时。通过过滤除去固体,接着通过蒸发除去溶剂。这种残余物用二氧化硅柱色谱法提纯,用 5-95 的 2M 氨水的甲醇溶液-二氯甲烷洗脱,得到无色固体形式的产物(14.7g; 90%), MS(ES+), m/e 415 [M+H]⁺。

实施例 2-7

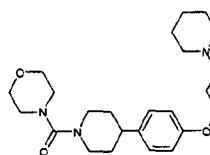
实施例 2-7(E2-E7)是由 1-(3-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}丙基)哌啶(D3)使用与实施例 1(E1)中所述的类似方法,通过用下表所示的合适酸代替四氢-吡喃-4-羧酸进行制备。

实施例	酸	质谱
4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羧基}苄腈(E2)	4-氟基苯甲酸	MS(ES+), m/e 432 [M+H] ⁺ .
4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羧基}吡啶(E3)	异烟酸	MS(ES+), m/e 408 [M+H] ⁺ .
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羧基)苯基]羧基}哌啶(E4)	4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基(methanoyl))-苯甲酸 (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS(ES+), m/e 504 [M+H] ⁺ .
1-{[4-(甲磺酰基)苯基]羧基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌啶(E5)	4-甲磺酰基-苯甲酸	MS(ES+), m/e 485 [M+H] ⁺ .
1-{[4-(4-氟苯基)羧基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌啶(E6)	4-氟苯甲酸	MS(ES+), m/e 425 [M+H] ⁺ .
3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羧基}吡啶(E7)	烟酸	MS(ES+), m/e 408 [M+H] ⁺ .

5

实施例 8

4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羧基}吗啉(E8)



将吗啉-碳酰氯(71 μ l; 0.48mmol)加入到 1-(3-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}丙基)哌啶(D3)(120mg; 0.4mmol)和二乙氨基甲基-聚苯乙烯(300mg 的 3.2 mmol/g)在 DCM(5ml)中的混合物中。搅拌 60 分钟后,过滤混合物,滤液用硅胶色谱法提纯,用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷的 1:9:90 的混合物洗脱,

得到标题化合物(118mg; 62%)MS(ES+), m/e 416 [M+H]⁺。

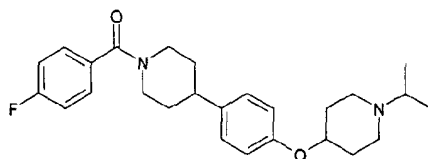
实施例 9-10

实施例 9-10(E9-10)是使用实施例 8 所述的方法进行制备,但是用下表中
5 所示的合适的碳酰氯代替吗啉-碳酰氯。

实施例	碳酰氯	质谱
1-(1-哌啶基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌啶(E9)	哌啶-1-碳酰氯	MS(ES+), m/e 414 [M+H] ⁺ 。
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(1-吡咯烷基羰基)哌啶(E10)	吡咯烷-1-碳酰氯	MS(ES+), m/e 400 [M+H] ⁺ 。

实施例 11

1-(4-氟-苯基)-1-{4-[4-(1-异丙基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-哌啶-1-基}-甲酮
(E11)



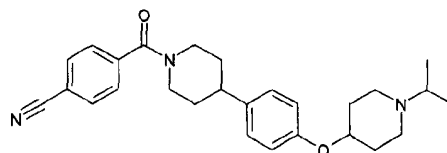
10

将 4-氟苯甲酸(112mg, 0.8mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(108mg, 0.8mmol)和 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(330mg, 0.8mmol, 树脂负载 1.8mmol/g)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶(120mg, 0.4mmol)(120mg, 15 0.4mmol)(D8)在二氯甲烷(3ml)中的溶液,接着将混合物在室温下搅拌 24 小时。混合物通过 SCX 柱过滤,用甲醇洗脱,接着用在甲醇中的 10% 0.880 氨水溶液洗脱,洗脱出该产物。将残余物用硅胶色谱法提纯,用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷的 1:9:90 的混合物洗脱,得到标题化合物(78mg, 74%); MS(ES+)m/e 425 [M+H]⁺。

20

实施例 12

4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}苄腈
(E12)



- 将 4-氰基苯甲酸(88mg, 0.6mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(81mg, 0.6mmol)和 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(250mg, 0.6mmol, 树脂负载 1.8mmol/g)在二氯甲烷(4ml)中的混合物在室温下搅拌 60 分钟。加入 1-(1-甲基乙基)-4-([4-(4-哌啶基)苯基]氧基)哌啶(120mg, 0.4mmol)(120mg, 0.4mmol)(D8)在二氯甲烷(2ml)中的溶液, 接着将混合物在室温下搅拌 24 小时。混合物通过 SCX 柱过滤, 用甲醇洗脱, 接着用在甲醇中的 10% 0.880 氨水溶液洗脱, 洗脱出该产物。将残余物用硅胶色谱法提纯, 用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷的 1:9:90 的混合物洗脱, 得到标题化合物(132mg, 78%);
- MS(ES⁺)m/e 432 [M+H]⁺. NMR(CDCl₃)δ 1.06(6H, d), 1.84(4H, m), 2.00(4H, m), 2.39(2H, m), 2.79(4H, m), 2.87(H, m), 3.15(H, m), 3.69(H, m), 4.27(H, m), 4.85(H, m), 6.86(2H, m), 7.10(2H, m), 7.54(2H, m), 7.72(2H, m)。

实施例 13-18

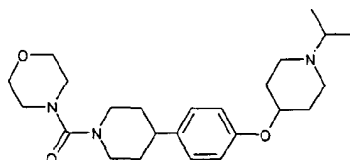
- 实施例 13-18(E13-E18)是由 1-(1-甲基乙基)-4-([4-(4-哌啶基)苯基]氧基)哌啶(D8)使用与实施例 11 中所述的类似方法用下表所示的合适酸代替 4-氰基苯甲酸进行制备。

实施例	酸	质谱
1-(1-甲基乙基)-4-([4-(1-([4-(1-吡咯烷基)羧基)苯基]羧基)-4-哌啶基)苯基]氧基)哌啶(E13)	4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-苯甲酸 (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS(ES ⁺), m/e 504 [M+H] ⁺ .
1-(1-甲基乙基)-4-([4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基羧基)-4-哌啶基)苯基]氧基)哌啶(E14)	四氢-吡喃-4-羧酸	MS(ES ⁺), m/e 415 [M+H] ⁺ .
1-(1-甲基乙基)-4-([4-(1-([4-(甲磺酰基)苯基]羧基)-4-哌啶基)苯基]氧基)哌啶(E15)	4-甲磺酰基-苯甲酸	MS(ES ⁺), m/e 485 [M+H] ⁺ .
1-(1-甲基乙基)-4-([4-(1-[3-(甲氧基)丙酰基]-4-哌啶基)苯基]氧基)哌啶(E16)	3-甲氧基-丙酸	MS(ES ⁺), m/e 389 [M+H] ⁺ .
4-([4-(4-([1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基)苯基)-1-哌啶基]羧基)吡啶(E17)	异烟酸	MS(ES ⁺), m/e 408 [M+H] ⁺ .

3-{{4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-1-哌啶基}羰基}吡啶(E18)	烟酸	MS(ES+), m/e 408 [M+H] ⁺ .
---	----	---------------------------------------

实施例 19

4-{{4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-1-哌啶基}羰基}吗啉(E19)



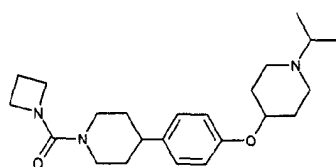
5

将吗啉-碳酰氯(71 μ l; 0.48mmol)加入到1-(1-甲基乙基)-4-{{4-(4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶(120mg; 0.4mmol)(D8)和二乙氨基甲基-聚苯乙烯(300mg的3.2 mmol/g)在DCM(5ml)中的混合物中。搅拌60分钟后,过滤混合物,滤液用硅胶色谱法提纯,用0.880氨水溶液:甲醇:二氯甲烷的1:9:90的混合物洗脱,得到标题化合物(127mg; 78%)MS(ES+), m/e 416 [M+H]⁺.

10

实施例 20

1-(1-氮杂环丁烷基羰基)-4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)哌啶(E20)



15

将1-(1-甲基乙基)-4-{{4-(4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶(150mg; 0.5mmol)(D8)在DCM(3ml)中的溶液滴加到搅拌下的光气在甲苯中的溶液(2ml的2M溶液; 4mmol)中。30分钟后,在真空中除去溶剂,接着将残余物再溶解在DCM(5ml)中。将这种溶液用三乙胺(146 μ l; 1.1mmol)和氮杂环丁烷(37 μ l; 0.55mmol)处理,然后在室温下搅拌60分钟。混合物在真空中进行浓缩,残余物用硅胶色谱法提纯,用0.880氨水溶液:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)的混合物洗脱,得到标题化合物(109mg; 58%)MS(ES+), m/e 386 [M+H]⁺.

20

实施例 21-22

由1-(1-甲基乙基)-4-{{4-(4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶(D8)使用类似于实施

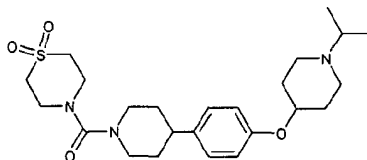
25

例 20 所述方法制备实施例 21-22, 将氮杂环丁烷替换为下表所示的合适的胺:

实施例	胺	质谱
1-(1-甲基乙基)-4-({4-[1-(1-吡咯烷基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)哌啶(E21)	吡咯烷	MS(ES ⁺), m/e 400 [M+H] ⁺ .
1-(1-甲基乙基)-4-({4-[1-(1-哌啶基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)哌啶(E22)	哌啶	MS(ES ⁺), m/e 414 [M+H] ⁺ .

实施例 23

5 4-{{4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-1-哌啶基}羰基}硫代吗啉 1,1-二氧化物(E23)



将 1-(1-甲基乙基)-4-{{4-(4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶(150mg; 0.5mmol)(D8) 在 DCM(3ml) 中的溶液滴加到搅拌下的光气在甲苯中的溶液(2ml 的 2M 溶液; 4mmol) 中。30 分钟后, 在真空中除去溶剂, 接着将残余物再溶解在 DCM(5ml) 中。将这种溶液用三乙胺(146 μ l; 1.1mmol) 和硫代吗啉 1,1-二氧化物(J. Med. Chem. 37(7), 913-923, 1994)(148mg; 0.55mmol) 处理, 接着在室温下搅拌 60 分钟。加入异氰酸甲酯聚苯乙烯(1.1g 的 1.8 mmol/g 树脂; 2mmol), 混合物在室温下搅拌 30 分钟。过滤混合物, 滤液用硅胶色谱法提纯, 用 0.880 氨水溶液: 甲醇: 二氯甲烷(1:9:90) 的混合物洗脱, 得到标题化合物(122mg, 53%); MS(ES⁺)m/e 464 [M+H]⁺.

实施例 24-29

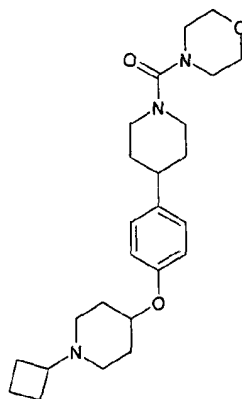
实施例 24-29(E24-E29) 是由 1-环丁基-4-{{4-(4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶 (D10) 使用类似于实施例 11(E11) 所述的方法, 使用下表中所示的合适酸进行制备:

实施例	酸	质谱
4-{{4-{{4-{{1-(1-环丁基-4-哌啶基)氧基}苯基}-1-哌啶基}羰基}苄腈(E24)	4-氟基-苯甲酸	MS(ES ⁺), m/e 444 [M+H] ⁺ .

1-环丁基-4-[(4-{1-[(4-氟苯基)羰基]-4-哌啶基}苯基)氧基]哌啶(E25)	4-氟苯甲酸	MS(ES+)m/e 437 [M+H] ⁺ .
1-环丁基-4-[(4-{1-[(4-(1-吡咯烷基羰基)苯基)羰基]-4-哌啶基}苯基)氧基]哌啶(E26)	4-(1-吡咯烷基-1-基-甲酰基)-苯甲酸(J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS(ES+), m/e 516 [M+H] ⁺ .
1-环丁基-4-[(4-{1-[3-(甲氧基)丙酰基]-4-哌啶基}苯基)氧基]哌啶(E27)	3-甲氧基-丙酸	MS(ES+), m/e 401 [M+H] ⁺ .
4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]吡啶(E28)	异烟酸	MS(ES+), m/e 420 [M+H] ⁺ .
3-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]吡啶(E29)	烟酸	MS(ES+), m/e 420 [M+H] ⁺ .

实施例 30

4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌啶基)羰基]吗啉(E30)

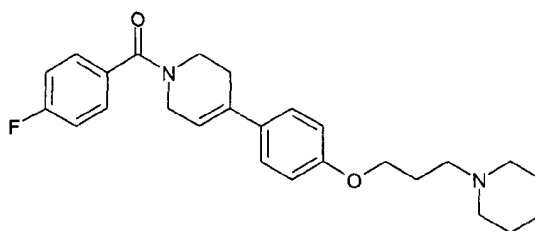


- 5 将吗啉-碳酰氯(60 μ l; 0.52mmol)加入到 1-环丁基-4-[(4-(4-哌啶基)苯基)氧基]哌啶(148mg; 0.47mmol)(D10)和三乙胺(80 μ l; 0.56mmol)在 DCM(5ml)中的混合物中。搅拌 18 小时后, 将混合物通过 SCX 柱过滤, 用甲醇洗脱, 接着用 10%在甲醇中的 0.880 氨水溶液洗脱, 洗脱出产物。将产物进一步用硅胶色谱法提纯, 用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)的混合物洗脱,
- 10 得到标题化合物(175mg, 92%); MS(ES+)m/e 428 [M+H]⁺.

实施例 31

1-[(4-氟苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡

吡啶(E31)



将 4-氟苯甲酸(140mg, 1.0mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(135mg, 1.0mmol)和 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(550mg, 1.0mmol, 树脂载
 5 量 1.8mmol/g)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(150mg, 0.5mmol)(D12) 在二氯甲烷(3ml)中的溶液, 混合物在室温下搅拌 24 小时。混合物通过 SCX 柱过滤, 用甲醇洗脱, 接着用 10%在甲醇中的 0.880 氨水溶液洗脱, 洗脱出
 10 的混合物洗脱, 得到标题化合物(137mg, 64%); MS(ES⁺)m/e 423 [M+H]⁺。

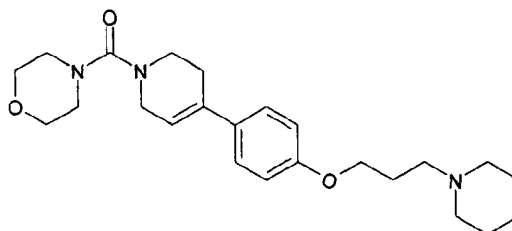
实施例 32-35

实施例 32-35(E32-E35)是由 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D12)使用类似于实施例 31 所述方法以及使用下表所示的合适酸进行制备。
 15

实施例	酸	质谱
4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羧基}苄腈(E32)	4-氟基-苯甲酸	MS(ES ⁺), m/e 430 [M+H] ⁺ 。
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羧基)苯基]羧基}-1,2,3,6-四氢吡啶(E33)	4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-苯甲酸(J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS(ES ⁺), m/e 502 [M+H] ⁺ 。
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羧基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E34)	四氢吡喃-4-羧酸	MS(ES ⁺), m/e 413 [M+H] ⁺ 。
1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羧基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E35)	4-甲磺酰基苯甲酸	MS(ES ⁺), m/e 483 [M+H] ⁺ 。

实施例 36

4-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基]吗啉(E36)



- 将吗啉-碳酸酐(116 μ L; 0.55mmol)加入到 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(150mg; 0.5mmol)(D12)和二乙氨基甲基-聚苯乙烯(330mg 的 3.2 mmol/g)在 DCM(5ml)中的混合物中。搅拌 60 分钟后, 过滤混合物, 滤液用硅胶色谱法提纯, 用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)的混合物洗脱, 得到标题化合物(126mg; 62%)MS(ES⁺), m/e 414 [M+H]⁺。

10 实施例 37-38

实施例 37-38(E37-E38)是由 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D12)使用类似于实施例 36 所述方法, 使用下表中所示的合适碳酸酐进行制备:

实施例	碳酸酐	质谱
1-(1-哌啶基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E37)	哌啶碳酸酐	(ES ⁺), m/e 412 [M+H] ⁺ 。
4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(1-吡咯烷基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E38)	吡咯烷基碳酸酐	(ES ⁺), m/e 398 [M+H] ⁺ 。

15 实施例 39-44

实施例 39-44(E39-E44)是由 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D16)使用类似于实施例 11(E11)所述方法, 使用下表中所示的合适酸进行制备:

实施例	酸	质谱
1-[(4-氟苯基)羰基]-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E39)	4-氟苯甲酸	MS(ES ⁺), m/e 423 [M+H] ⁺ 。
4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基]吗啉(E40)	4-氟基-苯甲酸	MS(ES ⁺)m/e 430 [M+H] ⁺ 。

基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}苄腈(E40)		
4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}-1,2,3,6-四氢吡啶(E41)	4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-苯甲酸(J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS(ES+), m/e 502 [M+H] ⁺ .
4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E42)	四氢吡喃-4-羧酸	MS(ES+), m/e 413 [M+H] ⁺ .
4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}-1,2,3,6-四氢吡啶(E43)	4-甲磺酰基苯甲酸	MS(ES+), m/e 483 [M+H] ⁺ .
4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}吡啶(E44)	异烟酸	MS(ES+), m/e 406 [M+H] ⁺ .

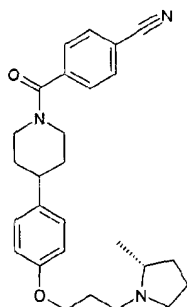
实施例 45-47

实施例 45-47(E45-E47)是由 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(D16)使用类似于实施例 36 所述方法，使用下表中所示的合适碳酰氯进行制备：

实施例	碳酰氯	质谱
4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]羰基}吗啉(E45)	吗啉碳酰氯	MS(ES+), m/e 414 [M+H] ⁺ .
4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-(1-哌啶基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E46)	哌啶碳酰氯	MS(ES+), m/e 412 [M+H] ⁺ .
4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-(1-吡咯烷基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶(E47)	吡咯烷碳酰氯	MS(ES+), m/e 398 [M+H] ⁺ .

实施例 48

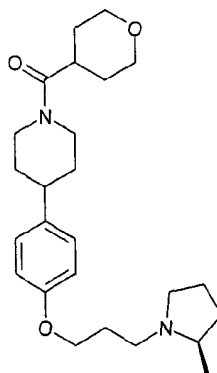
4-({4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1-哌啶基}羰基)苄腈(E48)



将 4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]哌啶(1.05g; 2 mmol)(D21)、三乙胺(1.4 ml; 10mmol)和 4-氰基苯甲酰氯(0.36g; 2.2 mmol)在二氯甲烷(20 ml)中的混合物在室温下搅拌 3 天。混合物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后蒸发。残余物用二氧化硅柱色谱法提纯, 用 20-1 的二氯甲烷- 2M 氨水的甲醇溶液洗脱, 得到黄色油(0.4g)MS(ES+), m/e 432 [M+H]⁺。

实施例 49

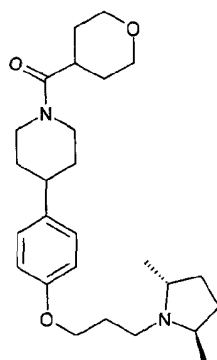
4-[4-({3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]丙基}氧基)苯基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶(E49)



将 3-({4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)丙基甲磺酸酯(0.15g; 0.35 mmol)(D28)、(2R)-2-甲基吡咯烷氢溴酸盐(0.11g; 0.10 mmol)和碳酸钾(0.2g; 1.41 mmol)在乙腈(20 ml)中的混合物在 50℃加热 18 小时。将混合物倒入到水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥, 然后蒸发。残余物用二氧化硅柱色谱法提纯, 用 200-10-1 的二氯甲烷-乙醇-0.88 氨水溶液洗脱, 得到无色固体(0.11g; 76%), MS(ES+), m/e 415 [M+H]⁺。

20 实施例 50

4-[4-({3-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶]苯基}氧基)苯基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶(E50)

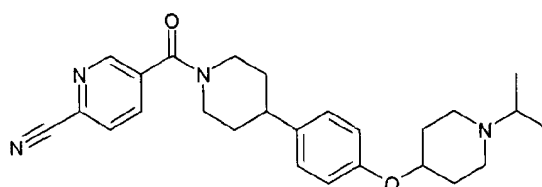


将 3-({4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-4-哌啶基]苯基}氧基)丙基甲磺酸酯 (0.15g; 0.35 mmol)(D28)、(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷氢溴酸盐(0.11g; 0.64 mmol)和碳酸钾(0.2g; 1.41 mmol)在乙腈(20 ml)中的混合物在 50°C 下加热 18 小时。将混合物倒入到水中,并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥,然后蒸发。残余物用二氧化硅柱色谱法提纯,用 300-10-1 的二氯甲烷-乙醇-0.88 氨水溶液洗脱,得到无色固体(60 mg; 40%), MS(ES⁺), m/e 429 [M+H]⁺。

10

实施例 51

5-{{4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-1-哌啶基}羰基}-2-吡啶甲腈(E51)



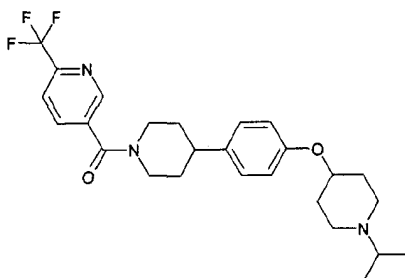
15 将 6-氰基-3-吡啶羧酸(71 mg, 0.48 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(75 mg, 0.48 mmol)和 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(133 mg, 0.48 mmol, 树脂载量 1.8mmol/g)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 1-(1-甲基乙基)-4-{{4-(4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶(120mg, 0.4mmol)(75 mg, 0.24mmol)(D8)在二氯甲烷(3ml)中的溶液,接着将混合物在室温下搅拌 24 小时。混合物通过 SCX 柱过滤,用甲醇洗脱,接着用在甲醇中的 10%的 0.880 氨水溶液洗脱,洗脱出产物。将残余物用硅胶色谱法提纯,用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)的混合物洗脱,得到标题化合物(28 mg, 27%); MS(ES⁺)m/e 433 [M+H]⁺。NMR(CDCl₃)δ 1.06(6H, d), 1.83(4H, m), 2.00(4H,

20

m), 2.39(2H, m), 2.79(4H, m), 2.91(H, m), 3.26(H, m), 3.71(H, m), 4.27(H, m), 4.86(H, m), 6.86(2H, m), 7.09(2H, m), 7.77(H, d), 7.92(H, d), 8.78(H, s)

实施例 52

5 5-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}-2-(三氟甲基)吡啶(E52)



将 6-(三氟甲基)-3-吡啶羧酸(76 mg, 0.40 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(107 mg, 0.79 mmol)和 N-环己基碳二亚胺-N'-甲基聚苯乙烯(464 mg, 0.79 mmol, 树脂载量 1.7 mmol/g)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶(120mg, 0.4mmol)(100 mg, 0.33 mmol)(D8)在二氯甲烷(3ml)中的溶液,接着将混合物在室温下搅拌 24 小时。混合物通过 SCX 柱过滤,用甲醇洗脱,接着用在甲醇中的 10%的 0.880 氨水溶液洗脱,洗脱出产物。将残余物用硅胶色谱法提纯,用 0.880 氨水溶液:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)的混合物洗脱,得到标题化合物(55 mg, 35%); MS(ES⁺)m/e 476 [M+H]⁺。NMR(CDCl₃)δ 1.07(6H, d), 1.83(4H, m), 2.02(4H, m), 2.39(2H, m), 2.77(4H, m), 2.91(H, m), 3.23(H, m), 3.74(H, m), 4.27(H, m), 4.88(H, m), 6.86(2H, m), 7.10(2H, m), 7.76(H, d), 7.96(H, d), 8.80(H, s)。

20

实施例 53-56

实施例 53-56(E53-56)是由 1-(1-甲基乙基)-4-{[4-(4-哌啶基)苯基]氧基}哌啶(D8)使用类似于实施例 11 所述方法制备,将 4-氟苯甲酸替换为下表所示的合适酸:

实施例	酸	质谱
2-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶基]羰基}吡啶(E53)	2-吡啶羧酸	MS(ES ⁺), m/e 409 [M+H] ⁺ 。

3-{{4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-1-哌啶基}羰基}苄腈(E54)	3-氟基苯甲酸	MS(ES+), m/e 432 [M+H] ⁺ .
1-(1-甲基乙基)-4-{{4-(1-{{4-(三氟甲基)苯基}羰基}-4-哌啶基)苯基}氧基}哌啶(E55)	4-三氟甲基苯甲酸	MS(ES+), m/e 475 [M+H] ⁺ .
6-{{4-(4-{{1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-1-哌啶基}羰基}喹喔啉(E56)	6-喹喔啉羧酸	MS(ES+), m/e 459 [M+H] ⁺ .

在本说明书中引用的所有出版物，包括但不限于专利和专利申请，在此将它们整个引入作为参考，就象每个单独的出版物具体地和单独地在此被充分阐述那样。

5

生物学数据

根据下列方法可以制备含组胺 H3 受体的膜:

(i) 组胺 H3 细胞系的产生

10 将编码人组胺 H3 基因的 DNA 克隆到夹持载体(holding vector), pCDNA3.1 TOPO(InVitrogen)中, 然后通过用酶 BamH1 和 Not-1 对质粒 DNA 限制消化, 并连接到用相同酶消化的诱导型表达载体 pGene(InVitrogen)中, 这样将它的 cDNA 从这种载体中分离出来。如美国专利号 5,364,791; 5,874,534 和 5,935,934 中所述运行 GeneSwitch™ 体系(一种在没有诱导剂的情况下转基因表达关掉以及在诱导剂存在下转基因表达接通的体系)。在 50
15 μg ml⁻¹ 下, 连接的 DNA 被转化为感受态的(competent)DH5α 大肠杆菌宿主细菌细胞并平铺到含 Zeocin™(是一种允许对存在于 pGene 和 pSwitch 上的 sh ble 基因进行细胞表达选择的抗生素)的 Luria Broth (LB)琼脂上。含重新连接(re-ligated)质粒的菌落通过限制性分析确认。从含 pGeneH3 质粒的宿主细菌的 250ml 培养物中制备用于转染为哺乳动物细胞的 DNA, 接着使用 DNA 制
20 备试剂盒(Qiagen Midi-Prep)按照厂商的指示(Qiagen)进行分离。

在使用前 24 小时, 将先前用 pSwitch 调节性质粒(InVitrogen)转染的 CHO K1 细胞以 2x10e6 细胞每 T75 瓶接种到完全培养基中, 该完全培养基含有 Hams F12(GIBCOBRL, Life Technologies)介质, 补充有 10% v/v 透析的胎儿牛血清、L-谷氨酰胺和潮霉素(100 μg ml⁻¹)。使用 Lipofectamine plus 根据厂

家指南(InVitrogen)将质粒 DNA 转染为所述细胞。转染后 48 小时,将细胞置于补充有 $500\text{ }\mu\text{g ml}^{-1}$ zeocinTM 的完全培养基中。

- 选择 10-14 天后, 10 nM 米非司酮(InVitrogen)加入到培养基, 引起受体表达。诱导 18 小时后, 使用乙二胺四乙酸(EDTA; $1:5000$; InVitrogen)从瓶中分离细胞, 用 pH 7.4 的磷酸盐缓冲盐水洗涤数次后, 接着再悬浮在分选 (Sorting)培养基中, 该培养基含有极限必需培养基(MEM), 没有酚红, 并且补充有 Earles 盐和 3%的 Foetal Clone II(Hyclone)。通过用兔多克隆抗体 4a 染色, 检查约 1×10^7 细胞的受体表达, 所述兔多克隆抗体 4a 针对组胺 H3 受体的 N-末端结构域, 在冰上培养 60 分钟, 接着在分选培养基中洗涤两次。
- 10 通过用山羊抗兔抗体在冰上培养细胞 60 分钟, 与 Alexa 488 荧光标记(分子探针)结合, 测定受体结合抗体。用分选培养基再洗涤两次后, 将细胞通过 $50\text{ }\mu\text{m}$ FilconTM(BD Biosciences)过滤, 然后在装有自动细胞沉积装置 (Automatic Cell Deposition Unit)的 FACS Vantage SE 流式细胞仪上进行分析。对照细胞是以类似方式处理的非诱导细胞。将正染色细胞以单细胞形式分选
- 15 到 96 孔板中, 该 96 孔板中含有含 $500\text{ }\mu\text{g ml}^{-1}$ ZeocinTM 的完全培养基, 并且在通过抗体和配体结合研究对受体表达进行分析之前, 让其膨胀。选择一种克隆 3H3 用于膜制备。

(ii)由培养细胞中制备膜

- 20 本方案的所有步骤在 4°C 下进行并且使用预冷却的试剂。将所述的细胞颗粒(pellet)再悬浮在 10 体积的含 50 mM N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES)的缓冲液 A2(pH 7.40)中, 补充有 $10\text{ e-}4\text{ M}$ 亮肽素(乙酰基-亮氨酰基-亮氨酰基-arginal; Sigma L2884)、 $25\text{ }\mu\text{g/ml}$ 杆菌肽(Sigma B0125)、 1 mM 乙二胺四乙酸(EDTA)、 1 mM 苯甲基磺酰氟(PMSF)和 $2 \times 10\text{ e-}6\text{ M}$ pepstain A(Sigma)。
- 25 然后, 在 1 升玻璃韦林氏搅切器中通过 2×15 秒破裂(burst)将细胞匀浆, 接着以 500 g 离心 20 分钟。然后, 将所述上清液在 $48,000\text{ g}$ 下旋转 30 分钟。通过涡流 5 秒将所述颗粒再悬浮在 4 体积的缓冲液 A2 中, 接着在 Dounce 匀浆器中进行匀浆(10-15 次(stroke))。此时, 将配制品等分至聚丙烯试管中并在 -70°C 下储存。

- 30 根据下列试验可以测试本发明化合物的体外生物学活性:

(I)组胺 H3 结合试验

将每一试验化合物加入到白壁干净底部的 96 孔板中:

(a)10 μl 测试化合物(或 10 μl 最终浓度为 10mM 的 iodophenpropit(一种已知的组胺 H3 拮抗剂))用 10% DMSO 稀释至所需浓度;

5 (b)10 μl 的 ^{125}I 4-[3-(4-碘苯基甲氧基)丙基]-1H-咪唑鎓盐 (iodoproxyfan)(Amersham; 1.85MBq/ μl 或 50 $\mu\text{Ci/ml}$;比活度 $\sim$ 2000Ci/mmol)用试验缓冲液(50mM 三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液(TRIS)pH 7.4, 0.5mM 乙二胺四乙酸(EDTA))稀释至 200pM, 得到 20pM 的最终浓度; 以及

(c)80 μl 珠/膜混合物通过如下制备: 通过闪烁亲近测定法(SPA)珠型 WGA-PVT 以 100mg/ml 悬浮在试验缓冲液中, 接着与膜(根据上述方法制得)混合, 然后在试验缓冲液中稀释, 得到 80 μl 的最终体积, 其每孔含有 7.5 μg 10 的蛋白和 0.25mg 珠-混合物在室温下在滚筒中预混合 60 分钟。

将所述板摇动 5 分钟, 然后在室温下静置 3-4 小时, 接着在 Wallac Microbeta 计数器中进行读数, 采用 1 分钟标准化氚计数方案。数据使用 4-参数逻辑方程进行分析。

15

(II)组胺 H3 功能性拮抗剂试验

将每一试验化合物加入到白壁干净底部的 96 孔板中:

(a)10 μl 测定化合物(或 10 μl 鸟苷 5'-三磷酸(GTP)(Sigma), 作为非特异性结合对照)在试验缓冲液(20mM N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸(HEPES)+ 20 100mM NaCl + 10 mM MgCl_2 , pH7.4 NaOH)中稀释至所需浓度;

(b)60 μl 珠/膜/GDP 混合物如下制备: 通过小麦胚芽凝集素-聚乙烯甲苯 (WGA-PVT)闪烁亲近测定法(SPA)珠以 100mg/ml 悬浮在试验缓冲液中, 接着与膜(根据上述方法制得)混合, 然后在试验缓冲液中稀释, 得到 60 μl 的最终体积, 其每孔含有 10 μg 蛋白和 0.5mg 珠-混合物在 4 $^{\circ}\text{C}$ 用滚筒预混合 30 分钟, 并且在刚刚加入至板中之前, 加入最终浓度为 10 μM 的鸟苷 5'-二磷酸 (GDP)(Sigma;在试验缓冲液中稀释); 25

通过摇动 30 分钟将所述板在室温下培养至拮抗剂与受体/珠平衡, 接着加入:

(c)10 μl 最终浓度为 0.3 μM 的组胺(Tocris); 以及

30 (d)将 20 μl 鸟苷 5'[γ 35-S]硫代三磷酸酯、三乙胺盐(Amersham;放射性浓度=37kBq/ μl 或 1mCi/ml;比活度 1160Ci/mmol)在试验缓冲液中稀释至 0.38nM

的最终浓度。

然后，将所述板在振荡器上在室温下培养 30 分钟，接着以 1500 rpm 离心 5 分钟。在完成离心后的第 3 至 6 小时之间，在 Wallac Microbeta 计数器中对该板进行读数，采用 1 分钟标准化氚计数方案。数据使用 4-参数逻辑方程进行分析。基本活性用作最小量，即没有向孔中加组胺。

结果

实施例 E1-E53 的化合物是在组胺 H3 功能性拮抗剂试验中进行测试的，它们的 pK_b 值 >8.0 ，更特别地，实施例 E1-E38 的化合物的 pK_b 值 > 8.5 ，最特别地，实施例 E12、E51 和 E52 的化合物的 pK_b 值 > 9.0 。