

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01803988. X

C07D207/09

C07D295/14

C07D295/192

C07D307/81

C07D235/14

C07D209/14

C07D215/12

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205185C

[22] 申请日 2001.1.18 [21] 申请号 01803988. X

[30] 优先权

[32] 2000. 1. 20 [33] JP [31] 12176/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2001/000288 2001. 1. 18

[87] 国际公布 WO2001/053258 日 2001. 7. 26

[85] 进入国家阶段日期 2002. 7. 22

[71] 专利权人 卫材株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 山本昇 鈴木裕一 木村真奈美

新留徹広 飯村洋一 寺本哲之

金田喜久 金子敏彦 来栖信之

新明大輔 吉川幸惠 畠山伸二

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

C07D213/38 C07D487/08 C07D471/10

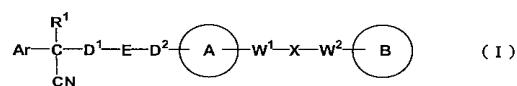
C07D319/20 C07D401/04 C07D413/12

权利要求书 3 页 说明书 204 页 附图 3 页

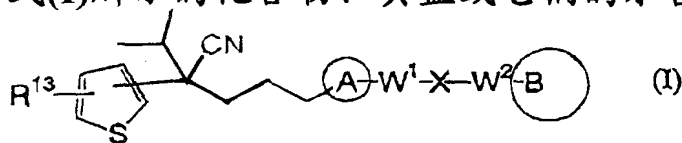
[54] 发明名称 含氮的环状化合物及含有该化合物的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种具有优异的钙拮抗作用，特别是神经选择性拮抗作用的新化合物，即通式(I)的化合物、其盐或它们的水合物，其中 Ar 为衍生于任选被取代的 5-14 元芳族环的基团等；环 A 为选自哌嗪、高哌嗪、哌啶等中的一种；环 B 为任选被取代的 C₃₋₁₄ 烃环等；E 为单键、-CO- 等；X 为单键、氧等；R¹ 为氢、卤素、羟基等；且 D¹、D²、W¹ 和 W² 各自独立地为单键或任选被取代的 C₁₋₆ 亚烷基。

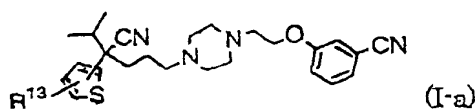


1. 一种下式(I)所示的化合物、其盐或它们的水合物:



在上式中, 环 A 表示哌嗪环或吡咯烷环; 环 B 表示(1)可以被氰基取代的苯基环或(2)可以被氰基取代的噻吩基; X 表示(1)单键、(2)氧原子或(3)式 $-NR^2-$, 其中 R^2 表示氢原子或可以被氰基取代的 C_{1-6} 烷基; R^{13} 表示氢原子或氰基; W^1 和 W^2 相互相同或不同且各自表示(1)单键或(2) C_{1-6} 亚烷基链。

2. 下式(I-a)所示的化合物、其盐或它们的水合物:



其中 R^{13} 表示氢原子或氰基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物、其盐或它们的水合物, 其中该化合物为选自如下的任何一种:

1-[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪;

1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪;

1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪;

和

1-[4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物、其盐或它们的水合物, 其中该化合物为选自如下的任何一种:

1-[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪;

1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪;

和

1-[4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪。

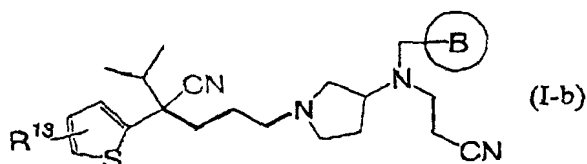
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物、其盐或它们的水合物, 所述化合物为 1-[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物、其盐或它们的水合物，所述化合物为 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物、其盐或它们的水合物，所述化合物为 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物、其盐或它们的水合物，所述化合物为 1-[4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪。

9. 下式(I-b)所示的化合物、其盐或它们的水合物：



其中 R^{13} 表示氢原子或氰基，环 B 表示(1)可以被氰基取代的苯基环或(2)噻吩基。

10. 根据权利要求 9 的化合物、其盐或它们的水合物，其中该化合物为选自如下的任何一种：

1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷；

1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷；

1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-(3-氰基苄基)氨基]吡咯烷；

1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷；和

1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-(2-噻吩基甲基)氨基]吡咯烷。

11. 一种药物组合物，包含根据权利要求 1 的式(I)所示化合物、其盐或它们的水合物以及可药用载体。

12. 根据权利要求 1 的式(I)所示化合物、其盐或它们的水合物在生产钙拮抗剂、神经选择性钙拮抗剂、P/Q-型钙通道和/或 N-型钙通道抑制剂、治疗、预防或改善 P/Q-型钙通道和/或 N-型钙通道抑制作用对其有效的疾病的药物、抑制神经细胞死亡或保护脑神经细胞的药物、治疗、预防或改善神经疾病的药物或镇痛药中的用途。

13. 根据权利要求 12 的用途，其中神经疾病为选自急性缺血性休克、大脑卒中、脑梗死、头外伤、脑神经细胞死亡、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈病、脑循环代谢病变、脑机能障碍、疼痛、痉挛、精神分裂症、偏头痛、癫痫、躁郁症、神经变性疾病、脑缺血、AIDS 痴呆并发症、水肿、焦虑障碍、糖尿病性神经病、脑血管痴呆和多发性硬化中的任一种疾病。

含氮的环状化合物及含有该化合物的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种可用作钙拮抗剂的新化合物、该化合物的盐、它们的水合物、其生产方法及其药物组合物；本发明具体涉及一种神经选择性钙拮抗剂，尤其是具有 P/Q-型钙通道和/或 N-型钙通道抑制活性等的新化合物。

现有技术

在日本，每年患有大脑卒中的患者数目约为一百四十万人或更多，且用于其的医疗开支估计为约二十亿日圆。大脑卒中是仅次于恶性肿瘤的第二大死亡原因且是通常引起卧床不起的人患有严重继发疾病的最大原因。治疗大脑卒中的关键是处理急性阶段，而且在急性阶段的治疗影响着患者的生命和机能预后且显著影响继发疾病。

为了改善血流，现在已经批准或正应用几种药物如奥杂阿尔钠(血栓烷合成酶抑制剂)、阿戈托班(抗凝血酶药)作为治疗慢性动脉闭塞的药物、t-PA(组织纤维蛋白溶酶原激活物：应该在发作后 3 小时内使用的组织纤溶酶原激活物)作为血栓溶解药物等。然而，根据常规药物的治疗如下面(1)-(6)中所述为复杂的程序，且要求专家基于足够的知识和经验进行慎重的判断。也就是说，(1)在血栓型脑梗死情况下，首先要进行呼吸控制、血压控制和输血控制。(2)周期性地测量血液气体和血压。(3)在急性阶段，观察到反应性高血压，但若未在心脏和肾脏中观察到并发症，则不进行降低血压的治疗。(4)然后，在早期急性阶段(在 CT 中观察不到低吸收范围)的情况下，使用血栓溶解药物“尿激酶”。(5)在这些药物不能应用的情况下或在发作 24 小时或更长时间的情况下，给予“奥杂阿尔钠”。或给予“阿戈托班”。然而，阿戈托班不能应用于腔隙梗塞。(6)为防止发生脑水肿，以合适剂量给予“甘油”或“甘露糖醇”。

此外，迄今为止所使用的药物的治疗效果并不令人满意，而且存在的危险是其药理作用经常伴有出血。因此，问题是熟练医药专家以外的人员难以使用这些药物。

另一方面，下列文献描述了对 N 型或 P/Q 型钙通道具有抑制作用的化合物能用作抑制神经细胞死亡的药物或保护脑神经细胞的药物，治疗或改善神经疾病的药物，用于治疗或改善急性缺血性休克、头外伤、脑神经细胞死亡、阿尔茨海默氏病、脑循环代谢紊乱、脑功能紊乱或疼痛的药物，抗痉挛药物，用于治疗或改善精神分裂症的药物和用于预防、治疗或改善偏头痛、癫痫、躁郁症、神经变性疾病(帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿舞蹈病)、脑缺血、癫痫、头外伤、AIDS 痴呆并发症、水肿、焦虑障碍(泛化焦虑障碍)和糖尿病性神经病的药物，以及作为预防、治疗或改善水肿、焦虑障碍、精神分裂症、糖尿病性神经病和偏头痛的药物。

- (1) 急性缺血休克: *Annj. Rev. Physiol.*, 52 543-559, 1990.
- (2) 头外伤: *SCRIP*, 第 2203 期, 24, 1997.
- (3) 缺血-脑神经细胞死亡: 《药理学进展》(*Advances in Pharmacology*), 22, 271-297, 1991.
- (4) 阿尔茨海默氏病: 《神经科学发展》(*Trends in Neuroscience*), 16, 409, 1993.
- (5) 脑循环代谢紊乱: *Nichiyakurishi*, 85, 323-328, 1985.
- (6) 脑功能紊乱: *Acta Neurol. Scand.*, 78: 2, 14-200, 1998.
- (7) 痛觉缺失: 《未来药物》(*Drug of the Future*), 23(2), 152-160, 1998.
- (8) 脑缺血、偏头痛、癫痫、躁郁症: *Casopis Lekau Ceskyh.*, 130(22-23), 625-630, 1991.
- (9) 神经变性疾病(帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿舞蹈病)、脑缺血、癫痫、头外伤和 AIDS 痴呆并发症: *Revista de Neurologia.*, 24(134), 1199-1209, 1996.
- (10) 水肿: 《脑研究》(*Brain Research*), 776, 140-145, 1997.
- (11) 焦虑障碍(泛化焦虑障碍)、精神分裂症: *Jyunkanseigyo*(*Circulation*

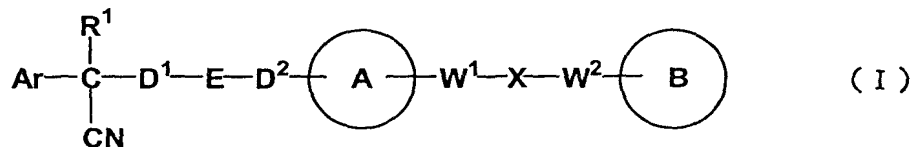
Control), 14(2), 139-145, 1993.

(12) 糖尿病性神经病: Shinkeinaika(Neurological Medicine), 50, 423-428, 1999.

(13) 偏头痛: Neurology, 50(4), 1105-1110, 1998.

发明公开

有鉴于此, 本发明的发明人进行了深入的研究, 以期研究出一种对脑急性缺血性休克的治疗和缓解具有优异效果且具有高安全性而不会引起出血倾向的制剂, 对于该休克还没有发现有用的制剂, 并集中于神经选择性的电位依赖性钙通道拮抗剂, 其直接影响神经细胞并抑制梗塞病灶的进程。结果本发明的发明人成功地合成出式(I)所示的新型含氮化合物、其盐及其水合物, 更令人吃惊的是发现这些化合物、其盐或其水合物基于 P/Q 型或 N-型钙通道拮抗作用而对神经细胞死亡具有优异的抑制作用且对脑神经具有保护作用, 与常规的钙拮抗剂相比该细胞梗塞性能和毒性显著降低且该化合物及其类似物的安全性优异, 由此完成了本发明。



在上式中, Ar 为(1)可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团, (2)可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团, (3)被可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团取代的 C₁₋₆ 烷基或(4)被可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团取代的 C₁₋₆ 烷基; 环 A 表示可以分别被取代的哌嗪环、高哌嗪环、哌啶环、高哌啶环、吡咯烷环或二氮杂双环[2, 2, 1]庚烷环; 环 B 表示(1)可以被取代的 C₃₋₁₄ 烃环或(2)可以被取代的 5-14 元杂环; E 表示(1)单键、或(2)-CO-或(3)-CH(OH)-所示的基团; X 表示(1)单键、(2)氧原子、(3)硫原子、(4)可以被取代的 C₁₋₆ 亚烷基链、下式所示基团: (5)-NR²-(其中 R² 表示氢原子, 或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、低级酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基)、(6)-CO-、(7)-COO-、(8)-OOC-、(9)-CONR³-(其中 R³ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基)、(10)-NR⁴CO-(其中 R⁴ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基)、(11)-SO-、(12)-SO₂-、(13)-SONR⁵-(其中 R⁵ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基)、(14)

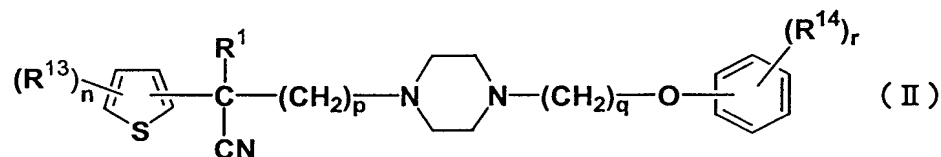
-NR⁶SO-(其中 R⁶表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆烷基)、(15)-SO₂NR⁷-(其中 R⁷表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆烷基)、(16)-NR⁸SO₂-(其中 R⁸表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆烷基)、(17)>C=N-OR⁹(其中 R⁹表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆烷基)、(18)-NR¹⁰-W³-O-(其中 R¹⁰表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、低级酰基或 C₁₋₆烷基磺酰基;且 W³表示可以被取代的 C₁₋₆亚烷基)、(19)-NH-CO-NH-、(20)-NH-CS-NH-、(21)-C(=NR¹⁵)NR¹⁶-(其中 R¹⁵和 R¹⁶相互相同或不同且各自表示氢原子、腈基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₃₋₈环烷基或 C₃₋₈环烯基)、(22)-NHC(=NH)-、(23)-O-CO-S-、(24)-S-CO-O-、(25)-OCOO-、(26)-NHCOO-、(27)-OCONH-、(28)-CO(CH₂)_mO-(其中 m 表示 0 或 1-6 的整数)、(29)-CHOH-或(30)-CHOH(CH₂)_nO-(其中 n 表示 0 或 1-6 的整数); R¹表示(1)氢原子, (2)卤原子, (3)羟基, (4)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C₁₋₆烷基, (5)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C₂₋₆链烯基, (6)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C₂₋₆炔基, (7)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C₃₋₈环烷基, (9)C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基, (10)其中氮可以被取代的氨基-C₁₋₆烷基, (11)式-N(R¹¹)R¹²所示基团(其中 R¹¹和 R¹²相互相同或不同且各自表示氢原子或 C₁₋₆烷基), (12)芳烷基, (13)吗啉基, (14)硫代吗啉基, (15)哌啶基, (16)吡咯烷基或(17)哌嗪基;且 D¹, D², W¹和 W²相互相同或不同且各自表示(1)单键或(2)可以被取代的 C₁₋₆亚烷基链,

条件是在上述定义中排除 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-氟基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-氟基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪和 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪。

也就是说, 本发明的第一方面是 1)上式(I)所示的化合物、其盐或它们的水合物, 以及 2)在上面的 1)中, Ar 可以是可以被取代的 C₆₋₁₄芳烃环或 5-14元芳族杂环, 3)在上面的 1)中, Ar 可以是可以被取代的噻吩环或苯环,, 4)在上面的 1)中, Ar 可以是可以被任何一个或多个选自腈基和卤原子的基团取代的 C₆₋₁₄芳烃环或 5-14元芳族杂环, 5)在上面的 1)中, Ar 可以是可

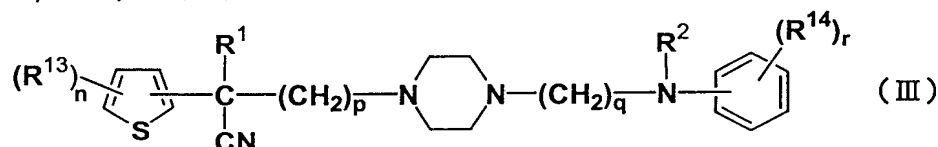
以分别被任何一个或多个选自腈基和卤原子的基团取代的噻吩环或苯环，6)在上面的 1)中，环 A 可以是哌嗪环、高哌嗪环或哌啶环，7)在上面的 1)中，环 A 可以是哌嗪环，8)在上面的 1)中，环 A 可以是可以被任何一个或多个选自羟基、卤原子、氰基、可以被取代的 C_{1-6} 烷基、可以被取代的 C_{2-6} 链烯基、可以被取代的 C_{2-6} 炔基、可以被取代的 C_{1-6} 烷氧基、可以被取代的 C_{2-6} 链烯氧基、可以被取代的 C_{1-6} 烷基羰基、可以被取代的 C_{2-6} 链烯基羰基、可以被取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基和可以被取代的 C_{2-6} 链烯氧基羰基的基团取代的哌嗪环、高哌嗪环或哌啶环，9)在上面的 1)中，环 B 可以是分别被取代的 C_{6-14} 芳烃环或 5-14 元芳族杂环，10)在上面的 1)中，环 B 可以是分别被取代的苯、噻吩、吡啶、1, 4-苯并二噁烷、吲哚、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并咪唑、2-酮基-1-苯并咪唑、噻唑、噁唑、异噁唑、1, 2, 4-噁二唑、二氢茚酮、苯并呋喃、喹啉、1, 2, 3, 4-四氢喹啉、萘或 1, 2, 3, 4-四氢萘，11)在上面的 1)中，环 B 可以是分别被任何一个或多个选自卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、低级酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和芳烷基的基团取代的 C_{6-14} 芳烃环或 5-14 元芳族杂环，12)在上面的 1)中， D^1 和 D^2 可以相互相同或不同且各自可以是(1)单键、(2)可以被任何一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{1-6} 烷氧基的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基链，13)在上面的 1)中，E 可以是单键，14)在上面的 1)中， D^1 和 D^2 可以是 C_{1-6} 亚烷基链；且 E 可以是单键，15)在上面的 1)中，部分结构- D^1 -E- D^2 -可以是 C_{1-4} 亚烷基，16)在上面的 1)中， W^1 和 W^2 可以相互相同或不同且各自可以是(1)单键或(2)可以被任何一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{2-6} 链烯氧基的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基链，17)在上面的 1)中， W^1 可以是(1)单键或(2)可以被任何一个或多个选自如下的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基链：(i)腈基，(ii)可以被任何一个或多个选自 C_{1-6} 烷氧基和 C_{2-6} 链烯氧基的基团取代的 C_{1-6} 烷基和(iii) C_{2-6} 链烯基；且 W^2 可以是单键，18)在上面的 1)中， W^1 和 W^2 可以相互相同或不同且各自可以是任何一个或多个选自 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基链，且进一步的是上述 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基可以键合在一起形成环或上述 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 链烯基与环 B 或 X 键合形成环，19)在上面的 1)中，X 可

以是(1)单键, (2)氧原子, 下式所示的基团: (3)-NR²-(其中 R² 表示氢原子, 或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基, 低级酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基), (4)-NR¹⁰-W³-O-(其中 R¹⁰ 表示氢原子, 或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、低级酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基; 且 W³ 是可以被取代的 C₁₋₆ 亚烷基)或 (5)-NH-SO₂-, 20)在上面的 1)中, X 可以是(1)氧原子, 下式所示的基团: (2)-NR²-(其中 R² 表示氢原子, 或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、低级酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基)或(3) -NH-SO₂-, 21)在上面的 1)中, 部分结构 -W¹-X-W²-可以是(1)可以被取代的 C₁₋₆ 亚烷基, 22)在上面的 1)中, W¹ 是可以被取代的 C₁₋₆ 亚烷基链; W² 是单键; 且 X 可以是氧或式-NR²-所示的基团(其中 R² 具有与上述定义相同的含义), 23)在上面的 22)中, W¹ 的取代基可以是任何一个或多个选自如下的基团: (1)腈基, (2)可以被 C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 链烯氧基取代的 C₁₋₆ 烷基和(3)C₂₋₆ 链烯基; 且 R² 是可以被取代的 C₁₋₆ 烷基, 24)在上面的 1)中, R¹ 可以是 C₁₋₆ 烷基, 25)在上面的 1)中, R¹ 可以是甲基, 乙基, 正丙基或异丙基, 26)在上面 1)中所述的化合物可以是下式所示的化合物:



在该式中, R¹ 具有与上面的定义相同的含义, R¹³ 和 R¹⁴ 相互相同或不同且各自表示(1)氢原子, (2)卤原子, (3)羟基, (4)巯基, (5)可以被任何一个或多个选自羟基和卤原子的基团取代的 C₁₋₆ 烷基, (6)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和 C₁₋₆ 烷氧羰基的基团取代的 C₁₋₆ 烷氧基, (7)硝基, (8)可以被取代的氨基, (9)氰基, (10)羧基, (11)C₁₋₆ 烷氧羰基, (12)C₁₋₆ 硫代烷氧基, (13)C₁₋₆ 烷基磺酰基, (14)低级酰基, (15)可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团, (16)可以任选被取代的 5-14 元芳族杂环基团, (17)芳氧基或(18) 芳烷氧基, 或(19)R¹³ 本身或 R¹⁴ 本身可以键合在一起形成(i)可以被取代的脂族环, (ii)可以被取代的杂环或(iii)亚烷二氧基; n 表示 0 或 1-3 的整数; p 表示 1-6 的整数; q 表示 1-6 的整数; 以及 r 表示 0 或 1-5 的整数, 条件是在上述定义中排除 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-氰基-5-噻吩基)己

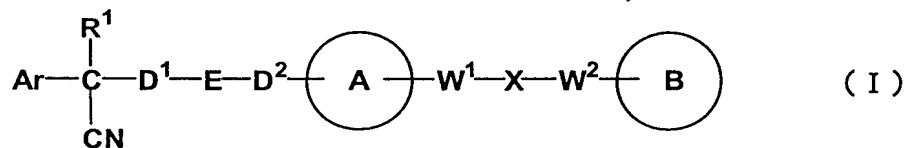
基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-氟基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪以及 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪且 27) 在上面 1) 中所述的化合物可以是下式所示的化合物:



在上式中, R^1 和 R^2 具有与上面的定义相同的含义; R^{13} 和 R^{14} 相互相同或不同且各自表示(1)氢原子, (2)卤原子, (3)羟基, (4)巯基, (5)可以被任何一个或多个选自羟基和卤原子的基团取代的 C_{1-6} 烷基, (6)可以被任何一个或多个选自羟基、卤原子和 C_{1-6} 烷氧羰基的基团取代的 C_{1-6} 烷氧基, (7)硝基, (8)可以被取代的氨基, (9)氟基, (10)羧基, (11) C_{1-6} 烷氧羰基, (12) C_{1-6} 硫代烷氧基, (13) C_{1-6} 烷基磺酰基, (14)低级酰基, (15)可以被取代的 C_{6-14} 芳烃环状基团, (16)可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团, (17)芳氧基或(18)芳烷氧基, 或(19) R^{13} 本身或 R^{14} 本身可以键合在一起形成(i)可以被取代的脂族环, (ii)可以被取代的杂环或(iii)亚烷二氧基; n 表示 0 或 1-3 的整数; p 表示 1-6 的整数; q 表示 1-6 的整数; r 表示 0 或 1-5 的整数, 以及 28) 在上面的 1) 中, 该化合物可以是选自如下的任何一种: 4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-N-(4-氟苯基)-N'-(2-甲基丙基)-1(2H)-吡嗪羧酰亚胺酰胺(carboxyimidamide); 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-苯基丁腈; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(5-氟基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(5-氟基-2-噻吩基)己基]-4-[3-(5-氟基-2-噻吩基)丙基]哌嗪; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪; 1-{4-氟基-5-甲基-4-[4-(2-氟基)-噻吩基]己基}-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪; 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯并噁唑基)氨基]哌啶; 1-[4-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氟基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷; 1-[4-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氟基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷; 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(苯并噁唑基)]哌嗪; 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(6-甲氧基)苯并噁唑基]哌嗪;

1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-苯并噁唑基)哌嗪; 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-喹啉基)哌嗪; 4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷(diazepan)-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈; 4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈; 4-(4-氟基-5-甲基-4-苯基己基)-1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯; 1-[(2-氧代-1, 2-二氢-3-喹啉基)甲基]-4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶; 4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-{[2-(甲磺酰基氨基)苯基]甲基}哌嗪; 4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-{[2-(甲磺酰基氨基)苯基]甲基}哌啶; (S)-3-苯基-2-氨基-丙酸{1-[4-氟基-5-甲基-5-(2-亚磺酰基)己基]哌嗪基}酰胺; 4-[4-(4-苯基哌啶基)哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈; 4-[4-(4-氟基-4-苯基哌啶基)哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈; 和 4-[4-(4-苄基哌啶基)哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈。

此外, 本发明的第二特征是 29) 含有下式化合物的药物组合物:



(在该式中, Ar 为(1)可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团, (2)可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团, (3)被可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团取代的 C₁₋₆ 烷基或(4)被可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团取代的 C₁₋₆ 烷基; 环 A 表示可以分别被取代的哌嗪环、高哌嗪环、哌啶环、高哌啶环、吡咯烷环、二氮杂双环[2, 2, 1]庚烷环; 环 B 表示(1)可以被取代的 C₃₋₁₄ 烃环或(2)可以被取代的 5-14 元杂环; E 表示(1)单键, 式(2)-CO-或(3)-CH(OH)-所示的基团; X 表示(1)单键, (2)氧原子, (3)硫原子, (4)可以被取代的 C₁₋₆ 亚烷基链, 下式所示的基团: (5)-NR²-(其中 R² 表示氢原子, 或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、低级酰基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基), (6)-CO-, (7)-COO-, (8)-OOC-, (9)-CONR³-(其中 R³ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基), (10)-NR⁴CO-(其中 R⁴ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基), (11)-SO-, (12)-SO₂-, (13)-SONR⁵-(其中 R⁵ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基), (14)-NR⁶SO-(其中 R⁶ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基), (15)-SO₂NR⁷-(其中 R⁷ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基), (16)-NR⁸SO₂-(其中 R⁸ 表示氢原子或可以被取代的 C₁₋₆ 烷基), (17)>C=N-OR⁹-(其中 R⁹ 表示氢原子或可以

被取代的 C_{1-6} 烷基), (18)- $NR^{10}-W^3-O-$ (其中 R^{10} 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基; 以及 W^3 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基), (19)- $NH-CO-NH-$, (20)- $NH-CS-NH-$, (21)- $C(=NR^{15})NR^{16}-$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 相互相同或不同且各自表示氢原子, 腈基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基), (22)- $NHC(=NH)-$, (23)- $O-CO-S-$, (24)- $S-CO-O-$, (25)- $OCOO-$, (26)- $NHCOO-$, (27)- $OCONH-$, (28)- $CO(CH_2)_mO-$ (其中 m 表示 0 或 1-6 的整数), (29)- $CHOH-$ 或(30)- $CHOH(CH_2)_nO-$ (其中 n 表示 0 或 1-6 的整数); R^1 表示(1)氢原子, (2)卤原子, (3)羟基, (4)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{1-6} 烷基, (5)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{2-6} 链烯基, (6)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{2-6} 炔基, (7)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{3-8} 环烷基, (9) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, (10)其中氮原子可以被取代的氨基- C_{1-6} 烷基, (11)式- $N(R^{11})R^{12}-$ 所示的基团(其中 R^{11} 和 R^{12} 相互相同或不同且各自表示氢原子或 C_{1-6} 烷基), (12) 芳烷基, (13)吗啉基, (14)硫代吗啉基, (15)哌啶基, (16)吡咯烷基或(17)哌嗪基; 以及 D^1 , D^2 , W^1 和 W^2 相互相同或不同且各自表示(1)单键或(2)可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链,

条件是在上述定义中排除 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-氟基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪; 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-氟基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪和 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪), 其盐或它们的水合物, 此外还有 30)在上面 29)中所述的组合物可以是钙拮抗剂, 31)在上面 29)中所述的组合物可以是神经选择性钙拮抗剂, 32)在上面 29)中所述的组合物可以是 P/Q-型钙通道和/或 N-型钙通道抑制剂, 33)在上面 29)中所述的组合物可以是治疗、预防或改善 P/Q-型钙通道和 N-型钙通道中至少一种的抑制作用对其有效的疾病的药物, 34)在上面 29)中所述的组合物可以是抑制神经细胞死亡或保护脑神经细胞的药物, 35)在上面 29)中所述的组合物可以是治疗、预防或改善神经疾病的药物, 36)在上面 35)中所述的神经疾病可以是急性缺血性休克, 大脑卒中, 脑梗死, 头外伤, 脑神经细胞死亡, 阿尔茨海默氏病,

帕金森氏病，肌萎缩性侧索硬化，亨廷顿舞蹈病，脑循环代谢紊乱，脑机能紊乱，疼痛，痉挛，精神分裂症，偏头痛，癫痫，躁郁症，神经变性疾病，脑缺血，AIDS 痴呆并发症，水肿，焦虑障碍，糖尿病性神经病，脑血管痴呆和多发性硬化以及 37) 在上面 29) 中所述的组合物可以是镇痛药。

本发明提供了一种预防、治疗或改善钙拮抗作用对其有效的疾病、神经选择性钙拮抗作用对其有效的疾病或 P/Q-型钙通道抑制作用和/或 N-型钙通道抑制作用对其有效的疾病的方法，包括对患者给予药理学有效量的上式(I)所示的化合物、其盐或它们的水合物。

本发明提供了一种预防、治疗或改善神经疾病或疼痛的方法。

此外，本发明提供了上式(I)所示化合物、其盐或它们的水合物在生产钙拮抗剂、神经选择性钙拮抗剂、P/Q-型钙通道和/或 N-型钙通道抑制剂、治疗、预防或改善 P/Q-型钙通道和/或 N-型钙通道抑制作用对其有效的疾病的药物、抑制神经细胞死亡的药物或保护脑神经细胞的药物中的用途。

再有，本发明提供了上式(I)所示的化合物、其盐或它们的水合物在生产用于治疗、预防或改善神经疾病的药物或镇痛药中的用途。

神经疾病是选自如下的任何一种疾病：急性缺血性休克，大脑卒中，脑梗死，头外伤，脑神经细胞死亡，阿尔茨海默氏病，帕金森氏病，肌萎缩性侧索硬化，亨廷顿舞蹈病，脑循环代谢紊乱，脑机能障碍，疼痛，痉挛，精神分裂症，偏头痛，癫痫，躁郁症，神经变性疾病，脑缺血，AIDS 痴呆并发症，水肿，焦虑障碍，糖尿病性神经病，脑血管痴呆和多发性硬化。

在本申请说明书中的符号、术语等的含义说明如下，并详细描述本发明。

在本申请的说明书中，化合物的结构式为方便起见代表固定的异构体，但本发明包括在该化合物的结构中产生的所有几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体，互变异构体等以及异构体的混合物。本发明不限于为方便起见的结构式表征且可以是异构体中的一种及其混合物。因此，在本发明化合物中，可以存在在分子中具有不对称碳原子的旋光活性体和外消旋体，但它们并不限制本发明，其二者均包含在本发明中。此外，

存在结晶多晶形现象，但同样不受限制且结晶形式可以是单一结晶形式或结晶形式的混合物，除了无水物外还可以是水合物。由于本发明化合物体内分解而出现的所谓代谢产物也包括在本发明所要求专利保护的权利要求书范围内。

本发明说明书中的术语“和/或”是指含有“和”和“或”这两种情况。因此，例如“A 和/或 B”包括“A 和 B”和“A 或 B”这两种情况，且表示它可以是这些情况中的任一种。

本申请说明书中的“神经疾病”主要表示急性缺血性休克，大脑卒中，脑梗死，头外伤，脑神经细胞死亡，阿尔茨海默氏病，帕金森氏病，肌萎缩性侧索硬化，亨廷顿舞蹈病，脑循环代谢紊乱，脑机能障碍，疼痛，痉挛，精神分裂症，偏头痛，癫痫，躁郁症，神经变性疾病，脑缺血，AIDS 痴呆并发症，水肿，焦虑障碍，糖尿病性神经病，脑血管痴呆和多发性硬化。

本申请说明书中的“镇痛药”是指通过改变伤害感受器的刺激感觉而不引起麻醉作用和意识丧失地减缓或消除疼痛的药物。

本申请说明书中使用的“卤原子”是指诸如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子的原子，优选氟原子、氯原子和溴原子，更优选氟原子和氯原子。

本申请说明书中使用的“C₁₋₆ 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的烷基，其优选例子包括线性或支化烷基如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，1，1-二甲基丙基，1，2-二甲基丙基，2，2-二甲基丙基，1-乙基丙基，2-乙基丙基，正己基，1-甲基-2-乙基丙基，1-乙基-2-甲基丙基，1，1，2-三甲基丙基，1-丙基丙基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，1，1-二甲基丁基，1，2-二甲基丁基，2，2-二甲基丁基，1，3-二甲基丁基，2，3-二甲基丁基，2-乙基丁基，2-甲基戊基和 3-甲基戊基。

本申请说明书中使用的“C₂₋₆ 链烯基”是指具有 2-6 个碳原子的链烯基，且优选为线性或支化链烯基如乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，2-丙烯基，异丙烯基，2-甲基-1-丙烯基，3-甲基-1-丙烯基，2-甲基-2-丙烯基，3-甲基-2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-戊烯基，1-己烯基，1，3-己烷二烯基和 1，6-己烷二烯基。

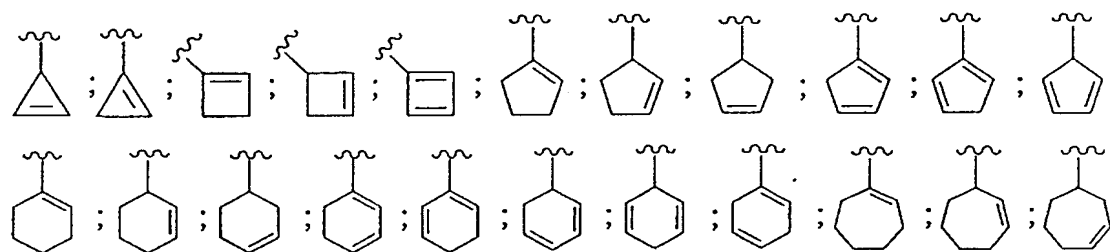
在本申请说明书中使用的“C₂₋₆ 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基，且优选为线性或支化炔基如乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，3-甲基-1-丙炔基，1-乙炔基-2-丙炔基，2-甲基-3-丙炔基，1-戊炔基，1-己炔基，1，3-己烷二炔基和 1，6-己烷二炔基。

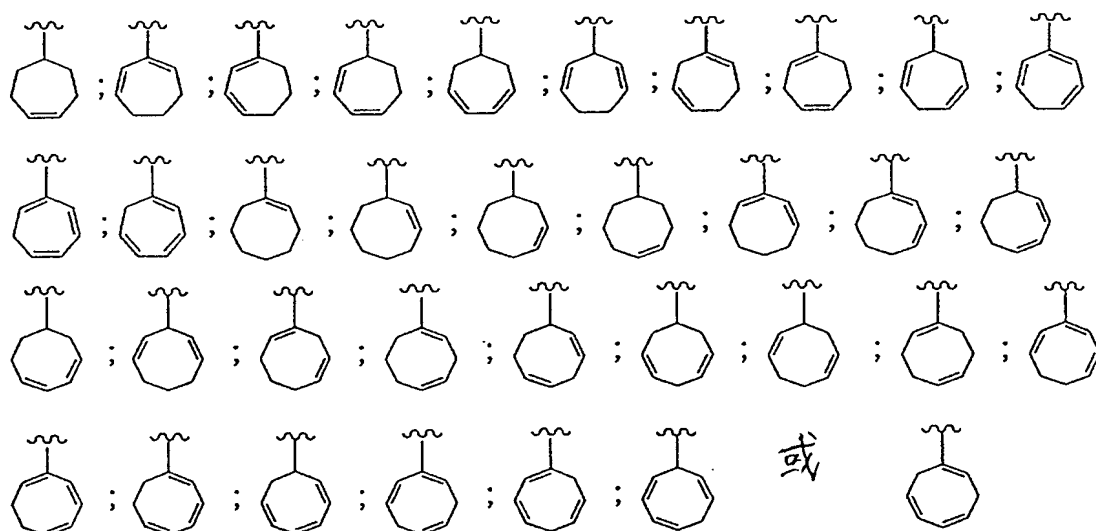
在本申请说明书中所用的“C₁₋₆ 烷氧基”是指其中氧原子键于与上述定义中的 C₁₋₆ 烷基具有相同含义的基团的“C₁₋₆ 烷氧基”，且其优选实例包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，仲丙氧基，正丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，正戊氧基，异戊氧基，仲戊氧基，正己氧基，异己氧基，1，1-二甲基丙氧基，1，2-二甲基丙氧基，2，2-二甲基丙氧基，2-乙基丙氧基，1-甲基-2-乙基丙氧基，1-乙基-2-甲基丙氧基，1，1，2-三甲基丙氧基，1，1，2-三甲基丙氧基，1，1-二甲基丁氧基，1，2-二甲基丁氧基，2，2-二甲基丁氧基，2，3-二甲基丁氧基，1，3-二甲基丁氧基，2-乙基丁氧基，1，3-二甲基丁氧基，2-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，己氧基等。

在本申请说明书中所用的“C₁₋₆ 链烯氧基”是指其中氧原子键于与上面定义的 C₁₋₆ 链烯基具有相同含义的基团上的基团，且其优选实例包括乙烯氧基，烯丙氧基，1-丙烯氧基，2-丙烯氧基，异丙烯氧基，2-甲基-1-丙烯氧基，3-甲基-1-丙烯氧基，2-甲基-2-丙烯氧基，3-甲基-2-丙烯氧基，1-丁烯氧基，2-丁烯氧基，3-丁烯氧基，1-戊烯氧基，1-己烯氧基，1，3-己烷二烯氧基，1，6-己烷二烯氧基等。

在本申请说明书中所用的“C₃₋₈ 环烷基”是指其中环由 3-8 个碳原子形成的环烷基，且优选的基团包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基等。此外，“C₃₋₈ 环烷烃”是指对应于上述 C₃₋₈ 环烷基的环。

本申请说明书中所用的“C₃₋₈ 环烯基”是指其中环由 3-8 个碳原子形成的 C₃₋₈ 环烯基，且其优选实例包括下式所示的那些：





在本申请说明书中所用的“芳族环状基团”是意指 C_{6-14} 芳烃环状基团或 5-14 元芳族杂环基团的术语。

(1) 上述“ C_{6-14} 芳烃环状基团”的实例包括单环、双环或三环 C_{6-14} 芳烃基团如苯基，茚基，1-萘基，2-萘基，甘菊环基，庚搭烯基 (heptalenyl)，联苯基，因搭烯基 (indathenyl)，茈基，芴基，非那烯基 (phenalenyl)，菲基，蒽基，环戊二烯并环辛烯基，苯并环辛烯基，等。

(2) “5-14 元芳杂环基团”的实例包括单环，双环或三环 5-14 元芳族杂环，其含有任何一个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，且例如可以提及如下基团：

(i) 含氮的芳族杂环如吡咯基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三唑基，四唑基，苯并三唑基，吡唑基，咪唑基，苯并咪唑基，引哚基，异氮杂茚基，中氮茚基，嘌呤基，引唑基，喹啉基，异喹啉基，喹嗪基，2,5-二氮杂萘基，1,5-二氮杂萘基，喹喔啉基，喹唑啉基，肉啉基，蝶啶基，咪唑并三嗪基，吡嗪并哒嗪基，吡啶基，菲啶基，咔唑基，咔唑啉基，白啶基，菲咯啉基，吩辛因基 (phenaciny)，咪唑并吡啶基，咪唑并嘧啶基和吡唑并吡啶基；

(ii) 含硫的芳族杂环如噻吩基和苯并噻吩基；

(iii) 含氧的芳族杂环如呋喃基，吡喃基，环戊二烯并吡喃基，苯并呋喃基和异苯并呋喃基；和

(iv) 含 2 个或更多个不同种类的杂原子的芳族杂环，所述杂原子选自氮

原子、硫原子和氧原子，如噻唑基，异噻唑基，苯并噻唑基，苯并噻唑基，吩噻嗪基，异噁唑基，呋咱基，吩噁嗪基，噁唑基，苯并噁唑基，噁二唑基，吡唑并噁唑基，咪唑并噻唑基，噻吩并呋喃基，呋喃并吡咯基，吡啶并噁嗪基。

在本申请说明书中所用的“C₃₋₁₄ 烃环”是指 C₃₋₈ 环烷烃、C₃₋₈ 环烯烃或 C₆₋₁₄ 芳烃环，且这些环的含义与上述 C₃₋₈ 环烷烃、C₃₋₈ 环烯烃和 C₆₋₁₄ 芳烃环的含义相同。

在本申请说明书中所用的“5-14 元杂环”是指含有任何一个或多个杂原子的 5-14 元杂环，所述杂原子选自氮原子、硫原子和氧原子，且芳族杂环和非芳族杂环包含在该环内。这里，(1)上述“5-14 元芳族杂环”具有与上面定义的 5-14 元芳族杂环相同的含义。此外，(2)优选作为“5-14 元非芳族杂环”的环包括 5-14 元非芳族杂环如吡咯烷环，吡咯啉环，哌啶环，哌嗪环，咪唑啉环，吡唑烷环，咪唑烷环，吗啉环，四氢呋喃环，四氢吡喃环，氮杂环丁烷环，环氧乙烷环，氧硫杂己烷 (oxathiorane) 环，吡啶酮环等，和稠合环如苯邻二甲酰亚胺环，琥珀酰亚胺环等。

在本申请说明书中所用的“烃基”具体是指 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烯基或 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团，且各含义与上面定义的不同。

Ar 的含义

在本发明的上式(I)所示化合物中，Ar 表示(1)可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团，(2)可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团，(3)被可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团取代的 C₁₋₆ 烷基或(4)被可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团取代的 C₁₋₆ 烷基。

上述“C₆₋₁₄ 芳烃环状基团”的实例优选包括苯基，并环戊二烯基，茚基，萘基，1, 2, 3, 4-四氢萘基，甘菊环基，庚搭烯基，苯并环辛烯基，tetranyl，菲基等，更优选苯基，萘基等。

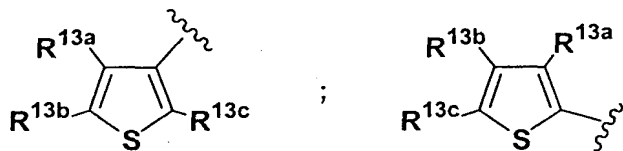
此外，“5-14 元芳族杂环基团”的实例包括吡咯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，三唑基，四唑基，苯并三唑基，吡唑基，咪唑基，苯并咪唑基，吲哚基，异氮杂茚基，中氮茚基，嘌呤基，吲唑基，喹啉基，异喹啉基，

喹嗟基, 2, 5-二氮杂萘基, 1, 5-二氮杂萘基, 喹喔啉基, 喹唑啉, 肉啉基, 蝶啶基, 咪唑并三嗪基, 吡嗪并哒嗪基, 吡啶基, 菲啶基, 呋唑基, 呋唑啉基, 白啶基, 菲咯啉基, 吩辛因基, 咪唑并吡啶基, 咪唑并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 呋喃基, 吡喃基, 环戊二烯并吡喃基, 苯并呋喃基, 异苯并呋喃基, 噻唑基, 异噻唑基, 苯并噻唑基, 苯并噻唑基, 吩噻嗪基, 异噻唑基, 呋咱基, 吩噻嗪基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 噻二唑基, 吡唑并噻唑基, 咪唑并噻唑基, 噻吩并呋喃基, phlopyrrolyl, 吡啶并噻嗪基等, 更优选噻吩基, 吡啶基等, 进一步优选噻吩基。

当 Ar 为“任选取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环状基团”或“任选取代的 5-14 元芳族杂环基团”时, “取代基”的实例包括(i)羟基, (ii)卤原子(例如, 氟原子, 氯原子, 溴原子和碘原子), (iii) 腈基, (iv) aC₁₋₆ 烷基(优选甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 1, 1-二甲基丙基, 1, 2-二甲基丙基, 2, 2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 2-乙基丙基, 正己基, 1-甲基-2-乙基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1, 1, 2-三甲基丙基, 1-丙基丙基, 1-甲基丁基, 2-甲基丁基, 1, 1-二甲基丁基, 1, 2-二甲基丁基, 2, 2-二甲基丁基, 1, 3-二甲基丁基, 2, 3-二甲基丁基, 2-乙基丁基, 2-甲基戊基, 3-甲基戊基等), (v)C₂₋₆ 链烯基(优选乙烯基, 烯丙基, 1-丙烯基, 2-丙烯基, 异丙烯基, 2-甲基-1-丙烯基, 3-甲基-1-丙烯基, 2-甲基-2-丙烯基, 3-甲基-2-丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基, 3-丁烯基, 1-戊烯基, 1-己烯基, 1, 3-己烷二烯基, 1, 6-己烷二烯基等。), (vi)C₂₋₆ 炔基(优选乙炔基, 1-丙炔基, 2-丙炔基, 1-丁炔基, 2-丁炔基, 3-丁炔基, 3-甲基-1-丙炔基, 1-乙炔基-2-丙炔基, 2-甲基-3-丙炔基, 1-戊炔基, 1-己炔基, 1, 3-己烷二炔基, 1, 6-己烷二炔基等), (vii)C₁₋₆ 烷氧基(优选甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 仲丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 正戊氧基, 异戊氧基, 仲戊氧基, 正己氧基, 异己氧基, 1, 1-二甲基丙氧基, 1, 2-二甲基丙氧基, 2, 2-二甲基丙氧基, 2-乙基丙氧基, 1-甲基-2-乙基丙氧基, 1-乙基-2-甲基丙氧基, 1, 1, 2-三甲基丙氧基, 1, 1, 2-三甲基丙氧基, 1, 1-二甲基丁氧基, 1, 2-二甲基丁氧基, 2, 2-二甲基丁氧基, 2, 3-二甲基丁氧基, 1, 3-二甲基丁氧基, 2-乙基丁氧基, 1, 3-二甲

基丁氧基, 2-甲基戊氧基, 3-甲基戊氧基, 己氧基等), (viii) C_{1-6} 烷硫基(优选甲硫基, 乙硫基, 正丙硫基, 异丙硫基, 正丁硫基, 异丁硫基, 仲丁硫基, 叔丁硫基, 正戊硫基, 1, 1-二甲基丙硫基, 1, 2-二甲基丙硫基, 2, 2-二甲基丙硫基, 1-乙基丙硫基, 2-乙基丙硫基, 正己硫基, 1-甲基-2-乙基丙硫基, 1-乙基-2-甲基丙硫基, 1, 1, 2-三甲基丙硫基, 1-丙基丙硫基, 1-甲基丁硫基, 2-甲基丁硫基, 1, 1-二甲基丁硫基, 1, 2-二甲基丁硫基, 2, 2-二甲基丁硫基, 1, 3-二甲基丁硫基, 2, 3-二甲基丁硫基, 2-乙基丁硫基, 2-甲基戊硫基, 3-甲基戊硫基等), (ix) C_{1-6} 烷氧羰基, (x) 羟基 C_{1-6} 烷基, (xi) 卤代 C_{1-6} 烷基, (xii) 羟基亚氨基 C_{1-6} 烷基, (xiii) 硝基, (xiv) 其中氮原子可以被取代的氨基, (xv) 其中氮原子可以被取代的氨基甲酰基, (xvi) 其中氮原子可以被取代的氨磺酰基, (xvii) 低级酰基, (xviii) 芳族酰基, (xix) C_{1-6} 烷基磺酰基如甲基磺酰基等, “取代基”优选为(a)羟基, (b) 卤原子, (c) 腈基, (d) C_{1-6} 烷基, (e) C_{1-6} 烷基磺酰基, (f) C_{1-6} 烷氧基, (g) C_{1-6} 烷硫基等, 更优选腈基或卤原子(例如氟原子等)。

此外, 在 Ar 的定义中更优选的“可以被取代的 C_{6-14} 芳烃环状基团”或“可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团”的实例包括噻吩, 吡啶, 苯或萘环, 其可以被任何一个或多个选自卤原子和氰基的基团取代。最优选的实例包括噻吩环, 其可以被任何一个或更多个选自卤原子和氰基的基团取代, 即下式所示的环:



其中 R^{13a} , R^{13b} 和 R^{13c} 相互相同或不同, 且各自表示氢原子, 卤原子或氰基。

在本发明的上式(I)所示化合物中, 当 Ar 是“被可以被取代的 C_{6-14} 芳烃环状基团取代的 C_{1-6} 烷基”或“被可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团取代的 C_{1-6} 烷基”时, 该“可以被取代的 C_{6-14} 芳烃环状基团”或“可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团”分别具有与在上面所定义的可以被取代的 C_{6-14} 芳烃环状基团或可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团相同的含义。被这些基团取代的

C₁₋₆烷基是指被这类基团取代的 C₁₋₆烷基。这里,“C₁₋₆烷基”的优选实例包括甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,1,1-二甲基丙基,1,2-二甲基丙基,2,2-二甲基丙基,1-乙基丙基,2-乙基丙基,正己基,1-甲基-2-乙基丙基,1-乙基-2-甲基丙基,1,1,2-三甲基丙基,1-丙基丙基,1-甲基丁基,2-甲基丁基,1,1-二甲基丁基,1,2-二甲基丁基,2,2-二甲基丁基,1,3-二甲基丁基,2,3-二甲基丁基,2-乙基丁基,2-甲基戊基,3-甲基戊基等。“被可以被取代的芳族基团取代的 C₁₋₆烷基”包括苄基,苯乙基,苯基丙基,萘基甲基,萘基乙基,萘基丙基,吡啶基甲基,吡嗪基甲基,嘧啶基甲基,吡咯基甲基,咪唑基甲基,吡唑基甲基,喹啉基甲基,异喹啉基甲基,糠基,噻吩基甲基,噻唑基甲基等,其可以分别任选被一个或多个选自腈基,卤原子(例如,氟原子,氯原子,溴原子,碘原子等)等的基团取代。

此外,在 Ar 的定义中优选“C₁₋₆烷氧羰基”的实例包括甲氧羰基,乙氧羰基,正丙氧羰基,异丙氧羰基,仲丙氧羰基,正丁氧羰基,异丁氧羰基,仲丁氧羰基,叔丁氧羰基,正戊氧羰基,异戊氧羰基,仲戊氧羰基,叔戊氧羰基,正己氧羰基,异己氧羰基,1,2-二甲基丙氧羰基,2-乙基丙氧羰基,1-甲基-2-乙基丙氧羰基,1-乙基-2-乙基丙氧羰基,1,1,2-三甲基丙氧羰基,1,1-二甲基丁氧羰基,2,2-二甲基丁氧羰基,2-乙基丁氧羰基,1,3-二甲基丁氧羰基,2-甲基戊氧羰基,3-甲基戊氧羰基等。

上述“羟基 C₁₋₆烷基”的优选实例包括线性或支化 C₁₋₆烷基如羟基甲基,1-羟基乙基,2-羟基乙基,3-羟基-正丙基,羟基-异丙基,羟基-仲丙基,羟基-正丁基,羟基-异丁基,羟基-仲丁基,羟基-叔丁基,羟基-正戊基,羟基-异-戊基,羟基-正己基和羟基-异-己基。

上述“卤代 C₁₋₆烷基”是指其中一个或多个相同或不同的卤原子键于与上面定义的 C₁₋₆烷基具有相同含义的“C₁₋₆烷基”上的基团,且其优选的实例包括氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,氯甲基,1-氟乙基,2-氟乙基,1,1-二氟乙基,1,2-二氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基等。

上述“羟基亚氨基 C₁₋₆烷基”是指其中羟基亚氨基键于与上面定义的

C₁₋₆烷基具有相同含义的基团上的基团。

“其中氮原子可以任选被取代的氨基”是指式-N(R¹⁵)R¹⁶-所示的氨基(其中 R¹⁵ 和 R¹⁶ 相互相同或不同且各自表示(1) 氢原子, (2)C₁₋₆烷基, C₁₋₆链烯基或 C₁₋₆炔基, 其分别可以被一个或多个选自卤原子、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基和 C₁₋₆烷氧基的基团取代, (3)C₃₋₈环烷基或 C₃₋₈环烯基, 其可以被卤原子取代, (4)羰基, 其可以被任何一个分别选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆链烯基、C₁₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳烃环状基团、5-14元芳族杂环基团和可以被卤原子取代的5-14元非芳族杂环基团的基团取代, (5)氨基甲酰基, 其可以被任何一个选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆链烯基、C₁₋₆炔基、C₆₋₁₄芳烃环状基团和5-14元芳族杂环基团的基团取代的(6)磺酰基, 其可以被任何一个选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆链烯基和 C₁₋₆炔基的基团取代, 或(7)R¹⁵ 和 R¹⁶ 可以键合在一起形成含与其键合的氮原子的3-10元非芳族杂环基团, 且该杂环基团可以被一个或多个选自羟基、卤原子、C₁₋₆烷氧基等的基团取代)。

优选的氨基实例包括未被取代的氨基, 甲基氨基, 二甲基氨基, 乙基氨基, 二乙基氨基, 甲基乙基氨基, 乙酰胺(CH₃CONH-), 丙酰胺, 甲烷磺酰胺, 乙磺酰胺, 吡咯烷基, 吡唑啉基, 哌啶基, 哌嗪基, 4-吗啉基, 4-硫代吗啉基等。“可以被取代的氨基”的更优选实例包括可以被一个或两个选自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基和 C₃₋₈环烯基的基团取代的氨基。

上述“其中氮原子可以被取代的氨基甲酰基”是指其中氮原子可以被选自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基和 C₃₋₈环烯基的基团取代的氨基甲酰基。此外, 该氨基甲酰基自然包括其中氨基甲酰基的氮原子是环状胺的一部分的情形。“其中氮原子可以被取代的氨基甲酰基”的优选实例包括未被取代的氨基甲酰基, N-甲基氨基甲酰基, N, N-二甲基氨基甲酰基, N-乙基氨基甲酰基, N, N-二乙基氨基甲酰基, N-甲基-N-乙基氨基甲酰基, 1-吡咯烷羰基, 1-吡唑啉基羰基, 1-哌啶基羰基, 1-哌嗪基羰基, 4-吗啉基羰基, 4-硫代吗啉基羰基等。

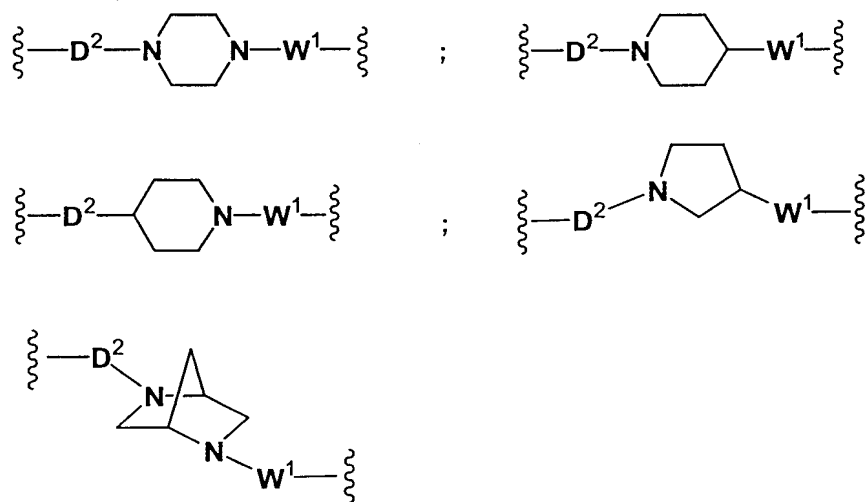
上述“其中氮原子可以被取代的氨基磺酰基”是指其中氮原子可以任选被

选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基等的基团取代的氨磺酰基。此外，氨磺酰基自然包括其中氨磺酰基的氮原子是环状胺的一部分的那些。“其中氮原子可以被取代的氨磺酰基”的优选实例包括未被取代的氨磺酰基($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)，N-甲基氨磺酰基($-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$)，N，N-二甲基氨磺酰基($-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)，N-乙基氨磺酰基($-\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$)，N，N-二乙基氨磺酰基($-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$)，N-甲基-N-乙基氨磺酰基($-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$)，1-吡咯烷基磺酰基，1-吡唑啉基磺酰基，1-哌啶基磺酰基，1-哌嗪基磺酰基，4-吗啉基磺酰基，4-硫代吗啉基磺酰基等。

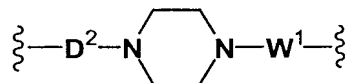
上述“低级酰基”是指衍生于具有 1-6 个碳原子的脂肪酸的直链或支链酰基，且其优选实例包括甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，异戊酰基，新戊酰基，己酰基等。

环 A 的含义

在根据本发明的上式(I)所示化合物中，环 A 表示任何一个选自哌嗪环，高哌嗪环，哌啶环，高哌啶环，吡咯烷环和二氮杂双环[2, 2, 1]庚烷环的环。环 A 的实例优选包括哌嗪环，高哌嗪环，哌啶环，高哌啶环，吡咯烷环，更优选哌啶环，哌嗪环，且进一步优选哌嗪环。当环 A 为哌嗪环、哌啶环、吡咯烷环或二氮杂双环[2, 2, 1]庚烷环时，下式所示的方面被列作优选的方面：



其中键合链 D^2 和 W^1 键于环 A 上，且更优选的是下式所列的：



环 B 的含义

在根据本发明的上式(I)所示化合物中,环 B 表示(1)可以被取代的 C_{3-14} 烃环,或(2)可以被取代的 5-14 元杂环。

(1)环 B 定义中的“ C_{3-14} 烃环”是指 C_{3-8} 环烷烃、 C_{3-8} 环烯烃或 C_{6-14} 芳烃环。当环 B 为“ C_{3-8} 环烷烃”时,该环的实例优选包括 3-8 元环烷烃如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷等,更优选为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷等。当环 B 为“ C_{3-8} 环烯烃”时,该环的实例优选包括 3-8 元环烯烃如环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯和环庚烯,此外还有其中芳烃环中的碳碳双键是部分饱和的非芳族不饱和烃环。更优选环丙烯、环丁烯、环戊烯,环己烯等。当环 B 为“ C_{6-14} 芳烃环”时,该环优选包括苯环,并环戊二烯环,茛环,萘环,1, 2, 3, 4-四氢萘环,甘菊环,庚搭烯环,苯并环辛烯环,菲环等,以及 C_{3-8} 环烷烃与芳烃环的稠合环和 C_{3-8} 环烯烃与芳烃环的稠合环也包括在“ C_{6-14} 芳烃环”中。

(2)在环 B 定义中的“5-14 元杂环”表示 5-14 元非芳族杂环或 5-14 元芳族杂环。当环 B 是“5-14 元非芳族杂环”时,该环优选包括吡咯烷环,吡咯啉环,哌嗪环,咪唑啉环,吡唑环,咪唑烷环,吗啉环,四氢吡喃环,氮杂环丁烷环,环氧乙烷环,苯邻二甲酰亚胺环,琥珀酰亚胺环等。当环 B 为“5-14 元芳族杂环”时,优选的环包括吡咯环,吡啶环,哒嗪环,嘧啶环,吡嗪环,吡唑环,咪唑环,吡啶环,喹啉环,异喹啉环,喹啉啉环,2, 5-二氮杂萘环,1, 5-二氮杂萘环,喹喔啉环,喹唑啉环,苯并咪唑环,肉啉环,蝶啶环,咪唑并三嗪环,吡嗪并哒嗪环,吡啶并咪唑环,菲啶环,吡唑啉环,白啶环,菲咯啉环,吩辛因环,噻吩环,苯并噻吩环,呋喃环,吡喃环,环戊二烯并吡喃环,苯并呋喃环,异苯并呋喃环,噻唑环,异噻唑环,苯并噻唑环,苯并噻唑环,吩噻嗪环,异噻唑环,呋喃并咪唑环,吩噻嗪环,吡唑并噻唑环,咪唑并噻唑环,噻吩并呋喃环,呋喃并吡咯环,吡啶并噻唑环,1, 4-苯并二噻烷环,苯并噻唑环,2-酮基-1-咪唑环,噻唑环,1, 2, 4-噻二唑环,二氢茛酮环,1, 2, 3, 4-四氢喹啉环等。

在环 B 的“可以被取代的 C_{3-14} 烃环”或“可以被取代的 5-14 元杂环”中

的“取代基”包括一个或多个选自如下的基团：(1)羟基，(2)卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)，(3)腈基，(4)可以被取代的 C₁₋₆ 烷基(例如 C₁₋₆ 烷基，其可以被一个或多个选自羟基、卤原子，腈基，羟基亚氨基等的基团取代)，(5)可以被取代的 C₂₋₆ 链烯基(例如 C₂₋₆ 链烯基，其可以被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、羟基亚氨基等的取代基取代)，(6)可以被取代的 C₁₋₆ 烷氧基(例如 C₁₋₆ 链烯基，其可以被一个或多个选自羟基、卤原子、腈基、羟基亚氨基等的基团取代)，(7)可以被取代的 C₁₋₆ 烷硫基，(8)C₁₋₆ 烷氧羰基，(9)硝基，(10)其中氮原子可以被取代的氨基，(11)其中氮原子可以被取代的氨基甲酰基，(12)其中氮原子可以被取代的氨基磺酰基，(13)低级酰基，(14)芳族酰基，(15)C₁₋₆ 烷基磺酰基(例如甲基磺酰基，乙基磺酰基等)，(16)C₆₋₁₄ 芳烃环状基团，(17)5-14 元芳族杂环，和(18)芳烷基(例如苄基、苄乙基等)，优选(i)羟基，(ii)卤原子(例如氟原子，氯原子，溴原子等)，(iii)腈基，(iv)C₁₋₆ 烷基(例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基等)，(v)C₆₋₁₄ 芳烃环状基团，(vi)5-14 元芳族杂环等，更优选腈基、氟原子、氯原子等。

环 B 的最优选方面是分别可以被取代的 C₆₋₁₄ 芳烃环或 5-14 元芳族杂环。具体实例包括苯环，噻吩环，吡啶环，1, 4-苯并二噁烷环，吡啶环，苯并噻唑环，苯并噁唑环，苯并咪唑环，2-酮基-1-咪唑环，噻唑环，噁唑环，异噁唑环，1, 2, 4-噁二唑环，二氢茚酮环，苯并呋喃环，喹啉环，1, 2, 3, 4-四氢喹啉环，萘环，1, 2, 3, 4-四氢萘环等，其分别可以被一个或多个选自腈基，卤原子(例如氟原子，氯原子，溴原子等)，C₆₋₁₄ 芳烃环状基团(例如苯基，萘基等)，5-14 元芳族杂环基团(例如吡啶基，噻吩基，呋喃基等)，C₁₋₆ 烷基(例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，异丁基等)，低级酰基和 C₁₋₆ 烷基磺酰基(例如甲基磺酰基，乙基磺酰基等)的基团取代。

E 的含义

在根据本发明的上式(I)所示化合物中，键接链 E 表示单键，式-CO-或-CH(OH)-所示的基团。E 中最优选的方面是单键。

X 的含义

在根据本发明的上式(I)所示化合物中，键接链 X 表示(1)单键，(2)氧

原子, (3)硫原子, (4)可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 下式所示的基团:
 (5)- NR^2 -(其中 R^2 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基), (6)-CO-, (7)-COO-, (8)-OOC-, (9)-CONR³-(其中 R^3 表示氢原子或可以被取代的 C_{1-6} 烷基), (10)-NR⁴CO-(其中 R^4 表示氢原子, 或可以任选被取代的 C_{1-6} 烷基), (11)-SO-, (12)-SO₂-, (13)-SONR⁵-(其中 R^5 表示氢原子, 可以被取代的 C_{1-6} 烷基), (14)-NR⁶SO-(其中 R^6 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基), (15)-SO₂NR⁷-(其中 R^7 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基), (16)-NR⁸SO₂-(其中 R^8 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基), (17)>C=N-OR⁹(其中 R^9 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基), (18)-NR¹⁰-W³-O-(其中 R^{10} 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基; 且 W³ 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基), (19)-NH-CO-NH-, (20)-NH-CS-NH-, (21)-C(=NR¹⁵)NR¹⁶-(其中 R^{15} 和 R^{16} 相互相同或不同且表示氢原子, 腈基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基), (22)-NHC(=NH)-, (23)-O-CO-S-, (24)-S-CO-O-, (25)-OCOO-, (26)-NHCOO-, (27)-OCONH-, (28)-CO(CH₂)_mO-(其中 m 表示 0 或 1-6 的整数), (29)-CHOH-, 或(30)-CHOH(CH₂)_nO-(其中 n 表示 0 或 1-6 的整数)。

当 X 为“可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链”时, “ C_{1-6} 亚烷基链”表示衍生于线性或支化 C_{1-6} 烷烃的链, 且其优选实例包括亚甲基、亚乙基、乙叉基、三亚甲基、异亚丙基、亚丙基、四亚甲基、1, 2-亚丁基、1, 3-亚丁基、2, 3-亚丁基、异亚丁基等。

在 X 的定义中, R^2 - R^{10} 所示的“可以被取代的 C_{1-6} 烷基”的最优选实例包括 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基等), 其可以被一个或多个选自羟基、卤原子(例如氟原子, 氯原子, 溴原子, 碘原子等)、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基等)等的基团取代。

在 X 的定义中, R^2 和 R^{10} 所示的“ C_{3-8} 环烷基”的最优选实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基等, 且该基团更优选为环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等。

在 X 的定义中, R^2 和 R^{10} 所示的“低级酰基”的优选实例包括甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 戊酰基, 异戊酰基, 新戊酰基, 己酰基等。

在 X 的定义中, R^2 和 R^{10} 所示的“ C_{1-6} 烷基磺酰基”的优选实例包括甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 正丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 仲丙基磺酰基, 正丁基磺酰基, 异丁基磺酰基, 仲丁基磺酰基, 叔丁基磺酰基, 正戊基磺酰基, 异戊基磺酰基, 仲戊基磺酰基, 叔戊基磺酰基, 正己基磺酰基, 异己基磺酰基, 1, 2-二甲基丙基磺酰基, 2-乙基丙基磺酰基, 1-甲基-2-乙基丙基磺酰基, 1-乙基-2-甲基丙基磺酰基, 1, 1, 2-三甲基丙基磺酰基, 1, 1, 2-三甲基丙基磺酰基, 1, 1-二甲基丁基磺酰基, 2, 2-二甲基丁基磺酰基, 2-乙基丁基磺酰基, 1, 3-二甲基丁基磺酰基, 2-甲基戊基磺酰基, 3-甲基戊基磺酰基等。

在 X 的定义中, R^{15} 和 R^{16} 相互相同或不同且各自表示氢原子, 腈基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环亚烷基。这二者优选的基团相互相同或不同且各自是指氢原子, 腈基, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 环丙基, 环戊基, 环己基等。更优选 R^{15} 为腈基, 乙基, 正丙基, 异丙基或环己基, 以及 R^{16} 为氢原子。此外, 式 $-C(=NR^{15})NR^{16}-$ 的最优选方面是式 $-C(=NCN)NH-$ 所示的链。

在 X 的定义中所列各基团的含义如上所述。(1)X 的优选方面是单键, 氧原子, 硫原子, 可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 下式所示的基团: $-NR^2-$ (其中 R^2 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基), $-CO-$, $-NR^{10}-W^3-O-$ (其中 R^{10} 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基; 且 W^3 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基)和 $-NH-SO_2-$ 。(2)更优选的方面是氧原子, 可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 下式所示的基团: $-NR^2-$ (其中 R^2 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基), $-CO-$, $-NR^{10}-W^3-O-$ (其中 R^{10} 表示氢原子, 或可以被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, 低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基; 以及 W^3 表示可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基)和 $-NH-SO_2-$ 。(3)更优选的方面是氧原子, 可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链, 下

式所示的基团： $-\text{NR}^2-$ （其中 R^2 表示氢原子，或可以被取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基，低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基）， $-\text{CO}-$ 和 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 。(4)最优选的方面是氧原子或下式所示的基团： $-\text{NR}^2-$ （其中 R^2 表示氢原子，或可以被取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基，低级酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基）。

R^1 的含义

在上面的式(I)中由 R^1 所示的基团表示(1)氢原子，(2)卤原子，(3)羟基，(4)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{1-6} 烷基，(5)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{2-6} 链烯基，(6)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{2-6} 炔基，(7)可以被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代的 C_{3-8} 环烷基，(9) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，(10)其中氮原子可以被取代的氨基- C_{1-6} 烷基，(11)式 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}-$ 的基团（其中 R^{11} 和 R^{12} 相互相同或不同且各自表示氢原子或 C_{1-6} 烷基），(12)芳烷基，(13)吗啉基，(14)硫代吗啉基，(15)哌啶基，(16)吡咯烷基或(17) 哌嗪基。

作为上述“卤原子”的优选原子包括氟原子、氯原子和溴原子，更优选包括氟原子和氯原子。

R^1 中的“ C_{1-6} 烷基”优选包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基等，更优选甲基，乙基，正丙基和异丙基，进一步优选正丙基和异丙基，最优选异丙基。

R^1 中的“ C_{2-6} 链烯基”优选包括乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，异丙烯基，1-丁烯-1-基，1-丁烯-2-基，1-丁烯-3-基，2-丁烯-1-基，2-丁烯-2-基等，更优选乙烯基，烯丙基，异丙烯基等。

R^1 中“ C_{2-6} 炔基”的优选实例包括乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，丁炔基，戊炔基，己炔基等。

R^1 中“ C_{3-8} 环烷基”的优选实例包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基等。

R^1 中“ C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基”的优选实例表示被具有与上面定义的 C_{1-6} 烷氧基具有相同含义的基团取代的 C_{1-6} 烷基，且优选包括甲氧基甲基，乙氧基甲基，1-甲氧基乙基，2-甲氧基乙基，1-乙氧基乙基，2-甲氧基-正丙

基, 3-甲氧基-正丙基, 2-(正丙氧基)乙基等。

作为 R^1 中“腈基取代的 C_{1-6} 烷基”的优选实例包括氰基甲基, 2-氰基乙基, 3-氰基-正丙基, 2-氰基-异丙基, 2-氰基-正丁基, 2-氰基-仲丁基, 2-氰基-叔丁基, 2-氰基-正戊基, 3-氰基-正己基等。

作为 R^1 中“其中氮原子可以被取代的氨基- C_{1-6} 烷基”的优选实例包括氨基甲基, 甲基氨基甲基, 二甲基氨基甲基, 乙基氨基甲基, 二乙基氨基甲基, 甲基乙基氨基甲基, 乙酰胺基甲基, 吡咯烷基甲基, 2-吡唑啉基乙基, 1-哌啶基乙基, 哌嗪基甲基 等

作为 R^1 中“芳烷基”的优选实例包括苄基, 苯乙基, 苯基丙基, 萘基甲基, 萘基乙基, 萘基丙基等。

在 R^1 的定义中所列各基团的含义如上所述, 且 R^1 的优选方面包括氢原子, 卤原子, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-8} 环烷基, 羧基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 氰基- C_{1-6} 烷基和卤原子取代的 C_{1-6} 烷基。其更优选的方面包括卤原子, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 炔基, 进一步优选的方面包括 C_{1-6} 烷基(特别是甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基)。
 D^1 , D^2 , W^1 和 W^2 的含义

在根据本发明的上式(I)所示化合物中, D^1 , D^2 , W^1 和 W^2 相互相同或不同且各自分别表示(1)单键或(2)任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基链。

在上面的“可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链”中的“ C_{1-6} 亚烷基链”的优选方面包括亚甲基链, 亚乙基链, 乙叉基链, 三亚甲基链, 异亚丙基链, 亚丙基链, 四亚甲基链, 1, 2-亚丁基链, 1, 3-亚丁基链, 2, 3-亚丁基链, 异亚丁基链等。

此外, 左右不对称的链包括在这些 C_{1-6} 亚烷基链中, 但此时键接方向不受限制, 且这两个键接方向也包括在“ C_{1-6} 亚烷基链”中。

在上面的“可以被取代的 C_{1-6} 亚烷基链”中的“取代基”的优选方面包括 (i)羟基, (ii)卤原子(例如, 氟原子, 氯原子, 溴原子, 碘原子等), (iii)腈基, (iv) C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基等), (v) C_{2-6} 链烯基(例如乙烯基, 烯丙基, 1-丙烯基, 2-丙烯基, 异丙烯基, 2-甲基-1-丙烯基, 3-甲基-1-丙烯基, 2-甲基-2-丙烯基等), (vi) C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧

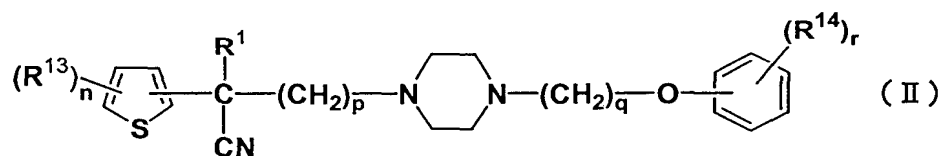
基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 叔丁氧基等)等。

此外, 当“取代基”为 C_{1-6} 烷基和/或 C_{2-6} 链烯基, 这些取代基可以键合在一起形成 5-14 元环, 且在 W^1 和 W^2 的情况下, 这些取代基可以与环 B 或 X 键合在一起形成 5-14 元环。

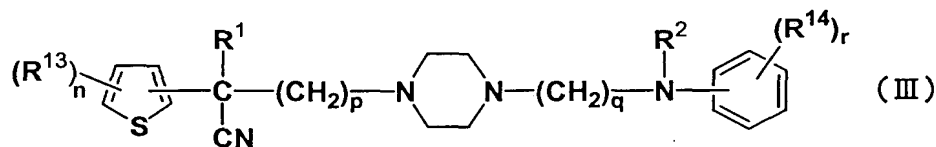
作为优选的方面, D^1 , D^2 , W^1 和 W^2 相互相同或不同且各自包括(1)单键或(2)亚甲基链, 亚乙基链, 乙叉基链, 三亚甲基链, 异亚丙基链, 亚丙基链, 四亚甲基链, 1, 2-亚丁基链, 1, 3-亚丁基链, 2, 3-亚丁基链, 异亚丁基链等, 可以被分别被一个或多个选自羟基、卤原子和腈基的基团取代。

E, X, D^1 , D^2 , W^1 和 W^2 各自的含义如上所述。这里, 部分结构- D^1 -E- D^2 -的优选方面包括亚乙基链($-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$), 乙叉基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 三亚甲基链($-(\text{CH}_2)_3-$), 异亚丙基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$), 亚丙基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 四亚甲基链($-(\text{CH}_2)_4-$), 1, 2-亚丁基链($-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$), 1, 3-亚丁基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2, 3-亚丁基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 异亚丁基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)等。更优选的方面包括三亚甲基链($-(\text{CH}_2)_3-$), 异亚丙基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$), 亚丙基链($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), 四亚甲基链($-(\text{CH}_2)_4-$), 1, 2-亚丁基链($-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$)等, 且更优选的方面包括四亚甲基链($-(\text{CH}_2)_3-$)等。此外, 部分结构- W^1 -X- W^2 -的优选方面包括单键, 下式所示的链:
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^2-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{-O-}$ 或 $-(\text{CH}_2)_3\text{-NR}^2-$ 。

并不具体限制根据本发明的上式(I)所示的化合物, 且本领域熟练技术人员可以自由组合在上面涉及 Ar、环 A、环 B、E、X、 R^1 、 D^1 、 D^2 、 W^1 和 W^2 各自的定义中所列的基团并合成在该范围内的所有化合物。其中更优选的方面包括其中 Ar 是任选被取代的 5-14 元芳族杂环; 环 A 是哌嗪环, 哌啶环或吡咯烷环; 且环 B 是 C_{6-14} 芳烃或可以被取代的 5-14 元芳族杂环基团; E 是单键; 且 X 是单键, 氧原子, 任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基或下式所示的基团: $-\text{NR}^2$ -(其中 R^2 具有上面定义的不同含义)的情形。更优选下式所示的化合物:



或



(其中上式中的各符号具有上面定义的不同含义)、其盐或它们的水合物。

在下述实施例中得到的化合物自然包括在本发明化合物的优选范围内，且典型的化合物如下所述。

4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-N-(4-氟苯基)-N'-(2-甲基丙基)-1(2H)-吡嗪羧酰亚胺酰胺；

1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1N-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-苯基丁腈；

1-[4-氟基-5-甲基-4-(5-氟基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪；

1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪；

1-[4-氟基-5-甲基-4-(5-氟基-2-噻吩基)己基]-4-[3-(5-氟基-2-噻吩基)丙基]哌嗪；

1-[4-氟基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪；

1-{4-氟基-5-甲基-4-[4-(2-氟基)噻吩基]己基}-4-[2-(3-氟基苯氧基)乙基]哌嗪；

1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯并噁唑基)氨基]哌啶；

1-[4-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氟基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷；

1-[4-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氟基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷；

1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(苯并噁唑基)哌嗪；

1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(6-甲氧基)苯并噁唑基]哌嗪；

1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-苯并噁唑基)哌嗪；

1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-喹啉基)哌嗪；

4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基

丁腈;

4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈;

4-(4-氟基-5-甲基-4-苯基己基)-1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯;

1-[(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)甲基]-4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶;

4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-[[2-甲磺酰基氨基]苯基]甲基}哌嗪;

4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-[[2-甲磺酰基氨基]苯基]甲基}哌啶;

(S)-3-苯基-2-氨基丙酸{1-[4-氟基-5-甲基-5-(2-亚磺酰基)己基]哌嗪基}酰胺;

4-[4-(4-苯基哌啶基)哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈;

4-[4-(4-氟基-4-苯基哌啶基)哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈; 和

4-[4-(4-苄基哌啶基)哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈。

根据本发明的上式(I)所示化合物、其盐或它们的水合物可以由已知方法或本发明方法制备。作为已知生产方法,例如可以列举描述于JP-2000-169462 中的生产方法(描述于该公开第“0054”-“0065”段中的生产方法),和描述于JP-2000-12207、2000-12208 和 2000-12209 中的生产方法。

此外,在生产化合物(I)中的原料化合物可以形成盐或水合物,且并不特别受限制,只要它不会抑制反应。当本发明的化合物(I)以游离体得到时,可以根据常规方法将其转化为上述化合物(I)可以形成的盐。当本发明化合物被制成游离体时,可以根据常规方法将其转化为盐。对本发明的化合物(I)得到的各种异构体(例如几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体、互变异构体等)可以通过常规分离方法(例如重结晶、非对映体盐方法、酶拆分方法、各种层析方法等)提纯和分离。

在本申请中的“盐”并不特别受限制,只要它与本发明化合物形成盐且是药理学上可接受的,优选为氢卤酸盐(例如氢氟酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐等),无机酸盐(例如硫酸盐,硝酸盐,高氯酸盐,磷酸盐,碳酸盐,碳酸氢盐),有机酸盐(例如乙酸盐,三氟乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,富马酸盐,柠檬酸盐等),有机磺酸盐(例如甲磺酸盐,三氟甲磺酸盐,乙磺酸盐,苯磺酸盐,甲苯磺酸盐,樟脑磺酸盐等),氨基酸盐(例如天冬氨酸盐,谷氨酸盐等),季铵盐,碱金属盐(例如钠盐,钾盐等),碱

土金属盐(例如镁盐, 钙盐等)等。更优选盐酸盐、草酸盐、三氟乙酸盐等。

上式(I)所示化合物或其盐或它们的水合物可以由常规方法配制, 优选的制剂包括片剂、粉剂、颗粒剂、小丸、包衣片剂、胶囊、糖浆、锭剂、吸入剂、栓剂、注射液、糊状药物、眼膏、滴眼液、滴鼻剂、滴耳剂、泥敷剂、洗剂等。对于制剂, 可以使用赋形剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、着色剂和常用调味剂以及若需要, 稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂等。可以通过常规方法配制常用于药物制剂的原料的成分。作为这些成分, 例如可例举动物和植物油如大豆油, 牛脂和合成甘油酯; 烃如液体石蜡, 角鲨烷和固体石蜡; 酯油如肉豆蔻酸辛基十二烷基酯和肉豆蔻酸异丙基酯; 高级醇如鲸蜡基硬脂醇和二十二烷醇; 硅树脂; 硅油; 表面活性剂如聚氧乙烯脂肪酸酯, 山梨醇脂肪酸酯, 甘油脂肪酸酯, 聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯, 聚氧乙烯硬化的蓖麻油和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物; 水溶性聚合物如羟乙基纤维素, 聚丙烯酸, 羧乙烯基聚合物, 聚乙二醇, 聚(乙烯基吡咯烷酮)和甲基纤维素; 低级醇如乙醇和异丙醇; 多元醇如甘油, 丙二醇, 二丙二醇和山梨醇; 糖如葡萄糖和右旋糖; 无机粉末如硅酸酐, 硅酸铝镁和硅酸铝; 纯化水等。具体而言, 作为赋形剂使用的是乳糖, 玉米淀粉, 白糖, 右旋糖, 甘露糖醇, 山梨醇, 结晶纤维素, 二氧化硅等; 作为粘结剂使用的是: 聚乙烯醇, 聚乙烯基醚, 甲基纤维素, 乙基纤维素, 阿拉伯胶, 黄耆胶, 明胶, 树胶, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 聚乙烯基吡咯烷酮, 聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段共聚物, 麦格鲁明(meglumine), 柠檬酸钙, 糊精, 果胶等; 作为崩解剂使用的是: 淀粉, 琼脂, 明胶粉, 结晶纤维素, 碳酸钙, 碳酸氢钠, 柠檬酸钙, 糊精, 果胶, 羧甲基纤维素钙等; 作为润滑剂使用的是: 硬脂酸镁, 滑石, 聚乙二醇, 二氧化硅, 硬化植物油等; 作为着色剂使用的是: 任何被许可加入药物中的着色剂; 作为调味剂使用的是: 可可粉, 薄荷醇, 芳香粉, 薄荷油, 冰片, 肉桂粉等; 作为抗氧化剂使用的是: 被许可加入药物中的抗坏血酸、 α -生育酚等。

例如, (1)根据常规方法在加入本发明化合物、其盐或它们的水合物, 填料以及另外若需要的话还有粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂

等后将口服制剂制成粉末、细颗粒、颗粒、片剂、包衣片剂、胶囊等。(2)在片剂和颗粒的情况下,可以进行糖包衣和明胶包衣以及另外在必要时进行合适的包衣。(3)在糖浆、注射制剂、滴眼液等的情况下,加入 pH 调节剂、再溶剂、等渗剂等以及若必要的话还有溶解助剂、稳定剂、缓冲剂、悬浮剂、抗氧化剂等并根据常规方法配制。在制剂情况下,还可以制备冻干产品,且注射液可以在静脉、皮下和肌肉内给药。悬浮剂的优选实例包括甲基纤维素、聚山梨酸酯 80、羟乙基纤维素、阿拉伯胶、黄耆胶粉末、羧甲基纤维素钠、聚氧乙烯山梨醇单月桂酸酯等;再溶解助剂的优选实例包括聚氧乙烯硬化的蓖麻油、聚山梨酸酯 80、烟酰胺、聚氧乙烯山梨醇单月桂酸酯等;稳定剂的优选实例包括亚硫酸钠、偏亚硫酸钠、乙醚等;防腐剂的优选实例包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚、氯甲酚等。(4)此外,在外用制剂的情况下,制备方法并不特别受限制,且外用制剂可以通过常规方法生产。作为所用基础药物的原料,可以使用各种常用于药物、准药物、化妆品等的原料。例如,例举的原料如动植物油、矿物油、酯油、蜡、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多元醇、水溶性聚合物、粘土矿物、纯净水等。根据要求,可以加入 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、防腐剂和杀真菌剂、着色剂、调味剂等。此外,若需要,可以配制具有不同衍生作用的成分、血流促进剂、抗菌剂、抗炎药、细胞激活物、维生素、氨基酸、润肤剂、角质分离药物等。本发明药物的剂量因症状的程度、年龄、性别、体重、给药方式、盐形式、药物敏感性的差异、病症的具体模式而不同,但在成年人的情况下,对于口服给药通常给药大约 30 μ g-1000mg/天,优选 100 μ g-500mg,更优选 100 μ g-100mg 药物,分一次或多次。对于注射给药,通常给药大约 1-3000 μ g/kg,优选 3-1000 μ g/kg 药物,分一次或多次。

本发明上式(I)所示的化合物、其盐或它们的水合物可用作钙拮抗剂和尤其是神经选择性钙拮抗剂。本发明化合物是具有 P/Q-型钙通道和 N-型钙通道抑制作用的新化合物且可用作治疗或预防 P/Q-型钙通道抑制作用和 N-型钙通道抑制作用对其有效的疾病的药物。此外,本发明上式(I)所示的化合物、其盐或它们的水合物与常规的拮抗剂相比具有显著低程度的细胞

病变，且是其毒性降低的安全钙拮抗剂。因此，本发明化合物、其盐或它们的水合物可用作神经细胞死亡抑制剂、脑神经细胞保护剂、治疗或预防神经疾病的药物和镇痛药。特别可用作治疗、预防或改善急性缺血性休克、大脑卒中、脑梗死、头外伤、脑神经细胞死亡、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿舞蹈病、脑循环代谢紊乱、脑功能不全、疼痛、痉挛，精神分裂症、偏头痛、癫痫、躁郁症、神经变性疾病、脑缺血、AIDS 痴呆并发症、水肿、焦虑障碍、糖尿病性神经病、脑血管痴呆、多发性硬化等的药物。

附图简述

图 1 说明参考实施例 97 的 HPLC 图。

图 2 说明参考实施例 100 和 101 的 HPLC 图，该图中 No. 1 光谱表示参考实施例 100 的光谱，而 No. 2 光谱表示参考实施例 101 的光谱。

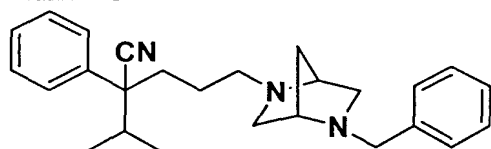
图 3 说明参考实施例 103 的 HPLC 图。

实施例

下列实施例作为实施本发明的最佳方式，而参考实施例、实施例(还有其可药用盐或它们的水合物，以及含有它们的药物)和试验实施例仅是说明性的，且本发明化合物不限于下列实施例。本领域熟练技术人员不仅可对下列实施例，而且可对本申请说明书中的专利权利要求范围进行各种改变，以最大程度地实施本发明，且这些改变包括在本申请说明书中的专利权利要求范围内。

此外，下列参考实施例或实施例中所用的符号“Z”是指苄氧羰基，且“HPLC”是指高效液相色谱。

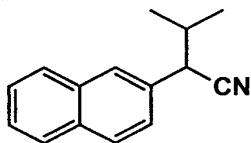
参考实施例 1 2-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-5-苄基-2,5-二氮杂双环[2,2,1]庚烷



按照实施例 15 中所述的方法得到标题化合物, 为浅棕色油(15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.16(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.64(dd, $J = 9.6\text{Hz}$, $J = 33.6\text{Hz}$, 2H), 1.94(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.23(m, 2H), 2.30-2.38(m, 1H), 2.50-2.71(m, 5H), 3.19(d, $J = 14\text{Hz}$, 2H), 3.66(q, $J = 14\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.40(m, 10H)。

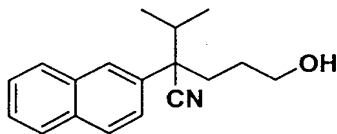
参考实施例 2 3-甲基-2-(2-萘基)丁腈



将 3.00g(17.9mmol)2-萘基乙腈溶解于 10ml 二甲亚砜中, 并向其中依次加入 2.43g(19.7mmol)2-溴丙烷、330mg(0.90mmol, 催化剂)四-正丁基碘化铵和 10ml 50%氢氧化钾。在反应完成后, 加入盐水并用乙醚萃取混合物。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 150g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 10), 得到 2.42g(11.6mmol, 64.6%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.07(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.10-2.30(m, 1H), 3.84(d, $J = 3.84\text{Hz}$, 1H), 7.38(dd, $J = 1.8\text{Hz}$, 8.6Hz, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.79-7.88(m, 4H)

参考实施例 3 4-氰基-5-甲基-4-(2-萘基)己醇

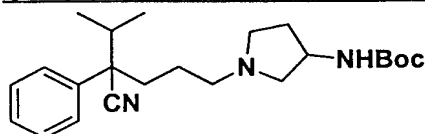


将 1.00g(4.78mmol)3-甲基-2-(2-萘基)丁腈溶于 20ml 二甲基甲酰胺中, 向其中加入 191mg(4.78mmol, 60%重量)氢化钠并加热混合物。在 30 分钟后, 将其冷却至室温, 向其中加入 0.93ml(4.00mmol)(3-溴丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷。反应完成后, 向其中加入盐水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 50g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 18), 得到 1.40g 目标产物、原料和杂质的混合物。将该混合物不经提纯用于下列反应。即, 向其中加入溶于 20ml

四氢呋喃的 40g 上述粗 4-氰基-5-甲基-5-(2-萘基)己氧基-叔丁基二甲基硅烷和 5ml(5mmol)氟化四铵。反应完成后,向其中加入盐水,并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到粗产物。将粗产物进行 50g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=1:4),得到 590mg(2.21mmol, 46.2%, 2步)标题化合物,为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.80(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.27(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.69(m, 1H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.20-2.37(m, 2H), 3.58(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 7.38(dd, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.84-7.91(m, 3H), 7.95(brd-s, 1H)

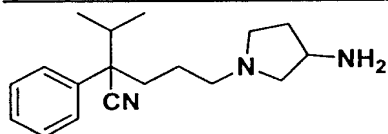
参考实施例 4 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷



将 2.76g(8.44mmol)4-氰基-5-甲基-4-苯基己基碘溶于 50.0ml 乙腈,向其中加入 1.29ml(9.28mmol)三乙胺和 1.88g(10.1mmol)3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷,并将混合物加热到 60°C 。反应完成后,将混合物分配在乙酸乙酯和盐水之间。有机层用硫酸镁干燥,然后蒸发,得到粗产物。将粗产物进行 50g Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=2:1),得到 2.97g(7.76mmol, 91.3%)标题化合物,为浅黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.25(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.88-2.00(m, 1H), 2.00-2.28(m, 4H), 2.28-2.60(m, 4H), 2.65-2.70(m, 1H), 4.05-4.20(brd-s, 1H), 4.82-4.95(brd-s, 1H), 7.26-7.59(m, 5H)

参考实施例 5 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-氨基吡咯烷

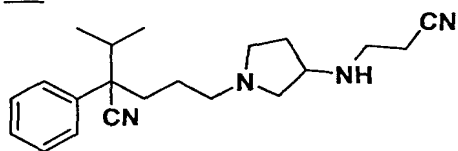


将 2.36g(6.12mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷溶于 5ml 四氢呋喃和 10ml 甲醇的混合溶液中,并向其中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液。反应完成后,将混合物用 2N 氢氧化钠调至碱性,并

用氯仿萃取。有机层用硫酸镁干燥，然后蒸发，得到 1.66g(5.82mmol, 95.1%，橙色糖浆)粗产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.4$, 3H), 1.20(d, $J = 6.8$, 3H), 1.08-1.24(m, 1H), 1.42-1.62(m, 2H), 1.84-2.00(m, 3H), 2.08-2.28(m, 4H), 2.32-2.48(m, 3H), 2.58-2.67(m, 2H), 3.42-3.51(m, 1H), 7.26-7.40(m, 5H)

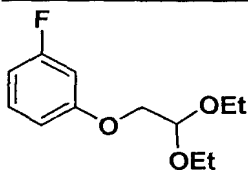
参考实施例 6 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷



将 700mg(2.45mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-氨基吡咯烷溶于 15ml 甲醇，向其中加入 0.19ml(2.85mmol)丙烯腈，并将混合物在回流下加热。反应完成后，蒸发混合物，得到粗产物。将粗产物进行 20g Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯 100%)，得到 775mg(2.29mmol, 93.5%)标题化合物，为橙色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.24(m, 1H), 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.24(m, 1H), 1.46-1.62(m, 2H), 1.86-1.96(m, 1H), 2.04-2.24(m, 4H), 2.28-2.46(m, 4H), 2.46-2.62(m, 2H), 2.49(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.85(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.22-3.30(m, 1H), 7.26-7.40(m, 5H)

参考实施例 7 3-氟苯氧基乙醛

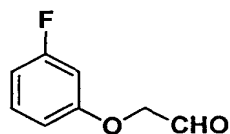


将 2.00g(17.8mmol)间-氟苯酚溶于 50ml 二甲基甲酰胺，依次向其中加入 785mg(19.6mmol, 60%重量，矿物)氢氧化钠和 3.21ml(21.3mmol)溴乙醛缩二乙醇，并将混合物加热到 60°C。反应完成后，向其中加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 105g Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯：己

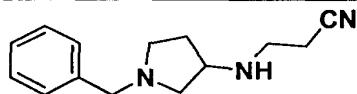
烷=1: 40), 得到 3.17g(13.9mmol, 78.1%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 3.55-3.82(m, 4H), 3.99(d, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.82(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.61-6.72(m, 3H), 7.17-7.25(m, 1H)

将 1.68g(7.38mmol)上述缩醛溶于 30ml 丙酮和 20mL2.5N 盐酸中并加热混合物。反应完成后, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到 800mg 粗产物, 其含有下述目标化合物。将粗产物不经提纯而进行上述反应。



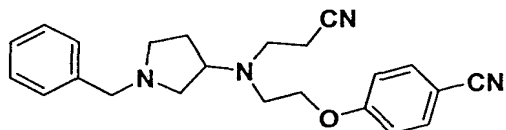
参考实施例 8 1-苄基-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷



将 4.00g(22.7mmol)1-苄基-3-氨基吡咯烷溶于 70ml 甲醇, 向其中加入 1.49ml(22.7mmol)乙腈, 并将混合物加热到 70°C 。反应完成后, 蒸发反应溶液并将所得粗产物进行 100g Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯 100%), 得到 4.60g(20.1mmol, 88.4%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.66(m, 1H), 2.10-2.22(m, 1H), 2.40-2.60(m, 2H), 2.49(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.67-2.78(m, 2H), 2.86(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.38(m, 1H), 3.57-3.73(m, 2H), 7.22-7.36(m, 5H)

参考实施例 9 1-苄基-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(4-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷

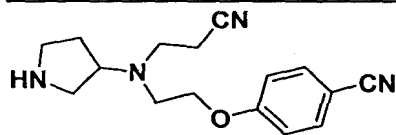


将 2.03g(8.87mmol)1-苄基-3-[(N-(2-氰基乙基)氨基)吡咯烷溶于 50ml 二氯乙烷, 并向其中依次加入单独合成的 1.30g(8.06mmol)4-氰基苯氧基乙醛, 1.02ml(17.7mmol)乙酸和 2.56g(12.1mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成后, 用 2N 氢氧化钠将混合物调至碱性, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 250g

Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=2: 3), 得到 2.39g(6.38mmol, 79.2%)标题化合物, 为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.84(m, 1H), 2.03-2.14(m, 1H), 2.40-2.54(m, 1H), 2.47(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.55-2.68(m, 2H), 2.76-2.88(m, 1H), 2.91-3.09(m, 4H), 3.48-3.68(m, 2H), 3.64-3.74(m, 1H), 4.03(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.9(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.40(m, 5H), 7.57(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H)

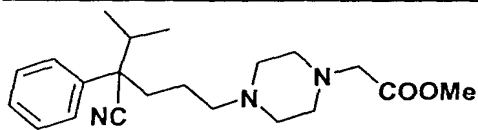
参考实施例 10 3-[$(\text{N}-(2\text{-氰基乙基})-\text{N}-\{2-(4\text{-氰基苯氧基})\text{乙基}\})\text{氨基}$]吡咯烷



将 1-苄基-3-[$(\text{N}-(2\text{-氰基乙基})-\text{N}-\{2-(4\text{-氰基苯氧基})\text{乙基}\})\text{氨基}$]吡咯烷溶于二氯乙烷, 向其中加入 AceC1(0.84ml, 7.66mmol), 并将混合物在回流下加热。约一小时后, 向其中加入 AceC1(0.12ml), 并继续加热混合物。反应完成后, 蒸发混合物。向残余物中加入 30ml 甲醇, 然后在回流下加热。一小时后蒸发混合物。用 2N 盐酸萃取残余物, 用乙醚洗涤, 然后用 2N 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 11-12。混合物用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 50g Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 甲醇=1: 0-3: 1), 得到 1.12g(3.93mmol, 61.6%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.76(m, 1H), 1.94-2.06(m, 1H), 2.52(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.56-2.70(m, 2H), 2.77-2.86(m, 1H), 2.91-3.20(m, 5H), 3.36-3.51(m, 1H), 4.08(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.96(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 7.60(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H)

参考实施例 11 1-[$(4\text{-氰基}-5\text{-甲基}-4\text{-苯基})\text{己基}$]-4-[$(\text{甲氧羰基})\text{甲基}$]哌嗪

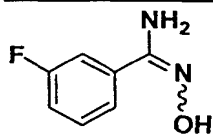


将 1.00g(3.50mmol)1-[$(4\text{-氰基}-5\text{-甲基}-4\text{-苯基})\text{己基}$]哌嗪和 0.54ml(3.85mmol)二乙胺溶于 25ml 四氢呋喃。在冰冷却下, 向其中滴加 0.35ml(3.85mmol)溴乙酸甲酯。反应完成后, 加入盐水并用乙酸乙酯萃取

混合物。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 2)，得到 1.22g(3.41mmol, 97.5%)标题化合物，为橙色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.64(m, 1H), 1.84-1.93(m, 1H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.31-2.46(m, 4H), 2.46-2.60(m, 4H), 3.19(s, 2H), 3.71(s, 3H), 7.24-7.39(m, 5H)

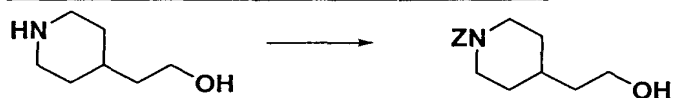
参考实施例 12 3-氟苯甲酰胺肟



向 10.0g(82.6mmol)3-氟苄胺的 200ml 乙醇溶液中加入 8.61g(124mmol)盐酸羟胺和 22.8g(165mmol)碳酸钾，然后在回流下加热。反应完成后，蒸发混合物。向残余物中加入盐水，并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 100g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 2-1: 4)，得到 8.00g(51.9mmol, 62.8%)标题化合物，为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.75-4.85(m, 2H), 7.09-7.59(m, 4H)

参考实施例 13 N-Z-4-哌啶乙醇



将 4.70g(36.4mmol)4-哌啶乙醇和 10.0g(72.8mmol)碳酸钾溶于乙醚(50ml)和水(50ml)中。在冰冷却下，将 ZCl (4.44ml, 25.0mmol)溶于 30ml 乙醚中，并向其中滴加该溶液。所得标题化合物的物理性能如下所述。反应完成后，加入盐水并将混合物用乙醚萃取。有机层用盐水和饱和氯化铵水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 100g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 2)，得到 5.48g(20.8mmol, 57.2%)标题化合物，为无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.25(m, 2H), 1.40-1.75(m, 5H), 2.70-2.85(m, 2H), 3.71(t, $J = 6.59\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.25(m, 2H), 5.12(s,

2H), 7.28-7.39(m, 5H)

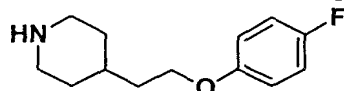
参考实施例 14 1-苄氧羰基-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶



将 2.00g(7.60mmol)N-Z-4-哌啶乙醇、1.70g(15.2mmol)4-氟苯酚和 2.39g(9.12mmol)三苯基膦溶于 50ml 四氢呋喃, 混合物用冰冷却。10 分钟后, 向其中滴加 1.44ml(9.12mmol)偶氮羧酸二乙酯, 然后将混合物在室温下搅拌。反应完成后, 加入盐水并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 100g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 3), 得到 2.19g(6.12mmol, 80.6%)标题化合物, 为无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.30(m, 2H), 1.65-1.80(m, 5H), 2.70-2.90(m, 2H), 3.96(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.28(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.79-6.84(m, 2H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.28-7.38(m, 5H)

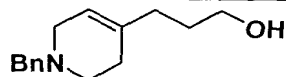
参考实施例 15 4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶



将 2.19g(6.12mmol)1-苄氧羰基-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌啶溶于 40ml 甲醇, 加入 300mg10%碳载钯, 并用氢气进行置换。反应完成后, 过滤; 混合物, 并蒸发滤液, 得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 3-乙酸乙酯: 甲醇=6: 1), 得到 1.30g(5.82mmol, 95.1%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.23(m, 2H), 1.60-1.77(m, 5H), 2.59(dt, $J = 2.4\text{Hz}$, 12.2Hz, 2H), 3.96(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.28(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.79-6.85(m, 2H), 6.92-6.99(m, 2H)

参考实施例 16 1-苄基-4-羟基丙基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶

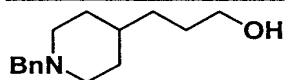


将 5.00g(36.4mmol)3-吡啶丙醇溶于 150ml 乙腈, 加入 4.55ml(38.3mmol)苄基溴, 将混合物在 70°C 下加热。2 小时后, 停止加热并蒸发混合物。然

后将残余物溶于 100ml 甲醇，并将混合物冷却至 0°C。向其中加入 4.12g(109mmol)硼氢化钠。反应完成后，向其中加入 50ml 水，并蒸发混合物。然后将残余物分配在乙酸乙酯和盐水之间。在硫酸镁上干燥有机层后，蒸发混合物，得到粗产物。将粗产物进行 150gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 6-1: 1)，得到 6.48g(28.0mmol, 77.0%)标题化合物，为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.74(m, 2H), 2.02-2.13(m, 4H), 2.55(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.93-2.98(m, 2H), 3.57(s, 2H), 3.64(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 5.38-5.42(m, 1H), 7.22-7.37(m, 5H)

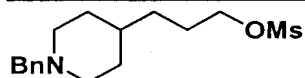
参考实施例 17 1-苄基-4-羟基丙基哌啶



将 6.48g1-苄基-4-羟基丙基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶溶于 60 ml 甲醇，加入 88mg PtO_2 并用氢气置换气氛。反应完成后，过滤混合物，蒸发滤液，得到 4.50g(19.3mmol, 68.9%)标题化合物，为黄色油。

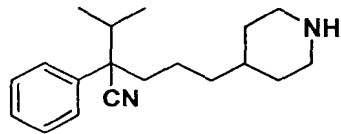
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.33(m, 5H), 1.33-1.41(brd-s, 1H), 1.53-1.74(m, 4H), 1.87-1.98(m, 2H), 2.83-2.90(m, 2H), 3.48(s, 2H), 3.62(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.27(m, 5H)

参考实施例 18 1-苄基-4-甲磺酰氧基丙基哌啶



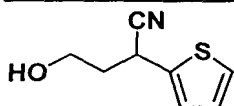
将 2.58g(11.1mmol)1-苄基-4-羟基丙基哌啶和 3.26ml(23.4mmol)二乙胺溶于 50ml 四氢呋喃，滴加 11.67ml(21.6mmol)甲磺酰氯。反应完成后，将混合物分配在乙酸乙酯和盐水之间。有机层用硫酸镁干燥，然后蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 1)，得到 2.90g(9.31mmol, 83.9%)标题化合物，为黄色油。目标化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.37(m, 5H), 1.58-1.68(m, 2H), 1.71-1.80(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H), 2.84-2.90(m, 2H), 3.00(s, 3H), 3.48(s, 2H), 4.21(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.13-7.32(m, 5H)

参考实施例 19 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶

将 2.43g(6.49mmol)1-苄基-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶溶于 30ml 1, 2-二氯乙烷, 向其中加入 0.85 ml(7.79mmol)AceCl 并在回流下加热混合物。45 分钟后, 蒸发混合物。然后向其中加入 30ml 甲醇并再次在回流下加热混合物。反应完成后, 蒸发混合物, 用水萃取并用乙醚洗涤。将所得水层调节至碱性, 然后将混合物分配在乙酸乙酯和盐水之间。有机层用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到 1.62g(5.69mmol, 87.7%)黄色粗产物。标题化合物的物理化学数据如下所示。

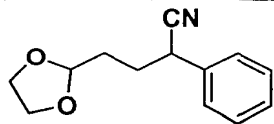
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.86-1.04(m, 3H), 1.07-1.28(m, 3H), 1.19(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.29-1.44(m, 1H), 1.48-1.58(m, 2H), 1.74-1.85(m, 1H), 2.04-2.14(m, 2H), 2.49(dt, $J = 2.4\text{Hz}$, 12.0Hz, 2H), 2.95-3.02(m, 2H), 7.26-7.40(m, 5H)

参考实施例 20 3-氰基-3-(2-噻吩基)丙醇

在氮气气氛下, 在冰浴中将硼氢化钠(650mg)加入噻吩-2-乙腈(1g)和(3-溴丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(2.06g)的 DMF 溶液(25ml)中。20 分钟后, 通过加入饱和氯化铵水溶液分离有机层并向其中加入乙酸乙酯。所得有机层用水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物。将所得残余物溶于乙腈(20mL), 向其中加入 1M 四丁基氟化铵/四氢呋喃溶液(9.7ml)并室温搅拌混合物。在 18 小时后, 通过加入水和乙酸乙酯分离有机层。将所得有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物。将所得残余物用硅胶柱色谱提纯(己烷: 乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为红色油(637mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.16(m, 1H), 3.08(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.75(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.20(m, 1H), 7.14(dd, $J = 3.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 7.65(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 7.75(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, 3.8Hz, 1H)。

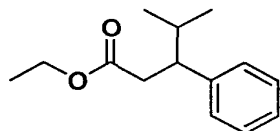
参考实施例 21 2-[(3-氰基-3-苯基)丙基]-1, 3-二氧戊环



在氮气气氛下，将氨基钠(1.11g)加入苯基乙腈(3g)的四氢呋喃溶液(25ml)中。在30分钟后，将2-(2-溴乙基)-1, 3-二氧戊环(4.64g)的四氢呋喃溶液(25ml)通过滴液漏斗加入反应溶液中。在搅拌2小时后，向其中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯以分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后，蒸发混合物所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷：乙酸乙酯体系)，得到标题化合物(3.47 g, 62%)。

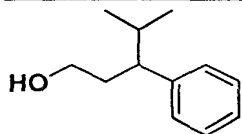
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.75-1.90(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 3.80-4.00(m, 5H), 4.91(t, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.42(m, 5H)。

参考实施例 22 4-甲基-3-苯基戊酸乙酯



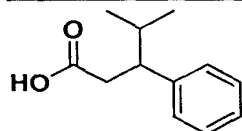
在氮气气氛下，将三甲基甲硅烷基乙基乙酸乙酯(5.19g)在 -78°C 下加入含有二异丙基氨基锂/四氢呋喃溶液(1.5M, 21.6mL)的四氢呋喃溶液(100mL)中。20分钟后，向其中加入异丁酰苯(4.0g)的四氢呋喃溶液(10ml)，并使混合物的温度自然返回到室温。搅拌18小时后，加入硫酸氢钠一水合物(0.6g)并搅拌混合物。此外，在10分钟后，通过向其中加入0.2N盐酸溶液(250mL)和乙酸乙酯(200mL)而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后，蒸发混合物。将所得粗产物(7.9g)中的756Mg溶于甲醇(5mL)，加入催化量的10%碳载钨(9.5mg)，并在氢气气氛下搅拌混合物。4小时后，滤除催化剂并浓缩滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷：乙酸乙酯体系)，得到标题化合物，为无色油(350mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.75(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 0.95(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.80-1.90(m, 1H), 2.58(dd, $J = 10\text{Hz}$, 15.2Hz, 1H), 2.77(dd, $J = 5.6\text{Hz}$, 15.2Hz, 1H), 2.84-2.91(m, 1H), 7.12-7.29(m, 5H)。

参考实施例 23 4-甲基-3-苯基戊醇

在氮气气氛下，在 -78°C 下将 4-甲基戊酸乙酯(350mg)溶于四氢呋喃(10mL)，加入氢化铝锂/四氢呋喃溶液(1.0M, 1.58mL)并搅拌混合物。在使混合物的温度自然返回室温的同时，搅拌混合物，并在 1.5 小时后向其中依次加入水(0.05mL)、2N 氢氧化钠水溶液(0.05mL)和水(0.15mL)，并搅拌混合物。此外，向其中加入乙醚，然后滤除所得不溶性物质并蒸发滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷：乙酸乙酯体系)，得到标题化合物，为无色油(257mg, 42%: 2 步)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.73(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.97(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.78-1.88(m, 2H), 2.04-2.14(m, 1H), 2.36-2.46(m, 1H), 3.34-3.54(m, 2H), 7.20-7.16(m, 2H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.25-7.31(m, 2H)。

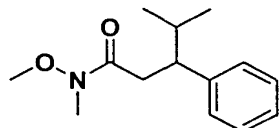
参考实施例 24 4-甲基-3-苯基戊酸

在氮气气氛下，将氢化钠(60%, 1.2g)在 0°C 下加入二乙基膦酰基乙酸叔丁酯(4.9g)的四氢呋喃溶液(30mL)中。10 分钟后，使混合物的温度自然返回到室温，并搅拌混合物。1 小时后，加入异丁酰苯酮(4.0g)的四氢呋喃溶液(10mL)。搅拌 13 小时后，通过向其中加入水和乙酸乙酯分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后，蒸发混合物。将所得粗产物(6.1g)中的 5.48g 溶于甲醇(30mL)，加入催化量的 10% 碳载钨(250mg)，并使混合物在通过氢气加压($3.9\text{kg}/\text{cm}^2$)下反应。1.3 小时后，滤除催化剂，然后浓缩滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷：乙酸乙酯体系)。将所得产物(3.0g)溶于丙酮(50mL)和 5N 盐酸(20mL)，并在回流条件下搅拌混合物 3 小时。蒸发溶液，得到标题化合物，为红黄色油(1.96 g, 58%: 3 步)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.75(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.94(d, $J = 6.8\text{Hz}$,

3H), 1.80-1.91(m, 1H), 2.62(dd, $J = 10.0\text{Hz}$, 15.6Hz , 1H), 2.80(dd, $J = 5.6\text{Hz}$, 15.6Hz , 1H), 2.82-2.91(m, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.13-7.22(m, 1H), 7.23-7.29(m, 2H).

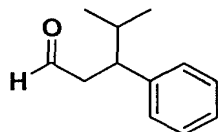
参考实施例 25 N-甲基-N-甲氧基-4-甲基-3-苯基戊酰胺



在氮气气氛下, 在 0°C 下将氰基膦酸二乙酯(1.97g)和三乙胺(1.63mL)的二甲基甲酰胺溶液加入 4-甲基-3-苯基-戊酸(1.96g)、N, O-二甲基羟基胺盐酸盐(1.18g)和三乙胺(1.63mL) 的四氢呋喃溶液(24mL)中。19 小时后, 通过向其中加入乙醚和饱和氯化铵水溶液而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷: 乙酸乙酯体系), 得到标题化合物(1.13g, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.97(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.84-1.96(m, 1H), 2.74-2.86(m, 2H), 2.97-3.05(m, 1H), 3.06(s, 3H), 3.57(s, 3H), 7.15-7.21(m, 3H), 7.24-7.29(m, 2H).

参考实施例 26 4-甲基-3-苯基戊醛

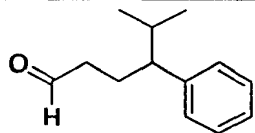


在氮气气氛下, 将 N-甲基-N-甲氧基-4-甲基-3-苯基-戊酰胺(215 mg)在 -78°C 下溶于四氢呋喃(9.1mL)中, 加入二异丁基氢化铝/甲苯溶液(1.5M, 1.2mL)。1 小时后, 将甲醇(3mL)加入反应体系中, 在发泡停止后使混合物的温度返回到室温, 并连续搅拌混合物。通过向其中加入乙醚、水和 1N 盐酸水溶液而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物, 得到标题化合物, 为无色油(200mg)。所得化合物不经提纯直接用于下一步中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.95(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.82-1.92(m, 1H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.90-2.98(m, 1H), 7.13-7.32(m,

5H), 9.59-9.61(m, 1H)。

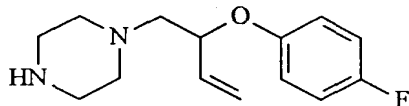
参考实施例 27 4-甲基-3-苯基己醛



在氮气气氛下, 在 -78°C 下将正丁基锂/四氢呋喃溶液(1.53M, 1.2mL)加入(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(627mg)的四氢呋喃溶液中, 然后将混合物的温度升至 0°C 。20 分钟后, 将外部温度降低到 -78°C , 然后与四氢呋喃(4mL)一起加入 4-甲基-3-苯基-戊醛(200mg)。45 分钟后, 使混合物温度返回到室温, 并将混合物再搅拌 20 分钟。通过向其中加入乙醚和饱和氯化铵水溶液而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物, 得到标题化合物, 为无色油(200mg)。将所得化合物溶于异丙醇(2mL)/水(2mL), 向其中加入对甲苯磺酸(6mg), 然后在回流下反应 8.5 小时。通过向其中加入乙醚和饱和氯化铵水溶液而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物。残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷: 乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为无色油(103mg, 59%, 3 步)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.72(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.99(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.76-1.90(m, 2H), 2.12-2.28(m, 4H), 7.07-7.10(m, 2H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 9.63-9.65(m, 1H)。

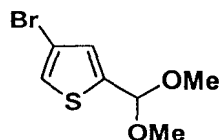
参考实施例 28 1-[(2-乙基-2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪



按照 JP-11-206862 所述实施例 104 的方法得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.50-2.60(m, 4H), 2.59(dd, $J = 4.0\text{Hz}$, 13.6Hz, 1H), 2.77(dd, $J = 7.5\text{Hz}$, 13.6Hz, 1H), 2.86-2.90(m, 4H), 4.70-4.76(m, 1H), 5.22(brd, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.27(brd, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.87(ddd, $J = 5.7\text{Hz}$, 10.6Hz, 17.2Hz, 1H), 6.82-6.89(m, 2H), 6.89-6.97(m, 2H)。

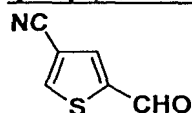
参考实施例 29 4-溴-2-噻吩甲醛缩二甲醇



将(90%)4-溴-2-噻吩甲醛(10.0g)溶于甲醇(50ml),并向其中加入离子交换树脂 Amberlite IR120B(5g)。在回流下加热 10 小时后,将混合物直接冷却至室温,并滤除离子交换树脂。蒸发滤液,并将所得残余物通过(NH)硅胶柱色谱提纯(己烷),得到标题化合物,为浅黄色油(8.93g, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.36(s, 6H), 5.59(d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

参考实施例 30 3-氰基-5-噻吩甲醛



方法 1)

将 4-溴-2-噻吩甲醛缩二甲醇(6.82g)溶于 DMF(50ml),并向其中加入氰化铜(4.29g)。在回流下加热 3 小时后,将混合物直接冷却至室温并向其中加入乙酸乙酯。混合物用氨水、水、0.1N 盐酸水溶液和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后蒸发,得到油。将残余物溶于 80%乙酸水溶液(100ml),并在 0°C 下搅拌混合物一小时。混合物用盐水洗涤。冷却到室温后,向其中加入乙酸乙酯。混合物用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷/乙酸乙酯体系),然后用乙酸乙酯-己烷重结晶,得到标题化合物,为浅黄白色晶体(2.44g, 62%)。

方法 2)

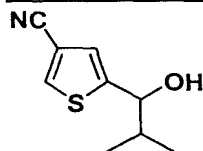
将 4-溴-2-噻吩甲醛(5.00g)溶于 DMF(40ml),并向其中加入氰化铜(3.52g)。在回流下加热 3 小时后,将混合物直接冷却至室温并向其中加入乙酸乙酯。混合物用氨水、水、0.1N 盐酸水溶液和进一步用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷/乙酸乙酯体系),然后用乙酸乙酯-己烷重结晶,得到标题化合物,为浅黄白色晶体(2.30g, 71%)。

标题化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.94(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J = 1.2\text{Hz}$,

1H), 9.95(d, J = 1.2Hz, 1H).

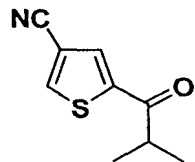
参考实施例 31 3-氰基-5-(1-羟基-2-甲基丙基)噻吩



将 3-氰基-5-噻吩甲醛(2.00g)溶于无水乙醚(100ml)和无水四氢呋喃(THF)(20ml), 并向其中加入异丙基氯化镁的乙醚溶液(10.9ml)(2.0M)。在 0°C 下搅拌 2 小时后, 向其中加入乙酸乙酯。混合物用饱和氯化铵水溶液和进一步用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(1.25g, 47%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.91(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.00(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.99(sext, J = 6.8Hz, 1H), 2.42(d, J = 4Hz, 1H), 4.68(dd, J = 4Hz, J = 6Hz, 1H), 7.08-7.10(m, 1H), 7.85(d, J = 1.6Hz, 1H)。

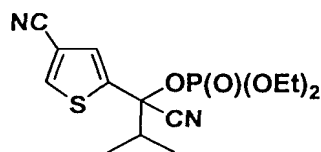
参考实施例 32 3-氰基-5-(1-氧代-2-甲基丙基)噻吩



将草酰氯(0.70ml)溶于二氯甲烷(10ml), 然后将混合物冷却到 -60~-50°C。向其中加入二甲亚砜(0.57ml), 并搅拌混合物 2 分钟。此外, 在 -60~-50°C 下向其中加入 3-氰基-5-(1-羟基-2-甲基丙基)噻吩(1.21g)的二氯甲烷溶液(6ml), 并搅拌混合物 15 分钟。然后加入三乙胺(4.65ml)并将混合物温度升至室温。加入乙酸乙酯并将混合物用水和进一步用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后蒸发。所得残余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 为浅黄白色晶体(0.59g)。此外, 滤液通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物(0.41g, 总产率: 1.00g, 84%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.27(d, J = 6.8Hz, 6H), 3.36(qui, J = 6.8Hz, 1H), 7.86(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.18(d, J = 0.8Hz, 1H)。

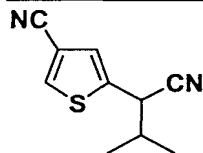
参考实施例 33 磷酸[1-氰基-1-(3-氰基-5-噻吩基)-2-甲基丙基]二乙基酯



将 3-氰基-5-(1-氧代-2-甲基丙基)噻吩(0.90g)溶于 THF(50ml), 并向其中加入氰化锂和(90%)氰基磷酸二乙基酯(2.29ml) 的 DMF 溶液(30.1ml) (0.5M)。在室温下搅拌 30 分钟后, 向其中加入乙酸乙酯和己烷。混合物用水和进一步用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(1.72g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.34(m, 9H), 2.49(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.21(m, 4H), 7.56(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.04(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

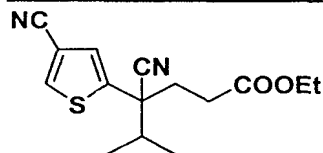
参考实施例 34 3-氰基-5-(1-氰基-2-甲基丙基)噻吩



将磷酸[1-氰基-1-(3-氰基-5-噻吩基)-2-甲基丙基]二乙基酯(45mg)溶于乙酸乙酯(5ml), 加入(10%)碳载钨(20mg)并室温和常压下氢化 2 小时。滤除催化剂, 并蒸发滤液。将所得残余物通过制备型薄层硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(22 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.09(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.20(sext, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.96(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.26(s, 1H), 7.91(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

参考实施例 35 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己酸乙酯

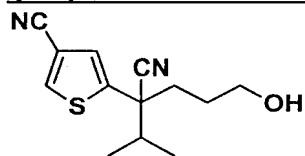


将叔丁醇钾(35mg)悬浮在 DMF(5ml)中, 并向其中加入 3-氰基-5-(1-氰基-2-甲基丙基)噻吩(0.60g)的 DMF 溶液(5ml)。在室温下搅拌 3.5 小时后, 加入乙酸乙酯。混合物用饱和氯化铵水溶液和进一步用盐水洗涤, 用无水

硫酸镁干燥，然后蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷/乙酸乙酯体系)，得到标题化合物，为浅黄色油(0.55g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.23(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.04-2.15(m, 3H), 2.45-2.60(m, 2H), 4.04-4.17(m, 2H), 7.30(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.93(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

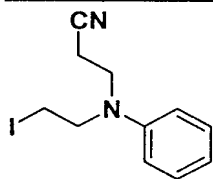
参考实施例 36 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己醇



将 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己醇(0.55g)溶于 THF(10ml)，加入硼氢化锂(46mg)并在回流下加热混合物 1.5 小时。在冷却至室温后，在 0°C 下加入 1N 盐酸水溶液和水，混合物用乙酸乙酯萃取。混合物进一步用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，然后蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷/乙酸乙酯体系)，得到标题化合物，为浅黄色油(1.25g, 47%)。此外，滤除结晶并蒸发滤液。所得残余物通过制备型薄层硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系)，得到标题化合物，为浅黄色油(0.39g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.41(m, 1H), 1.45-1.70(m, 1H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.88(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.09(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.30(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.66(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.92(s, 1H)。

参考实施例 37 N-(2-氰基乙基)-N-(2-碘代乙基)苯胺

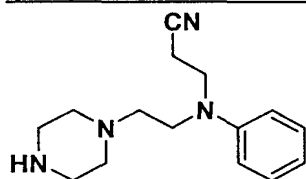


将 2.00g(10.5mmol)N-(2-氰基乙基)-N-(2-羟基乙基)苯胺溶于 60.0ml 乙腈，并向其中依次加入 2.20ml(15.8mmol)三乙胺和 0.90ml(11.6mmol)甲磺酰氯。反应完成后，向其中加入盐水，并用乙醚萃取目标产物。有机层用

盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物溶于丙酮中,并加入 12.0g(80.1mmol)碘化钠。反应完成后,向其中加入盐水,并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到粗产物。粗产物进行硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=1:3 洗脱),得到 2.78g(9.26mmol, 88.2%)标题化合物,为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.62(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.26(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.71-3.81(m, 4H), 6.66-6.72(m, 2H), 6.81-6.86(m, 1H), 7.25-7.32(m, 2H)

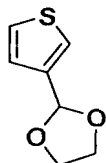
参考实施例 38 1-{2-[N-(2-氰基乙基)苯胺基]乙基}哌嗪



将 2.78g(9.26mmol)上述碘化物溶于 50.0ml 乙腈,并依次加入 2.5g(13.4 mmol)1-叔丁氧羰基哌嗪和 1.29ml(13.4mmol)二乙胺,将混合物加热到 60°C 。反应完成后,向其中加入盐水,并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物溶于 40ml 甲醇,并加入 30ml 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液。反应完成后,加入水和 10ml 5N HCl,并用乙酸乙酯洗涤混合物。然后用 5N 氢氧化钠水溶液将水层调节至 pH 为 11,再用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用无水硫酸镁干燥并蒸发溶剂,得到 1.81g(7.01mmol, 75.7%)标题化合物,为黄色糖浆状粗产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.10(brd-s, 1H), 2.45-2.58(m, 4H), 2.54(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.69(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.92(t, $J = 5.0\text{Hz}$, 4H), 3.51(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.71(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.65-6.72(m, 2H), 6.73-6.79(m, 1H), 7.22-7.29(m, 2H)

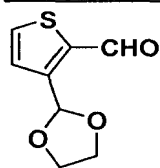
参考实施例 39 3-(1, 3-二氧戊环-2-基)噻吩



将 20.3g(181mmol)3-噻吩甲醛, 50ml 乙二醇和 2.00g(7.96mmol)PPTS 溶于 230ml 甲苯, 并使用迪安-斯塔克装置进行脱水。反应完成后, 混合物用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤萃取液, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 10), 得到 12.1g(77.3mmol, 86.7%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.97-4.15(m, 4H), 5.91(s, 2H), 7.16(ddd, $J = 0.4\text{Hz}, 1.2\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.32(dd, $J = 2.8\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.42(ddd, $J = 0.4\text{Hz}, 1.2\text{Hz}, 2.8\text{Hz}, 1\text{H}$)

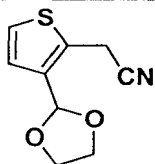
参考实施例 40 3-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-噻吩甲醛



将 5.00g(32.0mmol)3-(1, 3-二氧戊环-2-基)噻吩溶于 100ml THF。向其中滴加 24.5ml(1.5mol/l)正丁基锂。在搅拌 0.5 小时后, 将混合物冷却至 -70°C , 加入 3.10ml(40.0mmol)DMF, 然后将混合物转移到冰浴中。在搅拌约 2 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 2), 得到 3.68g(20.0mmol, 62.4%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.97-4.15(m, 4H), 5.91(s, 2H), 7.16(ddd, $J = 0.4\text{Hz}, 1.2\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.32(dd, $J = 2.8\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.42(ddd, $J = 0.4\text{Hz}, 1.2\text{Hz}, 2.8\text{Hz}, 1\text{H}$)

参考实施例 41 3-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-噻吩乙腈

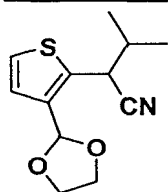


将 4.49g(40.0mmol)叔丁醇钾的 20ml THF 溶液冷却至 $-45\sim 30^\circ\text{C}$, 并依次向其中加入 3.90g(20.0mmol)TOSmic 的 20ml THF 溶液和 3.68g(20.0mmol)3-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-噻吩甲醛的 20ml THF 溶液。40 分钟后,

在 -15°C 下加入 60ml 甲醇。在回流下加热 15 分钟后，加入饱和氯化铵水溶液，并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到粗产物。将粗产物进行 Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 4)，得到 1.43g(7.32mmol, 36.6%)标题化合物，为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.00-4.15(m, 4H), 4.04(s, 2H), 5.91(s, 1H), 7.06(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.21(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H)

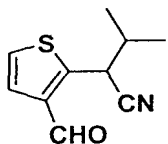
参考实施例 42 2-[3-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-噻吩基]-4-甲基丁腈



将 1.43g(7.32mmol)3-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-噻吩乙腈溶于 2ml 二甲亚砜，并依次加入 1.08g(8.78mmol)2-溴丙烷，100mg(cat)四正丁基碘化铵和 3ml50%氢氧化钾。25 分钟后，加入 300mg2-溴丙烷，再在 50 分钟后加入 1ml50%氢氧化钾和 2ml DMSO。反应完成后，加入盐水，并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥和蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 100 g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 8)，得到 853 mg(3.59mmol, 49.1%)标题化合物，为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.17-2.27(m, 1H), 3.97-4.13(m, 4H), 4.31(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.24(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H)

参考实施例 43 2-(3-甲酰基-2-噻吩基)-4-甲基丁腈

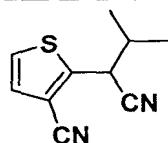


将 2.16g(9.10mmol)2-[3-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-噻吩基]-4-甲基丁腈溶于 40ml 丙酮，加入 115ml 5N HCl，并将混合物在 70°C 下加热 3 分钟。反应完成后，加入盐水并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 75 g 硅胶色谱纯化(乙酸乙

酯：己烷=1: 2)，得到 1.66g(8.58mmol, 94.3%)标题化合物。为褐色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.12(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.18-2.29(m, 1H), 4.97(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 7.44(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 10.01(s, 1H)

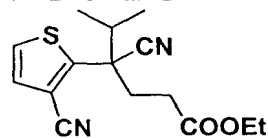
参考实施例 44 2-(3-氰基-2-噻吩基)-4-甲基丁腈



将 1.66g(8.58mmol)2-(3-甲酰基-2-噻吩基)-4-甲基丁腈溶于 40ml 乙醇，向其中加入 10ml 含 894mg(12.9mmol)盐酸羟胺和 1.41g(17.2mmol)乙酸钠的水溶液，然后将混合物在 80°C 下加热。反应完成后，加入盐水，并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到粗产物。将该产物溶于 50ml 二甲基甲酰胺，并加入 5.56g (34.3mmol) 羰基二咪唑。然后将混合物在 60°C 下加热，并再在 50 分钟后向其中加入 2.40ml(17.2mmol)二乙胺。反应完成后，在冷却下加入盐水，并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯：己烷=1: 9 洗脱)，得到 1.07 mg(5.47mmol, 63.7%)标题化合物，为橙色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.27-2.38(m, 1H), 4.20(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H)

参考实施例 45 4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己酸乙酯

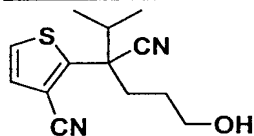


将 1.07g(5.47mmol)2-(3-氰基-2-噻吩基)-4-甲基丁腈和 0.71ml(6.56 mmol)丙烯酸乙酯溶于 30ml 四氢呋喃。在室温下将 123 mg(1.09mmol, cat.)叔丁醇钾分批加入该溶液中。反应完成后，依次加入盐水、饱和氯化铵水溶液和 2N HCl，并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层依次用盐水和盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到粗产物。将粗产物进行硅胶

色谱纯化(用乙酸乙酯: 己烷=1: 9 洗脱), 得到 904mg(3.11mmol, 56.9%) 标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.29(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 2.04-2.26(m, 1H), 2.46-2.74(m, 4H), 4.07-4.16(m, 2H), 7.29(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H)

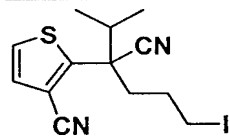
参考实施例 46 4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己醇



将 500mg(1.72mmol)4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己酸乙酯溶于 10ml THF, 加入 37.5mg(1.72mmol)硼氢化锂并将混合物在回流下加热。1 小时 20 分钟后停止加热并在冰冷却下加入 2N HCl。混合物用乙酸乙酯萃取, 并将萃取液依次用盐水和水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯: 己烷=35: 65 洗涤), 得到 244mg(0.98mmol, 57.1%)标题化合物, 为无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.26(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.39(m, 1H), 1.68-1.82(m, 1H), 2.28-2.48(m, 2H), 2.59-2.70(m, 1H), 3.64-3.72(m, 2H), 7.28-7.29(m, 2H)

参考实施例 47 4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基碘

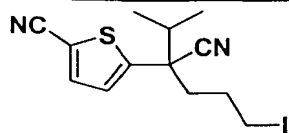


将 244mg(0.98mmol)4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己醇溶于 10ml 乙腈和 0.16ml(1.18mmol)三乙胺, 并向其中加入 83.6 μ l(1.08mmol)甲磺酰氯。约 5 分钟后加入 1.47g(9.80mmol)碘化钠。反应完成后, 加入盐水和乙酸乙酯, 并将乙酸乙酯层用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥和蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯: 己烷=1: 10 洗脱), 得到 334 mg(0.93mmol, 95.1%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.62(m, 1H), 1.98-2.10(m, 1H), 2.27-2.36(m, 1H), 2.42-2.52(m,

1H), 2.60-2.71(m, 1H), 3.12-3.22(m, 2H), 7.29-7.31(m, 2H)

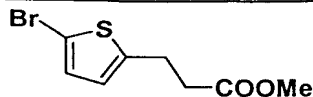
参考实施例 48 4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基碘



将 1.05g(4.23mmol)4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己醇溶于 40ml 乙腈和 0.80ml(5.71mmol)三乙胺。向其中加入 0.39ml(5.07mmol)甲磺酰氯。约 10 分钟后加入 6.34g(42.3mmol)碘化钠。反应完成后,加入盐水和乙酸乙酯。乙酸乙酯层用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯: 己烷=1: 2 洗脱),得到 1.39g(3.88mmol, 91.7%)标题化合物,为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.62(m, 1H), 1.98-2.10(m, 1H), 2.27-2.36(m, 1H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.60-2.71(m, 1H), 3.12-3.22(m, 2H), 7.29-7.31(m, 2H)

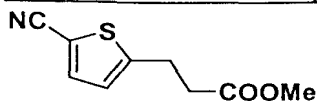
参考实施例 49 3-(5-溴-2-噻吩基)丙酸甲酯



将根据《医药化学杂志》(J. Med. Chem.), 1992, 35(21), 3870 中所述方法合成的 3.50g(20.6mmol)3-(2-噻吩基)丙酸甲酯溶于 20mlDMF, 向其中加入 3.85g(21.6mmol)溶于 10ml DMF 的 NBS, 混合物在 80°C 下加热。2 小时后,加入盐水,并用乙醚萃取混合物。有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 9),得到 4.62g(18.6mmol, 90.1%)标题化合物,为浅黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.65(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.08(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.69(s, 3H), 6.58(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.85(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)

参考实施例 50 3-(5-氰基-2-噻吩基)丙酸甲酯

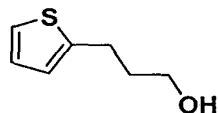


将 4.62g(18.6mmol)3-(5-溴-2-噻吩基)丙酸甲酯、1.75g(14.9mmol) $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和 516mg(0.93mmol)DPPF 悬浮于 100mlDMF 和 1ml 水的溶液中,

然后加入 341mg(0.37mmol) Pd_2dba_3 , 并将混合物在 120°C 下加热。2 小时后将混合物冷却并用乙醚萃取。有机层用盐水和 2N HCl 洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 9), 得到 2.96g(18.6mmol, 100%)标题化合物, 为绿色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.71(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.19(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.71(s, 3H), 6.85(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)

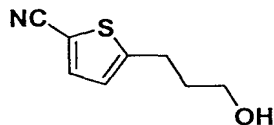
参考实施例 51 3-(2-噻吩基)丙醇



将 1.32g(7.75mmol)3-(2-噻吩基)丙酸甲酯溶于 50mlTHF. 冷却至 -20°C 后加入 6.00ml LiAlH_4 (1.0M 溶液)。反应完成后, 将混合物用水和 5N NaOH 猝灭, 并通过硅藻土过滤。滤液浓缩, 并将所得粗产物进行硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=1: 1), 得到 1.05g(7.38mmol, 95.2%)标题化合物, 为无色油。

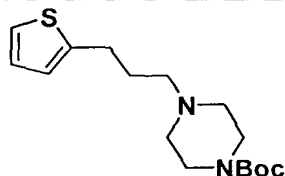
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.95(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.72(q, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.80-6.83(m, 1H), 6.91-6.94(m, 1H), 7.11-7.14(m, 1H)

参考实施例 52 3-(5-氰基-2-噻吩基)丙醇

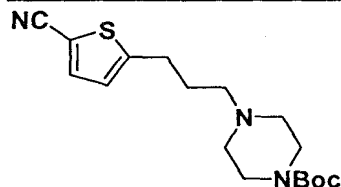


将 2.96g(18.6mmol)3-(5-氰基-2-噻吩基)丙酸甲酯溶于 100mlTHF, 加入 450mg(18.6mmol)硼氢化锂, 将混合物在回流下加热。1 小时后, 停止加热并在冰冷却下加入 2N HCl。混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液依次用盐水和水洗, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物进行硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯: 己烷=25: 75-50: 50 洗脱), 得到 1.37g(8.19mmol, 44.0%)标题化合物, 为绿色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.37(m, 1H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.99(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.76(m, 2H), 6.84(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)

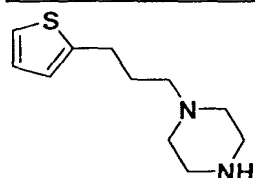
参考实施例 53 4-[3-(2-噻吩基)丙基]-1-哌嗪羧酸叔丁基酯

将 1.05g(7.38mmol)3-(2-噻吩基)丙醇溶于 60ml 乙腈,并向该溶液中加入 2.58ml(18.5mmol)三乙胺和 0.63ml(8.12mmol)甲磺酰氯。25 分钟后,加入 2.07g(11.1mmol)1-哌嗪羧酸叔丁基酯、3.32g(22.7mmol)碘化钠和 6ml 水,并将混合物加热到 60°C。反应完成后,加入盐水,并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤,然后在无水硫酸镁上干燥。蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物进行 Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯:己烷=2: 8 洗脱),得到 1.94g(6.25mmol, 84.7%)标题化合物,为浅黄色油。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 1.83-1.91(m, 2H), 2.35-2.42(m, 2H), 2.87(t, J = 7.6Hz, 2H), 3.40-3.46(m, 4H), 6.77-6.80(m, 1H), 6.91(dd, J = 3.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H)

参考实施例 54 4-[3-(5-氰基-2-噻吩基)丙基]-1-哌嗪羧酸叔丁基酯

按照参考实施例 53 中生产 4-[3-(2-噻吩基)丙基]-1-哌嗪羧酸叔丁基酯的方法得到标题化合物(产率: 74.2%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 1.83-1.91(m, 2H), 2.34-2.41(m, 6H), 2.91(t, J = 7.6Hz, 2H), 3.41-3.46(m, 4H), 6.81(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.46(d, J = 4.0Hz, 1H)

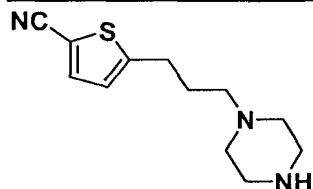
参考实施例 55 1-[3-(2-噻吩基)丙基]哌嗪

将 1.94g(6.25mmol)4-[3-(2-噻吩基)丙基]-1-哌嗪羧酸叔丁基酯溶于 20ml 甲醇,并加入 15ml 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液。反应完成后,蒸发混

合物。残余物用 2N 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 11，然后用氯仿和萃取目标产物并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂，得到 1.23g(5.85mmol, 93.6%)标题化合物，为黄色油状粗产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.92(m, 2H), 2.35-2.48(m, 6H), 2.83-2.93(m, 6H), 6.77-6.80(m, 1H), 6.91(dd, $J = 3.2\text{Hz}$, 5.2Hz , 1H), 7.11(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz , 1H)

参考实施例 56 1-[3-(5-氰基-2-噻吩基)丙基]哌嗪



按照参考实施例 55 中生产 1-[3-(2-噻吩基)丙基]哌嗪的方法得到标题化合物(产率: 96.0%)。

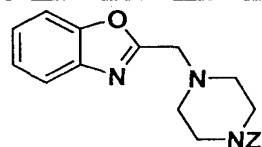
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.83-1.91(m, 2H), 2.33-2.44(m, 6H), 2.87-2.94(m, 6H), 6.81(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

参考实施例 57 2-(氯甲基)苯并噁唑

按照《合成通讯》(SYNTHETIC COMMUNICATION) 19(16), 2921-2924(1989)中所述的方法生产标题化合物(产率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.77(s, 2H), 7.34-7.43(m, 2H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.73-7.77(m, 1H)

参考实施例 58 4-[(2-苯并噁唑基)甲基]-1-哌嗪羧酸苄基酯

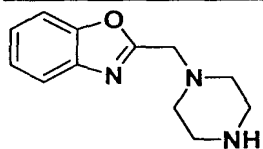


将 2.00g(11.9mmol)2-(氯甲基)苯并噁唑溶于 50ml 乙腈，并向其中加入 1.66ml(11.9mmol)三乙胺和 3.15g(14.3mmol)1-哌嗪羧酸苄基酯，并在 80°C 下搅拌混合物。2 小时后浓缩反应溶液，向其中加入盐水，并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤，然后在无水硫酸镁上干燥。蒸发溶剂，得到粗产物。将粗产物进行 Chromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯: 己烷=25: 75)，得到 3.57g(10.2mmol, 85.7%)标题化合物，为黄色糖

浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.56-2.68(brd-s, 4H), 3.56-3.62(m, 4H), 3.89(s, 2H), 5.12(s, 2H), 7.28-7.37(m, 7H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.70-7.74(m, 1H)

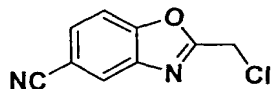
参考实施例 59 1-[(2-苯并噁唑基)甲基]哌嗪



将 3.57g(10.2mmol)4-[(2-苯并噁唑基)甲基]-1-哌嗪羧酸苄基酯溶于 50ml 甲醇, 加入 400mg 10% Pd-C。在用氢气置换气氛后, 搅拌混合物。反应完成后, 过滤反应溶液并蒸发, 得到 2.15g(9.89mmol, 97.0%)标题化合物, 为黄色油状粗产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.56-2.66(m, 4H), 2.93-2.98(m, 4H), 3.87(s, 2H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.51-7.56(m, 1H), 7.69-7.74(m, 1H)

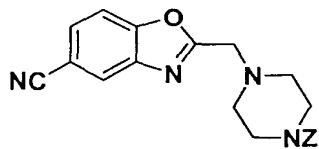
参考实施例 60 2-(氯甲基)-5-氰基苯并噁唑



按照 STNTHETIC COMMUNICATION 19(16) 2921-2924(1989)中所述的方法得到标题化合物(产率: 79.8%)。

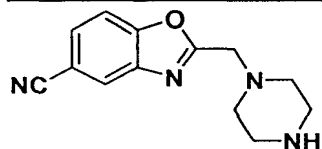
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.78(s, 2H), 7.66-7.73(m, 2H), 8.08-8.10(m, 1H)

参考实施例 61 4-[(2-(5-氰基苯并噁唑基))甲基]-1-哌嗪羧酸苄基酯



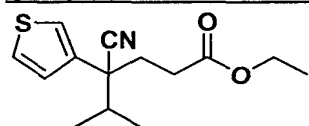
按照参考实施例 58 中生产 4-[(2-苯并噁唑基)甲基]-1-哌嗪羧酸苄基酯的方法得到标题化合物(产率: 85.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.57-2.70(brd-s, 4H), 3.56-3.63(m, 4H), 3.92(s, 2H), 5.13(s, 2H), 7.30-7.38(m, 5H), 7.62-7.68(m, 2H), 8.04-8.05(m, 1H)

参考实施例 62 1-[2-(5-氰基苯并噁唑基)]甲基哌嗪

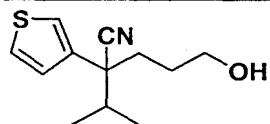
按照参考实施例 59 中所述的方法得到标题化合物(产率: 58.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.66(m, 4H), 2.93-3.00(m, 4H), 3.90(s, 2H), 7.62-7.67(m, 2H), 8.03-8.05(m, 1H)

参考实施例 63 4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己酸乙酯

将使用 3-噻吩基乙腈作为原料按照 JP-11-206862 所述实施例 114 的方法得到的 3-甲基-2-(3-噻吩基)丁腈(6.23g)和丙烯酸乙酯(4.53g)溶于二甲基甲酰胺(15ml), 并在室温下加入叔丁醇钾(423mg)的二甲基甲酰胺溶液(60ml)中。搅拌 5 小时后, 通过向其中加入饱和氯化铵水溶液和乙醚分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥滤除干燥剂, 然后蒸发滤液。残余物用硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为黄色油(6.66g, 67%)。

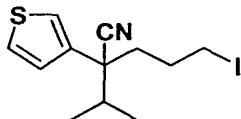
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 2.00-2.18(m, 3H), 2.38-2.50(m, 2H), 4.02-4.14(m, 2H), 6.94(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 5.0Hz, 1H), 7.29(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 7.37(dd, $J = 2.9\text{Hz}$, 5.0Hz, 1H)。

参考实施例 64 4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己醇

将其中溶有 4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己酸乙酯(6.66g)的四氢呋喃溶液(35ml)滴加至氢化铝锂(686mg)的四氢呋喃溶液(50ml)中。搅拌 2 小时后加入 2N NaOH 水溶液和水以处理混合物, 并将所得沉淀过滤。蒸发所得滤液, 然后将残余物用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷)提纯, 得到标题化合物, 为黄色油(5.30 g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.22(m, 1H), 1.22-1.36(m, 1H), 1.56-1.72(m, 1H), 1.90(ddd, $J = 4.6\text{Hz}$, 12.1Hz, 13.4Hz, 1H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.14-1.22(m, 1H), 3.58-3.65(m, 2H), 6.95(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.28(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 3.0Hz, 1H), 7.35(dd, $J = 3.0\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H)。

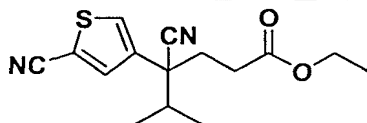
参考实施例 65 1-碘-4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己烷



在氮气气氛下, 在室温下将甲磺酰氯(0.20ml)加入 4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己醇(400 mg)和三乙胺(0.75ml)的乙腈溶液(9.0ml)中, 并搅拌混合物。2 小时后, 加入水和乙酸乙酯以分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发滤液。将所得残余物溶于丙酮(18ml), 加入碘化钠(2.68g), 并将混合物在 40°C 下搅拌 2 小时。通过向其中加入水和乙酸乙酯分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发滤液, 得到标题化合物, 为黄色油(670 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.60(m, 1H), 1.86-2.00(m, 1H), 2.02-2.20(m, 2H), 3.05-3.20(m, 2H), 6.95(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.28(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 7.37(dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)。

参考实施例 66 4-氰基-5-甲基-4-[4-(2-氰基)噻吩基]己酸乙酯

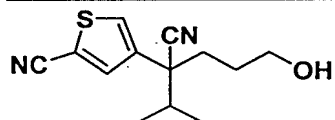


在氮气气氛下将 4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己酸乙酯(1.8g)溶于二甲基甲酰胺(7ml), 在室温下经 30 分钟滴加 N-溴琥珀酰亚胺(1.33g)/二甲基甲酰胺(7ml)的溶液。在 50°C 下搅拌 4.5 小时后通过向其中加入水和乙醚分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发滤液, 得到 4-氰基-5-甲基-4-[4-(2-溴)噻吩基]己酸乙酯(2.42g), 为黄色油。在氮气气氛下将所得溴代化合物(2.42g)溶于其中氰化锌(637mg)

和 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁(188mg) 溶于二甲基甲酰胺(17ml)/水(0.17ml)混合溶剂中的溶液中。向其中加入钨-二亚苄基丙酮配合物(124mg)。用氮气置换气氛 3 次后, 将混合物在 120°C 下搅拌 5 小时。通过向其中加入水、乙醚和氨水而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发滤液。残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷: 乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为黄色油(338 mg, 17%, 2 步)。(参考文献: P. E. Maligres 等, “《四面体》(Tetrahedron) 40(1999) 8193-8195”)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.23(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.95-2.15(m, 3H), 2.40-2.53(m, 2H), 4.04-4.14(m, 2H), 7.48(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

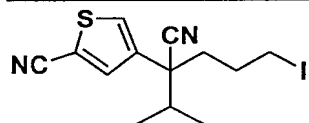
参考实施例 67 4-氰基-5-甲基-4-(2-氰基-4-噻吩基)己醇



按照上述 LiBH_4 还原法得到标题化合物, 为黄色油(30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.33(m, 1H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.86-1.96(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.16-2.26(m, 1H), 3.60-3.68(m, 2H), 7.48(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

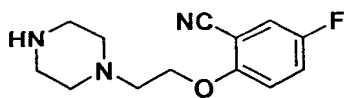
参考实施例 68 1-碘-4-氰基-5-甲基-4-[4-(2-氰基)噻吩基]己烷



按照参考实施例 63、64 和 65 中所述的方法合成标题化合物, 为黄色油(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30(m, 1H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.16-2.26(m, 1H), 3.06-3.17(m, 1H), 3.17-3.23(m, 1H), 7.48(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H)。

参考实施例 69 2-(2-氰基-4-氟苯氧基)乙基哌嗪

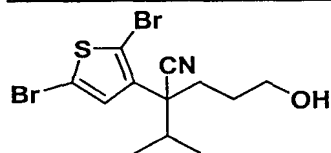


在氮气气氛下，在冰浴中将叔丁醇钾(869mg)加入 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪羧酸苄基酯(1.86g) 的四氢呋喃溶液(10ml)中。搅拌 1 小时后，将反应体系转移至干冰-甲醇浴中并在 10 分钟后向其中加入 2, 5-二氟苄腈(1.09g)/四氢呋喃溶液(5ml)。在反应体系的温度自然返回室温的同时搅拌 2 小时后，向其中加入饱和氯化铵水溶液和乙醚，以分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后，蒸发滤液。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷：乙酸乙酯体系)，得到无色油状中间体(1.10g, 46%)。将中间体(1.10g)溶于甲醇(10ml)，加入 10%碳载钨(100mg)，并在室温和氢气气氛下搅拌混合物。1.5 小时后，通过硅藻土过滤反应催化剂并蒸发滤液。直接将所得标题化合物(647mg, 80%)用于下一步。

游离体：

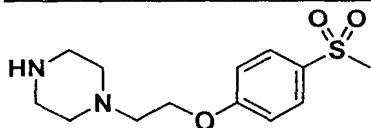
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.55-2.63(m, 4H), 2.87(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.92(m, 4H), 4.19(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 6.93(dd, $J = 4\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 2H)。

参考实施例 70 4-氟基-5-甲基-4-[4-(2, 5-二溴)噻吩基]己醇



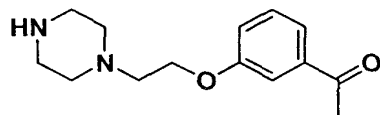
在氮气气氛下，将 4-氟基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己醇(500 mg)溶于二甲基甲酰胺(5ml)，并在室温下向其中加入 N-溴琥珀酰亚胺(1.0g)。在 100°C 下搅拌 1 小时后，向其中加入水和乙醚，以分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后，蒸发滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(己烷：乙酸乙酯体系)，得到标题化合物，为黄色油(670 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.31-1.44(m, 1H), 1.60-1.74(m, 1H), 2.08(ddd, $J = 4.3\text{Hz}$, 12.1Hz, 13.6Hz, 1H), 2.43(ddd, $J = 4.6\text{Hz}$, 12.3Hz, 13.6Hz, 1H), 2.59(sept, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.05(s, 1H)。

参考实施例 71 2-(4-甲磺酰基苯氧基)乙基哌嗪

在氮气气氛下,将 4-(甲磺基)苯酚(4.2g)和溴乙醇(5.6g)溶于二甲基甲酰胺溶液(60ml),加入碳酸钾(12.4g)并将混合物在搅拌下在 100°C 下加热。3 小时后,将混合物冷却至室温,然后通过向其中加入乙醚和水而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发混合物。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到(4-甲磺基苯氧基)乙醇(3.55g, 64%),为白色晶体。将产物(1.0g)溶于二氯甲烷(50ml),混合物在甲醇-干冰浴上冷却,加入甲基过苯甲酸(3.6g),并搅拌混合物。在经 2 小时自然冷却至室温后,加入 1N 碳酸氢钠水溶液和 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 。搅拌后,用二氯甲烷萃取混合物,并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发混合物。将残余物溶于乙腈(18ml),加入三乙胺(2.3ml)和甲磺酰氯(0.5ml),并在室温下搅拌混合物。1.5 小时后,加入碘化钠(4.9g)和 1-哌嗪羧酸叔丁基酯(1.2g)并将混合物在 60°C 下搅拌加热。搅拌 4.5 小时后,通过加入乙酸乙酯和水而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。在过滤干燥剂后,蒸发混合物。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到 2-(4-甲磺基苯氧基)乙基-1-哌嗪羧酸叔丁基酯(1.15g),为白色晶体。将产物(1.15g)溶于甲醇(10ml),并将该溶液在冰浴中加入 4N 盐酸-乙酸乙酯溶液(30ml)中。在室温下搅拌过夜后,通过过滤收集所得白色晶体并用乙醚洗涤。向该晶体中加入 1N 氢氧化钠水溶液和二氯甲烷,以分离有机层。蒸发所得有机层,得到标题化合物,为黄色油(820mg, 53%; 3 步)。

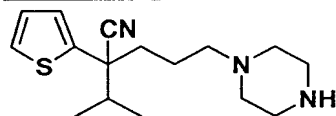
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.52-2.60(m, 4H), 2.83(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.93(brt, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 3.03(s, 3H), 4.18(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.03(brd, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.86(brd, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H)。

参考实施例 72 2-(3-乙酰基苯氧基)乙基哌嗪

在氮气气氛下,将 3-羟基乙酰苯(4.1g)和溴代乙醇(5.6g)溶于二甲基甲酰胺溶液(60ml),并加入碳酸钾(12.4g),混合物在 100°C 下搅拌加热。3 小时后,将混合物冷却至室温,并通过向其中加入水和乙醚而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发混合物。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到(3-乙酰基苯氧基)乙醇(3.28g, 61%),为白色晶体。将产物(977mg)溶于乙腈(18ml),加入三乙胺(2.3ml)和甲磺酰氯(0.5ml),并室温搅拌混合物。1.5 小时后加入碘化钠(4.9g)和 1-哌嗪羧酸叔丁酯(1.2g),并将混合物在 60°C 搅拌加热。加班 4.5 小时后通过向其中加入水和乙酸乙酯而分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发混合物。将残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到 2-(3-乙酰基苯氧基)乙基-1-哌嗪羧酸叔丁基酯(1.33g),为黄色油。将产物(1.33g)溶于甲醇(10ml),并将该溶液加入 4N 盐酸-乙酸乙酯溶液(30ml)中。将该混合物在室温下搅拌过夜,通过过滤收集所得白色晶体并用乙醚洗涤。通过向晶体中加入 1N 氢氧化钠水溶液和二氯甲烷而分离有机层。蒸发所得有机层,得到标题化合物(830mg, 62%; 2 步),为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.52-2.60(m, 4H), 2.60(s, 3H), 2.82(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.93(brt, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H), 4.16(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.12(ddd, $J = 1.1\text{Hz}$, 2.6Hz, 8.2Hz, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.50(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 2.6Hz, 1H), 7.54(ddd, $J = 1.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H)。

参考实施例 73 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]哌嗪



将 1-哌嗪羧酸叔丁基酯(540mg)加入根据实施例 84 合成的 1-碘-4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己烷(744 mg)和三乙胺(0.93ml)的乙腈溶液(11ml)中,并在氮气气氛下在 50°C 搅拌混合物 5 小时。蒸发反应溶液,然后将所得粗产物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到无色油(705mg, 81%)。将所得产物(705mg)溶于甲醇(5ml),加入 4N 盐酸-乙酸乙酯溶液(15ml),并搅拌混合物 10 小时。加入乙醚和乙酸乙酯,并在冰浴中搅拌混

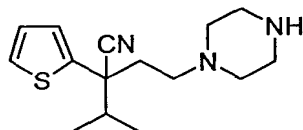
合物。通过过滤收集标题化合物的盐酸盐(白色晶体, 490mg, 75%)。所得标题化合物盐酸盐用二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液萃取, 以转化成游离体, 并将其用于下一步反应。

盐酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.55(m, 1H), 1.60-1.83(m, 1H), 1.83-2.00(m, 1H), 2.22-2.30(m, 2H), 3.00-3.80(m, 10H), 7.07(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.5Hz, 1H), 7.11(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.3Hz, 1H), 7.59(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 1.3Hz, 1H), 9.30-9.70(m, 2H)。

ESI-MS(m/e): 292($M+H$)。

参考实施例 74 1-[3-氰基-4-甲基-3-(2-噻吩基)戊基]哌嗪

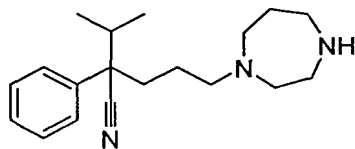


按照参考实施例 73 的生产方法得到标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.20-2.18(m, 2H), 2.28-2.52(m, 6H), 2.83-2.90(m, 4H), 6.94-6.98(m, 1H), 7.10-7.13(m, 1H), 7.25-7.30(m, 1H)。

参考实施例 75 4-(1, 4-二氮杂庚烷-1-基)-1-异丙基-1-苯基丁腈

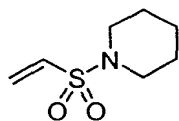


按照参考实施例 73 由 1-高哌嗪羧酸叔丁基酯合成标题化合物。

游离体:

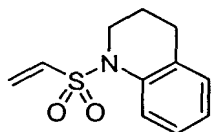
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.02-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.44-1.62(m, 1H), 1.64-1.74(m, 2H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.36-2.48(m, 2H), 2.50-2.59(m, 4H), 2.80-2.86(m, 2H), 2.89(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.34(m, 1H), 7.36-7.40(m, 4H)。

参考实施例 76 1-(乙烯基磺酰基)吡啶



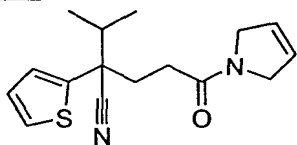
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.60(m, 2H), 1.60-1.70(m, 4H), 3.07-3.18(m, 4H), 5.99(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 6.20(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 6.41(dd, $J=16.7\text{Hz}$, 9.9Hz , 1H).

参考实施例 77 1, 2, 3, 4-四氢-1-喹啉基乙烯基砜



^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.05(m, 2H), 2.81(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.75-3.85(m, 2H), 5.91(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 6.23(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 6.46(dd, $J=16.4\text{Hz}$, 10.4Hz , 1H), 7.00-7.20(m 3H), 7.65(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H).

参考实施例 78 5-(2, 5-二氢-1H-1-吡咯基)-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈

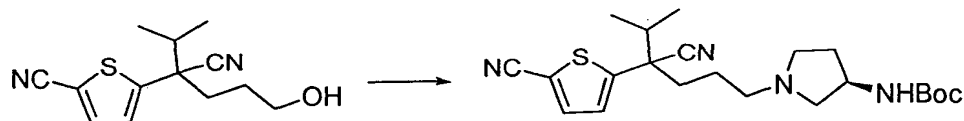


在氮气气氛下, 在室温下将氰基膦酸二乙酯(618mg)加入 3-吡咯啉(262mg)和 4-氟基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸(692mg)的四氢呋喃溶液(15ml)中, 并搅拌混合物过夜。蒸发反应溶液后, 粗产物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为黄色油(440 mg)。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.00-2.30(m, 3H), 2.40-.60(m, 2H), 4.00-4.30(m, 4H), 5.70-5.80(m, 1H), 5.80-5.90(m, 1H), 6.87-7.00(m 1H), 7.15(m, 1H), 7.23-7.26(m, 1H).

在下列化合物的物理化学数据中, NMR 所得值对游离体进行测量, 而 ESI-MS 所得值对盐酸盐进行测量。此外, 盐酸盐按照 JP-11-206862 中所述的方法生产。

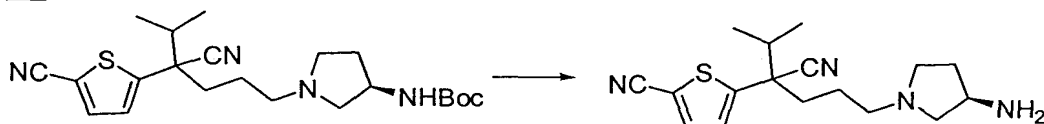
参考实施例 79 1-[4-氟基-4-(5-氟基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷



将 867mg(3.49mmol)4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己醇溶于 20ml 乙腈。向其中加入 0.58ml(1.20eq)三乙胺和 0.30ml(1.10eq)甲磺酰氯。10 分钟后,加入盐水,并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到粗产物。将产物溶于 30ml 乙腈,加入 1.57g(3.00eq)碘化钠,0.54ml(1.10eq)三乙胺和 845mg(4.54mmol) (3R)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷,并在 60°C 下加热混合物。反应完成后,加入盐水,并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂,得到粗产物。将粗产物进行 100gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=25 to 35%乙酸乙酯),得到 1.34g(3.21mmol, 92.0%)标题化合物,为黄色油。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17-1.30(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.72-1.84(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.15-2.30(m, 3H), 2.31-2.49(m, 4H), 2.49-2.55(m, 1H), 2.62-2.75(m, 1H), 4.07-4.20(m, 1H), 4.70-4.82(brd-s, 1H), 7.15(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

参考实施例 80 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-氨基吡咯烷

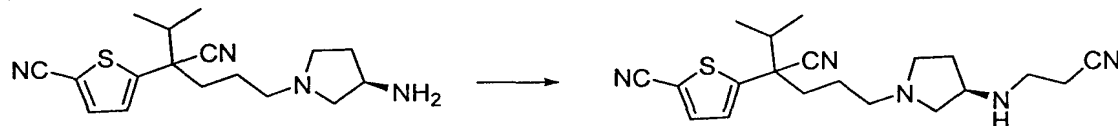


将参考实施例 79 中得到的 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷(1.34g=3.21mmol)溶于 10ml 甲醇,并加入 10ml4N 盐酸-乙酸乙酯溶液。反应完成后,混合物通过用 5N 氢氧化钠调至碱性,并用氯仿萃取。有机层用硫酸镁干燥,然后蒸发,得到 998mg(3.15mmol, 99.5%, 红色油)粗产物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.32(m, 1H), 1.39-1.71(m, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.01-2.19(m,

2H), 2.19-2.29(m, 2H), 2.32-2.41(m, 2H), 2.42-2.51(m, 1H), 2.57-2.66(m, 2H), 3.45-3.52(m, 1H), 7.15(d, J=3.6Hz, 1H), 7.52(d, J=3.6Hz, 1H)

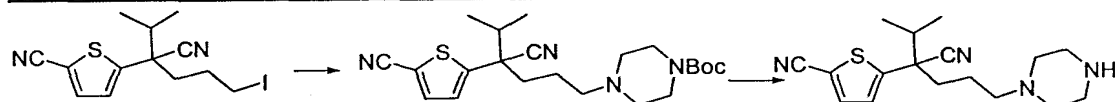
参考实施例 81 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷的生产



将参考实施例 80 中得到的 998mg(3.15mmol)1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-氨基吡咯烷溶于 25ml 甲醇, 加入 0.26ml(3.94 mmol)乙腈并将反应溶液在回流下加热。反应完成后, 蒸发混合物, 得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(100%乙酸乙酯), 得到 1.01g(2.73mmol, 86.7%)标题化合物, 为橙色油。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, J=6.4Hz, 3H), 1.21(d, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.31(m, 1H), 1.48-1.71(m, 2H), 1.76-1.86(m, 1H), 2.02-2.15(m, 2H), 2.18-2.29(m, 1H), 2.30-2.39(m, 3H), 2.43-2.56(m, 4H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.86(t, J=6.4Hz, 2H), 3.25-3.33(m, 1H), 7.16(d, J=4.0Hz, 1H), 7.52(d, J=4.0Hz, 1H)

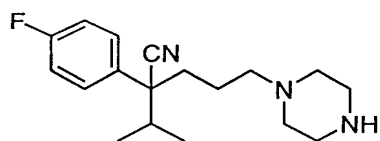
参考实施例 82 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]哌嗪



按照实施例 77 的方法由 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-哌嗪羧酸叔丁基酯合成 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-(叔丁氧羰基)哌嗪。通过按照参考实施例 79 的生产方法进行 Boc 的解保护得到标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, J=6.4Hz, 3H), 1.21(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.32(m, 1H), 1.59-1.83(m, 2H), 2.01-2.11-1.80(m, 1H), 2.17-2.40(m, 7H), 2.80-2.92(m, 4H), 7.15(d, J=4.0Hz, 1H), 7.51(d, J=4.0Hz, 1H)

参考实施例 83 1-[4-氰基-5-甲基-4-(4-氟苯基)己基]哌嗪

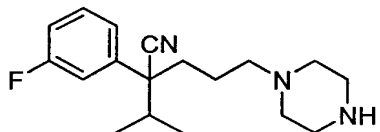


按照参考实施例 73 的生产方法得到标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.17(m, 1H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.62(m, 1H), 1.81-1.89(m, 1H), 2.04-2.18(m, 2H), 2.22-2.29(m, 6H), 2.83-2.87(m, 4H), 7.04-7.08(m, 2H), 7.32-7.36(m, 2H).

参考实施例 84 1-[4-氟基-5-甲基-4-(3-氟苯基)己基]哌嗪

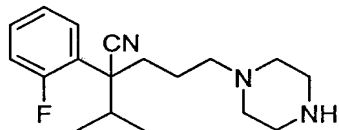


按照参考实施例 73 的生产方法得到标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.79(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.81-1.19(m, 1H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.59(m, 1H), 1.81-1.89(m, 1H), 2.05-2.29(m, 8H), 2.83-2.87(m, 4H), 6.97-7.03(m, 1H), 7.06-7.10(m, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.32-7.37(m, 1H).

参考实施例 85 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-氟苯基)己基]哌嗪

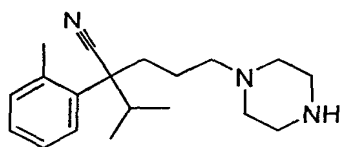


按照参考实施例 73 的生产方法得到标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.80(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.16(m, 1H), 1.22(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.64(m, 1H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.17-2.34(m, 7H), 2.43-2.50(m, 1H), 2.80-2.87(m, 4H), 7.01-7.06(m, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.26-7.34(m, 1H), 7.56-7.61(m, 1H).

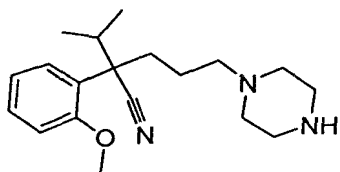
参考实施例 86 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-甲苯基)己基]哌嗪



按照参考实施例 73 得到标题化合物，为无色油。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.24(m, 1H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.64(m, 1H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.14-2.30(m, 1H), 2.20-2.40(m, 6H), 2.36-2.54(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.78-2.90(m, 4H), 7.10-7.24(m, 3H), 7.46-7.56(m, 1H)。

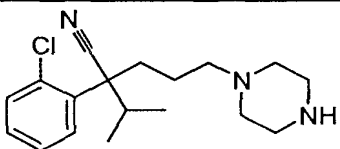
参考实施例 87 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-甲氧基苯基)己基]哌嗪



按照参考实施例 73 得到标题化合物，为无色油。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.75(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.20(m, 1H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.20-2.40(m, 6H), 2.35-2.50(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.75-2.90(m, 4H), 3.80(s, 3H), 6.87(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.55(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)。

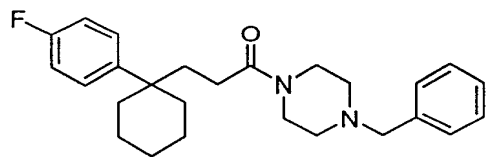
参考实施例 88 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-氯苯基)己基]哌嗪



按照参考实施例 73 得到标题化合物，为无色油。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.02-1.18(m, 1H), 1.23(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.95-2.10(m, 1H), 2.20-2.40(m, 6H), 2.64-2.76(m, 1H), 2.80-2.90(m, 4H), 2.88-3.02(m, 1H), 7.22-7.32(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.71-7.77(m, 1H)。

参考实施例 89 1-苄基-4-[3-[1-(4-氟苯基)环己基]-1-氧代丙基]哌嗪



将 4-氟苯基乙酸甲酯(10.0g)溶于四氢呋喃(150ml),并在冰冷却下加入 60%氢氧化钠(5.95g)。在冰冷却下搅拌 10 分钟后,在 1 小时内滴加 1, 5-二溴戊烷(11.3ml)。在室温下搅拌过夜后,向其中加入冰-水,并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥和蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(正己烷/乙酸乙酯体系),得到 7.37g(53%)油。

将上述油(7.37g)溶于四氢呋喃(100ml),并在-50~40°C 下向其中滴加 1.0M 氯化铝锂的乙醚溶液(18.7ml)。室温搅拌 20 分钟后,在冰冷却下加入水、5N 氢氧化钠水溶液和进一步加入水。通过硅藻土滤除不溶性物质,并蒸发滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(正己烷/乙酸乙酯体系),得到 3.43g(53%)油。

将草酰氯(1.05ml)溶于二氯甲烷(25ml),并在-60~50°C 下滴加二甲亚砜(0.85ml)的二氯甲烷溶液(5ml)。在搅拌 2 分钟后,在 5 分钟内向其中滴加上述油(2.08g)的二氯甲烷溶液(10ml)。在该温度下搅拌 15 分钟后,加入三乙胺(6.96ml)。搅拌 5 分钟后,将温度升至室温。混合物用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥和蒸发,得到 1.91g(93%)油。

将 60%氢氧化钠(0.55g)悬浮于四氢呋喃(10ml),并在冰冷却下向其中滴加腈基乙酸三乙酯(2.73ml)的四氢呋喃(5ml)溶液。在冰冷却下搅拌 15 分钟后,向其中滴加上述油(1.89g)的四氢呋喃溶液(15ml)。在该温度下搅拌 15 分钟后,再将混合物在室温下搅拌 1 小时。向其中加入饱和氯化铵水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥和蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(正己烷/乙酸乙酯体系),得到 2.07g(82%)油。

将上述油(1.02g)溶于乙醇(20ml),加入 10%碳载钯(0.2g),并在室温和常压下氢化 30 分钟。滤除催化剂后,蒸发滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(正己烷/乙酸乙酯体系),得到 0.97g(94%)油。

将上述油(9.03g)溶于乙醇(50ml),加入 2N 氢氧化钠水溶液(50ml)。在

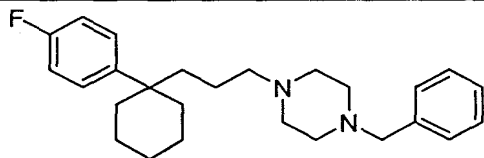
回流下加热 2 小时后，将混合物冷却至室温并蒸发。将所得残余物悬浮于乙酸乙酯中，并用 5N 盐酸将混合物调节 pH 至 2。经无水硫酸镁干燥后，蒸发混合物。所得残余物用乙酸乙酯/正己烷重结晶，得到 6.45g(79%)白色晶体。

将 1-苄基哌嗪(2.82g)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(40ml)，并加入上述晶体(4.00g)和 1-羟基苯并三唑(2.16g)。在冰冷却下向其中滴加 1, 3-二环己基碳二亚胺(3.63g)的 N, N-二甲基甲酰胺溶液(30ml)。在室温下搅拌过夜后，滤除不溶性物质并将滤液用乙酸乙酯和 1N 盐酸萃取。萃取液用 2N 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥和蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(正己烷/乙酸乙酯体系)，得到 6.23g(95%)油状标题化合物。

$^1\text{NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1.29-1.50(m, 4H), 1.50-1.63(m, 4H), 1.80-1.94(m, 4H), 1.99-2.07(m, 2H), 2.27(t, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.34(t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.10(t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.47(s 2H), 3.54(t, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.96-7.02(m, 2H), 7.22-7.34(m, 7H)。

ESI-质谱; 409(MH^+)。

参考实施例 90 1-苄基-4-[3-[1-(4-氟苯基)环己基]丙基]哌嗪



将 1-苄基-4-[3-[1-(4-氟苯基)环己基]-1-氧代丙基]哌嗪(5.90g)溶于四氢呋喃(100ml)，并在冰冷却下向其中加入 80%氢化铝锂(1.03g)。在回流下搅拌 1.5 小时后，将混合物冷却至室温。在冰冷却下向其中加入水、1N 氢氧化钠水溶液和进一步加入水，并滤除不溶性物质。蒸发滤液，并将所得残余物用乙醇重结晶，得到 4.48g(79%)标题化合物，为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1.06-1.15(m, 2H), 1.28-1.58(m, 12H), 1.98-2.06(m, 2H), 2.14(t, $J=8$ Hz, 2H), 2.20-2.54(m, 8H), 3.47(s 2H), 6.93-7.00(m, 2H), 7.20-7.32(m, 7H)。

ESI-质谱; 395(MH^+)。

参考实施例 91 4-[3-[1-(4-氟苯基)环己基]丙基]哌嗪

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.28(m, 3H), 2.33-2.34(m, 1H), 2.48-2.50(m, 1H), 2.72-2.91(m, 4H), 3.04-3.10(m, 2H), 3.56-3.59(m, 1H), 4.04-4.08(m, 2H), 4.16-4.22(m, 2H), 6.82-6.86(m, 2H), 6.94-6.99(m, 2H).

在生产用于生产本发明化合物的中间体中, 可以按照已知的生产方法或根据它们的方法生产旋光活性中间体, 且另外例如可以根据下列方法生产。

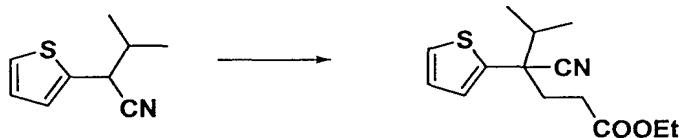
参考实施例 94 3-甲基-2-(2-噻吩基)丁腈



将 47.6g(0.39mol)2-噻吩乙腈和 57.0g(0.46mol)2-溴丙烷溶于 100ml DMSO, 并将 50%KOH 水溶液滴加入该溶液中。反应完成后, 加入水并用甲苯萃取溶液。在用盐水和饱和氯化铵水溶液洗涤后, 混合物用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物在减压(2-3 mmHg: 132-137deg)下进行蒸馏, 得到 46.4g(0.28mol, 72.7%)标题化合物, 为无色油。该化合物的物理化学数据如下所示。

^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.08(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.12(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.14-2.24(m, 1H), 3.95(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.99(dd, $J=4.0\text{Hz}$, 5.20Hz, 1H), 7.05-7.08(m, 1H), 7.27(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

参考实施例 95 4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己酸乙酯

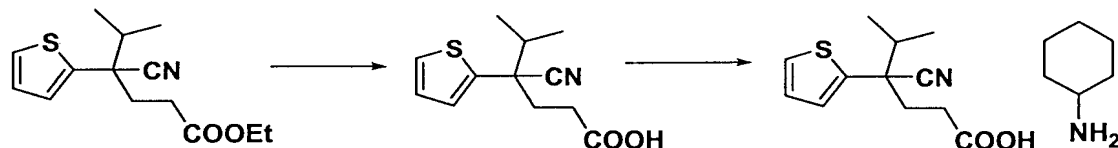


将 1.49g(13.3mmol, cat.)叔丁醇钾溶于 120ml DMF, 并在室温下向该溶液中分批加入 43.9g(0.27mol)3-甲基-2-(2-噻吩基)丁腈和 30.2ml(0.28mol)丙烯酸乙酯的混合溶液。(当原料残余时, 额外加入丙烯酸乙酯和叔丁醇钾。)在加料过程继续放热。反应完成后, 依次加入 100ml 盐水和 200ml 饱和氯化铵水溶液, 并用 500ml 己烷萃取目标产物。有机层用 400ml 盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到 67.0g 酯的粗产物(4-氰基-5-甲基

-4-(2-噻吩基)己酸乙酯), 为黄色油。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.23(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.01-2.19(m, 3H), 2.41-2.58(m, 2H), 4.01-4.15(m, 2H), 6.96(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.1Hz1H), 7.12(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.29(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H)

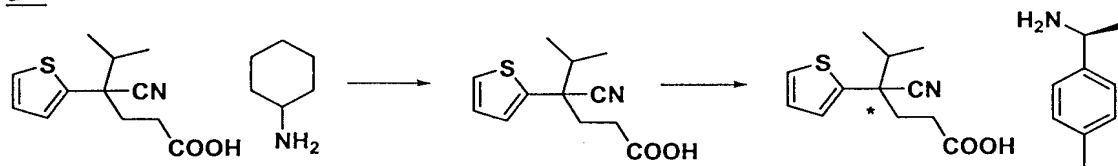
参考实施例 96 dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸的环己基胺盐



将在实施例 95 中得到的 67.0g 上述酯溶于 500ml 四氢呋喃, 向该溶液中加入 200ml 5N NaOH 和 50ml 乙醇, 并搅拌混合物。反应完成后, 蒸发溶液。将含有目标产物的水层用 200ml 甲苯洗涤 4 次。然后, 向其中加入 320ml 5N HCl 以调节 pH 至 1-2, 并用 750ml 甲苯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到 55.6g(黄色油)粗羧酸。将该羧酸溶于 150ml 甲苯中, 并加入 22.5g(0.23 mol)环己基胺。通过过滤收集所得白色晶体, 得到 55.6g(0.17mol)标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.40(m, 6H), 1.57-1.67(m, 1H), 1.72-1.81(m, 2H), 1.92-2.11(m, 3H), 2.30-2.42(m, 1H), 2.44-2.54(m, 1H), 2.85-2.96(m, 1H), 6.95(dd, $J=3.2\text{Hz}$, 5.2Hz1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.2Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 1H)

参考实施例 97 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸·(S)-1-(4-甲基苯基)的乙胺盐



将 55g(0.16mol)dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸的环己基胺盐悬浮于 100ml 5N HCl 和 50ml 水中, 并用 300ml 甲苯萃取混合物。萃取液用 2N HCl 和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到 38.7g 粗羧酸。将 38.7g 该粗 dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸溶于 120ml 甲苯中。将 18.8g

(0.14mol, 0.85eq)(S)-1-(4-甲基苯基)乙胺/40ml 甲苯加入含有该羧酸的溶液中。向该混合物中加入前面制备的标题化合物的晶体(6mg)并冷却混合物。通过过滤收集所得非对映异构体盐(盐 1)。通过在 250ml 甲苯中加热是盐 1 溶解, 并将混合物在搅拌下冷却至室温。通过过滤收集所得非对映异构体盐(盐 2: 旋光纯度 90.5%ee), 得到 21.3g(57.2mmol, 35.1%)(旋光纯度 90.5% ee)标题化合物。

(实施例 2)

按照上述拆分方法将 dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸(96.6mmol)转化为盐并结晶, 然后重复两次重结晶, 得到 14.5g(38.9mmol, 40.3%)(旋光纯度 95%ee<)标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。此外, HPLC 分析的条件如下所示, 且分析数据(HPLC) 如图 1 所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.42(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.95-2.11(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.30-2.50(m, 2H), 3.74(brd-s, 3H), 6.95(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.10(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.14(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.21(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.29(m, 1H)

HPLC 分析条件:

柱: Daicel Chemical Industries, Ltd., CHIRALCEL OJ, 4.6×250 mm

移动相: 20%(B),

(A) 正己烷/三氟乙酸混合溶液(1000: 1)

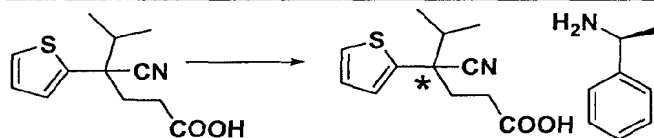
(B) 正己烷/异丙醇/三氟乙酸混合溶液(500: 500: 1)

流速: 0.5ml/min.

检测器: UV 231nm

停留时间: 15.5min.

参考实施例 98 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸(S)-1-苯基乙基胺盐



旋光活性 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸(S)-1-苯基乙基胺盐(107.7 g, 39%)(白色晶体, 旋光纯度 96.9%ee)也可以按照参考实施例 97 的方法通过

对 dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸(168.8g)使用(S)-1-苯基乙基胺(67.4g)和甲苯(990ml)得到。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 0.94(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.23(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.65(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.02(ddd, $J=15\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 2.14(ddd, $J=14\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 2.18(qq, $J=7\text{Hz}$, 7Hz, 1H), 2.33(ddd, $J=15\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 2.52(ddd, $J=14\text{Hz}$, 12Hz, 4Hz, 1H), 4.44(q, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.04(dd, $J=5\text{Hz}$, 3Hz, 1H), 7.14(dd, $J=3\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7.44(dd, $J=5\text{Hz}$, 1Hz, 1H), 7.40-7.50(m, 5H)。

EI-质谱(m/z): 135, 177, 195, 273(M^+)

熔点: 136-144°C

HPLC 分析条件:

柱: Daicel Chemical Industries Ltd., (Tokyo) CHIRALCEL OJ,

移动相: 10%(B),

(A)正己烷/三氟乙酸(1000: 1)

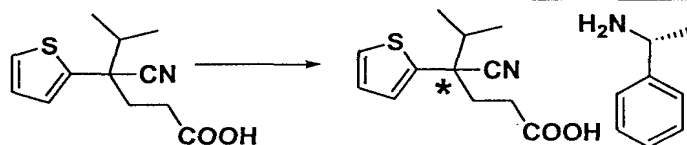
(B)正己烷/2-丙醇/三氟乙酸(500: 500: 1)

流速: 0.5ml/min.

检测器: UV 231nm

停留时间: 26.2min.

参考实施例 99 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸(R)-1-苯基乙基胺盐



按照参考实施例 98 使用(R)-1-苯基乙基胺和 dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸得到白色晶体状的标题化合物。

熔点: 136-144°C

HPLC 分析条件:

柱: Daicel Chemical Industries Ltd., (Tokyo) CHIRALCEL OJ,

移动相: 10%(B),

(A)正己烷/三氟乙酸(1000: 1)

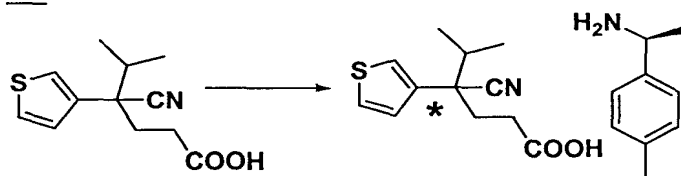
(B)正己烷/2-丙醇/三氟乙酸(500: 500: 1)

流速: 0.5ml/min.

检测器: UV 231nm

停留时间: 19.9min.

参考实施例 100 4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸(S)-1-(4-甲基苯基)乙基胺盐



由按照参考实施例 96 和 97 合成的 dl-4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸 (11.4g) 和 (S)-1-(4-甲基苯基)乙胺 (5.45g) 得到 5.6g (旋光纯度 86.7% ee) 的标题化合物, 为白色晶体。该化合物的物理化学数据如下所示。此外, HPLC 分析的条件如下所示且分析数据 (HPLC 图) 如图 2 所示。

游离体: 4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.02-2.18(m, 3H), 2.38-2.58(m, 2H), 6.94(dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.30(dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.38(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.1Hz, 1H)。

盐: 4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸 · (S)-1-(4-甲基苯基)乙基胺盐

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.42(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.80-2.10(m, 3H), 2.27-2.42(m, 2H), 2.33(s, 3H), 4.14(q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.91(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.13(brd, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.20(brd, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.24(dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.1Hz, 1H)。

熔点: 140-143°C

HPLC 分析条件:

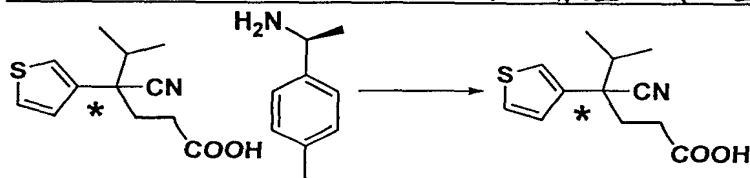
柱: Daicel Chemical Industries Ltd., (Tokyo) CHIRALCEL OJ,

移动相: 己烷: IPA: TF(900: 100: 1)

流速: 0.5ml/min.

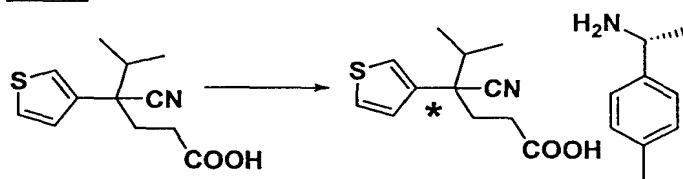
检测器: UV 235nm

停留时间: 15.7min.

参考实施例 101 旋光活性的 4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸

通过按照参考实施例 97 的方法用盐酸水溶液处理 4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸·(S)-1-(4-甲基苯基)乙基胺盐(5.6g)以生产游离的标题化合物(3.94g)，得到标题化合物的游离体(3.94g)。该化合物的物理化学数据如下所示。此外，HPLC 分析的条件如下所示且分析数据(HPLC 图)如图 2 所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.02-2.18(m, 3H), 2.38-2.58(m, 2H), 6.94(dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.30(dd, $J=3.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.38(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.1Hz, 1H)。

参考实施例 102 4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸·(R)-1-(4-甲基苯基)乙基胺盐

按照实施例的生产方法使用(R)-1-(4-甲基苯基)乙基胺和 dl-4-氰基-4-(3-噻吩基)-5-甲基己酸得到白色晶体状标题化合物(35%，旋光纯度 88.5%ee)。

熔点: 140-143°C

HPLC 分析的条件:

柱: Daicel Chemical Industries Ltd., (Tokyo) CHIRALCEL OJ,

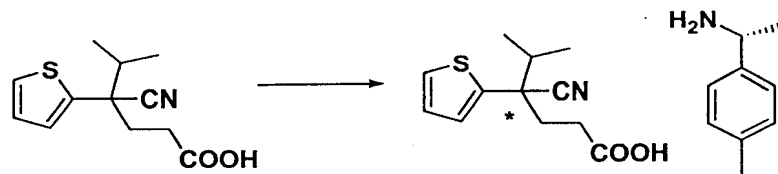
移动相: 己烷: IPA: TF(900: 100: 1)

流速: 0.5ml/min.

检测器: UV 235nm

停留时间: 12.8min.

参考实施例 103 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸·(R)-1-(4-甲基苯基)乙基胺盐



按照参考实施例 97 的生产方法使用(R)-1-(4-甲基苯基)乙基胺和 dl-4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸生产标题化合物。HPLC 分析的条件如下所示且分析数据(HPLC 图)如图 3 所示。

HPLC 分析条件:

柱: Daicel Chemical Industries, Ltd., CHIRALCEL OJ, 4.6 x 250 mm

移动相: 20%(B),

(A)正己烷/三氟乙酸混合溶液(1000: 1)

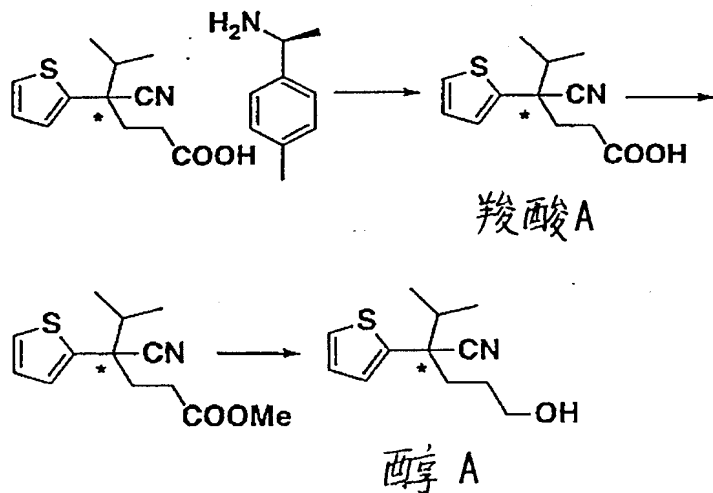
(B)正己烷/异丙醇/三氟乙酸混合溶液(500: 500: 1)

流速: 0.5ml/min.

检测器: UV 231nm

停留时间: 12.8min.

参考实施例 104 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己醇(旋光活性化合物)



按照参考实施例 97 使参考实施例 97 得到的 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸·(S)-1-(4-甲基苯基)乙基胺盐回到其羧酸游离形式。将 8.31g(35.0 mmol)该形式溶于 140ml 四氢呋喃, 通过 Pasteur 移液管加入 3 滴 N, N-二甲基甲酰胺, 并冷却混合物。向反应溶液中滴加 3.5ml(40.3mmol)草酰氯, 然后温热至室温并搅拌 1.5 小时。在蒸发反应溶剂之后, 加入 80ml 四氢呋喃并再次冰冷却溶液。向其中加入 75ml 甲醇和 6.10ml(43.8mmol)二乙胺并

在温热至室温的同时搅拌混合物。反应完成后,将溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,并硫酸镁干燥。蒸发溶剂,并将所得粗产物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到 8.00g (31.8mmol, 90.9%)甲酯。将 8.00g(31.8mmol, 90.9%)该酯溶于 50ml 四氢呋喃。将该溶液滴加到 845mg(22.3mmol)氯化铝锂的 THF 悬浮液(冷却到外部温度为-50~-40°C)中,然后经 0.5 小时加热到外部温度为-20°C。反应完成后,再次冷却溶液,依次加入 0.9ml 水、0.9ml 5N NaOH 和 2.70ml 水,然后通过硅藻土过滤。然后蒸发滤液,并将所得粗产物通过硅胶柱色谱提纯(正己烷/乙酸乙酯体系),得到 6.60g(29.6mmol, 93.1%)标题化合物,为无色油。该化合物的物理化学数据如下所示。

羧酸 A:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 2.01-2.23(m, 3H), 2.47-2.58(m, 2H), 6.97(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.12(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.29(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

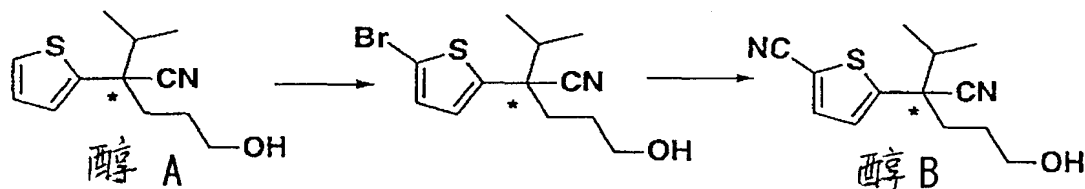
由羧酸 A 得到的甲酯:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 2.03-2.20(m, 3H), 2.43-2.58(m, 2H), 3.64(s, 3H), 6.96(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.12(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.29(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

醇 A:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.33-1.46(m, 1H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 2.08(sept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.27(ddd, $J=4.4\text{Hz}$, 12.0Hz, 13.2Hz, 1H), 3.63(brd-s, 2H), 6.96(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.27(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

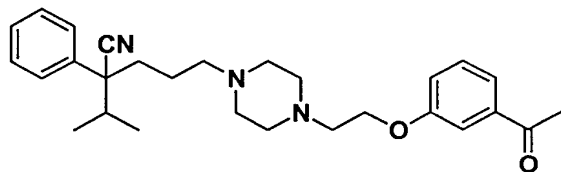
参考实施例 105 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己醇(旋光活性化合物)



按照实施例 80 使用参考实施例 104 中得到的醇 A 作为原料进行溴化反应和接下来的氰化反应。即通过溴化反应合成旋光活性的 4-氰基-4-(5-溴-2-噻吩基)-5-甲基己醇, 然后不经提纯进行氰化反应, 得到标题化合物, 产率 77.9%。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94(d, $J=6.59\text{Hz}$, 3H), 1.22(d, $J=6.78\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.42(m, 1H), 1.66-1.78(m, 1H), 1.83-1.93(m, 1H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.32(ddd, $J=4.40\text{Hz}$, 12.4Hz, 13.2Hz, 1H), 3.58-3.74(m, 2H), 7.16(d, $J=3.60\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J=3.60\text{Hz}$, 1H)

实施例 1 1-[4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(3-乙酰基苯氧基)乙基]哌嗪



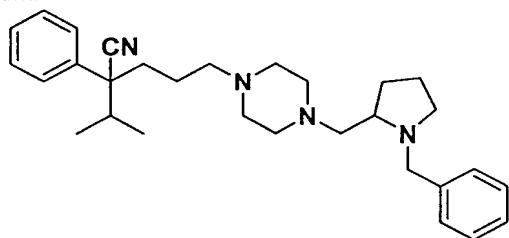
按照 JP-11-206862 中所述实施例 86-5)的方法得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.48(m, 4H), 2.48-2.65(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.81(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.13(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.13(m, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.34-7.40(m, 5H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.52-7.56(m, 1H)。

此外, 按照 JP-11-206862 中所述实施例 20 的方法处理该游离体, 得到标题化合物的盐酸盐。

ESI-质谱; 448(MH^+)

实施例 2 1-[4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(1-苄基-2-吡咯烷)甲基]哌嗪



在乙腈(3ml)中溶解 1-苄基-2-吡咯烷甲醇(83mg), 然后加入三乙胺(0.18ml)和甲磺酰氯(0.037ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 1-[4-氰基-5-

甲基-4-苯基)己基]哌嗪(124mg)的乙腈溶液(3ml)。在回流下加热 3 小时后,将混合物冷却至室温。向其中加入乙酸乙酯,并用水和盐水洗涤混合物。用无水硫酸镁干燥之后蒸发。将所得残余物通过(NH)硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到标题化合物,为浅黄色油(58mg, 29%)。此外,根据常规方法将游离体转化为盐酸盐,得到标题化合物的盐酸盐。

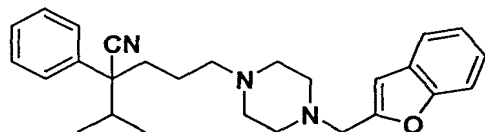
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.18(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.73(m, 4H), 1.83-2.00(m, 3H), 2.07-2.18(m, 2H), 2.20-2.64(m, 13H), 2.87-2.93(m, 1H), 3.23(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 4.19(d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.39(m, 10H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 459(MH^+)

实施例 3 1-[4-氰基-5-甲基-4-苯基]己基]-4-[(2-苯并呋喃基)甲基]哌嗪



在 1, 2-二氯乙烷(6ml)中溶解 1-[4-氰基-5-甲基-4-苯基]己基]哌嗪(0.19g), 然后加入苯并呋喃-2-甲醛(0.11g)、乙酸(0.095ml)和三乙酰氧基硼氢化钠。室温搅拌 3 小时后, 向其中加入乙酸乙酯并用水和进一步用盐水洗涤混合物。经无水硫酸镁干燥后蒸发。将所得残余物通过(NH)硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(0.28g, 定量)。此外, 按常规方法将游离体转化为盐酸盐, 得到标题化合物的盐酸盐。

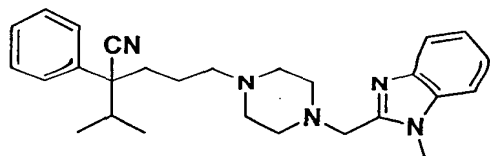
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.18(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.60(m, 1H), 1.87(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.17(m, 2H), 2.27(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.38(bs, 4H), 2.52(bs, 4H), 3.66(s, 2H), 6.57(s, 1H), 7.17-7.30(m, 3H), 7.32-7.37(m, 4H), 7.44-7.53(m, 2H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 416(MH^+)

实施例 4 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(1-甲基-2-苯并咪唑基)甲基]哌嗪



按照实施例 3 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(86%)。此外, 按常规方法将游离体转化为盐酸盐。

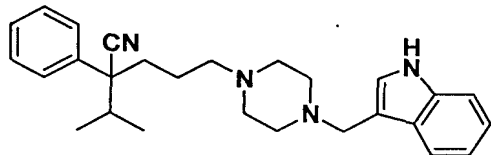
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.18(m, 1H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.60(m, 1H), 1.90(dt, $J=4.4\text{Hz}$, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.05-2.38(m, 8H), 2.50(bs, 4H), 3.79(s, 2H), 3.84(s, 3H), 7.21-7.40(m, 8H), 7.71-7.75(m, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 430(MH^+)

实施例 5 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(3-吡啶基)甲基]哌嗪



按照实施例 3 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(76%)。此外, 按常规方法得到标题化合物的盐酸盐。

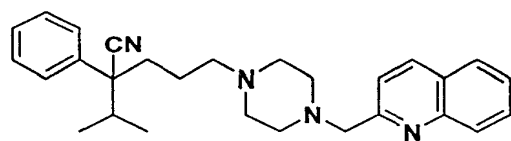
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.18(m, 1H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.60(m, 1H), 1.86(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.03-2.16(m, 2H), 2.22-2.32(m, 2H), 2.33(bs, 4H), 2.49(bs, 4H), 3.70(s, 2H), 7.05-7.20(m, 4H), 7.23-7.48(m, 5H), 7.70(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 8.25-8.40(m, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 415(MH^+)

实施例 6 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-喹啉基)甲基]哌嗪



按照实施例 3 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(62%)。此外, 按常规方法得到标题化合物的盐酸盐。

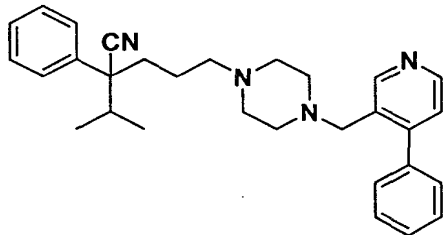
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.18(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.62(m, 1H), 1.90(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.18(m, 2H), 2.24-2.35(m, 2H), 2.38(bs, 4H), 2.54(bs, 4H), 3.82(s, 2H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.32-7.38(m, 4H), 7.51(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.72(m, 1H), 7.79(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.06(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 427(MH^+)

实施例 7 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(4-苯基-3-吡啶基)甲基]哌嗪



按照实施例 3 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(47%)。此外, 按常规方法得到目标化合物的盐酸盐。

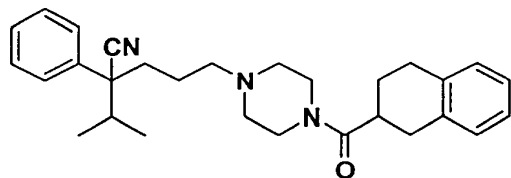
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.18(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.59(m, 1H), 1.87(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.06-2.34(m, 8H), 2.34(bs, 4H), 3.39(s, 2H), 7.18(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.46(m, 10H), 8.52(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.63(s, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 427(MH^+)

实施例 8 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘甲酰基)

哌嗪

将 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(150mg)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)。向该混合物中加入 1-羟基苯并三唑(71mg)和 1, 2, 3, 4-四氢-2-萘甲酸(93mg), 然后再加入二环己基碳二亚胺(120mg)的 N, N-二甲基甲酰胺溶液(2ml)。室温搅拌过夜后, 滤除不溶性物质并将乙酸乙酯加入滤液中。加入少量的 1N 盐酸并搅拌混合物。然后, 用饱和碳酸钠水溶液和进一步用盐水洗涤混合物, 用无水硫酸镁干燥, 然后蒸发。所得残余物通过(NH)硅胶柱色谱提纯(正己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(220mg, 94%)。此外, 游离体(标题化合物)的盐酸盐按常规方法得到。

游离体:

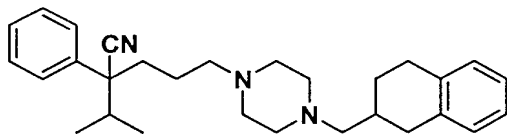
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.20(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.86-2.04(m, 3H), 2.09-2.23(m, 2H), 2.24-2.36(m, 6H), 2.75-2.94(m, 4H), 3.03-3.12(m, 1H), 3.49(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.68(m, 2H), 7.06-7.13(m, 4H), 7.27-7.40(m, 5H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 444(MH^+)

实施例 9

1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘基)甲基]哌嗪



在四氢呋喃(5ml)中溶解 1-[4-氰基-5-甲基-4-苯基]己基]-4-(1, 2, 3, 4-四氢-2-萘基)哌嗪(150mg), 然后加入 1.0M 硼烷/四氢呋喃配合物(1.35ml)在冰冷却下。室温搅拌 5 小时后, 蒸发混合物。向残余物中加入甲醇(5ml)和 2N 盐酸(5ml)。然后在 80°C 下搅拌 1 小时。在冷却至室温后蒸发混合物。向其中加入乙酸乙酯, 并将混合物用饱和碳酸钠水溶液和进一步用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后蒸发。所得残余物通过制备型

薄层硅胶柱色谱提纯(二氯甲烷/甲醇), 得到标题化合物, 为浅黄色油(72mg, 50%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

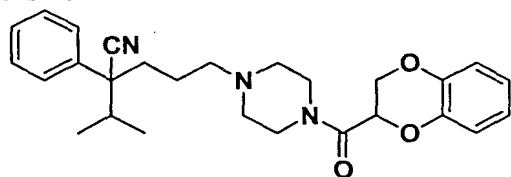
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.20(m, 2H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.29-1.43(m, 2H), 1.51-1.63(m, 2H), 1.65-1.73(m, 1H), 1.90(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 1.90-2.00(m, 4H), 2.08-2.19(m, 2H), 2.25-2.48(m, 7H), 2.77-2.92(m, 3H), 7.04-7.10(m, 4H), 7.26-7.48(m, 5H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 430(MH^+)

实施例 10 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(1, 4-苯并二噁烷甲酰基)哌嗪



按照实施例 8 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(86%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

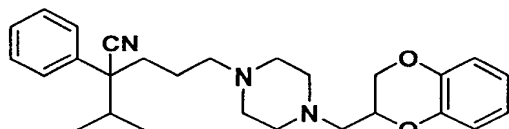
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.51-1.63(m, 1H), 1.92(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.09-2.23(m, 2H), 2.25-2.40(m, 6H), 3.49-3.57(m, 2H), 3.63-3.76(m, 2H), 4.30(dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 4.46(dd, $J = 2.8\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 4.79(dd, $J = 2.8\text{Hz}$, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.91(m, 4H), 7.27-7.40(m, 5H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 448(MH^+)

实施例 11 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(1, 4-苯并二噁烷甲酰基)甲基]哌嗪



按照实施例 9 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(56%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

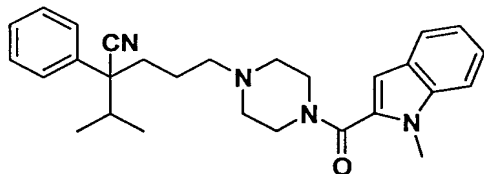
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.62(m, 1H), 1.89(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.08-2.19(m, 2H), 2.24-2.34(m, 2H), 2.36(bs, 4H), 2.52(bs, 4H), 2.61(ddd, $J = 5.6\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, $J = 40.4\text{Hz}$, 2H), 3.96(dd, $J = 7.6\text{Hz}$, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.31(m, 2H), 6.79-6.89(m, 4H), 7.26-7.39(m, 5H).

盐酸盐:

ESI-质谱; 434(MH^+)

实施例 12 1-[4-(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(1-甲基-2-吡啶甲酰基)哌嗪



按照实施例 8 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(82%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

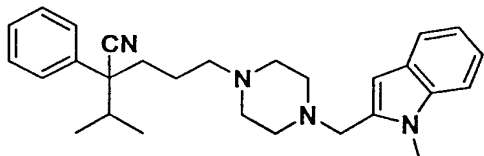
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.62(m, 1H), 1.87-1.97(m, 1H), 2.08-2.22(m, 2H), 2.28-2.38(m, 6H), 3.72(bs, 4H), 3.81(s, 3H), 6.56(s, 1H), 7.10-7.16(m, 1H), 7.25-7.39(m, 7H), 7.61(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H).

盐酸盐:

ESI-质谱; 443(MH^+)

实施例 13 1-[4-(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(1-甲基-2-吡啶基)甲基]哌嗪



按照实施例 9 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(40%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

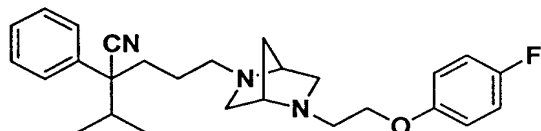
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.20(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.62(m, 1H), 1.89(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.17(m, 2H), 2.21-2.37(m, 6H), 2.44(bs, 4H), 3.60(s, 2H), 3.76(s, 3H), 6.34(s, 1H), 7.07(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.18(t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.38(m, 6H), 7.54(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 429(MH^+)

实施例 14 2-[(4-氟基-5-甲基-4-苄基)己基]-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2, 5-二氮杂双环[2, 2, 1]庚烷



在甲醇(5ml)中溶解 2-[(4-氟基-5-甲基-4-苄基)己基]-5-苄基-2, 5-二氮杂双环[2, 2, 1]庚烷(37mg)。向该混合物中加入 20%碳载氢氧化钡(10mg), 然后在室温和常压下氢化 8 小时。滤除催化剂后, 蒸发滤液, 得到残余物, 为浅黄色油(29mg)。在 N, N-二甲基甲酰胺(3ml)中溶解残余物, 然后加入二乙胺(0.027ml)和 2-(4-氟苯氧基)乙基溴(25mg)的 N, N-二甲基甲酰胺溶液(2ml)。在 50°C 下搅拌过夜后, 将溶液冷却至室温。向其中加入乙酸乙酯, 并将混合物用水和进一步用盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后蒸发。所得残余物通过制备型薄层硅胶柱色谱提纯(二氯甲烷/甲醇), 得到标题化合物, 为浅黄色油(20mg, 48%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

游离体:

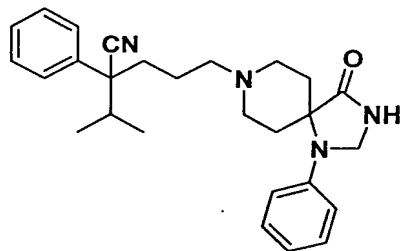
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.66-1.73(m, 2H), 1.95(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.11(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.14-2.23(m, 1H), 2.32-2.40(m, 1H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.63-2.81(m, 3H), 2.91(dqui, $J =$

6Hz, $J = 40.4\text{Hz}$, 2H), 3.21(s, 1H), 3.36(s, 1H), 3.94-4.03(m, 2H), 6.79-6.85(m, 2H), 6.92-7.00(m, 2H), 7.26-7.40(m, 5H).

盐酸盐:

ESI-质谱; 436(MH^+)

实施例 15 8-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-苯基-1, 3, 8-三氮杂螺[4, 5]癸烷-4-酮



在乙腈(6ml)中溶解 4-氰基-5-甲基-4-苯基己醇(120mg), 然后在室温下加入三乙胺(0.23ml)和甲磺酰氯(0.051ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 向其中加入 1-苯基-1, 3, 8-三氮杂螺-[4, 5]癸-4-酮(140mg)的乙腈溶液(3ml)。在回流下加热 2.5 小时后, 将溶液冷却至室温。向其中加入乙酸乙酯, 并将混合物用水和进一步用盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后蒸发。所得残余物通过制备型薄层硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(61mg, 26%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

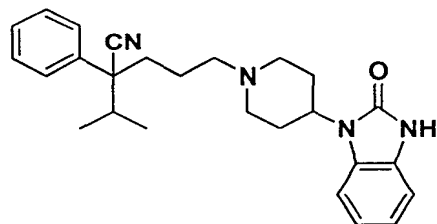
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.22(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.26(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.55-1.73(m, 3H), 1.94-2.05(m, 1H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.38-2.52(m, 2H), 2.60-2.90(m, 6H), 4.72(s, 2H), 6.85(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.33-7.41(m, 4H), 7.62(bs, 1H).

盐酸盐:

ESI-质谱; 431(MH^+)

实施例 16 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-酮基-1-苯并咪唑啉基)哌啶



按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(23%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

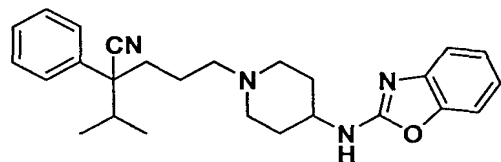
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11-1.34(m, 2H), 1.23(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.67(m, 1H), 1.73-1.82(m, 2H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.08-2.23(m, 3H), 2.30-2.52(m, 4H), 2.88-3.02(m, 2H), 4.28-4.38(m, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.22-7.32(m, 2H), 7.33-7.43(m, 4H), 10.12-10.30(m, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 417(MH^+)

实施例 17 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯并噁唑基)氨基]哌啶



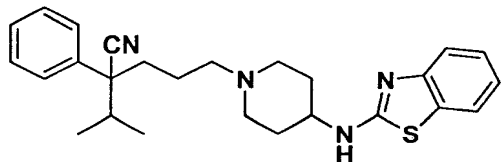
按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(30%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.19(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.62(m, 3H), 1.75-1.83(m, 1H), 1.89(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.00(bt, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.04-2.20(m, 4H), 2.25-2.31(m, 2H), 2.72(bt, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 3.69-3.80(m, 1H), 4.92-5.02(m, 1H), 6.99-7.05(m, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.33-7.40(m, 5H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 417(MH^+)

实施例 18 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-苯并噻唑基)氨基哌啶

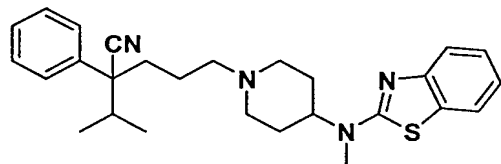
按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(52%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.62(m, 3H), 1.77(bs, 1H), 1.85-1.94(m, 1H), 1.96-2.05(m, 1H), 2.05-2.18(m, 4H), 2.25-2.32(m, 2H), 2.70(bt, $J = 12.4\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.66(m, 1H), 5.24 (bd, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.09(m, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.33-7.39(m, 4H), 7.50-7.58(m, 2H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 433(MH^+)

实施例 19 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯并噻唑基)(甲基)氨基]哌啶

按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(30%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

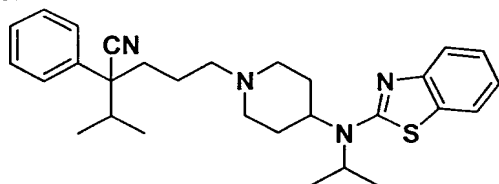
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.51-1.64(m, 1H), 1.74-2.20(m, 9H), 2.30(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.93(m, 2H), 3.05(s, 3H), 3.94-4.05(m, 1H), 7.01-7.06(m, 1H), 7.24-7.33(m, 2H), 7.34-7.40(m, 4H), 7.51-7.59(m, 2H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 447(MH^+)

实施例 20 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯并噻唑基)(2-丙基)氨基]

哌啶

在 N, N-二甲基甲酰胺(3ml)中溶解实施例 18 所合成的 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯并噻唑基)氨基]哌啶(50mg), 然后加入 60%氢化钠(7mg)。在 50°C 下搅拌 1 小时后, 加入 2-溴丙烷(0.012ml)。再在 50°C 下搅拌过夜后, 额外加入 2-溴丙烷(0.012ml)。进一步在 50°C 搅拌 6 小时后, 额外加入 60%氢化钠(7mg)。再在 50°C 下搅拌过夜后, 将溶液冷却至室温。加入乙酸乙酯, 并将混合物用水和进一步用盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后蒸发。所得残余物通过(NH)硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(31mg, 57%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

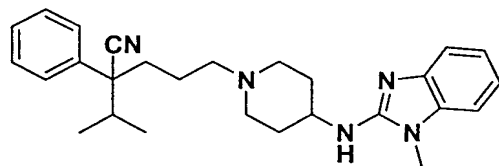
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.50(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.69-2.34(m, 13H), 2.63-2.74(m, 2H), 2.81-2.90(m, 1H), 6.86-6.91(m, 1H), 6.96-7.02(m, 1H), 7.11-7.16(m, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.33-7.41(m, 4H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 475(MH^+)

实施例 21 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(1-甲基-2-苯并咪唑基)氨基]

哌啶

按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(12%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

游离体:

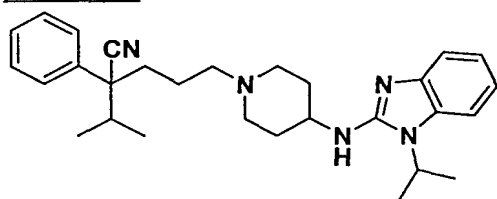
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.20(m, 1H),

1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.42-1.61(m, 3H), 1.84-1.93(m, 1H), 1.98-2.20(m, 6H), 2.27(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.69-2.76(m, 2H), 3.45(s, 3H), 3.86-4.01(m, 2H), 7.01-7.12(m, 3H), 7.26-7.31(m, 1H), 7.33-7.39(m, 4H), 7.45(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 430(MH^+)

实施例 22 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[[1-(2-丙基)-2-苯并咪唑基]氨基]哌啶



按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(54%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

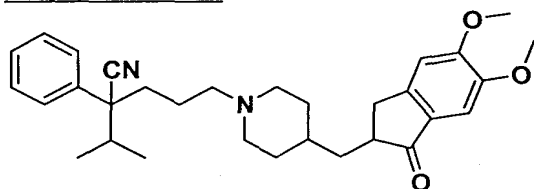
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.40-1.55(m, 3H), 1.57(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.85-1.93(m, 2H), 2.02-2.20(m, 5H), 2.28(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.67-2.75(m, 2H), 3.85-4.00(m, 2H), 4.33(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.97-7.10(m, 2H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.34-7.39(m, 4H), 7.46-7.48(m, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 458(MH^+)

实施例 23 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮)-2-基]甲基哌啶



按照实施例 15 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(30%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

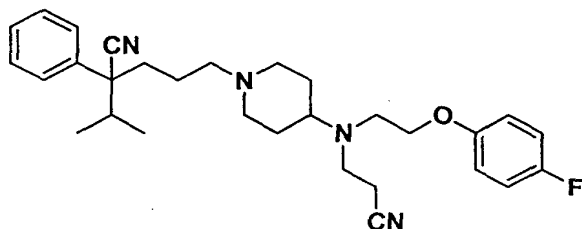
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.36(m, 4H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.38-1.95(m, 8H), 2.08-2.18(m, 2H), 2.18-2.32(m, 2H), 2.65-2.83(m, 4H), 3.22(dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 17.6\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.86(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.26-7.41(m, 5H).

盐酸盐:

ESI-质谱; 489(MH^+)

实施例 24 1-[4-氰基-5-甲基-4-苄基]己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基](2-氰基乙基)氨基]哌啶



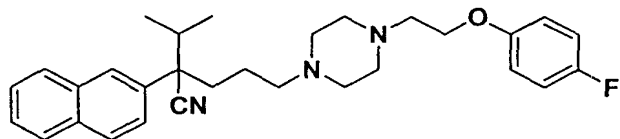
按照下述实施例 35 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油(21%)。此外, 按常规方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.18(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.42-1.61(m, 3H), 1.66-1.80(m, 3H), 1.83-1.92(m, 2H), 2.08-2.17(m, 2H), 2.19-2.32(m, 2H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.44(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.94(m, 6H), 3.92(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6.79-6.85(m, 2H), 6.94-7.00(m, 2H), 7.27-7.39(m, 5H).

盐酸盐:

ESI-质谱; 491(MH^+)

实施例 25 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-萘基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪



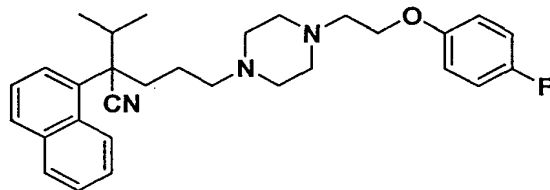
在乙腈(5ml)中溶解 310mg(1.16mmol)4-氰基-5-甲基-4-(2-萘基)己醇, 然后加入 190 μL (1.36mmol)三乙胺和 105 μL (1.36mmol)甲磺酰氯。甲磺酰化完成后, 向其中加入 1.11g(7.38mmol)碘化钠、255mg(1.85mmol)碳酸钾、414mg(1.85mmol)1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪、5ml 二甲基甲酰胺和 1ml

水, 然后加热到 60°C。反应完成后, 向其中加入盐水并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物进行(NH)硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯/己烷=2/3 洗脱), 得到 384mg(0.81mmol, 69.9%)标题化合物, 为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.15(m, 1H), 1.26(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.93-2.05(m, 1H), 2.18-2.60(m, 12H), 2.75(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.02(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 6.91-6.97(m, 2H), 7.36(dd, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.81-7.88(m, 3H), 7.94(brd-s, 1H)

ESI-质谱; 474($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 26 1-[4-氟基-5-甲基-4-(1-萘基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

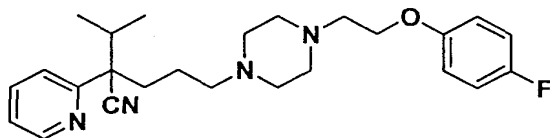


按照实施例 25 的方法得到标题化合物, 为无色油(产率: 57.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.70-0.90(m, 3H), 0.95-1.10(m, 1H), 1.20-1.40(m, 4H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.93-2.05(m, 1H), 2.10-2.56(m, 10H), 2.56-2.70(m, 1H), 2.73(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 4.01(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 6.91-6.97(m, 2H), 7.40-7.50(m, 3H), 7.78-7.92(m, 3H), 8.22-8.31(brd-s, 1H)

ESI-质谱; 474($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 27 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-吡啶基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪



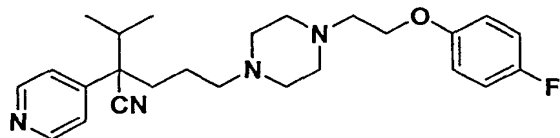
用 SO_3 -吡啶(为常规方法)氧化按照实施例 25 的方法合成的 4-氟基-5-甲基-4-(2-吡啶基)己醇。按照下述实施例 42 的方法将所得粗醛化合物进行还原性胺化反应, 合成标题化合物, 为无色油(产率: 69.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.74(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.90-1.10(m, 1H),

1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.30(m, 1H), 1.53-1.66(m, 1H), 2.03-2.23(m, 2H), 2.24-2.74(m, 10H), 2.81(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.06 t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 6.79-6.85(m, 2H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.21(ddd, $J = 1.2\text{Hz}$, 4.8Hz, 8.0Hz, 1H), 7.57(dt, $J = 1.2\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 7.69(dt, $J = 2.0\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 8.58-8.62(m, 1H)

ESI-质谱; 425($M+H^+$)

实施例 28 1-[4-氟基-5-甲基-4-(4-吡啶基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

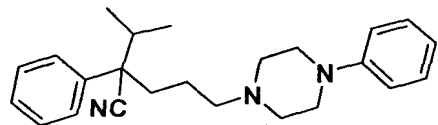


按照实施例 25 的方法得到标题化合物, 为黄色油(产率: 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.20(m, 1H), 1.22(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.64(m, 1H), 1.85-2.00(m, 1H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.26-2.75(m, 10H), 2.82(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.07(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 6.79-6.85(m, 2H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.31(dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 4.4Hz, 2H), 8.63(dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 4.4Hz, 2H)

ESI-质谱; 425($M+H^+$)

实施例 29 1-[4-氟基-5-甲基-4-苯基]己基]-4-苯基哌嗪



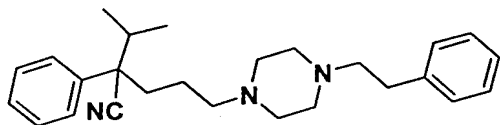
在乙腈(2ml)中溶解 100mg(0.30mmol)4-氟基-5-甲基-5-苯基己基碘。向该混合物中加入 55mg(0.36mmol)碳酸钾和 60mg(0.36mmol)苯基哌嗪, 然后加热到 60°C 。反应完成后, 将溶液分配在乙酸乙酯和盐水之间。有机层用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 20g Chromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/5), 得到 137mg(定量)标题化合物, 为无色糖浆。标题化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.26(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.66(m, 1H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.08-2.23(m, 2H), 2.28-2.37(m, 2H), 2.42-2.52(m, 4H), 3.10-3.20(m, 4H), 6.82-6.86(m,

1H), 6.88-6.92(m, 2H), 7.22-7.32(m, 4H), 7.34-7.40(m, 3H)

ESI-质谱; 362(M+H⁺)

实施例 30 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-苯基乙基)哌嗪

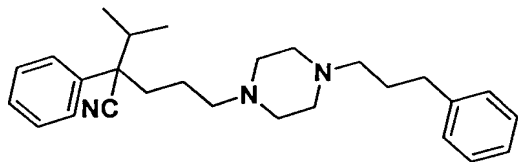


按照实施例 29 的方法使用 1-(2-苯基乙基)哌嗪合成标题化合物(产率: 100%: 无色油)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.78(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.08-1.20(m, 1H), 1.20(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.84-1.93(m, 1H), 2.07-2.19(m, 2H), 2.24-2.60(m, 12H), 2.74-2.82(m, 2H), 7.16-7.21(m, 3H), 7.24-7.31(m, 3H), 7.35-7.38(m, 4H)

ESI-质谱; 390(M+H⁺)

实施例 31 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(3-苯基丙基)哌嗪

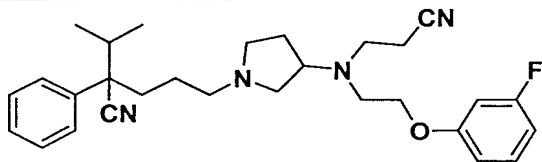


按照实施例 29 的方法使用 1-(3-苯基丙基)哌嗪合成标题化合物(产率: 100%: 无色油)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.04-1.20(m, 1H), 1.20(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.50-1.62(m, 1H), 1.74-1.92(m, 3H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.20-2.50(m, 12H), 2.61(t, J = 7.6Hz, 2H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.23-7.31(m, 3H), 7.34-7.37(m, 4H)

ESI-质谱; 404(M+H⁺)

实施例 32 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(3-氟苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷



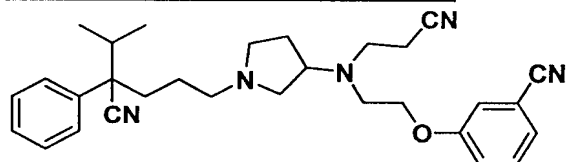
在二氯甲烷(7ml)中溶解 250mg(0.74mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己

基]-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷，然后依次加入 171mg(1.11mmol)单独合成的 3-氟苯氧基乙醛、0.08ml(1.48mmol)乙酸和 235mg(1.11mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成后，将溶液用 2N 氢氧化钠调至碱性，并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 25gChromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/3)，得到 290mg(0.61mmol, 82.2%)标题化合物，为无色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.25(m, H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.80(m, 2H), 1.85-2.28(m, 4H), 2.29-2.70(m, 6H), 2.48(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.25(m, 4H), 3.40-3.55(m, 1H), 3.98(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.56-6.62(m, 1H), 6.63-6.90(m, 3H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.26-7.40(m, 5H)

ESI-质谱; 477($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 33 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(3-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷

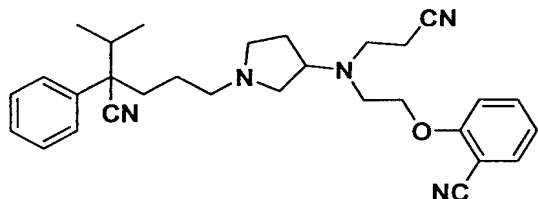


在二氯甲烷(7ml)中溶解 250mg(0.74mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷，然后依次加入 179mg(1.11mmol)以类似于生产 3-氟苯氧基乙醛的方法单独合成的 3-氰基苯氧基乙醛、0.08ml(1.48mmol)乙酸和 235mg(1.11mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成后，将溶液用 2N 氢氧化钠调至碱性并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 25gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/3)，得到 318mg(0.66mmol, 88.9%)标题化合物，为无色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.25(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.80(m, 2H), 1.85-2.28(m, 4H), 2.29-2.72(m, 6H), 2.48(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.05(m, 4H), 3.42-3.55(m, 1H), 4.01(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.23-7.40(m, 7H)

ESI-质谱; 484(M+H⁺)

实施例 34 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(2-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷

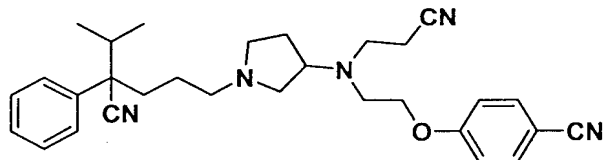


在二氯甲烷(7ml)中溶解 263mg(0.78mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷, 然后依次加入 251mg(1.56mmol)单独合成的 3-氰基苯氧基乙醛、0.09ml(1.56mmol)乙酸和 247mg(1.17mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成后, 将溶液用 2N 氢氧化钠调至碱性, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 25gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/3), 得到 311mg(0.64mmol, 82.4%)标题化合物, 为黄色糖浆。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.25(m, 1H), 1.19(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.45-1.80(m, 2H), 1.85-2.16(m, 3H), 2.16-2.70(m, 7H), 2.54(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.90-3.12(m, 4H), 3.45-3.60(m, 1H), 4.11(t, J = 6.8Hz, 2H), 6.40-7.04(m, 2H), 7.26-7.40(m, 5H), 7.50-7.58(m, 2H)

ESI-质谱; 484(M+H⁺)

实施例 35 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(4-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷



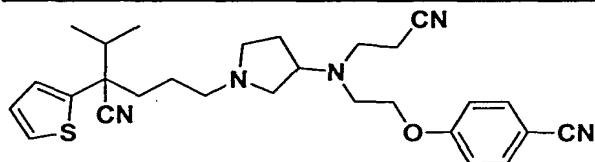
在乙腈(5.00ml)中溶解 217mg(1.00mmol)4-氰基-5-甲基-5-苯基己基己醇, 然后冷却至 0°C。向该混合物中加入 320μl(2.30eq)三乙胺和 85μl(1.10eq)甲磺酰氯, 然后加热至室温。15 分钟后, 加入 450mg(3.00eq)碘化钠和 370mg(1.30mmol)3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(4-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷, 并将混合物加热到 60°C。反应完成后, 加入盐水并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗

产物。将粗产物进行 37gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/1), 得到 316mg(0.65mmol, 65%)标题化合物, 为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.25(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.63(m, 1H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.78-1.97(m, 1H), 1.98-2.17(m, 2H), 2.19-2.30(m, 1H), 2.30-2.73(m, 6H), 2.48(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.07(m, 4H), 3.43-3.56(m, 1H), 4.04(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.94(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.34(m, 1H), 7.34-7.40(m, 4H), 7.59(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H)

ESI-质谱; 484($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 36 1-(((4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基))己基)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(4-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷

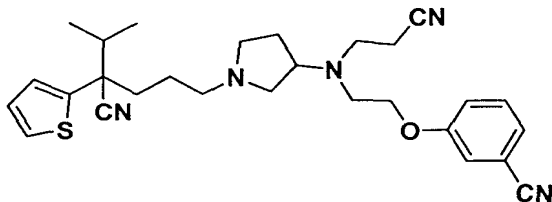


按照实施例 35 的方法使用 4-氰基-5-甲基-5-(2-噻吩基)己醇合成标题化合物(产率: 38%; 浅黄色糖浆)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.40(m, 1H), 1.55-1.85(m, 2H), 1.98-2.12(m, 3H), 2.18-2.78(m, 7H), 2.48(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.10(m, 4H), 3.44-3.58(m, 1H), 4.05(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.98(m, 3H), 7.10-7.13(m, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.59(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H)

ESI-质谱; 490($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 37 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基))己基]-3-[N-(2-氰基乙基)-N-{2-(3-氰基苯氧基)乙基}氨基]吡咯烷

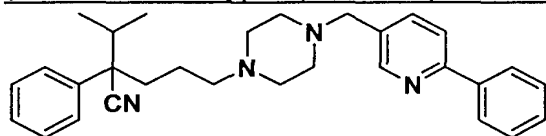


按照实施例 35 的方法 4-氰基-5-甲基-5-(2-噻吩基)己醇和 3-氰基苯氧基乙醛使用合成标题化合物(产率: 98%; 浅黄色糖浆)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.28-1.45(m, 1H), 1.58-1.90(m, 2H), 2.00-2.15(m, 3H), 2.20-2.31(m, 1H), 2.32-2.80(m, 6H), 2.49(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.90-3.08(m, 4H), 3.47-3.62(m, 1H), 4.02(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.96(dd, $J = 5.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.11-7.16(m, 3H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.38(dd, $J = 7.8\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H)

ESI-质谱; 490($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 38 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(6-苯基吡啶-3-基)甲基]哌嗪

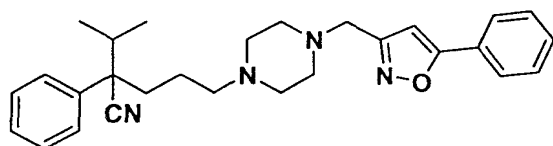


将(6-苯基吡啶-3-基)甲醇(185mg, 1.00mmol)和三乙胺 0.29ml 溶于 5ml 乙腈, 并向其中滴加 85.1 μl (1.10mmol)甲磺酰氯。由薄层色谱发证实原料消耗完后, 在室温下将 340mg(1.19mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪加入反应溶液中, 并依次加入 899mg 碘化钠、5ml 二甲基甲酰胺和 1ml 水。然后, 将混合物加热到 80 $^{\circ}\text{C}$ 。反应完成后, 加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/2), 得到 300mg(0.66mmol, 66.3%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.26(m, 1H), 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.64(m, 1H), 1.84-1.97(m, 1H), 2.06-2.22(m, 2H), 2.23-2.60(m, 10H), 3.54(s, 2H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.32-7.43(m, 5H), 7.43-7.50(m, 2H), 7.66-7.74(m, 2H), 7.95-7.99(m, 2H), 8.58(brd-s, 1H)

ESI-质谱; 453($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 39 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(5-苯基异噁唑-3-基)甲基]哌嗪

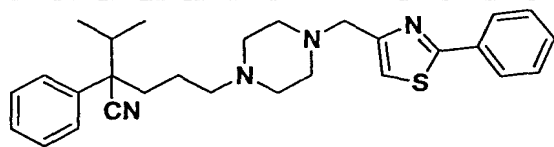


(5-苯基异噻唑-3-基)甲醇(61.3mg, 0.35mmol)和三乙胺0.10ml溶于3ml乙腈, 然后向其中滴加 27.1 μ l(0.35mmol)甲磺酰氯。由薄层色谱法证实原料消耗完后, 在室温下将 100mg(0.35mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪加入反应溶液中, 并依次加入 262mg 碘化钠和 2ml 二甲基甲酰胺。然后, 将混合物加热到 70°C。反应完成后, 加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 15gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=2/3), 得到 45mg(0.10mmol, 29.0%)标题化合物, 为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.26(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.64(m, 1H), 1.86-1.98(m, 1H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.25-2.70(m, 10H), 3.63(s, 2H), 6.54(s, 1H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.32-7.39(m, 4H), 7.39-7.49(m, 3H), 7.74-7.79(m, 2H)

ESI-质谱; 443($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 40 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯基噻唑-4-基)甲基]哌嗪

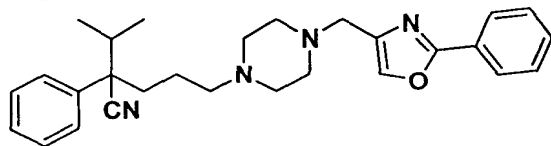


将(2-苯基噻唑-4-基)甲醇(66.9mg, 0.35mmol)和 0.10ml 二乙胺溶于 3ml 乙腈, 并向其中加入 27.1 μ l(0.35mmol)甲磺酰氯。由薄层色谱法证实原料消耗完后, 在室温下将 100mg(0.35mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪加入反应溶液中。此外, 向其中加入 262mg 碘化钠、2ml 二甲基甲酰胺和 2ml 乙腈, 然后加热到 70°C。反应完成后, 向其中加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 15gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/2), 得到 63mg(0.14mmol, 40.0%)标题化合物, 为无色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.25(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.64(m, 1H), 1.82-1.98(m, 1H), 2.05-2.22(m, 2H), 2.23-2.80(m, 10H), 3.74(s, 2H), 7.13(s, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.32-7.39(m, 4H), 7.39-7.45(m, 3H), 7.91-7.95(m, 2H)

ESI-质谱; 459($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 41 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-苯基噁唑-4-基)甲基]哌嗪



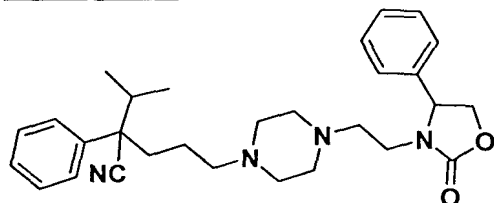
将(2-苯基噁唑-4-基)甲醇(61.3mg, 0.35mmol)和0.10ml二乙胺溶于3ml乙腈,并向其中滴加 27.1 μ l(0.35mmol)甲磺酰氯。由薄层色谱法证实原料消耗完后,在室温下将 100mg(0.35mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪加入反应溶液中。此外,向其中加入 262mg 碘化钠和 2ml 二甲基甲酰胺,然后加热到 70 $^{\circ}$ C。反应完成后,向其中加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到粗产物。将粗产物进行 15gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=2/3),得到 41mg(0.09mmol, 26.5%)标题化合物,为无色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.24(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.64(m, 1H), 1.84-1.96(m, 1H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.26-2.74(m, 10H), 3.54(s, 2H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.32-7.39(m, 4H), 7.41-7.46(m, 3H), 7.58(s, 1H), 8.01-8.06(m, 2H)

ESI-质谱; 443($\text{M}+\text{H}^+$)

此外,在上述实施例中,按照 Med. Chem.1998, 41, 2390-2410 中所述的方法合成(6-苯基吡啶-3-基)甲醇和(5-苯基异噁唑-3-基)甲醇,按照 Org. Chem.1996, 61, 6496-6497 中所述的方法合成(2-苯基噁唑-4-基)甲醇并按照 Bull. Chem. Soc. Jpn. 71, 1391-1396(1998)中所述的方法合成(2-苯基噁唑-4-基)甲醇。

实施例 42 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(4-苯基-2-氧代-3-噁唑烷基)乙基]哌嗪

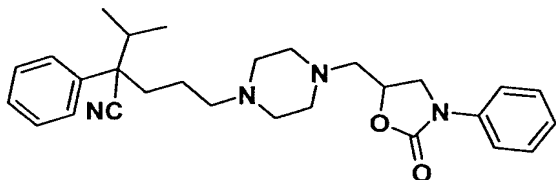


将 5ml2-(4-苯基-2-氧代-3-噁唑烷基)乙醛缩二甲醇溶于 5ml 丙酮和 6ml2.5N 盐酸,并加热混合物。反应完成后,混合物用乙酸乙酯萃取。有

机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到 300 mg 粗产物 2-(4-苯基-2-氧代-3-噁唑烷基)乙醛。该粗产物不经提纯用于下面的反应。即，将 2-(4-苯基-2-氧代-3-噁唑烷基)乙醛溶于 5ml 二氯乙烷，并依次加入 300mg(1.46 mmol)上述 2-(4-苯基-2-氧代-3-噁唑烷基)乙醛、0.11ml(2.00mmol)乙酸和 318mg(1.50mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成后，用 2N 氢氧化钠将该溶液调至碱性，并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/1)，得到 477mg(0.94mmol, 94.2%)标题化合物，为无色糖浆。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.08-1.22(m, 1H), 1.20(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.63(m, 1H), 1.85-1.96(m, 1H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.20-2.52(m, 12H), 2.84(dt, J = 6.4Hz, 14.4Hz, 1H), 3.57(dt, J = 6.4Hz, 14.4Hz, 1H), 4.05(dd, J = 7.6Hz, 8.8Hz, 1H), 4.61(t, J = 8.8Hz, 1H), 4.90-4.98(m, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.34-7.43(m, 8H)

ESI-质谱; 475(M+H⁺)

实施例 43 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(3-苯基-2-氧代-5-噁唑烷基)甲基]哌嗪

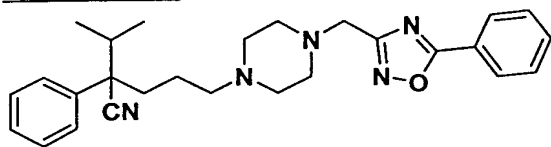


按照 J. Med. Chem. 989 673-1681 中所述的方法合成 5-(羟基甲基)-3-苯基-2-氧代噁唑烷。将 5-(羟基甲基)-3-苯基-2-氧代噁唑烷(193mg, 1.00mmol)和 0.29ml 二乙胺溶于 5ml 乙腈，然后向其中滴加 85.1μl(1.10 mmol)甲磺酰氯。由薄层色谱法证实原料消耗完后，在室温下将 340mg(1.19 mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪加入反应溶液中，并依次加入 899mg 碘化钠、5ml 二甲基甲酰胺和 1ml 水。然后将混合物加热到 60°C。反应完成后，加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得到粗产物。将粗产物进行 50gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/1)，得到 110mg(0.24mmol, 23.9%)标题化合物，为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.25(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.86-2.03(m, 1H), 2.05-2.22(m, 2H), 2.22-2.80(m, 12H), 3.75-3.82(m, 1H), 4.06(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 7.11-7.16(m, 1H), 7.27-7.33(m, 1H), 7.33-7.40(m, 6H), 7.51-7.56(m, 2H)

ESI-质谱; 461($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 44 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(5-苯基-1, 2, 4-噁二唑-3-基)甲基]哌嗪

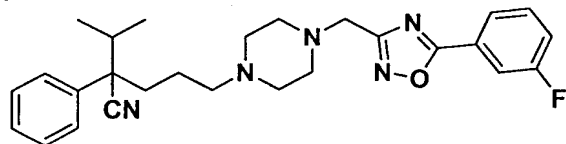


在四氢呋喃(3ml)中溶解 95.3Mg(0.70mmol)苯甲酰胺肟和分子筛 4(400 mg)。向该混合物中加入 32 mg(0.8mmol)氯化钠并进一步加入 20mg, 然后加热到 60°C 。10 分钟后, 向其中加入 500mg(1.40mmol)1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(甲氧羰基)甲基]哌嗪的 3ml 四氢呋喃溶液, 然后在回流下加热。反应完成后, 加入盐水并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行制备型色谱提纯(乙酸乙酯: 10%)并进行 25gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=3: 5), 得到 127mg(0.29mmol, 40.9%)标题化合物, 为无色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.20(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.80-1.92(m, 1H), 2.05-2.18(m, 2H), 2.22-2.31(m, 2H), 2.31-2.50(m, 4H), 2.55-2.70(m, 4H), 3.90(s, 2H), 4.06(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.33-7.37(m, 4H), 7.45-7.51(m, 3H), 8.06-8.10(m, 2H)

ESI-MS; 444($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 45 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(5-(3-氟苯基)-1, 2, 4-噁二唑-3-基)甲基]哌嗪

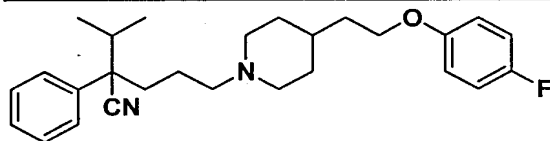


按照实施例 44 中生产 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]哌嗪的方法通过使用 3-氟苯甲酰胺脒合成标题化合物(产率; 26%: 浅黄色糖浆)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.22(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.62(m, 1H), 1.83-1.96(m, 1H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.20-2.54(m, 6H), 2.55-2.76(m, 4H), 3.90(s, 2H), 4.06(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 7.17-7.25(m, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.32-7.38(m, 4H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.77-7.82(m, 1H), 7.86-7.90(m, 1H)

ESI-MS; 462($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 46 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(2-(4-氟苯氧基)乙基)哌啶]

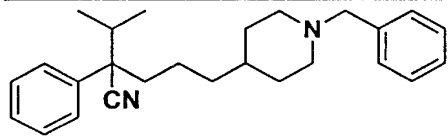


在乙腈(2ml)中溶解 100mg(0.30mmol)4-氟基-5-甲基-4-苯基己基碘。向该混合物中加入 55mg(0.36mmol)碳酸钠和 80mg(0.36mmol)4-[(2-(4-氟苯氧基)乙基)哌啶], 然后加热到 60°C 。反应完成后, 将混合物在乙酸乙酯和盐水之间分配。用硫酸镁干燥有机层, 然后蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 40gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1: 5), 得到 120 mg(0.28mmol, 94.7%)标题化合物, 为无色糖浆。标题化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.24(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.32(m, 2H), 1.42-1.80(m, 7H), 1.81-1.92(m, 2H), 2.07-2.18(m, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 2.70-2.80(m, 2H), 3.93(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.25-7.38(m, 5H)

ESI-MS; 423($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 47 1-苯基-4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶

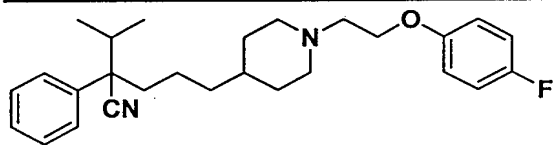


在 DMF(70ml)中溶解 2.39g(15.0mmol)3-甲基-2-苯基戊腈。向该混合

物中加入 600mg(60%重量, 15.0mmol)氢化钠, 然后加热到 60°C。30 分钟后, 使反应溶液返回到室温, 加入溶于 10ml DMF 中的 2.90g(9.31mmol)1-苄基-4-甲磺酰氧基丙基哌啶, 并再次加热混合物。反应完成后, 将混合物分配在乙酸乙酯和盐水之间。有机层用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 100 g 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/100-1/0), 得到 2.57g(6.86mmol, 73.7%)标题化合物, 为黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85-0.98(m, 1H), 1.06-1.26(m, 6H), 1.18(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.44(m, 1H), 1.44-1.56(m, 2H), 1.74-1.90(m, 3H), 2.03-2.15(m, 2H), 2.76-2.86(m, 2H), 3.44(s, 2H), 7.20-7.38(m, 10H)

实施例 48 1-[(2-(4-氟苯氧基)乙基)-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶]

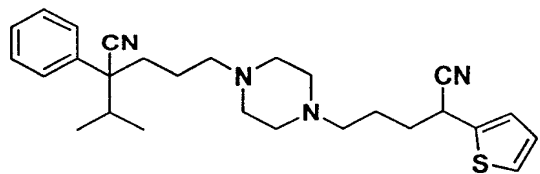


在乙腈(5ml)中溶解 200mg(0.70mmol)4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶。向混合物中加入 69mg(0.50mmol)碳酸钾和 110mg(0.50mmol)4-氟苯氧基乙基溴, 然后加热到 60°C。反应完成后, 将混合物分配在乙酸乙酯和盐水之间。有机层用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 40gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/7), 得到 160 mg(0.38mmol, 76.0%)标题化合物, 为无色糖浆。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85-0.98(m, 1H), 1.10-1.30(m, 5H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.43(m, 1H), 1.50-1.66(m, 2H), 1.74-1.85(m, 1H), 1.92-2.03(m, 2H), 2.05-2.14(m, 2H), 2.72(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.95(m, 2H), 4.03(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.79-6.84(m, 2H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.26-7.38(m, 5H)

ESI-MS; 423($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 49 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-氰基-3-(2-噻吩基)丙基]哌啶



由 3-氰基-3-(2-噻吩基)丙醇(114 mg)和 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(90mg)得到标题化合物的游离体, 为黄色油(参考 JP-10-280103 中所示的式 86)(63mg, 22%)。

游离体:

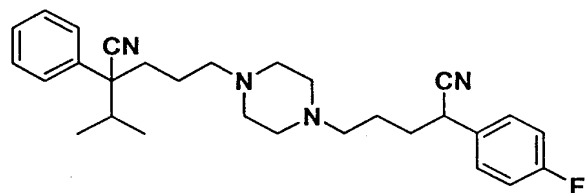
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.20(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.73(m, 2H), 1.82-1.95(m, 2H), 1.95-2.08(m, 2H), 2.08-2.18(m, 2H), 2.20-2.45(m, 10H), 4.10-4.15(m, 1H), 6.90-6.99(m, 1H), 7.04-7.06(m, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.35-7.40(m, 5H)。

此外, 按常规方法处理 63mg 上述游离体(标题化合物), 得到 60mg 盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 449(MH^+)

实施例 50 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(4-氰基-4-(4'-氟苯基)丁基)哌嗪



将 2-[(3-氰基-3-苯基)丙基]-1, 3-二氧戊环(1.77g)溶于 2N HCl(15ml)和四氢呋喃(15ml)的溶液中。在室温下搅拌 13 小时, 向其中加入 2N NaOH(15ml)和乙酸乙酯, 分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物。将所得残余物(5-氧代-2-苯基丙腈)中的 99mg、1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(99mg)和乙酸(0.1ml)溶于二氯甲烷(3.5ml), 并加入三乙酰氧基硼氢化钠(147mg)。在室温下搅拌 18 小时 30 分钟, 混合物通过向其中加入碳酸氢钠水溶液而中和, 然后用二氯甲烷萃取。所得有机层用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发混合物。所得残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),

得到标题化合物(136mg, 88%: 产率基于 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪计算)。

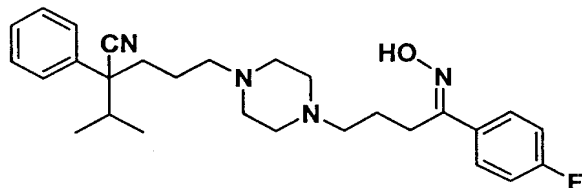
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.19(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 3H), 1.80-2.00(m, 3H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.20-2.45(m, 12H), 3.80-3.88(m, 1H), 7.25-7.40(m, 9H)。

此外,根据常规方法处理 136mg 上述游离体(标题化合物),得到 141 mg 盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 461(MH^+)

实施例 51 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[4-羟基-4-(4'-氟苯基)丁基]哌嗪



在回流条件下搅拌其中溶有 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(100 mg)、4-氟-4'-氟丁酰苯(91mg)和三乙胺(0.1ml)的乙腈溶液(10ml)。6 小时后,将反应溶液冷却至室温,有机层通过加入水和乙酸乙酯而分离。所得有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱提纯(甲醇/乙酸乙酯体系),得到 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[4-(4-氟苯基)丁-1-酮]哌嗪,为前体(56 mg)。将产物中的 27mg 溶于乙醇(2ml),并加入羟基氯化铵(8.3mg)和乙酸钠(9.8mg),在回流条件下搅拌混合物。2 小时后,将溶液冷却至室温,有机层通过加入水和乙酸乙酯而分离。所得有机层用水和盐水洗涤,并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发滤液所得残余物通过硅胶柱色谱法提纯(甲醇/乙酸乙酯体系),得到标题化合物,为无色油(17 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.20(m, 1H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.62(m, 1H), 1.75-1.82(m, 2H), 1.82-1.92(m, 1H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.22-2.55(m, 12H), 2.72-2.78(m, 2H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.31-7.36(m, 4H), 7.58-7.62(m, 2H)。

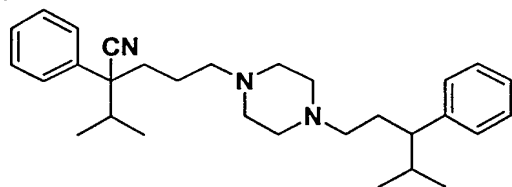
此外,按常规方法处理 17mg 上述游离体(标题化合物),得到 14mg 盐

酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 465(MH⁺)

实施例 52 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(4-甲基-3-苯基戊基)哌嗪



按照实施例 49 的方法得到标题化合物, 为浅黄色油 49(85 mg, 60%)。

游离体:

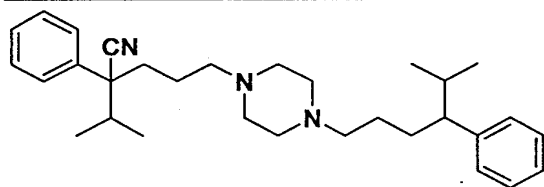
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.71(d, J = 6.6Hz, 3H), 0.76(d, J = 6.8Hz, 3H), 0.92(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.03-1.16(m, 2H), 1.18(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.46-1.60(m, 3H), 1.70-2.16(m, 6H), 2.18-2.42(m, 10H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.33-7.36(m, 4H)。

此外, 通过以与实施例 1 相似的方法处理游离体得到标题化合物的盐酸盐(80 mg)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 446(MH⁺)

实施例 53 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(4-甲基-3-苯基-己烷)哌嗪



按 JP-11-206862 中所述实施例 1 的方法得到标题化合物(150mg, 产率: 94%)。

游离体:

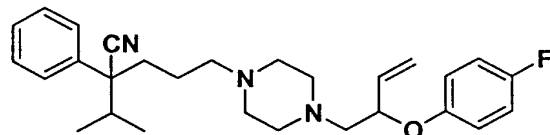
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.69(d, J = 6.86Hz, 3H), 0.76(d, J = 6.8Hz, 3H), 0.92(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.03-1.16(m, 2H), 1.19(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.18-1.28(m, 2H), 1.65-1.90(m, 4H), 2.05-2.14(m, 3H), 2.14-2.44(m, 10H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.33-7.36(m, 4H)。

此外，以与实施例 1 类似的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐：

ESI-质谱；460(MH⁺)

实施例 54 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)丁烯-3-基]哌嗪



按 JP-11-206862 中所述实施例 104 的方法得到标题化合物，为浅黄色油(183 mg, 38%)。

游离体：

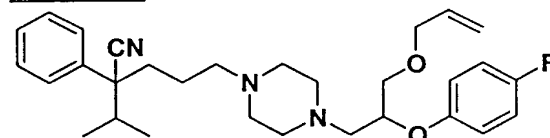
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.04-1.19(m, 1H), 1.19(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.50-1.64(m, 1H), 1.82-1.92(m, 1H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.22-2.28(m, 2H), 2.28-2.40(m, 4H), 2.48-2.64(m, 5H), 2.75(dd, J = 7.7Hz, 13.4Hz, 1H), 4.65-4.73(m, 1H), 5.20(d, J = 10.6Hz, 1H), 5.25(d, J = 17.4Hz, 1H), 5.85(ddd, J = 5.8Hz, 10.6Hz, 17.4Hz, 1H), 6.81-6.88(m, 2H), 6.88-6.97(m, 2H), 7.25-7.31(m, 1H), 7.32-7.40(m, 4H)。

此外，通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐：

ESI-质谱；450(MH⁺)

实施例 55 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-烯丙氧基-2-(4-氟苯氧基)丙基]哌嗪



按 JP-11-206862 中所述实施例 104 的方法得到标题化合物，为无色油(67mg, 62%)。

游离体：

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.18(m, 1H),

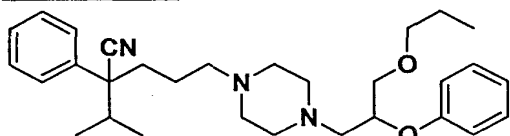
1.19(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.48-1.66(m, 1H), 1.87(dt, $J = 4.4\text{Hz}$, 12.4Hz, 1H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.22-2.40(m, 6H), 2.44-2.54(m, 1H), 2.68-2.74(m, 2H), 2.93-3.00(m, 1H), 3.95-3.98(m, 2H), 4.06(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 5.16(brd, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 5.24(dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 17.2Hz, 1H), 5.81-5.92(m, 1H), 6.80-6.97(m, 4H), 7.24-7.33(m, 1H), 7.34-7.39(m, 4H)。

此外, 通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 494(MH^+)

实施例 56 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-(正丙氧基)-2-(4-氟苯氧基)丙基]哌嗪



在氢气气氛下, 在室温下将 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-芳氧基-2-(4-氟苯氧基)丙基]哌嗪(85mg)溶于乙醇(3.5ml)。向该混合物中加入 10%钯-碳(10mg), 然后搅拌。3 小时 20 分钟后, 通过过滤分离钯-碳, 然后蒸发滤液。所得残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物(34mg, 40%)。

游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.88(dt, $J = 2.7\text{Hz}$, 7.2Hz, 3H), 1.05-1.20(m, 1H), 1.19(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.60(m, 4H), 1.82-1.92(m, 1H), 2.05-2.20(m, 3H), 2.20-2.60(m, 9H), 2.66-2.78(m, 2H), 3.31-3.41(m, 2H), 3.61(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.06(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.98(m, 4H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.32-7.40(m, 4H)。

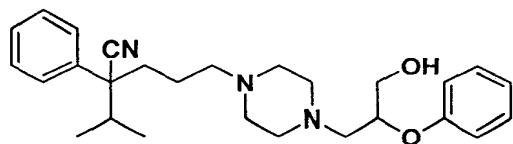
此外, 通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 496(MH^+)

实施例 57 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-羟基-2-(4-氟苯氧基)丙基]哌

嗪

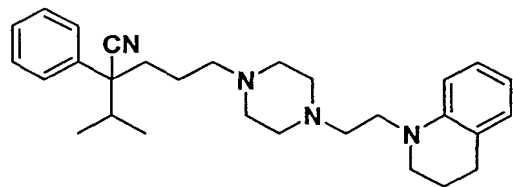


在四氢呋喃(5ml)中溶解 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-烯丙氧基-2-(4-氟苯氧基)丙基]哌嗪(125 mg), 然后加入硼氢化钠(14.4mg)和碘(64 mg)/四氢呋喃(2ml)。搅拌 1 小时后, 通过加入乙酸乙酯和水分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发滤液。将残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为浅黄色油(70 mg, 61%)。通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 436(MH⁺)

实施例 58 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(1, 2, 3, 4-四氢喹啉基)乙基]哌嗪



按照JP-11-206862中所述实施例89的方法由1, 2, 3, 4-四氢喹啉得到标题化合物(34%)。

游离体:

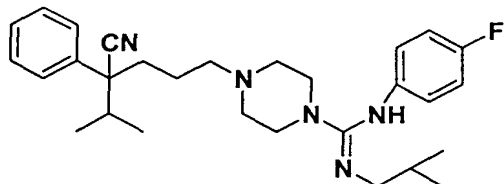
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.20(m, 1H), 1.20(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.66(m, 1H), 1.85-1.98(m, 2H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.24-2.56(m, 11H), 2.73(brt, J = 6.4Hz, 2H), 3.29(brt, J = 5.6Hz, 3H), 3.36-3.41(m, 2H), 3.39(brt, J = 7.8Hz, 2H), 3.45-3.52(m, 2H), 6.52-6.59(m, 2H), 6.90-6.94(m, 1H), 7.00-7.15(m, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.34-7.38(m, 4H)。

此外, 通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 445(MH⁺)

实施例 59 4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-N-(4-氟苯基)-N'-(2-甲基丙基)-1(2H)-吡嗪羧酰亚胺酰胺



在氮气气氛下, 向 1-(氟苯基)-3-异丁基脲(300mg)、三苯基膦(561mg)和三乙胺(0.3ml)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入溶于二氯甲烷(4ml)中的四溴化碳(948mg)溶液。45 分钟后, 将反应溶液冷却至室温, 通过向其中加入水和二氯甲烷分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后, 蒸发滤液。所得残余物立即通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到无色油状碳二亚胺中间体。将该碳二亚胺和 1-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]吡嗪(100mg)溶于 2-丙醇(10ml), 然后在回流条件下搅拌。2 小时后, 蒸发溶剂并将所得残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为无色固体(174 mg, 25%, 2 步)。

游离体:

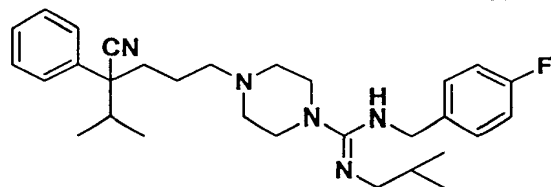
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 0.88-0.91(m, 6H), 1.05-1.18(m, 1H), 1.20(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.22-2.36(m, 4H), 2.79(brd, J = 6.8Hz, 1H), 3.05(dd, J = 6.0Hz, 6.8Hz, 1H), 3.14-3.20(m, 1H), 4.82-4.91(m, 1H), 6.52-6.58(m, 1H), 6.72-6.78(m, 1H), 6.91-7.04(m, 3H), 7.22-7.31(m, 4H), 7.35-7.38(m, 3H)。

此外, 通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 478(MH⁺)

实施例 60 4-[(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-N-(4-氟苄基)-N'-(2-甲基丙

基)-1(2H)-吡嗪羧酰亚胺酰胺

按照实施例 59 的方法得到标题化合物, 为无色油 59(62%)。

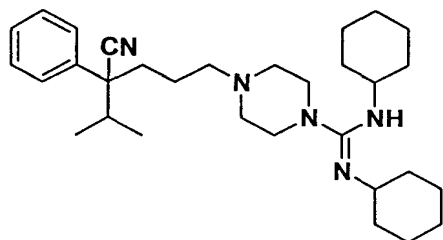
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.80-0.88(m, 6H), 1.05-1.18(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.43-1.60(m, 1H), 1.84-1.95(m, 1H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.25-2.40(m, 6H), 2.87-2.95(m, 2H), 3.22-3.38(m, 4H), 3.49(s, 2H), 4.35-4.45(m, 2H), 7.02-7.09(m, 2H), 7.27-7.34(m, 3H), 7.34-7.41(m, 4H)。

此外, 通过以类似于实施例1的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 492(MH^+)

实施例 61 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-N, N'-二环己基吡嗪羧酰亚胺酰胺

按照实施例 59 的方法得到标题化合物, 为无色油 59(62%)。

游离体:

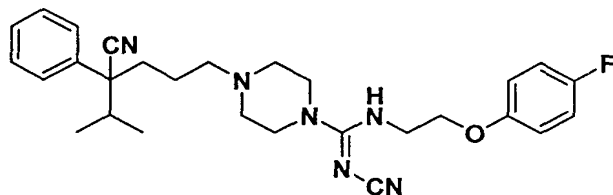
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.46(m, 9H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.74(m, 6H), 1.74-1.86(m, 6H), 1.86-1.18(m, 2H), 2.07-2.22(m, 2H), 2.24-2.40(m, 6H), 3.05-3.16(m, 2H), 3.23-3.32(m, 4H), 3.41-3.52(m, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.35-7.42(m, 4H)。

此外, 通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 492(MH⁺)

实施例 62 N-氰基-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-N'-[(4-氟苯氧基)乙基]吡嗪羧酰亚胺酰胺



在氮气气氛下, 将 N-氰基-N'-乙基(4-氟苯氧基)-O-苯基异脲(168mg) 和 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(100mg) 溶于 2-丙醇(5ml), 然后在回流下搅拌。24 小时后, 蒸发溶剂, 并将所得残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为无色固体(98 mg, 71%)。

游离体:

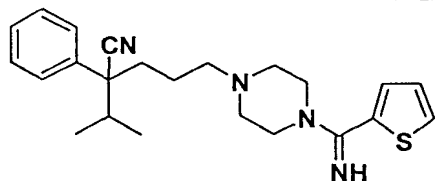
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.08(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.20-1.34(m, 1H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.92(ddd, J = 4.9Hz, 11.6Hz, 13.6Hz, 1H), 2.05-2.23(m, 2H), 2.24-2.38(m, 6H), 3.43-3.50(m, 2H), 3.78-3.82(m, 2H), 4.04-4.09(m, 2H), 5.00-5.05(m, 1H), 6.80-6.85(m, 2H), 6.92-7.01(m, 2H), 7.27-7.32(m, 1H), 7.34-7.39(m, 4H)。

此外, 通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 491(MH⁺)

实施例 63(2-噻吩基)-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪子基]甲烷亚胺



按照实施例 62 的方法得到标题化合物, 为无色油 62(62%)。

游离体:

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.05-1.20(m, 1H), 1.20(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.50-1.64(m, 1H), 1.88-2.08(m, 1H), 2.08-2.22(m,

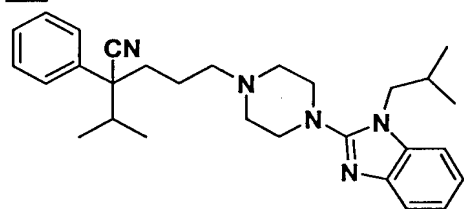
2H), 2.28-2.38(m, 6H), 3.32-3.44(m, 4H), 7.00(dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.2Hz , 1H), 7.14(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 3.6Hz , 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.34(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz , 1H), 7.35-7.39(m, 4H)。

通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体得到标题化合物的盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 345(MH^+)

实施例 64 1-异丙基-4-[4-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基]哌嗪子基]-1-苯基丁腈



将 2-氯-1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑(4g)和 1-[(4-氰基-5-甲基-4-己基)哌嗪(5g)溶于四氢呋喃(10ml),然后在敞开体系中于 150°C 的油浴上搅拌 6 小时。反应产物通过 NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷体系),得到标题化合物,为褐色油(6.8 g, 85%)。

游离体:

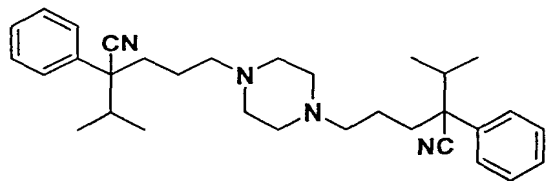
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.83(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.84(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.35(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.52-1.67(m, 1H), 1.95-2.07(m, 1H), 2.08-2.23(m, 1H), 2.23-2.43(m, 4H), 2.43-2.50(m, 4H), 3.21-3.25(m, 4H), 3.80(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.64(m, 9H)

此外,通过以类似于实施例 1 的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 458(MH^+)

实施例 65 双-1, 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪



在氮气气氛下，在冰冷却下将亚硫酸氯(4ml)加入(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己醇(2.33g)，然后在回流条件下加热搅拌。2 小时后，蒸发混合物。然后将所得残余物通过硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系)，得到(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基氯(2.35g, 93%)，为黄色油。将所得氯化物(454 mg)、[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(166 mg)和碘化钠(289mg)溶于乙腈(5ml)，然后在回流条件下搅拌。2 小时后，将混合物冷却至室温，有机层通过向其中加入乙酸乙酯和水而分离。所得有机层用水和盐水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。滤除干燥剂后，蒸发混合物。将残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯)，得到标题化合物，为浅黄色油(213 mg, 23%)。

游离体：

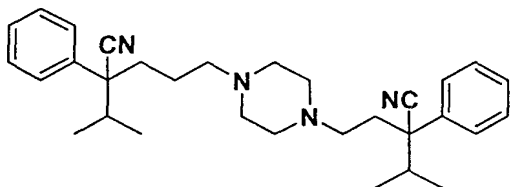
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.02-1.16(m, 2H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.46-1.60(m, 2H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.40-2.17(m, 4H), 2.17-2.36(m, 12H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.33-7.37(m, 8H)。

此外，通过以与实施例 1 类似的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐：

ESI-质谱；485(MH^+)

实施例 66 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[(3-氰基-4-甲基-3-苯基)戊基]哌嗪



按照实施例 65 的方法得到标题化合物，为浅黄色油 65(产率：52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.765(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.18(m, 1H), 1.18(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44-1.60(m, 1H), 1.80-2.00(m, 4H), 2.00-2.18(m, 4H), 2.18-2.44(m,

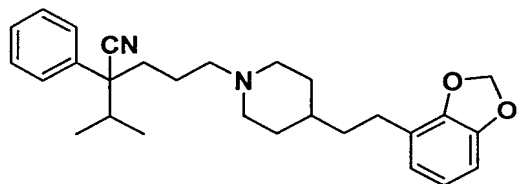
10H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.33-7.40(m, 8H)。

此外, 通过以与实施例 1 类似的方法处理游离体(标题化合物)得到标题化合物的盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 471(MH⁺)

实施例 67 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(1', 2'-亚甲二氧基苯基)乙基]哌啶



按照实施例 49 的方法得到标题化合物(产率: 51%)。

游离体:

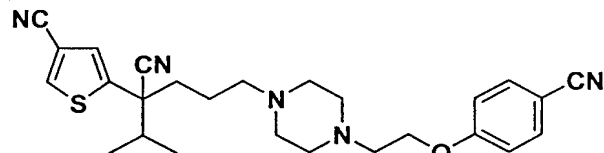
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.10-1.30(m, 3H), 1.20(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.48-1.76(m, 7H), 1.80-1.94(m, 2H), 2.06-2.18(m, 2H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.53-2.60(m, 2H), 2.70-2.80(m, 2H), 5.92(s, 2H), 6.82-6.70(m, 2H), 6.70-6.78(m, 1H), 7.26-7.40(m, 5H)。

此外, 通过以与实施例 1 类似的方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 433(MH⁺)

实施例 68 1-[(4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



在乙腈(5ml)中溶解 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己醇(0.13g)。向该混合物中加入三乙胺(0.21ml)和甲磺酰氯(0.048ml), 然后在室温下搅拌 1 小时。向其中加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后, 蒸发混合物, 得到浅黄色油。将所得油溶于 DMF(2ml), 然后

加入 1-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]哌嗪(0.14g)、三乙胺(0.21ml)和碘化钠(0.15g)的 DMF 溶液(4ml)。在 60°C 下搅拌过夜后,向其中加入乙酸乙酯,并将混合物用水和进一步用盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸发溶剂,并将所得残余物通过 NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到标题化合物,为浅黄色油(0.09 g, 33%)。

游离体:

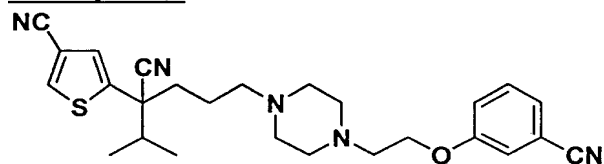
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.31(m, 1H), 1.60-1.73(m, 1H), 1.77(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.06(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.20(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.33(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.42(bs, 4H), 2.58(bs, 4H), 2.82(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.13(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.28(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.90(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)。

此外,以常规方法处理上述游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 462(MH^+)

实施例 69 1-[4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



以与实施例 68 相同的方法由 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己醇和 1-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪得到标题化合物,为浅黄色油(0.15g, 58%)

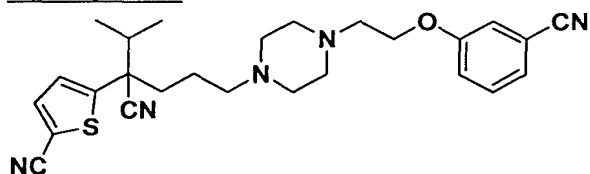
游离体:
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.32(m, 1H), 1.60-1.73(m, 1H), 1.79(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.07(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.21(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.34(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.43(bs, 4H), 2.59(bs, 4H), 2.82(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.11(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.40(m, 5H), 7.91(s, 1H)。

此外,以常规方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 462(MH⁺)

实施例 70 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪

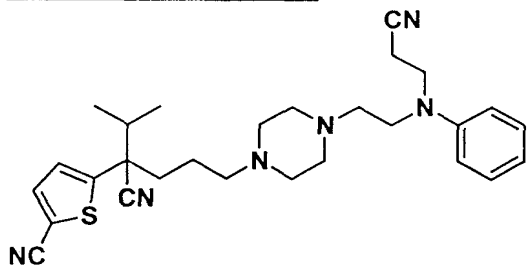


在乙腈(10.0ml)中溶解 400mg(1.61mmol)4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己醇, 然后冷却至 0°C。向混合物中加入 0.26ml(1.85mmol)三乙胺和 0.14ml(1.77mmol)甲磺酰氯, 然后加热至室温。20 分钟后, 向其中加入乙醚和盐水。乙醚层用饱和碳酸氢钠洗涤并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗甲磺酰基化合物的一半量(约 0.1mmol)溶于 8.00ml 二甲基甲酰胺。向混合物中加入 724mg(4.83mmol)碘化钠, 111mg(0.81mmol)碳酸钾和 243mg(1.05mmol)1-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪, 然后加热到 60°C。反应完成后, 向其中加入盐水, 并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层用盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到粗产物。将粗产物进行 Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(用乙酸乙酯/己烷=1/1 洗脱), 得到 289mg(0.63mmol, 77.3%)标题化合物, 为黄色糖浆。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.92(d, J = 6.80Hz, 3H), 1.21(d, J = 6.40Hz, 3H), 1.20-1.38(m, 1H), 1.60-1.86(m, 2H), 2.01-2.12(m, 1H), 2.18-2.30(m, 1H), 2.30-2.75(m, 10H), 2.80-2.90(m, 2H), 4.08-4.18(m, 2H), 7.11-7.18(m, 3H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.52(d, J = 3.60Hz, 1H)

ESI-质谱; 462(MH⁺)

实施例 71 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[2-{N-(2-氰基乙基)苯胺基}乙基]哌嗪

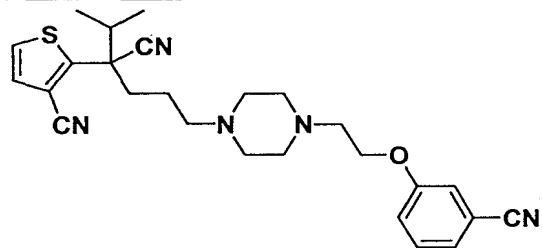


使用[2-{N-(2-氰基乙基)苯胺基}乙基]哌嗪按照实施例 70 中用于生产 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪的方法合成标题化合物(产率; 90.1%: 浅黄色油)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.33(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.73(m, 1H), 1.73-1.84(m, 1H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.23(dt, $J = 4.0\text{Hz}$, 12.8Hz, 1H), 2.31-2.64(m, 12H), 2.68 t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.51(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.69(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.67(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 6.76(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J = 4.00\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.52(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS; 489($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 72 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪

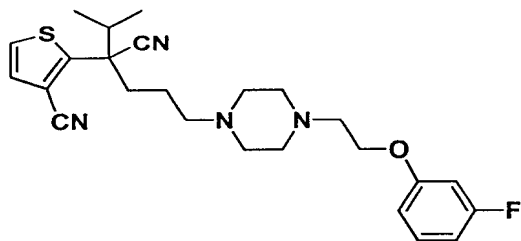


在 1.5 ml 乙腈中溶解 111mg(0.31mmol)4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基碘。向混合物中加入 56.2 μl (0.40mmol)三乙胺和 109mg(0.47 mmol)1-(3-氰基苯氧基乙基)哌嗪, 然后搅拌 3 天。通过向反应溶液中加入乙酸乙酯和盐水而分离的有机层用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得到粗产物。将粗产物进行 12.5gCromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/2), 得到 144 mg(定量)标题化合物, 为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.28(m, 1H), 1.26(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.75(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.27-2.70(m, 12H), 2.81(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J = 6.\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.26-7.28(m, 2H), 7.33-39(m, 1H)

ESI-质谱; 462(MH^+)

实施例 73 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪

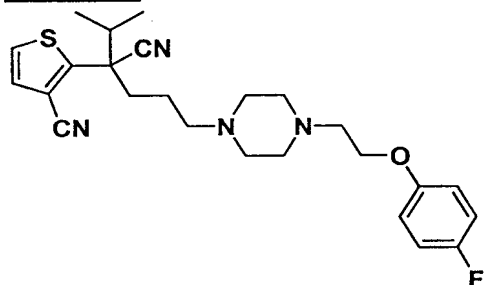


按照实施例 72 的方法合成标题化合物(产率: 82.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.29(m, 1H), 1.26(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.74(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.27-2.70(m, 12H), 2.80(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.08(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.59-6.70(m, 3H), 7.16-7.24(m, 1H), 7.26-7.28(m, 2H)

ESI-MS; 455($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 74 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(3-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

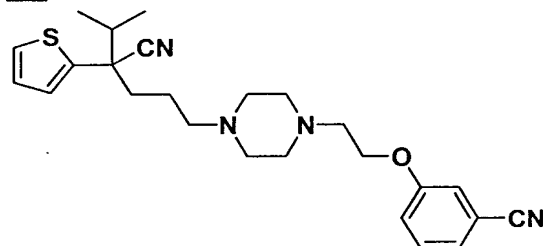


按照实施例 72 的方法合成标题化合物(产率: 70.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14-1.29(m, 1H), 1.26(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.74(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.27-2.70(m, 12H), 2.78(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.05(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.81-6.85(m, 2H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.26-7.28(m, 2H)

ESI-MS; 455($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 75 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪

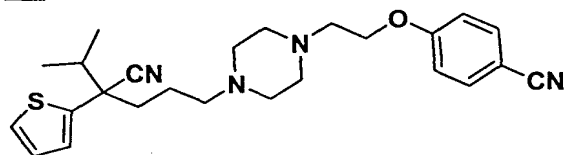


按照实施例 72 的方法使用 4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基碘合成标题化合物(产率: 94.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.38(m, 1H), 1.55-1.72(m, 1H), 1.73-1.83(m, 1H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.12-2.22(m, 1H), 2.28-2.35(m, 2H), 2.35-2.65(m, 8H), 2.81(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.97(m, 1H), 7.10-7.17(m, 3H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.33-7.39(m, 1H)。

ESI-MS; 437($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 76 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]哌嗪

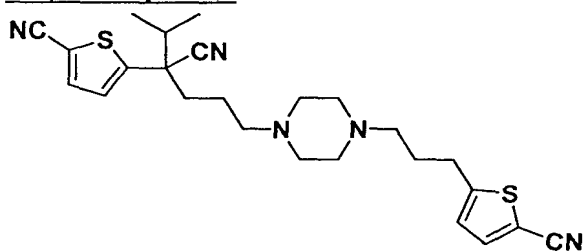


按照实施例 72 的方法使用 4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基碘合成标题化合物(产率: 40.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.56-1.70(m, 1H), 1.72-1.81(m, 1H), 2.01-2.10(m, 1H), 2.10-2.21(m, 1H), 2.27-2.34(m, 2H), 2.34-2.62(m, 8H), 2.81(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.12(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.96(m, 3H), 7.11(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.57(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H)。

ESI-MS; 437($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 77 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[3-(5-氰基-2-噻吩基)丙基]哌嗪



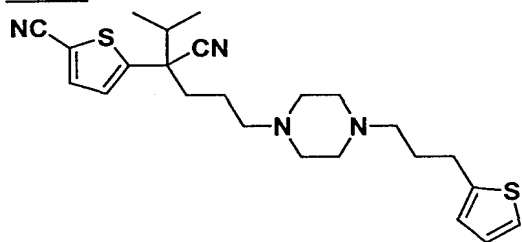
在乙腈(3ml)中溶解 200mg(0.56mmol)4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基碘。向混合物中加入 78.0 μl (0.56mmol)三乙胺和 178mg(0.76

mmol)1-[3-(5-氰基-2-噻吩基)丙基]哌嗪,然后在55°C下搅拌。5小时后,浓缩反应溶液,并将残余物进行Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/2),得到243 mg(0.52mmol, 92.8%)标题化合物,为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.31(m, 1H), 1.21(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.73-1.91(m, 3H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.28-2.50(m, 12H), 2.88(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.45(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

ESI-质谱; 466($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 78 1-[4-(4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[3-(2-噻吩基)丙基]哌嗪

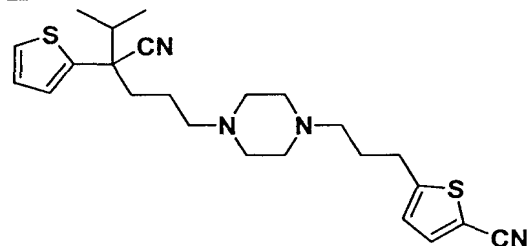


按照实施例 77 中所述生产方法合成标题化合物(产率: 96.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.31(m, 1H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.72-1.81(m, 1H), 1.82-1.91(m, 2H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.17-2.24(m, 1H), 2.27-2.54(m, 12H), 2.85(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.78(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 6.91(dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.10(dd, $J = 0.8\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.14(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS; 441($\text{M}+\text{H}^+$)

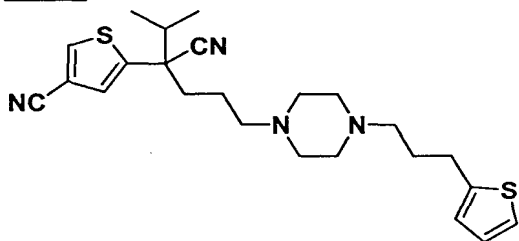
实施例 79 1-[4-(4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基)-4-[3-(5-氰基-2-噻吩基)丙基]哌嗪



按照实施例 77 中所述的生产方法使用 4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基碘合成标题化合物(产率: 96.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.37(m, 1H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.72-1.90(m, 3H), 2.02-2.09(m, 1H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.26-2.52(m, 12H), 2.88(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.94(dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.26(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.45(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)
ESI-MS; 441($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 80 1-[(4-氰基-5-甲基-4-(4-氰基-2-噻吩基)己基)-4-[3-(2-噻吩基)丙基]哌嗪

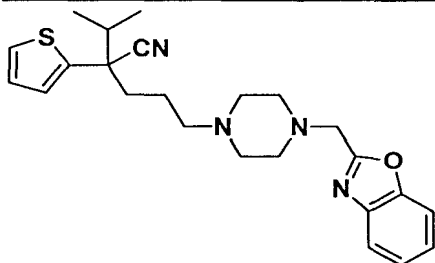


标题化合物在合成 4-[3-(2-噻吩基)丙基]-1-哌嗪羧酸叔丁基酯的下述条件下, 通过使用根据实施例 69 的方法合成的 4-氰基-5-甲基-4-(4-氰基-2-噻吩基)己醇和 1-[3-(2-噻吩基)丙基]哌嗪合成(产率: 23.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.32(m, 1H), 1.59-1.72(m, 1H), 1.72-1.91(m, 3H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.15-2.24(m, 1H), 2.28-2.56(m, 12H), 2.85(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.77-6.80(m, 1H), 6.91(dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.28(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS; 441($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 81 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[(2-苯并噁唑基)甲基]哌嗪

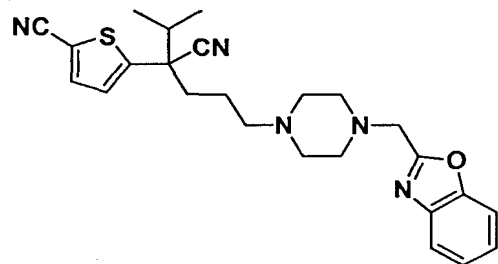


在乙腈(5ml)中溶解 230 mg(0.82mmol)以类似于上述 1-[3-(5-氰基-2-噻吩基)丙基]哌嗪的方法合成的 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]哌嗪。向混合物中加入 120mg(0.72mmol)2-(氯甲基)苯并噁唑和 0.10ml(0.72mmol)三乙胺,然后加热到 50°C。5 小时后,浓缩反应溶液,并将残余物进行 Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/2),得到 244 mg(0.58 mmol, 80.5%)标题化合物,为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.38(m, 1H), 1.55-1.69(m, 1H), 1.71-1.81(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.28-2.53(m, 6H), 2.55-2.73(m, 4H), 3.86(s, 2H), 6.93(dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.10(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.24(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.68-7.73(m, 1H)

ESI-质谱; 423($\text{M}+\text{H}^+$)

实施例 82 1-[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[(2-苯并噁唑基)甲基]哌嗪

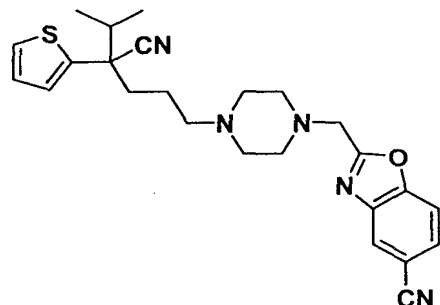


在乙腈(3ml)中溶解 200 mg(0.56mmol)4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基碘。向混合物中加入 78.0 μl (0.56mmol)三乙胺和 146 mg(0.67 mmol)1-[(2-苯并噁唑基)甲基]哌嗪,然后在 55°C 下搅拌。14 小时后,浓缩反应溶液并将残余物进行 Cromatorex NH 硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷=1/2),得到 237 mg(0.53mmol, 94.6%)标题化合物,为黄色糖浆。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30(m, 1H), 1.59-1.70(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.33(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.52(m, 4H), 2.57-2.72(m, 4H), 3.87(s, 2H), 7.14(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.36(m, 2H), 7.50(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.68-7.73(m, 1H)

ESI-质谱; 448(M+H⁺)

实施例 83 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(5-氰基苯并噁唑基)]甲基]哌嗪

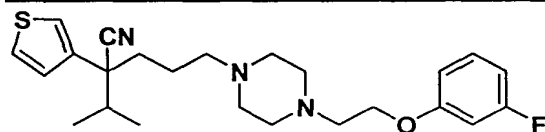


按照实施例 82 所述的生产方法合成标题化合物(产率: 89.3%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.18(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.36(m, 1H), 1.56-1.70(m, 1H), 1.71-1.80(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.29-2.36(m, 2H), 2.36-2.52(m, 4H), 2.56-2.71(m, 4H), 3.89(s, 2H), 6.93(dd, J = 3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10(dd, J = 1.2Hz, 3.6Hz, 1H), 7.25(dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.60-7.66(m, 2H), 8.02-8.04(m, 1H)

ESI-MS; 448(M+H⁺)

实施例 84 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪



在氮气气氛下, 在室温下将按照 JP-11-206862 生产实施例 1 中所述的方法合成的 1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪(50mg)加入 1-碘-4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己烷(50mg)和三乙胺(0.06ml) 的乙腈溶液(3ml)中。在 50°C 下搅拌 4 小时后, 蒸发溶剂, 并将所得残余物通过 Cromatorex NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系), 得到标题化合物, 为黄色油(62mg, 96%)。游离体:

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.83(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.74-1.84(m, 1H), 2.02-2.12(m, 2H), 2.29(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.30-2.47(m, 4H), 2.47-2.65(m, 4H), 2.79(t, J = 6.0Hz, 2H), 4.07(t, J = 6.0Hz, 2H), 6.58-6.70(m, 3H), 6.92(dd, J = 1.5Hz, 5.0Hz,

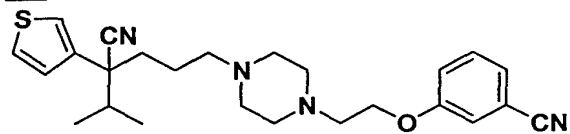
1H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.33(dd, J = 3.0Hz, 5.0Hz, 1H)。

此外, 62 mg 上述游离体(标题化合物)溶于甲醇, 然后加入过量的 4N 盐酸/乙酸乙酯溶液。搅拌后蒸发混合物。在将水加入所得残余物中后, 通过浸入干冰-甲醇浴中冷冻水溶液。通过日夜冻干法除去溶剂, 得到标题化合物的盐酸盐(白色无定形, 62 mg)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 430(MH⁺)

实施例 85 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 84 的生产方法得到标题化合物, 为无色油(85%)。

游离体:

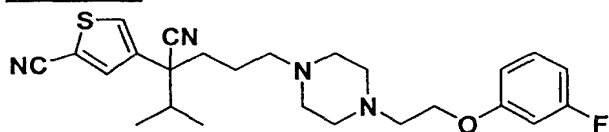
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.83(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.15-1.30(m, 1H), 1.54-1.66(m, 1H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.02-2.15(m, 2H), 2.25-2.33(m, 2H), 2.33-2.48(m, 4H), 2.48-2.65(m, 4H), 2.80(t, J = 5.7Hz, 2H), 4.10(t, J = 5.7Hz, 2H), 6.93(dd, J = 1.3Hz, 5.1Hz, 1H), 7.10-7.30(m, 2H), 7.20-7.26(m, 1H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.32-7.39(m, 2H)。

此外, 按照实施例 84 的方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

盐酸盐:

ESI-质谱; 437(MH⁺)

实施例 86 1-[4-氰基-5-甲基-4-[4-(2-氰基)噻吩基]己基]-4-[2-(3-氟苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 84 所述的生产方法得到标题化合物, 为无色油(76%)。

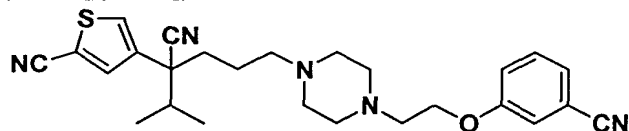
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.84(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.01-1.02(m, 1H), 1.17(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.00-2.08(m, 1H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.27-2.33(m, 2H), 2.33-2.48(m, 4H), 2.48-2.66(m, 4H), 2.80(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.07(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.59-6.70(m, 3H), 7.17-7.25(m, 1H), 7.46(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H).

此外,按照实施例 84 中所述的方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 455(MH^+)

实施例 87 1-[4-氰基-5-甲基-4-[4-(2-氰基)-噻吩基]己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(78%)。

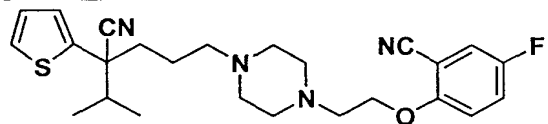
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.84(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.01-1.02(m, 1H), 1.17(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.09-2.18(m, 1H), 2.27-2.33(m, 2H), 2.33-2.48(m, 4H), 2.48-2.66(m, 4H), 2.81(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.36(dt, $J = 0.8\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 7.46(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H).

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 462(MH^+)

实施例 88 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(2-氰基-4-氟苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(72%)。

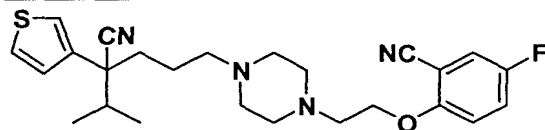
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.52-1.70(m, 1H), 1.73-1.83(m, 1H), 2.00-2.11(m,

1H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.27-2.33(m, 2H), 2.33-2.51(m, 4H), 2.51-2.70(m, 4H), 2.86(t, J = 5.8Hz, 2H), 4.17(t, J = 5.8Hz, 2H), 6.89-6.97(m, 2H), 7.09-7.12(m, 1H), 7.20-7.30(m, 2H)。

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 455(MH⁺)

实施例 89 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(2-氰基-4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

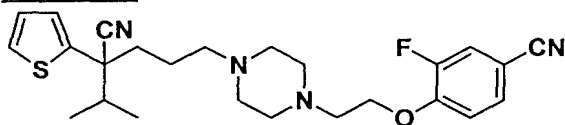


按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物,为无色油(72%)。
游离体:

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.83(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.16(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.16-1.20(m, 1H), 1.50-1.66(m, 1H), 1.76-1.86(m, 1H), 2.01-2.13(m, 2H), 2.24-2.33(m, 1H), 2.33-2.51(m, 4H), 2.51-2.70(m, 4H), 2.87(t, J = 5.8Hz, 2H), 4.17(t, J = 5.8Hz, 2H), 6.89-6.97(m, 2H), 7.20-7.30(m, 3H), 7.33-7.38(m, 1H)。

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 455(MH⁺)

实施例 90 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]哌嗪



按类似于实施例 84 的方法通过使用按与参考实施例 69 相同的方法合成的 2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]哌嗪作为原料得到标题化合物,为无色油(64%)。

游离体:

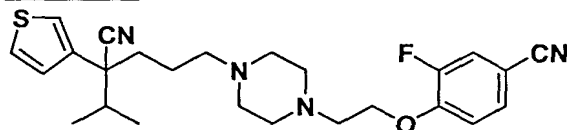
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.18(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.52-1.70(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.27-2.33(m, 2H), 2.33-2.51(m, 4H), 2.51-2.70(m,

4H), 2.85(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.20(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.94(dd, $J = 3.7\text{Hz}$, 5.2Hz , 1H), 7.00(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J = 1.3\text{Hz}$, 3.7Hz , 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.35(dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 10.4Hz , 1H), 7.38-7.42(m, 1H).

通过按实施例 84 的相同方法处理游离体得到标题化合物的盐酸盐。

ESI-质谱; 455(MH^+)

实施例 91 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基]哌嗪



按与实施例 84 相同的方法通过使用按与参考实施例 69 相同的方法得到的 2-(4-氰基-2-氟苯氧基)乙基哌嗪作为原料合成标题化合物, 为无色油 (64%)。

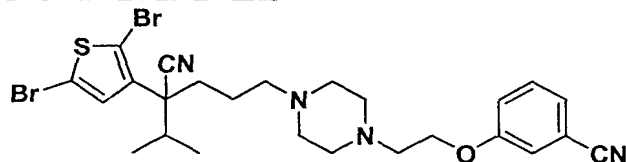
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.52-1.70(m, 1H), 1.74-1.84(m, 1H), 2.00-2.13(m, 2H), 2.25-2.33(m, 2H), 2.33-2.49(m, 4H), 2.49-2.68(m, 4H), 2.85(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.20(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.92(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.1Hz , 1H), 7.00(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.40(ddd, $J = 1.3\text{Hz}$, 1.8Hz , 8.4Hz , 1H).

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 455(MH^+)

实施例 92 1-[4-氰基-5-甲基-4-[(2, 5-二溴)-3-噻吩基]己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(78%)。

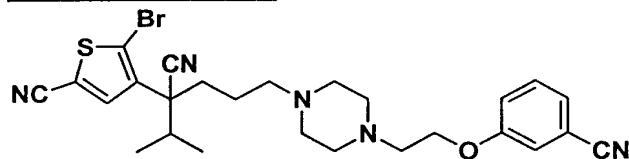
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.17(d, $J = 6.8\text{Hz}$,

3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.52-1.70(m, 1H), 1.82-2.02(m, 1H), 2.30-2.53(m, 8H), 2.53-2.68(m, 4H), 2.81 t, J = 5.8Hz, 2H), 4.10(t, J = 5.8Hz, 2H), 7.04(s, 1H), 7.11-7.20(m, 2H), 7.22-7.29(m, 1H), 7.34-7.39(m, 1H)。

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 593, 595, 597(MH⁺)

实施例 93 1-{4-氰基-5-甲基-4-(2-溴-5-氰基-3-噻吩基)己基}-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



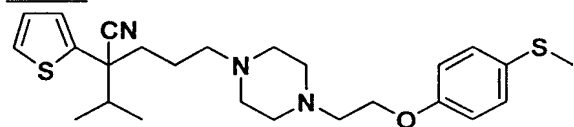
在氮气气氛下,将 1-{4-氰基-5-甲基-4-[(2, 5-二溴)-3-噻吩基]己基}-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪(145mg)溶于二甲基甲酰胺(10ml)/水(0.1ml)的混合溶剂中,后者中加有氰化锌(57.3mg)和 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁(13.5mg)。向其中加入钨-二亚苄基丙酮配合物(8.9mg),用氮气置换混合物的气氛 3 次,然后将溶液在 120°C 下搅拌 4 小时。向其中水、乙醚和氨水,以分离有机层。所得有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。在滤除干燥剂后,蒸发滤液,并将残余物用 LC-MS 提纯(ODS 柱; 乙腈/水体系),得到标题化合物,为黄色油(8 mg, 6.7%)。

游离体:

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.89(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.19(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.19-1.25(m, 1H), 1.53-1.68(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.30-2.70(m, 12H), 2.83(t, J = 5.7Hz, 2H), 4.11(t, J = 5.7Hz, 2H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.34-7.39(m, 1H), 7.55(s, 1H)。

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 540, 542(MH⁺)

实施例 94 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(4-甲硫基苯氧基)乙基]哌嗪



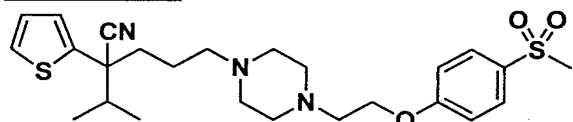
按照 JP-11-206862 中实施例 45 所述方法合成标题化合物, 为无色油 (64%)。

游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.11-2.21(m, 1H), 2.27-2.35(m, 2H), 2.35-2.50(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.78(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.07(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.84(brd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.94(dd, $J = 3.7\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.11(brd, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29(m, 3H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 456(MH^+)

实施例 95 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(4-甲基磺酰基苯氧基)乙基]哌嗪



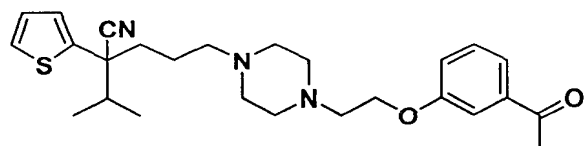
按照实施例 84 中所述方法得到标题化合物, 为无色油(85%)。

游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.55-1.71(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.11-2.21(m, 1H), 2.27-2.35(m, 2H), 2.35-2.50(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.83(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.03(s, 3H), 4.16(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.84(brd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.94(dd, $J = 3.7\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.11(brd, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29(m, 3H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 490(MH^+)

实施例 96 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-乙酰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(72%)。

游离体:

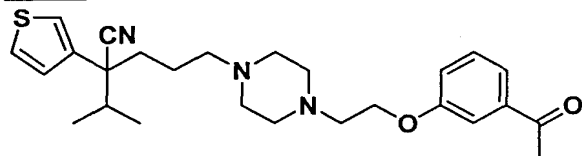
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.55-1.71(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.11-2.21(m, 1H), 2.28-2.35(m, 2H), 2.35-2.50(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.82(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.14(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.94(dd, $J = 3.5\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.36(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.50(m, 1H), 7.54(brd, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 454(MH^+)

实施例 97 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(3-乙酰基苯氧基)乙基]

哌嗪



按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(60%)。

游离体:

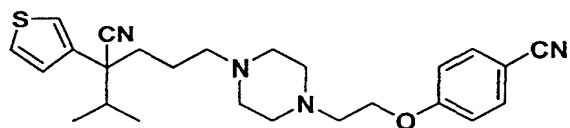
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.30(m, 1H), 1.50-1.68(m, 1H), 1.75-1.84(m, 1H), 2.02-2.13(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.47(m, 4H), 2.47-2.68(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.81(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.14(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.92(dd, $J = 1.4\text{Hz}$, 4.9Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.32-7.38(m, 2H), 7.47-7.50(m, 1H), 7.51-7.56(m, 1H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 454(MH^+)

实施例 98 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]

哌嗪

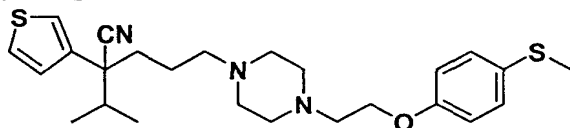


按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(55%)。
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.30(m, 1H), 1.50-1.68(m, 1H), 1.72-1.84(m, 1H), 2.02-2.12(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.45(m, 4H), 2.45-2.65(m, 4H), 2.81(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.12(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.90-6.97(m, 3H), 7.23-7.32(m, 1H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.57(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 437(MH^+)

实施例 99 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(4-甲硫基苯氧基)乙基]哌嗪

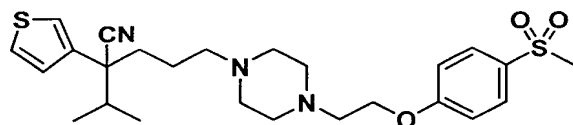


按照 JP-11-206862 中所述实施例 45 的方法得到标题化合物, 为无色油(59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.30(m, 1H), 1.50-1.68(m, 1H), 1.72-1.84(m, 1H), 2.02-2.12(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.48(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.48-2.65(m, 4H), 2.78(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.06(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.84(brd, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 6.92(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.22-7.28(m, 3H), 7.33(dd, $J = 3.0\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 456(MH^+)

实施例 100 1-[4-氰基-5-甲基-4-(3-噻吩基)己基]-4-[2-(4-甲基磺酰基苯氧基)乙基]哌嗪

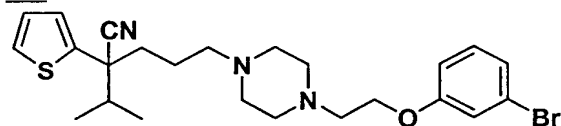


按照实施例 84 中所述的生产方法得到标题化合物, 为无色油 (56%)。
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.30(m, 1H), 1.50-1.68(m, 1H), 1.74-1.84(m, 1H), 2.02-2.12(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.48(m, 4H), 2.48-2.65(m, 4H), 2.82(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.03(s, 3H), 4.16(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.92(dd, $J = 1.5\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.02(brd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.33(dd, $J = 3.0\text{Hz}$, 5.1Hz, 1H), 7.86(brd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 490(MH^+)

实施例 101 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-溴苯氧基)乙基]哌嗪

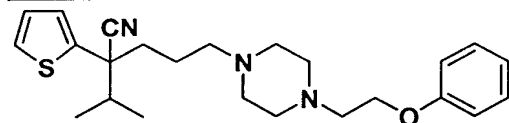


按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(87%)。
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.40(m, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.10-2.22(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.50(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.78(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.06(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.80-6.85(m, 1H), 6.94(brdd, $J = 3.5\text{Hz}$, 5.0Hz, 1H), 7.04-7.15(m, 4H), 7.24-7.28(m, 1H)。

此外, 按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。
ESI-质谱; 490, 492(MH^+)

实施例 102 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-(2-苯氧基乙基)哌嗪



按照实施例 84 中所述生产方法得到标题化合物, 为无色油(97%)。

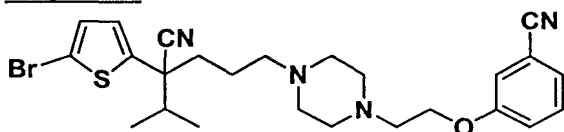
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.40(m, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.10-2.22(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.35-2.50(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.80(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.09(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.87-6.97(m, 4H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.23-7.30(m, 2H).

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 412(MH^+)

实施例 103 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-溴-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照 JP-11-206862 中所述的实施例 114-8), 通过使用在 JP-11-206862 中所述实施例 114-5)中得到的[4-氰基-5-甲基-4-(2-溴-5-噻吩基)己氧基]-叔丁基二甲基硅烷(700mg), 合成 4-氰基-5-甲基-4-(2-溴-5-噻吩基)己醇(371mg, 80%), 为黄色油。按实施例 84 中所述生产方法从 105mg 所得化合物和 96mg 2-(3-氰基苯氧基)乙基哌嗪合成标题化合物, 为无色油(138 mg, 62%)。

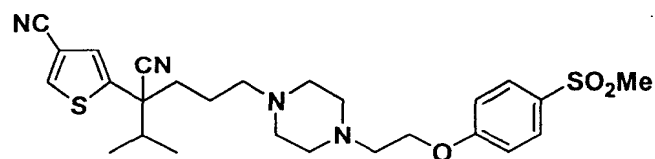
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.40(m, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.05-2.20(m, 2H), 2.30-2.38(m, 2H), 2.38-2.50(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.81(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 6.90(dd, $J = 3.8\text{Hz}$, 8.6Hz, 2H), 7.10-7.17(m, 2H), 7.22-7.30(m, 1H), 7.33-7.40(m, 1H).

此外,按照实施例 84 中所述方法得到游离体(标题化合物)的盐酸盐。

ESI-质谱; 515, 517(MH^+)

实施例 104 1-[4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(4-甲基磺酰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 68 中所述生产方法从 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己醇和 1-[2-(4-甲基磺酰基苯氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物, 为浅黄色油 (39%)。此外, 按常规方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

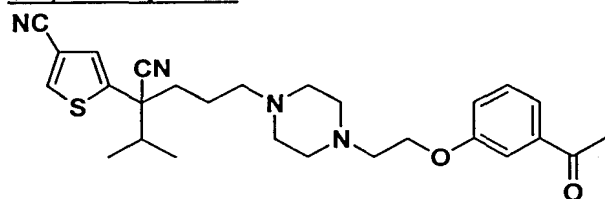
游离体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.31(m, 1H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.78(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.07(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.20(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.33(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.42(bs, 4H), 2.59(bs, 4H), 2.83(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.03(s, 3H), 4.16(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.86(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.90(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 515(MH^+)

实施例 105 1-[4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(3-乙酰基苯氧基)乙基]哌嗪



按实施例 68 中所述的生产方法由 4-氰基-4-(3-氰基-5-噻吩基)-5-甲基己醇和 1-[2-(3-乙酰基苯氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物, 为浅黄色油(产率: 38%)。此外, 按常规方法处理游离体(标题化合物)得到盐酸盐。

游离体:

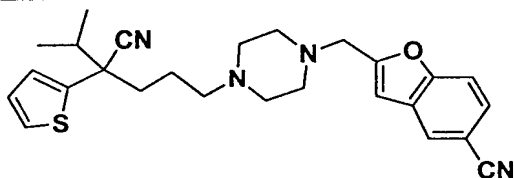
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.32(m, 1H), 1.60-1.74(m, 1H), 1.78(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.07(qui, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.20(dt, $J = 4\text{Hz}$, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.29-2.37(m, 2H), 2.43(bs, 4H), 2.59(bs, 4H), 2.60(s, 3H), 2.83(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.15(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.13(m, 1H), 7.29(d, $J = 1.2\text{Hz}$,

1H), 7.37(t, J = 8Hz, 1H), 7.49(dd, J = 1.6Hz, J = 2.8Hz, 1H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.90(d, J = 1.2Hz, 1H)。

盐酸盐:

ESI-质谱; 479(MH⁺)

实施例 106 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-[{2-(5-氰基苯并呋喃基)}甲基]哌嗪

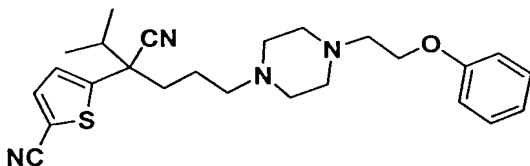


按照实施例 75 的方法通过使用 1-[{2-(5-氰基苯并呋喃基)}甲基]哌嗪合成标题化合物(产率: 100%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.18(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.37(m, 1H), 1.56-1.70(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.32(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.35-2.65(m, 8H), 3.70(s, 2H), 6.65(brd-s, 1H), 6.93(dd, J = 3.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.10(dd, J = 1.2Hz, 3.2Hz, 1H), 7.24(dd, J = 1.2Hz, 5.2Hz, 1H), 7.52-7.54(m, 2H), 7.85-7.87(m, 1H)

ESI-MS; 447(M+H)⁺

实施例 107 1-[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基]-4-(2-苯氧基乙基)哌嗪



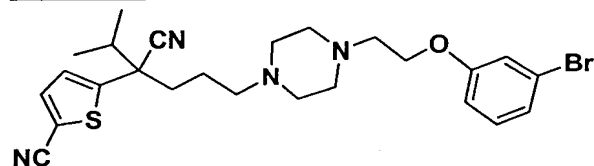
通过使用 1-[2-苯氧基乙基]哌嗪, 按照实施例 77 的方法合成目标产物(产率: 96.5%)。标题化合物的物理化学数据如下所示。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.92(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.21(d, J = 6.4Hz, 3H), 1.20-1.32(m, 1H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.33(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.32-2.48(m, 4H), 2.50-2.70(m, 4H), 2.81(t, J = 6.0Hz, 2H), 4.10(t, J = 6.0Hz, 2H),

6.88-6.97(m, 3H), 7.15(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.51(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS; 437(M+H)⁺

实施例 108 1-[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)己基]-4-[2-(3-溴苯氧基)乙基]哌嗪

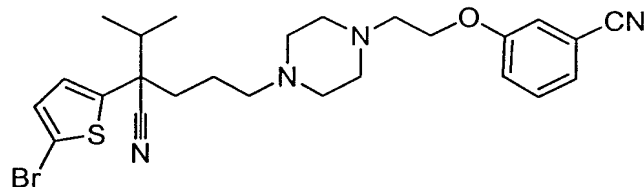


通过使用 1-[2-(3-溴苯氧基)乙基]哌嗪,按照实施例 77 的方法合成标题化合物(产率: 83.5%)。标题化合物的物理化学数据如下所示。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.93(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 1.22(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.32(m, 1H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.72-1.83(m, 1H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.17-2.28(m, 1H), 2.28-2.50(m, 6H), 2.50-2.67(m, 4H), 2.80(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.81-6.86(m, 1H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.10-7.14(m, 1H), 7.16(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H)
MS(ESI)m/z; 515, 517(M+H)⁺

实施例 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119 和 120 的化合物按 JP-11-206862 中所述实施例 1、89 或 99 的方法或本发明方法合成。

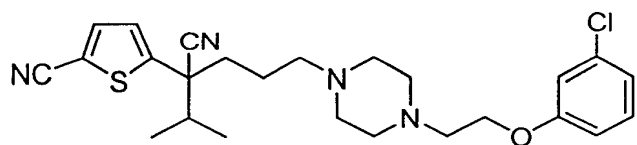
实施例 109 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-溴-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按 JP-11-206862 中所述实施例 1 的方法得到标题化合物,为浅棕色油。
盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 515, 517(M+H)

实施例 110 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-氰基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-氯苯氧基)乙基]哌嗪



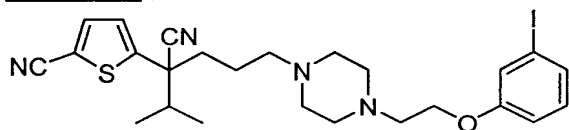
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.32(m, 1H), 1.55-1.73(m, 2H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.15-2.30(m, 1H), 2.30-2.38(m, 2H), 2.38-2.45(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.80(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.07(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 6.76-6.82(m, 1H), 6.88-6.95(m, 1H), 7.13-7.21(m, 3H), 7.51(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 471($M+H$)

实施例 111 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-氰基-5-噻吩基)己基]-4-[2-(3-碘苯氧基)乙基]哌嗪



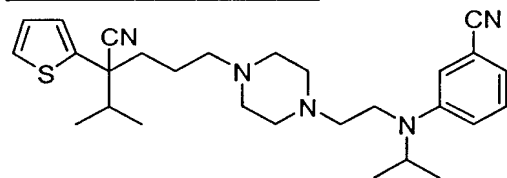
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.32(m, 1H), 1.55-1.73(m, 2H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.15-2.30(m, 1H), 2.30-2.38(m, 2H), 2.38-2.45(m, 4H), 2.50-2.65(m, 4H), 2.79(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.06(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 6.86-6.99(m, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.15(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.51(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 563($M+H$)

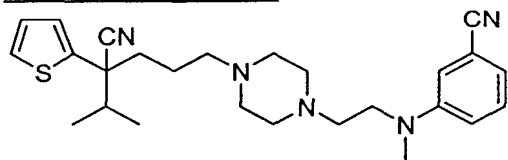
实施例 112 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-{N-[(3-氰基苯基)-N-异丙基氨基]乙基}哌嗪



盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 478(M+H)

实施例 113 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-{N-[(3-氰基苯基)-N-甲基氨基]乙基}哌嗪



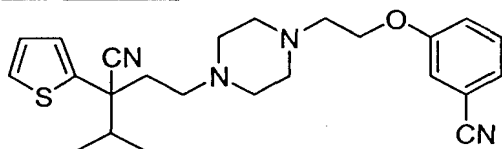
游离体:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.40(m, 1H), 1.45-1.70(m, 1H), 1.70-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.24-2.60(m, 12H), 3.00(s, 3H), 3.46(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.98(m, 4H), 7.11(dd, $J=3.5\text{Hz}$, 1.1Hz, 1H), 7.23-7.33(m, 2H)。

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 450(M+H)

实施例 114 合成 1-[3-氰基-4-甲基-5-(2-噻吩基)戊基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



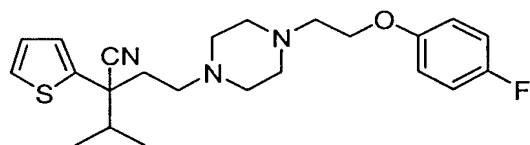
游离体:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.85-1.98(m, 1H), 2.00-2.20(m, 2H), 2.30-2.70(m, 10H), 2.80(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.09(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.95(dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.7Hz, 1H), 7.10-7.15(m, 3H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.33-7.39(m, 1H)。

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 423(M+H)

实施例 115 1-[3-氰基-4-甲基-5-(2-噻吩基)戊基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪



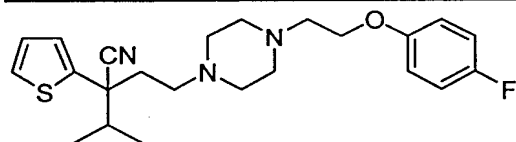
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.85-1.98(m, 1H), 2.00-2.20(m, 2H), 2.30-2.70(m, 10H), 2.78(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.04(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 6.92-6.99(m, 3H), 7.10-7.13(m, 1H), 7.26-7.30(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 416($M+H$)

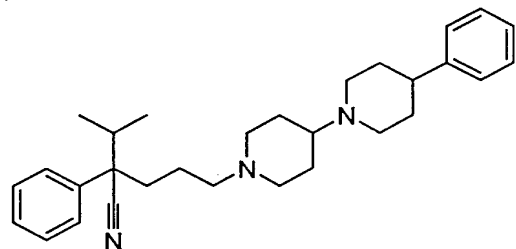
实施例 116 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-(环己基甲基)哌嗪



三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 388($M+H$)

实施例 117 4-[4-(4-苯基哌啶基)-哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



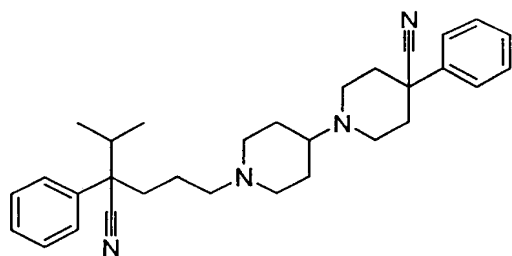
游离体:

$R_f=0.5$ (显影溶剂; 乙酸乙酯: 己烷=2:1, Fuji Silys Chemical Ltd., NH TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 444($M+H$)

实施例 118 4-[4-(4-氰基-4-苯基哌啶基)-哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



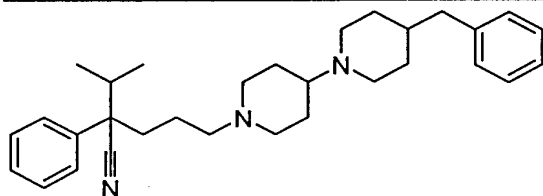
游离体:

R_f=0.4(显影溶剂; 乙酸乙酯: 己烷=2: 1, Fuji Silysi Chemical Ltd., NH TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 469(M+H)

实施例 119 4-[4-(4-苄基哌啶基)-哌啶基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



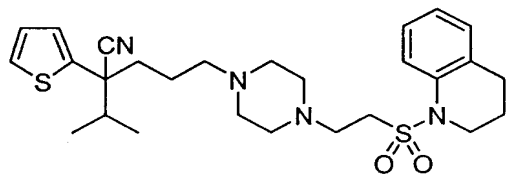
游离体:

R_f=0.5(显影溶剂; 乙酸乙酯: 己烷=2: 1, Fuji Silysi Chemical Ltd., NH TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 458(M+H)

实施例 120 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-{2-[N-(1, 2, 3, 4-四氢-1-喹啉基)氨磺酰基]乙基}哌嗪

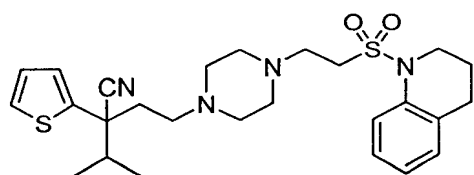


按照 JP-11-206862 中所述实施例 63 或 67 的方法或本发明方法合成标题化合物。

三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 515(M+H)

实施例 121 1-[3-氰基-4-甲基-5-(2-噻吩基)戊基]-4-{2-[N-(1, 2, 3, 4-四氢-1-喹啉基)氨磺酰基]乙基}哌嗪

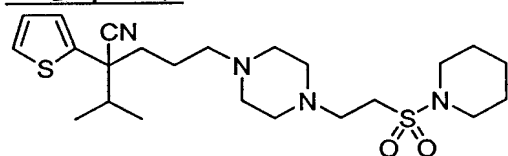


按照 JP-11-206862 中所述实施例 63 或 67 的方法或本发明方法合成标题化合物。

三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 501(M+H)

实施例 122 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)己基]-4-{2-[N-(哌啶基)氨磺酰基]乙基}哌嗪

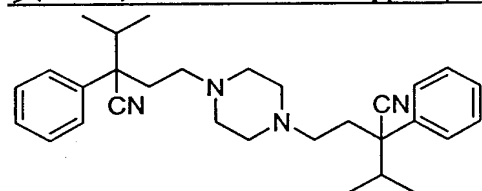


按照 JP-11-206862 中所述实施例 63 或 67 的方法或本发明方法合成标题化合物。

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 467(M+H)

实施例 123 双-1, 4-[(3-氰基-4-甲基-3-苯基)戊基]哌嗪



将 3-甲基-2-(2-氧代乙基)-2-苯基丁腈(100mg)和无水哌嗪(22mg)溶于二氯甲烷(5ml)。向该混合物中加入乙酸(0.085ml)和三乙酰氧基硼氢化钠(158mg),然后室温搅拌过夜。有机层通过加入饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷分离,并用水洗涤,用无水硫酸镁干燥和蒸发。所得残余物通过 Chromatorex NH 硅胶柱色谱提纯(己烷/乙酸乙酯体系),得到标题化合物,为无色油(81mg, 71%)。通过以常规方式处理游离体得到标题化合物的盐酸盐(89mg)。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.10-1.20(m, 2H),

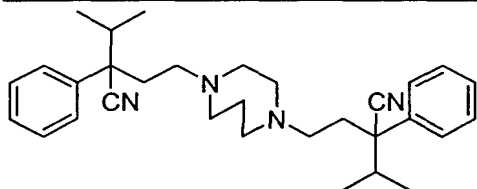
1.19(d, J=6.8Hz, 6H), 1.50-1.60(m, 2H), 1.90-2.15(m, 6H), 2.00-2.45(m, 8H), 7.25-7.42(m, 10H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 457(M+H)

按照实施例 123 的方法合成实施例 124-126 的标题化合物。

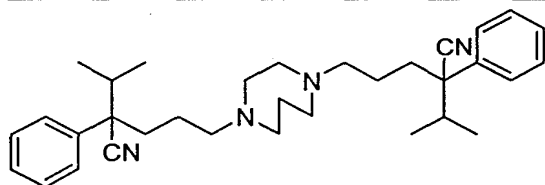
实施例 124 双-1, 4-[(3-氰基-4-甲基-3-苯基)戊基]高哌嗪



盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 471(M+H)

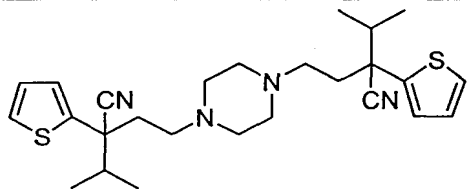
实施例 125 双-1, 4-[(3-氰基-4-甲基-3-苯基)己基]高哌嗪



盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 499(M+H)

实施例 126 双-1, 4-[(3-氰基-4-甲基-3-(2-噻吩基)戊基]哌嗪

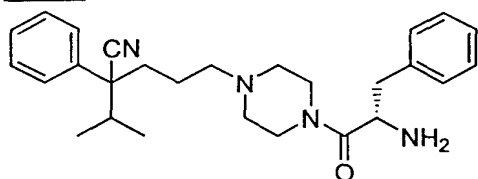


盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 469(M+H)

实施例 127(S)-3-苯基-2-氨基丙酸{1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪基}

酰胺



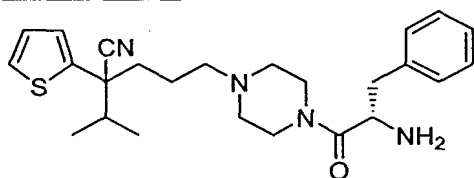
在将 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪(14mg)和 N-(叔丁氧羰基)-L-苯基苯胺(10mg)溶于二氯甲烷(0.5ml)之后,向其中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(10mg)和三乙胺(0.015ml),并室温搅拌混合物过夜。在将溶液通过硅胶柱色谱提纯(乙醚)后,通过吹氮气除去溶剂。在将所得残余物溶于二氯甲烷(0.4ml)中之后,向其中加入三氟乙酸(0.2ml)并将混合物在室温下搅拌 9 小时。反应溶剂通过将混合物在 35°C 下用氮其吹泡过夜,得到标题化合物的盐酸盐(21mg, 91%)。

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 433(M+H)

按实施例 127 的方法合成实施例 128 和 129 的标题化合物。

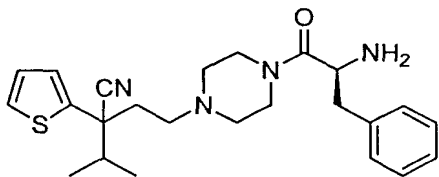
实施例 128(S)-3-苯基-2-氨基丙酸{1-[(4-氰基-5-甲基-5-(2-亚硫酰基)己基]哌嗪基}酰胺



盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 439(M+H)

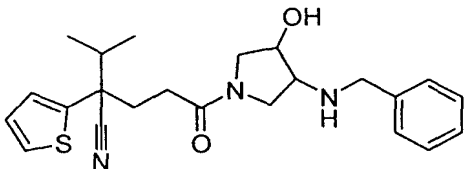
实施例 129(S)-3-苯基-2-氨基-丙酸{1-[(3-氰基-4-甲基-4-(2-亚硫酰基)己基]哌嗪基}酰胺



盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 425(M+H)

实施例 130 5-[3-(苄基氨基)-4-羟基四氢-1H-1-吡咯基]-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈



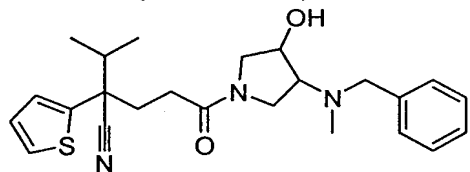
在氮气气氛和室温下, 将 5-(2, 5-二氢-1H-1-吡咯基)-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈(260 mg)溶于二甲亚砜(2ml)和水(0.1ml)的混合溶剂中。向混合物中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(177mg), 然后搅拌过夜。将反应溶液分配在乙酸乙酯和水之间, 并将所得有机层在无水硫酸镁上干燥, 然后蒸发。残余物用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷体系)提纯, 得到无色油状中间体(140 mg)。将该中间体(20mg)溶于四氢呋喃(0.05ml)中, 加入 1N 氢氧化钠水溶液(0.06ml), 并室温搅拌混合物。搅拌 45 分钟后, 向其中加入苄胺(11mg)/四氢呋喃溶液(0.05ml), 并将混合物在 70°C 下搅拌一夜。将反应溶液冷却至室温并分配在乙酸乙酯和水之间。所得有机层用无水硫酸镁干燥, 然后蒸发。残余物用 Cromatorex NH 硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷体系)提纯, 得到标题化合物, 为无色油(20 mg)。

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 412(M+H)

按照实施例 130 的方法合成实施例 131-136 的标题化合物。

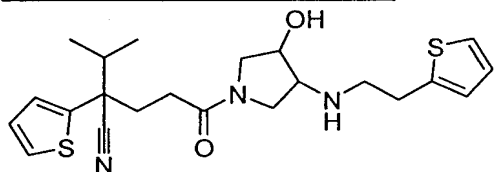
实施例 131 5-[3-(N-甲基苄基氨基)-4-羟基四氢-1H-1-吡咯基]-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈



盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 426(M+H)

实施例 132 5-[3-(2-噻吩基乙基氨基)-4-羟基四氢-1H-1-吡咯基]-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈

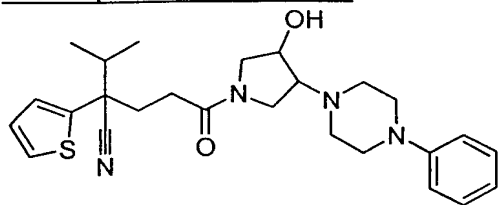


盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 432(M+H)

实施例 133 5-[3-(N-苄基哌嗪基)-4-羟基四氢-1H-1-吡咯基]-2-异丙基-5-氧

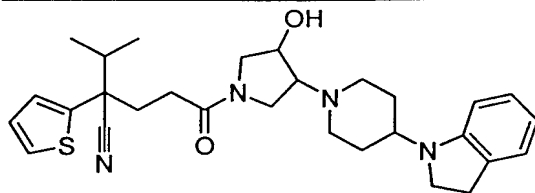
代-2-(2-噻吩基)戊腈



三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 467(M+H)

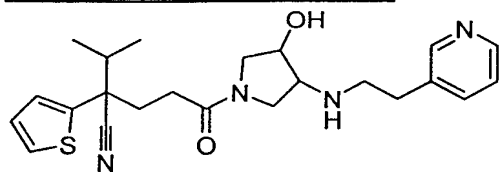
实施例 134 5-[3-[4-(2, 3-二氢-1H-1-吡啶基)哌嗪基]-4-羟基四氢-1H-吡咯基]-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈



三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 507(M+H)

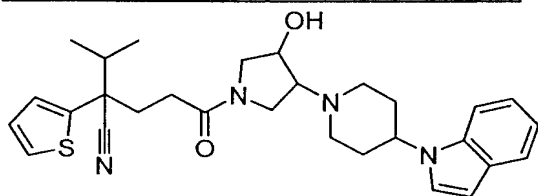
实施例 135 5-[3-[(3-吡啶基乙基氨基)-4-羟基四氢-1H-吡咯基]-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈



三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 427(M+H)

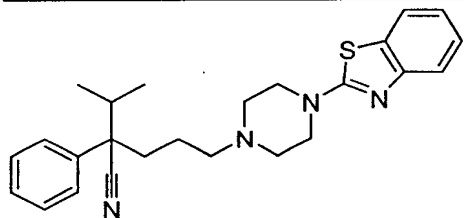
实施例 136 5-{3-[4-(1H-1-吡啶基)哌啶子基]-4-羟基四氢-1H-吡咯基}-2-异丙基-5-氧代-2-(2-噻吩基)戊腈



三氟乙酸盐:

ESI-MS(m/e); 505(M+H)

按照上述实施例 64 的方法合成实施例 137-172 的标题化合物。

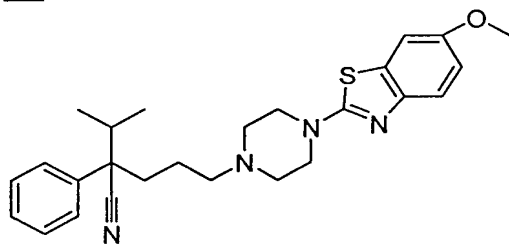
实施例 137 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(苯并噻唑基)哌嗪

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.87-1.20(m, 1H), 2.08-2.24(m, 2H), 2.30-2.38(m, 1H), 2.40-2.48(m, 4H), 3.52-3.64(m, 4H), 7.04-7.10(m, 1H), 7.24-7.34(m, 2H), 7.35-7.40(m, 4H), 7.50-7.61(m, 2H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 449($M+H$)

实施例 138 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[2-(6-甲氧基)苯并噻唑基]哌嗪

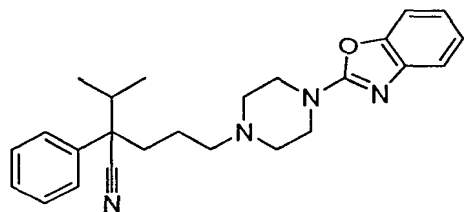
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.87-1.20(m, 1H), 2.08-2.24(m, 2H), 2.30-2.38(m, 1H), 2.38-2.48(m, 4H), 3.50-3.62(m, 4H), 3.82(s, 3H), 6.86-6.92(m, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.22-7.35(m, 3H), 7.35-7.40(m, 3H), 7.43-7.48(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 419($M+H$)

实施例 139 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-苯并噻唑基)哌嗪



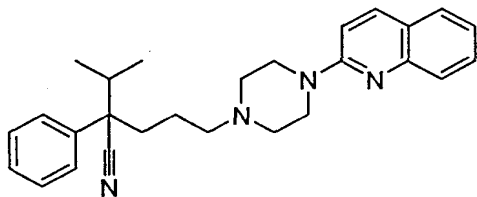
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.77-1.20(m, 1H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.28-2.38(m, 1H), 2.38-2.48(m, 4H), 3.60-3.72(m, 4H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.12-7.18(m, 1H), 7.22-7.28(m, 1H), 7.28-7.43(m, 5H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 403(M+H)

实施例 140 1-[4-(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-喹啉基)哌嗪



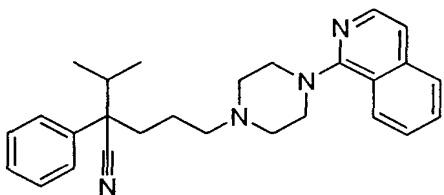
游离体:

$R_f=0.6$ (显影溶剂; 乙醚, Merck 硅胶 60F254 TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 413(M+H)

实施例 141 1-[4-(4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(1-喹啉基)哌嗪



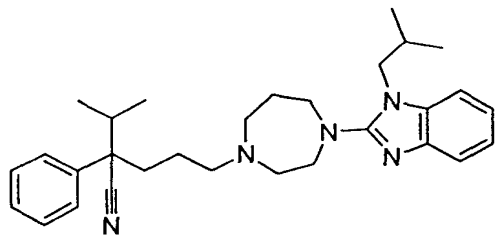
游离体:

$R_f=0.45$ (显影溶剂; 乙醚, Merck 硅胶 60F254 TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 413(M+H)

实施例 142 4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



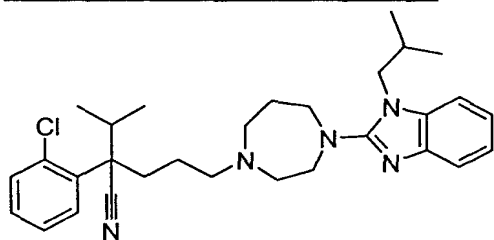
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 6H), 1.08-1.30(m, 1H), 1.20(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.77-1.20(m, 2H), 2.00-2.32(m, 4H), 2.40-2.52(m, 2H), 2.60-2.67(m, 2H), 2.67-2.73(m, 2H), 3.48-3.60(m, 4H), 3.81(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.18(m, 3H), 7.25-7.42(m, 5H), 7.51-7.56(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 472(M+H)

实施例 143 4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-(2-氯苯基)丁腈



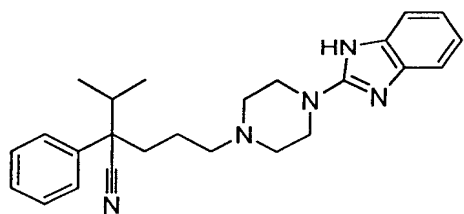
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 6H), 1.08-1.30(m, 1H), 1.20(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.77-1.20(m, 2H), 2.00-2.32(m, 4H), 2.40-2.52(m, 2H), 2.60-2.67(m, 2H), 2.67-2.73(m, 2H), 3.48-3.60(m, 4H), 3.81(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.35(m, 5H), 7.3035-7.40(m, 1H), 7.51-7.56(m, 1H), 7.72-7.79(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 506($\text{M}[^{34}\text{Cl}]+\text{H}$), 508($\text{M}[^{36}\text{Cl}]+\text{H}$)

实施例 144 1-异丙基-4-[4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-苯基丁腈



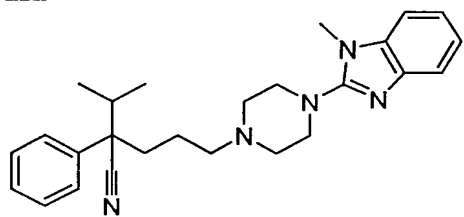
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.04-1.25(m, 1H), 1.20(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.87-1.99(m, 1H), 2.05-2.23(m, 2H), 2.25-2.40(m, 2H), 2.40-2.47(m, 4H), 3.42-3.58(m, 4H), 7.00-7.40(m, 9H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 402($M+H$)

实施例 145 1-异丙基-4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-苯基丁腈



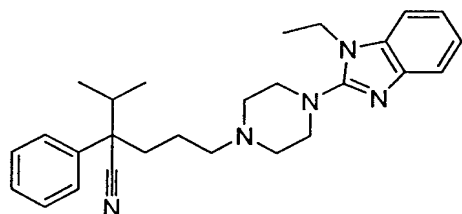
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.92-2.03(m, 1H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.28-2.45(m, 2H), 2.45-2.56(m, 4H), 3.25-3.35(m, 4H), 3.59(s, 3H), 7.02-7.62(m, 9H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 416($M+H$)

实施例 146 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-苯基丁腈



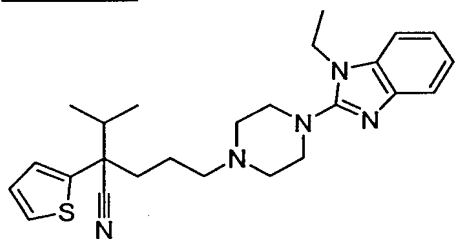
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.70(m, 1H), 1.92-2.03(m, 1H), 2.08-2.25(m, 2H), 2.28-2.45(m, 2H), 2.45-2.56(m, 4H), 3.20-3.35(m, 4H), 4.03(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.14-7.64(m, 9H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 430(M+H)

实施例 147 4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-异丙基-1-(2-噻吩基)丁腈



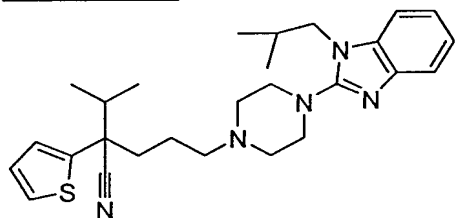
游离体:

$R_f=0.35$ (显影溶剂; 乙酸乙酯: 己烷=1: 1, Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 436(M+H)

实施例 148 4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-异丙基-1-(2-噻吩基)丁腈



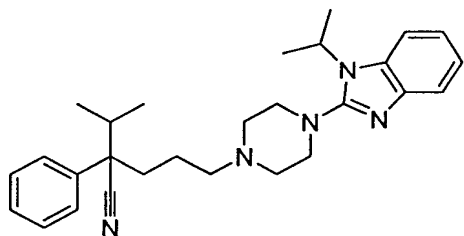
游离体:

$R_f=0.4$ (挥发溶剂; 乙酸乙酯: 己烷=1:1, Fuji Silysia Chemical Ltd., NH TLC)

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 464(M+H)

实施例 149 1-异丙基-4-[4-(1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪子基]-1-苯基丁腈



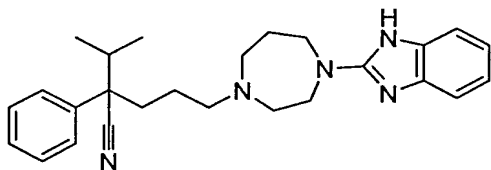
游离体:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.25(m, 1H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.68(m, 7H), 1.90-2.04(m, 1H), 2.05-2.24(m, 2H), 2.25-2.45(m, 2H), 2.45-2.53(m, 4H), 3.15-3.25(m, 4H), 4.56-4.68(m, 1H), 7.09-7.19(m, 2H), 7.25-7.33(m, 1H), 7.34-7.42(m, 5H), 7.60-7.64(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 444($M+H$)

实施例 150 4-[4-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



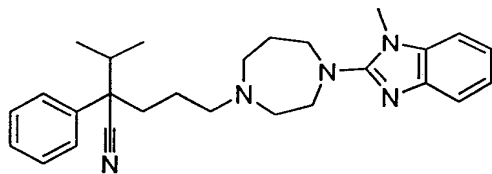
游离体:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.74(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.15(m, 1H), 1.14(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.78-1.93(m, 3H), 2.00-2.17(m, 2H), 2.30-2.40(m, 2H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.57-2.64(m, 2H), 3.57-3.63(m, 4H), 6.96-7.52(m, 9H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 416($M+H$)

实施例 151 4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



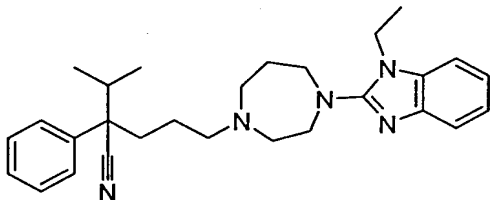
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.17(m, 1H), 1.18(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.76-2.25(m, 5H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.60-2.67(m, 2H), 2.68-2.76(m, 2H), 3.53-3.63(m, 4H), 3.57(s, 3H), 7.08-7.54(m, 9H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 430(M+H)

实施例 152 4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 4-二氮杂庚烷-1-基]-1-异丙基-1-苯基丁腈



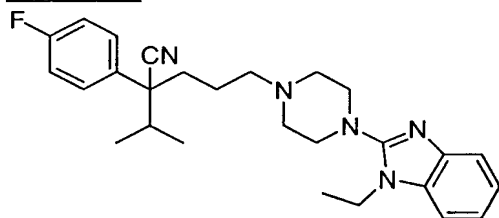
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.17(m, 1H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.40(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.47-1.62(m, 1H), 1.76-2.23(m, 5H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.60-2.67(m, 2H), 2.68-2.76(m, 2H), 3.51-3.63(m, 4H), 4.02(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 7.06-7.54(m, 9H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 444(M+H)

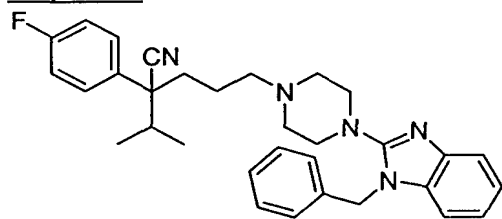
实施例 153 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(4-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.13-1.23(m, 1H), 1.20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.56-1.66(m, 1H), 1.89-1.97(m, 1H), 2.04-2.22(m, 2H), 2.34-2.41(m, 2H), 2.50-2.51(m, 4H), 3.26-3.29(m, 4H), 4.01-4.07(m, 2H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.14-7.25(m, 3H), 7.34-7.38(m, 2H), 7.60-7.62(m, 1H)。

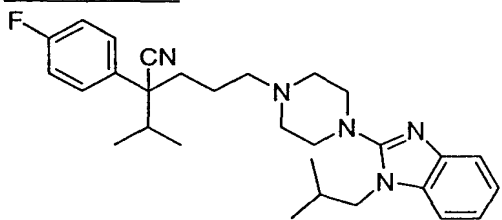
实施例 154 1-异丙基-4-[4-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(4-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.15(m, 1H), 1.18(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.53-1.57(m, 1H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.02-2.19(m, 2H), 2.29-2.38(m, 2H), 2.42(m, 4H), 3.21-3.24(m, 4H), 5.20(s, 2H), 6.99-7.11(m, 4H), 7.15-7.21(m, 3H), 7.26-7.35(m, 5H), 7.62-7.65(m, 1H)。

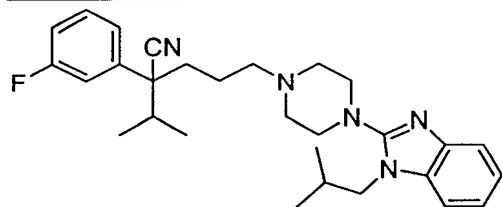
实施例 155 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(4-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.82-0.85(m, 6H), 1.12-1.25(m, 1H), 1.20(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.14-2.42(m, 4H), 2.48(m, 4H), 3.23-3.25(m, 4H), 3.81(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.20(m, 2H), 7.21-7.23(m, 3H), 7.33-7.38(m, 2H), 7.60-7.63(m, 1H)。

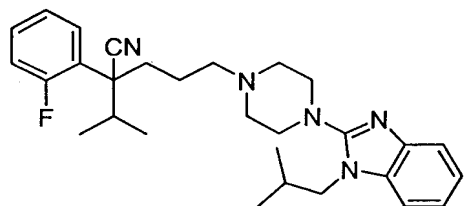
实施例 156 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(3-氟

苯基)丁腈

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77-0.89(m, 9H), 1.13-1.26(m, 1H), 1.21(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.65(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.04-2.41(m, 5H), 2.41-2.50(m, 4H), 3.23-3.25(m, 4H), 3.80(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.98-7.03(m, 1H), 7.08-7.23(m, 5H), 7.33-7.39(m, 1H), 7.60-7.63(m, 1H).

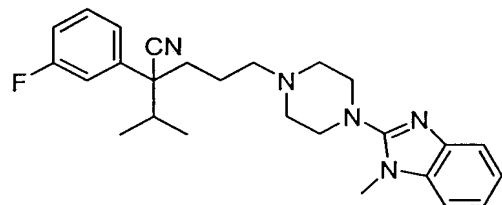
实施例 157 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.88(m, 9H), 1.15-1.25(m, 1H), 1.23(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.64(m, 1H), 2.04-2.16(m, 1H), 2.25-2.51(m, 9H), 3.22-3.25(m, 4H), 3.80(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.02-7.08(m, 1H), 7.13-7.21(m, 4H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.58-7.62(m, 2H).

实施例 158 1-异丙基-4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(3-氟苯基)丁腈

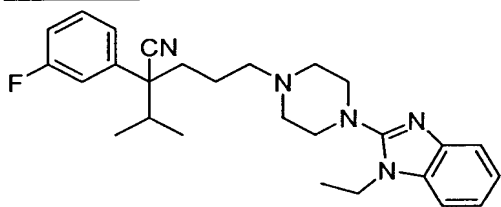


游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.80(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.27(m, 1H), 1.22(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.66(m, 1H), 1.89-1.97(m, 1H), 2.01-2.24(m,

2H), 2.34-2.41(m, 2H), 2.51-2.53(m, 4H), 3.29-3.32(m, 4H), 3.59(s, 3H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.08-7.21(m, 5H), 7.33-7.39(m, 1H), 7.58-7.61(m, 1H)。

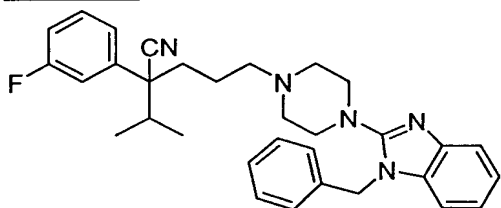
实施例 159 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(3-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.80(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.13-1.28(m, 1H), 1.22(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.66(m, 1H), 1.89-1.97(m, 1H), 2.04-2.24(m, 2H), 2.33-2.41(m, 2H), 2.51-2.52(m, 4H), 3.27-3.30(m, 4H), 4.01-4.07(m, 2H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.08-7.27(m, 5H), 7.33-7.39(m, 1H), 7.59-7.62(m, 1H)。

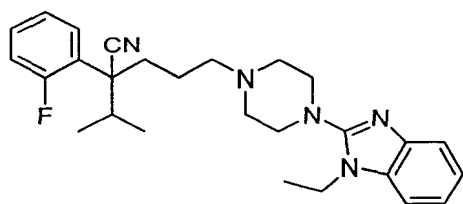
实施例 160 1-异丙基-4-[4-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(3-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.78(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.18(m, 1H), 1.20(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.65(m, 1H), 1.84-1.92(m, 1H), 2.04-2.20(m, 2H), 2.28-2.36(m, 2H), 2.38-2.43(m, 4H), 3.22-3.25(m, 4H), 5.20(s, 2H), 6.96-7.01(m, 2H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.14-7.21(m, 4H), 7.26-7.36(m, 4H), 7.63-7.64(m, 1H)。

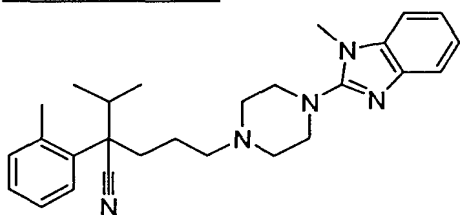
实施例 161 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-氟苯基)丁腈



游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.81(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.28(m, 1H), 1.23(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.59-1.68(m, 1H), 2.04-2.16(m, 1H), 2.25-2.54(m, 8H), 3.27-3.30(m, 4H), 4.00-4.06(m, 2H), 7.02-7.08(m, 1H), 7.13-7.24(m, 4H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.58-7.63(m, 2H).

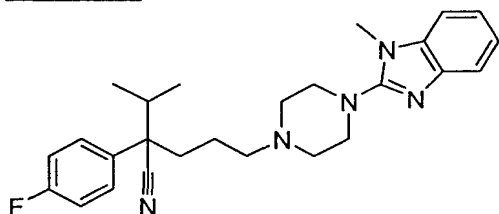
实施例 162 合成 1-异丙基-4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲基苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.40(m, 1H), 1.53-1.70(m, 1H), 1.97-2.10(m, 1H), 2.20-2.35(m, 1H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.47(s, 3H), 3.05-3.20(m, 2H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.33-3.50(m, 4H), 3.59(s, 3H), 7.07-7.15(m, 2H), 7.20-7.29(m, 3H), 7.34-7.46(m, 3H).

实施例 163 1-异丙基-4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(4-氟苯基)丁腈

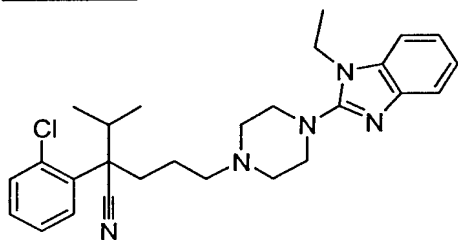


草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.66(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.10(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.50-1.67(m, 1H), 1.95-2.30(m, 2H), 2.15-2.27(m,

1H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.10-3.30(m, 4H), 3.35-3.50(m, 4H), 3.59(s, 3H), 7.07-7.15(m, 2H), 7.28(t, J=8.8Hz, 2H), 7.34-7.46(m, 2H), 7.43-7.50(m, 2H)。

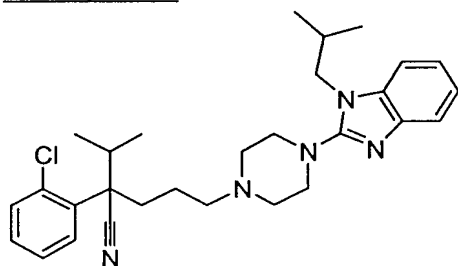
实施例 164 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-氯苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.73(d, J=6.8Hz, 3H), 1.12(d, J=6.8Hz, 3H), 1.10-1.35(m, 1H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50-1.68(m, 1H), 2.00-2.15(m, 1H), 2.50-2.70(m, 1H), 2.78-2.90(m, 1H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.05-3.30(m, 4H), 3.25-3.45(m, 4H), 4.06(q, J=7.2Hz, 2H), 7.06-7.15(m, 2H), 7.38-7.49(m, 4H), 7.54(dd, J=7.6Hz, 2.0Hz, 1H), 7.65(dd, J=7.6Hz, 2.0Hz, 1H)。

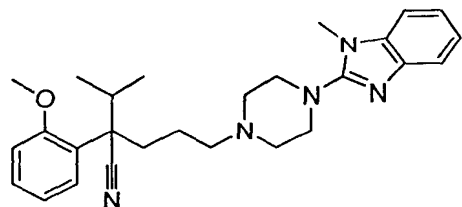
实施例 165 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-氯苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75(d, J=6.8Hz, 9H), 1.12(d, J=6.4Hz, 3H), 1.15-1.45(m, 1H), 1.50-1.70(m, 1H), 2.00-2.25(m, 2H), 2.50-2.65(m, 1H), 2.75-2.90(m, 1H), 3.00-3.30(m, 2H), 3.00-3.30(m, 4H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.87(d, J=7.2Hz, 2H), 7.00-7.18(m, 2H), 7.38-7.48(m, 4H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H)。

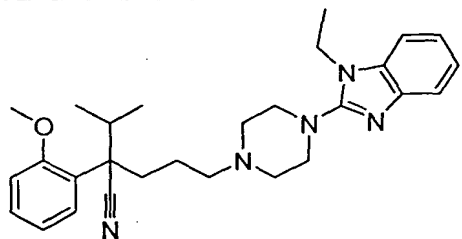
实施例 166 1-异丙基-4-[4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲氧基苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.68(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.35-2.50(m, 1H), 2.57-2.70(m, 1H), 2.95-3.20(m, 2H), 3.05-3.25(m, 4H), 3.30-3.50(m, 4H), 3.59(s, 3H), 3.81(s, 3H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.07-7.15(m, 3H), 7.33-7.43(m, 4H).

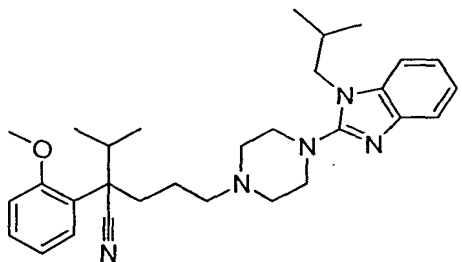
实施例 167 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲氧基苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.67(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.30(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.35-2.50(m, 1H), 2.58-2.70(m, 1H), 2.90-3.10(m, 2H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.25-3.45(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.06(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.01(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.14(m, 3H), 7.36(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.45(m, 3H).

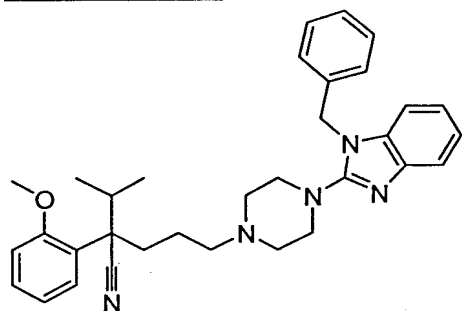
实施例 168 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲氧基苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.67(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.74(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.09(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.30(m, 1H), 1.45-1.65(m, 1H), 1.90-2.03(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.35-2.50(m, 1H), 2.57-2.70(m, 1H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.10-3.25(m, 4H), 3.25-3.45(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.86(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.01(td, $J=7.6\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 7.06-7.14(m, 3H), 7.33-7.46(m, 4H).

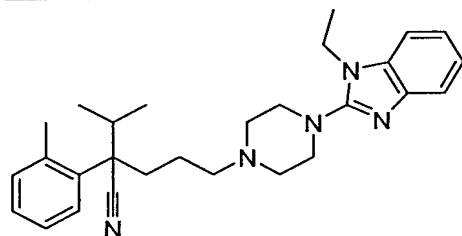
实施例 169 1-异丙基-4-[4-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲氧基苯基)丁腈



草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.67(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.08(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.25(m, 1H), 1.45-1.65(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.33-2.45(m, 1H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.10-3.25(m, 4H), 3.25-3.45(m, 4H), 3.79(s, 3H), 5.30(s, 2H), 6.97-7.20(m, 7H), 7.21-7.47(m, 6H).

实施例 170 1-异丙基-4-[4-(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲基苯基)丁腈



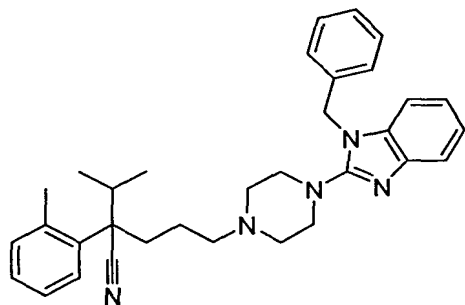
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.87(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.28(m, 1H), 1.44(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.55-1.70(m, 1H), 2.06-2.20(m, 1H), 2.25-2.45(m, 4H), 2.45-2.58(m, 7H), 3.25-3.35(m, 4H), 4.04(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.15-7.23(m, 6H), 7.57-7.68(m, 1H), 7.59-7.60(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 444(M+H)

实施例 171 1-异丙基-4-[4-(1-苄基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲基苯基)丁腈



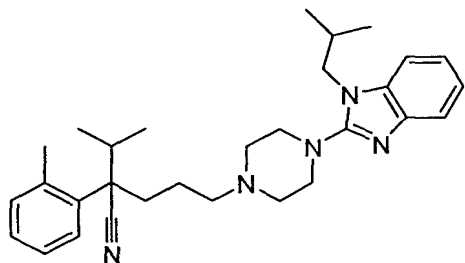
游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17-1.25(m, 1H), 1.50-1.65(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.20-2.48(m, 8H), 2.49(s, 3H), 3.19-3.24(m, 4H), 5.19(s, 2H), 6.99-7.01(m, 1H), 7.08-7.21(m, 8H), 7.27-7.38(m, 2H), 7.43-7.55(m, 1H), 7.63-7.65(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 506(M+H)

实施例 172 1-异丙基-4-[4-(1-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌嗪基]-1-(2-甲基苯基)丁腈



游离体:

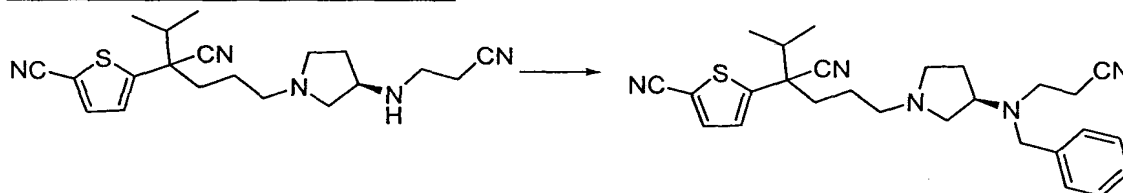
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.83(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 0.85(d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 0.87(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.29(m, 1H), 1.54-1.65(m, 1H), 2.05-2.16(m, 1H), 2.24-2.51(m, 9H), 2.52(s, 3H), 3.20-3.25(m, 4H), 3.80(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.22(m, 6H), 7.48-7.56(m,

1H), 7.59-7.60(m, 1H).

盐酸盐:

ESI-MS(m/e); 472(M+H)

实施例 173 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷

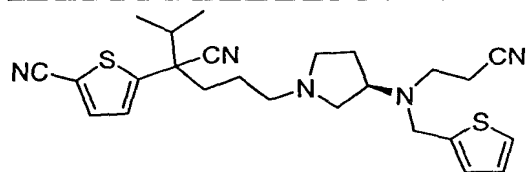


将 300mg(0.81mmol)在参考实施例 81 中得到的 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷溶于二氯甲烷(8ml)中, 然后依次加入 98.9 mg(0.93mmol)苯甲醛、0.09 ml(1.62mmol)乙酸和 258 mg(1.22mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成后, 用 5N 氢氧化钠将反应溶液调至碱性并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗产物。将粗产物用 25g Cromatorex NH 硅胶进行处理(乙酸乙酯: 己烷=25%乙酸乙酯), 得到 220 mg(0.48mmol, 59.1%)无色糖浆状标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.29(m, 1H), 1.54-1.66(m, 1H), 1.70-1.84(m, 2H), 1.91-2.08(m, 2H), 2.17-2.37(m, 5H), 2.38-2.51(m, 2H), 2.51-2.58(m, 1H), 2.61-2.68(m, 1H), 2.78-2.94(m, 2H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.60(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.71(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.39(m, 5H), 7.50(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)

此外, 按照上述实施例 173 的生产方法由按照参考实施例 104 和 105 合成的 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己醇(下文称为“醇 b”)、由参考实施例 103 得到的 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己酸以及(3R)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷合成实施例 173 标题化合物的非对映体。类似地, 按照上述实施例 173 的生产方法由醇 b 和(3S)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷合成实施例 173 标题化合物的镜像异构体。

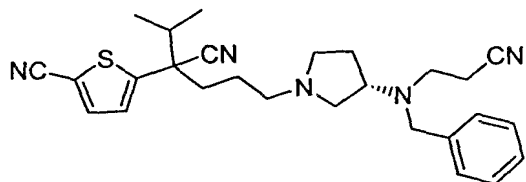
实施例 174 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基

乙基)-N-(2-噻吩基甲基)氨基]吡咯烷

按照实施例 173 的生产方法由参考实施例 81 得到的 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3R)-3-[N-(2-氰基乙基)氨基]吡咯烷 2-噻吩甲醛合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

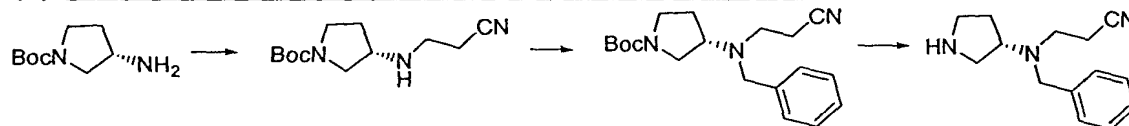
产率: 46.7%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.29(m, 1H), 1.54-1.67(m, 1H), 1.67-1.84(m, 2H), 1.95-2.09(m, 2H), 2.17-2.35(m, 3H), 2.35-2.56(m, 5H), 2.61-2.70(m, 1H), 2.80-2.96(m, 2H), 3.44-3.54(m, 1H), 3.84(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.92(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 6.92-7.04(m, 2H), 7.13(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.31(m, 1H), 7.51(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

实施例 175 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷

标题化合物可以按照下列两种方法(合成方法 A 和 B)合成。

合成方法 A

(1)(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷

按照参考实施例 81 和实施例 178 的生产方法由(3S)-3-氨基-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷合成(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷。通过按照参考实施例 80 对 Boc 基团脱保护得到标题化合物(产率; 78.2%, (3 步))。该化合物的物理化学数据如下所示。

(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷的物理化学数

据

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1.46(s, 9H), 1.77-1.95(m, 1H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.32(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.10-3.78(m, 7H), 7.27-7.39(m, 5H)

(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷的物理化学数据

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 1.66-1.78(m, 1H), 1.88-2.02(m, 1H), 2.31(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.95(m, 4H), 3.02-3.12(m, 2H), 3.32-3.41(m, 1H), 2.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.64(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.71(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.38(m, 5H)

(2) 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷

按照实施例 77(1)由醇 B 合成旋光活性体 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基碘(碘化物 C(旋光活性体))。按照实施例 77(2)由碘化物 C 和在(1)中得到的(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

产率; 90.6%.

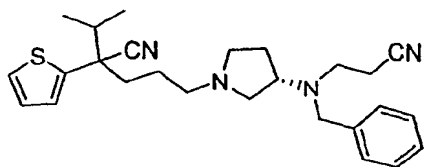
ESI-MS; 460(M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.30(m, 1H), 1.56-1.68(m, 1H), 1.70-1.81(m, 2H), 1.93-2.10(m, 2H), 2.21-2.44(m, 7H), 2.57-2.67(m, 2H), 2.80-2.95(m, 2H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.62(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.69(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.37(m, 5H), 7.52(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

合成方法 B

按照实施例 173 的生产方法由上述碘化物 C(或醇 B)和(3S)-3-叔丁氧羰基氨基吡咯烷合成标题化合物。

实施例 176 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷

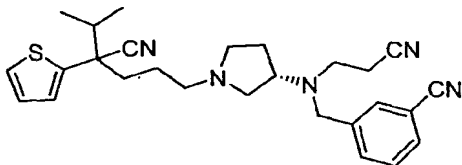


按照实施例 77(1)由醇 A 合成旋光活性体 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘(碘化物 D(旋光活性体))。按照实施例 75 由碘化物 D 和实施例 175 “合成方法 A” (1)(1)的(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-苄基氨基]吡咯烷合成标题化合物。标题化合物的物理化学数据如下所示。

产率; 97%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.35(m, 1H), 1.55-1.68(m, 1H), 1.69-1.82(m, 2H), 1.92-2.10(m, 2H), 2.17-2.43(m, 7H), 2.54-2.66(m, 2H), 2.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.37-3.46(m, 1H), 3.62(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.68(d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 6.95(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.15(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.23-7.39(m, 6H),

实施例 177 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-(3-氰基苄基)氨基]吡咯烷

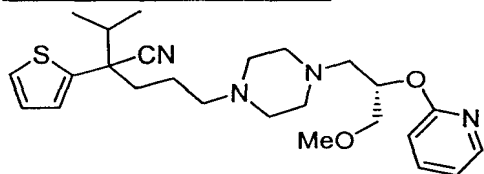


按照实施例 75 由碘化物 D 和根据实施例 175 的“合成方法 A” (1)的生产方法合成的(3S)-3-[N-(2-氰基乙基)-N-(3-氰基苄基)氨基]吡咯烷合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

Yield; 82%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.16(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.34(m, 1H), 1.54-1.67(m, 1H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.93-2.09(m, 2H), 2.16-2.27(m, 2H), 2.27-2.43(m, 5H), 2.59-2.72(m, 2H), 2.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.34-3.43(m, 1H), 3.68(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.74(d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 6.96(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.27(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.41-7.48(m, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.62-7.66(m, 2H)

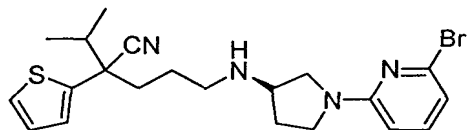
实施例 178 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[(3-甲氧基-(2R)-2-(2-吡啶氧基))丙基]哌嗪



按照实施例 75 由碘化物 D 和 1-[(3-甲氧基-(2R)-2-(2-吡啶氧基))丙基]哌嗪合成标题化合物。所得目标化合物的物理化学数据如下所示。所得标题化合物的物理性能值如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.17(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.35(m, 1H), 1.55-1.69(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 2.00-2.18(m, 2H), 2.20-2.62(m, 10H), 2.62-2.72(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.60-3.70(m, 2H), 5.47-5.55(m, 1H), 6.71-6.78(m, 1H), 6.81-6.87(m, 1H), 6.94(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.10(dd, $J=1.6\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.25(dd, $J=1.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.50-7.58(m, 1H), 8.09-8.13(m, 1H)

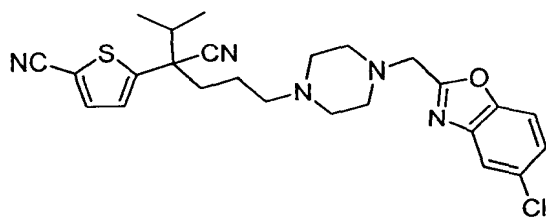
实施例 179 1-(6-溴-2-吡啶基)-(3R)-3-{N-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]氨基}吡咯烷



按照实施例 75 由碘化物 C(旋光活性化合物)和(3R)-3-{N-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]氨基}吡咯烷合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.36(m, 1H), 1.57-1.70(m, 1H), 1.73-1.83(m, 2H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.24(m, 2H), 2.56-2.71(m, 2H), 3.14-3.22(m, 1H), 3.34-3.44(m, 2H), 3.49-3.58(m, 1H), 3.59-3.66(m, 1H), 6.21(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.94(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.22(dd, $J=7.2\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 7.26(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H)

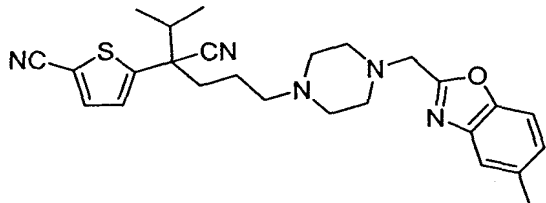
实施例 180 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-氯苯并噁唑基)甲基]哌嗪



按照实施例 77 由 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]哌嗪和按照实施例 83 合成的 2-氯甲基-5-氯苯并噁唑合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30(m, 1H), 1.58-1.71(m, 1H), 1.71-1.81(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.16-2.26(m, 1H), 2.34(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.54(m, 4H), 2.54-2.73(m, 4H), 3.86(s, 2H), 7.14(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.31(dd, $J=2.0\text{Hz}$, 8.4Hz, 1H), 7.45(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)

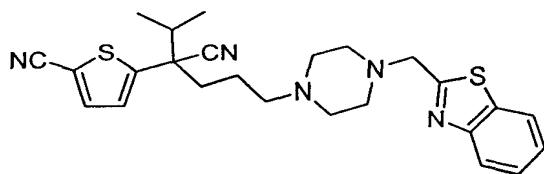
实施例 181 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-甲基苯并噁唑基)甲基]哌嗪



根据实施例 180, 按照实施例 77 由 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]哌嗪和按照实施例 83 合成的 2-氯甲基-5-甲基苯并噁唑合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30(m, 1H), 1.58-1.70(m, 1H), 1.70-1.81(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.16-2.26(m, 1H), 2.33(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.46(s, 3H), 2.37-2.54(m, 4H), 2.55-2.73(m, 4H), 3.85(s, 2H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.14(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.49(m, 1H), 7.51(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

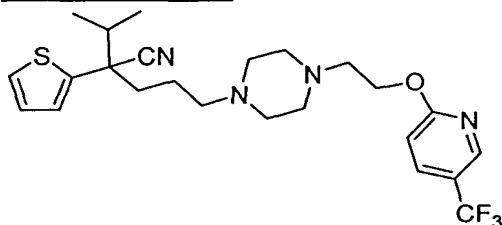
实施例 182 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-苯并噁唑基甲基]哌嗪



根据实施例 180, 按照实施例 77 由按照实施例 180 的 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]哌嗪和按照实施例 83 合成的 2-氯甲基苯并噻唑合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.32(m, 1H), 1.59-1.72(m, 1H), 1.72-1.83(m, 1H), 2.01-2.10(m, 1H), 2.18-2.28(m, 1H), 2.35(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.35-2.52(m, 4H), 2.54-2.74(m, 4H), 3.95(s, 2H), 7.14(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.39(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.51(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.88(m, 1H), 7.94-7.99(m, 1H)

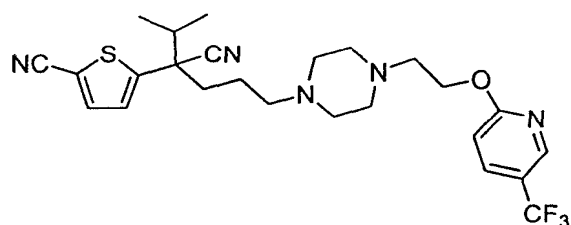
实施例 183 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]碘和 1-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成目标化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.38(m, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.31(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.30-2.48(m, 4H), 2.48-2.65(m, 4H), 2.78(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.48(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.83(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.94(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.75(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 8.39-8.44(m, 1H)

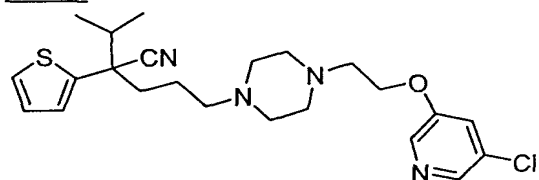
实施例 184 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 77 由 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.31(m, 1H), 1.60-1.82(m, 2H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.17-2.28(m, 1H), 2.28-2.48(m, 6H), 2.48-2.65(m, 4H), 2.79(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.49(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.83(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.76(dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 8.40-8.44(m, 1H)

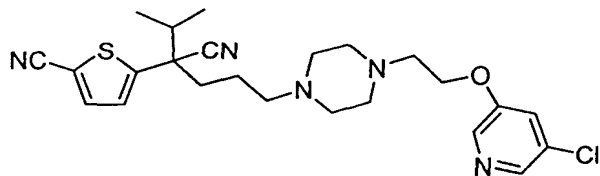
实施例 185 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-氯-3-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(5-氯-3-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.37(m, 1H), 1.55-1.71(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.21(m, 1H), 2.25-2.49(m, 6H), 2.49-2.65(m, 4H), 2.80(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.12(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.94(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.22(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 8.18(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)

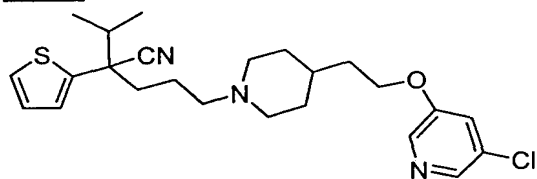
实施例 186 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-氯-3-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 77 由 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(5-氯-3-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.21(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.30(m, 1H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.00-2.11(m, 1H), 2.17-2.28(m, 1H), 2.28-2.48(m, 6H), 2.49-2.65(m, 4H), 2.81(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.13(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 7.15(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.51(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.19(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)

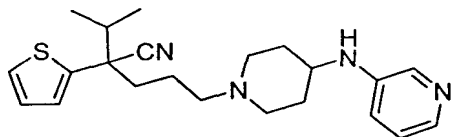
实施例 187 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(5-氯-3-吡啶氧基)乙基]哌啶



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 4-[2-(5-氯-3-吡啶氧基)乙基]哌啶合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.38(m, 2H), 1.40-1.56(m, 1H), 1.60-1.93(m, 9H), 2.00-2.20(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 2.77-2.87(m, 2H), 4.02(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.95(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 8.16-8.20(m, 2H)

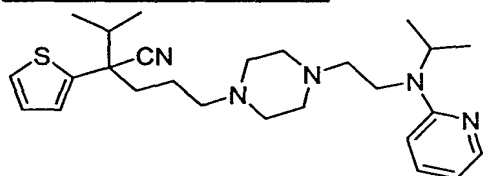
实施例 188 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-(3-吡啶基氨基)哌啶



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 4-(3-吡啶基氨基)哌啶合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.38(m, 1H), 1.38-1.50(m, 2H), 1.58-1.71(m, 1H), 1.73-1.83(m, 1H), 1.95-2.21(m, 5H), 2.29-2.36(m, 2H), 2.72-2.81(m, 2H), 3.20-3.31(m, 1H), 3.48-3.56(m, 1H), 6.81-6.86(m, 2H), 6.94(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.05(dd, $J=4.8\text{Hz}$, 12.8Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.26(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.92(dd, $J=1.6\text{Hz}$, 4.8Hz, 1H), 7.99(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)

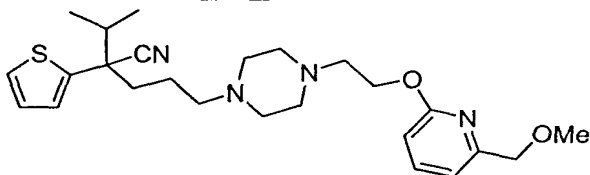
实施例 189 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-{N-异丙基-N-(2-吡啶基)氨基}乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-{N-异丙基-N-(2-吡啶基)氨基}乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14-1.21(m, 9H), 1.24-1.38(m, 1H), 1.58-1.70(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.21(m, 1H), 2.28-2.66(m, 12H), 3.41(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.74-4.84(m, 1H), 6.47-6.53(m, 2H), 6.94(dd, $J=3.6\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.37-7.44(m, 1H), 8.12-8.16(m, 1H)

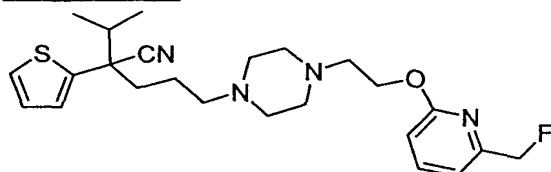
实施例 190 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-甲氧基甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-甲氧基甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

ESI-MS; 457(M+H)⁺

实施例 191 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-氟甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪

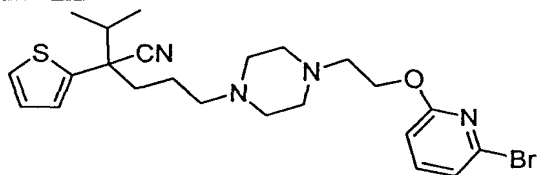


按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-氟甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

所得目标化合物的物理性能值如下所示。

ESI-MS; 445(M+H)⁺

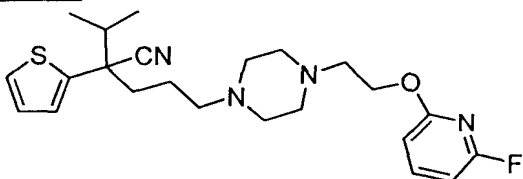
实施例 192 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-溴-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-溴-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, J=6.4Hz, 3H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.58-1.70(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.25-2.65(m, 10H), 2.76(t, J=6.0Hz, 2H), 4.42(t, J=6.0Hz, 2H), 6.69(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94(dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.11(dd, J=1.6Hz, 3.6Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.40(t, J=8.0Hz, 1H)

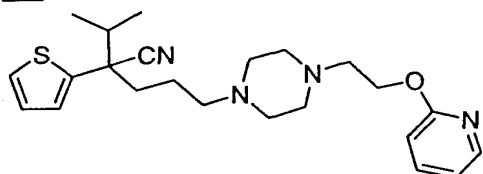
实施例 193 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-氟-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-氟-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

ESI-MS; 431(M+H)⁺

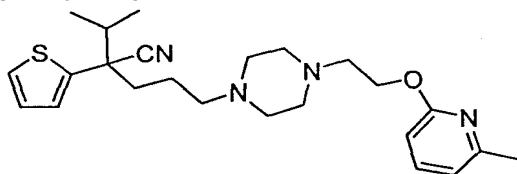
实施例 194 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

ESI-MS; 413(M+H)⁺

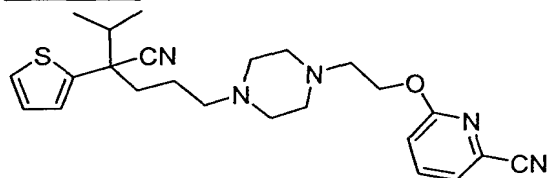
实施例 195 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-甲基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.90(d, J=6.8Hz, 3H), 1.18(d, J=6.8Hz, 3H), 1.22-1.38(m, 1H), 1.58-1.70(m, 1H), 1.71-1.82(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.21(m, 1H), 2.27-2.70(m, 10H), 2.42(s, 3H), 2.77(t, J=6.0Hz, 2H), 4.41(t, J=6.0Hz, 2H), 6.51-6.55(m, 1H), 6.67-6.72(m, 1H), 6.94(dd, J=3.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.11(dd, J=1.6Hz, 3.6Hz, 1H), 7.25(dd, J=1.6Hz, 5.2Hz, 1H), 7.43(dd, J=7.2Hz, 8.4Hz, 1H).

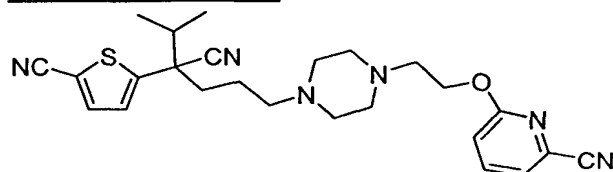
实施例 196 1-[4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-氰基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-氰基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

ESI-MS; 438(M+H)⁺

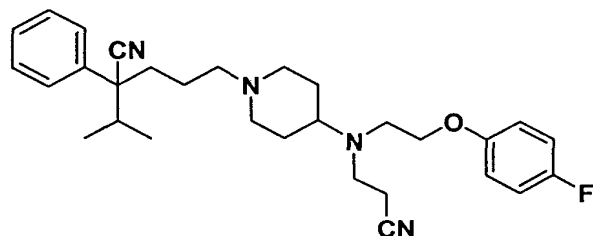
实施例 197 1-[4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基]-4-[2-(6-氰基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 75 由 4-氰基-4-(5-氰基-2-噻吩基)-5-甲基己基碘和 1-[2-(6-氰基-2-吡啶氧基)乙基]哌嗪合成标题化合物。该化合物的物理化学数据如下所示。

ESI-MS; 463(M+H)⁺

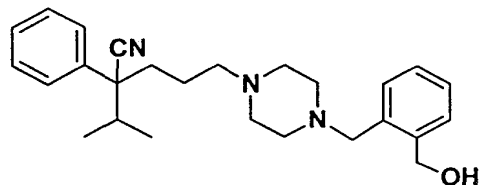
实施例 198 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[N-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-N-2-氰基乙基]氨基哌啶



按照实施例 35 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 491(MH⁺)

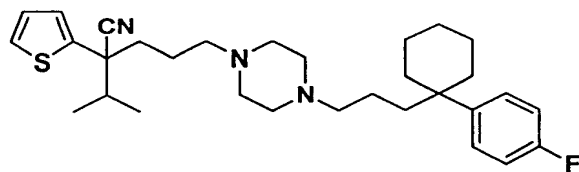
实施例 199 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(2-羟基苄基)哌嗪



按照实施例 3 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 406(MH⁺)

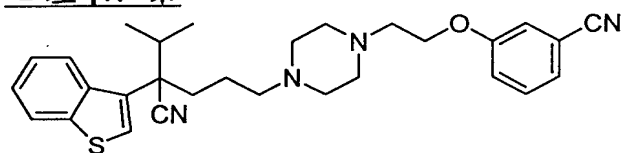
实施例 200 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)]己基]-4-[3-[1-(4-氟苯基)环己基]丙基]哌嗪



按照实施例 70 的生产方法通过使用上述 4-[3-[1-(4-氟苯基)环己基]丙基]哌嗪得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 510(MH⁺)

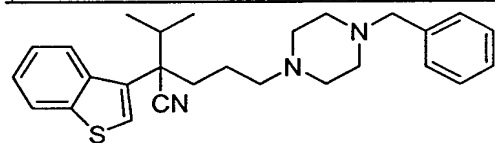
实施例 201 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(3-苯并噻吩基)]己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 70 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 487(MH⁺)

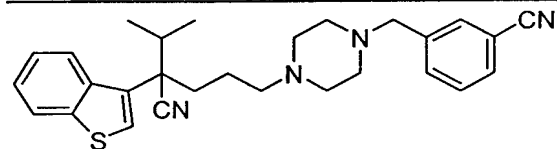
实施例 202 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(3-苯并噻吩基)]己基]-4-苄基哌嗪



按照实施例 70 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 432(MH⁺)

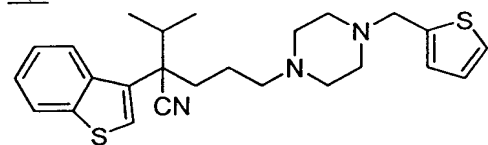
实施例 203 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(3-苯并噻吩基)]己基]-4-(3-氰基苄基)哌嗪



按照实施例 3 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 457(MH⁺)

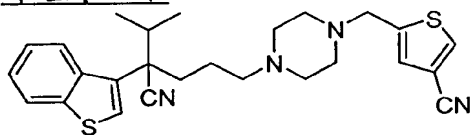
实施例 204 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(3-苯并噻吩基)]己基]-4-[(2-噻吩基)甲基]哌嗪



按照实施例 3 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 438(MH⁺)

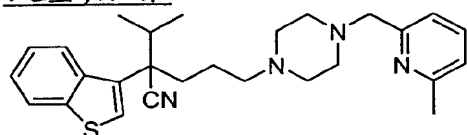
实施例 205 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(3-苯并噻吩基)]己基]-4-[(4-氰基-2-噻吩基)甲基]哌嗪



按照实施例 3 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 463(MH⁺)

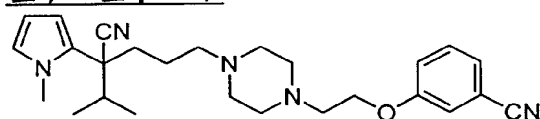
实施例 206 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(3-苯并噻吩基)]己基]-4-(6-甲基-2-甲基吡啶基)哌嗪



按照实施例 3 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 447(MH⁺)

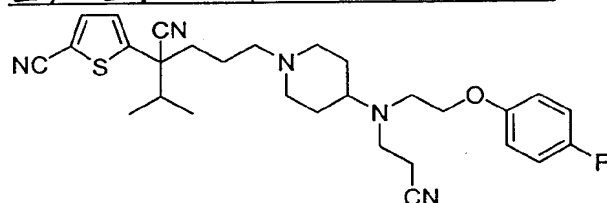
实施例 207 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(1-甲基-2-吡咯基)]己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 70 的生产方法得到标题化合物。

草酸盐: ESI-质谱; 434(MH⁺)

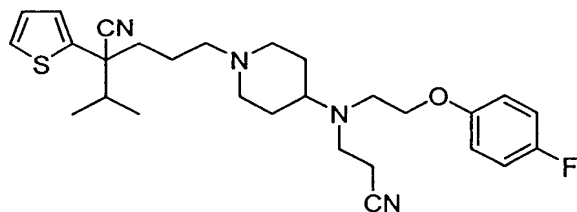
实施例 208 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(5-甲基-2-噻吩基)]己基]-4-[N-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-N-2-氰基乙基]氨基哌啶



按照实施例 35 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 522(MH⁺)

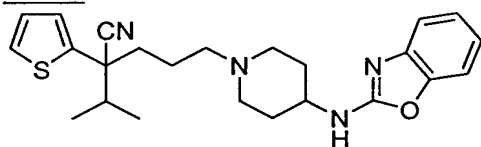
实施例 209 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)]己基]-4-[N-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-N-2-氰基乙基]氨基哌啶



按照实施例 35 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 497(MH⁺)

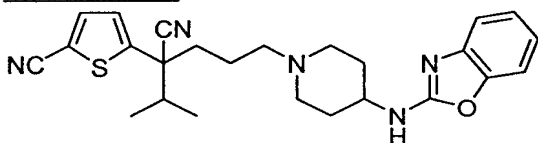
实施例 210 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)]己基]-4-[(2-苯并噁唑基)氨基]哌啶



按照实施例 17 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 423(MH⁺)

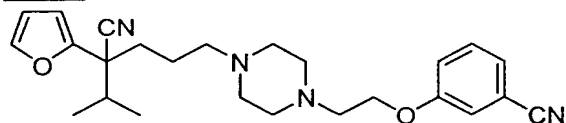
实施例 211 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(5-氰基-2-噻吩基)]己基]-4-[(2-苯并噁唑基)氨基]哌啶



按照实施例 17 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 448(MH⁺)

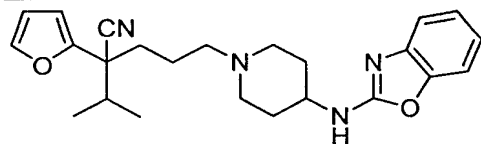
实施例 212 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-呋喃基)]己基]-4-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]哌嗪



按照实施例 70 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 421(MH⁺)

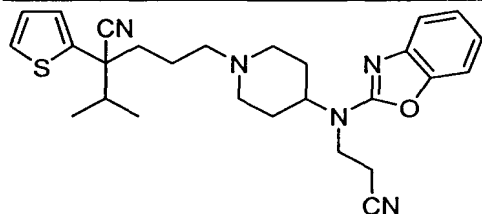
实施例 213 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-呋喃基)]己基]-4-[(2-苯并噁唑基)氨基]哌啶



按照实施例 17 的生产方法得到标题化合物。

草酸盐: ESI-质谱; 407(MH⁺)

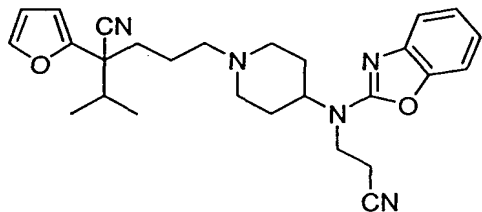
实施例 214 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基)]己基]-4-[N-(2-苯并噁唑基)-N-(2-氰基乙基)氨基]哌啶



按照实施例 35 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 476(MH⁺)

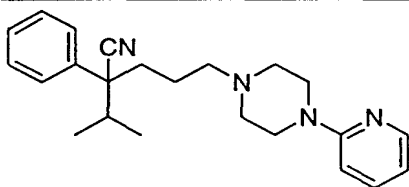
实施例 215 1-[[4-氰基-5-甲基-4-(2-呋喃基)]己基]-4-[N-(2-苯并噁唑基)-N-(2-氰基乙基)氨基]哌啶



按照实施例 35 的生产方法得到标题化合物。

草酸盐: ESI-质谱; 460(MH⁺)

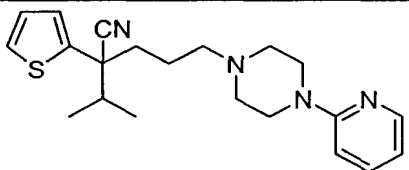
实施例 216 1-[[[4-氰基-5-甲基-4-苯基]]己基]-4-(2-吡啶基)哌嗪



按照实施例 70 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 363(MH⁺)

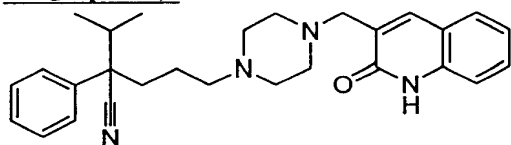
实施例 217 1-[[[4-氰基-5-甲基-4-(2-噻吩基))]己基]-4-(2-吡啶基)哌嗪



按照实施例 70 的生产方法得到标题化合物。

盐酸盐: ESI-质谱; 369(MH⁺)

实施例 218 1-[(2-氧代-1, 2-二氢-3-喹啉基)甲基]-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌嗪

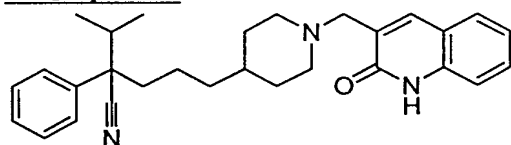


按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐：

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.64(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.09(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.20(m, 1H), 1.40-1.60(m, 1H), 1.95-2.15(m, 1H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.60-3.05(m, 11H), 3.59(s, 2H), 7.17(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38(m, 1H), 7.35-7.50(m, 5H), 7.62(dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 11.88(s, 1H).

实施例 219 1-[(2-氧代-1, 2-二氢-3-喹啉基)甲基]-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶

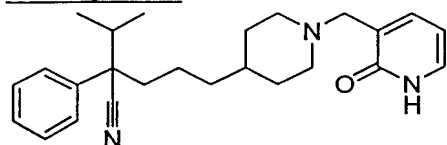


按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐：

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.63(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70-0.85(m, 1H), 1.00-1.45(m, 6H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.60(br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.87-2.08(m, 2H), 2.10-2.23(m, 1H), 2.75-2.95(m, 2H), 3.20-3.35(m, 2H), 4.08(s, 2H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.28-7.44(m, 6H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.65-7.70(m, 1H), 8.13(s, 1H), 12.13(s, 1H).

实施例 220 1-[(2-氧代-1, 2-二氢-3-吡啶基)甲基]-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶

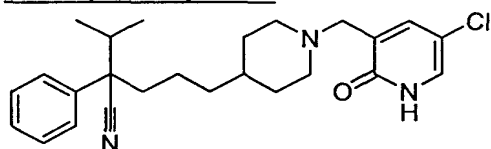


按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐：

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.63(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70-0.85(m, 1H), 1.00-1.45(m, 6H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.59(br d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 1.87-2.08(m, 2H), 2.10-2.23(m, 1H), 2.73-2.95(m, 2H), 3.15-3.33(m, 2H), 3.98(s, 2H), 2.26(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.35(m, 1H), 7.36-7.44(m, 4H), 7.50(dd, $J=6.4\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.62-7.68(m, 1H).

实施例 221 1-[(5-氯-2-氧代-1, 2-二氢-3-吡啶基)甲基]-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶

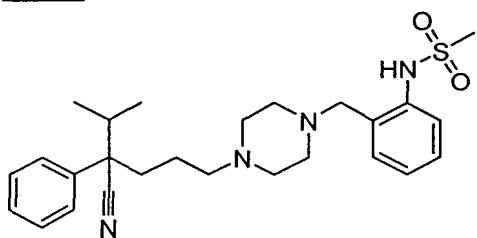


按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐, 为无色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.63(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70-0.85(m, 1H), 1.00-1.40(m, 6H), 1.09(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.53(br d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 1.87-2.08(m, 2H), 2.10-2.23(m, 1H), 2.40-2.60(m, 2H), 3.04(br d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 3.68(s, 2H), 7.25-7.35(m, 1H), 7.36-7.44(m, 4H), 7.59(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H).

实施例 222 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-[2-(甲磺酰基氨基)苯基]甲基} 哌嗪

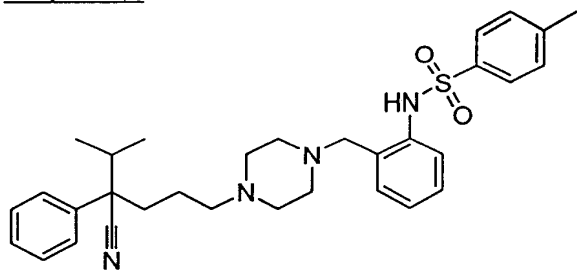


按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐, 为无色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.64(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.80-1.20(m, 1H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.40-1.60(m, 1H), 1.90-2.15(m, 1H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.60-3.10(m, 11H), 3.03(s, 3H), 3.65(s, 2H), 7.13(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.47(m, 8H).

实施例 223 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-[2-(对甲苯磺酰氨基)苯基]甲

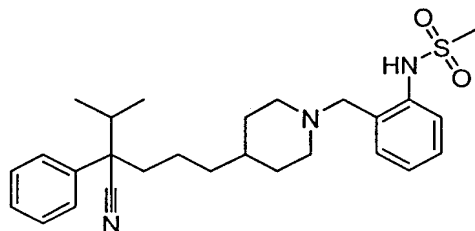
基}哌嗪

按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐：

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.65(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.80-1.20(m, 1H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.95-2.15(m, 1H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.60-3.05(m, 11H), 3.34(s, 2H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.16-7.24(m, 2H), 7.32(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.37(m, 1H), 7.37-7.46(m, 4H), 7.58(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

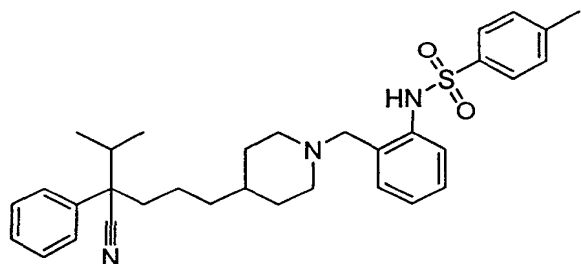
实施例 224 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-[[2-(甲磺酰氨基)苯基]甲基]哌啶



按照实施例 3 得到标题化合物，为无色油。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.80(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85-1.05(m, 1H), 1.05-1.45(m, 6H), 1.22(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.68(m, 2H), 1.73-1.88(m, 1H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.00-2.20(m, 2H), 2.75-2.90(m, 2H), 3.04(s, 3H), 3.60(s, 2H), 6.96-7.11(m, 2H), 7.24-7.36(m, 2H), 7.34-7.44(m, 4H), 7.46-7.52(m, 1H).

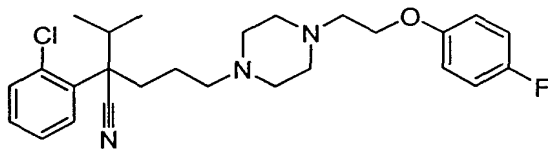
实施例 225 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-[[2-(对甲苯磺酰氨基)苯基]甲基]哌啶



按照实施例 3 得到标题化合物，为无色油。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85-1.02(m, 1H), 1.08-1.30(m, 5H), 1.25-1.44(m, 1H), 1.19(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.57(br t, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 1.76-1.90(m, 3H), 2.06-2.16(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.68(br d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.13(s, 2H), 6.91(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.95(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.16-7.22(m, 1H), 7.26-7.41(m, 5H), 7.46(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

实施例 226 1-[4-氰基-5-甲基-4-(2-氯苯基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

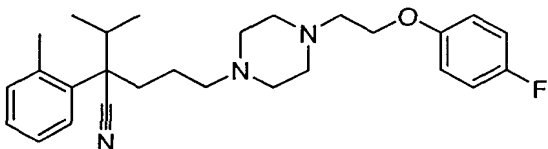


按照实施例 48 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.72(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.10(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.25(m, 1H), 1.42-1.60(m, 1H), 1.95-2.10(m, 1H), 2.45-2.65(m, 1H), 2.60-3.10(m, 13H), 4.09(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 6.89-6.99(m, 2H), 7.10(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.46(m, 2H), 7.51(dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 7.62(dd, $J=7.6\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H).

实施例 227 1-[4-氰基-5-甲基-4-(邻甲苯基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

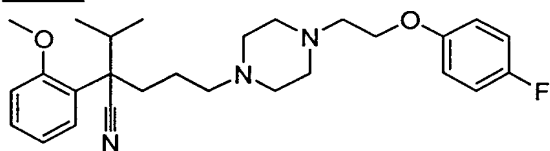


按照实施例 48 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.76(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.05(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.10-1.30(m, 1H), 1.43-1.60(m, 1H), 1.93-2.07(m, 1H), 2.15-2.30(m, 1H), 2.38-2.53(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.65-3.05(m, 12H), 4.07(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 6.89-6.96(m, 2H), 7.10(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.18-7.27(m, 3H), 7.38-7.44(m, 1H)。

实施例 228 1-[4-氟基-5-甲基-4-(2-甲氧苯基)己基]-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

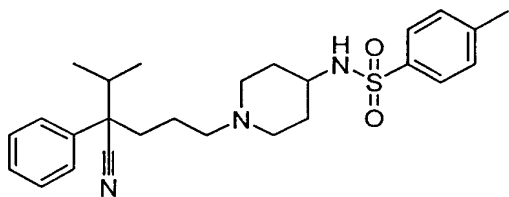


按照实施例 48 得到标题化合物的草酸盐, 为无色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.66(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.20(m, 1H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.85-2.00(m, 1H), 2.30-2.43(m, 1H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.60-3.05(m, 12H), 3.79(s, 3H), 4.07(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 6.88-6.96(m, 2H), 6.99(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.14(m, 3H), 7.32-7.42(m, 2H)。

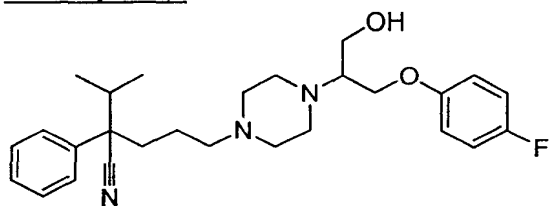
实施例 229 N-{1-[4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶-4-基}对甲苯磺酰胺



按照实施例 15 得到标题化合物, 为浅棕色油。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.95-1.15(m, 1H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.45(m, 2H), 1.35-1.55(m, 1H), 1.63-1.75(m, 2H), 1.75-1.95(m, 5H), 2.00-2.15(m, 2H), 2.15-2.25(m, 2H), 2.45-2.65(m, 2H), 3.00-3.15(m, 1H), 7.29(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.40(m, 5H), 7.75(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

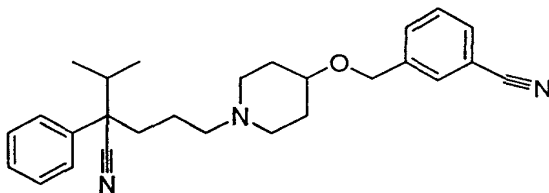
实施例 230 1-[4-氟基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-[3-羟基-1-(4-氟苯氧基)丙烷

-2-基]哌嗪

按照实施例 15 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐：

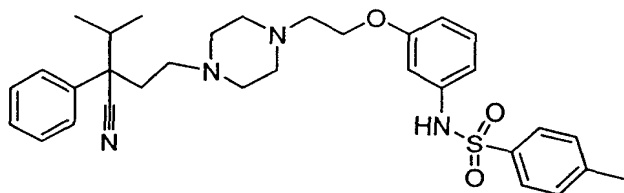
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.64(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.00-1.40(m, 1H), 1.43-1.60(m, 1H), 1.93-2.15(m, 2H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.60-3.20(m, 11H), 3.45-3.60(m, 2H), 4.04(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.88-6.96(m, 3H), 7.26(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38(m, 1H), 7.36-7.46(m, 4H)。

实施例 231 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-(3-氰基苄氧基)哌啶

按照实施例 15 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐：

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.64(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.11(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.63-1.80(m, 2H), 1.85-2.00(m, 2H), 2.13-2.27(m, 1H), 2.30-2.45(m, 1H), 2.35-2.55(m, 1H), 2.75-3.00(m, 4H), 3.00-3.20(m, 2H), 3.50-3.60(m, 1H), 4.52(s, 2H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.40-7.48(m, 4H), 7.54(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77(m, 1H)。

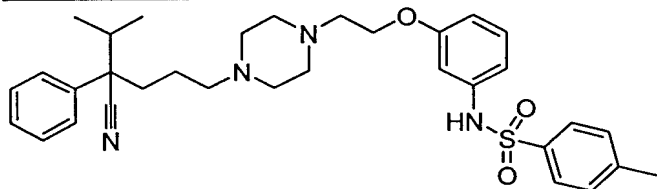
实施例 232 4-[(3-氰基-4-甲基-3-苯基)戊基]-1-{2-[3-(对甲苯磺酰氨基)苯氧基]乙基}哌嗪

按照实施例 3 得到标题化合物的草酸盐，为无色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.64(d, J=6.8Hz, 3H), 1.11(d, J=6.4Hz, 3H), 2.13-2.50(m, 1H), 2.20-2.50(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.45-2.50(m, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.60-2.80(m, 4H), 2.70-3.00(m, 4H), 3.63(t, J=6.4Hz, 2H), 6.41(dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 6.47(d, J=2.0Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.0Hz, 2.4Hz, 1H), 7.09(t, J=8.0Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.32-7.40(m, 1H), 7.38-7.48(m, 4H), 7.46(d, J=8.0Hz, 2H).

实施例 233 4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-1-{2-[3-(对甲苯磺酰氨基)苯氧基]乙基}哌嗪

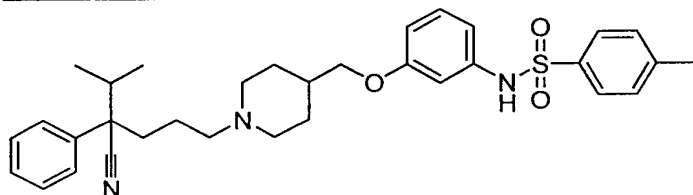


按照实施例 15 得到标题化合物的草酸盐, 为浅棕色固体。

草酸盐:

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.64(d, J=6.4Hz, 3H), 1.09(d, J=6.4Hz, 3H), 1.00-1.20(m, 1H), 1.43-1.60(m, 1H), 1.90-2.13(m, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.25-2.50(m, 4H), 2.80-3.00(m, 8H), 3.57(t, J=6.8Hz, 2H), 6.38-6.43(m, 1H), 6.46(s, 1H), 6.68(dd, J=8.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.08(t, J=7.6Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.30-7.40(m, 1H), 7.36-7.48(m, 4H), 7.45(d, J=8.4Hz, 2H).

实施例 234 1-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]-4-{[3-(对甲苯磺酰氨基)苯氧基]甲基}哌啶

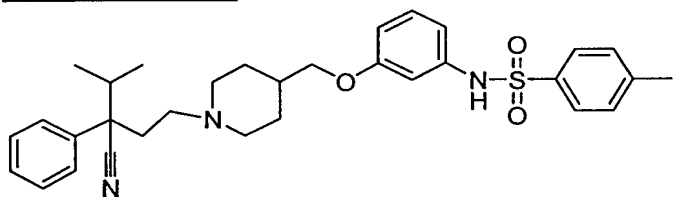


按实施例 15 得到标题化合物, 为黄色无定形的。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.75(d, J=6.8Hz, 3H), 1.15(d, J=6.4Hz, 3H), 1.05-1.30(m, 3H), 1.30-1.45(m, 1H), 1.45-1.65(m, 1H), 1.65(br d,

$J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.65-1.80(m, 1H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.00-2.18(m, 2H), 2.26(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.40(s, 3H), 2.67-2.80(m, 2H), 3.31(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.43(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.56(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.76(m, 1H), 7.08(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.40(m, 5H), 7.45(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。

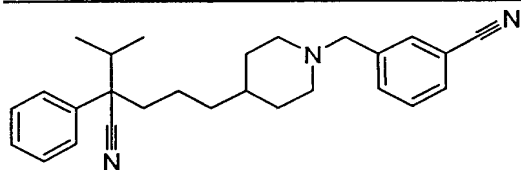
实施例 235 1-[(3-氰基-4-甲基-3-苯基)戊基]-4-{[3-(对甲苯磺酰基氨基)苯氧基]甲基}哌啶



按照实施例 3 得到标题化合物, 为浅棕色无定形物质。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.73(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.30(m, 2H), 1.35-1.52(m, 1H), 1.68(br d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.73-2.05(m, 3H), 2.00-2.18(m, 2H), 2.30-2.43(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.70-2.90(m, 2H), 3.20-3.38(m, 2H), 6.38(dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.58(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.07(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.40(m, 5H), 7.43(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)。

实施例 236 1-(3-氰基苄基)-4-[(4-氰基-5-甲基-4-苯基)己基]哌啶

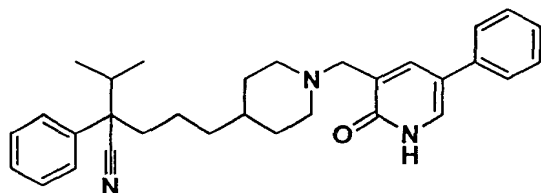


按照实施例 48 得到标题化合物的草酸盐, 为无色固体。

草酸盐:

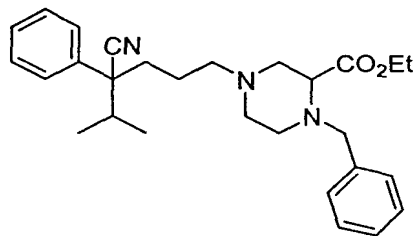
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.63(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70-0.85(m, 1H), 1.00-1.30(m, 5H), 1.08(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.35(m, 1H), 1.58(br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.87-2.08(m, 2H), 2.10-2.23(m, 1H), 2.61(br t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.11(br d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 4.10(s, 2H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.34-7.44(m, 4H), 7.61(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.90(m, 2H)。

实施例 237 1-[(5-苯基-2-氧代-1, 2-二氢-3-吡啶)甲基]-4-[(4-氰基-5-甲基-4-

苯基)己基]哌啶

按照实施例 3 得到标题化合物, 为浅黄色油。

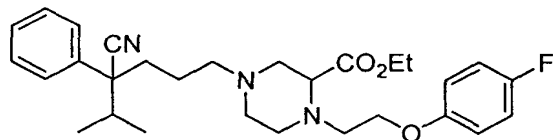
^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.85-1.00(m, 1H), 1.10-1.45(m, 4H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.65(m, 2H), 1.60-2.20(m, 5H), 2.80-3.00(m, 2H), 3.54(s, 2H), 7.24-7.48(m, 10H), 7.64-7.70(m, 1H), 7.78-7.84(m, 1H).

实施例 238 1-苄基-4-(4-氰基-5-甲基-4-苯基己基)-2-哌嗪羧酸乙酯

按照实施例 15 通过使用 1-苄基-2-(乙氧羰基)哌嗪(《合成》318, 1991)合成标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.76(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.10(m, 1H), 1.18-1.31(m, 6H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.04-2.15(m, 2H), 2.21-2.54(m, 7H), 2.96(m, 1H), 3.22-3.27(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.86-3.90(m, 1H), 4.12-4.23(m, 2H), 7.21-7.37(m, 10H).

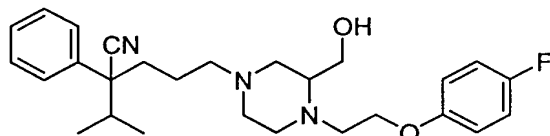
实施例 239 4-(4-氰基-5-甲基-4-苯基己基)-1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯

按照实施例 48 通过使用 4-(4-氰基-5-甲基-4-苯基己基)-2-哌嗪羧酸乙酯合成标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.11(m, 1H), 1.17-1.29(m, 6H), 1.51-1.62(m, 1H), 1.86-1.91(m, 1H), 2.05-2.11(m, 2H), 2.22-2.36(m, 4H), 2.52-2.55(m, 3H), 2.94-3.01(m, 2H), 3.13-3.16(m, 1H), 3.38-3.39(m, 1H), 4.01-4.03(m, 2H), 4.14-4.22(m, 2H), 6.78-6.82(m, 2H), 6.92-6.97(m, 2H), 7.26-7.31(m, 1H), 7.36-7.37(m, 4H).

实施例 240 1-(4-氟基-5-甲基-4-苯基己基)-3-羟基甲基-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪

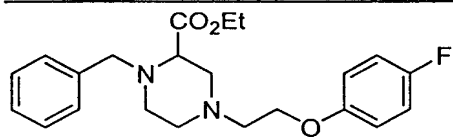


在冰冷却下向氢化铝锂(20 mg)的乙醚(5.0ml)溶液中滴加 213 mg 4-(4-氟基-5-甲基-4-苯基己基)-1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯的乙醚(3.0ml)溶液。在冰冷却下搅拌 1 小时后,将水(0.1ml)、1N 氢氧化钠水溶液(0.1ml)和水(0.2ml)依次加入反应溶液中。向反应溶液中加入无水硫酸镁,并过滤掉不必要的产物。蒸发溶剂,得到标题化合物(194 mg)。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.09-1.16(m, 1H), 1.20(dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.8Hz, 3H), 1.53-1.60(m, 1H), 1.86-1.91(m, 1H), 2.04-2.27(m, 5H), 2.35-2.61(m, 5H), 2.74-2.78(m, 1H), 3.02-3.06(m, 1H), 3.12-3.18(m, 1H), 3.51-3.54(m, 1H), 3.97-4.02(m, 3H), 6.80-6.85(m, 2H), 6.94-6.98(m, 2H), 7.26-7.33(m, 1H), 7.35-7.39(m, 4H).

实施例 241 1-苄基-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯



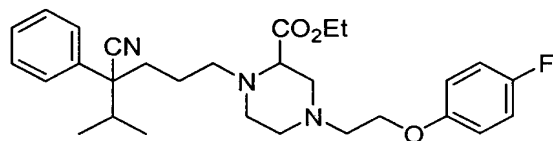
按照实施例 48 通过使用 1-苄基-2-(乙氧羰基)哌嗪(《合成》318, 1991)合成标题化合物。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.28(m, 3H), 2.36-2.12(m, 1H), 2.54-2.61(m, 2H), 2.71-2.83(m, 4H), 3.02(m, 1H), 3.31-3.34(m, 1H),

3.53-3.56(m, 1H), 3.89-3.92(d, J=16.6Hz, 1H), 3.99-4.05(m, 2H), 4.11-4.24(m, 2H), 6.79-6.83(m, 2H), 6.93-6.98(m, 2H), 7.23-7.34(m, 5H)。

实施例 242 1-(4-氰基-5-甲基-4-苄基己基)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯

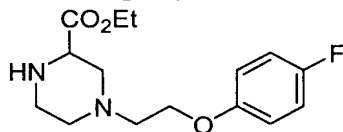


按照实施例 15 通过使用 4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯合成标题化合物。

游离体:

ESI-MS(m/e); 496(M+H)

4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯:

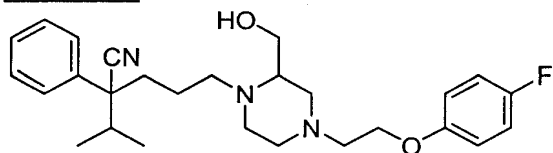


通过将按照实施例 241 合成的 1-苄基-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪羧酸乙酯(977 mg)溶于乙醇(15ml)中、向其中加入 210 mg 10%Pd-C、用氢气置换反应溶液的气氛、搅拌并在反应完成后蒸发以粗产物得到(752 mg, 100%)。

游离体:

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.28(m, 3H), 2.33-2.34(m, 1H), 2.48-2.50(m, 1H), 2.72-2.91(m, 4H), 3.04-3.10(m, 2H), 3.56-3.59(m, 1H), 4.04-4.08(m, 2H), 4.16-4.22(m, 2H), 6.82-6.86(m, 2H), 6.94-6.99(m, 2H)。

实施例 243 1-(4-氰基-5-甲基-4-苄基己基)-2-羟基甲基-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]哌嗪



通过使用 1-(4-氰基-5-甲基-4-苄基己基)-4-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-2-哌嗪

羧酸乙基酯，按实施例 240 合成标题化合物。

游离体：

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.77(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.07-1.14(m, 1H), 1.20(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.43-1.56(m, 1H), 1.79-1.90(m, 1H), 2.04-2.83(m, 13H), 3.47-3.51(m, 1H), 3.83-3.91(m, 1H), 4.01-4.10(m, 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 6.94-6.98(m, 2H), 7.26-7.40(m, 5H)。

试验实施例

评价本发明化合物的体外钙抑制作用(试验实施例 1)，并在体内大鼠中脑动脉闭塞模型中评价梗塞病灶的缩小作用(试验实施例 2)以及在使用小鼠的福尔马林试验中的镇痛作用(试验实施例 3)。各试验方法和结果如下所述。

试验实施例 1 使用荧光染料(fura2)测量电位依赖性钙通道活性

作为脑梗死(缺血造成的神经细胞死亡)的机理，目前最重要的是“谷氨酸- Ca 假说”。即，当脑血流降低时，进行厌氧糖酵解，且脑组织的 ATP 被消耗。细胞内部和外部的离子浓度梯度因该能量消耗而不能保持，且发生去极化。前突触中的去极化激活电位依赖性钙通道，并诱发谷氨酸的过量释放。在后突触中，电位依赖性钙通道因去极化而被激活，使细胞中 Ca^{2+} 浓度增加，且过量释放的谷氨酸刺激谷氨酸受体并使细胞中 Ca^{2+} 浓度增加。结果依赖于 Ca^{2+} 浓度的各种酶如番木瓜碱和磷脂酶被激活，并诱发神经细胞死亡。本试验体系可评价在这些流程内前突触中的 Ca^{2+} 流入。

此外，已知 $10\mu\text{M}$ 利心平(L 型抑制剂)、 $1\mu\text{M}$ n-芋螺毒素 GVIA(型抑制剂)和 $1\mu\text{M}$ w-Agatoxin-IVA(P/Q 型抑制剂)对 Ca^{2+} 流入的抑制率分别为 16%、18%和 64%(参见下列文献)。因此认为该体系适于评价 N-型的 P/Q 型抑制作用。

参考文献：

D. Bowman, S. Alexander 和 D. Lodge, “在小鸡和大鼠突触小体中与 KCl 诱发的胞内游离 Ca^{2+} 升高的平台相耦合的钙通道的药理学表征”，《神经

药理学》(Neuropharmacology), 32(11), 1195-1202 (1993)

(1) 脑皮质突触小体的制备

按“《神经药理学》, 32(11), 1195-1202, 1993”中所述的方法如下所述制备脑皮质突触小体。即, 从大鼠的断头脑中取出脑皮质并用剪刀粗略粉碎。将其装入均化器中, 在 3M 蔗糖中均化并于 4℃ 离心分离 (1,500g×10min)。所得上清液进一步在 4℃ 下离心分离 (10,000×20min)。向所得沉淀中加入 0.3M 蔗糖, 并悬浮混合物。将悬浮液在 0.8M 蔗糖中分层, 并离心分离 (10,000×30min)。将所得沉淀悬浮于“溶液 A” (118mM NaCl、4.6mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1.2mM Na₂HPO₄、10mM D-葡萄糖、20mM HEPES-NaOH、pH7.4, 0.1% BSA) 中, 以制备脑皮质突触小体。

(2) 钙通道抑制作用

将 4mM fura 2/AM(Doujin) 悬浮于上述溶液 A 中以制备负载用溶液。将等量负载用溶液加入根据上述方法制备的突触小体溶液中并在室温下温育混合物 40 分钟。温育完成后, 通过离心除去负载用溶液, 并进一步用溶液 A 洗涤 2 次。将含本发明化合物的溶液 A 加入该溶液中, 并将混合物在室温下温育 10 分钟。通过向该溶液中加入 1/10 体积的“溶液 B” (122.6mM KCl、1mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1.2mM Na₂HPO₄、10mM D-葡萄糖、20mM HEPES-NaOH, pH7.4, 0.1% BSA) 来刺激钙通道。用 ARUGUS-FDSS (HAMAMATSU PHOTONICS Co.) 由 340nm 和 380nm 两个波长根据特异性测量来测量细胞内钙离子浓度, 并确定各试验化合物的 IC₅₀ 值。此外, 使用盐酸维拉帕米作为对比用的对照化合物。

结果:

表 1

Ex. No.	IC ₅₀ (μM)	Ex. No.	IC ₅₀ (μM)	Ex. No.	IC ₅₀ (μM)	Ex. No.	IC ₅₀ (μM)
1	8.4	70	13	144	12	191	6.4
3	5.4	75	9	145	15	193	11
5	7.6	76	13	146	7.4	195	10
6	9	78	8.9	147	13	196	12
7	5.8	85	10	148	14	197	9.8
8	6.8	92	3.1	149	10	200	3.7
9	4.5	93	6.9	150	11	201	8.1
11	5.1	94	0.7	151	9	202	7.2
12	8.2	95	<	152	6.1	203	9.2
13	6.6	96	1.9	153	7.4	204	14
14	6.5	97	2.1	154	9.8	205	11
17	8	98	<	155	7.9	206	14
18	5.6	99	0.8	156	10	207	16
22	8.7	100	<	157	9.9	208	6.3
24	3	101	0.8	158	14	209	5.2
25	4.9	102	1.9	159	12	210	4.6
26	5.2	104	<	160	8.0	211	7.8
30	7.7	105	<	161	12	212	7.3
31	4.5	106	1.3	162	20	213	17
32	5.1	107	1.6	163	14	214	11
33	2.6	108	0.6	164	21	215	13
34	4.4	109	0.5	165	24	218	18
37	8.3	110	5.6	166	16	219	9.8
38	5.8	112	5.9	167	13	220	32 <
39	6.2	113	4.2	168	20	221	16
40	3.5	114	10	169	15	222	16
45	7.4	115	8.2	170	10	223	19
46	4.9	116	9.4	171	12	224	10
48	3.5	117	11	172	10	225	16
49	5.9	118	12	173	7.2	226	9.4
50	4.8	119	5.4	174	9.3	227	10
51	5.2	121	14	175	3.9	228	9.3
52	5.1	123	8.5	176	2.8	229	14
53	2.8	124	3.6	177	3.4	230	14
55	3.5	125	5.0	178	5.2	232	18
56	3.7	126	8.4	179	19	233	15
57	5.5	127	11	180	9.3	234	12
58	5.6	128	5.2	181	8.6	236	8.7
59	8.2	136	19	182	7.8	237	6.6
60	7.4	137	19	183	5.5	238	20
61	7.7	138	19	184	5.4	239	11
62	5.3	139	32 <	185	13	240	9.0
64	6.2	140	11	186	18	242	12
65	2.7	141	15	187	6.9	243	9.9
66	4.4	142	8.9	189	5.8	Control	> 16
67	7.1	143	9.8	190	11	-	-

Control: verapamil hydrochloride

试验实施例 2 (I) 在大鼠中脑动脉闭塞模型中对梗塞病灶的缩小作用

细胞内的钙离子在各种细胞功能的表达中起着重要作用。但当细胞内钙离子浓度过度升高时，诱发细胞病变（参见文献 1）和 2），下文同）。例如，由脑缺血情况下产生的兴奋性氨基酸诱发的神经细胞病变使细胞内钙离子浓度过度升高（3）和 4））。膜电位的维持机构因在局部脑缺血情况下上升的兴奋性氨基酸而失效（3）），诱发膜的去极化（5）），且钙离子通过电位依赖性钙通道向细胞中的流入增加（6）和 7））。鉴于这些事实，暗示着神经细胞死亡基于兴奋性氨基酸的兴奋毒性的假说与神经细胞死亡基于细胞内钙离子浓度升高的假说相关，且电位依赖性钙通道的激活贡献于神经细胞死亡的诱发（8））。神经细胞中存在的电位依赖性钙通道基于电-生理和药理学研究分为 6 种亚型（T, L, N, P, Q 和 R 型）（9））。其中 N、P 和 Q 型在谷氨酸由大鼠脑皮质突触小体中释放方面起着重要作用（10）和 11））。因此在大鼠中脑动脉闭塞模型中评价本发明化合物的典型实例所具有的对局部脑缺血所诱发的神经细胞病变的保护作用。

(1) 样品制备

将本发明的上式 (I) 所示化合物溶于生理盐水中，并适当配制以使剂量为 1.5、5 和 15mg/kg/h。样品浓度基于动物的平均体重计算。此外，通过测量所有意欲用于试验的动物体重来计算平均体重。例如，在 5mg/kg/h 情况下，按如下进行计算：样品浓度=5mg×平均体重（kg）/给药体积（0.616ml）/小时。

(2) 尼龙栓子的制备

将由 4-0 单丝的尼龙缝线（Ethicom, Inc, Somerville, NJ, USA）制成的栓子用于中脑动脉的闭塞。作为尼龙栓子，使用通过首先用火焰使其尖端圆化、截成 25mm 的长度并在距尖端 17mm 的位置用油笔标记而制备的栓子。

(3) 静脉内给药用导管的植入

在 70%笑气-2%氟烷麻醉下进行静脉内给药用导管（Atom Vein Catheter 3Fr, ATOM MEDICAL Co., Ltd., Tokyo 制）的植入。由左脚的

股静脉插入填充了生理盐水溶液的导管。

(4) 中脑动脉的闭塞

根据 Longa 等的方法 (12)) 闭塞中脑动脉。在植入导管之后立即在 70%笑气-2%氟烷麻醉下进行手术。将大鼠面朝上放入手术用立体显微镜下, 切开其颈部, 确认右侧总颈动脉转向外颈动脉和内颈动脉的部分。在外周侧切断外颈动脉, 将尼龙栓子由切断的外颈动脉末端插入内颈动脉。将栓子插到距该栓子尖端 17mm 的位置用外颈动脉和内颈动脉的分歧点重复的位置并固定。为了使血流重新开始, 在闭塞中脑动脉 2 小时后将尼龙栓子拉出。

(5) 呈缺血症状的动物的选择

在中脑动脉闭塞 30 分钟后抓住大鼠尾巴并举起大鼠, 将前肢明确出现单侧麻痹 (载负梗塞的对侧的前肢发生麻痹) 的个体作为中脑动脉闭塞且能够产生缺血条件的实例用于试验。

(6) 培养基和样品的给药

将中脑动脉闭塞 30 分钟后出现单侧麻痹的大鼠放入体温控制设备的笼内, 并在直肠内固定一监测体温的探针。然后将充有培养基或样品的注射器置入静脉内注射用导管内, 并静脉内给药输注 1 小时的剂量的一半量 (0.34ml) 1 分钟。然后使用输注用注射器泵 (Razel Scientific Instruments, Inc., Stamford, CT, USA) 以 0.682ml/h 的速率给药 24 小时。在给药期间以及给药后 2 小时, 在体温控制系统下将直肠温度控制为 37.0-38.5℃。

(7) 梗塞病灶尺寸测量 (脑切片的 TTC 染色)

闭塞中脑动脉 24 小时后, 断头处死大鼠, 取出其脑, 用冰冷的生理盐水溶液洗净附着的血液。使用除去了嗅球的脑, 将其以距尖端 2mm 的间隙切片 (共 6 块切片), 并将切片浸入 2%TTC 溶液中, 使脑的后面朝上。将 TTC 适当溶于生理盐水溶液中。在 TTC 溶液中于室温下放置 1 小时或更长时间后, 测定梗塞病灶的面积。

(8) 梗塞病灶体积的计算

使用各切片的顶面 (脑后面) 计算梗塞病灶面积。对于脑切片, 使用

图象读取装置 (CCD Color Camera, SANKEI Inc., Tokyo) 在计算机 (PM7500/100, Apple Japan, Tokyo) 中读取图象。使用图象分析软件 (NIH 图象 1.60 版, National Institutes of Health, USA) 测量图象中脑皮质梗塞病灶面积。通过将各切片的测量梗塞病灶面积 (单位= mm^2) 乘以 2 (单位= mm) (为切片厚度) 以 6 个切片的总和 (单位= mm^3) 计算各个体的梗塞病灶体积。

(9) 数据分析方法

由平均值 $\pm$ 标准偏差来表示脑皮质梗塞病灶的体积 (单位= mm^3)。培养基对照组与各样品组之间的统计显著性由 Dunnett 多重比较检定法分析, 且显著性水平定义为两侧 5%。剂量反应性由回归分析来分析, 而显著性水平定义为单侧 5%。

(10) 结果:

在用尼龙栓子闭塞中脑动脉 2 小时后, 通过除去尼龙栓子而使血流重新开始, 并在闭塞中脑动脉 24 小时之后测量梗塞病灶体积。结果发现本发明化合物显著抑制脑皮质梗塞病灶体积且由回归分析证实了在本发明化合物对梗塞病灶的缩小作用中存在剂量依赖性。例如, 实施例 70 的化合物通过在中脑动脉闭塞 30 分钟后以 1.5、5 和 15 mg/kg/h 的剂量静脉内给药使脑皮质梗塞病灶体积与对照组 $134.3 \pm 12.3 \text{mm}^3$ ($n=19$) 的脑皮质梗塞病灶体积相比分别降低 4% ($128.9 \pm 12.5 \text{mm}^3$, $n=16$)、20% ($108.0 \pm 14.9 \text{mm}^3$, $n=15$) 和 44% ($75.7 \pm 11.2 \text{mm}^3$, $n=12$; $p<0.01$)。此外, 实施例 75 的化合物通过在中脑动脉闭塞 30 分钟后以 1.5、5 和 15 mg/kg/h 的剂量静脉内给药使脑皮质梗塞病灶体积与对照组 $162.9 \pm 8.4 \text{mm}^3$ ($n=15$) 的脑皮质梗塞病灶体积相比分别降低 26% ($119.9 \pm 12.6 \text{mm}^3$, $n=16$)、37% ($102.0 \pm 14.1 \text{mm}^3$, $n=14$; $p<0.01$) 和 49% ($83.7 \pm 21.3 \text{mm}^3$, $n=11$; $p<0.001$)。

也就是说, 本发明化合物抑制钙离子向大鼠脑皮质突触小体中流入, 该流入由高浓度的 KCl 诱发, 并抑制来自大鼠脑皮质切片的谷氨酸的解脱。此外, 本发明化合物具有对在本试验中由局部脑缺血引起的神经细胞病变的保护作用, 且通过在缺血发生 30 分钟后给药显示出显著的缩小梗塞病灶

的效果。因此，本发明化合物甚至在人中风发作中通过后给药也显示有效性。

此外，这些结果由其中作为 N-型钙通道抑制肽的 SNX-111 (CAS 登记号: 107452-89-1) 在大鼠局部脑缺血模型中保护谷氨酸由脑皮质的释放以及随后的神经细胞病变的报告(13)和(14))以及其中 w-agatoxin IVA(P/Q 型通道抑制肽)在大鼠局部脑缺血模型中对神经细胞具有保护作用(15))来支持。

参考文献:

- 1) Schanne, F. A. X., Kane, A. B., Young, E. E., Farber, J. L. “毒性细胞死亡的钙依赖性: 最终的共同途径”, 《科学》206: 700-702 (1979).
- 2) Kristian, T., Siesjo, B. K. “缺血细胞死亡中的钙”, 《休克》(Stroke) 29: 705-718 (1998).
- 3) Graham, S. H., Shiraisi, K., Panter, S. S., Simon, R. P., Faden, A. I. “由病灶性脑缺血产生的细胞外氨基酸神经递质变化”, Neurosci. Lett. 110: 124-130 (1990).
- 4) Rothman, S. M., Olney, J. W. “谷氨酸盐及 hypoxic-缺血性脑损伤的病理生理学”, Ann. Neurol. 19: 105-111(1986).
- 5) Siesjo, B. K., Bengtsson, F. “脑缺血、低血糖和发展性抑郁中的钙流入、钙拮抗剂和钙相关性疾病: A unifying hypothesis. “, J. Cereb. Blood Flow Metab. 9: 127-140 (1989).
- 6) Mayer, M. L., Miller, R. J. “哺乳动物神经元中的兴奋性氨基酸受体、第二信使和胞内 Ca^{2+} 调节”, Trends Pharmacol. Sci. 11: 254-260 (1990).
- 7) Osuga, H., Hakim, A. M. “大鼠的病灶性脑缺血中胞外谷氨酸浓度和电压敏感性钙通道功能间的相互关系”, J. Cereb. Blood Flow Metab. 16: 629-636 (1996).
- 8) Choi, D. W. “钙介导的神经毒性: 与具体通道类型的关系和在缺血损伤中的作用”, Trends Neurosci. 11: 465-469 (1988).
- 9) Randall, A. D., Tsien, R. W. Pharmacological dissection of multiple types of Ca^{2+} channel currents in rat cerebellar granule neurons. J. Neurosci. 15: 2995-3012 (1995).
- 10) Turner, T. J., Dunlap, K. “使用次级生物化学测量突触小体神经分

泌的突触前钙通道的药理学表征”，*Neuropharmacology* 34: 1469-1478 (1995).

11) Maubecin, V. A., Sanchez, V. N., Rosato Siri, M.D., Cherksey, B. D., Sugimori, K., Llinas, R., Uchitel, O. D. “在大鼠和小鸡中枢神经系统的突触小体中存在的电压依赖性 Ca^{2+} 通道的药理学表征”，*J. Neurochem.* 64: 2544-2551 (1995).

12) Longa, E. Z., Weinstein, P. R., Carlson, S., Cummins, R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 20: 84-91 (1989).

13) Bowersox, S. S., Singh, T., Luther, R. R. “N型电压敏感性钙通道的选择性阻断在大鼠中保护暂时性病灶缺血后的脑损伤”，*Brain Res.* 747: 343-347 (1997).

14) Takizawa, S., Matsushima, K., Fujita, H., Nanri, K., Ogawa, S., Shinohara, Y. “选择性 N-型钙通道拮抗剂降低胞外谷氨酸盐释放病灶性脑缺血中的梗塞体积”，*J. Cereb. Blood flow Metab.* 15: 611-618 (1995).

15) Asakura, K., Matsuo, Y., Kanemasa, T., Ninomiya, M., “P/Q-型 Ca^{2+} 通道阻断剂 ω -agatoxin IVA 在大鼠中病灶缺血后防止脑损伤”，《脑研究》（*Brain Res.*）7760: 140-145 (1997).

试验实施例 3 (I) 在使用小鼠的福尔马林试验中的镇痛效果

通过低分子多肽 SNX-111 选择性抑制为神经特异性钙通道之一的 N-型钙通道。此外，据报道 SNX-111 在福尔马林试验中通过脊髓给药显示出镇痛作用，该福尔马林试验为镇痛试验中的一种(1)和 2))。因此，在使用小鼠的福尔马林试验(3))中研究在静脉内给药本发明化合物的情况下得到的镇痛效果。

(1) 试验动物

将购自 Japan SLC Co. 的 Ddy 小鼠(雄性，4-7 周大)用于试验。使小鼠初步进食 4 天或更长时间(饲养条件：室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ，空气湿度 $55 \pm 5\%$ ，每 12 小时的光照循环)。将 20 只小鼠以每组大约 20 只将小鼠放入由聚碳酸酯制成的笼中，该笼的地板上铺有布(White Flake, Charles River Co., Ltd., Tokyo)，并饲养。在试验日的上午，将它们送入实验室。使其自由进食作为饲料的 MF(Oriental Yeast Co., Tokyo)。此外，它们自由饮用城

市用水。

(2) 试验化合物

将实施例 7, 20, 47, 49, 58, 63, 64, 198, 199, 209, 189, 123, 124, 219 和 221 用作试验化合物。此外, 作为已知的镇痛药, 使用为麻醉性强力镇痛药的吗啡和为消炎性镇痛药的吲哚美辛, 并将这些药物用作对照药物。

(3) 试验化合物的配制

将本发明化合物溶于 5.28%甘露糖醇中以达到 1mg/ml(10mg/kg)。在试验日称重待配制的试验化合物。另一方面, 将吗啡溶于生理盐水中以达到 3mg/ml(30mg/kg), 并将吲哚美辛悬浮在 0.5%甲基纤维素中以达到 1mg/ml(10mg/kg)。在试验日称重待配制的试验化合物。

(4) 试剂的制备

取样 30 μ L 市售 35.0-38.0%甲醛溶液并加入 970 μ L 生理盐水中。将其用作 3%福尔马林。此外, 福尔马林为 37%甲醛溶液, 且由于所用甲醛溶液的纯度标为 35.0-38.0%, 为试验所制备的 3% 福尔马林准确地为 2.84-3.08%福尔马林。

(5) 剂量、给药途径、实施例数目

将 10mg/kg 本发明化合物静脉内给药(每 10g 体重给药 0.1ml 1mg/ml 溶液)。30mg/kg 吗啡口服给药(每 10g 体重给药 0.1ml 3mg/ml 溶液)。10 mg/kg 吲哚美辛口服给药(每 10g 体重给药 0.1ml 1mg/ml 悬浮液)。每 10g 体重静脉内或口服给药 0.1ml 各溶剂作为对照。各组试验五个实施例。

(6) 试验方法

将 10mg/kg 本发明化合物经由尾静脉静脉内给药, 将 30mg/kg 吗啡口服给药并将 10mg/kg 吲哚美辛口服给药。在分别给药 5、30 和 90 分钟后, 将 20 μ L 3%福尔马林皮下给药于小鼠左后腿的足底, 并将小鼠放入透明塑料制成的观察笼中。在给药福尔马林之后立即测量其中小鼠舔食其左后腿的行为的舔食时间 5 分钟, 并将其计作疼痛指数。将各溶剂类似地作为对照给药。将对照组的舔食时间设定为 100%, 通过下列计算公式计算本发明化合物的抑制率(%)。

公式:

抑制率(%)=(对照组的舔食时间-试验化合物的舔食时间)/(对照组的舔食时间)×100

(7)结果:

与对照组相比,本发明化合物从统计学上显著抑制舔食时间,且抑制率在33-88%范围内。尤其是实施例189以59%的抑制率显示出镇痛作用。另一方面,吗啡以54%的抑制率显示出镇痛作用,而吲哚美辛的抑制率为-38%且没有证实镇痛作用。

也就是说,作为神经特异性钙通道抑制剂,本发明化合物具有与SNX-111(N-型钙通道抑制剂)类似的镇痛作用,具有与吗啡(其与已知的镇痛药相比甚至是麻醉性强力镇痛药)类似的镇痛作用,且进一步具有比吲哚美辛(为消炎性镇痛药)更优异的镇痛作用。因此,本发明化合物对疼痛的治疗和缓解极为有用。

参考文献:

- 1) Annika B. Malmberg 和 Tony L. Yaksh(1994), “脊柱感受伤害性处理中的电压敏感性钙通道: N-和 P-型通道的阻断抑制福尔马林-诱发的伤害感受”, 《神经科学杂志》(The Journal of Neuroscience) 14(8): 4882-4890。
- 2) S. Scott Bowersox, Theresa Gadbois, Tejinder Singh, Mark Pettus, Yong-Xiang Wang 和 Robert R. Luther(1996), “选择性 N-型神经电压敏感性钙通道阻断剂—SNX-111 在急性、持久和神经病疼痛的大鼠模型中产生脊柱防感受伤害”, 《药理学和试验治疗学杂志》(The Journal of pharmacology 和 Experimental Therapeutics) 279(3): 1243-1249。
- 3) Hunskar S, Fasmer OB 和 Hole K(1985), “小鼠中的福尔马林试验——一种评价温和镇痛药的有用技术”, 《神经科学方法杂志》(Journal of Neuroscience Methods) 14(1): 69-76。

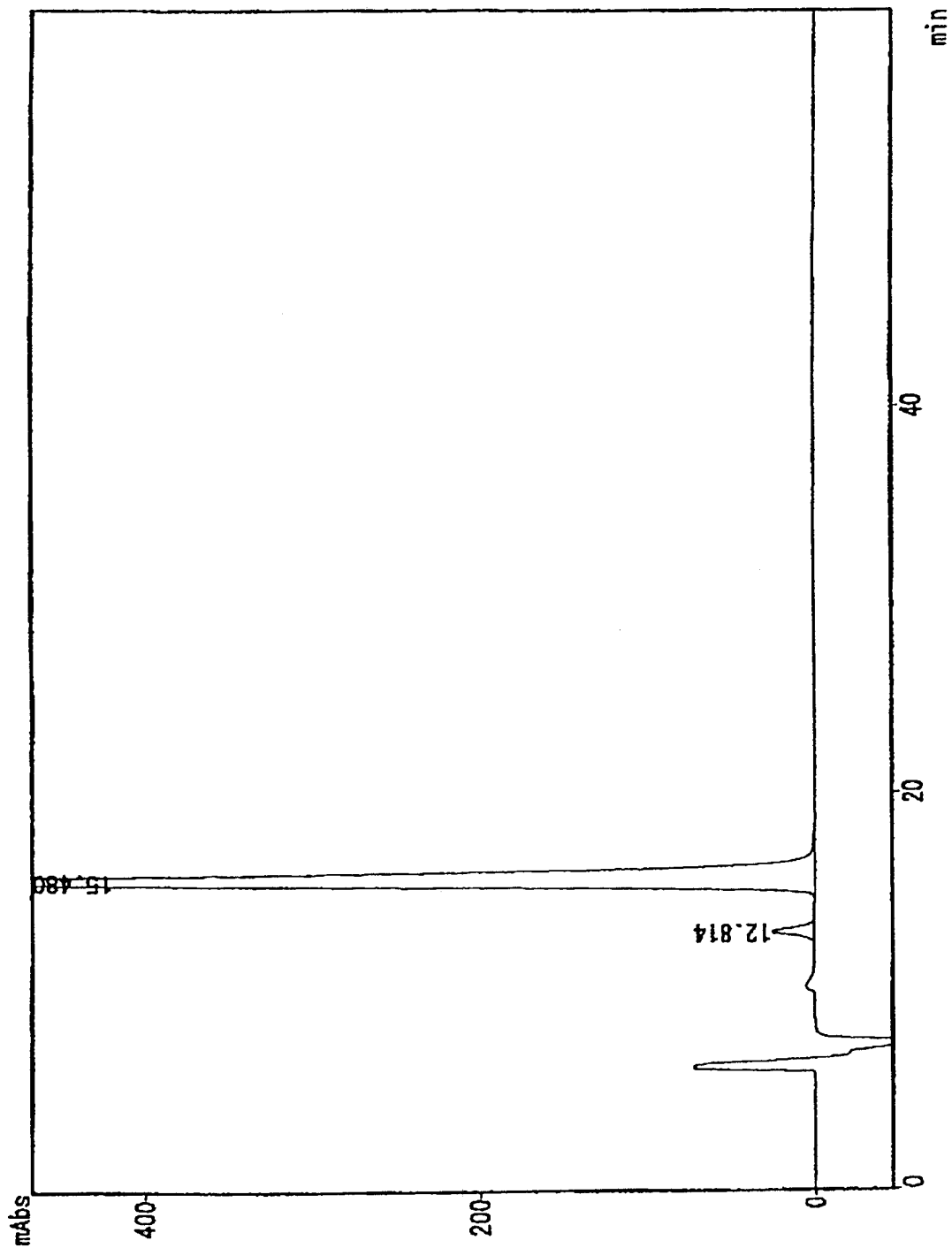


图 1

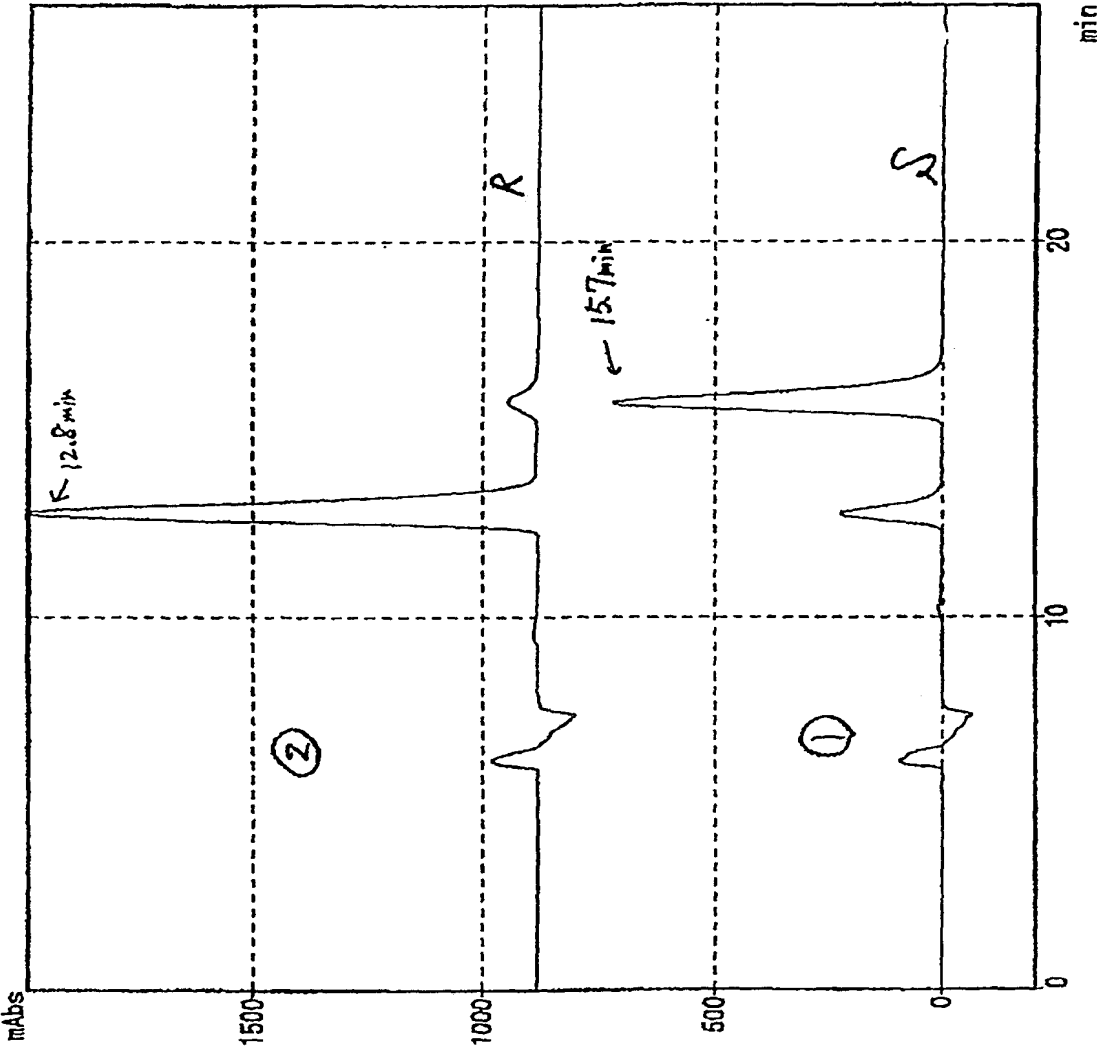


图 2

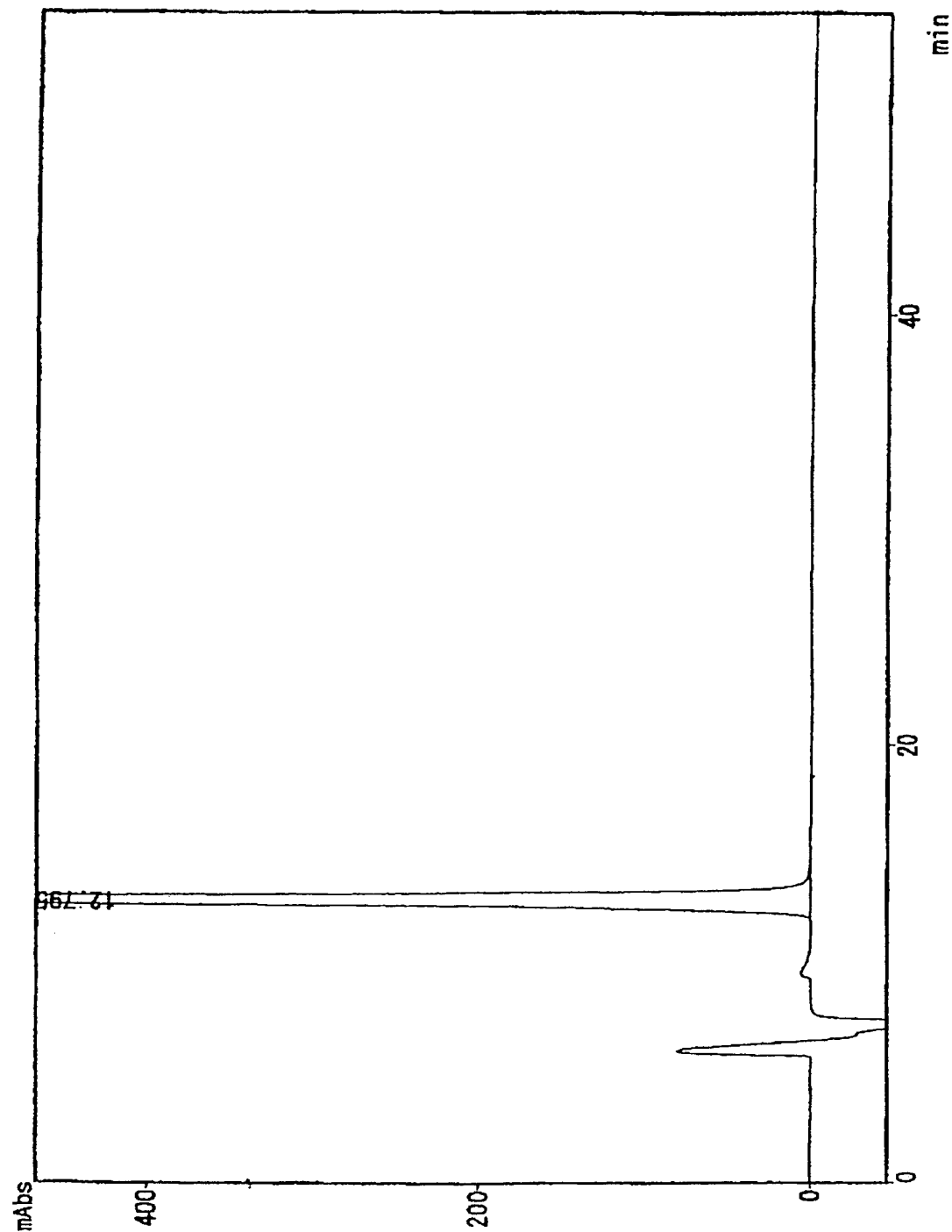


图 3