



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102482264 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201080038560. 6

A61P 25/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 29

C07D 307/82(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 405/12(2006. 01)

61/221, 657 2009. 06. 30 US

C07D 417/14(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2012. 02. 29

CN 1805954 A, 2006. 07. 19, 权利要求 1-13, 说明书第 14-15 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 1805953 A, 2006. 07. 19, 权利要求 1-13, 说明书实施例 1-4.

PCT/SE2010/050747 2010. 06. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 03104227 A1, 2003. 12. 18, 全文, 尤其是权利要求 7.

W02011/002405 EN 2011. 01. 06

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

US 5710149 A, 1998. 01. 20, 全文, 尤其是权利要求 1-7.

地址 瑞典南泰利耶

WO 2008055808 A1, 2008. 05. 15, 全文, 尤其是权利要求 1.

(72) 发明人 J. 安德森 H. 吉贝克 A. 约翰森

Timo Heinrich, 等. Synthesis and Structure-Activity Relationship in a Class of Indolebutylpiperazines as Dual 5-HT1A Receptor Agonists and Serotonin Reuptake Inhibitors. 《J. Med. Chem.》. 2004, 第 47 卷 (第 19 期), 第 4684-4692 页.

C. E. 林德 J. 马尔姆斯特罗姆

G. 诺德瓦尔 G. 特普 T. 维格尔特

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

审查员 臧乐芸

C07D 405/14(2006. 01)

A61K 31/443(2006. 01)

A61K 31/444(2006. 01)

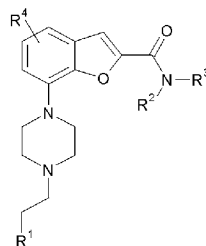
权利要求书4页 说明书64页

(54) 发明名称

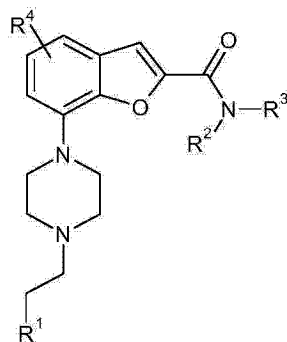
2- 氨基酰基-7- 哌嗪基- 苯并呋喃衍生物
774

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物, 其中 R^1 为任选取代的杂芳基或杂环基; R^2 为 C_{1-4} 烷基、杂环基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、碳环基、 C_{1-4} 烷基杂环基、杂环基-杂芳基、芳基-杂环基、碳环基-杂芳基或杂环基-芳基, 所述基团任选被取代; R^3 为氢或 C_{1-4} 烷基, 或者 R^2 和 R^3 可与氮原子一起形成含有 4、5 或 6 个成环原子的饱和环系, 并且所述环系任选被取代; R^4 为氢、卤素、甲基或甲氧基; 以及涉及含有所述化合物的药物组合物和所述化合物在治疗例如治疗认知障碍中的用途。本发明进一步涉及用于制备所述化合物的新中间体。



1. 式 (I) 化合物或其药用盐,



其中,

R^1 为吡啶基, 其任选被甲基、氟、 CF_3 、CN、甲氧基、乙酰基、乙酰氨基取代;

R^2 为 (氯吡啶基) 哌啶基、(氰基吡啶基) 甲基、(甲氧基吡啶基) 哌啶基、(甲基咪唑基) 乙基、(甲基吡唑基) 乙基、(甲基吡啶基) 乙基、(甲基噻啶基) 乙基、(甲基噻啶基) 甲基、(甲磺酰基) 苄基、(甲磺酰基甲基) 苄基、(吡啶基) 环丙基、(吡啶基) 乙基、(四氢吡喃基) 甲基、乙酰基哌啶基、苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯-5-基甲基、氰基苄基、环丙基、二氟环丁基、羟基苄基、甲氧基苄基、甲氧基苄基、甲基、甲基-(吡啶基)、甲基咪唑基、吗啉代苄基、苄基哌啶基、吡啶基甲基、噻唑基-哌啶基;

R^3 为氢或甲基; 或

R^2 和 R^3 可与氮原子一起形成 (吡啶基氧基) 氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷基和吡咯烷基;

R^4 为氟、溴、甲氧基。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物或其药用盐, 所述化合物为 N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基) 乙基) 哌啶-1-基) 苯并呋喃-2-甲酰胺。

3. 权利要求 2 的化合物, 其为基本结晶形式的 N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基) 乙基) 哌啶-1-基) 苯并呋喃-2-甲酰胺, 其中使用 Cu K α -辐射收集的 XRPD $^{\circ}$ 2 θ 特征值为 5.48, 9.36, 10.54, 18.32, 19.85 和 21.93。

4. 药物组合物, 其包含作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1-3 中任一项的式 (I) 化合物和药用赋形剂、载体或稀释剂。

5. 权利要求 1-3 中任一项的式 (I) 化合物或其药用盐在制备用于治疗具有认知缺陷的认知障碍或适应症的药物中的用途。

6. 权利要求 5 的用途, 其中所述具有认知缺陷的认知障碍或适应症选自痴呆; 阿尔茨海默氏病; 轻微认知缺损; 进行性核上性麻痹; 肌萎缩性侧索硬化; 皮质基质退化; 外伤性脑损伤; 脑炎后帕金森综合征; 匹克氏病; 尼曼-匹克氏病; 唐氏综合征; 亨廷顿氏病; 克-雅综合征; 朊病毒病; 多发性硬化; 运动神经元病; 帕金森氏病; 三核苷酸重复疾病; 弗里德赖希共济失调; 视神经脊髓炎; 多系统萎缩症; 注意力缺陷疾病; 注意力缺陷伴多动症; 双相性精神障碍; 失认症; 失语症; 运动不能; 情感淡漠; 精神分裂症; 抑郁症和心境恶劣。

7. 权利要求 5 的用途, 其中所述具有认知缺陷的认知障碍或适应症选自与年龄有关的记忆缺损; AIDS-神经系统并发症; 记忆丧失; 化疗有关的认知缺陷; 精神分裂症中的认知缺陷; 情感分裂性精神障碍; 与年龄有关的认知衰退; 非痴呆性认知缺损; 由中风或脑缺血

引起的认知缺陷；发育障碍； β -淀粉样血管病；脑淀粉样血管病；脊髓性肌萎缩和传染性海绵状脑病。

8. 权利要求 6 的用途，其中所述具有认知缺陷的认知障碍或适应症选自老年痴呆；卢伊体痴呆；血管性痴呆；HIV- 痴呆；额颞痴呆；帕金森型额颞痴呆；拳击员痴呆；由于传染剂或代谢紊乱导致的痴呆；变性起源的痴呆；多梗塞性痴呆和遗忘型轻微认知缺损。

9. 权利要求 6 的用途，其中所述具有认知缺陷的认知障碍或适应症选自阿尔茨海默氏病的早期发作；阿尔茨海默氏型痴呆；家族性阿尔茨海默氏病；早发性阿尔茨海默氏病；轻度至中度阿尔茨海默氏型痴呆；迟发型阿尔茨海默氏病恶化和与阿尔茨海默氏病相关的神经变性。

10. 权利要求 6 的用途，其中所述具有认知缺陷的认知障碍或适应症选自急性躁狂症；双相性维持；心境障碍和严重抑郁性障碍。

11. 权利要求 1-3 中任一项的式 (I) 化合物或其药用盐，所述化合物选自：

7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(4-吗啉代苯基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-苯基哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(4-(甲基磺酰基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(4-氰基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-环丙基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(3,3-二氟环丁基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

氮杂环丁烷-1-基(7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮；

(7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲

酮；

N-(4-(甲基磺酰基甲基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(3-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-甲基-N-(3-(甲基磺酰基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(3-氰基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
(7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(4-(噻唑-2-基)哌嗪-1-基)甲酮；

N-(1-(3-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(3-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(4-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

N-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

(7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(3-(吡啶-3-基氧

基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮;

N-(3-羟基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;
7-(4-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

N,N-二甲基-7-(4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

7-(4-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

N,N-二甲基-7-(4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

7-(4-(2-(5-乙酰基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

7-(4-(2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

氮杂环丁烷-1-基(7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮;

7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

7-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

7-(4-(2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;

5-氟-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

5-甲氧基-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺,和

4-溴-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺。

2- 氨甲酰基 -7- 哌嗪基 - 苯并呋喃衍生物 774

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物、涉及含有所述化合物的药物组合物和涉及所述化合物在治疗中的用途。本发明还涉及制备所述化合物的方法和涉及所述化合物制备中使用的中间体。

背景技术

[0002] 血清素 (Serotonin) (5- 羟基 - 色胺, 5-HT) 受体在多种生理功能及病理障碍中发挥重要作用, 所述病理障碍包括但不限于抑郁症 (depression)、广泛性焦虑症 (generalized anxiety)、进食障碍 (eating disorder)、惊恐性障碍 (panic disorder)、睡眠障碍 (sleep disorder)、攻击、痴呆和其它认知功能障碍。此外, 血清素牵涉在胃肠道障碍 (gastrointestinal disorder)、心血管调节 (cardiovascular regulation)、运动障碍 (motor disorder)、内分泌障碍 (endocrine disorder)、血管痉挛和性功能障碍中。所述 5-HT 受体分布在整个身体中并可分成至少 14 种不同亚型 (Barnes and Sharp, Neuropharmacology, (1999) 38, 1083-1152)。血清素在多种病理生理病症中的作用由不同亚型负责。5-HT₁ 受体家族对血清素具有高亲和力并且由五种相关受体构成。该家族包括 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 受体亚型。

[0003] 与 5-HT₁ 家族相互作用的化合物已知对上述障碍和疾病具有治疗潜力。具体地, 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 拮抗剂化合物已被证明能提高认知功能。此外, 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 拮抗剂化合物已被证明为抗抑郁药和抗焦虑药物。5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 受体激动剂化合物已被用于治疗偏头痛并也可用于治疗帕金森氏病 (Parkinson's Disease)。

[0004] 科学研究已揭示了 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体调节剂的潜在治疗用途, 特别是就各种 CNS 障碍而言。阻断 5-HT_{1A} 受体功能已被证明增强胆碱能传递。5-HT_{1A} 部分激动剂以及 5-HT_{1A} 拮抗剂已被证明增加乙酰胆碱的释放 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 311 (2004), 190-203)。5-HT_{1A} 拮抗剂也被证明在体内认知模型中逆转由毒蕈碱拮抗剂即东莨菪碱 (Carli et al, Eur. J. Pharmacol., 283 (1995), 133) 或 NMDA 拮抗剂即 MK-801 (Neurobiol. Learning and Memory, 71 (1999), 259; Neuropharmacology 39 (2000) 547-552) 诱导的认知缺陷。在微量透析中, 阻断 5-HT_{1B} 受体已被证明增加清醒大鼠额皮质和海马中的乙酰胆碱水平 (Hu et al, Eur. Neuropsychopharmacol 17 (2007), 580-586) 并且在认知模型中具有阳性作用 (Åhlander-Luttgen et al, Neuropsychopharmacology (2003) 28, 1642-1655)。因此, 将 5-HT_{1A} 和 / 或 5-HT_{1B} 受体部分激动剂或拮抗剂化合物用于治疗认知障碍例如阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)。

[0005] 科学研究已证明, 5-HT_{1B} 拮抗剂的用途应当是用于治疗精神病性障碍例如抑郁症、焦虑症、OCD (强迫症) 和其它精神病性障碍 (Eur. J. Pharmacol. (2000), 404, 1-12)。

[0006] 在焦虑症的非人灵长目动物模型中证明 5-HT_{1A} 拮抗剂为活性的 (Eur. J. Pharmacol. (2003) 482 197-203)。因此, 将 5-HT_{1A} 和 / 或 5-HT_{1B} 受体部分激动剂或拮抗剂化合物用于治疗精神病性障碍例如抑郁症、焦虑症和 OCD。

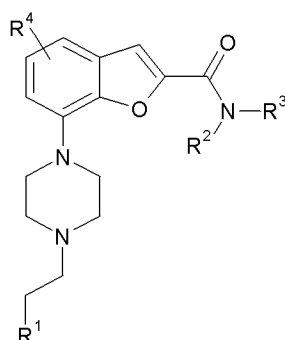
发明内容

[0007] 本发明的目的是提供具有双重 5-HT 受体结合作用的新化合物,即提供以下化合物,所述化合物与 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体结合并因此调节血清素作用及由此也增加乙酰胆碱水平和 / 或其它神经递质例如谷氨酸、血清素、去甲肾上腺素和它们的代谢物的作用水平。

[0008] 本发明化合物也具有以下优点,即与现有技术已知的化合物相比,本发明化合物可更有效、毒性更低、具有更宽活性范围、效力更强、作用时间更长、产生的副作用更少、更易吸收或具有其它有用的药理学性质。

[0009] 本发明涉及式 (I) 化合物或其药用盐,

[0010]



[0011] 其中,

[0012] R^1 为杂芳基或杂环基,其中所述杂芳基或杂环基任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 NC_{1-4} 烷基 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、 $C(O)HN(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$;

[0013] R^2 为 C_{1-4} 烷基、杂环基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、碳环基、 C_{1-4} 烷基杂环基、杂环基 - 杂芳基、芳基 - 杂环基、碳环基 - 杂芳基或杂环基 - 芳基,其中在所述基团中,所述杂环基、芳基、杂芳基或碳环基部分可任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 SO_2C_{1-4} 烷基、氰基、羟基和 C_{1-4} 烷基;

[0014] R^3 为氢或 C_{1-4} 烷基,或

[0015] R^2 和 R^3 可与氮原子一起形成含有 4、5 或 6 个选自碳或氮的成环原子的饱和环系,其中所述环系任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 O- 杂芳基;

[0016] R^4 为氢、卤素、甲基或甲氧基。

[0017] 根据本发明一个实施方案, R^1 为杂芳基。

[0018] 根据本发明一个实施方案,所述杂芳基为吡啶基。

[0019] 根据本发明一个实施方案,所述杂芳基为二氢吲哚基。

[0020] 根据本发明一个实施方案, R^2 和 R^3 可与氮原子一起形成氮杂环丁烷。

[0021] 根据本发明一个实施方案, R^1 为吡啶 -2- 基,其任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基和 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基;

[0022] R^2 为 C_{1-4} 烷基、杂环基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、碳环基、 C_{1-4} 烷基杂环基、杂环基 - 杂芳基、芳基 - 杂环基、碳环基 - 杂芳基或杂环基 - 芳基,其中所述基团中的杂环基、

芳基、杂芳基或碳环基部分可任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、C₁₋₄烷氧基、C(O)C₁₋₄烷基、C₀₋₄烷基 SO₂C₁₋₄烷基、CN、羟基和 C₁₋₄烷基;

[0023] R³为氢或 C₁₋₄烷基,或

[0024] R²和 R³可与氮原子一起形成含有 4、5 或 6 个选自碳或氮的成环原子的饱和环系,并且其中所述环系任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和 0- 杂芳基;

[0025] R⁴为氢、卤素或甲氧基;

[0026] 或其药用盐。

[0027] 根据本发明一个实施方案, R¹为吡啶 -2- 基,其任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自 C₁₋₄烷基、卤素、CF₃、CN、C₁₋₄烷氧基、C(O)C₁₋₄烷基和 NHC(O)C₁₋₄烷基。

[0028] 根据本发明一个实施方案, R⁴为氢。

[0029] 根据本发明一个实施方案, R¹为吡啶 -2- 基;

[0030] R²为 C₁₋₄烷基、杂环基、C₁₋₄烷基芳基、C₁₋₄烷基杂芳基、碳环基、C₁₋₄烷基杂环基、杂环基 - 杂芳基、芳基 - 杂环基、碳环基 - 杂芳基、杂环基 - 芳基和杂环基 - 0- 杂芳基,其中所述基团中的杂环基、芳基、杂芳基或碳环基部分可任选取代有一个或多个取代基,所述取代基选自卤素、C₁₋₄烷氧基、C(O)C₁₋₄烷基、C₀₋₄烷基 SO₂C₁₋₄烷基、氰基、羟基和 C₁₋₄烷基;

[0031] R³为氢或 C₁₋₄烷基,或

[0032] R²和 R³可与氮原子一起形成含有 4、5 或 6 个选自碳或氮的成环原子的饱和环系;

[0033] R⁴为氢,

[0034] 或其药用盐。

[0035] 根据本发明一个实施方案, R³为氢。

[0036] 根据本发明一个实施方案, R²为 C₁₋₄烷基杂芳基。

[0037] 根据本发明一个实施方案,其中 R²为 C₁₋₄烷基杂芳基,所述杂芳基为吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基或苯并二氧杂环戊烯基。

[0038] 根据本发明一个实施方案, R²为 C₁₋₄烷基芳基。

[0039] 根据本发明一个实施方案,其中 R²为 C₁₋₄烷基芳基,所述芳基为苯基。

[0040] 根据本发明一个实施方案, R²或 R³中的至少一个为 C₁₋₄烷基。

[0041] 根据本发明一个实施方案, R²和 R³为 C₁₋₄烷基。

[0042] 根据本发明一个实施方案,

[0043] R¹为吡啶 -2- 基;

[0044] R²和 R³为 C₁₋₄烷基;

[0045] R⁴为氢,

[0046] 或其药用盐。

[0047] 本发明还涉及化合物 N,N- 二甲基 -7-(4-(2-(吡啶 -2- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基) 苯并呋喃 -2- 甲酰胺,或其药用盐。

[0048] 本发明还涉及化合物,其为基本结晶形式的 N,N- 二甲基 -7-(4-(2-(吡啶 -2- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基) 苯并呋喃 -2- 甲酰胺。

[0049] 本发明还涉及以 X 射线粉末衍射 (XRPD)° 2θ (Cu Kα) 值 5.48 和 9.36 为特征的化合物 N,N- 二甲基 -7-(4-(2-(吡啶 -2- 基) 乙基) 哌嗪 -1- 基) 苯并呋喃 -2- 甲酰胺。

[0050] 本发明还涉及化合物或其药用盐,所述化合物为:

[0051] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0052] N-(4-吗啉代苯基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0053] N-(1-苯基哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0054] N-(4-(甲基磺酰基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0055] N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0056] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0057] N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0058] N-(1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0059] N-(4-氰基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0060] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0061] N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0062] N-环丙基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0063] N-(3,3-二氟环丁基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0064] 氮杂环丁烷-1-基(7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮;

[0065] (7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

[0066] N-(4-(甲基磺酰基甲基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0067] N-(3-甲氧基苯乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0068] N-甲基-N-(3-(甲基磺酰基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0069] N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

[0070] N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺;

- [0071] N-(3-氰基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0072] (7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(4-(噻唑-2-基)哌嗪-1-基)甲酮；
- [0073] N-(1-(3-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0074] N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0075] N-(3-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0076] N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0077] N-(4-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0078] N-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0079] N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0080] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0081] N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0082] N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0083] N-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0084] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0085] (7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(3-(吡啶-3-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮；
- [0086] N-(3-羟基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0087] 7-(4-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0088] N,N-二甲基-7-(4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0089] 7-(4-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；
- [0090] N,N-二甲基-7-(4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并

呋喃-2-甲酰胺；

[0091] 7-(4-(2-(5-乙酰基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0092] 7-(4-(2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0093] 氮杂环丁烷-1-基(7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮；

[0094] 7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0095] 7-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0096] 7-(4-(2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0097] 1-(5-(2-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯并呋喃-7-基)哌嗪-1-基)乙基)二氢吡啶-1-基)乙酮；

[0098] 5-氟-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0099] 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-氟-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺；

[0100] 5-甲氧基-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺，和

[0101] 4-溴-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺。

[0102] 本发明还涉及化合物或其药用盐，所述化合物为7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺。

[0103] 为了避免引起疑问，本发明涉及落入如上定义的式(I)范围内的任一种化合物。

[0104] 为了避免引起疑问，应当理解的是，当在该说明书中将基团限定为“在上文中定义的”、“如上文所定义”或“如上定义”时，所述基团涵盖首次出现的最宽定义，并且涵盖针对该基团的每个和所有其它定义。

[0105] 本文单独或作为后缀或前缀使用的“烷基”包括具有1至12个碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基，或者如果提供了具体数目的碳原子，则为该具体数目。例如，“C₁₋₄烷基”表示具有1、2、3或4个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0106] 本申请使用的“烷氧基”是指通式-O-R基团，其中R选自具有1至12个碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基，或者如果提供了具体数目的碳原子，则为该具体数目。例如，“C₁₋₄烷氧基”表示具有1、2、3或4个碳原子的烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基和异丁氧基。

[0107] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0108] 当任选取代基选自“一个或多个”基团时，应当理解的是，该定义包括选自特定基

团组中的一个或选自特定基团组中的两个或多个的所有取代基。

[0109] 本申请使用的术语“杂环基”或“杂环的”或“杂环”是指饱和、不饱和或部分饱和的单环、二环或三环（除非另有说明），其含有 3 至 20 个原子，其中 1、2、3、4 或 5 个环原子选自氮、硫或氧；并且除非另有说明，环氮原子或环硫原子任选被氧化，形成 N-氧化物或 S-氧化物，并且环氮任选被季铵化；其中环的 -NH 任选取代有乙酰基、甲酰基或甲基；并且环任选取代有一个或多个卤素。应当理解的是，当杂环基中的 S 和 O 原子的总数目超过 1 时，这些杂原子不彼此相邻。如果所述杂环基为二环的，则至少一个环可任选为杂芳族的或芳族的，条件是至少一个环为非杂芳族的。如果所述杂环基为单环的，则其必须不是芳族的。杂环基的实例包括但不限于哌啶基、N-乙酰基哌啶基、N-甲基哌啶基、高哌嗪基、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、二氢吡啶基、四氢吡喃基（即，四氢-2H-吡喃基）、二氢-2H-吡喃基、四氢呋喃基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、4-二氧杂环己烷基和 1,3-二氧杂环己烷基。根据本发明一个实施方案，术语“杂环基”为哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基和四氢吡喃基（即，四氢-2H-吡喃基）。

[0110] 本申请使用的“杂芳基”是指含有 5 至 20 个原子并且其中 1、2、3、4 或 5 个环原子选自氮、硫或氧的芳族杂环。杂芳基包括单环系杂芳基或二环系杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基 (pyridyl)（即，吡啶基 (pyridinyl)）、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基 (furyl)（即，呋喃基 (furanlyl)）、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基 (benzofuryl)（即，苯并呋喃基）、苯并咪唑基、苯并噻唑基、氮杂-苯并噻唑基、二氢吡啶基（即，2,3-二氢-1H-吡啶基）、咪唑并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基等。根据本发明一个实施方案，术语“杂芳基”为吡啶基（即，pyridinyl）、嘧啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、苯并呋喃基（即，benzofuranylyl）、二氢吡啶基（即，2,3-二氢-1H-吡啶基）和苯并二氧杂环戊烯基。

[0111] “碳环基”为含有 3-12 个碳原子的饱和或部分不饱和的单环或二环碳环。在本发明一个方面中，“碳环基”为含有 3-6 个原子的单环。“碳环基”的实例包括但不限于环丙基、环丁基、1-氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基和二环[2.2.1]庚烷。根据本发明一个实施方案，术语“碳环基”为环丙基和环丁基。

[0112] “芳基”为含有 5-12 个原子的芳族单环或二环。在本发明的一个方面中，“芳基”为含有 5-6 个碳原子的单环。在本发明另一个方面中，“芳基”为含有 10 个原子的二环。在所述二环中，其中一个环为芳族的，而另一个环可为芳族的或部分不饱和的。“芳基”的实例为苯基、萘基、1,2,3,4-四氢化萘基 (tetralinyl) 和茚基，适当的“芳基”为苯基。

[0113] 术语“C₁₋₄烷基杂芳基”、“C₁₋₄烷基芳基”和“C₁₋₄烷基杂环基”包括分别与杂芳基、芳基或杂环基相连的一至四个碳原子的直链和直链烷基。因此，非限定实例包括苄基、苯乙基、苯基乙基、环丙基甲基、环己基乙基、吡啶-2-基甲基、吡啶-2-基乙基、4-四氢吡喃基甲基、2-吡嗪基乙基、1-咪唑基乙基、2-(吡啶-2-基)乙基、吡啶-3-基甲基、2-(嘧啶-2-基)乙基、嘧啶-5-基甲基、(1-甲基-吡唑-4-基)乙基、(1-甲基-咪唑-4-基)甲基、2-(1-甲基-咪唑-4-基)乙基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基和 1-噻吩-2-基乙基。

[0114] 应当理解的是，在整个说明书中，可对本发明化合物中环上取代基的数目和性质

进行选择,从而避免立体上不期望的组合。

[0115] 为了避免引起疑问,本发明涉及上面提到的具体化合物中的任一种。

[0116] 本申请使用的短语“保护基”是指保护潜在的反应性基团,防止其发生不期望的化学转化的临时取代基。所述保护基的实例分别包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚和醛与酮的缩醛与缩酮。已对保护基化学领域进行综述(Wuts, P. G. M. ;Greene, T. W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed. ;Wiley-Interscience ;New York, 2006)。

[0117] 本发明涉及如上文定义的式(I)化合物及其药用盐。用在药物组合物中的盐为药用盐,但其它盐可用于生产式(I)化合物。

[0118] 本发明化合物的适当药用盐例如酸加成盐,例如与无机酸或有机酸形成的盐。其它药用盐和制备这些盐的方法可在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(18th Edition, Mack Publishing Co.) 中找到。

[0119] 本发明也可作为溶剂化物存在,包括水合物、共晶体或它们的混合物。因此,本发明化合物的药用盐也包括所述化合物的药用盐的溶剂化物和水合物。

[0120] 本发明化合物可呈现互变异构现象。所有互变异构形式及其混合物包括在本发明范围内。

[0121] 本发明化合物也可含有一个或多个不对称碳原子并可因此呈现光学和/或非对映异构现象。可使用常规技术例如色谱法或分级结晶分离非对映异构体。可通过以下方式将不同的立体异构体分离开:使用常规技术例如分级结晶或 HPLC 将化合物的外消旋混合物或其它混合物分离开。可选择地,可通过以下方式制备所需的光学异构体:适当的光学活性起始物质在不会导致外消旋化或差向异构化的条件下反应,或用例如纯手性酸衍生化,然后通过常规手段(例如, HPLC、硅胶色谱法)分离非对映异构酯。所有立体异构体包括在本发明范围内。

[0122] 本发明进一步包括同位素标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性标记的”化合物为其中一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子(即,自然存在的)的原子质量或质量数不同的原子替代或取代的本发明化合物。可结合到本发明化合物中的适当且稳定或放射活性的核素包括但不限于 ²H(氘,也写作 D)、³H(氚,也写作 T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 和 ¹³¹I。结合在本发明放射性标记的化合物中的核素依赖于所述放射性标记的化合物的具体应用。例如,对于体外受体标记和竞争测定,结合了 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S 的化合物通常是最有用的。对于放射成像应用,¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或 ⁷⁷Br 通常是最有用的。

[0123] 应当理解的是,“放射性标记的化合物”为结合了至少一个放射性核素的化合物。在一些实施方案中,所述放射性核素选自 ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 和 ⁸²Br。

[0124] 制备方法

[0125] 终产物的制备

[0126] 除非另外提及,所有变量 R¹至 R⁴如上面针对式(I)化合物所定义。

[0127] 可如方案 1 中所示按三种不同方式制备式(I)化合物:

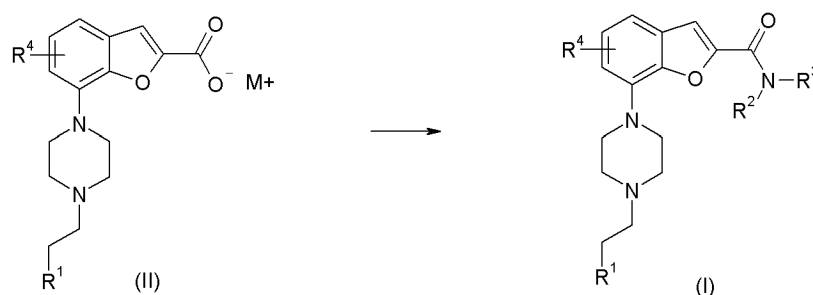
[0128] a) 如方案(I)所述,可通过以下方式合成式(I)的酰胺:在偶联剂例如 TSTU、CDI、DCC、HBTU、HATU、TBTU 或 HOBt 和碱例如三乙胺、二异丙基乙基胺或 DMAP 存在下,在惰性溶

剂例如 DMA、DMF 或 THF 中和在室温, 式 (II) 的甲酸盐 (其中 M 为锂或钠) 与伯胺或仲胺反应 1-24 小时。

[0129] b) 可选择地, 可通过以下方式制备混合酸酐: 用例如新戊酰氯处理式 (II) 的甲酸盐或酯。然后将形成的混合酸酐用伯胺或仲胺处理, 得到式 (I) 化合物。

[0130] c) 可选择地, 在惰性溶剂或溶剂混合物例如二氯甲烷或 DMF 中和在环境温度, 可将式 (II) 的甲酸盐用氯化剂例如氰尿酰氯、草酰氯或亚硫酰氯处理, 原位得到酰氯。然后在环境温度将原位形成的酰氯用伯胺或仲胺按一锅法操作处理, 得到式 (I) 化合物。

[0131]



[0132] 方案 1

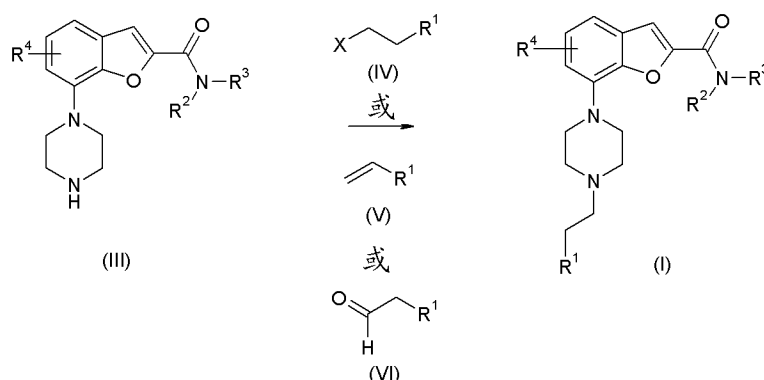
[0133] 可选择地, 也如方案 2 所示按三种不同的方式制备式 (I) 化合物:

[0134] d) 在惰性溶剂例如乙腈中和在高温 (通常在 85°C), (III) 的中间体与式 (IV) 的烷化试剂和碱例如三乙胺反应, 其中 X 为离去基团例如溴、氯、甲苯磺酸酯基团 (tosylate) 或甲磺酸酯基团 (mesylate)。

[0135] e) 在酸例如乙酸存在下, 在适当溶剂例如水、甲醇、乙醇或丙醇中和在高温 (适当地在 60-120°C), 式 (III) 的中间体与取代的乙烯基化合物式 (V) (其为已知化合物或可容易地由通过本领域技术人员制备) 反应 (Cliffe et al.; Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6789)。

[0136] f) 在合适的溶剂例如甲醇中和在室温或加热至最高 50°C, 在任选加入乙酸的条件下, 式 (II) 中间体与式 (VI) 适当的醛及氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠反应, 得到式 (I) 化合物。

[0137]



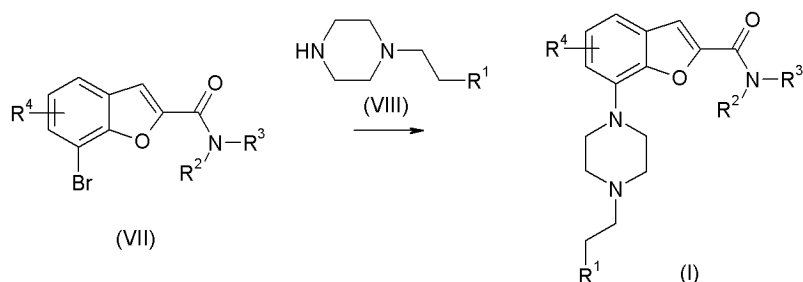
[0138] 方案 2

[0139] 可选择地, 式 (I) 化合物也可如方案 3 中所示制备:

[0140] g) 可如方案 3 中所示, 通过 Buchwald-Hartwig 钯催化的氨化反应合成式 (I) 化合物。所述反应由式 (VII) 溴化物开始, 在惰性溶剂例如二甲苯、甲苯或二噁烷中和在高温

(95–110℃), 在钯催化剂例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和配体例如 X-phos 或 BINAP 和碱例如磷酸钾、碳酸铯或叔丁醇钠存在下, 使所述溴化物与式 (VIII) 取代的哌嗪部分反应。

[0141]



[0142] 方案 3

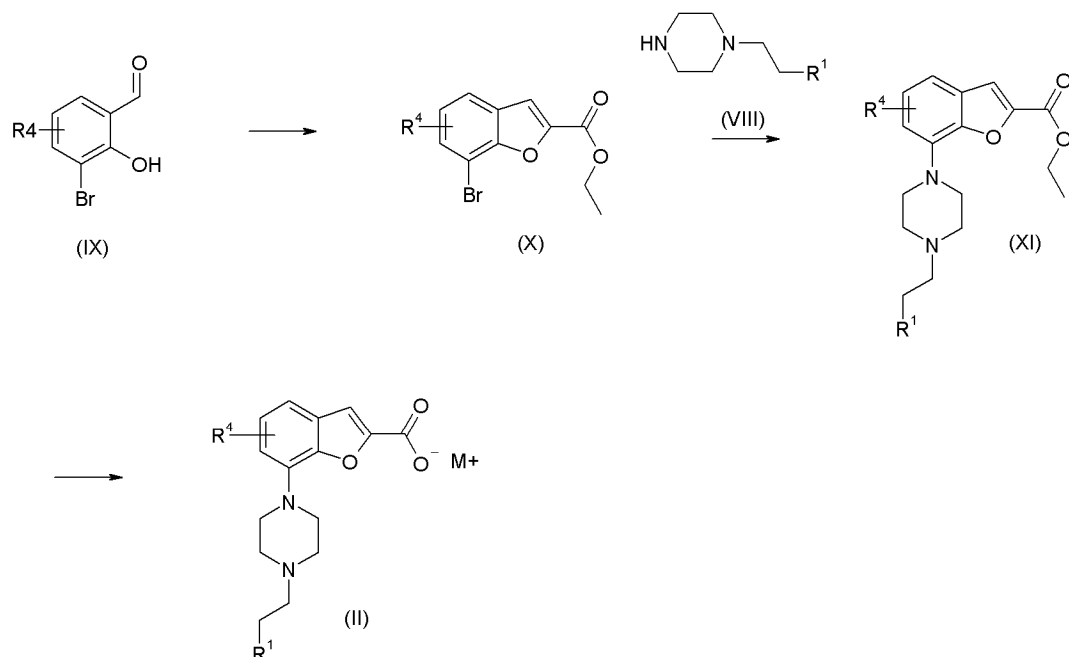
[0143] 中间体的制备

[0144] 方案中描述的起始物质为商购的或是通过标准方法由已知物质制备的。

[0145] 除非另有说明, 所有变量 R^1 至 R^4 如上面就式 (I) 化合物所定义。

[0146] 可如方案 4 中所示合成式 (II) 的苯并呋喃甲酸盐 (其中 M 为锂或钠)。在高温 (适当地在 120℃), 由式 (IX) 化合物开始, 用氯乙酸乙酯或溴乙酸乙酯和碱 (例如碳酸铯) 处理式 (IX) 化合物, 得到式 (X) 化合物。然后如方案 3 中针对化合物 (I) 所述, 通过 Buchwald-Hartwig 钯催化的氨化反应合成中间体式 (XI)。然后在 THF/ 水混合物中和利用常规加热或在微波炉中在高温 (60–100℃) 通过用碱例如氢氧化锂或氢氧化钠处理式 (XI) 酯, 使所述酯水解, 得到式 (II) 甲酸盐。

[0147]



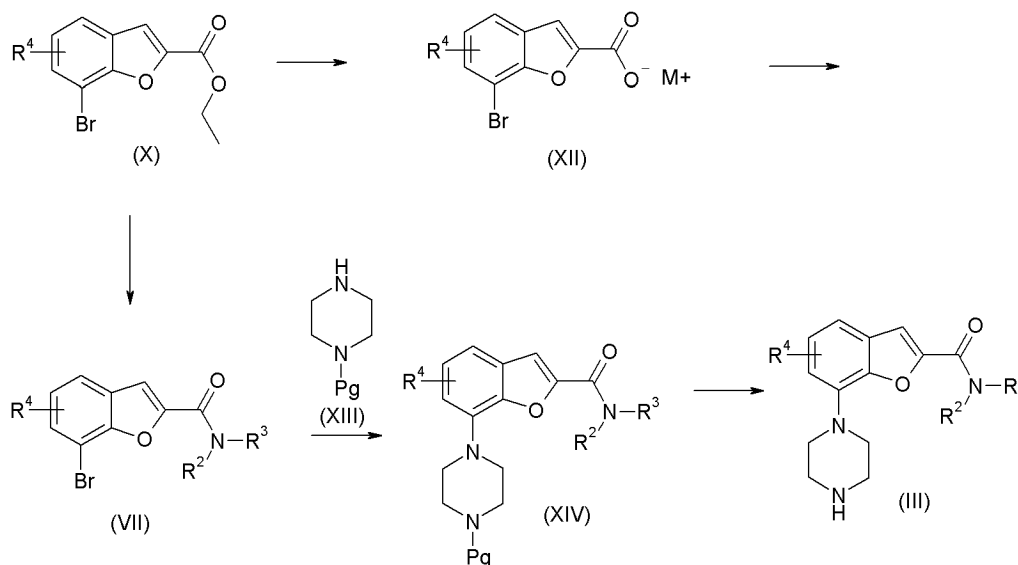
[0148] 方案 4

[0149] a) 可如方案 5 中所示, 由式 (X) 的酯开始制备式 (VII) 中间体溴化物和式 (III) 中间体。在 THF/ 水混合物中和利用常规加热或在微波炉中在高温 (60–100℃), 通过用碱例如氢氧化锂或氢氧化钠处理式 (X) 化合物而将所述化合物水解, 得到式 (XII) 甲酸盐。然后如方案 1 中针对式 (I) 化合物所述合成式 (VII) 酰胺。

[0150] b) 可选择地,可通过在以下条件下用胺处理式 (X) 酯形成式 (VII) 酰胺,所述条件为在 DABAL-Me₃存在下,在惰性溶剂例如 THF 中和在高温(通常为 130℃)在微波炉中(Woodward et al.;Tetrahedron Lett. 2008, 49, 5687)。可在以下条件下通过用胺处理式 (X) 酯形成式 (VII) 酰胺,所述条件为在催化量 NaCN 存在下,在溶剂例如甲醇或乙醇中,在室温至 50℃之间(Hoegberg et al.;J. Org. Chem. 1987, 52(10), 2033)。

[0151] 然后如上面方案 3 中针对式 (I) 化合物所述,通过 Buchwald-Hartwig 钯催化的氨化反应合成经保护的 (Pg = 保护基) 式 (XIV) 中间体。然后经保护的式 (XIV) 衍生物可容易地由本领域技术人员进行脱保护,得到式 (III) 化合物。

[0152]

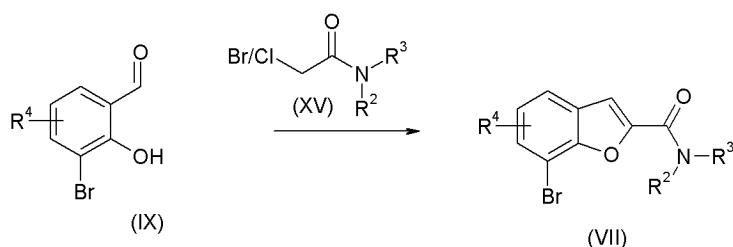


[0153] 方案 5

[0154] c) 可选择地,可如方案 6 所示制备式 (VII) 溴化物,在碱例如碳酸铯存在下,在适当溶剂例如 DMA 或 DMF 中,在惰性气氛中在高温(适当地在溶剂的回流温度),从式 (IX) 化合物开始并用式 (XV) 氯化物或溴化物(其为商购的或容易地由本领域技术人员制备)处理。

[0155] d)

[0156]

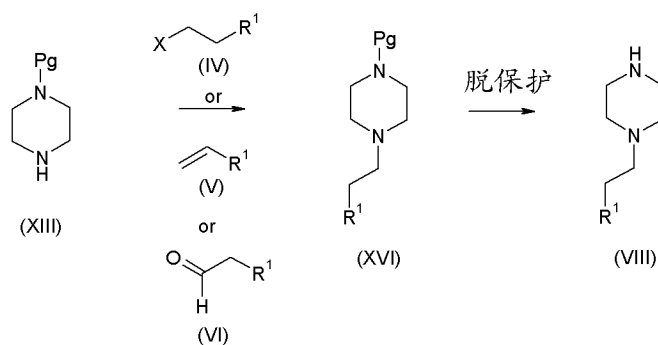


[0157] 方案 6

[0158] 哌嗪取代基的制备

[0159] 可如方案 7 所示制备式 (VIII) 哌嗪部分。可如上面方案 2 中针对式 (I) 化合物所述,按三种不同方式由单保护的式 (XIII) 哌嗪(其为已知化合物或可容易地由本领域技术人员制备)制备经保护的式 (XVI) 哌嗪 (Pg = 保护基)。

[0160]

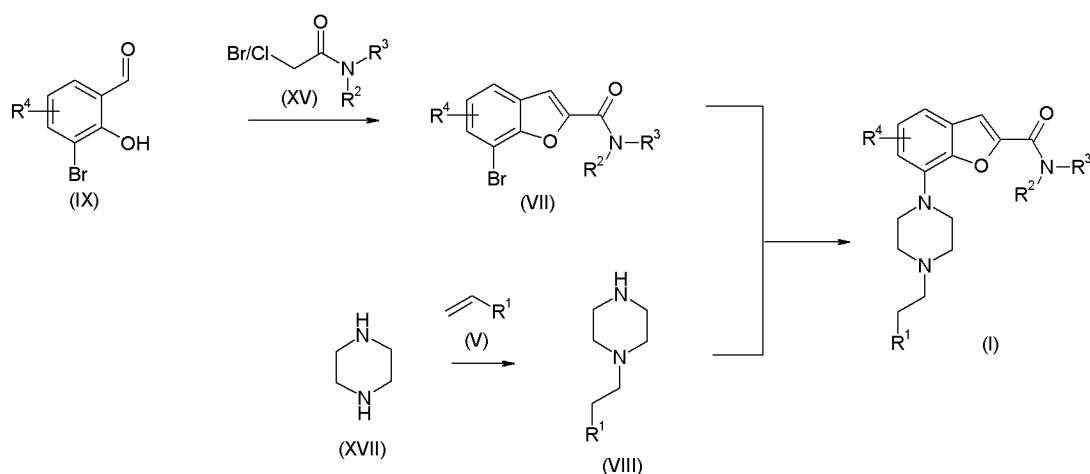


[0161] 方案 7

[0162] 制备式 (I) 化合物的总路线可如方案 8 中所述。

[0163] 可通过以下方式合成式 (VII) 苯并呋喃甲酰胺：在碱例如碳酸铯存在下，在适当溶剂例如 DMA 或 DMF 中优选在 DMA 中，在惰性气氛中，用式 (XV) 氯化物或溴化物处理式 (IX) 化合物。将反应混合物加热至约 100℃ 至溶剂的回流温度直到反应结束。可由式 (XVII) 哌嗪（其为游离碱或相应的盐酸盐）开始制备式 (VIII) 中间体。在高温（例如，在约 60–70℃），将溶于适当溶剂例如水中的过量式 (XVII) 哌嗪（例如，4 摩尔当量）用式 (V) 乙烯基化合物处理，直到反应结束。然后可通过 Buchwald-Hartwig 钯催化的氨化反应合成最终的式 (I) 化合物。在适当的溶剂例如甲苯、二甲苯或二噁烷（优选在二甲苯）中，在钯催化剂例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和配体例如 X-phos 或 BINAP（优选 BINAP）以及碱例如碳酸铯、磷酸钾或叔丁醇钠（优选磷酸钾）存在下，式 (VII) 溴化物与取代的式 (VIII) 哌嗪反应。将反应混合物在约 95℃ 至溶剂的回流温度之间加热（例如，在约 115–120℃）直到反应结束。

[0164]



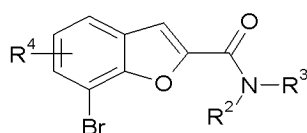
[0165] 方案 8

[0166] 中间体

[0167] 本发明还涉及新中间体和这些中间体在制备如上所定义的式 (I) 化合物中的用途。

[0168] 在本发明一个方面中，所述新中间体为式 (VII) 化合物，

[0169]



(VII)

[0170] 其中 R^2 为 C_{1-4} 烷基、杂环基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、碳环基、 C_{1-4} 烷基杂环基、杂环基-杂芳基、芳基-杂环基、碳环基-杂芳基或杂环基-芳基，其中所述基团中的杂环基、芳基、杂芳基或碳环基部分可任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 SO_2C_{1-4} 烷基、氰基、羟基和 C_{1-4} 烷基；

[0171] R^3 为氢或 C_{1-4} 烷基，或者

[0172] R^2 和 R^3 可与氮原子一起形成含有 4、5 或 6 个选自碳或氮的成环原子的饱和环系，并且其中所述环系任选取代有一个或多个取代基，所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 0-杂芳基；

[0173] R^4 为氢、卤素、甲基或甲氧基。

[0174] 在该方面的一个实施方案中，其提供式 (VII) 化合物，其中，

[0175] R^2 为氢或 C_{1-4} 烷基； R^3 为 C_{1-4} 烷基，以及 R^4 为氢。

[0176] 该方面的另一个实施方案提供化合物，所述化合物为：7-溴-N,N-二甲基-苯并呋喃-2-甲酰胺。

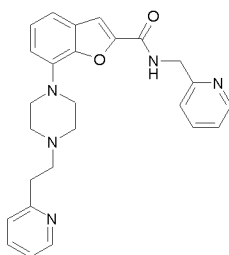
[0177] 工作实施例

[0178] 通过下面的非限制实施例进一步描述本发明。

[0179] 实施例 1

[0180] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0181]



[0182] 将 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (0.060g, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1.7mL) 中，然后先后加入 TSTU (0.064g, 0.21mmol) 和三乙胺 (0.059mL, 0.43mmol)。将反应混合物搅拌 15 分钟，然后加入 2-氨基甲基吡啶 (0.019mL, 0.19mmol)。将反应混合物在室温和在氩气中搅拌过夜。粗制产物通过制备性 LC 纯化。合并馏分并蒸发乙腈。加入 DCM 并分层。水相用 DCM (3x) 萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机相，过滤并蒸发，得到 37mg (49%) 标题化合物。

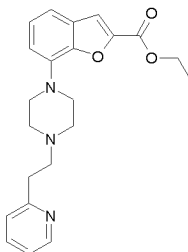
[0183] 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.55-8.61 (m, 2H), 8.03 (宽单峰, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.45 (宽单峰, 4H), 3.11 (宽单峰, 2H), 2.81-3.00 (m, 6H). MS (ES+) m/z 442.3 (M+H) $^+$.

[0184] 用作起始物质的 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂如下制备:

[0185] 实施例 1a

[0186] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[0187]



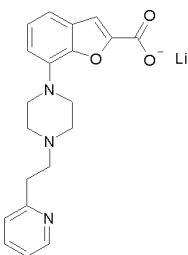
[0188] 将 7-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (0.900g, 3.34mmol) 和 1-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪 (0.672g, 3.51mmol) 在无水经脱气的二噁烷 (13mL) 中混合。氩气中, 向该混合物中加入碳酸铯 (1.417g, 4.35mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (0.159g, 0.33mmol) 和三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (0.153g, 0.17mmol), 将反应混合物在 95℃ 加热过夜。加入水和 DCM 并分层。水相用 DCM (3x) 萃取。合并的有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发。粗制产物通过快速色谱法纯化 (SiO₂; DCM/MeOH 95/5) 得到 0.507g (40%) 标题化合物。

[0189] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.53-8.59 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.88 (dt, 1H), 4.43 (q, 2H), 3.46 (宽单峰, 4H), 3.08 (宽单峰, 2H), 2.72-3.00 (m, 6H), 1.42 (t, 3H). MS (ES+) m/z 380.2 (M+H)⁺.

[0190] 实施例 1b

[0191] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂

[0192]



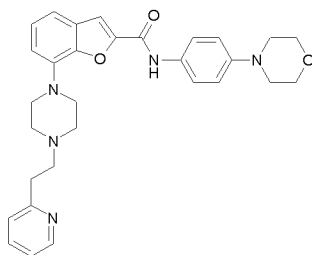
[0193] 将氢氧化锂一水合物 (102mg, 2.42mmol) 加至 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (460mg, 1.21mmol) 于四氢呋喃 (9.5mL) 和水 (1.1mL) 中的溶液中, 将反应混合物在微波炉中在 90℃ 加热 30 分钟。冷却至室温后, 蒸发溶剂, 将产物在真空中用 P₂O₅ 干燥。假定为定量收率并将粗制产物用于下一步骤。MS (ES+) m/z 352.2 (M+H)⁺.

[0194] 在实施例 2-17 和 39-43 中, 当将所述胺起始物质以盐酸盐形式用在反应中时, 加入额外当量的三乙胺。

[0195] 实施例 2

[0196] N-(4-吗啉代苯基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0197]



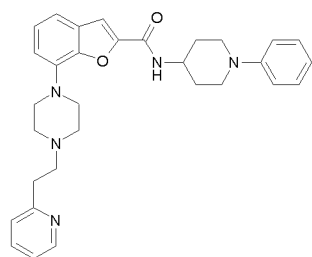
[0198] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (60mg, 0.16mmol) 和 4-吗啉代苯胺 (37mg, 0.20mmol) 开始。收率: 38mg (44%)。

[0199] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.57 (dt, 1H), 8.13 (宽单峰, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 3H), 3.84-3.94 (m, 4H), 3.41 (宽单峰, 3H), 3.14-3.22 (m, 4H), 3.09 (宽单峰, 2H), 2.81-2.99 (m, 6H). MS (ES+) m/z 512.3 (M+H) $^+$ 。

[0200] 实施例 3

[0201] N-(1-苯基哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0202]



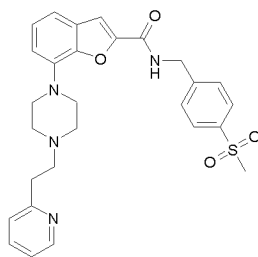
[0203] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (70mg, 0.18mmol) 和 1-苯基哌啶-4-胺 (39mg, 0.22mmol) 开始。收率: 34mg (34%)。

[0204] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.55-8.58 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.99 (dd, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.44 (宽单峰, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.38 (宽单峰, 4H), 3.07 (宽单峰, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 6H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 2H). MS (ES+) m/z 510.4 (M+H) $^+$ 。

[0205] 实施例 4

[0206] N-(4-(甲基磺酰基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0207]



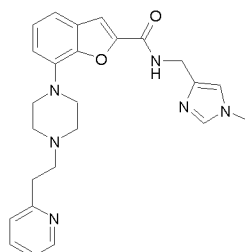
[0208] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物, 以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (60mg, 0.16mmol) 和 4-甲基磺酰基苄基胺盐酸盐 (42mg, 0.19mmol) 开始。收率: 38mg (43%)。

[0209] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.55 (dt, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.56-7.69 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (宽单峰, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.95 (宽单峰, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.38 (宽单峰, 4H), 3.00-3.15 (m, 5H), 2.72-2.97 (m, 6H). MS (ES+) m/z 519.3 (M+H) $^+$ 。

[0210] 实施例 5

[0211] N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0212]



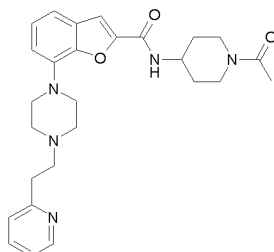
[0213] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物, 以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (70mg, 0.18mmol) 和 (1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基胺 (24mg, 0.22mmol) 开始。收率: 42mg (48%)。

[0214] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.56 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (宽单峰, 4H), 3.12 (宽单峰, 2H), 2.78-3.02 (m, 6H). MS (ES+) m/z 445.3 (M+H) $^+$ 。

[0215] 实施例 6

[0216] N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0217]



[0218] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物, 以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (60mg, 0.16mmol) 和 1-(4-氨基-哌啶-1-基)-乙酮

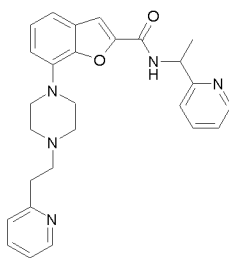
(27mg, 0.19mmol) 开始。收率 :39mg (47%)。

[0219] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.53-8.59 (m, 1H), 7.63 (tt, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.32-6.41 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.37 (宽单峰, 4H), 3.25 (t, 1H), 3.08 (宽单峰, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 5H), 2.12-2.23 (m, 4H), 2.09 (d, 1H), 1.42-1.56 (m, 2H). MS (ES+) m/z 476.1 (M+H)⁺.

[0220] 实施例 7

[0221] N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0222]



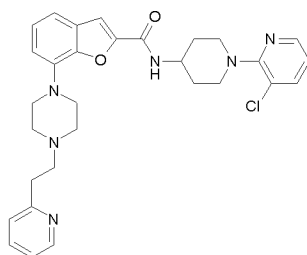
[0223] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物, 以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (60mg, 0.16mmol) 和 1-(吡啶-2-基)乙胺 (23mg, 0.19mmol) 开始。收率 :20mg (25%)。

[0224] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.56-8.60 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 7.71 (td, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.14-7.28 (m, 5H), 6.88 (dt, 1H), 5.31 (quin, 1H), 3.39-3.53 (m, 4H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.87-3.00 (m, 6H), 1.62 (d, 3H). MS (ES+) m/z 456.3 (M+H)⁺.

[0225] 实施例 8

[0226] N-(1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0227]



[0228] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物, 以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (80mg, 0.21mmol) 和 1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-胺 (57mg, 0.27mmol) 开始。收率 :50mg (40%)。

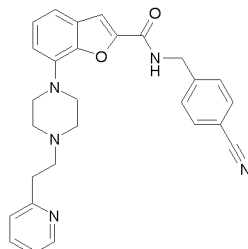
[0229] ^1H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.48 (ddd, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (ddd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 4.05-4.18 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 4H), 2.91-3.01 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H). MS (ES+) m/z

545.3 (M+H)⁺。

[0230] 实施例 9

[0231] N-(4-氰基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0232]



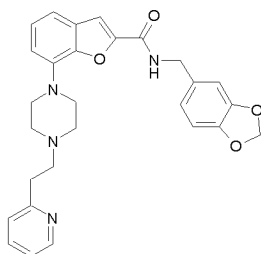
[0233] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (80mg, 0.21mmol) 和 4-(氨基甲基)苯甲腈 (30mg, 0.22mmol) 开始。收率: 66mg (63%)。

[0234] ¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.48 (ddd, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.65 (td, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.30-3.32 (m, 4H), 2.94-2.98 (m, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 4H). MS (ES+) m/z 467 (M+H)⁺。

[0235] 实施例 10

[0236] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0237]



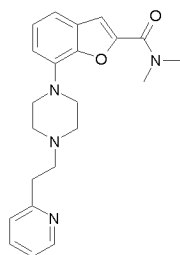
[0238] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (80mg, 0.21mmol) 和苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲胺 (41mg, 0.27mmol) 开始。收率: 78mg (72%)。

[0239] ¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.45-8.50 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.77-6.82 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.25-3.36 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.67-2.75 (m, 4H). MS (ES+) m/z 486 (M+H)⁺。

[0240] 实施例 11

[0241] N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0242]



[0243] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并咪唑-2-甲酸锂 (80mg, 0.21mmol) 和二甲基胺盐酸盐 (91mg, 1.1mmol) 开始。收率: 55mg (65%)。

[0244] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3 , 55 °C) δ ppm 8.47-8.50 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.28 (dt, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 6.88 (dt, 1H), 3.34 (宽单峰, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 5H), 2.68-2.98 (m, 6H). MS (ES+) m/z 378.8 (M+H) $^+$.

[0245] 制备实施例 11 标题化合物的可选择方法如下:

[0246] 向 1-[2-(2-吡啶基)乙基]哌嗪溶液 (23.2g, 121mmol 的二甲苯溶液) 中加入磷酸钾 (60.6g, 280mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.78g, 7.4mmol) 和 BINAP (6.98g, 11.2mmol)。将悬浮液加热至 90-100 °C, 然后在 90-100 °C 历时 30-45 分钟加入 7-溴-N,N-二甲基-苯并咪唑-2-甲酰胺 (25.0g, 93.2mmol 的二甲苯溶液)。然后将反应混合物在 115-120 °C 加热 12-16 小时。将反应混合物冷却至 40-50 °C。加入乙酸乙酯 (100mL) 并将混合物冷却至 25-30 °C。用硅藻土过滤混合物, 用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土。向滤液中加入水 (200mL), 在 20-25 °C 用盐酸水溶液 (30.0% v/v) 将 pH 调整至 2.0 至 2.5。将溶液搅拌 15-20 分钟, 然后用硅藻土过滤并用水 (50mL) 洗涤硅藻土。加入 N,N-二甲基乙酰胺 (12.5mL), 将所得溶液搅拌 10-20 分钟。分离水层并用乙酸乙酯 (2x200mL) 洗涤。向水层中加入乙酸乙酯 (300mL) 并在 20-25 °C 用碳酸铯水溶液 (10.0% w/w) 调整至 pH 8.5-9.0。分离有机层, 水层用乙酸乙酯 (300mL) 萃取。合并的有机层先后用碳酸铯水溶液 (5.0% w/w) 和水 (125mL) 洗涤。在 40-45 °C 真空浓缩有机层直到残余体积达到 75mL。在 40-45 °C 历时 15-20 分钟向悬浮液中加入叔丁基甲基醚 (250mL)。在 40-45 °C 真空浓缩溶剂直到残余体积达到 100mL。将悬浮液冷却至 20-25 °C 并搅拌 1-2 小时, 然后过滤收集产物。收率: 54% w/w。

[0247] 通过以下方式用 2-丙醇 (25mL) 重结晶产物 (5.0g, 13.2mmol): 加热至 70-75 °C 实现澄清溶解。然后使溶液冷却至 20-25 °C 进行结晶。接着使悬浮液冷却至 10-15 °C 并搅拌 2-4 小时。过滤收集产物。收率: 80% w/w。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.47 (1H, d); 7.54 (1H, dt), 7.25 (1H, s), 7.17-7.05 (4H, m), 6.76 (1H, d), 3.34-3.30 (7H, m), 3.08 (3H, br s), 3.01-2.97 (2H, m), 2.82-2.78 (2H, m), 2.72 (4H, t)。

[0248] 通过 X 射线粉末衍射 (XRPD) 对固体产物进行分析, 显示所述固体产物为结晶的。

[0249] 使用 XRPD 设备分析结晶度, 如下所述。

[0250] 显示了以下衍射 (测量角以 $^\circ$ 2θ (Cu K α) 给出):

[0251] 以 $^\circ$ 2θ (Cu K α) 给出的显著测量角为: 5.48, 9.36, 10.54, 18, 32, 19, 85 和 21.93。

[0252] 以 $^\circ$ 2θ (Cu K α) 给出的更显著测量角为: 5.48 和 9.36。

[0253] 在 PANalytical X'Pert PRO MPD $\theta-\theta$ 系统上使用 Cu K α -辐射收集 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图。在平坦的硅零背景板 (flat silicon zero background plate) 上制

备薄的平样品。将所述板安装在样品架 (sample holders) 中并且在测量期间在水平位置中旋转。在 $2^{\circ} 2\theta$ 和 $40^{\circ} 2\theta$ 之间以连续扫描模式收集衍射图。X-射线粉末衍射领域的技术人员理解的是,峰的相对强度能够受例如以下因素影响:粒度大于约 30 微米的颗粒和非均一纵横比 (non-unitary aspect ratios),其可以影响样品的分析。而且,应理解的是,强度可以根据实验条件和样品制备(例如在样品中粒子的优选取向)而变动。自动或固定的发散狭缝的使用也将影响相对强度计算。当比较衍射图时,本领域技术人员能够处理该影响。

[0254] 技术人员还将理解的是,反射位置能够受样品在衍射仪中所处的精确高度、衍射仪的温度和校零影响。样品的表面平整性 (surface planarity) 也可以具有小影响。样品间反射位置的确切值可能会发生轻微变化,例如,由于所述物质结晶性上的差异。使用自动寻找峰程序或手动主观确定峰也可轻微影响反射的记录位置。本领域技术人员显而易见的是,设备性能上的差异可能影响峰的分辨率。因此,不应将提供的衍射图数据视为绝对值。

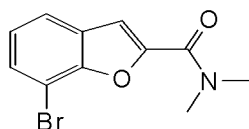
[0255] 大体上,X-射线粉末衍射图中衍射角的测量误差为约 5%或更低,特别是当使用 $\text{Cu K}\alpha$ -辐射时误差在 $+0.5^{\circ} 2\theta$ 至 $-0.5^{\circ} 2\theta$ 范围内,并且当研究 X 射线粉末衍射峰时,所述测量误差度应考虑在内。

[0256] 在可选择方法中用作起始物质的 7-溴-N,N-二甲基-苯并呋喃-2-甲酰胺如下制备:

[0257] 实施例 11a)

[0258] 7-溴-N,N-二甲基-苯并呋喃-2-甲酰胺

[0259]



[0260] 将碳酸铯 (86.8g, 622mmol) 和 2-氯乙酰胺 (40.5g, 323mmol) 加至 3-溴-2-羟基-苯甲醛 (50.5g, 249mmol) 于 N,N-二甲基乙酰胺 (250mL) 中的溶液中。将混合物在 $125-130^{\circ}\text{C}$ 和氮气气氛中加热 20-25 小时。将反应混合物冷却至 $10-20^{\circ}\text{C}$ 。加入水 (1L), 在 $10-20^{\circ}\text{C}$ 保持 30-45 分钟。将反应溶液加热至 $25-28^{\circ}\text{C}$ 并用二甲苯萃取两次 ($2 \times 400\text{mL}$)。将合并的有机层用碳酸铯水溶液 (5.0% w/w) 洗涤。分离有机层,用硅藻土过滤并用二甲苯 (100.0mL) 洗涤。真空浓缩溶剂直到残余体积为 150mL。在 $80-85^{\circ}\text{C}$ 加入更多二甲苯 (150mL), 然后冷却至 $20-25^{\circ}\text{C}$ 。将该溶液不经分离产物即用于下一阶段。

[0261] 也如下所述制备 7-溴-N,N-二甲基-苯并呋喃-2-甲酰胺:

[0262] 将 3-溴-2-羟基苯甲醛 (5g, 24.87mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (3.33mL, 32.34mmol) 和碳酸铯 (6.88g, 49.75mmol) 于 DMF (60mL) 中的混合物回流加热 1 小时。过滤出固体并浓缩滤液。将残余物吸收在乙酸乙酯中并用饱和 NaCl (水溶液) 洗涤。分层, 水层用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到标题化合物 (6.63g, 99%), 其为粗制产物, 将其原样用于随后的反应中。

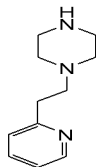
[0263] ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.69 (dd, 1H) 7.60 (dd, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.23 (t, 1H) 3.28 (宽单峰, 3H) 3.06 (宽单峰, 3H)。MS (ES+) m/z 270.0 (M+H) $^{+}$ 。

[0264] 在可选择方法中用作起始物质的 1-[2-(2-吡啶基)乙基]哌嗪如下制备:

[0265] 实施例 11b)

[0266] 1-[2-(2-吡啶基)乙基]哌嗪

[0267]

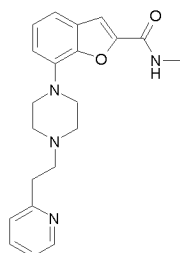


[0268] 将哌嗪:2HCl:H₂O(241g, 1332mmol)于水(245mL)中的溶液在60-70℃加热。在60-70℃,历时45-60分钟缓慢加入乙烯基吡啶(38.0g, 333mmol)。继续在60-70℃加热45-60分钟。将反应混合物冷却至20-25℃。在20-30℃,历时45-60分钟用氢氧化钠水溶液(40.0% w/w)将pH缓慢调整至8.0-8.5。反应混合物用甲苯(2x175mL)洗涤。在20-30℃,历时45-60分钟,用NaOH水溶液(40.0% w/w)将水层缓慢调整至pH 12.0-12.5并再次用甲苯(175mL)洗涤。水层用正丁醇(2x210mL)萃取。减压除去正丁醇直到残余体积达到100mL。将正丁醇用二甲苯(2x210mL)完全交换直到残余体积达到100mL。在75-85℃加入二甲苯(35mL),然后冷却至20-25℃。将反应溶液在20-25℃维持1.0小时,然后用硅藻土过滤,用二甲苯(35mL)洗涤硅藻。将合并的二甲苯溶液不经分离产物即用于下一步骤。

[0269] 实施例 12

[0270] N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0271]



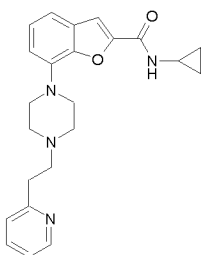
[0272] 根据实施例1中描述的操作制备化合物,以7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂(80mg, 0.21mmol)和甲基胺盐酸盐(90mg, 1.3mmol)开始。收率:50mg(62%)。

[0273] ¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.47-8.51(m, 1H), 7.66(td, 1H), 7.33(s, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.14-7.22(m, 3H), 6.89(dd, 1H), 3.33(宽单峰, 4H), 2.97-3.04(m, 2H), 2.90(d, 3H), 2.70-2.88(m, 6H). MS(ES⁺)m/z 365.2(M+H)⁺。

[0274] 实施例 13

[0275] N-环丙基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0276]



[0277] 根据实施例1中描述的操作制备化合物,以7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌

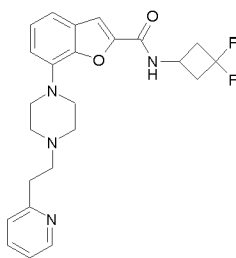
嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂(80mg,0.21mmol)和环丙基胺(64mg,1.1mmol)开始。收率:50mg(57%)。

[0278] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.49(dt,1H),7.66(td,1H),7.34(s,1H),7.26-7.30(m,1H),7.22-7.25(m,1H),7.14-7.21(m,3H),6.89(dd,1H),3.27-3.32(m,4H),2.96-3.00(m,2H),2.77-2.85(m,3H),2.70-2.74(m,4H),0.76-0.81(m,2H),0.64-0.69(m,2H).MS(ES+)m/z 391.2(M+H) $^+$ 。

[0279] 实施例 14

[0280] N-(3,3-二氟环丁基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0281]



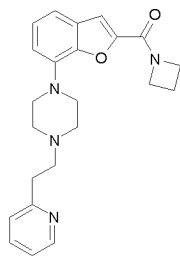
[0282] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂(80mg,0.21mmol)和 3,3-二氟环丁胺盐酸盐(48mg,0.34mmol)开始。收率:63mg(64%)。

[0283] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.47-8.51(m,1H),7.66(td,1H),7.46(d,1H),7.39(s,1H),7.28(dt,1H),7.24-7.27(m,1H),7.20(t,1H),7.14-7.18(m,1H),6.89-6.92(m,1H),4.33-4.43(m,1H),3.29-3.34(m,4H),2.94-3.04(m,4H),2.78-2.90(m,4H),2.72-2.76(m,4H).MS(ES+)m/z 441.3(M+H) $^+$ 。

[0284] 实施例 15

[0285] 氮杂环丁烷-1-基(7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮

[0286]



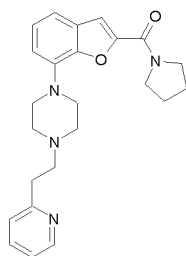
[0287] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂(80mg,0.21mmol)和氮杂环丁烷盐酸盐(84mg,0.90mmol)开始。收率:41mg(47%)。

[0288] ^1H NMR(400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.48(ddd,1H),7.65(td,1H),7.31(s,1H),7.26-7.29(m,1H),7.23-7.26(m,1H),7.14-7.21(m,2H),6.87(dd,1H),4.63(t,2H),4.12(t,2H),3.25-3.31(m,4H),2.94-2.99(m,2H),2.76-2.81(m,2H),2.68-2.73(m,4H),2.34-2.44(m,2H).MS(ES+)m/z 391.0(M+H) $^+$ 。

[0289] 实施例 16

[0290] (7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0291]



[0292] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂(90mg,0.24mmol)和吡咯烷(54mg,0.76mmol)开始。收率:68mg(66%)。

[0293] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.47-8.50(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.33(s, 1H), 7.28(dt, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.19(t, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.87(dd, 1H), 3.91(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.28-3.33(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 2.77-2.81(m, 2H), 2.69-2.73(m, 4H), 1.97-2.04(m, 2H), 1.86-1.93(m, 2H). MS(ES $^+$)m/z 405.3(M+H) $^+$ 。

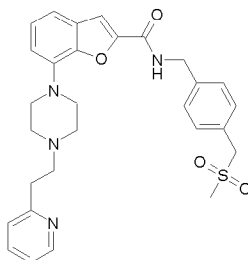
[0294] 实施例 17-37

[0295] 将 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂(0.040g, 0.11mmol)x24(0.960g)悬浮在无水 DMF(19.2mL)中,先后加入 TSTU(1.01g)和三乙胺(0.94mL)。将反应混合物搅拌 15 分钟,然后将反应溶液分开并加至 24 种不同胺中(在每个孔中,将每种胺预溶于 200 μL 无水 DMF 中并且在相应的孔中的盐酸盐中加入额外的三乙胺)。将板在室温震荡过夜。将残余物过滤装在 48 孔微量滴定板中,用 250 μL 无水 DM 洗涤滤器的孔。然后通过制备性 HPLC 纯化所述板。这些反应的 21 个产物描述在实施例 17-37 中。

[0296] 实施例 17

[0297] N-(4-(甲基磺酰基甲基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0298]



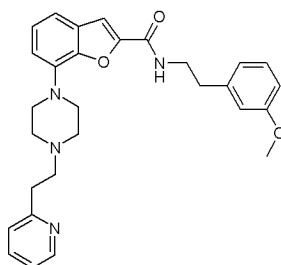
[0299] 收率:43%。

[0300] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.47-8.49(m, 1H), 7.77(t, 1H), 7.65(td, 1H), 7.37-7.44(m, 5H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.20(t, 1H), 7.15(ddd, 1H), 6.90(dd, 1H), 4.61(d, 2H), 4.30(s, 2H), 3.29-3.34(m, 4H), 2.97(t, 2H), 2.76-2.81(m, 5H), 2.70-2.74(m, 4H). MS(ES $^+$)m/z 533.3(M+H) $^+$ 。

[0301] 实施例 18

[0302] N-(3-甲氧基苯乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0303]



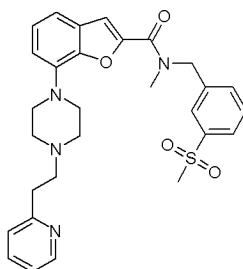
[0304] 收率:49%。

[0305] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.49(ddd, 1H), 7.66(td, 1H), 7.33(s, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.15-7.21(m, 3H), 6.88(dd, 1H), 6.83-6.87(m, 2H), 6.78-6.81(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.63(q, 2H), 3.25-3.30(m, 4H). MS(ES $^+$) 485.4m/z (M+H) $^+$ 。

[0306] 实施例 19

[0307] N-甲基-N-(3-(甲基磺酰基)苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0308]



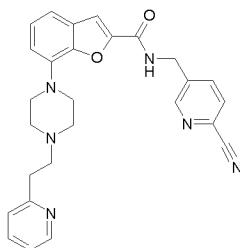
[0309] 收率:26%。

[0310] ^1H NMR(600MHz, 乙腈- d_3 55 $^\circ\text{C}$) δ ppm 8.49(d, 1H), 7.87-7.90(m, 2H), 7.71(d, 1H), 7.63-7.67(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.27(d, 1H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.19(t, 1H), 7.15(dd, 1H), 6.87(d, 1H), 4.95(宽单峰, 2H), 3.21(宽单峰, 7H), 3.06(s, 3H), 2.91-2.96(m, 2H), 2.70-2.78(m, 2H), 2.53(宽单峰, 4H). MS(ES $^+$)m/z 533.3(M+H) $^+$ 。

[0311] 实施例 20

[0312] N-((6-氰基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0313]



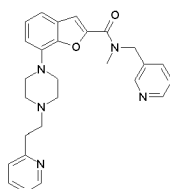
[0314] 收率:40%。

[0315] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.72(d, 1H), 8.48(ddd, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.84(t, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.65(td, 1H), 7.41(s, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.21(t, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.91(dd, 1H), 4.66(d, 2H), 3.30-3.34(m, 4H), 2.95-2.99(m, 2H), 2.77-2.81(m, 2H), 2.70-2.74(m, 4H). MS(ES+) m/z 467.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0316] 实施例 21

[0317] N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0318]



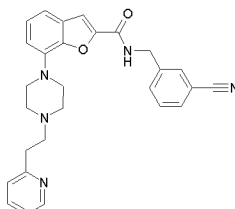
[0319] 收率:49%。

[0320] ^1H NMR(600MHz, 乙腈- d_3 55 $^{\circ}\text{C}$) δ ppm 8.59(s, 1H), 8.53(d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.65(td, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.19(t, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 6.87(d, 1H), 4.84(宽单峰, 2H), 3.09-3.32(m, 7H), 2.95(t, 2H), 2.72-2.80(m, 2H), 2.56(宽单峰, 4H). MS(ES+) m/z 456.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0321] 实施例 22

[0322] N-(3-氰基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0323]



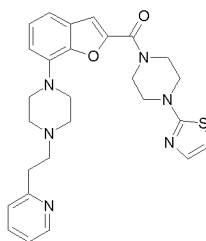
[0324] 收率:30%。

[0325] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.47-8.49(m, 1H), 7.80(t, 1H), 7.72-7.74(m, 1H), 7.61-7.70(m, 3H), 7.51(t, 1H), 7.41(s, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.21(t, 1H), 7.15(ddd, 1H), 6.91(dd, 1H), 4.61(d, 2H), 3.30-3.34(m, 4H), 2.95-2.99(m, 2H), 2.79(t, 2H), 2.70-2.74(m, 4H). MS(ES+) m/z 466.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0326] 实施例 23

[0327] (7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(4-(噻唑-2-基)哌嗪-1-基)甲酮

[0328]



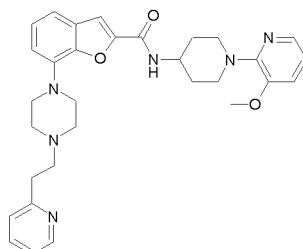
[0329] 收率:42%。

[0330] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.46-8.51(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.29(s, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.24-7.26(m, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.15(ddd, 1H), 6.89(dd, 1H), 6.73(d, 1H), 3.92(宽单峰, 4H), 3.56-3.60(m, 4H), 3.28-3.33(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 2.78-2.82(m, 2H), 2.70-2.74(m, 4H). MS(ES+) m/z 503.3 (M+H) $^+$ 。

[0331] 实施例 24

[0332] N-(1-(3-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0333]



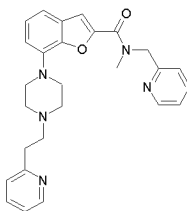
[0334] 收率:20%。

[0335] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.49(ddd, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.65(td, 1H), 7.36(s, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.20(t, 1H), 7.14-7.18(m, 2H), 7.03(d, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.85(dd, 1H), 4.04-4.13(m, 1H), 3.94-4.00(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.29-3.33(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 2.86-2.93(m, 2H), 2.77-2.82(m, 2H), 2.71-2.74(m, 4H), 1.96-2.02(m, 2H), 1.74-1.83(m, 2H). MS(ES+) m/z 541.4 (M+H) $^+$

[0336] 实施例 25

[0337] N-甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0338]



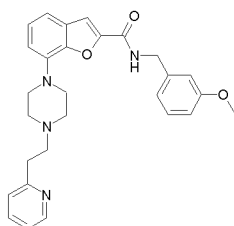
[0339] 收率:33%

[0340] ^1H NMR(600MHz, 乙腈- d_3 55 $^\circ\text{C}$) δ ppm 8.57(d, 1H), 8.50(d, 1H), 7.73-7.79(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.36(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.14-7.24(m, 3H), 6.85(d, 1H), 4.94(宽单峰, 2H), 3.22(宽单峰, 7H), 2.95(t, 2H), 2.72-2.80(m, 2H), 2.56(宽单峰, 4H). MS(ES+) m/z 456.3 (M+H) $^+$

[0341] 实施例 26

[0342] N-(3-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0343]



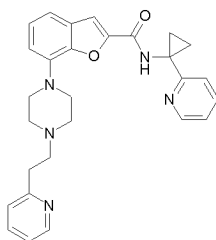
[0344] 收率:38%

[0345] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.48(ddd, 1H), 7.70(t, 1H), 7.65(td, 1H), 7.39(s, 1H), 7.24-7.29(m, 3H), 7.20(t, 1H), 7.15(ddd, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 6.90(dd, 1H), 6.83(dd, 1H), 4.56(d, 2H), 3.77(s, 3H), 3.29-3.34(m, 4H), 2.95-2.99(m, 2H), 2.76-2.81(m, 2H), 2.70-2.74(m, 4H). MS(ES+) m/z 471.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0346] 实施例 27

[0347] N-(1-(吡啶-2-基)环丙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0348]



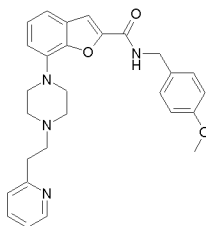
[0349] 收率:59%

[0350] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.48(ddd, 1H), 8.45(ddd, 1H), 7.97(宽单峰, 1H), 7.61-7.67(m, 2H), 7.44(dt, 1H), 7.43(s, 1H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.22(t, 1H), 7.15(ddd, 1H), 7.12(ddd, 1H), 6.92(dd, 1H), 3.32-3.36(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 2.77-2.81(m, 2H), 2.71-2.75(m, 4H), 1.63-1.66(m, 2H), 1.37-1.40(m, 2H). MS(ES+) m/z 468.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0351] 实施例 28

[0352] N-(4-甲氧基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0353]



[0354] 收率:47%

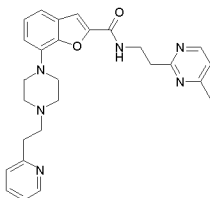
[0355] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.48(ddd, 1H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.37(s,

1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.88-6.92 (m, 3H), 4.51 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 4H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.70-2.73 (m, 4H). MS (ES+) m/z 471.3 (M+H)⁺

[0356] 实施例 29

[0357] N-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0358]



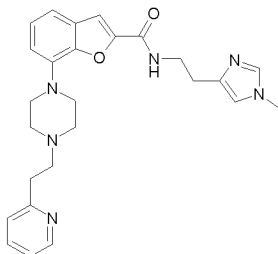
[0359] 收率:16%

[0360] ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.54 (d, 1H), 8.50 (ddd, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 6.89 (dd, 1H), 3.83 (q, 2H), 3.27-3.31 (m, 4H), 3.15 (t, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). MS (ES+) m/z 471.3 (M+H)⁺

[0361] 实施例 30

[0362] N-(2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0363]



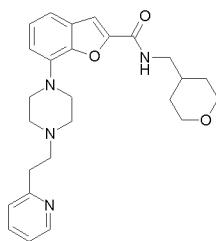
[0364] 收率:29%

[0365] ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.49 (ddd, 1H), 8.09 (宽单峰, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.16 (ddd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.32-3.37 (m, 4H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 6H). MS (ES+) m/z 459.4 (M+H)⁺

[0366] 实施例 31

[0367] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0368]



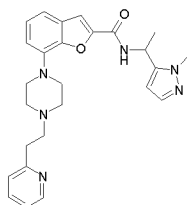
[0369] 收率:51%

[0370] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.49(ddd, 1H), 7.66(td, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28(d, 2H), 7.23-7.25(m, 1H), 7.19(t, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.89(dd, 1H), 3.87-3.92(m, 2H), 3.30-3.36(m, 6H), 3.28(t, 2H), 2.96-3.00(m, 2H), 2.78-2.82(m, 2H), 2.72-2.75(m, 4H), 1.82-1.91(m, 1H), 1.61-1.67(m, 2H), 1.23-1.33(m, 2H). MS(ES+) m/z 449.4(M+H) $^+$

[0371] 实施例 32

[0372] N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0373]



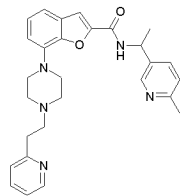
[0374] 收率:51%

[0375] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.48(ddd, 1H), 7.65(td, 1H), 7.39(s, 1H), 7.38(宽单峰, 1H), 7.33(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.20(t, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.30-6.31(m, 1H), 5.40-5.47(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.27-3.32(m, 4H), 2.94-3.00(m, 2H), 2.76-2.81(m, 2H), 2.68-2.73(m, 4H), 1.61(d, 3H). MS(ES+) m/z 459.4(M+H) $^+$

[0376] 实施例 33

[0377] N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0378]



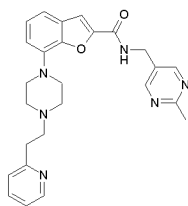
[0379] 收率:43%

[0380] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.51(d, 1H), 8.48(ddd, 1H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.14-7.22(m, 3H), 6.90(dd, 1H), 5.22(quin, 1H), 3.29-3.34(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 2.77-2.82(m, 2H), 2.70-2.75(m, 4H), 2.47(s, 3H), 1.60(d, 3H). MS(ES+) m/z 470.4(M+H) $^+$

[0381] 实施例 34

[0382] N-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0383]



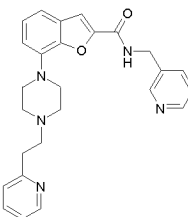
[0384] 收率:21%

[0385] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.66(s, 2H), 8.48(ddd, 1H), 7.76(t, 1H), 7.65(td, 1H), 7.39(s, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 7.20(t, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.90(dd, 1H), 4.53(d, 2H), 3.29-3.34(m, 4H), 2.95-3.00(m, 2H), 2.77-2.81(m, 2H), 2.70-2.74(m, 4H), 2.62(s, 3H). MS(ES+) m/z 457.3 (M+H) $^+$

[0386] 实施例 35

[0387] 7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0388]



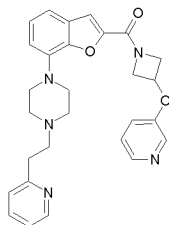
[0389] 收率:46%

[0390] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) 8.56(ddd, 1H), 8.49(ddd, 1H), 8.02(宽单峰, 1H), 7.74(td, 1H), 7.65(td, 1H), 7.40(s, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.21(t, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.91(dd, 1H), 4.69(d, 2H), 3.32-3.36(m, 4H), 2.96-3.01(m, 2H), 2.79-2.83(m, 2H), 2.73-2.77(m, 4H). MS(ES+) m/z 442.3 (M+H) $^+$

[0391] 实施例 36

[0392] (7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)(3-(吡啶-3-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0393]



[0394] 收率:36%

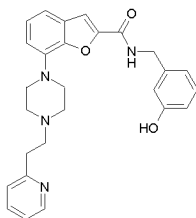
[0395] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.50(ddd, 1H), 8.26(d, 1H), 8.23(dd, 1H), 7.67(td, 1H), 7.38(s, 1H), 7.32-7.35(m, 1H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.17(ddd, 1H), 6.88(dd, 1H), 5.16-5.21(m, 1H), 5.05-5.11(m, 1H),

4.54-4.64 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.93-2.99 (m, 2H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.63 (d, 4H). MS (ES+) m/z 484.3 (M+H)⁺

[0396] 实施例 37

[0397] N-(3-羟基苄基)-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0398]



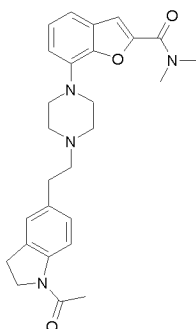
[0399] 收率:10%

[0400] ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.47-8.50 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H), 6.90 (dd, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.29-3.34 (m, 4H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.76-2.82 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 4H). OH not visible. MS (ES+) m/z 457.3 (M+H)⁺

[0401] 实施例 38

[0402] 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡咯-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0403]



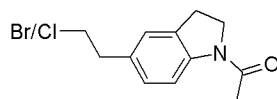
[0404] 根据实施例 1 中描述的操作制备化合物,以 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡咯-5-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂 (80mg, 0.21mmol) 和二胺盐酸盐 (74mg, 0.91mmol) 开始。收率:52mg (62%)。 ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.00 (d, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.11 (宽单峰, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.23-3.36 (m, 7H), 3.14 (t, 2H), 3.07 (宽单峰, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 4H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.13 (s, 3H). MS (ES+) m/z 461.3 (M+H)⁺。

[0405] 用作起始物质的 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡咯-5-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂如下制备:

[0406] 实施例 38a

[0407] 1-(5-(2-溴乙基)二氢吡咯-1-基)乙酮 / 1-(5-(2-氯乙基)二氢吡咯-1-基)乙酮

[0408]

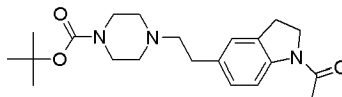


[0409] 使用 US 5,705,515 的方法由 1-乙酰基-二氢吲哚 (500mg, 3.10mmol) 合成化合物混合物, 得到 1-乙酰基-5-(溴乙酰基)二氢吲哚, 通过 W02005066165 中描述的方法将 1-乙酰基-5-(溴乙酰基)二氢吲哚进一步转化成产物混合物。收率: 520mg (比例为 ~4 : 1 的 Br : Cl)。

[0410] 实施例 38b

[0411] 4-(2-(1-乙酰基二氢吲哚-5-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0412]



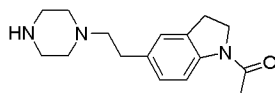
[0413] 向哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.750g, 4.03mmol) 于无水乙腈 (20mL) 中的溶液中先后加入研磨的碳酸铯 (0.486mL, 8.05mmol) 和实施例 38a 的产物混合物 (1.134g), 将反应混合物在 70°C 和氩气中加热过夜。蒸发乙腈, 加入 DCM 和水。分层, 水相用 DCM (3x) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 过滤并蒸发。粗制混合物通过快速色谱法纯化 (庚烷/EtOAc 75/25 至 0/100) 得到 0.823g (55%) 标题化合物。

[0414] ¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.30-3.38 (m, 4H), 3.12 (t, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). MS (ES+) m/z 374.3 (M+H)⁺.

[0415] 实施例 38c

[0416] 1-(5-(2-(哌嗪-1-基)乙基)二氢吲哚-1-基)乙酮

[0417]

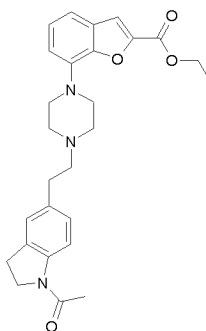


[0418] 将三氟乙酸 (4.08mL, 53.08mmol) 加至 4-(2-(1-乙酰基二氢吲哚-5-基)乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.793g, 2.12mmol) 于无水 DCM 中的溶液中, 将反应混合物在室温搅拌 60 分钟。蒸发混合物, 用 10% NaOH 水溶液使粗制混合物为碱性。水相用 DCM (3x) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发得到 0.590g 产物。假定定量收率, 将该产物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ES+) m/z 274.2 (M+H)⁺.

[0419] 实施例 38d

[0420] 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吲哚-5-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并咪唑-2-甲酸乙酯

[0421]

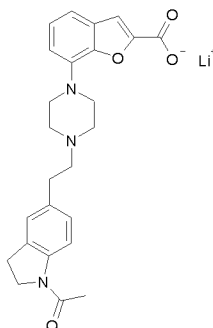


[0422] 氩气中,将碳酸铯 (0.724g,2.22mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (0.081g,0.17mmol) 和三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (0.078g,0.09mmol) 加至 7-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (0.460g,1.71mmol) 和 1-(5-(2-(哌嗪-1-基)乙基)二氢吡咯-1-基)乙酮 (0.491g,1.79mmol) (实施例 38c) 于无水脱气二噁烷 (8mL) 中的混合物中,将反应混合物在 95℃加热过夜。冷却至室温后,加入水和 DCM 并分层。水相用 DCM(3x) 萃取。合并的有机相用水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤并蒸发。粗制产物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH 95/5) 得到 0.485g (61%) 产物。

[0423] ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.99(d,1H),7.53(s,1H),7.27-7.30(m,1H),7.22(t,1H),7.11(s,1H),7.03(d,1H),6.93(dd,1H),4.37(q,2H),4.05(t,2H),3.28-3.36(m,4H),3.14(t,2H),2.74-2.80(m,2H),2.67-2.74(m,4H),2.59-2.65(m,2H),2.12(s,3H),1.37(t,3H). MS(ES+) m/z 462.3(M+H) $^+$ 。

[0424] 实施例 38e

[0425] 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡咯-5-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸锂
[0426]

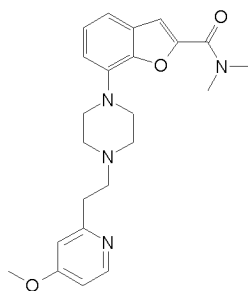


[0427] 氢氧化锂一水合物 (0.087g,2.08mmol) 加至 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡咯-5-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (0.481g,1.04mmol) 于四氢呋喃 (9mL) 和水 (1mL) 中的溶液中,将反应混合物在微波炉中在 100℃加热 35 分钟。蒸发溶剂,将物质在真空中用 P_2O_5 干燥,得到 0.454g 粗制产物。假定定量收率,将粗制物不经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ES+) m/z 434.2(M+H) $^+$ 。

[0428] 实施例 39

[0429] 7-(4-(2-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0430]



[0431] 将 4-甲氧基-2-乙烯基吡啶 (0.14g, 1.04mmol) 于甲醇 (1mL) 中的溶液加至 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.095g, 0.35mmol) 中, 然后加入乙酸 (0.020mL, 0.35mmol)。将反应混合物在 60℃ 加热过夜。加入二氯甲烷和 NaHCO₃ 水溶液并分层。水相用二氯甲烷 (3x) 萃取。合并的有机相用 NaHCO₃ (水溶液) 和水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发。粗制产物通过快速色谱法纯化 (SiO₂; DCM/MeOH 95/5)。收率: 0.94g (66%)。

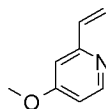
[0432] ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.29 (d, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 7H), 3.06 (宽单峰, 3H), 2.88-2.93 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 4H)。MS (ES+) m/z 409 (M+H)⁺。

[0433] 用作起始物质的 4-甲氧基-2-乙烯基吡啶如下制备:

[0434] 实施例 39a

[0435] 4-甲氧基-2-乙烯基吡啶

[0436]



[0437] 氩气中, 向脱气的二噁烷 (12mL) 中加入 2-氯-4-甲氧基吡啶 (0.12mL, 1.05mmol)、乙烯基硼酸 MIDA 酯 (0.23g, 1.26mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯 (0.043g, 0.11mmol) 和醋酸钯 (II) (0.012g, 0.05mmol), 将反应混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后加入溶于脱气水 (2.5mL) 中的磷酸钾 (1.34g, 6.31mmol), 将反应混合物在 90℃ 加热过夜。加入 1M NaOH (水溶液), 残余物用二氯甲烷 (3x) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机相, 过滤并小心蒸发以避免损失挥发性产物。将粗制物不经进一步纯化即用于下一步骤。

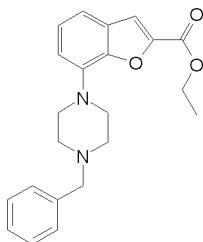
[0438] MS (ES+) m/z 136 (M+H)⁺。

[0439] 用作起始物质的 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺如下制备:

[0440] 实施例 39b

[0441] 7-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[0442]



[0443] 根据实施例 1a 中披露的操作制备化合物, 从苄基哌嗪 (16.1mL, 92.6mmol) 和

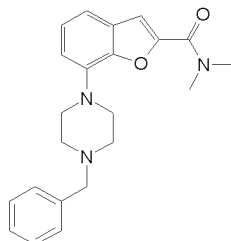
7-溴-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (16.6g, 61.7mmol) 开始。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 己烷/EtOAc, 梯度为 0-50%)。收率: 14g (63%)。

[0444] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.47 (s, 1H), 7.16-7.39 (m, 7H), 6.83-6.86 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.38-3.42 (m, 4H), 2.70-2.74 (m, 4H), 1.40 (t, 3H)。

[0445] 实施例 39c

[0446] 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0447]



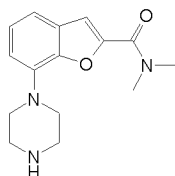
[0448] 将 7-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.0g, 2.74mmol) 和 DABAL- Me_3 (0.56g, 2.20mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中混合。加入二甲基胺 (2Min THF) (2.2mL, 4.39mmol), 通过微波辐射将混合物加热至 120°C, 保持 15 分钟。加入盐水, 混合物用二氯甲烷萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并通过旋转蒸发除去溶剂。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; DCM/MeOH; 梯度为 0-2%) 得到 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.70g, 1.93mmol), 收率为 70%。

[0449] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.32-7.39 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.22-3.36 (m, 7H), 3.05 (宽单峰, 3H), 2.60-2.66 (m, 4H). MS (ES+) m/z 364 (M+H) $^+$ 。

[0450] 实施例 39d

[0451] N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0452]



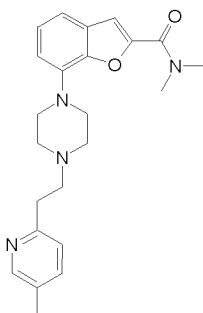
[0453] 将 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.70g, 1.93mmol) 和乙酸 (0.44mL, 7.70mmol) 于甲醇 (30mL) 中的反应混合物在 H-cube 中在 50°C 用 Catcart 30Pd/C 柱进行脱苄基, 保持 3 小时。加入三乙胺 (1.1mL, 7.9mmol), 真空除去溶剂。粗制物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; DCM/MeOH; 梯度为 0-10%) 得到 0.47g (1.70mmol) 产物, 收率为 88%。

[0454] ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.22-7.26 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.30 (宽单峰, 3H), 3.19-3.25 (m, 4H), 3.07 (宽单峰, 3H), 2.95-3.01 (m, 4H). MS (ES+) m/z 274 (M+H) $^+$ 。

[0455] 实施例 40

[0456] N,N-二甲基-7-(4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0457]



[0458] 根据实施例 39 中描述的操作制备化合物,从 5-甲基-2-乙烯基吡啶 (0.11g, 0.88mmol) 和 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并咪唑-2-甲酰胺 (0.080g, 0.29mmol) (实施例 39d) 开始。收率: 0.030g (26%)。

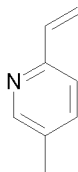
[0459] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.23-8.25 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 3.17-3.26 (m, 7H), 2.97 (宽单峰, 3H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.19 (s, 3H). MS (ES+) m/z 393 (M+H) $^+$.

[0460] 用作起始物质的 5-甲基-2-乙烯基吡啶如下制备:

[0461] 实施例 40a

[0462] 5-甲基-2-乙烯基吡啶

[0463]



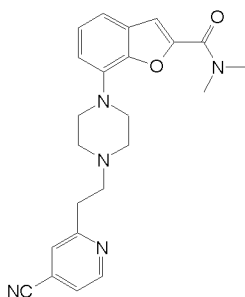
[0464] 根据实施例 39a 中描述的操作制备化合物,从 2-氯-5-甲基吡啶 (0.11mL, 1.0mmol) 开始。粗制物不经进一步纯化即用于下一步骤。假设定量收率。

[0465] MS (ES+) m/z 120 (M+H) $^+$.

[0466] 实施例 41

[0467] 7-(4-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并咪唑-2-甲酰胺

[0468]



[0469] 根据实施例 39 中描述的操作制备化合物,从 2-乙烯基吡啶-4-甲腈 (0.076g, 0.59mmol)、N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并咪唑-2-甲酰胺 (0.080g, 0.29mmol) (实施例 39d) 和乙酸 (0.013mL, 0.23mmol) 开始。将乙醇用作溶剂,将反应混合物在 90℃ 加热两天。粗制产物通过制备性 HPLC 纯化,得到标题化合物。收率: 0.061g (52%)。

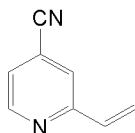
[0470] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.69 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.86 (dd, 1H), 3.21-3.37 (m, 7H), 2.99-3.13 (m, 5H), 2.80 (t, 2H), 2.65-2.72 (m, 4H). MS (ES+) m/z 404 (M+H) $^+$.

[0471] 用作起始物质的 2-乙烯基吡啶-4-甲腈如下制备:

[0472] 实施例 41a

[0473] 2-乙烯基吡啶-4-甲腈

[0474]



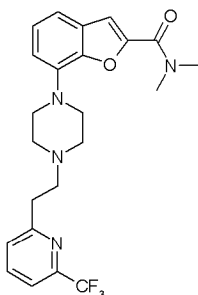
[0475] 根据实施例 39a 中描述的操作制备化合物, 从 2-溴吡啶-4-甲腈 i (0.35g, 1.91mmol) 开始。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; EtOAc)。收率: 0.26g (定量)。

[0476] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.75 (dd, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H). MS (ES+) m/z 131 (M+H) $^+$.

[0477] 实施例 42

[0478] N, N-二甲基-7-(4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0479]



[0480] 将 N, N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.09g, 0.33mmol) (实施例 39d) 溶于乙醇 (0.95mL) 中, 先后加入乙酸 (0.015mL, 0.26mmol) 和溶于乙醇 (1.40mL) 中的 2-(三氟甲基)-6-乙烯基吡啶 (0.10g, 0.58mmol) (挥发性的)。将混合物在微波中在 73℃ 加热 14 小时, 然后在油浴中在 86℃ 再加热 48 小时, 最后将其在微波中在 100℃ 加热 15 分钟。加入更多的 2-(三氟甲基)-6-乙烯基吡啶 (0.10g, 0.58mmol) 和乙醇 (0.95mL), 将混合物在油浴中在 86℃ 加热 7 天。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; DCM/MeOH; 梯度为 0-7%), 然后通过制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物。收率: 0.075g (51%)。

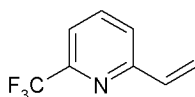
[0481] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.90 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.25-3.34 (m, 7H), 3.06 (t, 5H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 4H). MS (ES+) m/z 447 (M+H) $^+$.

[0482] 用作起始物质的 2-(三氟甲基)-6-乙烯基吡啶如下制备:

[0483] 实施例 42a

[0484] 2-(三氟甲基)-6-乙烯基吡啶

[0485]



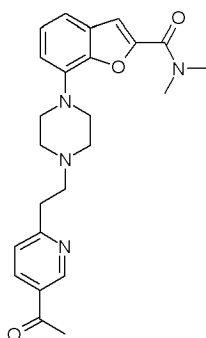
[0486] 根据实施例 39a 中描述的操作制备化合物,从 2-溴-6-(三氟甲基)吡啶 (0.60g, 2.65mmol) 开始。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ;庚烷:乙酸乙酯,梯度为 0-4%)。收率: 0.12g (26%)。

[0487] MS (ES+) m/z 174 ($M+H$)⁺.

[0488] 实施例 43

[0489] 7-(4-(2-(5-乙酰基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0490]



[0491] 将 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.078g, 0.29mmol) (实施例 39d)、1-(6-乙烯基吡啶-3-基)乙酮 (0.15g, 1.00mmol) 和乙酸 (0.016mL, 0.29mmol) 于正丙醇 (1.5mL) 和水 (0.10mL) 中的反应混合物在 69°C 加热 2 天。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率: 0.046g (38%)。

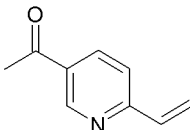
[0492] ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 9.05 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 7H), 3.05 (t, 5H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 4H), 2.58 (s, 3H). MS (ES+) m/z 421 ($M+H$)⁺.

[0493] 用作起始物质的 1-(6-乙烯基吡啶-3-基)乙酮如下制备:

[0494] 实施例 43a

[0495] 1-(6-乙烯基吡啶-3-基)乙酮

[0496]



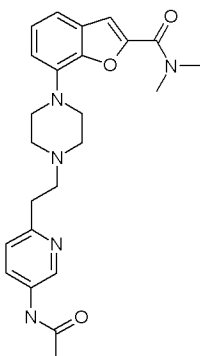
[0497] 将 1-(6-溴吡啶-3-基)乙酮 (0.68g, 3.41mmol)、2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷:吡啶 (1:1) (0.57g, 2.39mmol)、碳酸铯 (0.85g, 6.14mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.16g, 0.14mmol) 于乙腈 (10mL) 中的反应混合物用氩气脱气 5 分钟。然后将其在微波中在 115°C 加热 30 分钟。使用移液管移出有机相,干燥 (MgSO_4),过滤并浓缩,通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ;庚烷/EtOAc,梯度为 20-80%)。收率: 0.36g (72%)。

[0498] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.12 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 2.64 (s, 3H). MS (ES+) m/z 148 ($M+H$)⁺.

[0499] 实施例 44

[0500] 7-(4-(2-(5-乙酰氨基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0501]



[0502] 根据实施例 43 中描述的操作制备化合物,从 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.075g, 0.27mmol) (实施例 39d) 和 N-(6-乙烯基吡啶-3-基)乙酰胺 (0.16g, 0.96mmol) 开始。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率: 0.055g (46%)。

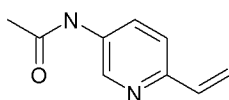
[0503] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.56 (d, 1H), 8.33 (宽单峰, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 6.84-6.89 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 5H), 3.06 (宽单峰, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.05-2.07 (m, 3H). MS (ES+) m/z 436 (M+H) $^+$ 。

[0504] 用作起始物质的 N-(6-乙烯基吡啶-3-基)乙酰胺如下制备:

[0505] 实施例 44a

[0506] N-(6-乙烯基吡啶-3-基)乙酰胺

[0507]



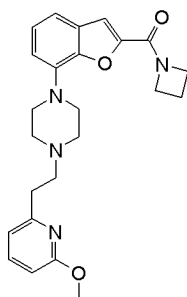
[0508] 根据实施例 43a 中描述的操作制备化合物,从 N-(6-溴吡啶-3-基)乙酰胺 (0.71g, 3.28mmol) 开始。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 庚烷/EtOAc; 梯度为 20-90%)。收率: 0.24g (45%)。

[0509] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.60 (d, 1H), 8.44 (宽单峰, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 5.36 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H). MS (ES+) m/z 163 (M+H) $^+$ 。

[0510] 实施例 45

[0511] 氮杂环丁烷-1-基(7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮

[0512]



[0513] 将氮杂环丁烷-1-基(7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮(0.070g,0.25mmol)溶于甲醇(1mL)中。加入2-甲氧基-6-乙烯基吡啶(0.066g,0.49mmol)和乙酸(0.014mL,0.25mmol)。通过微波辐射将混合物加热至120℃,保持10小时。产物通过制备性HPLC纯化得到标题化合物。收率:0.044g(43%)。

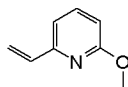
[0514] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.51-7.57(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.19(t, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 6.58(d, 1H), 4.62(t, 2H), 4.11(t, 2H), 3.88(s, 3H), 3.23-3.31(m, 4H), 2.85-2.90(m, 2H), 2.76-2.82(m, 2H), 2.66-2.72(m, 4H), 2.38(t, 2H). MS(ES+) m/z 221(M+H) $^+$ 。

[0515] 用作起始物质的2-甲氧基-6-乙烯基吡啶如下制备:

[0516] 实施例45a

[0517] 2-甲氧基-6-乙烯基吡啶

[0518]



[0519] 根据实施例39a中描述的操作制备化合物,从2-氯-6-甲氧基吡啶(0.41mL, 3.48mmol)开始。产物通过快速色谱法纯化(SiO_2 ;DCM/MeOH;梯度为0-1%)。收率为0.37g(79%)。

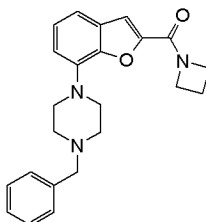
[0520] ^1H NMR(500MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.48-7.57(m, 1H), 6.83(d, 1H), 6.72(dd, 1H), 6.63(d, 1H), 6.30(dd, 1H), 5.42(dd, 1H), 3.97(s, 3H). MS(ES+) m/z 136(M+H) $^+$ 。

[0521] 用作起始物质的氮杂环丁烷-1-基(7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮如下制备:

[0522] 实施例45b

[0523] 氮杂环丁烷-1-基(7-(4-苄基哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮

[0524]



[0525] 根据实施例39c中描述的操作制备化合物,从7-(4-苄基哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.0g,2.74mmol)(实施例39b)和氮杂环丁烷(0.20mL,3.02mmol)开始。收率:0.52g(51%)。

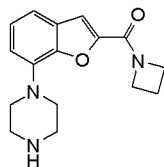
[0526] ^1H NMR(500MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.33-7.45(m, 5H), 7.28-7.33(m, 1H),

7.24-7.27(m, 1H), 7.19(t, 1H), 6.84(d, 1H), 4.67(t, 2H), 4.26(t, 2H), 3.62(宽单峰, 2H), 3.37(宽单峰, 4H), 2.70(宽单峰, 4H), 2.45(quin, 2H). MS (ES+) m/z 376 (M+H)⁺.

[0527] 实施例 45c

[0528] 氮杂环丁烷-1-基(7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮

[0529]



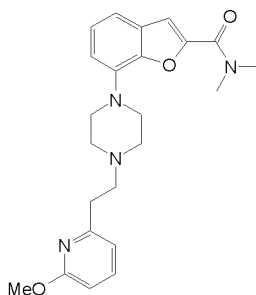
[0530] 根据实施例 39d 中描述的操作制备化合物, 从氮杂环丁烷-1-基(7-(4-苄基哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮(0.52g, 1.38mmol)和乙酸(0.63mL, 11.1mmol)开始。反应结束后, 向混合物中加入氨溶液(3mL, 7N 于 MeOH 中)。通过旋转蒸发除去溶剂。粗制产物通过快速色谱法纯化(SiO₂; 梯度为 0-10% 氨(7N 于 MeOH 中)于 DCM 中)。收率: 0.36g (91%)。

[0531] ¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.43(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.23(t, 1H), 6.95(d, 1H), 4.74(t, 2H), 4.24(t, 2H), 3.32-3.35(m, 4H), 3.10-3.14(m, 4H), 2.48(dt, 2H). MS (ES+) m/z 286 (M+H)⁺.

[0532] 实施例 46

[0533] 7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0534]



[0535] 将 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺(0.090g, 0.33mmol)(实施例 39d)、4-甲基苯磺酸 2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基酯(0.10g, 0.33mmol)和碳酸铯(0.046g, 0.33mmol)于无水乙腈(10mL)中的反应混合物在 80℃ 加热过夜。冷却后, 过滤混合物并真空除去溶剂。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率: 0.048g (36%)。

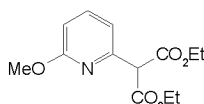
[0536] ¹H NMR(500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 7.55(dd, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.19(t, 1H), 6.87(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 6.58(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.23-3.36(m, 7H), 3.06(宽单峰, 3H), 2.85-2.91(m, 2H), 2.77-2.82(m, 2H), 2.67-2.73(m, 4H). MS (ES+) m/z 409 (M+H)⁺.

[0537] 用作起始物质的 4-甲基苯磺酸 2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基酯如下制备:

[0538] 实施例 46a

[0539] 2-(6-甲氧基吡啶-2-基)丙二酸二乙酯

[0540]



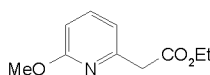
[0541] 将2-溴-6-甲氧基吡啶 (1.8g, 9.57mmol)、碘化亚铜 (I) (0.16g, 0.86mmol)、2-吡啶甲酸 (0.21g, 1.72mmol)、碳酸铯 (4.7g, 14.4mmol) 和丙二酸二乙酯 (4.4mL, 28.7mmol) 于二噁烷 (15mL) 中的浆液在 95℃ 加热 4 天。冷却至室温后, 加入乙酸乙酯和饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。产物通过快速色谱法纯化两次 (SiO_2 ; 庚烷 / 乙酸乙酯, 梯度为 0-80%, 和使用庚烷 / 乙酸乙酯的第二次色谱法, 梯度为 0-20%) 得到产物。收率: 1.1g (43%)。

[0542] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.60 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.22-4.31 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 1.29 (t, 6H). MS (ES+) m/z 268 (M+H) $^+$ 。

[0543] 实施例 46b

[0544] 2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 乙酸乙酯

[0545]



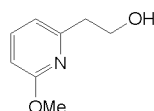
[0546] 将2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 丙二酸二乙酯 (1.0g, 3.74mmol) 和盐酸 (1M) (20mL, 20.0mmol) 于乙醇 (10mL) 中的溶液在 65℃ 加热过夜。减压除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (15mL) 中, 加入盐酸 (浓) (0.5mL, 6.00mmol)。将反应混合物在 65℃ 加热 4 小时。减压除去溶剂。加入乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 水溶液。分离有机相, 水层用乙酸乙酯萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层并浓缩, 得到产物。收率: 0.69g (94%)。

[0547] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.54 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.28 (t, 3H). MS (ES+) m/z 196 (M+H) $^+$ 。

[0548] 实施例 46c

[0549] 2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 乙醇

[0550]



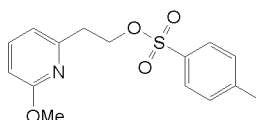
[0551] 将硼氢化钠 (1.3g, 34.8mmol) 加至 2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 乙酸乙酯 (0.68g, 3.48mmol) 于乙醇 (20mL) 中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。加入乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 溶液。分离有机层, 水层用乙酸乙酯萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层并浓缩得到产物。收率: 0.23g (44%)。

[0552] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.53-7.60 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.98-4.04 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.99 (t, 2H). MS (ES+) m/z 154 (M+H) $^+$ 。

[0553] 实施例 46d

[0554] 4-甲基苯磺酸 2-(6-甲氧基吡啶-2-基) 乙基酯

[0555]



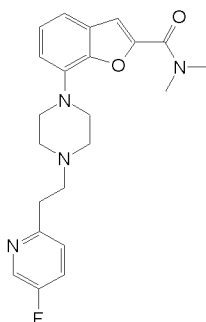
[0556] 将 2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙醇 (0.23g, 1.50mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (0.028g, 0.23mmol)、三乙胺 (0.63mL, 4.50mmol) 和对甲苯磺酰氯 (0.34g, 1.80mmol) 于无水二氯甲烷 (5mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。加入乙酸乙酯和水。分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机相并浓缩。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 庚烷/EtOAc, 梯度为 0-100%)。收率: 0.18g (38%)。

[0557] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.63-7.69 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.44 (s, 3H). MS (ES+) m/z 308 (M+H) $^+$ 。

[0558] 实施例 47

[0559] 7-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0560]



[0561] 根据实施例 46 中描述的操作制备化合物, 从 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.085g, 0.31mmol) (实施例 39d) 和 4-甲基苯磺酸 2-(5-氟吡啶-2-基)乙基酯 (0.092g, 0.31mmol) 开始。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率: 0.049g (39%)。

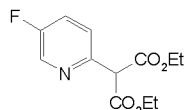
[0562] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.38 (d, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H), 3.24-3.35 (m, 7H), 3.06 (宽单峰, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.67-2.72 (m, 4H). MS (ES+) m/z 397 (M+H) $^+$ 。

[0563] 用作起始物质的 4-甲基苯磺酸 2-(5-氟吡啶-2-基)乙基酯如下制备:

[0564] 实施例 47a

[0565] 2-(5-氟吡啶-2-基)丙二酸二乙酯

[0566]



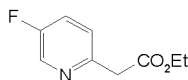
[0567] 根据实施例 46a 中描述的操作制备化合物, 从 2-溴-5-氟吡啶 (0.54g, 3.07mmol) 开始。反应时间为 3 天, 产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 庚烷/EtOAc, 梯度为 0-20%) 得到产物。收率: 0.43g (55%)。

[0568] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.43 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.20-4.31 (m, 4H), 1.29 (t, 6H). MS (ES+) m/z 256 (M+H) $^+$ 。

[0569] 实施例 47b

[0570] 2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯

[0571]



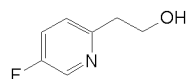
[0572] 根据实施例 46b 中描述的操作制备化合物,从 2-(5-氟吡啶-2-基)丙二酸二乙酯 (0.42g, 1.65mmol) 开始。收率:0.26g (87%)。

[0573] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.43 (d, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.28 (t, 3H). MS (ES+) m/z 184 (M+H) $^+$ 。

[0574] 实施例 47c

[0575] 2-(5-氟吡啶-2-基)乙醇

[0576]



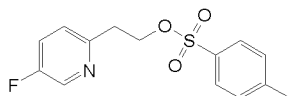
[0577] 根据实施例 46c 中描述的操作制备化合物,从 2-(5-氟吡啶-2-基)乙酸乙酯 (0.26g, 1.42mmol) 开始。收率:0.17g (82%)。

[0578] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.39 (d, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.22 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.06 (t, 2H). MS (ES+) m/z 142 (M+H) $^+$ 。

[0579] 实施例 47d

[0580] 4-甲基苯磺酸 2-(5-氟吡啶-2-基)乙基酯

[0581]



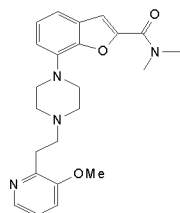
[0582] 根据实施例 46d 中描述的操作制备化合物,从 2-(5-氟吡啶-2-基)乙醇 (0.16g, 1.13mmol) 开始。产物通过快速色谱法纯化 (SiO₂;庚烷 / 乙酸乙酯,梯度为 0-100%)。收率:0.23g (70%)。

[0583] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.27 (d, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.45 (s, 3H). MS (ES+) m/z 296 (M+H) $^+$ 。

[0584] 实施例 48

[0585] 7-(4-(2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0586]



[0587] 根据实施例 46 中描述的操作制备化合物,从 N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.085g, 0.31mmol) (实施例 39d) 和 4-甲基苯磺酸 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙基酯 (0.092g, 0.31mmol) 开始。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率:0.049g (39%)。

[0588] ^1H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.05 (dd, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.14-7.21 (m,

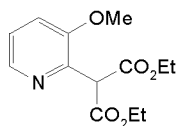
2H), 6.86 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.21-3.37 (m, 7H), 3.06 (宽单峰, 3H), 2.93-3.02 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 6H). MS (ES+) m/z 397 (M+H)⁺.

[0589] 用作起始物质的 4-甲基苯磺酸 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙基酯如下制备:

[0590] 实施例 48a

[0591] 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)丙二酸二乙酯

[0592]



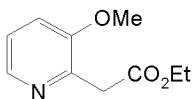
[0593] 根据实施例 46a 中描述的操作制备化合物, 从 2-溴-3-甲氧基吡啶 (1.06g, 5.64mmol) 开始。反应时间为 3 天, 产物通过快速色谱法纯化 (SiO₂; 庚烷/EtOAc, 梯度为 0-20%) 得到产物。收率: 1.0g (68%)。

[0594] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.18 (dd, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.27 (q, 4H), 3.83 (s, 3H), 1.27 (t, 6H). MS (ES+) m/z 268 (M+H)⁺.

[0595] 实施例 48b

[0596] 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸乙酯

[0597]



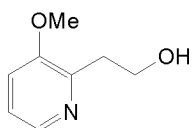
[0598] 根据实施例 46b 中描述的操作制备化合物, 从 2-(5-氟吡啶-2-基)丙二酸二乙酯 (1.0g, 3.74mmol) 开始。收率: 0.63g (87%)。

[0599] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.15 (dd, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.25 (t, 3H). MS (ES+) m/z 196 (M+H)⁺.

[0600] 实施例 48c

[0601] 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙醇

[0602]



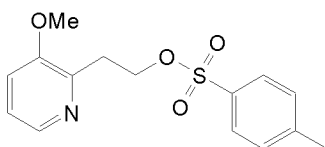
[0603] 根据实施例 46c 中描述的操作制备化合物, 从 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙酸乙酯 (0.63g, 3.23mmol)。收率: 0.49g (99%)。

[0604] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.08 (dd, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.02 (t, 2H). MS (ES+) m/z 154 (M+H)⁺.

[0605] 实施例 48d

[0606] 4-甲基苯磺酸 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙基酯

[0607]



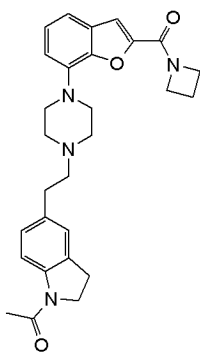
[0608] 根据实施例 46d 中描述的操作制备化合物,从 2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙醇(0.49g,3.20mmol)开始。产物通过快速色谱法纯化(SiO_2 ;庚烷/EtOAc,梯度为 0-100%)。收率:0.62g(63%)。

[0609] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.03(dd,1H),7.74(d,2H),7.30(d,2H),7.12-7.16(m,1H),7.06-7.11(m,1H),4.45(t,2H),3.81(s,3H),3.21(t,2H),2.44(s,3H). MS(ES+)m/z 308(M+H)⁺。

[0610] 实施例 49

[0611] 1-(5-(2-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-羰基)苯并呋喃-7-基)哌嗪-1-基)乙基)二氢吡啶-1-基)乙酮

[0612]



[0613] 将氮杂环丁烷-1-基(7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-基)甲酮(0.070g,0.25mmol)(实施例 45c)、1-(5-(2-溴乙基)二氢吡啶-1-基)乙酮(0.099g,0.37mmol)和碳酸铯(0.068g,0.49mmol)于乙腈(1mL)中的反应混合物通过微波辐射在 120℃加热 15 分钟。冷却混合物并真空除去溶剂。产物通过快速色谱法纯化(SiO_2 ;DCM/MeOH;梯度为 0-5%)得到标题化合物。收率:0.056g(48%)。

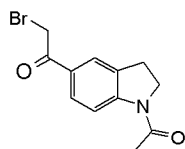
[0614] ^1H NMR(500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 7.99(d,1H),7.31(s,1H),7.23-7.26(m,1H),7.19(t,1H),7.11(s,1H),7.03(d,1H),6.85-6.90(m,1H),4.63(t,2H),4.12(t,2H),4.02-4.08(m,2H),3.26-3.34(m,4H),3.14(t,2H),2.76(t,2H),2.65-2.72(m,4H),2.58-2.63(m,2H),2.38(dt,2H),2.13(s,3H). MS(ES+)m/z 473(M+H)⁺。

[0615] 用作起始物质的 1-(5-(2-溴乙基)二氢吡啶-1-基)乙酮如下制备:

[0616] 实施例 49a

[0617] 1-(1-乙酰基二氢吡啶-5-基)-2-溴-乙酮

[0618]



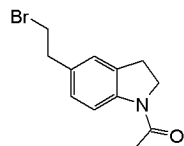
[0619] 将溴代乙酰溴(1.0mL,11.2mmol)缓慢加至氯化铝(3.7g,27.9mmol)于二氯甲烷(30mL)中的悬浮液中,将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。缓慢加入 1-乙酰基二氢吡啶(1.5g,9.3mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液,然后将反应混合物在 55℃加热 1.5 小时。冷却混合物,然后用冷水淬灭。用短硅藻土过滤沉淀物,用二氯甲烷和水洗涤。水相用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到产物。收率:1.9g(73%)。

[0620] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.27(d, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 4.42(s, 2H), 4.14(t, 2H), 3.27(t, 2H), 2.27(s, 3H)。

[0621] 实施例 49b

[0622] 1-(5-(2-溴乙基)二氢吡啶-1-基)乙酮

[0623]



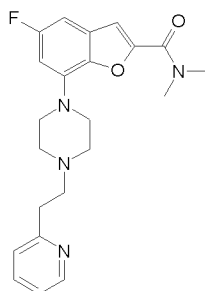
[0624] 在室温, 将三乙基硅烷 (8.8mL, 54.9mmol) 加至 1-(1-乙酰基二氢吡啶-5-基)-2-溴-乙酮 (1.9g, 6.73mmol) 于三氟乙酸 (70mL) 中的溶液中。将混合物在 55℃ 加热 18 小时, 然后冷却并减压浓缩。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 己烷/EtOAc; 75/25)。收率: 1.2g (67%)。

[0625] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.14(d, 1H), 7.01-7.05(m, 2H), 4.06(t, 2H), 3.53(t, 2H), 3.19(t, 2H), 3.11(t, 2H), 2.22(s, 3H)。

[0626] 实施例 50

[0627] 5-氟-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0628]



[0629] 将 5-氟-N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.10g, 0.35mmol), 2-(2-溴乙基)吡啶: HBr (0.132g, 0.49mmol) 和三乙胺 (0.12mL, 0.88mmol) 的反应混合物在 80℃ 加热过夜。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率: 0.091g (65%)。

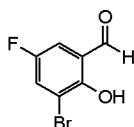
[0630] ^1H NMR(500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.48(ddd, 1H), 7.65(td, 1H), 7.27(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.16(ddd, 1H), 6.89(dd, 1H), 6.62(dd, 1H), 3.30-3.37(m, 4H), 3.27(宽单峰, 3H), 3.05(宽单峰, 3H), 2.96(t, 2H), 2.74-2.82(m, 2H), 2.65-2.72(m, 4H). MS(ES+) m/z 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0631] 用作起始物质的 5-氟-N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺如下制备:

[0632] 实施例 50a

[0633] 3-溴-5-氟-2-羟基-苯甲醛

[0634]



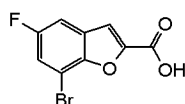
[0635] 在室温,将六亚甲基四胺 (14.7g,105mmol) 缓慢加至 2-溴-4-氟-苯酚 (10g, 52.4mmol) 于三氟乙酸 (40ml) 中的溶液中并加热至回流,保持 18 小时。将反应混合物冷却至室温,然后加入水 (60ml) 和硫酸 (30ml,50%)。将混合物在室温搅拌 3 小时,然后用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层萃取物用 1N HCl、水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并减压浓缩得到 9.5g (83%) 3-溴-5-氟-2-羟基-苯甲醛。

[0636] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.82 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H)。

[0637] 实施例 50b

[0638] 7-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸

[0639]



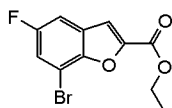
[0640] 氯乙酸甲酯 (7.6mL,86.8mmol) 加至 3-溴-5-氟-2-羟基-苯甲醛 (9.5g, 43.4mmol)、四正丁基碘化铵 (1.6g,4.34mmol) 和无水碳酸铯 (24g,174mmol) 的混合物中。将反应混合物在 130℃加热 4 小时,冷却至 0℃,先后用四氢呋喃 (100mL) 和氢氧化钾 (17g, 303mmol)/水 (100mL) 稀释。将混合物在室温搅拌 18 小时,然后减压浓缩。残余物用 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机萃取物并减压浓缩。粗制化合物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 甲苯/EtOAc, 40/1) 得到 7.0g (63%) 产物。

[0641] ^1H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H)。

[0642] 实施例 50c

[0643] 7-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[0644]



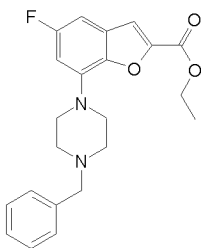
[0645] 将碘乙烷 (4.6ml,57.2mmol) 加至 7-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸 (3.7g, 14.3mmol) 和碳酸氢钠 (4.8g,57.2mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (40mL) 中的混合物中。将混合物在 55℃加热 18 小时,冷却至室温,用水 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。粗制化合物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 己烷/DCM; 4/1) 得到 3.7g (90%) 产物。

[0646] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.54 (s, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.43 (t, 3H)。

[0647] 实施例 50d

[0648] 7-(4-苄基-哌嗪-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯

[0649]



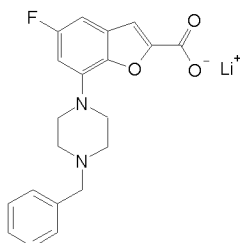
[0650] 将苄基哌嗪 (1.3mL, 8.4mmol)、BINAP (0.43g, 0.69mmol)、 Pd_2dba_3 (0.32g, 0.35mmol)、碳酸铯 (3.25g, 9.76mmol) 加至脱气的 7-溴-5-氟-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (2.0g, 6.97mmol) 于甲苯 (50mL) 中的溶液中。将混合物回流加热过夜。冷却后, 用硅藻土垫过滤混合物并用二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ; 己烷 / EtOAc, 7/3)。收率: 1.6g (60%)。

[0651] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.51–7.63 (m, 6H), 7.03–7.08 (m, 1H), 6.79–6.84 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 3.21–3.70 (m, 8H), 1.40 (t, 3H)。

[0652] 实施例 50e

[0653] 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸锂

[0654]



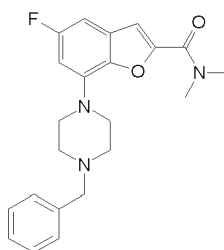
[0655] 向 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (1.0g, 2.61mmol) 于四氢呋喃 (16mL) 和水 (1.8mL) 的悬浮液中加入氢氧化锂一水合物 (0.22g, 5.24mmol), 将反应混合物在微波炉中在 100℃ 加热 45 分钟。将反应混合物在 100℃ 再加热 40 分钟。过滤出形成的沉淀物并蒸发溶液。将产物在真空干燥器中用 P_2O_5 干燥, 得到 0.86g (90%) 锂盐, 其为固体。将粗制物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0656] MS (ES+) m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 酸。

[0657] 实施例 50f

[0658] 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氟-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0659]



[0660] 将 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氟苯并呋喃-2-甲酸锂 (0.86g, 2.38mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 先后加入 2-琥珀酰亚胺基-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TSTU) (0.93g, 3.10mmol) 和三乙胺 (1.16mL, 8.34mmol)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后加入二甲基胺盐酸盐 (0.78g, 9.54mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂并

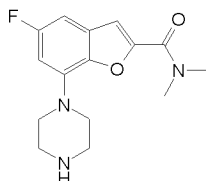
加入水和二氯甲烷。分层。水相用二氯甲烷 (3x) 萃取。合并的有机相用水 (3x) 和盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并蒸发。粗制物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ;DCM/MeOH;97/3) 得到 0.62g (68%) 产物。

[0661] ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.34-7.41 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.34-3.40 (m, 4H), 3.28 (宽单峰, 3H), 3.07 (宽单峰, 3H), 2.62-2.67 (m, 4H). MS (ES+) m/z 382 (M+H) $^+$ 。

[0662] 实施例 50g

[0663] 5-氟-N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0664]



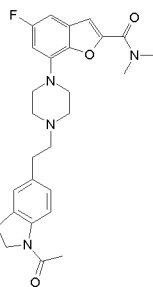
[0665] 根据实施例 39d 中描述的操作制备化合物,从 7-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-氟-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.60g, 1.57mmol) 开始。除去溶剂后,加入二氯甲烷,溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩,得到 0.21g (47%) 产物。

[0666] ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 7.20 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.22-3.31 (m, 7H), 2.94-2.99 (m, 4H), 3.05 (宽单峰, 3H)。未见哌嗪的 NH。MS (ES+) m/z 292 (M+H) $^+$ 。

[0667] 实施例 51

[0668] 7-(4-(2-(1-乙酰基二氢吡咯-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-氟-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0669]



[0670] 根据实施例 50 中描述的操作制备化合物,从 5-氟-N,N-二甲基-7-(哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.10g, 0.35mmol) (实施例 50g) 和 1-(5-(2-溴乙基)二氢吡咯-1-基)乙酮 (0.13g, 0.49mmol) (实施例 49b) 开始。产物通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物。收率: 0.080g (47%)。

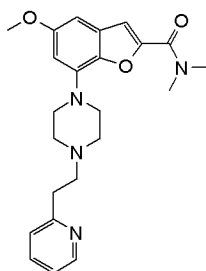
[0671] ^1H NMR (500MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.35-3.41 (m, 4H), 3.30 (宽单峰, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.08 (宽单峰, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.67-2.73 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.17 (宽单峰, 3H). MS m/z 479 (M+H) $^+$ 。

[0672] 实施例 52

[0673] 5-甲氧基-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

喃-2-甲酰胺

[0674]



[0675] 将 7-溴-5-甲氧基-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.20g, 0.67mmol)、1-(2-吡啶-2-基-乙基)哌嗪 (0.13g, 0.67mmol)、Pd₂dba₃ (0.031g, 0.030mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (0.032g, 0.070mmol) 和叔丁醇钠 (0.14g, 1.41mmol) 在甲苯 (1mL) 中在 100℃ 加热 2 小时。使混合物冷却至室温。加入乙酸乙酯, 用硅藻土垫过滤混合物。滤液用水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 通过旋转蒸发除去溶剂。粗制产物通过快速色谱法纯化 (SiO₂; DCM/MeOH; 梯度为 0-3%) 得到标题化合物。收率: 0.14g (52%)。

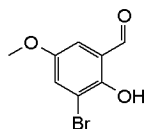
[0676] ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 8.46-8.50 (m, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 7H), 3.04 (宽单峰, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 4H). MS (ES+) 409 (M+H)⁺。

[0677] 作为起始物质的 7-溴-5-甲氧基-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺如下制备:

[0678] 实施例 52a

[0679] 3-溴-2-羟基-5-甲氧基苯甲醛

[0680]



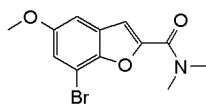
[0681] 向 2-羟基-5-甲氧基苯甲醛 (4.1mL, 32.86mmol)/乙酸 (150mL) 中加入乙酸钠 (4.0g, 49.3mmol) 和溴 (2.2mL, 42.7mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时。加入硫代硫酸钠水溶液, 通过旋转蒸发浓缩混合物。将固体溶于二氯甲烷并用水洗涤。分离有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并通过旋转蒸发除去溶剂。固体残余物用乙醇重结晶得到 3-溴-2-羟基-5-甲氧基苯甲醛 (4.55g, 60%)。

[0682] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.13 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.83 (s, 3H). MS (ES-) 229, 231 (M-H)⁻。

[0683] 实施例 52b

[0684] 7-溴-5-甲氧基-N,N-二甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0685]



[0686] 将 3-溴-2-羟基-5-甲氧基苯甲醛 (1.5g, 6.49mmol)、2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (0.73mL, 7.14mmol) 和碳酸铯 (1.8g, 13.0mmol) 在二甲基甲酰胺 (15mL) 中加热至回流, 保

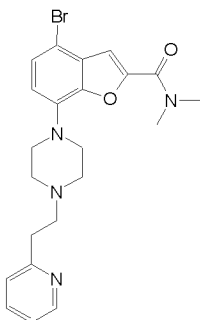
持 2 小时。真空除去溶剂,残余物吸收在乙酸乙酯中并用水和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥,过滤,然后通过旋转蒸发进行浓缩。粗制产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ;庚烷/EtOAc, 梯度为 0-100%)。收率:1.5g(77%)。

[0687] ^1H NMR(500MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.37(s, 1H), 7.20(d, 1H), 7.04(d, 1H), 3.85(s, 3H), 3.41(宽单峰, 3H), 3.16(宽单峰, 3H). MS(ES+) 298, 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0688] 实施例 53

[0689] 4-溴-N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0690]



[0691] 将 N,N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (0.50g, 1.32mmol) (实施例 11) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (0.12mL, 1.45mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的反应混合物在室温搅拌 1.5 小时。真空除去溶剂。产物通过快速色谱法纯化 (SiO_2 ;DCM/MeOH;梯度为 0-3%) 得到标题化合物。收率:0.55g(91%)。

[0692] ^1H NMR(400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 8.46-8.51(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.35(d, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 6.78(d, 1H), 3.21-3.34(m, 7H), 3.06(宽单峰, 3H), 2.93-2.99(m, 2H), 2.75-2.82(m, 2H), 2.65-2.73(m, 4H). MS(ES+) m/z 457, 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0693] 所使用的所有溶剂为分析级的,并且商购无水溶剂常规用于反应中。所使用的起始物质是从商业来源获得的或是根据文献方法制备的。室温是指约 20-25 $^{\circ}\text{C}$ 。溶剂混合物的组成以体积百分比或体积比例给出。

[0694] 在 Creator、Initiator 或 Smith Synthesizer 单模式微波腔中进行微波加热,在 2450MHz 产生连续辐射。应当理解的是,微波可用于加热反应混合物。

[0695] 一般方法

[0696] 在 Merck TLC-板(硅胶 60F254)上进行薄层色谱法(TLC),UV 使斑点可视化。在硅胶上进行直相(Straight phase)快速柱色谱法纯化,手动进行或在 Combi Flash[®] Companion[™]上使用 RediSep[™]正相快速柱进行(使用所示的溶剂系统)。

[0697] 配备 Z 梯度的 4-核探头的 Bruker DPX400NMR 光谱仪记录 400MHz(质子)的 ^1H NMR 光谱。可选择地,配备 Z 梯度的 2-核探头的 Bruker DPX400 NMR 光谱仪记录 400MHz(质子)的 ^1H NMR 光谱。可选择地,配备 Z 梯度的 5mm TCI 低温冷却探头的 Bruker 500MHz Avance III NMR 光谱仪上进行 500MHz(质子)的 ^1H NMR 光谱。可选择地,配备 Z 梯度的 5mm TXI 探头的 Bruker DRX600NMR 光谱仪上进行 600MHz(质子)的 ^1H NMR 光谱。除非另有说明,使用以下参考信号: CD_3CN 的中线 δ 1.94; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 的中线 δ 2.50(^1H), CD_3OD 的中

线 δ 3.31 (^1H) ;或 CDCl_3 δ 7.26 (^1H)。除非另有说明,所有实验在样品温度 20–30℃ 进行。

[0698] 在 LC-MS 系统上进行 LC-MS 分析,所述 LC-MS 系统由 Alliance 2795HPLC、Waters PDA 2996 二极管阵列检测器、Sedex 75ELS 检测器和 ZQ 2000 单四极质谱仪组成。所述质谱仪配备有阳离子或阴离子模式操作的电喷雾离子源 (ES)。分离在 Xbridge C18, 30x50mm, 3.5 μm 柱上或在 Gemini C18 3.0x50, 3 μm (Phenomenex) 柱上进行,以 1mL/min 流速运行。可选择地,在 LC-MS 上进行 LC-MS 分析,所述 LC-MS 由 Waters 样品管理程序 2777C、Waters 1525 μ 二元泵、Waters 1500 柱加热炉、Waters ZQ 单四极质谱仪、Waters PDA2996 二极管阵列检测器和 Sedex 85ELS 检测器组成。所述质谱仪配备有阳离子或阴离子模式操作的电喷雾离子源 (ES)。所使用的柱为 Xbridge C18, 30x50mm, 3.5 μm 或 Gemini C18, 3.0mmx50mm, 3 μm , (Phenomenex), 其以流速 1mL/min 运行。用于 LCMS 的常见流动相由以下组成:

[0699] • 流动相 A :10mM 醋酸铵 (水溶液) 于 5% 甲醇中和流动相 B :甲醇,或者

[0700] • 流动相 A :10mM 醋酸铵 (水溶液) 于 5% 乙腈中和流动相 B :乙腈

[0701] 通常采用线性梯度 100% A 至 100% B。

[0702] 在具有二极管阵列检测器的 Waters Auto purification HPLC-UV 系统上进行制备性 HPLC,使用 Waters XTerra MS C₈柱 (19x300mm, 7 μm) 或 XBridge[®] Prep C18 10 μm OBD[™] (19x250mm), 并且采用线性梯度流动相 B, 流速 :20mL/min。流动相为:

[0703] • 流动相 A :0.1M 醋酸铵 (水溶液) 于水 / 乙腈 (95 : 5) 中和流动相 B :乙腈,或者

[0704] • 流动相 A :0.1M 醋酸铵 (水溶液) 于水 / 甲醇 (95 : 5) 中和流动相 B :甲醇。

[0705] 在配有自动进样器结合的自动化馏分收集器 (Waters 2767)、梯度泵 (Waters 2525)、再生泵 (Waters 600)、补充泵 (Waters 515)、Waters Active Splitter、柱切换 (Waters CF0)、PDA (Waters 2996) 和 Waters ZQ 质谱仪的 Waters FractionLynx 系统上进行针对化合物库的制备性色谱法。柱 :XBridge[™] PrepC85 μm OBD[™] 19x 100mm, 具有保护柱 XTerra[®] Prep MS C810 μm 19x 10mm 柱体。对于 LC 分离,应用从 100% A (A :95% 0.1M 乙酸铵的 MilliQ water 和 5% 乙腈) 至 100% B (B :100% 乙腈) 的梯度,流速为 25mL/min。PDA 在 210–350nm 之间扫描。ZQ 质谱仪使用正离子模式的 ES 运行。毛细管电压为 3kV, 以及锥电压为 30V。由混合触发、UV 和 MS 信号确定馏分收集。

[0706] 使用来自 Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs) (Toronto ON Canada, www.acdlabs.com) 的软件 CambridgeSoft MedChem ELN v2 或 ACD/Name (10.0 或 10.6 版本) 或来自 OpenEye 的软件 Lexichem (1.7 版本) 对化合物进行命名。

[0707] 药物制剂

[0708] 本发明一个方面提供药物制剂,其包含基本纯的和经分离形式的游离碱形式的式 (I) 化合物或其药用盐,用于预防和 / 或治疗与 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体相关的病症。

[0709] 本发明使用的制剂可为适于口服给药的形式,例如片剂、丸剂、糖浆剂、散剂、颗粒剂或胶囊剂;适于非经肠注射的形式 (包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注),其为溶液剂、混悬剂或乳剂;适于局部给药形式,其为软膏剂、贴剂或乳膏剂;适于直肠给药形式,其为栓剂,和;适于在体腔或骨腔中局部给药的形式。

[0710] 大体上,上述制剂可按使用药用载体或稀释剂的常规方式制备。

[0711] 治疗哺乳动物包括人的游离碱形式的式 (I) 化合物及其药用盐的每日合适剂量

为每次口服给药约 0.01 至 250mg/kg 体重, 和非经肠给药时为约 0.001 至 250mg/kg 体重。活性成分的常见每日剂量在宽范围内变化并且依赖于多种因素例如相关适应症、给药途径、患者的年龄、体重和性别, 并且可由医师确定。

[0712] 基本纯的和经分离形式的游离碱形式的式 (I) 化合物或其药用盐可独自使用, 但通常以药物制剂形式给药, 在所述药物制剂中, 活性成分与本领域技术人员已知的药用稀释剂、赋形剂和 / 或惰性载体结合。根据给药模式, 所述药物制剂可包含 0.05 至 99% w (重量百分比) 例如 0.10 至 50% w 的活性成分, 所有重量百分比以总组合物计。

[0713] 本发明的制剂可为单位剂量形式例如片剂或可注射溶液剂。

[0714] 本发明还提供制备本发明药物制剂的方法, 包括将本申请上面定义的式 (I) 化合物或其药用盐与药用稀释剂、赋形剂和 / 或惰性载体混合。

[0715] 根据本发明使用的足够碱性的式 (I) 化合物的适当药用盐为例如酸加成盐, 例如无机酸加成盐或有机酸加成盐。此外足够酸性的本发明化合物的适当药用盐为碱金属盐、碱土金属盐或与有机碱形成的盐, 从而得到生理性可接受的阳离子。

[0716] 通常将本发明化合物以药物制剂形式口服给药、皮下给药、静脉给药、动脉给药、经皮给药、鼻内给药、吸入给药或任何其它非经肠途径给药, 所述药物制剂包含游离碱形式或无毒有机或无机酸加成盐形式的活性成分并且为药用剂型。根据障碍和待治疗的患者以及给药途径, 所述组合物可按变化剂量给药。

[0717] 一个实施方案涉及药物组合物, 其包含治疗有效量的如上定义的式 (I) 化合物作为活性成分和一种或多种药用稀释剂、赋形剂和 / 或惰性载体。

[0718] 另一个实施方案涉及所述药物组合物, 其用于治疗认知障碍例如阿尔茨海默氏病, 双相性精神障碍 (BD) 包括急性躁狂症, 双相性抑郁, 双相性维持; 或严重抑郁性障碍 (MDD) 包括抑郁症, 严重抑郁症和心境障碍 (安定 (stabilization))。

[0719] 本发明化合物在治疗性处置人时的每日合适剂量为口服给药约 0.005 至 25.0mg/kg 体重, 和非经肠给药约 0.005 至 10.0mg/kg 体重。本发明化合物在治疗性处置人时的每日剂量范围的实例为口服给药约 0.005 至 10.0mg/kg 体重, 和非经肠给药约 0.005 至 5.0mg/kg 体重。

[0720] 药物用途

[0721] 已经发现, 本发明定义的式 (I) 化合物非常适于与 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体结合并调节血清素的作用, 从而也增加乙酰胆碱和 / 或谷氨酸的水平。因此, 本发明所述化合物预期用于预防和 / 或治疗与由 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体介导的 5-HT 信号传导紊乱相关的病症, 即所述化合物可用于在需要所述预防和 / 或治疗的哺乳动物包括人中产生增加水平的乙酰胆碱、谷氨酸、血清素。

[0722] 因此, 预期的是本发明化合物非常适于预防和 / 或治疗与由脑和外周神经系统中 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体介导的 5-羟色胺能功能障碍有关的病症。具体地, 本发明化合物预期适于预防和 / 或治疗与认知障碍有关的病症或治疗伴有认知缺陷的适应症, 例如: 痴呆; 包括早老性痴呆 (阿尔茨海默氏病的早期发作); 老年痴呆 (阿尔茨海默氏型痴呆); 阿尔茨海默氏病 (AD); 家族性阿尔茨海默氏病; 早发性阿尔茨海默氏病; 轻度至中度阿尔茨海默氏型痴呆; 迟发型阿尔茨海默氏病恶化; 与阿尔茨海默氏病相关的神经变性 (neurodegeneration associated with Alzheimer's Disease)、轻微认知缺

损 (Mild Cognitive Impairment) (MCI) ;遗忘型轻微认知缺损 (aMCI) ;与年龄有关的记忆缺损 (Age-associated Memory Impairment) (AAMI) ;卢伊体痴呆 ;血管性痴呆 (VD) ; HIV- 痴呆 ;AIDS 痴呆综合征 ;AIDS- 神经系统并发症 ;额颞痴呆 (FTD) ;帕金森型额颞痴呆 (FTDP) ;拳击员痴呆 ;由于传染剂或代谢紊乱导致的痴呆 ;变性起源的痴呆 ;多梗塞性痴呆 ;记忆丧失 ;帕金森氏病中的认知缺陷 ;多发性硬化中的认知缺陷 (cognition in multiple sclerosis) ;化疗有关的认知缺陷 (cognition deficits associated with chemotherapy) ;精神分裂症中的认知缺陷 (Cognitive Deficit in Schizophrenia) (CDS) ;情感分裂性精神障碍 (Schizoaffective disorder) 包括精神分裂症 ;与年龄有关的认知衰退 (Age-Related Cognitive Decline) (ARCD) ;非痴呆性认知缺损 Cognitive Impairment No Dementia (CIND) ;由中风或脑缺血引起的认知缺陷 (Cognitive Deficit arising from stroke or brain ischemia) ;先天性和 / 或发育障碍 (Congenital and/or development disorder) ;进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy) (PSP) ;肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis) (ALS) ;皮质基质退化 (corticobasal degeneration) (CBD) ;外伤性脑损伤 (traumatic brain injury) (TBI) ;脑炎后帕金森综合征 ;皮克氏病 (Pick' s Disease) ;尼曼 - 皮克氏病 ;唐氏综合征 (Down' s syndrome) ;亨廷顿氏病 (Huntington' s Disease) ;克 - 雅综合征 (Creutzfeld-Jacob' s disease) ;朊病毒病 (prion diseases) ;多发性硬化 (multiple sclerosis) (MS) ;运动神经元病 (motor neuron diseases) (MND) ;帕金森氏病 (PD) ; β -淀粉样血管病 (β -amyloid angiopathy) ;脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy) ;三核苷酸重复疾病 (Trinucleotide Repeat Disorder) ;脊髓性肌萎缩 (Spinal Muscular Atrophy) ;弗里德赖希共济失调 (Friedreich' s Ataxia) ;视神经脊髓炎 (Neuromyelitis Optica) ;多系统萎缩症 (Multiple System Atrophy) ;传染性海绵状脑病 (Transmissible Spongiform Encephalopathies) ;注意力缺陷疾病 (Attention Deficit Disorder) (ADD) ;注意力缺陷伴多动症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (ADHD) ;双相性精神障碍 (BD) 包括急性躁狂症、双相性抑郁、双相性维持 ;严重抑郁性障碍 (MDD) 包括抑郁症、严重抑郁、心境障碍 (安定) 、心境恶劣 (dysthymia) ;失认症 (agnosia) ;失语症 (aphasia) ;运动不能 (apraxia) ;情感淡漠 (apathy) 。

[0723] 本发明一个实施方案涉及预防和 / 或治疗阿尔茨海默氏病。

[0724] 本发明其它实施方案涉及预防和 / 或治疗选自下面的障碍 : 注意力缺陷疾病 (ADD) 、注意力缺陷伴多动症 (ADHD) 。

[0725] 本发明其它实施方案涉及预防和 / 或治疗选自下面的障碍 : 情感障碍或心境障碍, 其中所述情感障碍或心境障碍为双相性精神障碍包括急性躁狂症、双相性抑郁、双相性维持、严重抑郁性障碍 (MDD) 包括抑郁症、严重抑郁、季节性情感障碍、心境障碍 (安定) 、伴有 / 不伴有广场恐怖的惊恐性障碍、社交恐惧症、特异性恐惧症、广泛性焦虑症 (GAD) 、创伤后精神紧张综合征、人格障碍 (冲动控制障碍 (disorders of impulse control) 、拔毛症 (trichotellomania)) 、强迫症 (OCD) 、病理性攻击、愤怒爆发 (rage outburst) 、分裂性情感障碍包括精神分裂症和心境恶劣。

[0726] 本发明化合物的其它实施方案为其用于治疗选自以下病症的用途 : 疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、慢性疼痛、与癌症相关的疼痛、与风湿性疾病相关的疼痛和偏头痛。

[0727] 本发明化合物的其它实施方案为其用于治疗选自以下病症的用途：尿失禁和膀胱过动 (OAB)。

[0728] 本发明化合物的其它实施方案为其用于治疗选自以下病症的用途：功能性胃肠道障碍例如肠易激综合征 (IBS) 和功能性消化不良 (FD) 例如溃疡样消化不良和运动障碍样消化不良 (dysmotility-like dyspepsia)。

[0729] 此外，本发明化合物的一个实施方案涉及预防和 / 或治疗血管痉挛方面的障碍和肿瘤（例如，肺癌和前列腺癌）生长控制。

[0730] 本发明化合物的另一个实施方案为其治疗选自以下病症的用途：性功能障碍、勃起障碍 (erection dysfunction)、肥胖症 (obesity)、厌食症 (anorexia)、易饿病、恶病质 (cachexia)、月经前期综合征 (premenstrual syndrome)、滥用（例如，酗酒、烟草滥用）、孤独症、图雷特氏综合征 (Tourette's syndrome)、诵读困难 (dyslexia)、内分泌病症 (endocrine disorder)（例如，高泌乳素血症 (hyperprolactinaemia)）、中风、运动障碍 (dyskinesia)、体温调节 (thermoregulation)、睡眠障碍（例如，呼吸暂停 (apnea)、发作性睡眠 (narcolepsia)、睡眠过度 (hypersomnia)）和高血压 (hypertension)。

[0731] 本发明涉及本发明定义的式 (I) 化合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和 / 或治疗与通过 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体介导的 5- 羟色胺能功能障碍有关的病症。

[0732] 本发明提供治疗和 / 或预防与通过 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体介导的 5- 羟色胺能功能障碍有关的病症的方法，包括向需要所述治疗和 / 或预防的哺乳动物包括人给药治疗有效量的如本发明定义的式 (I) 化合物。

[0733] 治疗性或预防性处置具体疾病所需的剂量必然随所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重程度而变化。

[0734] 在本说明书的上下文中，除非有相反具体说明，术语“治疗 (therapy)”或“处置 (treatment)”也包括“预防”。术语“治疗性的”和“治疗性地”应作相应解释。

[0735] 在本说明书的上下文中，除非有相反具体说明，术语“障碍”也包括“病症”。

[0736] 本发明另一个方面为将其中本申请定义的式 (I) 化合物或其药用盐或含有所述式 (I) 化合物的药物组合物或制剂（包括组合）与另一种药物活性化合物或选自下面的化合物共同、同时、顺序、分开或相继给药：

[0737] (i) 抗抑郁药，包括但不限于例如阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、丁氨苯丙酮 (bupropion)、西酞普兰 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平 (doxepin)、度洛西汀 (duloxetine)、白忧解 (elzasonan)、依他普仑 (escitalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉哌隆 (gepirone)、丙米嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、马普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、萘法唑酮 (nefazodone)、帕罗西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普罗替林 (protriptyline)、ramelteon、瑞波西汀 (reboxetine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、舍曲林 (sertraline)、西布曲明 (sibutramine)、thionisoxetine、反苯环丙胺 (tranylcypromaine)、曲唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、文拉法辛 (venlafaxine) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0738] (ii) 非典型的抗精神病药物，包括例如喹硫平 (quetiapine) 及其药物活性异构

体和代谢物；

[0739] (iii) 抗精神病药物, 包括例如氨磺必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿莫沙平 (asenapine)、benzisoxidil、bifeprunox、卡马西平 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、debenzapine、双丙戊酸钠 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、艾司佐匹克隆 (eszopiclone)、氟哌啶醇 (haloperidol)、伊潘立酮 (iloperidone)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、洛沙平 (loxapine)、美索达嗪 (mesoridazine)、奥氮平 (olanzapine)、paliperidone、哌拉平 (perlapine)、奋乃静 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶 (phenylbutylpiperidine)、匹莫齐特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、舍吲哚 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普罗酮 (suproclonone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利达嗪 (thioridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齐拉西酮 (ziprasidone) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0740] (iv) 抗焦虑症药物, 包括例如阿奈螺酮 (alnespiron)、阿扎哌隆类 (azapirones)、苯并二氮类 (benzodiazepines)、巴比妥酸盐类 (barbiturates) 如阿地唑仑 (adinazolam)、阿普唑仑 (alprazolam)、半拉西泮 (balezepam)、苯他西泮 (bentazepam)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯卓酸钾 (clorazepate)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、环丙西泮 (cyprazepam)、地西泮 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑仑 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、膦西泮 (fosazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、氯甲西泮 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西泮 (nitrazepam)、奥沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、夸西泮 (quazepam)、瑞氯西泮 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹泮 (trepipam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、乌达西泮 (uldazepam)、唑拉西泮 (zolazepam) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0741] (v) 抗惊厥剂药, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、氯硝西泮 (clonazepam)、乙琥胺 (ethosuximide)、非尔氨酯 (felbamate)、磷苯妥英 (fosphenytoin)、加巴喷丁 (gabapentin)、lacosamide、拉莫三嗪 (lamotrigine)、左乙拉西坦 (levetiracetam)、奥卡西平 (oxcarbazepine)、苯巴比妥 (phenobarbital)、苯妥英 (phenytoin)、pregabalin、卢非酰胺 (rufinamide)、托吡酯 (topiramate)、丙戊酸盐 (valproate)、vigabatrin、唑尼沙胺 (zonisamide) 和这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0742] (vi) 阿尔茨海默氏病治疗药物, 包括但不限于例如多奈哌齐 (donepezil)、利伐斯的明 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine)、美金刚 (memantine) 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物；

[0743] (vii) 帕金森病治疗药物, 包括例如左旋多巴 (L-dopa)、多巴胺激动剂 (Dopamine agonists) 例如阿扑吗啡 (apomorphine)、溴隐亭 (bromocriptine)、卡麦角林 (cabergoline)、普拉克索 (pramipexol)、罗匹尼罗 (ropinirole) 和罗替戈汀 (rotigotine)；罗平尼咯 (Requip)、普拉克索 (Mirapex)、MAO-B 抑制剂如 selegine 和雷沙吉兰 (rasagiline) 和其它多巴胺能药物例如托卡朋 (tolcapone) 和恩他卡朋

(entacapone); A-2 抑制剂 (A-2 inhibitors)、多巴胺再吸收抑制剂 (dopamine reuptake inhibitors)、NMDA 拮抗剂 (NMDA antagonists)、烟碱激动剂 (Nicotine agonists)、和神经元氧化氮合酶抑制剂 (inhibitors of neuronal nitric oxide synthase), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0744] (vii) 偏头痛治疗药物包括例如阿莫曲坦 (almotriptan), 金刚烷胺 (amantadine), 溴隐亭 (bromocriptine), 布他比妥 (butalbital), 卡麦角林 (cabergoline), 氯醛比林 (dichloralphenazone), dihydroergotamine, 依来曲普坦 (eletriptan), 夫罗曲普坦 (frovatriptan), 麦角乙脞 (lisuride), 那拉曲坦 (naratriptan), 培高利特 (pergolide), pizotiphen, 普拉克索 (pramipexole), 利扎曲普坦 (rizatriptan), 罗匹尼罗 (ropinirole), 舒马普坦 (sumatriptan), 佐米曲坦 (zolmitriptan), 佐米曲普坦 (zomitriptan), 及它们的等价物以及药物活性异构体和代谢物;

[0745] (viii) 中风治疗药物包括例如用活化酶 (activase) 和去氨普酶 (desmoteplase) 进行的血栓溶解性治疗、阿昔单抗 (abciximab)、胞磷胆碱 (citicoline), 氯吡格雷 (clopidogrel)、依替巴肽 (eptifibatide)、minocycline 及它们的等价物以及药物活性异构体和代谢物;

[0746] (x) 尿失禁治疗药物, 包括例如达非那新 (darafenacin)、黄酮哌酯 (falvoxate)、奥昔布宁 (oxybutynin)、丙哌维林 (propiverine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、索非那新 (solifenacin)、托特罗定 (tolterodine), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0747] (xi) 神经性疼痛治疗药物, 包括利多卡因 (lidocain), 辣椒素 (capsaicin) 和抗惊厥药物例如加巴喷丁 (gabapentin)、吉美前列素 (pregablin) 和抗抑郁药物例如度洛西汀 (duloxetine)、文拉法辛 (venlafaxine)、阿米替林 (amitriptyline)、klomipramine, 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0748] (xii) 伤害性疼痛治疗药物, 包括例如对乙酰氨基酚 (paracetamol)、NSAIDS 和考昔类例如塞来考昔 (celecoxib)、艾托考昔 (etoricoxib)、罗美昔布 (lumiracoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞考昔 (parecoxib)、双氯芬酸 (diclofenac)、洛索洛芬 (loxoprofen)、萘普生 (naproxen)、酮洛芬 (ketoprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、萘丁美酮 (nabumeton)、美洛昔康 (meloxicam)、吡罗昔康 (piroxicam) 和阿片类物质例如吗啡 (morphine)、羟考酮 (oxycodone)、丁丙诺啡 (buprenorfin)、曲马多 (tramadol), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0749] (xiii) 失眠治疗药物, 包括例如阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿洛巴比妥 (allobarbitol)、阿洛米酮 (alonimid)、异戊巴比妥 (amobarbital)、苯佐他明 (benzocetamine)、仲丁巴比妥 (butabarbitol)、卡普脞 (capuride)、水合氯醛 (chloral)、氯哌啶酮 (clorperidone)、氯乙双酯 (clorethate)、环庚吡奎醇 (dexclamol)、乙氯维诺 (ethchlorvynol)、依托咪酯 (etomidate)、格鲁米特 (glutethimide)、哈拉西泮 (halazepam)、羟嗪 (hydroxyzine)、甲氯喹酮 (mecloqualone)、褪黑激素 (melatonin)、甲苯比妥 (mephobarbital)、甲喹酮 (methaqualone)、咪达氟 (midafur)、尼索氨酯 (nisobamate)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、丙泊酚

(propofol)、ramelteon、咯来米特 (roletamide)、三氯福司 (triclofos)、司可巴比妥 (secobarbital)、扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物;

[0750] (xiv) 情绪稳定剂, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、双丙戊酸钠 (divalproex)、加巴喷丁 (gabapentin)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、锂 (lithium)、奥氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、维拉帕米 (verapamil), 以及这些药物的等同物及药物活性异构体和代谢物。

[0751] 这些组合产品采用本发明化合物, 其量为本发明说明书中公开的剂量范围, 采用的其它药物活性化合物的量在允许的剂量范围内和 / 或在公开的参考文献记载的剂量范围内。

[0752] 在本发明一个实施方案中, 所述组合包括下面所述的化合物组 (a) 和化合物组 (b) :

[0753] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体调节剂和 (b) 第二治疗剂, 其为 latrepiridine。

[0754] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺, 和 (b) 第二治疗剂, 其为 latrepiridine。

[0755] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体调节剂, 和 (b) 第二治疗剂, 其为乙酰胆碱酯酶抑制剂。

[0756] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺, 和 (b) 第二治疗剂, 其为多奈哌齐;

[0757] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺, 和 (b) 第二治疗剂, 其为美金刚;

[0758] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺, 和 (b) 第二治疗剂, 其为利伐斯的明;

[0759] (a) 第一治疗剂, 其为 (a) N, N-二甲基-7-(4-(2-(吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯并呋喃-2-甲酰胺, 和 (b) 第二治疗剂, 其为加兰他敏。

[0760] 生物试验

[0761] 用于测量本发明化合物对 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体的亲和力的测定描述在 J. Recept Signal Transduct. Res. 22 :483-495 (2002) 和 Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 356 :328-334 (1997) 中, 将这两篇文献并入本申请作为参考。采用这些测定, 但进行了一些变动:

[0762] 对于结合测定, 通过在 300×g 离心 10 分钟来采集表达 5-HT_{1A} 受体或 5-HT_{1B} 受体的经稳定转染的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞系, 重新悬浮在 10mM Tris-HCl, 5mM EDTA (pH 7.4) 中。将细胞汇集在一起, 重新离心并重新悬浮, 然后用 Dounce 匀浆机 ("B 型") 匀化。将细胞膜在 48 000×g 离心 10 分钟, 然后用 Ultra-Turrax T8 (IKA Labortechnik, Germany) 重新悬浮在采集用缓冲液中, 将等分液在 -70℃ 冷冻储存。

[0763] 将冷冻的膜制品解冻, 用 Ultra-Turrax 匀化并与 SPA 珠子 (YSI 涂覆的 WGA, GE Healthcare/Amersham, Buckinghamshire, UK) 一起混合在测定缓冲液中, 所述测定缓冲液含有 50mM Tris-碱、4mM MgCl₂、4mM CaCl₂ (仅 5-HT_{1B})、1mM EDTA, 并用 HCl 调整至 pH 7.4。将

所述珠子 / 膜溶液 (最终的 5-HT_{1A} 受体浓度为 100pM、5-HT_{1B} 受体浓度为 300pM 和 0.5mg SPA 珠子 / 孔) 在搅拌下在室温预孵育 30-60 分钟。在竞争结合测定中评价试验化合物, 针对 5-HT_{1A} 受体使用 [³H]-8-OH-DPAT (GE Healthcare/Amersham, Buckinghamshire, UK) 和针对 5-HT_{1B} 受体使用 [³H]-GR125743 (GE Healthcare/Amersham, Buckinghamshire, UK), 两种放射配体的浓度为 0.15-0.2nM。在 DMSO 中由 10mM 原液制备化合物的五倍 (记录间隔 (log interval), 10 μM 至 1nM, 最终浓度) 或十倍连续稀释液 (1/2- 记录间隔, 10 μM 至 0.32nM, 最终浓度)。在 384- 孔板上在 90 μL/ 孔最终体积中进行所述结合测定, 添加以下物质 : 9 μL 结合缓冲液 ; 1 μL 化合物 / DMSO/ 非特异性的 ; 20 μL 放射性配体 ; 和 60 μL 珠子 / 膜混合物。通过以下物质定义非特异性结合 : 针对 5-HT_{1A} 使用 10 μM WAY100635, 和针对 5-HT_{1B} 使用 10 μM Methiothepin。将所述测定板孵育 4 小时, 然后在上 Wallac 1450 Microbeta Trilux 计数器 (PerkinElmer LifeScience, US) 或类似设备上对所述板进行计数。使用下面的四参数逻辑斯谛方程对实验数据进行分析 : $Y = \text{下限值} + (\text{上限值} - \text{下限值}) / (1 + 10^{(\text{LogEC}_{50} - X) / \text{NH}})$ 。在饱和结合研究中确定用于计算 K_i 值的 K_d 值, 对于 [³H]-8-OH-DPAT 其为 0.56nM, 对于 [³H]-GR125743 其为 0.87nM。所得数据显示在表 1 中。

[0764] 参考文献 :

[0765] Jerning E., Rosqvist S., Mohell N. (2002) NAD-299 antagonises 5-HT-stimulated and Spiperone-inhibited [³⁵S]GTPγS binding in cloned 5-HT_{1A} receptors. J Recept Signal Transduct Res 22 :483-495.

[0766] Doménech T., Beleta J., Palacios J. M. (1997) Characterization of human 血清素 1D and 1B receptors using [³H]-GR-125743, a novel radiolabelled 血清素 5HT_{1D}/1B receptor antagonist. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 356 :328-334.

[0767] 表 1

[0768]

实施例	5HT _{1A} 平均 K _i (nM)	5HT _{1B} 平均 K _i (nM)
1	1.3	19
2	1.3	1.1
3	0.14	0.52
4	0.2	1.8
5	2.2	37
6	6.4	82
7	0.59	9
8	0.29	0.28
9	0.44	1.8

10	0.38	0.89
11	0.16	2.1
12	0.11	0.88
13	0.55	6.5
14	3.3	42

[0769]

15	1.4	47.031
16	0.78	4.4
17	2	3.3
18	1.3	0.7
19	0.99	10
20	1.1	7.6
21	2.6	63
22	0.91	9.1
23	4.2	1.4
24	0.42	0.56
25	2.9	31
26	0.91	2.3
27	2.3	35
28	0.85	1
29	2	19
30	1.1	17
31	1.5	50
32	12	280

33	2. 1	44
34	3. 8	38
35	2	34
36	1. 9	0. 46
37	0. 23	3. 5
38	0. 064	1. 6
39	0. 32	66
40	0. 14	1. 3
41	1. 3	73
42	0. 64	7
43	0. 33	2
44	3. 7	20
45	0. 34	2. 4
46	1. 3	1. 4

[0770]

47	0. 22	19
48	0. 16	7. 7
49	0. 16	14
50	0. 43	8. 2
51	0. 23	5
52	2. 8	140
53	0. 35	11

[0771] 使用以下缩写：

[0772]

aq	水溶液
eq	当量
BINAP	2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘
CDI	1-1'-羰基二咪唑
DABAL-Me ₃	二(三甲基铝)-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷加合物
dba	二亚苄基丙酮
DCC	1,3-二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
DMAP	N,N-二甲基-4-氨基吡啶
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
THF	四氢呋喃
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑水合物

[0773]

MIDA	N-甲基亚氨基二乙酸
TBTU	O-苯并三唑基四甲基异脲鎓四氟硼酸盐
TSTU	2-琥珀酰亚胺基-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐
X-phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
CI	化学电离
ELS	蒸发光散射
ES	电喷雾
HPLC	高效液相色谱
LC	液相色谱
MS	质谱
NMR	核磁共振
PDA	光敏二极管阵列检测器
TLC	薄层色谱
UPLC	超效液相色谱(ultra performance)
UV	紫外线
XRDP	X射线粉末衍射
Cu K α	铜 K α 辐射
δ	从标准品开始向低场方向的化学位移, 单位为百万分率(ppm)
s	单峰
d	二重峰
t	三重峰
q	四重峰
m	多重峰
dd	双二重峰
dt	双三重峰
td	三二重峰
br	宽峰