

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D409/12

C07D333/56 A61K 31/497

A61P 25/24



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01819600.4

[43] 公开日 2004 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 1478088A

[22] 申请日 2001. 11. 19 [21] 申请号 01819600.4
[30] 优先权
[32] 2000. 11. 29 [33] ES [31] P200002914
[86] 国际申请 PCT/IB01/02211 2001. 11. 19
[87] 国际公布 WO02/44170 英 2002. 6. 6
[85] 进入国家阶段日期 2003. 5. 27
[71] 申请人 维塔实验室有限公司
地址 西班牙巴塞罗纳
[72] 发明人 J·C·戴尔卡斯特罗内托
B·E·拉舍雷斯阿尔戴兹
A·蒙戈维格 M·莫瑞里曼西尼
J·戴尔里奥扎姆布拉纳

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 6 页 说明书 38 页

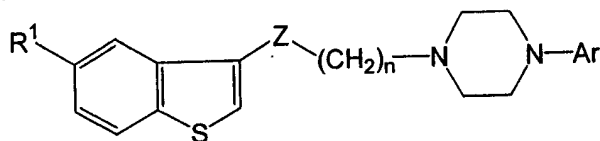
[54] 发明名称 苯并噻吩衍生物、其制备方法以及应用

[57] 摘要

本发明提供了通式(I)新的苯并噻吩衍生物，其制备方法，相应的组合物，及其在制备用于治疗神经病症的药物中的应用。 这些新的化合物具有血清素再摄取抑制剂的作用，并表现出对 5-HT_{1A} 受体的高亲和性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 通式(I)化合物、其可药用盐或溶剂化物、或其任何几何异构体、旋光异构体或多晶型物:



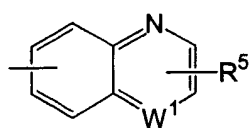
其中

(I)

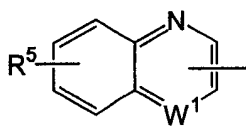
- n 是 1、2 或 3;
- Z 是 C=O 或 -CHOH;
- R¹ 是 H、C₁-C₆ 烷基、卤素、-OR²、硝基、氰基、-NR³R⁴、-COR²、-CO₂R²、-O-COR²、-SO₂NR³R⁴、-SO₂R²、SR² 或 -CONR³R⁴;
- R² 是 H、C₁-C₆ 烷基或苯基;
- R³ 和 R⁴ 彼此独立, 并代表 H、C₁-C₆ 烷基或苯基, 或者 R³ 与 R⁴ 一起形成吗啉、硫代吗啉或哌嗪环;
- Ar 是可选被取代的二环系, 由具有 5、6 或 7 个环原子, 饱和或不饱和的, 含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的苯并稠合杂环形成。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述杂环含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子。

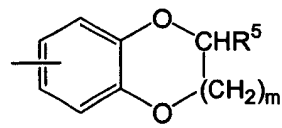
3. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 Ar 是:



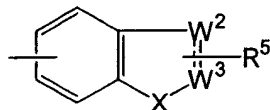
A



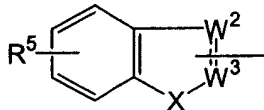
B



C



D



E

其中:

- m 是 0、1 或 2;
- W^1 是 CH 或 N;
- W^2 和 W^3 相同或不同, 并独立为 CH、 CH_2 或 N;
- X 是 N、O 或 S;
- R^5 是 H、 C_1-C_6 烷基、被羟基或卤素取代的 C_1-C_6 烷基、卤素、 $-OR^6$ 、硝基、氰基、 $-NR^7R^8$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-CONR^7R^8$;
- R^6 是 H、 C_1-C_6 烷基、或苯基;
- R^7 和 R^8 彼此独立, 并代表 H、 C_1-C_6 烷基或苯基, 或者 R^7 与 R^8 一起形成吗啉、硫代吗啉或哌嗪环。

4. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 n 是 2。

5. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于
 R^1 是卤素、 NO_2 、OH、H 或 CH_3 。

6. 权利要求 4 或 5 的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自:
- 1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧

(benzodioxyn)-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
盐酸盐

- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
盐酸盐

- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
醇盐酸盐

- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-2-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

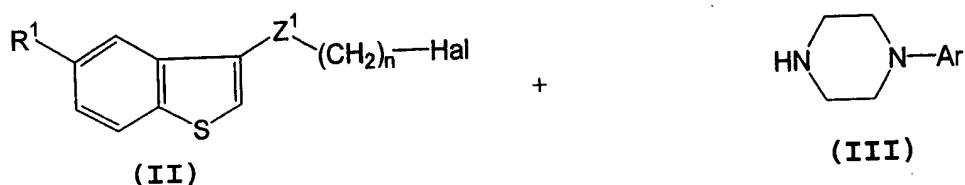
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
盐酸盐

- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

- 1-(5-羟基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇。

7. 制备权利要求 1 的通式(I)化合物的方法, 其特征在于其包括:

在惰性溶剂和有机碱或无机碱存在下, 将通式(II)化合物的 Hal 基团与通式(III)合适的哌嗪化合物进行取代反应:



其中:

- n、R¹和 Ar 含义如上述所定义,
- Hal 代表卤素,
- Z¹代表 C=O 或 CHOR⁹, 并且
- R⁹代表 H 或醇保护基;

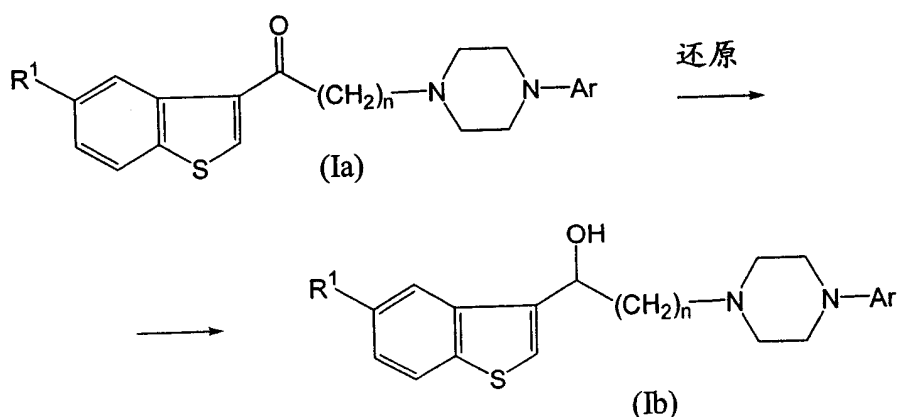
然后如果需要的话, 进行一个或多个下述可选步骤:

- 将一种通式(I)化合物转化成另一种通式(I)化合物;
- 除去任何保护基;
- 制备通式(I)化合物的可药用盐和/或其可药用溶剂化物。

8. 权利要求 7 的方法, 其特征在于所述惰性溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯或二甲基甲酰胺。

9. 权利要求 7 的方法, 其特征在于所述有机碱或无机碱选自碳酸钾、碳酸氢钾、三乙胺和二异丙基胺。

10. 制备其中 Z = CHOH 的权利要求 1 的通式(I)化合物(Ib)的方法, 其特征在于, 将其中 Z 是 C=O 的通式(Ia)化合物还原, 其中 n、R¹和 Ar 具有上述含义,



所述还原是这样进行的:

a) 在惰性溶剂中, 在还原剂存在下, 于 -20°C - 200°C 温度下进行还原; 或者

b) 通过催化氢化进行还原;

然后如果需要的话, 进行一个或多个下述任选步骤:

- 将一种通式(I)化合物转化成另一种通式(I)化合物;
- 除去任何保护基;
- 制备通式(I)化合物的可药用盐和/或其可药用溶剂化物。

11. 权利要求 10 的方法, 其特征在于, 所述还原剂是金属氢化物。

12. 权利要求 11 的方法, 其特征在于, 所述金属氢化物是硼氢化钠。

13. 权利要求 10 的方法, 其特征在于, 所述溶剂是醇。

14. 权利要求 13 的方法, 其特征在于, 所述醇是甲醇或乙醇。

15. 权利要求 10 和 13 的方法, 其特征在于, 所述温度在从 -20°C 到醇的回流温度之间, 优选在回流温度。

16. 用作血清素再摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂或激动剂的权利要求 1 - 6 任一项的化合物。

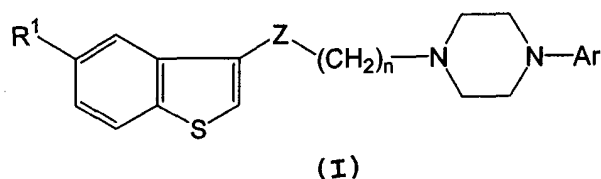
17. 权利要求 1 - 6 任一项的化合物在制备用于治疗神经病症例如抑郁症、精神病、焦虑症、恐慌发作、强迫观念与行为病症和营养障碍的药物中的应用。

18. 用作血清素再摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂或激动剂的药物，其中包含治疗活性量的权利要求 1-6 任一项的化合物和适当量的可药用载体。

苯并噻吩衍生物、其制备方法以及应用

发明领域

本发明涉及新的苯并噻吩衍生物、其盐、溶剂化物、旋光异构体、几何异构体和多晶型物。



本发明还涉及制备所述苯并噻吩衍生物的方法，其相应的药物组合物，及其在制备用于治疗神经病症的药物组合物中的应用。

本发明化合物可特别用于治疗焦虑症和/或抑郁症，这是因为它们是具有双重活性的抗抑郁剂：抑制血清素再摄取以及对 5-HT_{1A} 受体有亲和性。

发明背景

治疗抑郁症的药物已经存在了 30 多年。第一种单胺氧化酶抑制剂 (MAO 抑制剂) 异丙烟肼和第一种三环类抗抑郁剂 (TCA) 丙咪嗪都是在二十世纪五十年代末上市的。第二代抗抑郁剂与传统的三环类抗抑郁剂相比有了显著改善，并且是不可逆的非特异性的 MAO 抑制剂。尽管如此，它们仍然具有副作用，并且更重要的是因其表现出疗效的潜伏期太长而不被认为是最佳治疗。

上市的最新一类抗抑郁剂是选择性血清素再摄取抑制剂，其中比较有名的药物是：氟西汀 (Lilly ES 433720)、帕罗西汀 (Ferrosan, ES 422734) 和舍曲林 (Pfizer, ES 496443)。当与其它类型的血清素再摄取抑制剂例如三环类抗抑郁剂相比时，这类化合物呈现出高度结构多样性。尽管有结构多样性，但是这些化合物对血清素受体表现出高度选择性。事实上，它们与 α 和 β 肾上腺素能、多巴胺能、组胺和毒蕈碱受体的结合并不很显著。据假定，这可能是因为与导致其对相应

的血清素受体有特异性和较强亲和性的药效基团有显著的结构类似。

血清素再摄取抑制剂的最常发生的不利作用是与胃肠道改变有关的不利作用。大多数血清素再摄取抑制剂还引起其它药物的肝脏代谢被抑制，产生相应的药效相互作用，同时还延迟了其抗抑郁作用的开始。

根据现有技术可以感觉到，必须继续研究以开发出第三代抗抑郁剂。如果能被视为第三代抗抑郁剂，抗抑郁剂必须满足下述四点要求：

1. 较快地开始作用。
2. 较宽的效力。
3. 较少的副作用。
4. 在剂量过多情形下较安全。

在这四点当中，第一点给抗抑郁剂的开发提出了最大挑战，因为下述事实严重影响了抑郁症患者：药物直至开始治疗几周后才开始产生疗效。

用单胺再摄取抑制剂治疗一个疗程后疾病缓解延迟的原因似乎是由于突触前 5-HT_{1A} 受体的脱敏过程所致，这意味着直至这样的脱敏发生血清素能紧张作用才减轻。

从中可以看出，除了抑制血清素再摄取以外，还包括迅速阻断或脱敏血清素能 5-HT_{1A} 自受体的抗抑郁治疗将通过使血清素在血清素能末梢的浓度迅速提高来增强抗抑郁活性。在这方面，有人提出血清素再摄取抑制剂应当与 5-HT_{1A} 受体的选择性拮抗剂例如吲哚洛尔一起施用 (Artigas F. 和 col. Arch. Gen. Psychiatry, 51, 248-251 (1994); Blier P. 和 col., J. Clin. Pharmacol. 15, 217-222 (1995))，以促进该抗抑郁作用更快地开始。这个理论已引导研究人员假设，加上阻断 5-HT_{1A} 自受体的产品可能会阻止负反馈系统的开启，并且增强血清素再摄取抑制剂的作用。

在 Lilly 的专利 (EP 687472) 中，公开了通过将血清素再摄取抑制剂与选择性 5-HT_{1A} 受体拮抗剂联合使用来提高一些脑神经递质(血

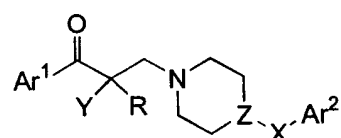
清素属于其中之一)的利用度,从而提高血清素再摄取抑制剂的作用。

因此希望获得具有双重活性的化合物,即具有对 5-HT_{1A} 受体的亲和性的血清素再摄取抑制剂。

最近已经发现了具有这种双重活性,并因此可用于治疗抑郁症的新的苯并噻吩衍生物。

在本说明书中已要求保护与本文描述的化合物有某些类似性的化合物。

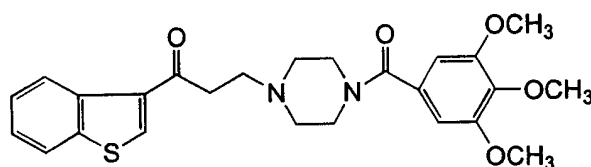
一方面,专利 WO 9616052 和 WO 9615792 描述了下述通式所示的化合物:



其中 Z 是 N 或 CH, 且 Ar¹ 是苯并噻吩环。

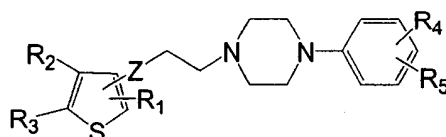
在这些化合物中,芳环(Ar²)不是直接连接在其中 Z = N 的哌嗪环上,而是通过间隔臂 X (CH₂、CO 等)与哌嗪环相连。

另一方面,专利 DE 2360545 描述了包括下述化合物在内的哌嗪化合物:



与前面所述的专利中一样,在该苯并噻吩衍生物中,哌嗪环不是直接连接在芳环上,而是经由间隔臂元件,在该专利中是 C=O 基团连接在芳环上。

本申请人的专利 WO 9902516 描述了下述通式所示的噻吩和苯并噻吩化合物:

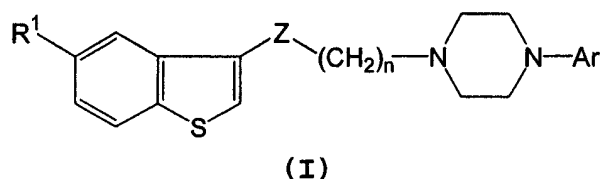


其中 R^4 和 R^5 独立地代表各种取代基, 或者可以一起形成与苯基环稠合的苯环。

本发明公开了新的苯并噻吩衍生物, 所述化合物除了保持对 5-HT_{1A} 受体的高亲和性以外, 还具有较强的血清素再摄取抑制作用。

本发明描述

本发明的目的是通式 (I) 新的苯并噻吩衍生物、其可药用盐或溶剂化物、或其任何几何异构体、旋光异构体或多晶型物:



其中

- n 是 1、2 或 3;
- Z 是 $C=O$ 或 $-CHOH$;
- R^1 是 H、 C_1-C_6 烷基、卤素、 $-OR^2$ 、硝基、氰基、 $-NR^3R^4$ 、 $-COR^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-O-COR^2$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^2$ 、 SR^2 或 $-CONR^3R^4$;
- R^2 是 H、 C_1-C_6 烷基或苯基;
- R^3 和 R^4 是彼此独立的, 并代表 H、 C_1-C_6 烷基或苯基, 或者 R^3 与 R^4 一起形成吗啉、硫代吗啉或哌嗪环;
- Ar 是可选被取代的二环系, 由具有 5、6 或 7 个环原子, 饱和或不饱和的, 含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的苯并稠合杂环形成。

在本发明中, 术语“可药用溶剂化物”是指水合物或 C_1-C_6 醇的溶剂化物。

在本发明中, 术语“可药用盐”包括同无机酸和有机酸形成的酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐和琥珀酸盐等。当盐是用式 I 化合物与二羧酸形成的时, 盐可含有 1 - 2 摩尔式 (I) 化合物/摩尔酸。

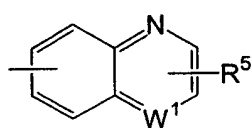
术语“旋光异构体”包括当 Z 代表 $-CHOH$ 时的旋光异构体 (R 和 S)

及其对映体混合物。

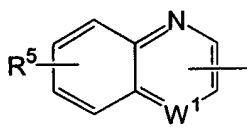
令人惊奇的是，本发明化合物对血清素再摄取的抑制作用比 WO 9902516—本申请最接近的现有技术—中描述的化合物强，同时保持着相同数量级的对 5-HT_{1A} 受体的亲和性。

有利地，其中杂原子的数目是 1 或 2 的通式 (I) 化合物是优选的。

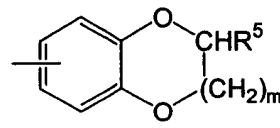
同样，Ar 优选为：



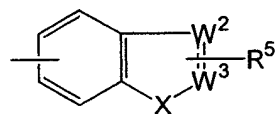
A



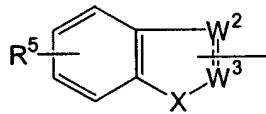
B



C



D



E

其中：

- m 是 0、1 或 2；
- W¹ 是 CH 或 N；
- W² 和 W³ 相同或不同，并独立地为 CH、CH₂ 或 N；
- X 是 N、O 或 S；
- R⁵ 是 H、C₁-C₆ 烷基、被羟基或卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、卤素、-OR⁶、硝基、氰基、-NR⁷R⁸、-COR⁶、-CO₂R⁶、-SO₂NR⁷R⁸、-SO₂R⁶、-SR⁶ 或 -CONR⁷R⁸；
- R⁶ is H、C₁-C₆ 烷基、或苯基；
- R⁷ 和 R⁸ 彼此独立，并代表 H、C₁-C₆ 烷基或苯基，或者 R⁷ 与 R⁸ 一起形成吗啉、硫代吗啉或哌嗪环。

n 优选为 2。

R¹ 优选为卤素、NO₂、OH、H 或 CH₃。

优选的化合物选自：

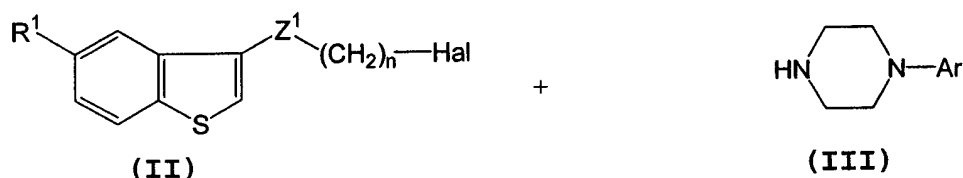
- 1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧(benzodioxyn)-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮
- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(咪唑-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐酸盐
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(咪唑-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐酸盐
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐酸盐
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-2-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐酸盐
- 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇
- 1-(5-羟基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本发明的目的还包括制备通式(I)化合物、其可药用盐或溶剂化物的方法。

制备通式(I)化合物、其可药用盐或溶剂化物的方法，其特征在

于, 所述方法包括:

在惰性溶剂和有机碱或无机碱存在下, 将通式(II)化合物的 Hal 基团与通式(III)合适的哌嗪化合物进行取代反应:



其中:

- n、R¹ 和 Ar 含义如上述定义,
- Hal 代表卤素,
- Z¹ 代表 C=O 或 CHOR⁹,
- R⁹ 代表 H 或醇保护基;

然后如果需要的话, 进行一个或多个下述可选步骤:

- 将一种通式(I)化合物转化成另一种通式(I)化合物;
- 除去任何保护基;
- 制备通式(I)化合物的可药用盐和/或其可药用溶剂化物。

根据所述方法, 可制得其中 Z 是酮 C=O 的通式(Ia)化合物和其中 Z = CHOH 的通式(Ib)化合物。

该反应是在惰性溶剂中于碱存在下进行。有利起见, 所述惰性溶剂选自四氢呋喃、二氯甲烷、甲苯或二甲基甲酰胺, 且所述有机碱或无机碱选自碳酸钾、碳酸氢钾、三乙胺和二异丙基胺。

其中 Z¹ = C=O 的式(II)化合物可依据本文描述的方法制得:

- 当 n=1 时, 用可选取代的乙酰基苯并[b]噻吩作为原料 (Majumdar, K.C. 和 Thiagarajan, B.S.; Int. J. Sulphur Chem.; A; 2; n°2, (1972) 93-103)

- 当 n=2 或 3 时, 在三氯化铝存在下, 将可选取代的苯并噻吩与卤代烷基卤化物 (Hal-(CH₂)_n-C(O)Hal) 反应 (WO 9902516)。

其中 Z¹ = CHOR⁹ 的式(II)化合物可这样制得: 按照文献中描述的还原酮的常规方法, 将相应的酮还原, 然后可选进行醇保护步骤。

式 III 哌嗪化合物可依据文献中描述的方法制得。例如:

- 1-(2-噻啉基)-哌嗪(Quipazine)是用 US 4487773 中描述的方法制得的。

- 1-(3-噻啉基)-哌嗪是按照专利 EP 802173 中描述的方法制得的。

- 1-(4-噻啉基)-哌嗪是用 M.D. Abel 等人的 J. Het. Chem. (1996) 415 中描述的方法制得的。

- 1-(5-噻啉基)-哌嗪是用 EP 279598 中描述的方法制得的。

- 1-(6-噻啉基)-哌嗪、1-(8-噻啉基)-哌嗪和 1-(2-甲基噻啉基)-哌嗪是按照类似于制备 1-(5-噻啉基)-哌嗪的方法，分别用 6-氨基噻啉、8-氨基噻啉和 2-甲基-8-氨基噻啉作为原料制得的。

- 咪唑-4-基-哌嗪是用 W0 9533725 中描述的方法制得的。

- 羧酸 4-(1-哌嗪基)咪唑-2-乙酯是用类似于 W0 9415919 中描述的制备相应的金属酯的方法制得的。同样，羧酸 6-(1-哌嗪基)咪唑-2-乙酯是用羧酸 6-氨基咪唑-2-乙酯作为原料制得的。

- 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)-哌嗪是用 J. L. Peglion 等人的方法(J. Med. Chem., (1995) 38, 4044-4055)制得的。

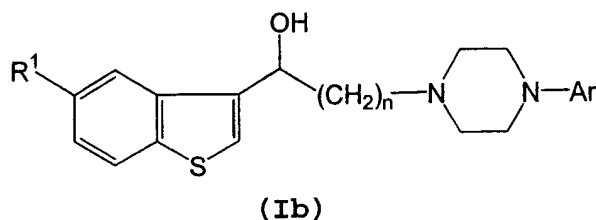
- 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-6-基)-哌嗪是按照类似于上述的方法，用 6-氨基-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烷制得的。

- 1-(3,4-二氢-2H[1.5]-苯并二氧杂环庚烯(benzodioxepin)-6-基)哌嗪是用 Wijngaarden J. 等人在 J. Med. Chem. (1988) 31, 1934-1940 中描述的方法制得的。

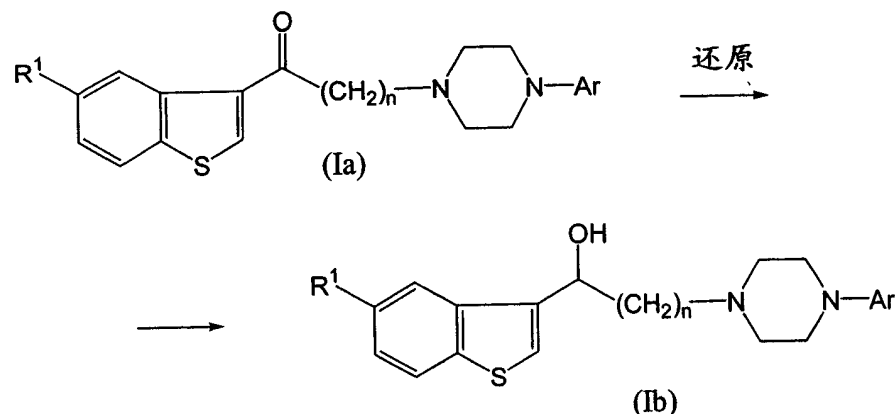
- 1-(苯并[1.3]二氧杂环戊烯(dioxol)-4-基)-哌嗪是按照类似于上述制备哌嗪的方法，由 4-苯并[1.3]二氧杂环戊烯-4-基胺制得的。

除了使用上述方法制备它们以外，还可以通过将通式 (Ia) 酮还原来制备通式 (Ib) 醇。

通式 (Ib) 醇衍生物:



可这样制得，将酮(Ia)还原：



其中 n 、 R^1 和 Ar 具有上述含义，

所述还原是这样进行的：

- a) 在惰性溶剂中，在还原剂存在下，于 -20°C - 200°C 温度下进行还原；或者
- b) 通过催化氢化进行还原；

然后如果需要的话，进行一个或多个下述可选步骤：

- 将一种通式 (Ib) 化合物转化成另一种通式 (Ib) 化合物；
- 除去任何保护基；
- 制备通式 (Ib) 化合物的可药用盐和/或其可药用溶剂化物。

优选地，所述还原剂是金属氢化物例如硼氢化钠，所述溶剂是醇，优选甲醇或乙醇。

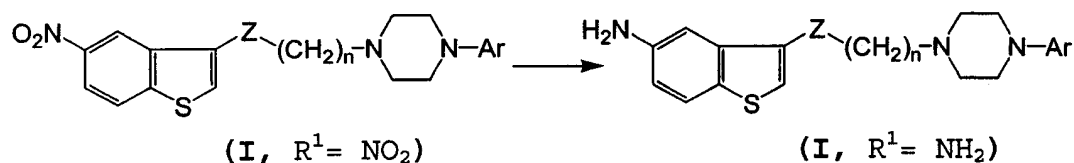
还优选的是，反应温度为从 -20°C 到醇的回流温度之间，在回流温度进行反应是有利的。

同样，根据 R^1 的值，在某些情况下，该还原反应可通过酯交换或水解反应来完成。

制备通式 (I) 化合物的第三种方法包括，使用文献中描述的方法将通式 (I) 化合物中的取代基转化成不同的取代基，由此提供在结构上与通式 (I) 相应的不同化合物。

这类转化的一个实例是如下所述通过文献中描述的方法将芳环上

的 NO_2 还原成胺基。



NO_2 的还原可通过在催化剂例如 Pd/C 或阮内镍存在下氢化来进行。

当 $\text{Z} = \text{CHOH}$ 时, NO_2 基的还原反应可用 hydracin 和阮内镍进行。

如果适当的话, 可使用常规化学方法制得作为单独异构体的异构形式的通式 (I) 化合物或其可药用盐。

通式 (I) 化合物可以以自身的形式给药, 或者在还包含可药用赋形剂的药物组合物中给药。

因此, 本发明还有一个目的是用于治疗神经病症的药物组合物, 其中包含治疗活性量的通式 (I) 化合物、其可药用盐或溶剂化物、或其任何几何异构体、旋光异构体或多晶型物和适当量的可药用载体。

本发明组合物优选是口服组合物, 但是它们也可以呈其它给药形式例如可注射的或通过透皮吸收施用的组合物。

片剂和胶囊是优选的给药形式, 但是也可使用其它形式例如在药袋中的粉剂。

依据常规制药生产, 赋形剂可包括稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、着色剂、香料或其它常规辅助剂。

典型的赋形剂包括例如微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁或十二烷基硫酸钠。

通式 (I) 化合物起血清素再摄取抑制剂的作用, 并且表现出对 5-HT_{1A} 受体的亲和性, 因此可用于治疗神经病症例如抑郁症、精神病、焦虑症、恐慌发作、强迫观念与行为病症和营养障碍。

因此, 本发明另一个目的是用作血清素再摄取抑制剂和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂或激动剂的通式 (I) 化合物、其可药用盐或溶剂化物、或其任何几何异构体、旋光异构体或多晶型物。

本发明另一个目的是利用通式 (I) 化合物、其可药用盐或溶剂化

物、或其任何几何异构体、旋光异构体或多晶型物制备用于治疗神经病症例如抑郁症、精神病、焦虑症、恐慌发作、强迫观念与行为病症和饮食障碍的药物。

实验部分

提供下述实施例以对本发明进行非限制性解释:

合成实施例

方法 A

实施例 1:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮盐酸盐

将 1.7 g 如 EN 2128266 中所述制得的 (5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮 (7×10^{-3} mol) 与 1.5 g 1-(8-喹啉基)-哌嗪 (7×10^{-3} mol) 和 0.97 g (7×10^{-3} mol) 碳酸氢钾在 50 ml THF 中反应。回流搅拌 24 小时后, 在旋转蒸发仪中除去 THF, 通过硅胶色谱纯化残余物。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 95/5 提取, 获得了产物, 通过在 2-丙醇中搅拌让其固化。由此获得了 1.4 g (产率为 50%) 固体, 将其溶解在丙酮中, 通过用 $\text{HCl}_{(\text{c})}$ 处理来沉淀出盐酸盐。

M.p.: 215-217°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1673 (s, C=O).

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ (ppm): 3.38 (b.s., 12H, $\text{CH}_2\text{-s}$); 7.19 (d, 1H, H_3' , $J = 7.02$); 7.36-7.60 (m, 4H, $\text{H}_5' + \text{H}_6' + \text{H}_7' + \text{H}_6$); 8.18 (c, 2H, $\text{H}_4 + \text{H}_7$); 8.33 (d, 1H, H_4' , $J = 8.27$); 8.88 (d, 1H, H_2' , $J = 2.95$); 9.22 (s, 1H, H_2); 11.34 (b.s., 1H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 255 (1), 213 (11), 206 (51), 179 (100), 157 (23).

按照实施例 1 中描述的方法, 将 1-(喹啉基)-哌嗪与相应的哌嗪

反应, 制得了下列产物:

实施例 2:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹哪啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮二盐酸盐

M.p.: 230-232°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1662 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.63 (s, 3H, CH_3); 2.72 (d, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.82 (d, 2H, COCH_2CH_2); 3.29 (t, 6H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2 + \text{COCH}_2$); 7.36-7.88 (m, 5H, 奎哪啉); 8.16-8.28 (m, 1H, H_6); 8.32 (dd, 1H, H_7 , $J_{F7} = 5.84$); 8.71 (d, 1H, H_4 , $J_{F4} = 7.94$); 9.27 (s, 1H, H_2); 11.56 (b.s., 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 206 (52), 179 (100), 171 (45), 143 (40).

实施例 3:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮二盐酸盐

M.p.: 191-193°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1668 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 3.05 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 3.23 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3.60 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.72 (t, 2H, COCH_2); 4.24 (b.s., 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.55 (d, 2H, $\text{H}_6' + \text{H}_8'$); 6.76 (t, 1H, H_7'); 7.40 (ddd, 1H, H_6 , $J_{67} = 8.94$, $J_{46} = 2.5$); 8.18 (c, 1H, H_7); 8.30 (dd, 1H, H_4 , $J_{F4} = 10.7$); 9.20 (s, 1H, H_2); 10.83 (b.s., 1H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 247 (1), 233 (2), 220 (29), 206 (30), 178 (100).

实施例 4:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-

酮

M.p.: 76-78°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3397 (m, NH); 1661 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.69 (b.s., 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.83 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3.10 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.31 (t, 2H, COCH_2CH_2); 6.41 (t, 2H, $\text{H}_3'+\text{H}_5'$); 6.97 (q, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 7.33 (c, 1H, H_2'); 7.80 (d, 1H, H_6 , $J_{67}=8.00$); 8.12 (c, 1H, H_7), 8.30 (d, 1H, H_4 , $J_{F4}=10.7$); 9.13 (s, 1H, H_2); 10.98 (s, 1H, NH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 213 (7), 206 (50), 201 (49), 179 (100), 159 (88).

实施例 5:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(6-亚丙二氧基苯基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

IR (KBr) (cm^{-1}): 1670 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.20 (q, 2H, CH_2); 2.73 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.95 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3.09 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.25 (t, 2H, COCH_2); 4.25 (q, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$), 6.63 (t, 2H, H_9+H_7), 6.84 (t, 1H, H_8), 7.20 (dd, 1H, H_6 , $J_{67}=8.44$, $J_{46}=2.5$); 7.79 (c, 1H, H_7); 8.41 (s, 1H, H_2); 8.48 (dd, 1H, H_4 , $J_{F4}=10.76$).

实施例 6:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(4-亚甲二氧基苯基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

M.p.: 84-86°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1667 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.68 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.92 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3.19 (t, 6H, $\text{COCH}_2+\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.91 (s, 2H, O- CH_2 -O), 6.46 (c, 2H, H_5+H_7), 6.75 (t, 1H, H_6), 7.20 (ddd, 1H, H_6 , $J_{67}=8.44$, $J_{46}=2.5$); 7.77 (c, 1H, H_7); 8.37 (s, 1H, H_2); 8.46 (dd, 1H, H_4 , $J_{F4}=10.76$).

实施例 7:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮二盐酸盐

按照实施例 1 中描述的方法, 使用 1.5 g (6.7 mmol) (苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮和 1.4 g (6.7 mmol) 1-(8-喹啉基)-哌嗪作为原料, 制得了 1.3 g 游离碱形式的产物(产率为 50%).

将所获得的产物溶解在丙酮中, 通过加入 $\text{HCl}_{(c)}$ 将其作为二盐酸盐沉淀出来。

M.p.: 150-152°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1658 (s, C=O).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 3.38 (b.s., 12H, CH_2 -s); 7.24 (t, 1H, H_3'); 7.41-7.63 (m, 4H, $\text{H}_4'+\text{H}_5'+\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 8.35-8.55 (m, 2H, H_5+H_6); 8.68 (d, 1H, H_4 , $J_{45}=7.15$); 8.70 (d, 1H, H_7 , $J_{67}=8.7$); 8.71 (dd, 1H, H_2'); 9.15 (s, 1H, H_2); 9.35 (s, 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 401 (M^+ , 1), 213 (15), 188 (53), 161 (100).

按照实施例 7 中描述的方法, 用相应的哌嗪代替 1-(8-喹啉基)-哌嗪, 制得了下列产物:

实施例 8:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮二盐酸盐

M.p.: 199-201°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1663 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.86 (s, 3H, CH_3); 3.28-3.96 (m, 12H, CH_2 -s); 7.41-7.73 (m, 6H, $\text{H}_3' + \text{H}_5' + \text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_6' + \text{H}_7'$); 8.11 (c, 1H, H_4'); 8.50 (d, 1H, H_4 , $J_{45} = 8.04$); 8.61 (t, 1H, H_7); 9.15 (s, 1H, H_2); 11.39 (b.s., 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 227 (29), 188 (44), 171 (95), 161 (78), 143 (100).

实施例 9:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮二盐酸盐

M.p.: 183-185°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1664 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 3.11 (t, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.55 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.76 (d, 2H, COCH_2); 4.28 (d, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.53 (d, 2H, $\text{H}_6' + \text{H}_8'$); 6.76 (t, 1H, H_7'); 7.43-7.57 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$); 8.10 (dd, 1H, H_4 , $J_{45} = 8.3$, $J_{46} = 1.4$); 8.61 (dd, 1H, H_7 , $J_{67} = 8.90$, $J_{57} = 1.5$); 9.13 (s, 1H, H_2); 11.38 (b.s., 2H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 220 (34), 188 (32), 178 (100), 161 (64), 149 (5).

实施例 10:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

M.p.: 83-85°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3397 (m, NH); 1661 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.69 (b.s., 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.83 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3.10 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.31 (t, 2H, COCH_2CH_2); 6.41 (t, 2H, $\text{H}_3'+\text{H}_5'$); 6.91-7.04 (m, 2H, H_5+H_6); 7.24 (t, 1H, H_2'); 7.43-7.56 (m, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 8.10 (dd, 1H, H_4 , $J_{45}=8.3$, $J_{46}=1.7$); 8.65 (d, 1H, H_7 , $J_{76}=8.1$); 9.06 (s, 1H, H_2); 11.03 (s, 1H, NH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 389 (M^+ , 1), 201 (51), 188 (48), 161 (90), 159 (100), 144 (18).

实施例 11:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.92 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.04 (t, 2H); 3.14 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.30 (t, 2H); 7.12 (d, 1H); 7.38-7.64 (m, 4H); 7.80-7.92 (m, 2H); 8.37 (s, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.79 (d, 1H); 8.90 (d, 1H).

实施例 12:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.68 (b.s., 4H, 哌嗪); 2.94 (t, 2H, CH_2); 3.10 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.24 (t, 2H, CH_2); 4.22 (b.s., 4H, 苯并二氧己烷); 6.42-6.46 (m, 2H); 6.79 (d, 1H); 7.39-7.56 (m, 2H); 7.86 (d, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.78 (d, 1H).

实施例 13:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(3,4-二氢-2H-苯并[b]-[1,4]二氧杂环庚烯-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.10 (t, 2H, CH_2); 2.78 (b.s., 4H, 哌嗪); 2.98 (t, 2H, CH_2); 3.08 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.24 (t, 2H, CH_2), 4.20-4.34 (m, 4H, 苯并二氧杂庚烯); 6.58-6.70 (m, 2H); 6.82 (t, 1H); 7.38-7.56 (m, 2H); 7.84 (d, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.79 (d, 1H).

实施例 14:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-2-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

M.p.: 92-96°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1664 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.66 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 2.94 (t, 2H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)$); 3.25 (t, 2H, CO- CH_2); 3.76 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 6.96 (d, 1H, H_3' , $J = 7.9$ Hz); 7.21-7.25 (m, 1H, H_6'); 7.41-7.56 (m, 4H, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_5' + \text{H}_7'$); 7.68 (d, 1H, H_4'); 7.85-7.90 (m, 2H, $\text{H}_7 + \text{H}_8'$); 8.33 (s, 1H, H_2); 8.74 (d, 1H, H_4).

实施例 15:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

M.p.: 134-136°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1615 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.81-2.85 (m, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.02 (t, 2H, CO-(CH_2)); 3.24-3.32 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 6.84 (d, 1H, H_3' , $J = 4.9$ Hz); 7.43-7.51 (m, 3H, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_6'$); 7.65 (t, 1H, H_7'); 7.85 (t, 1H, H_7); 7.99-8.06 (m, 2H, $\text{H}_5' + \text{H}_8'$); 8.35 (s, 1H, H_2); 8.71-8.79 (m, 2H, $\text{H}_2' + \text{H}_4$).

实施例 16:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-3-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

M.p.: 112-114°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1665 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.75 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 2.96 (t, 2H, CO- CH_2); 3.21-3.36 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 7.31 (d, 1H, H_4' , $J = 1.9$ Hz); 7.37-7.53 (m, 4H, $\text{H}_5 + \text{H}_6 + \text{H}_6' + \text{H}_8'$); 7.65 (dd, 1H, H_5' , $J = 6$ Hz; $J' = 2$ Hz); 7.86 (d, 1H, H_7'); 7.97 (d, 1H, H_7 , $J = 8$ Hz); 8.32 (s, 1H, H_2); 8.74 (s, 1H, H_2'); 8.78 (d, 1H, H_4).

实施例 17:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-喹啉-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.78 (b.s., 4H, 哌嗪); 2.98 (t, 2H, CH_2); 3.22-3.40 (m, 6H, 4H piperazine + CH_2); 7.01 (d, 1H); 7.24-7.56 (m, 4H); 7.82-8.04 (m, 3H); 8.38 (s, 1H); 8.70-8.80 (m, 2H).

实施例 18:

6-[4-(3-苯并[b]噻吩-3-基-氧代-丙基)-哌嗪-1-基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1.42 (t, 3H, CH_3); 2.80 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.00 (t, 2H, CH_2); 3.22-3.36 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 4.41 (q, 2H, CH_2); 6.58 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.08-7.14 (m, 2H); 7.39-7.56 (m, 2H); 7.86 (d, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.79 (d, 1H); 9.02 (b.s., 1H, NH).

实施例 19:

4-[4-(3-苯并[b]噻吩-3-基-氧代-丙基)-哌嗪-1-基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1.39 (t, 3H, CH_3); 2.70 (b.s., 4H, 哌嗪); 2.97 (t, 2H, CH_2); 3.18-3.34 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 4.38 (q, 2H, CH_2); 6.79 (s, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.38-7.56 (m, 3H); 7.86 (d, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.79 (d, 1H); 8.81 (b.s., 1H, NH).

实施例 20:

1-(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

1. (5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮

在氮气氛围下，向溶解在 36 ml 无水氯仿内的 900 mg 三氯化铝中滴加 1 g (6.75 mmol) 5-甲基苯并[b]噻吩和 0.6 ml (6.75 mmol) 2-氯丙酰氯溶解在 70 ml 无水氯仿中的溶液。反应 24 小时后，加入 50 ml HCl 1.5 N，搅拌 2 小时，倾析，然后将有机相依次用稀的碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。将其用硫酸钠干燥，除去溶剂，用二氧化硅柱纯化，使用己烷/甲苯(90:10)作为流动相(产率: 80%)。

M.p.: 100-102°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1675 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.61 (s, 3H, CH_3); 3.46 (c, 2H, ClCH_2); 3.46 (c, 2H, COCH_2); 7.26 (t, 1H, H_6); 7.75 (d, 1H, H_7); 8.29 (s, 1H, H_2); 8.59 (s, 1H, H_4).

2. 1-(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

按照实施例 1 中描述的方法，使用(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮和 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧-5-基)哌嗪作为原料，制得了本标题产物。

M.p.: 132-133°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1673 (s, C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.46 (s, 3H, CH_3); 2.70 (b.s., 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.93 (d, 2H, COCH_2CH_2); 3.06 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.18 (d, 2H, COCH_2); 4.20-4.28 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.47-6.57 (m, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_8'$); 6.73 (t, 1H, H_7'); 7.21 (s, 1H, H_6); 7.69 (d, 1H, H_7); 8.26 (s, 1H, H_2); 8.54 (s, 1H, H_4).

实施例 21:

1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

1. (5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮

在氮气氛下，向溶解在 20 ml 无水氯仿内的 650 mg AlCl_3 中滴加 1 g (5.58×10^{-3} mol) 5-硝基苯并[b]噻吩和 0.65 ml (6.64×10^{-3} mol) 2-氯丙酰氯化物溶解在 40 ml 无水氯仿中的溶液。在室温反应 24 小时，加入相同量的 AlCl_3 和该所述酸性氯化物。反应 48 小时后，加入 100 ml HCl 1.5 N，搅拌 2 小时，倾析，然后将有机相依次用稀的碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。将其用硫酸钠干燥，除去溶剂，用二氧化硅柱纯化，使用己烷/甲苯(25:75)作为流动相(产率: 80%)。

M.p.: 128 °C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1670 (s, C=O); 1510, 1335 (s, NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 3.51 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 3.98 (t, 2H, CH_2Cl); 7.99 (d, 1H, H_7), 8.29 (dd, 1H, H_6); 8.49 (s, 1H, H_2); 9.64 (d, 1H, H_4).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 269 (M^+ ; 17); 206 (100).

2. 1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

按照实施例 1 中描述的方法，使用(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮和 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧-5-基)哌嗪作为原料，制得了本标题产物。

M.p.: 168-171°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.71 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 2.93 (t, 2H, COCH_2CH_2); 3.06 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.23 (t, 2H, COCH_2); 4.20 (d, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.47-6.57 (d, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_8'$); 6.73 (t, 1H, H_7'); 7.33 (d, 1H, H_7); 8.22 (dd, 1H, H_6 , $\text{J}_{67}=9.05$, $\text{J}_{46}=2.01$); 8.18 8.46 (s, 1H, H_2), 9.59 (d, 1H, H_4 ,

$J_{46} = 1.94$);

实施例 22:

3-[4-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)丙-1-酮

按照上一实施例中描述的方法, 使用 4-哌嗪-1-基-1H-吡啶作为哌嗪原料, 制得了本标题产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.80 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.01 (t, 2H, CH_2); 3.22-3.36 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 6.54-6.60 (m, 2H); 7.02-7.16 (m, 3H); 7.88 (d, 1H); 8.22-8.32 (m, 2H); 8.50 (s, 1H); 9.62 (d, 1H).

实施例 23:

1-(5-乙酰氧基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

1. 5-乙酰氧基苯并[b]噻吩

向在 5 ml 苯内的 450 mg 5-羟基苯并[b]噻吩 (3×10^{-3} mol) 中分三次加入 1 ml Ac_2O , 同时回流。在 2 小时后(根据 T.L.C., 用甲苯作为流动相), 除去溶剂, 用冷的乙醇洗涤固体。产率: 85%。

M.p.: 68°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1735 (s, C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.27 (s, 3H, CH_3); 7.00 (dd, 1H, H_6); 7.23 (d; 1H, H_2); 7.43 (d, 1H, H_3); 7.47 (d; 1H, H_4); 7.78 (d, 1H, H_7).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 192 (M^+ .17); 150 (100).

2. (5-乙酰氧基苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮

在氯气氛下, 向溶解在 25 ml 无水氯仿内的 1.04 g 三氯化铝中

滴加 1.5 g (7.81 mmol) 5-乙酰氧基苯并[b]噻吩和 1 ml (7.81 mmol) 2-氯丙酰氯化物溶解在 50 ml 无水氯仿中的溶液。反应 24 小时后，滴加 0.5 ml 硫酸和 7.5 ml 水。将其搅拌，用二氯甲烷萃取。将其用硫酸钠干燥，除去溶剂，用二氧化硅柱纯化，使用己烷/甲苯 (25:75) 作为流动相 (产率: 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.08 (t, 2H, ClCH_2); 3.88 (t, 2H, COCH_2); 7.17 (dd, 1H, H_7 , $J_{67}=8.64$); 7.83 (d, 1H, H_6 , $J_{67}=8.61$); 8.34 (s, 1H, H_2); 8.48 (d, 1H, H_4 , $J_{46}=2.2$) .

3. 1-(5-乙酰氧基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧(benzodioxin)-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-酮

按照实施例 1 中描述的方法，用 (5-乙酰氧基苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-1-酮和 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧-5-基)哌嗪作为原料，制得了本标题产物。

M.p.: 106-109°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 1261 (s, Ar-O); 1660 (s, C=O); 1757 (s, O-C=O) .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.72 (b.s., 4H, CH_2); 2.92 (t, 2H, CH_2); 3.07 (b.s., 4H, CH_2); 3.20 (t, 2H, CH_2); 4.24 (d, 4H, OCH_2); 6.48-6.57 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_7$); 6.74 (t, 1H, H_6); 7.14 (d, 1H, H_6); 7.80 (d, 1H, H_7); 8.33 (s, 1H, H_2); 8.46 (s, 1H, H_4) .

实施例 24:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]乙-1-酮

按照实施例 1 中描述的方法，使用 1-苯并[b]噻吩-3-基-2-溴乙酮和 4-哌嗪-1-基-1H-吡啶作为原料，制得了本标题产物。

M.p. (作为盐酸盐): 297-300°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3360 (m, NH), 1672 (s, C=O).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.69 (t, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 3.44 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 3.85 (s, 2H, COCH_2); 6.53-6.62 (m, 2H, $\text{H}_3'+\text{H}_5'$); 7.08-7.16 (m, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 7.44-7.50 (m, 2H, H_5+H_6); 7.87 (d, 1H, H_2'); 8.17 (b.s., 1H, H_4); 8.78 (d, 1H, H_7+H_2)

实施例 25:

1-苯并[b]噻吩-3-基-3-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-基)-哌嗪-1-基]-丙-1-酮

按照实施例 1 中描述的方法, 使用 1-苯并[b]噻吩-3-基-3-氯-1-丙酮和 1-(7-苯并呋喃基)哌嗪作为原料, 制得了本标题产物。

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm) : 8.78 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.54-7.38 (m, 2H); 6.84-6.68 (m, 3H); 4.60 (t, 2H, OCH_2); 3.36-3.10 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 2.80-2.70 (m, 4H)

IR: 2820 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1460 cm^{-1}

实施例 26:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-(4-苯并[b]噻吩-5-基-哌嗪-1-基)丙-1-酮

按照实施例 1 中描述的方法, 使用 1-苯并[b]噻吩-3-基-3-氯-1-丙酮和 1-(5-苯并噻吩基)哌嗪作为原料, 制得了本标题产物。

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.78 (b.s., 4H, CH_2); 3.00 (t, 2H, CH_2); 3.26 (b.s., 4H, CH_2); 7.07 (d, 1H, H_6'); 7.21-7.30 (m, 4H, $\text{H}_2'+\text{H}_3'+\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 7.68-7.75 (m, 2H, H_5+H_6); 7.70

(d, 1H, H₄); 8.35 (s, 1H, H₂); 8.77 (d, 1H, H₄)

IR (KBr) (cm⁻¹): 1656 (s, C=O).

方法 B

一般步骤

向溶解在冷却至 0℃ 的 50 ml 甲醇内的 4 mmol 实施例 1-26 的酮中滴加 4.2 mmol 硼氢化钠溶解在 1.4 ml 水和 0.14 ml NaOH 2N 中的溶液。

将其加热回流 6-8 小时，并在室温放置过夜。

加入 0.28 ml HCl 1N，如果产物沉淀出来，将其过滤。

如果没有沉淀，将其浓缩至干，并将残余物在 CH₂Cl₂/H₂O 之间分配。将有机相在 2-丙醇中干燥 10-15 分钟，过滤出沉淀的固体，或者将其通过硅胶色谱纯化，用 CH₂Cl₂/MeOH 90/10 洗脱。

为了制备相应的盐酸盐，一旦产物被分离出来并沉淀，即将其溶解在混合物中，搅拌，并加入 1 当量 HCl_(c)。将该混合物搅拌直至沉淀出盐酸盐，然后将该沉淀过滤并干燥。

按照该一般方法，获得了下列产物：

实施例 27:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法，用实施例 1 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 89-91°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3102 (w, OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 2.52 (t, 2H, CH₂CHOH); 3.37 (b.s., 12H, CH₂-s); 5.03 (t, 1H, CHOH), 5.66 (b.s., 1H, OH); 7.09 (t, 2H, H₆+H₇); 7.19 (t, 1H, H₃'); 7.23-7.28 (m, 3H, H₅' + H₆' + H₇'); 7.68 (s, 1H, H₂); 7.97 (c, 1H, H₄'); 8.26 (d, 1H, H₄, J = 7.40); 8.82 (d, 1H, H₂').

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 421 (M^+ , 11), 278 (2), 264 (2), 157 (100), 129 (49).

实施例 28:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 3 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 147-150°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3360 (w, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.05 (q, 2H, CHOHCH_2); 2.64 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.13 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4.24 (d, 2H, 2He, $J=5.6$); 4.30 (d, 2H, Ha, $J=13.6$); 5.25 (t, 1H, CHOH); 6.55 (c, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_8'$); 6.77 (t, 1H, H_7'); 6.98-7.13 (m, 2H, H_6+H_4); 7.44 (s, 1H, H_2); 7.75 (c, 1H, H_7).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 428 (M^+ , 13), 233 (94), 178 (100), 164 (34), 133 (44).

实施例 29:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(咪唑-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 4 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 170-173°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3414 (w, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 1.99 (d, 2H, CHOHCH_2); 2.55 (d, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 2.55 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.02 (s, 1H, CHOH); 5.64 (b.s., 1H, OH); 6.41 (t, 2H, $\text{H}_3'+\text{H}_5'$); 6.98 (t, 3H, $\text{H}_2'+\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 7.29 (s, 1H, H_2); 7.69 (d, 1H, H_4 , $J_{F7}=4.92$); 7.76 (d, 1H, H_6 , $J_{46}=2.48$); 8.01 (t, 1H, H_7).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 409 (M^+), 228 (25), 214 (100), 157 (16).

实施例 30:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 2 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 148-150°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3414 (w, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.37 (t, 2H, CHOHCH_2); 2.94 (s, 3H, CH_3); 3.38 (b.s., 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.76 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.11 (t, 1H, CHOH); 7.37-7.45 (m, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 7.54-7.85 (m, 5H, $\text{H}_6+\text{H}_7+\text{H}_5'+\text{H}_4'+\text{H}_2$); 7.97-8.07 (m, 1H, H_4); 8.67 (d, 1H, H_3'); 12.21 (b.s., 1H, OH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 435 (M^+ , 6), 278 (2), 197 (13), 184 (17), 171 (100), 158 (28).

实施例 31:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(6-亚丙二氧基苯基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 5 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 125-127°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3414 (m, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.03 (q, 2H, CH_2); 2.17 (t, 2H, CHOHCH_2); 2.64-2.80 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.09 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4.23 (q, 4H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$); 5.23 (t, 1H, CHOH);

6.55-6.66 (m, 2H, H₉+H₇), 6.81 (t, 1H, H₈), 7.06 (ddd, 1H, H₆, J₆₇= 8.44, J₄₆= 2.5); 7.42-7.48 (m, 2H, H₂+H₇); 7.73 (c, 1H, H₄).

实施例 32:

1-(5-氟苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(4-亚甲二氧基-苯基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 6 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 147-149°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3415 (m, OH)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2.00-2.09 (m, 2H, CHOHCH₂); 2.64-2.87 (m, 6H, N¹(CH₂)₃); 3.24 (t, 4H, N⁴(CH₂)₂); 5.24 (t, 1H, CHOH); 5.92 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.47 (c, 2H, H₅+H₇), 6.77 (t, 1H, H₆), 7.09 (ddd, 1H, H₆, J₆₇= 8.44, J₄₆= 2.5); 7.44-7.50 (m, 2H, H₂+H₇); 7.75 (c, 1H, H₄).

实施例 33:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐酸盐

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 7 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 169-170°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3414 (w, OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 2.13 (t, 2H, CH₂CHOH); 3.39 (b.s., 12H, CH₂-s); 5.11 (t, 1H, CHOH), 7.40 (q, 2H, H₃' + H₄'); 7.58 (d, 1H, H₅', J= 7.34); 7.72 (t, 2H, H₆' + H₇'); 7.86 (t, 2H, H₅+H₆); 8.04 (q, 2H, H₇+H₄); 9.08 (d, 1H, H₂'); 9.33 (s, 1H, H₂); 10.23 (b.s., 1H, HCl); 11.19 (b.s., 1H, OH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 403 (M^+ , 13), 260 (2), 246 (4), 170 (34), 157 (100), 129 (58).

实施例 34:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 9 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 151-153°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3414 (w, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.08 (b.s., 2H, CHOHCH_2); 2.73 (b.s., 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.12 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4.26 (d, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 5.33 (b.s., 1H, CHOH); 6.54 (t, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_8'$); 6.77 (t, 1H, H_7'); 7.33 (t, 2H, H_5+H_6); 7.41 (s, 1H, H_2); 7.78 (d, 1H, H_4+H_7 , $J=7.60$).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 410 (M^+ , 4), 247 (16), 233 (74), 178 (100).

实施例 35:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(咪唑-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐酸盐

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 10 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: >300°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3396 (w, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.00 (t, 2H, CHOHCH_2); 2.55 (t, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.28 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.33 (d, 1H, CHOH); 5.62 (b.s., 1H, OH); 6.42 (t, 2H, $\text{H}_3'+\text{H}_5'$); 6.99 (q, 2H, H_6+H_5); 7.23-7.43 (m, 3H, $\text{H}_2'+\text{H}_6'+\text{H}_7'$); 7.57 (s, 1H,

H₂); 7.96 (q, 2H, H₄+H₇); 10.42 (b.s., 1H, HCl).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 391 (M⁺, 34), 228 (18), 214 (100), 159 (5).

实施例 36:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹哪啶-8-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇 盐酸盐

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 8 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 138-142°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3358 (w, OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 2.37 (t, 2H, CHOHCH₂); 2.94 (s, 3H, CH₃); 3.38 (b.s., 6H, N¹(CH₂)₃); 3.76 (t, 4H, N⁴(CH₂)₂); 5.11 (t, 1H, CHOH); 7.37-7.45 (m, 2H, H₆' + H₇'); 7.54-7.85 (m, 5H, H₆+H₅+H₅' + H₄' + H₂); 7.97-8.07 (m, 2H, H₄+H₇); 8.67 (d, 1H, H₃', J= 8.22); 10.48 (b.s., 1H, HCl); 12.21 (b.s., 1H, OH).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 241 (3), 171 (100), 143 (55).

实施例 37:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 11 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 127-129°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3358 (w, OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ (ppm): 2.00 (d, 2H, CH₂CHOH); 2.60 (t, 6H, N¹(CH₂)₃); 3.02 (s, 4H, N⁴(CH₂)₂); 5.08 (t, 1H, CHOH), 5.62 (b.s., 1H, OH); 7.15 (d, 1H, H₄'); 7.21-7.43 (m, 3H, H₅+H₆+H₇'); 7.46-4.88 (m, 3H, H₂' + H₃' + H₆'); 7.89-7.98 (m, 2H, H₇+H₄); 8.44 (d, 1H, H₈', J=8.39); 8.87 (s, 1H, H₂).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 403 (M^+ , 11), 240 (8), 226 (100), 171 (41), 129 (4).

实施例 38:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(咪唑-4-基)哌嗪-1-基]乙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 24 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 164-165°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3400 (w, OH).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.71-2.84 (m, 4H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_2$); 3.02 (d, 2H, CH_2CHOH); 3.31 (s, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.23 (d, 1H, CHOH); 6.58 (t, 2H, $\text{H}_3'+\text{H}_5'$); 7.07-7.14 (m, 2H, H_5+H_6); 7.33 (t, 2H, $\text{H}_2'+\text{H}_6'$); 7.45 (s, 1H, H_2); 7.83 (d, 2H, H_7+H_4).

MS-DIP (70 eV) m/z (% 丰度): 403 (M^+ , 11), 240 (8), 226 (100), 171 (41), 129 (4).

实施例 39:

1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 21 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 105-107°C.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3360 (m, OH).

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.05 (t, 2H, CHOHCH_2), 2.71-2.96 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.15 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4.25 (d, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 5.37 (c, 1H, CHOH); 6.52-6.62 (d, 2H, $\text{H}_6'+\text{H}_8'$); 6.78 (t, 1H, H_7'); 7.59 (s, 1H, H_2); 7.94 (d, 1H, H_7); 8.18 (dd, 1H, H_6 , $J_{67}=9.05$, $J_{46}=2.01$); 8.76 (d, 1H, H_4 , $J_{46}=1.94$)

实施例 40:

1-(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 20 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 144-147°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3414 (m, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.13 (t, 2H, CH_2CHOH); 2.5 (s, 3H, CH_3); 2.70-2.84 (m, 8H, 哌嗪); 3.18 (d, 2H, $\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2$); 4.20-4.28 (m, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.54-6.65 (m, 2H, $\text{H}_6' + \text{H}_8'$); 6.82 (t, 1H, H_7'); 7.19 (s, 1H, H_6); 7.43 (s, 1H, H_4); 7.60 (s, 1H, H_2); 7.76 (d, 1H, H_7).

实施例 41:

3-[4-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 22 中合成的酮作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.10 (m, 2H, CH_2); 2.54-2.78 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 3.18 (b.s., 4H 哌嗪); 5.22 (t, 1H, CH); 5.90 (b.s., 1H, OH); 6.41 (s, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.98-7.12 (m, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.36 (d, 1H); 8.92 (s, 1H); 11.18 (b.s., 1H, NH)

实施例 42:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 12 中合成的酮作为

原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.02-2.14 (m, 2H, CH_2); 2.60-2.84 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 3.14 (b.s., 4H 哌嗪); 4.23 (b.s., 4H, OCH_2); 5.30-5.40 (m, 1H, CH); 6.42-6.50 (m, 2H); 6.70-6.82 (m, 2H); 7.24-7.40 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.76-7.90 (m, 2H); 11.20 (b.s., 1H, NH)

实施例 43:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(3,4-二氢-2H-苯并-[b][1,4]二氧杂环庚烯-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 13 中合成的酮作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.04-2.16 (m, 2H, CH_2); 2.16-2.26 (m, 2H, CH_2); 2.64-2.90 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 3.16 (b.s., 4H 哌嗪); 4.22-4.32 (m, 4H, 2 OCH_2); 5.34-5.42 (m, 1H, CH); 6.60-6.74 (m, 2H); 6.86 (t, 1H); 7.34-7.40 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.78-7.92 (m, 2H).

实施例 44:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-2-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 14 中合成的酮作为原料制得的。

M.p. (作为盐酸盐): 192-196°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3149 (w, OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.12 (t, 2H, CH_2CHOH); 2.64-2.76 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.82 (t, 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.37 (t, 1H, CHOH), 6.98 (d, 1H, H_3 , $J=7.8$ Hz); 7.24-7.92 (m, 10H, H 芳香的).

实施例 45:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-4-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇盐

酸盐

本标题产物是按照上述一般方法，用实施例 15 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 174-176°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3277 (w, OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ(ppm): 2.02 (t, 2H, CH₂CHOH); 2.50-2.68 (m, 6H, N¹(CH₂)₃); 3.19 (b.s., 4H, N⁴(CH₂)₂); 5.08 (t, 1H, CHOH), 6.66 (b.s., 1H, OH); 6.98 (d, 1H, H_{3'}, J = 4.7 Hz); 7.35-7.44 (m, 2H, H₆+H₅); 7.50-7.57 (m, 2H, H₆, +H₂); 7.69 (t, 1H, H_{7'}); 7.93-8.03 (m, 4H, H₄+H₇+H_{8'}+H_{5'}); 8.62 (d, 1H, H_{2'}, J = 4.6 Hz); 10.07 (b.s., 1H, HCl).

实施例 46:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-3-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法，用实施例 16 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 98-100°C

IR (KBr) (cm⁻¹): 3292 (s, OH).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 2.13 (t, 2H, CH₂CHOH); 2.67-2.91 (m, 6H, N¹(CH₂)₃); 3.36 (t, 4H, N⁴(CH₂)₂); 5.34 (t, 1H, CHOH), 7.29-7.52 (m, 5H, H₂+H₅+H₆+H_{6'}+H_{8'}); 7.68 (d, 1H, H_{5'}, J=6Hz); 7.77-7.86 (m, 2H, H₄+H_{4'}); 7.98 (d, 1H, H₇, J=8Hz); 8.78 (d, 1H, H_{2'}).

实施例 47:

1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(喹啉-6-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法，用实施例 17 中合成的酮作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 2.02-2.18 (m, 2H, CH_2); 2.60-2.92 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 3.40 (b.s., 4H, 哌嗪); 5.39 (t, 1H, CH); 6.62 (b.s., 1H, OH); 7.01 (d, 1H); 7.24-7.54 (b.s., 5H); 7.80-8.04 (b.s., 4H); 8.76 (d, 1H).

实施例 48:

6-[4-(3-苯并[b]噻吩-3-基-3-羟基丙基)哌嗪-1-基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 18 中合成的酮作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 2.04-2.18 (m, 2H, CH_2); 2.70-3.00 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 3.32 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.96 (s, 3H, OCH_3); 5.36-5.42 (m, 1H, CH); 6.59 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.20-7.42 (s.c., 4H); 7.44 (s, 1H); 7.80-7.94 (s.c., 2H); 9.01 (b.s., 1H, NH).

实施例 49:

4-[4-(3-苯并[b]噻吩-3-基-3-羟基丙基)-哌嗪-1-基]-1H-吡啶-2-羧酸甲酯

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 19 中合成的酮作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 2.02-2.18 (m, 2H, CH_2); 2.62-2.90 (m, 6H, 4H 哌嗪 + CH_2); 3.26 (b.s., 4H, 哌嗪); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 5.39 (t, 1H, OH); 6.78 (s, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.30-7.40 (s.c., 2H); 7.42 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.80-7.92 (s.c., 2H); 8.92 (b.s., 1H, NH).

实施例 50:

1-(5-羟基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 23 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 168-170°C

IR (KBr) (cm^{-1}): 3413 (m, OH)

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 1.23 (t, 2H, CHOHCH_2); 2.71 (b.s., 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.00 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4.27 (d, 2H, $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$); 5.16 (t, 1H, CHOH); 6.45 (d, 1H, H_6'); 6.55 (d, 1H, H_8'); 6.74 (t, 1H, H_7'); 6.87 (d, 1H, H_6 , $J_{46} = 6.87$); 7.22 (d, 1H, H_4 , $J = 7.22$); 7.35 (s, 1H, H_2); 7.60 (d, 1H, H_7 , $J = 7.60$).

实施例 51:

1-苯并[b]噻吩-3-基-3-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-7-基)-哌嗪-1-基]-丙-1-醇

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 25 中合成的酮作为原料制得的。

^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm) : 7.90-7.76 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.40-7.30 (m, 2H); 6.90-6.65 (m, 3H); 5.39 (t, 1H, CH); 4.62 (t, 2H, OCH_2); 3.30-3.10 (m, 6H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.10-2.00 (m, 2H, CH_2).

IR: 2.820 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} .

实施例 52:

1-苯并[b]噻吩-3-基-3-(4-苯并[b]-噻吩-5-基-哌嗪-1-基)-丙-1-醇盐酸盐

本标题产物是按照上述一般方法, 用实施例 26 中合成的酮作为原料制得的。

M.p.: 181-183°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ (ppm): 2.23-2.38 (m, 2H, CH_2CHOH); 3.18-3.35 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.60-3.83 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 5.08 (dd, 1H, CHOH), 7.17 (dd, 1H, $\text{H}_{6'}$); 7.32-7.41 (m, 5H, $\text{H}_5+\text{H}_6+\text{H}_2'+\text{H}_4'+\text{H}_6'$); 7.65 (s, 1H, H_2); 7.70 (d, 1H, H_3' , $J=5.4\text{Hz}$); 7.86 (d, 1H, H_7'); 7.97-8.01 (m, 2H, H_4+H_7); 10.99 (b.s., 1H, HCl).

实施例 53:

1-(5-氨基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇

向在 20 ml 甲醇内的 200 mg 依据实施例 37 制得的 1-(5-硝基苯并[b]噻吩-3-基)-3-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧-5-基)哌嗪-1-基]丙-1-醇中加入 100 mg 阮内镍和 0.5 ml $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。2 小时后, 将该反应混合物经由 C 盐过滤。将其浓缩至干(产率: 85%)。

M.p.: 122-125°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm): 2.22 (t, 2H, CHOHCH_2), 2.71-2.81 (m, 6H, $\text{N}^1(\text{CH}_2)_3$); 3.12 (b.s., 4H, $\text{N}^4(\text{CH}_2)_2$); 4.24 (c, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 5.25 (t, 1H, CHOH); 6.58-6.68 (m, 2H, $\text{H}_{6'}+\text{H}_{8'}$); 6.84 (t, 1H, H_7'); 7.09 (dd, 1H, H_7); 7.24 (s, 1H, H_2); 7.45-7.51 (m, 1H, H_6); 7.76 (c, 1H, H_4).

药理结果实施例

用于测定药理特征的方法的描述

在不同的实验模型下测试本发明化合物的药理活性。

测试对血清素 5HT_{1A} 受体的固定作用

使用由 Hoyer 及其合作者描述的技术(Eur. J. Pharmacol. 118:

13-23. 1985) 来测定本发明化合物对 5-HT_{1A} 受体的亲和性。实验用从大鼠脑皮层分离的膜组分进行。实验激动剂 ³H-二丙基氨基四氢化萘 (DPAT) 作为特异性配体, 同时使用非放射性 DPAT 作为置换配体。

为了分离出膜组分, 将大鼠额皮层切下来, 并在 Tris-HCl 50 mM, pH 7.7 中于 4℃ 匀化。将所得匀浆在 4℃ 以 25000 rpm 离心 15 分钟, 将沉降物重悬在含有 CaCl₂ 4 mM 的 Tris-HCl 中。对于该固定测试, 将膜的悬浮液与 ³H-DPAT (1 nM) 和不同浓度的冷的置换剂孵育。一旦在 37℃ 培养了 15 分钟, 立刻通过快速过滤分离出膜组分, 并通过液体闪烁技术定量测定合并的组分的放射性。

固定血清素转运蛋白 (5-HT) 的测试

使用由 Marcusson 及其同事描述的技术 (J. Neurochemistry 44: 705-711. 1985) 来测定本发明化合物对血清素转运蛋白的亲和性。

所用的生物材料是用上述方法获得的大鼠脑皮层的半纯化膜的组分。

在 4℃ 将膜组分重悬在含有 NaCl 120 mM 和 KCl 5 mM 的 Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 中, 与作为置换剂的 ³H-帕罗西汀 0.1 nM 和不同浓度的氟西汀一起培养。在 22℃ 培养 60 分钟后, 通过快速过滤分离出膜组分, 并通过液体闪烁技术定量测定合并的组分的放射性。

下表 I 表示本发明化合物不同的实例的药理活性结果。结果表示为血清素转运蛋白的 K_i 和 5-HT_{1A} 受体的 K_i。

表 1

实施例序号	5-HT Ki (nm) 转运蛋白	5-HT1A Ki (nm)
21	15.9	3.2
27	7.5	2.7
28	14.9	6
29	7.3	5.9
30	8.5	2.5
33	8.6	1.5
35	4.1	5.5
36	9.9	10.2
37	12.7	26.1
39	6.9	14
44	6.4	377
45	19.4	301
47	2.2	546
50	6.2	18.2