

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380106014.1

[51] Int. Cl.

*C07D 295/18 (2006.01)*  
*C07D 317/68 (2006.01)*  
*C07D 307/85 (2006.01)*  
*C07D 405/06 (2006.01)*  
*C07D 243/08 (2006.01)*  
*C07D 295/22 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100400523C

[51] Int. Cl. (续)

*C07D 295/20 (2006.01)*  
*C07D 295/12 (2006.01)*  
*C07D 333/38 (2006.01)*  
*C07D 491/04 (2006.01)*  
*C07D 403/12 (2006.01)*  
*C07D 401/12 (2006.01)*  
*C07D 311/90 (2006.01)*  
*C07D 487/08 (2006.01)*  
*A61K 31/496 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 25/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2003.10.14

[21] 申请号 200380106014.1

[30] 优先权

[32] 2002.10.16 [33] GB [31] 0224084.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011423 2003.10.14

[87] 国际公布 WO2004/035556 英 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.13

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 R·安科烈夫 C·D·埃德若

Y·C·福格登 A·P·汉科奇

T·D·海特曼 H·霍博斯

S·T·霍格森 M·J·林顿

D·M·维森

审查员 杨 明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

权利要求书 2 页 说明书 159 页

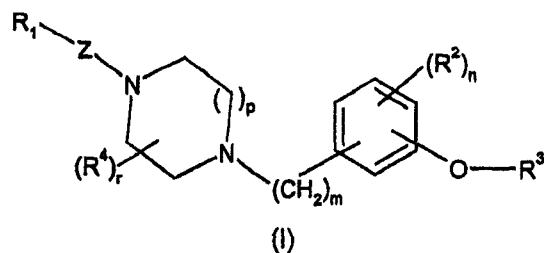
[54] 发明名称

作为组胺 H1 和/或 H3 拮抗剂或组胺 H3 反向拮抗剂的取代的哌嗪类、(1,4)二氮杂草类和 2,5-二氮杂双环(2.2.1)庚烷类

[57] 摘要

本发明涉及具有药理活性的新的哌嗪和氮杂草衍生物、制备它们的方法、含有它们的组合物以及它们在治疗包括阿尔茨海默氏病的神经变性性疾病中的用途。

1. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

$R^1$  代表任选由 1 个或多个以下取代基取代的芳基或杂芳基: 卤素、三氟甲基、任选由  $\text{COOR}^{15}$  取代的  $-\text{C}_{1-6}$  烷基、任选由  $\text{COOR}^{15}$  取代的  $-\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烯基、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、或  $\text{C}_{1-6}$  烷硫基, 其中  $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  独立代表氢、 $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{C}_{3-8}$  环烷基或一起可以稠合形成 5-至 7-元非-芳香杂环, 所述杂环任选被 O 或 S 原子间断并且任选由卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $-\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基取代;

Z 代表化学键或 CO;

m 是 0 或 2;

n 是 0;

r 是 0;

p 是 1;

$\text{R}^3$  代表  $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , 其中 q 是 3; 以及

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  代表任选由一个或多个  $\text{C}_{1-6}$  烷基取代的吡咯烷基、哌啶基、吲庚烷基或吲辛烷基。

2. 一种根据权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  代表任选取代的苯基、萘基或四氢萘基。

3. 一种根据权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  代表任选取代的苯并呋喃基、吲哚基或喹啉基。

4. 一种根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中  $\text{R}^1$  由 1、2 或 3 个取代基任选取代, 所述取代基选自氯; 氟; 溴; 三氟甲基; 甲基、

乙基、异丙基、丙基或叔-丁基，任选由  $\text{COOR}^{15}$  取代；任选由  $\text{COOR}^{15}$  取代的甲氧基；乙烯基； $-\text{N}(\text{Me})_2$  或  $-\text{S}-$ 乙基。

5. 一种根据权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  代表任选由一个或多个甲基或乙基取代的吡咯烷基、哌啶基、吡庚烷基或吡辛烷基。

6. 一种根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  代表由一个或两个甲基或乙基取代的哌啶基。

7. 一种药用组合物，它包含如在权利要求 1-6 中任一项所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

8. 权利要求 1-6 中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗变应性鼻炎的药物中的用途。

9. 一种用于治疗呼吸道疾病的药用组合物，它包含如权利要求 1-6 中任一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

10. 权利要求 9 所定义的药用组合物，其用于治疗变应性鼻炎。

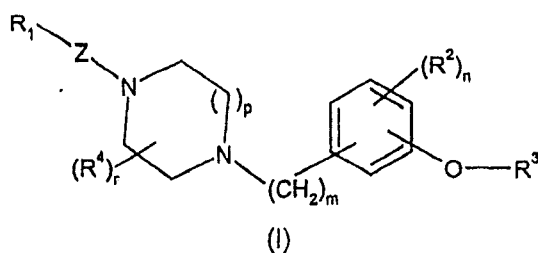
**作为组胺 H1 和/或 H3 拮抗剂或组胺 H3 反向拮抗剂的取代  
的哌嗪类、(1,4)二氮杂草类和 2,5-二氮杂双环(2.2.1)庚烷类**

本发明涉及具有药理活性的新的哌嗪和氮杂草衍生物、制备它们的方法、含有它们的组合物以及它们在治疗包括阿尔茨海默氏病的神经变性疾病中的用途。

WO 02/76925 (Eli Lilly)公开了作为组胺 H3 拮抗剂要求保护的一系列化合物。WO 02/055496 (GlaxoSmithKline)叙述了作为 LDL-受体表达诱导剂作的一系列哌啶和哌嗪衍生物。WO 02/12214 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc)描述了作为组胺 H3 拮抗剂要求保护的一系列取代的芳氧基烷基胺化合物。

组胺 H3 受体在哺乳类动物的中枢神经系统(CNS)以及外周组织中表达(Leurs 等(1998), Trends Pharmacol. Sci. **19**, 177-183)。经选择性兴奋剂或组胺引起的 H3 受体激活导致从各种不同神经群包括组胺能、肾上腺素能和胆碱能神经元中释放神经递质的抑制(Schlicker 等, (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. **8**, 128-137)。另外, 体外和体内的研究已表明 H3 拮抗剂可以促进神经递质在与认知有关的脑区域例如大脑皮层和海马中的释放(Onodera 等, (1998), 组胺 H3 受体, 由 Leurs 和 Timmerman 编著, 第 255-267 页, Elsevier Science B.V.)。此外, 在该文献中的许多报道已说明在啮齿类动物模型包括五种选择性任务、物体识别、高架十字迷宫、新任务的获得以及被动回避中 H3 拮抗剂(例如噻普酰胺、clobenpropit、环丙沙芬和 GT-2331)的认知增强特性(Giovanni 等, (1999), Behav. Brain Res. **104**, 147-155)。这些数据提示新的 H3 拮抗剂和/或反相兴奋剂例如目前所使用的这类药物可能对于神经性疾病中认知损害例如阿尔茨海默氏病以及有关的神经退行性疾病的治疗有效。

在第一个方面，本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

$R^1$  代表氢、 $-C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  烷氧基、 $-C_{3-8}$  环烷基、 $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-8}$  环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-C_{1-6}$  烷基-芳基、 $-C_{1-6}$  烷基-杂芳基、 $-C_{1-6}$  烷基-杂环基、-芳基-芳基、-芳基-杂芳基、-芳基-杂环基、-杂芳基-芳基、-杂芳基-杂芳基、杂芳基-杂环基、-杂环基-芳基、-杂环基-杂芳基、-杂环基-杂环基，

其中  $R^1$  可以任选由一个或更多个取代基取代，所述取代基可以相同或不相同，选自卤素、羟基、 $COOR^{15}$ 、氰基、 $-C_{1-6}$  烷基-氰基、硝基、氧代基、三氟甲基、三氟代甲氧基、氟代甲氧基、二氟代甲氧基、 $C_{1-6}$  烷基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、 $C_{2-6}$  链烯基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、 $C_{2-6}$  炔基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、 $C_{1-6}$  烷氧基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、五氟乙基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  链烯氧基、芳基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、 $-CO$ -芳基(任选由卤原子取代)、 $-CO$ -杂芳基、 $-C_{1-6}$  烷基- $CO$ -芳基、芳基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{3-7}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基  $C_{1-6}$  烷基、磺酰基、芳基磺酰基、芳基磺酰氧基、芳基磺酰基  $C_{1-6}$  烷基、芳氧基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰氨基、 $C_{1-6}$  烷基酰胺基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰氨基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基酰胺基  $C_{1-6}$  烷基、芳基亚磺酰氨基、芳基甲酰胺基、芳基亚磺酰氨基  $C_{1-6}$  烷基、芳基甲酰胺基  $C_{1-6}$  烷基、芳酰基、芳酰基  $C_{1-6}$  烷基、芳基  $C_{1-6}$  烷酰基或基团- $COR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$  或  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ，其中  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立代表氢、

$C_{1-6}$ 烷基或  $C_{3-8}$ 环烷基或一起可以稠合形成 5-至 7-元非-芳香杂环，该杂环任选被 O 或 S 原子间断并且任选由卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或  $-C_{1-6}$ 烷基  $C_{1-6}$ 烷氧基取代；

Z 代表键、CO、 $N(R^{10})CO$  或  $SO_2$ ，因此，当  $R^1$  代表氢时，Z 代表  $NR^{10}CO$ ；

P 是 1 或 2

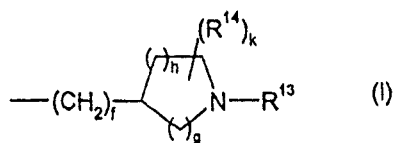
m、n 和 r 独立代表 0、1 或 2；

$R^2$  代表卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、氰基、氨基或三氟甲基，因此，当 n 代表 2 时，两个  $R^2$  可以连接形成苯环；

$R^4$  代表  $C_{1-6}$ 烷基，或者当 r 代表 2 时，两个  $R^4$  可以一起形成桥连  $CH_2$ 、 $(CH_2)_2$  或  $(CH_2)_3$  基团；

$R^{10}$  代表氢或  $C_{1-6}$ 烷基，或者  $R^{10}$  与它所连接的氮原子和  $R^1$  一起形成含氮杂环基团；

$R^3$  代表  $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$  或式(i)的基团：



其中 q 是 2、3 或 4；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  独立代表  $C_{1-6}$ 烷基或  $C_{3-8}$ 环烷基或与它们所连接的氮原子一起代表含有 N-连接的氮的杂环基团，所述杂环基团任选由一个或更多个  $R^{17}$  基团取代；

$R^{13}$  代表氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基或杂环基；

$R^{14}$  和  $R^{17}$  独立代表卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、卤烷基、OH、二  $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或杂环基；

f 和 k 独立代表 0、1 或 2；

g 是 0、1 或 2 和 h 是 0、1、2 或 3，此时 g 和 h 不能都是 0；

条件是当 m 代表 1，n 和 r 都代表 0 且  $R^3$  代表  $-(CH_2)_3-N$ -哌啶或  $(CH_2)_3-N$ (乙基)<sub>2</sub> 时， $R^1-Z$ -代表除甲基、 $-CO-O-C(CH_3)_3$  或苄基以外的

基团;

以及条件是当  $m$ 、 $n$  和  $r$  都代表 0,  $p$  代表 1,  $R^3$  代表  $-(CH_2)_3-N$ -吡咯烷或  $-(CH_2)_3-N$ -哌啶,  $R^1$  代表苄基时,  $Z$  代表除键以外的基团;

以及条件是当  $m$ 、 $n$  和  $r$  都代表 0,  $p$  代表 1,  $R^3$  代表  $-(CH_2)_3-N$ -哌啶,  $R^1$  代表异丙基时,  $Z$  代表除键以外的基团;

以及条件是当  $m$  代表 1,  $n$  和  $r$  都代表 0,  $p$  代表 1,  $R^3$  代表  $-(CH_2)_3-N$ -哌啶,  $R^1$  代表甲基、异丙基、芳基或苄基时,  $Z$  代表除键以外的基团;

以及条件是当  $m$  和  $n$  都代表 0,  $R^3$  代表  $-(CH_2)_3-N$ (乙基)<sub>2</sub>,  $p$  代表 1,  $r$  代表 2 以及  $R^1$  和  $R^4$  都代表甲基时,  $Z$  代表除键以外的基团。

在本发明的一个具体的方面, 提供如上所定义的式(I)化合物, 其中:

$R^1$  代表除氢、 $-C_{1-6}$  烷氧基或  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-8}$  环烷基的基团; 且  $R^1$  任选由一个或更多个除以下基团外的取代基取代:  $COOR^{15}$ 、 $-C_{1-6}$  烷基-氰基、由  $COOR^{15}$  基团取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  链烯基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、 $C_{2-6}$  炔基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、 $C_{1-6}$  烷氧基(任选由  $COOR^{15}$  基团取代)、 $C_{2-6}$  链烯氧基、芳基、芳基  $C_{1-6}$  烷基、 $-CO$ -芳基(任选由卤原子取代)、 $-CO$ -杂芳基、 $-C_{1-6}$  烷基- $CO$ -芳基或  $C_{3-7}$  环烷基; 以及

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立代表除了  $C_{3-8}$  环烷基以外的基团或可一起稠合形成任选由 O 或 S 原子间断的未取代的 5-到 7-元非芳香杂环; 和

$r$  代表 0; 和

两个  $R^2$  基团不连接形成苯环; 和

$R^{11}$  和  $R^{12}$  独立代表除  $C_{3-8}$  环烷基外的基团; 和

$R^{13}$  代表除  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-8}$  环烷基外的基团。

在本发明的第二个具体的方面, 提供如上定义的式(I)化合物, 其中  $m$  代表 0 或 2。

在本发明的另一具体的方面, 提供如上定义的式(I)化合物, 其

中 Z 代表 CO、CONR<sup>10</sup> 或 SO<sub>2</sub>。

烷基，当单独存在或作为其它基团的部分时，可以是直链或支链以及基团烷氧基和烷酰基将被类似地说明。烷基部分更优选是 C<sub>1-4</sub> 烷基例如甲基或乙基。本文中所使用的术语“卤素”，除另外说明外表示选自氟、氯、溴或碘的基团。

术语“芳基”包括单环和稠合环，其中至少一个环是芳族的例如苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基或茚基。

术语“杂环基”表示 4-7 元单环饱和或部分不饱和环或与苯环稠合的含有 1-3 个选自氧、氮或硫的杂原子的 4-7 元饱和或部分不饱和的环。这样单环的合适的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、二氮杂庚环基、吡庚烷基和吡辛烷基。苯并稠合的杂环的合适实例包括二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基和二氢异喹啉基。

术语“含氮杂环基”表示任何如上定义的含氮杂环基团。

术语“杂芳基”表示含有 1-3 个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-7 元单环芳族或稠合的 8-11 元二环芳族的环。所述单环的芳族环的实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和吡啶基。所述稠合的芳族环的合适的实例包括呋喃并吡啶基和苯并稠合的芳族环例如喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、1,5-二氮杂萘基、吲哚基、吲唑基、吡咯并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基等。

式(I)的化合物和它们的药学上可接受的盐对于组胺 H3 受体具有亲和力并且为组胺 H3 受体的拮抗剂和/或反相兴奋剂，相信可能用于治疗神经性疾病包括阿尔茨海默氏病、痴呆、与年龄有关的记忆功能障碍、轻度识别损害、认知障碍、癫痫、神经性疼痛、炎性疼痛、偏头痛、帕金森氏病、多发性硬化、中风和包括嗜眠症的睡眠

障碍；精神病包括精神分裂症、注意涣散多动症、抑郁症和成瘾症；以及其它疾病包括肥胖、哮喘、变应性鼻炎、鼻充血、慢性阻塞性肺疾病和胃肠疾病。

因此，本发明也提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，用作治疗或预防以上疾病、特别是识别损害疾病例如阿尔茨海默氏病和有关的神经变性性疾病的药物。

优选  $R^1$  代表：

氢；

$C_{1-6}$  烷基(例如甲基、甲基丁基或丙基)；

$C_{1-6}$  烷氧基(例如-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)；

芳基(例如苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基或茚基)；

杂芳基(例如苯并呋喃基、吲哚基、吡嗪基、苯并噁二唑基、噻二唑基、噻吩基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡啶基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、嘧啶基、1,5-二氮杂萘基、苯并异噻唑基或苯并异噻唑基)；

杂环基(例如苯并间二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基和咕吨基)；

$C_{3-8}$  环烷基(例如环丙基、环戊基或环己基)；

- $C_{1-6}$  烷基-芳基(例如苄基)；

- $C_{1-6}$  烷基- $C_{3-8}$  环烷基(例如-CH<sub>2</sub>-环丙基)；

- $C_{1-6}$  烷基-杂芳基(例如-CH<sub>2</sub>-吡啶基、-CH<sub>2</sub>-四唑基、-CH<sub>2</sub>-三唑基、-CH<sub>2</sub>-异噻唑基、-CH<sub>2</sub>-噻吩基或-CH<sub>2</sub>-呋喃基)；

-芳基-杂环基(例如-苯基-吡咯烷基)；

-芳基-芳基(例如联苯基)；

-芳基-杂芳基(例如-苯基-吡啶基、-苯基-吡咯基或-苯基-四唑基)；或

-杂芳基-芳基(例如-吡啶基-苯基)。

更优选,  $R^1$  代表未取代的苯基。

此外, 更优选  $R^1$  代表:

芳基(例如苯基); 或

杂环基(例如哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基或四氢吡喃基)。

优选  $R^1$  由一个或更多个(例如 1、2 或 3 个)以下取代基任选取代: 卤素(例如氯、氟或溴); 三氟甲基;  $-C_{1-6}$  烷基(例如甲基、乙基、异丙基、丙基或叔-丁基), 任选由  $COOR^{15}$ (例如  $COOH$ 、 $COOMe$  或  $COOEt$ ) 取代;  $-C_{1-6}$  烷氧基(例如甲氧基、丁氧基、 $-OCH(Me)_2$  或  $-OC(Me)_3$ ), 任选由  $COOR^{15}$ (例如  $COOH$  或  $COOMe$ ) 取代; 羰基; 氧代基; 氰基;  $-C_{1-6}$  烷基-氰基(例如  $-CH_2-CN$ );  $C_{1-6}$  链烯基(例如乙烯基), 任选由  $COOR^{15}$ (例如  $COOMe$ ) 取代;  $C_{3-7}$  环烷基(例如环戊基);  $C_{1-6}$  烷基磺酰基(例如  $-SO_2Me$ );  $C_{1-6}$  链烯氧基(例如  $-OCH_2CH=CH_2$ );  $C_{1-6}$  烷基硫基(例如  $-S-乙基$ );  $NR^{15}R^{16}$ (例如  $N(Me)_2$ );  $-C_{1-6}$  烷基-芳基(例如苄基); 芳基(例如苯基);  $-CO-$ 芳基(例如  $-CO-$ 苯基), 任选由卤素(例如氯)取代;  $-CO-$ 杂芳基(例如  $-CO-$ 氮杂环丁烷基);  $-CO-$ 杂环基(例如  $-CO-$ 四氢吡喃基);  $-COOR^{15}$ (例如  $COOH$ 、 $COOMe$  或  $COO$  叔-丁基);  $-COR^{15}$ (例如  $-CO-$ 甲基、 $-CO-$ 乙基、 $-CO-$ 异丙基、 $-CO-$ 环丙基、 $-CO-$ 环丁基、 $-CO-$ 环戊基或  $-CO-$ 环己基);  $-CONR^{15}R^{16}$ (例如  $-CONH_2$ 、 $-CO-$ 吡咯烷基、 $-CO-$ 吗啉基、 $-CO-$ 哌嗪基、 $-CO-$ 哌啶基、 $-CO-$ 硫代吗啉基), 任选由  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基)、卤素(例如氟)或  $-C_{1-6}$  烷基  $C_{1-6}$  烷氧基(例如  $-CH_2-OMe$ ) 取代; 或  $-C_{1-6}$  烷基- $CO-$ 芳基(例如  $-CH_2CO$  苯基)。

更优选,  $R^1$  任选由一个或更多个(例如 1、2 或 3)以下基团取代: 卤素(例如氟); 氧代基; 氰基;  $-CONR^{15}R^{16}$ (例如  $-CO-$ 吡咯烷基), 或  $-COR^{15}$ (例如  $-CO-$ 异丙基、 $-CO-$ 环丙基或  $-CO-$ 环丁基)。

优选  $Z$  代表键、 $CO$  或  $CONR^{10}$ , 更优选  $Z$  代表键或  $CO$ , 特别是  $CO$ 。

优选  $R^{10}$  代表氢或  $C_{1-6}$  烷基。

优选  $m$  是 0 或 2, 更优选  $m$  是 0。

优选  $n$  是 0 或 1, 更优选  $n$  是 0。

当  $n$  代表 1 时,  $R^2$  优选为卤素(例如氯、溴或氟)、三氟甲基、氰基或  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基)。

优选  $r$  是 0。

当  $r$  代表 1 或 2 时,  $R^2$  优选是  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基)或两个  $R^4$  基团一起形成桥连  $CH_2$  基团。

优选  $p$  是 1。

优选  $R^3$  代表  $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 。

当  $R^3$  代表式(i)基团时, 优选  $f$  是 0 或 1,  $g$  是 2,  $h$  是 1,  $k$  是 0 以及  $R^{13}$  代表氢、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基(例如乙基、甲基丙基、异丙基或甲氧基乙基)、 $C_{3-8}$  环烷基(例如环丙基、环丁基或环戊基)或  $-C_{1-6}$  烷基- $C_{3-8}$  环烷基(例如  $-CH_2$ -环丙基)。

当  $R^3$  代表式(i)基团时, 更优选  $f$  是 0,  $g$  是 2,  $h$  是 1,  $k$  是 0 以及  $R^{13}$  代表  $C_{1-6}$  烷基(例如异丙基)或  $C_{3-8}$  环烷基(例如环丙基或环丁基)。

优选  $q$  是 2 或 3, 更优选  $q$  是 3。

优选  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立代表  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基)或  $C_{3-8}$  环烷基(例如环戊基)或  $NR^{11}R^{12}$  代表杂环基(例如哌啶基、吡咯烷基、硫代吗啉基、吲庚烷基或吲辛烷基, 任选由一个或更多个卤素(例如氟)或  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基或乙基)取代)。

更优选  $NR^{11}R^{12}$  代表任选由一个或更多个  $C_{1-6}$  烷基(例如甲基或乙基)取代的吡咯烷基、哌啶基、吲庚烷基或吲辛烷基, 特别是代表未取代的哌啶基。

优选  $-O-R^3$  存在于苯基的相对所述化合物其它部分的对位。

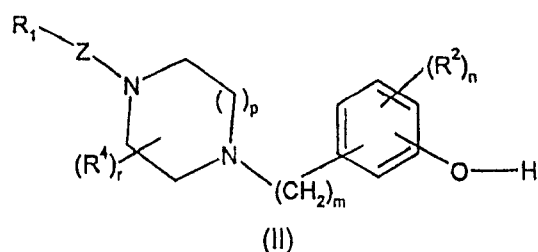
根据本发明的优选化合物包括如下所示的实例 E1-E503, 或其药学上可接受的盐。

式(I)的化合物可以与酸例如常规的药学上可接受的酸如马来酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、富马酸、水杨酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸和甲磺酸形成酸加成盐。因而式(I)化合物的盐类、溶剂合物和水合物组成本发明的一个方面。

一些式(I)的化合物能够以立体异构的形式存在。可以理解, 本发明包括这些化合物的所有几何和光学异构体以及包括外消旋物的混合物。互变异构体也形成本发明的一方面。例如, 当  $R^3$  代表  $(CH_2)_qNR^{11}R^{12}$  以及  $NR^{11}R^{12}$  代表由一个或多个  $C_{1-6}$  烷基取代的含氮杂环基时, 本发明延伸至包括非对映异构体和对映体化合物是可以理解的。

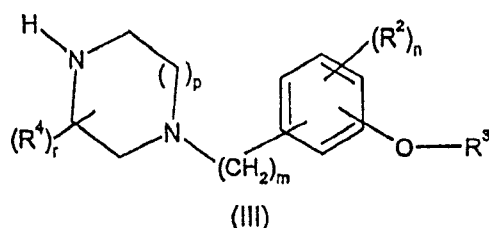
本发明也提供制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括:

(a) 使式(II)的化合物



其中  $R^1$ 、 $Z$ 、 $R^4$ 、 $p$ 、 $m$ 、 $r$ 、 $R^2$  和  $n$  如上所定义, 与式  $R^3-L^1$  的化合物反应, 其中  $R^3$  如以上对于  $R^3$  的定义或可以转化的基团以及  $L^1$  代表合适的离去基团如卤原子(例如溴或氯)或任选活化的羟基; 或

(b) 通过使式(III)化合物



或其保护的衍生物, 其中  $R^4$ 、 $r$ 、 $p$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $n$  和  $R^3$  如上所定义, 与式  $R^1-COX$  的化合物反应, 其中  $R^1$  如上所定义和  $X$  代表合适的离去基团如活化的羟基、合适的卤原子或苯并三唑基, 制备其中  $Z$

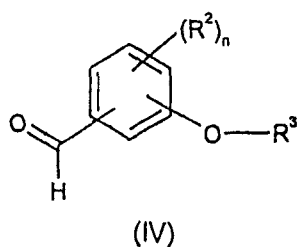
代表 CO 的式(I)化合物; 或

(c) 通过使如上所定义的式(III)的化合物与式  $R^1\text{-SO}_2\text{Cl}$  的化合物(其中  $R^1$  如上所定义)反应, 制备其中 Z 代表  $\text{SO}_2$  的式(I)的化合物; 或

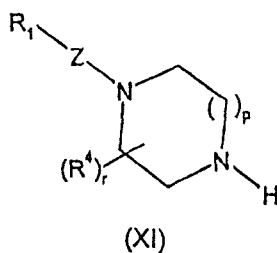
(d) 通过使如上所定义的式(III)的化合物与式  $R^1\text{-N=C=O}$ (其中  $R^1$  如上所定义的化合物)反应, 制备其中 Z 代表  $\text{NR}^{10}\text{CO}$  的式(I)化合物; 或

(e) 通过使如上所定义的式(III)的化合物在溶剂如甲苯中先与光气反应, 随后在溶剂如二氯甲烷中与式  $R^{10}R^1\text{-NH}$  的化合物反应, 其中  $R^1$  和  $R^{10}$  如上所定义, 制备其中 Z 代表  $\text{CONR}^{10}$  的式(I)化合物; 或

(f) 通过使式(IV)的化合物



与式(XI)的化合物



或其任选保护的衍生物(其中  $R^4$ 、 $r$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、 $R^3$ 、 $R^1$ 、Z 和  $p$  如上所定义)在还原条件下反应, 制备式(I)的化合物, 其中  $m$  代表 1; 或

(g) 将保护的式(I)的化合物脱保护; 以及

(h) 互变成其它的式(I)化合物。

当  $R^3$  代表  $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{11}R^{12}$  时, 方法(a)通常包括在合适的溶剂例如 2-丁酮中, 任选在活化剂例如碘化钾存在下, 在合适的温度例如回流下, 使用合适的碱例如碳酸钾。

当由  $R^3$  转变为  $R^3$  的基团代表例如  $L^2-(CH_2)_q$ -时, 方法(a)通常包括使用与以上所述类似的条件的烷基化反应。

当  $R^3$  代表式(i)的基团和  $L^1$  代表任选活化的羟基时, 方法(a)通常包括在合适的溶剂例如四氢呋喃中使用磷例如三苯磷, 随后在合适的温度如室温下加入偶氮二羧酸酯例如偶氮二羧酸二乙基酯。

方法(b)通常包括任选在有机或无机碱例如碳酸钾存在下或在合适的偶合剂例如 1,3-二环己基碳二亚胺和 1-羟基苯并三唑存在下, 使用合适的溶剂例如二氯甲烷。

方法(c)和(d)通常包括使用合适的溶剂如 2-丁酮。

方法(e)通常包括使用合适的碱如三乙胺。

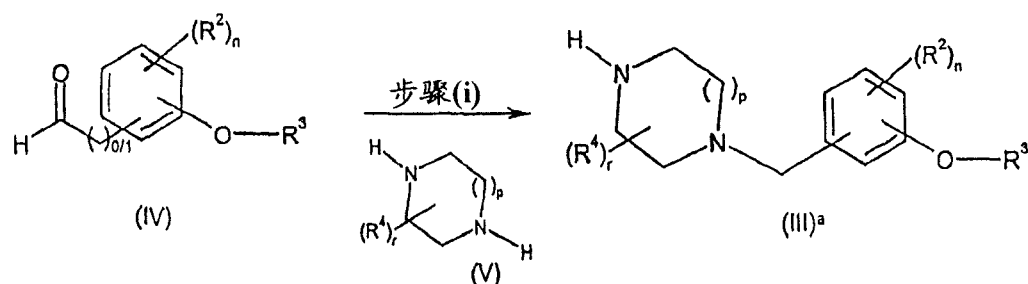
方法(f)包括任选在酸如乙酸存在下使用还原条件(例如用硼氢化物如三乙酰氧基硼氢化钠), 随后在式(XI)化合物为保护的衍生物的情况下任选脱保护。

在方法(g)中, 保护基团的实例以及除去其的方法可以在文献 T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991) 中发现。合适的胺保护基团包括磺酰基(例如甲苯磺酰基)、酰基(例如乙酰基、2',2',2'-三氯代乙氧基羰基、苄氧基羰基或叔-丁氧基羰基)和芳烷基(例如苄基), 它们合适时可以经水解(例如使用酸如溶于二噁烷中的盐酸或溶于二氯甲烷中的三氟乙酸)或还原(例如苄基的氢解或在乙酸中使用锌还原去除 2',2',2'-三氯代乙氧基羰基)除去。其它合适的胺保护基团包括三氟乙酰基( $-COCF_3$ ), 所述保护基团可以经碱催化水解除去或固相树脂结合的苄基如 Merrifield 树脂结合的 2,6-二甲氧基苄基(Ellman linker)除去, 所述保护基团可以经酸催化水解例如使用三氟乙酸除去。

方法(h)可以使用常规互变方法例如差向异构化、氧化、还原、烷基化、亲核或亲电芳族取代、酯水解或酰胺键形成进行。例如, 式(I)的化合物, 其中  $R^3$  代表式(i)基团, 可以在  $R^{13}$  位通过与烷基卤例如 1-氯代-2-甲氧基乙烷在碱如碳酸钾存在下、在合适的溶剂如 2-

丁酮中、任选在转移剂如碘化钾存在下相互转变。所述转变也可以通过还原胺化进行,例如使用丙酮在硼氢化物如三乙酰氧基硼氢化钠以及任选在酸如乙酸存在下,在合适的溶剂如二氯甲烷中进行。

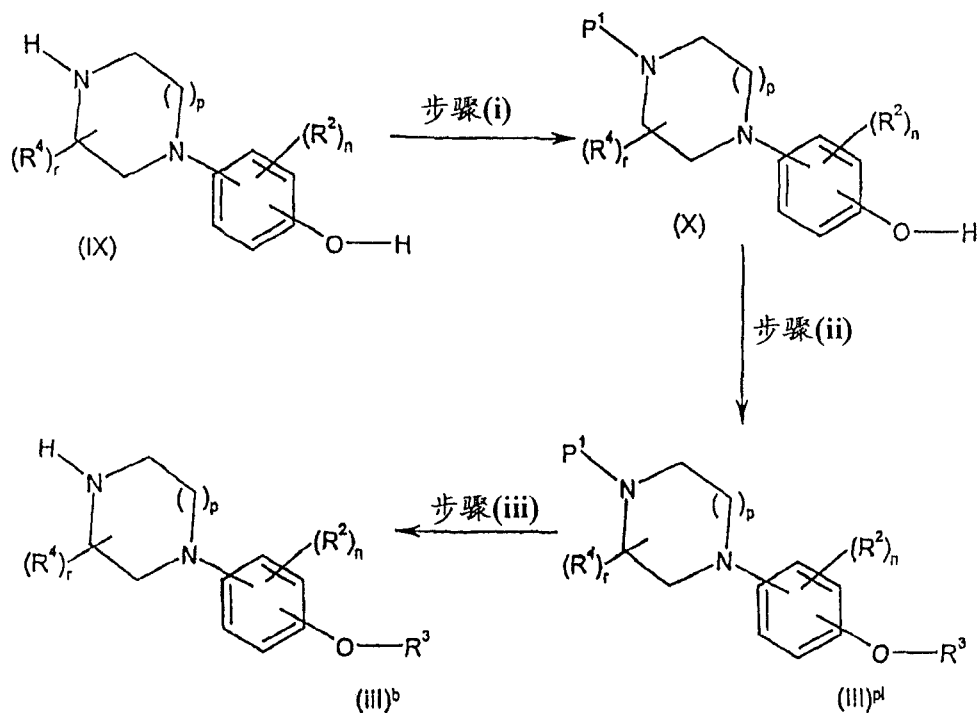
式(II)和(III)的化合物,其中  $m$  是 1 或 2, 可以按照以下流程制备:



其中  $R^4$ 、 $r$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、 $R^3$ 、 $p$  如上所定义以及式(V)的化合物可以任选被保护。

步骤(i)可以以与以上方法(f)所述相似的方法进行。

式(III)的化合物,其中  $m$  是 0, 可以按照以下流程制备:



其中  $R^4$ 、 $r$ 、 $p$ 、 $R^2$ 、 $n$  和  $R^3$  如上所定义以及  $P^1$  代表合适的保护基团(例如 Boc)。

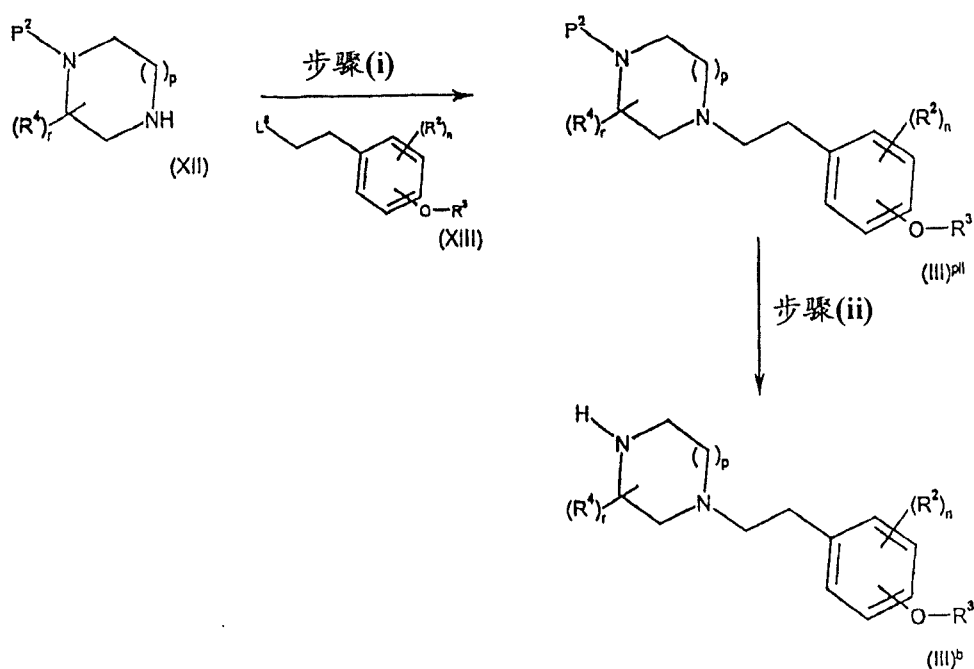
当  $P^1$  代表 Boc 时, 步骤(i)可以通过使式(IX)的化合物与碳酸二-

叔-丁基酯, 在合适的碱(例如三乙胺)存在下, 在合适的溶剂(例如二氯甲烷)中, 在合适的温度(例如室温)下进行。

步骤(ii)可以按以下用于制备式(IV)化合物所示的方法相似的方法进行。

步骤(iii)通常包括脱保护反应, 例如, 当  $P^1$  代表 Boc 时, 脱保护通常可包括使式(III)<sup>P1</sup>的化合物与盐酸在二噁烷中或与三氟乙酸在二氯甲烷中反应。

式(III)的化合物, 其中  $m$  是 2, 可以按照以下流程制备:

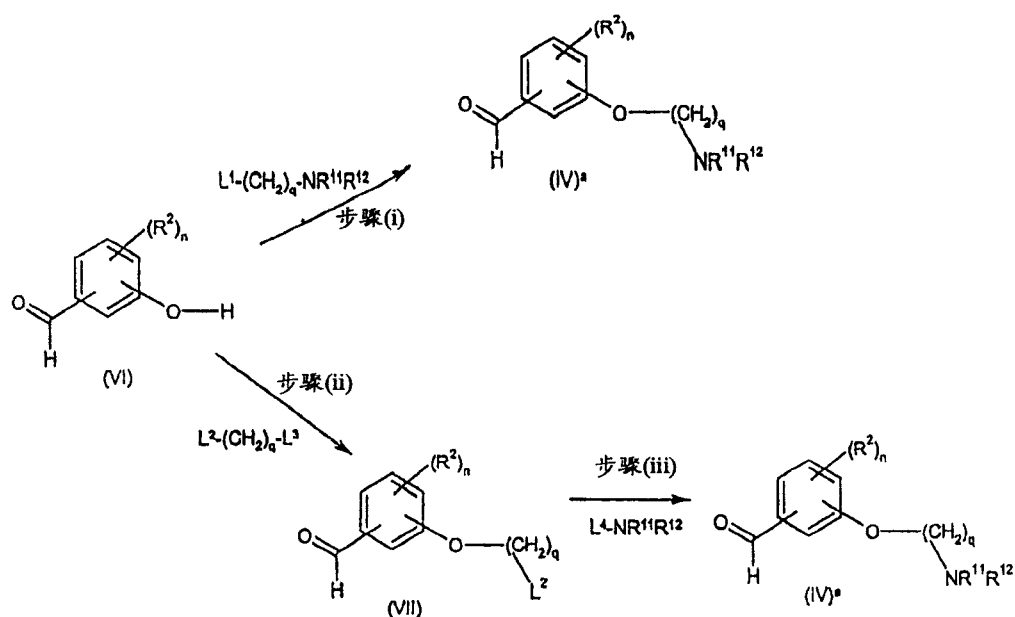


其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $r$  如上所定义,  $P^2$  代表合适的保护基团如 Boc 以及  $L^5$  代表合适的离去基团如卤原子(例如溴)。

步骤(i)通常包括使式(XII)的化合物与式(XIII)的化合物在惰性溶剂例如二甲基甲酰胺或乙腈中反应。

步骤(ii)通常包括脱保护反应, 例如当  $P^2$  代表 Boc 时, 脱保护通常可包括使式(III)<sup>P1</sup>的化合物与盐酸在二噁烷中或与三氟乙酸在二氯甲烷中反应。

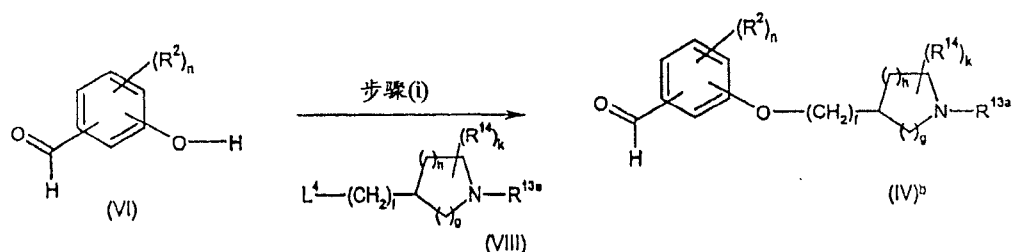
式(IV)的化合物, 其中  $R^3$  代表  $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$  可以按照以下流程制备:



其中  $R^2$ 、 $n$ 、 $q$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  如上所定义,  $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  和  $L^4$  代表合适的离去基团(例如卤原子如溴或氯)。

步骤(i)、(ii)和(iii)可以使用根据以上方法(a)所述的相似的条件进行。

式(IV)的化合物, 其中  $R^3$  代表如上所定义的式(i)的基团, 可以按照以下流程制备:



其中  $R^2$ 、 $n$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $h$ 、 $k$  如上所定义,  $L^4$  代表合适的离去基团例如卤原子或羟基以及  $R^{13a}$  如上对于  $R^{13}$  的定义或是保护基团如叔-丁氧基羰基, 随后任选脱保护。

步骤(i)可以使用根据以上对于方法(a)所述类似的条件进行。

式(II)的化合物, 其中  $m$  是 0, 可以通过以上所定义的式(IX)化合物的脱保护反应制备, 随后通过与以上方法(b)、(c)、(d)和(e)中所述的类似方法, 任选随后经水解处理以再生式(II)的游离羟基。

式(II)的化合物, 其中  $m$  是 1 或 2, 可以由以上所定义的式(IV)

的化合物，按以上制备式(III)<sup>a</sup>的化合物限定的类似的方法，随后按以上方法(b)、(c)、(d)和(e)中所述类似的方法，任选随后经水解处理再生式(II)的游离羟基制备。

式(XI)的化合物可以由相应的哌嗪或二吡庚烷，按以上方法(b)、(c)、(d)和(e)类似的方法制备。

式(XI)的化合物，其中 Z 代表键，可以根据 Buchwald, Organic Letters, 2002, 4, 2885-2888 的方法，通过使式 R<sup>1</sup>-L<sup>6</sup>(其中 R<sup>1</sup>如上所定义和 L<sup>6</sup>代表合适的离去基团例如溴原子)与式(XII)的化合物例如 1-BOC-哌嗪，在钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯和配体如 2-环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯存在下，在惰性溶剂如四氢呋喃中，在碱如二(三甲基甲硅烷基)氯化锂存在下，在惰性气氛(氮气)中，在升高的温度如 80℃下制备。

式(V)、(VI)、(VIII)、(IX)、(XII)和(XIII)的化合物是已知的或者可以根据已知的方法制备。

也已经发现一些式(I)的化合物和它们药学上可接受的盐对于组胺 H1 受体具有亲合力。

组胺 H1 受体广泛分布在整个 CNS 和外周神经中并参与失眠和急性炎症过程[Hill 等, Pharmacol. Rev. 49:253-278 (1997)]。季节性变应性鼻炎和其它变应性疾病与组胺从肥大细胞中释放有关。激活血管中和神经末梢的 H1 受体引起许多变应性鼻炎的症状(包括鼻痒、打喷嚏以及产生水样鼻涕)。抗组胺化合物即为选择性 H1 受体拮抗剂的药物如氯苯那敏和西替利嗪对治疗与变应性鼻炎有关的鼻痒、打喷嚏和流鼻涕有效，但是对于治疗鼻充血症状不是十分有效[Aaronson, Ann. Allergy, 67:541-547, (1991)]。

已知 H3 受体激动剂可以在猪鼻粘膜中抑制交感神经对血管紧张度的激活作用[Varty & Hey. Eur. J. Pharmacol. 452:339-345,(2002)]。在体内，H3 受体激动剂抑制通过交感神经的激活导致鼻气流阻力降低[Hey 等, Arzneim-Forsch Drug Res., 48:881-888 (1998)]。另外，H3

受体拮抗剂与组胺 H1 受体拮抗剂联合使肥大细胞激活对鼻气流阻力和鼻腔体积、鼻充血指数的影响逆转[McLeod 等, Am. J. Rhinol., 13:391-399, (1999)]。联合的组胺 H1 和 H3 受体拮抗剂例如本文中所述的系列在治疗与季节性和全年性变应性鼻炎有关的鼻充血和打喷嚏、鼻痒和流鼻涕都有效。

因此, 其中二元组胺 H1 和 H3 拮抗剂对其具有潜在有益抗炎效应的疾病的实例包括呼吸道疾病如哮喘(包括变应性或非变应性哮喘)、变应性鼻炎、鼻窦炎、支气管炎(包括慢性支气管炎)、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和囊性纤维化。

其中二元组胺 H1 和 H3 拮抗剂对其具有潜在有益效应的疾病的其它实例包括胃肠道的疾病例如肠炎性疾病包括炎性肠疾病(例如局限性回肠炎或溃疡性结肠炎)以及继发于辐射暴露或过敏源暴露的肠炎性疾病。

本发明的二元组胺 H1 和 H3 拮抗剂也可以用于治疗睡眠/唤醒障碍、觉醒/失眠症、偏头痛、痴呆症、轻度认知损害(老年性痴呆)、认知功能障碍、阿尔茨海默氏病、癫痫、嗜眠症、进食障碍、晕动病、眩晕、注意涣散多动症、认识障碍、记忆保持障碍、精神分裂症、抑郁症、躁狂症、双极情感性精神病和糖尿病。

对于二元组胺 H1 和 H3 拮抗剂主要敏感的疾病包括哮喘、COPD 和包括季节性和全年性变应性鼻炎的上呼吸道炎性疾病、非变应性鼻炎和与这些疾病有关的特殊症状包括鼻充血、流鼻涕、打喷嚏、咳嗽和眼、耳、鼻和喉发痒(瘙痒)。主要敏感的其它疾病包括咳嗽、慢性荨麻疹、变应性结膜炎、鼻息肉、鼻窦炎、银屑病、湿疹和变应性皮肤病(包括荨麻疹、特应性皮炎、接触性皮炎、药物性皮炎和昆虫咬伤)。

主要敏感的疾病包括哮喘、COPD、认知障碍以及包括季节性和全年性变应性鼻炎的上呼吸道炎性疾病。

主要敏感的优选疾病包括哮喘、认知障碍以及包括季节性和全

年性变应性鼻炎的上呼吸道炎性疾病。

也是主要敏感的其它疾病包括胃肠道炎性疾病例如炎症肠疾病。

因此本发明也提供式(I)的二元组胺 H1 和 H3 拮抗剂化合物或其药学上可接受的盐, 作为治疗物质在治疗或预防以上所述疾病、特别是变应性鼻炎中的用途。

优选的式(I)的二元组胺 H1 和 H3 拮抗剂化合物为这样一些化合物:

其中:

$R^1$  代表芳基(例如苯基、萘基或四氢萘基)或杂芳基(例如苯并呋喃基、吲哚基或喹啉基);

$R^1$  任选由一个或更多个(例如 1、2 或 3 个)以下取代基取代: 卤素(例如氯、氟或溴); 三氟甲基; 任选由  $\text{COOR}^{15}$ (例如  $\text{COOEt}$ )取代的- $\text{C}_{1-6}$ 烷基(例如甲基、乙基、异丙基、丙基或叔-丁基); 任选由  $\text{COOR}^{15}$ (例如  $\text{COOMe}$ )取代的- $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基(例如甲氧基);  $\text{C}_{1-6}$ 链烯基(例如乙烯基);  $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ (例如  $\text{N}(\text{Me})_2$ ); 或  $\text{C}_{1-6}$ 烷硫基(例如-S-乙基)基团;

Z 是键或 CO;

m 是 0 或 2;

n 是 0;

r 是 0;

p 是 1;

$R^3$  代表  $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

q 代表 3; 和

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  代表任选由一个或者多个  $\text{C}_{1-6}$ 烷基(例如甲基或乙基)取代的吡咯烷基、哌啶基、吡庚烷基或吡辛烷基, 更优选由一个或两个甲基或乙基取代的哌啶基。

本发明还提供在哺乳动物包括人中治疗或预防以上所述疾病的方法, 该方法包括给予患者治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上

可接受的盐。

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

当用于治疗时，式(I)的化合物通常配制成标准的药用组合物。可以使用标准方法制备所述组合物。

因此，本发明还提供用于治疗以上所述疾病的药用组合物，该组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药用组合物。

根据本发明的药用组合物也可以与其它治疗药物联合使用，所述其它治疗药物例如是抗炎药(例如皮质类固醇类(例如丙酸氟替卡松、丙酸倍氯米松、莫米松糠酸酯、曲安奈德或布地奈德)或 NSAIDs(例如色甘酸钠、奈多罗米钠、PDE-4 抑制剂、白三烯拮抗剂、脂氧合酶抑制剂、趋化因子拮抗剂(例如 CCR3、CCR1、CCR2、CXCR1、CXCR2)、iNOS 抑制剂、类胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、 $\beta$ -2 整联蛋白拮抗剂和腺苷 2a 激动剂))或  $\beta$  肾上腺素能药(例如沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗、非诺特罗或特布他林和其盐)，或拟交感神经药(例如伪麻黄碱或羟甲唑啉)，或其它对于组胺受体(例如 H4)的拮抗剂，或胆碱能酶抑制剂，胆碱能拮抗剂或抗感染药(例如抗生素、抗病毒药)。

本发明的药用组合物，可以通过在室温和常压下适当地混合制备，通常适合于口服、局部、胃肠外或直肠给药，因此，可以是片剂、胶囊、口服液体制剂、散剂、颗粒剂、锭剂、可重新配制的粉末剂、可以注射或输注的液体或悬浮液或栓剂的形式。一般优选口服给药的组合物。

用于口服的片剂和胶囊可以是单位剂量形式并可以含有常用的赋形剂如粘合剂、填充剂、压片润滑剂、崩解剂和可接受的甜味剂。

可以根据常规制药实践熟知的方法将片剂包衣。

口服液体制剂可以例如是水性或油性悬浮液、溶液剂、乳剂、糖浆或酏剂的形式，或者可以是在使用前与水和其它合适的溶媒重新配制的干燥产物的形式。所述液体制剂可以含有常规的添加剂如悬浮剂、乳化剂、非水溶性溶媒(其可以包含可食用的油)、防腐剂，以及如果需要可以含有常规调味剂或着色剂。

用于胃肠外给药，可以利用本发明化合物或其药学上可接受的盐和无菌溶媒制备成液体的单位剂量形式。根据所用溶媒和化合物的浓度，所述化合物可以悬浮或溶解于溶媒中。在制备溶液中，可以将化合物溶解用于注射并在注入到合适的小瓶或安瓿前过滤除菌并密封。将辅助剂如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶于溶媒中是有益的。为了增加稳定性，在填充到小瓶中以后，可以将所述组合物冷冻并在真空中除去水份。除了将所述化合物悬浮在溶媒中代替溶解以及不能经过滤进行灭菌外，可以以大体上相同的方法制备胃肠外给药的悬浮液。可以在悬浮在无菌溶媒中之前，通过将化合物暴露在环氧乙烷下灭菌。将表面活性剂或湿润剂包括在组合物中，有益于促使所述化合物均匀地分布。

根据给药的方法，所述组合物可以含有 0.1%-99%重量，优选 10-60%重量的活性物质。用于治疗上述疾病所用化合物的剂量通常根据所治疗疾病的严重程度、患者的体重以及其它类似因素而变化。但是，一般指导性的合适的单位剂量可以为 0.05-1000 mg，更合适为 1.0-200 mg，该单位剂量按每天一次以上、例如一天两次或三次给予。所述治疗可以持续数周或数月。

以下说明和实施例说明本发明化合物的制备。

#### 说明 1

4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D1)

向 4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯甲醛(WO 02/12214 A2) (1.90 g, 7.68

mmol)的二氯甲烷(25 ml)溶液中加入 1-N 叔丁氧基羰基哌嗪(1.57 g, 8.45 mmol), 随后加入乙酸(1 ml), 将反应物在室温下搅拌 1 小时, 然后用三乙酰氧基硼氢化钠(2g, 9.61 mmol)处理, 在室温下搅拌 16 小时。然后用饱和碳酸氢钠溶液稀释反应物并用二氯甲烷萃取。然后顺序用水和盐水洗涤二氯甲烷, 经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发, 得到残余物, 使用 0.880 氨水:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)的混合物洗脱的硅胶层析纯化, 得到标题化合物(1.586 g, 50 %); MS(ES+) m/e 418 [M+H]<sup>+</sup>。

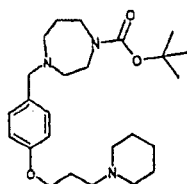
## 说明 2

1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪三盐酸盐(D2)

向 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D1)(1.576 g, 3.76 mmol)的二氯甲烷和甲醇(1:1)混合物(20 ml)中的溶液中加入 1M 氯化氢的乙醚溶液(20 ml)并将反应物在室温下搅拌 5 小时。然后在真空中蒸发溶剂并用乙醚研磨得到的残余物, 得到标题化合物(1.5 g, 93 %); MS(ES+) m/e 318 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 3

4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-羧酸叔-丁基酯(D3)

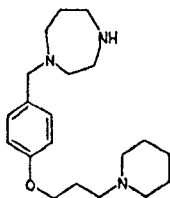


使用说明 1(D1)的方法, 由[1,4]二吡庚烷-1-羧酸叔-丁基酯制备标题化合物(D3)。

MS(ES+) m/e 432 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 4

## 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(D4)



将 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-羧酸叔-丁基酯(D3)(2.27 g, 5.27 mmol)溶于二氯甲烷(10 ml)中, 用三氟乙酸(5 ml)处理并在室温、氩气氛下搅拌 2 小时。在真空中蒸发溶剂并将残余物溶于甲醇中, 使其通过用甲醇、随后用 0.88 氨水/甲醇(1:9)洗脱的 SCX 柱(10 g)。合并碱性部分并在真空中浓缩, 得到标题化合物(1.57 g)。

MS(ES<sup>+</sup>) m/e 332 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 5

## 4-(4-甲酰基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(D5)

将 4-羟基苯甲醛(2.0 g, 16.4 mmol)溶于四氢呋喃(20 ml)中并用 4-羟基-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(4.1 g, 20.5 mmol)和三苯膦 (5.4 g, 20.5 mmol)处理。将混合物在冰浴中冷却, 用偶氮二羧酸二乙基酯(3.2 ml, 20.5 mmol)处理, 并且在室温下搅拌 36 小时。用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 用氢氧化钠溶液(2M)、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。经硫酸镁干燥有机层, 过滤并在真空中除去溶剂。经用乙酸乙酯/己烷(1:4)洗脱的柱层析, 得到标题化合物(1.85 g)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.88 (1H, s), 7.85-7.82 (2H, d), 7.02-6.99 (2H, d), 4.65-4.59 (1H, m), 3.74-3.65 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.04-1.92 (2H, m), 1.82-1.77 (2H, m), 1.47 (9H, s)。

## 说明 6

## 4-(4-哌嗪-1-基甲基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(D6)

使用说明 1(D1)的方法, 由 4-(4-甲酰基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸叔-

丁基酯(D5)和哌嗪制备标题化合物(D6)。MS(ES+) m/e 376 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 说明 7

4-{4-[4-(1-苯基-甲酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯氧基}-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(D7)

使用在实施例 24 (E24)中所述的方法, 由 4-(4-哌嗪-1-基甲基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(D6)和苯甲酰氯制备标题化合物(D7)。

MS(ES+) m/e 480 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 说明 8

4-(4-羟基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(D8)

将二碳酸二-叔-丁基酯(10.1 g, 1.1 当量)分批加入到 4-哌嗪-1-基-苯酚(Chem. Pharm. Bull. 49(10), 1314(2001))(7.5 g, 42.1 mM)和三乙胺(6.4 ml, 1.1 当量)的二氯甲烷(150 ml)溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌 18 小时。

将反应物用水(2 x 100 ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)并经真空蒸发除去溶剂。经用 4-1 己烷-乙酸乙酯洗脱的硅胶柱层析纯化残余物, 得到标题化合物为灰白色固体(4.71 g)。

MS(ES+) m/e 279 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 说明 9

4-[4-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(D9)

将 4-(4-羟基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(D8) (4.0 g, 14.4 mM)、1-溴代-3-氯代丙烷(1.70 ml, 1.2 当量)和碳酸钾(4.0 g, 2 当量)的丁-2-酮(100 ml)混合物在回流下加热 18 小时。将混合物冷却至室温, 过滤并蒸发。经用 4-1 己烷-乙酸乙酯洗脱的硅胶柱层析纯化残余物, 得到标题化合物为无色粘性油状物(3.8 g)

MS(ES+) m/e 355 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 10

4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(D10)

将 4-[4-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(D9) (4.0 g, 11.3 mM)、哌啶(2.23 ml, 2 当量)、碳酸钾(3.73 g, 2.4 当量)和碘化钾(3.74 g, 2 当量)的丁-2-酮(100 ml)混合物在回流下加热 3 天。将混合物冷却至室温, 过滤并蒸发, 得到标题化合物为浅黄色固体(4.6 g)

MS(ES+) m/e 404 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 11

1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(D11)

将 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(D10) (1.0 g, 2.48 mM)和三氟乙酸(5 ml)溶液在室温下搅拌 60 分钟。将反应混合物在 SCX 离子交换柱体中纯化, 得到标题化合物为无色结晶固体(0.76 g)

MS(ES+) m/e 304 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 12

4-(3-羟基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D12)

使用与说明 8(D8)中所述相同的方法, 由 3-哌嗪-1-基-苯酚(Chem. Pharm. Bull. 49(10), 1314(2001))制备。

MS(ES+) m/e 279 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 13

4-[3-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D13)

使用与说明 9(D9)中所述相同的方法, 由 4-(3-羟基-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D12)制备。

MS(ES+) m/e 355 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 14

## 4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D14)

使用与说明 10(D10)中所述相同的方法,由 4-[3-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D13)制备。

MS(ES+) m/e 404 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 15

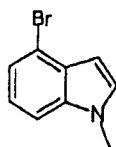
## 1-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(D15)

使用与说明 11(D11)中所述相同的方法,由 4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(D14)制备。

MS(ES+) m/e 304 [M+H]<sup>+</sup>。

## 说明 16

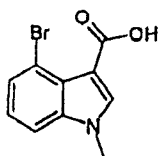
## 4-溴代-1-甲基-1H-吲哚(D16)



将 4-溴代-1H-吲哚(6.7 g)的四氢呋喃(75 ml)溶液用氢化钠(1.24 g)处理并在室温下搅拌 0.5 小时。将得到的悬浮液用碘代甲烷(2.34 ml)的四氢呋喃(35 ml)溶液在 0℃下处理并用 1 小时加热至室温,同时搅拌。将反应混合物倒在水上面并分配在二氯甲烷和水之间。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层并在真空中浓缩,得到标题化合物(7.2 g)。TLC 硅胶(环己烷-乙酸乙酯[1:1]), R<sub>f</sub> = 0.55。

## 说明 17

## 4-溴代-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸(D17)

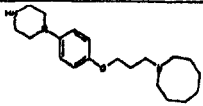
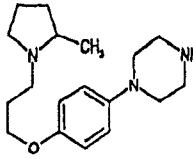
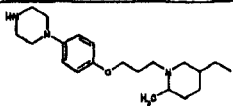
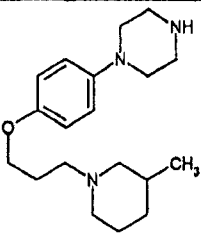
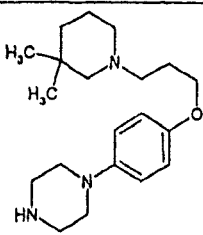
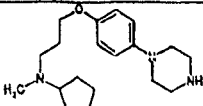


将 4-溴代-1-甲基-1H-吲哚(D16)(7.0 g)的四氢呋喃(50 ml)溶液在 0℃下用三氟乙酸酐(5.65 ml)的四氢呋喃(20 ml)溶液处理。经 6 小时将反应混合物加热至室温，同时搅拌。在真空中浓缩反应混合物，然后重悬浮在乙醇(25 ml)中。用 5N 氢氧化钠溶液(50 ml)处理该溶液并在回流下加热 18 小时。用乙醚洗涤反应混合物并用 5N 盐酸溶液酸化含水层。过滤沉淀物，用水洗涤并在真空中浓缩，得到标题化合物(4.88 g)。TLC，硅胶(环己烷-乙酸乙酯-乙酸[3:1:0.1])， $R_f = 0.35$ 。

#### 说明 18-23

使用以与实施例 76b 相似的方法，用合适的胺代替 2-甲基哌啶制备说明 18-23 的化合物。

| 说明 | 结构 | RT (分钟) | 离子质量(M+H) <sup>+</sup> |
|----|----|---------|------------------------|
|----|----|---------|------------------------|

|    |                                                                                     |      |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 18 |    | 1.64 | 332 |
| 19 |    | 0.65 | 304 |
| 20 |    | 1.77 | 346 |
| 21 |    | 1.45 | 318 |
| 22 |   | 1.57 | 332 |
| 23 |  | 1.61 | 318 |

## 说明 24-32

经与下表中所示相似的方法制备说明 24-32 化合物。

| 说明 | 名称                                                             | 类似于下列方法制备      | RT(分钟)      |
|----|----------------------------------------------------------------|----------------|-------------|
| 24 | 4-(2-萘基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯                                     | E229a 来自已知的原料  | 3.74        |
| 25 | 4-(4-喹啉基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯和 4-(3-喹啉基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (1:1) | E229a 来自已知的原料  | 2.18 & 3.02 |
| 26 | 1-(2-萘基)哌嗪                                                     | E229b 来自已知的原料  | 2.00        |
| 27 | 4-(1-哌嗪基)喹啉和 3-(1-哌嗪基)喹啉(1:1)                                  | E229b 来自 D25   | 1.18        |
| 28 | 3-{{4-(2-萘基)-1-哌嗪基}甲基}苯酚                                       | E229c 来自 D24   | 2.39        |
| 29 | 3-{{4-(1-萘基)-1-哌嗪基}甲基}苯酚                                       | E229c 来自 D26   | 2.41        |
| 30 | 4-{{4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基}甲基}苯酚                                      | E229c 来自 E229b | 1.78        |
| 31 | 4-{{4-(4-喹啉基)-1-哌嗪基}甲基}苯酚和 3-{{4-(3-喹啉基)-1-哌嗪基}甲基}苯酚(1:1)      | E229c 来自 D27   | 1.91        |
| 32 | 4-{{4-(1-萘基)-1-哌嗪基}甲基}苯酚                                       | E229c 来自 D26   | 2.46        |

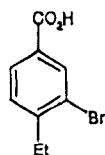
## 说明 33-42

以与下表中所示相似的方法制备说明 33-42 的化合物。

| 说明 | 名称                                        | 类似于下列方法制备     | RT(分钟) |
|----|-------------------------------------------|---------------|--------|
| 33 | 2-甲基-4-[4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)-1-哌嗪基]喹啉 | E237a 来自已知的原料 | 2.20   |
| 34 | 2-甲基-4-[4-(2-{3-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)-1-哌嗪基]喹啉 | E237a 来自已知的原料 | 2.11   |
| 35 | 1-(1-萘基)-4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)哌嗪       | E237a 来自已知的原料 | 2.91   |
| 36 | 1-(1-萘基)-4-(2-{3-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)哌嗪       | E237a 来自已知的原料 | 2.82   |
| 37 | 1-苯基-4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)哌嗪           | E237a 来自已知的原料 | 2.55   |
| 38 | 4-{2-[4-(2-甲基-4-喹啉基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚          | E237b 来自 D33  | 1.69   |
| 39 | 3-{2-[4-(2-甲基-4-喹啉基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚          | E237b 来自 D34  | 4.56   |
| 40 | 4-{2-[4-(1-萘基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚                | E237b 来自 D35  | 2.28   |
| 41 | 3-{2-[4-(1-萘基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚                | E237b 来自 D36  | 2.32   |
| 42 | 4-[2-(4-苯基-1-哌嗪基)乙基]苯酚                    | E237b 来自 D37  | 2.02   |

## 说明 43

## 3-溴代-4-乙基-苯甲酸(D43)



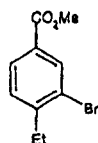
向浓  $\text{HNO}_3$  (66 mL)、冰  $\text{AcOH}$  (300 mL) 和水 (50 mL) 混合物中加入 4-乙基-苯甲酸 (15 g)，剧烈搅拌，以后用溴 (5.67 mL) 处理。然后滴

加入  $\text{AgNO}_3$  (16.97 g) 的水 (50 mL) 溶液并将混合物剧烈搅拌 2 小时。经过滤收集沉淀物，用水很好地洗涤，然后用热的饱和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  溶液萃取，再用木炭处理。将该热溶液经硅藻土过滤并使用浓  $\text{HCl}$  酸化该溶液至 pH 为 1。经过滤收集得到的白色沉淀物并在  $60^\circ\text{C}$  下在真空干燥箱中过夜，得到标题化合物 (19.46 g)。

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.26 (3H, t), 2.83 (2H, q), 7.34 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 8.27 (1H, dd)。

#### 说明 44

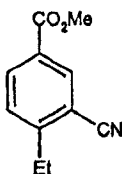
##### 3-溴代-4-乙基-苯甲酸甲酯(D44)



将 3-溴代-4-乙基-苯甲酸(D43) (19.40 g) 溶于  $\text{MeOH}$  (200 mL) 中，然后用浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 mL) 处理。将混合物在回流下加热过夜，然后在减压下浓缩。将残余物分配在  $\text{EtOAc}$  和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间，再用  $\text{EtOAc}$  萃取一次。然后用盐水洗涤合并的萃取液，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。在真空中蒸发溶剂，得到标题化合物 (15.8 g)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.24 (3H, t), 2.79 (2H, q), 3.91 (3H, s), 7.29 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 8.19 (1H, d)。

#### 说明 45

##### 3-氰基-4-乙基-苯甲酸甲酯(D45)

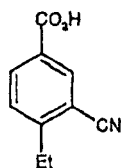


将 3-溴代-4-乙基-苯甲酸甲酯(D44) (5 g) 的  $\text{NMP}$  (180 mL) 溶液用氰化铜(I) (3.69) 处理。然后将混合物在氩气氛、回流下加热 5 小时。冷却至  $20^\circ\text{C}$  后，将反应混合物用水稀释，然后通过硅藻土过滤，用

水和 EtOAc 很好地洗涤。用水、盐水洗涤有机层并经硫酸镁干燥。在真空中将溶剂蒸发至干并将残余物经用 EtOAc-己烷(1:9)洗脱的硅胶层析纯化, 得到标题化合物(1.9 g)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (3H, t), 2.94 (2H, q), 3.94 (3H, s), 7.43 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.28 (1H, d)。

#### 说明 46

##### 3-氰基-4-乙基苯甲酸(D46)



将 3-氰基-4-乙基-苯甲酸甲酯(D45)(1.92 g)溶于 MeOH(50 mL)中, 然后加入 1M NaOH 溶液(15.24 mL)并将得到的混合物在室温、氩气氛下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取。使用 2M HCl 使含水层酸化至 pH 1, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的萃取液, 经硫酸镁干燥, 在真空中将溶剂蒸发至干, 得到标题化合物(1.63 g)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (3H, t), 2.97 (2H, q), 7.49 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.36 (1H, d)。

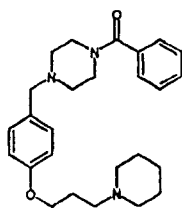
如下进行实施例的分析:

在 Supelcosil LCABZ+PLUS 柱(3.3 cm x 4.6 mm ID)上进行 LCMS。用 0.1%甲酸和 0.01 M 乙酸铵的水溶液(溶剂 A)和 0.05%甲酸和 5%水的乙腈溶液(溶剂 B)洗脱, 随后用下列洗脱梯度、以 0.0-7 分钟 0%B、0.7-4.2 分钟 100%B、4.2-5.3 分钟 0%B、5.3-5.5 分钟 0%B, 以 3 mL/分的流速洗脱。使用电喷雾正性和负性方式(ES+ve 和 ES-ve), 在 Fisons VG Platform 分光计上记录质谱。在包括具有延伸的泵头的 Waters 600 泵、Waters 2700 自动进样器、Waters 996 二极管阵列和在 10 cm X 2.54 cm ID ABZ+柱上的 Gilson 202 流分收集器的 Waters FractionLynx 系统上进行制备质谱导向的 HPLC。用 0.1%甲酸的水溶液(溶剂 A)和 0.1%甲酸的乙腈溶液(溶剂 B)洗脱, 使用合适的

洗脱梯度，流速为 20 ml/分，在 200-320 nm、室温下检测。使用电喷雾正性和负性方式，交替扫描，在 Micromass ZMD 质谱分光计上记录质谱。所用的软件为具有 *OpenLynx* 和 *FractionLynx* 备选样机的 *MassLynx* 3.5。

### 实施例 1

#### 1-苯基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E1)



将 N-环己基碳二亚胺、N-甲基聚苯乙烯 HL(200-400 目) 1.8 mMol/g(650 mg, 1.172 mmol) 悬浮在二氯甲烷和二甲基甲酰胺(1:1)的混合物中并用苯甲酸(72 mg, 0.58 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(80 mg, 0.58 mmol)顺序处理，在室温下搅拌 10 分钟。将 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪三盐酸化物(D2)(125 mg, 0.29 mmol)的二氯甲烷(1 ml)溶液和三乙胺(0.13 ml, 0.87 mmol)加入到该反应物中并在室温下搅拌 16 小时。过滤后，将滤液加入到 Mega Bond elute SCX 离子交换柱上，顺序用水和甲醇洗涤，随后用 0.880 氨水/甲醇(1:10)洗脱粗制反应混合物。经硅胶层析纯化，用 0.880 氨水:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)的混合物洗脱，得到标题产物(95 mg, 77%); MS(ES+) m/e 422  $[M+H]^+$ 。

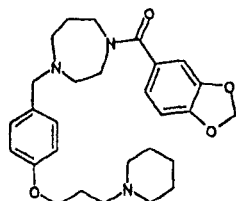
## 实施例 2-11

使用与实施例 1(E1)中所述类似的方法, 用以下表中所示合适的酸代替苯甲酸, 由说明 2(D2)制备实施例 2-11(E2-E11)。

| 实施例                                                            | 酸             | 质谱                                            |
|----------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------|
| 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E2) | 胡椒基酸          | MS(ES+) m/e 466<br>[M+H] <sup>+</sup>         |
| 1-萘-2-基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E3)              | 2-萘甲酸         | MS(ES+) m/e 472<br>[M+H] <sup>+</sup>         |
| 1-(3,5-二氯代-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E4)       | 3,5-二氯代苯甲酸    | MS(ES+) m/e 491/493 [M+H] <sup>+</sup>        |
| 1-(4-溴代-3-甲基-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E5)     | 3-甲基, 4-溴代苯甲酸 | MS(ES+) m/e 515/517 [M+H] <sup>+</sup>        |
| 1-(2-甲氧基-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E6)         | 2-甲氧基苯甲酸      | MS(ES+) m/e 452[M+H] <sup>+</sup>             |
| 1-(3,4-二氯代-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E7)       | 3,4-二氯代苯甲酸    | MS(ES+) m/e 491/493/495<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4-(1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酰基)-苄腈(E8)              | 4-氰基苯甲酸       | MS(ES+) m/e 447[M+H] <sup>+</sup>             |
| 1-(4-氟代-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E9)          | 4-氟代苯甲酸       | MS(ES+) m/e 440[M+H] <sup>+</sup>             |
| 1-(4-溴代-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E10)         | 4-溴代苯甲酸       | MS(ES+) m/e 500/502 [M+H] <sup>+</sup>        |
| 1-苯并呋喃-2-基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E11)          | 2-苯并呋喃羧酸      | MS(ES+) m/e 462[M+H] <sup>+</sup>             |

## 实施例 12

1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E12)



将 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(D4)(100 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(5 ml)中并顺序用苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸(125 mg, 0.75 mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(155 mg, 0.75 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(101 mg, 0.75 mmol)处理。将混合物在室温、氩气氛下搅拌 12 小时,用甲醇稀释并通过 SCX 离子交换柱(2g),用甲醇、随后用 0.880 氨水/甲醇(1:9)洗脱。合并碱性部分并在真空中浓缩,得到标题化合物(127 mg)。MS(ES+) m/e 480 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 13-15

使用与实施例 12(E12)类似的方法,通过以下表中所示合适的酸代替苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸,由说明 4(D4)制备实施例 13-15(E13-E15)。

| 实施例                                                              | 羧酸          | 质谱                                  |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| 1-苯基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E13)           | 苯甲酸         | MS(ES+) m/e 436[M+H] <sup>+</sup> 。 |
| 1-萘-2-基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E14)        | 萘-2-羧酸      | MS(ES+) m/e 486[M+H] <sup>+</sup> 。 |
| 1-(3,5-二氯代-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E15) | 3,5-二氯代-苯甲酸 | MS(ES+) m/e 505[M+H] <sup>+</sup> 。 |

## 实施例 16-23

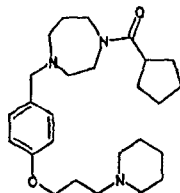
使用与实施例 12(E12)类似的方法,通过以下表中所示合适的酸代替苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸,由说明 4(D4)制备实施例 16-

23(E16-E23), 随后再经 0.880 氨水/甲醇/二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱的硅胶柱层析纯化。

| 实施例                                                                | 羧酸            | 质谱                                  |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| 1-(4-溴代-3-甲基-苄基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E16) | 4-溴代-3-甲基-苯甲酸 | MS(ES+) m/e 529[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-(2-甲氧基-苄基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E17)     | 2-甲氧基-苯甲酸     | MS(ES+) m/e 466[M+H] <sup>+</sup> . |
| 4-(1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酰基)-苄腈(E18)          | 4-氰基-苯甲酸      | MS(ES+) m/e 461[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-(4-氟代-苄基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E19)      | 4-氟代-苯甲酸      | MS(ES+) m/e 454[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-(4-溴代-苄基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E20)      | 4-溴代-苯甲酸      | MS(ES+) m/e 515[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-苯并呋喃-2-基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E21)       | 苯并呋喃-2-羧酸     | MS(ES+) m/e 476[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-(3,4-二氯代-苄基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E22)   | 3,4-二氯代-苯甲酸   | MS(ES+) m/e 505[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-环丙基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E23)            | 环丙烷羧酸         | MS(ES+) m/e 400[M+H] <sup>+</sup> . |

#### 实施例 24

1-环戊基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E24)



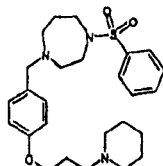
将 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(D4)(100 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(5 ml)中, 用环戊基酰氯(80 mg, 0.60 mmol)、碳酸钾(83 mg, 0.60 mmol)处理并在室温、氩气氛下搅拌 12 小时。用甲醇稀释反应混合物并通过 SCX 柱(2g), 用甲醇、随后用氨水/甲醇(1:9)

洗脱。合并碱性部分并在真空中浓缩，得到标题化合物(56 mg)。

MS(ES+) m/e 428 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 25

##### 1-苯磺酰基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(E25)



将 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(D4)(100 mg, 0.30 mmol)溶于 2-丁酮(5 ml)中，用苯磺酰氯(57 mg, 0.32 mmol)处理并在室温、氩气氛下搅拌 2 小时。用甲醇稀释反应混合物并通过 SCX 柱(2g)，用甲醇、随后用氨水/甲醇(1:9)洗脱。合并碱性部分并在真空中浓缩，得到标题化合物(91 mg)。MS(ES+) m/e 472 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 26-28

使用与实施例 25(E25)类似的方法，通过以下表中所示的合适的磺酰氯代替苯磺酰氯，由说明 4(D4)制备实施例 26-28(E26-E28)。

| 实施例                                                  | 磺酰氯       | 质谱                                  |
|------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 1-(萘-2-磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(E26)   | 萘-2-磺酰氯   | MS(ES+) m/e 522[M+H] <sup>+</sup> 。 |
| 1-(4-氟代-苯磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(E27) | 4-氟代-苯磺酰氯 | MS(ES+) m/e 490[M+H] <sup>+</sup> 。 |
| 1-(4-溴代-苯磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二吡庚烷(E28) | 4-溴代-苯磺酰氯 | MS(ES+) m/e 552[M+H] <sup>+</sup> 。 |

#### 实施例 29-31

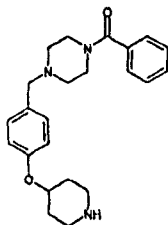
使用与实施例 25(E25)类似的方法，通过以下表中所示的合适的磺酰氯代替苯磺酰氯，随后再经 0.880 氨水/甲醇/二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱的硅胶柱层析纯化，由说明 4(D4)制备实施例 29-31(E29-

E31)。

| 实施例                                                     | 磺酰氯          | 质谱                                  |
|---------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|
| 1-(3,5-二氯代-苯磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二𠵽庚烷(E29) | 3,5-二氯代-苯磺酰氯 | MS(ES+) m/e 540[M+H] <sup>+</sup> . |
| 1-(3,4-二氯代-苯磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二𠵽庚烷(E30) | 3,4-二氯代-苯磺酰氯 | MS(ES+) m/e 540[M+H] <sup>+</sup> . |
| 4-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-[1,4]二𠵽庚烷-1-磺酰基}-苄腈(E31)     | 4-氟基-苯磺酰氯    | MS(ES+) m/e 497[M+H] <sup>+</sup> . |

## 实施例 32

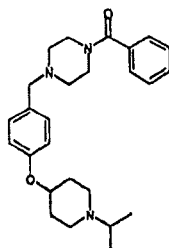
1-苯基-1-{4-[4-(哌啶-4-基氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E32)



使用在说明 4(D4)中所述的方法, 由 4-{4-[4-(1-苯基-甲酰基)-哌嗪-1-基甲基]-苯氧基}-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(D7)制备标题化合物(E32)。MS(ES+) m/e 380[M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 33

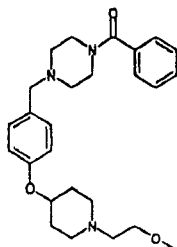
1-{4-[4-(1-异丙基-哌啶-4-基氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-1-苯基-甲酮(E33)



使用在说明 1(D1)中所述的方法, 由 1-苯基-1-{4-[4-(哌啶-4-基氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E32)制备标题化合物(E33)。MS(ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 34

1-(4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基氧基]-苄基}-哌嗪-1-基)-1-苯基-甲酮(E34)



将 1-苯基-1-{4-[4-(哌啶-4-基氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E32) (150 mg, 0.40 mmol)溶于 2-丁酮中并用 1-氯代-2-甲氧基-乙烷(0.08 ml, 0.80 mmol)、碳酸钾(132 mg, 0.96 mmol)和碘化钾(159 mg, 0.96 mmol)处理。将反应混合物在回流下加热 24 小时。将混合物冷却至室温,以加入冰乙酸使其酸化并通过用甲醇、随后通过氨水/甲醇(1:9)洗脱的 SCX 离子交换柱(2 g)。合并碱性部分并在真空中浓缩,得到标题化合物(76 mg)。MS(ES+) m/e 438 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 35-37

根据以下通用合成方法制备实施例 35-37(E35-37):

将合适的酰基氯(1.1 当量)加入到 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苄基]-哌嗪(D11)(100 mg, 0.33 mM)和碳酸钾(55 mg, 1.5 当量)的丁-2-酮(2 ml)混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时,然后在 SCX 离子交换柱体上纯化,得到标题化合物。

| 实施例                                                      | 酰基氯         | 质谱                                |
|----------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| 1-环丙基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E35)          | 环丙烷碳酰氯      | MS(ES+) m/e 372[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-苯基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E36)           | 苯甲酰氯        | MS(ES+) m/e 408[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-(3,4-二氯代-苄基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苄基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E37) | 3,4-二氯代苯甲酰氯 | MS(ES+) m/e 477[M+H] <sup>+</sup> |

实施例 38-39

分别使用在实施例 36 和 37 中所述相同的方法，由 1-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(D15)制备实施例 38-39(E38-E38)。

| 实施例                                                       | 质谱                                |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1-苯基-1-{4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E38)           | MS(ES+) m/e 408[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-(3,4-二氯代-苯基)-1-{4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-甲酮(E39) | MS(ES+) m/e 477[M+H] <sup>+</sup> |

实施例 40-42

根据以下通用合成法制备实施例 40-42(E40-E42):

将合适的酰基氯(1.1 当量)加入到 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-哌嗪(D11)(100 mg, 0.33 mM)和碳酸钾(55 mg, 1.5 当量)的丁-2-酮(2 ml)混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时，然后在 SCX 离子交换柱体上纯化，得到标题化合物。

| 实施例                                             | 磺酰氯         | 质谱                                |
|-------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| 1-甲磺酰基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(E40)          | 甲磺酰氯        | MS(ES+) m/e 382[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-苯磺酰基-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-哌嗪(E41)           | 苯磺酰氯        | MS(ES+) m/e 444[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-(3,4-二氯代-苯磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-哌嗪(E42) | 3,4-二氯代苯磺酰氯 | MS(ES+) m/e 513[M+H] <sup>+</sup> |

### 实施例 43-45

分别使用在实施例 40、41 和 42 中所述相同的方法，由 1-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(D15)制备实施例 43-45(E43-E45)。

| 实施例                                              | 质谱                                   |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1-甲磺酰基-4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(E43)            | MS(ES+) m/e<br>382[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-苯磺酰基-4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(E44)            | MS(ES+) m/e<br>444[M+H] <sup>+</sup> |
| 1-(3,4-二氯代-苯磺酰基)-4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(E45) | MS(ES+) m/e<br>513[M+H] <sup>+</sup> |

### 实施例 46-47

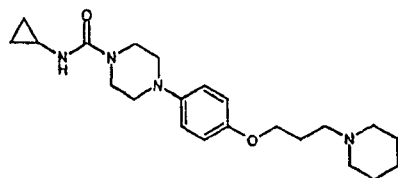
根据以下通用合成法制备实施例 46-47(E46-E47):

将合适的异氰酸酯(1.1 当量)加入到 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-哌嗪(D11)(100 mg, 0.33 mM)的丁-2-酮(2 ml)溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时，然后在 SCX 离子交换柱体上纯化，得到标题化合物。

| 实施例                                                 | 异氰酸酯          | 质谱                                   |
|-----------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|
| 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸苯基酰胺(E46)            | 异氰酸根合苯        | MS(ES+) m/e<br>423[M+H] <sup>+</sup> |
| 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸(3,4-二氯代-苯基)-酰胺(E47) | 3,4-二氯代异氰酸根合苯 | MS(ES+) m/e<br>492[M+H] <sup>+</sup> |

### 实施例 48

4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸环丙基酰胺(E48)



向 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-哌嗪(D11)(150 mg, 0.49 mM)的干燥二氯甲烷(3 ml)溶液中滴加入 20%的光气的甲苯溶液(0.5 ml,

大约 2 当量)并将得到的混合物搅拌 1 小时。经蒸发去除溶剂,将得到的白色粉末溶于干燥的二氯甲烷(4 ml)中。加入三乙胺(0.14 ml, 2 当量)随后加入环丙胺(0.1 ml, 3 当量),将混合物搅拌 18 小时。在真空中蒸发去除溶剂并将残余物在用 3% 甲醇的二氯甲烷洗脱的硅胶柱上纯化,得到标题化合物为白色固体(155 mg)。MS(ES+) m/e 387 [M+H]<sup>+</sup>。

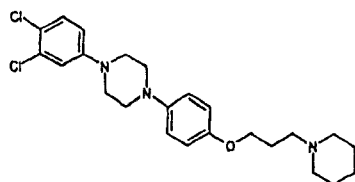
#### 实施例 49-50

分别使用在实施例 46 和 47 中所述相同的方法,由 1-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(D15)制备实施例 49-50(E49-E50)。

| 实施例                                                | 质谱                                   |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪-1-羧酸苯基酰胺(E49)            | MS(ES+) m/e<br>423[M+H] <sup>+</sup> |
| 4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪-1-羧酸(3,4-二氯代-苯基)-酰胺(E50) | MS(ES+) m/e<br>492[M+H] <sup>+</sup> |

#### 实施例 51

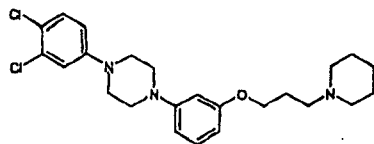
1-(3,4-二氯代-苯基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(E51)



将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(5 mol%, 23 mg)加入到 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(D11)(150 mg, 0.49 mmol)、3,4-二氯代溴苯(160 mg, 1.2 当量)、叔-丁醇钠(71 mg, 1.1 当量)和外消旋 2,2'-二(二苯基磷)-1,1'-联苯(7.5 mol%, 24 mg)的干燥甲苯(3 ml)混合物中。将反应混合物在回流、氩气氛下加热 18 小时。将反应物冷却至室温并用乙酸乙酯(10 ml)稀释。经过滤除去得到的固体并在真空中蒸发滤液。将残余物在 3% 甲醇的二氯甲烷洗脱的硅胶上层析纯化,得到标题化合物为米黄色固体(45 mg) MS(ES+) m/e 448 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 52

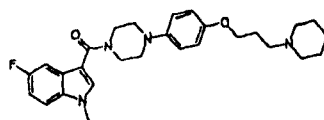
1-(3,4-二氯代-苯基)-4-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(E52)



使用与在实施例 51(E51)中所述相同的方法, 由 1-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪(D15)制备标题化合物(E52)。

## 实施例 53

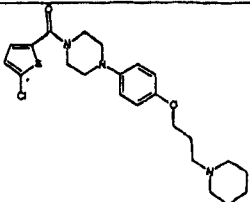
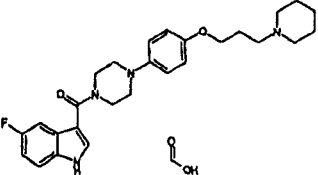
5-氟代-1-甲基-3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1H-吲哚(E53)

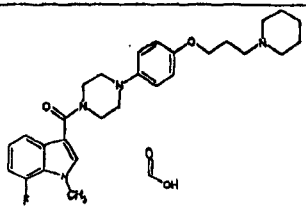
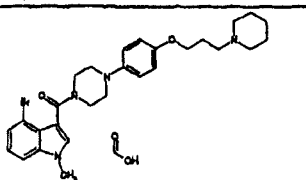
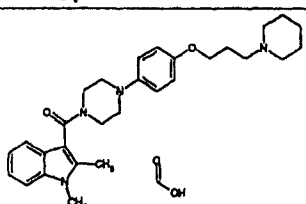
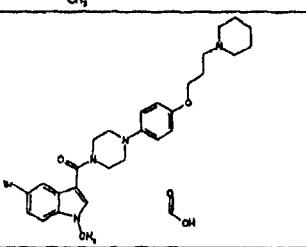
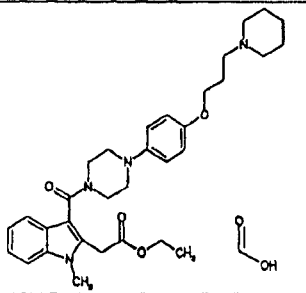
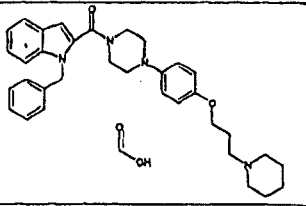


将 5-氟代-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸[WO 0071537 A1](35 mg)和 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(D11)(50 mg)的二氯甲烷(1 ml)溶液用苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(94.4 mg)处理并在微波炉(CEM<sup>TM</sup> Discover microwave)上、120℃下加热 5 分钟。将反应混合物在真空中浓缩并在甲醇-氨水溶液(10:1)洗脱的 SCX 柱(2 g)上纯化, 随后经质谱导向的自动制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(12 mg)。LCMS RT = 2.49 分钟, 478 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 54-61

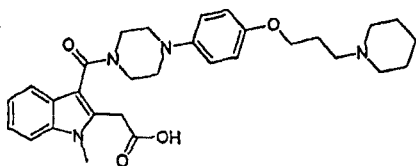
以与在 E53 中所述类似的方法, 由 D11 和已知合适的酸制备以下化合物, 而实施例 57 由 D11 和 D17 制备。

| 实施例 | 结构                                                                                | RT<br>(分钟) | 离子质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|
| 54  |  | 2.37       | 448<br>450                 |
| 55  |  | 2.26       | 464                        |

|    |                                                                                     |      |            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 56 |    | 2.41 | 478        |
| 57 |    | 2.40 | 539<br>541 |
| 58 |    | 2.32 | 474        |
| 59 |   | 2.56 | 539<br>541 |
| 60 |  | 2.54 | 546        |
| 61 |  | 2.80 | 536        |

## 实施例 62

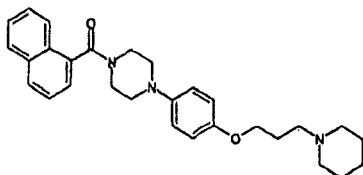
(1-甲基-3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1H-吲哚-2-基)乙酸(E62)



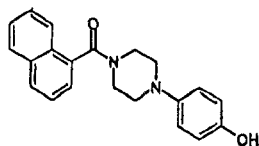
将(1-甲基-3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1H-吲哚-2-基)乙酸乙酯(E60)(54 mg)的甲醇(6 ml)和水(0.8 ml)中的溶液用 2N 氢氧化钠(0.46 ml)处理并在回流下加热 2 小时。在室温下用盐酸(10 ml)猝灭反应混合物。将反应混合物在真空中浓缩并分配在乙酸乙酯和水之间。干燥有机层并在真空中浓缩, 得到标题化合物(20 mg)。LCMS RT = 2.35 分, 518 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 63

1-(1-萘甲酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪三氟乙酸盐(E63)



E63a: 4-[4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-基]苯酚



向搅拌的 4-(1-哌嗪基)苯酚(5.54 g)和三乙胺(10.83 ml)的二氯甲烷(140 ml)混合物中滴加入 1-萘碳酰氯(9.83 ml)。将得到的反应混合物在氮气氛下搅拌 3 小时。将混合物分配在二氯甲烷和水之间并用饱和盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发至干燥。将残余物悬浮在 6:4 四氢呋喃-甲醇(370 ml)中并用碳酸钾的甲醇饱和溶液(45 ml)处

理。将混合物在室温、氮气氛下搅拌 20 小时。蒸发溶剂并将残余物分配在二氯甲烷和水之间。用饱和盐水洗涤有机层，干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发得到油状物(15.5 g)，将其中部分(14.5 g)用 10%-80%乙酸乙酯-环己烷梯度洗脱的硅胶 SPE 结合洗脱柱层析纯化，得到标题化合物(8.9 g)。LCMS RT = 2.97 分钟。

E63b: 1-[4-(3-氯代丙氧基)苯基]-4-(1-萘甲酰基)哌嗪

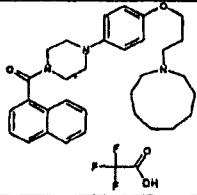
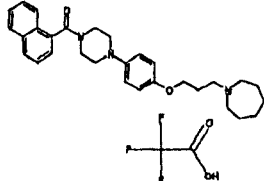
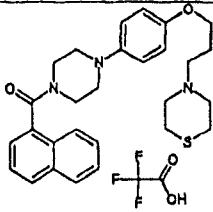
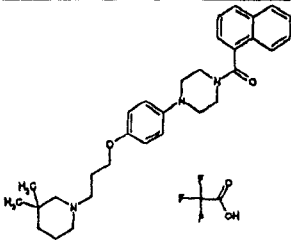
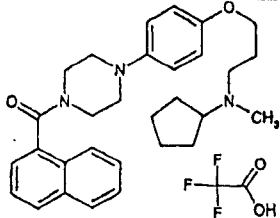
使用与在说明 9 中所述相同的方法，由 4-[4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-基]苯酚(E63a)和 1-溴代-3-氯丙烷制备。LCMS RT = 3.59 分钟。

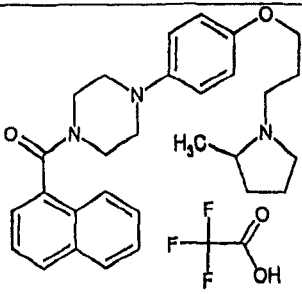
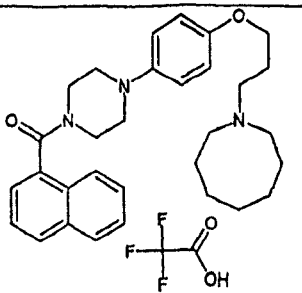
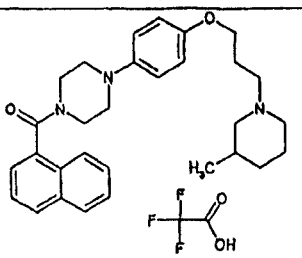
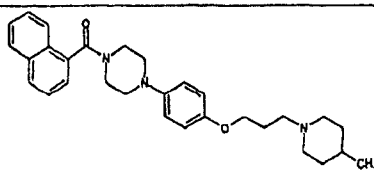
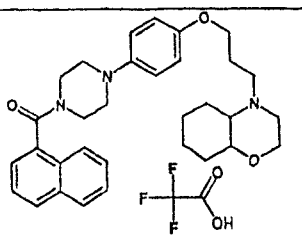
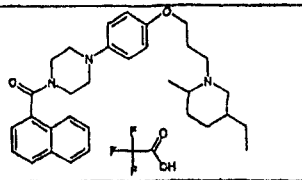
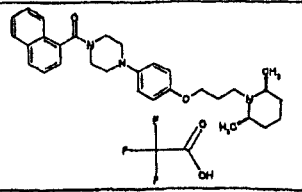
E63c: 1-(1-萘甲酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪三氟乙酸盐

将 1-[4-(3-氯代丙氧基)苯基]-4-(1-萘甲酰基)哌嗪(E63b)(27 mg)、哌啶(0.033 ml)、碳酸钾(46 mg)、碘化钾(56 mg)的 2-丁酮(2 ml)溶液加热至回流 36 小时。在室温下经氮气流除去溶剂。将残余物溶于水和二氯甲烷中。分离有机层，浓缩并经质谱导向的制备性 HPLC 纯化，得到标题化合物(23 mg)。LCMS RT = 2.15 分钟，ES+ve m/z 458 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 64-75

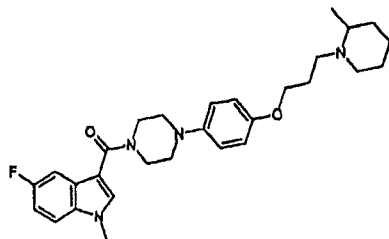
以阵列程序，使用在实施例 63c 中所述相同的方法，由 1-[4-(3-氯代丙氧基)苯基]-4-(1-萘甲酰基)哌嗪(0.067 mmol)、合适的仲胺(5.0 当量)、碳酸钾(5.0 当量)和碘化钾(5.0 当量)的 2-丁酮(2 ml)溶液制备实施例 64-75。将产物经质谱导向的自动制备性 HPLC 纯化，得到为 TFA 盐的化合物。

| 实施例 | 结构                                                                                  | RT<br>(分钟) | 离子质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|
| 64  |    | 2.76       | 500                        |
| 65  |    | 2.63       | 472                        |
| 66  |    | 2.55       | 476                        |
| 67  |   | 2.27       | 486                        |
| 68  |  | 2.66       | 472                        |

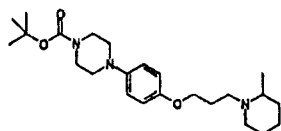
|    |                                                                                     |      |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|
| 69 |    | 2.58 | 458    |
| 70 |    | 2.71 | 485.73 |
| 71 |   | 2.22 | 472    |
| 72 |  | 2.22 | 472    |
| 73 |  | 2.26 | 514    |
| 74 |  | 2.35 | 500    |
| 75 |  | 2.24 | 486    |

## 实施例 76

5-氟代-1-甲基-3-[(4-{4-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯基}哌嗪-1-基)羰基]-1H-吲哚(E76)

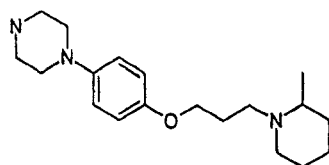


E76a: 4-(4-{[3-(2-甲基-1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯



将 4-{4-[3-(2-甲基-1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(D9)(1.6 g)溶于 2-丁酮(10 ml)中。加入碳酸钾(1.38 g)和催化量的碘化钾,随后加入 2-甲基哌啶(0.99 g)。将混合物在回流、氮气氛下加热 72 小时。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。使用疏水玻璃料分离有机层,合并并在真空中蒸发。将残余物在 0%-20%[0.880 氨水-甲醇(1:9)]-二氯甲烷混合物梯度洗脱的 100 g 硅胶 SPE 结合洗脱柱上纯化,得到标题化合物(1.66 g)。LCMS RT = 2.48 分钟。

E76b: 1-(4-{[3-(2-甲基-1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪



将 4-(4-{[3-(2-甲基-1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(E76a)(1.66 g)溶于干燥二氯甲烷(25 ml)中并在氮气氛下搅拌。加入 50%三氟乙酸的二氯甲烷(5 ml),将该混合物在室温下搅拌 4 小时。然后加入饱和的碳酸氢钠溶液并将混合物用二氯甲烷萃取。

使用疏水玻璃料分离有机层并在真空中蒸发，然而，大部分产物在含水层中。使用 OASIS 萃取柱将产物从含水层中移出，用水洗涤并用甲醇洗脱，再使用氨丙基粘合体洗脱柱进一步纯化，用二氯甲烷、然后用 SCX 萃取柱洗脱，用 50%[0.880 氨水-甲醇(1:9)]-二氯甲烷洗脱，得到标题化合物(0.94 g)。LCMS RT = 1.10 分钟，ES+ve m/z = 318 (M+H)<sup>+</sup>。

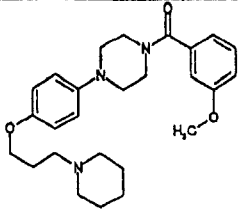
E76c: 5-氟代-1-甲基-3-[(4-{4-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯基}哌嗪-1-基)羰基]-1H-吡啶

将 5-氟代-1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(19.3 mg)和 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(56 mg)的 DMF(1 ml)和二异丙基乙胺(0.035 ml)溶液搅拌 10 分钟，然后加入 1-{4-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙氧基]苯基}哌嗪(E76b)(21.3 mg)的 DMF(0.5 ml)。将混合物搅拌 18 小时，然后在减压下浓缩。将残余物经在 SCX-2 柱(1g)上的 SPE 离子交换层析纯化。用甲醇(3 ml)洗涤柱体并用 2M 氨水的甲醇溶液(2.5 ml)洗脱产物，得到标题化合物(15 mg) LCMS RT = 2.42 分钟，ES+ve m/z = 493 (M+H)<sup>+</sup>。

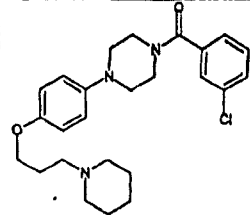
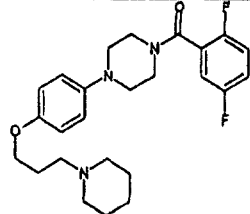
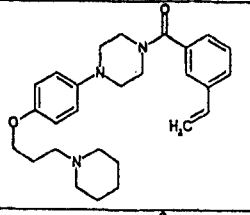
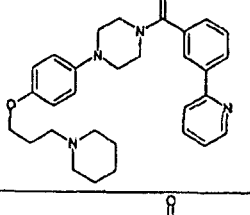
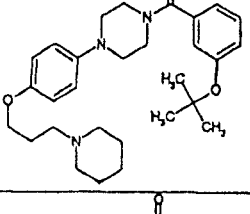
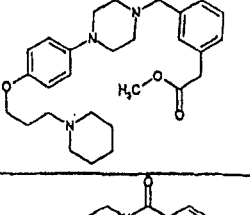
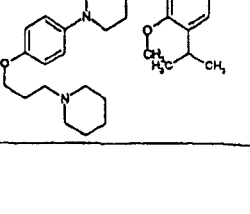
#### 实施例 77-224

以阵列程序，在管形瓶中使用合适羧酸(0.1 mmol)的 DMF(0.5 ml)溶液和 O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)(0.15 mmol)的 DMF(0.5 ml)和二异丙基乙胺(0.2 mmol)溶液制备实施例 77-224。在将合适的哌嗪(选自 D18-D23 或在实施例 99 中选自 D46)(0.067 mmol)的 DMF(0.5 ml)溶液加入到每一反应混合物之前，将每一个管形瓶手动摇动并放置 10 分钟。在室温下将管形瓶放置过夜大约 18 小时。然后将每一种溶液加入到预稳定的 SCX-2 SPE 柱体(1 g)中。将该柱体用甲醇(3 ml)洗涤，用 2M 氨水的甲醇(2.5 ml)溶液洗脱产物，放入预称重的管形瓶中。将溶液在 genevac 上蒸发

至干燥得到产物(实施例 77-222)。将实施例 151、154、162-171 和 206-222 经质谱导向的自动制备性 HPLC 再纯化, 得到产物为三氟乙酸盐。

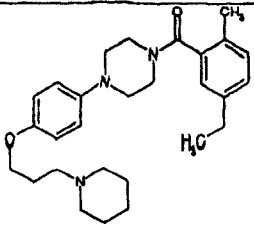
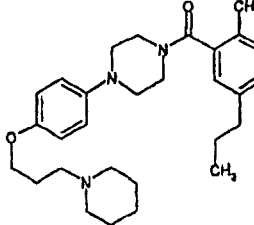
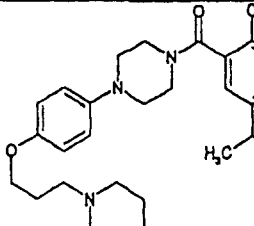
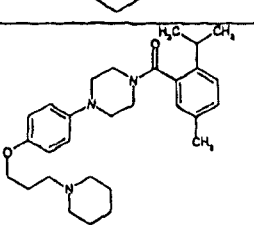
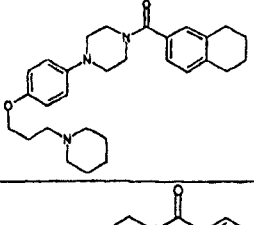
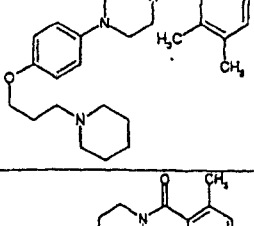
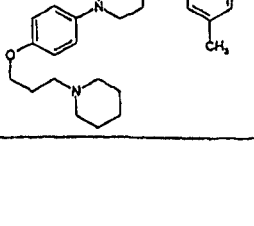
| 实施例 | 结构                                                                                | RT<br>(分钟) | 离子质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|
| 77  |  | 2.36       | 438                        |

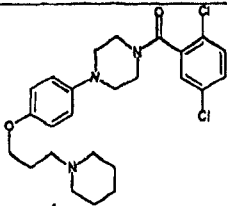
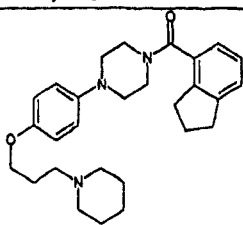
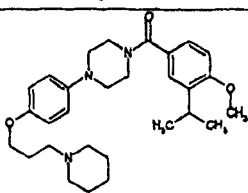
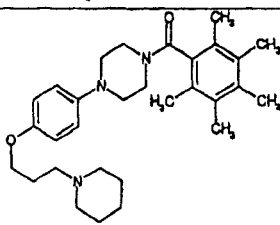
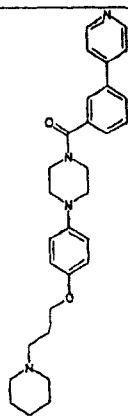
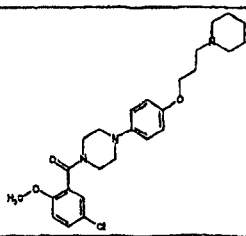


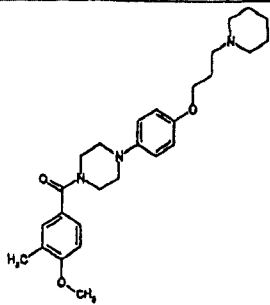
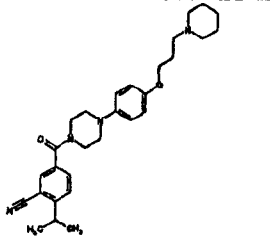
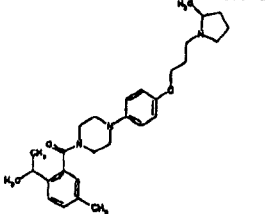
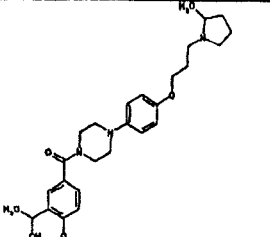
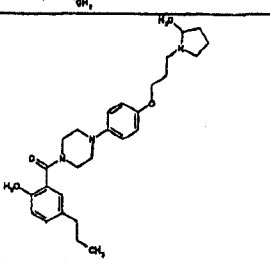
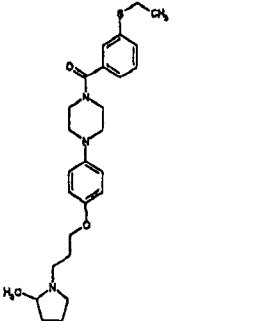
|    |                                                                                     |      |            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 85 |    | 2.50 | 442<br>444 |
| 86 |    | 2.39 | 444        |
| 87 |    | 2.50 | 434        |
| 88 |   | 2.36 | 485        |
| 89 |  | 2.58 | 480        |
| 90 |  | 2.34 | 480        |
| 91 |  | 2.66 | 480        |

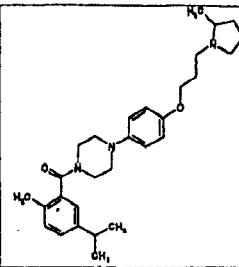
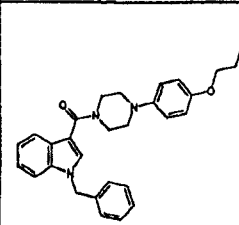
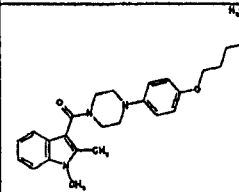
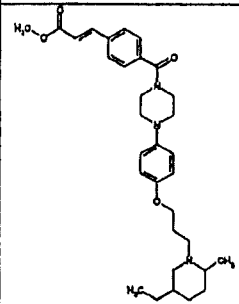
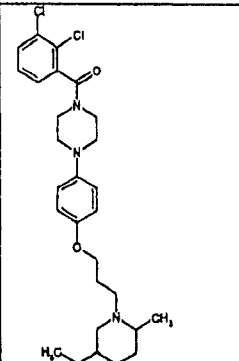
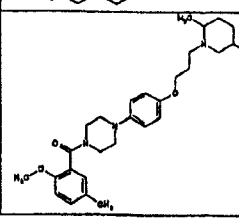




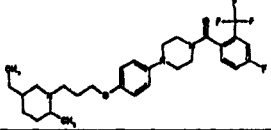
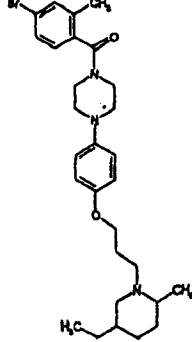
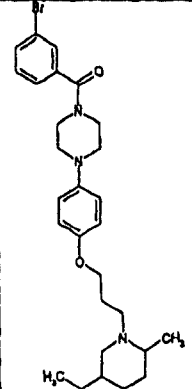
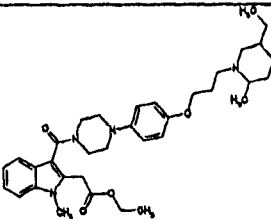
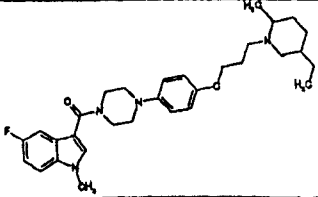
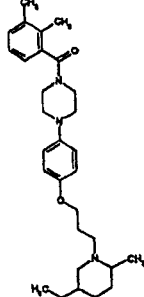
|     |                                                                                     |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 108 |    | 2.20 | 450 |
| 109 |    | 2.31 | 464 |
| 110 |    | 2.31 | 464 |
| 111 |   | 2.29 | 464 |
| 112 |  | 2.22 | 462 |
| 113 |  | 2.07 | 436 |
| 114 |  | 2.07 | 436 |

|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 115 |    | 2.12 | 476<br>478 |
| 116 |    | 2.13 | 448        |
| 117 |    | 2.26 | 480        |
| 118 |   | 2.29 | 478        |
| 119 |  | 2.15 | 485        |
| 120 |  | 2.52 | 472        |

|     |                                                                                     |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 121 |    | 2.52 | 452 |
| 122 |    | 2.63 | 475 |
| 123 |   | 2.53 | 464 |
| 124 |  | 2.53 | 480 |
| 125 |  | 2.60 | 464 |
| 126 |  | 2.47 | 468 |

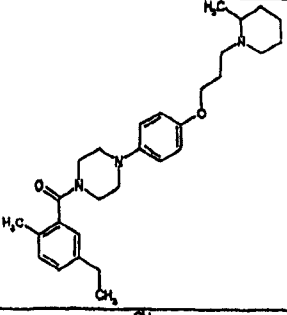
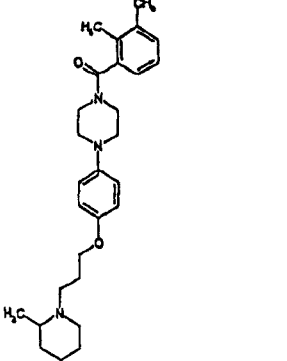
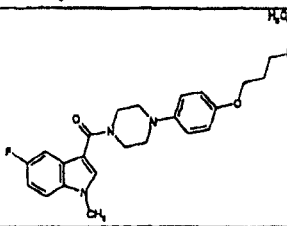
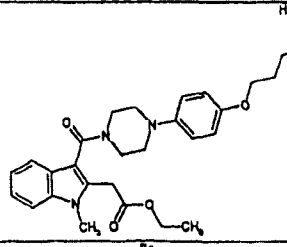
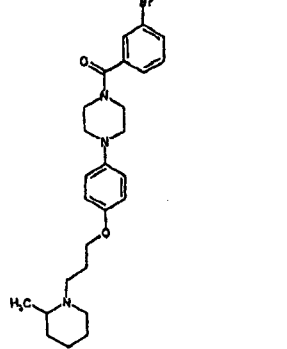
|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 127 |    | 2.59 | 464        |
| 128 |    | 2.61 | 537        |
| 129 |    | 2.37 | 475        |
| 130 |   | 2.58 | 534        |
| 131 |  | 2.66 | 518<br>520 |
| 132 |  | 2.54 | 494        |

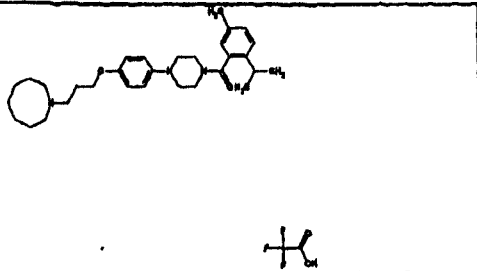
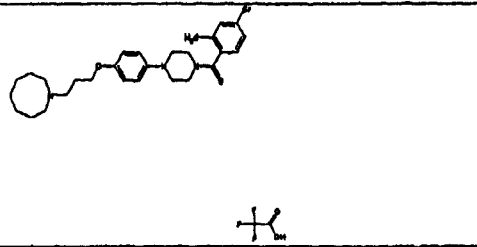
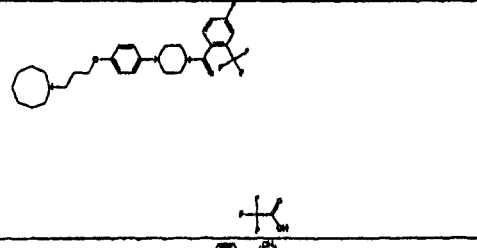
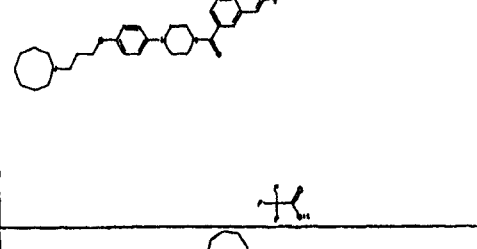
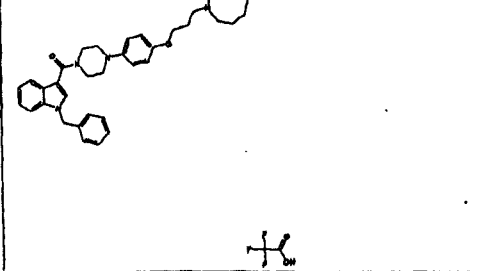
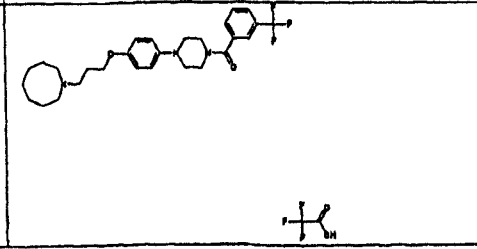


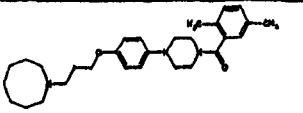
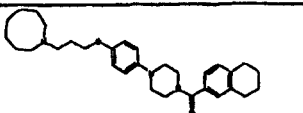
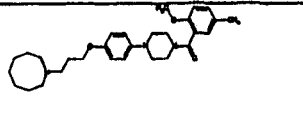
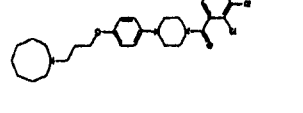
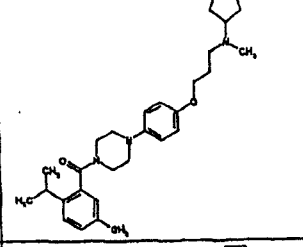
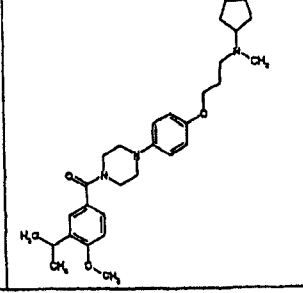
|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 139 |    | 2.63 | 536        |
| 140 |    | 2.69 | 542<br>544 |
| 141 |   | 2.62 | 528<br>530 |
| 142 |  | 2.68 | 589        |
| 143 |  | 2.61 | 521        |
| 144 |  | 2.58 | 478        |

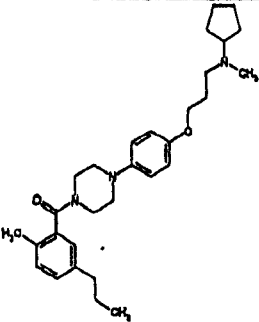
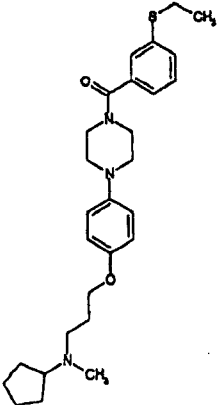
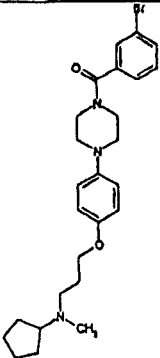
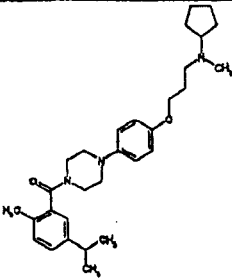




|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 157 |    | 2.54 | 464        |
| 158 |    | 2.40 | 450        |
| 159 |   | 2.42 | 493        |
| 160 |  | 2.42 | 561        |
| 161 |  | 2.51 | 500<br>502 |

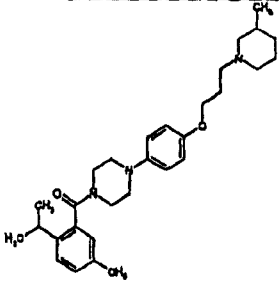
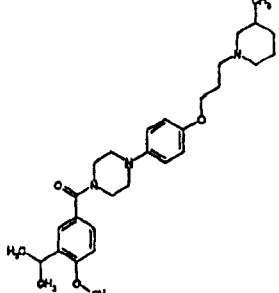
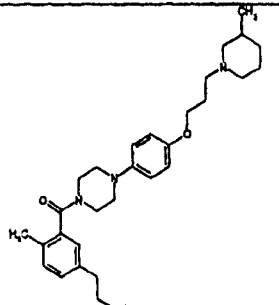
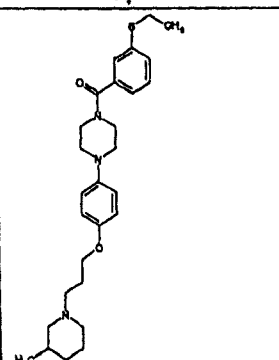
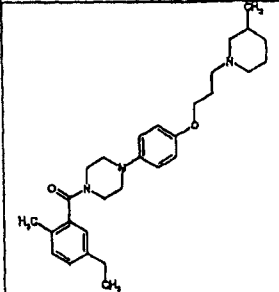
|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 162 |    | 2.66 | 492        |
| 163 |    | 2.60 | 528<br>530 |
| 164 |    | 2.54 | 522        |
| 165 |   | 2.51 | 462        |
| 166 |  | 2.76 | 565        |
| 167 |  | 2.55 | 504        |

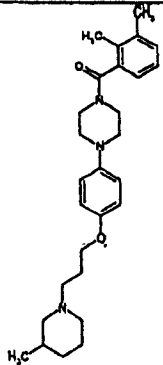
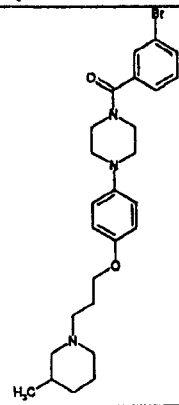
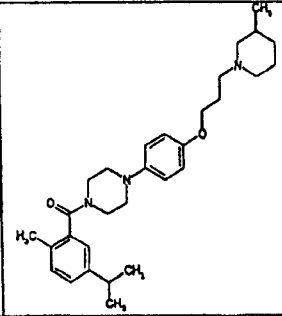
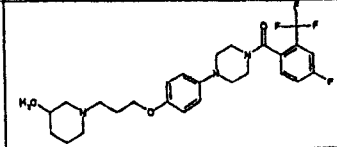
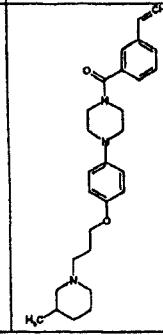
|     |                                                                                                                                                                            |      |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 168 | <br>     | 2.51 | 464        |
| 169 | <br>     | 2.67 | 490        |
| 170 | <br>     | 2.45 | 480        |
| 171 | <br>  | 2.57 | 504<br>506 |
| 172 | <br> | 2.63 | 478        |
| 173 | <br> | 2.65 | 494        |

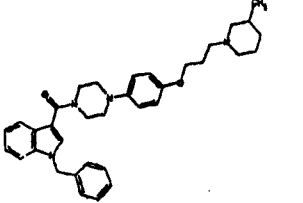
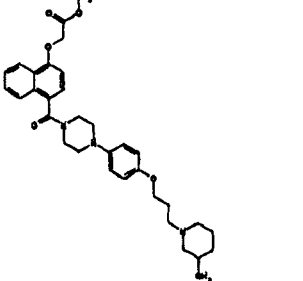
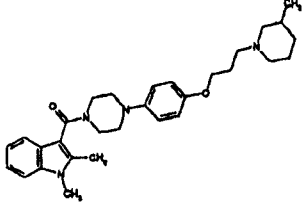
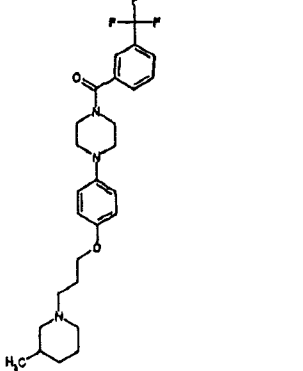
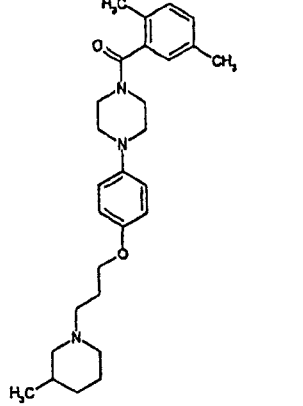
|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 174 |    | 2.69 | 478        |
| 175 |    | 2.56 | 482        |
| 176 |   | 2.49 | 500<br>502 |
| 177 |  | 2.66 | 478        |

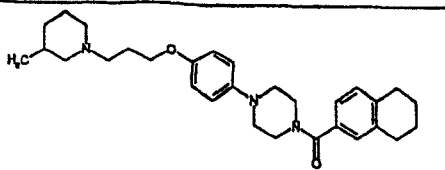
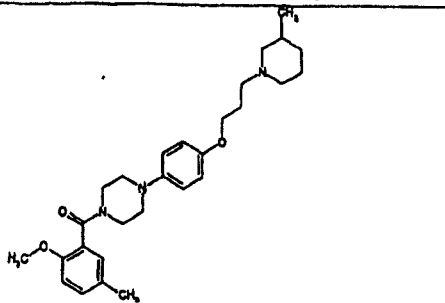
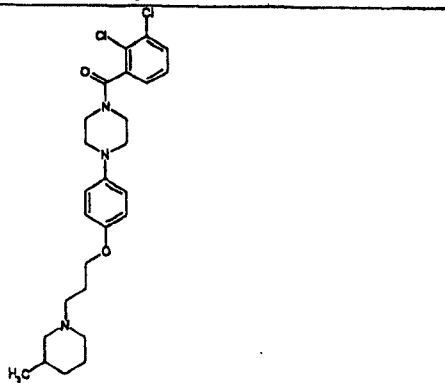
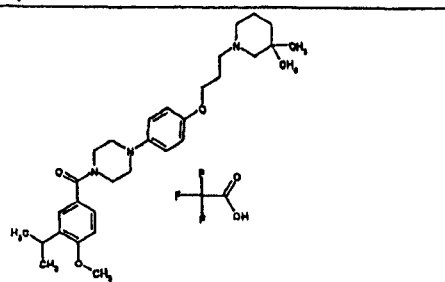
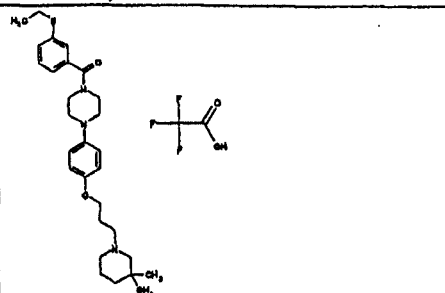




|     |                                                                                     |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 188 |    | 2.63 | 478 |
| 189 |    | 2.64 | 494 |
| 190 |   | 2.68 | 478 |
| 191 |  | 2.58 | 482 |
| 192 |  | 2.55 | 464 |

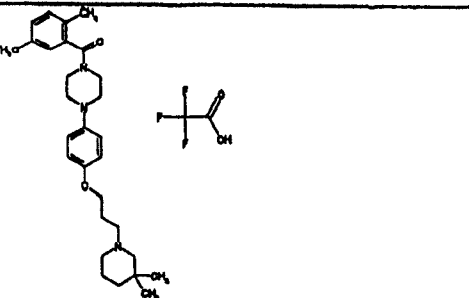
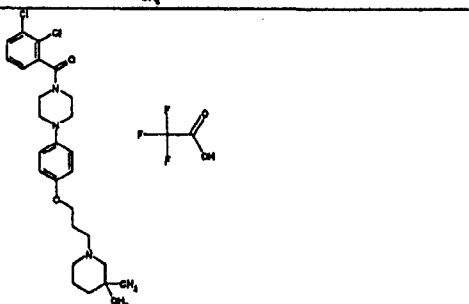
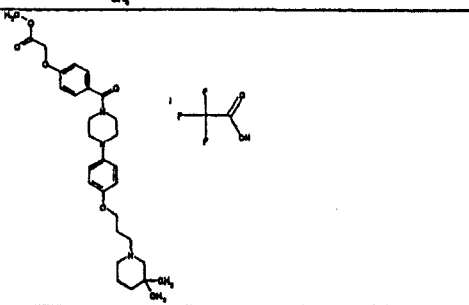
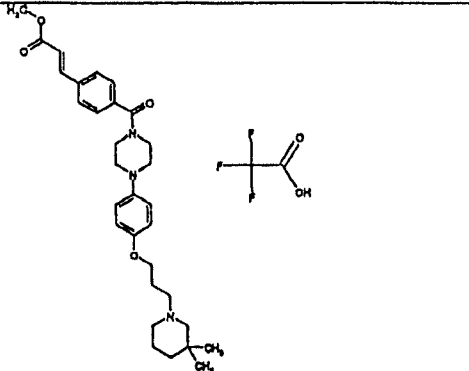
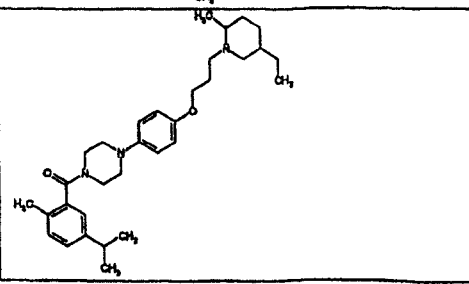
|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 193 |    | 2.44 | 450        |
| 194 |    | 2.47 | 500<br>502 |
| 195 |   | 2.66 | 478        |
| 196 |  | 2.44 | 508        |
| 197 |  | 2.44 | 448        |

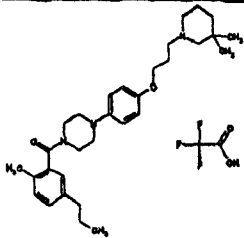
|     |                                                                                     |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 198 |    | 2.71 | 551 |
| 199 |    | 2.52 | 560 |
| 200 |    | 2.46 | 489 |
| 201 |   | 2.50 | 490 |
| 202 |  | 2.46 | 450 |

|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 203 |    | 2.62 | 476        |
| 204 |    | 2.39 | 466        |
| 205 |   | 2.52 | 490<br>492 |
| 206 |  | 2.40 | 508        |
| 207 |  | 2.37 | 496        |

|     |                                                                                                           |      |            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 208 | <br><chem>CC1(C)CCN(CCC(=O)Oc2ccc(cc2)N3CCN(C(=O)Cc4ccc(C)cc4)CC3)c4ccccc4C(F)(F)F(=O)O</chem>            | 2.35 | 478        |
| 209 | <br><chem>CC1(C)CCN(CCC(=O)Oc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)N4CCN(C(=O)Cc5ccc(C)cc5)CC4)c6ccccc6C(F)(F)F(=O)O</chem> | 2.27 | 464        |
| 210 | <br><chem>CC1(C)CCN(CCC(=O)Oc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)N4CCN(C(=O)Cc5ccc(C)cc5)CC4)c6ccccc6C(F)(F)F(=O)O</chem> | 2.37 | 504<br>506 |
| 211 | <br><chem>CC1(C)CCN(CCC(=O)Oc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)N4CCN(C(=O)Cc5ccc(C)cc5)CC4)c6ccccc6C(F)(F)F(=O)O</chem> | 2.26 | 514<br>516 |
| 212 | <br><chem>CC1(C)CCN(CCC(=O)Oc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)N4CCN(C(=O)Cc5ccc(C)cc5)CC4)c6ccccc6C(F)(F)F(=O)O</chem> | 2.34 | 528<br>530 |

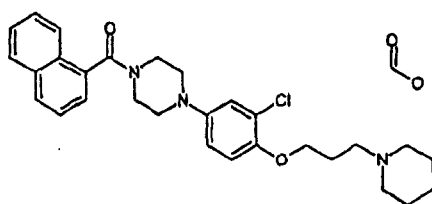


|     |                                                                                     |      |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|
| 219 |    | 2.29 | 464        |
| 220 |    | 2.31 | 504<br>506 |
| 221 |   | 2.09 | 524        |
| 222 |  | 2.26 | 520        |
| 223 |  | 2.77 | 506        |

|     |                                                                                   |      |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 224 |  | 2.49 | 492 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------|-----|

### 实施例 225

1-[3-氯代-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-4-(1-萘甲酰基)哌嗪甲酸  
盐(E225)



#### E225a: 4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯

在 0℃ 下, 将 1-萘甲酰氯(2.15 ml)加入到哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(3.28 g)和二异丙基乙胺(3.44 ml)的二氯甲烷(100 ml)溶液中。当混合物搅拌 2 小时后, 将其分配在二氯甲烷和 2M 盐酸之间。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发至干燥, 得到标题化合物(4.9 g)。LCMS RT = 3.16 分钟。

#### E225b: 1-(1-萘甲酰基)哌嗪

在 20℃ 下, 将 4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(E225a)(4.2 g)溶于二氯甲烷(80 ml)并用三氟乙酸(10 ml)处理 4.5 小时。在减压下除去溶剂并将残余物分配在二氯甲烷和 2M 氢氧化钠之间。干燥(MgSO<sub>4</sub>)有机层并蒸发至干燥, 得到标题化合物(3.19 g)LCMS RT = 1.50 分钟。

#### E225c: 2-氯代-4-[4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-基]苯酚

将 1-(1-萘甲酰基)哌嗪(E225b)(143.7 mg)、4-溴代-2-氯代苯酚(207 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(4.75 mg)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲

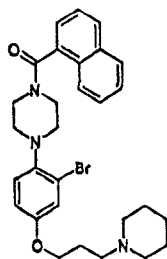
基氨基)联苯(4.91 mg)混合物溶于四氢呋喃(3 ml)中,然后在 0℃、氮气气氛下用 1M 二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂溶液(1.1 ml)处理。将混合物在 70℃下加热 18 小时,然后分配在水和二氯甲烷之间。使用疏水玻璃料分离有机层,用氨水溶液-甲醇-二氯甲烷(1:2:98)洗脱的硅胶 SPE 结合洗脱柱纯化,得到标题化合物(81 mg)。LCMS RT = 3.16 分钟。

E225d: 1-[3-氯代-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]-4-(1-萘甲酰基)哌嗪甲酸盐

将 2-氯代-4-[4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-基]苯酚(E225c)(37 mg)、碳酸(81 mg)、碘化钠(2.3 mg)、1-(3-氯代丙基)哌啶(22 mg)的 DMF(2.5 ml)溶液在微波炉中、160℃下加热 10 分钟并在 170℃下加热 20 分钟。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并经质谱导向的自动制备性 HPLC 纯化,得到标题化合物(30 mg) LCMS RT = 2.60 分钟, ES+ve m/z 492 和 494。

#### 实施例 226

1-(2-溴代-4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基})-4-(1-萘基羰基)哌嗪(E226)



E226a : 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-溴代苯基乙酸酯

将 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯酚(38.5 g)的二氯甲烷(875 ml)溶液用三乙胺(35 ml)处理并将该溶液在冰中冷冻。搅拌着、保持温度在 18 和 20℃之间滴加入乙酰氯(15.05 ml)的二氯甲烷(87 ml)溶液。30 分钟

后,用水洗涤溶液,干燥并蒸发,得到 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基乙酸盐(44.2 g)。将其一部分(31.4 g)溶于乙酸(720 ml)和乙酸钠(19.7 g)中。将该溶液冷却至 15℃,搅拌着用 15 分钟、保持温度在 15℃下滴加入溴(6.2 ml)的乙酸(72 ml)溶液。30 分钟后,加入焦亚硫酸钠水溶液(4.6 g 溶于 60 ml 水中)并将混合物经蒸发浓缩至大约 200 ml。加入二氯甲烷(500 ml),随后加入碳酸氢钠直至含水层的 pH 为 5。将二氯甲烷层稀释(1L)并分离,用等体积的水洗涤,干燥,蒸发并用乙酸乙酯-己烷(3:1)洗脱的 Biotage(800 g 柱体)上纯化,得到标题化合物(34.8 g)mp 75℃。

E226b: 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-溴代苯酚

将 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-溴代苯基乙酸酯(E226a)(29.5 g)的甲醇(300 ml)溶液在冰浴中冷却至 15℃并用 2N NaOH 水溶液(87 ml)滴加处理。30 分钟后,将该溶液倒入冰水(1.7 L)中并将混合物酸化至 pH 6。经过滤收集白色沉淀物并用水(0.5 L)洗涤。在真空中干燥,得到标题化合物(22.8 g), mp 212-4℃。

E226c: 1-(2-溴代-4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪

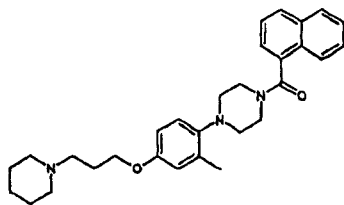
将 4-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-3-溴代苯酚(E226b)(1 g)的 DMF(10 ml)和氯代丙基哌啶盐酸盐(0.72 g)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.99 g)和 NaI(75 mg)混合物在 80℃下加热 24 小时。将该混合物冷却至室温并用水(10 ml)猝灭,然后用乙酸乙酯萃取并蒸发。将残余物用 5 ml 浓 HCl 和 5 ml 水的混合物处理并加热至回流。将反应混合物冷却至 20℃并用水(10 ml)稀释,用碳酸钾碱化并用 DCM 萃取。将残余物在 DCM-EtOH-NH<sub>3</sub>(45:5:1)洗脱的 biotage(40 g 柱体)上层析纯化,得到标题化合物(0.86 g) LCMS RT = 1.68 分钟, ES+ve m/z 382、384(M+H)<sup>+</sup>。

E226d: 1-(2-溴代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪

将 1-(2-溴代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E226c)(0.86 g) 的无水 DCM(10 ml)和三乙胺(0.34 ml)溶液冷却至 0℃并加入萘甲酰氯(0.37 ml)。将混合物在氮气氛下搅拌 48 小时,蒸发至干燥并分配在饱和碳酸氢钠溶液和 DCM 之间。分离有机层,浓缩并将残余物在 DCM-MeOH-含水 NH<sub>3</sub>(200:8:1)洗脱的 biotage(40 g 柱体)上层析纯化,得到标题化合物(1.2 g)。LCMS RT = 2.71 分钟, ES+ve m/z 536、538(M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 227

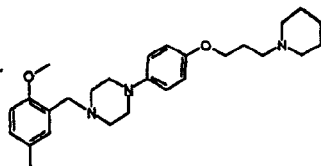
1-(2-甲基-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪(E227)



将 1-(2-溴代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪(E226)(50 mg)、四(三苯膦)钯(0)(10 mg)、碳酸钾(38 mg)和三甲基环硼氧烷(23 mg)的 DMF(1 ml)溶液在 150℃下的微波炉中加热 10 分钟,冷却,蒸发至干燥并在 DCM-MeOH-含水 NH<sub>3</sub>(200:8:1)洗脱的 biotage 柱体上层析纯化,得到标题化合物(21 mg)。LCMS RT = 2.63 分钟, 472(M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 228

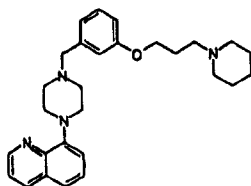
1-{[5-甲基-2-(甲氧基)苯基]甲基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-哌嗪甲酸盐(E228)



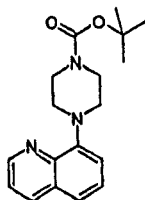
将 5-甲基-2-(甲氧基)苯甲醛(40 mg)和 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-哌嗪[D11](40 mg)的二氯甲烷(2 ml)溶液用乙酸(7.9  $\mu$ l)和三乙酰氧基硼氢化钠(56 mg)处理。将得到的悬浮液在 22℃ 下搅拌 24 小时。将反应混合物浓缩并经质谱导向的自动制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(4.8 mg)。LCMS RT = 1.99 分钟, 438(M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 229

8-{4-[(3-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}喹啉三氟乙酸盐(E229)



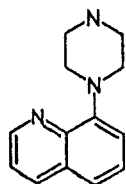
E229a: 4-(8-喹啉基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯



将 8-溴代喹啉(28.6 mg)的干燥 THF(1 ml)溶液用 1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(30.7 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(1.5 mg)和 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯(1.6 mg)处理。将反应混合物用二(三甲基甲硅烷基)氯化锂(1M THF, 0.27 ml)处理, 然后在 75℃ 下加热

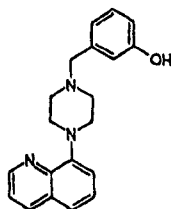
4 小时。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物经层析(硅胶 SPE 结合洗脱柱体)纯化, 在环己烷和 EtOAc 之间梯度洗脱, 得到标题化合物(29 mg)。LCMS RT = 2.86 分钟。

E229b: 8-(1-哌嗪基)喹啉



将 4-(8-喹啉基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(E229a)(2.5 g)的 DCM(60 mL)溶液用 TFA(20 mL)处理并在室温下搅拌 4 小时, 然后倒入 DCM 中, 用饱和碳酸氢钠(Aq)洗涤。用水洗涤有机层, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并在真空中浓缩。将残余物经层析(硅胶 SPE 柱体)纯化, 在 DCM 和 100:10:1DCM-MeOH-含水 NH<sub>3</sub> 梯度之间洗脱, 得到标题化合物(643 mg)。LCMS RT = 0.68 分钟。

E229c: 3-{[4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基]甲基}苯酚



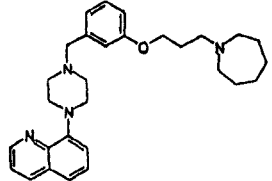
将 8-(1-哌嗪基)喹啉(E229b)(126 mg)的干燥 DCM(2 mL)溶液用 AcOH(500 μL)处理。加入 3-羟基苯甲醛(88 mg)的干燥 DCM(3 mL)溶液, 随后加入硼氢化钠(191 mg)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后加入水。将含水层用 2N NaOH 中和。用 DCM 萃取有机层两次并在真空中浓缩合并的有机层。将残余物经层析(硅胶 SPE, 用 DCM 和 100:10:1DCM-MeOH-含水 NH<sub>3</sub> 梯度洗脱)纯化, 得到标题化合物(133 mg)。LCMS RT = 1.96 分钟。

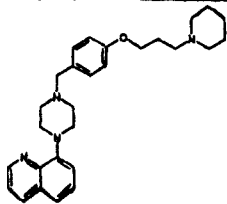
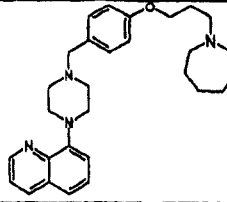
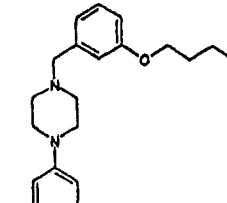
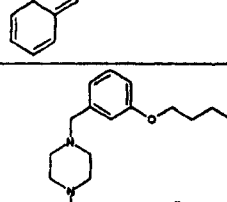
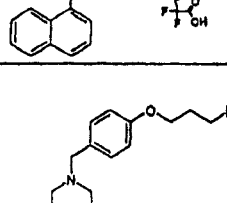
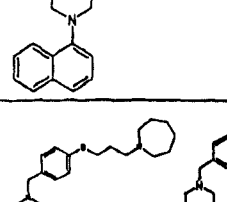
E229d: 8-{4-[(3-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}喹啉三氟乙酸盐

将 1-(3-氯代丙基)哌啶盐酸盐(46 mg)的干燥 DMF 溶液用 3-{[4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基]甲基}苯酚(E229c)(43 mg)的溶液处理。将得到的溶液用氢氧化钠(60 %分散在油中, 11 mg)处理并在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用水(1 滴)猝灭并分配在水和 DCM 之间。在真空中浓缩有机层。将残余物经质谱导向的自动制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(5.7 mg)。LCMS RT = 1.83 分钟, ES+ve m/z 445 (MH)<sup>+</sup>。

#### 实施例 230-236

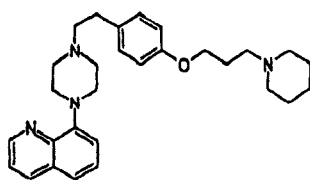
以与 E229d 所述类似的方法, 由已知的和以下表中所示的原料制备实施例 230-236:

| 实施例 | 结构                                                                                  | 原料  | RT<br>(分钟) | 离子质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----------------------------|
| 230 |  | D30 | 1.86       | 458                        |

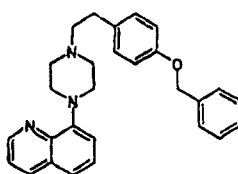
|     |                                                                                     |     |               |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|-----------|
| 231 |    | D30 | 1.78          | 444       |
| 232 |    | D30 | 1.82          | 458       |
| 233 |    | D28 | 3.59          | 457       |
| 234 |   | D29 | 2.18          | 457       |
| 235 |  | D32 | 2.14          | 457       |
| 236 |  | D31 | 1.67<br>&1.89 | 459 & 459 |

### 实施例 237

8-{4-[2-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)乙基]-1-哌嗪基}喹啉三氟乙酸盐(E237)

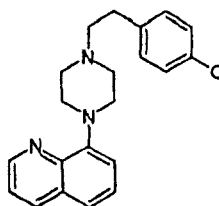


E237a: 8-[4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)-1-哌嗪基]喹啉



将 8-(1-哌嗪基)喹啉(E229b)(126 mg)的干燥 DMF(2 mL)溶液用二异丙基乙胺(176  $\mu$ L)处理, 随后经 1-(2-溴代乙基)-4-[(苯基甲基)氧基]苯(277 mg)的干燥 DMF(1 mL)处理。将得到的反应混合物在氮气氛下搅拌 18 小时, 然后用水猝灭。将反应混合物分配在水和 DCM 之间并干燥( $\text{MgSO}_4$ )有机层, 在真空中浓缩。将残余物经硅胶 SPE 层析纯化, 用 DCM 和 100:10:1 的 DCM-MeOH-含水  $\text{NH}_3$  之间梯度洗脱, 得到标题化合物(51 mg)。LCMS RT = 2.54 分钟。

E237b: 4-{2-[4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚



将 8-[4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)-1-哌嗪基]喹啉(E237a)(107 mg)的干燥 DCM(5 mL)溶液冷却至  $-20^\circ\text{C}$  并用三溴化硼(1 M 溶于 DCM 中, 250  $\mu$ L)处理。将反应混合物在  $-20^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟并在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物在

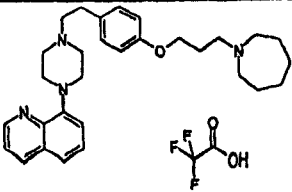
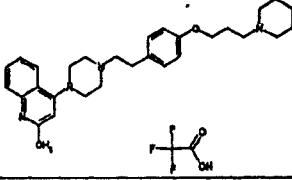
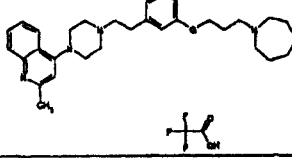
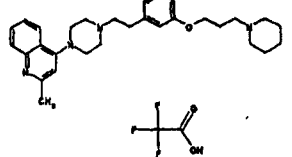
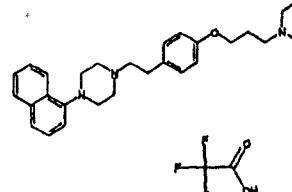
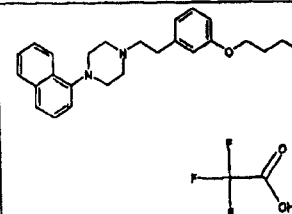
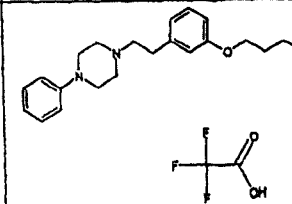
硅胶 SPE 上层析纯化, 用 DCM 和 100:10:1 的 DCM-MeOH-含水  $\text{NH}_3$  之间的梯度洗脱, 得到标题化合物(51 mg)。LCMS RT = 1.73 分钟。

E237c: 8-{4-[2-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)乙基]-1-哌嗪基}喹啉三氟乙酸盐

使用 E228d 中所述的方法制备。LCMS RT = 2.32 分钟, ES+ve m/z 460  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

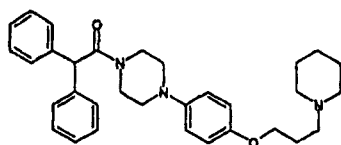
#### 实施例 238-244

以与 E229d 类似的方法, 由已知的和在下表中所示的原料制备实施例 238-244:

| 实施例 | 结构                                                                                  | 原料    | RT(分钟) | 离子质量(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|------------------------|
| 238 |    | E237b | 2.19   | 474                    |
| 239 |    | D38   | 1.68   | 474                    |
| 240 |    | D39   | 1.73   | 486                    |
| 241 |    | D39   | 1.75   | 473                    |
| 242 |  | D40   | 1.82   | 459                    |
| 243 |  | D41   | 3.01   | 459                    |
| 244 |  | D42   | 2.15   | 408                    |

## 实施例 245

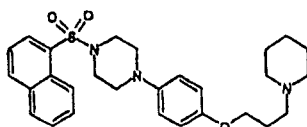
## 1-二苯基乙酰基-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(E245)



将二苯基乙酸(11 mg, 50  $\mu$ mol)的 DMF(1 ml)溶液用 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(D11)(15 mg)的 DMF(1 ml)溶液处理, 随后用三乙胺(20  $\mu$ l)和 HBTU(19 mg)处理。将混合物摇动 5 分钟, 然后在室温中放置过夜。加入聚苯乙烯-三甲醇氨基甲烷(100  $\mu$ mol)和聚苯乙烯-异氰酸盐(50  $\mu$ mol)并将混合物再摇动 20 小时。然后将混合物过滤并将滤液倒在固相阳离子交换(SCX)柱体上。用 80% MeOH-DCM 洗涤后, 将产物用  $\text{NH}_3$  的 MeOH(0.5 M)溶液洗脱。将洗脱部分在真空下浓缩至干燥, 得到标题化合物(17.5 mg)。LCMS RT = 3.36 分钟, ES+ve m/z 498  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## 实施例 246

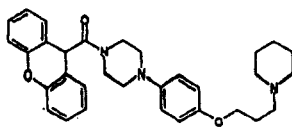
## 1-(萘-1-基磺酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(E246)



将 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(D11)(30 mg)的 DCM(3 ml)溶液用萘-1-磺酰氯(27 mg)的 DCM(1 ml)溶液处理。加入聚苯乙烯-甲基吗啉(200  $\mu$ mol)并将混合物在室温下摇动 24 小时。将混合物上样到 SCX 柱体上, 然后用 50% MeOH-DCM 洗涤, 将粗制产物用  $\text{NH}_3$  的 MeOH(0.5 M)溶液洗脱。将洗脱部分在真空下浓缩至干燥并用快速硅胶层析, 用 5% MeOH-DCM 洗脱, 得到标题化合物(22 mg)。LCMS RT = 3.30 分钟, ES+ve m/z 394  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

### 实施例 247

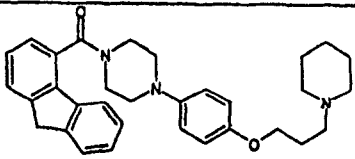
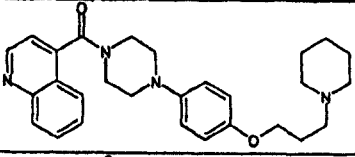
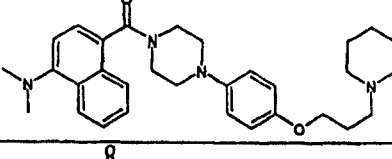
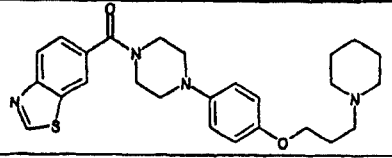
1-(9H-咕吨-9-基羰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(E247)



将聚苯乙烯-碳二亚胺(450  $\mu\text{mol}$ )用 9H-咕吨-9-羧酸(34 mg)的 DMF(2 ml)溶液处理并摇动 5 分钟, 然后用 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(D11)(30 mg)的 DMF(1 ml)溶液处理并在室温下摇动 20 小时。加入聚苯乙烯-异氰酸盐(100  $\mu\text{mol}$ )并将混合物再摇动 24 小时。然后将混合物过滤并将滤液倒在 SCX 柱体上。用 80% MeOH-DCM 洗涤后, 将粗制产物用  $\text{NH}_3$  的 MeOH(0.5 M)溶液洗脱。将洗脱部分在真空下浓缩至干燥并经快速硅胶层析纯化, 用 5-10% MeOH-DCM 梯度洗脱, 得到标题化合物(5.7 mg)。LCMS RT = 3.16 分钟, ES+ve  $m/z$  512  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

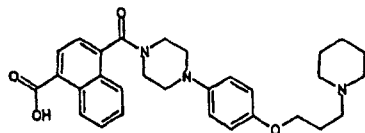
### 实施例 248-251

根据实施例 247 的方法制备实施例 248-251。

| 实施例 | 结构                                                                                | RT<br>(分钟) | 离子质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|
| 248 |  | 3.08       | 496                        |
| 249 |  | 1.98       | 459                        |
| 250 |  | 2.24       | 501                        |
| 251 |  | 2.14       | 465                        |

### 实施例 252

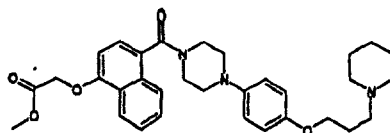
1-(4-羧基-1-萘基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪二(三氟乙酸盐)(E252)



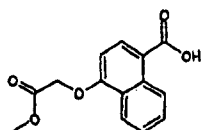
将 1,4-二萘甲酸(50 mg)的 DMF(2 ml)溶液用 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(D11)(70 mg)的 DCM(1.5 ml)溶液处理, 随后经 HBTU(88 mg)处理。将混合物摇动 5 分钟, 然后在室温下摇动过夜。加入水(100  $\mu$ l), 然后将混合物在真空下浓缩至干燥并用反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物(80 mg)。LCMS RT = 2.36 分钟, ES+ve m/z 502 [M + H]<sup>+</sup>。

### 实施例 253

1-[4-(甲氧基羰基甲氧基)萆-1-甲酰基]-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(E253)



E253a: 4-(甲氧基羰基甲氧基)萆-1-羧酸



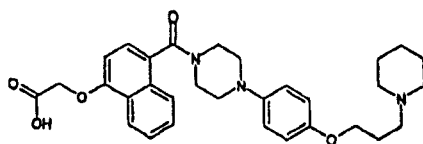
在 0℃ 下, 向(4-甲酰基萆-1-基氧基)乙酸甲酯(J. Med. Chem. 2002, 45, 5755)(2.35 g)的叔-BuOH(10 ml)、丙酮(10 ml)和 H<sub>2</sub>O(5 ml)溶液中加入固体 NaClO<sub>2</sub>(1.3 g)和 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O(1.99 g)并将混合物在室温、氮气氛围下搅拌过夜。再加入溶于 H<sub>2</sub>O(3 ml)中的 NaClO<sub>2</sub>(1.73 g)和 Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2.66 g)并使反应持续 24 小时。然后将混合物在真空中浓缩并用 H<sub>2</sub>O 处理。经过滤收集得到的沉淀物, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤并在真空中干燥, 得到标题化合物(2.2 g)。<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 12.74 (br, s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

E253b: 1-[4-(甲氧基羰基甲氧基)萆-1-甲酰基]-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪

根据用于实施例 252 的方法, 由 4-(甲氧基羰基甲氧基)萆-1-羧酸(E253a)(50 mg)和 1-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(D11)(58 mg)制备标题化合物(76 mg)。LCMS RT = 2.79 分钟, ES+ve m/z 545 [M + H]<sup>+</sup>。

### 实施例 254

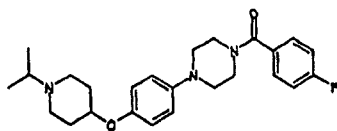
1-[4-(羧基甲氧基)萘-1-甲酰基]-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(E254)



将搅拌着的 1-[4-(甲氧基羰基甲氧基)萘-1-甲酰基]-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]哌嗪(E253b)(38 mg)的 THF(2 ml)溶液用 KOH(6 mg)的 H<sub>2</sub>O(1 ml)溶液处理。1.5 小时后将混合物用 2M HCl 的 Et<sub>2</sub>O(50  $\mu$ l)溶液处理并在真空中浓缩至干燥。将残余物用 EtOH 处理, 然后过滤并在真空中将滤液浓缩至干燥, 得到标题化合物(29 mg)。LCMS RT = 2.42 分钟, ES+ve m/z 532 [M + H]<sup>+</sup>。

### 实施例 255

1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)哌嗪(E255)



步骤 1: 4-{4-[(4-氟代苯基)羰基]-1-哌嗪基}苯酚

将 4-氟代苯甲酰氯(1.59 ml, 18.5 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液加入到冰冷的 4-(1-哌嗪基)苯酚(3 g, 16.8 mmol)和三乙胺(2.8 ml, 20.2 mmol)的混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌 18 小时。经蒸发除去溶剂并将残余物溶于甲醇(30 ml)中。将其用碳酸钾(5g)处理 30 分钟并过滤。蒸发滤液并溶于乙酸乙酯中。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发, 得到粉色固体(2.58 g, 51 %) MS (ES+) m/e 301 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-[(4-{4-[(4-氟代苯基)羰基]-1-哌嗪基}苯基)氧基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将偶氮二羧酸二-叔-丁基酯(2.4 g, 10.3 mmol)加入到 4-{4-[(4-氟代苯基)羰基]-1-哌嗪基}苯酚(2.57 g, 8.6 mmol)、三苯膦(2.7 g, 10.3 mmol)和 4-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(2g, 10.3 mmol)的四氢呋喃(30 ml)混合物中。将该混合物在室温下搅拌 18 小时。用乙酸乙酯稀释反应物并用 2 摩尔氢氧化钠溶液洗涤。干燥(硫酸钠)有机部分并蒸发。将残余物在用己烷:乙酸乙酯(1:1)混合物洗脱的硅胶柱上纯化, 得到标题化合物(2.75 g, 67 %)。MS (ES+) m/e 484 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]哌嗪

将 4-[(4-{4-[(4-氟代苯基)羰基]-1-哌嗪基}苯基)氧基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(2.75 g, 5.7 mmol)的三氟乙酸(10 ml)溶液在室温下搅拌 30 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物在 SCX 离子交换树脂上纯化, 用甲醇、然后用 0.88 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱, 得到标题化合物(2.1 g, 95%)。MS (ES+) m/e 384 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)哌嗪

将三乙酰氧基硼氢化钠(360 mg, 1.72 mmol)加入到 1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]哌嗪(330 mg, 0.86 mmol)和丙酮(126  $\mu$ l, 1.72 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中。在室温下搅拌 18 小时后, 加入 2 摩尔氢氧化钠溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。干燥(硫酸钠)萃取液并蒸发。将残余物在硅胶柱上纯化, 用甲醇: 0.88 氨水: 甲醇:二氯甲烷(0.5:4.56:95)的混合物洗脱, 得到标题化合物(191 mg, 52%)。MS (ES+) m/e 426 [M + H]<sup>+</sup>。

实施例 256-259

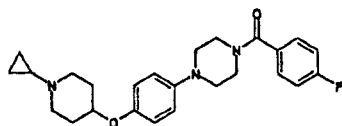
以与实施例 255 相同的方法, 使用下表所示合适的酮或醛制备

## 实施例 256-259:

| 化合物                                                   | 酮/醛    | MS(ES+)m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------------------------------------------|--------|----------------------------------|
| 1-(4-{{1-(环丙基甲基)-4-哌啶基}氧基}苯基)-4-[(4-氟代苯基)羰基]哌嗪(E256)  | 环丙烷甲醛  | 475                              |
| 1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-(4-{{1-(2-甲基丙基)-4-哌啶基}氧基}苯基)哌嗪(E257) | 2-甲基丙醛 | 440                              |
| 1-{4-[(1-环戊基-4-哌啶基)氧基]苯基}-4-[(4-氟代苯基)羰基]哌嗪(E258)      | 环戊酮    | 452                              |
| 1-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-4-[(4-氟代苯基)羰基]哌嗪(E259)      | 环丁酮    | 438                              |

## 实施例 260

1-{4-[(1-环丙基-4-哌啶基)氧基]苯基}-4-[(4-氟代苯基)羰基]哌嗪(E260)



将{{1-(乙氧基)环丙基}氧基}(三甲基)硅烷(524  $\mu$ l, 2.6 mmol)加入到实施例 255 步骤 3 的产物(1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]哌嗪)(250 mg, 0.65 mmol)和聚合物结合的氟基硼氢化物(4 mmol/g 的 650 mg 树脂)的甲醇(10 ml)和乙酸(250  $\mu$ l)搅拌的混合物中。将混合物在 50℃ 下加热 18 小时。将混合物过滤并蒸发滤液。将残余物在硅胶柱上纯化, 用 0.88 氨水: 甲醇: 二氯甲烷(0.5:4.5:95)的混合物洗脱, 得到标题化合物(155 mg, 56 %). MS (ES+) m/e 424 [M + H]<sup>+</sup>.

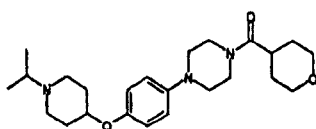
## 实施例 261-262

以与实施例 255 步骤 4 所述类似的方法, 由戊-3-酮和实施例 255 步骤 3 的产物制备实施例 261-262。

| 化合物                                                           | 结构式 |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| 1-(4-{4-[1-(1-乙基-丙基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-哌嗪-1-基)-1-(4-氟代苯基)甲酮(E261) |     |
| 1-{4-[4-(1-仲-丁基-哌啶-4-基氧基)苯基]-哌嗪-1-基}-1-(4-氟代-苯基)甲酮(E262)      |     |

### 实施例 263

1-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌嗪(E263)



步骤 1: 4-[(4-碘代苯基)氧基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将偶氮二羧酸二-叔-丁基酯(5.9 g, 25.8 mmol)加入到 4-碘代苯酚(4.72 g, 21.5 mmol)、三苯膦(6.8 g, 25.8 mmol)和 4-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(5.18 g, 25.8 mmol)的四氢呋喃(100 ml)混合物中。将混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并用 2 摩尔氢氧化钠溶液洗涤。干燥(硫酸钠)有机部分并蒸发。将残余物在硅胶柱上纯化, 用 9-1 己烷-乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物(5.5 g, 64%)。MS (ES+) m/e 304 [M + H]<sup>+</sup>-BOC。

步骤 2: 4-[(4-碘代苯基)氧基]哌啶

将步骤 1 的产物 4-{(4-碘代苯基)氧基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(5.5 g, 13.6 mmol)的三氟乙酸(10 ml)溶液在室温下搅拌 30 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物用 2M 氢氧化钠溶液碱化。将其萃取到二氯甲烷中, 干燥(硫酸钠)萃取液并蒸发, 得到标题化合物(3.4 g, 82%)。MS(ES+) m/e 304 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 4-[(4-碘代苯基)氧基]-1-(1-甲基乙基)哌啶

将三乙酰氧基硼氢化钠(4.75 mg, 22.4 mmol)加入到步骤 2 的产物(4-[(4-碘代苯基)氧基]哌啶)(3.4 g, 11.2 mmol)和丙酮(1.65 ml, 22.4 mmol)的二氯甲烷(70 ml)溶液中。在室温下搅拌 18 小时后, 加入 2 摩尔的氢氧化钠溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。干燥(硫酸钠)萃取液并蒸发, 得到标题化合物(3.63 mg, 94 %)。MS(ES+) m/e 346 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将乙酸钨(32 mg, 5 mol%)和 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1-联萘(135 mg, 7.5 mol%)的甲苯混合物在 100℃ 下加热 10 分钟。加入步骤 3 的产物(4-[(4-碘代苯基)氧基]-1-(1-甲基乙基)哌啶)(1g, 2.9 mmol)和 1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(647 mg, 3.5 mmol)的甲苯(10 ml)溶液, 随后加入叔-丁醇钠(390 mg, 4.4 mmol)。将混合物在 100℃ 下加热 3 小时并通过硅藻土过滤。蒸发滤液并在硅胶上纯化, 用 0.88 氨水溶液: 甲醇: 二氯甲烷(0.3:2.7:97)的混合物洗脱, 得到标题化合物(770 mg, 66 %)。MS (ES+) m/e 404 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 5: 1-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)哌啶

将步骤 5 的产物(4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯)(750 mg, 1.86 mmol)的三氟乙酸(4 ml)溶液在室温下搅拌 30 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物在 SCX 离子交换树脂上纯化, 用甲醇、然后用 10% 的 0.88 氨水溶液洗脱, 得到标题化合物(514 mg, 91 %)。MS (ES+) m/e 304 [M + H]<sup>+</sup>。

步骤 6: 1-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌啶

将聚合物结合中环己基碳二亚胺(460 mg 1.9 mmol/g 树脂)、四氢

-2H-吡喃-4-羧酸(111 mg, 0.86 mmol)和 1H-1,2,3-苯并三唑-1-醇(116 mg, 0.86 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中混合。20 分钟后, 加入步骤 5 的产物(1-(4-{{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基}哌啶)(128 mg, 0.46 mmol), 将混合物搅拌 60 分钟, 将混合物蒸发并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨水溶液: 甲醇: 二氯甲烷(0.3:2.7:97)的混合物洗脱, 得到标题化合物(134 mg, 75 %)。MS (ES+) m/e 416 [M + H]<sup>+</sup>。

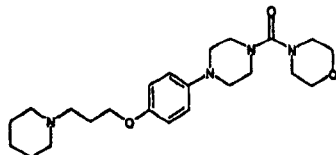
### 实施例 264-268

以与实施例 263 相同的方法, 使用下表所示合适的酸制备实施例 264-268:

| 化合物                                                                 | 酸                                                             | MS (ES+) m/e<br>[M + H] <sup>+</sup> . |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 4-{{[4-(4-{{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基}-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E264)              | 4-氰基苯甲酸                                                       | 433                                    |
| 1-(4-{{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基}-4-(4-吡啶基羰基)哌嗪(E265)                 | 哌啶-4-羧酸                                                       | 409                                    |
| 1-(4-{{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基}-4-{{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}哌嗪(E266)        | 4-(甲基磺酰基)苯甲酸                                                  | 486                                    |
| 1-[(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)羰基]-4-(4-{{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基}哌嗪(E267) | 四氢-2H-噻喃-4-羧酸<br>1,1-二氧化物                                     | 464                                    |
| 1-(4-{{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基}-4-{{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌嗪(E268)     | 4-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(J. Med. Chem.,<br>46(10), 1845-1857,<br>2003) | 505                                    |

## 实施例 269

4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吗啉  
(E269)



步骤 1: 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羰基氯盐盐酸盐  
将 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(D11)(524 mg, 1.73 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液滴加入到 2M 光气的甲苯(1.8 ml)溶液中。将混合物在室温下搅拌 60 分钟并经蒸发除去溶剂, 得到白色粉末(680 mg), NMR (DMSO)  $\delta$  1.4 (2H, m), 1.75 (4H, m), 2.2 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.1-3.9 (12H, m), 4.06 (2H, m), 6.89 (2H, m), 7.01 (2H, m), 9.97 (H, m)。

步骤 2: 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吗啉

将吗啉(75  $\mu$ l, 1.1 mmol)加入到步骤 1 的产物(4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羰基氯盐盐酸盐)(170 mg, 0.42 mmol)和三乙胺(126  $\mu$ l, 0.88 mmol)的二氯甲烷(5 ml)混合物中。60 分钟后将混合物蒸发并在硅胶上纯化, 用甲醇:0.88 氨水:甲醇:二氯甲烷(0.2:2.8:98)混合液洗脱, 得到白色固体(141 mg, 81 %) MS(ES+) m/e 417 [M+H]<sup>+</sup>。

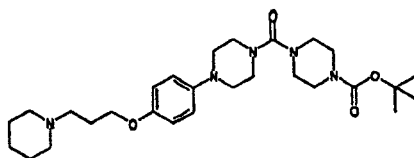
## 实施例 270-282

以与实施例 269 相同的方法, 使用下表中所示合适的胺制备实施例 270-282。

| 化合物                                                              | 胺                      | MS(ES+) m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1-吡咯烷基羰基)哌嗪(E270)                   | 吡咯烷                    | 401                               |
| 1-(1-哌啶基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E271)                    | 哌啶                     | 415                               |
| 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪甲酰胺(E272)                          | 氨水                     | 347                               |
| 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}硫代吗啉(E273)                | 硫代吗啉                   | 433                               |
| 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}硫代吗啉 1,1-二氧化物(E274)       | 1,1-二氧化硫<br>代吗啉        | 465                               |
| 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-哌嗪甲酰胺(E275)         | 四氢-2H-吡喃<br>-4-胺       | 431                               |
| 1-([(2R,6S)-2,6-二甲基-1-哌啶基]羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E276)  | (2R,6S)-2,6-二<br>甲基哌啶  | 443                               |
| 1-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-4-哌啶甲酰胺(E277)            | 4-哌啶甲酰胺                | 458                               |
| 1-([(2R,5S)-2,5-二甲基-1-吡咯烷基]羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E278) | (2R,5S)-2,5-二<br>甲基吡咯烷 | 429                               |
| 1-[(2-苯基-1-吡咯烷基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E279)            | 2-苯基吡咯烷                | 477                               |
| 1-[(3-苯基-1-吡咯烷基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E280)            | 3-苯基吡咯烷                | 477                               |
| 4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-N-6-喹啉基-1-哌嗪甲酰胺(E281)                  | 6-喹啉胺                  | 474                               |
| N-(4-氰基苯基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪甲酰胺(E282)               | 4-氨基苄腈                 | 448                               |

### 实施例 283

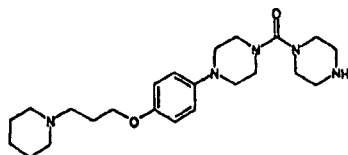
4-{{[4-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(E283)}



将 1-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(D11)(1.8 g, 5.94 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液加入到 2M 光气的甲苯(6 ml)溶液中并搅拌 60 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(30 ml)中。加入三乙胺(1.7 ml, 11.9 mmol), 随后加入 1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(1.2 g, 6.5 mmol)并将混合物搅拌 90 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(1.13 g, 37 %) MS(ES+) m/e 516 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 284

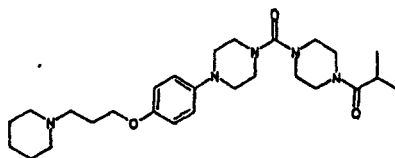
1-(1-哌嗪基羰基)-4-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E284)



将 4-{{[4-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(E283)(1.13 g, 2.19 mmol)的三氟乙酸(5 ml)和二氯甲烷(5 ml)溶液在室温下搅拌 90 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物在 SCX 离子交换树脂上纯化, 用甲醇, 然后用 0.88 氨溶液:甲醇(1:9)混合物洗脱, 得到标题化合物(854 mg, 94 %) MS(ES+) m/e 416 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 285

1-(2-甲基丙酰基)-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E285)



将 2-甲基丙酰氯(30  $\mu$ l, 1.2 mmol)加入到搅拌着的 1-(1-哌嗪基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E284)(100 mg, 0.24 mmol)的三乙胺(37  $\mu$ l, 0.26 mmol)的二氯甲烷(2 ml)混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌 60 分钟。蒸发并通过 SCX 离子交换树脂, 用甲醇、然后用 0.88 氨溶液: 甲醇(1:9)混合物洗脱。蒸发碱性部分并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液: 甲醇: 二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(50 mg, 43 %) MS(ES+) m/e 486  $[M+H]^+$ 。

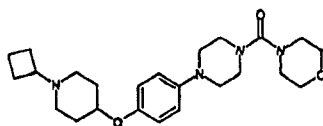
## 实施例 286-291

以与实施例 285 相同的方法, 使用合适的酰基氯制备实施例 286-291:

| 化合物                                                                | 酰基氯            | MS(ES+) m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| 1-(环丙基羰基)-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E286)          | 环丙烷碳酰氯         | 484                               |
| 1-(环丁基羰基)-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E287)          | 环丁烷碳酰氯         | 497                               |
| 1-(环戊基羰基)-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E288)          | 环戊烷碳酰氯         | 512                               |
| 1-(环己基羰基)-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E289)          | 环己烷碳酰氯         | 526                               |
| 1-[4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基]-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E290) | 四氢-2H-吡喃-4-碳酰氯 | 528                               |
| 1-[(4-氯代苯基)羰基]-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}哌嗪(E291)     | 4-氯代苯甲酰氯       | 555                               |

## 实施例 292

4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌嗪基)羰基]吗啉(E292)



步骤 1: 4-{4-[(1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌嗪羧酸苯基甲酯

将乙酸钨(300 mg, 5 mol%)和 2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-联苯(1.3 g, 7.5 mol%)的甲苯混合物在 100℃下加热 10 分钟。加入实施例 263、步骤 1 的产物(4-[(4-碘代苯基)氧基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯)(13 g, 59.5 mmol)的 1-哌嗪羧酸苯基甲酯(20 g, 49.6 mmol)的甲苯(120 ml)

溶液, 随后加入叔-丁基醇钠(7.1 g, 64.5 mmol)。将混合物在 100℃ 下加热 15 分钟并通过硅藻土过滤。蒸发滤液并在硅胶上纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(2:1)混合物洗脱, 得到标题化合物(6.4 g, 26 %) MS(ES+) m/e 496 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]-1-哌嗪羧酸苯基甲酯

将步骤 1 的产物(4-{4-[(1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌嗪羧酸苯基甲酯)(2 g, 4 mmol)的三氟乙酸(5 ml)和二氯甲烷(5 ml)溶液在室温下搅拌 45 分钟。经蒸发除去溶剂并将残余物经 SCX 离子交换树脂纯化, 用甲醇、然后用 0.88 氨溶液: 甲醇(1:9)混合物、甲醇洗脱。然后将碱性部分在真空中还原, 得到标题化合物(1.53 mg, 97 %) MS(ES+) m/e 396 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌嗪羧酸苯基甲酯

将三乙酰氧基硼氢化钠(1.64 g, 7.74 mmol)加入到步骤 2 的产物(4-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]-1-哌嗪羧酸苯基甲酯)(1.53 g, 3.87 mmol)和环丁酮(578  $\mu$ l, 7.74 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液中。2 小时后, 加入甲醇并蒸发混合物。将残余物通过 SCX 离子交换树脂, 用甲醇、然后用 0.88 氨溶液: 甲醇(1:9)混合物洗脱。蒸发碱性部分并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液: 甲醇: 二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(1.35 g, 78 %) MS(ES+) m/e 450 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 1-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}哌嗪

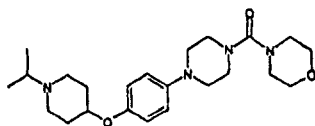
将 4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌嗪羧酸苯基甲酯(1.35 g, 3 mmol)的无水乙醇 20 ml 溶液在室温下氢化并压入 10% 钨钼碳(500 mg)的 50 % 糊浆。18 小时后, 经过滤除去催化剂并蒸发滤液, 得到标题化合物(889 mg, 94 %) MS(ES+) m/e 316 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 5: 4-[(4-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-1-哌嗪基)羰基]吗啉

将 4-吗啉碳酰氯(78 mg, 0.53 mmol)加入到步骤 4 产物(1-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}哌嗪)(150 mg, 0.48 mmol)和聚合物结合的二乙胺树脂(300 mg, 3.2 mmol/g)的二氯甲烷(5 ml)混合物中。2 小时后, 过滤混合物并蒸发滤液。将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液: 甲醇: 二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(121 mg, 58 %) MS(ES+) m/e 429 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 293

4-{[4-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吗啉(E293)



将实施例 263、步骤 5 的产物(1-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)哌嗪)(200 mg, 0.66 mmol)的溶液加入到 2M 光气的甲苯(1.3 ml)溶液中并将混合物搅拌 30 分钟。蒸发除去溶剂并将残余物溶于二氯甲烷(5 ml)中。加入吗啉(75  $\mu$ l, 1.1 mmol), 随后加入三乙胺(126  $\mu$ l, 0.88 mmol)。60 分钟后, 蒸发混合物并在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液: 甲醇: 二氯甲烷(0.3:2.7:97)混合物洗脱, 得到标题化合物(177 mg, 65 %) MS(ES+) m/e 417 [M+H]<sup>+</sup>。

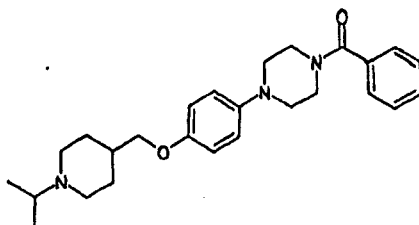
#### 实施例 294

1-(4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-4-(1-哌啶基羰基)哌嗪(E294)

以与实施例 293 相同的方法, 由哌啶制备实施例 294。MS(ES+) m/e 415 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 295

1-[4-({[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E295)



### 步骤 1: 4-(羟基甲基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将 1-{{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-4-哌啶羧酸(2.0 g, 8.73 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(20 ml)中, 在冰浴中冷却并在氩气氛下用 1M 硼烷-四氢呋喃溶液(17.46 ml, 17.46 mmol)处理。将混合物加热至室温并在氩气氛下搅拌 4 小时。加入甲醇(5 ml)的四氢呋喃(10 ml)溶液, 随后加入甲醇(4 ml)和水(2 ml)。在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(x 2)。分离有机层, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发, 得到标题化合物(1.83 g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.18-4.10 (2H, m), 3.51-3.50 (2H, m), 2.72-2.68 (2H, m), 1.75-1.69 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.20-1.10 (2H, m)。

### 步骤 2: 4-(碘代甲基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将三苯膦(2.79 g, 10.6 mmol)加入到碘(2.59 g, 10.2 mmol)的甲苯(90 ml)混合物中。5 分钟后, 加入吡啶(1.65 ml, 20.4 mmol), 随后加入步骤 1 的产物。将得到的混合物在回流下加热 3 小时。将冷的反应混合物过滤并用饱和硫代硫酸钠和盐水洗涤滤液, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物经硅胶层析, 用乙酸乙酯:己烷(1:9)的混合物洗脱, 得到标题化合物(1.83 g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.18-4.10 (2H, m), 3.11-3.09 (2H, d), 2.72-2.65 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.20-1.11 (2H, m)。

### 步骤 3: 4-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]苯酚

将 4-(1-哌嗪基)苯酚(4.0 g, 22.5 mmol)溶于干燥二氯甲烷(50 ml)中, 用三乙胺(3.4 ml, 24.8 mmol)和苯甲酰氯(2.6 ml, 22.5 mmol)处理, 在室温、氩气氛下搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯中。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤乙酸乙酯层, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。将粗制产物溶于甲醇中, 用碳酸钾(2 当量)处理并在室温下搅拌 30 分钟。将碳酸钾滤出并在真空中蒸发滤液。将残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发, 得到标题化合物(5.27 g)。MS(ES+) m/e 283 [M+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 4: 4-[(4-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]苯基)氧基]甲基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将步骤 2 的产物(1.83 g, 5.63 mmol)、步骤 3 的产物(1.59 g, 5.63 mmol)、碳酸钾(1.86 g, 13.5 mmol)和碘化钾(2.24 g, 13.5 mmol)一起加入到 2-丁酮(70 ml)中并将混合物在回流下加热 24 小时。将混合物冷却至室温, 用硫代硫酸钠(1M, 15ml)处理并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。经硅胶层析, 用乙酸乙酯:己烷(1:1)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.30 g)。MS(ES+) m/e 480 [M+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 5: 1-(苯基羰基)-4-{4-[(4-哌啶基甲基)氧基]苯基}哌嗪

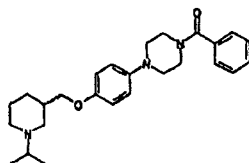
将步骤 4 的产物(0.30 g, 0.63 mmol)溶于二氯甲烷(3 ml)中, 用三氟乙酸(2 ml)处理并在室温、氩气氛下搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂并将残余物溶于甲醇中并通过 SCX 离子交换柱(5 g), 用甲醇、随后用 0.880 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱性部分并在真空中浓缩, 得到标题化合物(0.1 g) MS(ES+) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 6: 1-[4-({[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪

将步骤 5 的产物(90 mg, 0.24 mmol)的干燥二氯甲烷(4 ml)溶液用丙酮(0.06 ml, 0.72 mmol)和冰醋酸(1 滴)处理并在室温下搅拌 15 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(152 mg, 0.72 mmol)并将反应混合物在室温、氩气氛下搅拌 36 小时。用甲醇稀释反应混合物并通过 SCX 离子交换柱(5 g), 用甲醇、随后用 0.880 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱性部分并在真空中浓缩, 得到标题化合物(98 mg) MS(ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 296

1-[4-({[(3S)-1-(甲基乙基)-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E296)



步骤 1: (3S)-3-(羟基甲基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 1 的方法, 由(3S)-1-{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-3-哌啶羧酸制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99-3.58 (3H, m), 3.50 (1H, m), 3.22-2.95 (1H, m), 2.80-2.52 (1H, m), 1.87-1.52 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.32-1.12 (1H, m), 0.95-0.92 (1H, q)。

步骤 2: (3S)-3-(碘代甲基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 2 的方法, 由步骤 1 的产物制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11-3.98 (1H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 3.09-2.08 (2H, d), 2.85-2.78 (2H, m), 1.93-1.91 (1H, m), 1.66-1.62 (2H, m), 1.47 (10H, s), 1.30-1.22 (1H, m)。

步骤 3: (3S)-3-[(4-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]苯基)氧基]甲基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 4 的方法, 由步骤 2 的产物和实施例 295 步骤 3 的产物制备标题化合物。MS(ES+) m/e 480 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 1-(苯基羰基)-4-(4-[(3S)-3-哌啶基甲基]氧基)苯基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 3 的产物制备标题化合物。MS(ES+) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 5: 1-[4-([(3S)-1-(1-甲基乙基)-3-哌啶基]甲基)氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 6 的方法, 由步骤 4 的产物和丙酮制备标题化合物。MS(ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

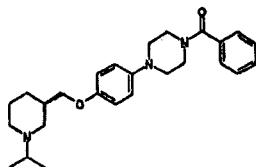
#### 实施例 297-299

使用实施例 295 步骤 6 的方法, 由实施例 296 步骤 4 的产物与下表所示合适的酮或醛制备以下实施例。

| 实施例                                                    | 酮或醛       | MS(ES+) m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|
| 1-[4-([(3S)-1-环戊基-3-哌啶基]甲基)氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E297)     | 环戊酮       | 448                            |
| 1-[4-([(3S)-1-(环丙基甲基)-3-哌啶基]甲基)氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E298) | 环丙烷<br>甲醛 | 434                            |
| 1-[4-([(3S)-1-乙基-3-哌啶基]甲基)氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E299)      | 乙醛        | 408                            |

### 实施例 300

1-[4-({[(3R)-1-(1-甲基乙基)-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E300)



步骤 1: (3R)-3-(羟基甲基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 1 的方法, 由(3R)-1-{{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}-3-哌啶羧酸制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.99-3.58 (3H, m), 3.50 (1H, m), 3.22-2.95 (1H, m), 2.80-2.52 (1H, m), 1.87-1.52 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.32-1.12 (1H, m), 0.95-0.92 (1H, q)。

步骤 2: (3R)-3-(碘代甲基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 2 的方法, 由步骤 1 的产物制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11-3.98 (1H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 3.09-2.08 (2H, ), 2.85-2.78 (2H, m), 1.93-1.91 (1H, m), 1.66-1.62 (2H, m), 1.47 (10H, s), 1.30-1.22 (1H, m)。

步骤 3: (3R)-3-[(4-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]苯基}氧基)甲基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 4 的方法, 由步骤 2 和实施例 295 步骤 3 的产物制备标题化合物。MS(ES<sup>+</sup>) m/e 480 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 1-(苯基羰基)-4-(4-{[(3R)-3-哌啶基甲基]氧基}苯基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 3 的产物制备标题化合物。MS(ES<sup>+</sup>) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 5: 1-[4-({[(3R)-1-(1-甲基乙基)-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 6 的方法, 由步骤 4 的产物和丙酮制备标题化合物。MS(ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

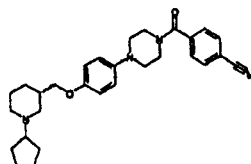
#### 实施例 301-302

使用实施例 295 步骤 6 的方法, 使用下表所示合适的醛或酮, 由实施例 300 步骤 4 的产物制备以下实施例。

| 实施例                                                     | 酮或醛       | MS(ES+) m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|
| 1-[4-({[(3R)-1-环戊基-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E301)     | 环戊酮       | 448                            |
| 1-[4-({[(3R)-1-(环丙基甲基)-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-4-(苯基羰基)哌嗪(E302) | 环丙烷<br>甲醛 | 434                            |

#### 实施例 303

4-({4-[4-({[(3S)-1-环戊基-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-1-哌嗪基}羰基)苄腈(E303)



步骤 1: 4-({4-[4-(4-羟基苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈

将 4-氰基苯甲酸(6.2 g, 42.2 mmol)、1,3-二环己基碳二亚胺(8.7 g, 42.2 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(5.7 g, 42.2 mmol)加入到 4-(1-哌啶基)苯酚(5.0 g, 28.1 mmol)的干燥二氯甲烷(50 ml)悬浮液中。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。分离有机层, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。将残余物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯:己烷(1:1)混合物洗脱, 得到标题化合物(2.2 g)。MS(ES+) m/e 308 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: (3S)-3-{[(4-{4-[(4-氰基苯基)羰基]-1-哌嗪基}苯基)氧基]甲基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 295 步骤 4 的方法, 由步骤 1 和实施例 296 步骤 2 的产物制备标题化合物。MS(ES+) m/e 505 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 4-{[4-(4-{[(3S)-3-哌啶基甲基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈

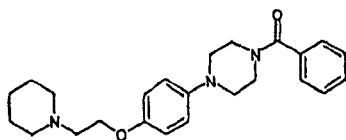
使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 2 产物制备标题化合物。MS(ES+) m/e 405 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 4-({4-[4-({[(3S)-1-环戊基-3-哌啶基]甲基}氧基)苯基]-1-哌嗪基}羰基)苄腈

使用实施例 295 步骤 6 的方法, 由步骤 3 产物和环戊酮制备标题化合物。MS(ES+) m/e 473 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 304

1-(苯基羰基)-4-(4-{[2-(1-哌啶基)乙基]氧基}苯基)哌嗪(E304)



步骤 1: 1-{4-[(2-溴代乙基)氧基]苯基}-4-(苯基羰基)哌嗪

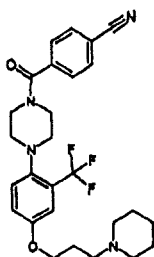
将实施例 295 步骤 3 的产物(1.0 g, 3.55 mmol)溶于 2-丁酮(20 ml)中, 用 1,2-二溴代乙烷(0.46 ml, 5.32 mmol)和碳酸钾(0.73 g, 5.32 mmol)处理, 将得到的混合物在回流下加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 经加入含水的氢氧化钠溶液(2M)使其成碱性并用乙酸乙酯萃取。分离乙酸乙酯层, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯:己烷(1:1)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.40 g)。MS(ES+) m/e 390[M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 1-(苯基羰基)-4-(4-{[2-(1-哌啶基)乙基]氧基}苯基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 4 的方法, 由步骤 1 的产物和哌啶制备标题化合物。MS(ES+) m/e 394[M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 305

4-({4-[4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}-2-(三氟甲基)苯基]-1-哌嗪基}羰基)苄腈(E305)



步骤 1: 4-溴代-3-(三氟甲基)苯酚

将 3-(三氟甲基)苯酚(1.88 ml, 15.4 mmol)溶于乙酸(4 ml)中并通过滴加溴(2.7 g, 16.9 mmol)处理。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时, 倒入水(15 ml)中并用二氯甲烷萃取(x 3)。合并二氯甲烷层, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化, 用己烷:二氯甲烷的(1:4)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.73 g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55-7.53 (1H, d), 7.19-7.18 (1H, d), 6.89-6.86 (1H, dd), 5.51 (1H, s)。

步骤 2: 1-(3-{[4-溴代-3-(三氟甲基)苯基]氧基}丙基)哌啶

将步骤 1 的产物溶于 2-丁酮(30 ml)中, 用 1-(3-氯代丙基)哌啶盐酸盐(0.72 g, 3.63 mmol)、碳酸钾(1.17 g, 8.48 mmol)和碘化钠(0.15 g, 0.91 mmol)处理并在回流下加热 18 小时。将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。分离有机层, 经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化, 用 0.880 氨水:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.76 g)。MS(ES+) m/e 367

$[M+H]^+$ .

步骤 3: 4-[4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}-2-(三氟甲基)苯基]-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将乙酸钨(23 mg, 0.10 mmol)、外消旋-2,2'-二(二苯膦)-1,1'-联苯(97 mg, 0.16 mmol)和干燥甲苯(4 ml)上料到烘干的 50 ml 圆底烧瓶中。将混合物在氩气氛、100℃下加热 3 分钟, 得到暗红紫色的溶液。加入步骤 2 的产物(0.76 g, 2.08 mmol)的甲苯(2 ml)、1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.46 g, 2.49 mmol)的甲苯(2 ml)溶液和叔丁醇钠(0.30 g, 3.12 mmol)并将混合物在 100℃下加热 5 小时。将反应混合物冷却, 用乙酸酸化并通过 SCX 离子交换柱(10 g), 用 0.880 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱化部分并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化, 用 0.880 氨水/甲醇/二氯甲烷(0.7:6.3:93)纯化, 得到标题化合物(0.49 g)。MS(ES+) m/e 472  $[M+H]^+$ 。

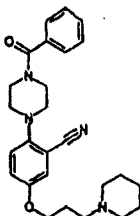
步骤 4: 1-[4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}-2-(三氟甲基)苯基]哌嗪  
使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 3 的产物制备标题化合物。MS(ES+) m/e 372  $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 4-({4-[4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}-2-(三氟甲基)苯基]-1-哌嗪基}羧基)苄腈

将 4-氰基苯甲酸(123 mg, 0.84 mmol)、聚合物结合的 1,3-二环己基碳二亚胺(1.9 mmol/g, 442 mg, 0.84 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(113 mg, 0.84 mmol)在干燥二氯甲烷(5 ml)溶液中搅拌 30 分钟。加入步骤 4 的产物(154 mg, 0.42 mmol)并将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用甲醇稀释并通过 SCX 离子交换柱(5 g), 用甲醇、随后用 0.880 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱性部分并在真空中蒸发, 得到标题化合物(0.199 g)。MS(ES+) m/e 501  $[M+H]^+$ 。

### 实施例 306

2-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]-5-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苄腈  
(E306)



#### 步骤 1: 2-溴代-5-羟基苄腈

将 3-羟基苄腈(2.0 g, 16.8 mmol)溶于乙腈(20 ml)中并冷却至-20℃。加入四氟硼酸二乙基酯复合物(2.3 ml, 16.8 mmol)，随后加入 N-溴丁二酰亚胺(3.0 g, 16.8 mmol)，将混合物加热至室温。将得到的混合物搅拌 5 小时，用含水硫酸氢钠溶液(38%，10 ml)处理并用甲基 2-甲基丙基醚萃取(x 2)。合并有机层，用水(x 2)和盐水洗涤，经硫酸镁干燥并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化，用甲基 2-甲基丙基醚/二氯甲烷(2:98)混合物洗脱，得到标题化合物(1.58 g)。MS(ES+) m/e 197 [M-H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2: 2-溴代-5-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苄腈

使用实施例 305 步骤 2 的方法，由步骤 1 的产物和 1-(3-氯代丙基)哌啶盐酸盐制备标题化合物。MS(ES+) m/e 324 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3: 4-(2-氟基-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 305 步骤 3 的方法，由步骤 2 的产物和 1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯制备标题化合物。MS(ES+) m/e 429 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4: 2-(1-哌嗪基)-5-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苄腈

使用实施例 295 步骤 5 的方法，由步骤 3 的产物制备标题化合物。

物。MS(ES+) m/e 329 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 5: 2-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]-5-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苄腈

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由步骤 4 的产物和苯甲酸制备标题化合物。MS(ES+) m/e 433 [M+H]<sup>+</sup>。

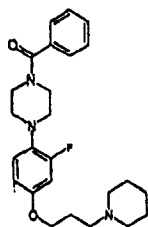
### 实施例 307-309

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由实施例 306 步骤 4 的产物和下表所示合适的羧酸制备标题化合物。

| 实施例                                                          | 羧酸                                                          | MS(ES+)<br>m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 2-{4-[(4-氟基苯基)羰基]-1-哌嗪基}-5-<br>{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苄腈(E307)     | 4-氟基苯甲酸                                                     | 458                               |
| 2-{4-[(4-氟代苯基)羰基]-1-哌嗪基}-5-<br>{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苄腈(E308)     | 4-氟代苯甲酸                                                     | 451                               |
| 5-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}-2-(4-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}-1-哌嗪基)苄腈(E309) | 4-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(J. Med., Chem.,<br>46(10), 1845-1857, 2003) | 530                               |

### 实施例 310

1-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(苯基羰基)哌嗪(E310)



步骤 1: 1-{3-[(4-溴代-3-氟代苯基)氧基]丙基}哌啶

使用实施例 305 步骤 2 的方法, 由 4-溴代-3-氟代苯酚和 1-(3-氯

代丙基)哌啶盐酸盐制备标题化合物。MS(ES+) m/e 317 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸  
1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 305 步骤 3 的方法, 由步骤 1 的产物和 1-哌嗪羧酸  
1,1-二甲基乙基酯制备标题化合物。MS(ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 1-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 2 的产物制备标题化合物。  
MS(ES+) m/e 322 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 1-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(苯基羰基)  
哌嗪

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由步骤 3 的产物和苯甲酸制备  
标题化合物。MS(ES+) m/e 426 [M+H]<sup>+</sup>。

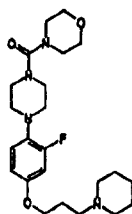
#### 实施例 311-313

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由实施例 310 步骤 3 的产物和  
下表中所示合适的羧酸制备标题化合物。

| 实施例                                                           | 羧酸                                                       | MS(ES+) m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 4-{[4-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E311)          | 4-氟基苯甲酸                                                  | 451                               |
| 1-[(4-氟代苯基)羰基]-4-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E312)         | 4-氟代苯甲酸                                                  | 444                               |
| 1-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌嗪(E313) | 4-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(J.Med.,hem., 46<br>(10) ,1845-1857,2003) | 523                               |

## 实施例 314

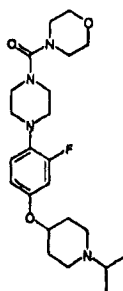
4-{[4-(2-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吗啉(E314)



将实施例 310 步骤 3 的产物(150mg, 0.47 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(5 ml)中, 用二乙基氨基甲基聚苯乙烯(3.2 mmol/g, 294 mg, 0.94 mmol)和吗啉碳酰氯(0.11 ml, 0.94 mmol)处理, 在室温、氩气氛下搅拌 1 小时。将反应混合物用甲醇稀释并通过 SCX 离子交换柱(5 g), 用甲醇、随后用 0.880 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱性部分并在真空中蒸发。将残余物经柱层析纯化, 用 0.880 氨水:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(84 mg)。MS(ES+) m/e 435 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 315

4-{[4-(2-氟代-4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吗啉(E315)



步骤 1: 4-[(4-溴代-3-氟代苯基)氧基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将 4-溴代-3-氟代苯酚(5.0 g, 26.2 mmol)溶于干燥的四氢呋喃(100

ml)中并用 4-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(6.3 g, 31.4 mmol)、三苯膦(8.2 g, 31.4 mmol)和偶氮二羧酸二-叔-丁基酯(7.2 g, 31.4 mmol)处理。在室温、氩气氛下将得到的混合物搅拌 18 小时并在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯/己烷(1:9)混合物研磨, 过滤白色固体并将滤液经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯:己烷(1:9)洗脱, 得到标题化合物(4.67 g)。MS(ES+) m/e 375 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2: 4-[(4-溴代-3-氟代苯基)氧基]哌啶

将步骤 1 的产物(4.67 g, 12.5 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(30 ml)中, 用三氟乙酸(20 ml)处理并在室温下搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂并经加入含水氢氧化钠溶液(2M)使残余物呈碱性。将得到的混合物用二氯甲烷萃取(x 2)。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物柱层析纯化, 用 0.880 氨水:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)洗脱, 得到标题化合物(2.13 g)。MS(ES+) m/e 275 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3: 4-[(4-溴代-3-氟代苯基)氧基]-1-(1-甲基乙基)哌啶

将步骤 2 的产物(2.13 g, 7.77 mmol)溶于干燥的二氯甲烷(20 ml)中, 用丙酮(0.86 ml, 11.7 mmol)和乙酸(2 滴)处理并在室温下搅拌 15 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.48 g, 11.7 mmol)并将混合物在室温、氩气氛下搅拌 18 小时。将得到的混合物用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。经硫酸镁干燥有机层并在真空中浓缩, 得到标题化合物 MS(ES+) m/e 317 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4: 4-(2-氟代-4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 305 步骤 3 的方法, 由步骤 3 的产物和 1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯制备标题化合物。MS(ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

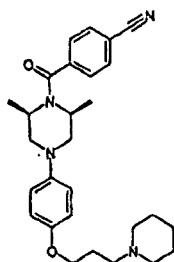
步骤 5: 1-(2-氟代-4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)哌嗪  
使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 4 的产物制备标题化合物。MS(ES+) m/e 322 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 6: 4-{[4-(2-氟代-4-{[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吗啉

使用实施例 314 的方法, 由步骤 5 的产物和吗啉碳酰氯制备标题化合物。MS(ES+) m/e 435 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 316

4-{[2R,6S]-2,6-二甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E316)



步骤 1: 1-{3-[(4-碘代苯基)氧基]丙基}哌啶

将 1-(3-氯代丙基)哌啶盐酸盐(9.9 g, 50.0 mmol)、碳酸钾(17.6 g, 127.4 mmol)和碘化钾(1.1 g, 6.8 mmol)加入到 4-碘代苯酚(10 g, 45.5 mmol)的二甲基甲酰胺(150 ml)溶液中, 将得到的反应混合物在 90℃ 下加热 18 小时。将混合物冷却至室温, 倒在水/冰(500 ml)中并搅拌 10 分钟。将固体过滤并用冰水洗涤, 得到标题化合物(13.5 g)。MS(ES+) m/e 346 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: (3R,5S)-3,5-二甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪

使用实施例 305 步骤 3 的方法, 由步骤 1 的产物和(2R, 6S)-2,6-

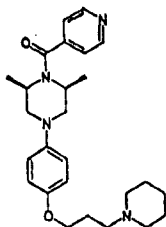
二甲基哌嗪制备标题化合物。MS(ES+) m/e 332 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 4-{[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈

将步骤 2 的产物(249 mg, 0.75 mmol)溶于干燥二氯甲烷(5 ml)中, 用三乙胺(0.21 ml, 1.50 mmol)和 4-氟基苯甲酰氯(248 mg, 1.50 mmol)处理, 将得到的混合物在室温、氩气氛下搅拌 2 小时。加入甲醇并将混合物通过 SCX 离子交换柱(5 g), 用甲醇、随后用 0.880 氨水: 甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱性部分并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化, 用氨水: 甲醇: 二氯甲烷 (0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(158 mg)。MS(ES+) m/e 461 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 317

(2R,6S)-2,6-二甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(4-吡啶基羰基)哌嗪(E317)

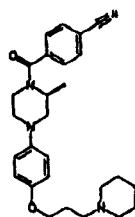


将 4-吡啶羧酸(116 mg, 0.94 mmol)溶于干燥二氯甲烷(5 ml)中, 用草酰氯(0.08 ml, 0.96 mmol)和二甲基甲酰胺(1 滴)处理并在氩气氛、室温下搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂并将残余物与甲苯共沸。将残余物再溶于干燥二氯甲烷(5 ml)中, 并用实施例 316 步骤 2 的产物(156 mg, 0.47 mmol)和三乙胺(0.13 ml, 0.94 mmol)处理。将得到的混合物在氩气氛、室温下搅拌 1.5 小时, 用甲醇稀释并通过 SCX 离子交换柱(5 g), 用甲醇、随后用 0.880 氨水: 甲醇(1:9)混合物洗脱。合并碱性部分并在真空中蒸发。将残余物经硅胶层析纯化, 用氨水: 甲醇: 二氯甲烷(0.7:6.3:93)洗脱, 得到标题化合物(110 mg)。MS(ES+) m/e 437

$[M+H]^+$ 。

### 实施例 318

4-{[(2S)-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E318)



步骤 1: (3S)-3-甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪  
使用实施例 305 步骤 3 的方法, 由实施例 316 步骤 1 的产物和  
(2S)-2-甲基哌嗪制备标题化合物。MS (ES+)  $m/e$  318  $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 4-{[(2S)-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由步骤 1 的产物和 4-氰基苯甲酸制备标题化合物。MS (ES+)  $m/e$  447  $[M+H]^+$ 。

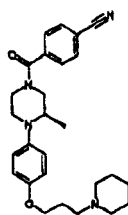
### 实施例 319-324

使用实施例 305 步骤 5 的方法，由实施例 318 步骤 1 的产物与下表中所示合适的羧酸制备以下化合物。

| 实施例                                                                | 羧酸                                                    | MS(ES+)<br>m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| (2S)-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌嗪(E319) | 4-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(J. Med.Chem., 46 (10)1845-1857, 2003) | 519                               |
| (2S)-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(4-吡啶基羰基)哌嗪(E320)            | 4-吡啶羧酸                                                | 423                               |
| (2S)-1-[(4-氟代苯基)羰基]-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E321)         | 4-氟代苯甲酸                                               | 440                               |
| (2S)-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌嗪(E322)     | 四氢-2H-吡喃-4-羧酸                                         | 430                               |
| (2S)-2-甲基-1-{[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E323)    | 4-(甲基磺酰基)苯甲酸                                          | 500                               |
| 1-(4-{[(2S)-2-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯基)乙酮(E324)    | 4-乙酰基苯甲酸                                              | 464                               |

### 实施例 325

4-{[(3R)-3-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E325)



步骤 1: (3R)-3-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

使用实施例 305 步骤 3 的方法, 由实施例 316 步骤 1 的产物和 (3R)-3-甲基-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯制备标题化合物。MS (ES+) m/e 418 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: (2R)-2-甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪

使用实施例 295 步骤 5 的方法, 由步骤 1 的产物制备标题化合物。MS (ES+) m/e 318 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 4-{[(3R)-3-甲基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由步骤 2 的产物和 4-氟基苯甲酸制备标题化合物。MS (ES+) m/e 447 [M+H]<sup>+</sup>。

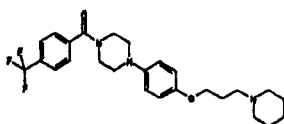
#### 实施例 326-329

使用实施例 305 步骤 5 的方法, 由实施例 325 步骤 2 的产物与下表中所示合适的羧酸制备以下化合物。

| 实施例                                                                | 羧酸                                                     | MS(ES+) m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| (2R)-2-甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌嗪(E326) | 4-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(J. Med.Chem., 46 (10) 1845-1857, 2003) | 519                            |
| (2R)-2-甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(4-吡啶基羰基)哌嗪(E327)            | 4-吡啶羧酸                                                 | 423                            |
| (2R)-4-[(4-氟代苯基)羰基]-2-甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E328)         | 4-氟代羧酸                                                 | 440                            |
| (2R)-2-甲基-1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌嗪(E329)     | 四氢-2H-吡喃-4-羧酸                                          | 430                            |

### 实施例 330

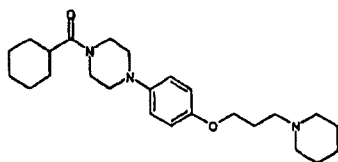
1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[4-(三氟甲基)苯基]羰基}哌嗪(E330)



将 4-(三氟甲基)苯基[4-(三氟甲基)苯基]羰基甲酸酯(358 g, 1 mmol)加入到搅拌着的 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-哌嗪(D11)(150 mg, 0.5 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中。3 小时后, 将混合物通过 SCX 离子交换柱, 用甲醇、然后用 0.880 氨水:甲醇(1:9)混合物洗脱。将合并的碱性部分蒸发并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(204 mg, 87 %)。MS (ES+) m/e 476 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 331

1-(环己基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E331)



将环己烷碳酰氯(79 mg, 0.55 mmol)加入到 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-哌嗪(D11)(150 mg, 0.5 mmol)和三乙胺(100  $\mu$ l, 0.75 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中。5 小时后, 经蒸发除去溶剂并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(150 mg, 89 %)。MS (ES+) m/e 414 [M+H]<sup>+</sup>。

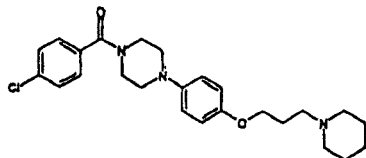
### 实施例 332-342

使用实施例 331 的方法, 由 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-哌嗪(D11)与下表中所示合适的酰基氯制备 E332-E342。

| 化合物                                                       | 酰基氯                 | MS(ES+)<br>m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(2-噻吩基羰基)哌嗪(E332)             | 2-噻吩碳酰氯             | 414                               |
| 3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E333)           | 4-氟基苯甲酰氯            | 433                               |
| 1-{[4-(甲氧基)苯基]羰基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E334)       | 4-(甲氧基)苯甲酰氯         | 438                               |
| 1-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E335) | 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-碳酰氯 | 452                               |
| 1-{[3,5-二(三氟甲基)苯基]羰基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E336)   | 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯     | 544                               |
| 1-[(3,5-二氯代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E337)       | 3,5-二氯代苯甲酰氯         | 477                               |
| 1-[(4-溴代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E338)          | 4-溴代苯甲酰氯            | 486                               |
| 1-[(3-溴代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E339)          | 3-溴代苯甲酰氯            | 486                               |
| 1-[(2,6-二氯代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E340)       | 2,6-二氯代苯甲酰氯         | 477                               |
| 1-(2-萘基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E341)              | 2-萘碳酰氯              | 458                               |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(3-吡啶基羰基)哌嗪(E343)             | 2-吡啶基碳酰氯            | 409                               |

## 实施例 343

1-[(4-氯代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪  
(E343)



将 4-氯代苯甲酸(192 mg, 1.23 mmol)用 N,N'-二环己基碳二亚胺(0.25 g, 1.23 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(165 mg, 1.23 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液处理, 2 小时后, 加入 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(D11)(150 mg, 0.5 mmol)并连续搅拌 18 小时。经蒸发除去溶剂并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(198 mg, 91 %). MS (ES+) m/e 442 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例 344-374

使用实施例 343 的方法, 由 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(D11)与下表中所示合适的羧酸制备 E344-E374。

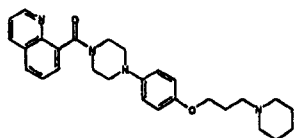
| 化合物                                                  | 酸             | MS(ES+) m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|
| 1-[(4-氯代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E344)     | 4-氯代苯甲酸       | 426                            |
| 1-(4-联苯基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E345)        | 4-联苯羧酸        | 484                            |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基羰基)哌嗪(E346) | 四氢-2H-吡喃-4-羧酸 | 416                            |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(2-吡啶基羰基)哌嗪(E347)        | 2-吡啶羧酸        | 409                            |
| 1-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}异喹啉(E348)     | 1-异喹啉羧酸       | 459                            |

|                                                            |                   |     |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-----|
| 2-[[4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-1-哌嗪基]羰基]喹啉(E349)            | 2-喹啉羧酸            | 459 |
| 6-[[4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-1-哌嗪基]羰基]喹啉(E350)            | 6-喹啉羧酸            | 459 |
| 1-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-4-(4-吡啶基羰基)哌嗪(E351)              | 4-吡啶羧酸            | 409 |
| 5-[[4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-1-哌嗪基]羰基]嘧啶(E352)            | 5-嘧啶羧酸            | 410 |
| 1-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-4-(3-噻吩基羰基)哌嗪(E353)              | 3-噻吩羧酸            | 414 |
| 4-[[4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-1-哌嗪基]羰基]苯甲酸甲酯(E354)         | 4-[(甲氧基)羰基]苯甲酸    | 466 |
| 3-[[4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)-1-哌嗪基]羰基]苯甲酸甲酯(E355)         | 3-[(甲氧基)羰基]苯甲酸    | 466 |
| 1-(环丙基乙酰基)-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E356)               | 环丙基乙酸             | 386 |
| 1-[[4-氟代-2-(三氟甲基)苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E357)  | 4-氟代-2-(三氟代甲基)苯甲酸 | 494 |
| 1-[[4-溴代-2-甲基苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E358)      | 4-溴代-2-甲基苯甲酸      | 501 |
| 1-[[4-氯代-3-氟代苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E359)      | 4-氯代-3-氟代苯甲酸      | 460 |
| 1-[[4-(甲基磺酰基)苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E360)      | 4-(甲基磺酰基)苯甲酸      | 486 |
| 1-[[2-氯代-4-(甲基磺酰基)苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E361) | 2-氯代-4-(甲基磺酰基)苯甲酸 | 521 |
| 1-[[2,4-二氟代苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E362)        | 2,4-二氟代苯甲酸        | 444 |
| 1-(3-甲基丁酰基)-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E363)              | 3-甲基丁酸            | 388 |
| 1-[[2,4-二氯代苯基]羰基]-4-(4-[[3-(1-哌啶基)丙基]氧基]苯基)哌嗪(E364)        | 2,4-二氯代苯甲酸        | 477 |

|                                                          |                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1-[(4-氯代-2-氟代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E365)    | 4-氯代-2-氟代苯甲酸                                                             | 461 |
| 1-[(4-氯代-3-甲基苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E366)    | 4-氯代-3-甲基苯甲酸                                                             | 440 |
| 1-[(4-溴代-2-氟代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E367)    | 4-溴代-2-氟代苯甲酸                                                             | 505 |
| 1-[(3,4-二氟代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E368)      | 3,4-二氟代苯甲酸                                                               | 444 |
| 1-[(4-氯代-3-甲基苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E369)    | 4-氯代-3-甲基苯甲酸                                                             | 457 |
| 1-[(4-溴代-3-甲基苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E370)    | 4-溴代-3-甲基苯甲酸                                                             | 501 |
| 1-[(2-溴代-4-氟代苯基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E371)    | 2-溴代-4-氟代苯甲酸                                                             | 505 |
| N,N-二甲基-3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯胺(E372)  | 3-(二甲基氨基)苯甲酸                                                             | 451 |
| N,N-二甲基-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯胺(E373)  | 4-(二甲基氨基)苯甲酸                                                             | 451 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[4-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌嗪(E374) | 4-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(Journal of Medicinal Chemistry (2003) 46(10), 1845-1857) | 505 |

### 实施例 375

8-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}喹啉(E375)



将 8-喹啉羧酸(U.S. Pat. Appl. Publ., 20020045225, 18 Apr 2002)(173 mg, 1 mmol)、聚合物结合的 N-环己基碳二亚胺、N-甲基

聚苯乙烯 HL (200-400 目)(1.9 mmol/g 树脂的 526 mg)和 1-羟基苯并三唑水合物(135 mg, 1 mmol)的二氯甲烷(5 ml)混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-哌嗪(D11)(150 mg, 0.5 mmol)并持续搅拌 18 小时。经蒸发除去溶剂并将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(93 mg, 41 %)。MS (ES+) m/e 459 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 376-431

使用实施例 375 的方法, 由 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(D11)与下表中所示合适的羧酸制备 E376-E431。

| 化合物                                                            | 酸                                                                     | MS(ES+)<br>m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(3-吡啶基乙酰基)哌嗪(E377)                 | 3-吡啶基乙酸                                                               | 423                                  |
| 6-甲基-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羧基}-2(1H)-吡啶酮(E378)   | 6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-4-吡啶羧酸                                               | 439                                  |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1H-四唑-1-基乙酰基)哌嗪(E379)             | 2H-四唑-2-基乙酸                                                           | 414                                  |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[4-(1H-吡咯-1-基)苯基]羧基}哌嗪(E380)      | 4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酸                                                      | 473                                  |
| 1-乙酰基-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E381)                        | 乙酸                                                                    | 346                                  |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基乙酰基)哌嗪(E382)       | 4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸                                                | 413                                  |
| 1-{2-氧代-2-[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]乙基}-2(1H)-吡啶酮(E383) | (2-氧代-1(2H)-哌啶基)乙酸<br>(Tetrahedron Letters (1998), 39(34), 6167-6170) | 439                                  |
| 6-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羧基}喹喔啉(E384)               | 6-喹喔啉羧酸                                                               | 460                                  |

|                                                           |                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基]喹喔啉(E385)          | 5-喹喔啉羧酸                                                                           | 460 |
| 1-(4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯基)乙酮(E386)     | 4-乙酰基苯甲酸                                                                          | 450 |
| 1-[(甲基磺酰基)乙酰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E387)          | (甲基磺酰基)乙酸                                                                         | 424 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1,3-噻唑-5-基羰基)哌嗪(E388)        | 1,3-噻唑-5-羧酸(Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskayk, (1), 132-6; 1976) | 415 |
| 1-(5-异噻唑基乙酰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E389)           | 5-异噻唑基乙酸(Journal of Medicinal Chemistry (1967), 11(1), 70-3)                      | 429 |
| 3-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基]-1,2-苯并异噻唑(E390)   | 1,2-苯并异噻唑-3-羧酸                                                                    | 449 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[3-(1-吡咯烷基羰基)苯基]羰基}哌嗪(E391)  | 3-(1-吡咯烷基羰基)苯甲酸(WO 0304468)                                                       | 505 |
| 2-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基]喹喔啉(E392)          | 2-喹喔啉羧酸(Organic Process Research & Development, 6(4), 477-481; 2002)              | 460 |
| 4-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基]喹啉(E393)           | 4-喹啉羧酸                                                                            | 459 |
| 4-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基]噌啉(E394)           | 6-氟基-3-吡啶羧酸(J. Am. Chem. Soc., 68, 1310-13; 1946)                                 | 434 |
| 3-[[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(E395) | 吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸                                                                 | 449 |
| 1-[(2-氯代-6-甲基-4-吡啶基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E396) | 2-氯代-6-甲基-4-吡啶羧酸                                                                  | 458 |

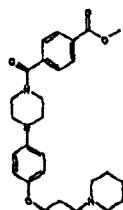
|                                                                |                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E397) | 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(Journal of Organic Chemistry (1976), 41(6), 1041-51) | 413 |
| 2-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1,8-二氮杂萘(E398)         | 1,8-二氮杂萘-2-羧酸                                                              | 460 |
| 5-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1H-吡啶(E399)            | 1H-吡啶-5-羧酸                                                                 | 447 |
| 2-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吡嗪(E400)                | 4-嘧啶羧酸                                                                     | 410 |
| 3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}吡啶并[1,5-a]吡啶(E401)      | 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸                                                          | 448 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-{[4-(1H-四唑-1-基)苯基]羰基}哌嗪(E402)      | 4-(1H-四唑-1-基)苯甲酸                                                           | 476 |
| 1-(1-苯并呋喃-2-基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E403)             | 苯并呋喃-2-羧酸                                                                  | 448 |
| 1-(3-异噁唑基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E404)                 | 3-异噁唑羧酸                                                                    | 399 |
| 5-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-2,1,3-苯并噁二唑(E405)      | 2,1,3-苯并噁二唑-5-羧酸                                                           | 450 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(3-噻吩基乙酰基)哌嗪(E406)                 | 3-噻吩乙酸                                                                     | 428 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(1,2,3-噻二唑-4-基羰基)哌嗪(E407)          | 1,2,3-噻二唑-4-羧酸                                                             | 416 |
| 4-{2-氧代-2-[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]乙基}苄腈(E408)         | 4-氰基苯乙酸(WO 0247762)                                                        | 447 |
| 1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E409)      | 2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸                                                            | 450 |
| 1-[(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)羰基]                                    | 1,1-二氧代六氢-1λ6-噻喃-                                                          | 464 |

|                                                              |                                                                                     |     |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E410)                         | 4-羧酸                                                                                |     |
| 1-(4-{2-氧代-2-[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]乙基}苯基)乙酮(E411) | 4-乙酰基苯基乙酸<br>(Chemical Communications, 2001, (20), 2147-2148)                       | 464 |
| 1-([3,5-二(甲氧基)苯基]羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E412)       | 3,5-二甲氧基苯甲酸                                                                         | 468 |
| 1-(2-甲基-2-苯基丙酰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E413)           | 2-甲基-2-苯基丙酸                                                                         | 450 |
| 1-[(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E414) | 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羧酸                                                                 | 430 |
| 1-(5-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-2-噻吩基)乙酮(E415)    | 5-乙酰基噻吩-2-羧酸                                                                        | 456 |
| 4-{3-氧代-3-[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]丙基}苄腈(E416)       | 4-氟基苯丙酸 (US 5726159)                                                                | 461 |
| 3-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1,2-苯并异噻唑(E417)      | 1,2-苯并异噻唑-3-羧酸                                                                      | 465 |
| (4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}-1,3-噻唑-2-基)乙腈(E418) | 2-氟甲基-噻唑-4-羧酸<br>(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 12; 4; 2002, 561-566) | 454 |
| 3-{2-氧代-2-[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]乙基}苄腈(E419)       | 3-氟基苯乙酸(WO 0351797)447                                                              | 447 |
| (4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯基)乙腈(E420)          | 4-(氟甲基)苯甲酸                                                                          | 447 |
| 1-(3,4-二氢-2H-苯并吡喃-6-基羰基)-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E421)   | 2H-1-苯并吡喃-6-羧酸, 3,4-二氢-(Journal of Heterocyclic Chemistry 1994 31 (2) 457-79)       | 464 |
| 6-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯基)乙腈(E422)           | 苯并噻唑-6-羧酸                                                                           | 465 |

|                                                                    |                                                             |     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----|
| 基)-1-哌嗪基]羰基}-1,3-苯并噻唑(E422)                                        |                                                             |     |
| 3,5-二氟代-4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苄腈(E423)            | 4-氧基-2,6-二氟代-苯甲酸<br>(US 5914319)                            | 469 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-[(2,4,6-三氟代苯基)羰基]哌嗪(E424)              | 2,4,6-三氟代苯甲酸                                                | 462 |
| 1-[3-(甲氧基)丙酰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E425)                   | 3-甲氧基丙酸                                                     | 390 |
| 1-[3-(2-呋喃基)丙酰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E426)                 | 3-(2-呋喃基)丙酸                                                 | 426 |
| 1-[(甲氧基)乙酰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E427)                     | 甲氧基乙酸                                                       | 376 |
| 1-[(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E428) | (3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸                                 | 441 |
| 1-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E429)           | 3,5-二甲基异噁唑-4-羧酸                                             | 427 |
| 1-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(四氢-2H-噻喃-4-基羰基)哌嗪(E430)               | 四氢噻喃-4-羧酸(Helvetica. Chimica. Acta. 1997, 80(5) 1528-1554)  | 432 |
| 1-[(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)羰基]-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E431)         | 2H-噻喃-4-羧酸, 四氢-, 1-氧化物(Arkiv foer Kemi (1966), 26(6), 73-7) | 448 |

### 实施例 432

4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯甲酸甲酯(E432)

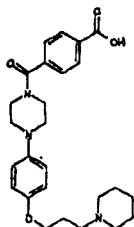


将 4-氯代羰基苯甲酸甲酯(3.6 g, 18.12 mM)加入到 1-[4-(3-哌啶

基-1-基-丙氧基)-苯基]哌嗪(D11)(5 g, 16.48 mmol)和三乙胺(2.53 ml, 18.12 mM)的二氯甲烷(25 ml)溶液中, 并在室温下搅拌 16 小时。将碳酸氢钠饱和水溶液(25 ml)加入到反应物中并搅拌 1 小时。分离有机层, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发, 得到标题化合物(7.46 g); MS (ES+) m/e 466 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 433

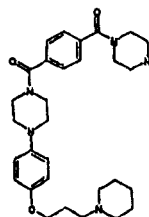
4-{{[4-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯甲酸(E433)



向 4-{{[4-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯甲酸甲酯(E432)(6.45 g, 13.86 mM)的甲醇:水(5:1)(90 ml)混合物中加入氢氧化锂(365 mg, 15.24 mM)并将反应物在室温下搅拌 3 天。加入乙酸(3.17 ml, 55.44 mM)并将反应物再搅拌 10 分钟。在真空中蒸发溶剂并将得到的残余物溶于甲醇/二氯甲烷(1:10)(20 ml)混合物中并使用硅胶层析纯化, 用 0.880 氨水:甲醇:二氯甲烷(2:18:80)混合物洗脱, 得到标题化合物(6.21 g); MS (ES+) m/e 452 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 434

1-{{[4-(1-哌嗪基羰基)苯基]羰基}-4-(4-{{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪(E434)



步骤 1: 4-[(4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯基)羰基]-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将 N-环己基碳二亚胺、N-甲基聚苯乙烯 HL (200-400 目) 1.9 mmol/g (530 mg, 1 mM) 悬浮在二氯甲烷(10 ml)中并连续用 4-{[4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪基]羰基}苯甲酸(E433)(225 mg, 1 mM)、1-羟基苯并三唑水合物(135 mg, 1 mM)和 1-哌嗪羧酸叔-丁基酯(93 mg, 0.5 mM)处理, 在室温下搅拌 16 小时。过滤后, 将滤液上样到 Mega Bond 洗脱 SCX 离子交换柱上, 顺序用水和甲醇、随后用 0.880 氨水: 甲醇(1:10)洗涤以洗脱粗制反应混合物。经硅胶层析纯化, 用 0.880 氨水: 甲醇: 二氯甲烷(0.5:4.5:95)洗脱, 得到标题化合物(162 mg); MS (ES+) m/e 620 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 1-{[4-(1-哌嗪基羰基)苯基]羰基}-4-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪

使用在 D11 所述方法, 由步骤 1 的产物(162mg, 0.26 mM)制备标题化合物; MS (ES+) m/e 520 [M+H]<sup>+</sup>。

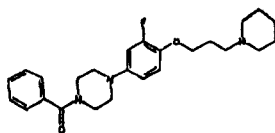
### 实施例 435-445

使用在实施例 434 步骤 1 中所述方法, 由 4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯甲酸(E433)与下表中所示合适的胺制备 E435-E445。

| 化合物                                                                          | 胺                               | MS(ES+) m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1-{{4-(1-哌啶基羰基)苯基}羰基}-4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)哌嗪(E435)                      | 哌啶                              | 519                               |
| 4-{{4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯基}羰基}吗啉(E436)                    | 吗啉                              | 521                               |
| 4-{{4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯基}羰基}硫代吗啉(E437)                  | 硫代吗啉                            | 537                               |
| 1-{{4-{{4-(4-甲基-1-哌啶基)羰基}苯基}羰基}-4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)哌嗪(E438)            | 4-甲基哌啶                          | 533                               |
| N,N-二乙基-4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯甲酰胺(E439)                    | 二乙胺                             | 507                               |
| N,N-二甲基-4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯甲酰胺(E440)                    | 二甲基胺<br>2M 四氢呋喃<br>溶液           | 479                               |
| N-环戊基-4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯甲酰胺(E441)                      | 环戊基胺                            | 519                               |
| 1-{{4-(1-氮杂环丁烷基羰基)苯基}羰基}-4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)哌嗪(E442)                   | 氮杂环丁烷                           | 491                               |
| 1-{{4-{{(3S)-3-氟代-1-吡咯烷基}羰基}苯基}羰基}-4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)哌嗪(E443)         | (S)-3-氟代吡咯<br>烷<br>(WO 9108206) | 523                               |
| 1-{{4-{{(2R)-2-[(甲基氧基)甲基]-1-吡咯烷基}羰基}苯基}羰基}-4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)哌嗪(E444) | (R)-2-(甲氧基<br>甲基)吡咯烷            | 549                               |
| (3R)-1-{{4-{{4-(4-{{3-(1-哌啶基)丙基}氧基}苯基)-1-哌嗪基}羰基}苯基}羰基}-3-吡咯烷醇(E445)          | (R)-(+)-3-吡咯<br>烷醇              | 521                               |

## 实施例 446

1-(3-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(苯基羰基)哌嗪  
(E446)



步骤 1: 1-{3-[(4-溴代-2-氟代苯基)氧基]丙基}哌啶

将 2-氟代-4-溴代苯酚(4.20 g, 22 mmol)、1-(3-氯代丙基)哌啶(3.96 g, 20 mmol)、碳酸钾(8.26 g, 60 mmol)和催化量的碘化钾在 2-丁酮(100 ml)中、在回流下加热 24 小时。过滤固体，用丙酮洗涤并在真空中浓缩得到粗制油状物。将残余物在硅胶上纯化，用乙酸乙酯:己烷(0.7:0.3)的混合物洗脱，然后用乙酸乙酯洗脱，得到标题化合物(5.71 g, 90 %); MS (ES+) m/e 315/317 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-(3-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-1-哌嗪羧酸  
1,1-二甲基乙基酯

将步骤 1 的产物(632 mg, 2 mmol)、叔-丁醇钠(538 mg, 5.6 mmol)、1-哌嗪羧酸叔-丁基酯(894 mg, 4.8 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钪(0)(18 mg, 0.01 ml)和三(邻-甲苯基)膦(24 mg, 0.08 mmol)在甲苯(10 ml)中、在回流下加热 16 小时。将溶液直接上样到 SCX 离子交换树脂上，用甲醇、然后用 0.88 氨水溶液:甲醇(1:9)洗脱。蒸发碱性部分并将残余物经硅胶层析纯化，用 0.880 氨水:乙醇:二氯甲烷(1:9:190)混合物洗脱，得到标题化合物(468 mg, 54 %); MS (ES+) m/e 422 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 1-(3-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)哌嗪

在 0℃ 下，将步骤 2 的产物(468 mg, 1.1 mmol)溶于 1:1 TFA:DCM (10 ml)中并在室温下搅拌 2 小时以上。在真空中浓缩该溶液并与二

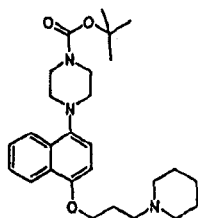
氯甲烷一起重蒸发三次。将残余物通过 SCX 离子交换树脂, 用甲醇、然后用 0.88 氨水溶液: 甲醇(1:9)的混合物洗脱。蒸发碱性部分并将残余物经硅胶层析纯化, 用 0.880 氨水: 乙醇: 二氯甲烷(1:9:90)混合物洗脱, 得到标题化合物(320 mg, 90 %); MS (ES+) m/e 322 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 1-(3-氟代-4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)-4-(苯基羰基)哌嗪

将步骤 3 的产物(320 mg, 1 mmol)和三乙胺(140  $\mu$ l, 1 mmol)溶于二氯甲烷(5 ml)中, 经苯甲酰氯(115  $\mu$ l, 1 mmol)处理。在室温下搅拌该溶液过夜并在真空中浓缩成粗制固体。将该固体用硅胶层析纯化, 用二氯甲烷、然后用 0.880 氨水: 乙醇: 二氯甲烷(1:9:90)混合物洗脱, 得到标题化合物(354 mg, 83 %); MS (ES+) m/e 426 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 447

4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萘-1-基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(E447)



步骤 1: 4-溴代-萘-1-醇

将 1-萘醇(1 g, 6.94 mmol)的乙腈(25 ml)溶液用 N-溴丁二酰亚胺(1.6 g, 9.01 mmol)处理并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。在真空中除去溶剂并将残余物经硅胶层析纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(0.9:1)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.85 g, 57 %); MS (ES-) m/e 222 [M-H]<sup>-</sup>。

步骤 2: 1-[3-(4-溴代-萘-1-基氧基)-丙基]-哌啶

将步骤 1 的产物(0.85 g, 3.83 mmol)的 2-丁酮(30 ml)溶液用 1-(3-氯代-丙基)-哌啶(0.74 g, 4.59 mmol)、碳酸钾(1.2 g, 9.19 mmol)处理,

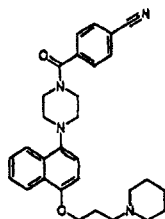
随后用碘化钾 (1.5 g, 9.19mmol)处理并在回流下加热 6 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用硫代硫酸钠(1M, 10 ml)处理并将产物萃取到乙酸乙酯中, 用水洗涤(x 3), 用盐水洗涤(x 1), 经硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷 (0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.88 g, 68 %); MS (ES+) m/e 350 [M+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 3: 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萆-1-基]-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯

将二-叔-丁基磷钨(0.033 g, 0.064 mmol)的邻-二甲苯(20 ml)用步骤 2 的产物(0.45 g, 1.28 mmol)、哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯(1.47 g, 7.67 mmol)处理, 随后用叔-丁醇钠(0.17 g, 1.79 mmol)处理并在 120℃下加热 2 小时。冷却至室温后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤(x 3), 用盐水洗涤(x 1), 经硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.1:0.9:99)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.40 g, 56 %); MS (ES+) m/e 454 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 448

4-(1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萆-1-基]-哌嗪-1-基}-甲酰基)-苄腈(E448)



### 步骤 1: 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萆-1-基]-哌嗪

将实施例 447、步骤 3 的产物(0.40 g, 0.89 mmol)的无水二氯甲烷 (5 ml)溶液用三氟乙酸(10 ml)处理并在室温下搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂, 溶于甲醇中并上样到 SCX 离子交换柱上, 用甲醇、然后

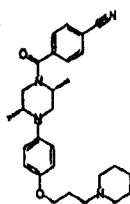
用甲醇:0.88 氨水(9:1)混合物洗脱。然后将碱性部分还原并将残余物在硅胶上纯化,用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(1:9:90)混合物洗脱,得到标题化合物(0.23 g, 73 %); MS (ES+) m/e 354 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-(1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萆-1-基]-哌嗪-1-基}-甲酰基)-苄腈

根据在实施例 375 中所述方法,由步骤 1 的产物(0.13 g, 0.37 mmol)和 4-氟基苯甲酸(0.11 g, 0.74 mmol)制备标题化合物(0.17 g, 99%); MS (ES+) m/e 483 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 449

1-萆基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萆基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E449)



步骤 1: 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-萆基]-[1,4]二吡庚烷-1-羧酸叔-丁基酯

将实施例 316、步骤 1 的产物(1-[3-(4-碘代-萆氧基)-丙基]哌啶)(2 g, 5.8 mmol)、[1,4]二吡庚烷-1-羧酸叔-丁基酯(2.7 g, 13.9 mmol)、三(二苄基丙酮)二钯(0)(0.03 g, 0.03 mmol)、三-邻-甲萆基-膦(0.04 g, 0.02 mmol)的二噁烷(20 ml)混合物在回流下加热 20 小时。冷却至室温后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤(x 3),用盐水洗涤(x 1),经硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物经柱层析纯化,用 0.88 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.1:0.9:99)混合物洗脱,得到标题化合物(0.61 g, 25 %); MS (ES+) m/e 418 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-[1,4]二吡庚烷

使用在 D11 中所详述的方法, 由步骤 1 的产物(162 mg, 0.26 mM)制备标题化合物; MS (ES+) m/e 318  $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 1-苯基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮

使用在实施例 375 中所详述的方法, 由步骤 2 的产物(0.09 g, 0.29 mmol)和苯甲酸(0.71 g, 0.58 mmol)制备标题化合物(0.12 g, 95 %); MS (ES+) m/e 422  $[M+H]^+$ 。

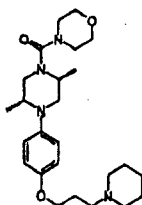
#### 实施例 450-453

使用在实施例 375 中所详述方法, 由实施例 449 步骤 2 的产物与下表中所示合适的羧酸制备 E450-E453。

| 化合物                                                            | 羧酸       | MS(ES+) m/e $[M+H]^+$ |
|----------------------------------------------------------------|----------|-----------------------|
| 3-(1-{4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酰基)-苄腈(E450)      | 3-氟基-苯甲酸 | 447                   |
| 1-环丙基-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-苯基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E451)        | 环丙烷羧酸    | 386                   |
| 1-(4-氟代-苯基)-1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-甲酮(E452) | 4-氟代苯甲酸  | 440                   |
| 1-{4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-[1,4]二吡庚烷-1-基}-1-噻吩-2-基-甲酮(E453)    | 噻吩-2-羧酸  | 428                   |

### 实施例 454

4-(1-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基)-甲酰基)-苄腈(E454)



步骤 1: (2R,5S)-2,5-二甲基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪  
将 2,2'-二(二苯磷)-1,1'-联萘(0.068 g, 0.109 mmol)和乙酸钯(0.016 g, 0.072 mmol)的甲苯(5 ml)混合物加热至 80℃。向其中加入预溶于甲苯(5ml)中的实施例 316、步骤 1 的产物(1-[3-(4-碘代-苯氧基)-丙基]哌啶)(0.5 g, 1.45 mmol)、预溶于甲苯(5ml)中的(2S,5R)-2,5-二甲基-哌嗪(0.20 g, 1.74 mmol), 随后加入叔-丁醇钠(0.20 g, 2.02 mmol)。将该混合物在 100℃下加热 6 小时。冷却至室温后并反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤(x 3), 用盐水洗涤(x 1), 经硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将残余物在硅胶上纯化, 用 0.880 氨溶液:甲醇:二氯甲烷(0.5:4.5:95)混合物洗脱, 得到标题化合物(0.98g, 20%); MS (ES+) m/e 332 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-(1-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基)-甲酰基)-苄腈

使用在实施例 375 中所详述的方法, 由步骤 1 的产物(0.13 g, 0.38 mmol)和 4-氰基苯甲酸(0.11 g, 0.76 mmol)制备标题化合物(0.097 g, 57 %); MS (ES+) m/e 461 [M+H]<sup>+</sup>。

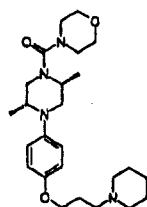
### 实施例 455-458

使用在实施例 375 中所述方法, 由实施例 454 步骤 1 的产物与下表中所示合适的羧酸制备 E455-E458。

| 化合物                                                                                  | 羧酸                                                            | MS(ES+) m/e<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1-{(2R,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-1-苯基-甲酮(E455)                     | 苯甲酸                                                           | 436                               |
| 1-{(2R,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-1-吡啶-4-基-甲酮(E456)                 | 异烟酸                                                           | 437                               |
| 1-{(2R,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-1-[4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-苯基]-甲酮(E457) | 4-(1-吡咯烷-1-基-甲酰基)-苯甲酸(J. Med. Chem., 2003, 46(10), 1845-1857) | 534                               |
| 1-{(2R,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-1-(四氢-吡喃-4-基)-甲酮(E458)            | 四氢-吡喃-4-羧酸                                                    | 444                               |

#### 实施例 459

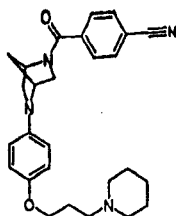
1-{(2R,5R)-2,5-二甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-1-吗啉-4-基甲酮(E459)



将实施例 454 步骤 1 的产物(0.20 g, 0.60 mol)、4-吗啉碳酰氯(0.082 g, 0.55 mol)、三乙胺(0.067 g, 0.66 mol)的二氯甲烷(8 ml)混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物通过 am SCX 柱, 用甲醇、随后用 0.880 氨溶液: 甲醇(1:9)洗脱, 得到标题化合物(0.18 g, 66 %); MS (ES+) m/e 445 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 460

4-(1-{5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基}甲酰基)苄腈(E460)



步骤 1: 5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-羧酸叔-丁基酯

使用实施例 454 步骤 1 所述的方法, 由实施例 316、步骤 1 的产物(1-[3-(4-碘代-苯氧基)-丙基]哌啶)(0.25 g, 0.72 mmol)和 2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-羧酸叔-丁基酯(0.17 g, 0.87 mmol)制备标题化合物(0.313 g, 84 %); MS (ES+) m/e 416 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷

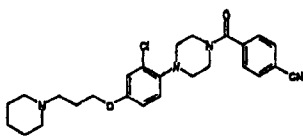
使用在 D11 中所述的方法, 由步骤 1 的产物(0.31 g, 0.75 mmol)制备标题化合物; MS (ES+) m/e 316 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 4-(1-{5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基}甲酰基)苄腈

使用在实施例 375 中所述的方法, 由步骤 2 的产物(0.23 g, 0.73 mmol)和 4-氰基苯甲酸(0.21 g, 1.45 mmol)制备标题化合物; MS (ES+) m/e 445 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 461

4-(1-{4-[2-氯代-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-甲酰基)苄腈(E461)



步骤 1: 1-[3-(4-溴代-3-氯代-苯氧基)-丙基]-哌啶

使用在实施例 305、步骤 2 中所述的方法, 由 1-(3-氯代丙基)哌啶盐酸盐(2.38 g, 12 mmol)和 4-溴代-3-氯代-苯酚(2.07 g, 10 mmol)制备标题化合物(3.42g); MS (ES+) m/e 333 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 4-[2-氯代-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯

使用在实施例 305 步骤 3 中所述的方法, 由步骤 1 的产物(0.6 g, 1.8 mmol)和 1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.40 g, 2.14 mmol)制备标题化合物(0.46 g); MS (ES+) m/e 439 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: 1-[2-氯代-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪

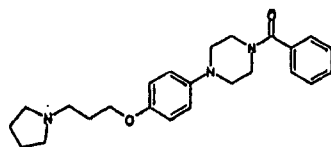
使用在实施例 295 步骤 5 中所述的方法, 由步骤 2 的产物制备标题化合物(0.240 g); MS (ES+) m/e 338 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: 4-(1-{4-[2-氯代-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-甲酰基)苄腈

使用在实施例 305 步骤 5 中所述的方法, 由步骤 3 的产物(0.120 g, 0.36 mmol)和 4-氰基苯甲酸(105 mg, 0.712 mmol)制备标题化合物(0.130 g); MS (ES+) m/e 468 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例 462

1-苯基-1-{4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-甲酮  
(E462)



步骤 1: 1-{4-[4-(3-氯代-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-1-苯基-甲酮

使用在说明 9 中所述的方法, 由实施例 295 步骤 3 的产物(4-[4-(苯基羰基)-1-哌嗪基]苯酚)(1 g, 3.55 mmol)和 1-溴代-3-氯代丙烷(0.67 g, 4.25 mmol)制备标题化合物(1.3 g); MS (ES+) m/e 359 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 2: 1-苯基-1-{4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-基}-甲酮

使用在说明 10 中所述的方法, 由步骤 1 的产物(0.2 g, 0.56 mmol)和吡咯烷(0.047 g, 0.67 mmol)制备标题化合物(0.15 g); MS (ES+) m/e 394 [M+H]<sup>+</sup>。

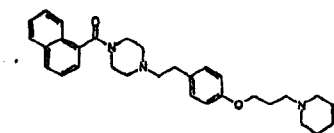
### 实施例 463-464

使用在说明 10 中所述的方法, 由实施例 462 步骤 1 的产物与下表中所示合适的胺制备 E463-E464。

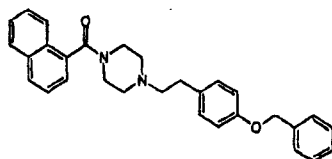
| 实施例                                                         | 羧酸                                                   | MS(ES+) m/e [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1-(4-{4-[3-(3,3-二氟代-吡咯烷-1-基)-丙氧基]-苯基}-哌嗪-1-基)-1-苯基-甲酮(E463) | 3,3-二氟代-吡咯烷<br>(Synlett, 1995, 1,55-57)              | 430                            |
| 1-(4-{4-[3-(4,4-二氟代-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基}-哌嗪-1-基)-1-苯基-甲酮(E464)  | 4,4-二氟代-哌啶<br>(Tetrahedron, 1977, 33(14), 1707-1710) | 444                            |

## 实施例 465

1-(1-萘基羰基)-4-[2-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)乙基]哌嗪，甲酸盐(E465)

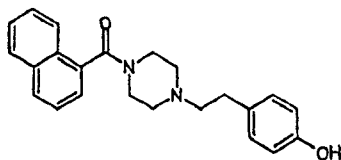


E465 a: 1-(1-萘基羰基)-4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)哌嗪



将 1-(2-溴代乙基)-4-[(苯基甲基)氧基]苯(533 mg)和 1-(1-萘基羰基)哌嗪(440 mg)部分溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 ml)中并用二异丙基乙胺(0.956 ml)处理。将得到的反应混合物在微波炉中、在 160℃下加热一固定的保持时间 12 分钟。将混合物分配在乙酸乙酯和水之间并将有机层用水和饱和盐水洗涤，干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。将残余物上样到 SCX-2 SPE 柱体上，用甲醇、随后用 2M 甲醇氨洗脱。蒸发甲醇氨部分并将残余物再在硅胶 SPE 结合洗脱柱上层析，用 3 %甲醇-1%三乙胺-二氯甲烷洗脱，得到标题化合物(583 mg)。LCMS RT = 2.79 分钟。

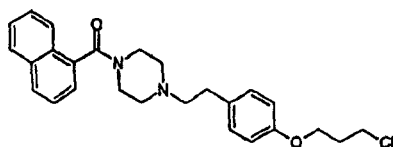
E465 b: 4-{2-[4-(1-萘基羰基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚



将 1-(1-萘基羰基)-4-(2-{4-[(苯基甲基)氧基]苯基}乙基)哌嗪(E465a)(2.33 g)和 20 %叔氢氧化钡碳(800 mg)的乙醇(50 ml)溶液在室温、氩气压下搅拌。24 小时后再加入钯催化剂(800 mg)并再连续搅拌 72 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤，用乙醇洗涤并合并滤液

和洗涤液,在真空中蒸发,得到标题化合物(1.84 g)。LCMS RT = 2.20 分钟。

E465 c: 1-(2-{4-[(3-氯代丙基)氧基]苯基}乙基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪



将 4-{2-[4-(1-萘基羰基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚(E465b) (500 mg)、1-溴代-3-氯代丙烷(0.165 ml)和碳酸钾(481 mg)的 2-丁酮(25 ml)溶液加热至回流 18 小时。加入更多的 1-溴代-3-氯代丙烷(0.165 ml)并连续加热 6 小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯和水之间。将含水层用乙酸乙酯重萃取并将合并的有机层用饱和盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。将粗制物在硅胶 SPE 结合的洗脱柱上层析纯化,用环己烷、随后用 0-5 % 甲醇-二氯甲烷-1% 三乙胺的梯度洗脱,得到标题化合物 (582 mg)。LCMS RT = 2.67 分钟。

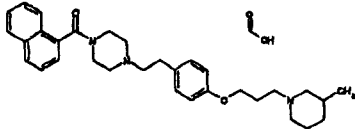
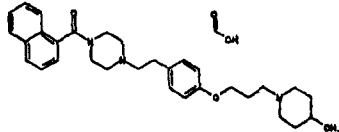
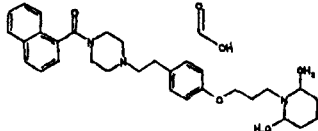
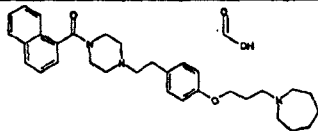
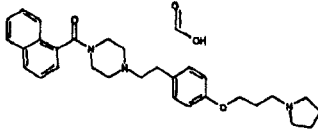
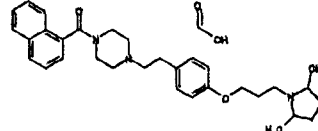
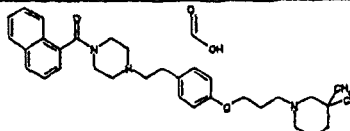
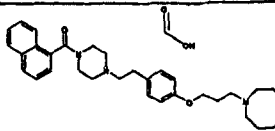
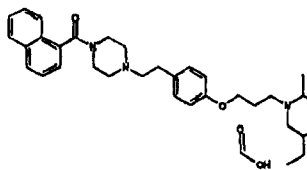
E465 d: 1-(1-萘基羰基)-4-[2-(4-{[3-(1-哌啶基)丙基]氧基}苯基)乙基]哌嗪, 甲酸盐

将 1-(2-{4-[(3-氯代丙基)氧基]苯基}乙基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪 (E465c)(50 mg)、碳酸钾(95 mg)、碘化钾(95 mg)和哌啶(0.067 ml)的二丁酮(2 ml)溶液加热至回流 24 小时。将反应混合物分配在二氯甲烷和水之间。重萃取含水层并将合并的有机萃取液浓缩,经质谱导向的制备性 HPLC 纯化,得到标题化合物(42 mg)。LCMS RT = 2.02 分钟。ES+ve m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 466-474

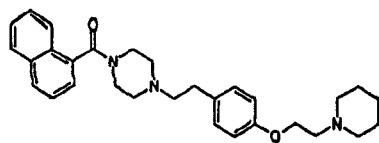
在列阵程序中,使用在实施例 465d 中所述方法,由 1-(2-{4-[(3-氯代丙基)氧基]苯基}乙基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪(0.114 mmol)、合适的

仲胺(6 当量)、碳酸钾(6 当量)和碘化钾(5 当量)的 2-丁酮(2 ml)溶液制备实施例 466-474。所述产物经质谱导向的自动-制备性 HPLC 纯化, 得到为甲酸盐的化合物。

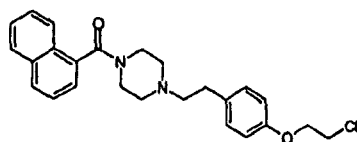
| 实施例 | 结构                                                                                  | RT<br>(分钟) | 离子<br>质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|
| 466 |    | 2.09       | 500                            |
| 467 |    | 2.07       | 500                            |
| 468 |    | 2.13       | 514                            |
| 469 |   | 2.08       | 500                            |
| 470 |  | 2.00       | 472                            |
| 471 |  | 2.06       | 500                            |
| 472 |  | 2.18       | 514                            |
| 473 |  | 2.19       | 514                            |
| 474 |  | 2.28       | 528                            |

## 实施例 475

1-(1-萘基羰基)-4-[2-(4-{[2-(1-哌啶基)乙基]氧基}苯基)乙基]哌嗪  
(E475)



E475 a: 1-(2-{4-[(2-氯代乙基)氧基]苯基}乙基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪



使用如在实施例 465c 中所述相同的方法, 由 4-{2-[4-(1-萘基羰基)-1-哌嗪基]乙基}苯酚和 1-溴代-2-氯代乙烷制备。

LCMS RT = 2.52 分钟

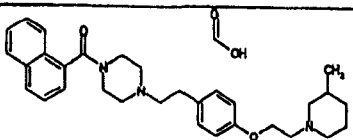
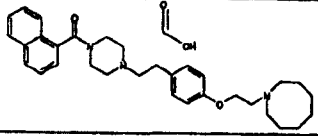
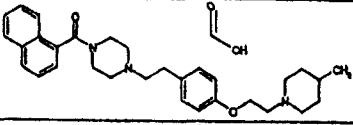
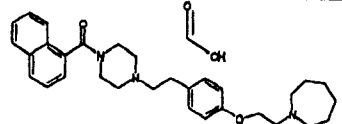
E475 b: 1-(1-萘基羰基)-4-[2-(4-{[2-(1-哌啶基)乙基]氧基}苯基)乙基]哌嗪

将 1-(2-{4-[(2-氯代乙基)氧基]苯基}乙基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪 (E475a)(23 mg)、碳酸钾(45 mg)、碘化钾(45 mg)和哌啶(0.032 ml)的 2-丁酮(2 ml)溶液加热至回流 48 小时。将反应混合物分配在二氯甲烷和水之间。重萃取含水层并将合并的有机萃取液浓缩, 经质谱导向的制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(9.9 mg)。LCMS RT = 1.97 分钟。ES+ve m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 476-479

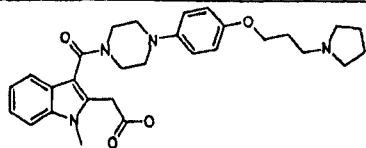
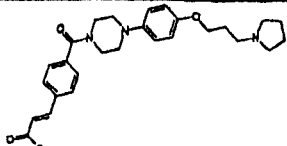
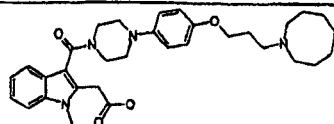
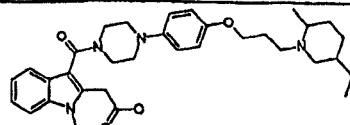
在列阵程序中, 使用在实施例 465d 中所述方法, 由 1-(2-{4-[(2-氯代乙基)氧基]苯基}乙基)-4-(1-萘基羰基)哌嗪(0.0544 mmol)、合适的仲胺(6 当量)、碳酸钾(6 当量)和碘化钾(5 当量)的 2-丁酮(2 ml)溶液

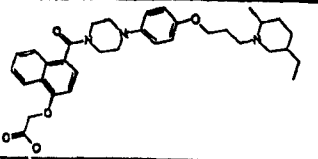
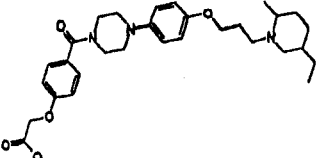
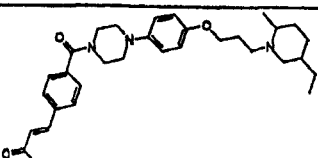
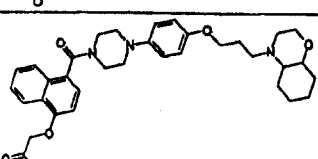
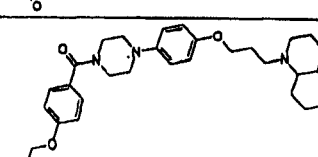
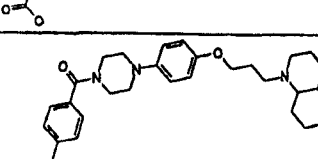
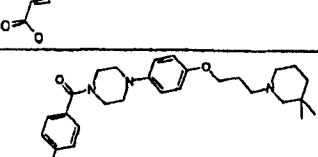
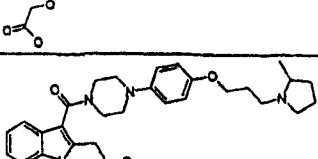
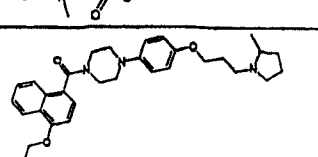
制备实施例 476-479。所述产物经质谱导向的自动-制备性 HPLC 纯化，得到为甲酸盐的化合物。

| 实施例 | 结构                                                                                 | RT<br>(分钟) | 离子<br>质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|
| 476 |   | 2.08       | 486                            |
| 477 |   | 2.13       | 500                            |
| 478 |   | 2.10       | 486                            |
| 479 |  | 1.98       | 486                            |

实施例 480-499

以与实施例 62 中所述类似的方法制备实施例 480-499。

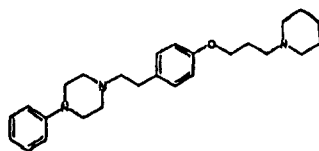
| 实施例 | 结构                                                                                  | RT<br>(分钟) | 离子<br>质量<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|
| 480 |  | 2.36       | 505                            |
| 481 |  | 2.24       | 464                            |
| 482 |  | 2.54       | 547                            |
| 483 |  | 2.61       | 561                            |

|     |                                                                                     |      |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
| 484 |    | 2.59 | 574 |
| 485 |    | 2.32 | 524 |
| 486 |    | 2.42 | 520 |
| 487 |    | 2.43 | 588 |
| 488 |   | 2.20 | 538 |
| 489 |  | 2.32 | 534 |
| 490 |  | 2.24 | 510 |
| 491 |  | 2.36 | 519 |
| 492 |  | 2.33 | 532 |



### 实施例 500

1-苯基-4-{2-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]乙基}哌嗪三氟乙酸盐  
(E500)

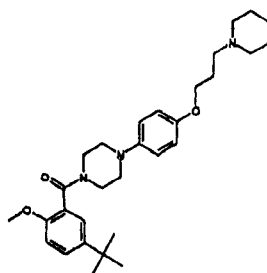


采用实施例 229d 中所述的方法 1 由 D42 制备标题化合物。

RT = 1.86 分钟, ES+ve m/z 408。

### 实施例 501

1-(5-叔-丁基-2-甲氧基苯甲酰基)-4-[4-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]  
哌嗪(E501)

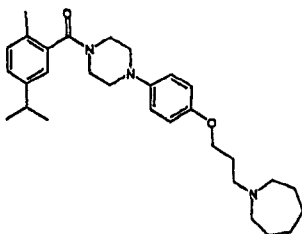


使用实施例 76c 中所述方法, 由 D11 制备标题化合物。

RT = 2.61 分钟, ES+ve m/z 494。

### 实施例 502

1-(3-{4-[4-(5-异丙基-2-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]苯氧基}丙基)吡  
庚烷(E502)



E502 a: 1-[3-(4-哌嗪-1-基苯氧基)丙基]吡庚烷

使用实施例 76b 中所述类似的方法制备标题化合物。

RT = 1.42 分钟, ES+ve m/z 318。

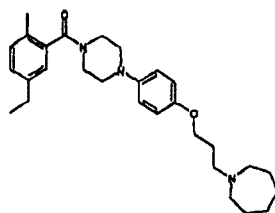
E502 b: 1-(3-{4-[4-(5-异丙基-2-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]苯氧基}丙基)吡庚烷

使用实施例 76c 中所述的方法, 由 E502a 制备标题化合物。

RT = 2.65 分钟, ES+ve m/z 478。

### 实施例 503

1-(3-{4-[4-(5-乙基-2-甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]苯氧基}丙基)吡庚烷(E503)



使用实施例 76c 中所述的方法, 由 E502a 制备标题化合物。

RT = 2.57 分钟, ES+ve m/z 464。

所有在本说明书中引用的出版物, 包括但不限于专利和专利申请都结合在本文中作为参考, 如同每一篇单独的出版物通过引用其全文特别地和分别地结合在本文中。

### 生物数据

根据以下方法可以制备含有组胺 H3 受体的膜制剂。

#### (i) 组胺 H3 细胞系的增殖

将 DNA 编码的人组胺 H3 基因(Huvar, A. 等. (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107)克隆到结合的载体、pCDNA3.1 TOPO(InVitrogen)中通过具有酶 BamH1 和 Not-1 的质粒 DNA 的限制

酶切消化将它的 cDNA 从所述载体中分离并连接到用相同酶系消化的诱导型表达载体 pGene(InVitrogen)上。如在 US 专利号 5,364,791; 5,874,534 和 5,935,934 中所述使用 GeneSwitch™ 系统(一种在诱导物不存在时断电并在诱导物存在时通电的转基因表达系统)。将连接 DNA 转移到活性 DH5α E.大肠杆菌宿主细菌细胞中并以  $50 \mu\text{g ml}^{-1}$  的浓度接种到含有 Zeocin™(一种抗菌素, 其允许细胞表达 sh ble 基因的选择, 所述基因存在于 pGene 和 pSwitch 上)的 Luria Broth(LB)琼脂上。经限制酶切分析鉴定含有重配位质粒的菌落。从 250 ml 含有 pGeneH3 质粒的宿主细菌的培养物中制备用于转移到哺乳动物细胞中的 DNA 并如每一制造商指导(Qiagen)的使用 DNA 制备试剂盒(Qiagen Midi-Prep)使其分离。

将早已用 pSwitch 调节质粒(InVitrogen)转染的 CHO K1 细胞在完全培养基中以  $2 \times 10^6$  细胞/每 T 75 烧瓶的浓度接种, 所述完全培养基含有 Hams F12(GIBCOBRL, Life Technologies)培养基, 其补加了 10 % v/v 透析的胎牛血清、L-谷氨酰胺和潮霉素( $100 \mu\text{g ml}^{-1}$ ), 24 小时后使用。使用脂质转染胺并根据制造商的指导(InVitrogen), 将质粒 DNA 转染到细胞中。48 小时后将转染的细胞放置到补加  $500 \mu\text{g ml}^{-1}$  Zeocin™ 的完全培养基中。

10-14 天后, 将选择性 10 nM Mifepristone(InVitrogen)加入到培养基中以诱导受体的表达。18 小时后, 使用乙二胺四乙酸(EDTA; 1:5000; InVitrogen)使诱导的细胞从烧瓶中脱离, 随后用 pH 7.4 的磷酸缓冲盐溶液洗涤数次并重悬浮在含有极限必需培养基(MEM)的分选培养基中, 所述培养基没有酚红, 并补加了 Earles 盐和 3 % Foetal Clone II (Hyclone)。通过用兔多克隆抗体、4a 染色, 检查作为受体表达的近似  $1 \times 10^7$  个细胞, 高位阻止组胺 H3 受体的 N-端结构域, 在冰上温育 60 分钟, 随后在分选培养基中洗涤两次。通过将所述细胞在带有山羊抗兔抗体的冰上培育 60 分钟检测受体结合的抗体, 将受体结合的抗体与 Alexa 488 荧光标记(Molecoular Probes)结合。随后

再用分选培养基洗涤两次,将细胞通过 50  $\mu\text{m}$  Filcon™(BD Biosciences)过滤,然后在装备有自动细胞沉着部件的 FACS Vantage SE Flow Cytometer 上分析。对照细胞是以相同方法处理的非-诱导细胞。将阳性着色细胞作为单一细胞分选进 96-孔平板中,该平板中含有含有 500  $\mu\text{g ml}^{-1}$  Zeocin™的完全培养基并允许在通过抗体和配体结合研究对于受体表达重分析前膨胀。一种克隆,3H3 被选择用于膜制剂。

(ii) 来自培养细胞的膜制剂

该方案的所有步骤都在 4℃ 下并与预冷却的试剂一起进行。将细胞沉淀物重悬浮在 10 容积含有 50 mM N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙基磺酸(HEPES)(pH 7.40)的缓冲液 A2 中,其中补加了 10e-4M 亮抑酶肽(乙酰基-亮氨酸基-亮氨酸基精氨酸(arginal); Sigma L2884)、25  $\mu\text{g/ml}$  杆菌肽(Sigma B0125)、1 mM 乙二胺四乙酸(EDTA)、1 mM 苯基甲基磺酰氟化物(PMSF)和 2 x 10e-6M 抑胃酶肽 A(Sigma)。然后在 1 升玻璃 Waring 搅拌器中经 2 x 15 秒裂解,随后在 500g 下离心 20 分钟使细胞均化。然后将上清液在 48,000 g 下离心 30 分钟。经涡旋 5 秒钟将沉淀物重悬浮在 4 容积缓冲液 A2 中,随后在 Dounce 匀浆器(10-15 振幅)中均化。此时将制备物等分试样放入聚丙烯管中并放置在 -70℃ 下。

(iii) 组胺 H1 细胞系的增殖

使用在文献[Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201(2), 894]中所述已知的方法克隆人 H1 受体。根据在文献[Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071]中所述已知方法,使中国仓鼠卵巢细胞稳定表达的人 H1 受体增殖。

根据以下测试,可以试验本发明化合物的体外生物活性:

(I) 组胺 H3 结合测试

向白色管壁透明底 96 孔平板中的每一种需测试的化合物中加入:-

(a) 10  $\mu$ l 试验化合物(或 10  $\mu$ l iodophenpropit(一种已知的组胺 H3 拮抗剂)终浓度为 10 mM), 在 10% DMSO 中稀释成所需的浓度;

(b) 10  $\mu$ l  $^{125}$ I 4-[3-(4-碘代苯基甲氧基)丙基]-1H-咪唑鎓(iodoproxyfan)(Amersham; 1.85 MBq/ $\mu$ l 或 50  $\mu$  Ci/ml; Specific Activity ~2000 Ci/mmol), 在测试缓冲液(50 mM 三(羟基甲基)氨基甲烷缓冲液(TRIS) pH 7.4, 0.5 mM 乙二胺四乙酸(EDTA))中稀释为 200 pM, 得到 20 pM 终浓度;以及

(c) 80  $\mu$ l 珠粒/膜混合液, 其经将闪烁亲近测定法(SPA)珠粒型 WGA-PVT 以 100 mg/ml 悬浮在测试缓冲液中, 随后与膜(根据以上所述方法制备)混合并以测试缓冲液稀释, 得到含有 7.5  $\mu$ g 蛋白和 0.25 mg 珠粒/每孔的 80  $\mu$ l 终容积, 将混合物在室温下、在滚瓶中预混合 60 分钟制备。将平板振荡 5 分钟, 然后放置在室温下 3-4 小时, 在 Wallac Microbeta 计数器上、在 1 微型标准化氚计数流程上读数。使用 4-参数逻辑斯蒂方程分析数据。

(II) 组胺 H3 功能拮抗物测试

向白色管壁透明底 96 孔平板中的每一种需测试的化合物中加入:-

(a) 10  $\mu$ l 试验化合物(或 10  $\mu$ l 鸟苷 5'-三磷酸(GTP)(Sigma)作为非特异性结合对照), 在测试缓冲液(20 mM N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙基磺酸)(HEPES) + 100 mM NaCl + 10 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4 NaOH)中稀释成所需的浓度;

(b) 60  $\mu$ l 珠粒/膜/GDP 混合液, 其经将麦胚凝集素聚乙烯基甲苯(WGA-PVT)闪烁亲近测定法(SPA)珠粒以 100 mg/ml 悬浮在测试缓

冲液中,随后与膜(根据以上所述方法制备)混合并以测试缓冲液稀释,得到含有 10  $\mu\text{g}$  蛋白和 0.5 mg 珠粒/每孔的 60  $\mu\text{l}$  终容积,将混合物在 4 $^{\circ}\text{C}$  下在滚瓶中预混合 30 分钟并马上加入到平板上,加入 10  $\mu\text{M}$  终浓度的鸟苷 5'-二磷酸(GDP)(Sigma; 稀释到测试缓冲液中)制备。将平板在室温下培育成具有受体/珠粒的平衡拮抗物,振荡 30 分钟,随后加入:

(c) 10  $\mu\text{l}$  组胺(Tocris), 终浓度为 0.3  $\mu\text{M}$ ; 和

(d) 20  $\mu\text{l}$  鸟苷 5'-[ $\gamma$ 35-S]硫代三磷酸盐、三乙胺盐(Amersham; 放射性浓度 = 37 kBq/ $\mu\text{l}$  或 1 mCi/ml; 比活性 1160 Ci/mmol), 在测试缓冲液中稀释为 1.9 nM 得到 0.38 nM 终浓度。

然后将平板在摇动器上、室温下温育 30 分钟,随后在 1500 rpm 下离心 5 分钟。在离心机运行结束后,在 Wallac Microbeta 计数器上、在 1 微型标准化氚计数流程上将平板在 3 和 6 小时之间读数。使用 4-参数逻辑斯谛方程分析数据。作为最低量的基础活性,即组胺不加入到孔中。

### (III) 组胺 H1 功能拮抗剂测试

在以 10000 细胞/孔的细胞接种的黑色管壁透明底 384-孔平板中测试化合物。全部过程都使用 Tyrodes 缓冲液(NaCl 145 mM、KCl 2.5 mM、HEPES 10 mM、葡萄糖 10 mM、 $\text{MgCl}_2$  1.2 mM、 $\text{CaCl}_2$  1.5 mM、4-(二丙基氨磺酰基)苯甲酸 2.5 mM、用 NaOH 1.0 M 将 pH 调至 7.40)。每一个孔用 10  $\mu\text{l}$  FLUO4AM (10  $\mu\text{M}$  在 pH 7.4 下溶于 Tyrodes 缓冲液中) 处理,然后将平板在 37 $^{\circ}\text{C}$  下温育 60 分钟。然后用 Tyrodes 缓冲液、使用 EMBLA 细胞洗涤系统洗涤各孔,每一孔中留下 40  $\mu\text{l}$  缓冲液,然后用 10  $\mu\text{l}$  试验化合物的 Tyrodes 缓冲液处理。将每一平板温育 30 分钟以使试验化合物与受体平衡化。然后将每一孔用 10  $\mu\text{l}$  组胺溶液的 Tyrodes 缓冲液处理。

通过在荧光中抑制组胺诱导的增加显示功能拮抗作用,如经

FLIPR 系统(Molecular Devices)测定。根据浓度效应曲线使用标准药理数学分析确定功能效价。

## 结果

将实施例 E1-260、263-479 和 E499-503 的化合物进行组胺 H3 功能拮抗剂测试并显示拮抗作用  $> 6.5 \text{ pk}_b$ 。特别是, 实施例 E1、E3、E10、E12-14、E16-20、E21、E23、E24、E31、E33、E35-37、E40-42、E46-48、E51、E255-256、E258-260、E263、E265-267、E268-271、E273-274、E277-280、E284-288、E290-293、E295、E309、E311、E314-315、E317、E319-329、E331、E333、E342、E344、E346-348、E350、E352、E354-355、E361-363、E368、E374、E378、E380、E384、E386、E389、E391-393、E396-E399、E405、E407、E410-411、E414-415、E420-421、E423-424、E429-431、E434-435、E436-445、E449、E452-453 和 E455-459 的化合物显示拮抗作用  $> 8.4 \text{ pk}_b$ 。更特别的是, 实施例 E255、E259、E263、E269、E271、E274、E285-287、E292-293、E333、E344、E346 和 E374 的化合物显示拮抗作用  $> 9.0 \text{ pk}_b$ 。

将实施例 E53-254、E465-479 和 E499-503 的化合物进行组胺 H1 功能拮抗剂测试并显示拮抗作用  $> 6.5 \text{ pk}_b$ 。特别是, 实施例 E60、E64-65、E67、E70、E84、E87、E91、E93、E95、E98、E100、E108-110、E112、E114-115、E135-136、E162、E171、E188-189、E195、E199、E206-212、E214-219、E224、E229、E231、E235、E242、E244、E466、E468-474 和 E500-503 显示拮抗作用  $> 7.3 \text{ pk}_b$ 。