

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580008563.4

[51] Int. Cl.

C07D 207/26 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01)  
C07D 405/10 (2006.01)  
C07D 211/76 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月21日

[11] 公开号 CN 1934081A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/10 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/4015 (2006.01)  
A61K 31/4025 (2006.01)  
A61K 31/45 (2006.01)  
A61K 31/4523 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.3.7

[21] 申请号 200580008563.4

[30] 优先权

[32] 2004. 3. 17 [33] US [31] 60/553,808

[86] 国际申请 PCT/IB2005/000583 2005.3.7

[87] 国际公布 WO2005/090300 英 2005.9.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.18

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 迈克尔·阿龙·布罗德尼

斯蒂芬妮·卡罗恩

克里斯多佛·J·海兰

杰弗里·W·拉庚 陶 勇

尼格·M·杜

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限  
责任公司

代理人 肖善强

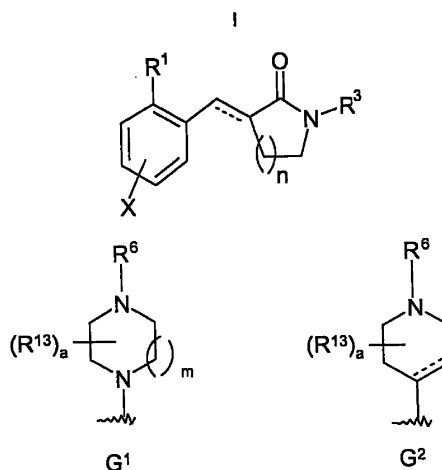
权利要求书 11 页 说明书 72 页

[54] 发明名称

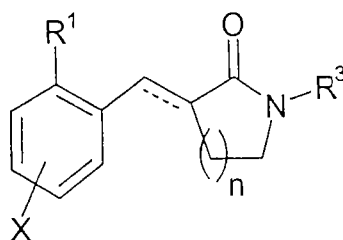
新型(亚)苄基-内酰胺衍生物

[57] 摘要

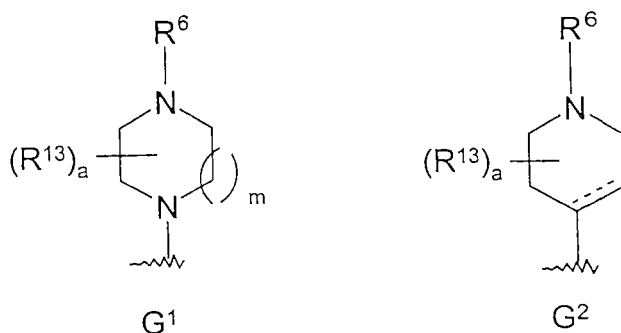
本发明涉及一种新型(亚)苄基-内酰胺衍生物,式(I)化合物,其中,R<sup>1</sup>是下述式G<sup>1</sup>或G<sup>2</sup>基团,其中,R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>13</sup>、X、a、n和m如本文所定义,其药学上可接受的盐和包括血清素1(5-HT<sub>1</sub>)受体(特别是,5-HT<sub>1A</sub>和5-HT<sub>1B</sub>受体)的选择性拮抗剂、反向促动剂和部分促动剂的药物组合物。本发明的化合物可用于治疗或预防抑郁症、焦虑症、强迫症(OCD)和其它5-HT<sub>1</sub>促动剂或拮抗剂所适应的失调症,并具有降低心脏病副作用(特别是QTc延长)的可能性。



1. 一种下式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或光学异构体



其中,  $R^1$  是下述式  $G^1$  或  $G^2$  基团



$a$  是 0-8;

$m$  是 1-3;

$R^6$  选自由下述基团组成的组: 氢, 可选被  $(C_1-C_6)$  烷氧基或一个至三个氟原子取代的  $(C_1-C_6)$  烷基或  $((C_1-C_4)$  烷基) 芳基, 其中所述芳基部分是苯基、萘基, 或杂芳基- $(CH_2)_q$ , 其中, 所述杂芳基部分选自由吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基和苯并异噻唑基组成的组,  $q$  是 0、1、2、3 或 4, 并且其中, 所述芳基和杂芳基部分可选地被一个或更多个取代基取代, 所述取代基独立地选自由氯、氟、溴、碘、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、三氟甲基、氰基和  $-SO_t(C_1-C_6)$  烷基组成的组, 其中,  $t$  是 0、1 或 2;

每个  $R^{13}$  独立的是  $(C_1-C_4)$  烷基或  $(C_1-C_4)$  亚烷基, 所述  $(C_1-C_4)$  亚烷基分别将  $G^1$  或  $G^2$  的哌嗪或哌啶环的环碳原子的其中之一桥接到具有可键合位的  $G^1$  或  $G^2$  的哌嗪或哌啶环的相同或不同的环碳原子或环氮原子上, 或当  $R^6$  具有含可键合位的环结构时, 桥接到  $R^6$  的环碳原子上;

$X$  是氢、氯、氟、溴、碘、氰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、羟基、 $(C_1-C_6)$  烷氧

基、其中  $t$  是 0、1 或 2 的  $-\text{SO}_t(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  中的每一个独立地选自氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷基、苯基和萘基，其中，所述苯基或萘基可选地被一个或更多个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、碘、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷氧基、三氟甲基、氰基和  $-\text{SO}_t(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基组成的组，其中， $t$  是 0、1 或 2；或  $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  与它们所连接的所述氮一起形成 5—7 元杂烷基环，所述杂烷基环可以包含 0—4 个选自氮、硫和氧的杂原子；

$\text{R}^3$  是乙烯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ，其中， $\text{R}$  是  $\text{C}_1\text{-C}_8$  直链或支化烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基或芳基，其中， $\text{R}$  优选的是叔丁基，或

$\text{R}^3$  是  $-(\text{CH}_2)_g\text{B}$ ，其中， $g$  是 0—3， $\text{B}$  是氢、苯基、萘基或在所述环上包含 1—4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5—6 元杂芳基环，条件是，所述环不能包含两个相邻的氧原子或两个相邻的硫原子，并且其中，前述的苯基、萘基和杂芳基环的每一个可选地被 1—3 个取代基取代，所述取代基独立地选自  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  羟烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$  羟环烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$  环烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷氧基- $(\text{C}_3\text{-C}_8)$  环烷基、杂环烷基、羟基杂环烷基和  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷氧基-杂环烷基，其中，每个  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$  环烷基或杂环烷基部分可选地被 1—3 个  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基或苄基取代；

当  $\text{B}$  是苯基、萘基或杂芳基环时，每个所述环可选地被 1—3 个独立地选自苯基、萘基或包含 1—4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5—6 元杂芳基环取代，条件是，所述杂芳基环不能包含两个相邻的氧原子或两个相邻的硫原子，并且其中，每个独立选择的苯基、萘基或杂芳基取代基本身可以被 1—3 个  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷基或  $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基取代基取代；或

当  $\text{B}$  是苯基、萘基或杂芳基环时，每个所述环可选地被 1—3 个独立地选自下述基团的取代基取代：(a) 由  $-(\text{CH}_2)_t\text{OH}$  与邻位  $-\text{COOH}$  形成的内酯，其中  $t$  是 1、2 或 3；(b)  $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中， $\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$  独立地选自  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷基和苄基，或  $\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$  与它们所连接的氮一起形成 5—7 元杂烷基环，所述杂烷基环除了  $-\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$  基的氮以外，还可以包含 0—3 个选自氮、硫和氧的杂原子，其中，当所述杂原子的任意一个是氮时，所述氮原子可选地被  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$  烷基或苄基取代，条件是，所述环不能包含两个相邻的

氧原子或两个相邻的硫原子；(c)-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NCOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>，其中，v 是 0、1、2 或 3，COR<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 与它们所连接的氮形成 4—6 元内酰胺环；(d)--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>，其中，R<sup>18</sup> 和 R<sup>19</sup> 的每一个独立地选自氢和(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或 R<sup>18</sup> 和 R<sup>19</sup> 与它们所连接的氮形成 4—7 元杂烷基环，所述杂烷基环可以包含 0—4 个选自氮、硫和氧的杂原子。

其中，所述虚线表示可选的双键；且

n 是 1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B，其中，g 是 0，B 选自苯基和吡啶基。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，所述(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)羟环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基取代基中的所述(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基部分选自环丁基、环戊基和环己基。

4. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，所述 1—3 个可选取代基的具有 4—8 个原子的所述杂环烷基部分选自四氢吡喃基、吗啉基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、六氢氮杂环庚基、二氮杂环庚基、氧氮杂环庚基、硫氮杂环庚基、氧杂环丁基和四氢呋喃基。

5. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，所述 1—3 个可选取代基的所述 5—6 元杂芳基环选自吡啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基和噁二唑基。

6. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，所述-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 取代基的所述 R<sup>14</sup> 基和所述 R<sup>15</sup> 基与它们所连接的氮形成 6 元杂烷基环，所述杂烷基环选自哌啶、N-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪和吗啉。

7. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，所述-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NCOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> 取代基的所述 COR<sup>16</sup> 基和所述 R<sup>17</sup> 基与它们所连接的氮形成 5 或 6 元内酰胺环，且 v 是 1。

8. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，内酯由所述-CH<sub>2</sub>OH 取代基和所述邻位-COOH 形成。

9. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，R<sup>6</sup> 选自氢、甲基、乙基和苄基，R<sup>13</sup> 是甲基、X 是氟、甲基或甲氧基，a 是 1 或 2，m 是 1 或 2 和 n 是 1

或 2。

10. 如权利要求 1 所述化合物, 所述化合物选自:

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-吡咯烷-2-酮,

4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯,

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

,

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

,

1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

,

1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

,

1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

2,2-二甲基-3-(4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯基)丙腈,

1-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-甲氧基-1-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

,

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吡啶-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮,

- 1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮，  
，  
1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮，

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮  
,

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-2-酮,

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-哌啶-2-酮,

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-哌啶-2-酮,

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(3-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-哌啶-2-酮,

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-哌啶-2-酮,

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-吡咯烷-2-酮,

6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮,

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮,

3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮,

1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮,

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮,

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮,

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
3-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮，  
3-[2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[6-(1-乙基-1-羟基-丙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(四氢-吡喃-4-基氧)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[6-(1-羟基-环戊基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
1-[5-(1-羟基-环戊基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-噁唑-4-基-苯基)-哌啶-2-酮，和它们的药学上可接受的盐和光学异构体。

11. 如权利要求 1 所述的化合物，所述化合物选自：

(R)-3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮，  
(R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯，  
(R)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮，  
(R)-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(R)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮，  
(R)-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

(R)-1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
，  
(R)-1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(R)-1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(R)-1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(R)-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(S)-3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮，  
(S)-4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯，  
(S)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮，  
(S)-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(S)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮，  
(S)-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
，  
(S)-1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
，  
(S)-1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(S)-1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(S)-1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，  
(S)-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮， 和它们的药学上可接受的盐。

12. 一种用于治疗哺乳动物下述失调症或病症的药物组合物：抑郁症、焦虑症、伴有焦虑的抑郁症、心境恶劣障碍、创伤后压力症、畏惧症、强迫症（OCD）、与 Tourette 综合症并存的 OCD、边缘型人格失调、睡眠失调、精神病、抽搐、运动障碍、Huntington 或 Parkinson 综合症、痉挛、由癫痫症引起的抑制、脑缺血、厌食症、晕眩、运动功能减退、头盖骨损伤、化学品依赖症、早泻、与情绪和食欲失调相关的经前综合症（PMS）、炎症性肠病、摄食行为修正、阻碍对碳水化合物的渴望、晚黄体期焦虑症、戒烟综合症、恐惧症、双相精神障碍症、睡眠失调、时差、认知失调、高血压、贪食症、厌食症、肥胖症、心律失常、化学品依赖症和由依赖症引起的瘾症或者对尼古丁或烟草产品、酒精、苯并二氮杂环庚烷、巴比妥酸盐、鸦片类物质或可卡因的化学品依赖症或瘾症、病态赌博、拔毛癖、头痛、中风、创伤性脑损伤（TBI）、精神病、Huntington 舞蹈症、迟发性运动异常、运动机能亢奋、诵读困难、精神分裂症、多发梗塞性痴呆、癫痫症、Alzheimer 型老年痴呆症（AD）、Parkinson 症（PD）、注意力缺乏多动失调（ADHD）和 Tourette 综合症，所述药物组合物包括可有效治疗所述失调症或病症用量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

13. 一种治疗哺乳动物下述失调症或病症的方法：抑郁症、焦虑症、伴有焦虑的抑郁症、心境恶劣障碍、创伤后压力症、畏惧症、强迫症（OCD）、与 Tourette 综合症并存的 OCD、边缘型人格失调、睡眠失调、精神病、抽搐、运动障碍、Huntington 或 Parkinson 综合症、痉挛、由癫痫症引起的抑制、脑缺血、厌食症、晕眩、运动功能减退、头盖骨损伤、化学品依赖症、早泻、与情绪和食欲失调相关的经前综合症（PMS）、炎症性肠病、摄食行为修正、阻碍对碳水化合物的渴望、晚黄体期焦虑症、戒烟综合症、恐惧症、双相精神障碍症、睡眠失调、时差、认知失调、高血压、贪食症、厌食症、肥胖症、心律失常、化学品依赖症和由依赖症引起的瘾症或者对尼古丁或烟草产品、酒精、苯并二氮杂环庚烷、巴比妥酸盐、鸦片类物质或可卡因的化学品依赖症或瘾症、病态赌博、拔毛癖、头痛、中风、创伤性脑损伤（TBI）、精神病、Huntington 舞蹈症、迟发性运动异

常、运动机能亢奋、诵读困难、精神分裂症、多发梗塞性痴呆、癫痫症、Alzheimer 型老年痴呆症 (AD)、Parkinson 症 (PD)、注意力缺乏多动失调 (ADHD) 和 Tourette 综合症, 所述方法包括对需要治疗的哺乳动物给予可有效治疗所述失调症或病症用量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 一种用于治疗哺乳动物下述失调症或病症的药物组合物: 抑郁症、焦虑症、伴有焦虑的抑郁症、心境恶劣障碍、创伤后压力症、畏惧症、强迫症 (OCD)、与 Tourette 综合症并存的 OCD、边缘型人格失调、睡眠失调、精神病、抽搐、运动障碍、Huntington 或 Parkinson 综合症、痉挛、由癫痫症引起的抑制、脑缺血、厌食症、晕眩、运动功能减退、头盖骨损伤、化学品依赖症、早泻、与情绪和食欲失调相关的经前综合症 (PMS)、炎症性肠病、摄食行为修正、阻碍对碳水化合物的渴望、晚黄体期焦虑症、戒烟综合症、恐惧症、双相精神障碍症、睡眠失调、时差、认知失调、高血压、贪食症、厌食症、肥胖症、心律失常、化学品依赖症和由依赖症引起的瘾症或者对尼古丁或烟草产品、酒精、苯并二氮杂环庚烷、巴比妥酸盐、鸦片类物质或可卡因的化学品依赖症或瘾症、病态赌博、拔毛癖、头痛、中风、创伤性脑损伤 (TBI)、精神病、Huntington 舞蹈症、迟发性运动异常、运动机能亢奋、诵读困难、精神分裂症、多发梗塞性痴呆、癫痫症、Alzheimer 型老年痴呆症 (AD)、Parkinson 症 (PD)、注意力缺乏多动失调 (ADHD) 和 Tourette 综合症, 所述药物组合物包括一定量权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体, 所述化合物是一种有效的 5-HT<sub>1B</sub> 受体的拮抗剂、反向促动剂或部分促动剂。

15. 一种治疗哺乳动物下述失调症或病症的方法: 抑郁症、焦虑症、伴有焦虑的抑郁症、心境恶劣障碍、创伤后压力症、畏惧症、强迫症 (OCD)、与 Tourette 综合症并存的 OCD、边缘型人格失调、睡眠失调、精神病、抽搐、运动障碍、Huntington 或 Parkinson 综合症、痉挛、由癫痫症引起的抑制、脑缺血、厌食症、晕眩、运动功能减退、头盖骨损伤、化学品依赖症、早泻、与情绪和食欲失调相关的经前综合症 (PMS)、炎症性肠病、摄食行为修正、阻碍对碳水化合物的渴望、晚黄体期焦虑症、戒烟

综合症、恐惧症、双相精神障碍症、睡眠失调、时差、认知失调、高血压、贪食症、厌食症、肥胖症、心律失常、化学品依赖症和由依赖症引起的瘾症或者对尼古丁或烟草产品、酒精、苯并二氮杂环庚烷、巴比妥酸盐、鸦片类物质或可卡因的化学品依赖症或瘾症、病态赌博、拔毛癖、头痛、中风、创伤性脑损伤（TBI）、精神病、Huntington 舞蹈症、迟发性运动异常、运动机能亢奋、诵读困难、精神分裂症、多发梗塞性痴呆、癫痫症、Alzheimer 型老年痴呆症（AD）、Parkinson 症（PD）、注意力缺乏多动失调（ADHD）和 Tourette 综合症，所述方法包括对需要治疗的哺乳动物给予一定量权利要求 1 所述的化合物，所述化合物是一种有效的 5-HT<sub>1B</sub> 受体的拮抗剂、反向促动剂或部分促动剂。

## 新型（亚）苄基-内酰胺衍生物

### 技术领域

本发明涉及新型的（亚）苄基-内酰胺衍生物，其制备过程中的中间体、包含所述衍生物的药物组合物和其医药用途。本发明的化合物包括血清素 1（5-HT<sub>1</sub>）受体（特别是，5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>1B</sub>（以前被归为 5-HT<sub>1D</sub>）受体的其中之一或二者）的选择性拮抗剂、反向促动剂和部分促动剂。它们可用于治疗或预防抑郁症、焦虑症、强迫症（OCD）和其它 5-HT<sub>1</sub> 促动剂或拮抗剂所适应的失调症，并具有降低心脏病副作用（特别是，QTc 延长）的可能性。

### 背景技术

1991 年 6 月 26 日公布的欧洲专利 434561 涉及 7-烷基烷氧基和羟基取代的-1-(4-取代-1-哌嗪基)-萘。该化合物被称为 5-HT<sub>1</sub> 促动剂和拮抗剂，可用于治疗偏头痛、抑郁症、焦虑症、精神分裂症、压力和疼痛。

1989 年 11 月 23 日公布的欧洲专利 343050 涉及作为有用的 5-HT<sub>1A</sub> 配体治疗剂的未取代、氯代和甲氧基取代的-1-(4-取代-1-哌嗪基)-萘。

1994 年 9 月 29 日公布的 PCT 申请 WO 94/21619 涉及作为 5-HT<sub>1</sub> 促动剂和拮抗剂的萘衍生物。

1996 年 1 月 11 日公布的 PCT 申请 WO 96/00720 涉及作为有用的 5-HT<sub>1</sub> 促动剂和拮抗剂的萘基醚。

1997 年 10 月 9 日公布的 PCT 申请 WO 97/36867 和 1998 年 4 月 9 日公布的 WO 98/14433 涉及具有心理治疗剂用途的相关（亚）苄基-内酰胺衍生物。

1996 年 3 月 20 日公布的欧洲专利 701819 涉及与 5-HT 再摄取抑制剂组合的 5-HT<sub>1</sub> 促动剂和拮抗剂的用途。

Glennon 等在 *Clinical Drug Res. Dev.*, 22, 25-36 (1991) 发表的“5-HT<sub>1D</sub> Serotonin Receptor”中涉及作为有用的 5-HT<sub>1</sub> 配体的 7-甲氧基-1-(1-哌嗪基)-萘。

Glennon 在 *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 14, 35-47 (1990) 发表的文章“Serotonin Receptors: Clinical Implications”涉及与血清素受体相关（包括食欲不振、体温调节、心血管/低血压影响、睡眠、精神病、焦虑、抑郁症、恶心、呕吐、Alzheimer 症、Parkinson 症和 Huntington 氏症）的药物效果。

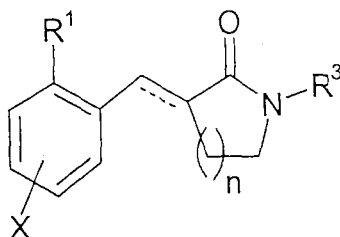
1995 年 11 月 30 日公布的 PCT 申请 WO 95/31988 涉及与 5-HT<sub>1A</sub> 拮抗剂组合的 5-HT<sub>1D</sub> 拮抗剂用于治疗 CNS 失调（例如，抑郁症、广泛性焦虑症、恐惧症、惧旷症、社交恐惧症、强迫症、创伤后压力症、记忆失调、厌食症、贪食症）、Parkinson 症、迟发性运动异常、内分泌失调（如高泌乳素血症）、血管痉挛（特别是脑血管系统）、高血压、与运动和分泌中的变化相关的胃肠道失调和性功能紊乱的用途。

G. Maura 等人在 *J. Neurochem*, 66 (1), 203-209 (1996) 中记载了服用对于 5-HT<sub>1A</sub> 受体或 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>1D</sub> 二个受体具有选择性的促动剂在治疗人类小脑运动失调、多面综合症（未确定该综合症可用的疗法）上具有显著的改善。

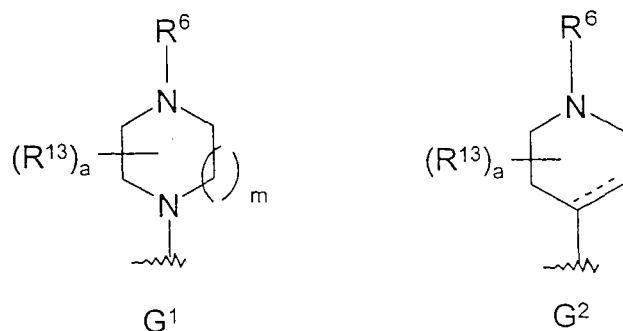
1995 年 8 月 9 日公布的欧洲专利 666261 涉及噻嗪和硫代吗啉衍生物，并声称这些化合物可用于治疗白内障。

## 发明内容

本发明涉及式 I 的（亚）苄基-内酰胺或其药学上可接受的盐或光学异构体



其中，R<sup>1</sup>是下述式 G<sup>1</sup>或 G<sup>2</sup>基团



a 是 0—8;

m 是 1—3;

$R^6$  选自由下述基团组成的组：氢、可选被 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或一个至三个氟原子取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、或 $((C_1-C_4)$ 烷基)芳基，其中，所述芳基部分是苯基、萘基，或杂芳基- $(CH_2)_q$ ，其中，所述杂芳基部分选自由吡啶基、嘧啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基和苯并异噻唑基组成的组，q 是 0、1、2、3 或 4，并且其中，所述芳基和杂芳基部分可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由氯、氟、溴、碘、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、三氟甲基、氰基和 $-SO_t(C_1-C_6)$ 烷基组成的组，其中，t 是 0、1 或 2；

每个  $R^{13}$  独立的是 $(C_1-C_4)$ 烷基或 $(C_1-C_4)$ 亚烷基，所述 $(C_1-C_4)$ 亚烷基分别将  $G^1$  或  $G^2$  的哌嗪或哌啶环的环碳原子的其中之一桥接到具有可键合位的  $G^1$  或  $G^2$  的哌嗪或哌啶环的相同或不同的环碳原子或环氮原子上，或当  $R^6$  的环结构具有可键合位时，桥接到  $R^6$  的环碳原子上；

X 是氢、氯、氟、溴、碘、氰基、 $(C_1-C_6)$ 烷基、羟基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、 $-SO_t(C_1-C_6)$ 烷基（其中，t 是 0、1 或 2）、 $-CO_2R^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ ；

每个  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地选自氢、 $(C_1-C_4)$ 烷基、苯基和萘基，其中，所述苯基或萘基可选地被一个或多个独立地选自氯、氟、溴、碘、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、三氟甲基、氰基和 $-SO_t(C_1-C_6)$ 烷基（其中，t 是 0、1 或 2）的取代基取代；或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们所连接的氮一起形成 5—7 元杂烷基环，所述杂烷基环可以包含 0—4 个选自氮、硫和氧的杂原子；

$R^3$  是乙烯基、 $C(=O)R$ （其中，R 是  $C_1-C_8$  直链或支化烷基）、 $C_3-C_8$  环烷基或芳基，其中，R 优选的是叔丁基，或

$R^3$  是 $-(CH_2)_gB$ ，其中，g 是 0—3，B 是氢、苯基、萘基或在所述环上

包含 1—4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5—6 元杂芳基环，条件是，所述环不能包含两个相邻的氧原子或两个相邻的硫原子，并且其中，前述的苯基、萘基和杂芳基环中的每一个可选地被 1—3 个独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)羟烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)羟环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、杂环烷基、羟基杂环烷基和(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基-杂环烷基的取代基取代，其中，每个(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基或杂环烷基部分可以独立地被 1—3 个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苄基取代；

当 B 是苯基、萘基或杂芳基环时，每个所述环可选地被 1—3 个独立地选自苯基、萘基或包含 1—4 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5—6 元杂芳基环取代，条件是，所述杂芳基环不能包含两个相邻的氧原子或两个相邻的硫原子，并且其中，每个独立选择的苯基、萘基或杂芳基取代基本身可以被 1—3 个(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基取代基取代，其中，杂芳基的实例包括，但不限于，吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、醌醇基、异醌醇基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、嘌呤基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基、二氢醌醇基、四氢醌醇基、二氢异醌醇基、四氢异醌醇基、苯并呋喃基、呋喃吡啶基、吡咯嘧啶基和氮杂吲哚基；或

当 B 是苯基、萘基或杂芳基环时，每个所述环可选地被 1—3 个独立地选自下述基团的取代基取代：(a)由-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OH 与邻位-COOH 形成的内酯，其中，t 是 1、2 或 3；(b)-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>，其中，R<sup>14</sup> 和 R<sup>15</sup> 独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基和苄基，或 R<sup>14</sup> 和 R<sup>15</sup> 与它们所连接的氮一起形成 5—7 元杂烷基环，所述杂烷基环除了-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 基的氮以外，还可以包含 0—3 个选自氮、硫和氧的杂原子，其中，当所述杂原子中任意一个是氮时，所述氮原子可选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基或苄基取代，条件是，所述环不能包含两个相邻的氧原子或两个相邻的硫原子；(c)-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NCOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>，其中，v 是 0、1、2 或 3，COR<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 与它们所连接的氮形成 4—6 元内酰胺环；和(d)-(C<sub>1</sub>-

C8)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, 其中, R<sup>18</sup>和 R<sup>19</sup>中的每一个独立地选自氢和(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 或 R<sup>18</sup>和 R<sup>19</sup>与它们所连接的氮形成 4-7 元杂烷基环, 所述杂烷基环可以包含 0-4 个选自氮、硫和氧的杂原子。

其中, 所述虚线表示可选的双键; 和

n 是 1、2 或 3。

本发明的其它实施方式涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B 选自苯基或吡啶基。

本发明还涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B 选自苯基或吡啶基, 其中所述(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)羟烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基取代基的所述(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基部分选自环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

本发明还涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B 选自苯基或吡啶基, 其中, 所述 1-3 个可选取代基的所述具有 4-8 个原子的杂环烷基部分选自四氢吡喃基、吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、硫代吗啉基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、氧氮杂环庚基、硫氮杂环庚基、氧杂环丁烷基和四氢呋喃基。

本发明还涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B 选自苯基或吡啶基, 其中, 所述烷氧基杂环烷基部分选自四氢吡喃氧基、四氢呋喃氧基、氧杂环丁氧基、氮杂环丁氧基、吡咯烷氧基和哌啶氧基。

本发明还涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B 选自苯基或吡啶基, 其中, 所述 1-3 个可选取代基的所述 5-6 元杂芳基环选自吡啶基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基。

本发明还涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B 选自苯基或吡啶基, 其中, 所述-CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 取代基的所述 R<sup>14</sup> 基与所述 R<sup>15</sup> 基与它们所连接的氮形成 5-6 元杂烷基环, 所述杂烷基环选自哌啶、N-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)烷基哌嗪和吗啉。

本发明还涉及式 I 的化合物, 其中, R<sup>3</sup> 是(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, 其中, g 是 0, B

选自苯基或吡啶基，其中，所述 $-(CH_2)_vNCOR^{16}R^{17}$ 取代基的所述 $COR^{16}$ 基与所述 $R^{17}$ 基与它们所连接的氮形成5或6元内酰胺环， $v$ 是1。

本发明还涉及式I的化合物，其中， $R^3$ 是 $(CH_2)_gB$ ，其中， $g$ 是0， $B$ 选自苯基或吡啶基，其中，内酯由所述 $-CH_2OH$ 取代基和所述邻位 $-COOH$ 取代基形成。

本发明的化合物的特定实例如下：

[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]-吡咯烷-2-酮，

4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯，

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

，

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

，

1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

，

1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

，

1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮，

1-[4-(1-甲氧基-1-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

，

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吡啶-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮,  
1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮,  
1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮,  
1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮,  
1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮,  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮,  
1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮,  
3-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮,  
,  
3-[2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮,  
,  
3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(四氢-吡喃-4-基-氧)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮,  
1-[6-(1-羟基-环戊基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,  
,  
1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,  
1-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,  
1-[5-(1-羟基-环戊基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,  
,  
和其药学上可接受的盐和光学异构体。

本发明的化合物的特定光学异构体包括:

(R)-3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮,  
(R)-4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯,  
(R)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮,  
(R)-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

(R)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮,  
(R)-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
,  
(R)-1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
,  
(R)-1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-  
2-酮,  
(R)-1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-  
2-酮,  
(R)-1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-  
2-酮,  
(R)-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡  
咯烷-2-酮,  
(S)-3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡  
咯烷-2-酮,  
(S)-4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯,  
(S)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮,  
(S)-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-  
2-酮,  
(S)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮,  
(S)-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
,  
(S)-1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮  
,  
(S)-1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-  
2-酮,  
(S)-1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-  
2-酮,

(S)-1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮,

(S)-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮, 和其药学上可接受的盐。

除非另有声明, 此处所用术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

除非另有声明, 此处所用术语“烷基”包括具有 1—8 个碳原子的直链或支化烷基。

除非另有声明, 此处所用术语“环烷基”包括由包含 4—7 个环碳原子的环烷烃衍生的部分, 并包括用直链或支化烷基部分取代的环烷烃部分。

除非另有声明, 此处所用术语“杂环烷基”包括环烷烃, 在该环烷烃中, 一个或更多个环碳原子已经用氮、氧或硫原子或其任意组合替代。这种基团的实例是氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基和氮杂环庚基。

此处所用术语“烷氧基”指“烷基-O-”, 其中, “烷基”如以上所定义。

此处所用术语“亚烷基”指具有两个可键合位置(即, -烷基-)的烷基, 其中, “烷基”如以上所定义。

术语“烯基”指包括一个或更多个不饱和碳碳键的直链或支化构型的烷烃链, 该不饱和碳碳键在该链的任何稳定点处, 例如, 乙烯基和丙烯基。烯基通常具有 2—约 12 个碳原子, 更具体地, 具有 2—约 8 个碳原子。

术语“炔基”指包括一个或更多个不饱和碳碳三键的直链或支化构型的烷烃链, 该不饱和碳碳三键在该链的任何稳定点处, 例如, 乙炔基和丙炔基。炔基通常具有 2—约 12 个碳原子, 更具体地, 具有 2—约 8 个碳原子。术语“芳基”指符合 Hückel 理论具有环状离域  $(4n+2)\pi$  电子体系(包含 5—约 12 个环原子)的基团。芳基的实例包括, 但不限于, 芳烃和它们的取代产物, 例如, 苯基、萘基和甲苯基等。

术语“杂芳基”指芳基杂环基, 包括, 但不限于, 硫代苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基等。

除非另有声明，此处所用术语“一个或更多个取代基”指 1 个到基于可键合位置数量的最大个数的取代基。

式 I 的化合物可以具有手性中心，因此可以以不同的对映异构体构型存在。本发明包括式 I 化合物的所有的对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体以及任何可能的互变异构体以及外消旋体和其混合物。

本发明还涉及式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐。式 I 化合物的药学上可接受的酸加成盐的实例是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、草酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、二对甲苯酰酒石酸盐和扁桃酸盐。

本发明还涉及所有辐射标记的式 I 化合物。优选的式 I 的辐射标记化合物是下述化合物，其中，所述辐射标记选自  $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$  和  $^{125}\text{I}$ 。这种辐射标记的化合物可用在动物和人体中新陈代谢药物动力学研究和在相关试验中作为研究和诊断工具。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物（包括人类）下述失调症或病症的药物组合物：抑郁症、焦虑症、伴有焦虑的抑郁症、心境恶劣障碍、创伤后压力症、畏惧症、强迫症（OCD）、与 Tourette 综合症并存的 OCD、边缘型人格失调、睡眠失调、精神病、抽搐、运动障碍、Huntington 或 Parkinson 综合症、痉挛、由癫痫症引起的抑制、脑缺血、厌食症、晕眩、运动功能减退、头盖骨损伤、化学品依赖症、早泻、与情绪和食欲失调相关的经前综合症（PMS）、炎症性肠病、摄食行为修正、阻碍对碳水化合物的渴望、晚黄体期焦虑症、戒烟综合症、恐惧症、双相精神障碍症、睡眠失调、时差、认知失调、高血压、贪食症、厌食症、肥胖症、心律失常、化学品依赖症和由依赖症引起的瘾症或者对尼古丁或烟草产品、酒精、苯并二氮杂环庚烷、巴比妥酸盐、鸦片类物质或可卡因的化学品依赖症或瘾症、病态赌博、拔毛癖、头痛、中风、创伤性脑损伤（TBI）、精神病、Huntington 舞蹈症、迟发性运动异常、运动机能亢奋、诵读困难、精神分裂症、多发梗塞性痴呆、癫痫症、Alzheimer 型老年痴呆症（AD）、Parkinson 症（PD）、注意力缺乏多动失调（ADHD）和 Tourette 综合症，

所述药物组合物包括一定量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还涉及一种治疗哺乳动物（包括人类）上述失调症或病症的方法，该方法包括对需要治疗的哺乳动物给予可有效治疗所述失调症和病症用量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物上述失调症或病症的药物组合物，所述药物组合物包括一定量的式 I 化合物和药学上可接受的载体，所述化合物是一种有效的 5-HT<sub>1B</sub> 受体的拮抗剂、反向促动剂或部分促动剂。

本发明还涉及一种治疗哺乳动物上述失调症或病症的方法，该方法包括对需要治疗的哺乳动物给予一定量的式 I 化合物，所述化合物是一种有效的 5-HT<sub>1B</sub> 受体的拮抗剂、反向促动剂或部分促动剂。

此处所用术语“抑郁症”包括抑郁失调症，例如，单一发作型或复发型重度抑郁症和心境恶劣障碍、抑郁性神经症和神经性抑郁症；病态抑郁症，包括厌食、体重减轻、失眠和清晨早醒和精神运动性迟缓；非典型抑郁症（或反应性抑郁症），包括食欲增加、嗜睡、精神运动性激动或易怒、焦虑和恐惧、季节性心情失调；或双相精神障碍症或躁郁症，例如 I 型双相精神障碍症、II 型双相精神障碍症和循环情绪症。

术语“抑郁症”中的其它情绪失调症包括早发性或晚发性和具有非典型特征或不具有非典型特征的心境恶劣障碍，早发性或晚发性具有忧郁情绪的 Alzheimer 型痴呆，具有忧郁情绪的血管性痴呆，由酒精、安非他明、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片类物质、苯环己哌啶、镇静剂、安眠药、抗焦虑药和其它物质诱发的失调症，忧郁型分裂情感障碍和具有忧郁情绪的适应障碍。

此处所用术语“焦虑症”包括焦虑失调症，例如，伴有或未伴有惧旷症的恐惧症、未有恐惧症病史的惧旷症、特殊恐惧症（例如，特定动物恐惧症）、社交恐惧症、强迫症、压力失调症（包括，创伤后压力失调症和急性压力失调症）和一般性焦虑失调症。

“一般性焦虑”通常被定义为长期（例如，至少 6 个月）过度焦虑或在该时期的多数天中具有不安症状。焦虑和不安难以控制并伴有坐立不安、易疲乏、难以集中精神、易怒、肌肉紧张和睡不安稳。

“恐惧症”被定义为在复发性恐惧发作以后，接着在至少一个月持续焦虑另一恐惧发作。“恐惧发作”是不连续的时段，其中，突然发作恐惧、忧虑或惧怕。在恐惧发作期间，个体可以经历各种症状，包括，心悸、出汗、发抖、呼吸短促、胸痛、恶心和头昏眼花。恐惧症可以伴有或不伴有惧旷症。

“畏惧症”包括惧旷症、特定对象恐惧症和社交恐惧症。“惧旷症”的特征为，对在某一地方或情形难以逃脱或感到窘迫或恐惧发作时无法得到帮助而感到焦虑。惧旷症可以在没有恐惧发作病史的情况下发生。“特定对象恐惧症”的特征为，由害怕的物体或情形所激发的在临床上显著的焦虑。特定对象恐惧症包括以下亚型：动物型、由动物或昆虫引起的；自然环境型、由自然环境中的物体引起的（例如，暴风雨、高度或水）；血液-注射-损伤型、由看见血液或损伤或看见或受到注射或其它入侵型医疗过程所引起；情形型，由特定情形（例如，公共交通、隧道、桥梁、电梯、飞行、驾驶或密闭空间）所引起；和其它类型，其中，恐惧由其它刺激物引起。特定对象恐惧症也可以被称为简单畏惧症。“社交恐惧症”的特征为，由暴露于某种类型的社交或表演所激发的在临床上显著的焦虑。社交恐惧症也可以被称为社交焦虑症。

包括在术语“焦虑”中的其它焦虑症包括由酒精、安非他明、咖啡因、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、苯环己哌啶、镇静剂、安眠药、抗焦虑药和其它物质诱发的焦虑失调症和伴有焦虑或伴有混合焦虑和抑郁症的调节失调症。

### 具体实施方式

除非另有声明，以下反应示意图和讨论中的  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^6$ 、 $R^{13}$ 、 $n$  和  $m$  如以上定义。除非另有声明，所有反应示意图的反应条件包括本领域通常使用的惰性气氛，例如，氮气或氩气。

示意图 1 和 1a-1d 指适于制备式 I 化合物（其中， $R^1=G^1$ ）的通用方法。在示意图 1 的步骤 1 中，2-取代苯甲醛 V（其中，在示意图 1 中被称为 z 的 2 位取代基是能够进行氧化加成的官能团，例如，但不限于，F、Cl、Br、I 和磺酸酯基，例如，2-氟苯甲醛）和式 IV 的 N-取代化合物，在溶剂中（选自水、1,4-二氧杂环己烷、正丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈或其混合物，优选水），在约 40°C—约 150°C 的温度下（优选约 90°C—约 120°C）采用碱（例如，三烷基胺或碱金属碳酸盐，优选碳酸钾）进行处理得到式 III 的醛。2-Z-苯甲醛和式 IV 的 N-取代化合物的混合物，在溶剂中（选自甲苯、苯、DME，其中，优选甲苯），采用碱（例如叔丁醇钠或钾、碳酸钠或钾、膦酸钾，优选叔丁醇钠），采用钯源（例如，四(三苯基膦)钯、乙酸钯、三(二亚苄基-丙酮)二钯、反二氯二(三苯基膦)钯）或可选添加的膦配体（例如，BINAP 或三苯基膦）（其中，优选乙酸钯和 BINAP），在约 40°C—约 150°C 的温度下（优选约 90°C—约 120°C）进行处理得到式 III 的醛。

示意图的步骤 2 是 N 取代内酰胺 II（其中，N-取代基  $R^3$  是乙烯基或  $C(=O)R$ ，其中，R 是  $C_1-C_8$  直链或支化烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、芳基或  $CF_3$ ，其中，R 优选的是叔丁基）与式 III 的醛，利用胺或金属碱氢化物（例如，氢化钠或二(三甲基甲硅烷酰胺)钠，优选二(三甲基甲硅烷酰胺)钠），在反应惰性溶剂中（优选选自二乙基醚、二氧杂环己烷和四氢呋喃的醚溶剂，最优选四氢呋喃），在约 -30°C—约 100°C 的温度下（优选约 -10°C—约 30°C）进行加成反应得到式 I 的化合物（其中，虚线表示碳碳双键），该化合物在示意图 1 中被称为 IB（参见，Sasaki, H.等 J. Med. Chem., 1991, 34, 628-633）。在一个实施方式中， $R^3$  在反应条件下被除去。在另一实施方式中，例如，在  $R^3$  是乙烯基的情况下，需要单独的脱保护步骤。在这种情况下， $R^3$  可以利用水性酸（例如，三氟乙酸或盐酸，优选三氟乙酸）除去。

示意图 1 的步骤 3 是 IB 的碳碳双键进行催化环原以得到式 I 的化合物，该化合物在示意图 1 中被称为 IA。这个双键的还原反应可以采用氢气（ $H_2$ ），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸

乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯（Pd/C）、硫酸钡上的钯（Pd/BaSO<sub>4</sub>）、碳上的铂（Pt/C）或氯化三(三苯基膦)铑（Wilkinson 催化剂），优选约 10%的碳上钯）的存在下，在约 1—约 5 个大气压下（优选约 3—约 4 个大气压），在约 10°C—约 100°C 的温度下（优选约 40°C—约 60°C）下，同时搅拌该反应混合物来实现。可替换地，双键可以在转移氢化条件下（其中，使用诸如环己二烯或甲酸铵、优选甲酸铵的氢化供体来替代氢气），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯（Pd/C）、硫酸钡上的钯（Pd/BaSO<sub>4</sub>）、碳上的铂（Pt/C）或氯化三(三苯基膦)铑（Wilkinson 催化剂），优选约 10%的碳上钯）的存在下，在约 20°C—约 150°C 的温度下（优选约 40°C—约 80°C）进行还原。可替换地，将 IB 的碳碳双键还原成在示意图 1 中被称为 1A 的式 I 化合物可以利用本领域技术人员已知的替代过程（Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformation, VCN Publishers, 1989）来实现。在其中 R<sup>6</sup> 是苄基或其它在氢化条件下不稳定的基团的情况下，形成相应的 NH 衍生物（即，R<sup>6</sup>=H）。

示意图 1 的步骤 4 描述式 IA 的化合物（式 I 化合物，其中没有可选的双键，其中，R<sup>3</sup> 是氢），通过 N-芳基化或 N-杂芳基化转化为式 IA' 的化合物，其中，R<sup>3</sup> 是可选的取代芳基或杂芳基。式 IA 化合物采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸盐（优选溴化物），采用碱（例如磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸铷、叔丁醇钾、叔丁醇锂或叔丁醇钠，优选碳酸钾），或二胺（例如 1,2-乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺或顺式-1,2-二氨基环己烷，优选 N,N'-二甲基乙二胺）和氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜或其它铜（I）盐（优选碘化亚铜），在少量水（优选相对于式 II 化合物，约 1%—约 4%的水 w/w）的存在下，在反应惰性溶剂中（例如 1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、苯或甲苯，优选甲苯），可选在极性共溶剂（例如，DMF 或二甲基乙酰胺，相对于第一溶剂约 5—15% vol/vol）的存在下，在约 40°C—约

150°C的温度下（优选约 80°C—约 120°C）下进行处理得到式 IA'的化合物（其中，R<sup>3</sup>是可选被取代的芳基或杂芳基）。

示意图 1 的步骤 4 中的 N-芳基化或 N-杂芳基化也可以通过以下方法实现：将式 IA 的化合物（式 I 化合物，其中没有可选键的，其中 R<sup>3</sup>是氢），采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸盐（优选溴化物），采用碱（例如碱金属碳酸盐、碱金属胺碱、碱金属膦酸盐或碱金属醇盐，优选碳酸铯），膦配体（优选 9,9-二甲基-4,5-二(二苯基-膦基)咕吨（XANTPHOS）和铯源（例如，乙酸铯(II)、三(二亚苄基-丙酮)二铯(0)或相应的氯仿加合物，优选三(二亚苄基-丙酮)二铯(0)），在惰性溶剂中（例如，1,4-二氧杂环己烷或甲苯，优选 1,4-二氧杂环己烷），在约 40°C—约 160°C的温度下（优选约 80°C—约 120°C）进行处理。对于式 I 的化合物（其中，R<sup>6</sup>是 H），仲胺的进一步官能化可以在本领域技术人员已知的标准烷基化或还原氨化条件下实施。

可替换地，在示意图的步骤 3a 中，式 IB 的化合物可以利用上述步骤 4 的过程转化成式 IB'的 N-芳基或 N-杂芳基衍生物。然后，将示意图 1 中的 1A'（其中 R<sup>1</sup>是 G<sup>1</sup>，R<sup>3</sup>是可选取代的芳基或杂芳基的式 I 的化合物）利用上述步骤 3 的过程在示意图 1 的步骤 4a 中制备。

在其中 R<sup>6</sup>是苯甲基或其它在氢化条件下不稳定的基团的情况下，形成相应的 NH 衍生物（即，R<sup>6</sup>=H）。如果 R<sup>6</sup>是 H，则仲胺的进一步官能化在本领域技术人员已知的标准烷基化或还原氨化条件下实施。

### 示意图 I

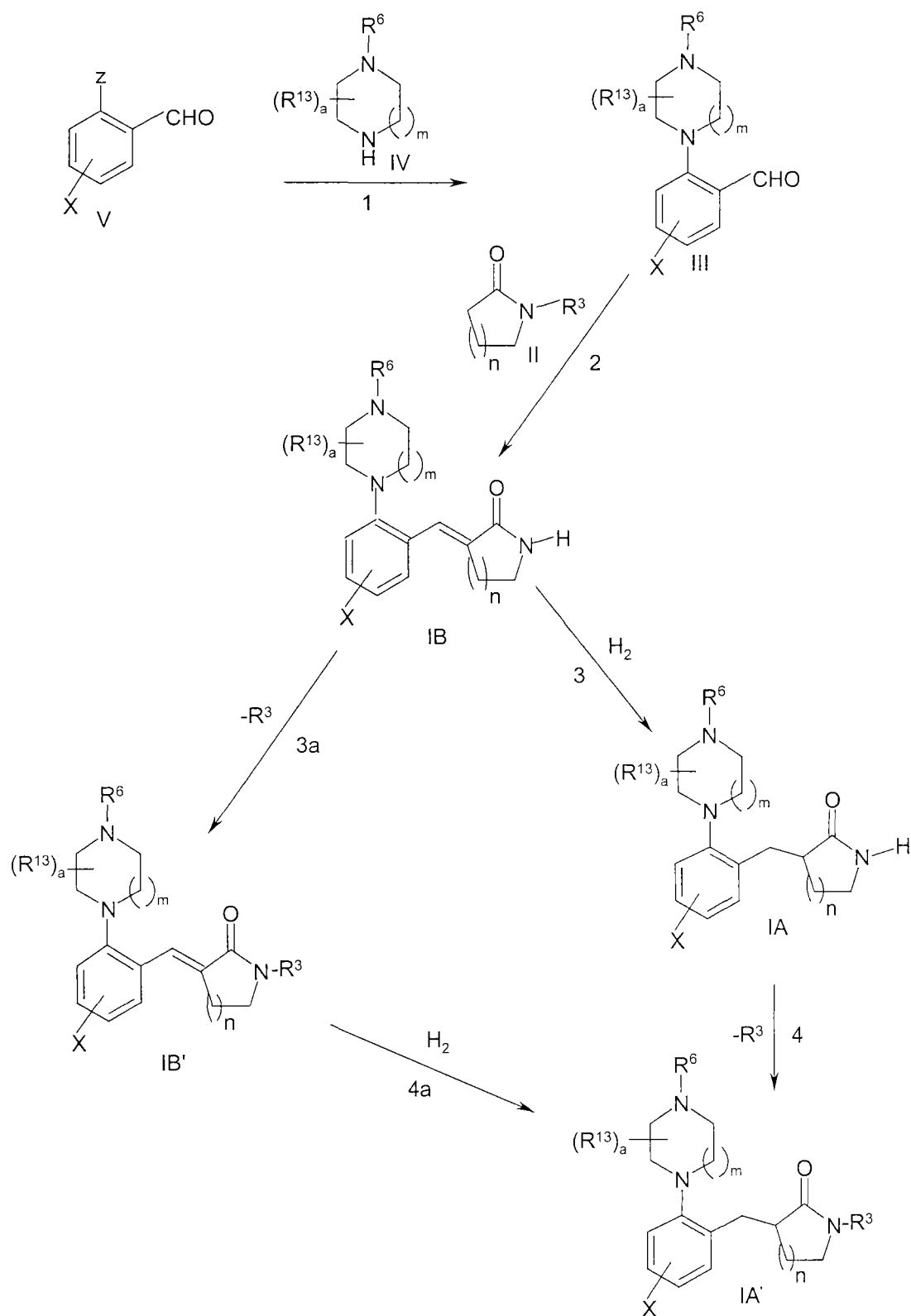


示意图 1a 描述了式 I 的化合物（其中，存在或不存在可选双键）的制备方法，其中，由内酰胺 IIa 的 N-芳基化或 N-杂芳基化出发形成内酰胺 II（其中，R<sup>3</sup> 是可取代的芳基或杂芳基）。

在示意图 1a 的步骤 1 中，内酰胺 IIA 采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸盐（优选溴化物），碱（例如磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸铷、叔丁醇钾、叔丁醇锂或叔丁醇钠，优选碳酸钾），或二胺（例如 1,2-乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺、N,N-二甲基乙二胺或顺式-1,2-二氨基环己烷，优选 N,N'-二甲基乙二胺，）和氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜或其它铜 (I) 盐（优选碘化亚铜），在少量水（优选约 1%—约 4% 的水）的存在下，在反应惰性溶剂中（例如 1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、苯或甲苯，优选甲苯），在约 40°C—约 150°C 的温度下（优选约 80°C—约 120°C）下进行处理得到式 II 的内酰胺，其中，R<sup>3</sup> 是可取代的芳基或杂芳基。

示意图 1a 的步骤 1 的 N-芳基化或 N-杂芳基化也可以通过如下方法实现：将式 IIA 的内酰胺（其中，R<sup>3</sup> 是氢）采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸盐（优选溴化物），采用碱（例如碱金属碳酸盐、碱金属胺碱、碱金属膦酸盐或碱金属醇盐，优选碳酸铯），膦配体（优选 9,9-二甲基-4,5-二(二苯基-膦基)咕吨 (XANTPHOS)）和钯源（例如，乙酸钯 (II) 或三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)或相应的氯仿加合物，优选三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)），在惰性溶剂中（例如，1,4-二氧杂环己烷或甲苯，优选 1,4-二氧杂环己烷），在约 40°C—约 160°C 的温度下（优选约 80°C—约 120°C）进行处理。

在示意图 1a 的步骤 2 中，化合物 IB' 通过如下方法制备：将示意图 1 中制备的醛 III 采用内酰胺 II（其中，R<sup>3</sup> 是可取代的芳基或杂芳基）进行处理，其中利用示意图 1 中的步骤 2 的过程。

在示意图 1a 的步骤 2 中，化合物 1B' 可选通过如下方法制备：将示意图 1 制备的醛 III 采用内酰胺 II（其中，R<sup>3</sup> 是可取代的芳基或杂芳基），在溶剂中（例如，四氢呋喃、叔丁基甲基醚或 1,4-二氧杂环己烷，优选四氢呋喃），在碱金属胺碱（例如，二(三甲基甲硅烷酰胺)钠、二(三甲基甲硅烷酰胺)钾、二(三甲基甲硅烷酰胺)锂或二异丙基酰胺锂，优选二(三甲基甲硅烷酰胺)钠）或碱金属氢化物（例如，氢化钠或氢化钾）的存在下进

行处理，接着将二乙基氯磷酸盐在约 $-30^{\circ}\text{C}$ —约 $100^{\circ}\text{C}$ 的温度下（优选约 $-10^{\circ}\text{C}$ —约 $30^{\circ}\text{C}$ ）加入。

在示意图 1a 的步骤 3 中，化合物 IA' 利用示意图 1 中的步骤 3 的过程通过将化合物 IB' 催化氢化制备。

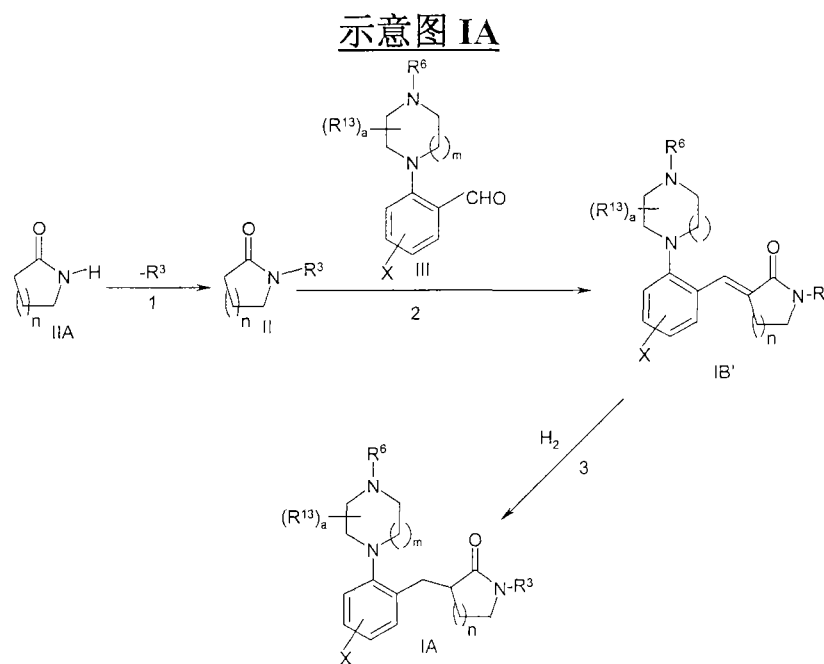
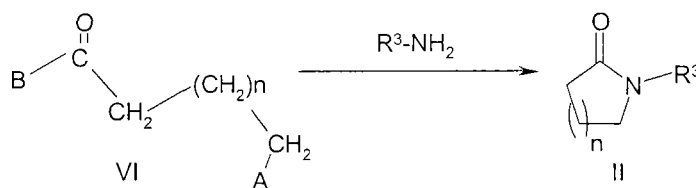


示意图 1b 描述了另一种式 II 内酰胺（其中， $\text{R}^3$  是可取代的芳基或杂芳基）的制备方法。

在示意图 1b 的步骤 1 中，化合物  $\text{R}^3\text{-NH}_2$ （其中， $\text{R}^3$  是可取代的芳基或杂芳基）用式 VI 的化合物，在溶剂中（例如，水、乙腈、1,4-二氧杂环己烷或四氢呋喃或其组合，优选四氢呋喃），在约  $10^{\circ}\text{C}$ —约  $120^{\circ}\text{C}$  的温度下（优选约  $50^{\circ}\text{C}$ —约  $80^{\circ}\text{C}$ ），在碱（例如，三乙胺、二异丙基乙基胺、碱金属氢氧化物或碱金属碳酸盐，优选碳酸铯）的存在下进行处理，其中，VI 的基团 A 选自 F、Cl、Br、I 或烷基或芳基磺酸酯基，优选 Cl，VI 的基团 B 选自 F、Cl、Br、I、 $\text{OC}_1\text{-C}_4$  烷基、OH 或由相应的羧酸和标准羧酸活化剂（例如，但不限于，碳化酰亚胺（二环己基碳化酰亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化酰亚胺盐酸盐）或三丙基磷酸酐）反应得到的活性羧酸基团，优选 Cl。

然后，化合物 IB' 和 IA' 可以用示意图 1a 的过程制备。

### 示意图 IB



在其中  $R^6$  是苯甲基或其它在氢化条件下不稳定的基团的情况下，形成相应的仲胺衍生物（即， $R^6=H$ ）。如果  $R^6$  是 H，则仲胺的进一步官能化在本领域技术人员已知的标准烷基化或环原氨化条件下实施。

示意图 1c 描述了另一种式 IB' 和 IA' 化合物（其中， $R^3$  是可选取代的芳基或杂芳基）的制备方法。

在示意图 1c 的步骤 1 中，式 VIII 化合物可以通过如下方法制备：将邻卤-苯甲醛 VII（其中，D 选自氯、溴或碘，优选溴）用式 II 内酰胺（其中， $R^3$  是可选取代的芳基或杂芳基），在溶剂中（例如四氢呋喃、叔丁基甲基醚或 1,4-二氧杂环己烷，优选四氢呋喃），在碱金属胺碱（例如，二(三甲基甲硅烷酰胺)钠、二(三甲基甲硅烷酰胺)钾、二(三甲基甲硅烷酰胺)锂、二异丙基酰胺锂，优选二(三甲基甲硅烷酰胺)钠）或在碱金属氢化物（例如，氢化钠或氢化钾）的存在下进行处理。

在示意图 1c 的步骤 2 中，式 IB' 的化合物通过如下方法制备：将式 VIII 化合物用式 IV 的 N-取代化合物，在溶剂中（选自水、1,4-二氧杂环己烷、正丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈或其混合物，优选水），采用碱（例如，三乙胺或碱金属碳酸盐，优选碳酸钾），在约 40°C—约 150°C 的温度下（优选约 90°C—约 120°C）进行处理得到式 IB' 化合物。可替换地，可以通过使用例如钯的过渡金属来促进这个偶联反应，优选的方法是 Buchwald 等在 *J. Org. Chem.* 2000, 65, p1144-1157 和 p1158-1174 中描述的方法。VIII 和式 IV 的 N-取代化合物的混合物，在溶剂中（选自甲苯、苯和 DME，其中优选甲苯），采用碱（例如叔丁醇钠或钾、碳酸钠或钾、磷酸钾，优选叔丁醇钠），采用钯源（例如，四(三苯基膦)钯、乙酸钯、三(二亚苄基-丙酮)二钯、反二氯二(三苯基膦)钯）或可选添加的膦配体（例如，BINAP 或三苯基膦）（优选乙酸钯和 BINAP）在约 40°C—约 150°C 的温度下（优选约 90°C—约 120°C）进行处理得到式 IB' 化合物。然后，式 IB' 化合物可以转化成上述式 IA' 化合物。

示意图 1c 的步骤 3 是 IB' 碳碳双键进行催化环原反应以制备在示意图 1 中被称为 IA' 的式 I 化合物。这个双键的还原反应可以采用氢气 ( $H_2$ )，在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯 (Pd/C)、硫酸钡上的钯 (Pd/BaSO<sub>4</sub>)、碳上的铂 (Pt/C) 或氯化三(三苯基膦)铑 (Wilkinson 催化剂)，优选约 10% 的碳上钯) 的存在下，在约 1—约 5 个大气压下（优选约 3—约 4 个大气压），在约 10°C—约 100°C 的温度下（优选约 40°C—约 60°C），同时搅拌该反应混合物来实现。可替换地，双键可以在转移氢化条件下（其中，使用诸如环己二烯或甲酸铵、优选甲酸铵的氢化供体来替代氢气），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯 (Pd/C)、硫酸钡上的钯 (Pd/BaSO<sub>4</sub>)、碳上的铂 (Pt/C) 或氯化三(三苯基膦)铑 (Wilkinson 催化剂)，优选约 10% 的碳上钯) 的存在下，在约 20°C—约 150°C 的温度下（优选约 40°C—约 80°C）下进行还原。

可替换地，将 IB' 的碳碳双键环原成示意图 1 中被称为 1A' 的式 I 化合物可以利用本领域技术人员已知的替代过程 (Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformation*, VCN Publishers, 1989) 来实现。

### 示意图 IC

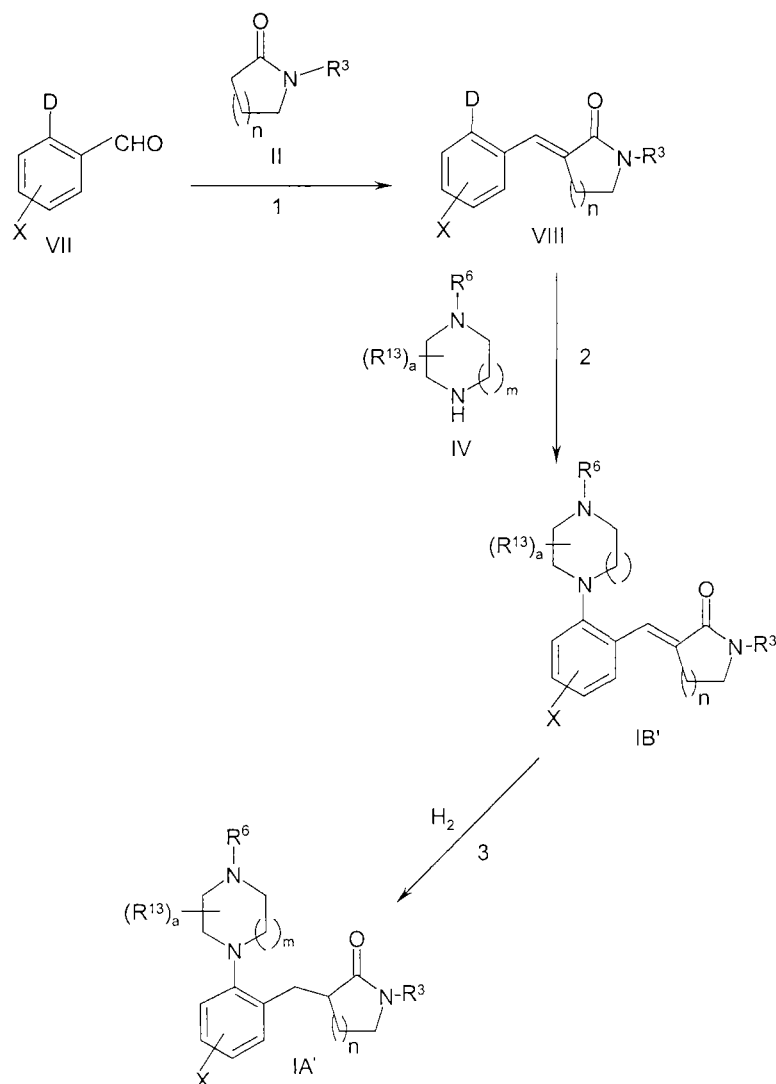


示意图 2、2a 和 2b 示出适于制备式 I 化合物（其中， $R^1=G^2$ ）的一般方法。

示意图 2 的步骤 1 指出化合物 XI 的制备方法：将硼酸或硼酸酯 IX（其中，L 选自 OH 和 O(C1-C4)烷基，或其中，两个 L 取代基一起形成 1,3,2-benzodioxaborole 衍生物，优选 L 是 OH）与卤代吡啶 X（其中，卤代基团 HI 选自氯、溴或碘或磺酸酯基团，优选溴），在钯催化剂（例如四(三苯基膦)钯、二(三苯基膦)二氯钯或三(二亚苄基-丙酮)二钯，优选四(三苯基膦)钯）和碱金属碱（例如，碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化钾，优选碳酸钠）的存在下，在包括二甲氧基乙烷和极性溶剂（例如，水、甲醇或乙醇，优选水）的溶剂体系中，在约 10°C—约 150°C 的温度下（优选约 70°C—约 110°C）下进行偶联。

在示意图 2 的步骤 2 中，化合物 XII 通过如下方法制备：将化合物 XI

采用 N-取代内酰胺 II (其中, N-取代基  $R^3$  是乙烯基或  $C(=O)R$ , 其中, R 是  $C_1-C_8$  直链或支化烷基、 $C_3-C_8$  环烷基或芳基、 $CF_3$ , 优选叔丁基), 在胺或金属碱氢化物 (例如, 氢化钠、二(三甲基甲硅烷酰胺)钠, 优选二(三甲基甲硅烷酰胺)钠) 的存在下, 在反应惰性溶剂中 (优选选自二乙基醚、二氧杂环己烷和四氢呋喃的醚, 最优选四氢呋喃) 在约  $-30^\circ\text{C}$  至约  $100^\circ\text{C}$  的温度下 (优选约  $-10^\circ\text{C}$  至约  $30^\circ\text{C}$ ) 下进行处理。在  $R_3$  是乙烯基的实施方式中, 使用水性酸 (优选三氟乙酸) 除去  $R_3$ 。

在示意图 2 的步骤 3 中, 化合物 XIII 通过如下方法制备: 将化合物 XII 的吡啶基氮进行烷基化并将吡啶环部分还原。化合物 XII 采用过量烷基碘化物、甲烷磺酸烷基酯、芳基磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯, 在溶剂中 (例如乙腈或 1,4-二氧杂环己烷, 优选乙腈), 在约  $20^\circ\text{C}$  至约  $150^\circ\text{C}$  的温度下 (优选约  $70^\circ\text{C}$  至约  $90^\circ\text{C}$ ) 处理约 10 分钟至约 60 小时 (该时间段足以将吡啶氮烷基化), 接着真空除去溶剂, 之后加入低级醇溶剂 (优选甲醇) 再加入硼氢化钠。

在示意图 2 的步骤 4 中, 在示意图 2 中被称为 IC 的式 I 化合物 (其中,  $R^1$  是  $G^2$ ,  $R^3$  是 H) 通过如下方法制备: 将 XIII 的碳碳双键催化还原。这个双键的还原反应可以采用氢气 ( $H_2$ ), 在反应惰性溶剂中 (例如, 低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯, 优选甲醇或乙醇), 在固体载体上的贵金属催化剂 (例如, 碳上的钯 (Pd/C)、硫酸钡上的钯 (Pd/BaSO<sub>4</sub>)、碳上的铂 (Pt/C) 或氯化三(三苯基膦)铑 (Wilkinson 催化剂), 优选约 10% 的碳上钯) 的存在下, 在约 1 至约 5 个大气压下 (优选约 3 至约 4 个大气压), 在约  $10^\circ\text{C}$  至约  $100^\circ\text{C}$  的温度下 (优选约  $40^\circ\text{C}$  至约  $60^\circ\text{C}$ ), 同时搅拌该反应混合物来实现。可替换地, 双键可以在转移氢化条件下 (其中, 使用诸如环己二烯或甲酸铵、优选甲酸铵的氢化供体来替代氢气), 在反应惰性溶剂中 (例如, 低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯, 优选甲醇或乙醇), 在固体载体上的贵金属催化剂 (例如, 碳上的钯 (Pd/C)、硫酸钡上的钯 (Pd/BaSO<sub>4</sub>)、碳上的铂 (Pt/C) 或氯化三(三苯基膦)铑 (Wilkinson 催化剂), 优选约 10% 的碳上钯) 的存在下, 在约  $20^\circ\text{C}$  至约  $150^\circ\text{C}$  的温度下 (优选约  $40^\circ\text{C}$  至约  $80^\circ\text{C}$ ) 下进行还原。

可替换地，将 XIII 的碳碳双键环原成在示意图 2 中被称为 1C 的式 I 化合物可以利用本领域技术人员已知的替代过程 (Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformation*, VCN Publishers, 1989) 来实现。

在示意图 2 的步骤 5 中，式 IC' 化合物 (其中， $R^1$  是  $G^2$ ， $R^3$  是可选被取代的芳基或杂芳基) 由式 IC 化合物 (其中， $R^1$  是  $G^2$ ， $R^3$  是 H) 通过 N-芳基化或 N-杂芳基化来制备。式 IC 化合物采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸酯 (优选溴化物)，碱 (例如，磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸铷、叔丁醇钾、叔丁醇锂或叔丁醇钠，优选碳酸钾)，或二胺 (例如，1,2-乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺、N,N-二甲基乙二胺或顺式-1,2-二氨基环己烷，优选 N,N'-二甲基乙二胺) 和氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜或其它铜(I)源 (优选碘化亚铜)，在少量水 (优选约 1%—约 4% 的水) 的存在下，在反应惰性溶剂 (例如 1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、苯或甲苯，优选甲苯)，在约 40°C—约 150°C 的温度下 (优选约 80°C—约 120°C) 下处理得到式 IC' 的化合物，其中， $R^3$  是可选取代的芳基或杂芳基。

示意图 2 的步骤 5 中的 N-芳基化或 N-杂芳基化也可以通过以下方法得到：将式 IC 的化合物 (其中， $R^1$  是  $G^2$ ， $R^3$  是 H) 采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸盐 (优选溴化物)，采用碱 (例如碱金属碳酸盐、碱金属胺碱、碱金属膦酸盐或碱金属醇盐，优选碳酸铯)、膦配体 (优选 9,9-二甲基-4,5-二(二苯基-膦基)咕吨 (XANTPHOS) 和钯源 (例如，乙酸钯(II)或三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)或相应的氯仿加合物，优选三(二亚苄基-丙酮)二钯(0))，在惰性溶剂中 (例如，1,4-二氧杂环己烷或甲苯，优选 1,4-二氧杂环己烷) 在约 40°C—约 160°C 的温度下 (优选约 80°C—约 120°C) 进行处理。对于其中  $R^6$  是 H 的式 IC 和 IC' 的化合物，仲胺的进一步官能化可以在本领域技术人员已知的标准烷基化或还原氨化条件下实施。

## 示意图 2

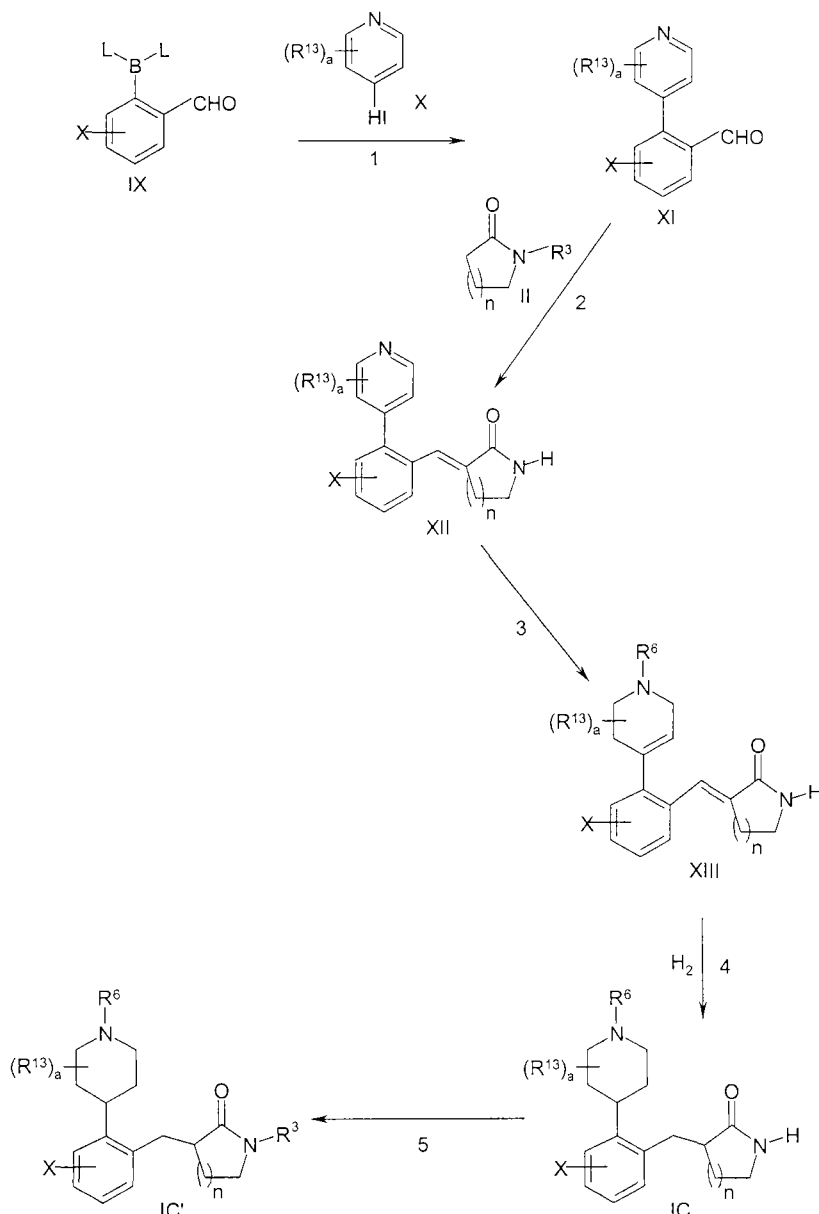


示意图 2a 描述了另一种制备式 IC' 化合物（其中，R<sup>1</sup> 是 G<sup>2</sup>）的途径。在示意图 2a 的步骤 1 中，式 XII 化合物通过 N-芳基化或 N-杂芳基化转化成式 XIV 化合物（其中，R<sup>3</sup> 是可选取代的芳基或杂芳基）。式 XII 化合物采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸酯（优选溴化物），碱（例如，磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸铷、叔丁醇钾、叔丁醇锂或叔丁醇钠，优选碳酸钾），或二胺（例如，1,2-乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺或顺式-1,2-二氨基环己烷，优选 N,N'-二甲基乙二胺）和氯化亚铜、溴化亚铜或碘化亚铜（优选碘化亚铜），在少量水（优选约 1%—约 4% 的水）的存在下，在反应惰性溶剂（例如 1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、苯或甲苯，优选甲

苯)，在约 40°C—约 150°C 的温度下（优选约 80°C—约 120°C）进行处理得到式 XIV 化合物，其中， $R^3$  是可选取代的芳基或杂芳基。

示意图 2a 的步骤 1 中的 N-芳基化或 N-杂芳基化也可以通过以下方法实现：将式 XII 化合物（其中， $R^1$  是  $G^2$ ， $R^3$  是 H）采用芳基或杂芳基氯化物、溴化物、碘化物或磺酸盐（优选溴化物），采用碱（例如碱金属碳酸盐、碱金属胺碱、碱金属膦酸盐或碱金属醇盐，优选碳酸铯）、膦配体（优选 9,9-二甲基-4,5-二(二苯基-膦基)咕吨 (XANTPHOS)）和钯源（例如，乙酸钯 (II) 或三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)或相应的氯仿加合物，优选三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)），在惰性溶剂中（例如，1,4-二氧杂环己烷或甲苯，优选 1,4-二氧杂环己烷），在约 40°C—约 160°C 的温度下（优选约 80°C—约 120°C）进行处理。

示意图 2a 的步骤 1a 描述了另一种通过如下方法制备式 XIV 化合物的方法：将式 XI 化合物采用源自示意图 1 的式 II 化合物（其中， $R^3$  是可选取代的芳基和杂芳基），在溶剂中（例如，四氢呋喃、叔丁基甲基醚或 1,4-二氧杂环己烷，优选四氢呋喃），采用碱金属胺碱（例如，二(三甲基甲硅烷酰胺)钠、二(三甲基甲硅烷酰胺)钾、二(三甲基甲硅烷酰胺)锂或二异丙基酰胺锂，优选二(三甲基甲硅烷酰胺)钠）或碱金属氢化物（例如，氢化钠、氢化钾）进行处理。

在示意图 2a 的步骤 2 中，式 XV 化合物通过如下方法制备：将式 XIV 化合物 I 采用过量烷基碘化物、甲烷磺酸烷基酯、芳基磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯，在溶剂中（例如乙腈或 1,4-二氧杂环己烷，优选乙腈），在约 20°C—约 150°C 的温度下（优选约 70°C—约 90°C）下处理约 10 分钟—约 60 小时（该时间段足以将吡啶氮烷基化），接着真空除去溶剂，依次加入低级醇溶剂（优选甲醇）和硼氢化钠。

在示意图 2a 的步骤 3 中，在示意图 2 中被称为 IC' 的式 I 化合物（其中， $R^1$  是  $G^2$ ， $R^3$  是 H）通过如下方法制备：将化合物 XV，在反应惰性溶剂中（例如，低级醇，优选甲醇或乙醇），采用悬浮在固体载体上的贵金属催化剂（例如铂或钯）（优选在碳上的 10%钯），在约 1—约 5 个大气压的氢气压力下（优选约 3—约 4 个大气压），在约 10°C—约 100°C 的温

度下（优选约 40°C—约 60°C）下，同时搅拌该反应混合物来进行催化还原。可替换地，双键可以在转移氢化条件下（其中，使用诸如环己二烯或甲酸铵、优选甲酸铵的氢化供体来替代氢气），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯（Pd/C）、硫酸钡上的钯（Pd/BaSO<sub>4</sub>）、碳上的铂（Pt/C）或氯化三(三苯基膦)铑（Wilkinson 催化剂），优选碳上的约 10%钯）的存在下，在约 20°C—约 150°C 的温度下（优选约 40°C—约 80°C）下进行还原。

可替换地，将 XV 的碳碳双键还原成在示意图 2a 中被称为 1C' 的式 I 化合物可以利用本领域技术人员已知的替代过程（Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformation, VCN Publishers, 1989）来实现。

示意图 2A

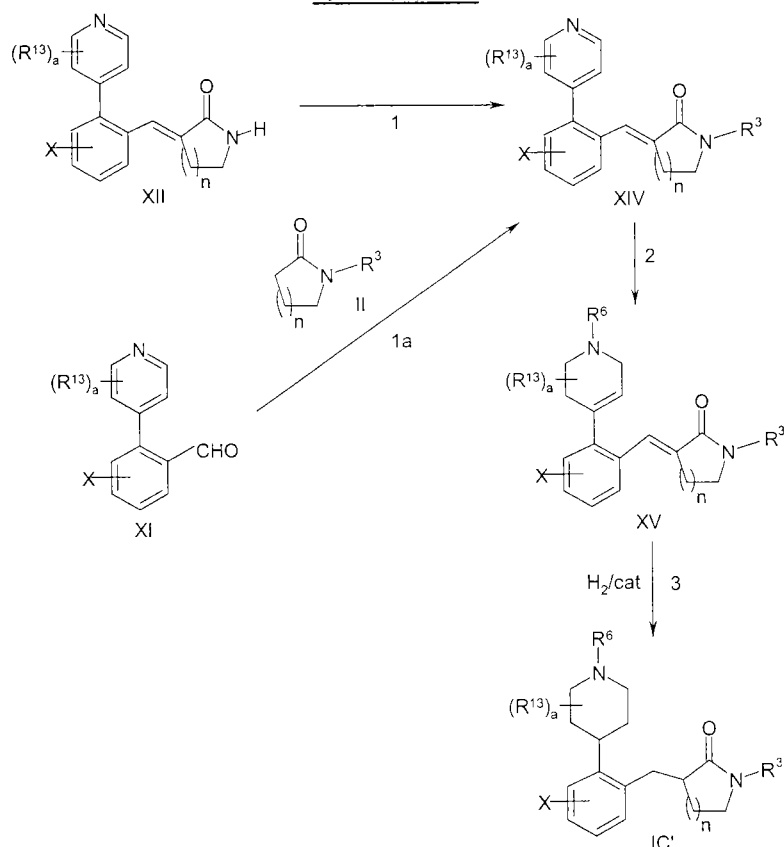


示意图 2b 描述了另一种用于合成式 I 化合物（其中， $R^1$  是  $G^2$ ， $R^3$  是可选取代的芳基或杂芳基）的途径。在示意图 2b 的步骤 1 中，式 XVI 化合物（其中， $R^1$  是  $G^1$ ）通过如下方法制备：式 XIV 化合物（其中， $R^3$  是可选取代的芳基或杂芳基），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇，优选甲

醇或乙醇），采用悬浮在固体载体上的贵金属催化剂（例如，铂或钯）（优选碳上的 10%钯），在约 1—约 5 个大气压的氢气压力下（优选约 3—约 4 个大气压），在约 10°C—约 100°C 的温度下（优选约 40°C—约 60°C）下，同时搅拌该反应混合物来进行催化还原。可替换地，双键可以在转移氢化条件下（其中，使用诸如环己二烯或甲酸铵、优选甲酸铵的氢化供体来替代氢气），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯（Pd/C）、硫酸钡上的钯（Pd/BaSO<sub>4</sub>）、碳上的铂（Pt/C）或氯化三(三苯基膦)铑（Wilkinson 催化剂），优选碳上的约 10%钯）的存在下，在约 20°C—约 150°C 的温度下（优选约 40°C—约 80°C）下进行还原。

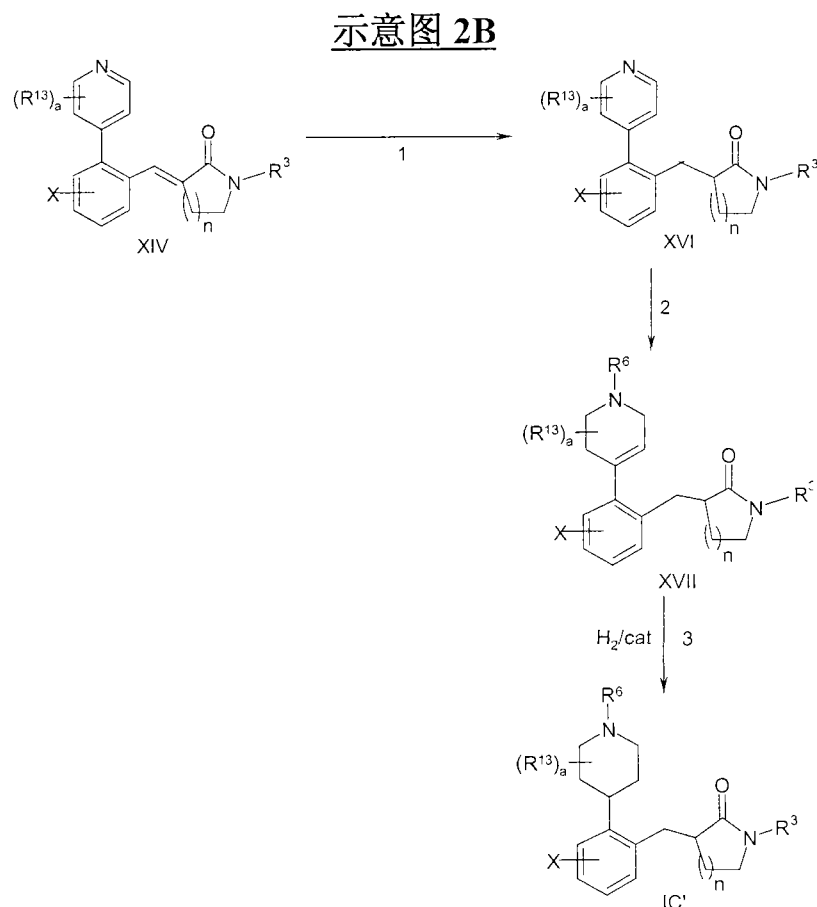
可替换地，将 XIV 的碳碳双键环原成式 XVI 化合物可以利用本领域技术人员已知的替代过程（Larock, R. C., 1989）来实现。

在示意图 2b 的步骤 2 中，式 XVII 化合物通过如下方法制备：将式 XVI 化合物采用过量烷基碘化物、甲烷磺酸烷基酯、芳基磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯，在溶剂中（例如乙腈或 1,4-二氧杂环己烷，优选乙腈），在约 20°C—约 150°C 的温度下（优选约 70°C—约 90°C）处理约 10 分钟—约 60 小时（该时间段足以将吡啶氮烷基化），接着真空除去溶剂，依次加入低级醇溶剂（优选甲醇）和硼氢化钠。

在示意图 2b 的步骤 3 中，在示意图 2b 中被称为 IC' 的式 I 化合物（其中，R<sup>1</sup> 是 G<sup>2</sup>，R<sup>3</sup> 是可选取代的芳基或杂芳基）通过如下方法制备：将化合物 XVII，在反应惰性溶剂中（例如，低级醇，优选甲醇或乙醇），采用悬浮在固体载体上的贵金属催化剂（例如铂或钯）（优选在碳上的 10%钯），在约 1—约 5 个大气压的氢气压力下（优选约 3—约 4 个大气压），在约 10°C—约 100°C 的温度下（优选约 20°C—约 50°C）下，同时搅拌该反应混合物进行催化还原。可替换地，双键可以在转移氢化条件下（其中，使用诸如环己二烯或甲酸铵、优选甲酸铵的氢化供体来替代氢气），在反应惰性溶剂中（例如，低级醇、THF、二氧杂环己烷或乙酸乙酯，优选甲醇或乙醇），在固体载体上的贵金属催化剂（例如，碳上的钯

(Pd/C)、硫酸钡上的钯 (Pd/BaSO<sub>4</sub>)、碳上的铂 (Pt/C) 或氯化三(三苯基膦)钌 (Wilkinson 催化剂), 优选碳上的约 10%钯) 的存在下, 在约 20 °C—约 150°C 的温度下 (优选约 40°C—约 80°C) 下进行还原。

可替换地, 将 XVII 的碳碳双键还原成在示意图 2b 中被称为 1C' 的式 I 化合物可以利用本领域技术人员已知的替代过程 (Larock, R. C., 1989) 来实现。



在 Murugusan, N. 的美国专利 5612359 中; 在 Guay, D.等 *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1457-1461 中; 在 Sall, D. J.等的 *J. Med. Chem.* 2000, 43, 649-663 中; 在 Olah, G.A., Porter, R. D.的 *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, 93, 6877-6887 中; 在 Brown, H.C.等人的 *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 1906-1909 中; 在 Nenitzescu, C., Necsoiu, I. J.的 *Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 3483-3486 中; 在 Muci, A. R., Buchwald, S. L.的 *Top. Curr. Chem.*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2002, Vol. 219, pp. 131-209 中; 在 Schefczik, E.的 DE19650708 中; 在 Howard, H. R., Sarges, R. 的 E 104860

中；在 Wang, X 等的 *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 4335-4338 中公开了用在此处所描述的 N-芳基化和 N-杂芳基化偶联反应中的芳基卤化物一般制备方法，所有这些文献通过引用全文插入此处。本领域技术人员已知：在适当情况下，芳基或杂芳基氯化物上的羟基可以通过本领域已知的标准方法醚化，例如，采用碱金属氢化物或碱金属氢氧化物（例如，氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯，优选氢化钠），在溶剂中（例如，四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷，优选四氢呋喃），在约-20℃—50℃的温度下进行处理，接着加入烷基卤化物或甲苯磺酸盐（优选烷基碘化物）。

式 I 化合物和其药学上可接受的盐（此后称“活性化合物”）可通过口服、透皮（例如，通过使用贴剂）、鼻内、舌下、直肠、不经肠或局部途径给药。优选透皮和口服服用。尽管需要根据被治疗个体的体重和病情和所选择的特定给药途径进行剂量调整，但是这些化合物最合适以每天约 0.25 mg—约 1500 mg 的剂量服用，优选每天约 0.25—约 300 mg（单次剂量或多次剂量）。然而，最合适采用的剂量为每天约 0.01 mg—约 10 mg/kg 体重。剂量还可以根据被治疗病人的体重和病情，个体对所述药物的反应，以及所选择的药物配方的类型和进行服用的时间和间隔进行变化。在一些情况下，低于前述范围的剂量可能更合适，而在另一些情况下，可以采用更大剂量而没有引起任何毒副作用，条件是，将这种更大剂量首先分成数份小剂量在一整天内服用。

活性化合物可以通过任意前述数种途径单独给药或与药学上可接受的载体或稀释剂组合给药。更具体地，活性化合物可以以各种不同的剂型给药，例如，它们可以与各种药学上可接受的惰性载体组合以如下剂型给药：片剂、胶囊、透皮贴剂、锭剂、糖锭剂、硬糖、粉末、喷雾、乳液、软膏、栓剂、凝胶剂、凝胶、浆糊、洗液、药膏、水性悬浮液、可注射溶液、酞剂、糖浆等。这些载体包括固体稀释剂或填料、无菌水性介质和各种无毒有机溶剂。另外，口服药物组合物可以适当地变甜或调味。一般而言，活性化合物在剂型中的浓度为约 5.0 重量%—约 70 重量%。

为了口服，片剂可以包含各种赋性剂（例如，微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸）与各种崩解剂（例如淀粉（优选玉米、马铃薯或木薯淀粉）、褐藻酸和某些合成硅酸盐）以及颗粒粘合剂（例如，聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、凝胶和阿拉伯树胶）。另外，润滑剂（例如，硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石）可以用于成片目的。类似类型的固体组合物也可以在凝胶胶囊中用作填料，这种情况下的优选材料还包括乳糖、牛奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当希望水性悬浮液和/或酞剂口服时，活性成分可以与各种甜味剂或调味剂、色素、以及乳化剂和/或悬浮剂（如果需要的话）组合使用。

为了不经肠给药，可以使用活性化合物的芝麻油或花生油或水性丙三醇的溶液。水性溶液应当适当进行缓冲（优选 pH 大于 8），如果需要的话，先使液体稀释液等渗透压。这些水性溶液适于静脉注射目的。油性溶液适于关节内、肌肉和皮下注射目的。所有这些溶液在无菌条件下的制备通过本领域技术人员已知的标准制药技术轻易地完成。

还可以局部服用活性化合物，这可以根据标准制药实践通过乳液、贴片、凝胶剂、凝胶、浆糊、洗液进行。

### 生物试验

所有被测试的化合物具有 1000 nM 或更低的  $IC_{50}$  值。本发明的化合物对  $5HT_{1B}$ （先前称为  $5HT_{1D}$ ）的结合能力的活性可以利用在文献中所描述的标准辐射配体结合实验进行测定。 $5-HT_{1A}$  亲和力可以利用 Hoyer 等（*Brain Res.*, 376, 85 (1986)）的过程进行测量。 $5-HT_{1D}$  亲和力可以利用 Heuring 和 Peroutka（*J. Neurosci.*, 7, 894 (1987)）的过程进行测量。

测量本发明化合物在  $5-HT_{1D}$  结合处的体外活性可以根据如下过程测定。将 bovine caudate 组织均质化，并悬浮于 20 体积包含 50 mM 的 TRIS. 盐酸盐（三[羟甲基]氨基甲烷盐酸盐）pH 为 7.7 的缓冲液中。然后，将均质物在 45000 G 下离心 10 分钟。然后，除去上层清液，并将所得球状物再次悬浮于约 20 体积 pH 为 7.7 的 50 mM 的 TRIS. 盐酸盐缓冲液中。然后，将该悬浮液在 37°C 下预培养 15 分钟，此后，将悬浮液在 45000 G 下再离

心 10 分钟，除去上层清液。将所得的球状物（约 1 克）再次悬浮于 150 ml 最终 pH 为 7.7 的 15 mM 的 TRIS. 盐酸盐缓冲液中，该缓冲液包含 0.01% 抗坏血酸，还包含 10  $\mu$ M 巴吉林和 4 mM 氯化钙。使用前，将该悬浮液置于冰上至少 30 分钟。

然后，根据下述方法培养抑制剂、控制剂或载体。将 200  $\mu$ l 在 pH 为 7.7 的 50 mM TRIS. 盐酸盐缓冲液中的氘化 5-羟基色胺（2nM）加到 50  $\mu$ l 20% 二甲基亚砷/80% 蒸馏水溶液中，该缓冲液包含 0.01 % 抗坏血酸，还包含 10  $\mu$ M 巴吉林和 4 mM 氯化钙以及 100 nM 8-羟基-DPAT（二丙基氨基四氢化萘）和 100 nM 美舒麦角（mesulergine）。将 750  $\mu$ l bovine caudate 组织加到该混合物中，并将所得悬浮液进行旋转以确保均质悬浮液。然后，将悬浮液在摇动水浴中 25 $^{\circ}$ C 下培养 30 分钟。在培养完成后，利用玻璃纤维过滤器（例如，Whatman GF/B<sup>TM</sup> 过滤器）过滤悬浮液。然后，将球状物用 4 ml pH 为 7 的 50 mM TRIS. 盐酸盐缓冲液洗涤三次。然后将球状物放置在具有 5 ml 发光液体（Aquasol 2<sup>TM</sup>）的发光管（scintillation vial）中，并使其静置过夜。可以计算每剂量的化合物的抑制百分率。然后，IC<sub>50</sub> 值可以根据抑制百分数计算。

本发明的化合物对 5-HT<sub>1A</sub> 结合能力的活性可以根据下述过程测定。将兔脑皮质组织均质化，并分成每份样品为 1 克，并用 10 体积 0.32 M 蔗糖溶液稀释。然后，将悬浮液在 900 G 下离心 10 分钟，除去上层清液，并在 70000 G 下再离心 15 分钟。除去上层清液，并将所得球状物再次悬浮于 10 体积 pH 为 7.5 的 15 mM TRIS. 盐酸盐中。将该悬浮液在 37 $^{\circ}$ C 下培养 15 分钟，在预培养完成后，将悬浮液在 70000 G 下离心 15 分钟，除去上层清液。将所得的组织球状物再次悬浮于 pH 为 7.7 的 50 mM TRIS. 盐酸盐中，该缓冲液包含 4 mM 氯化钙和 0.01% 抗坏血酸。该组织在 -70 $^{\circ}$ C 下储存直到进行实验。该组织可以在使用前立即解冻，用 10  $\mu$ M 巴吉林稀释并保存在冰中。

然后，根据下述过程培养该组织。准备 50  $\mu$ l 各种剂量的控制剂、抑制剂或载体（1% DMSO 最终浓度）。将 200  $\mu$ l 在 pH 为 7.7 的 50 mM TRIS. 盐酸盐缓冲液中的氘化 DPAT（浓度为 1.5 nM）加到上述溶液中，

该缓冲液包含 4 mM 氯化钙、0.01 % 抗坏血酸和巴吉林。然后，将 750  $\mu$ l 组织加到这个溶液中，并将所得悬浮液进行旋转以确保均质。然后，将悬浮液在摇动水浴中 37°C 下培养 30 分钟。然后，将该溶液过滤，用 4 ml pH 为 7.5 的 10 mM TRIS.盐酸盐（包含 154 mM 氯化钙）洗涤两次。可以计算每剂量的化合物的抑制百分率。然后，IC<sub>50</sub> 值可以根据抑制百分数计算。

本发明的化合物在 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>1D</sub> 受体上的促动活性和拮抗活性可以利用单一饱和浓度根据下述方法进行测定。将 Hartley 雄性豚鼠断头，并从大脑海马区解剖出 5-HT<sub>1A</sub> 受体，同时 5-HT<sub>1D</sub> 受体通过在 350 mM 在 McIlwain 组织刀上切片并由合适的切片解剖出黑质得到。将分离的组织在包含 1 mM EGTA 的 5 mM HEPES 缓冲液（pH 7.5）中利用手握式玻璃-Teflon<sup>®</sup>均质仪均质，并在 4°C 下以 35000xg 离心 10 分钟。将球状物再次悬浮于包含 1 mM EGTA 的 100 mM HEPES 缓冲液（pH 7.5）中以使每试管中最终蛋白质浓度为 20 mg（大脑海马）或 5 mg（黑质）蛋白质。加入下列试剂使每个试管中的反应混合物包含 2.0 mM MgCl<sub>2</sub>、0.5 mM ATP、1.0 mM cAMP、0.5 mM IBMX、10 mM 磷酸肌酸、0.31 mg/ml 肌酸激酶、100  $\mu$ M GTP 和 0.5-1 微居里 [<sup>32</sup>P]-ATP（30 Ci/mmol: NEG-003—New England Nuclear）。在 30°C 下，通过将组织加到硅化微量离心管（3 份）中开始培养。每个试管中有 20  $\mu$ L 组织、10  $\mu$ L 药物或缓冲液（10x 最终浓度）、10  $\mu$ L 32 nM 的促动剂或缓冲液（10x 最终浓度）、20  $\mu$ L forskolin（3  $\mu$ M 最终浓度）和 40  $\mu$ L 上述反应混合物。通过添加下述物质终止培养：100  $\mu$ L 2% SDS、1.3 mM cAMP、包含 40,000 dpm 用于监测从管柱中 cAMP 回收的 [<sup>3</sup>H]-cAMP（30 Ci/mmol: NET-275—New England Nuclear）的 45 mM ATP 溶液。利用 Salomon 等 Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548 的方法完成 [<sup>32</sup>P]-ATP 和 [<sup>32</sup>P]-cAMP 的分离。通过液体发光计数来定量测定辐射活性。最大抑制性由 10  $\mu$ M 对于 5-HT<sub>1A</sub> 受体的 (R)-8-OH-DPAT 和 320 nM 对于 5-HT<sub>1D</sub> 受体的 5-HT 进行定义。然后，计算相对于对于 5-HT<sub>1A</sub> 受体的 (R)-8-OH-DPAT 和对于 5-HT<sub>1D</sub> 受体的 5-HT 的抑制效果的测试化合物的

抑制作用。计算相对于 32 nM 促动剂的效果经 forskolin 刺激的腺苷酸环化酶活性的促动剂诱发抑制的反转值。

本发明化合物在人体的 ether-a-go-go 相关基因钾离子通道 (hERG) 的体外活性可以根据下述方法测定。表示人体 ERG 通道的 HEK-293 细胞根据标准细胞培养技术进行生长。将细胞收集、旋转出并将所得球状物冷冻用于将来使用。在实验当天, 将经冷冻的细胞球状物称重 (每 96 孔分析盘 100 mg), 并在 20 体积包含 10 mM KCl 和 1 mM MgCl<sub>2</sub> 的冷 50 mM Tris 碱 (在 4°C, pH 为 7.4) 中均质化。然后, 将均质物在 45000 G 下离心 10 分钟。将上层清液除去, 并将膜球状物通过 Polytron 再次悬浮于包含 10 mM KCl 和 1 mM MgCl<sub>2</sub> 的冷 50 mM Tris 碱 (在 4°C, pH 为 7.4, ) 中使浓度为 20 mg/mL。将 PVT WGA SPA 珠 (经 PEI 处理, A 型) 称重, 并加到经稀释的组织中, 也使浓度为 20 mg/mL。然后, 将膜/珠溶液在冷室中 (4°C) 在 Roto-Torque (Cole-Palmer Model 7637) 上缓缓旋转 (速度 2, 高) 2 小时。该预培养后, 将珠泥浆在 4°C 下以 1000 rpm 离心 5 分钟。将上层清液除去, 将球状物再次悬浮于 50 mM 包含 10 mM KCl 的 1 mM MgCl<sub>2</sub> 的 Tris 碱 (22°C, pH 为 7.4, ) 中使浓度为 5 mg/mL (膜和珠)。将再次悬浮的 SPA 珠/膜混合物立即用在试验中。所用的珠和膜的最终浓度分别为 1 mg/孔和 25 mg 蛋白质/孔。化合物用 10% DMSO/50 mM Tris 缓冲液 (pH 7.4) 进行稀释 (10x 最终浓度, 使得最终 DMSO 浓度为 1%)。将辐射配体 (5 nM 最终浓度 3H-dofetilide) 加到包含药物稀释液的 96 孔 SPA 盘中。该培养通过加入组织/珠泥浆开始。将实验盘培养 1 小时, 然后用 MicroBeta 发光计数器测定辐射活性。然后, 可以计算特定结合的抑制百分数。

本发明的化合物在豚鼠中对 5-HT<sub>1D</sub> 促动剂诱发的体温过低的拮抗性的体内活性可以根据下述方法测试。

刚到时重 250-275 g, 在测试时重 300-600 g 的来自 Charles River 的 Hartly 雄豚鼠作为实验对象。在实验前, 将豚鼠置于标准实验条件下, 在 7 a.m-7 p.m 光照至少 7 天。直到测试, 食物和水可任取。

本发明的化合物可以以 1 ml/kg 的溶液服用。所使用的载体根据化合物的溶解性变化。在以 5.6 mg/kg 的剂量皮下注射 5-HT<sub>1D</sub> 促动剂 ([3-(1-甲基吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡啶-5-基]-(3-硝基吡啶-3-基)-胺) 前 60 分钟口服测试化合物, 或在此之前 0 分钟皮下 (s.c.) 注射测试化合物, 该 5-HT<sub>1D</sub> 促动剂可以根据 1993 年 6 月 10 日公布的 PCT 申请 WO 93/11106 制备。在读取第一次温度以前, 将每只豚鼠置于干净的包括木屑和金属栅格门的鞋盒中, 并使之适应周围的环境 30 分钟。然后, 在每次读取温度后, 将动物放入相同的鞋盒中。在每次测量温度以前, 将每只动物用单手稳稳地握 30 秒。具有小动物探针的数字温度计用于温度测量。探针由具有环氧化物顶针的半扰性尼龙组成。将温度探针插入 6 cm 进入直肠, 并在该处保持 30 秒或直到得到稳定的记录。然后, 记录温度。

在口服实验中, 在-90 分钟读取“预药物”的基线温度, 在-60 分钟服用测试化合物并在-30 分钟读取另一次温度。然后, 在 0 分钟服用 5-HT<sub>1D</sub> 促动剂, 而后, 在 30、60、120 和 240 分钟测量温度。在皮下注射实验中, 在-30 分钟读取“预药物”的基线温度。同时服用测试化合物和 5-HT<sub>1D</sub> 促动剂, 而后, 在 30、60、120 及 240 分钟测量温度。

在 Newman-Keuls 事后分析中对重复测量的数据采用双分析因子变量进行分析。

本发明的活性化合物可以作为抗偏头痛试剂通过测试它们模仿 Sumatriptan 使孤立的狗隐静脉条收缩的程度 (P. Humphrey 等, Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)) 来评估。该效果可以被 methiothepin (已知的血清素拮抗剂) 阻断。已知 Sumatriptan 可用于治疗偏头痛并使经麻痹狗的颈动脉管中的阻抗选择性增加。W. Fenwick 等的 Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989) 中讨论了 Sumatriptan 功效的药理根据。

血清素 5-HT<sub>1</sub> 促动剂的活性可以通过体外受体结合试验确定, 对于 5-HT<sub>1A</sub> 受体, 使用鼠皮层作为受体源, [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT 作为辐射配体 (D. Hoyer 等, Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)), 对于 5-HT<sub>1D</sub> 受体, 使用 bovine caudate 作为受体源, [<sup>3</sup>H]血清素作为辐射配体 (R. E. Heuring 和 S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987))。

下列实验制备方法和实施例说明，但并不限制，本发明。

### 制备例 1

#### 2-(4-甲基哌嗪基)-苯甲醛

将 1-甲基哌嗪 (139.5 mL, 1.26 moles)、碳酸钾 (145 g, 1.05 moles) 和 2-氟苯甲醛 (73.7 mL, 0.7 moles) 的水 (700 mL) 溶液加热回流 18 小时。将溶液冷却至室温，并用二氯甲烷 (2×700 mL) 萃取，将合并的有机层用水 (2×700 mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤，真空除去溶剂得到 140 g 深色油。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (dd, J=1.2, 7.9Hz, 1H), 7.52 (td, J=1.5, 7.5Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.12 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.63 (brs, 4H); 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.6, 155.8, 135.2, 130.0, 128.9, 122.8, 119.2, 55.3, 54.1, 46.3。

### 制备例 2

#### 2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191.7, 156.0, 138.1, 135.2, 129.9, 129.5, 128.9, 128.6, 127.5, 122.8, 119.2; MS (AP/CI) 281.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 3

#### 5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.36 (s, 3H), 2.61 (brs, 1H), 3.03 (m, 4Hz), 3.78 (s, 3H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 10.37 (s, 1H)。

### 制备例 4

#### 2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.83 (d, 1H, J=5.8Hz), 1.04 (d, 1H, J=6.6Hz), 2.20-2.30 (

brs, 1H), 2.52 (dd, 1H, J=11.6 和 10.0Hz), 2.72 (dd, 1H, J=13.2 和 10.8Hz), 2.89 (dd, 1H, J=11.6 和 2.8Hz), 3.05-3.64 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H, J=8.0 及 1.6Hz), 10.6 (s, 1H); MS (AP/CI) 219.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 5

#### 5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.35 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 3.00-3.10 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J=9.2 及 4.8Hz), 7.19=7.25 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, J=8.8 和 3.6Hz); 10.38 (s, 1H)。

### 制备例 6

#### 2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.37 (s, 3H), 2.62-2.64 (m, 4H), 3.11-3.14 (m, 4H), 6.74 (dd, 1H, J=10.4 和 8.4Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.41-7.46 (m, 1H), 10.25 (s, 1H); MS (AP/CI) 223.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 7

#### 5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 3.05-3.09 (m, 4H), 7.04 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, J=2.0Hz), 10.30 (s, 1H); MS (AP/CI) 219.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 8

#### 2-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.09 (d, 6H, J=6.4Hz), 2.51 (t, 2H, J=11.2Hz), 3.10-3.18 (m, 4H), 7.08 (dd, 1H, J=3.2 及 0.8Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.0 及 2.0Hz), 10.30 (s, 1H); MS (AP/CI) 219.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 9

#### 2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.12 (d, 6H, J=6.4Hz), 2.33 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.79 (dd, 2H, J=10.8 和 11.6Hz), 3.06-3.09 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, J=7.6 及 1.6Hz), 10.32 (s, 1H)。

### 制备例 10

#### 2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.95 (p, 5.6Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.67 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.73 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.45 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.50-3.52 (m, 2H), 6.92 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39 (dt, J=7.1, 1.7Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 10.15 (s, 1H)。

### 制备例 11

#### 2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯甲醛

利用与制备例 1 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.11 (t, J=7.3Hz, 3H), 2.59 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 3.12 (t, J=4.8Hz, 4H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.50 (dt, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 10.29 (s, 1H)。

### 制备例 12: 通用醛醇方法 1

#### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

将 9.0 g (40.5 mmol) 5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醛和 5.1 g (40.5 mmol) N-乙酰基吡咯烷酮的 80 mL 四氢呋喃溶液在 2 小时内慢慢加到 0°C 的 5.4 g (133.6 mmol) 氢化钠的 80 mL 四氢呋喃溶液中。在 0°C 2.5 小后，该反应物用饱和氯化铵猝灭，并用二氯甲烷萃取。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩得到黄色固体。由乙酸乙酯和二异丙基醚重结晶得到 3.92 g (33%) 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮白色固体。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 26.4, 39.9, 46.1, 52.9, 55.3, 115.2, 115.5, 115.8, 116.0, 120.2, 120.3, 126.7, 131.1, 148.9, 157.3, 159.7, 172.8; MS m/z 290.3 (M+1)。

### 制备例 13: 通用醛醇方法 2

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

将制备例 1 制得的醛 (2.02 g, 9.90 mmol) 和吡咯烷酮 II (R3=叔丁基) (5.02 g, 29.6mmol) 的无水 THF (20 mL + 5 mL 清洗) 混合物通过滴加漏斗加到 0°C 下 N<sub>2</sub> 气氛中的 1.0 M NaHMDS 的无水 THF 溶液中 (30 mL, 30 mmol)。在滴加完成后，将反应混合物加热到室温并在室温下搅拌 18 小时。将水 (30 mL) 加到反应混合物中。将混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 萃取。将水相用其它 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩得到棕色固体。该固体用乙酸乙酯和己烷研磨 3 小时，然后过滤，得到所希望的浅褐色固体 (2.54 g, 95%)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.3, 152.1, 129.7, 129.0, 128.0, 122.5, 118.9, 55.4, 52.5, 46.2, 39.9, 26.6; MS (AP/CI) 272.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 14

#### 3-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 173.3, 152.8, 138.4, 129.7, 129.63, 129.57, 129.0, 128.5, 128.0, 127.3, 122.3, 118.8, 63.3, 53.6, 52.7, 40.0, 26.6; MS (AP/CI) 348.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 15

#### 3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 26.5, 40.0, 46.2, 53.0, 55.5, 55.7, 114.1, 114.9, 120.0, 127.5, 130.3, 131.2, 146.5, 155.1, 173.1; MS (AP/CI) 302.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 16

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-哌啶-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23.3, 26.6, 42.4, 46.2, 52.2, 55.5, 118.2, 121.8, 128.4, 129.3, 129.4, 130.3, 134.3, 152.4, 167.2; MS (AP/CI) 286.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 17

#### 3-[2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 17.5, 19.6, 26.6, 40.0, 51.1, 53.8, 53.9, 63.8, 123.4, 124.3, 127.3, 128.9, 129.2, 130.4, 133.6, 151.6, 173.4; MS (AP/CI) 286.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 18

#### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-哌啶-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23.3, 26.5, 42.4, 46.2, 52.5, 55.5, 115.4, 115.6, 116.6, 116.8, 119.5, 119.6, 129.4, 131.2, 131.2, 133.1, 148.7, 159.1, 166.7; MS (AP/CI) 304.2 (M+H) $^+$ 。

### 制备例 19

#### 3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 25.2, 27.3, 40.7, 41.4, 46.2, 53.0, 55.7, 111.5, 111.7, 116.6, 116.6, 123.0, 123.2, 127.8, 127.9, 153.8, 153.9, 160.9, 163.4, 180.7; MS (AP/CI) 292.3 (M+H) $^+$ 。

### 制备例 20

#### 3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 18.3, 26.6, 29.9, 38.0, 39.9, 58.1, 60.2, 118.8, 122.4, 127.8, 129.0, 129.6, 152.2, 173.1。

### 制备例 21

#### 3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23.0, 26.6, 39.9, 46.1, 52.7, 55.4, 118.8, 128.0, 129.3, 129.5, 129.6, 130.2, 131.8, 150.4, 173.0; MS (AP/CI) 286.3 (M+H) $^+$ 。

### 制备例 22

#### 3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.93 (p, J=5.9Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.72-2.76 (m, 4H)

, 3.03 (dt, J=6.6, 2.8Hz, 2H), 3.22-3.30 (m, 4H), 3.49 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.95 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7.9, 1.0Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.35 (dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.60 (t, J=2.9Hz, 1H); MS (AP/CI) 286.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 23

#### 3-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 13 类似的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.09 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.48 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.98 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.49 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.50 (br s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.62 (t, J=2.7Hz, 1H); MS (AP/CI) 286.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 24

#### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

将 1.0 g Pd/C 加到 3.9 g (13.5 mmol) 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮的 150 ml 甲醇溶液中。在 50 psi 下加热到 50°C, 在 24 小时后完成氢化。将反应物在 Celite™ 上利用甲醇过滤, 并浓缩。将所得的残余物用硅胶色谱纯化得到 3.8 g (产率 98%) 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 27.3, 31.7, 40.5, 42.1, 46.2, 53.0, 55.8, 113.7, 113.9, 116.6, 116.8, 122.3, 137.9, 148.0, 161.0; MS m/z 292.2 (M+1)。

### 制备例 25

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

在 N<sub>2</sub> 气氛的圆底烧瓶中加入 10% Pd/C (0.99 g) 和乙醇 (50 mL), 接着加入 3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮 (3.00 g, 11.1 mmol) 和甲酸铵 (6.97 g, 110.6 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,

然后加热到 50°C 保持 3 小时。将反应混合物冷却到室温并在 N<sub>2</sub> 中通过 Celite™ 过滤。将 Celite™ 垫用乙醇 (25 mL) 和水 (10 mL) 洗涤。将滤液蒸发, 得到在乙酸乙酯 (25 mL) 和 H<sub>2</sub>O (10 mL) 中分配的白色固体。水层用其它乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩成白色固体 (2.90 g, 96%)。所得物质可以直接使用, 或者用乙酸乙酯 (5 倍体积) 研磨得到 80% 具有提高纯度的标题化合物。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 180.6, 152.1, 135.5, 130.4, 127.5, 124.5, 120.8, 55.9, 52.9, 46.4, 42.4, 40.6, 31.8, 27.3; MS (AP/CI) 274.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 制备例 26—34

3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

3-[2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

利用与制备例 25 类似的方法制备上述标题化合物。

### 制备例 35

#### 3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

将 3-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮 (制备例 15, 6.3 g, 18 mmol) 和 10% Pd/C (1.5 g) 的甲醇 (100 mL) 悬浮液置于氢气氛 (50 psi) 中, 并在 50°C 加热 24 小时。将混合物通过 Celite™ 过滤, 加入新的 10% Pd/C (2.0 g), 并将混合物放置在氢气氛 (50 psi) 中, 并在 60°C 加热 7 小时。将混合物通过 Celite™ 过滤, 将溶剂真空除去, 将残余物通过

硅胶色谱（20:1 三氯甲烷-甲醇，含 1%氢氧化铵）纯化，得到 3.8 g（产率 82%）标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR（100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）180.7, 152.6, 135.5, 130.4, 127.5, 124.5, 120.8, 54.3, 46.8, 42.4, 40.7, 31.9, 27.3; MS（AP/CI）260.1（M+H） $^+$ 。

### 制备例 36

#### 2-(4-溴-苯基)-丙-2-醇

将冷却到 $-30^\circ\text{C}$ 的对溴苯甲酸甲酯（3 g, 13.2 mmol）的四氢呋喃（14 mL）溶液用滴加的溴化甲基镁（1M, 二乙基醚中, 105.5 mmol, 105.5 mL）进行处理。在完成滴加后，将所得悬浮液温热到室温，并搅拌 5 小时。缓缓加入饱和氯化铵水溶液（100 mL），并将混合物用乙酸乙酯（100 mL）稀释。将有机层和水层分离，水层用乙酸乙酯（3×50 mL）萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，并将溶剂真空除去。通过硅胶色谱（10:1 己烷-乙酸乙酯）纯化得到 2.2 g（产率 79%）2-(4-溴-苯基)-丙-2-醇。 $^{13}\text{C}$  NMR（100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）d 148.4, 131.4, 126.6, 120.8, 72.5, 31.9; MS（AP/CI）197.1, 199.1（M+H） $^+$ 。

### 制备例 37-40

2-(3-溴-苯基)-丙-2-醇

1-(4-溴-苯基)-2-甲基-丙-2-醇

2-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-醇

3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-3-醇

除了分别使用 3-溴苯甲酸甲酯、乙酸甲基-4-溴苯酯、乙基-5-溴-2-羧基吡啶或乙基-5-溴-2-羧基吡啶和溴化乙基镁，并使用二氯甲烷为溶剂以外，根据制备例 36 的方法制备标题化合物。

### 制备例 41

#### 1-(5-溴-吡啶-2-基)-环戊醇

除了使用乙基-5-溴-2-羧基吡啶、1,4-二(溴镁)丁烷，并使用二乙基醚为溶剂以外，根据制备例 36 的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 164.1, 148.9, 139.5, 120.9, 118.8, 83.2, 42.7, 24.9; MS (AP/CI) 242.1, 244.1 (M+H) $^+$ 。

#### 制备例 42

##### 2-(6-溴-吡啶-3-基)-丙-2-醇

除了使用乙基-5-溴-2-羧基吡啶以外，根据制备例 36 的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 147.2, 144.1, 140.4, 135.8, 127.8, 21.3, 31.9; MS (AP/CI) 216.2, 218.2 (M+H) $^+$ 。

#### 制备例 43

##### 1-(6-溴-吡啶-3-基)-环戊醇

除了使用乙基-5-溴-2-羧基吡啶、1,4-二(溴镁)丁烷，并使用二乙基醚为溶剂之外，根据制备例 36 的方法制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 147.5, 142.2, 140.3, 136.4, 127.8, 81.8, 42.3, 24.0; MS (AP/CI) 242.2, 244.2 (M+H) $^+$ 。

#### 制备例 44

##### 1-(4-溴-苯基)-环己醇

在-40℃下，将 4-溴-1-碘苯 (5 g, 17.7 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液用滴加的氯化异丙基镁 (2M, 四氢呋喃中, 23 mmol, 11.5 mL) 进行处理，接着，搅拌 1 小时。加入环己酮 (1.5 mL, 14.75 mmol) 的四氢呋喃溶液，将该溶液在 3 小时内缓缓加热到室温。加入饱和氯化铵水溶液，然后，将混合物用乙酸乙酯稀释。将水层和有机层分离，将有机层用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将合并的水层用乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)，将合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，将溶剂真空除去。将残余物用硅胶色谱 (20:1 己烷-乙酸乙酯) 纯化得到 3 g (产率 67%) 1-(4-溴-苯基)-环己醇。 $^{13}\text{C}$

NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 148.8, 131.4, 126.8, 120.8, 73.2, 38.9, 25.6, 22.3。

### 制备例 45

#### 3-(4-溴-苯基)-戊-3-醇

利用制备例 44 的方法制备标题化合物，但是用 3-戊酮替代环己酮。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.7Hz, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.59 (s, 1H), 0.74 (t, J=7.5Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 145.0, 131.3, 127.7, 120.4, 77.5, 35.2, 8.0。

### 制备例 46

#### 1-(4-溴-苯基)-环戊醇

利用制备例 44 的方法制备标题化合物，但是用环戊酮替代环己酮。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 7.44 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 2H), 1.9 (m, 6H), 1.8 (m, 2H), 1.75 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 146.4, 131.4, 127.2, 120.8, 83.4, 42.2, 24.1。

### 制备例 49

#### 1-(4-溴-苯基)-环丁醇

将经火烤干燥的的烧瓶在 N<sub>2</sub> 气氛中加入 1,4-二溴苯 (7.52 g, 31.9 mmol) 和无水 THF (50 mL)。将反应混合物冷却到-78℃, 加入 2.5 M 正丁基锂的己烷 (12.8 mL, 32 mmol) 溶液, 并将温度保持在低于-60℃。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 分钟, 然后加入环丁酮 (2 mL, 26.8 mmol) 并将温度保持在低于-60℃。在 1 小时后, 将反应混合物倒入 NH<sub>4</sub>Cl 饱和溶液 (40 mL) 中。经所得盐通过 Celite™ 过滤并用 EtOAc (2×20 mL) 洗涤。将各层分离, 将水相用其它 EtOAc (20 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩成淡黄色油 (5.51 g)。该物质可以

直接使用无需进一步纯化。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 145.5, 131.7, 127.1, 121.3, 76.8, 37.2, 13.2; MS (AP/CI) 209.0, 211.0 ( $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ 。

### 制备例 50

#### 4-(4-溴-苯基)-四氢-吡喃-4-醇

利用制备例 44 的方法制备标题化合物, 但是用 4-氧代吡喃替代环己酮。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 38.8, 63.9, 70.6, 121.3, 126.6, 131.7, 147.4。

### 制备例 51

#### 1-溴-4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-苯

将 2-(4-溴-苯基)-丙-2-醇 (制备例 39, 1.77 g, 8.2 mmol) 和甲基碘 (0.5 mL, 8.2 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液用氢化钠 (60%的矿物油分散液, 328 mg, 8.2 mmol) 进行处理。将混合物在室温下搅拌 24 小时, 倒入 0.5 M 盐酸溶液中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂真空除去。将残余物用硅胶色谱 (200: 1 己烷-乙酸乙酯) 纯化得到 500 mg (27%) 标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 145.4, 131.5, 127.9, 121.0, 76.7, 50.9, 28.1; MS (AP/CI) 197.0, 199.0 ( $\text{M}+\text{H}-\text{OMe}$ ) $^+$ 。

### 制备例 52

#### 1-溴-4-(1-甲氧基-环丁基)-苯

利用制备例 51 的方法在以上制备的相应羟基化合物上制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 142.5, 131.6, 128.4, 121.4, 81.3, 50.8, 33.0, 13.1; MS (AP/CI) 209.1, 211.1 ( $\text{M}+\text{H}-\text{OMe}$ ) $^+$ 。

### 制备例 53

#### 1-溴-4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-苯

利用制备例 51 的方法在以上制备的相应羟基化合物上制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 137.6, 132.4, 131.1, 120.3, 75.2, 49.7, 45.9, 24.9; MS (AP/CI) 211.1, 213.1 ( $\text{M}+\text{H}-\text{OMe}$ ) $^+$ 。

#### 制备例 54

##### 5-溴-2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶

将 2,5-二溴吡啶 (9.5 g, 40 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 的溶液用氢化钠 (60%的矿物油悬浮液, 2.4 g, 60 mmol) 进行处理。将混合物冷却至 0°C, 并缓缓加入 4-羟基吡喃 (3.8 mL, 40 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后加到稀释的盐水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂真空除去。将残余物用硅胶色谱 (40:1 己烷-乙酸乙酯) 纯化得到 9.0 g (产率 87%) 标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 162.0, 147.6, 141.5, 113.5, 111.7, 70.3, 65.7, 32.1; MS (AP/CI) 258.2, 260.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

#### 制备例 55

##### 4-(5-溴-吡啶-2-基)-吗啉

将 2,5-二溴吡啶 (7.1 g, 30 mmol)、吗啉 (1.74 mL, 20 mmol)、碳酸铯 (9.1 g, 28 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (183 mg, 0.2 mmol) 和外消旋 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-二萘基 (374 mg, 0.6 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液在 120°C 加热 24 小时。在冷却到室温后, 将混合物通过 Celite<sup>TM</sup> 过滤, 将 Celite<sup>TM</sup> 垫用氯仿洗涤。将溶液真空浓缩, 并用硅胶色谱 (200:1 三氯甲烷-甲醇) 纯化得到 2.9 g (60%) 标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 158.3, 148.7, 140.0, 108.4, 66.8, 45.7; MS (AP/CI) 243.0, 245.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

#### 制备例 56

##### 4-(4-溴-苯基)-吗啉

除了使用 1,4-二溴苯以外, 根据制备例 55 的方法制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 7.35 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.77 (d, J=9.1Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.12 (t, J=4.8Hz, 4H); MS (AP/CI) 242.1, 244.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 钯作为媒介偶联的通用方法

以下通用方法说明了用于采用相应的芳基溴对吡咯烷-2-酮进行 Pd 媒介的 N-芳基化的方法: 将 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮 (制备例 13)、芳基溴 (1.2 当量)、二钯三(亚苄基丙酮) (0.05 当量)、9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦基)咕吨 (XANTPHOS) (0.15 当量)、碳酸铯 (1.5 当量) 和二氧杂环己烷 (7 体积) 加到密封管中。将该混合物在 100°C 下加热 12-24 小时。在冷却到室温后, 将该混合物真空浓缩, 并用硅胶色谱纯化。

下列化合物通过上述通用方法制备。

### 实施例 1

#### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 24.8, 31.9, 32.5, 44.7, 46.0, 46.9, 52.9, 55.7, 72.4, 113.9, 114.1, 116.8, 117.1, 119.7, 122.4, 122.5, 125.2, 137.8, 137.9, 138.2, 145.6, 147.9, 158.6, 161.1, 175.5; MS (AP/CI) 426.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (90/10 庚烷/乙醇; Chiralcel OD, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 12.7 分钟; t<sub>2</sub> = 14.8 分钟。

### 实施例 2

#### 4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯

4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯：  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176.46, 166.86, 152.14, 143.83, 134.97, 130.70, 130.55, 127.73, 125.58, 124.55, 120.86, 118.68; 分析计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 71.2; H, 7.4; N, 10.0; 实测值: C, 70.9; H, 7.4; N, 10.1。

### 实施例 3

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-吡咯烷-2-酮：  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175.90, 156.93, 152.14, 139.17, 135.15, 130.75, 130.52, 128.27, 127.64, 124.53, 120.79, 107.02, 66.93, 55.91, 52.96, 46.82, 46.36, 46.18, 44.34, 32.40, 24.75; MS (AP/CI) 436.2 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (70/30 庚烷/乙醇 (具有 0.025% 二乙基胺)) ; Chiralcel OD, 4.6 mm × 25 cm; 1 mL/分钟) 分离。停留时间: t1 = 9.8 分钟; t2 = 12.3 分钟。

### 实施例 4

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苄基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苄基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮：  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175.99, 152.05, 145.55, 138.33, 135.23, 130.54, 127.62, 125.16, 124.56, 120.83, 119.64, 72.38, 55.84, 52.80, 47.01, 46.27, 44.89, 32.51, 32.01, 24.71; MS (AP/CI) 408.4 (M+H)<sup>+</sup>, 390.3 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (95/5 乙腈/甲醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 250 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 25 分钟; t2 = 40 分钟。

### 实施例 5

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175.57, 152.04, 148.43, 135.35, 132.70, 130.55, 127.58, 124.54, 121.18, 120.79, 116.29, 67.10, 55.84, 52.82, 49.89, 47.19, 46.26, 44.76, 32.54, 24.73; MS (AP/CI) 435.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 6

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175.94, 152.15, 143.44, 138.45, 135.25, 130.36, 127.47, 125.83, 124.51, 120.79, 119.63, 83.11, 55.91, 52.94, 47.00, 46.37, 44.90, 42.04, 32.46, 24.69, 24.03; MS (AP/CI) 416.1 ((M+H)-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; 434.1 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (85/15 乙腈/甲醇; Chiralpak AD, 2.1 cm × 25 cm; 20 mL/分钟) 分离。停留时间: t<sub>1</sub> = 7 分钟; t<sub>2</sub> = 11 分钟。

### 实施例 7

#### 1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 7.63 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.51 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.14 (dd, J=1.2, 7.9Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.94 (m, 4H), 2.78 (dd, J=10.6, 13.5Hz, 1H), 2.60 (brs, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 10H), 1.3 (m, 1H); MS (AP/CI) 448.2 (M+H)<sup>+</sup>, 430.2 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

### 实施例 8

#### 1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175.91, 152.15, 141.99, 138.08, 135.29, 130.55, 127.59, 126.22, 124.50, 120.77, 119.28, 76.98, 55.91, 52.95, 46.96, 46.38, 44.97, 35.21, 32.53, 24.75, 8.06; MS (AP/CI) 436.1 (M+H)<sup>+</sup>, 418.1 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (甲醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 250 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 35 分钟; t<sub>2</sub> = 68 分钟 (46 分钟后, 流率增加到 290 mL/分钟)。

### 实施例 9

#### 1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176.0, 152.0, 150.3, 139.7, 135.2, 130.6, 128.9, 127.6, 124.6, 120.8, 118.3, 116.4, 72.7, 55.8, 52.8, 47.1, 46.2, 44.9, 32.6, 32.0, 24.8; MS (AP/CI) 408.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 10

#### 1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175.9, 152.0, 138.3, 135.2, 134.1, 131.0, 130.6, 127.6, 124.6, 120.8, 119.7, 71.0, 55.8, 52.8, 49.4, 47.0, 46.2, 44.9, 32.6, 29.4, 24.7; MS (AP/CI) 422.5 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (甲醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 250 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 20 分钟; t<sub>2</sub> = 38 分钟。

### 实施例 11

#### 1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176.5, 161.9, 152.1,

138.2, 124.9, 134.9, 130.5, 128.2, 127.8, 124.6, 120.9, 118.7, 71.9, 55.9, 52.9, 46.3, 44.4, 32.4, 30.9, 24.7; MS (AP/CI) 409.4 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (95/5 乙腈/甲醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 250 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 26 分钟; t<sub>2</sub> = 37 分钟。

### 实施例 12

#### 2,2-二甲基-3-(4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苄基)-丙腈

2,2-二甲基-3-(4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苄基)-丙腈: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.0, 152.1, 139.1, 135.2, 130.6, 127.6, 125.0, 124.5, 120.8, 119.6, 55.9, 53.0, 46.9, 46.37, 46.30, 45.0, 33.8, 32.5, 26.7, 26.4, 24.7; MS (AP/CI) 431.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 13

#### 1-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-苄基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-苄基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 175.9, 152.1, 142.1, 138.6, 135.3, 130.5, 127.6, 126.6, 124.5, 120.8, 119.6, 76.7, 55.9, 53.0, 50.9, 47.0, 46.4, 44.9, 32.5, 28.2, 24.7; MS (AP/CI) 422.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 14

#### 1-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-苄基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-苄基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 175.8, 152.1, 138.0, 135.3, 131.0, 130.5, 129.0, 127.6, 124.5, 120.8, 119.3, 75.5, 55.9, 53.0,

49.6, 47.0, 46.4, 45.9, 45.0, 32.5, 24.9, 24.7; MS (AP/CI) 436.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 15

#### 1-[4-(1-甲氧基-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-甲氧基-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.0, 152.1, 139.2, 138.8, 135.2, 130.5, 127.6, 127.1, 124.5, 120.8, 119.6, 81.3, 55.9, 53.0, 50.7, 47.0, 46.4, 44.9, 33.1, 32.5, 24.7, 13.1; MS (AP/CI) 434.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 16

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吡啶-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吡啶-4-基-苯基)-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.2, 152.1, 150.5, 147.7, 140.7, 135.1, 133.7, 130.6, 127.7, 127.6, 124.6, 121.4, 120.9, 120.0, 55.9, 52.9, 46.8, 46.3, 45.0, 32.5, 24.6; MS (AP/CI) 427.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 17

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.0, 152.4, 143.5, 138.3, 135.2, 130.6, 127.6, 125.8, 124.6, 120.9, 119.7, 83.3, 54.1, 47.1, 46.6, 44.9, 42.0, 32.44, 24.7, 24.0; MS (AP/CI) 420.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 18

#### 1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.0, 152.4, 142.7, 138.8, 135.2, 130.6,

127.6, 124.6, 120.9, 119.8, 76.7, 54.0, 47.0, 46.6, 45.0, 37.2, 32.5, 24.7, 13.2; MS (AP/CI) 406.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 19

#### 1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 175.9, 152.6, 145.8, 138.3, 135.3, 130.5, 127.6, 125.3, 124.5, 120.9, 119.7, 73.1, 54.2, 47.0, 46.8, 45.0, 39.1, 32.4, 25.7, 24.7, 22.4; MS (AP/CI) 434.3 (M+H)<sup>+</sup>, 416.3 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

### 实施例 20

#### 1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-乙基-1-羟基-丙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 175.9, 152.6, 141.9, 138.1, 135.3, 130.6, 127.6, 126.2, 124.5, 120.8, 119.3, 77.4, 54.2, 47.0, 46.8, 45.0, 35.2, 32.5, 24.7, 8.1; MS (AP/CI) 422.3 (M+H)<sup>+</sup>, 404.3 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

### 实施例 21

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-(2-哌嗪-1-基-苄基)-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.0, 152.6, 145.5, 138.4, 135.3, 130.6, 127.6, 125.1, 124.5, 120.9, 119.7, 72.5, 54.1, 47.0, 46.7, 45.0, 32.5, 32.0, 24.7; MS (AP/CI) 394.2 (M+H)<sup>+</sup>, 376.2 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

### 实施例 22

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 168.8, 152.9, 145.6, 138.5, 129.8, 129.5, 129.1, 128.9, 125.2, 122.4, 119.5, 119.0, 72.4, 55.5, 52.7, 46.2, 45.8, 32.0, 24.3; MS (AP/CI) 406.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 23

#### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 24.0, 24.7, 32.4, 42.1, 44.7, 46.2, 46.9, 53.0, 55.8, 113.8, 114.0, 116.8, 117.0, 119.6, 122.3, 122.4, 125.8, 137.7, 138.3, 143.5, 148.0, 158.6, 175.0; MS (AP/CI) 452.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (90/10 庚烷/乙醇; Chiralcel OD, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 13.7 分钟; t2 = 16.2 分钟。

### 实施例 24

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 21.1, 24.0, 24.6, 32.4, 41.7, 42.0, 45.0, 46.2, 47.0, 52.8, 55.9, 83.3, 119.6, 120.7, 125.8, 128.2, 131.2, 134.0, 135.1, 138.4, 143.3, 149.5, 176.0; MS (AP/CI) 448.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 25

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[5-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 21.1, 24.6, 31.9, 32.4,

45.0, 46.2, 47.0, 52.9, 55.9, 72.4, 119.6, 120.7, 125.1, 128.1, 131.2, 134.0, 135.1, 138.3, 145.5, 149.5, 176.0; MS (AP/CI) 422.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 26

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮：<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.1, 24.0, 25.8, 33.1, 42.0, 43.2, 46.2, 51.9, 52.7, 55.8, 83.3, 120.7, 124.4, 126.0, 126.1, 127.3, 130.9, 135.8, 142.3, 145.7, 152.2, 173.0; MS (AP/CI) 448.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (60/40 庚烷/乙醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 8.3 分钟; t<sub>2</sub> = 10.7 分钟。

### 实施例 27

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.1, 25.8, 31.9, 33.1, 43.2, 46.2, 51.9, 52.7, 55.8, 72.4, 120.8, 124.4, 125.5, 126.0, 127.3, 130.9, 135.9, 142.2, 147.7, 152.2, 173.0; MS (AP/CI) 422.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (60/40 庚烷/乙醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 6.9 分钟; t<sub>2</sub> = 10.3 分钟。

### 实施例 28

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 24.5, 31.9, 32.4, 45.0, 46.2, 47.0, 53.1, 55.5, 55.8, 72.3, 112.3, 115.9, 119.6, 122.1, 125.1

, 136.9, 138.2, 145.2, 145.7, 156.5, 175.9; MS (AP/CI) 438.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 29

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[5-甲氧基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 24.0, 24.5, 32.4, 42.0, 45.0, 46.0, 47.0, 52.9, 55.5, 55.8, 83.2, 112.2, 115.9, 119.6, 122.1, 125.8, 136.9, 138.2, 143.6, 145.1, 156.6, 175.9; MS (AP/CI) 464.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 30

#### 3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 24.0, 24.9, 25.7, 42.0, 43.9, 46.2, 46.8, 53.0, 55.7, 83.2, 111.5, 111.7, 116.6, 119.5, 122.7, 122.9, 125.8, 128.0, 128.1, 138.4, 143.4, 153.9, 153.9, 161.0, 163.4, 175.6; MS (AP/CI) 464.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 31

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.13 (s, 6H), 1.51-1.69 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.31-2.51 (m, 4H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.79 (dd, 1H, J=10.4 和 13.6Hz), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.03-3.04 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H, J=13.6 和 4.0Hz), 3.67-3.71 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J=7.6 和 7.2Hz); 7.11 (d, 1H, J=7.6Hz),

7.19-7.23 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, J=9.2Hz), 7.61 (d, 2H, J=8.8Hz); MS (AP/CI) 462.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 32

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 18.1, 24.7, 31.9, 32.4, 38.0, 44.9, 47.0, 58.7, 60.4, 60.7, 72.5, 119.6, 120.5, 124.5, 125.1, 127.6, 130.5, 135.1, 138.3, 145.3, 151.6, 175.9; MS (AP/CI) 436.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 33

#### 1-[4-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 特征峰: 24.6, 39.0, 44.9, 46.9, 64.1, 119.8, 125.2, 127.7, 130.5; MS (AP/CI) 478.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 34

#### 1-[4-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

1-[4-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.1, 25.8, 33.1, 38.9, 43.2, 46.2, 51.8, 52.7, 55.8, 64.1, 70.6, 120.8, 124.4, 125.6, 126.3, 127.4, 130.9, 135.8, 142.7, 146.7, 152.2, 173.0; MS (AP/CI) 464.4 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (75/25 庚烷/乙醇 (具有 2%二乙基胺); Chiralpak OJ, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 6.8 分钟; t2 = 10.6 分钟。

### 实施例 35

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.2, 18.3, 22.2, 25.8, 31.9, 33.0, 38.0, 43.3, 51.9, 58.7, 60.3, 60.9, 72.5, 120.4, 124.4, 125.5, 126.1, 127.3, 130.9, 135.8, 142.3, 147.6, 151.9, 173.0; MS (AP/CI) 450.5 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 36

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.1, 18.2, 22.2, 24.0, 25.8, 33.0, 38.0, 42.1, 43.3, 51.9, 58.7, 60.3, 60.9, 83.4, 120.4, 124.4, 126.1, 126.2, 127.3, 130.9, 135.8, 142.4, 145.6, 151.9, 173.0; MS (AP/CI) 476.5 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 37

#### 3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-2-酮

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.1, 22.3, 25.9, 31.9, 32.9, 37.9, 43.2, 51.8, 58.8, 60.6, 61.0, 72.5, 113.5, 113.7, 117.1, 117.3, 121.9, 125.5, 126.0, 138.5, 142.2, 147.7, 147.8, 172.6; MS (AP/CI) 468.5 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 38

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-哌啶-2-酮

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.1, 18.2, 22.3, 24.0, 25.9, 32.8, 38.0, 42.1, 43.2, 51.8, 58.7, 58.8, 60.6, 61.1, 83.3, 113.5, 113.7, 117.0, 117.2, 121.9, 122.0, 126.0, 126.1, 126.4, 129.3, 138.4, 138.5, 142.2, 145.7, 147.9, 158.5, 160.9, 172.6; MS (AP/CI) 494.5 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 39

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-哌啶-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-苯基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 17.9, 22.2, 25.8, 31.1, 33.1, 43.2, 46.2, 46.3, 46.8, 51.8, 52.8, 55.8, 120.8, 124.4, 126.6, 127.4, 129.0, 130.9, 135.0, 135.8, 143.2, 152.2, 173.0, 175.2; MS (AP/CI) 461.5 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 40

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(3-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-哌啶-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(3-氧代-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22.1, 25.8, 33.0, 43.3, 46.3, 51.8, 52.2, 52.8, 55.5, 55.9, 69.8, 120.8, 122.7, 122.8, 124.6, 127.0, 127.5, 130.9, 133.3, 135.5, 144.5, 144.9, 12.2, 170.7, 173.3; MS (AP/CI) 420.5 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 41

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-哌啶-2-酮

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13.1, 22.2, 26.0, 33.0, 37.1, 43.2, 46.0, 51.8, 52.9, 55.7, 113.6, 113.9, 117.1, 117.4, 122.3, 122.4, 126.1, 126.3, 142.7, 161.0, 172.6; MS (AP/CI) 452.5 (M+H) $^+$ 。

#### 实施例 42

##### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(3-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24.6, 32.6, 44.9, 46.1, 46.8, 52.7, 53.0, 55.7, 112.4, 117.6, 120.9, 122.9, 123.2, 124.6, 127.8, 129.9, 130.5, 134.9, 140.6, 151.9, 152.9, 164.8, 176.3; MS (AP/CI) 418.3 (M+H) $^+$ 。

#### 实施例 43

##### 6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-3,4,5,6-四氢[1,3']联吡啶基-2-酮

6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-3,4,5,6-四氢[1,3']联吡啶基-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22.1, 25.8, 30.8, 30.9, 33.1, 43.2, 46.2, 51.7, 52.8, 55.9, 118.9, 120.8, 124.5, 127.5, 130.9, 135.0, 135.5, 138.6, 114.9, 152.2, 163.9, 173.4; MS (AP/CI) 423.4 (M+H) $^+$ 。对映异构体可通过 HPLC (70/30 庚烷/乙醇; Chiralpak AD, 10 cm  $\times$  50 cm; 85 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 11.8 分钟; t2 = 14.6 分钟。

#### 实施例 44

##### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24.8, 30.8, 32.2, 44.3,

46.2, 53.1, 55.8, 71.9, 114.0, 114.2, 116.8, 117.0, 118.7, 122.4, 122.5, 128.3, 134.9, 137.3, 137.4, 138.1, 148.0, 148.1, 158.5, 160.9, 161.8, 176.0; MS (AP/CI) 464.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (85/15 庚烷/异丙醇; Chiralcel AD, 10 cm × 50 cm; 85 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 16.1 分钟; t2 = 18.0 分钟。

#### 实施例 45

#### 3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-氟-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 24.9, 25.5, 30.8, 43.4, 46.2, 53.0, 55.6, 71.9, 111.5, 111.7, 116.7, 118.7, 122.3, 122.5, 128.1, 128.2, 134.9, 138.1, 153.8, 153.9, 160.9, 161.8, 163.3, 176.1; MS (AP/CI) 427.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (70/30 庚烷/乙醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 250 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 8.4 分钟; t2 = 12.9 分钟。

#### 实施例 46

#### 1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.10 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.12 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.54 (s, 6H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.90 (dt, 1H, J=11.2 和 2.4Hz), 3.08 (ddd, 1H, J=14.4, 10.4, 和 4.0Hz), 3.86 (dd, 1H, J=14.0 和 4.0Hz), 3.68-3.73 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H, J=7.6 和 1.2Hz), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 8.29 (dd, 1H, J=8.8 及 2.8Hz), 8.59 (d, 1H, J=2.4Hz); MS (AP/CI) 437.43 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 47

#### 6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮

6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-[2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.1, 22.2, 25.8, 30.8, 33.1, 38.0, 43.3, 51.7, 58.8, 58.9, 60.3, 60.7, 72.0, 118.9, 120.6, 124.4, 127.5, 130.9, 135.0, 135.4, 138.6, 144.9, 151.8, 163.8, 173.4; MS (AP/CI) 451.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 48

#### 3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮

3-[5-氟-2-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18.0, 21.5, 22.2, 25.9, 30.8, 32.9, 37.8, 43.2, 51.7, 58.9, 59.0, 60.6, 60.9, 72.0, 113.7, 113.9, 117.1, 118.9, 122.1, 122.2, 135.0, 138.0, 138.1, 138.5, 144.9, 147.7, 158.5, 160.9, 164.0, 173.0; MS (AP/CI) 469.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 49

#### 3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮,

3-[5-氟-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-6'-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3,4,5,6-四氢-[1,3']联吡啶基-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22.2, 25.8, 30.8, 32.8, 43.1, 46.2, 46.3, 51.6, 53.1, 55.8, 72.0, 113.7, 113.9, 117.0, 117.2, 118.9, 122.3, 122.4, 134.9, 138.1, 138.2, 138.4, 144.9, 148.2, 148.3, 160.9, 164.0, 173.0; MS (AP/CI) 441.5 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (50/50 庚烷/乙醇 (具有 1% TFA); Chiralpak AD, 5 cm

× 50 cm; 100 mL/分钟) 分离。停留时间约为:  $t_1 = 12.1$  分钟;  $t_2 = 16.1$  分钟。

### 实施例 50

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.80-1.89 (m, 1H), 1.96 (br s, 8H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 4H), 2.80-3.40 (m, 10H), 3.50 (dd,  $J=13.3, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (dd,  $J=8.3, 5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (dt,  $J=7.3, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.48 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); MS (AP/CI) 448.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 51

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.55 (s, 6H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.68 (dd,  $J=13.3, 10.6\text{Hz}$ , 1H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.95-3.25 (m, 5H), 3.45 (dd,  $J=13.7, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 6.99 (dt,  $J=7.3, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.47 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H); MS (AP/CI) 422.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 52

#### 3-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-吡咯烷-2-酮:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.15-1.20 (m, 3H), 1.55 (s, 6H)

, 1.77-1.87 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.30-2.90 (br m, 7H), 2.93-3.15 (m, 5H), 3.37 (dd, J=13.3, 5.5Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H), 7.04 (dt, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.47 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.7Hz, 2H); mp=135-137°C。

### 实施例 53

#### 3-[2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(2,5-二甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 17.4, 19.5, 19.6, 24.0, 24.9, 31.1, 33.0, 42.0, 44.2, 45.2, 46.9, 47.0, 51.5, 51.6, 54.1, 54.3, 54.5, 83.1, 119.5, 123.4, 123.5, 125.2, 125.8, 127.2, 127.5, 129.8, 130.8, 137.3, 137.5, 138.3, 143.5, 143.6, 150.3, 150.4, 175.9, 176.0; MS (AP/CI) 448.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 61

#### 铜作为媒介的偶联方法

将 3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮、对应于 N-芳基化产物的芳基的 1 当量的芳基溴化合物、碘化铜 (I) (0.1 当量)、碳酸钾 (1.5 当量) 和 N,N'-二甲基乙二胺 (0.1 当量) 在含水 (0.05-0.5 体积) 的甲苯 (5 体积) 中的混合物回流搅拌直到 HPLC 分析表明没有起始芳基溴化物。将混合物冷却至室温, 通过 Celite<sup>TM</sup> 垫过滤, 并用甲苯洗涤。将滤液用水洗涤, 将有机萃取物用盐水洗涤, 并浓缩得到粗制的芳基化产物。

下列化合物 (实施例 62-71) 采用与实施例 62 相同的方法制备。

### 实施例 62

#### 1-[6-(1-乙基-1-羟基-丙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[6-(1-乙基-1-羟基-丙基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 176.5, 159.0, 152.0, 137.5, 134.9, 130.6, 128.2, 127.8, 124.6, 120.9, 119.6, 76.6, 55.9, 52.9, 46.3, 44.6, 34.95, 34.89, 32.5, 24.8, 8.0; MS (AP/CI) 437.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (92/8 乙腈/甲醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 25 分钟; t2 = 50 分钟。

### 实施例 63

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶-3-基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176.0, 159.9, 152.0, 137.8, 135.0, 132.0, 130.7, 130.5, 127.7, 124.6, 120.9, 111.6, 69.9, 65.8, 55.8, 52.8, 46.8, 46.2, 44.3, 32.5, 32.2, 24.8; MS (AP/CI) 451.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 64

#### 1-[6-(1-羟基-环戊基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[6-(1-羟基-环戊基)-吡啶-3-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176.5, 160.7, 152.0, 138.1, 134.9, 130.5, 128.2, 127.8, 124.6, 120.9, 119.2, 82.9, 55.8, 46.4, 46.3, 44.5, 42.8, 32.5, 25.0, 24.8; MS (AP/CI) 435.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 65

#### 1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176.00, 152.08, 142.59, 138.82, 135.22, 130.54, 127.63, 125.79, 124.55, 120.83, 119.81, 76.76, 55.85, 52.84, 47.00, 46.27, 44.91, 37.20, 32.51, 24.70, 13.13; MS (AP/CI)

) 420.3 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (92/8 乙腈/甲醇; Chiralpak AD, 10 cm × 50 cm; 275 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t1 = 30 分钟; t2 = 49 分钟。

### 实施例 66

#### 1-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.7, 152.0, 150.8, 144.2, 140.3, 135.2, 134.6, 130.5, 127.7, 124.6, 120.9, 114.2, 71.2, 55.8, 52.7, 46.2, 45.8, 45.6, 32.5, 31.9, 24.5; MS (AP/CI) 409.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 67

#### 1-[5-(1-羟基-环戊基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[5-(1-羟基-环戊基)-吡啶-2-基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.7, 152.0, 150.9, 144.7, 138.3, 135.22, 135.18, 130.5, 127.7, 124.6, 120.9, 114.2, 81.9, 55.8, 52.7, 46.2, 45.7, 45.6, 41.9, 32.5, 24.5, 23.9; MS (AP/CI) 435.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 68

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-噁唑-4-基苯基)-哌啶-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-噁唑-4-基苯基)-哌啶-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22.2, 25.8, 33.0, 43.3, 46.3, 51.7, 52.9, 55.9, 120.7, 124.4, 126.4, 126.7, 127.3, 129.0, 130.9, 134.0, 135.8, 140.1, 143.7, 151.5, 152.3, 173.0; MS (AP/CI) 431.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 69

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吡啶-1-基苯基)-哌啶-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-吡啶-1-基苯基)-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22.2, 25.6, 25.8, 330., 43.3, 46.3, 51.8, 52.9, 55.9, 107.9, 119.9, 120.7, 124.4, 127.0, 127.3, 127.4, 130.9, 135.8, 138.4, 141.3, 142.0, 152.3, 173.1; MS (AP/CI) 430.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 70

#### 1-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮

1-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.2, 22.2, 25.8, 33.0, 43.3, 46.3, 51.7, 52.8, 55.9, 120.7, 124.4, 126.2, 126.6, 127.3, 129.5, 130.9, 133.4, 135.8, 143.3, 152.5, 173.0; MS (AP/CI) 445.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 71

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-噁唑-5-基-苯基)-哌啶-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-(4-噁唑-5-基-苯基)-哌啶-2-酮:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22.2, 25.8, 29.9, 33.0, 43.3, 46.4, 51.6, 52.9, 55.9, 120.7, 121.7, 124.4, 125.2, 126.0, 126.8, 127.4, 130.9, 135.8, 144.0, 150.7, 152.4, 173.1; MS (AP/CI) 431.5 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 72

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

将三甲基铝 (2M, 甲苯中, 700  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol) 在 0 $^\circ\text{C}$  下滴加到吗啉 (124  $\mu\text{L}$ , 1.4 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 溶液中。在滴加完成后, 移除冷浴, 并将溶液在 23 $^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。然后, 加入 4-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-苯甲酸乙酯 (实施例 2, 150 mg,

0.36 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (2 mL) 溶液, 并将该溶液在 70°C 下加热约 18 小时。将溶液冷却至室温, 小心加入甲醇以使过量甲基铝猝灭, 然后将混合物用硫酸钠十水合物 (1.5 g) 进行处理。将混合物快速搅拌 3 小时, 将盐滤出, 将溶剂真空除去, 并将残余物通过硅胶色谱 (20:1 三氯甲烷-甲醇并具有 1% 氢氧化铵) 纯化得到 160 mg (产率 96%) 标题化合物。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.28, 170.23, 152.12, 141.26, 135.00, 130.88, 130.52, 128.25, 127.71, 124.54, 120.84, 119.35, 67.14, 67.09, 55.90, 54.36, 52.97, 46.81, 46.36, 44.91, 32.48, 24.58; MS (AP/CI) 463.2 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (60/40 庚烷/乙醇; Chiralcel OJ, 10 cm × 50 cm; 27.5 mL/分钟) 分离。停留时间约为: t<sub>1</sub> = 45 分钟; t<sub>2</sub> = 60 分钟。

下列化合物 (实施例 73-74) 以类似方式制备。

### 实施例 73

#### 1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.24, 170.11, 152.03, 141.05, 135.03, 131.48, 130.54, 128.28, 127.71, 124.59, 120.86, 119.33, 77.52, 55.85, 55.21, 52.86, 46.83, 46.27, 44.91, 32.52, 24.62; MS (AP/CI) 476.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 74

#### 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(哌啶-1-羰基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基]-1-[4-(哌啶-1-羰基)-苯基]-吡咯烷-2-酮: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176.2, 170.1, 152.0, 140.8, 135.1, 132.3, 130.6, 128.0, 127.7, 124.6, 120.9, 119.3, 55.8, 52.8, 49.1, 46.9, 46.2, 44.9, 43.5, 32.5, 26.8, 25.9, 24.8, 24.6; MS (AP/CI) 461.2 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体可通过 HPLC (5/95 乙腈/甲醇; Chiralpak AD, 4.6

mm × 25 cm; 1 mL/分钟) 分离。停留时间:  $t_1 = 8.9$  分钟;  $t_2 = 19.1$  分钟。

### 实施例 75

#### 3-(2-吡啶-4-基-亚苄基)-吡咯烷-2-酮

利用通用醛醇方法 1 通过 2-吡啶-4-基-苯甲醛和 N-乙酰基吡咯烷酮之间的反应制备标题化合物。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 172.6, 149.9, 148.5, 140.0, 133.7, 132.8, 130.3, 128.9, 128.7, 128.4, 124.8, 40.0, 26.4; MS (AP/CI) 252.1 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 76

#### 3-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮

将 3-(2-吡啶-4-基-亚苄基)-吡咯烷-2-酮 (实施例 77, 500 mg, 2 mmol) 和甲基碘 (150  $\mu\text{L}$ , 2.4 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液在室温下搅拌 1 小时。加入甲醇 (5 mL) 以改善溶解性, 然后加入 10 当量甲基碘。将混合物在 40°C 下加热 18 小时, 然后在 75°C 下加热 18 小时。将溶剂真空除去, 加入甲醇, 并将该工艺重复三次 (以移除甲基碘)。将残余物溶于甲醇 (20 mL) 中, 冷却至 0°C, 将硼氢化钠 (151 mg, 4.0 mmol) 分批加入。在添加完成后, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶剂真空除去, 加入水, 将混合物用二乙基醚 (5x) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂真空除去。将残余物通过硅胶色谱 (50:1 三氯甲烷-甲醇并含有 1% 氢氧化铵) 纯化得到 313 mg 标题化合物 (产率 58%)。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 172.9, 144.4, 135.8, 133.4, 130.9, 129.5, 128.8, 128.5, 128.3, 127.0, 126.1, 54.8, 52.2, 45.9, 40.0, 31.5, 26.5; MS (AP/CI) 269.2 (M+H) $^+$ 。

### 实施例 77

#### 3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

将 3-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-亚苄基]-吡咯烷-2-酮（实施例 78, 308 mg, 1.15 mmol）和 10% Pd/C（300 mg）的甲醇（20 mL）混合物置于 50 psi 氢气气氛中，并在 50℃ 下加热 8 小时。将混合物冷却至室温，通过 Celite™ 过滤，将溶剂真空除去得到 310 mg（产率 99%）标题化合物。<sup>13</sup>C NMR（100MHz, CDCl<sub>3</sub>）d 180.1, 144.5, 136.8, 129.9, 127.1, 126.6, 126.2, 56.7, 46.7, 42.7, 40.6, 37.2, 33.9, 33.6, 33.5, 27.7; MS（AP/CI）273.2（M+H）<sup>+</sup>。

实施例 80-83 的化合物由对应的 N 芳基化 3-(2-吡啶-4-基-亚苄基)-吡咯烷-2-酮以与实施例 1-62 钯作为媒介的偶联方法类似的方法制备。

### 实施例 78

#### 1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-环丁基)-苯基]-3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮：<sup>13</sup>C NMR（100MHz, CDCl<sub>3</sub>）d 175.3, 144.4, 142.9, 138.6, 136.7, 130.0, 127.2, 126.8, 126.2, 125.8, 119.8, 76.6, 56.6, 46.9, 46.5, 45.4, 37.2, 34.0, 33.8, 33.3, 25.1, 13.2; MS（AP/CI）419.3（M+H）<sup>+</sup>。

### 实施例 79

#### 1-[4-(1-羟基-环己基)-苯基]-3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

<sup>13</sup>C NMR（100MHz, CDCl<sub>3</sub>）d 175.3, 146.0, 144.4, 138.1, 136.7, 130.0, 127.2, 126.8, 126.2, 125.4, 119.6, 73.1, 56.6, 46.9, 46.6, 45.4, 37.2, 34.0, 33.8, 33.3, 25.72, 25.1, 22.4; MS（AP/CI）447.3（M+H）<sup>+</sup>, 429.3（M+H-H<sub>2</sub>O）<sup>+</sup>。

### 实施例 80

#### 1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮：<sup>13</sup>C NMR（100MHz, CDCl<sub>3</sub>）d 175.3, 145.7, 144.4, 138.2, 126.7, 130.0, 127.2, 126.8, 126.2, 125.2, 119.7, 72.4, 56.6, 46.9, 46.6,

45.4, 37.2, 34.0, 33.8, 33.3, 25.1; MS (AP/CI) 407.3 (M+H)<sup>+</sup>, 389.3 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

### 实施例 81

#### 1-[4-(1-羟基-环戊基)-苯基]-3-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄基]-吡咯烷-2-酮

<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 175.3, 144.4, 143.6, 138.3, 136.7, 130.0, 127.2, 126.8, 126.2, 125.8, 119.7, 56.6, 46.9, 46.6, 45.4, 42.1, 37.2, 34.0, 33.8, 33.3, 25.1, 24.0; MS (AP/CI) 433.3 (M+H)<sup>+</sup>, 415.3 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.