[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 200780032464.9

[51] Int. Cl.
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 19 日

[11] 公开号 CN 101511785A

[51] Int. Cl. (续)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07C 237/34 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

[22] 申请日 2007.6.21

[21] 申请号 200780032464.9

[30] 优先权

[32] 2006. 6.29 [33] US [31] 60/806,169

[86] 国际申请 PCT/US2007/071742 2007.6.21

[87] 国际公布 WO2008/002820 英 2008.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.2

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 B·阿利森 M·P·库尔蒂斯
C·A·格赖斯 J·M·凯思
M·A·勒塔维克
J·M·B·米勒 E·M·斯托金

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 健 黄可峻

权利要求书 17 页 说明书 77 页

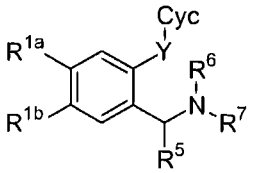
[54] 发明名称

取代的苄基胺化合物

[57] 摘要

一些取代的苄基胺化合物是可用于治疗组胺 H_3 受体和/或血清素介导的疾病的组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白调节剂。

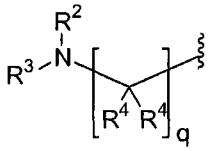
1. 式(I)的化合物:



(I)

其中

R^{1a}和R^{1b}当中的一个是



并且另一个是–H;

R^2和R^3分别独立地选自:–H;未取代或被–OH、$–OC_{1-4}$烷基、$-NH_2$、$-N(R^a)R^b$或–F取代的$–C_{1-6}$烷基;$-CO_2C_{1-4}$烷基;和未取代或被$-C_{1-4}$烷基、-OH、卤素或$-CF_3$取代的单环环烷基;

其中R^a和R^b分别独立地为–H、$–C_{1-6}$烷基或单环环烷基,或者R^a和R^b与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基;

条件是R^2和R^3不同时为H;

或者,

R^2和R^3与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基,所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者在碳环原子上被1、2或3个R^d部分取代以及在氮环原子上被R^e部分取代;

其中每个R^d部分独立地选自:$-C_{1-6}$烷基;$-C_{1-4}$烷基-OH;卤素;–OH;$-OC_{1-6}$烷基;本位取代的$-OC_{2-3}$烷基O-;-CN;$-NO_2$;$-N(R^g)R^h$;$-C(O)N(R^g)R^h$;$-N(R^g)SO_2C_{1-6}$烷基;$-C(O)C_{1-6}$烷基;$-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$烷基;$-SO_2N(R^g)R^h$;$-SCF_3$;$-CF_3$;$-OCF_3$;$-CO_2H$;和$-CO_2C_{1-6}$烷基;

其中R^g和R^h分别独立地为–H或$–C_{1-6}$烷基,或者R^g和R^h与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基;

其中 R^e 选自：–H；$–C_{1-6}$ 烷基或-$C(O)C_{1-6}$ 烷基，所述基团是未取代的或者被卤素、-CN、-OH、-OC_{1-4} 烷基或-CF_3 取代；-$C(O)CF_3$；-$S(O)_{0-2}$-C_{1-6} 烷基；-CO_2C_{1-6} 烷基；和苯基、单环碳连接的杂芳基、单环环烷基或单环碳连接的杂环烷基，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、卤素、-CN、-OH、-OC_{1-4} 烷基或-CF_3 取代；

q 是 0 或 1；

每个 R^4 独立地为–H 或甲基，或者两个 R^4 取代基一起形成羰基；

Y 是–O–、$–OCH_2–$、–S–、–SO–或$–SO_2–$；

R^5 是–H 或$–C_{1-6}$ 烷基；

R^6 是–H；或$–C_{1-6}$ 烷基、-C_{3-6} 烯基、-C_{3-6} 炔基、单环环烷基或-C_{1-6} 烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、–OH、-OC_{1-4} 烷基、卤素、-NH_2、-$NH(C_{1-4}$ 烷基)、-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4} 烷基取代；

R^7 是–H；或$–C_{1-6}$ 烷基、-C_{3-6} 烯基、-C_{3-6} 炔基、单环环烷基或-C_{1-6} 烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、–OH、-OC_{1-4} 烷基、卤素、-NH_2、-$NH(C_{1-4}$ 烷基)、-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4} 烷基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、-OC_{1-4} 烷基或卤素取代；并且

Cyc 是苯基或单环碳连接的杂芳基，所述基团是未取代的或者被 1、2 或 3 个 R^k 部分取代；

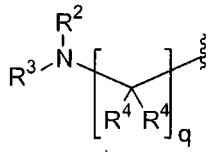
其中每个 R^k 部分独立地选自：-C_{1-6} 烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{2-6} 烯基、-C_{2-6} 炔基、–OH、-OC_{1-6} 烷基、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{3-6} 烯基、-OC_{3-6} 炔基、-CN、-NO_2、-$N(R^l)R^m$、-$N(R^l)C(O)R^m$、-$N(R^l)SO_2C_{1-6}$ 烷基、-$C(O)C_{1-6}$ 烷基、-$S(O)_{0-2}$-C_{1-6} 烷基、-$C(O)N(R^l)R^m$、-$SO_2N(R^l)R^m$、-SCF_3、卤素、-CO_2H 和-CO_2C_{1-6} 烷基；或者在相邻连接碳原子上的两个 R^k 部分一起是-OC_{1-4} 亚烷基 O-以形成环，所述环是未取代的或者被 1 或 2 个氟取代基取代；

其中 R^l 和 R^m 分别独立地为-H 或-C_{1-6} 烷基；

条件是当两个 R^4 取代基一起形成羰基时，则 R^2 和 R^3 不一起形成二氮杂环庚烷基；

或其可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^{1b} 是



。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 和 R^3 分别独立地为-H; 或甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、2-甲基丙基、环丙基、环丁基或环戊基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 和 R^3 分别独立地为–H、甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2-甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、2-(环丙基-甲基-氨基)-乙基、2-吡咯烷-1-基-乙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-二甲基氨基丙基、环丙基、环丁基或环戊基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 和 R^3 分别独立地为-H、甲基、环丙基、二甲基氨基乙基或二甲基氨基丙基。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 R^a 和 R^b 分别独立地为–H、甲基或环丙基，或者 R^a 和 R^b 一起形成吡咯烷基。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ^6-硫代吗啉-4-基、高哌啶基、二氮杂环庚烷基、哌嗪酮基或二氮杂环庚烷酮基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮一起形成氮杂环丁烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-甲基吡咯烷基、3-羟基吡咯烷基、3-二甲基氨基吡咯烷基、2,5-二甲基吡咯烷基、2-三氟甲基吡咯烷基、2-羟基甲基吡咯烷基、3,3-二氟吡咯烷基、哌啶基、3-氟哌啶基、4-氟哌啶基、3,3-二氟哌啶基、4,4-二氟哌啶基、3-三氟甲基哌啶基、4-三氟甲基哌啶基、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基、4-氰基哌啶基、4-乙氧羰基哌啶基、3-羟基哌啶基、4-羟基哌啶基、2-羟基甲基哌啶基、3-羟基甲基哌啶基、4-羟基甲基哌啶基、3-羟基乙基哌啶基、4-羟基乙基哌啶基、4-二甲基氨基哌啶基、4-吗啉-4-基-哌啶-1-

基、吗啉基、2-甲基吗啉-4-基、3-甲基吗啉-4-基、2,6-二甲基吗啉-4-基、3-羟基甲基吗啉-4-基、2-羟基甲基吗啉-4-基、哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-(2-氟乙基)-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-环丙基-哌嗪-1-基、4-环丁基-哌嗪-1-基、4-环戊基-哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基、4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-(2-羟基苯基)哌嗪基、4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基、4-噻唑-2-基-哌嗪-1-基、4-(2-噻吩基)哌嗪基、4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-异丁酰基-哌嗪-1-基、4-哌嗪-2-酮基、1-异丙基-4-哌嗪-2-酮基、4-异丙基-1-哌嗪-2-酮基、1-环丙基-4-哌嗪-2-酮基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ^6-硫代吗啉-4-基、4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基、4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基、1-环丁基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基、4-异丙基-1-二氮杂环庚烷-5-酮基、1-异丙基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基或 1-环丙基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮一起形成吡咯烷基、3-二甲基氨基吡咯烷基、哌啶基、4-氟哌啶基、4-二甲基氨基哌啶基、4-吗啉-4-基-哌啶-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-(2-氟乙基)-哌嗪-1-基、4-环丙基-哌嗪-1-基、4-环丁基-哌嗪-1-基、4-环戊基-哌嗪-1-基、4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基、4-哌嗪-2-酮基、1-异丙基-4-哌嗪-2-酮基、4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基或 1-异丙基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基。

10. 权利要求 1 的化合物，其中每个 R^d 部分独立地选自：甲基、乙基、异丙基、羟基乙基、氟，甲氧基、二甲基氨基、哌啶基、吗啉基、乙酰基、三氟甲基、-CO_2H 和-CO_2-甲基。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 R^g 和 R^h 分别独立地为-H、甲基、乙基或异丙基，或者 R^g 和 R^h 与它们连接的氮一起形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 R^e 选自：–H、甲基、乙基、异丙基、2-氟乙基、羟基乙基、甲氧基丙基、乙酰基、叔丁氧基羰基、苯基、4-吡啶基、环丙基、环丁基、环戊基和哌啶基。

13. 权利要求 1 的化合物，其中 R^e 选自：–H、异丙基和环丙基。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 q 是 1，并且两个 R^4 取代基一起形成羰基。

15. 权利要求 1 的化合物，其中 q 是 0。

16. 权利要求 1 的化合物，其中 q 是 1，并且每个 R^4 是–H。

17. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 是–O–或–S–。

18. 权利要求 1 的化合物，其中 Cyc 是苯基或吡啶基，所述基团是未取代的或者被 1、2 或 3 个 R^k 部分取代。

19. 权利要求 1 的化合物，其中 Cyc 是噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基或吡嗪基，所述基团是未取代的或者被 1、2 或 3 个 R^k 部分取代。

20. 权利要求 1 的化合物，其中 Cyc 是苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、4-羟基-2-甲基苯基、4-羟基-3-氟苯基、3,4-二羟基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙炔基苯基、4-乙炔基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氟-3-氯苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氯-4-二氟甲氧基苯基、4-氯-3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙酰基苯基、4-乙酰基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-甲硫基苯基、4-甲亚磺酰基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-三氟甲硫基苯基、3-甲基-4-甲基硫基苯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、2H-吡唑-3-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基-吡啶-2-基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、6-甲基-吡啶-3-基、2-氯-5-吡啶基、2-二甲基氨基-5-吡啶基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基硫基-吡啶-3-基、2-羟基-5-吡啶基、6-溴-吡啶-3-基或吡嗪-2-基。

21. 权利要求 1 的化合物，其中 Cyc 是苯基、3-甲氧基苯基、3-氟

苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-2-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲硫基苯基、3-甲基-4-甲硫基苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或6-甲基-3-吡啶基。

22. 权利要求1的化合物，其中每个R^k部分独立地选自：甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、甲硫基、三氟甲硫基、氰基和三氟甲氧基。

23. 权利要求1的化合物，其中R^l和R^m分别独立地为-H或甲基。

24. 权利要求1的化合物，其中R^5是–H或甲基。

25. 权利要求1的化合物，其中R^5是–H。

26. 权利要求1的化合物，其中R^6是–H、甲基、乙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基或环戊基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。

27. 权利要求1的化合物，其中R^6是–H或甲基。

28. 权利要求1的化合物，其中R^7是–H、甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基或环戊基甲基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。

29. 权利要求1的化合物，其中R^7是甲基、乙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基或环戊基。

30. 权利要求1的化合物，其中R^7是甲基、乙基、异丙基或环丙基。

31. 权利要求1的化合物，其中R^6和R^7与它们连接的氮一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ^6-硫代吗啉-4-基、高哌啶基、二氮杂环庚烷基或高吗啉基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。

32. 权利要求1的化合物，其中R^6和R^7与它们连接的氮一起形成哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、4-异丙基-哌嗪-1-基或高吗啉基。

33. 选自下列的化合物：

[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮；

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮；

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(3-甲基-4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3-甲氧基-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-(4-氯-苯氧基)-3-环丙基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-(3-甲基氨基甲基-4-苯氧基-苯基)-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-甲酮;

[3-环丙基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(3-甲基-4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;

[3-环丙基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(4-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-(4-氯-2-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-甲酮;

[4-(3-氯-2-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;

4-(3-氯-苯氧基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺;

4-(3-氯-苯氧基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺;

[4-(4-氯-苯基硫基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-2-基硫基)-苯基]-甲酮;

[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-甲酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

[3-(4-氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[3-(3,4-二氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[3-(3-氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮

[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

甲基-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;

[5-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

甲基-[2-(4-甲基硫基-苯氧基)-5-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-苄基]-胺;

[5-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

[5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺

[5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苄基]-甲基-胺;

1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-2-酮;

4-异丙基-1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-2-酮;

1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-4-异丙基-哌嗪-2-酮;

甲基-[2-(4-甲基硫基-苯氧基)-5-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苄基]-胺;

[5-(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

[5-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

1-异丙基-4-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;

[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-甲基-胺;

[5-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

1-环丙基-4-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;

(S)-二甲基-{1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-胺;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苄基氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

环丙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;

[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;

[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-二甲基-胺;

乙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;

异丙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;

5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基胺;

4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-1-异丙基-哌嗪-2-酮;

1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-4-异丙基-哌嗪-2-酮;

1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;

4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-1-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;

1-环丁基-4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;

4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-甲酮;

4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-1-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;

(4-环丁基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

(4-环戊基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;

[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基硫基)-苯基]-甲酮;

(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-二甲基氨基甲基-3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;

(3-苄基氧基-4-二甲基氨基甲基-苯基)-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-4-吗啉-4-基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

(4-二甲基氨基甲基-3-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基-甲酮;

(4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-苯氧基-苯基)-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

[4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-甲酮;

[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-苯氧基-苯基]-哌啶-1-基-甲酮;

[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-哌啶-1-基-甲酮;

4-二甲基氨基甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺;

N-[2-(环丙基-甲基-氨基)-乙基]-4-二甲基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺; 和

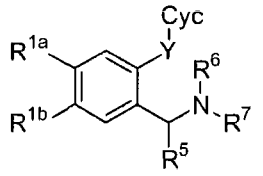
[5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯;

及其可药用盐。

34. 权利要求 1 的化合物或可药用盐。

35. 用于治疗由组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性介导的疾病、障碍或病症的药物组合物，所述组合物包含:

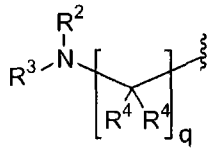
(a)有效量的式(I)的化合物:



(I)

其中

R^{1a}和 R^{1b} 当中的一个是



并且另一个是–H;

R^2 和 R^3 分别独立地选自: –H; 未取代或被–OH、$-OC_{1-4}$ 烷基、$-NH_2$、$-N(R^a)R^b$ 或–F 取代的$-C_{1-6}$烷基; $-CO_2C_{1-4}$烷基; 和未取代或被$-C_{1-4}$烷基、-OH、卤素或$-CF_3$取代的单环环烷基;

其中 R^a 和 R^b 分别独立地为–H、–C_{1-6} 烷基或单环环烷基，或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基；

条件是 R^2 和 R^3 不同时为 H；

或者，

R^2 和 R^3 与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者在碳环原子上被 1、2 或 3 个 R^d 部分取代以及在氮环原子上被 R^e 部分取代；

其中每个 R^d 部分独立地选自：-C_{1-6} 烷基；-C_{1-4} 烷基-OH；卤素；–OH；-OC_{1-6} 烷基；本位取代的-OC_{2-3} 烷基O-；-CN；-NO_2；-$N(R^g)R^h$；-$C(O)N(R^g)R^h$；-$N(R^g)SO_2C_{1-6}$ 烷基；-$C(O)C_{1-6}$ 烷基；-$S(O)_{0-2}$-C_{1-6} 烷基；-$SO_2N(R^g)R^h$；-SCF_3；-CF_3；-OCF_3；-CO_2H；和-CO_2C_{1-6} 烷基；

其中 R^g 和 R^h 分别独立地为–H 或–C_{1-6} 烷基，或者 R^g 和 R^h 与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基；

其中 R^e 选自：–H；–C_{1-6} 烷基或-$C(O)C_{1-6}$ 烷基，所述基团是未取代的或者被卤素、-CN、-OH、-OC_{1-4} 烷基或-CF_3 取代；-$C(O)CF_3$；-$S(O)_{0-2}$-C_{1-6} 烷基；-CO_2C_{1-6} 烷基；和苯基、单环碳连接的杂芳基、单环环烷基或单环碳连接的杂环烷基，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、卤素、-CN、-OH、-OC_{1-4} 烷基或-CF_3 取代；

q 是 0 或 1；

每个 R^4 独立地为–H 或甲基，或者两个 R^4 取代基一起形成羰基；

Y 是–O–、–OCH_2–、–S–、–SO–或–SO_2–；

R^5 是–H 或–C_{1-6} 烷基；

R^6 是–H；或–C_{1-6} 烷基、-C_{3-6} 烯基、-C_{3-6} 炔基、单环环烷基或-C_{1-6} 烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、–OH、-OC_{1-4} 烷基、卤素、-NH_2、-$NH(C_{1-4}$ 烷基)、-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4} 烷基取代；

R^7 是–H；或–C_{1-6} 烷基、-C_{3-6} 烯基、-C_{3-6} 炔基、单环环烷基或-C_{1-6} 烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、–OH、-OC_{1-4} 烷基、卤素、-NH_2、-$NH(C_{1-4}$ 烷基)、-$N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4} 烷基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和

单环杂环烷基是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、-OC_{1-4}烷基或卤素取代；并且

Cyc 是苯基或单环碳连接的杂芳基，所述基团是未取代的或者被 1、2 或 3 个 R^k 部分取代；

其中每个 R^k 部分独立地选自：-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、–OH、-OC_{1-6}烷基、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{3-6}烯基、-OC_{3-6}炔基、-CN、-NO_2、-$N(R^l)R^m$、-$N(R^l)C(O)R^m$、-$N(R^l)SO_2C_{1-6}$烷基、-$C(O)C_{1-6}$烷基、-$S(O)_{0-2}$-C_{1-6}烷基、-$C(O)N(R^l)R^m$、-$SO_2N(R^l)R^m$、-SCF_3、卤素、-CO_2H和-CO_2C_{1-6}烷基；或者在相邻连接碳原子上的两个 R^k 部分一起是-OC_{1-4}亚烷基 O-以形成环，所述环是未取代的或者被 1 或 2 个氟取代基取代；

其中 R^l 和 R^m 分别独立地为-H 或-C_{1-6}烷基；

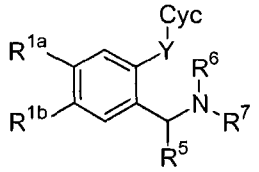
条件是当两个 R^4 取代基一起形成羰基时，则 R^2 和 R^3 不一起形成二氮杂环庚烷基；

或其可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物，和

(b)可药用赋形剂。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其中所述组合物还包含选自下列的活性组分：H_1受体拮抗剂、H_2受体拮抗剂、H_3受体拮抗剂、血清素-去甲肾上腺素重摄取抑制剂、选择性血清素重摄取抑制剂、去甲肾上腺素能重摄取抑制剂、非选择性血清素重摄取抑制剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂和莫达非尼。

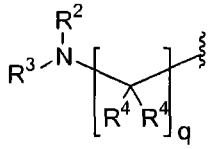
37. 用于治疗患有或者诊断患有由组胺H_3受体和/或血清素转运蛋白活性介导的疾病、障碍或病症的个体的方法，所述方法包括给需要该治疗的个体施用有效量的式(I)的化合物：



(I)

其中

R^{1a} 和 R^{1b} 当中的一个是



并且另一个是–H;

R^2 和 R^3 分别独立地选自：–H；未取代或被–OH、$-OC_{1-4}$ 烷基、$-NH_2$、$-N(R^a)R^b$ 或–F 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基；$-CO_2C_{1-4}$ 烷基；和未取代或被 $-C_{1-4}$ 烷基、-OH、卤素或 $-CF_3$ 取代的单环环烷基;

其中 R^a 和 R^b 分别独立地为–H、$-C_{1-6}$ 烷基或单环环烷基，或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基;

条件是 R^2 和 R^3 不同时为 H;

或者，

R^2 和 R^3 与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者在碳环原子上被 1、2 或 3 个 R^d 部分取代以及在氮环原子上被 R^e 部分取代;

其中每个 R^d 部分独立地选自：$-C_{1-6}$ 烷基；$-C_{1-4}$ 烷基-OH；卤素；–OH；$-OC_{1-6}$ 烷基；本位取代的 $-OC_{2-3}$ 烷基 O-; -CN; $-NO_2$; $-N(R^g)R^h$; $-C(O)N(R^g)R^h$; $-N(R^g)SO_2C_{1-6}$ 烷基; $-C(O)C_{1-6}$ 烷基; $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基; $-SO_2N(R^g)R^h$; $-SCF_3$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CO_2H$; 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基;

其中 R^g 和 R^h 分别独立地为–H 或 $-C_{1-6}$ 烷基，或者 R^g 和 R^h 与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基;

其中 R^e 选自：–H；$-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基，所述基团是未取代的或者被卤素、-CN、-OH、$-OC_{1-4}$ 烷基或 $-CF_3$ 取代; $-C(O)CF_3$; $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ 烷基；$-CO_2C_{1-6}$ 烷基；和苯基、单环碳连接的杂芳基、单环环烷基或单环碳连接的杂环烷基，每一所述基团是未取代的或者被 $-C_{1-4}$ 烷基、卤素、-CN、-OH、$-OC_{1-4}$ 烷基或 $-CF_3$ 取代;

q 是 0 或 1;

每个 R^4 独立地为–H 或甲基，或者两个 R^4 取代基一起形成羰基;

Y 是–O–、$-OCH_2-$、–S–、–SO–或 $-SO_2-$;

R^5 是–H 或 $-C_{1-6}$ 烷基;

R^6是–H；或–C_{1-6}烷基、-C_{3-6}烯基、-C_{3-6}炔基、单环环烷基或-C_{1-6}烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、–OH、-OC_{1-4}烷基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4}烷基取代；

R^7是–H；或–C_{1-6}烷基、-C_{3-6}烯基、-C_{3-6}炔基、单环环烷基或-C_{1-6}烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、–OH、-OC_{1-4}烷基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4}烷基取代；

或者 R^6和 R^7与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、-OC_{1-4}烷基或卤素取代；并且

Cyc 是苯基或单环碳连接的杂芳基，所述基团是未取代的或者被 1、2 或 3 个 R^k部分取代；

其中每个 R^k部分独立地选自：-C_{1-6}烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{2-6}烯基、-C_{2-6}炔基、–OH、-OC_{1-6}烷基、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{3-6}烯基、-OC_{3-6}炔基、-CN、-NO_2、-N(R^l)R^m、-N(R^l)C(O)R^m、-N(R^l)SO_2C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-S(O)$_{0-2}$-C_{1-6}烷基、-C(O)N(R^l)R^m、-SO_2N(R^l)R^m、-SCF_3、卤素、-CO_2H 和-CO_2C_{1-6}烷基；或者在相邻连接碳原子上的两个 R^k部分一起是-OC_{1-4}亚烷基 O-以形成环，所述环是未取代的或者被 1 或 2 个氟取代基取代；

其中 R^l和 R^m分别独立地为-H 或-C_{1-6}烷基；

条件是当两个 R^4取代基一起形成羰基时，则 R^2和 R^3不一起形成二氮杂环庚烷基；

或其可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物。

38. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：认知障碍、睡眠障碍、精神病以及其他障碍。

39. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：痴呆、阿尔茨海默氏病、认知功能障碍、轻微的认知功能受损、痴呆症前期、注意力不集中的过多活动症、注意力缺乏症以及学习和记忆障碍。

40. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：学习能力削弱、记忆力受损和记忆力丧失。

41. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：失眠、

惊扰睡眠、伴有或不伴有猝倒的嗜眠发作、猝倒、睡眠/清醒动态平衡障碍、自发性嗜眠、过度白天睡眠、昼夜节律障碍、疲劳、嗜睡症和飞行时差反应。

42. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：睡眠呼吸暂停、围绝经期激素改变、帕金森氏病、多发性硬化、抑郁症、化疗和轮班工作。

43. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：精神分裂症、双相性障碍、躁狂症、抑郁症、强迫性障碍和创伤后精神紧张性精神障碍。

44. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：运动疾病、眩晕、癫痫症、偏头痛、神经原性炎症、进食障碍、肥胖症和物质滥用症。

45. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：抑郁症、惊扰睡眠、疲劳、嗜睡症、认知功能受损、记忆力受损、记忆力丧失、学习能力削弱、注意力缺乏症和进食障碍。

46. 权利要求 35 的药物组合物，其中所述组合物还包含托吡酯。

47. 权利要求 37 的方法，其中所述疾病、障碍或病症选自：与年龄有关的认知能力减退、REM-行为异常、良性体位性眩晕、耳鸣、运动障碍、多动腿综合征、眼睛相关疾病、黄斑变性和色素性视网膜炎。

取代的苄基胺化合物

发明领域

本发明涉及一些苄基胺化合物，包含所述化合物的药物组合物，以及使用所述化合物来治疗由组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白介导的疾病、障碍和病症的方法。

发明背景

组胺 H_3 受体主要在哺乳动物中枢神经系统(CNS)中表达，在周围组织例如血管平滑肌中有某些极少量表达。基于用已知的组胺 H_3 拮抗剂(例如噻普酰胺)进行的动物药理和其他实验，已经提出了组胺 H_3 拮抗剂和反向激动剂的几个适应症(参见："组胺 H_3 受体-一种新药靶标"，Leurs，R. and Timmerman，H.，(Eds.)，Elsevier，1998；Morisset，S.等人，Nature 2000，408，860-864)。这些适应症包括病症例如认知障碍、睡眠障碍、精神病以及其他障碍。

具有组胺 H_3 受体活性和血清素转运蛋白(SERT)活性的化合物可用于治疗 SERT-介导的病症例如物质滥用病症和性功能障碍(包括早泄)，并且特别有益于治疗抑郁症。通过组胺或激动剂激活神经元上的 H_3 受体降低了几种神经递质，包括去甲肾上腺素和血清素，涉及抑郁症的关键神经递质的释放(Hill，S.J.等人 *Pharmacol. Rev.* 1997，49(3)，253-278)。虽然单独的 H_3 受体激动剂也许不能将体内血清素水平增加至抗抑郁作用所需的水平，但是伴随的 SERT 的阻断将同时降低这些神经递质分子的神经元摄取，导致与具有单独 SERT 活性的化合物相比，突触裂缝中血清素浓度提高，和提高的疗效，以及可能降低的副作用。

已表明组胺 H_3 拮抗剂具有与抑郁症的几种重要症状，包括睡眠障碍(如睡眠紊乱、疲劳和嗜睡症)和认知困难(如记忆和注意力削弱)有关的药理学活性，如上所述。因此，在治疗的第一周，组合的 H_3/SERT 调节化合物将提供睡眠障碍、疲劳和认知问题的症状缓减，然后注意到 SERT 调节的情绪提升。

具有 H_3 受体活性和 SERT 活性的化合物已经公开在以下文献中：U.S.专利出版 US 2006/0194837 A1 (2006 年 8 月 31 日出版；基于 U.S.

专利申请 11/300,880)，U.S.专利出版 US 2006/0293316 A1 (2006 年 12 月 28 日出版；基于 U.S.专利申请 11/424,734)，和 U.S.专利出版 US 2006/0287292 A1 (2006 年 12 月 21 日出版；基于 U.S.专利申请 11/424,751)，所述专利引入本文以供参考。

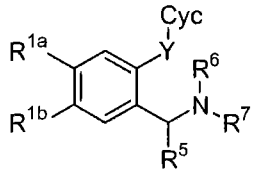
Pfizer 已经在国际专利申请出版 WO 01/72687，WO 02/18333，和 U.S.专利申请出版 US 2002/0143003 中描述了氨基甲基苯基醚化合物。Glaxo SmithKline 已经在国际专利申请出版 WO 05/040144 中描述了杂原子连接的芳基苯甲酰胺化合物。

然而，仍然需要具有所需药理学活性的有效组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白调节剂。

发明概述

现在已发现某些苄基胺衍生物具有组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白调节活性。因此，本发明涉及通用和优选的实施方案，这些实施方案分别通过本文所附的独立权利要求和从属权利要求限定，其通过引用结合到本文中。

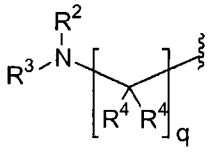
本发明的一个一般方面涉及下式(I)的化合物：



(I)

其中

R^{1a} 和 R^{1b} 当中的一个是



并且另一个是–H;

R^2 和 R^3 分别独立地选自：–H；未取代或被–OH、$-OC_{1-4}$ 烷基、$-NH_2$、$-N(R^a)R^b$ 或–F 取代的$-C_{1-6}$烷基；$-CO_2C_{1-4}$烷基；和未取代

或被-C_{1-4}烷基、-OH、卤素或-CF_3取代的单环环烷基;

其中 R^a 和 R^b 分别独立地为–H、–C_{1-6}烷基或单环环烷基，或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基;

条件是 R^2 和 R^3 不同时为 H;

或者，

R^2 和 R^3 与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者在碳环原子上被 1、2 或 3 个 R^d 部分取代以及在氮环原子上被 R^e 部分取代;

其中每个 R^d 部分独立地选自：-C_{1-6} 烷基；-C_{1-4} 烷基-OH；卤素；–OH；-OC_{1-6} 烷基；本位取代的(ipso-substituted) -OC_{2-3} 烷基O-; -CN; -NO_2; -$N(R^g)R^h$; -$C(O)N(R^g)R^h$; -$N(R^g)SO_2C_{1-6}$烷基; -$C(O)C_{1-6}$烷基; -$S(O)_{0-2}$-C_{1-6}烷基; -$SO_2N(R^g)R^h$; -SCF_3; -CF_3; -OCF_3; -CO_2H; 和-CO_2C_{1-6}烷基;

其中 R^g 和 R^h 分别独立地为–H 或–C_{1-6}烷基，或者 R^g 和 R^h 与它们所连接的氮一起形成单环杂环烷基;

其中 R^e 选自：–H；–C_{1-6}烷基或-$C(O)C_{1-6}$烷基，所述基团是未取代的或者被卤素、-CN、-OH、-OC_{1-4}烷基或-CF_3取代; -$C(O)CF_3$; -$S(O)_{0-2}$-C_{1-6}烷基; -CO_2C_{1-6}烷基; 和苯基、单环碳连接的杂芳基、单环环烷基或单环碳连接的杂环烷基，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、卤素、-CN、-OH、-OC_{1-4}烷基或-CF_3取代;

q 是 0 或 1;

每个 R^4 独立地为–H 或甲基，或者两个 R^4 取代基一起形成羰基;

Y 是–O–、–OCH_2–、–S–、–SO–或–SO_2–;

R^5 是–H 或–C_{1-6}烷基;

R^6 是–H; 或–C_{1-6}烷基、-C_{3-6}烯基、-C_{3-6}炔基、单环环烷基或-C_{1-6}烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、–OH、-OC_{1-4}烷基、卤素、-NH_2、-$NH(C_{1-4}$烷基)、-$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4}烷基取代;

R^7 是–H; 或–C_{1-6}烷基、-C_{3-6}烯基、-C_{3-6}炔基、单环环烷基或-C_{1-6}烷基-(单环环烷基)，每一所述基团是未取代的或者被-C_{1-4}烷基、–OH、-OC_{1-4}烷基、卤素、-NH_2、-$NH(C_{1-4}$烷基)、-$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-CN、-CO_2H 或-CO_2C_{1-4}烷基取代;

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起形成饱和单环杂环烷基，所述饱和单环杂环烷基是未取代的或者被-C_{1-4} 烷基、-OC_{1-4} 烷基或卤素取代；并且

Cyc 是苯基或单环碳连接的杂芳基，所述基团是未取代的或者被 1、2 或 3 个 R^k 部分取代；

其中每个 R^k 部分独立地选自：-C_{1-6} 烷基、-CHF_2、-CF_3、-C_{2-6} 烯基、-C_{2-6} 炔基、–OH、-OC_{1-6} 烷基、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{3-6} 烯基、-OC_{3-6} 炔基、-CN、-NO_2、-$N(R^l)R^m$、-$N(R^l)C(O)R^m$、-$N(R^l)SO_2C_{1-6}$ 烷基、-$C(O)C_{1-6}$ 烷基、-$S(O)_{0-2}$-C_{1-6} 烷基、-$C(O)N(R^l)R^m$、-$SO_2N(R^l)R^m$、-SCF_3、卤素、-CO_2H 和-CO_2C_{1-6} 烷基；或者在相邻连接碳原子上的两个 R^k 部分一起是-OC_{1-4} 亚烷基 O-以形成环，所述环是未取代的或者被 1 或 2 个氟取代基取代；

其中 R^l 和 R^m 分别独立地为-H 或-C_{1-6} 烷基；

条件是当两个 R^4 取代基一起形成羰基时，则 R^2 和 R^3 不一起形成二氮杂环庚烷基；

或所述化合物的可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物。

在另一个一般方面，本发明涉及药物组合物，其各自含有：(a) 有效量的式(I)化合物或其可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物；和(b) 可药用赋形剂。

在另一个一般方面，本发明涉及治疗患有或被诊断为患有由组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性介导的疾病、障碍或病症的个体的方法，所述方法包括给予需要这样的治疗的个体有效量的式(I)化合物或其可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物。

在本发明方法的某些优选的实施方案中，所述疾病、障碍或病症选自：认知障碍、睡眠障碍、精神病障碍以及其他疾病。

本发明的另外的实施方案、特征和优点将从下文的发明详述并通过本发明的实施而变得显而易见。

发明详述

本发明可通过参考以下描述，包括下文的术语表和最终的实施例而得到更全面的理解。为简短起见，本申请引用的出版物，包括专利的公开内容通过引用结合到本文中。

如本文所用的术语“包括”、“包含”和“含有”以其开放的、非限定的意义用于本文。

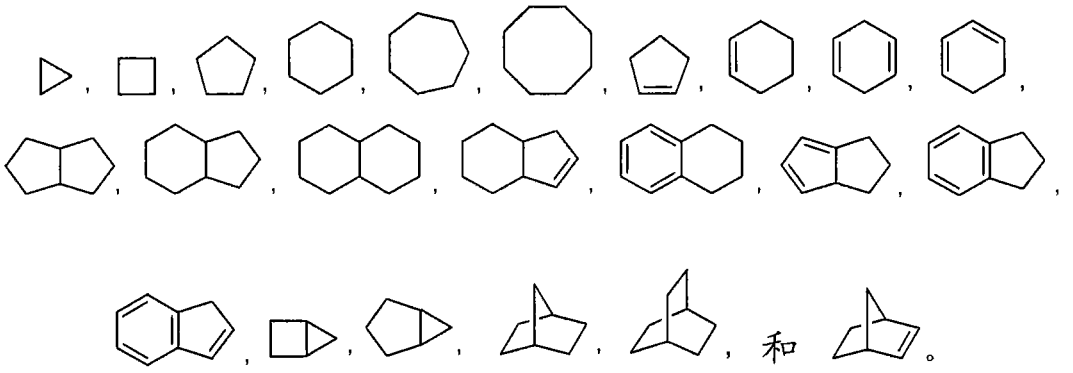
术语“烷基”指直链或支链烷基，其在链上具有 1-12 个碳原子。烷基的实例包括甲基(Me，其也可在结构上用/表示)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基，以及根据本领域一般知识和本文提供的教导而将被认为是等同于任何一个上述实例的基团。

术语“亚烷基”是指在链上具有 1-12 个碳原子的直链或支链烷基，其中有两个氢原子被除去以形成二价基团。亚烷基的实例包括亚甲基(-CH_2-)、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚丁基，以及根据本领域一般知识和本文提供的教导而将被认为是等同于任何一个上述实例的基团。

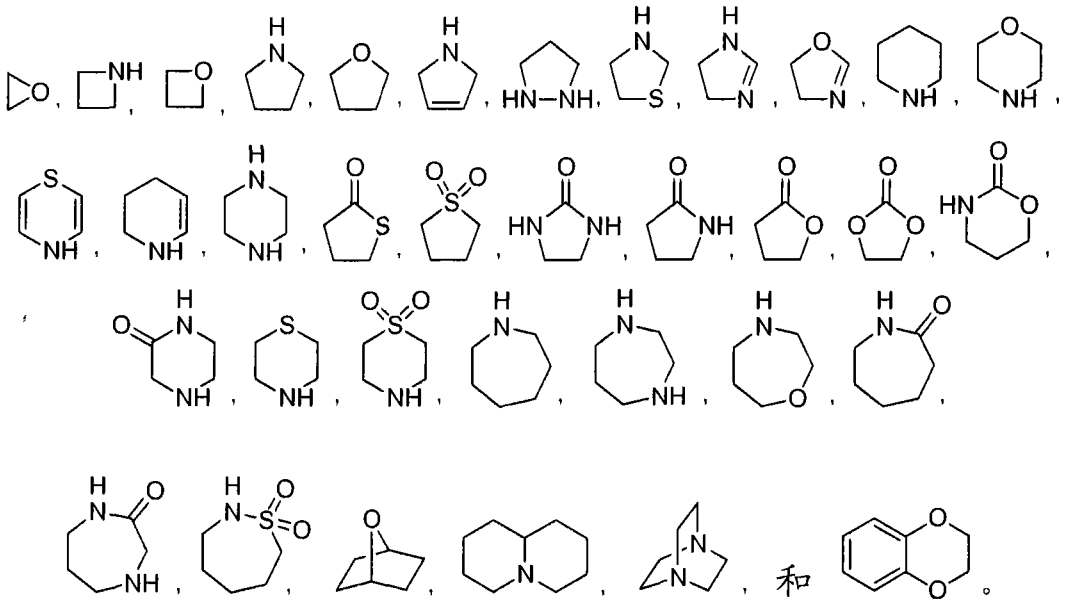
术语“烯基”是指在链上具有 2-12 个碳原子的直链或支链烯基(烯基的双键是通过两个 sp^2 杂化的碳原子而形成的)。示例性烯基包括丙-2-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基丙-2-烯基、己-2-烯基，以及根据本领域一般知识和本文提供的教导而将被认为是等同于任何一个上述实例的基团。

术语“炔基”是指在链上具有 2-12 个碳原子的直链或支链烯基(炔基的双键是通过两个 sp 杂化的碳原子而形成的)。示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、己炔基，以及根据本领域一般知识和本文提供的教导而将被认为是等同于任何一个上述实例的基团。

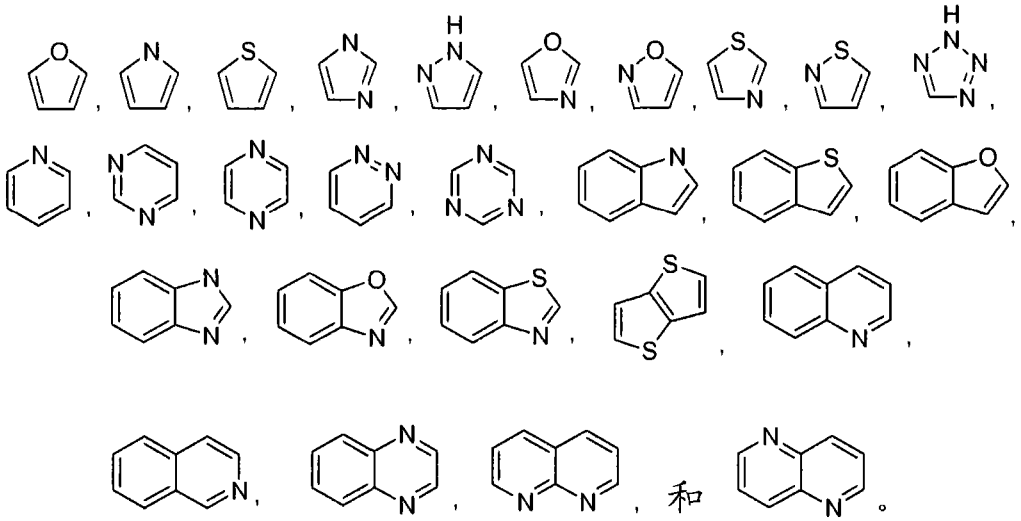
术语“环烷基”是指饱和或部分饱和的单环、稠合的多环或螺多环碳环，每个碳环上具有 3-12 个环原子。环烷基的示例性实例包括为适当键合部分形式的以下单元(entities):



“杂环烷基”是指单环，或稠合的、桥接的或螺接的多环结构，所述结构为饱和的或部分饱和，并且每个碳环上具有 3-12 个环原子，所述环原子选自碳原子和最高达 3 个选自氮、氧和硫的杂原子。所述环结构在碳或硫环成员上可任选含有最高达两个氧代基。为适当键合部分形式的示例性单元包括:



术语“杂芳基”是指单环、稠合的双环或稠合的多环芳族杂环(具有选自碳原子和最高达 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的环原子的环结构)，每个杂环具有 3-12 个环原子。杂芳基的示例性实例包括为适当键合部分形式的以下单元:



本领域技术人员将认识到，上文所列的或举例说明的杂芳基、环烷基和杂环烷基并非穷举，并且还可选择在这些定义的术语范围内的另外的基团。

术语“卤素”表示氯、氟、溴或碘。术语“卤代”表示氯代、氟代、溴代或碘代。

术语“取代的”意指特定的基团或部分携带一个或多个取代基。术语“未取代的”意指特定的基团未携带取代基。术语“任选取代的”意指特定的基团为未取代的或被一个或多个取代基取代。当使用术语“取代的”来描述结构系统时，取代意味着发生在该系统上的任何价键允许的位置。当特定部分或基团未特别指明为任选取代的或被任何指定的取代基取代时，则应该理解这样的部分或基团意指是未取代的。

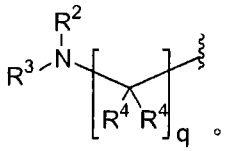
本文给定的任何结构式意欲表示具有由所述结构式以及某些变化或形式表示的结构的化合物。特别是，本文给定的任何结构式的化合物可具有不对称中心，因而以不同的对映体形式存在。通式化合物及其混合物的所有光学异构体和立体异构体均被认为在该式范围内。因此，本文给定的任何结构式意欲表示外消旋体、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、一种或多种阻转异构体形式及其混合物。而且，某些结构可作为几何异构体(即顺式和反式异构体)、作为互变异构体或作为阻转异构体存在。此外，本文给定的任何结构式意欲包括这样的化合物的水合物、溶剂合物和多晶型物，及其混合物。

本文给定的任何结构式也意欲表示所述化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的结构式描绘的结构，但是一个或多个原子被具有选定的原子质量或质量数的原子替代。可掺入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的各自的同位素，如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{125}I。这样的同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^{2}H 或 ^{3}H)、检测或成像技术[如正电子成象术(PET)或单-光子发射计算断层照相法(SPECT)]，包括药物或基底组织分布测定，或用于患者的放射性治疗。特别是，^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物可特别优选用于 PET 或 SPECT 研究。此外，代之以较重的同位素如氘(即 ^{2}H)可提供某些得益于较大的代谢稳定性的治疗优点，例如在体内增加半衰期或减少剂量需求。本发明

的同位素标记的化合物及其前药通常可通过实施下述的反应方案或实施例及制备中公开的方法，通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂而制得。

当提及本文给出的任何结构式时，对于选自特定变量的各种可能的种类列表中的特定部分并不意欲限定出现于本文其它地方的该变量的部分。换句话说，当一个变量出现一次以上时，选自特定列表中的种类独立于该结构式中其它位置的相同变量的种类的选择。

在式(I)的优选实施方案中，R^{1b}是



。

在优选的实施方案中，R^2和R^3分别独立地为–H；或甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、2-甲基丙基、环丙基、环丁基或环戊基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。在进一步优选的实施方案中，R^2和R^3分别独立地为–H、甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2-甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、2-(环丙基-甲基-氨基)-乙基、2-吡咯烷-1-基-乙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-二甲基氨基丙基、环丙基、环丁基或环戊基。在仍然进一步优选的实施方案中，R^2和R^3分别独立地为–H、甲基、环丙基、二甲基氨基乙基或二甲基氨基丙基。

在优选的实施方案中，R^a和R^b分别独立地为–H、甲基或环丙基，或者R^a和R^b一起形成吡咯烷基。

在另外的实施方案中，R^2和R^3与它们所连接的氮一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ^6-硫代吗啉-4-基、高哌啶基、二氮杂环庚烷基、哌嗪酮基或二氮杂环庚烷酮基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。在一些优选的实施方案中，R^2和R^3与它们所连接的氮一起形成氮杂环丁烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-甲基吡咯烷基、3-羟基吡咯烷基、3-二甲基氨基吡咯烷基、2,5-二甲基吡咯烷基、2-三氟甲基吡咯烷基、2-羟基甲基吡咯烷基、3,3-二氟吡咯烷基、哌啶基、3-氟哌啶基、

4-氟哌啶基、3,3-二氟哌啶基、4,4-二氟哌啶基、3-三氟甲基哌啶基、4-三氟甲基哌啶基、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基、4-氰基哌啶基、4-乙氧羰基哌啶基、3-羟基哌啶基、4-羟基哌啶基、2-羟基甲基哌啶基、3-羟基甲基哌啶基、4-羟基甲基哌啶基、3-羟基乙基哌啶基、4-羟基乙基哌啶基、4-二甲基氨基哌啶基、4-吗啉-4-基-哌啶-1-基、吗啉基、2-甲基吗啉-4-基、3-甲基吗啉-4-基、2,6-二甲基吗啉-4-基、3-羟基甲基吗啉-4-基、2-羟基甲基吗啉-4-基、哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-(2-氟乙基)-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-环丙基-哌嗪-1-基、4-环丁基-哌嗪-1-基、4-环戊基-哌嗪-1-基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基、4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基、4-苯基哌嗪-1-基、4-(2-羟基苯基)哌嗪基、4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基、4-噻唑-2-基-哌嗪-1-基、4-(2-噻吩基)哌嗪基、4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-异丁酰基-哌嗪-1-基、4-哌嗪-2-酮基、1-异丙基-4-哌嗪-2-酮基、4-异丙基-1-哌嗪-2-酮基、1-环丙基-4-哌嗪-2-酮基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ^6-硫代吗啉-4-基、4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基、4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基、1-环丁基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基、4-异丙基-1-二氮杂环庚烷-5-酮基、1-异丙基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基或 1-环丙基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基。在进一步优选的实施方案中，R^2和 R^3与它们所连接的氮一起形成吡咯烷基、3-二甲基氨基吡咯烷基、哌啶基、4-氟哌啶基、4-二甲基氨基哌啶基、4-吗啉-4-基-哌啶-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4-甲基-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-(2-氟乙基)-哌嗪-1-基、4-环丙基-哌嗪-1-基、4-环丁基-哌嗪-1-基、4-环戊基-哌嗪-1-基、4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基、4-哌嗪-2-酮基、1-异丙基-4-哌嗪-2-酮基、4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基或 1-异丙基-4-二氮杂环庚烷-5-酮基。

在优选的实施方案中，每个 R^d部分独立地选自：甲基、乙基、异丙基、羟基乙基、氟，甲氧基、二甲基氨基、哌啶基、吗啉基、乙酰基、三氟甲基、-CO_2H 和-CO_2-甲基。

在优选的实施方案中，R^g和 R^h分别独立地为–H、甲基、乙基或异丙基或 R^g和 R^h与它们连接的氮一起形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基。

在优选的实施方案中，R^e选自：–H、甲基、乙基、异丙基、2-氟

乙基、羟基乙基、甲氧基丙基、乙酰基、叔丁氧基羰基、苯基、4-吡啶基、环丙基、环丁基、环戊基和哌啶基。在进一步优选的实施方案中，R^e选自：–H、异丙基和环丙基。

在优选的实施方案中，q是1，并且两个R^4取代基一起形成羰基。在其他优选的实施方案中，q是0。在其他优选的实施方案中，q是1，并且每个R^4是–H。

在优选的实施方案中，Y是–O–或–S–。

在优选的实施方案中，Cyc是苯基或吡啶基，所述基团是未取代的或者被1、2或3个R^k部分取代。在进一步优选的实施方案中，Cyc是噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基或吡嗪基，所述基团是未取代的或者被1、2或3个R^k部分取代。

在进一步优选的实施方案中，Cyc是苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、4-羟基-2-甲基苯基、4-羟基-3-氟苯基、3,4-二羟基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、3-乙炔基苯基、4-乙炔基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氟-3-氯苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氯-4-二氟甲氧基苯基、4-氯-3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-二氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙酰基苯基、4-乙酰基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、4-氨基甲酰基苯基、4-甲硫基苯基、4-甲亚磺酰基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-三氟甲硫基苯基、3-甲基-4-甲基硫基苯基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噁唑-5-基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、2H-吡唑-3-基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、4-三氟甲基-吡啶-2-基、2,6-二甲基-吡啶-3-基、6-甲基-吡啶-3-基、2-氯-5-吡啶基、2-二甲基氨基-5-

吡啶基、6-甲氧基-吡啶-3-基、6-甲基硫基-吡啶-3-基、2-羟基-5-吡啶基、6-溴-吡啶-3-基或吡嗪-2-基。

在一些特别的实施方案中，Cyc 是苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-2-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲硫基苯基、3-甲基-4-甲硫基苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 6-甲基-3-吡啶基。

在优选的实施方案中，每个 R^k 部分独立地选自：甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、甲硫基、三氟甲硫基、氰基和三氟甲氧基。

在优选的实施方案中，R^l 和 R^m 分别独立地为-H 或甲基。

在优选的实施方案中，R^5 是–H 或甲基。在进一步优选的实施方案中，R^5 是–H。

在优选的实施方案中，R^6 是–H、甲基、乙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基或环戊基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。在进一步优选的实施方案中，R^6 是–H 或甲基。

在优选的实施方案中，R^7 是–H、甲基、乙基、丙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基或环戊基甲基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。在进一步优选的实施方案中，R^7 是甲基、乙基、异丙基、仲丁基、环丙基、环丁基或环戊基。在仍然进一步优选的实施方案中，R^7 是甲基、乙基、异丙基或环丙基。

在另外的实施方案中，R^6 和 R^7 与它们连接的氮一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ^6-硫代吗啉-4-基、高哌啶基、二氮杂环庚烷基或高吗啉基，每一所述基团是未取代的或者如上所述被取代。在进一步优选的实施方案中，R^6 和 R^7 与它们连接的氮一起形成哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、4-异丙基-哌嗪-1-基或高吗啉基。

在一些优选的实施方案中，式(I)化合物选自：

实施例	化合物名称
1	[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮；

2	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;
3	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;
4	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(3-甲基-4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;
5	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
6	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3-甲氧基-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
7	[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
8	[4-(4-氯-苯氧基)-3-环丙基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
9	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
10	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
11	[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
12	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-(3-甲基氨基甲基-4-苯氧基-苯基)-甲酮;
13	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
14	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-甲酮;
15	[3-环丙基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
16	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(3-甲基-4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;
17	[3-环丙基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
18	[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
19	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(4-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
20	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
21	[4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

22	[4-(4-氯-2-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
23	[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-甲酮;
24	[4-(3-氯-2-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
25	(S)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮;
26	4-(3-氯-苯氧基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺;
27	4-(3-氯-苯氧基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺;
28	[4-(4-氯-苯基硫基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
29	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-2-基硫基)-苯基]-甲酮;
30	[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
31	[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
32	[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
33	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
34	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
35	(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
36	[3-(4-氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
37	[3-(3,4-二氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
38	[3-(3-氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
39	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮
40	[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
41	甲基-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;
42	[5-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
43	甲基-[2-(4-甲基硫基-苯氧基)-5-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-苄基]-胺;

44	[5-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
45	[5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺
46	[5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
47	[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苄基]-甲基-胺;
48	1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-2-酮;
49	4-异丙基-1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-2-酮;
50	1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-4-异丙基-哌嗪-2-酮;
51	甲基-[2-(4-甲基硫基-苯氧基)-5-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苄基]-胺;
52	[5-(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
53	[5-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
54	1-异丙基-4-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;
55	[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-甲基-胺;
56	[5-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
57	1-环丙基-4-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;
58	(S)-二甲基-{1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-胺;
59	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苄基氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
60	环丙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;
61	[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺;
62	[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-二甲基-胺;
63	乙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;
64	异丙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺;
65	5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基胺;
66	4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-1-异丙基-哌嗪-2-酮;

67	1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-4-异丙基-哌嗪-2-酮;
68	1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;
69	4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-1-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;
70	1-环丁基-4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;
71	4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;
72	[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-甲酮;
73	4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-1-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮;
74	(4-环丁基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
75	(4-环戊基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮;
76	[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-甲酮;
77	[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-甲酮;
78	[4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-甲酮;
79	(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基硫基)-苯基]-甲酮;
80	(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-二甲基氨基甲基-3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮;
81	(3-苄基氧基-4-二甲基氨基甲基-苯基)-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
82	[4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
83	[3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-4-吗啉-4-基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;
84	(4-二甲基氨基甲基-3-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基-甲酮;
85	(4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-苯氧基-苯基)-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮;

86	[4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-甲酮;
87	[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-苯氧基-苯基]-哌啶-1-基-甲酮;
88	[4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-哌啶-1-基-甲酮;
89	4-二甲基氨基甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺;
90	N-[2-(环丙基-甲基-氨基)-乙基]-4-二甲基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺; 和
91	[5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯;

及其可药用盐。

本发明也包括式(I)化合物的可药用盐，优选上述化合物和本文举例的具体化合物的盐，以及使用这样的盐的治疗方法。

“可药用盐”意指无毒性的、生理学上可耐受的或生理学上适合给予个体的由式(I)代表的化合物的游离酸或碱的盐。一般可参见，S.M. Berge 等人，“药用盐”，J. Pharm. Sci.，1977，66:1-19 和药用盐手册，特性、选择和用途(*Handbook of Pharmaceutical salts，Properties，Selection and Use)*，Stahl 和 Wermuth，Eds.，Wiley-VCH 和 VHCA，Zurich，2002。优选的可药用盐为那些药理学上有效的并适合与患者组织接触而无过度的毒性、刺激作用或变态反应的盐。式(I)化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或这两种类型的官能团，因而可与多种无机或有机碱和无机或有机酸反应，以形成可药用盐。可药用盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲烷-磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

如果式(I)化合物含有碱性氮，则所需的可药用盐可通过本领域可利用的任何合适的方法制备，例如，用以下酸处理游离碱，这样的酸有无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等，或用有机酸，如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月硅酸，吡喃糖基酸(pyranosidyl acid)例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸，α-羟基酸例如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸，氨基酸例如天冬氨酸或谷氨酸，芳族酸例如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸，磺酸例如十二烷基磺酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸，酸的任何相容的混合物如本文作为示例给出的那些酸的混合物，以及任何其它酸及其混合物，其根据本领域的普通技术水平而被视为等价物或可接受的替代物。

如果式(I)化合物为一种酸，如羧酸或磺酸，则所需的可药用盐可通过任何合适的方法制备，例如，用无机或有机碱处理游离酸，所述碱有例如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碱的任何相容的混合物如本文作为示例给出的那些碱的混合物，以及任何其它碱及其混合物，其根据本领域的普通技术水平而被视为等价物或可接受的替代物。合适的盐的示例性实例包括由氨基酸，如甘氨酸和精氨酸、氨、碳酸盐、碳酸氢盐、伯胺、仲胺和叔胺，以及环胺，如苄胺、吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪衍生的有机盐和衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

本发明也涉及式(I)化合物的可药用前药和使用这样的可药用前药的治疗方法。术语“前药”是指指定化合物的前体，其在给予患者后，在体内通过化学或生理学过程，如溶剂分解或酶促裂解，或者在生理条件下(如前药在生理 pH 下转化为式(I)化合物)产生所述化合物。“可药用前药”为无毒性的、生理学上可耐受的，或生理学上适合给予个体的前药。选择和制备合适的前药衍生物的示例性方法描述于例如，“前药的设计”，ed. H. Bundgaard，Elsevier，1985。

前药的实例包括具有通过酰胺键或酯键共价连接于式(I)化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团上的氨基酸残基，或两个或更多个(如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链的化合物。氨基酸残基的实例包括 20 个天然存在的氨基酸，通常用三个字母的符号表示，以及 4-羟基脯氨

酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。

其它类型的前药可例如，通过使式(I)结构如酰胺或烷基酯的游离羧基衍生化而制备。酰胺的实例包括衍生自氨、C_{1-6}烷基伯胺和二(C_{1-6}烷基仲胺的酰胺。仲胺包括 5-或 6-元杂环烷基或杂芳基环部分。酰胺的实例包括衍生自氨、C_{1-3}烷基伯胺和二(C_{1-2}烷基)胺的那些酰胺。本发明的酯的实例包括 C_{1-7}烷基酯、C_{5-7}环烷基酯、苯基酯和苯基(C_{1-6}烷基)酯。优选的酯包括甲基酯。前药也可通过使用基团包括半琥珀酸盐、磷酸酯、二甲基氨基乙酸盐和磷酰基氧基甲基氧基羰基使游离羟基衍生化，按照如在 *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996，*19*，115 中概述的方法制备。羟基和氨基的氨基甲酸酯衍生物也可制备前药。羟基的氨基甲酸酯衍生物、磺酸酯和硫酸酯也可提供前药。羟基如(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚的衍生化，其中酰基可为烷基酯，任选被一个或多个醚、胺或羧酸官能团取代，或其中酰基为如上所述的氨基酸酯，也用于制备前药。这种类型的前药可如在 *J. Med. Chem.* 1996，*39*，10 中所述制备。游离胺也可衍生为酰胺、磺酰胺或磷酰胺。所有这些前药部分可掺入基团，包括醚、胺和羧酸官能团。

本发明也涉及式(I)化合物的药理活性代谢物，并且这样的代谢物也可用于本发明的方法。“药用活性代谢物”是指式(I)化合物或其盐在人体内代谢作用的药理活性产物。化合物的前药和活性代谢物可采用本领域已知的或可获得的常规技术测定。参见例如，Bertolini 等人，*J. Med. Chem.* 1997，*40*，2011-2016；Shan 等人，*J. Pharm. Sci.* 1997，*86 (7)*，765-767；Bagshawe，*Drug Dev. Res.* 1995，*34*，220-230；Bodor，*Adv. Drug Res.* 1984，*13*，224-331；Bundgaard，前药的设计(Elsevier Press，1985)；和 Larsen，前药的设计和应用，药物设计和开发(Krogsgaard-Larsen 等人，eds.，Harwood Academic Publishers，1991)。

本发明的式(I)化合物及其可药用盐、可药用前药和药理活性代谢物被用作本发明方法中的组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白的调节剂。因此，本发明涉及使用本发明化合物来治疗诊断患有或罹患由组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性介导的疾病、障碍或病症，例如本文所述疾病、障碍或病症的方法。

本文所用的术语“治疗”或“正治疗”意指给予个体本发明化合物或组合物，以通过调节组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性提供治疗或预防益处。治疗包括通过调节组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性来介导的逆转、缓解、减轻、抑制疾病、障碍或病症的发展，降低其严重性，或预防疾病、障碍或病症，或此类疾病、障碍或病症的一种或多种症状。术语“个体”是指需要这样的治疗的哺乳动物患者，例如人。“调节剂”包括抑制剂和激活剂，其中“抑制剂”是指降低、防止、失活、脱敏或下调组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白表达或活性的化合物，并且“激活剂”为增加、激活、促进、增敏或上调组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白表达或活性的化合物。

因此，本发明涉及使用本文描述的化合物治疗经诊断患有由组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性介导的疾病、障碍或病症的个体的方法，所述疾病、障碍或病症是例如认知障碍、睡眠障碍、精神病障碍及其他疾病。意欲将症状或疾病状态包括在“病症、障碍或疾病”的范围内。

认知障碍包括例如，痴呆、阿尔茨海默氏病(Panula，P 等人，Soc. Neurosci. Abstr. 1995，21，1977)、认知功能障碍、轻微的认知功能受损(痴呆症前期)、注意力不集中的过多活动症(ADHD)、注意力缺乏症和学习和记忆障碍(Barnes，J.C 等人，Soc. Neurosci. Abstr. 1993，19，1813)。学习和记忆障碍包括，例如，学习能力削弱、记忆力受损、与年龄相关的认知减退和记忆力丧失。已表明 H_3 拮抗剂在各种记忆力测试中改善记忆力，包括提高小鼠的高架十字迷宫(plus maze) (Miyazaki，S 等人，*Life Sci.* 1995，57(23)，2137-2144)，双实验地识别作业(two-trial place recognition task) (Orsetti，M 等人 *Behav. Brain Res.* 2001，124(2)，235-242)、小鼠消极回避实验(Miyazaki，S 等人 *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995，17(10)，653-658)和大鼠径向迷宫(Chen，Z. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000，21(10)，905-910)。此外，在自发性高血压大鼠中，一种注意力缺乏症的学习能力削弱的动物模型中，已表明 H_3 拮抗剂改善记忆力(Fox，G.B 等人 *Behav. Brain Res.* 2002，131(1-2)，151-161)。

睡眠障碍包括，例如，失眠、惊扰睡眠、嗜眠发作(伴有或不伴有猝倒)、猝倒、睡眠/清醒动态平衡障碍(disorders of sleep/wake

homeostasis)、自发性嗜眠、过度白天睡眠(EDS)、昼夜节律障碍、疲劳、嗜睡症、飞行时差反应(jet lag)和 REM-行为障碍。疲劳和/或睡眠受损可由各种原因引起或与各种原因有关，例如，睡眠呼吸暂停、围绝经期激素改变(perimenopausal hormonal shifts)、帕金森氏病、多发性硬化(MS)、抑郁症、化疗或轮班工作(shift work schedules)。

精神病障碍包括例如，精神分裂症(Schlicker，E.和 Marr，I.，Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996，353，290-294)、双相性障碍、躁狂症、抑郁症(Lamberti，C 等人 *Br. J. Pharmacol.* 1998，123(7)，1331-1336；Perez-Garcia，C 等人 *Psychopharmacology* 1999，142(2)，215-220) (也参见：Stark，H 等人，Drugs Future 1996，21(5)，507-520；和 Leurs，R 等人，Prog. Drug Res. 1995，45，107-165 及本文引用的参考文献)、强迫性障碍和创伤后精神紧张性精神障碍。

其他障碍包括例如，运动疾病、眩晕(例如眩晕或良性体位性眩晕)、癫痫症(Yokoyama，H 等人，Eur. J. Pharmacol. 1993，234，129-133)、偏头痛、神经原性炎症、进食障碍(Machidori，H 等人，Brain Res. 1992，590，180-186)、肥胖症、物质滥用症、耳鸣、运动障碍(如多动腿综合征)、眼睛相关疾病(如黄斑变性和色素性视网膜炎)和性功能障碍(包括早泄)。

特别地，作为组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白的调节剂，本发明化合物可用于治疗或预防抑郁症、惊扰睡眠、嗜眠发作、疲劳、嗜睡症、认知功能受损、记忆力受损、记忆力丧失、学习能力削弱、注意力缺乏症和进食障碍。

在本发明的治疗方法中，将有效量的至少一种本发明化合物给予罹患或被诊断为患有此类疾病、障碍或病症的个体。“有效量”意指通常足以在需要治疗的患者中产生所需治疗或预防益处的量或剂量。

本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法例如建立模型(modeling)、剂量递增研究或临床试验并经考虑通常的因素，如给药或药物递送模式或途径，化合物的药物动力学，疾病、障碍或病症的严重程度和病程，个体先前的或正在进行的治疗，个体的健康状况和对药物的反应，以及治疗医师的判断来确定。剂量的实例在约 0.001-约 200 mg 化合物/kg 患者体重/天范围内，优选约 0.05-100 mg/kg/天，或约 1-35 mg/kg/天，或约 0.1-10 mg/kg/天。以单剂量或多个分开的剂量

单位(如 BID、TID、QID)给予。对于 70-kg 人而言，合适的剂量的示例性范围在约 0.05-约 7 g/天，或约 0.2-约 2.5 g/天。

患者的疾病、障碍或病症一旦出现改善，则可将剂量调整为预防或维持治疗。例如，剂量或给药频率，或这两者可作为症状的函数而减少至维持所需治疗或预防效果的水平。当然，如果症状改善至适当的水平，可停止治疗。然而，患者在症状的任何复发时，可能需要长期的间歇疗法。

此外，本发明化合物可以与治疗上述疾病的其它活性成分联合使用。在一个示例性实施方案中，其他的活性成分为在治疗由组胺 H_3 受体和/或血清素转运蛋白活性介导的病症、障碍或疾病中已知或发现有效的或有效对抗与特定的病症、障碍或疾病相关的另一种靶标的那些成分，例如 H_1 受体拮抗剂、H_2 受体拮抗剂、H_3 受体拮抗剂、托吡酯(Topamax™)和神经递质调节剂例如血清素-去甲肾上腺素重摄取抑制剂、选择性血清素重摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素能重摄取抑制剂、非选择性血清素重摄取抑制剂(NSSRI)、乙酰胆碱酯酶抑制剂(如四氢氨基吖啶、多奈哌齐(Aricept™)、利伐斯的明，或加兰他敏(Reminyl™))，或莫达非尼。联合用药可以发挥增加效果的作用(如，通过在联合中包括可增强本发明化合物的效力或效果的有效性)，降低一种或多种副作用，或降低本发明化合物的所需剂量。

更具体地说，本发明化合物与莫达非尼联合用于治疗嗜眠发作、过多的白天睡眠(EDS)、阿尔茨海默氏病、抑郁症、注意力缺乏症、MS-相关的疲劳、麻醉后步态不稳(post-anesthesia grogginess)、认知能力受损、精神分裂症、大脑性麻痹相关的痉挛状态、与年龄有关的记忆力减退、自发性嗜眠，或飞行时差反应。优选地，联合方法采用范围在每剂量约 20-300 mg 的剂量的莫达非尼。

可单独使用本发明化合物或与一种或多种其他活性成分联合使用，以配制本发明的药物组合物。本发明的药物组合物包含：(a)有效量的式(I)化合物或其可药用盐、可药用前药或药理活性代谢物；和(b)可药用赋形剂。

“可药用赋形剂”指无毒性的、生理学上可耐受的或生理学上适合给予个体的物质，如惰性物质，其可加入到药物组合物或用作溶媒、载体或稀释剂，以促进本发明化合物的给药以及与其给予的对象相容

的物质。赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和淀粉类型、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

包含一个或多个剂量单位的本发明化合物的药物组合物的递送形式可采用合适的药用赋形剂和本领域技术人员目前或稍后已知的或可获得的技术制备。本发明方法中的组合物可通过口服、胃肠外、直肠、局部或眼部途径，或通过吸入给予。

制剂可以为片剂、胶囊、袋装、糖锭剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、用于重新配制的粉剂、液体制剂或栓剂的形式。优选地，可将组合物配制为用于静脉输注、局部给药或口服给药的形式。

对于口服给药，本发明化合物可以以片剂或胶囊的形式提供，或作为溶液、乳液或悬浮液提供。为制备口服组合物，可配制化合物以得到例如约0.05-约100 mg/kg每天的剂量，或约0.05-约35 mg/kg每天，或约0.1-约10 mg/kg每天的剂量。

口服片剂可包括与可药用赋形剂如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂混合的本发明化合物。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等。示例性液体口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯基-吡咯烷酮(PVP)、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素和藻酸为合适的崩解剂。粘合剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(如果存在)可包括硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要，片剂可用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包衣，以延缓在胃肠道中的吸收，或可用肠溶衣包衣。

用于口服给药的胶囊包括硬和软明胶胶囊。为制备硬明胶胶囊，可将本发明化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊可通过将本发明化合物与水，油如花生油、芝麻油或橄榄油，液体石蜡，短链脂肪酸的单和双甘油酯的混合物，聚乙二醇400，或丙二醇混合来制备。

用于口服给药的液体可以为悬浮液、溶液、乳液或或糖浆剂的形式，并且可以作为在使用前用水或其它合适的溶媒重新配制的干燥产物存在。这样的液体组合物可任选含有：可药用赋形剂如助悬剂(例如山梨醇、甲基纤维素、藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等)；非水性溶媒如油(例如杏仁油或分馏椰子油)、丙二

醇、乙醇或水；防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)；润湿剂如卵磷脂；和如果需要，矫味剂或着色剂。

本发明的化合物也可通过非口服途径给予。例如，组合物可配制为栓剂用于直肠给药。对于胃肠外使用，包括静脉内、肌内、腹膜内或皮下途径。本发明化合物可以以无菌含水溶液或悬浮液、经缓冲为合适的 pH 和等渗的或者以胃肠外可接受的油的形式提供。合适的水性溶媒包括林格溶液和等渗氯化钠溶液。这样的形式将以单位剂量形式如安瓿或一次性注射装置存在，一次性注射装置可为多个剂量的形式，如可从其中抽出适当剂量的小瓶，或者为固体形式或预先浓缩的形式，其可用于制备可注射制剂。示例性的输注剂量可为在数分钟至数天的时期内与药用载体混合的约 1-1000 μg/kg/分钟的化合物。

对于局部给药，所述化合物可以与药用载体以约 0.1%-约 10%药物比溶媒的浓度混合。另一个给予本发明化合物的模式可采用贴剂制剂以进行透皮递送。

在本发明方法中，本发明化合物可以通过鼻腔或口腔途径，例如以也含有合适的载体的喷雾制剂经吸入给予。

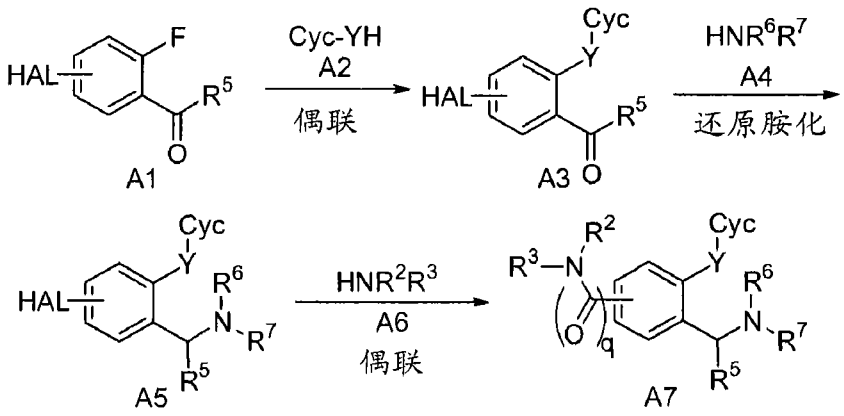
用于本发明方法的示例性化合物现在将通过参考下文用于其通常制备的示例性合成方案和以下的具体实施例加以描述。技术人员将认识到，为获得本文的各种化合物，可适当选择起始原料，以便通过反应流程携带最终所需的取代基(合适时加以保护或不保护)，得到所需产物。或者，在最终所需的取代基的位置，使用可通过反应方案携带的合适的基团并在合适时用所需取代基替代，可能是必需的或希望的。所述反应可在熔点与溶剂的回流温度之间的温度下进行，优选在 0°C 至溶剂的回流温度之间进行。除非另外指明，所述变量如上文提及式(I)时所定义。

首字母组合词和缩写的列表

术语	首字母组合词或缩写
叔丁氧基羰基	Boc
1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯	DBU
1,2-二氯乙烷	DCE
二氯甲烷	DCM

偶氮二甲酸二乙酯	DEAD
偶氮二甲酸二异丙酯	DIAD
乙二醇二甲基醚	DME
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
乙醚	Et_2O
乙酸乙酯	EtOAc
乙醇	EtOH
甲醇	MeOH
四氢呋喃	THF
三氟乙酸	TFA

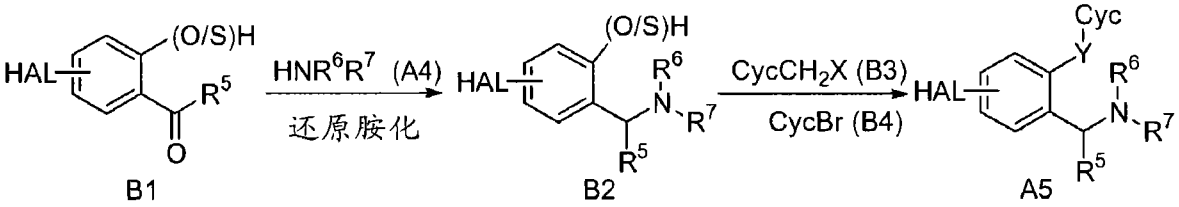
反应方案 A



参照反应方案 A，氟代苯 A1，其中 HAL 为 Br 或 Cl，为可市售获得的或可采用本领域技术人员已知的方法制得。在溶剂例如 DMF、DME 或甲苯或其混合物中，在合适的碱例如 K_2CO_3、Na_2CO_3 或 Cs_2CO_3 存在下，在室温至溶剂的回流温度的温度下，将化合物 A1 用试剂 Cyc-YH，其中 Y 是–O–或–S–进行芳族取代，获得醚和硫醚 A3。将醚和硫醚 A3 与胺 A4 在本领域技术人员已知的还原胺化条件下反应，以形成苄基胺 A5。优选的条件包括还原剂例如 $NaBH_4$、$NaCNBH_3$ 或 $NaBH(OAc)_3$，在溶剂例如 MeOH、EtOH 或 DCE 中，采用任选的添加剂例如乙酸或路易斯酸。当使用伯胺 H_2NR^7 来进行还原胺化时，可以在随后的步骤中使用合适的氮保护基例如 Boc 或其他合适的氨基甲酰

基，在本领域技术人员已知的条件下将所得苄基胺保护。使用两种方法来完成与胺 A6 的偶联。首先，在钯催化剂例如$(PPh_3)_2PdCl_2$ 或$Pd_2(dba)_3$，膦配体例如 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPHOS)，和碱例如 tBuONa 存在下，在溶剂例如 DMF、DME 或甲苯中，于室温至溶剂的回流温度的温度下，用胺 A6 进行芳基胺化，获得苯胺 A7 (其中 q 是 0)。生成酰胺 A7 (其中 q 是 1)的芳基溴化物 A5 与胺 A6 的氨基羰基化可在以下条件下进行：在合适的催化剂例如 Hermann's 催化剂(反式-二-μ-乙酸根合二[2-(二-邻甲苯基膦基)苄基]-二钯)，偶联酸例如四氟硼酸三叔丁基鏻，CO 同等物例如 $Mo(CO)_6$，合适的碱例如 DBU 存在下，在溶剂例如 THF 或甲苯中，在微波反应器中于室温至 150°C 温度下。如果使用氮保护基，则在偶联步骤之后，于本领域已知的条件下，例如酸性或氢化条件下实现保护基的除去。当合成提供其中 Y 是–S–的化合物时，则可以在本领域已知的条件下将其氧化成相应的亚砜和砜(Y 是–SO–或–SO_2–)。

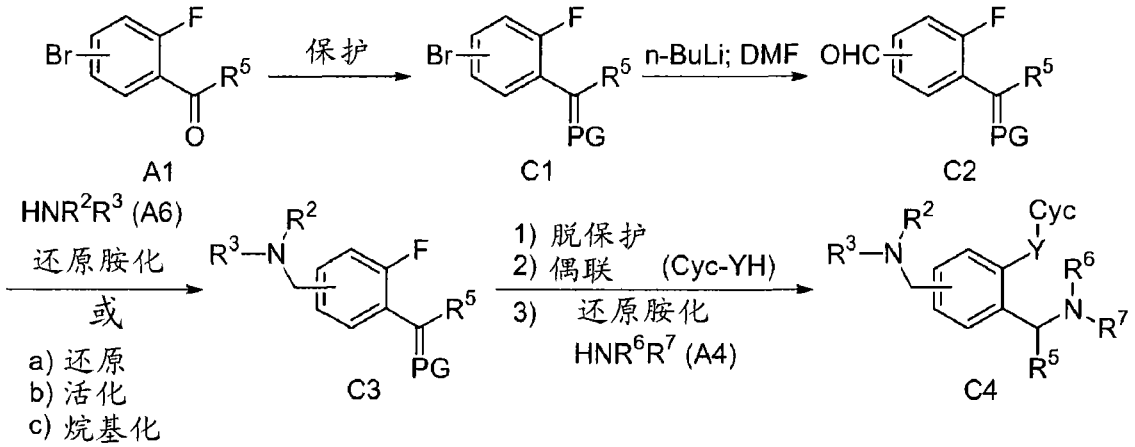
反应方案 B



参照反应方案 B，通过如反应方案 A 中描述的还原胺化方法，可以将苯酚或苯硫酚 B1 转化成胺 B2。在合适的碱例如 K_2CO_3、Na_2CO_3、NaH 等存在下，在溶剂例如 CH_3CN 或 THF 中，将苯酚或苯硫酚 B2 用 $CycCH_2X$ (其中 X 是合适的离去基团例如 Br、Cl、OTs 等)烷基化，获得醚和硫醚 A5，其中 Y 是–O–或–S–。在另一个实施方案中，可在 Mitsunobu 条件下，在 PPh_3 和 DEAD 或 DIAD 存在下，在溶剂例如 CH_3CN 或 THF 中，将苯酚或苯硫酚 B2 与 $CycCH_2X$ 反应，其中 X 是 OH 或 SH，以形成醚和硫醚 A5，其中 Y 是–OCH_2–。用活化的 CycBr 试剂(其中 Cyc 是合适的杂芳基)进行的芳族取代可以在以下条件下完成：在合适的碱例如 K_2CO_3、Na_2CO_3 或 Cs_2CO_3 存在下，在脱水剂例如

分子筛或 Ca_2O 或其混合物，和水杨醛肟(salicylaldoxime)存在下，在溶剂例如 DMF、DME 或甲苯或其混合物中，在室温至溶剂的回流温度的温度下，以形成醚或硫醚 A5，其中 Y 是–O–或–S–。可以如反应方案 A 中所述将所有这样的醚或硫醚 A5 加工成式(I)化合物。

反应方案 C



式(I)化合物还可以根据反应方案 C 制得。使用本领域已知的方法，将芳基溴化物 A1 的羰基官能团用合适的保护基保护，例如作为缩醛或缩酮保护起来。优选地，通过在溶剂例如苯或甲苯中，优选在回流温度下，用乙二醇和催化剂例如对甲苯磺酸处理来将醛保护。使用分子筛或迪安斯塔克分水器除去水。在溶剂例如 THF 或 Et_2O 中，通过用有机锂试剂例如 n-BuLi 进行卤素-金属交换，来将所得溴化物 C1 转化成苯甲醛 C2，并且用 DMF 捕集所得锂阴离子。使用反应方案 A 中描述的方法用胺 A6 进行还原胺化，获得苄基胺 C3。或者，可以将醛 C2 还原成相应的苄基醇，活化(例如作为苄基氯、苄基溴或甲苯磺酸苄酯)，并且用合适的试剂 A6 置换，获得苄基胺 C3。可以将羰基脱保护，例如用 6 N HCl 脱保护，然后与 Cyc-YH 偶联，并且如反应方案 A 中所述进行还原胺化，生成化合物 C4。本领域技术人员将认识到，该反应方案还可以使用苯酚和苯硫酚而不是氟代苯 A1 来完成，以获得其中 Y 是–OCH_2–，并且其中 Cyc 是合适的杂芳基的化合物。

本领域技术人员将认识到，上述几种化学转化可以与上述反应方案中描述的不同的顺序进行。此外，本领域技术人员将认识到，式 A7

和 C4 化合物是式(I)化合物。

可采用的另外的方法描述在 U.S.专利出版 US 2006/0194837 A1、U.S.专利出版 US 2006/0293316 A1 和 U.S.专利出版 US 2006/0287292 A1 中。

采用本领域技术人员已知的方法，可将式(I)化合物转化为其相应的盐。例如，式(I)的胺可用三氟乙酸(TFA)、HCl 或柠檬酸在溶剂如 Et_2O、DCM、THF 或 MeOH 中处理，得到相应的盐形式。

根据上述反应方案制备的化合物可通过对映体、非对映体或区域专一的合成法，或通过拆分，作为单一对映体、非对映体或区域异构体而获得。或者，根据上述反应方案制备的化合物可作为外消旋体(1:1)或非外消旋体(不是 1:1)的混合物或作为非对映体或区域异构体的混合物而获得。当获得对映体的外消旋体和非外消旋体混合物时，单一的对映体可采用本领域技术人员已知的常规分离方法，如手性色谱、重结晶、非对映体盐形成、衍生为非对映体加合物、生物转化或酶促转化来分离。当获得区域异构体或非对映体的混合物时，单一的异构体可采用常规方法如色谱或结晶来分离。

提供以下实施例以进一步举例说明本发明和各种优选的实施方案。

实施例

化学:

当溶液或混合物被“浓缩”时，通常采用旋转蒸发仪，在减压下将它们浓缩。

除非另外指明，正相快速柱色谱(FCC)通常用 RediSep®硅胶柱，采用 2 M NH_3 在 MeOH/DCM 中的溶液作为洗脱剂进行。

制备反相高效液相色谱(HPLC)通常采用 Gilson®仪器，安装有 YMC-Pack ODS-A，5 μm，75 × 30 mm 柱，流速 25 mL/min，在 220 和 254 nm 检测，采用 15%-99%乙腈/水/0.05% TFA 梯度进行洗脱。

分析反相 HPLC 通常使用以下条件进行：1) Hewlett Packard Series 1100 仪器，其上安装有 Agilent ZORBAX® Bonus RP，5 μm，4.6 × 250 mm 柱，流速 1 mL/min，在 220 和 254 nm 检测，采用 1%-99%乙腈/水/0.05% TFA 梯度进行洗脱；或 2) Hewlett Packard HPLC 仪器，其上安

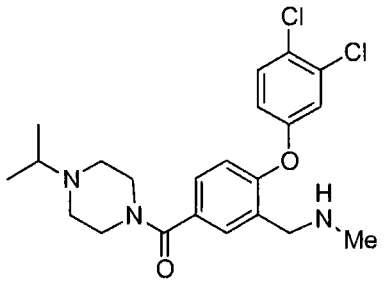
装有 Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8，5 μm，4.6 × 150 mm 柱，流速 1 mL/min，在 220 和 254 nm 检测，采用 1%-99%乙腈/水/0.05% TFA 梯度进行洗脱。

当获得三氟乙酸盐时，通过反相 HPLC，或者通过在最后的步骤中用 TFA 将 Boc 基团脱保护来获得它们。当获得盐酸盐时，它们通过以下方法获得：将相应的游离碱在 DCM 中的溶液用过量 2.5 M HCl 在 MeOH 中的溶液处理，并且将该反应溶液浓缩。

按照如下所示分析方法，获得在下面实施例中描述的特征数据。

质谱采用电喷雾电离(ESI)，按照指定的正向模式或负向模式，在 Agilent 系列 1100 MSD 上获得。计算的质量相当于精确质量。

NMR 光谱在 Bruker 模式 DPX400 (400 MHz)、DPX500 (500 MHz) 或 DRX600 (600 MHz)分光计上获得。以下的 ^{1}H NMR 数据格式为：化学位移以四甲基硅烷基准的低场的 ppm 表示(多重性，偶合常数 J 以 Hz 表示，积分)。



实施例 1：[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

步骤 A：5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苯甲醛. 向 5-溴-2-氟-苯甲醛(5.13 g，25.4 mmol)在 DMF (25 mL)内的溶液中加入 K_2CO_3 (7.15 g，51.8 mmol)和 3,4-二氯-苯酚(4.67 g，28.8 mmol)。将该混合物在 90°C 加热 24 小时，然后冷却至室温(rt)。加入水，并且将该混合物用 Et_2O 萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩。将残余物用 DCM 和己烷稀释，并且通过真空过滤收集所得固体，获得了所需产物(4.74 g，54%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$)：10.36 (s，1H)，8.06 (d，J = 2.5，1H)，7.67 (dd，J = 8.8，2.6，1H)，7.46 (d，J = 8.8，1H)，7.17 (d，J = 2.8，1H)，6.92 (dd，J = 8.8，2.8，1H)，6.84 (d，J = 8.8，1H)。

步骤 B: [5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺. 向 5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苯甲醛 (4.74 g, 13.8 mmol)在 MeOH (250 mL)内的混合物中加入 $MeNH_2$ (40% aq.; 20 mL, 260 mmol), 并且将所得混合物在室温搅拌直至均匀。将该混合物冷却至 0°C, 并且用分批加入的 $NaBH_4$ (1.05 g, 27.8 mmol)处理。24 小时后, 将该混合物浓缩, 并且将残余物用 1 N NaOH 稀释, 用 DCM 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过 FCC 纯化粗产物, 获得了所需产物(4.80 g, 97%)。MS (ESI): $C_{14}H_{12}BrCl_2NO$ 的计算值, 358.95; m/z 实测值, 360.1 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.61 (d, J = 2.5, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.8, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 1H)。

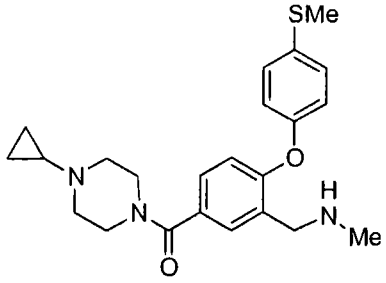
步骤 C: [5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 向 [5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺(4.61 g, 12.8 mmol)在 DCM (250 mL)内的溶液中加入 Et_3N (3.6 mL, 25.8 mmol)和二碳酸二叔丁酯 (3.44 g, 15.8 mmol)。1 小时后, 将该混合物用 1 N NaOH 稀释, 并且用 DCM 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。该粗产物不用纯化而直接用于随后的步骤(6.35 g, >100%)。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.47-7.31 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.8, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 3H), 1.45 (br s, 9H)。

步骤 D. [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 向[5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯 (327.0 mg, 0.71 mmol)在 THF (2 mL)内的溶液中加入 DBU (0.30 mL, 2.0 mmol)、1-异丙基哌嗪(0.30 mL, 2.5 mmol)、Hermann's 催化剂(31.9 mg, 0.034 mmol)、四氟硼酸三叔丁基鏻(26.4 mg, 0.091 mmol)和 $Mo(CO)_6$ (211.0 mg, 0.80 mmol)。在微波反应器中于 125°C 加热 6 分钟后, 将该混合物冷却至室温并浓缩。通过 FCC 纯化, 获得了所需产物 (212.5 mg, 56%)。

步骤E. 向[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(212.5 mg, 0.40 mmol)在 DCM (2 mL)内的溶液中加入 TFA (1 mL)。30 分钟后, 将该混合物浓缩, 并且通过 FCC 纯化残余物, 获得了所需产物(119.3 mg, 69%)。MS (ESI): $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_2$ 的计算值, 435.15; m/z 实测值, 436.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.50 (d, J = 2.0,

1H)，7.38 (d，J = 8.8，1H)，7.30 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，7.06 (d，J = 2.8，1H)，6.88 (d，J = 8.3，1H)，6.82 (dd，J = 8.8，2.8，1H)，3.81-3.69 (m，4H)，3.53-3.37 (m，2H)，2.78-2.68 (m，1H)，2.64-2.43 (m，4H)，2.43 (s，3H)，1.93 (br s，1H)，1.04 (d，J = 6.5，6H)。

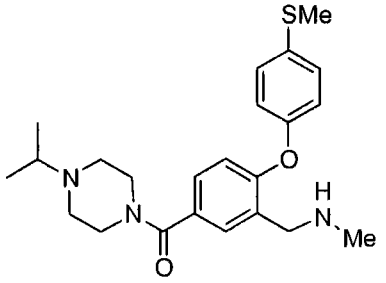
实施例 2-27 中的化合物是通过类似于实施例 1 中描述的方法制备的。



实施例 2：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI)：$C_{23}H_{29}N_3O_2S$ 的计算值，411.20；m/z 实测值，412.3 $[M+H]^+$。

^1H NMR ($CDCl_3$)：7.49 (d，J = 2.1，1H)，7.30-7.26 (m，3H)，6.94 (d，J = 8.7，2H)，6.85 (d，J = 8.3，1H)，3.83 (s，2H)，3.80-3.68 (m，2H)，3.51-3.38 (m，2H)，2.72-2.54 (m，4H)，2.50 (s，3H)，2.47 (s，3H)，2.04 (s，2H)，1.68-1.64 (m，1H)，1.63-1.55 (m，3H)。

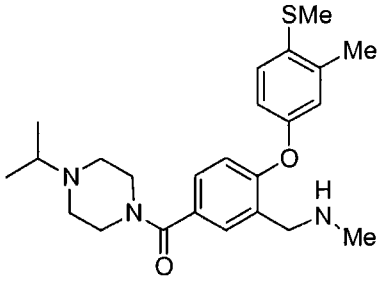


实施例 3：(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮

MS (ESI)：$C_{23}H_{31}N_3O_2S$ 的计算值，413.21；m/z 实测值，414.4 $[M+H]^+$。

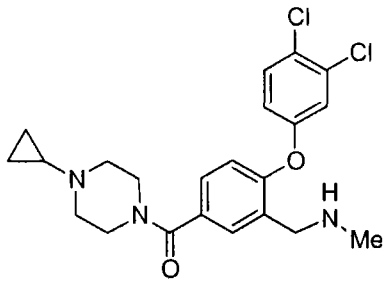
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.47 (d，J = 2.1，1H)，7.30-7.24 (m，3H)，6.93 (d，

J = 8.8，2H)，6.83 (d，J = 8.3，1H)，3.81 (s，2H)，3.81-3.70 (m，2H)，3.56-3.40 (m，2H)，2.77-2.68 (m，1H)，2.63-2.44 (m，4H)，2.48 (s，3H)，2.45 (s，3H)，1.56 (br s，1H)，1.05 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 4: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(3-甲基-4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮.

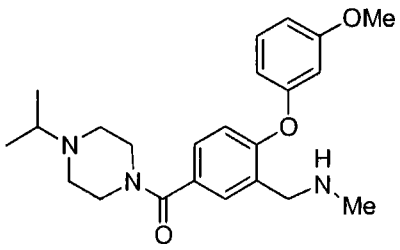
^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.47 (d，J = 2.0，1H)，7.26 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，7.17 (d，J = 9.3，1H)，6.84-6.80 (m，3H)，3.83 (s，2H)，3.82-3.70 (m，2H)，3.56-3.41 (m，2H)，2.77-2.70 (m，1H)，2.64-2.47 (m，4H)，2.46 (s，3H)，2.45 (s，3H)，2.34 (s，3H)，2.04 (br s，1H)，1.05 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 5: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

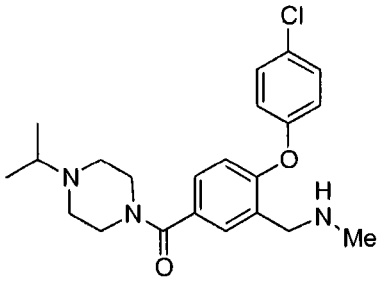
MS (ESI): $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，433.13; m/z 实测值，434.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.51 (d，J = 2.0，1H)，7.38 (d，J = 8.8，1H)，7.30 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，7.06 (d，J = 2.8，1H)，6.88 (d，J = 8.3，1H)，6.83 (dd，J = 8.8，2.8，1H)，3.79-3.63 (m，4H)，3.50-3.31 (m，2H)，2.75-2.50 (m，4H)，2.44 (s，3H)，1.99 (br s，1H)，1.67-1.60 (m，1H)，0.50-0.38 (m，4H)。



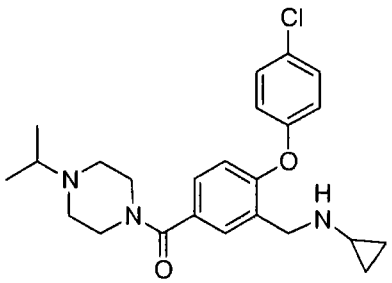
实施例 6: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3-甲氧基-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.47 (d，J = 2.1，1H)，7.29-7.21 (m，2H)，6.89 (d，J = 8.3，1H)，6.70-6.66 (m，1H)，6.57-6.53 (m，2H)，3.83 (s，2H)，3.79 (s，3H)，3.55-3.44 (m，1H)，2.77-2.69 (m，1H)，2.64-2.47 (m，3H)，2.46 (s，3H)，1.75-1.63 (m，5H)，1.05 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 7: [4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

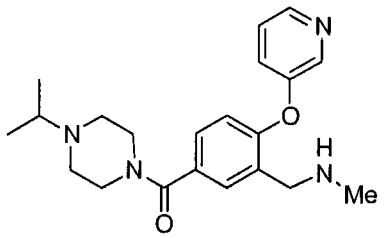
^{1}H NMR ($CDCl_3$): 7.51 (d，J = 2.1，1H)，7.32 (d，J = 8.9，2H)，7.30-7.26 (m，1H)，6.93 (d，J = 8.9，2H)，6.86 (d，J = 8.3，1H)，3.83 (s，2H)，3.83-3.68 (m，2H)，3.59-3.40 (m，2H)，2.78-2.72 (m，1H)，2.66-2.47 (m，4H)，2.47 (s，3H)，1.75 (br s，1H)，1.07 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 8: [4-(4-氯-苯氧基)-3-环丙基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$ 的计算值，427.20; m/z 实测值，428.3 $[M+H]^+$。

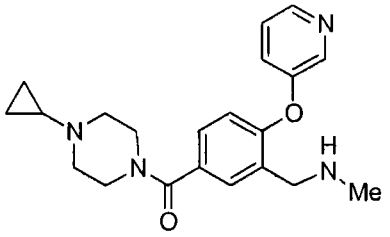
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.48 (d，J = 2.0，1H)，7.33-7.24 (m，3H)，6.92 (d，J = 9.3，2H)，6.84 (d，J = 8.3，1H)，3.89 (s，2H)，3.83-3.42 (m，4H)，2.78-2.69 (m，1H)，2.63-2.43 (m，4H)，2.15-2.09 (m，1H)，1.05 (d，J = 6.5，6H)，0.45-0.34 (m，4H)。



实施例 9: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{21}H_{28}N_4O_2$ 的计算值，368.22; m/z 实测值，369.4 $[M+H]^+$。

^1H NMR (MeOD): 8.90-8.86 (m，1H)，8.74 (d，J = 5.3，1H)，8.39-8.35 (m，1H)，8.12-8.07 (m，1H)，7.84 (d，J = 1.9，1H)，7.67 (dd，J = 8.5，2.0，1H)，7.23 (d，J = 8.5，1H)，4.98-4.58 (m，1H)，4.42 (s，2H)，4.27-3.96 (m，1H)，3.74-3.96 (m，1H)，3.74-3.35 (m，5H)，3.30-3.22 (m，2H)，2.84 (s，3H)，1.41 (d，J = 6.7，6H)。

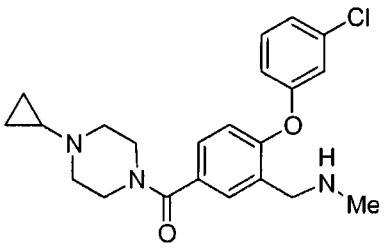


实施例 10: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{21}H_{26}N_4O_2$ 的计算值，366.21; m/z 实测值，367.4 $[M+H]^+$。

^1H NMR (MeOD): 8.83 (s，1H)，8.71 (d，J = 5.1，1H)，8.30-8.26 (m，1H)，8.04-8.00 (m，1H)，7.82 (d，J = 2.1，1H)，7.60 (dd，J = 8.5，2.1，

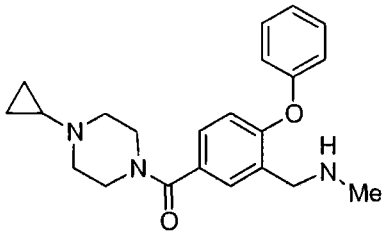
1H)，7.20 (d，J = 8.5，1H)，4.42 (s，2H)，4.18-3.65 (m，2H)，3.62-3.48 (m，4H)，2.99-2.88 (m，1H)，2.84 (s，3H)，1.43 (d，J = 12.7，3H)，1.15-1.11 (m，2H)，1.02-0.97 (m，2H)。



实施例 11：[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：$C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ 的计算值，399.17；m/z 实测值，400.3 $[M+H]^+$。

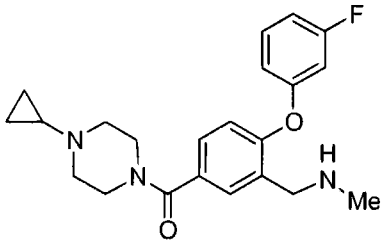
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.68 (d，J = 2.0，1H)，7.40-7.34 (m，2H)，7.26-7.23 (m，1H)，7.08 (t，J = 2.1，1H)，6.96 (ddd，J = 8.2，2.3，0.92，1H)，6.82 (d，J = 8.5，1H)，4.32-4.27 (m，2H)，4.18-2.98 (m，7H)，2.79 (s，3H)，2.57-2.49 (m，1H)，1.27-1.19 (m，3H)，0.93-0.82 (m，2H)。



实施例 12：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-(3-甲基氨基甲基-4-苯氧基-苯基)-甲酮.

MS (ESI)：$C_{22}H_{27}N_3O_2$ 的计算值，365.21；m/z 实测值，366.3 $[M+H]^+$。

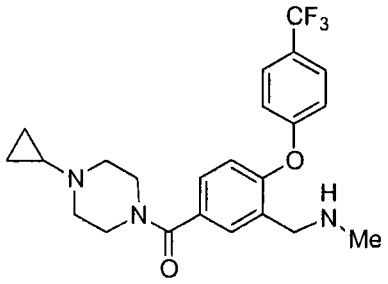
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.48 (d，J = 2.1，1H)，7.38-7.33 (m，2H)，7.28-7.25 (m，1H)，7.16-7.11 (m，1H)，7.01-6.97 (m，2H)，6.85 (d，J = 8.3，1H)，3.83 (s，2H)，3.81-3.66 (m，2H)，3.52-3.38 (m，2H)，2.74-2.52 (m，4H)，2.45 (s，3H)，1.68-1.62 (m，1H)，0.51-0.46 (m，2H)，0.46-0.40 (m，2H)。



实施例 13：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{26}FN_3O_2$ 的计算值，383.20; m/z 实测值，384.40 $[M+H]^+$。

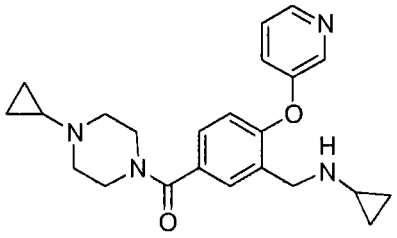
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.54 (d，J = 2.2，1H)，7.33-7.27 (m，2H)，6.91 (d，J = 8.4，1H)，6.87-6.81 (m，1H)，6.80-6.76 (m，1H)，6.72 (tt，J = 10.0，2.4，1H)，3.86 (br s，2H)，3.81-3.64 (m，2H)，3.55-3.32 (m，2H)，2.75-2.50 (m，4H)，2.48 (s，3H)，1.70-1.59 (m，1H)，0.52-0.38 (m，4H)。



实施例 14：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2$ 的计算值，433.20; m/z 实测值，434.4 $[M+H]^+$。

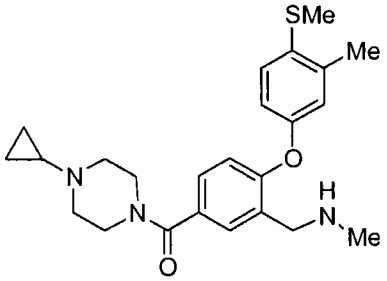
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.64-7.56 (m，2H)，7.56-7.52 (m，1H)，7.32 (dd，J = 8.2，2.2，1H)，7.06-7.01 (m，2H)，6.94 (d，J = 8.2，1H)，3.83-3.63 (m，4H)，3.54-3.33 (m，2H)，2.78-2.50 (m，4H)，2.44 (s，3H)，1.78-1.56 (m，1H)，0.54-0.38 (m，4H)。



实施例 15：[3-环丙基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：$C_{23}H_{28}N_4O_2$ 的计算值，392.22；m/z 实测值，393.4 $[M+H]^+$。

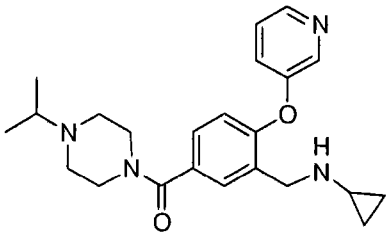
^1H NMR (MeOD)：8.82 (d，J = 2.5，1H)，8.68 (d，J = 5.4，1H)，8.30 (dd，J = 8.7，1.6，1H)，8.05-8.01 (m，1H)，7.80 (d，J = 1.9，1H)，7.62 (dd，J = 8.5，2.0，1H)，7.18 (d，J = 8.5，1H)，4.48 (s，2H)，4.00-3.31 (m，6H)，2.89-2.80 (m，2H)，1.38 (d，J = 12.8，2H)，1.10-1.05 (m，2H)，0.96-0.86 (m，6H)。



实施例 16：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(3-甲基-4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI)：$C_{24}H_{31}N_3O_2S$ 的计算值，425.21；m/z 实测值，426.4 $[M+H]^+$。

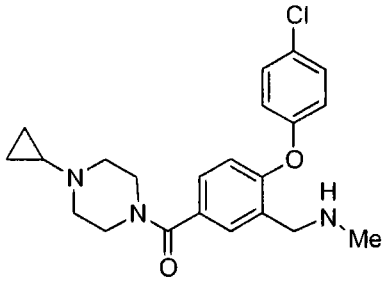
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.47 (d，J = 2.1，1H)，7.27-7.24 (m，2H)，7.19-7.16 (m，1H)，6.84-6.81 (m，3H)，3.83 (s，2H)，3.80-3.86 (m，2H)，3.53-3.33 (m，2H)，2.74-2.51 (m，4H)，2.47-2.46 (m，3H)，2.45 (s，3H)，2.34 (s，3H)，1.89-1.80 (m，3H)，1.68-1.61 (m，1H)。



实施例 17: [3-环丙基氨基甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{23}H_{30}N_4O_2$ 的计算值，394.24; m/z 实测值，395.4 $[M+H]^+$。

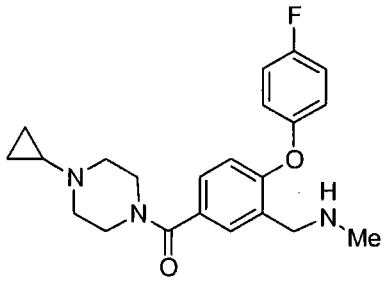
^1H NMR ($CDCl_3$): 8.83 (br s，1H)，8.70 (br s，1H)，8.27-8.24 (m，1H)，8.03-7.98 (m，1H)，7.85-7.83 (m，1H)，7.67 (dd，J = 8.5，2.0，1H)，7.20 (d，J = 8.5，1H)，4.91-4.65 (m，1H)，4.53 (s，2H)，4.24-3.95 (m，1H)，3.70-3.38 (m，5H)，3.28-3.19 (m，2H)，2.91-2.85 (m，1H)，1.42 (d，J = 6.6，6H)，1.00-0.90 (m，4H)。



实施例 18: [4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{26}ClN_3O_2$ 的计算值，399.17; m/z 实测值，400.3 $[M+H]^+$。

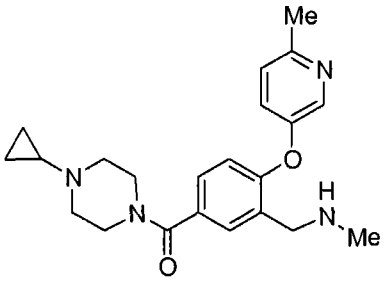
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.48 (d，J = 2.1，1H)，7.32-7.26 (m，3H)，6.94-6.90 (m，2H)，6.85 (d，J = 8.3，1H)，3.80 (s，2H)，3.78-3.66 (m，2H)，3.53-3.37 (m，2H)，2.76-2.51 (m，4H)，2.45 (s，3H)，1.78-1.69 (m，1H)，1.68-1.62 (m，1H)，0.52-0.40 (m，4H)。



实施例 19：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(4-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

MS (ESI)：$C_{22}H_{26}FN_3O_2$ 的计算值，383.20；m/z 实测值，384.4 $[M+H]^+$。

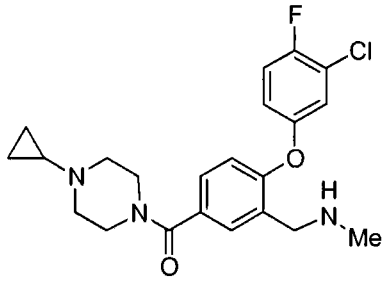
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.47 (d，J = 2.0，1H)，7.25 (dd，J = 8.4，2.1，1H)，7.08-7.02 (m，2H)，6.99-6.94 (m，2H)，6.78 (d，J = 8.4，1H)，3.83 (s，2H)，3.80-3.65 (m，2H)，3.54-3.36 (m，2H)，2.72-2.52 (m，4H)，2.46 (s，3H)，1.76-1.69 (m，1H)，1.67-1.61 (m，1H)，0.51-0.39 (m，4H)。



实施例 20：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI)：$C_{22}H_{28}N_4O_2$ 的计算值，380.22；m/z 实测值，381.4 $[M+H]^+$。

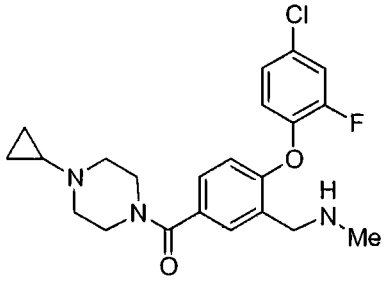
^1H NMR ($CDCl_3$)：8.29 (d，J = 2.8，1H)，7.51 (d，J = 2.1，1H)，7.27 (dd，J = 8.3，2.2，1H)，7.21 (dd，J = 8.5，2.8，1H)，7.15 (d，J = 8.4，1H)，6.80 (d，J = 8.3，1H)，3.87 (s，2H)，3,80-3.63 (m，2H)，3.52-3.33 (m，2H)，2.73-2.57 (m，3H)，2.56 (s，3H)，2.48 (s，3H)，2.31-2.20 (m，1H)，1.68-1.62 (m，1H)，0.51-0.40 (m，4H)。



实施例 21: [4-(3-氯-4-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{25}ClFN_3O_2$ 的计算值，417.16; m/z 实测值，418.3 $[M+H]^+$。

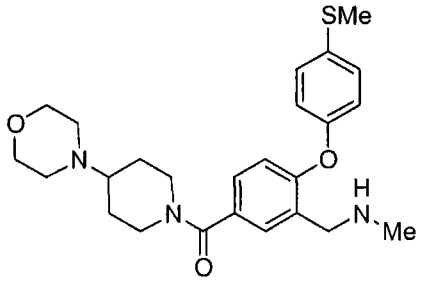
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.51 (d，J = 2.1，1H)，7.29 (dd，J = 8.3，2.2，1H)，7.12 (t，J = 8.6，1H)，7.07-7.05 (m，1H)，6.91-6.86 (m，1H)，6.83 (d，J = 8.3，1H)，3.85 (s，2H)，3.83-3.66 (m，2H)，3.54-3.35 (m，2H)，2.75-2.56 (m，4H)，2.48 (s，3H)，2.06-1.90 (m，1H)，1.69-1.62 (m，1H)，0.52-0.40 (m，4H)。



实施例 22: [4-(4-氯-2-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{25}ClFN_3O_2$ 的计算值，417.16; m/z 实测值，418.3 $[M+H]^+$。

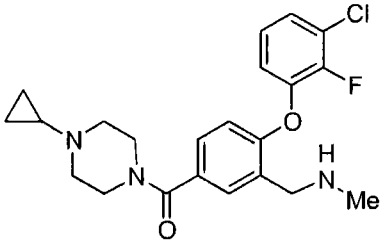
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.49 (d，J = 2.0，1H)，7.28-7.21 (m，2H)，7.15-7.10 (m，1H)，7.02 (t，J = 8.6，1H)，6.72 (d，J = 8.3，1H)，3.91 (s，2H)，3.80-3.63 (m，2H)，3.54-3.34 (m，2H)，2.74-2.52 (m，4H)，2.48 (s，3H)，2.14-1.96 (m，1H)，1.67-1.61 (m，1H)，0.51-0.40 (m，4H)。



实施例 23：[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{25}H_{33}N_3O_3S$ 的计算值，455.22; m/z 实测值，456.4 $[M+H]^+$。

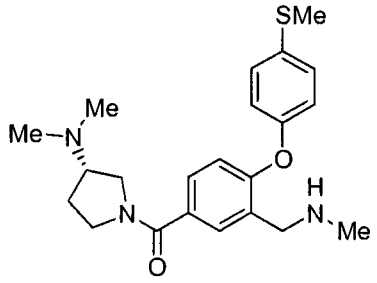
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.41 (d，J = 1.9，1H)，7.22-7.16 (m，3H)，6.87 (d，J = 8.7，2H)，6.75 (d，J = 8.4，1H)，4.73-4.46 (m，1H)，3.79 (s，2H)，3.67-3.60 (m，4H)，3.12-2.66 (m，4H)，2.50-2.44 (m，4H)，2.42-2.33 (m，7H)，1.98-1.65 (m，2H)，1.52-1.26 (m，2H)。



实施例 24：[4-(3-氯-2-氟-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{25}ClFN_3O_2$，的计算值 417.16; m/z 实测值，418.3 $[M+H]^+$。

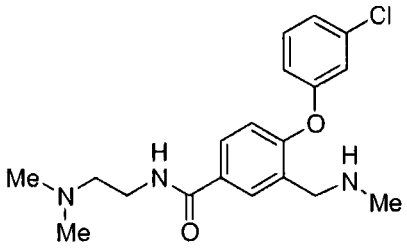
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.49 (d，J = 2.1，1H)，7.26 (dd，J = 8.3，2,2，1H)，7.24-7.19 (m，1H)，7.06 (td，J = 8.2，1.8，1H)，6.96-6.91 (m，1H)，6.76 (d，J = 8.3，1H)，3.88 (s，2H)，3.82-3.65 (m，2H)，3.53-3.33 (m，2H)，2.73-2.50 (m，4H)，2.47 (s，3H)，1.72 (br s，1H)，1.68-1.61 (m，1H)，0.51-0.40 (m，4H)。



实施例 25: (S)-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{29}N_3O_2S$ 的计算值，399.20; m/z 实测值，400.3 $[M+H]^+$。

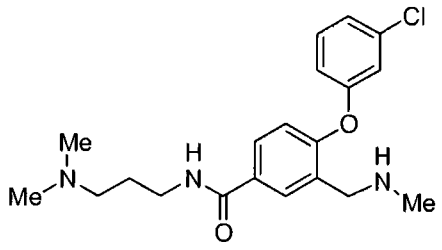
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.60 (s，1H)，7.37 (dd，J = 8.4，2.1，1H)，7.27 (d，J = 7.2，2H)，6.94 (t，J = 7.7，2H)，6.82 (d，J = 8.4，1H)，3.94-3.77 (m，3H)，3.67-3.48 (m，2H)，3.44-3.31 (m，1H)，2.79-2.63 (m，1H)，2.48 (s，3H)，2.44 (s，3H)，2.32-2.25 (m，4H)，2.24-2.04 (m，4H)，1.89-1.76 (m，1H)。



实施例 26: 4-(3-氯-苯氧基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺.

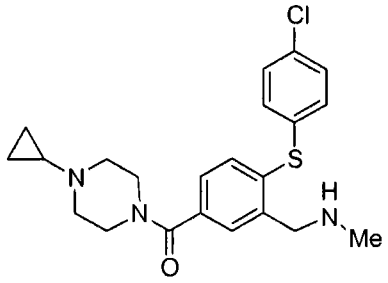
MS (ESI): $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$ 的计算值，361.16; m/z 实测值，362.7 $[M+H]^+$。

^1H NMR ($CDCl_3$): 7.89 (d，J = 2.2，1H)，7.71 (dd，J = 8.5，2.3，1H)，7.28-7.24 (m，1H)，7.12-7.09 (m，1H)，6.97 (t，J = 2.2，1H)，6.91-6.85 (m，2H)，3.82 (s，2H)，3.56-3.51 (m，2H)，2.56 (t，J = 5.9，2H)，2.46 (s，3H)，2.30 (s，6H)。



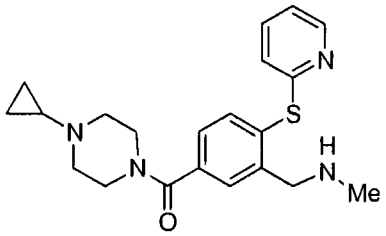
实施例 27：4-(3-氯-苯氧基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺.

MS (ESI): $C_{20}H_{26}ClN_3O_2$ 的计算值，375.17; m/z 实测值，376.7 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.50-8.44 (m，1H)，7.86 (d，J = 2.2，1H)，7.67 (dd，J = 8.5，2.3，1H)，7.28-7.24 (m，1H)，7.12-7.08 (m，1H)，6.97 (d，J = 2.2，1H)，6.90-6.84 (m，2H)，3.81 (s，2H)，3.59-3.54 (m，2H)，2.52 (t，J = 5.8，2H)，2.43 (s，3H)，2.31 (s，6H)，1.80-1.74 (m，2H)。



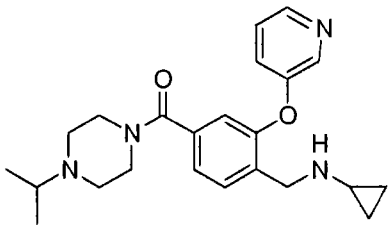
实施例 28：[4-(4-氯-苯基硫基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

本标题化合物是使用类似于实施例 1 中描述的方法，使用[5-溴-2-(4-氯-苯基硫基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯制得的。MS (ESI): $C_{22}H_{26}ClN_3OS$ 的计算值，415.15; m/z 实测值，416.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.47-7.45 (m，1H)，7.32-7.28 (m，2H)，7.26-7.22 (m，2H)，7.21-7.16 (m，2H)，3.87 (s，2H)，3.79-3.67 (m，2H)，3.45-3.33 (m，2H)，2.73-2.62 (m，2H)，2.59-2.50 (m，2H)，2.46 (s，3H)，1.67-1.60 (m，2H)，0.56-0.40 (m，4H)。



实施例 29: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(吡啶-2-基硫基)-苯基]-甲酮.

本标题化合物是使用类似于实施例 28 中描述的方法制得的。MS (ESI): $C_{21}H_{26}N_4OS$ 的计算值，382.18; m/z 实测值，383.7 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.44-8.41 (m，1H)，7.61 (d，J = 7.9，1H)，7.59-7.58 (m，1H)，7.49 (td，J = 7.6，1.9，1H)，7.32 (dd，J = 7.9，1.9，1H)，7.06-7.02 (m，1H)，6.91-6.88 (m，1H)，3.90 (s，2H)，3.80-3.70 (m，2H)，3.46-3.35 (m，2H)，2.75-2.63 (m，2H)，2.61-2.53 (m，2H)，2.41 (s，3H)，1.68-1.62 (m，1H)，0.50-0.40 (m，4H)。



实施例 30: [4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

步骤 A: 4-溴-2-(吡啶-3-基氧基)-苯甲醛. 本标题化合物是使用类似于实施例 1 步骤 A 中描述的方法制得的(2.85 g，71%)。MS (ESI): $C_{12}H_8BrNO_2$ 的计算值，276.97; m/z 实测值，278.0，280.0 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 10.47 (s，1H)，8.53 (dd，J = 4.5，1.3，1H)，8.51 (d，J = 2.7，1H)，7.83 (d，J = 8.4，1H)，7.45-7.42 (m，1H)，7.42-7.38 (m，2H)，7.02-7.01 (m，1H)。

步骤 B: [4-溴-2-(吡啶-3-基氧基)-苄基]-环丙基-胺. 向 4-溴-2-(吡啶-3-基氧基)-苯甲醛(2.0 g，7.19 mmol)在 DCE (75 mL)内的混合物中加入环丙基胺(0.50 mL，7.2 mmol)、乙酸(2.16 mL，36.0 mmol)和分批加入的

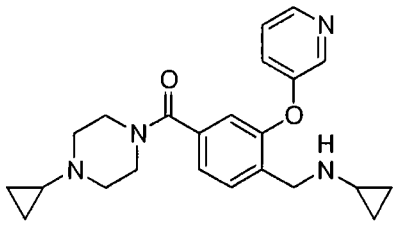
$NaBH(OAc)_3$ (95%; 3.62 g, 18.0 mmol)。18 小时后，将该混合物用 50 mL DCM 稀释，并且用 1 M NaOH (2 × 25 mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。FCC 纯化(EtOAc/DCM)，获得了所需产物(1.74 g，76%)。MS (ESI): $C_{15}H_{15}BrN_2O$ 的计算值，318.04; m/z 实测值，319.1，321.1 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.42-8.39 (m，2H)，7.31-7.26 (m，4H)，7.00-6.99 (m，1H)，3.84 (s，2H)，2.11-2.07 (m，1H)，0.43-0.40 (m，2H)，0.36-0.33 (m，2H)。

步骤 C: [4-溴-2-(吡啶-3-基氧基)-苄基]-环丙基-氨基甲酸叔丁酯. 本标题化合物是使用类似于实施例 1 步骤 C 中描述的方法制得的。该粗产物不用纯化而直接用于随后的步骤。MS (ESI): $C_{20}H_{23}BrN_2O_3$ 的计算值，418.09; m/z 实测值，419.1，421.1 $[M+H]^+$。

步骤 D: 环丙基-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-2-(吡啶-3-基氧基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯. 本标题化合物是使用类似于实施例 1 步骤 D 中描述的方法制得的。FCC 纯化(EtOAc/MeOH/DCM)给出了所需产物。MS (ESI): $C_{28}H_{38}N_4O_4$ 的计算值，494.29; m/z 实测值，495.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.41-8.40 (m，1H)，8.40-8.38 (m，1H)，7.31-7.23 (m，3H)，7.20-7.17 (m，1H)，6.91-6.89 (m，1H)，4.53 (s，2H)，3.76-3.70 (m，2H)，3.43-3.36 (m，2H)，2.75-2.68 (m，1H)，2.59-2.48 (m，3H)，2.45-2.38 (m，2H)，1.44 (s，9H)，1.03 (d，J = 6.5，6H)，0.72-0.60 (m，4H)。

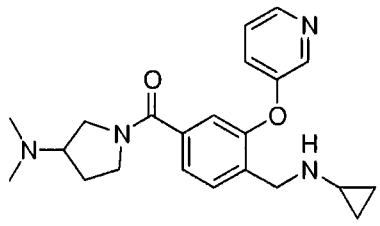
步骤 E. 本标题化合物是使用类似于实施例 1 步骤 E 中描述的方法制得的(66.4 mg，51%)。MS (ESI): $C_{23}H_{30}N_4O_2$ 的计算值，394.24; m/z 实测值，395.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.42-8.40 (m，1H)，8.39 (t，J = 3.1，1H)，7.46 (d，J = 7.7，1H)，7.29-7.27 (m，2H)，7.18 (dd，J = 7.7，1.5，1H)，6.91 (d，J = 1.4，1H)，3.90 (s，2H)，3.73 (br s，2H)，3.39 (br s，2H)，2.74-2.68 (m，1H)，2.59-2.55 (m，2H)，2.45-2.37 (m，2H)，2.14-2.10 (m，1H)，1.03 (d，J = 6.5，6H)，0.44-0.40 (m，2H)，0.38-0.34 (m，2H)。

实施例 31-32 中的化合物是通过类似于实施例 30 中描述的方法制备的。



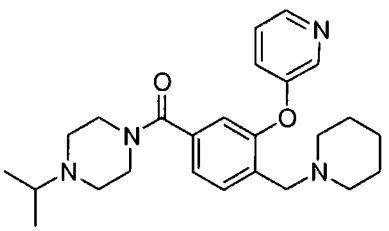
实施例 31：[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：$C_{23}H_{28}N_4O_2$ 的计算值，392.22；m/z 实测值，393.2 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：8.42-8.41 (m，1H)，8.40-8.38 (m，1H)，7.47 (d，J = 7.7，1H)，7.29-7.27 (m，2H)，7.19-7.17 (m，1H)，6.92-6.91 (m，1H)，3.91 (s，2H)，3.69 (br s，2H)，3.34 (br s，2H)，2.65 (br s，2H)，2.50 (br s，2H)，2.15-2.11 (m，1H)，1.64-1.59 (m，1H)，0.49-0.36 (m，8H)。



实施例 32：[4-环丙基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：$C_{22}H_{28}N_4O_2$ 的计算值，380.22；m/z 实测值，381.2 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$，旋转异构体的混合物)：8.41-8.37 (m，2H)，7.46 (dd，J = 7.8，2.4，1H)，7.31-7.27 (m，3H)，7.03-7.01 (m，1H)，3.92-3.74 (m，3H)，3.60-3.20 (m，3H)，2.74-2.60 (m，1H)，2.28 (s，3H)，2.20 (s，3H)，2.18-1.90 (m，3H)，1.84-1.75 (m，1H)，0.45-0.34 (m，4H)。

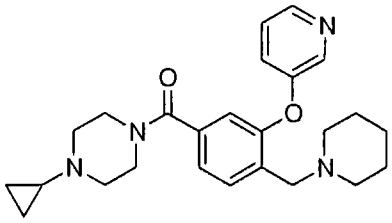


实施例 33: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

步骤 A: 3-(5-溴-2-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-吡啶. 本标题化合物是使用类似于实施例 30 步骤 B 中描述的方法制得的(0.91 g, 85%)。MS (ESI): $C_{17}H_{19}BrN_2O$ 的计算值，346.07; m/z 实测值，347.1，349.1 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.39-8.36 (m，2H)，7.42 (d，J = 8.2，1H)，7.32 (dd，J = 8.2，1.9，1H)，7.30-7.26 (m，1H)，7.23-7.20 (m，1H)，7.06 (d，J = 1.9，1H)，3.46 (s，2H)，2.38 (br s，4H)，1.55-1.48 (m，4H)，1.44-1.37 (m，2H)。

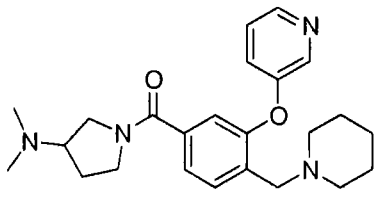
步骤 B. 本标题化合物是使用类似于实施例 1 步骤 D 中描述的方法制得的。MS (ESI): $C_{25}H_{34}N_4O_2$ 的计算值，422.27; m/z 实测值，423.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.36-8.32 (m，2H)，7.56 (d，J = 7.8，1H)，7.25-7.17 (m，3H)，6.94-6.92 (m，1H)，3.73 (br s，2H)，3.49 (s，2H)，3.40 (br s，2H)，2.73-2.66 (m，1H)，2.61-2.34 (m，8H)，1.52-1.46 (m，4H)，1.42-1.35 (m，2H)，1.02 (d，J = 6.5，6H)。

实施例 34-35 中的化合物是通过类似于实施例 33 中描述的方法制备的。



实施例 34: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{25}H_{32}N_4O_2$ 的计算值，420.25; m/z 实测值，421.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 8.36 (d，J = 2.8，1H)，8.34 (dd，J = 4.6，1.3，1H)，7.57 (d，J = 7.8，1H)，7.26-7.18 (m，3H)，6.94 (d，J = 1.4，1H)，3.70 (br s，2H)，3.50 (s，2H)，3.36 (br s，2H)，2.66 (br s，2H)，2.52 (br s，2H)，2.42-2.33 (m，4H)，1.65-1.60 (m，1H)，1.53-1.48 (m，4H)，1.43-1.36 (m，2H)，0.49-0.40 (m，4H)。

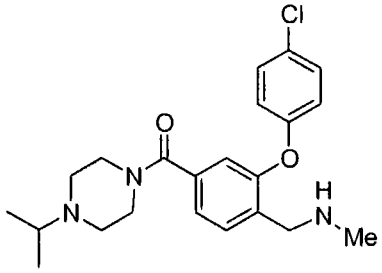


实施例 35：(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-[4-哌啶-1-基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI)：$C_{24}H_{32}N_4O$ 的计算值 $_2$，408.25；m/z 实测值，409.3 $[M+H]^+$。

^1H NMR ($CDCl_3$，旋转异构体的混合物)：8.35-8.32 (m，2H)，7.57-7.54 (m，1H)，7.33-7.30 (m，1H)，7.24-7.16 (m，2H)，7.04 (dd，J = 5.6，1.2，1H)，3.90-3.74 (m，1H)，3.59-3.51 (m，1.5H)，3.50 (s，1H)，3.48 (s，1H)，3.46-3.34 (m，1H)，3.24 (t，J = 9.5，0.5H)，2.73-2.60 (m，1H)，2.45-2.30 (m，4H)，2.27 (s，3H)，2.19 (s，3H)，2.08-2.01 (m，1H)，1.83-1.75 (m，1H)，1.52-1.45 (m，4H)，1.41-1.34 (m，2H)。

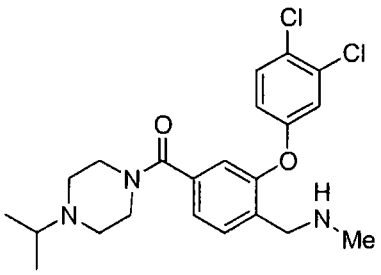
实施例 36-39 中的化合物是通过类似实施例 30 于中描述的方法制备的。



实施例 36：[3-(4-氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：$C_{22}H_{28}ClN_3O_2$ 的计算值，401.19；m/z 实测值，402.8 $[M+H]^+$。

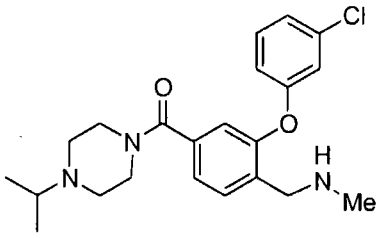
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.44 (d，J = 7.7，1H)，7.29 (d，J = 8.9，2H)，7.15 (dd，J = 7.7，1.5，1H)，6.91 (d，J = 8.9，2H)，6.87 (d，J = 1.4，1H)，3.79 (s，2H)，3.76-3.67 (m，2H)，3.42-3.32 (m，2H)，2.73-2.67 (m，1H)，2.58-2.50 (m，2H)，2.44 (s，3H)，2.42-2.34 (m，2H)，1.02 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 37: [3-(3,4-二氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，435.15; m/z 实测值，436.7 $[M+H]^+$。

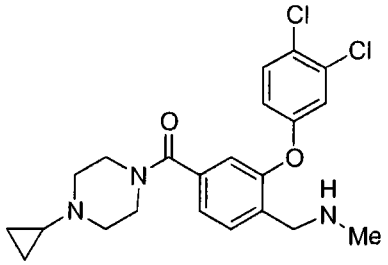
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.46 (d，J = 7.8，1H)，7.37 (d，J = 8.8，1H)，7.19 (dd，J = 7.7，1.5，1H)，7.05 (d，J = 2.8，1H)，6.90 (d，J = 1.5，1H)，6.81 (dd，J = 8.8，2.8，1H)，3.77-3.66 (m，4H)，3.44-3.33 (m，2H)，2.74-2.66 (m，1H)，2.58-2.50 (m，2H)，2.45-2.35 (m，5H)，1.02 (d，J = 6.6，6H)。



实施例 38: [3-(3-氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

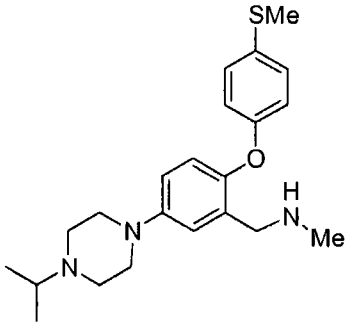
MS (ESI): $C_{22}H_{28}ClN_3O_2$ 的计算值，401.19; m/z 实测值，402.8 $[M+H]^+$。

^1H NMR ($CDCl_3$): 7.47 (d，J = 7.7，1H)，7.27 (t，J = 8.1，1H)，7.19 (dd，J = 7.7，1.5，1H)，7.11-7.07 (m，1H)，6.97 (t，J = 2.2，1H)，6.91 (d，J = 1.5，1H)，6.86 (ddd，J = 8.3，2.3，0.82，1H)，3.81 (s，2H)，3.77-3.67 (m，2H)，3.45-3.33 (m，2H)，2.76-2.67 (m，1H)，2.60-2.50 (m，2H)，2.47-2.36 (m，5H)，1.03 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 39: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-4-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

MS (ESI): $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，433.13; m/z 实测值，434.7 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.48 (d，J = 7.7，1H)，7.39 (d，J = 8.8，1H)，7.20 (dd，J = 7.7，1.5，1H)，7.08 (d，J = 2.8，1H)，6.92 (d，J = 1.5，1H)，6.83 (dd，J = 8.8，2.8，1H)，3.80 (s，2H)，3.76=3.63 (m，2H)，3.42-3.27 (m，2H)，2.71-2.60 (m，2H)，2.58-2.47 (m，2H)，2.46 (s，3H)，1.66-1.59 (m，1H)，0.51-0.38 (m，4H)。



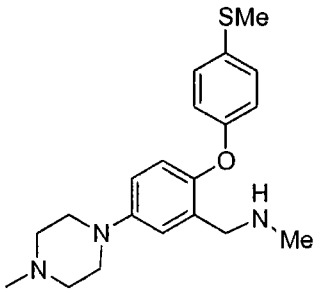
实施例 40: [5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

步骤 A: [5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 将[5-溴-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(300 mg，0.684 mmol) {按照类似于实施例 1 步骤 A-C 的方法制备的}、异丙基哌嗪(132 mg，1.02 mmol)、XPHOS (39 mg，0.082 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (62.6 mg，0.0684 mmol)和 t-BuONa (98.0 mg，1.02 mmol)在甲苯中的混合物在密封的管内于 120°C 加热过夜。冷却至室温后，将该混合物经由硅藻土过滤，并且将滤液浓缩。通过 FCC 纯化，获得了所需产物(180 mg，54%)。MS (ESI): $C_{27}H_{39}N_3O_3S$ 的计算值，485.27;

m/z 实测值，486.4 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：7.22 (d，J = 8.5，2H)，6.86-6.83 (m，1H)，6.83-6.80 (m，4H)，4.42-4.35 (m，2H)，3.19-3.16 (m，4H)，2.87-2.83 (m，2H)，2.80-2.75 (m，1H)，2.75-2.71 (m，1H)，2.71-2.67 (m，4H)，2.44 (s，3H)，1.48-1.40 (m，9H)，1.10 (d，J = 6.5，6H)。

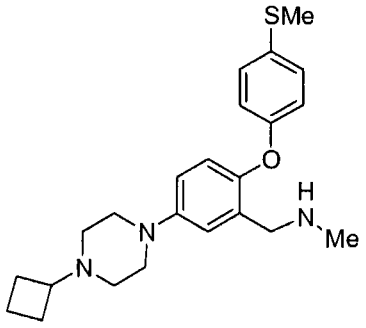
步骤 B. 本标题化合物是使用类似于实施例 1 步骤 E 中描述的方法制得的。MS (ESI)：$C_{22}H_{31}N_3OS$ 的计算值，385.22；m/z 实测值，386.4 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：7.22 (d，J = 8.9，2H)，6.99 (d，J = 2.7，1H)，6.86-6.80 (m，4H)，3.69 (s，2H)，3.22-3.17 (m，4H)，2.72-2.67 (m，4H)，2.45 (s，3H)，2.40 (s，3H)，2.08-1.97 (br s，1H)，1.10 (d，J = 6.5，6H)。

实施例 41-58 中的化合物是通过类似于实施例 40 中描述的方法制备的。



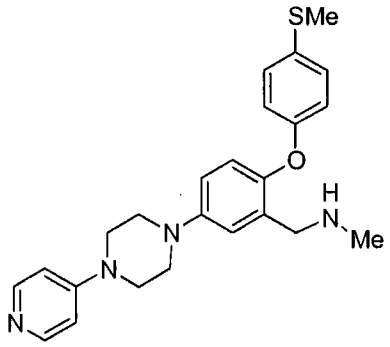
实施例 41：甲基-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺.

MS (ESI)：$C_{20}H_{27}N_3OS$，357.19 的计算值；m/z 实测值，358.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：7.22 (d，J = 8.9，2H)，7.01 (d，J = 2.5，1H)，6.85-6.81 (m，4H)，3.78 (s，2H)，3.20-3.16 (m，4H)，2.59-2.56 (m，4H)，2.45 (s，3H)，2.44 (s，3H)，2.35 (s，3H)。



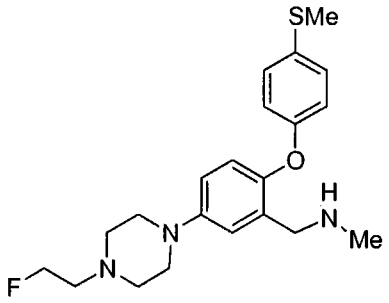
实施例 42：[5-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI)：$C_{23}H_{31}N_3OS$ 的计算值，397.22；m/z 实测值，398.4 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：7.21 (d，J = 8.8，2H)，6.97 (d，J = 2.8，1H)，6.84-6.76 (m，4H)，3.68 (s，2H)，3.20-3.16 (m，4H)，2.82-2.74 (m，1H)，2.50-2.46 (m，4H)，2.43 (s，3H)，2.39 (s，3H)，2.09-2.02 (m，2H)，1.96-1.86 (m，2H)，1.78-1.66 (m，2H)。



实施例 43：甲基-[2-(4-甲基硫基-苯氧基)-5-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-苄基]-胺.

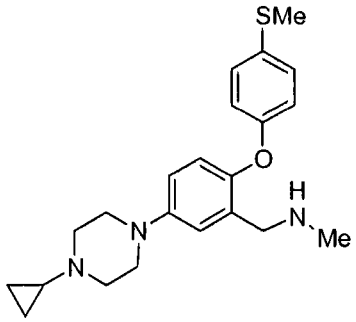
MS (ESI)：$C_{24}H_{28}N_4OS$ 的计算值，420.20；m/z 实测值，421.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：8.42-8.21 (m，2H)，7.24 (d，J = 8.8，2H)，7.09-7.05 (m，1H)，6.92-6.82 (m，4H)，6.78-6.66 (m，2H)，3.80-3.67 (m，2H)，3.54-3.48 (m，4H)，3.34-3.28 (m，4H)，2.50-2.38 (m，5H)，2.28-2.14 (m，2H)。



实施例 44：[5-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基]-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI)：$C_{21}H_{28}FN_3OS$ 的计算值，389.19；m/z 实测值，390.3 $[M+H]^+$。

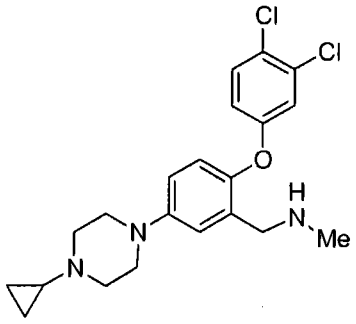
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.22 (d，J = 8.9，2H)，6.99 (d，J = 2.8，1H)，6.86-6.78 (m，4H)，4.67 (t，J = 4.7，1H)，4.57 (t，J = 4.7，1H)，3.68 (s，2H)，3.24-3.18 (m，4H)，2.80 (t，J = 4.8，1H)，2.75-2.69 (m，5H)，2.45 (s，3H)，2.40 (s，3H)，2.01 (br s，1H)。



实施例 45：[5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI)：$C_{22}H_{29}N_3OS$ 的计算值，383.20；m/z 实测值，384.3 $[M+H]^+$。

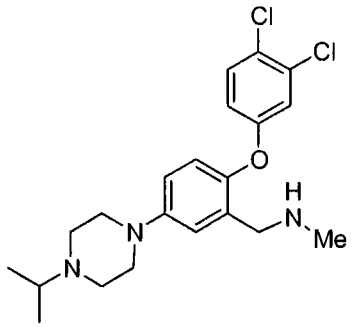
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.21 (d，J = 8.8，2H)，7.02 (d，J = 2.5，1H)，6.85 (d，J = 8.8，2H)，6.80-6.78 (m，2H)，3.93 (s，2H)，3.11-3.08 (m，4H)，2.75-2.72 (m，4H)，2.49 (s，3H)，2.44 (s，3H)，1.67-1.62 (m，1H)，0.50-0.41 (m，4H)。



实施例 46: [5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI): $C_{21}H_{25}Cl_2N_3O$ 的计算值，405.14; m/z 实测值，406.7 $[M+H]^+$。

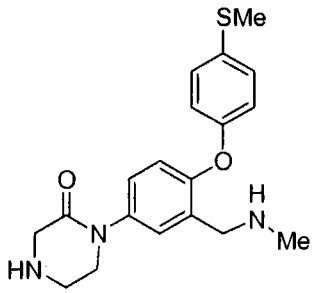
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.36 (d，J = 8.8，1H)，7.08 (d，J = 2.7，1H)，7.01 (d，J = 2.8，1H)，6.88-6.80 (m，3H)，4.00 (s，2H)，3.18-3.11 (m，4H)，2.82-2.77 (m，4H)，2.55 (s，3H)，1.76-1.68 (m，1H)，0.55-0.51 (m，4H)。



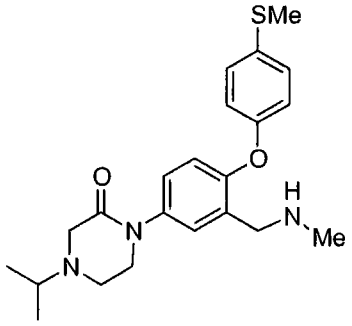
实施例 47: [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI): $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O$ 的计算值，407.15; m/z 实测值，408.2 $[M+H]^+$。

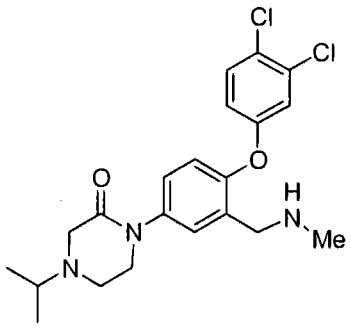
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.32 (d，J = 8.9，1H)，7.01 (d，J = 2.7，1H)，6.96 (d，J = 2.8，1H)，6.87-6.80 (m，2H)，6.75 (dd，J = 8.9，2.8，1H)，3.68 (s，2H)，3.24-3.20 (m，4H)，2.80-2.73 (m，1H)，2.73-2.70 (m，4H)，2.42 (s，3H)，1.11 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 48: 1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-2-酮.
MS (ESI): $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ 的计算值，357.15; m/z 实测值，358.4 $[M+H]^+$。
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.42-7.38 (m，1H)，7.28-7.24 (m，2H)，7.134 (dd，J = 8.6，2.6，1H)，6.96-6.92 (m，2H)，6.85-6.82 (m，1H)，3.91-3.79 (m，2H)，3.72-3.64 (m，4H)，3.24-3.18 (m，2H)，2.47 (s，6H)。

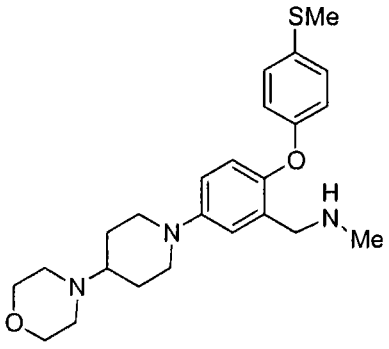


实施例 49: 4-异丙基-1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-哌嗪-2-酮.
MS (ESI): $C_{22}H_{29}N_3O_2S$ 的计算值，399.20; m/z 实测值，400.2 $[M+H]^+$。
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.36 (d，J = 2.6，1H)，7.24 (d，J = 8.8，2H)，7.13 (dd，J = 8.6，2.6，1H)，6.92 (d，J = 8.8，2H)，6.81 (d，J = 8.7，1H)，3.84 (s，2H)，3.67-3.63 (m，2H)，3.63-3.58 (m，1H)，3.36 (s，2H)，2.84-2.80 (m，2H)，2.80-2.73 (m，1H)，2.46 (s，6H)，1.09 (d，J = 6.5，6H)。



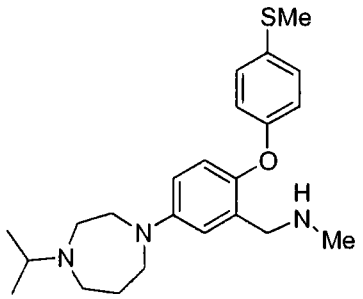
实施例 50：1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-4-异丙基-哌嗪-2-酮.

MS (ESI): $C_{21}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，421.13; m/z 实测值，422.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.41 (d，J = 2.6，1H)，7.37 (d，J = 8.8，1H)，7.20 (dd，J = 8.6，2.6，1H)，7.09 (d，J = 2.8，1H)，6.90 (d，J = 8.6，1H)，6.84 (dd，J = 8.8，2.8，1H)，3.75 (s，2H)，3.71-3.68 (m，2H)，3.40 (s，2H)，2.87-2.84 (m，2H)，2.82-2.75 (m，1H)，2.45 (s，3H)，1.11 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 51：甲基-[2-(4-甲基硫基-苯氧基)-5-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苄基]-胺.

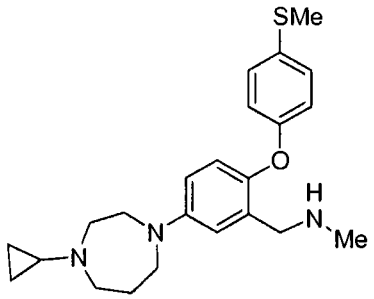
MS (ESI): $C_{24}H_{33}N_3O_2S$ 的计算值，427.23; m/z 实测值，428.4 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.23 (d，J = 8.8，2H)，7.02 (d，J = 2.3，1H)，6.84 (d，J = 8.8，2H)，6.83-6.81 (m，2H)，3.80 (s，2H)，3.76-3.72 (m，4H)，3.70-3.65 (m，2H)，2.70 (td，J = 12.1，2.1，2H)，2.60-2.56 (m，4H)，2.46 (s，6H)，2.33-2.26 (m，1H)，1.97-1.91 (m，2H)，1.69-1.58 (m，2H)。



实施例 52：[5-(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI)：$C_{23}H_{33}N_3OS$ 的计算值，399.23；m/z 实测值，400.4 $[M+H]^+$。

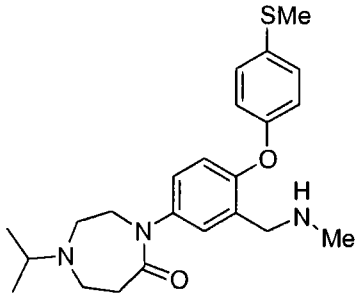
^1H NMR (MeOD)：7.37 (s，1H)，7.32 (d，J = 8.6，2H)，7.17-7.12 (m，1H)，7.00 (d，J = 8.7，2H)，6.92 (d，J = 9.0，1H)，4.25 (s，2H)，4.02-3.96 (m，2H)，3.78-3.65 (m，4H)，3.64-3.52 (m，2H)，3.36-3.32 (m，1H)，2.77 (s，3H)，2.47 (s，3H)，2.46-2.38 (m，2H)，1.43 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 53：[5-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI)：$C_{23}H_{31}N_3OS$ 的计算值，397.22；m/z 实测值，398.3 $[M+H]^+$。

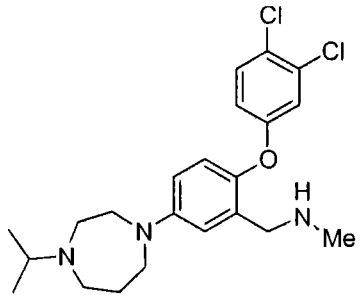
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.23 (d，J = 8.8，2H)，6.90 (d，J = 2.9，1H)，6.85 (d，J = 8.8，2H)，6.82 (d，J = 9.0，1H)，6.62 (dd，J = 9.0，3.0，1H)，4.06 (s，2H)，3.65-3.60 (m，2H)，3.42 (t，J = 6.2，2H)，3.36-3.27 (m，2H)，3.23-3.14 (m，2H)，2.62 (s，3H)，2.46 (s，3H)，2.30-2.23 (m，1H)，2.22-2.14 (m，2H)，1.03-0.93 (m，2H)，0.74-0.68 (m，2H)。



实施例 54：1-异丙基-4-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮.

MS (ESI): $C_{23}H_{31}N_3O_2S$ 的计算值，413.21; m/z 实测值，414.4 $[M+H]^+$。

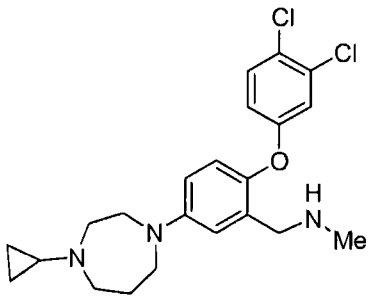
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.35-7.30 (m，1H)，7.28-7.24 (m，2H)，7.08-7.03 (m，1H)，7.00-6.96 (m，1H)，6.94-6.91 (m，1H)，6.85 (t，J = 8.2，1H)，3.84-3.80 (m，2H)，3.78 (d，J = 4.0，2H)，2.99-2.91 (m，1H)，2.85-2.76 (m，6H)，2.45 (s，3H)，2.00-1.90 (m，3H)，1.06 (d，J = 6.6，6H)。



实施例 55：[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI): $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O$ 的计算值，421.17; m/z 实测值，422.2 $[M+H]^+$。

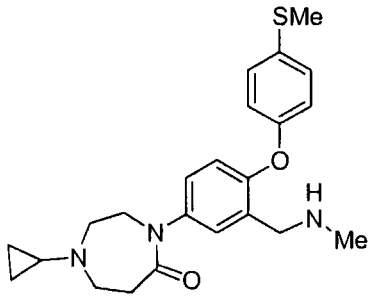
^1H NMR ($CDCl_3$): 7.30 (d，J = 8.9，1H)，6.95 (d，J = 2.8，1H)，6.82 (d，J = 8.9，1H)，6.74 (dd，J = 8.9，2.9，1H)，6.73-6.71 (m，1H)，6.58 (dd，J = 8.9，3.1，1H)，3.62 (s，2H)，3.58-3.54 (m，2H)，3.52 (t，J = 6.2，2H)，3.03-2.95 (m，1H)，2.83-2.80 (m，2H)，2.66-2.62 (m，2H)，2.41 (s，3H)，2.00-1.94 (m，2H)，1.04 (d，J = 6.6，6H)。



实施例 56：[5-(4-环丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

MS (ESI)：$C_{22}H_{27}Cl_2N_3O$ 的计算值，419.15；m/z 实测值，420.8 $[M+H]^+$。

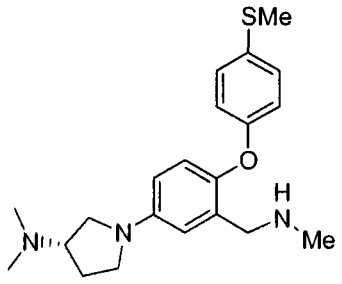
^1H NMR ($CDCl_3$)：7.30 (d，J = 8.9，1H)，6.95 (d，J = 2.8，1H)，6.83 (d，J = 8.9，1H)，6.74 (dd，J = 8.9，2.8，1H)，6.72 (d，J = 3.1，1H)，6.78 (dd，J = 8.9，1H)，3.61 (s，2H)，3.54-3.47 (m，4H)，2.96-2.92 (m，2H)，2.82-2.78 (m，2H)，241 (s，3H)，1.98-1.92 (m，2H)，1.87-1.82 (m，2H)，0.49-0.44 (m，2H)，0.43-0.38 (m，2H)。



实施例 57：1-环丙基-4-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮.

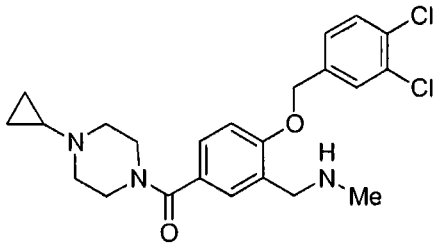
MS (ESI)：$C_{23}H_{29}N_3O_2S$ 的计算值，411.20；m/z 实测值，412.8 $[M+H]^+$。

^1H NMR ($CDCl_3$)：7.27-7.24 (m，3H)，7.05 (dd，J = 8.6，2.6，1H)，6.92 (d，J = 8.8，2H)，6.83 (d，J = 8.6，1H)，3.79-3.75 (m，4H)，2.94-2.90 (m，4H)，2.81-2.77 (m，2H)，2.48 (s，3H)，2.46 (s，3H)，1.80-1.76 (m，1H)，0.56-0.51 (m，2H)，0.47-0.43 (m，2H)。



实施例 58: (S)-二甲基-{1-[3-甲基氨基甲基-4-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯基]-吡咯烷-3-基}-胺.

MS (ESI): $C_{21}H_{29}N_3OS$ 的计算值，371.20; m/z 实测值，372.7 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.21 (d，J = 8.9，2H)，6.86 (d，J = 8.7，1H)，6.81 (d，J = 8.8，2H)，6.57 (d，J = 2.9，1H)，6.43 (dd，J = 8.8，3.0，1H)，3.66 (s，2H)，3.53-3.48 (m，1H)，3.45 (td，J = 9.0，2.1，1H)，3.37-3.30 (m，1H)，3.17 (t，J = 8.4，1H)，2.88-2.80 (m，1H)，2.45 (s，3H)，2.40 (s，3H)，2.32 (s，6H)，2.25-2.19 (m，1H)，1.97-1.88 (m，1H)。

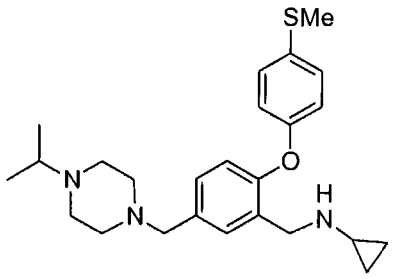


实施例 59: (4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苄基氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

步骤 A: [5-溴-2-(3,4-二氯-苄基氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 将(5-溴-2-羟基-苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.0 g，3.2 mmol)、K_2CO_3 (655 mg，4.74 mmol)和 4-溴甲基-1,2-二氯-苯(1.14 g，4.74 mmol)在 CH_3CN (6.3 mL)中的混合物于 90°C 加热过夜。然后将该混合物冷却至室温，用 EtOAc 和水稀释，并且用 EtOAc 萃取(3 ×)。将合并的有机层用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并浓缩。通过 FCC 纯化(EtOAc/己烷)，获得了所需产物(1.49 g，99%)。^1H NMR ($CDCl_3$，旋转异构体的混合物): 7.49 (d，J = 1.9，1H)，7.46 (d，J = 7.8，1H)，7.31 (dd，J = 8.7，2.0，1H)，7.28-7.22 (m，2H)，6.73 (d，J = 8.6，1H)，5.00 (s，2H)，4.52-4.38 (m，2H)，2.90-2.80

(m，3H)，1.52-1.39 (m，9H)。

步骤 B. 本标题化合物是按照类似于实施例 1 步骤 D-E 的方法制得的。MS (ESI): $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，447.15; m/z 实测值，448.3 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.51 (d，J = 1.8，1H)，7.45 (d，J = 8.2，1H)，7.36 (d，J = 2.0，1H)，7.29 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，7.24 (dd，J = 8.3，1.9，1H)，6.85 (d，J = 8.4，1H)，5.06 (s，2H)，3.81 (s，2H)，3.75-3.32 (m，4H)，2.72-2.48 (m，4H)，2.44 (s，3H)，2.21 (br s，1H)，1.64-1.58 (m，1H)，0.47-0.43 (m，2H)，0.42-0.39 (m，2H)。



实施例 60：环丙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺.

步骤 A：2-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,3]二氧杂环戊烷. 将 5-溴-2-氟-苯甲醛(24.92 g，123.2 mmol)、乙二醇(21.0 mL，369.6 mmol)、甲苯(650 mL)和 TsOH (2.49 g，12.4 mmol)的混合物在装配有迪安斯塔克分水器和冷凝器的烧瓶中于氮气氛下加热回流。18 小时后，将该混合物冷却至室温，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，并浓缩。通过 FCC 纯化(EtOAc/己烷)获得了所需产物(28.74 g，95%)，为油状物。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.68-7.63 (m，1H)，7.45-7.39 (m，1H)，6.98-6.91 (m，1H)，6.05-6.00 (m，1H)，4.12 (br s，2H)，4.02 (br s，2H)。

步骤 B：3-[1,3]二氧杂环戊烷-2-基-4-氟-苯甲醛. 向 2-(5-溴-2-氟-苯基)-[1,3]二氧杂环戊烷(1.024 g，4.047 mmol)在 THF (40 mL)内的–78°C 溶液中加入 2.5 M *n*-BuLi (1.80 mL，4.45 mmol)。20 分钟后，将该反应用 DMF (1.60 mL)处理。搅拌 1 小时后，将该混合物用 DCM 稀释，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤，干燥($MgSO_4$)，并浓缩。通过 FCC 纯化(EtOAc/己烷)，获得了所需产物(406.5 mg，87%)，为白色固体。^1H NMR (丙酮-d_6): 10.05 (s，1H)，8.17-8.09 (m，1H)，8.06-7.97 (m，1H)，7.43-7.33

(m，1H)，6.10-6.04 (m，1H)，4.19-4.11 (m，2H)，4.08-4.00 (m，2H)。

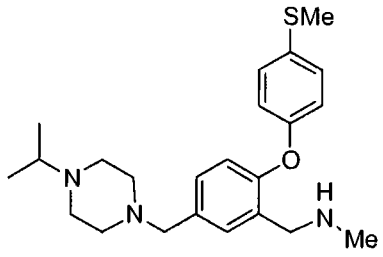
步骤 C：1-(3-[1,3] 二氧杂环戊烷-2-基-4-氟-苄基)-4-异丙基-哌嗪。本标题化合物是按照类似于实施例 1 步骤 B 中描述的方法，使用 $NaBH(OAc)_3$ 代替 $NaBH_4$ (770.8 mg，85%)而制得的。MS (ESI)：$C_{17}H_{25}FN_2O_2$ 的计算值，308.19；m/z 实测值，309.4 $[M+H]^+$。^1H NMR ($CDCl_3$)：7.45 (dd，J = 6.9，1H)，7.34-7.30 (m，1H)，7.03-6.98 (m，1H)，6.06 (s，1H)，4.18-4.15 (m，2H)，4.06-4.03 (m，2H)，3.47 (s，2H)，2.68-2.38 (m，9H)，1.04 (d，J = 6.5，6H)。

步骤 D：2-氟-5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲醛。将 1-(3-[1,3]二氧杂环戊烷-2-基-4-氟-苄基)-4-异丙基-哌嗪(695.2 mg，2.25 mmol)和 6 N HCl (25 mL)的混合物在室温搅拌 50 分钟，然后用 DCM (250 mL)稀释，并且缓慢地用 1 N NaOH 处理。分离出有机层，干燥(Na_2SO_4)，并浓缩，获得了所需产物(573.5 mg，96%)。MS (ESI)：$C_{15}H_{21}FN_2O$ 的计算值，264.16；m/z 实测值，265.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (MeOD)：10.29 (s，1H)，7.82-7.81 (m，1H)，7.68-7.66 (m，1H)，7.58-7.56 (m，1H)，7.31-7.28 (m，1H)，7.26-7.04 (m，1H)，7.03-7.01 (t，J = 8.4，1H)，3.55 (s，1H)，3.50 (s，1H)，2.64-2.40 (br m，9H)，1.07-1.06 (m，6H)。

步骤 E：5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苯甲醛。将 2-氟-5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲醛(513.7 mg，1.943 mmol)、4-甲基硫基-苯酚(326.8 mg，2.138 mmol)和 K_2CO_3 (845.2 mg，5.829 mmol)在 DMF (9.0 mL)中的混合物于 90°C 加热 3 天。冷却至室温后，将该混合物用 Et_2O 稀释，用 1 N NaOH 和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并浓缩。通过 FCC 纯化，然后通过反相色谱纯化，获得了所需产物(804.5 mg，>100%)。MS (ESI)：$C_{22}H_{28}N_2O_2S$ 的计算值，384.19；m/z 实测值，385.3 $[M+H]^+$。

步骤 F。本标题化合物是按照类似于实施例 1 步骤 B 中描述的方法，使用 $NaB(OAc)_3H$ 制得的，获得了所需产物。MS (ESI)：$C_{25}H_{35}N_3OS$ 的计算值，425.25；m/z 实测值，426.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (MeOD)：7.42-7.40 (m，1H)，7.29 (d，J = 8.8，2H)，7.23 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，6.92 (d，J = 8.8，2H)，6.84 (d，J = 8.3，1H)，4.88 (s，2H)，3.83 (s，2H)，3.53 (s，2H)，2.68-2.49 (m，8H)，2.46 (s，3H)，2.15-2.09 (m，1H)，1.08 (d，J = 6.5，6H)，0.46-0.42 (m，2H)，0.38-0.34 (m，2H)。

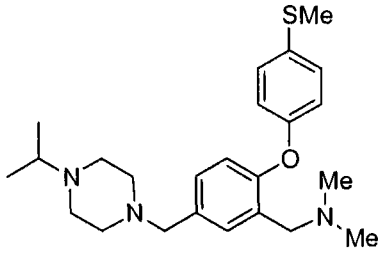
实施例 61-65 中的化合物是通过类似于实施例 60 中描述的方法制备的。



实施例 61：[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-甲基-胺.

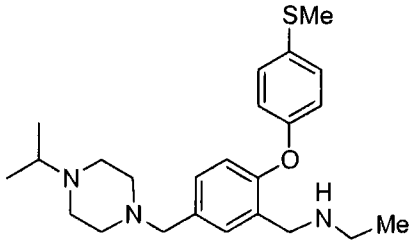
MS (ESI)：$C_{23}H_{33}N_3OS$ 的计算值，399.23；m/z 实测值，400.40 $[M+H]^+$。

^1H NMR (MeOD)：7.40-7.38 (m，1H)，7.30-7.28 (m，2H)，7.24-7.22 (m，1H)，6.93-6.91 (m，2H)，6.82 (d，J = 8.0，1H)，3.73 (s，2H)，3.53 (s，2H)，2.66-2.50 (m，9H)，2.45 (s，3H)，2.36 (s，3H)，1.08 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 62：[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-二甲基-胺.

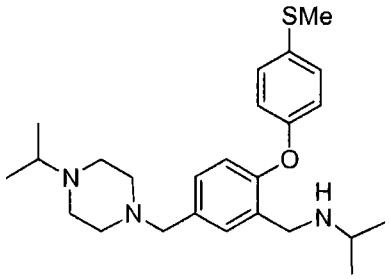
^1H NMR (MeOD)：7.41 (d，J = 2.0，1H)，7.29-7.26 (m，2H)，7.26-7.24 (m，1H)，6.90-6.88 (m，2H)，6.83 (d，J = 8.5，1H)，3.54 (s，4H)，2.74-2.48 (br m，9H)，2.45 (s，3H)，2.27 (s，6H)，1.08 (d，J = 6.5，6H)。



实施例 63：乙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺.

MS (ESI)：$C_{24}H_{35}N_3OS$ 的计算值，413.25；m/z 实测值，414.4 $[M+H]^+$。

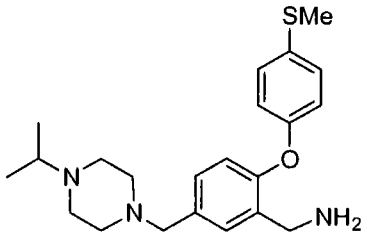
^1H NMR (MeOD)：7.42-7.39 (m，1H)，7.30 (d，J = 8.8，2H)，7.24 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，6.92 (d，J = 8.8，2H)，6.84 (d，J = 8.3，1H)，4.91 (s，3H)，3.78 (s，2H)，3.54 (s，2H)，2.68-2.48 (m，9H)，2.46 (s，3H)，1.12-1.06 (m，9H)。



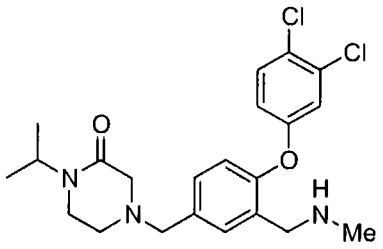
实施例 64：异丙基-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基]-胺.

MS (ESI)：$C_{25}H_{37}N_3OS$ 的计算值，427.27；m/z 实测值，428.4 $[M+H]^+$。

^1H NMR (MeOD)：7.44 (d，J = 2.0，1H)，7.29 (d，J = 8.7，2H)，7.23 (dd，J = 8.3，2.1，1H)，6.91 (d，J = 8.9，2H)，6.84 (d，J = 8.3，1H)，4.90 (s，3H)，3.77 (s，2H)，3.53 (s，2H)，2.80-2.73 (m，1H)，2.72-2.47 (m，7H)，2.45 (s，3H)，1.08 (d，J = 6.5，6H)，1.05 (d，J = 6.3，6H)。



实施例 65: 5-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-2-(4-甲基硫基-苯氧基)-苄基胺. MS (ESI): $C_{22}H_{31}N_3OS$ 的计算值，385.22; m/z 实测值，386.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (MeOD): 7.43-7.39 (m，1H)，7.27 (d，J = 8.8，2H)，7.20 (dd，J = 8.3，2.0，1H)，6.91 (d，J = 8.8，2H)，6.80 (d，J = 8.2，1H)，4.95-4.86 (m，2H)，3.80 (s，2H)，3.52 (s，2H)，2.74-2.47 (m，7H)，2.45 (s，3H)，1.08 (d，J = 6.5，6H)。



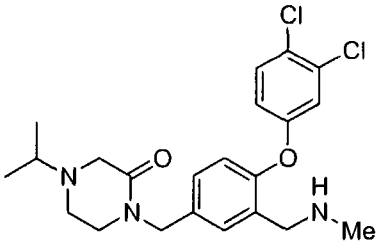
实施例 66: 4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-1-异丙基-哌嗪-2-酮.

步骤 A: [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-甲酰基-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 本标题化合物是按照类似于实施例 60 步骤 B 的方法由[5-溴-2-(3,4-二氯-苯氧基)苄基]甲基氨基甲酸叔丁酯(实施例 1 步骤 A-C)制得的。

步骤 B: [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 本标题化合物是按照类似于实施例 60 步骤 C 中的方法制得的。

步骤 C: [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 在 0°C，向[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(79 mg，0.16 mmol)在 DMF (3.2 mL)内的溶液中加入 NaH (90%，7.6 mg)。30 分钟后，加入 2-溴丙烷(15μL，0.16 mmol)，并且让该反应冷却至室温，搅拌过夜。将该混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液处理，并且用 DCM 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过 FCC 纯化粗产物，获得了本标题化合物(35 mg，41%)。MS (ESI): $C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_4$ 的计算值，535.20; m/z 实测值，536.2 [M+H]。

步骤 D. 本标题化合物是按照类似于实施例 1 步骤 E 中描述的方法制得的。MS (ESI): $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，435.15; m/z 实测值，436.1 $[M+H]^+$。



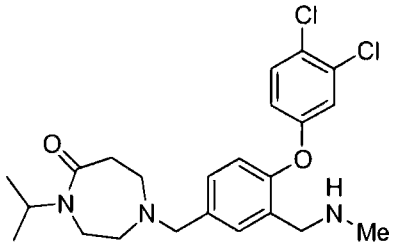
实施例 67: 1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-4-异丙基-哌嗪-2-酮.

步骤 A: [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-羟基甲基-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 向[2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-甲酰基-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(816 mg, 1.98 mmol)在 MeOH (40 mL)内的溶液中加入 $NaBH_4$ (75 mg, 1.98 mmol)。24 小时后，将该混合物用 1 N NaOH 处理，再搅拌 1 小时，然后部分浓缩。将所得含水混合物用 DCM 萃取，并且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。该粗产物不用进一步纯化而直接用于随后的步骤(784 mg, 96%)。MS (ESI): $C_{20}H_{23}Cl_2NO_4$ 的计算值，411.10; m/z 实测值，434.7 $[M+Na]^+$。

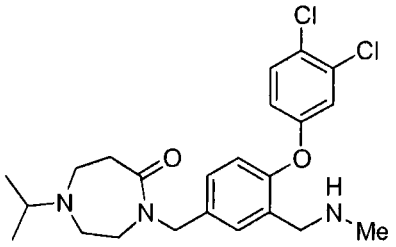
步骤 B: [5-氯甲基-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 向 2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-羟基甲基-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(248 mg, 0.61 mmol)在 DCM 内的溶液中加入 K_2CO_3 (250 mg, 1.80 mmol)。将该混合物冷却至 0°C，并且加入 $SOCl_2$ (85 μL, 1.2 mmol)。2 小时后，将固体过滤，并且将滤液浓缩。通过 FCC 纯化，获得了所需产物(241 mg, 93%)。MS (ESI): $C_{20}H_{22}Cl_3NO_3$ 的计算值，429.07; m/z 实测值，330.6$[M+H-Boc]^+$。

步骤 C: [2-(3,4-二氯-苯氧基)-5-(4-异丙基-2-氧代-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯. 在 0°C 向 4-异丙基-哌嗪-2-酮(32 mg, 0.22 mmol)在 DMF (2.2 mL)内的溶液中加入 NaH (90%, 11 mg)。30 分钟后，加入[5-氯甲基-2-(3,4-二氯-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯(96 mg, 0.22 mmol)在 DMF (2.2 mL)中的溶液，并且让该混合物冷却至室温，搅拌过夜。将该混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液处理，并且用 DCM 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。通过 FCC 纯化粗产物，获得了所需产物(94 mg, 79%)。MS (ESI): $C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_4$ 的计算值，535.20; m/z 实测值，536.2 [M+H]。

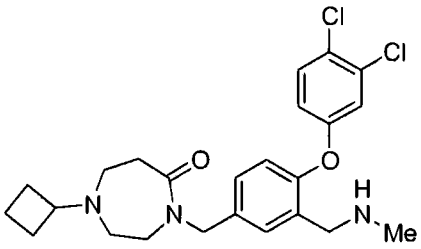
步骤 D. 本标题化合物是按照类似于实施例 1 步骤 E 的方法制得的。
MS (ESI): $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，435.15; m/z 实测值，436.1 [M+H]。



实施例 68: 1-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-4-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮.
MS (ESI): $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，449.16; m/z 实测值，450.1 $[M+H]^+$。



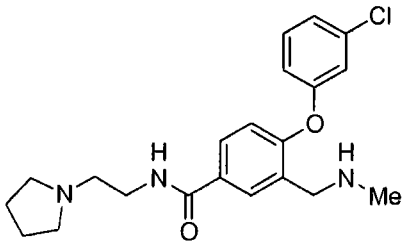
实施例 69: 4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-1-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮.
MS (ESI): $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，449.16; m/z 实测值，450.2 $[M+H]^+$。



实施例 70: 1-环丁基-4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苄基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮.
MS (ESI): $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2$ 的计算值，461.16; m/z 实测值，462.1 $[M+H]^+$。

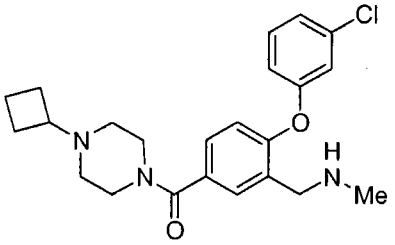
实施例 71-88 中的化合物是使用类似于前述实施例中描述的方法

制得的。



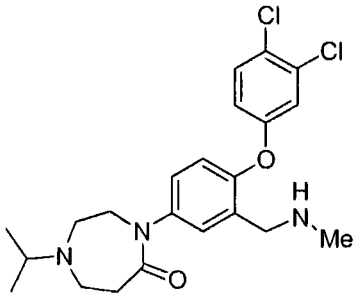
实施例 71：4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺.

MS (ESI)：m/z 实测值，388.7 $[M+H]^+$。



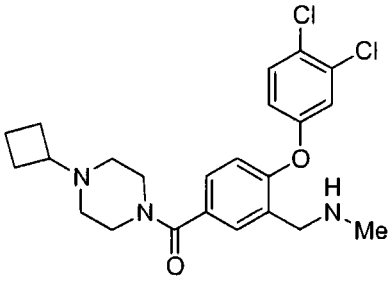
实施例 72：[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，414.8 $[M+H]^+$。



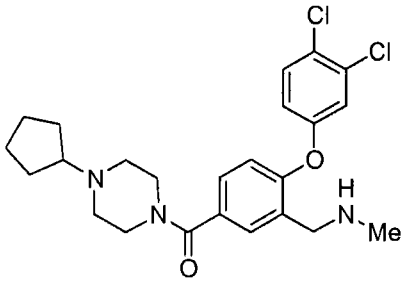
实施例 73：4-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-1-异丙基-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，436.8 $[M+H]^+$。



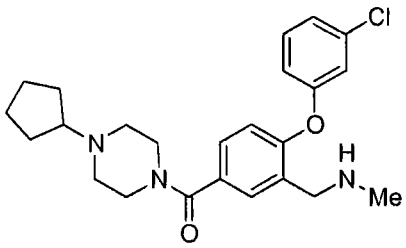
实施例 74：(4-环丁基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

MS (ESI)： m/z 实测值，448.2 $[M+H]^+$。



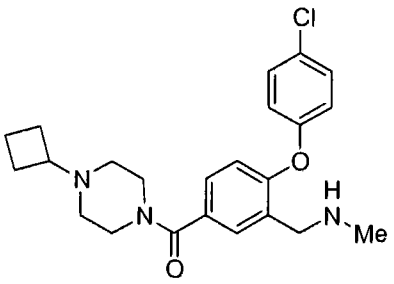
实施例 75：(4-环戊基-哌嗪-1-基)-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-甲酮.

MS (ESI)： m/z 实测值，462.3 $[M+H]^+$。



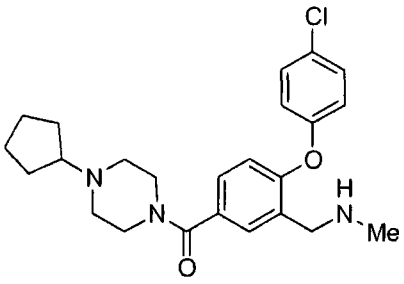
实施例 76：[4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)： m/z 实测值，428.4 $[M+H]^+$。



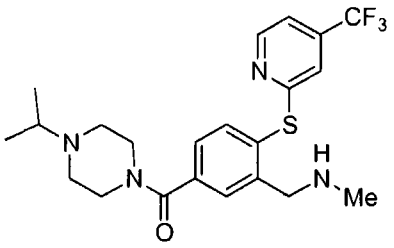
实施例 77: [4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环丁基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): m/z 实测值，414.3 $[M+H]^+$。

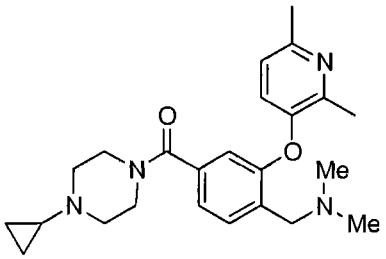


实施例 78: [4-(4-氯-苯氧基)-3-甲基氨基甲基-苯基]-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI): m/z 实测值，428.4 $[M+H]^+$。

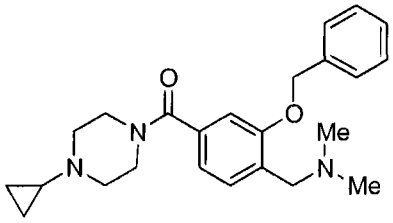


实施例 79: (4-异丙基-哌嗪-1-基)-[3-甲基氨基甲基-4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基硫基)-苯基]-甲酮.



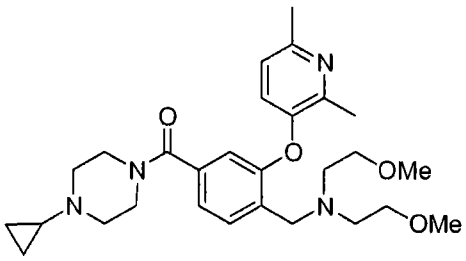
实施例 80：(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[4-二甲基氨基甲基-3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，409.3 $[M+H]^+$。



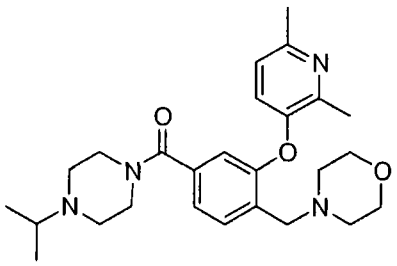
实施例 81:(3-苄基氧基-4-二甲基氨基甲基-苯基)-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，394.3 $[M+H]^+$。



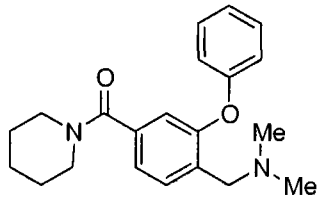
实施例 82：[4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，497.3 $[M+H]^+$。



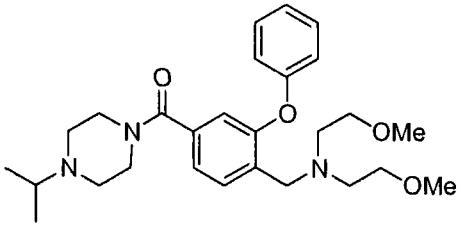
实施例 83：[3-(2,6-二甲基-吡啶-3-基氧基)-4-吗啉-4-基甲基-苯基]-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，453.3 $[M+H]^+$。



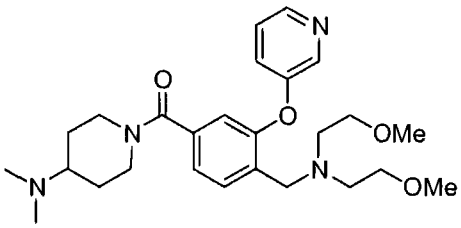
实施例 84：(4-二甲基氨基甲基-3-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，339.2 $[M+H]^+$。



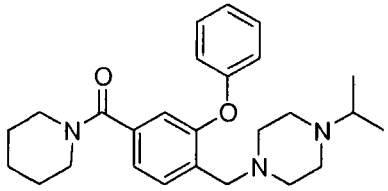
实施例 85：(4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-苯氧基-苯基)-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-甲酮.

MS (ESI)：m/z 实测值，470.3 $[M+H]^+$。



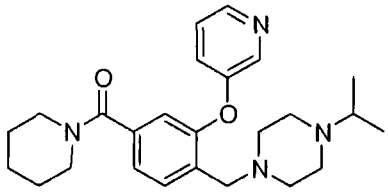
实施例 86: [4-{[二-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-甲酮.

MS (ESI): m/z 实测值，471.3 $[M+H]^+$。



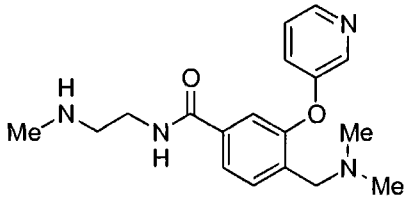
实施例 87: [4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-苯氧基-苯基]-哌啶-1-基-甲酮.

MS (ESI): m/z 实测值，422.3 $[M+H]^+$。



实施例 88: [4-(4-异丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-哌啶-1-基-甲酮.

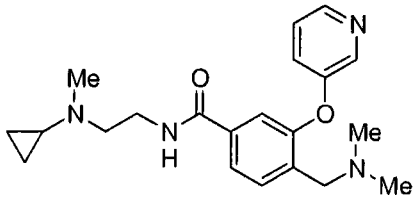
MS (ESI): m/z 实测值，423.3 $[M+H]^+$。



实施例 89: 4-二甲基氨基甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺.

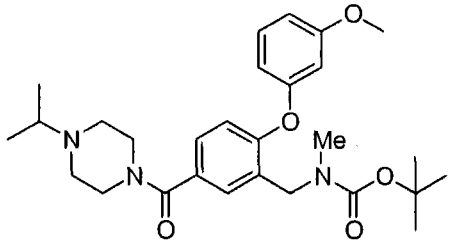
向{2-[4-二甲基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰基氨基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯(250 mg，0.58 mmol)在 CH_2Cl_2 (3 mL)内的溶液中加入三氟乙酸(1 mL)。将该反应在室温搅拌 16 小时，然后减压浓缩。将残余物溶解在 CH_2Cl_2 (50 mL)中，用 1 M NaOH (15 mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并减压浓缩。FCC 纯化($MeOH/CH_2Cl_2$)获得了所需产物

(0.13g，68%)，为黄色油状物。MS (ESI): m/z 实测值，329.2 $[M+H]^+$。



实施例 90: N-[2-(环丙基-甲基-氨基)-乙基]-4-二甲基氨基甲基-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺.

向 4-二甲基氨基甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-3-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酰胺(0.090g，0.274 mmol)在 THF:MeOH 的 1:1 混合物(4 mL)内的溶液中加入[(1-乙氧基环丙基)-氧基]三甲基甲硅烷(0.28 mL，1.37 mmol)、AcOH (0.08 mL，1.37 mmol)和 $NaCNBH_3$ (0.088g，1.37 mmol)。将该反应混合物在 50°C 加热 24 小时，冷却至室温并减压浓缩。将残余物溶解在 CH_2Cl_2 (15 mL)中，用饱和 $NaHCO_3$ (5 mL)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并浓缩。在碱性条件下进行 HPLC 纯化，获得了所需产物(0.036g，38%)。MS (ESI): m/z 实测值，369.2 $[M+H]^+$。



实施例 91: [5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-苄基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯.

本标题化合物是使用类似于前述实施例中描述的方法制备的。

生物学方法:

测定游离碱、盐酸盐、TFA 盐或柠檬酸盐形式的化合物。

H_3 受体结合

化合物与克隆的人 H_3 受体(在 SK-N-MC 细胞中稳定表达的)的结合

如 Barbier，A.J 等人(Br. J. Pharmacol. 2004，143(5)，649-661)所述进行。在该测定法中测试的化合物的数据列于表 1 中。

大鼠脑 SERT

将没有的小脑的大鼠脑(Zivic Laboratories，Inc.–Pittsburgh，PA)在 52.6 mM Tris pH 8/126.4 mM NaCl/5.26 mM KCl 混合物中匀化，并且以 1,000 rpm 离心 5 分钟。取出上清液，并且以 15,000 rpm 再离心 30 分钟。将沉淀在 52.6 mM Tris pH8/126.4 mM NaCl/5.26 mM KCl 混合物中再匀化。将膜与 0.6 nM [^{3}H]-西酞普兰+/-受试化合物在 25°C 培养 60 分钟，并且通过在 GF/C 玻璃纤维滤器(用 0.3%聚乙烯亚胺预处理的)上快速过滤来收获，然后用冰冷的缓冲液洗涤 4 次。在 100 μM 氟西汀存在下确定非特异性结合。通过单点曲线拟合程序(GraphPad，San Diego，CA)确定 IC_{50} 值，并且基于 0.6 nM 的[^{3}H]-西酞普兰 K_d 和 0.6 nM 的配体浓度转化成 K_i 值。在该测定中测试的化合物的数据列在表 1 中。NT = 未测定。

表 1.

实施例	人 H_3 K_i (nM)	大鼠 SERT K_i (nM)		实施例	人 H_3 K_i (nM)	大鼠 SERT K_i (nM)
1	2.4	4.9		47	20	2
2	29	4.0		48	5500	0.4
3	2.2	1.8		49	400	2
4	4.3	5.8		50	150	7
5	23	9.3		51	28	2
6	1.1	18		52	8	1
7	1.1	8.2		53	28	6
8	0.8	90		54	3	0.5
9	1	160		55	27	10
10	33	260		56	25	16
11	14	113		57	37	4
12	8	230		58	300	6

13	15	102		59	70	4
14	37	16		60	2	3
15	22	2000		61	2	0.8
16	21	4.2		62	21	1
17	1.5	1500		63	0.9	6
18	11	9.7		64	0.5	7
19	14	40		65	4	18
20	59	190		66	2500	6
21	32	19		67	6	4
22	18	21		68	6300	7
23	50	3		69	110	4
24	31	130		70	19	5
25	7	0.9		71	6	2
26	100	3		72	4	65
27	48	0.8		73	7.7	12
28	150	NT		74	4	9
29	170	10000		75	20	11
30	3	4000		76	2	28
31	10	1000		77	2.4	10
32	26	6000		78	3.4	8.1
33	2	10000		79	28	3150
34	3	10000		80	140	500
35	7	10000		81	67	8000
36	4	28		82	200	NT
37	1	2		83	21	NT
38	4	130		84	4500	NT
39	15	17		85	12	NT
40	7	0.1		86	200	NT
41	210	0.4		87	280	NT
42	6	0.3		88	220	NT
43	110	0.7		89	1900	NT

44	160	0.5		90	45	NT
45	76	1		91	58	NT
46	49	4				

人 SERT

将表达人 SERT 的匀化的 HEK293 (人胚胎肾)膜与 ^{3}H-西酞普兰(SERT)在 50 mM Tris，120 mM NaCl，5 mM KCl (pH 7.4)中于室温培养 1 小时。对于 SERT，在 10 μM 氟西汀存在下确定非特异性结合。如上所述将膜洗涤并且计数放射性。基于 ^{3}H-西酞普兰的 K_d 值和 3.1 nM 的配体浓度计算在 SERT 的 K_i。在该测定中测试的化合物的数据列在表 2 中。

表 2.

实施例	人 SERT K_i (nM)		实施例	人 SERT K_i (nM)
1	6.3		13	363
2	5.0		14	37
3	5.9		16	11
4	8.1		17	2000
5	6.8		18	23
6	28		73	16
7	24		75	15
9	420		77	39
11	155		78	24
12	380			

环 AMP 聚集

建立表达报道基因构建物及人 H_3 受体的 SK-N-MC 细胞的亚系。报道基因(β-半乳糖苷酶)处于多个环 AMP 反应元件的控制下。在 96-孔平板中，将组胺直接加到细胞培养基中，5 分钟后，加入弗司扣林(5μM 最终浓度)。在适当时，在适当时，在加入激动剂之前 10 分钟加入拮抗剂。在 37°C 培养 6 小时之后，抽吸出培养基，并且将细胞用 200μL 磷

酸盐缓冲盐水洗涤，然后进行第二次抽吸。将细胞用 25 μL 0.1 × 测定缓冲液(10 mM 磷酸钠，pH 8，0.2 mM $MgSO_4$，0.01 mM $MnCl_2$)裂解，并且在室温培养 10 分钟。然后将细胞与 100 μL 含有 0.5% Triton 和 40 mM β-巯基乙醇的 1 × 测定缓冲液培养 10 分钟。使用 25μL 1 mg/mL 底物溶液(氯酚红β-D 吡喃半乳糖苷；Roche Molecular Biochemicals，Indianapolis，IN)进行显色。在微平板读数计上于 570 nM 的吸收度将颜色定量。通过 pEC_{50} 值的 Schild 回归分析来计算 pA_2 值，并且将测试的化合物的 pA_2 值列在表 3 中。

表 3.

实施例	pA_2		实施例	pA_2
1	8.14		31	8.8
3	8.57		33	9.5
4	8.12		34	8.9
5	8.11		35	8.6
6	8.61		36	8.2
7	8.64		54	8.7
30	9.1		73	8.35