

[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 200680004616. X

[51] Int. Cl.

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 277/68 (2006.01)

C07D 263/58 (2006.01)

C07D 239/96 (2006.01)

C07D 235/26 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 1 月 30 日

[11] 公开号 CN 101115717A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 265/34 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

[22] 申请日 2006. 2. 10

[21] 申请号 200680004616. X

[30] 优先权

[32] 2005. 2. 10 [33] US [31] 60/651,911

[86] 国际申请 PCT/US2006/004879 2006. 2. 10

[87] 国际公布 WO2006/086705 英 2006. 8. 17

[85] 进入国家阶段日期 2007. 8. 10

[71] 申请人 安万特药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·M·芬克 H·K·史密斯

R·S·托德 P·R·伊斯特伍德

H·亨特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

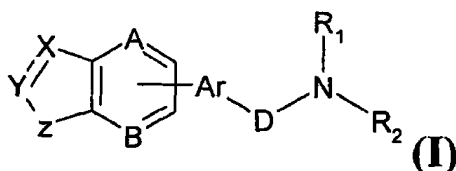
权利要求书 33 页 说明书 119 页

[54] 发明名称

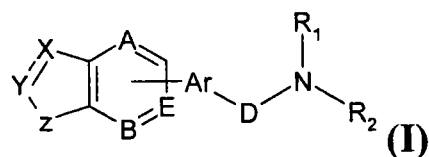
作为选择性 5HT_{2A} 拮抗剂的取代的二芳基和杂芳基化合物

[57] 摘要

本发明涉及一系列式 (I) 的取代的二芳基和杂芳基化合物：其中 X、Y、Z、A、B、D、Ar、R₁ 和 R₂ 如本文所定义。 本发明化合物是选择性 5HT_{2A} 拮抗剂并且因此用于治疗多种疾病，包括但不限于多种睡眠障碍，如本文所公开的和要求的。



1. 化合物，包括所述化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体及其可药用盐、溶剂化物或衍生物，所述化合物具有式 I 所示的通用结构：



其中：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键；

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S；

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR；

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR；

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CR 或 N；

D 是 CH₂ 或 CO；

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基；

每个 R 独立地选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 链烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、或 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数，x 是 0 至 8 的整数，y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 2n+1；其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄ 烷基；或

R₃ 和 R₄ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环；

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、二 C₃₋₈ 环烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基杂环 C₁₋₄ 烷基；或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂

环；并且其中取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 链烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数， x 是 0 至 8 的整数， y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 $2n+1$ ， $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元芳族单或二环杂环；

芳基是 6 至 10 元芳族单或二环；以及

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 至 10 元非芳族单或二环杂环。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

D 是 CH_2 ；

Ar 是取代的或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；其中取代基选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CF_3$ ；

每个 R 独立地选自氢、CN 或 C_{1-4} 烷基；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、苯基 C_{0-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、氮杂-二环[2.2.2]辛基 C_{0-4} 烷基、氮杂-二环[3.2.1]辛基 C_{0-4} 烷基、哌啶基 C_{0-4} 烷基、吡咯烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基和二 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基；其中取代基可以被一个或多个选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 和 CF_3 的取代基取代；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和 C_{1-4} 烷基。

3. 权利要求 2 所述的化合物，其中：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 CR;

Y 是 CR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CH 或 N;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、CN、甲基、乙基、甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基和二甲基氨基乙基;

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其选自:

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

噻吩-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-酰胺;
4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺乙酸盐;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺;

(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-胺乙酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

嘧啶-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

嘧啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-3-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-4-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯

甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-3-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯

甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲氧基-

苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯

甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲

基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰

胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰

胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-

苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰

胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲

酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-

苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[2-氯-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-烟酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺乙酸盐;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡嗪-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-3-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(2-呋喃-2-基-4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶三氟乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶;

5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶;

5-{3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-{6-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡嗪-2-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶-3-腈;

5-[3-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-甲基-1H-吡啶;

N-[5-(3-氟基-1H-吡啶-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-苯甲酰胺;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶-3-腈;

5-(3-{[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-1H-吡啶-3-腈三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶; 和

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

5. 权利要求 2 所述的化合物, 其中:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 CR;

Y 是 N;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基、乙基, 甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯

烷基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基和二甲基氨基乙基;

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

6. 权利要求 5 所述的化合物, 其选自:

N-苄基-N-[3-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐;

N-(4-氟-苄基)-N-[5-(1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺乙酸盐;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-吡咯烷-2S-基甲基-胺;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-哌啶-4-基-胺;

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

(4-氟-苄基)-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(外-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(内-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3S-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3S-基)-苯甲酰胺

胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-
苯甲酰胺;

手性 N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-4-三氟
甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲
酰胺;

5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡唑;

5-[4-氟-3-(2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸盐;

5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑;

手性 5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡唑;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡唑;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡唑;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡唑;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2R-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸盐;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸盐; 和

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡唑;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

7. 权利要求 2 所述的化合物, 其中:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 N;

Y 是 CR;

Z 是 NR;

A、B和E是CH;

Ar是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个R独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、CF₃或OCF₃;

R₁和R₂是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁和R₂与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环;其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

8. 权利要求7所述的化合物,其选自:

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐;和

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺盐酸盐;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

9. 权利要求2所述的化合物,其中:

X $\equiv$ Y表示X与Y之间的双键;

X是N;

Y是N;

Z是NR;

A、B和E是CH;

Ar是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

R是氢、甲基或乙基;

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基；

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

10. 权利要求 9 所述的化合物，其选自：

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺；

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2R-基甲基-胺三盐酸盐；

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-哌啶-4-基-噻吩-2-基甲基-胺；

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基-胺；

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(4-氟-苄基)-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺；

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐；

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐；

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐；

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟-苯甲酰胺；

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐;

噻吩-2-甲酸[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-2,4-二氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺;

5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-苯并三唑;

5-[4-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-苯并三唑; 和

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-苯并三唑;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

11. 权利要求 2 所述的化合物, 其中:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 CHR;

Y 是 CHR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是 CH;

Ar 是苄基、氟苄基、氯苄基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基或乙基;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲

酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基；

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

12. 权利要求 11 所述的化合物，其为：

N-[5-(2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-苯甲酰胺；

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

13. 权利要求 2 所述的化合物，其中：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键；

X 是 O、S 或 NR；

Y 是 CO；

Z 是 NR；

A、B 和 E 是 CH；

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；

每个 R 独立地选自氢、甲基或乙基；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、

N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基；

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

14. 权利要求 13 所述的化合物，其选自：

6-(3-{{苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基}-甲基}-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐；

N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐；

4-氟-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐；

N-(3-二甲基氨基-丙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐；

6-(3-{{苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基}-甲基}-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐；

6-(5-{{(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基}-甲基}-吡啶-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮；

6-(5-{{(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基}-甲基}-呋喃-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮；

6-(3-{{(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-(4-氟-苄基)-氨基}-甲基}-4-氟-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮三氟-乙酸盐；

6-(4-氟-3-{{(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基}-甲基}-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮；

6-(5-{{(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基}-甲基}-呋喃-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮；

4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-

基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3S-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2R-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-2-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-噻吩-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙酸盐;

6-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙酸盐; 和

5-(3-{[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮盐酸盐;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

15. 权利要求 2 所述的化合物, 其中:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 O 或 CO;

Y 是 CHR 或 NR;

Z 是 CONR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CH 或 N;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基或乙基;

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

16. 权利要求 15 所述的化合物, 其选自:

6-(3-{[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-3-甲基-1H-喹唑啉-2,4-二酮盐酸盐; 和

7-(3-{[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

17. 权利要求 1 所述的化合物, 其中:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 CR;

Y 是 CR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CH 或 N;

D 是 CO;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

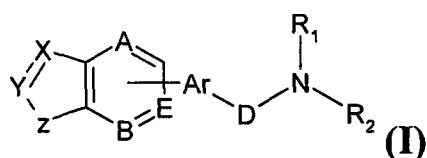
18. 权利要求 17 所述的化合物, 其为:

[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲

酮;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

19. 药物组合物, 该药物组合物包含一种或多种式 I 化合物, 包括所述化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体及其可药用盐、溶剂化物或衍生物, 以及一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂:



其中

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立地选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄链烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、或 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟烷基或氟烷氧基, 其中 n 是 1 至 4 的整数, x 是 0 至 8 的整数, y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 2n+1; 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄烷基; 或

R₃ 和 R₄ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、氨基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基氨基 C₁₋₄烷基、二 C₃₋₈环烷基氨基 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基 C₁₋₄烷基氨基 C₁₋₄烷基、二 C₁₋₄烷基氨基烷基、杂环、杂环 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基杂环 C₁₋₄烷基; 或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环；并且其中取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 链烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数， x 是 0 至 8 的整数， y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 $2n+1$ ， $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元芳族单或二环杂环；

芳基是 6 至 10 元芳族单或二环；以及

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 至 10 元非芳族单或二环杂环。

20. 权利要求 19 所述的组合物，其中式(I)化合物具有：

D 是 CH_2 ；

Ar 是取代的或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；其中取代基选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CF_3$ ；

每个 R 独立地选自氢、CN 或 C_{1-4} 烷基；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、苯基 C_{0-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、氮杂-二环[2.2.2]辛基 C_{0-4} 烷基、氮杂-二环[3.2.1]辛基 C_{0-4} 烷基、哌啶基 C_{0-4} 烷基、吡咯烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基和二 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基；其中取代基可以被一个或多个选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 和 CF_3 的取代基取代；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和 C_{1-4} 烷基。

21. 权利要求 19 所述的组合物, 其中式(I)化合物选自:

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

噻吩-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺乙酸盐;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺;

(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-胺乙酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

嘧啶-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

嘧啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-3-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-4-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-3-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-

苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-
酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲
基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰
胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰
胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-烟酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲氧基-
苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲氧基
-苯甲酰胺乙酸盐;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡嗪-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-3-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡
啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸
盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(2-呋喃-2-基-4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶三氟-

乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶;

5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

5-{3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶;

5-{6-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡嗪-2-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶-3-腈;

5-[3-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-甲基-1H-吡啶;

N-[5-(3-氟基-1H-吡啶-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-苯甲酰胺;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶-3-腈;

5-(3-{[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-1H-吡啶-3-腈三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶; 和

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

22. 权利要求 19 所述的组合物, 其中式(I)化合物选自:

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐;

N-(4-氟-苄基)-N-[5-(1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺乙酸盐;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-吡咯烷-2S-基甲基-胺;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-哌啶-4-基-胺;

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

(4-氟-苄基)-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(外-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(内-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3S-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3S-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

手性 N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲

酰胺;

5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

手性 5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2R-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶;

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐

酸盐;

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺盐

酸盐;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2R-基甲基-胺

三盐酸盐;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-哌啶-4-基-噻吩-2-基甲基-胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基-胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(4-氟-苄基)-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺

盐酸盐;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐
酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-
氟-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰
胺盐酸盐;

噻吩-2-甲酸[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-
酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-2,4-二氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙
基)-苯甲酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯
甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯
甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-苯
甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲
酰胺;

5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-苯并三唑;

5-[4-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-苯并三唑;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-苯并三唑; 和

N-[5-(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟
-苯甲酰胺;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

23. 权利要求 19 所述的组合物, 其中式(I)化合物选自:

6-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苄基)-3H-苯并噻唑-2-酮
盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-

苯甲酰胺盐酸盐;

4-氯-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(3-二甲基氨基-丙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

6-(3-{{苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基}-甲基}-苄基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐;

6-(5-{{(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氯-苄基)-氨基}-甲基}-吡啶-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(5-{{(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氯-苄基)-氨基}-甲基}-呋喃-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(3-{{(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-(4-氯-苄基)-氨基}-甲基}-4-氯-苄基)-3H-苯并噻唑-2-酮三氟-乙酸盐;

6-(4-氯-3-{{(4-氯-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基}-甲基}-苄基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(5-{{(4-氯-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基}-甲基}-呋喃-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

4-氯-N-[2-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氯-N-[2-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氯-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-4-氯-N-[2-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氯-N-[2-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3S-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2R-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-2-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-噻吩-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟苄基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙酸盐;

6-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙酸盐; 和

5-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苄基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮盐酸盐;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

24. 权利要求 19 所述的组合物, 其中式(I)化合物选自:

6-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苄基)-3-甲基-1H-喹唑啉-2,4-二酮盐酸盐;

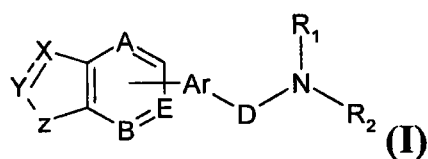
7-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苄基)-4H-吡啶并

[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐; 和

[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮;

或其可药用盐或其旋光或立体异构体。

25. 治疗患者睡眠障碍的方法, 该方法包括给所述患者施用治疗有效量的式 I 化合物, 包括所述化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体及其可药用盐、溶剂化物或衍生物, 以及任选一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂:



其中

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立地选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄链烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟烷基或氟烷氧基, 其中 n 是 1 至 4 的整数, x 是 0 至 8 的整数, y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 2n+1; 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄烷基; 或

R₃ 和 R₄ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、氨基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环

烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环；并且其中取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 链烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数， x 是 0 至 8 的整数， y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 $2n+1$ ， $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元芳族单或二环杂环；

芳基是 6 至 10 元芳族单或二环；以及

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 至 10 元非芳族单或二环杂环。

26. 权利要求 25 所述的方法，其中式(I)化合物具有：

D 是 CH_2 ；

Ar 是取代的或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；其中取代基选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CF_3$ ；

每个 R 独立地选自氢、CN 或 C_{1-4} 烷基；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、苯基 C_{0-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、氮杂-二环[2.2.2]辛基 C_{0-4} 烷基、氮杂-二环[3.2.1]辛基 C_{0-4} 烷基、哌啶基 C_{0-4} 烷基、吡咯烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基和二 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基；其中取代基可以被一个或多个选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 和 CF_3 的取代基取代；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和 C_{1-4} 烷基。

27. 权利要求 25 所述的方法，其中睡眠障碍是失眠。

28. 权利要求 25 所述的方法，其中睡眠障碍是原发性失眠。

29. 权利要求 25 所述的方法，其中睡眠障碍是与另外的精神障碍相关的睡眠障碍。

30. 权利要求 25 所述的方法，其中睡眠障碍是物质诱导的睡眠障碍。

31. 权利要求 25 所述的方法，其中睡眠障碍是阻塞性睡眠呼吸暂停。

作为选择性 5HT_{2A} 拮抗剂的取代的二芳基和杂芳基化合物

发明背景

发明领域

本发明涉及如本文所述的一系列取代的二芳基和杂芳基化合物。更特别的是，本发明涉及一系列二烷基氨基、哌啶基或哌嗪基取代的二芳基和杂芳基衍生物。本发明也涉及制备这些化合物的方法。本发明化合物是选择性 5-羟色胺(5HT_{2A})拮抗剂并且因此用作药物，特别用于治疗 and/或预防多种疾病，包括与中枢神经系统相关的疾病。更特别的是，本发明化合物用于治疗多种睡眠障碍。

技术描述

在美国的成年人中，估计有百分之十的成年人存在着慢性失眠，并且每年该病的治疗费用估计为 109 亿美元。JAMA 1997; 278: 2170-2177 第 2170 页。慢性失眠患者显示紧张、焦虑、抑郁和医学疾病的水平升高。治疗失眠最常用的药物是苯并二氮杂革，但是苯并二氮杂革的副作用包括日间镇静作用、运动协调性下降和认知损害。另外，由于药物滥用、依赖性、戒断和复发失眠引起关注，1984 年举行的 National Institutes of Health Consensus conference on Sleeping Pills and Insomnia 提出了阻止使用这类镇静催眠药超过 4-6 周的指导方针。JAMA 1997; 278: 2170-2177 第 2170 页。因此，需要有比目前应用的药物更有效和/或具有更小副作用的用于治疗失眠的药物。

估计阻塞性睡眠呼吸暂停的流行程度约为成年人的 1-10%，但在老年个体中可能更高；Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C. (1994)。初步证据显示患有阻塞性睡眠呼吸暂停可能引起易患心血管并发症的易感性的增加，所述的心血管并发症例如高血压、心律失常、中风和心肌梗塞。过分的日间欲睡也是主要的并发症。

目前,用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的疗法包括肥胖症患者的体重减少、鼻塞式持续气道正压(在上气道产生正压的夜间应用的面罩)、咽部手术以及施用尚未证实是完全成功的多种药物。*Chest* 109 (5): 1346-1358 (May 1996), 标题为 Treatment of Obstructive Sleep Apnea, 综述, 其并入本文作为参考。这些药物包括乙酰唑胺、甲羟孕酮、类阿片拮抗剂、烟碱、血管紧张素转化酶抑制剂和神经活性药物(包括那些阻止生物胺例如去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺重摄取的药物)。同上第 1353 页。所应用的许多这些药物也具有通气抑制作用(例如苯并二氮杂革)或其它副作用例如排尿不畅和/或男性的阳痿(例如普罗替林), 因此需要具有更小副作用的新药物以治疗阻塞性睡眠呼吸暂停。尽管 5-羟色胺是睡眠诱导剂并且可能是通气刺激物(同上第 1354 页), 但是已经发现 5HT_{2A} 受体拮抗剂用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停。也可参见 *Am. J. Respir Crit Care Med* (153) pp 776-786 (1996), 其中 5-羟色胺拮抗剂使英国牛头犬的睡眠呼吸暂停恶化。但比较 *Journal of Physiology* (466) pp 367-382 (1993), 其中假设, 由于 5-羟色胺生物合成机理功能失常而导致的 5-羟色胺的过量可能产生了促进阻塞性呼吸暂停的条件; *European Journal of Pharmacology* (259): 71-74 (1994) 用 5HT₂ 拮抗剂在大鼠模型上进行了进一步的研究。

EP 1 262 197 公开了治疗睡眠障碍包括睡眠呼吸暂停的方法, 该方法是通过给需要该治疗的患者施用 5HT_{1A} 拮抗剂或 α -2-肾上腺素能拮抗剂与抗抑郁药例如 5-羟色胺重摄取抑制剂(SRI)的组合。该组合显示了疗效的改善。

US Patent 6,143,792 公开了特定的 5HT_{2A} 受体拮抗剂用于治疗睡眠呼吸暂停综合征。类似地, US Patent 6,576,670 公开了特定的 5HT_{2A} 和 5HT_{2A/C} 受体拮抗剂用于治疗打鼾和上气道高阻力综合征。

US Patent 6,277,864 公开了特定的 5HT_{2A} 受体拮抗剂用于治疗多种睡眠障碍。

本文所述的所有参考文献以其整体并入本文作为参考。

但是, 仍然需要开发不仅表现选择性 5HT_{2A} 拮抗活性也表现改善的安全特性而无副作用或副作用最小的化合物。

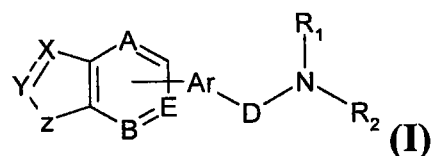
因此,本发明的目的是提供一系列二烷基氨基、哌啶基或哌嗪基取代的二芳基和杂芳基衍生物,它们是有用的、选择性 5-羟色胺(5HT_{2A})拮抗剂。

本发明的另一个目的是提供制备本文所公开的二烷基氨基、哌啶基或哌嗪基取代的二芳基和杂芳基衍生物的方法。

通过以下详细说明,本发明的其它目的和进一步应用范围将变得显而易见。

发明概述

因此,本发明提供了化合物,包括所述化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体,及其可药用盐、溶剂化物或衍生物,所述化合物具有式 I 所示的通用结构:



其中:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立地选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄链烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、或 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟烷基或氟烷氧基,其中 n 是 1 至 4 的整数, x 是 0 至 8 的整数, y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 2n+1; 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄烷基; 或

R₃ 和 R₄ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的芳

基、杂芳基、芳酰基(aryloyl)、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环；并且其中取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 链烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数， x 是 0 至 8 的整数， y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 $2n+1$ ， $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元芳族单或二环杂环；

芳基是 6 至 10 元芳族单或二环；以及

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 至 10 元非芳族单或二环杂环。

本发明化合物可以制备成药物组合物并且用于治疗多种疾病状态。特别的是，本发明化合物是选择性 5-羟色胺($5HT_{2A}$)拮抗剂并且因此用于治疗多种与中枢神经系统相关的疾病。更特别的是，本发明化合物用于治疗多种睡眠障碍，包括但不限于失眠和阻塞性睡眠呼吸暂停。

发明详述

本文中所用的术语具有下列含义：

本文中所用的表达“ C_{1-6} 烷基”包括甲基和乙基，以及直链或支链的丙基、丁基、戊基和己基。烷基特别是甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。衍生的表达例如“ C_{1-4} 烷氧基”、“ C_{1-4} 硫代烷基”、“ C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基”、“羟基 C_{1-4} 烷基”、“ C_{1-4} 烷基羰基”、“ C_{1-4} 烷氧基羰基

C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₄ 烷氧基羰基”、“氨基 C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基氨基”、“C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₄ 二烷基氨基甲酰基 C₁₋₄ 烷基”、“单-或二-C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基”、“氨基 C₁₋₄ 烷基羰基”、“二苯基 C₁₋₄ 烷基”、“苯基 C₁₋₄ 烷基”、“苯基羰基 C₁₋₄ 烷基”和“苯氧基 C₁₋₄ 烷基”也将相应地解释。

本文中所用的表达“C₂₋₆ 链烯基”包括乙烯基，以及直链或支链的丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。类似地，表达“C₂₋₆ 炔基”包括乙炔基和丙炔基，以及直链或支链的丁炔基、戊炔基和己炔基。

本文中所用的表达“C₁₋₄ 酰基”与“C₁₋₆ 烷酰基”具有相同的含义，其在结构上也可以表示为“R-CO-”，其中 R 是如本文所定义的 C₁₋₃ 烷基。另外，“C₁₋₃ 烷基羰基”将与 C₁₋₄ 酰基具有相同的含义。特别的是，“C₁₋₄ 酰基”指的是甲酰基、乙酰基(acetyl)或乙酰基(ethanoyl)、丙酰基、正丁酰基等。衍生的表达例如“C₁₋₄ 酰氧基”和“C₁₋₄ 酰氧基烷基”也将相应地解释。

本文中所用的表达“C₁₋₆ 全氟烷基”指的是所述烷基中的全部氢原子被氟原子代替。说明性的实例包括三氟甲基和五氟乙基，以及直链或支链的七氟丙基、九氟丁基、十一氟戊基和十三氟己基。衍生的表达“C₁₋₆ 全氟烷氧基”也将相应地解释。

本文中所用的表达“芳基”指的是取代的或未取代的苯基或萘基。取代的苯基或萘基的特别的实例包括邻-、对-、间-甲苯基，1,2-、1,3-、1,4-二甲苯基，1-甲基萘基，2-甲基萘基等。“取代的苯基”或“取代的萘基”也包括本文进一步定义的或本技术领域已知的任何可能的取代基。衍生的表达“芳基磺酰基”也将相应地解释。芳基磺酰基的特别的实例包括苯磺酰基、对甲苯磺酰基等。

本文中所用的表达“C₆₋₁₂ 芳基 C₁₋₄ 烷基”指的是本文所定义的 C₆₋₁₂ 芳基进一步与本文所定义的 C₁₋₄ 烷基连接。代表性的实例包括苄基、苯基乙基、2-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

本文中所用的表达“杂芳基”包括包含所有已知的杂原子的芳族基团。代表性的 5 元杂芳基包括呋喃基、噻吩基(thienyl)或噻吩基(thiophenyl)、

吡咯基、异吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基等。代表性的6元杂芳基包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。二环杂芳基的代表性的实例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吲唑基、吡啶并呋喃基、吡啶并噻吩基等。

类似地，表达“杂芳基 C_{1-4} 烷基”指的是本文所定义的杂芳基进一步与本文所定义的 C_{1-4} 烷基连接。代表性的实例包括呋喃基甲基、噻吩基乙基、2-(噻吩基)丙基、吡咯基甲基、异吡咯基乙基、吡唑基甲基、咪唑基甲基等。

本文中所用的表达“杂环”包括包含所有已知的还原性杂原子的环状基团。代表性的5元杂环基包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、2-噻唑啉基、四氢噻唑基、四氢噁唑基等。代表性的6元杂环基包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基等。其它多种杂环基包括但不限于吡丙啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基和三氮杂环辛烷基等。衍生的表达“杂环 C_{1-4} 烷基”也将相应地解释。杂环 C_{1-4} 烷基的特别的实例包括但不限于下列基团：N-吡咯烷基甲基、N-吡咯烷基乙基、吡咯烷基-2-甲基、2-吡咯烷基-2-乙基等。类似地，表达“ C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基”也将相应地解释。代表性的实例包括但不限于下列基团：N-乙基吡咯烷基-N'-甲基、2-乙基-N-吡咯烷基乙基、N-乙基-吡咯烷基-2-甲基、2-吡咯烷基乙基-2-乙基等。

“卤素(halogen)”或“卤素(halo)”指的是氯、氟、溴和碘。

本文中所用的“患者”指的是温血动物，例如大鼠、小鼠、狗、猫、豚鼠和灵长类例如人。

本文中所用的表达“可药用载体”指的是无毒的溶剂、分散剂、赋形剂、辅剂或其它与本发明化合物混合以形成药物组合物(即可以给患者施用的剂型)的物质。此类载体的一个实例是典型地用于非肠道施用的可药用油。

本文中所用的术语“可药用盐”指的是可以用于药物制备的本发明化合物的盐。但是，其它盐可以用于制备本发明化合物或其可药用盐。本发明化合物的适合的可药用盐包括酸加成盐，该酸加成盐可以通过将本发明

化合物的溶液与可药用酸的溶液混合物而制备,所述的可药用酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、戊二酸、乙酸、水杨酸、肉桂酸、2-苯氧基苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、碳酸或磷酸。也可以形成酸金属盐例如正磷酸氢钠和硫酸氢钾。另外,如此形成的盐可以以单或二酸盐存在并且可以基本无水或可以是水合的。另外,当本发明化合物带有酸性基团时,其适合的可药用盐可以包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,例如季铵盐。

表达“立体异构体”是用于仅在原子的空间取向上不同的单个分子的所有异构体的通用术语。典型的是,它包括通常由于至少一个不对称中心而形成的镜像异构体(对映体)。当本发明化合物具有两个或多个不对称中心时,它们可以另外作为非对映异构体存在,某些单个分子也可以作为几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的某些化合物可以以两种或多种结构上不同的处于快速平衡的形式的混合物存在,通常称为互变异构体。互变异构体的代表性的实例包括酮-烯醇互变异构体、酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。应当理解的是,所有此类异构体及其任何比例的混合物包括在本发明范围内。

本文中所用的术语“溶剂化物”指的是包括具有一个或多个溶剂分子的溶质离子或分子的聚集体。类似地,“水合物”指的是具有一个或多个水分子的溶质离子或分子。

广义地说,术语“取代的”将包括有机化合物的所有可允许的取代。在本文所公开的几个特别的实施方案中,术语“取代的”指的是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 全氟烷基、苯基、羟基、 $-CO_2H$ 、酯、酰胺、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 硫代烷基、 C_1-C_6 全氟烷氧基、 $-NH_2$ 、Cl、Br、I、F、 $-NH$ -低级烷基和 $-N$ (低级烷基)₂。但是,本领域技术人员已知的任何其它的适合的取代基也可以在这些实施方案中应用。

“治疗有效量”指的是有效治疗指定疾病、障碍或病症的化合物的量。

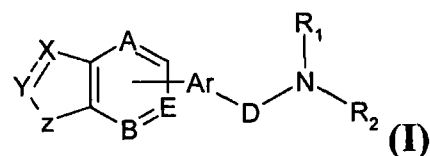
术语“治疗”指的是：

(i) 预防疾病、障碍或病症在易感染疾病、障碍和/或病症但尚未被诊断为患有疾病、障碍和/或病症的患者中发生；

(ii) 抑制疾病、障碍或病症，即阻止其发展；以及

(iii) 减轻疾病、障碍或病症，即引起疾病、障碍和/或病症的消退。

因此，根据本发明的实践提供了化合物，包括所述化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体，及其可药用盐、溶剂化物或衍生物，所述化合物具有式 I 所示的通用结构：



其中：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键；

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S；

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR；

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR；

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CR 或 N；

D 是 CH₂ 或 CO；

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基；

每个 R 独立地选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄链烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、或 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数，x 是 0 至 8 的整数，y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 2n+1；其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄烷基；或

R₃ 和 R₄ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环；

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、氨基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基 C₁₋₄烷基、C₃₋₈环

烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的杂环；并且其中取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 链烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟烷基或氟烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数， x 是 0 至 8 的整数， y 是 1 至 9 的整数并且 x 与 y 的和是 $2n+1$ ， $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元芳族单或二环杂环；

芳基是 6 至 10 元芳族单或二环；以及

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 至 10 元非芳族单或二环杂环。

在本发明的一个方面，具有下列取代基的式(I)化合物是优选的：

D 是 CH_2 ；

Ar 是取代的或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；其中取代基选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CF_3$ ；

每个 R 独立地选自氢、CN 或 C_{1-4} 烷基；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自取代的或未取代的苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、苯基 C_{0-4} 烷基、噻吩基 C_{1-4} 烷基、氮杂-二环[2.2.2]辛基 C_{0-4} 烷基、氮杂-二环[3.2.1]辛基 C_{0-4} 烷基、哌啶基 C_{0-4} 烷基、吡咯烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基和二 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基；其中取代基可以被一个或多个选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 和 CF_3 的取代基取代；或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和 C_{1-4} 烷基。

在本发明另一方面中，具有下列取代基的式(I)化合物是优选的：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键；

X 是 CR；

Y 是 CR；

Z 是 NR；

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CH 或 N；

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；

每个 R 独立地选自氢、CN、甲基、乙基、甲氧基、氟、 CF_3 或 OCF_3 ；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基和二甲基氨基乙基；

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

上述实施方案中包括的化合物的实例包括但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体：

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺；

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺；

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

噻吩-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺乙酸盐;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺;

(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-胺乙酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

噻吩-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-3-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-4-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-3-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺

胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺

胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-烟酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺乙酸盐;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡嗪-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-3-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[4-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(2-呋喃-2-基-4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶三氟乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡啶;

5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶;

5-{3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-{6-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡嗪-2-基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶-3-腈;

5-[3-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基]-1H-吡啶;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-甲基-1H-吡啶;

N-[5-(3-氟基-1H-吡啶-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-苯甲酰胺;

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶-3-腈;

5-(3-{[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-1H-吡啶-3-腈三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶; 和

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺。

在本发明另外的实施方案中, 具有下列取代基的式(I)化合物也是优选的:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 CR;

Y 是 N;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基、乙基, 甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯

甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基和二甲基氨基乙基；

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

在该实施方案的范围内的化合物的实例可以列举但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体：

N-苄基-N-[3-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐；

N-(4-氟-苄基)-N-[5-(1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺乙酸盐；

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-吡咯烷-2S-基甲基-胺；

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-哌啶-4-基-胺；

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺；

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺；

(4-氟-苄基)-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺；

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺；

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(外-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺；

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(内-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺；

- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯甲酰胺;
4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3S-基)-苯甲酰胺
三氟-乙酸盐;
4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-苯甲酰胺
三氟-乙酸盐;
4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3S-基)-苯甲酰胺
三氟-乙酸盐;
4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺;
4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-
苯甲酰胺;
手性 N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-4-三氟
甲基-苯甲酰胺;
4-氟-N-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲
酰胺;
5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡唑;
5-[4-氟-3-(2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸盐;
5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑;
手性 5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸盐;
5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡唑;
5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡唑;
5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡唑;
5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡唑;
5-[4-氟-3-(4-甲基-2R-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸
盐;
5-[4-氟-3-(4-甲基-2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吡唑乙酸
盐; 和
5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡唑。

在本发明的另一个实施方案中，具有下列取代基的式(I)化合物是优选的：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键；

X 是 N；

Y 是 CR；

Z 是 NR；

A、B 和 E 是 CH；

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；

每个 R 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、 CF_3 或 OCF_3 ；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基；

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

在该实施方案的范围内的化合物的特别的实例列举但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体：

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐；和

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺盐酸盐。

在本发明的另一个实施方案中，式(I)化合物具有下列取代基：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 N;

Y 是 N;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

R 是氢、甲基或乙基;

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的实例包括但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体:

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2R-基甲基-胺三盐酸盐;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-哌啶-4-基-噻吩-2-基甲基-胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基-胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(4-氟-苄基)-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐;

噻吩-2-甲酸[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-2,4-二氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺;

5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-苯并三唑;

5-[4-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-苯并三唑; 和

5-[4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基]-1H-苯并三唑。

在本发明另一个实施方案中, 式(I)化合物具有下列取代基:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 CHR;

Y 是 CHR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基、乙基或 CF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的实例包括但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体:

N-[5-(2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-苯甲酰胺。

在本发明的另一个实施方案中, 式(I)化合物具有下列取代基:

X[≡]Y 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 O、S 或 NR;

Y 是 CO;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基或乙基;

R₁ 和 R₂ 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的实例包括但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体:

6-(3-{{苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基}-甲基}-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

4-氯-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(3-二甲基氨基-丙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

6-(3-{{苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基}-甲基}-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐;

6-(5-{{(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基}-甲基}-吡啶-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(5-{{(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基}-甲基}-呋喃-3-基)-3H-苯

并噁唑-2-酮;

6-(3-[[(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基]-4-氟-苯基)-3H-苯并噁唑-2-酮三氟-乙酸盐;

6-(4-氟-3-[[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基]-苯基)-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-(5-[[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基]-呋喃-3-基)-3H-苯并噁唑-2-酮;

4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3S-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2R-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-2-基}-3H-苯并噁唑

-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-噻吩-3-基}-3H-苯并噁唑

-2-酮;

6-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3H-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-

酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙

酸盐;

6-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3H-苯并噁唑

-2-酮;

6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-3H-苯并噁唑

-2-酮乙酸盐; 和

5-(3-{[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-1,3-二氢-苯并咪

唑-2-酮盐酸盐。

在本发明的另一个实施方案中, 式(I)化合物具有下列取代基:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 O 或 CO;

Y 是 CHR 或 NR;

Z 是 CONR;

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CH 或 N;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立地选自氢、甲基或乙基;

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-

吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基；

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的实例包括但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体：

6-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-3-甲基-1H-喹唑啉-2,4-二酮盐酸盐；和

7-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐。

在本发明的另一个实施方案中，式(I)化合物具有下列取代基：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键；

X 是 CR；

Y 是 CR；

Z 是 NR；

A、B 和 E 是相同的或不同的并且各自独立地是 CH 或 N；

D 是 CO；

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；

每个 R 独立地选自氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、 CF_3 或 OCF_3 ；

R_1 和 R_2 是相同的或不同的并且各自独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢-苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基、氮杂-二环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷

基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基；

或

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的实例包括但不限于下列化合物或其可药用盐或其旋光或立体异构体：

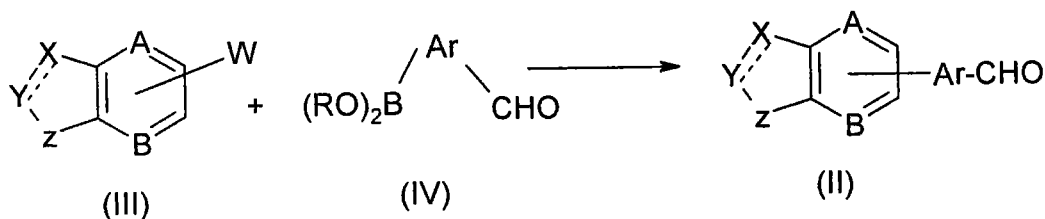
[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮。

本发明化合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法来合成。特别的是，用于制备本发明化合物的多种原料是已知的或其本身是可商购的。本发明化合物和多种前体化合物也可以通过文献中报道的以及本文进一步描述的制备类似化合物的方法来制备。

更特别的是，本文公开的化合物可以根据下列流程图 1-10 的方法来合成，其中除非另外说明，否则 X、Y、Z、A、B、D、E、Ar、 R_1 和 R_2 如式 I 中定义的。

流程图 1 和 2 说明了在制备式(I)化合物中应用的关键中间体 II 的合成。但是，中间体醛 II 可以通过本领域已知的任何方法来合成。

流程图 1

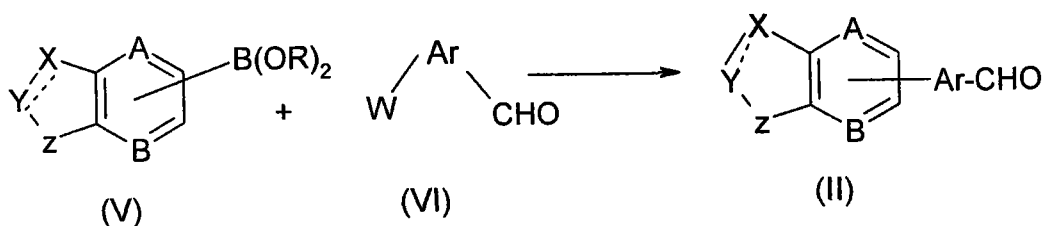


如流程图 1 所示，醛 II 是从式 III 化合物开始制备的，其中 W 是卤素或三氟甲磺酸酯。如所说明的，将 III 与式 IV 的硼酸或酯反应以获得醛中间体 II，其中 R 是氢、 C_{1-4} 烷基，或两个 R 与它们所连接的氧原子一起形成 5 或 6 元环)。该反应可以通过本领域已知的任何方法进行。例如，该加成反应在适合的催化剂、例如钯化合物的存在下进行。适合该偶联反应的钯化合物的实例包括四(三苯膦)氯化钯或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ($\text{dppf} = 1,1'$ -二(二苯

膦)二茂铁)等。该反应通常也在适合的碱、例如碳酸铯等的存在下进行。另外,任何可以干扰该加成反应的基团可能需要保护。例如,当 $Z = NH$ 时,在进行该偶联反应前,氮可能适当地被保护。任何已知的氮保护基可以使用,只要该保护基不干扰反应。此类保护基在 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley-Interscience Publication (1999) 中描述。另外,反应可以在适合的溶剂中进行,所述的溶剂优选有机溶剂,如二噁烷、二甲亚砜、二甲基甲酰胺等;或者在水的存在下作为共溶剂,并且在低于环境温度至高于环境温度的条件下进行。通常,反应在高温下进行,例如在溶剂的回流温度下进行并且优选在惰性气氛中。反应混合物可以应用常规的方法或选择应用微波辐射加热。但是,如上所述,也可以应用任何其它已知的方法以使该偶联反应发生而形成醛 II。

另外,醛 II 也可以应用式 V 的硼酸或酯和式 VI 的芳族醛来制备,如流程图 2 中说明的。该偶联反应基本在上述类似的条件下进行以获得醛 II。

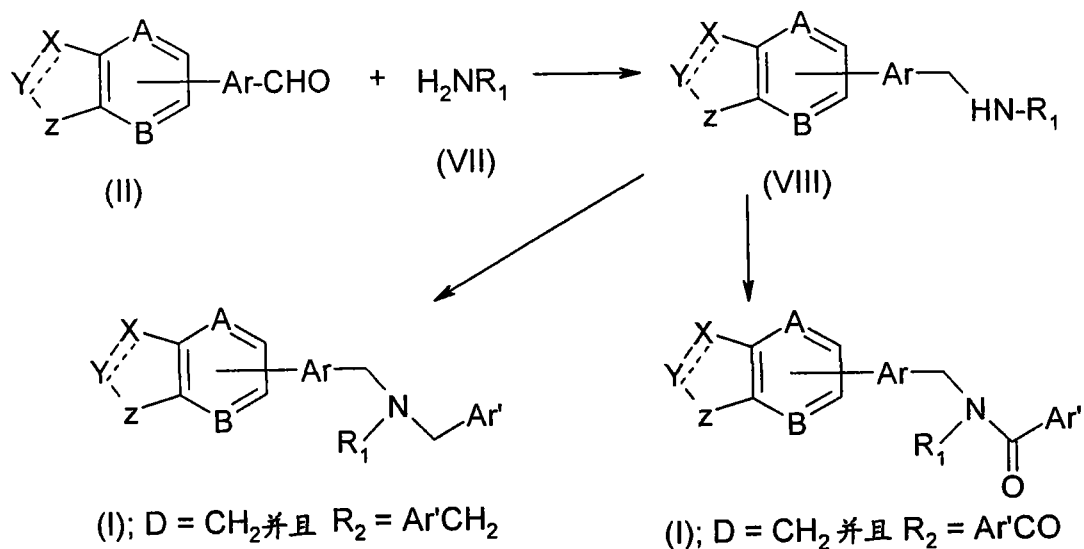
流程图 2



流程图 3 说明了一系列式(I)化合物的制备,其中 D 是 CH_2 并且 R_2 是 $Ar'CH_2$ 或 $Ar'CO$ 并且其中 Ar' 是芳基或杂芳基,如本文所述。

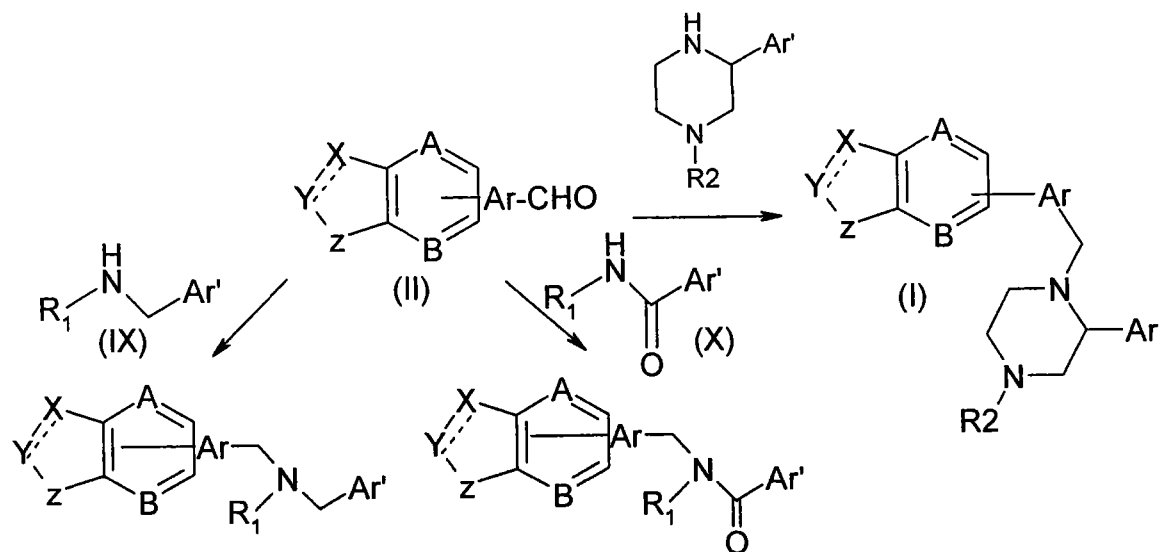
在流程图 3 中,中间体醛 II 与适当的胺在还原烷基化条件下反应以形成式 VIII 化合物。该胺偶联反应可以应用本领域已知的任何方法进行。通常,该还原氨基化可以应用还原剂、例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠($NaB(O_2CCH_3)_3H$)等,在适合的反应介质、例如四氢呋喃或二氯乙烷中进行。另外,醛和胺的反应可以在脱水剂、例如分子筛的存在下,在有机溶剂、例如甲醇中,然后加入还原剂、例如硼氢化钠而进行。

流程图 3



然后,应用适合的芳族醛使由此形成的中间体氨基化合物 VIII 进行另外的还原烷基化反应以形成式 I 化合物,其中 $\text{D} = \text{CH}_2$ 并且 $\text{R}_2 = \text{Ar}'\text{CH}_2$ 。该烷基化反应也可以在与上述基本类似的条件下进行。即在适合的还原剂、例如三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$)的存在下,将式 VIII 化合物与 $\text{Ar}'\text{CHO}$ 反应以形成相应的式 I 化合物。式 VIII 化合物可以与适合的式 $\text{Ar}'\text{CO}_2\text{H}$ 的芳族羧酸或酰氯反应以形成式 I 化合物,其中 $\text{D} = \text{CH}_2$ 并且 $\text{R}_2 = \text{Ar}'\text{CO}$ 。该反应可以再次应用本领域已知的任何方法进行。例如与酰氯的酰化反应在适合的碱、例如三乙胺或二异丙基乙基胺的存在下,在有机溶剂、例如二氯甲烷中进行。另外,式 VIII 化合物与羧酸和胺偶联剂、例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU),在碱、例如二异丙基乙基胺的存在下的反应也可获得式 I 化合物。

流程图 4

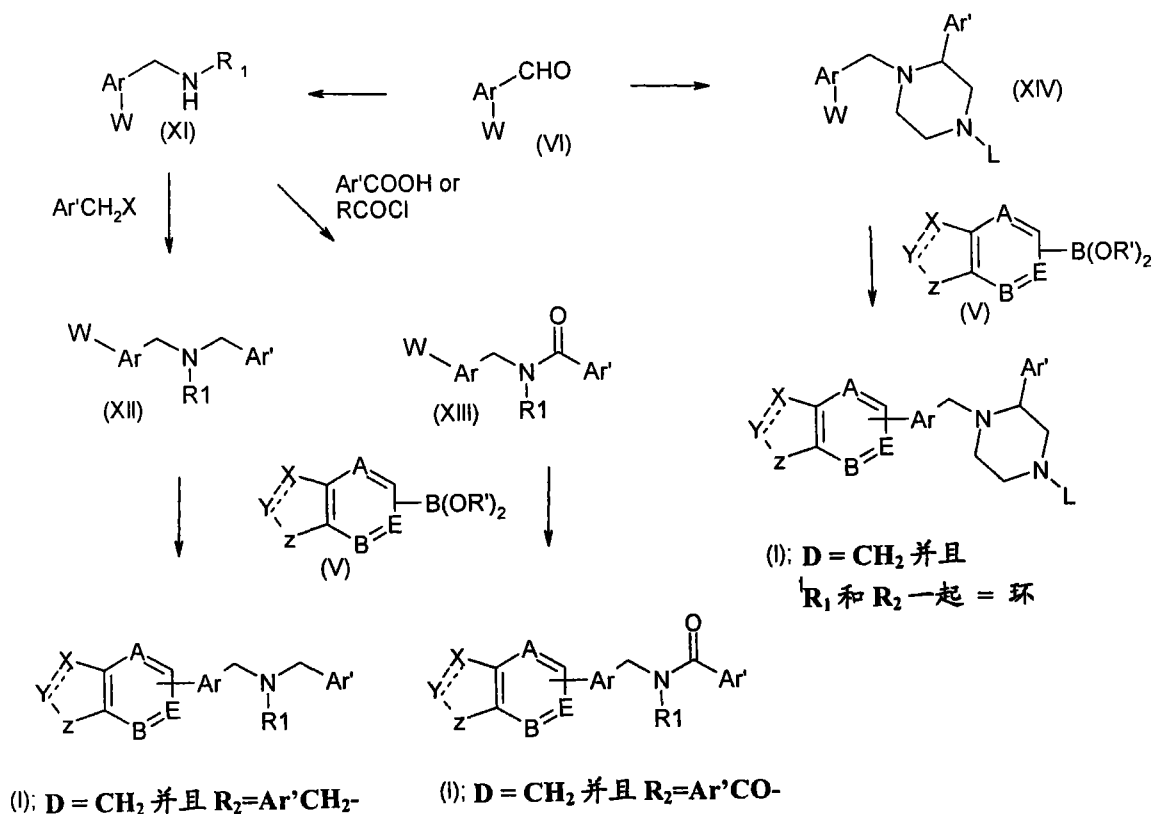


(I); D = CH₂ 并且 R₂ = Ar'CH₂ (I); D = CH₂ 并且 R₂ = Ar'CO

另外, 流程图 3 所示类型的式 I 化合物也可以从醛 II 和适合的氨基化合物 IX 或 X 开始来制备, 如流程图 4 说明的。式 II 化合物也可以与环状胺、例如所示的哌啶衍生物反应以形成相应的式 I 化合物。同样, 该氨基化反应也可以在与上述类似的条件下进行。即在适合的还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠(NaB(O₂CCH₃)₃H)的存在下, 将醛 II 与适合的胺 IX 或哌啶衍生物或适合的酰胺 X 反应以形成相应的式 I 化合物。

流程图 5 说明了制备式 I 化合物的合成方法的另外的变通实施方案。在该方法中, 首先将式 VI 的卤芳族醛与胺反应以形成式 XI 化合物, 然后将式 XI 化合物与芳烷基卤化合物或芳族羧酸反应以形成相应的式 XII 和 XIII 化合物。最后, 后两种化合物与式 V 的硼酸或酯反应以形成相应的式 I 化合物, 其中 D = CH₂ 并且 R₂ 是 Ar'CH₂ 或 Ar'CO。

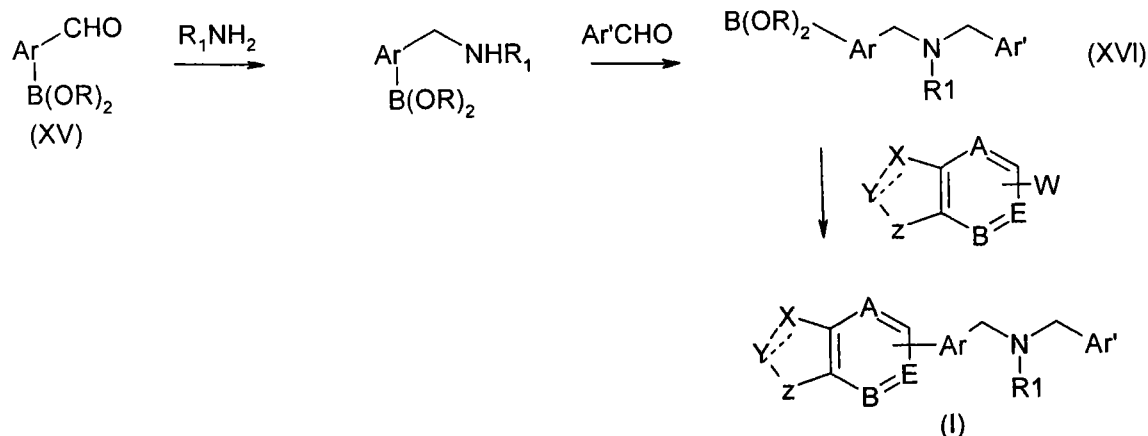
流程图 5



类似的反应条件也可以用于上述流程图 5 所示的多个步骤。例如，卤-芳族醛 VI 与胺的还原氨基化反应在还原条件下，在还原剂、例如三乙酰氧基硼氢化钠的存在下进行，如在以上类似的还原氨基化反应中讨论的。然后，将由此形成的氨基化合物 XI 分别与芳烷基卤化物、例如式 $Ar'CH_2-$ 卤的芳基甲基卤化物或芳族羧酸、例如 $Ar'CO_2H$ ，在流程图 4 所述的条件下反应而剂型芳基化或芳酰基化以获得相应的式 XII 和 XIII 化合物。最后，将式 XII 和 XIII 化合物分别与硼化合物 V 反应以形成相应的式 I 化合物。

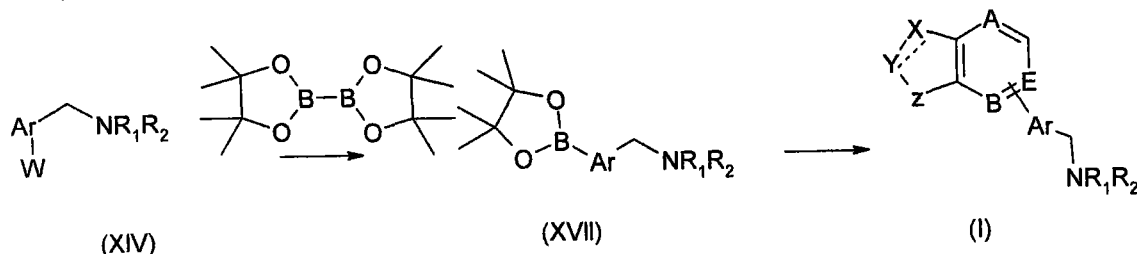
式 I 化合物也可以如在流程图 6 中所述的应用以上描述的方法来制备。例如，硼烷基芳族醛 XV 与胺的还原氨基化反应在还原条件下，在还原剂、例如三乙酰氧基硼氢化钠的存在下进行，如如在以上类似的还原烷基化反应中讨论的。然后，用醛在类似的条件下处理获得的胺生成硼烷基-胺 XVI。然后，硼酸或酯可以与芳基或杂芳基卤化物或三氟甲磺酸酯在适合的有机金属偶联剂的存在下进行偶联，如以上描述的，以生成式 I 化合物。

流程图 6



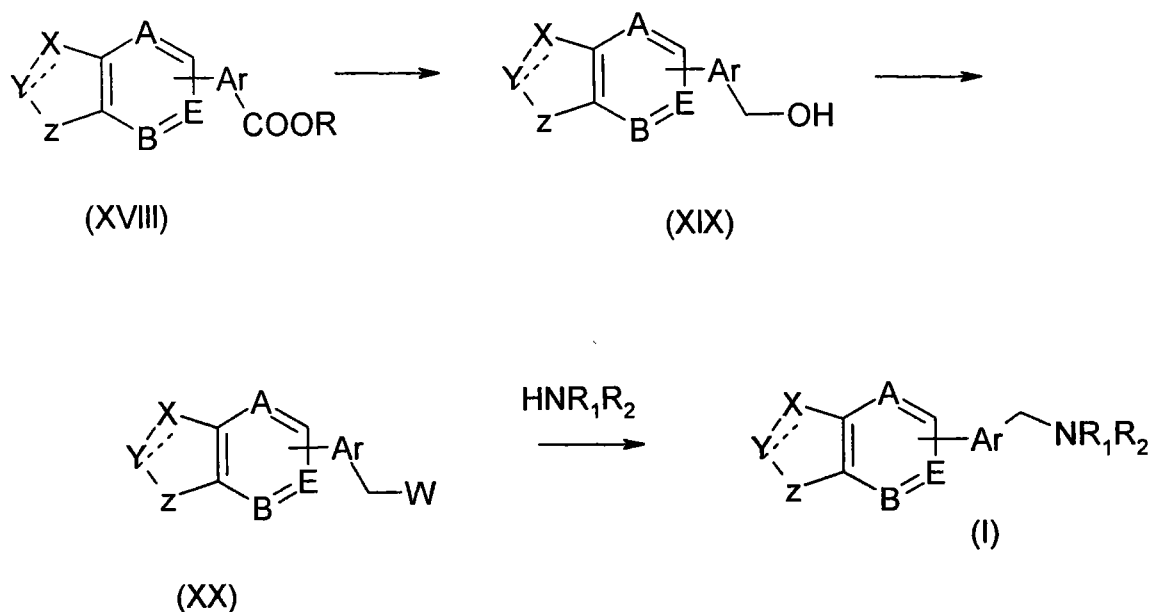
在类似的方法中，如流程图 7 所示，硼烷基-胺 XVII 可以通过用硼烷基化剂、例如二(频那醇基)二硼，在有机金属偶联剂、例如 Pd(dppf).DCM 的存在下，在有机溶剂、例如二噁烷、二甲亚砜或二甲基甲酰胺中，在高温下处理氨基取代的芳基卤化物或三氟甲磺酸酯而制备。然后，硼酸或酯可以与芳基卤化物或三氟甲磺酸酯在上述条件下，或者例如应用 fibreCat 1001，在相转移催化剂、例如四丁基溴化铵和碱、例如碳酸铯的存在下，在有机溶剂例如二噁烷和水的混合物中，在高温下进行偶联。

流程图 7



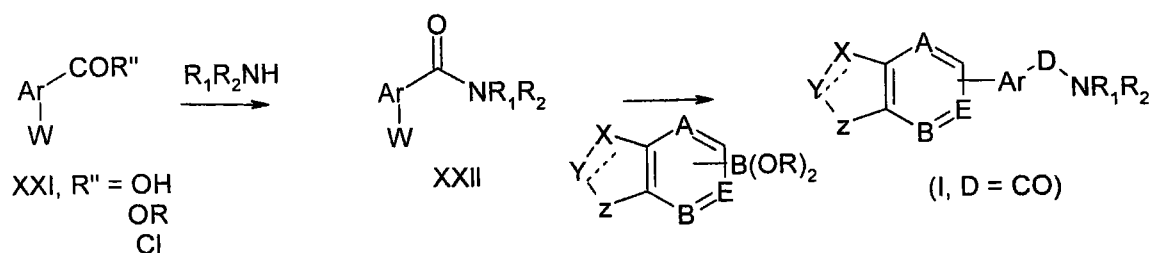
式 I 化合物也可如流程图 8 所述来制备。羧酸或酯可以如流程图 1 和 2 所述的制备醛的方法来制备。将酸或酯还原为醇 XIX 可以通过本领域已知的许多方法进行，包括例如在适合的溶剂、例如乙醚或 THF 中应用氢化物还原剂、例如氢化铝锂进行。由此制备的醇可以通过转化为卤化物、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯或间硝基苯磺酸酯(nosylate)而活化。例如甲磺酸酯可以通过在碱、例如三乙胺或二异丙基乙基胺的存在下，在适当的溶剂、例如 DCM 或 DCE 中，用甲磺酰氯或甲磺酸酐处理醇而制备。然后，通过用适合的胺处理而将化合物 XX 转化为目标式 I。

流程图 8



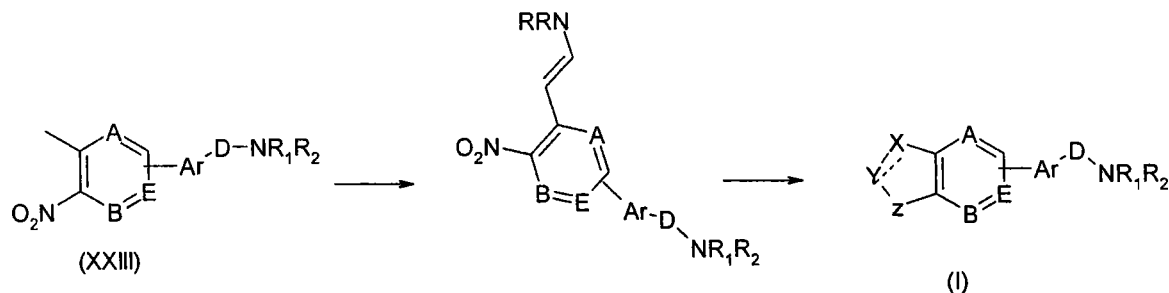
其中 $D = CO$ 的式 I 化合物可以通过与上述方法类似的方法来制备，但是用酰胺形成反应代替还原烷基化。例如(流程图 9)，在与流程图 5 中所述方法相关的方法中，羧酸或羧酸衍生物的酰胺化可以通过许多已知方法完成。例如酰胺 XXII 可以通过在偶联剂、例如 HOBt、HOAT 或 HATU 的存在下，用碱、例如三乙胺或二异丙基胺，在适合的溶剂、例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷中，用胺处理羧酸 XXI($R'' = H$)而获得。然后进行如上所述的有机金属偶联反应生成式 I 化合物($D = CO$)。

流程图 9



在制备本发明化合物的另一种方法中，由 X、Y 和 Z 形成的杂环可以通过本领域已知的多种方法中的任何方法来制备。例如，如流程图 10 所示，吲哚可以从适合的取代的二芳基或杂芳基(通过以上所述方法制备的)来制备。在适合的溶剂、例如二甲基甲酰胺中，用二甲基甲酰胺二甲基缩醛处理硝基化合物 XXIII，然后应用 Pd 或 Pt 催化剂(例如 10% 钯炭)氢化，生成式 I 化合物，其中 X、Y 和 Z 是 $C=C-N$ 并且是吲哚的部分。

流程图 10



如上所述,对于上述流程图可以做出多种修改,以便应用适合的原料并且应用本领域已知的其它方法制备多种其它的式 I 化合物。以下进一步提供了多种此类特别的合成实施例。

在本发明的另一方面,可以用本发明化合物治疗的特别的疾病、障碍或病症包括但不限于多种睡眠障碍。另外,本发明化合物是选择性 5-羟色胺拮抗剂,特别的是,本发明化合物是在 5HT_{2A} 受体的选择性拮抗剂。

本领域技术人员很容易理解,本文明确指出的病理学和疾病状态不旨在限制而是说明本发明化合物的功效。因此,应该理解的是,本发明化合物可以用于治疗由 5HT_{2A} 受体的作用引起的任何疾病。即如上所述,本发明化合物是选择性 5HT_{2A} 拮抗剂并且因此可以有效施用以改善完全或部分由 5HT_{2A} 受体介导的任何疾病。

本文公开的本发明方法中应用的化合物的所有多种实施方案可以在本文所述的多种疾病的治疗方法中应用。如本文所述,在本发明方法中应用的化合物能够拮抗 5HT_{2A} 受体的作用并且因此减轻由 5HT_{2A} 受体的活性引起的作用和/或病症。

在本发明的特别实施方案中,本发明化合物特别适合于治疗多种睡眠障碍。本文中所用的术语“睡眠障碍”是指在由 American Psychiatric Association 出版的 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition(1994)中所述的所有描述,以下称为 DSM-IV。可以根据本发明治疗的特别的睡眠障碍包括但不限于失眠、原发性失眠、与另外的精神障碍相关的睡眠障碍、药物诱导的睡眠障碍以及阻塞性睡眠呼吸暂停。关于睡眠障碍的进一步描述和讨论在 American Sleep Disorders Association 出版的 International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual (1990)中找到。

本文中所用的术语“失眠”包括所有的睡眠障碍，该睡眠障碍不是由其它因素例如精神障碍、其它医学病症以及药物诱导的睡眠障碍引起的。本文中所用的术语失眠也指 DSM-IV 中定义的原发性睡眠障碍，其包括两个亚类，即睡眠障碍和深眠状态。

术语“原发性失眠”指的是在 DSM-IV 中提出的所有定义。另外，本文中所用的“原发性失眠”也包括“维持睡眠型失眠(sleep maintenance insomnia)”。DSM-IV 列出了原发性失眠的诊断标准如下：

A. 主要症状是难以开始或维持睡眠或不恢复(nonrestorative)睡眠达至少一个月。

B. 睡眠障碍(或相关的日间疲劳)引起临床上的显著痛苦或在社会的、职业的或其它重要功能领域中的损害。

C. 睡眠障碍不仅仅发生在发作性睡眠、呼吸相关的睡眠障碍、昼夜节律睡眠障碍或深眠状态的过程中。

D. 障碍不仅仅发生在另外的精神障碍(例如重症抑郁障碍、广泛性焦虑障碍、谵妄)的过程中。

E. 障碍不是由于物质(例如滥用的药物、药物)的直接生理作用或一般性医学病症引起的。

本文中所用的术语“与另外的精神障碍相关的睡眠障碍”包括与另外的精神障碍相关的失眠和睡眠过度。DSM-IV 列举了与另外的精神障碍相关的失眠的诊断标准如下：

A. 主要症状是主要症状是难以开始或维持睡眠或不恢复睡眠达至少一个月，其与日间疲劳或日间功能损害有关。

B. 睡眠障碍(或日间后遗症)引起临床上的显著痛苦或在社会的、职业的或其它重要功能领域中的损害。

C. 失眠被判断为与另外的轴 I 或轴 II 障碍(例如重症抑郁障碍、广泛性焦虑障碍、伴有焦虑的适应性障碍、精神分裂症等)有关，但其严重程度足以引起单独的临床关注。

D. 障碍不能通过另外的睡眠障碍(例如发作性睡眠、呼吸相关的睡眠障碍、深眠状态)更好地说明。

E. 障碍不是由于物质(例如滥用的药物、药物)的直接生理作用或一般性医学病症引起的。

类似地, DSM-IV 列举了与另外的精神障碍相关的睡眠过度的诊断标准如下:

A. 主要症状是过度的欲睡达至少一个月,通过延长的睡眠发作或日间睡眠发作几乎每天都发生而证明。

B. 过度的欲睡引起临床上的显著痛苦或在社会的、职业的或其它重要功能领域中的损害。

C. 睡眠过度被判断为与另外的轴 I 或轴 II 障碍(例如重症抑郁障碍、心境障碍、精神分裂症等)有关,但其严重程度足以引起单独的临床关注。

D. 障碍不能通过另外的睡眠障碍(例如发作性睡眠、呼吸相关的睡眠障碍、深眠状态)或通过不足量的睡眠更好地说明。

E. 障碍不是由于物质(例如滥用的药物、药物)的直接生理作用或一般性医学病症引起的。

本文中所用的术语“物质诱导的睡眠障碍”指的是睡眠的显著障碍,但其严重程度足以引起单独的临床关注并且被判断为是由于物质(即滥用的药物、药物或毒素接触)的直接生理作用引起的。本文涉及的滥用的药物、药物或毒素接触的特别的实例包括但不限于咖啡因、乙醇、苯丙胺、类阿片、镇静药、催眠药、抗焦虑药等。DSM-IV 列举了物质诱导的睡眠障碍的诊断标准如下:

A. 睡眠的显著障碍,其严重程度足以引起单独的临床关注。

B. 具有从病史、身体检查或实验室结果显示的(1)或(2): (1)在物质中毒或戒断期间或其后一个月内出现的标准 A 的症状; (2)药物应用在病因学上与睡眠障碍有关。

C. 障碍不能通过非物质诱导的睡眠障碍更好地说明。症状通过非物质诱导的睡眠障碍更好地说明的证据包括以下各项: 症状在开始物质应用(或药物应用)之前即存在; 症状在急性戒断或严重中毒停止后持续一段时间(例如约一个月), 或症状充分超过了所用药物的类型或量或应用持续时间所给出的预期的情况; 或有证据表明独立的非物质诱导的睡眠障碍(例如反

复出现的非物质相关的发作的历史)存在。

D. 障碍不仅仅发生在谵妄的过程中。

E. 睡眠障碍引起临床上的显著痛苦或在社会的、职业的或其它重要功能领域中的损害。

本文中所用的术语“戒断”指的是其特征在于在停止或减少物质应用或施用药理学拮抗剂(或药物)后出现的不利的身体改变。

本文中所用的术语“阻塞性睡眠呼吸暂停”是 DSM-IV 中定义的呼吸相关的睡眠障碍。它又称为上气道阻力综合征并且通常涉及睡眠期间上气道阻塞的反复发作, 并且通常其特征在于大的鼾声或与安静发作交替的短暂喘息。DSM-IV 列举了呼吸相关的睡眠障碍的诊断标准如下:

A. 引起过度欲睡或失眠的睡眠中断, 被判断为由睡眠相关的呼吸病症(例如阻塞性睡眠或中枢性睡眠呼吸暂停综合征或中枢性肺泡低通气综合征)引起的。

B. 障碍不能通过另外的精神障碍更好地说明并且不是由物质(例如滥用的药物、药物)的直接生理作用或另外的一般性医学病症(不是呼吸相关的障碍)引起的。

睡眠障碍的主观和客观确定: 有许多种方式确定睡眠的开始、持续时间或质量(例如不恢复或恢复睡眠)是否损害或改善。一种方法是患者的主观确定, 例如, 他们在醒来时感到昏昏欲睡还是精神焕发。其它方法涉及通过另一人在睡眠期间观察患者, 例如, 患者经过多长时间入睡, 患者在夜间醒来几次, 患者在睡眠期间不安宁的程度等。另一种方法是客观测量睡眠的阶段。

多导睡眠描记法是对睡眠期间的多种电生理学参数的监测并且通常包括脑电图(EEG)活动、眼电图活动和肌电图(EMG)活动的测量以及其它测量。这些结果与观察结果一起, 不仅可以测量睡眠潜伏期(入睡需要的时间), 也可以测量睡眠连续性(睡眠和清醒之间的总平衡), 其可以作为睡眠质量的标志。

有五个不同的睡眠期, 其可以通过多导睡眠描记法测定: 快速眼动(REM)睡眠以及非快速眼动(NREM)睡眠的 4 个阶段(第 1、2、3 和 4 阶段)。

NREM睡眠的第1阶段是清醒向睡眠的过渡并且约占健康成人睡眠时间的5%。NREM睡眠的第2阶段,其特征为特别的EEG波形(睡眠梭状波和K复合波),约占睡眠时间的50%。NREM睡眠的第3和第4阶段(又统称为慢波睡眠)是最深度的睡眠,约占睡眠时间的10-20%。REM睡眠约占全部睡眠过程的20-25%,在此期间发生大多数典型的经历,例如做梦。

在整个夜间这些睡眠阶段具有特征性时间结构。NREM的第3和第4阶段倾向于在夜晚的前三分之一至二分之一发生并且对应于睡眠缺失其持续时间延长。REM睡眠在整个夜间周期性地发生,大约每80-100分钟与NREM睡眠交替发生。在临近早晨时,REM睡眠周期的持续时间增加。人的睡眠特征在整个生命期间也会发生变化。在儿童期和青春期早期具有大量慢波睡眠的相对稳定之后,在成年期范围内,睡眠的连续性和深度均变差。这种变差是通过清醒期和第1阶段睡眠的增加以及第3和第4阶段睡眠的减少反映的。

通常,当给患有上述的任何睡眠障碍的患者施用本发明化合物时,本发明化合物通过5-羟色胺能机理(在5HT_{2A}受体位点作用)改善睡眠质量。即通常,已经发现施用本发明化合物延长了慢波睡眠(SWS,作为NREM睡眠测量)第3和第4阶段的持续时间。这也可以通过入睡后觉醒(WASO)的减少(临床试验中主要功效的测量)来测量。另外,增加高龄成年人的SWS也可以产生认知的增强和生活质量的提高。SWS在调节高龄成年人的认知过程中起重要作用。已经显示在SWS的量和日常认知试验表现之间存在着直接的关系。因此,现在已经发现本发明化合物用于增强认知并且因而提高患者、特别是高龄成年人的生活质量。

睡眠质量的改善是通过多导睡眠描记法测定的。在少数年轻和年老的健康志愿者以及原发性失眠患者中进行的多导睡眠描记法和睡眠EEG研究的结果显示了SWS的增加和WASO的减少。

在本发明方法的另外的实施方案中,本发明化合物可以通过本领域已知的任何方法施用。特别的是,本发明化合物可以通过口服、肌内、皮下、直肠、气管内、鼻内、腹膜内或局部途径施用。

最后,在本发明方法的另外的实施方案中,也提供了药物组合物,该

药物组合物包含可药用载体和化合物，包括所述化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体及其可药用盐、溶剂化物或衍生物，所述化合物具有如本文所述的式 I 所示的通用结构。

如本文所述，本发明药物组合物以 5HT_{2A} 拮抗活性为特征并且因此用于治疗由患者的 5HT_{2A} 的作用引起的任何疾病、病症或障碍。同样，如上所述，本文公开的本发明化合物的所有优选的实施方案可以用于制备本文所述的药物组合物。

优选本发明药物组合物为以下单位剂型：用于口服、非肠道、鼻内、舌下或直肠施用或者用于通过吸入或吹入施用的例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、灭菌非肠道溶液剂或混悬剂、定量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂。另外，组合物可以以适合每周一次或每月一次的形式施用；例如活性化合物的不溶性盐、例如脂肪酸盐、例如硬脂酸盐等可以适合提供肌肉注射的贮库制剂。可以设想应用包含易蚀性聚合物的活性成分。对于制备固体组合物例如片剂，将主要的活性成分与药用载体例如常规的压片成分例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁，磷酸二钙或树胶以及其它药用稀释剂例如水混合以形成固体处方设计前组合物(preformulation composition)，该组合物包含本发明化合物或其可药用盐的均匀的混合物。

类似地，本发明药物组合物也可以与多种可药用赋形剂混合。可药用赋形剂的实例包括但不限于下列物质：阿拉伯胶、丁磺酸钾、白蛋白、脂肪族聚酯、天冬甜素、膨润土、丁基对羟基苯甲酸酯、硬脂酸钙、低芥酸菜子油、卡波姆、羧甲基纤维素、醋酸纤维素、糊精、瓜尔胶、羟乙基纤维素、麦芽糖糊精、淀粉等。

当涉及这些均匀的处方设计前组合物时，其指的是将活性成分均匀地分散在组合物中，以便组合物可以容易地被分为相等的有效单位剂型，例如片剂，丸剂和胶囊剂等。然后，将固体处方设计前组合物分为上述类型的包含 0.1 至约 500 mg 本发明活性成分的单位剂型。矫味的单位剂型包含 1 至 100 mg，例如 1、2、5、10、25、50 或 100 mg 活性成分。新组合物的片剂或丸剂可以包衣或复合以提供具有延长作用优势的剂型。例如，片

剂或丸剂可以包含内剂量和外剂量组分，外剂量组分以包层的形式包在内剂量组分的外面。两种组分可以通过肠衣层分隔开来，该肠衣层在胃中抗分解并且允许内组分完整地进入十二指肠或延迟释放。很多材料都可以用作肠衣层或包衣，包括多种聚合酸和聚合酸与例如虫胶，鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

本发明的新组合物可以组合口服施用或者通过注射施用的液体形式包括水溶液剂，适合的矫味糖浆，水或油混悬剂，含有食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的矫味乳剂，以及酞剂和类似的药物载体。适合用于水混悬剂的分散或混悬试剂包括合成和天然树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

本发明药物组合物可以通过本领域已知的任何方法施用。通常，本发明药物组合物可以通过口服、肌内、皮下、直肠、气管内、鼻内、腹膜内或局部途径施用。本发明药物组合物优选的施用是通过口服和鼻内途径施用。任何通过口服或鼻内途径施用药物组合物的已知方法可以用于施用本发明组合物。

在治疗本文所述的多种疾病状态时，适合的剂量水平是每日约 0.001 至 250 mg/kg，优选每日约 0.005 至 100 mg/kg，特别是每日约 0.05 至 20 mg/kg。化合物可以以每日 1 至 4 次的方案施用。

更特别的是，本发明化合物显示其治疗睡眠障碍包括各种特别类型睡眠障碍的能力的剂量范围取决于特别的障碍、其严重程度、患者、患者所患的任何基本的疾病状态以及可能给患者同时施用的其它药物。但通常，如上所述，本发明化合物将在约 0.001 mg/kg/日至约 100 mg/kg/日的范围内显示其治疗睡眠障碍的能力。

通过以下实施例进一步说明本发明，这些实施例以说明的目的提供并且不以任何方式限制本发明的范围。

实施例(通用)

反应通常在惰性气氛中进行。所有商购的化学品和溶剂均为试剂级并且无需进一步纯化即可使用，除非另外说明。除了那些在水溶液中进行或

另行说明的反应, 所有反应均使用标准的除水分的技术。快速色谱应用硅胶 60(35–70 μm), 根据文献(Still, W.C.; Kahn, M; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978 43, 2923)中的方法, 或使用此方法的一种变通方法, 应用可商购的硅胶柱(例如 Isco Redi Sep)。采用聚焦或单模微波辐射的反应在 CEM Corporation 或 Personal Chemistry 生产的仪器上进行。 ^1H NMR 谱在 300 MHz 或 400 MHz 的 Gemini 300、Varian VXR 300 或 Varian Inova-400 分光计上进行并且在氘代溶剂例如 $\text{DMSO}-\text{D}_6$ 或 CDCl_3 中测定, 除非另外说明。化学位移值以百万分之一(ppm)表示, 参照四甲基硅烷(TMS)作为内标。液相色谱连接质谱分析(LC/MS)在 Platform LC Mass Spectrometer 上记录, Platform LC Mass Spectrometer 配有以正离子和负离子模式操作的电喷雾源和具有在线 HP1100 DAD 检测和 SEDEX ELS 检测的 HP1100, 应用 Waters XTerra MS C18 3.5 μm 4.6 $\times$ 30 mm 或 Phenomenex Luna C18(2) 30 $\times$ 4.6 mm 柱, 用 0.1% 甲酸的水/乙腈溶液洗脱(短 LC/MS); 或者 Finnigan TSQ700 Mass Spectrometer, 其配有以正离子模式操作的电喷雾源和具有 254 nm 的在线 HP1050 单波长 UV 检测器的 HP1050 系统, 应用 Higgins Clipseus C18 5 μm 100 $\times$ 3.0 mm 柱, 用 0.1% 甲酸的水/乙腈溶液洗脱(长 LC/MS); 或 Micromass LCTAPI LC-TOF(飞行时间)Mass Spectrometer 和 Masslynx Date System。离子化模式 = 电喷雾(esi), 应用 Synergi 2U HYDRO-RP 20 $\times$ 4 mm 柱测定质子化分子离子的值($\text{M}^+ + 1$), 用 0.1% 三氟乙酸(TFA)的水/乙腈溶液洗脱(方法 3)。

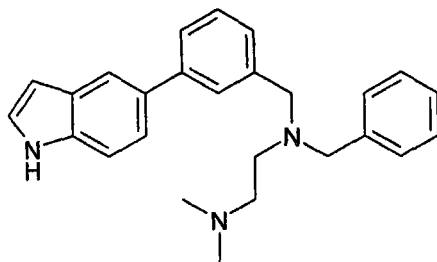
如在下面的实施例和制备方法中所应用的, 本文所用的术语具有指定的含意: “kg” 指千克, “g” 指克, “mg” 指毫克, “ μg ” 指微克, “pg” 指皮克, “lb” 指磅, “oz” 指盎司, “mol” 指摩尔, “mmol” 指毫摩尔, “ μmole ” 指微摩尔, “nmole” 指纳摩尔, “L” 指升, “mL” 或 “ml” 指毫升, “ μL ” 指微升, “gal” 指加仑, “ $^{\circ}\text{C}$ ” 指摄氏度, “ R_f ” 指保留因子, “mp” 或 “m.p.” 指熔点, “dec” 指分解, “bp” 或 “b.p.” 指沸点, “mm of Hg” 指毫米汞柱压强, “cm” 指厘米, “nm” 指纳米, “abs.” 指无水的, “conc.” 指浓的, “c” 指以 g/mL 计的浓度, “dppf” 指 1,1'-二(二苯膦)二茂铁, “THF” 指四氢呋喃, “DMF” 指二甲基甲酰胺, “DMAP”

指二甲基氨基吡啶; “DMSO”指二甲亚砜; “NMP”指1-甲基-2-吡咯烷酮, “DCM”指二氯甲烷, “DCE”指二氯乙烷, “EtOAc”指乙酸乙酯, “MeOH”指甲醇, “HOAc”或“AcOH”指乙酸, “H₂O”指水; “NaOH”指氢氧化钠, “HCl”指盐酸, “Cs₂CO₃”指碳酸铯, “MgSO₄”指硫酸镁, “Na₂SO₄”指硫酸钠, “盐水”指饱和氯化钠水溶液, “HATU”指O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐, “M”摩尔/升, “mM”指毫摩尔/升, “μM”指微摩尔/升, “nM”指纳摩尔/升, “N”指当量的, “TLC”指薄层色谱法, “HPLC”指高效液相色谱法, “HRMS”指高分辨质谱, “L.O.D.”指干燥失重, “μCi”指微居, “i.p.”指腹膜内的, “i.v.”指静脉内的, anhyd = 无水的; aq = 含水的, min = 分钟; hr = 小时; d = 天; sat. = 饱和的; s = 单峰, d = 双峰; t = 三重峰; q = 四重峰; m = 多重峰; dd = 双双峰; br = 宽峰; LC = 液相色谱; MS = 质谱; ESI/MS = 电喷雾离子化/质谱; RT = 保留时间; M = 分子离子。

以下实施例描述了用于制备本发明化合物的方法。

实施例 1

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺



步骤 1: 3-(1H-吡啶-5-基)-苯甲醛: 将 5-溴-吡啶(8.7 g, 44.4 mmol)、3-甲酰基苯硼酸(10 g, 66.7 mmol)、碳酸铯水溶液(2 M, 88.8 mL, 178 mmol)在 450 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氮充压, 3 次)。加入 PdCl₂(dppf).DCM(1.1 g, 1.3 mmol)并且将混合物如上所述再次脱气。将产生的混合物在 100℃下加热 3 小时, 然后将其冷却至室温并且在乙醚和水之间分配。将水相用乙醚萃取并且将合并的有机相用水、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到粗产物。在硅胶上进行色谱(用乙酸乙酯/庚烷洗脱), 得到 5.6 g 预期产物。

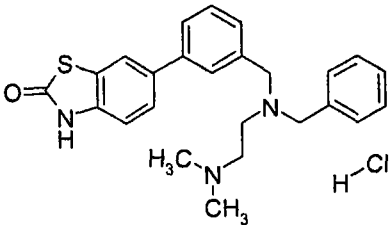
步骤 2: N-苄基-N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺: 将三乙酰氧基硼氢化钠(480 mg, 2.3 mmol)加入至 3-(1H-吲哚-5-基)-苯甲醛(250 mg, 1.1 mmol)、N'-苄基-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(600 mg, 3.4 mmol)和乙酸(204 mg, 3.4 mmol)的 8 mL 四氢呋喃溶液中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释并且小心地加入饱和碳酸氢钠溶液将其中和。分层并且将有机相用聚苯乙烯支持的异氰酸酯树脂(1.49 mmol/g, 1.7 g)处理 2 小时。将混合物过滤并且将滤液用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。将水相用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到 290 mg 标题化合物。LC/MS(短法): 保留时间 2.61 min; (M+H) = 384。

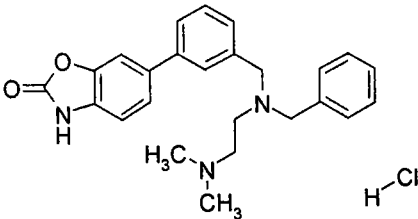
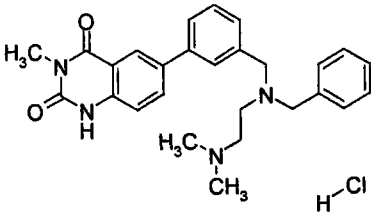
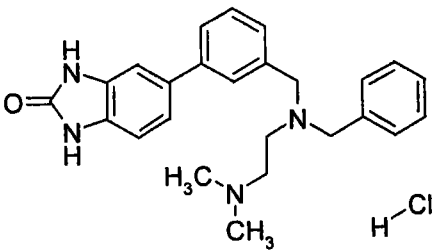
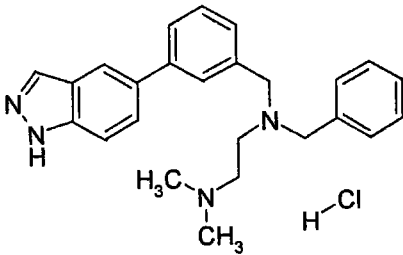
^1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm: 2.20 (s, 6 H) 2.49-2.55 (m, 2 H), 2.65-2.68 (m, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 6.61 (br s, 1 H) 7.21-7.26 (m, 3 H) 7.28-7.34 (m, 3 H) 7.35-7.41 (m, 3 H) 7.45 (s, 2 H) 7.52 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.64 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H)。

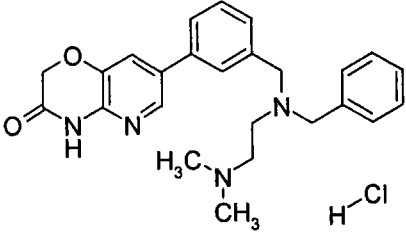
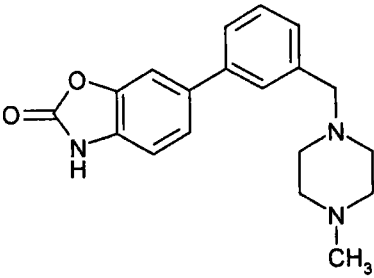
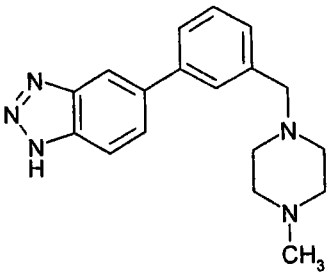
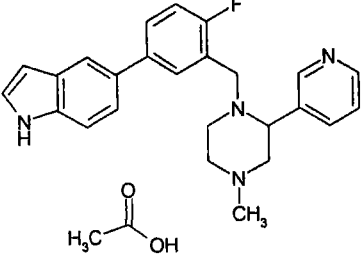
实施例 2 至 16

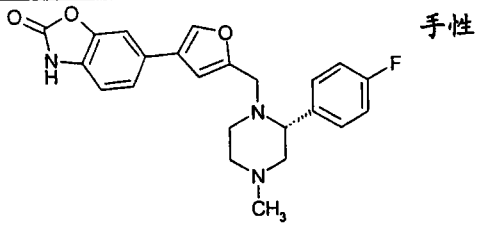
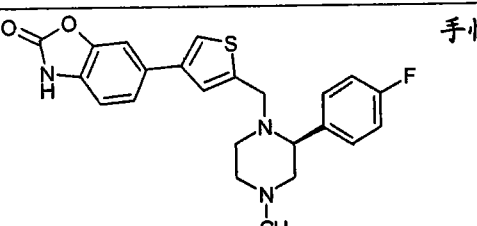
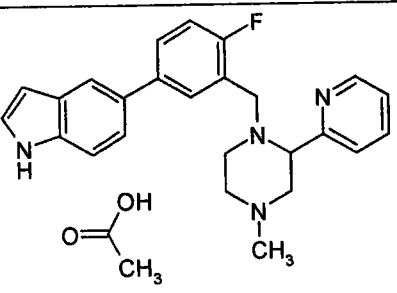
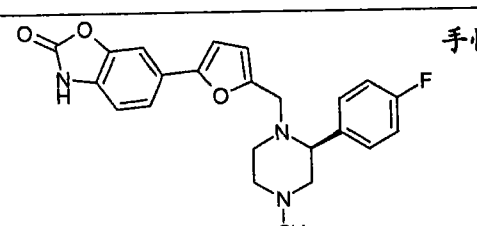
除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 2 至 16 基本上重复了实施例 1 以制备表 1 中所列的实施例 2 至 16。表 1 还归纳了观察到的实施例 2 至 16 的 LC/MS 数据。

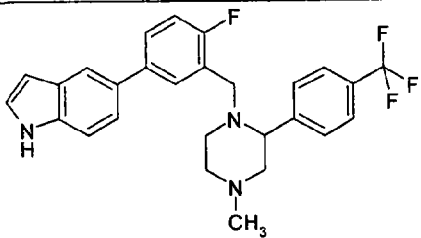
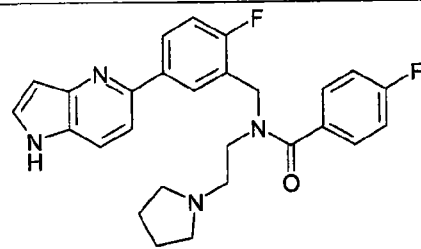
表 1

实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
2	 6-(3-[{苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基}-甲基]-苄基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐	2.5 ^a	418

3	 6-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-3H-苯并噁唑-2-酮盐酸盐	2.41 ^a	402
4	 6-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-3-甲基-1H-喹唑啉-2,4-二酮盐酸盐	2.38 ^a	443
5	 5-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮盐酸盐	2.23 ^a	401
6	 N-苄基-N-[3-(1H-吲唑-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐	1.53 ^a	385

7	 7-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噻嗪-3-酮盐酸盐	1.47 ^a	417
8	 6-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基甲基)-苯基]-3H-苯并噁唑-2-酮	1.75 ^a	324
9 ^c	 5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-苯并三唑	1.64 ^a	308
10	 5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-3-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲哚乙酸盐	2.17 ^a 5.07 ^b	401

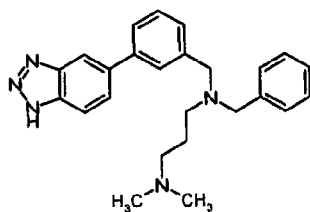
11	 6-{5-[2R-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮	5.69 ^b	408
12	 6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-噻吩-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮	6.03 ^b	424
13	 5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲哚乙酸盐	6.18 ^b	401
14	 6-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-2-基}-3H-苯并噁唑-2-酮	5.98 ^b	408

15	 5-{4-氟-3-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶	7.87 ^b	468
16 ^d	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	1.88 ^b	419

^a 短 LC/MS 方法; ^b 长 LC/MS 方法; ^c 实施例 9 是按照实施例 42 的方法合成的; ^d 实施例 16 是按照实施例 20 的方法合成的; n.a. — 未得到的

实施例 17

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺



步骤 1: N-苄基-N-(3-硼烷基-苄基)-N',N'-二甲基-丙烷-1,2-二胺: 将三乙酰氧基硼氢化钠(8.84 g, 14.0 mmol)和 4.5 mL 乙酸依次加入至 3-硼烷基苯甲醛(2.0 g, 13.34 mmol)和 N'-苄基-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(2.5 g, 40.0 mmol)的 100 mL 1,2-二氯乙烷溶液中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后小心地加入饱和碳酸氢钠溶液将其中和。分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。用乙醚和己烷的混合物研磨, 得到 2.9 g 产物。LC/MS: 保留时间 1.26 min; (M+H) = 313。

以下过程如上述,从 N'-苄基-N,N-二甲基-丙烷-1,3-二胺开始制备 N-苄基-N-(3-硼烷基-苄基)-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺。

步骤 2: N-苄基-N',N'-二甲基-N-[3-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-丙烷-1,3-二胺: 将 5-溴-1-三苯甲基-1H-苯并三唑(220 mg, 0.5 mmol)、N-苄基-N-(3-硼烷基-苄基)-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺(180 g, 0.55 mmol)和碳酸铯水溶液(2 M, 1 mL, 2 mmol)在 10 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氩气充压, 2 次)并且加入 PdCl₂(dppf).DCM(21 mg, 0.025 mmol)并且将混合物如上所述再脱气 2 次。将产生的混合物在 90℃ 下加热 3 小时, 然后将其冷却至室温并且在真空下除去挥发物。将残留物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到粗产物。在硅胶上进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 然后将所得物质用乙醚研磨, 得到 68 mg 标题化合物。

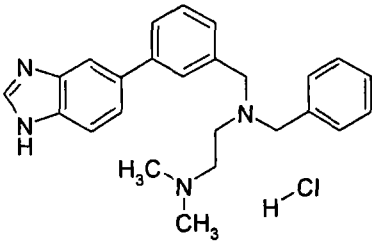
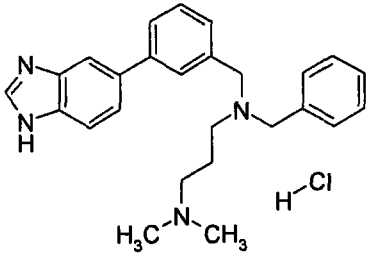
步骤 3: N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺: 将 N-苄基-N',N'-二甲基-N-[3-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-丙烷-1,3-二胺(60 mg, 0.093 mmol)溶于 5 mL 乙醇、5 mL 二噁烷和 8 mL 2 M 盐酸水溶液的混合物中并且将产生的混合物在室温下搅拌 6 小时。在真空中除去挥发物并且将残留物在乙醚和 1 M HCl 溶液之间分配。将水相用乙醚洗涤并且将合并的有机相在真空中浓缩, 得到粗产物, 将该粗产物溶于少量的 1 M HCl 溶液中并且冷冻干燥。通过 HPLC(洗脱)纯化, 得到 30 mg 标题化合物。LC/MS(短法): 保留时间 1.19 min; (M+H) = 400。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm: 2.28 - 2.43 (m, 2 H) 2.89 (s, 6 H) 3.10 - 3.20 (m, 2 H) 3.24 - 3.30 (m, 2 H) 4.47 - 4.60 (m, 4 H) 7.47 - 7.54 (m, 3 H) 7.57 - 7.68 (m, 4 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H)。

实施例 18 和 19

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 18 和 19 基本上重复了实施例 17 以制备表 2 中所列的实施例 18 和 19。表 2 还归纳了观察到的实施例 18 和 19 的 LC/MS 数据。

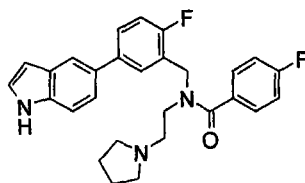
表 2

实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
18	 N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基 -N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐	1.26 ^a	385
19	 N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基 -N',N'-二甲基-丙烷-1,3-二胺盐酸盐	1.01 ^a	399

^a = 短 LC/MS 方法

实施例 20

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺



步骤 1: [2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺。将三乙酰氧基硼氢化钠(530 g, 2.51 mmol)加入至 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-1H-吡啶(200 mg, 0.84 mmol)和 1-(2-氨基乙基)吡咯烷(191 mg, 1.67 mmol)的 15 mL 1,2-二氯乙烷溶液中, 再加入足量乙酸将 pH 调节至 5。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且小心地加入饱和碳酸氢钠溶液将其中和。分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相经硫酸镁

干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 90 mg 标题化合物。LC/MS: 保留时间 0.34 min。

步骤 2: 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺: 将 4-氟苯甲酰基氯(93 mg, 0.59 mmol)在室温下加入至[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺(90 mg, 0.27 mmol)和三乙胺(81 mg, 0.8 mmol)的 10 mL 二氯甲烷溶液中。将产生的混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 然后在真空下除去挥发物并且将残留物溶于乙酸乙酯中并且用 1 M HCl 溶液和水洗涤。将水相用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 181 mg 产物。将该产物溶于二氯甲烷中并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到 92 mg 标题化合物。LC/MS: 保留时间 2.55 min; (M+H) = 460。

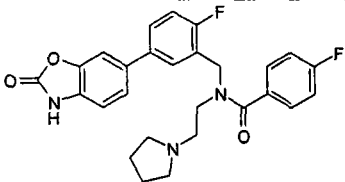
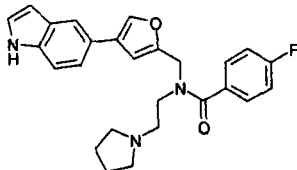
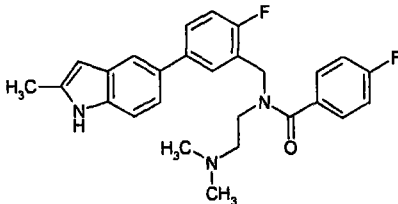
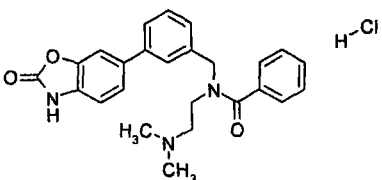
^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm: 1.72 (br s, 1 H) 2.16 (br s, 3 H) 2.38 (br s, 1 H) 2.63 (br s, 1 H) 2.90 - 3.34 (m, 4 H) 3.44 (br s, 1 H) 3.86 (br s, 1 H) 4.81 (br s, 2 H) 6.56 - 6.67 (s, 1 H) 7.11 (t, $J=9.40$ Hz, 3 H) 7.30 - 7.43 (m, 3 H) 7.46 (d, $J=9.40$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.69 (m, 3 H) 7.77 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H)。

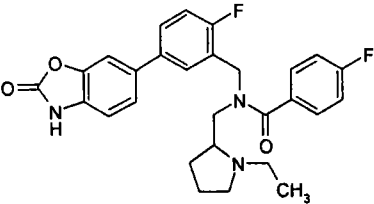
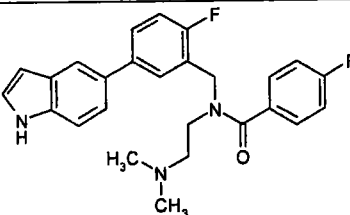
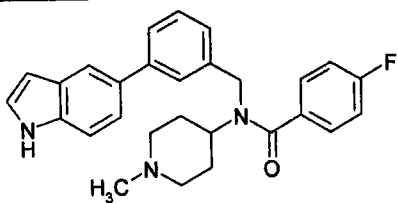
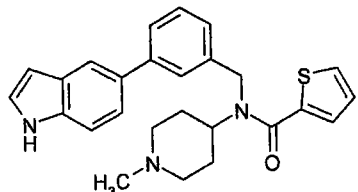
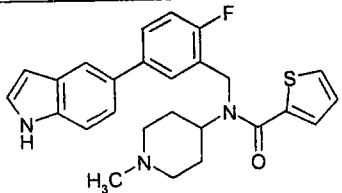
实施例 21 至 41

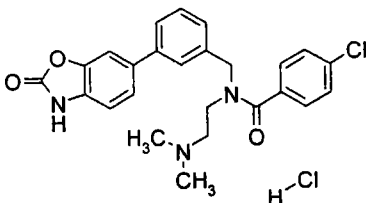
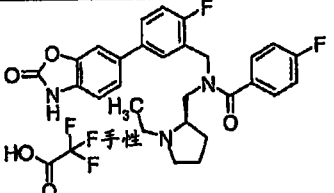
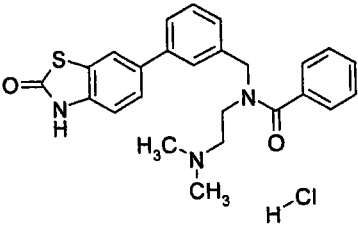
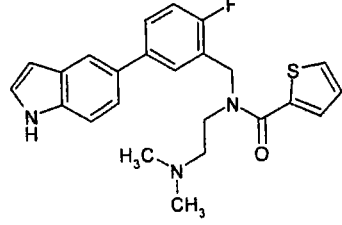
除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 21 至 41 基本上重复了实施例 20 以制备表 3 中所列的实施例 21 至 41。表 3 还归纳了观察到的实施例 21 至 41 的 LC/MS 数据。

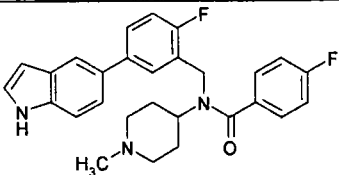
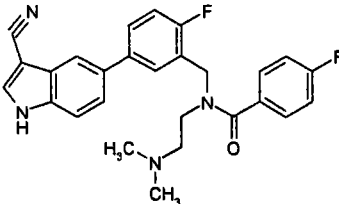
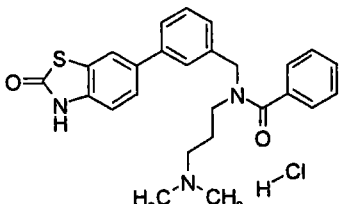
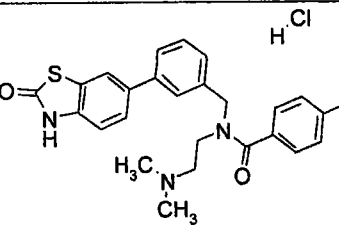
表 3

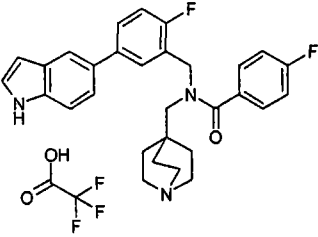
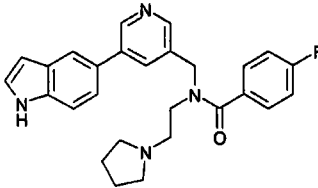
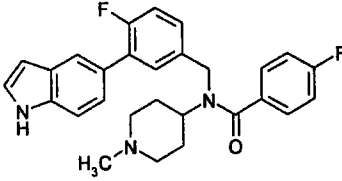
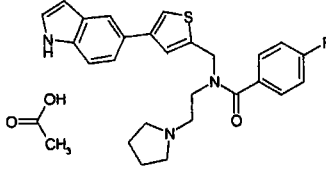
实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H

21	 4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	2.43 ^a	478
22 ^c	 4-氟-N-[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	5.45 ^b	432
23	 N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-甲基-1H-吲哚-5-基)-苄基]-苯甲酰胺	6.69 ^b	448
24	 N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	2.18 ^a	416

25	 N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并呋唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺	2.47 ^a	492
26	 N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-苯甲酰胺	6.5 ^b	434
27	 4-氟-N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	2.5 ^a	442
28	 噻吩-2-甲酸[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	2.46 ^a	430
29	 噻吩-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5.17 ^b	448

30	 4-氯-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并呋唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	2.37 ^a	450
31 ^c	 N-(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并呋唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐	2.29 ^a	492
32	 N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	2.27 ^a	432
33	 噻吩-2-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-[2-氟-5-(1H-吡咯-5-基)-苄基]-酰胺	5.29 ^b	422

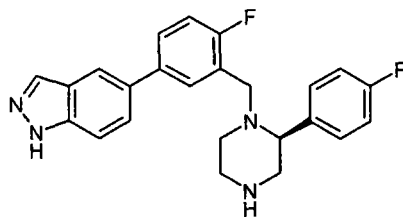
34	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	6.23 ^b	460
35	 N-[5-(3-氰基-1H-吲哚-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-苯甲酰胺	5.4 ^b	459
36	 N-(3-二甲基氨基-丙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	1.48 ^a	446
37	 4-氯-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	2.43 ^a	466

38	 N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟-乙酸盐	5.75 ^b	486
39	 4-氟-N-[5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯甲酰胺	4.28 ^b	443
40	 4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	6.29 ^b	460
41	 4-氟-N-[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯甲酰胺乙酸盐	6.53 ^b	448

^a = 短 LC/MS 方法; ^b = 长 LC/MS 方法; ^c 实施例是按照实施例 104 的方法合成的。

实施例 42

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吲唑



步骤 1: 2S-(4-氟苯基)-吡嗪: 历经 15 分钟, 将乙二胺(7.4 g, 123.5 mmol)的乙醇(100 mL)溶液滴加至搅拌的 4-氟乙二醛(21.0 g, 123.5 mmol)的乙醇(300 mL)溶液中并且将反应物放置 4 小时。加入硼氢化钠(23.5 g, 622 mmol)并且在室温下将混合物搅拌过夜。加入水(200 mL)并且将混合物搅拌 1 小时, 然后在真空中除去大部分乙醇。将浓溶液用 DCM(4×100 mL)萃取并且将萃取液合并, 用盐水洗涤并且经 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂, 得到淡黄色固体(19.0 g, 86%)。将 8.8 g 该物质溶于甲醇(60 mL)中并且加入至 N-乙酰基-L-亮氨酸(16.5 g, 95.2 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中。加入乙酸乙酯(550 mL)并且将混合物在室温下放置过夜。将沉淀过滤并且干燥, 得到固体(9.0 g), 将该固体溶于 4 M NaOH 水溶液(100 mL)中并且用 DCM 萃取(4×100 mL)。将萃取液合并, 用盐水洗涤并且在真空下除去溶剂, 得到固体(3.1 g)。将固体从 EtOAc 中重结晶, 得到 2.23 g S 对映异构体(标题化合物)。对映体过量值通过手性色谱法应用下列手性色谱条件测定的: 柱: Phenomenex Chirex (S)-ICR 250×4.6 mm; 溶剂: 正庚烷:乙醇 [80:20] + 0.3% TFA; L = 254 nm, 流速 = 1 mL/min, UV 灵敏度 = 0.1 AUF; ~1 mg 化合物溶于 1 mL 正庚烷:乙醇 [75:25]中, 应用真实手性化合物和外消旋体作为参照物。

步骤 2: 3S-(4-氟苯基)-吡嗪-1-甲酸叔丁酯: 将 2S-(4-氟苯基)-吡嗪(3.75 g, 20.83 mmol)溶于二氯甲烷中并且冷却至 0℃。加入二碳酸二叔丁酯(4.77 g, 21.87 mmol)的 10 mL 二氯甲烷溶液并且将反应物在 0℃下放置 1 小时。在真空下除去溶剂, 得到结晶的白色固体(5.85 g)。

步骤 3: 5-溴代-吡唑-1-甲酸叔丁酯: 在室温下, 将二碳酸二叔丁酯(11.4 g, 52.21 mmol)、三乙胺(6.27 g, 62.16 mmol)和 4-(N,N-二甲基氨基吡啶)(304 mg, 2.49 mmol)依次加入至 5-溴吡唑(9.8 g, 49.73 mmol)的四氢呋喃溶液中。将混合物在室温下搅拌 71.5 小时, 然后在回流下加热 16 小时。在真

空下除去挥发物并且将残留物溶于二氯甲烷中并且用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物。进行色谱(用乙醚/庚烷洗脱),得到 13.98 g 标题化合物。LC: 保留时间 3.93 min。

步骤 4: 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯: 将 5-溴-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3.37 mmol)、2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3]二氧代硼烷-2-基)-苯甲醛(1.01 g, 4.04 mmol)、PdCl₂(dppf).DCM(27 mg, 0.03 mmol)在 16 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氩气充压, 3 次); 加入碳酸铯水溶液(2 M, 6.73 mL, 13.46 mmol)并且将混合物如上所述再脱气 3 次。将产生的混合物在 85℃下加热 6 小时, 然后将其冷却至室温并且放置过夜。将混合物用二氯甲烷稀释并且用盐水洗涤。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到粗产物。在硅胶上进行色谱(用乙醚/庚烷洗脱), 得到 820 mg 标题化合物。

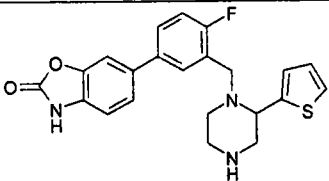
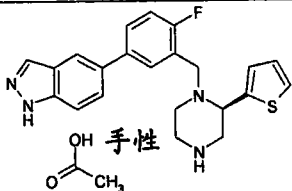
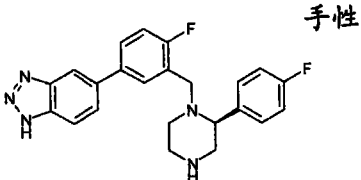
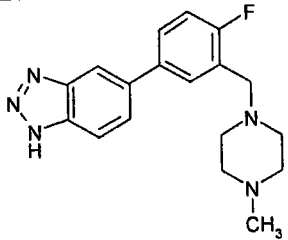
步骤 5: 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶: 将 3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150 mg, 0.54 mmol)和 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(210 mg, 0.62 mmol)溶于 DCE(5 mL)中并且依次加入冰醋酸(32 mg, 0.54 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(341 mg, 1.6 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。加入二氯甲烷并且将混合物用水和盐水洗涤该并且经 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 200 mg 产物。将该产物用 15 mL 95% TFA 水溶液处理 1.5 小时。在真空下除去挥发物并且将残留物用乙醚研磨(3×), 得到 70 mg 产物。LC/MS (长法): 保留时间 6.14 min; (M+H) = 405。

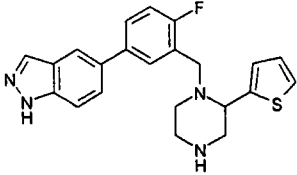
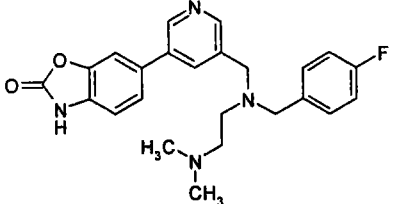
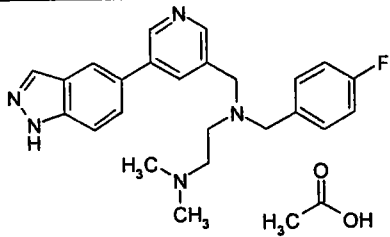
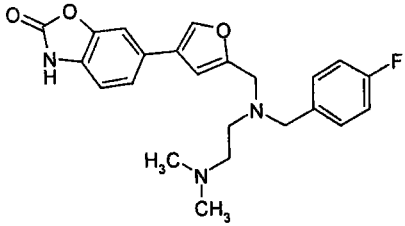
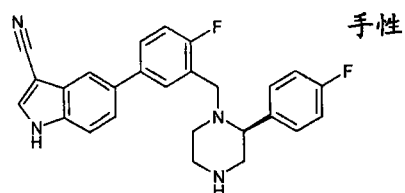
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm: 2.57 (td, J=12.64, 2.64 Hz, 1 H) 3.09 - 3.36 (m, 5 H) 3.41 (d, J = 13.6 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J=11.43, 3.08 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=13.6 Hz, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 3 H) 7.53 - 7.62 (m, 6 H) 7.94 (t, J=1.32 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

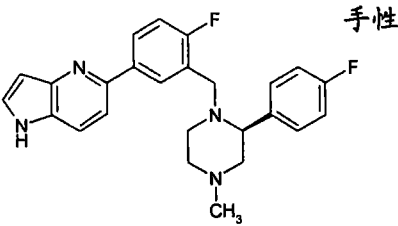
实施例 43 至 52

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 43 至 52 基本上重复了实施例 42 以制备表 4 中所列的实施例 43 至 52。表 4 还归纳了观察到的实施例 43 至 52 的 LC/MS 数据。

表 4

实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
43	 6-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-3H-苯并噁唑-2-酮	5.04 ^b	410
44	 5-[4-氟-3-(2S-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲唑乙酸盐	5.19 ^b	393
45	 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-苯并三唑	5.05 ^b	406
46	 5-[4-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-苯并三唑	1.88 ^a	326

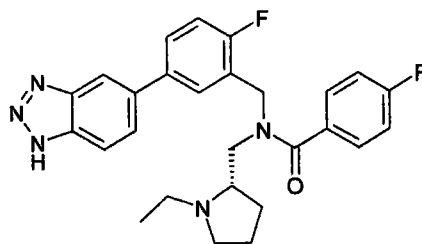
47	 5-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲唑	5.86 ^b	393
48 ^c	 6-(5-[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基)-吡啶-3-基)-3H-苯并噁唑-2-酮	4.02 ^b	421
49 ^c	 N-(4-氟-苄基)-N-[5-(1H-吲唑-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺乙酸盐	3.72 ^b	404.2
50 ^c	 6-(5-[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基)-呋喃-3-基)-3H-苯并噁唑-2-酮	5.16 ^b	410
51	 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吲唑-3-腈 手性	6.03 ^b	429

52	 5-{4-氟-3-[2-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶	4.49 ^b	419
----	--	-------------------	-----

^a = 短 LC/MS 方法; ^b = 长 LC/MS 方法; ^c = 如实施例 113 的步骤 1 制备。

实施例 53

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟-苯甲酰胺



步骤 1: (1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-胺: 将 2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苯甲醛(368 mg, 0.76 mmol)、(S)-(+)-1-乙基-2-氨基甲基吡咯烷(120 mg, 0.83 mmol)和分子筛在 10 mL 甲醇中的混合物在环境温度下搅拌 3 小时。将混合物冷却至-78 °C 并且加入硼氢化钠(72 mg, 1.9 mmol)并且将混合物温至室温并且搅拌过夜。在真空下除去挥发物并且将残留物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 255 mg 产物。

步骤 2: N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺。将 HATU(122 mg, 0.32 mmol)加入至(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-胺(127 mg, 0.21 mmol)、4-氟苯甲酸(45 mg, 0.32 mmol)和二异丙基乙基胺(82

mg, 0.64 mmol)的 1 mL 二甲基甲酰胺溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 98 mg 产物。LC/MS: 保留时间 3.39 min; (M+H) = 718。

步骤 3: N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟-苯甲酰胺: 在室温下, 将 N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺(143 mg, 0.2 mmol)的 4 mL 甲醇溶液和 2 mL 4 M HCl 的二噁烷溶液搅拌 24 小时。在真空下除去溶剂并且将残留物通过 HPLC 纯化。将获得的物质用盐酸处理, 得到 100 mg 标题化合物。LC/MS (长法): 保留时间 5.64 min; (M+H) = 476。

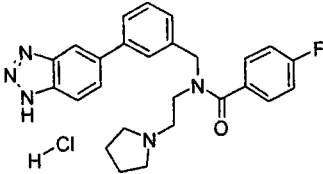
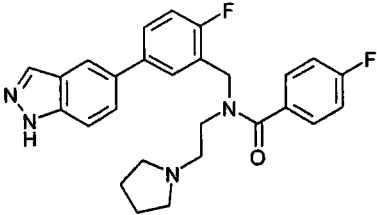
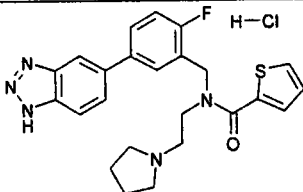
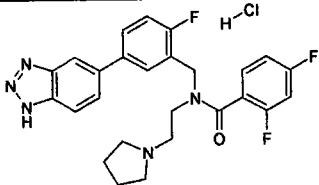
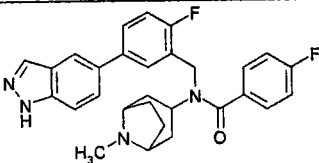
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm: 1.29 - 1.46 (m, 3 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 2.31 (ddd, J=13.19, 7.03 Hz, 1 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.48 (br s, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 (dd, J=14.73, 5.49 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=14.73, 5.49 Hz 1 H) 4.76 - 4.95 (m, 2 H) 7.18 - 7.32 (m, 3 H) 7.51 - 7.64 (m, 3 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.98 (d, J=8.57 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

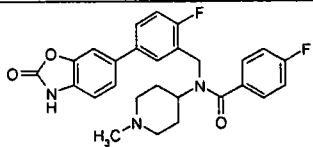
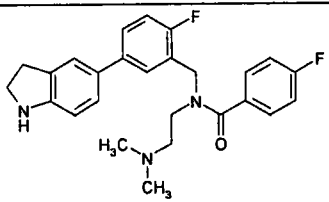
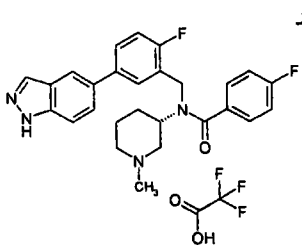
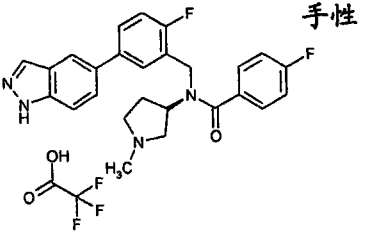
实施例 54 至 65

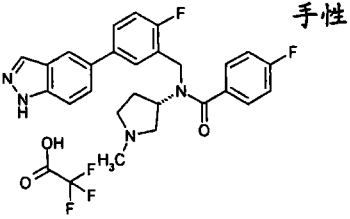
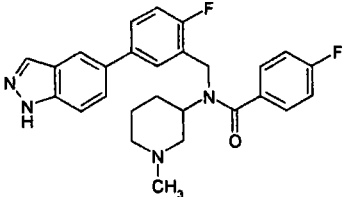
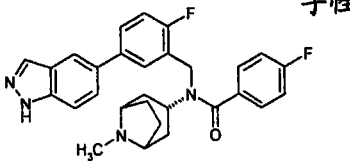
除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 54 至 65 基本上重复了实施例 53 以制备表 5 中所列的实施例 54 至 65。表 5 还归纳了观察到的实施例 54 至 65 的 LC/MS 数据。

表 5

实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H

54	 N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐	5.26 ^b	444
55	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	4.82 ^b	461
56	 噻吩-2-甲酸[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺盐酸盐	5.22 ^b	450
57	 N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-2,4-二氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐	5.53 ^b	480
58	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(内-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺	5.09 ^b	487

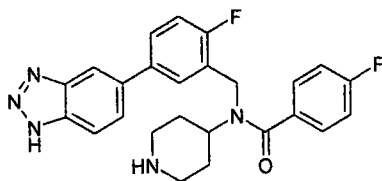
59	 4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-6-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	4.79 ^b	478
60	 N-[5-(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-(2-甲基氨基-乙基)-4-氟-苯基)-4-氟-苯甲酰胺	3.91 ^b	436
61	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3S-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐 手性	4.99 ^b	461
62	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3R-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐 手性	4.42 ^b	447

63	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐	4.35 ^b	447
64	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯甲酰胺	4.91 ^b	461
65	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲唑-5-基)-苄基]-N-(外-8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺	5.22 ^b	487

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 66

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺



步骤 1: 4-氧代-哌啶-1-甲酸-2-三甲基硅烷基-乙酯: 将碳酸 4-硝基苯酯-2-三甲基硅烷基-乙酯(8.33 g, 29.3 mmol)、三乙胺(12.3 g, 122 mmol)和 DMAP(3.6 g, 29.5 mmol)加入至在室温的 4-哌啶酮盐酸盐(4.52 g, 33.4 mmol)的 100 mL 乙腈溶液中。将产生的混合物在回流下加热 2 小时, 然后

冷却其在真空下除去挥发物。将残留物溶于二氯甲烷中,用水和 1 M NaOH 溶液洗涤并且在真空下浓缩,得到 6.3 g 产物。

步骤 2: 4-氨基-哌啶-1-甲酸 2-三甲基硅烷基-乙酯: 将 10% 钯炭(200 mg)的水浆加入至 4-氧代-哌啶-1-甲酸-2-三甲基硅烷基-乙酯(2.42 g, 10 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中。滴加甲酸铵(6.0 g, 95 mmol)水溶液并且将混合物剧烈搅拌过夜。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩,得到粗产物。进行色谱(用甲醇-二氯甲烷洗脱),得到 0.98 g 产物。

步骤 3: 4-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基氨基]-哌啶-1-甲酸 2-三甲基硅烷基-乙酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(890 mg, 4.2 mmol)和乙酸(126 mg, 4.2 mmol)加入至 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-1-三苯甲基-1H-苯并三唑(1.0 mg, 2.1 mmol)和 4-氨基-哌啶-1-甲酸 2-三甲基硅烷基-乙酯(760 mg, 3.1 mmol)的二氯乙烷溶液中。将混合物在环境温度下搅拌过夜,然后用二氯甲烷稀释并且小心地加入 1 M 碳酸钠溶液将其中和。分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物。进行色谱,得到 980 mg 产物。LC/MS: 保留时间 3.27 和 3.34 min; (M+H) = 712。

步骤 4: 4-[(4-氟-苯甲酰基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-氨基]-哌啶-1-甲酸 2-三甲基硅烷基-乙酯: 将 HATU 加入至 4-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基氨基]-哌啶-1-甲酸 2-三甲基硅烷基-乙酯、4-氟苯甲酸和二异丙基乙基胺的溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。分层并且将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物。进行色谱(用乙醚/己烷、乙酸乙酯/己烷依次洗脱),得到 740 mg 产物。

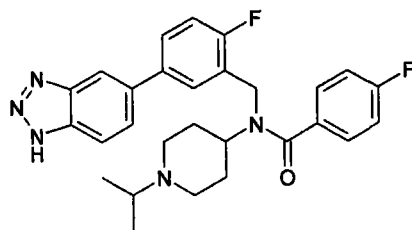
步骤 5: N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺和 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺: 将四丁基氟化铵(1 M THF 溶液, 2.6 mL, 2.6 mmol)加入至 4-[(4-氟-苯甲酰基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-氨基]-哌啶-1-甲酸 2-三甲基硅烷基-乙酯(730 mg, 0.88 mmol)和 4 埃的分子筛在 5 mL

THF 中的混合物中。3 小时后, 将混合物过滤并且在真空下除去溶剂。将残留物通过 SCX 阳离子交换柱洗脱(用二氯甲烷、1-2% 氨的甲醇溶液依次洗脱), 得到产物的混合物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷、含有少量的 1-2% 氨的甲醇溶液的甲醇/二氯甲烷依次洗脱), 得到 110 mg 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺(LC/MS: 保留时间 3.03 min; (M+H) = 690)和 170 mg N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺(LCMS: 保留时间 2.22 min; (M+H) = 448)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 1.72 - 2.11 (m, 5 H) 2.36 - 2.73 (m, 2 H) 3.03 - 3.24 (m, 2 H) 3.82 - 4.17 (m, 1 H) 4.74 - 4.84 (m, 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 3 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 7.58 - 7.69 (m, 8 H) 7.93 (d, 1 H, J = 8.6 Hz) 7.98 (s, 1 H)。

实施例 67

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺



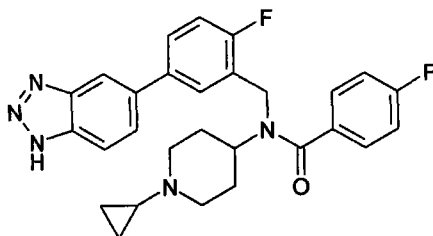
步骤 1: 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺: 在 40℃ 下, 将 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺(25 mg, 0.04 mmol)、2-碘丙烷(34 mg, 0.2 mmol)和碳酸钾(28 mg, 0.2 mmol)在 2 mL DMF 中的混合物加热 3 小时, 同时再加入 2-碘丙烷(34 mg, 0.2 mmol)。将混合物再加热 2 小时, 然后在环境温度下放置 10 天。将混合物用水稀释并且将产物萃取入乙酸乙酯中。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 18 mg 产物。

步骤 2: N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺: 将三氟乙酸(TFA, 0.25 mL)加入至 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(18 mg,

0.024 mmol)的 1 mL 二氯甲烷溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌 3 小时,同时再加入 0.5 mL TFA。将混合物搅拌过夜,然后小心地加入 1 M 碳酸钠溶液将其中和。分层并且将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥、过滤并且在真空下除去挥发物,得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱),得到 6.5 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.25 min; (M+H) = 490。

实施例 68

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺



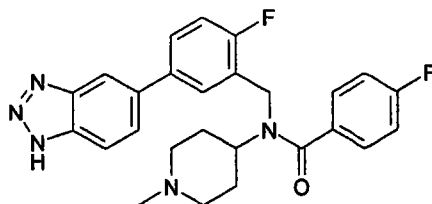
步骤 1: N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺。将固体支持的氟基硼氢化物(2.5 mmol/g, 46 mg)加入至 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺(20 mg, 0.029 mmol)、(1-乙氧基-环丙氧基)-三甲基硅烷(25 mg, 0.145 mmol)和乙酸(1.74 mg, 0.029 mmol)的 1 mL 甲醇溶液中。将混合物在 45℃下搅拌 2 小时,然后在 75℃下搅拌过夜。将混合物冷却并且过滤并且将滤液在真空下浓缩,得到粗产物。进行色谱,得到 14 mg 产物。LC/MS: 保留时间 3.20 min; (M+H) = 730。

步骤 2: N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺。将三氟乙酸(TFA, 1 mL)加入至 N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺(14 mg, 0.019 mmol)的 1 mL 二氯甲烷溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌过夜,然后小心地加入 1 M 碳酸钠溶液将其中和。分层,将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并且在真空下除去挥发物,得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱),得到 9 mg 标题化合物。LC/MS: 保留时间 2.22 min; (M+H) = 488。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm: 0.17 - 0.48 (m, 4 H) 1.31 - 2.10 (m, 8 H) 2.97 (br s, 2 H) 4.74 (br s, 2 H) 7.01 (br s, 3 H) 7.31 - 7.60 (m, 5 H) 7.71 - 8.03 (m, 2 H)。

实施例 69

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-氟-苯甲酰胺

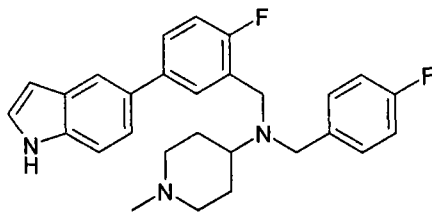


将三乙酰氧基硼氢化钠(8.5 mg, 0.04 mmol)加入至 4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-哌啶-4-基-苯甲酰胺(25 mg, 0.04 mmol)、甲醛(37%水溶液, 15 μL , 0.18 mmol)和乙酸(2.4 mg, 0.04 mmol)在 1 mL 甲醇中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且小心地加入 1 M 碳酸钠溶液将其中和。分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱, 得到 15 mg 产物。将三氟乙酸(TFA, 0.5 mL)加入至获得的物质的 1 mL 二氯甲烷溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌 5 小时, 然后小心地加入 1 M 碳酸钠溶液将其中和。分层, 将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且在真空下除去挥发物, 得到粗产物。进行色谱, 得到 6.5 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.20 min; $(\text{M}+\text{H}) = 462$ 。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm: 1.54 - 2.09 (m, 7 H) 2.26 (s, 3 H) 2.93 (br s, 2 H) 4.82 (br s, 2 H) 7.00 (br s, 3 H) 7.38 - 7.54 (m, 4 H) 7.59 (br s, 1 H) 7.86 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 7.92 (s, 1 H)。

实施例 70

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺



步骤 1: [2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺。将三乙酰氧基硼氢化钠(400 mg, 1.88 mmol)加入至 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-1H-吲哚(150 mg, 0.63 mmol)和 1-甲基-哌啶-4-基胺(144 mg, 1.23 mmol)的 15 mL 1,2-二氯乙烷溶液中, 再加入足量乙酸将 pH 调节至 5。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过 SCX 阳离子交换柱洗脱(用甲醇、2 M 氨的甲醇溶液依次洗脱), 得到 250 mg 产物。

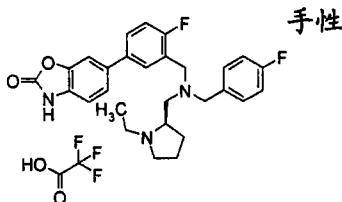
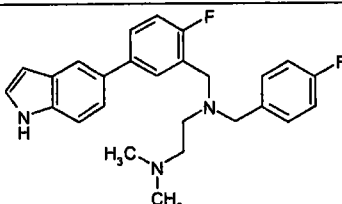
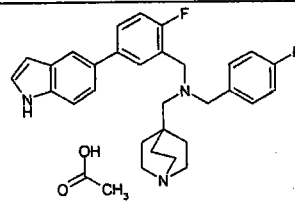
步骤 2: (4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺: 将三乙酰氧基硼氢化钠(470 mg, 2.23 mmol)加入至[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺(250 mg, 0.74 mmol)和 4-氟苯甲醛(183 mg, 1.48 mmol)的 15 mL 1,2-二氯乙烷溶液中, 再加入足量乙酸将 pH 调节至 5。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且小心地加入饱和碳酸氢钠溶液将其中和。将有机相分离并且经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/乙酸乙酯洗脱), 得到 232 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 6.12 min; (M+H) = 446。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm: 1.73 - 1.84 (m, 4 H) 1.90 (t, J = 11.2 Hz, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 2.46 - 2.60 (m, 1 H) 2.92 (d, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 6.93 (t, J = 8.74 Hz, 2 H) 7.00 (dd, J = 9.78, 8.46 Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.66 (dd, J = 7.14, 2.31 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H)。

实施例 71 至 73

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 71 至 73 基本上重复了实施例 70 以制备表 6 中所列的实施例 71 至 73。表 6 还归纳了观察到的实施例 71 至 73 的 LC/MS 数据。

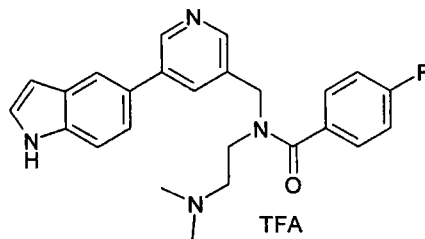
表 6

实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
71	 6-(3-((1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基)-4-氟-苯基)-3H-苯并噁唑-2-酮三氟-乙酸盐	2.62 ^a	478
72	 N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺	7.12 ^b	420
73	 (1-氮杂-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-胺乙酸盐	6.53 ^b	472

^a = 短 LC/MS 方法; ^b = 长 LC/MS 方法

实施例 74

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐



步骤 1: 5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-甲醛: 将吲哚-5-硼酸(1 g, 6.25 mmol)、5-溴吡啶-3-甲醛(1.3 g, 6.9 mmol)、PdCl₂(dppf).DCM(2.2g, 2.7 mmol)和 15 mL 二噁烷均匀地分配在五个 5 mL 微波容器中(Smith Personal Chemistry)。将混合物脱气(抽真空并且用氮充压)。将碳酸钠水溶液(2 M, 9.38 mL, 18.7 mmol)均匀地分配在反应容器中并且将混合物如上所述再脱气两次。将混合物在 Smith 合成器内在 100℃下加热 12 min。将样品冷却, 合并并且用水洗涤。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到粗产物。进行色谱(用乙酸乙酯/环己烷洗脱), 得到 870 mg 产物。

步骤 2: N'-[5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺: 将三乙酰氧基硼氢化钠(855 mg, 4.05 mmol)加入至 5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-甲醛(300 mg, 1.35 mmol)和 N,N-二甲基乙二胺(237 mg, 2.7 mmol)的 15 mL 1,2-二氯乙烷溶液中, 再加入足量乙酸将 pH 调节至 5。将混合物在环境温度下搅拌 48 小时, 然后在硅藻土的存在下除去挥发物。将产物通过硅胶从硅藻土上洗脱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 328 mg 产物。LC/MS: 保留时间 0.43 min; (M+H) = 295.19。

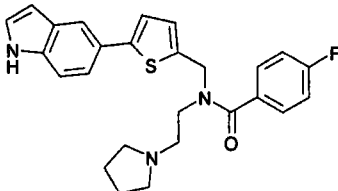
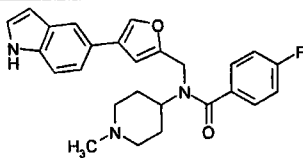
步骤 3: N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N'-[5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲酰胺: 在室温下, 将 4-氟苯甲酰氯(111 mg, 0.7 mmol)加入至 N'-[5-(1H-吲哚-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺(160 mg, 0.54 mmol)和三乙胺(109 mg, 1.08 mmol)的 15 mL 二氯甲烷溶液中。将产生的混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后再加入 111 mg 4-氟苯甲酰氯并且将混合物再搅拌 2 小时。在真空下除去挥发物, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 231 mg 物质。将该物质溶于二氯甲烷中并且用 1 M 氢氧化钠溶液洗涤。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到物质。将该物质通过 HPLC 进一步纯化(用乙腈/水/TFA 洗脱), 得到 21 mg

产物。LC/MS(长法): 保留时间 3.85 min; (M+H) = 417。

实施例 75 和 76

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 75 和 76 基本上重复了实施例 74 以制备表 7 中所列的实施例 75 和 76。表 7 还归纳了观察到的实施例 75 和 76 的 LC/MS 数据。

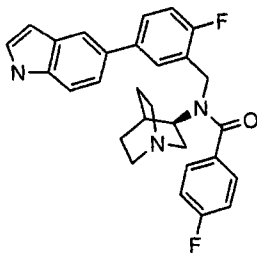
表 7

实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
75	 4-氟-N-[5-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	5.06 ^b	448
76	 4-氟-N-[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	5.33 ^b	432

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 77

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-6-基)-苄基]-苯甲酰胺



步骤 1: (R)-N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-N-(5-溴-2-氟-苄基)胺: 将

三乙酰氧基硼氢化钠(1.6 g, 7.53 mmol)加入至 5-溴-2-氟苯甲醛(510 mg, 2.51 mmol)、(R)-(-)-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基胺(1.0 g, 5.02 mmol)和三乙胺(508 mg, 5.02 mmol)的 8 mL 1,2-二氯乙烷溶液中, 再加入足量乙酸将 pH 调节至 5。将混合物在环境温度下搅拌 4.5 小时, 然后小心地加入 1 M 氢氧化钠溶液以终止反应。将水相用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到 816 mg 产物。

步骤 2: (R)-N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-N-(5-溴-2-氟-苄基)-4-氟-苯甲酰胺: 在环境温度下, 将 4-氟苯甲酰氯(597 mg, 3.77 mmol)加入至以上获得的物质的 10 mL 吡啶溶液中。将混合物在室温下搅拌, 然后加入 1 M 氢氧化钠溶液并且将产物萃取入乙酸乙酯中并且在真空下除去挥发物, 得到原料和产物的混合物。在环境温度下, 将该混合物用 4-氟苯甲酰氯(597 mg, 3.77 mmol)的 10 mL 吡啶溶液再处理。加入 1 M 氢氧化钠溶液并且将产物萃取入乙酸乙酯中并且在真空下除去挥发物, 得到粗产物。进行色谱(用三乙胺/甲醇/乙酸乙酯洗脱), 得到 508 mg 产物。LC/MS(短法): 保留时间 2.26 min; (M+H) = 435/437。

步骤 3: N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-6-基)-苄基]-苯甲酰胺: 将(R)-N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-N-(5-溴-2-氟-苄基)-4-氟-苯甲酰胺(150 mg, 0.345 mmol)、5-吡啶硼酸(83 mg, 0.517 mmol)、碳酸钠水溶液(2 M, 0.69 mL, 1.38 mmol)在 2 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氮充压, 4 次)。加入 PdCl₂(dppf).DCM(12 mg, 0.0017 mmol)并且将混合物如上所述脱气 4 次。将产生的混合物在 80°C 下加热过夜, 然后将其冷却至室温, 过滤并且将滤液用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到粗产物。在硅胶上进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 20 mg 产物。LC/MS(短法): 保留时间 2.63 min; (M+H) = 472。

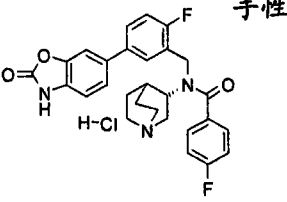
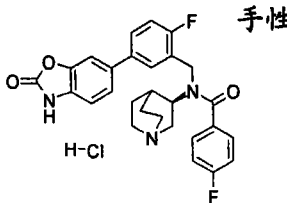
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm: 1.50 - 1.76 (m, 2 H) 1.98 (br s, 1 H) 2.13 (br s, 1 H) 2.71 - 3.00 (m, 4 H) 3.02 - 3.24 (m, 2 H) 3.38 (br s, 1 H) 4.21 (br s, 1 H) 4.76 - 4.93 (m, 1 H) 6.62 (br s, 1 H) 7.01 - 7.12 (m, 3 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 (d, 1 H, J = 8.4 Hz) 7.36 - 7.54 (m, 5 H) 7.75 (br

s, 1 H)。

实施例 78 和 79

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 78 和 79 基本上重复了实施例 77 以制备表 8 中所列的实施例 78 和 79。表 8 还归纳了观察到的实施例 78 和 79 的 LC/MS 数据。

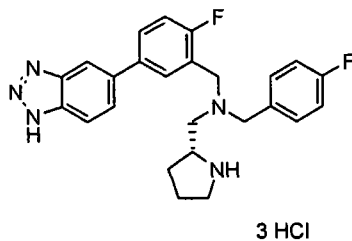
表 8

实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
78	 N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3S-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	2.35 ^a	490
79	 N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐	2.37 ^a	490

^a = 短 LC/MS 方法

实施例 80

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2R-基甲基-胺三盐酸盐



步骤 1: (R)-2-[(4-氟-苄基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(15.9 g, 75.4 mmol)加入至 N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酸(5 g, 25 mmol)和 4-氟苄基胺(6.28 g, 50.3 mmol)的 200 mL 1,2-二氯乙烷溶液中, 再加入足量乙酸将 pH 调节至 5。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/乙酸乙酯洗脱), 得到 6.0 g 产物。

步骤 2: (R)-2-[(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-氨基]-甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(159 mg, 0.75 mmol)和乙酸(36 mg, 0.6 mmol)加入至 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-1-三苯甲基-1H-苯并三唑(145 mg, 0.3 mmol)和(R)-2-[(4-氟-苄基氨基)-甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(111 mg, 0.36 mmol)和 4 埃的分子筛在 5 mL 二氯乙烷中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用乙酸乙酯/环己烷洗脱), 得到 119 mg 产物。LC/MS: 保留时间 4.02、4.21 min; (M+H) = 776。

步骤 3: (R)-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2-基甲基-胺: 将盐酸的二噁烷溶液(4 M, 2 mL)加入至(R)-2-[(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-氨基]-甲基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(119 mg, 0.15 mmol)的 5 mL 甲醇溶液中并且将产生的溶液在环境温度下搅拌 24 小时。在真空下除去挥发物并且通过 HPLC 纯化。将获得的产物用盐酸处理, 得到 40 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 6.20 min; (M+H) = 433。

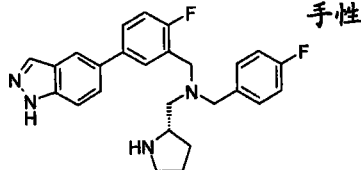
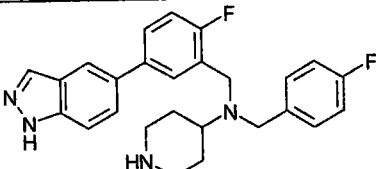
^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 1.68 - 1.85 (m, 1 H) 1.97 - 2.16 (m, 2 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 3.38 (t, $J=7.47$ Hz, 2 H) 3.60 - 3.84 (m, 2 H)

4.26 (br s, 1 H) 4.75 (d, $J = 13.18$ Hz, 1H) 4.53 - 4.72 (m, 3 H) 7.20 (t, $J = 8.57$ Hz, 2 H) 7.38 (t, $J = 9.23$ Hz, 1 H) 7.76 (br s, 2 H) 7.86 - 7.96 (m, 2 H) 8.00 (d, 1 H) 8.10 - 8.22 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H)。

实施例 81 和 82

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 81 和 82 基本上重复了实施例 80 以制备表 9 中所列的实施例 81 和 82。表 9 还归纳了观察到的实施例 81 和 82 的 LC/MS 数据。

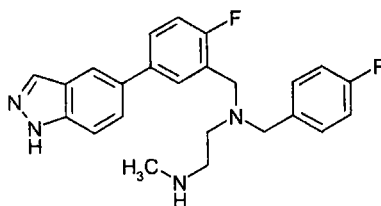
表 9

实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
81	 (4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-吡咯烷-2S-基甲基-胺	6.51 ^b	433
82	 (4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-哌啶-4-基-胺	4.9 ^b	433

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 83

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺



步骤 1: 5-(3-{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙基氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(250 mg, 1.2 mmol)和乙酸(42 mg, 1.2 mmol)加入至 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(270 mg, 0.8 mmol)和(2-氨基-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯(210 mg, 1.2 mmol)在 8 mL 二氯乙烷中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用水稀释, 分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和水依次洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 400 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.66 min; (M+H) = 499。

步骤 2: 5-(3-{[[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙基]-(3-氟-苄基)-氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(254 mg, 1.2 mmol)和乙酸(48 mg, 0.8 mmol)加入至 5-(3-{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙基氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(400 mg, 0.8 mmol)和 4-氟苯甲醛(99 mg, 0.8 mmol)在 15 mL 二氯乙烷中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌 80 小时, 然后用水稀释, 分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和水依次洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用乙酸乙酯/戊烷洗脱), 得到 360 mg 产物。LC/MS: 保留时间 4.10 min; (M+H) = 607。

步骤 3: N-(3-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺: 将 2-({(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-氨基}-甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360 mg, 0.59 mmol)的 2 mL 乙醚溶液用盐酸的二噁烷溶液(4 M, 12 mL)处理并且将产生的溶液在环境温度下搅拌 4 小时。在真空下除去挥发物并且将残留物溶于水中并且用饱和碳酸氢钠溶液中和。将产物萃取入乙酸乙酯中并且将合并的有机层用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。将残留物溶于热的乙酸乙酯中并且收集冷却后获得固体, 得到 65 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 6.02 min; (M+H) = 407。

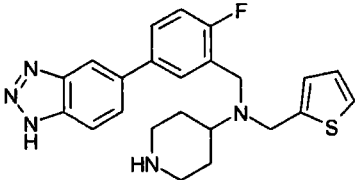
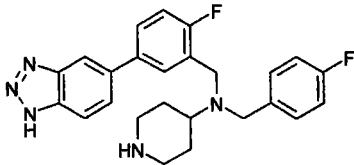
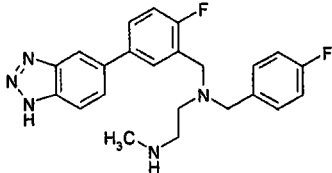
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm: 2.29 (s, 3 H) 2.64 - 2.73 (m, 4 H) 3.60 (s, 2 H) 3.70 (s, 2 H) 6.95 (t, J=8.7 Hz, 2 H) 7.08 (t, J=8.7 Hz 1 H) 7.27

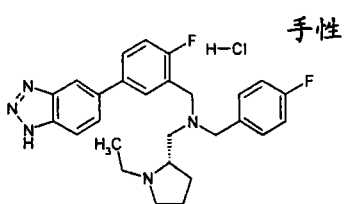
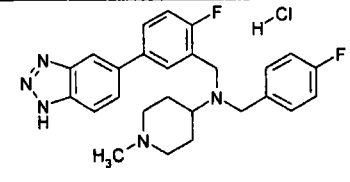
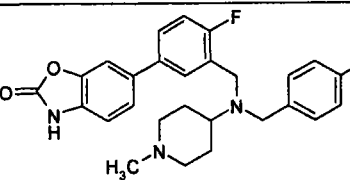
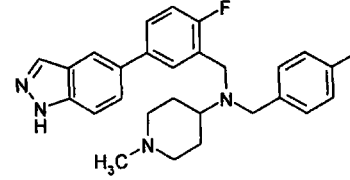
(dd, $J=8.35, 5.49$ Hz, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 2 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H).

实施例 84 至 90

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 84 至 90 基本上重复了实施例 83 以制备表 10 中所列的实施例 84 至 90。表 10 还归纳了观察到的实施例 84 至 90 的 LC/MS 数据。

表 10

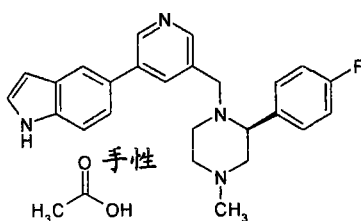
实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
84	 [5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-哌啶-4-基-噻吩-2-基甲基-胺	4.73 ^b	422
85	 [5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基-胺	4.74 ^b	434
86	 N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(4-氟-苄基)-N'-甲基-乙烷-1,2-二胺	5.71 ^b	408

87	 [5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐	6.46 ^b	462
88	 [5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐	4.95 ^b	448
89	 6-(4-氟-3-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-苄基-3H-苯并噁唑-2-酮	5.07 ^b	464
90	 (4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺	4.71 ^b	447

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 91

5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸
盐



步骤 1: (S)-4-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(1.27 g, 6 mmol)和乙酸(120 mg, 2 mmol)加入至 5-溴-吡啶-3-甲醛(372 mg, 2 mmol)和 3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(560 mg, 2 mmol)在 10 mL 二氯乙烷中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷和水稀释, 分层并且将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用乙酸乙酯/戊烷洗脱), 得到 625 mg 产物。LC/MS: 保留时间 4.2 min; (M+H) = 452。

步骤 2: (S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-2-(4-氟-苯基)-哌嗪: 将三氟乙酸和水(TFA:水 = 19:1, 10 mL)的混合物加入至(S)-4-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300 mg, 0.67 mmol)的 3 mL 二氯甲烷溶液中, 将产生的混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时, 然后在真空下除去挥发物, 得到 470 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.13 min; (M+H) = 351。

步骤 3: (S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪: 将三乙酰氧基硼氢化钠(1.5 g, 7 mmol)加入至(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-2-(4-氟-苯基)-哌嗪(作为三(三氟乙酯)盐)(820 mg, 1.2 mmol)和甲醛(37%水溶液, 3 mL, 36.9 mmol)在 20 mL 甲醇中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后在真空下除去挥发物并且将残留物溶于水中并且通过加入 10 M 氢氧化钠溶液将 pH 调节至 11。将产物萃取入二氯甲烷中并且合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩, 得到 431 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.15 min; (M+H) = 366。

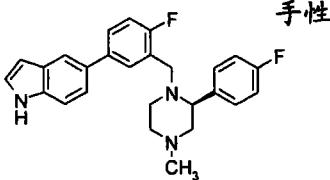
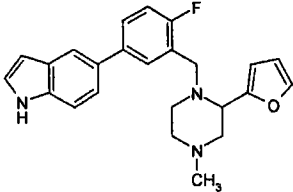
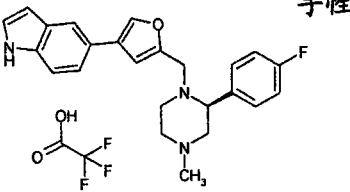
步骤 4: 5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶: 将(S)-1-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪(181 mg, 0.5 mmol)、5-吡啶硼酸(100 mg, 0.62 mmol)、碳酸铯水溶液(2 M, 1 mL, 2 mmol)在 8 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氮充压, 3 次)。加入 PdCl₂(dppf).DCM(40 mg, 0.05 mmol)并且将混合物如上所述再脱气两次。将产生的混合物在 90℃下加热 6 小时, 然后将其冷却至室温并且在真空下除去挥发物。将残留物用水研磨, 将水轻轻倒出并且将残留物溶于甲醇中。将其过滤并且将滤液蒸发, 得到粗产物。在硅胶上进行色谱(用 DCE:MeOH:AcOH:H₂O = 240:15:3:2 洗脱), 得到 110 mg 产物。LC/MS(长

法): 保留时间 3.97 min; (M+H) = 401.

实施例 92 至 94

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 92 至 94 基本上重复了实施例 91 以制备表 11 中所列的实施例 92 至 94。表 11 还归纳了观察到的实施例 92 至 94 的 LC/MS 数据。

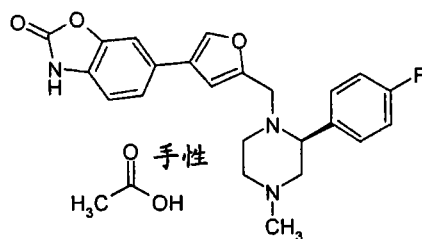
表 11

实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
92	 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吲哚	7.02 ^b	418
93	 5-[4-氟-3-(2-呋喃-2-基-4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲哚	5.43 ^b	390
94	 5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吲哚; 与三氟-乙酸盐的化合物	5.6 ^b	390

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 95

6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮



步骤 1: 6-溴-3H-苯并噁唑-2-酮: 将溴(8.34 mL, 0.16 mol)加入至 3H-苯并噁唑-2-酮(20 g, 0.15 mol)在 DCM(500 mL)中的混合物。在室温下搅拌 19.5 小时后, 将已经形成的橙色沉淀过滤并且用 DCM 洗涤直至橙色消失。将滤液浓缩至其原体积的约 33% 并且过滤并且如前所述洗涤。合并的固体重量为 28.36 g 并且含有约 8-9% 原料。

步骤 2: 6-溴-3-三苯甲基-苯并噁唑-2-酮: 将三苯甲基氯(21.5 g, 0.08 mol)加入至 6-溴-3H-苯并噁唑-2-酮(15 g; 约 0.07 mol, 含有 8-9% 3H-苯并噁唑-2-酮)和三乙胺(11.1 mL, 0.08 mol)的 DCM(250 mL)溶液中。将溶液在室温下搅拌 18 小时, 然后用蒸馏水(3×250 mL)、盐水(250 mL)洗涤并且干燥(MgSO₄), 过滤并且蒸发, 得到类白色固体。将产物溶于回流的 EtOAc 中, 然后不断搅拌数小时将其冷却至室温。收集固体(21.16 g)并且将滤液浓缩直至析出沉淀, 再加热(回流)数小时并且在搅拌中将其冷却以促进第二次结晶(7.88 g)。

步骤 3: 6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基)-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 6-溴-3-三苯甲基-苯并噁唑-2-酮(2.5 g, 5.48 mmol)、二(频那醇基)二硼(1.53 g, 6.03 mmol)、乙酸钾(2.15 g, 21.91 mmol)和 PdCl₂(dppf).DCM(447 mg, 0.55 mmol)的混合物脱气, 抽出无水 DMSO, 然后用氮重新充压。重复此过程数次以是反应混合物中的氧含量最小。在 85°C(油浴温度)、氮气气氛中, 将混合物加热 2.5 小时。将反应物用 DCM(700 mL)稀释并且用蒸馏水(每次 300 mL)、盐水(300 mL)洗涤两次, 干燥(MgSO₄), 过滤和蒸发, 得到深棕色浆液。

重复此反应并且将产物与以上制备的产物合并并且在硅胶柱上进行色谱, 用 20% Et₂O 的庚烷溶液洗脱, 得到预期产物, 为白色粉末(3.76 g, 68%)。

步骤 4: 4-(4-溴呋喃-2-基甲基)-3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将 3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0 g, 3.57 mmol)和 4-溴-2-糠醛(0.63 g, 3.6 mmol)溶于 DCE(15 mL)中并且依次加入冰醋酸(0.23 mL, 3.55 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.30 g, 10.85 mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。加入 DCM(50 mL)并且将混合物用水(1×50 mL)和盐水(1×50 mL)洗涤并且经 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂, 得到油状物, 其静置固化, 得到 1.6 g 产物。LC/MS: 保留时间 4.32 min; (M+H) = 439。

步骤 5: 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-哌嗪-三氟乙酸盐: 将 4-(4-溴呋喃-2-基甲基)-3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.68 g, 1.55 mmol)溶于 95%TFA 水溶液和 DCM[70:30]的混合物中并且搅拌 30 min。在真空下除去溶剂, 得到胶状物(0.90 g, 定量粗产率)。LCMS: 保留时间 2.33 min; (M+H) = 339.23。

步骤 6: 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪: 将 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-哌嗪二-三氟乙酸盐(0.60 g, 1.06 mmol)的甲醇溶液(15 mL)依次用 37% 甲醛水溶液(2.5 mL, ~30 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.25 g, 5.5 mmol)处理。将反应物在室温下搅拌过夜, 然后在真空下除去溶剂, 得到胶状物。加入水(20 mL)并且用 10 M NaOH 水溶液调节至 pH 11。将混合物用 DCM 萃取并且将合并的 DCM 层用盐水洗涤并且经 Na₂SO₄ 干燥。在真空下除去溶剂, 得到油状物(0.35 g, 94%)。将化合物通过快速硅胶色谱纯化, 应用 DCM:MeOH:AcOH:水(240:15:3:2)作为洗脱剂。LC/MS: 保留时间 2.28 min; (M+H) = 353。

步骤 7: 6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪(0.164 g, 0.33 mmol)和 6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(0.105 g, 0.30 mmol)溶于二噁烷(8 mL)中并且加入 2 M Cs₂CO₃ 水溶液(0.65 mL, 1.3 mmol)。将混合物脱气并且在加入 PdCl₂(dppf).DCM(0.027 g, 0.03 mmol)时充氮(3 次)。进一步脱气后, 将反应物在 100℃ 下加热 4 小时。将 DCM(20 mL)加入至混合物中并且用水和盐水洗涤。将有机层经 MgSO₄ 干燥并且在真空下除去溶剂。进行色谱,

应用 DCM:MeOH:AcOH:水(240:15:3:2)作为洗脱剂, 得到 0.11 g 产物 (68%)。LC/MS: 保留时间 3.13 min; (M+H) = 650。

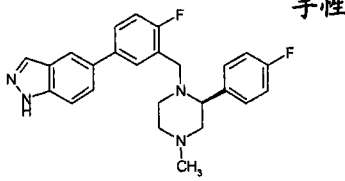
步骤 8: 6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(0.33 g, 0.51 mmol)溶于 90%TFA 水溶液(20 mL)中并且在室温下搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂并且用水(3×~2 mL)与残留的 TFA 共蒸发, 得到棕色固体。进行色谱, 应用 DCM:MeOH:AcOH:水(180:20:3:2)作为洗脱剂, 得到 0.15 g 产物(73%)。LC/MS(长法): 保留时间 4.39 min; (M+H) = 408。

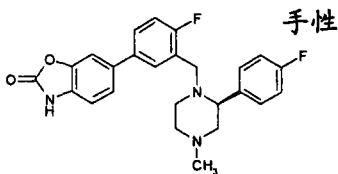
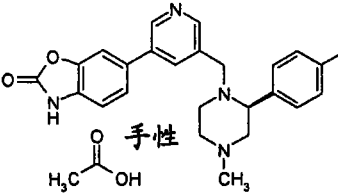
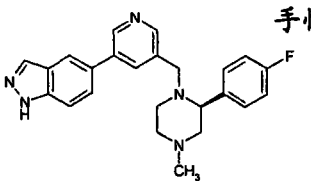
^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 2.73 (td, $J=12.58$, 2.75 Hz, 1 H) 2.83 (s, 3 H) 3.04 (t, $J=11.76$ Hz, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.50 (dd, $J=12.09$, 1.98 Hz, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H) 7.33 (dd, $J=8.13$, 1.54 Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=1.54$ Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.46$, 5.39 Hz, 2 H) 7.83 (d, $J=0.88$ Hz, 1 H)。

实施例 96 至 99

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 96 至 99 基本上重复了实施例 95 以制备表 12 中所列的实施例 96 至 99。表 12 还归纳了观察到的实施例 96 至 99 的 LC/MS 数据。

表 12

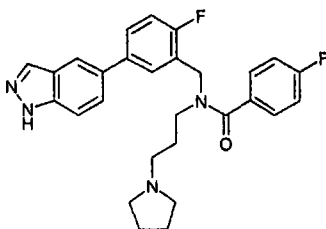
实施 例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
96	 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡唑	6.22 ^b	419

97	 6-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-3H-苯并噁唑-2-酮	6.19 ^b	436
98	 6-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙酸盐	3.85 ^b	419
99	 5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吲唑	3.55 ^b	402

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 100

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺



步骤 1: 5-{4-氟-3-[(3-吡咯烷-1-基-丙基氨基)-甲基]-苄基}-吲唑-1-甲酸叔丁酯: 将三乙酰氧基硼氢化钠(190 mg, 0.88 mmol)加入至 5-(4-氟-3-甲酰基苄基)-吲唑-1-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.29 mmol)、N-(3-氨基丙基)吡咯烷(74 mg, 0.59 mmol)和乙酸(105 mg, 1.8 mmol)在二氯乙烷中的混合物中。

将混合物在环境温度下搅拌过夜，然后用二氯甲烷稀释并且用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并且浓缩，得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到 130 mg 产物。LC/MS: 保留时间 1.98 min; (M+H) = 453。

步骤 2: 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺: 将 HATU(100 mg, 0.28 mmol)加入至 5-{4-氟-3-[(3-吡咯烷-1-基-丙基氨基)-甲基]-苄基}-吡唑-1-甲酸叔丁酯(125 mg, 0.28 mmol)、4-氟苯甲酸(39 mg, 0.28 mmol)和二异丙基乙基胺(89 mg, 0.69 mmol)的 3 mL 二甲基甲酰胺溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌 5 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。分层并且将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并且浓缩，得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到 100 mg 产物。将 2 mL TFA 加入至 98 mg 该物质的 2 mL 二氯甲烷溶液中并且将混合物在室温下搅拌 5 小时并且在真空下除去挥发物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱)，得到 64 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.65 min; (M+H) = 475。

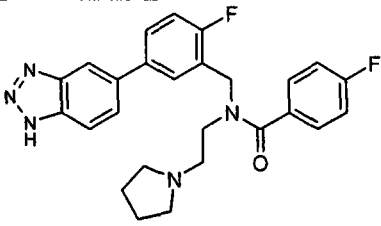
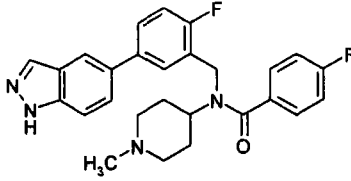
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm: 1.98-2.21 (m, 6 H) 2.76 (br s, 2 H) 3.17 (br s, 2 H) 3.59 (br s, 2 H) 3.80 (br s, 2 H) 4.67 (br s, 2 H) 7.07-7.16 (m, 3 H) 7.34 (br s, 1 H) 7.41 - 7.72 (m, 5 H) 7.84 (br s, 1 H) 8.11 (br s, 1 H) 12.98 (br s, 1 H)。

实施例 101 和 102

除了应用适量的不同的原料和试剂外，实施例 101 和 102 基本上重复了实施例 100 以制备表 13 中所列的实施例 101 和 102。表 13 还归纳了观察到的实施例 101 和 102 的 LC/MS 数据。

表 13

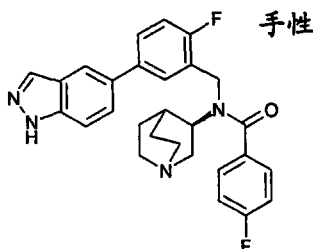
实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H

101	 N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	4.87 ^b	462
102	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	5 ^b	461

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 103

N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺



步骤 1: 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-咪唑-1-甲酸叔丁酯: 将 5-溴-咪唑-1-甲酸叔丁酯(1.8 g, 6.19 mmol)、二(频那醇基)二硼(1.73 g, 6.80 mmol)、乙酸钾(2.43 g, 24.7 mmol)和 PdCl₂(dppf).DCM(505 mg, 0.62 mmol)的混合物脱气, 抽出无水 DMSO 然后用氮重新充压。重复此方法数次以使反应混合物中的氧含量最小。将混合物在 85°C 下加热 4.5 小时。将反应物用 DCM 稀释并且用水和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到深棕色浆液。在硅胶上进行色谱, 用 75% 乙醚/庚烷洗脱, 得到 1.47 g 产物。

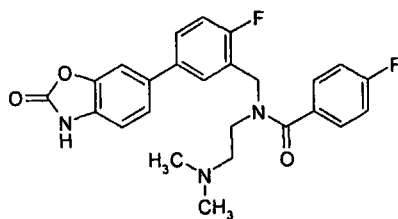
步骤 2: N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺: 将(R)-N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)-N-(5-溴-2-氟-苄基)-苯甲酰胺: 将(R)-N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)-N-(5-溴-2-氟-苄基)-苯甲酰胺

基)-4-氟-苯甲酰胺(180 mg, 0.41 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(170 mg, 0.50 mmol)、碳酸铯水溶液(2 M, 0.82 mL, 1.65 mmol)在 2 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氮充压)。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (34 mg, 0.04 mmol)并且将混合物如上所述脱气。将产生的混合物在 85°C 下加热 4 小时, 然后将其冷却至室温, 用氯仿和水稀释。分层并且将有机相用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 得到粗产物。在硅胶上进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 100 mg 产物。将该物质溶于 95%TFA 水溶液中并且在室温下搅拌 4 小时。在真空下除去挥发物, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 38 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 5.88 min; $(\text{M}+\text{H}) = 473$ 。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 1.94 - 2.06 (m, 2 H) 2.30 - 2.53 (m, 2 H) 3.22 - 3.40 (m, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.72 (ddd, $J=13.24, 6.65, 2.09$ Hz, 1 H) 3.82 - 3.91 (m, 1 H) 4.25 - 4.33 (m, 1 H) 4.80 (d, $J=16.93$, 1 H) 4.91 (d, $J=16.93$, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 3 H) 7.37 (dd, $J=7.25, 2.20$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.67 (m, 5 H) 7.93 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

实施例 104

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺



将三乙酰氧基硼氢化钠(440 mg, 2.1 mmol)加入至 2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-6-基)-苯甲醛(180 mg, 0.7 mmol)、 N,N' -二甲基氨基乙二胺(184 mg, 2.1 mmol)和乙酸(84 mg, 1.4 mmol)在 5 mL 二氯乙烷中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后用二氯甲烷稀释并且用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。分层并且将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 130 mg 产物。将 HATU(76 mg, 0.2 mmol)加入至以

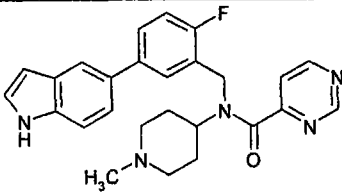
上物质(65 mg, 0.2 mmol)、4-氟苯甲酸(28 mg, 0.2 mmol)和二异丙基乙基胺(65 mg, 0.5 mmol)的 3 mL 二甲基甲酰胺溶液中并且将产生的混合物在环境温度下搅拌 4 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。分层并且将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(2 次, 用甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 36 mg 产物。将产物溶于乙酸乙酯中并且用 1 M 碳酸钠溶液洗涤。将水相用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到 26 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 5.64 min; (M+H) = 452。

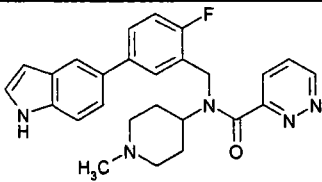
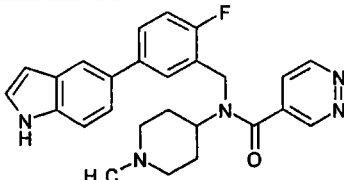
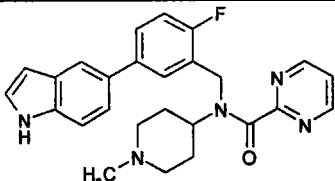
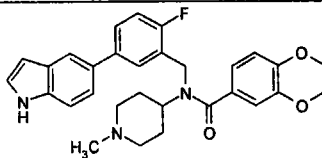
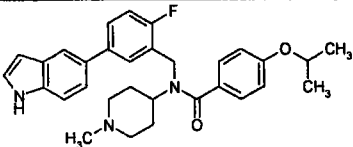
^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 2.03 (br s, 3 H) 2.27 (br s, 3 H) 2.38 - 2.68 (m, 2 H) 3.44 (br s, 1 H) 3.64 (br s, 1 H) 4.70 (br s, 1 H) 4.89 (br s, 1 H) 7.15 (d, $J=8.13$ Hz, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H)。

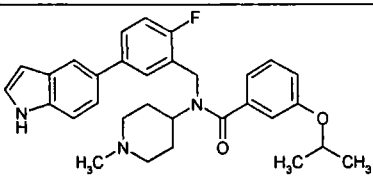
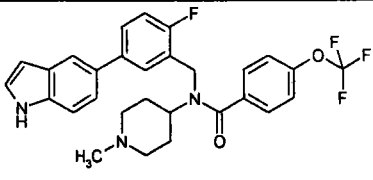
实施例 105 至 112

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 105 至 112 基本上重复了实施例 104 以制备表 14 中所列的实施例 105 至 112。表 14 还归纳了观察到的实施例 105 至 112 的 LC/MS 数据。

表 14

实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
105	 嘧啶-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5.24 ^b	444

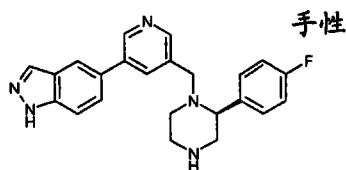
106	 吡嗪-3-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5.18 ^b	444
107	 吡嗪-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5.05 ^b	444
108	 嘧啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5 ^b	444
109	 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	6.38 ^b	500
110	 N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-4-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	7.14 ^b	500

111	 N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-3-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	7.1 ^b	500
112	 N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺	7.37 ^b	526

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 113

5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吲唑



步骤 1: 5-{5-[4-叔丁氧基羰基-2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-吲唑-1-甲酸叔丁酯: 将 4-(5-溴-吡啶-3-基甲基)-3-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(225 mg, 0.5 mmol)和 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吲唑-1-甲酸叔丁酯(172 mg, 0.5 mmol)溶于二噁烷(8 mL)中并且加入 2 M Cs₂CO₃ 水溶液(1 mL, 2 mmol)。将混合物脱气并且在加入 PdCl₂(dppf).DCM(30 mg, 0.036 mmol)时充氮(3 次)。将反应物在 90℃下加热 4 小时。在真空下除去挥发物并且将残留物溶于二氯甲烷中。将有机相用水和盐水洗涤。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并且在真空下除去溶剂。通过快速硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯/戊烷洗脱)得到 175 mg 产物。LC/MS: 保留时间 4.05 min; (M+H) = 587。

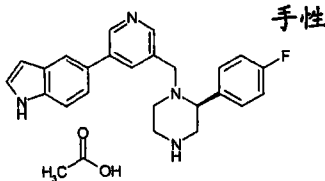
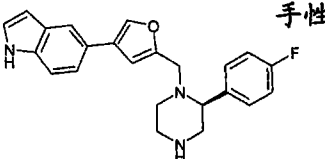
步骤 2: 5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吲唑: 将 7 mL 95% TFA 水溶液加入至 5-{5-[4-叔丁氧基羰基-2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-吲唑-1-甲酸叔丁酯(170 mg, 0.29 mmol)的 3 mL 二

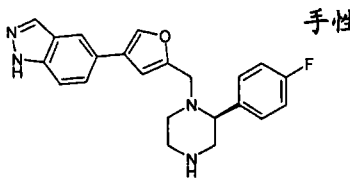
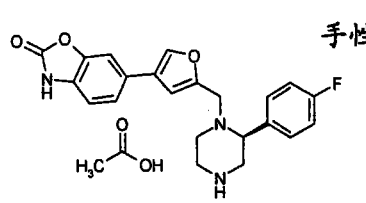
氯甲烷溶液中并且将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂, 得到粗产物。通过快速硅胶色谱纯化, 应用 DCM:MeOH:AcOH:水作为洗脱剂。将汇集的级分合并并且在真空下除去溶剂, 应用水(3×~2 mL)和 MeOH:DCM(1:1, 10 mL)与残留的 AcOH 共蒸发, 得到 125 mg 产物。LCMS(长法): 保留时间 3.6 min; (M+H) = 388。

实施例 114 至 117

除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 114 至 117 基本上重复了实施例 113 以制备表 15 中所列的实施例 114 至 117。表 15 还归纳了观察到的实施例 114 至 117 的 LC/MS 数据。

表 15

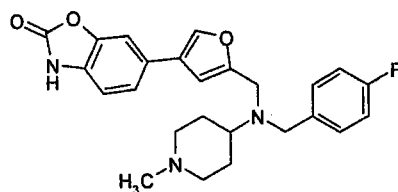
实施例号	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
		RT (分钟)	M + H
114	 5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吲哚乙酸盐	3.72 ^b	387
115	 5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吲哚	5.52 ^b	376

116	 5-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-咪唑	4.86 ^b	377
117	 6-{5-[2S-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮乙酸盐	4.27 ^b	394

^b = 长 LC/MS 方法

实施例 118

6-(5-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-呋喃-3-基)-3H-苯并噁唑-2-酮



步骤 1: 6-{5-[(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-甲基]-呋喃-3-基}-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮: 将三乙酰氧基硼氢化钠(339 mg, 1.6 mmol)加入至 4-(2-氧代-3-三苯甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基)-呋喃-2-甲醛(377 mg, 0.8 mmol)、1-甲基-哌啶-4-基胺(219 mg, 1.92 mmol)和乙酸(192 mg, 3.2 mmol)的 10 mL 1,2-二氯乙烷溶液中。将混合物在环境温度下搅拌 21 小时, 然后用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸钠溶液洗涤。将水相用二氯甲烷萃取并且将合并的有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用二氯甲烷/甲醇/乙酸/水洗脱), 得到 189 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.38 min; (M+H) = 570。

步骤 2: 6-(5-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-呋喃-3-

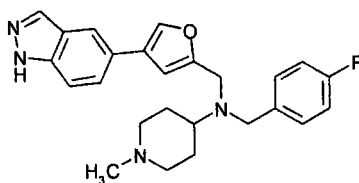
基)-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮: 将三乙酰氧基硼氢化钠(71 mg, 0.33 mmol)加入至 6-{5-[(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-甲基]-呋喃-3-基}-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(95 mg, 0.17 mmol)、4-氟苯甲醛(21 mg, 0.2 mmol)和乙酸(20 mg, 0.33 mmol)的 1.5 mL 1,2-二氯乙烷溶液中。将混合物在环境温度下搅拌 20 小时, 然后用氯仿稀释并且用饱和碳酸钠溶液洗涤。将水相用氯仿萃取并且将合并的有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到粗产物。进行色谱(用二氯甲烷/甲醇洗脱), 得到 64 mg 产物。LC/MS: 保留时间 2.99 min; (M+H) = 678。

步骤 3: 6-(5-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-呋喃-3-基)-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 1 mL 95% TFA 水溶液加入至 6-(5-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-呋喃-3-基)-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(64 mg, 0.09 mmol)的 2 mL 二氯甲烷溶液中并且将产生的混合物在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂, 得到粗产物。如果快速硅胶色谱纯化(用 DCM:MeOH:AcOH:水洗脱)。将汇集的级分合并并且在真空下除去溶剂并且应用甲苯与残留的 AcOH 共蒸发, 得到 16 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间, 3.83 min; (M+H) = 436。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 1.86 (q, $J = 13.14$ Hz, 2 H) 2.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H) 2.84 (s, 3 H) 2.92 - 3.08 (m, 3 H) 3.55 (d, $J = 13.14$ Hz, 2 H) 3.75 (s, 2 H) 3.79 (s, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 6.68-7.11 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.06$ Hz, 1 H) 7.38-7.44 (m, 3 H) 7.82 (s, 1 H)。

实施例 119

(4-氟-苄基)-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺



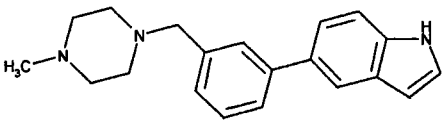
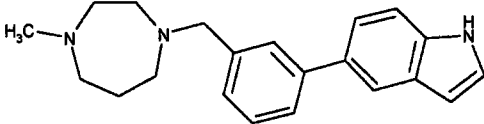
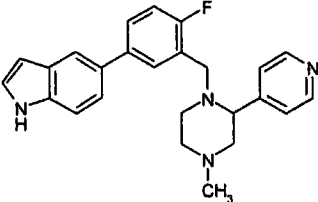
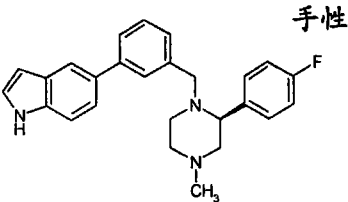
除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 119 基本上重复了实施例 118 以制备实施例 119。LC/MS(长法): 保留时间 4.07 min; (M+H) = 419。

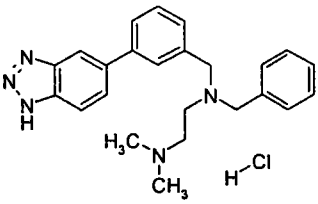
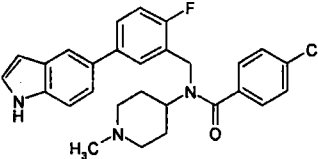
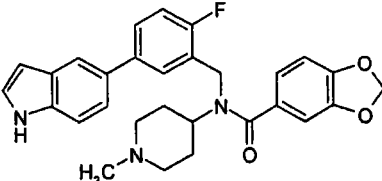
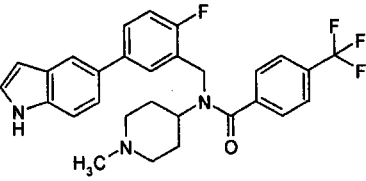
实施例 120 至 169

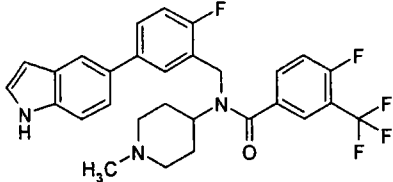
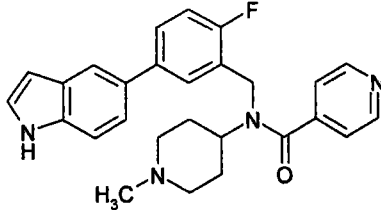
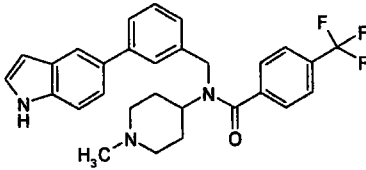
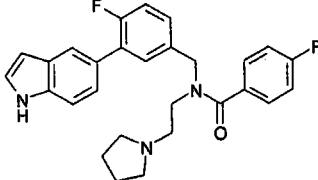
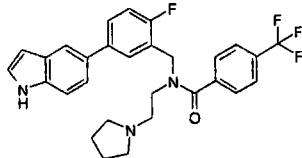
除了应用适量的不同的原料和试剂外, 实施例 120 至 169 按照上述多

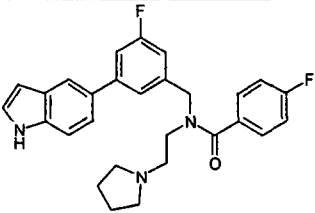
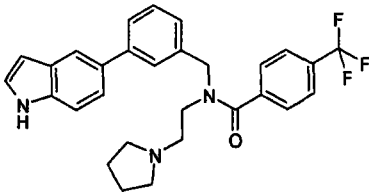
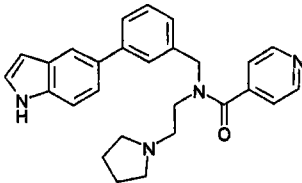
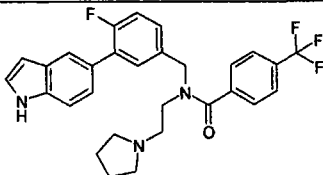
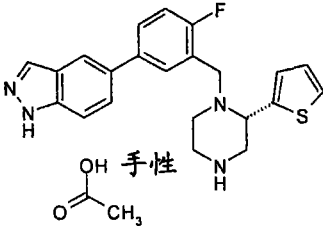
种方法而制备以制备表 16 中所列的实施例 120 至 169。表 16 还归纳了用于制备各个实施例的合成方法以及所观察到的 LC/MS 数据。

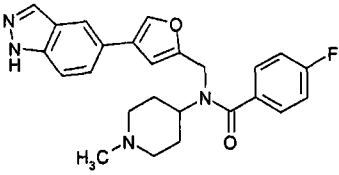
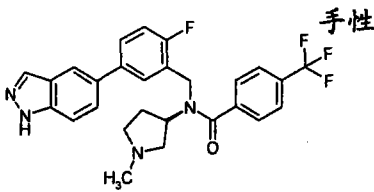
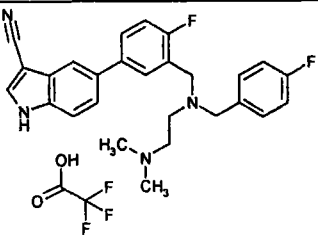
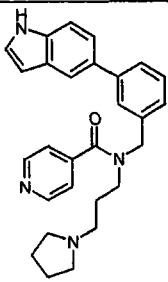
表 16

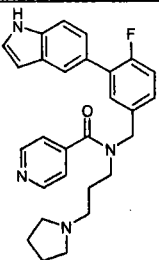
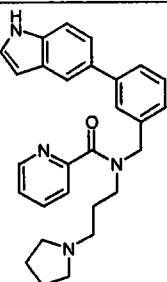
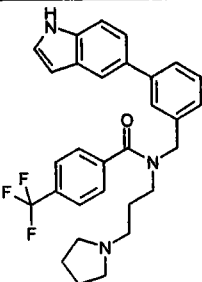
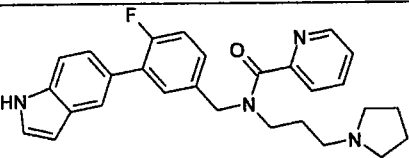
实施例号	所用合成方法	化学结构和化学名	LC/MS 数据	
			RT (分钟)	M + H
120	实施例 1	 5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲哚	n.a.	n.a.
121	实施例 1	 5-[3-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基]-1H-吲哚	n.a.	n.a.
122	实施例 1	 5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲哚	4.91 ^b	401
123	实施例 1	 5-{3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吲哚	7.02 ^b	400

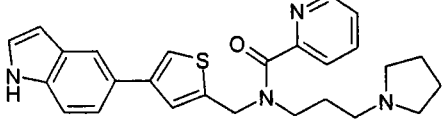
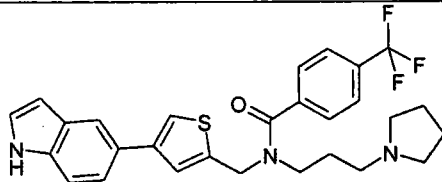
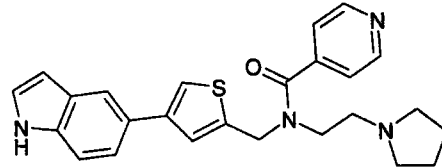
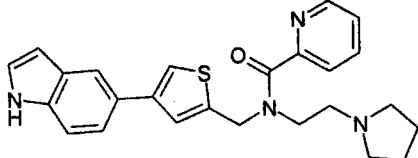
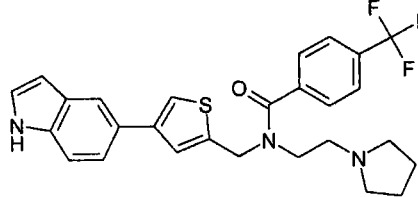
124	实施例 17	 N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐	n.a.	n.a.
125	实施例 20	 4-氯-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	6.72 ^b	476
126	实施例 20	 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	6.15 ^b	486
127	实施例 20	 N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	7.06 ^b	510

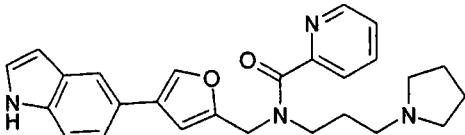
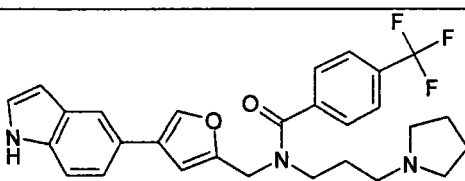
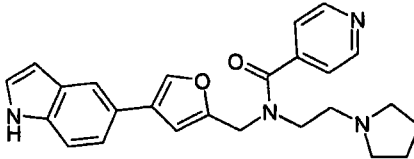
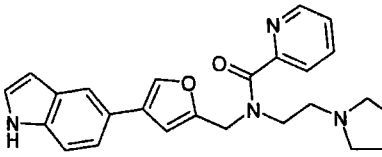
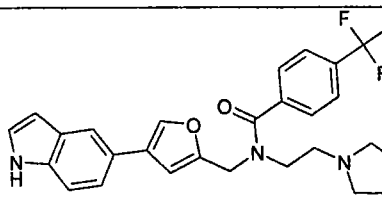
128	实施例 20	 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺	7.11 ^b	528
129	实施例 20	 N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺	4.99 ^b	443
130	实施例 20	 N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	6.92 ^b	492
131	实施例 20	 4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	6.73 ^b	460
132	实施例 20	 N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	6.85 ^b	510

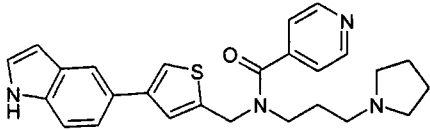
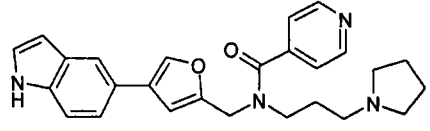
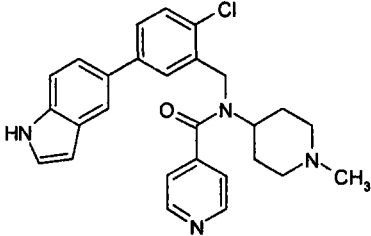
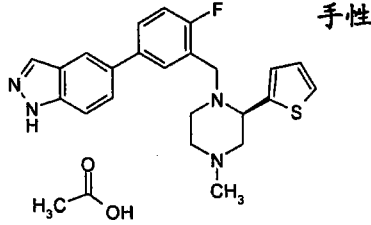
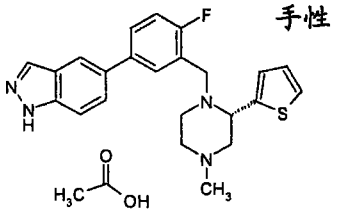
133	实施例 20	 4-氟-N-[3-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	6.75 ^b	460
134	实施例 20	 N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	7.07 ^b	492
135	实施例 20	 N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺	5.05 ^b	425
136	实施例 20	 N-[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	7.16 ^b	510
137	实施例 42	 5-[4-氟-3-(2R-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吲唑乙酸盐	5.16 ^b	393

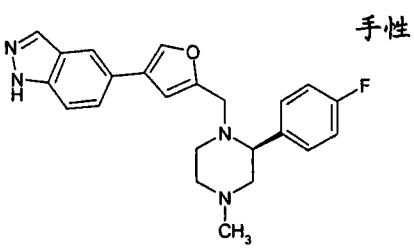
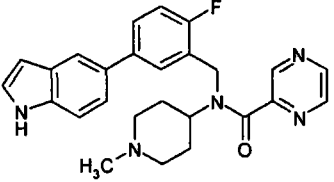
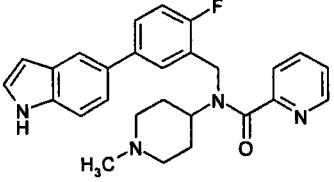
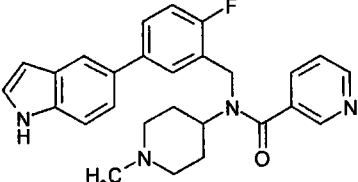
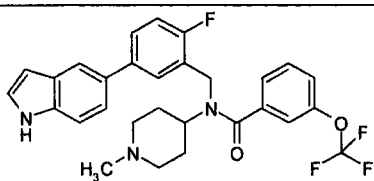
138	实施例 53	 4-氟-N-[4-(1H-咪唑-5-基)-呋喃-2-基 甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	4.61 ^b	433
139	实施例 53	 N-[2-氟-5-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-N-(1- 甲基-吡咯烷-3R-基)-4-三氟甲基-苯甲 酰胺	6.64 ^b	497
140	实施例 70	 5-(3-{[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄 基)-氨基]-甲基}-4-氟-苯基)-1H-咪唑 -3-腈三氟-乙酸盐	5.78 ^b	445
141	实施例 77	 N-[3-(1H-咪唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯 烷-1-基-丙基)-异烟酰胺	2.12 ^c	439

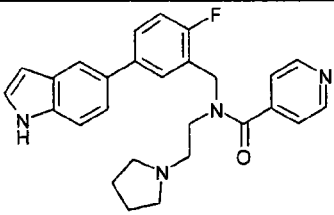
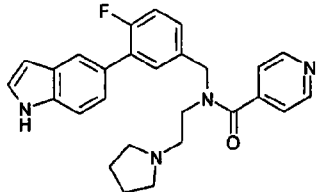
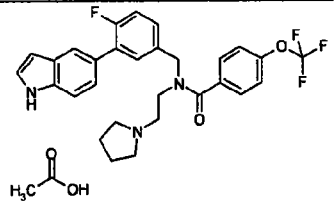
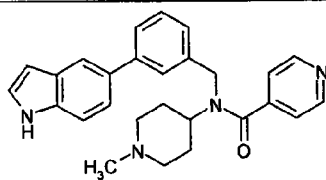
142	实施例 77	 N-[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺	2.15 ^c	457
143	实施例 77	 吡啶-2-甲酸[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺	2.3 ^c	439
144	实施例 77	 N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	2.73 ^c	506
145	实施例 77	 吡啶-2-甲酸[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺	2.35 ^c	457

146	实施例 77	 吡啶-2-甲酸[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺	2.64 ^c	445
147	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	3.0 ^c	512
148	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺	2.47 ^c	431
149	实施例 77	 吡啶-2-甲酸[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺	2.67 ^c	431
150	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	3.01 ^c	498

151	实施例 77	 吡啶-2-甲酸[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺	2.55 ^c	429
152	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	2.95 ^c	496
153	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺	2.37 ^c	415
154	实施例 77	 吡啶-2-甲酸[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺	2.55 ^c	415
155	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	2.94 ^c	482

156	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺	2.44 ^c	445
157	实施例 77	 N-[4-(1H-吲哚-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺	2.39 ^c	429
158	实施例 77	 N-[2-氯-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺	2.54 ^c	459
159	实施例 95	 5-[4-氟-3-(4-甲基-2R-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-吲唑乙酸盐	6.11 ^b	407
160	实施例 95	 5-[4-氟-3-(4-甲基-2R-噻吩-2-基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-1H-吲唑乙酸盐	6.04 ^b	407

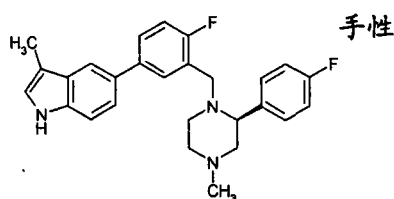
161	实施例 103	 5-{5-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1H-吡唑	4.91 ^b	391
162	实施例 104	 哌嗪-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5.63 ^b	444
163	实施例 104	 吡啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	5.55 ^b	443
164	实施例 104	 N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-烟酰胺	5.15 ^b	443
165	实施例 104	 N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺	7.06 ^b	526

166	实施例 104	 N-[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺	5.19 ^b	443
167	实施例 104	 N-[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺	5.22 ^b	443
168	实施例 104	 N-[4-氟-3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺乙酸盐	7.34 ^b	460
169	实施例 104	 N-[3-(1H-吲哚-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺	4.69 ^b	425

^a = 短 LC/MS 方法; ^b = 长 LC/MS 方法; ^c = 方法 3; n.a. = 未得到的。

实施例 170

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-3-甲基-1H-吲哚

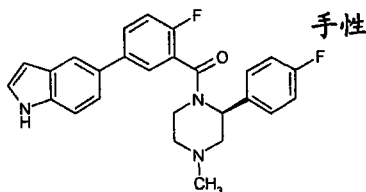


步骤 1: (S)-2-(4-氟-苯基)-1-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苄基]-4-甲基-哌嗪: 将(S)-1-(5-溴-2-氟-苄基)-2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪(0.87 g, 2.28 mmol)、二(频那醇基)二硼(0.61 g, 2.39 mmol)、乙酸钾(0.89 g, 9.11 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (186 mg, 0.23 mmol)的混合物脱气, 抽出无水 DMSO, 然后用氮重新充压。重复该方法数次以使反应混合物中的氧含量最小。将混合物在 85°C 下加热 4 小时。将反应物用 DCM 稀释并且用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 得到深棕色浆液。在硅胶上进行色谱, 用 2% 异丙醇/DCM 洗脱, 得到 709 mg 产物。

步骤 2: 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-甲基-1H-吲哚。将 FibreCat 1001(4 mg, 0.0006 mmol)加入至 5-溴-3-甲基吲哚(30 mg, 0.14 mmol)、(S)-2-(4-氟-苯基)-1-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苄基]-4-甲基-哌嗪(60 mg, 0.14 mmol)、四丁基溴化铵(45 mg, 0.14 mmol)和碳酸铯(2 M, 280 μL , 0.56 mmol)在 4 mL 50% 二噁烷水溶液中的混合物中。在 150°C 下, 将混合物用微波辐射加热 5 min。将混合物过滤并且在真空下除去挥发物。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配, 将两相分离并且将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩。残留物进行色谱(硅胶, 用甲醇/DCM 洗脱), 得到 32 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 6.54 min; $(\text{M}+\text{H}) = 432.2$ 。

实施例 171

[2-氟-5-(1H-吲哚-5-基)-苯基]-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮



步骤 1: (5-溴-2-氟-苯基)-[(S)-2-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮: 将二异丙胺(0.47 g, 3.7 mmol)和 HATU(0.69 g, 1.8 mmol)加入至 5-溴-2-氟苯基甲

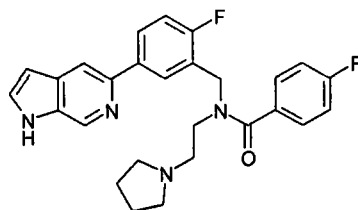
酸(90.4 g, 1.8 mmol)和(S)-3-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.34 g, 1.8 mmol)在 50 mL 二甲基甲酰胺中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌 15 小时。在真空下除去挥发物并且将残留物在乙酸乙酯和 1 M 碳酸氢钠溶液之间分配。将有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到 0.46 g 产物。将该物质溶于 4.5 mL 二氯甲烷中并且加入至 10 mL 95% 三氟乙酸/水中。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时并且在真空下除去挥发物。将残留物通过硅胶色谱纯化(用 3% 乙醇/二氯甲烷洗脱)得到 0.32 g 产物。LC/MS: 保留时间 2.08 min; (M+H) = 381/383。

步骤 2: (5-溴-2-氟-苯基)-[(S)-2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮: 将甲醛(1.47 mL, 19.4 mmol 37% 水溶液)加入至(5-溴-2-氟-苯基)-[(S)-2-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮(0.32 g, 0.65 mmol)的 10 mL 甲醇溶液中。将混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.82 g, 3.9 mmol)并且将产生的混合物搅拌过夜。在真空下除去挥发物并且将残留物在乙酸乙酯和 1 M 碳酸氢钠溶液之间分配。将有机相用 1 M 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩, 得到 0.21 g 产物。LC/MS: 保留时间 2.14 min; (M+H) = 395/397。

步骤 3: [2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮: 将(5-溴-2-氟-苯基)-[(S)-2-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮(0.2 g, 0.51 mmol)、吡啶-5-硼酸(0.086 g, 0.53 mmol)和碳酸铯水溶液(2 M, 1.01 mL, 2.0 mmol)在 10 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并且用氮充压, 3 次)。加入 PdCl₂(dppf).DCM(0.037 g, 0.0513 mmol)并且将混合物在 110-110 °C 加热 1.5 小时。在真空下除去挥发物并且将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机相用水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发, 得到深棕色浆液。在硅胶上进行色谱, 用 2% 乙醇/DCM 洗脱, 得到 74 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间 5.24 min; (M+H)=432。

实施例 172

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺

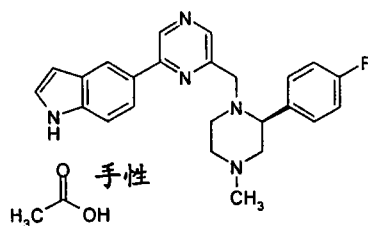


步骤 1: N-{5-[4-((E)-2-二甲基氨基-乙烯基)-5-硝基-吡啶-2-基]-2-氟-苄基}-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺: 将 4-氟-N-[2-氟-5-(4-甲基-5-硝基-吡啶-2-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(按照实施例 20 制备, 600 mg, 1.25 mmol)的 15 mL 二甲基甲酰胺溶液用二甲基甲酰胺二甲基缩醛(0.23 mL, 1.68 mmol)处理并且将产生的混合物在 80℃下加热 5 小时。将混合物冷却并且除去挥发物。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机相用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 得到油状物。重复以上方法, 得到 485 mg 产物。

步骤 2: 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺: 将 N-{5-[4-((E)-2-二甲基氨基-乙烯基)-5-硝基-吡啶-2-基]-2-氟-苄基}-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(485 mg, 0.9 mmol)的 30 mL 乙酸乙酯溶液用 100 mg 10% Pd/C 在 3 bar 的氢气中处理 18 小时。将混合物通过硅藻土过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残留物进行色谱(氧化铝, 用 2% 甲醇/二氯甲烷洗脱), 得到 230 mg 产物。LC/MS: 保留时间 1.79 min; $(\text{M}+\text{H})=461$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ppm: 1.61 (br s, 4 H) 2.37 (br ss, 2 H) 2.56 - 2.71 (br s, 2 H) 3.45 (t, $J=6.26$ Hz, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.17 - 7.28 (m, 3 H) 7.45 - 7.52 (m, 2 H) 7.56 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 8.00 (ddd, $J=8.30, 5.44, 2.31$ Hz, 2 H) 8.07 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 11.40 (s, 1 H)。

实施例 173

5-{6-[2S-(4-氟-苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡嗪-2-基}-1H-吡啶乙酸盐



步骤 1: 6-氯-吡嗪-2-甲酸乙酯: 在 0℃下, 将吡嗪甲酸乙酯(4.0 g, 13.14 mmol)的 200 mL DCM 溶液用间氯过苯甲酸(57-80%, 5.67 g)处理。将混合物温至环境温度并且搅拌 72 小时, 同时再加入 4.28 g 间氯过苯甲酸。再过 4 天后, 加入 6 mL 丙酮并且储存 2.5 天。然后加入 2.2 g 偏亚硫酸氢钠的 5 mL 水溶液并且搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯并且将混合物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩, 得到固体, 将该固体通过色谱纯化(硅胶, 用乙酸乙酯/戊烷洗脱), 得到 3.35 g N-氧化物。在 100℃下, 将如此制备的 N-氧化物(2.0 g, 11.89 mmol)在 10.53 mL 磷酰氯和 18 mL 甲苯中加热 1.5 小时。将混合物用冰和饱和碳酸钠水溶液依次小心地处理。将产物用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱纯化(用乙酸乙酯/戊烷洗脱), 得到 1.27 g 6-氯-吡嗪-2-甲酸乙酯。

步骤 2: 6-(1H-吲哚-5-基)-吡嗪-2-甲酸乙酯: 将 6-氯-吡嗪-2-甲酸乙酯(1.35 g, 7.23 mmol)加入至吲哚-5-硼酸(1.16 g, 7.23 mmol)、碳酸铯(9.43 g, 28.9 mmol)和 PdCl₂(dppf).DCM(591 mg, 0.72 mmol)的 30 mL 二噁烷溶液中。将混合物脱气(抽真空并且用氮充压), 加入 14.5 mL 水并且将混合物脱气。将混合物在 85℃下加热 2.5 小时并且将混合物冷却并且分层。将水相用氯仿萃取并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发。将残留物在硅胶上进行色谱, 用乙酸乙酯/戊烷洗脱, 得到 1.07 g 产物。LC/MS: 保留时间 3.21 min; (M+H)=268.1。

步骤 3: 6-(1H-吲哚-5-基)-吡嗪-2-基甲醇: 在-78℃下, 将冷的 6-(1H-吲哚-5-基)-吡嗪-2-甲酸乙酯(1.07 g, 4.0 mmol)的 20 mL THF 溶液加入至氢化铝锂(243 mg, 6.4 mmol)的 20 mL THF 溶液中。将混合物在-78℃下搅拌 45 min, 然后温至 0℃并且再搅拌 45 min, 最后在室温下搅拌 1.5 小时。加入 0.25 mL 水和 0.25 mL 15%氢氧化钠溶液, 然后再加入 0.75 mL 水,

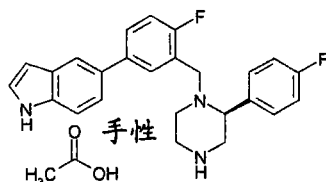
将混合物通过硅藻土过滤并且用 DCM 洗涤滤饼。将滤液浓缩并且将残留物溶于氯仿中,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并且在真空下浓缩。将残留物从热的乙酸乙酯中重结晶,得到 486 mg 固体。进行色谱(硅胶,用甲醇/DCM 洗脱),得到 308 mg 6-(1H-吡啶-5-基)-吡嗪-2-基甲醇。

步骤 4: 5-{6-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡嗪-2-基}-1H-吡啶乙酸盐: 将甲磺酸酐(226 mg, 1.3 mmol)加入至 6-(1H-吡啶-5-基)-吡嗪-2-基甲醇(146 mg, 0.65 mmol)的 THF 溶液中。加入三乙胺(0.27 mL, 1.94 mmol)并且将混合物在环境温度下搅拌 45 min。同时加入(S)-3-(4-氟-苯基)-1-甲基-哌嗪(315 mg, 1.62 mmol)并且将混合物再搅拌 18 小时,同时在真空下除去挥发物并且将其与用 140 mg 乙醇进行的另外的反应的产物合并。将其用 DCM 稀释并且将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上纯化(用 DCM/甲醇/乙酸/水洗脱),得到 110 mg 标题化合物。LC/MS(长法): 保留时间 2.34 min; (M+H)=402。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 1.97 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.57 (t, $J = 11.7$ Hz, 1 H) 2.66-2.74 (m, 2 H) 3.04 (dd, $J = 11.65, 2.42$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.17 (m, 2 H) 3.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H) 3.69 (dd, $J = 10.88, 2.97$ Hz, 1 H) 3.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H) 6.57 (m, 1H) 7.12 (t, $J = 8.79$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J = 3.08$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J = 8.57$ Hz, 1 H) 7.55 (dd, $J = 8.46, 5.39$ Hz, 2 H) 7.82 (dd, $J = 8.57, 1.76$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J = 1.32$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H)。

实施例 174

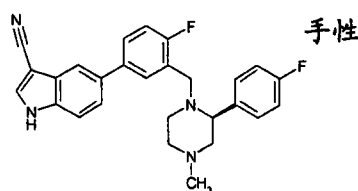
5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吡啶乙酸盐



标题化合物通过实施例 91 的方法制备,但无步骤 3 中的甲基化。LC/MS(长法): 保留时间 5.76 min; (M+H)=404。

实施例 175

5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吲哚-3-腈



将 5-{4-氟-3-[2S-(4-氟-苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1H-吲哚-3-腈(按照实施例 113 的方法制备, 79 mg, 0.18 mmol)、甲醛(37%水溶液, 0.13 mL)、乙酸(0.011mL, 0.18 mmol)在 2.5 mL 甲醇中的混合物用三乙酰氧基硼氢化钠(214 mg, 1.01 mmol)处理过夜。在真空下除去挥发物并且加入饱和碳酸氢钠溶液。将产物萃取入 DCM 中并且将合并的有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。进行色谱(反相制备型 HPLC, 用乙腈/水洗脱), 得到 52 mg 产物。LC/MS(长法): 保留时间, 5.96 min; (M+H)=443。

生物学实施例

实施例 176

受体结合试验

细胞培养: 将稳定表达人 5HT_{2A} 受体的 BHK 细胞在加入了 0.4 /mL Geneticin、1%丙酮酸钠、1%青霉素-链霉素(Pen-Strep)和 10%胎牛血清的 Dulbecco's 修饰的 Eagle 培养基中培养, 并且用 5 mM 丁酸钠处理 24 小时以在收集前增加受体的表达。通过机械刮除的方式收集细胞, 用磷酸缓冲盐洗涤, 在 10% DMSO 中分为 1 mg/mL 等分量储存于 -80℃ 直至使用。根据 Lowry 法测定蛋白。

取自表达人多巴胺 D_{2L} 和 α-肾上腺素能_{1A} (α_{1A})受体的细胞系的细胞膜如以前描述的制备(Kongsamut 等人, 1996 和 Brooks 等人, 1999)。取自表达人 5HT_{2C} 受体的细胞系的细胞膜从 Packard Bioscience 获得。

受体结合试验: 5HT_{2A} 和 D_{2L} 试验在 37℃ 下在含有盐(50 mM Tris 缓冲液, pH 7.7; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2 mM CaCl₂; 1 mM MgCl₂)的 Tris 缓冲液中进行。将细胞膜(预先制备并且冷冻)迅速解冻。将细胞膜在 Tris 缓冲液中稀释至适合的浓度(以对于 5HT_{2A} 试验产生 100 μg 蛋白/试验点, 对于 D_{2L} 试验产生 58 μg 蛋白/试验点)并且匀化。试验在 96 孔板上进行, 应用 2.5 和 1 nM [³H]N-甲基螺旋哌丁苯分别作为 5HT_{2A} 和 D_{2L}

试验的放射配体。将培养板在 37℃ 下在摇动的水浴中对应于 5HT_{2A} 和 D_{2L} 试验分别培养 30 和 60 min。分别用 100 μM methylsergide 和依替必利定义 5HT_{2A} 和 D_{2L} 的非特异性结合。

5HT_{2C} 试验在 37℃ 下在 Tris 缓冲液(50 mM Tris, 4 mM CaCl₂ 和 1% 抗坏血酸盐, pH 7.4)中进行。将细胞膜(购自 Packard Bioscience)迅速解冻。将细胞膜在 Tris 缓冲液中稀释至适合的浓度(以产生 1 单位蛋白/试验点)并且匀化。试验在 96 孔板上进行, 用 5 nM [³H]美舒麦角([³H]mesulergine) 作为放射配体。将培养板在 37℃ 下在摇动的水浴中培养 60 min。用 100 μM 米安色林定义非特异性结合。

α_{1A} 试验在 37℃ 下在 Tris 缓冲液(50 mM Tris HCl, pH 7.7, 含有 0.1% 抗坏血酸)中进行。将细胞膜(预先制备并且冷冻)迅速解冻。将细胞膜在 Tris 缓冲液中稀释至适合的浓度(以产生 130 μg 蛋白/试验点)并且匀化。试验在 96 孔板上进行, 用 1 nM [³H]哌唑嗪作为放射配体。将培养板在 37℃ 下在摇动的水浴中培养 60 min。用 100 μM 酚妥拉明定义非特异性结合。

应用 Millipore 细胞收集器, 通过 Millipore MAFB 或 MAFC(5HT_{2C}) 滤板(在 50 mM Tris HCl, pH 7.7, 含有 0.1% Brij 中预浸泡)迅速过滤而终止试验。然后将滤板用冰冷的 50 mM Tris 缓冲液(pH 7.7)洗涤并且干燥过夜。加入 50 μL Microscint 闪烁液并且将培养板在 Packard Topcount 闪烁计数器上进行计数。

应用非线性回归、单位点竞争分析(GraphPad, Prism)计算 IC₅₀ 和 K_i, 其中非线性回归的上限和下限分别恒定在 0% 和 100% 抑制。每种药物浓度的抑制百分率是两种测定的平均值。除非另外说明, 每种测定进行 2 至 5 次。

5-HT_{2A} 功能试验: 如上所述培养 BHK 细胞, 并且将其接种于胶原蛋白包被的 96 孔培养板(黑壁, 透明底)过夜, 密度为 45000/75 μL 培养基(在 0.5% 血清中)。次日, 在 Hank 平衡盐溶液中制备钙染料试剂盒(Molecular Probes)并加入 5 mM 丙磺舒(pH 7.4), 并且在 37℃ 下用该溶液将细胞培养 1 小时。将化合物制备成 10 mM DMSO 储备液并且在此基础上稀释; 当天新鲜制备激动剂(5-羟色胺)。

将染色细胞在 488 nm 处激发并且在 525 nm 处检测发生, 应用装在 Molecular Devices FLEXstation™ 上的 515 nm 截止滤光片和高光电倍增管。每隔 2 秒读一次培养孔(每次 1 行), 总共 375 秒。在 15 秒加入化合物或载体, 再在 315 秒(5 min 预处理)加入 5-HT(1 μ M 最终), 或在染色期间(60 min 预处理)加入化合物。

从基线荧光平均值减去峰值响应以计算信号。然后计算最高响应占 1 μ M 5-HT 的百分数以便绘制 IC₅₀ 曲线。

参考文献:

Brooks K. M., Cai J., Sandrasagra A., Roehr J. E., Errazo R., Vargas H. M.; Interaction of clozapine and other antipsychotic drugs with human alpha 1-adrenergic receptor subtypes(氯氮平及其它抗精神病药与人类 α -1-肾上腺素能受体亚型的相互作用), Proc. West Pharmacol. Soc. 1999; 42:67-69.

Kongsamut S., Roehr J. E., Cai J., Hartman H. B., Weissensee P., Kerman L. L., Tang L., Sandrasagra A.; Iloperidone binding to human and rat dopamine and 5-HT receptors(与人类和大鼠多巴胺及5-HT受体结合的伊潘立酮), Eur. J. Pharmacol. 1996; 317(2-3):417-423.

将在 5HT_{2A} 受体位点观察到的本发明化合物的 K_i 值(以纳摩尔浓度 nM 表示)列于表 17。

表 17

实施例号	5-HT _{2A} K _i (nM)
1	10.8
2	2.4
3	0.9
4	33.5
5	217.6
6	2.7
7	210.0
8	35.4
9	227.0

10	13.8
11	16.2
13	3.3
14	1,4
15	13.8
16	4.9
17	7.2
18	74.8
19	76.5
20	0.32
21	0.26
23	0.37
24	0.56
25	0.6
26	0.68
27	0.7
28	0.7
29	0.7
30	0.77
31	0.92
32	1.1
33	1.19
34	1.25
35	2.8
36	4.1
37	4.1
38	14.4
39	1.1
40	0.58
42	0.61
43	0.6
45	0.99

47	1.24
48	0.6
49	0.4
50	2.5
51	9.2
52	3.1
53	2.13
54	0.9
55	0.31
56	6.51
57	0.71
58	1.23
59	0.89
60	1.13
61	0.7
62	0.75
63	0.58
64	0.6
65	0.9
66	0.67
67	2.16
68	3.14
69	1.35
70	0.72
71	0.49
72	2.37
74	1.05
75	2.14
76	4.74
77	0.49
78	0.76
79	0.61

80	14.9
81	2.0
82	0.51
83	0.82
84	0.37
85	0.42
86	1.68
87	14.2
88	1.16
89	1.0
90	0.42
91	0.6
93	0.6
95	1.9
96	0.89
97	0.77
98	1.2
99	0.29
100	0.6
101	0.39
102	0.88
103	1.01
104	0.31
105	3.8
106	9.0
107	85.0
108	16.0
110	85.0
111	85.0
112	6.0
113	0.4
114	0.48

115	2.88
116	1.79
117	4.79
118	1.1
119	0.78
120	65.0
121	82.0
140	22.6
171	85.0
174	0.9
175	3.2

实施例 177

头部颤搐试验

实施例 177 说明了关于本发明化合物在动物模型的 5HT_{2A} 受体位点的功效的研究。在实施例 177 中,二甲基色胺(DMT)诱导的小鼠头部颤搐的抑制是应用本发明化合物测定的,如下所述。

5-MeODMT(5-甲氧基-N,N-二甲基色胺)抑制:以选择的剂量给雄性小鼠组施用试验化合物。在适合的间隔后,以 30 mg/kg 的剂量腹膜内施用 5-MeODMT(溶于 0.5%抗坏血酸中)。在施用 5-MeODMT 后立即记录 6 min 内每只动物的头部颤搐次数。对于抑制作用,在 6 min 期间未表现出头部颤搐的动物认为被阻止。计算 ED₅₀,其为阻止 50%的试验动物发生头部颤搐所必需的剂量。所有的试验用每种条件至少 10 只动物进行。

将观察到的本发明化合物的 ED₅₀ 值(以 mg/kg 表示)列于表 18。

表 18

实施例号	ED ₅₀ mg/kg, 皮下注射
3	< 1 (100%有效@ 1 mg/kg)
20	0.27
21	<3 (60%有效@ 3 mg/kg)
23	0.16

26	0.82
27	0.59
34	1.09
42	1.73
44	0.54
47	~3 (50%有效@ 3 mg/kg)
91	0.41
92	0.53
94	~3 (50%有效@ 3 mg/kg)
95	0.5
98	0.49
104	6.36
133	0.92
159	0.04
161	0.16

实施例 178

睡眠维持失眠研究

实施例 178 说明了关于发明化合物在改善动物模型的睡眠质量中的功效的研究。

为了记录皮质脑电图(EEG), 将 4 枚微型螺丝电极穿过颅(中缝任一侧 1.5 mm、人字点前 1.5、3.0、4.5 及 6.0 mm 处)植入雄性 Sprague-Dawley 大鼠并且使其恢复 7 天。然后将自由活动的动物置于隔音、温度和湿度可控的记录室内(在其自己的笼子内)。对于每只大鼠, 从输出最大 θ 节律振幅的两根导线进行记录。在醒着的动物(W)上, 记录了 θ 节律(5-9 Hz)和较低的电活性(0-4 Hz)。在慢波睡眠(SWS)期间只观察到慢波(0-4 Hz)和睡眠梭状波(12-14 Hz)。在快速眼动睡眠(PS)期间, 单独记录 θ 节律。对于每只大鼠和每种不眠症水平(W、SWS、PS), 将对应于视觉鉴别状态的至少 90 个平均功率谱相加, 以获得平均参照谱。测定本发明化合物对每种节律的作用。

本发明化合物是于亮灯后 5 小时或亮灯后 18 小时施用的。每个治疗组包括 6 只动物。所有的本发明化合物均为腹膜内施用。在每项研究中, 包括了载体对照物和阳性参照化合物。对卫星组动物给药以检测药代动力学; 从这些动物身上采集血液和脑的样本, 并从血液中提取血浆。

实施例 179

阻塞性睡眠呼吸暂停研究

给麻醉后的新生大鼠腹膜内施用 L-色氨酸(10 mg/kg)和帕吉林(50 mg/kg)减小了颊舌肌吸气放电的振幅并且诱导阻塞性呼吸暂停(OA)。以下方法描述了如何测定本发明化合物的功效, 同时与茶碱的功效相比较。

实验是在新生 Sprague Dawley 大鼠上进行的。通过腹膜内注射低剂量戊巴比妥钠(7-10 mg/kg)将动物麻醉, 使其躺(仰卧)在温暖的毯子上并且自然通气。

用插入肌肉的细绝缘线(双极记录)记录颊舌肌和隔膜的肌电图(EMG)活性, 过滤(100-3,000 Hz)、放大($\times 5$ -10,000)并且整合(时间持续 50 ms)。肋骨的运动是通过轻轻触及下肋骨和/或腹壁的捕捉仪记录的。呼吸时胸廓运动而产生的气流变化是如果面罩和高灵敏压强记录仪记录的。

本发明化合物对于 L-色氨酸和帕吉林诱导的颊舌肌 EMG 的抑制作用可以测量如下: 在诱导麻醉 10 至 15 分钟后, 动物接受本发明化合物的第一次腹膜内注射, 并且进行对照记录以定义整合的 EMG 的平均振幅。然后, 动物分别接受腹膜内注射 L-色氨酸加帕吉林(“L-Trp+Parg”)10 mg/kg 和 L-色氨酸加帕吉林 50 mg/kg, 并且每 10 min 检查 EMG 振幅的变化并且以占对照值的百分数(%)表示。

通常, 用剂量水平约 0.1 mg/kg 至约 1.0 mg/kg 的本发明化合物进行预处理能够防止由于注射 L-Trp+Parg 而引起的颊舌肌(GG)放电的抑制。

化合物预处理对于 L-色氨酸和帕吉林注射诱导的阻塞性呼吸暂停(OA)发生的作用可以测定如下: 呼吸运动和导致的气流变化是在 30 只新生大鼠中测定的, 这些大鼠先接受用 0.1、1 或 3 mg/kg 的本发明化合物进行预处理并且在 10 min 后注射 L-Trp+Parg。通常, L-Trp+Parg 注射诱导新生大鼠的 OA。接受本发明化合物的大鼠将呈现短暂持续的 OA 或不发生 OA,

这取决于施用的剂量。例如,接受 0.1 mg/kg 至 1 mg/kg 本发明化合物的大鼠可能呈现短暂持续的 OA。而接受约 3 mg/kg 的较高剂量的大鼠将不会发生 OA。

茶碱预处理对于通过 L-色氨酸和帕吉林注射诱导的阻塞性呼吸暂停发生的作用测定如下: 5 只新生大鼠接受 10 mg/kg 的茶碱并且另外 5 只动物接受 30 mg/kg 的茶碱。在两种情况下, L-Trp+Prg 注射均抑制了 GG 吸气放电的振幅并且任一剂量的茶碱均不能预防这种作用。在第二套试验中, 无论 10 或 30 mg/kg 的茶碱也均不能预防 L-Trp+Prg 注射诱导的 OA。

虽然已通过前述的某些实施例对本发明进行了说明, 但不应理解为本发明将受其限制; 而应理解为本发明包括了上文公开的一般范围。在不背离本发明的精神和范围的情况下, 可作出多种修改和实施方案。