[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410005825.9

[51] Int. Cl[7]
C07D213/73
C07D401/12 C07D471/10
A61K 31/4427 A61K 31/4439
A61K 31/444 A61P 25/00
A61P 29/00 A61P 19/02
A61P 19/08 A61P 9/00
A61P 27/06 A61P 3/10

[43] 公开日 2004 年 11 月 17 日

[11] 公开号 CN 1546470A

[22] 申请日 1997.2.17
[21] 申请号 200410005825.9
分案原申请号 97193526.2
[30] 优先权
[32] 1996.3.29 [33] US [31] 60/014，343
[71] 申请人 辉瑞大药厂
地址 美国纽约州
[72] 发明人 J·A·罗威三世 P·J·怀特勒

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰
A61P 1/00 A61P 35/00

权利要求书 4 页 说明书 130 页

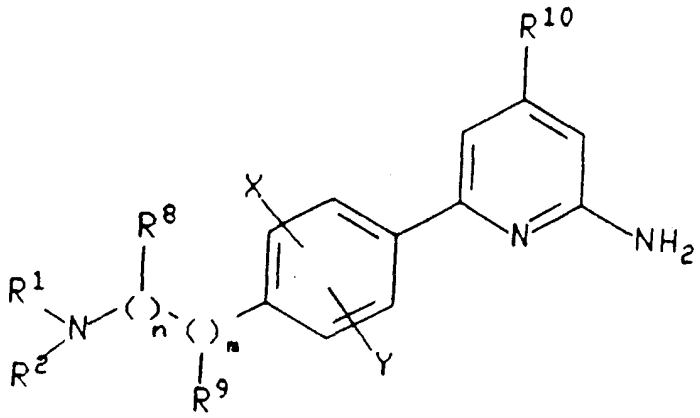
[54] 发明名称 6－苯基吡啶－2－基胺衍生物及其药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一些6－苯基－吡啶－2－基胺衍生物，它们具有硝酸氧化合成酶(NOS)抑制活性，本发明还涉及含有它们的药物组合物以及它们在治疗和预防中枢神经系统失调方面的用途。

ISSN1008-4274

1 · 本发明涉及具下式的化合物及其药学上可接受的盐类，



（I）

其中 R^1 和 R^2 独立地选自（ C_1-C_6 ）烷基，四氢萘和芳烷基，其中所述的芳烷基的芳基基团是苯或萘，并且所述的（ C_1-C_6 ）烷基或所述的四氢萘或所述的芳烷基的芳环可以任意地被 1-3 个取代基所取代，这些取代基独立地选自卤素，硝基，羟基，氰基，氨基，（ C_1-C_4 ）烷氧基以及（ C_1-C_4 ）烷氨基；

或 R^1 和 R^2 和与它们所连接的氮一起构成哌嗪，哌啶或吡咯烷环或氮杂双环，该环为 6-14 元环，其中 1-3 个为氮原子，其它的为碳原子；

其中所述的哌嗪，哌啶和吡咯烷环可任意地含有一个或多个取代基，较可取的是含有零至二个取代基，它们独立地选自（ C_1-C_6 ）烷基，氨基，（ C_1-C_6 ）烷基氨基，［二-（ C_1-C_6 ）烷基］氨基，苯基取代的 5 至 6 元杂环，该杂环含有 1-4 个环上的氮原子，苄甲酰基，苄甲酰基甲基，苄基羰基，苯基氨基羰基，苯基乙基和苯氧羰基，且任何前述取代基上的苯基可任意地被一或多个取代基取代，它们独立地选自卤素，（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_1-C_3 ）烷氧基，硝基，氨基，氰基，CF_3 和 OCF_3；

n 是 0， 1 或 2；

m 是 0， 1 或 2；

每个 R^8 和 R^9 独立地选自（ C_1-C_4 ）烷基，其中所述的芳基选自苯基和萘基；烯丙基和苯烯丙基；

X 和 Y 独立地选自甲基，甲氧基，羟基和氢；且

R^{10} 为（ C_1-C_6 ）烷基；

条件是当 N 为 0 时，无 R^8，当 M 为 0 时，无 R^9。

2. 权利要求 1 中的化合物，其中的 NR^1R^2 为任意取代的哌啶，哌嗪或吡咯烷环或下列环之一：

R^3 和 R^4 选自氢，烷基，芳基，酰基，芳酰基，氨甲酰基，烷氧羰基；并且

R^5 选自氢，烷基，芳基以及芳烷基。

3. 权利要求 1 中的化合物，其中的 NR^1R^2 为

4-苯氧羰基哌嗪-1-基；

4-（ 4-氟苯基乙酰基）哌嗪-1-基；

4-苯基乙基哌嗪-1-基；

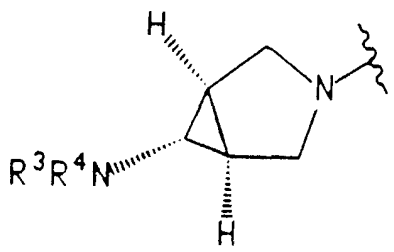
4-苯氧甲基羰基哌嗪-1-基；

4-苯基氨基羰基哌嗪-1-基；

4-苯甲酰基甲基哌嗪-1-基；或

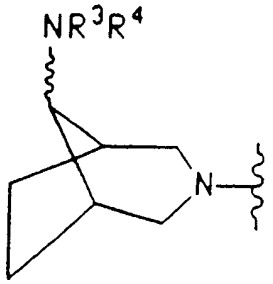
4-苄基羰基哌嗪-1-基。

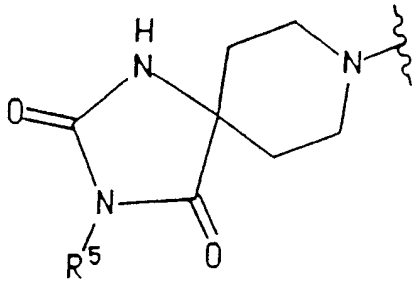
4. 权利要求 1 中的化合物，其中的 NR^1R^2 为具下式的基团



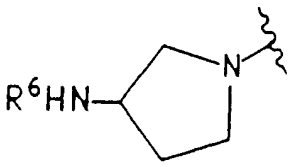
其中 NR^3R^4 为 HN_2。

5. 权利要求 1 中的化合物，其中的 NR^1R^2 为具下式的基团





或



其中的 R^5 为芳烷基并且 R^6 为（4－氟）苯基乙酰基。

6. 用于抑制哺乳动物体内硝酸氧化合成酶（NOS）以及治疗或预防一些疾病状态的药物组合物，上述疾病状态包括哺乳动物体内的偏头痛，炎症疾病，中风，急慢性疼痛，血容量减少性休克，创伤性休克，再灌注损伤，Crohn's 疾病，溃疡性结肠炎，脓毒性休克，多发性硬化症，与

AIDS 病有关的痴呆，神经变性疾病，神经元中毒，Alzheimer's 疾病，化学品依赖和成瘾，呕吐，癫痫，焦虑，精神病，头部损伤，成人呼吸困难综合症（ARDS），吗啡诱导的耐受和戒断症状，肠道炎症疾病，骨关节炎，风湿性关节炎，排卵，膨胀性心肌病，急性脊柱索损伤，Huntingon's 疾病，Rarkinson's 疾病，青光眼，黄斑变性，糖尿病性神经病，糖尿病性肾病，以及癌症，该药物组合物包含一定剂量可有效地治疗或预防上述疾病状态的权利要求 1 中的化合物，及含有药学上可接受的载体。

7. 权利要求 1 中的化合物用于制备治疗或预防一些疾病状态的药物的用途，所述疾病状态选自哺乳动物体内的偏头痛，炎症疾病，中风，急慢性疼痛，血容量减少性休克，创伤性休克，再灌注损伤，Crohn's 疾病，溃疡性结肠炎，脓毒性休克，多发性硬化症，与 AIDS 病有关的痴呆，神经变性疾病，神经元中毒，Alzheimer's 疾病，化学品依赖和成瘾，呕吐，癫痫，焦虑，精神病，头部损伤，成人呼吸困难综合症（ARDS），吗啡诱导的耐受和戒断症状，肠道炎症疾病，骨关节炎，风湿性关节炎，排卵，膨胀性心肌病，急性脊柱索损伤，Huntingon's 疾病，Rarkinson's 疾病，青光眼，黄斑变性，糖尿病性神经病，糖尿病性肾病，以及癌症。

8. 权利要求 1 中的化合物用于制备抑制哺乳动物体内 NOS 的药物的用途。

6－苯基吡啶－2－基胺衍生物及其药物组合物

本申请是申请日为1997年2月17日的中国专利申请97193526.2的分案申请，原申请的发明题目为“6－苯基吡啶－2－基胺衍生物”。

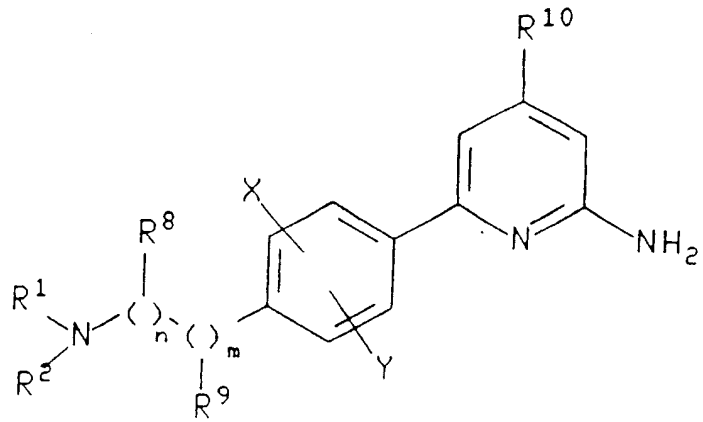
本发明涉及一些6－苯基吡啶－2－基胺衍生物，它们具有硝酸氧化合成酶（NOS）抑制活性，本发明还涉及含有它们的药物组合物以及它们在治疗和预防中枢神经系统失调、炎症、脓毒性休克以及其它失调方面的用途。

已知NOS有三种异形，一种可诱导形（I-NOS）以及两种基本形，后者分别被称作为神经元NOS（N-NOS）及内皮NOS（E-NOS）。每一种酶可将精氨酸转化为瓜氨酸，同时在对各种刺激的反应中产生一分子的氧化氮（NO）。人们认为由NOS导致的过量NO的产生在许多哺乳动物的疾病和失调状态中起着病理学方面的作用。例如，由I-NOS产生的NO被认为在一些参与全身性低血压（如脓毒性休克）的疾病和用一些细胞因子进行的治疗中起作用。已显示，一些用细胞因子（如白细胞介素1（IL-1），白细胞介素2（IL-2）或肿瘤坏死因子（TNF））进行治疗的癌症患者可能遭受到细胞因子诱发的休克及来自巨噬细胞产生的NO所引起的低血压，即可诱导形NOS（I-NOS），参见化学和基因工程新闻，Dec.20，p.33，（1993）。I-NOS抑制剂可以转化这一切。I-NOS在中枢神经系统的疾病中（如局部缺血）起着病理学方面的作用。例如对I-NOS的抑制已经显示出可以改善大鼠大脑的局部缺血损伤，参见美国生理杂志（Am. J. Physiol.），268, p. R286 (1995)。通过有选择地抑制I-NOS，从而达到对辅助剂诱导的关节炎的抑制在欧洲药理杂志（Eur. J . Pharmacol.），273, p. 15-24 (1995)中有报道。

由N-NOS产生的NO在诸如大脑局部缺血，疼痛以及鸦片制剂耐受等疾病中扮演着重要的角色。例如在邻近中部的脑动脉闭合后，对N-NOS的抑制降低了大鼠脑梗塞的体积，参见脑血流代谢杂志（J. Cerebr. Blood Flow Metab.），14, p.924-929 (1994)。对N-NOS的抑制也显示出

对抗感受伤害有效，其可以通过后一阶段福尔马林诱导的后爪舔吃活性以及醋酸诱导的异常收缩分析来证实，参见英国药理杂志（Br. J. Pharmacol.），110, p. 219-224 (1993)。最后，也有报道表明，N-NOS 的抑制，使得齿齿动物的鸦片戒断症状有所减轻，参见神经精神心理药理（Neuropsychopharmacol.），13, p. 269-293 (1995)。

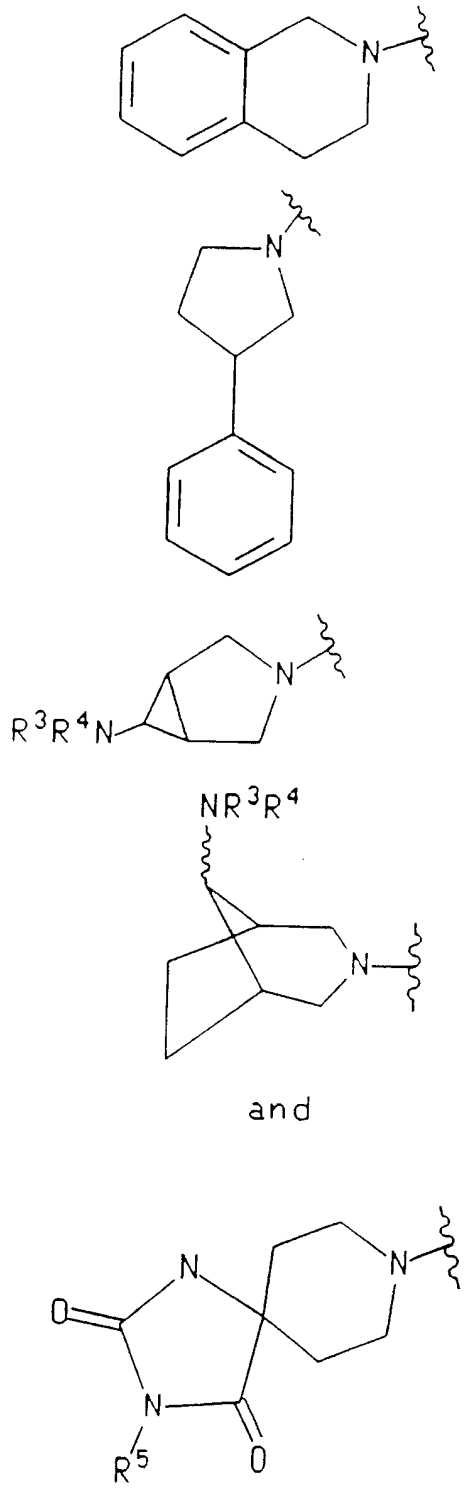
本发明涉及具下式的化合物及其药学上可接受的盐类，



（I）

其中 R^1 和 R^2 独立地选自（C_1-C_6）烷基，四氢萘和芳烷基，其中所述的芳烷基的芳基基团是苯或萘，且烷基基团为含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，其中所述的（C_1-C_6）烷基和所述的四氢萘以及所述的芳烷基的芳基基团可以任意地被 1-3 个取代基，优选是 0-2 个取代基所取代，这些取代基独立地选自卤素（例如氯，氟，溴，碘），硝基，羟基，氰基，氨基，（C_1-C_4）烷氧基以及（C_1-C_4）烷氨基；

或 R^1 和 R^2 和与它们所连接的氮一起构成哌嗪，哌啶或吡咯烷环或氮杂双环，该环为 6-14 元环，其中 1-3 个为氮原子，其它的为碳原子，所述氮杂双环的实施例如下：



其中 R^3 和 R^4 选自氢，（C_1-C_6）烷基，苯基，萘基，（C_1-C_6）烷基-C(=O)-，HC(=O)-，（C_1-C_6）烷氧基-C(=O)-，苯基-C(=O)-，萘基-

C(=O)-，和 $R^7R^8NC(=O)$-，其中 R^7 和 R^8 独立地选自氢和（ C_1-C_6 ）烷基；

R^5 选自氢，（ C_1-C_6 ）烷基，苯基，萘基，苯基-（ C_1-C_6 ）烷基和萘基-（ C_1-C_6 ）烷基；

且所述的哌嗪，哌啶和吡咯烷环可任意地含有一个或多个取代基，较可取的是含有零至二个取代基，它们独立地选自（ C_1-C_6 ）烷基，氨基，（ C_1-C_6 ）烷基氨基。［二-（ C_1-C_6 ）烷基］氨基，苯基取代的 5 至 6 元杂环，该杂环含有 1-4 个环上的氮原子，苄氧基，苄氧基甲基，苄基羰基，苯基氨基羰基，苯基乙基和苯氧羰基，其中任意前述取代基上的苯基可任意地被一或多个取代基，较可取的是被零至二个取代基所取代，它们独立地选自卤素，（ C_1-C_3 ）烷基，（ C_1-C_3 ）烷氧基，硝基，氨基，氰基， CF_3 和 OCF_3；

n 是 0， 1 或 2；

m 是 0， 1 或 2；

每个 R^8 和 R^9 独立地选自（ C_1-C_4 ）烷基，芳基（ C_1-C_4 ）烷基，其中所述的芳基选自苯基和萘基；烯丙基和苯烯丙基；

X 和 Y 独立地选自甲基，甲氧基，羟基和氢；且

R^{10} 为 氢、（C_1-C_6）烷基；

前提条件是当 N 为 0 时，无 R^8，当 m 为 0 时，无 R^9。

本发明还涉及具式 I 的化合物药学上可接受的酸加成盐。用来制备前述的本发明碱化合物的酸加成盐的酸是那些可以形成非毒性酸加成盐（即含有药学上可接受的阴离子）的酸，

如盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，酸式磷酸盐，乙酸盐，乳酸盐，柠檬酸盐，酸式柠檬酸盐，酒石酸盐，酒石酸氢盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，葡糖酸盐，糖二酸盐，苯甲酸盐，甲磺酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐，以及 pamoate［即 1，1-亚甲基-双-（2-羟基-3-萘甲酸）］盐。

除非另有说明，这里所用的术语“烷基”，包括直链，支链或环状或它们的组合的饱和单键烃类基团。

这里所用的术语“一或多个取代基”，是指一些取代基，它们从一个到由可连接部位的数目所决定的最大数目。

除非另有说明，这里所用的术语“卤素”包括氯，氟，溴和碘。

优选本发明化合物的实施例是具式 I 的化合物以及它们药学上可接受的盐类，其中的 NR^1R^2 为：

4-苯氧羰基哌嗪-1-基；

4-（ 4-氟苯基乙酰基）哌嗪-1-基；

4-苯基乙基哌嗪-1-基；

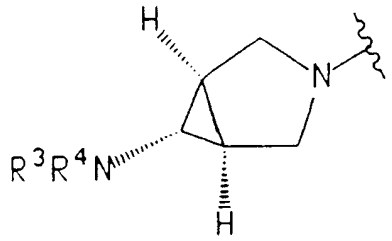
4-苯氧甲基羰基哌嗪-1-基；

4-苯基氨基羰基哌嗪-1-基；

4-苯甲酰基甲基哌嗪-1-基；或

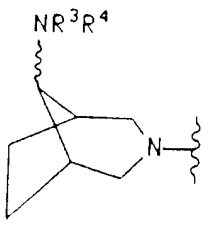
4-苄基羰基哌嗪-1-基。

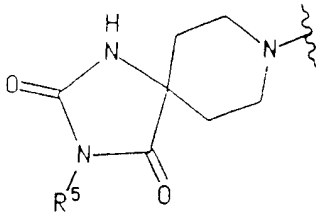
另一个优选本发明化合物是具式 I 的化合物以及它们药学上可接受的盐类，其中的 NR^1R^2 为具下式的基团：



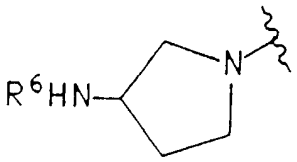
其中 NR^3R^4 为 NH_2。

另一个优选本发明化合物是具式 I 的化合物以及它们药学上可接受的盐类，其中的 NR^1R^2 为具下式的基团：





或



其中 R^5 为芳烷基，例如苄基，且 R^6 为（ 4-氟）苯基乙酰基。

特别优选本发明化合物包括下列化合物:

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-2-乙氧基乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-2-苯氧基乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-环戊基甲基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-2-苯基乙基酮;

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-1-苯基乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-2-（ 4-氟苯基）乙基酮;

6-{4-[2-（ 4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-1-苯基乙醇;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 3-氧杂-9-氮杂-双环[3.1.1]壬-7-基胺;

6-（ 4-{2-[4-（ 2-氨基-2-苯基乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-氨基-2， 6-二甲基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-甲基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

（ 3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基）-二甲基胺;

6-[4-（ 2-氨基-乙基）-苯基]-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-异丁基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-N-异丙基乙酰胺;

4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸对甲苯酰胺;

6-（ 4-{2-[4-（ 3-苯基-丙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-2-（ 4-氯苯基）乙基酮;

8-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-苄基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸烷-2,4 二酮;

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-3-基）-2-（ 4-氟苯基）乙酰胺;

8-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-8-氮杂-双环[3,2,1-]辛-3-基胺;

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,2,1-]辛-8-基胺;

2-氨基-1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1 基）-

3-苯基-丙基-1-酮;

6-{4-[2-（ 4-氨基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-二苯甲基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-二苯甲基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[（环己基-甲基-氨基）-甲基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[（环己基-甲基-氨基）-甲基]-2-甲氧基-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-[4-（苯乙基氨基-甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺;

6-[2-甲氧基-4-（苯乙基氨基-甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺;

6-[4-（ 4-氨基-哌啶-1-基甲基）-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[（环己基-甲基-氨基）-甲基]2-氟-苯基}-吡啶-2-基胺;

通式 I 的其它化合物包括:

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲氧基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-苯基乙基酮;

6-{4-[2-（ 4-异丁基-哌嗪-1-基）-乙基]-2-甲氧基苯基}-吡啶-2-基胺;

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲氧基-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,1,0-]己-6-基胺;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲氧基-苯基]-乙基}-（ 3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺;

6-（ 4-{2-[4-（ 2-氨基-2-苯基-乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-2-甲氧基苯基）-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-氨基-2-甲氧基-哌啶-1-基）-乙基]-2-甲氧基苯基}-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2 甲氧基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-N-异-丙基乙酰胺基;

6-[4-（ 4-氨基-哌啶-1-基甲基）-2-甲氧基-苯基]-吡啶-2-基胺;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-苯基乙基酮;

6-{4-[2-（ 4-异丁基氨基-哌嗪-1-基）-乙基]-2-甲基-苯基}-吡啶-2-基

胺;

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,1,0-]己-6-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基-乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-（ 4-氟苯基）乙基酮;

6-{4-[2-（ 4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-2-甲基-苯基}-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基-乙醇;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-（ 3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺;

6-（ 4-{2-[4-（ 2-氨基-2-苯基-乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-2-甲基苯基）-吡啶-2-基胺;

6-（ 4-{2-[4-氨基-2， 6-二甲基-哌啶-1-基]-乙基}-2-甲基苯基）-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-N-异丙基-乙酰胺;

6-[4-（ 4-氨基-哌啶-1-基甲基）-2-甲基-苯基）-吡啶-2-基胺;

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-苯基-乙酰胺;

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-（ 3-氟甲基苯基）乙酰胺;

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-（ 4-甲苯基）-乙酰胺;

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-（ 4-甲氧基苯基）-乙酰胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲氧基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基-乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-甲氧基-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-（ 4-氟苯基）乙基酮;

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-环己基-乙酰胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-（ 4-甲苯基）-乙基酮;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-（ 4-甲氧基苯基）-乙基酮;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-（ 4-氯苯基）-乙基酮;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-（ 4-氟甲基）-乙基酮;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-环己基-乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-苯基-乙基酮;

6-{4-[2-（ 4-异丁基-哌嗪-1-基）-乙基]-2-氟苯基}-吡啶-2-基胺;

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基-乙基酮;

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-（ 4-氟苯基）-乙基酮;

6-{4-[2-（ 4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-2-氟苯基}-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基-乙醇;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟苯基]-乙基}-（ 3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-7-基）胺;

6-（ 4-{2-[4-（ 2-氨基-2-苯基-乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-2-氟-苯基）-

吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-氨基-2-氟-哌啶-1-基）-乙基]-2-氟苯基}-吡啶-2-基胺;

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-2-氟-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-N-异丙基-乙酰胺;

6-[4-（ 4-氨基-哌啶-1-基甲基）-2-氟-苯基）-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-氨基-2， 6-二乙基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

6-{4-[2-（ 4-氨基-2， 6-二苄基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 9-（ 4-氟）-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 9-（ 4-氯）-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺;

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 9-（ 4-甲基）-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺; 和

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 9-（ 4-甲氧基）-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺。

本发明还涉及治疗或预防一些失调或疾病状态的药物组合物，上述失调或疾病状态选自哺乳动物包括人类体内的偏头痛炎症疾病（例如哮喘），中风，急慢性疼痛，血容量减少性休克，创伤性休克，再灌注损伤，Crohn’s疾病，溃疡性结肠炎，脓毒性休克，多发性硬化症，与AIDS病有关的痴呆，神经变性疾病，神经元中毒，Alzheimer’s疾病，化学品依赖和成瘾（如对药物，酒精和尼古丁的依赖），呕吐，癫痫，焦虑，精神病，头部损伤，成人呼吸困难综合症（ARDS），吗啡诱导的耐受和戒断症状，肠道炎症疾病，骨关节炎，风湿性关节炎，排卵，膨胀性心肌病，急性脊柱索损伤，Huntingon’s疾病，Parkinson’s疾病，青光眼，黄斑变性，糖尿病性神经病，糖尿病性肾病，以及癌症，该药物组合物包括一定剂量可有效地治疗或预防上述疾病状态的式I化合物或其药学上可接受

的盐类，及药学上可接受的载体。

本发明还涉及治疗或预防一些失调或疾病状态的方法，上述失调或疾病状态选自哺乳动物包括人类体内的偏头痛炎症疾病（例如哮喘），中风，急慢性疼痛，血容量减少性休克，创伤性休克，再灌注损伤，Crohn’s疾病，溃疡性结肠炎，脓毒性休克，多发性硬化症，与AIDS病有关的痴呆，神经变性疾病，神经元中毒，Alzheimer’s疾病，化学品依赖和成瘾（如对药物，酒精和尼古丁的依赖），呕吐，癫痫，焦虑，精神病，头部损伤，成人呼吸困难综合症（ARDS），吗啡诱导的耐受和戒断症状，肠道炎症疾病，骨关节炎，风湿性关节炎，排卵，膨胀性心肌病，急性脊柱索损伤，Huntingon’s疾病，Parkinson’s疾病，青光眼，黄斑变性，糖尿病性神经病，糖尿病性肾病，以及癌症，该方法包含给予需要治疗的哺乳动物一定剂量可有效地治疗或预防上述疾病状态的式I化合物或其药学上可接受的盐类。

本发明还涉及抑制哺乳动物包括人类体内硝酸合成酶（NOS）的药物组合物，该药物组合物包含抑制有效剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐类，及药学上可接受的载体。

本发明还涉及抑制哺乳动物包括人类体内NOS的方法，该方法包括给予所述的哺乳动物NOS抑制有效剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐类。

本发明还涉及治疗或预防一些失调或疾病状态的药物组合物，上述失调或疾病状态选自哺乳动物包括人类体内的偏头痛炎症疾病（例如哮喘），中风，急慢性疼痛，血容量减少性休克，创伤性休克，再灌注损伤，Crohn’s疾病，溃疡性结肠炎，脓毒性休克，多发性硬化症，与AIDS病有关的痴呆，神经变性疾病，神经元中毒，Alzheimer’s疾病，化学品依赖和成瘾（如对药物，酒精和尼古丁的依赖），呕吐，癫痫，焦虑，精神病，头部损伤，成人呼吸困难综合症（ARDS），吗啡诱导的耐受和戒断

症状，肠道炎症疾病，骨关节炎，风湿性关节炎，排卵，膨胀性心肌病，急性脊柱索损伤，Huntingon’s疾病，Parkinson’s疾病，青光眼，黄斑变性，糖尿病性神经病，糖尿病性肾病，以及癌症，该药物组合物包含NOS抑制有效剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐类，及药学上可接受的载体。

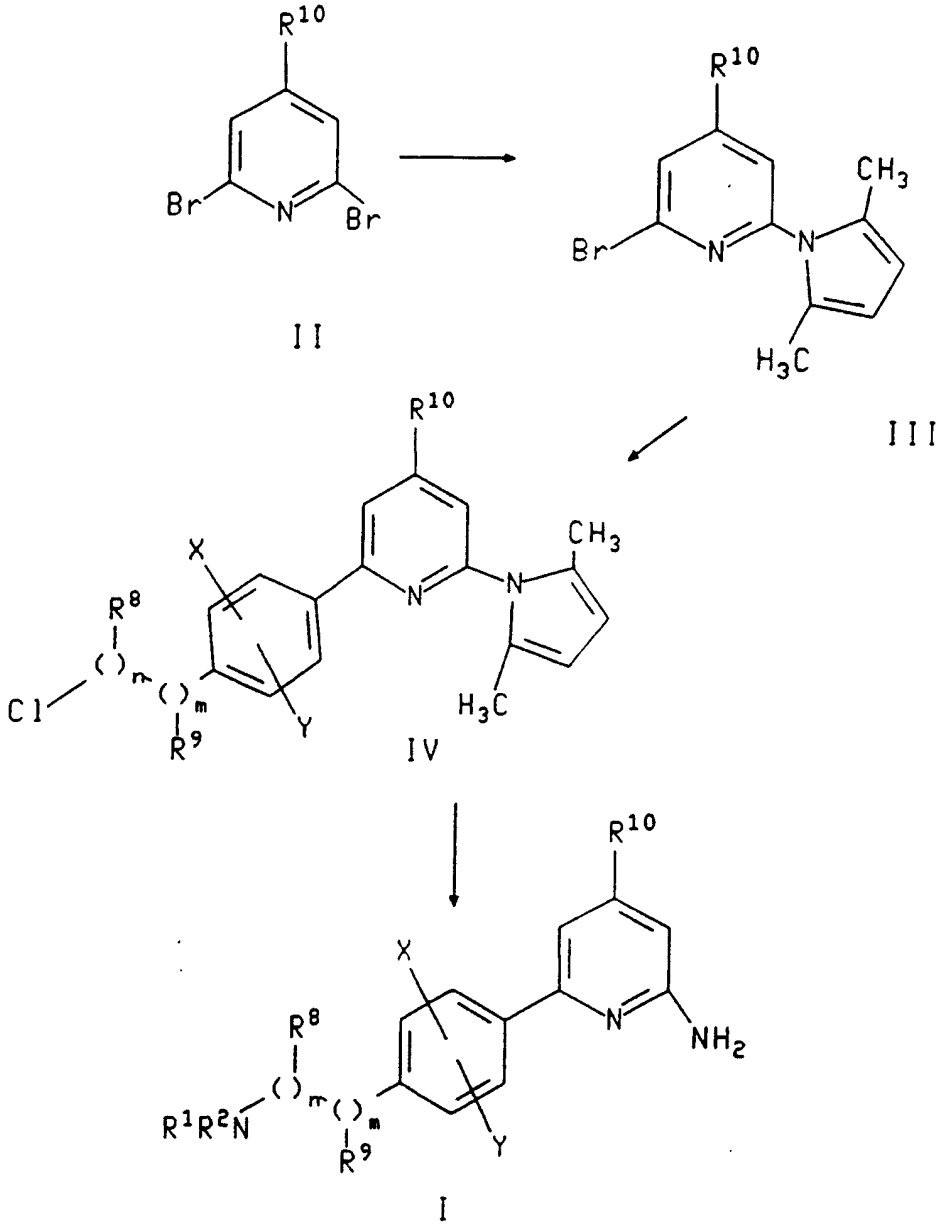
本发明还涉及治疗或预防一些失调或疾病状态的方法，上述失调或疾病状态哺乳动物包括人类体内的偏头痛炎症疾病（例如哮喘），中风，急慢性疼痛，血容量减少性休克，创伤性休克，再灌注损伤，Crohn’s疾病，溃疡性结肠炎，脓毒性休克，多发性硬化症，与AIDS病有关的痴呆，神经变性疾病，神经元中毒，Alzheimer’s疾病，化学品依赖和成瘾（如对药物，酒精和尼古丁的依赖），呕吐，癫痫，焦虑，精神病，头部损伤，成人呼吸困难综合症（ARDS），吗啡诱导的耐受和戒断症状，肠道炎症疾病，骨关节炎，风湿性关节炎，排卵，膨胀性心肌病，急性脊柱索损伤，Huntingon’s疾病，Parkinson’s疾病，青光眼，黄斑变性，糖尿病性神经病，糖尿病性肾病，以及癌症，该方法包含给予需要治疗的哺乳动物NOS抑制有效剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐类。

式I化合物具有手性中心，因此可以不同的对映体和非对映体形式存在。本发明涉及式I化合物所有的光学异构体和所有的立体异构体以及它们的混合物，并涉及含有并应用它们的所有的药物组合物以及上述治疗方法。

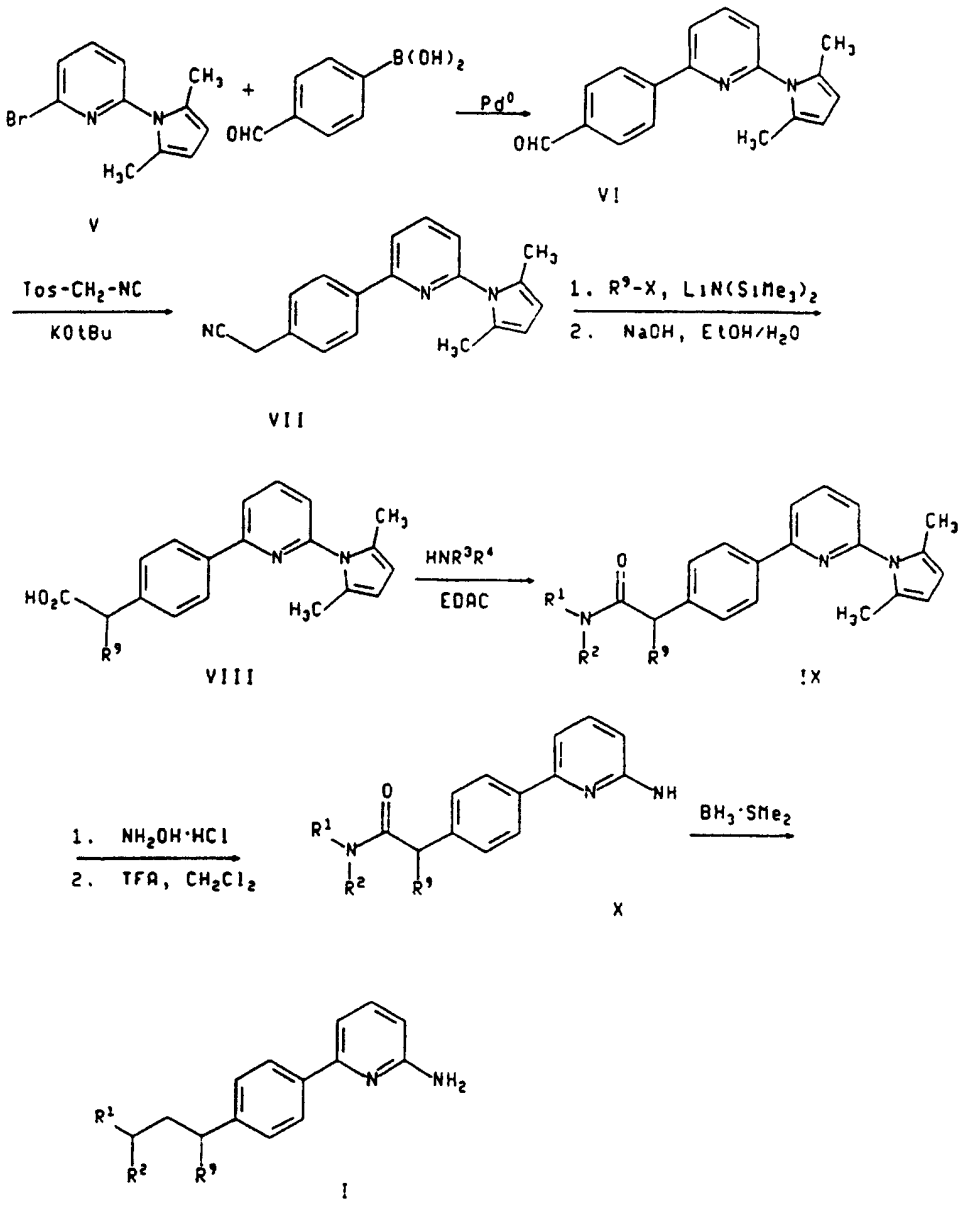
上述式I和式II化合物包括那些与所描述的化合物一致但其上的一或多个氢，碳或其它原子被同位素所取代的化合物。这些化合物在药物代谢研究和结合分析中是十分有用的研究和诊断工具。

按照下列反应路线和讨论可以制备式I化合物。除非另有说明，下列反应路线及讨论中的R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^8，R^9，和R^{10}以及结构式I的定义同上。

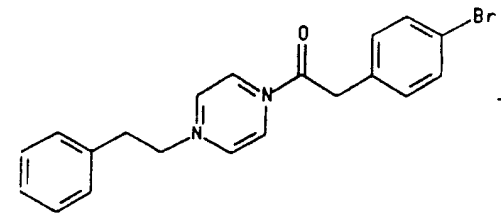
反应路线1


R10
Br
N
Br
II
R10
CH3
Br
N
N
H3C
III
R10
X
CH3
N
N
R8
Cl
m
m
Y
R9
H3C
IV
R10
X
N
NH2
R8
R1R2N
m
m
Y
R9
I

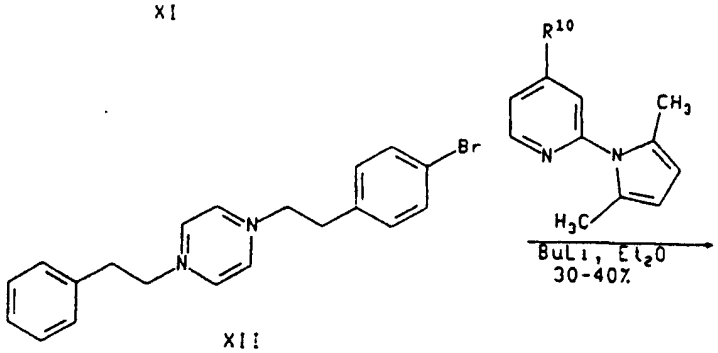
反应路线2


Br
CH3
N
N
H3C
V
+
OHC
B(OH)2
Pd0
OHC
N
N
CH3
H3C
VI
Tos-CH2-NC
KOtBu
NC
N
N
CH3
H3C
VII
1. R9-X, LiN(SiMe3)2
2. NaOH, EtOH/H2O
HO2C
R9
VIII
HNR3R4
EDAC
R1
N
O
R2
R9
IX
1. NH2OH·HCl
2. TFA, CH2Cl2
NH
BH3·SMe2
X
NH2
I

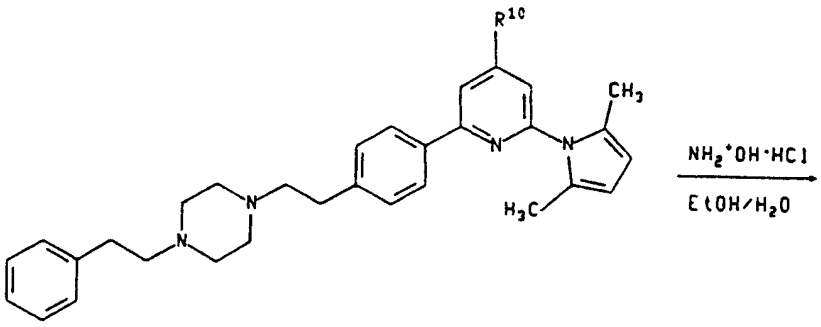
反应路线3



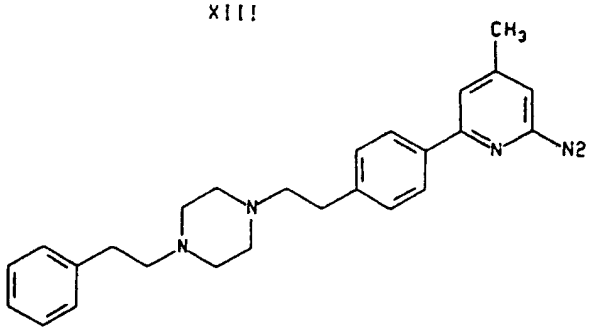
XI



XII

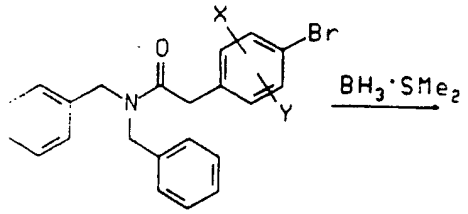


XIII

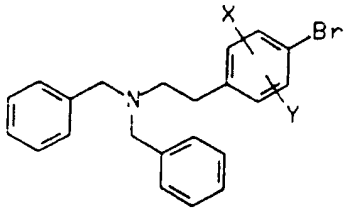


I

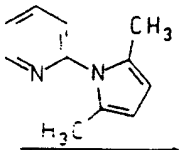
反应路线 4

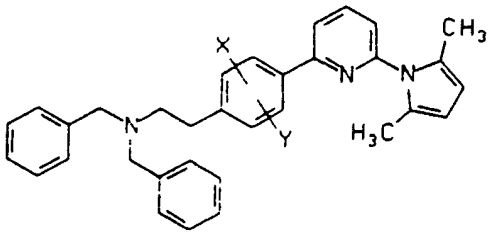


XIV

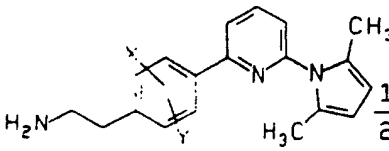


XV

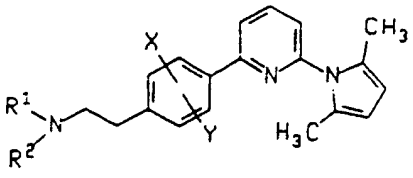




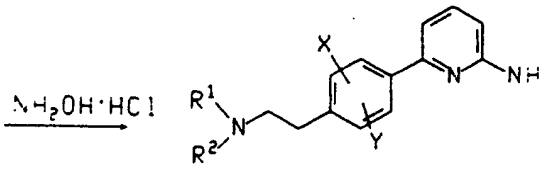
XVI



XVII

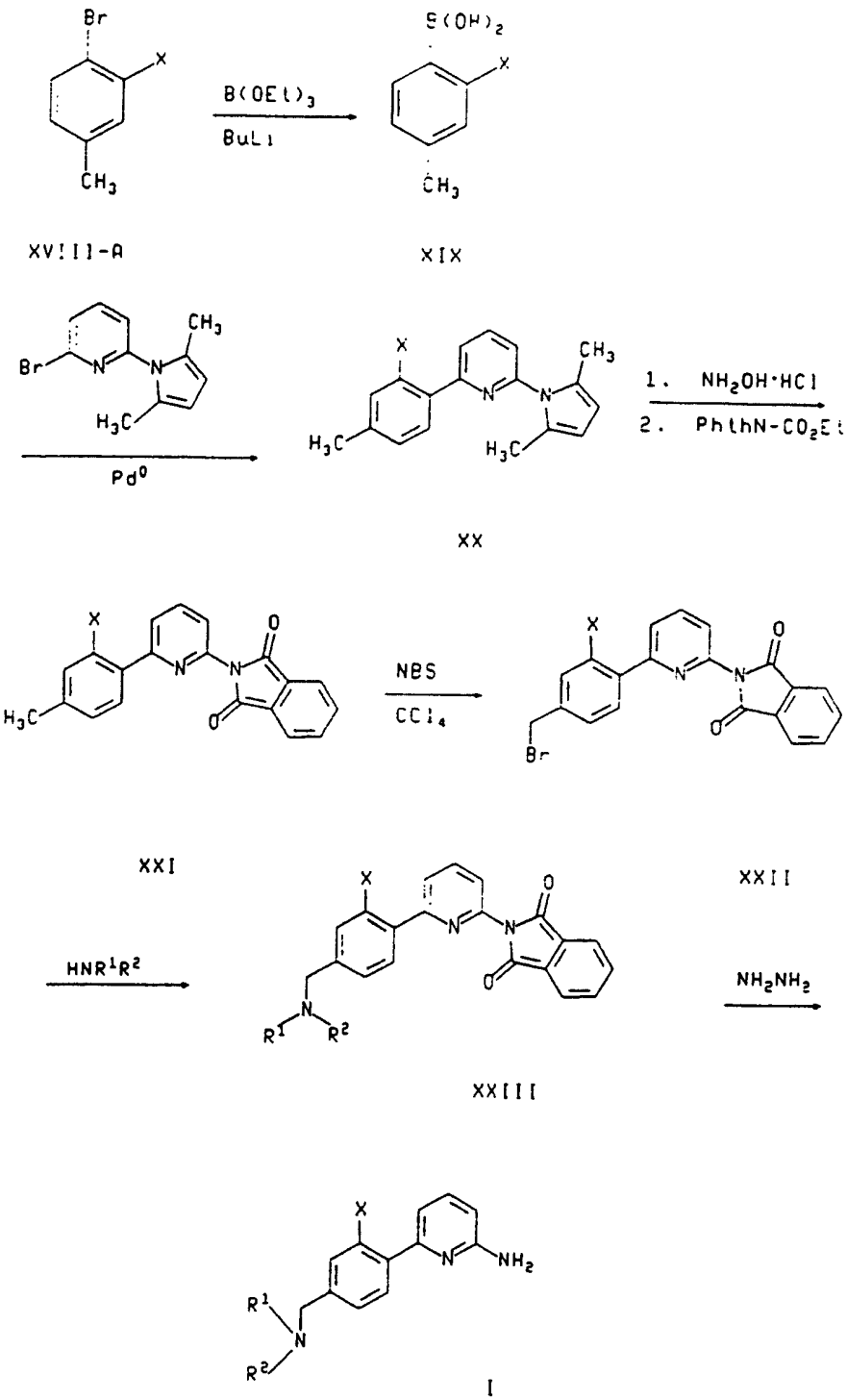


XVIII



I

反应路线5


Br
X
CH3
B(OEt)3
BuLi
B(OH)2
XVIII-A
XIX
Br
N
CH3
H3C
Pd0
1. NH2OH·HCl
2. PhthN-CO2Et
XX
NBS
CCl4
O
XXI
XXII
HNR1R2
NH2NH2
R1
R2
XXIII
NH2
I

路线 1 步骤中所用的起始物质是本领域内已知有市售的，或是可以通过对本领域技术人员来说由显而易见的方法很容易地从已知化合物得到。根据路线 1，式 II 化合物向式 I 化合物的转化可以按下法进行，首先通过使式 II 化合物与氨气在极性羟基或极性非羟基溶剂中，于温度为约 100-250 ℃，压力为 50-500psi 的条件下反应约 1-24 小时，使之转化为 2-氨基化合物，优选在不锈钢弹中进行反应。在酸性催化剂如乙酸或盐酸的存在下，于室温至约回流温度下（通常是后者），采用己烷-2，5-二酮加入于纯的的或者非极性溶剂中的吡咯基团，反应时间约为 1-72 小时。

采用过渡金属介导的偶联反应，使用合适取代的芳基碘或芳基溴化合物，可将在上述反应中形成的式 III 化合物转化成式 IV 化合物。更具体讲，在-100 ℃-室温下，优选是-78 ℃下，于醚性或烃类溶剂中，用烷基锂（如丁基锂）反应约 10-120 分钟，可以生成式 III 化合物的锂衍生物。然后加入催化的金属试剂，如氯化锌，并加热至室温，以期获得有效的金属转移作用。之后加入芳基碘（例如 1-碘-4-（2-氯乙基）苯）或芳基溴以及过渡金属，如以四重三苯基膦钯形式存在的钯，然后将其加热至约 30-100 ℃，典型的是至溶剂的回流温度，时间约 1-24 小时。

按下法可以完成式 IV 化合物至所需式 I 化合物的转化，首先，典型地，在极性质子溶剂（例如醇）中，于约室温至 150 ℃下（通常是溶剂的回流温度），采用羟胺或羟胺盐酸盐去除吡咯保护基团，时间约 1-72 小时。然后通过用具式 HNR^1R^2 的胺取代氯基团，从而加入合适的 NR^1R^2 基团，该过程采用以下条件，用极性非质子溶剂或极性质子溶剂，如醇，二甲基甲酰胺（DMF），甲基异丁基酮或 N-甲基吡咯烷酮（NMP），在任意地有催化剂（如碘化钠）存在下，温度为约室温至 200 ℃，典型的是溶剂的回流温度，或在用二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮的情况下，温度为约 140 ℃，反应时间约 100 小时，通常为 12-24 小时。

根据路线 2，采用以钯为主的催化剂（钯-0 或钯-2 氧化状态，典型的

是膦配体，较可取的是四重三苯基膦钯），使式 V 化合物与对甲酰基苯硼酸在醇（优选乙醇任意地与卤代烃的水溶液）相混和的溶液中，于 25-150 ℃下，反应 1-24 小时，可以生成 VI 化合物。在叔丁氧钾和乙醇的存在下，在醚性溶剂如 1， 2-二甲氧乙烷中，，于-100-100 ℃下，使式 VI 化合物与甲苯磺酰甲基异氰化物反应 1-24 小时，可以生成式 VII 化合物。在水合醇性溶剂（如水合乙醇）中，于 25-125 ℃下，通过采用碱金属氢氧化物对腈化物进行碱性水解，可以从式 VII 化合物制备得到式 VIII 化合物。在卤代烃或 N， N-二烷基酰胺，如二甲基甲酰胺中，于 0-100 ℃下，在脱水剂如碳化二亚胺（例如 N-乙基-N-（二甲基氨基丙基）碳化二亚胺的作用下，用氨气，伯胺或仲胺对式 VIII 化合物进行脱水偶联反应 1-48 小时，可以生成式 IX 化合物。在水性或醇性溶剂中，优选是水合乙醇中，于 25-100 ℃下，采用羟胺盐酸盐对式 IX 化合物进行去阻断反应 1-48 小时，可以得到式 X 化合物，该过程包括在 70-100 ℃下通过与三氟乙酸或有关的多卤代乙酸或气态的卤代烃（如存在于卤代烃，醚性溶剂或乙酸乙酯中的 HCl ）进行反应 10 分钟-24 小时，去除叔丁氧羰基等保护基团。在醚性溶剂如乙醚或四氢呋喃中，于-100-100 ℃下，采用硼烷，三烷基硼烷，铝烷或氢化铝锂对式 X 进行还原 30 分钟-24 小时，然后在水合醇溶剂中，于 25-125 ℃下，任意地采用氟化铯和碱金属或碱土金属碳酸盐反应 1-72 小时，得到路线 2 中的终产物。

关于路线 3，在诸如卤代烃或二烷基酰胺溶剂（如二甲基甲酰胺）中，于 0-100 ℃下，采用碳化二亚胺系列的脱水剂，如 N-乙基， N-（二甲基氨基丙基）碳化二亚胺，使 N-苯乙基哌嗪与 4-溴代苯乙酸进行脱水偶联反应 1-48 小时，可以得到式 XI 化合物。在醚性溶剂如乙醚或四氢呋喃中，于-100-100 ℃下，采用硼烷，三烷基硼烷，铝烷或氢化铝锂对式 XI 化合物进行还原 30 分钟-48 小时，然后在水合醇溶剂中，于 25-125 ℃下，任意地采用氟化铯和碱金属或碱土金属碳酸盐反应 1-72 小时，可以将式 XI 化合物转化为式 XII 化合物。在有机锂试剂（如丁基锂）的存在下，可以将式 XII 化合物转化为有机锂衍生物。然后于-70-70 ℃下，将其加到 4-

甲基-2-（2，5-二甲基吡咯基）-吡啶的醚性溶液（如乙醚）中，反应30分钟-24小时。在水性或醇性溶剂中，优选是水合乙醇中，于25-100℃下，采用羟胺盐酸盐进行去保护反应1-48小时，可以得到路线3中的最终化合物，式I化合物。

关于路线4，在诸如卤代烃或二烷基酰胺溶剂（如二甲基甲酰胺）中，于0-100℃下，在碳化二亚胺系列脱水剂，如N-乙基-N-（二甲基氨基丙基）碳化二亚胺的影响下，使二苄基胺与4-溴代苯乙酸进行脱水偶联反应1-48小时，可以得到式XIV化合物。在醚性溶剂如乙醚或四氢呋喃中，于-100-100℃下，采用硼烷，三烷基硼烷，铝烷或氢化铝锂对式XIV化合物进行还原30分钟-24小时，然后在水合醇溶剂中，于25-125℃下，任意地采用氟化铯和碱金属或碱土金属碳酸盐反应1-72小时，可以将式XIV化合物转化为式XV化合物。在有机锂试剂（如丁基锂）的存在下，式XV化合物转化为有机锂衍生物，然后于-70-70℃下，将其加到2-（2，5-二甲基吡咯基）-吡啶的醚性溶液（如乙醚）中，反应30分钟-24小时，可以得到式XVI化合物。在贵金属催化剂（如存在于醚性溶剂，卤代烃，醇性溶剂或水合醇性中的钯）的存在下，于0-100℃下，用氢气或甲酸铵对式XVI化合物进行氢解30分钟-24小时，得到式XVII化合物。在硼氢化试剂（如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠）的存在下，于0-100℃下，于醚性溶剂，卤代烃，醇性或水合醇性溶剂中，用醛或酮对式XVII化合物进行还原胺化1-72小时，得到式XVIII化合物。在水合醇性或醇性溶剂中（优选是水合乙醇），于25-100℃下，采用羟胺盐酸盐对式XVIII化合物进行脱保护反应1-48小时，得到式I化合物。

关于路线5，在-100-0℃下，于醚性或烃类溶剂中，使已知的2-溴-5-甲基茴香醚（EP 470794 A1，参见化学文摘（Chem .Abs.），116：193935)与烷基锂（典型的是丁基锂）进行反应1分钟-24小时，然后在-100-0℃下，加入硼酸烷基或芳基酯（典型的是硼酸三乙酯），并在温度由0℃调节至溶剂回流温度的过程中（典型的是65℃）进行搅拌1-48小

时，可以得到式 XIX 化合物。在 25-50 ℃下，于任意地与卤代烃的水溶液相混合的醇（优选是乙醇）构成的溶剂中，采用钯系列催化剂（零价或二价钯氧化状态，典型的是膦配体，优选是四重三苯基膦钯化物），使 XIX 化合物与 6-溴-2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）-吡啶及碱金属碳酸盐进行反应 1-24 小时，可以将其转化为式 XX 化合物。然后，先于 25-100 ℃下，在水性或醇性溶剂（优选是乙醇）中，采用羟胺盐酸盐对式 XX 化合物进行脱保护反应 1-48 小时，接着在室温至溶剂回流温度或 180 ℃（典型的是 110 ℃）下，于烃类溶剂中，使上述产物与 N-乙氧甲酰基苯邻二甲酰亚胺进行反应 1-48 小时，得到式 XXI 化合物。在室温至 100 ℃下，于氯代烃溶剂（典型的是四氯化碳）中，用催化剂量的游离基起始因子，如偶氮二异丁腈，使式 XXI 化合物与 N-溴代琥珀酰亚胺进行反应 10 分钟-24 小时，可以将其转化为式 XXII 化合物。 在室温至 100 ℃下，于烃类溶剂，卤代烃，醚性或极性非质子性溶剂（如乙腈）中，采用碱金属碳酸盐碱，使 XXII 化合物与胺（如苯乙胺）反应 10 分钟-48 小时，可使之转化为 XXIII 化合物。 在室温至 150 ℃下，在醇性，水或醚性溶剂中，采用肼对 XXIII 进行脱保护反应 1-72 小时，可以得到路线 5 的最终产物式 I 化合物。

在前述的实施例部分中未特别描述的其它式 I 化合物的制备可以采用上述反应的组合来实现，这些反应对本领域技术人员来说是显而易见的。

在上述每个讨论或说明的反应中，除非另有说明，并没有特别规定压力，从 0.5-5 大气压的压力均是可以接受的，为方便起见，环境压力（既一大气压）是较为可取的。

本身为碱性的式 I 化合物（“本发明活性化合物”）可以与各种无机或有机酸形成多种不同的盐类。尽管这些盐类对于给药动物来说是药学上可以接受的，在实际应用中，经常需要首先将其视为药学上不可接受的的

盐类从反应混合物中分离出式I化合物，然后使用碱试剂进行处理，简单地将后者返回到游离碱化合物，随后再将后者游离碱转化为药学上可以接受的酸加成盐。

通过在水合溶剂或合适的有机溶剂（如甲醇或乙醇）中用实质上等当量的并经选择的无机或有机酸对碱性化合物进行处理，可以得到本发明活性碱化合物的酸加成盐。在小心地蒸发溶剂后，可以很容易地得到所需的固体盐类。

本发明活性化合物及其药学上可接受的的盐类可以用作 NOS 抑制剂，即它们具有抑制哺乳动物体内 NOS 酶的作用，因此，它们对于患有上述失调和疾病的哺乳动物而言具有治疗作用。

本发明活性化合物及其药学上可接受的的盐类可经口服，非肠道或局部等途径给药。尽管根据物种，体重，所治疗宿主状况以及所选给药途径可以进行各种所需的变化，但通常这些化合物的给药剂量约为 0.01-250mg/天，可以单或分开的剂量给药（即 1-4 个剂量/天）。但约为 0.07-21mg/Kg/天的剂量水平是最可取的。根据受治动物的物种，它对所述药物的个体反应，所选药物配方类型以及给药时间和间隔可以进行各种变化。在一些情况下，低于上述低限的剂量水平可能更合适，而在另一些情况下，在一天将较大剂量分成几个小剂量条件下，在一天当中分次给药，从而也可以采用更大的剂量，且不引起有害的副作用。

本发明活性化合物可以通过上述三种给药途径单独或与药学上可接受的载体或稀释剂结合给药，给药可以采取单或多剂量形式。更具体讲本发明新颖治疗剂可采用多种剂型，即它们可与各种制药上可接受的惰性载体结合，以片剂，胶囊，糖锭剂，锭剂，硬糖果，粉剂，喷雾剂，霜剂，油膏剂，栓剂，冻胶剂，明胶剂，膏剂，洗液，软膏剂，水悬浮剂，注射溶液，弛剂，糖浆剂等剂型给药。上述载体包括固体稀释剂或填充剂，无

菌水性介质以及各种无毒的有机溶剂等。进一步地，口服药物组合物可以适当地增甜和/或增味。通常，有治疗作用的本发明化合物在这些剂型中的浓度水平约为 5.0-70%（重量比）。

对于口服给药而言，含有各种赋形剂如微晶纤维素，柠檬酸钠，碳酸钙，磷酸二钙以及甘氨酸的片剂可以采用各种崩解剂，如淀粉（优选是玉米，土豆或木薯淀粉），藻酸以及某些复合硅酸盐，此外还可含有成粒粘合剂，如聚乙烯吡咯烷酮，蔗糖，明胶以及阿拉伯胶。另外为了压片，经常可以加入润滑剂，如硬酯酸镁，十二烷基硫酸钠以及滑石等。在明胶胶囊中也可以采用相似的固体成分作为填充剂；与此有关的优选物质还包括乳糖，牛奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当需要以悬浮剂和/或驰剂形式口服给药时，活性成分可以与各种增甜剂或增味剂，色素或染料结合给药，如有所需，还可以与乳化剂和/或悬浮剂以及象水，乙醇，丙二醇，甘油及其组合物的稀释剂一起结合给药。

对于非肠道给药而言，可以采用本发明活性化合物的芝麻油或花生油溶液或水性丙二醇溶液。如有所需，水溶液应适当进行缓冲（优选是 pH 大于 8），并且液体稀释剂首先应是等渗的。这些水溶液适合于静脉注射。油性溶液适合于关节内，肌内以及皮下注射。对于本领域技术人员而言，所有这些溶液在无菌条件下的制备均可通过标准制药技术很容易地实现。

另外当治疗皮肤炎症时，根据标准制药惯例，也可以局部给予本发明活性化合物，其可以采用霜剂，冻胶剂，明胶剂，膏剂，膏药，软膏剂等剂型。

采用文献中所述的步骤，可以测定式 I 化合物抑制 NOS 的能力。采用 Schmidt et al 在 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88,pp 365-369 (1991) 以及 Pollock et al 在 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88,pp 10480-10484

(1991) 所述的步骤，可以测定式 I 化合物抑制内皮 NOS 的能力。采用 Schmidt et al 在 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88,pp 365-369 (1991) 以及 Garvey et al 在 J. Biol. Chem., 269,pp 26669-26676 (1994) 所述的步骤，可以测定式 I 化合物抑制可诱导 NOS 的能力。采用 Bredt 和 Synder 在 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87,pp 682-685 (1990) 所述的步骤，可以测定式 I 化合物抑制神经元 NOS 的能力。

所测定的 100 个式 I 化合物抑制可诱导或神经元 NOS 的 IC_{50} 值均小于 10μm 。

下列实施例将进一步说明本发明，但应明白，这些实施例并不限制本发明。熔点未校正。质子核磁共振光谱（ ^1H NMR ）以及 C^{13} 核磁共振光谱在氘代氯仿（ $CDCl_3$ ）或 CD_3OD 或 CD_3SOCD 中进行测定，峰位以四甲基硅烷（ TMS ）的位置作参照，每百万中所占的份数（ ppm ）来表示。峰形用下列符号来表示： S，单峰； d，双峰； t，三峰； q，四重峰； m，多重峰。

实施例 1

6-{4-[2-（ 4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

A． 2-氨基-6-溴吡啶

在 300mL 高压弹中放置 40g（ 168mmol ） 2，6-二溴吡啶和 125mL 30%氨水，将该高压弹密封并在 170 ℃， 400psi 下反应 3 小时。冷却后，用乙酸乙酯提取，提取液用盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。蒸除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用含 2%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 19.5g(67%)产物，为淡黄色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$,d): 106.8, 116.8, 139.9, 158.8.

MS （ % ） 173/175 （ 母体， B^{79}/Br^{81}， 100/98 ）。

B． 2-溴-6-（2，5-二甲基吡咯-1-基）吡啶

向装备有 Dean-Stark 汽水阀，冷凝器和氮气进气口的 1L 圆底烧瓶中加入 21.3（123mmol）2-氨基-6-溴吡啶，400mL 甲苯，14.1g（123mmol）乙酰甲基丙酮，和 20 滴乙酸。反应回流 5 天（tlc，1/1：乙酸乙酯/己烷，R_f=0.8（产物），0.5（启始物）），冷却，倾入乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，并用硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用含 5%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 14.4g(47%)产物，为低熔点黄色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.16 (s, 6H), 5.89 (s, 2H), 7.17 (d, J-7, 1H), 7.47 (d, J=7, 1H), 7.67 (t, J=8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.3, 107.6, 120.3, 126.4, 128.7, 139.8, 140.6, 151.9.

MS（%）251/253（母体，$Br^{79}Br^{81}$，100/98）。

C． 2-（4-碘苯基）乙醇

向装备有滴液装置和氮气进口的 500mL 三口瓶中加入 20.5g（150mmol）2-（4-氨基苯基）乙醇和 100mL 热水，成为溶液。向其中滴加溶于 10mL 水中的 3.5mL 浓硫酸，将溶液冷却至 4 ℃，向其中滴加溶于 50mL 水中的浓硫酸 13.5mL，滴加时的温度保持在 0-5 ℃，然后在相同的温度下，滴加溶于 50mL 水中的 13g（188mmol）亚硝酸钠的溶液。在 0-5 ℃下搅拌 30 分钟后，再滴加溶于 100mL 水中的 85g（512mmol）碘化钾溶液，而后将反应液温度升至室温，并继续搅拌 2 小时。将反应液加热至 60 ℃并保持 30 分钟。冷却至室温，用乙酸乙酯提取（2X250mL），用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤，并用硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用含 20%和 50%乙酸乙酯的己烷洗脱，得到 30.7g(82.5%)产物，为淡黄色固体。

^{1}H-NMR (CDCl, δ): 2.74 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.57 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 38.6, 63.3, 91.7, 131.1, 137.6, 138.3.

MS （%）247 （母体， 23 ）。

D． 2-（ 4-碘苯基）乙基氯化物

向装备有滴液装置，冷凝器和氮气进口的500mL圆底瓶中加入307g（ 124mmol ） 2-（ 4-碘苯基）乙醇， 200mL 氯仿和 10.0mL（ 124mmol)吡啶。在15分钟内，向其中滴加溶于50mL氯仿中的13.5mL（ 186mmol ）亚硫酰氯溶液，将溶液加热回流2小时。将其冷却，蒸除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯中，用1N盐酸和水洗涤，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥，蒸除溶剂。所得油状物经硅胶层析纯化，用含20%乙酸乙酯的己烷洗脱，得到32.6g(99%)的油状产物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 3.00 (t, J=7, 2H), 3.68 (t, J=7, 2H), 6.99 (m, 2H), 763 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 38.6, 44.6, 92.3, 128.8, 130.9, 137.7.

E． 2-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-（ 4-（ 2-氯乙基）苯基）-吡啶

向装备有滴液装置和氮气进口的 1L 三口瓶中加入 10.0g（ 40mmol ） 2-溴-6-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）吡啶和200mL干燥的四氢呋喃。将其冷却至-78 ℃，向其中滴加 1.6M 的丁基锂己烷溶液（ 25mL， 40mmol ），滴加时间为10分钟。将反应液在-78 ℃下搅拌20 分钟，然后向其中滴加 1.0M 的氯化锌乙醚溶液（ 100mL ，100mmol ），滴加时间为40分钟，温度为-70 ℃。将反应液温度升至室温，再加入 11.0g(40mmol)2-（ 4-碘苯基）乙基氯化物，并加入 200mg四重三苯基膦钯。将反应液加热回流3小时，冷却，用硅藻土过滤，蒸除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯中，用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶过滤纯化，用二氯甲烷洗脱，浓缩，经硅胶层析纯化，用含1%乙酸乙酯的己烷洗脱，得到7.3g(59%)的油状产物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.19 (s, 6H), 3.10 (t, J=7, 2H), 3.73 (t, J-7, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.12 (d, J=7, 1H), 7.32 (d, J=8, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.01 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 28.9, 44.7, 106.9, 118.1, 119.8, 127.1, 128.7, 129.3, 137.1, 138.6, 139/.4, 151.7, 156.6.

MS （%） 311 （母体+1， 100）。

F． 6-（4-（2-氯乙基）苯基）-吡啶-2-基胺盐酸盐

向装备有冷凝器和氮气进口的 500mL 圆底瓶中加入 9.0g（29.0mmol）2-（2，5-二甲基吡咯-1-基）-6-（4-（2-氯乙基）苯基）-吡啶，250mL 乙醇，50mL 水和 10.1g（145mmol）盐酸羟氨。反应物加热回流 36 小时。将其冷却，蒸除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。所得残留物经硅胶层析纯化，用含 2%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 7.8g(88%)产物，为淡棕色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.97 (宽峰 s, 2H, NH_2), 3.05 (t, J=7, 2H), 3.68 (t, J=7, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.68 (6, J=7, 1H), 7.78 (m, 2H).

MS （%） 232 （母体， 60）， 183 (100)。

G． 6-{4-[2-（4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

向装备有冷凝器和氮气进口的 50mL 圆底瓶中加入 20mg（0.65mmol）6-（4-（2-氯乙基）苯基）-吡啶-2-基胺盐酸盐，125mg（0.98mmol) 二异丙基乙基胺，208mg(1.9mmol)碳酸钠，和 5mL 无水二甲基甲酰胺。反应物加热回流 18 小时。将其冷却，倾入水中，用乙酸乙酯提取，有机相用 1N 盐酸提取，之后，水相用新鲜的乙酸乙酯洗涤，

用 1N 氢氧化钠水溶液碱化，然后用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。所得残留物经硅胶层析纯化，用含 2%和 5%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 71mg(28%)产物，为深色固体， mp 111-113 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.64 (m, 6H), 2.84 (m, 2H), 4.52 (宽峰 s, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 33.6, 53.2, 60.3, 60.5, 106.9, 110.7, 126.1, 126.8, 128.4, 128.7, 128.9, 137.6, 138.3, 140.3, 140.9, 156.1, 158.2.

MS （%）387 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{30}N_4 \cdot 1/2H_2O$ ） C 75.91, H 7.90, N 14.16.

实测值 C 76.00, H 8.01, N 14.17 。

实施例 2

6-（（ 2-（ 6-（叔丁氧基羰氨基）-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基）-乙基）-苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1G 中所述的方法，从 6-（叔丁氧基羰氨基）-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷制备得到标题化合物，收率 48%，为棕色油状。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.81 (d, J=8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.4, 31.4, 35.2, 36.4, 54.5, 56.9, 79.4, 106.8, 110.75, 126.7, 128.8, 137.4, 138.3, 141.1, 156.1, 158.2, 162.5.

MS （%）395 （母体， 100）。

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,1,0-]己-6-基胺

向装备有氮气进口的 25mL 圆底瓶中加入 135mg （ 0.342mmol ） 6-（（ 2-（ 6-（叔丁氧基羰氨基）-3 氮杂双环[3.1.0]己-3-基）-乙基）-苯

基）-吡啶-2-基胺，10mL 二氯甲烷，和 3mL 三氟乙酸。室温下搅拌 30 分钟后，蒸除溶剂。所得残留物用四氢呋喃和乙酸乙酯研制，得到 195mg(76%)淡黄色固体，mp 187-190 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.33 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.6-4.0 (m, 2H), 6.95 (d, J=8, 1H), 7.13 (d, J=7, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.94 (t, J=7, 1H).

^{13}C-NMR (游离碱 $CDCl_3$, δ): 25.8, 32.7, 35.2, 55.0, 57.3, 106.8, 110.8, 126.7, 128.9, 137.5, 138.3, 141.0, 156.1, 158.2.

MS （%）295 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{18}H_{22}N_4 \cdot 3(C_2HF_3O_2)$ C 45.29, H 3.96, N 8.80.

实测值 C 45.30, H 3.93, N 8.80 。

实施例 3

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-苯基乙基酮

A · 6-（（ 2-（ 4-（叔丁氧基羰基）哌嗪-1-基）乙基）苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1G 中所述的方法，从叔丁氧基羰基哌嗪制备得到标题化合物，以甲基异丁基酮为溶剂，回流反应 5 天，收率 57.5%，产物为淡棕色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.45 (s, 9H), 2.46 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.45 (m, 4H) 4.48 (宽峰 , s, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.4, 33.3, 53.0, 60.3, 106.9, 110.7, 126.8, 128.9, 137.7, 138.3, 140.7, 154.8, 156.0, 158.2.

MS （%） 383 （母体+1， 14 ）， 283 （ 70 ）， 197 （ 72 ）， 143 （ 70 ）， 99 （ 100 ）。

B · 6-（（ 2-（哌嗪-1-基）乙基）苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 2B 中所述的方法制备得到标题化合物，收率 94%，为淡棕色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.69 (s, 1H), 2.49 (宽峰 s, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 4.49 (宽峰 s, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 46.1, 54.5, 61.0, 106.8, 110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 140.9, 156.1, 158.2.

MS （%） 283 （母体+1， 100 ）。

C · 1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-苯基乙基酮

向装备有氮气进口的 50mL 圆底瓶中加入 150mg （ 0.53mmol ） 6-（（ 2-(哌嗪-1-基)乙基)苯基)-吡啶-2-基胺， 15mL 二氯甲烷， 0.070mL （ 0.53mmol ）三乙胺和 0.070mL （ 0.53mmol ）苯乙酰氯。室温下搅拌 1 小时后，蒸除溶剂。所得残留物经硅胶层析纯化，用含 2.5%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 126mg(59%)深色固体产物， mp 135-137 ℃。

^{1}H-NMR $CDCl_3$, δ): 2.31 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.73) s, 2H), 4.53 (宽峰 s, 2H), 6.42 (d, J-8, 1H) 7.03 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 41.0, 41.7, 46.0, 52.6, 53.0, 59.9, 107.0, 110.7, 126.8, 126.9, 128.6, 128.7, 128.9, 135.1, 137.6, 138.4, 140.5, 155.9, 158.2, 169.4.

MS （%） 401 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{28}N_4O \cdot 1/4H_2O$ ） C 74.14, H 7.04, N 13.83.
实测值 C 74.48, H 7.05, N 13.86 。

实施例 4

4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸苯基酰胺

向装备有氮气进口的 50mL 圆底瓶中加入 150mg （ 0.53mmol ） 6-（（ 2-（哌嗪-1-基）乙基）苯基）-吡啶-2-基胺， 60μL （ 0.53mmol ） 异氰酸苯基酯， 10mL 1 ， 2-二氯乙烷， 10mL 乙酸乙酯，和 64mg （ 0.53mmol ） 4-二甲基氨基吡啶。室温下搅拌 14 小时后，蒸除溶剂。所得残留物经硅胶层析纯化，用含 5%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 205mg(96%)产物，为泡沫状， mp 60 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.55 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 4.49 (宽峰 s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.0-7.4 (m, 7H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 44.1, 52.8, 60.1, 106.9, 110.8, 119.9, 123.1, 126.9, 128.9, 137.7, 138.4, 139.0, 140.6, 155.0, 156.0, 158.2.

MS （%） 402 （母体+1， 100 ）。
元素分析: 理论值（ $C_{24}H_{27}N_5O \cdot 1/2H_2O$ ） C 70.22, H 6.88, N 17.06.
实测值 C 70.27, H 6.60, N 17.22 。

实施例 5

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-（ 4-氟苯基）-乙基酮

向装备有氮气进口的 50mL 圆底瓶中加入 200mg （ 0.71mmol ） 6-（（ 2-（哌嗪-1-基）乙基）苯基）-吡啶-2-基胺， 10mL 干燥的二甲基甲酰胺， 109mg （ 0.71mmol ） 4-氟苯乙酸， 204mg （ 1.1mmol)乙基（ 3-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺，和 0.36mL （ 2.1mmol ）二异丙基乙胺。室温下搅拌 18 小时后，倾入水中，用乙酸乙酯提取。有机相用 1N

盐酸提取，水相用新鲜的乙酸乙酯洗涤，用 1N 氢氧化钠水溶液碱化，然后用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。所得残留物经硅胶层析纯化，用含 3%甲醇的二氯甲烷洗脱，得到 100mg(34%)产物，为深色固体， mp 143-145 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.34 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.52 (宽峰 s, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 6.9-7.3 (m, 6H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 39.9, 41.8, 46.0, 52.7, 53.1, 59.9, 106.9, 110.7, 115.4, 115.7, 126.8, 128.9, 130.2, 130.3, 130.7, 130.8, 137.7, 138.3, 140.5, 155.9, 158.2, 160.1, 163.4, 169.2.

MS （%） 419 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{27}FN_4O$ ） C 71.75, H 6.50, N 13.39.

实测值 C 71.46, H 6.68, N 13.39 。

实施例 6

6-{4-[2-（ 3， 4-二氢-1H-异喹啉-2-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 1,2,3,4-四氢异喹啉制备得到标题化合物，收率 51%， mp 130-132 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.8-3.0 (m, 8H), 3.76 (bs, 2H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.87 (d, J=8, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 29.0, 33.6, 50.9, 55.9, 60.0, 107.0, 110.7, 125.7, 126.2, 126.7, 127.0, 128.7, 129.0, 134.2, 134.5, 137.7, 138.4, 140.9, 156.0, 158.4.

MS （%） 330 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{22}H_{23}N_3$ ） C 80.21, H 7.04, N 12.75.
实测值 C 80.05, H 7.11, N 12.62 。

实施例 7

（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-呋喃-2-基甲基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 2-呋喃甲酰基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 51%， mp 152-154 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.55 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.81 (bs, 2H), 4.55 (bs, 2H), 6.44 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.02 (d, J=8, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 53.2 (宽峰), 60.0, 106.9, 110.6, 111.2, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.6, 143.6, 148.0, 155.9, 158.3, 159.1.

MS （%） 377 （母体+1， 100 ）。
元素分析: 理论值（ $C_{22}H_{24}N_4O_2 \cdot 3/4H_2O$ ） C 67.76, H 6.59, N 14.37.
实测值 C 67.65, H 6.25, N 14.44 。

实施例 8

6-{4-[2-（ 4-间-甲苯基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 3-甲苯基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 60%， mp 158-160 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.32 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H), 6.43 (d, J=8, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.07 (d, J=8, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.8, 33.4, 49.2, 53.3, 60.3, 106.9, 110.7, 113.2, 116.9, 120.6, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 138.8, 140.8, 151.4, 156.0, 158.2.

MS （%） 373 （母体+1 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{24}H_{28}N_4 \cdot 1/4H_2O$ ） C 76.46, H 7.62, N 14.86.

实测值 C 76.45, H 7.43, N 14.66 。

实施例 9

6-（ 4-{2-[4-（ 3-三氟甲基-苯基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 3-三氟甲基苯基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 62%， mp 189-191 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.68 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 4.51 (bs, 2H), 6.43 (d, J = 8, 1H), 7.0-7.4 (m, 7H), 7.47 (t, J = 8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 48.7, 53.0, 60.2, 106.9, 110.7, 112.0, 112.1, 115.7, 115.8, 118.6, 122.5, 126.2, 126.9, 128.9, 129.5, 131.2, 131.6, 137.7, 138.3, 140.7, 151.4, 156.0, 158.2.

MS （%） 427 （母体+1， 41 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{24}H_{25}F_3N_4$ ） C 67.59, H 5.91, N 13.14.

实测值 C 67.30, H 5.95, N 13.28 。

实施例 10

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-乙基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 N-乙酰哌嗪制备得到标题化合物，收率 47%， mp 201-203 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.08 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.47 (bs, 2H), 6.43 (d, J = 8, 1H), 7.05 (d, J = 8, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.3, 33.3, 41.4, 46.3, 52.7, 53.3, 60.1, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.6, 156.0, 158.2, 168.9.

MS （%）325 （母体+1， 100）。

元素分析：理论值（$C_{19}H_{24}N_4O$） C 70.34, H 7.46, N 17.27.

实测值 C 70.21, H 7.77, N 17.10。

实施例 11

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-甲氧基乙基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（ 2-甲氧基乙酰基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 53%， mp 148-150 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.49 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.53 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 41.8, 44.9, 52.8, 53.4, 59.0, 60.0, 71.8, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.5, 155.9, 158.3, 167.4.

MS （%）355 （母体+1， 100）。

元素分析：理论值（$C_{20}H_{26}N_4O_2$） C 67.77, H 7.39, N 15.81.

实测值 C 67.80, H 7.66, N 15.79。

实施例 12

1-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-苯氧基乙基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（ 2-苯氧基乙酰基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 57.5%， mp 127-130 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.49 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.43 (d, J=8, 1H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 42.1, 45.4, 52.7, 53.3, 60.0, 67.7, 106.9, 110.7, 114.6, 121.7, 126.9, 128.9, 129.6, 137.7, 138.3, 140.5, 155.9, 157.8, 158.2, 166.4.

MS （%） 417 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{28}N_4O_2 \cdot 1/4H_2O$ ） C 71.32, H 6.82, N 13.31.

实测值 C 71.55, H 6.93, N 13.25 。

实施例 13

（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-环戊基甲基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（环戊基羰基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 53.5%， mp 185-187 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.0, 30.1, 33.3, 41.0, 41.8, 45.5, 52.9, 53.6, 60.1, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.6, 156.0, 158.2, 174.5.

MS （%） 379 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{23}H_{30}N_4O \cdot 3/4H_2O$ ） C 70.47, H 8.10, N 14.29.

实测值 C 70.40, H 7.91, N 14.02 。

实施例 14

6-{4-[2-（ 5-甲基-2， 5-二氮杂-双环[3.3.1]庚-2-基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 5-甲基-2， 5-二氮杂-双环[3.3.1]庚烷制备得到标题化合物，收率 29%， mp 132 ℃（分解），为盐酸盐。

FAB MS （%） 309 （母体+1， 4）， 279（ 7）， 167 (18）， 149（ 100），113（ 19）。

元素分析: 理论值（ $C_{19}H_{24}N_4 \cdot 3HCl$ ） C 53.34, H 6.83, N 13.10.

实测值 C 53.61, H 6.94, N 12.05 。

实施例 15

6-（ 4-{2-[4-（ 4-苯基-噻唑-2-基）-哌嗪-1-基]乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 N-（ 4-苯基-2-噻唑基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 30%， mp 158-161 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.65 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.58 (m, 6H), 4.50 (bs, 2H), 6.42 (d, J = 8, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.47 (d, J = 8, 1H), 7.85 (m, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 48.4, 52.4, 60.2, 101.5, 107.0, 110.7, 126.1, 126.9, 127.6, 128.5, 128.9, 129.3, 135.1, 137.6, 138.4, 140.6, 151.9, 155.9, 158.2, 160.9, 171.0.

MS （%） 442 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{26}H_{27}N_5S \cdot 1/4H_2O$ ） C 70.02, H 6.21, N 15.70.

实测值 C 69.92, H 6.18, N 15.31 。

实施例 16

2-（ 4{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基乙基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 N-（苯甲酰基甲基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 66%， mp 225 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.8-3.2 (m, 10H), 3.56 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 6H), 7.82 (m, 2H), 7.93 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 31.6, 42.4, 51.7, 52.6, 54.1, 59.2, 63.6, 107.6,

110.6, 127.1, 128.0, 128.7, 129.0, 129.6, 133.5, 135.7, 137.2, 138.9, 139.1, 154.8, 158.1, 170.5.

MS （%）401 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值($C_{25}H_{28}N_4O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$) C 53.24, H 6.61, N 9.93.

实测值 C 53.39, H 6.21, N 10.06。

实施例 17

6-{4-[2-（4-异丁基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 N-异丁基哌嗪制备得到标题化合物，收率 **44.5%**， **mp 85-88** ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.88 (d, J=7, 6H), 1.77 (m, 1H), 2.11 (d, J=7, 2H), 2.5-2.7 (m, 10H), 2.83 (m, 2H), 4.49 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7.5, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.9, 25.3, 33.2, 53.0, 53.3, 60.2, 66.7, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.65, 138.4, 140.7, 156.0, 158.3.

MS （%）339 （母体+1， 42）。

元素分析: 理论值（$C_{21}H_{30}N_4 \cdot 1/2H_2O$） C 72.58, H 8.99, N 16.12.

实测值 C 72.98, H 9.12, N 16.44。

实施例 18

6-{4-[2-（1,2,3,4-四氢-萘-2-基氨基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 2-氨基-1,2,3,4-四氢萘制备得到标题化合物，收率 **18%**， **mp 320-322** ℃，为盐酸盐。

^{1}H-NMR (CD_3OD, δ) 盐酸盐 : 1.8-2.0 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.9-3.0 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 3H), 6.99 (d, J=8, 1H), 7.1-7.2 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 15.5, 27.2, 28.4, 33.2, 56.2, 66.9, 112.0, 112.9, 127.5, 127.9, 128.8, 129.8, 130.3, 131.2, 133.0, 136.0, 141.7, 145.9.

MS （%）344 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值($C_{23}H_{25}N_3 \cdot 2HCL \cdot 1/2H_2O$)C 64.94, H 6.63, N 9.88.

实测值 C 64.87, H 6.83, N 9.86 。

实施例 19

6-{[（二苄基氨基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从二苄基胺制备得到标题化合物，收率 14%， mp 206-208，为盐酸盐。

^{1}H-NMR (CD_3OD, δ) 盐酸盐 : 2.91 (t, J = 7, 2H), 3.80 (t, J = 7, 2H), 4.24 (bs, 4H), 6.97 (d, J = 8, 1H), 7.15 (d, J = 7, 1H), 7.4-7.5 (m, 12H), 7.74 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 7,8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 39.9, 52.1, 63.6, 111.8, 112.5, 128.2, 130.3, 130.7, 130.9, 131.1, 131.3, 132.4, 144.8, 145.9, 148.5, 156.7.

MS （%）309 （4）， 215（25）， 198 (100）， 155（22）， 135（13）， 119（47）， 103（21）。

元素分析: 理论值（$C_{27}H_{27}N_3 \cdot 3HCl$） C 64.48, H 6.01, N 8.36.

实测值 C 64.84, H 6.31, N 9.07 。

实施例 20

6-{4-[2-（8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 8-氮杂-螺[4.5]癸烷制备得到标题化合物，收率 63%， mp 130-132 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.3-1.7 (m, 12H), 2.47 (bs, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 4.49 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7.5, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.3, 33.5, 37.5, 38.0, 40.7, 51.5, 60.8, 106.8, 110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 141.1, 156.1, 158.2.

MS （%）336 （母体+1， 79）。

元素分析：理论值（$C_{22}H_{29}N_3 \cdot 1/4H_2O$） C 77.72, H 8.75, N 12.36.

实测值 C 77.74, H 8.74, N 12.41。

实施例 21

6-{4-[2-（4-二甲基氨基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（N， N-二甲基氨基）哌啶制备得到标题化合物，收率 60%， mp 174-176 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.5-1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 4.51 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.1, 33.6, 41.5, 53.1, 60.4, 62.3, 106.9, 110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 141.0, 156.1, 158.2.

MS （%）325 （母体+1， 100）， 280（45）， 197 (65）。

元素分析：理论值（$C_{23}H_{25}N_3 \cdot 1/2H_2O$） C 72.03, H 8.77, N 16.80.

实测值 C 72.09, H 8.57, N 16.86。

实施例 22

6-{4-[2-（1， 3-二氢-异吲哚-2-基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从二氢异吲哚制备得到标题化合物，收率 19%， mp 140-143 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.97 (m, 4H), 4.00 (bs, 4H), 4.51 (bs, 2H), NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.06 (d, J=8, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 35.5, 57.8, 59.2, 106.9, 110.8, 122.3, 126.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 139.9, 140.8, 156.1, 158.2.

MS （%）316 （母体+1， 92）， 197（ 43）， 132 (100）。

元素分析: 理论值（ $C_{21}H_{21}N_3 \cdot 1/2H_2O$ ） C 77.75, H 6.84, N 12.95.

实测值 C 78.03, H 6.78, N 12.58 。

实施例 23

2-（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-N-异丙基乙酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（ N-异丙基乙酰胺基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 78%， mp 163-165 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.14 (d, J=6, 6H), 2.55 (m, 8H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 4.07 (hp, J=6, 1H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 22.8, 33.4, 40.7, 53.2, 53.4, 60.2, 61.6, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.7, 156.0, 158.2, 169.1.

MS （%）382 （母体+1， 100）， 198（ 75）。

元素分析: 理论值（ $C_{22}H_{31}N_5O$ ） C 69.26, H 8.19, N 18.36.

实测值 C 68.97, H 8.36, N 18.58 。

实施例 24

（ 4-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}哌嗪-1-基）-乙酸乙酯

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（ N-羰基乙氧基甲基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 16%，为低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.26 (t, J=7, 3H), 2.5-2.7 (m, 10H), 2.83 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 4.17 (q, J=7, 2H), 4.49 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (t, J=7, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 14.25, 33.3, 52.9, 53.0, 59.6, 60.2, 60.6, 106.9,

110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 140.8, 156.0, 158.2, 170.3.

IR (cm.$^{-1}$, KBr): 1740 (C=O).

MS（%）369（母体+1，100），197（35），185(70），119（38）。HRMS（%）：理论值 369.23070（母体+1，100，实测值 369.22905）。

实施例 25

（4-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}哌嗪-1-基）苯基-甲基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从（N-苯甲酰基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 43%，mp 125-127 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.4 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.53 (bs, 2H), NH, 6.41 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 60.1, 106.9, 110.7, 126.9, 127.1, 128.5, 128.9, 129.7, 135.8, 137.7, 138.3, 140.5, 155.9, 158.3, 170.3.

MS（%）387（母体+1，92），203（35），105(100）。

元素分析：理论值（$C_{24}H_{26}N_4O \cdot 1/4H_2O$）C 73.72, H 6.83, N 14.33.

实测值 C 73.96, H 6.88, N 14.39。

实施例 26

6-{4-[2-（3-苯基-吡咯烷-1-基）-乙基]-苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-苯基吡咯烷基制备得到标题化合物，收率 54%，mp 100 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR as the hydrochloride salt (MeOD, δ): 2.2-2.6 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 5H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 2H), 6.99 (d, J=8, 1H), 7.17 (d, J=7, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.97 (t, J=8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): (可能由于限制了旋转，脂肪和一些芳香碳原子是双键) 31.9, 32.7, 32.8, 34.2, 55.0, 56.5, 56.9, 57.5, 60.6, 60.9, 111.9, 112.9, 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 130.0, 131.2, 131.9, 139.8, 140.8, 141.6, 145.9, 147.8, 156.8.

MS （%）344 （母体+1， 100）， 197 （ 26），160 （ 40）。

元素分析：理论值($C_{23}H_{25}N_3 \cdot 2HCl \cdot 5/4H_2O$)C 62.94, H 6.77, N 9.57.

实测值 C 62.90, H 6.93, N 9.46。

实施例 27

6-(4-{2-[4-(1-苯基-1H-四唑-5-基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（ N-苯基四唑-5-基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 50%， mp 212-214 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.55 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 6H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 48.7, 52.1, 60.0, 107.0, 110.7, 123.7, 123.8, 126.9, 128.9, 129.7, 129.9, 130.1, 135.0, 137.7, 138.4, 140.5, 155.9, 157.5, 158.2, 160.8.

MS （%）427 （母体+1， 100），197 （ 85）。

元素分析：理论值（ $C_{24}H_{26}N_8 \cdot 1/2H_2O$ ） C 66.19, H 6.25, N 25.73.

实测值 C 66.03, H 6.24, N 25.88。

实施例 28

2-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-1， 2， 3， 4-四氢-异喹啉-3-

甲酸

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-羧基（ 1， 2， 3， 4-四氢异喹啉）制备得到标题化合物，收率 17%， mp 110 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.9-3.1 (m, 6H), 3.7 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H, NH), 6.43 (d, J=8, 1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 31.6, 34.8, 47.2, 55.9, 65.3, 107.0, 110.7, 126.1, 126.2, 127.0, 129.1, 133.1, 134.8, 138.1, 138.2, 138.4, 155.8, 158.3, 173.1.

MS （%）374 （母体+1， 81）， 197（ 100）。

元素分析: 理论值($C_{23}H_{23}N_3O_2 \cdot HCL \cdot 1/4H_2O$)C 60.13, H 6.47, N 9.15.

实测值 C 60.54, H 6.07, N 8.78 。

实施例 29

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸-（ 4-氯苯基）-酰胺

采用实施例 4 中所述的方法，从异氰酸 4-氯苯基酯制备得到标题化合物，收率 75.5%， mp 160-162 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.49 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 4.69 (bs, 2H, NH), 6.40 (d, J=8, 1H), 6.96 (d, J=7, 1H), 7.1-7.4 (m, 6H), 7.44 (t, J=8, 1H), 7.73 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.0, 43.7, 52.7, 60.0, 107.3, 110.9, 121.4, 121.5, 127.0, 127.9, 128.7, 128.9, 137.7, 137.8, 138.6, 140.4, 155.3, 155.9, 158.4.

MS （%）436 （母体+1， 24）， 283（ 27）， 155（ 50）， 119（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{24}H_{26}N_5OCl$ ）C 66.12, H 6.01, N 16.06.

实测值 C 65.92, H 6.21, N 16.18 。

实施例 30

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸-对甲苯基-酰胺

采用实施例 4 中所述的方法，从异氰酸 4-甲基苯基酯制备得到标题化合物，收率 79%， mp 160-162 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.28 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 6.44 (m, 1H), 7.0-7.1 and 7.2-7.4 (m, 6H), 7.47 (d, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.8, 33.25, 44.1, 52.8, 60.1, 107.0, 110.7, 120.3, 126.9, 128.9, 129.4, 136.4, 137.7, 138.4, 140.6, 155.2, 155.9, 158.2.

MS （%）416 （母体+1， 71），283（100），233（73），197（70），119（53），99（66）。

元素分析: 理论值（$C_{25}H_{29}N_5O$） C 72.26, H 7.03, N 16.85.

实测值 C 72.07, H 7.13, N 16.99。

实施例 31

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸（4-甲氧苯基）-酰胺

采用实施例 4 中所述的方法，从异氰酸 4-甲氧基苯基酯制备得到标题化合物，收率 80%， mp 182-184 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.53 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.57 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.02 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 44.0, 52.7, 52.8, 60.1, 107.1, 110.8, 114.1, 122.4, 122.6, 126.9, 128.9, 131.9, 137.7, 138.5, 140.5, 155.7, 155.9, 158.3.

MS （%）432 （母体+1， 15.5），283（20），155（50），119（100），103（47）。

元素分析: 理论值($C_{25}H_{29}N_5O_2 \cdot 1/4H_2O$) C 68.86, H 6.82, N 16.06.
实测值 C 68.80, H 6.80, N 16.20。

实施例 32

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸环己基-酰胺

采用实施例 4 中所述的方法，从异氰酸环己基酯制备得到标题化合物，收率 79%， mp 180-182 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.1 (m, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 4.30 (d, J=5, 1H, NH), 4.54 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=8, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 25.1, 25.7, 33.3, 34.0, 43.7, 49.4, 52.8, 60.2, 106.9, 110.7, 126.9, 137.6, 138.4, 140.6, 155.9, 157.0, 158.2.

MS （%）408 （母体+1， 55）， 283（ 100）， 224（ 50）， 197（ 60）， 119（ 44）。

元素分析: 理论值($C_{24}H_{33}N_5O \cdot 1/4H_2O$) C 69.96, H 8.19, N 17.00.
实测值 C 70.13, H 8.32, N 17.19。

实施例 33

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸苯基酯

采用实施例 4 中所述的方法，从氯代甲酸苯酯制备得到标题化合物，收率 19%， mp 102-104 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.57 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 44.0, 44.5, 52.5, 53.0, 60.2, 107.0, 110.7, 121.7, 125.3, 127.0, 128.9, 129.3, 137.7, 138.4, 140.6, 151.4, 153.7, 155.95, 158.2.

MS （%）403（母体+1， 100）， 219（ 90）， 197（ 77）。

元素分析: 理论值（ $C_{24}H_{26}N_4O_2$ ） C 71.62, H 6.51, N 13.92.
实测值 C 71.23, H 6.55, N 14.01 。

实施例 34

6-（ 4-{2-[4-(1-苯基-1H-咪唑-2-基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ N-苯基咪唑-2-基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 63%， mp 140-142 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.49 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 4.55 (bs, 2H, NH), 6.39 (d, J=8, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.01 (d, J=7, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.3-7.6 (m, 6H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 49.6, 52.7, 60.6, 106.9, 110.6, 118,3, 123.8, 125.4, 126.8, 127.2, 128.9, 129.4, 137.6, 138.3, 140.75, 151.3, 156.0, 158.3.

MS （%） 425 （母体+1， 100 ）， 241 （ 33 ）， 197 （ 40 ）， 184 （ 32 ）， 172 （ 55 ）， 160 （ 38 ）。
元素分析: 理论值（ $C_{26}H_{28}N_6 \cdot 1/4H_2O$ ） C 72.79, H 6.70, N 19.59.
实测值 C 72.63, H 6.56, N 19.66 。

实施例 35

6-[4-(2-苯乙氨基乙基）-苯基]吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从苄胺制备得到标题化合物，收率 38%， mp 212-215 ℃，为盐酸盐。

^{1}H-NMR (CD_3OD, δ) 盐酸盐 : 3.04 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 6.99 (d, J=8, 1H), 7.17 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.55 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.97 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.0, 33.4, 111.9, 112.9, 128.3, 128.9, 129.8, 130.0, 131.1, 132.0, 137.8, 141.7, 145.9, 147.9, 156.8.

MS （%） 318.3009 （母体+1， 100， 计算值 318.19702 ）。
元素分析: 理论值($C_{21}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$) C 61.77, H 6.66, N 10.29.

实测值 C 61.49, H 6.67, N 10.35 。

实施例 36

1-（ 3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基）-3-苯基脲;

采用实施例 2 中的终产物，从异氰酸苯基酯制备得到标题化合物，收率 67%， mp 192-194 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.59 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 6.50 (d, J=8, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.74 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 25.8, 31.8, 35.9, 55.9, 58.5, 108.5, 111.2, 120.4, 123.6, 128.0,129.8, 129.9, 139,1, 139.7, 140.7, 142.1, 157.2, 158.9, 160.9.

MS （%）414 （母体+1， 100）， 226（ 40）， 149（ 81）， 127（ 63）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{27}N_5O$ ） C 72.61, H 6.58, N 16.94.

实测值 C 72.34, H 6.24, N 17.00 。

实施例 37

（ 3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基）-二甲基胺;

采用实施例 2 中的终产物，用溶于甲酸中的甲醛于 80 ℃下反应 2.5 小时，制备得到标题化合物，收率 56.5%，其为无定形固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.47 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.8, 35.3, 45.1, 48.3, 55.0, 57.4, 106.8, 110.7, 459.7, 128.8, 137.5, 138.3, 141.1, 156.1, 158.2.

MS （%）323 （母体+1， 7）， 167（ 35）， 149（ 100）， 113

（37）。

元素分析：理论值（$C_{20}H_{26}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O$）C 53.40, H 6.45, N 12.45.

实测值 C 53.44, H 7.03, N 12.32。

实施例 38

N-（3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基）-2-（4-氟苯基）乙酰胺；

采用实施例 2 中的终产物，通过 N-乙基，N-（3-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺介导的 4-氟苯乙酸的偶联，制备得到标题化合物，收率 38%，mp 161-163 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.42 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.51 (bs, 2H, NH), 5.49 (bs, 1H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.3, 30.5, 35.1, 42.8, 54.4, 56.7, 106.9, 110.7, 115.6, 115.9, 126.7, 128.8, 130.8, 130.9, 137.4, 138.3, 141.0, 156.0, 158.2, 160.4, 163.7, 171.5.

MS（%）431（母体+1，100），226（33），197（60），109（60）。

元素分析：理论值（$C_{26}H_{27}FN_4O \cdot 1/2H_2O$）C 71.05, H 6.42, N 12.75.

实测值 C 71.14, H 6.53, N 12.60。

实施例 39

6-（4-{2-[4-(3-苯基-烯丙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（3-苯基烯丙基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 67%，mp 249-255 ℃（盐酸盐）。

^{1}H-NMR 盐酸盐 ($CDCl_3$/MeOD, δ): 3.27 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.7-4.0 (m, 8H), 4.08 (d, J=7, 2H), 6.34 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.11 (d, J=7, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.93 (dd, J=7,8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 27.1, 31.1, 57.0, 58.1, 59.9, 112.0, 113.2, 116.5, 128.4, 1218.5, 128.8, 129.0, 131.9, 136.4, 141.0, 143.2, 145.8, 147.8, 150.3, 156.8.

MS （%）399 （母体+1， 54）， 149（ 77）， 119（ 93）， 117（ 100）。

元素分析: 理论值($C_{26}H_{30}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$)C 60.41, H 6.63, N 10.84.
实测值 C 60.79, H 6.65, N 10.67。

实施例 40

6-（ 4-{2-[4-(3-苯基-丙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 3-苯基丙基）哌嗪制备得到标题化合物，收率 64%， mp 258-264 ℃（盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.83 (qn, J=8, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 12H), 2.83 (m, 2H), 4.47 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.6, 33.3, 33.7, 53.2, 58,0, 60.3, 65.8, 106.8, 110.7, 125.8, 126.8, 128.3, 128.4, 128.9, 137.6, 138.3, 140.9, 142.1, 156.1, 158.2.

MS （%）401 （母体+1， 10）， 167（ 21）， 149（ 100）， 113（ 24）。

元素分析: 理论值($C_{26}H_{33}N_4 \cdot 3HCl \cdot 5/2H_2O$)C 56.27, H 7.26, N 10.10.
实测值 C 56.35, H 7.47, N 9.72。

实施例 41

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸（ 3， 4-二甲基苯基）酰胺

采用实施例 4 中所述的方法，从异氰酸 3， 4-二甲基苯基酯制备得到标题化合物，收率 90%， mp 122-125 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 4.55 (bs, 2H, NH), 6.35 (s, 1H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 19.0, 19.9, 33.2, 44.1, 52.8, 60.1, 104.0, 110.7, 117.7, 121.7, 126.9, 128.9, 129., 131.4, 136.6, 137.0, 137.6, 138.4, 140.6, 155.2, 155.9, 158.2.

MS （%）430 （母体+1， 41），283（100），246（58），197（81），99（76）。

元素分析：理论值（$C_{26}H_{31}N_5O$）C 72.70, H 7.72, N 16.30.

实测值 C 72.51, H 7.33, N 16.06。

实施例 42

1-（4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-2-（4-氯苯基）乙基酮

采用实施例 5 中所述的方法，从 4-氯苯基乙酸制备得到标题化合物，收率 38%， mp 205 ℃（分解，盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.37 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.86 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.01 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.47 (dd, J=7,8, 1H), 7.79 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 40.0, 41.7, 45.9, 52.6, 53.0, 59.8, 107.2, 110.7, 127.0, 128.5, 128.8, 130.0, 130.8, 122.7, 133.5, 137.3, 138.6, 140.5, 155.6, 158,2, 169.0.

MS （%）435 （母体+1， 43），251（49），197（61），119（62）。

元素分析：理论值（$C_{25}H_{27}N_4ClO \cdot 1/4H_2O$）C 68.33, H 6.31, N 12.75.

实测值 C 68.59, H 6.13, N 12.53。

实施例 43

8-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-苄基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸烷-2,4 二酮；

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-苄基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸烷-2,4 二酮（按照 WO95/12577（1995）所述方法进行制备）得到标题化合物，收率 42%， mp 190 ℃（分解，盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.62 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H, NH), 4.63 (s, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.46 (dd, J=7,8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 33.4, 42.1, 49.0, 60.1, 60.2, 106.9, 110.7, 126.9, 127.8, 128.3, 128.7, 128.9, 136.1, 167.7, 138.4, 140.7, 155.9, 156.8, 158.2, 176.0.

MS（%）456（母体+1，100），272（81），197（79），119（35）。

元素分析：理论值($C_{27}H_{29}N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$，作为游离碱分析)C 69.81, H 6.51, N 15.07.

实测值 C 69.94, H 6.52, N 15.00。

实施例 44

3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,2,1-]辛-8-基胺

采用实施例 2 中所述的方法，从 3-氮杂-双环[3,2,1-]辛-8-基胺叔丁基氨基甲酸酯并接着去除叔丁基氨基甲酸酯基团，可以制备得到标题化合物，收率 83%，mp 235 ℃（分解，盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.69 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 2.59 (m, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.53 (bs, 2H, NH), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.43 (dd, J=7,8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.9, 33.2, 39.2, 52.1, 54.1, 59.7, 106.8, 110.65, 126.6, 128.9, 139.3, 138.3, 141.6, 156.1, 158.2.

MS（%）323（母体+1，10），167（24），149（100），113（27）。

元素分析：理论值($C_{20}H_{26}N_4 \cdot HCl \cdot 7/4H_2O \cdot CH_2Cl_2$)C 53.06, H 6.89, N 11.79.

实测值 C 53.35, H 7.07, N 11.79。

实施例 45

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸间甲苯酰胺

采用实施例 3 中所述的方法，从异氰酸 3-甲苯基酯制备得到标题化合物，收率 85%， mp 88-94 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.30 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 4.54 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=7, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.5, 33.2, 44.1, 52.8, 60.1, 107.0, 110.7, 117.1, 120.8, 123.9, 126.9, 128.7, 128.9, 137.7, 138.4, 138.7, 138.9, 140.6, 155.1, 155.9, 158.2.

MS （%）416 （母体+1， 33）， 283（ 100），232（ 60），197（ 95）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{29}N_5O$ ） C 72.26, H 7.03, N 16.85.

实测值 C 72.08, H 7.08, N 16.74 。

实施例 46

（ 3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基）-苯乙基胺;

采用实施例 2 中的终产物，使之与苯乙醛和氰基硼氢化钠在甲醇中反应，制备得到标题化合物，收率 41%， mp 165 ℃（分解，盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (m, 2H), 2.4 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.43 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.4, 35.0, 36.1, 39.0, 50.6, 55.0, 57.3, 106.9, 110.7, 126.1, 126.8, 128.5, 128.7, 128.9, 137.6, 138.35, 140.0, 140.7, 156.0, 158.2.

HRMS （%）： 理论值（ $C_{26}H_{30}N_4$ ） 399.2549，

实测值 399.2534 。

实施例 47

4-{2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸苄基酰胺

采用实施例3中所述的方法，从异氰酸苄基酯制备得到标题化合物，收率60%， mp 172-175 ℃。

^{1}H-NMR (MeOD, $CDCl_3$, δ): 2.48 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.61 (bs for NH_2, 部分交换), 5.03 (m, NH, 部分交换), 6.41 (d, J=8, 1H), 6.99 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.76 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 43.6, 44.8, 52.8, 60.1, 107.1, 110.8, 126.9, 127.3, 127.7, 128.6, 128.9, 137.7, 138.5, 139.3, 140.5, 155.9, 157.7, 158.3.

MS （%）416 （母体+1， 60）， 283（ 100）， 232（ 56）， 197（ 80）， 99（ 70）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{29}N_5O \cdot 1/4H_2O$ ） C 71.49, H 7.28, N 16.67.

实测值 C 71.45, H 7.06, N 16.67 。

实施例48

6-[4-（ 2-{4-[1-（ 4-氟苯基）-1H-四唑-5-基]-哌嗪-1-基}-乙基）-苯基]吡啶-2-基胺

采用实施例1中所述的方法，从[（ 4-氟苯基）-1H-四唑-5-基]哌嗪制备得到标题化合物，收率20%， mp 185-187 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.58 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 4.51 (bs, 2H, NH), 6.45 (d, J=8, 1H), 7.06 (d, J=7, 1H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.49 (t, J=8, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 48.7, 52.1, 60.0, 106.9, 110.7, 116.8, 117.1, 125.8, 125.9, 126.9, 128.9, 131.0, 137.7, 138.4, 140.4, 155.9, 157.6, 158.2, 161.1, 164.5.

MS （%）445 （母体+1， 85）， 197（ 80）， 119（ 100）， 103（ 84）。

元素分析: 理论值（ $C_{24}H_{25}N_8F$ ） C 64.85, H 5.67, N 25.21.

实测值 C 64.63, H 5.75, N 25.36 。

实施例 49

6-（ 4-{2-[4-顺-(4-苯基-环己基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从顺-(4-苯基-环己基）-哌嗪制备得到标题化合物，收率 46%， mp 127-130 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.58 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 10H), 2.83 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.06 (d, J=7, 1H), 7.2-7.3 (m, 7H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.0, 28.4, 33.4, 42.8, 49.8, 53.8, 59.1, 60.5, 106.9, 110.7, 125.7, 126.8, 127.1, 128.2, 128.9, 129.2, 137.6, 138.3, 141.0, 147.1, 156.1, 158.2.

MS（%） 441（母体+1， 59）， 257（ 75）， 197（ 40）， 91（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{29}H_{36}N_4O \cdot 1/4H_2O$ ） C 78.25, H 8.27, N 12.59.

实测值 C 78.30, H 8.22, N 12.70 。

实施例 50

6-（ 4-{2-[4-反-(4-苯基-环己基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从反-(4-苯基-环己基）-哌嗪制备得到标题化合物，收率 54%， mp 178-180 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.49 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.65 (m, 8H), 2.85 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.1-7.2 (m, 7H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.9, 33.3, 33.5, 44.1, 49.1, 53.5, 60.4, 63.3, 106.9, 110.7, 126.0, 126.8, 126.9, 128.3, 128.9, 137.6, 138.3, 140.9, 146.9, 156.0, 158.2.

MS（%） 441（母体+1， 89）， 257（ 90）， 197（ 40）， 91（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{29}H_{36}N_4O \cdot 1/4H_2O$ ） C 78.25, H 8.27, N 12.59.

实测值 C 77.98, H 8.25, N 12.60 。

实施例 51

（ 3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基）

-（3-苯基丙基）胺盐酸盐

从实施例 2 中的终产物，用 3-苯基丙醛，经在甲醇中采用氰基硼氢化钠进行还原胺化，制备得到标题化合物，收率 27%， mp 160-163 ℃（从 1，2-二氯甲烷得盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.44 (m, 2H), 1.83 (qn, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.6-2.8 (m, 8H), 3.09 (m, 2H), 4.54 (bs; 2H, NH), 6.43 (d, J=8, 1H), 7.07 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.4, 31.5, 33.6, 35.2, 39.0, 49.1, 55.0, 57.3, 106.8, 110.7, 125.8, 126.7, 128.3, 128.4, 128.9, 137.5, 138.3, 141.0, 142.1, 156.1, 158.2.

MS（%）413（母体+1， 70），226（73），197（66），91（100）。

元素分析: 理论值（$C_{27}H_{32}N_4 \cdot 2HCL \cdot 2H_2O \cdot 1/2C_2H_4Cl_2$）C 58.90, H 7.06, N 9.81.

实测值 C 59.18, H 7.18, N 9.46

实施例 52

2-（3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基氨基）-乙酰胺

采用实施例 2 中的终产物，用碘代乙酰胺，制备得到标题化合物，收率 39．5%， mp 140 ℃（分解）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.51 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 6.49 (d, J=8, 1H), 6.96 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.48 (dd, J=7,8, 1H), 7.74 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 25.3, 35.7, 40.6, 56.1, 58.6, 60.1, 108.5, 111.1, 128.0, 129.8, 139.2, 139.7, 141.9, 157,1, 161.0, 177.0.

HRMS （%）352 （母体+1， 43），155（47），119（100），103（54）。

实施例 53

6-[4-（ 2-{4-[2-（ 4-氟苯基）乙基]-哌嗪-1-基}-乙基）-苯基]-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从(4-氟）苯乙基-哌嗪制备得到标题化合物，收率 35%， mp 165-167 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.5-2.7 (m, 12H), 2.7-2.9 (m, 4H), 4.51 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.8, 33.3, 53.1, 60.3, 60.5, 106.9, 110.7, 115.0, 115.3, 126.8, 128.9, 130.0, 130.1, 135.9, 136.0, 137.6, 138.3, 140.9, 156.1, 158,2, 159.8, 163.0.

MS （%）405 （母体+1， 92）， 221（ 100）， 197（ 53）， 123（ 75）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{29}F N_4 \cdot 1/4H_2O$ ） C 72.6, H 7.31, N 13.55.

实测值 C 72.74, H 7.05, N 13.22 。

实施例 54

6-（ 4-{2-[4-[1-（甲基-2-苯基-乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 1-甲基-2-苯基-乙基-哌嗪制备得到标题化合物，收率 30%， mp 252-256 ℃（盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.95 (d, J=6, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 10H), 2.83 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 4.54 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 14.4, 33.4, 39.3, 48.3, 53.6, 60.4, 61.3, 106.9, 110.7, 125.8, 126.9, 127.0, 128.2, 128.9, 129.3, 137.6, 138.3, 140,6, 140.9, 156.1, 158.3.

MS （%）401 （母体+1， 64）， 309（ 35）， 217（ 40）， 197（ 34）， 91（ 100）。

元素分析: 理论值($C_{26}H_{32}N_4 \cdot 3HCL \cdot H_2O$)C 59.15, H 7.06, N 10.61.
实测值 C 59.07, H 7.22, N 10.46。

实施例 55

6-（ 4-{2-[4-（ 1,2,3,4-四氢-萘-2-基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（ 1,2,3,4-四氢-萘-2-基）-哌嗪制备得到标题化合物，收率 33%， mp ＞ 220 ℃（盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.6-3.0 (m, 17H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.09 (m, 5H), 7.26 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.1, 29.4, 32.0, 33.3, 49.1, 53.5, 60.3, 60.4, 106.9, 110.7, 125.7, 125.8, 126.9, 128.5, 128.9, 129.5, 135.9, 136.4, 137.6, 138.3, 140.9, 156.1, 158.2.

MS （%）413 （母体+1， 30）， 229（ 65）， 197（ 30）， 131（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{27}H_{32}N_4 \cdot 3HCL$ ） C 62.13, H 6.76, N 10.73.
实测值 C 62.44, H 7.11, N 10.49。

实施例 56

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-（ 4-氟苯基）乙酰胺

从（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-2-胺，采用 4-氟苯乙酸，通过 N-乙基， N-（ 3-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺介导的偶联，制备得到标题化合物，收率 55%， mp 90 ℃（分解）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.54 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 6.19 (m, 1H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.1, 34.6, 42.7, 48.6, 52.8, 57.2, 60.6, 107.0, 110.7, 115.5, 115.7, 126.9, 128.8, 130.8, 130.9, 137.8, 138.4, 140.2, 155.8, 158.3, 160.8, 163.2, 170.2.

MS （%）419 （母体+1， 43）， 391 （ 38 ）， 167 （ 40 ）， 149 （ 100 ）， 119 （ 46 ）， 113 （ 73 ）。

HRMS 理论值（ $C_{25}H_{28}N_4OF$ ）： 419.2247

实测值 419.2266 。

实施例 57

8-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-苯乙基 1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2， 4-二酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-苯乙基 1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-2， 4-二酮制备得到标题化合物，收率 45%， mp 176-180 ℃（盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.51 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.92 (m, 4H), 3.73 (t, J=7, 2H), 4.54 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.2, 33.3, 33.8, 39.5, 49.0, 59.7, 60.1, 106.9, 110.7, 126.6, 126.9, 128.5, 128.9, 129.0, 137.7, 138.4, 140.7, 156.0, 156.8, 158.3, 176.1.

MS （%）470 （母体+1， 70）， 360 （ 67 ）， 340 （ 100 ）， 338 （ 75 ）， 332 （ 55 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{28}H_{31}N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$ ） C 70.27, H 6.74, N 14.63.

实测值 C 70.16, H 6.65, N 14.85 。

实施例 58

8-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基胺的叔丁基氨基甲酸酯，经三氟乙酸去保护，制备得到标题化合物，收率 67%， mp 〉 300 ℃（盐酸盐）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.45 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H, NH), 6.39

(d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.9, 35.6, 41.2, 43.0, 53.3, 58.8, 106.8, 110.7, 126.7, 128.9, 137.5, 138.3, 141.1, 156.0, 158.2.

MS（%）323（母体+1，23），197（25），149（36），109（57），95（100）。

元素分析: 理论值（$C_{20}H_{26}N_4 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O \cdot CH_2Cl_2$）C 53.57, H 6.85, N 11.90.

实测值 C 53.90, H 7.09, N 12.14。

实施例 59

4-氨基-1-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-甲酸苯甲酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-氨基-哌啶-4-甲酸苯甲酰胺，制备得到标题化合物，mp 〉 240 ℃（盐酸盐），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.47 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 4.42 (d, J=6, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.02 (bs, 1H, NH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 34.8, 43.2, 48.9, 55.1, 60.3, 107.1, 110.9, 126.9, 127.3, 127.6, 128.6, 128.9, 137.7, 138.5, 140.5, 156.0, 158.3, 177.0.

MS（%）430（母体+1，100），167（25），197（47），133（62）。

元素分析: 理论值（$C_{26}H_{31}N_5O \cdot HCl \cdot 5/4H_2O \cdot CH_2Cl_2$）C 56.55, H 6.42, N 12.21.

实测值 C 56.88, H 6.84, N 12.09。

实施例 60

6-（4-{2-[4-（2-氨基-乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（2-氨基-乙基）哌嗪的叔丁基氨基甲酸

酯，经在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，制备得到标题化合物，收率90%，为无定型固体，三氟乙酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.93 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 14H), 2.81 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H, NH), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 53.2, 60.4, 106.9, 110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 140.9, 156.0, 158.2.

MS （%）326 （母体+1， 8）， 167 （ 25 ）， 149 （ 100 ）， 133 （ 45 ）， 119 （ 28 ）， 113 （ 25 ）。

HRMS 理论值（ $C_{19}H_{27}N_5$ ） 326.2345

实测值 326.2340 。

实施例 61

2-氨基-1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-3-苯基丙烷-1-酮

从实施例 3B 中的标题化合物，采用由 N-乙基， N-（ 3-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺介导的叔丁氧羰基苯基丙氨酸的偶联，制备得到标题化合物，产率 68%，然后在二氯甲烷中用三氟乙酸进行去保护，产率 78%， mp 230 ℃（分解），其为从乙醚中重结晶的盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.89 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.74 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.5-.37 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.59 (bs, 2H, NH), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.02 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.44 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 41.9, 45.2, 52.5, 52.8, 59.9, 107.0, 110.6, 126.9, 128.6, 128.8, 129.4, 137.6, 137.7, 138.3, 140.5, 155.8, 158.3, 173.0.

MS （%）430 （母体+1， 23）， 167 （ 26 ）， 149 （ 100 ）， 133 （ 72 ）， 113 （ 25 ）。

HRMS：理论值($C_{26}H_{31}N_5O \cdot 3HCl \cdot 5/4H_2O$)C 56.19, H 6.99, N 11.70.

实测值 C 56.55, H 6.73, N 11.32 。

实施例 62

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-{8-苄基-8-氮杂-双环[3， 2， 1]辛-3-基）胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 8-苄基-8-氮杂-双环[3， 2， 1]辛-3-基）胺制备得到标题化合物， mp 260 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.45 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 27.0, 36.5, 38.3, 48.1, 48.9, 55.5, 58.5, 106.9, 110.8, 126.6, 126.9, 128.1, 128.5, 128.9, 137.7, 138.3, 140.3, 140.7, 156.0, 158.2.

MS（%） 413（母体+1， 6）， 200 （ 40 ）， 133 （ 28 ）， 91 （ 100 ）。

元素分析: 理论值($C_{27}H_{32}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O$)C 60.06, H 6.91, N 10.38.

实测值 C 60.33, H 6.82, N 10.39 。

实施例 63

1-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-基）-3-苯基-脲

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（苯脲基）哌啶制备得到标题化合物， mp >280 ℃，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.41 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.585 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 6.39 (d, J=8, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.42 (t, J=8, 1H), 7.69 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, MeOD, δ): 31.9, 32.8, 46.2, 52.4, .60.1, 107.3, 110.9, .119.0, 122.4, 127.0, 128.8, 137.8, 138.6, 139.3, 140.0, 155.6, 155.9, 158.5.

MS （%） 416 （母体+1， 78 ）， 323 （ 52 ）， 232 （ 50 ）， 197 （ 100 ）， 133 （ 82 ）， 119 （ 79 ）， 103 （ 69 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{29}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O \cdot 3/4CH_2Cl_2$ ） C

55.11, H 6.02, N 12.48.

实测值 C 55.34, H 6.05, N 12.14 。

实施例 64

1-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-基）-3-苄基-脲

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（苄脲基）哌啶制备得到标题化合物，产率 24%， mp 120 ℃，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.42 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 4.32 (d, J=5, 2H), 4.48 (bs, 2H, NH), 4.90 (m, 1H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.7, 33.4, 44.5, 47.1, 52.3, 60.2, 106.9, 110.8, 126.9, 127.3, 127.5, 128.6, .128.9, 137.7, 138.6, 139.2, 140.6, 156.0, 157.5, 158.2.

MS （%） 430 （母体+1， 10）， 155 （ 50 ）， 135 （ 28 ）， 119 （ 100 ）， 103 （ 55 ）。

元素分析: 理论值($C_{26}H_{31}N_5O \cdot 2HCl \cdot H_2O$)C 60.00, H 6.78, N 13.45.

实测值 C 60.23, H 6.57, N 13.29 。

实施例 65

N-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-基）-2-（ 4-氟苯基）-乙酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-（（ 4-氟苯基）乙酰氨基）-哌啶制备得到标题化合物，产率 35%， mp 170 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.37 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.46 (bs, 2H, NH), 5.23 (d, J=7, 1H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.46 (dd, J=7,8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.0, 33.5, 43.0, 46.5, 52.2, 60.2, 106.9, 110.7, 115.7, 115.95, 126.8, 128.9, 130.8, 130.9, 137.6, 138.3, 140.7, 156.0, 158.2, 170.0.

MS （%）433 （母体+1， 70），155（48），119（100），103（61）。

元素分析：理论值($C_{26}H_{29}N_4OF \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$)C 60.17, H 6.31, N 10.80.

实测值 C 60.56, H 6.24, N 10.75。

实施例 66

{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（8-氮杂-双环[3，2，1]辛-3-基）胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 N-苄基-（8-氮杂-双环[3，2，1]辛-3-基）胺作起始物，随后于乙醇中用甲酸铵和 10%Pd/C 进行脱苄反应，得到标题化合物，产率 71%，mp 170 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.24 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.49 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 29.1, 36.4, 40.7, 47.9, 19.0, 54.2, 106.9, 110.8, 126.9, 128.9, 137.7, 138.4, 140.5, 156.0, 158.2.

MS （%）323 （母体+1， 66），199（55），133（81），110（100）。

元素分析：理论值（$C_{20}H_{26}N_4 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O \cdot 1/4CH_2Cl_2$）C 53.73, H 7.24, N 12.38.

实测值 C 53.48, H 7.23, N 12.04。

实施例 67

6-{4-[2-（4-氨基-吡啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，用 4-（叔丁氧羰氨基）哌啶作原料，室温下，在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，制备得到标题化合物，收率 100%，mp190-195 ℃，为三氟乙酸盐。

^{1}H-NMR (TFA salt, $CDCl_3$, δ): 1.99 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 6.96 (d, J=8, 1H), 7.14 (d, J=7, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.95 (dd, J=7,8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.5, 31.1, 46.7, 46.8, 51.9, 112.0, 112.9, 128.9, 131.1, 132.3, 141.3, 145.8, 148.1, 156.8.

MS（%）297（母体+1，100），197（50），133（52）。

元素分析：理论值（$C_{18}H_{24}N_4 \cdot 3(C_2HF_3O_2 \cdot H_2O)$ C 43.91, H 4.45, N 8.53.

实测值 C 43.82, H4.11, N 8.48。

实施例 68

4-氨基-1-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-甲酸吗啉-酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-氨基哌啶-4-甲酸吗啉酰胺制备得到标题化合物，产率 13%，mp >280 ℃，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.2-2.4 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 4H), 3.5-.37 (m, 8H), 4.48 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 34.0, 37.0, 56.4, 49.9, 60.3, 61.3, 67.1, 106.9, 110.7, 126.8, 128.9, 137.0, 138.3, 156.0, 158.2（羰基碳原子在该扫描中看不见）。

MS（%）410（母体+1，12），242（100）。

注元素分析：理论值（$C_{25}H_{29}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O \cdot 3/4CH_2Cl_2$）C 55.11, H 6.02, N 12.48.

实测值 C 55.34, H 6.05, N 12.14。

实施例 69

4-氨基-1-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-甲酸吡咯烷酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-氨基哌啶-4-甲酸吡咯烷酰胺制备得到标题化合物，产率 39%，mp 220 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.8 (bs, 6H), 2.51 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.8 (bs, 4H), 4.51 (bs, 2H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.02 (d, J=7, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 35.6, 45.4, 48.0, 59.8, 56.1, 60.4, 106.9, 110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 141.0, 156.0, 158.2, 173.8.

FAB MS （%）394 （母体+1， 28）， 197（ 38）， 149（ 63），133（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{23}H_{31}N_5O \cdot HCl \cdot 1/4H_2O \cdot CH_2Cl_2$ ） C 55.50, H 6.64, N 13.48.

实测值 C 55.79, H 6.85, N 13.10

实施例 70

6-{4-[2-（ 3-氨基-吡咯烷-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，用 3-（叔丁氧羰氨基）吡咯烷作原料，室温下，在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，制备得到标题化合物，收率 92%，mp135 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.4-1.5 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 6H), 3.51 (m, 1H), 4.53 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 35.2, 35.3, 51.0, 53.3, 58.0, 64.1, 106.8, 110.7, 126.8, 128.8, 137.6, 138.3, 141.0, 156.1, 158,2.

MS （%）283 （母体+1， 100）， 197（ 37）， 99（ 75）。

元素分析: 理论值($C_{17}H_{22}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O$)C 49.83, H 6.64, N 13.67.

实测值 C 49.94, H 6.89, N 13.29 。

实施例 71

1-（ 3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙氨基}-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基）-2-（ 4-氟苯基）乙基酮

采用实施例 1 中所述的方法，从 1-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基-2-（ 4-氟苯基）乙基酮制备得到标题化合物，收率 23.5%， mp 170 ℃（分解），

其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.12 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 3.56 (dd, J=15,35, 2H), 4.165 (m, 1H), 4.49 (bs, 2H, NH), 4.68 (m, 1H), 6.42 (d, J=8, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 27.2, 28.9, 36.3. 38.3. 39.9, 40.4, 47.9, 48.9, 51.1, 54.4, 107.0, 110.8, 115.3, 115.5, 127.0, 128.9, 130.3, 131.0, 137.9, 138.4, 140.2, 155.9, 158.2, 162.9, 166.2.

MS（%）459（母体+1，27），133（98），110（100），109（30）。

元素分析：理论值($C_{28}H_{31}N_4FO \cdot 2HCl \cdot 3/4H_2O$)C 61.70, H 6.38, N 10.28.

实测值 C 61.82, H 6.43, N 10.11。

实施例 72

1-（1-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-3-苯基-脲

从实施例 73，使用异氰酸苯基酯制备得到标题化合物，产率 53．9%，mp 130℃（分解），从二氯甲烷/乙醚中重结晶，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.64 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H, NH), 4.54 (bs, 2H, NH), 5.94 (bs, 1H, NH), 6.40 (d, J=8, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.3, 34.7, 49.4, 53.1, 57.3, 61.0, 107.1, 110.8, 119.9, 122.8, 126.9, 128.8, 129.0, 137.6, 138.5, 139.3, 140.6, 155.8, 156.0, 158.4.

MS（%）402（母体+1，97），197（48），155（48），133（100），119（78），103（48）。

元素分析：理论值（$C_{24}H_{27}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1/2\,C_4H_{10}O \cdot 1/2CH_2Cl_2$）C 57.46, H 6.37, N 12.64.

实测值 C 57.74, H 6.35, N 12.44

实施例 73

1-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-3-苄基-脲

从实施例 73，使用异氰酸苄基酯制备得到标题化合物，产率 42%， mp 90 ℃（分解），从二氯甲烷/乙醚中重结晶，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.65 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.28 (d, J=6, 2H), 4.52 (m, 2H, NH), 5.27 (m, 1H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.01 (d, J=7, 1H), 7.2-7.3 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.79 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.4, 34.7, 44.3, 49.7, 53.0, 57.2, 61.0, 107.0, 110.7, 126.8, 127.1, 127.5, 128.5, 128.8, 137.6, 138.4, 139.5, 140.5, 155.9, 157.8, 158.2.

MS （%）416 （母体+1， 100）， 197（ 52）， 133（ 63）， 119（ 55）， 91（ 65）。

元素分析: 理论值（ $C_{21}H_{29}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1/2\ C_4H_{10}O \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ ）

C 57.25, H 6.64, N 12.14.

实测值 C 56.93, H 6.64, N 11.74

实施例 74

1-（ 1-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-吡咯烷-3-基）-3-环己基-脲

从实施例 73，使用异氰酸环己基酯制备得到标题化合物，产率 27%，mp 120 ℃（分解），从二氯甲烷/乙醚中重结晶，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.02 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.38 (d, J=8, 1H), 6.99 (d, J=7, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.42 (d, J=8, 1H), 7.79 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 25.0, 25.6, 32.3, 33.9, 34.7, 48.7, 49.4, 53.1, 57.5, 61.1, 107.0, .110.6, 126.9, 128.8, 137.7, 138.3, 140.4, 155.8, 157.4, 158.4.

MS （%）408 （母体+1， 95）， 309（ 62）， 197（ 100）， 133

（61）。

元素分析：理论值（$C_{24}H_{33}N_5O \cdot 2HCl \cdot 1/2\ C_4H_{10}O \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot 5/4H_2O$）

C 54.64, H 7.53, N 12.02.

实测值 C 54.52, H 7.28, N 12.00

实施例 75

{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基）-胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基）-2-胺制备得到标题化合物，收率 27%，mp 98 ℃（分解），其从乙醚中重结晶，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.9-1.9（多重峰，8H), 2.49 (s, 3H), 2.8-3.0 (m, 6H), 3.25 (m, 1H), 3.49 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.02 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

MS（%）337（母体+1，100）。

元素分析：理论值（$C_{21}H_{28}N_4 \cdot 3HCl \cdot 5/2\ H_2O \cdot 1/4\ C_4H_{10}O$）

C 51.87, H 7.62, N 11.00.

实测值 C 51.87, H 7.58, N 10.98

实施例 76

{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基）-胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺制备得到标题化合物，收率 19%，其为褐色固体，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.42 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.2-7.3 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.3, 35.7, 38.7, 50.5, 54.4, 59.1, 106.9, 110.7, 126.8, 126.9, 128.2, 128.6, 128.9, 137.7, 138.4, 139.5, 140.4, 156.0, 158.2.

MS （%）385 （母体+1， 20）， 155（ 64）， 119（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{23}H_{31}N_5O \cdot HCl \cdot 1/4\,H_2O \cdot CH_2Cl_2$ ）

C 55.50, H 6.64, N 13.48.

实测值 C 55.79, H 6.85, N 13.10

实施例 77

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-[8-（ 4-氟-苄基）-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 8-（ 4-氟-苄基）-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基-胺制备得到标题化合物，收率 22%， mp190 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 5H), 3.14 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.49 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (d, J=8, 1H), 77.24 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 27.0, 36.4, 38.3, 48.0, 48.9, 54.8, 58.3, 106.9, 110.7, 114.7, 114.9, 126.7, 126.8, 126.9, 128.9, 129.8, 129.9, 135.9, 137.8, 138.3, 140.6, 156.0, 158.2, 160.5, 162.9.

MS （%）431 （母体+1， 44）， 218（ 56）， 109（ 100）。

元素分析: 理论值($C_{27}H_{31}N_4F \cdot 3HCl \cdot 3/2\,H_2O$)C 57.20, H 6.58, N 9.88.

实测值 C 57.30, H 6.91, N 9.56

实施例 78

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-[8-（ 4-氯-苄基）-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 8-（ 4-氯-苄基）-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基-胺制备得到标题化合物，收率 29%， mp198 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.42 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 5H), 3.13 (bs, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.53 (bs, 2H, NH), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.2-7.3 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.0, 36.2, 37.9, 47.9, 49.0, 54.8, 58.1, 107.0, 110.7, 126.8, 127.0, 128.2, 128.3, 128.9, 129.8, 130.0, 132.2, 137.8, 138.4, 138.7, 140.4, 156.0, 158.2.

MS（%）447（母体+1，45），234（54），125（100）。

元素分析：理论值($C_{27}H_{31}N_4Cl \cdot 3HCl \cdot 1/2\ H_2O$)C 57.36, H 6.24, N 9.91.

实测值 C 57.27, H 6.44, N 9.57

实施例 79

4-氨基-1-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌啶-4-甲酸苯乙基酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从 4-氨基哌啶-4-甲酸苯乙基酰胺制备得到标题化合物，产率 12%，mp 215-219 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.31 (m, 2H), 1.80 (bs, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 6H), 3.48 (m, 2H), 4.49 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 35.0, 35.8, 40.4, 49.0, 55.2, 60.4, 106.9, 110.7, 126.4, 126.8, 128.5, 128.8, 128.9, 137.6, 138.3, 139.1, 140.9, 156.0, 158.2, 176.9.

MS（%）444（母体+1，15），197（54），133（100）。

元素分析：理论值（$C_{27}H_{33}N_5O \cdot 3HCl$）C 58.65, H 6.56, N 12.65.

实测值 C 58.29, H 6.97, N 12.28

实施例 80

3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基氨基}-吡咯烷-1-甲酸苯基酰胺

采用实施例 1 中所述方法，使用 3-氨基吡咯烷-1-甲酸苯基酰胺，制备得到标题化合物，产率 8%，mp 130 ℃（分解），从乙醚中重结晶，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.64 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.46 (dd, J=3,7, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H, NH), 4.53 (bs, 2H, NH), 5.85

(d, J=7, 1H), 6.40 (d, J=8, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 5H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.79 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.4, 34.8, 49.6, 53.1, 57.3, 61.0, 107.1, 110.8, 120.0, 122.9, 126.9, 128.8, 129.0, 137.6, 138.4, 139.2, 140.7, 155.6, 156.0, 158.3.

MS（%）402（母体+1，100），283（20），264（18）。

元素分析：理论值（$C_{24}H_{27}N_5O \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot C_4H_{10}O$）C 59.36, H 7.29, N 12.36.

实测值 C 59.34, H6.69, N 12.59

实施例 81

（3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基氨基}-吡咯烷-1-基）苯基甲基酮

采用实施例 1 中所述方法，使用 3-氨基吡咯烷-1-基苯基甲基酮，制备得到标题化合物，产率 10%，mp 130 ℃（分解），从乙醚中重结晶，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.71 (m, 1H), 1.98 and 2.13（多重峰，1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.2-3.8（多重峰，6H), 4.51 (bs, 2H, NH), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (t, J=7, 1H), 7.20 (d, J=8, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 30.8, 32.5, 36.0, 44.7, 47.8, 49.2, 49.3, 52.1, 55.1, 56.3, 57.9, 107.0, 110.75, 127.0, 127.1, 128.2, 128.3, 128.9, 129.9, 137.9, 138.4, 140.0, 155.8, 158.2, 169.8.

MS（%）387（母体+1，75），155（44），119（100），105（60）。

元素分析：理论值（$C_{24}H_{26}N_4O \cdot HCl \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot C_4H_{10}O$）C 63.44, H 7.10, N 10.38.

实测值 C 63.33, H6.72, N 10.39

实施例 82

6-{4-[2-（1-苄基-吡咯烷-3-基氨基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例1中所述的方法，用1-苄基吡咯烷-3-基胺作原料，收率27%，mp145℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.49 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.26 (dd, J=5,9, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.56 (AB_q, J=19, Dn=13, 2H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.28 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.1, 36.3, 49.5, 53.0, 57.3, .60.5, 60.7, 106.9, 110.7, 126.88, 126.94, 128.2, 128.8, 128.9, 137.8, 138.3, 139.0, 140.5, 156.0, 158.3.

MS（%）373（母体+1，100），155（35），119（78），103（35）。

元素分析：理论值($C_{24}H_{28}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$)C 58.72, H 6.57, N 11.41.

实测值 C 58.37, H 6.67, N 11.23。

实施例83

N-(8-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺

采用实施例1中所述的方法，从（8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基）-苯甲酰胺制备得到标题化合物，收率29%，mp211℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.67 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.47 (bs, 2H, NH), 5.96 (d, J=8, 1H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.4, 35.4, 37.65, 41.6, 53.8, 59.2, 106.9, 110.7, 126.8, 128.5 .,128.9, 131.4, 134.7, 137.7, 138.3, 140.7, 156.0, 158.2, 166.7.

MS（%）427（母体+1，100）。

元素分析：理论值($C_{27}H_{30}N_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$)C 62.67, H 6.62, N 10.83.

实测值 C 62.85, H 6.57, N 10.52。

实施例 84

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-{3-苄基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 3-苄基-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基）-胺制备得到标题化合物，收率 24%， mp190 ℃（分解），其为盐酸盐，并为内和外异构体的混合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.44 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.28 and 3.27 (s 单峰，2H, 外和内异构体按约 1：1比 , N-benzyl CH_2 基团), 4.47 (bs, 2H, NH), 6.44 (dd, J=2,8, 1H), 7.07 (dd, J=3,7, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.47 (dt, J=2,8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.2, 24.5, 32.3, 33.0, 47.8, 53.1, 60.2, 63.5, 63.8, 106.9, 110.7, 126.2, 126.6, 126.9, 128.1, 128.2, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 138.3, 139.0, 141.0, 158.0, 159.0.

MS （%）427 （母体+1， 68）， 91（ 100）。

元素分析: 理论值($C_{28}H_{34}N_4 \cdot 3H\ Cl \cdot 1/2H_2O$)C 61.71, H 7.03, N 10.28.

实测值 C 61.86, H 7.19, N 9.97 。

实施例 85

N-(8-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-（ 4-氟苯基）乙酰胺

采用实施例 1 中所述的方法，从（ 8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基）-2-（ 4-氟苯基）乙酰胺制备得到标题化合物，收率 23%， mp160 ℃（分解），其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.49 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.49 (bs, 2H, NH), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.21 (m, 4H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.1, 35.1, 37.6, 37.8, 41.0, 42.9, 52.9, 54.0, 59.4,

107.0, 110.7, 115.7, 115.9, 126.9, 127.3, 128.9, 129.0, 129.4, 130.9, 137.8, 138.4, 140.3, 155.9, 158.2, 170.1.

MS（%）459（母体+1，100），197（21），119（31），103（36）。

元素分析: 理论值（$C_{28}H_{31}N_4FO \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$）C 62.22, H 6.34, N 10.37.

实测值 C 61.99, H 6.50, N 10.01。

实施例 86

6-{4-[2-（3-氨基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，用 3-（叔丁氧羰氨基）哌啶作原料，产率 100%，然后与[（6-氨基-吡啶-2-基）苯基]-2-氯乙烷缩合，在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，制备得到标题化合物，mp150 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.20 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.31 (td, J=2,9, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 4.52 (bs, 2H, NH), 6.39 (dd, J=1,8, 1H), 7.02 (, dd, J=1,7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.44 (td, J=1,8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 25.1, 31.8, 36.3, 46.6, 48.1, 52.4, 54.75, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.5, 156.0, 158.2.

MS（%）297（母体+1，57），135（40），119（100），103（62）。

元素分析: 理论值（$C_{18}H_{24}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O \cdot 1/2CH_2Cl_2$）C 51.70, H 6.80, N 13.03.

实测值 C 51.90, H 6.64, N 12.59。

实施例 87

N-(3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-苯甲酰胺，反式异构体

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基）-苯甲酰胺反式异构体，制备得到标题化合物，收率 18%， mp185 ℃（分解），其为盐酸盐。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.35 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 5H), 2.79 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.53 (bs, 2H, NH), 6.41 (dd, J-1,8, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.05 (dd, J=1,7, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.6.25.3, 32.9, 33.5, 51.4, 59.5, 59.9, 106.8, 110.6, 126.6, 126.8, 128.6, 158.9, 131.3, 135.1, 137.3, 138.3, 141.5, 156.1, 158.2, 166.9.

MS （%）441 （母体+1， 41）， 149（ 75）， 119（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{28}H_{32}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O \cdot 1/4\ C_4H_{10}O$ ）

C 64.38, H 6.99, N 10.36.

实测值 C 64.49, H6.43, N 9.91

实施例 88

N-(3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-苯甲酰胺，顺式异构体

采用实施例 1 中所述的方法，从 3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基）-苯甲酰胺（顺式异构体），制备得到标题化合物，收率 9%，其为收湿的盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.37 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 4.04 (m, 1H), 4.48 (bs, 2H, NH), 6.42 (dd, J=1,8, 1H), 7.05 (dd, J=1,7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.74 (m, 2H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.3, 31.9, 33.4, 33.7, 50.8, 53.8, 60.5, 107.1, 110.7, 126.7, 126.8, 128.6, 128.9, 131.3, 135.1, 137.0, 138.6, 141.4, 155.6, 158.1, 166.6.

MS（%）441（母体+1， 5）， 391（ 10）， 167（ 23）， 149（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{28}H_{32}N_4 \cdot HCl \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot 1/2C_4H_{10}O$):

C 65.82, H 7.06, N 10.07.

实测值 C 66.20, H6.80, N 10.10

实施例 89

6-{4-[2-（ 4-二苯甲基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，用 4-二苯甲基-哌嗪，产率 54%， mp170 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.45 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.54 (bs, 2H, NH), 6.37 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.26 (m, 6H), 7.42 (m, 5H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 51.9, 52.0, 53.5, 60.4, 106.8, 110.6, 126.8, 126.9, 128.0, 128.5, 128.9, 137.6, 138.3, 141.0, 142.8, 156.0, 158.3.

MS （%）449 （母体+1， 17）， 253（ 12）， 167（ 100）， 149（ 14）。

元素分析: 理论值（ $C_{30}H_{32}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/4CH_2Cl_2$ ） C 66.94, H 6.41, N 10.32.

实测值 C 66.57, H6.22, N 10.17

实施例 90

6-{4-[2-（ 4-二苯甲基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，用 4-二苯甲基-哌啶，产率 24%， mp175 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.32 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.50 (d, J=11, 1H), 4.46 (bs, 2H, NH), 6.41, (dd, J=0.5,8, 1H), 7.04 (dd, J=0.5,7.5, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 10H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 31.2, 33.4, 39.5, 53.9, 58.9, 60.6, 106.9, 110.7, 126.2, 126.8, 128.0, 128.5, 128.9, 138.3, 143.7, 156.0, 158.2.

MS （%）448 （母体+1， 100）， 264（ 32）， 149（ 70）。

元素分析: 理论值（ $C_{31}H_{33}N_3 \cdot 2HCl \cdot 1/4CH_2Cl_2$ ） C 69.28, H 6.60, N 7.76.

实测值 C 68.96, H6.48, N 7.36

实施例 91

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基胺

采用实施例 1 中所述的方法，采用 3-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基胺叔丁基氨基甲酸酯，接着在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，制备得到标题化合物，收 85%，其为低熔点的盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.28 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (bs, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.46 (t, J=7, 2H), 2.78 (m, 3H), 3.02 (m, 2H, 4.46 (bs, 2H, NH), 6.41 (dd, J=0.5,8, 1H), 7.05 (d, J=0.6,7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.9, 24.1, 33.7, 36.1, 52.8, 60.2, 106.7, 110.7, 126.6, 128.9, 137.2, 138.3, 141.7, 156.2, 158.1.

MS（%）337（母体+1， 13）， 279（ 14）， 167（ 30）,149（ 100）, 113(39) 。

元素分析: 理论值（ $C_{21}H_{28}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot C_4H_{10}O$ ）

C 58.23, H 7.86, N 10.65.

实测值 C 58.15, H 7.31, N 10.72

实施例 92

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-甲酸乙酯

采用实施例 1 中所述的方法，采用 3-氮杂双环[3.1.0]_己-6-甲酸乙酯，制备得到标题化合物，收 18%，其为低熔点的固体，并为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.23 (t, J=7, 3H), 1.93 (bs, 2H), 1.99 (bs, 1H), 2.40 (d, J=9, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.12 (d, J=9, 2H), 4.49 (bs, 2H, NH), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7.5, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (t, J=7.5, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 14.3, 21.8, 26.3, 35.1, 54.4, 56.4, 30.2, 106.8, 110.7, 126.7, 128.8, 137.5, 138.3, 141.0, 156.1, 158.2, 173.9.

MS （%）352 （母体+1， 5），167（22），149（100），113（20）。

元素分析：理论值（$C_{21}H_{25}N_3O_2 \cdot 2HCl$）C，H，N.

实测值 C，H，N 。

实施例 93

3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-甲酸

于 70 ℃下，采用 2N 盐酸对实施例 92 中的化合物进行水解 8 小时，制备得到标题化合物，收率 83%，其为低熔点的固体，并为盐酸盐。

^{1}H-NMR (HCl salt, $CDCl_3$, δ): 2.18 (s, 2H), 2.31 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.94 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.3, 29.2, 31.5, 38.8, 55.7, 110.7, 111.6, 124.7, 127.6, 128.5, 130.0, 130.6, 131.0, 140.0, 144.6, 146.4, 155.4, 167.9.

FAB MS （%）324（母体+1，3），279（11），167（25），149（100），129（12），113（27）。

HRMS 理论值（$C_{19}H_{22}N_3O_2$（母体+1））324.1712，

实测值 324.1717 。

实施例 94

3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基氨基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯

采用实施例 1 中所述的方法，使用哌啶-1-甲酸叔丁酯制备得到标题化合物，收率 29%，其为泡沫状。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.76 (t, J=8, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.55 (bs, 2H), 5.03 (bs, 1H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.44 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 22.3, 28.5, 29.7, 33.3, 46.3, 53.8, 58.5, 60.3, 78.9, 106.8, 110.6, 126.8, 128.9, 13.5, 138.3, 141.0, 155.2, 156.0, 158.3.

MS （%）397 （母体+1， 56），297（38），280（48），213（40），197（95），157（100）。

HRMS 理论值（$C_{23}H_{33}N_4O_2$（母体+1））397.26035

实测值 397.2581。

实施例 95

6-{4-[2-（哌啶-3-基氨基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

在二氯甲烷中，用三氟乙酸对实施例 94 中的产品进行去保护，产率 92%，其从乙醚中重结晶，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.35 (bs, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 4.47 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 23.8, 33.3, 34.2, 48.1, 53.6, 60.6, 62.7, 106.8, 110.7, 126.8, 128.9, 137.5, 138.3, 141.1, 156.0, 158.2.

FAB MS （%）297（母体+1， 12），167（25），149（100），119（27），111（25）。

元素分析: 理论值（$C_{18}H_{24}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O \cdot 1/4\,C_4H_{10}O$）C 51.59, H 7.18, N 12.67.

实测值 C 51.86, H7.23, N 12.31

实施例 96

6-{4-[2-（1-苄基-哌啶-4-基氨基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 1 中所述方法，采用 1-苄基-4-氨基哌啶，产率为 82%（纯化过程如下进行，形成叔丁基氨基甲酸酯，接着进行层析，并在二氯甲烷中，用三氟乙酸进行去保护，得到盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.38 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.57 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.7, 36.3, 48.0, 52.5, 54.9, 36.1, 106.9, 110.7, 126.9, 128.2, 128.9, 129.1, 137.8, 138.3, 138.6, 140.6, 156.0, 158.3.

FAB MS （%）387（母体+1， 47）， 174（31）， 149（100），119（97）， 103（52）。

HRMS 理论值（$C_{25}H_{30}N_4$） 387.2548

实测值 387.2582。

实施例 97

3-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,2,1-]己-6-基胺（反式异构体）

按照实施例 1 中所述方法，采用 3-氮杂-双环[3,2,1-]己-6-基胺（反式异构体）叔丁基氨基甲酸酯，接着在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，产率 79%，其从乙醚中重结晶，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.34 (m, 2H), 1.90 (bs, 2H), 2.29 (t, J=7, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.09 (d, J=9, 2H), 4.52 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 19.9, 34.4, 35.4, 52.7, 57.0, 106.8, 110.7, 126.7, 128.8, 137.5, 138.3, 141.2, 156.1, 158.2.

FAB MS （%）295（母体+1， 3）， 279（10）， 167（20），149（100）， 129（6）， 113（25）。

元素分析：理论值（$C_{18}H_{22}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/4CH_2Cl_2 \cdot 1/2（C_4H_{10}O） \cdot 5/4H_2O$）

C 54.27, H 7.20, N 12.50.

实测值 C 53.92, H 6.83, N 12.19

实施例 98

6-{4-[2-（哌啶-4-基氨基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

在回流的乙醇中，用甲酸铵和 10%钯碳对实施例 96 中的产品进行去保护，产率 67.5%，其从乙醚中重结晶，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.30 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 6.42 9d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.3, 36.1, 44.2, 47.7, 53.9, 107.0, 110.7, 127.0, 128.9, 137.8, 138.4, 140.3, 155.95, 158.3.

MS （%）297 （母体+1， 10）， 199（ 35）， 149（ 100）， 119（ 30）。

元素分析: 理论值（ $C_{18}H_{24}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/4H_2O \cdot 1/2\,C_4H_{10}O$ ） C 53.70, H 7.32, N 12.52.

实测值 C 53.61, H 6.99, N 12.18

实施例 99

6-（ 4-{2-[（哌啶-4-基甲基）-氨基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

按照实施例 1 中所述方法，采用 4-氨基甲基哌啶-1-叔丁基氨基甲酸酯，接着在二氯甲烷中用三氟乙酸去保护，产率 80.5%，其从乙醚中重结晶，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.25 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 32.3, 36.1, 44.2, 47.7, 53.9, 107.0, 110.7, 127.0, 128.9, 137.8, 138.4, 140.3, 155.95, 158.3.

FAB MS （%）297 （母体+1， 16）， 199（ 35）， 149（ 100），119（ 30）。

元素分析：理论值（ $C_{19}H_{26}N_4 \cdot 3HCl \cdot 7/4H_2O \cdot 3/4\,C_4H_{10}O$ ） C 52.12, H 7.95, N 11.05.

实测值 C 52.62, H 7.59, N 10.96

实施例 100

3-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氮杂-双环[3,1,0-]己-6-基（ 4-甲基-哌嗪-1-基）-甲基酮

按照实施例 1 中所述方法，采用 3-氮杂-双环[3,1,0-]己-6-基-（ 4-甲基-哌嗪-1-基）-甲基酮制备得到标题化合物，产率 14%，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.94 (bs, 2H), 2.09 (bs, 1H), 2.2-2.4 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 4.49 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=8, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 19.7, 25.6, 35.1, 41.8, 45.5, 46.0, 54.5, 54.7, 55.3, 56.7, 106.9, 110.7, 126.7, 1228.8, 137.5, 138.3, 140.9, 156.0, 158.0, 171.1.

MS（%）406（母体+1， 3）， 391（ 20）， 167（ 18）， 149（ 100）， 113（ 19）。

元素分析：理论值（ $C_{24}H_{31}N_5O \cdot 3HCl \cdot 2H_2O \cdot 5/4\,C_4H_{10}O$ ） C 54.12, H 7.91, N 10.88.

实测值 C 53.97, H 7.57, N 10.56

实施例 101

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 9-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺（更大极性非对映异构体）

按照实施例 1 中所述方法，采用（ 9-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺（更大极性非对映异构体）制备得到标题化合物，产率 38%，为泡沫状盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.52 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.50 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 27.4, 36.7, 48.4, 49.0, 50.8, 56.1, 69.5, 106.8, 110.7, 126.7, 127.0, 128.3, 128.5, 128.9, 137.5, 138.3, 139.0, 141.2, 156.1, 158.2.

MS（%）429（母体+1，42），216（53），91（100）。

元素分析：理论值（$C_{27}H_{32}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O$）C 58.33, H 6.71, N 10.08.

实测值 C 58.12, H 6.82, N 9.83

实施例 102

{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（9-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺（小极性非对映异构体）

按照实施例 1 中所述方法，采用（9-苄基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺（小极性非对映异构体）制备得到标题化合物，产率 32%，mp 215℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.74 (m, 4H), 2.685 (bs, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.52 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.06 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 31.3, 36.4, 47.8, 50.8, 52.5, 55.9, 71.4, 106.9, 110.75, 127.0, 128.3, 128.5, 129.0, 137.8, 138.4, 139.2, 140.6, 156.1, 158.3.

MS（%）429（母体+1，12），216（67），91（100）。

元素分析：理论值（$C_{27}H_{32}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O$）C 58.33, H 6.71, N 10.08.

实测值 C 58.30, H 6.78, N 9.92

实施例 103

2-（ 4{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-哌嗪-1-基）-1-苯基乙醇

从实施例 16 中的化合物起始，在室温下，在甲醇中采用硼氢化钠反应 2 小时，制备得到标题化合物，产率 98.5%， mp 235 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.51 (m, 6H), 2.63 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 4.10 (bs, 1H), 4.54 (bs, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.84 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 53.3, 60.3, 66.2, 68.8, 106.9, 110.7, 125.9, 126.9, 127.5, 128.4, 128.9, 137.7, 138.3, 140.8, 142.2, 156.0, 158.3.

MS （%）403 （母体+1， 100）， 295（ 54）， 219（ 41）， 197（ 76）， 113（ 35）97（ 89）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{30}N_4O \cdot 3HCl \cdot 1/2\,H_2O$ ） C 57.64, H 6.58, N 10.76.

实测值 C 57.66, H 6.45, N 10.77

实施例 104

{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（ 3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺

在回流的乙醇中，用甲酸铵和 10%Pd/C 对实施例 101 中的产品进行去保护，产率 81%， mp。 100 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.69 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.6-3.0 (m, 5H), 3.5-3.9 (m, 4H), 4.64 (bs, 2H), 6.35 (d, J=8, 1H), 7.00 (d, J=8, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.40 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

MS （%）339 （母体+1， 100）， 254（ 35）， 199（ 45）， 159（ 38）。

HRMS 理论值（ $C_{20}H_{27}N_4O$，母体+1） 339.2184
实测值 339.2164

实施例 105

6-（ 4{2-[4-（ 2-氨基-2-苯基-乙基）-哌嗪-1-基]-乙基}-苯基）-吡啶-2-基胺

在回流的甲醇中，用 O-甲基羟胺盐酸盐对实施例 16 中的化合物进行处理，形成甲基肟，在回流的四氢呋喃中采用甲基硼烷硫化物对其进行还原，制备得到标题化合物，产率 54%，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.2-2.9 (m, 14H), 4.12 (m, 1H), 4.52 (bs, 2H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.45 (t, J=7, 1H), 7.81 (m, 2H).

MS （%）402 （母体+1， 6）， 149（ 100），119（ 47）。
HRMS 理论值（ $C_{25}H_{32}N_5$，母体+1） 402.2658
实测值 402.2657

实施例 106

9-{2-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基胺

按照实施例 1 中所述方法，采用 N-叔丁氧羰基-3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基胺制备得到标题化合物，产率 9.5%，随后在室温下，二氯甲烷中用三氟乙酸除去叔丁氧羰基，产率为 88%，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.36 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.46 (bs, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.51 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 31.5, 34.5, 42.1, 51.4, 53.9, 69.8, 106.9, 110.7, 126.7, 129.0, 137.6, 138.3, 140.9, 156.0, 158.0.

FAB MS（%）339（母体+1，46），322（51），197（65）149（74），119（100），103（77），98（74）。

元素分析：理论值（$C_{20}H_{26}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O \cdot 3/2(C_4H_{10}O)$）C 54.12, H 8.04, N 9.71.

实测值 C 54.31, H 7.63, N 9.37

HRMS 理论值（$C_{20}H_{27}N_4O$，母体+1） 339.2184

实测值 339.2155

实施例 107

{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-（3-氧杂-9-氮杂-双环[3,3,1-]壬-7-基）胺

按照实施例 102 中所述方法，在回流的乙醇中，用甲酸铵和 10%钯碳对产品进行去保护，产率 87%，mp 170 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.36 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.7-3.9 (m, 5H), 4.56 (bs, 2H), 6.36 (d, J=8, 1H), 7.01 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.42 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 36.4, 39.2, 47.7, 48.9, 50.5, 71.7, 106.9, 110.6, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.6, 155.9, 158.3.

MS（%）339（母体+1，6），167（21），149（100），129（12），113（31）。

元素分析：理论值（$C_{20}H_{26}N_4O \cdot 3HCl \cdot 3/2H_2O$）C 51.62, H 7.29, N 10.94.

实测值 C 51.65, H 7.24, N 10.95

实施例 108

6-{4-[2-（4-氨基-2，6-二甲基-哌啶-1-基）乙基]苯基-吡啶-2-基胺（顺式非对映体）

A．N-苄基-2，6-二甲基哌啶-4-酮：

向装备有浓缩装置和氮气进口的500mL 三口瓶中加入40g（ 0.28mol ）1， 3-丙酮二甲酸， 24.8g(0.64mol)乙醛，和60mL 水。向所得的溶液中缓慢加入 30mL(0.28mol)苄胺，加料时间为 30 分钟，调节 pH 至 4-5，在室温下搅拌过夜。过滤后，用 6N 氢氧化钠调节 pH 至 10，用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到两种异构体。

反式异构体： 10.1g(16.5%)油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.07 (d, J = 7, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.75 (Ab_q, J = 14, Dn = 110, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.37 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 17.4, 47.4, 51.3, 51.8, 126.9, 128.2, 128.3, 140.2,

羰基碳在该扫描中看不见。

MS （%） 218 （母体+1， 100 ）。

顺式异构体： 3.31g(5.4%)油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.13 (d, J = 6, 6H), 2.32 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.5, 47.1, 50.0, 57.3, 126.5, 127.6, 128.2, 141.0,

在此扫描中未见到羰基碳。

MS （%） 218 （母体+1， 100 ）。

B． N-苄基-2， 6-二甲基哌啶-4-酮甲肟（顺式异构体）：

向装备有浓缩装置和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 3． 31g （ 15.2mmol ） N-苄基-2， 6-二甲基哌啶-4-酮（顺式异构体），2.1g(24.3 mmol)甲肟盐酸盐， 3.4mL （ 24.3mmol ）三乙胺以及 50ml 甲醇。反应混合物回流 24 小时，冷却并蒸发。残渣用水/乙酸乙酯提取，分出有机层，用盐水洗涤，干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 1． 5g （ 40%）油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.10 (m, 6H), 1.92 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.36 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 16.5, 16.6, 31.6, 37.8, 49.65, 50.6, 52.3, 61.1, 126.7, 128.2, 140.6, 157.3.

APCI MS（%）247（母体+1，100）。

C. N-苄基-2，6-二甲基哌啶-4-胺（顺式异构体）：

向装备有浓缩装置和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 1.5g（6.1mmol）N-苄基-2，6-二甲基哌啶-4-酮甲肟(顺式异构体)，60.mL 干燥四氢呋喃及 15ml（30mmol）2.0M 甲基硼烷硫化物的四氢呋喃溶液。反应混合物回流 24 小时，冷却并蒸发。残渣用 60ml 乙醇，1.9g（18.3mmol）碳酸盐以及 1.5g 氯化铵进行处理。反应混合物回流 24 小时，冷却并蒸发。残渣用水/乙酸乙酯提取，分出有机层，用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发得到 1.5g（100%）油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.07 (d, J = 6, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 11.3, 21.7, 40.8, 44.4, 45.1, 48.5, 50.4, 52.5, 126.4, 128.1, 128.2, 141.2.

MS（%）219（母体+1，100）。

D. N-苄基-2，6-二甲基哌啶-4-胺叔丁基氨基甲酸酯（顺式异构体）：

向装备有浓缩装置和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 1.3g（6.0mmol）N-苄基-2，6-二甲基哌啶-4-胺（顺式异构体），1.3g (6.0mmol)二碳酸二叔丁基酯，1.2ml(8.9mmol)三乙胺以及 50mL 二氯甲烷。反应混合物于室温下回流过夜，用水合柠檬酸，水以及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发。残留物经硅胶层析纯化，用二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱，得到 1.6g（84%）油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.05 (d, J = 6, 6H), 1.13 (q, J = 12, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.87 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.5 (bs, 1H), 3.76 (s, 2H), 4.3 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.33 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 10.8, 21.6, 28.5, 37.6, 41.7, 44.2, 50.2, 52.7, 79.0, 126.5, 128.1, 128.2, 141.0, 155.3.

APCI MS （%）319 （母体+1， 100）。

E． 2， 6-二甲基哌啶-4-胺叔丁基氨基甲酸酯（顺式异构体）：

向装备有浓缩装置和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 1.6g（5.0mmol）N-苄基-2， 6-二甲基哌啶-4-胺叔丁基氨基甲酸酯（顺式异构体）， 2.5g 甲酸铵， 250mg10%Pd/C 以及 40ml 乙醇。二叔丁基二碳酸酯。反应混合物回流 2 小时，冷却经硅藻土过滤，以乙醇和二氯甲烷洗脱。蒸发滤液，残渣用乙酸乙酯/水提取，分出有机层，用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发，得到低熔点固体， 1.09g（95.5%）。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.81 (q, J = 11, 2H), 1.06 (d, J = 6, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.91 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.5 (bs, 1H), 4.4 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 19.0, 22.8, 28.3, 37.5, 42.3, 43.7, 44.0, 47.6, 78.9.

MS （%）229 （母体+1， 62）， 173（100）。

F． 2-(2， 5-二甲基吡咯）-6-（（4-（4-叔丁基羧酰胺基-2， 6-二甲基哌啶-1-基羧酰胺基）甲基）苯基））-吡啶：

向装备有浓缩装置和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 1.3g（4.4mmol）2-（2， 6-二甲基吡咯）-6-（（4-（羧甲基）苯基））-吡啶， 1.0g （4.4mmol）2， 6-二甲基哌啶-4-胺叔丁基氨甲酸酯（顺式异构体）， 1.7g(8.8mmol)N-乙基-N-3-二甲基氨基丙基-碳化二亚胺， 2.7g（22mmol）4-二甲基氨基吡啶以及 25ml 二甲基甲酰胺。反应混合物在室温下回流 24 小时，用乙酸乙酯/水提取，分出有机层，用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发，残留物经硅胶层析纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 1.8g（79%）泡沫状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.89 (m, 8H), 1.35 (s, 9H), 2.1 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 3.4 (bs, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.68 (d, J=8, 1H), 7.79 (t, J=8, 1H), 7.98 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 28.3, 35.6, 41.3, 44.1, 47.0, 60.2, 79.1, 106.9, 118.1, 119.65, 127.1, 128.4, 128.9, 136.7, 138.5, 151.5, 155.0, 156.4, 169.7.

APCI MS（%）517（母体+1，65），461（100），417（32）。

G. 2-(2，5-二甲基吡咯)-6-(（4-（4-氨基-2，6-二甲基哌啶-1-基羧酰胺基）甲基）苯基））-吡啶:

向装备有浓缩装置和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 1.0g（1.94mmol）2-（2，5-二甲基吡咯)-6-(（4-（6-叔丁基羧酰胺基)-2，6-二甲基哌啶-4-基-羧酰胺基）甲基）苯基））-吡啶，100ml 乙酸乙酯，将溶液冷却至 0 ℃，用 HCl 饱和。混合物在室温下搅拌 15 分钟，蒸发，残渣用 1N 氢氧化钠溶液处理，二氯甲烷提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发，得到 770mg（95.5%）泡沫状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.18 (m, 2H), 1.22 (d, J=7, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.3 (bs, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.06 (d, J=8, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.66 (d, J=8, 1H), 7.79 (t, J=8, 1H), 7.97 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 24.3, 39.0, 41.6, 44.7, 47.1, 60.2, 106.9, 118.1, 119.7, 127.1, 128.45, 128.9, 136.7, 136.9, 138.5, 151.5, 156.3, 169.7.

MS（%）417（母体+1，100）。

H. 2-(2，5-二甲基吡咯）-6-{4-[2-（4-氨基-2，6-二甲基哌啶-1-基）乙基]苯基}-吡啶（顺式非对映体）:

向装备有浓缩装置，氮隔膜和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 640mg（4.8mmol）氯化铝，20ml 干燥四氢呋喃，冷却至 0 ℃后，加入 11.2ml (11.2mmol) 1.0M 氢化铝锂的四氢呋喃溶液。0 ℃下搅拌 1 小时，将溶液

冷却至-78℃，然后加入670mg（1.6mmol）2-（2，5-二甲基吡咯）-6-（（4-（4-氨基-2，6-二甲基哌啶-1-基-羧酰胺基）甲基）苯基））吡啶的10ml干燥四氢呋喃溶液，在-78℃下继续搅拌1小时。将其升温至室温并搅拌过夜。小心用稀盐酸终止反应，用6N氢氧化钠调节pH至10，乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发。残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到423mg（66%）油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.17 (m, 2H), 1.22 (d, J=6, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.95 (bs, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.70 (m, 5H), 2.99 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.08 (d, J=8, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.68 (d, J=8, 1H), 7.81 (t, J=8, 1H), 7.97 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 21.0, 45.1, 48.1, 48.6, 49.4, 49.9, 53.4, 106.9, 117.9, 119.5, 127.0, 158.5, 158.9, 136.1, 138.5, 142.2, 151.5, 156.6.

MS（%）403（母体+1，100）。

I．6-{4-[2-（4-氨基-2，6-二甲基哌啶-1-基）乙基]苯基}-吡啶-2-基胺（顺式非对映体）：

按照实施例124F中所述方法，得到油状产物，产率为100%，将其转化为盐酸盐，为无定型固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.06 (m, 2H), 1.18 (d, J=6, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.63 (m, 5H), 2.95 (m, 2H), 4.58 (bs, 2H), 6.35 (d, J=8, 1H), 6.99 (d, J=8, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (t, J=8, 1H), 7.79 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.0, 45.3, 48.1, 48.6, 49.4, 53.4, 106.8, 110.5, 126.8, 128.6, 137.4, 138.2, 141.1, 155.8, 158.2.

FAB MS（%）325（母体+1，18），149（69），119（100）。

HRMS 理论值（$C_{20}H_{29}N_4$，母体+1） 325.2392

实测值 325.2369

实施例109

6-{4-[2-（4-甲基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 1 中所述方法，采用 N-甲基哌嗪，得到标题化合物，产率为 74%， mp 170 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.26 (s, 3H), 2.4-2.6 (宽多重峰 , 8H), 2.60 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.56 (bs, 2H), 6.35 (d, J=8, 1H), 7.00 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.41 (t, J=8, 1H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.3, 46.1, 53.1, 55.1, 60.3, 106.8, 110.6, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3,140.8, 156.0, 158.3.

FAB MS （%）297 （母体+1， 100），197（ 28），113（ 73）。

元素分析: 理论值（ $C_{18}H_{24}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$ ） C 52.12, H 6.80, N 13.51.

实测值 C 52.05, H 7.00, N 13.07

实施例 110

6-{4-[2-（ 4-苯磺酰基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 1 中所述方法，采用 N-苯磺酰基哌嗪，得到标题化合物，产率为 93%，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.60 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 4.64 (bs, 2H), 6.44 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.0, 45.8, 51.9, 59.4, 106.9, 110.4, 126.7, 127.6, 128.6, 128.8, 132.6, 135.0, 138.4, 140.0, 156.0, 158.0.

FAB MS （%）423 （母体+1， 25），167（ 25），149（ 100），113（ 22）。

元素分析: 理论值（ $C_{23}H_{26}N_4O_2S \cdot 2HCl \cdot 5/4H_2O$ ）C 53.33, H 5.94, N 10.82.

实测值 C 53.33, H 5.92, N 10.45

实施例 111

6-{4-[2-（ 4-甲磺酰基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 1 中所述方法，采用 N-甲磺酰基哌嗪，得到标题化合物，产率为 15%，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.61 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 4.49 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 33.9, 45.8, 52.2, 59.6, 106.9, 110.6, 126.8, 128.8, 137.6, 138.3, 140.3, 155.8, 158.1.

MS（%）361（母体+1， 17），149（ 100），135（ 54），119（ 89），103（ 48）。

元素分析: 理论值（ $C_{18}H_{24}N_4O_2S \cdot 2HCl$ ） C 49.88, H 6.05, N 12.93.

实测值 C 50.11, H 6.08, N 11.69

实施例 112

6-{4-[2-（ 2， 6-二甲基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶-2-基胺

参见路线 2：

A． 2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）-6-（ 4-甲酰基苯基）-吡啶

向装备有浓缩装置和氮气进口的 1 L 三口瓶中加入 20.0g（ 79.6 mmol）6-溴-2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）吡啶， 11.9g (79.6mmol)4-甲酰基苯基硼酸， 33.8(300 mmol) 碳酸钠， 1g (0.8 mmol)四重三苯基膦化钯，370mL 乙醇和 40mL 水。将混合物回流 16 小时，冷却，倒入水中，用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 21.0g (95.5%)淡黄色固体，mp 106-108 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.21 (s, 6H), 5.94 (s, 2H), 7.22 (d, J=8, 1H), 7.82 (d, J=8, 1H), 7.93 (t, J=8, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 10.07 (s, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 107.2, 119.0, 120.9, 127.4, 128.6, 130.1, 136.6, 138.8, 155.2, 191.9.

APCI MS （%） 277 （母体+1， 100）。

B． 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-（氰基甲基）-苯基）-吡啶

向装备有浓缩装置和氮气进口的2 L 三口瓶中加入17.1g（152 mmol）叔丁氧基钾和250mL 干燥的1， 2-二甲氧基乙烷（DME）。将该反应物冷却至-60 ℃，滴加溶有16.2g (83 mmol)甲苯基甲基异氰化物的250 mL DME 溶液，滴加时间为5分钟。搅拌5 分钟后，滴加溶有21.0g (76 mmol) 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-甲酰基苯基）-吡啶的500 mL DME 溶液，滴加时间为10分钟。在-60 ℃下搅拌1小时。然后加入250mL 甲醇，并将反应物加热至室温，然后回流20分钟。冷却，蒸发，倒入水和8mL 乙酸中，用二氯甲烷提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用己烷/二氯甲烷洗脱，得到16.8g (77%)低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.21 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 7.16 (d, J=8, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74 (d, J=8, 1H), 7.89 (t, J=8, 1H), 8.08 (m, 2H).

APCI MS （%） 287（母体+1， 100）。

C． 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-（羧基甲基）苯基）-吡啶

向装备有浓缩装置和氮气进口的2 L 三口瓶中加入16.8g（58.5 mmol）2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-（氰基甲基）-苯基）吡啶和500mL 乙醇。回流加热，在2小时内滴加1400mL 10% 的氢氧化钠水溶液。再回流2小时。将反应液蒸发至小体积，在冰冷却下，用浓盐酸调节pH值至

1，用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到16.9g (94%)淡黄色低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.20 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 7.13 (d, J=8, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.72 (d, J=8, 1H), 7.86 (t, J=8, 1H), 8.03 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 40.7, 106.9, 118.2, 119.9, 127.1, 128.6, 129.8, 134.5, 137.4, 138.6, 151.6, 156.3, 177.4.

APCI MS （%）307 （母体+1， 100）。

D． 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-（（2， 6- 二甲基-4-叔丁氧基羰基）哌嗪-1-基）甲基）苯基）-吡啶

向装备有氮气进口的100mL 圆底烧瓶中加入500mg （1.6 mmol） 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-（羧甲基）-苯基）吡啶， 350mg （1.6 mmol） 2， 6-二甲基-4-叔丁氧基羰基-哌嗪， 626mg （3.2 mmol） N-乙基-N-3-二甲基氨基丙基碳化二亚胺， 996mg （8.1 mmol） 4-二甲基氨基吡啶和10mL 干燥的二甲基甲酰胺。在室温下搅拌16小时，倾入水中，用乙酸乙酯提取。有机相用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到817mg (100%)泡沫体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.23 (d, J=7, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.19 (s, 6H), 2.8 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.12 (d, J=8, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.72 (d, J=8, 1H), 7.85 (t, J=8, 1H), 8.01 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 19.8,21.0, 28.2, 40.8, 44.8, 46.9, 48.1, 48.9, 79.9, 106.9, 118.1, 119.7, 127.2, 128.5, 128.9, 136.4, 136.9, 138.5, 151.6, 155.2, 156.3, 169.8.

APCI MS （%）503 （母体+1， 40）， 447 （100）， 403 （55）。

E． 6-（4-（（2， 6- 二甲基）哌嗪-1-基）甲基）苯基）-吡啶2-基胺

按照实施例 1F 中所述方法，采用羟胺盐酸盐再按照实施例 2 中所述方法，用三氟乙酸在二氯甲烷中处理，将 2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）-6-（ 4-（（ 2， 6- 二甲基-4-叔丁氧基羰基）哌嗪-1-基）甲基）苯基）-吡啶脱保护，得到 455mg（ 88% 总产率）的泡沫体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.28 (d, J=7, 6H), 2.8 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 6.43 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.86 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 40.5, 44.0, 48.2, 50.1, 107.2, 110.4, 126.9, 128.7, 135.7, 138.0, 138.3, 155.3, 158.4, 170.0.

IR (KBr, $cm.^{-1}$): 1620 (C=O).

APCI MS （%） 325 （母体+1， 100 ）。

F． 6-{4-[2-（ 2， 6- 二甲基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶 2-基胺

按照实施例 124 B 中所述方法，采用硼烷甲基硫化物还原 6-（ 4-（（ 2， 6- 二甲基）哌嗪-1-基）甲基）苯基）-吡啶 2-基胺，得到 8%产率的收湿的固体，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.13 (d, 6H), 2.53 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.49 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 17.6, 28.7, 49.8, 53.6, 54.2, 106.8, 110.6, 126.9, 128.6, 137.5, 138.3, 141.1, 155.9, 158.1.

MS （%） 311 （母体+1， 14）， 167（ 23）， 149（ 100）。

HRMS 理论值（ $C_{19}H_{27}N_4$） 311.2236

实测值 311.2236

实施例 113

6-{4-[2-（ 2， 6- 二甲基-4-甲基氨基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶 2-基胺

按照实施例 112 中所述方法，采用 4-叔丁氧基羰基氨基-2， 6-二甲基哌啶与 2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）-6-（ 4-（羧甲基）苯基）-吡啶偶联，产率为 75%。随后用硼烷甲基硫化物在回流的四氢呋喃中进行还原反应，

产率为17%，再用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中进行去保护，产率为85%，得到一收湿的固体，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.06 (m, 6H), 1.23 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 6H), 4.51 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 11.4, 21.3, 32.4, 35.4, 36.6, 40.1, 48.7, 50.8, 51.1, 52.0, 106.9, 110.7, 126.8, 129.0, 137.5, 138.3, 141.3, 156.1, 158.2.

APCI MS （%）339 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（$C_{21}H_{30}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot 9/4$（$C_4H_{10}O$））

C 55.75, H 8.67, N 8.53.

实测值 C 55.66, H 8.21, N 8.02

实施例 114

6-{4-[2-（4-环己基-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶 2-基胺

按照实施例112中所述方法，采用N-环己基哌嗪与2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（4-（羧甲基）苯基）-吡啶偶联，产率为100%。随后用硼烷甲基硫化物在回流的四氢呋喃中进行还原反应，产率为97%，再用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中进行去保护，产率为98%，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.09 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.59 (m, 10H), 2.83 (m, 2H), 4.53 (bs, 2H), 6.38 (d, J=8, 1H), 7.02 (d, J=8, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.43 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 25.5, 25.9, 28.5, 33.0, 48.5, 53.2, 60.0, 63.1, 106.5, 110.3, 126.4, 128.5, 137.2, 137.9, 140.5, 155.6, 157.8.

APCI MS （%）365 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（$C_{23}H_{32}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/4H_2O \cdot 1/4CH_2Cl_2 \cdot 1/4$（$C_4H_{10}O$））

C 56.21, H 7.49, N 10.81.

实测值 C 56.12, H 7.83, N 10.44

实施例 115

6-{4-[2-（金刚烷-1-基氨基）乙基]苯基}-吡啶 2-基胺

按照实施例 112 中所述方法，采用 1-金刚烷与 2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）-6-（ 4-（羧甲基）苯基）-吡啶偶联。再用羟胺盐酸盐和硼烷甲基硫化物进行去保护，产率为 89.5%， mp 200-220 ℃ （分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.58 (bs, 12H), 2.02 (bs, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 29.6, 36.7, 36.8, 41.7, 42.6, 50.5, 106.9, 110.7, 126.9, 128.9, 137.7, 138.3, 140.7, 156.0, 158.3.

FAB MS （%）348 （母体+1， 44）， 135（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{23}H_{29}N_3 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O \cdot 1/2$（ $C_4H_{10}O$）） C 61.98, H 8.11, N 8.67.

实测值 C 61.95, H 7.90, N 8.69

实施例 116

6-{4-[2-（金刚烷-2-基氨基）乙基]苯基}-吡啶 2-基胺

按照实施例 112 中所述方法，采用 2-金刚烷与 2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）-6-（ 4-（羧甲基）苯基）-吡啶偶联。再用羟胺盐酸盐和硼烷甲基硫化物进行去保护，产率为 98%， mp 215-230 ℃ （分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.43 (m, 2H), 1.67 (bs, 4H), 1.81 (m, 8H), 2.72 (bs, 1H), 2.85 (m, 4H), 4.53 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 27.5, 27.8, 31.3, 32.0, 37.6, 37.9, 48.1, 106.8, 110.7, 126.8, 128.9, 137.6, 138.3, 141.0, 156.1, 158.2.

FAB MS （%）348 （母体+1， 80）， 135（ 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{23}H_{29}N_3 \cdot 2HCl \cdot 7/4H_2O \cdot 3/4$（ $C_4H_{10}O$ ））

C 61.53, H 8.34, N 8.28.

实测值 C 61.55, H 8.12, N 8.01

实施例 117

6-{4-[2-（ 1， 2-二氢化茚-2-基氨基）乙基]苯基}-吡啶 2-基胺

A． 6-（ 4-（ 2-氨基乙基）苯基-2-（ 2， 5-二甲基吡咯基）吡啶

向装备有浓缩装置和氮气进口的 250mL 圆底烧瓶中加入 3.04g （ 10.59 mmol ）6-（ 4-(氰基甲基)苯基-2-（ 2， 5-二甲基吡咯基)吡啶， 100mL 干燥的四氢呋喃，和 53 mL （ 53 mmol ） 1.0M 氢化铝锂的四氢呋喃溶液。将混合物回流 40 小时，在 24 小时后加入 20mL 氢化铝锂溶液，冷却，小心地将其倒入水中。混合物溶于 0.5N 氢氧化钠水溶液和乙酸乙酯中。有机相用水洗涤，用盐酸提取。水相用水洗涤，用氢氧化钠调节 pH 值至 10，再用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到一油状物，该油状物无须纯化可继续进行反应。 1.37 g (43%),

^{1}H-NMR (d, $CDCl_3$): 1.6 (宽峰 , 2H), 2.20 (s, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.10 (d, J=8, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.98 (m, 2H).

MS （ APCI ）（ %） 292 （ 100， 母体+1 ）。

B． 6-{4-[2-（ 1， 2-二氢化茚）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

在室温下，采用上述油状物与 2-（ 1， 2-二氢化茚）和氰基硼氢化钠在甲醇中进行还原胺化，产率为 17%。再用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中进行去保护，产率为 82.5%， mp 60-70 ℃(分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.72 (AB 类型 , 2H), 2.91 (ddd, J=6.6, 7, 38, 4H), 3.14 (AB 类型 , 2H), 3.64 (五重峰, J=7, 1H), 4.56 (bs, 2H), 6.40 (dd, J=0.4, 8, 1H), 7.04 (dd, J=0.6, 7, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.46 (dt, J=0.4, 8, 1H), 7.85 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 36.1, 39.9, 49.4, .59.5, 107.0, 110.8, 124.7, 126.4, 127,0, 128.9, 137.8, 138.4, 140.4, 141.5, 156.0, 158.3.

FAB MS （%） 330 （母体+1， 100）， 197（ 42）， 132（ 43），117（ 80）。

元素分析: 理论值（ $C_{22}H_{23}N_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ ） C 60.27, H 6.67, N 9.58

实测值 C 60.35, H 6.48, N 10.00

实施例 118

6-（ 4-（ 2-氨基乙基）-苯基）-吡啶 2-基胺

用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中对实施例 117A 中的产物进行去保护，产率为 56%， mp 73-83 ℃(分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 2.95 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 4.0 (bs, 4H), 6.96 (d, J=9, 1H), 7.21 (d, J=7, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.8-8.0 (m, 3H).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6, δ): 25.4, 32.8, 40.4, 67.8, 110.0, 111.8, 127.5, 129.9, 140.3, 143.8, 146,3, 155.3.

FAB MS （%） 214 （母体+1， 54）， 135（ 49）， 119（ 100），103（ 49）。

HRMS 理论值（ $C_{13}H_{16}N_3$ 母体+1） 214.1344

实测值 214.1351

实施例 119

6-{4-[2-（双-吡啶-3-基甲基-氨基）-乙基]-苯基}-吡啶 2-基胺

采用实施例 117A 中产物与吡啶-3-甲醛（ carboalelehyde ）和氰基硼氢化钠在甲醇中进行还原胺化。再用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中进行去保护，

产率为 63%，为收湿性固体，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.72 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 6.46 (d, J=8, 1H), 6.97 (d, J=7, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.41 (m, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 29.7, 53.4, 54.9, 107.7, 110.6, 123.6, 126.9, 129.0, 134.8, 136.6, 139.1, 140.9, 148.3, 149.6, 154.8, 158.0.

MS （%）396 （母体+1， 100）。

HRMS 理论值（$C_{25}H_{26}N_5$ 母体+1） 396.2188

实测值 396.2155

实施例 120

6-{4-[2-（双-吡啶-4-基甲基-氨基）-乙基]-苯基}-吡啶 2-基胺

按照实施例 119 中所述方法，从吡啶-4--甲醛制备得到标题化合物，产率 75%， mp 150-163 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.70 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.16 (m, 4H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.46 (m, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.4, 55.4, 57.3, 107.0, 110.6, 123.3, 126.7, 128.9, 137.7, 138.3, 140.3, 148.4, 149.7, 155.7, 158.2.

MS （%）396 （母体+1， 100）。

HRMS 理论值（$C_{25}H_{26}N_5$ 母体+1） 396.2188

实测值 396.2152

实施例 121

N-{2-[4-（6-氨基-吡啶-2-基）-苯基]-乙基}-N-（-1-苄基-哌啶-4-基）乙酰胺

按照实施例 117 中所述方法，采用 N-苄基-N-4-哌啶酮与氰基硼氢化钠在甲醇中反应，再用乙酰氯和三乙胺在二氯甲烷中进行乙酰化，随后用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中进行去保护，产率为 44%， mp 60-70 ℃（分解），

为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.8-1.9 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.59 (bs, 2H), 6.42 (t, J=8, 1H), 7.02 (d, J=7, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.45 (dt, J=7,8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 14.2, 14.7, 22.1, 22.2, 30.0, 30.8, 35.5, 37.6, 43.8, 46.0, 53.0, 53.1, 62.9, 63.0, 107.1,. 107.2, 110.8, 126.9, 128.1, 128.2, 128.7, 128.9, 129.2, 129.3, 137.0, 137.7, 137.8, 138.3, 138.4, 138.6, 140.2, 155.7, 156.1, 158.2, 158.3, 170.2, 170.7.

FAB MS （%）429 （母体+1， 44）， 91 （ 100 ）。

HRMS 理论值（ $C_{27}H_{33}N_4O$ 母体+1 ） 429.2654

实测值 429.2669

实施例 122

6-[4-（ 4-甲基-哌嗪-1-基甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺

从（ 6-（ 4-甲酰基苯基)-2-（ 2， 5-二甲基吡咯基)-吡啶(实施例 112)，采用 N-甲基哌嗪与氰基硼氢化钠在甲醇中反应，产率 43%。随后用羟胺盐酸盐在回流的乙醇中进行去保护，产率为 78%， mp 240-250 ℃ （分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.24 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 4.66 (bs, 2H), 6.36 (d, J=8, 1H), 7.00 (d, J=7, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.41 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 46.0, 53.0, 55.1, 62.7, 107.0, 110.7, 126.7, 129.4, 138.3, 138.6, 156.0, 158.4.

FAB MS （%）283 （母体+1， 82）， 244 （ 45 ）， 183 （ 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{17}H_{22}N_4 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$ ） C 47.73, H 6.83, N 13.10

实测值 C 47.85, H 6.78, N 12.92

实施例 123

3-[4-（ 6-氨基-吡啶-2-基）-苄基]-3-氮杂-双环[3,1,0]己-6-基胺

按照实施例 122 中所述方法，采用 6-（叔丁氧基氨基）-3-氮杂-双环[3,1,0]己烷. 进行还原胺化，产率 66 %，然后用三氟乙酸的二氯甲烷进行脱保护以除去叔丁氧羰基，产率 75 %， mp 189-192 ℃（分解），为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.28 (bs, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.51 (bs, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.61 (bs), 6.38 (d, J=8, 1H), 6.90 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.39 (t, J=8, 1H), 7.66 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($MeOD_4$, δ): 25.2, 32.1, 54.4, 58.9, 107.3, 110.9, 126.7, 128.8, 138.4, 138.5, 139.4, 156.0, 158.5.

FAB MS （%）281 （母体+1， 97）， 212（ 30）， 183（ 100）。元素分析: 理论值（ $C_{17}H_{19}N_4 \cdot 3HCl \cdot 1/2H_2O$ ） C 70.56, H 7.31, N 19.36

实测值 C 70.76, H 7.15, N 19.17

实施例 124

6-{4-[2-（双-环己基甲基-氨基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

（参见路线 2）

A． N， N-二苄基（ 4-溴苯基）乙酰胺

向装备有氮气进口的 100mL 圆底烧瓶中加入 1.075g（ 5 mmol） 4-溴苯基乙酸， 0.961 mL(5 mmol)二苄基胺， 20 mL 干燥的乙腈， 10 mg 1-羟基苯并三唑， 959mg （ 5mmol） EDAC 和 1.74 mL (12.5 mmol)三乙胺。反应在室温下搅拌 36 小时，后将其倒入碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯提取。有机相用柠檬酸盐水溶液，水和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到 2.0g (100%)油状物，该油状物可直接进行反应。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 3.705 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 14H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 40.1, 48.5, 50.2, 120.9, 126.3, 127.5, 127.8, 128.3, 128.6, 129.1, 130.7, 130.8, 131.7, 134.0, 136.2, 137.1, 171.1.

MS （%） 393/395 （母体+1， 98/100 ）。

B． N， N-二苄基-2-（ 4-溴苯基）乙基胺

向装备有冷凝器和氮气进口的 100mL 圆底烧瓶中加入上述油状物（ 5 mmol ）， 25 mL 干燥的四氢呋喃，和 7.5 mL (15 mmol)2.0M 硼烷甲基硫化物的四氢呋喃溶液。反应回流 18 小时，冷却，并蒸除溶剂。将残留物溶于 25 mL 乙醇中，用 1g 碳酸钠和 1 g 氟化铯处理，再回流 18 小时。将反应冷却，蒸发，并将残留物溶于水/乙酸乙酯。分出有机相，用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到 1.75g (92%)油状物，该油状物可直接进行反应。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.70 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 6.95 (d, J = 8, 1H), 7.2-7.4 (m, 13H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.0, 54.8, 58.3, 119.6, 126.9, 128.2, 128.7, 130.7, 131.2, 139.563, 139.635.

MS （%） 380/382 （母体+1， 95/100 ）。

C． 2-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-（ 4-（ 2-（ N， N-二苄基氨基）乙基）苯基）吡啶

向装备有隔膜和氮气进口的 100mL 三口瓶中加入 1.75 g (4.60mmol)N，N-二苄基-2-（ 4-溴苯基）乙胺和 16 mL 干燥的乙醚。将溶液冷却至-70 ℃，在 5 分钟内滴加 3.45 mL 1.6 M (5.53 mmol) 丁基锂的己烷溶液。在 -70 ℃下搅拌 5 分钟，后升至室温。在 3 分钟内滴加 0.950g (5.53 mmol) 2-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）吡啶溶于 5 mL 干燥的乙醚的溶液。在室温下搅拌 6 小时，反应物变为深橙色，然后变为深红色。用氯化铵水溶液处理。 有机相用乙酸乙酯稀释和分离。用氯化铵水溶液和盐水洗涤，在空气中用硫酸钠干燥 14 小时（使空气氧化吡啶），蒸除溶剂。残留物经

硅胶层析纯化，用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 860mg (40%)产物，为油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.45 (s, 6H), 2.94 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.84 (s, 4H), 6.18 (s, 2H), 7.24 (d, J=8, 1H), 7.3-7.5 (m, 12H), 7.83 (d, J=8, 1H), 7.92 (t, J=8, 1H), 8.17 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.8, 33.5, 55.1, 58.5, 107.3, 118.2, 119.7, 127.0, 128.4, 128.8, 128.9, 129.1, 129.5, 138.7, 139.85, 142.4, 151.8, 157.0.

MS （%）472 （母体+1， 100）。

D． 2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-（4-（2-氨基乙基）苯基）吡啶

向装备有隔膜和氮气进口的 100mL 三口瓶中加入 860mg (1.826mmol)2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基)-6-（4-（2-N， N-二苄基氨基）乙基）苯基）吡啶， 576mg （9.13mmol， 5eq）甲酸铵， 20 mL 乙醇和 100mg 10%Pd-C 。 混合物回流 2 小时，再分批加入甲酸铵和钯，继续回流 1 小时。冷却的反应物经硅藻土过滤，用乙醇和二氯甲烷洗脱，浓缩滤液。残渣用碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯提取，水层再用乙酸乙酯提取。分出有机层，用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到的 430mg （81%）油状物可以直接应用。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.20 (s, 6H), 2.4 (bs, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.09 (d, J=8, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.69 (d, J=8, 1H), 7.82 (t, J=8, 1H), 7.99 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 14.2, 39.3, 43.2, 60.4, 106.9, 118.1, 119.7, 127.0, 129.3, 136.5, 138.6, 141.0, 151.6, 156.7.

MS （%）292 （母体+1， 100）。

E． 2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-{4-[2-（双环己基甲基氨基）乙基]苯基}吡啶

向装备有氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 215mg (0.739mmol)2-（2，

5-二甲基吡咯-1-基）-6-（ 4-（ 2-氨基乙基）苯基）吡啶， 179ul （ 1.48mmol ）环己烷甲醛， 7 mL 甲醇和 93mg （ 1.48mmol ）氰基硼氢化钠。混合物于室温下搅拌 18 小时，然后倾入稀碳酸氢钠水溶液中用乙酸乙酯提取。有机层用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 134mg (37.5%)油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.84 (m, 4H), 1.20 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.2 (m, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.63 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 7.12 (d, J=8, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.73 (d, J=8, 1H), 7.85 (t, J=8, 1H), 8.01 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 26.3, 27.0, 31.9, 33.5, 36.4, 57.2, 62.4, 106.9, 118.0, 119.5, 126.8 , 128.7, 129.3, 135.9, 138.5, 143.0, 151.6, 157.0.

MS （%） 484 （母体+1， 100 ）。

F． 6-{4-[2-（双环己基甲基氨基）乙基]苯基}吡啶-2-基胺

向装备有氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 134mg (0.277mmol)2-（ 2，5-二甲基吡咯-1-基）-6-{4-[2-（双环己基甲基氨基）乙基]苯基}吡啶， 96mg （ 1.387mmol ）羟胺盐酸盐， 1mL 水和 5ml 乙醇。溶液在 80 ℃下加热 35 小时，冷却，然后倾入稀盐酸中，水层用乙酸乙酯洗涤，用 1N 氢氧化钠溶液调 pH 至 11，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经乙醚提取，用 1N HCl 的醚溶液沉淀。产品为褐色固体， mp75-85 ℃， 68mg (51%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.81 (m, 6H), 1.24 (m, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.66 (m, 6H), 1.74 (m, 2H), 2.17 (d, J=7, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 4.55 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.3, 27.0, 31.9, 33.4, 36.4, 57.2, 62.4, 106.8, 110.7, 126.7, 129.0, 137.2, 138.3, 142.0, 156.2, 158.3.

MS （%） 406 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{27}H_{39}N_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ ） C 63.02, H 8.81, N 8.17

实测值 C 62.54, H 8.92, N 8.56

实施例 125

6-{4-[2-（ 4-苯基丁基氨基） 乙基]苯基}吡啶-2-基胺

A． N-（ 2-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-乙基]苯基}吡啶基）-（ 3-苯基丁酰胺）

向装备有氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 200mg (0.687mmol) 2-（ 2，5-二甲基吡咯-1-基）-6-（ 4-（ 2-氨基乙基）苯基）吡啶（ 实施例 100D ），113mg （ 0.687mmol ）三苯基丁酸， 132mg （ 0.687mmol ） EDTA，10mg N-羟基苯并三唑， 5ml 干燥乙腈以及 211μl （ 1.51mmol ）三乙胺。溶液在室温下搅拌 12 小时，然后倾入稀柠檬酸中，用乙酸乙酯提取。有机层用水，碳酸氢钠溶液以及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，得到 300mg （ 100%）黄色油状物，可以直接使用。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.28 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.61 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.70 (d, J = 8, 1H), 7.85 (t, J = 8, 1H), 8.00 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 27.1, 35.2, 35.5, 35.8, 40.4, 107.0, 118.2, 119.8, 125.9, 127.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.2, 136.7, 138.0, 140.5, 141.5, 151.7, 156.6, 172.8.

MS （%） 438 （母体+1， 100 ）。

B． 2-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-{4-[2-（ 4-苯基丁基）-乙基]苯基}吡啶

向装备有冷凝器和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 300mg (0.687mmol) N-（ 2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-乙基]苯基}吡啶）-（ 3-苯基丁酰胺），10ml 干燥四氢呋喃以及 1.0ml （ 2.06mmol ） 2.0M 的硼烷甲基硫化物溶液，反应物回流 20 小时，冷却，并蒸发。残渣用 40ml 乙醇提取，再用 1g 碳酸钠及 0.5g 氟化铯处理，再回流 40 小时。反应物冷却并蒸发,残渣用乙酸乙酯/水提取。分出有机层，用水及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 13mg (4.5%) 低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.67 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 7.1-7.3 (m, 8H), 7.66 (d, J=8, 1H), 7.82 (t, J=8, 1H), 7.96 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 26.1, 28.6, 33.8, 35.3, 47.9, 49.0, 107.0, 118.2, 119.9, 126.0, 127.4, 128.3, 128.4, 129.1, 138.2, 138.6, 141.4,. 151.7, 156.4.

MS （%） 424 （母体+1， 100）。

C． 6-{4-[2-（4-苯基丁基氨基）乙基]苯基}吡啶-2-基胺

向装备有冷凝器和氮气进口的100mL 圆底瓶中加入13mg (0.0307mmol) 2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-{4-[2-（4-苯基丁基）乙基]苯基}吡啶，21mg （0.307mmol）羟胺盐酸盐， 4ml 乙醇及1ml 水。反应物回流40小时，冷却，倾入水中，用乙酸乙酯提取。分出有机层，用水及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，残留物经乙醚提取， 1N HCl 的醚溶液沉淀，得到3mg (23%)收湿性固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.49 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 4.54 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7.5, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 29.1, 29.6, 35.8, 35.9, 49.6, 50.9, .106.9, 110.8,. 125.6, 126.9, 127.1, 128.2, 128.4, 128.9, 138.3, 140.5, 142.4, 156.1, 158.2.

MS （%） 346 （母体+1， 100）。

实施例126

6-{4-[2-（5-苯基戊基氨基）乙基]苯基}吡啶-2-基胺

按照实施例100A 所述的方法，采用4-苯基戊酸，得到一固体，最后一步的产率为45 %， mp60-70 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.31 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 4.49 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 26.9, 29.6, 31.3, 35.8, 49.6, 50.9, 106.9, 110.7,

125.6, 126.9, 128.2, 128.4, 128.9, 137.8, 138.3, 142.6, 158.2.

MS （%）360 （母体+1， 100）。

实施例 127

6-{4-[3（1， 2， 3， 4-四氢萘-2-基氨基）丙基]苯基}吡啶-2-基胺

采用实施例 100 中制得的 2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-（4-（3-氨基丙基）苯基）吡啶，从 3-（4-溴代苯基）丙酸作为起始物进行制备，其制备方法如下：向装备有加入漏斗和氮气进口的 500mL 圆底瓶中加入 45ml 甲酸，冷却至 0 ℃，再滴加 67ml 三乙胺。将其升温至室温，加入 9.25g（50mmol)4-溴苯甲醛及 7.2g（50mmol） Meldrum’s 酸。混和物在 1 小时内加热至 95 ℃，再于 95-100 ℃下加热 2 小时。冷却，倾入冰/水中，用 6N HCl 调节 pH 至 1。于 0 ℃下放置 14 小时，搜集沉淀，用水洗涤，溶于乙酸乙酯，用碳酸氢钠溶液提取。水层用乙酸乙酯洗涤，用 6N HCl 调节 pH 至 1，再用乙酸乙酯提取。有机层用水及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，得到 4.56g（40%)固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.66 (t, J = 7, 2H), 2.92 (t, J = 7, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.45 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 29.9, 35.3, 120.2, 130.0, 131.6, 139.0, 178.8.

其余的步骤按实施例 124 进行以制备 2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基)-6-（4-（3-氨基丙基)苯基)吡啶，然后按下法转化：向装备有氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 300 mg（0.984mmol） 2-（2， 5-二甲基吡咯-1-基）-6-（4-（3-氨基丙基）苯基）吡啶， 156μl（1.18mmol） 1， 2， 3， 4-四萘-2-酮， 7ml 甲醇以及 74mg（1.18mmol）氰基硼氢化钠，再加 3ml 1N 盐酸的 甲醇溶液。混合物于室温下搅拌 6 小时，倾入碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯提取。有机层用水及盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 120mg (28%)2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-{4-[3-（1， 2， 3， 4-萘-2-基氨基）丙基）

苯基}吡啶，其为油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.70 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.205 (s, 6H), 2.7-2.9 (m, 6H), 3.04 (m, 3H), 3.6 (bs, 1H), 5.92 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 5H), 7.27 (m, 2H), 7.69 (d, J=8, 1H), 7.84 (t, J=8, 1H), 7.96 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 27.9, 28.4, 30.5, 33.2, 45.9, 54.0, 106.9, 118.1, 119.6, 125.8, 126.0, 127.0, 128.6, 128.8, 129.3,. 134.2, 138.6, 142.9, 151.6, 156.8.

MS （%） 436 （母体+1， 100）。

将该油状物溶于5mL 乙醇和1 mL 水中，并用96mg （1.38 mmol, 5 eq.）盐酸羟胺在80 ℃下处理36 小时。待反应物冷却后，将其倾入至稀盐酸中，用乙酸乙酯洗涤。用1 N 氢氧化钠溶液将水层的pH 值调节至10，再用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，得到油状物65mg （产率 66%），在乙醚中用 Hcl 处理，将其转化为盐酸盐， mp 120-130 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.57 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.6-3.0 (m, 9H), 4.58 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.0-7.1 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.46 9t, J=8, 1H), 7.83 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.1, 29.6, 31.9, 33.5, 36.8, 46.6, 53.6, 106.9, 110.7, 125.7, 125.8, 126.8, 128.6, 128.7, 129.4, 135.3, 136.3, 137.4, 138.4, 142.6, 156.1,158.3.

MS （%） 358 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（$C_{24}H_{27}N_3 \cdot 2HCl \cdot 2/3H_2O$）C 65.15, H 6.91, N 9.50

实测值 C 65.01, H 7.10, N 9.22

实施例 128

6-{4-[2（4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-4-甲基-吡啶-2-基胺（参见路线3）

A．（（4-碘苯基）乙酰基）-苯乙基哌嗪

向装备有氮气进口的100mL 三口瓶中加入1.0g (3,816 mmol)4-碘苯基乙酸，725mg (3,816 mmol) 苯乙基哌嗪，10 mL 干燥的乙腈，10 mL 1-羟基苯并三唑，732mg (3,816 mmol) EDAC，和1.17 mL (8.395 mmol) 三乙胺。将该反应物在室温下搅拌16 小时，蒸除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到1.74g (100%) 低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.34 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.62 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.5, 40.2, 41.8, 46.0, 52.7, 53.2, 60.1, 92.2, 126.1, 128.4, 128.5, 128.7,.130.8,. 134.8, .137.7, 139.95, 168.7.

MS （%）435 （母体+1， 100）。

B．（（4-碘苯基）乙基）-苯乙基哌嗪

向装备有冷凝器和氮气进口的100mL 圆底烧瓶中加入1.66g (3.8 mmol)（（4-碘苯基）乙酰基）苯乙基哌嗪，15mL 干燥的四氢呋喃，和5.73 mL(11.46 mmol) 2.0M 硼烷甲基硫化物的四氢呋喃溶液。反应回流18 小时，冷却，并蒸除溶剂。将残留物溶于25 mL 乙醇中，用1g 碳酸钠和1 g 氟化铯处理，再回流18 小时。将反应冷却，蒸发，并将残留物溶于水/乙酸乙酯。分出有机相，用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到0.74g (46%)固体，mp 91-93 ℃，该固体可直接进行反应。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.5-2.7 (m, 12H), 2.71 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 33.1, 33.6, 53.2, 60.2, 60.6, 91.1, 126.0, 128.4, 128.7, 130.8, 137.4, 140.0, 140.3.

MS （%）420 （母体+1， 100）。

C. 2-（2，5-二甲基吡咯基）-4-甲基吡啶

向装备有冷凝器的250mL 圆底烧瓶中加入 10.8 g (100 mmol)2-氨基吡啶，11.7mL (100mmol) 己-2，5-二酮，和 0.5 mL 浓盐酸。在 2 小时内将反应物缓慢加热至 150 ℃，在 165-170 ℃下保持 2 小时。冷却，将残留物倾入至碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯提取，有机相用用水和盐水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 15.36g (83%)低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.11 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.02 (bs, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.44 (d, J=5, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.1, 21.0, 106.7, 122.75, 123.4, 128.5, 149.0, 149.4, 152.2.

MS （%） 187 （母体+1， 100 ）。

D. 2-（2，5-二甲基吡咯-1-基）-4-甲基-6-（4-（2-（苯乙基哌嗪-4-基）乙基）苯基）吡啶

向装备有隔膜和氮气进口的 100mL 三口瓶中加入 440mg (1.05mmol)（（4-碘苯基）乙基）-苯乙基哌嗪和 5 mL 干燥的乙醚。将溶液冷却至 -70 ℃，在 5 分钟内滴加 0.625 mL 1.6 M (1.0 mmol) 丁基锂的己烷溶液。在-70 ℃下搅拌 5 分钟，后升至室温。在 3 分钟内滴加 186mg (1.0 mmol) 2-（2，5-二甲基吡咯-1-基）-4-甲基吡啶溶于 5 mL 干燥的乙醚的溶液。在室温下搅拌 5 小时，反应物变为深橙色，然后变为深红色。用氯化铵水溶液处理。有机相用乙酸乙酯稀释和分离。用氯化铵水溶液和盐水洗涤，在空气中用硫酸钠干燥 14 小时（使空气氧化吡啶），蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用水和乙腈洗脱，得到 165mg (34.5%)产物，为油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.19 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.6-2.9 (m, 16H), 5.90 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.96 (d, J=8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 21.3, 33.0, 33.5, 53.0, 60.0, 60.4, 106.7, 119.2, 120.5, 126.1, 127.0, 128.4, 128.6, 128.7, 129.1, 130.8, 137.4, 139.8, 140.1, 151.8, 156.5.

MS （%） 479 （母体+1， 100）。

E. 6-（4-（2-（苯乙基哌嗪-4-基）乙基）苯基）-4-甲基-吡啶基-2 胺

向装备有隔膜和氮气进口的100mL 三口瓶中加入165mg (0.345mmol) 2-（2，5-二甲基吡咯-1-基）-4-甲基-6-（4-（2-（苯乙基哌嗪-4-基）乙基）苯基）吡啶，120mg（1.726mmol）羟胺盐酸盐，1mL 水和5ml 乙醇。溶液回流14 小时，冷却，蒸发，用乙酸乙酯提取。有机层用水和盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱得到一油状物，使用 1N HCl 乙醚溶液将其转化为盐酸盐，得到18mg (10%）产品， mp242-250 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.79 (m, 12H), 6.24 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.71 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.1, 32.8, 33.0, 52.6, 59.9, 60.1, 107.7, 112.6, 126.2, 127.0, 128.4, 128.6, 128.8, 139.5, 140.2, 149.8, 158.4.

MS （%） 401 （母体+1， 100）。

实施例 129

6-{4-[3（4-苯乙基-哌嗪-1-基）-丙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 128 所述的方法，以实施例 125 中制得的 3-（4-溴苯基）丙酸为起始物，包括用羟胺盐酸盐进行脱保护，得到残渣，该物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到46%产率的油状物，用 1N HCl 乙醚溶液将其转化为盐酸盐，得到产品， mp 125-140 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.87 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.5-2.7 (m, 10H), 2.81 (m, 2H), 4.73 (bs, 2H), 6.38 (d, J=8, 1H), 7.01 (d, J=7.5, 1H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.44 (t, J=8, 1H), 7.80 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 28.3, 32.7,. 33.5, 53.0, 57.95, 60.5, 107.0, 110.7, 126.0, 126.9, 128.4, 128.6, 137.3, 138.0, 138.4, 140.3, 142.6, 156.2, 158.4.

MS （%） 401 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（ $C_{26}H_{32}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O$ ） C 59.15, H 7.06, N 10.61

实测值 C 58.67, H 7.02, N 11.23

实施例 130

6-{3-[2（ 4-苯乙基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 1 所述的方法， 3-氨基苯乙基醇为起始物，在经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱后，最终缩合步骤的产率为 25%，用 1N HCl 乙醚溶液沉淀产品， mp 120 ℃（分解）。

^{1}H-NMR (δ, $CDCl_3$): 2.5-2.7 (m, 12H), 2.80 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=7, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.33 (t, J=8, 1H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.78 (s, 1H).

^{13}C-NMR (δ, $CDCl_3$): 33.6, 33.7, 53.2, 60.5, 60.6, 107.1, 111.0, 124.6, 126.0, 127.2, 128.4, 128.6, 128.7, 129.0, 138.3, 139.8, 140.3, 140.6, 156.2, 158.3.

MS （%） 387 （母体+1， 100 ）。

元素分析: 理论值（ $C_{25}H_{30}N_4 \cdot 2HCl \cdot 1/2CH_2Cl_2 \cdot H_2O$ ） C 58.91, H 6.19, N 10.78

实测值 C 59.22, H 6.64, N 10.38

实施例 131

6-{4-[2（ 4-氨基-2， 6-二甲基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺（顺式非对映体）

按照实施例 108 所述的方法，采用实施例 108A 中的产品 N-苄基-2， 6-二甲基哌啶-4-酮为起始物，最终步骤的产率为 92%，其为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.05 (m, 6H), 1.47 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 4.49 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 11.3, 21.4, 35.6, 41.4, 44.1, 45.5, 48.8, 51.1, 51.2, 106.8, 110.7, 126.7, 128.9, 137.5, 138.3, 141.5, 156.1, 158.2.

FAB MS （%） 325 （母体+1， 4 ）， 279 （ 20 ）， 167 （ 45 ），

149（100），113

（36）。

HRMS：理论值（$C_{20}H_{29}N_4$，母体+1）325.2392

实测值 325.2369

实施例 132

6-{4-[2（4-氨基-2，6-二异丙基-哌啶-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺（顺式非对映体）

按照实施例 108 所述的方法，采用异丙醇为起始物，得到油状产品，最终步骤的产率为 90%，转化为盐酸盐后其为无定形固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.8-1.0 (m, 12H), 1.60 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 4.54 (bs, 2H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=8, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.44 (t, J=8, 1H), 7.81 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.6, 20.8, 21.1, 27.1, 29.6, 29.9, 33.9, 36.6, 46.2, 47.8, 60.4, 63.0, 106.7, 110.6, 126.6, 128.9, 137.2, 138.2, 141.5, 156.0, 158.2.

APCI MS（%）381（母体+1，100）。

实施例 133

6-{4-[2（4-异丁基-哌嗪-1-基）-甲基-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

A．2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（（4-（1-氰基乙基）苯基））吡啶

向装备有隔膜和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 500mg (1.74mmol) 2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（4-（氰基乙基）苯基））吡啶（实施例 112）以及 17ml 无水四氢呋喃。将溶液冷却至-78 ℃，在 3 分钟内滴加 1.92g（1.92mmol）1.0M 的 双三甲基甲硅烷基酰胺锂溶液。该反应物搅拌 15 分钟后，再加入 0.23ml（3.66mmol）的碘甲烷，在-78 ℃下继续搅拌 15 分钟，然后倾入氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 404mg (77%) 油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.67 (d, J=7, 3H), 2.22 (s, 6H), 3.96 (q, J=7, 1H),

5.95 (s, 2H), 7.17 (d, J=8, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.75 (d, J=8, 1H), 7.89 (t, J=8, 1H), 8.10 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 21.4, 31.1, 107.1, 118.3, 120.2, 121.4, 127.2, 127.7, 128.7, 138.2, 138.3, 138.8, 141.8, 156.0.

IR (neat, KBr): 2240 (CN).

FAB MS（%）302（母体+1，4），279（20），167（45），149（100），113（36）。

B．2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（（4-（1-羧乙基）苯基））吡啶

向装备有冷凝器和氮气进口的100mL 圆底瓶中加入400mg (1.33mmol) 2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（（4-（1-氰乙基）苯基））吡啶及20ml 乙醇。该反应物加热至回流后，慢慢滴加30ml 10%的氢氧化钠水溶液，继续回流过夜。冷却，用6N HCl 调pH至1，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，得到棕色固体，mp149-155 ℃，384mg (90.5%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.55 (d, J=7, 3H), 2.22 (s, 6H), 3.80 (q, J=7, 1H), 5.95 (s, 2H), 7.14 (d, J=8, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.73 (d, J=8, 1H), 7.87 (t, J=8, 1H), 8.05 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 18.1, 45.2, 107.0, 118.3, 119.9, 127.3, 128.1, 128.7, 137.5, 138.65, 141.1, 151.7, 156.5, 180.4.

FAB MS（%）321（母体+1，4），279（20），167（45），149（100），113（36）。

元素分析：理论值（$C_{20}H_{20}N_2O_2 \cdot 1/4H_2O$） C 73.94, H 6.36, N 8.62

实测值 C 73.95, H 6.18, N 8.41

C．2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（（4-（1-（4-异丁基哌嗪-1-基酰胺基）乙基）苯基））吡啶

向装备有冷凝器和氮气进口的100mL 圆底瓶中加入187mg (0.584mmol)

2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（（4-（羧乙基）苯基））吡啶，124mg (0.584mmol) N-异丁基哌嗪盐酸盐，112mg (0.584mmol) N-乙基-N-3-二甲基氨基丙基-碳化二亚胺，79mg (0.584mmol) 1-羟基苯并三唑，0.2ml（1.461mmol）的三乙胺以及6ml乙腈。该反应物室温下搅拌24小时，倾入碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到218mg (84%) 油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.82 (d, J=7, 6H), 1.45 (d, J=7, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.2 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.93 (q, J=7, 1H), 5.92 (s, 2H), 7.12 (d, J=8, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.72 (d, J=8, 1H), 7.85 (t, J=8, 1H), 8.01 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.5, 20.6, 20.7, 25.3, 42.0, 43.0, 45.5, 53.1, 53.3, 66.5, 107.0, 118.2, 119.8, 127.5, 127.7, 128.6, 136.9, 138.6, 143.5, 151.7, 156.5, 171.7.

APCI MS（%）445（母体+1，100）。

D. 2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-{4-[2-（4-异丁基哌嗪-1-基）1-甲基-乙基]苯基}吡啶

向装备有冷凝器和氮气进口的100mL圆底烧瓶中加入218mg（0.491 mmol）2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（（4-（1-（4-异丁基哌嗪-1-基酰胺基）乙基）苯基））-吡啶，20 mL干燥的四氢呋喃，和10 mL (20 mmol)2.0M硼烷甲基硫化物的四氢呋喃溶液。反应回流24小时，冷却，并蒸除溶剂。将残留物溶于25 mL乙醇中，用1g碳酸钠和300 m g氯化铯处理，再回流24小时。将反应冷却，倾入至1N盐酸中，并用乙酸乙酯洗涤。用6 N氢氧化钠将水层的pH值调节至10，并用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。收集两个有机相，并接着用第一个。

APCI MS（%）431（母体+1，100）。

E. 6-{4-[2-（4-异丁基哌嗪-1-基）1-甲基-乙基]苯基}吡啶-2-基胺

按照实施例 124F 中的方法，采用羟胺盐酸盐来制备标题化合物。纯化是将其转化为 N －三苯甲基化合物来实现的，既用三苯基甲基氯化物和三乙胺在二氯甲烷中室温下反应过夜。随后用硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱。然后用 50%甲酸溶液在 55 ℃下处理 1 小时，除去三苯甲基基团。过滤，用 6 N 氢氧化钠将 pH 值调节至 10，用乙酸乙酯提取。用 HCL 在乙醚中将所得产物转化为盐酸盐。产品为白色固体，mp250-260 ℃，产率为 17%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.86 (d, J=7, 6H), 1.26 (d, J=6, 3H), 1.74 (m, J=7, 1H), 2.04 (d, J=7, 2H), 2.37 (m, 6H), 2.47 (d, J=7, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.48 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 7.03 (d, J=7.5, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.1, 20.9, 25.3, 37.2, 53.5, 66.0, 66.9, 106.7, 110.7, 126.7, 127.3, 127.8, 137.5, 138.2, 146.9, 156.1, 158.1.

APCI MS （%）353 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（$C_{22}H_{32}N_4 \cdot 3HCl \cdot 3/2H_2O \cdot 1/2$（$C_4H_{10}O$））: C55.12, H 7.71, N10.71

实测值 C 55.47, H8.10, N 10.52

实施例 134

6-{4-[1-苄基-2-（4-异丁基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 133 中的方法，采用溴化苄以实施例 133A 中类似的烷基化方法制备，最后去保护步骤的产率为 13%，在乙醚中转化为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.86 (d, J=6, 6H), 1.73 (m, J=6, 1H), 2.03 (d, J=7, 2H), 2.37 (m, 6H), 2.53 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 4.465 (bs, 2H), 6.40 (d, J=8, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.03 (d, J=7.5, 1H), 7.13 (m, 5H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.78 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 20.9, 25.3, 40.6, 45.1, 53.4, 53.5, 63.7, 66.8, 106.7, 110.7, 125.6, 126.5, 127.9, 128.1, 129.1, 137.4, 138.2, 140.4, 144.5, 156.0, 158.1.

APCI MS （%） 429 （母体+1， 100）。

元素分析: 理论值（$C_{28}H_{36}N_4 \cdot 3HCl \cdot H_2O \cdot 1/2$（$C_4H_{10}O$））: C60.76, H 7.82, N 9.45

实测值 C 61.14, H 7.93, N 9.17

实施例 135

6-[4-（苯基乙基胺基-甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺

A． 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-羧基苯基）吡啶

按照实施例 112A 中的方法，采用 4-羧基苯基硼酸，得到标题化合物，产率 22%，为低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.22 (s, 6H), 5.94 (s, 2H), 7.21 (d, J=8, 1H), 7.81 (d, J=8, 1H), 7.92 (t, J=8, 1H), 8.18 (m, 4H).

APCI MS （%） 293 （母体+1， 100）。

B． 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（4-（N-苯基乙基羧酰胺基）苯基）吡啶

按照实施例 108F 中的方法，采用上述苯基乙基胺，得到标题化合物，产率 70%，为低熔点黄色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.20 (s, 6H), 2.95 (t, J=7, 2H), 3.73 (dt, J=5,7, 2H), 5.925 (s, 2H), 6.17 (宽三重峰, J=5, 1H), 7.17 (d, J=8, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.89 (t, J=8, 1H), 8.10 (m, 2H).

APCI MS （%） 396 （母体+1， 100）。

C． 6-（ 4-（ N-苯基乙基甲酰胺基）苯基）-吡啶-2-基胺

按照实施例 1F 中的方法，得到标题化合物，产率 36%，为低熔点深色固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.94 (t, J = 7, 2H), 3.72 (dt, J = 5,7, 2H), 4.93 (bs, 2H), 6.175 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8, 1H), 7.09 (d, J = 7, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.97 (m, 2H).

APCI MS （%） 318 （母体+1， 100 ）。

D． 6-[4-（苯基乙基氨基-甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺

按照实施例 133D 中的方法，得到标题化合物，产率 61%， mp 236-238 ℃，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.81-2.85 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.47 (bs, 2H), 6.43 (d, J = 8, 1H), 7.05 (d, J = 8, 1H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8, 1H), 7.86 (d, J = 8, 1H).

^{13}C-NMR (CD_3OD, δ) 33.3, 49.4, 50.0, 51.7, 112.3, 113.4, 128.3, 129.1, 129.8, 130.0, 132.3, 136.1, 137.8, 145.8, 147.2, 157.4.

MS （%） 304 （母体+1， 100 ）。

实施例 136

6-{4-[（环己基-甲基-氨基）-甲基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 135 中的方法，得到标题化合物，产率 43%， mp > 250 ℃，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.10-1.30 (m, 5H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.63-1.87 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 1H), 3.60 (bs, 2H), 4.48 (bs, 2H), 6.44 (d, J = 8, 1H), 7.06 (d, J = 8, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.83-7.87 (m, 2H).

MS （%） 296 （母体+1， 100 ）。

实施例 137

6-[4-（4-氨基-哌啶-1-基-甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺

按照实施例 135 中的方法，得到标题化合物，产率 25%，为无定型固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.30-1.34 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 6.39 (d, J=8, 1H), 6.94 (d, J=8, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.42 (t, J=8, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H).

MS (%): 283 (parent+1, 100).

MS （%）283 （母体+1， 100）。

实施例 138

6-（4-哌啶-1-基-甲基-苯基）-吡啶-2-基胺

按照实施例 135 中的方法，得到标题化合物，产率 53%， mp > 250 ℃，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.40-1.42 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 4H), 2.39 (bs, 4H), 3.51 (s, 2H), 4.50 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.36 (d, J=8, 2H), 7.47 (t, J=8, 1H), 7.84 (d, J=8, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 24.2, 25.7, 54.3, 63.4, 106.9, 110.8, 126.5, 129.5, 138.3, 156.0.

MS （%）268 （母体+1， 100）。

实施例 139

6-[4-（1， 2-二氢化茚-2-基氨基甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺

按照实施例 135 中的方法，得到标题化合物，产率 35%， mp 185-187 ℃，为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.81 (dd, J_1=9, J_2=6, 2H), 3.16 (dd, J_1=9, J_2=6, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 6.42 (d, J=8, 1H), 7.06 (d, J=8, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.40 (d, J=8, 1H), 7.49 (t, J=7, 1H), 7.88 (d, J=8, 1H).

^{13}C-NMR (CDCl3, δ): 39.8, 51.9, 58.8, 107.0, 110.9, 124.7, 126.4, 126.9, 128.5, 138.4.

MS （%）316 （母体+1， 100）。

实施例 140

6-{4-[（2-噻吩-2-基乙基氨基）-甲基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 135 中的方法，得到标题化合物，产率 68%，为无定型固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.92 (t, J = 6, 2H), 3.04 (t, J = 6, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.48 (bs, 2H), 6.43 (d, J = 8, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.91-6.93 (m,1H), 7.06 (d, J = 8, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8, 2H), 7.48 (t, J = 7, 1H), 7.86 (d, J = 8, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 30.4, 50.3, 53.3, 106.9, 110.8, 123.5, 124.9, 126.8, 128.2, 138.3, 140.6, 142.9, 155.7, 158.2.

MS （%） 310 （母体+1， 100）。

实施例 141

6-[2-甲氧基-4-（苯基乙基氨基-甲基）-苯基]-吡啶-2-基胺（参见路线 5）

A. 2-甲氧基-4-甲基苯基硼酸: 向装备有隔膜和氮气进口的 125mL 三口瓶中加入 2.3g (11.4mmol) 2-溴-5-甲基茴香醚（按照 EP 470794 A1 所述的方法制备，参见化学文摘, 116:193935)以及 25ml 干燥四氢呋喃。将溶液冷却至-78 ℃，在 3 分钟内加入 5.5ml（13.7mmol）2.5M 的丁基锂的己烷溶液。溶液于-70 ℃下搅拌 1 小时，然后加入 2.34ml（13.7mmol）硼酸三乙酯，溶液继续于-70 ℃下搅拌 2 小时。使之升温至室温，搅拌 60 小时，用氯化铵水溶液终止反应，并用盐酸溶液稀释，乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，蒸除溶剂。得到一深色油状物，用己烷研制，得到 630mg (33%）油状标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.37 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.715 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7, 1H), 7.70 (d, J = 7, 1H).

B． 2-（2， 5-二甲基吡咯基）-6-（2-甲氧基-4-甲基苯基）吡啶

按照实施例 112A 中的方法，采用 953mg（3.795mmol）2-（2， 5-二甲基)-6-溴代吡啶， 630mg（3.795mmol）2-甲氧基-4-甲基苯基硼酸，1.61g（15.18mmol）碳酸钠， 44mg（0.038mmol）四重三苯基膦钯，18ml 乙醇以及 2ml 水，得到 670mg（60%）油状标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.28 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.98 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (d, J=8, 1H), 7.14 (d, J=8, 1H), 7.84 (t, J=8, 1H), 7.91 (d, J=8, 1H), 7.98 (d, J=8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 13.4, 21.7, 55.4, 106.7, 112.2, 119.2, 121.8, 123.1, 125.1, 128.6, 131.2, 137.6, 140.6, 151.3, 155.6, 157.1.

APCI MS （%）293 （母体+1， 100）。

C． 6-（2-甲氧基-4-甲基苯基）吡啶-2-基胺：按照实施例 1F 中的方法，得到标题化合物，产率 90%，为油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.365 (s, 3H), 3.785 (s, 3H), 4.67 (bs, 2H), 6.34 (d, J=8, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.84 (d, J=8, 1H), 7.09 (d, J=7.5, 1H), 7.39 (t, J=8, 1H), 7.57 (d, J=8, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.6, 55.4, 106.5, 112.15, 114.95, 121.5, 126.5, 130.6, 137.4, 139.5, 154.3, 156.7, 158.2.

APCI MS （%）215（母体+1， 100）。

D． 2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-（2-甲氧基-4-甲基苯基）吡啶：向装备有冷凝器和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 440mg (2.15mmol)6-（2-甲氧基-4-甲基苯基）吡啶-2-基胺，502mg（2.29mmol）N-乙氧甲酰基苯邻二甲酰亚胺以及 20ml 干燥甲苯。溶液回流 14 小时，冷却，残留物经硅胶层析纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 710mg (90%)标题化合物，其为低熔点固体。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.355 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.775 (s, 1H), 6.85 (d, J=8, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.83 (t, J=8, 1H), 7.92 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.3, 55.2, 112.0, 119.6, 121.6, 123.5, 124.7, 131.0, 131.5, 133.9, 134.4, 135.3, 137.8, 140.6, 156.0, 156.8, 166.8.

APCI MS （%）345（母体+1， 100）。

E． 2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-（2-甲氧基-4-溴代甲基苯基）吡啶：向

装备有冷凝器和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 0.7g (2.03mmol)2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-（ 2-甲氧基-4-甲基苯基）吡啶， 0.36g（ 2.03mmol ）N-溴代琥珀酰亚胺， 10mg 偶氮二异丁腈以及 30ml 四氯化碳。溶液于 50 ℃下加热 24 小时，冷却，用二氯甲烷稀释，碳酸氢钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥并蒸发。得到 0.81g 粗品标题化合物，可以直接使用。

APCI MS （%） 423/425 （母体+1， 100 ）。

F． 2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-[2-甲氧基-4-（苯乙氨基-甲基]苯基）吡啶：向装备有冷凝器和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 120mg (0.28mmol)2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-（ 2-甲氧基-4-溴代甲基苯基）吡啶， 0.04ml（ 0.3mmol ）苯乙胺， 29mg（ 035mmol ）碳酸钠以及 6ml 乙腈。溶液于 50 ℃下加热 8 小时，冷却，用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 40mg (31%） 油状物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.85 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.96 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.8-8.0 (m, 6H).

APCI MS （%） 464 （母体+1， 100 ）。

G． 6-[2-甲氧基-4-（苯乙氨基-甲基]苯基）吡啶-2-基胺：向装备有冷凝器和氮气进口的 100mL 圆底瓶中加入 30mg (0.065mmol)2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-[2-甲氧基-4-（苯乙氨基-甲基]苯基）吡啶， 7μl（ 0.2mmol ）肼以及 3ml 甲醇。溶液于 50 ℃下加热 3.5 小时，冷却，浓缩。将残渣溶于二氯甲烷中，用碳酸氢钠水溶液洗涤，硫酸镁干燥，蒸除溶剂。残留物经硅胶层析纯化，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 10mg (46%） 油状标题化合物，其可以转化为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.88-2.95 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.43 (d, J=8, 1H), 6.94 (bs, 1H), 7.10 (d, J=8, 1H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.61 (d, J=8, 1H).

MS （%）334 （母体+1， 100）。

实施例 142

6-{4-[（环己基-甲基氨基）甲基]-2-甲氧基苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 141 中的方法，采用 N-甲基-环己基胺，得到标题化合物，最终步骤的产率为 86%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.07-1.34 (m, 5H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.44 (bs, 2H), 6.41 (d, J=8, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 7.13 (d, J=8, 1H), 7.44 (t, J=8, 1H), 7.59 (d, J=8, 1H).

^{13}C- NMR ($CDCl_3$, δ): 26.0, 26.5, 28.6, 37.8, 55.7, 57.9, 62.0, 106.6, 111.6, 115.4, 121.3, 130.5, 137.5, 152.5, 157.0, 159.0.

MS （%）326 （母体+1， 100）。

实施例 143

6-{4-[1-肉桂基-2-（4-异丁基-哌嗪-1-基）-乙基]-苯基}-吡啶-2-基胺

按照实施例 133 中所述的方法，同实施例 133A，在烷基化步骤中采用肉桂基溴化物，最终的去保护步骤的产率为 98%，其在乙醚中可以转化为盐酸盐。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 0.85 (d, J=7, 6H), 1.73 (m, J=6, 1H), 2.03 (d, J=7, 2H), 2.36 (m, 6H), 2.49 (m, 5H), 2.67 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.50 (bs, 2H), 6.08 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=7, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.21 (m, 7H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.82 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, δ): 21.0, 25.3, 38.1, 43.7, 53.6, 64.1, 66.9, 106.9, 110.8, 126.0, 126.8, 128.1, 128.4, 128.8, 131.2, 137.7, 138.3, 144.8, 156.1, 158.2.

APCI MS （%）455 （母体+1， 100）。

实施例 144

6-{4-[（环己基-甲基氨基）甲基]-2-氟苯基}-吡啶-2-基胺

A. 2-氟-4-甲基苯基硼酸：按照实施例 141A 的方法，采用 2-氟-4-甲基溴代苯，得到标题化合物，其为一低熔点的固体，产率为 97%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.37 (s, 3H), 6.86 (d, J=8, 1H), 7.00 (d, J=8, 1H), 7.685 (m, 1H).

B． 2-（2，5-二甲基吡咯基）-6-（2-氟-4-甲基苯基）吡啶：按照实施例 141B 的方法，得到一低熔点的黄色固体，产率为 73%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.20 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.97 (d, J=8, 1H), 7.04 (d, J=8, 1H), 7.13 (d, J=7, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.98 (t, J=8, 1H).

APCI MS （%） 281 （母体+1， 100）。

C． 6-（2-氟-4-甲基苯基）吡啶-2-基胺：按照实施例 141C 的方法，得到油状标题化合物，产率为 68%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.35 (s, 3H), 6.43 (d, J=8, 1H), 6.92 (d, J=8, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.46 (t, J=8, 1H), 7.76 (t, J=8, 1H).

APCI MS （%） 203（母体+1， 100）。

D． 2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-（2-氟-4-甲基苯基）吡啶：按照实施例 141D 的方法，得到标题化合物，其为一低熔点的固体，产率为 73%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.37 (s, 3H), 6.96 (d, J=8, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.35 (dd, J=1,8, 1H), 7.8-8.0 (m, 7H).

APCI MS （%） 333 （母体+1， 100）。

E． 2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-（2-氟-4-溴代甲基苯基）吡啶：按照实施例 141E 的方法，得到粗品固体，产率为 62%，其可以直接用于下一步反应。。

APCI MS （%） 411/413 （母体+1， 45/42），由于杂质存在有保

留峰。

F． 2-苯邻二（甲）酰亚胺基-6-[2-氟-4-（N-环己基-N-甲基氨基-甲基）苯基]吡啶：按照实施例 141F 的方法，得到油状标题化合物，产率为 8% 。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 1.22 (m, 6H), 1.6-1.8 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 7.19 (d, J=7, 1H), 7.35 (dd, J=1,8, 1H), 7.8-8.0 (m, 8H).

APCI MS （%） 444 （母体+1， 100 ）。

G. 6-{4-[（环己基-甲基氨基）甲基]-2-氟苯基}-吡啶-2-基胺：按照实施例 141G 的方法，得到一标题化合物，其为油状物，产率为 57%，可以转化为盐酸盐。

^{1}H-NMR (盐酸盐 in CD_3OD, δ): 1.16-1.48 (m, 7H), 1.57-1.77 (m, 3H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 7.05 (d, J=8, 1H), 7.16 (s, J=8, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.83 (t, J=8, 1H), 7.99 (t, J=8, 1H).

APCI MS （%） 314 （母体+1， 100 ）。

实施例 145

6-[4-（（N-苯乙基-N-甲基）氨基甲基）苯基}-吡啶-2-基胺：按照实施例 133D 的方法，得到标题化合物，产率为 57%， mp>250 ℃。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.30 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.51 (bs, 2H), 6.43 (d, J=8, 1H), 7.08 (d, J=7, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (t, J=8, 1H), 7.87 (m, 2H).

^{13}C-NMR (CD_3OD, δ) 33.8, 42.2, 59.1, 61.85, 107.0, 110.7, 125.9, 126.7, 128.3, 128.7, 129.2, 138.3, 138.4, .139.3, 140.4, 156.0, 158.3.

MS （%） 318 （母体+1， 100 ）。

实施例 146

6-{4-[2-（ 4 （异喹啉-1-基）-哌嗪-1-基）乙基]苯基}-吡啶-2-基胺：按照实施例 1 中所述的方法，得到标题化合物，采用 N-异喹啉-1-基哌嗪，得

到标题化合物，产率为 30%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ): 2.63 (m, 2H), 2.75 (bs, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.38 (bs, 4H), 5.95 (bs, 2H), 6.39 (d, J=8, 1H), 7.02 (d, J=7, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.39 (d, J=4, 1H), 7.45 (t, J=8, 1H), 7.60 (t, J=6, 1H), 7.71 (t, J=6, 1H), 7.89 (m, 3H), 8.09 (m, 2H).

MS （%）410 （母体+1， 100）， 216（38）， 145（45）。

元素分析（转化为盐酸盐后）：

理论值（$C_{26}H_{27}N_5 \cdot 4HCl \cdot 2H_2O$）C 52.79, H 5.92, N 11.83

实测值 C 53.11, H 6.06, N 11.53