



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97193520.3

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1100055C

[22] 申请日 1997.3.20 [21] 申请号 97193520.3

[30] 优先权

[32] 1996. 3.29 [33] EP [31] 96200864.5

[86] 国际申请 PCT/EP97/01461 1997.3.20

[87] 国际公布 WO97/36893 英 1997.10.9

[85] 进入国家阶段日期 1998.9.29

[71] 专利权人 杜菲尔国际开发有限公司

地址 荷兰韦斯普

[72] 发明人 R·W·菲恩斯特拉

C·G·科鲁塞

M·T·M·图尔普 W·库佩斯

S·K·龙

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

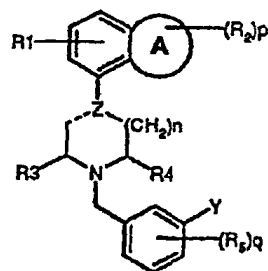
代理人 唐伟杰

权利要求书 4 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 哌嗪和哌啶化合物

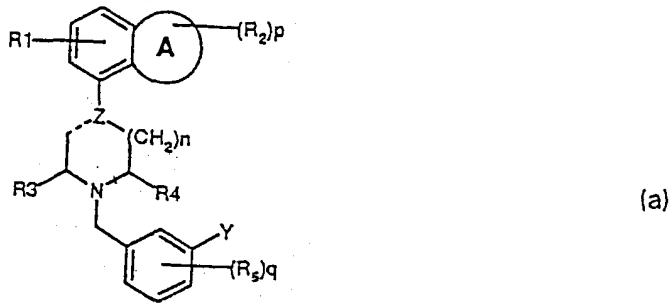
[57] 摘要

本发明涉及一组新的具有令人感兴趣的药理学性质的哌嗪和哌啶化合物。已经发现，式(a)化合物及其盐对多巴胺 D2 和 5-羟色胺 5-HT<sub>1A</sub> 受体具有很强的亲和力，其中 A 代表 5-7 员杂环，其中 1-3 个杂原子选自 O, N 和 S; R<sub>1</sub> 代表氢或氟; R<sub>2</sub> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基或氧基, p 是 0, 1 或 2; Z 代表碳或氮, 当 Z 是氮时虚线是单键, 当 Z 是碳时虚线是单键或双键; R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 分别是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基; n 的值为 1 或 2; R<sub>5</sub> 是卤素, 羟基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基或 C<sub>1-4</sub> 烷基, q 是 0, 1, 2 或 3; Y 是苯基, 呋喃基或噻吩基, 这些基团可以被 1-3 个羟基, 卤素, C<sub>1-4</sub> 烷氧基, C<sub>1-4</sub> 烷基, 氰基, 氨基羰基, 一-或二-C<sub>1-4</sub> 烷基氨基羰基取代基取代。



(a)

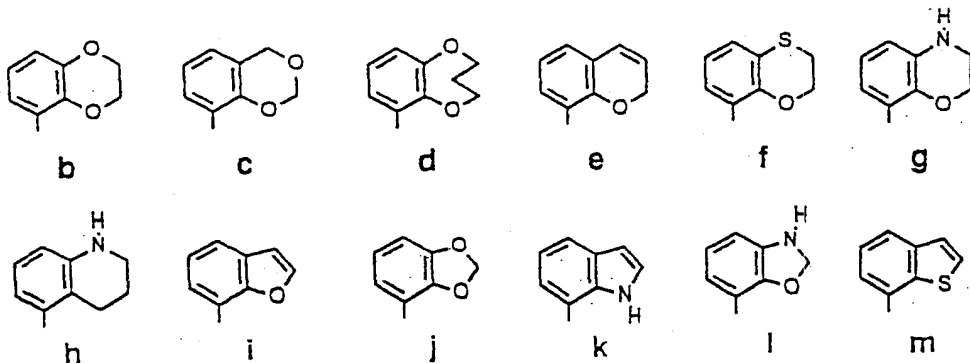
## 1. 下式化合物及其盐



其中

- A 代表 5-7 员杂环，其中 1-3 个杂原子选自 O, N 和 S,
- $R_1$  代表氢或氟,
- $R_2$  是  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{1-4}$  烷氧基或氧基,  $p$  是 0, 1 或 2,
- Z 代表氮, 虚线是单键,
- $R_3$  和  $R_4$  分别是氢或  $C_{1-4}$  烷基,
- $n$  的值为 1 或 2,
- $R_5$  是卤素, 羟基,  $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基,  $q$  是 0, 1, 2 或 3,
- Y 是苯基, 呋喃基或噻吩基, 这些基团可以被 1-3 个羟基, 卤素,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $C_{1-4}$  烷基, 氰基, 氨基羰基, 一-或二- $C_{1-4}$  烷基氨基羰基取代基取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物及其盐, 其特征在于 A 与苯基一起代表式 b-m,



其中  $R_1$  和  $(R_2)_p$  如权利要求 1 定义,  $n$  是 1,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $(R_5)_q$ , Y 和 Z 如权

利要求1定义。

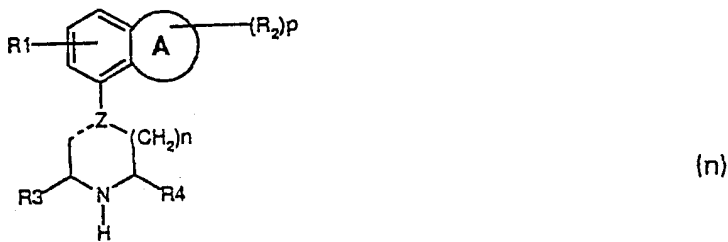
3. 根据权利要求2的化合物及其盐,其特征在于A与苯基一起代表式(b)基团,或具有一个氧的杂环被取代的式(1)基团,Y如权利要求1定义的被取代的苯基且Z是氮。

4. 根据权利要求3的化合物及其盐,其特征在于 $R_3$ 和 $R_4$ 是氢, $R_5$ 是氢,羟基,甲氧基或卤素,Y如权利要求3的定义。

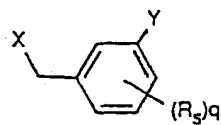
5. 根据权利要求4的化合物及其盐,其特征在于A与苯基一起代表具有一个氧的杂环被取代的式(1)基团, $R_5$ 是氢,Y是苯基。

6. 制备权利要求1的化合物的方法

a) 式(n)化合物

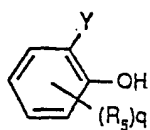


与下式化合物反应



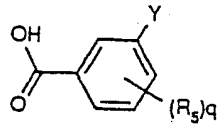
其中X是离去基团;或

b) 式(n)化合物与下式化合物



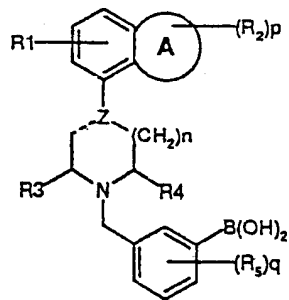
和甲醛反应；或

c) 式 (n) 化合物与下式化合物反应



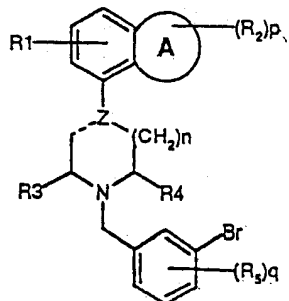
然后进行酮基还原；或

d) 下式化合物

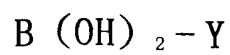


与化合物 Y-Br 反应；或

e) 下式化合物



与下式化合物反应



其中结构式中的符号具有权利要求1中的含义。

7. 药物组合物，至少含有一种作为活性成分的权利要求1定义的化合物。

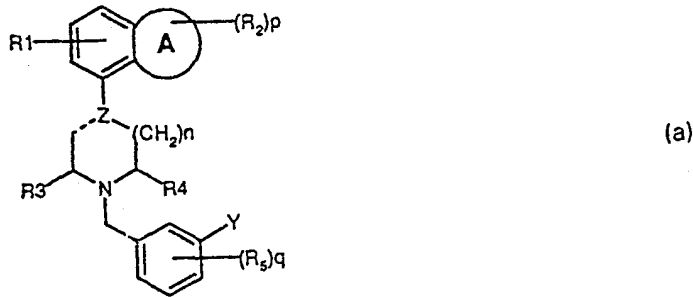
8. 制备药物组合物的方法，其特征在于通过将权利要求1的化合物制成适当的给药形式制备权利要求7的组合物。

9. 权利要求1-5任一要求的化合物在制备用于治疗 CNS 疾病药物中的用途。

## 哌嗪和哌啶化合物

本发明涉及一组新的具有令人感兴趣的药理性质的哌嗪和哌啶化合物。

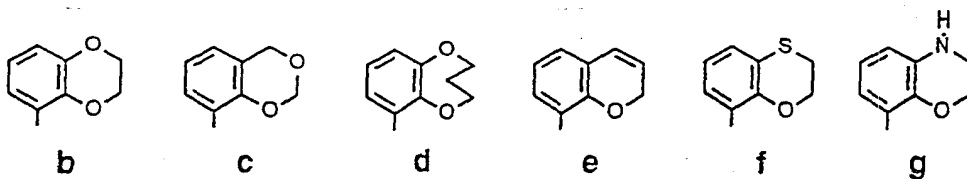
已经发现，式(a)化合物及其盐具有令人感兴趣的药理性质，

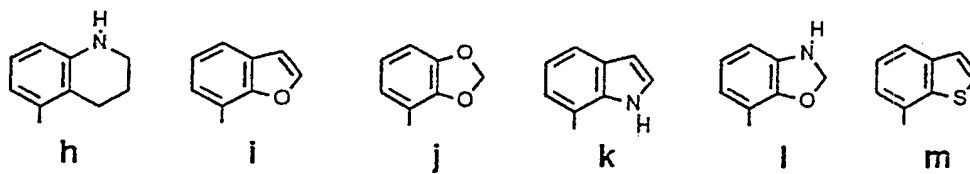


其中

- A 代表 5 - 7 员杂环，其中 1 - 3 个杂原子选自 O，N 和 S，
- $R_1$  代表氢或氟，
- $R_2$  是  $C_1 - 4$  烷基， $C_1 - 4$  烷氧基或氧基，p 是 0，1 或 2，
- Z 代表碳或氮，当 Z 是氮时虚线是单键，当 Z 是碳时虚线是单键或双键，
- $R_3$  和  $R_4$  分别是氢或  $C_1 - 4$  烷基，
- n 的值为 1 或 2，
- $R_5$  是卤素，羟基， $C_1 - 4$  烷氧基或  $C_1 - 4$  烷基，q 是 0，1，2 或 3，
- Y 是苯基，呋喃基或噻吩基，这些基团可以被 1 - 3 个羟基，卤素， $C_1 - 4$  烷氧基， $C_1 - 4$  烷基，氰基，氨基羰基，一-或二-  $C_1 - 4$  烷基氨基羰基取代基取代。

优选的本发明化合物是其中 A 与苯基一起代表式 b - m，其中  $R_1$  和  $(R_2)_p$ ，n 是 1， $R_3$ ， $R_4$ ， $(R_5)_q$ ，Y 和 Z 定义如上的式(a)化合物及其盐。

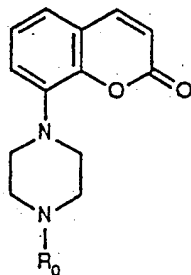




特别优选的是其中 A 与苯基一起代表式(b)基团, 或具有一个氧的杂环被取代的式(l)基团, Y 是被上述基团取代的苯基且 n 是 1, R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 是氢, R<sub>5</sub> 是羟基, 甲氧基或卤素, q 是 0 或 1, Z 是氮的式(a)化合物及其盐。

更加特别优选的是其中 A 与苯基一起代表具有一个氧的杂环被取代的式(l)基团, q 是 0, Y 是苯基的式(a)化合物及其盐。

根据 EP 0650964 已知, 下式化合物通过与 5 - HT 受体结合作用于中枢神经系统,



其中 R<sub>0</sub> 是 C<sub>1</sub> - 4 烷基, 该化合物可以在苯基和/或杂环基和/或哌嗪基部分被取代。尤其是这些化合物与 5 - HT 受体的亚型, 即 5 - HT<sub>1A</sub> 和 5 - HT<sub>1D</sub> 受体结合。

现已出人意料地发现, 本发明化合物对多巴胺 D<sub>2</sub> 和 5 - 羟色胺 5 - HT<sub>1A</sub> 受体(对两种受体类型 pK<sub>i</sub> 为 7.0 - 9.5 范围)表现出很强的亲和力。两者的结合对于治疗精神分裂症和其它精神病是有效的, 而且, 可用于所有病症(如阳性症, 阴性症和两性失调)的更完全的治疗。

该化合物对于多巴胺 D<sub>3</sub> - 和 D<sub>4</sub> - 受体表现出部分激动或拮抗的各种活性。一些化合物对于多巴胺受体表现出类激动效果, 但它们显然拮抗阿朴吗啡引起的小鼠攀援行为(口服, ED<sub>50</sub> 值 < 1mg/kg)。该化合物表现出 5 - HT<sub>1A</sub> 受体激动的各种活性, 而且不同程度的诱发 5 - 羟色胺行为综合征。

本发明化合物在临床相关抗精神活动(例如有条件回避响应; Van der Heyden & Brodford, 《大脑行为研究》(Behav. Brain Res.), 1988,31:61-67), 抗抑郁(例如低速率响应的增强差异; Van Hest 等人, 《神经药理学》(Psychopharmacology),1992,107:474-479)和抗焦虑(例如抑制紧张诱发的应激反应; Van der Poel 等人, 《神经药理学》(Psychopharmacology),1989,97:147-148)敏感治疗模型中是活性的。

相反,对临床相关多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗,所述化合物对于产生更啮齿动物的僵住症是低活性的并且比已有的抑制精神药剂诱发低的脊椎束外副作用。

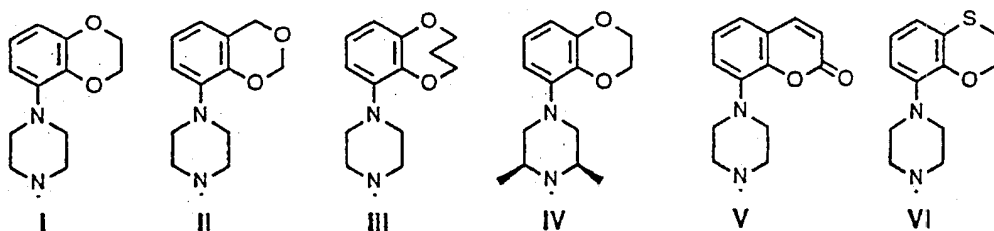
这些化合物对 5-HT<sub>1A</sub> 受体固有的激动作用可具有降低诱发脊椎束外作用的趋势并且这种治疗作用在抗抑郁和抗焦虑行为敏感模型中已观察到。

本发明化合物对于治疗由于多巴胺能或血清素能 (serotonergic) 系统紊乱引起的中枢神经系统疾患或疾病,例如,帕金森疾病,攻击症,焦虑,孤僻症,眩晕,抑郁,识别和记忆紊乱,特别是精神分裂症和其它精神病是有价值的。

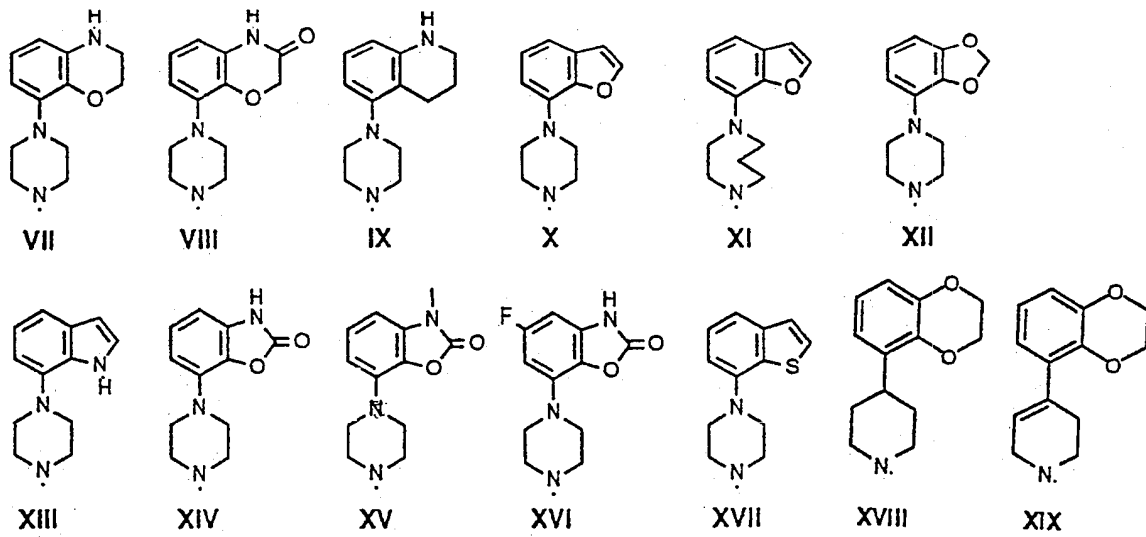
本化合物与适当的酸结合可以形成可药用酸加成盐,例如,盐酸,硫酸,磷酸,硝酸,以及有机酸,如柠檬酸,富马酸,马来酸,酒石酸,乙酸,苯甲酸,对甲苯磺酸,甲磺酸和萘磺酸。

可以通过常用方法用辅助物质如液体和固体载体材料将本发明化合物制成给药形式。

根据下述一些方法(A至E)得到本发明化合物。用于这些方法的哌嗪,高哌嗪和哌啶表示为 I-H 至 XIX-H,其中 I - XIX 代表下列基团:







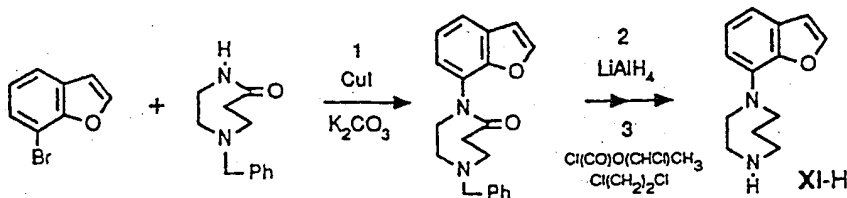
A1

用于本发明化合物制备的哌啶 XVIII-H 和 XIX-H (见 OA<sub>1</sub>) 的合成方法类似于 WO 94-GB 1507 所述。

除了 XI-H, XIII-H 和 XV-H (见下文) 之外, 用于本发明化合物制备的哌啶 (见 A<sub>1</sub>) 的合成方法如 EP 0189612 所述。

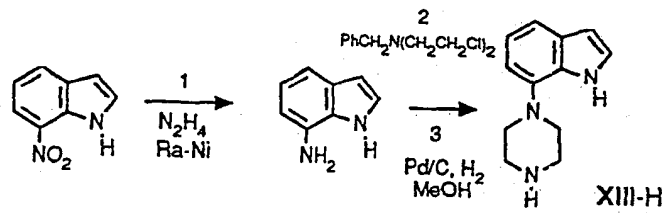
高哌啶 XI-H 和哌啶 XIII-H 和 XV-H 是新的化合物, 它们的制备方法如下 (路线 A.i - A.iii)。

### XI-H 的制备



路线 A.i

### XIII-H 的制备

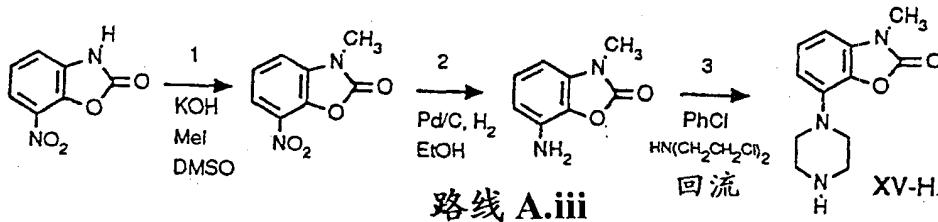


### 路线 A.ii

步骤 1 - 3 (路线 A.iii) :

7-硝基-吲哚已经在 S.M. Parmerter 等人, 《美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.)》, 80 (1958), 4621 - 2 中有所描述。步骤 1, 2 和 3 的进行类似于 EP 0650964 所述合成方法。

### XV-H 的制备

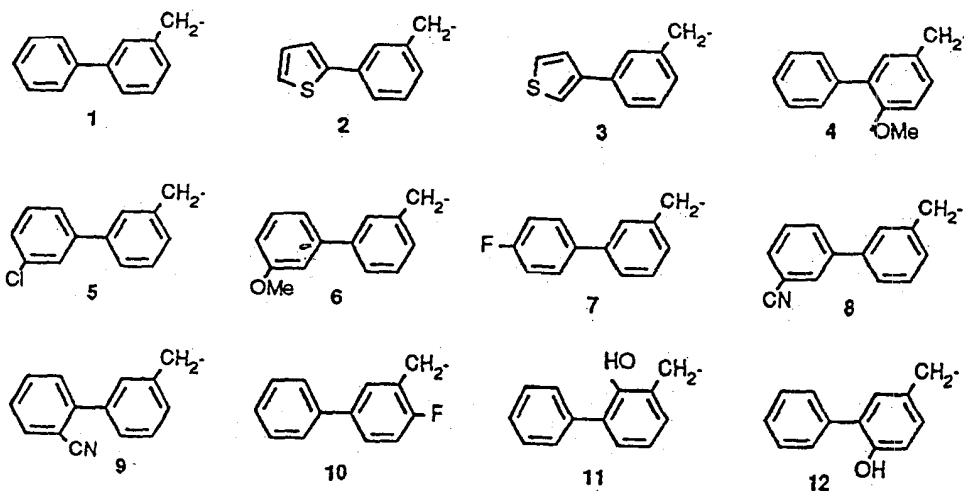


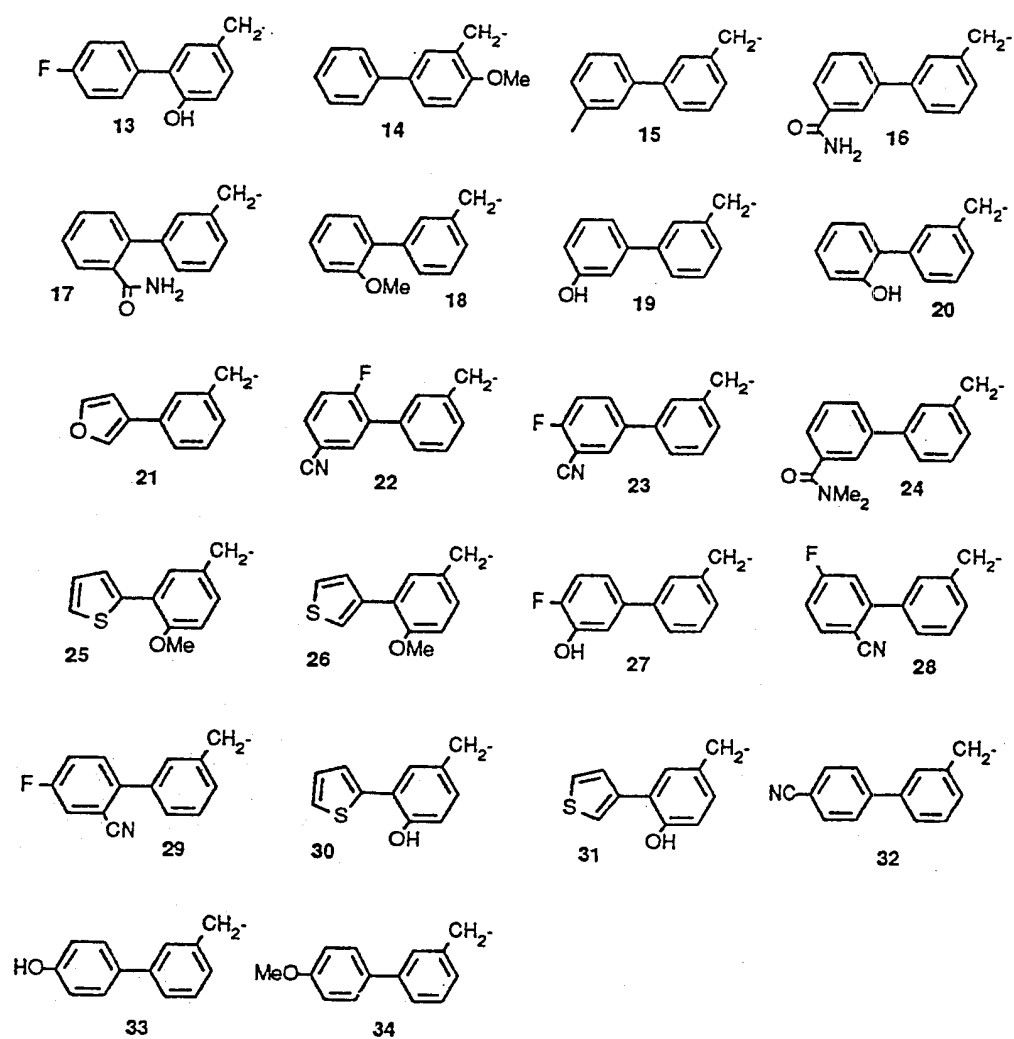
### 路线 A.iii

路线 A.i 的步骤 1 - 3 和路线 A.iii 的步骤 1 在实施例中详述, 路线 A.iii 的步骤 2 和 3 类似于 EP 0189612 所述。

化合物 I-H 至 XIX-H 中 N-H 部分的 H 原子可以通过 5 种不同的化学方法 (A, B, C, D 和 E, 见下文) 用 Q 基团置换, 最后得到本发明化合物。A2 给出 Q1 - Q34 的涵义。

### Q 基团

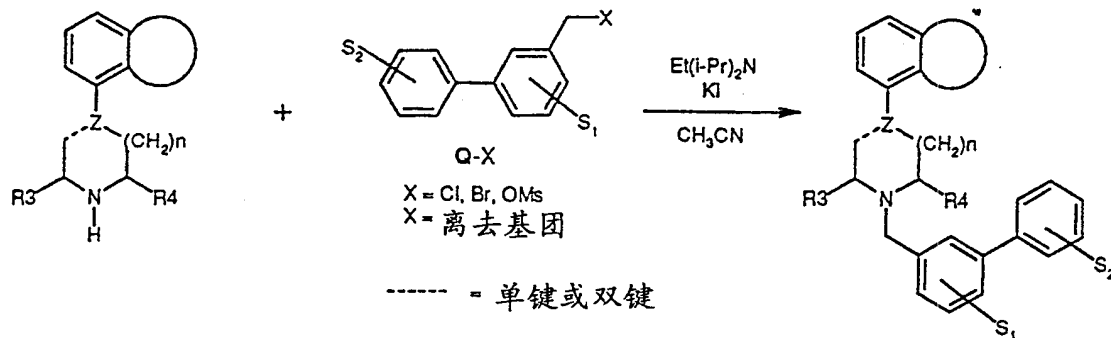




2

### 合成路线 A

化合物 A1 - A14 和 A16 - A28 按路线 A1 (见下文) 所述进行合成。将哌嗪 (I-H 至 VI-H 和 VIII-H 至 XVII-H) 与 Q-X (X = Cl, Br, OMs) 在乙腈中反应, Et(i-Pr)<sub>2</sub>N 作为碱, 在一些情况下加入 KI。可以用 Et<sub>3</sub>N 代替 Et(i-Pr)<sub>2</sub>N。

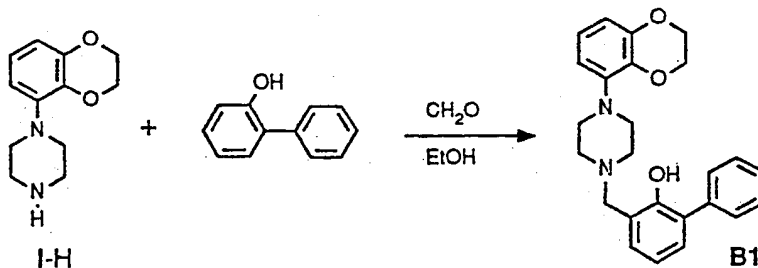


#### 路线 A1

下列合成路线 B - E 并不限于哌嗪的的制备, 也可用来制备哌啶。

### 合成路线 B

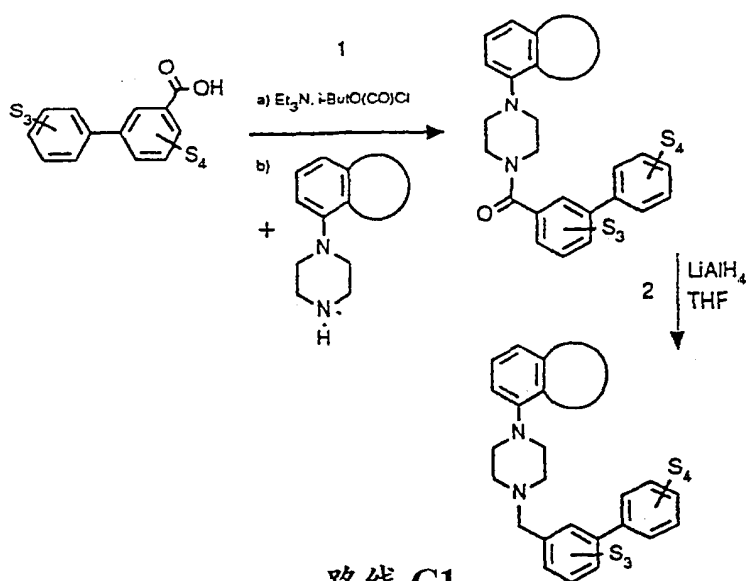
也可以根据路线 B1 (见下文) 所述合成方法制备化合物。将哌嗪 I-H 与 2-苯基苯酚和甲醛在 EtOH 中反应。



#### 路线 B1

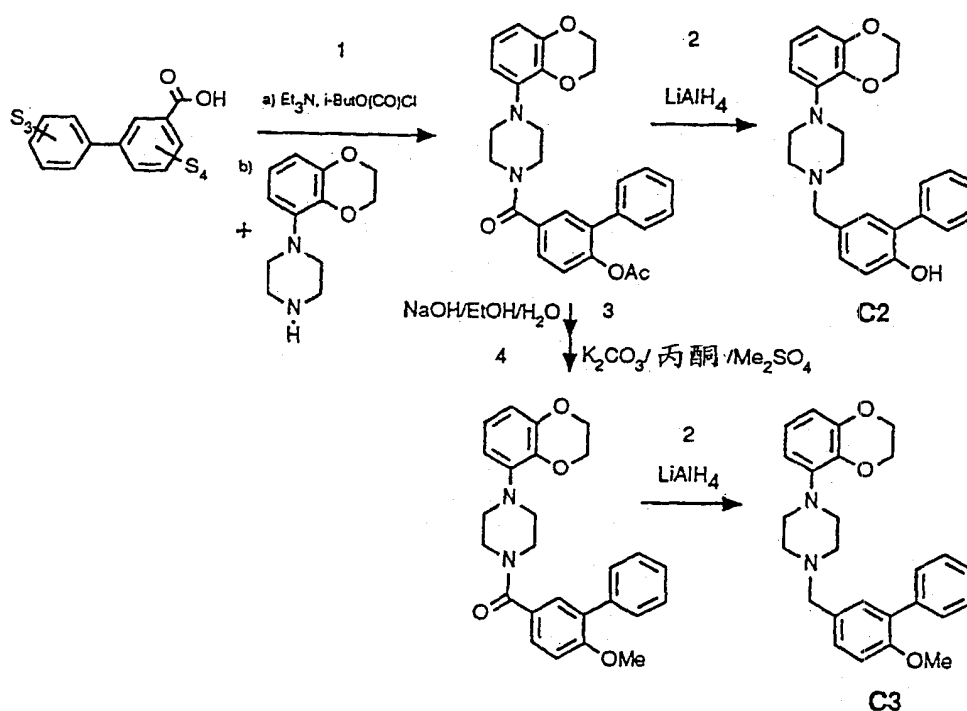
### 合成路线 C

根据路线 C1 (见下文) 所述合成方法制备化合物 C1 - C4。将苯基哌嗪与几个间位取代的苯基-苯甲酰氯反应生成对应的酰胺。然后加入 LiAlH<sub>4</sub> 将酰胺还原成化合物 C1 - C4。



路线 C1

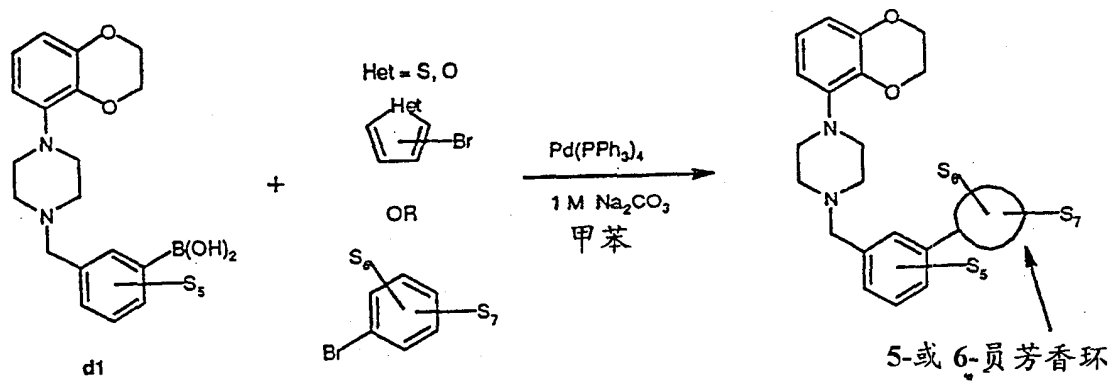
化合物 C2 和 C3 的制备如路线 C2 所示。



路线 C2

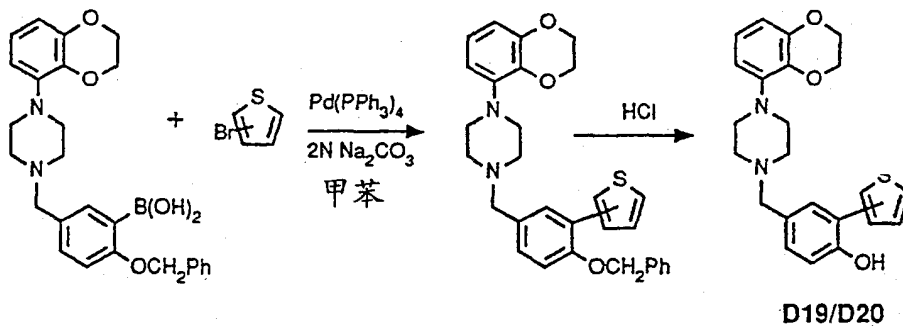
### 合成路线 D

根据路线 D1 (见下文) 所述合成方法制备化合物 D1 - D18 和 D21 - D23。将芳基硼酸与芳族溴化物在碱性条件下在催化量的  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  存在下反应。该所谓“铃木(Suzuki)”反应产生 C - C 偶合终产物 D。



### 路线 D1

根据路线 D2 所示变化的合成方法制备化合物 D19 和 D20。

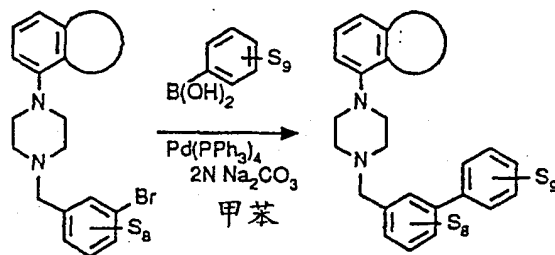


### 路线 D2

在上述 Suzuki 反应发生之后用标准方法，例如，E2 所述方法（路线 E2），经过水解除去保护性苄基（例如，用热浓 HCl）。

### 合成路线 E

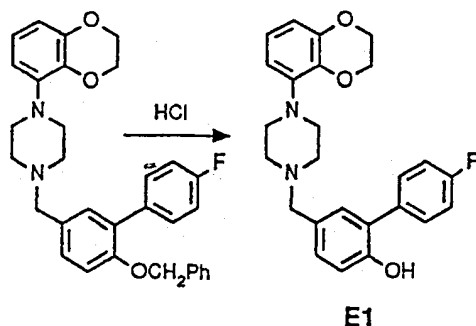
根据路线 E1 所述合成方法制备化合物 E2 和 E3。尽管中间体不同，但同样采用合成路线 D 所述的 Suzuki 反应。



### 路线 E1

根据路线 E2 所示变化的合成方法制备化合物 E1。除了进行路线 E1

所述合成之外，还要进行保护性苄基的水解。



### 路线 E2

下面实施例将详细描述式(a)化合物和一些中间体化合物的制备。

#### 实施例 1

##### 方法 A1 (路线 A1) :

将 1.0g (4.3mmol) 哌嗪 III-H 和 1.2g (4.7mmol) Q1-Br 加到 20mL CH<sub>3</sub>CN 中，然后加入 0.52g (5.1mmol) Et<sub>3</sub>N 和少量 KI。搅拌反应混合物，并在 3 个大气压的氮气中回流 16 小时。冷却混合物后真空除去溶剂，将留下的剩余物溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，依次用 0.5N NaOH 和盐水 (2X) 洗涤。有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。除去干燥剂后真空除去溶剂，留下剩余物。快速柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 洗脱剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1) 分离后得到化合物 A11 (游离碱, 见表 A1)。接着，将剩余物溶解于乙醚，并加入 1 当量 1N HCl/EtOH。产生沉淀并生成 0.98g (2.3mmol, 52%) 纯 A11。

HCl m.p.: 228-30 °C. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.18 (m, 2H), 3.09(宽峰, 2H), 3.3-3.7(宽峰组, 6H), 4.21(m, 4H), 4.30(s, 2H), 6.59(dd, J=1 和 8 Hz, 1H), 6.71(dd, J=1 和 8 Hz, 1H), 6.82(t, J=8 Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 7.47(m, 2H), 7.53(t, J=8 Hz, 1H), 7.62-7.74(一组, 4H), 7.90(t, J=2 Hz, 1H), 12.9(宽峰, 1H)。

根据上述方法可用类似方法制成化合物 A1 - A14 和 A16 - A28, 见汇总表 A1。类似于方法 A5 (见下文) 用 LiAlH<sub>4</sub>/THF 还原化合物 A14 可制成化合物 A15 (化合物 A14 的还原反应不是在室温而是在回流温度进行)。

d = 分解

表 A1

化合物编号	哌嗪	Q	X	盐	熔点 °C
A1	I	1	Br	HCl	221-3
A2	XIV	1	Br	HCl	304-6
A3	IX	1	Br	2HCl	258-60 d
A4	X	1	Br	2HCl	218-9
A5	XI	1	Br	2HCl	188-9
A6	XIV	2	OMs	HCl	284-6 d
A7	XIV	3	OMs	碱	198-200
A8	XIV	4	OMs	HCl	265-70 d
A9	VI	1	Br	FUM	> 70 d
A10	XII	1	Br	HCl	212-5
A11	III	1	Br	HCl	228-30
A12	II	1	Br	HCl	218-20
A13	V	1	Br	HCl	235-7
A14	VIII	1	Br	碱	180-2
A15	VII	1	Br	HCl	150-60
A16	XV	1	Br	HCl	254-5 d
A17	XIV	5	OMs	HCl	251-2
A18	XIV	6	OMs	2HCl	177-80
A19	XIV	7	OMs	HCl	296-7 d
A20	XIV	8	Cl	HCl	260-1 d
A21	XIV	9	Cl	HCl	287-90 d
A22	XIV	10	Br	HCl	290-1 d
A23	XVII	1	Br	HCl	255-7 d
A24	XIII	1	Br	HCl	>245 d
A25	IV	1	Br	FUM	90
A26	XVI	1	Br	HCl	275-9 d
A27	XVIII	1	Br	HCl	243-5
A28	XIX	1	Br	HCl	183-6 d

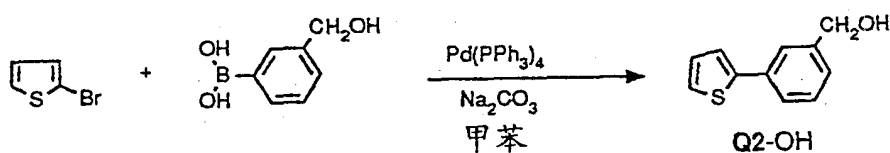


## 用于方法 A 的中间体

### 中间体 Q-X:

Q2-OH, Q3-OH 和 Q5-OH 至 Q9-OH: 实施例 ( Q2-OH ), 见路线 A2: 在碱性条件下和催化量  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  存在下将芳基硼酸与芳族溴化物反应。该所谓“铃木(Suzuki)”反应产生 C - C 偶合的中间体 Q-OH。所用硼酸很容易从相应的溴化物得到, 例如, 用 D. Janietz 等人, 《合成 (Synthesis)》, (1993), 33 所述一般方法制成, 该文全部在此引作参考。

### 方法 A2 (路线 A2):


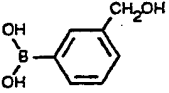

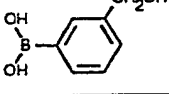

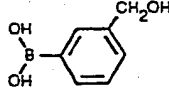

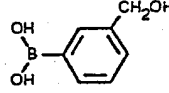
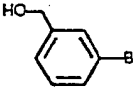
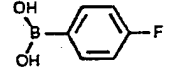

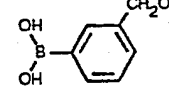

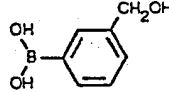


### 路线 A2

将 10mL 二甲氧基 - 乙烷在 1 个大气压的氮气中回流, 之后, 将溶剂冷却。然后, 加入 0.85mL (1.43g, 8.8mmol) 2 - 溴 - 噻吩, 并在溶液中鼓入氮气 10 分钟。然后, 在溶液中加入 0.4g (0.35mmol, 0.04eq)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。搅拌 10 分钟后加入 8.5mL 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ , 然后在反应混合物中加入溶解在约 2ml EtOH 中的 1.25g (8.2mmol) 3 - (羟基甲基) - 苯基硼酸。将反应混合物加热至回流 4 小时, 然后停止加热, 在室温搅拌反应物 16 小时。用硅藻土滤出形成的沉淀, 用 EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$  洗涤滤饼。用 EtOAc 萃取滤液, 合并的有机相在  $\text{MgSO}_4$  上干燥。除去干燥剂后蒸发滤液中的溶剂, 得到 2.1g 油。快速色谱 (  $\text{SiO}_2$ , 洗脱剂: 甲基 - 叔丁醚 / 己烷 1/1 ) 分离后得到 0.85g (4.5mmol, 51%) 所要产物 Q2-OH。

用类似方法合并表 A2 给出的芳族溴化物和硼酸, 制成下列间位取代的苜醇 Q-OH。

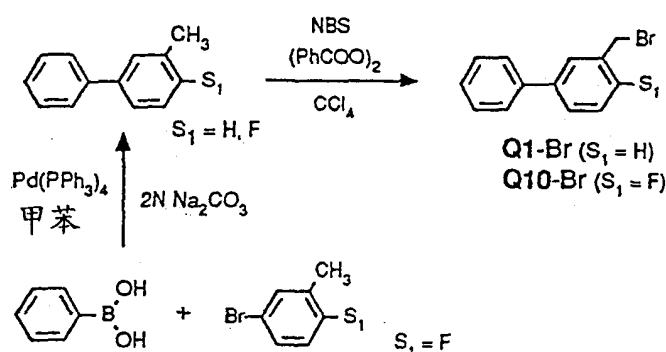
表 A2

Q-OH	溴化物	硼酸
Q2-OH		
Q3-OH		
Q5-OH		
Q6-OH		
Q7-OH		
Q8-OH		
Q9-OH		

通过标准方法（例如，MsCl和Et<sub>3</sub>N的EtOAc）表A2中提到的所有Q-OH都可以被成功地转化成相应的甲苯磺酸酯。但是，对于Q8-OH和Q9-OH，不能得到相应的甲苯磺酸酯，但用HCl处理后可以得到相应的氯化物Q8-Cl和Q9-Cl。后二者在路线A1的反应中是极好的烷基化剂。

中间体 Q1-Br，见路线 A3：

在催化量过氧化二苯甲酰存在下通过N-溴-琥珀酰胺（NBS）的作用对间-苯基-甲苯（S<sub>1</sub> = H）进行溴化。



路线 A3

方法 A3（路线 A3）：

**Q1-Br：**将 3g (29.8mmol) 3-苯基-甲苯和 5.3g (29.8mmol) N-溴-琥珀酰胺（NBS）溶解于 30mL CCl<sub>4</sub>。加入少量二苯甲酰基过氧化物并将反应混合物回流 10 小时。在此期间加入极少量二苯甲酰基过氧化物。冷却后用 CCl<sub>4</sub> 和水稀释反应混合物。将此两相体系用 2N NaOH 碱化，然后搅拌。有机相用 1N NaOH 和水洗涤，然后 MgSO<sub>4</sub> 干燥。除去干燥剂后真空除去溶剂，留下 8.0g 剩余物。将其经柱色谱（SiO<sub>2</sub>，洗脱剂：Et<sub>2</sub>O/石油醚 1/9）纯化，得到 5.3g (21.5mmol, 72%) 纯中间体 Q1-Br。

对于 Q10-Br，可以通过类似方法 A2 的 Suzuki 反应由苯基硼酸和 2-氟-5-溴-甲苯制成所要的 2-氟-5-苯基-甲苯（S<sub>1</sub> = F）。见路线 A3。

**Q4：**

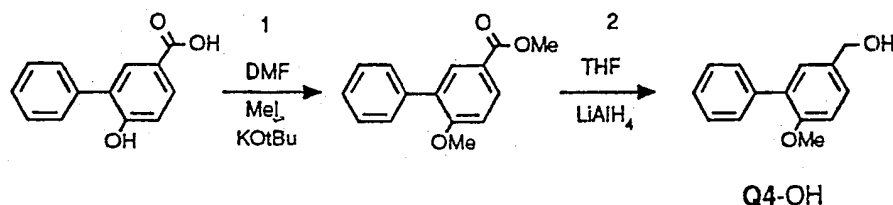
实施例（Q4-OH），见路线 A4：

通过 MeI/KOtBu 的作用对 3-苯基-4-羟基-苯甲酸（其制备方法

见美国专利 4873367 ) 进行二甲基化, 生成相应的甲氧基-苯甲酸甲酯, 之后, 可用  $\text{LiAlH}_4$  将其还原成 Q4-OH。

#### 方法 A4 (路线 A4) :

步骤 1: 将 4.0g (19mmol) 3-苯基-4-羟基-苯甲酸溶解于 70mL DMF, 并在其中加入 4.6g (41mmol)  $\text{KOtBu}$ , 然后将混合物搅拌 30 分钟。之后, 加入 3.0g (21mmol) MeI, 在室温搅拌反应混合物 14 小时, 在此期间加入第二批等量 MeI。真空除去溶剂, 将留下的剩余物溶解于 EtOAc。所得溶液与 2N NaOH 混合在一起振荡。有机相经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 除去干燥剂和溶剂后得到 3.65g (16.0mmol, 84%) 相当纯的 3-苯基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯。它无需进一步纯化即可用于方法 A5 所述还原反应。



#### 路线 A4

#### 方法 A5 (路线 A5) :

步骤 2: 将 0.68g (18mmol)  $\text{LiAlH}_4$  加到 20mL 无水 THF 中, 并在氮气中搅拌。接着, 将溶解在 60mL 无水 THF 中的 3.65g (16.0mmol) 3-苯基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯滴加到  $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$  混合物中。在室温继续搅拌 1 小时。冷却 (冰/水) 反应混合物, 并加入混有 THF 的 0.7mL 水和 1.4mL 2N NaOH。然后将混合物回流 10 分钟, 之后, 滤出盐。该盐用热 THF 洗涤, 并将洗液与滤液合并。真空除去溶剂后得到 3.1g (14.5mmol, 90%) 相当纯的 Q4-OH。它无需进一步纯化即可用于甲苯磺酸 Q4-OMs 的制备。可将其用于路线 A1 的反应, 最后得到化合物 A8。

#### 实施例 2

#### 方法 B1 (路线 B1) :

将 3.74g (17.0mmol) 哌嗪 I-H 和 3.0g (17.0mmol) 2-苯基-苯酚溶解于 80mL 无水 EtOH。搅拌溶液时加入 2.0ml (24.0mmol) 37% 的  $\text{CH}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ , 搅拌持续 48 小时。之后, 真空浓缩反应混合物, 留下的剩

余物进行快速柱色谱分离 (  $\text{SiO}_2$ , 洗脱剂:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /石油醚 1/1 )。首先分离出 2 - 苯基 - 苯酚的未反应部分, 然后改变洗脱剂, 将 100 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  换成  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 99/1, 得到 1.70g (4.2mmol, 25%) 混合物 B1, 为游离碱。

m.p.: 174-5 °C.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 2.65( 一组, 8H), 3.83(s, 2H), 4.27(m, 4H), 6.48(dd,  $J=1.5$  和  $J=8$  Hz, 1H), 6.59(dd,  $J=1.5$  和  $J=8$  Hz, 1H), 6.76(t,  $J=8$  Hz, 1H), 6.87(t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.05(dd,  $J=1.5$  和  $J=8$  Hz, 1H), 7.28(dd,  $J=1.5$  和  $J=8$  Hz, 1H), 7.32(m, 1H) 7.42(t,  $J=8$  Hz 2H), 7.61(m, 2H), 11.4( 宽峰 s, 1H).

表 B

化合物编号	哌嗪	Q	盐	熔点 ( °C )
B1	I	11	碱	174 - 5

### 实施例 3

#### 方法 C1 ( 路线 C1 )

步骤 1: 在氮气下, 将 0.8g(3.4mmol) 3 - ( 3 - 甲氧基 - 苯基 ) 苯甲酸和 0.65ml  $\text{Et}_3\text{N}$  溶解在 15ml THF 中。将溶液冷却至 0 °C 并在搅拌的同时加入 0.42ml  $i\text{-ButO}(\text{CO})\text{Cl}$ 。30 分钟后, 将溶解在 5ml 无水 THF 中的 0.71g(3.2mmol) I-H 加到上述溶液中。使反应混合物升至室温并继续搅拌 16 小时。之后将反应混合物用 2N NaOH 处理, 然后用 EtOAc 萃取两相。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相。除去干燥剂后真空除去溶剂, 将剩余物经过柱色谱分离 (  $\text{SiO}_2$ , 洗脱剂: EtOAc/石油醚 1/1 )。产量: 0.75g ( 1.7mmol, 52 % ) 相应的酰胺。

步骤 2: 将 0.9g  $\text{LiAlH}_4$  悬浮在 20ml 无水 THF 中, 将所得悬浮液升至回流温度之后向其中加入溶解在 15ml 无水 THF 中的 0.7g(1.6mmol) 酰胺 ( 步骤 1 的产物 )。继续回流 15 分钟后, 将反应混合物冷却 ( 冰/水 ) 并且非常小心加入 0.9g  $\text{H}_2\text{O}$ 。接着加入 1.8ml 2N NaOH 和 0.9g  $\text{H}_2\text{O}$ , 然后将混合物再回流 20 分钟。冷却至室温并过滤得到剩余物, 将其用 EtOAc 洗涤。合并滤液并用  $\text{MgSO}_4$  干燥洗液。除去干燥剂后真空除去溶剂, 将

剩余物经过柱色谱分离 (  $\text{SiO}_2$ , 洗脱剂:  $\text{EtOAc}$  )。产量: 0.57g ( 1.4mmol, 85 % ) 纯游离碱 C1。将其溶解在  $\text{EtOAc}$  并通过加入 1N  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  转化为  $\text{HCl}$  盐, 得到 0.5g 纯  $\text{C1.HCl}$ 。

m.p.: 165-7 (dec.).  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 3.24(宽峰, 2H), 3.42-3.58(一组, 4H), 3.64-3.84(宽峰, 2H), 3.90(s, 3H), 4.26(m, 4H), 4.30(s, 2H), 6.67(宽峰 d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.79(t,  $J=8$  Hz, 1H), 6.93(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.38(t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.52(t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.65(宽峰 d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.69(宽峰 d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.92(宽峰 s, 1H), 13.2(宽峰, 1H)。

### 方法 C2 (路线 C2)

步骤 1 和 2: 该反应类似于方法 C1, 步骤 1 和 2 (路线 C1)。

步骤 3: 将 1.1g(2.4mmol) 乙酸酯悬浮在 150ml  $\text{EtOH}$  和 15ml  $\text{H}_2\text{O}$  中, 然后加入 1.5g(37.5mmol)  $\text{NaOH}$ 。将反应混合物搅拌 16 小时然后真空除去  $\text{EtOH}$ 。将剩余部分用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液处理并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将合并的有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去干燥剂后真空除去溶剂, 剩余物中 0.97g(2.3mmol, 97 %) 含有相应的纯苯酚衍生物。

步骤 4: 将 0.98g(2.3mmol) 苯酚衍生物 (步骤 3 得到的) 溶解在 15ml 丙酮中, 向其中加入 1.5g 粉末  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 。搅拌, 加入 0.3ml  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , 然后将反应混合物回流 2 小时。当反应混合物达到室温后, 真空除去溶剂。向剩余部分加入 30ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 然后将反应混合物煮沸 45 分钟。冷却反应混合物后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去干燥剂后真空除去溶剂, 剩余物为 0.95g(2.2mmol, 96 %) 相应的纯 O - 甲基化的苯酚衍生物。

化合物 C4 的合成类似类似于 C2 所述。

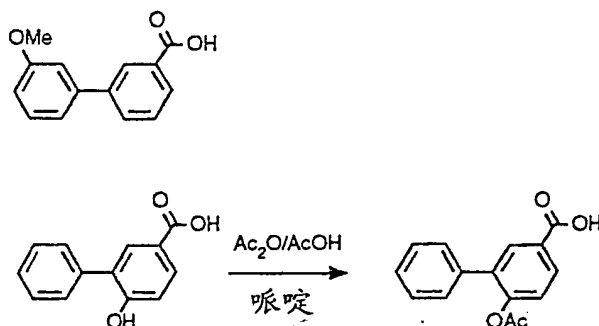
表 C 中概括下列化合物。

表 C

d=分解

化合物编号	哌嗪	Q	盐	熔点 (°C)
C1	I	6	HCl	165 - 7 d
C2	I	12	碱	197 - 8
C3	I	4	HCl	>148 d
C4	XIV	12	HCl	255 - 7

### 用于路线 C 的中间体



### 路线 C.3

3 - (3 - 甲氧基 - 苯基) 苯甲酸 (路线 C3) 类似于 W. G. Dauben 等人《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc.,) 75,(1953), 4969 - 73 所述方法制备。3 - 苯基 - 4 - 乙酰氧基 - 苯甲酸 (路线 C3) 从 3 - 苯基 - 4 - 羟基苯甲酸用标准方法制备, 参见路线 3。该化合物的合成已经公开在美国专利 4873367 中。

### 实施例 4

#### 方法 D1 (路线 D1):

在氮气下, 将 0.4g(2.8mmol) 4 - 溴 - 苯酚溶解在 5ml 甲苯中。向该溶液中加入溶解在 5ml 热 EtOH 中的 97.5mg (0.084mmol, 0.3 当量) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 2.8ml 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 1.0g(2.8mmol) 硼酸 d1(S<sub>5</sub>=H)。将所得混合物在 90 °C 剧烈搅拌 4 小时。反应混合物达到室温后, 将其用 EtOAc 和少量水稀释。然后用 EtOAc 萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤并用

MgSO<sub>4</sub> 干燥。除去干燥剂后真空除去溶剂，将得到的 1.52g 剩余物经过柱色谱分离（SiO<sub>2</sub>，洗脱剂：EtOAc/石油醚 1/1）。产量：0.53g（1.3mmol，47%）纯游离碱 D22。将游离碱转化为其二盐酸盐（从 EtOH/乙醚结晶）得到 D22·2HCl。

m.p.: 222-7 °C. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO/CDCl<sub>3</sub> 4/1, δ): 3.14-3.30(宽峰 一组, 4H), 3.34-3.56(一组宽峰, 4H), 4.23(m, 4H), 4.42(d, J=4 Hz, 2H), 6.46-6.58(一组, 2H), 6.73(t, J=8 Hz, 1H), 6.89(m, 2H), 7.47(t, J=7 Hz, 1H), 7.52-7.66(一组, 4H), 7.99(t, J=1 Hz, 1H), 9.40(宽峰, OH N<sup>+</sup>H H<sub>2</sub>O), 11.5(宽峰, 1H).

类似上述合成得到下列化合物（表 D）。



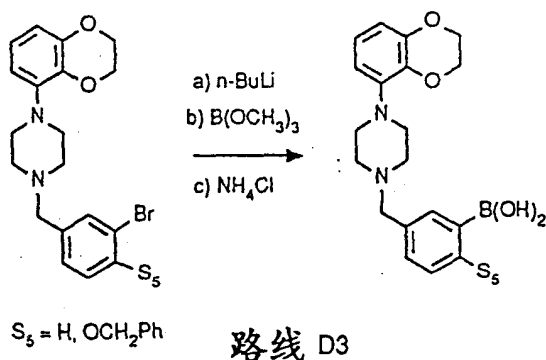
表 D

d = 分解

化合物编号	哌嗪	Q	盐	熔点 °C	
D1		9	HCl	185	d
D2		8	HCl	193	d
D3		16	碱	141-3	
D4		17	碱	132-3	
D5		18	HCl	178-80	d
D6		2	2HCl	199-201	
D7		19	2HCl	188-90	d
D8		3	2HCl	228-30	
D9		20	base	177-8	
D10		21	2HCl	208-12	d
D11		22	2HCl	218-22	
D12		23	2HCl	216-9	
D13		24	2HCl	>192	d
D14		25	2HCl	>230	d
D15		26	2HCl	>200	d
D16		27	2HCl	215-7	d
D17		28	2HCl	185-91	
D18		29	2HCl	208-12	
D19		30	2HCl	glass	
D20		31	2HCl	>200	d
D21		32	碱	124-5	
D22		33	2HCl	222-7	
D23		34	HCl	234-5	

### 用于路线 D 的中间体

用于路线 D1 和 D2 的溴化物容易用标准方法得到或者其为商品。用于 D1 和 D2 中的硼酸容易经过相应的溴化物（路线 3）得到，其一般方法参见 D.Janietz 等人，《合成》(Synthesis)，(1993)，33，其全文在此引作参考。



所用溴化物 (S<sub>5</sub> = H, OCH<sub>2</sub>Ph, 路线 D3) 的合成类似于方法 E3 (路线 E3) 中所述方法。

### 实施例 5

#### 方法 E1 (路线 E1):

将 5.1g(12.0mmol) 1 - [(2 - 甲氧基 - 5' - 溴 - 苯基) 甲基] - 4 - (2,3 - 二氢 - 1,4 - 苯并二氧环己环(benzodioxin) - 5 - 基) 哌嗪溶解在 20ml 甲苯中, 向其中加入 12ml 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O 和 0.45g (0.39mmol, 0.03eq) Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。然后将溶解在 3ml 温乙醇中的 1.46g(12.0mmol) 苯基 - 硼酸加到溶液中。将反应混合物在 85 °C 剧烈搅拌。4 小时后使两相反应混合物达到室温, 然后分离有机部分 (甲苯)。水相用 EtOAc 萃取。分别用水和盐水洗涤合并的甲苯和 EtOAc 相, 然后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相。除去干燥剂后真空除去溶剂, 将剩余物经过柱色谱分离 (SiO<sub>2</sub>, 洗脱剂: Et<sub>2</sub>O/石油醚 1/2)。将分离的游离碱 E2 溶解在 EtOAc/EtOH 1/1 中并将该溶液用 1 当量 1N HCl/EtOH 处理。产量: 1.43g(3.2mmol, 26%) E2.HCl。

m.p.: 240-2°C (分解)。<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO/CDCl<sub>3</sub> 4/1, δ): 3.1-3.3 (一组, 4H), 3.48 (一组, 4H), 3.93(s, 3H), 4.23(m, 4H), 4.41(d, J=5 Hz, 2H), 6.48(dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H), 6.55(dd, J=1 Hz, J=8 Hz, 1H), 6.73(t, J=8 Hz, 1H), 7.20(d, J=9 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.40(t, J=8 Hz, 2H), 7.71(m, 2H), 7.75(dd, J=2 Hz, J=9 Hz, 1H), 8.04(d, J=2 Hz, 1H), 11.1(br, 1H)。

#### 方法 E2 (路线 E2):

将 3.0g(5.9mmol) O-苄基保护的化合物 E1 溶解在 35ml 浓 HCl 中, 然后将该混合物搅拌并回流 45 分钟。再加入 30ml 浓 HCl 并继续回流 45 分钟。之后使混合物达到室温并真空除去溶剂。将剩余物用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>

溶液处理并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机相然后用  $MgSO_4$  干燥。除去干燥剂后真空除去溶剂，将剩余物经过柱色谱分离（ $SiO_2$ ，洗脱剂： $Et_2O/MeOH$  95/5）。分离游离碱 E1 并通过用 1N HCl/EtOH 处理转化为盐酸盐。从 EtOH/ $H_2O$  中重结晶得到 1.45g(3.2mmol,54%)E1.HCl。

上述化合物概括在表 E 中。

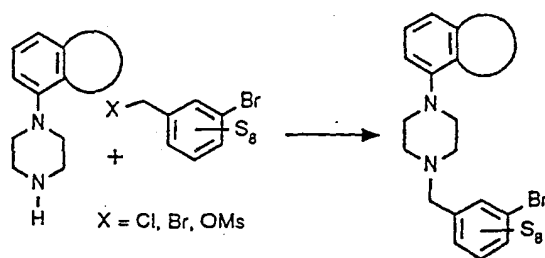
表 E

d = 分解

化合物编号	哌嗪	Q	盐	熔点 (°C)
E1	I	13	HCl	>190 d
E2	I	14	HCl	240-2 d
E3	XIV	15	HCl	271-3 d

### 用于路线 E 中的中间体

在路线 E1 中给出的用于 Suzuki 反应的溴化物可以从苄基 - 哌嗪和其中 X 可以代表 Cl, Br 或 OMs 的所取代的 3 - 溴 - 苄基 - 甲基 - X 中间体 (参见 E3) 合成。



### 路线 E3

#### 方法 E3 (路线 E3) :

将 6.6g(23.0mmol) (2 - 甲氧基 - 5 - 溴 - 苄基) - 甲基溴化物和 5.4g(21mmol)I-H.HCl 加到 80ml  $CH_3CN$  中，然后加入 5.2g (51.0mmol)  $Et_3N$  和少量 KI。将反应混合物搅拌并保持回流温度 16 小时。之后将反应混合物过滤并真空浓缩滤液。将剩余物经过柱色谱分离（ $SiO_2$ ，洗脱剂： $Et_2O/石油醚$  1/2），最终得到 5.1g(12.2mmol,58%)纯 1 - [(2 -

甲氧基-5-溴-苯基)甲基]-4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧环己环-5-基)哌嗪。

所用硼酸容易经过相应的溴化物得到，其一般方法参见 D.Janietz 等人，《合成》(Synthesis)，(1993)，33，其全文在此引作参考。

根据路线 A.i 制备 XI-H 中间体:

步骤 1 (路线 A.i):

将 5.1g(25mmol)1-(苯基甲基)-六氢-5H-1,4-二-吡啶因(diazepin)-5-酮(其制备参见 Dickerman 等人，《有机化学杂志》(J. org. Chem.) 19,(1954))和 7.39g(37.5mmol)7-溴苯并咪唑和 3.45g(25mmol)干燥的  $K_2CO_3$  和 0.48g(2.5mmol)CuI 一起放入烧瓶中并在 120 °C 加热 90 分钟同时搅拌混合物。反应混合物达到室温后，加入 40ml 甲苯。用硅藻土过滤所得悬浮液，将剩余物用温甲苯洗涤。合并洗液并真空蒸发滤液得到 12.4g 棕色油。将其用  $CH_2Cl_2$  稀释并分别用 2N NaOH，NaHCO<sub>3</sub> (饱和) 和水处理。用  $MgSO_4$  干燥有机相，除去干燥剂后真空蒸发溶剂，得到 11.7g 棕色油。将所得剩余物经过快速色谱分离 ( $SiO_2$ ，洗脱剂:  $CH_2Cl_2/MeOH$  98/2) 并得到 5.7g (83%) 所需产物。

步骤 2 (路线 A.i):

将溶解在 40ml 无水 THF 中的 5.9g(18.6mmol)步骤 1 的产物滴加到 2.14g (55.8mmol)  $LiAlH_4$  的 100ml  $Et_2O$  混合物中，继续搅拌 3 小时。之后将反应混合物分别用 2.1ml  $H_2O$  的 THF，4.2ml 2N NaOH 和 2.4ml  $H_2O$  处理。继续搅拌 2 小时，然后用硅藻土过滤混合物，分别用 THF 和  $CH_2Cl_2$  洗涤剩余物。合并洗液并真空蒸发滤液得到 5.4g 棕色油。将所得剩余物经过快速色谱分离 ( $SiO_2$ ，洗脱剂:  $CH_2Cl_2/MeOH$  98/1) 并得到 4.83g (85%) 二吡啶因类似物。

步骤 3 (路线 A.i):

将 4.83g(15.8mmol)步骤 2 的产物溶解在 65ml 1,2-二氯乙烷，同时搅拌。在氮气和 2-4 °C 下，10 分钟内将溶解在 25ml 1,2-二氯乙烷的 2.3g(15.8mmol)  $Cl(CO)O(CHCl)CH_3$  (“ACE-氯化物)加到上述溶液中。然

后将反应混合物回流 10 小时。之后真空浓缩反应混合物得到 5.1g 剩余物。将其用 MeOH 稀释并将所得溶液回流 16 小时。反应混合物达到室温后，真空除去溶剂得到 4.2g 剩余物，将其经过快速色谱分离（ $\text{SiO}_2$ ，洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7.5/0.5），得到 2.8g（82%）1 -（7 - 苯并咪唑基）六氢 - 1,4 - 二吡啶因。

制备 XV-H，参见路线 A.iii：

步骤 1（路线 A.iii）：

将 3.94g(21.9mmol)7 - 硝基 - 苯并咪唑啉酮（用于后面化合物的制备，参见欧洲专利 EPO189612，并在此引作参考）溶解在 40ml DMSO 中，然后加入 1.72g 85% 粉末 KOH(26.2mmol)。搅拌并冷却（水），滴加溶解在 6ml DMSO 中的 3.72g(26.2mmol)MeI。继续在室温搅拌 16 小时，在此期间再加入 MeI(0.5g)。加完后，用水稀释反应混合物然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。分别用水和盐水洗涤合并的有机相然后用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相。除去干燥剂后真空蒸发溶剂，得到 4.1g 固体剩余物。快速柱色谱分离（ $\text{SiO}_2$ ，洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）得到 3.6g(85%)纯 3 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 苯并咪唑啉酮。