[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1105360A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94117603.7

[51]Int.Cl[6]

C07D311/08

[43]公开日 1995 年 7 月 19 日

[22]申请日 94.10.28

[30]优先权

[32]93.11.2 [33]EP[31]93203058.8

[71]申请人 杜菲尔国际开发有限公司

地址 荷兰韦尔特

[72]发明人 B·J·范·斯蒂恩 J·哈顿

J·A·M·范·德·海登

J·斯基佩

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 孙 爱

C07D405/04 A61K 31/495

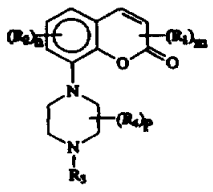
//(C07D405/04,311:10,241:04)

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 1-[2H-1-苯并吡喃-2-酮-8-基]-哌嗪衍生物

[57]摘要

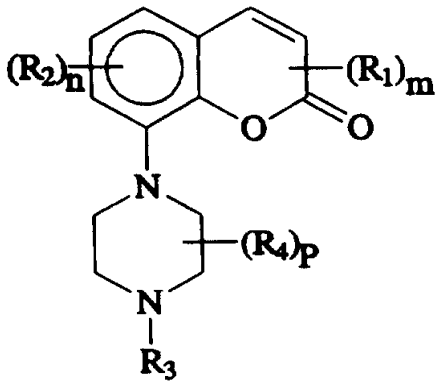
本发明涉及一组新的 1-[2H-1-苯并吡喃-2-酮-8-基]-哌嗪衍生物，它由于 5-HT_{1A} 激动作用和 5--HT_{1D} 的拮抗作用而有重要药理性能。这些化合物有上列通式（I），其中各基团定义详见说明书。这些化合物能用来治疗由血清激活传导素乱引起的中枢神经系统病变或疾病。



(1)

权 利 要 求 书

1. 式(*I*)的哌嗪衍生物及其可药用的盐



(1)

其中：R_1 是烷基(1—4*C*)，烷氧基(1—4*C*)，羟基，烷氧基(1—4)烷基(1—4*C*)，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，卤素，氰基，三氟甲基，氨基，或一或二取代氨基其中取代基是烷基(1—4*C*)或烷基(1—4*C*)羰基；*m* 是 0，1 或 2；R_2 是烷基(1—4*C*)，烷氧基(1—4*C*)，卤素或三氟甲基；*n* 是 0 或 1，条件是 *m*+*n* 至少为 1；R_3 是氢，烷基(1—3*C*)或烯基(2—3*C*)；R_4 是烷基(1—4*C*)和 *P* 是 0，1 或 2。

2. 按照权利要求 1 的化合物及其可药用盐，其特征在于 $(R_2)_n$ 和 $(R_4)_p$ 代表氢，R_3 定义同权利要求 1 和 $(R_1)_m$ 是在 3 位

并选自：吡咯烷基，哌啶基，吗啉基和氨基和一或二取代的氨基，其中取代基为烷基(1—4C)或烷基(1—4C)羰基。

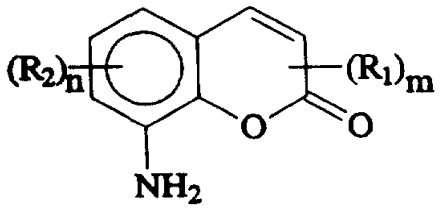
3. 按照权利要求 1 的化合物及其可药用盐，其特征在于 $(R_1)_m$ 是 3—氨基和 R_3 是氢。

4. 药物组合物，其特征在于它含有权利要求 1 的活性组份和可药用的载体和/或辅助物料。

5. 治疗由中枢神经系统紊乱导致的病变或疾病 的方法，其特征在于使用权利要求 4 所述的组合物。

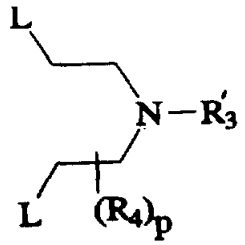
6. 制备哌嗪衍生物的方法，其特征在于权利要求 1 的化合物是用本身已知的用于合成类似化合物的方法制得的。

7. 权利要求 6 的方法，其特征在于式(2)化合物



(2)

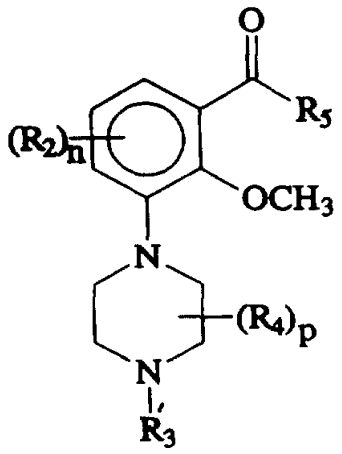
与式(3)化合物反应



(3)

其中 R_1，R_2，R_4，m，n 和 p 定义同权利要求 1，L 是离去基团，和 R_3 与 R_3 相同或表示保护氮原子基团。

8. 权利要求 6 的方法，其特征在于式(6)化合物按已知的用于合成香豆素的方法转化成式(1)化合物



(6)

其中 R_2，R_3，R_4，m，n 和 p 定义同权利要求 7 和 R_5 是氢或甲基。

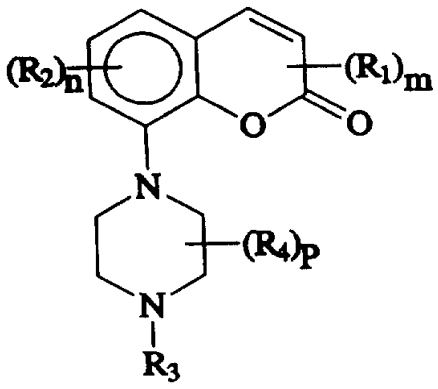
说　　明　　书

1—〔2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪衍生物

本发明涉及一组有重要药理性质的新的1—〔2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕哌嗪衍生物。

人们发现，在杂环(双环)芳基哌嗪类化合物(它们是临床有效的抗抑郁药和抗焦虑药如 ***buspirone***)中它们对 5—HT_{1A} 的亲和性与它们的药理和临床治疗活性有关。

现在惊奇地发现一组新的式(*I*)1—〔2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪 衍生物和其药物上可接受的酸加成盐通过结合 5—*HT* 受体而对中枢神经系统有作用：



(1)

其中：R_1 是烷基(1—4C)，烷氧基(1—4C)，羟基，烷氧基(1—4C)烷基(1—4C)，吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，卤素，氰基，三氟甲基，氨基，或一或二取代氨基其中取代基是烷基(1—4C)或烷基(1—4C)羰基；m 是 0，1 或 2；R_2 是烷基(1—4C)，烷氧基(1—4C)，卤素或三氟甲基；n 是 0 或 1，条件是 $m+n$ 至少为 1；R_3 是氢，烷基(1—3C)或链烯基(2—3C)；R_4 是烷基(1—4C)和 P 是 0，1 或 2。

R_1 到 R_4 所表示的烷基和烷氧基可以是直链或支链的。

具体地说，人们发现这些化合物能结合到 5—HT 受体的子型上即 5—HT_{1A} 和 5—HT_{1D} 子型受体。此外，本发明化合物结合这些受体 较它们结合其它 5—HT 型受体和其它中枢神经受体如多巴胺能的受体和肾上腺素能的受体程度更强。

已知的临床有效的抗抑郁药和抗焦虑药属于杂环(双环)芳基哌嗪(它们结合到 5—HT_{1A} 受体上)，它们的脂肪氨基上的取代基有类似结构。现在已经确定它们对 5—HT_{1A} 的亲和性主要是由这些取代基与 5—HT_{1A} 受体的相互作用引起的。

现在惊奇地发现，本发明化合物对 5—HT_{1A} 受体有极高的亲和性(即使在亚毫摩尔量级)，即使它们在脂肪氮原子上未被取代。尽管这样，本发明化合物在功能模式中用作很强的 5—H_{1A} 主缩肌。

由于这个原因，现在惊奇地发现如上定义的化合物对 5—HT_{1A} 受体有极高的亲和性，虽然在脂肪氮原子上没有大的取代基。

此外，发现除了对 5—HT_{1A} 受体的高亲和性外，许多本发明化合物表现出对 5—HT_{1D} 的毫摩尔量级亲和性并可用作 5—HT_{1D} 拮抗肌。

5—HT_{1D} 拮抗作用有重要的医疗价值。5—HT_{1D} 受体突触前地位于神经末端并对 5—HT 的释放有不良的调节影响。因此，阻断这些受体能提高 5—HT 从其末端的释出。类似的作用能通过阻断这种单胺的再摄入来完成（它是抗抑郁药如 *fluvoxamine* 和 *fluoxetine* 的机理）。

5—HT_{1A} 的激动作用导致人的抗抑郁活性；附加的突触前的 5—HT_{1D} 拮抗作用导致类似的作用，这是在服用 5—HT 再摄入抑制剂（它们被证明是医疗活性的抗抑郁药）后观察到的。当 5—HT_{1D} 的拮抗作用与 5—HT_{1A} 的激动作用结合，抗抑郁活性因此加强了。

本发明化合物合并了 5—HT_{1A} 激动作用和 5—HT_{1D} 拮抗作用的有利机理。

此外从 *EP*0189612 得知一组杂二环哌嗪衍生物有影响精神活性。

在 *E P.* 0189612 中所述的化合物即使是在最相关的化合物即 1—〔2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕哌嗪中也没有 5—HT_{1D} 拮抗活性组份。

特别优选的化合物是式(*I*)化合物其中$(R_2)_n$和$(R_4)_p$是氢，R_3定义同上，和$(R_1)_m$是在3位上的取代基，其选自吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，氨基和一或二取代氨基其中取代基是烷基(1—4*C*)或烷基(1—4*C*)羰基。

更具体地说，化合物1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪及其盐即式(1)化合物其中$(R_1)_m$是3—NH_2，$(R_2)_n$，R_3和$(R_4)_p$是氢是优选的。

当式(*I*)化合物中有手性中心时，本发明涉及外消旋物和其各个对应体。

可用来形成可药用的盐的适宜酸是例如盐酸，硫酸、磷酸、硝酸和有机酸如柠檬酸，富马酸，马来酸，酒石酸，乙酸，苯甲酸，对甲苯磺酸，甲磺酸和萘磺酸。

式(*I*)化合物能用来治疗由血清素激活的传导紊乱引起的中枢神经系统病变或疾病例如精神病，好斗症，孤独症，眩晕，识别和记忆力紊乱，特别用于治疗抑郁症。

本发明的化合物能用通常的方法使用辅助物质如液体和固体载体物质配成适合服用的形式。

药理试验方法

1）按照 *Gozlan* 等人在 ***Identification of Presynaptic Serotonin autoreceptors using a new ligand*** :*H—PAT*, *Nature*, 1983,

305,140—142 中所述的方法使用^{3}H—8—*OH*—*DPAT* 作配位体确定 5—HT_{1A} 受体的亲和性。

2)5—HT_{1A}体外激动活性

借将克隆的人的 5—HT_{1A} 受体引入到 *CHO* 宿主细胞中，它向反向偶联到腺苷酸环化酶上，可不涉及其它受体亚类型而研究化合物的激动作用/拮抗作用（ *Raymond* 等人，*Arch. Pharmacol*，1992，346，127—137；*Pauweles et al.*，*Biochem. Pharm.*，1993，45，375—383）。按照 *Salomon et al.*，*Analytical Biocemistry*，1974，58，541—548 中描述的方法用或不用试验药物如 *forskalin* 刺激后，测得 *cAMP* 抑制作用。

3)5—HT_{1A}受体亲和性的测量

药 物对 5—HT_{1D}受体的亲和性按 *Heuring and Peroutka*，*J. Neuroscience*，1987，7，894—903 所述的方法使用 *H*—5—*HT* 作配体测定。

4)5—HT_{1D}拮抗活性的体外测定

药物对血清素激活的神经传导调节效果在体外进行了研究，表明突触前的 5—*HT* 受体的激活引起了强烈地抑制〔^{3}H〕—血清从鼠的皮质中的神经末端的释出（ *Gothert*，*Nauruyn—Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*，1980，314，223）。使用豚鼠进行了研究，该豚鼠皮质被发现表达了与人脑中 相 同 的 突 触 前 5 —*HT* 受体（ *Hoyer etal.*，*Trends Pharmacol*，*Sci.*，1989，10，130）。被 5—*HT* 抑制的钾

引发的〔^3H〕—5—*HT* 从豚鼠皮质切片上的释放在无或有试验药物下进行了测定。实验按 ***Frankenhuyzen and Mulder, Eur, J. Pharmacol***, 1982, 78, 91 所述方法进行。

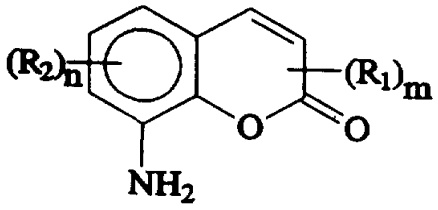
5)测定抗抑郁药物强迫移动活性

Porsolt et al. , ***Eur, J. Pharmacol.*** , 1978, 47, 379—391 介绍了作为动物对抗抑郁治疗的敏感模式的鼠强迫移动试验。简单地说，当鼠被强迫在限定的无法逃遁的空间中移动时，它们倾向于在最初的激烈逃遁后而变得不动。动物的不动性被 ***Porsolt*** 称为“行为的绝望”。三环抗抑郁药物，单胺氧化酶抑制剂，非典型的抗抑郁药及电惊厥震荡降低了该强迫移动试验中的不动性（也可见，***Duncanet al. J. Pharmacol. Exp. Ther.*** , 1985, 234, 402—408）。该试验现在通常被认为对人的抗抑郁活性有良好的预测价值（***Willner, Psychopharmacol.*** , 1984, 83, 1—16）。使用 ***Porsolt et al*** (1978)所述的原始实验进行药物试验。

式（*I*)的新化合物及其盐能够按照用于制备结构相关的已知化合物的已知方法例如用描述在 *EP* 0189612 中的方法来制备。

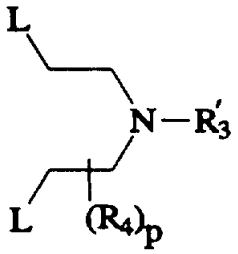
适宜的反应方案如下：

式(2)化合物与



(2)

式(3)化合物或其盐的反应



(3)

其中 R_1，R_2，R_4，m，n 和 p 定义同上，L 是所谓的离去基团如卤原子或磺酸根，R_3 定义同上或为保护氮原子基团如苄基。

该反应既可在惰性非极性有机溶剂中亦也可在质子极性溶剂中进行。适宜溶剂的例子是氯代苯，甲苯，吡啶，乙腈，低级脂肪醇如乙醇、丙醇和丁醇。为了结合释放出的酸，可使用酸结合剂如 $NaHCO_3$ 或 K_2CO_3 或有机碱如三乙胺。

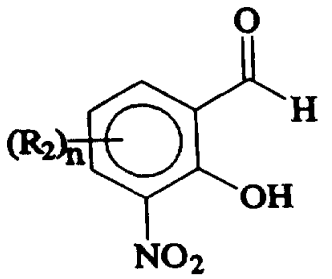
在这种制备方法中，有时必须或需要首先用保护基如苄基、芳氧基羰基或烷氧基羰基（其中烷氧基有 1 到 4 个碳原子）取代式(3)原料中氮原子上的氢原子。所述保护基可用常规用于此目的的方法如催化加氢或酸水解法从终产品中除去。常规溶剂是低级脂肪醇和其脂肪酯或含水无机酸。反应是在室温和所用溶剂回流温度之间进

行。

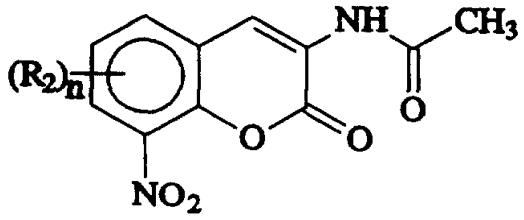
式(2)原料化合物可用用于合成香豆素已知的化学反应来制备。化合物(2)(其中$(R_1)_m$是3—氨基)的合成可按如下进行(例如见*J. org. chem.*,1960,25,1817—1819):

取代的硝基水杨醛衍生物(4)与N—乙酰甘氨酸($CH_3CONHCH_2(OOH)$)反应。该反应可通过在100℃下将取代的3—硝基水杨醛、N—乙酰甘氨酸、乙酸钠和乙酸酐的混合物加热1—2小时来进行。然后冷却反应混合物并滤出固体。粗产品可用柱色谱法或重结晶进一步纯化。

在所得的式(5)化合物中的硝基可用适宜的还原反应还原成所需要的氨基。用于该还原的适宜方法如下:在55—60℃将取代的8—硝基香豆素加到搅拌的铁粉、乙醇、水和2NHCl的混合物中。搅拌3小时并将反应混合物冷却和用*hyflo*过滤。加入有机溶剂如二氯甲烷并萃取混合物。真空下除去有机溶剂,将粗产物转化成其盐酸盐并用重结晶进一步纯化。

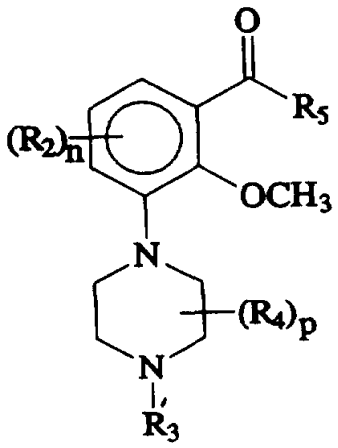


(4)



(5)

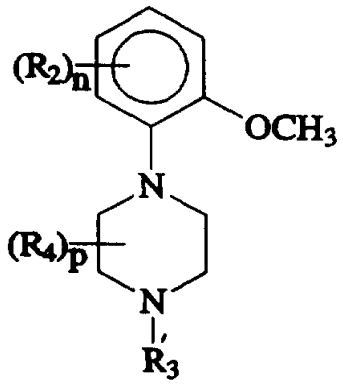
式(1)化合物也可按已知的合成香豆素的方法由式(6)化合物制备



(6)

其中 R_2,R_3,R_4,n 和 p 定义同上和 R_5 是氢或甲基。

式(6)原料化合物可按标准方法通过式(7)化合物与丁基锂和二甲基甲酰胺或 N—甲氧基—N—甲基乙酰胺反应来制备：



(7)

式(7)化合物可按描述在 *EP* 0556889 中的方法来制备。

下面用具体的实施例来描述化合物的制备。注意中间体 6—8，

19 和 24 也是如上定义的式(*I*)化合物。

中间体 1

4—苄基—1—〔3—乙酰胺—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

该中间体是按照制备 1—〔3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐（实施例 1）的方法，使用 8—氨基—3—乙酰胺—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮盐酸盐（3.50*g*，13.7*mmol*），*N*—苄基—二(2—氯乙基)胺盐酸盐(4.06*g*，15.1*mmol*) 和对—甲苯磺酸—水合物（2.60*g*，13.7*mmol*)在 220*ml* 氯苯中制备。将混合物回流 4 天。粗产品用无水乙醇重结晶来纯化。产量：4.10g(72%)。

中间体 2

4—苄基—1—〔3—羟基—2*H*—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

将中间体 1(4.00*g*，9.6*mmol*)在 100*ml* 1*N* 盐酸中回流 2 小时。加入 25%氨水中和溶液并在真空下除去溶剂。用柱色谱(SiO_2//CH_2Cl_2：*MeOH*＝90：10) 纯化残留物。产量：2.40g(74%)，熔点 80—95℃。

中间体 3

4—苄基—1—〔3—甲氧基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

将对甲苯磺酸—水合物(1.10g，5.93*mmol*)加到搅拌的8—氨基—3—甲氧基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮(1.35g，5.93*mmol*)和*N*—苄基—二—(2—氯乙基)胺盐酸盐(1.60g，5.93*mmol*)组成的溶液中。反应混合物在氮氛下使用迪安斯—达克分水器加热18小时。冷却该暗色溶液并在真空中蒸发溶剂。用柱色谱纯化残留物($SiO_2//CH_2Cl_2:MeOH$=95：5)并将其转化成盐酸盐。

产量：1.60g(71%)

中间体4

4—苄基—1—〔3—甲氧氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

将8—氨基—3—甲基氨基—2*H*—1—苯并吡嗪—2—酮盐酸盐(1.75g，7.72*mmol*)，*N*—苄基—二—(2—氯乙基)胺盐酸盐(2.07g，7.72*mmol*)和对甲苯磺酸—水合物(1.47g，7.72*mmol*)及285*ml*氯苯于氮氛下在135℃加热18小时。冷却反应混合物并于真空下除去溶剂。用柱色谱($SiO_2//CH_2Cl_2$：*MeOH*=95：5)纯化残留物并将其转化成盐酸盐。

产量：1.20g(45%)，熔点229—231℃。

中间体 5

4—苄基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

通过将 4—苄基—1—〔3—乙酰胺—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐（中间体 1）（4.00g，9.68*mmol*）在 60℃下于 200*ml* 50% H_2SO_4 和 200*mol* 乙酸的混合物中水解 3 小时来制备该中间体。将反应混合物冷却，然后用碳酸氢钠中和。滤出粗产品，用水洗并将其转化成盐酸盐。用乙酸重结晶得 3.30g(92%)4—苄基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐，熔点 264—267℃。

中间体 6

4—甲基—1—〔3—乙酰氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪

将 *N*—甲基—二—（2—氯乙基）胺（1.70g，14.2*mmol*）和对—甲苯磺酸—水合物（2.61g）加到由 8—氨基—1—（3—乙酰氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮）哌嗪（3.00g，13.8*mmol*），80*ml* 对二甲苯和 80*ml* 氯苯组成的悬浮液中。将混合物在搅拌下于氮氛中使用迪安—斯达克分水器于 160℃下加热 18 小时。冷却反应混合物并在真空中浓缩。用柱色谱（SiO_2）（CH_2Cl_2：*MeOH*：NH_4OH=9.2：7.5：0.5）纯化暗色残留物得标题化合物

中间体 7

4—异丙基—1—〔3—乙酰氨基—2*H*—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪

按标准方法通过将 1—〔3—乙酰氨基—2*H*——1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐（实施例 4）用异丙基溴，使用在乙腈中的二异丙基乙基胺和碘化钠烷基化来制备该中间体。

中间体 8

4—烯丙基—1—〔3—乙酰氨基—2*H*—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪

按用于制备 4—异丙基—1—〔3—乙酰氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪（中间体 7）的方法使用烯丙基溴制备该中间体。

中间体 9

8—硝基—3—正丙基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮

将三乙胺（7.0*ml*，0.05*mol*）加到由 3—硝基水杨醛（8.35*g*，0.05*mol*），戊酸（5.00*g*，0.05*mol*）和戊酸酐（18.6*g*，0.10*mol*）组成的混合物中。将反应混合物在 150℃下加热 5 小时，冷却并用 5%碳酸氢钠溶液中和。用二氯甲烷萃取混合物 3 次并用 5%碳酸氢钠和水洗涤合并的有机层、干燥并在真空下除去溶剂。用柱色谱

(SiO_2//甲基丁基醚)纯化。产量:4.7g(40%)标题化合物。

中间体 10

8—氨基—3—正丙基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮

该中间体按标准方法制备:将中间体 9(4.00g,17.2*mmol*)在 550℃下加到搅拌的由 9.5g 铁粉,7.0*ml* 水,70*ml* 甲醇和 1*ml* 浓盐酸组成的溶液。搅拌 1 小时,冷却反应混合物并用二氯甲烷萃取。分离有机层并用水洗涤。干燥和真空下除去溶剂。将如此获得的产品纯化到足以可用于实施例 15 的反应中。

中间体 11

4—苯基—1—(2—甲氧基苯基)哌嗪

将苄基溴(57*ml*,480*mmol*)加到搅拌的由邻—甲氧基苯基哌嗪(100.0g,440 *mmol*)和碳酸钾(121.0g,875*mmol*)和 800*ml* 无水乙腈组成的悬浮液中。将反应混合物在回流温度下加热 1 夜并冷却,在真空中除去溶剂。将残留物溶在乙酸乙酸和 2*N* 氢氧化钠中并萃取。合并有机相、干燥和除去溶剂。用闪蒸柱色谱(SiO_2/ 二乙醚:戊烷=1:3)进一步纯化粗产品。

产量 104.0g(84%)标题化合物。

中间体 12

4—苯基—1—(3—乙酰基—2—甲氧基苯基)哌嗪

在氮氛下于—78℃下将仲丁基锂(93*ml*,121*mmol*(1.3*M*)加到由中间体11(8.55g,30.3*mmol*)和200*ml*无水四氢呋喃组成的悬浮液中。将反应混合物加热到回流温度并在+60℃下搅拌0.5小时或直到原料不再能用*TLC*检测出。将反应混合物冷却到—70℃并加入*N*—甲氧基—*N*—甲基乙酰胺(3.75g,36.4*mmol*)。在加入5%碳酸氢钠和乙酸乙酯前在室温下搅拌半小时。用乙酸乙酯萃取混合物用水洗涤合并的有机相。干燥并在真空中除去溶剂。用柱色谱(SiO_2//二乙醚：己烷＝1：1)进一步纯化粗产品。得4.32g(44%)标题化合物

中间体13

4—苄基—1—(3—乙酰基—2—羟苯基)哌嗪

标题化合物通过将中间体12(6.37g,19.7*mmol*在100*ml* 48%氢溴酸于110℃下加热6小时来制备。将反应混合物冷却，并将其倾到2*N*氢氧化钠和乙酸乙酯中用乙酸乙酯在*pH*为8时萃取混合物。干燥合并的有机层并在真空中除去溶剂，得6.22g粗产品，将其纯化以用于进一步反应中。

中间体14

4—苄基—1—(4—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)

哌嗪

将中间体 13(2.41g,7.48*mmol*)和 20*ml DMF* 加到搅拌的由(三苯基亚正膦基)乙酸甲酯(3.0g,8.9*mmol*)和 50*ml DMF* 组成的溶液中。将反应混合物在 160℃下加热 17 小时并冷却,将其倾到乙酸乙酯和 5%碳酸氢钠中。用乙酸乙酯萃取并用水洗涤,在真空中除去溶剂。用柱色谱(*SiO_2*//二乙醚:己烷=2:1)纯化粗产品。产量 1.75g(60%)标题化合物

中间体 15

1—苄基—2,6—二甲基—4—(2—甲氧苯基)哌嗪

类似于制备 4—苄基—1—(2—甲氧基苯基)哌嗪(中间体 11)的方法,用 2,6—二甲基—4—(2—甲氧基苄基)哌嗪作原料制备标题化合物。产率:84%。

中间体 16

1—苄基—2,6—二甲基—4—(3—甲酰基—2—甲氧基苯基)哌嗪

类似于制备 4—苄苯—1—(3—乙酰基—2—甲氧基苯基)哌嗪(中间体 12)的方法,通过中间体 15 与在 *THF* 中的 *N*,*N*—二甲基甲酰胺和仲丁基锂反应来制备标题化合物。产率:44%。

中间体 17

1—苄基—2,6—二甲基—4—(3—甲酰基—2—羟基苯基)哌嗪

按类似于制备 4—苄苯—1—(3—乙酰基—2—羟基苯基)哌嗪(中间体 13)的方法,用中间体 16 作原料制备标题化合物。产率:55%。

中间体 18

1—苄基—2,6—二甲基—4—(3—乙酰胺基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)哌嗪

向搅拌的由中间体 17(3.64*g*,11.2*mmol*)和 25*ml* 甲苯组成的溶液中加入 *N*—乙酰甘氨酯(1.45*g*,12.3*mmol*),乙酸钠(3.03*g*,36.9*mmol*)和乙酸酐(2.3*ml*,22.4*mmol*)。将反应混合物在 100℃下加热 3 小时,冷却并用乙酸乙酯萃取。用 5%碳酸氢钠、水洗涤乙酸乙酯层,干燥并在真空中除去溶剂。粗产品和柱色谱(SiO_2//二乙醚:己烷=1:1)纯化。产量 1.57*g*(35%)标题化合物。

中间体 19

2,6—二甲基—4—(3—乙酰胺基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)哌嗪

按类似于制备 1—〔4—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪(实施例 13)的方法,用中间体 18 作原料制备标题化合

物。产率 40%。

中间体 20

4—苄基—1—(2—甲氧基—5—甲基苯基)哌嗪

在 0℃下，向搅拌的由 *N*—苄基哌嗪(29.5*ml*. 165*mmol*)和 200*ml* 无水 *THF* 组成的溶液中加入正丁基锂(73.0*ml*,183*mmol* (2.5*M*))。将反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟并在 30℃下搅拌 1 小时。随后将混合物冷却到 0℃并加入 1,2—二甲氧基—5—甲基苯(25.0g,165*mmol*),在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物倾倒乙酸乙酯和 5%碳酸氢钠中并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机层、干燥并在真空中除去溶剂。粗产品用柱色谱纯化(SiO_2//二乙醚：己烷＝1：1)。得 30.3g(62%)标题化合物。

中间体 21

4—苄基—1—(3—甲酰基—2—甲氧基—5—甲基苯基)哌嗪

按类似于制备 4—苄基—1—(3—乙酰基—2—甲氧基苯基)哌嗪(中间体 21) 的方法,通过中间体 20 与在 *THF* 中的 *N*,*N*—二甲基甲酰胺和仲丁基锂反应制备标题化合物

中间体 22

4—苄基—1—(3—甲酰基—2—羟基—5—甲基苯基)哌嗪

按类似于制备 4—苄基—1—(3—乙酰基—2—羟基苯基)哌嗪(中间体 13) 的方法,用中间体 21 作原料制备标题化合物

中间体 23

4—苄基—1—(3—乙酰胺基—5—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)哌嗪

按类似于制备 1—苄基—2, 6—二甲基—4—(3—乙酰胺基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)哌嗪(中间体 18)的方法,用中间体 22 作原料制备标题化合物

中间体 24

1—(3—乙酰胺基—5—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)哌嗪

按类似于制备 1—〔4—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)—哌嗪(实施例 13)的方法,用中间体 23 作原料制备标题化合物

中间体 25

4—苄基—1—(3—丙氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕哌嗪

向搅拌的由中间体 5、碳酸氢钠和二甲基甲酰胺组成的混合物

中加入丙基碘。将混合物在60℃下于氮气中加热17小时。标题化合物用柱色谱分离。

实施例1

1—〔3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

向搅拌的由8—氨基—3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮（4.0g，22.8*mmol*）和250*ml*氯苯组成的溶液加入二—（2—氯乙基）胺盐酸盐（4.46g，25.0*ml*）。在搅拌和氮氛下将混合物在130℃下加热5天。将混合物冷却到90℃并用乙酸乙酯稀释。滤出固体并用乙酸乙酯洗涤，用乙酸乙酯重结晶粗产品。产量3.2g（51%）

熔点 270—272℃

实施例2

1—〔3—甲氧基甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

该化合物按制备1—〔3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐（实施例1）的方法，使用8—氨基—3—甲氧基甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮（2.6g，13.0*mmol*）、二—（2—氯乙基）胺盐酸盐（2.68g，15.0*mmol*）和60*ml*氯苯来制备。将混合物回流2天。产量：1.09（25%），熔点 221—224℃。

实施例 3

1—〔3—羟基甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

该化合物按制备 1—〔3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐（实施例 1）的方法，使用 8—氨基—3—羟基甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮（0.72*g*，3.80*mmol*）、二—(2—氯乙基)胺盐酸盐(0.75*g*，4.20*mmol*)和 150*ml* 氯苯来制备。将混合物回流 5 天。产量：0.15*g*(14%)，熔点 270℃(分解)。

实施例 4

1—〔3—乙酰胺基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

该化合物按制备 1—〔3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐（实施例 1）的方法，使用 8—氨基—3—乙酰胺基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮（5.46*g*，21.4*mmol*）、对甲苯磺酸—水合物（4.49*g*，23.6*mmol*），二—(2—氯乙基)—胺盐酸盐(4.21*g*，23.6*mmol*)和 200*ml* 氯苯来制备。将混合物用迪安—斯达克分水器 回流 4 天。产量：3.90(60%)，熔点 298—303℃。

实施例 5

1—〔3—羟基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐

酸盐

通过在 40℃下用 H_2 和在 150*ml* 96%乙酸中的 *Pd/C* 上脱苄基 1 小时将中间体 2(1.60*g*,4.29*mmol*)转化成标题化合物 1—〔3—羟基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐。在 *Hyflo* 上过滤后,将粗产品转化成其盐酸盐,然后用 100% 乙醇重结晶。产量:1.20*g*(75%),熔点 297℃。

实施例 6

1—〔3—甲氧基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪,盐酸盐

通过在 40℃下用 H_2 和在 150*ml* 96%乙酸中的 *Pd/C* 上脱苄基 1 小时将中间体 3 转化成标题化合物 1—〔3—甲氧基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐。在 *Hyflo* 上过滤后,将粗产品用 100% 乙醇重结晶。产量:0.90*g*(73%),熔点 297—281℃(分解)

实施例 7

1—〔3—甲基氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪,盐酸盐

在室温下在 100*ml* 6% 乙醇的 *Pd/C* 上用氢将中间体 4(0.80*g*,2.07*mmol*)脱苄基 2 天得标题化合物 1—〔3—甲基氨基—2*H*—1—

苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐。产量：0.55g(90%)，熔点＞250℃(分解)

实施例 8

1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

在室温下在 25*ml* 6% 乙醇的 *Pd/C* 上用 H_2 将中间体 5(0.200g，0.50*mmol*)脱苄基 2 天得标题化合物 1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐。产量：0.110g(79%)，熔点：282—286℃(分解)

实施例 9

1—〔6—氯—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

向搅拌的由 8—氨基—6—氯—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮(1.65g，4.50*mmol*)和 15*ml* 对二甲苯组成的溶液中加入二—(2—氯乙基)胺盐酸盐(0.88g，4.95*mmol*)。在氮氛及搅拌下将混合物在 160℃下加热 18 小时。将反应物混合物冷却在真空中浓缩。所得暗色固体用标色谱($SiO_2//CH_2Cl_2$ ：*MeOH* ：NH_4OH＝84 ：15 ：1)纯化并将其转化成盐酸盐。得 1.36g(45%)1—〔6—氯—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐，熔点：＞275℃(分解)。

实施例 10

1—〔6—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，富马酸盐

在 氮氛下利用迪安—斯达克 分水器将由 8—氨基—6—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮盐酸盐（ 3.00g，14.2*mmol*）、二—(2—氯乙基)胺盐酸盐(2.75g，15.4*mmol*)、对甲苯磺酸—水合物(2.88g，15.3*mmol*)，35*ml* 对二甲苯及 35*ml* 氯苯组成的混合物在回流温度下加热 18 小时。将混合物冷却并在真空下浓缩。暗色残留物用闪蒸色谱(SiO_2)，使用梯级洗涤脱（ 1. CH_2Cl_2，2. CH_2Cl_2 ： *MeOH* ： NH_4OH＝92 ： 7.5 ： 0.5）纯化。将如此获得的粗产品转化成富马酸盐并用甲醇重结晶。产量：1.76g(34%)，熔点：210—213℃(分解)

实施例 11

8—异丙基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，1/2 富马酸盐

按制备 4—甲基—1—〔 3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)—哌嗪盐酸盐(实施例 14)的方法，用甲醇和硫酸分解中间体 7。用柱色谱(SiO_2//CH_2Cl_2 ： *MeOH* ： NH_4OH＝84 ： 1.5 ： 1.0)纯化粗产品。将所得产品转化成富马酸盐，熔点 165—167℃。

实施例 12

4—烯丙基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，1/2 富马酸盐

按制备 4—甲基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基)—哌嗪盐酸盐(实施例 14)的方法，用甲醇和硫酸水解中间体 8。将粗产品转化成其富马酸盐，熔点 110℃(分解)。

实施例 13

1—〔4—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，富马酸盐

在氢氛和室温下用在 75*ml* 甲醇中的 *Pearlman* 催化剂将中间体 14(1.75g，5.43*mmol*)脱苄基 6 小时，用 *Hyflo* 过滤反应混合物并在真空中除去溶剂。用柱色谱(SiO_2//乙酸乙酯：甲醇：氨＝83：15：2) 纯化残留物并转化成其富马酸盐。产量：1.33g(100%)，熔点 197—199℃。

实施例 14

4—甲基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐

中间体 6(0.50g，1.67*mmol*)加到 50*ml* 甲酸和 0.5*mmol* 硫酸的混合物中。将反应在 50℃下加热 1 小时，冷却并用 5%碳酸氢钠中和。在真空中除去甲醇并用二氯甲烷萃取残留物。干燥有机相并在

真空中除去溶剂。将残留物转化成其盐酸盐。产量：0.34g(60%)，熔点 312℃(分解)

实施例 15

1—〔3—正丙基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，1/2 富马酸盐

按照制备 1—〔3—甲基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，盐酸盐(实施例 1) 的方法，用 8—氨基—3—正丙基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮(中间体 10)作原料制备标题化合物。产量 22%，熔点 182—183℃。

实施例 16

3，5—二甲基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，富马酸盐

按照制备 4—甲基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐(实施例 14) 的方法将中间体 19 水解后得标题化合物。产率 94%，熔点 280—281℃。

实施例 17

1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，1/2 富马酸盐

按制备 4—甲基—1—〔3—氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪盐酸盐（实施例 14）的方法由中间体 24 制备标题化合物。产率 98%，熔点 163—165℃。

实施例 18

1—〔3—正丙基氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，富马酸盐

按制备 1—〔3—甲基氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪（实施例 17）的方法，用中间体 25 制备标题化合物，熔点 198—201℃。

实施例 19

1—〔3—吡咯烷基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，富马酸盐

按类似于制备 1—〔3—正丙基氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪（实施例 18）的方法，用中间体 25 和 1,4—二氯丁烷作原料制备标题化合物，熔点 210—212℃。

实施例 20

1—〔3—哌啶基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪，富马酸盐

按类似于制备 1—〔3—正丙基氨基—2*H*—1—苯并吡喃—2—酮—8—基〕—哌嗪（实施例 18）的方法，用中间体 25 和 1,5—二溴戊烷制备该化合物，熔点 230—231℃。