

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D295/08

C07D295/10

C07D319/18

A61K 31/495

A61P 13/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03813675.9

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1659155A

[22] 申请日 2003.6.16 [21] 申请号 03813675.9

[30] 优先权

[32] 2002.6.14 [33] IT [31] MI2002A001327

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006289 2003.6.16

[87] 国际公布 WO2003/106443 英 2003.12.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.13

[71] 申请人 瑞蔻达蒂爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰科克郡

[72] 发明人 A·里奥那迪 G·莫塔 C·里瓦

E·珀吉西

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

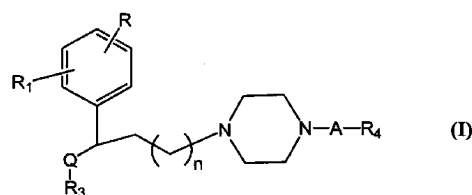
代理人 周承泽

权利要求书 11 页 说明书 79 页

[54] 发明名称 1-苯基烷基-哌嗪

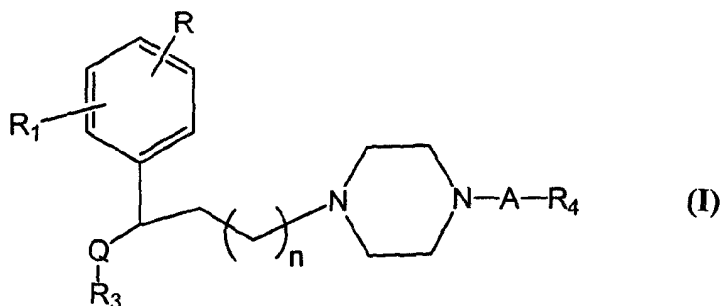
[57] 摘要

通式 I 所示的化合物对 5-羟色胺能受体具有亲和性(R 和 R₁ 是广范的取代基, Q 是 CO、CHOH 或 CHOR₂, R₂ 是烷基、链烯基、炔基或环烷基, 它们可以任选地取代; 或是烷酰基、烷酰基氧、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基硫代羰基、烷基氨基硫代羰基或二烷基氨基硫代羰基; R₃ 是 H、烷基、-链烯基、炔基、环烷基、芳基或杂环基, 它们可以任选地取代; n 是 1 或 2, A 是键或亚甲基或亚乙基; R₄ 是芳基或杂芳基, 它们可以任选地取代。 这些化合物及其对映体、非立体异构体、N-哌嗪氧化物、多形体、溶剂合物和药学上可接受的盐用于治疗下尿道神经肌肉功能不良以及与 5-HT_{1A} 受体活性有关的疾病的患者。



ISSN 1008-4274

1. 通式 I 所示的化合物：



- 5 式中, R 表示氢原子或一种或多种取代基, 所述取代基选自卤素原子和 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基硫代、羟基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、(C₁-C₆)-羟基烷基、烷氧基烷基、硝基、氨基、(C₁-C₆)-氨基烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基、二-(C₁-C₆)-烷基氨基、酰基氨基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N, N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基羰基氨基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基和 N, N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基;
- 10

R₁ 表示氢原子或一种或多种取代基, 所述取代基选自环烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂环氧基、杂环烷基和杂环烷氧基, 各基团可以任选被一种或多种上述取代基 R 取代;

15

Q 表示通式 -C(O)-、-CH(OH)-或 -CH(OR₂)-表示的基团, 其中, R₂ 表示 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基或环烷基, 它们可以任选地被一种或多种选自 R₅ 和 R₆ 的基团取代, 其中, R₅ 表示卤素原子或 (C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、氰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷氧基烷基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基或 N, N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基, R₆ 表示芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基或杂芳基烷氧基, 它们可以任选被一种或多种上述取代基 R 取代; 或 R₂ 表示通式 -C(O)- (C₁-C₆)-烷基、-C(O)O-(C₁-C₆)-烷基、-C(O)NR₇R₈ 或 -C(S)NR₇R₈ 所示的基团, 其中, R₇ 和 R₈ 独立地表示氢原子或 (C₁-C₆)-烷基;

20

25

R₃ 表示氢原子或 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、环烷基、

芳基或杂环基，它们可以任选被一种或多种上述取代基 R 或 R_1 取代；

R_4 表示芳基或杂环基，它们可以任选被一种或多种上述取代基 R 取代；

A 表示键或亚甲基或亚乙基；

$n=1$ 或 2 ，

- 5 前提是排除如下所述化合物，该化合物中，Q 同时表示通式 $-C(O)-$ 或 $-CH(OH)-$ ；R 表示氢原子或一种或多种卤素原子或烷基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氨基、烷基氨基或二-烷基氨基； R_1 表示氢原子、未取代的苯基、或被一种或多种卤素原子或烷基或烷氧基取代的苯基； R_4 表示未取代的芳基或杂芳基，或者被一种或多种卤素原子或烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、羟基烷基、 $-CONR_7R_8$ 或 $-NHSO_2$ -烷基取代的芳基或杂芳基；和 R_3 表示未取代的芳基或杂芳基，或者被一种或多种卤素原子或烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、苯基、卤素苯基、烷基苯基或烷氧基苯基取代的芳基或杂芳基；
- 10

- 再有还排除如下所述化合物，该化合物中，Q 同时表示通式 $-C(O)-$ 或 $-CH(OH)-$ ；R 表示氢或卤素原子或烷基、烷氧基、卤代烷基、烷基硫代、链烯基或炔基； R_1 表示氢原子或环烷基或烷基环烷基； R_4 表示未取代的芳基或杂芳基，或者被 1-3 个卤素原子或烷基、烷氧基、卤代烷基、烷基硫代、链烯基或炔基取代的芳基或杂芳基；和 R_3 表示未取代的苯基、萘基或环烷基，或者被 1 或 2 个卤素原子或烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基硫代、链烯基或炔基取代的苯基、萘基或环烷基；
- 15
- 20

或者其对映体、光学异构体、非对映体、N-氧化物(例如，N-哌嗪氧化物)、结晶形式、水合物、溶剂合物或其药学上可接受的盐。

2. 通式 I 所示的化合物，其中 R、 R_1 、 R_3 、 R_4 、Q、A 和 n 如权利要求 1 所述，其前提是若 Q 表示通式 $-C(O)-$ 或 $-CH(OH)-$ 所示的基团， R_3 表示环烷基、芳基或杂芳基，那么 R 表示一种或多种羟基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷基氨基烷基、酰基氨基、烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N-烷基氨基羰基、N,N-二烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、烷基氨基羰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或 N,N-二烷基氨基磺酰基。
- 25

3. 权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R 表示一种或多种羟基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、 (C_1-C_6) -羟基烷基、烷氧基烷基、 (C_1-C_6) -氨基烷基、
- 30

(C₁-C₆)-烷基氨基-(C₁-C₆)-烷基、酰基氨基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基羰基氨基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基和 N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基；或

R₁ 表示未取代的芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环氧基、杂环烷基或杂环烷氧基，或者被一种或多种 (C₁-C₆)-烷基硫代、羟基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、(C₁-C₆)-羟基烷基、烷氧基烷基、(C₁-C₆)-氨基烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基-(C₁-C₆)-烷基、酰基氨基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基羰基氨基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基或 N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基取代的芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基、杂环基或环烷基。

4. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，R 表示氢或卤素原子或 (C₁-C₆)-卤代烷氧基、氰基、N,N-二-(C₁-C₆)-氨基羰基或 (C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基。

5. 权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，R 表示氢或氟原子或三氟甲氧基、氰基、N,N-二甲基氨基羰基或甲氧基甲基。

6. 权利要求 4 或 5 所述的化合物，其特征在于，所述取代基 R 连接到苯基的 2 位上。

7. 权利要求 1、2 或 4-6 中任一项所述的化合物，其特征在于，R₃ 表示氢原子或 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基，它们任选被一种或多种权利要求 1 所述取代基 R 或 R₁ 取代。

8. 权利要求 7 所述的化合物，其特征在于，R₃ 表示氢原子或甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、丙烯-1-烯炔基、1-甲基乙烯基、2-甲基烯丙基、乙炔基或丙-1-炔基。

9. 权利要求 1、2 或 4-6 中任一项所述的化合物，其特征在于，R₃ 表示环己基或 2-噻吩基。

10. 权利要求 1、2 或 4-9 中任一项所述的化合物，其特征在于，R₄ 表示

未取代的杂环基或被一种或多种卤素原子或(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基或(C₁-C₆)-卤代烷氧基取代的苯基。

11. 权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, R₄ 表示 5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)、4-吡啶基、8-喹啉基、2-甲氧基苯基、2, 6-二甲基苯基、4-氟-2-甲氧基苯基或 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-苯基。

12. 权利要求 1、2 或 4-11 中任一项所述的化合物, 其特征在于, Q 表示通式-C(O)-、-CH(OH)-、-CH(OR₂)、-CH(O-C(O)-(C₁-C₆)-烷基)、-CH(O-C(O)O-(C₁-C₆)-烷基)、-CH(O-C(O)NR₇R₈)或-CH(O-C(S)NR₇R₈)所示的基团, 其中, R₂ 表示(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基或(C₂-C₆)-炔基, R₇ 和 R₈ 独立地表示氢原子或(C₁-C₆)-烷基。

13. 权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于, Q 表示羰基、羟基亚甲基、甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、丙氧基亚甲基、烯丙基氧亚甲基、丙-2-炔基氧亚甲基、乙酸基亚甲基、甲氧基羰基氧亚甲基、氨基羰基氧亚甲基、N-乙基氨基羰基氧亚甲基或 N-甲基氨基硫代羰基氧亚甲基。

14. 权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物是如下所述中的一种:

- 1-[4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-甲氧基丁基]-4-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-苯基]-哌嗪;

- 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪;

- 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪;

- 1-[5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)]-4-[4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪;

- 1-[5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪;

- 1-[5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己基]-哌嗪;

- 1-[5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己-5-烯炔基]-哌嗪;

- 1-[5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-5-甲基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己基]-哌嗪;

- 1-[5-(2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英基)]-4-[4-甲氧基-3-(2-三氟甲氧基

- 苯基)-5-己烯基]-哌嗪;
- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚基]-哌嗪;
 - 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-戊基]-
- 5 哌嗪;
- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-丙氧基-3-苯基)-庚基]-哌嗪;
 - 1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧-丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- 10 • (RS,SR)-1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- (RS)-1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
 - (SR)-1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-
- 15 1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- 1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
 - 1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- 20 • 1-(4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- 1-(4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
 - 1-(4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- 25 • 1-(4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- 1-(4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
 - 1-(4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
 - 1-(4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二
- 30 噁英基)]-哌嗪;
- 1-(4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌

嗪；

• 1-(4-环己基-3-苯基-4-丙氧基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基己基)-哌嗪；

5 • 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基己-5-烯炔基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-5-甲基-3-苯基己基)-哌嗪；

10 • 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基戊基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-炔基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-烯炔基)-哌嗪；

15 • (E,Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪 (上 TLC *r_f* 非对映体)，

• (E,Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪 (上 TLC *r_f* 非对映体)，

20 • 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基己-5-炔基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚-6-烯炔基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-6-甲基-3-苯基庚-5-烯炔基)-哌嗪；

25 • 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-6-甲基-3-苯基庚基)-哌嗪；

• 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基丁基)-哌嗪；

• (RS,SR)-1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基戊基)-哌嗪；

30 • 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-氧丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪；

- 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- 5 • 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-羟基丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- 1-[3-(2-氰基苯基)-4-氧戊基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪;
- 1-[4-环己基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-吡啶基)-哌嗪;
- 10 • (RS, SR) 1-[4-乙酰基-4-环己基-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- (RS, SR) 1-[4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-甲氧基羰基氧丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- (RS, SR) 1-[4-环己基-4-乙基氨基羰基氧-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- 15 (2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- (RS, SR) 1-[4-氨基羰基氧-4-环己基-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪;
- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-5,5-二甲基-3-苯基己基)-哌嗪;
- 20 • 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-炔基)-哌嗪;
- (E, Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-烯炔基)-哌嗪;
- (E)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-烯炔基)-哌嗪;
- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-5-甲基-3-苯基己-5-烯炔基)-哌嗪;
- 25 • 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-6-甲基-3-苯基庚-6-烯炔基)-哌嗪;
- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-4-(2-噻吩基)-3-苯基丁基]-哌嗪;
- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基辛基)-哌嗪;
- 30 • 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基-3-苯基庚-5-炔基)-哌嗪;
- 1-[4-环己基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;

基)-哌嗪;

- 1-[4-环己基-4-羟基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪;

- 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-环己基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-4-氧丁基]-哌嗪;

- 1-[4-环己基-4-羟基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-丁基]-4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)-哌嗪; 和

- (RS, SR) 1-[4-环己基-4-甲基氨基硫代羰基氧-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪。

10 15. 一种药物组合物,它包含权利要求 1-14 中任一项所述的化合物与药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体混合。

16. 一种降低需要治疗的哺乳动物中尿膀胱收缩频率的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或者权利要求 15 所述的组合物。

15 17. 一种治疗哺乳动物中下尿道神经肌肉功能不良的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或者权利要求 15 所述的组合物。

18. 权利要求 16 或 17 所述的方法,其特征在于,所述哺乳动物是人。

19. 权利要求 16-18 中任一项所述的方法,其特征在于,所述化合物或
20 组合物通过口、肠道、静脉内、肌肉内、皮下、经粘膜、经皮或通过吸入途径给药。

20. 权利要求 16-19 中任一项所述的方法,其特征在于,所述化合物或组合物与抗毒蕈碱药或 α_1 拮抗剂联合施用。

21. 权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述抗毒蕈碱药是羟丁定、
25 托特罗定、达非那新或替迷维林。

22. 权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述 α_1 拮抗剂是哌唑嗪、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿夫唑嗪或坦舒洛辛。

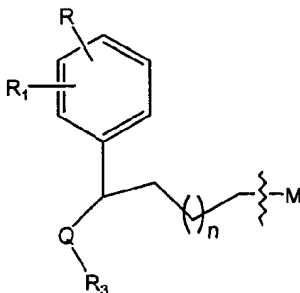
23. 一种治疗 5-羟色胺能功能不良引起的中枢神经系统疾病的方法,所述方法包括将有效量的权利要求 1-14 中任一项所述化合物或权利要求 15 所述
30 组合物传递到 5-HT_{1A}5-羟色胺能受体的环境中。

24. 权利要求 23 所述的方法,其特征在于,所述化合物或组合物通过体

外途径传递。

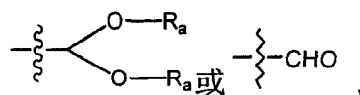
25. 权利要求 23 所述的方法, 其特征在于, 所述化合物或组合物通过给哺乳动物施用具有 5-HT_{1A}5-羟色胺能受体的化合物来传递。

26. 如下通式所示的化合物



5

式中, M 表示如下基团:



R 表示氢或一种或多种取代基, 所述取代基选自 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基硫代、羟基、卤素、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、(C₁-C₆)-羟基烷基、烷氧基烷基、硝基、氨基、(C₁-C₆)-氨基烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基、二-(C₁-C₆)-烷基氨基、酰基氨基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基羰基氨基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基和 N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基;

10

15

R₁ 选自氢、环烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂环氧基、杂环烷基和杂环烷氧基, 它们任选被一种或多种上述取代基 R 取代;

20

Q 表示 -C(O)- 或 -CH(OR₂)-, 其中, R₂ 选自氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和环烷基, 它们任选被一种或多种选自 R₅ 和 R₆ 的基团取代, R₅ 是选自卤素、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、氰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷氧基烷基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基; R₆ 是选自芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基和杂芳基烷氧基, 它们任选被 R 取代, 或 R₂ 表示 -C(O)-(C₁-C₆)-烷基、-C(O)O-(C₁-C₆)-烷基、-C(O)NR₇R₈ 或 -C(S)NR₇R₈, 其中, R₇ 和 R₈ 独立地为氢

25

或 (C_1-C_6) -烷基;

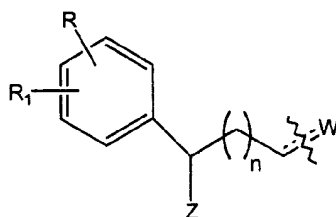
R_3 表示氢或 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、环烷基、芳基或杂环基, 它们任选被一种或多种上述取代基 R 或 R_1 取代;

R_a 表示 (C_1-C_6) -烷基, 它们可以相同或不同, 或者一起形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基链;

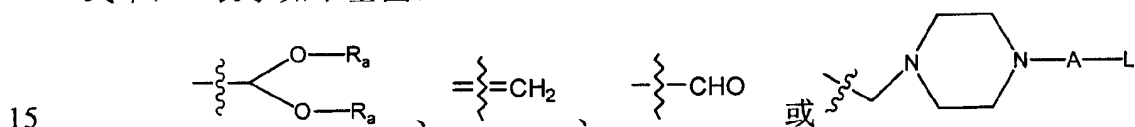
$n=0$ 或 1,

其前提是排除如下所述化合物, 该化合物中, Q 同时表示 $-C(=O)-$; M 表示 $-CHO$; R 表示氢、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基硫代、链烯基或炔基; R_1 表示氢或未取代的环烷基或被烷基取代的环烷基; R_3 表示未取代的苯基、未取代的萘基或未取代的环烷基, 或被 1 个或 2 个选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、烷基硫代、链烯基和炔基的取代基取代的苯基、萘基或环烷基。

27. 一种如下通式所示的化合物,



式中, W 表示如下基团:



R 表示氢或一种或多种取代基, 所述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷基硫代、羟基、卤素、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、 (C_1-C_6) -羟基烷基、烷氧基烷基、硝基、氨基、 (C_1-C_6) -氨基烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基- (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基、二- (C_1-C_6) -烷基氨基、酰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、 (C_1-C_6) -烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基羰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基和 N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基;

R_1 选自氢、环烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂环氧基、杂环烷基和杂环烷氧基, 它们任选被一种或多种上述取代基 R 取代;

Z 表示-CHO、氰基或-CH(OR_a)₂,

===== 表示单键或双键,

R_a 表示 (C₁-C₆)-烷基, 它们可以相同或不同, 或者一起形成具有 3-5 个碳原子的亚烷基链;

5 L 表示芳基或杂环基, 它们任选被一种或多种上述取代基 R 取代;

A 表示键或(CH₂)_n; 和

n=0 或 1。

1-苯基烷基-哌嗪

5 发明领域

本发明涉及对 5-羟色胺能受体有亲和性的 1-苯基烷基-哌嗪其药物组合物以及这种化合物和组合物的使用。

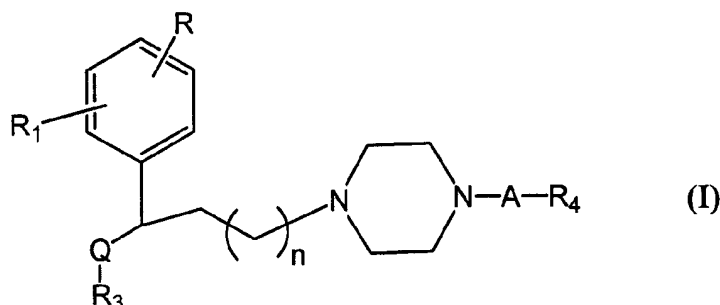
在哺乳动物中，排尿是一个复杂的过程，需要完整的膀胱作用、其内部和外部括约肌、骨盆底的肌肉系统和在三个水平（膀胱壁或括约肌本身、脊髓自主中枢和在大脑皮层控制下脑干（桥）的脑桥排尿中心（PMC）水平的中枢神经系统）中神经控制这些肌肉（De Groat, *Neurobiology of Incontinence*, Ciba Foundation Symposium 151:27, 1990）。排尿产生自逼尿肌肉收缩，逼尿肌肉由交叉平滑肌纤维组成，在起源自骶脊髓的副交感神经自主系统控制下。简单的排泄反射由用于疼痛、温度和膨胀的感觉神经激发，膨胀从膀胱蔓延到骶脊髓。然而，来自的膀胱感觉通道也到达 PMC，产生的神经脉冲一般抑制骶脊髓对皮层抑制反射弧的抑制，放松骨盆底的肌肉和外部括约肌。最后，逼尿肌肉收缩且产生排泄。下尿道功能异常如排尿困难、失禁和遗尿在一般人群中普遍。排尿困难包括尿频、夜尿症和尿急，可能由膀胱炎（包括间隙膀胱炎）、前列腺炎或良性前列腺增生（BPH）（影响约 70% 的年老男性）或者神经紊乱引起。失禁综合征包括应力性尿失禁、紧迫性尿失禁、流性尿失禁和混合性尿失禁。遗尿指晚上或睡眠中的不自觉地排尿。

以前，治疗下尿道神经肌肉功能障碍包括施用直接作用于膀胱肌肉的化合物，如解痉药物黄酮哌酯（Ruffman, *J.Int.Med.Res.*, **16**:317, 1988），它也作用于 PMC（Guarneri 等., *Drugs of Today*, **30**:91, 1994），或者抗胆碱能化合物如羟丁宁（Andersson, *Drugs* **36**:477, 1988）和托特罗定（Nilvebrant, *Life Sci.* **68**(22-23):2549, 2001）。也通常使用 α 1-肾上腺素能受体治疗 BPH，但是在不同作用机制的基础上（Lepor, *Urology*, **42**:483, 1993）。然而，涉及直接抑制骨盆肌肉系统（包括逼尿肌肉）的治疗可能有不需要的副作用，如不完全排泄或调节性瘫痪、心动过速和干口（Andersson, *Drugs* **35**:477, 1988）。因此，优选使用经中枢神经系统作用的化合物，例如以恢复排尿机制的正常功能的方式影响骶脊髓反射和/或 PMC 抑制途径。

美国专利号 5,346,896 公开了 5-HT_{1A} 结合剂, 它剂可用于治疗 CNS 紊乱如焦虑。EP 0924205 公开了结合 5-HT_{1A} 受体的芳基哌嗪化合物。

发明概述

5 本发明提供通式 I 所示的化合物:



式中, R 表示氢或一种或多种取代基, 所述取代基选自 (C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基硫代、羟基、卤素、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-卤代烷基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、(C₁-C₆)-羟基烷基、烷氧基烷基、硝基、氨基、
 10 (C₁-C₆)-氨基烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基、二-(C₁-C₆)-烷基氨基、酰基氨基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、(C₁-C₆)-烷基氨基羰基氨基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-
 15 烷基磺酰基和 N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基;

R₁ 选自氢、环烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂环氧基、杂环烷基和杂环烷氧基, 它们任选被一种或多种上述取代基 R 取代;

Q 表示 -C(O)- 或 -CH(OR₂)-, 其中 R₂ 选自氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基和环烷基, 它们任选被一种或多种选自 R₅ 和 R₆ 的基团取代,
 20 其中 R₅ 选自卤素、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、氰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、烷氧基烷基、氨基羰基、N-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基、N,N-二-(C₁-C₆)-烷基氨基羰基, R₆ 选自芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基和杂芳基烷氧基, 它们任选被 R 取代, 或 R₂ 表示 -C(O)- (C₁-C₆)-烷基、-C(O)O-(C₁-C₆)-烷基、-C(O)NR₇R₈ 或 -C(S)NR₇R₈, 其中, R₇ 和 R₈ 独立地是氢或
 25 (C₁-C₆)-烷基;

R₃ 表示氢或 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、环烷基、芳基

或杂环基，它们任选被一种或多种上述取代基 R 或 R_1 取代；

R_4 表示芳基或杂环基，它们任选被一种或多种上述取代基 R 取代；

A 表示键或 $(CH_2)_n$ ；和

$n=1$ 或 2，

- 5 或其对映体、光学异构体、非对映体、N-氧化物(例如，N-哌嗪化合物)、结晶形式、水合物、溶剂合物或其药学上可接受的盐。

在 R_6 的定义中，芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基和杂芳基烷氧基可以任选被一种或多种取代基取代，上述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷基硫代、羟基、卤素、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、 (C_1-C_6) -羟基烷基、烷氧基烷基、
10 硝基、氨基、 (C_1-C_6) 氨基烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基、二 (C_1-C_6) -烷基氨基、酰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、 (C_1-C_6) -烷基羰基、甲酰基、烷
15 基羰基烷基、烷酰基氧烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基羰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基和 N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基。

在优选实施方式中，Q 表示 $-CH(OR_2)-$ ，其中 R_2 如上所定义。

在优选实施方式中，本发明提供上述通式 I 所示的化合物，其前提是通式 I 的取代基并不同时为： $R=$ 氢或 (C_1-C_6) -烷基、 $R_1=$ 卤素、 $Q=-C(O)-$ 或 $-CH(OR_2)-$ ，
20 其中， $R_2=$ 氢， $R_3=$ 环烷基或烷基， $R_4=$ 用 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基和 (C_1-C_6) -卤代烷氧基取代的苯基，A 是键， $n=1$ 。

在另一优选实施方式中，本发明提供上述通式 I 所示的化合物，其前提是通式 I 的取代基不同时为： $Q=-CH(OR_2)-$ ，其中， $R_2=H$ ； $R_3=$ 环烷基； $R=2-氟$ ， $R_1=H$ ， $R_4=2-甲氧基苯基$ 或 $2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基$ ，A=键， $n=1$ 。

25 在优选的实施方式中，本发明提供上述通式 I 所示的化合物，其前提是通式 I 的取代基不同时为： $Q=-C(O)-$ 或 $-CH(OR_2)-$ ，其中 $R_2=$ 氢； $R_1=H$ 、苯基或用卤素、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -烷氧基取代的苯基； $R=H$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、卤素、卤代烷基、硝基、氨基、 (C_1-C_6) -烷基氨基或二- (C_1-C_6) -烷基氨基； R_4 是未取代的芳基、未取代的杂芳基、或被一种或多种取代基取代的芳基
30 或杂芳基，上述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、卤素、 (C_1-C_6) -卤代烷基、硝基、氨基、 (C_1-C_6) -烷基氨基、二- (C_1-C_6) -烷基氨基、羟基、 (C_1-C_6) -

羟基烷基、 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ (其中, R_7 和 R_8 独立地是氢或 (C_1-C_6) -烷基)、和 $-\text{NHSO}_2-$ (C_1-C_6) -烷基; A 是键; R_3 表示未取代的芳基、未取代的杂芳基、或被一种或多种取代基取代的芳基或杂芳基, 上述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、卤素、 (C_1-C_6) -卤代烷基、硝基、氨基、 (C_1-C_6) -烷基氨基、二- (C_1-C_6) -烷基氨基、苯基、卤素苯基、 (C_1-C_6) -烷基苯基和 (C_1-C_6) -烷氧基苯基。

在优选的实施方式中, 本发明提供上述通式 I 所示的化合物, 其前提是通式 I 的取代基不同时为: $\text{Q}=-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CH}(\text{OR}_2)-$, 其中, $\text{R}_2=\text{H}$; $\text{R}_1=\text{H}$ 或未取代的环烷基或被 (C_1-C_6) -烷基取代的环烷基; $\text{R}=\text{H}$ 、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、卤素、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_1-C_6) -烷基硫代、 (C_2-C_6) -链烯基或 (C_2-C_6) -炔基;

10 R_4 是未取代的芳基、未取代的杂芳基、或被 1-3 个取代基取代的芳基或杂芳基, 上述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、卤素、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_1-C_6) -烷基硫代、 (C_2-C_6) -链烯基和 (C_2-C_6) -炔基; A 是键; R_3 表示未取代的苯基、未取代的萘基或未取代的环烷基、或被 1-3 个取代基取代的苯基、萘基或环烷基, 上述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、卤素、 (C_1-C_6) -卤代烷基、 (C_1-C_6) -烷基硫代、 (C_2-C_6) -链烯基和 (C_2-C_6) -炔基。

15 在优选的实施方式中, 还优选 Q 是 $-\text{CH}(\text{OR}_2)-$ 。

通式 I 的化合物以四种立体异构体存在, 它们可以外消旋混合物或任何其它组合存在。外消旋混合物可以进行对映体富集, 产生富含具体对映体的组合物, 或分离成包含单一对映体的组合物。在下文中, 对映体富集可以用 ee (对映体过量) 表示。

在实施例中说明了本发明的一些优选化合物。

本发明还包括具有相同活性的上述化合物的代谢物, 下文称为活性代谢物。

本发明还涉及药物前体, 它在体内代谢产生上述任何化合物。

25 在另一实施方式中, 本发明提供药物包含通式 I 所述化合物、对映体、非对映体、N-哌嗪氧化物、结晶形式、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐与药学上可接受的稀释剂或载体的组合物。

在另一实施方式中, 本发明提供用于合成通式 I 所示化合物的中间体。其中一些包含于权利要求书中。

另一实施方式涉及降低要治疗的哺乳动物(如人)中膀胱膨胀所致膀胱收缩的频率的方法,所述方法通过给所述哺乳动物服用有效量的至少一种本发明化合物来降低膀胱膨胀所致膀胱收缩的频率。

5 另一实施方式涉及增加哺乳动物(如人)的尿膀胱容量的方法,所述方法通过给所述哺乳动物施用有效量的至少一种本发明化合物来增加尿膀胱容量。

另一实施方式涉及治疗哺乳动物(如人)中下尿道障碍的方法,所述方法通过给所述哺乳动物施用有效量的至少一种本发明化合物来改善尿急、膀胱活动过度、增加尿频、减少尿顺应性降低(膀胱储存容量降低)、膀胱炎(包括间隙膀胱炎)、失禁、漏尿、遗尿、排尿困难、排尿踌躇以及膀胱排空困难中的至少一
10 种情况。

在其它实施方式中,本发明提供治疗上述疾病的方法,所述方法通过施用通式 I 的化合物和其它药剂,例如一种或多种其它 5HT_{1A} 拮抗剂、抗毒蕈碱药、 α 1-肾上腺素能拮抗剂、环加氧酶抑制剂(可以抑制 COX1 和 COX2 同功酶,或者,对 COX2 同功酶和 NO 供体衍生物有选择性)。

15 在其它实施方式中,本发明提供一种治疗羟色胺能功能不良导致的中枢神经系统(CNS)疾病的方法,所述方法通过施用有效量的至少一种本发明化合物来治疗所述 CNS 疾病。这种功能不良包括但不限于哺乳动物中(尤其是人)中焦虑,抑郁,高血压,睡眠/觉醒循环紊乱,摄食、行为、性功能障碍、认知紊乱以及与卒中、损伤、痴呆有关及源自神经发育、注意缺陷多动障碍(ADHD)、药瘾、
20 停药、服易激综合征以及停止或部分停止使用尼古丁或烟草所引起的症状。

在另一实施方式中,本发明提供一种治疗 5-羟色胺能功能不良引起的疾病的方法,所述方法通过将有效量本发明化合物传递到 5-HT_{1A}5-羟色胺能受体的环境中,例如,将有效治疗 5-羟色胺能功能不良上起的疾病的本发明化合物量传递到胞外介质中(或通过全身或局部施用给具有这种 5-HT_{1A} 受体的哺乳动
25 物)。

在优选实施方式中,本发明提供治疗罹患尿道疾病的哺乳动物(包括人)的方法,所述方法通过以有效提高膀胱静止的持续期间的量将本发明至少一种化合物施用到 5-HT_{1A} 受体环境中。更优选的是在对排尿压力作用小或没有作用(例如,减少或增加)的条件下实现膀胱静止的持续时间增加。

化合物

本发明涉及上述通式 I 的化合物。本发明包括这些化合物的对映体、非立体异构体、N-哌嗪氧化物、结晶形式、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及具有相同活性类型的这些化合物的代谢物。

- 5 术语“卤代烷基”包括被一个卤素原子取代的烷基(一卤代烷基)和被一个以上卤素原子取代的烷基(多卤代烷基)。后者的例子是三氟甲基和 2, 2, 2-三氟乙基。术语“卤代烷氧基”相应如此。优选的卤代烷氧基包括三氟甲氧基和 2, 2, 2-三氟乙氧基。

- 10 术语“芳基”单独或组合指包含 1、2 或 3 个环的碳环芳族系统，其中，这些环可以以悬垂的方式连接在一起或稠合。术语“芳基”包括芳族基团如苯基、萘基、四氢萘基、二氢化茚和联苯。

- 15 术语“杂环基”和“杂环”是指饱和的、部分饱和的以及不饱和的含杂原子的环状基团，其中所述杂原子可选自氮、硫和氧。饱和的杂环基的例子包括包含 1-4 个氮原子的饱和的杂单环基团(例如，吡咯烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基)；包含 1-2 个氧原子和 1-3 氮原子的饱和的杂单环基团(例如，吗啉基)；包含 1-2 硫原子和 1-3 氮原子的饱和的杂单环基团(例如，噻唑啉基)。部分饱和的杂环基的例子包括二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃和二氢噻唑。

- 20 术语“杂环”和“杂环基”包含术语“杂芳基”，是指不饱和的杂环基。“杂芳基”的例子包括包含 1-4 氮原子的不饱和的 5-6 元杂单环基团，例如，吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(例如，4H-1, 2, 4-三唑基、1H-1, 2, 3-三唑基、2H-1, 2, 3-三唑基) 四唑(例如，1H-四唑基、2H-四唑基)；包含 1-5 氮原子的不饱和的缩合杂环基，例如，吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并三唑基、四唑哒嗪基(例如，四唑[1, 5-b]哒嗪基)；包含氧原子的不饱和的 3-6 元杂单环基团，例如，吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基；包含硫原子的不饱和的 5-6 元杂单环基团，例如，2-噻吩基、3-噻吩基；包含 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和 5-6 元杂单环基团，例如，噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(例如，1, 2, 4-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基)；包含 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和缩合杂环基(例如，苯并噁唑基、苯并噁二唑基)；包含 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和的 5-6 元杂单环基团，例如，噻唑基、噻重氮基(例如，1, 2, 4-噻重氮基、1, 3, 4-噻重氮基、1, 2, 5-
- 25
- 30

噻重氮基); 包含 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和缩合杂环基(例如, 苯并噻唑基、苯并噻重氮基)等。术语“杂芳基”也指其中杂环基和芳基稠合的基团。这种稠合双环基团的例子包括苯并呋喃、苯并噻吩等。所述“杂环基”具有 1-3 个取代基, 例如但不限于低级烷基、羟基、氧代、氨基和低级烷基氨基。

- 5 优选的杂环基包括 5-10 元稠合或未稠合的基团。杂芳基的例子包括苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、二氢吲哚基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃、硫代苯并二氢吡喃基、苯并硫代吡喃、苯并二氧戊环基、苯并二噁烷基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噻唑基、呋喃基和吡嗪基。

- 术语“环烷基”是指具有 3-10 碳原子的饱和碳环基团。优选的环烷基是具有 3-7 个碳原子的“低级环烷基”。其例子包括如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基的基团。最优选的环烷基是环己基。

术语“酰基”, 不论单独施用或者是在如“酰基氨基”的术语内, 是指从羧酸中除去羟基之后的残基形成的基团。优选的酰基是烷基, 如乙酰基。

- 本文中, 化合物的“代谢物”是所述化合物代谢时形成的化合物的衍生物。
- 15 术语“活性代谢物”是指当所述化合物代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。术语“代谢的”是指具体物质在活体内发生变化的过程总和。体内存在的所有化合物均受体内的酶控制, 以获得能量和/或从体内除去它们。具体的酶产生化合物的特定结构变化。例如, 细胞色素 P450 催化各种氧化和还原反应。例如, 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活性葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离巯基转移。其它有关代谢的信息可以从《治疗剂的管理学基础》(*The Pharmacological Basis of Therapeutics*), 第 9 版, McGraw-Hill(1996), 第 11-17 页获得。

- 本文中, 化合物的代谢物可以通过给宿主施用所述化合物和分析来自宿主的组织样品, 或者用肝细胞或其它体外系统如细胞色素或微粒体培养化合物来
- 25 鉴定。这两种方法在本领域中熟知。

- 在本文中, 术语“立体异构体”是指由相同键连接的相同原子组成的具有不同三维结构的化合物, 它们之间不可互换。所述三维结构称为构型。在本文, 术语“对映体”是指其分子相互呈非重叠镜面图像的两种立体异构体。在本文中, 术语“光学异构体”相当于术语“对映体”。所述为相互立体异构体但并不相互为对映体的化合物称为非立体异构体。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指等份对映体的混合物。术语“手性中心”是指连接了四种不同基团的碳原子。
- 30

在本文中，术语“对映体富集”是指其中一种对映体相比另一个对映体的量增加。表示所述对映体富集完成的简便方法是对映体过量或“ee”的概念，它通过以下方程式发现：

$$ee = \frac{E1 - E2}{E1 + E2} * 100$$

- 5 式中，E1 是第一对映体的量，E2 是第二对映体的量。因此，若两种对映体的起始比率为 50:50，如在外消旋混合物中存在，并获得足以产生最终比率为 50:30 的对映体富集，所述 ee 相对于第一对映体为 25%。但是，若所述最终比率为 90:10，所述 ee 相对于第一对映体为 80%。根据本发明的一个实施方式，优选 ee 大于 90%，最优选 ee 大于 95%，最特别优选 ee 大于 99%。本领域普通技术人员
- 10 员可以施用标准技术和步骤方便地确定对映体富集，所述技术如具有手性柱的高效液相色谱法。本领域技术人员了解有关有效分离所述对映体对的合适手性柱、洗脱液和条件的知识。此外，本领域普通技术人员施用本领域熟知的标准技术可以分离通式 I 所示化合物的对映体，所述标准技术如 J. Jacques 等人的《对映体、外消旋物和分离》（“Enantiomers, Racemates and Resolutions”）、
- 15 John Wiley and Sons, Inc., 1981 中所述。分离的例子包括重结晶技术，或手性层析。

非对映异构体的物理和化学性质均不同。非对映体的混合物可以根据溶解度、分级结晶或色谱性质（例如，薄层色谱、柱色谱或 HPLC）分离成对映体对。

- 将复杂非对映体混合物纯化成对映体通常需要两步。第一步，如上所述将所述非对映体混合物分离成对映体对。第二步，将对映体对进一步纯化为富含其中一种或另一种对映体的组合物，或更优选分离成包含纯对映体的组合物。对映体的分离步骤通常需与手性试剂如溶剂或柱基质进行反应或分子相互作用。通过与第二
- 20 试剂的纯对映体即分离剂反应将对映体的混合物例如外消旋混合物转化成非对映体的混合物，由此完成所述分离。然后，可以分离所得两种非对映体产物。然后通过
- 25 逆转起始化学转化，将所述分离的非对映体再转化成纯的对映体。

也可以通过非共价结合手性物质的差异来完成对映体的分离，例如，通过同手性吸收剂进行色谱法。对映体和色谱吸收剂之间的非共价结合建立了非对映体复合物，使其在色谱系统的流动和结合状态的分配不同。因此，所述两种对映体以不同速度通过色谱系统，例如色谱柱，由此进行分离。

手性分离色谱柱在本技术领域熟知，且可以从市场购得（例如，购自 MetaChem Technologies Inc., a division of ANSYS Technologies, Inc. 的分公司，Lake Forest, CA）。可以使用例如 HPLC 的手性固定相 (CSP) 来分析和纯化对映体。手性 HPLC 柱通常包含固定在二氧化硅填充材料表面上的一种对映体化合物形式。

- 5 对于进行手性分离，在 CSP 和一种分析物对映体之间必须存在至少三点的同时相互作用，这些相互作用的一种或多种在立体化学上是依赖的。

- D-苯甘氨酸和 L-亮氨酸是 I 型 CSP，并组合使用 p-p 相互反应、氢键、偶极-偶极相互作用以及空间相互作用来完成手性识别。为在 I 型色谱柱上进行分离，分析物对映体必须包含与 CSP 的功能性互补，使所述分析物与 CSP 进行必需的相互作用。所述样品优选包含以下一种官能团：Tp-酸或 p-碱、氢键供体和/或受体、或酰胺偶极。有时使用衍生将相互作用位点加到那些缺乏位点的化合物上。最常见的衍生物涉及由胺和羧酸形成酰胺。
- 10

- 所述 MetaChiral ODM™ 是 II 型 CSP。所述形成溶质-CSP 复合物的主要机理是通过引力相互作用，但是包含复合物配合物也发挥重要作用。氢键合、pi-pi 和偶极堆在 MetaChiral ODM™ 上进行手性分离很重要。当所述溶质分子不含溶质-柱相互作用所需的基团时，通常必需衍生化。所述衍生（通常为苄基酰胺）也需要一些强极性的分子，如胺和羧酸，否则会通过非立体特异性相互作用与固定相的相互作用太强。
- 15

- 在某些实施方式中，通式 I 包括如下限制条件：排除美国专利 No. 5346896 中所述通式表示的化合物。
- 20

在某些实施方式中，上述通式 I 包括如下限制条件：排除美国专利 No. 6, 358, 958 中所述通式表示的化合物。

在某些实施方式中，上述通式 I 包括如下一个或多个限制条件：排除美国专利 No. 5, 346, 896 和美国专利 No. 6, 358, 958 中所述通式表示的化合物。

- 25 在某些实施方式中，通式 I 所示化合物不包括通式 I 所示化合物中具有美国专利 No. 5, 346, 896 所述通式的化合物。

- R 表示的优选基团是氢或卤素原子或 (C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-卤代烷氧基、N, N-二-(C₁-C₆)-氨基羰基或氰基。优选的卤代烷氧基 R 是多卤代烷氧基，更优选是三氟甲氧基。R 表示的优选的卤素原子是氟原子。上述原子和基团的优选位置是其所连接苯基的 2 位。
- 30

R₁ 表示的优选基团是氢原子。

也同时优选如下情况：R 表示选自羟基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、 (C_1-C_6) -羟基烷基、烷氧基烷基、 (C_1-C_6) -氨基烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基- (C_1-C_6) -烷基，酰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基， (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、
 5 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、 (C_1-C_6) -烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基羰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基和 N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基中的一种或多种成员； R_1 选自未取代的芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环氧基、杂环烷基和杂环烷氧基，或选自芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、和被一种或多种取代
 10 基取代的芳基、杂环基和环烷基；上述取代基选自 (C_1-C_6) -烷基硫代、羟基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、 (C_1-C_6) -羟基烷基、烷氧基烷基、 (C_1-C_6) -氨基烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基- (C_1-C_6) -烷基、酰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基， (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基、氰基、氨基羰基、N- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基羰基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、
 15 (C_1-C_6) -烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基羰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基和 N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基。

Q 表示的优选基团是 $-C(O)-$ 和 $-CH(OR_2)-$ ，其中 R_2 表示氢原子或 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 $-C(O)-$ (C_1-C_6) -烷基、 $-C(O)O-$ (C_1-C_6) -
 20 烷基、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(S)NR_7R_8$ ，其中， R_7 和 R_8 独立地是氢或 (C_1-C_6) -烷基；

R_3 表示的优选基团是氢原子或 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、环烷基、芳基或杂环基。也优选 R_3 表示氢或 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基，它们可以任选被一种或多种上述取代基 R 或 R_1 取代。更优选是， R_3 表示环己基。

R_4 表示的优选基团是芳基或杂环基，它们各自任选被一种或多种取代基取代，所述取代基选自卤素原子或 (C_1-C_6) -烷氧基或 (C_1-C_6) -卤代烷氧基。优选的卤素原子(是 R_4 上的取代基)是氟。优选的烷氧基(是 R_4 上的取代基)是甲氧基。优选的卤代烷氧基(是 R_4 上的取代基)是多卤代烷氧基，最优选是三氟乙氧基。 R_4 表示的优选芳基是苯基。 R_4 表示的优选杂环基是双环杂环基。更优选的是， R_4
 25 表示双环杂芳基，最优选是 2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基。
 30 表示双环杂芳基，最优选是 2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基。

也优选 R_4 表示被一种或多种取代基取代的芳基或杂环基，上述取代基选

自 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、烷氧基烷基、 (C_1-C_6) -氨基烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基- (C_1-C_6) -烷基、酰基氨基、氨基磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基、氰基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、 (C_1-C_6) -烷基羰基、烷基羰基烷基、甲酰基、烷酰基氧烷基、 (C_1-C_6) -烷基氨基羰基氨基、 (C_1-C_6) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) -烷基磺酰基和

5 N,N-二- (C_1-C_6) -烷基氨基磺酰基。

优选 A 表示键。

优选 n 是 1。

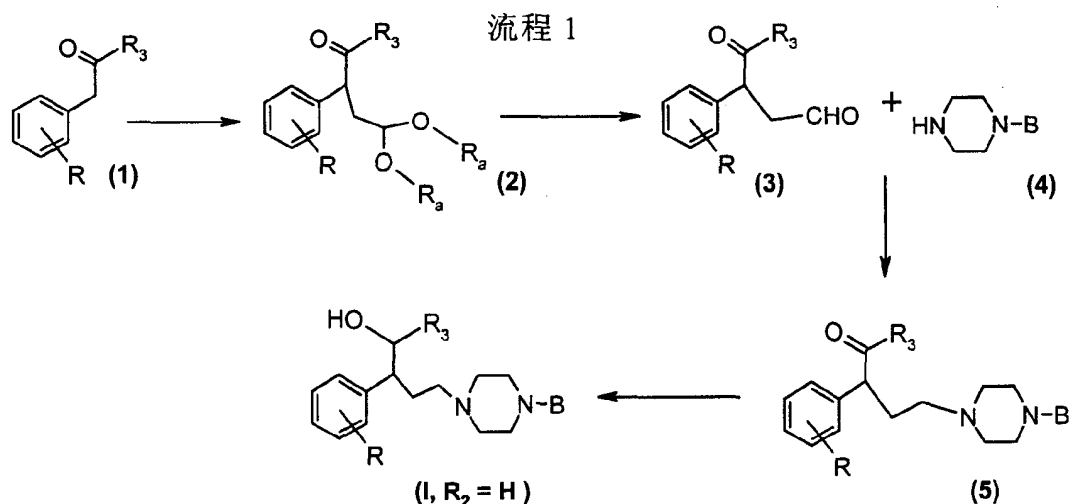
也同时优选通式 I 所示化合物，其中：R 表示氢或卤素原子或 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、N,N-二- (C_1-C_6) -氨基羰基或氰基； R_1 表示氢原子，Q
10 表示 $-C(O)-$ 或 $-CH(OR_2)-$ ，其中 R_2 表示氢原子或 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 $-C(O)-$ (C_1-C_6) -烷基、 $-C(O)O-$ (C_1-C_6) -烷基、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(S)NR_7R_8$ ，其中， R_7 和 R_8 独立地是氢或 (C_1-C_6) -烷基； R_3 表示氢原子或 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -链烯基、 (C_2-C_6) -炔基、环烷基、芳基或杂环基； R_4 表示芳基或杂环基，它们任选被一种或多种取代基取代，上述取代基选自卤素原子或
15 (C_1-C_6) -烷氧基或 (C_1-C_6) -卤代烷氧基；A 表示键；n=2。

也优选通式 I 所示的化合物。

通式 I 的化合物可以分成非对映体对，例如，用 TLC 分离。在本文中，优选这些非对映体对为具有上 TLC R_f 的非对映体，以及具有下 TLC R_f 的非对映体。使用本领域熟知的方法（如本文所述的那些方法），所述非对映体还可以富
20 集具体的对映体，或者分离成单一对映体。

本发明化合物的合成

本发明化合物通常按照如下流程进行制备：



如通式 I 所示，基团 B, R 分别和基团 A- R_4 和 (R+ R_1) 相同。 R_2 和 R_3 如通式 5 中所示相同， R_a 是低级烷基。

用碱，优选是叔丁氧钾 (Potassium tert-butoxide) 处理原料 (1)，接着用 2-溴代乙醛二烷基乙缩醛或其它羰基保护的 2-卤代乙醛 (例如， R_a 烷基也可以加入环，产生二氧戊环或二噁烷环) 进行烷化。其它进行所述缩合的合适的碱包括氨基化锂、氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸铯等 (有或没有相转移催化剂协助)。

所述反应优选在 0°C 到回流温度下的溶剂如二甲基亚砜或甲苯中进行。

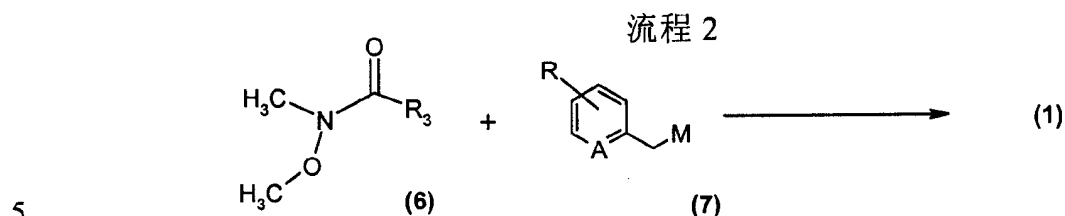
使用 3-溴代丙醛二烷基乙缩醛或其它羰基保护的 3-卤代丙醛可以按照上述流程 1 中所述的相同反应条件制得 $n=2$ 的化合物 I，如通式所预见的。

在合适的有机溶剂中，用酸如盐酸或对甲苯磺酸或三氟乙酸处理 (2) 可以制得醛 (3)。通常，所述反应在约 $5-75^{\circ}\text{C}$ ，优选在室温下，在质子溶剂，如酸水溶液和丙酮或四氢呋喃的混合物中进行。优选且类似的方法包括在室温下，在含氯化溶剂的三氟乙酸水溶液的混合物中进行所述反应。

通过还原胺化步骤使醛 (3) 和所需芳基哌嗪 (4) 偶联，制备 (5)。所述反应优选在三乙酰基氢硼化钠存在下，在室温下的非活性溶剂如二氯乙烷或二氯甲烷或氯仿中进行，并在 1-24 小时内基本完成 (见例如 A. F. Abdel-Magid 等人, J. Org. Chem., 61, 3849 (1996))，或它可以任选在分子筛存在下，在质子溶剂 (例如，甲醇) 中在氰基氢硼化钠的协助下进行。

使用还原剂氢硼化钠或二异丁基氢化铝或其这氢化铝或氢化硼或本领域

那些技术人员熟知的将酮转化为醇的其它还原方法，容易将(5)还原为醇(I)，得到所述羟基化合物(I)。所述反应优选在约-20℃到室温，在有机溶剂如甲醇或二氯甲烷或四氢呋喃中进行。



原料(1)可以是市售的，或通过偶联合合适的 Weinreb 酰胺(6) [见 Nahm 和 Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 22, 3815, (1981)] 与(7)来制备，如上述流程 2 所述，其中，M 是金属盐，如卤化锂或卤化镁。

所述反应优选在室温或低至-78℃的温度下，在非质子溶剂如四氢呋喃中，在氮气气氛下进行。

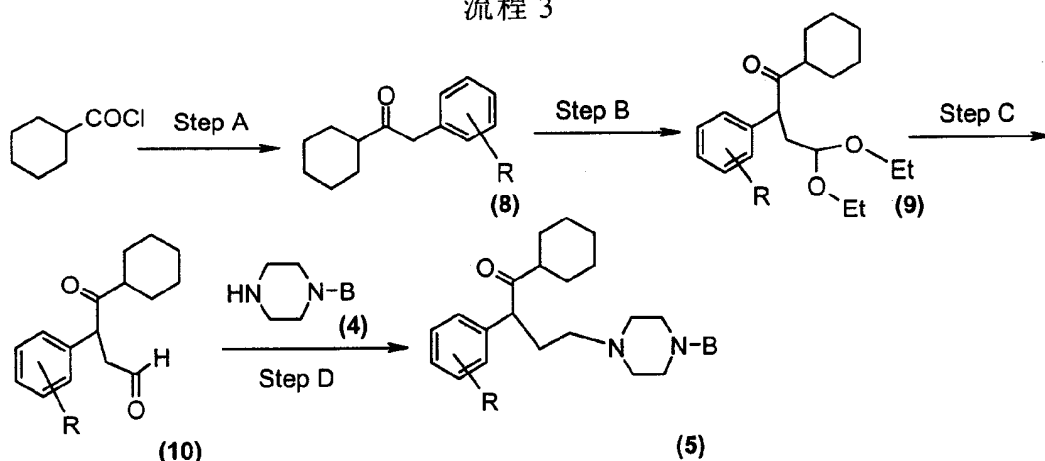
或者，结构 R_3COO 烷基的酯可以在本领域熟知的标准条件下用取代的氯化苄基镁或溴化苄基镁或锂衍生物处理，得到结构(1)所示的酮。

制得化合物(1)的备选途径包括使合适的芳基醛与烷基硝基衍生物以硝基醛醇方式反应，将所得硝基醇脱氢，接着进行双键还原，得到 2-硝基(2-Ak)-苯乙基衍生物，它可以进行 Nef 反应，产生所需的酮衍生物 1。这种途径在实验部分和文献中很好记录了。

合成(1)的优选和类似途径是钯催化的酰基卤与化合物(7)的偶联，其中 M 是卤化锌。

更具体的是，通式(5)的化合物可以按照流程 3 所述的步骤制备。除非另有所述，所有的取代基均如上所述。本技术领域的普通技术人员可以购得所述试剂和原料。

流程 3



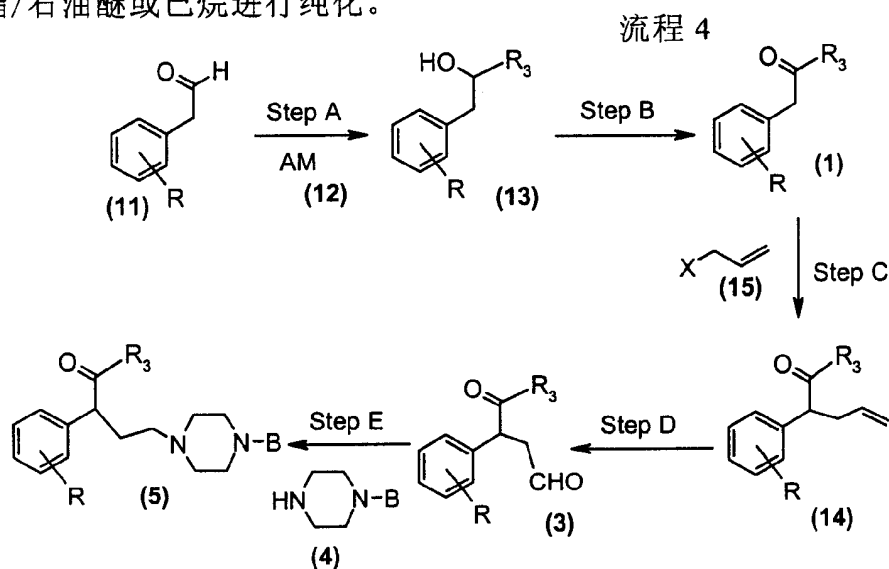
在流程 3 的步骤 A 中，例如，将环己烷碳酰氯加入合适的苄基氯化锌或溴化锌与适当的钯催化剂例如，二氯二（三苯基膦）-钯(II)的混合物在溶剂如四氢呋喃中℃搅拌。之后，在室温下继续搅拌 4-24 小时。然后，用饱和的氯化铵水溶液骤冷所述反应。进行普通的提取步骤，得到酮(8)。酮(8)可以通过本领域熟知的技术进行纯化，如在硅胶上使用合适的洗脱液，如乙酸乙酯/己烷进行急骤层析，得到纯的材料。或者，将粗酮(8)进行到步骤 B。

在流程 3, 步骤 B 中，在本领域熟知的条件下，用溴乙醛二乙基乙缩醛将酮(8)烷基化，得到结构(9)所示的化合物。例如，将酮(8)溶解在合适的有机溶剂，如二甲基亚砜或甲苯中，并用稍过量的合适的碱，如叔丁氧化钾处理。在 0 °C 和回流温度间搅拌所述反应物约 15-30 分钟。将溶剂和溴乙醛二乙基乙缩醛滴加到所述反应物中。本领域普通技术人员容易理解可以使用所述溴乙醛二甲基乙缩醛、溴乙醛亚乙基乙缩醛等代替相应的二乙基乙缩醛。

在流程 3, 步骤 C 中，化合物(9)以流程 I 中所述相似的步骤在酸性条件下水解成醛(10)。更具体的是，例如，化合物(9)溶解在合适的有机溶剂，如二氯甲烷中，并用合适的酸如三氟乙酸水溶液处理。在室温下搅拌所述反应混合物约 1-6 小时。然后用相同的溶剂稀释所述反应混合物，用盐水洗涤，分离所述有机层，经过无水硫酸钠干燥，过滤并在真空下浓缩制得醛(10)。醛(10)可以通过本领域熟知的技术纯化，如在硅胶上使用合适的洗脱液，如乙酸乙酯/己烷进行急骤色谱法。或者，将粗醛(10)直接用于步骤 D。

在流程 3, 步骤 D 中，醛(10)在本领域熟知的条件下用哌嗪(4)进行还原性胺化，以流程 I 中所述相似的步骤制得酮(5)。更具体的是，例如，将醛(10)溶解在合适的有机溶剂如二氯甲烷中。向这种溶液中加入约 1.05 或更多当量的哌嗪。

嗪(4)。可以任选地加入乙酸,有助于溶解哌嗪(4)。然后加入约 1.4 -1.5 当量的三乙酰氢基氢硼化钠,并在室温下搅拌所述反应物约 3-5 小时。然后,通过加入合适的碱,如碳酸钠或氢氧化钠水溶液来骤冷所述反应物,使 pH 约为 8-12。然后用合适的有机溶剂,如二氯甲烷提取所述骤冷的反应物。混合所述有机提取物,用盐水洗涤,干燥,过滤并在真空下浓缩制得通式(5)的化合物。然后使用本领域熟知的技术纯化所述材料,如在硅胶上使用合适的洗脱液,如乙酸乙酯/石油醚或己烷进行纯化。



或者,按照流程 4 中所述步骤制备结构(5)的化合物。除非另有说明,所有取代基均如上所述。本领域普通技术人员可以容易获得所述试剂和原料。

在流程 4,步骤 A 中,在本领域熟知的条件下将醛(11)与合适的有机金属试剂(12)混合,得到醇(13)。合适的有机金属试剂的例子包括格利亚试剂、烷基锂、烷基锌试剂等。优选格利亚试剂。例如典型的格利亚试剂和反应条件可见 J. March,《高级有机化学:反应、机制和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure"),第 2 版,McGraw-Hill,第 836-841 页(1977)。更具体的是,将醛(11)溶解在合适的有机溶剂,如四氢呋喃或甲苯中,冷却至约-5 °C,并用约 1.1-1.2 当量的通式(12)所示的格利亚试剂处理,其中, M 是 MgCl 或 MgBr。搅拌所述反应物约 0.5-6 小时,然后骤冷,并通过熟知的工艺步骤分离醇(13)。

在流程 4,步骤 B 中,在本领域熟知的标准条件下氧化醇(13),如 J. March,《高有有机化学:反应、机制和结构》,第 2 版,McGraw-Hill,第 1082-1084 页(1977)中所述的,得到酮(1)。(酮(1)是上述流程 I 所用的原料)。

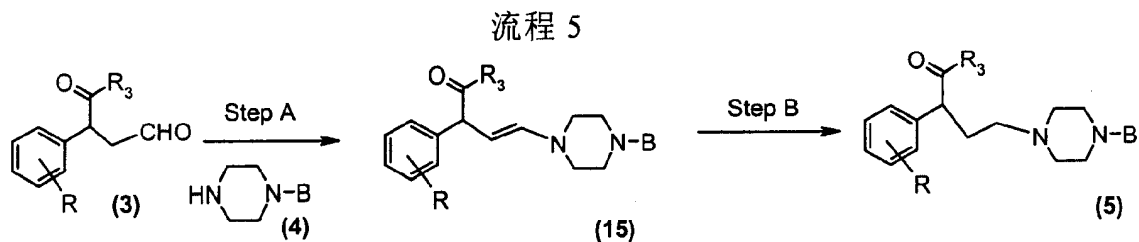
也可以使用本领域普通技术人员熟知的标准 Swern 氧化条件进行所述氧化反应 (Marx, Tidwell - J. Org. Chem. **49**, 788 (1984), 或将醇(13)溶解在合适的有机溶剂, 如二氯甲烷中, 并用湿的冰-丙酮浴冷却所述溶液, 并用 2.5-3.0 当量二甲基亚砷处理。搅拌约 30 分钟之后, 用约 1.8 当量的 P_2O_5 处理所述反应物。将所述反应物搅拌约 3 小时, 然后优选在约 30 分钟内用约 3.5 当量合适的胺如三乙胺处理。然后移去所述冷却浴, 搅拌所述反应物约 8-16 小时。然后通过本领域熟知的标准提取技术分离酮(1)。

在流程 4, 步骤 C 中, 用合适的碱处理酮(1), 接着加入烯烃(15), 其中, X 是合适的离去基, 得到化合物(14)。例如, 在合适的有机溶剂如四氢呋喃中, 将酮(1)与过量的烯烃(15)混合, 并用湿的冰-丙酮浴冷却。合适的离去基的例子是 Cl、Br、I、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐等。优选的离去基是 Cl 和 Br。加入约 1.1 当量合适的碱, 并在室温下搅拌约 2 小时。合适的碱的例子是叔丁氧化钾、氢化钠、 $NaN(Si(CH_3)_3)_2$ 、LDA、 $KN(Si(CH_3)_3)_2$ 、 $NaNH_2$ 、乙醇钠、甲醇钠等。叔丁氧化钾是优选的合适的碱。然后用酸水溶液骤冷所述反应物, 并使用普通工艺步骤分离化合物(14)。

在流程 4, 步骤 D 中, 用合适的氧化剂处理化合物(14), 得到醛(3)。(也可以在流程 I 中制备醛(3))。合适的氧化剂的例子是臭氧、 $NaIO_4$ /钨催化剂等。优选的氧化剂是臭氧。合适的氧化剂和氧化条件的例子如 J. March, 《高级有机化学: 反应、机制和结构》, 第 2 版, McGraw-Hill, 第 1090-1096 页(1977)中所述。

例如, 将化合物(14)溶解在合适的有机溶剂如甲醇中, 加入少量的 Sudan III, 并将所述溶液冷却至约 $-20^\circ C$ 。将臭氧起泡入溶液约 4 小时, 直到粉红色转变为淡黄色。然后, 加入还原剂如 Me_2S 或三丁基膦。浓缩制得中间体二甲基乙缩醛(3)。上二甲基乙缩醛在标准酸条件下容易水解制得醛(3)。或者, 直接酸化粗反应混合物制得醛(3)。或者, 醛(3)可以通过在非-乙缩醛形成溶剂, 如二氯甲烷中进行臭氧分解(14)直接制得。

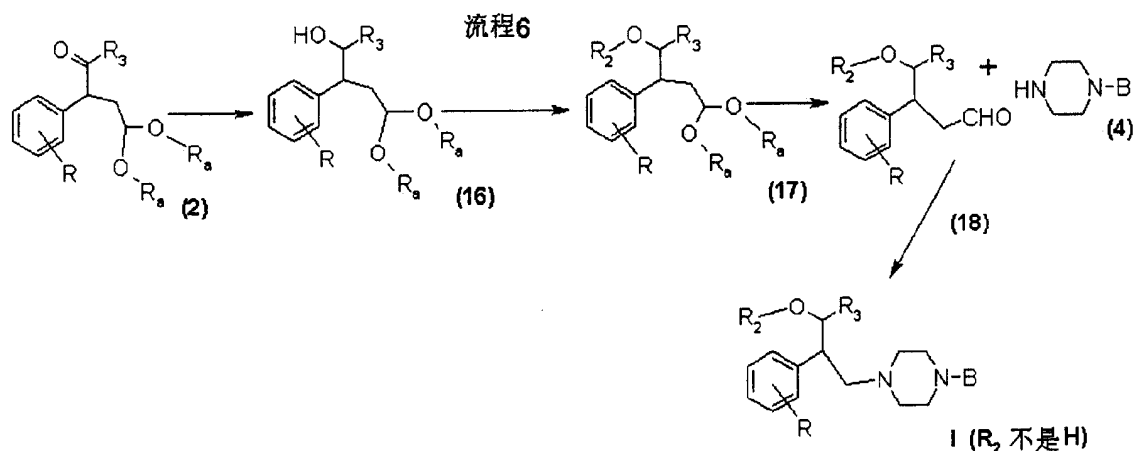
在流程 4, 步骤 E 中, 在上述流程 3, 步骤 D 所述相似条件下还原性胺化醛(3), 得到化合物(5)。(化合物 5 也可以在流程 I 中制备)



流程 5 提供另一种制备酮(5)的方法。除非另有说明，所有取代基均如上所述。本领域普通技术人员可以容易获得所述试剂和原料。

在流程 5, 步骤 A 中, 在本领域熟知的标准条件下使醛(3)与哌嗪(4)缩合, 得到烯胺(15)。例如, 将约 1.05 当量醛(3)溶解在合适的有机溶剂, 如乙酸异丙酯或异丙醇中, 加入纯哌嗪(4)、游离碱。再加入有机溶剂, 产生浆液, 并将所述反应物搅拌约 1-2 小时。然后通过标准技术如过滤收集来分离烯胺(15)。

在流程 5, 步骤 B 中, 在本领域普通技术人员熟知的条件下氢化烯胺(15), 得到化合物(5)。例如, 在帕尔瓶中将烯胺(15)与合适的有机溶剂, 如异丙醇和催化量 5% 碳上的钯混合。将所述混合物置于 50psi 的氢气下, 并在室温下振荡约 2 天。然后过滤所述浆液, 除去催化剂, 并浓缩滤液, 得到化合物(5)。



15

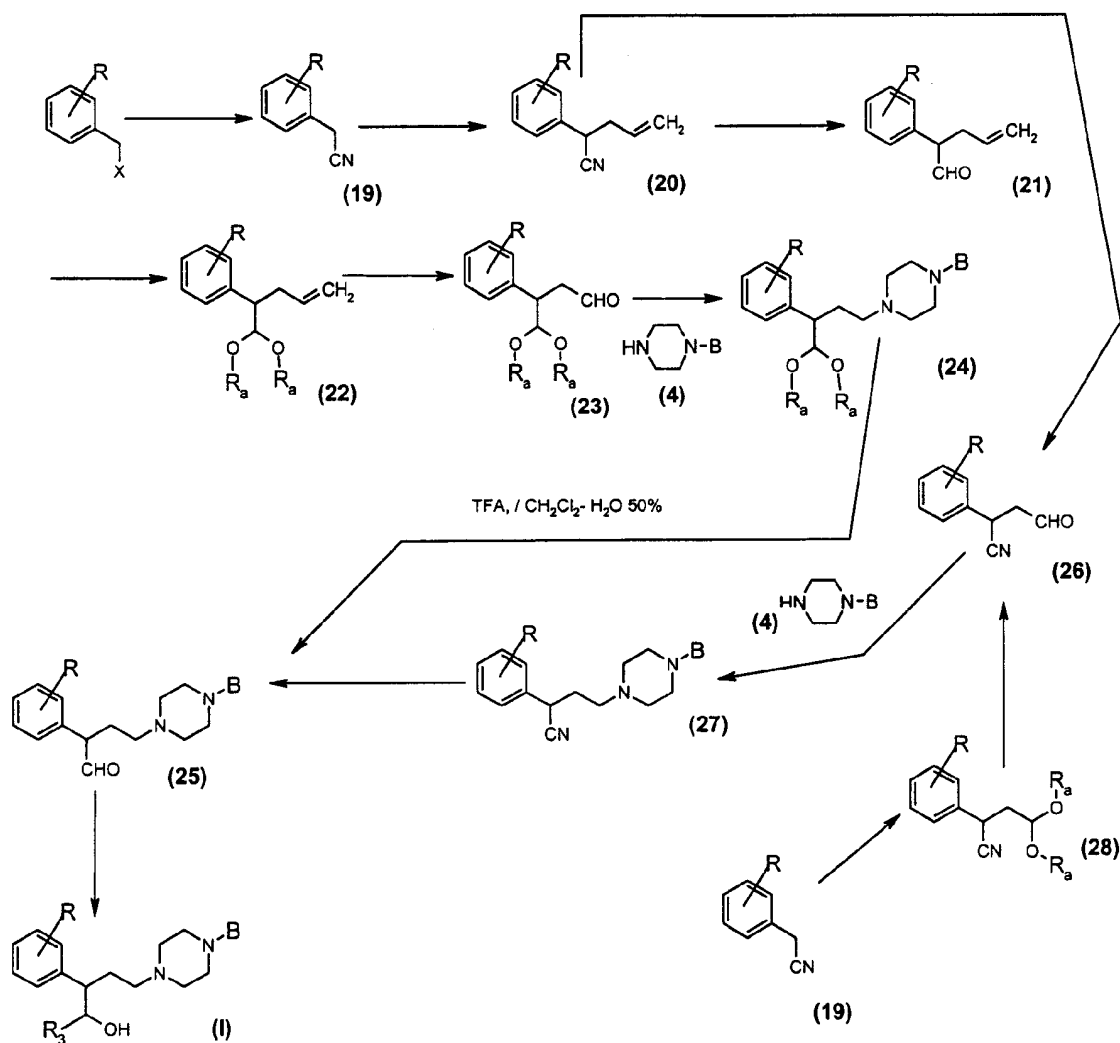
为了合成化合物 I (其中, R₂ 不用于 H), 可以使用流程 6 所述的方法。使用和上述用于化合物(5)的流程 I 所述相同的还原方法还原中间体酮(2), 得到中间体(16), 它可以在合适的溶剂如四氢呋喃中与碱例如 NaH 或叔丁氧钾或 NaNH₂ 或 LiNH₂ 等反应来醚化, 得到醇盐, 然后在 0℃ 到回流温度下在位与合适的 R₂-X (X 是离去基(卤素或甲磺酸盐或甲苯磺酸盐)和 R₂=低级烷基)。所得化合物(17)可以进行流程 I 所述相同的反应, 得到产物 I, 其中, R₂ 不是 H。

或者，使用将上述化合物 16 烷基化所用的相同方法烷基化通式 I 所示的化合物(其中， $R_2 = H$)，由此制得通式 I 所示化合物(R_2 不是氢原子)；所述方法限于使用非常活性的卤化物或甲磺酸盐/甲苯磺酸盐(例如，苄基溴)进行的烷基化反应，它可以在时间/温度控制的反应条件下，优选在室温下进行反应。

- 5 流程 7 描述了合成化合物(I)的双官能化方法。这种方法可用于合成一系列同时引入不同哌嗪部分和不同 R_3 基团的化合物(I)。

- 10 通式(I)所示化合物(其中， R_2 表示 $-C(O)Alk$ 、 $-C(O)Oalk$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 或 $-C(S)NR_7R_8$)可以通过以通式(I)所示化合物(其中， $R_2 = H$)为起始的烷基化反应或加成反应来制备。可以在室温到 $80^\circ C$ 的温度范围内，任选在碱如 TEA 或 NaH 存在下，或者在酸如三氟乙酸存在下(例如，对于异硫氰酸盐)，在二氯甲烷、吡啶或 DMF 中，使用合适的酰基卤化物、氯甲酸烷基酯、异氰酸盐或异硫氰酸盐进行这些类型的反应。

流程 7



在流程 7 中，基团 B 和 R 分别和基团 A- R_4 和 ($R+R_1$) 相同，如通式 I 所示，在通式中， R_2 和 R_3 相同， R_a 是低级烷基，或两个 R_a 基团连接形成 1,3-二噁烷基或 1,3-二噁烷基。

5 如本领域那些技术人员所熟知的，合适的市售苄基衍生物(其中，X=卤素或甲磺酰基氧或 p-甲苯磺酰基氧基)可以反应制得苄基氰化物(19)。按照已知的烷基化方法，这些反应物可以以羰基保护形式(乙缩醛或二噁戊烷基衍生物等)与烯丙基卤化物(或甲磺酸烯丙基酯或甲苯磺酸烯丙基酯)或卤代烷基醛反应，分别转化成化合物(20)或(28)。

10 这些烷基化反应可以通过使用碱产生活性苄基负碳离子进行。所用碱的例子是在 -78°C 到回流温度下，在合适的溶剂如 THF 或 Et_2O 或 DMF 中的二异丙基

酰胺锂(LDA)或叔丁基锂或 NaH 或叔丁氧钾或酰胺钠或酰胺钾等。优选的烷基化方法包括在六甲基磷三酰胺存在下,在-78℃到室温下在使用受阻的碱如 LDA。

在-78℃到溶剂回流的温度范围内,在合适的溶剂(甲苯, DMF, CH_2Cl_2 等)中使用二异丁基氢化铝(DIBAL-H)依次将化合物(20)还原。然后按照本领域技术人员熟知的方法对所得醛(21)进行羰基保护,得到化合物(22),它可以用催化方法钨化(osmiliated)(C. P. Forbes J.C.S. Perkin Trans I, 1979, 906-910),或进行臭氧分解,得到化合物(23)。化合物(23)可以如上所述进行还原性胺化,得到化合物(24)。通过普通的方法进行脱保护,得到醛(25)。

或者,可以对化合物(20)进行钨化或臭氧分解制得化合物(25)。由此制得氨基丙醛(26)然后还原性胺化成化合物(27)。对这些化合物重复上述 DIBAL-H 还原反应制得醛(25)。

也可以通过简单的羰基官能团脱保护反应由化合物(28)制得化合物(26)。

所述 $\text{R}_3\text{-M}$ (其中, M 是金属盐, 如卤化锂或卤化镁)与化合物(25)的反应可以制得化合物(I)。可以购得或方便地制备大量的有机金属盐如锂或镁衍生物,并在-78℃到回流的温度下在合适的溶剂如 THF 或 Et_2O 等中反应。

立体化学

在流程 1, 6 和 7 中,可以制得呈非立体异构体的顺/反混合物的化合物 I,其比率取决于所用的反应条件。所述非立体异构体可以通过本领域技术人员已知的常规技术进行分离,包括碱或其盐的分级重结晶或者色谱技术如 LC 或急骤色谱法。对于两种非立体异构体,可以使用本领域技术人员熟知的技术和步骤从(-)对映体中分离出通式 I 所示(+)对映体,如 J. Jacques 等人,《对映体、外消旋物和分离》("Enantiomers, Racemates and Resolutions"), John Wiley and Sons, Inc., 1981 中所述的。例如,可以使用合适的有机溶剂如乙醇/乙腈和 Chiralpak AD 填料(20 微米)的手性色谱法有效分离所述对映体。

通式 I 的游离碱、其非立体异构体或对映体可以在本领域熟知的标准条件下转化成相应的药学上可接受的盐。例如,将通式 I 的游离碱溶解在合适的有机溶剂如甲醇中,用 1 当量马来酸或草酸,例如 1 或 2 当量盐酸或甲磺酸处理,然后在真空下浓缩制得相应的药学上可接受的盐。然后通过重结晶从合适的有机溶剂或有机溶剂混合物如甲醇/二乙醚中纯化所述残留物。

通式 I 所示化合物的 N-氧化物可以通过本领域技术人员熟知的简单氧化

步骤合成。所述氧化步骤如 P. Brougham 等人 (*Synthesis*, 1015-1017, 1987) 所述, 将哌嗪环的两个氮原子区分, 能制得 N-氧化物和 N,N'-二氧化物。

联合治疗

5 在某些实施方式中, 尿道疾病可以通过施用通式 I 所示化合物与其它 5-HT_{1A} 拮抗剂或一种或多种其它类受体的拮抗剂进行联合治疗。在优选的实施方式中, 联合施用通式 I 所示化合物和 α 1-肾上腺素能的或毒蕈碱受体的拮抗剂。

在又一实施方式中, 下尿道疾病通过施用通式 I 所示化合物和一种或多种
10 环氧加合酶的抑制剂联治疗, 上述抑制剂可以抑制 COX1 和 COX2 同功酶, 或者, 可对 COX2 同功酶及其 NO 供体衍生物有选择性。

和通式 I 所示化合物联合施用的抗毒蕈碱药的例子是羟丁宁、托特罗定、达非那新和替米维林。

通式 I 所示化合物可以和 α 1-肾上腺素能拮抗剂联合施用, 用于治疗下尿
15 道症状, 不论这些是否和 BPH 有关。适于和通式 I 所示化合物联合施用的优选 α 1-肾上腺素能拮抗剂是例如哌唑嗪、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿夫唑嗪和坦舒洛辛。其它适于和通式 I 所示化合物联合施用的 α 1-肾上腺素能拮抗剂在美国专利 No. 5, 990, 114、6, 306, 861、6, 365, 591、6, 387, 909 和 6, 403, 594 中描述。

和通式 I 所示化合物联合施用的 5-HT_{1A} 拮抗剂的例子可以在 Leonardi 等
20 人的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **299**: 1027-1037, 2001 (例如, Rec 15/3079)、美国专利 No. 6, 071, 920 中找到, 其它苯基哌嗪衍生物如 WO 99/06383 和待审批的美国专利申请 No. 10/266, 088 和 10/266, 104 (提交于 2002 年 10 月 7 日) 所述。其它 5-HT_{1A} 拮抗剂包括 DU-125530 及其相关的化合物 (如美国专利 No. 5, 462, 942 所述) 和罗巴佐坦及其相关的化合物 (如 WO 95/11891 所述)。

25 和通式 I 所示化合物联合施用的选择性 COX2 抑制剂的例子包括但不限于尼美舒利、美洛昔康、罗非昔布、塞来昔布、帕瑞昔布和伐他昔布。其它选择性 COX2 抑制剂的例子不限于 US 6, 440, 963 所述。非选择性 COX2 抑制剂的例子包括但不限于乙酰基水杨酸、尼氟酸、氟芬那酸、恩芬那酸、甲氯灭酸、托芬那酸、thiaprophenic 酸、布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、呋洛芬、吲哚美辛、阿西美辛、丙谷美辛、酮咯酸、双氯芬酸、乙哌乙酸、舒林酸、芬替酸、
30 替诺昔康、氯诺昔康、西奥昔康、异丁普生、萘丁美酮、托美汀、氯托美丁。

因此，上述各物质是和通式 I 所示化合物联合施用的 COX 抑制剂的非限制性例子。

和通式 I 所示化合物联合施用的 COX 抑制剂衍生物的例子是具有硝酸盐(硝基氧)或亚硝酸基团的 COX 抑制剂的衍生物，例如，WO 98/09948 所述的那些，在体内能释放 NO。

药物组合物

本发明还提供包含通式 I 所示化合物、或对映体、非对映体、N-哌嗪氧化物、结晶形式、水合物、溶剂合物、活性代谢物或所述化合物的药学上可接受的盐的药物组合物。所述药物组合物还可以包含任选的添加剂，如药物可接受的载体或稀释剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料、粘合剂、悬浮剂、分散剂、着色剂、崩解剂、赋形剂、稀释剂、润滑剂、吸收增强剂、杀菌剂等、稳定剂、增塑剂、食用油或两种或多种添加剂的任何组合。

合适的药学上可接受的载体或稀释剂包括但不限于乙醇、水、甘油、芦荟维拉胶、尿囊素、甘油、维生素-A 和 E 油、矿物油、磷酸缓冲盐水、PPG2 豆蔻基丙酸、碳酸镁、磷酸钾、植物油、动物油和亚异丙基甘油 (solketal)。

合适的粘合剂包括但不限于淀粉，明胶，天然糖如葡萄糖、蔗糖和乳糖，玉米甜味剂，天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶、植物胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡等。

合适的崩解剂包括但不限于淀粉如玉米淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

合适的润滑剂包括但不限于油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

合适的悬浮剂包括但不限于皂土。

合适的分散剂和悬浮剂包括但不限于合成和天然树胶如植物胶、黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧氧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和明胶。

合适的食用油包括但不限于棉籽油、芝麻油、椰子油和花生油。

其它添加剂的例子包括但不限于山梨醇、滑石、硬脂酸和磷酸二钙。

单位剂型

所述药物组合物可以配制成单位剂型，如片剂、丸剂、胶囊、药团、粉末、颗粒、无菌的肠胃外溶液、无菌的肠胃外悬浮液、无菌的肠胃外乳液、酏剂、酞剂、计量的气雾剂或液体喷雾、滴剂、安瓿、自动注射装置或栓剂。所述单位剂型可以用于口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠给药，或通过吸入、吹入，经皮贴片以及冻干的组合物给药。通常，可以使用任何使活性成分发挥全身效用的传递方式来传递所述成分。所述单位剂型优选口服剂型、最优选固体口服剂型，因此，所述优选的剂型是片剂、丸剂和胶囊。但是，也优选肠胃外制剂。

- 5 所述单位剂型可以用于口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠给药，或通过吸入、吹入，经皮贴片以及冻干的组合物给药。通常，可以使用任何使活性成分发挥全身效用的传递方式来传递所述成分。所述单位剂型优选口服剂型、最优选固体口服剂型，因此，所述优选的剂型是片剂、丸剂和胶囊。但是，也优选肠胃外制剂。
- 10 固体单位剂型可以通过将本发明活性剂和药学上可接受的载体以及任何其它所需的上述添加剂混合来制备。通常混合所述混合物，直到制得本发明活性剂的均匀混合物，并形成载体和任何其它添加剂，即将活性剂均匀分散在整个组合物中。在此情况中，所述组合物可以作为干的或湿的颗粒形成。

- 剂型可以配制成例如“即释”剂型。“即释”剂型通常制成片剂在药物溶出试验(例如，美国药典标准<711>)中试验时，在30-60分钟内释放至少60-90%活性成分。在优选实施方式中，即释剂型在约45分钟内释放至少75%活性成分。
- 15 出试验(例如，美国药典标准<711>)中试验时，在30-60分钟内释放至少60-90%活性成分。在优选实施方式中，即释剂型在约45分钟内释放至少75%活性成分。

- 剂型也可以配制成例如“控释”剂型。“控释”、“缓释”、“延释”和“定时释放”剂型是相等的术语，说明了活性剂传递的类型，活性试剂在一段时间(通常以分钟、小时或天的顺序，通常约为60分钟到约3天)内以可确定且可控制的速度从传递载体释放，而不是在进入消化道或者和胃液接触的立即分散。控释速度随许多因素而变化。影响传递速度的因素包括粒度、组成、孔隙率、电荷结构、传递载体和活性成分的水合程度、环境的酸度(在传递载体的内部或外部)以及活性试剂在生理环境即沿消化道的具体位置中活性剂的溶解度。控释剂型的溶出试验的典型参数可以参见美国药典标准<724>。
- 20 可控制的速度从传递载体释放，而不是在进入消化道或者和胃液接触的立即分散。控释速度随许多因素而变化。影响传递速度的因素包括粒度、组成、孔隙率、电荷结构、传递载体和活性成分的水合程度、环境的酸度(在传递载体的内部或外部)以及活性试剂在生理环境即沿消化道的具体位置中活性剂的溶解度。控释剂型的溶出试验的典型参数可以参见美国药典标准<724>。

- 25 剂型也可以配制成在多相阶段中传递活性试剂，由此，和一部分活性成分以第一速度释放，至少第二部分活性成分以第二速度释放。在优选的实施方式中，剂型可以配制成以两相方式传递活性试剂，包括第一“即释相”(一部分活性成分以上述即释剂型的速度传递)，和第二“控释相”(其中剩余的活性成分以控释的方式释放)，如控释剂型中所述的。

- 30 可以包衣药片剂或丸剂，或另外制备以形成具有延迟和/或持续作用的单位剂型，如控释剂型和延释单位剂型。例如，所述片剂或丸剂可以包括内剂型

和外剂型组分，后者呈覆盖前者的层或包膜的形式。所述两种组分可以通过肠衣分离，所述肠衣可用于抗胃中崩解，使内部组分完整进入十二指肠或者延缓释放。

用于控释活性试剂的可生物降解的聚合物包括但不限于聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

对于液体剂型，所述活性物质或其生理上可接受的盐任选与常用的物质如增溶剂、乳化剂或其它助剂溶解、悬浮或乳化。用于活性组合物和相应的生理上可接受的盐的溶剂包括水、生理盐溶液或醇，例如乙醇、丙二醇或丙三醇。此外，可以使用糖溶液，如葡萄糖或甘露糖醇溶液。在本发明中也可以使用所述各种溶剂的混合物。

本发明也涉及经皮剂型。经皮剂型可以是扩散的经皮系统(经皮贴片)，使用液体储库或粘合剂包药物基质系统。其它经皮剂型包括但不限于表面凝胶、洗液、软膏剂、经粘膜系统和装置，离子电渗(电扩散)传递系统。经皮剂型也可以用于延释和缓释本发明的活性试剂。

本发明肠胃外给药(尤其是注射)的药物组合物和单位剂型通常包括上述药学上可接受的载体。优选的液体载体是植物油。注射可以是例如静脉、硬膜外、鞘内、肌肉内、管腔内、气管内或皮下。

所述活性剂也可以以脂质体传递系统的形式给药，如小单层脂质体、大单层脂质体囊和多层脂质体。脂质体可以由各种磷脂，如胆固醇、硬脂胺或卵磷脂形成。

本发明所述活性剂也可以和可溶性聚合物如可靶向的药物载体偶合。这种聚合物包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰基氨基酚、聚羟基乙基天冬氨酸氨基酚以及用棕榈酰残基取代的聚乙烯氧多赖氨酸。

给药

本发明所述药物组合物或单位剂型可以通过各种途径如口和肠道、静脉、肌肉内、皮下、经皮、经粘膜(包括直肠和含服)以及通过吸入途径给药。优选口或经皮途径(例如，分别用固体或液体制剂，或皮肤贴片)。

所述包含有效量本发明的药物组合物或单位剂型可以给动物，优选是人服用，用于治疗下尿道神经肌肉功能不良(如 E. J. McGuire 《Campbell 泌尿学》

(“Campbell’s UROLOGY”), 第5版, 616-638, 1986, W.B. Saunders Company 所述的), 以及患有涉及 5-HT_{1A} 受体功能损伤的任何生理功能不良的患者。这种功能不良包括但不限于中枢神经系统疾病, 如抑郁、焦虑、进食障碍、性功能障碍、成瘾性等相关问题。

- 5 在本文中, 术语“有效量”是指可测量的改善具体疾病的至少一种症状或参数的量。在优选的实施方式中, 所述化合物治疗尿道的疾病, 如尿急、膀胱过度活动、尿频增加、尿顺应性降低(膀胱储存容量降低)、膀胱炎(包括间隙膀胱炎)、失禁、尿漏、遗尿、排尿困难、排尿踌躇以及膀胱排空困难, 或者中枢神经系统疾病(由 5-羟色胺能功能不良导致的), 如焦虑, 抑郁, 高血压, 睡眠/
- 10 觉醒循环紊乱, 摄食行为、性功能以及与卒中、损伤、痴呆有关及源自神经发育、注意缺陷多动障碍(ADHD)、药瘾、停药、肠易激综合征有关的活动过度障碍。

本发明所述药物组合物或单位剂型可以按照上述指导所述经常规试验确定剂量和给药方案来施用, 以获得最佳的活性, 同时将具体患者的毒性或副作用减少到最小。但是, 按照本文所述指导书, 精调这种治疗方案是常规性的。

本发明活性试剂的剂量随各种因素变化, 如基本病况、个体情况、体重、性别和年龄、以及给药方式。治疗疾病的有效量可以通过本领域普通技术人员熟知的经验方法来确定, 例如通过建立给药频率和剂量的矩阵, 并比较矩阵中各点的实验单位组或受试者。患者给药的精确量随疾病的状态和严重性以及患者的身体状况而变化。本领域技术人员可以确定任何症状或参数的可测量改善,

20 或者由患者向医生报告。应理解, 尿道疾病的任何症状或参数的临床或统计学上的显著衰减或改善均在本发明的范围内。临床上显著的衰减或改善对患者和/或医生都是显而易见的。

例如, 一个患者同时罹患排尿困难的几种症状, 如尿急和排尿过度频繁或者两者兼有, 这些可以使用本发明的方式来减少。在失禁的病例中, 尿频或不需要排尿体积的任何降低认为是本发明治疗方法有益效果。

所述药剂的给药量约为 0.01-25mg/kg/天, 优选约 0.1-10 mg/kg/天, 最优选约为 0.2-5mg/kg/天。应理解, 本发明药物制剂不一定包含有效治疗疾病的整个药剂量, 这种有效量可以通过服用许多这种药物的剂量来达到。

30 在本发明优先的实施方式中, 所述化合物配制成胶囊或片剂, 优选包含 50-200mg 本发明化合物, 优选以每天总剂量 50-400mg, 优选是 150-250mg, 最

优选是约 200mg 给患者服用，用于在 5-HT_{1A} 受体配体治疗下减轻尿失禁和功能不良。

以 100 重量%总药物组合物计，肠道外给药的药物组合物包含约 0.01-100 重量%的本发明活性剂。

5 相比 100%总重量剂型，经皮剂型通常包含约 0.01-100 重量%的活性试剂。

所述药物组合物或单位剂型可以单一日剂量给药，或者总日剂量可以均分剂量施用。此外，可以共施用连续施或用治疗疾病的另一种化合物。例如，本发明化合物可以与多种用于治疗下尿道症状的抗毒蕈碱药、 α_1 -肾上腺素能拮抗剂、5-HT_{1A} 受体拮抗剂或 COX 抑制剂或其 NO 释放衍生物联合施用。抗毒蕈碱
10 药、 α_1 -肾上腺素能拮抗剂、5-HT_{1A} 受体拮抗剂或 COX 抑制剂或其 NO 释放衍生物的例子如上所述，但并不限于此。

对于所述化合物是单独剂量制剂的联合治疗，所述化合物可以同时施用，或者以分开的交叉时间施用。例如，本发明化合物可以在早晨施用，并在晚上施用抗毒蕈碱化合物，或者反之亦然。也可以以具体的间隔施用其它化合物。
15 施用的顺序取决于各种因素，如年龄、体重、性别和患者的医学状况，待治疗疾病的严重性和病因学、给药途径、患者的肾和肝功能、患者的治疗史以及患者的反应性。给药顺序可以精调，根据本文所述的指导这种微调是常规性的。

使用的治疗方法

20 不打算受理论约束，但是认为施用 5-HT_{1A} 受体拮抗剂可防止不需要的骶反射活性和/或控制排尿的皮层机理。因此，可以使用本发明的化合物治疗范围广的下尿道神经肌肉功能障碍，包括但不限于排尿困难、失禁和遗尿(膀胱过度活动)。排尿困难包括尿频、夜尿、尿急、尿顺应性降低(膀胱储存容量降低)、膀胱排空困难，即在排尿过程中排出的尿是亚最佳体积。失禁综合征包括应力性
25 尿失禁、紧迫性尿失禁和遗尿性尿失禁，以及混合形式的尿失禁。遗尿是指在晚上或睡眠中的不自觉地排尿。

本发明所述化合物也可以用于治疗 5-羟色胺能功能不良引起的中枢神经系统疾病。

以下实施例表示上述通式 I 所示化合物的典型合成方法。这些实施例仅用于说明，决不是以任何方式限制本发明。本领域的普通技术人员可以容易购得
30 所述试剂和原料。

实施例 1 1-[4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-甲氧基丁基]-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-哌嗪

1-环己基-2-(2-氟代苯基)乙酮(化合物 1a)

- 5 通过注射器向 36 ml 氯化 2-氟代苄基锌 (0.5 M 溶液, 在 THF 中) 和 0.008 g 二氯二(三苯基膦)-钨(II) 在 0°C 下搅拌的混合物中滴加 2.14 ml 环己烷羰基氯。之后, 在室温下将所述反应混合物搅拌 4 小时, 用饱和的氯化铵水溶液 (25 ml) 骤冷, 用 20ml EtOAc 提取, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸干, 得到 3.52g 标题化合物的粗产物, 它可以用在以下步骤中, 无需进一步纯化。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-2.05 (m, 10H), 2.47 (tt, 1H), 3.77 (s, 2H), 6.97-7.32 (m, 4H)

4-环己基-4-氧-3-(2-氟代苯基)-丁醛二乙基乙缩醛 (化合物 1b)

- 将 5.02 g 化合物 1a 在 136ml 甲苯中的溶液加热回流, 通过蒸馏除去水来回收 35ml 甲苯。之后, 加入 3.18g 叔丁氧化钾, 并在回流下继续搅拌 30 分钟。将所述反应混合物冷却至 80°C, 并加入 4.27 ml 2-溴代乙缩醛二乙基乙缩醛。回流 18 小时之后, 将所述反应混合物冷却至室温, 并用饱和的氯化铵水溶液 (30 ml) 骤冷, 用 30ml EtOAc 提取, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸干, 得到粗产物, 通过急骤色谱法纯化 (石油醚-EtOAc 92.5:7.5), 得到 2.97 g 纯的标题产物。
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.00-2.10 (m, 17H), 2.20-2.52 (m, 2H), 3.30-3.72 (m, 4H), 4.25-4.45 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 4H)

4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-羟基丁醛二乙基乙缩醛 (上 TLC R_f 非对映体(化合物 1c))

- 25 4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-羟基丁醛二乙基乙缩醛 下 TLC R_f 非对映体 在 0°C 下向 0.84 g 化合物 1b 的 25 ml MeOH 中搅拌的溶液中加入 0.095g NaBH₄, 并在室温下搅拌所述混合物 5 小时。蒸发溶剂, 并用 H₂O (15 ml) 提取所述反应粗产物, 并用 EtOAc 提取 (2x15ml)。分离所述有机层, 用洗涤盐水 (2x15ml) 向 0.84 g 化合物 1b, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸干, 得到粗产物, 通过急骤色谱法纯化 (石油醚-EtOAc, 梯度从 92:8 到 85:15), 得到化合物 1c (上 R_f) (0.56 g, 30 63 %) 以及低 R_f 的相应化合物。TLC 洗脱液: 石油醚-EtOAc 9:1。

1c: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.90-1.35 (m, 12H), 1.50-1.95 (m, 5H 和 OH), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.25-3.75 (m, 6H), 4.25 (t, 1H), 6.95-7.30 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 1H)

5 4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-甲氧基丁醛二乙基乙缩醛 (化合物 1d)

在室温下向 0.514 g 化合物 1c 的 2 ml 无水 DMF 中搅拌的溶液中加入 0.091 g 60% NaH。在室温下搅拌所述反应混合物 1 小时，然后加入 0.142 ml 甲基碘，并在室温下搅拌所得混合物 2 小时。之后，将所述反应混合物倾入水 (30 ml) 中，用 2x20ml EtOAc 提取，洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中蒸干，得到 0.50 g 标题化合物粗产物，它可以用于以下步骤中，无需进一步纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.90-1.40 (m, 12H), 1.50-1.90 (m, 5H), 1.92-2.20 (m, 2H), 3.05 (t, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.20-3.70 (m, 5H), 4.05-4.18 (m, 1H), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 1H)

15 4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-甲氧基丁醛 (化合物 1e)

在室温下搅拌 0.502 g 化合物 1d、3.5ml 50% 三氟乙酸水溶液和 7 ml CH_2Cl_2 的混合物 2 小时，然后用 8 ml CH_2Cl_2 稀释。分离所述有机层，用洗水 (2 x 15ml) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中蒸干，得到粗产物 (0.365 g)，它可以用在下一步中，无需进一步纯化。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.95-1.40 (m, 6H), 1.41-2.00 (m, 5H), 2.65-2.95 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.35, 3.37 (2s, 3H), 3.70-3.90 (m, 1H), 6.90-7.25 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 1H), 9.65 (s, 1H)

25 1-[4-环己基-3-(2-氟-苯基)-4-甲氧基丁基]-4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-哌嗪

在室温下搅拌 0.212 g 化合物 1e、0.237 g 1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-哌嗪 HCl、0.24 g 三乙酸基硼氢化钠、0.11 ml AcOH 和 6ml CH_2Cl_2 的混合物 1 小时，静止过夜，用 20% Na_2CO_3 水溶液碱化。分离所述有机层，用盐水 (2 x 30ml) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中蒸干，得到粗产物 (0.46 g)，通过急骤色谱法纯化 (石油醚-EtOAc 7:3)，得到标题化合物 (0.25 g; 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.95-1.30 (m, 6H), 1.55-2.50 (m, 9H), 2.45-2.70

(m, 4H), 3.00-3.20 (m, 5H), 3.20-3.38 (m, 4H), 435 (q, 2H), 6.85-7.20 (m, 7H), 7.40-7.55 (m, 1H)

实施例2 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪

1-(2-三氟甲氧基苯基)-丙烷-2-酮(化合物 2a)

在回流条件下搅拌 1.9g 1-(2-三氟甲氧基)-苯甲醛、4 ml EtOH、1.3 ml 96% 2-硝基乙烷和 0.10 ml n-丁胺的溶液 18 小时。之后，用 H₂O 稀释，用 EtOAc (2x30 ml) 提取，用 H₂O (2x30 ml)、盐水洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并真空中蒸发，得到 2.47 g 橙色油，通过急骤色谱法纯化 (PE-EtOAc 100:5)。蒸发收集的馏分，得到 1.60g 2-硝基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丙-2-烯，为淡黄色油。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.35 (s, 3H), 7.30-7.55 (m, 4H), 8.10 (s, 1H)

在回流条件下加热 1.6 g 上述化合物、0.024 g Fe(ClO₄)₃、3.0 g Fe、6 ml H₂O 的混合物，并搅拌 7.5 小时。在室温下静置过夜之后加入 2.80 ml 37% HCl，加热 1 小时。冷却之后，用 EtOAc (3x40 ml) 提取所述混合物，干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸发，得到标题化合物 (1.28 g)，为橙色油。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 4H)

4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊醛二乙基乙缩醛 (化合物 2b)

在氮气气流中，在 6 分钟内 t_{mk} 1.87g 60% NaH 油性分散体 r 在 10 ml 无水 DMF 的悬浮液中滴加化合物 2a 在 15ml DMF 中的溶液，并在室温下搅拌所述反应混合物 3 小时。静止过夜之后，加入 0.447 g 2-溴代乙醛二乙基乙缩醛 (97 %) 的 5 ml DMF 溶液；在室温下搅拌所述混合物 30 分钟，然后在 80°C 下搅拌 3 小时。之后，用水 (250 ml) 稀释所述混合物，并用 HCl 2N 酸化，用 Et₂O (3x50 ml) 提取，用水 (40 ml) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸发，得到粗产物 (褐色油)，通过急骤色谱法纯化 (PE - EtOAc 100:2)，得到 1.44g 化合物 2b，为淡黄色油。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.08-1.32 (m, 6H), 1.75-1.95 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.35-2.60 (m, 1H), 3.20-3.80 (m, 4H), 4.20-4.40 (2H), 7.15-7.35 (4H)

4-氧-3-(2-三氟甲氧基己基(henyl))-戊醛(化合物 2c)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 2b 代替化合物 1d。经过普通工艺步骤之后, 得到标题化合物(99%), 并在下一步中无需进一步纯化即可使用。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.12 (s, 3H), 2.58 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 7.11-7.40 (m, 4H), 9.75 (s, 1H)

1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪

- 10 按照实施例 1 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 2c 代替化合物 1e, 并用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。通过急骤色谱法(PE - EtOAc 7:3)纯化得到标题化合物(60%)。油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.65-1.85 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.25-2.45 (m, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.85-3.10 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.15-4.31 (m, 1H), 6.50-6.68 (m, 2H), 6.78-6.90 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H)

15

实施例 3 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪

- 使用化合物 1c 所述步骤得到标题化合物, 但使用实施例 2 所述化合物代替化合物 1b 作为原料。经过普通工艺步骤之后, 分离所述标题化合物(93.1%), 20 通过 LC 表征为非对映体混合物(RS; SR- RS, RS 78.8 :20.5)。LC 纯度: 98.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.95; 1.07 (2d, 3H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.60-2.85 (m, 4H), 2.92-3.18 (m, 4H), 3.18-3.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.00-4.20 (m, 1H), 4.60-6.10 (b, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.78-6.95 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 3H), 7.60-7.75 (m, 1H)

25

实施例 4 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪

- 按照实施例 1 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 2c 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1- 30 (2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。通过急骤色谱法(PE - EtOAc 7:3)纯化得到标题化合物(33%)。油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.65–1.85 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.25–2.40 (m, 3H), 2.50–2.70 (m, 4H), 2.90–3.15 (m, 4H), 4.18–4.40 (m, 4H), 6.48–6.65 (m, 2H), 6.70–6.82 (m, 1H), 7.20–7.35 (m, 4H)

5 **实施例 5 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-戊基]-哌嗪**

使用化合物 1c 所述方法合成标题化合物，但使用实施例 4 的化合物代替化合物 1b 作为原料。经过普通工艺步骤之后，分离标题化合物(92.7%)，并用 LC 表征为非对映体混合物(RS, SR- RS, RS 72.9 :19.4)。LC 纯度:92.3%。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.95; 1.07 (2d, 3H), 1.80 2.15 (m, 2H), 2.30–2.50 (m, 2H), 2.60–2.85 (m, 4H), 3.00–3.20 (m, 4H), 3.20–3.40 (m, 1H), 4.00–4.15 (m, 1H), 4.15–4.40 (m, 4H), 4.60–6.20 (b, 1H), 6.45–6.65 (m, 2H), 6.65–6.85 (m, 1H), 7.15–7.30 (m, 3H), 7.60–7.75 (m, 1H)

15 **实施例 6 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己基]-哌嗪**

2-烯丙基-2-(2-三氟甲氧基苯基)乙腈(化合物 6a)

向-78℃下冷却的 THF 中的 2.74 ml 2M LDA 溶液中滴加在 20 ml THF 中的 2-(2-三氟甲氧基苯基)乙腈；在相同温度下搅拌所述混合物 10 分钟。之后，加入 0.474 ml 烯丙基溴和 0.446 g HMPTA 的混合物，并在-78℃下搅拌所述反应物 2 小时，然后，自然加热至室温。静止过夜之后，用饱和的 NH_4Cl 水溶液骤冷，并用 EtOAc 提取。将所述混合的提取物干燥(Na_2SO_4)并蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc 95:5)，得到标题产物，为淡黄色油(1.015 g)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.60 (t, 2H), 4.15–4.26 (m, 1H), 5.16–5.29 (m, 2H), 5.79–5.91 (m, 1H), 7.28–7.41 (m, 3H), 7.51–7.67 (m, 1H)。

2-(2-三氟甲氧基苯基)-戊-4-烯醛(化合物 6b)

在 10 分钟内，在室温下向 0.88g 化合物 6a 的无水甲苯(50 ml)溶液中滴加 4.01ml DIBAL-H(2M 溶液，在甲苯中)。在室温下搅拌所述反应混合物 2 小时，用 0.01N HCl 稀释，用 EtOAc 提取(2 x 50 ml)；用水洗涤混合的提取物，干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干。得到呈淡黄色油的化合物 6b，在下一步中无需进一

步纯化即可使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.49-2.68 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 1H), 5.12-5.26 (m, 2H), 5.75-5.85 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 4H), 9.75 (bs, 1H)

5

2-[1-[3-丁烯基-1-(2-三氟甲氧基苯基)]]-1,3-二氧戊环(化合物 6c)

在回流条件下搅拌 0.72g 化合物 6b、0.052 g *p*-甲苯磺酸一水合物、0.328 ml 乙二醇在 30ml 甲苯中的溶液 8 小时。之后,在真空中蒸发除去溶剂,用 EtOAc 和 NaHCO_3 水溶液稀释;分离所述有机层, Na_2SO_4 干燥并在真空中蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc 95:5),得到标题产物,为淡黄色油(0.85g)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.39-2.51 (m, 1H), 2.52-2.79 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 4H), 4.88-4.95 (m, 2H), 4.96-5.12 (m, 1H), 5.72-5.81 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.33-7.45 (m, 1H)。

15

3-[1,3-二噁戊烷-2-基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)丙醛(化合物 6d)

往 0.31 g 化合物 6c、10 ml Et_2O 和 10 ml H_2O 的剧烈搅拌的双相混合物中加入 0.196 ml OsO_4 , 之后在 20 分钟内加入等份的 3.6 g NaIO_4 。6 小时之后,分离所述有机层,用 Et_2O 提取所述水层。干燥(Na_2SO_4)所述混合的有机层并在真空中蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc 8),得到 0.311 g 标题产物。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.52-2.69 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 4H), 3.94-4.15 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.39-7.55 (m, 1H), 9.76 (bs, 1H)。

25

1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-4-[3-(1,3-二噁戊烷-2-基)-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丙基]-哌嗪(化合物 6e)

按照实施例 1 化合物所述的步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 6d 代替化合物 1e 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。通过急骤色谱法(PE - EtOAc 1:1)纯化,得到标题化合物(61%)。油。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.80-2.01 (m, 1H), 2.02-2.44 (m, 3H), 2.45-2.71 (m, 4H), 2.92-3.07 (m, 4H), 3.41-3.61 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 4H), 4.21-4.39 (m, 4H), 5.01-5.05 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 2H), 6.71-6.82 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 1H)。

5 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-4-[3-甲氧基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丙基]-哌嗪 (化合物 6f)

在回流下搅拌 0.12 g 化合物 6e、0.005 g 4-甲苯磺酸一水合物、1 ml H_2O 和 7 ml 二噁烷的混合物 24 小时。之后，在真空中蒸发除去溶剂，所述残留物用 EtOAc 和 NaOH 水溶液稀释；分离所述有机层， Na_2SO_4 干燥并在真空中蒸干。

10 由此得到的淡黄色油无需进一步纯化即可用在下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.79-1.99 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 3H), 2.50-2.71 (m, 4H), 2.91-3.12 (m, 4H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.16-4.39 (m, 4H), 6.48-6.61 (m, 2H), 6.73-6.86 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 9.81 (bs, 1H)。

15 4,4-二乙氧基-2-(2-三氟甲氧基苯基)-丁腈(化合物 6g)

按照化合物 6a 所述步骤合成标题化合物，但使用 2-溴代乙醛二乙基乙缩醛代替烯丙基溴。在 2 小时内自然加热室温之后，所述反应混合物再回流 2 小时。经过普通工艺步骤之后，所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc 95:5)，得到标题产物 (47.7%)，为淡黄色油。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.12-1.35 (m, 6H), 2.07-2.27 (m, 2H), 3.50-3.71 (m, 4H), 4.22-4.38 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 7.19-7.48 (m, 3H), 7.49-7.63 (m, 1H)。

4-氧-2-(2-三氟甲氧基苯基)-丁腈(化合物 6h)

25 按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物，但使用原料化合物 6g 代替化合物 1d。进行普通工艺步骤之后，所得标题化合物无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.98-3.31 (m, 2H), 4.65-4.78 (m, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 7.22-7.49 (m, 3H), 7.51-7.66 (m, 1H), 9.81 (bs, 1H)。

1-[3-氰基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丙基]-4-(2,3-二氢苯并-1,4-二噁英-5-基)-哌嗪 (化合物 6i)

按照实施例 1 的化合物所述步骤得到标题化合物，但使用原料化合物 6h 代替化合物 1e，并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-

- 5 (2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。通过急骤色谱法(PE - EtOAc 1:1)纯化，得到标题化合物(93 %)。油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.99-2.14 (m, 1H), 2.49-2.71 (m, 3H), 3.01-3.19 (m, 4H), 4.20-4.38 (m 4H), 4.40-4.55 (m, 1H), 6.49-6.65 (m, 3H), 6.72-6.88 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.52-7.68 (m, 1H)。

10

1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-4-[3-甲酰基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丙基]-哌嗪 (化合物 6f)

- 在-78℃下，向 0.414 g 化合物 6I 的无水 CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液中滴加 1.2 ml 1M DIBAL-H 的甲苯溶液。使所述反应物升温，并搅拌过夜；之后，用水稀释，并用 CH_2Cl_2 (2x50ml) 提取，用 H_2O 洗涤所述混合的提取物，干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干。通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 -MeOH 95:5)纯化，得到标题化合物(0.23 g; 55.3%)。油。
- 15

- 20 哌嗪 1-[5-(1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己基]-

- 向 0-5℃下冷却的 0.1g 化合物 6f 在 10 ml THF 中的溶液中滴加 1M 溴化乙基镁的 THF (0.888ml) 溶液。将所述反应混合物升至室温，并在相同温度下搅拌 3 小时。之后，用饱和的 NH_4Cl 水溶液骤冷，碱化并用 EtOAc 提取。干燥(Na_2SO_4)所述混合的提取物并蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(CH_2Cl_2 - MeOH/ NH_3 97:3)，得到标题产物，为黄色透明油 (84.4 %)。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.86-0.99 (m, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.36-1.65 (m, 1H), 1.66-1.89 (m, 1H) 1.90-2.21 (m, 2H), 2.25-2.95 (m, 6H), 2.96-3.27 (m 4H), 3.61-3.80 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 6.49-6.61 (m, 2H), 6.65-6.86 (m, 1H), 7.15-7.39 (m, 4H)。

- 30 $[\text{M}+\text{H}]^+=481.6$

实施例 7 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己-5-烯炔基]-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述的相同步骤制备得到标题产物,但使用化合物 6f 和溴化乙烯基镁(1M, 在 THF 中)代替溴化乙基镁(在 THF 中)。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(CH_2Cl_2 -MeOH/ NH_3 95:5),得到标题产物,为黄色透明油(42.6 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.76-1.98 (m, 1H) 1.99-2.28 (m, 1H), 2.29-2.51 (m, 2H), 2.52-2.89 (m 4H), 2.89-3.25 (m, 6H), 4.20-4.43 (m, 4H), 4.65-5.31 (m, 3H), 5.61-5.70 (m, 1H), 6.49-6.62 (m, 2H), 6.70-6.89 (m, 1H), 7.15-7.42 (m, 4H).

$[\text{M}+\text{H}]^+=479.5$

实施例 8 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-5-甲基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-己基]-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述的相同步骤得到标题产物,但使用化合物 6f 和氯化异丙基镁(2M, 在 THF 中)代替氯化乙基镁(在 THF 中)。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(CH_2Cl_2 -MeOH/ NH_3 97:3),得到标题产物,为黄色透明油(30.9 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.78-0.98 (m, 6H) 1.15-1.45 (m, 2H), 1.71-1.91 (m, 2H), 1.92-2.19 (m, 1H), 2.25-2.51 (m 2H), 2.52-2.95 (m, 4H), 3.01-3.29 (m, 5H), 3.51-3.72 (m, 1H), 4.19-4.40 (m, 4H), 6.47-6.63 (m, 2H), 6.67-6.87 (m, 1H), 7.15-7.41 (m, 4H).

$[\text{M}+\text{H}]^+=495.6$

实施例 9 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-甲氧基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-5-己烯基]-哌嗪

4,4-二乙氧基-2-(2-三氟甲氧基苯基)-丁醛(化合物 9a)

按照化合物 6f(备选方法)所述步骤得到标题化合物,但是使用化合物 6f 代替化合物 6I,作为原料。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(CH_2Cl_2 -MeOH 99:1),得到标题产物,为黄色透明油(41.9 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.11-1.34 (m, 6H); 1.85-2.04 (m, 1H); 2.41-

2.62 (m, 1H); 3.34-3.77 (m, 4H); 4.08-4.19 (m, 1H); 4.39-4.51 (m, 1H);
7.19-7.42 (m, 4H); 9.66 (s, 1H)。

6,6-二乙氧基-4-(2-三氟甲氧基苯基)-己-1-烯-3-醇 (化合物 9b)

- 5 按照实施例 6 的化合物所述的相同步骤得到标题产物,但使用溴化乙烯基镁(1M, 在 THF 中)代替溴化乙基镁(在 THF 中), 并使用化合物 9a 为原料。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc 4:6)。产率: 63.1%。

¹H-NMR (*CDCl*₃, δ): 1.04-1.32 (m, 6H); 1.93-2.09 (m, 1H); 2.01-2.39 (m, 1H); 2.51 (bs, 1H); 3.28-3.75 (m; 5H); 4.18-4.36 (m, 2H);
10 5.01-5.22 (m, 2H); 5.67-5.87 (m, 1H); 7.14-7.43 (m, 4H)。

4-甲氧基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丁烯-3-醛 二乙基乙缩醛 (化合物 9c)

- 15 如化合物 1d 所述合成标题化合物,使用化合物 9b 代替化合物 1c 作为原料。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

¹H-NMR (*CDCl*₃, δ): 1.01-1.42 (m, 6H); 1.86-2.04 (m, 1H); 2.24-2.43 (m, 1H); 3.24 (s, 3H); 3.30-3.79 (m, 6H); 4.13-4.28 (m, 1H);
4.98-5.17 (m, 2H); 5.50-5.71 (m, 1H); 7.13-7.29 (m, 3H); 7.31-7.48 (m, 1H)。

20

4-甲氧基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丁-3-烯醛 (化合物 9d)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 9c 代替化合物 1d。进行普通工艺步骤之后,所得标题化合物无需进一步纯化即可用于下一步中。

- 25 ¹H-NMR (*CDCl*₃, δ): 2.58-2.76 (m, 1H); 2.81-3.06 (m, 1H); 3.24 (s, 3H); 3.59-3.72 (m, 1H); 3.73-3.91 (m, 1H); 4.99-5.17 (m, 2H); 5.43-5.67 (m, 1H); 7.13-7.41 (m, 4H); 9.61-9.69 (m, 1H)。

30 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-甲氧基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-5-己烯基]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用化合物 9d 代替

化合物 1e 和 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。进行急骤色谱法 (PE - 丙酮 6:4) 之后的产率为 34.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.74-1.93 (m, 1H); 2.09-2.42 (m, 3H); 2.48-2.71 (m, 4H); 2.89-3.28 (m, 4H); 3.18-3.31 (m, 4H); 3.54-3.68 (m, 1H);
5 4.17-4.38 (m, 4H); 4.96-5.30 (m, 2H); 5.47-5.68 (m, 1H); 6.47-6.63 (m, 2H); 6.71-6.85 (m, 1H); 7.12-7.31 (m, 3H); 7.32-7.48 (m, 1H)。

实施例 10 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚基]-哌嗪

10 4-氧-3-苯基庚醛二乙基乙缩醛 (化合物 10a)

按照化合物 2b 所述步骤得到标题化合物, 但使用 1-苯基-2-戊酮代替化合物 2a。所述粗产物通过急骤色谱法纯化 (EtOAc-PE 95:5)。产率: 59.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.78-0.88 (m, 3H), 1.10-1.31 (m, 8H), 1.42-1.72 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 3H), 3.31-3.90 (m, 4H), 4.18-4.35 (m, 1H),
15 7.05-7.42 (m, 5H)。

4-羟基-3-苯基庚醛二乙基乙缩醛 (化合物 10b)

按照化合物 1c 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 10a 代替化合物 1b。经过普通工艺步骤之后, 所述粗产物通过急骤色谱法纯化 (EtOAc-PE
20 2:8)。产率: 73.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.70-0.82 (m, 3H), 0.90-1.48 (m, 12H), 2.10-2.57 (m, 2H), 3.32-3.94 (m, 4H), 4.08-4.30 (m, 1H), 5.18-5.35 (m, 1H),
7.05-7.42 (m, 5H)。

25 4-甲氧基-3-苯基庚醛二乙基乙缩醛 (化合物 10c)

按照化合物 1d 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 10b 代替化合物 1c。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.70-0.82 (m, 3H), 1.02-1.48 (m, 12H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.20-3.80 (m, 7H), 4.15-4.35 (m, 1H),
30 7.05-7.42 (m, 5H)。

4-甲氧基-3-苯基庚醛(化合物 10d)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 10c 代替化合物 1c。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.70-1.59 (m, 7H), 2.81-2.95 (m, 2H), 3.22-3.61 (m, 5H), 7.05-7.42 (m, 5H)。 9.75 (s, 1H)

1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚基]-哌嗪

10 使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 10d 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。进行急骤色谱法 ($\text{EtOAc-PE-MeOH/NH}_3$ 1:1:0.2-8:2:0.2) 之后的产率为 39.5%。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.78-0.91 (m, 3H), 1.20-1.48 (m, 4H), 1.90-2.07 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 4H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 4.20-4.38 (m, 4H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H)。

20 实施例 11 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-戊基]-哌嗪

4-氧-3-苯基戊醛二乙基乙缩醛(化合物 11a)

使用化合物 2b 所述的方法制备标题化合物, 但使用 1-苯基丙酮(市售的)代替化合物 2a。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。产率: 93%。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.10-1.25 (m, 6H), 1.82-2.17 (m, 4H), 2.32-2.50 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 4H), 3.82 (t, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 7.15-7.39 (m, 5H)。

4-羟基-3-苯基戊醛二乙基乙缩醛(化合物 11b)

30 按照化合物 1c 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 11a 代替化合物 1b。经过普通工艺步骤之后, 所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。产率: 60%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.00-1.32 (m, 9H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.89-2.17 (m, 2H), 2.68-2.81 (m, 1H), 3.28-3.71 (m, 4H), 3.82-4.02 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 1H), 7.12-7.41 (m, 5H)。

5 4-甲氧基-3-苯基戊醛二乙基乙缩醛 (化合物 11c)

使用化合物 1d 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 11b 代替化合物 1c。所述粗产物通过急骤色谱法纯化 (EtOAc 5-PE 95)。

4-甲氧基-3-苯基戊醛 (化合物 11d)

10 按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 11c 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可下一步中。

1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-戊基]-哌嗪

15 使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 9d 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。进行急骤色谱法 (EtOAc -PE - MeOH/ NH_3 8:2:0.1-8:2:0.3) 之后的产率为 15.5%。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.04 (d, 3H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.97-3.12 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 4.18-4.38 (m, 4H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.71-6.82 (t, 1H), 7.15-7.33 (m, 5H)。

25 **实施例 12** 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-丙氧基-3-苯基)-庚基]-哌嗪

4-丙氧基-3-苯基庚醛 (化合物 12a)

使用化合物 1d 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 10b 代替化合物 1c。所述粗产物通过急骤色谱法纯化 (EtOAc 5-PE 95)。

30 4-丙氧基-3-苯基庚醛 (化合物 12b)

使用化合物 1d 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 12a 代替化

合物 1c。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。

1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚基]-哌嗪

- 5 使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 12b 代替化合物 1e,并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。进行急骤色谱法(EtOAc-PE-MeOH/NH₃ 4:6:0.1-EtOAc-MeOH/NH₃ 97:3)之后的产率为 9.5%。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.72-0.92 (m, 6H), 1.15-1.61 (m, 6H), 1.89-2.08 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.78-2.92 (m, 1H), 2.97-3.12 (m, 4H), 3.28-3.43 (m, 3H), 4.18-4.38 (m, 4H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.71-6.82 (t, 1H), 7.15-7.33 (m, 5H)。

实施例 13 1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

2-(2-环己基-2-氧乙基)-苯并腈(化合物 13a)

向 0.47g 2-苄基腈的 4ml THF 的溶液中加入 0.535 ml 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU),并在-78℃下冷却所述混合物;在 5 分钟内在 THF 中滴加 2.22 ml 2M LDA 的溶液,然后在相同温度下搅拌所述反应混合物 15 分钟。接着在 4 ml THF 中滴加 0.757g N-甲基-N-甲氧基环己烷碳酰胺。1 小时之后,在-78℃下搅拌,用 10% NH₄Cl 水溶液骤冷所述反应混合物。将所述温度升至室温,并用 EtOAc(2x20ml)提取所述混合物,用 30ml 盐水洗涤,Na₂SO₄ 干燥并在真空中蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法(PE - EtOAc 85:15-1:1)纯化,得到 0.34 g 标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10-2.05 (m, 10H); 2.45-2.602 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 7.20-7.43 (m, 2H); 7.48-7.70 (m, 2H);

3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧丁醛二乙基乙缩醛 e (化合物 13b)

使用化合物 2b 所述的方法制备标题化合物,但使用化合物 13a 代替化合物 2a。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(甲苯-EtOAc 97:3)。产率: 39.1%。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.05-1.90 (m, 15H); 1.90-2.05 (m, 2H); 2.32-2.60

(m, 2H); 3.20-3.70 (m, 4H); 4.30 (t, 1H); 4.55 (t, 1H); 7.30-7.45 (m, 2H); 7.55 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H)

3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧丁醛(化合物 13c)

- 5 使用化合物 1d 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 13b 代替化合物 1c。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.00-1.90 (m, 10H); 2.05-2.15 (m, 1H); 2.35-2.50 (m, 1H); 2.70 (dd, 1H); 3.45 (dd, 1H); 4.85 (dd, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.30-7.40 (m, 1H); 7.50-7.60 (m, 1H); 7.75 (dd, 1H)

10

1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

- 使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 13c 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE :EtOAc 6:4), 得到标题化合物(79.5%)。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.10-2.10 (m, 11H); 2.20-2.50 (m, 4H); 2.50-2.75 (m, 4H); 2.92-3.20 (m, 4H); 4.20-4.38 (m, 4H); 4.55 (t, 1H); 6.48-6.65 (m, 2H); 6.70-6.85 (m, 1H); 7.30-7.45 (m, 2H); 7.45-7.60 (m, 1H); 7.65-7.75 (m, 1H)

20

实施例 14 (RS,SR)-1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

- 使用化合物 1c 所述方法合成标题化合物, 但使用实施例 14 的化合物代替化合物 1b。经过普通工艺步骤之后, 所述粗产物通过急骤色谱法(PE - EtOAc - NH_3/MeOH 65:35:3)纯化, 得到标题化合物(70.5%)。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.80-1.40 (m, 7H); 1.45-1.80 (m, 5H); 1.85-2.05 (m, 1H); 2.20-2.50 (m, 2H); 2.50-2.80 (m, 4H); 2.95-3.20 (m, 4H); 3.30-3.50 (m, 1H); 3.50-3.65 (m, 1H); 4.20-4.40 (m, 4H); 4.40-5.90 (bs, 1H); 6.50-6.67 (m, 2H); 6.70-6.85 (m, 1H); 7.20-7.40 (m, 1H); 7.50-7.68 (m, 2H); 7.93-8.08 (m, 1H)

30

实施例 14a (RS)-1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪 (室温下的对映体=30.298 分钟。)

通过使用 Chiralpak AD(0.46x25cm)并用 n-己烷-EtOH 95:5 洗脱(流速=1 ml/min; 探测器 UV 254nm)的手性柱色谱法分离实施例 14 的化合物,得到这种化合物。

实施例 14b (SR)-1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪 (室温下的对映体=34.834 分钟)

10 通过使用 Chiralpak AD(0.46x25cm)并用 n-己烷-EtOH 95:5 洗脱(流速=1 ml/min; 探测器 UV 254nm)的手性柱色谱法分离实施例 14 的化合物,得到这种化合物。

实施例 15 1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-氧丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 13c 代替化合物 1e,并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE :EtOAc 6:4),得到标题化合物(82 %).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.00-2.10 (m, 11H); 2.15-2.75 (m, 8H); 2.75-3.15 (m, 4H); 3.90 (s, 3H); 4.55 (t, 1H); 6.50-6.70 (m, 2H); 6.80-6.95 (m, 1H); 7.30-7.42 (m, 2H); 7.45-7.60 (m, 1H); 7.60-7.72 (m, 1H)

实施例 16 1-[3-(2-氰基苯基)-4-环己基-4-羟基丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

25 使用化合物 1c 所述方法合成标题化合物,但是使用实施例 14 的化合物代替化合物 1b。经过普通工艺步骤之后,所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc - NH_3/MeOH 65:35:3),得到标题化合物(51.3 %).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.90-1.20 (m, 6H); 1.40-1.85 (m, 5H); 1.90-2.10 (m, 2H); 2.20-2.45 (m, 2H); 2.50-2.85 (m, 4H); 2.90-3.15 (m, 4H); 3.32-3.50 (m, 1H) 3.50-3.65 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.60-5.20 (bs, 1H);

6.55-6.68 (m, 2H); 6.80-6.92 (m, 1H); 7.28-7.36 (m, 1H); 7.45-7.68 (m, 2H); 7.95-8.05 (m, 1H)

5 实施例 17 1-(4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

4,4-二甲氧基-2-苯基丁腈(化合物 17 a)

按照化合物 6b 所述步骤合成标题化合物,但使用 2-溴代乙醛二甲基乙缩醛代替烯丙基溴,并使用苯乙腈代替 2-三氟甲氧基苯乙腈。在 2 小时内自然加热至室温之后,所述反应混合物再回流 2 小时。经过普通工艺步骤之后,所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE-EtOAc 9:1),得到标题产物 (72.1%),为淡黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.02-2.36 (m, 2H); 3.39 (d, 6H); 3.76-4.01 (m, 1H); 4.41-4.54 (m, 1H); 7.30-7.48 (m, 5H)。

15 4,4-二甲氧基-2-苯基丁醛(化合物 17b)

按照化合物 6f 所述步骤(备选方法)得到标题化合物,但使用原料化合物 17a 代替化合物 6I。进行普通工艺步骤之后,所述粗产物通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 - EtOAc 95:5)纯化,得到标题化合物(73.2 %)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.83-2.02 (m, 1H); 2.39-2.58 (m, 1H); 3.32 (d, 6H); 3.66-3.81 (m, 1H); 4.23-4.38 (m, 1H); 7.07-7.48 (m, 5H); 9.61-9.70 (m, 1H)。

4-环己基-4-羟基-3-苯基丁醛二甲基乙缩醛(化合物 17c)

25 按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 17b 代替化合物 6f,并使用氯化环己基镁(2M 溶胶,在 THF 中)代替氯化乙基镁。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(CH_2Cl_2 - 丙酮 9:1),得到标题产物。(55 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.97-2.09 (m, 12H); 2.27-2.45 (m, 1H); 2.88-3.03 (m, 1H); 3.31 (d, 6H); 3.41-3.53 (m, 1H); 4.11-4.22 (m, 1H); 7.21-7.43 (m, 5H)。

30 所述 OH 信号不可检测。

4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁醛二甲基乙缩醛 (化合物 17d)

如化合物 1d 所述合成标题化合物, 但是使用原料化合物 17c 代替化合物 1c。用 E_2O 提取之后, 所述粗产物通过急骤色谱法纯化 (PE - EtOAc 8:2), 得到标题产物。(71.4 %).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ): 0.98-1.37 (m, 6H); 1.49-1.98 (m, 6H); 2.17-2.33 (m, 1H); 2.82-3.02 (m, 2H); 3.21 (dd, 6H); 3.37 (s, 3H); 3.94-4.08 (m, 1H); 7.17-7.39 (m, 5H).

10 4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁醛 (化合物 17e)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 17d 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ): 0.93-1.86 (m, 12H); 2.61-2.79 (m, 2H); 3.01-3.16 (m, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.41-3.59 (m, 1H); 7.15-7.39 (m, 5H); 9.53-9.61 (m, 1H).

1-(4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 17e 代替化合物 1e 和 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法 (PE : Me_2CO 75:25) 纯化, 得到标题化合物 (77.4 %).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ): 0.97-1.31 (m, 6H); 1.48-1.99 (m, 6H); 2.07-2.28 (m, 3H); 2.42-2.67 (m, 4H); 2.71-2.90 (m, 1H); 2.92-3.26 (m, 5H); 3.3 (s, 3H); 4.17-4.38 (m, 4H); 6.45-6.64 (m, 2H); 6.66-6.84 (m, 1H); 7.12-7.34 (m, 5H).

30 **实施例 18 1-(4-环己基-4-甲氧基-3-苯基丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪**

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 17e 代替

化合物 1e 和 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE :Me₂CO 75:25), 得到标题化合物(79.8 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.97-1.37 (m, 6H); 1.46-1.98 (m, 6H); 2.07-2.31 (m, 3H); 2.42-2.71 (m, 4H); 2.74-2.80 (m, 1H); 2.81-3.18 (m, 5H); 3.39 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 6.49-6.68 (m, 2H); 6.77-6.92 (m, 1H); 7.13-7.38 (m, 5H)。

实施例 19 1-(4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁醛二甲基乙缩醛 (化合物 19a)

如化合物 1d 所述合成标题化合物, 但是使用原料化合物 17c 代替化合物 1c, 并使用乙基碘代替甲基碘。在 E₂O 提取之后, 所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE - EtOAc 8:2), 得到标题产物。(50.7 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.91-1.34 (m, 9H); 1.42-1.99 (m, 6H); 2.14-2.34 (m, 1H); 2.80-2.94 (m, 1H); 3.00-3.11 (m, 1H); 3.22 (d, 6H); 3.41-3.57 (m, 2H); 3.92-4.08 (m, 1H); 7.14-7.35 (m, 5H)。

4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁醛 (化合物 19b)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 19a 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.91-1.39 (m, 8H); 1.48-1.88 (m, 6H); 2.57-2.89 (m, 2H); 3.08-3.20 (m, 1H); 3.23-3.40 (m, 1H); 3.41-3.61 (m, 2H); 7.13-7.38 (m, 5H); 9.57-9.66 (m, 1H)。

1-(4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 19b 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE :Me₂CO 8:2)纯化, 得到标题化合物(60.6 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.97-1.32 (m, 9H); 1.42-1.99 (m, 6H); 2.04-2.36 (m, 3H); 2.46-2.69 (m, 4H); 2.71-2.90 (m, 1H); 2.94-3.21 (m, 5H); 3.26-3.61 (m, 2H); 4.17-4.39 (m, 4H); 6.48-6.74 (m, 2H); 6.68-6.83 (m, 1H); 7.14-7.37 (m, 5H)。

5

实施例 20 1-(4-环己基-4-乙氧基-3-苯基丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 19b 代替化合物 1e, 并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法 (PE : Me_2CO 75:25) 纯化, 得到标题化合物 (73 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.96-1.40 (m, 9H); 1.44-1.99 (m, 6H); 2.05-2.34 (m, 3H); 2.42-2.69 (m, 4H); 2.74-2.90 (m, 1H); 2.92-3.16 (m, 5H); 3.21-3.60 (m, 2H); 4.83 (s, 3H); 6.52-6.68 (m, 2H); 6.78-6.93 (m, 1H); 7.12-7.36 (m, 5H)。

15

实施例 21 1-(4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁醛二甲基乙缩醛 (化合物 21a)

如化合物 1d 所述合成标题化合物, 但使用原料化合物 17c 代替化合物 1c, 并使用烯丙基溴代替甲基碘。在室温下所述反应混合物搅拌 8 小时, 并在 45°C 下搅拌 5 小时。Et₂O 进行提取, 并通过柱色谱法 (PE - EtOAc 85:15) 纯化, 得到标题化合物 (48.5 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.94-1.38 (m, 6H); 1.51-2.01 (m, 6H); 2.16-2.34 (m, 1H); 2.82-3.01 (m, 1H); 3.07-3.19 (m, 1H); 3.21 (d, 6H); 3.72-3.88 (m, 1H); 3.90-4.07 (m, 2H); 5.04-5.32 (m, 2H); 5.77-6.00 (m, 1H); 7.16-7.37 (m, 5H)。

25

4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁醛 (化合物 21b)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 21a 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。(99.3%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.93-1.41 (m, 6H); 1.47-2.01 (m, 6H); 2.62-2.91 (m, 1H); 3.14-3.29 (m, 1H); 3.41-3.60 (m, 1H); 3.71-4.03 (m, 2H); 5.01-5.32 (m, 2H); 5.73-5.98 (m, 1H); 7.08-7.41 (m, 5H); 9.56-9.69 (m, 1H)。

5

1-(4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 21b 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE : Me_2CO 7:3)纯化,得到标题化合物(64.1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.98-1.40 (m, 6H); 1.48-1.98 (m, 6H); 1.88-2.00 (m, 2H); 2.08-2.31 (m, 3H); 2.39-2.71 (m, 4H); 2.2.78-2.94 (m, 1H); 2.96-3.21 (m, 5H); 3.72-4.06 (m, 2H); 4.68-4.87 (m, 4H); 15 5.05-5.34 (m, 2H); 5.81-6.02 (m, 1H); 6.47-6.63 (m, 2H); 6.80-6.88 (m, 1H); 7.11-7.37 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+= 491$

实施例 22 1-(4-烯丙基氧-4-环己基-3-苯基丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 21b 代替化合物 1e, 并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE : Me_2CO 7:3)纯化,得到标题化合物(77.1 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.98-1.41 (m, 6H); 1.47-2.01 (m, 6H); 2.09-2.28 (m, 3H); 2.41-2.70 (m, 4H); 2.79-2.92 (m, 1H); 2.93-3.09 (m, 4H); 3.11-3.22 (m, 1H); 3.77-3.89 (m, 4H); 3.39-4.08 (m, 1H); 5.07-5.34 (m, 2H); 5.79-6.01 (m, 1H); 6.51-6.68 (m, 2H); 6.69-6.92 (m, 1H); 25 7.13-7.37 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+= 481$

30

实施例 23 1-(4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代丁醛二甲基乙缩醛 (化合物 23a)

如化合物 1d 所述合成标题化合物,但使用原料化合物 17c 代替化合物 1c, 5 并使用炔丙基溴代替甲基碘。所述反应混合物在室温下搅拌 8 小时,在 45℃ 下搅拌 5 小时。进行 Et₂O 提取,并通过柱色谱法(PE - EtOAc 85:15)纯化,得到标题化合物(50%)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.90-1.41 (m, 6H); 1.48-1.74 (m, 5H); 1.75-1.89 (m, 1H); 1.90-2.04 (m, 1H); 2.18-2.37 (m, 1H); 2.38-2.44 (m, 1H); 10 2.88-3.04 (m, 1H); 3.21 (d, 6H); 3.90-4.17 (m, 3H); 7.12-7.37 (m, 5H)。

4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代-3-苯基丁醛(化合物 23b)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 23a 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。(99 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.81-1.41 (m, 6H); 1.49-1.90 (m, 5H); 2.39-2.51 (m, 1H); 2.66-2.88 (m, 1H); 2.89-3.08 (m, 1H); 3.31-3.42 (m, 1H); 3.43-6.59 (m, 1H); 3.97-4.19 (m, 2H); 7.12-7.39 (m, 5H); 9.57-9.69 (m, 1H)。

20 1-(4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 23b 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE :Me₂CO 7:3), 得到标题化合物(67.1 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.98-1.39 (m, 6H); 1.48-1.99 (m, 6H); 2.11-2.29 (m, 3H); 2.39-2.46 (m, 1H); 2.47-2.71 (m, 4H); 2.82-3.96 (m, 1H); 2.97-3.12 (m, 4H); 3.17-3.29 (m, 1H); 3.95-4.16 (m, 2H); 4.17-4.38 (m, 4H); 6.48-6.72 (m, 2H); 6.69-6.83 (m, 1H); 7.12-7.35 (m, 5H)

30 [M+H]⁺=489

实施例 24 1-(4-环己基-3-苯基-4-炔丙基氧代丁基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 23b 代替化合物 1e 和 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-
5 哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE:Me₂CO 8:2),得到标题化合物(66.2%)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.99-1.41 (m, 6H); 1.51-2.00 (m, 6H); 2.11-2.29 (m, 3H); 2.39-2.46 (m, 1H); 2.47-2.70 (m, 4H); 2.78-3.12 (m, 5H); 3.13-3.29 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.96-4.17 (m, 2H); 6.51-6.67 (m, 2H);
10 6.79-7.94 (m, 1H); 7.11-7.34 (m, 5H)。

[M+H]⁺=479

实施例 25 1-(4-环己基-3-苯基-4-丙氧基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

15 4-环己基-3-苯基-4-丙氧基丁醛二甲基乙缩醛(化合物 25a)

如化合物 1d 所述合成标题化合物,使用原料化合物 17c 代替化合物 1c 和丙基溴代替甲基碘。所述反应混合物在室温下搅拌 8 小时,并在 45℃下搅拌 5 小时。进行 Et₂O 提取,并通过柱色谱法(PE - EtOAc 85:15)纯化,得到标题化合物(32.7%)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.91 (t, 3H); 0.99-1.32 (m, 6H); 1.45-1.98 (m, 10H); 2.19-2.38 (m, 1H); 2.83-2.99 (m, 1H); 3.01-3.10 (m, 1H); 3.16-3.29 (m, 5H); 3.31-3.5 (m, 1H); 3.91-4.08 (m, 1H); 7.13-7.34 (m, 5H)。

25 4-环己基-3-苯基-4-丙氧基丁醛(化合物 25b)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 25a 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。(99.3%)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.80-0.95 (m, 3H); 0.96-1.37 (m, 6H); 1.41-1.88 (m, 7H); 2.57-3.09 (m, 3H); 3.11-3.59 (m, 3H); 7.11-7.39 (m, 5H);
30 9.10-9.15 (m, 1H)。

1-(4-环己基-3-苯基-4-丙氧基丁基)-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 25b 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化(PE :Me₂CO 8:2), 得到标题化合物(50.7 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.93 (t, 3H); 0.99-1.37 (m, 6H); 1.44-1.98 (m, 8H); 2.10-2.31 (m, 3H); 2.41-2.69 (m, 4H); 2.72-2.90 (m, 1H); 2.95-3.18 (m, 5H); 3.20-3.98 (m, 2H); 4.19-4.37 (m, 4H); 6.48-6.67 (m, 2H); 6.69-6.83 (m, 1H); 7.11-7.36 (m, 5H)。

[M+H]⁺=493

实施例 26 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基)-己基哌嗪

4-氧-2-苯基丁腈(化合物 26a)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 17a 代替化合物 1d。经过普通工艺步骤之后, 所得标题化合物无需进一步纯化即可用于下一步中。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.94-3.29 (m, 2H), 4.31-4.45 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 9.78 (bs, 1H)。

1-(3-氰基-3-苯基丙基)-4-(2,3-二氢苯并-1,4-二噁英-5-基)-哌嗪 (化合物 26b)

按照实施例 1 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 26a 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。通过急骤色谱法(PE - EtOAc 4:6)进行纯化, 标题化合物(85 %)。油。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.01-2.29 (m, 2H), 2.31-2.72 (m, 6H), 3.02-3.22 (m, 4H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 6.50-6.62 (m, 2H), 6.73-6.85 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H)。

1-(2,3-二氢苯并-1,4-二噁英-5-基)-4-(3-甲酰基-3-苯基丙基)-哌嗪
(化合物 26c)

按照化合物 6f 所述步骤(备选方法)得到标题化合物, 但使用原料化合物
5 26b 代替化合物 6h。通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 -MeOH 95:5)纯化, 得到标题化合物
(60 %)。油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.88-2.02 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.52-2.98
(m, 4H), 2.99-3.31 (m, 4H), 3.63-3.77 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 4H),
6.48-6.67 (m, 2H), 6.68-6.85 (m, 1H), 7.21-7.43 (m, 5H), 9.79 (bs, 1H)。

10

1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基己基)-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 26c
代替化合物 6f。

所述粗产物通过急骤色谱法纯化(CH_2Cl_2 - MeOH/ NH_3 97:3), 得到标题产
15 物, 为黄色透明油(22.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.79-1.01 (m, 3H) 1.02-1.79 (m, 4H), 1.80-1.98
(m, 1H), 1.99-2.24 (m, 1H), 2.26-2.96 (m 6H), 2.98-3.33 (m, 4H), 3.41-3.79
(m, 1H), 4.18-4.38 (m, 4H), 6.45-6.68 (m, 2H), 6.69-6.87 (m, 1H),
7.19-7.38 (m, 5H)。

20 $[\text{M}+\text{H}]^+=397.4$

实施例 27 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基)-
庚基]-哌嗪

与实施例 12 的化合物, 一起得到的标题化合物, 作为主要杂质。通过急
25 骤色谱法(EtOAc- MeOH/ NH_3 95:5) 纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.78-0.92 (m, 3H), 1.15-1.3 (m, 5H), 1.80-2.08
(m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.52-2.83 (m, 5H), 3.02-3.18 (m, 4H),
3.65-3.79 (m, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.71-6.82 (t,
1H), 7.15-7.33 (m, 5H)。

30

实施例 28 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基己-

5-基]-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f, 并使用氯化乙烯基镁(1M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 97:3)纯化, 得到标题产物, 为黄色透明油 (66 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.35-1.85 (br, 1H), 1.86-2.28 (m, 2H), 2.30-2.91 (m, 7H), 2.98-3.25 (m, 4H), 3.43-3.81 (m, 1H), 4.19-4.40 (m, 4H), 4.90-5.35 (m, 2H), 5.66-5.89 (m, 1H), 6.47-6.69 (m, 2H), 6.71-6.85 (m, 1H), 7.14-7.42 (m, 5H)。

10 $[\text{M}+\text{H}]^+=395.3$

实施例 29 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-5-甲基-3-苯基)-己基]-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f, 并使用氯化异丙基镁(2M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 98:2)纯化, 得到标题产物, 为白色固体(35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.73-0.95 (m, 6H), 1.30-1.48 (m, 1H), 1.76-1.95 (m, 1H), 1.96-2.21 (m, 1H), 2.22-2.48 (m, 2H), 2.49-2.95 (m, 5H), 2.96-3.28 (m, 4H), 3.52-3.73 (m, 1H), 4.19-4.41 (m, 4H), 5.02-5.68 (bs, 1H), 6.49-6.63 (m, 2H), 6.75-6.87 (m, 1H), 7.15-7.39 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=411.7$

实施例 30 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基)-戊基]-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f, 并使用氯化甲基镁(3M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1)纯化, 得到标题产物, 为白色固体(42 %), 其特征在于 7:3 (RS, RS)-(RS, SR)混合物。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.85-1.15 (m, 3H), 1.41-1.67 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 1H), 1.96-2.24 (m, 1H), 2.25-3.29 (m, 10H), 3.81-3.99 (m, 1H),

4.19-4.39 (m, 4H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.72-6.87 (m, 1H), 7.14-7.41 (m, 5H)。

$[M+H]^+=383.6$

5 **实施例 31** 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-基)-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f,并使用溴化 1-丙炔镁(0.5 M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

10 所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1)纯化,得到标题产物,为淡黄色固体(35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.72-1.89 (m, 3H), 1.91-2.21 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.51-2.82 (m, 4H), 2.83-3.24 (m, 5H), 3.51-3.73 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 4H), 4.42-4.61 (m, 1H), 6.48-6.63 (m, 2H), 6.73-6.82 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H)。

15 $[M+H]^+=407.4$

实施例 32 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚-5-基)-哌嗪

20 按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f,并使用溴化 1-丙烯基镁(0.5M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1)纯化,得到标题产物,为淡黄色固体(83%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.31-2.31 (m, 8H), 2.32-2.91 (m, 6H), 2.92-3.28 (m, 4H), 4.17-4.33 (m, 4H), 5.23-5.75 (m, 2H), 6.48-6.63 (m, 2H), 6.71-6.84 (m, 1H), 7.12-7.39 (m, 5H)。

$[M+H]^+=409.6$

实施例 33 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基己-5-炔基(ynyl))-哌嗪

30 按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f,并使用溴化 1-乙炔基镁(0.5M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

所述粗产物纯化两次，第一次通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1)，第二次通过制备型 LC，得到标题产物，为白色固体(8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.11-1.99 (br, 1H), 2.01-2.25 (m, 2H), 2.27-2.31 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 2H), 2.61-2.82 (m, 4H), 2.85-3.22 (m, 5H),
5 4.18-4.32 (m, 4H), 6.47-6.62 (m, 2H), 6.74-6.86 (m, 1H), 7.19-7.41 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=393.7$

10 实施例 34 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基庚-6-基)-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物，但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f，并使用溴化烯丙基镁(1M THF 溶液)代替氯化乙基镁。

所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1)纯化，得到标题产物，为褐色油(27%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.41-1.72 (br, 1H), 1.73-2.25 (m, 4H), 2.26-2.50 (m, 2H), 2.51-2.91 (m, 5H), 3.03-3.24 (m, 4H), 3.78-3.92 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 4H), 4.92-5.17 (m, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.51-6.64 (m, 2H), 6.67-6.84 (m, 1H), 7.11-7.40 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=409.7$

20

实施例 35 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-6-甲基-3-苯基庚-5-烯炔基)-哌嗪

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物，但使用原料化合物 26c 代替化合物 6f，并使用 2-甲基-溴化 1-丙烯基镁(0.5M THF 溶液)代替氯化乙基镁。所述粗产物通过急骤色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1)纯化两次，之后
25 通过制备 LC 进行纯化，得到标题产物，为白色固体(10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.12-1.85 (m, 8H), 1.87-2.02 (m, 1H), 2.03-2.29 (m, 1H), 2.30-2.91 (m, 6H), 2.93-3.21 (m, 4H), 4.17-4.35 (m, 4H),
4.36-4.48 (m, 1H), 4.96-5.22 (m, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.75-6.85 (m,
30 1H), 7.12-7.38 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=423.8$

实施例 36 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-6-甲基-3-苯基)-庚基]-哌嗪

向 0.708 ml 2 M 氯化异丁基镁(在 THF 中)在 3ml THF 中的溶液中加入 0.226 g LiClO₄。所述混合物在室温下搅拌 1 小时;之后,滴加在 3ml THF 中的 0.13g 化合物 26c。所述反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用饱和 NH₄Cl 水溶液骤冷,碱化并用 EtOAc 提取。将所述混合的提取物干燥(Na₂SO₄)并蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法(CH₂Cl₂ - MeOH 99:1)纯化,得到标题产物,为象牙白色固体(54.6 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.68-1.01 (m, 8H), 1.12-1.38 (m, 2H), 1.65-1.85 (m, 1H), 2.03-2.29 (m, 1H), 2.30-2.52 (m, 1H), 2.53-2.83 (m, 2H), 2.84-3.47 (m, 9H), 3.73-3.92 (m, 1H), 4.18-4.39 (m, 4H), 6.49-6.65 (m, 2H), 6.67-6.87 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H)。

[M+H]⁺=425.2

实施例 37 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基丁基)-哌嗪

与实施例 36 的化合物一起得到标题化合物。通过急骤色谱法纯化得到标题产物为油。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.36-1.64 (m, 1H), 1.81-2.05 (m, 2H), 2.50-2.73 (m, 4H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.94-3.27 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 2H), 4.20-4.39 (m, 4H), 6.10-6.45 (br, 1H), 6.46-6.62 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 1H), 7.13-7.37 (m, 5H)。

[M+H]⁺=369.7

实施例 38 (RS, SR)-1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-3-苯基戊基)-哌嗪

与实施例 11 的化合物一起得到标题化合物。通过急骤急骤法纯化得到标题产物,为油,其特征在于纯的(RS, SR)非对映体。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.85-1.12 (m, 3H), 1.80-2.21 (m, 3H), 2.32-2.45 (m, 2H), 2.46-2.83 (m, 5H), 2.95-3.17 (m, 4H), 3.92-4.01 (m, 1H),

4.18-4.37 (m, 4H), 6.45-6.61 (m, 2H), 6.72-6.85 (m, 1H), 7.11-7.38 (m, 5H)。

$[M+H]^+ = 383.6$

5 **实施例 39 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-氧丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪**

2-(2-环己基-2-氧乙基)-N,N-二甲基苯酰胺(化合物 39a)

如化合物 13a 所述得到标题化合物。经过普通工艺步骤之后,所述粗产物通过急骤色谱法(PE - EtOAc 1:1)纯化,得到标题化合物(34.6%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.11-1.50 (m, 5H); 1.61-1.98 (m, 6H); 2.84 (d, 3H); 3.04 (d, 3H); 3.81-4.02 (m, 2H); 7.11-7.42 (m, 5H)。

$[M+H]^+ = 274$

4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基)-4-氧丁醛二甲基乙缩醛 e (化合物

15 39b)

使用化合物 2b 所述方法制备标题化合物,但使用化合物 39a 代替化合物 2a。所述粗产物通过急骤色谱法(PE - Me₂CO 75:25)纯化。产率:21.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.94-1.49 (m, 5H); 1.51-1.83 (m, 5H); 1.84-2.01 (m, 1H); 1.36-1.69 (m, 2H); 2.88 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 3.31
20 (d, 6H); 4.12-4.34 (m, 2H); 7.12-7.39 (m, 4H)。

4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基)-4-氧丁醛(化合物 39c)

按照化合物 1d 所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 39b 代替化合物 1c。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.90-2.12 (m, 12H); 2.60-3.32 (m, 8H); 4.39-4.58
25 (m, 1H); 7.04-7.51 (m, 4H); 9.63-9.72 (m, 1H)

1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-氧丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 39c 代替
30 化合物 1e,并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE :Me₂CO 6:4)纯化,得

到标题化合物(65 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.03-2.01 (m, 11H); 2.23-2.42 (m, 3H); 2.44-2.72 (m, 5H); 2.91 (s, 3H); 3.97-3.13 (m, 4H); 3.19 (s, 3H); 4.13-4.38 (m, 5H); 6.48-6.63 (m, 2H); 6.70-6.84 (m, 1H); 7.13-7.39 (m, 4H)。

5 $[\text{M}+\text{H}]^+=520$

实施例 40 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-羟基丁基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用化合物 1c 所述步骤合成标题化合物,但是使用实施例 39 的化合物代
10 替化合物 1b。经过普通工艺步骤之后,所述粗产物通过急骤色谱法($\text{PE}-\text{Me}_2\text{CO}-\text{NH}_3/\text{MeOH}$ 7:3:0.2)纯化,得到标题化合物(65.2 %)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=522.45$

实施例 41 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-
15 氟-2-甲氧基苯基)哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 39c 代替
化合物 1e,并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯
基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法($\text{PE}:\text{Me}_2\text{CO}$ 6:4)纯化,得到标题化合物
(64.5 %)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.03-2.02 (m, 11H); 2.17-2.37 (m, 3H); 2.41-2.73 (m, 5H); 2.94 (s, 3H); 2.95-3.12 (m, 4H); 3.17 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.11-4.27 (m, 1H); 6.51-6.69 (m, 2H); 6.78-6.92 (m, 1H); 7.12-7.41 (m, 4H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=510$

25

实施例 42 1-[4-环己基-3-(2-二甲基氨基羰基苯基)-4-羟基丁基]-4-(4-
(4-氟-2-甲氧基苯基)

使用化合物 1c 所述步骤得到标题化合物,但使用实施例 41 的化合物代替
化合物 1b。经过普通工艺步骤之后,所述粗产物通过急骤色谱法($\text{PE}-\text{Me}_2\text{CO}-$
30 NH_3/MeOH 75:25:0.2)纯化,得到标题化合物(64.2%)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=512.6$

实施例 43 1-[3-(2-氰基苯基)-4-氧戊基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

3-(2-氰基苯基)-4-氧戊醛二乙基乙缩醛 (化合物 43a)

5 使用化合物 2b 所述方法制备标题化合物, 但使用 1-(2-氰基苯基)-丙-2-酮(R. A. Bruce, Org. Prep. Proc. Int. 407-412, 1999)代替化合物 2a。所述粗产物通过急骤色谱法(PE-EtOAc 8:2)纯化。产率: 13%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.10-1.29 (m, 6H), 1.87-2.04 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.42-2.59 (m, 1H), 3.31-3.71 (m, 4H), 4.28-4.43 (m, 2H), 7.30-
10 7.41 (m, 2H), 7.51-7.72 (m, 2H)。

3-(2-氰基苯基)-4-氧戊醛(化合物 43b)

使用化合物 1d 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 43b 代替化合物 1c。所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

15

1-[3-(2-氰基苯基)-4-氧戊基]-4-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 43b 代替化合物 1e, 并使用 1-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-5-基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-
20 三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE :EtOAc 6:4)纯化, 得到标题化合物(43.8 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.75-1.92 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.41-2.69 (m, 4H), 2.92-3.12 (m, 4H), 4.19-4.40 (m, 5H), 6.48-6.62 (m, 2H), 6.71-6.82 (t, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.51-7.72 (m, 2H)。

25

实施例 44 1-[4-环己基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-吡啶基)-哌嗪

1-环己基-2-(2-三氟甲氧基苯基)乙酮(化合物 44a)

将 1.26g 2-三氟甲氧基苄基氯、锌粉(0.59 g)和 1,2-DME 的混合物回流 3
30 小时, 在室温下冷却; 之后, 过滤并向所述在室温下搅拌的滤液中加入 0.002g 二氯二(三苯基膦)-钯(II), 接着加入 0.72ml 环己烷羰基氯。之后, 所述反应混

合物在回流下搅拌 4 小时，在室温下冷却。进行普通工艺步骤之后，(参见化合物 1a)，所述粗产物通过急骤色谱法(甲基叔丁基醚- PE 96:4)纯化，得到 0.22 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.10–2.00 (m, 10H); 3.80 (s, 3H); 7.18–7.40 (m, 4H);

5

4-环己基-4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丁醛二乙基乙缩醛(化合物 44b)

在室温下，向 0.22g 化合物 44a 含 1ml DMSO 的溶液中加入叔丁氧化钾 (0.091 g)。15 分钟之后，加入 0.12ml 2-溴代乙醛二乙基乙缩醛，并在 50℃ 下加热所述反应混合物 5 小时。之后，将其冷却至室温，用水稀释，并用甲基叔丁基醚提取，干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干，得到粗产物，通过急骤色谱法(甲

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.00–2.10 (m, 17H); 2.10–2.45 (m, 2H); 3.75 (q, 4H); 4.32 (t, 1H); 4.50 (t, 1H); 7.10–7.40 (m, 4H)

15

4-环己基-4-氧-3-(2-三氟甲氧基苯基)-丁醛(化合物 44c)

在室温下搅拌 0.09g 化合物 44b、1.1ml 1N HCl 和 5ml 丙酮 4 小时。蒸发并用 CH_2Cl_2 提取，得到标题化合物，它无需进一步纯化即可用于下一步中。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.80–1.95 (m, 9H); 1.95–2.15 (m, 1H); 2.25–2.45 (m, 1H); 2.52 (dd, 1H); 3.40 (dd, 1H); 4.80 (dd, 1H); 7.10–7.40 (m, 4H); 9.75 (s, 1H)

1-[4-环己基-3-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-吡啶基)-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物，但使用化合物 44c 代替化合物 1e，并使用 1-(4-吡啶基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE :EtOAc 6:4)纯化，得到标题化合物(53 %)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.00–2.10 (m, 11H); 2.20–2.50 (m, 4H); 2.50–2.80 (m, 4H); 3.15–3.40 (m, 4H); 4.50 (t, 1H); 6.50 (d, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.007.20 (m, 3H); 7.20–7.35 (m, 4H); 8.15 (s, 1H)

30

实施例 45 (RS, SR) 1-[4-乙酰基-4-环己基-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪

1-环己基-2-(2-氟代苯基)乙酮(化合物 45a)

通过注射器,向 36 ml 氯化 2-氟代苄基锌(0.5 M 溶液,在 THF 中)和 0.008 g 二氯二(三苯基膦)-钯(II)在 0℃下搅拌的混合物中滴加 2.14 ml 环己烷羰基氯。之后,所述反应混合物在室温下搅拌 4 小时,用饱和氯化铵(25ml)水溶液骤冷,用 20ml EtOAc 提取,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干,得到 3.52g 标题化合物,为粗产物,它无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.10-2.05 (m, 10H), 2.47 (tt, 1H), 3.77 (s, 2H), 6.97-7.32 (m, 4H)

4-环己基-4-氧-3-(2-氟代苯基)-丁醛二乙基乙缩醛 (化合物 45b)

10 在回流下加热 5.02g 化合物 45a 含 136ml 甲苯的溶液,通过蒸馏除水回收 35 ml 甲苯。之后,加入 3.18 g 叔丁氧化钾,并在回流下继续搅拌 30 分钟。所述反应混合物冷却至 80℃,并加入 4.27 ml 2-溴代乙醛二乙基乙缩醛。在回流 18 小时后,所述反应混合物冷却至室温,用饱和氯化铵水溶液(30 ml)骤冷,用 30ml EtOAc 提取,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干,得到粗产物,通过急骤色谱法(石油醚-EtOAc 92.5:7.5)纯化,得到 2.97g 纯的标题产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.00-2.10 (m, 17H), 2.20-2.52 (m, 2H), 3.30-3.72 (m, 4H), 4.25-4.45 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 4H)

4-环己基-4-氧-3-(2-氟代苯基)-丁醛(化合物 45c)

20 将 1.12g 化合物 45b、9ml 50%三氟乙酸水溶液和 18ml CH_2Cl_2 的混合物在室温下搅拌 2 小时,然后用 10ml CH_2Cl_2 提取。分离所述有机层,用盐水(2x15ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干,得到粗产物(0.88g),它无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.90-2.10 (m, 10H), 2.25-2.70 (m, 2H), 3.12-3.52 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.95-7.40 (m, 4H), 9.75 (s, 1H)

1-[4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-氧丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪 (化合物 45d)

30 在室温下搅拌 0.88 g 化合物 45c、0.84 g 盐酸 1-(2-甲氧基苯基)-哌嗪、1.06g 三乙酸基硼氢化钠和 33 ml CH_2Cl_2 的混合物 1 小时,静置过夜,用 20% Na_2CO_3 水溶液碱化,分离所述有机层,用盐水(2 x 30ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空

中蒸干, 得到粗产物(1.46 g), 它无需进一步纯化即可用于下一步中。样品通过急骤色谱法(石油醚-EtOAc 6:4)纯化, 得到纯样品。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.05-2.00 (m, 11H), 2.20-2.44 (m, 4H), 2.45-2.72 (m, 4H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)

5

(RS, SR)-1-[4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-羟基丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪(化合物 45e)

10 向在 0℃下搅拌的 1.46g 化合物 45d 含 33ml MeOH 的溶液中加入 0.19 g NaBH_4 , 并将所述混合物在室温下搅拌 4 小时。蒸发所述溶剂, 并用 H_2O 提取所述反应粗产物, 用 EtOAc 提取。分离所述有机层, 用盐水(2 x 15ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸干, 得到粗产物, 通过连续的快速色谱法(石油醚-EtOAc-2N 氨的甲醇溶液 75:25:2; 石油醚-EtOAc-2N 氨的甲醇溶液 80:20:2)纯化, 得到 0.82g 化合物 45e (上 TLC Rf ; 洗脱液:石油醚-EtOAc-2N 氨的甲醇溶液 70:30:2)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.80-1.40 (m, 6H), 1.50-1.82 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 3 H), 2.21-2.45 (m, 2H), 2.52-2.85 (m, 4H), 2.98-3.26 (m, 4H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.80-7.30 (m, 7H), 7.62-7.80 (m, 1H); OH 峰没有检测到。

20 (1R, 2S) 1-环己基-4-[4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]-2-(2-氟代苯基)-丁-1-醇(化合物 45eA)

使用 Chiralpak AD(0.46x25 cm), 并用 n-己烷-EtOH 95:5 洗脱(流速=0.5 ml/min; 探测器 UV 247 nm), 对化合物 45e 进行手性柱色谱法, 得到这种化合物。

25

(1S, 2R) 1-环己基-4-[4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪-1-基]-2-(2-氟代苯基)-丁-1-醇(化合物 45eB)

30 使用 Chiralpak AD(0.46x25 cm), 并用 n-己烷-EtOH 95:5 洗脱(流速=0.5 ml/min; 探测器 UV 247 nm), 对化合物 45e 进行手性柱色谱法, 得到这种化合物。

通过单晶 X 射线衍射确定呈其氢溴酸盐形式的化合物 45e B 的绝对立体化

学性质, 如下:

单晶 X 射线衍射实验:

选择针状的单晶进行 X-射线衍射分析, 并安装在玻璃纤维上。在 Rigaku Rapid 圆柱状图像板 X-射线区域探测器上收集数据, 探测器的孔径=45.0×
5 25.6cm。它通过装有 Rapid Auto version 1.06 软件(Rigaku, 2000)以及
Micromax-002 微共焦镜 $\text{CuK}\alpha$ 辐射 [$\lambda(\text{CuK}\alpha) = 1.5405\text{\AA}$] 的 Windows 2000 版
PC 计算机在低温 (-120°K) 控制。标定指数从 3 个暴露 360 秒的 3 度振动框进行。
在每组中, 所有反射在具有 6 个框的 5 组图像中测量; 所述暴露时间为 160 秒/
10 °, $\chi=0^\circ$, 所有框是 $\delta\sigma=30^\circ$, 使 $2\theta_{\text{max}}=136.3^\circ$ 。所述样品/探测器距离为
12.74cm。所述数据简入程序 Rapid Auto version 1.06 (Rigaku, 2000), 确定的
Laue 组是 -1, 汇集总共 7,986 反射用于结构解答和加细。

单晶结果:

使用 SIR92 (Altomare 等人 1994), 通过直接方法解决所述结构。使用
15 CrystalStructure 3.0 (MSC/Rigaku, 2002; Watkin 等人, 1996, Carruthers 和
Watkin, 1979) 晶体检测软件包进行所有的计算。所述试验解答获得非对称单元
中的 38 个非氢原子。最小二乘方加细包括所有非氢原子的坐标和各向异性热参
数。所述对 F 的全矩阵最小二乘方加细的最终循环基于 6,297 个 反射, $I > 3\sigma(I)$,
收敛于一致性因子: $R=0.071$, $S=2.224$, $R_w=0.073$ 。使用计算的 Flackx 参数确定
20 所述绝对构型, 此参数是 0.00, 具有 $\text{esd} = 0.04$ 。用于校正的预期值是 0.0 (在
3 esd 内), 用于反向绝对结构的值是 +1.0。

参考文献:

Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C. Gualgliardi, A., Burla,
M., Polidori, G. 和 Camalli, M., (1994) SIR92, J. Appl. Cryst., 27, 435.
25 Carruthers, J.R. 和 Watkin, D.J. (1979), Acta Cryst, A35, 698-699.
Rigaku (2000), Rapid Auto, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
Rigaku 和 Rigaku/MSC, (2000-2002), Crystal Structure Analysis Software,
CrystalStructure Version 3.00, Rigaku/MSC, 9009 New Trails Drive, The
Woodlands, TX, USA 77381-5209. Rigaku, 3-9-12 Akishima, Tokyo 196-8666,
30 Japan.
Watkin, D.J., Prout, C.K. Carruthers, J.R. & Betteridge, P.W., CRYSTALS

Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK.

(RS, SR) 1-[4-乙酰基-4-环己基-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪

- 5 向在 0℃下搅拌的 0.135g 化合物 45e 和 0.043ml TEA 含 5 ml CH₂Cl₂ 的溶液中加入 0.021ml 乙酰氯。之后，所述反应混合物在室温下搅拌 4 小时，用 5% NaHCO₃ 水溶液 5%(1x10ml)、水 (2x15ml) 洗涤，Na₂SO₄ 干燥并在真空中蒸发，得到标题产物 (0.143g)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): δ: 0.80-1.25 (m, 5H); 1.25-1.50 (m, 1H); 1.50-1.90 (m, 7H); 1.95 (s, 3H); 2.10-2.40 (m, 2H); 2.40-2.65 (m, 4H); 2.90-3.15 (m, 4H); 3.38-3.55 (m, 1H); 3.85 (m, 3H); 5.05 (t, 1H); 6.80-7.25 (m, 7H); 7.30-7.45 (m, 1H)

实施例 46 (RS, SR) 1-[4-环己基-3-(2-氟代苯基)-4-甲氧基羰基氧丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪

- 15 向在 0℃下搅拌的 0.112g 化合物 45e 含 0.8ml 吡啶的溶液中加入 0.022ml 氯甲酸甲酯。所述反应混合物在室温下搅拌 4 天，并在 40℃下搅拌 5 小时。在加入 0.045 ml 氯甲酸甲酯，在 40℃加热 4 小时。在室温 3 天之后，加入氯甲酸甲酯 (0.045 ml)，并将所述混合物在室温搅拌 6 小时。冷却之后，将它倾入水中，并用 EtOAc (2x15ml) 提取，用 2x15ml H₂O 洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法 (PE - EtOAc-NH₃/MeOH 75:25:2.5) 纯化，得到 0.022g 标题产物。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.80-2.05 (m, 13H); 2.10-2.40 (m, 2H); 2.40-2.75 (m, 4H); 2.90-3.20 (m, 4H); 3.38-3.60 (m, 1H); 3.70 (m, 3H); 3.85 (m, 3H); 4.88 (t, 1H); 6.80-7.25 (m, 7H); 7.38-7.50 (m, 1H)

实施例 47 (RS, SR) 1-[4-环己基-4-乙基氨基羰基氧-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪

- 30 向在 0℃下搅拌的 0.126g 化合物 45e 含 0.5ml 吡啶的溶液中加入 0.113g 异氰酸乙酯。所述反应混合物在室温下搅拌 24 小时，并在 50℃搅拌 3 小时。冷却之后，将其倾入水中，并用 Et₂O 提取，用 H₂O 洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并在真空

中蒸干, 得到 0.108g 标题产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.90–1.40 (m, 9H); 1.60–2.10 (m, 7H); 2.10–2.40 (m, 2H); 2.50–2.65 (m, 4H); 2.95–3.30 (m, 6H); 3.40–3.55 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.50 (t, 1H); 4.90 (t, 1H); 6.80–7.22 (m, 7H); 7.32–7.45 (m, 1H)

5

实施例 48 (RS, SR) 1-[4-氨基羰基氧-4-环己基-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪

向 0.124 g 化合物 45e 含 5 ml CH_2Cl_2 的溶液中加入氰酸钾。向在室温搅拌的悬浮液中加入 0.087 ml 三氟乙酸。在室温 24 小时以及在 40°C 5 小时之后, 再加入三氟乙酸 (0.17 ml)。在 40°C 下 6 小时之后, 冷却所述反应混合物, 蒸干, 用水和 NaOH 2 N 稀释, 用 EtOAc 提取; 用 H_2O 洗涤所述提取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法 (PE – EtOAc- NH_3 /MeOH 75:25:2.5) 纯化, 得到 0.064g 标题产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.90–1.50 (m, 6H); 1.50–2.05 (m, 7H); 2.10–2.40 (m, 2H); 2.50–2.70 (m, 4H); 2.95–3.15 (m, 4H); 3.40–3.55 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.45 (s, 2H); 4.85–4.95 (m, 1H); 6.80–7.26 (m, 7H); 7.32–7.45 (m, 1H)

实施例 49 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-(4-羟基-5,5-二甲基-3-苯基)-己基]-哌嗪

按照实施例 36r 化合物, 将其倾倒入水中, 步骤合成标题化合物, 但使用氯化叔丁基镁 (1N, 在 THF 中) 代替氯化异丁基镁。所述混合物在室温搅拌 3 小时。所述粗产物通过急骤色谱法 (CH_2Cl_2 – MeOH 99:1) 纯化, 得到标题产物为褐色固体 (15 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.88 (m, 9H), 1.31–1.48 (m, 2H), 1.73–1.97 (m, 1H), 1.96–2.21 (m, 1H), 2.22–2.48 (m, 2H), 2.49–2.97 (m, 5H), 2.99–3.28 (m, 4H), 3.61–3.73 (m, 1H), 4.19–4.41 (m, 4H), 6.49–6.63 (m, 2H), 6.75–6.87 (m, 1H), 7.15–7.44 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=425.7$

30

实施例 50 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-羟基-3-苯基)-庚-5-炔基]-

哌嗪

1-(3-氰基-3-苯基丙基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪 (化合物 50a)

按照实施例 1 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 26a 代替化合物 1e, 并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。通过急骤色谱法 (PE - EtOAc 4:6) 纯化, 得到标题化合物为油 (90 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.94-2.29 (m, 2H); 2.36-2.79 (m, 6H); 2.97-3.14 (m, 4H); 3.85 (s, 3H); 4.01-4.12 (m, 1H); 6.54-6.71 (m, 2H); 6.82-7.97 (m, 1H); 7.28-7.47 (m, 5H)

1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-(3-甲酰基-3-苯基丙基)-哌嗪 (化合物 50b)

按照化合物 6f 所述步骤 (备选方法) 得到标题化合物, 但使用原料化合物 50a 代替化合物 6h。通过急骤色谱法 (CH_2Cl_2 -MeOH 95:5) 纯化, 得到标题化合物为油 (55 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.81-2.00 (m, 1H); 2.24-2.48 (m, 3H); 2.49-3.82 (m, 4H); 3.87-3.19 (m, 4H); 3.61-3.73 (m, 1H); 3.84 (s, 3H); 6.53-6.71 (m, 2H); 6.80-6.94 (m, 1H); 7.12-7.45 (m, 5H); 9.68-9.79 (m, 1H)。

1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-羟基-3-苯基)-庚-5-炔基]-哌嗪

按照实施例 36 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 50b 代替化合物 26c, 并使用溴化 1-丙炔基镁 (0.5N, 在 THF 中) 代替氯化异丁基镁溶液。所述粗产物通过急骤色谱法 (CH_2Cl_2 - MeOH 99:1) 纯化, 得到标题产物为黄色透明油 (22.6 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.84-1.17 (m, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 1H), 1.93-2.22 (m, 1H), 2.25-3.29 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 3.84-3.99 (m, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=397.2$

实施例 51 (E, Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-羟基-3-苯基)-庚-5-

烯炔基]-哌嗪 (1:1 混合物)

按照实施例 36 的化合物所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 50b 代替化合物 26c, 并使用溴化 1-丙烯基镁(0.5 N 在 THF 中)代替氯化异丁基镁溶液。

- 5 所述粗产物通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 - MeOH 99:1)纯化, 得到标题化合物为黄色透明油(30 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.17-1.73 (m, 4H), 1.92-2.51 (m, 2H), 2.52-3.42 (m, 11H), 3.83 (s, 3H), 4.22-4.65 (m, 1H), 5.28-5.75 (m, 2H), 6.50-6.64 (m, 2H), 6.72-6.91 (m, 1H), 7.13-7.41 (m, 5H)。

- 10 $[\text{M}+\text{H}]^+=399.2$

通过制备型 LC-MS 色谱法进一步纯化得到如下化合物:

实施例 52 (E, Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-羟基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪 (5:95 混合物)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.24-1.43 (m, 3H), 1.74-1.91 (m, 2H), 1.92-3.12 (m, 12H), 3.82 (s, 3H), 4.41-4.55 (m, 1H), 5.18-5.65 (m, 2H), 6.48-6.59 (m, 2H), 6.71-6.91 (m, 1H), 7.13-7.43 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=399.2$

- 20 **实施例 53 (E)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-羟基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪 (RS, RS:RS, SR 9:1 混合物)**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.44-1.59 (m, 4H), 1.71-2.03 (m, 2H), 2.32-3.15 (m, 11H), 3.84 (s, 3H), 4.09-4.12 (m, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 2H), 6.70-6.92 (m, 1H), 7.13-7.43 (m, 5H)。

- 25 $[\text{M}+\text{H}]^+=399.2$

实施例 54 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-羟基-5-甲基-3-苯基)-己-5-烯炔基]-哌嗪 (RS, RS:RS, SR 6:4)

- 30 按照实施例 36 的化合物所述步骤合成标题化合物, 但使用溴化异丙烯基镁(0.5 N, 在 THF 中)代替氯化异丁基镁溶液。所述混合物在室温搅拌 3 小时。所述粗产物通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 - MeOH 99:1)纯化, 得到标题产物, 为褐色

固体(38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.65-1.79 (m, 3H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.57-2.78 (m, 1H), 2.79-3.42 (m, 12H), 4.21-4.45 (m, 4H), 4.65-4.95 (m, 2H), 6.49-6.58 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 7.19-7.41 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=409.6$

实施例 55 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-羟基-6-甲基-3-苯基)-庚-6-烯炔基]-哌嗪

10 按照实施例 36 的化合物所述步骤合成标题化合物,但使用氯化 2-甲基烯丙基镁(0.5N, 在 THF 中)代替氯化异丁基镁溶液。所述混合物在室温搅拌 3 小时。所述粗产物通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 - MeOH 99:1)纯化,得到标题产物为褐色固体(48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.68-1.73 (m, 3H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.52-3.42 (m, 12H), 4.23-4.44 (m, 4H), 4.62-4.93 (m, 2H), 6.49-6.53 (m, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.77-6.84 (m, 1H), 7.21-7.48 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=423.6$

20 实施例 56 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-羟基-4-(2 噻吩基)-3-苯基丁基]-哌嗪

25 按照实施例 36 的化合物所述步骤合成标题化合物,但使用溴化 2-噻吩基镁(1 M, 在 THF 中)代替氯化异丁基镁溶液。所述混合物在室温搅拌 3 小时。所述粗产物通过急骤色谱法(CH_2Cl_2 - MeOH 99:1)纯化,得到标题产物,为褐色固体(33 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.75-2.23 (m, 3H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.54-2.94 (m, 4H), 3.05-3.32 (m, 5H), 4.23-4.41 (m, 4H), 5.12-5.21 (m, 1H), 6.50-6.93 (m, 5H), 7.11-7.48 (m, 6H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=451.7$

30

实施例 57 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[(4-羟基-3-苯基)

辛基]-哌嗪

按照实施例 36 的化合物所述步骤合成标题化合物，但使用氯化 n-丁基镁 (2 M, 在 THF 中) 代替氯化异丁基镁溶液。所述混合物在室温搅拌 3 小时。所述粗产物通过急骤色谱法 (CH₂Cl₂ - MeOH 99:1) 纯化，得到标题产物，为褐色固体 (48%)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0.61-0.78 (m, 3H), 1.02-1.31 (m, 6H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.62-3.32 (m, 10H), 3.62-3.74 (m, 1H), 4.23-4.44 (m, 4H), 6.47-6.50 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 7.21-7.51 (m, 5H)。
[M+H]⁺=425.4

实施例 58 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-炔基]-哌嗪4-羟基-3-苯基庚-5-炔基醛 (ynaldehyde) 二甲基乙缩醛 (化合物 58a)

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物，但使用原料化合物 17b 代替化合物 6f，并使用氯化 1-丙炔基镁 (2M 溶液，在 THF 中) 代替氯化乙基镁。所述粗产物通过急骤色谱法 (EtOAc - PE 3:7) 纯化，得到标题产物。(81%)。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.78-1.88 (m, 3H), 1.91-2.21 (m, 3H), 2.92-3.08 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 7H), 4.18-4.24 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H)。

4-甲氧基-3-苯基庚-5-炔基醛二甲基乙缩醛 (化合物 58b)

如化合物 1d 所述合成标题化合物，但使用原料化合物 58a 代替化合物 1c。EtOAc 提取之后，所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

4-甲氧基-3-苯基庚-5-炔基醛 (化合物 58c)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物，但使用原料化合物 58b 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-炔基]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物，但使用化合物 58c 代替化合物 1e，并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯

基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE-EtOAc 3:7)纯化,得到标题化合物(17.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.68 and 1.83 (2 s, 3H); 1.88-2.05 (m, 2H), 2.15-2.48 (m, 4H), 2.48-2.78 (m, 4H), 2.81-2.90 (m, 1H); 2.90-3.15 (m, 2H); 3.25 和 3.40 (2 x s, 3H); 3.76 (m, 3H); 3.93-3.98 (m, 1H), 6.48-6.57 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H) 7.22-7.48 (m, 5H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+=411.13$

10 实施例 59 (E, Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪 (上 TLC rf 非对映体)

4-羟基-3-苯基庚-5-烯醛二甲基乙缩醛 (化合物 59a)

按照实施例 6 的化合物所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 17b 代替化合物 6f,并使用氯化 1-丙烯基镁(2M 溶液,在 THF 中)代替氯化乙基镁。

所述粗产物通过急骤色谱法(PE - EtOAc 7:3)纯化,得到标题产物。(42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.50 和 1.60 (2 d, 3H), 1.85-2.04 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 1H), 2.78-2.92 (m, 1H), 3.22 和 3.38 (4 x s, 6H), 4.10-4.24 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 5.22-5.59 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H)。

20 4-甲氧基-3-苯基庚-5-烯醛二甲基乙缩醛 (化合物 59b)

如化合物 1d 所述合成标题化合物,但使用原料化合物 59a 代替化合物 1c。EtOAc 提取之后,所述粗产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.10 和 1.75 (m, 3H), 1.85-2.35 (m, 2H), 2.63-3.05 (m, 1H), 3.12-3.52 (m, 9H), 4.10-4.24 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 5.22-5.59 (m, 2H), 7.12-7.39 (m, 5H)。

4-甲氧基-3-苯基庚-5-烯醛(化合物 59c)

按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物,但使用原料化合物 59b 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

30

1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物,但使用化合物 59c 代替化合物 1e,并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法(PE:EtOAc 4:6)纯化,得到标题化合物(13.2%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.45 and 1.63 (2 d, 3H); 1.68-1.81 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 2H), 2.42-2.58 (m, 4H); 2.63-2.75 (m, 1H); 2.88-3.00 (m, 4H), 3.08 和 3.13 (2 x s, 3H); 3.52 和 4.05 (2 d, 1H); 3.75 (s, 3H), 5.05-5.23 (m, 1H), 5.47-5.71 (m, 1H), 6.48-6.57 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 7.05-7.32 (m, 5H)。
- 10 $[\text{M}+\text{H}]^+=413.34$

实施例 60 (E, Z)-1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-4-[(4-甲氧基-3-苯基)-庚-5-烯炔基]-哌嗪 (下 TLC rf 非对映体)

在实施例 59 的纯化步骤中分离出所述标题化合物。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.48 and 1.60 (2d, 3H); 1.79-2.12 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 2H), 2.22-2.78 (m, 5H); 2.92-3.13 (m, 4H); 3.25 和 3.30 (2s, 3H); 3.57 和 4.08 (2t, 1H); 3.85 (s, 3H), 5.11-5.23 (m, 1H), 5.39-5.65 (m, 1H), 6.58-6.69 (m, 2H), 6.82-6.91 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H)。
- 20 $[\text{M}+\text{H}]^+=413.34$

实施例 61 1-[4-环己基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

2-甲氧基甲基苄基溴 (化合物 61a)

- 25 在室温下搅拌 1.2g 2-甲氧基甲基苄基醇 (J.Chem. Soc., 1954, 2819-2826)、2.5g 三苯基膦、3.14g 四溴甲烷和 50ml CH_2Cl_2 的混合物 2 小时。之后,在真空中将所述反应混合物蒸干,并通过急骤色谱法(CH_2Cl_2)化,得到 1.62g 标题化合物。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.42 (d, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.22-7.45 (m, 4H)
- 30

1-环己基-2-(2-甲氧基甲基苯基)乙酮(化合物 61 b)

向在室温和氮气气氛下搅拌的 1.44g Zn(Cu) (如 Org. Syn. 5, 855 中所述制备) 含 5ml 无水苯的悬浮液中滴加 1.6g 化合物 61a 和 1.17ml N,N-二甲基乙酰胺含 10ml 苯的溶液。所述混合物在室温搅拌 1 小时, 然后回流 4 小时。在 60
5 °C 下冷却之后, 加入 0.073g 四(三苯基磷) 钯含 3 ml 苯的溶液, 之后加入 0.55ml 环己烷羰基氯含 3 ml 苯的溶液。所述反应混合物在室温搅拌 2.5 小时。静置过夜之后, 用 EtOAc 稀释所述混合物, 并在硅藻土板上过滤; 过滤物用饱和氯化铵水溶液、NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 干燥并蒸干。所述粗产物通过急骤色谱法 (PE-EtOAc 100:4) 纯化, 得到 1g 所述标题化合物。

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1.10- 2.05 (m, 10H), 2.25-2.48 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.25-7.50 (m, 4H)

4-环己基-4-氧-3-(2-甲氧基甲基苯基)-丁醛二乙基乙缩醛 (化合物 61c)

15 使用化合物 2b 所述的方法制备所述标题化合物, 但使用化合物 61b 代替 1-(2-三氟甲氧基苯基)-丙-2-酮。进行一般的提取步骤和纯化, 得到所述标题化合物。

4-环己基-4-氧-3-(2-甲氧基甲基苯基)-丁醛(化合物 61d)

20 按照化合物 1e 所述步骤得到标题化合物, 但使用原料化合物 61c 代替化合物 1d。标题产物无需进一步纯化即可用于下一步中。

1-[4-环己基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-4-氧丁基]-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪

25 使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物, 但使用化合物 61d 代替化合物 1e, 并使用 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法 (PE :EtOAc 6:4) 纯化, 得到所述标题化合物。

[M+H]⁺=483.6

30

实施例 62 1-[4-环己基-4-羟基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-丁基]-4-(4-氟

-2-甲氧基苯基)-哌嗪

使用化合物 1c 所述方法合成标题化合物，但是使用实施例 61 的化合物代替化合物 1b，进行一般的提取步骤之后分离标题化合物。

$$[M+H]^+=485.5$$

5

实施例 63 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-4-[4-环己基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-4-氧丁基]-哌嗪

使用实施例 1 的化合物所述方法制备标题化合物，但使用化合物 61d 代替化合物 1e，并使用 1-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)]-哌嗪代替 1-(2,2,2-三氟乙氧基苯基)-哌嗪。所述粗产物通过急骤色谱法纯化，得到所述标题化合物。

$$[M+H]^+=493.7$$

实施例 64 1-[4-环己基-4-羟基-3-(2-甲氧基甲基苯基)-丁基]-4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基)-哌嗪

使用化合物 1c 所述方法合成标题化合物，但使用实施例 63 的化合物代替化合物 1b。进行一般的提取步骤之后分离标题化合物。

$$[M+H]^+=495.5$$

实施例 65 (RS, SR) 1-[4-环己基-4-甲基氨基硫代羰基氧-3-(2-氟代苯基)-丁基]-4-(2-甲氧基苯基)-哌嗪

向在 0℃ 下搅拌的 0.088g 化合物 45e 含 0.6ml 吡啶的溶液加入 0.073 g 异硫代氰酸甲酯。所述反应混合物在室温搅拌 24 小时，并在 100℃ 搅拌 10 小时。冷却之后，将其倾入水中，并用 Et₂O 提取，用水洗涤，干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸干。通过急骤色谱法纯化制得 0.04g 标题产物。

$$[M+H]^+=514.4$$

实施例 66: 与重组 5-HT_{1A} 受体连结的放射性配体结合**A. 方法:**

编码人 5HT_{1A}-5-羟色胺能受体的基因克隆在人细胞系 (HeLa) 中稳定转染。HeLa 细胞在 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (DMEM) 中 37℃、5%CO₂ 以单层生长。

DMEM 含 10%胎牛血清、庆大霉素(0.1 mg/ml)。95%汇合时,通过细胞刮器使细胞脱离生长瓶,并在冷的 5 mM Tris 和 5 mM EDTA 缓冲液(pH 7.4)中裂解。所述匀出以 40000 x g x 20 分钟离心,将沉淀重悬浮于少量冷的 5 mM Tris 和 5 mM EDTA 缓冲液(pH 7.4)中,并立即冷冻,在使用前贮存在-70℃下。在实验当天,将所述细胞膜重悬浮于培养缓冲液: 50mM Tris HCl (pH 7.4)、2.5 mM MgCl₂、10 mM 帕吉林(Fargin 等人, Nature 335, 358-360, 1988)。在存在或不存在所述试验化合物的条件下,所述膜在 30℃下在最终体积为 1ml 时用 1 nM [³H]8-OH-DPAT 孵化 30 分钟。在 10 μM 5-HT 存在下确定非特异性结合。通过加入冷的 Tris-HCl 缓冲液停止孵化,并通过 0.2%-聚乙烯亚胺预处理的 Whatman-GF/B 或 Schleicher-&-Schuell-GF52 过滤器快速过滤。

B. 结果

通过使用非线性曲线拟合程序 Allfit (De Lean 等人, *Am. J. Physiol.* 235, E97-E102 (1978)评价所述试验化合物的亲和性,表示为对放射性配体和 5-HT_{1A} 受体的特异性结合的抑制作用(IC₅₀)。IC₅₀值通过 Cheng & Prusoff 的等式可以转化成亲和性常数(Ki) (Cheng Y. C., Prusoff W.H., *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108 (1973))。

表 1 中所述结果显示本发明的化合物对 5-HT_{1A} 受体具有高亲和性。

表 1
对 5HT_{1A} 受体的亲和性

实施例	Ki (nM)
1	1.45
5	8.31
6	3.66
7	7.27
9	1.90
10	1.68
11	3.65
12	3.01
13	0.53
14	0.401
14a	0.878
14b	0.965
15	1.69
16	0.90
17	0.64
18	0.81
19	0.69
20	3.19
21	0.77
22	2.03
23	0.63
24	0.64
25	1.18
26	2.62
27	1.09
28	2.92
29	1.08
30	5.43
31	2.71
32	3.57

33	5.03
34	1.67
35	1.47
36	0.56
37	5.03
39	2.92
40	1.84
42	4.87
44	1.14
45	0.54
46	0.72
47	0.85
48	0.36

实施例 67 麻醉大鼠中膀胱充盈诱导的对节律性满所致尿收缩的影响

A. 方法:

使用重 225-275g 的 Sprague-Dawley 雌性大鼠 (Cr1: CD® (SD) IGS BR, Charles River Italia)。将所述动物圈养, 使其可以自由进食喝水, 并保持在 22-24℃ 下的强制 12 小时亮-暗循环交替至少一周, 除了在实验期间。根据 Dray 方法 (Dray J., *Pharmacol. Methods*, **13**:157, 1985), 并参考 Guarneri (Guarneri, *Pharmacol. Res.* **27**:173, 1993) 进行一些修改, 对节律性膀胱排尿收缩的活性进行评价。简言之, 大鼠通过皮下注射 1.25 g/kg (5 ml/kg) 氨基甲酸酯麻醉, 之后使用充满生理盐水的 PE 50 聚乙烯导管通过尿道将导管插入膀胱中。所述导管在外尿道周围用结扎线原位打结, 并连接到常规压力变换器 (Statham P23 ID/P23 XL) 上。所述膀胱内压力连续显示在图表记录器 (具有 DCI/TI 放大器的 Battaglia Rangoni KV 135) 上。然后, 通过记录导管逐步增大温 (37℃) 盐水的体积来充满所述膀胱, 直到出现反射性膀胱排尿收缩 (通常 0.8-1.5ml)。对于静脉内注射生物活性化合物, 将充满生理盐水的 PE 50 聚乙烯导管插入颈静脉中。

从膀胱内压测量图可以评估治疗前 (基本值) 和治疗后 15 分钟内记录的收缩次数以及收缩的平均幅度 (平均峰高度, mmHg)。

由于多数化合物能产生的效果在开始时相对快,并且导致膀胱收缩完全停止,因此,常通过测量膀胱静止的持续期(即,不发生收缩时的时间长度)来测定生物活性。也记录收缩次数的降低比基本阶段所观察的高 30%时的试验动物数。

5 为了比较试验化合物抑制膀胱排尿收缩的效力,使用最小二乘方法借助线性衰退计算使收缩消失 10 分钟(ED_{10 分钟})的等有效剂量。通过 Bliss (Bliss C. I., *Quart J. Pharm. Pharmacol.* **11**, 192-216, 1938)方法来测定诱导 50%治疗大鼠中收缩次数降低大于 30%(ED₅₀)的外推剂量。

B. 结果

10 在氨基甲酸乙酯麻醉的大鼠中,膀胱的迅速膨胀产生一系列节律性膀胱排尿缩,其特征已经有描述(Maggi 等人, *Brain Res.* 380:83, 1986; Maggi 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **230**: 500, 1984)。这些收缩的频率和反射性排尿的感觉传入臂有关,并和排尿中心的完整性有关,同时其幅度取决于发射性传出臂的功能。在这种模型系统中,主要作用于中枢神经系统的化合物(如吗啡)会导致排尿收缩阻断,在逼尿肌水平作用的药物如羟丁宁降低了膀胱收缩的幅度。

15

所得结果列于表 2。

表 2
静脉内给药之后对节律性膀胱排尿律收缩的影响

实施例	ED _{10min} μg/kg	ED ₅₀ (频率) μg/kg	ED ₅₀ (幅度) μg/kg
实施例 45	584	127	n. a.
吗啡	50	30	n. a.
羟丁宁	7770	>10000	240

20 n. a. =无活性, 峰高度没有显著降低

数据表示 ED_{10min} 值(诱导收缩消失 10 分钟的外推剂量)、ED₅₀(频率)值(诱导 50%治疗大鼠中收缩次数降低大于 30%的外推剂量)和 ED₅₀(幅度)值(诱导 50%治疗大鼠中收缩幅度降低 30%的外推剂量)。

25 本发明所述化合物抑制排尿频率,对其幅度没有影响。

实施例 68 口腔给药之后对有知觉大鼠中的膀胱内压测定参数的影响

A. 方法:

使用 Charles River Italia 提供的重 300-400g 的 Sprague-Dawley 雄性大鼠 [Cr1: CD® (SD) IGS BR]。将所述动物圈养, 使其可以自由进食喝水, 并保持在 22-24°C 下的强制 12 小时亮/12 小时暗的循环交替, 除了在实验期间。为了量化有知觉大鼠中的尿动力学参数, 按照上述步骤 (Guarneri 等人, Pharmacol. Res. 24: 175, 1991) 进行膀胱内压测量研究。

简言之, 大鼠通过腹膜内施用 3 ml/kg Equithensin 溶液 (戊巴比妥 30 mg/kg 和水合氯醛, 125 mg/kg) 麻醉, 并仰卧放置。在刮过并清洁的腹壁中切开约 10mm 长的中线。将膀胱轻轻从粘附组织中取出, 排空, 然后经膀胱体内切插入导管, 使用聚乙烯导管 (0.58mm 内径, 0.96mm 外径), 它已经用丝线永久缝合。通过肩胛后区域中的皮下通道使插管外置, 在此将插管连接到塑料接头上, 避免被动物移动的危险。对于药物试验, 在移值之后 1 天使用所述大鼠。

在实验的当天, 将大鼠置于改进的 Bollman 笼子中, 即约束笼子, 它大到足以使大鼠接受正常蜷缩姿势, 但是窄到足以防止大鼠转向。在稳定约 20 分钟之后, 膀胱导管的自由顶端通过 T 形管连接压力变换器 (Statham P23XL) 和蠕动泵 (Gilson minipuls 2), 以 0.1ml/分钟的恒速将温 (37°C) 盐水溶液连续注入膀胱中。在将盐水注入膀胱的过程中, 所述管腔内压力信号连续记录在多导记录仪 (来自 Biomedica Mangoni 的装有 BM614/2 放大器的 Rectigraph-8K San-ei) 上。所述膀胱内压测量用于评价膀胱体积容量 (BVC) 的尿动力学参数和排尿压力 (MP)。BVC (ml) 定义为排尿后诱导逼尿肌收缩所需注入膀胱中的盐水体积。MP (mmHg) 定义为导致排尿过程中收缩经起的最大膀胱内压力。基本 BVC 和 MP 值作为 30-60 分钟起始阶段记录的膀胱内压测量图中观察到的平均值评估。确定基本 BVC 和 MP 值之后, 中断所述注入过程, 并通过胃管口服所述测试化合物。恢复膀胱输注, 并从治疗之后 1, 2, 3, 4 和 5 小时内观察到的膀胱内压测量图所得的平均值评估 BVC 和 MP 的变化。化合物以 2 ml/kg 的体积施用, 对照动物组口服相同量的载体 (0.5% 美索希尔, 在水中)。

统计分析

数据表示为平均值±标准误差。也评估各大鼠/时间的 BVC 和 MP 相对基本值的百分数变化以及 BVC 和 MP 的 Δ 值 (ml 或 mmHg 的差异) (时间 “x” 的 BVC 或 MP 减基本值)。

数据报道为%变化对基本值。

对 BVC 和 MP 值以及 Δ 值的统计分析通过 S. A. S. /STAT 软件, 6. 12 版本来进行。确定载体(对照)和试验治疗之间所观察的差, 根据 BVC 和 MP 的 Δ 值, 评估不同次时间相对基本值之间的差异在原始 BVC 和 MP 数据上分析。

5

实施例 69 在大鼠中对 8-OH-DPAT 诱导的刻板型 (节律性前爪踩踏) 的抑制作用(突触后对抗作用)

A. 方法:

通过 Tricklebank (Tricklebank 等人, *Eur. J. Pharmacol.*, **117**: 15, 1985) 的方法(如下所述进行小的修改), 测定 5-HT_{1A}-受体拮抗剂对皮下注射 8-OH-DPAT 诱导的大鼠中前爪踩踏的抑制作用。

使用 Charles River Italia 提供的重 150-175g 的 Sprague-Dawley 雄性大鼠[Cr1: CD[®] (SD) IGS BR]。将所述动物圈养, 使其可以自由进食喝水, 并保持在 22-24°C 下的强制 12 小时亮/12 小时暗的循环交替。在实验当天, 在施用载体或待测试化合物之前 10-15 分钟时, 将所述大鼠单独置于干净的塑料容器中。为了评价口服之后的拮抗活性, 在通过 8-OH-DPAT (1 mg/kg 皮下注射) 诱导刻板型之前 1 和 4 小时施用所述化合物。观察期持续 30 秒, 并在进行 8-OH-DPAT 治疗之后 3 分钟开始, 并且在 15 分钟内每隔 3 分钟重复。

注意到 5-HT_{1A} 受体的突触后的刺激诱导症状的出现, 并使用强度等级打分来评价所述强度, 其中 0=缺乏, 1=不确定, 2=存在和 3=强。在整个观察时间(5 个观察期)将治疗大鼠的行为分数积累, 并表示为 4 大鼠/剂量的平均值。可以使用治疗动物相比对照(载体)的平均值变化(表示为抑制%)来量化拮抗活性。

B. 结果

25 所得结果列于表 3 中。

本发明所述化合物, 尤其在实施例 45 中显示对 8-OH-DPAT 诱导的刻板型具有有效且长久的抑制作用。

表 3

对大鼠中 8-OH-DPAT 诱导的前爪踩踏的抑制作用(突触后对抗作用)

实施例	剂量 (mg/kg 口服)	%前肢爪踩踏的抑制作用	
		1 小时	4 小时
实施例 16	10	40	17
实施例 31	10	60	18
实施例 45	10	100	81
实施例 47	10	56	58
实施例 48	10	90	74