(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104725363 B
(45)授权公告日 2019.03.01

(21)申请号 201410809054.2

(22)申请日 2014.12.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104725363 A

(43)申请公布日 2015.06.24

(66)本国优先权数据
201310715003.9 2013.12.20 CN

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业园工业北路1号

(72)发明人 张英俊 金传飞

(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)
A61P 25/22(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 15/08(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)

(56)对比文件
US 4954502 ,1990.09.04,
CN 1085556 A,1994.04.20,
CN 1336916 A,2002.02.20,
CN 1344265 A,2002.04.10,

审查员 杨志培

权利要求书4页 说明书66页

(54)发明名称

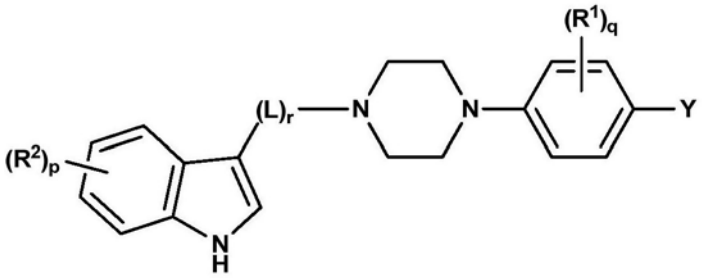
取代的哌嗪化合物及其使用方法和用途

(57)摘要

本发明涉及一类新的哌嗪化合物以及包含该化合物的药物组合物，用于抑制5-羟色胺再摄取和/或激动5-HT_{1A}受体。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法，以及他们在治疗中枢神经系统功能障碍中的用途。

CN 104725363 B

1.一种化合物，其为式(III)所示的化合物或式(III)所示化合物的立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐，



(III)，

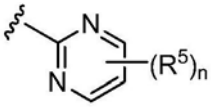
其中：p为1；

L为$-CR^3R^4-$；

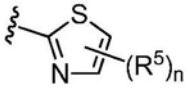
r为3或4；

q为1、2、3或4；

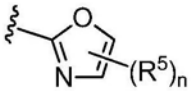
Y为式(IV-7)至(IV-9)所示的子结构之一：



(IV-7)、



(IV-8)或



(IV-9)，

其中，各n独立地为1或2；

各R^1独立地为H或D；

各R^2分别独立地为-CN；

各R^3和R^4分别独立地为H或D；

各R^5独立地为H、D、-CN、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$或C_1-C_6烷基；

各R^a和R^b分别独立地为H；

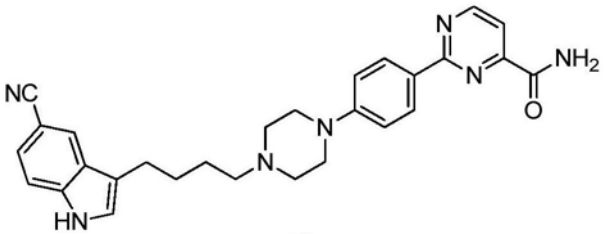
各R^c独立地为C_1-C_4烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中，L为$-CH_2-$。

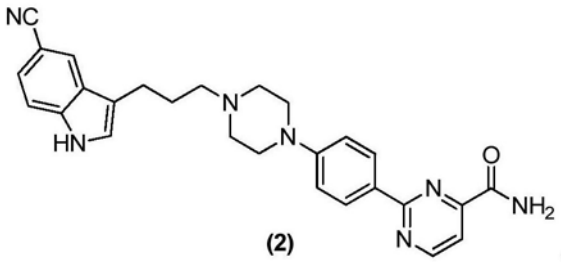
3.根据权利要求1所述的化合物，其中，各R^5独立地为H、D、-CN、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$或C_1-C_4烷基。

4.根据权利要求3所述的化合物，其中，各R^5独立地为H、D、-CN、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)OCH_2CH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、或$-CH(CH_3)_2$。

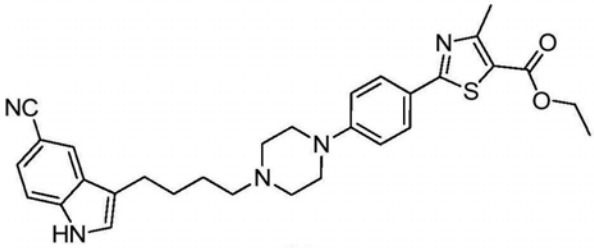
5.根据权利要求1所述的化合物，其具有以下之一结构：



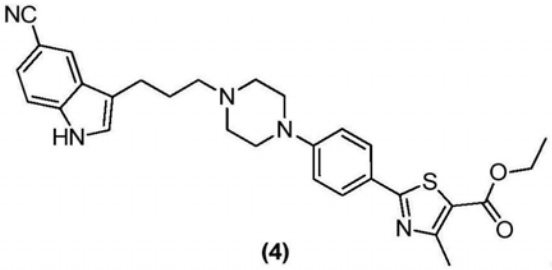
(1)、



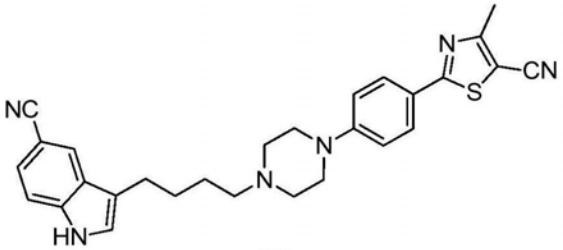
(2)、



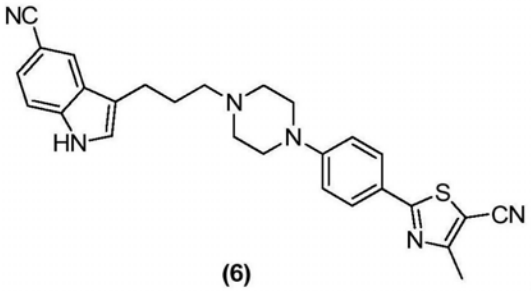
(3)



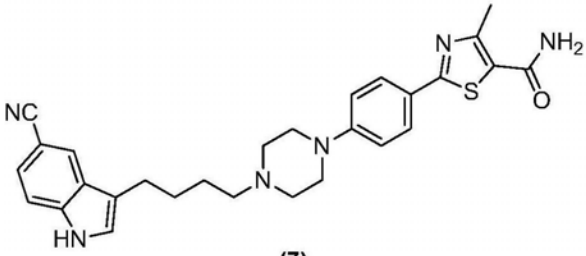
(4)



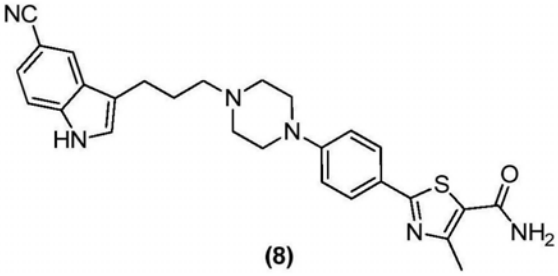
(5)



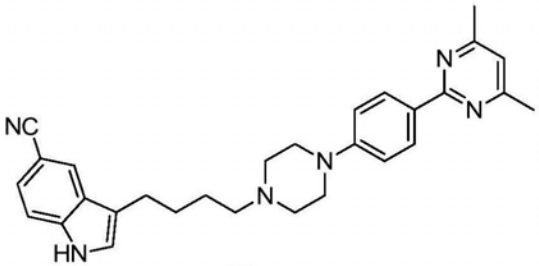
(6)



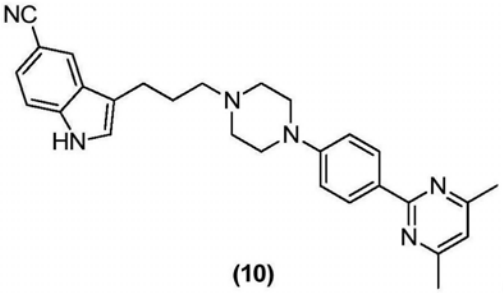
(7)



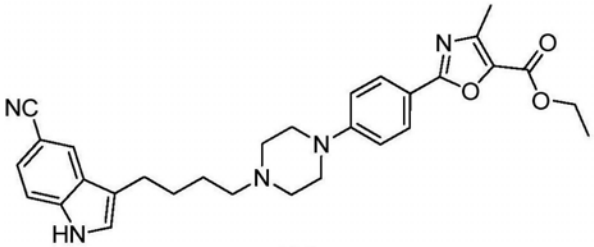
(8)



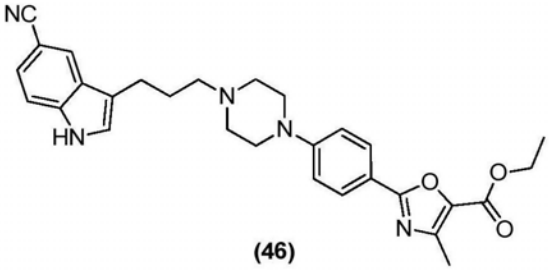
(9)



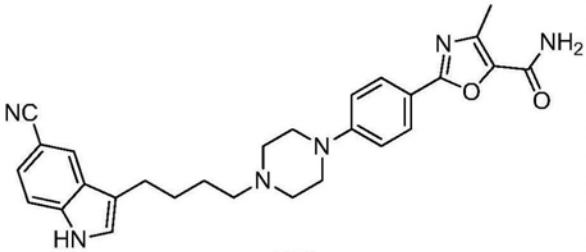
(10)



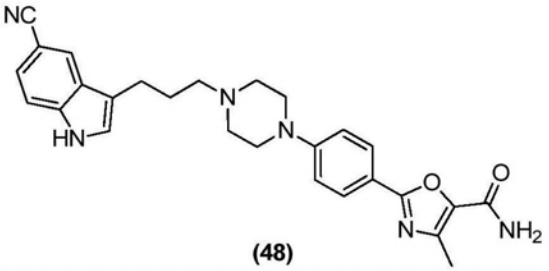
(45)



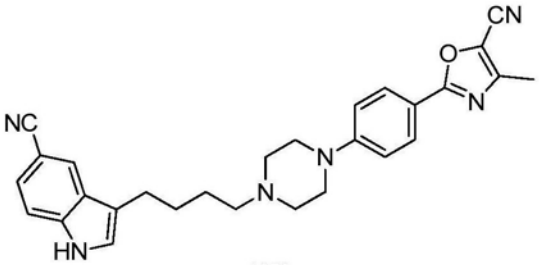
(46)



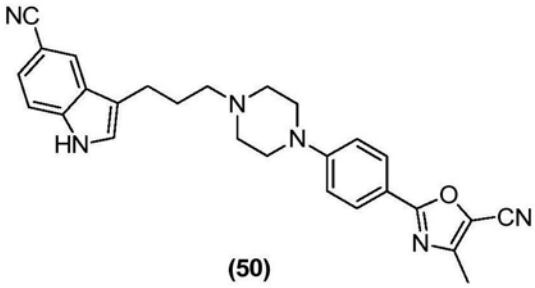
(47)



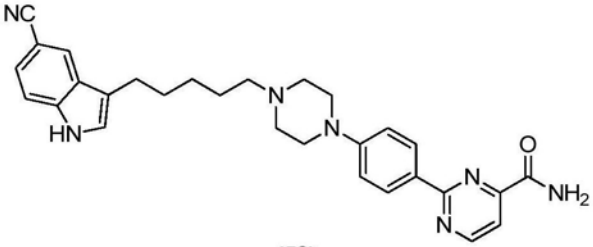
(48)



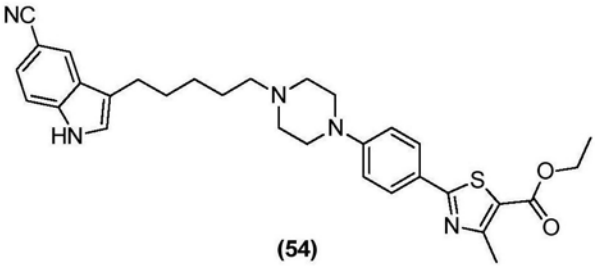
(49)、



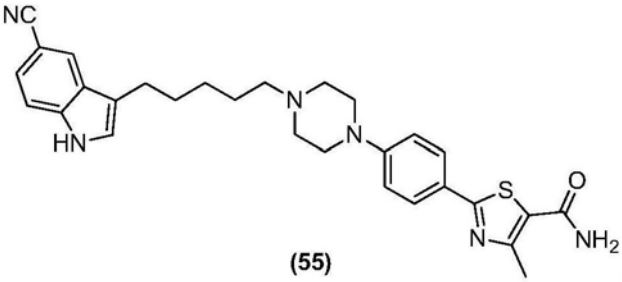
(50)、



(53)、



(54)、



(55)，

或其立体异构体、互变异构体、或药学上或可接受的盐。

6.一种药物组合物，包含权利要求1-5任意一项所述的化合物。

7.根据权利要求6所述的药物组合物，进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体或它们的任意组合。

8.根据权利要求7所述的药物组合物，其进一步地包含治疗中枢神经系统功能障碍的药物，所述治疗中枢神经系统功能障碍的药物为抗抑郁药物、抗焦虑药物、作为情感稳定剂的锂盐类药物、非典型性抗精神病药物、抗癫痫药物、抗帕金森病药物、作为5-羟色胺选择性再摄取抑制剂和/或5-HT_{1A}受体激动剂的药物、中枢神经兴奋药、烟碱拮抗剂或它们的任意组合。

9.根据权利要求8所述的药物组合物，其中，所述治疗中枢神经系统功能障碍的药物为阿米替林、地昔帕明、米氮平、安非他酮、瑞波西汀、氟西汀、曲唑酮、舍曲林、度洛西汀、氟伏沙明、米那普仑、左旋米那普仑、去甲文拉法辛、维拉唑酮、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、非莫西汀、氯丙咪嗪、西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、碳酸锂、丁螺环酮、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑、哌罗匹隆、氯氮平、莫达非尼、美卡拉明、卡麦角林、金刚烷、丙咪嗪、普拉克索、甲状腺素、右美沙芬、奎尼丁、纳曲酮、samidorphan、丁丙诺啡、褪黑激素、阿普唑仑、匹泮哌隆、维替匹坦、利眠宁、奋乃静或它们的任意组合。

10.权利要求1-5任意一项所述的化合物或权利要求6-9任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻中枢神经系统功能障碍。

11.根据权利要求10所述的用途，所述的中枢神经系统功能障碍是指抑郁症、焦虑症、躁狂症、精神分裂症、双相障碍、睡眠障碍、强迫观念与行为障碍、惊恐障碍、创伤后应激障

碍、运动障碍、性功能障碍、肌肉骨骼疼痛障碍、认知障碍、记忆障碍、帕金森氏病、亨廷顿氏病、恐怖症、物质滥用或成瘾、药物成瘾戒断症状或经前期紧张综合症。

12.权利要求1-5任意一项所述的化合物或权利要求6-9任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制5-羟色胺再摄取。

13.权利要求1-5任意一项所述的化合物或权利要求6-9任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于部分激动5-HT_{1A}受体。

取代的哌嗪化合物及其使用方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域，具体涉及用于治疗中枢神经系统功能障碍的取代的哌嗪化合物、组合物及其使用方法和用途。特别地，本发明所述的是可以作为5-羟色胺再摄取抑制剂或/和5-HT_{1A}受体激动剂的哌嗪化合物。

背景技术

[0002] 5-羟色胺，一种在大脑和神经系统中传递信号的神经递质，在中枢神经系统(CNS)功能障碍中，尤其是焦虑、抑郁、侵略和冲动情绪中，扮演着重要的角色。拮抗或激动一定类型的5-羟色胺受体可以有效地调控中枢神经系统功能障碍。迄今为止，至少有14种5-羟色胺受体被确认。这些受体可分为不同家族，分别记作5-HT_1、5-HT_2、5-HT_3、5-HT_4、5-HT_5、5-HT_6和5-HT_7，而各族中的不同亚型则用a、b和c等区分。中枢神经的5-羟色胺神经元位于脑干的中缝核，而5-HT_{1A}受体，一种G蛋白偶联受体，就广泛分布在能接受到源于中缝核的5-羟色胺的区域，包括：额叶皮质、外侧隔、杏仁核、海马和下丘脑。在这些皮质边缘区域，5-HT_{1A}位于突触后膜。与此同时，5-HT_{1A}受体也是中缝核上的突触前膜自身受体，能够降低神经元的放电速率(即每动作电位释放5-羟色胺的数量)，以及神经递质的合成，继而降低投射区中5-羟色胺的活性。激活突触前膜的5-HT_{1A}受体可以抑制酪氨酸羟化酶的合成和谷氨酸通道(产生于内侧前额叶皮质，指向中缝核)的活性，从而间接降低5-羟色胺的输运(Jonathan Savitz,Irwin Lucki,Wayne C.Drevets.5-HT_{1A} receptor function in major depressive disorder.Prog Neurobiol.2009,88(1):17-31)。

[0003] 在所有与5-羟色胺功能障碍相关的适应症中，抑郁症是最重要的，因为据世界卫生组织报道，抑郁症已成为人类第四大负担性疾病。预计到2020年，抑郁症的伤残调整寿命年会跃居到所有疾病的第二位。(Bromet E,Andrade LH,Hwang I,et al.,Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode.BMC Med.2011,9:90)。

[0004] 历史上，情绪障碍的药物治疗始于20世纪50年代，包括三环类抗抑郁药(TCAs)和单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)，这些药物主要靠对神经递质(多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺)的阻断作用来发挥疗效。然而，对靶标的非选择性和不期望的副作用限制了它们的使用。到20世纪80年代，5-羟色胺选择性再摄取抑制剂(SSRIs)的出现，改变了这种情状。与TCAs相比，这类药物疗效相当，但副作用小，即使过量服用，产生的毒性也较小(Sarko J.Andidepressant,old and new.A review of their adverse effects and toxicity in overdose.Emerg Med Clin North Am,2000;18(4):637-54)。

[0005] 传统的SSRIs治疗通过抑制5-羟色胺的再摄取和调节其转运来增加5-羟色胺的含量。但使用SSRIs后，同样会激活突触前膜的5-HT_{1A}自身受体，导致5-羟色胺的释放量减少，使突触间5-羟色胺的浓度降低。不过，随着服药时间的延长，SSRIs会导致5-HT_{1A}自身受体脱敏，激活效应得到克制，从而发挥正常的调节作用。由此推断，对5-HT_{1A}自身受体的激活效应是推迟SSRIs发挥药效的重要原因(Celada P,Puig M,Amargos-Bosch M,et al.,The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression.J Psychiatry

Neurosci,2004,29(4):252-65)。因此,克服5-HT_{1A}自身受体拮抗剂的负反馈作用有增强和加快临床抗抑郁的前景。

[0006] 与SSRIs相比,5-HT_{1A}受体激动剂或部分激动剂直接作用于突触后的5-羟色胺受体,以增加SSRI潜伏作用期中的5-羟色胺神经传递。Feiger和Wilcox证明丁螺环酮和吉吡隆是临床上有效的5-HT_{1A}部分激动剂(Feiger,A.Psychopharmacol.Bull.1996,32:659-65)。标准SSRI治疗中加入丁螺环酮,在先前对抑郁的标准治疗无反应的患者中引起显著的改善(Dimitriou,E.J.Clin.Psychopharmacol.,1998,18:465-9)。

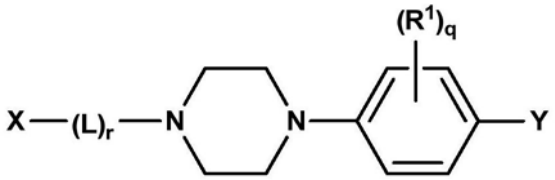
[0007] 本发明提供了一些具有5-羟色胺选择性再摄取抑制剂和/或5-HT_{1A}受体激动剂活性的新化合物,具备较好的临床应用前景。与已有的同类化合物相比,本发明的化合物具有更好的药效、药代性质和/或毒理特性。

发明摘要

[0008] 以下仅概括说明本发明的一些方面,并不局限于此。这些方面和其他部分在后面有更完整的说明。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时,以本说明书的公开内容为准。

[0009] 本发明提供一类新化合物,该化合物对5-羟色胺再摄取有选择性抑制作用和/或对5-HT_{1A}受体有激动作用,可以用于制备治疗人类中枢神经系统(CNS)功能障碍,比如抑郁症、焦虑症、双相障碍的药物。本发明还提供制备这类化合物的方法以及含有此类化合物的药物组合物。

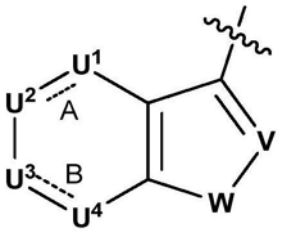
[0010] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,

[0011] 

(I),

[0012] 其中:

[0013] X为式(II)所示的结构:

[0014] 

(II),

[0015] 其中,各键 A 和键 B 分别独立地为-或=;

[0016] 各U^1、U^2、U^3和U^4分别独立地为CR^2、N、-CR^2R^{2a}-或-NR^{2b}-,或者U^1和U^2,或U^3和U^4联合成-CR^2R^{2a}-、-NR^{2b}-、-O-或-S-的形式;

[0017] V为CR^2或N;

[0018] W为-NR^{2b}-、-O-或-S-;

[0019] L为-CR^3R^4-;

[0020] r为3、4、5或6；

[0021] q为1、2、3或4；

[0022] Y为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，前提条件是所述杂环基和杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代；

[0023] 各R^1独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基和炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0024] 各R^2、R^{2a}和R^{2b}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、$-S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基和炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0025] 各R^3和R^4分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NH_2$、-OH、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，或者R^3、R^4，和与它们共同相连的碳原子一起，形成碳环或杂环，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、碳环和杂环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0026] 各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-NR^aR^b$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-OR^c$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，或者相邻环原子上的两个R^5，和与它们分别相连的环原子一起，形成碳环、杂环、芳环或杂芳环，其中所述$-(C_0-C_6$亚烷基$)-NR^aR^b$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-OR^c$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-S(=O)_mR^c$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、碳环、杂环、芳环和杂芳环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0027] 各R^6独立地为F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、-OH、-SH、$-NH_2$、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷硫基或烷氨基；

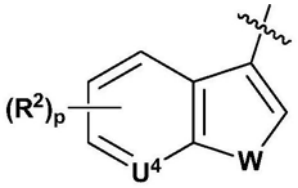
[0028] 各R^a和R^b分别独立地为H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$环烷基、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$杂环基、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$芳基或$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$杂芳基，或者R^a、R^b，和与它们共同相连的氮原子一起，形成杂环；

[0029] 各R^c独立地为H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$环烷基、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$杂环基、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$芳基或$-(C_0-C_6$亚烷基$)-$杂芳基；和

[0030] 各m独立地为0、1或2。

[0031] 在一实施方案中，各R^1独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0032] 在另一实施方案中，X具有如式(II-1)所示的结构式：

[0033] 

(II-1)，

[0034] 其中，U^4为CR^2或N；

[0035] p为1、2或3；

[0036] W为-NH-、-O-或-S-；和

[0037] 各R^2具有如本发明所述的定义。

[0038] 在另一实施方案中，各R^2、R^{2a}和R^{2b}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、$-S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

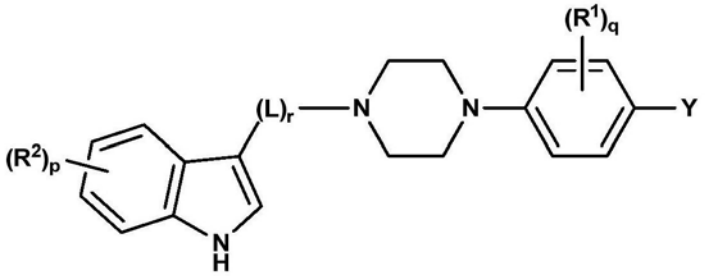
[0039] 在另一实施方案中，各R^3和R^4分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NH_2$、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氨基、C_3-C_{10}环烷基、3-10个原子组成的杂环基、C_6-C_{10}芳基或5-10个原子组成的杂芳基，或者R^3、R^4，和与它们共同相连的碳原子一起，形成C_3-C_8碳环或3-7个原子组成的杂环，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氨基、C_3-C_{10}环烷基、3-10个原子组成的杂环基、C_6-C_{10}芳基、5-10个原子组成的杂芳基、C_3-C_8碳环和3-7个原子组成的杂环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中R^6具有如本发明所述的定义。

[0040] 在另一实施方案中，Y为C_3-C_{12}环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C_6-C_{14}芳基或5-14个原子组成的杂芳基，前提条件是所述3-12个原子组成的杂环基和5-14个原子组成的杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述C_3-C_{12}环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C_6-C_{14}芳基和5-14个原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代，其中R^5具有如本发明所述的定义。

[0041] 在另一实施方案中，各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、-(C_0-C_6亚烷基)-NR^aR^b、-(C_0-C_6亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_6亚烷基)-$S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、3-10个原子组成的杂环基、C_6-C_{10}芳基或5-10个原子组成的杂芳基，或者相邻环原子上的两个R^5，和与它们分别相连的环原子一起，形成C_3-C_{10}碳环、3-10个原子组成的杂环、C_6-C_{10}芳环或5-10个原子组成的杂芳环，其中所述-(C_0-C_6亚烷基)-NR^aR^b、-(C_0-C_6亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_6亚烷基)-$S(=O)_mR^c$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、3-10个原子组成的杂环基、C_6-C_{10}芳基、5-10个原子组成的杂芳基、C_3-C_{10}碳环、3-10个原子组成的杂环、C_6-C_{10}芳环和5-10个原子组成的杂芳环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0042] 在另一实施方案中，各R^6独立地为F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、-OH、-SH、$-NH_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷硫基或C_1-C_6烷氨基。

[0043] 在另一实施方案中，本发明涉及的化合物，其为式(III)所示的化合物或式(III)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，

[0044] 

(III),

[0045] 其中，p为1、2或3；和

[0046] 各R^1、R^2、Y、L、p、r和q具有如本发明所述的定义。

[0047] 在另一实施方案中，各R^1独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CHFCF_3$、$-CF_2CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$、$-OCHFCF_3$或$-OCF_2CF_3$。

[0048] 在另一实施方案中，各R^2、R^{2a}和R^{2b}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$或任选被一个或多个R^6基团所取代的C_1-C_4烷基，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0049] 在另一实施方案中，各R^2、R^{2a}和R^{2b}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、-OH、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OCH_3$或$-CONH_2$。

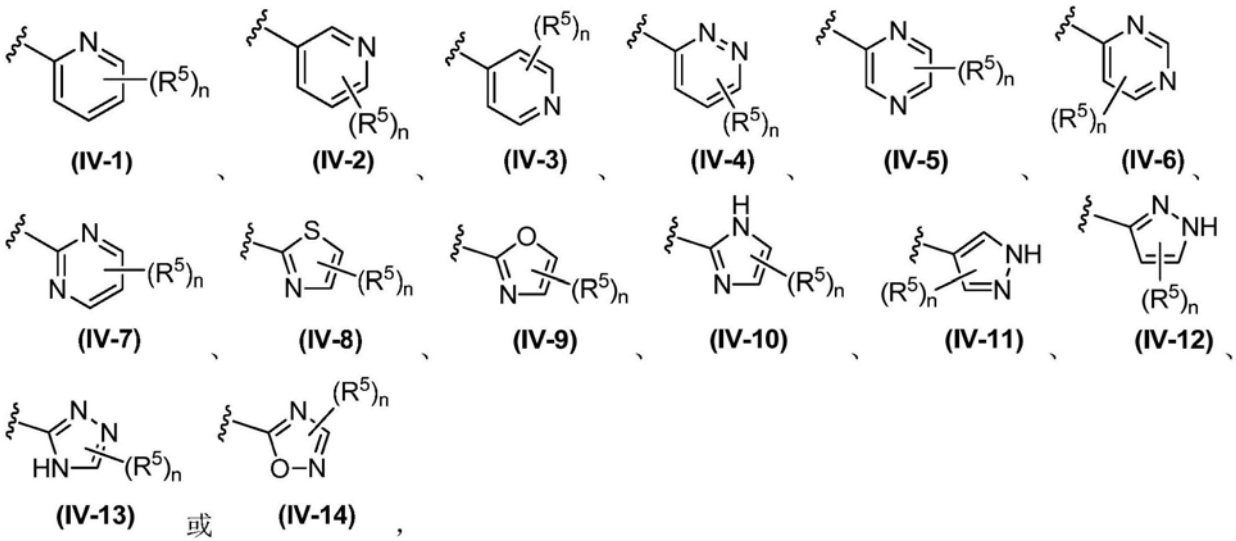
[0050] 在另一实施方案中，L为$-CH_2-$。

[0051] 在另一实施方案中，Y为3-10个原子组成的杂环基或5-10个原子组成的杂芳基，前提条件是所述3-10个原子组成的杂环基和5-10个原子组成的杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述3-10个原子组成的杂环基和5-10个原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代，其中R^5具有如本发明所述的定义。

[0052] 在另一实施方案中，Y为4-6个原子组成的杂环基或5-6个原子组成的杂芳基，前提条件是所述4-6个原子组成的杂环基和5-6个原子组成的杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述4-6个原子组成的杂环基和5-6个原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代，其中R^5具有如本发明所述的定义。

[0053] 在另一实施方案中，Y为式(IV-1)至(IV-14)所示的子结构之一：

[0054]



[0055] 其中，各n独立地为1、2、3或4；和

[0056] 各R^5具有如本发明所述的定义。

[0057] 在另一实施方案中，各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、-(C_0-C_4亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_4亚烷基)-NR^aR^b、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^aR^b、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基，或者相邻环原子上的两个R^5，和与它们分别相连的环原子一起，形成C_3-C_8碳环、3-7个原子组成的杂环、苯环或5-6个原子组成的杂芳环，其中所述-(C_0-C_4亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_4亚烷基)-NR^aR^b、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8碳环、3-7个原子组成的杂环、苯环和5-6个原子组成的杂芳环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0058] 在另一实施方案中，各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OCH_3、-C(=O)OCH_2CH_3、-C(=O)NH_2、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$或$-N(CH_3)_2$。

[0059] 在另一实施方案中，各R^a和R^b分别独立地为H、C_1-C_4烷基、C_3-C_6烯基、C_3-C_6炔基、C_1-C_4卤代烷基、-(C_0-C_4亚烷基)-(C_3-C_8环烷基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(3-7个原子组成的杂环基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(苯基)或-(C_0-C_4亚烷基)-(5-6个原子组成的杂芳基)，或者R^a、R^b，和与它们共同相连的氮原子一起，形成4-7个原子组成的杂环；和

[0060] 各R^c独立地为H、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4卤代烷基、-(C_0-C_4亚烷基)-(C_3-C_8环烷基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(3-7个原子组成的杂环基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(苯基)或-(C_0-C_4亚烷基)-(5-6个原子组成的杂芳基)。

[0061] 另一方面，本发明涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明公开的化合物.

[0062] 在一实施方案中，本发明涉及的药物组合物，进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

[0063] 在另一实施方案中，本发明涉及的药物组合物，进一步地包含治疗中枢神经系统功能障碍的药物，所述治疗中枢神经系统功能障碍的药物为抗抑郁药物、抗焦虑药物、作为情感稳定剂的锂盐类药物、非典型性抗精神病药物、抗癫痫药物、抗帕金森病药物、作为5-

羟色胺选择性再摄取抑制剂和/或5-HT_{1A}受体激动剂的药物、中枢神经兴奋药、烟碱拮抗剂或它们的任意组合。

[0064] 在另一实施方案中，本发明治疗中枢神经系统功能障碍的药物为阿米替林(amitriptyline)、地昔帕明(desipramine)、米氮平(mirtazapine)、安非他酮(bupropion)、瑞波西汀(reboxetine)、氟西汀(fluoxetine)、曲唑酮(trazodone)、舍曲林(sertraline)、度洛西汀(duloxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、米那普仑(milnacipran)、左旋米那普仑(levomilnacipran)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、维拉唑酮(vilazodone)、文拉法辛(venlafaxine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、非莫西汀(femoxetine)、氯丙咪嗪(clomipramine)、西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、帕罗西汀(paroxetine)、碳酸锂(lithium carbonate)、丁螺环酮(buspirone)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、利培酮(risperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、哌罗匹隆(perospirone)、氯氮平(clozapine)、莫达非尼(modafinil)、美卡拉明(mecamylamine)、卡麦角林(cabergoline)、金刚烷(adamantane)、丙咪嗪(imipramine)、普拉克索(pramipexole)、甲状腺素(thyroxine)、右美沙芬(dextromethorphan)、奎尼丁(quinidine)、纳曲酮(naltrexone)、samidorphan、丁丙诺啡(buprenorphine)、褪黑激素(melatonin)、阿普唑仑(alprazolam)、匹泮哌隆(pipamperone)、维替匹坦(vestipitant)、利眠宁(chlordiazepoxide)、奋乃静(perphenazine)或它们的任意组合。

[0065] 另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻中枢神经系统功能障碍。例如，在一实施方案中，所述药物用于预防、治疗或减轻哺乳动物中枢神经系统功能障碍，在另一实施方案中，所述药物用于预防、治疗或减轻人的中枢神经系统功能障碍。

[0066] 在一实施方案中，所述的中枢神经系统功能障碍是指抑郁症、焦虑症、躁狂症、精神分裂症、双相障碍、睡眠障碍、强迫观念与行为障碍、惊恐障碍、创伤后应激障碍、运动障碍、性功能障碍、肌肉骨骼疼痛障碍、认知障碍、记忆障碍、帕金森氏病、亨廷顿氏病、恐怖症、物质滥用或成瘾、药物成瘾戒断症状或经前期紧张综合症。

[0067] 另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制5-羟色胺再摄取。

[0068] 另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或组合物在制备药物中的用途，所述药物用于部分激动5-HT_{1A}受体。

[0069] 另一方面，本发明涉及式(I)或(III)所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0070] 生物试验结果表明，本发明提供的化合物可作为较好的5-羟色胺选择性再摄取抑制剂和/或5-HT_{1A}受体激动剂。

[0071] 本发明的任一方面的任一实施方案，可以与其它实施方案进行组合，只要它们不会出现矛盾。此外，在本发明任一方面的任一实施方案中，任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征，只要它们不会出现矛盾。

[0072] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0073] 本发明的详细说明书

[0074] 定义和一般术语

[0075] 现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等)，以本申请为准。

[0076] 应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0077] 除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0078] 除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表CAS版，和《化学和物理手册》，第75版，1994一致。此外，有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry"，Thomas Sorrell，University Science Books，Sausalito:1999，和"March's Advanced Organic Chemistry"by Michael B.Smith and Jerry March，John Wiley&Sons，New York:2007中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

[0079] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本文所使用的冠词"一"、"一个(种)"和"所述"旨在包括"至少一个"或"一个或多个"。因此，本文所使用的这些冠词是指一个或多于一个(即至少一个)宾语的冠词。例如，"一组分"指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0080] 术语"任选"或"任选地"是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现，并且该描述包括其中所述事件或情形出现的情况以及其中它不出现的情况。例如，"任选的键"是指该键可以存在或可以不存在，并且该描述包括单键、双键或三键。

[0081] 像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像实施例里面特殊的例子，子类，和本发明所包含的一类化合物。

[0082] 术语"取代"或"取代的"，表示所述结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个取代的基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

[0083] 术语"未取代的"，表示指定基团不带有取代基。

[0084] 术语"任选地被…….所取代"，可以与术语"未取代或被…..所取代"交换使用，即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代，本发明所述的取代基包括，但不限于D，F，Cl，N_3，-CN，-OH，-SH，$-NH_2$，烷基，烷氧基，烷硫基，烷氨基，环烷基，杂环基，芳基，杂芳基等等。

[0085] 另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式"各…分别独立地为"、"各…独立地为"、"…各自独立地为"和"…独立地为"相互之间可以互换，均应做广义理解，其既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间

互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0086] 术语“包含”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

[0087] 术语“不饱和”或“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

[0088] 在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“C_1-C_6烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。

[0089] 在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0090] 术语“卤素”和“卤代”在本发明中可互换使用，是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0091] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示含有1-20个碳原子，饱和的直链或支链一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外详细说明，烷基基团含有1-20个碳原子。在一实施方案中，烷基基团含有1-12个碳原子；在另一实施方案中，烷基基团含有1-6个碳原子；在又一实施方案中，烷基基团含有1-4个碳原子；还在一实施方案中，烷基基团含有1-3个碳原子；还在一实施方案中，烷基基团含有1-2个碳原子。

[0092] 烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基(Me、$-CH_3$)，乙基(Et、$-CH_2CH_3$)，正丙基(n-Pr、$-CH_2CH_2CH_3$)，异丙基(i-Pr、$-CH(CH_3)_2$)，正丁基(n-Bu、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)，异丁基(i-Bu、$-CH_2CH(CH_3)_2$)，仲丁基(s-Bu、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)，叔丁基(t-Bu、$-C(CH_3)_3$)，正戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)，3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)，3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)，2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)，正己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)，3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)，2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)，3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)，4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)，3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)，2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)，2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)，3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)，正庚基，正辛基，等等。

[0093] 术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明，亚烷基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中，亚烷基基团含有1-6个碳原子；在另一实施方案中，亚烷基基团含有1-4个碳原子；在又一实施方案中，亚烷基基团含有1-3个碳原子；还在一实施方案中，亚烷基基团含有1-2个碳原子。这样的实例包括亚甲基($-CH_2-$)，亚乙基($-CH_2CH_2-$)，亚异丙基($-CH(CH_3)CH_2-$)等等。所述亚烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0094] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳sp^2双键，其中，所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其包括“cis”和“tans”的定位，或者"E"和"Z"的定位。在一实施方案中，

烯基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,烯基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,烯基基团包含2-4个碳原子。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)等等。

[0095] 术语"炔基"表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含2-4个碳原子。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH_2C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH_3)等等。

[0096] 术语"烷氧基"表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0097] 烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO、-OCH_3),乙氧基(EtO、-OCH_2CH_3),1-丙氧基(n-PrO、n-丙氧基、-O$CH_2CH_2CH_3$),2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、-OCH$(CH_3)_2$),1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、-O$CH_2CH_2CH_2CH_3$),2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧基、-OCH_2CH$(CH_3)_2$),2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、-OCH$(CH_3)CH_2CH_3$),2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、-OC$(CH_3)_3$),1-戊氧基(n-戊氧基、-O$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$),2-戊氧基(-OCH$(CH_3)CH_2CH_2CH_3$),3-戊氧基(-OCH$(CH_2CH_3)_2$),2-甲基-2-丁氧基(-OC$(CH_3)_2CH_2CH_3$),3-甲基-2-丁氧基(-OCH(CH_3)CH$(CH_3)_2$),3-甲基-1-丁氧基(-OCH_2CH_2CH$(CH_3)_2$),2-甲基-1-丁氧基(-OCH_2CH$(CH_3)CH_2CH_3$),等等。

[0098] 术语"卤代烷基","卤代烯基"或"卤代烷氧基"表示烷基,烯基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代,其中烷基、烯基和烷氧基具有如本发明所述的含义,这样的实例包含,但并不限于,三氟甲基、三氟甲氧基等。所述卤代烷基、卤代烯基或卤代烷氧基基团任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0099] 术语"氨基烷基"包括被一个或多个氨基所取代的C_1-C_{10}直链或支链烷基基团,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一实施方案中,氨基烷基是被一个或多个氨基基团所取代的C_1-C_6较低级的氨基烷基,这样的实例包括,但并不限于,氨甲基、氨乙基、氨丙基,等等。所述氨基烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0100] 术语"烷氨基"或"烷基氨基"包括"N-烷基氨基"和"N,N-二烷基氨基",其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代。在一实施方案中,烷基氨基是一个或两个C_{1-6}烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。在另一实施方案中,烷基氨基是C_{1-3}的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基,这样的实例包括,但并不限于,N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基,等等。所述烷氨基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0101] 术语"烷硫基"是指C_{1-10}直链或支链的烷基连接到二价硫原子上的基团,在一实施方案中,烷硫基是较低级的C_{1-4}烷硫基,这样的实施例包括,但并不限于甲硫基(CH_3S-)。所述烷硫基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0102] 术语"碳环基"或"碳环"表示含有3-12个碳原子的,单价或多价的非芳香性的饱和

或部分不饱和单环、双环或者三环体系。碳双环基包括螺碳双环基和稠合碳双环基，合适的碳环基基团包括，但并不限于，环烷基、环烯基和环炔基。碳环基基团的实例进一步包括，环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基，等等。所述碳环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0103] 术语“环烷基”表示含有3-12个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环体系。双环或三环体系可以包括稠环、桥环和螺环。在一实施方案中，环烷基包含3-10个碳原子；在另一实施方案中，环烷基包含3-8个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含3-6个碳原子。所述环烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0104] 术语“杂原子”表示一个或多个氧(O)、硫(S)、氮(N)、磷(P)或硅(Si)，包括氮(N)、硫(S)和磷(P)任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N)，NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR)。

[0105] 术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”在此处可交换使用，都是指包含3-12个环原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环，其中环上一个或多个原子独立地被杂原子所替换，所述杂原子具有如本发明所述的含义，环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，但一个芳香性环都不能有。其中一实施方案是，“杂环”，“杂环基”或“杂环的”基团是3-8元环的单环(2-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子，在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO_2,PO,PO_2的基团，当所述的环为三元环时，其中只有一个杂原子)，或7-12元的双环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子，在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO_2,PO,PO_2的基团)。所述杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0106] 杂环基可以是碳基或杂原子基。其中环的-CH_2-基团可以任选地被-C(=O)-替代，环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物，和环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。杂环基的实例包括，但不限于，环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基，等等。杂环基中-CH_2-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基、嘧啶二酮基，等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、硫代吗啉基1,1-二氧化物，等等。所述的杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0107] 在一实施方案中，杂环基为3-8个原子组成的杂环基。3-8个原子组成的杂环基的实例包括，但不限于，环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃

基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基，等等。杂环基中-CH_2-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基、嘧啶二酮基，等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、硫代吗啉基1,1-二氧化物，等等。所述的3-8个原子组成的杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0108] 在另一实施方案中，杂环基为4-6个原子组成的杂环基。4-6个原子组成的杂环基的实例包括，但不限于，氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基，等等。杂环基中-CH_2-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基、嘧啶二酮基，等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、1,1-二氧代硫代吗啉基，等等。所述的4-6个原子组成的杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0109] 在又一实施方案中，杂环基为7-12个原子组成的杂环基。7-12个原子组成的杂环基的实例包括，但不限于，2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基，等等。所述的7-12个原子组成的杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0110] 术语“杂环烷基”是指含有3-12个环原子的单价或多价的饱和单环、双环或者三环体系，其中至少一个环原子选自氮、硫或氧原子。

[0111] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子，或6-12个环原子，或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环。芳基基团通常，但不必须地通过芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“芳基”可以和术语“芳香环”或“芳环”交换使用。芳基基团的实例包括，但不限于，苯基、萘基、蒽，等等。所述芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

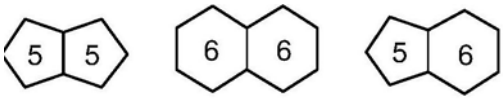
[0112] 术语“芳氨基”表示氨基基团被一个或两个芳基基团所取代，这样的实例包括，但并不限于N-苯氨基，等等。其中一实施方案是，芳氨基上的芳环可以进一步被取代。

[0113] 术语“杂芳基”表示含有5-14个环原子，或5-12个环原子，或5-10个环原子，或5-6个环原子的单环、双环和三环体系，其中至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环。杂芳基基团通常，但不必须地通过杂芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，5-10个原子组成的杂芳基包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子。

[0114] 杂芳基基团的实例包括，但并不限于，2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基(如3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如5-四唑基)、三唑

基(如2-三唑基和5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(如2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基,等等;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环,苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基)、异喹啉基(如1-异喹啉基、3-异喹啉基或4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基,等等。

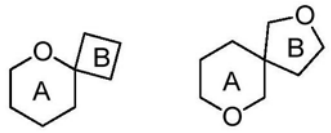
[0115] 术语“稠合双环”,“稠环”,“稠合双环基”和“稠环基”在此处可交换使用,都是指单价或多价的饱和或部分不饱和的桥环体系,所述桥环体系是指非芳香族的双环体系。如式a-c所示,表示两个五元环之间(式a),两个六元环之间(式b),以及一个五元环和一个六元环之间(式c)共用一个C-C键的桥环体系。体系可以包含独立的或共轭的不饱和体系,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族基团可以作为其上的取代基)。稠合双环中的各环独立地为碳环或杂环。

[0116] 

式a 式b 式c

[0117] 稠合双环的实例包括,但不限于,六氢呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基、六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基、八氢环戊烷并[c]吡咯-5-基、八氢并环戊二烯-2-基、八氢-1H-异吲哚-5-基,等等。稠合双环基可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0118] 术语“螺环基”,“螺环”,“螺双环基”或“螺双环”在此处可交换使用,是指单价或多价的饱和或部分不饱和环体系,其中一个环起源于另一个环上特定的环碳原子。例如,像下面式d,式e所描述的,环A和环B在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,则被称为“螺环”或“螺双环”。螺环中的各环独立地为碳环或杂环。这样的实例包括,但并不限于4-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基、(R)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基,等等。螺双环基可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0119] 

式d 式e

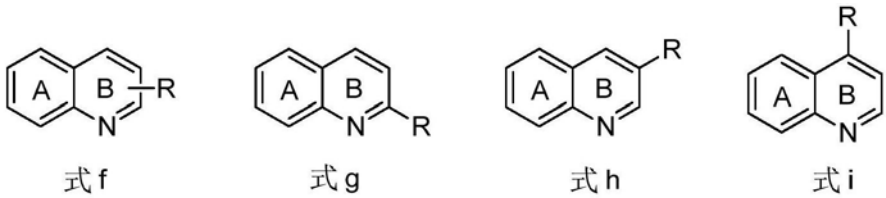
[0120] 术语“n个原子组成的”,其中n是整数,典型地描述分子中成环原子的数目,在所述分子中成环原子的数目是n。例如,哌啶基是6个原子组成的杂环烷基,而1,2,3,4-四氢萘是10个原子组成的环烷基基团。

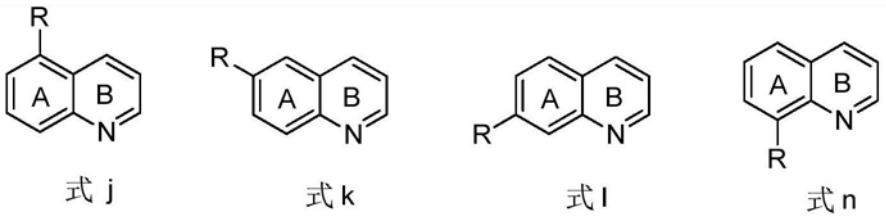
[0121] 术语“叠氮基”或“N_3”表示一个叠氮结构。这种基团可以与其他基团相连接,例如,可与一个甲基相连形成叠氮甲烷(MeN_3),或者与一个苯基相连形成叠氮苯(PhN_3)。

[0122] 术语“羧基”,无论是单独使用还是和其他术语连用,如“羧烷基”,表示$-CO_2H$;术语“羰基”,无论是单独使用还是和其他术语连用,如“氨基羰基”或“酰氧基”,表示-(C=O)-。

[0123] 如本发明所描述,取代基R由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基R

可以在环上任何可取代或任何合理的位置进行取代。例如，式f代表A环或B环上任何可能被取代的位置均可被R取代，如式g，式h，式i，式j，式k，式l，和式m所示。

[0124] 

[0125] 

[0126] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物，包括人类。受试对象，例如也指灵长类动物(例如人类，男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟，等等。在一实施方案中，所述受试对象是灵长类动物。在另一实施方案中，所述受试对象是人。

[0127] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中，“患者”是指人。

[0128] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体，等等。

[0129] 术语“手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子；而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

[0130] “对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0131] “非对映异构体”是指有两个或多个手性中性并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如HPLC来分离。

[0132] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker，Ed.，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company，New York；and Eliel，E.and Wilen，S.，“Stereochemistry of Organic Compounds”，John Wiley&Sons，Inc.，New York，1994。许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时，使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体，这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时，可出现这种情况。

[0133] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50％对映体过量，至少60％对映体过量，至少70％对映体过

量，至少80％对映体过量，至少90％对映体过量，至少95％对映体过量，或至少99％对映体过量。

[0134] 依据起始物料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物，例如外消旋体和非对应异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键，取代基可能为E或Z构型；如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0135] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

[0136] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体，如，通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离，如，使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地，对映异构体可以通过不对称合成制备，例如，可参考Jacques,et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981)；Principles of Asymmetric Synthesis(2nd Ed.Robert E.Gawley,Jeffrey Aube,Elsevier,Oxford,UK,2012)；Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962)；Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)；Chiral Separation Techniques:A Practical Approach(Subramanian,G.Ed.,Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA,Weinheim,Germany,2007)。

[0137] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出，本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0138] “药学上可接受的”是指这样一些化合物、原料、组合物和/或剂型，它们在合理医学判断的范围内，适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症，并有效用于既定用途。

[0139] 除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构，和几何异构(或构象异构))：例如含有不对称中心的R、S构型，双键的(Z)、(E)异构体，和(Z)、(E)的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体，非对映异构体，或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

[0140] 除非其他方面表明，本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外，除非其他方面表明，本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原

子的富集同位素。

[0141] 术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候，通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基(BOC,Boc)，苄氧羰基(CBZ,Cbz)和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括三烷基甲硅烷基，乙酰基，苯甲酰基和苄基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基包括$-CH_2CH_2SO_2Ph$，氰基乙基，2-(三甲基硅烷基)乙基，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，2-(对甲苯磺酰基)乙基，2-(对硝基苯磺酰基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:Greene et al.,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991and Kocienski et al., Protecting Groups,Thieme,Stuttgart,2005。

[0142] 本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式(I)或(III)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C_{1-24})酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:Higuchi et al.,Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14,A.C.S.Symposium Series;Roche et al.,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987;Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Reviews Drug Discovery, 2008,7,255-270,and Hecker et al,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, J.Med.Chem.,2008,51,2328-2345,每篇文献通过引用包含于此。

[0143] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0144] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 1977,66:1-19.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸

盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，丙二酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，特戊酸盐，丙酸盐，硬脂酸盐，硫氰酸盐，对甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐，等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠，锂，钾，钙，镁，等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C_{1-8}磺酸化物和芳香磺酸化物。

[0145] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0146] 当所述溶剂为水时，可以使用术语“水合物”。在一实施方案中，一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合，比如一水合物；在另一实施方案中，一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合，比如二水合物，在又一实施方案中，一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合，比如半水合物。应注意，本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

[0147] 术语“防止”或“预防”指获病或障碍的风险的减少(即：使疾病的至少一种临床症状在主体内停止发展，该主体可能面对或预先倾向面对这种疾病，但还没有经历或表现出疾病的症状)。

[0148] 术语“治疗有效量”是指当给药于主体来治疗疾病时，化合物的分量足够对这种疾病的治疗起效。“治疗有效量”可以随着化合物，疾病和严重程度，以及有待治疗的主体的条件，年龄，体重，性别等而改变。

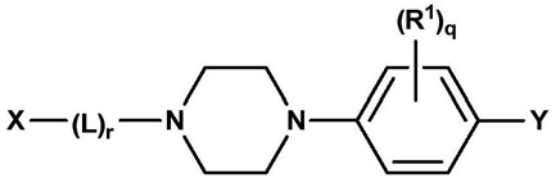
[0149] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0150] 本发明所述的“有效量”或“有效剂量”是指对于治疗或者减轻一种或多种本发明提及的紊乱或疾病有效的量。根据本发明公开的化合物或者组合物，可以使用任何有效的数量和任何有效的给药途径治疗治疗或者减轻紊乱或者疾病的严重性。所需的确切量将根据不同的主题而不同，根据物种、年龄和主题的一般情况、感染的严重程度、特殊制剂、给药方式等。化合物或组合物还可以与一种或多种其他药物一起给予，如上所述。

[0151] 本发明化合物的描述

[0152] 本发明涉及的哌嗪化合物，其药学上可接受的盐，药物制剂及其组合物，可以用作5-羟色胺选择性再摄取抑制剂和/或5-HT_{1A}受体激动剂，对人类中枢神经系统功能障碍，比如抑郁症，焦虑症、双相障碍的治疗有潜在的用途。

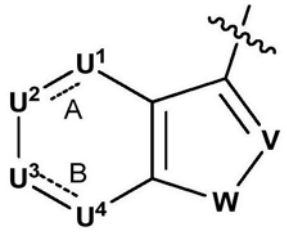
[0153] 一方面，本发明涉及一种化合物，其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，

[0154] 

(I),

[0155] 其中：

[0156] X为式(II)所示的结构：

[0157] 

(II),

[0158] 其中，各键 A 和键 B 分别独立地为-或＝；

[0159] 各U^1、U^2、U^3和U^4分别独立地为CR^2、N、$-CR^2R^{2a}-$或$-NR^{2b}-$，或者U^1和U^2，或U^3和U^4联合成$-CR^2R^{2a}-$、$-NR^{2b}-$、-O-或-S-的形式；

[0160] V为CR^2或N；

[0161] W为$-NR^{2b}-$、-O-或-S-；

[0162] L为$-CR^3R^4-$；

[0163] r为3、4、5或6；

[0164] q为1、2、3或4；

[0165] Y为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，前提条件是所述杂环基和杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代；

[0166] 各R^1独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基和炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0167] 各R^2和R^{2a}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、$-S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基和炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0168] 各R^{2b}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-NR^aR^b$、$-OR^c$、$-S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基和炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0169] 各R^3和R^4分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NH_2$、-OH、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，或者R^3、R^4，和与它们共同相连的碳原子一起，形成碳环或杂环，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、碳环和杂环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0170] 各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、$-N_3$、$-NO_2$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-NR^aR^b$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-OR^c$、$-(C_0-C_6$亚烷基$)-S(=O)_mR^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、$-S(=O)_2NR^aR^b$、$-OC(=O)R^c$、$-N(R^a)C(=O)R^c$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，或者相邻环原子上的两个R^5，和与它们分别相连的环原子一起，形成碳环、杂环、芳环或杂芳环，

其中所述-(C_0-C_6亚烷基)-NR^aR^b、-(C_0-C_6亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_6亚烷基)-S(=O)$_m$$R^c$、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、碳环、杂环、芳环和杂芳环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代；

[0171] 各R^6独立地为F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NO_2、-OH、-SH、-NH_2、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷硫基或烷氨基；

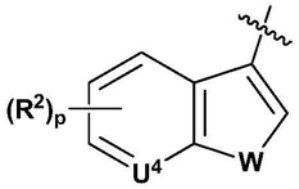
[0172] 各R^a和R^b分别独立地为H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、-(C_0-C_6亚烷基)-环烷基、-(C_0-C_6亚烷基)-杂环基、-(C_0-C_6亚烷基)-芳基或-(C_0-C_6亚烷基)-杂芳基，或者R^a、R^b，和与它们共同相连的氮原子一起，形成杂环；

[0173] 各R^c独立地为H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、-(C_0-C_6亚烷基)-环烷基、-(C_0-C_6亚烷基)-杂环基、-(C_0-C_6亚烷基)-芳基或-(C_0-C_6亚烷基)-杂芳基；和

[0174] 各m独立地为0、1或2。

[0175] 在一实施方案中，各R^1独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NO_2、-NR^aR^b、-OR^c、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基和C_2-C_6炔基独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0176] 在另一实施方案中，X具有如式(II-1)所示的结构式：

[0177] 

(II-1)，

[0178] 其中，U^4为CR^2或N；

[0179] p为1、2或3；

[0180] W为-NH-、-O-或-S-；和

[0181] 各R^2具有如本发明所述的定义。

[0182] 在另一实施方案中，各R^2和R^{2a}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NO_2、-NR^aR^b、-OR^c、-S(=O)$_m$$R^c$、-C(=O)$R^c$、-C(=O)$OR^c$、-C(=O)$NR^aR^b$、-S(=O)$_2$$NR^aR^b$、-OC(=O)$R^c$、-N($R^a$)C(=O)$R^c$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基或$C_2$-$C_6$炔基，其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基和$C_2$-$C_6$炔基独立任选地被一个或多个$R^6$基团所取代；

[0183] 各R^{2b}独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NO_2、-NR^aR^b、-OR^c、-S(=O)$_m$$R^c$、-C(=O)$R^c$、-C(=O)$OR^c$、-C(=O)$NR^aR^b$、-S(=O)$_2$$NR^aR^b$、-OC(=O)$R^c$、-N($R^a$)C(=O)$R^c$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基或$C_2$-$C_6$炔基，其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基和$C_2$-$C_6$炔基独立任选地被一个或多个$R^6$基团所取代；和

[0184] 各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0185] 在另一实施方案中，各R^3和R^4分别独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NH_2、-OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氨基、C_3-C_{10}环烷基、3-10个原子组成的杂环基、C_6-C_{10}芳基或5-10个原子组成的杂芳基，或者R^3、R^4，和与它们共同相连的碳原子一起，形成C_3-C_8碳环或3-7个原子组成的杂环，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氨基、C_3-C_{10}环烷基、3-10个原子组成的杂环基、C_6-C_{10}芳基、5-10个原子组成的杂芳基、C_3-C_8碳环和3-7个原子组成的杂环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其

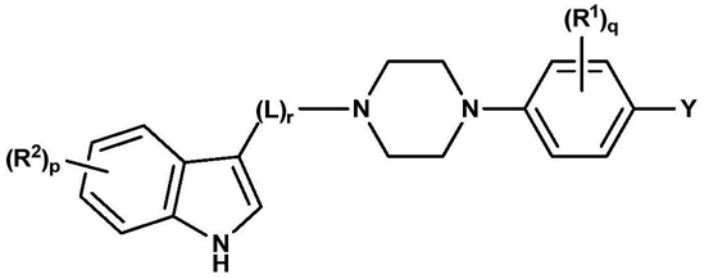
中R^6具有如本发明所述的定义。

[0186] 在另一实施方案中，Y为C_3-C_{12}环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C_6-C_{14}芳基或5-14个原子组成的杂芳基，前提条件是所述3-12个原子组成的杂环基和5-14个原子组成的杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述C_3-C_{12}环烷基、3-12个原子组成的杂环基、C_6-C_{14}芳基和5-14个原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代，其中R^5具有如本发明所述的定义。

[0187] 在另一实施方案中，各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NO_2、-(C_0-C_6亚烷基)-NR^aR^b、-(C_0-C_6亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_6亚烷基)-S(=O)$_m$$R^c$、-C(=O)$R^c$、-C(=O)$OR^c$、-C(=O)$NR^aR^b$、-S(=O)$_2$$NR^aR^b$、-OC(=O)$R^c$、-N($R^a$)C(=O)$R^c$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3-10个原子组成的杂环基、$C_6$-$C_{10}$芳基或5-10个原子组成的杂芳基，或者相邻环原子上的两个R^5，和与它们分别相连的环原子一起，形成C_3-C_{10}碳环、3-10个原子组成的杂环、C_6-C_{10}芳环或5-10个原子组成的杂芳环，其中所述-(C_0-C_6亚烷基)-NR^aR^b、-(C_0-C_6亚烷基)-OR^c、-(C_0-C_6亚烷基)-S(=O)$_m$$R^c$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_3$-$C_{10}$环烷基、3-10个原子组成的杂环基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5-10个原子组成的杂芳基、$C_3$-$C_{10}$碳环、3-10个原子组成的杂环、$C_6$-$C_{10}$芳环和5-10个原子组成的杂芳环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0188] 在另一实施方案中，各R^6独立地为F、Cl、Br、I、-CN、-N_3、-NO_2、-OH、-SH、-NH_2、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷硫基或C_1-C_6烷氨基。

[0189] 在另一实施方案中，本发明涉及的化合物，其为式(III)所示的化合物或式(III)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，

[0190] 

(III)，

[0191] 其中，p为1、2或3；和

[0192] 各R^1、R^2、Y、L、p、r和q具有如本发明所述的定义。

[0193] 在另一实施方案中，各R^1独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH$(CH_3)_2$、-CF_3、-CH_2CF_3、-$CHFCF_3$、-CF_2CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH$(CH_3)_2$、-OCF_3、-OCH_2CF_3、-$OCHFCF_3$或-OCF_2CF_3。

[0194] 在另一实施方案中，各R^2和R^{2a}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-NR^aR^b、-OR^c、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^aR^b或任选被一个或多个R^6基团所取代的C_1-C_4烷基；

[0195] 各R^{2b}独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-NR^aR^b、-OR^c、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^aR^b或任选被一个或多个R^6基团所取代的C_1-C_4烷基；和

[0196] 各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0197] 在另一实施方案中，各R^2和R^{2a}分别独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-NH_2、-N$(CH_3)_2$、-OH、-OCH_3、-OCH$(CH_3)_2$、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH$(CH_3)_2$、-CF_3、-C(=O)OH、-C(=O)OCH_3或-

$CONH_2$；和

[0198] 各R^{2b}独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、-OH、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、-C(=O)OH、$-C(=O)OCH_3$或$-CONH_2$。

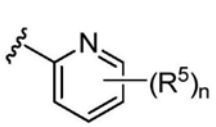
[0199] 在另一实施方案中，L为$-CH_2-$。

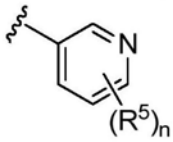
[0200] 在另一实施方案中，Y为3-10个原子组成的杂环基或5-10个原子组成的杂芳基，前提条件是所述3-10个原子组成的杂环基和5-10个原子组成的杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述3-10个原子组成的杂环基和5-10个原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代，其中R^5具有如本发明所述的定义。

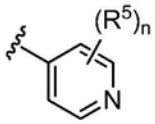
[0201] 在另一实施方案中，Y为4-6个原子组成的杂环基或5-6个原子组成的杂芳基，前提条件是所述4-6个原子组成的杂环基和5-6个原子组成的杂芳基是以碳基与主体分子相连，其中所述4-6个原子组成的杂环基和5-6个原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个R^5基团所取代，其中R^5具有如本发明所述的定义。

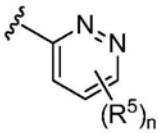
[0202] 在另一实施方案中，Y为式(IV-1)至(IV-14)所示的子结构之一：

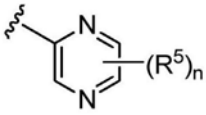
[0203]

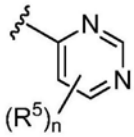

(IV-1)、

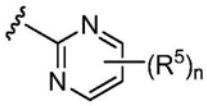

(IV-2)、

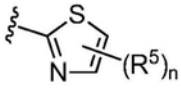

(IV-3)、

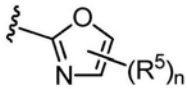

(IV-4)、

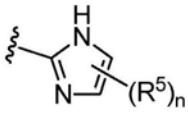

(IV-5)、

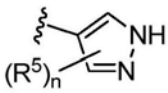

(IV-6)、

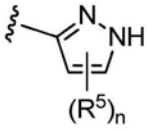

(IV-7)、

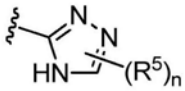

(IV-8)、

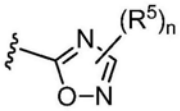

(IV-9)、


(IV-10)、


(IV-11)、


(IV-12)、


(IV-13) 或


(IV-14)，

[0204] 其中，各n独立地为1、2、3或4；和

[0205] 各R^5具有如本发明所述的定义。

[0206] 在另一实施方案中，各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、$-(C_0-C_4$亚烷基$)-OR^c$、$-(C_0-C_4$亚烷基$)-NR^aR^b$、$-C(=O)OR^c$、$-C(=O)NR^aR^b$、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基，或者相邻环原子上的两个R^5，和与它们分别相连的环原子一起，形成C_3-C_8碳环、3-7个原子组成的杂环、苯环或5-6个原子组成的杂芳环，其中所述$-(C_0-C_4$亚烷基$)-OR^c$、$-(C_0-C_4$亚烷基$)-NR^aR^b$、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_3-C_8碳环、3-7个原子组成的杂环、苯环和5-6个原子组成的杂芳环独立任选地被一个或多个R^6基团所取代，其中各R^a、R^b、R^c和R^6具有如本发明所述的定义。

[0207] 在另一实施方案中，各R^5独立地为H、D、F、Cl、Br、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)OCH_2CH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCH(CH_3)_2$或$-N(CH_3)_2$。

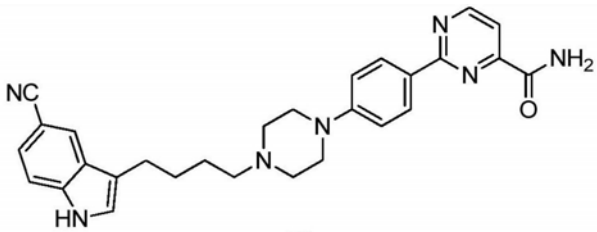
[0208] 在另一实施方案中，各R^a和R^b分别独立地为H、C_1-C_4烷基、C_3-C_6烯基、C_3-C_6炔基、C_1-

C_4卤代烷基、-(C_0-C_4亚烷基)-(C_3-C_8环烷基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(3-7个原子组成的杂环基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(苯基)或-(C_0-C_4亚烷基)-(5-6个原子组成的杂芳基),或者R^a、R^b,和与它们共同相连的氮原子一起,形成4-7个原子组成的杂环;和

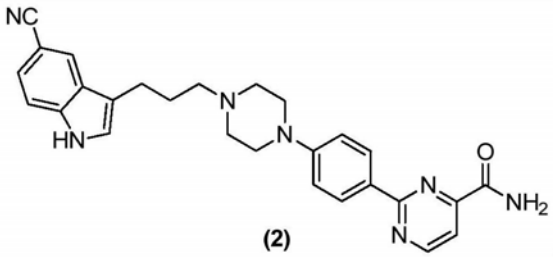
[0209] 各R^c独立地为H、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、C_2-C_4炔基、C_1-C_4卤代烷基、-(C_0-C_4亚烷基)-(C_3-C_8环烷基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(3-7个原子组成的杂环基)、-(C_0-C_4亚烷基)-(苯基)或-(C_0-C_4亚烷基)-(5-6个原子组成的杂芳基)。

[0210] 在另一实施方案中,本发明涉及的化合物具有以下之一结构:

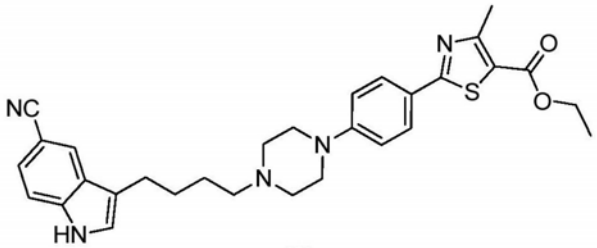
[0211]



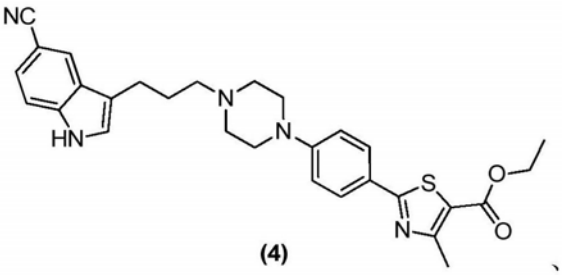
(1)



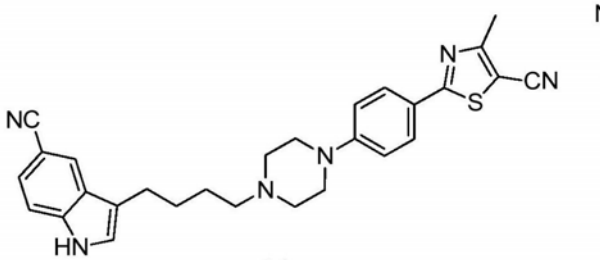
(2)



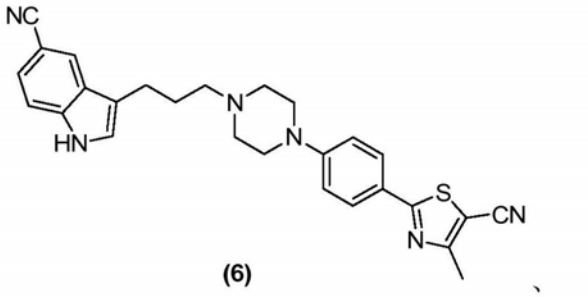
(3)



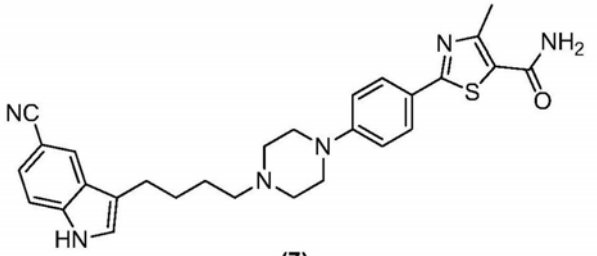
(4)



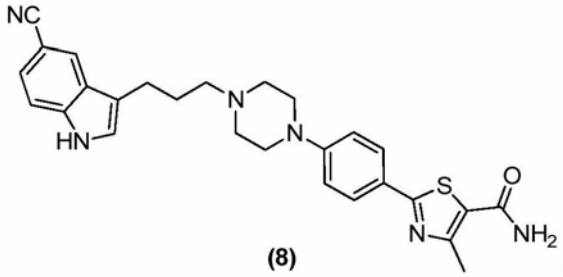
(5)



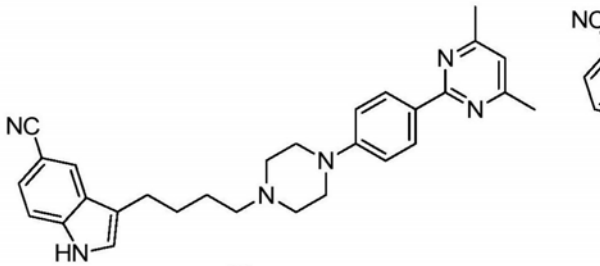
(6)



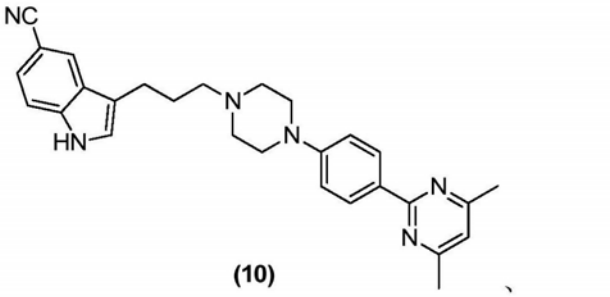
(7)



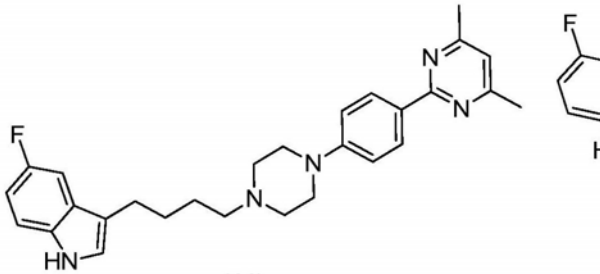
(8)



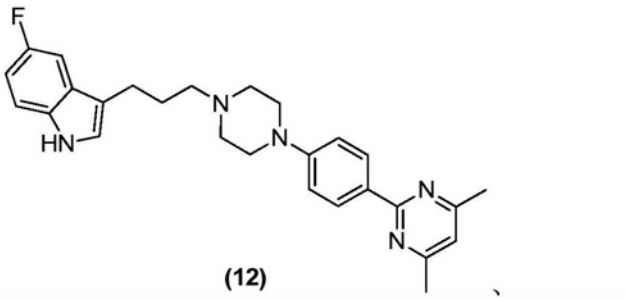
(9)



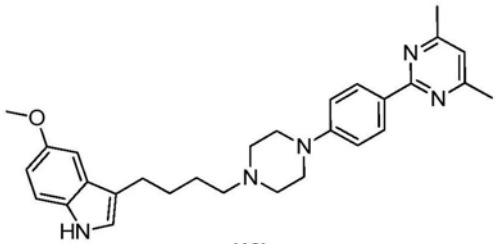
(10)



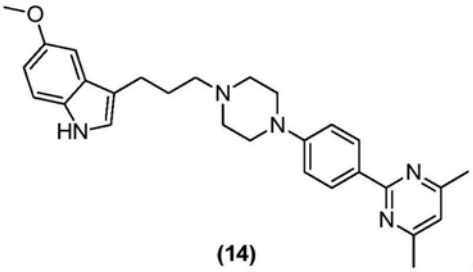
(11)



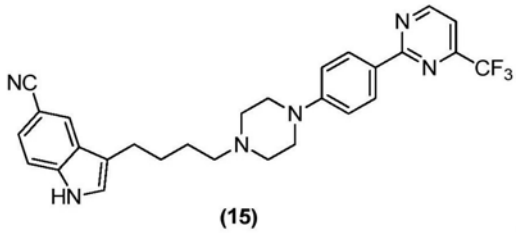
(12)



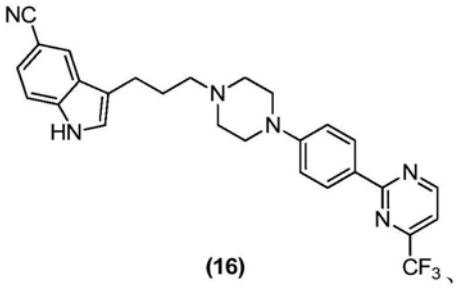
(13)、



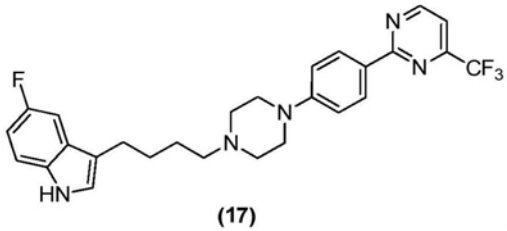
(14)、



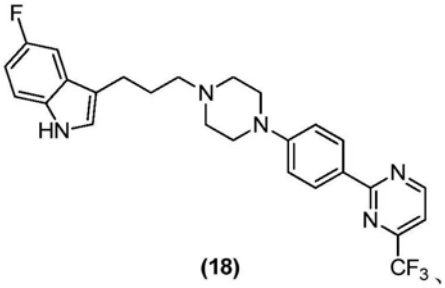
(15)、



(16)、

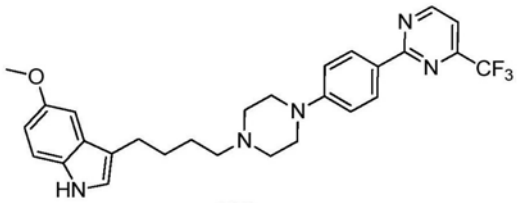


(17)、

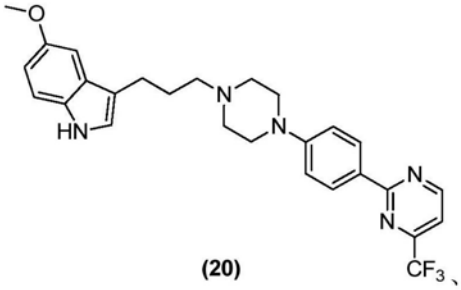


(18)、

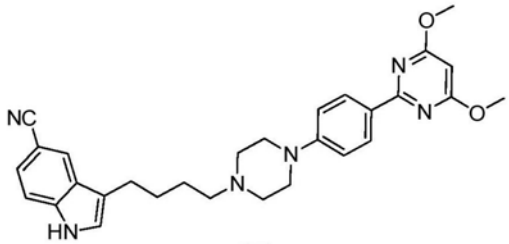
[0212]



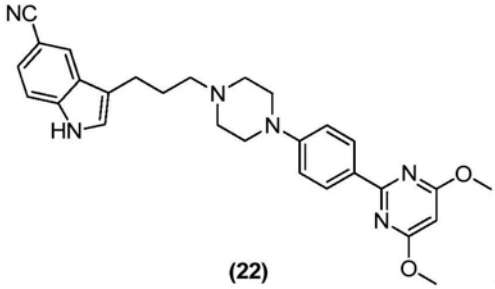
(19)、



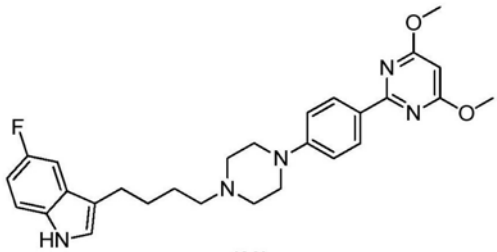
(20)、



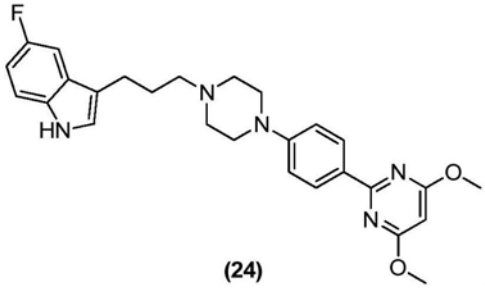
(21)、



(22)、

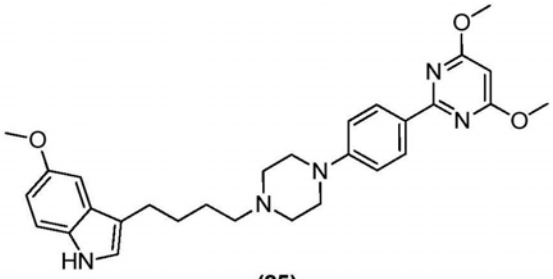


(23)、

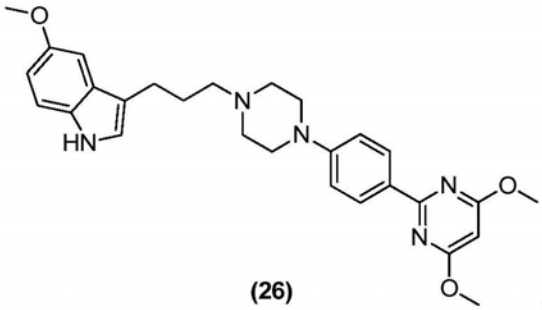


(24)、

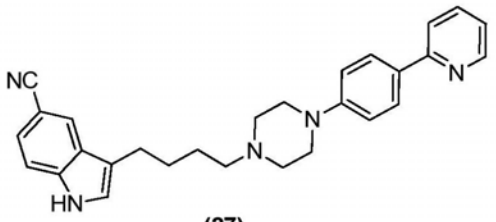
[0213]



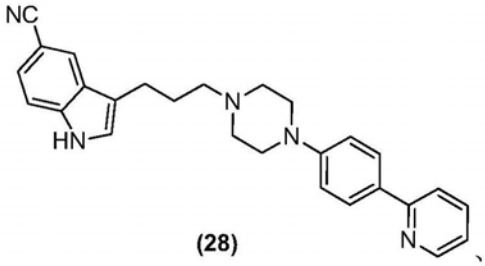
(25)



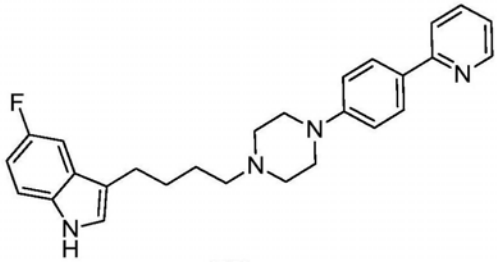
(26)



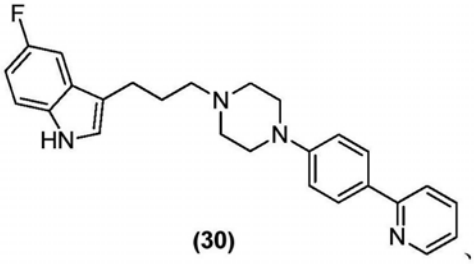
(27)



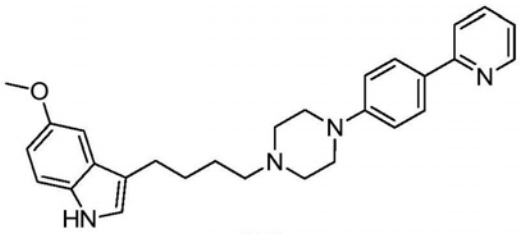
(28)



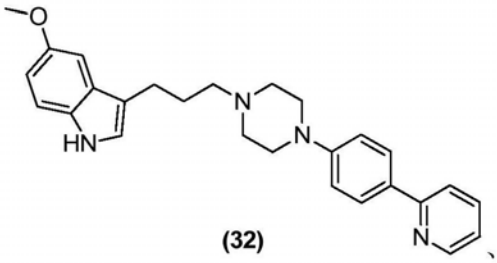
(29)



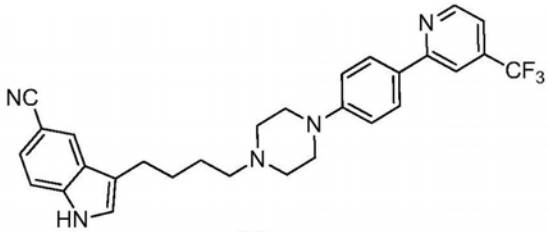
(30)



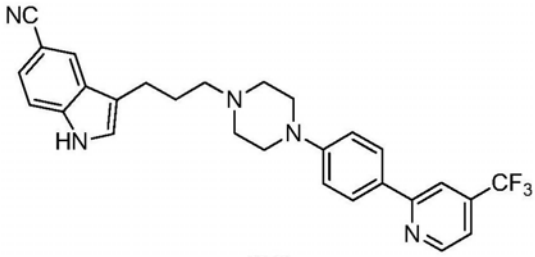
(31)



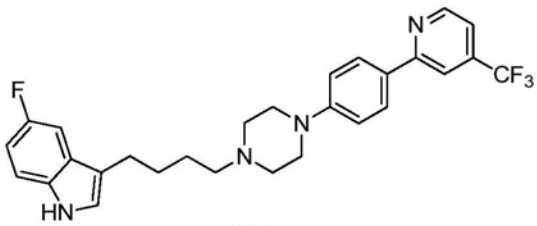
(32)



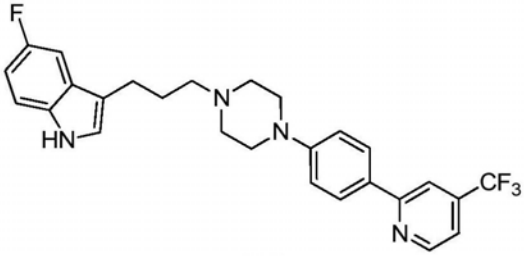
(33)



(34)

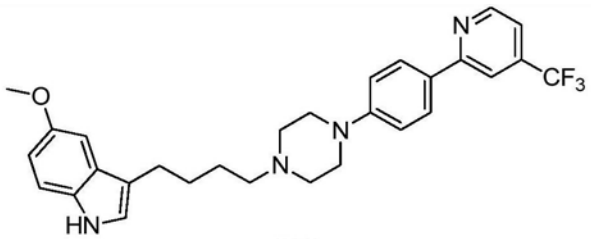


(35)

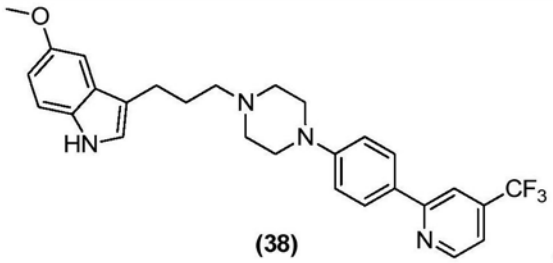


(36)

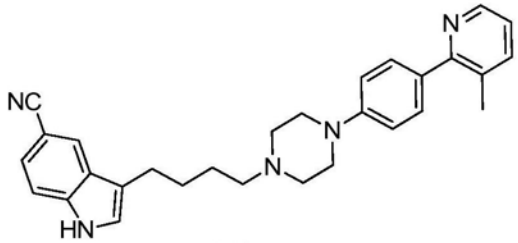
[0214]



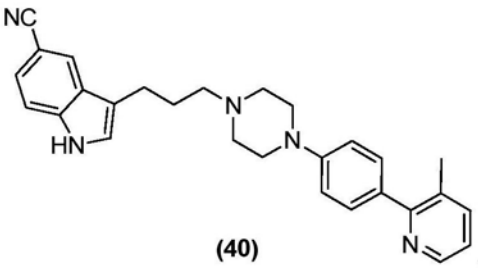
(37)、



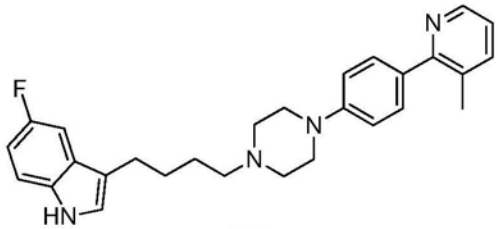
(38)、



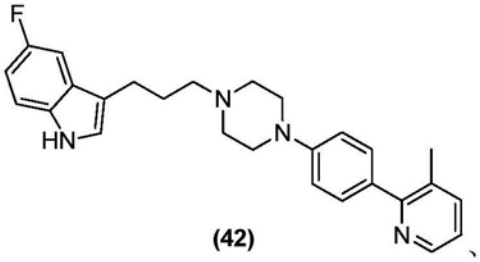
(39)、



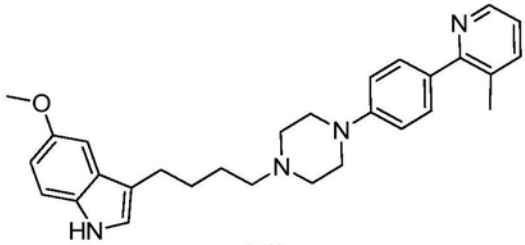
(40)、



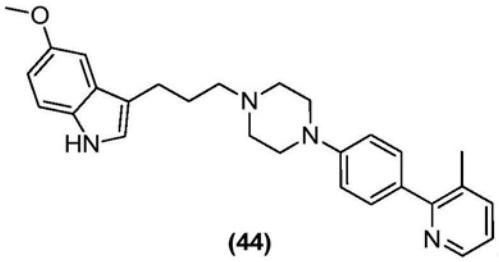
(41)、



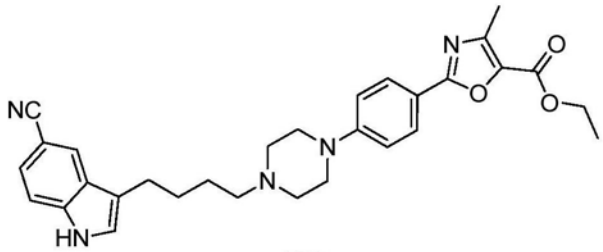
(42)、



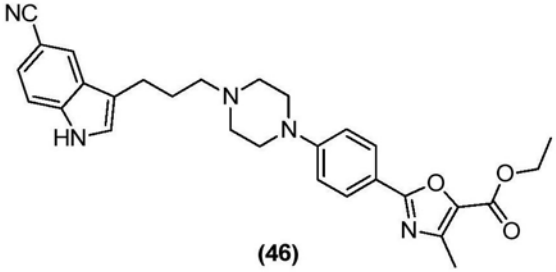
(43)、



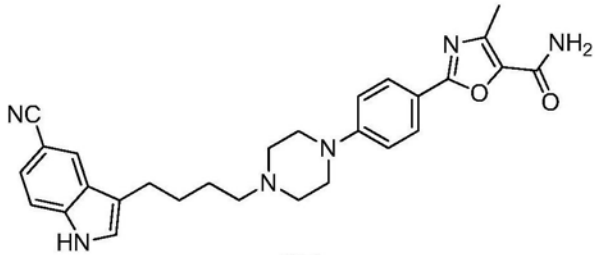
(44)、



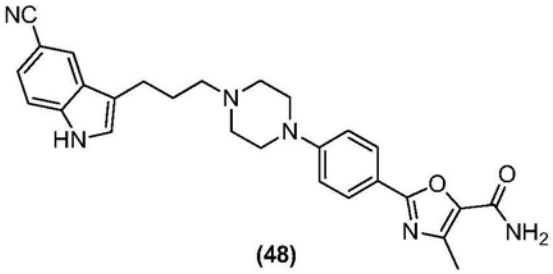
(45)、



(46)、

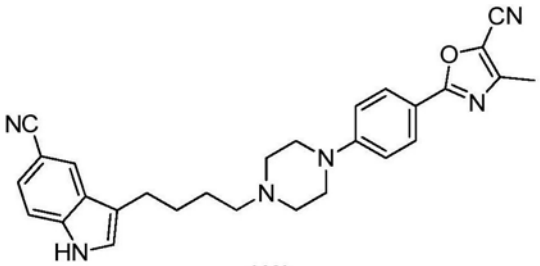


(47)，

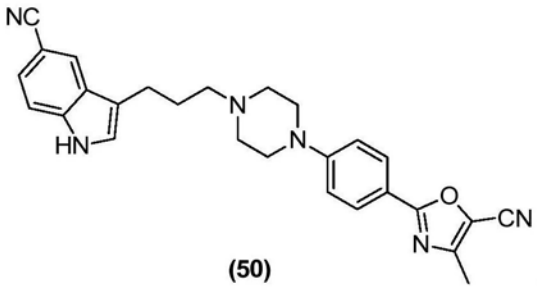


(48)，

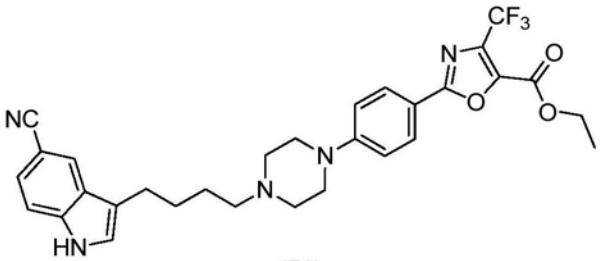
[0215]



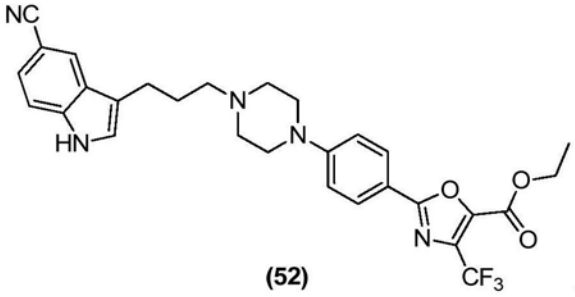
(49)、



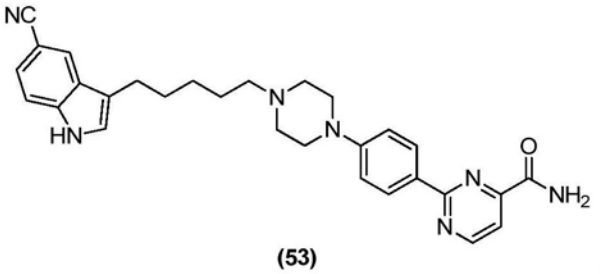
(50)、



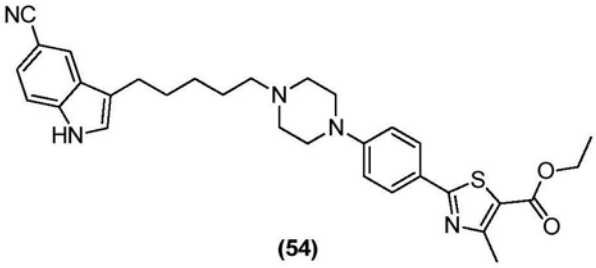
(51)、



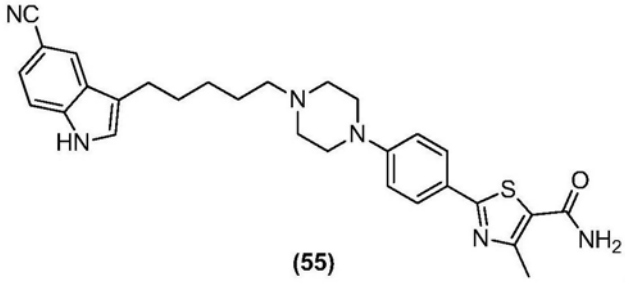
(52)、



(53)、



(54)、



(55)，

或其立体异构体、互变异构体、氮氧化物或物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药。

[0216] 除非另作说明，本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都包含在本发明范围内。

[0217] 本发明公开化合物可含有不对称或手性中心，因此可以以不同的立体异构体形式存在。本发明旨在使式(I)或(III)所示化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和几何(或构象)异构体，以及它们的混合物如外消旋混合物，成为本发明的组成部分。

[0218] 在本发明公开的结构中，当任意特定的手性原子的立体化学未指明时，则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内，并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时，则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0219] 式(I)或(III)所示化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这些互变异构体，如权利要求书所述的，都包括在本发明范围内。

[0220] 本发明化合物的氮氧化物也包含在本发明的范围之内。可以通过在升温下使用常用氧化剂(例如过氧化氢),在有例如乙酸的酸存在下,氧化相应的含氮碱性物质,或者通过在适合的溶剂中与过酸反应,例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应,或在氯仿或二氯甲烷中与3-氯过氧苯甲酸反应,制备本发明化合物的氮氧化物。

[0221] 式(I)或(III)所示化合物可以以盐的形式存在。在一实施方案中,所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一实施方案中,所述盐不一定是药学上可接受的盐,可以是用于制备和/或提纯式(I)或(III)所示化合物和/或用于分离本式(I)或(III)所示化合物的对映体的中间体。

[0222] 可药用的酸加成盐可与无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0223] 可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0224] 可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0225] 可药用碱加成盐可与无机碱和有机碱形成。

[0226] 可以由其衍生得到盐的无机碱包括,例如铵盐和周期表的I族至XII族的金属。在某些实施方案中,该盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0227] 可以由其衍生得到盐的有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括,例如,异丙胺、苄星青霉素(benzathine)、胆碱盐(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

[0228] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言,该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况中,需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington′s Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,(1985);和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)”,Stahl and Wermuth(Wiley-VCH,Weinheim,Germany,2002)中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0229] 另外,本发明公开的化合物、包括它们的盐,也可以以它们的水合物形式或包含其

溶剂(例如乙醇、DMSO,等等)的形式得到,用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药学上可接受的溶剂(包括水)固有地或通过设计形成溶剂化物;因此,本发明旨在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

[0230] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。

[0231] 另一方面,本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物,例如,其中存在放射性同位素,如^{3}H、^{14}C和^{18}F的那些化合物,或者其中存在非放射性同位素,如^{2}H和^{13}C。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用^{14}C)、反应动力学研究(使用例如^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术,如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT),或可用于患者的放疗中。^{18}F富集的化合物对PET或SPECT研究而言是特别理想的。同位素富集的式(I)所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

[0232] 此外,较重同位素特别是氘(即,^{2}H或D)的取代可提供某些治疗优点,这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如,体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解,本发明中的氘被看作式(I)或(III)所示化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘,该化合物对各指定的氘原子而言具有至少3500(各指定氘原子处52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入),至少5000(75%的氘掺入),至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如D_2O、丙酮-d_6、DMSO-d_6的那些溶剂化物。

[0233] 另一方面,本发明涉及制备式(I)或(III)所示化合物的中间体。

[0234] 另一方面,本发明涉及式(I)或(III)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0235] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物。在一实施方案中,本发明所述药物组合物,更进一步包括药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、溶媒或它们的组合。在另一实施方案中,药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

[0236] 本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

[0237] 本发明提供一种药物组合物,包括式(I)或(III)的化合物或其单独的立体异构体,异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本发明的一个实施方式中,所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、辅剂、或赋形剂,以及任选地、其它的治疗和/或预防成分。

[0238] 合适的载体、辅剂和赋形剂剂对于本领域技术人员是熟知的并且详细描述于例如

Ansel H.C.et al.,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(2004)Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia;Gennaro A.R.et al.,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2000)Lippincott,Williams & Wilkins,Philadelphia;和Rowe R.C.,Handbook of Pharmaceutical Excipients(2005)Pharmaceutical Press,Chicago中。

[0239] 也应认识到,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药,盐,酯,这些酯的盐,或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

[0240] 本发明公开的药物药物组合物可制备并包装为散装(bulk)形式,其中可提取安全有效量的式(I)或(III)所示的化合物,然后以粉末或糖浆形式给予患者。或者,本发明公开的药物组合物可制备并包装为单位剂型,其中每个物理上离散的单位含有安全有效量的式(I)或(III)所示的化合物。当以单位剂型制备时,本发明公开的药物组合物通常可含,例如,0.5mg至1g,或1mg至700mg,或5mg至100mg的本发明公开的化合物。

[0241] 本发明所用"药学上可接受的赋形剂"意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料,混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容,以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外,每种赋形剂必须是药学上可接受的,例如,具有足够高的纯度。

[0242] 合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。例如,可选择能有助于生产均一剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择能有助于生产稳定剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明公开化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些药学上可接受的赋形剂。可选择增强患者依从性的某些药学上可接受的赋形剂。

[0243] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到,某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能,并提供可供选择的功能,这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在那些其他赋形剂。

[0244] 技术人员掌握本领域的知识和技能,以使他们能选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外,存在大量技术人员可获得的资源,他们描述药学上可接受的赋形剂,并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company),The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited),and The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0245] 在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st edition,2005,

ed.D.B.Troy,Lippincott Williams &Wilkins,Philadelphia,and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988-1999,Marcel Dekker,New York中披露了用于配置药学上可接受的组合物的各种载体，和用于其制备的公知技术，这些文献各自的内容通过引用并入本发明。除任何诸如因产生任何不期望的生物作用，或以有害方式与药学上可接受组合物中的任何其它成分发生相互作用而与本发明公开化合物不相容的任何常用载体外，关注其应用属于本发明的范围。

[0246] 本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)。

[0247] 因此，另一方面，本发明涉及制备药物组合物的工艺，所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂，载体，辅剂，溶媒或它们的组合，该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物，可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

[0248] 本发明公开的化合物通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如，剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型：(1)口服给药，例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂；(2)胃肠外给药，例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末；(3)透皮给药，例如透皮贴片剂；(4)直肠给药，例如栓剂；(5)吸入，例如气雾剂、溶液剂和干粉剂；和(6)局部给药，例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0249] 在一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成经鼻给药剂型。在又一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

[0250] 本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、或肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。肠溶片是用能抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包衣的压制片，从而防止了活性成分接触胃的酸性环境。肠包衣包括，但不限于，脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、紫胶、氨化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。糖衣片为糖衣包围的压制片，其可利于掩盖令人不愉快的味道或气味并且能防止片剂氧化。薄膜包衣片为用水溶性物质的薄层或薄膜覆盖的压制片。薄膜包衣包括，但不限于，羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。薄膜包衣赋有和糖包衣相同的一般特性。复压片为经过超过一个压缩周期制备的压制片，包括多层片、和压制包衣或干包衣片。

[0251] 片剂剂型可以由呈粉末、结晶或颗粒状的活性成分单独的或与本发明描述的一种或多种载体或赋形剂组合来制备，所述载体和赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。增香剂和甜味剂在形成咀嚼片和锭剂时特别有用。

[0252] 本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供，其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。所述硬明胶胶囊也称为干填充胶囊(DFC)，由两段组成，一段塞入另一段中，因此完全包封了活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的、球形壳，比如明胶壳，其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以包含防腐剂来预防微生物生长。合适的防腐剂为如本发明所述的那些，包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯，以及山梨酸。本

发明提供的液体、半固体和固体剂型可以包囊在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬剂。包含这样的溶液的胶囊可以如在美国专利U.S.Pat.Nos.4,328,245;4,409,239和4,410,545中描述的来制备。所述胶囊也可以采用如本领域技术人员已知的涂层,从而改善或维持活性成分的溶出。

[0253] 本发明提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型来提供,包括乳剂、溶液、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂为二相系统,其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中,其可以是水包油型或油包水型。乳剂可以包括药学上可接受的非水液体和溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。含水醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,比如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水溶性溶剂,比如丙二醇和乙醇。酏剂是透明的、甜味的水醇溶液。糖浆剂是浓的糖例如蔗糖的水溶液,并且还可以包含防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液可以用足量的药学上可接受的液体载体例如水稀释,以精确方便地给药。

[0254] 其它有用的液体和半固体剂型包括,但不限于包含本发明提供的活性成分和二级化单-或聚-烷撑二醇的那些剂型,所述单-或聚-烷撑二醇包括:1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚、其中350、550、750指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧剂,比如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴醚(BHA),没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0255] 适当时,可以将口服给药的剂量单位制剂微囊包封。也可以将其制备成延长或维持释放的组合物,例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡或类似物中。

[0256] 本发明提供的口服药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米体系的形式提供。胶束剂型可以用U.S.Pat.No.6,350,458描述的方法来制备。

[0257] 本发明提供的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒剂和粉剂来提供,以重构成液体剂型。在非泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0258] 在所有上述剂型中可以使用着色剂和调味剂。

[0259] 本发明所公开的化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这样的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯聚赖氨酸。此外,本发明所公开的化合物可以与在实现药物的控制释放中使用的一类生物可降解的聚合物结合,例如,聚乳酸、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0260] 本发明提供的药物组合物可以配制成立即或改性释放剂型,包括延迟-、缓释-、脉冲-、控制-、靶向-和程序化释放形式。

[0261] 本发明提供的药物组合物可以与不会损害预期的治疗作用的其它活性成分共同配制,或者与补充预期的作用的物质共同配制。

[0262] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药,用于局部或全

身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

[0263] 本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型，包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备(参见Remington:The Science和Practice of Pharmacy,同上)。

[0264] 预期用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂，包括，但不限于，含水运载体、水混溶性运载体、非水运载体、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、防冻剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0265] 合适的含水运载体包括，但不限于：水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、Ringers注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的Ringers注射液。非水运载体包括，但不限于，植物来源的非挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、豆油、氢化植物油、氢化豆油和椰子油的中链甘油三酯、及棕榈种子油。水混溶性运载体包括，但不限于，乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0266] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括，但不限于，苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如苄索氯铵)、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯及山梨酸。合适的等渗剂包括，但不限于，氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括，但不限于，磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂为如本发明描述的那些，包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括，但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂为如本发明描述的那些，包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本发明描述的那些，包括聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯，聚氧乙烯退税山梨醇单油酸酯80和油酸三乙醇胺酯。合适的多价螯合剂或螯合剂包括，但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括，但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括，但不限于环糊精，包括α-环糊精、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、磺基丁基醚-β-环糊精和磺基丁基醚7-β-环糊精(CAPTISOL®,CyDex,Lenexa,KS)。

[0267] 本发明提供的药物组合物可以配制成单剂量或多剂量给药。所述单剂量制剂被包装在安瓿剂、小瓶或注射器中。所述多剂量肠胃外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有的肠胃外制剂都必须是无菌的，如本领域已知和实践的。

[0268] 在一实施方案中，药物组合物以即用型无菌溶液来提供。在另一实施方案中，药物组合物以无菌干燥可溶性产品提供，包括冻干粉末和皮下注射片剂，其在使用前用运载体重构。在又一实施方案中，药物组合物被配制成即用型无菌悬浮液。在又一实施方案中，药物组合物被配制成使用之前用运载体重构的无菌干燥不可溶性产品。还在一实施方案中，药物组合物被配制成即用型无菌乳剂。

[0269] 药物组合物可以配置成混悬剂、固体、半固体或触变液体，用作植入的贮库给药。在一实施方案中，本发明所公开的药物组合物分散在固体内部基质中，其被不溶于体液但

允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合膜所包围。

[0270] 适合的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚丁基丙烯酸甲酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、增塑的聚对苯二甲酸乙酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物比如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇及交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0271] 适合的外部聚合膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯化乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0272] 另一方面，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于对患者吸入给药的任何剂型，例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。在一实施方案中，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于用干粉剂对患者吸入给药的剂型。在又一实施方案中，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于通过喷雾器对患者吸入给药的剂型。通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含精细粉末状得本发明所公开的化合物和一种或多种精细粉末状的药学上可接受的赋形剂。特别适合用作干粉剂的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员所知晓，其包括乳糖、淀粉、甘露醇、和单-、二-和多糖。精细粉末可通过例如微粉化和研磨制备得到。一般来说，尺寸减小的(如微粉化的)化合物可以通过约1至10微米的D_{50}值(例如，用激光衍射法测量的)来定义。

[0273] 气雾剂可以通过将本发明所公开的化合物悬浮或溶解在液化推进剂中配制。适合的推进剂包括氯代烃、烃类和其它液化气体。代表性的推进剂包括：三氯氟甲烷(推进剂11)、二氯氟甲烷(推进剂12)、二氯四氟乙烷(推进剂114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。包含本发明所公开的化合物的气雾剂通常通过计量剂量吸入器(MDI)对患者给药。这样的装置为本领域技术人员所知晓。

[0274] 气雾剂可包含额外的、可通过MDIs使用的药学上可接受的赋形剂，例如表面活性剂、润滑剂、共溶剂和其它赋形剂，以改善制剂的物理稳定性、改善阀门特性、改善溶解性、或者改善口味。

[0275] 适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂，意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如，可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分，如Pharmaceutical Research,3(6),318(1986)中的一般描述。

[0276] 适合于局部给药的药物组合物可以被配制成油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。例如，油膏剂、乳膏剂和凝胶剂可以用水或油基质，和适合的增稠剂和/或凝胶剂和/或溶剂来配置。这样的基质可以包括，水，和/或油例如液体液体石蜡和植物油(例如花生油或蓖麻油)，或溶剂例如聚乙二醇。根据基质性质使用的增稠剂和凝胶剂包括软石蜡、硬脂酸铝、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、聚羧乙烯和纤维素衍生物，和/或单硬脂酸甘油脂和/或非离子型乳化剂。

[0277] 洗剂可以用水或油基质配制，并且通常也含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散

剂、助悬剂或增稠剂。

[0278] 外用粉剂可以在任意适合的粉基质例如滑石粉、乳糖或淀粉的存在下成型。滴剂可以用包含一种或多种分散剂、增溶剂、助悬剂或防腐剂的水或非水基质配制而成。

[0279] 局部制剂可以通过在患处每天应用一次或多次来给药;覆盖皮肤的封闭敷料优先被使用。粘附性储库系统可实现连续或延长的给药。

[0280] 治疗眼睛,或其它器官如嘴巴和皮肤时,可施用作为局部油膏剂或乳膏剂的组合物。当配制为油膏剂时,本发明所公开的化合物可与石蜡或水溶的油膏剂基质一起使用。或者,本发明所公开的化合物可以与水包油乳膏剂基质或水包油基质一起配制成乳膏剂。

[0281] 本发明化合物和组合物的用途

[0282] 本发明提供的上述化合物和药物组合物可用于制备用于预防、治疗或减轻哺乳动物,包括人类的中枢神经系统功能障碍的药品,也可以用于制备用于抑制5-羟色胺再摄取和/或激动5-HT_{1A}受体的药品。

[0283] 具体而言,本发明的组合物中化合物的量可以有效地可探测地选择性地抑制5-羟色胺的再摄取并对5-HT_{1A}受体有激动作用,本发明的化合物可以作为治疗人类中枢神经系统(CNS)功能障碍比如抑郁症、焦虑症的药物。

[0284] 本发明的化合物可以应用于,但绝不限于,使用本发明的化合物或组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻哺乳动物,包括人类的中枢神经系统功能障碍性疾病。所述的响应于5-羟色胺受体调控的人类的中枢神经系统功能障碍性疾病,进一步包括但并不限于,抑郁症,焦虑症,躁狂症,精神分裂症,睡眠障碍,双相障碍,强迫观念与行为障碍,惊恐障碍,创伤后应激障碍,运动障碍,性功能障碍,肌肉骨骼疼痛障碍,认知障碍,记忆障碍,帕金森氏病,亨廷顿氏病,恐怖症,物质滥用或成瘾,药物成瘾戒断症状和经前期紧张综合症等。

[0285] 本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0286] 治疗方法

[0287] 在一实施方案中,本发明公开的治疗方法包括对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。本发明公开的各实施方案包括通过对有需要的患者给予安全有效量的本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物,来治疗上面所提到疾病的方法。

[0288] 在一实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以通过任何适合的给药途径来给药,包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、胃肠外给药、透皮给药和直肠给药。典型的胃肠外给药是指通过注射或输注给药,包括静脉内、肌内和皮下注射或输注给药。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内给药。在一个实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是口服给药。在另一实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是吸入给药。还有一实施例中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物可以是经鼻内给药。

[0289] 在一实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以

一次性给药，或者根据给药方案，在指定时间段内，在不同的时间间隔给药若干次。例如，每天给药一次、两次、三次或四次。在一实施方案中，每天给药一次。在又一实施方案中，每天给药两次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质，例如稀释、分布和半衰期，这些可以由技术人员测定。此外，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案，包括实施该方案的持续时间，取决于被治疗的疾病，被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解，对于个体患者对给药方案的反应，或随着时间推移个体患者需要变化时，可要求调整事宜的给药方案。

[0290] 本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时，或在其之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药，或与之以同以药物组合物形式给药。

[0291] 对于约50-70kg的个体，本发明公开药物组合物和联合物可以是含有约1-1000mg、或约1-500mg、或约1-250mg、或约1-150mg、或约0.5-100mg、或约1-50mg活性成分的单位剂量形式。化合物、药物组合物或其联合物的治疗有效量是取决于个体的物种、体重、年龄及个体情况、被治疗的疾病(disorder)或疾病(disease)或其严重程度。具备常用技能的医师、临床医师或兽医可以容易决定预防、治疗或抑制疾病(disorder)或疾病(disease)发展过程中所需各活性成分的有效量。

[0292] 以上所引用的剂量特性已在采用有利的哺乳动物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或其离体器官、组织及标本的体外及体内试验中证实。本发明公开化合物以溶液，例如水溶液形式在体外使用，也可以例如悬浮液或水溶液形式在体内的肠内，胃肠外，尤其是静脉内使用。

[0293] 在一实施方案中，本发明公开化合物的治疗有效剂量为每天约0.1mg至约2,000mg。其药物组合物应当提供约约0.1mg至约2,000mg剂量的该化合物。在一特定实施方案中，制备的药物剂量单位形式能提供约1mg至约2,000mg，约10mg至约1,000mg，约20mg至约500mg，或约25mg至约250mg的主要活性成分或每剂量单位形式中各主要成分的组合。在一特定实施方案中，制备的药物剂量单位形式能提供约10mg,20mg,25mg,50mg,100mg,250mg,500mg,1000mg或2000mg主要活性成分。

[0294] 此外，本发明公开的化合物可以以前药形式给药。在本发明中，本发明公开化合物的“前药”是对患者给药时，最终能在体内释放出本发明公开化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明公开的化合物时，本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上：(a)变更化合物的体内起效时间；(b)变更化合物的体内作用持续时间；(c)变更化合物的体内输送或分布；(d)变更化合物的体内溶解度；及(e)克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物，包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

[0295] 一般合成步骤

[0296] 为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

[0297] 一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式(I)或(III)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0298] 所属领域的专业人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0299] 下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company，Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，天津市福晨化学试剂厂，武汉鑫华远科技发展有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

[0300] 无水四氢呋喃，二氧六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0301] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明)，反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0302] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0303] ^{1}H NMR谱使用Bruker 400MHz或600MHz核磁共振谱仪记录。^{1}H NMR谱以$CDCl_3$、DMSO-d_6、CD_3OD或丙酮-d_6为溶剂(以ppm为单位)，用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s(singlet，单峰)、d(doublet，双峰)、t(triplet，三重峰)、m(multiplet，多重峰)、br(broadened，宽峰)、dd(doublet of doublets，双二重峰)、dt(doublet of triplets，双三重峰)。偶合常数，用赫兹(Hz)表示。

[0304] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是：Agilent 6120四级杆HPLC-MS(柱子型号：Zorbax SB-C18，2.1x30mm，3.5微米，6min，流速为0.6mL/min)。流动相：5%-95%(含0.1%甲酸的CH_3CN)在(含0.1%甲酸的H_2O)中的比例，采用电喷雾电离(ESI)，在210nm/254nm下，用UV检测。

[0305] 纯的化合物使用Agilent 1260 pre-HPLC或Calesep pump250pre-HPLC(柱子型号：NOVASEP50/80mm DAC)，在210nm/254nm下，用UV检测。

[0306] 下面简写词的使用贯穿本发明：

[0307] AcOH、HOAc、CH_3COOH 乙酸

[0308] BOC、Boc 叔丁氧基羰基

[0309] n-BuOH 正丁醇

[0310] Cbz-Cl 氯甲酸苄酯

[0311] CH_2Cl_2、DCM 二氯甲烷

[0312] $CDCl_3$ 氘代氯仿

[0313] DIEA、DIPEA、i-Pr_2NEt 二异丙基乙基胺

[0314] DMF 二甲基甲酰胺

[0315] DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0316] DMSO 二甲基亚砜

[0317] EDC、EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐

[0318] EDTA 乙二胺四乙酸

[0319] Et_3N、TEA 三乙胺

[0320] EtOAc、EA 乙酸乙酯

[0321] g 克

[0322] h 小时

[0323] HCl 盐酸

[0324] MeCN、CH_3CN 乙腈

[0325] mL、ml 毫升

[0326] Pd/C 钯/碳

[0327] $Pd(OH)_2$ 氢氧化钯

[0328] PE 石油醚(60-90℃)

[0329] RT、rt、r.t. 室温

[0330] Rt 保留时间

[0331] TFA 三氟乙酸

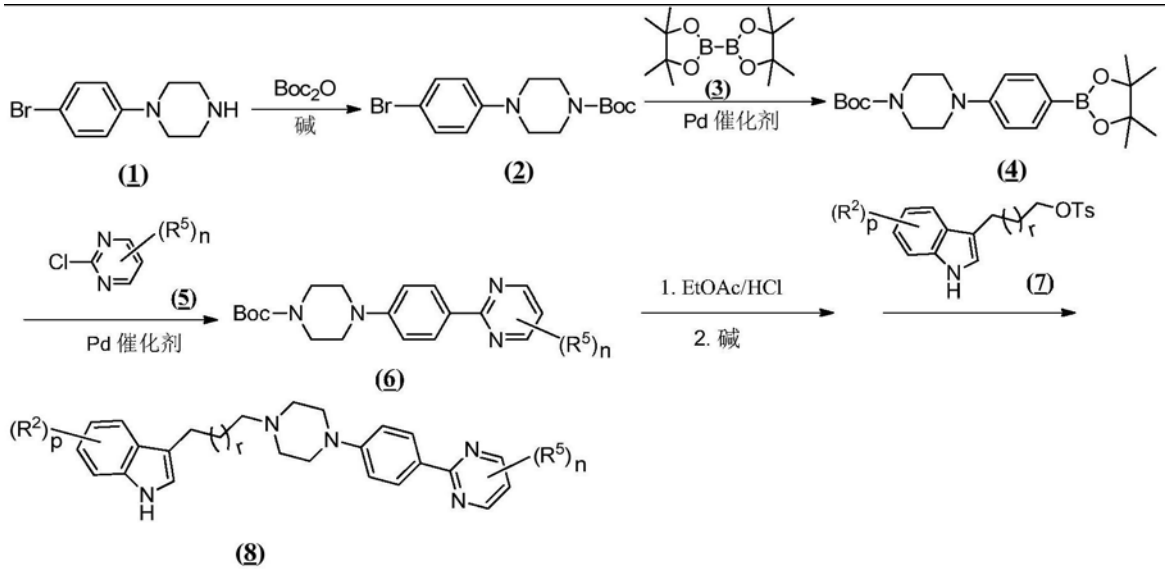
[0332] $(Boc)_2O$ 二碳酸二叔丁酯

[0333] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

[0334] 下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤。除非另外说明，各R^2、R^5、p、n和r具有如本发明所述的定义。

[0335] 合成方案1

[0336]

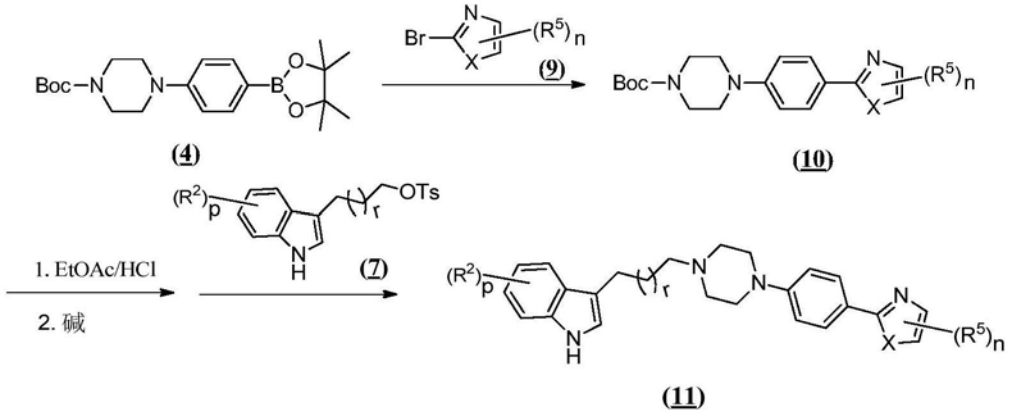


[0337] 本发明公开化合物可以通过合成方案1描述的一般合成方法制备得到，具体步骤可参考实施例。合成方案1中，式(8)所示的化合物可以通过下列过程制备得到：首先，1-(4-

溴苯基)哌嗪(1)在碱,如三乙胺作用下,与Boc_2O反应,得到化合物(2)。化合物(2)与联硼酸频那醇酯(3)在Pd催化剂和适当的碱,如叔丁醇钠或叔丁醇钾的作用下,于合适的溶剂,如DMF或DMSO中,反应生成化合物(4)。之后,化合物(4)在Pd催化剂作用下,与化合物(5)发生Suzuki偶联反应,得到化合物(6)。最后,化合物(6)在氯化氢乙酸乙酯溶液处理中,脱去Boc保护基,所得中间体与化合物(7)在适当的碱,如碳酸钾、碳酸钠或三乙胺作用下,于合适的溶剂,如乙腈、四氢呋喃、乙醇、DMF或DMSO中,发生亲核取代反应,得到目标化合物(8)。

[0338] 合成方案2

[0339]

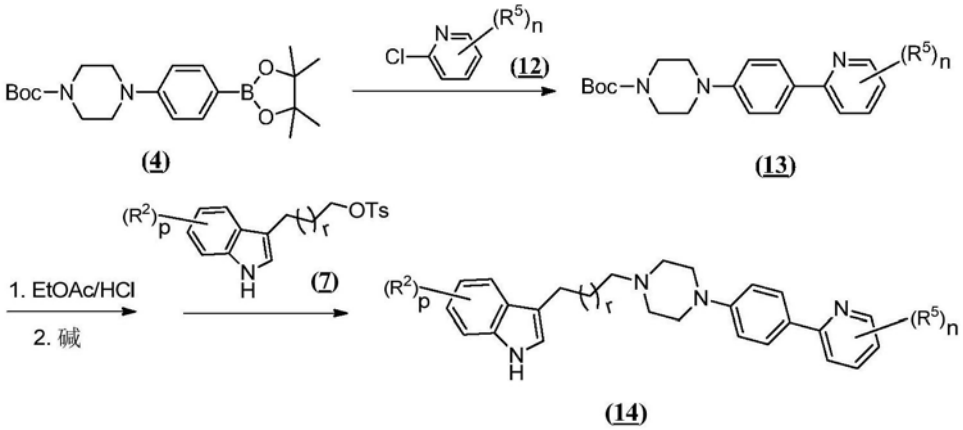


[0340] 本发明公开化合物可以通过合成方案2描述的一般合成方法制备得到,其中X为O或S,具体步骤可参考实施例。合成方案2中,式(11)所示的化合物可以通过下列过程制备得到:首先,化合物(4)在Pd催化剂和适当的碱,如碳酸钠或碳酸钾的作用下,于合适的溶剂,如DMF或DMSO中,与化合物(9)发生Suzuki偶联反应,得到化合物(10)。之后,化合物(10)在氯化氢的乙酸乙酯溶液中,脱去Boc保护基,所得中间体与化合物(7)在适当的碱,如碳酸钾、碳酸钠或三乙胺作用下,于合适的溶剂,如乙腈、四氢呋喃、乙醇、DMF或DMSO中,发生亲核取代反应,得到目标化合物(11)。

[0341] 合成方案3

[0342]

[0343]



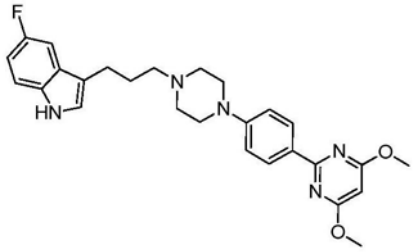
[0344] 本发明公开化合物可以通过合成方案3描述的一般合成方法制备得到,具体步骤可参考实施例。合成方案3中,化合物(14)可以通过下列过程制备得到:首先,化合物(4)在Pd催化剂和适当的碱,如碳酸钠或碳酸钾的作用下,于合适的溶剂,如DMF或DMSO中,与化合物(12)发生Suzuki偶联反应,得到化合物(13)。之后,化合物(13)在氯化氢的乙酸乙酯溶液中,脱去Boc保护基,再与化合物(7)在适当的碱,如碳酸钾、碳酸钠或三乙胺作用下,于合适

的溶剂，如乙腈、四氢呋喃、乙醇、DMF或DMSO中，发生亲核取代反应，得到目标化合物(14)。

[0345] 以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

实施例

[0346] 实施例1 3-(3-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5-氟-1H-吲哚

[0347] 

[0348] 步骤1)4-(4-溴苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0349] 氮气保护下，将1-(4-溴苯基)哌嗪(2.41g,10.0mmol)溶于二氯甲烷(25mL)中，0℃下，依次加入三乙胺(2.1mL,15.0mmol)和$(Boc)_2O$(2.40g,11.0mmol)，加毕，移至室温反应3h，反应完毕，蒸除溶剂，残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝2/1)，浓缩，干燥得到标题化合物为白色固体(3.07g,90.0%)。

[0350] MS(ESI,pos.ion)m/z:341.2$[M+H]^+$；

[0351] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):7.34(d,J＝7.8Hz,2H),6.82(d,J＝7.8Hz,2H),3.62-3.53(m,4H),3.16-3.05(m,4H),1.48(s,9H)。

[0352] 步骤2)4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0353] 氮气保护下，将4-(4-溴苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.50g,7.3mmol)、联硼酸频那醇酯(2.04g,8.0mmol)、叔丁醇钾(1.23g,11.0mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.27g,0.37mmol)加入到无水DMF(25mL)中，置换氮气三次后，升温至90℃反应20h，反应完毕，冷却至室温，将混合物用水(30mL)洗，二氯甲烷(20mL x 3)萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝10/1)，浓缩，干燥得到标题化合物为白色固体(1.98g,69.7%)。

[0354] MS(ESI,pos.ion)m/z:389.2$[M+H]^+$；

[0355] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):7.76(s,1H),7.74(s,1H),7.08-6.95(m,2H),3.65(t,J＝4.8Hz,4H),3.25(t,J＝4.8Hz,4H),1.48(s,9H),1.33(s,12H)。

[0356] 步骤3)4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0357] 氮气保护下，将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶(0.23g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)加入到DMF(10mL)和水(5mL)中，置换氮气三次后，升温至90℃反应24h，反应完毕，冷却至室温，将混合物用水(30mL)洗，二氯甲烷(20mL×3)萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝8/1)，浓缩，干燥得到标题化合物为白色固体(0.32g,62.1%)。

[0358] MS(ESI,pos.ion)m/z:401.3[M+H]$^+$;

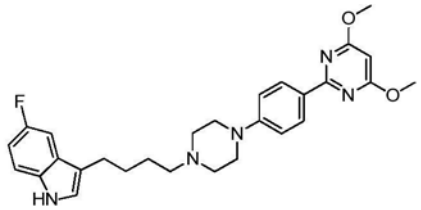
[0359] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.38(d,J=8.8Hz,2H),6.97(d,J=8.8Hz,2H),5.91(s,1H),4.04(s,6H),3.63-3.61(m,4H),3.30-3.27(m,4H),1.51(s,9H)。

[0360] 步骤4)3-(3-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5-氟-1H-吲哚

[0361] 将4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(200mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.22g,80.6%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:476.2[M+H]$^+$;

[0362] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.46(brs,1H),8.43(d,J=8.8Hz,2H),7.31(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.22(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.00-6.94(m,4H),5.94(s,1H),4.06(s,6H),3.36-3.34(m,4H),2.79(t,J=7.2Hz,2H),2.65-2.63(m,4H),2.52-2.49(m,2H),2.00-1.92(m,2H)。

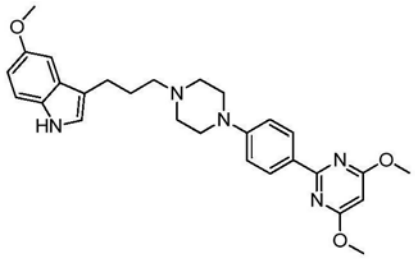
[0363] 实施例2 3-(4-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5-氟-1H-吲哚

[0364] 

[0365] 将4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(207mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.21g,74.7%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:490.2[M+H]$^+$;

[0366] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.40(d,J=8.8Hz,2H),8.24(brs,1H),7.31(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.22(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.01-6.93(m,4H),5.92(s,1H),4.05(s,6H),3.36-3.33(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,2H),2.64-2.61(m,4H),2.49-2.45(m,2H),1.77-1.75(m,2H),1.67-1.65(m,2H)。

[0367] 实施例3 3-(3-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲氧基-1H-吲哚

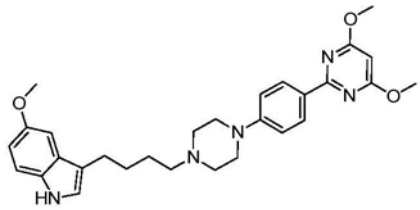
[0368] 

[0369] 将4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(206mg,0.58mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.18g,64.3%)。

[0370] MS(ESI,pos.ion)m/z:488.2$[M+H]^+$;

[0371] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.40(d,J=9.2Hz,2H),8.16(brs,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),7.09(d,J=2.4Hz,1H),6.99-6.97(m,3H),6.88(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),5.92(s,1H),4.05(s,6H),3.90(s,3H),3.38-3.35(m,4H),2.81(t,J=7.2Hz,2H),2.67-2.65(m,4H),2.57-2.53(m,2H),2.01-1.98(m,2H)。

[0372] 实施例4 3-(4-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5-甲氧基-1H-吲哚

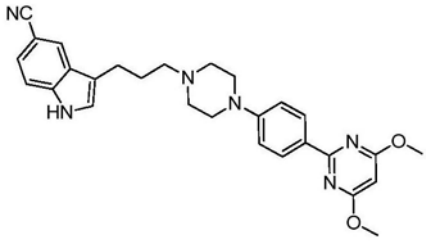
[0373] 

[0374] 将4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(214mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.16g,55.5%)。

[0375] MS(ESI,pos.ion)m/z:502.0$[M+H]^+$;

[0376] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):9.07(brs,1H),8.36(d,J=8.8Hz,2H),7.95(s,1H),7.37-7.34(m,2H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),5.89(s,1H),4.02(s,6H),3.85(s,3H),3.34-3.31(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,2H),2.62-2.60(m,4H),2.49-2.43(m,2H),1.75-1.73(m,2H),1.65-1.63(m,2H)。

[0377] 实施例5 3-(3-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

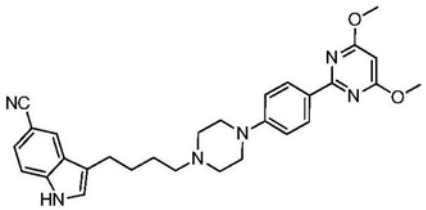
[0378] 

[0379] 将4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(204mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.17g,63.9%)。

[0380] MS(ESI,pos.ion)m/z:483.2$[M+H]^+$;

[0381] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.31(d,J=8.8Hz,2H),7.92(s,1H),7.33-7.32(m,2H),7.07(s,1H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),5.85(s,1H),3.97(s,6H),3.29-3.27(m,4H),2.74(t,J=7.2Hz,2H),2.58-2.56(m,4H),2.45-2.41(m,2H),1.91-1.87(m,2H)。

[0382] 实施例6 3-(4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚-5-甲腈

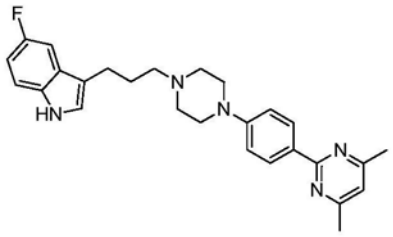
[0383] 

[0384] 将4-(4-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(211mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.16g,56.1%)。

[0385] MS(ESI,pos.ion)m/z:497.0$[M+H]^+$;

[0386] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):9.07(brs,1H),8.36(d,J=8.8Hz,2H),7.95(s,1H),7.37-7.34(m,2H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),5.89(s,1H),4.02(s,6H),3.34-3.31(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,2H),2.62-2.60(m,4H),2.49-2.43(m,2H),1.75-1.73(m,2H),1.65-1.63(m,2H)。

[0387] 实施例7 3-(3-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5-氟-1H-吲哚

[0388] 

[0389] 步骤1)4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0390] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯-4,6-二甲基嘧啶(0.18g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为白色固体(0.31g,65.3%)。

[0391] MS(ESI,pos.ion)m/z:369.4$[M+H]^+$;

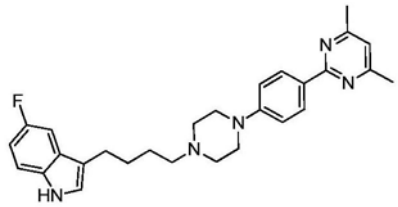
[0392] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.37(d,J=8.8Hz,2H),6.97(d,J=8.8Hz,2H),6.84(s,1H),3.62-3.60(m,4H),3.28-3.26(m,4H),2.51(s,6H),1.50(s,9H)。

[0393] 步骤2)3-(3-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5-氟-1H-吲哚

[0394] 将4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.85mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(198mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.21g,83.0%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:444.2$[M+H]^+$;

[0395] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.39-8.37(m,3H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.21(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.00-6.94(m,4H),6.83(s,1H),3.34-3.32(m,4H),2.77(t,J=7.2Hz,2H),2.64-2.62(m,4H),2.52-2.28(m,8H),1.97-1.93(m,2H)。

[0396] 实施例8 3-(4-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5-氟-1H-吲哚

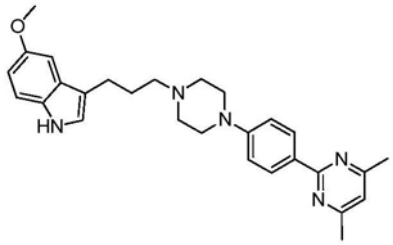
[0397] 

[0398] 将4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.85mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(206mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.20g,76.6%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:

458.2[M+H]$^+$；

[0399] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ(ppm):8.38-8.33(m,3H),7.25-7.21(m,2H),6.99-6.93(m,4H),6.83(s,1H),3.33-3.31(m,4H),2.76(t,J=7.2Hz,2H),2.62-2.60(m,4H),2.52(s,6H),2.48-2.46(m,2H),1.75-1.73(m,2H),1.66-1.65(m,2H)。

[0400] 实施例9 3-(3-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲氧基-1H-吲哚

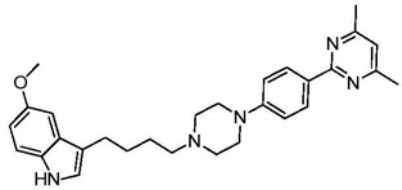
[0401] 

[0402] 将4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.85mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(205mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.13g,43.4%)。

[0403] MS(ESI,pos.ion)m/z:456.3[M+H]$^+$；

[0404] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ(ppm):8.37(d,J=8.8Hz,2H),8.20(brs,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),6.99-6.97(m,3H),6.87(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.84(s,1H),3.89(s,3H),3.36-3.34(m,4H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.67-2.64(m,4H),2.56-2.52(m,8H),2.01-1.97(m,2H)。

[0405] 实施例10 3-(4-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-5-甲氧基-1H-吲哚

[0406] 

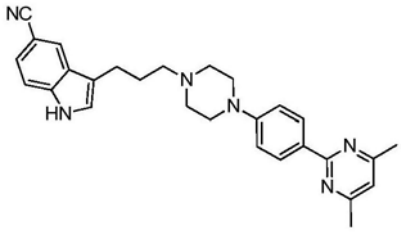
[0407] 将4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.85mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(213mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.11g,41.2%)。

[0408] MS(ESI,pos.ion)m/z:470.3[M+H]$^+$；

[0409] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ(ppm):8.38(d,J=8.8Hz,2H),8.30(brs,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),7.08(d,J=2.4Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),6.94-6.93(m,1H),6.87(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.83(s,1H),3.89(s,3H),3.36-3.34(m,4H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.67-

2.64(m,4H),2.56-2.52(m,8H),2.01-1.97(m,2H),1.64-1.61(m,2H)。

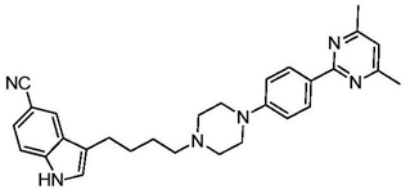
[0410] 实施例11 3-(3-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

[0411] 

[0412] 将4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.85mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(202mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.16g,62.3%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:451.0$[M+H]^+$;

[0413] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.21(d,J=8.8Hz,2H),7.89(s,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.06(s,1H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),6.79(s,1H),3.27-3.26(m,4H),2.73(t,J=7.2Hz,2H),2.58-2.55(m,4H),2.43-2.41(m,8H),1.91-1.87(m,2H)。

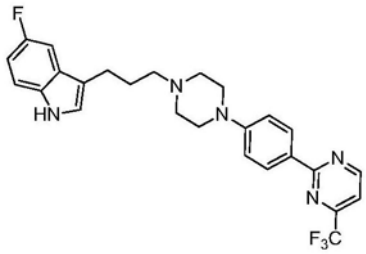
[0414] 实施例12 3-(4-(4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚-5-甲腈

[0415] 

[0416] 将4-(4-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.85mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(210mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.17g,64.1%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:465.0$[M+H]^+$;

[0417] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.14(d,J=8.8Hz,2H),7.83(s,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.02(s,1H),6.87(d,J=8.8Hz,2H),6.77(s,1H),3.23-3.21(m,4H),2.69(t,J=7.2Hz,2H),2.56-2.54(m,4H),2.40-2.37(m,8H),1.64-1.62(m,2H),1.56-1.53(m,2H)。

[0418] 实施例13 5-氟-3-(3-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0419] 

[0420] 步骤1)4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0421] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到，即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶(0.24g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备，粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝5/1)，得到标题化合物为黄色油状液体(0.27g,51.3%)。

[0422] MS(ESI,pos.ion)m/z:409.3$[M+H]^+$；

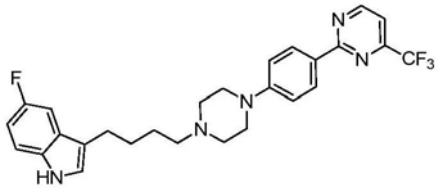
[0423] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.95(d,J＝4.8Hz,1H),8.43(d,J＝8.8Hz,2H),7.38(d,J＝4.8Hz,1H),6.99(d,J＝8.8Hz,2H),3.64-3.62(m,4H),3.35-3.33(m,4H),1.52(s,9H)。

[0424] 步骤2)5-氟-3-(3-(4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0425] 将4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(203mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.22g,77.5%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:484.3$[M+H]^+$；

[0426] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.88(d,J＝4.8Hz,1H),8.85(brs,1H),8.37(d,J＝8.8Hz,2H),7.32(d,J＝4.8Hz,1H),7.25-7.21(m,2H),7.01(s,1H),6.95(d,J＝8.8Hz,2H),6.92-6.89(m,1H),3.36-3.35(m,4H),2.75(t,J＝7.2Hz,2H),2.61-2.59(m,4H),2.50-2.46(m,2H),1.97-1.94(m,2H)。

[0427] 实施例14 5-氟-3-(4-(4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

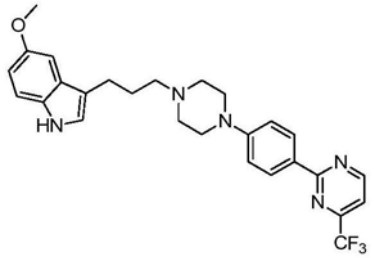
[0428] 

[0429] 将4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(212mg,0.59mmol)。反应液加热

至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.23g，78.8%)。MS(ESI，pos.ion)m/z：498.3[M+H]$^+$；

[0430] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$，400MHz)δ(ppm)：8.90(d，J＝4.8Hz，1H)，8.40(d，J＝8.8Hz，2H)，7.34(d，J＝4.8Hz，1H)，7.22-7.26(m，2H)，7.01(s，1H)，6.96(d，J＝9.2Hz，2H)，6.92(td，J＝8.8，2.4Hz，1H)，3.36-3.34(m，4H)，2.75(t，J＝7.2Hz，2H)，2.62-2.59(m，4H)，2.47-2.43(m，2H)，1.74-1.72(m，2H)，1.66-1.64(m，2H)。

[0431] 实施例15 5-甲氧基-3-(3-(4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

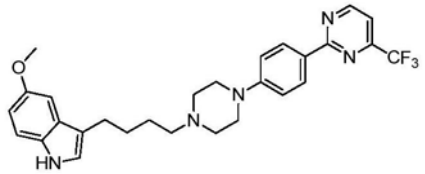
[0432] 

[0433] 将4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g，0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M，5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(122mg，0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg，0.12mmol)和3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(211mg，0.59mmol)。反应液加热至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.14g，48.1%)。

[0434] MS(ESI，pos.ion)m/z：496.1[M+H]$^+$；

[0435] ^{1}H NMR($CDCl_3$，600MHz)δ(ppm)：8.94(d，J＝4.8Hz，1H)，8.41(d，J＝9.0Hz，2H)，8.00(brs，1H)，7.37(d，J＝4.8Hz，1H)，7.27(d，J＝9.0Hz，1H)，7.07(d，J＝2.4Hz，1H)，7.01(d，J＝1.2Hz，1H)，6.99(d，J＝8.4Hz，2H)，6.88(dd，J＝8.4，2.4Hz，1H)，3.89(s，3H)，3.43-3.41(m，4H)，2.81(t，J＝7.2Hz，2H)，2.69-2.67(m，4H)，2.58-2.56(m，2H)，2.04-1.99(m，2H)。

[0436] 实施例16 5-甲氧基-3-(4-(4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

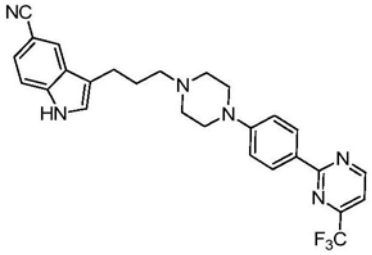
[0437] 

[0438] 将4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g，0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M，5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(122mg，0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg，0.12mmol)和4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(219mg，0.59mmol)。反应液加热至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.12g，40.1%)。

[0439] MS(ESI,pos.ion)m/z:510.3[M+H]$^+$;

[0440] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.90(d,J=5.2Hz,1H),8.44(d,J=9.2Hz,2H),8.24(brs,1H),7.33(d,J=4.8Hz,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.10(d,J=2.4Hz,1H),6.99-6.96(m,3H),6.90(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),3.92(s,3H),3.38-3.35(m,4H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.63-2.60(m,4H),2.50-2.46(m,2H),1.80-1.78(m,2H),1.70-1.68(m,2H)。

[0441] 实施例17 3-(3-(4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

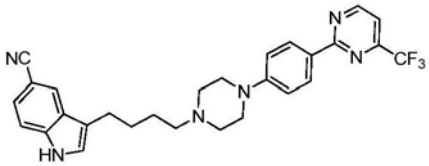
[0442] 

[0443] 将4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(208mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.11g,38.2%)。

[0444] MS(ESI,pos.ion)m/z:491.3[M+H]$^+$;

[0445] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.93(d,J=4.8Hz,1H),8.39(d,J=9.2Hz,2H),7.97(s,1H),7.40(s,2H),7.36(d,J=4.8Hz,1H),7.14(s,1H),6.97(d,J=8.8Hz,2H),3.42-3.40(m,4H),2.82(t,J=7.2Hz,2H),2.69-2.66(m,4H),2.55-2.51(m,2H),2.00-1.96(m,2H)。

[0446] 实施例18 3-(4-(4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚-5-甲腈

[0447] 

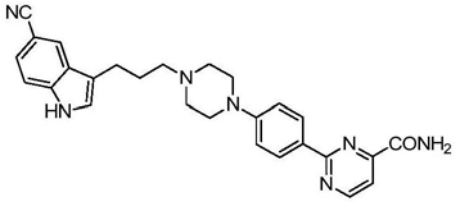
[0448] 将4-(4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(217mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.13g,43.8%)。

[0449] MS(ESI,pos.ion)m/z:505.3[M+H]$^+$;

[0450] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.94(d,J=4.8Hz,1H),8.83(brs,1H),8.40(d,J=9.2Hz,2H),7.95(s,1H),7.40(s,2H),7.37(d,J=4.8Hz,1H),7.11(s,1H),6.96(d,J=

8.8Hz,2H),3.42-3.40(m,4H),2.79(t,J=7.2Hz,2H),2.74-2.71(m,4H),2.57-2.53(m,2H),1.76-1.72(m,2H),1.70-1.68(m,2H)。

[0451] 实施例19 2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[0452] 

[0453] 步骤1)4-(4-(4-氨甲酰基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

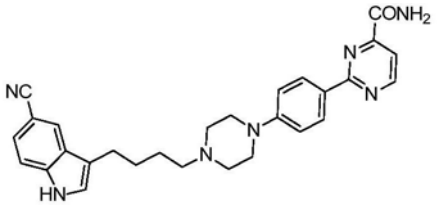
[0454] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯嘧啶-4-甲酰胺(0.21g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为黄色油状液体(0.20g,40.5%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:384.3$[M+H]^+$;

[0455] 步骤2)2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[0456] 将4-(4-(4-氨甲酰基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.22g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(119mg,0.86mmol)、催化量的碘化钾(19mg,0.11mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(203mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.16g,59.9%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:466.2$[M+H]^+$;

[0457] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,600MHz)δ(ppm):11.39(s,1H),8.99(d,J=4.9Hz,1H),8.52(s,1H),8.44(d,J=8.9Hz,2H),8.10(s,1H),7.94(s,1H),7.74(d,J=4.9Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.40(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),7.35(d,J=1.5Hz,1H),7.03(d,J=9.0Hz,2H),3.32-3.30(m,4H),2.75(t,J=7.4Hz,2H),2.54-2.52(m,4H),2.40-2.37(m,2H),1.93-1.78(m,2H)。

[0458] 实施例20 2-(4-(4-(4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基)哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4-甲酰胺

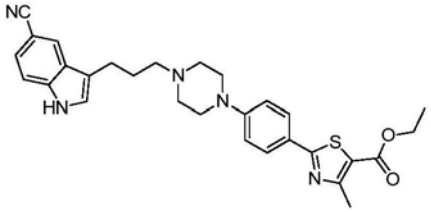
[0459] 

[0460] 将4-(4-(4-氨甲酰基嘧啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.22g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(119mg,0.86mmol)、催化量的碘化钾(19mg,

0.11mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(211mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.16g,58.1%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:480.2$[M+H]^+$;

[0461] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,600MHz)δ(ppm):11.37(s,1H),8.98(d,J=4.8Hz,1H),8.52(s,1H),8.44(s,1H),8.44(s,1H),8.07(s,1H),7.94(s,1H),7.74(d,J=4.8Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,1H),7.33(s,1H),7.00(d,J=8.6Hz,2H),3.27-3.24(m,4H),2.73(t,J=7.3Hz,2H),2.47-2.45(m,4H),2.35(t,J=6.9Hz,2H),1.68-1.65(m,2H),1.56-1.46(m,2H)。

[0462] 实施例21 2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯

[0463] 

[0464] 步骤1)2-(4-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯

[0465] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯(0.32g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为黄色油状液体(0.45g,81.0%)。

[0466] MS(ESI,pos.ion)m/z:432.2$[M+H]^+$;

[0467] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.87(d,J=8.8Hz,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),4.34(q,J=7.2Hz,2H),3.59(t,J=4.8Hz,4H),3.28(t,J=4.8Hz,4H),2.75(s,3H),1.48(s,9H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

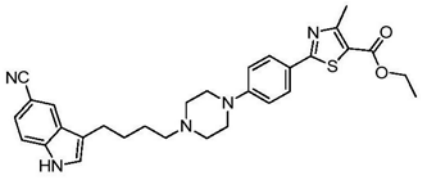
[0468] 步骤2)2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯

[0469] 将2-(4-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯(0.25g,0.58mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(205mg,0.58mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.20g,67.2%)。

[0470] MS(ESI,pos.ion)m/z:514.2$[M+H]^+$;

[0471] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.88(s,1H),7.74(d,J=8.5Hz,2H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),7.06(s,1H),6.84(d,J=8.5Hz,2H),4.27-4.24(m,2H),3.38-3.37(m,4H),2.78-2.76(m,4H),2.65(s,3H),2.55-2.52(m,2H),2.42-2.39(m,2H),1.94-1.83(m,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

[0472] 实施例22 2-(4-(4-(4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯

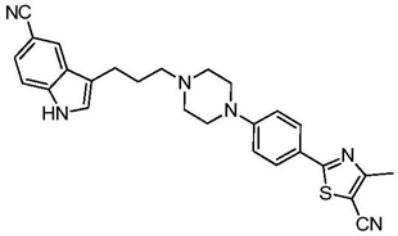
[0473] 

[0474] 将2-(4-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯(0.25g,0.58mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(120mg,0.87mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(213mg,0.58mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.18g,58.9%)。

[0475] MS(ESI,pos.ion)m/z:528.2$[M+H]^+$;

[0476] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,600MHz)δ(ppm):7.77(s,1H),7.66(d,J=8.7Hz,2H),7.27(d,J=8.2Hz,1H),7.20(d,J=8.3Hz,1H),7.00(s,1H),6.78(d,J=8.7Hz,2H),4.20-4.15(m,2H),3.38-3.36(m,4H),2.75-2.73(m,4H),2.67-2.64(m,2H),2.56(s,3H),2.50-2.49(m,2H),1.69-1.67(m,2H),1.58-1.56(m,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

[0477] 实施例23 2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲腈

[0478] 

[0479] 步骤1)4-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0480] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-甲腈(0.26g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为黄色油状液体(0.17g,34.3%)。

[0481] MS(ESI,pos.ion)m/z:385.2$[M+H]^+$。

[0482] 步骤2)2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲腈

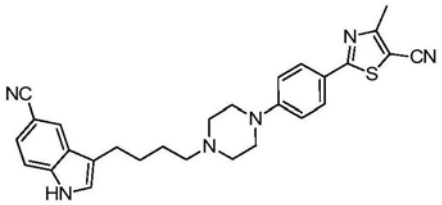
[0483] 将4-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.22g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(119mg,0.86mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(203mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,减压浓缩。将残液用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯

(v/v)＝1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.11g,41.2%)。

[0484] MS(ESI,pos.ion)m/z:467.2[M+H]$^+$；

[0485] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):8.58(brs,1H),7.84(s,1H),7.72(d,J＝8.5Hz,2H),7.33(d,J＝8.4Hz,1H),7.29(d,J＝8.4Hz,1H),7.04(s,1H),6.84(d,J＝8.5Hz,2H),3.39-3.37(m,4H),2.75-2.74(m,2H),2.73-2.71(m,4H),2.65(s,3H),2.53-2.50(m,2H),2.42-2.39(m,2H),1.93-1.90(m,2H)。

[0486] 实施例24 2-(4-(4-(4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲腈

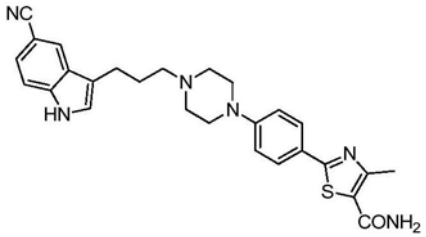
[0487] 

[0488] 将4-(4-(5-氰基-4-甲基噻唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.22g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后，减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中，并向其中依次加入碳酸钾(119mg,0.86mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(211mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃，搅拌20小时后，冷却至室温，过滤，减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝1/1)，得到标题化合物为白色固体(0.10g,36.4%)。

[0489] MS(ESI,pos.ion)m/z:481.2[M+H]$^+$；

[0490] ^{1}H NMR($CDCl_3$/MeOD,600MHz)δ(ppm):7.76(s,1H),7.64(d,J＝8.7Hz,2H),7.26-7.25(m,1H),7.23(d,J＝8.3Hz,1H),7.01(s,1H),6.77(d,J＝8.7Hz,2H),3.24-3.21(m,4H),2.80-2.78(m,2H),2.60-2.58(m,4H),2.55(s,3H),2.49-2.47(m,2H),1.91-1.89(m,2H),1.56-1.54(m,2H)。

[0491] 实施例25 2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺

[0492] 

[0493] 步骤1)4-(4-(5-氨甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0494] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到，即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-溴-4-甲基噻唑-5-甲酰胺(0.28g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备，粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)＝5/1)，得到标题化合物为黄色油状液体(0.16g,30.9%)。

[0495] MS(ESI,pos.ion)m/z:403.2[M+H]$^+$；

[0496] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):7.80-7.78(m,2H),6.91-6.88(m,2H),3.58-3.56

(m,4H),3.29-3.26(m,4H),2.63(s,3H),1.49(s,9H)。

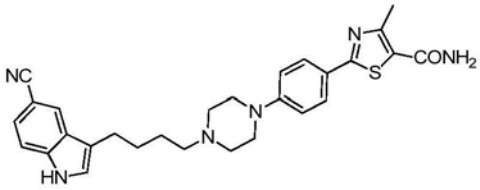
[0497] 步骤2)2-(4-(4-(3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺

[0498] 将4-(4-(5-氨甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.86mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(203mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.14g,50.5%)。

[0499] MS(ESI,pos.ion)m/z:485.2$[M+H]^+$;

[0500] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):9.26(brs,1H),7.86(s,1H),7.71(d,J=8.5Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.03(s,1H),6.84(d,J=8.5Hz,2H),3.41-3.39(m,4H),2.73-2.71(m,2H),2.67-2.65(m,4H),2.63(s,3H),2.52-2.50(m,2H),1.93-1.91(m,2H)。

[0501] 实施例26 2-(4-(4-(4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基)哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺

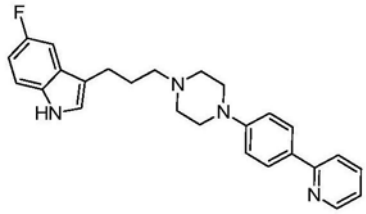
[0502] 

[0503] 将4-(4-(5-氨甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(118mg,0.86mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(211mg,0.57mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.13g,45.6%)。

[0504] MS(ESI,pos.ion)m/z:499.2$[M+H]^+$;

[0505] ^{1}H NMR($CDCl_3$/MeOD,600MHz)δ(ppm):7.73(s,1H),7.62(d,J=8.7Hz,2H),7.25-7.23(m,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),7.00(s,1H),6.75(d,J=8.7Hz,2H),3.31-3.29(m,4H),2.73(t,J=7.2Hz,2H),2.65-2.62(m,4H),2.53(s,3H),2.49-2.46(m,2H),1.71-1.70(m,2H),1.55-1.52(m,2H)。

[0506] 实施例27 5-氟-3-(3-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0507] 

[0508] 步骤1)4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0509] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(4-(4,

4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯-吡啶(0.15g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为黄色油状物(0.22g,46.5%)。

[0510] MS(ESI,pos.ion)m/z:340.3$[M+H]^+$;

[0511] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.65(d,J=4.4Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.68-7.74(m,2H),7.15-7.18(m,1H),7.01(d,J=8.4Hz,2H),3.61-3.63(m,4H),3.24-3.27(m,4H),1.51(s,9H)。

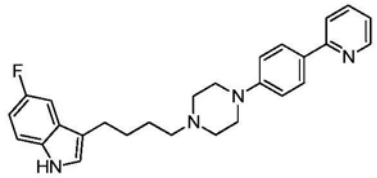
[0512] 步骤2)5-氟-3-(3-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0513] 将4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(205mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.20g,82.0%)。

[0514] MS(ESI,pos.ion)m/z:415.2$[M+H]^+$;

[0515] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.85(brs,1H),8.60(d,J=4.8Hz,1H),7.88(d,J=8.4Hz,2H),7.71-7.63(m,2H),7.28-7.25(m,2H),7.23-7.21(m,1H),7.02-6.97(m,3H),6.93-6.88(m,1H),3.31-3.28(m,4H),2.74(d,J=7.2Hz,2H),2.64-2.62(m,4H),2.52-2.48(m,2H),1.96-1.92(m,2H)。

[0516] 实施例28 5-氟-3-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

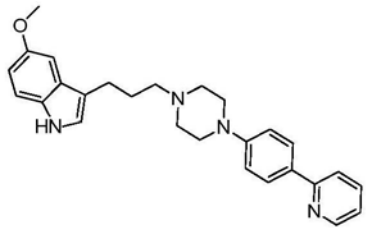
[0517] 

[0518] 将4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(213mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.21g,83.2%)。

[0519] MS(ESI,pos.ion)m/z:429.2$[M+H]^+$;

[0520] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.97(brs,1H),8.55(d,J=2.8Hz,1H),7.84(d,J=9.2Hz,2H),7.68-7.66(m,1H),7.63-7.61(m,1H),7.24-7.19(m,2H),7.15-7.12(m,1H),7.00-6.96(m,3H),6.90-6.85(m,1H),3.26-3.25(m,4H),2.72(d,J=7.2Hz,2H),2.60-2.58(m,4H),2.44-2.40(m,2H),1.71-1.69(m,2H),1.63-1.61(m,2H)。

[0521] 实施例29 5-甲氧基-3-(3-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

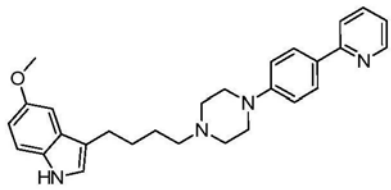
[0522] 

[0523] 将4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(212mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.10g,39.8%)。

[0524] MS(ESI,pos.ion)m/z:427.2[M+H]$^+$;

[0525] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,600MHz)δ(ppm):8.56(d,J=4.8Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.76-7.75(m,1H),7.68-7.66(m,1H),7.28-7.25(m,1H),7.22-7.19(m,1H),7.04-7.01(m,4H),6.83(d,J=9.0Hz,1H),3.88(s,3H),3.34-3.31(m,4H),2.80-2.78(m,2H),2.74-2.72(m,4H),2.60-2.59(m,2H),2.03-2.00(m,2H)。

[0526] 实施例30 5-甲氧基-3-(4-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

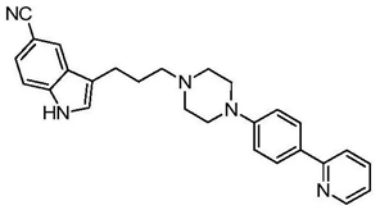
[0527] 

[0528] 将4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲苯磺酸酯(220mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.10g,38.5%)。

[0529] MS(ESI,pos.ion)m/z:441.3[M+H]$^+$;

[0530] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.62-8.61(m,1H),8.32(brs,1H),7.90(d,J=8.8Hz,2H),7.70(td,J=8.0,1.6Hz,1H),7.67-7.65(m,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),7.17-7.14(m,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),7.00(d,J=9.2Hz,2H),6.97(s,1H),6.85(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),3.88(s,3H),3.32-3.30(m,4H),2.79-2.75(m,2H),2.66-2.63(m,4H),2.50-2.47(m,2H),1.76-1.74(m,2H),1.69-1.67(m,2H)。

[0531] 实施例31 3-(3-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

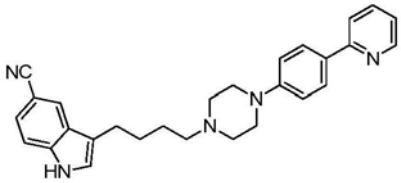
[0532] 

[0533] 将4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.1mol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(209mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.15g,60.5%)。

[0534] MS(ESI,pos.ion)m/z:422.1[M+H]$^+$;

[0535] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.55(d,J=4.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.84(d,J=8.8Hz,2H),7.76-7.74(m,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.45-7.42(m,1H),7.37(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.22-7.18(m,2H),7.02(d,J=8.8Hz,2H),3.36-3.33(m,4H),2.85-2.81(m,2H),2.74-2.71(m,4H),2.59-2.55(m,2H),2.02-1.99(m,2H)。

[0536] 实施例32 3-(4-(4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚-5-甲腈

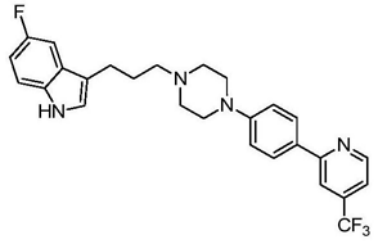
[0537] 

[0538] 将4-(4-(吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.20g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(217mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.14g,54.6%)。

[0539] MS(ESI,pos.ion)m/z:436.1[M+H]$^+$;

[0540] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.55(d,J=4.4Hz,1H),7.91(s,1H),7.83(d,J=8.8Hz,2H),7.70-7.66(m,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.37-7.31(m,2H),7.15-7.12(m,1H),7.07(s,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),3.27-3.25(m,4H),2.75(d,J=7.2Hz,2H),2.62-2.59(m,4H),2.45-2.42(m,2H),1.71-1.69(m,2H),1.63-1.61(m,2H)。

[0541] 实施例33 5-氟-3-(3-(4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0542] 

[0543] 步骤1)4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0544] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(0.24g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2

(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为黄色油状液体(0.26g,49.6%)。

[0545] MS(ESI,pos.ion)m/z:408.3[M+H]$^+$;

[0546] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.80(d,J=4.8Hz,1H),7.99(d,J=8.8Hz,2H),7.86(s,1H),7.36(d,J=4.8Hz,1H),7.02(d,J=8.8Hz,2H),3.61-3.64(m,4H),3.27-3.30(m,4H),1.51(s,9H)。

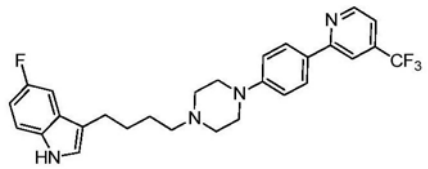
[0547] 步骤2)5-氟-3-(3-(4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0548] 将4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(205mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,减压浓缩。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.21g,73.9%)。

[0549] MS(ESI,pos.ion)m/z:483.2[M+H]$^+$;

[0550] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):9.02(brs,1H),8.76(d,J=5.2Hz,1H),7.94(d,J=8.8Hz,2H),7.86(s,1H),7.34(d,J=5.2Hz,1H),7.21-7.28(m,2H),7.02(s,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),6.92(td,J=8.8,2.4Hz,1H),3.32-3.31(m,4H),2.76(t,J=7.2Hz,2H),2.64-2.61(m,4H),2.52-2.48(m,2H),1.97-1.93(m,2H)。

[0551] 实施例34 5-氟-3-(4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

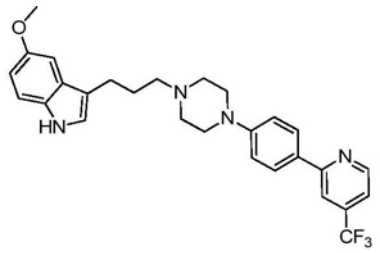
[0552] 

[0553] 将4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(213mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,减压浓缩。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.23g,78.6%)。

[0554] MS(ESI,pos.ion)m/z:497.2[M+H]$^+$;

[0555] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.81(d,J=5.2Hz,1H),8.40(brs,1H),7.99(d,J=9.2Hz,2H),7.88(s,1H),7.35(d,J=5.2Hz,1H),7.29(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.35(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.03-7.01(m,3H),6.95(td,J=9.2,2.4Hz,1H),3.35-3.33(m,4H),2.78(t,J=7.2Hz,2H),2.65-2.62(m,4H),2.50-2.46(m,2H),1.78-1.76(m,2H),1.69-1.67(m,2H)。

[0556] 实施例35 5-甲氧基-3-(3-(4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

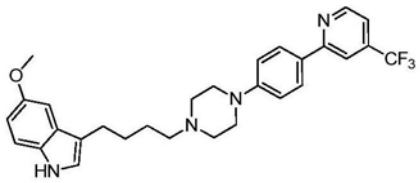
[0557] 

[0558] 将4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(212mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.12g,41.2%)。

[0559] MS(ESI,pos.ion)m/z:495.2$[M+H]^+$;

[0560] ^{1}H NMR($CDCl_3$,600MHz)δ(ppm):8.81(d,J=4.8Hz,1H),8.05(brs,1H),7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.87(s,1H),7.35(d,J=4.8Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),7.03-7.01(m,3H),6.89(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),3.90(s,3H),3.39-3.37(m,4H),2.81(t,J=7.2Hz,2H),2.71-2.69(m,4H),2.59-2.57(m,2H),2.05-2.00(m,2H)。

[0561] 实施例36 5-甲氧基-3-(4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

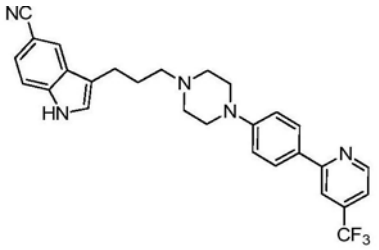
[0562] 

[0563] 将4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(220mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.25g,83.4%)。

[0564] MS(ESI,pos.ion)m/z:509.2$[M+H]^+$;

[0565] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.80(d,J=4.8Hz,1H),8.14(brs,1H),7.99(d,J=8.8Hz,2H),7.88(s,1H),7.35(d,J=4.8Hz,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),7.09(d,J=2.4Hz,1H),7.01(d,J=9.2Hz,2H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),6.89(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),3.91(s,3H),3.35-3.33(m,4H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.65-2.63(m,4H),2.51-2.47(m,2H),1.81-1.78(m,2H),1.71-1.69(m,2H)。

[0566] 实施例37 3-(3-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

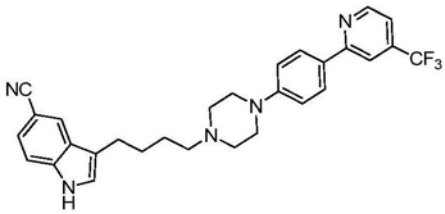
[0567] 

[0568] 将4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(209mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.14g,48.6%)。

[0569] MS(ESI,pos.ion)m/z:490.1$[M+H]^+$;

[0570] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):9.28(brs,1H),8.78(d,J=4.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.96(d,J=8.8Hz,2H),7.85(s,1H),7.37-7.32(m,3H),7.11(d,J=1.6Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,2H),3.35-3.32(m,4H),2.81(t,J=7.2Hz,2H),2.64-2.62(m,4H),2.51-2.47(m,2H),1.97-1.93(m,2H)。

[0571] 实施例38 3-(4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚-5-甲腈

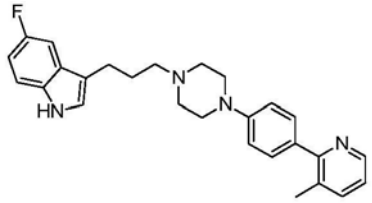
[0572] 

[0573] 将4-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.24g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(122mg,0.88mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(217mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.18g,60.7%)。

[0574] MS(ESI,pos.ion)m/z:504.2$[M+H]^+$;

[0575] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.83(brs,1H),8.80(d,J=5.2Hz,1H),7.98-7.96(m,3H),7.86(s,1H),7.40-7.34(m,3H),7.11(s,1H),7.01(d,J=8.8Hz,2H),3.36-3.33(m,4H),2.80(t,J=7.2Hz,2H),2.67-2.65(m,4H),2.51-2.47(m,2H),1.77-1.75(m,2H),1.68-1.66(m,2H)。

[0576] 实施例39 5-氟-3-(3-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0577] 

[0578] 步骤1)4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0579] 本步骤标题化合物可以参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.50g,1.3mmol)、2-氯-3甲基吡啶(0.17g,1.3mmol)、碳酸钠(0.41g,3.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.51g,0.07mmol)悬浮在DMF(10mL)和水(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1),得到标题化合物为黄色油状液体(0.14g,30.8%)。

[0580] MS(ESI,pos.ion)m/z:354.3$[M+H]^+$;

[0581] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.79(d,J=5.6Hz,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.54-7.49(m,3H),7.01(d,J=8.8Hz,2H),3.63-3.61(m,4H),3.33-3.30(m,4H),2.52(s,3H),1.51(s,9H)。

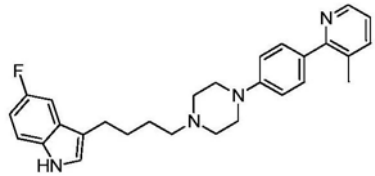
[0582] 步骤2)5-氟-3-(3-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0583] 将4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(123mg,0.89mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(206mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.20g,78.6%)。

[0584] MS(ESI,pos.ion)m/z:429.2$[M+H]^+$;

[0585] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.31(d,J=4.4Hz,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.32(d,J=8.4Hz,2H),7.17-7.13(m,2H),7.08-7.05(m,1H),6.95(s,1H),6.89(d,J=8.8Hz,2H),6.80(d,J=8.8,2.0Hz,1H),3.20-3.18(m,4H),2.67(t,J=7.2Hz,2H),2.57-2.55(m,4H),2.44-2.40(m,2H),2.26(s,3H),1.89-1.85(m,2H)。

[0586] 实施例40 5-氟-3-(4-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

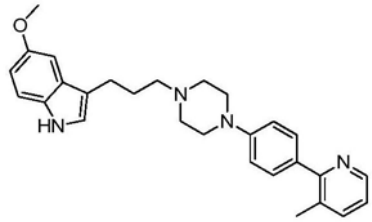
[0587] 

[0588] 将4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(123mg,0.89mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(215mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.22g,83.7%)。

[0589] MS(ESI,pos.ion)m/z:443.0[M+H]$^+$;

[0590] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.40(d,J=4.4Hz,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,2H),7.22-7.19(m,2H),7.14-7.11(m,1H),6.99(s,1H),6.85(d,J=8.4Hz,2H),6.80(d,J=8.8,1.6Hz,1H),3.26-3.24(m,4H),2.72(t,J=7.2Hz,2H),2.62-2.60(m,4H),2.46-2.42(m,2H),2.33(s,3H),1.71-1.69(m,2H),1.64-1.62(m,2H)。

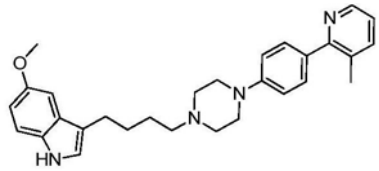
[0591] 实施例41 5-甲氧基-3-(3-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚

[0592] 

[0593] 将4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(123mg,0.89mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(214mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.10g,38.2%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:441.2[M+H]$^+$;

[0594] ^{1}H NMR($CDCl_3$,600MHz)δ(ppm):8.52-8.51(m,1H),8.17(brs,1H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),7.49(d,J=9.0Hz,2H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.14(dd,J=7.2,4.8Hz,1H),7.07(d,J=1.8Hz,1H),7.01-7.00(m,3H),6.87(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),3.89(s,3H),3.36-3.34(m,4H),2.82-2.80(m,2H),2.73-2.72(m,4H),2.61-2.58(m,2H),2.40(s,3H),2.04-2.00(m,2H)。

[0595] 实施例42 5-甲氧基-3-(4-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚

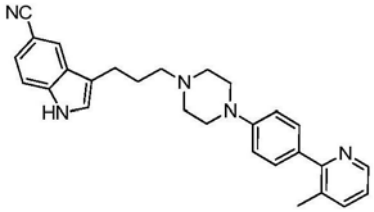
[0596] 

[0597] 将4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(123mg,0.89mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(222mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.11g,40.7%)。MS(ESI,pos.ion)m/z:455.3[M+H]$^+$;

[0598] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.52(dd,J=4.8,1.2Hz,1H),8.17(brs,1H),7.58-7.56(m,1H),7.49(d,J=8.8Hz,2H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.14(dd,J=7.6,4.8Hz,1H),

7.07(d,J=2.4Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,2H),6.96(d,J=2.0,1H),6.87(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),3.89(s,3H),3.32-3.30(m,4H),2.81-2.77(m,2H),2.67-2.65(m,4H),2.52-2.48(m,2H),2.41(s,3H),1.79-1.77(m,2H),1.71-1.69(m,2H)。

[0599] 实施例43 3-(3-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

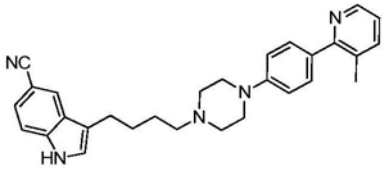
[0600] 

[0601] 将4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(123mg,0.89mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和3-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(211mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.13g,50.2%)。

[0602] MS(ESI,pos.ion)m/z:436.0$[M+H]^+$;

[0603] ^{1}H NMR($CDCl_3$,600MHz)δ(ppm):10.09(brs,1H),8.52(d,J=4.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.58(d,J=6.6Hz,1H),7.46(d,J=9.0Hz,2H),7.33(d,J=7.0,1.5Hz,1H),7.24(d,J=7.0Hz,1H),7.17(d,J=7.8,4.8Hz,1H),6.98-6.96(m,3H),3.31-3.29(m,4H),2.78(t,J=7.2Hz,2H),2.67-2.65(m,4H),2.52-2.49(m,2H),2.39(s,3H),1.96-1.93(m,2H)。

[0604] 实施例44 3-(4-(4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吲哚-5-甲腈

[0605] 

[0606] 将4-(4-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.21g,0.59mmol)加入到氯化氢乙酸乙酯溶液(4M,5mL)中。反应液室温搅拌1小时后,减压浓缩。将残留物溶解在乙腈(15mL)中,并向其中依次加入碳酸钾(123mg,0.89mmol)、催化量的碘化钾(20mg,0.12mmol)和4-(5-氰基-1H-吲哚-3-基)丁基4-甲基苯磺酸酯(219mg,0.59mmol)。反应液加热至80℃,搅拌20小时后,冷却至室温,过滤,减压浓缩滤液。残留物经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得到标题化合物为白色固体(0.11g,41.2%)。

[0607] MS(ESI,pos.ion)m/z:450.0$[M+H]^+$;

[0608] ^{1}H NMR(MeOD/$CDCl_3$,400MHz)δ(ppm):8.37(d,J=4.0Hz,1H),7.92(s,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.37(m,3H),7.34-7.32(m,1H),7.15(d,J=7.8,4.8Hz,1H),7.11-7.08(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,2H),3.28-3.25(m,4H),2.78(t,J=7.2Hz,2H),2.66-2.64(m,4H),2.49-2.45(m,2H),2.33(s,3H),1.73-1.71(m,2H),1.65-1.64(m,2H)。

[0609] 生物试验

[0610] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉，二元注射泵，孔板自动采样器，柱恒温箱，带电喷雾电离(ESI)源的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行，MRM转换的参数如表A所示：

[0611] 表A

[0612]

多反应检测扫描	490.2→383.1
碎裂电压	230V
毛细管电压	55V
干燥器温度	350℃
雾化器	40psi
干燥器流速	10L/min

[0613] 分析使用Agilent XDB-C18，2.1x 30mm，3.5μM柱，注入5μL样品。分析条件：流动相为0.1％的甲酸水溶液(流动相A)和0.1％的甲酸甲醇溶液(流动相B)。流速为0.4mL/min。流动相梯度如表B所示：

[0614] 表B

[0615]

时间	流动相B的梯度
0.5min	5％
1.0min	95％
2.2min	95％
2.3min	5％

[0616]

5.0min	stop

[0617] 此外，用于分析的还有Agilent 6330系列LC/MS/MS光谱仪，配备有G1312A二元注射泵，G1367A自动采样器和G1314C UV检测器；LC/MS/MS光谱仪采用ESI放射源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和MRM转换进行最佳的分析。在分析期间使用Capcell MP-C18柱，规格为：100x4.6mm I.D.，5μM(Phenomenex，Torrance，California，USA)。流动相是5mM醋酸铵和0.1％甲醇的水溶液(A)与5mM醋酸铵和0.1％甲醇的乙腈溶液(B)(A/B(v/v)＝70/30)；流速为0.6mL/min；柱温保持在室温；注入20μL样品。

[0618] 实施例A：化合物在大鼠突触体中对[^{3}H]5-HT摄取的抑制作用分析

[0619] 试验方法

[0620] 在37℃条件下，向缓冲液(106.2mM NaCl，4.5mM KCl，2.25mM $MgSO_4$，1.08mM NaH_2PO_4，22.5mM$NaHCO_3$，9.9mM glucose，9μM EGTA and 45μM ascorbic acid(pH 7.4))，突触体(150μg)与0.1μCi[^{3}H]5-羟色胺形成的混合体系中，加入测试化合物或阳性药物或阴性对照，共孵育15分钟。

[0621] 丙咪嗪作为抑制5-羟色胺摄取的标准阳性化合物，在上述相同的混合体系中加入10μM丙咪嗪，阻断5-羟色胺摄取，于4℃条件下孵育15分钟，从而测得基础对照活性值。通过实验，测试不同浓度的丙咪嗪对大鼠大脑突触体的摄取抑制值，制作出抑制曲线。

[0622] 孵育后的样本用96样细胞收集器(Unifilter，Packard)在真空条件下通过玻璃纤

维滤膜(GF/B,Packard)快速过滤,并在冰冷的孵育缓冲液中冲洗两次,从而消除游离的[^{3}H]5-羟色胺。干燥滤膜,在闪烁计数器(Topcount,Packard)中,用闪烁液(Microscint 0,Packard)计算残留的放射活性。实验结果以相对于对照组[^{3}H]5-羟色胺摄取的抑制百分比表示。

[0623] 数据分析

[0624] 大鼠突触体的SERT转运体抑制作用由[^{3}H]5-HT的浓度来衡量。受试化合物需要在浓度超过6log情况下,至少测试两次,数据经Hill方程曲线进行非线性回归分析,得IC_{50}值。结果参见表1。

[0625] 实验结果显示,本发明实施例提供的化合物对[^{3}H]5-HT的再摄取具有较好的抑制活性。

[0626] 实施例B:h5-HT_{1A}结合亲和力试验

[0627] 试验方法

[0628] 在22℃条件下,向人HEK-293细胞膜匀浆(36μg蛋白),0.3nM[^{3}H]8-OH-DPAT(Perkin-Elmer)和缓冲液(50mM Tris-HCl(pH 7.4),10mM $MgSO_4$,0.5mM EDTA,2μg/ml aprotinine)形成的混合体系中,加入或不加入测试化合物,共孵育60分钟。

[0629] 标准参照化合物为8-OH-DPAT,在上述条件的混合体系中,加入10μM 8-OH-DPAT,用于测得非特异性结合值。通过不同实验测试系列浓度的8-OH-DPAT的数据,获得竞争性曲线。

[0630] 孵育后的样本用96样细胞收集器(Unifilter,Packard)在真空条件下通过预浸过0.3%PEI的玻璃纤维滤膜(GF/B,Packard)快速过滤,并使用冰冷的50mM Tris-HCl反复冲洗几次。干燥滤膜,在闪烁计数器(Topcount,Packard)中,用闪烁液(Microscint 0,Packard)计算残留的放射活性。实验结果以相对于对照组放射性配体特异性结合的抑制百分比表示。

[0631] 数据分析

[0632] [^{3}H]8-OH-DPAT(0.3nM)与人HEK-293细胞中5-HT_{1A}受体的结合试验通过膜的闪烁接近检测法来完成。受试化合物需要在浓度超过6log情况下,至少测试三次,数据经Hill方程曲线进行非线性回归分析,得IC_{50}值,再经ChengPrusoff方程式计算,得Ki值,Ki表示抑制常数。结果参见表1。

[0633] 实验结果显示,本发明化合物对5-HT_{1A}受体显示出较强的结合亲和力。

[0634] 实施例C:hD_2受体结合亲和力试验

[0635] 试验方法

[0636] 在22℃条件下,细胞膜匀浆(24μg蛋白)、0.3nM[3H]methyl-spiperone与缓冲液(50mM Tris-HCl(pH7.4),120mM NaCl,5mM KCl,5mM MgCl2and 1mM EDTA)形成的混合体系中,加入或不加入测试化合物,共孵育60分钟。

[0637] 在上述条件的混合体系中,加入10μM(+)butaclamol,用于测得非特异性结合值。

[0638] 孵育后的样本用96样细胞收集器(Unifilter,Packard)在真空条件下通过预浸过0.3%PEI的玻璃纤维滤膜(GF/B,Packard),并使用冰冷的50mM Tris-HCl反复冲洗几次。干燥滤膜,在闪烁计数器(Topcount,Packard)中,用闪烁液(Microscint 0,Packard)计算残留的放射活性。

[0639] 数据分析

[0640] 实验结果以相对于对照组放射性配体特异性结合的抑制百分比表示。标准参照化合物为(+)butaclamol。通过不同实验测试系列浓度的(+)butaclamol的数据，获得竞争性曲线，从而计算出IC_{50}，再经ChengPrusoff方程式计算，得K_i值，其中Ki表示抑制常数。结果参见表1。

[0641] 实验结果显示，本发明化合物对D_2受体的结合亲和力较差。本发明化合物对D_2受体具有较好的选择性。

[0642] 表1本发明实施例提供的对[^{3}H]5-HT摄取的抑制作用结果、

[0643] 对h5-HT_{1A}受体的结合亲和力结果和对hD_2受体的结合亲和力实验结果

[0644]

实施例号	5-HT 摄取 IC_{50} (nM)	h5-HT_{1A} 结合亲和力 K_i (nM)	hD_2 结合亲和力 K_i (nM)
实施例 19	0.77	1.5	160
实施例 20	1.1	6.6	140
实施例 21	7.9	--	--
实施例 22	8.6	--	--
实施例 23	8.0	--	--
实施例 24	4.9	6.4	40
实施例 25	3.8	6.8	99
实施例 26	2.3	3.1	65

[0645] 在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0646] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。