[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 31/385
A61K 31/445 A61K 31/47
A61K 31/495 A61K 31/4995
A61K 31/50 A61K 31/55
C07D215/12 C07D401/04
C07D401/14 C07D403/04
C07D403/14 C07D405/04

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99815840.2

[43]公开日 2002年3月27日

[11]公开号 CN 1342074A

[22]申请日 1999.12.21 [21]申请号 99815840.2

[30]优先权

[32]1999.1.28 [33]US [31]60/117,651

[86]国际申请 PCT/US99/30501 1999.12.21

[87]国际公布 WO00/44376 英 2000.8.3

[85]进入国家阶段日期 2001.7.24

[71]申请人 布里斯托尔－迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·A·波斯 D·R·托尔托拉尼
R·J·马特森
J·P·耶维齐

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

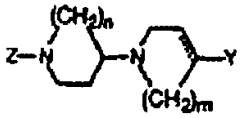
代理人 谭明胜

权利要求书3页 说明书33页 附图页数0页

[54]发明名称 抗抑郁的杂环化合物

[57]摘要

式(I)化合物为有用的抗抑郁药,其显示出对5－HT重摄取的有效 抑制作用。Z选自多种苯基和杂芳基部分,而Y为苄基或吲哚基。

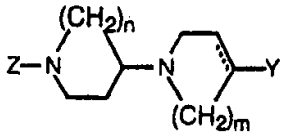


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 化合物和它的药学上可接受的盐和/或水合物，



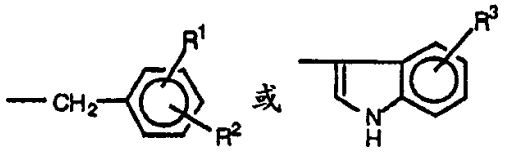
I

其中

Z 选自苯基、苯并二氧杂环戊酮(benzodioxolone)、苯并间二氧杂环戊烯(benzodioxole)、苯并噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶和喹啉部分，它们为未取代的或用一至三个选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、氰基和卤代的取代基任选取代。实线和虚线表示双或单共价键；

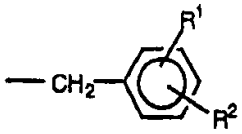
m 和 n 独立为整数 1 至 3；和

Y 为

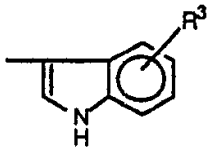


其中 R^1 和 R^2 独立选自氢、卤素或烷氧基和 R^3 为氢、卤素或氰基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 为



3. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 为



4. 权利要求 3 的化合物，其选自

1-{4-[4-(5-氟吲哚-3-基)哌啶基]哌啶基}-2,4-二甲氧基苯；

3-[1-(1-(2H,3H-苯并[3,4-3]1,4-二噁烷-6-基)-4-哌啶基)4-哌啶基]吲哚-

5-腈;

3-{1-[1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

3-[1-(1-(5-喹啉基)-4-哌啶基)-4-哌啶基]吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2-甲基苯并噻唑-5-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈。

5. 权利要求2的化合物，其选自

5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2H-苯并[d]1,3-二氧戊环;

5-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)喹啉;

3-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)苯腈;

2-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)嘧啶;

2-(4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-1,3-二甲氧基苯;

3-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-6-氯哒嗪;

1-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

1-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

1-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

2-(4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-1,3,5-三甲氧基苯;

5-(4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

3-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4-甲氧基苯腈;

4-甲氧基-3-(4-{4-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)苯腈;

3-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4-甲氧基苯腈;

1-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2,4,5-三甲氧基苯;

8-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-7-甲氧基-2H,3H,4H-苯并[b]1,5-二塞平(dioxepin).

6. 一种治疗患有抑郁症的患者的方法，包括给予患者治疗有效的抗抑郁量的权利要求 1 的化合物。

7. 一种治疗患有抑郁症的患者的方法，包括给予患者治疗有效的抗抑郁量的权利要求 2 的化合物。

8. 一种药用组合物，其包含抗抑郁量的权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

9. 一种药用组合物，其包含抗抑郁量的权利要求 2 的化合物和药学上可接受的载体。

说　明　书

抗抑郁的杂环化合物

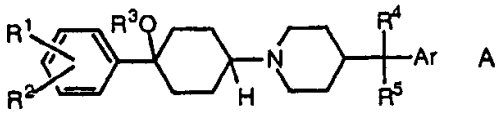
相关申请的交叉参考

本非临时申请对来自 1999 年 1 月 28 日提交的临时申请 USSN 60/117,651 的优选权提出了权利要求。

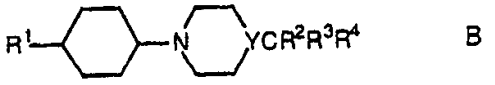
发明背景

本发明涉及具有抗抑郁和其它治疗精神病的、生物作用性质的环胺化合物并涉及它们的制备和用途。在一些优选实施方案中，本发明涉及 1,3-二取代的吡咯烷、1,4-二取代的哌啶或 1,4-二取代的六氢氮杂䓬衍生物，其中 3-或 4-取代基为苄基、取代的苄基或取代的吲哚基且 1-取代基为 1-芳基-吡咯烷-3-基、1-芳基-哌啶-4-基或 1-芳基-六氢氮杂䓬-4-基部分。这些化合物和其它的与它们结构相关的化合物具有使它们用于治疗抑郁症的独特的 5-羟色胺能的分布。

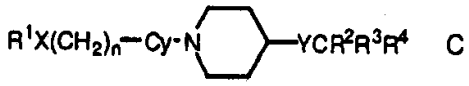
在 U.S.专利 5,387,593 中，Mattson 和 Catt 公开一系列作为抗焦虑药物的特征为结构式 A 的哌嗪基-和哌啶-环己醇。



在 U.S.专利 5,352,678 中，Mattson 和 Catt 也公开一系列作为抗局部缺血药的特征为结构式 B 的环己基哌嗪和环己基哌啶。

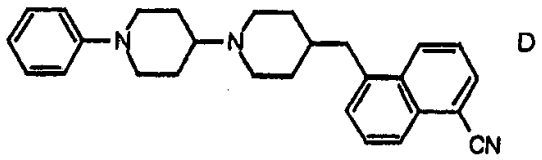


在 1993 年 9 月 15 日的 Eur. Pat. Appl., 560669 中，Mattson 和 Catt 也已公开一系列用于治疗局部缺血诱导的脑疾病药物的特征为结构式 C 的哌嗪-和哌啶-环己烯和环己烷。



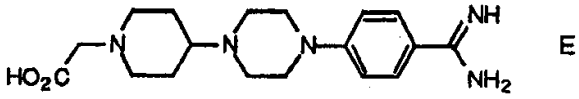
C

Scherer 等已公开一些作为荧光探针的式 D 的哌啶基-哌啶的合成(Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 112(10), 535-48, 1993)。



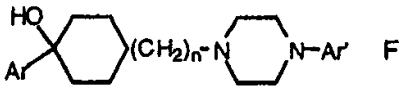
D

在 Journal of Medicinal Chemistry, 37 卷, 第 3882-5 页, 1994 中, Eldred 等已公开一系列特征为式 E 的抗血栓形成药物。



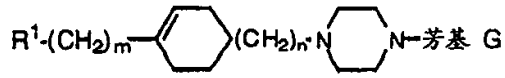
E

在 U.S.专利 4,957,921 中，Caprathe 等公开一系列特征为结构式 F 的哌嗪基-环己醇化合物。式 F 为:



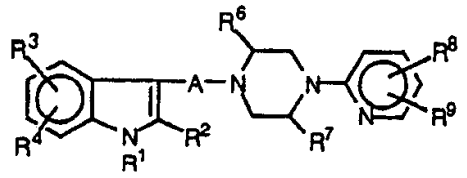
F

在 U.S.专利 4,975,445 中，Caprathe 等公开一系列特征为结构式 G 的哌嗪基-环己烯化合物。式 G 为:



G

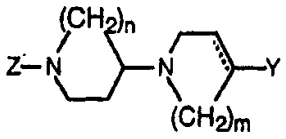
在 U.S.专利 4,954,502 中，Smith 公开一系列具有抗抑郁性质的结构式 H 的化合物。在这些化合物中，A 特别为 5 至 7 个碳的环烷基或环烯基环。



H

本发明的概述和描述

在其最广泛的方面，本发明涉及为取代的苄基或取代的吲哚基环氨基取代的 N-芳基或杂芳基环胺的一些化合物，它们用于治疗 CNS 疾病例如抑郁。所述化合物以及它们的药学上可接受的酸加成盐和/或水合物与式 I 一致:

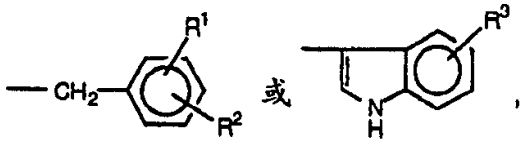


I

在式 I 中，Z 为选自苯基、苯并二噁烷、苯并间二氧杂环戊烯(benzodioxole)、苯并噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶和喹啉系统的芳基或杂芳基部分。这些芳基或杂芳基环可为未取代的或用一至三个选自 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、氰基和卤代的取代基取代。

在式 I 中，实线和虚线表示双或单碳-碳共价键。符号 m 和 n 独立选自整数 1 至 3。

Y 可以为



其中 R^1 和 R^2 独立选自氢、卤素或烷氧基；且 R^3 可为氢、卤素或氰基。

卤代或卤素指的是氟、氯、溴或碘取代基，优选氟、氯和溴。

另外，式 I 化合物也包含所有它们的药学上可接受的酸加成盐和

/或水合物。本发明也考虑包括含有几何异构体以及光学异构体在内的立体异构体，例如对映体的混合物以及各自的对映体和非对映体，其作为在本系列的一些化合物中的结果或结构不对称性出现。通过应用多种本领域实践者熟知的方法，实现各自异构体的分离。

术语“C_{1-4}”指包括 1 至 4 个碳原子在内的直链和支链碳基团。这些基团示例性例说明为碳链，其可为甲基、乙基、丙基、异丙基、1-丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基。

如所看到的那样，式 I 化合物包括两个亚类化合物：1) Y 为苄基部分和 2) Y 为吲哚基部分。一些优选化合物如下所示。

优选化合物(吲哚化合物):

1-{4-[4-(5-氟吲哚-3-基)哌啶基]哌啶基}-2,4-二甲氧基苯;

3-[1-(1-(2H,3H-苯并[3,4-3]1,4-二噁烷-6-基)-4-哌啶基)4-哌啶基]吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

3-[1-(1-(5-喹啉基)-4-哌啶基)-4-哌啶基]吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2-甲基苯并噻唑-5-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

优选化合物(苄基化合物):

5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2H-苯并[d]1,3-二氧戊环;

5-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)喹啉;

3-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)苯腈;

2-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)嘧啶;

2-(4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2,6-二甲氧基苯;

3-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-6-氯哒嗪;

1-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

1-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基

苯;

1-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

2-(4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-1,3,5-三甲氧基苯;

5-(4-{4-[(2-溴苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

3-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4-甲氧基苯腈;

4-甲氧基-3-(4-{4-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)苯腈;

3-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4-甲氧基苯腈;

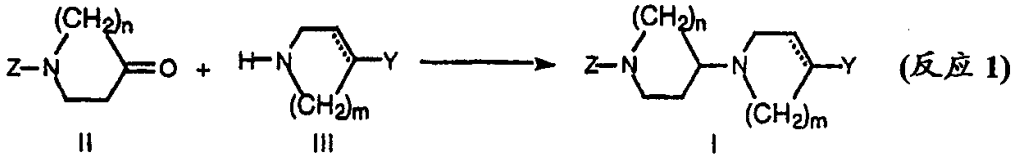
1-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2,4,5-三甲氧基苯;

8-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-7-甲氧基-2H,3H,4H-苯并[b]1,5-二塞平(dioxepin)。

本发明的药学上可接受的酸加成盐为那些其中相反离子基本上不提供所述盐的毒性或药理活性的盐，并且如果这样，它们为式I的碱的药理学等价物。它们一般优选用于医疗用途。在一些情况中，它们具有以下物理性质，即这些性质例如溶解度、吸湿性的缺乏、与片剂形成有关的可压缩性和与其它成分的相适配性(具有这些性质的物质可用于药剂目的)使它们更有利于药用制剂。通过式I的碱与选择的酸的混合可常规制备所述盐，优选通过在使用过量的常规使用的惰性溶剂例如水、乙醚、苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯和乙腈的溶液中接触。在其中式I物质的一种盐的阴离子被另一种阴离子替代的情况下，它们也可通过用离子交换树脂置换或处理来制备，这些条件可使所要求种类分离，例如通过从溶液中沉淀或提取到溶剂中，或者从离子交换树脂上洗脱或保留在离子交换树脂上。用于式I物质

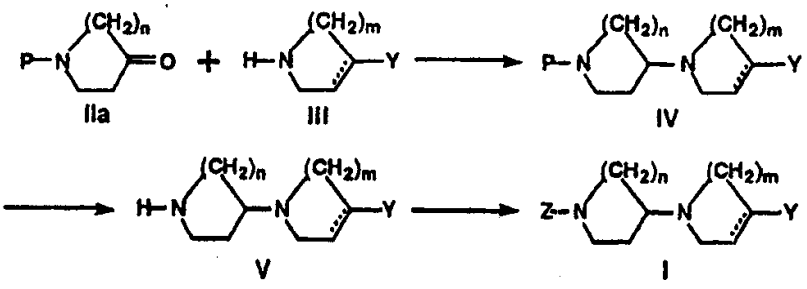
的成盐目的的药学上可接受的酸包括硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、枸橼酸、乙酸、苯甲酸、肉桂酸、富马酸、扁桃酸、磷酸、硝酸、半乳糖二酸、羟乙磺酸、棕榈酸、庚酸及其它。

在还原性烷基化例如异丙醇钛/$NaBH_4$、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等条件下，通过使中间体 II 与 III 偶合(反应 1)，可最方便地制备式 I 化合物。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。



(反应 1)

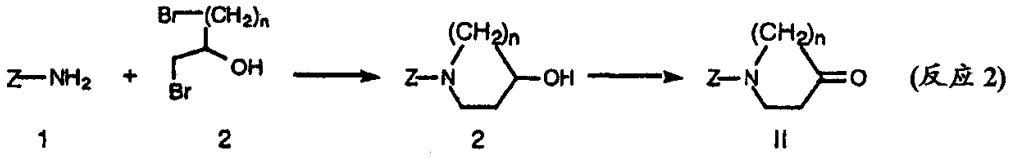
在还原性烷基化例如异丙醇钛/$NaBH_4$、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等条件下，通过使 N-保护的酮中间体 IIa 与胺中间体 III 偶合(反应 1a)得到中间体 IV，也能够制备式 I 化合物。适宜的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、乙酰基、甲酰基等。使用本领域技术人员已知的标准酸性、碱性或还原条件，然后使 N-保护基团裂解以得到中间体 V。然后在溶剂例如乙腈、丙酮、THF 等中，使用适宜的碱如碳酸钠或碳酸钾、乙醇、甲醇等，使中间体 V 与适宜的杂芳基卤偶合，得到式 I 化合物。经 Buchwald 反应[Wolfe 和 Buchwald, Tetrahedron Letters, 38(36), 6359 (1997)]中间体 V 也能够与苯基溴和其它的芳基溴缩合，得到式 I 化合物。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。



(反应 1a)

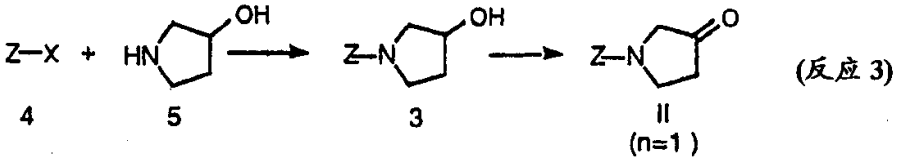
中间体的制备：式 II 化合物

在适当的有机溶剂例如乙腈、丙酮、THF、乙醇、甲醇等中，使用适宜的酸清除剂例如碱金属碳酸盐如 K_2CO_3，通过用二卤代链烷醇(2)使胺(1)烷基化，能够制备式 II 中间体酮化合物。接着用氧化剂例如 DMSO/草酰氯、氯铬酸吡啶鎓(PCC)、二铬酸吡啶鎓(PDC)等氧化(2)，得到式 II 中间体。

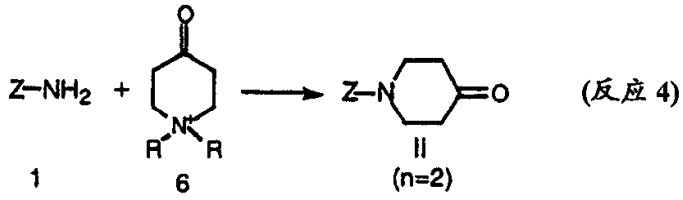


本领域技术人员已知除反应 2 以外的方法可用于式 II 化合物的制备。一些实例如下。

或者，通过在反应 3 中使杂芳基卤(4)与 3-吡咯烷醇(5)偶合，能够制备式 II 的吡咯烷-3-酮中间体(n=1)。在溶剂例如乙腈、丙酮、THF 等中，用适宜的碱例如碳酸钠或碳酸钾、乙醇、甲醇等，能够进行这样的偶合。然后氧化中间体吡咯烷醇(3)，得到式 II 吡咯烷-3-酮。使用氧化剂例如 PCC、PDC、DMSO/草酰氯等，能够进行这样的氧化。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。

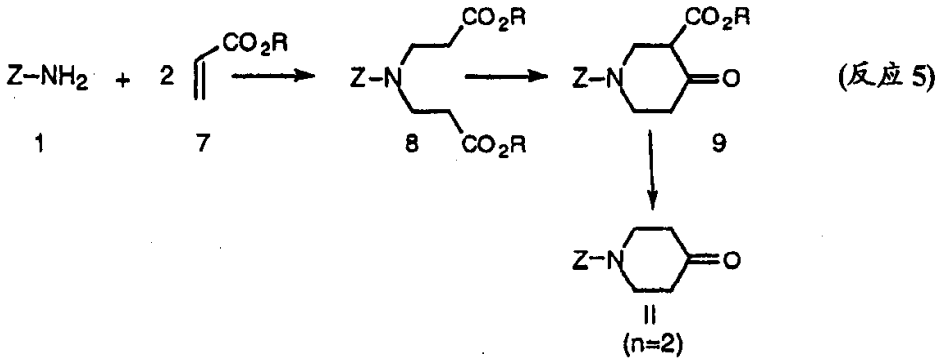


在苯胺或杂环胺(1)与 4-哌啶酮(6；R=烷基)的季烷铵盐的反应 4 中，最便利制备式 II 的 4-哌啶酮中间体(n=2)。在溶剂例如乙腈、丙酮、THF、乙醇、甲醇等中，使用适宜的碱例如碳酸钠或碳酸钾等，能够进行这样的反应。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。



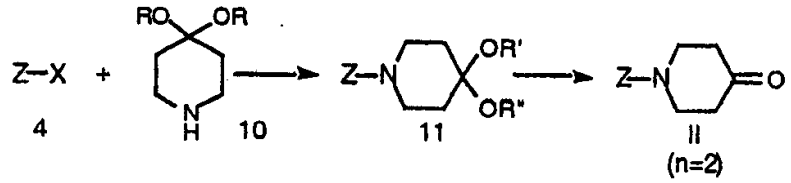
(反应 4)

如在反应 5 中所示，通过苯胺或杂环胺(1)与丙烯酸酯(7)的反应，能够制备式 II 的 4-哌啶酮中间体(n=2)。然后，在溶剂例如 THF、乙醚、苯、甲苯等中，使二酯中间体(8)与碱例如烷醇钠或烷醇钾、氢化钠等反应，得到酮-酯中间体(9)。随后在本领域技术人员已知的酸性或碱性条件下，将酮-酯中间体水解和脱羧，得到式 II 的 4-哌啶酮中间体(n=2)。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。



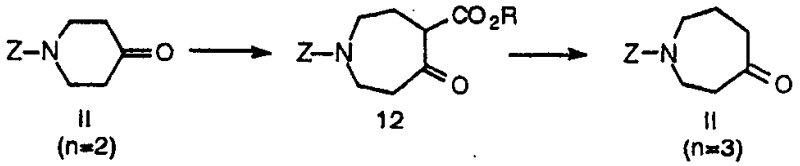
(反应 5)

或者，在反应 6 中，通过使杂芳基卤(4)与 4-哌啶酮(10; R=烷基)的缩酮偶合，能够制备式 II 的 4-哌啶酮中间体(n=2)。在溶剂例如乙腈、丙酮、THF 等中，使用适宜的碱例如碳酸钠或碳酸钾、乙醇、甲醇等，能够进行这样的偶合。通过 Buchwald 反应[Wolfe 和 Buchwald, Tetrahedron Letters, 38(36), 6359 (1997)]，中间体 10 也能够与苯基溴和其它的芳基溴缩合，得到 1-芳基中间体(11)。随后使中间体 1-芳基缩酮中间体(11)裂解，然后得到式 II 的 4-哌啶酮中间体(n=2)。用于这样裂解的适宜的酸性条件包括：稀 HCl 水溶液、丙酮/HCl、THF/HCl、丙酮/H_2SO_4、THF/H_2SO_4、二噁烷/HCl 等。适宜用于该缩酮水解的酸包括(但不局限于)盐酸、硫酸、乙酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯甲酸等。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。



(反应 6)

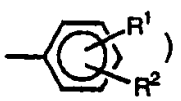
通过相应的 1-芳基-4-哌啶酮的扩环(反应 7)，可便利地制备式 II 的氮杂䓬-4-酮中间体(n=3)。在溶剂例如乙醚、THF 等中，使用含有路易斯酸催化剂例如 $BF_3 \bullet Et_2O$ 等的二氮杂乙酸酯，能够进行这样的扩环。随后在本领域技术人员已知的碱性或酸性条件下，将酮-酯中间体水解和脱羧，得到式 II 的氮杂䓬-4-酮中间体(n=3)。也可使用本领域技术人员已知的其它的方法。



(反应 7)

中间体的制备：式 III 化合物

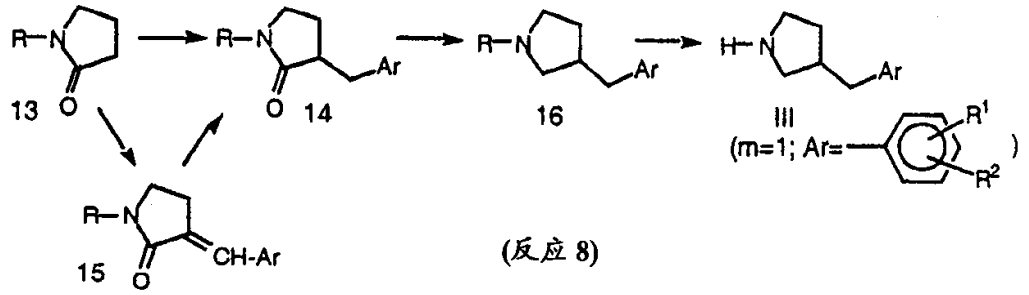
在溶剂例如 THF、乙醚、己烷等中，使用碱例如 LDA、LiTMP 等，通过 1-保护的吡咯烷-2-酮(13；R 为烷基、苄基等)与烷基化试剂例如苄基卤、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等单烷基化，可便利地制备式 III 的吡咯烷中间体(m=1)，得到苄基吡咯烷酮中间体(14)。适宜的保护基团包括三甲基甲硅烷基、甲基、苄基等。或者，在溶剂例如 THF、乙醚、苯、甲苯等中，使用碱例如 NαH、LDA、LiTMP、烷醇钠或烷醇钾等，可使 1-保护的吡咯烷-2-酮(13)与取代的苯甲醛缩合。随后在溶剂例如乙醇、乙酸乙酯等中，使用氢和铂、钯或钌催化剂还原亚苄基中间体(15：Ar 为



)

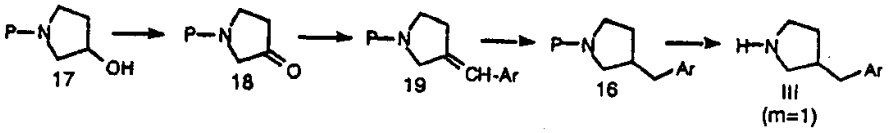
得到苄基吡咯烷酮中间体(14)。用还原剂例如 LAH、硼烷、铝烷等

还原苄基吡咯烷酮中间体(14)，得到 1-保护的吡咯烷中间体(16)。随后使用本领域技术人员已知的方法裂解 N-保护基团，得到如在反应 8 中所示的式 III 的吡咯烷中间体(m=1)。



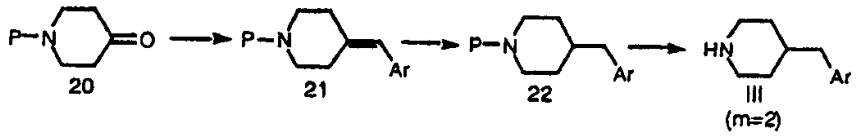
(反应 8)

或者，如在反应 9 中所示，可将 N-保护的吡咯烷-3-醇(17: P 为 N-保护基团)氧化为吡咯烷-3-酮(18)。在溶剂例如 THF、乙醚等中，使用碱例如 NαH、LDA、烷醇钠或烷醇钾等，使酮(18)与试剂例如膦酸苄基酯缩合，得到亚苄基中间体(19)。随后在溶剂例如乙醇、乙酸乙酯等中，使用氢和铂、钯或钌催化剂还原亚苄基，得到 N-保护的吡咯烷中间体(16)。然后使用本领域技术人员已知的方法裂解 N-保护基团，得到如在反应 9 中所述的式 III 的吡咯烷中间体(m=1)。



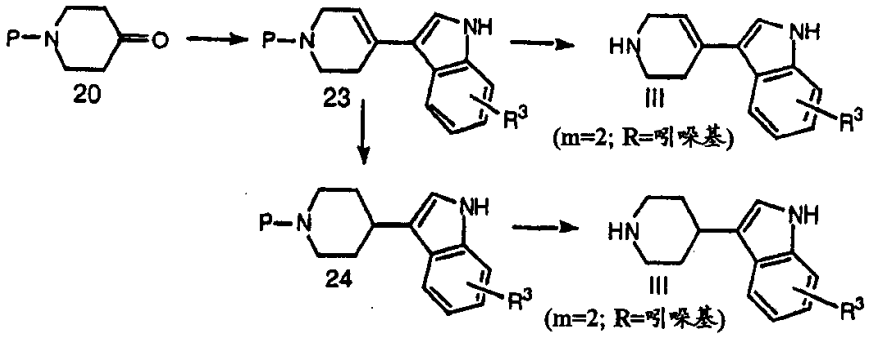
(反应 9)

在溶剂例如 THF、乙醚等中，使用碱例如 NαH、LDA、烷醇钠或烷醇钾等，通过使 N-保护的 4-哌啶酮(20)与试剂例如膦酸苄基酯缩合，可便利地制备式 III 的哌啶中间体(m=2)，得到亚苄基中间体(21)。随后在溶剂例如乙醇、乙酸乙酯等中，用氢和铂、钯或钌催化剂还原亚苄基，得到哌啶中间体(22)。然后使用本领域技术人员已知的方法裂解 N-保护基团，得到如在反应 10 中所述的式 III 的哌啶中间体(m=2)。



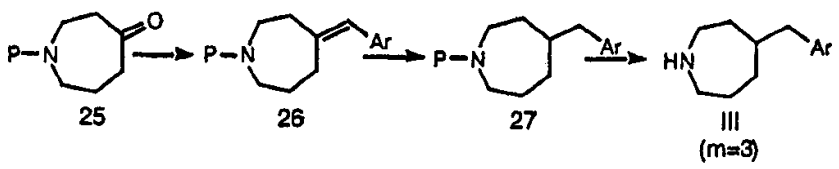
(反应 10)

在溶剂例如乙醇、苯、THF 等中，使用催化剂例如吡咯烷、乙酸等，通过使 N-保护的 4-哌啶酮(20)与取代的吲哚缩合，能够制备式 III 的哌啶中间体(m=1；Y=3-吲哚基)，得到四氢吡啶中间体(23)。裂解 N-保护基团，得到式 III 的四氢吡啶(m=1；Y=3-吲哚基)。或者，如在反应 11 中所示，在溶剂例如乙醇、乙酸乙酯等中，使用氢和适宜的催化剂例如铂、钯或钌催化剂，能够还原四氢吡啶中间体(23)，得到哌啶中间体(24)。然后使用本领域技术人员已知的方法裂解 N-保护基团，得到式 III 的哌啶中间体(m=1；Y=3-吲哚基)。



(反应 11)

在溶剂例如 THF、乙醚等中，使用碱例如 NαH、LDA、烷醇钠或烷醇钾等，通过使 N-保护的 4-氮杂䓬酮(25)与试剂例如膦酸苄基酯缩合，可便利地制备式 III 的 4-取代氮杂䓬中间体(m=3)，得到亚苄基中间体(26)。随后在溶剂例如乙醇、乙酸乙酯等中，使用氢和铂、钯或钌催化剂还原亚苄基，得到苄基氮杂䓬中间体(27)。然后使用本领域技术人员已知的方法裂解 N-保护基团，得到如在反应 12 中所示的式 III 的氮杂䓬中间体(m=3)。



(反应 12)

以上描述的反应和它们的应用对有机合成中的实践者是熟悉的且条件和试剂的改变将易于被理解。熟练的合成化学家应懂得如何采用这些方法用于制备具体的式 I 化合物，包括本发明包含的但未具体公开的其它化合物。以某些不同的方式产生相同的化合物的方法的变化对本领域技术人员来说也是显而易见的。为得到更详细的描述，在以下“具体实施方案”部分中提供代表性合成实施例。

式 I 化合物显示有效抑制 5-HT 重摄取并能够设计为用作与 5-羟色胺能神经传导障碍有关的疾病的有效药物。这样的疾病可包括抑郁症、焦虑、饮食紊乱、肥胖症和药物滥用。尤其是本系列活性化合物可设计为用于治疗抑郁的特异性药物。

本发明包含的化合物抑制内源性 5-羟色胺重摄取。选择性抑制 5-羟色胺摄取可有效用于治疗心理抑郁并被报道用于治疗慢性疼痛(参见：R. W. Fuller, 5-羟色胺功能的药理学改进：用于研究和治疗精神病和其它的疾病的药物，J. Clin. Psychiatry, 47:4(增刊)四月, 1986，第 4-8 页)。本发明化合物也被设计为用于以下疾病：强迫观念与行为疾病、饮食紊乱、焦虑症和恐慌症。

使用由 P. Skolnick，等, Br. J. Pharmacology, (1985), 86，第 637-644 页描述的试验方法(仅有微小的改进)，可完成对 5-羟色胺和去甲肾上腺素两者的内源性单胺能重摄取抑制作用值的测定。基于代表性的式 I 化合物对氚化 5-羟色胺的突触重摄取的抑制作用，测定其体外 IC_{50}(nM)试验值。试验数据 IC_{50} 值低于 500 nM 被反映了认为 5-羟色胺重摄取抑制剂的活性。具有低于 100 nM 的 IC_{50} 值的化合物包括优选的化合物，而那些 IC_{50} 值小于 10 nM 的化合物是最优选的。

本发明的另一个方面提供治疗患有抑郁症或慢性疼痛的哺乳动物的方法，该方法包括全身给予所述哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物或它们的药学上可接受的酸加成盐。

考虑以与参照化合物氟西汀相同的方法来进行式 I 化合物的给药和剂量方案，参照：Schatzberg，等, J. Clin. Psychopharmacology 7/6 增

刊(1987)第 4451-4495 页和其中的文献。尽管在每一种案例中必须采用正确的专业判断并考虑受治疗者的年龄、体重和疾病、给药途径和疾病的性质和严重程度，仔细调整剂量和给药方案，当非肠道给药时，每天剂量一般为大约 0.05 至大约 10 mg/kg，优选为 0.1 至 2 mg/kg，而当口服给予时为大约 1 至大约 50 mg/kg，优选为大约 5 至 20 mg/kg。在一些情况中，在较低的剂量下即可得到足够的治疗作用，而在其它的情况中，将要求较大的剂量。全身给药指的是口服、直肠和非肠道(即肌内、静脉和皮下)。通常发现当口服给予本发明化合物时，需要较大量的活性药物才能够产生如同相似量的非肠道给药产生的相同作用。根据规范的临床实践，优选给予将产生有效抗抑郁作用的浓度水平的本发明化合物而不引起任何有害的或不合乎需要的副作用。

本发明化合物可作为单一的治疗药物或作为与其它的治疗药物的混合物给予，以用于抗抑郁目的。在治疗学上它们一般作为包含抗抑郁量的式 I 化合物或它们的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药用组合物给药。优选提供每单位剂量大约 1 至 500 mg 活性成分的药用组合物，且通常将其制备为片剂、糖锭剂、胶囊剂、粉剂、水或油混悬剂、糖浆剂、酏剂和含水溶液。

当然，所使用的药用组合物的性质将依要求的给药途径而定。例如，口服组合物可以片剂或胶囊剂的形式存在且可包含常规赋形剂例如粘合剂(例如淀粉)和润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)。含有常规药用溶媒的式 I 化合物的溶液剂或混悬剂用于非肠道组合物，例如用于静脉注射的含水溶液或用于肌内注射的油性混悬液。

具体实施方案的描述

构成本发明的化合物、它们的制备方法和它们的生物作用将充分地从以下实施例的考虑中出现，给出这些实施例仅仅为了举例说明的目的，并不构成对本发明精神或范围的限制。在以下用于阐明

前述的合成方法的实施例中，温度以摄氏度表示且熔点未校正。核磁共振(NMR)谱性质指的是表示为作为参照标准的相对于四甲基硅烷(TMS)的百万分之一(ppm)的化学位移(δ)。在 ^{1}H NMR 谱数据中用于报告在各种位移的相对面积与分子中特殊官能类型的氢原子的数目相对应。位移作为多峰性的性质被报道为宽峰(bs)、单峰(s)、多重峰(m)、七重峰(hept)、四重峰(q)、三重峰(t)或二重峰(d)。所使用的缩写为 DMSO-d_6(氘代二甲基亚砜)、$CDCl_3$(氘代氯仿)和其它常规使用的缩写。红外(IR)光谱描述仅包括吸收波数(cm^{-1})。

在 0.25 mm EM 硅胶 60 F-254 包衣的玻璃板上进行分析型薄层层析法(TLC)且在 EM 硅胶(36-62 μm)上进行制备型快速层析法。适当时，所使用的溶剂系统被报道。除从钠/二苯甲酮羰游基中蒸馏的四氢呋喃(THF)外，所有反应、提取和层析溶剂为试剂级且未经进一步纯化即可使用。在氮气氛下，于火焰干燥的玻璃仪器中进行所有的非水反应。

A. 中间体的合成

式 II 化合物

实施例 1

1-(3-氰基苯基)-3-吡咯烷酮

将 3-氨基苄腈(3.0 g, 25.4 mmol)、1,4-二溴代丁-2-醇(8.8 g, 4.4 ml, 38.1 mmole)、碳酸钾(7.7 g, 55.7 mmole)和亚磷酸三乙酯(20 ml)的混合物加热至 130℃ 18 小时。把混合物冷却，用水稀释，并用乙醚提取两次。经硫酸镁干燥乙醚提取液并真空浓缩。经硅胶层析法纯化残余物，使用乙酸乙酯/己烷(25%至 67%梯度)作为洗脱液，得到 1-(3-氰基苯基)-3-吡咯烷醇(7.4 g, 50%)。

将 1-(3-氰基苯基)-3-吡咯烷醇(0.65 g, 4.1 mmol)在三乙胺(5.72 ml, 41 mmol)和DMSO (15 ml)中的溶液冷却至0℃并加入吡啶-SO_3 (1.96 g, 12.3 mmol)。在 0℃下把混合物搅拌 1 小时并在室温下搅拌 18 小时。

将反应混合物倾入到水(100 ml)中并用二氯甲烷提取三次。经硫酸镁干燥二氯甲烷提取液并真空浓缩，得到 1-(3-氰基苯基)-3-吡咯烷酮(0.41 g, 54%)，其无须纯化即可使用。

也可通过该通法制备:

1-(2,6-二甲氧基苯基)-3-吡咯烷酮。

实施例 2

1-(苯并二氧杂环戊-5-基)-4-哌啶酮

在 30 分钟内，将 1-苄基-4-哌啶酮甲碘化物(5.43 g, 16.4 mmol)在水(10 ml)中的浆状物加入到 5-氨基-苯并间二氧杂环戊烯(1.86 g, 13.6 mmol)和碳酸钾(0.2 g, 1.4 mmol)在乙醇(25 ml)中的温和回流的混合物中。在 30 分钟内，分批加入水(25 ml)，并把混合物加热至回流另外 30 分钟。将混合物冷却并真空除去乙醇。加入水(25 ml)并用二氯甲烷(25 ml)把混合物提取两次。合并有机提取液，经 Na_2SO_4 干燥，并真空浓缩。经硅胶层析法纯化粗品产物，使用 $CHCl_3$ 作为洗脱液，得到 1-(苯并二氧杂环戊-5-基)-4-哌啶酮(2.0 g, 67%)。MS (esi): 220 $(M+H)^+$。^{1}H-NMR (300 MHz, $CHCl_3$): δ 2.56 (t, 4H), 3.44 (t, 4H), 5.92 (s, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.74 (d, 1H)。

也可通过该通法制备:

1-(2-甲氧基苯基)-4-哌啶酮，32%收率;

1-(2,3-二甲氧基苯基)-4-哌啶酮;

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-哌啶酮，55%收率;

1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-哌啶酮;

1-(2,5-二甲氧基苯基)-4-哌啶酮，44%收率;

1-(2,6-二甲氧基苯基)-4-哌啶酮，18%收率;

1-(3-氰基苯基)-4-哌啶酮，28%收率;

1-(3-氯-4-氰基苯基)-4-哌啶酮，48%收率;

1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-哌啶酮，28%收率;

1-(3-氟-2-甲氧基苯基)-4-哌啶酮;

1-(苯并噻唑-5-基)-4-哌啶酮;

1-(2-甲基苯并噻唑-5-基)-4-哌啶酮，100%收率;

1-(喹啉-4-基)-4-哌啶酮;

1-(喹啉-5-基)-4-哌啶酮;

1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烷-6-基)-4-哌啶酮，99%收率;

1-(4,5-二甲氧基-2-甲基苯基)-4-哌啶酮;

1-(1,3,5-三甲氧基苯基)-4-哌啶酮;

1-(2-甲氧基吡啶-5-基)-4-哌啶酮;

1-(2,4,5-三甲氧基苯基)-4-哌啶酮;

1-(7-甲氧基-2H,3H,4H-苯并[b]1,5-二塞平-8-基)-4-哌啶酮。

实施例 3

1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮

将 4-哌啶酮亚乙基缩酮(7.15 g, 50 mmol)、4,6-二氯嘧啶(7.45 g, 50 mmol)和碳酸钾(10 g)在乙腈(75 ml)中的混合物搅拌 18 小时并然后加热至回流 1 小时。将混合物冷却并过滤。把滤液真空浓缩，得到白色固体。使粗品 1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮从环己烷中重结晶，得到白色粉末(11.7 g, 92%，mp: 112-114℃)。

将 1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮(2 g, 7.83 mmol)在丙酮(25 ml)和 1 N HCl (25 ml)中的溶液搅拌 18 小时。真空除去丙酮并用饱和碳酸钠把混合物碱化。用乙酸乙酯将混合物提取两次。合并提取液，用盐水干燥，并真空浓缩，得到为白色粉末的 1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮(1.6 g, 96.6%，mp: 100-103℃)。

也可通过该通法制备:

1-(2-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮;

1-(6-氯吡嗪-2-基)-4-哌啶酮;

1-(6-氯哒嗪-3-基)-4-哌啶酮;

1-(5-氰基吡啶-2-基)-4-哌啶酮;

1-(4-氰基苯基)-4-哌啶酮，48%;

1-(3-氯-4-氰基苯基)-4-哌啶酮，48%;

实施例 4

1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-哌啶酮

将 1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮(2 g, 8.87 mmol)、甲醇钠(从 0.8 g 钠金属制备，34.8 mmol)在甲醇(50 ml)中的溶液加热至回流 17 小时。将混合物冷却并真空浓缩。用水洗涤粗品 1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮，过滤，并空气干燥(1.42 g, 63.8%，81-82.5℃)。

将 1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮(1.38 g, 5.5 mmol)在丙酮(25 ml)和 1 N HCl (25 ml)中的溶液搅拌 18 小时。真空除去丙酮并用饱和碳酸钠把混合物碱化。用乙酸乙酯将混合物提取两次。合并提取液，用盐水干燥，并真空浓缩，得到为白色粉末的 1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-哌啶酮(0.95 g, 83.5%，mp: 111-114℃)。

也可通过该通法制备:

1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-4-哌啶酮;

1-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-4-哌啶酮;

1-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-哌啶酮。

实施例 5

1-(嘧啶-4-基)-4-哌啶酮

在 60 磅/平方英寸下，将 1-(6-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮(2 g, 8.87 mmol)在乙醇(25 ml)和乙酸乙酯(25 ml)中的溶液经 10% Pd/C (0.25 g)氢化 1 小时。将混合物过滤并真空浓缩滤液。将残余物溶于二氯甲烷中并通过硅藻土过滤。把滤液真空浓缩，得到为白色固体的 1-(嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基(112-115℃)。

将 1-(嘧啶-4-基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮溶于丙酮(25 ml)和 1 N HCl

(25 ml)中并搅拌 18 小时。真空除去丙酮并用饱和碳酸钠使混合物碱化。用乙酸乙酯将混合物提取两次。合并提取液，用盐水干燥，并真空浓缩，得到为白色粉末的 1-(嘧啶-4-基)-4-哌啶酮(0.80 g, 51.4% 对两个步骤，mp: 61-65℃)。

也可通过该通法制备:

1-(吡嗪-2-基)-4-哌啶酮;

1-(哒嗪-3-基)-4-哌啶酮。

实施例 5A

1-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-4-哌啶酮

将 1,4-二噁-8-氮杂螺[4,5]癸烷(1.47 g, 10.28 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氨化钠(1 N 在 THF 中, 12 ml)和 $PdCl_2$(对(邻甲苯基)$_3$)$_2$[2 mol % 催化剂从双(乙腈)氯化钯(II)(53 mg, 0.206 mmol)和三(邻甲苯基)膦(125 mg, 0.52 mmol)制备]加入到 3-溴-4-甲氧基苄腈(1.82 g, 8.58 mmol)在甲苯(40 ml)中的溶液中。在 100℃下，将反应物搅拌 5 小时。真空下浓缩反应物，用水稀释，并用二氯甲烷提取。把有机提取液真空浓缩，经硅胶层析法纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(80/20)作为洗脱液，得到 1-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-4-哌啶酮亚乙基缩酮(900 mg, 38%)。把该缩酮溶于二噁烷(15 ml)和 HCl (6 N, 2.2 ml)中并在 100℃下搅拌 2 小时。将溶液冷却，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液骤冷。用二氯甲烷提取混合物，真空浓缩，经硅胶层析法纯化，使用己烷/乙酸乙酯(80/20)作为洗脱液，得到 1-(5-氰基-2-甲氧基苯基)-4-哌啶酮(125 mg, 19%)。

式 III 化合物

实施例 6

3-(2-溴代苄基)吡咯烷

在-78℃下，将 1-(三甲基甲硅烷基)-2-吡咯烷酮(7.39 g, 51.7 mmol)缓慢加入到二异丙基氨化锂(25 ml, 2 M 在庚烷/THF/乙基苯, 50 mmol)

和 THF (10 ml)的溶液中。把溶液搅拌 1 小时，并滴加 2-溴代苄基溴(6 ml, 46.5 mmol)。将溶液搅拌 2 小时并用 1 N HCl 骤冷。分离有机层，用水稀释，并真空浓缩。将残余物溶于甲醇中，并用 HCl (5 ml，37%)和四丁基氟化铵(10 ml 的 1 M 在 THF 中, 10 mmol)加热至回流 15 分钟。用饱和 Na_2CO_3 碱化溶液并真空浓缩。把残余物溶于 $CHCl_3$ 中，用水稀释，并真空浓缩，得到油。经硅胶层析法纯化该粗品产物，使用 5%甲醇/CH_2Cl_2 作为洗脱液，得到为油的 3-(2-溴代苄基)-吡咯烷-3-酮(9.5 g, 80.4%)。

将 3-(2-溴代苄基)-吡咯烷-3-酮(5.0 g, 19.7 mmol)在 THF (10 ml)中的溶液缓慢加入到 AlH3 的溶液(在 0℃下，从 1 M LAH 在 THF (50 ml)和 98% H_2SO_4 (1.3 ml)新鲜制备)中。把混合物搅拌 4 小时，冷却至 0 ℃，并用水和 10 N NaOH 缓慢骤冷。用乙醚稀释混合物并过滤。用盐水洗涤滤液并真空浓缩，得到油。将油经短径真空蒸馏纯化，得到为油的 3-(2-溴代苄基)-吡咯烷(3.2 g, 67.7%)。

也可通过该通法制备:

3-(2,5-二氟)苄基)吡咯烷。

实施例 7

4-(2-溴代苄基)哌啶

将 2-溴代苄基膦酸二甲酯(45.66 g, 148.9 mmol)在 THF 中的溶液缓慢加入到 NaH (7.14 g 的 60%矿物油分散液, 178.5 mmol)在 THF (200 ml)中的混合物中并把混合物搅拌 1 小时。滴加 1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶酮(29.67 g, 148.9 mmol)在 THF 中的溶液并把混合物加热至回流 1.5 小时。将混合物冷却并用盐水骤冷。用乙酸乙酯稀释混合物，用水洗涤，并用盐水干燥。真空浓缩有机层，得到油。把油溶于乙腈中并用己烷提取。真空浓缩乙腈层，得到为油且放置固化的 1-(叔丁氧基羰基)-4-[(2-溴代苯基)亚甲基]哌啶(48.3 g, 97%)。

将 1-(叔丁氧基羰基)-4-[(2-溴代苯基)亚甲基]哌啶(8 g, 22.7 mmole)

在乙酸乙酯(75 ml)和乙醇(75 ml)中的溶液与 PtO_2 (0.75 g)和氢(60 磅/平方英寸)振摇 15 分钟。相似地还原另外两个批次的 1-(叔丁氧基羰基)-4-[(2-溴代苯基)亚甲基]哌啶(8 g 每批，总计 24 g)并过滤混合物。合并滤液并真空浓缩。将残余物溶于二噁烷(200 ml)和 3 N HCl (100 ml)中并搅拌 18 小时。把溶液真空浓缩并用 50%氢氧化钠使残余物碱化。用 CH_2Cl_2 提取混合物。经 Na_2SO_4 干燥提取液并真空浓缩，得到黄色的油，将油经短径真空蒸馏纯化，得到为油的 4-(2-溴代苄基)哌啶(15 g, 86.6%)。用在 2-丙醇中的富马酸(6.85 g)把油转化为富马酸盐，得到为白色固体的 4-(2-溴代苄基)哌啶富马酸盐(15.8 g, 62.6%总计，mp: 164-165℃)。

也可通过该通法制备:

4-(2-溴-5-氟苄基)哌啶;

4-(2-溴-5-甲氧基苄基)哌啶;

4-(2,5-二氯苄基)哌啶;

4-(2-氯苄基)哌啶;

实施例 8

六氢-4H-4-(2-溴代苄基)氮杂䓬

将二碳酸二叔丁酯(4.1 g, 18.7 mmol)加入到搅拌着的六氢-4H-氮杂䓬-4-酮(2.8 g, 18.7 mmol)和 $NaHCO_3$ (1.6 g, 18.7 mmol)在水(70 ml)和 CH_2Cl_2 (70 ml)中的溶液中。把混合物搅拌 20 小时。分离有机层，经 Na_2SO_4 干燥，并真空浓缩，得到琥珀色油的 1-(叔丁氧基羰基)-六氢-4H-氮杂䓬-4-酮(3.98 g, 100%)。

将 2-溴代苄基膦酸二甲酯(5.5 g, 18.7 mmol)在 THF 中的溶液缓慢加入到 NaH (0.8 g 的 60%矿物油分散液, 20 mmol)在 THF (75 ml)和乙醇(0.5 ml)中的混合物中并把混合物搅拌 45 分钟。滴加 1-(叔丁氧基羰基)-六氢-4H-氮杂䓬-4-酮(3.98 g, 18.7 mmol)在 THF 中的溶液并把混合物加热至回流 5 小时。将混合物冷却并用水骤冷。用乙酸乙

酯稀释混合物，用水洗涤，并用盐水干燥。真空浓缩有机层。经硅胶层析法纯化残余物，使用 5%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到为透明的油且放置固化的的 1-(叔丁氧基羰基)-4-[(2-溴代苯基)亚甲基]-六氢-4H-氮杂䓬(4.3 g, 62.8%)。

将 1-(叔丁氧基羰基)-4-[(2-溴代苯基)亚甲基]-六氢-4H-氮杂䓬(4.3 g, 11.7 mmol)在乙酸乙酯(50 ml)和乙醇(30 ml)中的溶液与 PtO_2 (0.4 g)和氢(60 磅/平方英寸)振摇 15 分钟。过滤混合物并真空浓缩滤液。将残余物溶于二噁烷(100 ml)和 2 N HCl (50 ml)中。把溶液搅拌 18 小时并然后真空浓缩。用饱和 Na_2CO_3 把残余物碱化。用 CH_2Cl_2 提取混合物。经 Na_2SO_4 干燥有机提取液并真空浓缩。将残余物转化为在 2-丙醇中的富马酸盐，得到为白色粉末的六氢-4H-4-(2-溴代苄基)氮杂䓬富马酸盐(2.5 g, 79.7%, mp: 148-150℃)。

B. 式 I 产物的合成

实施例 9

5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2H-苯并[d]1,3-二氧戊环

将 1-(苯并二氧杂环戊-5-基)-4-哌啶酮(1.5 g, 6.84 mmol)和 4-(2-溴-5-氟苄基)哌啶(2.4 g, 8.89 mmol)和三乙酰氧基-硼氢化钠(2.5 g, 11.63 mmol)在 THF (25 ml)和乙酸(0.39 ml)中的溶液经 4Å 筛子搅拌 18 小时。过滤混合物。向滤液中加入 1 N NaOH (10 ml)，然后将其真空浓缩。将残余物溶于 $CHCl_3$(50 ml)中并用水提取。真空浓缩 $CHCl_3$ 层，得到油(4.2 g)，从异丙基醚中将其结晶。经硅胶层析法纯化粗品产物，使用 30%丙酮/CH_2Cl_2 作为洗脱液，得到 5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2H-苯并[d]1,3-二氧戊环(1.2 g, 37%)。把该物料转化为二盐酸盐(mp: 272-273℃)。

也可通过该通法制备:

2-(4-{4-[(2-溴代苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-1,3-二甲氧基苯;

3-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-6-氯哒嗪;

5-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)喹啉;

3-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)苯腈;

2-(4-{4-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)嘧啶;

1-{4-[4-(5-氟吲哚-3-基)哌啶基]哌啶基}-2,4-二甲氧基苯;

3-[1-(1-(2H,3H-苯并[3,4-3]1,4-二噁烷-6-基)-4-哌啶基) 4-哌啶基]吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

3-[1-(1-(5-喹啉基)-4-哌啶基)-4-哌啶基]吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2-甲基苯并噻唑-5-基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

3-{1-[1-(2,6-二甲氧基苯基)-4-哌啶基]-4-哌啶基}吲哚-5-腈;

1-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

1-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯

1-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4,5-二甲氧基-2-甲基苯;

2-(4-{4-[(2-溴代苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-1,3,5-三甲氧基苯;

5-(4-{4-[(2-溴代苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2-氯代苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

5-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2-甲氧基吡啶;

3-(4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4-甲氧基苯腈;

4-甲氧基-3-(4-{4-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)苯腈;

3-(4-{4-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-4-甲氧基苯腈;

1-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-2,4,5-三甲氧基苯;

8-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}哌啶基)-7-甲氧基-

2H,3H,4H-苯并[b]1,5-二噻平;

实施例 10

2-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}六氢-4H-氮杂䓬)嘧啶

在室温下，将 1-(叔丁氧基羰基)-六氢-4H-氮杂䓬-4-酮(650 mg, 3 mol)、4-(2,5-二氯苄基)哌啶(732 mg, 2.24 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(825 mg, 3.9 mmol)、乙酸(0.17 ml, 3 mmol)和原甲酸三甲酯(0.640 ml, 6 mmol)在二氯乙烷(5 ml)中的溶液搅拌 36 小时。将反应物用 1 N NaOH 骤冷并搅拌 2 小时。用二氯甲烷提取混合物。经硫酸镁干燥二氯甲烷提取液并真空浓缩。经硅胶层析法纯化残余物，使用乙酸乙酯/异丙醇作为洗脱液，得到 1-(叔丁氧基羰基)-4-{[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶-1-基}六氢-4H-氮杂䓬(889 mg, 67%)。

在室温下，将 1-(叔丁氧基羰基)-4-{[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶-1-基}六氢-4H-氮杂䓬(700 mg, 1.58 mmol)在三氟乙酸(2 ml)和二氯甲烷(0.5 ml)中的溶液搅拌 15 分钟。把溶液真空浓缩并将残余物溶于氯仿中并用饱和碳酸钠水溶液提取。经硫酸钠干燥氯仿提取液并真空浓缩，得到 4-{[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶-1-基}六氢-4H-氮杂䓬(489 mg, 90%)。

将 4-{[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶-1-基}六氢-4H-氮杂䓬(236 mg, 0.69 mmol)、2-氯代吡啶(237 mg, 2.07 mmol)和碳酸钾(190 mg, 1.38 mmol)在二甲基甲酰胺(5 ml)中的混合物加热至 70℃ 大约 20。用水稀释混合物并用乙酸乙酯提取三次。用水将合并的乙酸乙酯提取液提取 5 次并用盐水和硫酸钠干燥。把提取液真空浓缩并经硅胶层析法纯化残余物，使用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液，得到 2-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}六氢-4H-氮杂䓬)嘧啶(198 mg, 69%)。

也可通过该通法制备:

2-(4-{4-[(2-溴代苯基)甲基]哌啶基}六氢-4H-氮杂䓬)嘧啶，47%;

2-(4-{4-[(2,5-二氯苯基)甲基]哌啶基}六氢-4H-氮杂䓬)-3-氯哒

嗪，65%；

2-(4-{4-[(2-溴代苯基)甲基]哌啶基}六氢-4H-氮杂䓬)-3-氯哒嗪，29%。

实施例 11

5-羟色胺转运蛋白结合试验

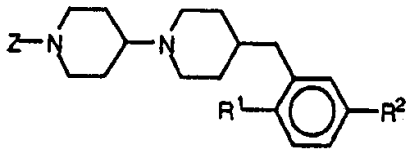
组织制备. 在 37℃下，于 5% CO_2 中，使稳定表达人 5-羟色胺转运蛋白(HEK-hSERT 细胞)的 HEK-293 细胞作为在含有用 10%小牛血清和 G418 硫酸盐(500 μg/ml)补充的 EMEM 的培养基中的单细胞层生长。为制备用于放射配体结合试验的膜，用磷酸盐缓冲盐水(138 mM NaCl, 4.1 mM KCl, 5.1 mM Na_2PO_4, 1.5 mM KH_2PO_4, 11.1 mM 葡萄糖, pH 7.4)冲洗细胞两次。把细胞从板转移至聚丙烯试管(16 x 100 mm)中，在 1,200 x g 下离心 5 min 并在-80℃下冷冻直到试验。离心后，经在由 50 mM Tris(在 25℃下 pH 7.7)、120 mM NaCl 和 5 mM KCl 组成的缓冲液中搅匀，将沉淀重悬浮，然后在 32,000 x g 下离心 10 分钟。离心后，丢弃上清液并在由 50 mM Tris(在 25℃下 pH 7.4)、150 mM NaCl 和 5 mM KCl 组成的缓冲液中使沉淀重悬浮。

高亲合性结合试验. 用 1 nM [^{3}H]-西酞普兰(特异性活性=85 Ci/mmol)孵育膜匀浆(200 μl/板)并在 25℃下以 250 μl 的总体积增加受试化合物的浓度 1 小时. 试验缓冲液由 50 mM Tris(在 25℃下 pH 7.4)、120 mM NaCl 和 5 mM KCl(pH 7.4 含有浓 HCl)组成. 在 25℃下，将板孵育 1 小时，然后使用 Brandel 细胞收获器，经 0.5% PEI 处理过的 Whatman GF/B 滤膜过滤。用 3 ml 冰冷却的 tris 洗涤缓冲液洗涤滤膜三次。用 10 μM 氟西汀定义非特异性结合。

数据分析. 通过将(-)log 药物浓度对放射配体特异性结合量绘图，分析在竞争剂存在和不存在下所结合的放射配体的量。置换曲线(IC_{50}, nM)的中点表示效力. 使用 cheng 和 Prusoff(1973)的方法，计算 Ki 值。

抑制 5-羟色胺重摄取的物质被认为是有效的抗抑郁药(选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂。由 JP Feighner 和 WF Boyer 编辑, Chichester, 英国, John Wiley & Sons, 1991, 第 89-108 页)。以下具有 Ki<100 nM 的化合物抑制 5-羟色胺重摄取:

表 1



实施例号	Z	R^1	R^2	收率%
12	苯并二噁烷-6-基	I	甲氧基	33
13	3,4-二甲氧基苯基	Cl	Cl	41
14	3-氟-4-甲氧基苯基	Cl	Cl	47
15	苯并二氧杂环戊-5-基	Cl	Cl	26
16	苯并二噁烷-6-基	Cl	Cl	22
17	3,4-二甲氧基苯基	F	F	62
18	3-氟-4-甲氧基苯基	F	F	61
19	苯并二氧杂环戊-5-基	F	F	66
20	苯并二噁烷-6-基	F	F	70
21	3,4-二甲氧基苯基	Br	H	47
22	3-氟-4-甲氧基苯基	Br	H	47
23	苯并二氧杂环戊-5-基	Br	H	48
24	苯并二噁烷-6-基	Br	H	50
25	2-甲氧基苯基	F	F	43
26	2,5-二甲氧基苯基	F	F	52
27	喹啉-6-基	F	F	74
28	喹啉-5-基	F	F	61
29	2-甲氧基苯基	Br	H	32
30	2,5-二甲氧基苯基	Br	H	40
31	喹啉-6-基	Br	H	29

32	喹啉-5-基	Br	H	8
33	2-甲氧基苯基	Cl	H	58
34	2,5-二甲氧基苯基	Cl	H	34
35	2,4-二甲氧基苯基	Cl	H	59
36	喹啉-6-基	Cl	H	66
37	喹啉-5-基	Cl	H	43
38	3-氟-4-甲氧基苯基	Cl	H	30
39	苯并二氧杂环戊-5-基	Cl	H	30
40	苯并二噁烷-6-基	Cl	H	42
41	2,5-二甲氧基苯基	H	甲氧基	3
42	3,4-二甲氧基苯基	H	甲氧基	7
43	3-氟-4-甲氧基苯基	H	甲氧基	7
44	2-甲氧基苯基	Br	F	25
45	2,5-二甲氧基苯基	Br	F	37
46	喹啉-6-基	Br	F	33
47	3-氟-4-甲氧基苯基	Br	F	21
48	苯并二氧杂环戊-5-基	Br	F	34
49	苯并二噁烷-6-基	Br	F	24
50	2,5-二甲氧基苯基	F	甲氧基	30
51	喹啉-6-基	F	甲氧基	26
52	3,4-二甲氧基苯基	F	甲氧基	14
53	3-氟-4-甲氧基苯基	F	甲氧基	11
54	2-甲氧基苯基	Br	甲氧基	31
55	2,5-二甲氧基苯基	Br	甲氧基	25
56	2,4-二甲氧基苯基	Br	甲氧基	27
57	喹啉-6-基	Br	甲氧基	21
58	喹啉-5-基	Br	甲氧基	18
59	3,4-二甲氧基苯基	Br	甲氧基	17
60	苯并二氧杂环戊-5-基	Br	甲氧基	17
61	苯并二噁烷-6-基	Br	甲氧基	21
62	2,3-二甲氧基苯基	Cl	H	33
63	2,3-二甲氧基苯基	Br	H	37

64	3-氟-2-甲氧基苯基	Br	F	6
65	2-甲氧基苯基	Cl	Cl	28
66	2,5-二甲氧基苯基	Cl	Cl	59
67	2,4-二甲氧基苯基	Cl	Cl	35
68	2,3-二甲氧基苯基	Cl	Cl	23
69	3-氯-4-氟苯基	Cl	H	13
70	3-氯-4-氟苯基	F	F	22
71	3-氯-4-氟苯基	Br	H	20
72	3-氯-4-氟苯基	H	甲氧基	5
73	3-氯-4-氟苯基	Br	F	17
74	3-氯-4-氟苯基	F	甲氧基	21
75	3-氯-4-氟苯基	Br	甲氧基	17
76	3-氯-4-氟苯基	Cl	Cl	24
77	2-甲基-苯并噻唑-5-基	Cl	H	19
78	2-甲基-苯并噻唑-5-基	F	F	69
79	2-甲基-苯并噻唑-5-基	Br	H	26
80	2-甲基-苯并噻唑-5-基	H	甲氧基	11
81	2-甲基-苯并噻唑-5-基	Br	F	5
82	2-甲基-苯并噻唑-5-基	F	甲氧基	32
83	2-甲基-苯并噻唑-5-基	Br	甲氧基	11
84	2-甲基-苯并噻唑-5-基	Cl	Cl	19
85	苯并噻唑-6-基	Cl	H	26
86	苯并噻唑-6-基	F	F	25
87	苯并噻唑-6-基	Br	H	12
88	苯并噻唑-6-基	Br	F	4
89	苯并噻唑-6-基	F	甲氧基	21
90	苯并噻唑-5-基	Br	甲氧基	3
91	苯并噻唑-5-基	Cl	Cl	18
92	3-氰基苯基	Cl	H	17
93	3-氰基苯基	F	F	10
94	3-氰基苯基	Br	H	22
95	3-氰基苯基	H	甲氧基	7

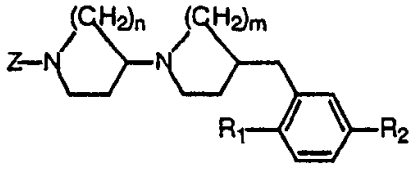
96	3-氰基苯基	Br	F	25
97	3-氰基苯基	F	甲氧基	31
98	3-氰基苯基	Br	甲氧基	12
99	3-氰基苯基	Cl	Cl	33
100	4-氰基苯基	Cl	H	12
101	4-氰基苯基	F	F	27
102	4-氰基苯基	Br	H	20
103	4-氰基苯基	H	甲氧基	2
104	4-氰基苯基	Br	F	15
105	4-氰基苯基	F	甲氧基	12
106	4-氰基苯基	Cl	Cl	16
107	3-氯-4-氰基苯基	Cl	H	14
108	3-氯-4-氰基苯基	F	F	24
109	3-氯-4-氰基苯基	Br	H	13
110	3-氯-4-氰基苯基	H	甲氧基	14
111	3-氯-4-氰基苯基	Br	F	16
112	3-氯-4-氰基苯基	F	甲氧基	17
113	3-氯-4-氰基苯基	Br	甲氧基	23
114	3-氯-4-氰基苯基	Cl	Cl	19
115	嘧啶-2-基	Cl	H	21
116	嘧啶-2-基	F	F	42
117	嘧啶-2-基	Br	H	28
118	嘧啶-2-基	H	甲氧基	3
119	嘧啶-2-基	Br	F	41
120	嘧啶-2-基	F	甲氧基	13
121	嘧啶-2-基	Br	甲氧基	32
122	嘧啶-2-基	Cl	Cl	32
123	2-氯嘧啶-4-基	Cl	H	22
124	2-氯嘧啶-4-基	F	F	20
125	2-氯嘧啶-4-基	Br	H	10
126	2-氯嘧啶-4-基	Br	F	23
127	2-氯嘧啶-4-基	Br	甲氧基	17

128	2-氯嘧啶-4-基	Cl	Cl	29
129	2,6-二甲氧基苯基	Cl	H	33
130	2,6-二甲氧基苯基	F	F	67
131	2,6-二甲氧基苯基	Br	H	16
132	2,6-二甲氧基苯基	Br	F	9
133	2,6-二甲氧基苯基	Br	甲氧基	21
134	2,6-二甲氧基苯基	Cl	Cl	15
135	2-甲氧基嘧啶-4-基	Cl	H	19
136	2-甲氧基嘧啶-4-基	Br	H	13
137	2-甲氧基嘧啶-4-基	H	甲氧基	9
138	2-甲氧基嘧啶-4-基	Br	F	7
139	2-甲氧基嘧啶-4-基	Br	甲氧基	9
140	2-甲氧基嘧啶-4-基	Cl	Cl	13
141	6-氯达嗪-3-基	Cl	H	12
142	6-氯达嗪-3-基	F	F	17
143	6-氯达嗪-3-基	Br	H	11
144	6-氯达嗪-3-基	H	甲氧基	5
145	6-氯达嗪-3-基	Br	F	19
146	6-氯达嗪-3-基	F	甲氧基	17
147	6-氯达嗪-3-基	Br	甲氧基	3
148	6-氯达嗪-3-基	Cl	Cl	14
149	嘧啶-4-基	Cl	H	15
150	嘧啶-4-基	Br	H	19
151	嘧啶-4-基	Br	F	28
152	嘧啶-4-基	Br	甲氧基	14
153	嘧啶-4-基	Cl	Cl	30
154	6-甲氧基嘧啶-4-基	Cl	H	8
155	6-甲氧基嘧啶-4-基	Br	H	6
156	6-甲氧基嘧啶-4-基	H	甲氧基	6
157	6-甲氧基嘧啶-4-基	Br	F	20
158	5-氰基吡啶-2-基	Cl	H	12
159	5-氰基吡啶-2-基	F	F	13

160	5-氯基吡啶-2-基	Br	H	32
161	5-氯基吡啶-2-基	H	甲氧基	2
162	5-氯基吡啶-2-基	Br	F	23
163	5-氯基吡啶-2-基	Cl	Cl	15
164	吡嗪-2-基	Cl	H	22
165	吡嗪-2-基	Br	H	12
166	吡嗪-2-基	Br	F	16
167	6-甲氧基吡嗪-2-基	F	F	20
168	6-甲氧基吡嗪-2-基	Br	H	22
169	6-甲氧基吡嗪-2-基	H	甲氧基	11
170	6-甲氧基吡嗪-2-基	Cl	Cl	14
171	6-氯吡嗪-2-基	Cl	H	11
172	6-氯吡嗪-2-基	F	F	25
173	6-氯吡嗪-2-基	Br	H	15
174	6-氯吡嗪-2-基	H	甲氧基	7
175	6-氯吡嗪-2-基	Br	F	13
176	6-氯吡嗪-2-基	F	甲氧基	14
177	6-氯吡嗪-2-基	Br	甲氧基	9
178	6-氯吡嗪-2-基	Cl	Cl	21
179	5-氯-2-甲氧基苯基	Br	F	19
180	2,4,6-甲氧基苯基	Br	F	23
181	6-甲氧基吡嗪-2-基	Br	甲氧基	4
182	吡嗪-2-基	Cl	Cl	23
183	6-甲氧基嘧啶-4-基	Cl	Cl	11
184	6-甲氧基嘧啶-4-基	F	F	15

使用前面提及的方法合成另外的类似物，这些类似物具有 Ki 值 <100 nM 并显示抑制 5-羟色胺重摄取。这些类似物的实例列于表 2 中。

表 2

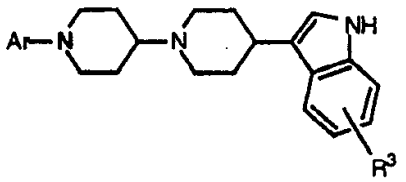


实施例号	Z	n	m	R^1	R^2	收率%
185	3-氰基苯基	1	2	Br	H	37
186	3-氰基苯基	1	2	Cl	H	26
187	2,6-二甲氧基苯基	1	2	Cl	Cl	56
188	2,6-二甲氧基苯基	1	2	Br	H	32
189	2,6-二甲氧基苯基	1	2	Cl	H	43
190	嘧啶-2-基	3	2	Cl	Cl	69
191	6-氯哒嗪-3-基	3	2	Cl	Cl	65
192	6-氯哒嗪-3-基	3	2	Br	H	29
193	嘧啶-2-基	3	2	Br	H	47
194	6-氯哒嗪-3-基	2	1	Br	H	71
195	苯并二氧杂环戊-5-基	2	1	F	F	65
196	苯并二氧杂环戊-5-基	2	1	Br	H	93
197	2,6-二甲氧基苯基	2	3	Br	H	22
198	苯并二氧杂环戊-5-基	2	3	Br	H	74
199	4,5-二甲氧基-2-甲基苯基	2	2	F	F	19
200	4,5-二甲氧基-2-甲基苯基	2	2	Br	F	21
201	4,5-二甲氧基-2-甲基苯基	2	2	Cl	Cl	15
202	2,4,6-三甲氧基苯基	2	2	Br	H	59
203	2-甲氧基吡啶-5-基	2	2	Br	H	30
204	2-甲氧基吡啶-5-基	2	2	Cl	H	24
205	2-甲氧基吡啶-5-基	2	2	F	F	56
206	2-甲氧基吡啶-5-基	2	2	Br	F	25
207	2-甲氧基吡啶-5-基	2	2	Cl	Cl	2
208	5-氰基-2-甲氧基苯基	2	2	Cl	Cl	16
209	5-氰基-2-甲氧基苯基	2	2	H	OMe	15

210	5-氰基-2-甲氧基苯基	2	2	Br	F	11
211	2,4,5-三甲氧基苯基	2	2	Cl	Cl	14
212	7-甲氧基-2H,3H,4H-苯并[b]1,5-二塞平-8-基	2	2	Cl	Cl	38

相似地，表 3 列出被合成并经试验而发现具有 Ki 值<100 nM 的吲哚类化合物的实例。

表 3



实施例号	Ar	R^3	收率%
213	2,3-二甲氧基苯基	5-氰基	16
214	2,4-二甲氧基苯基	5-氟	27
215	2,4-二甲氧基苯基	5-氰基	21
216	2,5-二甲氧基苯基	5-氟	27
217	2,5-二甲氧基苯基	5-氰基	24
218	2,6-二甲氧基苯基	5-氰基	14
219	2-氯嘧啶-4-基	5-氰基	14
220	2-甲氧基苯基	5-氟	20
221	2-甲氧基苯基	5-氰基	11
222	2-甲氧基嘧啶-4-基	5-氰基	30
223	2-甲基-苯并噻唑-5-基	5-氰基	25
224	3-氯,4-氰基苯基	5-氰基	16
225	3-氰基苯基	5-氟	16
226	3-氰基苯基	5-氰基	17
227	3-氟,4-甲氧基苯基	5-氰基	21
228	3-氟,4-甲氧基苯基	5-氟	8

229	4-氰基苯基	5-氟	4
230	4-氰基苯基	5-氰基	3
231	5-氰基-吡啶-2-基	5-氟	22
232	5-氰基吡啶-2-基	5-氰基	16
233	6-氟吡嗪-2-基	5-氟	15
234	6-氟吡嗪-2-基	5-氰基	7
235	6-氟哒嗪-3-基	5-氰基	7
236	6-甲氧基哒嗪-2-基	5-氰基	13
237	苯并二氧杂环戊-6-基	5-氟	15
238	苯并二噁烷-6-基	5-氰基	20
239	苯并二氧杂环戊-5-基	5-氟	12
240	苯并二氧杂环戊-5-基	5-氟	5
241	苯并噻唑-6-基	5-氰基	2
242	吡嗪-2-基	5-氰基	20
243	嘧啶-2-基	5-氰基	18
244	喹啉-5-基	5-氟	5
245	喹啉-5-基	5-氰基	27
246	喹啉-6-基	5-氰基	12