

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/495



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D417/04 C07D413/04

A61P 25/18 A61P 25/04

[21] ZL 专利号 94194302. X

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1143675C

[22] 申请日 1994. 10. 27 [21] 申请号 94194302. X

[30] 优先权

[32] 1993. 10. 28 [33] US [31] 144265

[32] 1994. 10. 25 [33] US [31] 329000

[32] 1994. 10. 25 [33] US [31] 08/329,000

[86] 国际申请 PCT/US94/12054 1994. 10. 27

[87] 国际公布 WO95/11680 英 1995. 5. 4

[85] 进入国家阶段日期 1996. 5. 28

[71] 专利权人 阿温蒂斯药物公司

地址 美国新泽西

[72] 发明人 J · 斯绰普泽斯基

G · C · 赫尔斯利

E · J · 格拉姆考斯基 Y · 奇昂

K · J · 保德奥 P · A · 尼莫托

J · J · 泰格勒

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 33 页 说明书 301 页

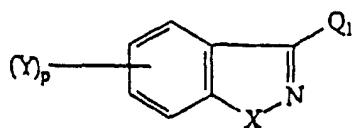
[54] 发明名称 芳杂环基哌啶类、吡咯烷类及哌嗪类及其作为抗精神病药和止痛药的用途

[57] 摘要

芳杂环基哌啶类、吡咯烷类及哌嗪类用作抗精神病药及止痛药。 以治疗精神病有效量给哺乳动物使用这些化合物中的一种证明这些化合物特别有助于治疗精神病。 这些化合物的贮库衍生物用来为其提供长效作用。 通过以减轻疼痛的有效剂量给哺乳动物使用这些化合物中的一种证明这些化合物也可用作止痛药。

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

1. 下式化合物:



其中

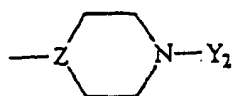
X是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、或 $-N(R_2)-$

R_2 是选自含有低级烷基、芳基低级烷基、芳基、环烷基、芳酰基、烷酰基、烷氧羰基及苯磺酰基的基团，芳基如下定义；

p是1或2；

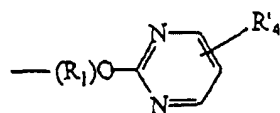
Y是氢、低级烷基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级烷氧基、三氟甲基、硝基或氨基；

Q_1 为：



其中Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ ；且

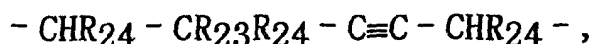
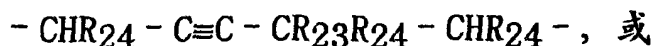
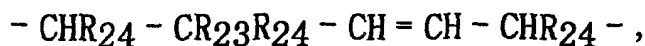
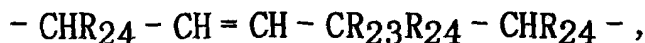
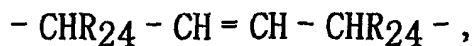
Y_2 选自含有下式的基团：



(3)

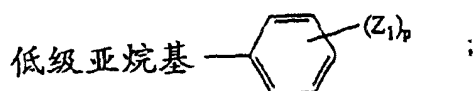
其中 (R_1) 是 $-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}-(\text{CR}_{23}\text{R}_{24})_n-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}-$ ，其中n是0、1、2

或3; 或



- CH = CH - 键是顺式或反式;

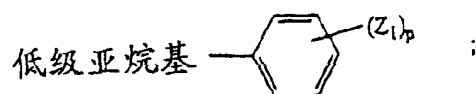
R₂₃是氢、(C₁-C₁₈) 线型烷基、苯基、羟基、(C₁-C₁₈) 烷氧基、芳氧基、芳基(C₁-C₁₈) 烷氧基、(C₁-C₁₈) 烷酰基氧基、羟基(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₁₈) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、芳基(C₁-C₁₈) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₁₈) 烷酰基氧基(C₁-C₆) 烷基或



其中Z₁是低级烷基、-OH、低级烷氧基、-CF₃、-NO₂、-NH₂或卤素;

且

R₂₄是氢、(C₁-C₁₈) 线型烷基、苯基、羟基(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₁₈) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、苯基(C₁-C₆) 烷氧基、芳基(C₁-C₁₈) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₁₈) 烷酰基氧基(C₁-C₆) 烷基或

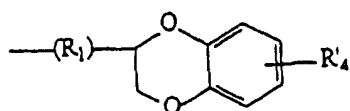


其中Z₁定义如上;

R₂₇是氢或R₂₄及R₂₇与碳原子连接在一起形成C=O或C=S;

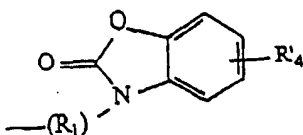
R'₄是三(C₁-C₆) 烷基甲硅烷氧基、羟基低级烷基、烷酰基氧基低级烷基、氨基、单或二烷基氨基、(C₄-C₁₈) 酰氨基、(C₇-C₁₈) 烷酰基、或-O-C(=O)-(C₁₃-C₁₈直链或支链) 烷基;

(4)



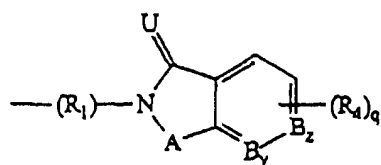
其中 R_1 和 R'_4 定义如上;

(6)



其中 R_1 和 R'_4 定义如上;

(7)



其中A是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CR_{26}=N-$ 或 $-CR_{25}R_{26}-$;

R_{25} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、羟基或 (C_1-C_{18}) 烷酰基氧基;

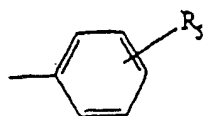
R_{26} 是氢或 (C_1-C_6) 烷基;

B_y 及 B_z 两者之一是CH或N而另一个是CH;

U是O或S;

q是1、2、3或4, 且 R_1 定义如上;

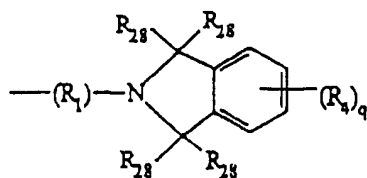
R_4 为氢, 低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 三 (C_1-C_6) 烷基甲硅烷氧基, 羟基低级烷基, 烷酰氧基低级烷基, 一或二烷基氨基, (C_1-C_{18}) 酰氧基, (C_1-C_{18}) 烷酰基, 三氟甲基, 氯, 氟, 溴, $-O-C(=O)-(C_1-C_6)$ 直链或支链)烷基或 $-(C=O)$ 芳基; 其中芳基为苯基或



其中 R_5 为氢, 低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 氯, 氟, 溴, 碘, 低级单

烷氨基, 低级二烷氨基, 硝基, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基; 但不包括U为O, A为 $-C(C=O)-$, By和Bz皆为CH的化合物;

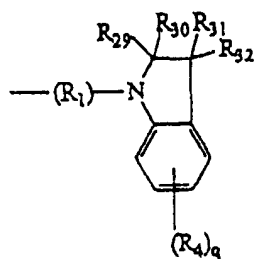
(9)



其中R₁、R₄及q定义如上; 并且

R₂₈是氢、(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、苯基或取代的苯基;

(10)



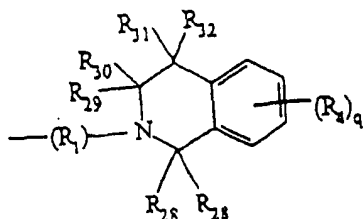
其中R₁、R₄及q定义如上;

R₂₉和R₃₀是氢、(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、苯基或取代的苯基;

R₃₁和R₃₂是氢、羟基、(C₁-C₆)烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、苯基、取代的苯基、羟甲基或CHOR₃₃, 其中R₃₃是(C₁-C₁₈)烷酰基; 或

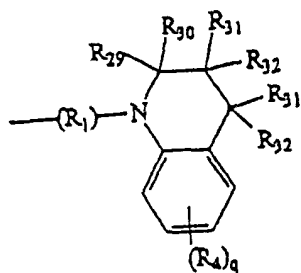
R₂₉和R₃₀或者R₃₁和R₃₂与相连接碳原子一起形成C=O或C=S;

(11)



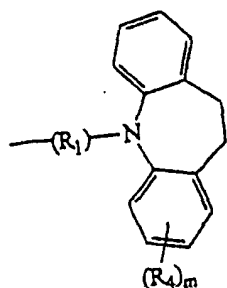
其中R₁、R₄、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂及q定义如上;

(12)



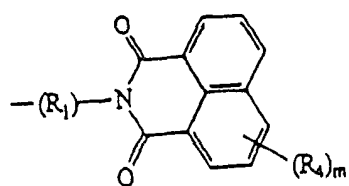
其中 R_1 、 R_4 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上;

(13)



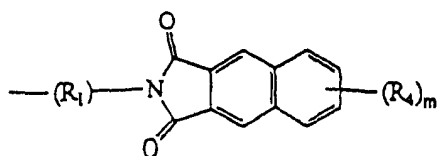
其中 R_1 和 R_4 定义如上并且 m 定义如下;

(16)



其中 R_1 和 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(17)



其中 R_1 、 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(18) - R_1 - O - R'_{12}

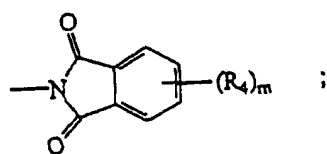
其中所选 R'_{12} 基团选自:

烷基,

- C(=O) - (C₁₃-C₁₈直链或支链) 烷基,

- C(=O) - NR₁₃R₁₄,

- S(=O)₂ - R₁₇及



其中 R_{13} 基团为 (C₁₃-C₁₈) 烷基;

其中 R_{14} 基团为 (C₁₃-C₁₈) 烷基;

R_{17} 为 (C₇-C₁₈) 烷基;

其中 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(19) - R_1 - NR₁₈R₁₉

其中 R_{18} 及 R_{19} 独立地选自含有以下的基团:

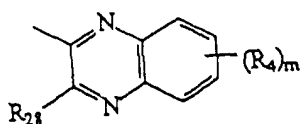
氢,

(C₁₃-C₁₈直链或支链) 烷基,

- C(=O) - O - (C₁₃-C₁₈) 烷基,

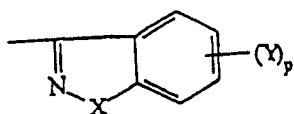
- C(=O) - (C₁₃-C₁₈) 烷基;

- C(=O) - 吡啶基或



其中NR₁₈R₁₉形成环结构, 它选自哌啶基及哌嗪基的基团; 其中哌啶

环或哌嗪环任意取代有

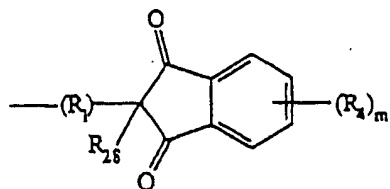


其中X、Y、p、R₁、R₄及R₂₈定义如上而m定义如下，条件是R₁₈和R₁₉中仅有一个为氢；

(20) - R₁ - S - R'₁₂

其中R₁及R'₁₂定义如上；

(21)



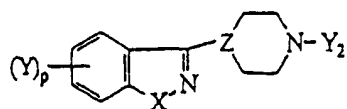
其中R₁、R₄及R₂₈定义如上；并且

m是1、2或3；

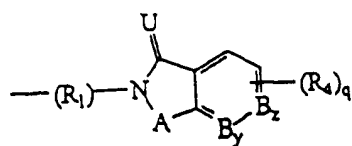
且连到脂肪或芳香碳原子上的任何羟基，或伯或仲氮原子可被(C₄ - C₁₈)烷酰基酰化；此外氮原子可被(C₄ - C₁₈)烷氧羰基酰化；

其所有几何的、光学的及立体异构体或其药用酸加成盐。

2. 权利要求1的化合物，其具有下式



3. 权利要求2的化合物，其中Y₂为



4. 权利要求3的化合物，其中A为 - CH(OH) -，By和Bz为CH，U为O。

5. 权利要求4的化合物, 其中X为-O-。

6. 权利要求5的化合物, 其选自2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮, 2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基酯及其药用酸加成盐。

7. 权利要求4的化合物, 其中X是-S-。

8. 权利要求7的化合物, 它是2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮及其药用酸加成盐。

9. 权利要求4的化合物, 其中X是-NH-。

10. 权利要求3的化合物, 其中A是-C(=S)-, B_y和B_z为CH, 且U是O。

11. 权利要求10的化合物, 其中X是-O-。

12. 权利要求11的化合物, 它是N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]硫代邻苯二甲酰亚胺及其药用酸加成盐。

13. 权利要求3的化合物, 其中A是-C(=S)-, B_y和B_z为CH, 且U是S。

14. 权利要求13的化合物, 其中X是-O-。

15. 权利要求14的化合物, 它是N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-1,3-二-硫代邻苯二甲酰亚胺及其药用酸加成盐。

16. 权利要求3的化合物, 其中A是-C(CH₃)(OH)-, B_y和B_z为CH, 且U是O。

17. 权利要求16的化合物, 其中X是-O-。

18. 权利要求17的化合物, 它是2,3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-羟基-3-甲基-1H-异吲哚-1-酮及其药用酸加成盐。

19. 权利要求3的化合物, 其中A是-CH(CH₃)-, B_y和B_z为CH, 且U是O。

20. 权利要求19的化合物, 其中X是-O-。

21. 权利要求20的化合物, 它是2-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2, 3-二氢-3-甲基-1H-异吲哚-1-酮及其药用酸加成盐。

22. 权利要求3的化合物, 其中A是 $-C=CH_2-$, B_y 和 B_z 为CH, 且U是O。

23. 权利要求22的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

24. 权利要求23的化合物, 它是2, 3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-亚甲基-1H-异吲哚-1-酮及其药用酸加成盐。

25. 权利要求3的化合物, 其中A是 $-CH_2-$, B_y 和 B_z 为CH, 且U是O。

26. 权利要求25的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

27. 权利要求26的化合物, 它是2-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2, 3-二氢-1H-异吲哚-1-酮及其药用酸加成盐。

28. 权利要求3的化合物, 其中A是 $-C(=O)CH_2-$, B_y 和 B_z 为CH, 且U是O。

29. 权利要求28的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

30. 权利要求29的化合物, 它是N-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-1, 3-二酮及其药用酸加成盐。

31. 权利要求3的化合物, 其中A是 $-C=O-$, B_y 是CH, B_z 为N, 且U是O。

32. 权利要求31的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

33. 权利要求32的化合物, 它是N-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6-吡咯并[3, 4-b]吡啶-5, 7-二酮及其药用酸加成盐。

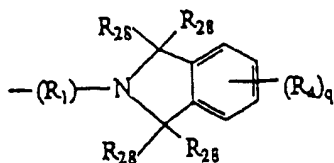
34. 权利要求3的化合物, 其中A是 $-CR_{26}=N-$, B_y 和 B_z 为CH, 且U是O。

35. 权利要求34的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

36. 权利要求35的化合物, 它是3-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2-甲基-3H-喹唑啉-4-酮

及其药用酸加成盐。

37. 权利要求2的化合物，其中Y₂是



38. 权利要求37的化合物，其中X是-O-且Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

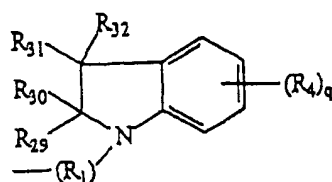
39. 权利要求38的化合物，它是4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-[3-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙基]哌啶及其药用酸加成盐，4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-[(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]哌啶及其药用酸加成盐，4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-[2-(5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]哌啶及其药用酸加成盐，4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]哌啶及其药用酸加成盐，N-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚及其药用酸加成盐，N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2,3-二氢-5-(三异丙基硅烷基)氧基-1H-异吲哚及其药用酸加成盐，N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]-1-乙基]-2,3-二氢-5-羟基-1H-异吲哚及其药用酸加成盐，2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]-1-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酮及其药用酸加成盐。

40. 权利要求37的化合物，其中X是-NH-且Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

41. 权利要求40的化合物，它是4-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]哌啶及其药用酸加成盐，4-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-1-[2-(5-氟-2,3-二

氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]哌啶及其药用酸加成盐。

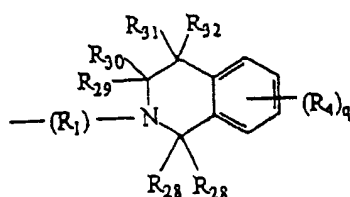
42. 权利要求2的化合物, 其中Y₂是



43. 权利要求42的化合物, 其中X是-O-且Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

44. 权利要求43的化合物, 它是2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]-1-(2, 3-二氢吲哚-1-基)乙基酮及其药用酸加成盐。

45. 权利要求2的化合物, 其中Y₂是



46. 权利要求45的化合物, 其中X是-O-且Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

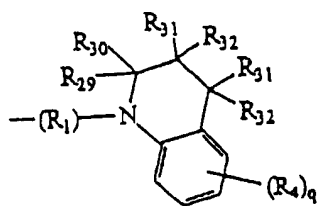
47. 权利要求46的化合物, 它是1-(1, 2, 3, 4, -四氢-1H-异喹啉-2-基)-2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基酮及其药用酸加成盐, N-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-1, 2, 3, 4, -四氢异喹啉及其药用酸加成盐, 2-(1, 2, 3, 4, -四氢-1H-异喹啉-2-基)-1-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基酮及其药用酸加成盐, N-[3-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]-2-羟基-1-丙基]-1, 2, 3, 4, -四氢异喹啉及其药用酸加成盐, 6, 7-二甲氧基-2-[3-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]-2-羟基-1-丙基]-1, 2, 3, 4,

- 四氢异喹啉及其药用酸加成盐。

48. 权利要求45的化合物，其中X是-NH-且Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

49. 权利要求48的化合物，它是N-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌啶基]乙基]-1, 2, 3, 4, -四氢异喹啉及其药用酸加成盐。

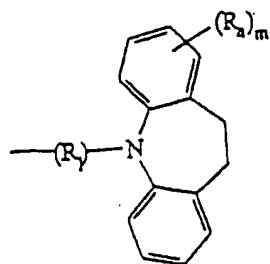
50. 权利要求2的化合物，其中Y₂是



51. 权利要求50的化合物，其中X是-O-且Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

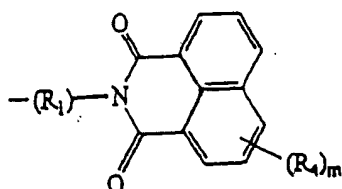
52. 权利要求51的化合物，它是1-(1, 2, 3, 4, -四氢-1H-喹啉-1-基)-2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基酮及其药用酸加成盐，N-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-1, 2, 3, 4, -四氢喹啉及其药用酸加成盐，N-[3-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基]-2-羟基-1-丙基]-1, 2, 3, 4, -四氢喹啉及其药用酸加成盐。

53. 权利要求2的化合物，其中Y₂是



54. 权利要求53的化合物, 它是N-[2-[4-(6-氯-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙酰基]-10, 11-二氢-5H-二苯基[b, f]氮杂卓及其药用酸加成盐。

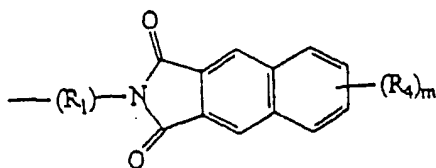
55. 权利要求2的化合物, 其中Y₂是



56. 权利要求55的化合物, 其中R₁是-CH₂-CH₂-。

57. 权利要求56的化合物, 它是6-氯-2-[2-[4-(6-氯-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-1H-苯并[d, e]异喹啉-1, 3(2H)-二酮及其药用酸加成盐。

58. 权利要求2的化合物, 其中Y₂是

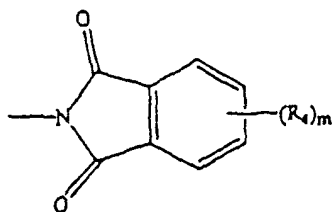


59. 权利要求58的化合物, 其中Y₂是-CH₂-CH₂-。

60. 权利要求59的化合物, 它是N-2-[2-[4-(6-氯-1, 2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2, 3-萘二甲酰亚胺及其药用酸加成盐。

61. 权利要求2的化合物, 其中Y₂是-R₁-O-R'₁₂。

62. 权利要求 61 的化合物, 其中 R'_{12} 为:



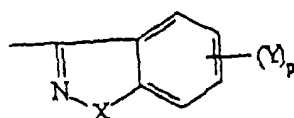
63. 权利要求 62 的化合物, 它是 N-〔2-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基〕乙氧基邻苯二甲酰亚胺及其药用酸加成盐。

64. 权利要求 2 的化合物, 其中 Y_2 是 $-R_1NR_{18}R_{19}$ 。

65. 权利要求 64 的化合物, 其中 R_{18} 是氢且 R_{19} 是 $-C(=O)$ -吡啶基。

66. 权利要求 65 的化合物, 它是 N-〔2-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基〕乙基〕-3-吡啶基羧酰胺及其药用酸加成盐。

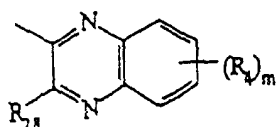
67. 权利要求 64 的化合物, 其中 $NR_{18}R_{19}$ 形成哌啶环, 其中哌啶环由下式取代



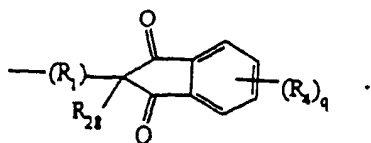
且 X, Y, p 如前定义。

68. 权利要求 67 的化合物, 它是 1, 2-二-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基〕乙烷及其药用酸加成盐, 1, 2-二-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶基〕-2-羟基丙烷及其药用酸加成盐。

69. 权利要求 64 的化合物, 其中 R_{18} 是氢且 R_{19} 是

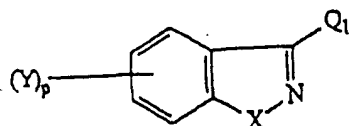


70. 权利要求2的化合物, 其中Y₂是



71. 权利要求70的化合物, 它是2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2-苯基-1,3-茚二酮及其药用酸加成盐。

72. 下式化合物:



其中

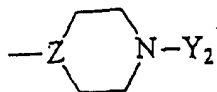
X是-O-、-S-、-NH-、或-N(R₂)-

R₂是选自含有低级烷基、芳基低级烷基、芳基、环烷基、芳酰基、烷酰基、苯磺酰基的基团, 芳基如下定义;

p是1或2;

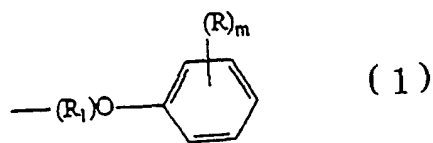
Y是氢、低级烷基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级烷氧基、三氟甲基、硝基或氨基;

Q₁为:

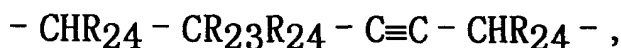
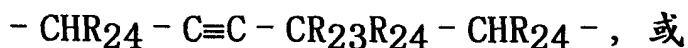
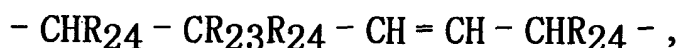
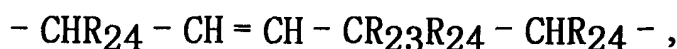
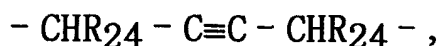
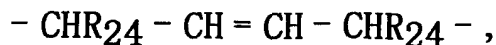


其中Z是-CH-; 且

Y₂选自含有下式的基团:

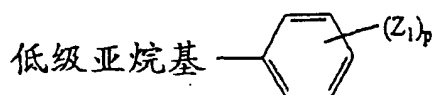


其中 (R_1) 是 $-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}- (\text{CR}_{23}\text{R}_{24})_n - \text{CR}_{24}\text{R}_{27}-$, 其中 n 是 0、1、2 或 3; 或



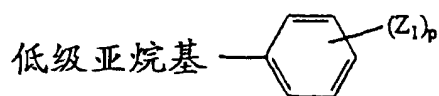
$-\text{CH}=\text{CH}-$ 键是顺式或反式;

R_{23} 是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 线型烷基、苯基、羟基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、芳氧基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基 (C_1-C_6) 烷基或



其中 Z_1 是低级烷基、 $-\text{OH}$ 、低级烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素;
且

R_{24} 是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 线型烷基、苯基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、苯基 (C_1-C_6) 烷氧基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基 (C_1-C_6) 烷基或

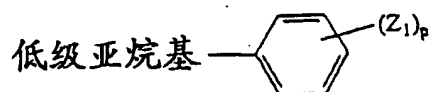


其中 Z_1 定义如上;

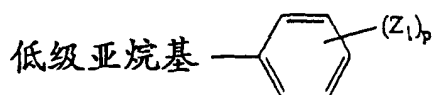
R_{27} 是氢或 R_{24} 及 R_{27} 与碳原子连接在一起形成 $C=O$ 或 $C=S$;

R 和 m 定义如后;

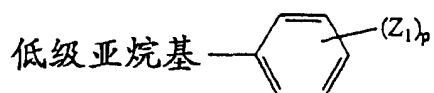
条件是当 R_{27} 为氢, 且 R_{24} 为氢, $(C_1 - C_6)$ 直链烷基, 苯基, 或



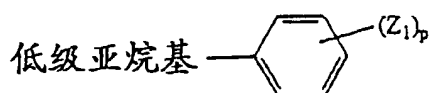
时, R_{23} 不是氢, $(C_1 - C_6)$ 直链烷基, 苯基, 或



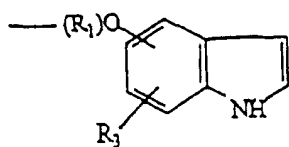
条件是当 R_{27} 为氢且 n 为0时, 或当 R_{27} 为氢且 R_{23} 为氢, $(C_1 - C_6)$ 直链烷基, 苯基, 或



时, R_{24} 不是氢, $(C_1 - C_6)$ 直链烷基, 苯基, 或

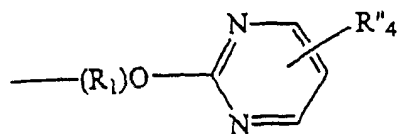


(2)



其中 R_1 定义如上, R_3 是氢或 $-OCH_3$;

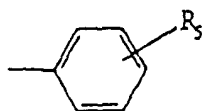
(3)



其中 R_1 定义如上; 且

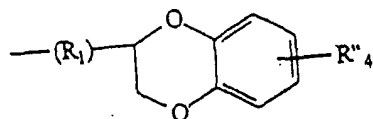
R''_4 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氨基、单或二烷基氨基、 (C_1-C_3) 酰氨基、 (C_1-C_6) 烷酰基、三氟甲基、氯、氟、溴、硝基、 $-O-C(=O)-(C_1-C_{12})$ 直链或支链)烷基或 $-C(=O)-$ 芳基;

其中芳基是苯基或



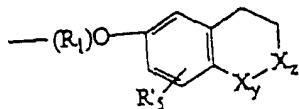
其中 R_5 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级单烷基氨基、低级二烷基氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基;

(4)



其中 R_1 和 R''_4 定义如上;

(5)

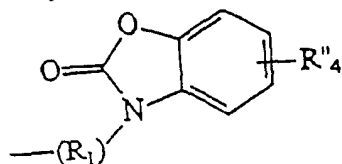


其中 X_y 或 X_z 之一是 $-C(=O)-$ 且另一个是 $-CH_2-$; 并且

R_5' 氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、或溴;

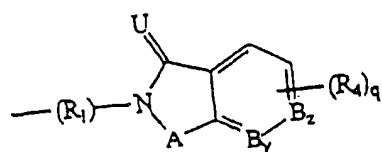
R_1 定义如上;

(6)



其中 R_1 和 R''_4 定义如上;

(7)



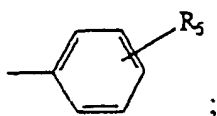
其中A是 $-C(=O)-$;

B_y 及 B_z 都是CH;

U是O;

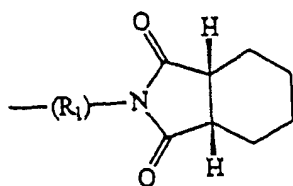
q是1、2、3或4, 且 R_1 定义如上;

R_4 为氢, 低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 三 (C_1-C_6) 烷基甲硅烷氧基, 羟基低级烷基, 烷酰氧基低级烷基, 氨基, 一或二烷基氨基, (C_1-C_{18}) 酰氨基, (C_1-C_{18}) 烷酰基, 三氟甲基, 氯, 氟, 溴, $-O-C(=O)-$ (C_1-C_{18}) 直链或支链)烷基或 $-C(=O)-$ 芳基; 其中芳基的苯基或



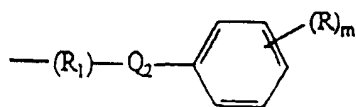
其中 R_5 为氢, 低级烷基, 低级烷氧基, 羟基, 氯, 氟, 溴, 碘, 低级单烷氨基, 低级二烷氨基, 硝基, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基;

(8)



其中 R_1 如上定义;

(14)

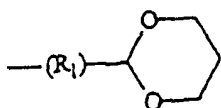


其中 R_1 定义如上;

Q_2 是-S-、-NH-或-CH₂-; 且

R及m定义如下;

(15)



其中 R_1 定义如上;

(18) - R_1 -O- R''_{12}

其中所选 R''_{12} 基团选自:

氢,

-C(=O)-(C₁-C₁₂直链或支链)烷基,

-C(=O)-NR₁₃R₁₄,

-C(=O)-NR₁₅R₁₆,

-S(=O)₂-R₁₇

其中 R_{13} 基团选自氢及(C₁-C₁₂)烷基;

其中 R_{14} 基团选自氢及(C₁-C₁₂)烷基;

其中NR₁₅R₁₆连接成环结构, 它选自哌啶基、吗啉基及哌嗪基;

其中 R_{17} 基团选自(C₁-C₆)烷基及芳基;

其中 R_1 定义如上而m定义如下;

(19) - R_1 -NR₁₈R₁₉

其中 R_{18} 及 R_{19} 独立地选自含有以下的基团:

氢,

(C₁-C₁₂直链或支链)烷基,

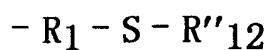
-C(=O)-O-(C₁-C₁₂)烷基,

-C(=O)-(C₁-C₁₂)烷基;

其中NR₁₈R₁₉形成环结构, 它选自含有哌啶基、吗啉基及哌嗪基的基团;

其中 R_1 定义如上;

(20)



其中 R_1 、 R''_{12} 定义如上; 并且

其中

R 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、羧基、氯、氟、溴、碘、氨基、低级单或二烷基氨基、硝基、低级烷基硫基、三氟甲氧基、氰基、酰氨基、三氟甲基、三氟乙酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、甲酰基,

$-C(=O)-$ 烷基,

$-C(=O)-O-$ 烷基,

$-C(=O)-$ 芳基,

$-C(=O)-$ 杂芳基,

$-CH(OR_7)-$ 烷基,

$-C(=W)-$ 烷基,

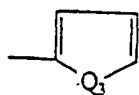
$-C(=W)-$ 芳基, 及

$-C(=W)-$ 杂芳基;

烷基是(C_1-C_{18})烷基;

芳基的定义如上;

芳杂环基是



Q_3 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=N-$;

W 是 CH_2 或 CHR_8 或 $N-R_9$;

R_7 是氢、烷基或酰基;

R_8 是低级烷基;

R_9 是羟基、烷氧基或 $-NHR_{10}$; 且

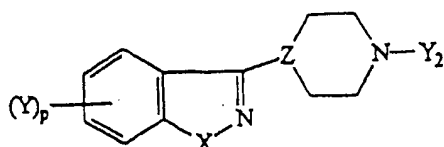
R_{10} 是氢、低级烷基、(C_1-C_{18})酰基、芳基、 $-C(=O)$ 芳基或 $-C(=O)$ 杂芳基, 其中芳基和杂芳基定义如上; 并且

m是1、2或3;

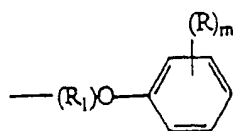
且连到脂肪或芳香碳原子上的任何羟基, 或伯或仲氮原子可被(C₄-C₁₈)烷酰基酰化; 此外氮原子可被(C₄-C₁₈)烷氧羰基酰化;

其所有几何的、光学的及立体异构体或其药用酸加成盐。

73. 权利要求72的化合物, 其具有式:



74. 权利要求73的化合物, 其中Y₂是



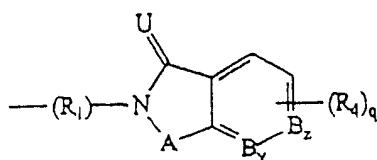
75. 权利要求74的化合物, 其中R₁是-CH₂CH(OH)CH₂-或-CH₂CH[OC(=O)(C₁-C₁₈)烷基]CH₂-。

76. 权利要求75的化合物, 其中R独立地选自氢、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₁₈)烷酰基且m是1或2。

77. 权利要求76的化合物, 其中X是-O-并且Z是-CH-。

78. 权利要求77的化合物, 它是4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶基]-2-羟基-1-丙氧基]苯基甲基醚及其药用酸加成盐, 4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶基]-2-羟基-1-丙氧基]-3-甲氧基苯基甲基酮及其药用酸加成盐, 1-[(4-乙酰基-2-甲氧基)苯氧基]-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]-2-丙基癸酸酯及其药用酸加成盐。

79. 权利要求73的化合物, 其中Y₂是



其中 R_1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{烷基}]\text{CH}_2-$ ， A 是 $-\text{C}=\text{O}-$ ， B_y 和 B_z 为 CH ，且 U 是 O 。

80. 权利要求79的化合物，其中 X 是 $-\text{O}-$ 且 Z 是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 。

81. 权利要求80化合物，它是 N -〔3-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕-2-羟基-1-苯基〕邻苯二甲酰亚胺及其药用酸加成盐，1-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕-3-苯二酰亚氨基-2-丙基癸酸酯及其药用酸加成盐。

82. 权利要求72的化合物，它是 N -〔2-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕乙基〕-4-(1-癸烷酰基)氨基邻苯二甲酰亚胺及其药用酸加成盐，是 N -〔2-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕乙基〕-4-(1-癸烷酰基)氧基氨基邻苯二甲酰胺及其药用酸加成盐。

83. 权利要求73的化合物，其中 Y_2 为 $R_1-\text{O}-R''_{12}$ 。

84. 权利要求83的化合物，其中 R''_{12} 为氢。

85. 权利要求84的化合物，其中 X 为 $-\text{O}-$ 。

86. 化合物：1-〔2-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕乙基〕环己烷醇及其药用酸加成盐。

87. 化合物：1-〔2-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕乙基〕环戊烷醇及其药用酸加成盐。

88. 权利要求73的化合物，其中 Y_2 是 $-\text{R}_1\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 。

89. 权利要求88的化合物，其中 R_{18} 和 R_{19} 是氢。

90. 权利要求89的化合物，它是3-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕-2-羟基-1-丙胺及其药用酸加成盐。

91. 3-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕丙酸乙酯及其药用酸加成盐，2-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕乙腈及其药用酸加成盐，3-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基〕-1-哌啶基〕丙腈及其药用酸加成盐，1-〔4-〔3-氯丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2-羟基乙基酮。

92. 化合物, 它是 (S) - 6 - 氟 - 3 - [1 - (3 - 羟基 - 2 - 甲基丙基) - 4 - 哌啶基] - 1, 2 - 苯并异噻唑及其药用酸加成盐。

93. 化合物为 N - (2, 3 - 环氧丙基) - 4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) 哌啶和其药用盐。

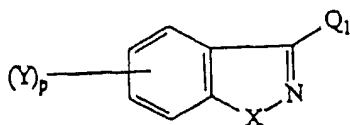
94. 化合物为 1 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 1 - 哌啶基] - 2 - 丙酮和其药用盐。

95. 化合物为 苯氧羰基 - 3 - (1 - 苯氧羰基 - 4 - 哌啶基) - 1H - 吡啶和其药用盐。

96. 化合物为: 1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 1 - 哌啶] 丙氧基] - 3 - 甲氧基苯并] - 2 - 羟基乙酮和其药用盐。

97. 化合物为 N - [2 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 哌啶基] 乙基] 邻苯二甲酰亚胺盐酸盐。

98. 下式化合物:



其中

X 是 - N (R₂) -

R₂ 是烷氧羰基;

p 是 1 或 2;

Y 是氢、低级烷基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级烷氧基、三氟甲基、硝基或氨基;

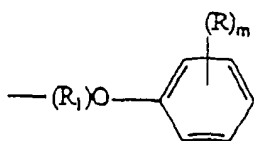
Q₁ 为:



其中 Z 是 - CH -; 且

Y₂ 选自含有下式的基团:

(1)



其中 (R_1) 是 $-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}-(\text{CR}_{23}\text{R}_{24})_n-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}-$, 其中 n 是 0、1、2 或 3; 或

$-\text{CHR}_{24}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}_{24}-$,

$-\text{CHR}_{24}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{24}-$,

$-\text{CHR}_{24}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{CHR}_{24}-$,

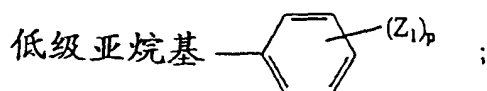
$-\text{CHR}_{24}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}_{24}-$,

$-\text{CHR}_{24}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{CHR}_{24}-$, 或

$-\text{CHR}_{24}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{24}-$,

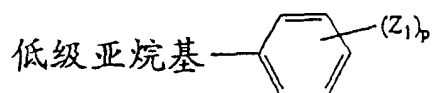
$-\text{CH}=\text{CH}-$ 键是顺式或反式;

R_{23} 是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 线型烷基、苯基、羟基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、芳氧基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基 (C_1-C_6) 烷基或



其中 Z_1 是低级烷基、 $-\text{OH}$ 、低级烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素;
且

R_{24} 是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 线型烷基、苯基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、苯基 (C_1-C_6) 烷氧基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基 (C_1-C_6) 烷基或

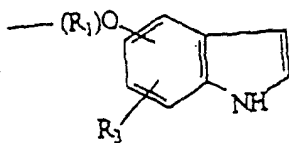


其中Z₁定义如上;

R₂₇是氢或R₂₄及R₂₇与同它们相连的碳原子一起形成C=O或C=S;

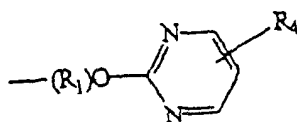
R及m定义如下;

(2)



其中R₁定义如上, R₃是氢或-OCH₃;

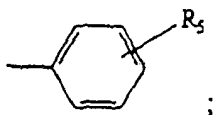
(3)



其中R₁定义如上; 且

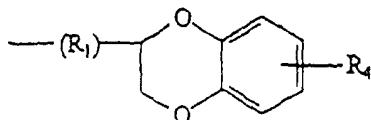
R₄是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、三(C₁-C₆)烷基甲硅烷氧基、羟基低级烷基、烷酰基氧基低级烷基、氨基、单或二烷基氨基、(C₁-C₁₈)酰氨基、(C₁-C₁₈)烷酰基、三氟甲基、氯、氟、溴、-O-C(=O)-(C₁-C₁₈直链或支链)烷基或-C(=O)-芳基;

其中芳基是苯基或



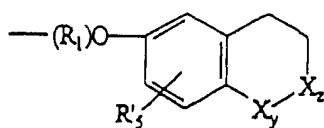
其中R₅是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级单烷基氨基、低级二烷基氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基;

(4)



其中 R_1 和 R_4 定义如上;

(5)

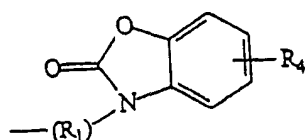


其中 X_y 或 X_z 之一是 $-C(=O)-$ 且另一个是 $-CH_2-$; 并且

R_5' 氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、或溴;

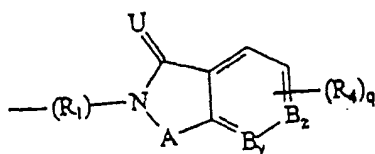
R_1 定义如上;

(6)



其中 R_1 和 R_4 定义如上;

(7)



其中A是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CR_{26}=N-$ 或 $-CR_{25}R_{26}-$;

R_{25} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、羟基或 (C_1-C_{18}) 烷酰基氧基;

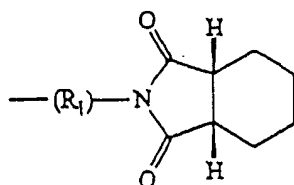
R_{26} 是氢或 (C_1-C_6) 烷基;

B_y 及 B_z 两者之一是CH或N而另一个是CH;

U是O或S;

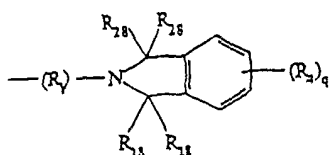
q是1、2、3或4, 且 R_1 和 R_4 定义如上;

(8)



其中 R_1 定义如上;

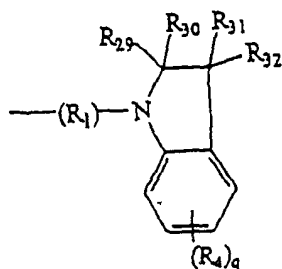
(9)



其中 R_1 、 R_4 及 q 定义如上；并且

R_{28} 是氢、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、芳基 $(C_1 - C_6)$ 烷基、苯基或取代的苯基；

(10)



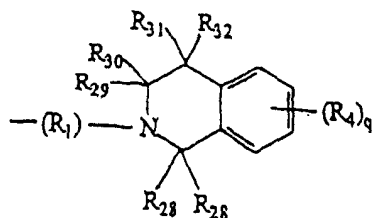
其中 R_1 、 R_4 及 q 定义如上；

R_{29} 和 R_{30} 是氢、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、芳基 $(C_1 - C_6)$ 烷基、苯基或取代的苯基；

R_{31} 和 R_{32} 是氢、羟基、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、芳基 $(C_1 - C_6)$ 烷基、苯基、取代的苯基、羟甲基或 $CHOR_{33}$ ，其中 R_{33} 是 $(C_1 - C_{18})$ 烷酰基；或

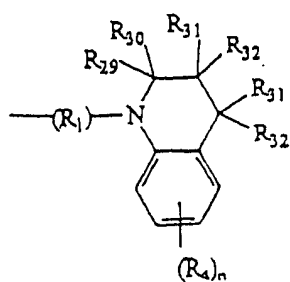
R_{29} 和 R_{30} 或者 R_{31} 和 R_{32} 与同它们相连的碳原子一起形成 $C=O$ 或 $C=S$ 基团；

(11)



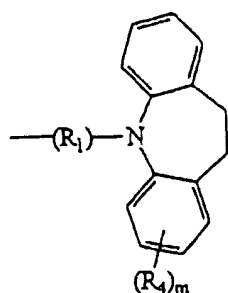
其中 R_1 、 R_4 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上；

(12)



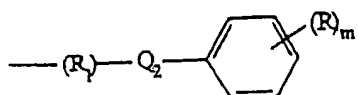
其中 R_1 、 R_4 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上；

(13)



其中 R_1 和 R_4 定义如上并且 m 定义如下；

(14)

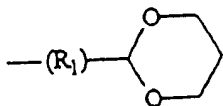


其中 R_1 定义如上；

Q_2 是 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-CH_2-$ ；且

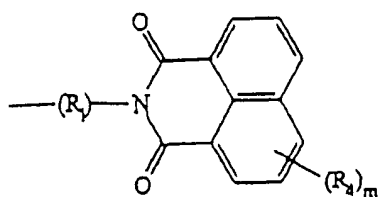
R 及 m 定义如下；

(15)



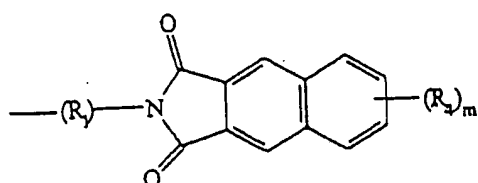
其中 R_1 定义如上；

(16)



其中R₁和R₄定义如上而m定义如下;

(17)



其中R₁、R₄定义如上而m定义如下;

(18) - R₁ - O - R₁₂

其中所选R₁₂基团选自:

氢,

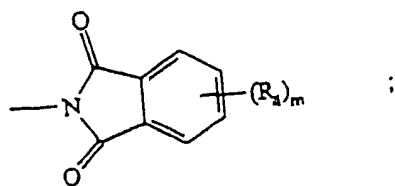
烷基,

- C (= O) - (C₁ - C₁₈直链或支链) 烷基,

- C (= O) - NR₁₃R₁₄,

- C (= O) - NR₁₅R₁₆,

- S (= O)₂ - R₁₇及



其中R₁₃基团选自氢及 (C₁ - C₁₈) 烷基;

其中R₁₄基团选自氢及 (C₁ - C₁₈) 烷基;

其中NR₁₅R₁₆连接成环结构, 它选自哌啶基、吗啉基及哌嗪基;

其中R₁₇基团选自 (C₁ - C₁₈) 烷基及芳基;

其中R₁和R₄定义如上而m定义如下;

(19) - R₁ - NR₁₈R₁₉

其中R₁₈及R₁₉独立地选自含有以下的基团:

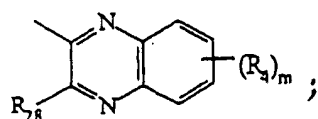
氢,

(C₁-C₁₈直链或支链)烷基,

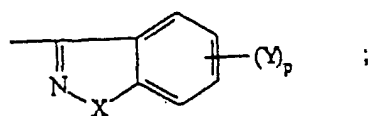
-C(=O)-O-(C₁-C₁₈)烷基,

-C(=O)-(C₁-C₁₈)烷基;

-C(=O)-吡啶基或



其中NR₁₈R₁₉形成环结构, 它选自哌啶基、吗啉基及哌嗪基; 其中哌啶环或哌嗪环任意被下面基团取代

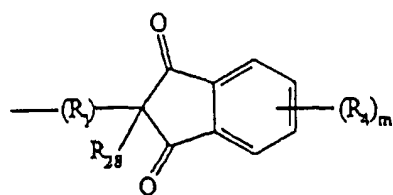


其中X、Y、p、R₁、R₄及R₂₈定义如上而m定义如下;

(20) -R₁-S-R₁₂

其中R₁及R₁₂定义如上;

(21)



其中R₁、R₄及R₂₈定义如上; 并且

其中

R是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、羧基、氯、氟、溴、碘、氨基、低级单或二烷基氨基、硝基、低级烷基硫基、三氟甲氧基、氰基、酰氨基、三氟甲基、三氟乙酰基、氨基羧基、单烷基氨基羧基、二烷基

氨基羰基、甲酰基,

-C(=O)-烷基,

-C(=O)-O-烷基,

-C(=O)-芳基,

-C(=O)-杂芳基,

-CH(OR₇)-烷基,

-C(=W)-烷基,

-C(=W)-芳基, 及

-C(=W)-杂芳基;

烷基是(C₁-C₁₈)烷基;

芳基的定义如上;

芳杂环基是



Q₃是-O-、-S-、-NH-、-CH=N-;

W是CH₂或CHR₈或N-R₉;

R₇是氢、烷基或酰基;

R₈是低级烷基;

R₉是羟基、烷氧基或-NHR₁₀; 且

R₁₀是氢、低级烷基、(C₁-C₁₈)酰基、芳基、-C(=O)芳基或-C(=O)杂芳基, 其中芳基和杂芳基定义如上; 并且

m是1、2或3;

且连到脂肪或芳香碳原子上的任何羟基, 或伯或仲氮原子可被(C₄-C₁₈)烷酰基酰化; 此外氮原子可被(C₄-C₁₈)烷氧羰基酰化; 其所有几何的、光学的及立体异构体或其药用酸加成盐。

99. 药物组合物, 其含权利要求1, 72和98任一化合物及药用载体。

100. 一种抗精神病药物组合物, 其中含有含量足以产生抗精神病作用的权利要求1, 72和98任一化合物及药用载体。

101. 权利要求1, 72, 96, 97和98任一化合物在制备用于治疗精神病药物中用途。

102. 一种止痛药物组合物, 其中含有含量足以产生减轻疼痛作用的权利要求1, 72和98任一化合物及药用载体。

103. 权利要求1, 72和98任一化合物在制备用于治疗减轻疼痛药物中用途。

104. 一种贮库药物组合物, 其中包括药用载体及治疗有效剂量的权利要求1, 72和98任一化合物, 其中该化合物含有吡啶环1位已酰化的羟基、氨基或氮原子。

105. 权利要求104的贮库药物组合物, 其中羟基或氨基用(C₄-C₁₈)烷酰基或(C₄-C₁₈)烷氧基羰基酰化。

106. 权利要求104或105的组合物, 其中含有药用油。

107. 权利要求106的组合物, 其中油选自含有椰子油、花生油、麻油、棉籽油、玉米油、豆油、橄榄油及脂肪酸和多元醇的酯。

108. 一种贮库药物组合物, 其中包括药用载体及治疗有效剂量的权利要求6, 78, 81或82任一化合物。

109. 权利要求 106, 107 和 108 任一组合物用于制备长效抗精神病药物的用途。

芳杂环基哌啶类、吡咯烷类及哌嗪类及
其作为抗精神病药和止痛药的用途

本申请是1993年10月28日申请的申请系列号No.08/144265的部分继续申请，后者是1992年10月28日申请的申请系列号07/969383的部分继续申请，后者是1991年11月5日申请的现已放弃的申请系列号No.788269的部分继续申请，后者是1991年9月5日申请的现已放弃的申请系列号No.944705的部分继续申请，后者是1990年11月29日申请的现已放弃的申请系列号No.619825的部分继续申请，后者是1989年12月29日申请的现已放弃的申请系列号No.456790的部分继续申请，后者是1989年5月19日申请的现已放弃的申请系列号No.354411的部分继续申请。这些申请的全部公开内容是本文的基础并在此引为参考。

本发明涉及芳杂环基哌啶类、吡咯烷类及哌嗪类。具体地讲，本发明涉及具有抗精神病活性的芳杂环基哌啶类、吡咯烷类及哌嗪类及其作为抗精神病药的用途。

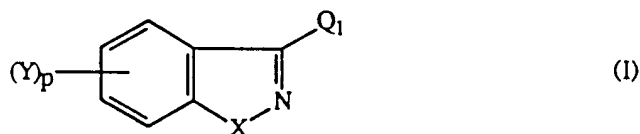
通过使用安定药如氯丙嗪、氟哌啶醇、舒必利及化学性质紧密相关的化合物治疗精神分裂症病人是众所周知的。虽然其成功地控制了精神分裂症，但用这些药物不能治愈精神病病人，如果继续治疗则精神病几乎必定复发。因此，在本领域一直需要治疗精神病的抗精神病药物。

此外，已知的一些安定药产生副作用。例如，很多抗精神病药的副作用包括所谓的锥体外束症状如强直和震颤、连续不停地走动及迟发性运动障碍，它引起面部紧张及面部和四肢肌肉不由自主地运动。体位性低血压也很普遍。因此，在本领域也一直需要更少产生这些普遍副作用或表现更轻微的抗精神病药。

此外，由于长期不断使用安定药以及病人的顺从性问题，本领域更加需要长效安定药，可将其制成缓释贮库制剂，而不再有上述副作用。

再者，也一直需要能产生其它生物作用的药物。例如，减轻疼痛是由来已久的渴望，它导致了天然及合成止痛药的发现。尽管如此，目前仍需要安全有效的止痛药。

本发明的目的是通过提供以下的化合物，其所有的几何的、光学的及立体异构体或药用酸加成盐满足本领域的这些需要：



其中

X是-O-、-S-、-NH-、或-N(R₂)-

R₂是选自含有低级烷基、芳基低级烷基、芳基、环烷基、芳酰基、烷酰基、烷氧羰基及苯磺酰基的基团；

p是1或2；

Y是氢、低级烷基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级烷氧基、三氟甲基、硝基或氨基；

Q₁选自含有下式的基团：

(a)



及

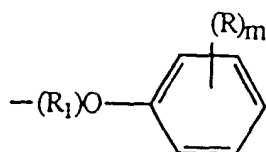
(b)



其中Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 或 $-\overset{|}{\text{N}}-$ ；且

Y₂选自含有下式的基团：

(1)

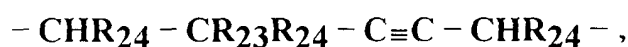
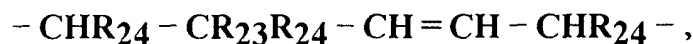


其中(R₁)是 $-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}-(\text{CR}_{23}\text{R}_{24})_n-\text{CR}_{24}\text{R}_{27}-$ ，其中n是0、1、2或3；或

$-\text{CHR}_{24}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}_{24}-$ ，

$-\text{CHR}_{24}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{24}-$ ，

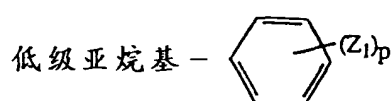
$-\text{CHR}_{24}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{CHR}_{24}-$ ，



$-\text{CH}=\text{CH}-$ 键是顺式或反式;

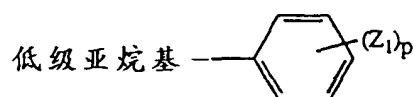
R及m在下文定义;

R_{23} 是氢、烷基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、烷酰基氧基、羟基低级烷基、烷氧基低级烷基、芳氧基低级烷基、烷基芳氧基低级烷基、烷酰基氧基低级烷基或



其中 Z_1 是低级烷基、 $-\text{OH}$ 、低级烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素; 且

R_2 是氢、烷基、芳基、羟基低级烷基、烷氧基低级烷基、芳氧基低级烷基、芳基烷氧基低级烷基、烷酰基氧基低级烷基或

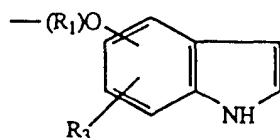


其中 Z_1 定义如上;

R_{27} 是氢或 R_{24} 及 R_{27} 以 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{S}$ 的碳原子连接在一起;

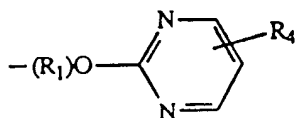
R及m定义如下;

(2)



其中 R_1 定义如上, R_3 是氢或 $-OCH_3$;

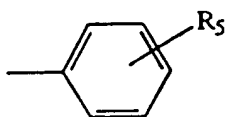
(3)



其中 R_1 定义如上; 且

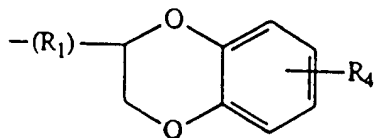
R_4 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、三 (C_1-C_6) 烷基甲基烷氧基、羟基低级烷基、烷酰基氧基低级烷基、氨基、单或二烷基氨基、 (C_1-C_{18}) 酰氨基、 (C_1-C_{18}) 烷酰基、三氟甲基、氯、氟、溴、硝基、 $-O-C(=O)-(C_1-C_{18})$ 直链或支链)烷基或 $-C(=O)-$ 芳基;

其中芳基是苯基或



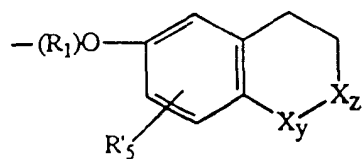
其中 R_5 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级单烷基氨基、低级二烷基氨基、硝基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基;

(4)



其中 R_1 和 R_4 定义如上;

(5)

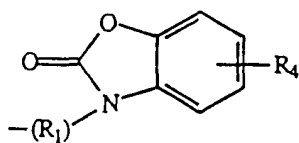


其中 X_y 或 X_z 之一是 $-C(=O)-$ 且另一个是 $-CH_2-$ ；并且

$R'5$ 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、或溴；

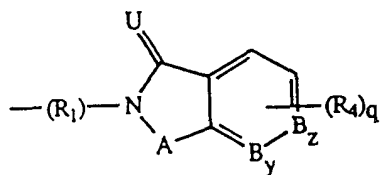
R_1 定义如上；

(6)



其中 R_1 和 R_4 定义如上；

(7)



其中A是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CR_{26}=N-$ 或 $-CR_{25}R_{26}-$ ；

R_{25} 是氢、低级烷基、羟基或烷酰基氧基；

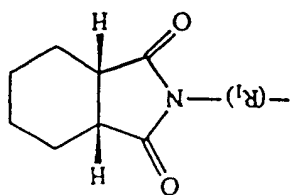
R_{26} 是氢或低级烷基；

B_y 及 B_z 两者之一是CH或N而另一个是CH；

U是O或S；

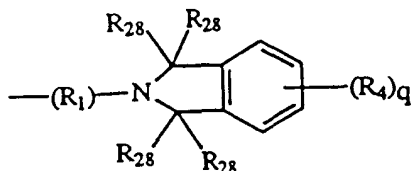
q是1、2、3或4，且 R_1 和 R_4 定义如上；

(8)



其中 R_1 定义如上；

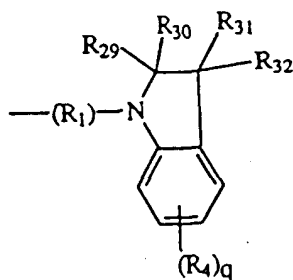
(9)



其中 R_1 、 R_4 及 q 定义如上；并且

R_{28} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、苯基或取代的苯基；

(10)



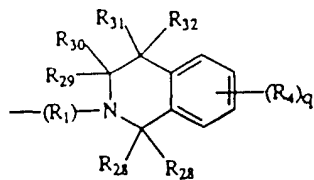
其中 R_1 、 R_4 及 q 定义如上；

R_{29} 和 R_{30} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、苯基或取代的苯基；

R_{31} 和 R_{32} 是氢、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、苯基、取代的苯基、羟甲基或 $CHOR_{33}$ ，其中 R_{33} 是 (C_1-C_{18}) 烷酰基；或

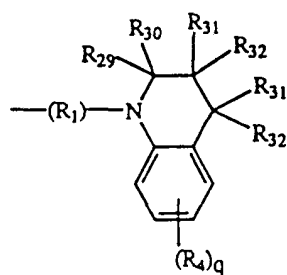
R_{29} 和 R_{30} 或者 R_{31} 和 R_{32} 连接在 $C=O$ 或 $C=S$ 基团中的碳原子上;

(11)



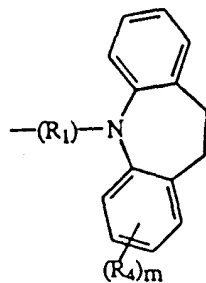
其中 R_1 、 R_4 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上;

(12)



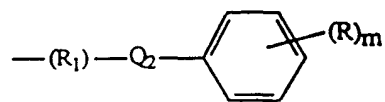
其中 R_1 、 R_4 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上;

(13)



其中 R_1 和 R_4 定义如上并且 m 定义如下;

(14)

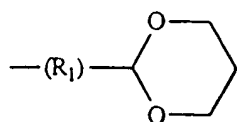


其中 R_1 定义如上;

Q_2 是S、NH或 $-CH_2-$; 且

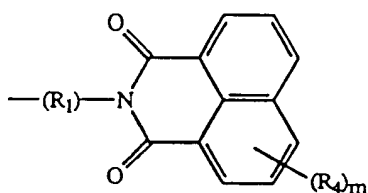
R及m定义如下;

(15)



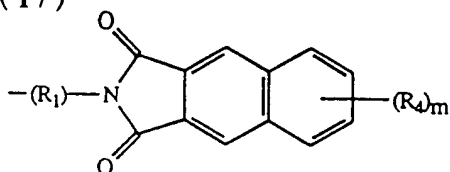
其中 R_1 定义如上;

(16)



其中 R_1 和 R_4 定义如上而m定义如下;

(17)



其中 R_1 、 R_4 定义如上而m定义如下;

(18) $-R_1-O-R_{12}$

其中所选 R_{12} 基团含有:

氢,

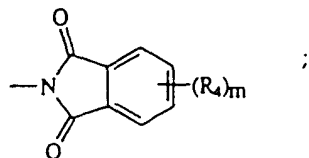
烷基,

$-C(=O)-(C_1-C_{18}$ 直链或支链)烷基,

$-C(=O)-NR_{13}R_{14}$,

$-C(=O)-NR_{15}R_{16}$,

$-S(=O)_2-R_{17}$ 及



其中所选 R_{13} 基团含有氢及 (C_1-C_{18}) 烷基;

其中所选 R_{14} 基团含有氢及 (C_1-C_{18}) 烷基;

其中 $NR_{15}R_{16}$ 连接成环结构, 它选自含有哌啶基、吗啉基及哌嗪基的基团;

其中所选 R_{17} 基团含有低级烷基及芳基;

其中 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(19) $-R_1-NR_{18}R_{19}$

其中 R_{18} 及 R_{19} 独立地选自含有以下的基团:

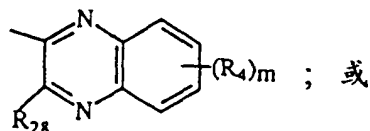
氢,

$(C_1-C_{12}$ 直链或支链)烷基,

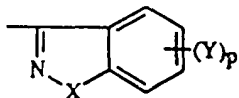
$-C(=O)-O-(C_1-C_{18})$ 烷基,

$-C(=O)-(C_1-C_{18})$ 烷基;

$-C(=O)-$ 吡啶基或



其中NR₁₈R₁₉形成环结构，它选自含有哌啶基、吗啉基及哌嗪基的基团；其中哌啶环或哌嗪环任意取代有

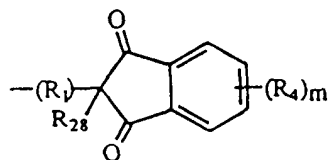


其中R₁、X、Y、p；R₄及R₂₈定义如上而m定义如下；

(20) -R₁-S-R₁₂

其中R₁及R₁₂定义如上；

(21)



其中R₁、R₄及R₂₈定义如上；并且

其中

R是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、羧基、氯、氟、溴、碘、氨基、低级单或二烷基氨基、硝基、低级烷基硫代基、三氟甲氧基、氰基、酰氨基、三氟甲基、三氟乙基、氨基羧基、单烷基氨基羧基、二烷基氨基羧基、甲酰基，

-C(=O)-烷基，

-C(=O)-O-烷基，

-C(=O)-芳基，

—C(=O)—芳杂环基,

—CH(OR₇)—烷基,

—C(=W)—烷基,

—C(=W)—芳基, 及

—(=W)—芳杂环基;

烷基是(C₁—C₁₈)烷基;

芳基的定义如上;

芳杂环基是



Q₃是—O—、—S—、—NH—、CH=N—;

W是CH₂或CHR₈或N—R₉;

R₇是氢、烷基或烷酰基;

R₈是低级烷基;

R₉是羟基、烷氧基或—NHR₁₀; 且

R₁₀是氢、烷基、(C₁—C₃)酰基、芳基、—C(=O)芳基或—C(=O)芳杂环基, 其中芳基和芳杂环基定义如上; 并且

m是1、2或3;

式(14)的条件是当X是—S—, Q₂是—CH₂—, Y是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基或三氟甲基且p是1或2时, Z不是

$$-\overset{\textstyle |}{\text{N}}-$$

式(4)的条件是当 R_1 是 $-(CH_2)_2-S-$, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$, X 是 $-S-$, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基或三氟甲基且 p 是1或2时, R_4 不是氢;

式(14)的条件是当 X 是 $-NH-$ 或 $-N(R_2)-$, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基或三氟甲基, Q_2 是 $-CH_2-$ 时, Z 不是 $-\overset{|}{CH}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-O-$, Q_2 是 $-CH_2-$, Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基或卤素且 p 是1或2时, Z 不是 $-\overset{|}{CH}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-S-$, Q_2 是 $-CH_2-$, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基, p 是1或2, R 是氢且 m 是1时, Z 不是 $-\overset{|}{CH}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-N(R_2)-$, Q_2 是 $-CH_2-$, R 是氯、氟、溴、碘、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级单或二烷基氨基、氨基、氰基、羟基或三氟甲基; R_2 是芳基; Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基, p 是1或2时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-NH-$ 或 $-N(R_2)-$, 而 R_2 是低级烷基、芳基低级烷基或苯磺酰基, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基, p 是1或2, Q_2 是 $-CH_2-$ 时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

条件是当 Z 是 $-CH-$, X 是 O , p 是1, 且 Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基, Y_2 不是式(8)的某部分;

式(1)的条件是当 X 是 O 或 S , Y 是氢, R 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、氯、氟、溴、碘、氰基、 (C_2-C_4) 烷氧基、芳基、 $-COOR_{25}$ 而 R_{25} 是 (C_1-C_4) 烷基时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(1)的条件是当X是 $-S-$, R_1 是 $-(CH_2)_2-5-$, R是H且 $m=1$ 时时, Z不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(7)的条件是当Y是6-F, X是 $-O-$, Z是 $-\overset{|}{CH}-$ 且n是2、3或4时, R_4 不是氢;

式(18)的条件是当Z是 $-\overset{|}{N}-$, X是 $-NH-$ 或 $-N(R_2)-$ 而 R_2 是低级烷基、芳基低级烷基或苯磺酰基, Y是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基且p是1或2时, R_{12} 不是H;

式(18)的条件是当X是 $-N(R_2)-$ 而 R_2 是苯基, Z是 $-\overset{|}{N}-$, Y是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时, R_{12} 不是H;

式(19)的条件是当Z是 $-\overset{|}{N}-$, X是 $-N(R_2)-$ 而 R_2 是芳基且Y是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时, R_{18} 及 R_{19} 不是低级烷基;

式(19)的条件是当X是 $-O-$, Z是 $-\overset{|}{CH}-$ 且Y是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时, R_{18} 及 R_{19} 不是低级烷基;

式(19)的条件是当 R_1 是 $-(CH_2)_2-5-$, Z是 $-\overset{|}{CH}-$, X是 $-O-$ 且Y是6-F时, R_{18} 及 R_{19} 不是H。

本发明也提供了选自式I的化合物, 它们适于用 (C_4-C_{18}) 羧酸或其活性衍生物酰化形成高度亲酯性的酯、酰胺及氨基甲酸酯, 这些化合物也是本发明范围的化合物。这样选择的化合物具有连接在脂肪族或芳香族碳原子上的一個羟基, 能够形成本发明的高度亲酯性的酯, 它们还具有包括吡啶环1位氮的伯或仲氮原子, 能够形成本发明高度亲酯性的酰胺。伯或仲氮原子可用 $(C_4$

-C₁₈) 烷氧基-碳酸酯选择酰化形成本发明高度亲酯性的氨基甲酸酯衍生物。

本发明也提供了当以贮库制剂形式给药时具有长期药物活性作用的高度亲酯性化合物。

本发明也提供了药物组合物，它包含本发明的化合物及药用载体。在本发明的一个实施例中，药物组合物是含有足以产生抗精神病作用的本发明化合物的抗精神病组合物。

此外，本发明提供了治疗精神病的方法，包括给病人使用药理学上有效量的本发明的某种化合物。

进而，本发明提供了以贮库制剂形式缓释本发明亲酯性化合物的药理学上有效量的方法。

最后，本发明提供了通过给病人使用本发明化合物的可减轻疼痛剂量来缓解疼痛的方法。

本发明化合物可用作抗精神病药及止痛药。本发明化合物可含有多种不同的取代物或化学基团。在此，在特定基团的描述中当使用术语“低级”时，该术语指所描述基团含有1至6个碳原子。

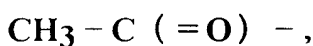
本文所用术语“烷基”指具有不超过18个碳原子的直链或支链饱和的烃基。例如，甲基、乙基、异丙基、2-丁基、新戊基、正己基或十五烷基。

本文所用术语“烷氧基”指单价取代物，包括与醚氧原子连接的烷基，醚氧原子上具有自由键。例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基。

本文所用术语“亚烷基”指在其两端碳原子上具有价键的低级直链或支链二价自由基。例如，亚乙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、亚丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）或异亚丙基（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）。

本文所用术语“环烷基”指具有至少一个碳环，该环含有3至10个碳原子的饱和烃基，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环癸基等。

本文所用术语“烷酰基”指通过除去链烷酸的羟基官能团形成的基团。具体地讲，本文所用术语“烷酰基”指含有2至18个碳原子的烷基羰基部分，例如，



烷酰基的例子有甲酰基、乙酰基、丙酰基、2, 2-二甲基乙酰基、己酰基、辛酰基、癸酰基等。

术语“链烷酸”指通过羧基与氢原子或烷基结合形成的化合物。链烷酸的例子有甲酸、乙酸、丙酸、2, 2-二甲基乙酸、己酸、辛酸、癸酸等。

术语“芳基低级烷基”指其中“芳基”及“低级烷基”定义如上的化合物。

术语“低级烷基硫基”指具有式烷基-S-的单价取代基。

术语“苯磺酰基”指具有式苯基-SO₂-的单价取代基。

术语“酰基”具有式低级烷基-C(=O)-或CF₃-C(=O)-或芳基-(=O)-或芳杂环基-C(=O)-的取代基。

术语“低级单烷基氨基”指氨的单取代衍生物，其中氨的氢原子被低级烷基取代。

术语“低级二烷基氨基”指氮的二取代衍生物，其中氮的两个氢原子被低级烷基取代。

术语“酰氨基”指伯或仲酰胺，其中胺的氢原子被酰基取代，酰基的定义如上。

术语“二烷基氨基羧基”指酸的衍生物，其中酸的羟基被低级烷基氨基取代。

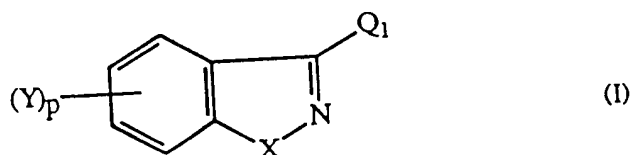
术语“芳酰基”指二取代的羧基，其中至少一个取代基是芳基，其中“芳基”的定义如上。

除非另有所指，本文所用术语“卤素”指卤族的成员，选自含有氟、氯、溴及碘的基团。

在整个说明书和权利要求中，所给的化学式或名称应包括它们所存在的所有几何的、光学的及立体异构体。

A. 本发明的化合物

本发明的化合物可用下式表示：



其中

X是-O-、-S-、-NH-、或-N(R₂)-

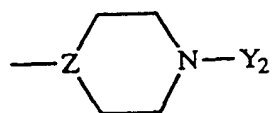
R₂是选自含有低级烷基、芳基低级烷基、芳基、环烷基、芳酰基、烷酰基、烷氧羰基及苯磺酰基的基团；

p是1或2；

Y是氢、低级烷基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级烷氧基、三氟甲基、硝基或氨基；

Q₁选自含有下式的基团：

(a)



及

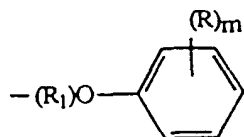
(b)



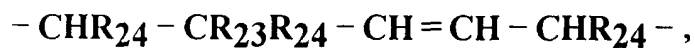
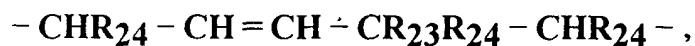
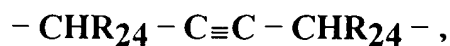
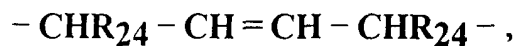
其中Z是 $\overset{|}{-CH-}$ 或 $\overset{|}{-N-}$ ；且

Y₂选自含有下式的基团：

(1)



其中(R₁)是 $-CR_{24}R_{27}-(CR_{23}R_{24})_n-CR_{24}R_{27}-$ ，其中n是0、1、2或3；或



$-\text{CHR}_{24}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{CHR}_{24}-$, 或

$-\text{CHR}_{24}-\text{CR}_{23}\text{R}_{24}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CHR}_{24}-$,

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 键是顺式或反式;

R_{23} 是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 线型烷基、苯基、羟基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、芳氧基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、芳氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基芳氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷酰基氧基 (C_1-C_6) 烷基或



其中 Z_1 是低级烷基、 $-\text{OH}$ 、低级烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 或卤素; 且

R_2 是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 线型烷基、苯基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、苯基 (C_1-C_6) 烷氧基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_8) 烷酰基氧基 (C_1-C_6) 烷基或

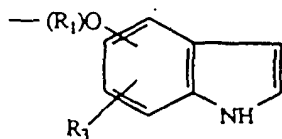


其中 Z_1 定义如上;

R_{27} 是氢或 R_{24} 及 R_{27} 以 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{S}$ 的碳原子连接在一起;

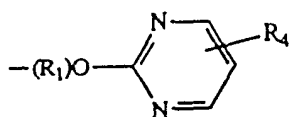
R 及 m 定义如下;

(2)



其中 R_1 定义如上, R_3 是氢或 $-OCH_3$;

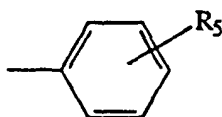
(3)



其中 R_1 定义如上; 且

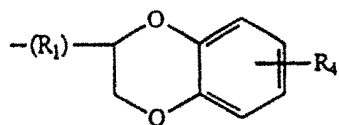
R_4 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、三 (C_1-C_6) 烷基甲基硅烷氧基、羟基低级烷基、烷酰基氧基低级烷基、氨基、单或二烷基氨基、 (C_1-C_{18}) 酰氨基、 (C_1-C_{18}) 烷酰基、三氟甲基、氯、氟、溴、硝基、 $-O-C(=O)-(C_1-C_{18})$ 直链或支链)烷基或 $-C(=O)-$ 芳基;

其中芳基是苯基或



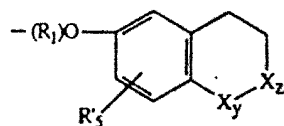
其中 R_5 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、氯、氟、溴、碘、低级单烷基氨基、低级二烷基氨基、硝基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基;

(4)



其中 R_1 和 R_4 定义如上；

(5)

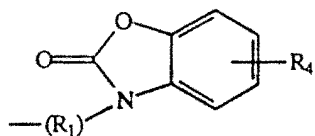


其中 X_y 或 X_z 之一是 $-C(=O)-$ 且另一个是 $-CH_2-$ ；并且

R_5' 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、或溴；

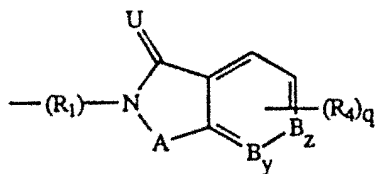
R_1 定义如上；

(6)



其中 R_1 和 R_4 定义如上；

(7)



其中A是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CR_{26}=N-$ 或 $-CR_{25}R_{26}-$ ；

R_{25} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、羟基或 (C_1-C_{18}) 烷酰基氧基；

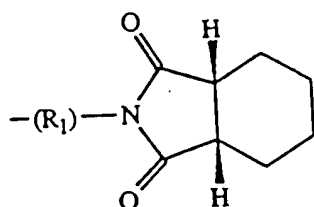
R_{26} 是氢或 (C_1-C_6) 烷基；

B_y 及 B_z 两者之一是CH或N而另一个是CH;

U是O或S;

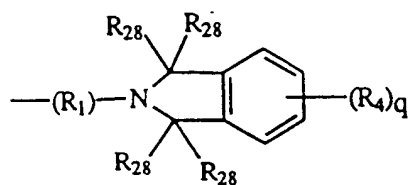
q 是1、2、3或4, 且 R_1 和 R_4 定义如上;

(8)



其中 R_1 定义如上;

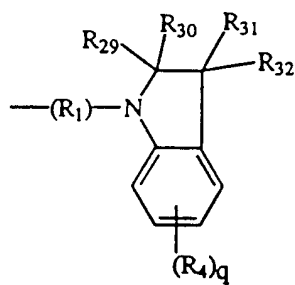
(9)



其中 R_1 、 R_4 及 q 定义如上; 并且

R_{28} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、苯基或取代的苯基;

(10)



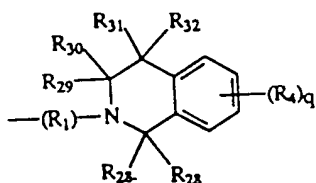
其中 R_1 、 R_4 及 q 定义如上;

R_{29} 和 R_{30} 是氢、 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、苯基或取代的苯基；

R_{31} 和 R_{32} 是氢、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、苯基、取代的苯基、羟甲基或 $CHOR_{33}$ ，其中 R_{33} 是 (C_1-C_{18}) 烷酰基；或

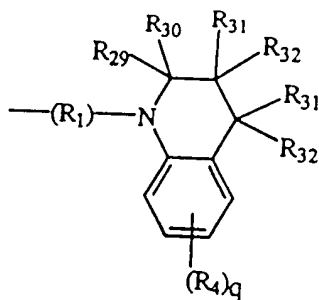
R_{29} 和 R_{30} 或者 R_{31} 和 R_{32} 连接在 $C=O$ 或 $C=S$ 基团中的碳原子上；

(11)



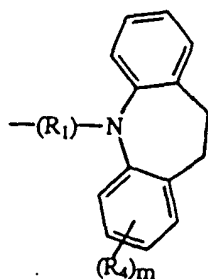
其中 R_1 、 R_4 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上；

(12)



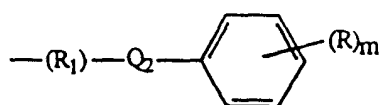
其中 R_1 、 R_4 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 及 q 定义如上；

(13)



其中 R_1 和 R_4 定义如上并且 m 定义如下;

(14)

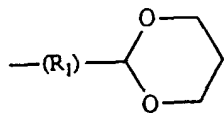


其中 R_1 定义如上;

Q_2 是S、NH或 $-CH_2-$; 且

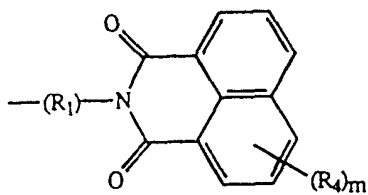
R 及 m 定义如下;

(15)



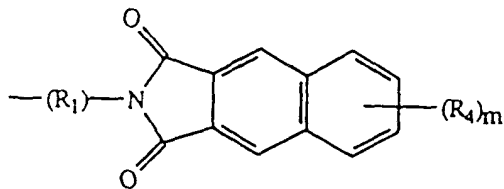
其中 R_1 定义如上;

(16)



其中 R_1 和 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(17)



其中 R_1 、 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(18) $-R_1-O-R_{12}$

其中所选 R_{12} 基团含有:

氢,

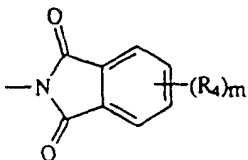
烷基,

$-C(=O)-(C_1-C_{18}$ 直链或支链)烷基,

$-C(=O)-NR_{13}R_{14}$,

$-C(=O)-NR_{15}R_{16}$,

$-S(=O)_2-R_{17}$ 及



其中所选 R_{13} 基团含有氢及 (C_1-C_{18}) 烷基;

其中所选 R_{14} 基团含有氢及 (C_1-C_{18}) 烷基;

其中 $NR_{15}R_{16}$ 连接成环结构, 它选自含有吡啶基、吗啉基及哌嗪基的基团;

其中所选 R_{17} 基团含有低级烷基及芳基;

其中 R_4 定义如上而 m 定义如下;

(19) $-R_1-NR_{18}R_{19}$

其中 R_{18} 及 R_{19} 独立地选自含有以下的基团:

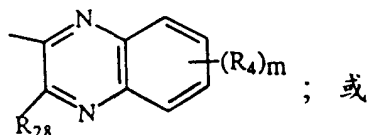
氢,

(C_1-C_{18} 直链或支链) 烷基,

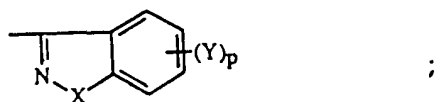
$-C(=O)-O-(C_1-C_{18})$ 烷基,

$-C(=O)-(C_1-C_{18})$ 烷基;

$-C(=O)-$ 吡啶基或



其中 $NR_{18}R_{19}$ 形成环结构, 它选自含有吡啶基、吗啉基及哌嗪基的基团; 其中吡啶环或哌嗪环任意取代有

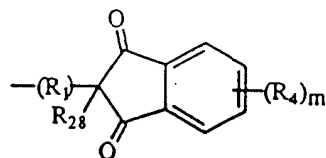


其中 X 、 Y 、 p 、 R_1 、 R_4 及 R_{28} 定义如上而 m 定义如下;

(20) $-R_1-S-R_{12}$

其中 R_1 及 R_{12} 定义如上;

(21)



其中 R_1 、 R_4 及 R_{28} 定义如上；并且

其中

R 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基、羧基、氯、氟、溴、碘、氨基、低级单或二烷基氨基、硝基、低级烷基硫代基、三氟甲氧基、氟基、酰氨基、三氟甲基、三氟乙基、氨基羧基、单烷基氨基羧基、二烷基氨基羧基、甲酰基，

$-C(=O)-$ 烷基，

$-C(=O)-O-$ 烷基，

$-C(=O)-$ 芳基，

$-C(=O)-$ 芳杂环基，

$-CH(OR_7)-$ 烷基，

$-C(=W)-$ 烷基，

$-C(=W)-$ 芳基，及

$-(=W)-$ 芳杂环基；

烷基是 (C_1-C_{18}) 烷基；

芳基的定义如上；

芳杂环基是



Q_3 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $CH=N-$ ；

W 是 CH_2 或 CHR_8 或 $N-R_9$ ；

R_7 是氢、烷基或烷酰基;

R_8 是低级烷基;

R_9 是羟基、烷氧基或 $-NHR_{10}$; 且

R_{10} 是氢、烷基、 (C_1-C_3) 酰基、芳基、 $-C(=O)$ 芳基或 $-C(=O)$ 芳杂环基, 其中芳基和芳杂环基定义如上; 并且

m 是1、2或3;

式(14)的条件是当 X 是 $-S-$, Q_2 是 $-CH_2-$, Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基或三氟甲基且 p 是1或2时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(4)的条件是当 R_1 是 $-(CH_2)_2-S-$, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$, X 是 $-S-$, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基或三氟甲基且 p 是1或2时, R_4 不是氢;

式(14)的条件是当 X 是 $-NH-$ 或 $-N(R_2)-$, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基、羟基或三氟甲基, Q_2 是 $-CH_2-$ 时, Z 不是 $-\overset{|}{CH}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-O-$, Q_2 是 $-CH_2-$, Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、羟基或卤素且 p 是1或2时, Z 不是 $-\overset{|}{CH}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-S-$, Q_2 是 $-CH_2-$, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基, p 是1或2, R 是氢且 m 是1时, Z 不是 $-\overset{|}{CH}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-N(R_2)-$, Q_2 是 $-CH_2-$, R 是氯、氟、溴、碘、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级单或二烷基氨基、氨基、氰基、羟基或三氟甲基; R_2 是芳基; Y

是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基, p 是1或2时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(14)的条件是当 X 是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_2)-$, 而 R_2 是低级烷基、芳基低级烷基或苯磺酰基, Y 是氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或羟基, p 是1或2, Q_2 是 $-\text{CH}_2-$ 时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

条件是当 Z 是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$, X 是 O , p 是1, 且 Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时, Y_2 不是式(8)的某部分;

式(1)的条件是当 X 是 O 或 S , Y 是氢, R 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、氯、氟、溴、碘、氧基、 (C_2-C_4) 烷氧基、芳基、 $-\text{COOR}_{25}$ 而 R_{25} 是 (C_1-C_4) 烷基时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(1)的条件是当 X 是 $-\text{S}-$, R_1 是 $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$, R 是 H 且 $m=1$ 时时, Z 不是 $-\overset{|}{N}-$;

式(7)的条件是当 Y 是 $6-\text{F}$, X 是 $-\text{O}-$, Z 是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 且 n 是2、3或4时, R_4 不是氢;

式(18)的条件是当 Z 是 $-\overset{|}{N}-$, X 是 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_2)-$ 而 R_2 是低级烷基、芳基低级烷基或苯磺酰基, Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基且 p 是1或2时, R_{12} 不是 H ;

式(18)的条件是当 X 是 $-\text{N}(\text{R}_2)-$ 而 R_2 是苯基, Z 是 $-\overset{|}{N}-$, Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时, R_{12} 不是 H ;

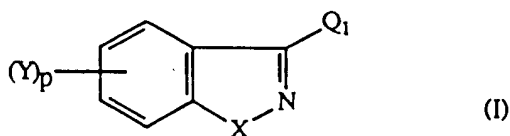
式(19)的条件是当 Z 是 $-\overset{|}{N}-$, X 是 $-\text{N}(\text{R}_2)-$ 而 R_2 是芳基且 Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时, R_{18} 及 R_{19} 不是低级烷基;

式(19)的条件是当X是 $-\text{O}-$ ，Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 且Y是氢、低级烷基、低级烷氧基、氯、氟、溴、碘或羟基时， R_{18} 及 R_{19} 不是低级烷基；

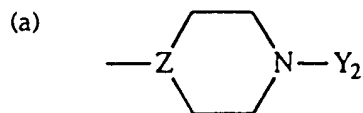
式(19)的条件是当 R_1 是 $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$ ，Z是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ ，X是 $-\text{O}-$ 且Y是 $6-\text{F}$ 时， R_{18} 及 R_{19} 不是H；

其所有几何的、光学的及立体异构体或其药用酸加成盐。

本发明化合物由下式表示：



其中 Q_2 选自下式组成的基团：



和



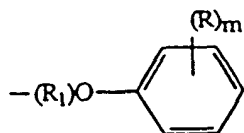
在式(I)中取代基X选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_2)$ 组成的基团。当取代基X是 $-\text{O}-$ 时，本发明化合物含有一个

1, 2-苯并异噻唑核, 而当X是-S-时, 本发明化合物含有一个1, 2-苯并异噻唑核。当X是-NH-或-N(R₂)-时, 本发明化合物含有吡唑核。

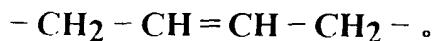
当式(I)中p是1, 取代基Y选自含有氢、低级烷基、羟基、卤素、低级烷氧基、-CF₃、-NO₂及-NH₂的基团。取代基Y优选在环的5-或6-位。此外, 在本发明优选的实施方式中, 取代基Y是氢、羟基、氯、溴或氟, 在本发明特别优选的实施方式中, Y是氟, 特别是在环的6-位。

当式(I)中p是2且X是-O-时, 每个Y取代基可独立地选自低级烷氧基、羟基或卤素, 优选甲氧基。

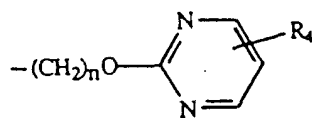
当取代基Y₂具有式(b)(1):



且R₁含不饱和键时, R₁优选式:

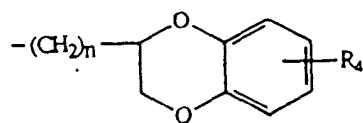


当取代基Y₂具有式(b)(3):



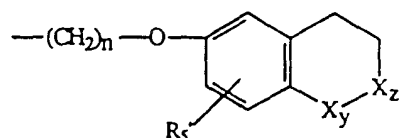
时, 取代基R₄优选氢或(C₁-C₆)烷基羰基且n是3。

当取代基Y₂具有式(b)(4):



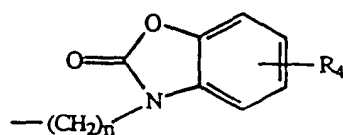
时, 取代基 R_4 优选氢或 $-C(=O)CH_3$ 且 n 优选1或2。

当取代基 Y_2 具有式 (b) (5) 时:



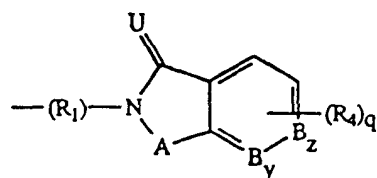
取代基 R_5' 优选 $-OCH_3$ 且 n 优选3。

当取代基 R_4 具有式 (b) (6) 时:



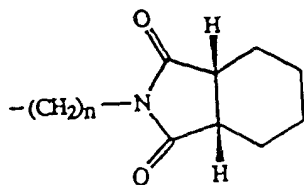
取代基 R_4 优选 $-C(=O)CH_3$ 且 n 优选3。

当取代基 Y_2 具有式 (b) (7) 时:



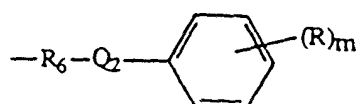
取代基 R_4 优选氢或甲基且 n 优选2。

当取代基 Y_2 具有式 (b) (8) 时:



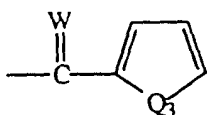
n 的数值优选3或4。

当取代基 Y_2 具有式 (b) (9) 时:



取代基 R_6 含有不饱和键时优选 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 。

当取代基 R 是



取代基 Q_3 优选 $-\text{CH}=\text{N}$; 且

取代基 W 优选 CH_2 , 在 CHR_8 中取代基 R_8 优选 CH_3 , 在 $\text{N}-\text{R}_9$ 中取代基 R_9 选羟基、低级烷氧基或 NH_2 , NHR_{10} 中取代基 R_{10} 优选氢。

上述式中 n 的数值可以是2、3、4或5, 并优选2、3或4。在本发明特别优选的化合物中 n 是2或3。

当本发明化合物中的 X 是 $-\text{N}(\text{R}_2)-$ 时, 取代基 R_2 选自含有低级烷基、芳基低级烷基、芳基、环烷基、芳酰基、烷酰基、烷酰基氧基及苯磺酰基的基团。

取代基Z可以是 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ ，这时本发明化合物是芳杂环基哌啶衍生物，或者 $-\overset{|}{\text{N}}-$ ，这时化合物是芳杂环基哌嗪衍生物。当 Q_1 具有式



时，本发明化合物是芳杂环基吡咯烷衍生物。本发明优选的化合物是芳杂环基哌啶类，即化合物中Z是 $-\text{CH}-$ 。

本发明化合物可含有一、二或三个R取代基。取代基R可以是氢、低级烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷氧基、羟基、羧基、Cl、F、Br、I、氨基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 单或二烷基氨基、 $-\text{NO}_2$ 、低级烷基硫基、 $-\text{OCF}_3$ 、氟基、酰氨基、 $-\text{CF}_3$ 、三氟乙基（即 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ ）、氨基羧基（即 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ）、二烷基氨基羧基，

甲酰基，

$-\text{C}(=\text{O})-\text{烷基}$ ，

$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{烷基}$ ，

$-\text{C}(=\text{O})-\text{芳基}$ ，

$-\text{C}(=\text{O})-\text{芳杂环基}$ ，

$-\text{CH}(\text{OR}_7)-\text{烷基}$ ，

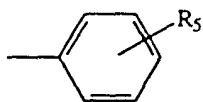
$-\text{C}(=\text{W})-\text{烷基}$ ，

$-\text{C}(=\text{W})-\text{芳基}$ ，及

$-(=\text{W})-\text{芳杂环基}$ ；

烷基是 (C_1-C_{18}) 烷基;

芳基是苯基或

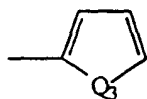


(1)

其中R5是氢、低级烷基、(C_1-C_6) 烷氧基、Cl、F、Br、I、

(C_1-C_{18}) 烷基氨基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$;

芳杂环基是



(2)

Q_3 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $CH=N-$;

W是 CH_2 或 CHR_8 或 $N-R_9$;

R_7 是氢、烷基或烷酰基;

R_8 是低级烷基;

R_9 是羟基、烷氧基或 $-NHR_{10}$; 且

R_{10} 是氢、烷基、(C_1-C_{18}) 酰基、芳基、 $-C(=O)$ 芳基或 $-C(=O)$ 芳杂环基, 其中芳基和芳杂环基定义如上; 并且

m是1、2或3;

当本发明化合物含有两个或三个R-取代基时, 每个R-取代基可独立地选自上述取代基。优选每个R-取代基选自含有氢、

(C_1-C_{18}) 烷基、(C_1-C_{18}) 烷氧基、羟基、 $-COCF_3$ 、

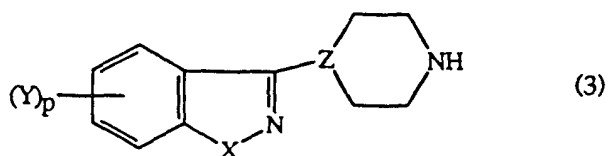
(C_1-C_{18}) 烷酰基、Cl、F、Br、I、(C_1-C_3) 烷基氨基、-

NO_2 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ - 低级烷基和 $-\text{CH}$
 (OR_7) - 低级烷基的基团。

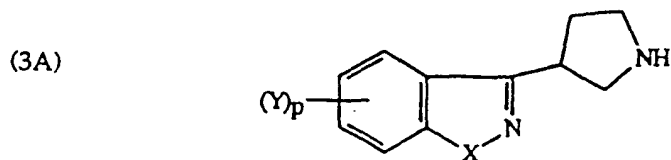
本发明化合物按照下列方式制备。取代基 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 等、 X 、 Y 及 Z 以及整数 m 、 n 和 p 除另有说明外定义如上。

B. 本发明化合物的制备

本发明化合物一般可通过将式：



的吡啶或吡嗪，或式：

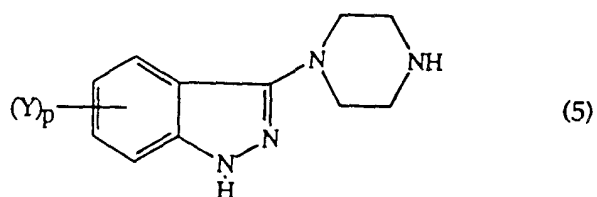


的吡咯烷在烷基化反应条件下与式：

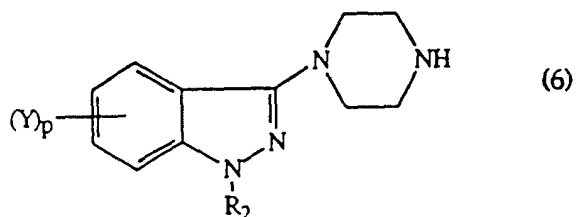
HAL-Y2 (其中HAL是Cl、Br或I) 的化合物反应制备。现将详细描述可用于制备上述结构式定义的哌啶类、哌嗪类及吡咯烷类和烷基化试剂的方法。

1. 3-(1-无取代-4-哌嗪基)-1H-吲唑的制备

用于合成本发明的吲唑基取代的哌嗪类的式:

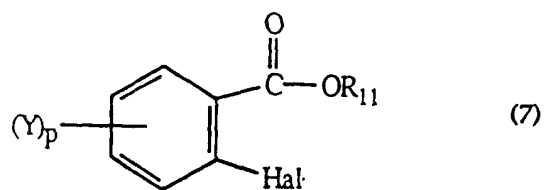


和

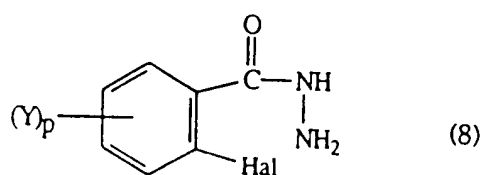


的化合物可制备如下。

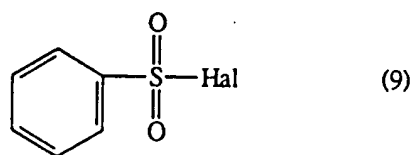
选择式 (7) 的取代的芳基酯,



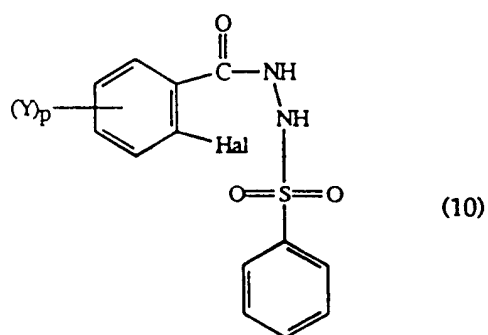
其中R₁₁是低级烷基并且Hal是选自Cl、Br及I的基团。式(7)的酯与肼H₂NNH₂在肼形成的标准条件下反应。一般来说,反应在惰性溶剂(如乙醇、甲醇或甲苯)中在室温至溶剂回流温度进行4至16小时形成式(8)的肼:



式(8)的肼与式

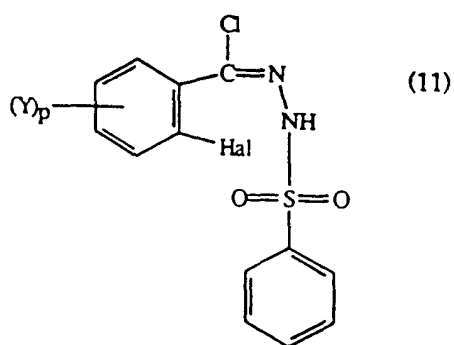


的苯基磺酰氯(其中Hal选自含有Cl及Br的基团)反应形成式(10)的化合物。

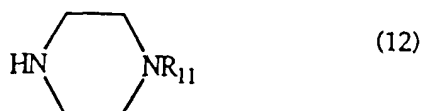


反应一般在碱性溶剂（如吡啶或可力丁）中在0℃至30℃进行2至16小时。

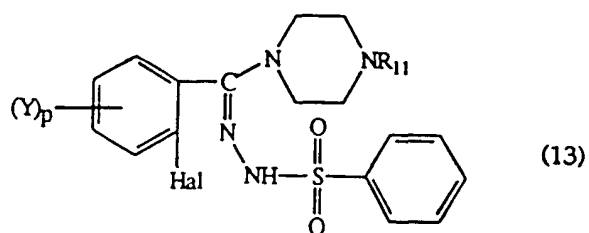
接着式（10）的化合物在50至79℃（回流温度）与thionyl chloride彻底反应2至16小时形成式（11）的化合物。



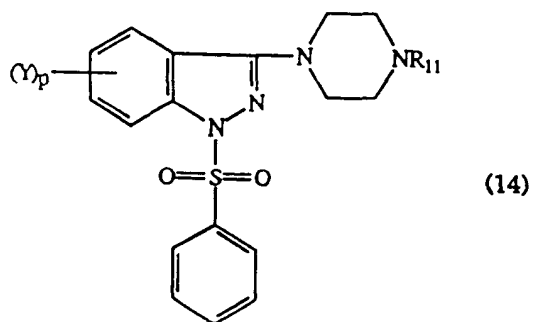
化合物（11）与式（12）的化合物反应，



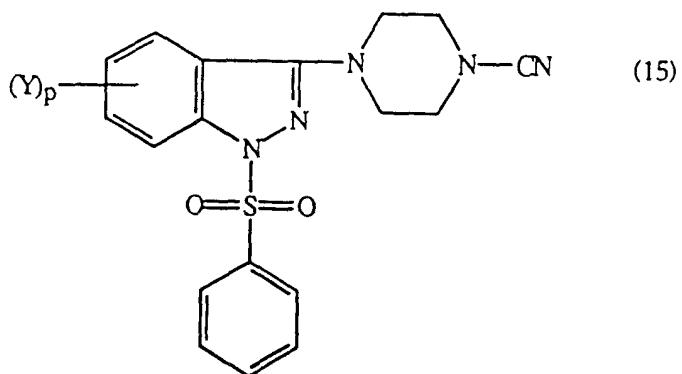
其中R₁₁是低级烷基，反应条件是常规亲核反应条件，例如在惰性溶剂如四氢呋喃（THF）、甲苯或乙醚中，在5℃至50℃，反应1至16小时形成式（13）的化合物。



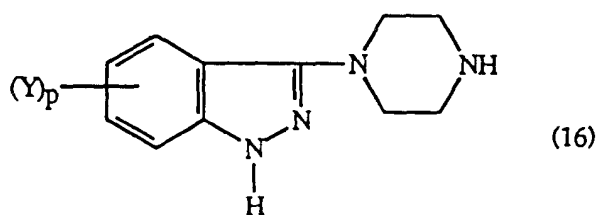
式 (13) 的化合物再与缩合试剂 (如铜、青铜或氧化亚铜) 在溶剂 (如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或四甲基脒) 中在温度 120℃ 至 177℃ 反应 1 至 16 小时形成式 (14) 的咪唑基取代的苯磺酰基吡啶。



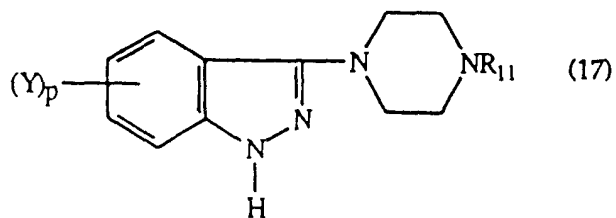
然后形成氨基取代的咪唑基苯磺酰基吡啶, 通过将式 (14) 的化合物与常规氟化试剂如卤化氟 (如 BrCN 或 ClCN) 在常规氟化反应条件下, 一般在惰性溶剂如二甲基亚砷 (DMSO) 或 CHCl₃ 中, 在室温反应 2 至 16 小时形成式 (15) 的化合物。



式 (15) 的化合物再通过金属氢化物如氢化锂铝 (LiAlH_4) 进行还原反应。还原反应一般在标准的还原反应条件下进行, 在溶剂如四氢呋喃或乙醚, 在温度 35°C 至 67°C 反应 6 至 16 小时形成式 (16) 的化合物:



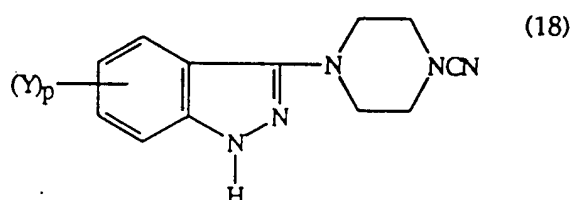
式 (16) 的化合物也可通过另一种途径形成。首先将化合物 (14) 与强碱如醇化物 (如甲醇钠、乙醇钠或丁醇钠, 或 KOH) 在四氢呋喃中反应形成式 (17) 的化合物:



此反应一般在极性溶剂如 CH_3OH 或 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 中在室温至 50°C 进行1至16小时。

或者, 通过在上述条件下用氢化锂铝还原化合物(14)形成式(17)的化合物。

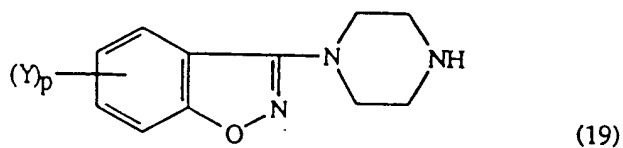
接着式(17)的化合物可与氯化试剂反应(如上所述)形成式(18)的氨基取代的咪唑基吲唑。



再将其用金属氢化物还原(如上所述)形成式(16)的化合物。

在另一种实施例中, 式(18)的化合物可与无机酸水溶液如硫酸或盐酸在温度 50 至 120°C 反应2至16小时形成式(16)的化合物。

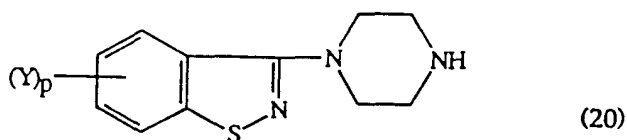
2. 3-(1-无取代基-4-咪唑基)-1, 2-苯并异恶唑的制备
式(19)的化合物:



可按照常规技术制备。适宜的方法描述于

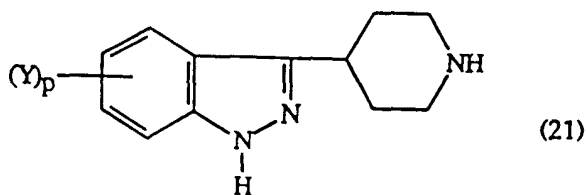
J.Med.Chem.1986,29:359。式(19)的化合物用于合成本发明的苯并异噻唑取代的哌嗪类。

3. 3-(1-无取代基-4-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑的制备
用于合成本发明的苯并异噻唑取代的哌嗪类的式(20)的化合物:

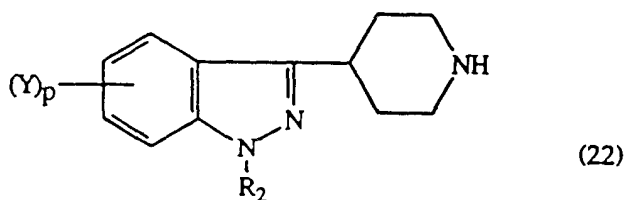


可按照J.Med.Chem.1986,29:359,United Kingdom Patent(GB)2163432 A及Tetrahedron Letters,Vol 34,No.41,pp6525-6528,1993描述的技术制备。

4. 3-(1-无取代-4-哌啶基)-1H-吲唑的制备
用于合成本发明的吲唑基取代的哌啶类的化合物:

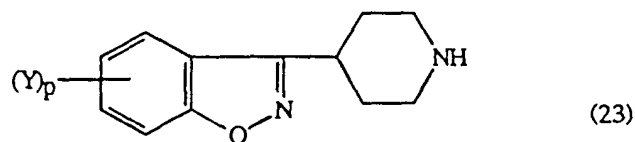


或



可按照已知技术制备。例如，US4710573详尽描述的适当的技术。

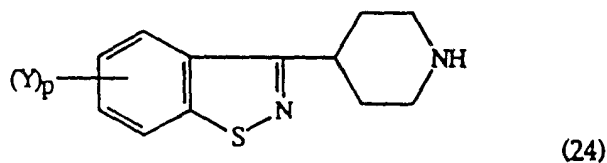
5. 3-(1-无取代-4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑的制备式(23)的化合物:



可通过如下几种技术制备。例如，US4355037包括了式(23)化合物及其制备方法的详细描述。制备式(23)化合物的其它说明可见US4327103及Strupczewski et al., J. Med. Chem. 28:761-769(1985)。式(23)化合物可用于合成本发明的苯并异恶唑取代的哌啶类。

6. 3-(1-无取代-4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑的制备

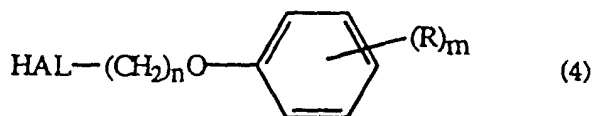
某种3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑类可用于合成本发明的N-(芳氧基烷基)芳杂环基哌啶类。具体地说,式(24)的苯并异噻唑:



可与上述烷基化试剂反应形成本发明的N-(芳氧基烷基)芳杂环基哌啶类。式(24)的化合物及其制备方法详述于US4458076。

7. 烷基化试剂的制备

描述于上述1-6部分的化合物可与本领域已知的烷基化试剂反应。例如,当Y₂如式(1)所述时,式(4)的烷基化试剂:



反应形成本发明的N-(芳氧基烷基)芳杂环基哌啶类、哌嗪类及吡咯烷类、式(4)的烷基化试剂及制备烷基化试剂的方法描述于US4366162。在South African publication EA 8614522中可发现其它公开内容。此外,制备烷基化试剂的方法描述于下列实施例中。可用这些方法制备用于本发明的其它烷基化试剂。

8. 芳杂环基哌啶类、哌嗪类及吡咯烷类的烷基化

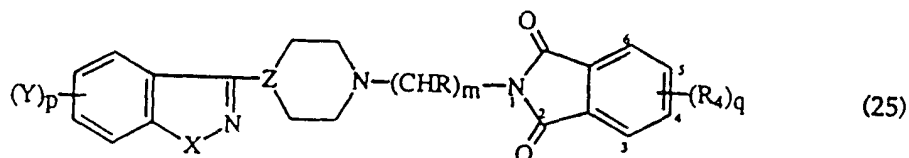
上述1-6部分描述的芳杂环基哌啶类、哌嗪类及吡咯烷类可在烷基化反应条件下与部分7中描述的烷基化试剂反应形成本发明所选的化合物。将试剂溶解于惰性溶剂如二甲基甲酰胺、乙腈或丁醇中,并让试剂在50℃至溶剂的回流温度间在酸受体如碱的存在下反应。适宜的碱的实例为碱金属碳酸盐如碳酸钾、碳酸钠或碳酸氢钠。反应可在有或无催化剂量的碘化碱金属如碘化钾或碘化钠存在下进行足够的时间形成本发明式(I)的化合物。一般来讲,烷基化反应的时间约4至16小时,这有赖于时间的反应性。反应温度可在约50至120℃之间变化。通过用水处理反应产物、在水不溶混的有机溶剂中萃取产物、洗涤、干燥、并将有机溶剂浓缩产生游离碱、如必要将所得化合物以常规方法转化成酸加成盐来分离产物。

此外, $R_{18}R_{19}$ 皆为氢的式19的化合物可由式7的苯二酰亚氨基化合物通过以本领域已知的碱(如胼)处理制备。

更具体地说,本发明的某种化合物可通过如下的方法制备:

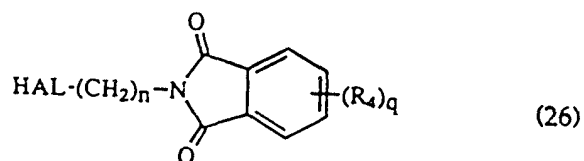
A. 邻苯二甲酰亚胺的合成

本发明式(25)的苯二酰亚氨基化合物可用几种方式合成。



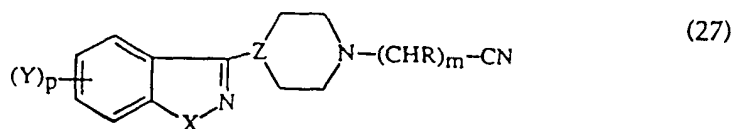
1. 用N-卤代烷基邻苯二甲酰亚胺烷基化

描述于1-6部分的芳杂环基吡啶类、咪唑类及吡咯烷类在已知的条件下使用适当的卤代烷基邻苯二甲酰亚胺（优选N-溴代烷基邻苯二甲酰亚胺（26））在非质子性有机溶剂如乙腈中，在碱如碳酸钾的存在下，在约室温至约120℃（优选约80至约100℃）烷基化。



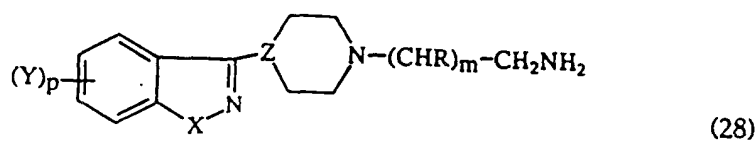
2. 与邻苯二甲酸酐反应

上述1-6部分描述的芳杂环基吡啶类、咪唑类及吡咯烷类与卤代烷基腈首先反应形成相应的取代腈（27），其中R是如上述R₁定义的取代基。



反应在极性的、非质子有机溶剂如乙腈中在碱如碳酸钾的存在下在约室温至约120℃（优选约80至100℃）进行。

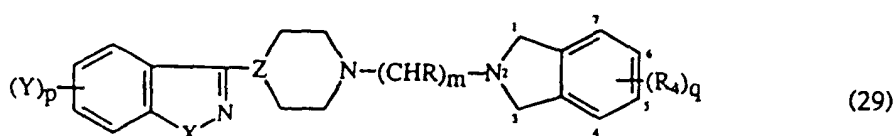
然后将腈还原，例如，用氢化锂铝在有机溶剂如四氢呋喃在约0℃至约80℃（优选约室温）产生相应的伯胺（28）。



胺（28）与邻苯二甲酸酐或取代的邻苯二甲酸酐或相应的邻苯二甲酸在已知的条件下反应，例如在二氯甲烷或二甲基甲酰胺中在约10℃至约150℃产生相应的苯二酰亚氨基化合物。反应优选的条件包括二氯甲烷在室温或二甲基甲酰胺在135℃。

B. 异二氢吲哚类的合成

式（29）的异二氢吲哚类可通过以下途径制备。



1. 与 α, α' -二溴-邻二甲苯缩合

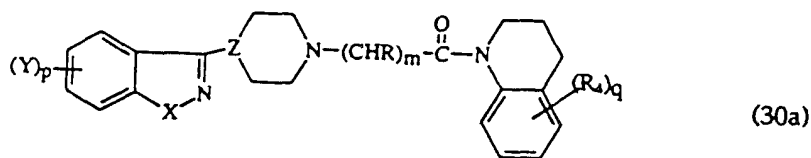
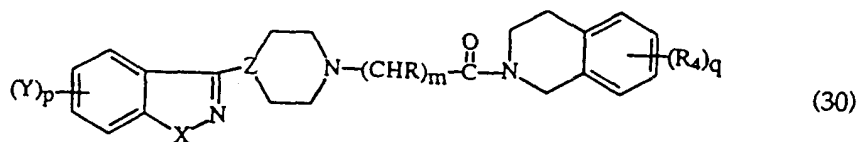
胺(28)与 α, α' -二溴-邻二甲苯反应得到异二氢吲哚。反应在有机溶剂如乙腈中在碱如碳酸钾的存在下在约室温至约150℃(优选约75℃至约100℃)进行。

2. 邻苯二甲酰亚胺的还原

或者, 将本发明的苯二酰亚氨基化合物还原, 例如以氢化锂铝在有机溶剂如四氢呋喃中在约0℃至约100℃(优选约70℃至约90℃)进行。

C. 四氢喹啉及四氢异喹啉的合成

本发明的四氢喹啉及四氢异喹啉可通过在极性有机溶剂如乙腈的存在下在碱如碳酸钾的存在下在约室温至约150℃(优选约75℃至约100℃)将芳杂环基吡啶、吡嗪及吡咯烷类(3, 3A)以适当的2-溴代乙酰基四氢喹啉或2-溴代乙酰基四氢异喹啉烷基化形成相应的酰胺(30, 30a)制备。



将酰胺(30, 30a)还原, 例如用氢化锂铝在有机溶剂如四氢呋喃中在约0℃至约80℃(优选约室温)得到烷基化合物。

9. 本发明“贮库”化合物的制备

本发明所选化合物具有连接至脂肪或芳香碳能形成本发明的高度亲酯性酯的羟基, 或具有能形成本发明高度亲酯性酰胺的包括吡啶环1位氮的伯或仲氮原子。伯或仲氮原子可用C₄-C₁₈烷氧基碳酰氯选选择性酰化形成高度亲酯性氨基甲酰基衍生物。这样的醇及酰胺及其高度亲酯性衍生物的典型代表见本发明的实施例。

通过这样的转化可得到药物的长效衍生物是本领域已知的。欧洲专利公开号No.260070公开了氟哌啶醇癸酸酯的长效作用。国际专利No.WO92/06089公开了色啶醇(sertindol)的缓释酰胺衍生物。

下面是可用上述技术制备的本发明的化合物的典型实例:

1-[4-[3-[4-(1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[3-[4-(1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[3-[4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[4-[4-(1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[4-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[2-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮富马酸盐

1-[4-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮富马酸盐

1-[4-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

4-[3-[4-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基-1'-甲基苯甲醇

1-[4-[3-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-羟基苯基]乙基酮

1-[4-[3-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[4-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[3-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[4-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮富马酸盐

1-[4-[3-[4-(5-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

6-氟-3-[1-[3-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐

[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]苯基甲基酮

1-[4-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[4-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮

1-[3-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯基]乙基酮富马酸盐

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-2-甲基苯基]乙基酮

1-[2-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-5-甲基苯基]乙基酮

N-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酰胺半富马酸盐

6-氟-3-(1-吡嗪基)-1H-吡唑

1-[4-[3-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙基酮;

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲基苯基]乙基酮半富马酸盐;

- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔4-〔4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丁氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔4-〔4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶基〕丁氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔3-〔4-(1-苯甲酰基-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮倍半富马酸盐;
- 1-〔4-〔4-〔4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶基〕丁氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔3-〔4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮倍半富马酸盐;
- 1-〔3,5-二溴-4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔2-〔4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕乙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮倍半富马酸盐;
- 6-氟-3-〔1-(3-苯氧基丙基)-4-吡啶基〕-1,2-苯并异噻唑;
- 1-〔4-〔2-〔4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶基〕乙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲基巯基苯基〕乙基酮;

- 1-〔4-〔4-〔4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丁氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕苯基甲基酮;
- 1-〔3-溴-4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕苯基〕乙基酮;
- 3-〔1-〔3-〔4-(1-乙酰氧基)-2-甲氧基苯氧基〕丙基〕-4-咪唑基〕-6-氟-1,2-苯并异噻唑富马酸盐;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕戊基酮;
- 2-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-N-甲基苯甲胺半富马酸盐;
- 3-〔1-〔3-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)丙基〕4-咪唑基〕-6-氟-1,2-苯并异噻唑;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕丙基酮;
- 4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯甲胺;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕-3-乙氧基苯基〕乙基酮;
- N-〔2-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基〕丙氧基〕苯基〕乙酰胺;

- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-二甲氧基苯基〕乙基酮;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-2-甲氧基苯基〕乙基酮盐酸盐;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2,2,2-三氟乙基酮;
- 4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-羟基-1-甲基苯甲醇;
- 2-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕苯胺二盐酸盐;
- N-〔5-乙酰基-2-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕苯基〕乙酰胺;
- 3-〔1-〔3-(4-乙基-3-甲氧基苯氧基)丙基〕-4-吡啶基〕-6-氟-1,2-苯并异噻唑盐酸盐
- 1-〔3,5-二甲氧基-4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕苯基〕乙基酮;
- N-〔3-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕苯基〕乙酰胺半富马酸盐;
- 3-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕苯胺;
- 3-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-4-甲氧基苯胺;
- 1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-2-甲氧基苯基〕乙基酮富马酸盐;

N-〔3-〔3-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基〕-1-
-吡啶基〕丙氧基〕-4-甲氧基苯基〕乙酰胺;

1-〔4-〔3-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基〕-1-
-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮盐酸盐;

N,N-二甲基-4-〔3-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-
-基〕-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯甲酰胺;

1-〔4-〔3-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基〕-1-
-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮肟;

1-〔4-〔3-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基〕-1-
-吡啶基〕丙氧基〕甲氧基苯基〕乙基酮肟O-甲基醚;

1-〔4-〔3-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基〕-1-
-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮胺;

6-氟-3-〔1-〔3-〔2-甲氧基-4-〔1-甲基乙烯基〕苯氧
基〕丙基〕-4-吡啶基〕-1,2-苯并异噻唑盐酸盐;

(Z)-1-〔4-〔4〔4-氟-2-丁烯基〕氧〕-3-甲氧基苯
基〕乙基酮;

(Z)-1-〔4-〔〔4-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-
基〕-2-丁烯基〕氧〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮;

(E)-1-〔3-〔〔4-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-
基〕-2-丁烯基〕氧〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮盐酸盐;

(E)-1-〔3-〔〔4-〔4-〔6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-
基〕-2-丁烯基〕氧〕-4-苄基氧基苯基〕乙基酮;

6-(3-氟丙氧基)-5-甲氧基吡啶;

6-氟-3-[1-[3-[(5-甲氧基-1H-吡啶-6-基)氧基]丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异噻唑;
6-氟-3-[1-[3-[(1H-吡啶-7-基)氧基]丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异噻唑半富马酸盐;
6-氟-3-[1-(3-羟基丙基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异噻唑;
6-氟-3-[1-[(2-噻啶基氧)丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异噻唑富马酸盐;
6-乙酰基-2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]甲基-1,4-苯并二噁烷;
2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]甲基-1,4-苯并二噁烷;
2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基-1,4-苯并二噁烷;
6-(氯丙氧基)-7-甲氧基-1-四氢苯酮
N-(3-氯丙基)-2-苯并噻唑烷酮;
N-(3-氯丙基)-6-乙酰基-2-苯并噻唑烷酮;
N-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙基]-6-乙酰基-2-苯并噻唑烷酮;
N-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙基]邻苯二甲酰亚胺;
1-(3-氨基丙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶二盐酸盐;

顺-2-(3-(4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基)丙基)六氢-1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐;

N-[4-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]邻苯二甲酰亚胺;

1-(4-氨基丙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)吡啶二盐酸盐;

顺-2-(4-(4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基)丁基)六氢-1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐;

1-[4-[[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]硫基]-3-甲氧基苯基]乙基酮;

4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-(2'-甲氧基苯基)丁基吡啶马来酸盐;

4-(4-溴丁基)-1-(1,3-二噻烷基-2-基)乙基苯;

1-[4-(1,3-二噻烷基-2-基)乙基]苯基-4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)丁基吡啶;

1-[4-(4'-乙酰基苯基)丁基]-4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)丁基吡啶;

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙基氨基]-3-甲氧基苯基]乙基酮;

(2,4-二氟苯基)-[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]甲基酮草酸盐;

6-氟-3-[(1-苯基甲基)-3-吡咯烷基]-1,2-苯并异噻唑富马酸盐;

(E) - 1 - [4 - [(4 - 溴 - 2 - 丁烯基) 氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

4 - (3 - 氯丙基) - 3 - 甲氧基苯甲醛;

6 - 氟 - 3 - (3 - 吡咯烷基) - 1, 2 - 苯并异噁唑盐酸盐;

1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] 丙基氧基] - 3 - 羟基苯基] 乙基酮;

1 - [3 - 乙酰胺基 - 4 - (3 - 氯丙氧基) 苯基] 乙基酮;

N - [2 - (3 - 羟基丙氧基) 苯基] 乙酰胺;

4 - (3 - 氯丙基) - 3 - 甲氧基苯甲醛;

(±) - 1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 2 - 甲基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(S) - (+) - 1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 2 - 甲基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(R) - (-) - 1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 2 - 甲基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 2, 2 - 二甲基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) - 1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 2 - 苯基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [3- [4- (6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -2- (3-氯苯基) 丙氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [3- [4- (6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -2- (苯基甲基) 丙氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [3- [4- (6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -1-甲基丙氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [3- [4- (6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -3-甲基丙氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [4- [4- (1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -3-甲基丁氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [4- [4- (1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -2-苯基丁氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) -1- [4- [4- [4- (1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -2- (2-苯基乙基) 丁氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) - [4- [2- [4- (6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -2-甲基乙氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(E) -1- [4- [[4- [4- (6-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-基) -1-吡啶基] -1-甲基-2-丁烯基] 氧基] -3-甲氧基苯基] 乙基酮;

(Z) - 1 - [4 - [[4 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 1 - 甲基 - 2 - 丁烯基] 氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) - 1 - [4 - [[4 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 1 - 丙基 - 2 - 丁烯基] 氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(S) - (+) - 1 - [4 - [[3 - [4 - (6 - 氟 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) - 1 - 吡嗪基] - 2 - 甲基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(R) - (-) - 1 - [4 - [[3 - [4 - (6 - 氟 - 1H - 吡唑 - 3 - 基) - 1 - 吡嗪基] - 2 - 甲基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) - 1 - [4 - [4 - [4 - (1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 1 - 吡嗪基] - 3 - 甲基丁氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮;

(±) - 1 - [4 - [3 - [4 - (6 - 氟 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 基) - 1 - 吡啶基] - 2 - 苯基丙氧基] - 3 - 甲氧基苯基] 乙基酮; 和

(±) - 6 - 氟 - 3 - [1 - [3 - (2 - 甲基 - (2 - 甲氧基苯氧基) 丙基] - 4 - 吡啶基] - 1, 2 - 苯并异噻唑。

本发明的化合物根据它们在哺乳动物体内诱发抗精神病反应的能力可将其用于治疗精神病。以攀援小鼠试验确定抗精神病的活性, 方法与P.Protais, et al., Psychopharmacol., 50:1(1976)及B.Costall, Eur.J. Pharmacol., 50:39(1978)描述的方法相似。

对象CK-1雄性小鼠（23-27克）在标准实验室条件分组饲养。将小鼠单独置于金属笼（4"×10"）并让其有1小时的时间适应探查新环境。然后皮下注射阿朴吗啡1.5mg/kg，此剂量可引起所有对象攀援30分钟。在阿朴吗啡集体体检前，在不同的时间间隔如30分钟、60分钟等腹膜内注射或口服待测抗精神病活性的化合物10-60mg/kg。

为了评价攀援活动，在阿朴吗啡给药后10、20及30分钟观察三次，按照如下评分：

小鼠的攀登行为	评分
4爪在笼底（无攀援）	0
2爪在笼壁（立起）	1
4爪在笼壁（完全攀援）	2

弃去注射阿朴吗啡前不断攀援的小鼠。

对于完全由阿朴吗啡引起的攀援，动物悬挂在笼壁上，在相当长的时间内基本不动。相反，由简单运动刺激引起的攀援一般只持续几秒。

攀援评分个别加和（最大评分：3次观察每只小鼠6分）对照组（腹膜内注射载体-皮下注射阿朴吗啡）的总分设为100%。用直线回归分析在95%可信限内本发明一些化合物及标准抗精神病试剂的ED50值，见表1。

表 1

化合物	攀登小鼠试验（ED50mgkg,腹膜内给药）
-----	------------------------

1-〔4-〔3-〔4-(1H-吡唑 0.98

-3-基)-1-吡嗪基〕丙氧

基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮

1-〔4-〔3-〔4-(1,2-苯 0.67

并异噁唑-3-基)-1-吡啶

基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕

乙基酮

1-〔4-〔3-〔4-(6-氟- 0.095

1,2-苯并异噁唑-3-基)-1

-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基

苯基〕乙基酮

1-〔4-〔4-〔4-(1,2-苯 1.6

并异噁唑-3-基)-1-吡啶

基〕丁氧基〕-3-甲氧基苯基〕

乙基酮

1-〔4-〔4-〔4-(6-氟- 0.68

1,2-苯并异噁唑-3-基)-1

-吡啶基〕丁氧基〕-3-甲氧基

苯基〕乙基酮

1-〔4-〔3-〔4-(6-氟- 0.16

1,2-苯并异噁唑-3-基)-1

-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基

苯基〕乙基酮盐酸盐

2-[4-(6-氟-1,2-苯并异 0.29

噻唑-3-基)-1-吡啶基]乙

基]-1,4-苯并二噻烷

(Z)-1-[4-[4-[4- 0.61

(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3

-基)-1-吡啶基]-2-丁烯

基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙

基酮

1-[4-(4'-乙酰基苯基)丁 0.34

基]-4-(6-氟-1,2-苯并

异噻唑-3-基)吡啶

6-氟-3-[1-(3-羟基丙 4.1

基)-4-吡啶基]-1,2-苯并

异噻唑

4-[4-(6-氟-1,2-苯并异 3.31

噻唑-3-基)-1-吡啶基]丁

基癸酸酯富马酸盐

1-(3-氨基丙基)-4-(6- 22.6

氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)

-吡啶二盐酸盐

N-[2-[4-(6-氟-1,2- 5.0

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基]乙基]邻苯二甲酰亚胺

N-〔2-〔4-(6-氟-1,2- 0.48

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基〕乙基〕邻苯二甲酰亚胺盐酸

盐

6-氟-3-〔1-〔3-〔(异酞 0.172

-5-基)氧基〕丙基〕-4-吡

啶基〕-1,2-苯并异噻唑倍半

富马酸盐

N-〔2-〔4-(6-氟-1,2- 0.38

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基〕乙基〕邻苯二甲酰亚胺盐酸

盐

N-〔2-〔4-(6-氟-1,2- 2.9

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基〕乙基〕-3,6-二氟邻苯二

甲酰亚胺

N-〔2-〔4-(6-氟-1H-吡 1.2

啶-3-基)-1-吡啶基〕乙

基〕邻苯二甲酰亚胺

N-〔2-〔4-(6-氟-1H-吡 0.8

啶-3-基)-1-吡啶基〕乙

基〕邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

2, 3-二氢-2-[2-[4-(6-0.64

-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-
基)-1-哌啶基]乙基]-3-
亚甲基-1H-异吲唑-1-酮盐
酸盐

2, 3-二氢-2-[2-[4-(6-1.17

-氟-1, 2-苯并异噻唑-3-
基)-1-哌啶基]乙基]-3-
甲基-1H-异吲唑-1-酮盐酸
盐

N-[2-[4-(6-氟-1, 2-0.097

苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶
基]乙基]-4-氨基邻苯二甲酰
亚胺富马酸盐

N-[2-[4-(6-氟-1, 2-1.6

苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶
基]乙基]-4-羟基邻苯二甲酰
亚胺富马酸盐

2-[2-[4-(6-氟-1H-吲2.2

唑-3-基)-1-哌嗪基]乙
基]-2, 3-二氢-3-羟基-
1H-异吲唑-1-酮半富马酸盐

2-[2-[4-(6-氟-1,2- 0.19

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基]乙基]-2,3-二氢-1H-

异吲哚-1-酮

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡 0.37

唑-3-基)-1-吡嗪基]乙

基]-4-甲基邻苯二甲酰亚胺二

盐酸盐

N-[2-[4-(6-氟-1,2- 0.16

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基]乙基]-3-甲氧基邻苯二甲

酰亚胺

4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑 0.36

-3-基)-1-[2-(2,3-二

氢-1H-异吲哚-2-基)乙

基]吡啶二盐酸盐

3-[2-[4-(6-氟-1,2- 0.61

苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶

基]乙基]-2-甲基-3H-喹

啉-4-酮

4-(6-氟-1H-吡唑-3- 0.25

基)-1-[2-(2,3-二氢-

1H-异吲哚-2-基)乙基]吡

嗪二马来酸盐

N-〔3-〔4-(6-氟-1, 2- 0.7
 苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶
 基〕丁基〕邻苯二甲酰亚胺盐酸
 盐
 1-(1, 2, 3, 4-四氢-1H- 6.25
 异喹啉-2-基)-2-〔4-(6
 -氟-1, 2-苯并异噻唑-3-
 基)-1-吡啶基〕乙酰酮盐酸盐
 乙醇化物
 4-(6-氟-1H-吡唑-3- 0.16
 基)-1-〔2-(5-氟-2, 3-
 二氢-1H-异吡唑-2-基)乙
 基〕哌嗪二马来酸盐
 4-(6-氟-1H-吡唑-3- 0.46
 基)-1-〔3-(2, 3-二氢-
 1H-异吡唑-2-基)丙基〕哌
 嗪二马来酸盐
 N-〔2-〔4-(6-氟-1, 2- 0.23
 苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶
 基〕乙基〕-1, 2, 3, 4-四氢
 异喹啉二富马酸盐

2-〔4-(6-氟-1,2-苯并异 2.33
 噻唑-3-基)-1-吡啶基〕-1
 -(2,3-二氢-1H-异吲哚-
 2-基)乙基酮富马酸盐

4-(6-氟-1H-吲唑-3- 0.27
 基)-1-〔2-(5-氟-2,3-
 二氢-1H-异吲哚-2-基)乙
 基〕吡啶二马来酸盐

N-〔2-〔4-(6-氟-1,2- 1.19
 苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶
 基〕乙基〕-1,2,3,4-四氢
 喹啉富马酸盐

4-(6-氟-1H-吲唑-3- 0.17
 基)-1-〔2-(2,3-二氢-5
 -甲基-1H-异吲哚-2-基)
 乙基〕吡嗪二富马酸盐

4-(6-氟-1H-吲唑-3- 0.35
 基)-1-〔2-(2,3-二氢-4
 -甲基-1H-异吲哚-2-基)
 乙基〕吡嗪二富马酸盐

4-(1H-吲唑-3-基)-1- 1.32
 〔2-(2,3-二氢-5-氟-1H
 -异吲哚-2-基)乙基〕吡嗪二
 马来酸盐

N-〔2-〔4-(6-氟-1H-异
 吡唑-3-基)-1-吡啶基〕乙
 基〕-1,2,3,4-四氢异喹啉
 二马来酸盐
 氯氮平(标准) 8.1

当每天以0.01至50mg/kg体重有效的口服、非肠道或静脉剂量给需要治疗的对象使用本发明的化合物时,得到了抗精神病反应。但应理解,对任何特别对象可按照个别需要及使用并对上述化合物的使用进行指导的人的判断调整个别剂量方案。还应理解本文所列举的剂量只是为了举例,它们在任何程度都不能限制本发明的范围或本发明的实施。

由于可减轻哺乳动物的疼痛,本发明的一些化合物也可用作止痛药。止痛药的应用在对苯基醌小鼠翻动试验,一种止痛药的标准试验: Proc.Sco.Exptl.Biol.Med.,95:729(1957)。例如,在本试验中抑制小鼠约50%翻动的皮下剂量(ED₅₀)列于表2。

表 2

化合物	苯基醌引起翻动的抑制 ED ₅₀ mg/kg,皮下
1-〔4-〔3-〔4-(1H-吡唑 -3-基)-1-吡啶基〕丙氧 基〕-3-甲氧基苯基〕乙基酮	0.06

1-〔4-〔3-〔4-(1,2-苯 0.17

并异噁唑-3-基)-1-吡啶

基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕

乙基酮

1-〔4-〔3-〔4-(6-氟- 0.03

1,2-苯并异噁唑-3-基)-1

-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基

苯基〕乙基酮

丙氧芬 (标准) 3.9

镇痛新 (标准) 1.3

当每天以0.01至100mg/kg体重有效的口服、非肠道或静脉剂量给需要治疗的对象使用本发明的化合物时，达到了止痛作用。但应理解，对任何特别对象可按照个别需要及使用并对上述化合物的使用进行指导的人的判断调整个别剂量方案。还应理解本文所列举的剂量只是为了举例，它们在任何程度都不能限制本发明的范围或本发明的实施。

本发明化合物的有效剂量可通过几种方法的任何一种给对象使用，如以胶囊或片剂口服，以无菌溶液剂或混悬剂非肠道给药以及在一些病例中以无菌溶液形式静脉给药。

虽然本发明的化合物本身有效，但为稳定、结晶方便、增加溶解度等目的可将其制成并使用其药用加成盐。优选药用加成盐包括无机酸如盐酸、硫酸、硝酸等的盐；一元羧酸如乙酸、丙酸等

的盐；二元羧酸如马来酸、富马酸等的盐；三元羧酸如羧基琥珀酸、桔柠檬酸等的盐。

本发明化合物的有效剂量可与如惰性稀释剂或某种载体一起口服。可将其包于明胶胶囊中或压制成片。为口服治疗的目的，本发明化合物可与赋形剂一起使用并以片剂、锭剂、胶囊、酞剂、混悬剂、糖浆基、糯米纸束剂、口胶等形式使用。这些制剂应含有至少0.5%的本发明的活性化合物，但可根据特定的剂型变化，占单位重量的4%至约70%是便利的。在这样的组合物中活性化合物的量应达到适当的剂量。本发明优选的组合物和制剂的口服单位剂量含有1.0-300毫克的本发明活性化合物。

片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可含有下列成分：粘合剂，例如微晶纤维素、黄耆树胶或明胶；赋形剂，如淀粉或乳糖；崩解剂，如藻酸、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂，如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂，如胶体二氧化硅；以及增甜剂，如蔗糖或糖精钠；或调味剂，如薄荷、甲基水杨酸盐或桔味香料。当是胶囊剂型时，除上述类型的物质外其中还含有液体载体如脂油。其它单位制剂可含有修饰剂型物理性质的多种物质，如包衣。于是，片剂或丸剂可用糖、紫胶片或其它肠溶包衣试剂包衣。糖浆剂中除活性化合物外可含有作为增甜剂的蔗糖及某种防腐剂、染料、着色剂及调味剂。制备这些多种组合物的物质应为药学存并且所用剂量无毒。

用于非肠道给药目的，本发明活性化合物可掺混成溶液剂或混悬剂。这些制剂应含有至少0.1%的活性化合物，但可在其单位重量的0.5%至约50%之间变化。在这样的组合物中活性化合物的量

应达到适当的剂量。本发明优选的组合物和制剂的非肠道给药单位剂量含有0.5-100毫克的本发明活性化合物。

溶液剂或混悬剂可包括下列成分：灭菌的稀释剂，如注射用水、生理盐水、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂，如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，以及调节张力的试剂如氯化钠或右旋糖。非肠道给药制剂可装于玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶内。

当制备成贮库制剂给药时，本发明的高度亲酯性的酯、酰胺及氨基甲酸酯可在哺乳动物体内在几天或约1至4周内缓释，例如，当在适当选择的药用油中注射。优选的油为植物油如麻油、棉籽油、玉米油、椰子油、豆油、橄榄油等，或它们是多元醇如甘油或丙二醇的合成脂肪酸酯。

本发明的贮库制剂通过无菌条件下将本发明的高度亲酯性的酯、酰胺或氨基甲酸酯溶解于药用油中制备。选择油以便达到在要求的时间内释放活性成分。通过查询现有技术或者本领域技术人员不用作太多试验就会容易地确定适当的油。

本发明实施方式中化合物的适宜的剂量为每次注射约0.01至10mg/kg体重。优选本发明的贮库制剂为单位剂量制剂，其中含有约0.5至5.0ml化合物在油中的比为0.1至20%（重量/重量）的溶液。也应理解本文所给的剂量只是举例而在任何程度上都不限制本发明的范围或实施。

下面的实施例只是以说明为目的而不作为本发明的限制。除非另有说明，所有温度为摄氏温度（℃）。

实施例

实施例1

1-[4-[3-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

(A) 2-溴代苯甲酸2-苯磺酰肼

将苯甲磺酰氯（78.3毫升）加入到以冰浴冷却至约10℃的2-溴代苯甲酸酰肼（132克）的吡啶溶液（1.2升）中。加完后，于环境温度搅拌反应4小时，然后倒入冰盐酸中沉淀得135克黄色固体。将其从异丙醇中重结晶得125克2-溴代苯甲酸2-苯磺酰肼，熔点=154-156℃。

(B) α -氯-2-溴代苯甲醛苯磺酰肼

搅拌2-溴代苯甲酸苯磺酰肼（125克，350毫摩尔）和亚硫酸氯（265毫升）的混合物并回流2小时。回流约15分钟后，固体转化为溶液。冷却反应物，然后将其倒入己烷中。收集所得白色固体，得124克 α -氯-2-溴代苯甲醛苯磺酰肼，熔点=120-122℃。

(C) 1-[[（苯磺酰）亚肼基]-(2-溴苯基)甲基]-4-甲基吡嗪

将N-甲基吡嗪（159.7克；1600毫摩尔）滴加入搅拌下的（氮气下） α -氯-2-溴代苯甲醛苯磺酰肼（271.1克；720毫摩尔）的四氢呋喃溶液（THF；2升）中。于环境温度搅拌反应3小时，然

后放置16小时。将反应在冰浴中冷却，然后过滤除去所形成的盐酸吡嗪。将滤液浓缩得棕色胶。用热乙腈研制此胶，混合物于冰浴中冷却，当变冷后，过滤除去不必要的副产物。然后浓缩滤液得392.9克1-[[[(苯磺酰)亚肼基]-(2-溴苯基)甲基]-4-甲基吡嗪粗品的棕色胶。

(D) 3-(4-甲基-1-吡嗪基)-1-苯磺酰-1H-吡唑

搅拌1-[[[(苯磺酰)亚肼基]-(2-溴苯基)甲基]-4-甲基吡嗪 (31.0克, 80毫摩尔)、青铜 (3.1克)、 K_2CO_3 (11.5克) 及二甲基甲酰胺 (500毫升) 的混合物并回流1.5小时。将反应物倒入水中并将含水悬浮液与乙酸乙酯一起剧烈搅拌。经硅藻土过滤双相混合物，随后分离各层。含水层用另外的乙酸乙酯萃取，洗涤 (水) 所合并的萃取液并干燥 ($MgSO_4$)。浓缩萃取液得一固体，将其用乙醚研制后得19.7克固体。将此固体从异丙醇中重结晶得17.7克 (60%) 产物，熔点 = $158 - 161^\circ C$ 。另外从异丙醇中重结晶 (用活性炭处理) 得无色吡唑结晶 - 3-(4-甲基-1-吡嗪基)-1-苯磺酰-1H-吡唑 (熔点 = $160 - 161^\circ C$) 而获得分析样品。

分析:

$C_{18}H_{20}N_4O_2S$ 计算值: 60.66%C 5.66%H 15.72%N

实测值: 60.45%C 5.62%H 15.61%N

(E) 4-[1-(苯磺酰)-1H-吡唑-3-基]-1-吡嗪脒

将溶于DMSO (525毫升) 的溴化氯 (72克, 0.68毫摩) 于氮气下加入搅拌着的3-(4-甲基-1-吡嗪基)-1-苯磺酰-1H-吡唑 (237克,

0.67摩尔)、 K_2CO_3 (102克, 0.74摩尔) 和二甲亚砜 (DMSO, 2000毫升) 的混合物中。于环境温度搅拌反应5.5小时, 然后倒入水 (7升) 中。过滤收集从溶液中沉淀出的固体, 用水充分洗涤, 得到168克 (68%) 产物。将5.2克样品从乙醇-水中重结晶两次得4.0克4-[1-(苯磺酰)-1H-吡唑-3-基]-1-哌嗪, 熔点 = 178 – 180 °C。

分析:

$C_{18}H_{20}N_4O_2S$ 计算值: 58.85%C 4.66%H 19.06%N

实测值: 59.01%C 4.63%H 19.09%N

(F) 3-(1-哌嗪基)-1H-吡唑

将氢氧化锂铝 (880毫升; 四氢呋喃中0.88摩尔1M的氢氧化锂铝溶液) 滴加入搅拌下的4-[1-(苯磺酰)-1H-吡唑-3-基]-1-哌嗪 (163克, 0.44摩尔) 的四氢呋喃 (2.0升) 混合物中。加完后, 加热反应至回流并搅拌6小时, 于环境温度搅拌1小时, 在室温下放置过夜。小心滴加入水而终止反应。观察不再产生氢气后, 过滤反应物, 用四氢呋喃充分洗涤锂盐滤饼。将此滤液与另外的滤液 (连同起始物总共为300克, 即820毫摩尔) 合并, 浓缩所合并的滤液得372克悬浮于水中的固体。试图将产物分配在水与二氯甲烷之间, 但是结果产物仅微溶于二氯甲烷。因此, 将双相产物悬浮液通过烧结漏斗过滤, 干燥所收集的白色产物得121克。分离滤液的两相, 用二氯甲烷再次萃取水相。合并所有的二氯甲烷相, 用水洗涤两次, 以硫酸镁干燥并浓缩, 得41克棕色残余物。将残余物用乙醚研制并过滤得10克米色固体。熔点 = 139 – 150 °C。NMR

和MS谱与结构符合。将10克从甲苯中重结晶得7.5克3-(1-哌嗪基)-1H-吡唑，熔点153–155℃。

(G) 3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1H-吡唑

将3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-苯磺酰-1H-吡唑 (13.5克, 38毫摩尔)、甲醇 (150毫升) 和25%CH₃ONa的甲醇溶液 (15.3毫升) 搅拌并回流2.5小时。浓缩反应物至约其容积的十分之一，将水加入反应物中，得到一红色溶液。将该溶液用二氯甲烷萃取，洗涤 (水) 萃取液，干燥 (MgSO₄)，将溶剂浓缩得6.6克的玫瑰色固体。从甲苯-己烷中重结晶两次得4.3克 (52%) 3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1H-吡唑的灰白色固体，熔点=111–113℃。

分析:

计算值C₁₂H₁₆N₄: 66.64%C 7.46%H 25.91%N

实测值: 66.83%C 7.42%H 25.69%N

(H) 4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪脒

将溶于二甲亚砜 (60毫升) 中的3-(4-甲基-1-哌嗪)-1H-吡唑 (11.0克, 0.051毫摩尔) 滴加入搅拌着的溴化氯 (5.3克, 0.05摩尔)、K₂CO₃ (7.1克) 和二甲亚砜 (40毫升) 的混合物中。于环境温度搅拌反应1小时，然后倒入水 (7升) 中。用乙酸乙酯萃取含水悬浮液，洗涤 (水) 乙酸乙酯，干燥 (MgSO₄) 并浓缩得7.8克 (67%) 的黄色固体。将此样品与另外样品合并，从甲苯中重结晶两次即得分析纯4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪脒的白色固体，熔点=120–122℃。

分析:

计算值 $C_{12}H_{13}N_5$: 63.42%C 5.76%H

实测值: 63.04%C 5.84%H

(I) 3-(1-呋嗪基)-1H-吡唑

回流下搅拌4-(1H-吡唑-3-基)-1-呋嗪腈(8.0克, 40毫摩尔)和25% H_2SO_4 (100毫升)的混合物4.5小时。将反应于冰浴中冷却, 通过滴加50%的NaOH使成碱性。用乙酸乙酯萃取该碱性溶液。用水洗涤乙酸乙酯, 以 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩得5.2克(73%)所需混合物的固体。将此固体从搅拌中重结晶两次得3.0克的3-(1-呋嗪基)-1H-吡唑, 熔点=153-155℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{14}N_4$: 65.32%C 6.98%H 27.70%N

实测值: 65.21%C 6.99%H 27.80%N

(J) 1-[4-[3-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-呋嗪基]丙氧]-3-甲氧-苯基]乙酮

在90℃搅拌3-(1-呋嗪基)-1H-吡唑(4.0克, 20毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.0克, 22毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧)-3-甲氧苯基]乙酮(5.3克, 22毫摩尔)、少量KI晶体和二甲亚砜(60毫升)的混合物5小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤(盐水)萃取液, 干燥($MgSO_4$), 将溶剂浓缩得白色固体, 用乙醚将其研制并收集得7.0克产物。从无水乙醇中重结晶两次得5.3克(64%)的分析纯1-[4-[3-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-呋嗪基]丙氧]-3-甲氧-苯基]乙酮, 熔点=155-157℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{28}N_4O_3$: 67.62%C 6.91%H 13.72%N

实测值: 67.45%C 6.74%H 13.56%N

实施例21-[4-[3-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

在90℃搅拌盐酸3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(4.8克, 20毫摩尔)、 K_2CO_3 (5.2克, 40毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧)-3-甲氧苯基]乙酮(5.3克, 22毫摩尔)、少量KI晶体和二甲亚砜(60毫升)的混合物16小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤(水)萃取液, 干燥($MgSO_4$)并浓缩得棕色油。将此油在Waters Prep 500上进行色谱, 使用硅胶柱并以乙酸乙酯-二乙胺(2%)作为洗脱液。从无水乙醇中重结晶得2.6克(33%)的无色针状1-[4-[3-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮, 熔点=102-104℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{28}N_4O_4$: 70.56%C 6.91%H 6.86%N

实测值: 70.73%C 6.93%H 6.85%N

实施例31-[4-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将搅拌着的盐酸6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(5.1克, 20毫摩尔)、 K_2CO_3 (5.2克, 40毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧)-3-甲

氧苯基|乙酮 (5.3克, 22毫摩尔) 和二甲亚砜 (60毫升) 混合物于 90℃ 加热 16 小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤 (水) 萃取液, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩得潮湿固体。从乙醇中重结晶 (两次) 得 5.0 克 (58%) 1-[4-[3-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基|乙酮的米色固体, 熔点 = 118 – 120℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 67.60%C 6.38%H 6.57%N

实测值: 67.47%C 6.40%H 6.53%N

实施例4

1-[4-[4-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将盐酸 3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.3克, 18毫摩尔)、 K_2CO_3 (5.5克, 40毫摩尔)、1-[4-(4-溴代丁氧)-3-甲氧苯基]乙酮 (5.5克, 18毫摩尔) 和二甲亚砜 (60毫升) 的混合物于 75℃ 搅拌并加热 16 小时。将反应物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。洗涤 (水) 乙酸乙酯, 干燥 (MgSO_4), 将溶剂浓缩得 7.2 克米色固体。从乙醇中重结晶 (两次) 得 3.3 克 (43%) 的 1-[4-[4-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮, 熔点 = 99 – 101℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: 71.11%C 7.16%H 6.63%N

实测值: 70.76%C 7.24%H 6.58%N

实施例51-[4-[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将搅拌着的盐酸6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.1克, 0.02摩尔)、 K_2CO_3 (5.2克, 0.04摩尔)、1-[4-(4-溴代丁氧)-3-甲氧苯基]乙酮 (6.6克, 22毫摩尔) 和二甲亚砜 (60毫升) 混合物于 75℃ 加热5小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤 (水) 乙酸乙酯, 干燥 ($MgSO_4$), 将溶剂浓缩, 最初得到油, 放置后固化。将该固体用己烷研制并收集得7.7克的蜡状产物。将该化合物在Waters Prep 500上进行色谱, 使用硅胶柱并以二氯甲烷/甲醇 (5%) 作为洗脱液。将适当的部分浓缩即得5.1克1-[4-[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮的灰白色固体, 当将其从乙醇中重结晶后得3.2克 (36%) 的羽毛白色针状物, 熔点 = 88 – 90℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{29}FN_2O_4$: 68.16%C 6.64%H 6.36%N

实测值: 67.96%C 6.49%H 6.29%N

实施例61-[4-[2-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮富马酸盐

将盐酸3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.8克, 20毫摩尔)、 K_2CO_3 (5.2克, 40毫摩尔)、1-[4-(2-氯代乙氧)-3-甲氧苯基]乙酮 (5.0克, 22毫摩尔) 和二甲亚砜 (90毫升) 的混合物于90℃加热

16小时。将反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤（水）乙酸乙酯，干燥（ MgSO_4 ），将溶剂浓缩即得油。放置后，该油固化得米色固体。将该固体溶于乙酸乙酯中，加热富马酸（1.2克，1.1克当量）。在蒸汽浴上将此混合物稍微加热，然后在环境温度搅拌2小时。得到最初的绿色油，滗去上清液。将乙醚加到滗出物中，收集到4.0克白色富马酸盐。将此盐从乙醇-乙醚中重结晶两次即得1.7克（17%）的1-[4-[2-[4-(1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮富马酸盐，熔点=127-129℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 63.52%C 5.92%H 5.49%N

实测值： 63.00%C 5.87%H 5.42%N

实施例7

1-[4-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮富马酸盐

将搅拌着的3-(1-吡啶基)-1H-吡唑（4.0克，20毫摩尔）、 K_2CO_3 （5.3克，40毫摩尔）、1-[4-(4-溴代丁氧)-3-甲氧苯基]乙酮（6.6克，22毫摩尔）和二甲亚砜（60毫升）混合物于75℃加热6小时。将反应物倒入水中即从溶液中沉淀出白色固体。收集该固体，干燥得7.2克的粗产物。将此粗固体从乙醇中重结晶两次得4.1克游离碱，将该化合物溶于丙酮通过加入富马酸而转化为它的富马酸盐。将所得的富马酸盐（5.0克）从乙醇中重结晶即得3.8克

(35%) 1-[4-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮富马酸盐的白色固体, 熔点 = 163 – 165℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{30}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 62.44%C 6.36%H 10.40%N

实测值: 62.28%C 6.62%H 10.34%N

实施例8

1-[4-[2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将搅拌着的盐酸6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.1克, 20毫摩尔)、 K_2CO_3 (5.2克)、1-[4-(2-氟代乙氧)-3-甲氧苯基]乙酮 (5.0克, 1022毫摩尔) 和二甲亚砜 (90毫升) 混合物于90℃加热16小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤(水) 乙酸乙酯, 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩得7.4克黄色固体。将该固体在Waters Prep LC 500上进行色谱(用二氯甲烷/甲醇(4%)作为洗脱液), 随后浓缩适当的部分即得4.0克的黄色固体。将该固体从乙醇中重结晶即得3.1克(38%) 淡黄色片状1-[4-[2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮, 熔点 = 132 – 134℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{25}FN_2O_4$: 66.98%C 6.11%H 6.79%N

实测值: 66.90%C 6.20%H 6.74%N

实施例9

4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧基- α -甲基苯甲醇

在搅拌下的1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]-丙氧基-3-甲氧基苯基]乙酮 (4.0克, 9.4毫摩尔) 的甲醇/四氢呋喃 (60毫升, 1:1) 混合物中加入硼氢化钠 (0.4克, 10毫摩尔)。最初产生气体后, 所有的不溶物都进入溶液中。将反应在环境温度搅拌3小时, 此时的TLC显示出非常少量的起始酮。因此, 进入另外0.1克的硼氢化钠, 继续搅拌0.5小时。这时的TLC显示表明起始物完全消失。浓缩反应物至灰白色残余物, 将其用水稀释并收集得3.4克醇。将该醇从甲苯中重结晶 (两次, 用活性炭处理) 即得2.7克 (67%) 4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧基- α -甲基苯甲醇的白色固体, 熔点 = 136 – 138℃。

分析:

计算值C₂₄H₂₉FN₂O₄: 67.27%C 6.82%H 6.54%N

实测值: 67.59%C 6.89%H 6.47%N

实施例10

1-[4-[3-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧基苯基]-乙酮

将3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑 (3.0克, 13.7毫摩尔)、碳酸钾 (2.3克, 16.5毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯基]乙酮 (4.0克, 16.5毫摩尔)、碘化钾 (200毫克) 和乙腈 (100毫升) 的混合物在N₂下回流搅拌24小时。将冷却后的反应物过滤, 用乙腈充分洗涤滤饼。浓缩滤液至油状残余物, 其分配在水和乙酸乙酯之间。用水充分洗涤乙酸乙酯萃取液, 以MgSO₄干燥, 浓缩得

6.1克米色油，其放置后固化。将产物用乙醚研制，过滤得4.2克米色固体。从乙醇中重结晶即得3.5克化合物，再次从乙醇中重结晶（用脱色碳）得2.4克（41%）的1-[4-[3-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮，熔点93-95℃。

分析：

计算值C₂₄H₂₈N₂O₃S: 67.90%C 6.65%H 6.60%N

实测值: 67.89%C 6.61%H 6.59%N

实施例11

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-羟苯基]乙酮

(A) 1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-羟苯基]乙酮

在搅拌下并冷却至-50℃（干燥冰甲醇）的1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮（10.0克，41毫摩尔）的二氯甲烷（120毫升）溶液中滴加入1M三溴化硼的二氯甲烷溶液（123毫升，120毫摩尔）。使温度保持在-40℃与-50℃之间。加完后，使反应至-30℃，检测TLC（在加完最后的三溴化硼之后15分钟）。滴加入饱和NaHCO₃，在大部分滴加过程中不要使温度达到0℃以上。当加入足量的NaHCO₃使溶液成碱性后，收集有机层。用盐水洗涤该层，干燥（MgSO₄）并浓缩得8.1克深棕色油，其放置后即固化。将其在Waters Prep 500 LC（2个硅胶柱，2%的加成-二氯甲烷作为洗脱液）进行色谱。将适当的部分浓缩后，得到5.8克棕色粘性固体。将其从异丙醚中重结晶（从深棕色油状残余物中滗去异

丙醚上清液) 即得2.5克黄色固体。浓缩母液可得另外0.5克, 熔点 = 110 – 113℃。

(B) 1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-羟苯基]乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.8克, 13毫摩尔)、NaHCO₃ (1.1克)、一些KI晶体、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-羟苯基]乙酮及乙腈 (100毫升) 的混合物回流16小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤 (水) 有机萃取液, 干燥 (MgSO₄), 浓缩溶剂得5.7克稠黄色油。将此油在硅胶 Waters Prep 500LC上进行色谱, 用7%的甲醇/二氯甲烷洗脱。浓缩适当部分即得黄色油, 其放置后得到3.5克浅黄色化合物。将此固体从乙醇中重结晶即得2.7克 (50%) 1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-羟苯基]乙酮的浅黄色固体, 熔点 = 122 – 124℃。

分析:

计算值C₂₃H₂₅FN₂O₄: 66.98%C 6.11%H 6.79%N

实测值: 66.97%C 6.20%H 6.69%N

实施例12

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(1-吡嗪基)-1H-吡唑 (2.3克, 10毫摩尔)、K₂CO₃ (1.5克)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (2.8克, 11毫摩尔)、一些KI晶体和二甲亚砜 (60毫升) 的混合

物于90℃加热16小时。将反应物倒入水中，含水悬浮液用乙酸乙酯萃取。洗涤（水）乙酸乙酯，干燥（MgSO₄）并浓缩得5.0克黄色油。将此油在Waters Prep 500（用硅胶柱，以二氯甲烷/甲醇(7%)洗脱）上进行色谱。浓缩所需部分即得2.0克（46%）的灰白色固体。将该样品与1.0克先前的样品合并，从甲苯中重结晶得2.6克1-[4-[3-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮的白色固体，熔点=135-137℃。

分析：

计算值C₂₃H₂₇FN₄O₃: 64.77%C 6.38%H 13.14%N

实测值: 64.66%C 6.21%H 13.02%N

实施例13

1-[4-[4-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧]-3-甲氧苯基]-乙酮

将搅拌下的盐酸6-氟代-3-(1-哌嗪基)-1H-吡唑（5.0克，19毫摩尔）、K₂CO₃（5.8克）、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮（6.3克，21毫摩尔）和二甲亚砜（80毫升）的混合物于75℃加热6小时。将反应物倒入水中即从溶液中形成一种灰白色固体。收集该固体，干燥得4.5克粗产物。将此化合物从乙醇中重结晶（3次）得3.0克灰白色固体。将该固体在Waters Prep 500（用硅胶柱，以二氯甲烷/甲醇(7%)洗脱）上进行色谱。浓缩适当的部分即得2.3克灰白色固体，当将其从乙醇中重结晶时可得1.9克（26%）分析纯的1-[4-[4-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧]-3-甲氧苯基]-乙酮，熔点=156-158℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{29}FN_4O_3$: 65.44%C 6.64%H 12.72%N

实测值: 65.38%C 6.49%H 12.60%N

实施例14

1-[4-[3-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

搅拌3-(4-吡啶基)-1H-吡唑 (3.0克, 15毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.6克)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (5.3克, 22毫摩尔)、少量KI晶体和乙腈 (100毫升) 的混合物并回流16小时。将反应物倒入水中即从溶液中分离出一种白色固体。收集该固体, 干燥得5.1克产物。从乙醇中重结晶可得3.6克化合物, 其经色谱 (硅胶制备HPLC, 用二氯甲烷/乙醇-9:1洗脱) 后即得3.0克 (49%) 的灰白色固体。从乙醇中重结晶得分析纯的1-[4-[3-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]-丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮白色固体, 熔点 = 171 - 173℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{29}N_3O_3$: 70.74%C 7.17%H 10.31%N

实测值: 70.52%C 7.27%H 10.42%N

实施例15

1-[4-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将搅拌下的6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.7克, 20毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (4.8克, 20毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.8克)、一些KI晶体和乙腈 (120毫升) 的混合

物回流16小时。过滤反应物，浓缩滤液得到一种固体-油状混合物。残余物在Waters Prep 500（用硅胶柱，以二氯甲烷/甲醇(5%)洗脱）上进行色谱。浓缩所需部分即得3.2克米色固体，将其从乙醇中重结晶后可得2.7克（31%）1-[4-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮的米色固体，熔点=116-118℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{27}ClN_2O_4$: 65.08%C 6.14%H 6.32%N

实测值: 65.35%C 6.22%H 6.28%N

实施例16

1-[4-[4-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮富马酸盐

将搅拌下的6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（4.7克，20毫摩尔）、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮（6.0克，20毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.8克）和乙腈（120毫升）的混合物回流16小时。冷却反应物，浓缩滤液得9.9克棕色油。将此油在Waters Prep 500（用硅胶柱，以二氯甲烷/甲醇(5%)洗脱）上进行色谱。浓缩适当部分即得2.3克灰白色固体。将该固体溶于乙醇中，加入富马酸（0.62克，1.1克当量）。浓缩乙醇后，收集粗、棕色固体（在回流丙酮中收集）。冷却后，从溶液中结晶出白色固体，得到2.2克（19%）1-[4-[4-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮富马酸盐的白色固体，熔点=139-141℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{29}ClN_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$: 60.78%C 5.80%H

4.89%N

实测值: 60.69%C 5.74%H 4.85%N

实施例17

1-[4-[3-[4-(5-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

搅拌5-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.2克, 10毫摩尔)、1-[4-(3-氟代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (2.4克, 10毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.4克)、少量KI晶体和乙腈 (100毫升) 的混合物并回流8小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤 (盐水) 乙酸乙酯, 干燥 ($MgSO_4$), 浓缩得4.0克白色固体。将该固体在Waters Prep 500 HPLC (用硅胶柱, 以二氯甲烷/甲醇 (5%)洗脱) 进行色谱。浓缩适当部分即得2.0克 (47%) 1-[4-[3-[4-(5-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮的白色晶状固体, 熔点 = 103 – 105℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{27}FN_2O_4$: 67.59%C 6.38%H 6.57%N

实测值: 67.50%C 6.47%H 6.53%N

实施例18

6-氟代-3-[3-(2-甲氧苯氧基)丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.45克, 11.1毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.0克) 和3-(2-甲氧苯氧基)丙基氯 (3.5克, 17.4毫摩尔) 的乙腈 (40毫升) 溶液的混合物于90℃加热4小时。反应结束后, 除去溶剂, 将固体溶于二氯甲烷 (100毫升)。将该溶液用水和盐水洗涤, 溶液经 $MgSO_4$ 干燥。将溶液中的粗产物与按类似方法制备 (用0.5克起始物) 的1.2克粗产物合并。将该合并的产物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化 (49克, 用0.5%二乙胺:1%甲醇:98.5%二氯甲烷洗脱, 1L)。合并含有纯产物的部分, 浓缩至轻油 (3.68克)。用富马酸 (1.14克, 9.8毫摩尔) 的乙醇 (13毫升) 溶液处理此油。得到重量为4.01克 (60%) 的6-氟代-3-[3-(2-甲氧苯氧基)丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐晶体, 熔点 = 169 – 170℃。

分析:

计算值 $C_{22}H_{25}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 62.39%C 5.84%H
5.60%N

实测值: 62.37%C 5.88%H 5.60%N

实施例19

1-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-4-甲氧苯基]苯甲酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.01克, 9.13毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.0克) 和1-[3-(3-氯代丙氧基-4-甲氧基-苯基]苯甲酮 (3.93克, 11.3毫摩尔) 和乙腈 (50毫升) 的混合物回流加热4小时。反应结束后, 蒸发掉溶剂, 将残余物分配在水 (150毫

升)和二氯甲烷(400毫升)之间。用水和盐水(100毫升)洗涤二氯甲烷溶液,经 MgSO_4 干燥,然后浓缩成油。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化(SiO_2 ,40克;用300毫升二氯甲烷、850毫升1%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。得到一种无色油,其经放置固化。从乙醇(150毫升)中重结晶即得1-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-4-甲氧苯基]苯甲酮的白色晶体,3.07克(63%),熔点=140-141℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$: 71.30%C 5.98%H 5.73%N

实测值: 71.09%C 5.98%H 5.73%N

实施例20

1-[4-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]-丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮

搅拌3-(4-吡啶基)-1H-吡唑(3.2克,16毫摩尔)、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮(5.0克,16毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.2克)和乙腈(100毫升)的混合物并回流6小时。将反应物倒入水中,收集所形成的黄色固体,得到5.3克产物。将该化合物从乙腈中重结晶,然后再从乙酸乙酯中重结晶即得3.0克(45%)1-[4-[4-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]-丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮的淡黄色固体,熔点=133-135℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: 71.23%C 7.41%H 9.97%N

实测值: 70.85%C 7.61%H 9.81%N

实施例211-[4-[2-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮

将搅拌下的6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.6克, 19毫摩尔)、1-[4-(2-氯代乙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (4.3克, 19毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.8克) 和乙腈 (120毫升) 的混合物回流16小时。过滤反应物, 浓缩滤液得8.0克黄色固体。将该固体在Waters Prep 500 LC (二氧化硅柱, 用二氯甲烷/甲醇, 5%洗脱) 进行色谱。浓缩适当的部分可得3.2克淡黄色固体, 将其从乙酸乙酯中重结晶后得2.3克 (28%) 1-[4-[2-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮的浅黄色固体, 熔点 = 133 – 135 °C。

分析:

计算值 $C_{23}H_{25}ClN_2O_4$: 64.41%C 5.88%H 6.53%N

实测值: 64.35%C 5.87%H 6.41%N

实施例223-(3-溴代丙氧基-4-甲氧苯基)苯甲酮

将3-羟基-4-甲氧苯酮 (4.6克, 20毫摩尔) 的二甲亚砜 (35毫升) 溶液用氢氧化钠 (600毫克, 25毫摩尔) 于0°C处理20分钟, 然后加入一份1,3-二溴代丙烷 (5克, 24.7毫摩尔)。在90°C加热该混合物1小时, 然后于室温搅拌2小时。在反应的最后, 将混合物倒入水 (500毫升) 中, 用乙酸乙酯 (400毫升) 洗涤。用水和盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 经无水 $MgSO_4$ 干燥。除去溶剂, 粗油在硅

胶柱上通过闪式色谱 (SiO_2 , 85克; 用1.6升3:1的己烷:二氯甲烷和1.4升3:7的己烷:二氯甲烷洗脱) 纯化。因此得到重量为4.67克 (66%) 的油状纯净产物。从异丙醚 (500毫升) 中重结晶两次即得分析纯的3-(3-溴代丙氧基-4-甲氧苯基) 苯甲酮 (2.42克), 熔点 = $81 - 83^\circ\text{C}$ 。

分析:

计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: 58.47%C 4.91%H

实测值: 58.63%C 4.82%H

实施例23

1-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-苯基]-乙酮富马酸盐

将盐酸6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.53克, 20.5毫摩尔)、 K_2CO_3 (4.5克)、1-[3-(3-氯代丙氧基)苯基]乙酮 (6.4克, 29毫摩尔) 的乙腈 (60毫升) 溶液的混合物回流加热5小时。在反应最后, 除去溶剂, 将残余物萃取到二氯甲烷 (300毫升) 中。过滤掉无机不溶物。将二氯甲烷溶液浓缩至很少的体积 (10毫升), 在闪式色谱柱上纯化 (SiO_2 , 75克, 用900毫升二氯甲烷和800毫升2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。合并含有纯产物的部分并浓缩至油状 (2.87克, 35%)。将此油溶于乙醇中, 用富马酸溶液 (841毫克) 处理。从乙醇中重结晶 (两次) 即得2.53克1-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-苯基]-乙酮富马酸盐的白色晶体, 熔点 = $172 - 174^\circ\text{C}$ 。

分析:

计算值 $C_{22}H_{25}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 63.27%C 5.70%H

5.47%N

实测值: 63.00%C 5.63%H 5.43%N

实施例24

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-2-甲基-苯基]-乙酮

将搅拌下的盐酸6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.5克, 21.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.5克)、1-[4-(3-溴代丙氧基)-2-甲基-苯基]-乙酮 (4.83克, 17.8毫摩尔) 的二甲亚砜 (25毫升) 溶液和乙腈 (75毫升) 的混合物于120℃加热5小时。在反应最后, 除去溶剂, 将残余物萃取到二氯甲烷 (300毫升) 中, 溶液用水和盐水洗。干燥有机溶液, 蒸发得粗油。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化 (80克, 用1升二氯甲烷、1.2升1%甲醇:二氯甲烷及1.2升2%甲醇:二氯甲烷溶液洗脱)。合并最纯的部分, 得到2.91克固体。从二氯甲烷和乙醇中重结晶即得2.42克1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]2-甲基-苯基]乙酮的灰白色晶体, 熔点=113-114℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{27}FN_2O_3$: 70.22%C 6.63%H 6.82%N

实测值: 70.13%C 6.63%H 6.77%N

实施例25

1-[2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-5-甲基]-
乙酮

将盐酸6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.87克, 11.23毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.5克)、1-[2-(3-溴代丙氧基)-5-甲基]乙酮 (3.74克, 13.8毫摩尔) 的二甲亚砜 (10毫升) 溶液和乙腈 (50毫升) 的混合物于95℃加热6小时。在反应最后, 浓缩溶剂, 将混合物萃取到二氯甲烷 (300毫升) 中。用水和盐水洗涤有机溶液, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 然后浓缩至粗油。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化 (SiO_2 , 60克, 用1.2升1%甲醇:二氯甲烷和600毫升3%甲醇:二氯甲烷洗脱)。将由此获得的物质从少量乙醚和己烷中结晶而得2.13克 (46%) 灰白色的1-[2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-5-甲基]乙酮, 熔点 = 92 - 93℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{27}FN_2O_3$: 70.22%C 6.63%H 6.82%N

实测值: 70.21%C 6.69%H 6.81%N

实施例26

N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-4-甲氧苯基]乙酰胺半富马酸盐

将盐酸6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.94克, 15.4毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.67克, 26.6毫摩尔)、N-[3-(3-溴代丙氧基)-4-甲氧苯基]乙酰胺 (5.56克, 18.6毫摩尔) 的二甲亚砜 (75毫升) 溶液和乙腈 (100毫升) 的混合物于100℃加热3小时。在反应最后, 浓缩溶剂, 将混合物萃取到二氯甲烷 (500毫升) 中。用水 (500

毫升)和盐水(400毫升)洗涤有机溶液,干燥,然后浓缩至粗油。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化(SiO_2 ,65克,用1.2升1%甲醇:二氯甲烷和500毫升3%甲醇:二氯甲烷洗脱)。由此得到重量为2.33克(34.3%)的油状物。将此物溶于乙醇中,用富马酸(661毫克)的乙醇溶液处理。得到重量为2.17克N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-4-甲氧苯基]乙酰胺半富马酸盐的灰白色晶体,熔点=205-206℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 62.50%C 6.05%H

8.41%N

实测值: 62.30%C 6.05%H 8.32%N

实施例27

6-氟代-3-(1-吡嗪基)-1H-吡唑

将 LiAlH_4 (958毫升的1.0M氢化锂铝的四氢呋喃溶液,958毫摩尔)滴加到氮气下搅拌着的4-(6-氟代-1-苯磺酰基-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪腈(192.5克,479毫摩尔)的无水四氢呋喃(3.5升)悬浮液中。加完后,加热反应至回流并在氮气下搅拌4小时。在冰盐浴中将反应冷却至4℃,通过小心滴加水而除去过量的氢化锂铝。将混合物再猛烈搅拌30分钟,然后通过粗烧结玻璃板漏斗过滤。用四氢呋喃(3×500毫升)充分洗涤滤饼,将滤液浓缩而得151.0克的米色胶。用乙醚研制后即得固体,将其收集并干燥得75.0克(66%)的所需吡唑。将4.0克样品从甲苯中重结晶得3.2克,再将其从

甲苯中重结晶（用脱色炭）而得2.1克（35%）的米色6-氟代-3-(1-吡啶基)-1H-吡唑固体，熔点 = 135 - 137℃。

分析：

计算值 $C_{11}H_{13}ClN_4$: 55.82%C 5.54%H 23.67%N

实测值: 55.91%C 5.54%H 23.41%N

实施例28

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1H-吡唑（3.5克，16毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.2克）、1-[4-(3-氟代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮（3.8克，16毫摩尔）和乙腈（90毫升）的混合物回流16小时。将反应物倒入水中，收集从溶液中沉淀出的白色固体，得到5.5克所需产物。将化合物从二甲亚砜中重结晶（两次）而得3.0克（44%）1-[4-[3-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]-乙酮的白色固体，熔点 = 202 - 204℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{28}FN_3O_3$: 67.75%C 6.63%H 9.88%N

实测值: 67.59%C 6.61%H 9.96%N

实施例29

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苯基]-

乙酮半富马酸盐

将搅拌下的盐酸6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（3.0克，11.7毫摩尔）、 K_2CO_3 （3.0克）、1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧苯基]

乙酮 (3.19克) 的二甲亚砷 (20毫升) 溶液和乙腈 (50毫升) 的混合物于95℃加热4小时。在反应最后, 将溶剂浓缩至30毫升, 然后分配在水 (200毫升) 和二氯甲烷 (300毫升) 之间。分离二氯甲烷溶液并用水和盐水洗涤, 然后经MgSO₄干燥。将蒸发溶液而得的粗产物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化 (SiO₂, 60克, 用600毫升1%甲醇的二氯甲烷溶液和600毫升2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。所得的物质为浅黄色油, 重量为2.07克 (43%)。将此油溶于乙醇中, 用富马酸 (585毫克) 的乙醇溶液处理。在0℃冷却时即形成1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]苯基]-3-甲基]-乙酮半富马酸盐晶体。收集并称重为1.5克, 熔点=185-187℃。

分析:

计算值C₂₄H₂₇FN₂O₃ · 0.5C₄H₄O₄: 66.65%C 6.24%H

5.98%N

实测值: 66.69%C 6.23%H 8.95%N

实施例30

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]苯基]乙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.27克, 14.8毫摩尔)、K₂CO₃ (3克)、1-[4-(3-溴代丙氧基)苯基]乙酮 (4.5克, 17.5毫摩尔) 的乙腈 (60毫升) 溶液的混合物加热回流4小时。除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷 (300毫升) 中并用水和盐水洗涤, 然后用MgSO₄干燥。将蒸发溶液而得的粗产物通过闪式色谱纯化 (SiO₂, 60克, 用1升1%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。合并最醇

的部分而得2.8克(48%)的1-[4-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧]苯基]-乙酮, 熔点=111-112℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{25}FN_2O_3$: 69.68%C 6.36%H 7.07%N

实测值: 69.80%C 6.38%H 7.07%N

实施例31

1-[4-[3-[4-(6-氯代-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丙氧-3-甲氧苯基]乙酮

将6-氯代-3-(1-哌嗪基)-1H-吡唑(3.4克, 14毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.5克, 18毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮(3.8克, 16毫摩尔)、KI(200毫克)和乙腈(125毫升)的混合物在氮气下回流搅拌30小时。于室温放置40小时后, 过滤反应物, 滤饼用乙腈充分洗涤。将滤液浓缩至油状固体, 其分配于水和乙酸乙酯之间。用水洗涤乙酸乙酯萃取液, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩而得6.9克深色油, 其在真空下于2天后固化。产物通过制备HPLC纯化(Waters Associates Prep LC/系统500, 用2个硅胶柱, 6%的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液)而得4.2克。将该物质从乙醇中重结晶即得3.4克闪光米色1-[4-[3-[4-(6-氯代-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丙氧-3-甲氧苯基]乙酮晶体, 熔点=132-134℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{27}ClN_4O_3$: 62.37%C 6.14%H 12.65%N

实测值: 62.49%C 6.16%H 12.60%N

实施例32

1-[4-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并异噻唑 (4.0克, 18.2毫摩尔)、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (6.0克, 20.0毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.0克, 21.8毫摩尔)、KI (200毫克) 和乙腈 (125毫升) 的混合物在氮气下回流搅拌5小时。在真空中除去大部分溶剂, 所得胶状残余物分配于乙酸乙酯和水之间。用水洗涤有机萃取液, 经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩而得7.8克。通过制备HPLC纯化 (Waters Associates Prep LC/系统500, 用2个硅胶柱, 4%的甲醇-二氯甲烷作为洗脱液) 而得6.5克潮湿的灰白色固体。将该产物从甲苯中重结晶两次即得3.1克 (39%) 1-[4-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮的白色固体, 熔点=114-116℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{29}N_3O_3S$: 65.58%C 6.65%H 9.56%N

实测值: 65.74%C 6.66%H 9.54%N

实施例33

4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧]-3-甲氧苄腈

将6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑 (3.0克, 13.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.8克)、4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧苄腈 (4.0克, 14.8毫摩尔) 的乙腈 (70毫升) 溶液的混合物回流加热3小时。在反应最后, 于旋转蒸发器上除去溶剂。将有机物萃取入二氯甲烷 (250毫升) 中, 过滤掉无机物。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化

(SiO_2 , 55克, 用600毫升二氯甲烷和600毫升1%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。将由此获得的物质从少量二氯甲烷中结晶。从乙醇

(25毫升)中重结晶而得3.8克(68%) 4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧]-3-甲氧苄腈的白色晶体, 熔点=107-108℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{24}FN_3O_3$: 67.47%C 5.91%H 10.26%N

实测值: 67.32%C 5.90%H 10.24%N

实施例34

1-[4-[4-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶)-1H-吡唑(1.9克, 8.6毫摩尔)、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮(2.6克, 8.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.2克)和乙腈(75毫升)的混合物回流6小时。将反应物倒入水中即从溶于中沉淀出白色固体。将其收集, 干燥而得3.2克产物。将该产物从乙醇中重结晶即得2.7克(71%)的闪光白色片状1-[4-[4-[4-(6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮, 熔点=158-160℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{30}FN_3O_3$: 68.32%C 6.88%H 9.56%N

实测值: 68.00%C 6.93%H 9.51%N

实施例35

1-[4-[3-[4-(1-苯甲酰基-6-氟代-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮倍半富马酸盐

将1-[4-[3-[4-(6-氯代-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮 (3.2克, 7.5毫摩尔) 和苯甲酰氯 (15毫升) 在蒸汽浴上加热15分钟。冷却反应, 加入乙醚。收集不溶灰白色化合物而得4.4克产物的盐酸盐。用含水氢氧化铝将该盐转化为游离碱, 用二氯甲烷萃取后, 分离3.0克白色固体状游离碱。将此游离碱溶于乙酸乙酯中, 加入富马酸 (0.72克, 1.1克当量), 在蒸汽浴上将混合物加热15分钟。于环境温度放置4天后, 收集到2.0克灰白色富马酸盐, 同时浓缩滤液而得另外1.0克盐。先从乙酸乙酯中重结晶, 再从乙醇中重结晶而得1.4克 (26%) 的1-[4-[3-[4-(1-苯甲酰基-6-氯代-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]丙氧]-3-甲氧苯基]乙酮倍半富马酸盐, 熔点 = 138 - 140℃。

分析:

计算值 $C_{30}H_{31}FN_4O_4 \cdot 1.5C_4H_4O_4$: 61.35%C 5.29%H

7.95%N

实测值: 61.68%C 5.31%H 8.25%N

实施例36

1-[4-[4-[4-(6-氯代-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]丁氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将6-氯代-[3-(1-哌嗪基)]-1H-吡啶 (4.0克, 17毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.8克, 20毫摩尔)、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (5.7克, 19毫摩尔)、KI (100毫克) 和乙腈 (125毫升) 的混合物在氮气下回流搅拌18小时。将冷却后的反应物倒入水中, 过滤收集所得的灰白色固体, 干燥得7.0克。将该化合物从甲苯中重结晶两次而得6.2克。通过制备HPLC进一步纯化 (Waters Associates

Prep LC/系统500, 用5%的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 2个硅胶柱) 而得5.3克闪光米色晶体, 将其从甲苯中重结晶四次而得3.1克白色固体。随后通过从二甲亚砜中重结晶而得分析纯的2.5克 (32%) 白色粉末状1-[4-[4-(6-氯代-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丁氧-3-甲氧苯基]乙酮, 熔点 = 189 – 191°C。

分析:

计算值C₂₄H₂₉ClN₄O₃: 63.08%C 6.40%H 12.26%N

实测值: 62.86%C 6.57%H 12.49%N

实施例37

1-[4-[3-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]丙氧-3-甲氧苯基]乙酮半富马酸盐

将3-(1-哌嗪基)-1,2-苯并噻唑 (4.0克, 18.2毫摩尔)、K₂CO₃ (3.0克, 21.8毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (5.3克, 20.0毫摩尔) 和乙腈 (125毫升) 的混合物在氮气下回流搅拌26小时。将冷却后的反应物过滤, 滤饼用乙腈充分洗涤。浓缩滤液而得10.7克油状残余物, 将其用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液用水洗涤, 以MgSO₄干燥, 浓缩而得8.0克深色油。将此油通过制备HPLC进一步纯化 (Waters Associates Prep LC/系统500, 用2个硅胶柱, 3%的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液)。浓缩适当的部分而得4.6克红色油, 其放置后固化。在乙酸乙酯 (100毫升) 中收集3.4克样品, 加入富马酸 (0.95克)。将混合物于适度回流下搅拌1小时, 然后在环境下搅拌1.5小时。过滤收集所得的米色固体, 干燥得4.0克。将产物从乙醇中重结晶两次即得2.7克

(27%) 米色粉末状1-[4-[3-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]丙氧-3-甲氧苯基]乙酮半富马酸盐, 熔点=186-188℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{27}N_3O_3S \cdot 0.5C_4H_4O_4$: 62.09%C 6.06%H
8.69%N

实测值: 62.01%C 6.06%H 8.68%N

实施例38

1-[3,5-二溴代-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-苯基]乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑(2.0克, 9.0毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.3克)、1-[4-(3-溴代丙氧基)-3,5-二溴苯基]乙酮(2.65克, 9.0毫摩尔)和乙腈(50毫升)的混合物回流加热3小时。在反应最后, 蒸发掉溶剂, 将残余物萃取到二氯甲烷(150毫升)中。过滤掉不溶物。将二氯甲烷溶液浓缩至油状。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化(SiO_2 , 47克, 用300毫升二氯甲烷和600毫升1%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。纯化后的物质为无色油, 其放置后固化。从乙醇中重结晶而得1-[3,5-二溴代-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-苯基]乙酮的白色晶体(2.93克, 57%), 熔点=102-103℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{23}Br_2FN_2O_3$: 49.84%C 4.18%H 5.05%N

实测值: 49.91%C 4.11%H 5.05%N

实施例39

1-[4-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-呋喃基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将3-(1-呋喃基)-1,2-苯并异噻唑 (4.0克, 18.2毫摩尔)、1-[4-(2-氯代乙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮 (4.3克, 20.0毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.0克, 21.8毫摩尔)、乙腈 (125毫升) 和催化量的KI的混合物加热至回流并在氮气下搅拌24小时。此时, 将另外量的 K_2CO_3 (1.0克, 7.2毫摩尔) 和烷化剂 (0.4克, 1.7毫摩尔) 加入反应混合物中, 继续回流加热24小时。将反应冷却至环境温度, 过滤。滤饼用乙腈洗涤, 浓缩滤液而得深色油。将此油其用二氯甲烷萃取, 有机萃取液用水洗涤, 以 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩而得9.2克油。通过制备HPLC纯化 (Waters Associates Prep LC/系统500, 用2个硅胶柱, 3%的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液) 而得3.8克柔软米色胶, 其易于固化。将此化合物从乙醇中重结晶两次即得2.1克 (28%) 1-[4-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-呋喃基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮的米色固体, 熔点 = 98 – 100℃。

分析:

计算值 $C_{22}H_{25}N_3O_3$: 64.21%C 6.12%H 10.21%N

实测值: 64.05%C 6.09%H 10.12%N

实施例40

6-氟代-3-[1-(3-苯氧乙氧基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.0克, 18.2毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.0克, 21.8毫摩尔)、3-氟代丙氧基苯 (3.4克, 20.0毫摩尔) 和乙腈的混合物在氮气下回流搅拌30小时。将反应物倒入

水中，用乙酸乙酯萃取含水混合物。用盐水洗涤乙酸乙酯萃取液，以 MgSO_4 干燥，浓缩而得6.2克潮湿米色固体。将此化合物从乙醇中重结晶两次即得（47%）6-氟代-3-[1-(3-苯氧乙氧基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑淡米色固体，熔点=78–80℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$: 71.17%C 6.54%H 7.90%N

实测值: 71.00%C 6.52%H 7.81%N

实施例41

1-[4-[2-[4-(6-氟代-1H-吡啶-3-基)-1-吡嗪基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮

将6-氟代-[3-(1-吡嗪基)]-1H-吡啶（2.1克，8.9毫摩尔）、 K_2CO_3 （1.5克，10.7毫摩尔）、KI（100毫克）、1-[4-(2-氟代乙氧基)-3-甲氧苯基]乙酮（2.2克，9.8毫摩尔）和乙腈（70毫升）的混合物在氮气下回流搅拌48小时。将冷却后的反应物倒入水中，有机萃取液用水洗涤，以 MgSO_4 干燥，浓缩而得6.0克淡黄色油。将此油通过制备HPLC纯化（Waters Associates Prep LC/系统500，用2个硅胶柱，5.5%的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液）。浓缩后部分而得1.6克灰白色固体。将其与另外的样品合并（共3.4克）并从乙醇中连续两次重结晶即得2.1克（23%）1-[4-[2-[4-(6-氟代-1H-吡啶-3-基)-1-吡嗪基]乙氧]-3-甲氧苯基]乙酮的灰白色固体，熔点=154–156℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3$: 61.61%C 5.88%H 13.06%N

实测值: 61.66%C 5.87%H 13.06%N

实施例42

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧苯基]-2,2,2-三氟乙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (1.5克, 6.7毫摩尔)、1-[4-(3-氟代丙氧基)-3-甲氧苯基]-2,2,2-三氟乙酮 (2.0克, 6.7毫摩尔)、K₂CO₃ (0.88克)、KI (0.1克) 和乙腈 (50毫升) 的混合物搅拌并回流16小时。冷却后, 将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤 (水) 萃取液, 干燥 (MgSO₄), 浓缩溶剂至油状, 其在高度真空抽空后即得3.2克蜡状固体。将该固体在Waters制备LC上进行色谱 (二氧化硅柱, 用3%的甲醇-二氯甲烷洗脱)。将适当部分浓缩而得1.8克 (56%) 1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧苯基]-2,2,2-三氟乙酮固体, 熔点=94-96℃。

分析:

计算值C₂₄H₂₄F₄N₂O₄: 60.00%C 5.03%H 5.83%N

实测值: 60.01%C 5.06%H 5.68%N

实施例43

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲基-硫苯基]乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (1.88克, 8.5毫摩尔)、K₂CO₃ (1.8克) 和1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲基硫苯基]乙酮 (2.3克, 7.6毫摩尔) 的乙腈溶液 (100毫升) 回流加热4小时。

在反应最后，浓缩溶剂，然后用二氯甲烷（250毫升）稀释。过滤掉不溶物。将二氯甲烷溶液浓缩至干而得油状物。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化（ SiO_2 ，54克，用500毫升二氯甲烷和1.1升1%的甲醇-二氯甲烷洗脱）。合并最纯净的部分得到无色油，其可固化为灰白色固体（2.4克）。从乙醇（100毫升）中重结晶即得1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲基-硫苯基]乙酮的灰白色针状晶体，2.15克，熔点=150-152℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: 65.14%C 6.15%H 6.33%N

实测值: 65.09%C 6.10%H 6.25%N

实施例44

1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-溴苯基]乙酮

将搅拌下的3-溴代-4-羟基苯乙酮（4.5克，21.2毫摩尔）、 K_2CO_3 （4克）和1,3-二溴丙烷（7.6克）的乙腈（200毫升）溶液的混合物回流搅拌2小时。在反应最后，除去溶剂，将残余物溶于二氯甲烷（400毫升）中并过滤。将二氯甲烷溶液浓缩至油状。将该油加入异丙醚中，搅拌而使其结晶（4.1克，58%）。将该固体从异丙醚中重结晶而得3.5克1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-溴苯基]乙酮的闪光晶体，熔点=83-84℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$: 39.31%C 3.60%H

实测值: 39.80%C 3.55%H

实施例451-[4-(3-溴代丙氧基)-3,5-二溴苯基]乙酮

将搅拌下的3,5-二溴代-4-羟基苯乙酮（3.0克，10.1毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.8克，20.3毫摩尔）和1,3-二溴丙烷（4.0克，19.8毫摩尔）的乙腈（100毫升）溶液的混合物回流搅拌5小时。除去溶剂。将粗产物萃取入二氯甲烷（150毫升）中，过滤掉不溶无机物。将溶液浓缩至干。在硅胶上通过闪式色谱进行纯化（45克， SiO_2 ；用1:1的己烷:二氯甲烷洗脱）。将由此获得的物质（2.8克）从异丙醚中重结晶两次即得分析纯的1-[4-(3-溴代丙氧基)-3,5-二溴苯基]乙酮，熔点=87-88℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{12}Br_3O_2$: 31.84%C 2.67%H

实测值: 31.97%C 2.63%H

实施例461-[4-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧基-3-甲氧基苯基]乙酮

将搅拌下的3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑（2.6克，11.9毫摩尔）、1-[4-(4-溴代丁氧基)-3-甲氧基苯基]乙酮（3.9克，13.1毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.0克，14.3毫摩尔）、KI（200毫克）和乙腈（125毫升）的混合物于氮气下回流搅拌18小时。冷却反应至环境温度，过滤。用新制的乙腈充分洗涤滤饼，将滤液浓缩得潮湿的棕色固体。残余物用水稀释，含水悬浮液用二氯甲烷萃取。有机萃取液用水洗涤，以 $MgSO_4$ 干燥，浓缩而得6.5克深色油。将此油

用制备HPLC纯化 (Waters Associates Prep LC/系统500, 用2个硅胶柱, 5%的甲醇/二氯甲烷) 即得4.5克米色固体。用无水乙醇收集3.1克 (7.1毫摩尔) 样品, 加入草酸 (0.67克, 7.4毫摩尔)。将该溶液在蒸汽浴上适度回流45分钟, 然后于环境温度搅拌1小时。所得悬浮液用无水乙醚 (150毫升) 稀释, 搅拌5分钟。收集固体并干燥而得3.1克淡米色固体。将此盐从乙醇中重结晶即得2.8克。用50%的NaOH使该化合物转化为游离碱2.4克, 将其立即从乙醇中重结晶而得1.5克 (29%) 米色粉末状1-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧基-3-甲氧基苯基]乙酮, 熔点 = 78 - 80 °C。

分析:

计算值 $C_{25}H_{30}N_2O_3S$: 68.46%C 6.91%H 6.39%N

实测值: 68.34%C 6.85%H 6.33%N

实施例47

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]-苯甲酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑 (2.2克, 10毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.3克) 和1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苯基]甲酮 (3.47克, 10毫摩尔) 的乙腈 (100毫升) 溶液的混合物回流加热3小时。在反应最后, 浓缩乙腈, 将混合物萃取到二氯甲烷 (200毫升) 中。过滤掉不溶物, 蒸发溶剂至油状。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化 (SiO_2 , 50克; 用600毫升二氯甲烷、600毫升1%甲醇:二氯甲烷和600毫升2%甲醇:98%二氯甲烷洗脱)。合并含有纯

净产物的部分并浓缩而得4.24克(87%)的灰白色固体。从乙醇(75毫升)中重结晶即得1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁氧基]-3-甲氧基苯基]-苯甲酮的灰白色晶体,熔点=128-130℃。

分析:

计算值 $C_{29}H_{29}FN_2O_4$: 71.30%C 5.98%H 5.73%N

实测值: 71.31%C 5.99%H 5.75%N

实施例48

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-溴苯基]乙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(2.1克, 9.5毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.0克)和1-[3-溴代-4-(3-溴代丙氧基)苯基]乙酮(3.1克, 9.2毫摩尔)的乙腈(100毫升)溶液的混合物回流加热3小时。在反应最后, 浓缩溶剂, 将混合物萃取到二氯甲烷(200毫升)中。过滤掉不溶物。再将二氯甲烷浓缩。粗残余物在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化(SiO_2 , 49克; 用500毫升二氯甲烷、600毫升1%甲醇:二氯甲烷和600毫升3%甲醇:97%二氯甲烷洗脱)。将所得的物质(3.26克, 72%)从乙醇(40毫升)中重结晶即得1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丙氧基]-3-溴苯基]乙酮的淡黄色晶体(3.0克), 熔点=126-128℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{24}BrFN_2O_3$: 58.12%C 5.09%H 5.89%N

实测值: 57.64%C 5.35%H 5.55%N

实施例493-[1-[3-[4-(1-乙氧乙基)-2-甲氧基苯氧基]丙基]-4-哌啶基]-6-氟代-1,2-苯并异恶唑盐酸盐

在4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-丙氧基]-3-甲氧基- α -甲基苯甲醇(3.8克, 89毫摩尔)的吡啶(25毫升)溶液的混合物中加入乙酸酐(5毫升)。将混合物在蒸汽浴上稍加热以作用于溶液, 然后将反应物于环境温度放置16小时。减压下蒸发掉大部分吡啶, 所得油用水稀释。用稀释NaOH使含水溶液成碱性, 随后用乙酸乙酯萃取。洗涤(水)有机萃取液, 干燥

(MgSO_4), 浓缩溶剂而得3.7克无色油状O-乙酰基衍生物。将该化合物溶于乙醚中, 加入盐酸乙酯沉淀得胶状盐酸盐, 将其用回流乙酸乙酯处理后而得3.4克晶体盐, 熔点=143-145℃。设法将此盐从乙醇:乙醚中重结晶而取代乙酸酯得到乙醚。将该产物的盐(2.8克)从乙醇:乙醚中重结晶即得2.1克(48%) 3-[1-[3-[4-(1-乙氧乙基)-2-甲氧基苯氧基]丙基]-4-哌啶基]-6-氟代-1,2-苯并异恶唑的盐酸盐, 熔点=139-141℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$: 63.34%C 6.95%H 5.68%N

实测值: 63.06%C 6.80%H 5.63%N

实施例503-[1-[3-[4-(1-乙酰氧乙基)-2-甲氧基苯氧基]丙基]-4-哌啶基]-6-氟代-1,2-苯并异恶唑富马酸盐

将4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丙氧基]-3-甲氧基- α -甲基苯甲醇(4.8克, 11毫摩尔)的吡啶(45毫升)溶液混合物稍加热以作用于溶于, 然后加入乙酸酐(6.3毫升)。将反应物于环境温度放置16小时。真空中浓缩, 将残余的无色油溶于水。用饱和 K_2CO_3 溶液使含水溶于成碱性, 然后用乙醚萃取混合物。洗涤(水)萃取物, 干燥($MgSO_4$), 浓缩而得5.2克稠无色油。将此油(4.8克)溶于无水乙醚中, 加入富马酸(1.2克, 0.01毫摩尔)。将混合物在环境温度搅拌4小时, 然后于环境温度放置16小时。收集所得的白色3-[1-[3-[4-(1-乙酰氧乙基)-2-甲氧基苯氧基]丙基]-4-吡啶基]-6-氟代-1,2-苯并异恶唑富马酸盐(3.0克)。滤液用另外的富马酸(0.3克)处理, 收集另外0.9克3-[1-[3-[4-(1-乙酰氧乙基)-2-甲氧基苯氧基]丙基]-4-吡啶基]-6-氟代-1,2-苯并异恶唑富马酸盐。将两部分合并, 从乙腈中重结晶(两次)即得2.3克(43%)的乙酸盐, 熔点=150-152℃。

分析:

计算值 $C_{26}H_{31}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 61.43%C 6.01%H 4.78%N

实测值: 61.06%C 5.87%H 4.73%N

实施例51

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]戊酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(2.2克, 10毫摩尔)、 K_2CO_3 (3克)和1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苯基]戊酮(3.7克, 11.3毫摩尔)的乙腈(140毫升)溶液的混合物回流加热4小

时。在反应最后，将混合物冷却并过滤。浓缩滤液至油状。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化（SiO₂，55克；用600毫升1%甲醇的二氯甲烷溶液、400毫升3%甲醇:97%二氯甲烷洗脱）。合并含有纯净产物的部分并浓缩至固体（4.3克，91%）。从乙醇（10毫升）中重结晶即得1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]戊酮的粉末状固体（3.22克），熔点= 79 - 80℃。

分析：

计算值C₂₇H₃₃FN₂O₄: 69.21%C 7.10%H 5.98%N

实测值: 69.00%C 6.94%H 6.39%N

实施例52

2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-N-甲基-苯胺半富马酸盐

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（2.5克，11.4毫摩尔）、K₂CO₃（1.8克，13.0毫摩尔）、4-(3-氯代丙氧基)-2-甲基氨基苯（2.4克，12.0毫摩尔）和乙腈（100毫升）的混合物回流搅拌18小时。将反应物冷却至环境温度，然后倒入水中。用乙酸乙酯萃取含水混合物，用水洗涤乙酸乙酯萃取液，以MgSO₄干燥，浓缩而得4.1克棕色油。将此油通过制备HPLC纯化（Waters Associates Prep LC/系统500，用2个硅胶柱，4%的甲醇-二氯甲烷洗脱）。浓缩适当的部分而得2.45克米色油。该产物用乙酸乙酯（50毫升）提取，加入富马酸（0.78克）。将混合物于适度回流下搅拌45小时，然后在环境下搅拌1.5小时。真空过滤分离产物而得2.5克

的淡黄色固体。从乙醇中重结晶即得2.0克(40%) 2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-N-甲基-苯胺丰富马酸盐的米色晶体, 熔点=180-182℃。

分析:

计算值 $C_{22}H_{26}FN_3O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$: 65.28%C 6.40%H

9.52%N

实测值: 65.08%C 6.35%H 9.45%N

实施例53

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]丙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(2.8克, 15.2毫摩尔)、 K_2CO_3 (3克)和1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苯基]丙酮(4.6克, 18.2毫摩尔)的乙腈(100毫升)溶液的混合物回流加热2小时。在反应最后, 过滤混合物, 浓缩溶剂, 将残余物萃取入二氯甲烷(300毫升)中。过滤二氯甲烷并再次浓缩。粗产物(6.4克)在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化(SiO_2 , 50克; 用700毫升二氯甲烷溶液、1.4升1%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。由此纯化的产物(重量: 2.87克, 51%)从乙醇(25毫升)中重结晶即得2.13克1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]丙酮的米色晶体, 熔点=118-119℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{29}FN_2O_4$: 68.16%C 6.64%H 6.36%N

实测值: 68.32%C 6.64%H 6.29%N

实施例544-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯甲酰胺

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.2克, 10.0毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.0克) 和4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (2.32克, 8.0毫摩尔) 的乙腈 (80毫升) 溶液的混合物回流加热5小时。在反应最后, 蒸发掉溶剂。将残余物萃取入二氯甲烷中。过滤掉无机不溶物。将二氯甲烷再次浓缩。粗产物在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化 (SiO_2 , 55克; 用1升1%甲醇的二氯甲烷溶液、1升2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)。由此获得的产物为重量2.93克 (84%) 的白色晶体。从热乙醇 (60毫升) 中重结晶即得2.2克4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯甲酰胺的白色晶体, 熔点 = 163 – 164℃、

分析:

计算值 $C_{23}H_{26}FN_3O_4$: 64.62%C 6.13%H 9.83%N

实测值: 64.20%C 6.06%H 9.71%N

实施例551-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-(甲基氨基)-苯基]乙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.3克, 10.3毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.4克, 10.3毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-(甲基氨基)-苯基]乙酮 (2.5克, 10.3毫摩尔)、KI (0.10克) 和乙腈 (100毫

升)的混合物在氮气下回流搅拌23小时。将反应冷却至环境温度,倒入水中,用乙酸乙酯萃取含水混合物。用水洗涤两次乙酸乙酯萃取液,用MgSO₄干燥,浓缩而得4.8克潮湿棕色固体。将该混合物通过制备HPLC分离(Waters Associates Prep LC/系统500,用2个硅胶柱,4%的甲醇-二氯甲烷作为洗脱液)。浓缩适度部分而得2.4克。从乙醇中重结晶即得2.1克1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-(甲基氨基)-苯基]乙酮的米色固体,熔点=151-153℃。

分析:

计算值C₂₄H₂₈FN₃O₃: 67.75%C 6.63%H 9.88%N

实测值: 67.83%C 6.76%H 9.90%N

实施例56

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-乙氧基苯基]乙酮

将NaH(0.28克,50%油分散,5.9毫摩尔)的二甲亚砜(20毫升)悬浮液在冰浴中冷却至4℃。在此中滴加入溶于二甲亚砜(40毫升)中的1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-羟苯基]乙酮(2.3克,0.0056摩尔)。全部加完后,在氮气下搅拌混合物1小时。保持温度在10℃以下。然后在反应混合物中滴加入溶于二甲亚砜(15毫升)中的溴乙烷溶液(1.3克,11.8毫摩尔)。在氮气下继续搅拌3小时,使温度缓缓升至环境温度。在冰浴中冷却反应物,加入水,用乙酸乙酯萃取含水混合物。用水洗涤乙酸乙酯萃取液,用MgSO₄干燥,浓缩而得3.9克潮湿米色

固体。将该固体用乙醚研制后过滤得1.5克。将其与另外的样品合并（共3.5克），从乙醇中重结晶而得3.0克（57%）1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-乙氧基苯基]乙酮的闪光米色晶体，熔点=112-114℃。

分析：

计算值 $C_{25}H_{29}FN_2O_4$: 68.16%C 6.64%H 6.36%N

实测值: 68.10%C 7.03%H 6.35%N

实施例57

1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-(甲基巯基)苯基]乙酮

将1-[4-羟基-3-(甲基巯基)苯基]乙酮（5.4克，30毫摩尔）、 K_2CO_3 （4.2克）、1,3-二溴代丙烷（8克，39毫摩尔）的乙腈（150毫升）溶液的混合物回流搅拌3小时，然后在室温下搅拌过夜。减压除去乙腈，将残余物萃取入二氯甲烷（250毫升）中。过滤掉不溶物。将二氯甲烷溶液浓缩。粗产物在硅胶柱上纯化（ SiO_2 ，100克；用1.6升3:2的己烷:二氯甲烷洗脱）。该化合物经浓缩而结晶，将此产物（3.5克，39%）从乙醇（40毫升）中重结晶即得白色针状1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-(甲基巯基)苯基]乙酮，2.0克，熔点=120-122℃。

分析：

计算值 $C_{12}H_{15}BrO_2S$: 47.53%C 4.99%H

实测值: 47.74%C 4.91%H

实施例58

4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苄腈

将4-羟基-3-甲氧基苄腈（7.5克，50毫摩尔）、 K_2CO_3 （12.5克）和1,3-二溴代丙烷（15克，75毫摩尔）的乙腈（100毫升）溶液的混合物回流加热3小时，然后在室温下放置过夜。在旋转蒸发器上除去反应溶剂，粗固体萃取入二氯甲烷（500毫升）中。过滤掉不溶物。将二氯甲烷溶液浓缩，将产物在闪式色谱柱上纯化（ SiO_2 ，105克；用2:3的二氯甲烷:己烷洗脱，然后用二氯甲烷洗脱）。由此纯化的所需产物重量为7.74克（52%）。从乙醇中重结晶两次即得分析纯的4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苄腈，熔点=120-122℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{12}BrNO_2$: 48.91%C 4.48%H 5.19%N

实测值: 49.49%C 4.47%H 5.21%N

实施例59

1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲基苯基]乙酮

将4-羟基-3-甲基苯乙酮（14.5克，96毫摩尔）、 K_2CO_3 （17.5克，144毫摩尔）和1,3-二溴代丙烷（30克，144毫摩尔）的乙腈（400毫升）溶液的混合物回流加热6小时，在反应最后，于旋转蒸发器上除去溶剂，将粗固体萃取入二氯甲烷（750毫升）中。过滤掉不溶物。将二氯甲烷溶液再次浓缩而得粗油（34.5克）。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化（ SiO_2 ，150克；用2升7:3的己烷:二氯甲烷洗脱和2升二氯甲烷洗脱）。由此纯化的产物重量为14.6克（56%），将其从乙醇中重结晶。再次从乙醇中重结晶即得分

析纯的1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲基苯基]-乙酮, 熔点=59-61℃。

分析:

计算值 $C_{12}H_{15}BrO_2$: 53.15%C 5.58%H

实测值: 53.35%C 5.52%H

实施例60

1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苯基]苯基甲酮

将1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)苯基甲酮(14克, 61.4毫摩尔)、 K_2CO_3 (13克, 92.1毫摩尔)和1,3-二溴代丙烷(28克, 86毫摩尔)的乙腈(400毫升)溶液的混合物回流加热4小时。反应后进行薄层色谱。在反应最后, 过滤掉无机物, 在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在闪式色谱柱上纯化(SiO_2 , 140克; 用1.2升4:1的己烷:二氯甲烷洗脱)而得部分固化的产物: 15.44克(72%)。从乙醇中重结晶两次即得2.84克1-[4-(3-溴代丙氧基)-3-甲氧基苯基]苯基甲酮, 熔点=88-89℃。

分析:

计算值 $C_{17}H_{17}BrO_3$: 58.47%C 4.91%H

实测值: 59.03%C 4.87%H

实施例61

N-[2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯基]乙酰胺

(A) N-[2-(3-苯磺酰氧基丙氧基)苯基]乙酰胺

在N-[2-(3-羟基丙氧基)苯基]-乙酰胺（实施例113）（7.5克，36毫摩尔）的吡啶（90毫升）溶液中加入对甲苯磺酰氯（13.6克，56毫摩尔）。在甲苯磺酰氯进入溶液中后，使反应物于5℃放置16小时。将反应物倒入冰中即沉淀出棕色油。将含水上清液从油中滗去，残余油在乙醚中提取。用冷（5℃）3N盐酸洗涤乙醚，然后用盐水洗涤。将有机层干燥（MgSO₄），浓缩而得稠棕色油，5.3克。

(B) N-[2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基-苯基]乙酰胺

搅拌6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（3.4克，16毫摩尔）、N-[2-(3-苯磺酰氧基丙氧基)苯基]乙酰胺（5.3克，16毫摩尔）、K₂CO₃（2.2克）和乙腈（50毫升）的混合物并回流5小时。将反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取含水悬浮液。洗涤（水和盐水）乙酸乙酯，干燥（MgSO₄）并浓缩溶剂而得6.0克稠棕色油。将此油在硅胶Waters Prep 500 LC上进行色谱。将适当部分浓缩而得3.0克米色固体。将其从乙酸乙酯中重结晶（与母液一起浓缩）2.2克（33%）即得N-[2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基-苯基]乙酰胺的米色固体，熔点=118-120℃。

分析：

计算值C₂₃H₂₆FN₃O₃: 67.14%C 6.37%H 10.21%N

实测值: 67.06%C 6.43%H 10.23%N

实施例62

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-二甲基-氨基苯基]乙酮

(A) 1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-二甲基氨基苯基]乙酮

在氯化钠（2.3克，48.5毫摩尔的50%油分散）与二甲亚砜（75毫升）的悬浮液（在冰浴中冷却至3℃，于氮气流下）中滴加入溶于二甲亚砜（150毫升）的1-(4-羟基-3-二甲基氨基-苯基)乙酮（8.7克，48.5毫摩尔），因此温度不会超过7℃。加完后，移去冰浴，在环境温度搅拌反应物45分钟。再次使用冰浴，滴加入1-溴代-3-氯代丙烷（8.4克，53.4毫摩尔）的二甲亚砜（25毫升）溶液。加完后，在氮气下于环境温度搅拌反应18小时。将反应于冰浴中冷却至7℃，小心加入水（200毫升）。搅拌5分钟后，用乙酸乙酯萃取含水混合物（5×200毫升）。用水洗涤乙酸乙酯萃取液（2×50毫升），以MgSO₄干燥，浓缩而得22.2克黑色油状液体。将此化合物通过制备HPLC纯化，合并适当部分即得5.0克棕色油克。

(B) 1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-二甲基氨基苯基]乙酮

将1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-二甲基氨基苯基]乙酮（2.9克，11.3毫摩尔）、6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（2.5克，11.3毫摩尔）、K₂CO₃（200毫克）、KI（200毫克）和乙腈（125毫升）的混合物回流搅拌18小时。将冷却后的反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取含水混合物。用水洗涤乙酸乙酯萃取物，用硫酸镁干燥并浓缩而得5.3克琥珀油。将此化合物通过制备HPLC纯化

（Waters Associates prep LC/系统 500，用2个硅胶柱）。浓缩适当部分而得1.65克（33%）。与另外两部分合并后，用乙酸乙酯

提取此化合物（共3.4克，7.74毫摩尔），加入富马酸（0.90克，7.75毫摩尔）。在适度回流下搅拌混合物30分钟，然后在环境温度再搅拌1小时。将反应放置过夜，然后过滤而得3.6克。将该化合物从乙醇中重结晶两次而得2.3克，再从乙腈中重结晶一次而得1.9克该化合物的富马酸盐。通过将其悬浮在稀释NaOH中并用二氯甲烷萃取而使该化合物转化为游离碱。用水洗涤二氯甲烷萃取液并用MgSO₄干燥后，真空除去溶剂即得1.4克（14%）1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基-3-二甲基-氨基苯基]乙酮]的米色固体，熔点=94-96℃。

分析：

计算值C₂₅H₃₀FN₃O₃: 68.32%C 6.88%H 9.56%N

实测值: 67.74%C 6.74%H 9.40%N

实施例63

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-2-甲氧基苯基]乙酮盐酸盐

搅拌6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（4.4克，20毫摩尔）、1-[4-(3-氯代丙氧基)-2-甲氧基苯基]乙酮（4.8克，20毫摩尔）、K₂CO₃（2.8克）、KI（200毫克）和乙腈（110毫升）的混合物并回流16小时。过滤反应物，浓缩滤液而得9.0克棕色油。用丙酮提取该油，加入富马酸（2.5克，22毫摩尔）。将混合物加热至回流并在环境温度搅拌1小时。收集所得的富马酸盐（7.0克），然后用含水氢氧化钠使其转化为游离碱而得4.6克半固体。将该固体在硅胶上进行闪式色谱（用二氯甲烷-甲醇(10%)作为洗脱液），浓

缩适当部分后而得3.6克灰白色固体。将此固体溶于无水乙醚中，加热盐酸乙酯沉淀得3.3克盐酸盐。将该盐从乙醇中重结晶而得3.3克产物。除去吸附的乙醇即得2.8克（29%）的1-[4-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-2-甲氧基苯基]乙酮盐酸盐，熔点 = 193 – 195℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{28}ClFN_2O_4$: 62.27%C 6.10%H 6.05%N

实测值: 61.88%C 5.90%H 5.96%N

实施例64

1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯基]-2,2,2-三氟乙酮

(A) 4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸

在氮气下搅拌着的氢化钠（6.4克，130毫摩尔，约50%的油状分散体—乙醚洗涤）四氢呋喃悬浮液中滴加入吡啶（4.4克，60毫摩尔）的四氢呋喃（60毫升）。加完后，搅拌反应物15分钟，然后加入4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲醛（24.5克，107毫摩尔）。停止充氮，将空气喷入反应器中约3小时。然后于大气下的环境温度搅拌反应16小时。加入水，在冰浴中冷却反应，滴加入浓盐酸（25毫升）。再加入水，收集分离出的黄色固体而得16.2克产物。然后用乙酸乙酯萃取滤液而得另外9.3克。合并样品，从乙腈中重结晶而得12.6克淡黄色固体，熔点 = 154 – 156℃。将4.0克样品从乙腈中重结晶而得2.6克黄色固体。将其与0.4克另一样品合并，再次从乙腈中重结晶（用活性炭处理）即得2.0克4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸的黄色固体，熔点 = 157 – 159℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{13}ClO_4$: 54.00%C 5.35%H

实测值: 54.65%C 5.34%H

(B) 4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酰氯

在4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酸(2.4克, 10毫摩尔)的二氯甲烷(5毫升)混合物中加入溶于二氯甲烷(5毫升)中的亚硫酸氯(0.9毫升, 12毫摩尔)。搅拌反应并回流1小时, 然后在真空中除去二氯甲烷得到深色油状物。将此油用己烷研制, 收集用玻璃棒刮擦形成的固体, 得到1.6克4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酰氯, 熔点=60-63℃。

(C) 1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯基]-2,2,2-三氟乙酮

在搅拌下的4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲酰氯(10.0克, 38毫摩尔)的二氯甲烷(55毫升)溶液(冷却至-70℃)的混合物中缩合入反应剂溴代三氟甲烷(70克, 47毫摩尔)。然后加入溶于二氯乙烷(7毫升)中的反应剂六甲基磷三酰胺(9.4克, 41毫摩尔)。最初的90%应迅速加入, 余下的稍慢加入。完全加完后, 将反应在-70℃至-65℃继续搅拌1小时。使反应混合物恢复到室温。加入等体积的己烷, 将此层分离。底层用己烷萃取, 然后用乙醚萃取。合并萃取物并浓缩得5.6克稠的无色油状物。将该油在Waters Prep 500 LC(用两个硅胶柱, 20%的乙酸乙酯-己烷洗脱)上进行色谱。浓缩适当部分即得2.7克轻油, 其在高真空抽空后固化为蜡状白色固体(2.4克)1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯基]-2,2,2-三氟乙酮。

实施例65

4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基-3-羟基- α -甲基苯甲醇

(A) 1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-羟基-苯基]乙酮

在65℃将1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基-苯基]乙酮(10.0克, 41.2毫摩尔)和浓硫酸(50毫升)的混合物搅拌23小时。将冷却后的反应物倒入250克冰中, 剧烈搅拌10分钟。用二氯甲烷萃取含水混合物, 所得的二氯甲烷萃取液用5%的氢氧化钠充分洗涤。合并碱相, 用二氯甲烷洗涤。在冰浴中冷却含水混合物, 加入浓盐酸直至形成沉淀。过滤分离产物, 干燥得3.1克淡棕色固体。将其与另外的样品合并(共5.0克), 从甲苯中连续重结晶两次即得3.4克(22%) 1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-羟基-苯基]乙酮的米色固体, 熔点=101-103℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{13}ClO_3$: 57.78%C 5.73%H

实测值: 58.17%C 5.66%H

(B) 4-(3-氯代丙氧基)-3-羟基- α -甲基苯甲醇

在氮气下冷却至10℃的装有氢氧化钠(1.5克, 39.4毫摩尔)的烧瓶中缓慢加入溶于乙醇-四氢呋喃(120毫升, 2:1)中的1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-羟基-苯基]乙酮(6.0克, 26.2毫摩尔)。全部加完后, 移去冰浴, 于环境温度将反应物搅拌3小时。小心加入另外的硼氢化钠(0.2克, 5.3毫摩尔)。在环境温度搅拌1小时后, 真空除去溶剂。所得的固体残余物用水(100毫升)稀释, 放置过夜。通过真空过滤而分离产物, 得到3.8克。从甲苯中连续重结晶两次

即得3.3克(55%) 4-(3-氯代丙氧基)-3-羟基- α -甲基苯甲醇的淡棕色丙酮, 熔点 = 107 – 109℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{15}ClO_3$: 57.27%C 6.55%H

实测值: 57.60%C 6.43%H

(C) 4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-羟基- α -甲基苯甲醇

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(4.3克, 19.5毫摩尔)、4-(3-氯代丙氧基)-3-羟基- α -甲基苯甲醇的淡棕色丙酮(4.5克, 19.5毫摩尔)、KI(200毫克)、 $NaHCO_3$ (1.8克, 21.5毫摩尔)和 CH_3CN (125毫升)的混合物在氮气下回流搅拌24小时。将冷却后的反应物过滤, 用 CH_3CN 洗涤滤饼。浓缩滤液而得油状残余物, 其分配在水和乙酸乙酯之间。用水洗涤乙酸乙酯萃取物, 用硫酸镁干燥并浓缩而得8.6克深色油。将此油通过制备HPLC纯化(Waters Associates prep LC/系统 500)。将该化合物从乙醇中重结晶两次即得3.9克(49%) 4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丙氧基]-3-羟基- α -甲基苯甲醇的淡米色固体, 熔点 = 142 – 144℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{27}FN_2O_4$: 66.65%C 6.57%H 6.76%N

实测值: 66.68%C 6.35%H 6.72%N

实施例66

2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-二盐酸苯胺

(A) 2-(3-氯代丙氧基)苯胺

在氮气下搅拌着的氢氧化钠 (11.0克, 230毫摩尔50%的油状分散体) 二甲亚砜 (250毫升) 悬浮液中滴加入溶于二甲亚砜 (125毫升) 中的2-氨基苯酚 (4.4克, 60毫摩尔)。加完后, 在环境温度搅拌反应物1小时, 然后将其冷却至5℃ (冰浴)。滴加入3-氯代-1-溴代丙烷 (36.2克, 230毫摩尔) 的二甲亚砜 (50毫升) 溶液, 这样温度不会高于8℃。搅拌反应物4小时, 然后在环境温度放置16小时。将反应物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。洗涤 (水) 乙酸乙酯, 干燥 (硫酸镁), 浓缩溶剂而得25.4克深红色油。将约12.0克的该油在HPLC柱上进行色谱。浓缩最大的部分即得5.4克油状2-(3-氯代丙氧基)苯胺。

(B) 2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-二盐酸苯胺

搅拌6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.8克, 22毫摩尔)、2-(3-氯代丙氧基)苯胺 (4.0克, 22毫摩尔)、KI (0.2克) 和乙腈 (100毫升) 的混合物并回流10小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤 (水) 萃取液, 干燥 (硫酸镁), 浓缩溶剂而得9.0克红色固体。将该固体用乙醚研制而得3.0克米色固体。将此样品与另一样品 (1.1克) 合并, 通过使游离碱溶于乙醇并加入盐酸乙酯而制备盐酸盐。所得的盐 (3.5克) 从甲醇-乙醚中重结晶两次即得2.6克 (22%) 2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-二盐酸苯胺的棕色固体, 熔点 = 253 - 255℃。

分析:

计算值 $C_{21}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2HCl$: 57.02%C 5.92%H 9.50%N

实测值: 56.68%C 5.71%H 9.35%N

实施例67

N-[5-乙酰基-2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯基]-乙酰胺

(A) 1-[3-乙酰氧基-4-(3-氟代丙氧基)苯基]乙酮的制备

将搅拌下的1-[3-乙酰氧基-4-羟苯基]乙酮(7.7克, 40毫摩尔)、 K_2CO_3 (5.7克)、3-氟代-1-溴代丙烷(8.9克, 56毫摩尔)和丙酮(100毫升)的混合物回流16小时。将反应物冷却至环境温度并过滤。浓缩滤液得8.5克白色固体。将该固体从甲苯中重结晶, 然后从乙醇中重结晶而得6.5克灰白色固体。将3.3克该物质的样品在硅胶上进行闪式色谱(乙酸乙酯作为洗脱液)。浓缩适当的部分而得2.8克固体。将该固体从甲苯中重结晶, 然后从乙醇-水中重结晶即得2.2克(51%)的固体, 熔点=124-126℃。

分析:

计算值 $C_{13}H_{16}ClNO_3$: 57.89%C 5.98%H 5.19%N

实测值: 57.08%C 5.85%H 5.13%N

(B) N-[5-乙酰基-2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯基]-乙酰胺

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(4.4克, 20毫摩尔)、1-[3-乙酰氧基-4-(3-氟代丙氧基)苯基]乙酮(5.5克, 20.5毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.8克)和乙腈(70毫升)的混合物搅拌并回流16小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤(水)萃

取液，干燥（硫酸镁），然后浓缩而得9.5克棕色油。在乙酸乙酯中提取该油，加入盐酸乙酯直至反应物成酸性。收集粗棕色的盐酸盐（8.4克），用 NH_4OH 立即将其转化为游离碱而得5.4克棕色油状化合物。将此油在Waters制备HPLC上（用硅胶柱）进行色谱。浓缩适当部分即得3.5克N-[5-乙酰基-2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯基]-乙酰胺的白色固体，熔点=108–110℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4$: 66.21%C 6.22%H 9.27%N

实测值: 66.12%C 6.25%H 9.27%N

实施例68

3-[1-[3-(4-乙基-3-甲氧基苯氧基)丙基]-4-吡啶基-6-氟代-1,2-苯并异恶唑]盐酸盐

(A) 4-乙基-2-甲氧基苯酚

将加大麻素（Aldrich, 11.0克, 66毫摩尔）溶于无水乙醇（200毫升）中并加到1.5克5%的钨碳上。加入几滴浓盐酸，在摇动器上于42psi将混合物氢化。经硅藻土过滤反应混合物，浓缩滤液而得10.3克金色液体。将其用水稀释，用乙醚萃取，有机相用水和碳酸氢钠洗涤。干燥（硫酸镁）溶剂并浓缩即得9.3克淡黄色液体。

(B) 4-乙基-甲氧基-4-(3-氟代丙氧基)苯

搅拌4-乙基-2-甲氧基苯酚（9.0克, 59毫摩尔）、3-氟代-1-溴代丙烷（13.0克, 83毫摩尔）、 K_2CO_3 （6.2克）和丙酮（200毫

升)的混合物搅拌并回流16小时。冷却反应,然后过滤。浓缩滤液而得澄清液体。将该液体用稀释含水NaOH稀释,用乙醚萃取碱性混合物。洗涤(水)乙醚,干燥(硫酸镁),浓缩溶剂而得11.9克金色液体。将此液体进行闪式色谱而得到9.9克4-乙基-甲氧基-4-(3-氯代丙氧基)苯的无色液体。

(C) 3-[1-[3-(4-乙基-3-甲氧基苯氧基)丙基]-4-吡啶基-6-氟代-1,2-苯并异恶唑盐酸盐

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(4.0克,18毫摩尔)、KI(0.4克)、 K_2CO_3 (2.5克)、4-乙基-甲氧基-4-(3-氯代丙氧基)苯(4.4克,18毫摩尔)和乙腈混合物回流8小时。将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取含水悬浮液。洗涤(水)乙酸乙酯萃取液,干燥(硫酸镁),浓缩溶剂而得7.0克棕色油。将此油与另外的样品合并,合并的样品在硅胶上进行闪式色谱。浓缩适当的部分而得4.4克稠油,其放置后固化。将该固体溶于乙酸乙酯中,加入盐酸乙酯以沉淀4.5克白色盐酸盐。从丙酮中重结晶即得3.0克(29%) 3-[1-[3-(4-乙基-3-甲氧基苯氧基)丙基]-4-吡啶基-6-氟代-1,2-苯并异恶唑盐酸盐的白色固体,熔点=150-152℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{29}FN_2O_3 \cdot HCl$: 64.21%C 6.74%H 6.24%N

实测值: 64.38%C 6.84%H 6.14%N

实施例69

1-[3,5-二甲氧基-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-苯基]乙酮

(A) 3,5-二甲氧基-4-(3-溴代丙氧基)苯乙酮

于0℃氮气下的3,5-二甲氧基-4-羟基苯乙酮(5.2克)的二甲亚砜(50毫升)溶液中加入氢化钠(700毫克, 1.1克当量, 98%)。将所得的混合物搅拌10分钟直至停止产生气体。加入碳酸钾(4克), 然后加入1,3-二溴代丙烷。将混合物于60℃加热1小时。反应完毕后, 将反应物倒入水/冰混合物中, 所得溶液用乙酸乙酯(600毫升)萃取。用水和盐水洗涤乙酸乙酯, 然后浓缩而得油状物(9克)。将产物在硅胶上通过色谱纯化即得3,5-二甲氧基-4-(3-溴代丙氧基)苯乙酮的轻油, 7.6克。

(B) 1-[3,5-二甲氧基-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-苯基]乙酮

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(3.0克, 13.6毫摩尔)、K₂CO₃(2.1克, 15毫摩尔)和3,5-二甲氧基-4-(3-溴代丙氧基)苯乙酮(4.4克, 13.8毫摩尔)的乙腈(50毫升)溶液的混合物回流加热3小时。在反应最后, 用二氯甲烷(200毫升)稀释混合物。过滤不溶物。浓缩溶液而得油状物(10克)。在硅胶柱上通过闪式色谱进行纯化。得到无色油状产物(3.85克, 61%), 将其从乙醇(400毫升)中结晶而得2.94克1-[3,5-二甲氧基-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-苯基]乙酮的白色晶体, 熔点=107-108℃。

分析:

计算值C₂₅H₂₉FN₂O₅: 65.78%C 6.40%H 6.14%N

实测值: 65.84%C 6.44%H 6.15%N

实施例70

N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]苯基]乙酰胺半富马酸盐

(A) 3-(3-乙酰胺苯氧基)丙基溴化物

在3-乙酰胺苯酚 (15.1克) 的二氯甲烷 (500毫升) 溶液中加入碳酸钾 (20克), 然后加入1,3-二溴代丙烷 (30克)。将所得的混合物回流加热6小时, 然后于室温放置过夜。再过24小时后, 反应完成。将固体从反应混合物中过滤, 浓缩溶液至油状, 其经纯化后即得3-(3-乙酰胺苯氧基)丙基溴化物, 13.2克。

(B) N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]苯基]乙酰胺半富马酸盐

将搅拌下的6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (9.25克, 42毫摩尔)、K₂CO₃ (8克, 58毫摩尔) 和3-(3-乙酰胺苯氧基)丙基溴化物 (11.4克, 42毫摩尔) 的乙腈 (350毫升) 溶液的混合物回流加热3小时。在反应最后, 冷却反应, 过滤, 用二氯甲烷 (100毫升) 洗涤固体。在旋转蒸发器上除去有机溶剂得到粗油 (18克)。在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。由此纯化的产物为油状, 12.2克, 70%。通过将游离碱溶于乙醇并用富马酸的乙醇溶液

(850毫克:5毫升) 处理而制备分析纯的样品。所得的N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]苯基]乙酰胺半富马酸盐重量为2.73克, 熔点 = 184 - 186℃。

分析:

计算值C₂₃H₂₆FN₃O₂ · 0.5C₄H₄O₄: 63.95%C 6.01%H
8.94%N

实测值: 63.47%C 5.94%H 8.78%N

实施例71

3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯胺

将搅拌下的N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯基]乙酰胺 (9.2克, 22毫摩尔) (如前述实施例制备) 的15%盐酸 (110毫升) 溶液混合物在100℃加热2.5小时, 直至形成均匀溶液。将反应在冰浴中冷却至0℃, 用50%的NaOH碱化。产物用乙酸乙酯萃取 (3×200毫升)。用水和盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 以Na₂SO₄干燥。除去溶剂。粗产物在闪式色谱柱上进行纯化。所得的产物为固体: 6.6克 (80%)。从热乙醇 (50毫升) 中重结晶即得3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯胺的灰白色晶体, 熔点=115-117℃。

分析:

计算值C₂₁H₂₄FN₃O₂: 68.27%C 6.55%H 11.37%N

实测值: 68.34%C 6.53%H 11.31%N

实施例72

3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-4-甲氧基苯胺

将3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]苯胺-4-甲氧基丙基乙酰胺 (4.2克, 9.5毫摩尔) (如上述实施例26制备) 的15%盐酸 (60毫升) 溶液混合物回流 (110℃) 加热2小时。在反应最后, 将溶液冷却至0℃, 然后用25%的NaOH碱化至pH值

10. 将产物萃取入乙酸乙酯(300毫升)中。用水和盐水洗涤乙酸乙酯溶液,以 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂。粗油在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。所得的产物为油状,2.6克。从乙醇(5毫升)及石油醚(3毫升)中结晶即得3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-4-甲氧基苯胺的精细晶体,熔点=94-95℃。

分析:

计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$: 66.15%C 6.56%H 10.52%N

实测值: 66.16%C 6.54%H 10.44%N

实施例73

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲基氨基苯基]乙酮富马酸盐

(A) 1-[(3-N-乙酰基-N-甲基氨基)-4-羟苯基]乙酮

将2-甲氧基(甲基氨基)苯(26.0克,190毫摩尔)和1,2-二氯乙烷溶液冷却至10-15℃,缓慢滴加入溶于二氯乙烷(50毫升)中乙酰氯溶液(33.8克,430毫升)。加完后,接着加入另外100毫升二氯乙烷。将反应冷却至0℃,经45分钟的时间加入氯化铝(72.3克,540毫摩尔)以使温度不超过10℃。加完后,将反应加热至回流并在氮气下搅拌18小时。冷却反应物,倒入冰中。所得水相进一步用二氯甲烷萃取,合并的萃取液用水洗涤,以硫酸镁干燥,浓缩而得32.0克1-[(3-N-乙酰基-N-甲基氨基)-4-羟苯基]乙酮的棕色固体,熔点=168-171℃。

(B) 1-(4-羟基-3-甲基氨基苯基)乙酮

将1-[3-N-乙酰基-N-甲基氨基)-4-羟基苯基]乙酮 (15.0克, 72.4毫摩尔) 和浓盐酸 (150毫升) 回流搅拌3小时。终止加热, 使反应放置过夜。将反应混合物转入1升的烧杯中, 于冰盐浴中冷却。小心加热碳酸氢钠固体直至pH约为2, 然后将含水混合物放置过夜。当pH达到8后, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。用200毫升等分水洗涤乙酸乙酯萃取液, 然后使其通过硅藻土床。用新制乙酸乙酯洗涤滤饼后, 分离各相。将乙酸乙酯萃取液再用水洗涤数次, 用硫酸镁干燥, 浓缩而得10.5克1-(4-羟基-3-甲基氨基苯基)乙酮的暗色固体。

(C) 1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲基氨基苯基]乙酮

在氮气下搅拌着的氯化钠 (0.87克, 18.2毫摩尔50%的油状分散体) 的二甲亚砜 (25毫升) 悬浮液 (于冰浴中冷却至0℃) 中滴加入溶于二甲亚砜 (55毫升) 中的1-(4-羟基-3-甲基氨基苯基)乙酮 (3.0克, 18.2毫摩尔), 这样温度不会超过3℃。加完后, 于环境温度搅拌反应80分钟。将反应冷却至5℃, 滴加入1-溴代-3-氯代丙烷 (3.1克, 0.00120摩尔) 的二甲亚砜 (20毫升) 溶液。加完后, 移去冰浴, 在环境温度搅拌反应2.5小时。小心加入水 (75毫升), 猛烈搅拌5分钟后, 将反应放置过夜。用乙酸乙酯萃取含水混合物, 用水洗涤乙酸乙酯萃取液, 以硫酸镁干燥, 浓缩而得3.9克暗色固体。将该化合物通过制备HPLC纯化而得2.4克米色固体。将其与另外的样品合并 (共3.8克), 从乙醇中连续重结晶两次即得2.1克 (31%) 的1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲基氨基苯基]乙酮的松散米色固体, 熔点=115-117℃。

分析:

计算值 $C_{12}H_{16}ClNO_2$: 59.63%C 6.67%H 5.79%N

实测值: 59.49%C 6.64%H 5.79%N

(D) 1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲基氨基苯基]乙酮富马酸盐

将搅拌下的6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻唑 (1.9克, 79毫摩尔)、1-[4-(3-氯代丙氧基)-3-甲基氨基苯基]乙酮 (1.9克, 79毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.1克)、KI (0.1克) 和乙腈 (95毫升) 的混合物回流16小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水悬浮液。洗涤 (水和盐水) 萃取液, 干燥 (硫酸镁), 然后将溶剂浓缩而得3.2克稠棕色油。将该油在Waters Prep 500 LC硅胶柱上进行色谱, 浓缩适当的部分而得1.5克棕色油。将该油溶于丙酮中, 加入富马酸 (0.4克, 0.003摩尔), 收集1.9克白色富马酸盐。将该盐从二甲亚砜中重结晶即得1.1克 (25%) (D) 1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲基氨基苯基]乙酮富马酸盐的白色固体, 熔点 = 198 – 200℃。

分析:

计算值 $C_{28}H_{32}FN_3O_6S$: 60.31%C 5.78%H 7.54%N

实测值: 60.02%C 5.88%H 7.68%N

实施例74

N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-4-甲氧基苯基]乙酰胺

(A) N-[3-(3-氯代丙氧基)-4-甲氧基苯基]乙酰胺

在氮气下搅拌着的氯化钠（1.8克，38毫摩尔）的二甲亚砜（60毫升）悬浮液中滴加入溶于二甲亚砜（23毫升）中的N-(3-羟基-4-甲氧基)乙酰胺（6.1克，34毫摩尔）。加完后，将反应物于环境温度搅拌0.5小时，然后滴加入3-氯代-1-溴代丙烷（5.2克，33毫摩尔）的二甲亚砜（10毫升）溶液。将反应物在环境温度搅拌16小时，然后倒入水中，用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤（水）萃取液，干燥（硫酸镁），浓缩溶剂而得紫色固体。将该固体用乙醚研制，收集到2.8克紫色固体。将该样品与另一样品（1.2克）合并，从甲苯中重结晶两次而得2.9克灰白色固体。在200克硅胶上将此固体进行闪式色谱，用乙酸乙酯洗脱柱子，随后浓缩适当的部分而得2.4克白色固体。从甲苯中重结晶该化合物即得2.2克（17%）的N-[3-(3-氯代丙氧基)-4-甲氧基苯基]乙酰胺，熔点=112-114℃。

分析:

计算值 $C_{12}H_{16}ClNO_3$: 55.93%C 6.26%H 5.44%N

实测值: 56.25%C 6.29%H 5.44%N

(B) N-[3-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-4-甲氧基苯基]乙酰胺

将搅拌下的6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑（4.0克，17毫摩尔）、N-[3-(3-氯代丙氧基)-4-甲氧基苯基]乙酰胺（4.3克，17毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.3克）、KI（0.2克）和乙腈（200毫升）的混合物回流10小时。过滤冷却后的反应混合物，浓缩滤液而得暗色油。将此油溶于丙酮中，加入盐酸乙酯而得5.7克黄色盐酸盐。将该盐转化为游离碱，所得油（5.2克）在Waters Associate Prep LC

上（用硅胶柱）进行色谱。浓缩适当的部分得到4.7克油状物，将其转化为盐酸盐。将该盐转化为其游离碱而得2.8克棕色油。将此油与乙醚一起猛烈搅拌即得1.4克（18%）N-[3-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-4-甲氧基苯基]乙酰胺的白色固体，熔点 = 109 – 111℃。

分析：

计算值C₂₄H₂₈FN₃O₃S: 63.00%C 6.17%H 9.18%N

实测值: 62.80%C 6.17%H 8.86%N

实施例75

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲基苯基]乙酮盐酸盐

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑（4.0克，17毫摩尔）、1-[4-(3-氟代丙氧基)-3-甲氧基苯基]乙酰胺（4.1克，17毫摩尔）、K₂CO₃（2.3克）、KI（0.2克）和乙腈（100毫升）的混合物回流9小时。将反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取含水混合物。洗涤（水）萃取液，干燥（硫酸镁），将溶剂浓缩而得8.0克棕色油。将此油在Waters Prep 500 LC硅胶柱上进行色谱。浓缩适当的部分得到胶状残余物，其用异丙醚研制后而得1.9克白色固体。将该固体溶于无水乙醇中，加入盐酸乙酯以沉淀1.7克盐酸盐。浓缩异丙醚滤液，类似处理残余物而得另外0.5克盐。合并样品，从无水乙醇中重结晶即得1.7克（21%）1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲基苯基]乙酮盐酸盐的白色固体，熔点 = 221 – 223℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{27}FN_2O_3S \cdot HCl$: 60.18%C 5.89%H 5.85%N

实测值: 60.01%C 5.97%H 5.79%N

实施例76

N,N-二甲基-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯甲酰胺

(A) N,N-二甲基-4-溴代丙氧基-3-甲氧基苯甲酰胺

在N,N-二甲基-4-羟基-3-甲氧基苯甲酰胺 (5.64克, 28.7毫摩尔) 的乙腈 (450毫升) 溶液中加入碳酸钾 (7.9克), 然后加入1,3-二溴代丙烷 (11.6克)。将所得的反应混合物回流3小时, 于室温搅拌12小时。过滤混合物并浓缩至油状。通过柱色谱纯化后, 得到无色油状 (7.6克) N,N-二甲基-4-溴代丙氧基-3-甲氧基苯甲酰胺。

(B) N,N-二甲基-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯甲酰胺

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.9克, 17.7毫摩尔)、N,N-二甲基-4-溴代丙氧基-3-甲氧基苯甲酰胺 (5.54克, 17.5毫摩尔) 和 K_2CO_3 (3克) 的乙腈 (250毫升) 溶液的混合物回流加热1小时。在反应最后, 过滤掉不溶物并用二氯甲烷洗涤。于旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。所得的产物为重7克的油。从热乙醇 (45毫升) 中结晶即得分析纯的N,N-二甲基-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]

丙氧基]-3-甲氧基苯甲酰胺, 3.95克, 50%, 淡黄色晶体, 熔点 = 126 – 127℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{30}FN_3O_4$: 65.92%C 6.64%H 9.22%N

实测值: 65.76%C 6.64%H 9.14%N

实施例77

1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮肟

将如上述实施例3制备的1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮 (4.3克, 10毫摩尔)、盐酸羟胺 (1.3克, 18毫摩尔)、乙酸铝 (1.7克, 22毫摩尔) 和乙醇-水的混合物搅拌并回流16小时。将反应物倒入水中, 于冰浴中冷却混合物, 干燥而得4.6克肟盐酸盐, 熔点 = 216 – 218℃。将该化合物分散在水中, 加入氢氧化铝直至确定悬浮液为碱性。然后将此碱性悬浮液用二氯甲烷萃取, 用水洗涤、以硫酸镁干燥后, 浓缩萃取液, 收集到3.0克熔点为168 – 179℃的白色固体。将此化合物从二甲亚砜中重结晶即得2.3克 (52%) 1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮肟的白色固体, 熔点 = 168 – 170℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{28}FN_3O_4$: 65.29%C 6.39%H 9.52%N

实测值: 65.27%C 6.44%H 9.46%N

实施例78

1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮肟O-甲基醚

将如上述实施例3制备的1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮 (4.3克, 10毫摩尔)、盐酸甲氧胺 (0.93克, 10毫摩尔) 的吡啶 (75毫升) / 乙醇 (75毫升) 溶液的混合物回流16小时。减压下蒸发掉大部分溶剂, 残余物用水稀释而沉淀出1.6克白色固体, 熔点 = 200 – 201℃。含水滤液经放置后沉积出另一份白色晶体, 得到1.2克熔点为70 – 72℃的淡黄色固体。将最初的晶体用含水NaOH转化为其游离碱。用乙酸乙酯萃取后, 得到1.2克游离碱。合并该两份样品, 从异丙醚中重结晶即得2.0克 (44%) 1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮肟O-甲基醚的无色晶体, 熔点 = 97 – 99℃。

分析:

计算值C₂₅H₃₀FN₃O₄: 65.92%C 6.64%H 9.22%N

实测值: 65.89%C 6.86%H 9.15%N

实施例79

1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮肟

将搅拌下的如上述实施例3制备的1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮 (4.3克, 10毫摩尔)、肟 (0.8克, 2.5毫摩尔) 和乙醇 (40毫升) 的混合物回流16

小时。将冷却后的溶液浓缩至油状残余物。该残余物用水研制，收集所得固体而得4.2克1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮的黄色固体。将该化合物从异丙醇中重结晶，然后从甲苯中重结晶即得1.7克(39%)，熔点=106-108℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{29}FN_4O_3$: 65.44%C 6.64%H 12.72%N

实测值: 65.38%C 6.55%H 12.55%N

实施例80

盐酸6-氟代-3-[1-[3-2-甲氧基-4-(1-甲基乙基)苯氧基]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

将丁基锂(4.7毫升, 2.3M的己烷溶液, 10.7毫摩尔)的四氢呋喃(65毫升)溶液于氮气下搅拌并在异丙醇-干冰浴中冷却至-70℃。在10分钟内分批加入溴化甲基三苯基磷(3.8克, 10.6毫摩尔)。加完后, 将反应在-65℃搅拌1小时, 然后缓慢升至环境温度, 继续搅拌3.5小时。冷却反应至0℃, 于30分钟内滴加入如上述实施例3制备的的1-4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮溶液(4.7克, 0.0110毫摩尔)。加完后, 将反应于环境温度搅拌19小时。将反应物倒入水中, 用乙醚萃取含水混合物。乙醚萃取液用水洗涤数次, 用硫酸镁干燥, 浓缩而得7.0克淡橙色固体。从甲苯-己烷中重结晶而得1.4克氧化三苯基磷, 浓缩滤液而得5.5克透明米色固体。将其与另外的样品合并(共6.5克), 通过制备HPLC (Water's Associate prep LC/

系统 500) 纯化而得 5.2 克米色固体, 其可被氧化三苯基膦污染。

在无水乙醇 (300 毫升) 和甲醇 (5 滴) 中提取该化合物, 加入盐酸乙酯沉淀出 4.0 克浅白色固体, 熔点 = 192 – 194 °C。

分析:

计算值 $C_{25}H_{30}ClFN_2O_3$: 65.14% C 6.56% H 6.08% N

实测值: 64.95% C 6.62% H 6.04% N

实施例 81

(E)-1-[4-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-丁基]氧]-3-甲氧基苯基]乙酮

将 6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.2 克, 10 毫摩尔)、 K_2CO_3 (2 克)、(E)-4-[(4-溴代-2-丁基)氧]-3-甲氧基苯乙酮 (4.0 克, 1.3 克当量) 的乙腈 (100 毫升) 溶液的混合物回流加热 2 小时。在反应最后, 于旋转蒸发器上除去溶剂。将残余物萃取入二氯甲烷 (300 毫升) 中。过滤掉不溶物。浓缩二氯甲烷。粗产物在闪式色谱柱上纯化。洗脱的产物为油状物, 重量 2.87 克 (64%)。从乙醇: 己烷 (20 毫升: 5 毫升) 中重结晶即得 (E)-1-[4-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-丁基]氧]-3-甲氧基苯基]乙酮的灰白色晶体: 2.46 克; 熔点 = 91 – 93 °C。

分析:

计算值 $C_{25}H_{27}FN_2O_4$: 68.48% C 6.21% H 6.39% N

实测值: 68.28% C 6.12% H 6.27% N

实施例 82

(Z)-1-[4-[(4-氯代-2-丁基)氧]-3-甲氧基苯基]乙酮

将搅拌下的4-羟基-3-甲氧基苯乙酮（16.6克，10毫摩尔）、
K₂CO₃（14克，100毫摩尔）和顺式-1,4-二氯-2-丁烷（Aldrich，
15克，120毫摩尔）的乙腈（250毫升）溶液的混合物回流加热2.5
小时。过滤混合物，浓缩得油状物。通过闪式色谱纯化。合并含
有最纯净产物的部分，浓缩而得白色晶体，7.7克，30%。将其从
乙醚中重结晶而得分析纯的(Z)-1-[4-[(4-氯代-2-丁基)氧]-3-甲氧基
苯基]乙酮（2.72克），熔点=64-66℃。

分析：

计算值C₁₃H₁₅ClO₃: 61.30%C 5.94%H

实测值: 61.28%C 5.94%H

实施例83(Z)-1-[4-[[4-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-丁基]氧]-3-甲氧基苯基]乙酮

将搅拌下的6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（2.2克，10毫摩
尔）、K₂CO₃（1.8克，13毫摩尔）和(Z)-1-[4-[(4-氯代-2-丁基)
氧]-3-甲氧基苯基]乙酮（3.43克，9.7毫摩尔）的乙腈（100毫升）
溶液的混合物回流加热1-1/2小时。在反应最后，除去溶剂，加入
二氯甲烷（250毫升）后过滤无机物。再次除去二氯甲烷溶剂。将
粗油在两个闪式色谱柱上纯化而得无色油（2.78克）。通过在真
空泵上剧烈干燥而将此油固化。从乙醇（10毫升）和己烷（2毫
升）中重结晶即得分析纯的(Z)-1-[4-[[4-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-

3-基)-1-哌啶基]-2-丁基|氧]-3-甲氧基苯基|乙酮, 1.83克; 熔点 = 57
- 59℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{27}FN_2O_4$: 68.48%C 6.21%H 6.39%N

实测值: 68.26%C 6.18%H 6.32%N

实施例84

(E)-1-[3-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-丁基|氧]-
4-羟苯基|乙酮盐酸盐

将(E)-1-[3-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-丁基|
氧]-4-苄氧苯基|乙酮 (5.5克, 10.7毫摩尔)、乙酸 (50毫升) 和
盐酸 (6毫升) 于75℃加热2小时。在反应最后, 于旋转蒸发器上
使溶剂减少至约20毫升。将溶液倒入冰水 (350毫升) 中, 用二氯
甲烷 (3 × 250毫升) 萃取。二氯甲烷溶液用盐水洗涤, 以硫酸钠
干燥。浓缩溶剂后形成固体。通过过滤将其收集 (3.4克)。从热
甲醇 (40毫升) 中重结晶即得1.82克(E)-1-[3-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯
并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-丁基|氧]-4-羟苯基|乙酮盐酸盐的白色
晶体, 37.5%, 熔点 = 208 - 210℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{25}FN_2O_4 \cdot HCl$: 62.54%C 5.69%H 6.08%N

实测值: 62.40%C 5.60%H 6.04%N

实施例85

(E)-1-[3-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-丁基]氧]-4-苄氧基苯基]乙酮

(A) (E)-3-[(4'-溴代-2'-丁基)氧]-4-苄氧基苯乙酮

在4-苄氧基-3-羟基苯乙酮 (17.6克) 的乙腈 (200毫升) 溶液中加入碳酸钾 (10克), 接着加入(E)-1,4-二溴代丙烷 (19克)。将所得混合物回流加热3小时。浓缩混合物, 萃取入二氯甲烷中, 过滤除去钾盐。除去溶剂, 所得物通过闪式色谱纯化即得20.5克(E)-3-[(4'-溴代-2'-丁基)氧]-4-苄氧基苯乙酮的白色晶体。

(B) (E)-1-[3-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-丁基]氧]-4-苄氧基苯基]乙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.62克, 25.5毫摩尔)、K₂CO₃ (4克, 29毫摩尔) 和(E)-3-[(4'-溴代-2'-丁基)氧]-4-苄氧基苯乙酮 (10克, 26.6毫摩尔) 的乙腈 (125毫升) 溶液的混合物回流加热3.5小时。冷却反应混合物, 浓缩得粗固体。将残余物萃取入二氯甲烷 (300毫升) 中, 过滤不溶物。将二氯甲烷溶液中的粗产物在闪式色谱柱上纯化。所纯化的产物为重量8克的浅白色固体。从热乙醇中重结晶即得7.11克(E)-1-[3-[[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-丁基]氧]-4-苄氧基苯基]乙酮的灰白色晶体, 熔点 = 124 – 125℃。

分析:

计算值C₃₁H₃₁FN₂O₄: 72.36%C 6.07%H 5.44%N

实测值: 72.23%C 6.04%H 5.04%N

实施例86

6-氟代-3-[1-[3-[(5-甲氧基-1H-吡啶-6-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

(A) 6-(3-氯代丙氧基)-5-甲氧基吡啶

在搅拌下的氢化钠（0.94克，19.6毫摩尔50%的油状分散体）的二甲亚砜（20毫升）悬浮液（氮气下，冷却至-5℃）中滴加入溶于二甲亚砜（60毫升）5-甲氧基-6-羟基吡啶（3.2克，19.6毫摩尔），从而温度不会超过-2℃。加完后，于0℃搅拌反应45分钟。使反应温度保持在-5℃至0℃之间的同时，缓缓加入溶于二甲亚砜（15毫升）的1-溴代-3-氯代丙烷（3.1克，19.6毫摩尔）溶液。在氮气下于环境温度搅拌反应21小时。在冰浴中冷却反应，加入水以破坏过量的氢化钠，用乙酸乙酯萃取含水混合物。乙酸乙酯萃取液用水洗涤，以硫酸镁干燥，浓缩而得5.3克暗色油状液体。将其与另外的样品合并（共10.0克），通过制备HPLC（Waters Associate prep LC/系统500）纯化而得5.1克棕色固体。将2.5克样品从异丙醇中重结晶即得1.1克（30%）6-(3-氯代丙氧基)-5-甲氧基吡啶的米色晶体，熔点=73-75℃。

分析：

计算值C₁₂H₁₄ClNO₂: 60.13%C 5.89%H 5.84%N

实测值: 60.26%C 5.86%H 5.77%N

(B) 6-氟代-3-[1-[3-[(5-甲氧基-1H-吡啶-6-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（2.5克，11.5毫摩尔）、6-(3-氯代丙氧基)-5-甲氧基吡啶（2.5克，10.4毫摩尔）、K₂CO₃（1.6克，11.5毫摩尔）、KI（200毫克）和乙腈（100毫升）的混

合物在氮气下回流搅拌40小时。将冷却后的反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取液用水和盐水洗涤，以硫酸镁干燥，浓缩而得4.0克固体。将该化合物从乙醇中重结晶而得3.3克。从乙醇中再次重结晶（用活性炭处理）即得2.9克（66%）6-氟代-3-[1-[3-[(5-甲氧基-1H-吡啶-6-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑的米色固体，熔点=156-158℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{26}FN_3O_3$: 68.07%C 6.19%H 9.92%N

实测值: 68.89%C 6.07%H 9.91%N

实施例87

6-氟代-3-[1-[3-[(1H-吡啶-7-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑半富马酸盐

(A) 7-(3-氟代丙氧基)吡啶

在氮气下搅拌着的氯化钠（0.8克，17毫摩尔50%的油状分散体）的二甲亚砜（20毫升）悬浮液中滴加入7-羟基吡啶（2.1克，15.7毫摩尔）的二甲亚砜（20毫升）溶液。加完后，在环境温度搅拌反应0.5小时，然后冷却至15℃。在该冷却后的溶液中滴加入1-溴代-3-氟代丙烷（2.5克，15.7毫摩尔）的二甲亚砜（5毫升）溶液。然后在环境温度搅拌反应16小时。将反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取含水悬浮液。乙酸乙酯萃取液用水洗涤，以硫酸镁干燥，浓缩溶剂深棕色油。在硅胶上进行闪式色谱后得到1.0克无色油状7-(3-氟代丙氧基)吡啶。

分析：

计算值 $C_{11}H_{12}ClNO$: 63.01%C 5.77%H 6.68%N

实测值: 60.25%C 5.61%H 6.65%N

(B) 6-氟代-3-[1-[3-[(1H-吡啶-7-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑半富马酸盐

将搅拌下的7-(3-氟代丙氧基)-1H-吡啶(3.5克, 17毫摩尔)、6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(3.5克, 17毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.3克)和乙腈(60毫升)的混合物回流11小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。乙酸乙酯萃取液用水洗涤, 以硫酸镁干燥, 浓缩溶剂而得暗色油。将该油在硅胶上进行闪式色谱。浓缩适当部分后, 得到3.0克白色泡沫状物。将此物如乙酸乙酯(75毫升)中, 加入富马酸(0.97克, 83毫摩尔)。将该混合物稍微加热至回流, 然后于环境温度搅拌1.5小时。收集所得的不溶白色富马酸盐, 即4.2克产物。将该盐从二甲亚砜中重结晶而得3.1克(36%) 6-氟代-3-[1-[3-[(1H-吡啶-7-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑半富马酸盐的白色固体, 熔点=213-215℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{26}FN_3O_4$: 66.50%C 5.80%H 9.31%N

实测值: 66.23%C 6.14%H 9.39%N

实施例88

6-氟代-3-[1-(3-羟丙基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(10.0克, 45毫摩尔)、 K_2CO_3 (10.0克)、3-溴代-1-丙醇(7.3克, 46毫摩尔)和乙腈(200毫升)的混合物回流3小时。将反应物倒入水中, 收

集7.1克米色固体。滤液用二氯甲烷萃取，浓缩后收集到另外6.7克粗固体。合并这些固体，用回流乙酸乙酯研制后得到8.0克6-氟代-3-[1-(3-羟丙基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑的灰白色固体。将样品(4.0克)从乙醇-水(用活性炭处理)中重结晶而得2.4克(40%)醇的白色固体，熔点=140-142℃。

分析:

计算值 $C_{15}H_{19}FN_2O_2$: 64.73%C 6.88%H 10.06%N

实测值: 64.79%C 6.97%H 10.03%N

实施例89

6-氟代-3-[1-(2-噻唑基)丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐

将搅拌下的6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑(3.6克, 13毫米尔的)四氢呋喃(50毫升)悬浮液中滴加入溶于四氢呋喃(20毫升)中的双三甲基甲硅烷酰胺钾(1.6克, 14毫米尔)。加完后, 于环境温度搅拌反应5分钟, 然后加入2-氯代噻唑(1.6克, 14毫米尔)。于环境温度搅拌反应4小时, 此时的TLC显示出不完全反应。加入另外量的碱(0.5克), 使反应在环境温度再进行14小时。将反应物倒入水中, 用二氯甲烷萃取含水混合物。萃取液用水洗涤, 以碳酸钾干燥, 浓缩溶剂而得潮湿固体。将该固体用乙醚研制, 收集所分离的产物而得1.0克起始醇。然后浓缩滤液而得3.8克蜡状黄色固体。将该物质与另外2.6克合并, 合并后的样品在硅胶上进行闪式色谱, 开始用乙酸乙酯洗脱, 然后用8%的二乙胺-乙酸乙酯洗脱。浓缩适当部分得到3.0克所需化合物的黄色固体。用富马酸的丙酮溶液将该固体转化为富马酸盐, 然后转化为

其游离碱。将其与另外的样品合并，合并的样品（3.8克）在HPLC硅胶上进行色谱（4.5%的甲醇-二氯甲烷作为洗脱液）。浓缩适当的部分即得1.6克黄色固体。制备而得的富马酸盐为2.1克（16%）的6-氟代-3-[1-(2-噻唑氧)丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐，熔点=184-186℃。

分析：

计算值 $C_{23}H_{25}FN_4O_6$: 58.47%C 5.33%H 11.86%N

实测值: 58.52%C 5.34%H 11.80%N

实施例90

6-乙酰-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]甲基-1,4-苯并二恶烷

(A) 6-乙酰-2-甲磺酰氧甲基-1,4-苯并二恶烷

将6-乙酰-2-羟基甲基-1,4-苯并二恶烷（3.39克，16.3毫摩尔）溶于三氯甲烷（100毫升）中。在0℃将三乙胺（2.5克）加到甲磺酰氯（2.5克，1.35克当量）中。于室温将混合物搅拌2小时。然后将混合物过滤，用冰/稀盐酸混合物（150毫升）、碳酸氢钠和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩而得5.6克。在硅胶柱上色谱后，得到3.64克（78%产率）的6-乙酰-2-甲磺酰氧甲基-1,4-苯并二恶烷。

(B) 6-乙酰-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]甲基-1,4-苯并二恶烷

将搅拌下的6-氟代-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑（3.0克，13.6毫摩尔）、 K_2CO_3 （2克，14.5毫摩尔）和6-乙酰-2-甲磺酰氧甲基-1,4-苯并二恶烷（3.5克，12毫摩尔）的乙腈（100毫升）溶液的混

合物回流加热3小时。在反应最后，于旋转蒸发器上除去溶剂。残余物萃取入二氯甲烷（350毫升）中，过滤掉不溶物。浓缩二氯甲烷溶液，粗油通过闪式色谱纯化。所得的产物重量为3.38克（59%）。从乙醇中重结晶即得6-乙酰-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]甲基-1,4-苯并二恶烷的淡黄色晶体（3.2克），熔点 = 122 – 123 °C。

分析：

计算值C₂₃H₂₃FN₂O₄: 67.31%C 5.65%H 6.83%N

实测值: 67.24%C 5.50%H 6.75%N

实施例91

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]甲基-1,4-苯并二恶烷

将搅拌下的6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（3.0克，3.6毫摩尔）、K₂CO₃（2.45克，17.7毫摩尔）、2-甲磺酰氧甲基-1,4-苯并二恶烷（3.35克，13.7毫摩尔）的乙腈（100毫升）溶液的混合物回流加热12小时。在反应最后，过滤不溶物并用二氯甲烷漂洗。浓缩有机溶液。粗油在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。合并含有纯净产物的部分，浓缩而得淡黄色油（3.94克，74%）。从乙醇和石油醚中重结晶即得2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]甲基-1,4-苯并二恶烷的灰白色晶体，2.22克，熔点 = 86 – 87 °C。

分析：

计算值C₂₁H₁₃FN₂O₃: 68.47%C 5.75%H 7.60%N

实测值: 68.33%C 5.75%H 7.51%N

实施例92

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1,4-苯并二恶烷

(A) 2-甲磺酰氧乙基-1,4-苯并二恶烷

在化合物2-羟乙基-1,4-苯并二恶烷 (11.96克) 的二氯甲烷 (450毫升) 加入三乙胺 (0.12摩尔, 10毫升)。然后滴加入甲磺酰氯, 在室温将反应混合物搅拌2小时。反应完全后, 用水和盐水洗涤溶液, 浓缩至油状, 将其在硅胶上通过色谱纯化而得2-甲磺酰氧乙基-1,4-苯并二恶烷, 17.08克。

(B) 2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1,4-苯并二恶烷

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.7克, 21毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.5克, 25.4毫摩尔)、2-甲磺酰氧乙基-1,4-苯并二恶烷 (5.5克, 21.3毫摩尔) 的乙腈 (250毫升) 溶液的混合物回流加热3.5小时。在反应最后, 过滤掉不溶物。用二氯甲烷 (200毫升) 洗涤该固体。合并溶液并蒸发得油状物。将此油在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。所得的产物从乙醇中重结晶。收集到2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1,4-苯并二恶烷, 重量3.8克, 48%, 熔点 = 112 – 113℃。

分析:

计算值 $C_{22}H_{23}FN_2O_3$: 69.09%C 6.06%H 7.32%N

实测值: 69.17%C 6.02%H 7.31%N

实施例93

6-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-7-甲氧基-1-四氢萘酮

(A) 6-(3-氯代丙氧基)-7-甲氧基-1-四氢萘酮

将6-羟基-7-甲氧基-1-四氢萘酮 (J.Org.Chem., 1985, 50, 4937) (1.5克, 7.8毫摩尔)、K₂CO₃ (1.7克, 12.3毫摩尔) 和丙酮 (30毫升) 的混合物在氮气下回流搅拌45分钟。将反应冷却至环境温度, 在混合物中滴加入溶于8毫升丙酮中的1-溴代-3-氯代丙烷 (1.9克, 12.1毫摩尔) 溶液。全部加完后, 将反应加热至回流, 于氮气下搅拌21小时。将反应冷却至环境温度并过滤。滤饼用丙酮充分洗涤, 浓缩滤液而得2.0克6-(3-氯代丙氧基)-7-甲氧基-1-四氢萘酮的琥珀色油。

(B) 6-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-7-甲氧基-1-四氢萘酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (0.78克, 3.6毫摩尔)、K₂CO₃ (0.60克, 4.1毫摩尔)、KI (100毫克)、6-(3-氯代丙氧基)-7-甲氧基-1-四氢萘酮 (0.87克, 3.2毫摩尔) 和乙腈 (50毫升) 的混合物在氮气下回流搅拌17小时。将冷却后的反应物倒入100毫升水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。用盐水洗涤乙酸乙酯萃取液, 以硫酸镁干燥, 浓缩而得1.7克棕色油。将此油通过制备 HPLC (Waters Associate Prep LC/系统500) 纯化而得1.0克淡棕色油。将其于另外的样品合并 (共2.3克), 从乙醇中重结晶而得1.7克。随后再次从乙醇中重结晶即得1.25克 (36%) 6-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-7-甲氧基-1-四氢萘酮的米色粉末, 熔点 = 129 - 131℃。

分析:

计算值 $C_{26}H_{29}FN_2O_4$: 69.01%C 6.46%H 6.19%N

实测值: 68.77%C 6.43%H 6.16%N

实施例94

N-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮

(A) N-(3-氯代丙基)-2-苯并恶唑啉酮

在搅拌下的氢化钠(7.8克, 160毫摩尔, 用乙醚洗涤过)的二甲亚砜(75毫升)悬浮液中于氯气下滴加入溶于二甲亚砜(150毫升)中的2-苯并恶唑啉酮(20.0克, 150毫摩尔)。加完后, 于环境温度搅拌反应30分钟, 然后在冰-丙酮浴中将其冷却至-5℃。滴加入3-氯代-1-溴代丙烷(46.6克, 300毫摩尔)的二甲亚砜(50毫升)溶液(温度不会超过0℃)。使反应达到环境温度, 搅拌16小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。用水洗涤乙酸乙酯, 以硫酸镁干燥, 浓缩萃取液而得21.9克棕色固体。将该固体从甲苯-己烷中重结晶即得大针状的N-(3-氯代丙氧基)-2-苯并恶唑啉酮, 15.6克, 熔点=264-266℃。

(B) N-(3-氯代丙基)-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮

将N-(3-氯代丙氧基)-2-苯并恶唑啉酮(8.5克, 40毫摩尔)、聚磷酸(100克)、乙酸(2.4克, 2.3毫升, 40毫摩尔)的混合物搅拌并在100℃加热2小时。将此热溶液倒入冰水中沉淀出黄色胶。用二氯甲烷萃取混合物, 过滤不溶物。用水洗涤二氯甲烷萃取液, 以碳酸钾干燥, 浓缩而得6.4克淡绿色固体。将其从乙醇(95

%) 中重结晶即得N-(3-氯代丙基)-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮的棕色固体, 3.5克, 熔点 = 100 – 103℃。

(C) N-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮

将6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.0克, 9毫摩尔)、N-(3-氯代丙基)-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮 (2.4克, 9毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.6克)、少量KI晶体和乙腈 (50毫升) 的混合物搅拌并回流13小时。将反应物倒入水中, 收集所分离的深棕色固体得3.3克粗产物。将该固体在Waters Prep 500HPLC上进行色谱。浓缩适当部分得2.3克黄色固体, 从乙酸乙酯中重结晶而得1.2克 (31%) N-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮, 熔点 = 152 – 154℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{24}FN_3O_4$: 65.89%C 5.53%H 9.61%N

实测值: 65.67%C 5.48%H 9.52%N

实施例95

N-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]苯邻二甲酰亚胺

将6-氯代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (6.44克, 29.1毫摩尔)、 K_2CO_3 (6.4克, 46毫摩尔)、N-(3-溴代丙基)苯邻二甲酰亚胺 (8.4克, 31毫摩尔) 的乙腈 (150毫升) 溶液的混合物回流加热3.5小时。过滤不溶物。减压除去溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化而得N-[3-[4-(6-氯代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]

苯邻二甲酰亚胺的白色固体。从乙醇中重结晶即得9.8克 (83%)

的灰白色晶体, 熔点 = 129 – 130℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{22}FN_3O_3$: 67.89%C 5.44%H 10.31%N

实测值: 67.49%C 5.38%H 10.13%N

实施例96

1-(3-氨基丙基)-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶二盐酸盐

将N-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]苯邻二甲酰亚胺 (8.5克, 21毫摩尔)、一水合肼 (1.5克, 30毫摩尔) 的甲醇 (60毫升) 溶液的混合物回流加热2小时。在反应最后, 除去甲醇而得粗固体。在其中加入水 (60毫升), 然后用盐酸将混合物酸化至pH1。借助硅藻土垫过滤不溶物。将含水溶液用50%的NaOH (pH 13) 碱化, 然后用二氯甲烷萃取。合并的二氯甲烷溶液用盐水洗涤, 然后干燥至无色油 (4.5克)。通过用盐酸的乙醇溶液在0℃处理该油而制备分析样品 (1.5克)。得到1-(3-氨基丙基)-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶二盐酸盐的白色晶体, 2.03克, 熔点 = 231 – 234℃。

分析:

计算值 $C_{15}H_{20}FN_3O \cdot 2HCl$: 51.44%C 6.33%H 12.00%N

实测值: 51.35%C 6.49%H 11.90%N

实施例97

顺-2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]六氢化-1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐

将1-(3-氨基丙基)-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (3.01克, 10.8毫摩尔) 和顺式-1,2-环己烷-二羧酸酐 (1.9克, 12.3毫摩尔) 的无水吡啶 (30毫升) 溶液的混合物回流加热16小时。在旋转蒸发器上将深棕色溶液浓缩至干。粗残余物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化两次。所得的纯净产物重量为2.5克 (67%)。通过用盐酸的乙醇 (50毫升) 溶液处理而将其转化为盐酸盐。由此获得顺-2-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]六氢化-1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐晶体, 重量3.0克, 熔点=242-245℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{28}FN_3O_3 \cdot HCl$: 61.14%C 6.50%H 9.34%N

实测值: 61.32%C 6.32%H 9.27%N

实施例98

N-[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]苯邻二甲酰亚胺

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.5克, 25毫摩尔)、4-溴丁基苯邻二甲酰亚胺 (8.0克, 28.3毫摩尔, 1.13克当量)、 K_2CO_3 (4.55克, 32毫摩尔) 的乙腈 (100毫升) 溶液的混合物回流加热3小时。在反应最后, 过滤混合物。用二氯甲烷 (200毫升) 洗涤不溶物。逐步浓缩有机溶剂而结晶。收集粗晶体 (5.9克)。浓缩母液而得固体 (5.5克)。在硅胶柱上通过闪式色谱纯

化。所纯化的产物(3.8克)从乙醇(70毫升)中重结晶即得2.48克N-[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]苯邻二甲酰亚胺的白色晶体, 熔点=144-146℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{24}FN_3O_3$: 68.39%C 5.74%H 9.97%N

实测值: 68.34%C 5.74%H 9.84%N

实施例99

1-(4-氨基丁基)-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶二盐酸盐

将N-[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]苯邻二甲酰亚胺(6.9克, 16.4毫摩尔)、一水合肼(1.64克, 32.8毫摩尔)的甲醇(70毫升)溶液的混合物回流加热2小时。在反应最后, 除去甲醇而得粗固体。将其溶液水中, 用盐酸酸化至pH2。过滤不溶物。将含水溶液用50%的NaOH碱化, 然后用二氯甲烷萃取。二氯甲烷溶液用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁。除去溶剂后得无色油: 4.48克。用2.5当量盐酸的乙醇溶液处理该油。收集固体。从乙醇(65毫升)和甲醇(20毫升)中重结晶即得2.0克1-(4-氨基丁基)-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶二盐酸盐的白色晶体, 2.03克, 熔点=234-237℃。

分析:

计算值 $C_{16}H_{22}FN_3O_3 \cdot 2HCl$: 52.75%C 6.64%H 11.53%N

实测值: 52.37%C 6.59%H 11.07%N

实施例100

顺-2-[4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]六氟化-
1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐

将1-(4-氨基丁基)-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶(4.7克, 16.1毫摩尔)和顺式-1,2-环己烷-二羧酸酐(3.23克, 21毫摩尔)的吡啶(45毫升)溶液的混合物回流加热8小时。在反应最后, 除去吡啶至干。将粗产物在硅胶柱上纯化。所得物为重量3.18克(45%)的澄清油。将该油溶于乙醇(15毫升)中, 然后用盐酸的乙醇(45毫升)溶液处理。冷却时发生结晶。收集晶体, 3.2克, 熔点=229-231℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{30}FN_3O_3 \cdot HCl$: 62.13%C 6.73%H 9.06%N

实测值: 61.79%C 6.68%H 8.92%N

实施例101

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]硫代-3-甲
氧基苯基]乙酮

(A) 1-[4-[(3-氯丙基)硫代]-3-甲氧基苯基]乙酮

将1-(4-硫代-3-甲氧基苯基)乙酮(10.0克, 54.9毫摩尔)、碳酸钾(9.0克, 65.1毫摩尔)和丙酮(100毫升)的混合物在氮气下回流搅拌30分钟。将反应冷却至环境温度, 在反应物中滴加入溶于丙酮(25毫升)中的1-溴-3-氯代丙烷(6.5毫升, 9.5克, 60.4毫摩尔)溶液。加完后, 将反应加热至回流, 在氮气下搅拌17小时。当反应完全后, 过滤反应混合物, 所得滤饼用丙酮洗涤。浓缩滤液而得琥珀色油。通过用热环己烷研制而将少量样品固化后即得

1-[4-[(3-氯丙基)硫代]-3-甲氧基苯基]乙酮的黄色固体, 11.7克, 熔点 = 53 – 55℃。

(B) 1-[4-[(3-氯丙基)硫代]-3-甲氧基苯基]乙酮

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.0克, 13.6毫摩尔)、1-[4-[(3-氯丙基)硫代]-3-甲氧基苯基]乙酮 (3.5克, 13.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.3克, 16.6毫摩尔)、KI (200毫克) 和 CH_3CN (100毫升) 的混合物在氮气下回流搅拌7.5小时, 然后于环境温度放置65小时。将反应物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取含水混合物。乙酸乙酯萃取液用水洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 以硫酸镁干燥。真空除去溶剂而得6.8克淡棕色油。将该样品通过闪式色谱纯化。浓缩适当部分而得3.0克。从乙醇中重结晶即得2.4克 (41%) 1-[4-[(3-氯丙基)硫代]-3-甲氧基苯基]乙酮的米色固体, 熔点 = 93 – 95℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{27}FN_2O_3S$: 65.14%C 6.15%H 6.33%N

实测值: 64.66%C 6.17%H 6.26%N

实施例102

4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-(2'-甲氧基苯基)丁基吡啶马来酸盐

(A) 2-(4-溴代丁基)苯甲醚

将2-溴苯甲醚 (2.0克, 1.07毫摩尔) 的四氢呋喃 (20毫升) 溶液在氮气下冷却至-78℃, 在所得溶液中加入仲丁基锂 (1.3M, 10毫升, 1.3当量) 两小时。用1,4-二溴丁烷 (3.2克) 终止溶液, 在

环境温度搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释混合物，用水和盐水溴代，浓缩至油状。在硅胶柱上进行色谱后得到2.4克2-(4-溴代丁基)苯甲醚。

(B) 4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-(2'-甲氧基苯基)丁基吡啶马来酸盐

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.36克, 10.7毫摩尔)、 K_2CO_3 (2克, 14.5毫摩尔) 和2-(4-溴代丁基)苯甲醚 (2.4克, 10毫摩尔) 的乙腈 (100毫升) 溶液的混合物回流加热2.5小时。在反应最后，除去溶剂。将残余物萃取入二氯甲烷 (200毫升) 中并过滤。浓缩二氯甲烷溶液。所得粗油在闪式色谱柱上纯化。所纯化的产物为淡黄色油 (2.73克, 53%)。将该油溶于乙醇中，用马来酸 (607毫克, 1.0当量) 的乙醇溶液处理。浓缩并冷却至0℃时即形成4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-(2'-甲氧基苯基)丁基吡啶马来酸盐。将其收集并干燥而得2.05克，熔点 = 132 - 133℃。

分析:

计算值 $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$: 65.05%C 6.27%H 5.62%N

实测值: 65.25%C 6.30%H 5.70%N

实施例103

1-[4-(1,3-二噻烷-2-基)乙基]苯基-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)丁基吡啶

(A) 4-溴-1-(1,3-二噻烷-2-基)乙基苯

在化合物对溴苯乙酮 (36.84, 185毫摩尔) 的三氯甲烷 (300毫升) 溶液中加入1,3-丙烷二醇 (25克, 230毫摩尔) 和醚合三氟化硼 (3毫升)。于室温搅拌所得混合物48小时。用二氯甲烷 (500毫升) 稀释混合物, 用10%的氢氧化钠 (200毫升) 洗涤两次, 用水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。将产物浓缩至油状。一部分与乙醚 (100毫升) 一起搅拌, 形成晶状产物。过滤回收该晶状产物, 重结晶纯化后即得4-溴-1-(1,3-二噻烷-2-基)乙基苯。

(B) 4-(4-溴丁基)-1-(1,3-二噻烷-2-基)乙基苯

在4-溴-1-(1,3-二噻烷-2-基)乙基苯 (27.2克, 94毫摩尔) 的四氢呋喃 (200毫升) 溶液中在-78℃于氮气下滴加入仲丁基锂 (99毫升, 1.3M的环己烷溶液, 0.13摩尔)。在环境温度搅拌混合物1.5小时, 然后用1,4-二溴丁烷 (42克, 0.2摩尔) 终止。搅拌3小时后, 将混合物倒入乙酸乙酯中, 然后用水和盐水洗涤。然后干燥 (硫酸钠) 有机溶液并浓缩至油状。粗产物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。由此纯化得4-(4-溴丁基)-1-(1,3-二噻烷-2-基)乙基苯的轻油, 22.3克。

分析:

计算值 $C_{15}H_{21}BrS_2$: 52.17%C 6.13%H

实测值: 52.60%C 6.25%H

(C) 1-[4-(1,3-二噻烷-2-基)乙基]苯基-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)丁基吡啶

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.4克, 24.5毫摩尔)、 K_2CO_3 (4.2克, 30毫摩尔) 和4-(4-溴代丁基)-1-(1,3-二噻烷-2-基)乙基苯 (8.5克, 24.6毫摩尔) 的乙腈 (200毫升) 溶液的混合物回

流加热2.5小时。在反应最后，过滤混合物并浓缩溶剂。粗产物（13克）硅胶柱上通过闪式色谱纯化。将所纯化的产物（8.67克，72%）从乙醇（50毫升）和己烷（100毫升）中重结晶即得6.6克1-[4-(1,3-二噻烷-2-基)乙基]苯基-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)丁基吡啶的淡黄色晶体，熔点=108-110℃。

分析：

计算值 $C_{27}H_{33}FN_2OS$: 66.91%C 6.86%H 5.78%N

实测值: 66.72%C 6.76%H 5.71%N

实施例104

1-[4-(4'-乙酰苯基)丁基]-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶

室温下用三水合高氯酸汞(II) (5克, 1.1当量) 处理1-[4-(1,3-二噻烷-2-基)乙基]苯基-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (5.6克, 11.6毫摩尔)、水 (5毫升) 和甲醇 (30毫升) 的丙酮 (50毫升) 溶液。30分钟后，完成反应。过滤固体，在旋转蒸发器上除去溶剂。将粗产物溶于乙酸乙酯 (500毫升) 中，用水和盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥。除去溶剂后得粗油。将其在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。将所得的油 (2.67克, 50%) 与1.1克以同样方式制备的油合并。从乙醇 (10毫升) 和己烷 (20毫升) 中结晶即得1-[4-(4'-乙酰苯基)丁基]-4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶的灰白色晶体，2.32克，熔点=85-86℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{27}FN_2O_2$: 73.07%C 6.90%H 7.10%N

实测值: 72.68%C 7.05%H 7.09%N

实施例105

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]氨基-3-甲氧基苯基]乙酮

在搅拌下的氢氧化钠（0.37克，7毫摩尔50%油状分散体）的二甲亚砷（20毫升）悬浮液中滴加入溶于二甲亚砷（25毫升）中的1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]氨基-3-羟苯基]乙酮（2.9克，7毫摩尔）。于环境温度搅拌反应15分钟，然后用冰浴将其冷却至约5℃，滴加入甲基碘（1.0克，7毫摩尔）的二甲亚砷（1毫升）溶液。于环境温度将反应搅拌30分钟，然后加入水。所得含水混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，以硫酸镁干燥，浓缩溶剂而得4.9克棕色油，其放置后固化。将该固体在硅胶上进行闪式色谱。浓缩适当部分而得2.7克产物的黄色固体。从甲苯-己烷中重结晶即得2.0克（67%）分析纯的1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]氨基-3-甲氧基苯基]乙酮黄色固体，熔点=96-98℃。

分析：

计算值C₂₄H₂₈FN₃O₃: 67.75%C 6.63%H 9.88%N

实测值: 67.93%C 6.72%H 9.80%N

实施例106

(2,4-二氟苯基)-[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]甲酮草酸盐

在1升圆底烧瓶中将乙基-N-苄基-3-吡咯烷羧酸盐（21.8克，11.7毫摩尔）的140毫升6N盐酸溶液回流加热2.5小时。冷却溶液，在

真空泵上除去溶剂至干。室温下将残余物用亚硫酸氯（100毫升）处理16小时。反应后，真空气提过量的亚硫酸氯至干（60℃，4小时）。在烧瓶中的残余物中于室温加入1,3-二氟苯（30克，26毫摩尔），接着分批加入氯化铝（25克，18.7毫摩尔）。当混合物均匀后（大约10分钟），在55℃将其加热1小时。反应完全后，减压除去过量的1,3-二氟苯。将残余物分配在冰/水和二氯甲烷（700毫升）之间，用50%NaOH溶液碱化至pH 10。二氯甲烷溶液用水和盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。气提溶剂，粗油（31克）在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。所得的纯净产物为重量26克（74%）的黄色油。通过将4.2克油溶于乙醇中并用草酸（1.33克，14.8毫摩尔）的乙醇溶液处理而制备分析样品。在混合物中滴加入乙醚而结晶。从乙醇和乙醚中重结晶即得2.63克(2,4-二氟苯基)-[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]甲酮草酸盐的白色晶体，熔点=114-116℃。

分析：

计算值 $C_{20}H_{19}FNO_5$: 61.38%C 4.89%H 3.58%N

实测值: 61.16%C 4.80%H 3.60%N

实施例107

6-氟代-3-[(1-苯基甲基)-3-吡咯烷基]-1,2-苯并异噻唑富马酸盐

(A) (2,4-二氟苯基)[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]-甲酮肟

在化合物(2,4-二氟苯基)[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]甲酮（22克）的95%乙醇（350毫升）溶液和水（100毫升）中加入 $NH_2OH \cdot HCl$ （10.1克）和乙酸铵（12.7克，2.1当量）。将所得混合物回流3.5小时。然后将混合物在室温下搅拌24

小时。将反应混合物浓缩除去乙醇，倒入水（500毫升）中，用二氯甲烷（500毫升）萃取。然后用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥。浓缩产物至油状，通过柱色谱纯化而得12克(2,4-二氟苯基)[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]-甲酮肟。

(B) 6-氟代-3-[(1-苯基甲基)-3-吡咯烷基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐

将(2,4-二氟苯基)[1-(苯基甲基)-3-吡咯烷基]-甲酮肟（10.8克，34.2毫摩尔）、氢氧化钾（10克）、水（100毫升）和乙醇（100毫升）的混合物回流加热2小时。在反应最后，冷却溶液，在旋转蒸发器上除去乙醇。含水混合物用水（100毫升）洗涤，然后用二氯甲烷（500毫升）萃取。有机溶液用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥。将溶液浓缩至油状（9.8克）。粗产物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化。所得的产物为重量4.46克（44%）的淡黄色油。将此油状产物溶于乙醇中，然后用富马酸（1.73克，1.0当量）的乙醇溶液处理。缓慢加入异丙醚即发生结晶。从乙醇中重结晶（15毫升）即得4.6克6-氟代-3-[(1-苯基甲基)-3-吡咯烷基]-1,2-苯并异恶唑富马酸盐的白色晶体，熔点=142-144℃。

分析：

计算值 $C_{22}H_{21}FNO_5$: 64.07%C 5.13%H 6.81%N

实测值: 64.11%C 5.05%H 6.89%N

实施例108

(E)-1-[4-[4(4-溴代-2-丁烯基)氧]-3-甲氧基苯基]乙酮

将4-羟基-3-甲氧基苯乙酮（10克，59毫摩尔）、 K_2CO_3 （10克，1.2当量）和1,4-二溴-2-丁烯（>95%反式，Aldrich，18克，1.2当量）的丙酮（500毫升）溶液的混合物于55℃加热3小时。在反应最后，浓缩溶剂。将粗产物萃取入二氯甲烷（750毫升）中，过滤不溶物，然后再次将溶液浓缩至油状。于硅胶柱上纯化（ SiO_2 ，100克，用二氯甲烷洗脱）得到7.25克（40%）的白色固体。从乙醚中重结晶即得分析纯的(E)-1-[4-[4(4-溴代-2-丁烯基)氧]-3-甲氧基苯基]乙酮（3.91克），熔点=71–72℃。

分析：

计算值 $C_{13}H_{25}BrO_3$: 52.19%C 5.50%H

实测值: 52.12%C 4.94%H

实施例109

4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲醛

将香草醛（30.4克，200毫摩尔）、 K_2CO_3 （27.6克）和丙酮（150毫升）的混合物搅拌并回流0.5小时。移去热源，滴加入1-溴-3-氯代丙烷（40.8克，260毫摩尔）的丙酮溶液。搅拌反应并回流16小时，然后将其倒入水中。含水混合物用乙醚萃取，萃取液用硫酸镁干燥，浓缩溶液而得油状物，其经抽空固化后得白色固体（50.2克）。将0.8克样品在硅胶上进行闪式色谱，用50%乙酸乙酯-己烷作为洗脱液。浓缩适当部分而得2.7克（37%）的4-(3-氯代丙氧基)-3-甲氧基苯甲醛白色固体，熔点=53–55℃。

分析：

计算值 $C_{11}H_{13}ClO_3$: 57.78%C 5.73%H

实测值: 57.21%C 5.52%H

实施例110

盐酸6-氟代-3-(3-吡咯烷基)-1,2-苯并异恶唑

将3-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡咯烷基羧酸乙烯基酯 (5.1克, 18.4毫摩尔)、盐酸 (5毫升) 和异丙醇 (50毫升) 的混合物回流加热3.5小时。在反应最后, 在旋转蒸发器上使溶剂减少至30毫升, 将混合物冷却至0℃2小时。过滤收集晶体, 用冷异丙醇漂洗。产物盐酸6-氟代-3-(3-吡咯烷基)-1,2-苯并异恶唑重量为3.09克 (69%), 熔点=225-227℃。

分析:

计算值 $C_{11}H_{21}FN_2O \cdot HCl$: 54.44%C 4.99%H 11.54%N

实测值: 54.35%C 4.99%H 11.38%N

实施例111

1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]氨基-3-羟基-苯基]乙酮

将N-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]-6-乙酰基-2-苯并恶唑啉酮 (6.0克, 14毫摩尔) 和10%含水氢氧化钠 (50毫升) 的混合物搅拌并回流40分钟。加入水, 用5%的盐酸使反应成酸性。加入饱和碳酸钠直至停止泡腾。将含水混合物用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取液用水洗涤, 以碳酸钾干燥, 浓缩而得2.6克粘性固体。将此粗固体用饱和碳酸氢钠处理并萃取入二氯甲烷中。洗涤 (盐水, 然后水) 二氯甲烷, 干燥 (硫酸镁)。然后将

有机萃取物浓缩而得2.4克棕色固体，将其与另一样品合并得5.0克。将此样品在硅胶上进行闪式色谱。从甲苯中重结晶少量样品（0.25克）即得1-[4-[3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]氨基-3-羟基-苯基]乙酮的棕色固体，0.15克，熔点=150-152℃。

分析：

计算值 $C_{23}H_{26}FN_3O_3$: 67.14%C 6.37%H 10.21%N

实测值: 67.54%C 6.58%H 9.95%N

实施例112

1-[3-乙酰基氨基-4-(3-氯代丙氧基)苯基]乙酮

将搅拌下的1-[3-乙酰基氨基-4-羟苯基]乙酮（7.7克，40毫摩尔）、 K_2CO_3 （5.7克）、3-氯-1-溴丙烷（8.9克，56毫摩尔）和丙酮（100毫升）的混合物回流16小时。将反应冷却至环境温度，过滤。浓缩滤液而得8.5克白色固体。将该固体从甲苯中重结晶，然后从乙醇中重结晶即得6.5克灰白色固体。将3.3克该物的样品在硅胶上进行闪式色谱。浓缩适当的部分得2.8克白色固体。将此固体从甲苯中重结晶然后从乙醇-水中重结晶即得2.2克（51%）的1-[3-乙酰基氨基-4-(3-氯代丙氧基)苯基]乙酮的白色固体，熔点=124-126℃。

分析：

计算值 $C_{13}H_{16}ClNO_3$: 57.89%C 5.98%H 5.19%N

实测值: 57.08%C 5.85%H 5.13%N

实施例113

N-[2-(3-羟基丙氧基)苯基]乙酰胺

将搅拌下的2-羟基苯基乙酰胺（10.0克，66毫摩尔）、 K_2CO_3 （6.9克）、3-溴代丙醇（12.8克，12毫摩尔）和丙酮（250毫升）的混合物回流16小时。将反应混合物冷却，然后将其过滤。浓缩滤液而得19.0克稠棕色油。将该油用Kugelrohr装置蒸馏，收集到11.2克（82%）的粘稠橙色油。该油经放置后固化。从乙酸乙酯中重结晶而得分析样品，得到的醇为灰白色固体，熔点=78-80℃。

分析：

计算值 $C_{11}H_{15}NO_3$: 63.14%C 7.23%H 6.69%N

实测值: 63.10%C 7.32%H 6.64%N

实施例114

4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基溴化物

在室温下将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（12克，55毫摩尔）、 K_2CO_3 （13克）和1,4-二溴丁烷（20克，9.3毫摩尔，1.7当量）的乙腈（300毫升）溶液的混合物搅拌过夜。过滤无机物。将溶液浓缩至约80毫升，此时析出晶体。将产物过滤得14.16克（73%），熔点=243-245℃。

分析：

计算值 $C_{16}H_{20}BrFN_2O$: 54.09%C 5.67%H 7.89%N

实测值: 54.13%C 5.52%H 7.83%N

实施例115**2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酸乙酯富马酸盐**

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.0克, 13.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (3.5克, 25毫摩尔) 和2-溴代乙酸乙酯 (4克, 26.5毫摩尔) 的乙腈 (50毫升) 溶液的混合物回流加热4小时。冷却至室温后, 过滤无机盐并用DCM (二氯甲烷 50毫升) 溴代。在旋转蒸发器上除去有机溶剂而得油状物。将该油状产物在闪式色谱柱上纯化 (60克 SiO_2 , 用甲醇2%–4%的DCM溶液洗脱)。所得的纯净产物重量为4.43克。将该油溶于乙醇中, 用富马酸 (1.2克) 的乙醇溶液处理。于室温下结晶出的盐为3.44克 (57%), 熔点 = 154–155℃。

分析:

计算值 $C_{16}H_{19}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 56.86%C 5.49%H 6.63%N

实测值: 56.75%C 5.41%H 6.54%N

实施例116**N-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]吗啉**

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.0克, 13.6毫摩尔)、盐酸2-氯乙基吗啉 (4.46克, 29.7毫摩尔) 和 K_2CO_3 (7.3克, 2.2当量) 的乙腈 (60毫升) 溶液的混合物回流加热24小时。粗混合物用DCM稀释并过滤。浓缩溶剂而得油状物 (约7.1克)。在硅胶柱上纯化 (55克, SiO_2 , 用甲醇: DCM洗脱) 而得重量为4克的固体产物。从热乙醇中重结晶而得2.1克 (48%), 熔点 = 131–132℃。

分析:

计算值 $C_{18}H_{24}FN_3O_2$: 64.84%C 7.26%H 12.60%N

实测值: 64.80%C 7.09%H 12.77%N

实施例117

N-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]苯邻二甲酰亚胺

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.15克, 23.4毫摩尔)、 K_2CO_3 (4.2克, 30.4毫摩尔) 和2-溴乙基苯邻二甲酰亚胺 (7.13克, 28毫摩尔) 的乙腈 (250毫升) 溶液的混合物回流加热3.5小时。除去固体和溶剂。通过闪式色谱纯化残余物 (SiO_2 , 110克, 用2-4%甲醇: DCM洗脱)。所得的产物重量为7.8克 (84%)。将部分该物质重结晶即得2.35克灰白色晶体, 熔点 = 148-149℃。

分析:

计算值 $C_{22}H_{20}FN_3O_3$: 67.17%C 5.12%H 10.68%N

实测值: 67.01%C 5.20%H 10.76%N

(A) 盐酸N-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]苯邻二甲酰亚胺

在8.0克N-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]苯邻二甲酰亚胺的二氯甲烷/乙醇 (150毫升) 溶液中加入1M盐酸的醚溶液。迅速结晶出盐。将其过滤掉, 用乙醇洗涤, 干燥得8.15克, 熔点 = 257-259℃, 分解。重结晶后得到7.20克纯白色盐, 熔点未改变。

分析:

计算值 $C_{22}H_{20}FN_3O_3 \cdot HCl$: 61.47%C 4.92%H 9.77%N

实测值: 61.12%C 5.21%H 9.58%N

实施例118

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]甲醚富马酸盐

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.75克, 17毫摩尔)、 K_2CO_3 (3克, 21.7毫摩尔) 和溴乙基甲醚 (2.84克, 20.4毫摩尔) 的乙腈 (150毫升) 溶液的混合物回流加热3.5小时。冷却反应。过滤无机物并用DCM漂洗。将有机溶液浓缩至油状 (7克)。在闪式色谱柱上 (SiO_2 , 45克, 用甲醇/DCM洗脱) 纯化而得淡黄产物 (4克, 87%)。将此油溶于乙醇中, 用富马酸 (1.67克) 的乙醇 (20毫升) 溶液处理。收集白色晶体 (5.15克), 熔点 = 157 – 158℃。

分析:

计算值 $C_{15}H_{19}FN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$: 57.86%C 5.88%H 7.10%N

实测值: 57.53%C 5.94%H 6.94%N

实施例119

4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酸丁酯富马酸盐

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (9.5克, 41毫摩尔)、 K_2CO_3 (7.2克, 51毫摩尔) 和4-乙酸溴丁酯 (10克, 51毫摩尔) 的乙腈 (200毫升) 溶液的混合物回流加热3.5小时。在反应最后, 将溶液冷却并过滤。无机盐用DCM (50毫升) 洗涤。除去有

机溶剂。残余物在闪式色谱柱上（装有Sorbisil C30硅胶，100克，用1升DCM及2.5升从2%增加至4%的甲醇洗脱）。所纯化的产物重量为12.92克（89%）。将少量样品（1.67克）溶于乙醇中，用1当量的富马酸（580毫克）乙醇溶液处理而得白色晶体：1.8克，熔点 = 142 – 143℃。

分析：

计算值 $C_{18}H_{23}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 58.66%C 6.04%H 6.22%N

实测值: 58.56%C 6.02%H 6.13%N

实施例120

4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁醇富马酸盐

将6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（11.5克，34.4毫摩尔）、15%的NaOH（100毫升）和乙醇（100毫升）的混合物回流加热4小时。冷却至室温后，用盐酸将碱中和至pH=7。将溶液浓缩至较少的体积（约50毫升），然后用DCM萃取。DCM溶液用盐水洗涤，以硫酸镁干燥。浓缩溶剂而得约10克的粗油。通过闪式色谱纯化（Sorbisil C-30，100克，用3升甲醇：DCM洗脱）而得9.8克白色固体。通过用富马酸（780克，1.0当量）的乙醇溶液处理游离碱（2.0克）而制备测试用样品。收集晶体并干燥得：1.5克，熔点 = 131 – 132℃。

分析：

计算值 $C_{16}H_{21}FN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$: 58.82%C 6.17%H 6.86%N

实测值: 58.81%C 6.37%H 6.66%N

实施例121

4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]癸酸丁酯富马酸盐

在4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁醇（2.0克，6.84毫摩尔）、三乙胺（1.0克，10毫摩尔）的DCM（70毫升）溶液的混合物中于室温滴加入癸酰氯（1.7克，8.9毫摩尔）。将混合物搅拌1小时，然后浓缩至粗固体。将该固体萃取入乙酸乙酯中，过滤不溶盐。除去溶剂。通过闪式色谱（Sorbisil C-30，30克，用甲醇的DCM混合物洗脱）纯化粗产物。将所得油（2.5克，81%）用富马酸（650毫克，1.0当量）的乙醇溶液转化为富马酸盐。收集晶体：1.48克，熔点 = 109 – 110℃。

分析：

计算值 $C_{26}H_{39}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 64.04%C 7.70%H 4.98%N

实测值: 64.30%C 7.86%H 4.78%N

实施例122

3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]癸酸丙酯富马酸盐

在3-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙醇（1.81克，6.5毫摩尔）、三乙胺（0.9克，9.0毫摩尔）的DCM（45毫升）溶液的混合物中于室温滴加入癸酰氯（1.5克，7.8毫摩尔）。将混合物搅拌20分钟，然后浓缩至粗固体。将该固体萃取入乙酸乙酯（20毫升）中，过滤不溶盐。除去乙酸乙酯。通过闪式色谱（Sorbisil C-30，30克，用甲醇：DCM洗脱）纯化粗产物。将所得油（2.54克，90%）用富马酸（670毫克）的乙醇溶液转化为富马酸盐。收集到的晶体重量为1.61克，熔点 = 100 – 102℃。

分析:

计算值 $C_{25}H_{27}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 63.52%C 7.54%H 5.11%N

实测值: 63.63%C 7.74%H 5.03%N

实施例123

N,N-二乙基-4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]氨基甲酸丁酯富马酸盐

在4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁醇(1.55克, 5.3毫摩尔)、叔丁氧钾(750毫克, 6.7毫摩尔)的THF(100毫升)混合物中于室温下滴加入二乙基氨基甲酸酐(900毫克, 6.63毫摩尔)。将混合物搅拌2小时, 然后除去溶剂。将残余物萃取入DCM中。DCM溶液用盐水洗涤, 以硫酸镁干燥。浓缩溶液。将产物在闪式色谱柱上(SiO_2 , 14克, 用2%甲醇的DCM溶液洗脱)纯化而得1.84克油。将此油溶于乙醇(约5毫升)中, 用富马酸(850毫克, 1.0当量)的乙醇溶液处理。用较少体积的异丙醚诱导结晶得到2.09克, 熔点=152-153℃。

分析:

计算值 $C_{21}H_{30}FN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 59.16%C 6.75%H 8.28%N

实测值: 59.17%C 6.84%H 8.16%N

实施例124

N-甲基-4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]氨基甲酸丁酯富马酸盐

在4-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁醇 (1.84克, 6.3毫摩尔)、 K_2CO_3 (850毫克) 的氯仿溶液的混合物中分两部分滴加入异氰酸甲酯 (448毫克, 7.7毫摩尔和360毫克, 6.2毫摩尔)。过滤混合物并浓缩至粗油。在闪式色谱柱上 (SiO_2 , 11克, 用2%甲醇的DCM溶液洗脱) 进行纯化而得淡黄色油 (2.05克, 93%)。将此油溶于乙醇, 用富马酸 (800毫克, 1.0当量) 溶液处理。用几滴异丙醚诱导结晶。重量1.36克, 熔点 = 96 – 98 °C。

分析:

计算值 $C_{18}H_{24}FN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 56.76%C 6.06%H 9.02%N

实测值: 56.27%C 6.03%H 8.86%N

实施例125

2-[2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1,3-二恶烷富马酸盐

在6-氟代-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (2.0克, 9.1毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.5克, 10.9毫摩尔) 和溴乙基-1,3-二恶烷 (2.1克, 10.7毫摩尔) 的乙腈 (50毫升) 溶液的混合物回流加热3小时。在最后, 过滤不溶物, 用DCM漂洗, 蒸发掉滤液。粗混合物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化 (Sorbisil C-30, 25克, 用DCM和甲醇 (1–3%) 的DCM溶液洗脱)。合并含有纯净产物的部分, 浓缩而得3.13克油。将该油用富马酸 (1.0克) 的乙醇溶液处理。收集结晶得: 3.98克 (77%), 熔点 = 161 – 162 °C。

分析:

计算值 $C_{18}H_{23}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 58.66%C 6.04%H 6.22%N

实测值: 58.69%C 5.96%H 6.20%N

实施例126

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙醇半富马酸盐

(A) 2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酸乙酯

根据实施例115制备2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酸乙酯。

(B) 2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙醇半富马酸盐

将2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酸乙酯 (10.58克, 34.6毫摩尔)、15%的NaOH (100毫升) 和乙醇 (100毫升) 回流加热4小时。将溶液冷却 (约5℃), 用盐酸中和至pH约为7。减压除去乙醇。用碳酸氢钠碱化含水溶液并用DCM萃取 (2 × 200毫升)。DCM溶液用盐水洗涤, 以硫酸镁干燥并蒸发而得白色固体: 6.88克 (75%)。将样品 (2.03克) 溶于乙醇, 用富马酸 (660毫克, 1.0当量) 处理。用几滴异丙醚诱导结晶而得灰白色晶体: 1.43克, 熔点 = 159 – 161℃。

分析:

计算值 $C_{14}H_{17}FN_2O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$: 59.62%C 5.94%H

8.69%N

实测值: 59.55%C 5.95%H 8.53%N

实施例127

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]癸酸乙酯富马酸盐

在2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙醇（1.6克，5毫摩尔）、三乙胺（800毫克，8毫摩尔）的氯仿（100毫升）溶液的混合物中于室温滴加入癸酰氯（1.3克，7.2毫摩尔）。将混合物搅拌4小时。除去溶剂而得粗固体。将此固体溶于少量DCM（15毫升）中，然后过滤。浓缩溶液。

在硅胶柱上通过闪式色谱（Sorbisil C-30，30克，用甲醇：DCM洗脱）进行纯化。将所纯化的油（2.54克，95%）用富马酸（660毫克，1.0当量）/乙醇溶液（15毫升）处理。通过加入几滴乙醚而诱导结晶；得到1.97克，熔点=109–110℃。

分析：

计算值 $C_{24}H_{35}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 62.90%C 7.35%H 5.24%N

实测值: 62.93%C 7.30%H 5.14%N

实施例128

N,N-二乙基-2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]氨基甲酸乙酯富马酸盐

在2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙醇（1.6克，6毫摩尔）、叔丁氧钾（850毫克，7.6毫摩尔）的THF（100毫升）混合物中于室温下滴加入二乙基氨基甲酰氯（1.03克，7.5毫摩尔）。将混合物搅拌4小时。浓缩反应混合物而得粗固体。将该固体溶于DCM，在闪式色谱柱上（SiO₂，14克，用2%甲醇：DCM溶液洗脱）进行纯化。所纯化的产物为轻油（2.2克，91%），将其溶于乙醇并用富马酸（690毫克，1.0当量）/乙醇溶液（15毫

升) 处理。冷却下结晶而得2.15克白色晶体, 熔点 = 133 – 135 °C。

分析:

计算值 $C_{19}H_{26}FN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$: 57.61%C 6.31%H 8.76%N

实测值: 57.49%C 6.25%H 8.54%N

实施例129

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺半富马酸盐

(A) N-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基苯邻二甲酰亚胺

根据实施例117制备N-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基苯邻二甲酰亚胺。

(B) 2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺半富马酸盐

将2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基苯邻二甲酰亚胺 (4.6克, 11.7毫摩尔) 和一水合肼 (1.17克, 23.4毫摩尔) 的甲醇溶液的混合物回流加热过夜。在反应最后, 除去甲醇而得粗固体。将其与水 (150毫升) 一起搅拌, 用盐酸酸化至pH=2。过滤不溶物。含水溶液用50%的NaOH碱化, 然后用DCM萃取 (2 × 250毫升)。DCM溶液用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。除去溶剂而得无色油: 2.12克。将该油用富马酸 (935毫克, 1.0当量) 的乙醇溶液处理。结晶出盐: 0.99克, 熔点 = 203 – 205 °C。随后收集第二份产物0.73克 (熔点 = 198 – 200 °C)。

分析:

计算值 $C_{14}H_{18}FN_3O \cdot 0.5C_4H_4O_4$: 59.80%C 6.27%H
13.07%N

实测值: 59.51%C 6.35%H 13.31%N

实施例130

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基癸酰胺富马酸盐

在2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙胺 (1.49克, 5.5毫摩尔) 和三乙胺 (1.0克, 10毫摩尔) 的氯仿 (50毫升) 溶液的混合物中于室温加入癸酰氯 (1.26克, 6.6毫摩尔)。将混合物于室温下搅拌3小时。除去溶剂而得粗混合物。将该粗混合物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化 (SiO_2 , 20克; 用甲醇 (0-3%) 的DCM溶液洗脱)。合并含有纯净产物的部分, 浓缩而得2.3克油。通过用富马酸 (655毫克) 的乙醇溶液处理而将该油转化为富马酸盐。将乙醇浓缩至较少体积, 加入3体积的异丙醚。将该混合物搅拌过夜以促成结晶。收集固体, 重量为1.83克 (60.5%), 熔点 = 108-110℃。

分析:

计算值 $C_{24}H_{36}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$: 63.02%C 7.56%H 7.87%N

实测值: 62.42%C 7.58%H 7.66%N

实施例131

2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基乙酰胺富马酸盐

在2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙胺 (2.56克, 9.7毫摩尔) 和三乙胺 (1.45克, 14.5毫摩尔) 的DCM (50毫升)

溶液的混合物中于室温滴加入乙酰氯（1.0克，12.7毫摩尔）。将混合物于室温下搅拌4小时。用DCM稀释反应混合物并用盐水洗涤。有机溶液用硫酸镁干燥并浓缩至粗油。将该粗油在硅胶柱上通过闪式色谱纯化（ SiO_2 ，20克；用（0-2%）甲醇的DCM溶液洗脱）。所得的纯净产物重量为1.36克（46%）。通过用富马酸（517毫克）的乙醇溶液处理而将该油转化为富马酸盐。将乙醇中重结晶而得白色结晶；重量：1.53克，熔点 = 132 - 133℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 57.00%C 5.74%H 9.97%N

实测值: 57.05%C 5.85%H 9.95%N

实施例132

2-[2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]氨基]乙酸乙酯富马酸盐

将2-[4-(6-氟代-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺（2.0克，7.6毫摩尔）、 K_2CO_3 （1.38克，10毫摩）和乙酸溴乙酯（1.40克，8.3毫摩尔）的乙腈（50毫升）溶液的混合物回流加热44小时。在最后，过滤掉不溶物，用DCM漂洗。蒸发掉溶剂。将粗混合物在硅胶柱上通过闪式色谱纯化（Sorbisil C-30，30克；用800毫升2%甲醇的DCM溶液洗脱）。将所得的油（1.15克）用富马酸（358毫克）的乙醇溶液处理。加入几滴乙醚诱导结晶，得到1.09克，熔点 = 116 - 118℃。

分析：

计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: 56.77%C 6.06%H 9.03%N

实测值: 56.32%C 5.97%H 8.94%N

实施例133

2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基氨基甲酸甲酯富马酸盐

在室温, 通过滴加氯甲酸甲酯 (860毫克, 9.12毫摩尔) 对2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺 (2.0克, 7.6毫摩尔) 和三乙胺 (1.0克, 10毫摩尔) 在DCM (50毫升) 中的混合物进行处理。将该混合物搅拌1小时。反应混合物用DCM稀释并用盐水洗涤。有机溶液用MgSO₄干燥并浓缩, 得到粗品的油。在硅胶柱上经闪式色谱 (28克Sorbisil C-30, 用DCM和甲醇/DCM洗脱) 进行纯化。如此得到的纯化油重2.34克。通过用在乙醇中的富马酸 (840毫克, 1.0当量) 进行处理, 将其转化为富马酸盐。滴加异丙醇使其结晶, 产量: 2.31克, 熔点为163-165℃。

分析:

C₁₆H₂₀FN₃O₃ · C₄H₄O₄的计算值: 54.92%C 5.53%H 9.61%N

实测值: 54.92%C 5.53%H 9.61%N

实施例134

Z-2-[2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]六氟-1H-异吲哚-1,3-二酮富马酸盐

将1-(2-氨基乙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (3.77克, 14.3毫摩尔) 和顺-1,2-环己烷-二甲酸酐 (2.82克, 18.2毫摩尔, 1.25当量) 在无水吡啶 (50毫升) 中的混合物在65℃加热48小

时。将该深棕色溶液在旋转蒸发器中浓缩至干。粗品残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化两次 (SiO_2 , 45克和50克, 用DCM和在DCM中的1%甲醇洗脱)。通过用在乙醇中的富马酸 (660毫克) 进行处理, 将2.35克 (41%) 如此得到的纯产物转化为富马酸盐。重结晶两次后晶体的重量为1.37克, 熔点为172–173℃。

分析:

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计算值: 60.57%C 5.87%H 8.15%N

实测值: 60.40%C 5.55%H 7.82%N

实施例135

(S)-(+)-3-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙醇-富马酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (7.2克, 32.7毫摩尔)、(S)-(+)-3-溴-2-甲基-1-丙醇 (5.0克, 32.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (7.19克, 52毫摩尔) 在乙腈 (250毫升) 中的混合物加热回流过夜。滤出不溶物。减压除去溶剂, 粗品残余物经硅胶色谱纯化 (SiO_2 , 84克, 用2升在DCM中的1%甲醇洗脱), 得到米色固体状的目的化合物 (8.83克, 94%)。通过用在乙醇中的富马酸 (710毫克) 进行处理, 将1.7克样品转化为富马酸盐。从乙醇中重结晶, 得到1.74克白色结晶, 熔点为119–121℃。

分析:

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6$ 的计算值: 60.57%C 5.87%H 8.15%N

实测值: 60.40%C 5.55%H 7.82%N

实施例1364-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-[3-(1-哌啶基)丙基]哌啶二富马酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)哌啶 (3.0克, 13.6毫摩尔)、N-(3-氯丙基)哌啶盐酸盐 (4.05克, 20.4毫摩尔)、 K_2CO_3 (6克, 43.4毫摩尔)、四丁基硫酸氢铵 (相转移催化剂, 2.3克) 在乙腈 (100毫升) 和水 (15毫升) 中的混合物加热回流16小时。该混合物用盐水洗涤, 分离各层。将有机溶液浓缩。粗产物 (6.4克) 在硅胶柱上经闪式色谱纯化 (55克, sorbsil C-30; 用1.4升在DCM中的2%甲醇:0.5%DEA洗脱)。如此纯化的油 (4.5克) 用在乙醇中的富马酸 (1.6克) 进行处理。收集固体: 重3.1克, 熔点为178-181℃。从乙醇中重结晶得到2.28克白色晶体, 熔点为190-192℃。

分析:

$C_{20}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 60.57%C 5.87%H 8.15%N

实测值: 60.40%C 5.55%H 7.82%N

实施例1371-(3-二甲基氨基丙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)哌啶二富马酸盐

将6-氟-3-(4-哌啶)-1,2-苯并异恶唑 (3.05克, 13.8毫摩尔)、3-二甲基氨基丙基氯盐酸盐 (3.4克, 21毫摩尔)、 K_2CO_3 (6.2克, 45毫摩尔)、四丁基硫酸氢铵 (相转移催化剂, 1.5克) 在乙腈 (100毫升) 和水 (50毫升) 中的混合物在60℃加热过夜。分离水相, 减压除去乙腈。残余物用DCM萃取。有机溶液用水和盐水

洗涤，然后用 MgSO_4 干燥。除去溶剂。粗产物（4.3克）用在稀乙醇中的富马酸（1.58克，1.0当量）进行处理。收集结晶（2.53克），熔点为 $192-194^\circ\text{C}$ 。从乙醇中重结晶得到2.08克白色晶体，熔点为 $194-195^\circ\text{C}$ 。

分析：

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计算值：55.86%C 6.00%H 7.82%N

实测值：56.11%C 5.94%H 7.86%N

实施例138

(R)-(-)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙醇富马酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶（14.5克，65毫摩尔）、 K_2CO_3 （10克，72毫摩尔）、(R)-(-)-3-溴-2-甲基-1-丙醇（10克，65.3毫摩尔）、四丁基硫酸氢铵（1.27克，相转移催化剂）在乙腈（300毫升）和水（5毫升）中的混合物加热回流6小时。将该混合物冷却，在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物用二氯甲烷(DCM)萃取，滤出不溶物。将提取物浓缩后，粗产物在硅胶柱上经闪式色谱纯化（ SiO_2 ，150克；用1升DCM、1.6升在DCM中的2%甲醇洗脱）。如此纯化的物质重17克（89%）。用在乙醇中的富马酸（953毫克）处理样品（2.28克），以制备试验用的样品。加入异丙醚缓缓地形成结晶。收集这些结晶并干燥：重1.84克，熔点为 $114-115^\circ\text{C}$ 。

分析：

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计算值：58.82%C 6.17%H 6.86%N

实测值: 58.48%C 6.08%H 6.57%N

实施例139

3-[1-[3-[4-(1-甲氧基乙基)-2-羟基苯氧基]丙基]-4-哌啶基]-6-氟-1,2-苯并异恶唑

在氮气氛下, 将6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (5.7克, 26.0毫摩尔)、4-(3-氯丙氧基)-3-羟基- α -甲基苯甲醇 (6.0克, 26.0毫摩尔)、 NaHCO_3 (2.4克, 28.6毫摩尔)、KI (200毫克) 和 CH_3CN (150毫升) 的混合物搅拌回流17小时。TLC表明有痕量的烷基化侧链, 因此再加入6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (0.6克, 2.7毫摩尔) 和 NaHCO_3 (0.22克, 2.6毫摩尔), 并使反应再回流3小时。将冷却的反应物浓缩, 残余物在乙酸乙酯和水之间分配。乙酸乙酯提取物用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 在用 MgSO_4 干燥后, 将提取物浓缩, 得到11.9克米色的油。样品经制备HPLC纯化 (Water's Associates Prep LC/System 500, 使用2只硅胶柱, 并用5% 甲醇-二氯甲烷洗脱)。将后一馏分浓缩, 得到4.2克4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-羟基- α -甲基苯甲醇。将前一馏分浓缩, 得到4.0克4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-3-羟基- α -甲基苯甲醇与3-[1-[3-[4-(1-甲氧基乙基)-2-羟基苯氧基]丙基]-4-哌啶基]-6-氟-1,2-苯并异恶唑的混合物 (后者显然是在硅胶上通过前者与甲醇反应形成的)。将该混合物溶于无水乙醚 (330毫升) 和无水甲醇 (100毫升) 中, 并加入盐酸的醚溶液。搅拌1.5小时后, 加入无水乙醚, 收集所得固体并干燥, 得到2.9克各自盐的混合物。将该固体悬浮于水中, 并用氢

氧化铵碱化。含水混合物用二氯甲烷萃取，提取物用水洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩，得到2.7克淡米色油。该油经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep LC/System 500，使用2只硅胶柱，并用3%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂）。将后一馏分浓缩，得到0.5克4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丙氧基]-3-羟基- α -甲基苯甲醇。将前一馏分浓缩，一经放置即固化，得到油状物。该产物用庚烷研制并过滤，得到1.2克白色粉末。该化合物从乙醇中重结晶，得到1.1克（10%）3-[1-[3-[4-(1-甲氧基乙基)-2-羟基苯氧基]丙基]-4-吡啶基]-6-氟-1,2-苯并异恶唑，为透明的白色结晶，熔点为98-100℃。

分析：

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$ 的计算值： 60.57%C 5.87%H 8.15%N

实测值： 60.40%C 5.55%H 7.82%N

实施例140

6-氟-3-[1-[3-[(1H-吡啶-5-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

在氮气氛围下，将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（2.6克，11.8毫摩尔）、 K_2CO_3 （1.6克，11.6毫摩尔）、KI（200毫克）、5-(3-氯丙氧基)吡啶（2.2克，10.5毫摩尔）和 CH_3CN （100毫升）的混合物搅拌回流18小时。将冷却的反应物倒入水中，含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯提取物用水洗涤2次、用盐水洗涤2次，在用 MgSO_4 干燥后，真空除去溶剂，得到5.1克黑色的油。该油经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep LC/System 500，使用2只硅胶柱，并用4%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂），得到2.65克

(65%)米色固体。从乙醇中重结晶，得到2.2克(54%)米色粉末，熔点为118–121℃。

分析：

C₂₃H₂₄FN₃O₂的计算值： 70.21%C 6.15%H 10.68%N

实测值： 69.80%C 6.21%H 10.78%N

实施例141

6-氟-3-[1-[3-[(异喹啉-5-基)氧]丙基]-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑倍半富马酸盐

将6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑(2.8克, 13毫摩尔)、5-(3-氯丙氧基)异喹啉(2.8克, 13毫摩尔)、K₂CO₃(1.7克)和CH₃CN(50毫升)的混合物回流16小时。将反应物过滤并将滤液浓缩成油。滤饼用水处理，含水悬浮液用二氯甲烷萃取。滤液也用二氯甲烷萃取，将提取物合并，用水洗涤，用K₂CO₃干燥并浓缩，得到5.4克棕色的油。该油在硅胶柱上经HPLC纯化，用二氯甲烷/甲醇(5%)洗脱，得到2.3克黄色的油。将该油溶于乙酸乙酯中，加入富马酸(0.66克, 1当量)。将该混合物简单地回流，然后在室温搅拌16小时。收集所得白色固体，得到2.2克富马酸盐。该化合物从DMF中重结晶，得到1.4克(18.6%)异喹啉的丰富马酸盐，熔点为213–215℃。

分析：

C₃₀H₃₀FN₃O₈的计算值： 62.17%C 5.22%H 7.25%N

实测值： 62.01%C 5.11%H 7.28%N

实施例1426-氟-3-[1-[3-[(1-吡啶-4-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

在氮气氛围下，将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（3.5克，16毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.2克，16毫摩尔）、KI（200毫克）、4-(3-氯丙氧基)吡啶（3.0克，14毫摩尔）和 CH_3CN （100毫升）的混合物搅拌回流7小时，然后在室温搅拌68小时。再回流6小时使TLC表明反应完全。加入 K_2CO_3 （0.5克，4毫摩尔），并将反应物搅拌回流17小时。将冷却的反应物倒入水中，含水混合物用乙酸乙酯萃取。有机提取物用水和饱和氯化钠洗涤，在用 $MgSO_4$ 干燥后，除去溶剂，得到5.7克米色固体。该产物经制备HPLC纯化

（Water's Associates Prep LC/System 500，使用2只硅胶柱，并用4%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂），得到3.4克(61%)米色固体。从乙醇中连续两次重结晶，得到2.3克（41%）白色粉末，熔点为129–131℃。

分析：

$C_{23}H_{24}FN_3O_2$ 的计算值： 70.21%C 6.15%H 10.68%N

实测值： 69.90%C 6.15%H 10.65%N

实施例1436-氟-3-[1-[3-[(6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)氧]丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑半富马酸盐

在氮气氛围下，将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑（3.0克，14毫摩尔）、5-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基吡啶（3.0克，13毫摩尔）、 K_2CO_3 （2.1克，14毫摩尔）、KI（200毫克）和 CH_3CN （150毫

升)的混合物搅拌回流48小时。将冷却的反应物倒入水中,含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯提取物用水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥。真空除去溶剂,得到5.6克黑色的油。该油经制备HPLC纯化(Water's Associates Prep LC/System 500,使用2只硅胶柱,并用2%二乙胺-乙酸乙酯作洗脱剂),得到2.5克(47%)米色固体。从乙醇中重结晶,得到2.0克米色粉末。将1.8克(4毫摩尔)样品溶于乙酸乙酯中,加入富马酸(0.5克,4毫摩尔)。在约40℃搅拌反应物30分钟,然后缓慢地逐渐冷却至室温。收集所得的半富马酸盐并干燥,得到2.4克产物。该产物从乙醇中重结晶,得到1.5克(25%)淡米色粉末,熔点为186-188℃。

分析:

C₂₆H₂₈FN₃O₅的计算值: 64.84%C 5.87%H 8.73%N

实测值: 64.22%C 5.85%H 8.55%N

实施例144

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-羟基苯基]乙酮

在氮气氛围下,将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(2.4克,10.1毫摩尔)、1-[4-(3-氯丙氧基)-3-羟基苯基]乙酮(2.5克,11.1毫摩尔)、NaHCO₃(0.94克,11.1毫摩尔)、KI(100毫克)和CH₃CN(100毫升)的混合物搅拌回流65小时。将冷却的反应物倒入水中,含水混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯提取物用水洗涤一次,用盐水洗涤三次,在用MgSO₄干燥后,蒸发掉溶剂,得

到4.2克黑色固体。从乙醇中连续三次重结晶，得到2.1克（48%）有光泽的米色粉末，熔点为135–137℃。

分析：

$C_{23}H_{25}FN_2O_3S$ 的计算值： 64.47%C 5.88%H 6.54%N

实测值： 64.44%C 5.68%H 6.29%N

实施例145

1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基- α -甲基苯甲醇]

在室温和氮气氛围下，向搅拌着的1-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基]-3-甲氧基苯基]（4.1克，9.3毫摩尔）在60毫升甲醇-THF(1:1)中的溶液中滴加 $NaBH_4$ （0.386克，10.2毫摩尔）。添加完成后，将反应物搅拌3.5小时并浓缩，得到白色胶状物。将其用水研制两次，倾去含水部分。剩余的水在高真空下除去，得到5.0克白色粉末。将该化合物溶于煮沸的甲苯中，滤出不溶物。将甲苯滤液浓缩，得到3.8克米色固体。经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep LC/System 500，使用2只硅胶柱，并用2%二乙胺-乙酸乙酯作洗脱剂），得到2.7克淡米色固体。该产物从乙酸乙酯中重结晶，得到1.7克（42%）纯白色粉末，熔点为113–115℃。

分析：

$C_{24}H_{29}FN_2O_3S$ 的计算值： 64.84%C 6.58%H 6.30%N

实测值： 64.85%C 6.44%H 6.19%N

实施例146乙酸(R)-(-)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-丙酯富马酸盐

在0℃, 向(R)-(-)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-丙醇(3.2克, 11毫摩尔)、三乙胺(3.2克, 11毫摩尔)在100毫升DCM中的混合物中滴加乙酰氯(890毫克, 11.3毫摩尔)。该混合物在室温搅拌4.5小时。在旋转蒸发器上除去溶剂。用少量DCM滤出三乙胺盐酸盐。将粗产物溶于DCM中, 在硅胶柱上经闪式色谱纯化(SiO₂, 30克; 用DCM和在DCM中的1%甲醇洗脱)。如此纯化的油重2.11克(58%)。该油用在乙醇中的富马酸(695毫克, 1.0当量)溶液处理, 得到富马酸盐。从乙醇中重结晶, 再从异丙醚中重结晶, 得到白色结晶, 2.09克, 熔点为118-120℃。

分析:

C₁₈H₂₃FN₂O₃ · C₄H₄O₄的计算值: 58.66%C 6.04%H
6.22%N

实测值: 58.53%C 5.76%H 8.91%N

实施例1471-(R)-(-)-[4-[3-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-丙氧基]-3-甲氧基苯基|乙酮富马酸盐

(A) 甲磺酸(R)-(-)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-丙酯

在0℃，向(R)-(-)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙醇（7.26克，24.8毫摩尔）、三乙胺（3毫升，30毫摩尔）在二氯甲烷（DCM，120毫升）中的混合物中滴加甲磺酰氯（3.13克，27.3毫摩尔）。该混合物在室温搅拌1小时，然后浓缩，得到粗品混合物。通过用DCM/乙醚作为溶剂，滤出三乙胺盐酸盐。粗品油状混合物用闪式色谱柱纯化（SiO₂，90克；用DCM洗脱）。如此得到无色的油，为甲磺酸酯，重6.48克（70%），该产物直接用于下一步骤。

(B) 1-(R)-(-)-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮富马酸盐

在0℃，向时效（小时）冷却的加大麻素（4.13克，24.9毫摩尔）和氢化钠（670毫克，26.5毫摩尔）在DMF（40毫升）中的混合物中一次加入上述甲磺酸酯（6.48克，175毫摩尔）在5毫升DMF中的溶液。将所得混合物简单地温热至~50℃，并在室温搅拌16小时。该混合物用DCM（500毫升）萃取，并用水洗涤两次，然后用盐水洗涤。有机溶液用MgSO₄干燥并浓缩成油。该粗产物在硅胶柱上经闪式色谱纯化两次。如此纯化的物质重5.37克。纯化的油通过用在乙醇中的富马酸（1.0当量）处理，得到富马酸盐。收集淡米色结晶：3.76克（38%），熔点为141-142℃。

分析：

C₂₅H₂₉FN₂O₄ · C₄H₄O₄的计算值： 62.58%C 5.98%H

5.03%N

实测值： 62.52%C 5.75%H 4.96%N

实施例1483-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2,2-二甲基-1-丙醇富马酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (3.0克, 13.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (12.5克, 17.5毫摩尔)、3-溴-2,2-二甲基-1-丙醇 (3克, 21毫摩尔, 1.5当量)、四丁基硫酸氢铵 (1克, 相转移催化剂) 在水 (5毫升) 和乙腈 (150毫升) 中的混合物加热回流43天。TLC显示了所需产物的小斑。该混合物用乙酸乙酯 (400毫升) 稀释, 并用盐水洗涤。粗产物小心地经闪式色谱纯化 (SiO_2 , 95克), 得到干燥的纯产物; 260毫克, (6%), 为油状。该油状物通过用在乙醇中的富马酸 (98.5毫克, 1.0当量) 进行处理转化为富马酸盐。从乙醇:乙醚中重结晶, 得到210毫克白色结晶, 熔点为144-145℃。

分析:

$C_{17}H_{23}FN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 60.57%C 5.87%H
8.15%N

实测值: 60.40%C 5.55%H 7.82%N

实施例1491-(S)-(+)-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮富马酸盐

(A) 甲磺酸(S)-(+)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙酯

在0℃, 用10分钟, 向(S)-(+)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙醇(8.8克, 30毫摩尔)、三乙胺(3.2克, 32毫摩尔)在二氯甲烷(DCM, 150毫升)中的混合物中滴加甲磺酰氯(4克, 35毫摩尔)。该混合物在室温搅拌1小时, 然后浓缩。用少量DCM作为溶剂, 滤出三乙胺盐酸盐。粗品油状物用闪式色谱柱纯化(SiO_2 , 90克; 用DCM洗脱)。如此纯化的无色油重5.28克(47%), 该产物直接用于下一步骤。

(B) 1-(S)-(+)-[4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-丙氧基]-3-甲氧基苯基]乙酮富马酸盐

在0℃和氮气氛围下, 向时效(1小时)冷却的加大麻素(3.55克, 33.1毫摩尔)和氢化钠(530毫克, 22毫摩尔)在DMF(35毫升)中的混合物中一次加入甲磺酸(S)-(+)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-1-丙酯(5.28克, 14.27毫摩尔)在10毫升二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液。在室温搅拌反应物过夜(16小时)。该混合物用乙酸乙酯稀释, 并用水洗涤两次, 然后用盐水洗涤。将有机溶液干燥并浓缩成油(9.4克)。该粗品油状混合物经闪式色谱纯化(SiO_2 , 60克)。如此纯化的油重4.3克, 纯化的油在乙醇中转化为富马酸盐(富马酸, 1.13克)。从乙醇中重结晶, 得到1.36克白色结晶, 熔点为163-165℃。

分析:

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计算值: 62.58%C 5.98%H

5.03%N

实测值: 62.40%C 5.84%H 4.92%N

实施例150

硫代乙酸2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酯富马酸盐

在0℃，向搅拌着的在THF（150毫升）中的三苯膦（13.3克，50毫摩尔）溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯（10.2克，50毫摩尔）。在0℃搅拌0.5小时后，滴加在DMF（35毫升）中的6-氟-3-[1-(2-羟基乙基)-4-吡啶基]-1,2-苯并咪唑（8.5克，32毫摩尔）和硫代乙酸（10.2毫升，0.14摩尔）的溶液。然后在室温搅拌反应物16小时，之后在60℃真空浓缩，得到红色的油。该油用水研制，然后在硅胶上进行闪式色谱，首先用二氯甲烷洗脱，然后用10%甲醇-二氯甲烷洗脱。将合适的馏分浓缩，得到16.5克油状物。该油用乙醚研制，过滤除去所形成的固体（反应副产物）。滤液用富马酸（4.3克）处理，得到7.2克米色固体状的所需产物的富马酸盐。该盐从乙酸乙酯中重结晶，然后从乙醇中两次重结晶，得到1.0克（7.0%）米色固体状的硫代乙酸酯。

熔点为118-120℃。

实施例151

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺（2.83克，10.7毫摩尔）和4,5-二氯邻苯二甲酸酐（2.56克，11.93毫摩尔，1.1当量）在二氯甲烷（100毫升，DCM）中的混合物搅拌2小时，沉淀出白色固体，并且TLC表明原料消失。除去溶剂，粗品固体上闪式色谱柱（28克，SiO₂，sorbisil C-30，用在DCM中的1%甲醇

洗脱, 向最终洗脱液中加入0.5%氢氧化铵)。如此纯化的物质重2.26克, 为白色结晶。从大体积热乙醇(400毫升)中重结晶两次, 得到1.57克白色光亮的结晶, 熔点132-134℃。

分析:

$C_{22}H_{18}Cl_2FN_3O_3$ 的计算值: 57.16%C 3.92%H 9.09%N

实测值: 57.13%C 3.63%H 8.93%N

实施例152

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑(3.3克, 14毫摩尔)、2-溴乙基邻苯二甲酰胺(3.7克, 14.7毫摩尔)、 K_2CO_3 (2.0克)和乙腈(85毫升)的混合物搅拌回流2.5小时。将反应物倒入水中, 得到白色沉淀, 收集该沉淀, 得到2.0克产物。含水滤液用氯仿萃取, 提取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到3.5克米色固体。该固体用丙酮研制, 又得到2.0克产物。将两份样品合并, 悬浮在甲醇(50毫升)中, 加入盐酸的醚溶液, 直到反应混合呈酸性。在室温搅拌1小时后, 加入乙醚(50毫升), 得到3.7克盐酸盐。该盐从甲醇-乙醚中重结晶, 得到2.3克(37%)白色固体状的标题化合物, 熔点271-273℃。

分析:

$C_{22}H_{20}FN_3O_2S \cdot HCl$ 的计算值: 59.25%C 4.75%H 9.42%N

实测值: 58.99%C 4.60%H 9.33%N

实施例153

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3,6-二氯邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺 (2.44克, 9.24毫摩尔) 和3,6-二氯邻苯二甲酸酐 (2.01克, 9.27毫摩尔) 在二氯甲烷 (DCM, 50毫升) 中的混合物在室温搅拌1小时。产生白色沉淀, 并且反应混合物的TLC表明没有残留的原料胺。除去溶剂, 所得白色固体难溶于DCM, 将其上闪式色谱柱 (SiO_2 , 30克), 该柱用在DCM中的1%甲醇溶液洗脱。如此得到的所需产物重2.29克 (54%)。从热乙醇中重结晶, 得到2.15克白色结晶, 熔点163–164℃。

分析:

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值: 57.16%C 3.92%H 9.09%N

实测值: 57.16%C 3.64%H 9.13%N

实施例154

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-氯邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺 (2.13克, 8.07毫摩尔)、4-氯邻苯二甲酸一钠盐 (2.2克, 10毫摩尔) 和二环己基碳化二亚胺 (DCC, 4.25克, 20.6毫摩尔) 在乙腈 (150毫升) 中的混合物在室温搅拌24小时。将絮状混合物过滤, 然后除去溶剂。残余物在水和二氯甲烷 (DCM) 之间分配。DCM溶液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂。粗产物在闪式色谱柱上纯化

(SiO₂, 35克; 用DCM、然后用在DCM中的1%甲醇洗脱)。如此得到的所需产物重1.3克。从乙醇中重结晶, 得到590毫克白色结晶, 熔点170-171℃。

分析:

C₂₂H₁₉FN₃O₃的计算值: 61.76%C 4.48%H 9.82%N

实测值: 61.87%C 4.39%H 9.89%N

实施例155

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-氟邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺(2.37克, 8.98毫摩尔)、3-氟邻苯二甲酸(1.82克, 9.9毫摩尔)和二环己基碳化二亚胺(DCC, 5.5克, 26.7毫摩尔, 2.6当量)在二氯甲烷(DCM, 250毫升)中的混合物在室温搅拌18小时。滤出固体, 将有机溶液浓缩。残余物在闪式色谱柱上纯化(SiO₂, 50克; 用1.4升洗脱, 然后用1升甲醇:DCM洗脱)。如此得到的所需产物重2.64克(71%), 为米色固体。从热乙醇中重结晶, 得到1.41克白色结晶, 熔点142-143℃。

分析:

C₂₂H₁₉F₂N₃O₃的计算值: 64.22%C 4.66%H 10.21%N

实测值: 64.11%C 4.70%H 10.14%N

实施例156

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-氟邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺 (3.2克, 12毫摩尔)、4-氟邻苯二甲酸酐 (按照Markezich的US 3,956,321, (1976)所述方法新制备的; 2.0克, 12毫摩尔) 和二环己基碳化二亚胺 (DCC, 2.48克, 12毫摩尔) 在氯仿 (100毫升) 中的混合物在室温搅拌18小时。滤出不溶物, 将溶液上闪式色谱柱 (SiO₂, 45克), 然后用在二氯甲烷中的2%甲醇溶液洗脱。将含有所需产物的馏分合并, 浓缩, 得到2.9克白色固体。通过用在乙醇中的盐酸溶液进行处理, 将该物质转化为盐酸盐。从乙醇中重结晶, 得到1.01克纯的样品, 熔点253-255℃。

分析:

C₂₂H₁₉FN₃O₃ · HCl的计算值: 59.00%C 4.50%H 9.38%N

实测值: 58.81%C 4.38%H 9.48%N

实施例157

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-甲基邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺 (2.44克, 9.24毫摩尔)、4-甲基邻苯二甲酸酐 (1.76克, 10.8毫摩尔) 和二环己基碳化二亚胺 (2.1克, 1.0毫摩尔) 在二氯甲烷 (DCM, 100毫升) 中的混合物在室温搅拌2小时。滤出不溶物, 将DCM溶液浓缩, 得到粗品固体, 该固体在闪式色谱柱上纯化 (35克, SiO₂, Sorbsil-C-30; 用在99%DCM中的1%甲醇洗脱)。如此纯

化的物质重1.0克(26%)，为白色固体。从热乙醇中重结晶，得到665毫克结晶，熔点138-140℃。

分析：

$C_{23}H_{22}FN_3O_3$ 的计算值： 67.80%C 5.44%H 10.31%N

实测值： 67.67%C 5.48%H 10.30%N

实施例158

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-甲氧基邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺(2.63克，10毫摩尔)和4-甲氧基邻苯二甲酸酐(1.78克，10毫摩尔)在二氯甲烷(100毫升)中的混合物在室温搅拌3小时。减压除去溶剂，残余物经闪式色谱纯化。该产物再通过重结晶纯化，得到N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-甲氧基邻苯二甲酰亚胺。

实施例159

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-硝基邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基胺(2.9克，11毫摩尔)、4-硝基邻苯二甲酸酐(2.33克，12.1毫摩尔)和二环己基碳化二亚胺(2.25克，11毫摩尔)在二氯甲烷(DCM，150毫升)中的混合物在室温搅拌16小时。将该混合物过滤。将棕色溶液装闪式色谱柱，(SiO_2 ，35克；用DCM、然后用在DCM中的2

%甲醇洗脱)。如此得到的所需产物重2.35克(49%),为浅白色固体,熔点为191-193℃。通过用在乙醇中的盐酸溶液进行处理,将该固体转化为盐酸盐,产量为1.54克,熔点250-253℃分解。

分析:

$C_{22}H_{19}FN_4O_5 \cdot HCl$ 的计算值: 55.64%C 4.25%H 11.90%N

实测值: 55.81%C 4.08%H 11.67%N

实施例160

4-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-2-羟基丁烷富马酸盐

在室温和氮气气氛下,用15分钟,向3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙酸乙酯(3.21克,10毫摩尔)在四氢呋喃(THF,100毫升)中的溶液中加入溴化甲基镁(10毫升,30毫摩尔,在乙醚中的3M溶液)。将所得混合物搅拌16小时。该混合物用氯化铵水溶液慢慢地水解。该THF溶液用乙酸乙酯(300毫升)稀释,然后用水和盐水洗涤。分离有机溶液,并用硫酸镁干燥。除去溶剂后,粗产物经闪式色谱纯化(35克, SiO_2 ;用1份甲醇:99份DCM洗脱)。如此纯化的物质重2.36克(77%),为白色结晶。通过用在乙醇中的富马酸(895毫克)进行处理,将该产物转化为富马酸盐。从乙醇中重结晶,得到2.47克白色结晶,熔点为156-158℃。

分析:

$C_{17}H_{23}FN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 59.70%C 6.44%H 6.63%N

实测值: 59.40%C 6.27%H 6.28%N

实施例161

3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙酸乙酯富马酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (5克, 22.7毫摩尔)、
K₂CO₃ (3.8克, 27.5毫摩尔) 和溴丙酸乙酯 (5克, 27.6毫摩尔,
1.2当量) 在乙腈 (200毫升) 中的混合物加热回流16小时。将该
混合物冷却并过滤。除去溶剂, 残余物在闪式色谱柱上纯化 (60
克, SiO₂, 用DCM洗脱)。如此纯化的物质重7.27克 (83%)。
通过用在乙醇中的富马酸 (820毫克, 1.0当量) 处理该游离碱,
制备富马酸盐。从乙醇中重结晶, 得到2.49克白色结晶, 熔点为
135–136℃。

分析:

C₁₇H₂₁FN₂O₃ · C₄H₄O₄ 的计算值: 57.79%C 5.77%H 6.42%N

实测值: 57.86%C 5.67%H 6.30%N

实施例162

2,3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-羟基 -1H-异吲哚-1-酮

在室温和氮气氛围下, 向N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡
啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺 (7.8克, 19.8毫摩尔) 在甲醇 (250毫
升) 和DCM (30毫升) 中的悬浮液中加入NaBH₄ (1.7克, 45.5毫
摩尔)。搅拌0.5小时后, 将均化的反应混合物浓缩。剩余的固体
在闪式色谱柱上纯化 (SiO₂, 1:1乙酸乙酯/DCM, 增至10%甲

醇)，得到7.0克（90%）所需的产物，为白色固体，将其从乙酸乙酯中重结晶，熔点为172-173℃。

分析：

$C_{22}H_{22}FN_3O_3$ 的计算值： 66.82%C 5.61%H 10.63%N

实测值： 66.63%C 5.52%H 10.51%N

实施例163

2,3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1H-异吲哚-1-酮

在室温和氮气氛围下，向2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮（2.2克，5.6毫摩尔）在二氯甲烷（30毫升）中的溶液中加入三氟乙酸（11.0毫升）在二氯甲烷（30毫升）中溶液。然后加入三乙基甲硅烷（1.5毫升），并将反应混合物搅拌18小时，然后将其倒入饱和碳酸氢钠中。分离各层，水相用DCM萃取三次。合并的有机物用盐水洗涤并干燥（硫酸钠）。过滤并浓缩，得到固体状的粗产物，将其从乙酸乙酯中重结晶，得到1.6克（79%）所需的产物，为白色固体，熔点为166-168℃。

分析：

$C_{22}H_{22}FN_3O_2$ 的计算值： 69.64%C 5.84%H 11.07%N

实测值： 69.37%C 5.70%H 11.00%N

实施例164

氨基甲酸(S)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基丙基甲酯

在室温和氮气气氛下，向2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮（3.1克，10.6毫摩尔）在无水THF（120毫升）中的溶液中加入异氰酸甲酯（0.66毫升，11.1毫摩尔），然后加入研磨过的碳酸钾（2.2克，15.9毫摩尔）。将反应混合物搅拌3天，经硅藻土垫过滤，并用乙酸乙酯洗涤固体。浓缩合并的滤液，得到粗产物，该粗产物经闪式柱色谱纯化（硅胶，2%三乙胺/乙酸乙酯）。将含有产物的馏分浓缩，得到2.7克（73%）所需的产物，为油状物，该油状物放置即固化。从乙酸乙酯/石油醚中重结晶，得到固体产物，熔点为72-74℃。

分析：

C₁₈H₂₄FN₃O₃的计算值： 61.88%C 6.92%H 12.03%N

实测值： 61.82%C 7.02%H 11.77%N

实施例165

癸酸(S)-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基丙酯富马酸盐

在0℃和氮气气氛下，向2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮（3.2克，10.9毫摩尔）在DCM（110毫升）中的溶液中加入癸酰氯（2.3毫升，10.9毫摩尔）。反应混合物在0℃搅拌1.25小时，此时将其倒入饱和碳酸氢钠中。分离各层，水相用DCM萃取两次。干燥合并的有机物，过

滤并浓缩，得到粗产物，该粗产物经闪式柱色谱纯化（硅胶，30%乙酸乙酯/DCM）。将含有产物的馏分浓缩，得到3.4克（70%）所需的产物，为黄色油状物。在乙醇中用富马酸（1.05当量）制备富马酸盐。过滤出白色的盐，并用异丙醚洗涤，熔点为110-112℃。

分析：

$C_{26}H_{39}FN_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值：64.04%C 7.70%H 4.98%N

实测值：64.07%C 7.75%H 4.90%N

实施例166

(S)-6-氟-3-[1-(3-甲氧基苯基-2-甲基丙基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑

在室温和氮气氛围下，向2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮（3.3克，11.3毫摩尔）在无水THF（120毫升）中的溶液中加入叔丁醇钾（1.9克，16.9毫摩尔），然后加入硫酸二甲酯（1.2毫升，11.9毫摩尔）。将反应混合物搅拌21小时，经硅藻土垫过滤，并用乙酸乙酯洗涤固体。浓缩合并的滤液，得到粗产物。该粗产物经闪式柱色谱纯化（硅胶，0-20%丙酮/DCM），得到1.6克（46%）所需的产物，为固体，熔点为40-42℃。

分析：

$C_{17}H_{23}FN_2O_2$ 的计算值：66.65%C 7.57%H 9.14%N

实测值：66.49%C 7.48%H 9.12%N

实施例167

(±)-6-氟-3-[1-(3-羟基丁基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

按照Ferreira等在Tetrahedron,46,pp.6311-6318, (1990)中所述的方法, 制备外消旋的甲苯磺酸3-羟基丁酯。在室温和氮气气氛下, 向该外消旋的甲苯磺酸酯(9.2克, 37.7毫摩尔)在乙腈(190毫升)中的溶液中加入6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑(8.3克, 37.7毫摩尔), 然后加入研磨过的碳酸钾(7.8克, 56.6毫摩尔)。将反应混合物温热至回流, 保持4.5小时, 然后冷却至室温。经硅藻土垫滤出固体, 并用乙酸乙酯洗涤。浓缩合并的滤液, 得到粗产物, 该粗产物经制备HPLC纯化(硅胶, 10%甲醇/乙酸乙酯), 得到6.3克(57%)产物, 熔点为100-102℃。

分析:

C₁₆H₂₁FN₂O₂的计算值: 65.73%C 7.24%H 9.58%N

实测值: 65.59%C 7.30%H 9.52%N

实施例168(S)-6-氟-3-[1-(3-羟基-2-甲基丙基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异噻唑富马酸盐

将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异噻唑(4.6克, 20毫摩尔)、(R)-(-)-3-溴-2-甲基-1-丙醇(3.0克, 20毫摩尔)、K₂CO₃(2.7克, 20毫摩尔)、硫酸四丁铵(0.058克)、乙腈(95毫升)和水(19毫升)的混合物搅拌回流4.5小时。在室温放置16小时, 将反应物倒入水中, 然后用乙酸乙酯萃取水相, 得到6.8克部分固化的油。该产物在硅胶上经闪式色谱纯化, 用二氯甲烷、然后用2%甲醇-二氯甲烷、最后用5%甲醇-二氯甲烷洗脱色谱柱。浓缩合适的馏

分，得到5.2克蜡状固体。将该固体溶于丙酮中，加入富马酸（1.9克，1.0当量），并将反应物简单地加热回流。所得的富马酸盐从溶液中沉淀出来，得到4.8克白色固体。该化合物从乙腈中重结晶，得到3.1克（36%）醇，为白色固体，熔点151–153℃。

分析：

$C_{16}H_{21}FN_2OS \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值： 56.59%C 5.94%H
6.60%N

实测值： 56.31%C 5.96%H 6.48%N

实施例169

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3,6-二氟邻苯二甲酰亚胺

将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺（1.53克，5.8毫摩尔）、3,6-二氟邻苯二甲酸酐（1.0克，5.43毫摩尔）和二环己基碳化二亚胺（DCC，1.84克，8.9毫摩尔）在二氯甲烷（DCM，100毫升）中的混合物搅拌6小时，然后在室温放置过夜。滤出固体。将溶液装硅胶柱（35克，Sorbsil C-30），然后用甲醇和DCM（1%–2%）的混合物洗脱。将含有所需产物的馏分合并，浓缩，得到1.23克白色固体。从DCM和热乙醇中重结晶，得到1.03克（44.5%）白色结晶，熔点144–145℃。

分析：

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$ 的计算值： 61.54%C 4.23%H 9.79%N

实测值： 61.63%C 3.83%H 9.77%N

实施例170N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-1,3-二酮

将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺 (2.45克, 9.28毫摩尔)、高邻苯二酸酐 (1.78克, 10.9毫摩尔) 和DCC (2.2克, 10.7毫摩尔) 在氯仿 (100毫升) 中的混合物在室温搅拌3.5小时。滤出不溶物。将溶液装闪式色谱柱 (Sorbisil C-30, 40克), 用DCM (1.5升)、在DCM中的2%甲醇 (1升) 洗脱, 然后用在DCM中的20%甲醇洗脱。将含有前一色谱斑的馏分合并, 浓缩, 得到500毫克黄色固体。该固体从乙醇中重结晶, 得到340毫克 (10.7%) 结晶, 熔点148-150℃。

分析:

C₂₃H₂₂FN₃O₃ 的计算值: 67.80%C 5.44%H 10.31%N

实测值: 67.54%C 5.31%H 10.17%N

实施例1712-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺倍半富马酸盐

在氮气氛围下, 向搅拌着的N-[2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺 (17.0毫克, 42毫摩尔) 和甲醇的溶液中滴加一水合肼 (4.2克, 83毫摩尔)。添加完成后, 将反应物搅拌回流17小时。将反应混合物浓缩, 所得残余物溶于水中。水溶液用浓盐酸酸化至pH~2, 滤出沉淀。滤液用50%氢氧化钠碱化, 将产物萃取至二氯甲烷中。二氯甲烷提取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到6.0克 (52%) 米色的油。将5.8克该油 (21

毫摩尔) 在乙醇 (100毫升) 中温热, 并加入富马酸 (2.7克, 23毫摩尔)。该溶于适度回流15分钟, 在室温搅拌1.5小时。加入无水乙醚 (400毫升), 并收集产物, 得到7.1克米色粉末。将一部分产物 (3.0克) 从甲醇-乙醚中重结晶, 得到1.7克 (22%) 倍半富马酸盐, 为白色粉末, 熔点为169–171℃。

分析:

$C_{14}H_{18}FN_3S \cdot 1.5C_4H_4O_4$ 的计算值: 52.97%C 5.35%H
9.27%N

实测值: 52.96%C 5.44%H 9.39%N

实施例172

(S)-6-氟-3-[1-(3-羟基丁基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑

按照Ferreira等在Tetrahedron, 46, pp.6311-6318, (1990)中所述的方法, 制备甲苯磺酸(S)-3-羟基丁酯。在室温和氮气氛下, 向该甲苯磺酸酯 (6.8克, 28.0毫摩尔) 在乙腈 (150毫升) 中的溶液中加入6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (6.2克, 28.0毫摩尔), 然后加入研磨过的碳酸钾 (5.8克, 42.0毫摩尔)。将反应混合物温热至回流, 保持3小时, 然后冷却至室温。经硅藻土垫滤出固体, 并用乙酸乙酯洗涤。浓缩合并的滤液, 得到粗产物。该粗产物经闪式色谱纯化 (硅胶, 0–10% 甲醇/乙酸乙酯), 得到5.5克 (67%) 所需的产物, 为油状, 该油状物经放置固化, 熔点为84-86℃。

分析:

$C_{16}H_{21}FN_2O_2$ 的计算值: 65.73%C 7.24%H 9.58%N

实测值: 65.58%C 6.83%H 9.50%N

实施例173

(R)-6-氟-3-[1-(3-羟基丁基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑

按照Ferreira等在Tetrahedron,46,pp.6311-6318, (1990)中所述的方法, 制备甲基磺酸(R)-3-羟基丁酯。在室温和氮气氛下, 向该甲基磺酸酯(8.4克, 34.2毫摩尔)在乙腈(120毫升)中的溶液中加入6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑(7.5克, 34.2毫摩尔), 然后加入研磨过的碳酸钾(7.1克, 51.3毫摩尔)。将反应混合物温热至回流, 保持2小时, 然后冷却至室温。经硅藻土垫滤出固体, 并用乙酸乙酯洗涤。浓缩合并的滤液, 得到粗产物。该粗产物经闪式色谱纯化(硅胶, 10%甲醇/乙酸乙酯), 得到6.0克(60%)所需的产物, 为油状, 该油状物经放置固化, 熔点为82-84℃。

分析:

C₁₆H₂₁FN₂O₂的计算值: 65.73%C 7.24%H 9.58%N

实测值: 65.66%C 7.13%H 9.53%N

实施例174

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺

在氮气氛下, 将6-氟-3-(4-哌嗪基)-1H-吡唑(4.0克, 18毫摩尔)、K₂CO₃(2.7克, 20毫摩尔)、N-(2-溴乙基)邻苯二甲酰亚胺(4.8克, 19毫摩尔)和乙腈(100毫升)的混合物搅拌回流4小时。在室温放置65小时后, 将反应物倒入水中。收集所得固体,

得到4.0克黄色粉末。产物从乙醇中重结晶两次，得到3.5克（50%）米色粉末，熔点220–223℃。

分析：

$C_{21}H_{20}FN_5O_2$ 的计算值： 64.11%C 5.12%H 17.80%N

实测值： 64.16%C 5.04%H 17.82%N

(A) N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]乙基]邻苯二甲酰亚胺
盐酸盐

将5.0克N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]乙基]邻苯二甲酰亚胺样品悬浮在甲醇（130毫升）中，并用盐酸的醚溶液酸化。搅拌1小时后，加入无水乙醚（100毫升），再搅拌该悬浮液30分钟。收集所得固体并干燥，得到4.5克米色粉末。将该粉末与其他的样品合并（总共7.3克），从甲醇中重结晶，得到4.3克盐，为米色粉末，熔点265–268℃。

分析：

$C_{21}H_{20}FN_5O_2 \cdot HCl$ 的计算值： 58.62%C 4.92%H 16.29%N

实测值： 58.60%C 4.83%H 16.19%N

实施例175

3-[4-[(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-咪唑基]丙酸乙酯]盐酸盐

将6-氟-3-(4-咪唑基)-1,2-苯并异噻唑（6.0克，25毫摩尔）、3-溴丙酸乙酯（4.5克，25毫摩尔）、 K_2CO_3 （3.5克）和乙腈（100毫升）的混合物搅拌回流16小时。将反应物倒入水中，用乙酸乙酯萃取后，得到6.0克橙色的油状物。将该油状物溶于乙醚中，并向

沉淀中加入盐酸的醚溶液，得到6.3克白色的盐酸盐。该盐从乙腈中重结晶，得到6.0克（64%）所需的化合物。通过从乙醇-乙醚中重结晶1.0克样品得到分析用样品，结果得到0.8克白色固体，熔点197-199℃。

分析：

$C_{17}H_{21}FN_2O_2S \cdot HCl$ 的计算值： 54.76%C 5.95%H 7.51%N

实测值： 54.77%C 5.99%H 7.28%N

实施例176

4-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-2-羟基丁烷半富马酸盐

在氮气气氛下，向搅拌着的3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]丙酸乙酯（3.1克，9毫摩尔）在THF（100毫升）中的溶液中滴加甲基溴化镁（9.0毫升，27毫摩尔，在乙醚中的3M溶液）。在室温搅拌该反应物16小时，然后滴加饱和氯化铵溶液，同时冷却。用水稀释反应物，在用乙酸乙酯萃取水相后，得到2.8克蜡状固体。将该固体溶于乙酸乙酯中，加入3.0克富马酸，收集富马酸盐，所述富马酸盐被未反应的富马酸污染。粗品的盐从甲醇-乙醚中重结晶，然后从DMF中重结晶，得到1.6克（45.7%）所需的化合物，为半富马酸盐，熔点为237-239℃。

分析：

$C_{17}H_{23}FN_2OS \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值： 59.98%C 6.64%H 7.36%N

实测值： 59.75%C 6.65%H 7.39%N

实施例177N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-羟基邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

在室温下，将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺（2.48克，9.3毫摩尔）、3-羟基邻苯二甲酸酐（1.8克，10.9毫摩尔）和二环己基碳化二亚胺（2.2克，10.7毫摩尔）在氯仿（100毫升）中的混合物搅拌48小时。将该混合物过滤。黄色溶液装闪式色谱柱（SiO₂，40克；用1升DCM和1升在DCM中的2%甲醇洗脱）。如此得到的所需产物为淡黄色固体，重2.12克（55%），熔点为156-157℃。通过用在乙醇中的盐酸进行处理，将该物质转化为盐酸盐。收集米色结晶：1.97克，熔点270-272℃。

分析：

C₂₂H₂₀FN₃O₄ · HCl的计算值： 59.26%C 4.75%H 9.42%N

实测值： 59.34%C 4.70%H 9.19%N

实施例178N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-氟邻苯二甲酰亚胺

在室温和氮气气氛下，将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺（2.7克，10毫摩尔）、4-氟邻苯二甲酸酐（1.6克，10毫摩尔）和DMF（50毫升）的溶液搅拌1小时，然后在70℃搅拌2小时。真空除去多数DMF，得到4.6克潮湿的米色固体。将该化合物溶于无水乙醚（100毫升）和甲醇（75毫升）中，滤出不溶物。滤

液用盐酸的醚溶液酸化使盐酸盐沉淀。加入无水乙醚（500毫升），收集盐，得到3.5克米色固体。从乙醇中重结晶，得到2.0克（44%）米色粉末，熔点269–271℃。

分析：

$C_{22}H_{19}F_2N_3O_2S \cdot HCl$ 的计算值： 56.96%C 4.35%H 9.06%N

实测值： 57.33%C 4.33%H 9.11%N

实施例179

6-氟-3-[1-(3-羟基-3-乙基戊基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑

在室温和氮气氛下，向3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙酸乙酯（3.9克，12.0毫摩尔）在THF（100毫升）中的溶液中加入乙基溴化镁（12.0毫升，36.0毫摩尔，在乙醚中的3.0 M溶液）。搅拌反应混合物17小时，小心地用饱和氯化铵（20毫升）终止反应。将沉淀的盐溶于水（25毫升）中，分离各层。水相用乙酸乙酯萃取两次，合并的有机物用盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。过滤并浓缩，得到粗产物，该产物经闪式柱色谱纯化（硅胶，1%甲醇/DCM），得到2.4克（61%）所需的化合物，为油状，放置即固化，熔点为50–53℃。

分析：

$C_{19}H_{27}FN_2O_2$ 的计算值： 68.24%C 8.14%H 8.38%N

实测值： 67.99%C 8.11%H 8.48%N

实施例180

癸酸2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-基酯

在0℃和氮气氛围下，向2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮（1.4克，3.5毫摩尔）在DCM（30毫升）中的溶液中加入三乙胺（1.2毫升，8.8毫摩尔），然后加入癸酰氯。在冷浴中搅拌1小时后，用氮气流除去溶剂。剩余的残余物用乙酸乙酯稀释，滤出沉淀的三乙胺盐酸盐。浓缩滤液，剩余的油经氧化铝用乙醚冲洗，得到1.6克（83%）所需的产物，为黄色的油。

分析：

C₃₂H₄₀FN₃O₄的计算值： 69.92%C 7.33%H 7.64%N

实测值： 69.70%C 7.39%H 7.56%N

实施例181

6-氟-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1H-苯并[de]异喹啉-1,3(2H)-二酮

将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺（2.32克，8.8毫摩尔）和4-氟-1,8-萘二酸酐（2.45克，10.5毫摩尔，1.25当量）在氯仿（120毫升）中的混合物在室温搅拌过夜。向该混合物中加入5毫升甲醇，并将溶液浓缩至20毫升。将所得混合物装闪式色谱柱（SiO₂，50克；用二氯甲烷、1升DCM和1升在DCM中的2%甲醇洗脱）。如此得到的产物为淡黄色固体，重2.61克。从二氯甲烷/乙醇中重结晶，得到2.5克淡白色结晶，熔点207–209℃。

分析：

$C_{26}H_{21}ClFN_3O_3$ 的计算值: 65.34%C 4.43%H 8.79%N

实测值: 64.87%C 4.32%H 8.67%N

实施例182

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-叔丁基邻苯二甲酰亚胺富马酸盐

将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺(2.0克, 7.57毫摩尔)和4-叔丁基邻苯二甲酸酐(1.62克, 7.94毫摩尔)在二甲基甲酰胺(DMF, 20毫升)中的混合物在135℃加热3小时。在旋转蒸发器上真空除去溶剂, 再在真空泵上进一步干燥。残余物在硅胶柱(SiO_2 , 35克; 用DCM和在DCM中的1-2%甲醇洗脱)上经闪式色谱纯化。如此得到的产物为油状物, 该油状物用异丙醚研制, 并干燥成蜡状固体。通过用在乙醇中的富马酸(778毫克)溶液进行处理, 将该固体转化为富马酸盐。收集结晶并称重: 3.03克; 熔点198-199℃。

分析:

$C_{26}H_{28}FN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 63.71%C 5.70%H 7.43%N

实测值: 63.46%C 6.05%H 7.27%N

实施例183

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将6-氟-3-(4-吡啶基)-1H-吡唑(2.5克, 11毫摩尔)、2-溴乙基邻苯二甲酰亚胺(3.0克, 10毫摩尔)、 $NaHCO_3$ (1.0克)和DCM

(30毫升)的混合物搅拌并在60℃加热2.5小时。将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取之后,得到4.0克金色的油。将该油溶于乙酸乙酯中,加入盐酸的醚溶液,得到1.9克白色固体状的盐酸盐。该固体从甲醇-乙醚中重结晶,然后从DMF中重结晶,得到0.54克(11%)白色固体状的化合物,熔点270-272℃。

分析:

$C_{22}H_{21}FN_4O_2 \cdot HCl$ 的计算值: 61.61%C 5.17%H 13.06%N

实测值: 61.50%C 5.05%H 12.86%N

实施例184

2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮盐酸盐

向搅拌着的N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺(2.5克,6毫摩尔)在甲醇(50毫升)-二氯甲烷(20毫升)中的溶液中加入 $NaBH_4$ (0.8克,21毫摩尔)。在室温搅拌该反应物2小时,然后蒸发掉溶剂。残余物用水稀释,在用二氯甲烷萃取后,得到2.2克米色固体。将该固体与前一操作的样品(3.2克)合并,合并的样品在Waters Prep 500 LC上进行色谱,用乙酸乙酯-二乙胺(5%)洗脱。浓缩合适的馏分,得到2.2克白色固体。将该固体溶于乙酸乙酯中,加入盐酸的醚溶液,得到2.0克盐酸盐。该盐从乙醇中、然后从DMF中重结晶,得到1.2克(31%)白色固体,熔点为210-212℃。

分析:

$C_{22}H_{22}FN_3O_2S \cdot HCl$ 的计算值: 58.99%C 5.18%H 9.38%N

实测值: 58.89%C 5.23%H 9.16%N

实施例185

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-甲基邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

在70℃和氮气氛围下, 将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺(3.4克, 12毫摩尔)、4-甲基邻苯二甲酸酐(2.0克, 12毫摩尔)和DMF(75毫升)的混合物搅拌3.5小时。真空除去大多数DMF, 用水稀释油状残余物。向含水混合物中加入乙酸乙酯, 该双相混合物经硅藻土垫过滤以除去不溶性黄色固体。从硅藻土上刮下该固体, 并将其溶于二氯甲烷中。该溶液经原来的硅藻土饼过滤, 二氯甲烷滤液用水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到0.5克(10%)米色固体。

分离乙酸乙酯/水滤液相, 用乙酸乙酯萃取水相。乙酸乙酯提取液用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到3.5克(69%)米色固体。

合并两种样品, 从乙醇中重结晶, 得到2.2克白色粉末。将产物溶于无水乙醚(200毫升)和甲醇(100毫升)中, 用盐酸的醚溶液使其酸化。搅拌约30分钟后, 盐开始沉淀。用2小时再加入无水乙醚(400毫升), 收集所得白色固体, 产量为2.2克。从甲醇-乙醚中重结晶, 得到1.7克(30%)白色粉末, 熔点为268-271℃。

分析:

C₂₃H₂₂FN₃O₂ · HCl的计算值: 60.06%C 5.04%H 9.14%N

实测值: 60.01%C 5.00%H 9.12%N

实施例1866-氟-3-[1-(3-羟基-3-丙基己基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异恶唑盐酸盐

在室温和氮气氛围下，向3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙酸乙酯（4.5克，14.0毫摩尔）在THF（120毫升）中的溶液中加入丙基溴化镁（21.1毫升，42.0毫摩尔，在乙醚中的2.0 M溶液）（适度放热）。搅拌反应混合物17小时，小心地用饱和氯化铵（30毫升）终止反应。分离各层，水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机物用盐水洗涤，并用硫酸钠干燥。过滤并浓缩，得到粗产物，该产物经闪式柱色谱纯化（硅胶，2%三乙胺/乙醚）。在用乙醚经氧化铝冲洗产物之后，在乙醚/乙酸乙酯（1:1，40毫升，1滴IPA）中用盐酸的醚溶液制备盐酸盐，得到2.5克（45%）所需的产物，为白色固体，熔点为163–164℃。

分析：

$C_{21}H_{31}FN_2O_2 \cdot HCl$ 的计算值： 63.22%C 8.08%H 7.02%N

实测值： 62.97%C 7.95%H 7.01%N

实施例187N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-硝基邻苯二甲酰亚胺富马酸盐

将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]胺（2.09克，7.9毫摩尔）和3-硝基邻苯二甲酸酐（1.6克，8.3毫摩尔）在二甲基甲酰胺（DMF，20毫升）中的混合物在135℃加热3小时。在旋转蒸发器上真空除去溶剂，并在真空泵上进一步干燥。残余物在硅胶

柱上经闪式色谱纯化 (SiO_2 , 35克; 用300毫升二氯甲烷和300毫升在DCM中的3%甲醇洗脱)。将如此得到的产物 (2.01克) 溶于DCM (15毫升) 和乙醇 (5毫升) 中, 并用在乙醇 (15毫升) 中的富马酸 (530毫克) 溶液进行处理。收集结晶并称重, 为2.03克, 熔点为237–239℃。

分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计算值: 56.32%C 4.18%H
10.10%N

实测值: 55.94%C 4.23%H 9.87%N

实施例189

(±)-6-氟-3-[1-(3-羟基丁基)-4-哌啶基]-1,2-苯并异噻唑盐酸盐

在氮气氛下, 将6-氟-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异噻 (3.9克, 17毫摩尔)、碳酸钾 (2.3克, 17毫摩尔)、甲苯磺酸(±)-3-羟基丁酯 (4.0克, 16毫摩尔) 和乙腈 (100毫升) 的混合物搅拌回流5小时。冷却的反应物经硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩, 得到6.7克红色的油。经制备HPLC纯化 (Water's Associates Prep LC/System 500, 使用2只硅胶柱, 并用10%甲醇-二氯甲烷洗脱), 得到2.5克米色固体。将产物溶于无水乙醚和最少量的甲醇中, 并用盐酸的醚溶液将该溶液酸化。再加入乙醚, 沉淀出1.9克盐酸盐。从甲醇-乙醚中重结晶, 得到1.7克产物, 中乙腈中第二次重结晶, 得到1.0克 (18%) 淡米色粉末, 熔点为182-184℃。

分析:

$C_{16}H_{21}FN_2OS \cdot HCl$ 的计算值: 55.72%C 6.43%H 8.12%N

实测值: 55.83%C 6.54%H 8.19%N

实施例190

癸酸1,1-二乙基-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-丙酯盐酸盐

在0℃和氮气氛下, 向6-氟-3-[1-(3-羟基-3-乙基戊基)-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑 (2.5克, 7.48毫摩尔) 在DCM (100毫升) 中的溶液中加入癸酰氯 (1.5毫升, 7.48毫摩尔)。将反应混合物搅拌4天, 然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液 (50毫升) 中。分离各层, 水相用DCM萃取两次。干燥合并的有机物, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 该粗产物经闪式柱色谱纯化 (硅胶, 20%-40%乙酸乙酯/DCM)。将含有产物的馏分浓缩, 得到3.0克 (81%) 所需的产物, 为黄色的油。在无水乙醚 (60毫升) 和异丙醇 (1毫升) 中用盐酸的醚溶液制备盐酸盐。滤出白色沉淀并用无水乙醚洗涤, 熔点为159-161℃。

分析:

$C_{29}H_{45}FN_2O_3 \cdot HCl$ 的计算值: 66.33%C 8.83%H 5.33%N

实测值: 66.45%C 9.01%H 5.31%N

实施例191

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-萘二甲酰亚胺

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙胺(2.0克, 7.58毫摩尔)和2,3-萘二甲酸酐(1.58克, 7.95毫摩尔)在二甲基甲酰胺(20毫升, DMF)中的混合物在150℃加热2小时。结束时, 将该混合物冷却, 除去溶剂至干燥。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化(60克SiO₂, 用二氯甲烷(DCM)和在DCM中的1.5%甲醇洗脱)。浓缩结晶出产物; 重1.6克(47%)。从氯仿:乙醇中重结晶, 得到1.38克米色固体, 熔点192-193℃。

分析:

C₂₆H₂₂FN₃O₃的计算值: 70.42%C 5.00%H 9.48%N

实测值: 69.85%C 4.59%H 9.27%N

实施例192

2,3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-羟基-3-甲基-1H-异吲哚-1-酮富马酸盐

在室温和氮气氛下, 向N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺(6.2克, 15.87毫摩尔)在四氢呋喃(THF, 80毫升)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3M, 6.5毫升, 1.2当量)在乙醚中的溶液。该混合物在55℃搅拌16小时。用氯化铵溶液(10毫升)处理反应混合物, 并将其在盐水和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯溶液用盐水洗涤并干燥。过滤并浓缩, 得到粗产物(3.9克)。该粗产物在闪式色谱柱上纯化(40克, SiO₂; 用在DCM中的0.5%甲醇洗脱)。如此得到的纯产物(1.75克, 27%)用在乙醇中的富马酸(500毫克, 1.0当量)处理, 得到1.8克产物, 熔点为167-168℃。

分析:

$C_{23}H_{24}FN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 61.71%C 5.37%H 8.00%N

实测值: 61.47%C 5.67%H 7.82%N

实施例193

2,3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-亚甲基-1H-异吲哚-1-酮富马酸盐

向2,3-二氢-2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-3-羟基-3-甲基-1H-异吲哚-1-酮 (4.88克, 11.9毫摩尔) 在氯仿 (50毫升) 中的溶液中加入HCl·乙醚 (1M, 20毫升) 溶液。形成沉淀。该混合物在室温搅拌18小时。该混合物用三乙胺碱化并用盐水处理。将有机溶液干燥并浓缩成粗产物。通过在硅胶柱上进行闪式色谱进行纯化 (SiO_2 , 60克; 用DCM洗脱)。如此得到的纯产物重3.28克 (70%)。用在乙醇中的盐酸·乙醚溶液处理, 得到1.52克白色结晶, 熔点为261–263℃。

分析:

$C_{23}H_{20}FN_3O \cdot HCl$ 的计算值: 64.56%C 5.42%H 9.82%N

实测值: 64.47%C 5.51%H 9.72%N

实施例194

1-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]环己醇盐酸盐

在0℃和氮气气氛下 (适度放热), 向五亚甲基二 (溴化镁) (35.0毫升, 17.5毫摩尔, 在THF中的0.5 M溶液) 中加入3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙酸乙酯 (5.6克, 17.5毫摩

尔)在THF(100毫升)中的溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌17小时,然后小心地用饱和氯化铵(50毫升)终止反应。将沉淀的盐溶于水(25毫升)中并分离各层。水相用乙酸乙酯萃取两次,然后干燥合并的有机物(硫酸钠)。过滤并浓缩,得到粗产物,该粗产物经闪式柱色谱纯化(硅胶,50%乙酸乙酯/DCM,然后是100%乙酸乙酯),得到2.8克(46%)所需的产物,为白色固体。在无水乙醚(125毫升)和甲醇(15毫升)中用盐酸的醚溶液制备盐酸盐,熔点为210℃(分解)。

分析:

$C_{20}H_{27}FN_2O_2 \cdot HCl$ 的计算值: 62.74%C 7.37%H 7.32%N

实测值: 62.85%C 7.53%H 7.14%N

实施例195

5-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]-3-乙基-3-羟基戊烷盐酸盐

在氮气氛围下,向搅拌着的3-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]丙酸乙酯(5.3克,16毫摩尔)在THF(200毫升)中的溶液中滴加乙基溴化镁(15.7毫升,在乙醚中的3.0 M溶液)。在室温搅拌该反应物16小时,然后在冰浴中冷却,滴加饱和氯化铵溶液。含水混合物用乙酸乙酯萃取,提取液用水洗涤,用硫酸镁干燥,并将溶剂浓缩,得到5.8克黄色的油。该油在硅胶柱上进行制备HPLC色谱,用6%甲醇/二氯甲烷洗脱。浓缩合适的馏分,得到3.7克黄色的油。将该油溶于乙醚中,加入盐酸的醚溶液,以沉淀

出4.0克白色的盐。该盐从乙醇-乙醚中重结晶两次，得到1.4克（22%）醇，为白色固体，熔点为207-209℃。

分析：

$C_{19}H_{27}FN_2OS \cdot HCl$ 的计算值： 58.98%C 7.29%H 7.24%N

实测值： 58.95%C 7.63%H 7.11%N

实施例196

3-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]丙酸乙酯盐酸盐

在氮气氛围下，向6-氟-3-(4-哌嗪基)-1H-吡唑（9.9克，45毫摩尔）、 K_2CO_3 （6.8克，49毫摩尔）和乙腈（210毫升）的混合物中滴加3-溴丙酸乙酯（8.1克，45毫摩尔）在乙腈（20毫升）中的溶液。添加完成后，将反应物搅拌回流16.5小时。TLC表明剩余有原料吡唑；因此，向冷却的反应混合物中滴加三乙胺（1.5克，14毫摩尔）。将反应物搅拌回流1小时，只要TLC不再有变化。将反应物冷却，过滤，并浓缩滤液，得到14.6克米色固体。该物质经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep LC/System 500，使用2只硅胶柱，并用6.5%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂）。浓缩合适的馏分，得到8.1克（51%）灰白色固体。将1.5克样品溶于军船（45毫升）中，并用盐酸的醚溶液酸化。搅拌该溶液5分钟，加入无水乙醚（50毫升）。一分钟内沉淀出盐酸盐。加入更多的无水乙醚（100毫升），收集盐并干燥，得到1.5克白色固体。从乙醇中重结晶，得到1.2克（37%）松散白色结晶，熔点224-226℃。

分析：

$C_{16}H_{21}FN_4O_2 \cdot HCl$ 的计算值： 53.86%C 6.21%H 15.70%N

实测值: 53.81%C 5.88%H 15.37%N

实施例197

癸酸4-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基丁酯富马酸盐

在0℃, 向4-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-甲基-2-丁醇(4.68克, 15.3毫摩尔)和三乙胺(2.23克, 22.3毫摩尔)在氯仿(20毫升)中的溶液中滴加癸酰氯(3.5克, 18.4毫摩尔, 1.2当量)。在室温搅拌反应物4小时。除去溶剂。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化(SiO₂, 65克, 用1升DCM、然后用1升在DCM中的1%甲醇洗脱)。如此纯化的产物重5.7克(80%), 为油状物。该油状物在乙醇中用富马酸(1.51克, 1.0当量)转化为富马酸盐, 得到3.34克产物, 熔点为133-134℃。

分析:

C₂₇H₄₁FN₂O₃ · C₄H₄O₄的计算值: 64.56%C 7.87%H 4.86%N

实测值: 64.42%C 7.74%H 4.78%N

实施例198

2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-3-甲基-1H-异吲哚-1-酮盐酸盐

将2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-3-甲基-1H-异吲哚-1-酮(3.96克, 9.7毫摩尔)和氯化锂铝(1.1克, 50%, 在油中, 1.5当量)在四氢呋喃(50毫升)中的混合物在室温搅拌16小时。小心地用少量冰使该混合物骤冷, 然后

用乙酸乙酯（200毫升）稀释。将该混合物搅拌20分钟。滤出不溶物。有机溶液用硫酸镁干燥并浓缩成黄色的油（4.5克）。该油在硅胶柱上经闪式色谱纯化（ SiO_2 ，58克，用1升DCM、然后用1升在DCM中的1%甲醇洗脱）。仅得到1.9克所需的产物，该物质在乙醇中用盐酸（在乙醚中的1 M盐酸，6毫升）处理，然后用异丙醚处理，得到1.48克（36%）产物，熔点为213–215℃。

分析：

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ 的计算值： 64.25%C 5.86%H 9.77%N

实测值： 63.88%C 5.74%H 9.44%N

实施例199

1-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]环戊醇盐酸盐

在一只火焰干燥的装有加液漏斗和冷凝器的500毫升圆底烧瓶中放入金属镁（3.4克，140毫摩尔）和无水乙醚（20毫升）。然后将无水乙醚（10毫升）中的1,4-二溴丁烷（4.4毫升，36.5毫摩尔）溶液注射到加液漏斗中，并滴加至金属镁中。开始时不发生反应，但是加入少量碘催化剂并适度加热后，开始产生格氏试剂。添加速率为保持适度回流。一旦添加完毕，将格氏试剂搅拌0.5小时。然后在室温加入在THF（75毫升）中的3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙酸酯（9.0克，28.1毫摩尔）溶液（滴加，放热），并搅拌21.5小时。反应混合物小心地用饱和氯化铵（100毫升）淬灭，将沉淀的镁盐溶于水（50毫升）中。分离各层，水相用乙酸乙酯萃取两次。干燥合并的有机物（硫酸钠），过滤并浓缩，得到粗产物。该粗产物经闪式柱色谱纯化（硅胶，

50%乙酸乙酯/DCM), 得到6.2克(67%)所需的产物, 为白色固体。在乙酸乙酯(50毫升)、乙醚(40毫升)和甲醇(5毫升)中用盐酸的醚溶液制备盐酸盐, 熔点为185-188℃。

分析:

$C_{19}H_{25}FN_2O_2 \cdot HCl$ 的计算值: 61.87%C 7.10%H 7.59%N

实测值: 61.79%C 7.09%H 7.53%N

实施例200

4-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]-2-羟基-2-甲基丁烷盐酸盐

在氩气氛下, 向搅拌着的3-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]丙酸乙酯(5.0克, 16毫摩尔)在THF(120毫升)中的溶液中滴加甲基溴化镁(15.6毫升, 在乙醚中的3.0 M溶液; 0.047摩尔)。使用水浴保持添加过程中的温度低于30℃。添加完毕后, 在室温搅拌该反应物5小时。然后将该反应物在冰浴中冷却, 加入饱和氯化铵(25毫升)。该混合物用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯提取液用水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到5.0克白色固体。该产物从乙酸乙酯中重结晶, 得到3.8克白色晶片。将该化合物溶于无水乙醚(200毫升)和甲醇(20毫升)中, 滤出不溶物。滤液用盐酸的醚溶液酸化以使盐沉淀。再加入无水乙醚(200毫升), 并将该悬浮液搅拌15分钟。收集固体, 得到4.5克白色粉末。从甲醇中两次重结晶, 得到2.2克产物。从甲醇中重结晶的浓缩母液(2.0克)从DMF中重结晶, 得到1.2克产物。将这两份样品合并, 并最终从甲醇中重结晶, 得到3.0克(57%)白色粉末, 熔点为254-256℃。

分析:

$C_{16}H_{23}FN_4O \cdot HCl$ 的计算值: 56.05%C 7.06%H 16.34%N

实测值: 55.99%C 6.99%H 16.27%N

实施例201

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-氨基邻苯二甲酰亚胺富马酸盐

将含有2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺(6.8克, 25.7毫摩尔)、二环己基碳化二亚胺(DCC, 8.2克, 39毫摩尔)和4-氨基邻苯二甲酸(4.57克, 25.2毫摩尔)在二甲基甲酰胺(DMF, 100毫升)的溶液在110℃加热5小时, 并在65℃保持18小时。反应结束后, 滤出固体(DCU), 在旋转蒸发器上用真空泵除去溶剂。所得粗产物经闪式色谱纯化(SiO_2 , 30克), 得到7.5克(83%)所需的产物。将其转化为富马酸盐, 从乙醇和异丙醚中重结晶, 得到7.1克产物; 熔点229-230℃。

分析:

$C_{22}H_{21}FN_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 59.54%C 4.80%H

10.68%N

实测值: 58.99%C 4.79%H 10.37%N

实施例202

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-6-吡咯并[3,4-b]吡啶-5,7-二酮富马酸盐

将2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]胺(4.14克, 15.7毫摩尔)和3,4-吡啶二甲酸酐(2.64克, 17.7毫摩尔)在二甲

基甲酰胺 (DMF, 100毫升) 中的溶液在130℃加热18小时。在旋转蒸发器上用真空泵除去溶剂。将残余物溶于乙醇 (250毫升) 中, 滤出不溶物。向乙醇溶液中加入富马酸 (1.82克, 1.0当量), 然后将溶液浓缩至120毫升。加入异丙醚 (120毫升), 然后将该混合物搅拌过夜。收集熔点为203–206℃的白色结晶 (3.1克, 48%), 并从乙醇中重结晶, 得到2.34克纯产物, 熔点208–209℃。

分析:

$C_{21}H_{19}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 58.82%C 4.54%H 10.98%N
实测值: 58.59%C 4.67%H 10.71%N

实施例203

N-[2,3-环氧丙基]-4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶富马酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (11克, 50毫摩尔)、 K_2CO_3 (7.5克, 54毫摩尔) 和表溴醇 (9克, 54毫摩尔) 在乙腈 (150毫升) 中的混合物加热回流16小时。将该混合物过滤并浓缩至干。粗产物经闪式色谱纯化 (SiO_2 , 180克, 用二氯甲烷 (DCM)、然后用在DCM中的1-2%甲醇洗脱)。如此纯化的产物重8.7克 (63%), 为米色固体。该物质 (3克) 在乙醇和异丙醚中转化为富马酸盐, 得到3.27克白色结晶, 熔点为145–147℃。

分析:

$C_{15}H_{16}FN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 58.16%C 5.39%H 7.14%N
实测值: 57.93%C 5.35%H 7.02%N

实施例2044-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基-1-丙氧基]苯基甲基醚

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (4.4克, 20毫摩尔) 和2,3-环氧丙基-4-甲氧基苯基醚 (3.7克, 20.5毫摩尔) 在异丙醇 (80毫升) 中的混合物加热回流2小时。将该混合物冷却并收集结晶, 得到6.81克 (85%) 产物, 熔点134-135℃。

分析:

$C_{22}H_{25}FN_2O_4$ 的计算值: 65.99%C 6.29%H 7.00%N

实测值: 66.11%C 6.31%H 6.84%N

实施例2053-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基-1-丙基邻苯二甲酰亚胺

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (5.5克, 25毫摩尔) 和N-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺 (5.1克, 25.2毫摩尔) 在异丙醇 (100毫升) 中的混合物加热回流4小时, 并在65℃搅拌18小时。将反应物冷却, 在旋转蒸发器上除去溶剂。将白色固体溶于二氯甲烷中, 在硅胶柱上纯化 (110克, 用1.5升在DCM中的1%甲醇洗脱)。如此得到的纯产物重7.9克, 75%。从DCM和异丙醚中重结晶, 得到4.0克产物; 熔点162-163℃。

分析:

$C_{23}H_{22}FN_3O_4$ 的计算值: 65.24%C 5.24%H 9.92%N

实测值: 65.00%C 5.05%H 9.77%N

实施例206癸酸1-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-3-邻苯二甲酰亚氨基-2-丙酯富马酸盐

在室温下，向3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-羟基-1-丙基邻苯二甲酰亚胺（6.26克，14.5毫摩尔）、三乙胺（2.0克，20毫摩尔）在氯仿（200毫升）中的溶液中滴加癸酰氯（3.6克，18.9毫摩尔，1.26当量）。将该混合物搅拌过夜。浓缩该混合物，粗产物在闪式色谱柱上纯化。如此得到的产物为油状（4.96克，59%）。将该油状物在稀乙醇溶液中转化为富马酸盐，得到2.0克产物，熔点为138–140℃。

分析：

$C_{33}H_{40}FN_3O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值：64.06%C 6.39%H 6.06%N

实测值：63.90%C 6.39%H 5.88%N

实施例207N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-4-甲基邻苯二甲酰亚胺二盐酸盐

将2-[4-[(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]胺（1.9克，7.2毫摩尔）、4-甲基邻苯二甲酸酐（1.2克，7.4毫摩尔）和DMF（50毫升）的溶液在75℃搅拌5小时。真空除去大多数DMF，所得红色油用水研制，得到棕色固体。将该产物溶于二氯甲烷中，有机提取液用水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，得到2.8克泡沫。将该化合物悬浮在甲醇（50毫升）中，用盐酸的醚溶液酸化，并将所得溶液搅

拌1小时。加入无水乙醚，沉淀出2.5克米色粉末。将该粉末与另一样品合并（总共4.3克），从甲醇-乙醚中重结晶两次，得到3.0克（56%）米色粉末，熔点为238-241℃。

分析：

$C_{22}H_{22}Cl_2FN_5O_2 \cdot 2HCl$ 的计算值：55.01%C 5.04%H
14.58%N

实测值：55.35%C 5.09%H 14.56%N

实施例208

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]乙基]-4-氟邻苯二甲酰亚胺
盐酸盐

将2-[4-[(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]乙基]胺（4.0克，15毫摩尔）、4-氟邻苯二甲酸酐（2.5克，15毫摩尔）和DMF（75毫升）的溶液在75℃和氮气氛下搅拌4小时。将反应物浓缩，得到6.7克棕色固体。将产物悬浮在甲醇（150毫升）中，用盐酸的醚溶液酸化。在搅拌30分钟后，加入无水乙醚，收集所得米色固体，得到5.1克产物。将该化合物从甲醇-乙醚中重结晶，得到3.8克（56%）米色粉末，熔点为282-285℃。

分析：

$C_{21}H_{19}F_2N_5O_2 \cdot HCl$ 的计算值：56.32%C 4.50%H 15.64%N
实测值：56.07%C 4.35%H 15.63%N

实施例209

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-(1-癸酰基)氨基邻苯二甲酰亚胺

在室温下，向2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-氨基邻苯二甲酰亚胺（1.5克，3.67毫摩尔）、三乙胺（0.46毫克，4.6毫摩尔）在氯仿（30毫升）中的溶液中滴加癸酰氯（0.8毫克，4.2毫摩尔）。搅拌该混合物1小时。再加入一部分癸酰氯（0.1毫克，0.52毫摩尔）使反应完全。浓缩该混合物，粗产物在闪式色谱柱上纯化（30克硅胶；用二氯甲烷(DCM)和在DCM中的1%甲醇洗脱）。将油状物溶于乙醇中，并用乙醚进行处理，得到1.04克白色结晶（47.5%），熔点为159-160℃。

分析：

C₃₂H₃₉N₄O₄的计算值： 68.31%C 6.99%H 9.96%N

实测值： 68.47%C 7.27%H 9.95%N

实施例210

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-(1-癸酰基)氨基邻苯二甲酰亚胺富马酸盐

在室温下，向2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-4-羟基邻苯二甲酰亚胺（5.1克，12.5毫摩尔）、三乙胺（2.09毫克，1.67当量）在氯仿（150毫升）中的混合物中滴加癸酰氯（3.8毫克，20毫摩尔）。在室温搅拌该混合物过夜（16小时）。该溶液用二氯甲烷（DCM，150毫升）稀释，并用盐水洗涤。将有机溶液干燥并浓缩，得到粗品混合物。该粗产物在闪式色谱柱上纯化（SiO₂，100克，用DCM和在DCM中的1%甲醇洗脱），得到

无色的油（5.0克，71%）。该产物在乙醇（30毫升）和异丙醚（15毫升）中用富马酸（1.0克）进行处理，得到3.1克白色结晶，熔点为108-110℃。

分析：

$C_{32}H_{38}FN_3O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值：63.61%C 6.23%H 6.18%N

实测值：63.71%C 6.30%H 6.25%N

实施例211

2-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]乙基]-2,3-二氢-3-羟基-1H-异吲哚-1-酮半富马酸盐

在氮气气氛下，向搅拌着的N-2-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]乙基]-邻苯二甲酰亚胺（4.0克，10毫摩尔）在甲醇（125毫升）和氯仿（15毫升）中的悬浮液中一次加入 $NaBH_4$ （0.89克，23毫摩尔）。将该反应物在室温搅拌45分钟并浓缩，得到潮湿的白色固体。采用硅胶以及使用5%甲醇-二氯甲烷增至10%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂进行闪式色谱，得到4.5克米色液体。将该液体溶于甲醇（50毫升）中，并用盐酸的醚溶液使该溶液酸化。加入无水乙醚，沉淀出2.9克白色固体。将该固体与另一份样品（总共4.6克）合并，并悬浮在水（100毫升）中。加入碳酸氢钠使pH~7，并用二氯甲烷萃取该胶状混合物。二氯甲烷提取物用硫酸镁干燥并浓缩，得到4.1克白色泡沫。该化合物经制备HPLC纯化

（Water's Associates Prep LC/System 500，使用2只硅胶柱，并用5%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂）。浓缩合适的馏分，得到2.1克（5.3毫摩尔）米色泡沫。将该化合物溶于乙酸乙酯（50毫升）中，滤

出不溶物。适度加热滤液，并加入富马酸（0.70克，6.0毫摩尔）。在适度回流下搅拌30分钟，并在室温搅拌1小时，用无水乙醚（50毫升）稀释该混合物。

收集所得固体并干燥，得到2.2克产物。从乙醇-乙醚中重结晶，得到1.1克（16%）半富马酸盐，为淡米色固体，熔点为165–168℃。

分析：

$C_{21}H_{22}FN_5O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$ 的计算值：60.91%C 5.35%H 15.45%N

实测值：60.41%C 5.15%H 15.22%N

实施例212

4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基-1-丙氧基-3-甲氧基苯基甲酮

将4-(2,3-环氧丙氧基)-3-甲氧基苯基甲酮（4.5克，22.5毫摩尔）和4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶（5.36克，24.3毫摩尔）在异丙醇（150毫升）中的混合物在55℃加热16小时。将该混合物冷却，并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化（ SiO_2 ，80克；用二氯甲烷DCM和在DCM中的1%甲醇洗脱）。如此得到的油迅速固化，重9.47克。从乙醇和异丙醚中重结晶，然后从甲苯中重结晶，得到8.6克（86%）白色结晶，熔点为107-108℃。

分析：

$C_{24}H_{27}FN_2O_5$ 的计算值：65.15%C 6.15%H 6.33%N

实测值: 65.35%C 6.04%H 6.05%N

实施例213

1-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-丙酮盐酸盐

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶 (7.45克, 33.4毫摩尔)、
K₂CO₃ (5.5克) 和溴-2,2-二甲氧基丙烷 (6.84克, 37.6毫摩尔)
在乙腈 (200毫升) 中的混合物加热并搅拌回流4小时。再加入溴-
2,2-二甲氧基丙烷 (5.1克, 28毫摩尔), 并将该混合物回流过
夜。冷却至室温后, 将该混合物过滤, 在旋转蒸发器上除去溶
剂。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化 (SiO₂, 100克; 用二氯甲
烷DCM和在DCM中的1%甲醇洗脱)。如此得到的油状产物重2.2
克 (24%)。将该油状物溶于乙醇 (10毫升) 中, 然后在室温下
用在乙醚溶液中的盐酸 (1M, 9毫升) 处理。收集结晶, 2.08
克, 熔点为220-223℃分解。

分析:

C₁₅H₁₇FN₂O₂ · HCl的计算值: 57.60%C 5.80%H 8.96%N

实测值: 57.49%C 5.97%H 8.67%N

实施例214

癸酸1-[(4-乙酰基-2-甲氧基)苯氧基]-3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-丙酯富马酸盐

在室温下, 向搅拌着的4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡
啶基]-2-羟基-1-丙氧基-3-甲氧基苯基]甲酮 (3.64克, 8.23毫摩
尔)、三乙胺 (1.6克, 16毫摩尔) 在氯仿 (150毫升) 中的混合

物中滴加癸酰氯 (2.35克, 12.4毫摩尔)。然后将该混合物加热回流1小时。将该混合物冷却, 用二氯甲烷 (DCM) 稀释, 并用水和盐水洗涤。将该有机溶液干燥并浓缩, 得到粗品混合物。在闪式色谱柱上纯化 (SiO_2 , 65克; 用0.4升DCM和0.6升在DCM中的1%甲醇洗脱), 得到无色的油: 3.29克 (67%)。该产物在乙醇 (10毫升) 和异丙醚 (50毫升) 中用富马酸 (623毫克) 进行处理, 得到2.64克白色固体, 熔点为109-110℃。

分析:

$\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计算值: 64.03%C 6.93%H 3.93%N

实测值: 63.86%C 6.88%H 3.74%N

实施例215

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]硫杂邻苯二甲酰亚胺

将N-2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺 (3.93克, 10毫摩尔) 和2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,2,3,4-dithiadephosphetane-2,4-二硫化物 (2.02克, 5毫摩尔, 1当量, Lawesson试剂) 的混合物搅拌并在无水四氢呋喃中于60℃加热3小时。在硅胶上蒸发反应混合物, 并在硅胶柱上进行色谱纯化。该产物经重结晶进一步纯化, 得到N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]硫杂邻苯二甲酰亚胺。

实施例216

采用基本上与实施例215所述相同的方法，不同的是使用10毫摩尔（2当量）Lawesson试剂，以及在60℃的反应时间延长至5小时，由此得到N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1,3-二-硫杂邻苯二甲酰亚胺。

实施例217

N-[2-[4-(6-氟-1-癸酰基-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺马来酸盐

用45分钟，向在氮气气氛下和冷却至-15℃的搅拌着的NaH（0.50克，50%，在油中的悬浮液，12.5毫摩尔）在DMF（10毫升）中的悬浮液中滴加溶解在DMF（45毫升）中的N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺（4.0克，10.2毫摩尔），使温度不超过-8℃。搅拌该反应物1小时使温度升至0℃。将反应物冷却至-12℃，滴加癸酰氯（2.9克，15.3毫摩尔）在DMF（13毫升）中的溶液使反应温度保持在低于-5℃。添加完毕后，在室温搅拌反应物18小时。将反应物倒入冰冷却的水（125毫升）中，并用乙酸乙酯萃取含水混合物。该乙酸乙酯提取物用水/盐水（3×）洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，得到5.7克米色的油，该油迅速结晶。将其与另一份样品合并（总共6.4克），在硅胶上用3%甲醇/二氯甲烷作洗脱剂经闪式色谱纯化，得到4.9克（78%）白色固体。另一份预先纯化的样品与该产物合并（6.3克，总共11.5毫摩尔），并将产物溶于无水乙醇（100毫升）中，加入马来酸（1.4克，12.1毫摩尔），在适度回流下搅拌该溶液30分钟。将反应物浓缩成白色的泥状物，然后用石油醚（100毫升）稀释，并搅拌约

2小时。收集所得固体，得到5.5克发亮的白色结晶。该盐从无水乙醇中重结晶两次，得到4.3克，从乙腈中第三次重结晶，得到3.8克（99%）分析纯的马来酸盐，为白色固体，熔点为154-156℃。

分析：

$C_{31}H_{38}FN_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值： 63.34%C 6.38%H
10.55%N

实测值： 63.46%C 6.33%H 10.60%N

实施例218

2-[4-[6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基]-1-吡啶基]丙基]胺二盐酸盐半水合物

(A) 2-[4-[6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基]-1-吡啶基]丙腈

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶（10克，112毫摩尔）、
 K_2CO_3 （9.4克，1.5当量）在乙腈（100毫升）中的混合物搅拌并在80℃加热16小时。将该混合物过滤并浓缩至干。该粗品固体经
闪式色谱纯化（ SiO_2 ，160克；用1.5升二氯甲烷(DCM)和1升在
DCM中的1%甲醇洗脱）。如此得到的白色固体物质重10.1克，将其从乙醇和异丙醚中重结晶，得到5.1克产物，熔点为133-134℃。

分析：

$C_{15}H_{16}FN_3O$ 的计算值： 65.92%C 5.90%H 15.37%N

实测值： 65.92%C 5.85%H 15.52%N

(B) 2-[4-[6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基]-1-吡啶基]丙基]胺二盐酸盐
半水合物

在室温和氮气气氛下，向2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙腈（6.7克，24.5毫摩尔）在THF（200毫升）中的溶液中一次加入氢化锂铝（3.6克，50%，在油中，2当量）。反应结束时，在氮气气氛下小心地用碎冰（7毫升）水解过量的LAH。加入15%氢氧化钠（2毫升），然后将该混合物搅拌30分钟。滤出不溶物，将有机溶液浓缩成白色的油（7.6克），该油部分固化。将该混合物的样品溶于乙醇中，用盐酸（6毫升，1M，在乙醚中）处理。收集沉淀出的白色固体，从乙醇中重结晶，得到708毫克二盐酸盐半水合物，熔点为215-217℃。

分析：

$C_{15}H_{20}FN_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 的计算值：

50.14%C 6.45%H 11.69%N 2.50%H₂O

实测值： 49.94%C 6.17%H 11.11%N 2.12%H₂O

实施例219

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

向搅拌着的2-[4-[(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙基]胺（2.56克，9.2毫摩尔）和三乙胺（1.35克，13.5毫摩尔）在氯仿（150毫升）中的混合物中加入邻苯二甲酸酐（1.61克，10.9毫摩尔）。在室温搅拌该混合物4小时。反应结束时，在旋转蒸发器上蒸发掉溶剂，真空干燥粗品残余物。在硅胶柱上经闪式色谱进行纯化（40克二氧化硅，用二氯甲烷、然后增加甲醇的浓度至2%洗脱）。将如此得到的纯产物（2.18克）与另一批同样质量的物质

(1.53克)合并,然后用在乙醚中的盐酸溶液将其转化为盐酸盐。将白色固体从甲醇中重结晶,得到3.12克产物,熔点为275-277℃。

分析:

$C_{23}H_{22}FN_3O_3 \cdot HCl$ 的计算值: 62.23%C 5.22%H 9.47%N

实测值: 61.93%C 5.32%H 9.46%N

实施例220

N-[2-[4-(1-癸酰氧羰基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将氯甲酸癸酯(2.4克, 11毫摩尔)和N-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺(3.9克, 10毫摩尔)的混合物在蒸气浴上温热15分钟。将反应物冷却至室温,然后向残余物中加入乙醚。过滤残余的固体,得到N-[2-[4-(1-癸酰氧羰基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐。

实施例221

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-甲氧基邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-羟基邻苯二甲酰亚胺(4.36克, 10.33毫摩尔)和 K_2CO_3 (3.6克, 26毫摩尔)在甲醇中的混合物搅拌15分钟,加入硫酸二甲酯(4.0克, 3.17毫摩尔),然后加入叔丁醇钾(1.1克, 10毫摩尔),并在室温搅拌该混合物4小时。浓缩反应混合物,残余物用DCM(400毫升)萃

取。将有机层过滤并浓缩，所得残余物在硅胶（47克二氧化硅）上进行色谱，用DCM和甲醇:DCM混合物洗脱。所得产物（1.4克）在乙醇中用在乙醚中的1N盐酸转化为盐酸盐。所得白色固体从甲醇中重结晶，得到1.12克产物，熔点为247-250℃。

分析:

$C_{23}H_{22}FN_3O_4 \cdot HCl$ 的计算值: 60.07%C 5.04%H 9.14%N

实测值: 59.79%C 5.05%H 8.98%N

实施例222

6-氯-3-[1-[3-(2,5-二甲氧基苯氧基)丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑盐酸盐

(A) 2-(3-氯丙氧基)-1,4-二甲氧基苯

将2,5-二甲氧基苯酚（29克，0.19摩尔）、 K_2CO_3 （35克）、3-氯溴丙烷（38.5克，0.25摩尔）和丙酮（250毫升）的混合物搅拌回流6小时，然后在室温搅拌16小时。将反应物过滤，并将滤液浓缩成橙色液体。在硅胶（180克）上，用5%乙酸乙酯/二氯甲烷作洗脱剂，将11.7克该固体样品进行闪式色谱。浓缩相似的馏分，得到7.2克白色蜡状固体，将其从石油醚中重结晶，得到白色固体，熔点为48-50℃。

分析:

$C_{11}H_{15}ClO_3$ 的计算值: 57.27%C 6.55%H

实测值: 57.19%C 6.52%H

(B) 6-氟-3-[1-[3-(2,5-二甲氧基苯氧基)丙基]-4-吡啶基]-1,2-苯并异恶唑盐酸盐

将6-氟-3-(4-吡啶基)-1,2-苯并异恶唑 (3.0克, 14.0毫摩尔)、2-(3-氯丙氧基)-1,4-二甲氧基苯、 K_2CO_3 (2.1克) 和乙腈 (50毫升) 的混合物搅拌回流24小时。将反应物过滤, 并将滤液浓缩成5.0克油。在硅胶柱上, 用5%甲醇/二氯甲烷作洗脱剂, 将该油在制备HPLC上进行色谱。浓缩合适的馏分, 得到4.6克油, 将该油用盐酸的醚溶液转化为4.0克白色的盐酸盐。该盐从乙醇中重结晶两次, 得到2.9克白色固体产物, 熔点为186-188℃。

分析:

$C_{23}H_{27}FN_2O_4 \cdot HCl$ 的计算值: 61.26%C 6.26%H 6.21%N

实测值: 61.14%C 6.38%H 6.15%N

实施例223

4-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙氧基-2-羟基-5-甲氧基- α -甲基苯甲醇

(A) 1-[4-(3-氯丙氧基)-2-羟基-5-甲氧基苯基]乙酮

在氮气氛围下, 将2,4-二羟基-5-甲氧基苯乙酮 (1.4克, 7.7毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.4克, 10.0毫摩尔)、3-氯溴丙烷 (1.6克, 10.0毫摩尔) 和丙酮 (25毫升) 的混合物搅拌回流16小时。将反应物倒入水中, 含水悬浮液用乙酸乙酯萃取。提取物用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并盐酸, 得到1.4克烷基化的苯酚, 为固体, 熔点为99-101℃。

分析:

$C_{12}H_{15}ClO_4$ 的计算值: 55.71%C 5.84%H

实测值: 55.61%C 5.92%H

(B) 1-[4-[3-[4-(6-氯-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-羟基-5-甲氧基苯基]乙酮

将6-氯-3-(4-哌啶基)-1,2-苯并异恶唑 (4.2克, 19毫摩尔)、1-[4-(3-氯丙氧基)-2-羟基-5-甲氧基苯基]乙酮 (5.0克, 19毫摩尔)、 $NaHCO_3$ (1.8克, 20毫摩尔) 和乙腈 (120毫升) 的混合物搅拌回流16小时。将反应物过滤, 并将滤液浓缩成黑色的油。将该油溶于无水乙醚中, 加入盐酸的醚溶液, 沉淀出8.7克米色盐酸盐。将2.0克该盐的样品转化为其游离碱, 进行制备HPLC色谱 (硅胶, 用5%甲醇/二氯甲烷作洗脱剂)。浓缩所需的馏分, 得到1.1克白色固体, 将其从乙醇中重结晶, 得到0.85克产物, 熔点为122-124℃。

分析:

$C_{24}H_{27}FN_2O_5$ 的计算值: 65.15%C 6.15%H 6.33%N

实测值: 64.93%C 6.23%H 6.20%N

(C) 4-[3-[4-(6-氯-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-羟基-5-甲氧基- α -甲基苯甲醇

向搅拌着的4-[3-[4-(6-氯-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙氧基]-2-羟基-5-甲氧基苯基]乙酮 (3.0克, 6.8毫摩尔) 在四氢呋喃/乙醇 (70毫升, 4:3) 中的溶液中加入硼氢化钠 (0.26克, 6.8毫摩尔)。在室温搅拌该反应物0.75小时, 然后浓缩, 得到稠的油。

该油用水研制，用二氯甲烷萃取水悬浮液。该提取物用水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，得到3.4克白色固体。该固体从甲醇中重结晶，然后从乙醇中重结晶，得到0.80克固体，熔点为156-158℃。

分析：

$C_{24}H_{29}FN_2O_5$ 的计算值： 64.85%C 6.58%H 6.30%N

实测值： 64.73%C 6.58%H 6.13%N

实施例224

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺富马酸盐

向2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺（1.52克，3.86毫摩尔）在乙醇中的热溶液中加入富马酸（448毫克，3.86毫摩尔）在乙醇中的溶液。将该溶液冷却，收集结晶，得到1.9克。从乙醇中重结晶一次，得到1.15克富马酸盐，熔点为231-232℃。

分析：

$C_{22}H_{20}FN_3O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值： 61.29%C 4.75%H 8.25%N

实测值： 61.03%C 4.68%H 8.38%N

实施例225

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]邻苯二甲酰亚胺

(A) 1-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基丁烷

将搅拌着的4-(6-氯-1,2-苯并异恶唑-3-基)哌啶 (5.5克, 25毫摩尔) 和1,2-环氧丁烷 (1.89克, 26.3毫摩尔) 在异丙醇 (100毫升) 中的混合物在65℃加热2天。将该混合物冷却, 除去溶剂, 剩下棕色的油, 该油在硅胶柱上经闪式色谱纯化 (70克二氧化硅; 用1升二氯甲烷和甲醇:DCM 2%:98%洗脱), 得到米色固体, 重6.3克。从热乙醇中重结晶, 得到1.96克细的结晶, 熔点为87-88℃。

分析:

$C_{16}H_{21}FN_2O_2$ 的计算值: 65.73%C 7.24%H 9.58%N

实测值: 65.83%C 7.12%H 9.54%N

(B) N-[2-[4-(6-氯-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丁基]邻苯二甲酰亚胺

在室温, 向2-[4-(6-氯-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丁醇 (6.9克, 23.6毫摩尔)、邻苯二甲酰亚胺 (4.16克, 1.2当量) 和三苯胺 (7.4克, 28.3毫摩尔) 在THF (200毫升) 中的溶液中滴加偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD, 4.9克, 28.3毫摩尔) 在THF (50毫升) 中的溶液。在室温搅拌该溶液24小时。反应后, 将溶剂汽提至干。将残余物在乙醚 (200毫升) 中搅拌, 滤除不溶物。浓缩乙醚溶液得到的油状残余物经两次闪式色谱纯化 (75克二氧化硅, 用二氯甲烷DCM和在DCM中的1-2%甲醇洗脱) 和 (100克二氧化硅; 用1升DCM和1.2升在DCM中的1%甲醇洗脱) 纯化。分离两种接近的化合物, 并将TLC上的前一化合物 (1.6克) 从异丙醚中重结晶, 得到0.76克白色结晶, 熔点86-88℃。

分析:

$C_{24}H_{24}FN_3O_3$ 的计算值: 68.39%C 5.74%H 9.97%N

实测值: 68.47%C 5.67%H 9.97%N

实施例226

N-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丁基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

在室温, 向2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-丁醇 (6.9克, 23.6毫摩尔)、邻苯二甲酰亚胺 (4.16克, 1.2当量) 和三苯胺 (7.4克, 28.3毫摩尔) 在THF (200毫升) 中的溶液中滴加偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD, 4.9克, 28.3毫摩尔) 在THF (50毫升) 中的溶液。在室温搅拌该溶液24小时。反应后, 汽提溶剂, 将残余物在乙醚 (200毫升) 中搅拌, 滤除不溶物。浓缩乙醚溶液得到的油状残余物经两次闪式色谱纯化 (75克二氧化硅; 用二氯甲烷DCM和在DCM中的1-2%甲醇洗脱) 和 (100克二氧化硅; 用1升DCM和1.2升在DCM中的1%甲醇洗脱) 纯化。分离两种接近的化合物, 并将TLC上的后一化合物 (3.66克) 在乙醇中用盐酸/乙醚处理, 用己烷沉淀出固体的盐。从乙醇和异丙醚中重结晶, 得到3.26克白色结晶, 熔点210-214℃分解。

分析:

$C_{24}H_{24}FN_3O_3 \cdot HCl$ 的计算值: 62.95%C 5.50%H 9.18%N

实测值: 62.70%C 5.58%H 9.13%N

实施例227

4-氟-N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺
马来酸盐

(A) 1-苄基-6-氟-3-(1-苯氧基羰基-4-哌啶基)-1H-吡唑

在室温，向1-苄基-6-氟-3-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-吡唑（2.0克，5.93毫摩尔）在二氯甲烷（100毫升）中的溶液中加入氯甲酸苯酯（3.9克，29.65毫摩尔）。在室温搅拌反应混合物24小时，回流0.5小时，然后浓缩。将剩余的残余物溶于二氯甲烷中，用10%盐酸水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机相，过滤并浓缩，得到油状物，该油状物经闪式柱色谱纯化（硅胶，20%DCM/乙酸乙酯）。浓缩含产物的馏分得到油，放置使其固化。将白色固体用乙酸乙酯洗涤，得到0.47克所需的产物，熔点137–139℃。

分析：

C₂₆H₂₂FN₃O₃的计算值： 70.42%C 5.00%H 9.48%N

实测值： 70.38%C 4.81%H 9.42%N

(B) [4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙腈

在室温，向1-苄基-6-氟-3-(1-苯氧基羰基-4-哌啶基)-1H-吡唑（31.6克，71.3毫摩尔）在乙醇（500毫升）中的悬浮液中加入50%饱和氢氧化钾（100克氢氧化钾在100克水中）。将反应混合物温热至回流，保持4小时，然后冷却至室温。用浓盐酸（110毫升）调节pH至约1（对于石蕊而言）后，减压除去挥发性物质。剩余的湿润固体用水稀释，经过滤收集。将该固体物质溶于热水中，向其中加入50%氢氧化钠水溶液（调节pH至约10，对于石蕊

而言)。滤出沉淀的4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)哌啶(10.7克), 该产物无需进一步纯化即使用。

在室温和氮气氛围下, 向搅拌着的4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)哌啶(4.95克, 22.6毫摩尔)和碳酸氢钠(2.1克, 24.9毫摩尔)在无水乙腈(110毫升)中的悬浮液中加入氯乙腈(1.6毫升, 24.9毫摩尔)。将该悬浮液温热至回流, 保持22.5小时, 冷却至室温, 然后过滤。剩余的固体用DCM洗涤, 浓缩合并的滤液。将所得棕色油溶于乙酸乙酯中, 并用水洗涤。用硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到棕色固体, 将其再溶于DCM/乙酸乙酯中, 并通过氧化铝用DCM冲洗。浓缩洗脱液, 得到5.2克所需产物, 为固体, 熔点149–151℃。

分析:

C₁₄H₁₅FN₄的计算值: 65.10%C 5.85%H 21.69%N

实测值: 64.84%C 5.90%H 21.74%N

(C) 2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌啶基]乙胺

在室温和氮气氛围下, 向[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌啶基]乙腈(6.1克, 23.6毫摩尔)在无水THF(235毫升)中的溶液中加入(滴加)氢化锂铝(LAH)(28.4毫摩尔, 1.0M, 在THF中)。一旦添加完毕, 将反应混合物温热至回流, 保持3小时。在冰浴上冷却至0℃后, 小心地用水(4.0毫升)终止反应。滤出固体, 用THF洗涤。浓缩合并的滤液, 得到5.6克所需产物。将该物质悬浮在DCM中, 得到米色固体产物, 熔点125–128℃。

分析:

$C_{14}H_{19}FN_4$ 的计算值: 64.10%C 7.30%H 21.36%N

实测值: 63.60%C 7.10%H 21.03%N

(D) 4-氟-N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺马来酸盐

在室温和氮气气氛下, 向2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙胺(6.1克, 23.3毫摩尔)在DMF(230毫升)中的溶液中加入4-氟邻苯二甲酸酐(4.2克, 25.5毫摩尔)。将反应混合物温热至80℃, 保持2.5小时, 然后将其冷却至室温。减压除去DMF, 得到棕色的油, 将其溶于DCM/甲醇中。经闪式柱色谱纯化(硅胶, 2%甲醇/DCM), 得到3.6克所需产物, 为白色固体。在乙醇(75毫升)中用马来酸(2.1当量)制备马来酸盐。经过滤收集沉淀的盐, 从乙腈中重结晶, 得到白色固体, 熔点193–195℃。

分析:

$C_{22}H_{20}F_2N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 计算值: 59.31%C 4.59%H 10.64%N

实测值: 59.15%C 4.80%H 10.80%N

实施例228

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-3-甲基邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-哌啶基]乙胺(5.9克, 22.4毫摩尔)、3-甲基邻苯二甲酸酐(3.7克, 22.5毫摩尔)和DMF(120毫升)的溶液在85℃和氮气气氛下搅拌22小时。蒸馏掉大多数DMF, 得到12.5克黑色的油。该油经制备HPLC纯化(Water's Associates

Prep LC/System 500, 使用2只硅胶柱, 并用4%甲醇-二氯甲烷作洗脱剂), 得到6.4克黄色泡沫。将1.0克该样品悬浮在甲醇(25毫升)中, 并用盐酸的醚溶液将该混合物酸化。约20分钟后, 过滤所得溶液, 滤液用无水乙醚稀释, 以使盐沉淀。收集淡黄色固体, 得到0.90克产物, 将其与煮沸的乙腈(40毫升)一起研制, 冷却后, 收集产物, 得到0.75克白色固体, 熔点266-269℃。

分析:

$C_{22}H_{22}FN_5O_2 \cdot HCl$ 的计算值: 59.53%C 5.22%H 15.78%N

实测值: 59.31%C 4.98%H 15.77%N

实施例229

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]丙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将6-氟-3-(4-呋喃基)-1H-吡唑(7.0克, 31.8毫摩尔)、 $NaHCO_3$ (2.9克, 34.5毫摩尔)、N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺(8.5克, 31.8毫摩尔)和乙腈(200毫升)的混合物在氮气气氛下搅拌回流21小时。真空除去大多数乙腈, 所得黄色残余物用水研制, 得到固体。过滤分离该产物并干燥, 得到12.7克产物。将其从乙醇中重结晶, 得到7.8克黄色固体。将2.0克该样品悬浮在甲醇(25毫升)中, 用盐酸的醚溶液调节pH至约1。在室温搅拌30分钟后, 用异丙醚(10毫升)和乙醚(50毫升)稀释该稠的悬浮液, 收集盐, 得到1.9克产物。从乙醇中重结晶, 得到1.4克(38%)淡黄色固体, 熔点261-264℃。

分析:

$C_{22}H_{22}FN_5O_2 \cdot HCl$ 的计算值: 59.53%C 5.22%H 15.78%N

实测值: 59.48%C 5.25%H 15.56%N

实施例230

4-氟-N-[2-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]乙基]邻苯二甲酰亚胺马来酸盐

(A) 1-苯磺酰基-3-(1-苯氧基羰基-4-呋喃基)-1H-吡唑

在室温, 向1-苯磺酰基-3-(1-甲基-4-呋喃基)-1H-吡唑 (2.1克, 5.89毫摩尔) 在二氯甲烷 (100毫升) 中的溶液中加入氯甲酸苯酯 (3.8克, 29.45毫摩尔)。将该反应混合物温热至回流, 保持2小时, 冷却至室温并浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中, 过滤并经闪式柱色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯)。浓缩含有产物的馏分, 得到油, 放置使其固化。该产物用庚烷充分洗涤, 得到1.5克白色固体, 熔点112-114℃。

分析:

$C_{24}H_{22}N_4O_4S$ 的计算值: 62.32%C 4.79%H 12.11%N

实测值: 62.28%C 4.73%H 12.15%N

(B) [4-(1H-吡唑-3-基)-1-呋喃基]乙腈

在室温, 向1-苯磺酰基-3-(1-苯氧基羰基-4-呋喃基)-1H-吡唑 (31.3克, 67.7毫摩尔) 在乙醇 (500毫升) 中的悬浮液中加入50%饱和氢氧化钾 (100克氢氧化钾在100克水中)。将反应混合物温热至回流, 保持6.5小时, 然后冷却至室温。用浓盐酸 (120毫升) 调节pH至约2后, 减压除去挥发性物质。剩余的残余物用水

稀释，经过滤除去。将该含水滤液用乙酸乙酯洗涤，用50%氢氧化钠水溶液碱化至pH=8。将产物萃取至10:1的二氯甲烷/异丙醇中。用硫酸镁干燥合并的有机物，过滤并浓缩，得到13.0克所需的3-哌嗪-1-基-1H-吡唑，为棕色固体，该固体无需进一步纯化即使用。

在室温和氮气氛围下，向搅拌着的3-哌嗪-1-基-1H-吡唑（6.0克，29.7毫摩尔）和碳酸氢钠（2.7克，32.7毫摩尔）在无水乙腈（125毫升）中的悬浮液中加入氯乙腈（2.1毫升，31.2毫摩尔）。将该悬浮液温热至回流，保持17.5小时，冷却至室温，然后过滤。剩余的固体用二氯甲烷洗涤，浓缩合并的滤液。所得棕色油经闪式柱色谱（硅胶，0-50%乙酸乙酯/DCM）纯化，得到4.0克米色固体产物，熔点121-123℃。

分析：

$C_{13}H_{15}N_5$ 的计算值： 64.71%C 6.27%H 29.02%N

实测值： 64.47%C 6.23%H 28.82%N

(C) 4-氟-N-[2-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺马来酸盐

在室温和氮气氛围下，向[4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]乙腈（8.7克，36.2毫摩尔）在四氢呋喃（360毫升）中的溶液中加入（滴加）氯化锂铝（43.3毫升，在四氢呋喃中的1.0M溶液，43.3毫摩尔）。将反应混合物温热至回流，保持3小时，然后将其冷却至室温。小心地用水（3.5毫升）终止反应。经过滤除去沉淀的盐，并用乙酸乙酯洗涤。浓缩合并的滤液，得到固体。将该物质悬浮在

乙醚（4天）中，经过滤收集，得到4.7克2-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]乙胺，该产物无需进一步纯化即使用。

将中间体2-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]乙胺（1.0克，4.1毫摩尔）和4-氟邻苯二甲酸酐（0.75克，4.5毫摩尔）在二甲基甲酰胺（40毫升）中的溶液温热至80℃，保持4小时。将其冷却至室温后，真空（<0.5mmHg，55℃）除去二甲基甲酰胺，放置使其固化。将该固体物质悬浮在乙酸乙酯中，并温热至回流，保持3小时。剩余的所需产物为黄色固体（0.86克），经过滤收集，并在高真空下干燥。在回流的甲醇中用马来酸（0.53克，4.6毫摩尔）制备马来酸盐。过滤收集米色固体，并用甲醇洗涤，熔点211-215℃。

分析：

$C_{21}H_{20}FN_5O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 计算值：58.94%C 4.75%H 13.75%N

实测值：58.69%C 4.91%H 13.77%N

实施例231

N-[2-[4-(1-癸酰基-6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]乙基]邻苯二甲酰亚胺马来酸盐

用45分钟，向在氮气氛围下和冷却至-15℃的搅拌着的NaH（0.50克，60%，在油中的悬浮液，12.5毫摩尔）在二甲基甲酰胺（DMF，10毫升）中的悬浮液中滴加溶解在DMF（45毫升）中的2-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基]乙基]-1H-异吡唑-1,3-(2H)-二酮（4.0克，10.2毫摩尔），使温度不超过-8℃。搅拌该反应物1小时使温度升至0℃。将反应物冷却至-12℃，滴加癸酰氯（2.9克，

15.3毫摩尔)在DMF(13毫升)中的溶液使反应温度保持在低于-5℃。添加完毕后,在室温搅拌反应物18小时。将反应物倒入冰冷却的水(125毫升)中,并用乙酸乙酯萃取含水混合物。该乙酸乙酯提取物用水/盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩,得到5.7克米色的油,该油迅速结晶。将其与另一份样品合并(总共6.4克),在硅胶上用3%甲醇/二氯甲烷作洗脱剂经闪式色谱纯化,得到4.9克白色固体。将另一份预先纯化的样品与该产物合并(6.3克,总共11.5毫摩尔),并将产物溶于热的无水乙醇(100毫升)中。加入马来酸(1.4克,12.1毫摩尔),在适度回流下搅拌该溶液30分钟。将反应物浓缩成白色的泥状物,然后用石油醚(100毫升)稀释,并搅拌2小时。收集所得固体,得到5.5克发亮的白色结晶。该盐从无水乙醇中重结晶两次,得到4.3克,从乙腈中第三次重结晶,得到3.8克马来酸盐,为白色固体,熔点为154-156℃。

分析:

$C_{31}H_{38}FN_5O_3 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 63.34%C 6.38%H
10.55%N

实测值: 63.46%C 6.33%H 10.60%N

实施例232

N-[2-[4-(1-苯甲酰基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐

将2-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-1H-异吡啶-1,3-(2H)-二酮(6.0克,15毫摩尔)和苯甲酰氯(25毫升)的混合物在175℃和氮气氛下搅拌2.0小时。将反应物冷却,用无水乙醚稀

释，收集所得盐酸盐，得到7.2克产物。将该化合物在煮沸的无水乙醇（300毫升）中搅拌1小时，然后在室温搅拌过夜。收集固体并干燥，得到6.9克产物。从甲醇中重结晶，得到3.9克淡灰色固体，熔点为257-260℃。

分析：

$C_{28}H_{24}FN_5O_3 \cdot HCl$ 的计算值：62.98%C 4.72%H 13.12%N

实测值：62.92%C 4.70%H 13.22%N

实施例233

N-[2-[4-(1-乙氧羰基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺马来酸盐

将2-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺（1.8克，4.6毫摩尔）和氯甲酸乙酯（5.7克，52.3毫摩尔）的混合物在蒸气浴上加热10分钟。将该反应物冷却，再加入2.3克（20.9毫摩尔）氯甲酸乙酯。将反应物返回到蒸气浴上再加热10分钟，然后冷却。剩余的固体用无水乙醚研制并收集，得到2.0克产物。将该固体悬浮在水（100毫升）中，加入碳酸氢钠使pH≈8。含水混合物用二氯甲烷萃取，用水洗涤二氯甲烷提取物，用硫酸钠干燥并浓缩，得到2.0克黄色的油，该油迅速结晶。将产物在80克硅胶上用2%二乙胺-乙酸乙酯作洗脱剂经闪式色谱纯化，得到1.10克（2.36毫摩尔）米色固体。将该化合物溶于热的无水乙醇（55毫升）中。加入马来酸（0.28克，2.36毫摩尔）。将溶液适度回流10分钟，然后冷却。真空除去大多数乙醇，将所得白色悬浮液用无水乙醚（50毫升）稀释。收集所制备的固体，得到1.35克产物。

将其从乙腈中重结晶，得到1.15克马来酸盐，为白色粉末，熔点为214-216℃。

分析：

$C_{24}H_{24}FN_5O_4 \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值： 57.83%C 4.85%H
12.04%N

实测值： 57.87%C 4.96%H 11.98%N

实施例234

3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2-甲基-3H-喹啉-4-酮

将搅拌着的3-(4-吡啶基)-6-氟苯并异恶唑（4克，18.2毫摩尔）、 K_2CO_3 （3.76克，27.2毫摩尔）和3-(2-氯乙基)-2-甲基-3H-4-喹啉酮（6.0克，27毫摩尔）在乙腈（200毫升）中的混合物加热回流16小时。TLC表明反应完全。过滤固体，蒸发溶剂。残余物经闪式柱色谱纯化（75克二氧化硅，用二氯甲烷和在二氯甲烷中的甲醇洗脱）。如此得到的纯产物重6.5克。从乙醇中重结晶，得到3.94克（53%）白色结晶，熔点164-165℃。在硅胶板上进行的TLC表明该物质为纯品。

分析：

$C_{23}H_{23}FN_4O_2$ 的计算值： 67.97%C 5.70%H 13.78%N

实测值： 67.66%C 5.66%H 13.60%N

实施例235

4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-[3-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙基]
哌啶二富马酸盐

将搅拌着的3-[4-(6-氟苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙胺 (3.46克, 12.5毫摩尔)、 K_2CO_3 (4克, 29毫摩尔) 和 α, α -二溴-o-二甲苯 (3.3克, 12.5毫摩尔) 在乙腈 (300毫升) 中的混合物加热回流3.5小时。将该混合物冷却, 滤出不溶物。将深红色的溶液浓缩成黑色的油。该油在硅胶柱上经闪式色谱纯化 (45克二氧化硅; 用二氯甲烷和在二氯甲烷中的甲醇洗脱)。如此得到的纯产物重1.95克, 为油状。将该油溶于乙醇中, 在乙醇中用富马酸 (600毫克) 溶液进行处理。收集所得结晶, 为米色固体, 重1.44克, 熔点206–209℃。

分析:

$C_{23}H_{26}FN_3O \cdot HCl$ 的计算值: 60.88%C 5.60%H 6.87%N

实测值: 60.47%C 5.81%H 6.84%N

实施例236

4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]
哌啶二盐酸盐

将2-[4-(6-氟苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]乙胺 (2.67克, 10.1毫摩尔)、 α, α -二溴-o-二甲苯 (2.76克, 10.4毫摩尔) 和 K_2CO_3 (3.2克, 23毫摩尔) 在乙腈 (300毫升) 中的混合物加热回流1小时。该混合物变成粉色, 反应完全。将该混合物冷却, 然后过滤。将溶液浓缩成泡沫。用乙醚萃取, 得到1.13克米色固体。将该物质与另一批按照相似的方法制备的物质 (1.15克) 溶于甲醇

中，用盐酸的乙醚溶液（15毫升，1M）处理。所形成的结晶重2.35克，熔点259–262℃。

分析：

$C_{22}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2HCl$ 的计算值： 60.28%C 5.98%H 9.59%N

实测值： 59.98%C 5.83%H 9.48%N

实施例237

4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-[2-(5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]吡啶二富马酸盐

在氮气氛围和室温下，向2-[4-(6-氟苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基-4-氟邻苯二甲酰亚胺（4.5克，10.9毫摩尔）在四氢呋喃（120毫升）中的溶液中滴加氢化锂铝（35毫升，35毫摩尔，在乙醚中1M溶液）溶液。均在室温搅拌该混合物24小时。用碎冰和5毫升20%氢氧化钠小心地将过量的氢化物淬灭。将该混合物搅拌1小时，用EtOA（200毫升）稀释，然后过滤。将有机溶液浓缩至干。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化（70克二氧化硅；用1%甲醇:99%二氯甲烷洗脱）。将如此得到的产物（重约3.0克）溶于乙醇中，在乙醇中用富马酸（918毫克）溶液进行处理。收集所形成的结晶，得到2.25克白色结晶，熔点228–229℃。

分析：

$C_{22}H_{23}F_2N_3O \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值： 58.53%C 5.08%H

6.83%N

实测值： 58.48%C 4.98%H 6.78%N

实施例2384-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)丙基]
哌啶富马酸盐

将搅拌着的2-[4-(6-氟苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]丙胺 (2.92克, 10.5毫摩尔)、 α, α -二溴-o-二甲苯 (3.0克, 11.03毫摩尔) 和 K_2CO_3 (3.5克, 25.3毫摩尔) 在乙腈 (150毫升) 中的混合物加热回流6小时。滤出不溶物。在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化两次 (40克和45克硅胶)。纯化后的产物重1.15克。该油在乙醇中用富马酸 (490毫克) 溶液进行处理。收集米色结晶, 得到680毫克产物, 熔点164-165℃。

分析:

$C_{23}H_{26}FN_3O \cdot C_4H_4O_4$ 的计算值: 65.44%C 6.10%H 8.48%N

实测值: 64.83%C 6.01%H 8.08%N

实施例239N-[3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-哌啶基]-2-羟基-1-丙基]-2,3-
二氢-1H-异吲哚二盐酸盐

向搅拌着的1-(3-氨基-2-羟基丙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)哌啶 (2.24克, 7.6毫摩尔)、 K_2CO_3 (1.61克, 11.7毫摩尔) 在乙腈 (100毫升) 中的混合物中加入 α, α -二溴-o-二甲苯 (1.54克, 6.1毫摩尔)。将该混合物加热回流4小时, 然后冷却。滤出不溶物。将深红色的溶液浓缩。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化 (30克二氧化硅; 用在二氯甲烷中的1%甲醇洗脱)。如此得到的产物重940毫克, 为油状。该油用在乙醇中的盐酸溶液 (188毫

克AcCl, 在乙醇中) 进行处理。收集黑色固体, 从乙醇中重结晶, 得到1.01克米色结晶, 熔点240–243℃。

分析:

$C_{23}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2HCl$ 的计算值: 58.98%C 6.03%H 8.97%N

实测值: 58.72%C 6.16%H 8.94%N

实施例240

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-5-(三异丙基甲硅烷基)氧-1H-异吲哚二富马酸盐

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙胺 (1.52克, 5.73毫摩尔)、1,2-二溴-4-(三异丙基甲硅烷基)氧-二甲苯 (2.4克, 5.7毫摩尔) 和 K_2CO_3 (1.8克, 13毫摩尔) 在乙腈 (300毫升) 中的混合物在室温搅拌过夜 (18小时)。将该混合物过滤, 汽提掉溶剂。残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化 (7毫克二氧化硅; 用在二氯甲烷中的1–3%甲醇洗脱)。将如此纯化的产物 (重900毫克) 在热乙醇中用富马酸 (194毫克) 处理, 转化为富马酸盐。收集结晶, 重590毫克, 熔点208–210℃。

分析:

$C_{31}H_{44}FN_3O_2Si \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值:

60.84%C 6.81%H 5.46%N

实测值: 60.41%C 6.87%H 5.35%N

实施例241

N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-5-羟基-1H-异吲哚富马酸盐水合物

在室温，向搅拌着的N-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2,3-二氢-5-(三异丙基甲硅烷基)氧-1H-异吲哚（11.5克，21.5摩尔）在四氢呋喃（50毫升）中的溶液中一次加入氟化四丁铵（在四氢呋喃中的1M溶液，24毫升，24毫摩尔）。将该混合物搅拌2小时，然后用二氯甲烷（200毫升）稀释。有机物用水和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。除去溶剂，残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化（90克二氧化硅；用在二氯甲烷中的1-4%甲醇洗脱）。合并所需的馏分并浓缩，得到1.5克游离的碱。该固体从乙醇中重结晶，得到570毫克米色结晶。该结晶在热乙醇和水中转化为富马酸盐，得到粉色结晶，重560毫克，熔点191-193℃。

分析：

$C_{22}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ 的计算值：

60.57%C 5.87%H 8.15%N

实测值： 60.20%C 5.73%H 8.04%N

实施例242

4-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]吡啶二马来酸盐

在室温和氮气氛围下，向N-2-[4-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]邻苯二甲酰亚胺盐酸盐（实施例183）（3.1克，7.91毫摩尔）在THF（100毫升）中的溶液中加入氢化锂铝（16.6毫升，在THF中的1.0M溶液，16.6毫摩尔）。将反应混合物温热至回流，保持

6.5小时, 然后将其冷却至室温。用水(1.5毫升, 滴加)终止反应, 过滤除去沉淀的盐。该固体用DCM洗涤, 浓缩合并的滤液, 得到2.5克固体粗产物。在甲醇中, 用3.5克(>4.0当量)马来酸制备二马来酸盐。过滤收集淡绿色沉淀, 用甲醇洗涤。从甲醇中重结晶, 得到2.1克所需产物, 为米色固体, 熔点196–199℃。

分析:

$C_{22}H_{25}FN_4 \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值: 60.40%C 5.58%H 9.39%N

实测值: 60.33%C 5.42%H 9.42%N

实施例243

2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-1-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酮

(A) 2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酰胺

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶(6.77, 30.7毫摩尔)、 K_2CO_3 (5克, 36.2毫摩尔)和2-溴乙酰胺(4.46克, 32.3毫摩尔)在乙腈(250毫升)中的混合物加热回流4小时。滤出不溶物, 用二氯甲烷(DCM)洗涤。除去溶剂。将残余的固体溶于DCM中, 浓缩该溶液, 得到2.3克结晶的产物, 当体积减少至约50毫升时, 收集该产物。在DCM中剩余的产物在硅胶柱上经闪式色谱纯化(80克二氧化硅; 用二氯甲烷和在DCM中的1%甲醇洗脱)。将如此得到的全部产物(4.2克)从乙醇中重结晶进行纯化, 得到2.82克白色结晶, 熔点为170-172℃。

分析:

$C_{14}H_{16}FN_3O_2$ 的计算值: 60.64%C 5.82%H 15.15%N

实测值: 60.66%C 5.87%H 15.10%N

(B) 2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-1-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酮

在室温和氮气气氛下, 向2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙酰胺(2.56克, 9.2毫摩尔)在DMF(40毫升)中的混合物中加入氢化钠(770毫克, 60%, 在油中, 20.1毫摩尔)。将该混合物加热至65℃, 保持3小时。加入 α, α -二溴二甲苯(2.43克, 9.2毫摩尔), 并将所得混合物在70℃加热4小时, 然后放置过夜(16小时)。将DMF混合物倒入水(400毫升)中, 用乙酸乙酯(250毫升)萃取有机物。乙酸乙酯溶液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂, 残余物在硅胶柱上经闪式色谱纯化(45克二氧化硅; 用1%甲醇:99%DCM洗脱)。如此纯化的产物为白色固体, 重1.73克。从少量乙醇中重结晶, 得到1.65克白色结晶, 熔点184-185℃。

分析:

C₂₂H₂₂FN₃O₂的计算值: 69.64%C 5.84%H 11.07%N

实测值: 69.48%C 5.67%H 11.05%N

实施例244

2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-1-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酮盐酸盐

将2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-1-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙酮的游离碱(1克, 实施例243B)溶于热的乙醇(约

10毫升)中,用在热乙醇中的富马酸(306毫克)溶液进行处理。

将该混合物冷却,收集产物,1.2克,熔点223-225℃。

分析:

$C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot HCl$ 计算值: 63.02%C 5.29%H 8.48%N

实测值: 62.86%C 5.03%H 8.39%N

实施例246

4-(1H-吡唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-5-氟-1H-异吡唑-2-基)乙基]哌嗪二马来酸盐

在室温和氮气氛下,向4-氟-2-[2-[4-(1H-吡唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]邻苯二甲酰亚胺(4.8克,12.1毫摩尔)在THF(120毫升)中的悬浮液中加入LAH(滴加,25.5毫升,在THF中的1.0M溶液,25.5毫摩尔)。将反应混合物温热至回流,保持4小时,在此期间该混合物均化。将其冷却至室温,小心地用水(11.5毫升)终止反应,过滤除去沉淀的盐,并用DCM洗涤。浓缩合并的滤液,得到粗产物。将该物质溶于最少量的DCM/甲醇中,经制备HPLC纯化(一只硅胶柱,4升5%甲醇/DCM,然后是3升增至10%的醇/DCM),得到2.9克所需产物。在甲醇中,用马来酸(2.2当量,2.0克,17.5毫摩尔)制备二马来酸盐。过滤收集所得的盐,用甲醇洗涤,得到米色固体,熔点182-184℃。

分析:

$C_{21}H_{24}FN_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值: 58.29%C 5.40%H 11.72%N

实测值: 57.96%C 5.39%H 11.65%N

实施例247

4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-异吡啶-2-基)乙基] 哌嗪二富马酸盐

在氮气氛围下，向2-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-3-甲基邻苯二甲酰亚胺（5.4克，13.3毫摩尔）在THF（200毫升）中的溶液中滴加LAH（30.0毫升，在THF中的1.0M LAH溶液）。添加完毕后，将反应物搅拌回流4.5小时。反应物在冰浴中冷却，小心地加入水（2毫升），然后加入1.0M氢氧化钠（3毫升）。将该混合物过滤，浓缩滤液，得到5.0克棕色的油。用乙醚研制该油，得到白色固体，将其过滤分离，得到2.1克白色固体。该化合物经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep LC/500，使用2只硅胶柱，用10%甲醇-二氯甲烷至15%甲醇-二氯甲烷梯度洗脱）。浓缩合适的馏分，得到1.5克（4.0毫摩尔）米色固体。将该化合物溶于乙酸乙酯（125毫升）和甲醇（4毫升）中，温热该混合物并过滤。在接近回流的温度下搅拌该滤液，加入在热甲醇-乙酸乙酯（1:1，8毫升）中的富马酸（0.92克，8.0毫摩尔）溶液。将该混合物冷却，收集所得产物，得到2.1克米色固体，熔点212-215℃。

分析：

$C_{22}H_{26}FN_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值： 58.91%C 5.60%H 11.45%N

实测值： 58.88%C 5.66%H 11.62%N

实施例248

4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-5-甲基-1H-异吡唑-2-基)乙基]吡嗪二富马酸盐

在氮气氛围下，向2-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]乙基]-4-甲基邻苯二甲酰亚胺（5.46克，13.3毫摩尔）在THF（200毫升）中的溶液中滴加LAH（30.0毫升，在THF中的1.0M LAH溶液）。添加完毕后，将反应物搅拌回流4.5小时。反应混合物在冰浴中冷却，小心地加入水（2毫升），然后加入1.0M氢氧化钠（3毫升）。将该混合物过滤，浓缩滤液，得到4.7克棕色固体。该化合物用乙醚研制，得到2.4克白色固体。该化合物经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep LC/500，使用2只硅胶柱，用10%甲醇-二氯甲烷至15%甲醇-二氯甲烷梯度洗脱）。浓缩合适的馏分，得到1.7克（4.5毫摩尔）米色固体。将该固体溶于乙酸乙酯（130毫升）和甲醇（4毫升）中，过滤。在接近回流的温度下搅拌该滤液，用溶解在热甲醇（6毫升）和乙酸乙酯（6毫升）中的富马酸（1.04克，9.0毫摩尔）溶液进行处理。将该混合物冷却至室温，过滤分离盐，得到2.4克米色固体，熔点212–215℃。

分析：

$C_{22}H_{26}FN_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值： 58.91%C 5.60%H 11.45%N

实测值： 58.63%C 5.35%H 11.41%N

实施例249

4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-[2-(5-氟-2,3-二氢-4-甲基-1H-异吡唑-2-基)乙基]吡嗪二马来酸盐

在氮气氛下，用30分钟，向搅拌着的2-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-4-氟邻苯二甲酰亚胺（2.9克，7.1毫摩尔）在THF（100毫升）中的溶液中滴加LAH（16.0毫升，在THF中的1.0M LAH溶液）。在室温搅拌反应物1小时，回流3.5小时，然后在室温搅拌18小时。反应物在冰浴中冷却，小心地加入水（2毫升），然后加入1.0M氢氧化钠（2毫升）。将该混合物过滤，滤饼用10%甲醇-乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩，得到2.5克米色固体。该化合物经制备HPLC纯化（Water's Associates Prep 500，使用2只硅胶柱，用8%甲醇-二氯甲烷增加极性至12%甲醇-二氯甲烷梯度洗脱），得到1.7克（4.3毫摩尔）灰色固体。将该化合物溶于乙酸乙酯（75毫升）和甲醇（7毫升）中并过滤。将滤液温热并搅拌，加入马来酸（1.0克，8.6毫摩尔）。在适度回流下搅拌反应物15分钟，然后在室温搅拌45分钟。加入无水乙醚（100毫升），收集固体，得到2.5克产物。从乙腈中重结晶，得到1.7克二马来酸盐，为淡灰色固体，熔点196–199℃。

分析：

$C_{21}H_{23}F_2N_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ 的计算值：56.58%C 5.08%H 11.38%N

实测值：56.38%C 5.01%H 11.38%N

实施例250

4-（1H-吡啶-3-基）-1-〔2-（2，3-二氢-1H-异吡啶-2-基）乙基〕哌嗪二马来酸盐

将4-（1H-吡啶-3-基）哌嗪（1.6g,7.9mmol）、N-（2-溴乙酰基）苯邻二甲酰亚胺（2.1g,7.9mmol）及碳酸氢钠

(0.7g, 8.3mmol) 的乙腈 (160ml) 悬液加热回流24小时。冷却至室温后, 将反应混合物用硅藻土板过滤, 用DCM洗涤固体。将合并滤液浓缩得N-〔2-〔4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基〕乙基〕苯邻二甲酸亚胺, 不用纯化将其直接使用。

室温在氮气氛围中, 向含有N-〔2-〔4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基〕乙基〕苯邻二甲酸亚胺 (2.9g, 7.9mmol) 的THF (100ml) 悬液中加入LAH (滴加, 19.0ml 1.0M THF溶液, 19.0mmol)。将反应混合物加热回流4小时, 在此同时成为均匀的溶液。冷却至室温后, 用水 (1.5ml) 将反应小心地停止反应, 过滤除去盐沉淀并用DCM洗涤。浓缩合并滤液得到油状粗品。通过闪式柱色谱 (硅胶, 5% MeOH/DCM) 纯化得到0.77g所需产品。用马来酸 (2.1当量, 0.54g) 在甲醇中制备二马来酸盐。过滤收集所得盐并用甲醇洗涤得到浅绿色固体, m.p. 178-183℃。

分析:

$C_{21}H_{25}N_5 \cdot 2C$ 60.10%C 5.74%H 12.08%N

$4H_4O_4$ 的计算

值:

实测值 59.82%C 5.65%H 12.10%N

实施例251

4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-〔2-(2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)乙基〕吡嗪二马来酸盐

室温在氮气气氛中，向搅拌的N-〔2-〔4-（6-氟-1H-吡唑-3-基）-1-呋喃基〕乙基〕苯邻二甲酸亚胺（5.5g,14.0mmol）的THF（125ml）溶液在30分钟内滴加LAH（33.0ml 1.0M LAH/THF溶液）。加毕将反应在室温搅拌45分钟，然后回流4.5小时。室温搅拌64小时后，用冰浴将反应冷却并小心地加入水（5.0ml）再加入1M NaOH（2ml）。过滤反应液并用THF和10% Meoh-EtAc清洗油状滤饼。浓缩合并的有机滤液得到5.5g粘稠的白色物质。将其再与另一个样品合并（共7.5g）并通过制备HPLC（Water's Associates Prep LC/500，使用2个硅胶柱及10% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液）纯化得到6.0g米黄色固体。将产品溶于温EtOAc（150ml）中并用Darco-G60处理20分钟。用硅藻土板过滤除去脱色活性炭，用存在于热EtOH（17ml）的马来酸（3.8g,32.8mmol）溶液处理温暖的滤液。有一种白色固体沉淀，将混合物室温搅拌1.5小时。过滤分离化合物得到8.9g淡灰色固体。用甲醇重结晶得到5.2g二马来酸盐，m.p.205-207℃。

分析：

$C_{21}H_{25}FN_5 \cdot 2$	58.29%C	5.40%H	11.72%N
----------------------------	---------	--------	---------

$C_4H_4O_4$ 的计算

值：

实测值	58.27%C	5.31%H	11.69%N
-----	---------	--------	---------

实施例252

6-氟-3-[4-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]-1-哌嗪基]-N-苯基-1H-吲唑-1-羧酰胺二马来酸盐

在氮气氛围中，向搅拌的NaH (0.40g 60%油状悬液，10.0mmol) 的DMF (10ml) 冷却至-3℃的悬液中，在60分钟内滴加4-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-1-[2-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙基]哌嗪 (3.3g,9.0mmol) 的DMF (45ml) 溶液，温度保持在0℃以下。在0℃将混合物搅拌60分钟，然后在-2℃滴加异氰酸苯酯 (1.2g,10.0mmol) 的DMF (5ml) 溶液。加毕将反应在室温搅拌20小时。将反应加至水中，用乙酸乙酯提取水混合物。用水、盐水洗涤乙酸乙酯提取物，用硫酸镁干燥并浓缩得到5.6g暗黑色油。用制备HPLC (Waters Associates Prep 500，使用2个硅胶柱及4% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液) 将该油纯化得到2.9g暗黑色油。将2.7g (5/6mmol) 样品溶于温EtOAc (100ml) 及甲醇 (5ml) 中并将颗粒过滤掉。将滤液温热并加入存在于热MeOH (5ml) 的马来酸 (1.3g,11.2mmol) 溶液。反应温和回流15分钟，然后室温搅拌2小时。用石油醚 (150ml) 稀释所得悬液并收集黑色固体得3.2g。用CH₃NH (用Darco G-60脱色活性炭) 将化合物重结晶得到1.6g灰色固体，m.p.189-191℃。

分析：

$C_{28}H_{29}FN_6 \cdot 2$ 60.33%C 5.20%H 11.73%N

$C_4H_4O_4$ 的计算

值:

实测值 60.36%C 4.86%H 11.85%N

实施例253

4- (1-癸酰基-6-氟-1H-吡唑-3-基) -1- [2- (2, 3-二氢-1H-异吡唑-2-基) 乙基] 吡嗪二马来酸盐

在氮气中, 向搅拌的NaH (0.40g 60%油状悬液, 10.0mmol) 的DMF (10ml) 冷却至-3℃的悬液中, 在65分钟内滴加4- (6-氟-1H-吡唑-3-基) -1- [2- (2, 3-二氢-1H-异吡唑-2-基) 乙基] 吡嗪 (3.3g, 9.0mmol) 的DMF (45ml) 溶液, 温度保持在0℃以下。将混合物搅拌1小时, 然后冷却至-2℃。在10分钟内滴加癸酰氯 (1.9g, 10.0mmol) 的DMF (5ml) 溶液。加毕将反应在室温搅拌20小时。将反应加至水 (75ml) 中, 用乙酸乙酯提取水混合物。用水、盐水洗涤乙酸乙酯提取物, 用硫酸镁干燥并浓缩得到5.1g暗黑色油。用制备HPLC (Water's Prep 2000, 使用1个硅胶柱及4% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液) 将该油纯化得到3.1g (66%) 暗黑色油。将该油 (2.75g, 5.3mmol) 溶于温EtOAc (100ml) 中并用马来酸 (1.26g, 10.9mmol) 处理。温热30分钟后, 将灰色悬液在室温搅拌60分钟。用无水乙醚 (30ml) 和石油醚 (200ml) 稀释反应并收集

所得暗灰色固体得3.77g。用CH₃NH（用Darco G-60）将该盐重结晶得到2.6g淡灰色固体，m.p.191–194℃。

分析：

C₃₁H₄₂FN₅O · 62.30%C 6.70%H 9.31%N
2C₄H₄O₄的计

算值：

实测值 62.34%C 6.74%H 9.23%N

实施例254

4-（6-氟-1H-吡啶-3-基）-1-〔3-（2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基）丙基〕哌嗪二马来酸盐

在氮气氛中，向搅拌的2-〔4-（6-氟-1H-吡啶-3-基）-1-哌嗪基〕丙基〕苯邻二甲酸亚胺（5.3g,13.0mmol）的THF（200ml）溶液中滴加LAH（27.0ml 1.0M LAH/THF溶液）。加毕后搅拌回流4.5小时。用冰浴将反应冷却并小心地加入水（2.0ml）再加入1 NaOH（3ml）。将混合物过滤，浓缩滤液得到4.8g白色固体。将化合物通过制备HPLC（Water's Associates Prep LC/500，使用2个硅胶柱及5% Et₂NH-EtOAc作为洗脱液）纯化得到3.0g米黄色固体。用乙酸乙酯重结晶得到1.1g（2.9mmol）纯白色固体。将化合物溶于热EtOAc（200ml）和甲醇（10ml）中并加入马来酸（0.68g,5.8mmol）。反应温热15分钟，在室温搅拌30分钟并在4℃放置1.5小时，收集得到纯白色固体二马来酸盐1.7g，m.p.183–186℃。

分析:

$C_{22}H_{26}FN_5 \cdot 2$ 58.91%C 5.60%H 11.45%N

$C_4H_4O_4$ 的计算

值:

实测值 58.92%C 5.47%H 11.53%N

实施例255

2-〔4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基〕-1-(2,3-二氢吲哚-1-基)乙基酮富马酸盐

将在乙腈(300ml)中搅拌的4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶(10g,45.4mmol)、碳酸钾(7.2g,52.2mmol)及N-(2-溴乙酰基)二氢吲哚(12g,50mmol)混合物加热回流4小时。将混合物冷却并过滤。浓缩溶液直至出现固体。收集结晶,重12.68g。将母液浓缩至干通过闪式柱色谱将残余物进一步纯化又得到1.35g。共计14.03g。将2g样品溶于乙醇/二氯甲烷中,并用富马酸(612mg)乙醇溶液处理得到2.58g, m.p.226-227℃。

分析:

$C_{22}H_{22}FN_3O_2$ 63.02%C 5.29%H 8.48%N

$\cdot C_4H_4O_4$ 的计

算值:

实测值 62.79%C 5.30%H 8.40%N

实施例256

1- (1, 2, 3, 4-四氢-1H-异喹啉-2-基) -2- [4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶基] 乙基酮富盐酸乙醇化物

将在乙腈 (200ml) 中4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶 (4.33g, 19.7mmol)、碳酸钾 (3.45g, 25mmol, 1.25当量) 及2-溴乙酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (5g, 20mmol) 的混合物加热回流2小时。将反应冷却并滤掉不溶物。除去溶剂, 通过闪式柱色谱以硅胶柱 (90g SiO₂; 以DCM及DCM中1% 甲醇洗脱) 将残余油状物纯化。纯化后油重6.41g。将3g样品溶于乙醇 (20ml) 中, 并用1M-HCl-醚溶液 (10ml) 处理。收集结晶, 并用乙醇重结晶2次得到盐酸乙醇化物白色结晶2.43g, m.p. 206-208℃。

分析:

C₂₃H₂₄FNO₂ · 63.08%C 6.56%H 8.83%N

HCl · C₂H₆O 的

计算值:

实测值 63.24%C 6.62%H 8.89%N

实施例257

N- [2- [4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶基] 乙基] -1, 2, 3, 4-四氢-1H-异喹啉二富马酸盐

室温在氮气氛围中，向2-〔4-（6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基）-1-吡啶基〕-1-（1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉-2-基）-乙基酮（2.36g,6mmol）的THF（40ml）溶液中滴加氢化锂铝（15ml 1M乙醚溶液）。将混合物在室温搅拌3小时。最后，过量的氢化物用小冰片和2ml 20% NaOH停止反应。用乙酸乙酯稀释混合物并过滤。将溶液浓缩至干。通过闪式柱色谱以硅胶柱（SiO₂, 18g;以DCM中1%甲醇洗脱）将残余物纯化。得到产品重1.62g。将产品溶于热乙醇中，用存在于乙醇中的富马酸（490mg）溶液处理。冷却混合物并收集结晶得到1.15g, m.p.218-220℃。

分析:

C₂₃H₂₆FN₃O · 60.88%C 5.60%H 6.87%N

2C₄H₄O₄的计

算值:

实测值 61.00%C 5.50%H 6.64%N

实施例258

2-（1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉-2-基）-1-〔4-（6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基）-1-吡啶基〕乙基酮富马酸盐

(A) 1-（2-氯乙酰基）-4-（6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基）-1-吡啶

室温将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶
(4.4g,20mmol)、三乙胺(2.1g,21mmol)的氯仿(50ml)溶液
滴加至氯乙酰氯(2.5g,22mmol)的氯仿(100ml)溶液中。将混
合物回流2小时。用二氯甲烷(DCM,100ml)稀释溶液,然后用
对、盐酸洗涤。除去溶剂,通过闪式柱色谱(SiO_2 ,50g;以DCM
及DCM中1%甲醇洗脱)将油状产物纯化。得到纯产物油4.2g。用
乙醇重结晶得到2.2g白色结晶, m.p.101-102℃。

分析:

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}$ 56.67%C 4.76%H 9.44%N

2的计算值:

实测值 56.70%C 4.75%H 9.46%N

(B) 2-(1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉-2-基)-1-
[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基
酮富马酸盐

将在乙腈(90ml)中4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)
-1-吡啶基-氯乙酰胺(3.0g,10.8mmol)、碳酸钾
(1.5g,10.8mmol)及1,2,3,4-四氢异喹啉(1.4g,10.5mmol)
的混合物加热回流4小时。将反应冷却并过滤。除去溶剂,通过闪
式柱色谱以硅胶柱(50g SiO_2 ;以DCM及DCM中1%甲醇洗脱)将
残余物纯化。将所得淡黄色油(3.28g)溶于乙醇中并用富马酸
(968mg)的乙醇溶液处理。收集结晶,并再次重结晶得到纯白
色结晶3.18g, m.p.188-189℃。

分析:

$C_{23}H_{24}FN_3O_2$ 63.65%C 5.54%H 8.25%N

· $C_4H_4O_4$ 的计

算值:

实测值 63.42%C 5.33%H 8.16%N

实施例259

N-〔3-〔4-〔6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基〕-1-吡啶基〕-2-羟基-1-丙基〕-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉二富马酸盐

将在异丙醇 (150ml) 中 N-〔3-〔2, 3-环氧) 丙基〕-4-〔6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基〕-1-吡啶 (3.56g, 12.9mmol) 及 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (2.06g, 15.4mmol) 的混合物加热回流4小时。反应结束后, 除去溶剂。通过闪式柱色谱以硅胶柱 (SiO_2 , 45g; 以1%甲醇: 99%二氯甲烷洗脱) 将残余油状物纯化。所得纯化产品为轻油, 重 4.15g。将所得油用富马酸 (1.98g, 17mmol) 的乙醇溶液处理。所得白色结晶用大量热乙醇 (-150ml) 重结晶。重结晶所得结晶重 2.75g, m.p. 179-181℃。

分析:

$C_{24}H_{28}FN_3O_2$ 59.90%C 5.66%H 6.55%N

· $2C_4H_4O_4$ 的

计算值:

实测值	60.06%C	5.77%H	6.36%N
-----	---------	--------	--------

实施例260

6, 7-二甲氧基-2-[3-[4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基-1-丙基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉

将在异丙醇 (200ml) 中搅拌的1-(2, 3-环氧丙基)-4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶 (3.2g, 11.6mmol)、碳酸钾 (2g, 1.25当量) 及6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐 (3.3g, 1.25当量) 的混合物加热回流6小时。将反应冷却并过滤。除去溶剂至约50ml并放置过夜。收集形成的结晶 (0.6g)。浓缩母液得白色固体。用乙醇重结晶2次得到产品1.95g, m.p.153-154℃。

分析:

C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₄	66.51%C	6.87%H	8.95%N
--	---------	--------	--------

的计算值:

实测值	66.51%C	7.05%H	8.83%N
-----	---------	--------	--------

实施例261

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶基]乙基]-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉二马来酸盐

室温向4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-1-吡啶 (4.8g, 18.9mmol) 的CH₃CN (200ml) 溶液中加入2-溴-1-

(1, 2, 3, 4-四氢-1H-异喹啉-2-基) 乙基酮 (4.8g, 18.9mmol) 及碳酸氢钠 (1.9g, 22.7mmol)。将反应温热回流 (4小时), 冷却至室温并通过硅藻土板过滤。用DCM洗涤固体并将合并的滤液浓缩。通过制备HPLC (硅胶, 5-10% 甲醇/DCM) 纯化残余物得到1- (1, 2, 3, 4-四氢-1H-异喹啉-2-基) -2- [4- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -1-吡啶基] 乙基酮, 不将其纯化就可使用。室温在氮气中, 向后者 (3.7g, 9.4mmol) 的THF (100ml) 溶液中滴加氢化锂铝 (11.3ml 1.0M THF溶液, 11.3mmol)。将反应混合物温热回流 (5小时), 冷却至室温并用水 (10ml) 小心地停止反应。过滤除去沉淀并用1: 1乙酸乙酯/DCM洗涤。浓缩合并的滤液, 残余油状物通过闪式柱色谱 (硅胶, 10% 甲醇/DCM) 纯化得到2.2g产品。用马来酸 (3.0当量) 在甲醇 (30ml) 制备二马来酸盐, m.p. 185-187 °C。

分析:

$C_{23}H_{27}FN_4 \cdot 2$ 60.98%C 5.78%H 9.18%N

$C_{23}H_{27}FN_4$ 的计算

值:

实测值 60.85%C 5.75%H 9.09%N

实施例262

2- [4- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -1-吡啶基] -1- (1, 2, 3, 4-四氢-1H-异喹啉-2-基) 乙基酮二富马酸盐

将6-氟-3-(4-吡嗪基)-1H-吡唑(3.1g,14mmol)、2-溴乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(3.6g,14mmol)、碳酸氢钠(1.4g,17mmol)及CH₃CN(150ml)的混合物在氮气氛下搅拌回流6小时。过滤冷却的反应液并将滤液浓缩为6.1g纯白色泡沫。将化合物通过制备HPLC(Water's Associates Prep LC/500,使用2个硅胶柱及5%甲醇-二氯甲烷作为洗脱液)纯化。浓缩适当的馏分得到4.1g纯白色固体。将0.8g(2.0mmol)样品溶于湿乙酸乙酯(30ml)和甲醇(4ml)中并过滤。将滤液加热至回流并用富马酸(0.47g,4.0mmol)的甲醇/乙酸乙酯(1:1,8ml)溶液处理。冷却混合物,收集得0.88g白色固体。将其与另一个小样(共1.0g)并用乙醇重结晶得到0.75g白色固体, m.p.253-238℃。分析:

C₂₂H₂₄FN₅O · 57.60%C 5.16%H 11.19%N

2C₄H₄O₄的计

算值:

实测值 57.68%C 5.26%H 11.31%N

实施例263

N-[2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉二富马酸盐

在氮气氛中,向搅拌的2-[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]-1-(1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉-2-基)乙基酮(3.2g,8.1mmol)的THF(75ml)溶液中滴加LAH

(20.0ml 1.0M LAH/THF溶液)。加毕将反应在室温搅拌20小时。用冰浴将反应冷却并加入冷水再加入1ml 1.0M NaOH。将混合物过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼。浓缩合并的滤液得到2.5g白色固体。通过制备HPLC (Water's Associates Prep 500, 使用1个硅胶柱及10% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液) 纯化得到2.0g白色固体。将1.8g (4.7mmol) 样品在温EtOAc (100ml) 中搅拌成溶液并用富马酸 (1.1g, 9.5mmol) 的沸腾的甲醇 (12ml) 溶液处理。反应液温热15分钟, 在室温搅拌1.5小时后, 收集所得白色固体, 得到2.7g二富马酸盐, m.p. 210-213℃。

分析:

$C_{22}H_{26}FN_5 \cdot 2$ 58.91%C 5.60%H 11.45%N
 $C_4H_4O_4$ 的计算

值:

实测值 58.77%C 5.42%H 11.22%N

实施例264

1- (1, 2, 3, 4-四氢-1H-异喹啉-1-基) -2- [4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶基] 乙基酮富马酸盐

将在乙腈 (200ml) 中4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶 (4.7g, 21.4mmol)、碳酸钾 (3.6g, 25.6mmol) 及N- (2-溴乙酰基) -1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (6g, 23.6mmol) 的混合物搅拌加热回流1.5小时。将反应冷却并滤掉固体。除去溶

剂至干。通过闪式柱色谱 (SiO_2 , 100g; 以DCM及DCM中1%甲醇洗脱) 将残余物纯化。所得纯化产品重7.75g。在乙醇中的1.88g样品用富马酸 (550mg, 1.0当量) 的乙醇溶液处理得到富马酸盐 2.15g, m.p.162–163℃。

分析:

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$ 63.65%C 5.54%H 8.25%N

· $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 的计

算值:

实测值 63.52%C 5.46%H 8.17%N

实施例265

N-〔2-〔4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶基〕乙基〕-1, 2, 3, 4-四氢喹啉富盐酸

室温在氮气中, 向搅拌的2-〔4- (6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基) -1-吡啶基〕-1- (1, 2, 3, 4-四氢喹啉-1-基) 乙基酮 (5.5g, 14mmol) 的THF (50ml) 溶液中滴加氢化锂铝 (17ml, 17mmol, 1M乙醚溶液)。将混合物在室温搅拌8小时。最后, 过量的氢化物用小冰片和3ml 20% NaOH处理停止反应。用乙酸乙酯 (150ml) 稀释混合物并搅拌1小时。用硫酸镁干燥乙酸乙酯并过滤。将溶液浓缩至干。通过闪式柱色谱以硅胶柱 (SiO_2 , 55g; 以1–3%甲醇: DCM洗脱) 将残余物纯化。得到产品重1.83g。将产品溶于热乙醇中, 用存在于乙醇中的富马酸 (700mg) 溶液处理。收集结晶得到1.85g, m.p.192–193℃。

分析:

$C_{23}H_{26}FN_3O \cdot 65.44\%C \quad 6.10\%H \quad 8.48\%N$

$C_4H_4O_4$ 的计算

值:

实测值 $65.20\%C \quad 6.19\%H \quad 8.32\%N$

实施例266

N-〔3-〔4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基〕-2-羟基-1-丙基〕-1,2,3,4-四氢喹啉倍富马酸盐

将搅拌的N-(2,3-环氧丙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶(2.41g,8.73mmol)、1,2,3,4-四氢喹啉(1.33g,10mmol)在异丙醇(50ml)中的混合物加热回流6小时。将溶液冷却用旋转蒸发器除去溶剂。将粗品固体通过闪式柱色谱以硅胶柱(SiO_2 ,40g;以二氯甲烷DCM及1-3%甲醇:DCM洗脱)纯化。得到产品重2.0g。此物质溶于乙醇中,用存在于乙醇中的富马酸(567mg,1.0当量)溶液处理。将收集到的固体用乙醇(50ml)重结晶得到1.0g白色结晶,为丰富马酸盐, m.p.170-171℃。

分析:

$C_{24}H_{28}FN_3O \cdot 66.79\%C \quad 6.47\%H \quad 8.99\%N$

$0.5 \cdot C_4H_4O_4$ 的

计算值:

实测值 $66.27\%C \quad 6.54\%H \quad 8.86\%N$

实施例267

N-〔2-〔4-（6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基）-1-吡啶基〕乙酰基〕-10, 11-二氢-5H-二苯基〔b,f〕氮杂卓富马酸盐

将搅拌的2-氟乙酰基-10, 11-二氢-5H-苯基〔b,f〕氮杂卓（6.6g, 24.3mmol）、4-（6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基）吡啶（5g, 22.7mmol）在乙腈（300ml）中的混合物加热回流4小时。将不溶物滤掉，用旋转蒸发器除去溶剂。将粗品固体通过闪式柱色谱以硅胶柱（SiO₂, 100g; 以二氯甲烷（DCM）及1-2% 甲醇：DCM洗脱）纯化。得到黄色油状产品重8.7g。此物质的样品（1.5g）溶于乙醇中，用存在于乙醇中的富马酸（360mg, 3ml）溶液处理。将收集到的固体用乙腈重结晶得到890mg白色结晶，m.p.182-183℃。

分析：

C₂₈H₂₆FN₃O · 67.24%C 5.29%H 7.35%N

C₄H₄O₄的计算

值：

实测值 66.66%C 5.17%H 7.33%N

实施例268

N-〔2-〔4-（6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基）-1-吡啶基〕乙氧基〕苯邻二甲酸亚胺半水合物

将3-(4-吡啶基)-6-氟苯并异恶唑(3.42g,15mmol)、N-(2-溴乙氧基)-苯邻二甲酸亚胺(4.3g, 16mmol)和碳酸钾(26g,18mmol)在乙腈(150ml)中的混合物加热回流2小时。除去固体并将溶剂蒸发。将粗品固体通过闪式柱色谱(填充SiO₂, 60g;以二氯甲烷(DCM)及1%甲醇: DCM洗脱)纯化。将所得6.8g纯产品用DCM: 乙醇结晶。用乙醇和异丙醚重结晶得到白色结晶, 为半水合物2.4g, m.p.125-127℃。

分析:

C₂₂H₂₀FN₃O₄ 63.15%C 5.05%H 10.04%N 2.15%H₂O
· 0.5 · C₄H₄O₄

的计算值:

实测值 63.20%C 5.16%H 9.80%N 2.32%H₂O

实施例269

3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基-1-丙胺盐酸盐水合物

将搅拌的3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基-丙基苯邻二甲酸亚胺(6.2g,14.6mmol)和水合肼(1.4g,28mmol)在甲醇(300ml)中的混合物加热回流4小时,然后在65℃保持16小时。混合物冷却后将溶剂除干。白色残余物用水(40ml)搅拌并用HCl酸化至pH=3。用硅藻土将奶状白色固体过滤。用50%氢氧化钠将淡黄色溶液碱化至pH=9,然后

用二氯甲烷 (DCM, $3 \times 180\text{ml}$) 萃取。DCM溶液用盐水洗涤, 干燥并除去得到的油 (2.93g) 慢慢固化。将此固体的1g样品用 HCl/MeOH溶液处理沉淀出盐酸盐。用乙醇-水将此盐酸盐重结晶得到0.52g白色结晶, m.p.150-152℃。

分析:

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ 51.80%C 6.67%H 12.08%N

· HCl · H_2O 的

计算值:

实测值 51.74%C 6.32%H 12.05%N

实施例270

N-〔2-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基〕乙基〕吡啶羧酰胺水合物

向2-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基〕乙胺 (1.17g, 4.34mmol) 及三乙胺 (1.08g, 10.8mmol) 在氯仿 (30ml) 中的混合物中一次加入烟酰氯盐酸 (0.96g, 5.4mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。用二氯甲烷 (DCM) 稀释溶液并盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。浓缩溶液, 将粗品通过闪式柱色谱以硅胶柱 (SiO_2 , 25g; 以DCM及1-3%甲醇: DCM洗脱) 纯化。得1.7g纯化的游离碱。此产品用乙醇中1M HCl处理并用甲醇: 异丙醚重结晶得到白色结晶1.19g, m.p.243-245℃, 为二盐酸盐水合物。

分析:

$C_{22}H_{21}FN_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 52.30%C 5.49%H 12.20%N 3.92%H₂O

的计算值:

实测值 52.34%C 5.39%H 12.11%N 3.68%H₂O

实施例271

N-〔2-〔4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基〕乙基〕-3-苯基-2-噻唑啉胺二盐酸盐

在高压釜中, 将2-〔4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-咪唑基〕乙胺(4.3g, 16.3mmol)及2-氟-3-苯基噻唑啉(4.7g, 19.5mmol)的混合物在160℃加热5小时。室温放置2天后, 用二氯甲烷及水萃取残余物。二氯甲烷萃取液用水洗涤、用硫酸镁干燥并浓缩得到7.5g棕色固体。将此固体用制备HPLC (Water's Associates Prep LC System 500, 用2个硅胶柱及4.5%甲醇-二氯甲烷作为洗脱液) 纯化。浓缩后面的馏分得到所需产品2.3g, 为黄色泡沫。将1.4g样品悬浮于甲醇(30ml)中并加入乙醚-HCl(6.0ml, 1.0M乙醚-HCl溶液)。开始形成黄色溶液, 约20分钟后开始形成沉淀。在将悬液搅拌30分钟并加入无水乙醚(100ml)。收集到所得淡黄色固体1.5g。将产品在沸腾的CH₃CN(100ml)中搅拌1.0小时, 冷却后通过过滤分离得到淡黄色固体1.2g, m.p. 244-246℃。

分析:

$C_{27}H_{26}FN_7 \cdot 2$ 60.00%C 5.22%H 18.14%N

HCl的计算值:

实测值 59.79%C 5.27%H 18.34%N

实施例272

1, 2-二-[4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基] 乙烷二富马酸盐

室温向搅拌的4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)吡啶(2.2g, 10mmol)和碳酸钾(1.47g, 11mmol)在乙腈(50ml)中的混合物中滴加1, 2-二溴乙烷(1g, 5.4mmol)。反应混合物在室温搅拌16小时。将粗品固体通过闪式柱色谱(SiO_2 , 30g; 以二氯甲烷、DCM和DMC中的甲醇洗脱)纯化。得到产品重513mg。此固体用存在于乙醇中的富马酸(270mg, 2当量)溶液处理。将收集到的结晶用乙醇: 水重结晶得到630mg白色结晶, m.p. 246-247℃。

分析:

$C_{26}H_{28}F_2N_4O_2$ 58.45%C 5.19%H 8.02%N

的计算值:

实测值 58.36%C 5.22%H 7.92%N

实施例273

1, 3-二-[4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]-2-羟基丙烷二盐酸盐

将搅拌的1-(2,3-环氧丙基)-4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶(1.19g,4.3mmol)和4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶(0.95g,4.3mmol)在异丙醇(50ml)中的混合物加热回流1小时,然后在65℃搅拌16小时。用旋转蒸发器除去溶剂。将粗品固体通过闪式柱色谱以硅胶柱(SiO₂,35g;以二氯甲烷,DCM,及DCM中的甲醇洗脱)纯化。得到产品重2.55g。此物质溶于乙醇中,用盐酸溶液(1M乙醇中)处理。收集到的盐重2.35g, m.p.>270℃分解。

分析:

C₂₇H₃₀F₂N₄O₃ 56.95%C 5.66%H 9.84%N
· 2HCl的计算

值:

实测值 56.55%C 5.68%H 9.51%N

实施例274

2-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]乙基]-2-苯基-2,3-二氢-1,3-茚二酮

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶(2.2g,10mmol)和碳酸钾(1.6g,11.6mmol)及2-甲苯磺酰基-2-苯基-2,3-二氢-1,3-茚二酮(4.2g,10mol)在乙腈(50ml)中的混合物加热回流3小时。冷却混合物并滤掉不溶物。用旋转蒸发器除去溶剂。将残余物通过闪式柱色谱(SiO₂,45g;

以DCM洗脱) 纯化两次。这样纯化的产品用乙醇(30ml) 和异丙醚重结晶得到2.8g, m.p.149 – 150℃。

分析:

$C_{29}H_{25}FN_2O_3$ 74.34%C 5.38%H 8.89%N

的计算值:

实测值 74.24%C 5.50%H 5.87%N

实施例275

2-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基〕乙腈

将4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)吡啶(11g, 50mmol) 和碳酸钾(8.5g, 61.6mmol) 及2-氯乙腈(5.5g, 73mmol) 在乙腈(250ml) 中的混合物加热回流24小时。滤掉不溶物并用二氯甲烷(DCM) 清洗。在用旋转蒸发器浓缩溶剂时出现结晶。收集的结晶重5.79g。母液中的产品通过闪式柱色谱以硅胶柱(SiO_2 , 70g; 以DCM及DCM中1%的甲醇洗脱) 进一步纯化。这样得到第二批产品重5.2g。总产量10.9g。用乙醇将样品再次重结晶, m.p.130 – 132℃。

分析:

$C_{14}H_{14}FN_3O$ 的 64.85%C 5.44%H 16.21%N

计算值:

实测值 64.68%C 5.32%H 16.26%N

实施例276

3-[4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基]丙腈

将4-(6-氟-1,2-苯并异恶唑-3-基)吡啶
(11g,50mmol)和碳酸钾(8.5g,74mmol)及3-溴丙腈
(8.2g,1.2当量)在乙腈(300ml)中的混合物加热回流24小时。
将混合物冷却,滤掉不溶物。用旋转蒸发器浓缩溶剂,并将粗品
通过闪式柱色谱以硅胶柱(SiO₂,120g)纯化。这样得到的产品
重8.94g。用乙醇重结晶得到白色结晶腈, m.p.100-101℃。

分析:

C₁₅H₁₆FN₃O的 65.92%C 5.90%H 15.37%N

计算值:

实测值 65.87%C 5.87%H 15.37%N

实施例277

1-苯氧基羰基-3-(1-苯氧基羰基-4-吡啶基)-1H-吡啶

在室温,向3-(1-甲基-4-吡啶基)-1H-吡啶
(5.0g,23.2mmol)的DCM(100ml)悬液中加入碳酸钾
(8.0g,58.0mmol),然后再滴加氯甲酸苯酯
(6.9ml,51.0mmol)。搅拌5天后,通过硅藻土板过滤反应液并用
DCM洗涤固体。浓缩合并的滤液并将残余固体通过闪式柱色谱
(硅胶,10%甲醇/DCM)纯化得到1-苯氧基羰基-3-(1-甲

基-4-吡啶基)-1H-吡唑的盐酸盐6.7g。在饱和碳酸钠溶液中制备后个化合物的游离胺并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层得到4.7g游离胺，它不用纯化可直接使用。

在室温，向1-苯氧基羰基-3-(1-甲基-4-吡啶基)-1H-吡唑(4.7g,14.0mmol)的DCM(100ml)悬液中加入碳酸钾(0.85g,6.2mmol)，然后再加入氯甲酸苯酯(2.1ml,15.4mmol)。搅拌2天后，通过硅藻土板过滤反应混合物并用DCM洗涤固体。将残余油通过闪式柱色谱(硅胶，DCM)纯化得到另一种油，用乙酸乙酯/石油醚将其固化。过滤收集白色固体(4.2g)并用石油醚洗涤，m.p.113-116℃。

分析：

C₂₆H₂₃N₃O₄的 70.74%C 5.25%H 9.25%N

计算值：

实测值 70.47%C 5.17%H 9.38%N

实施例278

[4-(6-氟-1H-吡唑-3-基)-1-吡嗪基]乙腈

6-氟-3-(4-吡嗪基)-1H-吡唑(6.0g,2.7mmol)、碳酸氢钠(2.5g,3.0mmol)、氯乙腈(2.5g,3.3mmol)及CH₃CN(150ml)的混合物在氮气氛下搅拌回流18小时。将冷却的反应液倒入水中并用乙酸乙酯萃取水溶液。将乙酸乙酯萃取液用水洗涤、用盐水洗涤、用硫酸镁干燥并浓缩得到7.0g褐色固体。将1.3g样品用乙酸乙酯重结晶得到0.65g米黄色固体，m.p.154-156℃。

分析:

$C_{13}H_{14}FN_5$ 的 60.22%C 5.44%H 27.01%N

计算值:

实测值 60.97%C 5.55%H 27.91%N

实施例279

1-〔4-(3-氯丙氧基)-3-甲氧基苯基〕-2-羟基乙基酮

将1-〔4-(3-氯丙氧基)-3-甲氧基苯基〕乙基酮(4.3g, 17.7mmol)、〔二(三氟乙酰基)吡啶基〕苯(15.6g, 36.2mmol)、水(18ml)、 CF_3CO_2H (2.8ml)及 CH_3CN (90ml)溶液回流3小时。减压除去 CH_3CN 溶剂并在水和二氯甲烷之间萃取所得黄色液体。将两相混合物过滤, 收集有机相并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 浓缩得到1.5g无晶型棕色固体。将该固体在硅胶闪式色谱中用5%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱。浓缩相似的馏分得到0.7g暗黄色固体化合物, m.p. 99-101℃。

实施例280

1-〔4-〔3-〔4-(6-氟-1, 2-苯并异恶唑-3-基)-1-吡啶基〕丙氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2-羟基乙基酮

3-(4-吡啶基)-6-氟-1, 2-苯并异恶唑(1.3g, 5.8mmol)、1-〔4-(3-氯丙氧基)-3-甲氧基苯基〕-2-羟基乙基酮(1.5g, 5.8mmol)、碳酸氢钠(1.5g)和1-甲基

— 2 — 吡咯烷酮 (50ml) 的混合物在氮气氛下在100℃搅拌6小时。
将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取水悬液。将萃取物洗涤
(水)、干燥 (硫酸镁) 并浓缩得到产品。

本发明提供了能够产生抗精神病作用并能够以有利地作用于精神分裂症的不良症状的一组化学的化合物。此外，很多化合物也具有降低哺乳动物产生锥体外副作用的倾向。