

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680029248.4

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 101243073A

[22] 申请日 2006.6.9

[21] 申请号 200680029248.4

[30] 优先权

[32] 2005.6.10 [33] US [31] 60/689,469

[86] 国际申请 PCT/US2006/022719 2006.6.9

[87] 国际公布 WO2006/135839 英 2006.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.5

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·阿瑟林 G·T·格罗素

A·L·萨布 W·E·齐尔德斯

L·M·哈弗兰 Z·盛

J·J·比克斯勒 D·C·崇

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 45 页 说明书 146 页

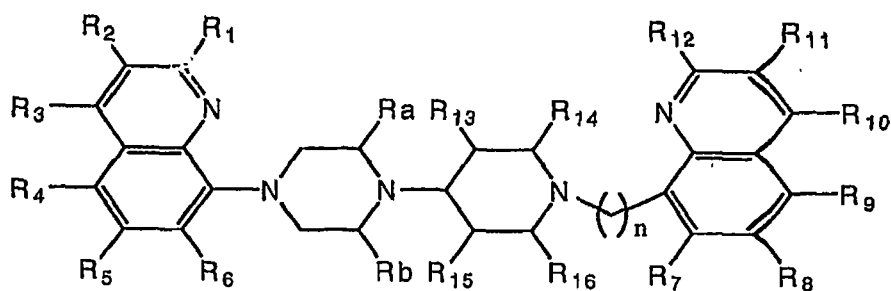
[54] 发明名称

5-HT_{1A}受体的哌嗪—哌啶拮抗剂与激动剂

[57] 摘要

本发明涉及新的哌嗪—哌啶化合物。这些化合物可用作 5-HT_{1A}结合剂，特别是作为 5-HT_{1A}受体拮抗剂和激动剂。这些化合物可用于治疗中枢神经系统疾患，如认知疾患、焦虑症、抑郁和性功能障碍。

1. 式(I')化合物:



I'

及其药学上可接受的盐和水合物,

其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$;

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

n 是 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

4. 权利要求 1 至 3 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

5. 权利要求 1 至 4 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐,

其中 R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

6. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

7. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H或 $-CH_3$ ；其余取代基各自是氢。

8. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

9. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_1 是-H、 $-CF_3$ 或 (C_1-C_6) -烷基； R_4 和 R_5 各自独立地是-H、卤素、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、卤素、-烷基、 $-OR_{25}$ 、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ ； R_{16} 是-H或 $-CH_3$ 。

10. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

11. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

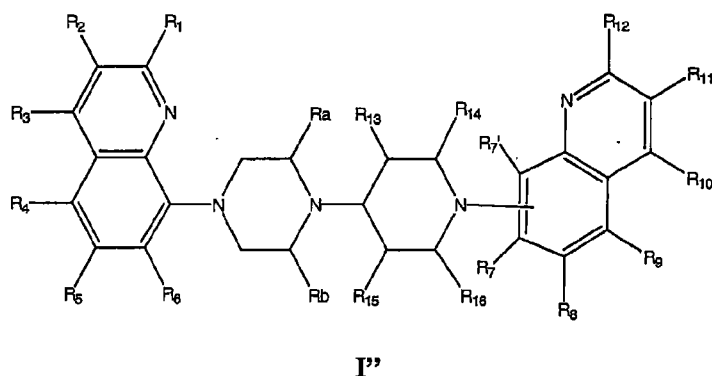
12. 权利要求 1 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意三个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

13. 权利要求 1 至 12 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，

其中 R_{25} 是 (C_1-C_6) -烷基。

14. 权利要求 1 至 13 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐 13, 其中 n 是 1。

15. 式(I'')化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 $-CH_3$;

R_{25} 是 -H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

其中哌啶基团可以通过 R_7 、 R_7' 、 R_8 或 R_9 位连接于喹啉的非含杂原子环。

16. 权利要求 15 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

17. 权利要求 15 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是

-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN，哌啶通过它连接的R基团除外。

18. 权利要求 15 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN，哌啶通过它连接的R基团除外。

19. 权利要求 15 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意三个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN，哌啶通过它连接的R基团除外。

20. 权利要求 15 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN，其余取代基各自是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。

21. 权利要求 15 至 20 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₂₅是(C₁-C₆)-烷基。

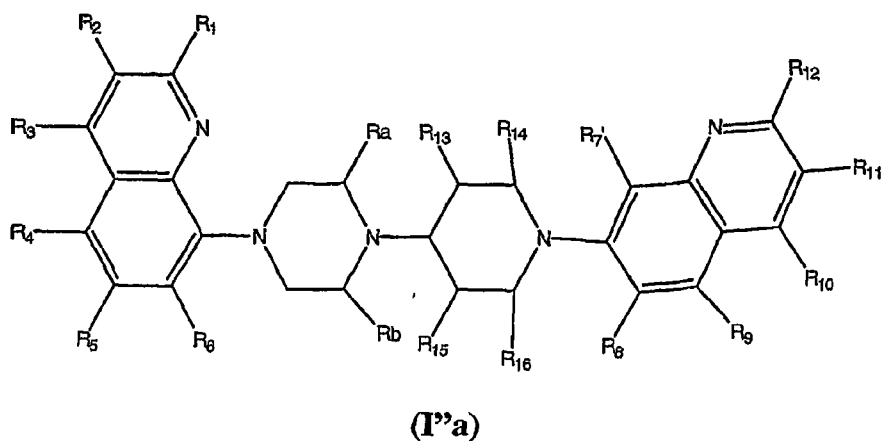
22. 权利要求 15 至 21 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中哌啶通过 R₇连接。

23. 权利要求 15 至 21 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中哌啶通过 R_{7'}连接。

24. 权利要求 15 至 21 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中哌啶通过 R₈连接。

25. 权利要求 15 至 21 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中哌啶通过 R₉连接。

26. 式(I''a)化合物：



及其药学上可接受的盐,

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$;

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基。

27. 权利要求 26 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

28. 权利要求 26 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

29. 权利要求 26 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

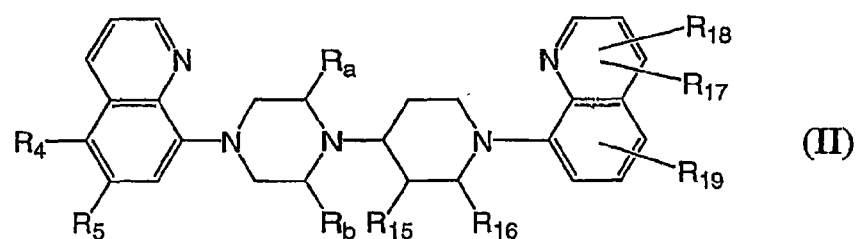
30. 权利要求 26 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是

-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅或卤素；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN。

31. 权利要求 26 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₅ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；其余取代基各自是氢。

32. 权利要求 26 至 31 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₂₅是(C₁-C₆)-烷基。

33. 式(II)化合物：



或其药学上可接受的盐，

其中

R₄、R₅、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈和R₁₉各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-OSO₂R₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂或-CON(R₂₅)₂；

R_a和R_b各自独立地是-H或-CH₃；

R₂₅是-H；或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基)；且

R₄和R₅不能都是氢。

34. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐，其中 R₄和R₅各自独立地是-H、-OR₂₅、卤素或(C₁-C₆)-烷基；R₁₅和R₁₆各自独立地是-H或-CH₃；R₁₇、R₁₈和R₁₉各自独立地是-H、-OR₂₅、卤素、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、-NO₂、-CN。

35. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_4 和 R_5 各自独立地是 $-H$ 、 $-OCH_3$ 、 F 或 $-CH_3$; R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是 $-H$ 或 $-CH_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 $-H$ 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或 Br 。

36. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_4 和 R_5 各自独立地是 $-H$ 或 $-OR_{25}$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 $-H$ 、 $-OR_{25}$ 、卤素、 (C_1-C_6) -烷基或 $-CF_3$ 。

37. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_4 和 R_5 各自独立地是 $-H$ 或 $-OR_{25}$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 $-H$ 、 $-OR_{25}$ 、卤素、 (C_1-C_6) -烷基、 $-CF_3$; 其余 R 基团是氢。

38. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

39. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 中的两个各自独立地是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

40. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

41. 权利要求 33 的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_5 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 其余取代基各自是氢。

42. 权利要求 33 至 41 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_{19} 位于吡啶氮的对位。

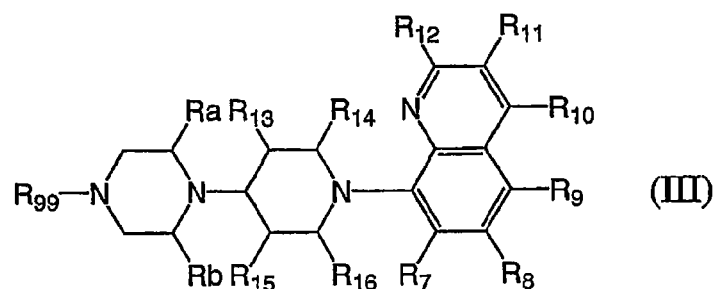
43. 权利要求 33 至 41 任意一项的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 其中 R_{17} 和 R_{18} 位于喹啉环的 2 位和 4 位。

44. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是下列化合物之一或其药学上可接受的盐:

6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;

- 6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
5-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
7-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
6-氟-8-{4-[1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉;
3-三氟甲基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉;
5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
6-氟-8-[4-(4-(6-氟)-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
6-氟-8-[4-(4-(6-氟)-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
5-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
2-甲基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-5-三氟甲基-喹啉;
5-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
5-氟-8-[4-(4-喹啉-8-基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-喹啉;
6-甲氧基-8-[4-(2-甲基喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
6-氟-8-(4-(1-(2-甲基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-[4-(3-甲基喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(4-甲基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(2,4-二甲基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(2,4-二甲基-5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(2-(三氟甲基)喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-氟-8-(4-(1-(5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(6-溴喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;

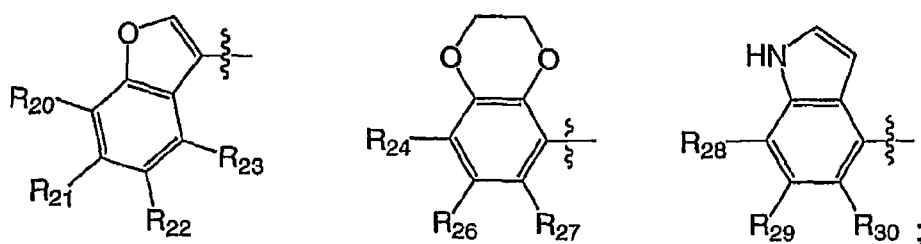
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(6-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-氟-8-(4-(1-(7-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
6-甲氧基-8-{4-[1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉;
6-甲氧基-8-{4-[1-(2-三氟甲基-4-甲氧基喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉;
6-甲氧基-8-(4-(1-(2-三氟甲基-4-甲氧基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-三氟甲基喹啉;
5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-三氟甲基喹啉;
5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-三氟甲基喹啉;
2,5-二氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
3,5-二氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉; 或
4,5-二氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉。
45. 药物制剂, 包含权利要求 1 至 44 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
46. 权利要求 45 的药物制剂, 进一步包含第二治疗剂。
47. 权利要求 46 的药物制剂, 其中第二治疗剂是选择性血清素再摄取抑制剂或胆碱酯酶抑制剂。
48. 权利要求 45 至 47 任意一项的药物制剂, 其中药学上可接受的载体适合于口服给药, 该组合物包含口服剂型。
49. 式(III)化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中

R_{99} 选自:



R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基。

50. 权利要求 49 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 其余 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

51. 权利要求 49 或权利要求 50 的化合物, 其中 R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

52. 权利要求 40 至 51 任意一项的化合物, 其中 R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

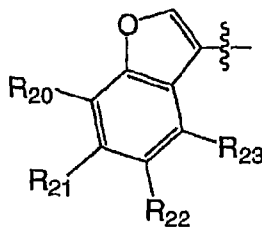
53. 权利要求 40 至 52 任意一项的化合物, 其中 R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

54. 权利要求 49 的化合物, 其中 R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN, R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

55. 权利要求 49 的化合物, 其中 R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN, R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

56. 权利要求 49 的化合物, 其中 R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN, R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

57. 权利要求 53 的化合物和化合物的药学上可接受的盐,
其中 R_{99} 是



R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 NO_2 或 CN。

58. 权利要求 57 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

59. 权利要求 57 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 其余 R 基团各自是氢。

60. 权利要求 57 的化合物, 其中 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 其余 R 基团各自是氢。

61. 权利要求 57 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

62. 权利要求 57 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是

-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; 其余 R 基团是氢。

63. 权利要求 57 的化合物, 其中 R₈ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; R₇、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃ 或 -OCH₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是氢。

64. 权利要求 57 的化合物, 其中 R₈ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 各自是氢。

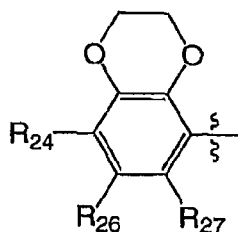
65. 权利要求 57 的化合物, 其中 R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; R₇、R₈、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃ 或 -OCH₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是氢。

66. 权利要求 57 的化合物, 其中 R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; R₇、R₈、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是氢。

67. 权利要求 57 的化合物, 其中 R₉ 和 R₂₂ 各自独立地是-H 或 (C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或 -CN; 其余 R 基团各自是氢。

68. 权利要求 57 的化合物, 其中 R₉ 和 R₂₂ 各自独立地是-H 或 卤素, 其余 R 基团各自是氢。

69. 权利要求 49 的化合物和化合物的药学上可接受的盐,
其中 R₉₉ 是



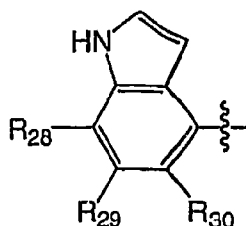
R₂₄、R₂₆ 和 R₂₇ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、NO₂ 或 CN。

70. 权利要求 69 的化合物, 其中 R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、

R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 NO_2 或-CN。

71. 权利要求 69 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 是氢。

72. 权利要求 49 的化合物和化合物的药学上可接受的盐,
其中 R_{99} 是



R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

73. 权利要求 72 的化合物, 其中 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自是-H。

74. 权利要求 72 或 73 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

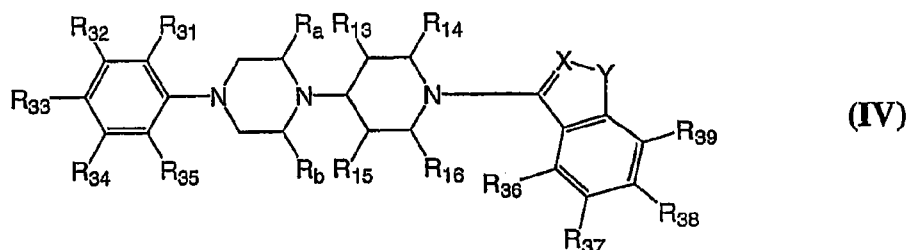
75. 权利要求 72 或 73 的化合物, 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 其余取代基各自是氢。

76. 权利要求 72 的化合物, 其中 R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

77. 权利要求 72 的化合物, 其中 R_8 是卤素; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

78. 药物制剂, 包含权利要求 49 至 77 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

79. 式(IV)化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中

X 是 CR_{25} 、N、O 或 S;

Y 是 CR_{25} 、 NR_{25} 、O 或 S; 其条件是当 X 是 CR_{25} 时, Y 不是 NR_{25} ;

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{SR}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-\text{CH}_3$;

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基)。

80. 权利要求 79 的化合物和化合物的药学上可接受的盐, 其中

X 是 CR_{25} 或 N;

Y 是 O 或 S;

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、F、 CH_3 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 Br; 且

R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是-H、 $-\text{CR}_{25}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。

81. 权利要求 79 的化合物, 其中 X 是 CR_{25} 或 N; Y 是 O 或 S; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 之一是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 其余取代基各自是氢。

82. 权利要求 79 的化合物, 其中 X 是 CR_{25} 或 N; Y 是 O 或 S; R_{31} 、

R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、 $-CH_3$ 、卤素或 $-CF_3$ ；其余取代基各自是氢。

83. 权利要求 79 的化合物，其中 X 是 CR_{25} 或 N；Y 是 O 或 S； R_{31} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自是氢。

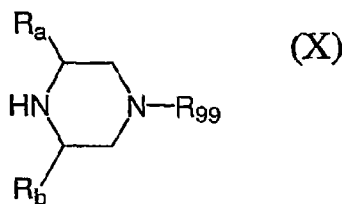
84. 权利要求 49 或 79 的化合物和化合物的药学上可接受的盐，其中该化合物是

- 6-氯-8-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉；
- 8-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉；
- 8-{4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉；
- 8-[4-(4-苯并呋喃-3-基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-6-氯-喹啉；
- 5-氟-8-{4-[4-(5-氟-苯并呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉；
- 1-(1-苯并[b]噻吩-3-基-哌啶-4-基)-4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪；或
- 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]-1-哌啶基}-1,2-苯并异噻唑。

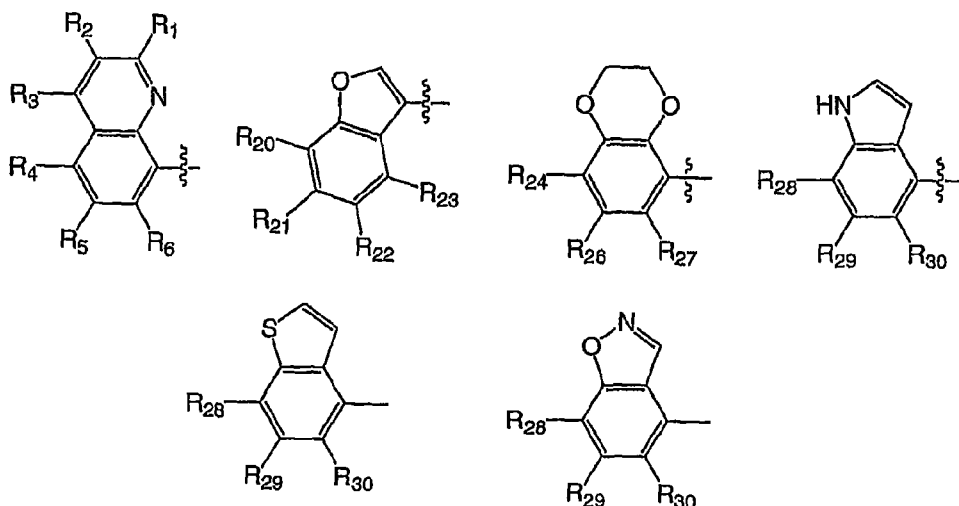
85. 药物制剂，包含权利要求 79 至 84 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

86. 合成化合物的方法，包括：

a)使式(X)的取代的哌嗪化合物：



其中 R_{99} 是

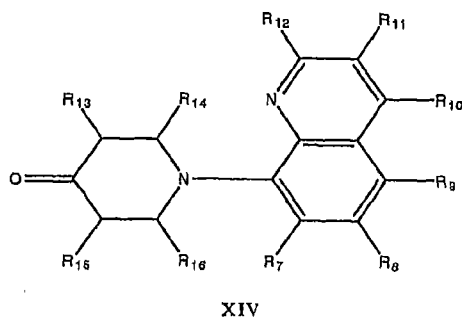


R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基);

与式(XIV)的取代的吡啶-4-酮化合物:



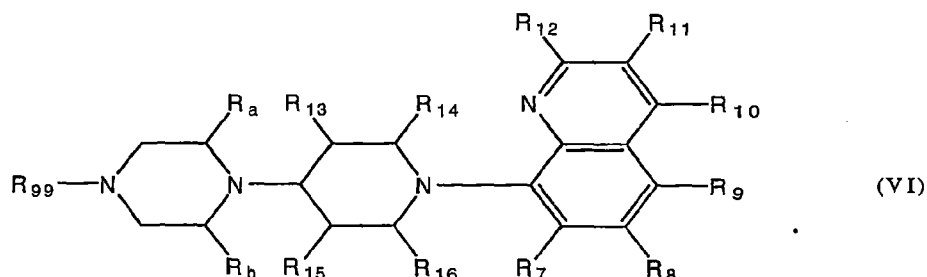
其中

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、

$-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$; 且

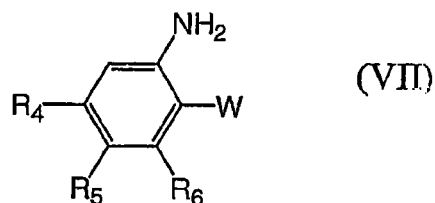
R_{25} 同上;

在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应, 由此提供具有式(VI)的哌嗪-哌啶化合物:



87. 合成化合物的方法, 包括:

a) 使下式的可选被取代的苯胺化合物



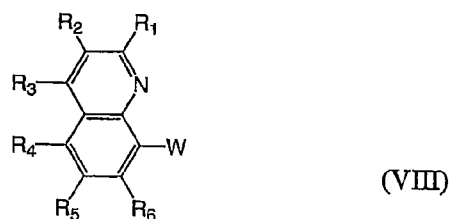
其中

W 是离去基团;

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{SR}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$;

R_{25} 是 $-\text{H}$; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

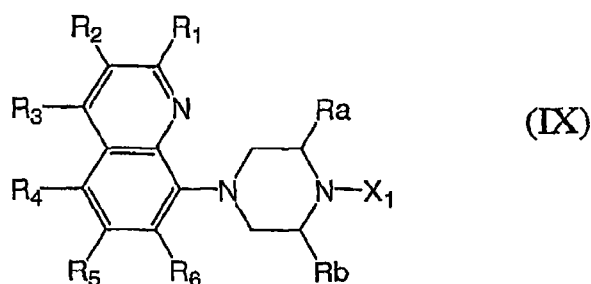
在有效生成式(VIII)的可选被取代的喹啉的条件下反应:



其中:

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

b)使式(VIII)喹啉的离去基团与被保护的哌嗪衍生物在有效提供式(IX)的被保护的哌嗪子基-喹啉的条件下反应:

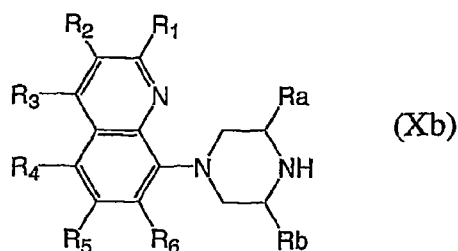


其中:

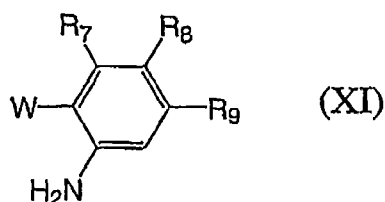
R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 $-CH_3$; 且

X_1 是保护基团;

c)使式(IX)的被保护的哌嗪子基-喹啉在有效提供式(Xb)的取代的哌嗪子基-喹啉化合物的条件下反应:



d)使式(XI)的第二可选被取代的苯胺化合物:



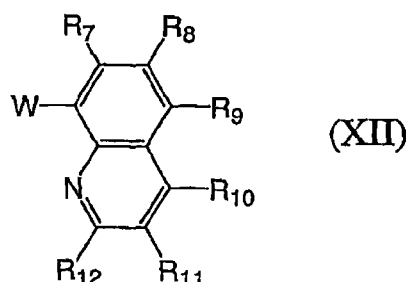
其中

R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

W 是离去基团;

在有效生成式(XII)的第二可选被取代的喹啉的条件下反应:

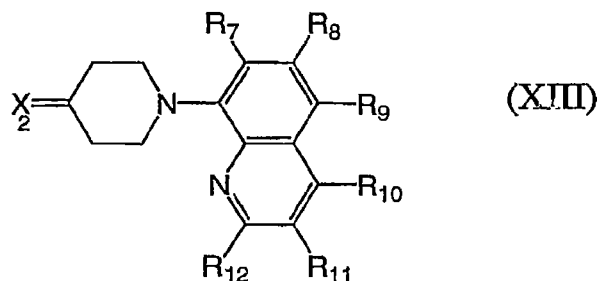


其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} 同上; 且

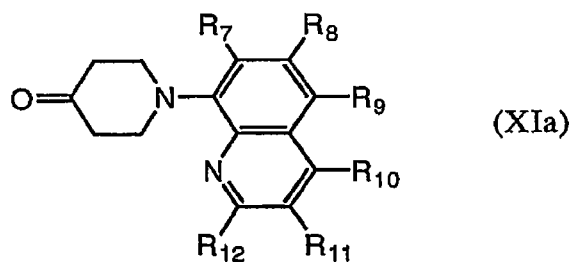
W 是离去基团;

e)使式(XII)喹啉的离去基团与被保护的哌啶-4-酮衍生物在有效提供式(XIII)化合物的条件下反应:

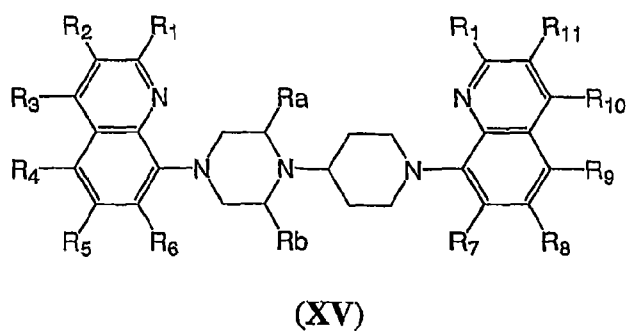


其中 X_2 是保护基团;

f)使式(XIII)化合物在有效提供式(XIVa)哌啶-4-酮化合物的条件下反应:

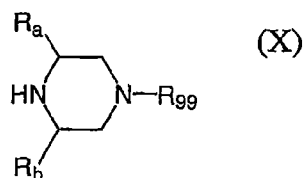


g)使式(Xb)的取代的哌嗪化合物与式(XIVa)的取代的哌啶-4-酮化合物在有效提供式(XV)的哌嗪-哌啶化合物的条件下反应:

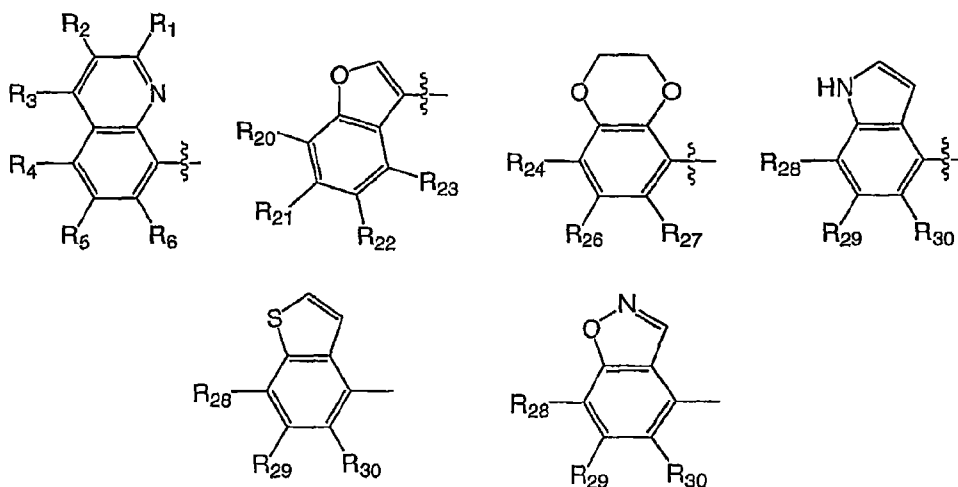


88. 合成化合物的方法, 包括:

a)使式(X)的取代的哌嗪化合物:



其中 R₉₉ 是

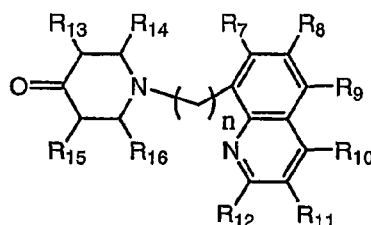


R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基);

与式(XIVb)的取代的哌啶-4-酮化合物:



(XIVb)

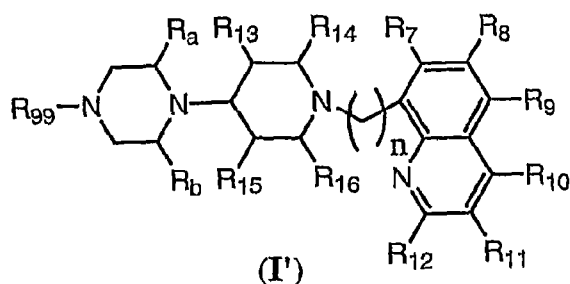
其中

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

n 是 1 或 2; 且

R_{25} 同上;

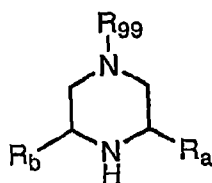
在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应, 由此提供具有式(I')的哌嗪-哌啶化合物:



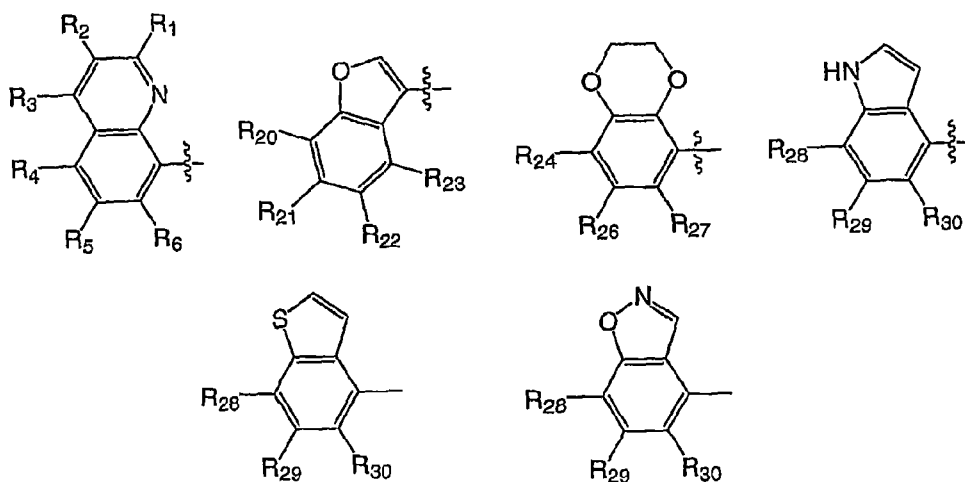
(I')

89. 合成化合物的方法, 包括:

a)使式(X)的取代的哌嗪化合物:



(X)

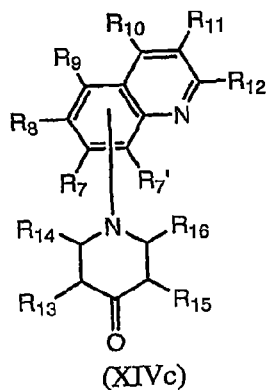
其中 R₉₉ 是

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉ 和 R₃₀ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂ 或-CON(R₂₅)₂;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 且

R₂₅ 是-H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基);

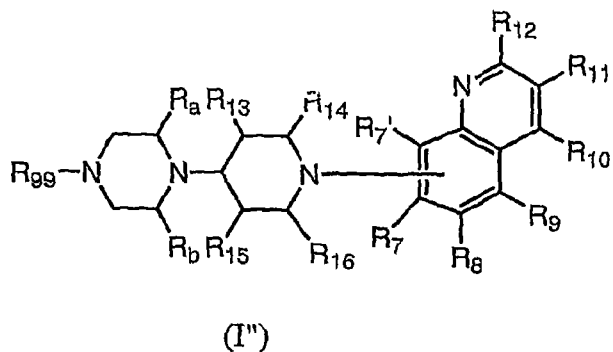
与式(XIVc)化合物:



R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$ ，哌啶通过它连接的 R 基团除外；且

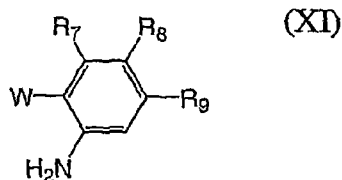
R_{25} 同上；

在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应，由此提供具有式(I'')的哌嗪-哌啶化合物：



90. 合成化合物的方法，包括：

a)使式(XI)的可选被取代的苯胺化合物：



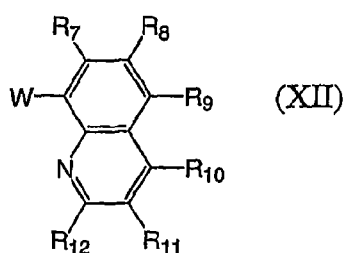
其中：

W 是离去基团;

R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂ 或 -CON(R₂₅)₂;

R_{25} 是 -H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基;

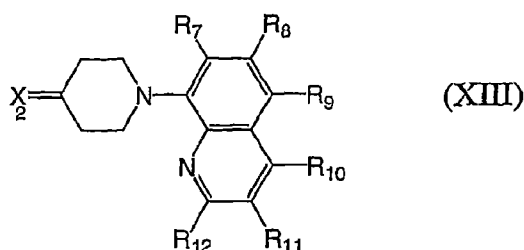
在有效生成式(XII)的可选被取代的喹啉的条件下反应:



其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂ 或 -CON(R₂₅)₂;

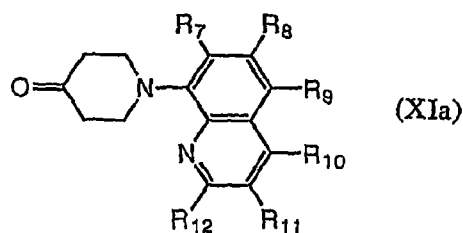
R_{25} 是 -H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基;

b)使式(XII)的可选被取代的喹啉的离去基团与被保护的哌啶-4-酮衍生物在有效提供化合物(XIII)的条件下反应:

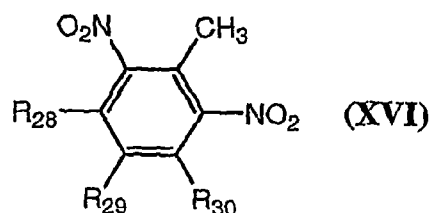


其中 X_2 是保护基团;

c)使式(XIII)化合物在有效提供式(XIVa)化合物的条件下反应:



d)使式(XVI)化合物:

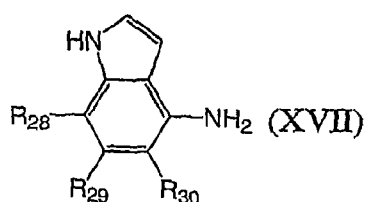


其中

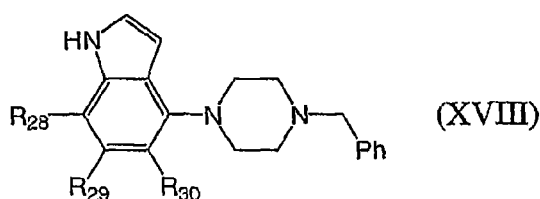
R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

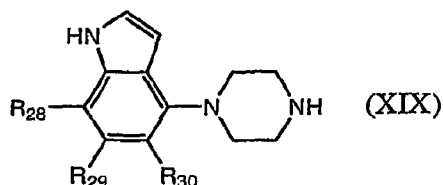
与 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇和吡咯烷在有效引发环化的条件下反应, 由此提供具有式(XVII)的吲哚-4-基胺:



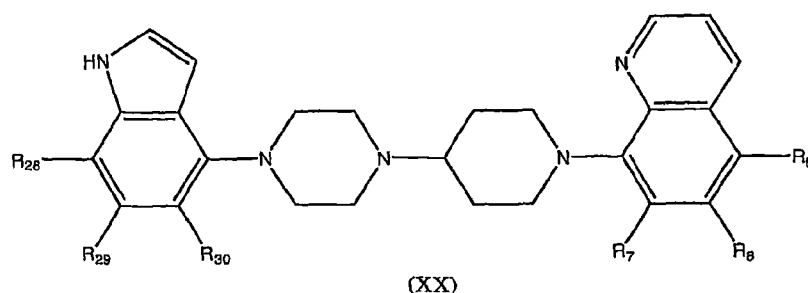
e)使式(XVII)的吲哚-4-基胺与双(2-氯乙基)-苄基胺在有效生成式(XVIII)化合物的条件下反应:



f)使式(XVIII)化合物在有效生成具有式(XIX)的 4-哌嗪-1-基-吲哚的条件下反应:

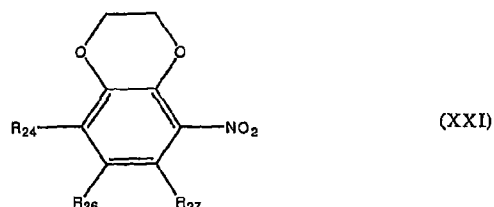


g)使式(XIX)的取代的 4-哌嗪-1-基-吲哚与式(XIV)的取代的哌啶-4-酮化合物在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应,由此提供具有式(XX)的哌嗪-哌啶化合物:



91. 合成化合物的方法,包括:

a)使式(XXI)的硝基-苯并二噁烷:

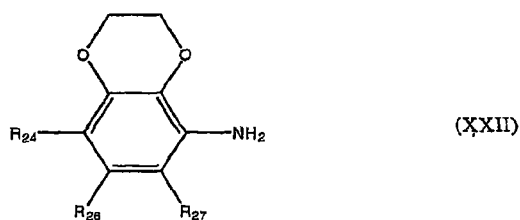


其中

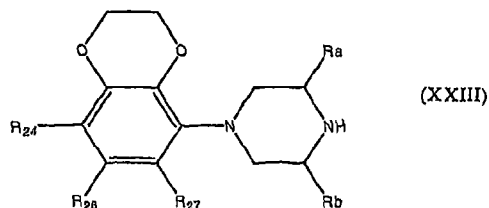
R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

在有效生成式(XXII)化合物的条件下反应:

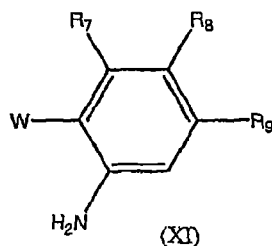


b)使式(XXII)化合物与双(2-氯乙基)胺盐酸盐在有效生成具有式(XXIII)的苯并二噁烷-哌嗪的条件下反应:



其中 R_a 和 R_b 各自独立地是 $-H$ 或 $-CH_3$;

c)使式(XI)的可选被取代的苯胺化合物:



其中:

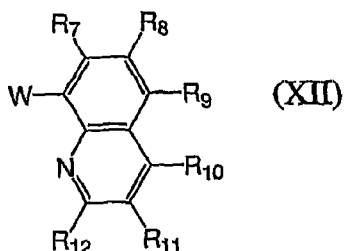
W 是离去基团;

R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_{25} 是 $-H$; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

W 是离去基团;

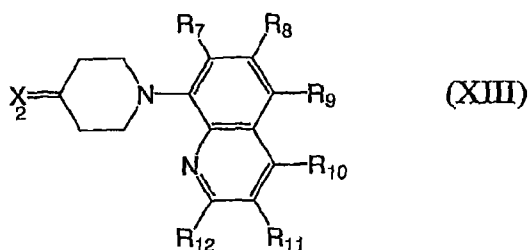
在有效生成式(XII)的可选被取代的喹啉的条件下反应:



其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

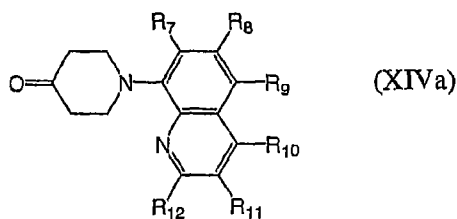
R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

d)使式(XII)的可选被取代的喹啉的离去基团与被保护的哌啶-4-酮衍生物在有效提供化合物(XIII)的条件下反应:

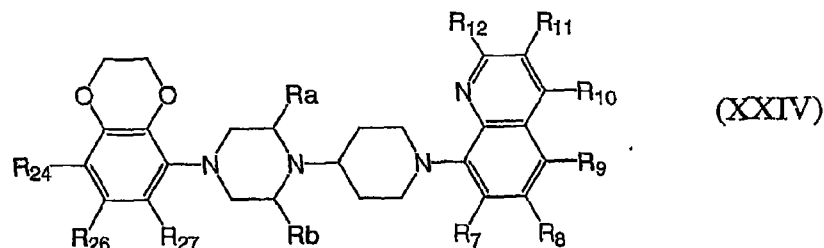


其中 X_2 是保护基团;

e)使式(XIII)化合物在有效提供式(XIVa)化合物的条件下反应:

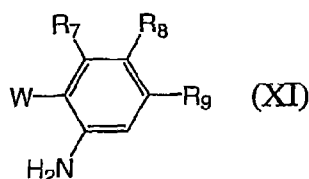


f)使式(XIII)化合物与式(XIV)的取代的哌啶-4-酮化合物在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应, 由此提供具有式(XXIV)的哌嗪-哌啶化合物:



92. 合成化合物的方法, 包括:

a)使式(XI)的可选被取代的苯胺化合物:



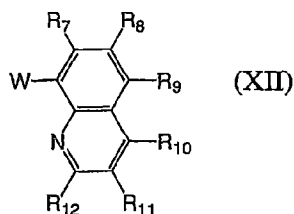
其中:

W 是卤素;

R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H或 $-CH_3$; R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基);

在有效生成式(XII)的可选被取代的喹啉的条件下反应:

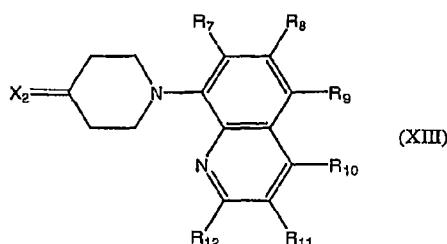


其中 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$; R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$; R_{25} 是 $-\text{H}$; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; R_{25} 是 $-\text{H}$; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

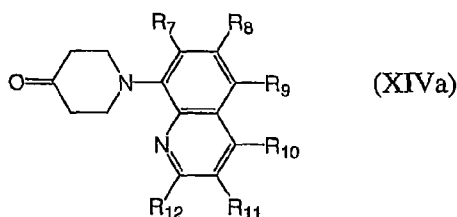
R_{25} 同上;

b)使式(XII)的可选被取代的喹啉的离去基团与被保护的哌啶-4-酮衍生物在有效提供化合物(XIII)的条件下反应:

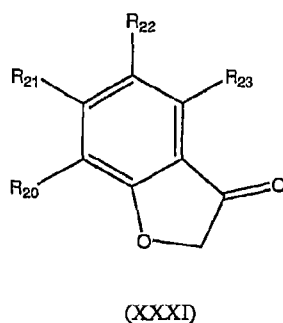


其中 X_2 是保护基团;

c)使式(XIII)化合物在有效提供式(XIVa)化合物的条件下反应:



d)使式(XXXI)化合物:

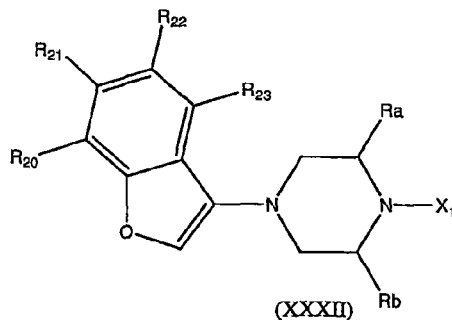


其中 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{SR}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、

$-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$; R_{25} 是 $-\text{H}$; 或者直链或支链 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基; R_{25} 是 $-\text{H}$; 或者直链或支链 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基; 且

R_{25} 同上;

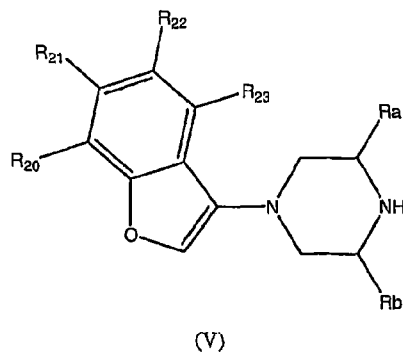
与被保护的哌嗪在有效生成式(XXXII)化合物的条件下反应:



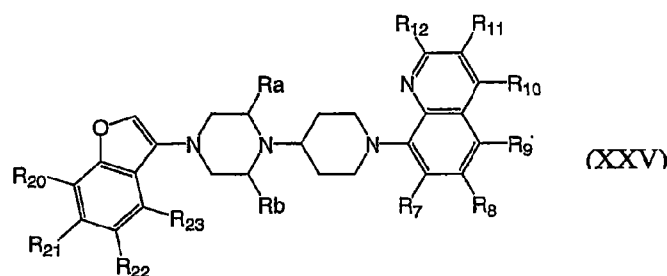
其中 R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$; 且

X_1 是保护基团;

e)使式(XXXII)化合物的 N-保护基团在有效生成式(V)化合物的条件下去保护:

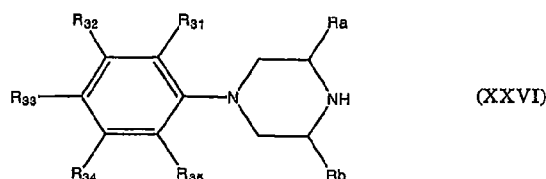


f)使式(V)化合物与式(XIVa)的取代的哌啶-4-酮化合物在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应, 由此提供具有式(XXV)的哌嗪-哌啶化合物:



93. 合成化合物的方法, 包括:

a)使式(XXVI)的可选被取代的苯基-哌嗪化合物:



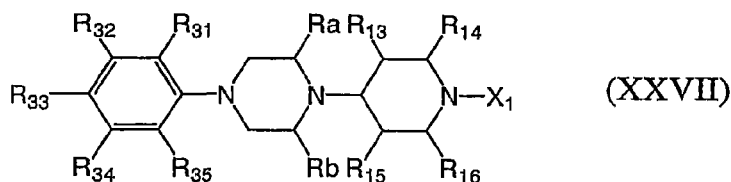
其中:

R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基);

与可选被取代的被保护的哌嗪在有效提供式(XXVII)化合物的条件下反应:



其中

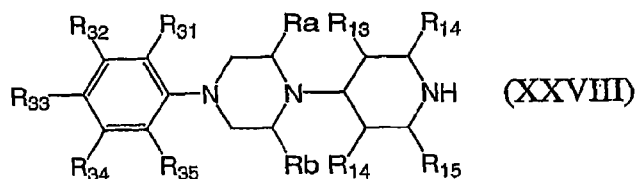
R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷

基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂或-CON(R₂₅)₂;

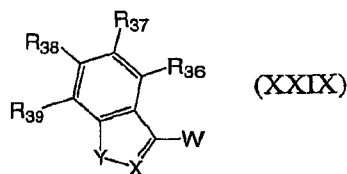
R₂₅ 同上; 且

X₁ 是保护基团.

c)使式(XXVII)化合物在有效提供式(XXVIII)化合物的条件下反应:



g)使式(XXVIII)化合物与式(XXIX)的二环芳基化合物:



其中

X 是 CR₂₅、N、O 或 S;

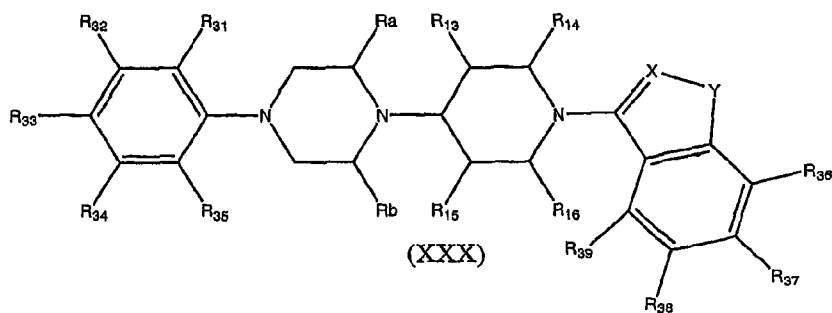
Y 是 CR₂₅、NR₂₅、O 或 S;

R₃₆、R₃₇、R₃₈ 和 R₃₉ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂或-CON(R₂₅)₂;

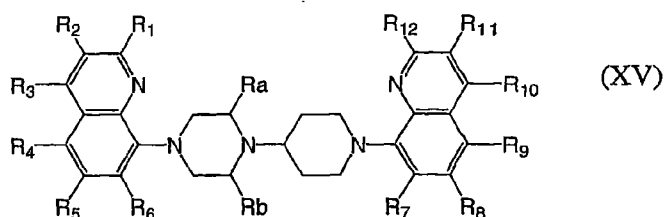
R₂₅ 是-H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基; 且

W 是离去基团;

在有效提供式(XXX)化合物的条件下反应:



94. 由如下方法制备的式(XV)化合物:



其中

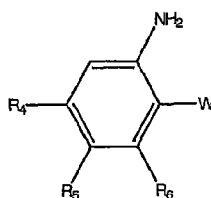
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 SR_{25} 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基);

该方法包括:

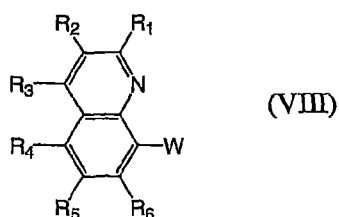
a)使式(VII)的可选被取代的苯胺化合物:



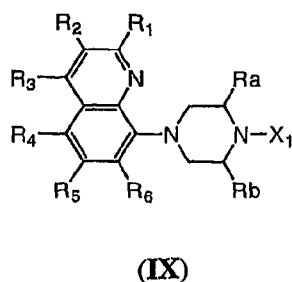
(VII)

其中 W 是离去基团;

在有效生成式(VIII)的可选被取代的喹啉的条件下反应:

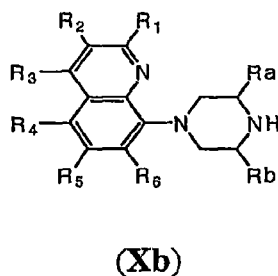


b)使式(VIII)喹啉的离去基团与被保护的哌嗪衍生物在有效提供式(XI)的被保护的哌嗪子基-喹啉的条件下反应:

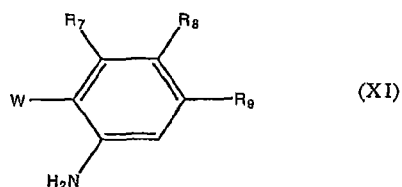


其中 X₁ 是保护基团;

c)使式(IX)的被保护的哌嗪子基-喹啉在有效提供式(Xb)的取代的哌嗪化合物的条件下反应:

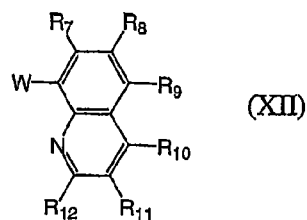


d)使式(XI)的第二可选被取代的苯胺化合物:

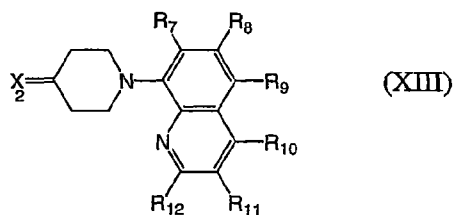


其中 W 是离去基团;

在有效生成式(XII)的第二可选被取代的喹啉的条件下反应:

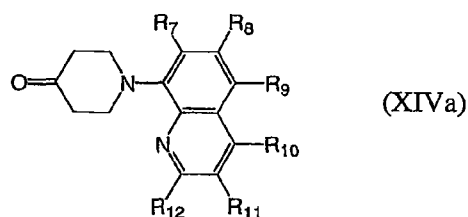


e)使式(XII)第二喹啉的离去基团与被保护的哌啶-4-酮衍生物在有效提供化合物(XIII)的条件下反应:

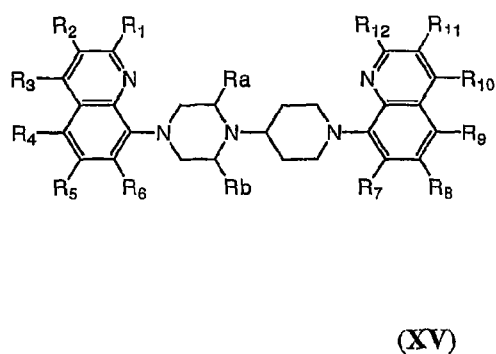


其中 X_2 是保护基团.

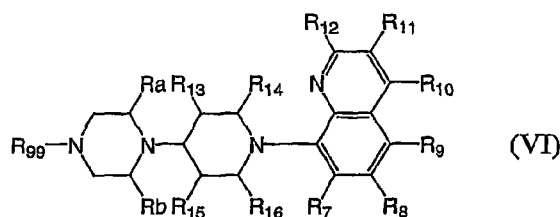
f)使式(XIII)化合物在有效提供式(XIVa)化合物的条件下反应:



g)使式(X)的取代的哌嗪化合物与式(XIV)的取代的哌啶-4-酮化合物在有效提供具有式(XV)的哌嗪-哌啶化合物的条件下反应:



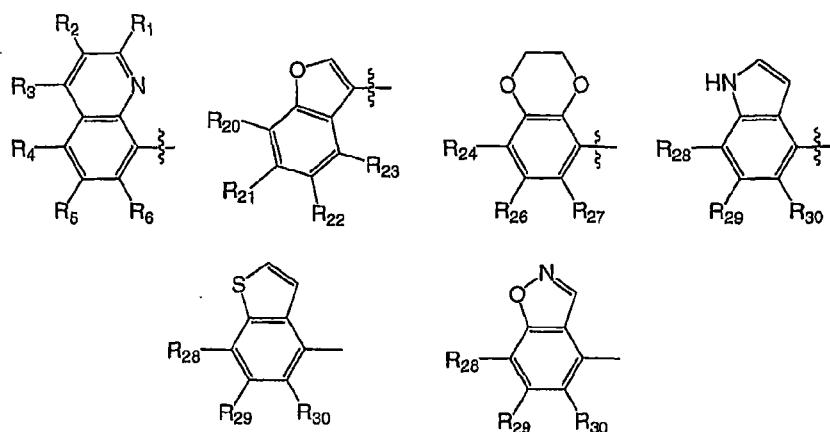
95. 由如下方法制备的式(VI)化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中

R₉₉ 是



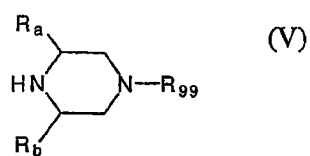
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉ 和 R₃₀ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂ 或-CON(R₂₅)₂; **R_a** 和 **R_b** 各自独立地是-H 或-CH₃; **R₂₅** 是-H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基;

R_a 和 **R_b** 各自独立地是-H 或-CH₃; 且

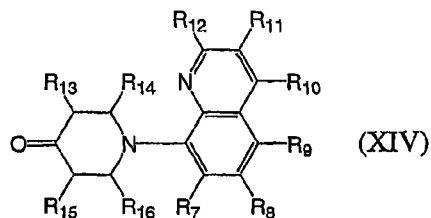
R₂₅ 是-H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基);

该方法包括:

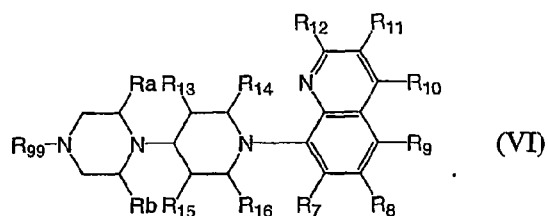
a)使式(V)的取代的哌嗪化合物:



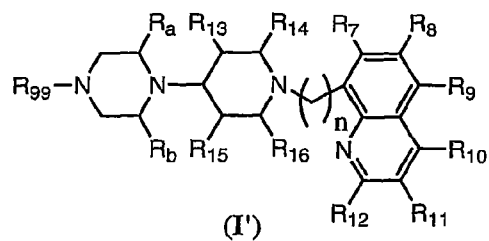
与式(XIV)的取代的哌啶-4-酮化合物:



在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应, 由此提供具有式(VI)的哌嗪-哌啶化合物:



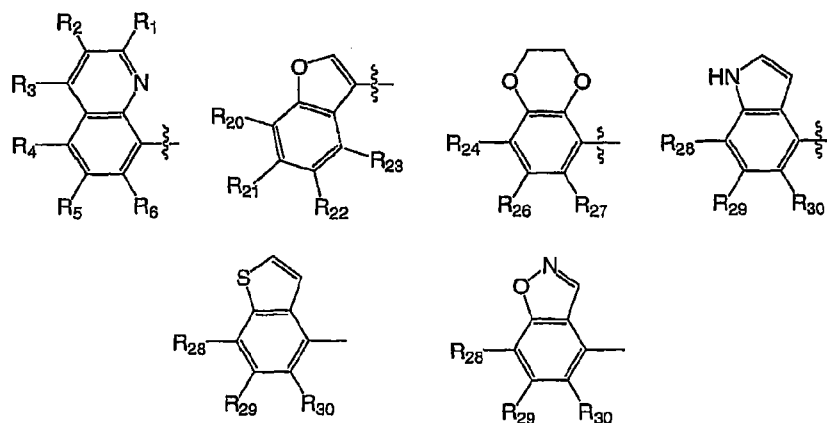
96. 由如下方法制备的式(I')化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中

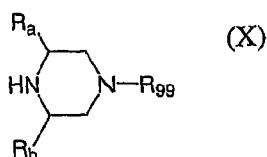
R₉₉ 是



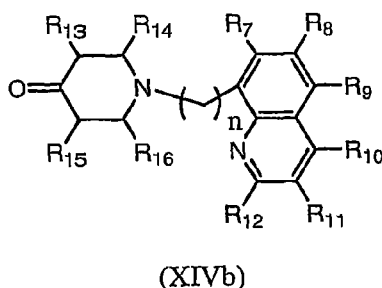
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$ ； R_{25} 是-H；或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基；且 n 是 1 或 2；

该方法包括：

a)使式(X)的取代的哌嗪化合物：

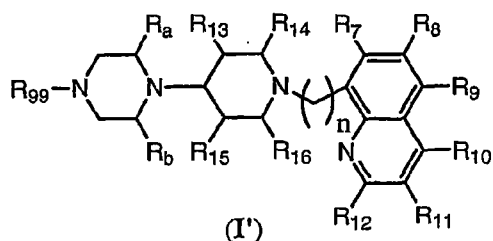


与式(XIVb)的取代的哌啶-4-酮化合物：

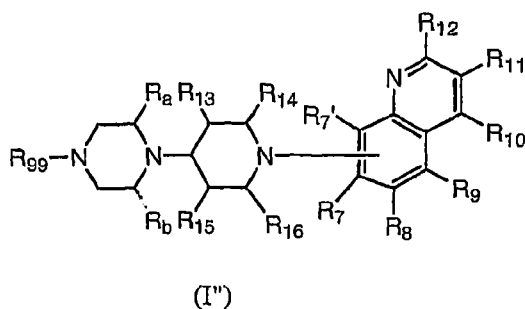


在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应，由此提供具有式(I')的哌嗪

-嘧啶化合物:



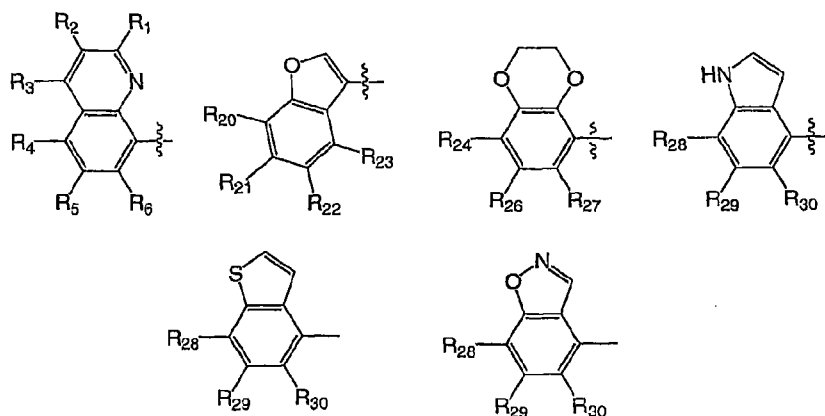
97. 由如下方法制备的式(I'')化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中

R_{99} 是



R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$

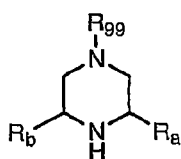
或-CON(R₂₅)₂, 哌啶通过它连接的 R 基团除外; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; R₂₅ 是-H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 且

R₂₅ 是-H; 或者直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基);

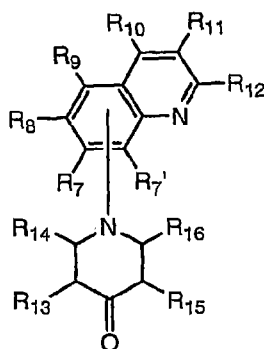
该方法包括:

a)使式(X)的取代的哌嗪化合物:



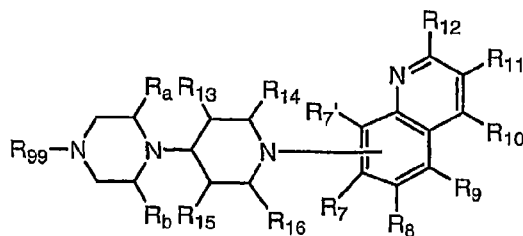
(X)

与式(XIVc)化合物:



(XIVc)

在有效引发哌啶羰基还原性胺化的条件下反应, 由此提供具有式(I'')的哌嗪-哌啶化合物:



(I'')

98. 对有需要的患者治疗 5-HT_{1A}-相关疾患的方法,该方法包括对该患者给予有效量的如权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项所要求保护的式(I)、式(I')、式(I'')、式(Ia'')、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或化合物的药学上可接受的盐。

99. 权利要求 98 的方法,其中该 5-HT_{1A}-相关疾患是认知-相关疾患或焦虑-相关疾患。

100. 权利要求 99 的方法,其中该认知-相关疾患是痴呆、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、与阿尔茨海默氏病有关的认知缺陷、与抑郁有关的认知缺陷、轻微认知减退或精神分裂症。

101. 权利要求 99 的方法,其中该焦虑-相关疾患是注意缺陷症、强迫症、精神物质成瘾、从精神物质成瘾中戒除、经前期烦躁症、社交焦虑症、神经性厌食或神经性贪食。

102. 对有需要的患者治疗阿尔茨海默氏病的方法,该方法包括对该患者给予有效量的如权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项所要求保护的式(I)、式(I')、式(I'')、式(Ia'')、式(II)、式(III)或式(IV)化合物。

103. 对有需要的患者治疗轻微认知减退(MCI)的方法,该方法包括对该患者给予有效量的如权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项所要求保护的式(I)、式(I')、式(I'')、式(Ia'')、式(II)、式(III)或式(IV)化合物。

104. 对有需要的患者治疗抑郁的方法,该方法包括对该患者给予有效量的如权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项所要求保护的式(I)、式(I')、式(I'')、式(Ia'')、式(II)、式(III)或式(IV)化合物。

105. 权利要求 98 至 104 任意一项的方法,进一步包含给予第二治疗剂。

106. 权利要求 105 的方法,其中该第二治疗剂是抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂或认知增强剂。

107. 权利要求 105 的方法,其中该第二治疗剂是选择性血清素再摄取

抑制剂。

108. 权利要求 105 的方法，其中该第二治疗剂是氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、氯硝西泮、地西泮、丁螺环酮、氟哌啶醇、奥氮平或氯氮平。

109. 权利要求 105 的方法，其中该第二治疗剂是胆碱酯酶抑制剂。

110. 权利要求 105 的方法，其中该第二治疗剂是他克林、多奈哌齐、雷司替明或加兰他敏。

111. 对有需要的患者治疗与药物治疗有关的性功能障碍的方法，该方法包括对该患者给予有效量的如权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项所要求保护的式(I)、式(I')、式(I'')、式(Ia'')、式(II)、式(III)或式(IV)化合物。

112. 权利要求 108 的方法，其中该药物治疗是抗抑郁药治疗、抗精神病药治疗或抗惊厥药治疗。

113. 在有需要的患者中提高性功能的方法，该方法包括对该患者给予药学有效量的如权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项所要求保护的式(I)、式(I')、式(I'')、式(Ia'')、式(II)、式(III)或式(IV)化合物。

114. 治疗 5-HT_{1A}-相关疾患的药物组合物，该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

115. 治疗认知-相关疾患的药物组合物，该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

116. 治疗焦虑-相关疾患的药物组合物，该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

117. 治疗与药物治疗有关的性功能障碍的药物组合物，该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

118. 权利要求 114 的药物组合物，其中该药物是抗抑郁剂、抗精神病

剂或抗惊厥剂。

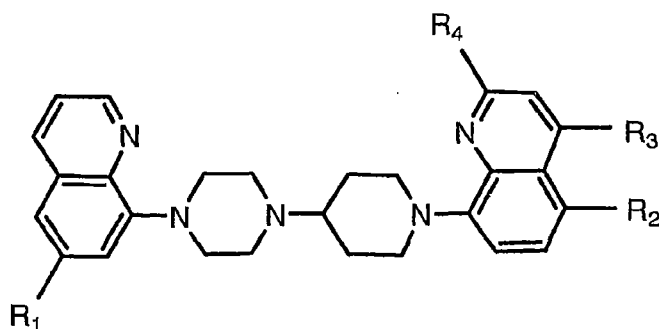
119. 对有需要的患者治疗阿尔茨海默氏病的药物组合物, 该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

120. 对有需要的患者治疗轻微认知减退(MCI)的药物组合物, 该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

121. 对有需要的患者治疗抑郁的药物组合物, 该组合物包含权利要求 1 至 44、49 至 77、79 至 84 和 94 至 97 任意一项的化合物或药学上可接受的盐。

122. 分离化合物的方法, 包括:

a) 混合式 A 化合物与第一有机溶剂, 制成第一溶液:



A

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 OSO_2R_{25} 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$; 且

R_{25} 是 -H; 或者直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

b) 混合该第一溶液与第二溶液, 该第二溶液包含第二有机溶剂和二羧酸; 和

c) 从混合物中分离式 A 化合物的二羧酸加成盐, 其中在式 A 化合物的酸加

成盐中残留的第一有机溶剂小于约 0.25w%。

123. 权利要求 122 的方法，其中第二有机溶剂的残留量小于约 0.25w%。

5-HT_{1A} 受体的哌嗪-哌啶拮抗剂与激动剂

在本申请全文中参考各种出版物。这些出版物的全文公开引用在本申请中作为参考，目的是更加充分地描述技术人员在本文所描述和要求保护的发明当日已知的技术状态。

本专利的公开含有受到版权保护的内容。版权所有人反对任何专利文献或专利公开的复制再现，因为它出现在美国专利与商标局的专利文档或记录中，但是无论如何保留任意和所有的版权。

发明领域

本发明涉及新颖的哌嗪-哌啶化合物。这些化合物可用作 5-HT_{1A} 结合剂，特别是作为 5-HT_{1A} 受体拮抗剂和激动剂。这些化合物可用于治疗中枢神经系统疾患，如认知疾患、焦虑症和抑郁。

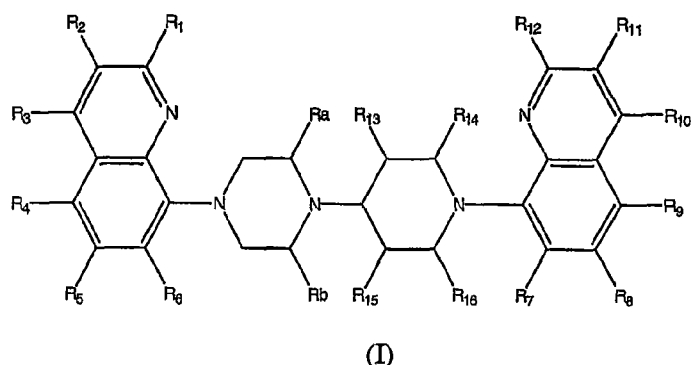
发明背景

某些 N-芳基-哌嗪衍生物具备药物活性。确切而言，某些 N-芳基-哌嗪衍生物通过与 5-HT 受体结合而作用于中枢神经系统(CNS)。在药理试验中，已经显示某些 N-芳基-哌嗪衍生物与 5-HT_{1A} 类型的受体结合。很多 N-芳基-哌嗪衍生物表现 5-HT_{1A} 拮抗剂活性。例如参见 W.C. Childers 等人, *J. Med. Chem.*, 48: 3467-3470 (2005), 美国专利 No. 6,465,482、6,127,357、6,469,007 和 6,586,436, 以及 PCT 公报 No. WO 97/03982, 它们的公开内容引用在此作为参考。

与 5-HT_{1A} 受体相互作用的药物化合物可用于治疗多种中枢神经系统疾患，如认知疾患、焦虑症和抑郁。本发明涉及新的 5-HT_{1A} 拮抗剂和激动剂，它们将可用于这些和其他用途。

发明概述

一方面, 本发明提供式(I)化合物:



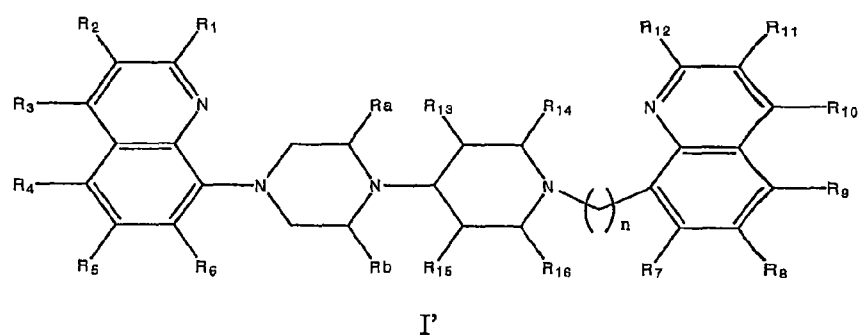
及其药学上可接受的盐,

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-OSO₂R₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂ 或 -CON(R₂₅)₂;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 -CH₃; 且

R_{25} 是-H、直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基。

另一方面, 本发明提供式(I')化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-

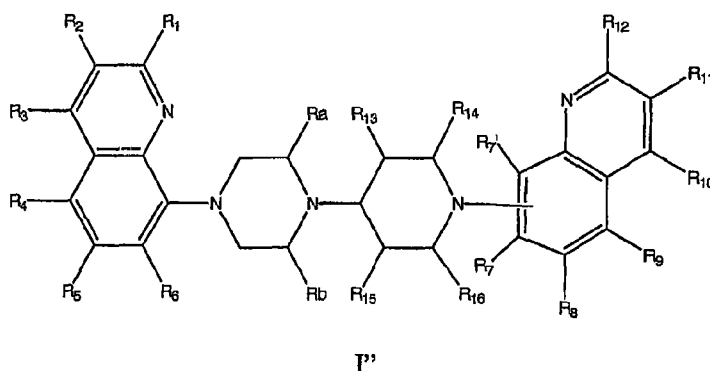
链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-OSO₂R₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂或-CON(R₂₅)₂;

R_a和R_b各自独立地是-H或-CH₃; 且

R₂₅是-H、直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基; 且

其中 n 是整数 1 至 2。

另一方面, 本发明提供式(I'')化合物:



及其药学上可接受的盐,

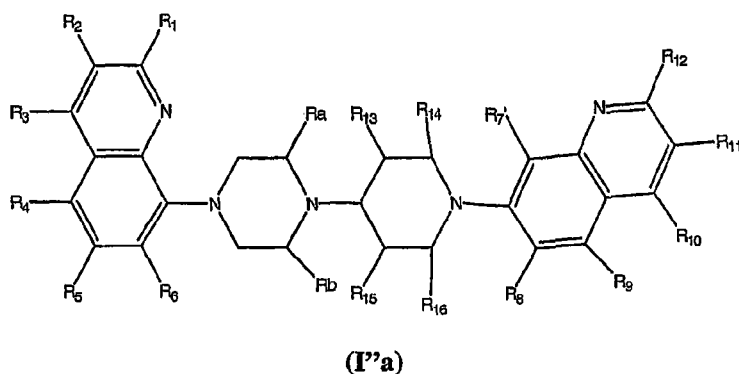
其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-OSO₂R₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂或-CON(R₂₅)₂;

R_a和R_b各自独立地是-H或-CH₃;

R₂₅是-H; 或直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基; 且

其中嘧啶基团可以通过 R₇、R_{7'}、R₈或R₉位连接于喹啉的非含杂原子环。

另一方面, 本发明提供式(I''a)化合物:



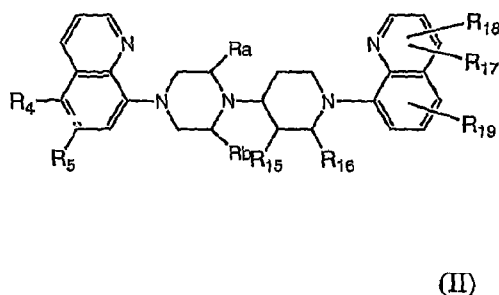
及其药学上可接受的盐,

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基。

另一方面, 本发明提供式(II)化合物:



及其药学上可接受的盐,

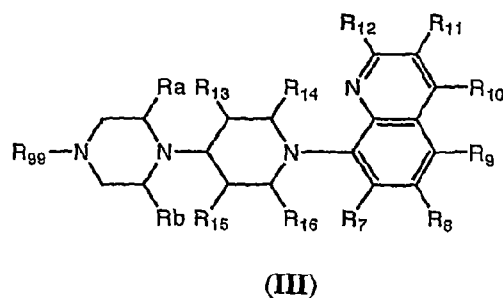
其中 R_4 、 R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 -CH₃;

R_{25} 是 -H; 或直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基; 且

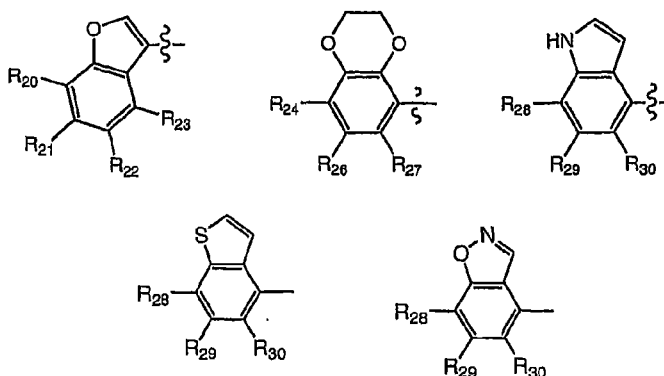
R_4 和 R_5 不能都是氢。

另一方面, 本发明提供式(III)化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中 R_{99} 选自:

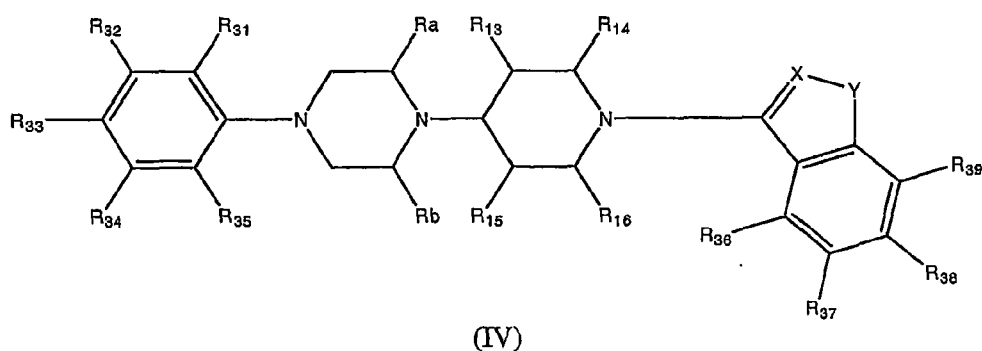


其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-OSO₂R₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、-SO₂N(R₂₅)₂、-N(R₂₅)₂、C(O)、-COR₂₅、-CO₂R₂₅、-NR₂₅CO₂R₂₅、-NR₂₅COR₂₅、-NR₂₅CON(R₂₅)₂ 或 -CON(R₂₅)₂;

R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 -CH₃;

R_{25} 是 -H; 或直链或支链(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基。

另一方面, 本发明提供式(IV)化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中 X 是 CR_{25} 、N、O 或 S; Y 是 CR_{25} 、 NR_{25} 、O 或 S; 其条件是当 X 是 CR_{25} 时, Y 不是 N;

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是 -H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{SR}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 $-\text{CH}_3$; 且

R_{25} 是 -H; 或直链或支链 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基。

另一方面, 式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物及其药学上可接受的盐在被配制成药物组合物时也是有用的。这些药物组合物包含式(I)、(I')、(I'')、(II)、(III)或(IV)化合物及其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

另一方面, 式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物及其药学上可接受的盐可用作 5-HT_{1A} 受体激动剂和拮抗剂。

另一方面, 包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)或(IV)化合物及其药学上可接受盐的药物组合物可用作 5-HT_{1A} 受体激动剂和拮抗剂。

一方面, 本发明提供治疗 5-HT_{1A} -相关疾患的方法, 包括对有需要的

患者给予治疗有效量的一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐,以治疗 5-HT_{1A}-相关疾患。

一方面,本发明提供治疗 5-HT_{1A}-相关疾患的方法,包括对有需要的患者给予治疗有效量的包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受盐的药物制剂,以治疗 5-HT_{1A}-相关疾患。

一方面,本发明提供治疗认知-相关疾患的方法,包括对有需要的患者给予治疗有效量的一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐,以治疗认知-相关疾患。

一方面,本发明提供治疗认知-相关疾患的方法,包括对有需要的患者给予有效治疗认知-相关疾患量的包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受盐的药物制剂。

另一方面,本发明提供治疗焦虑-相关疾患的方法,包括对有需要的患者给予有效治疗焦虑-相关疾患量的一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面,本发明提供治疗焦虑-相关疾患的方法,包括对有需要的患者给予有效治疗焦虑-相关疾患量的包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受盐的药物制剂。

一方面,本发明提供对有需要的患者治疗阿尔茨海默氏病的方法。该方法包括对该患者给予有效量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中,该方法包括对该患者给予有效治疗阿尔茨海默氏病量的药物组合物,其中包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

一方面,本发明提供对有需要的患者治疗轻微认知减退(MCI)的方法。该方法包括对该患者给予有效量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中,该方法包括对该患者给予有效治疗轻微认知减退量的药物组合物,其中包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接

受的盐。

一方面，本发明提供对有需要的患者治疗抑郁的方法。该方法包括对该患者给予有效量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中，该方法包括对该患者给予有效治疗抑郁量的药物组合物，其中包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

一方面，本发明的治疗方法包括给予第二治疗剂。

一方面，本发明提供对有需要的患者治疗与药物治疗有关的性功能障碍的方法。该方法包括对该患者给予有效量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中，该方法包括对该患者给予有效治疗性功能障碍量的药物组合物，其中包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

一方面，本发明提供对有需要的患者提高性功能的方法。该方法包括对该患者给予药学有效量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中，该方法包括对该患者给予有效提高性功能的药物组合物，其中包含一种或多种式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

一方面，本发明提供合成式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物及其药学上可接受盐的方法。

另一方面，本发明提供由特定方法制备的式(I)、(I')、(I'')、(I''a)、(II)、(III)和(IV)化合物及其药学上可接受的盐。

发明的详细说明

定义

本文所用的术语“(C₁-C₆)-烷基”表示具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃。代表性(C₁-C₆)-烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基和新己基。

在一种实施方式中, (C₁-C₆)-烷基任选地被一个或多个下列基团取代: 卤素、-N₃、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-N(R')₂、-COR'、-CO₂R'、-NR'CO₂R'、-NR'COR'、-NR'CONR'或-CON(R')₂, 其中每个R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基。

本文所用的术语“(C₂-C₆)-链烯基”表示具有2至6个碳原子且具有至少一条碳-碳双键的直链或支链烃。在一种实施方式中, (C₂-C₆)-链烯基具有一条或两条双键。(C₂-C₆)-链烯基部分可以存在E或Z构型, 本发明的化合物包括这两种构型。在一种实施方式中, (C₂-C₆)-链烯基任选地被一个或多个下列基团取代: 卤素、-N₃、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-N(R')₂、-COR'、-CO₂R'、-NR'CO₂R'、-NR'COR'、-NR'CONR'或-CON(R')₂, 其中每个R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基。

本文所用的术语“(C₂-C₆)-炔基”表示具有2至6个碳原子且具有至少一条碳-碳叁键的直链或支链烃。在一种实施方式中, (C₂-C₆)-炔基任选地被一个或多个下列基团取代: 卤素、-N₃、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-N(R')₂、-COR'、-CO₂R'、-NR'CO₂R'、-NR'COR'、-NR'CONR'或-CON(R')₂, 其中每个R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基。

“(C₁-C₆)-卤代烷基”表示如上定义的(C₁-C₆)-烷基, 其中该(C₁-C₆)-烷基的一个或多个氢原子已被-F、-Cl、-Br或-I代替。卤代烷基的代表性实例包括但不限于-CH₂F、-CCl₃、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂I、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂CH₂CH₂I、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I、-CH₂CH(Br)CH₃、-CH₂CH(Cl)CH₂CH₃、-CH(F)CH₂CH₃、-C(CH₂)₂(CH₂Cl)、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br和-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I。

本文所用的术语“给予”或“给药”表示对动物直接给予化合物或该化合物的药学上可接受的盐或者组合物, 或者对动物给予该化合物或该化合物药学上可接受盐的前体药物衍生物或类似物或组合物, 其能够在动物体内生成等量的活性化合物。

本文所用的术语“动物”非限制性地包括人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、

猫、马、牛、猪、猴子、黑猩猩、狒狒或恒河猴。在一种实施方式中，该动物是哺乳动物。在另一种实施方式中，该动物是人。

本文所用的术语“芳基”表示含有1至3个稠合或连接的芳族环的芳族类基团。在一种实施方式中，芳基任选地被一个或多个下列基团取代：
-V-卤素、-V-N₃、-V-NO₂、-V-CN、-V-OR'、-V-SR'、-V-SO₂R'、-V-SO₂N(R')₂、
-V-N(R')₂、-V-COR'、-V-CO₂R'、-V-NR'CO₂R'、-V-NR'COR'、-V-NR'CONR'
或-V-CON(R')₂，其中每个R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基；其中每个V独立地是键或(C₁-C₆)-烷基。

本文所用的术语“有效的条件”表示将为合成有机化学领域技术人员所显而易见的合成反应条件。

本文所用的术语“环状基团”包括环烷基和杂环基。环状基团的任意适合的环位置都可以共价连接于所限定的化学结构。在一种实施方式中，环状基团任选地被一个或多个下列基团取代：-V-卤素、-V-N₃、-V-NO₂、
-V-CN、-V-OR'、-V-SR'、-V-SO₂R'、-V-SO₂N(R')₂、-V-N(R')₂、-V-COR'、
-V-CO₂R'、-V-NR'CO₂R'、-V-NR'COR'、-V-NR'CONR'或-V-CON(R')₂，
其中每个R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基；其中每个V独立地是键或(C₁-C₆)-烷基。

本文所用的术语“环烷基”表示三至七元饱和或部分不饱和的碳环。环烷基的任意适合的环位置都可以共价连接于所限定的化学结构。示范性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。在一种实施方式中，环烷基任选地被一个或多个下列基团取代：-V-卤素、-V-N₃、-V-NO₂、
-V-CN、-V-OR'、-V-SR'、-V-SO₂R'、-V-SO₂N(R')₂、-V-N(R')₂、-V-COR'、
-V-CO₂R'、-V-NR'CO₂R'、-V-NR'COR'、-V-NR'CONR'或-V-CON(R')₂，
其中每个R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基；其中每个V独立地是键或(C₁-C₆)-烷基。

本文所用的术语“有效量”表示化合物或化合物的药学上可接受盐在对动物给药时有效预防、至少部分地改善或者治愈该动物患有或被怀疑患有的病症的量。

本文所用的术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

本文所用的术语“杂环基”表示三至七元饱和、部分饱和或不饱和的环烷基，其中一至四个环碳原子已独立地被N、O或S原子代替。杂环基的任意适合的环位置都可以共价连接于所限定的化学结构。示范性的杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环丙烷基、呋喃基、呋咱基、高哌嗪基、咪唑烷基、咪唑啉基、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻吩基(thienyl)、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫吗啉基、噻吩基(thiophenyl)、三嗪基和三唑基。在一种实施方式中，杂环基任选地被一个或多个下列基团取代： $-V$ -卤素、 $-V-N_3$ 、 $-V-NO_2$ 、 $-V-CN$ 、 $-V-OR'$ 、 $-V-SR'$ 、 $-V-SO_2R'$ 、 $-V-SO_2N(R')_2$ 、 $-V-N(R')_2$ 、 $-V-COR'$ 、 $-V-CO_2R'$ 、 $-V-NR'CO_2R'$ 、 $-V-NR'COR'$ 、 $-V-NR'CONR'$ 或 $-V-CON(R')_2$ ，其中每个 R' 独立地是氢或未取代的 (C_1-C_6) -烷基；其中每个 V 独立地是键或 (C_1-C_6) -烷基。

本文所用的术语“分离和纯化”表示从反应混合物或天然来源的其他组分中分开。在某些实施方式中，按分离物的重量计，分离物含有至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约98%的化合物或化合物的药学上可接受的盐。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示从本发明化合物的有机与无机酸衍生的盐。示范性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、盐酸盐、溴化物、氢溴酸盐、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐(glucaronate)、

糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、萘磺酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、苹果酸盐、邻苯二甲酸盐和扑酸盐。本文所用的术语“药学上可接受的盐”也表示具有酸性官能团如羧酸官能团的本发明化合物与碱的盐。示范性的碱包括但不限于碱金属、包括钠、钾和锂的氢氧化物；碱土金属如钙和镁的氢氧化物；其他金属如铝和锌的氢氧化物；氨、有机胺，如未取代或羟基-取代的单-、二-或三-烷基胺、二环己胺；三丁胺；吡啶；N-甲基、N-乙基胺；二乙胺；三乙胺；单-、二-或三-(2-OH-(C₁-C₆)-烷基胺)，如 N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三-(2-羟基乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；吗啉；硫吗啉；哌啶；吡咯烷；和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等。术语“药学上可接受的盐”也包括本发明化合物的水合物。

本文所用的术语“苯基”表示取代或未取代的苯基。在一种实施方式中，苯基任选地被一个或多个下列基团取代：-V-卤素、-V-N₃、-V-NO₂、-V-CN、-V-OR'、-V-SR'、-V-SO₂R'、-V-SO₂N(R')₂、-V-N(R')₂、-V-COR'、-V-CO₂R'、-V-NR'CO₂R'、-V-NR'COR'、-V-NR'CONR'或-V-CON(R')₂，其中每个 R'独立地是氢或未取代的(C₁-C₆)-烷基；其中每个 V 独立地是键或(C₁-C₆)-烷基。

本文所用的术语“基本上不含其相应的反向对映体”意味着该化合物含有不多于约 10%重量的其相应的反向对映体。在其他实施方式中，基本上不含其相应的反向对映体的化合物含有不多于约 5%、不多于约 1%、不多于约 0.5%或者不多于约 0.1%重量的其相应的反向对映体。基本上不含其相应的反向对映体的对映体包括已被分离和纯化或者已被制成基本上不含其相应的反向对映体的化合物。

本文所用的术语“5-HT_{1A}-相关疾患”表示通过 5-HT_{1A} 受体介导的病症。在有些实施方式中，5-HT_{1A}-相关疾患是将受益于预防 5-HT_{1A} 受体活化的病症。在其他实施方式中，5-HT_{1A}-相关疾患是将受益于活化 5-HT_{1A} 受体的病症。在一种实施方式中，5-HT_{1A}-相关疾患影响中枢神经系统(即

CNS-相关疾患)。示范性 5-HT_{1A}-相关疾患非限制性地包括抑郁、单发性或复发性重症抑郁症、情绪恶劣、抑郁性神经症与神经症性抑郁、忧郁症性抑郁、包括厌食、体重减轻、失眠、晨醒或精神运动阻滞；非典型性抑郁(或反应性抑郁)、包括食欲增加、睡眠过度、精神运动性激动或易激惹、季节性情感障碍、儿科抑郁(pediatric depression)、虐待儿童诱发的抑郁和产后抑郁；两极性精神障碍或躁狂性抑郁、例如 I 型两极性精神障碍、II 型两极性精神障碍和循环性情绪障碍；行为障碍；破坏性行为障碍；注意力与学习障碍、例如注意缺陷多动症(ADHD)和诵读困难；与精神迟滞、孤独症、综合性精神发育障碍和行为障碍有关的行为紊乱；焦虑症，例如伴有或不伴有广场恐怖症的恐慌症、无恐慌症史的广场恐怖症、特异性恐怖、例如特异性动物恐怖、社交焦虑、社交恐怖、强迫症、紧张症(stress disorder)，包括创伤后紧张症和急性紧张症，和泛化性焦虑症；边缘性人格障碍；精神分裂症和其他精神病，例如精神分裂样障碍、分裂情感性障碍、妄想性障碍、短暂性精神病性精神障碍(brief psychotic disorder)、感应性(shared)精神病性精神障碍、伴有妄想或幻觉的精神病性精神障碍、焦虑的精神病发作、与精神病有关的焦虑、精神病性心境障碍如严重的重症抑郁症；与精神病性精神障碍有关的心境障碍，如与两极性精神障碍有关的急性躁狂和抑郁；与精神分裂症、精神作用物质-诱发的精神病性精神障碍、感应性精神病性精神障碍和由一般医学病症引起的精神病性精神障碍有关的心境障碍；谵妄、痴呆与遗忘和其他认知或神经变性障碍，如帕金森氏病(PD)、亨廷顿舞蹈病(HD)、阿尔茨海默氏病、老年性痴呆、阿尔茨海默型痴呆、轻微认知减退(MCI)、记忆障碍、执行功能丧失、血管性痴呆和其他痴呆，例如由 HIV 疾病、头部创伤、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、皮克氏病(Pick's disease)、克-雅病引起或者由多重病因引起；与神经病症有关的认知缺陷，例如包括帕金森氏病(PD)、亨廷顿舞蹈病(HD)、阿尔茨海默氏病；运动疾患，例如运动不能、运动障碍，包括家族性阵发性运动障碍、强直、图雷特综合征、斯科特综合征(scott syndrome)、麻痹(PALSYS)和肌强直运动不能综合征；锥体外运动疾患，如药物治疗-诱

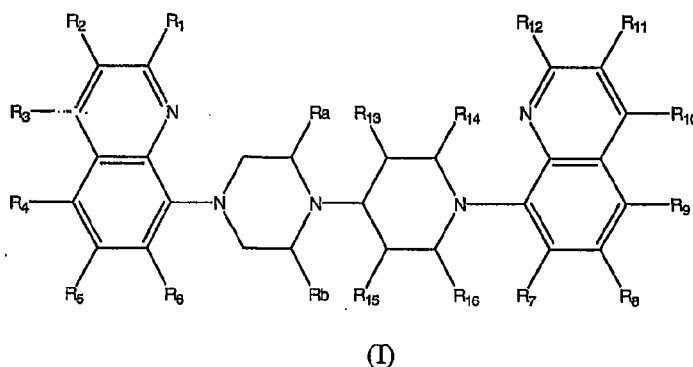
发的运动疾患，例如精神安定药(neuroleptic)-诱发的帕金森综合征、精神安定药恶性综合征、精神安定药-诱发的急性张力障碍、精神安定药-诱发的急性静坐不能、精神安定药-诱发的迟发性运动障碍和药物治疗-诱发的姿势性震颤；化学品依赖和成瘾(例如对酒精、海洛因、可卡因、苯并二氮杂革类、烟碱或苯巴比妥依赖或成瘾)；行为成瘾，如对赌博成瘾；和眼部疾患，如青光眼和缺血性视网膜病；与药物治疗有关的性功能障碍(例如与SSRI有关的性功能障碍)。

5-HT_{1A}-相关疾患的一种非限制性实例是认知-相关疾患(例如认知功能障碍)。示范性的认知-相关疾患非限制性地包括轻微认知减退(MCI)、痴呆、谵妄、遗忘症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、记忆障碍、包括与抑郁有关的记忆缺陷、老年性痴呆、阿尔茨海默氏病的痴呆、与神经病症、包括例如帕金森氏病(PD)、亨廷顿舞蹈病(HD)、阿尔茨海默氏病、抑郁和精神分裂症(和其他精神病如偏执狂和躁狂-抑郁病(mano-depressive illness))有关的认知缺陷或认知功能障碍；精神分裂症、注意与学习障碍如注意缺陷症(例如注意缺陷多动症(ADHD))和诵读困难中的认知功能障碍、与发育障碍有关的认知功能障碍，如唐氏综合征和脆性X综合征、执行功能丧失、学习信息丧失、血管性痴呆、精神分裂症、认知衰退、神经变性疾患和其他痴呆，例如由HIV疾病、头部创伤、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、皮克氏病、克-雅病或者由多重病因引起。认知-相关疾患还非限制性地包括与MCI和痴呆有关的认知功能障碍，如卢伊小体(Lewy Body)、血管性与中风后痴呆。与手术操作、创伤性脑损伤或中风有关的认知功能障碍也可以按照本发明加以治疗。

5-HT_{1A}-相关疾患的另一种非限制性实例是焦虑-相关疾患。示范性的焦虑-相关疾患非限制性地包括泛化性焦虑症、注意缺陷症、注意缺陷多动症、强迫症、精神物质成瘾、从毒品、酒精或烟碱成瘾中戒除、恐慌症、恐慌发作、创伤后紧张症、经前期烦躁症、社会焦虑症、进食疾患如神经性厌食和神经性贪食、血管舒缩性面红，和恐怖，包括社交恐怖、广场恐怖和特异性恐怖。精神物质成瘾非限制性地包括毒品、酒精或烟碱成瘾。

本发明化合物

在一种实施方式中，本发明涉及式(I)化合物：



及其药学上可接受的盐，

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$ ；

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$ ；且

R_{25} 是-H；或直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基。

在一种实施方式中， R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中， R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中， R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中， R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在

另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。在进一步的实施方式中, R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$; R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 其余 R 基团各自是氢。

在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在另一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤

素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_4 或 R_5 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; 所有其他 R 基团各自是氢。在一种实施方式中, R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在另一种实施方式中, R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$; 每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中, R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_4 或 R_5 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; 所有其他 R 基团各自是氢。在一种实施方式中, R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_7 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中, R_7 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基或卤素。在一种实施方式中, R_7 是 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_7 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和

R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H或 $-CH_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-CH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H或 $-CH_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-CH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H或 $-CH_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_5 是 $-OR_{25}$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中, R_5 是 $-OR_{25}$; R_9 是卤素。在一种实施方式中, R_5 是 $-OR_{25}$; R_9 是卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的三个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN;

每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R₅ 是 -OR₂₅; R₉ 是卤素; R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 中的两个各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R₅ 是 -OCH₃; R₉ 是卤素; R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 中的两个各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; 每个其余 R 基团是氢。

在有些实施方式中, R₅ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或 -CF₃; R₉ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; R₁₀ 和 R₁₂ 各自独立地是 -H、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R₅ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或 -CF₃; R₉ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; R₁₀ 和 R₁₁ 各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R₅ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或 -CF₃; R₉ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; 每个其余 R 基团是氢。

在有些实施方式中, R₅ 是 -H 或 -OR₂₅, R₉ 是 -H 或 卤素, R₁₀ 和 R₁₂ 各自独立地是 -H、卤素或 -CF₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₄ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或 -CF₃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 之一是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN。在另一种实施方式中, R₄ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或 -CF₃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 之一是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; 每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中, R₄ 是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或 -CF₃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 之一是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或 -CN; R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 之一是 -H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或 卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 之一是 -H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃ 或 -OR₂₅。

在一种实施方式中, R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{12} 各自是氢。

在另一种实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 是 -H、 $-CF_3$ 或 (C_1-C_6) -烷基； R_4 和 R_5 各自是 -H、

卤素、 $-\text{OR}_{25}$ 或 $-\text{CF}_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是-H、卤素、-烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{NO}_2$; R_{16} 是-H或 $-\text{CH}_3$ 。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意三个各自独立地是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。

在一种实施方式中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$; 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_7 、

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在一种实施方式中， R_5 是 $-OR_{25}$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中， R_5 是 $-OR_{25}$ ； R_9 是卤素； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中， R_1 是-H 或 (C_1-C_6) -烷基； R_2 、 R_8 和 R_9 各自是-H 或卤素； R_4 是-H、卤素、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$ ； R_5 是-H、卤素或 $-OR_{25}$ ； R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_a 和 R_b 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 是-H 或 $-CH_3$ ； R_2 、 R_8 和 R_9 各自是-H 或 F； R_4 是-H、F、 $-OCH_3$ 或 $-CF_3$ ； R_5 是-H、F 或 $-OCH_3$ ； R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_a 和 R_b 各自是氢。

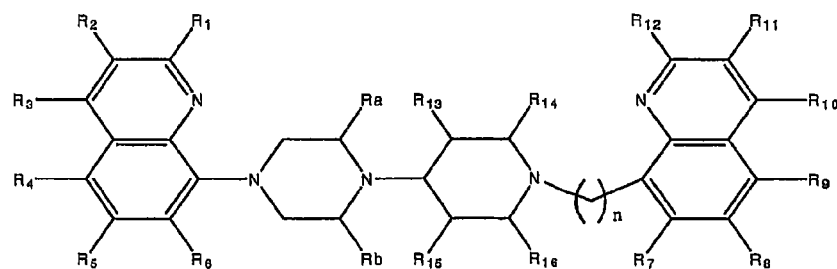
在一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -卤代烷基。

在另一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -氟代烷基。

在一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -烷基。在一种实施方式中， R_{25} 是 $-CH_3$ 。

在一种实施方式中，式(I)化合物是 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂。在另一种实施方式中，式(I)化合物是 5-HT_{1A} 受体的激动剂。

另一方面，本发明提供式(I')化合物：



I'

及其药学上可接受的盐,

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$;

R_{25} 是-H; 或直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

n 是整数 0、1 或 2。

在一种实施方式中, R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中, R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中, R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中, R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中, R_1 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、

R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅ 或卤素； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅ 或卤素； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃。在另一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅ 或卤素； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅ 或卤素； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。在进一步的实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、-CF₃ 或-OR₂₅； R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢；n 是 1。在一种实施方式中， R_5 是-H 或-OR₂₅； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢；n 是 1。在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢；n 是 2。在一种实施方式中， R_5 是-H 或-OR₂₅； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢； n 是 2。

在一种实施方式中， R_8 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在另一种实施方式中， R_8 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 $-CH_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中， R_8 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或 卤素；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_8 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_4 或 R_5 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_8 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；所有其他 R 基团各自是氢。在一种实施方式中， R_8 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或 卤素；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_9 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在另一种实施方式中， R_9 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 -H 或 $-CH_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中， R_9 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或 卤素；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_9 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_4 或 R_5 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_9 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；所有其他 R 基团各自是氢。在一种实施方式中， R_9 是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或 卤素；每个其余 R

基团是氢。

在一种实施方式中， R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基或卤素。在一种实施方式中， R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 $-CH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素或 $-CF_3$ 。在一

种实施方式中, R_{12} 是-H、-CH₃、-F 或-CF₃。在一种实施方式中, R_{12} 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_{12} 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN。在另一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_9 是(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的三个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_9 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN。

在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 中的两个各自独立地是 H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H或 $-OR_{25}$; R_9 是-H或卤素; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H或 $-OCH_3$; R_9 是-H或卤素; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{10} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。

在有些实施方式中, R_5 是-H或 $-OR_{25}$; R_9 是-H或卤素; 每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中, R_5 是-H或 $-OR_{25}$, R_9 是-H或卤素; R_{10} 和 R_{12} 各自独立地是-H、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之

一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅或卤素；每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中，R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃或-OR₂₅。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₁₀、R₁₁和R₁₂各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₁和R₁₂各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₂各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈和R₁₁各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉和R₁₁各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₂各自是氢。

在另一种实施方式中，R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自是氢。

在一种实施方式中，R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自是氢。

在一种实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆各自是氢。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂ 或-CN。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意三个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃。

在一种实施方式中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃。

在一种实施方式中, R_4 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂ 或-CN。

在一种实施方式中, R_4 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂ 或-CN; 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂ 或-CN。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 其中 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, R_1 是-H 或 (C_1-C_6) -烷基; R_2 、 R_8 和 R_9 各自是-H 或卤素; R_4 是-H、卤素、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$; R_5 是-H、卤素或 $-OR_{25}$; R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_a 和 R_b 各自是氢。

在一种实施方式中, R_1 是-H 或 $-CH_3$; R_2 、 R_8 和 R_9 各自是-H 或 F; R_4 是-H、F、 $-OCH_3$ 或 $-CF_3$; R_5 是-H、F、 $-OCH_3$; R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_a 和 R_b 各自是氢。

在一种实施方式中, R_1 是-H、 $-CF_3$ 或 (C_1-C_6) -烷基; R_4 和 R_5 各自是-H、卤素、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是-H、卤素、-烷基、 $-OR_{25}$ 、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$; R_{16} 是-H 或 $-CH_3$ 。

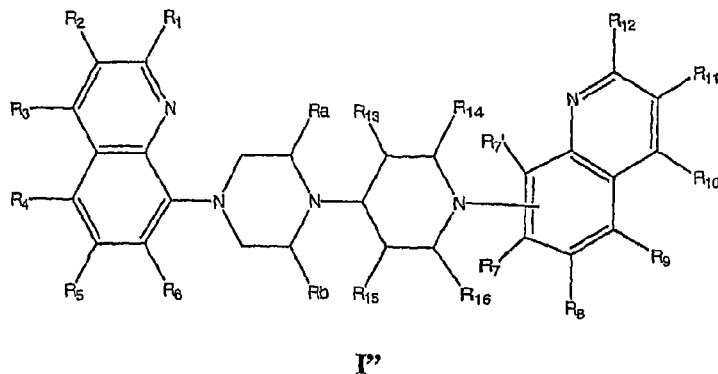
在一种实施方式中, R_{25} 是 (C_1-C_6) -卤代烷基。

在另一种实施方式中, R_{25} 是 (C_1-C_6) -氟代烷基。

在一种实施方式中, R_{25} 是 (C_1-C_6) -烷基。在一种实施方式中, R_{25} 是 $-CH_3$ 。

在一种实施方式中, 式(I)化合物是 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂。在另一种实施方式中, 式(I)化合物是 5-HT_{1A} 受体的激动剂。

另一方面, 本发明提供式(I'')化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$, 哌啶通过其连接的 R 基团除外;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基; 且

其中哌啶基团可以通过 R_7 、 R_7' 、 R_8 或 R_9 位连接于喹啉的非含杂原子环。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素或 $-CF_3$; 哌啶通过 R_7 、 R_7' 、 R_8 或 R_9 之一连接; 连接于哌啶的喹啉的其余 R 基团各自是氢。在再另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 哌啶通过 R_7' 连接; 每个其余 R 基团是氢。在再另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 哌啶通过 R_7 连接; 每个其余 R 基团是氢。在再另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 哌啶通过 R_8 连接; 每个其余 R 基团是氢。在再另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 哌啶通过 R_9 连接; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、

卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_7' 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_4 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_7 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_4 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_8 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_4 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_9 连接；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在另一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；哌啶通过 R_7 、 R_7' 、 R_8 或 R_9 之一连接；连接于哌啶的喹啉的其余 R 基团各自是氢。在再另一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；哌啶通过 R_7' 连接；每个其余 R 基团是氢。在再另一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；哌啶通过 R_7 连接；每个其余 R 基团是氢。在再另一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；哌啶通过 R_8 连接；每个其余 R 基团是氢。在再另一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；哌啶通过 R_9 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_7' 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_7 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_8 连接；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；哌啶通过 R_9 连接；每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是

-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃或-OR₂₅; R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和 R₁₂之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在另一种实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁或 R₁₂之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN, 哌啶通过它连接的 R 基团除外; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在有些实施方式中, R₅是-H或-OR₂₅; R₉是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在有些实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₉是-H或卤素; 每个其余 R 基团是-H或氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在进一步的实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN, 哌啶通过它连接的 R 基团除外; R₁₃、R₁₄、R₁₅和 R₁₆之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅或卤素; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在进一步的实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中, 哌啶通过 R₇连接; R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN。在一种实施方式中, 哌啶通过 R₇连接; R₅是-H或-OR₂₅; R_{7'}是-H或卤素。

在一种实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₇、R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN, 哌啶通过它连接的 R 基团除外; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 哌啶通过它连接的 R 基团除外; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 中的三个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 哌啶通过它连接的 R 基团除外; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在有些实施方式中, R_5 是-H 或 $-OR_{25}$; R_9 是-H 或卤素; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在有些实施方式中, R_5 是-H 或 $-OCH_3$; R_9 是-H 或卤素; R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在有些实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7' 、 R_{10} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢, 哌啶通过它连接的 R 基团除外。在有些实施方式中, R_5 是-H、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、

卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。在有些实施方式中， R_5 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中， R_4 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在另一种实施方式中， R_4 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。在进一步的实施方式中， R_4 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OR}_{25}$ 。

在一种实施方式中， R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在另一种实施方式中， R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。在进一步的实施方式中， R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R基团除外。在一种实施方式中， R_8 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_4 或 R_5 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余R基团是氢，哌啶通过它连接的R

基团除外。在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 所有其他 R 基团各自是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在另一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或- CF_3 ; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。在进一步的实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或- CF_3 ; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_4 或 R_5 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或- CF_3 。在一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 所有其他 R 基团各自是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基或卤素。在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或- CF_3 ; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢, 吡啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、

卤素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；

每个其余 R 基团是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 和 R_{11} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在另一种实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_3 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢，哌啶通过它连接的 R 基团除外。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_1 是-H或 (C_1-C_6) -烷基; R_4 和 R_5 各自独立地是-H、卤素、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$; R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、卤素、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、 $-CF_3$ 、 NO_2 或CN, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、卤素或 $-OR_{25}$; R_3 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_1 是-H或 (C_1-C_6) -烷基; R_2 、 R_8 和 R_9 各自是-H或卤素; R_4 是-H、卤素、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$; R_5 是-H、卤素或 $-OR_{25}$; R_3 、 R_6 、 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢, 哌啶通过它连接的R基团除外。在一种实施方式中, R_1 是-H或 (C_1-C_6) -烷基; R_2 、 R_8 和 R_9 各自是-H或F; R_4 是H、F、 $-OR_{25}$ 或 $-CF_3$; R_5 是-H、F或 $-OR_{25}$; R_3 、 R_6 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素; $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意三个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN, 哌啶通过它连接的R基团除外。

在一种实施方式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。

在一种实施方式中, $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 吡啶通过它连接的 R 基团除外; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 吡啶通过它连接的 R 基团除外

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 吡啶通过它连接的 R 基团除外; 其中 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 吡啶通过它连接的 R 基团除外

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$, 吡啶通过它连接的 R 基团除外; 其中 $R_{7'}$ 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, 吡啶 N 通过喹啉的 R_7 连接。在另一种实施方式

中，哌啶 N 通过喹啉的 R_7 连接。在再另一种实施方式中，哌啶 N 通过喹啉的 R_8 连接。在再另一种实施方式中，哌啶 N 通过喹啉的 R_9 连接。

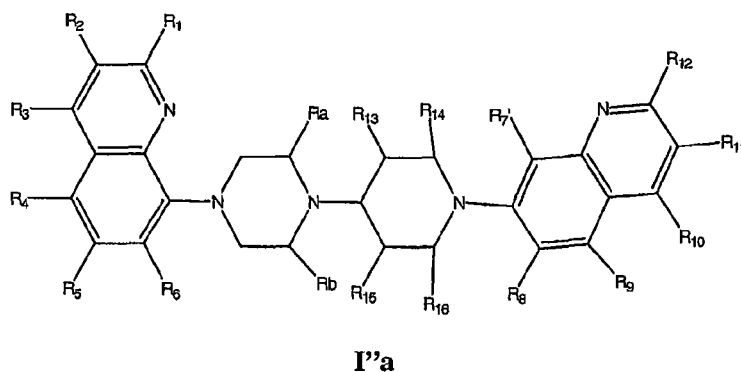
在一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -卤代烷基。

在另一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -氟代烷基。

在一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -烷基。在一种实施方式中， R_{25} 是 $-CH_3$ 。

在一种实施方式中，式(I'')化合物是 $5-HT_{1A}$ 受体的拮抗剂。在另一种实施方式中，式(I'')化合物是 $5-HT_{1A}$ 受体的激动剂。

在另一种实施方式中，式(I'')化合物具有式(I'a)：



及其药学上可接受的盐，

其中 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{25} 如上对式(I'')所定义。

在一种实施方式中， R_1 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中， R_1 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_1 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中， R_1 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中， R_1 是 $-H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在另一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素。在进一步的实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在再另一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。在进一步的实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$ ； R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中， R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在一种实施方式中， R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H或 $-CH_3$ ；每个其余R基团是氢。在

一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在另一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_4 或 R_5 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 所有其他 R 基团各自是氢。在一种实施方式中, R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。在另一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或- CH_3 ; 每个其余 R 基团是氢。在进一步的实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_4 或 R_5 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤

素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；所有其他 R 基团各自是氢。在一种实施方式中， R_9 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 或卤素；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{10} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{NO}_2$ 。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{11} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{NO}_2$ 。在一种实施方式中， R_{12} 是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和

R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$ ；每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中， R_{12} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在另一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；每个其余 R 基团是氢。在有些实施方式中， R_5 是-H 或 $-OR_{25}$ ； R_7 是-H 或卤素；每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素；每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素；每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的三个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ； R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12}

中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN。在另一种实施方式中，R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₉是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；R₁₀、R₁₁和R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。在有些实施方式中，R₅是-H或-OR₂₅；R₉是-H或卤素；R₁₀、R₁₁和R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。在有些实施方式中，R₅是-H或-OCH₃；R₉是-H或卤素；R₁₀、R₁₁和R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。在有些实施方式中，R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₉是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；R₁₀和R₁₂各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。在有些实施方式中，R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₉是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；R₁₀和R₁₁各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。在有些实施方式中，R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₉是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；R₁₁和R₁₂各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中，R₄是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN。在另一种实施方式中，R₄是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；每个其余R基团是氢。在进一步的实施方式中，R₄是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN；R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅或卤素；每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中，R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤

素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OR}_{25}$ 。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 和 R_{12} 各自是氢。

在另一种实施方式中， R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_3 、 R_6 、 $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， $\text{R}_{7'}$ 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意一个是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 的任意一个是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 。

在一种实施方式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 的任意一个是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -

烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN。

在一种实施方式中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃。

在一种实施方式中, R₄是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN。

在一种实施方式中, R₄是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN; 其中R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN。

在一种实施方式中, R₅是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆的任意一个是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃、-NO₂或-CN; 其中R_{7'}、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂的任意两个可以位于相同的喹啉环上或不同的环上。

在一种实施方式中, R₁是-H或(C₁-C₆)-烷基; R₂、R₈和R₉各自独立地是-H或卤素; R₄是-H、卤素、-OR₂₅或-CF₃; R₅是-H、卤素或-OR₂₅; R₃、R₆、R_{7'}、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R_a和R_b各自是氢。

在一种实施方式中, R₁是-H或-CH₃; R₂、R₈和R₉各自独立地是-H或F; R₄是-H、F、-OCH₃或-CF₃; R₅是-H、F、-OCH₃; R₃、R₆、R_{7'}、

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_a 和 R_b 各自是氢。

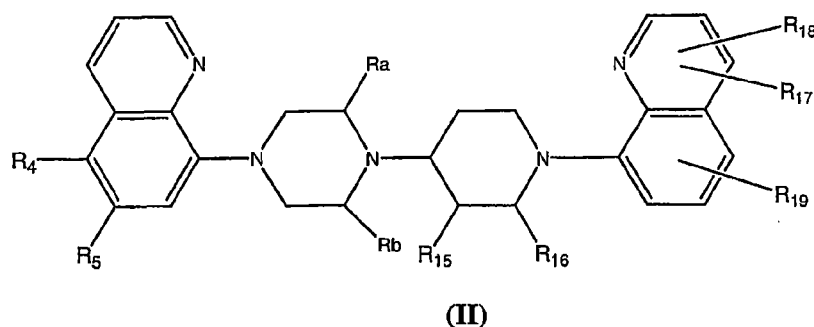
在一种实施方式中， R_1 是-H、- CF_3 或 (C_1-C_6) -烷基； R_4 和 R_5 各自独立地是-H、卤素、- OR_{25} 或- CF_3 ； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、卤素、 (C_1-C_6) -烷基、- OR_{25} 、- CF_3 或- NO_2 ； R_{16} 是-H或- CH_3 。

在一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -卤代烷基。

在另一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -氟代烷基。

在一种实施方式中， R_{25} 是 (C_1-C_6) -烷基。在一种实施方式中， R_{25} 是- CH_3 。

另一方面，本发明提供式(II)化合物：



及其药学上可接受的盐，

其中 R_a 、 R_b 、 R_4 、 R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{25} 如上对式(I)所定义；

R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、- CF_3 、- NO_2 、-CN、- OR_{25} 、- OSO_2R_{25} 、- SR_{25} 、- SO_2R_{25} 、- $SO_2N(R_{25})_2$ 、- $N(R_{25})_2$ 、C(O)、- COR_{25} 、- CO_2R_{25} 、- $NR_{25}CO_2R_{25}$ 、- $NR_{25}COR_{25}$ 、- $NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或- $CON(R_{25})_2$ ；且

R_4 和 R_5 不能都是氢。

在一种实施方式中， R_4 和 R_5 各自独立地是-H、- OR_{25} 、卤素或 (C_1-C_6) -烷基； R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H或- CH_3 ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、- OR_{25} 、卤素、 (C_1-C_6) -烷基、- CF_3 、- NO_2 、-CN。在一种实施方式中， R_4 和 R_5 各自独立地是-H、- OCH_3 、F或- CH_3 ； R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H或- CH_3 ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、- OCH_3 、-F、- CH_3 、- CF_3 、- NO_2 、-CN或-Br。

在一种实施方式中, R_4 和 R_5 各自独立地是-H 或-OR₂₅; R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H 或-CH₃; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、-OR₂₅、卤素、(C₁-C₆)-烷基或-CF₃。在一种实施方式中, R_4 和 R_5 各自独立地是-H 或-OR₂₅; R_a 、 R_b 、 R_{15} 和 R_{16} 是氢; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、-OR₂₅、卤素、(C₁-C₆)-烷基或-CF₃。

在另一种实施方式中, R_{19} 位于嘧啶氮的对位。

在一种实施方式中, R_{17} 和 R_{18} 位于喹啉环的 2 和 4 位(即喹啉环氮的邻位和对位)。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃。

在另一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素。

在再另一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{15} 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素; R_4 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{16} 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素; R_4 和 R_{15} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃。在另一种实施方式中, R_5 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_4 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。在一种实施方式中, R_5 是-H、-OR₂₅ 或卤素; R_{17} 和 R_{18} 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{19} 是-H 或卤素; R_a 、 R_b 、 R_4 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_4 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃。

在另一种实施方式中, R_4 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅ 或卤素。

在进一步的实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自是氢。

在再另一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{15} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_5 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{16} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_5 和 R_{15} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在一种实施方式中, R_5 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在另一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$;

R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在一种实施方式中， R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。

在另一种实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 或卤素；每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中， R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ； R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中， R_4 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$ 。在进一步的实施方式中， R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$ ； R_5 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中， R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$ ； R_4 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ ；每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中， R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_4 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{19} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自是氢; R_{19} 是 -H 或卤素。

在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自是氢; R_{19} 是 -H 或 F。

在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_4 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢; R_{18} 或 R_{19} 之一是 -H 或 F。在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 各自是氢; R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 -H、 $-CH_3$ 或卤素。

在一种实施方式中, R_4 是氢、 R_5 是 -H、 $-OR_{25}$; R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 -H、 $-OR_{25}$ 、卤素、 (C_1-C_6) -烷基或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中, R_4 是氢、 R_5 是 $-OR_{25}$; R_{17} 和 R_{18} 各自独立地是 -H、 $-OR_{25}$ 、卤素、 (C_1-C_6) -烷基或 $-CF_3$; R_{19} 是 -H 或卤素。

在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_{17} 和 R_{18} 各自独立地是 -H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_{19} 是 H 或卤素; R_a 、 R_b 、 R_4 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_{17} 是 -H、 $-OCH_3$; R_{18} 是 -H、 $-CF_3$; R_{19} 是 -H、F; R_a 、 R_b 、 R_4 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_4 是 -H、 $-OR_{25}$ 或卤素; R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自是氢; R_{19} 是 -H 或卤素。在一种实施方式中, R_5 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{19} 各自是氢; R_{17} 和 R_{18} 各自是 -H、 $-CH_3$ 或卤素。

在一种实施方式中, R_4 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自是氢; R_{19} 是 -H 或 F。

在一种实施方式中, R_4 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_5 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢; R_{18} 或 R_{19} 之一是 -H 或 F。在一种实施方式中, R_4 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_5 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 各自是氢; R_{18} 和 R_{19} 各自是 -H、 $-CH_3$ 或卤素。在一种实施方式中, R_4 是 -H、 $-OCH_3$ 或 F; R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{19} 各自是氢; R_{17} 和 R_{18} 各自是 -H、 $-CH_3$ 或卤素。

在一种实施方式中，式(II)化合物是 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂。

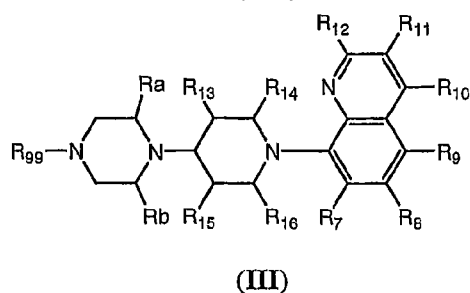
在另一种实施方式中，式(II)化合物是 5-HT_{1A} 受体的激动剂。

式(I)、式(I')、式(I'')或式(I''a)和式(II)化合物的说明性实例如下所述，非限制性地包括：

- 6-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 5-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 7-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉；
- 6-氟-8-{4-[1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉；
- 3-三氟甲基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉；
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉；
- 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉；
- 5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉；
- 8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 6-氟-8-[4-(4-(6-氟)-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 6-氟-8-[4-(4-(6-氟)-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 5-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 2-甲基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 6-氟-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-5-三氟甲基-喹啉；
- 5-甲氧基-8-[4-(1-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 5-氟-8-[4-(4-喹啉-8-基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-喹啉；
- 6-甲氧基-8-[4-(2-甲基喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 6-氟-8-(4-(1-(2-甲基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉；
- 6-甲氧基-8-[4-(3-甲基喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉；
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(4-甲基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉；
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(2,4-二甲基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉；

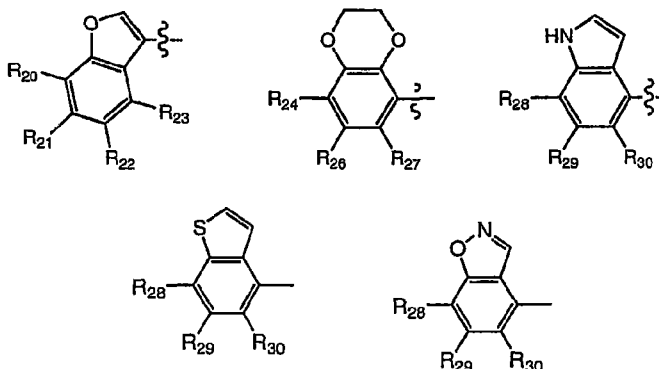
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(2,4-二甲基-5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(2-(三氟甲基)喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 6-氟-8-(4-(1-(5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(6-溴喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(6-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 6-氟-8-(4-(1-(7-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 6-甲氧基-8-{4-[1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉;
- 6-甲氧基-8-{4-[1-(2-三氟甲基-4-甲氧基喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉;
- 6-甲氧基-8-(4-(1-(2-三氟甲基-4-甲氧基喹啉-8-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)喹啉;
- 5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-三氟甲基喹啉;
- 5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-三氟甲基喹啉;
- 5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4-三氟甲基喹啉;
- 2,5-二氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
- 3,5-二氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
- 4,5-二氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉;
- 及其药学上可接受的盐。

在进一步的方面, 本发明提供式(III)化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中 R_{99} 选自:



R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-OSO_2R_{25}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2N(R_{25})_2$ 、 $-N(R_{25})_2$ 、 $C(O)$ 、 $-COR_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{25}$ 、 $-NR_{25}COR_{25}$ 、 $-NR_{25}CON(R_{25})_2$ 或 $-CON(R_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 且

R_{25} 是-H; 或直链或支链 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基。

在一种实施方式中, 任意 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 其余 R_7-R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中, 任意 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 其余 R_7-R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, 任意 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、卤素或 $-CF_3$; 其余 R_7-R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中, 任意 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、卤素或 $-CF_3$; 其余 R_7-R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 其余 R_7-R_{12}

各自是氢。在一种实施方式中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 其余 R_7 - R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意三个各自独立地是-H、卤素或 $-CF_3$; 其余 R_7 - R_{12} 各自是氢。在一种实施方式中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 的任意三个各自独立地是-H、卤素或 $-CF_3$; 其余 R_7 - R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 NO_2 或 $-CN$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_7 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在一种实施方式中, R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中, R_{10} 是-H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中, R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或 $-CH_3$; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R_{10} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在一种实施方式中, R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中, R_{11} 是-H、 $-CH_3$ 、 $-F$ 或 $-CF_3$ 。在一种实施方式中, R_{11} 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、 $-OR_{25}$ 、卤素或 $-CF_3$; R_a 和 R_b 各自独立地是

-H 或-CH₃; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R₁₁ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₁₂ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN。在一种实施方式中, R₁₂ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素或-CF₃。在一种实施方式中, R₁₂ 是-H、-CH₃、-F 或-CF₃。在一种实施方式中, R₁₂ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 每个其余 R 基团是氢。在一种实施方式中, R₁₂ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素、-CF₃、-NO₂ 或-CN; R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、-OR₂₅、卤素或-CF₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₇ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN; R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自是氢。在一种实施方式中, R₇ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 每个其余 R 基团是氢。

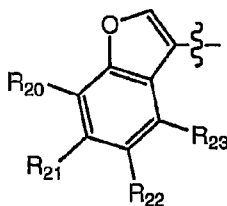
在一种实施方式中, R₈ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN; R₇、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自是氢。在一种实施方式中, R₈ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN; R₇、R₈、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自是氢。在一种实施方式中, R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN; R_a 和 R_b 各自独立地是-H 或-CH₃; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉ 和 R₃₀ 各自是氢。

在一种实施方式中, R₂₅ 是(C₁-C₆)-烷基。

在一种实施方式中, R₉₉ 是



R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地是-H、 $-OR_{25}$ 、 $-CH_3$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自是-H。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ 。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$ ； R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN； R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自是氢。

在一种实施方式中， R_{99} 是上述苯并呋喃； R_8 是-H或卤素； R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自是氢。在一种实施方式中， R_{99}

是上述苯并呋喃; R_8 是-H 或卤素; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_8 和 R_{22} 各自是-H 或卤素。
在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_8 和 R_{22} 各自是-H 或卤素; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_8 和 R_{22} 各自独立地是-H、-Cl 或-F。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_8 和 R_{22} 各自独立地是-H、-Cl 或-F; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 和 R_{23} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_8 和 R_{22} 各自独立地是-H、-Cl 或-F; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{20} 、 R_{21} 和 R_{23} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_7 、 R_8 、 R_{10} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 或 $-OR_{25}$; R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是 H。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并呋喃; R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 之一是

-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是 H。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是 H。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

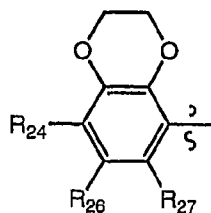
在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₉ 和 R₂₂ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉ 是上述苯并呋喃; R₉ 和 R₂₂ 各自独立地是-H 或卤

素；每个其余 R 基团是氢。

在另一种实施方式中，R₉₉ 是



R₂₄、R₂₆ 和 R₂₇ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN。在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₂₄、R₂₆ 和 R₂₇ 各自是氢。

在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN。

在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN；R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是氢。

在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₂₄、R₂₆ 和 R₂₇ 各自是氢。在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₂₄、R₂₆、R₂₇、R_a 和 R_b 各自是氢。

在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN。

在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN；R₁₅ 和 R₁₆ 各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN；R₇、R₈、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 各自是氢。

在一种实施方式中，R₉₉ 是上述苯并[1,4]二噁烷；R₉ 是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂ 或-CN；R₇、R₈、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

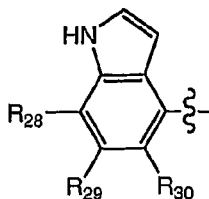
在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。'

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或-CN; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述苯并[1,4]二噁烷; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 中的两个各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{24} 、 R_{26} 、 R_{27} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是氢。

在进一步的实施方式中, R_{99} 是



R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自是氢。在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_8 是-H 或 卤素; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自是氢。在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_8 是-H 或 卤素; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自是氢。在一种实施方式中, R_{99} 是上述吲哚; R_8 是-H 或 卤素; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_a 和 R_b 各

自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_8 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{15} 和 R_{16} 各自是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_9 是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{15} 和 R_{16} 各自是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是 H。在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H 或 卤素; 每个其余 R 基团是 H。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; 每个其余 R 基团是 H。

在一种实施方式中, R_{99} 是上述吡啶; R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 之一是-H、 (C_1-C_6) -烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR_{25}$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$; R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30}

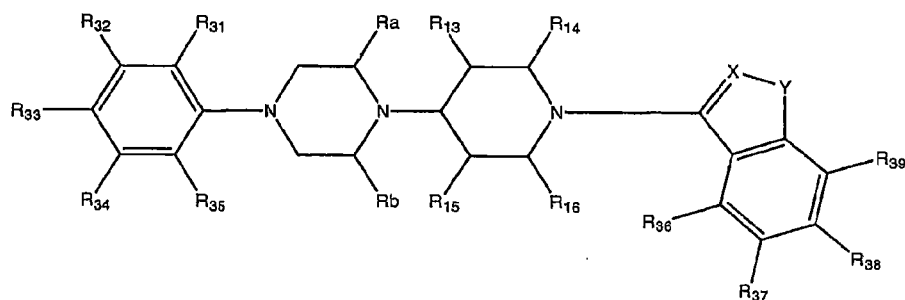
之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉是上述吡啶; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉是上述吡啶; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₂₈、R₂₉和R₃₀之一是-H、-OR₂₅、-CH₃、卤素、-CF₃、-NO₂或-CN; 每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中, R₉₉是上述吡啶; R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂中的两个各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₂₈、R₂₉和R₃₀之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; R₁₃、R₁₄、R₁₅和R₁₆之一是-H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、-CF₃、-OR₂₅、-NO₂或-CN; 每个其余R基团是氢。

再另一方面, 本发明提供式(IV)化合物:



(IV)

及其药学上可接受的盐,

其中X是CR₂₅、N、O或S; Y是CR₂₅、NR₂₅、O或S; 其条件是当X是CR₂₅时, Y不是N;

R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈和R₃₉各自独立地是-H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基、卤素、-CF₃、-NO₂、-CN、-OR₂₅、-OSO₂R₂₅、-SR₂₅、-SO₂R₂₅、

- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{25})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CO}_2\text{R}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{COR}_{25}$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{CON}(\text{R}_{25})_2$ 或 $-\text{CON}(\text{R}_{25})_2$;

R_a 和 R_b 各自独立地是 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$;

R_{25} 是 $-\text{H}$; 或直链或支链 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -卤代烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -链烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 和 R_{35} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 之一是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余 R 基团是氢。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ 。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自是氢。

在一种实施方式中, X 是 CR_{25} 或 N ; Y 是 O 或 S ; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、

卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{15} 各自是氢。

在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$ 。在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H或 $-\text{OR}_{25}$ 。

在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; 每个其余R基团是氢。在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H或 $-\text{OR}_{25}$; 每个其余R基团是氢。

在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自是氢。

在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{16} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自是氢。

在一种实施方式中, X是 CR_{25} 或N; Y是O或S; R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{15} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $-\text{OR}_{25}$ 、卤素或 $-\text{CF}_3$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{16} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OR}_{25}$; R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自独立地是-H、 $-\text{CH}_3$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OR}_{25}$; R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自是氢。

在一种实施方式中, R_{31} 是-H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OR}_{25}$; R_{15} 和 R_{16} 各自独立地是-H、 $-\text{CH}_3$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OR}_{25}$; R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 各自是氢。

式(III)和式(IV)化合物的说明性实例如下所述, 非限制性地包括:

6-氯-8-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉;

8-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉;

8-{4-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉;

8-[4-(4-苯并呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基]-6-氯-喹啉;

5-氟-8-{4-[4-(5-氟-苯并呋喃-3-基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-基}-喹啉;
1-(1-苯并[b]噻吩-3-基-哌啶-4-基)-4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪; 或
3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]-1-哌啶基}-1,2-苯并异噻唑;
及其药学上可接受的盐。

本发明化合物和化合物的药学上可接受的盐可以含有不对称碳原子, 有些本发明化合物或化合物的药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心, 因而可以产生旋光异构体和非对映体。尽管在描绘时没有涉及本发明化合物和化合物的药学上可接受的盐的立体化学, 不过本发明包括这样的旋光异构体和非对映体, 以及外消旋的和经过拆分的、对映体纯的 R 与 S 立体异构体, 还有其他 R 与 S 立体异构体和其药学上可接受盐的混合物。若立体异构体是优选的, 在有些实施方式中可以基本上不含其相应的反对象映体。

另外, 本发明化合物和化合物的药学上可接受的盐可以存在多晶型。这类多晶型可以是暂时性的或者可分离到稳定的产物。

化合物或化合物的药学上可接受的盐的前体药物也落入本发明的范围。

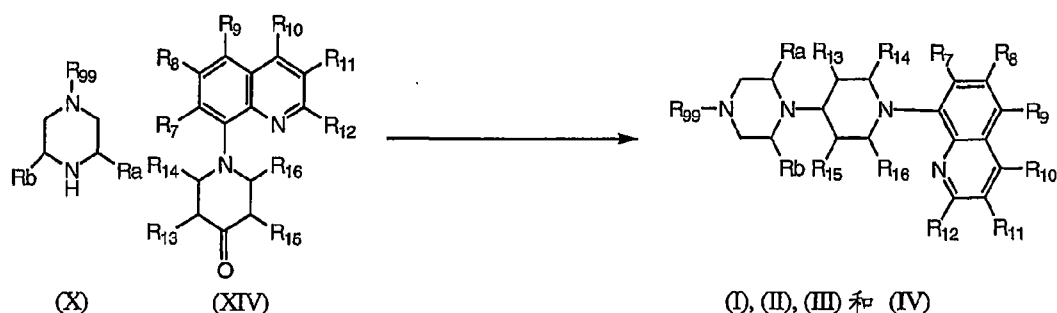
制备本发明化合物的方法

本发明的化合物和化合物的药学上可接受的盐可以利用多种方法、始于商业上可获得的化合物、已知化合物或者借助已知方法制备的化合物制备。在下列流程中包括很多本发明化合物的一般合成途径。在 WO 2004/024731 和美国专利 No. 4,465,482 中描述了制备本发明的有些中间体的方法, 二者均引用在此作为参考。本领域技术人员可以理解, 这些合成可能需要在流程中没有显示出来的保护和去保护步骤, 并且步骤的顺序可以改变, 以适应目标分子中的官能度。

流程 1 阐述式(I)、(II)、(III)和(IV)的哌嗪-哌啶化合物通过还原性胺化的偶联作用, 其中 R_a 、 R_b 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{99} 如上所定义, 并且 R_{99} 也可以是取代或未取代的喹啉。使式(X)

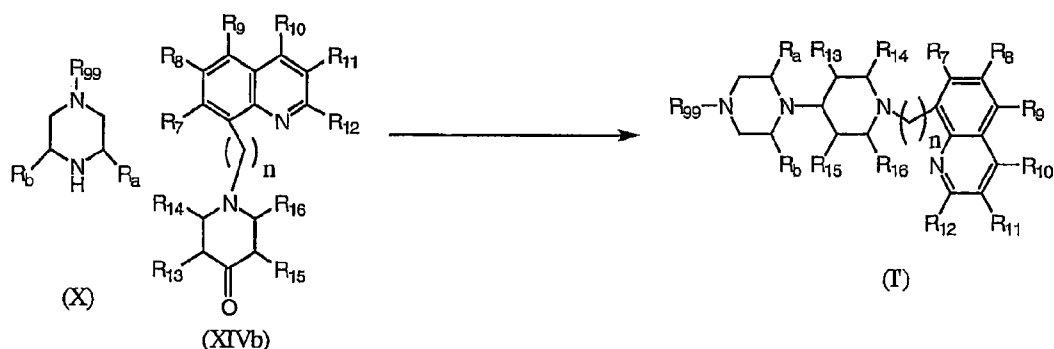
化合物与式(XIV)化合物在有效引起哌啶羰基的还原性胺化的条件下反应, 由此提供式(I)、(II)、(III)和(IV)的哌嗪-哌啶化合物。能够实现这种偶联的试剂包括但不限于氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。适合于进行该反应的溶剂包括但不限于二氯乙烷和甲醇, 并且酸类如乙酸和盐酸可以任选地向反应加入。反应温度可以因反应剂的属性而异, 但是通常为 0°C 至溶剂的沸点。

流程 1



流程 1a 阐述式(I')的哌嗪-哌啶化合物通过还原性胺化的偶联作用, 其中 R_a 、 R_b 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{99} 如上所定义, 并且 R_{99} 也可以是取代或未取代的喹啉。使式(X)化合物与式(XIVb)化合物在有效引起哌啶羰基的还原性胺化的条件下反应, 例如流程 1 所述那些, 由此提供式(I')的哌嗪-哌啶化合物。

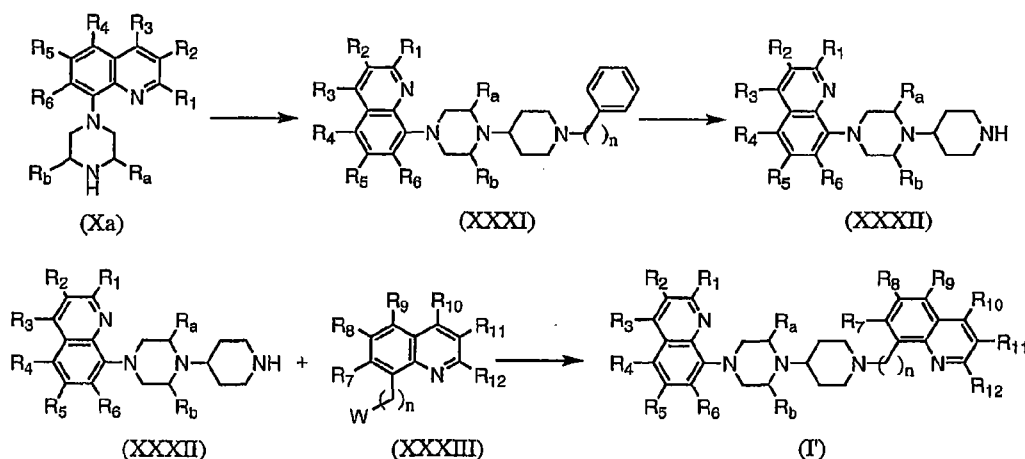
流程 1a



流程 1a' 阐述另一种制备式(I')化合物的方法, 其中 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 如上所定义, 并且 R_{99} 是可选被取代的喹啉(n 也如上所定义)。使式(Xa)化合物

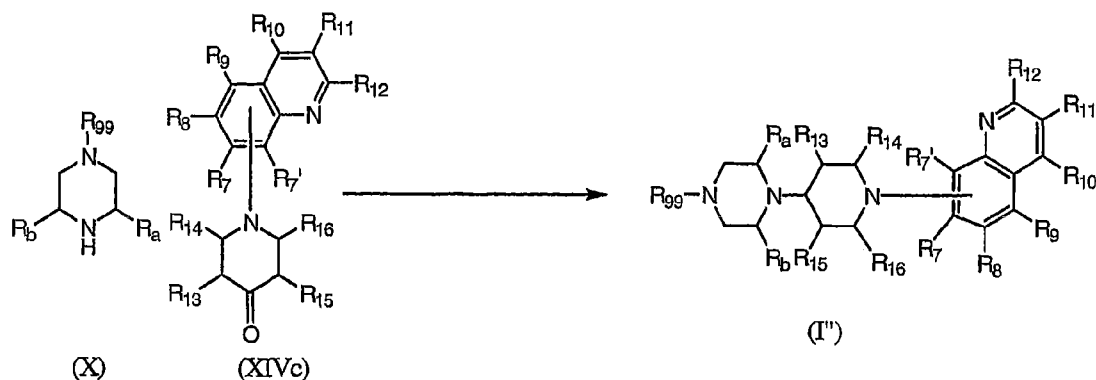
在有效提供式(XXXI)化合物的条件下反应。使式(XXXI)化合物在有效除去苯基-甲基的条件下反应，由此提供式(XXXII)化合物。使式(XXXII)化合物与具有良好离去基团(W)的式(XXXIII)的烷基-取代的喹啉在有效生成式(I')化合物的条件下反应。适合的离去基团为本领域技术人员已知，非限制性地包括卤素、-OTs、-OMs 或-OTr。

流程 Ia'



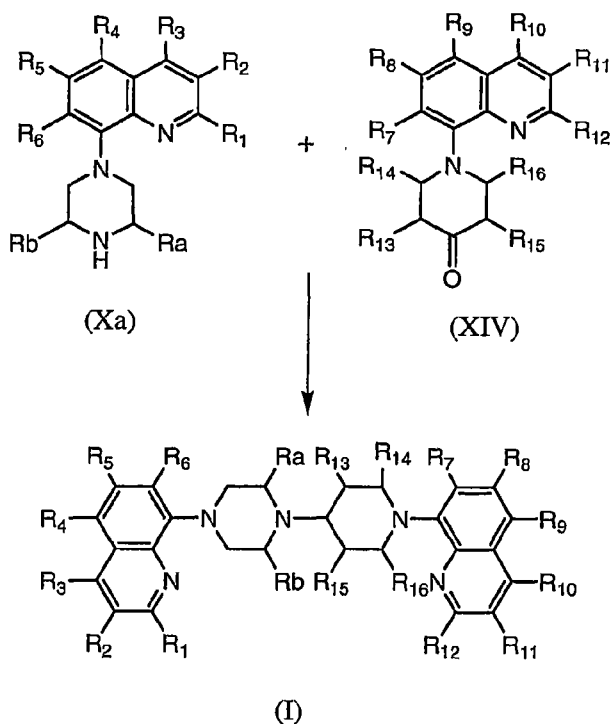
流程 Ib 阐述式(I'')的哌嗪-哌啶化合物通过还原性胺化的偶联作用，其中 R_a 、 R_b 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{99} 如上所定义，哌啶通过它连接的 R 基团除外；n 如上所定义； R_{99} 也可以是取代或未取代的喹啉。使式(X)化合物与式(XIVc)化合物在有效引起哌啶羰基的还原性胺化的条件下反应，例如流程 1 所述那些，由此提供式(I'')的哌嗪-哌啶化合物。

流程 Ib



流程2 阐述式(I)化合物的制备。如流程2所示,式(Xa)化合物与式(XIV)化合物可以在有效生成式(I)的二喹啉取代的哌嗪-哌啶化合物的条件下反应,例如流程1所述那些。

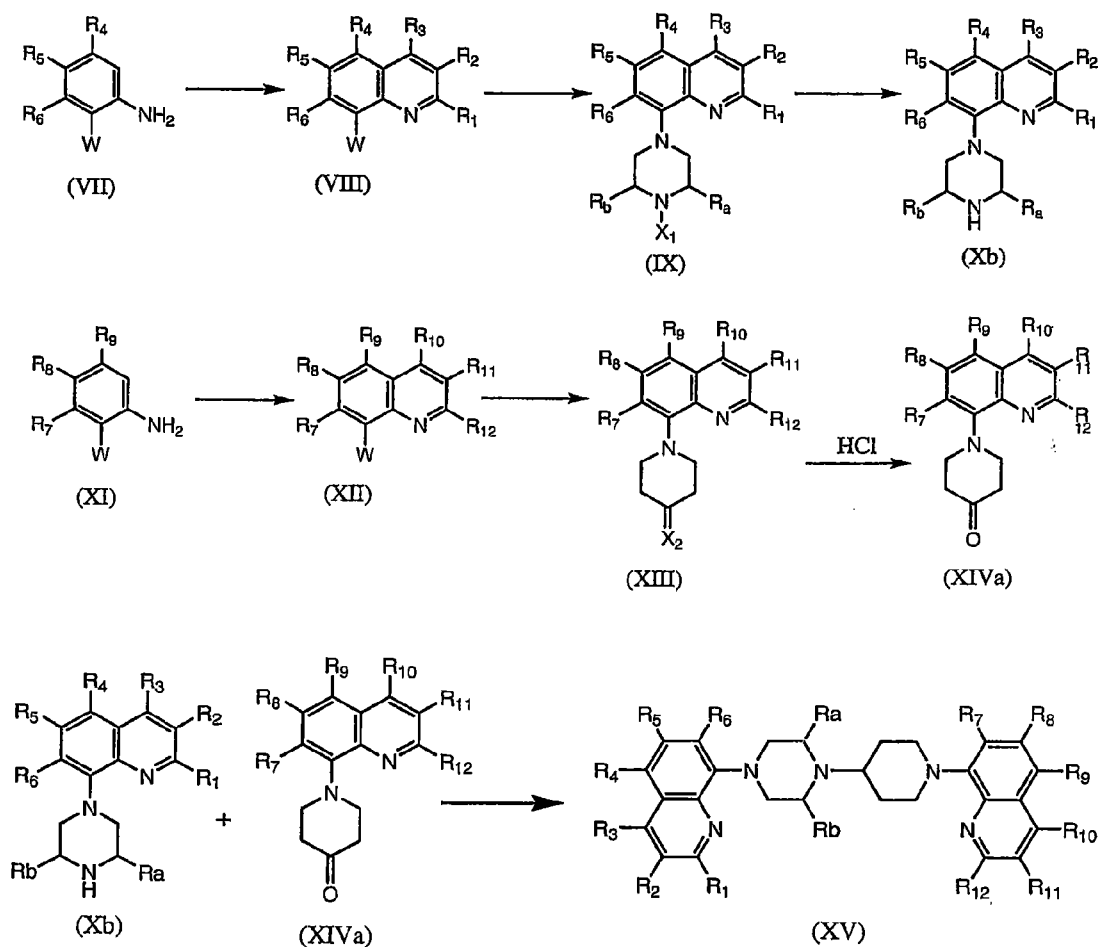
流程2



流程3 阐述式(Xb)和式(XV)化合物的制备, 其中 R₁、R₂、R₃、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 各自是氢, R_a、R_b、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 如上所定义。使式(VII)的可选被取代的苯胺化合物与适当的试剂在有效生成式(VIII)喹啉化合物的条件下反应。大量的试剂和条件都影响这种转化作用。其中很多都可以在 G. Jones 的评述中找到(喹啉环系的合成, *Heterocyclic Compounds*: 第 32 卷(Quinolines), Interscience, New York, New York, 1977, 93-318 页)。一种这样的试剂是甘油, 最初如 Skraup 所述 (Monatsh. (1880), 1, 316)。 (VII)和(VIII)的 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 如同上述(I)所述, W 是良好的离去基团, 例如卤素、对-甲苯磺酰基(-OTs)、甲磺酰基(-OMs)或三氟甲磺酰基(-OTf)。然后使式(VIII)化合物与被保护的哌嗪衍生物在有效提供式(IX)的被保护的哌嗪子基-喹啉的条件下反应, 其中

X_1 是保护基团。保护基团为本领域技术人员熟知，非限制性地包括叔丁氧羰基。能够实现这种反应的条件包括但不限于使这两种组分在钯配合物的存在下反应，例如 Buchwald 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 118:7215 (1996) 和 Hartwig 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 118:7217 (1996) 所述那些。然后使式(IX)的被保护的哌嗪子基-喹啉在促进保护基团除去的条件下反应(例如含水酸或者水混溶性有机溶剂与含水酸的混合物)，提供式(Xb)的取代的哌嗪子基-喹啉化合物。另外，式(XIV)化合物的制备始于式(XI)的可选被取代的苯胺化合物，使其如上所述与适当的试剂在有效生成式(XII)喹啉化合物的条件下反应。(XI)和(XII)的 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如上对式(I)所述，W 是适合的离去基团，如卤素、-OTs、-OMs 或 -OTr。然后使式(XII)的喹啉化合物与哌啶-4-酮衍生物在有效提供式(XIII)化合物的条件下反应(例如钯-催化的偶联，例如上述)。将哌啶-4-酮衍生物的羰基用保护基团(X_2)保护。适合的保护基团为本领域技术人员熟知，非限制性地包括 1,4-二氧杂环戊烷。然后使式(XIII)化合物在促进保护基团除去的条件下反应(例如含水酸或者水混溶性有机溶剂与含水酸的混合物)，提供式(XIVa)的哌啶-4-酮化合物。然后使式(XIVa)哌啶-4-酮化合物与式(Xb)的哌嗪子基-喹啉化合物如上流程 1 和 2 所述进行反应，生成式(XV)的二-喹啉哌嗪-哌啶化合物。

流程 3



在流程 3a 中提供式(VIII)和(XII)喹啉化合物的替代合成法。使式(VII)和(XI)的苯胺化合物与适当的试剂在有效生成式(XXXIV)和(XXXV)喹啉化合物的条件下反应,其中 W 是离去基团。适合于实现这种转化的试剂和条件为本领域技术人员已知,例如包括 G. Jones 所述方法,出处同上。一种示范性试剂是甘油,如上所述。然后使式(XXXIV)和(XXXV)化合物与适当的试剂反应,得到所需式(VIII)和(XI)中间体化合物。

在有些实施方式中,使式(I)和式(XV)化合物进一步反应,通过酸加成过程生成式(I)和式(XV)化合物的盐。在一种非限制性实例中,使一当量或以上的酸(例如盐酸、琥珀酸或己二酸)与式(I)和式(XV)化合物的游离碱反应,生成酸加成盐。示范性的盐非限制性地包括单-、二-、三-和四-酸盐。

在有些实施方式中,修改酸加成步骤以便分离式(I)和式(XV)化合物的盐,而无需使用有可能危害环境的原料。在一种实施方式中,使式(I)和式

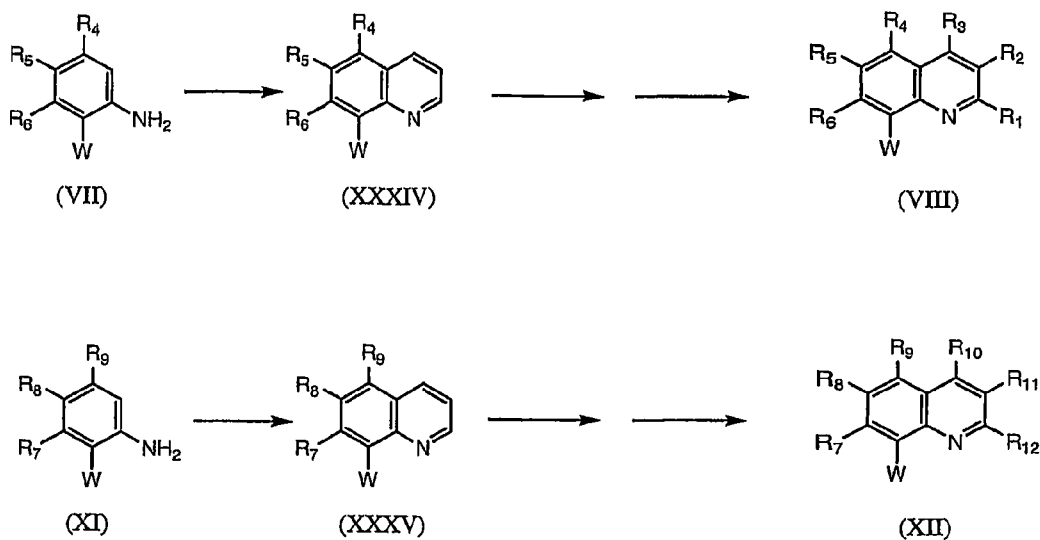
(XV)化合物在非氯化溶剂存在下反应。在一种实施方式中，该非氯化溶剂是甲苯。

在有些实施方式中，酸加成反应在导致在最终产物中发现相对低量残留溶剂的条件下进行。在有些实施方式中，每种个别残留溶剂的含量小于所得式(I)或式(XV)化合物盐形式的约 0.25 w%。在一种实施方式中，每种残留溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.2 w%。在其他实施方式中，每种溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.15 w%。在进一步的实施方式中，每种溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.1w%。在更多的实施方式中，每种溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.05 w%。在进而更多的实施方式中，每种溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.025 w%。在另外的实施方式中，每种溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.02 w%。在另一种实施方式中，每种溶剂的含量小于所得式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式的约 0.01w%。在一种实施方式中，氯化溶剂在最终所分离的式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式中的存在被显著降低。在一种实施方式中，在最终所分离的式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式中不存在可检测的氯化溶剂。在一种实施方式中，氯化溶剂在最终所分离的式(I)化合物或式(XV)化合物盐形式中的含量小于约 0.1%。在一种实施方式中，氯化溶剂在最终所分离的式(I)化合物和式(XV)化合物盐形式中的含量小于约 0.05%。在一种实施方式中，氯化溶剂在最终所分离的式(I)化合物和式(XV)化合物盐形式中的含量小于约 0.01%。在一种实施方式中，氯化溶剂在最终所分离的式(I)化合物和式(XV)化合物盐形式中的含量小于约 0.001%。

在有些实施方式中，酸加成反应发生在有机溶剂的存在下，包括但不限于四氢呋喃(THF)、丙酮、二氯甲烷和二氯乙烷。在一种实施方式中，有机溶剂是 THF 和丙酮。在一种实施方式中，将式(I)化合物或式(XV)化合物与第一有机溶剂混合，然后加入到包括第二有机溶剂和酸的溶液中。在一种实施方式中，第一有机溶剂是 THF 或丙酮。在一种实施方式中，

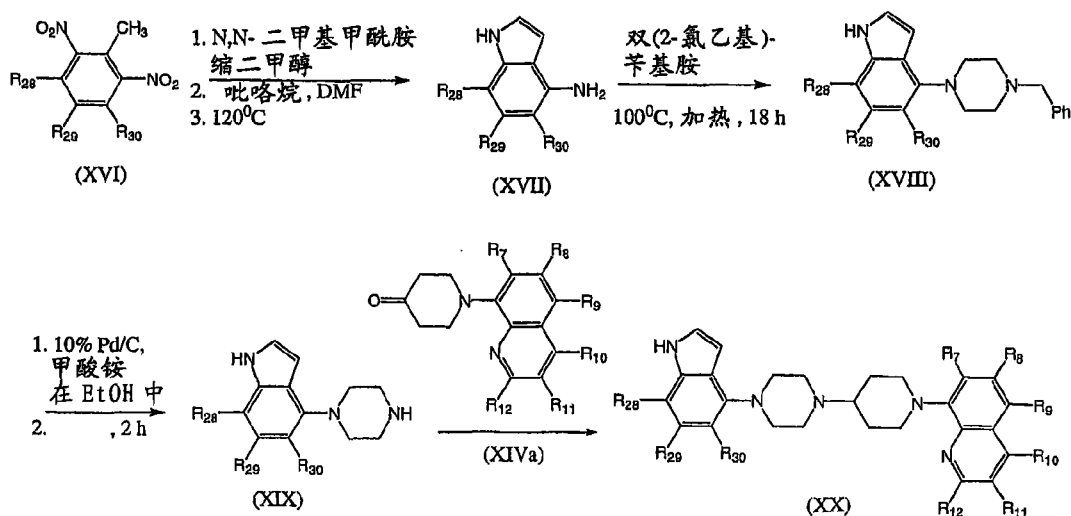
第二有机溶剂是 THF 或丙酮。在一种实施方式中, 第一有机溶剂是 THF, 第二有机溶剂是丙酮。在一种实施方式中, 将式(I)化合物或式(XV)化合物与 THF 混合, 然后加入丙酮与酸的溶液。在一种实施方式中, 该酸是有机酸。在一种实施方式中, 该酸是二元羧酸。在一种实施方式中, 该有机酸是琥珀酸。

流程 3a



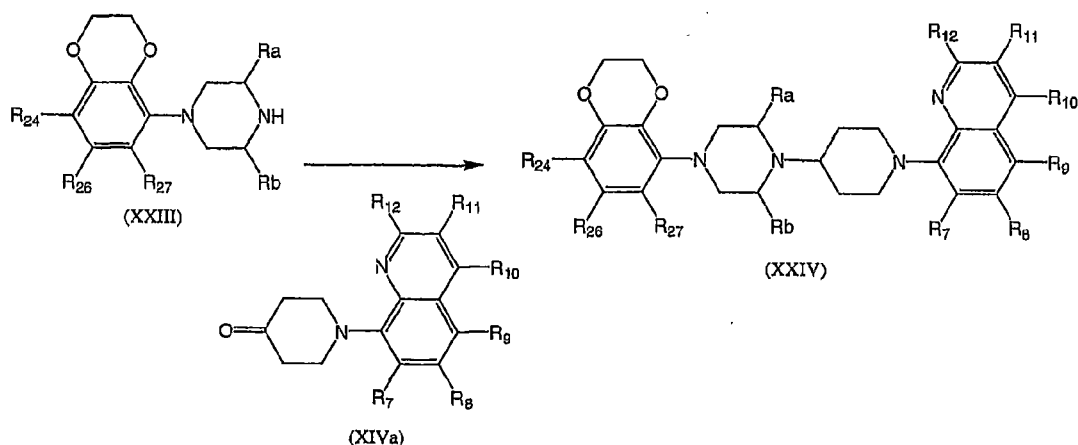
流程 4 阐述式(III)化合物的制备, 其中 R_{99} 是吲哚化合物, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 如上对式(III)所定义。如上流程 3 所述制备式(XIVa)的哌啶-4-酮化合物。使式(XVI)的二硝基-甲苯化合物与 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇和吡咯烷在有效引起环化的条件下反应, 由此提供式(XVII)的吲哚-4-基胺化合物。然后使式(XVII)化合物与双(2-氯乙基)-苄基胺在有效生成式(XVIII)化合物的条件下反应。然后使式(XVIII)化合物在有效除去苄基保护基团的条件下反应, 生成式(XIX)的 4-哌嗪-1-基-吲哚。然后使式(XIX)的哌嗪-1-基-吲哚化合物与式(XIVa)的哌啶-4-酮化合物如上流程 1 所述反应, 生成式(XX)的哌嗪-哌啶化合物, 它是式(III)化合物。

流程 4



流程 5 阐述式(III)化合物的制备, 其中 R_{99} 是苯并[1,4]二噁烷化合物, R_a 、 R_b 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 如上对式(III)所定义。如上流程 3 所述制备式(XIVa)的哌啶-4-酮化合物。如下制备具有式(XXIII)的苯并[1,4]二噁烷-哌嗪化合物: 使哌啶与被良好离去基团如卤素、 $-\text{OTs}$ 、 $-\text{OMs}$ 或 $-\text{OTr}$ 取代的苯并[1,4]二噁烷在有效生成式(XXIII)化合物的条件下反应。使式(XXIII)化合物与式(XIVa)的哌啶-4-酮化合物如上流程 1 所述反应, 生成式(XXIV)的苯并[1,4]二噁烷哌嗪-哌啶喹啉化合物。

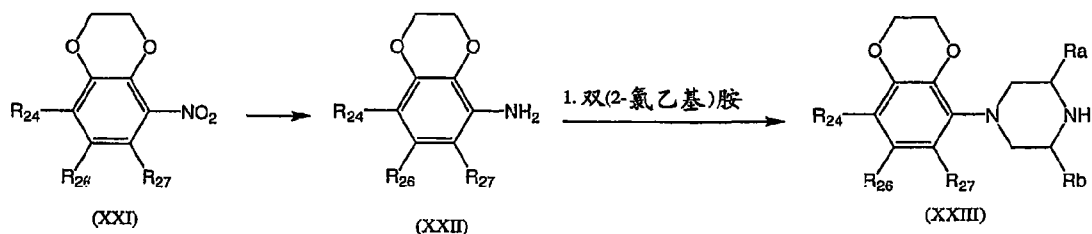
流程 5



流程 5a 阐述具有式(XXIII)的苯并[1,4]二噁烷-哌嗪化合物的替代制备法, 其中 R_a 、 R_b 、 R_{24} 、 R_{26} 和 R_{27} 如上对式(III)所定义。使式(XXI)的硝基

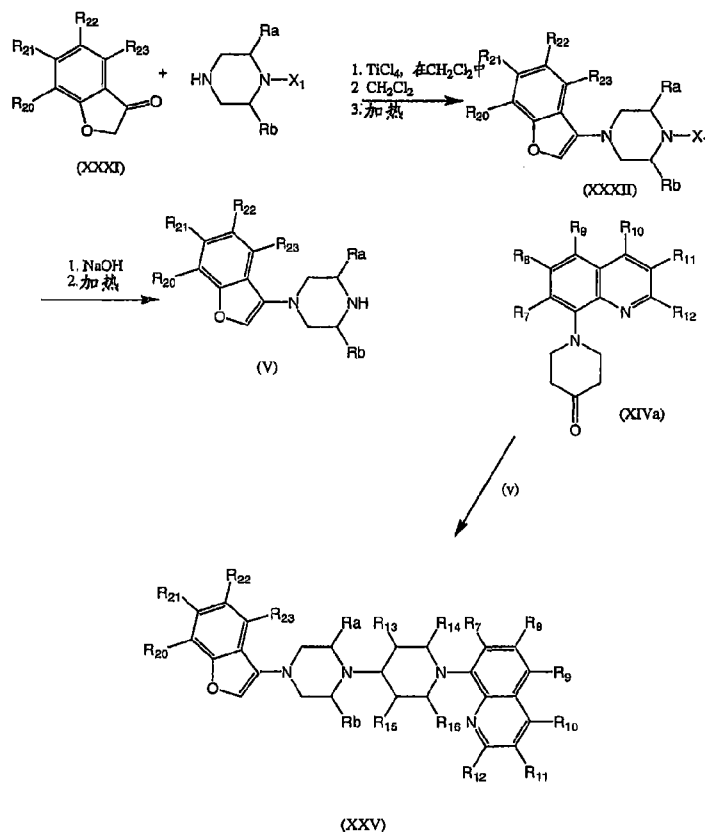
-苯并二噁烷在有效生成式(XXII)化合物的条件下反应。使式(XXII)化合物与双(2-氯乙基)胺在有效生成式(XXIII)化合物的条件下反应。

流程 5a



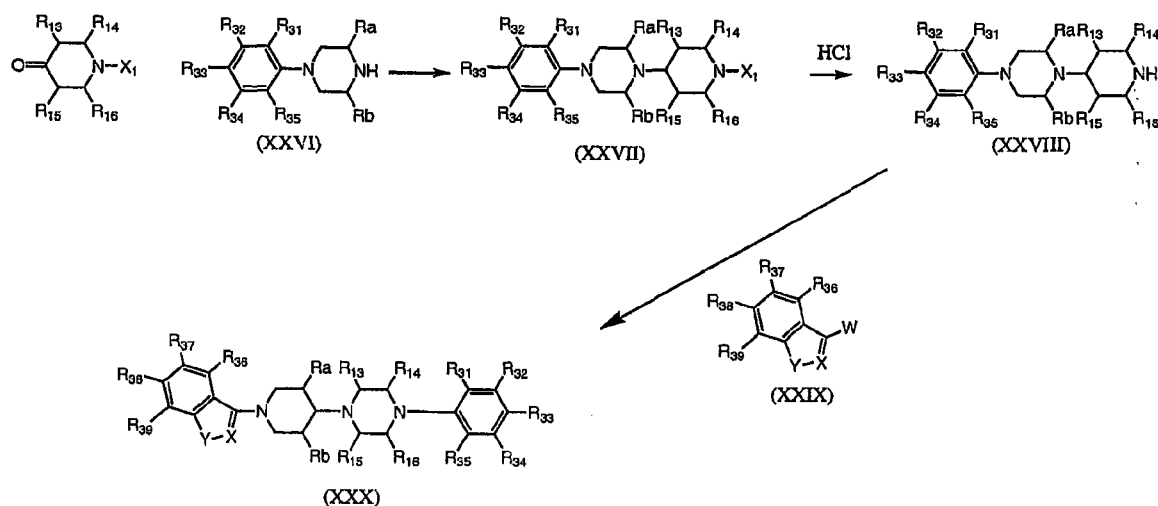
流程 6 阐述式(III)化合物或其药学上可接受的盐的制备法，其中 R_{99} 是苯并呋喃化合物， R_a 、 R_b 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 如上对式(III)所定义。如上流程 3 所述制备式(XIVa)的哌啶-4-酮化合物。使式(XXXI)的苯并呋喃酮与被保护的哌嗪在有效生成式(XXXII)的苯并呋喃-N-保护的哌嗪化合物的条件下反应。适合的保护基团(X_1)为本领域技术人员熟知，非限制性地包括乙氧羰基。式(XXXII)化合物的 N-保护基团的去保护(例如水解)得到式(V)化合物。然后使式(V)的苯并呋喃-哌嗪与式(XIV)的哌啶-4-酮化合物如上流程 1 所述反应，生成式(XXV)的哌嗪-哌啶化合物。

流程 6



流程 7 阐述式(IV)化合物或其药学上可接受的盐的制备, 其中 R_a 、 R_b 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 如上对式(IV)所定义。如流程 7 所示, 使式(XXVI)的可选被取代的苯基-哌嗪化合物与可选被取代的被保护的-哌嗪在有效提供式(XXVII)化合物的条件下反应, 其中 X_1 是保护基团。适合的保护基团为本领域技术人员熟知, 非限制性地包括叔丁氧羰基。使式(XXVII)化合物在有效除去保护基团的条件下反应, 提供式(XXVIII)的苯基-哌嗪-哌啶化合物。使式(XXVIII)的苯基-哌嗪-哌啶化合物与具备适合离去基团(W)的式(XXIX)的二环芳基化合物在有效提供式(IV)化合物的条件下反应。

流程 7



流程 1-7 阐述用于制备特定本发明化合物的合成方法。

本领域技术人员将认识到，可以调整流程 1-7，以制备其他根据本发明的化合物，并且可以利用其他方法制备本发明化合物。

治疗性给药

在对动物给药时，化合物或化合物的药学上可接受的盐可以被净给药或者作为包含生理学上可接受载体或媒介的组合物的组分给药。本发明的药物组合物可以利用如下方法制备：混合化合物或化合物的药学上可接受的盐和生理学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。混合可以利用熟知用于混合化合物或化合物的药学上可接受的盐和生理学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的方法来完成。

包含本发明化合物或化合物的药学上可接受盐的药物组合物可以口服给药。本发明化合物也可以借助任意其他适宜的途径给药，例如输注或快速浓注、通过表皮或粘膜衬层吸收(例如口服、直肠、阴道和肠粘膜等)，并且可以与另一种治疗剂一起给药。给药可以是全身或局部的。可以采用各种已知的递送系统，包括包封在脂质体、微粒、微囊和胶囊中。

给药的方法包括但不限于皮内、肌肉、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠、吸入或者外用，特别是用于耳、鼻、眼或皮肤。在有些情形中，给药将是化合物或化合物的药

学上可接受的盐向血流中释放的结果。给药的模式取决于从业人员。

在一种实施方式中，本发明的化合物口服给药。

在另一种实施方式中，本发明的化合物静脉内给药。

在另一种实施方式中，可能需要局部给予本发明化合物。这可以如下实现，例如在手术期间局部输注、外部施用例如在手术后与伤口敷料联用、注射、借助导管、借助栓剂或灌肠剂，或者借助植入物，所述植入物是多孔、非多孔或凝胶状材料，包括膜，例如 sialastic 膜或纤维。

在某些实施方式中，可能需要借助任意适合的途径向中枢神经系统、循环系统或胃肠道引入本发明化合物，包括心室内、鞘内注射、脊柱旁注射、硬膜外注射、灌肠剂和通过外周神经附近注射。例如与储库如 Ommaya 储库连接的心室内导管能够有利于心室内注射。

也可以采用肺部给药，例如利用吸入器或雾化器和含有气雾化剂的制剂，或者经由碳氟化合物或合成肺用表面活性剂灌注。在某些实施方式中，化合物或化合物的药学上可接受的盐可以用传统的粘合剂和赋形剂如甘油三酯配制成栓剂。

在另一种实施方式中，本发明化合物可以在囊中递送，特别是脂质体(参见 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)和 Treat 等人, “脂质体治疗感染性疾病和癌症”, 317-327 和 353-365 (1989))。

在再另一种实施方式中，本发明化合物可以在控释系统或缓释系统中递送(例如参见 Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 第 2 卷, 115-138 页(1984))。可以采用 Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) 的综述中论及的其他控释或缓释系统。在一种实施方式中，可以采用一种泵(Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald 等人, *Surgery* 88:507 (1980); 和 Saudek 等人, *N. Engl J Med.* 321:574 (1989))。在另一种实施方式中，可以采用聚合材料(参见 *Medical Applications of Controlled Release* (Langer 和 Wise 编辑, 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen 和 Ball 编辑, 1984); Ranger 和 Peppas, *J. Macromol.*

ScL Rev. Macromol. Chem. 2:61 (1983); Levy 等人, *Science* 228: 190 (1935); During 等人, *Ann. Neural* 25:351 (1989); 和 Howard 等人, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989))。

本发明的组合物可以任选地包含适量生理学上可接受的赋形剂。

这类生理学上可接受的赋形剂可以是液体,例如水和油类,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。生理学上可接受的赋形剂可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、尿素等。另外,可以使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一种实施方式中,生理学上可接受的赋形剂在对动物给药时是无菌的。生理学上可接受的赋形剂应当在制造和贮存条件下是稳定的,并且应当保藏以抵挡微生物的污染作用。当化合物或化合物的药学上可接受的盐经静脉内给药时,水是特别有用的赋形剂。也可以采用盐水溶液和含水葡萄糖和甘油溶液作为液体赋形剂,特别是用于注射溶液。适合的生理学上可接受的赋形剂也包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、水稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、干燥脱脂乳、甘油、丙二醇、水、乙醇等。这些组合物如果需要也可以含有微量的湿润或乳化剂或者 pH 缓冲剂。

液体载体可以用于制备溶液、悬液、乳液、糖浆和酏剂。本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐可以被溶解或悬浮在药学上可接受的液体载体中,如水、有机溶剂、二者的混合物或者药学上可接受的油类或脂肪。液体载体可以含有其他适合的药物添加剂,包括增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、悬浮剂、增稠剂、色素、粘性调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。适合于口服和肠胃外给药的液体载体实例包括水(特别是含有上述添加剂,例如纤维素衍生物,包括羧甲基纤维素钠溶液)、醇类(包括一元醇和多元醇,例如二醇)和它们的衍生物以及油类(例如分馏椰子油和花生油)。就肠胃外给药而言,载体也可以是油性酯,例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌的液体载体用于肠胃外给药的无菌液体形式组合物中。加压组合物用的液体载体可以是卤化烃或者其他药学上可接受的

推进剂。

本发明组合物可以采取溶液、悬液、乳液、片剂、丸剂、小丸(pellet)、胶囊、含有液体的胶囊、粉剂、缓释制剂、栓剂、乳液、气雾剂、喷雾剂、悬液或者任意其他适用的形式。在一种实施方式中，组合物是胶囊的形式。编辑，第19版，1995)中描述了适合的生理学上可接受赋形剂的其他实例。

在一种实施方式中，化合物或化合物的药学上可接受的盐按照惯用工艺被配制成为适合于对人口服给药的组合物。口服递送组合物可以是例如片剂、锭剂(lozenge)、口含剂型、锭剂(troche)、水性或油性悬液或溶液、颗粒、粉剂、乳液、胶囊、糖浆或酏剂的形式。口服给药的组合物可以含有一种或多种成分，例如甜味剂如果糖、阿斯巴甜或糖精；矫味剂如薄荷、冬青油或樱桃；着色剂；和防腐剂，以提供药学上可口的制备物。在粉剂中，载体可以是细碎的固体，它是与细碎的化合物或化合物的药学上可接受盐的混合物。在片剂中，化合物或化合物的药学上可接受盐与具有必要压缩性质的载体按适合的比例混合，压制成所需的形状和大小。粉剂和片剂可以含有多达约99%的化合物或化合物的药学上可接受的盐。

胶囊可以含有化合物或化合物的药学上可接受盐与惰性填充剂和/或稀释剂的混合物，如药学上可接受的淀粉(例如玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖类、人工甜味剂、粉状纤维素(例如结晶与微晶纤维素)、面粉、明胶、树胶等。

片剂可以借助常规的压制、湿法造粒或干法造粒方法制备，并使用药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面修饰剂(包括表面活性剂)、悬浮或稳定剂(包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、糖类、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、藻酸、阿拉伯胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂)。表面修饰剂包括非离子与阴离子表面修饰剂。表面修饰剂的代表性实例包括但不限于泊洛沙姆 188、苯扎氯铵、硬脂酸钙、十八醇十六醇

混合物、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蜡、脱水山梨醇酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸铝镁和三乙醇胺。

而且，在以片剂或丸剂形式时，组合物可以被包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收，由此提供长时间的持续作用。包围渗透活性驱动化合物或化合物的药学上可接受盐的选择性渗透膜也适合于口服给药的组合物。在这些后者平台中，包围胶囊的来自环境的体液可以被驱动性化合物吸取，后者溶胀，通过小孔置换该成分或成分组合物。这些递送平台可以提供本质上为零级的递送行为，与即时释放制剂的尖峰行为相反。也可以使用延时材料，例如甘油单硬脂酸酯或甘油硬脂酸酯。口服组合物可以包括标准赋形剂，如甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一种实施方式中，赋形剂是药物级别的。

在另一种实施方式中，化合物或化合物的药学上可接受的盐可以被配制用于静脉内给药。通常，静脉内给药组合物包含无菌等渗含水缓冲液。若有必要，组合物也可以包括增溶剂。静脉内给药组合物可以任选地包括局部麻醉剂，如利多卡因，以减轻注射部位的疼痛。一般而言，各成分被单独供应或者被一起混合在单元剂型中，例如在密封容器如标示活性成分量的安瓿或药囊(sachette)中的干燥冻干粉末或无水浓缩物。若化合物或化合物的药学上可接受的盐需要输注给药，可以用例如含有无菌药物级水或盐水的输注瓶配药。若化合物或化合物的药学上可接受的盐是注射给药的，可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿，以便可以在给药之前混合各成分。

在另一种实施方式中，化合物或化合物的药学上可接受的盐可以利用透皮贴剂透皮给药。透皮给药包括跨越机体表面和包括上皮与粘膜组织在内的机体通道内衬层的给药。这类给药可以使用这些化合物或化合物的药学上可接受盐的洗剂、霜剂、泡沫剂、贴剂、悬液、溶液和栓剂(例如直肠或阴道栓剂)进行。

透皮给药可以利用含有化合物或化合物的药学上可接受盐和载体的透皮贴剂来完成，该载体对化合物或化合物的药学上可接受盐呈惰性、对皮肤无毒并且允许活性成分经由皮肤系统系统吸收进入血流。载体可以采取

任意形式，如霜剂或软膏、糊剂、凝胶或封闭装置。霜剂或软膏可以是粘性液体或者水包油或油包水型半固体乳剂。由分散在石油或亲水性石油中、含有活性成分的吸收性粉末组成的糊剂也可能是适合的。多种封闭性装置可以用于释放化合物或化合物的药学上可接受盐进入血流，例如覆盖含有化合物或化合物的药学上可接受盐及任选载体的储库的半渗透性膜，或者含有活性成分的基质。

本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐可以以常规栓剂形式被直肠或阴道给药。栓剂可以从传统材料制成，包括可可脂、加入或不加入蜡类以改变栓剂的熔点以及甘油。也可以使用水溶性栓剂基质如各种分子量的聚乙二醇。

化合物或化合物的药学上可接受的盐可以借助本领域普通技术人员已知的控释或缓释手段或递送装置给药。这类剂型可以用于提供一种或多种活性成分的控释或缓释，按不同比例、使用例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、渗透性膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球或其组合，以提供所需的释放行为。可以容易地选择本领域技术人员已知的适合的控释或缓释制剂、包括本文所述那些用于本发明的活性成分。本发明因而涵盖适合于口服给药的单一单元剂型，例如但不限于适合于控释或缓释的片剂、胶囊、软胶囊(gelcaps)和小胶囊(caplet)。

在一种实施方式中，控释或缓释组合物包含最小量的化合物或化合物的药学上可接受的盐，以在最短时间内治疗或预防 5-HT_{1A}-相关疾患。控释或缓释组合物的优点包括延长药物活性、减少用药频率和增加受治疗动物的顺应性。另外，控释或缓释组合物可以有利地影响起效时间或其他特征，例如化合物或化合物的药学上可接受的盐的血液水平，因而能够减少不良副作用的发生。

控释或缓释组合物能够最初释放迅速产生所需治疗或预防效果量的化合物或化合物的药学上可接受的盐，并且逐渐和连续地释放其他量的化合物或化合物的药学上可接受的盐，以长时间地维持这种水平的治疗或预防效果。为了维持化合物或化合物的药学上可接受的盐在机体内的恒定水平，

化合物或化合物的药学上可接受的盐可以按照一定速率从剂型中释放, 该速率将代替被机体代谢和排泄的化合物或化合物的药学上可接受盐的量。活性成分的控释或缓释可以受到各种条件的刺激, 包括但不限于 pH 变化、温度变化、酶的浓度或可利用性、水的浓度或可利用性或者其他生理条件或化合物。

在某些实施方式中, 本发明涉及本发明化合物或化合物的药学上可接受盐的前体药物。各种形式的前体药物是本领域已知的, 例如 Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder 等人(ed.), *Methods in Enzymology*, 第 4 卷, Academic Press (1985); Kgrogsgaard-Larsen 等人 [ed.), “*Design and Application of Prodrugs*”, *Textbook of Drug Design and Development*, 第 5 章, 113-191 (1991); Bundgaard 等人, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard 等人, *J. Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988)和 Higuchi 和 Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, 美国化学会(1975)的讨论。

所递送的化合物或化合物的药学上可接受盐的量是有效治疗或预防 5-HT_{1A}-相关疾患的量。另外, 可以任选地采用体外或体内测定法, 以帮助鉴别最佳剂量范围。所要采用的精确剂量也可以依赖于给药的途径、病症、所治疗病症的严重性以及涉及受治疗个体的各种身体因素, 并且可以根据卫生保健人员的判断来确定。可以历经各种时间阶段给予相等的剂量, 包括但不限于大约每 2 小时、大约每 6 小时、大约每 8 小时、大约每 12 小时、大约每 24 小时、大约每 36 小时、大约每 48 小时、大约每 72 小时、大约每周、大约每两周、大约每三周、大约每月和大约每两月。相当于完整治疗过程的用药次数和频率将根据卫生保健人员的判断来决定。本文所述有效剂量表示总的给药量; 即如果给予一种以上的化合物或化合物的药学上可接受的盐, 有效剂量相当于总的给药量。

化合物或化合物的药学上可接受盐有效治疗或预防 5-HT_{1A}-相关疾患的量将通常为约 0.001mg/kg 至约 600mg/kg 体重每天, 在一种实施方式中为约 1mg/kg 至约 600mg/kg 体重每天, 在另一种实施方式中为约 10mg/kg

至约 400mg/kg 体重每天，在另一种实施方式中为约 10mg/kg 至约 200mg/kg 体重每天，在另一种实施方式中为约 10mg/kg 至约 100mg/kg 体重每天，在另一种实施方式中为约 1mg/kg 至约 10mg/kg 体重每天，在另一种实施方式中为约 0.001mg/kg 至约 100mg/kg 体重每天，在另一种实施方式中为约 0.001mg/kg 至约 10mg/kg 体重每天，在另一种实施方式中为约 0.001mg/kg 至约 1mg/kg 体重每天。

在一种实施方式中，药物组合物在单元剂型中，例如为片剂、胶囊、粉剂、溶液、悬液、乳液、颗粒或栓剂。在这类形式中，组合物被细分为含有适量活性成分的单元剂量；单元剂型可以是带包装的组合物，例如带包装粉剂、小瓶、安瓿、预灌注注射器或含有液体的药囊。单元剂型可以是例如胶囊或片剂本身，或者它可以是适当数量的任意这类组合物的包装形式。这类单元剂型可以含有约 0.01mg/kg 至约 250mg/kg，并且可以在单一剂量或者在两个或多个分开的剂量中给予。剂量上的变化将必然依赖于受治疗患者的种属、体重与条件和患者对药物的个体反应而进行。

在一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 1000mg。在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 500mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 250mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 100mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 50mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 25mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 10mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 5mg；在另一种实施方式中，单元剂型为约 0.01 至约 10mg。

化合物或化合物的药学上可接受的盐在用于人类之前，可以体外或体内测定所需的治疗或预防活性。动物模型系统可以用于证明安全性和功效。

本发明的治疗或预防 5-HT_{1A}-相关疾患的方法可以进一步包括对接受化合物或化合物的药学上可接受盐给药的动物给予另一种治疗剂，在一种实施方式中，其他治疗剂按有效量给药。

其他治疗剂的有效量为本领域技术人员熟知。不过，确定其他治疗剂的最佳有效量范围完全在技术人员的权限内。化合物或化合物的药学上可

接受的盐和其他治疗剂可以发挥加和作用，或者在一种实施方式中发挥协同作用。在本发明的一种实施方式中，若对动物给予另一种治疗剂，化合物或化合物的药学上可接受盐的有效量小于其没有给予其他治疗剂时的有效量。在这种情况下，不受理论所限，相信化合物或化合物的药学上可接受的盐和其他治疗剂发挥协同作用。在有些情况下，用一种或多种其他治疗剂治疗需要治疗的患者。在有些情况下，用至少两种其他治疗剂治疗需要治疗的患者。

在一种实施方式中，其他治疗剂选自一种或多种抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂或认知增强剂。可以与本发明活性化合物联合使用的抗抑郁剂类的实例包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、NK-1受体拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂(MAO)、单胺氧化酶的可逆性抑制剂(RIMA)、血清素与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺受体拮抗剂和非典型抗抑郁剂。适合的去甲肾上腺素再摄取抑制剂包括叔胺三环类和仲胺三环类。适合的叔胺三环类和仲胺三环类包括阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、曲米帕明、度硫平、布替林、伊普唑啉、洛非帕明、去甲替林、普罗替林、阿莫沙平、地昔帕明和马普替林。适合的选择性血清素再摄取抑制剂包括氟西汀、西酞普兰、依地普仑(escitalopram)、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林。单胺氧化酶抑制剂的实例包括异卡波肼、苯乙肼和反苯环丙胺。适合的单胺氧化酶的可逆性抑制剂包括吗氯贝胺。适合用在本发明中的血清素与去甲肾上腺素再摄取抑制剂包括文拉法辛、奈法唑酮、米那普仑和度洛西汀。适合的CRF拮抗剂包括国际专利公报 No. WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676 和 WO 94/13677 所述的那些化合物。适合的非典型抗抑郁剂包括安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙嗪。适合的NK-1受体拮抗剂包括在国际专利公报 WO 01/77100 中提到的那些。

能够与本发明活性化合物联合使用的抗焦虑剂非限制性地包括苯并二氮杂革类和血清素 1A (5-HT_{1A})激动剂或拮抗剂，尤其 5-HT_{1A} 部分激动剂，

和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂。示范性的适合的苯并二氮杂革类包括阿普唑仑、氯氮革、氯硝西洋、氯胺丁酯(chlorazepate)、地西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、奥沙西洋和普拉西洋。示范性的适合的 5-HT_{1A} 受体激动剂或拮抗剂包括丁螺旋酮、氟噻克生、吉吡隆和依沙匹隆。

能够与本发明活性化合物联合使用的抗精神病剂非限制性地包括脂族 phethiazine、哌嗪吩噻嗪、丁酰苯、取代的苯甲酰胺和 thioxanthine。这类药物的附加实例非限制性地包括氟哌啶醇、奥氮平、氯氮平、利培酮、匹莫齐特、阿立哌唑(aripiprazol)和齐拉西酮。在有些情况下,该药物是抗惊厥剂,例如苯巴比妥、苯妥英、扑米酮或卡马西平。

与本发明 5-HT_{1A} 拮抗剂化合物共同给药的认知增强剂非限制性地包括调控神经递质水平的药物(例如乙酰胆碱酯酶或胆碱酯酶抑制剂、胆碱能受体激动剂或血清素受体拮抗剂)、调控可溶性 A β 水平、淀粉样原纤维形成或淀粉样斑负载的药物(例如 γ -分泌酶抑制剂、 β -分泌酶抑制剂、抗体疗法和降解酶)和保护神经元完整性的药物(例如抗氧化剂、激酶抑制剂、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂和激素)。其他与本发明化合物共同给药的代表性候选药物包括胆碱酯酶抑制剂(例如他克林(COGNEX[®])、多奈哌齐(ARICEPT[®])、雷司替明(EXELON[®])、加兰他敏(REMINYL[®])、美曲磷酸、毒扁豆碱和石杉碱甲)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)拮抗剂与激动剂(例如右美沙芬、美金刚胺、地卓西平马来酸盐(dizocilpine maleate/MK-801)、氩、瑞马酰胺、依利罗地(eliprodil)、金刚烷胺、D-环丝氨酸、非氨酯、艾芬地尔、CP-101606 (Pfizer)、Delucemine 和美国专利 No. 6,821,985 和 6,635,270 所述化合物)、ampakines(例如环噻嗪、茴拉西坦、CX-516(Ampalex[®])、CX-717、CX-516、CX-614 和 CX-691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA)、7-氯-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 S,S-二氧化物(参见 Zivkovic 等人, 1995, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 272:300-309; Thompson 等人, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:7667-7671)、3-二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基-6-氯-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺-1,1-二氧化物(Yamada 等人, 1993, *J. Neurosci.* 13:3904-3915);

7-氟-3-甲基-5-乙基-1,2,4-苯并噻二嗪-S,S-二氧化物; 和美国专利 No. 6,620,808 和国际专利申请 No. WO 94/02475、WO 96/38414、WO 97/36907、WO 99/51240 和 WO 99/42456 所述化合物)、苯并二氮杂革(BZD)/GABA 受体复合调控剂(例如普洛加比、gengabine、扎来普隆和美国专利 No. 5,538,956、5,260,331 和 5,422,355 所述化合物); 血清素拮抗剂(例如 5-HT 受体调控剂, 包括其他 5-HT_{1A} 拮抗剂化合物和 5-HT₆ 拮抗剂(非限制性地包括美国专利 No. 6,727,236、6,825,212、6,995,176 和 7,041,695 所述化合物)); 烟碱类(例如烟酸)、毒蕈碱类(例如咕诺美林、CDD-0102、西维美林(cevimeline)、他沙利定、oxybutin、托特罗定、丙哌凡林、tropsium chloride 和达非那新)、单胺氧化酶 B 型(MAO B)抑制剂(例如雷沙吉兰(rasagiline)、司来吉兰、deprenyl、拉扎贝胺、safinamide、氯吉林、帕吉林、N-(2-氨基乙基)-4-氯苯甲酰胺盐酸盐和 N-(2-氨基乙基)-5-(3-氟苯基)-4-噻唑酰胺盐酸盐)、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(例如 PDE IV 抑制剂、罗氟司特(roflumilast)、阿罗茶碱(arofylline)、西洛司特(cilomilast)、咯利普兰、RO-20-1724、茶碱、登布茶碱、ARIFLO、CDP-840(三芳基乙烷)、CP80633(嘧啶酮)、RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer)、登布茶碱(SmithKline Beecham)、阿罗茶碱(Almirall)、CP-77,059(Pfizer)、吡啶并[2,3-d]噻嗪-5-酮(Syntex)、EP-685479 (Bayer)、T-440 (Tanabe Seiyaku)和 SDZ-ISQ-844 (Novartis)); G 蛋白; 通道调控剂; 免疫治疗剂(例如美国专利申请公报 No. US 2005/0197356 和 US 2005/0197379 所述化合物); 抗淀粉样蛋白或淀粉样蛋白降低剂(例如 bapineuzumab 和美国专利 No. 6,878,742 或美国专利申请公报 No. US 2005/0282825 或 US 2005/0282826 所述化合物)、他汀类和过氧化物酶体增殖物活化受体(PPARS)调控剂(例如吉非贝齐(LOPID[®])、非诺贝特(TRICOR[®])、马来酸罗格列酮(AVANDIA[®])、吡格列酮(ActosTM)、罗格列酮(AvandiaTM)、氯贝丁酯和苯扎贝特); 半胱氨酰蛋白酶抑制剂; 高级聚糖化终产物受体(RAGE)抑制剂(例如氨基胍、pyridoxaminem carnosine、吩嗪二胺(phenazinediamine)、OPB-9195 和替尼西坦(tenilsetam))、直接或间接亲神经剂(例如 Cerebrolysin[®]、吡拉西坦、奥拉

西坦、AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454))、 β -分泌酶(BACE)抑制剂、 α -分泌酶、亲免素、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3抑制剂、Src 激酶抑制剂、组织纤溶酶原活化物(TPA)活化剂、AMPA(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸)调控剂、M4 激动剂、JNK3 抑制剂、LXR 激动剂、H3 拮抗剂和血管紧张素 IV 拮抗剂。其他认知增强剂非限制性地包括乙酰基-1-肉毒碱、胞磷胆碱(citicholine)、石杉碱、DMAE(二甲氨基乙醇)、假马齿苋(*Bacopa monneiri*)提取物、鼠尾草属提取物、L- α 甘油磷酸胆碱、银杏与银杏提取物、长春西汀、DHA、促智药、包括 Phenyltropin、Pikatropin (来自 Creative Compounds, LLC, Scott City, MO)、贝西吡啶(besipirdine)、利诺吡啶(linopirdine)、西波吡啶(sibopirdine)、雌激素与雌激素化合物、艾地苯醌、T-588 (Toyama Chemical, 日本)和 FK960 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.)。美国专利 No. 5,219,857、4,904,658、4,624,954 和 4,665,183 所述化合物也可用作本文所述的认知增强剂。通过一种或多种上述机理发挥作用的认知增强剂也在本发明的范围内。

在一种实施方式中,本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐和认知增强剂发挥加和作用,或者在一种实施方式中发挥协同作用。在一种实施方式中,若对动物共同给予认知增强剂和本发明化合物或化合物的药学上可接受的盐,本发明化合物或化合物的药学上可接受盐的有效量小于其没有给予认知增强剂时的有效量。在一种实施方式中,若对动物共同给予认知增强剂和本发明化合物或化合物的药学上可接受的盐,认知增强剂的有效量小于其没有给予本发明化合物或化合物的药学上可接受盐时的有效量。在一种实施方式中,对动物共同给予认知增强剂和本发明化合物或化合物的药学上可接受的盐,剂量小于没有共同给予它们时的有效量。在这些情况下,不受理论所限,相信化合物或化合物的药学上可接受的盐和认知增强剂发挥协同作用。

在一种实施方式中,其他治疗剂是可用于治疗阿尔茨海默氏病或与阿尔茨海默氏病有关的病症、例如痴呆的药物。可用于治疗阿尔茨海默氏病的示范性药物非限制性地包括多奈哌齐、雷司替明、加兰他敏、美金刚胺

和他克林。

在一种实施方式中，化合物或化合物的药学上可接受的盐是与另一种治疗剂并行给药。

在一种实施方式中，可以给予一种组合物，其在同一组合物内包含有效量的化合物或化合物的药学上可接受的盐和有效量的另一种治疗剂。

在另一种实施方式中，可以并行给予包含有效量化合物或化合物的药学上可接受盐的组合物和包含有效量另一种治疗剂的单独组合物。在另一种实施方式中，在有效量另一种治疗剂的给药之前或之后给予有效量的化合物或化合物的药学上可接受的盐。在这种实施方式中，给予化合物或化合物的药学上可接受的盐，同时其他治疗剂发挥其治疗效果，或者给予其他治疗剂，同时化合物或化合物的药学上可接受的盐发挥其治疗或预防5-HT_{1A}-相关疾患的预防或治疗效果。

因而，在一种实施方式中，本发明提供一种组合物，包含有效量的本发明化合物或化合物的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。在另一种实施方式中，该组合物进一步包含第二治疗剂。

在另一种实施方式中，该组合物进一步包含选自一种或多种其他抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂或认知增强剂的治疗剂。适合用在该组合物中的抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂和认知增强剂包括上文提供的抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂和认知增强剂。

在另一种实施方式中，药学上可接受的载体适合于口服给药，该组合物包含口服剂型。

治疗或预防用途

在一种实施方式中，本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐可用作5-HT_{1A}受体拮抗剂。在另一种实施方式中，本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐可用作5-HT_{1A}受体激动剂。5-HT_{1A}拮抗剂和/或激动剂化合物可容易地由本领域技术人员利用大量本领域公认的方法鉴别，包括如本文所述那些标准的药理试验工艺。因此，本发明的化合物和化合物

的药学上可接受的盐可用于治疗患有 5-HT_{1A}-相关疾患的哺乳动物。5-HT_{1A} 受体拮抗剂可用于治疗疾患的一种非限制性实例是认知-相关疾患，而 5-HT_{1A} 受体激动剂可用于治疗疾患的一种非限制性实例是焦虑-相关疾患。在有些实施方式中，本发明的化合物和药物盐可用于改善认知功能或认知缺陷。认知功能改善的实例非限制性地包括记忆改善和学习信息保留。因此，本发明的化合物和药物盐可用于延缓记忆和认知的丧失、维持患有认知-相关疾患的患者的独立功能。因而，在一种实施方式中，充当 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的本发明化合物和化合物的药学上可接受的盐可用于治疗患有认知-相关疾患的哺乳动物。在一种实施方式中，充当 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的本发明化合物和化合物的药学上可接受的盐可用于改善哺乳动物的认知功能。与之相似，在一种实施方式中，充当 5-HT_{1A} 受体激动剂的本发明化合物和化合物的药学上可接受的盐可用于治疗患有焦虑-相关疾患的哺乳动物。

在一种实施方式中，本发明提供治疗 5-HT_{1A}-相关疾患的方法，包括对有需要的哺乳动物给予有效治疗 5-HT_{1A}-相关疾患量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中，本发明提供治疗认知-相关疾患的方法，包括对有需要的哺乳动物给予有效治疗 5-HT_{1A}-相关疾患量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中，本发明提供治疗焦虑-相关疾患的方法，包括对有需要的哺乳动物给予有效治疗 5-HT_{1A}-相关疾患量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在一种实施方式中，本发明提供治疗阿尔茨海默氏病的方法，包括对有需要的哺乳动物给予有效治疗阿尔茨海默氏病量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中，治疗阿尔茨海默氏病的方法包括给予第二治疗剂。在有些实施方式中，第二治疗剂是抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂或认知增强剂。

在一种实施方式中，本发明提供治疗轻微认知减退(MCI)的方法，包

括对有需要的哺乳动物给予有效治疗轻微认知减退(MCI)量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中,治疗 MCI 的方法包括给予第二治疗剂。在有些实施方式中,第二治疗剂是抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂或认知增强剂。

在一种实施方式中,本发明提供治疗抑郁的方法,包括对有需要的哺乳动物给予有效治疗抑郁量的式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在一种实施方式中,治疗抑郁的方法包括给予第二治疗剂。在有些实施方式中,第二治疗剂是抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂或认知增强剂。

在有些实施方式中,本发明提供治疗 5-HT_{1A}-相关疾患的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在有些实施方式中,本发明提供治疗认知-相关疾患的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在有些实施方式中,本发明提供治疗焦虑-相关疾患的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在一种实施方式中,本发明提供治疗阿尔茨海默氏病的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在一种实施方式中,本发明提供治疗轻微认知减退(MCI)的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在一种实施方式中,本发明提供治疗抑郁的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在一种实施方式中,本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐可用于治疗性功能障碍,例如与药物治疗有关的性功能障碍,例如用抗抑郁

剂、抗精神病剂或抗惊厥剂的治疗。因此，在一种实施方式中，本发明提供在有需要的患者中治疗与药物治疗有关的性功能障碍的方法。该方法包括对该患者给予有效量的一种或多种本文公开的化合物。在有些实施方式中，药物治疗是抗抑郁剂药物治疗、抗精神病剂药物治疗或抗惊厥剂药物治疗。化合物可以是式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在某些实施方式中，与性功能障碍有关的药物是选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如氟西汀、西酞普兰、依地普仑(escitalopram)草酸盐、氟伏沙明马来酸盐、帕罗西汀或舍曲林)、三环抗抑郁剂(例如地昔帕明、阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、去甲替林、普罗替林、曲米帕明、度硫平、布替林、伊普唑啉或洛非帕明)、氨基酮类化合物(例如安非布他酮)。在有些实施方式中，该药物是单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如苯乙肼、异卡波肼和反苯环丙胺)、血清素与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)(例如文拉法辛、奈法唑酮、米那普仑、度洛西汀)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)(例如瑞波西汀)、部分 5-HT_{1A} 激动剂(例如丁螺酮)、5-HT_{2A} 受体拮抗剂(例如奈法唑酮)、典型抗精神病药或非典型抗精神病药。这类抗精神病药的实例包括脂族 phethiazine、哌嗪吩噻嗪、丁酰苯、取代的苯甲酰胺和 thioxanthine。这类药物的附加实例包括氟哌啶醇、奥氮平、氯氮平、利培酮、匹莫齐特、阿立哌唑和齐拉西酮。在有些情况下，该药物是抗惊厥剂，例如苯巴比妥、苯妥英、扑米酮或卡马西平。在有些情况下，用至少两种药物治疗需要性功能障碍治疗的患者，这些药物是抗抑郁药、抗精神病药、抗惊厥药或其组合。

在本发明的有些实施方式中，性功能障碍包含阴茎勃起缺陷。

本发明还提供在有需要的患者中改善性功能的方法。该方法包括对该患者给予药学有效量的一种或多种本文公开的化合物。化合物可以是式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一种实施方式中，本发明提供治疗与药物治疗有关的性功能障碍

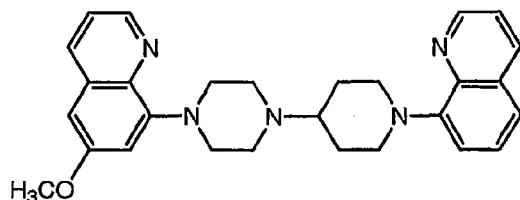
的药物组合物,该组合物包括式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其药学上可接受的盐。在有些实施方式中,该药物是抗抑郁剂、抗精神病剂或抗惊厥剂。在其他实施方式中,化合物或化合物的药学上可接受的盐在与药物治疗有关的性功能障碍动物模型中有效改善性功能障碍,例如在为抗抑郁药-诱发的性功能障碍模型的性功能障碍动物模型中。

式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物和其药学上可接受的盐也可用于制备治疗哺乳动物 5-HT_{1A}-相关疾患的药物。与之相似,式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物和其药学上可接受的盐也可用于制备治疗哺乳动物认知-相关疾患的药物。而且,式(I)、式(I')、式(I'')、式(I''a)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物和其药学上可接受的盐也可用于制备治疗哺乳动物焦虑-相关疾患的药物。

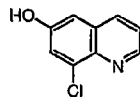
实施例

哌嗪-哌啶化合物的制备

A) 6-甲氧基-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉和中间体的制备



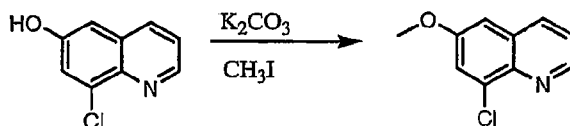
1) 8-氯-6-羟基喹啉



在装有机械搅拌器、回流冷凝器的 500mL 3-颈烧瓶中按顺序加入硫酸亚铁(2.0g)、4-氨基-3-氯苯酚盐酸盐(6.4g, 商购可得)、硝基苯(2.9mL)和硼酸(3.0g)的甘油(16g)溶液。然后逐滴加入浓硫酸(9mL),同时冷却。除去冰浴,用油浴代替,将混合物谨慎加热至 120°C 达 2 小时,然后在 150°C 保持搅拌 20 小时。冷却后,将反应物倒在碎冰上,所得溶液用 K₂CO₃ 中和。

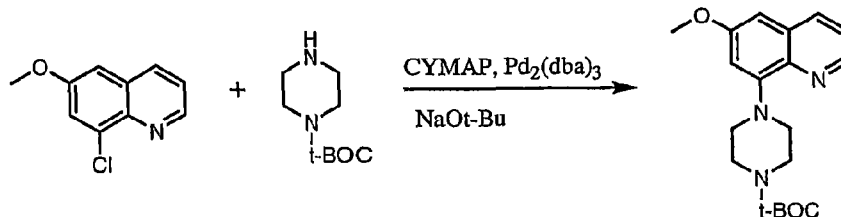
滤出所分离的产物，为浅褐色固体，用水和己烷洗涤，在真空烘箱(35°C)中干燥过夜，得到 7g (77%)所需产物。MS (ES) m/z (相对强度): 180 ($M^+ - H$, 100)。

2) 8-氯-6-甲氧基喹啉



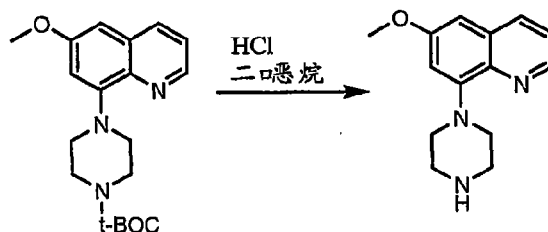
向 3.3g 8-氯-6-羟基喹啉(步骤 1, 3.3g)的二甲基甲酰胺溶液加入 K_2CO_3 (3.8g)，继之以碘代甲烷(5.2g)。将混合物在室温搅拌过夜。然后加入水，含水混合物用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层，经无水 $MgSO_4$ 干燥，过滤，在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化，用 100% CH_2Cl_2 洗脱，得到 2.2g 所需产物，为米色固体；MP = 74-75°C；MS (ES) m/z (相对强度): 194 ($M+H$)⁺ (100)。

3) 6-甲氧基-8-[1-(叔丁氧羰基)-4-哌嗪子基]喹啉



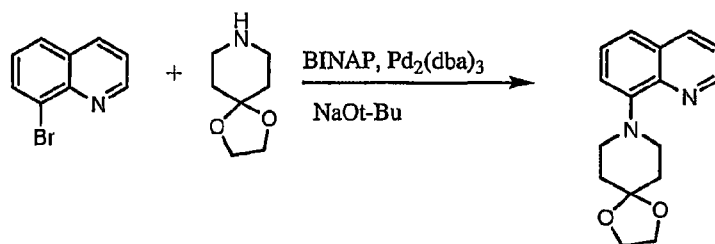
向 8-氯-6-甲氧基喹啉(步骤 2, 2.7g)在无水四氢呋喃中的混合物加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($Pd_2(dba)_3$, 0.064g)、叔丁醇钠(1.9g)、2-环己基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)联苯(CYMAP, 0.08g)和叔丁氧羰基哌嗪(3.4g)。使混合物在氮气氛下回流 5 小时。然后将反应物冷却至室温，用醚稀释，通过硅藻土过滤，在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过快速色谱纯化，用 100% CH_2Cl_2 洗脱，得到 4.0g 所需产物，为米色固体；mp = 92-93°C；MS (ES) m/z (相对强度): 344 ($M^+ + H$) (100)。

4) 6-甲氧基-8-哌嗪子基喹啉



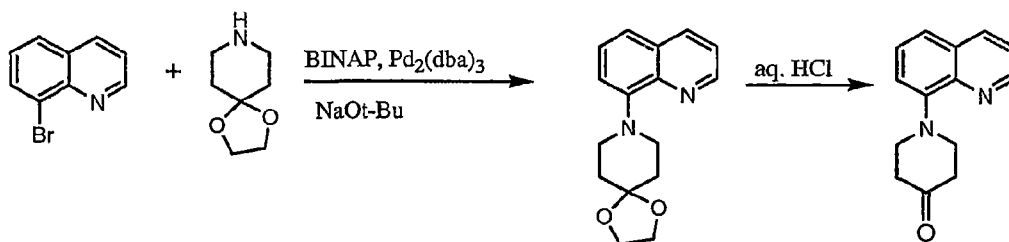
向 6-甲氧基-8-[1-(叔丁氧羰基)-4-哌嗪子基]喹啉(步骤 3, 4.0g)的 20mL 二噁烷溶液加入 10mL 4N HCl/二噁烷。将混合物在室温搅拌过夜。真空过滤收集所得沉淀, 溶于水, 用氢氧化钠水溶液中中和, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到 2.8g 所需产物, 为米色固体; $\text{MP} = 105\text{-}107^\circ\text{C}$; $\text{MS (ES) } m/z$ (相对强度): 244 $(\text{M}+\text{H})^+$ (100)。

5) 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)喹啉



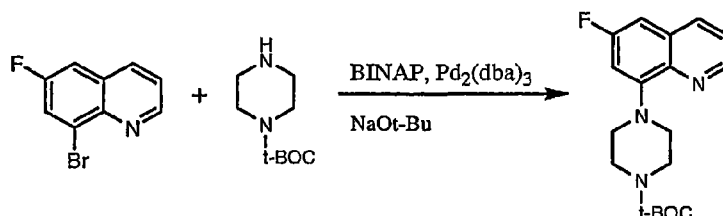
向 8-溴喹啉(商购可得, 4.0g)的 20mL 无水四氢呋喃溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.2g)、叔丁醇钠(2.6g)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP, 0.1g)、四-(三苯膦)钯(0) (0.1g)和 1,4-二氧代-8-氮杂螺-4,5-癸烷(3.3g)。使混合物在氮气氛下回流 3 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用醚稀释, 通过硅藻土过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物然后经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 3.0g 所需产物, 为褐色的油; $\text{MS (ES) } m/z$ (相对强度): 271 $(\text{MH}-\text{H})^+$ (100)。

6) 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮



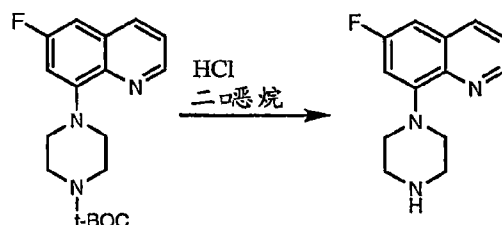
然后将混合物冷却至室温，倒在冰水上，通过硅藻土过滤。滤液用 NaOH 中和，真空过滤收集所得沉淀，得到 3.47g 标题化合物，为浅黄色固体；MP = 75-78°C；MS (ES) m/z (相对强度): 227 ($M+H$)⁺ (100)。

2) 6-氟-8-[1-(叔丁氧羰基)-4-哌嗪基]喹啉



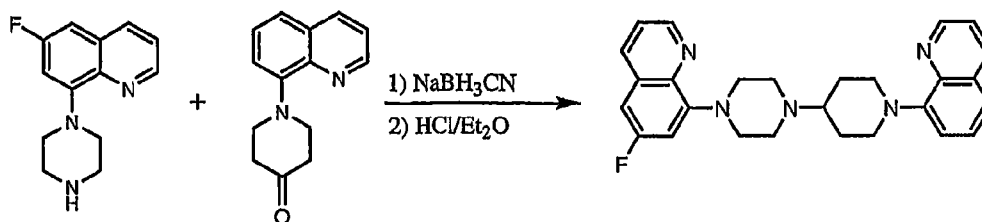
向 6-氟-8-溴喹啉(步骤 1, 2.2g)在无水四氢呋喃中的混合物加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(dba)₃, 0.045g)、叔丁醇钠(1.3g)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP, 0.044g)、0.052g 四(三苯膦)-钯(0) (0.052g)和叔丁氧羰基-哌嗪(2.2g)。使混合物在氮气氛下回流 3 小时。然后将反应物冷却至室温，用醚稀释，通过硅藻土过滤，在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过快速色谱纯化，用 100% CH₂Cl₂ 洗脱，得到 3.0g 所需产物，为褐色的油；MS (ES) m/z (相对强度): 332 ($M+H$)⁺ (100)。

3) 6-氟-8-哌嗪基喹啉



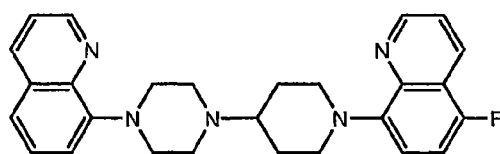
向 6-氟-8-[1-(叔丁氧羰基)-4-哌嗪基]喹啉(步骤 2, 3.0g)的 10mL 二噁烷溶液加入 10mL 4 N HCl/二噁烷。将混合物在室温搅拌过夜。真空过滤收集所得沉淀，溶于水，用氢氧化钠水溶液中中和，用 CH₂Cl₂ 萃取。合并有机层，经无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，在旋转蒸发器上浓缩，得到 1.9g 所需产物，为灰白色固体。Mp. 101-103°C；MS (ES) m/z (相对强度): 233 ($M+H$)⁺ (100)。

4) 6-氟-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉

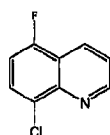


向 0.247g 6-氟-8-哌嗪子基-喹啉(步骤 3)的 10mL 二氯乙烷溶液加入 0.226g 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 6, 见上), 继之以 0.274g 三乙酰氧基硼氢化钠和 0.1mL 乙酸。将反应物在室温搅拌过夜。用 1N NaOH 淬灭, 产物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥。使产物结晶, 过滤, 得到 0.200g 所需产物。Mp: 211°C ; MS (ES) m/z (相对强度): 442 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100)。

C) 5-氟-8-{4-[4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}-喹啉和中间体的制备

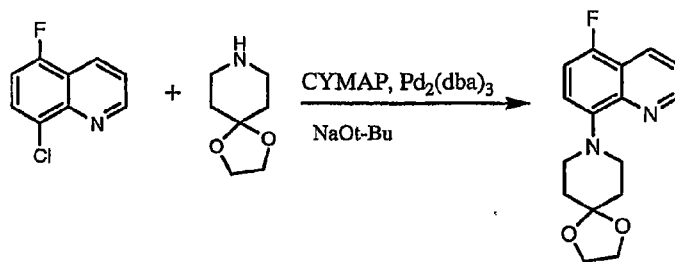


1) 5-氟-8-氯喹啉



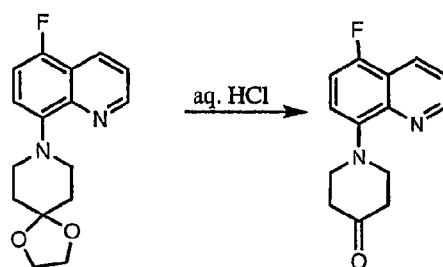
向(5.0g) 2-氯-5-氟苯胺(商购可得, 6.0g)、甘油(6.0g)与间-硝基苯磺酸钠盐(11.0g)的混合物滴加 20mL 70%硫酸。升高反应温度至 140°C 达 2 小时。然后将混合物冷却, 倒在冰水上, 通过硅藻土过滤。滤液用 NaOH 中和, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用 100% CH_2Cl_2 洗脱, 得到 3.7g 所需产物, 为黄色固体; MP = $74-76^\circ\text{C}$; MS (ES) m/z (相对强度): 182 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (100)。

2) 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-5-基)-5-氟喹啉



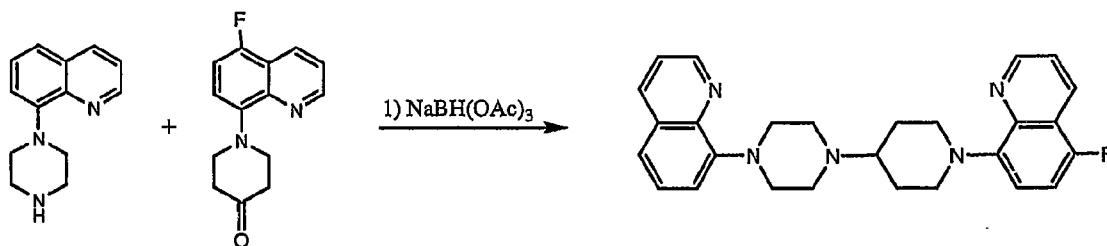
向 5-氟-8-氯喹啉(步骤 1, 1.12g)的 20mL 无水四氢呋喃溶液加入 0.085g 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.085g)、叔丁醇钠(0.83g)、2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)-联苯(CYMAP, 0.036g)和 1,4-二氧代-8-氮杂螺-4,5-癸烷(1.05g)。使混合物在氮气氛下回流 6 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用醚稀释, 通过硅藻土过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物然后经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 0.700g 所需产物, 为褐色的油; MS (ES) m/z (相对强度): 289 ($\text{M}+\text{H}^+$) (100)。

3) 1-(5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-酮



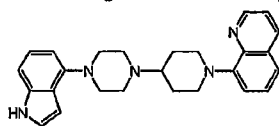
将 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-5-基)-5-氟喹啉(步骤 2, 2.1g)在 10mL 1:1 四氢呋喃/2N HCl 水溶液中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 1N NaOH 水溶液调至碱性, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到 1.68g 所需产物, 为黄色固体, 纯度足够用于随后的反应; MS $m/z = 245 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4) 5-氟-8-{4-[4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}-喹啉



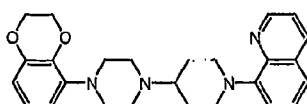
向 0.120g 1-(5-氟-喹啉-8-基)-哌啶-4-酮(步骤 3, 0.22g)与 8-哌嗪-1-基喹啉(Oruz 等人, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002), 0.19g)的溶液加入 0.19g 三乙酰氧基硼氢化钠和 0.1mL 乙酸。将反应物在室温搅拌过夜。用 1N NaOH 淬灭, 产物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥。产物通过 75mL 硅胶过滤, 用 100% 乙酸乙酯洗脱, 得到 0.30g 所需产物。Mp: 224°C; MS (ES) m/z (相对强度): 442 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100)。

D) 8-{4-[4-(1H-吲哚-4-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉的制备



向 0.270g 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 6, 见上)与 0.240g 4-哌嗪基-吲哚(商购可得)的 15mL CH_2Cl_2 溶液加入 0.327g 三乙酰氧基硼氢化钠和 0.2mL 乙酸。将反应物在室温搅拌过夜。用 1N NaOH 淬灭, 产物用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 蒸发。使产物结晶, 得到 0.200g 所需产物。Mp: 256°C; MS (ES) m/z (相对强度): 412 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100)。

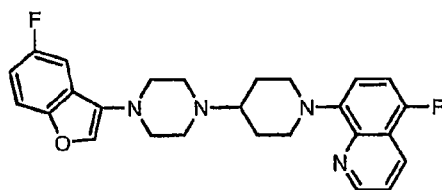
E) 8-{4-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并[1,4]二噁烷-5-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉的制备



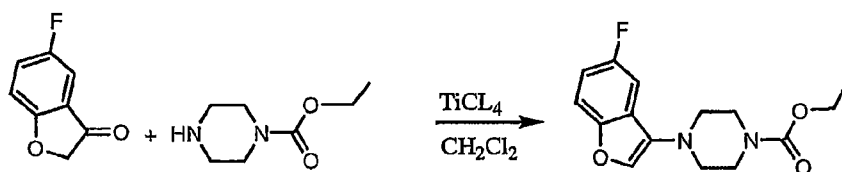
向 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 6, 见上, 0.220g)的 10mL 二

氯乙烷溶液加入 0.226g 8-哌嗪子基-1,3-苯并二噁烷(Childers 等人, *J. Med. Chem.* 48:3467 (2005), 0.226g), 继之以 0.274g 三乙酰氧基硼氢化钠和 0.1mL 乙酸。将反应物在室温搅拌过夜。用 1N NaOH 淬灭, 产物用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 蒸发。使产物结晶, 得到 0.140g 所需产物。Mp: 226°C; MS (ES) m/z (相对强度): 431 ($M^+ - H$, 100)。

F) 5-氟-8-{4-[4-(5-氟-1-苯并呋喃-3-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉的制备

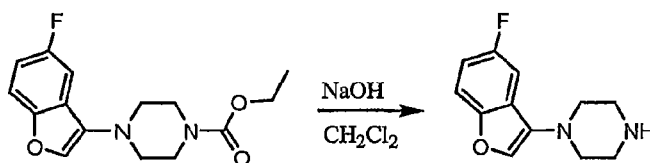


1) 4-(5-氟苯并呋喃-3-基)-哌嗪-1-甲酸乙基酯



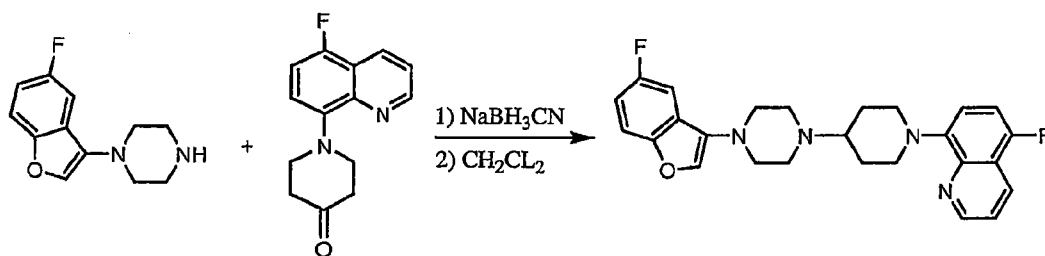
在-10°C, 向搅拌的 $TiCl_4$ (1M CH_2Cl_2 溶液, 7mL) 与 5-氟-苯并呋喃-3-酮(Cagniant 等人, *Comptus Rendus des Seances Acad, de ScL, Ser. C*, 282:993 (1976), 3.0g) (3.0g, 19.7mmol) 的二氯甲烷(200mL)溶液缓慢加入 1-哌嗪甲酸乙酯(商购可得) (3.9g, 35mmol)。加入后, 使反应混合物升温至室温, 缓慢回流 24 小时。冷却至室温后, 用 2N HCl 水溶液淬灭反应。分离有机层, 水层用氯仿萃取。合并有机层, 用水充分洗涤, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 然后过滤, 浓缩, 得到褐色的油。收率: 3.5g, (60%); MS (ESI) m/z 293 [$M+H$] $^+$ 。

2) 4-(5-氟苯并呋喃-3-基)-哌嗪



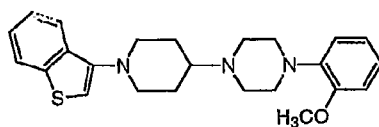
将 4-(5-氟苯并呋喃-3-基)-哌嗪-1-甲酸乙基酯(步骤 1, 3g)溶于 95% 乙醇, 加入 3N 氢氧化钠水溶液(25mL)。将反应混合物在回流下搅拌 24 小时。然后将混合物冷却至室温, 在旋转蒸发器上浓缩, 以除去乙醇, 用氯仿萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。得到所需产物(0.8g), 为褐色的油, 无需进一步纯化即可使用; MS (ES) m/z (相对强度): 221 ($\text{M}+\text{H}^+$) (100)。

3) 5-氟-8-{4-[4-(5-氟-1-苯并呋喃-3-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉

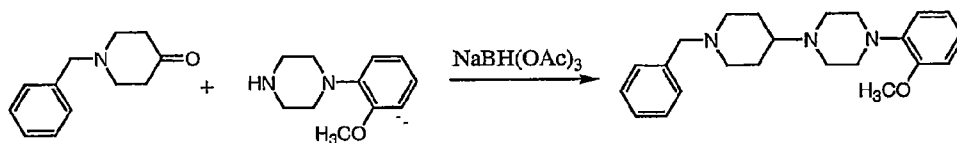


向 0.200g 1-(5-氟-喹啉-8-基)-哌啶-4-酮(实施例 C, 步骤 3, 0.20g)与 5-氟-3-哌嗪基苯并呋喃(步骤 2, 0.20g)的 CH_2Cl_2 (10mL)溶液加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.224g)和 0.02mL 乙酸。将反应物在室温搅拌过夜。用 1N NaOH 淬灭, 产物用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥。产物通过 100mL 硅胶过滤, 用 50% 乙酸乙酯/己烷再用 100% 乙酸乙酯洗脱, 得到 0.100g 所需产物。Mp: 187-189°C; MS (ES) m/z (相对强度): 449 (M^+-H , 100)。

G) 1-[1-(1-苯并噻吩-3-基)-4-哌啶基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪[表 1, #18]的制备

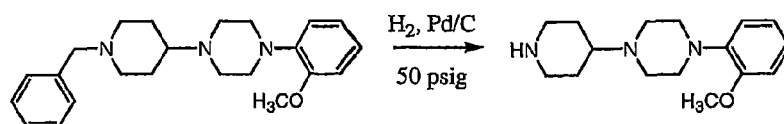


1) 4-(1-苄基哌啶-4-基)-1-(2-甲氧基苯基)哌嗪



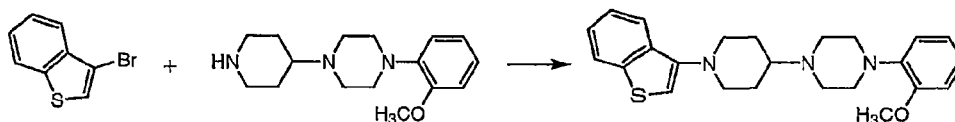
在室温, 将三乙酰氧基硼氢化钠(21.2g)逐份加入到 1-(2-甲氧基苯基)哌嗪(商购可得, 19.23g)与 1-苄基-4-哌啶酮(商购可得, 18.93g)的 CH_2Cl_2 (300mL)搅拌溶液中, 继之以加入冰乙酸(6mL)。将所得混合物在室温搅拌 24 小时。小心加入饱和 NaHCO_3 水溶液调节反应物为碱性。分离有机层, 用盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到所需产物(20.65g), 为灰白色固体, 无需进一步纯化即可使用。该化合物被鉴别为二盐酸盐, 它如下形成: 将游离碱溶于乙醇, 用过量 1N $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 处理, 得到白色固体, 真空过滤收集, 用 Et_2O 洗涤, 在真空中干燥; MP. 238-242°C; MS (ES) m/z (相对强度) 366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

2) 4-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]哌啶



使含有乙酸(12mL)的 4-(1-苄基哌啶-4-基)-1-(2-甲氧基苯基)哌嗪(步骤 1, 20.0g)的乙醇(120mL)溶液在 50psig Parr 设备上经过 10%披钨碳(1g)氢化 12 小时。通过硅藻土过滤除去催化剂, 在旋转蒸发器上浓缩混合物至干。使残余物在氯仿与饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。合并有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到所需产物(14.4g), 为黄色的油, 无需进一步纯化即可使用。该化合物被鉴别为二盐酸盐, 它如下形成: 将油溶于乙醇, 用过量 1N $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 处理, 得到灰白色沉淀, 真空过滤收集, 用 Et_2O 洗涤, 在真空中干燥; MP. 274-288°C; MS (ES) m/z (相对强度): 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

3) 1-[1-(1-苯并噻吩-3-基)-4-哌啶基]-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪

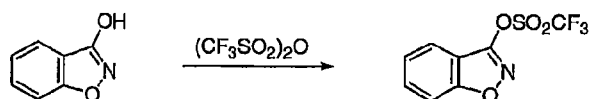


向 3-溴-苯并噻吩(商购可得, 0.232g)与 4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)哌啶(步骤 2, 0.30g)的四氢呋喃溶液加入叔丁醇钠(0.15g)、三-(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.10g)和 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)-联苯

(CYMAP, 0.01g)。将反应物在回流下加热 24 小时。然后冷却, 通过硅藻土过滤。蒸发滤液, 经过硅胶快速色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 0.10g 所需产物。MP: 156-158°C; MS (ES) m/z (相对强度): 408 ($M+H$)⁺ (100)。

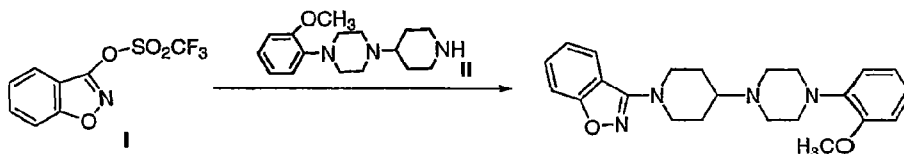
H) 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}-1,2-苯并异噁唑的制备

1) 1,2-苯并异噁唑-3-三氟甲基磺酸酯



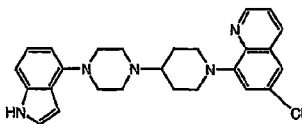
向苯并-[D]-异噁唑-3-醇(2.0g)在 CH_2Cl_2 (20mL)与三乙胺(4.5g)中的冷 (-15°C)溶液滴加三氟甲磺酸酐(5.0g)的 CH_2Cl_2 (10mL)溶液。将反应物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后倒入冰水中。混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将有机相经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到 3.0g 所需产物, 为褐色的油, 无需鉴别或进一步纯化即可立即使用。

2) 3-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}-1,2-苯并异噁唑

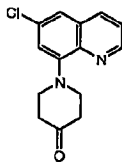


在剧烈搅拌下, 将 1,2-苯并异噁唑-3-三氟甲基磺酸酯 I(步骤 1, 0.50g) 和 4-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)哌啶(实施例 G, 步骤 2, 见上, 0.514g)加入到冷的 $CsCO_3$ (0.92g)的乙腈(6mL)悬液中。将反应混合物在室温搅拌 48 小时。然后过滤混合物, 在旋转蒸发器上浓缩。将残余物溶于水, 用 CH_2Cl_2 萃取, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。所需产物经过硅胶快速色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 0.34g, 为灰白色固体; MP 71-73°C; MS (ES) m/z (相对强度): 393 ($M+H$)⁺ (100)。

I) 6-氯-8-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉的制备

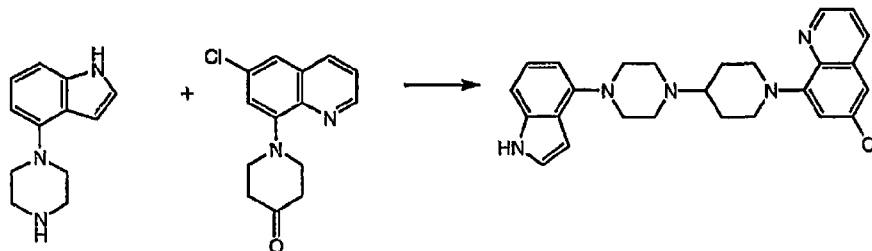


1) 1-(6-氯-8-喹啉基)-4-哌啶酮



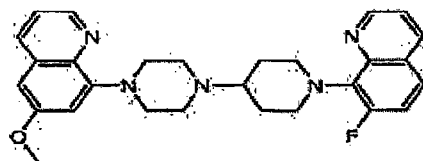
利用与 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(步骤 5, 实施例 A, 见上)的合成所述相同的顺序和试剂, 从已知的 8-溴-6-氯喹啉(Lachowicz 等人, *Rocz. Chem.*, 40:1848 (1966)) 制备该化合物。得到该化合物为灰白色固体; MP: 223-225°C; MS (ES) m/z (相对强度): 261 (MH-H)⁺ (100)。

2) 6-氯-8-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉

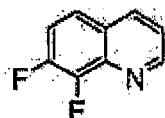


向 1-(6-氯-喹啉-8-基)-哌啶-4-酮(步骤 1, 0.13g)与 4-哌嗪基-吡啶(商购可得, 0.100g)的 15mL CH₂Cl₂ 溶液在 10mL 二氯乙烷中的溶液加入 0.137g 三乙酰氧基硼氢化钠和 0.1mL 乙酸。将反应物在室温搅拌过夜。用 1N NaOH 淬灭, 产物用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥。产物通过 100mL 硅胶过滤, 用 100% 乙酸乙酯洗脱, 得到 0.070g 所需产物。Mp: 224°C; MS (ES) m/z (相对强度): 447 (M⁺-H, 100)。

J) 8-{4-[1-(7-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基喹啉(表 1, # 24)的制备

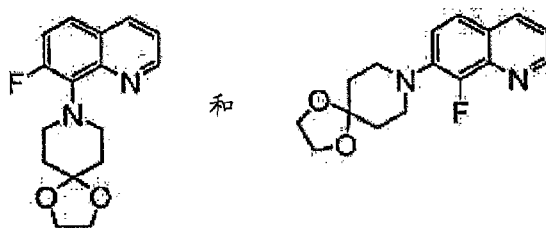


1) 7,8-二氟喹啉(中间体)



向 2,3-二氟苯胺(商购可得, 3.57g)、甘油(5.55g)与间-硝基苯磺酸钠盐(10.12g)的混合物滴加 70% H_2SO_4 (20mL)。将反应物在 135°C 加热 3.5 小时, 然后冷却至室温。将其倒在冰上, 用 50% NaOH 水溶液调至碱性, 用 Et_2O 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到 4.13g 所需产物, 为浅褐色固体; MS (ES) m/z (相对强度); 166 ($\text{MH}-\text{H}$)⁺ (100)。

2) 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-7-氟喹啉和 7-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-8-氟喹啉(中间体)

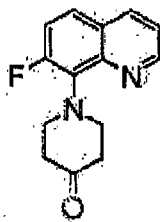


将 7,8-二氟喹啉(步骤 1, 0.50g)与二氧杂-8-氮杂螺-4.5-癸烷(5mL)的混合物在 120°C 加热 48 小时。将反应物冷却至室温, 倒入水中, 用 Et_2O 萃取。合并有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗残余物经过硅胶快速色谱纯化。用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 0.39g 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-7-氟喹啉, 为黄色的油; MS (ES) m/z (相对强度): 289 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

洗脱液然后转换为 50% 乙酸乙酯的己烷溶液, 得到 0.23g 区域异构的 7-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-8-氟喹啉, 为白色固体; MS (ES) m/z

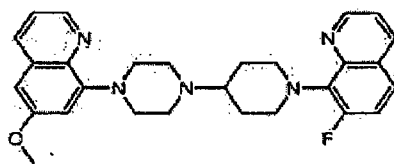
(相对强度): 289 (M+H)⁺ (100).

3) 1-(7-氟喹啉-8-基)哌啶-4-酮(中间体)



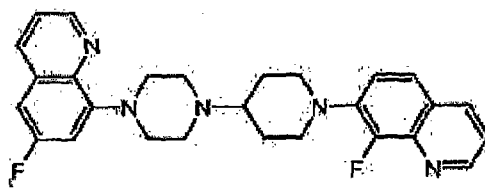
向 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-7-氟喹啉(步骤 2, 1.73g)的四氢呋喃(50mL)溶液加入 2N HCl 水溶液(10mL)。将所得混合物在 50°C 搅拌 3 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 倒入 2.5N NaOH 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 1.17g 所需产物, 为黄色的油; MS (ES) m/z (相对强度): 245 (M+H)⁺ (100)。

4) 8-{4-[1-(7-氟喹啉-8-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基喹啉(终产物)

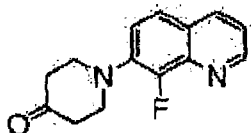


向 1-(7-氟喹啉-8-基)哌啶-4-酮(步骤 3, 0.26g)与 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉(实施例 A, 步骤 4; 0.26g)的无水甲醇(10mL)溶液加入氰基硼氢化钠(0.11g)。将所得混合物在室温氮下搅拌 18 小时。加入另一份氰基硼氢化钠(0.11g), 继续在室温搅拌另外 24 小时。将所得反应混合物倒入盐水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/丙酮洗脱, 得到所需产物, 在 CH₂Cl₂ 中用 1M HCl/Et₂O 转化为它的三盐酸盐, 得到 0.12g 黄色固体; MS (ES) m/z (相对强度): 472 (M+H)⁺ (100)。

K) 6-氟-8-{4-[1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉(表 1, #25)的制备



1) 1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-酮(中间体)

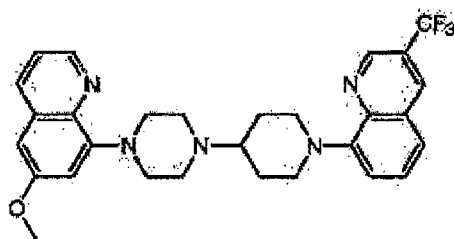


向 7-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-8-氟喹啉(实施例 J, 步骤 2; 1.30g)的四氢呋喃(60mL)溶液加入 2N HCl 水溶液(10mL)。将所得混合物在室温搅拌 18 小时,然后在 60°C 加热 5 小时。将反应混合物冷却至室温,倒入 1N NaOH 水溶液中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过快速色谱纯化,用己烷/丙酮洗脱,得到 0.89g 所需产物,为黄色固体; MS (ES) m/z (相对强度): 245 ($\text{M}+\text{H}$)+ (100)。

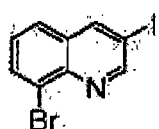
2) 6-氟-8-{4-[1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉(终产物)

向 1-(8-氟喹啉-7-基)哌啶-4-酮(步骤 1, 0.25g)与 6-氟-8-(1-哌嗪基)喹啉(实施例 B, 步骤 3; 0.25g)的无水甲醇(10mL)溶液加入氰基硼氢化钠(0.11g)。将所得混合物在室温搅拌 18 小时。加入另一份氰基硼氢化钠(0.10g),继续在室温搅拌另外 24 小时。将反应混合物倒入盐水中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,在旋转蒸发器上浓缩。借助硅胶快速色谱分离粗产物,用己烷/丙酮洗脱,得到所需产物,为灰白色固体,在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 中用 1M HCl/ Et_2O 转化为它的三盐酸盐,得到 0.11g 黄色固体; MS (ES) m/z (相对强度): 460 ($\text{M}+\text{H}$)+ (100)。

L) 8-{4-[4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}-3-(三氟甲基)喹啉(表 1, #22)的制备

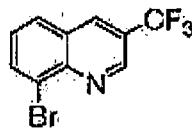


1) 8-溴-3-碘喹啉(中间体)



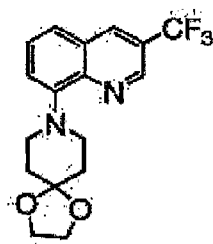
向 8-溴喹啉(商购可得, 1.0g)的冰乙酸(6mL)溶液逐份加入 N-碘琥珀酰亚胺(1.08g)。将所得混合物在 70°C 搅拌 18 小时。将反应物冷却至室温, 在旋转蒸发器上浓缩。将残余物置于 CH_2Cl_2 中, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 0.74g 所需产物, 为白色固体; MS (ES) m/z (相对强度): 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

2) 8-溴-3-(三氟甲基)喹啉(中间体)



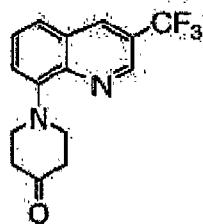
将碘化亚铜(0.25g)与氟化钾(0.077g)的混合物放置在高真空下, 加热直至固体呈现浅绿色。将冷却的固体物悬浮在无水 N-甲基吡咯烷酮(5mL), 然后用 8-溴-3-碘喹啉(步骤 1, 0.40g)继之以三氟甲基-三甲基硅烷(0.17g)处理。将所得混合物在 50°C 搅拌 18 小时。然后将混合物冷却至室温, 倒入 15% NH_4OH 水溶液中, 用 Et_2O 萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 0.24g 所需产物, 为褐色的油; MS (ES) m/z (相对强度); 277 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

3) 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(三氟甲基)喹啉(中间体)



向 8-溴-3-(三氟甲基)喹啉(步骤 2, 0.22g)的无水四氢呋喃溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.03g)、叔丁醇钠(0.085g)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP, 0.02g)、四-(三苯膦)钯(0) (0.037g)和 1,4-二氧代-8-氮杂螺-4.5-癸烷(0.14g)。将所得混合物在 70°C 氮气氛下搅拌 18 小时。然后将反应物冷却至室温, 用 CH_2Cl_2 稀释, 通过硅藻土过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 0.21g 所需产物, 为米色固体; MS (ES) m/z (相对强度); 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

4) 1-[3-(三氟甲基)喹啉-8-基]哌啶-4-酮(中间体)



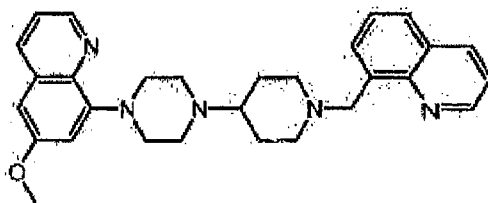
将 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-(三氟甲基)喹啉(步骤 3, 0.19g)的四氢呋喃(3mL)溶液用 2N HCl 水溶液(1mL)处理, 然后在 40°C 搅拌 18 小时。将混合物冷却至室温, 在旋转蒸发器上浓缩。将残余物置于 CH_2Cl_2 中, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到 0.11g 所需产物, 为黄色的油; MS (ES) m/z (相对强度); 295 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

5) 8-{4-[4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基]哌啶-1-基}-3-(三氟甲基)喹啉

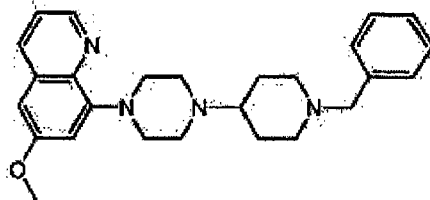
将 6-甲氧基-8-哌嗪子基喹啉(实施例 A, 步骤 4; 0.0825g)与 1-[3-(三氟甲基)喹啉-8-基]哌啶-4-酮(0.1g)在甲醇(5mL)中的混合物用氰基硼氢化钠(步骤 4, 0.032g)处理。将所得混合物在室温搅拌 18 小时, 然后在旋转蒸发器上浓缩。将残余物置于 CH_2Cl_2 中, 用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干

燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到所需产物, 用 1N HCl/Et₂O 转化为它的二盐酸盐, 得到 0.035g 黄色固体; MS (ES) m/z (相对强度): 522 (MH-H)⁺ (100)。

M) 6-甲氧基-8-{4-[1-(喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉(表 1, # 23)

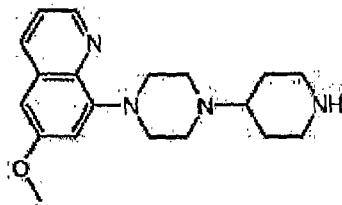


1) 8-[4-(1-苄基哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-6-甲氧基喹啉(中间体)



向 6-甲氧基-8-哌嗪子基喹啉(实施例 A, 步骤 4, 0.24g)与 4-苄基-1-哌啶酮(0.20mL)在甲醇(12mL)中的搅拌混合物加入冰乙酸(0.06g), 继之以氰基硼氢化钠(0.123g)。将所得混合物在室温搅拌 18 小时。然后将反应物在旋转蒸发器上浓缩, 重新溶于 CH₂Cl₂。将溶液用水和盐水洗涤, 然后经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 0.23g 所需产物, 为灰白色固体; MS (ES) m/z (相对强度); 417 (M+H)⁺ (100)。

2) 6-甲氧基-8-(4-哌啶-4-基哌嗪-1-基)喹啉(中间体)



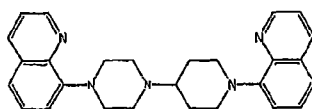
将 8-[4-(1-苄基哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-6-甲氧基喹啉(步骤 1, 0.22g)与氯甲酸乙烯酯(0.067mL)的无水 CH₂Cl₂ (5mL)溶液在回流下搅拌 1 小时。将

反应物冷却至室温,然后在旋转蒸发器上浓缩。将残余物置于二噁烷(5mL)中,用浓 HCl (0.35mL)处理,在室温搅拌 1 小时。将所得反应物在旋转蒸发器上浓缩,置于乙醇(1mL)中,在 50°C 搅拌 30 分钟。将反应物再次在旋转蒸发器上浓缩,在 CH₂Cl₂ 与 1N NaOH 水溶液之间分配。将有机层用水再用盐水洗涤,然后经无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化,用乙酸乙酯/甲醇/浓 NH₄OH 洗脱,得到 0.14g 所需产物,为黄色的油; MS (ES) m/z (相对强度); 326 (M+H)⁺ (100)。

3) 6-甲氧基-8-{4-[1-(喹啉-8-基甲基)哌啶-4-基]哌嗪-1-基}喹啉(终产物)

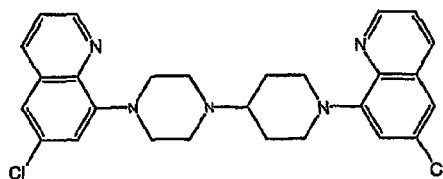
向 6-甲氧基-8-(4-哌啶-4-基哌嗪-1-基)喹啉(步骤 2, 0.06g)与 8-(溴)甲基喹啉(商购可得, 0.055g)在无水二甲基亚砜(5mL)中的混合物加入无水 K₂CO₃ (0.051g)。将所得混合物在 70°C 搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至室温,在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤,然后经无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,在旋转蒸发器上浓缩,得到所需产物,在 CH₂Cl₂ 中用 1N HCl/Et₂O 转化为它的二盐酸盐,得到 0.31g 浅黄色固体; MS (ES) m/z (相对强度); 468 (M+H)⁺ (100)。

N) 8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉(表 1, #3)的制备

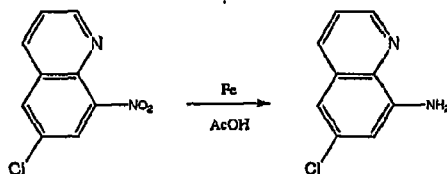


利用前文实施例所述合成方法,使 8-(哌嗪-1-基)喹啉(Oruz 等人, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002))和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 5, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应,得到所需产物,为浅黄色固体; MP. 194-196°C; MS (ES) m/z (相对强度) 424 (M+H)⁺ (100)。

O) 6-氯-8-{4-[4-(6-氯-8-喹啉基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉(表 1, #4)的制备

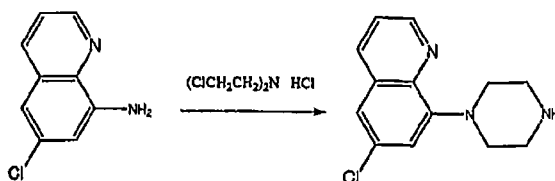


1) 6-氯-8-氨基喹啉



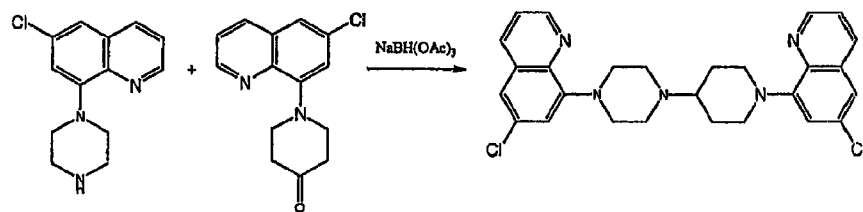
向 6-氯-8-硝基喹啉(Mosher 等人, *Org. Syn.* 27:48 (1947), 0.8g)在乙醇/冰乙酸/水混合物(2:2:1, 25mL)中的热悬液逐份加入铁粉(0.5g)。将所得混合物在回流下搅拌 1.5 小时。将反应物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 加入固体 Na_2CO_3 调至碱性。含水混合物用 Et_2O 萃取。合并有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到所需产物(0.5g), 为黄色固体; MP. 70 -73°C; MS (ES) m/z (相对强度) 179 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

2) 6-氯-8-哌嗪-1-基-喹啉



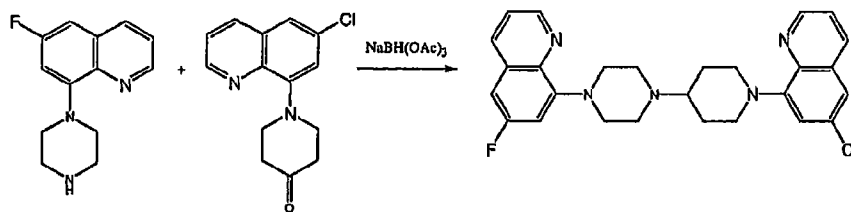
将 8-氨基-6-氯喹啉(步骤 1, 0.49g)和双(氯乙基)胺盐酸盐(0.49g)溶于氯苯(13mL), 在 135°C 加热 5 天, 同时剧烈搅拌。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 用 Et_2O 萃取。向水相加入固体 K_2CO_3 调至碱性, 然后用 Et_2O 萃取。合并有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到所需化合物(0.20g), 为黄色半固体; MS (ES) m/z (相对强度) 248 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (100)。

3) 6-氯-8-{4-[4-(6-氯-8-喹啉基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉的制备



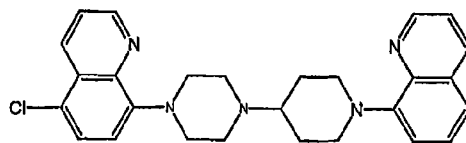
利用前文实施例所述合成方法,使 6-氯-8-(哌嗪-1-基)喹啉(步骤 2)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 I, 步骤 1, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应,得到所需产物,为灰白色固体;MP. 269 -271°C; MS (ES) m/z (相对强度) 493 (M+H)⁺ (100)。

P) 8-{4-[1-(6-氯-8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}-6-氟喹啉(表 1, #5)的制备

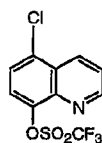


利用前文实施例所述合成方法,使 6-氯-8-(哌嗪-1-基)喹啉(实施例 B, 步骤 3, 见上)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 I, 步骤 1, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应,得到所需产物,为白色固体;MP. 256 -258°C; MS (ES) m/z (相对强度) 477 (M+H)⁺ (100)。

R) 5-氯-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉(表 1, #8)的制备

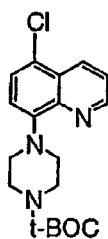


1) 5-氯-8-(三氟甲基磺酰氧基)喹啉



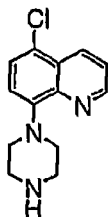
向 5-氯-8-羟基-喹啉(商购可得, 8.95g)的 100mL CH_2Cl_2 悬液加入 TEA (20mL)。混合物变得均匀, 然后冷却至 -15°C 。悬液溶解, 然后冷却至 -15°C 。逐滴加入 21.1g 三氟甲磺酸酐的 50mL CH_2Cl_2 溶液, 同时冷却。完全加入后, 将反应物在 -15°C 搅拌 1/2 小时。将反应物用 CH_2Cl_2 稀释, 用 NaHCO_3 溶液再用水洗涤, 干燥, 除去溶剂, 得到 15.0g 产物。MP: $80-83^\circ\text{C}$ 。MS (ES) m/z (相对强度): 312 (M^+-H , 100)。

2) 5-氯-8-[(4-叔丁氧羰基)-哌嗪-1-基]喹啉



向 5-氯-8-(三氟甲基磺酰氧基)喹啉(步骤 1, 4.0g)在四氢呋喃(30mL)中的混合物加入 5.9g 碳酸铯(5.9g)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP, 0.36g)、乙酸钯(0.12g)和叔丁氧羰基哌嗪(2.8g)。使混合物回流 5 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用 Et_2O 稀释, 通过硅藻土过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到 2.4g 所需产物, 为灰白色固体; MP. 127°C , MS (ES) m/z (相对强度): 348 ($\text{MH}-\text{H}^+$) (100)。

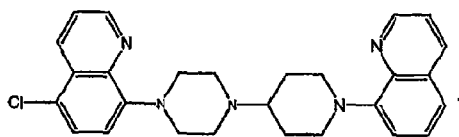
3) 5-氯-8-哌嗪子基喹啉



向 5-氯-8-[(4-叔丁氧羰基)-哌嗪-1-基]喹啉(步骤 2, 2.2g)的二噁烷(10mL)溶液加入 4N HCl/二噁烷(5mL)。将混合物在室温搅拌过夜。真空过滤收集所生成的沉淀, 溶于水, 用固体 NaHCO_3 调至碱性, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在旋转蒸发器上浓缩, 得到 1.0g

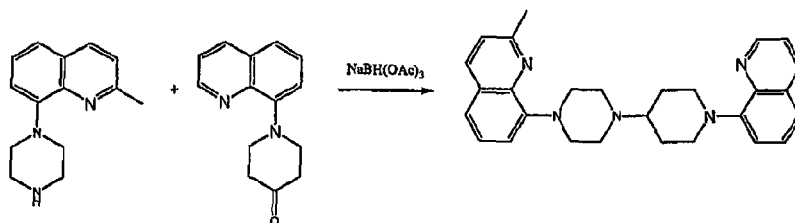
所需产物, 为褐色半固体; MS (ES) m/z (相对强度): 248 ($M+H$)⁺ (100).

4) 5-氯-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉



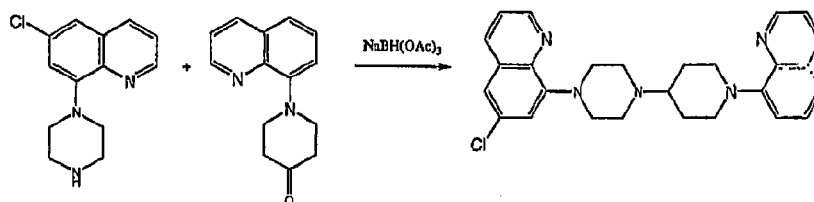
利用前文实施例所述合成方法, 使 5-氯-8-(哌嗪-1-基)喹啉(步骤 3)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 5, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应, 得到所需产物, 为米色固体; MP. 201-203°C; MS (ES) m/z (相对强度) 459 ($M+H$)⁺ (100).

S) 2-甲基-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉(表 1, #10)的制备



利用前文实施例所述合成方法, 使 2-甲基-8-(哌嗪-1-基)喹啉(Oruz 等人, *J. Med. Chem.* 45:4128 (2002))和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 5, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应, 得到所需产物, 为浅褐色半固体; MS (ES) m/z (相对强度) 438 ($M+H$)⁺ (100).

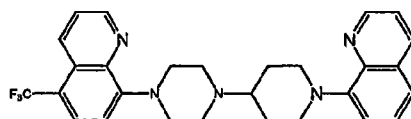
T) 6-氯-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}喹啉(表 1, #11)的制备



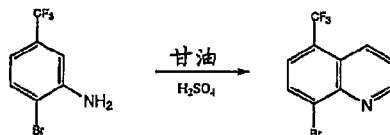
利用前文实施例所述合成方法, 使 6-氯-8-(哌嗪-1-基)喹啉(实施例 O, 步骤 2, 见上)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 5, 见上)与三乙酰氧基

基硼氢化钠反应, 得到所需产物, 为白色固体; MP. 209 -211°C; MS (ES) m/z (相对强度) 459 (M+H)⁺ (100)。

U) 8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}-5-(三氟甲基)喹啉(表 1, #12)的制备

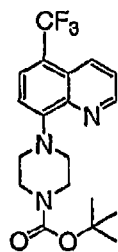


1) 8-溴-5-(三氟甲基)喹啉



向 2-溴-4-(三氟甲基)苯胺(商购可得, 5.0g)、甘油(3.8g)与间-硝基苯磺酸钠盐(7.0g)的混合物滴加 18mL 70%硫酸。使反应温度升至 150°C 达 4 小时。然后将混合物冷却至室温, 倒在冰水上, 通过硅藻土过滤。滤液用 NaOH 中和, 真空过滤收集所得沉淀, 得到 3.00g 标题化合物, 为褐色固体, 无需进一步纯化即可使用; MS (ES) m/z (相对强度): 277 (M+H)⁺ (100)。

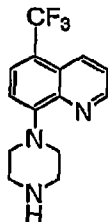
2) 4-[5-(三氟甲基)-8-喹啉基]-1-哌嗪甲酸叔丁基酯



向 5-溴-8-(三氟甲基磺酰氧基)喹啉(步骤 1, 2.83g)在无水四氢呋喃(38mL)中的混合物加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(dba)₃, 0.04g)、叔丁醇钠(5.1g)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP, 0.04g)、四(三苯膦)-钯(0) (0.04g)和叔丁氧羰基-哌嗪(2.33g)。使混合物在氮气气氛下回流 3 小时。然后将反应物冷却至室温, 用醚稀释, 通过硅藻土过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用 100% CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 0.85g 所需产

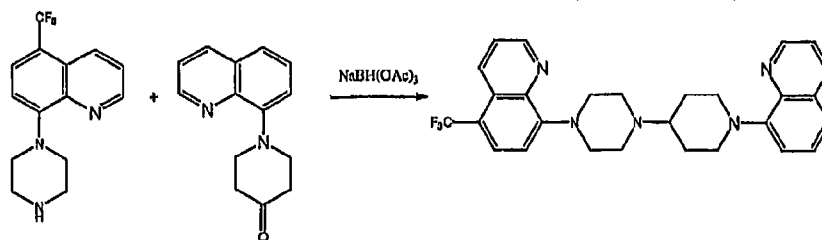
物，为灰白色固体；MP. 105-107°C；MS (ES) m/z (相对强度): 332 ($M+H$)⁺(100)。

3) 8-(1-哌嗪基)-5-(三氟甲基)喹啉



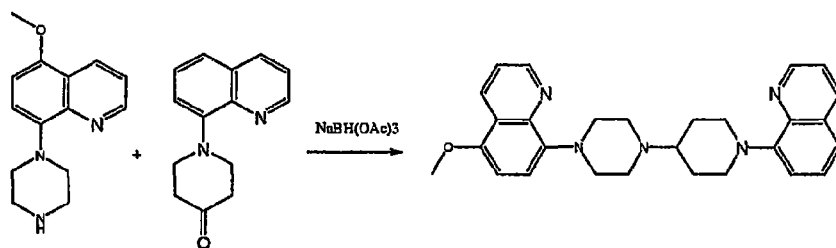
向 4-[5-(三氟甲基)-8-喹啉基]-1-哌嗪-甲酸叔丁基酯(步骤 2, 0.85g)的 5mL 二噁烷溶液加入 5mL 4 N HCl/二噁烷。将混合物在室温搅拌过夜。将反应物在旋转蒸发器上浓缩，溶于水，用氢氧化钠水溶液中中和，用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层，经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，在旋转蒸发器上浓缩，得到 0.65g 所需产物，为灰白色固体；MP. 155-157°C；MS (ES) m/z (相对强度): 282 ($M+H$)⁺ (100)。

4) 8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}-5-(三氟甲基)-喹啉



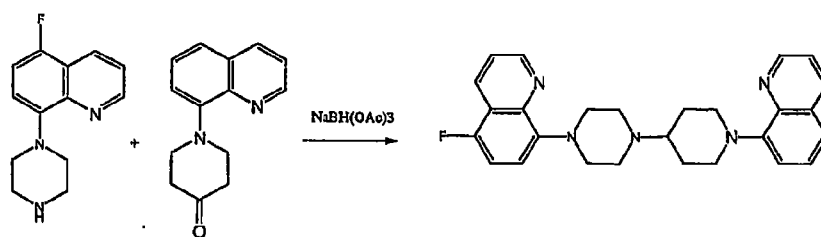
利用前文实施例所述合成方法，使 5-(三氟甲基)-8-(哌嗪-1-基)喹啉(步骤 3)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 5, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应，得到所需产物，为白色固体；MP. 202 -204°C；MS (ES) m/z (相对强度) 492 ($M+H$)⁺ (100)。

V) 5-甲氧基-8-{4-[1-(8-喹啉基)-4-哌啶基]-1-哌嗪基}-喹啉(表 1, #14)



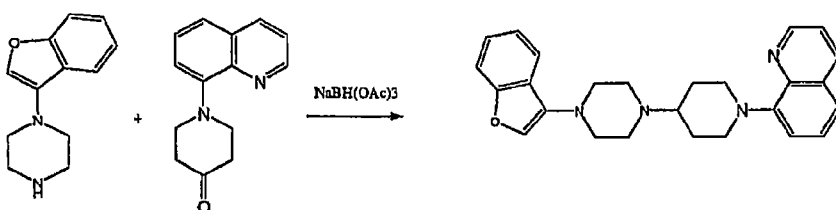
利用前文实施例所述合成方法,使 5-甲氧基-8-(哌嗪-1-基)喹啉(利用实施例 N 步骤 3 的制备所述方法从 2-氯-5-甲氧基苯胺制备,见上)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A,步骤 5,见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应,得到所需产物,为米色固体;MP. 218 -220°C; MS (ES) m/z (相对强度) 454 ($M+H$)⁺ (100)。

X) 5-氟-8-{4-[4-(8-喹啉基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}喹啉(表 1, #15)的制备



利用前文实施例所述合成方法,使 5-氟 8-(哌嗪-1-基)喹啉(利用实施例 R 步骤 3 所述方法从商购可得的 5-氟-8-羟基喹啉制备,见上)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A,步骤 5,见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应,得到所需产物,为黄色固体;MP. 222 -224°C; MS (ES) m/z (相对强度) 442 ($M+H$)⁺ (100)。

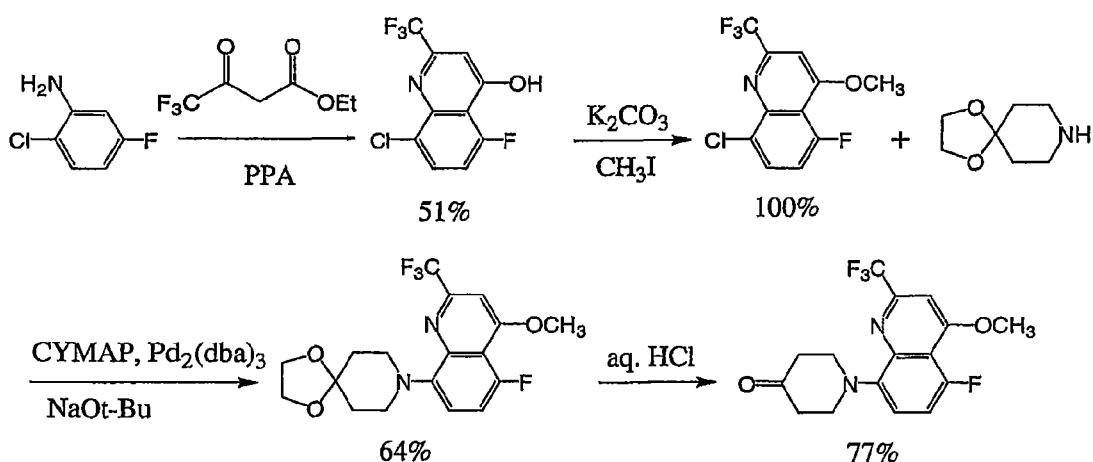
Y) 8-{4-[4-(1-苯并呋喃-3-基)-1-哌嗪基]-1-哌啶基}-6-氯喹啉(表 1, #16)



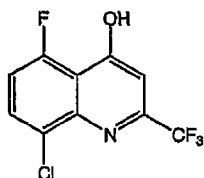
利用前文实施例所述合成方法,使 1-(1-苯并呋喃-3-基)哌嗪(利用实施

例 F 步骤 2 所述方法从商购可得的苯并呋喃-3-酮制备, 见上)和 1-喹啉-8-基-哌啶-4-酮(实施例 A, 步骤 5, 见上)与三乙酰氧基硼氢化钠反应, 得到所需产物, 为黄色固体; MP. 86-88°C; MS (ES) m/z (相对强度) 447 ($M+H$)⁺ (100).

Z) 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉和中间体的制备



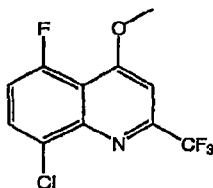
1) 8-氯-5-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇



将 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(商购可得, 4mL, 27.3mmol, 1.05eq.)的多磷酸(22mL)溶液加热至 100°C。向该搅拌的热溶液缓慢加入 2-氯-5-氟苯胺(3.78g, 26.0mmol, 1eq.)。将所得反应混合物进一步加热至 150°C, 然后在该温度搅拌过夜(大约 18 小时)。将反应物冷却至室温, 小心地加入水。真空过滤收集所得浅褐色沉淀, 用水洗涤, 溶于乙酸乙酯。将乙酸乙酯溶液用盐水洗涤, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 3.54g (51%收率)所需产物, 为灰白色固体; MP=141-142°C; MS (ES) m/z (相对强度): 266 ($M+H$)⁺

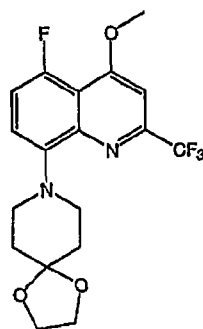
(100)。

2) 8-氯-5-氟-4-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉



向 8-氯-5-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇(步骤 1, 3.54g, 13.3mmol, 1eq.)的丙酮(75mL)溶液加入无水 K_2CO_3 (3.88g, 28.0mmol, 2.1eq.)继之以碘甲烷(1.8mL, 28.9mmol, 2.17eq.)。将所得混合物在回流下搅拌 1.5 小时。加入另外一份碘甲烷(1.8mL, 28.9mmol, 2.17eq.)，继续回流另外 1 小时。将反应物冷却至室温，倒在冰上，用乙酸乙酯萃取。合并有机层，经无水 $MgSO_4$ 干燥，过滤，在旋转蒸发器上浓缩，得到 3.72g (100%收率)所需产物，为黄色固体，无需进一步纯化即可用于随后的反应。从己烷/乙酸乙酯中重结晶，制备分析样品；MP = 198-200°C；MS (ES) m/z (相对强度): 280 (M+H)⁺ (100)。

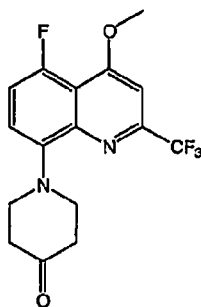
3) 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-5-氟-4-甲氧基-2-(三氟甲基)-喹啉



向 8-氯-5-氟-4-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉(步骤 2, 1.24g, 4.45mmol, 1eq.)的无水四氢呋喃(44mL)溶液加入三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)($Pd_2(dba)_3$, 0.125g, 0.14mmol, 0.03eq.)、叔丁醇钠(0.69g, 7.18mmol, 1.61eq.)、2-二环己基-膦基-2'-(N,N-二甲氨基)联苯(CYMAP, 0.054g, 0.14mmol, 0.03eq.)和 1,4-二氧代-8-氮杂螺-4,5-癸烷(0.8mL, 6.24mmol, 1.4eq.)。将所得混合物在 70°C

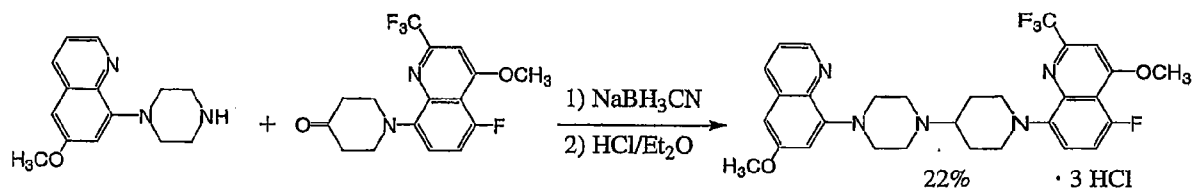
氮气氛下搅拌过夜(大约 18 小时)。然后将反应物冷却至室温,用水稀释,通过硅胶填料过滤,在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯洗脱,得到 1.09g (64%收率)所需产物,为米色固体; MP = 101-103°C; MS (ES) m/z (相对强度): 387 (M+H)⁺ (100)。

4) 1-[5-氟-4-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉-8-基]哌啶-4-酮



向 8-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-5-氟-4-甲氧基-2-(三氟-甲基)喹啉(步骤 3, 0.6g, 1.56mmol, 1eq.)的四氢呋喃(20mL)溶液加入 2N HCl 水溶液(6mL)。将所得混合物在 70°C 搅拌 5 小时。将反应物冷却至室温,倒入 1N 氢氧化钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水 Na₂SO₄ 干燥,在旋转蒸发器上浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯洗脱,得到 0.41g 所需产物,为浅黄色固体; MP = 171-173°C; MS (ES) m/z (相对强度): 343 (M+H)⁺ (100)。

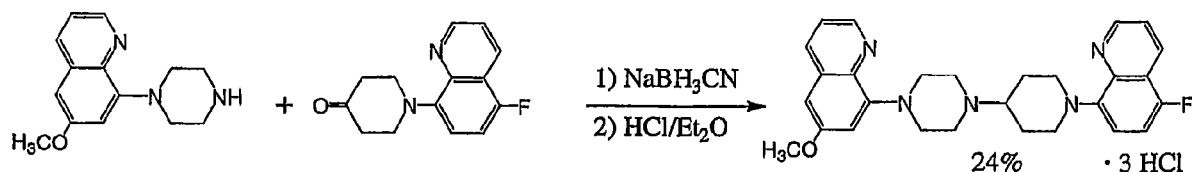
5) 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)喹啉三盐酸盐



向 1-[5-氟-4-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉-8-基]哌啶-4-酮(步骤 4, 0.31g, 0.9mmol, 1eq.)与 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉(实施例 A, 步骤 4, 0.30g, 1.23mmol, 1.37eq.)的无水甲醇(20mL)溶液加入氰基硼氢化钠(0.103g, 1.64mmol, 1.82eq.)。将所得混合物在室温氮下搅拌过夜(约 18 小时)。加入另外一份氰基硼氢化钠(0.10g, 1.59mmol, 1.76eq.),继续在室温搅拌过夜。

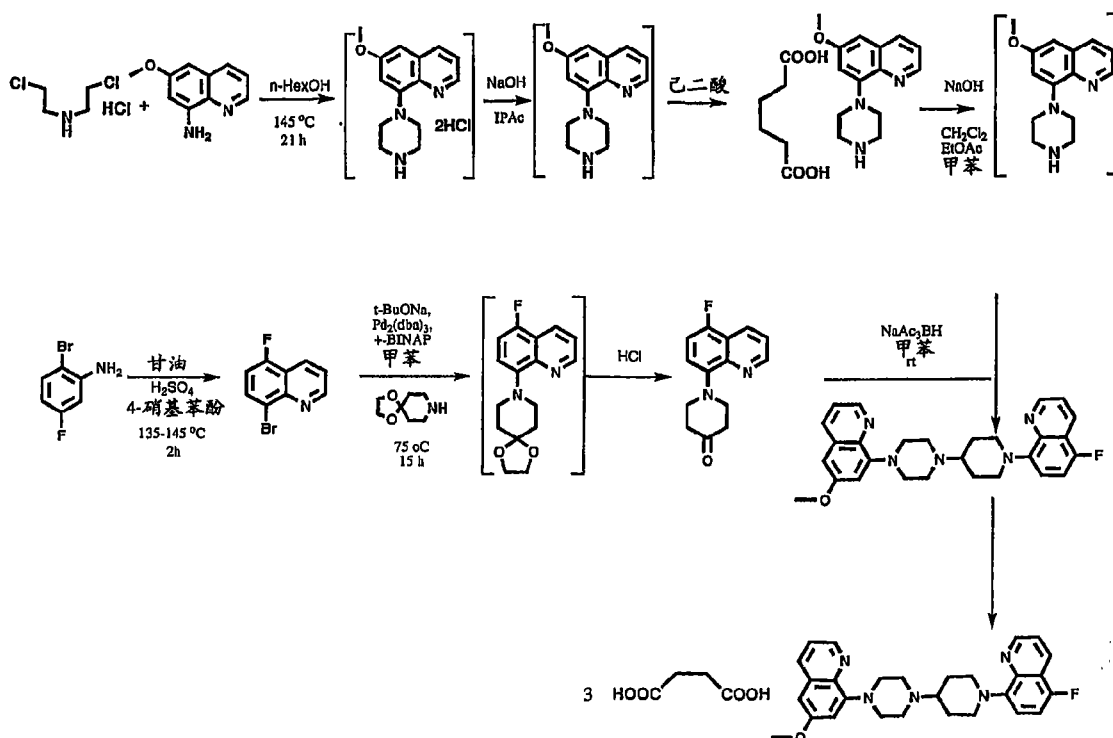
将所得反应混合物倒入盐水中，用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥，在旋转蒸发器上浓缩至黄色的油。所需产物经过 40g 二氧化硅柱色谱分离(1000mL 20%丙酮的己烷溶液继之以 500mL 30%丙酮的己烷溶液)，为黄色固体(0.113g, 22%收率)。如下使游离碱转化为它的三盐酸盐倍半水合物：将其溶于二氯甲烷(3mL)，加入二乙醚(9mL)，在冰浴中冷却，加入 1M HCl/Et₂O (1mL)。真空过滤收集所得黄色固体，用醚洗涤，在真空中干燥，得到 0.152g。MS (ES) m/z (相对强度): 570 (M+H)⁺ (100)。

AA) 5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉三盐酸盐二水合物的制备



将 0.25 g (0.001mol) 1-(5-氟-喹啉-8-基)-哌啶-4-酮(实施例 C, 步骤 3)和 0.25g (0.001mol) 6-甲氧基-8-哌嗪-1-基-喹啉(实施例 A, 步骤 4)在 20mL 无水甲醇中搅拌。加入 1.1eq. (0.07gm)氰基硼氢化钠，将反应物在室温搅拌 18 小时。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物，将残余物置于乙酸乙酯中，用水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥，过滤，在旋转蒸发器上浓缩。借助硅胶快速色谱得到所需产物，用乙酸乙酯洗脱，使用 HCl 的甲醇溶液转化为三盐酸盐，得到 0.15gm (24%)标题化合物，为黄色固体。Mp: 200-202°C; MS (ES) m/z (相对强度): 472 (M+H)⁺ (100)。

BB) 5-氟-8-(4-(4-(6-甲氧基喹啉-8-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-喹啉和中间体的制备



1) 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉

将 8-氨基-6-甲氧基喹啉(150.0g, 0.862mol)与双(2-氯乙基)胺(219g, 1.23mol)在 6 份(己醇的体积/8-氨基-6-甲氧基喹啉的重量)1-己醇(900mL)中的混合物加热至 145°C, 搅拌 21 小时。完成后, 将反应混合物冷却至 50 - 60°C, 缓慢加入 507g NaOH 水溶液。将反应混合物冷却至 25 - 30°C, 加入乙酸异丙酯(750mL)。使混合物通过硅藻土垫澄清。然后弃去水相。将有机溶液用己二酸(126g, 0.862mol)的乙酸异丙酯(250mL)浆液处理。将所得混合物搅拌 16 小时, 生成 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉己二酸盐。将己二酸盐过滤, 用乙酸异丙酯洗涤(2 x 150mL), 用氮流干燥, 得到 6-甲氧基-8-哌嗪-1-基-喹啉的己二酸盐(186g, 55%收率), HPLC 面积为~97%, 强度纯度为 88%, 收率为 51%。

如果需要进一步纯化, 可以使盐从甲醇与乙酸异丙酯的混合物中重结晶。为了纯化己二酸盐, 将 580g 粗的己二酸盐与 2.8 升甲醇混合, 加热至 65°C, 得到深色溶液。在约 63°C, 向该溶液历经 40min 缓慢加入 1.1 升乙酸异丙酯。将混合物在约 63°C 搅拌约 1h, 冷却至 0 - 5°C。在 0 - 5°C 搅拌 2 小时后, 将混合物过滤, 用 300mL 乙酸异丙酯洗涤, 用气流干燥。收

率 395g, 回收率 68.1%。

为了从己二酸盐中释放 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉, 向 2L 反应器加入 100g (0.257mol) 己二酸盐, 继之以加入 500mL 二氯甲烷。向该混合物加入 100g 水, 继之以缓慢(在约 15min 内)加入 41g 50% 氢氧化钠溶液, 以维持 pH 在 13 - 14 范围内, 根据需要, 如果 pH 低于 10 则加入氢氧化钠溶液。分离有机底层, 通过活化碱性氧化铝垫(100g, 6.5cm 直径 x 3cm 深度)过滤。滤垫用 100mL 乙酸异丙酯洗涤两次。如下用甲苯代替二氯甲烷: 在真空下蒸馏(450 至 500mmHg), 同时向反应器加入 3 x 150mL 甲苯, 直至最终体积为约 135mL。蒸馏后有些白色固体沉淀出来, 过滤除去固体, 滤饼用 50mL 甲苯洗涤。最终体积为 185mL, 纯度为 97.56%, 溶液强度为 27.4%。

2) 8-溴-5-氟喹啉

向装有机械搅拌器、冷凝器、热电偶、折流板和氮入口的 2L 反应器装入 228g 水、200g 2-溴-5-氟苯胺和 80g 4-硝基苯酚。在 20 - 120°C, 在 10 - 30min 内向该混合物装入 96% 硫酸。将混合物加热至 135 - 140°C, 在 135 - 145°C 历经 2 小时向反应器装入 194g 甘油。加入后, 使混合物在 135 - 145°C 保持 1 小时。将反应混合物冷却至低于 20 - 50°C, 缓慢转移至含有 1100g 水和 1210g 甲苯的 5L 反应器。将 2L 反应器用 300g 水洗涤, 洗液合并到 5L 反应器中。在 20 - 40°C 加入大约 1233g (1370mL) 氢氧化铵 (28-30% NH₃), 调节 5L 反应器内容物的 pH 至 pH 8 - 10。将混合物在室温搅拌 15min, 滤出固体副产物, 同时保留滤液。滤饼用 400mL 甲苯洗涤, 合并全部滤液, 装入 3L 反应器中。向 3L 反应器装入约 500mL 8.5% KOH 溶液, 搅拌 10min, 弃去底部水层。加入第二份 500mL 8.5% KOH 溶液, 将混合物搅拌 15min, 弃去底部水层。加入 500mL 水, 搅拌 15min, 然后弃去底部水层。加热有机层至蒸馏除去约 100 - 200mL 甲苯, 以共沸除去水。得到澄清的溶液。典型的收率为 178g 实际的 8-溴-5-氟喹啉, ~75%。

作为替代选择, 如下制备 8-溴-5-氟喹啉: 在 140 - 150°C, 历经 1.5 小时向硫酸(267mL)和水(114mL)加入热混合物, 其中含有 2-溴-5-氟苯胺(100g, 1.0eq.)、4-硝基苯酚(40g, 0.54eq.)和甘油(97g, 2.0eq.)。根据相对

HPLC 面积%，最初的混合物显示有 37.8% 4-硝基苯酚。在加入 50%混合原料后样品立即显示有 4.7% 4-硝基苯酚，在加入全部原料后立即显示有 5.0%。处理后的收率为 87.5%，总杂质为 0.29%。加入较少(0.46eq., 34g)的 4-硝基苯酚也成功地生成收率可接受的有关中间体。

3) 1-(5-氟喹啉-8-基)吡啶-4-酮

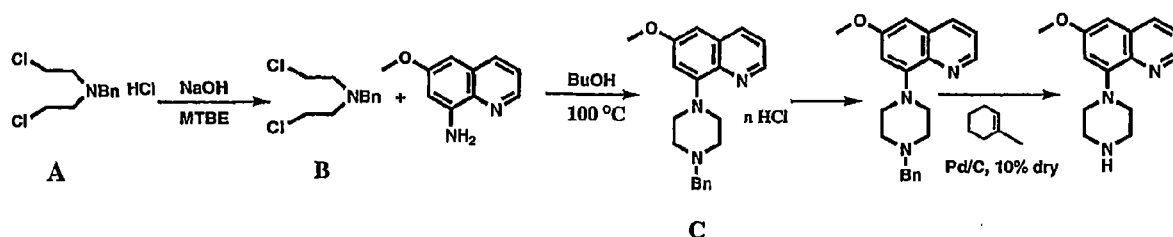
向装有叶轮型搅拌器、冷凝器、热电偶和真空/氮入口的 5L 夹套式圆柱反应器装入 8-溴-5-氟喹啉、209g 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷的 2L 15% 甲苯溶液。同时在 500mL Erlenmeyer 烧瓶中，制备 16.5g (26.5mmol) $\pm$ -[1,1'-联萘]-2,2'-二基双[二苯基-膦]和 6.08g (6.64mmol) 三[μ -(1,2-[η):4,5-[η)]-(1E,4E)-1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮]]二钯在 260g 甲苯中的悬液。向 5L 反应器装入这种新制备的悬液，继之以 170g 甲苯冲洗。然后向反应器装入 166g 叔丁醇钠，继之以 430g 甲苯冲洗。借助真空使反应器脱气至小于 125mmHg，然后用氮填充至大气压三次。然后将混合物加热至 50 - 60°C，搅拌 1h，然后加热至 65 - 75°C，在该温度搅拌约 10 小时。将混合物冷却至 40 - 50°C，然后用 800g 水淬灭。弃去下部水层，借助真空蒸馏减少有机层的体积至约 1.5L。在 25 - 30°C 向这种残余物加入 2.28kg 20%硫酸。将混合物搅拌 1 小时，过滤澄清，得到双相滤液。分离水相，保留。向水溶液加入 870g 甲苯，缓慢加入 770g 50%氢氧化钠溶液中和混合物。弃去下部水层，用 600g 甲苯萃取。合并有机层，借助真空蒸馏减少反应体积至约 1L。将残余物冷却至室温，加入 480g 甲苯。将混合物加热至 45 - 55°C，生成澄清的溶液，通过硅藻土/炭垫过滤，以除去钯。真空蒸馏浓缩滤液至约 0.7L，用 620g 庚烷稀释，冷却至 -15 至 -5°C，生成浆液。过滤收集固体。在室温气流下干燥产物。典型的收率为约 70%。

4) 5-氟-8-{4-[4-(6-甲氧基喹啉-8-基)吡啶-1-基]吡啶-1-基}喹啉

在 0°C 至室温混合甲苯(118g)、三乙酰氧基硼氢化钠(44.5g)。向该混合物加入预混合的 6-甲氧基-8-(1-吡啶基)喹啉(步骤 1, 160g, 27.4wt% 甲苯溶液)和 1-(5-氟喹啉-8-基)吡啶-4-酮(步骤 3, 41g)的甲苯溶液。将所得混合物在约 30°C 搅拌 2 至 3 小时。加入 KOH 溶液(443g 9%水溶液)，以淬灭

残留的三乙酰氧基硼氢化钠。加入庚烷(118g), 以进一步沉淀出产物。然后过滤产物, 用乙醇洗涤(2 x 100mL)。收率 68g, 86%。将这种粗产物(67g)溶于 586g 二氯甲烷, 通过炭/硅藻土垫, 以除去钯。蒸馏除去二氯甲烷, 与此同时缓慢加入 400g 乙醇。过滤所得浆液, 用乙醇洗涤两次(65g + 100g)。在 55°C 烘箱中干燥产物过夜。纯化回收率为 59.9g, 89.4%。

CC) 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉



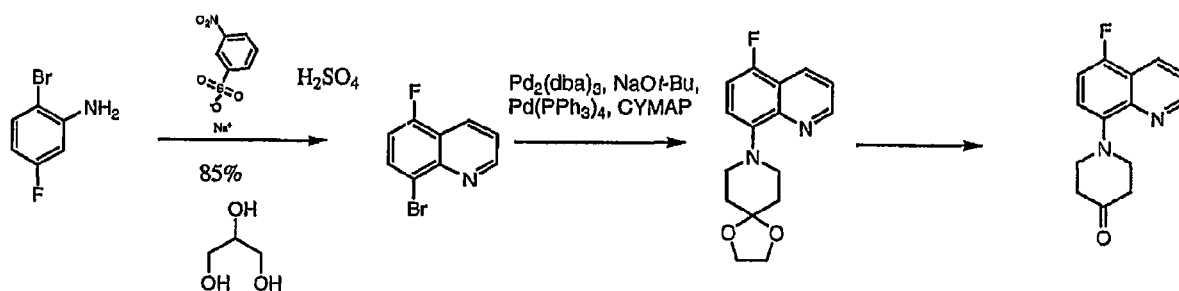
如上反应流程所示还制备了 6-甲氧基-8-(1-哌嗪基)喹啉(实施例 P, 步骤 1)。向装有机械搅拌器、加入漏斗、热电偶、氮入口和底部出口的 2L 反应器加入 442g 水、134.5g (0.5mol) 化合物 A 和 177g 甲基叔丁基醚。在 20min 内向该混合物缓慢加入 125mL 5N 氢氧化钠。将混合物搅拌 10min, 弃去水层。有机层用 20% 氯化钠水溶液洗涤两次(2 x 200g)。蒸馏除去甲基叔丁基醚, 得到产物, 为油, 粗收率为 117g, ~100%(仍然含有痕量溶剂)。

向装有机械搅拌器、热电偶和氮入口的 1L 反应器装入 380g 丁醇、42g 8-氨基-6-甲氧基喹啉和 97g 化合物 B(不含去甲氮芥(nor-mustard)的胺)。将混合物加热至 100°C 达 18 小时, 然后冷却至 0 - 5°C。冷却后生成固体, 充以氮保护(固体是吸湿性的)。滤饼用 100g 冷丁醇和 2 x 200g MTBE 洗涤。将固体溶于 160g 水, 得到橙色溶液。向含有 537g 水和 60g 45% KOH 制备的氢氧化钾溶液的 2L 反应器缓慢加入这种橙色溶液。加入碱后沉淀出产物。将浆液搅拌 1h, 然后过滤。滤饼用 100g 水、100g MeOH 和 100g 甲基叔丁基醚洗涤。在 50°C 真空下干燥产物。重量= 48.2g, 60%。

向装有搅拌器、热电偶、冷凝器和氮入口的 100mL 烧瓶装入乙醇(2B) 27g、化合物 C (2g)、甲基环己烯(10g)和 0.6% 干燥的 10% 披钯碳。将混合

物加热至回流达 30h, 冷却至环境温度。滤出披钨碳, 借助旋转蒸发器除去溶剂, 分离所得化合物(重量 1.7g (>100%, 产物含有少量溶剂))。

DD) 1-(5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-酮



如上反应流程还制备了 1-(5-氟喹啉-8-基)哌啶-4-酮(实施例 P, 步骤 3)。向装有搅拌器、热电偶、冷凝器和氮入口的 500mL 烧瓶装入 50g 2-溴-5-氟苯胺和 60g 甘油。将混合物加热至 60°C, 逐份加入 55g 硝基苯磺酸。然后将混合物加热至 100 - 110°C, 开始加入 200mL 70% 硫酸。加入硫酸后, 将混合物加热至 130°C, 搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。加入水(300g), 滤出灰色副产物。将滤液缓慢加入到含有 420g 50% NaOH、420g 水、352g 甲基叔丁基醚混合物的 2L 反应器中。滤出少量固体后, 弃去水层, 有机层用 10% NaOH (2 x 100mL)、20% NaCl (2 x 200mL) 洗涤, 除去溶剂, 重量 56g, 89.8%。

向装有搅拌器、热电偶、冷凝器和氮入口的 2L 反应器装入 8-溴-5-氟喹啉(50g)、四氢呋喃(795g)、Pd₂(dba)₃ (3.78g)、Cymap (1.6g) 和 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(47.3g)。将混合物加热至回流(66°C), 使反应完全。将反应混合物淬灭到含有 1000g 水和 640g MTBE 的 5L 反应器中。弃去底部水层, 有机层用 5% NaOH (1120g) 和 20% NaCl (2 x 100g) 洗涤。蒸发溶剂, 重量 87g, 理论值 79.4g。

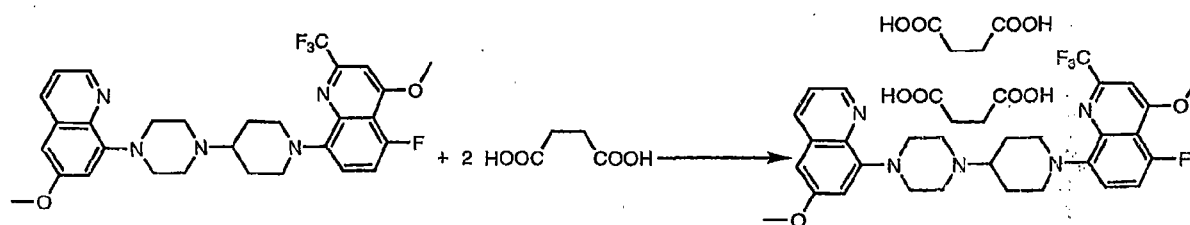
其余步骤如上实施例 P 步骤 3 所述。

DD) 6-甲氧基-8-[4-(1-(5-氟)-喹啉-8-基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-喹啉三琥珀

酸盐(多晶型 A)的制备

将 6-甲氧基-8-[4-(1-(5-氟)-喹啉-8-基)-哌啶-4-基]-哌嗪-1-基]-喹啉 (1.5089g) 淤浆在 100mL 二氯甲烷(99.8% HPLC)中, 得到游离碱的澄清浅黄色溶液。将琥珀酸(99%, 258.6mg)溶于 17mL 丙酮(99% HPLC)。然后向 20mL 游离碱溶液缓慢加入 15.275mL 琥珀酸溶液。观察到没有立即生成沉淀。使所得溶液在室温蒸发至干。借助粉末 X-射线衍射分析固体, 发现具有 A 型的结晶。

EE) 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基-喹啉-8-基)-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-喹啉二琥珀酸盐的制备



如实施例 Z 所述制备 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基-喹啉-8-基)-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-喹啉的游离碱。通过转化为二琥珀酸盐, 进一步分离这种化合物。向装有加热罩、热电偶和氮入口的 12L 反应器装入 124g 琥珀酸和 2470g 丙酮。将混合物加热至 50°C, 生成无色溶液。同时, 在 3L 烧瓶中装入 240g 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基-喹啉-8-基)-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-喹啉和 2250g 四氢呋喃(THF)。将 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基-喹啉-8-基)-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基)-2-三氟甲基-喹啉在 THF 中的混合物加热至 50°C, 得到黄色溶液。将这种黄色溶液缓慢(历经约 3 小时)装入到 12L 反应器中, 同时维持二者溶液的温度为约 50°C。将所得浆液在室温搅拌过夜, 然后冷却至 5-10°C。在 5-10°C 搅拌 2 小时后, 过滤浆液, 产物用丙酮 3 x 600mL 洗涤。在室温用气流干燥产物达 3 小时。

所得产物的重量为 311g 或者收率约 91.6%。NMR 分析表明, 该化合物是 5-氟-4-甲氧基-8-(4-(4-(6-甲氧基-喹啉-8-基)-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基)-2-

三氟甲基-喹啉的二琥珀酸盐形式。另外，发现残留溶剂的浓度为丙酮 0.047%、THF 0.027%和水 0.14%。

生物学测定与方法

新对象认知模型

单独喂养雄性 Long-Evans 头巾鼠(试验时体重~200g)，自由获取食物和水。在由塑料构成且含有土壤基床(无粪便)的圆形区域(直径~70cm，高 30cm)进行新对象认知(NOR)训练和测试。该区域被黑色幕布围绕，以屏蔽区域外因素，且位于白噪声存在(~65dB)下的光线昏暗的房间中(光照水平~10lux)。视频跟踪动物的表现，由位于测试房间外的实验人员监测。由 Duplo® (Lego)构造的对象可以固定在该区域地板上均匀间隔、距离区域边缘 10cm 的四个位置之一。为了避免可能的嗅觉因素，在研究期间于动物之间使用多个对象副本，并用 30%乙醇溶液清洁。

视觉认知任务分为 3 个阶段：习惯、样品尝试和选择尝试。在习惯期间，将动物置于含有 2 个相同黄色立方体(~10cm x 10cm x 10cm)的区域中，允许其探查该区域达 10 分钟。习惯之后，大鼠返回它们自己的笼子。习惯后一天，使动物服用供试化合物，在预处理间隔后开始样品尝试。在样品尝试期间，允许大鼠探查该区域达 5 分钟，该区域现在含有两个相同的刺激物(复杂的多色 Duplo 对象，~10cm x 10cm x 10cm)，位于相对的两个点。记录整个尝试中探索对象的时间量。探索被定义为定向于对象且大鼠的鼻子距对象<2cm。在样品尝试后，大鼠返回它们自己的笼子达 48 小时尝试间间隔，然后在选择尝试中测试认知记忆。选择尝试由 5 分钟区域探查组成，该区域含有一个熟悉的以前探查过的对象和一个新对象，研究人员再次记录接触时间。在习惯、样品和选择尝试期间，在处置组之间均衡的对象位置就每只动物而言保持恒定。

利用总接触时间的单向 ANOVA、继之以 Fisher 氏 LSD 组平均成对比较，检查尝试期间对对象探查的处置效果。利用反复测量的 ANOVA、继之以 Fisher 氏 LSD post-hoc 比较，分析处置组间探查新的与熟悉对象的时

间量。探查新对象比探查熟悉对象花费显著更多的时间代表了该处置组的完整认知记忆。对照和未处置动物在 48 小时延迟之后显示在熟悉与新对象探查之间没有显著的差异,表明没有关于样品尝试的记忆(延迟较短时显著性差异是明显的)。

处置:在样品尝试之前 60 分钟用本发明化合物处置动物。将每种候选化合物溶于适当的载体,按 1mL/kg 口服给药。

按照所述方案测试本发明的代表性化合物。在这些实验中,化合物对认知记忆的积极影响通过动物在探查新对象时比熟悉对象花费显著更多的时间得到证明。发现所测试的化合物对认知记忆产生积极影响。被鉴别为在本测定法中产生积极影响的本发明代表性化合物的剂量为 0.3 - 10mg/kg p.o., 10mg/kg p.o.是所测试的最高剂量。这些数据证明,所选择的本发明化合物可用于改善认知记忆,并且该方案适合于鉴别对认知记忆产生积极影响的化合物。

供试化合物与乙酰胆碱酯酶抑制剂的协同性

乙酰胆碱酯酶抑制剂目前用于治疗由阿尔茨海默氏病导致的轻微认知缺陷。不过,乙酰胆碱酯酶抑制剂的使用受阻于这类治疗剂经常见到的副作用,并且功效有限。本发明的代表性化合物显示对代表性乙酰胆碱酯酶抑制剂 Aricept®的认知增强性质具有协同效应,降低这两种药物在新对象认知模型中产生功效所需的剂量。

新对象认知模型:如上所述采用新对象认知模型。对供试动物给予 Aricept®和本发明代表性化合物的阈值下剂量(对认知记忆不提供积极影响的剂量),如上所述记录它们对认知记忆的影响。

处置:在样品尝试之前 60 分钟用本发明化合物处置动物。将每种候选化合物溶于适当的载体,口服给药。然后在样品尝试之前 30 分钟用 Aricept®处置相同的动物。将 Aricept®溶于适当的载体,腹膜内给药。

分别向动物给予阈值下剂量的 Aricept®(0.5mg/kg i.p.)或本发明代表性化合物(0.1mg/kg p.o.)。当分别给药时,动物在熟悉与新环境中的接触时间

没有统计学上的不同($P < 0.05$)。共同给予与在每种药物分别给药试验中所用相同剂量的 Aricept[®]和每种候选化合物,导致熟悉环境的接触时间比新环境有统计学上显著的降低($P < 0.05$)。接触时间的降低平均超过 10 秒钟。这些数据提示本发明代表性化合物与认知增强剂的共同给药导致对认知记忆的积极影响,如动物探查新对象比熟悉对象花费显著更多的时间所证明。这些数据证明:这种试验有效鉴别代表性化合物与认知增强剂之间增强认知的协同效应。

性功能障碍的治疗

利用动物模型证明本发明化合物治疗或预防性功能障碍、例如与 SSRI 治疗有关的性功能障碍的效用。该动物模型基于如下发现:对有过性经验的大鼠给予 SSRI——一种用于治疗某些病症如抑郁的药物——显示非接触性阴茎勃起的次数减少。SSRI 治疗与人类受治疗者的性功能障碍有关。一般而言,该动物模型使有性经验的雄性大鼠(Sprague-Dawley 大鼠)在不是规律喂养环境的新测试场所中暴露于发情期雌性大鼠。历经所指定的试验阶段、例如 30 分钟,测定非接触性阴茎勃起的次数(Sukoff, Rizzo 等人, 2006, *Society for NeurosciL Abstr.* 559.4; 2005 年 5 月 19 日提交的美国申请 No. 60/682,3379)。在本文所述实验中,一般用 0.9%盐水(载体)或者含有药物(即本发明化合物)的载体处置动物。

氟西汀是一种与人类性功能障碍有关的 SSRI,其导致动物模型性功能障碍的能力如下测试:检查各自为腹膜内给药每天一次达 14 天的 10mg/kg 剂量氟西汀或单独载体(0.9%盐水)在 30 分钟试验阶段内对非接触性阴茎勃起次数的影响。与单独载体处置相比,在这些实验条件下氟西汀引起性功能降低。这些数据证明:使用 SSRI 在动物模型中诱发性功能障碍,由此提供对于采用该动物模型的有效性的支持。

为了检查导致性功能障碍的药物效应的时间过程,急性处置经过如上所述处理和测试的大鼠:用载体处置大鼠达 6 天,在试验当天(第 7 天)代替载体使动物接受单一剂量的含氟西汀载体(i.p.)。就亚慢性(7 日)研究而

言, 每天给予氟西汀达 7 天, 在第 7 试验日评价动物。就慢性 14 日研究而言, 每天给予氟西汀达 14 天, 在第 14 天测试动物。每一氟西汀剂量为含 10mg/kg 的载体, 如上所述在每一试验日 i.p. 递送。在化合物给药之后立即开始每节研究的测试期, 在药物给药之后立即观察行为达 30 分钟。

发现氟西汀的亚慢性和慢性给药都与性功能障碍的显著增加有关, 进一步证明了该动物模型用于性功能障碍测试的效用。

为了测试本发明化合物改善性功能障碍效应的能力, 利用亚慢性(7 日)或慢性(14 日)方案对有性经验的大鼠给予氟西汀, 然后如上所述测试性功能。在氟西汀给药 7 或 14 天之后腹膜内给予单一急性剂量的供试化合物, 改善了性功能障碍, 如化合物显著逆转氟西汀-诱发的非接触性阴茎勃起减少的能力所证明。所选择的在这种模型中有效的本发明供试化合物的剂量为 0.1 - 1mg/kg i.p., 1mg/kg i.p. 是所测试的最高剂量。

为了进一步测试本文所述化合物改善性功能障碍效应的能力, 向有性经验的大鼠共同给予氟西汀(10mg/kg i.p.)和所选择的本发明化合物, 每天一次达 14 天, 然后如上所述测试性功能。慢性服用所选择的本发明化合物改善了由慢性服用氟西汀所诱发的性功能障碍, 如化合物显著逆转氟西汀-诱发的非接触性阴茎勃起减少的能力所证明。所选择的在这种模型中有效的供试化合物的剂量为 0.3 - 1mg/kg i.p., 1mg/kg i.p. 是所测试的最高剂量。

这些数据证明: 本试验成功地鉴别能够用于治疗与抗抑郁剂治疗(例如 SSRI)有关的性功能障碍的化合物。而且, 这些数据证明: 本试验可用于鉴别有效治疗性功能障碍的化合物, 例如与抗抑郁剂治疗有关的性功能障碍, 无论供试化合物治疗开始于抗抑郁剂治疗(例如 SSRI 治疗)同时, 还是在抗抑郁剂治疗开始后提供供试化合物治疗。进而, 这些数据证明: 所测试的候选化合物改善了与抗抑郁剂治疗(例如 SSRI)有关的性功能障碍, 提示了候选化合物有效治疗性功能障碍。

SSRI 活性的增强

SSRI 目前用于治疗人类抑郁。它们被认为通过增加脑中血清素水平来

发挥它们的抗抑郁效应。SSRI 的一种倾向是药物治疗开始与抗抑郁起效之间的延迟,可能为 2-4 周。这种起效上的延迟被认为与由血清素水平升高(由血清素再摄取的抑制所致)诱导的突触前 5-HT_{1A} 自身受体的急性刺激有关。这些自身受体负责控制血清素的释放,通过抑制神经递质释放而响应于血清素水平升高。2-4 周的延迟被认为是这些自身受体变得脱敏所需的时间。发挥阻滞突触前自身受体作用的 5-HT_{1A} 拮抗剂将被预期抑制这些自身受体对于急性血清素水平的贡献。其结果应当是血清素水平的急性持续增加和 SSRI 药物起效的缩短。

利用体内微量透析评估本发明化合物缩短代表性 SSRI 氟西汀起效时间的能力。使用 2-3% 氟烷麻醉剂(Fluothane; Zeneca, Cheshire, UK),将雄性 Sprague-Dawley 大鼠(280-350g; Charles River, Wilmington, MA)固定在带有耳朵和门牙杆的立体定位架中(David Kopf, Tujunga, CA),同时安装微量透析引导套管(CMA/12, CMA Microdialysis, Sweden)在背外侧额皮质上方(A/P+3.2mm, M/L -3.5mm, D/L -1.3mm)。利用 Paxinos 和 Watson (1986)的大鼠脑图集以平坦的头盖骨取坐标。利用两个不锈钢螺钉(Small Parts, Roanoke, VA)和丙烯酸酯牙(Plastics One, Roanoke, VA)将引导套管固定于头盖骨。在 24h 的手术后恢复期后,将动物单独喂养在 Plexiglas 笼子(45cm²)中,在那里它们自由获取水和标准大鼠饲料。

就体内神经化学实验而言,按照厂商说明书将微量透析探针(CMA/12; 活性膜长度 2mm; OD 0.5mm; 20kD 截留值)用人工 CSF(aCSF; 125mM NaCl、3mM KCl、0.75mM MgSO₄ 和 1.2mM CaCl₂, pH 7.4)预先洗涤。在研究当日早晨,将探针经由引导套管插入到额皮质中,用 1μl/min aCSF 灌注。在 3 小时的稳定期后,收集三个对照样品(20μl),以建立稳态基线。在最后一次基线取样之后立即用本发明化合物处置动物(10mg/kg p.o. 2% TweenTM, 0.5% 甲基纤维素,使用 1mL/kg 的剂量体积)。30 分钟后,大鼠服用载体或氟西汀(30mg/kg s.c.)。随后收集微量透析样品达注射后 3h,借助高效液相色谱(HPLC)分析 5-HT 含量。HPLC 条件以前已有描述(Beyer 等人, *J Psychopharmacol.* 16(4): 297-304 (2002))。利用 Atlas 软件包

(Thermo Labsystems, Beverly, MA)获取全部神经化学数据,与外部标准曲线对比。在基线取样期间全部神经递质的 fmol 浓度取平均,该数值被表示为 100%。随后的样品值被表示相比该注射前基线值的百分比变化(或相比基线的变化%)。借助双向方差分析(ANOVA)和反复测量(时间),分析除注射前数值以外的神经化学数据。利用多重对比的 Bonferroni/Dunns 调节进行 post-hoc 分析。

急性氟西汀处置没有增加供试动物额皮质中的血清素水平。不过,共同给予本发明的代表性化合物导致额皮质血清素水平的显著增加。本发明的代表性化合物在给药时对额皮质血清素水平没有影响。本发明的代表性化合物有效增强急性氟西汀处置效应的剂量为 3 - 10mg/kg p.o., 10mg/kg p.o.是所测试的最高剂量。这些数据证明:本试验有效鉴别能够缩短 SSRI 起效时间的本发明化合物。

细胞系

从人基因文库 PCR 克隆人 5-HT_{1A} 受体亚型以前已有描述(Chanda 等人, Mol. Pharmacol., 43:516 (1993))。在本研究中采用表达人 5-HT_{1A} 受体亚型的稳定中国仓鼠卵巢细胞系(h5-HT_{1A}-CHO 细胞)。在补充有 10%胎牛血清、非必需氨基酸和青霉素/链霉素的 DMEM 中供养细胞。

放射性配体结合

如引用在此作为参考的 Dunlop, J 等人, *J. Pharmacol, and Toxicol. Methods* 40: 47-55 (1998)所述进行放射性配体结合测定法。使细胞生长至 95 - 100%融合为单层,然后收获膜供结合研究。小心地从培养平板上刮取细胞,转移至离心试管,在缓冲液(50mM Tris; pH7.5)中离心(2000rpm, 10min, 4°C)洗涤两次。将所得粒状沉淀等量分配,放置在-80°C。在测定当天,使细胞在冰上融化,重新悬浮在缓冲液中。使用 [³H]8-OH-DPAT 作为放射性配体进行研究。在 96 孔微量滴定平板中进行结合测定,缓冲液的最终总体积为 250μL。使用七种不同浓度的未标记药物进行竞争实验,最

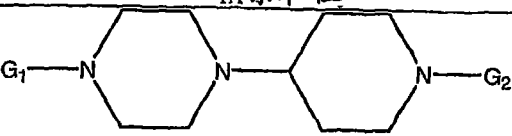
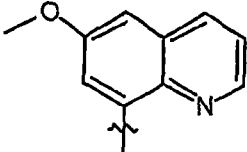
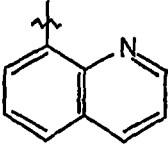
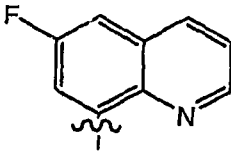
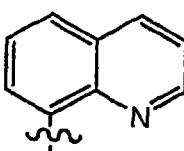
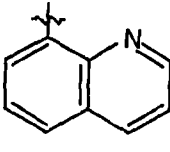
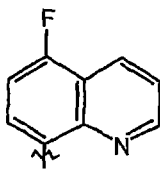
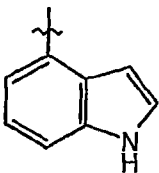
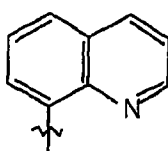
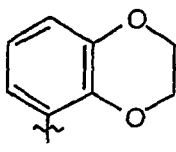
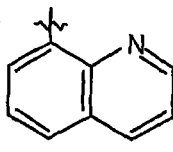
终配体浓度为 1.5nM。在 10 μ M 5HT 存在下测定非特异性结合。使用 [³H]8-OH-DPAT 以浓度 0.3 - 30nM 进行饱和分析。在室温温育 30 分钟后，加入冰冷缓冲液，利用 M-96 Brandel 细胞收获器(Gaithersburg, MD)通过预先在 0.5%聚乙烯亚胺中浸泡 30 分钟的 GF/B 滤器快速过滤，以终止反应。表 1 提供供试化合物的 Ki 值。

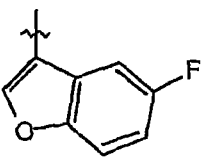
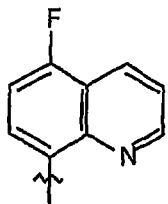
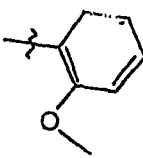
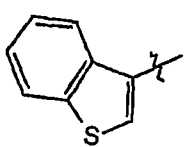
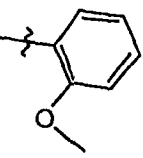
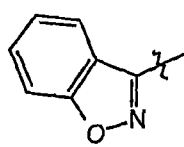
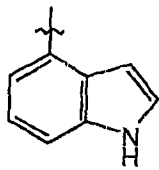
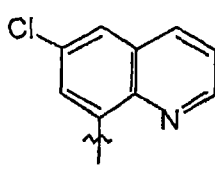
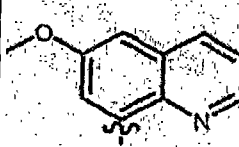
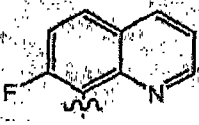
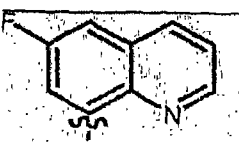
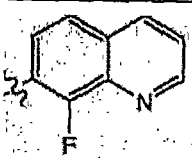
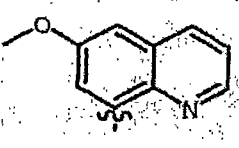
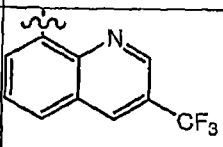
cAMP 测量

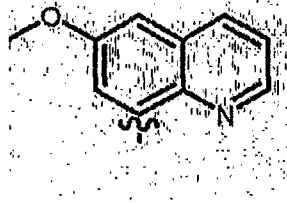
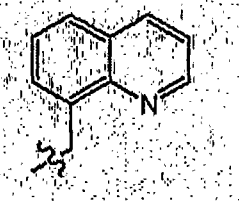
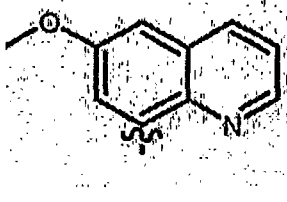
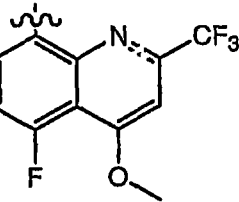
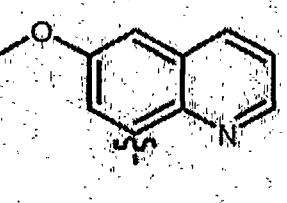
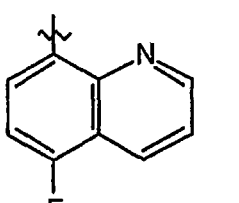
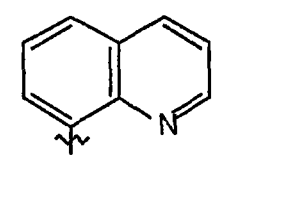
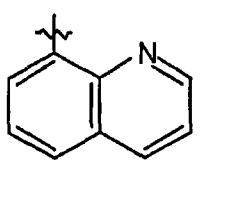
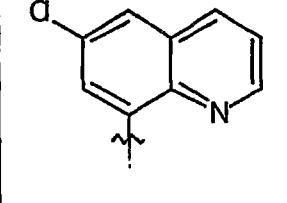
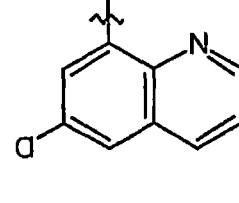
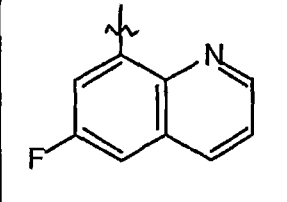
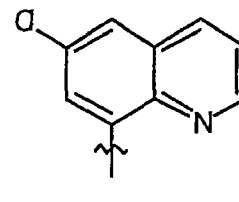
如 Dunlop, J 等人所述进行测量，出处同上。测定如下进行：将细胞与含有 25mM HEPES、5mM 茶碱和 10 μ M 帕吉林的 DMEM 在 37°C 温育 20 分钟。如下评估功能活性：在 37°C 将细胞用福司高林(forskolin)(最终浓度 1 μ M)处理，立即继之以供试化合物(6 种不同浓度)处理另外 10 分钟。在单独的实验中，预温育 6 种浓度的拮抗剂达 20min，然后加入 10nM 8-OH-DPAT 和福司高林。除去培养基，加入 0.5mL 冰冷测定缓冲液，以终止反应。将平板贮存在-20°C，然后借助 cAMP SPA 测定法(Amersham)评估 cAMP 的生成。

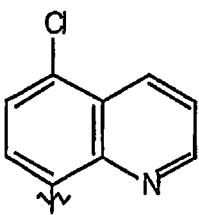
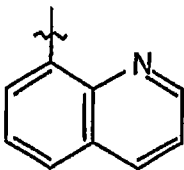
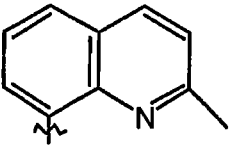
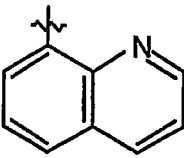
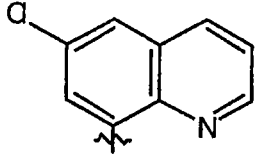
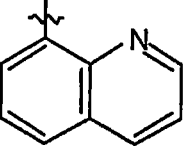
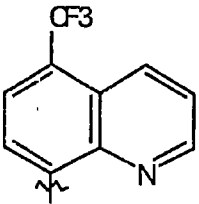
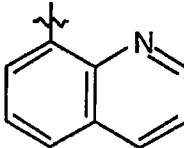
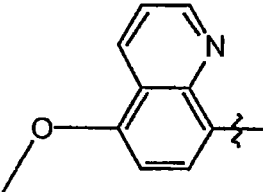
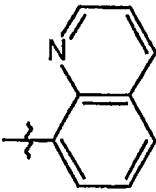
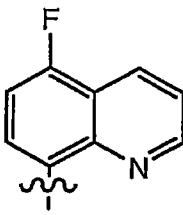
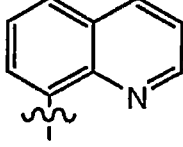
按照所述方案测试了本发明化合物。数据证明该方案有效鉴别具有 5-HT_{1A} 激动剂活性和 5-HT_{1A} 拮抗剂活性的化合物。5-HT_{1A} 激动剂活性被通过抑制福司高林-诱导的 cAMP 水平增加而得以证明，结果以 EC₅₀ 值报道(表 1, “激动剂活性 EC₅₀”)。具有 5-HT_{1A} 拮抗剂活性的化合物显示本身对福司高林-诱导的 cAMP 水平增加没有影响，但是阻滞 8-OH-DPAT-诱导的对福司高林-刺激的 cAMP 水平增加的抑制作用。结果表示为 IC₅₀ 值(表 1, “拮抗剂活性 IC₅₀”)。

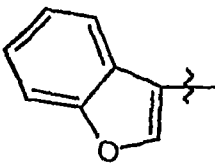
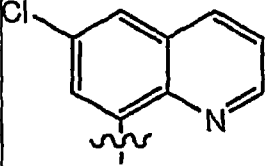
表 1

5HT _{1A} 亲和性					
					
	G ₁	G ₂	5-HT _{1A} 亲和性 K _i	拮抗剂活性 IC ₅₀	激动剂活性 EC ₅₀
A			0.40 nM	3.86 nM	
B			0.46 nM	25.0 nM	
C			0.24 nM		6.85 nM
D			0.59 nM	24.0 nM	
E			0.38 nM		2.40 nM

F			1.69 nM	10.8 nM	
G			26.67 nM		22.03 nM
H			1.45 nM		2.53 nM
I			40.81 nM	NA	NA
J			0.61 nM	9.95 nM	
K			0.27 nM		0.83 nM
L			1.2 nM		29.5 nM

M			75.7 nM	176 nM	
N			2.02 nM	9.2 nM	
P			0.40 mM	3.7 nM	
3			0.40 nM		10.0 nM
4			500 nM		NA
5			106 nM		NA

8			0.31 nM		20.0 nM
10			0.83 nM		3.28 nM
11			0.48 nM		3.84 nM
12			3.04 nM	35.5 nM	
14			1.45 nM	64.5 nM	
15			0.15 nM	23.5 nM	

16			147.55 nM	1076 nM	
----	---	---	-----------	---------	--