

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D295/205



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816809.4

C07D295/088 C07D295/092

C07D295/096 C07D207/335

C07D211/22 C07D211/58

C07D213/74 C07D215/06

C07D239/34 C07D401/12

C07D235/26 C07D235/06

[11] 公开号 CN1468227A

[43] 公开日 2004年1月14日

[22] 申请日 2001.8.6 [21] 申请号 01816809.4

[30] 优先权

[32] 2000.8.8 [33] US [31] 60/223,768

[32] 2001.8.6 [33] US [31] 09/922,631

[86] 国际申请 PCT/US01/24655 2001.8.6

[87] 国际公布 WO02/12214 英 2002.2.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.3

[71] 申请人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·阿波达卡 N·I·卡鲁特尔斯

C·A·德沃拉克

D·A·鲁多尔夫 C·R·沙

肖 薇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 杨九昌

C07D213/36 C07D209/08

A61K 31/495 A61K 31/4453

A61K 31/496 A61K 31/505

A61K 31/40 A61K 31/4402

A61K 31/4427 A61K 31/4465

A61K 31/357 A61K 31/4184

A61K 31/403 A61K 31/47

A61P 25/00 A61P 9/00

C07D257/04 C07D317/28

C07D401/04

权利要求书 10 页 说明书 101 页

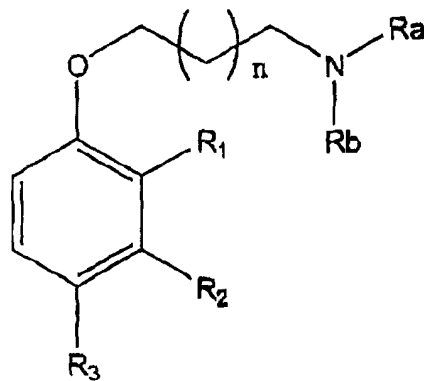
[54] 发明名称 非咪唑芳氧基烷基胺

[57] 摘要

式(I)的取代的芳氧基烷基胺,含有它们的组合物,制备它们的方法,以及使用它们治疗组胺介导的病症的方法。

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

1. 式(I)化合物或其可药用盐、酯或酰胺:



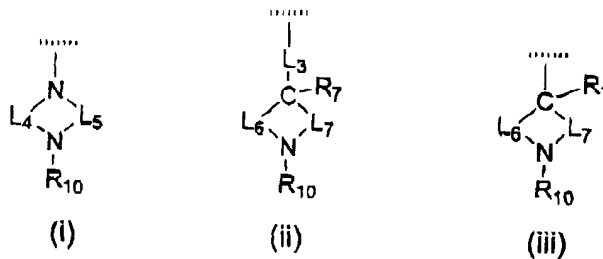
- 5 其中 R_a 和 R_b 独立地为 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基, (C_{3-8} 环烷基) C_{1-6} 烷基, 或者与它们所连接的氮一起形成任选包含最高达 3 个另外杂原子的 4-7 元杂环;

n 是 0-4;

R_1 、 R_2 和 R_3 当中有一个是 G, 其余两个是氢或卤素;

- 10 G 是选自下列的含氮基团:

$-OL_1Q$ 、 $-L_2Q$ 、 $-N(L_1Q)R_5$ 、 $-L_3C(L_1Q)R_6R_7$ 、 $-C(L_1Q)R_6R_7$ 、



其中:

- 15 L_1 是 C_{2-6} 亚烷基、 C_{3-8} 亚环烷基、 C_{4-6} 亚链烯基、 C_{4-6} 亚炔基、 C_{2-5} 链烷酰基、(苯基) C_{1-6} 亚烷基、(萘基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{2-5} 杂芳基) C_{1-6} 亚烷基、(苯氧基) C_{1-6} 亚烷基或(C_{2-5} 杂芳氧基) C_{1-6} 亚烷基;

- 20 L_2 是 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-8} 亚环烷基、 C_{3-6} 亚链烯基、 C_{3-6} 亚炔基、 C_{2-5} 链烷酰基、(苯基) C_{1-6} 亚烷基、(萘基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂芳基) C_{1-6} 亚烷基、(苯氧基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂芳氧基) C_{1-6} 亚烷基或(C_{1-5} 杂芳硫基) C_{1-6} 亚烷基;

L_3 是 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚链烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{2-5} 链烷酰基、(苯基) C_{1-6} 亚烷基、苯基、萘基、(萘基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂芳基) C_{1-6} 亚烷基、(苯氧基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂芳氧基) C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-5} 杂芳基；

L_4 是 C_{1-5} 亚烷基；

5 L_5 是 C_{1-5} 亚烷基；

L_6 是 C_{1-5} 亚烷基；

L_7 是 C_{1-5} 亚烷基或不存在；

Q 是 $-NR_8R_9$ ，或在每个环中含有至少一个氮原子和任选 1-3 个选自 O、S 和 N 的另外的杂原子的非芳族 C_{2-15} 杂环基环系；

10 每个 R_5 和 R_6 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-15} 杂环基和(C_{2-7} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基；

R_7 是 H、羟基、卤素、 C_{2-6} 烷氧基或不存在，其中连接 L_6 和 L_7 (或键合 R_6) 的碳参与双键；

15 每个 R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-15} 杂环基、苯基、(C_{2-15} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基；

R_{10} 是 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{2-15} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基或(苯基) C_{1-6} 亚烷基；

20 其中每一上述烷基、亚烷基、链烯基、亚链烯基、炔基、亚炔基、杂环基、环烷基和芳基分别独立和任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：卤素、氨基、硝基、羟基和 C_{1-3} 烷基；

25 其中取代基 Q 可进一步被选自下列的基团取代：甲酰胺基、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-8} 杂环基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)(C_{1-8} 杂环基)、 $NH(C_{1-8}$ 杂环基)、(C_{1-8} 杂环基) C_{1-3} 亚烷基、 $O(C_{1-8}$ 杂环基)、 C_{1-6} 烷氧基、(苯基) C_{3-6} 环烷基-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)[(苯基) C_{1-3} 亚烷基]和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-，其中每个上述杂环基、苯基和烷基可任选被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基。

30 2. 权利要求 1 的化合物，其中 NR_aR_b 一起形成哌啶基、甲基哌啶基、二甲基氨基、吡咯烷基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、乙基丙基氨基或二丙基氨基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 NR_aR_b 一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基。

4. 权利要求3的化合物, 其中 NR_aR_b 一起形成哌啶基或吡咯烷基。
5. 权利要求1的化合物, 其中 R_2 和 R_3 之一个是 G。
6. 权利要求5的化合物, 其中 R_2 是 G。
7. 权利要求5的化合物, 其中 R_3 是 G。
- 5 8. 权利要求1的化合物, 其中 n 是 1-4 并包括 1 和 4。
9. 权利要求8的化合物, 其中 n 是 1。
10. 权利要求1的化合物, 其中 L_1 是 C_{2-3} 亚烷基。
11. 权利要求1的化合物, 其中 L_2 是 C_{1-6} 亚烷基、 $(\text{C}_{1-5}$ 杂芳基) C_{1-6} 亚烷基或-苯基- C_{1-6} 亚烷基。
- 10 12. 权利要求11的化合物, 其中 L_2 是亚甲基。
13. 权利要求1的化合物, 其中 L_3 是亚乙基、亚乙烯基、亚乙炔基和亚苯基。
14. 权利要求1的化合物, 其中 Q 是非芳族含氮 C_{2-5} 杂环基。
15. 权利要求14的化合物, 其中 Q 选自哌啶基、N- $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基。
- 15 16. 权利要求14的化合物, 其中 Q 是 N-吗啉基或 N-哌啶基, 所述基团可任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: 羟基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 杂环基、N(C_{1-6} 烷基)(C_{1-8} 杂环基)、NH(C_{1-8} 杂环基)、 $(\text{C}_{1-8}$ 杂环基) C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-8} 杂环基-O-、 C_{1-6} 烷氧基、 $(\text{C}_{3-6}$ 环烷基)-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基、N(C_{1-6} 烷基)(苯基) C_{1-3} 亚烷基和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-, 其中每个上述杂环基、苯基和烷基可任选被 1-3 个独立地选自卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代。
- 20 17. 权利要求16的化合物, 其中 Q 被选自下列的含 C_{1-6} 杂环基的取代基取代: 吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基) C_{1-6} 亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-咪唑基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、(吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基。
- 25 18. 权利要求17的化合物, 其中 Q 是取代或未取代的 N-吗啉基。
19. 权利要求1的化合物, 其中 Q 是 NR_8R_9 , 其中每个 R_8 或 R_9 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、 $(\text{C}_{3-7}$ 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-5} 杂环基、苯基、 $(\text{C}_{2-5}$ 杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基。
- 30

20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R_8 和 R_9 之中有一个是氢。
21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R_8 是 H, 且 R_9 是任选被 1-3 个选自下列的取代基取代的苯基或芳族 C_{1-8} 杂环基: 卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基;
- 5 22. 权利要求 21 的化合物, 其中 R_9 是苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基) C_{1-6} 亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-咪唑基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、(吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基。
- 10 23. 权利要求 20 的化合物, 其中 NR_aR_b 一起形成哌啶基、甲基哌啶基、二甲基氨基、吡咯烷基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、乙基丙基氨基或二丙基氨基。
24. 权利要求 22 的化合物, 其中 NR_aR_b 一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基。
25. 权利要求 20 的化合物, 其中 n 是 1。
- 15 26. 权利要求 1 的化合物, 其中 G 选自:
- (4) 式(i), 其中 L_4 和 L_5 独立地为选自 C_{2-3} 亚烷基,
- (5) 式(iii), 其中 L_6 是 C_{2-3} 亚烷基, 且 L_7 是 C_{2-3} 亚烷基或不存在,
- (6) L_2Q , 其中 L_2 是 C_{1-6} 亚烷基、苯基 C_{1-4} 亚烷基或(芳族 C_{1-5} 杂环基) C_{1-4} 亚烷基, 和
- 20 (7) OL_1Q , 其中 L_1 是 C_{2-3} 亚烷基。
27. 权利要求 26 的化合物, 其中 G 选自:
- (8) 式(i), 其中 L_4 和 L_5 各自是 C_2 亚烷基,
- (9) 式(iii), 其中每个 L_6 和 L_7 各自是 C_2 亚烷基, 和
- (10) L_2Q , 其中 L_2 是亚甲基。
- 25 28. 权利要求 27 的化合物, 其中 G 是 L_2Q 。
29. 权利要求 26 的化合物, 其中 R_{10} 是氢、支链 C_{3-6} 烷基或苄基。
30. 权利要求 29 的化合物, 其中 R_{10} 是异丙基或苄基。
31. 权利要求 26 的化合物, 其中 Q 是非芳族 C_{2-5} 杂环基。
32. 权利要求 31 的化合物, 其中 Q 选自哌啶基、N-(C_{1-6} 烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基。
- 30 33. 权利要求 27 的化合物, 其中 Q 是非芳族 C_{2-5} 杂环基。
34. 权利要求 33 的化合物, 其中 Q 选自哌啶基、N-(C_{1-6} 烷基)哌嗪

基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基。

35. 权利要求 34 的化合物，其中 Q 选自哌啶基、N-(C₁₋₆ 烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基。

36. 权利要求 28 的化合物，其中 NR_aR_b 一起形成哌啶基、吡咯烷
5 基或二乙基氨基。

37. 权利要求 26 的化合物，其中 n 是 1。

38. 权利要求 25 的化合物，其中 R₇ 是羟基、卤素或不存在，其中 L₆ 和 L₇ 之中有一个为 R₆ 和 R₇ 所连接的碳原子提供双键。

39. 权利要求 19 的化合物，其中所述化合物选自：甲基-[4-(3-哌啶
10 -1-基-丙氧基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺，苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-4-基甲基-胺，[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，甲基-苯乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-
15 苄基]-胺，二甲基-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯氧基]-乙基}-胺，甲基-苯乙基-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，和二苄基-(3-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡咯-1-基}-丙基)-胺。

40. 权利要求 19 的化合物，其中所述化合物选自：二氢茛-1-基-
20 [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，环己基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺，苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺，(4-氯-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，和 (4-氯-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺。

41. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：4-[3-(3-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉，1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶，苄基-甲基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺，1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-十氘-哌啶，1-(3-{4-[5-(3-哌啶-1-基-丙基
30 硫基)-四唑-1-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇，4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吗啉，2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉，{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺，1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌

嗪, 二氢茚-1-基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环己基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 8-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-甲酸酰胺, 甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺, 苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 4-苄基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 甲基-苄乙基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺, 2-甲基-1-[3-(4-哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, {1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺, 2-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-乙醇, 1-[3-(4-吡咯烷-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 1-{3-[4-(4-亚苄基-哌啶-1-基-甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-4-基-甲基-胺, 1-{3-[4-(4-苄基-哌啶-1-基-甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 2-(4-氯-苄基)-5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷, 1-[3-(2'-哌啶-1-基-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-哌啶, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮, 1-(3-{4-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-2-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶。

42. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-(3-苄基-烯丙基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, [2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 甲基-苄乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-{3-[3-(4-亚苄基-哌啶-1-基-甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 4-(4-氯-苄基)-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-4-(3-苄基-丙基)-哌啶, 二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶, 1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-氮杂环十三烷, 1-甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 5-溴-1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶, 甲基-苄乙基-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 2-{1-[3-(4-哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶-2-基}-乙醇, 4-[3-(4-哌啶-1-基-甲基-

苯氧基)-丙基]-吗啉, 2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹
 啉, 吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-[4-(3-哌啶-1-基-
 丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉, [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-
 2-基-胺, 1-[2-(4-哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-乙基]-哌啶, 二苄基-(3-{2-[4-(3-
 5 哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-吡咯-1-基}-丙基)-胺, 二甲基-[3-(4-哌啶-1-基-
 甲基-苯氧基)-丙基]-胺, 苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, [3-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺, 5-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-2-[4-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-嘧啶, (4-氟-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄
 基]-胺, 1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-哌嗪, 1-[4-(2-哌
 10 啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉, (4-氟-苄基)-[3-(3-哌啶-1-基-
 丙氧基)-苄基]-胺。

43. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: 4-[3-(3-哌啶-1-
 基-甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉, 1-[3-(4-哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-哌
 啶, 苄基-甲基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺, 1-[3-(4-
 15 哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-十氘-哌啶, 1-(3-{4-[5-(3-哌啶-1-基-丙基
 硫基)-四唑-1-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 哌啶-4-醇, 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吗啉, 2-[4-(3-哌啶-1-基-
 丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉, {1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌
 20 嗪, 二氢茛-1-基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环己基-[4-(3-哌啶
 -1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 8-
 [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷, 1-[4-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-甲酸酰胺, 甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧
 基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺, 苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-
 25 苄基]-胺, 4-苄基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-苄基-
 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 甲基-苄乙基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-
 丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺, 2-甲基-1-[3-(4-哌啶-1-基-甲基-苯氧基)-
 丙基]-哌啶, 甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 胺, {1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-(2-吡咯烷-
 30 1-基-乙基)-胺, 2-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-乙醇,
 1-[3-(4-吡咯烷-1-基-甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 1-{3-[4-(4-亚苄基-哌啶-
 1-基-甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 和乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-

吡啶-4-基甲基-胺。

44. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-{3-[4-(4-苄基-
 哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 2-(4-氯-苄基)-5-[4-(3-哌啶-1-基-
 丙氧基)-苄基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷, 1-[3-(2'-哌啶-1-基甲基-联苯
 5 -4-基氧基)-丙基]-哌啶, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-
 基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮, 1-(3-{4-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-2-
 基]-苯氧基}-丙基)-哌啶, 1-(3-苄基-烯丙基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-
 苄基]-哌啶, [2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基-
 苄基)-胺, 甲基-苄乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-{3-[3-
 10 (4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 4-(4-氯-苄基)-1-[4-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 4-(3-苄基-丙基)-哌啶, 二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-
 {1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑, 1-[4-(3-哌
 15 啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-
 基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-咪唑, 1-异丙基-4-[4-(3-哌啶
 -1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-氮杂环十三
 烷, 1-甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶, 5-溴-1-{1-[4-(3-哌啶
 -1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-咪唑, 甲基-苄乙基-[3-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 2-{1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-
 20 哌啶-2-基}-乙醇, 4-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉, 2-[4-(2-
 哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉, 吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷
 1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-
 喹啉, [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺, 1-[2-(4-哌啶-1-基
 甲基-苯氧基)-乙基]-哌啶, 二苄基-(3-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 25 吡咯-1-基}-丙基)-胺, 二甲基-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-胺,
 苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 和[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄
 基]-吡啶-2-基-胺。

45. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-异丙基-4-[4-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶盐
 30 酸盐, 1-苄基-4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶, 1-[4-(3-吡咯烷
 -1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶盐酸盐, 和 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-
 苄基]-哌啶。

46. 权利要求 26 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪, 1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪, 1-苄基-4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪, 和 1-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪。

5 47. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-{3-[2'-(1-异丙基-哌啶-4-基)-联苯-4-基氧基]-丙基}-哌啶, 1-(3-{4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯氧基}-丙基)-哌啶, 和 1-{3-[4-(1-异丙基-哌啶-4-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶。

10 48. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-{3-[4-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌啶-4-醇, 和 1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌啶-4-醇。

15 49. 权利要求 26 的化合物, 其中所述化合物选自: 1-{3-[4-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 和 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌啶-4-醇。

20 50. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: {3-咪喃-2-基-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-丙基}-二甲基-胺, 4-{3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-3-噻啶-2-基-丙基}-吗啉, 4-{4,4,4-三氟-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-丁基}-吗啉, 和 4-{4,4,4-三氟-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-丁基}-吗啉。

51. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自: (2-吗啉-4-基-乙基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺, 异丙基-(2-吗啉-4-基-乙基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-胺, 和(2-吗啉-4-基-乙基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-噻唑-2-基甲基-胺。

25 52. 药物组合物, 其中包含权利要求 1、26、27、41、44 或 47 的化合物和可药用赋形剂。

53. 权利要求 1、26、27 或 41 的化合物, 其中所述化合物是同位素标记的可通过 PET 或 SPECT 检测。

30 54. 抑制个体中组胺 H₃ 受体活性的方法, 包括给需要抑制组胺 H₃ 受体活性的个体施用有效量的权利要求 1、26、27 或 41 的化合物。

55. 治疗患有组胺 H₃ 受体活性介导的疾病或病症的个体的方法, 包括给所述个体施用治疗有效量的权利要求 1、26、27 或 41 的化合物。

56. 权利要求 55 的方法，其中所述疾病或病症选自：睡眠/觉醒病症、唤醒/失眠病症、偏头痛、哮喘、痴呆、轻度认知损害(前痴呆)、阿尔茨海默氏病、癫痫、发作性睡眠、饮食障碍、晕动、眩晕、注意力不足活动过强病症、学习障碍、记忆障碍、精神分裂症、鼻充血、
5 过敏性鼻炎和上导气管变态反应。

57. 治疗由选自组胺 H₁受体和组胺 H₃受体的至少一种受体介导的疾病或病症的方法，所述方法包括(a)给个体施用联合有效量的组胺 H₁受体拮抗剂化合物，和(b)给个体施用联合有效量的权利要求 1、26、
10 27 或 41 的化合物，所述方法提供联合有效量的所述化合物。

58. 权利要求 57 的方法，其中所述组胺 H₁受体拮抗剂与权利要求 1、26、27 或 41 的化合物存在于同一剂型中。

59. 治疗由选自组胺 H₂受体和组胺 H₃受体的至少一种受体介导的疾病或病症的方法，所述方法包括(a)给个体施用联合有效量的组胺 H₂受体拮抗剂化合物，和(b)给个体施用联合有效量的权利要求 1、26、
15 27 或 41 的化合物，所述方法提供联合有效量的所述化合物。

60. 权利要求 59 的方法，其中所述组胺 H₂受体拮抗剂与权利要求 1、26、27 或 41 的化合物存在于同一剂型中。

61. 治疗一种或多种选自下列的疾病或病症的方法：睡眠/觉醒病症、发作性睡眠和唤醒/失眠病症，所述方法包括给个体施用治疗有效量的权利要求 1、26、27 或 41 的化合物。
20

62. 治疗注意力不足活动过度病症(ADHD)的方法，包括给个体施用治疗有效量的权利要求 1、26、27 或 41 的化合物。

63. 治疗一种或多种选自下列的疾病或病症的方法：痴呆、轻度认知损害(前痴呆)、认识机能障碍、精神分裂症、抑郁症、躁狂性病症、
25 双相性精神病和学习与记忆障碍的方法，包括给个体施用治疗有效量的权利要求 1、26、27 或 41 的化合物。

64. 治疗或预防上气道过敏反应、鼻充血或过敏性鼻炎的方法，包括给个体施用治疗有效量的权利要求 1、26、27 或 41 的化合物。

65. 研究由组胺 H₃受体介导的病症的方法，包括使用 ¹⁸F-标记的
30 权利要求 1 的化合物作为正电子发射断层扫描(PET)分子探针。

非咪唑芳氧烷基胺

发明领域

- 5 本发明涉及芳氧烷基胺，其合成及其应用，例如在治疗通过组胺受体介导的疾病和病症中的应用。

发明背景

- 组胺[2-(咪唑-4-基)乙基胺]是递质物质。组胺通过多种不同的 G-蛋白偶联的受体施加生理作用。其在即时过敏反应中起作用，并且在抗原 IgE 抗体相互作用之后从肥大细胞中释放出来。释放的组胺对血管和平滑肌系统的作用是变态反应症状的原因。这些反应在 H₁ 受体上发生(Ash, A.S.F.和 Schild, H.O., Br. J. Pharmacol., 1966, 27, 427)，并且被典型的抗组胺剂(例如苯海拉明)阻断。组胺还是重要的胃酸分泌调节剂，其通过作用于壁细胞而起调节作用。组胺的这些作用是通过 H₂ 受体介导的(Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R.和 Parsons, E.M., Nature, 1972, 236, 385)，并且被 H₂ 受体拮抗剂(例如西咪替丁)阻断。第 3 种组胺受体—H₃—最初是作为中枢神经系统(CNS)中的控制组胺合成和释放的突触前自身受体描述的(Arrang, J.-M., Garbarg, M.,和 Schwartz, J.-C., Nature 1983, 302, 832)。最近已有证据表明，H₃ 受体也作为异种受体位于血清素能、正肾上腺素能、多巴胺能、胆碱能和 GABA 能(含有 γ -氨基丁酸)神经元突触前上。最近还在外周组织例如血管平滑肌中鉴定了这些 H₃ 受体。因此，关于组胺 H₃ 激动剂、拮抗剂和反向激动剂有许多可能的治疗应用(参见：“组胺 H₃ 受体——一种新药的靶目标”，Leurs, R.,和 Timmerman, H., (Editors), Elsevier, 1998; Morisset 等人, Nature, 2000, 408, 860-864.)。最近 Oda 等人描述了第 4 种组胺受体—H₄ (J. Biol. Chem., 2000, 275, 36781-36786)。

- 有人根据动物实验提出了组胺 H₃ 激动剂在睡眠/觉醒和唤醒/失眠病症中的可能应用(Lin 等人, Br. Res., 1990, 523, 325; Monti 等人, Eur. J. Pharmacol., 1991, 205, 283)。也有人基于其抑制神经原性炎症的能力提出了它们在治疗偏头痛中的应用(McLeod 等人, Abstr. Society Neuroscience, 1996, 22, 2010)。其它应用可能是在其中阻断去甲肾上腺

素释放是有益的心肌缺血和高血压中的保护作用(Imamura 等人, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, 1994, 271, 1259)。已有人提出组胺 H₃ 激动剂可能有益于治疗哮喘, 这是因为它们能够降低导气管中的非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经传递以及能够减轻微血管渗漏(Ichinose 等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 174, 49)。

类似地, 已有人根据用已知的组胺 H₃ 拮抗剂(例如 thioperamide)进行的动物药理实验提出了组胺 H₃ 拮抗剂和反向激动剂的几种适应征。这些适应症包括痴呆、阿尔茨海默氏病(Panula 等人, *Abstr. Society Neuroscience*, 1995, 21, 1977)、癫痫(Yokoyama 等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 234, 129)、发作性睡眠、饮食障碍(Machidori 等人, *Brain Research* 1992, 590, 180)、晕动病、眩晕、注意力不足活动过强病症(ADHD)、学习和记忆(Barnes 等人, *Abstr. Society Neuroscience*, 1993, 19, 1813)、精神分裂症(Schlicker 等人, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1996, 353, 290-294); (还参见: Stark 等人, *Drugs Future*, 1996, 21, 507 和 Leurs 等人, *Progress in Drug Research*, 1995, 45, 107 以及其中所引用的参考文献)。据报道, 单独的或与组胺 H₁ 拮抗剂联合使用的 H₃ 拮抗剂可用于治疗上导气管变态反应(U.S.专利 5,217,986; 5,352,707 和 5,869,479)。最近, Gliatech Inc. 鉴定出了一种组胺 H₃ 拮抗剂(GT-2331), 并开发了将其用于治疗 CNS 病症(Gliatech Inc. Press Release Nov. 5, 1998; *Bioworld Today*, Mar. 2, 1999)。

如上所述, 已经综合性地评述了关于组胺 H₃ 配体的现有技术(“组胺 H₃ 受体——一种新药的靶目标”, Leurs, R., 和 Timmerman, H., (Editors), Elsevier, 1998)。在该参考文献内评述了组胺 H₃ 激动剂和拮抗剂的药物化学性质(分别参见 Krause 等人和 Phillips 等人的文献)。其中指出了在 4-位仅含有一个取代基的咪唑环的重要性, 以及另外的取代基对活性的不利影响。特别是, 据报道, 咪唑环在任何剩余的未取代位置上的甲基化严重降低了活性。另外的出版物提出了这样的假设, 咪唑官能团对于高亲和性组胺 H₃ 受体配体是必不可少的(参见, Ali 等人, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 903 和 Stark 等人, *Drugs Future*, 1996, 21, 507 以及其中所引用的参考文献)。然而, 许多含有咪唑的化合物是组胺甲基转移酶——人体中的主要组胺代谢酶的底物, 该酶导致这样的化合物半衰期缩短和生物利用度降低(参见, Rouleau 等人, *J. Pharmacol.*

Exp. Ther. 1997, 281, 1085)。此外,含有咪唑的药物可通过与细胞色素 P450 一氧化酶系统的相互作用而导致不利的生物转化,这是因为酶诱导或酶抑制作用所致(Kapetanovic 等人, Drug Metab. Dispos. 1984, 12, 560; Sheets 等人, Drug Metab. Dispos. 1984, 12, 603; Back, 等人, Br. J. Pharmacol. 1985, 85, 121; Lavrijsen 等人, Biochem. Pharmacol. 1986, 35, 1867; Drug Saf., 1998, 18, 83)。早先的组胺 H₃ 受体配体的不足的血脑屏障穿透能力可能与咪唑片段有关(Ganellin 等人, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1998, 331, 395)。

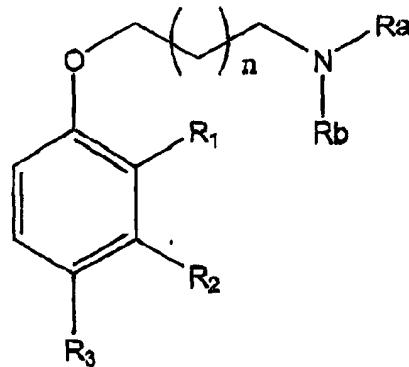
最近,有几篇出版物已经描述了不含有咪唑部分的组胺 H₃ 配体。例如, Ganellin 等人, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1998, 331, 395; Walczynski 等人, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1999, 332, 389; Walczynski 等人, Farmaco 1999, 684; Linney 等人, J. Med. Chem. 2000, 2362; Tozer 和 Kalindjian Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1045-1055; U.S. 专利 5,352,707; PCT 申请 WO99/42458, 1999 年 8 月 26 日; 和欧洲专利申请 0978512, 2000 年 2 月 9 日。

本发明化合物不含有咪唑部分,并保持在人 H₃ 受体上的效力。因此,在本发明中,使用人组胺 H₃ 受体(参见 Lovenberg 等人, Mol. Pharmacol. 1999, 1107)检测受体结合。对于鉴定治疗人类疾病的新治疗剂,使用人受体筛选是特别重要的。常规结合测定是例如用大鼠突触小体(Garbarg 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263, 304)、大鼠皮质膜(West 等人, Mol. Pharmacol. 1990, 610)和豚鼠脑(Korte 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 978)进行的。以前用人组织仅进行了有限的实验,但是这些实验暗示了啮齿动物与灵长目动物受体的药理之间的差异(West 等人, Eur. J. Pharmacol. 1999, 233)。

我们已经描述了能够调节组胺受体、尤其是 H₃ 受体的活性,同时没有由于存在咪唑部分所带来的固有的一系列芳氧基烷基胺化合物。

发明概述

本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐、酯或酰胺:



其中 R_a 和 R_b 独立地为 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 链烯基、C₃₋₈ 环烷基, (C₃₋₈ 环烷基) C₁₋₆ 烷基, 或者与它们所连接的氮一起形成任选包含最高达 3 个另外杂原子的 4-7 元杂环;

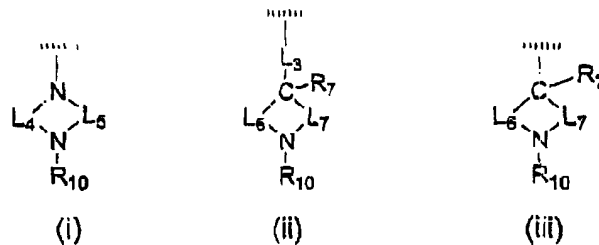
n 是 0-4;

R₁、R₂ 和 R₃ 当中有一个是 G, 其余两个是氢或卤素;

G 是选自下列的含氮基团:

-OL₁Q、-L₂Q、-N(L₁Q)R₅、-L₃C(L₁Q)R₆R₇、-C(L₁Q)R₆R₇、

10



其中:

L₁ 是 C₂₋₆ 亚烷基、C₃₋₈ 亚环烷基、C₄₋₆ 亚链烯基、C₄₋₆ 亚炔基、C₂₋₅ 链烷酰基、(苯基)C₁₋₆ 亚烷基、(萘基)C₁₋₆ 亚烷基、(C₂₋₅ 杂芳基)C₁₋₆ 亚烷基、(苯氧基)C₁₋₆ 亚烷基或(C₂₋₅ 杂芳氧基)C₁₋₆ 亚烷基;

L₂ 是 C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₈ 亚环烷基、C₃₋₆ 亚链烯基、C₃₋₆ 亚炔基、C₂₋₅ 链烷酰基、(苯基)C₁₋₆ 亚烷基、(萘基)C₁₋₆ 亚烷基、(C₁₋₅ 杂芳基)C₁₋₆ 亚烷基、(苯氧基)C₁₋₆ 亚烷基、(C₁₋₅ 杂芳氧基)C₁₋₆ 亚烷基或(C₁₋₅ 杂芳硫基)C₁₋₆ 亚烷基;

L₃ 是 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚链烯基、C₂₋₆ 亚炔基、C₂₋₅ 链烷酰基、(苯基)C₁₋₆ 亚烷基、(萘基)C₁₋₆ 亚烷基、(C₁₋₅ 杂芳基)C₁₋₆ 亚烷基、(苯

- 氧基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂芳氧基) C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-5} 杂芳基；
 L_4 是 C_{1-5} 亚烷基；
 L_5 是 C_{1-5} 亚烷基；
 L_6 是 C_{1-5} 亚烷基；
5 L_7 是 C_{1-5} 亚烷基或不存在；
 Q 是 $-NR_8R_9$ ，或在每个环中含有至少一个氮原子和任选1-3个选自O、S和N的另外的杂原子的非芳族 C_{2-15} 杂环基环系；
每个 R_5 和 R_6 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-15} 杂环基和(C_{2-7} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基；
10 R_7 是H、羟基、卤素、 C_{2-6} 烷氧基或不存在，其中连接 L_6 和 L_7 (或键合在 R_6 上)的碳参与双键；
每个 R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-15} 杂环基、苯基、(C_{2-15} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基；
15 R_{10} 是H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{2-15} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基或(苯基) C_{1-6} 亚烷基；
其中每一上述烷基、亚烷基、链烯基、亚链烯基、炔基、亚炔基、杂环基、环烷基和芳基分别独立且任选被1-3个选自下列的取代基取代：卤素、氨基、硝基、羟基和 C_{1-3} 烷基；
20 其中取代基 Q 可进一步被选自下列的基团取代：甲酰胺、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-8} 杂环基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)(C_{1-8} 杂环基)、 $NH(C_{1-8}$ 杂环基)、(C_{1-8} 杂环基) C_{1-3} 亚烷基、 $O(C_{1-8}$ 杂环基)、 C_{1-6} 烷氧基、(苯基) C_{3-6} 环烷基-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)[(苯基) C_{1-3} 亚烷基]和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-，其中每个上述杂环基、苯基和烷基可任选被1-3个独立地选自
25 下列的取代基取代：卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基。

本发明还涉及药物组合物，其中包含本发明化合物和可药用载体；和制备或配制这样的组合物的方法。本发明化合物还可以包含一种以上的本发明化合物或组合治疗剂(不同活性剂的复方制剂或组合)。

- 30 本发明还提供了治疗一些病症和疾病的方法，所述方法包括给需要这样的治疗的个体施用有效(或联合有效)量的本发明化合物或组合物。本发明化合物可用于治疗或预防有此需要的个体中的下列病症的方法中：神经性病症，包括睡眠/觉醒和唤醒/失眠病症(例如失眠症和

时差反应)、注意力不足活动过强病症(ADHD)、学习和记忆障碍、认知
机能障碍、偏头痛、神经原性炎症、痴呆、轻度认知损害(前痴呆)、阿
尔茨海默氏病、癫痫、发作性睡眠、饮食障碍、肥胖症、晕动、眩晕、
精神分裂症、物质滥用、双相性精神病、躁狂性病症和抑郁症,以及
5 其它组胺 H₃受体介导的病症例如上导气管变态反应、哮喘、痒病、鼻
充血和过敏性鼻炎。例如,本发明涉及预防下列病症、抑制下列病症
的进程或治疗下列病症的方法:上导气管变态反应、哮喘、痒病、鼻
充血和过敏性鼻炎。

在另一个实施方案中,本发明化合物可用于联合治疗方法中,包括
10 施用联合有效剂量的 H₃拮抗剂和施用联合有效剂量的组胺 H₁拮抗剂
例如氯雷他定(CLARITINTM)、desloratidine (CLARINEXTM)、
fexofenadine (ALLEGRATM)和西替立嗪(ZYRTECTM)以治疗过敏性鼻炎、
鼻充血和过敏性鼻炎。

在另一个实施方案中,本发明化合物可用于联合治疗方法中,包括
15 施用联合有效剂量的 H₃拮抗剂和施用联合有效剂量的神经递质再摄取
阻断剂,例如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)或非选择性5-羟
色胺、多巴胺或去甲肾上腺素再摄取抑制剂,包括氟西汀
(PROZACTM)、舍曲林(ZOLOFTTM)、帕罗西丁(PAXILTM)和阿米替林,
以治疗抑郁症、情绪障碍或精神分裂症。

20 通过阅读下文中的详细说明和实施例以及权利要求书,本发明另外
的特征和优点将变得显而易见。

发明详述

本发明提供了可用于治疗由组胺受体介导的疾病和病症的非咪唑
芳氧基烷基胺类化合物。

25 A. 术语

下面定义一些术语,它们在本申请中都这样使用。

本文所用术语“卤素”是指氟、溴、氯和碘,或其单价原子团。

无论是单独使用还是作为取代基的一部分使用,本文所用术语“烷
基”都包括直链和支链碳链。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异
30 丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。除非另有说明,否
则当与烷基一起使用时,“低级”是指具有1-4个碳原子的碳链。“亚
烷基”是指二价烃基例如亚甲基(CH₂)、亚乙基(-CH₂-CH₂-)或亚丙基(-

CH₂CH₂CH₂-)。

除非另有说明，否则本文所用的“烷氧基”是指上述直链或支链烷基的氧醚基团。例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。

- 5 除非另有说明，否则本文所用的“环烷基”是指3-8元饱和单环碳环结构。合适的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

- 除非另有说明，否则本文所用的“环烯基”是指3-8元部分不饱和单环碳环结构，其中所述环结构含有至少一个双键。合适的实例包括环己烯基、环戊烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己-1,3-二烯基等。

除非另有说明，否则本文所用的“芳基”是指碳环芳族基团例如苯基、萘基等。二价基团包括亚苯基(-C₆H₄-)，其优选为苯-1,4-二基，但也可以是苯-1,3-二基。

- 15 除非另有说明，否则本文所用的“芳烷基”是指被芳基例如苯基、萘基等取代的烷基。芳烷基的实例包括苄基、苯乙基和苯基丙基等。

- 除非另有说明，否则本文所用术语“杂环”、“杂环基”和“杂环基团”是指任何5元、6元或7元单环，9元或10元双环，或13元或14元三环结构，所述环结构含有至少一个选自N、O、SO、SO₂、(C=O)和S，优选N、O或S的杂原子单元，并任选在每个环中含有1-4个另外的杂原子。在某些实施方案中，杂环基含有1-3个或1-2个另外的杂原子。除非另有说明，否则杂环基可以是饱和、部分不饱和、芳族或部分芳族。杂环基可以连接在导致生成稳定结构的任何杂原子或碳原子上。

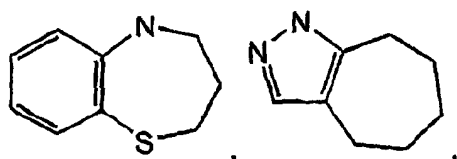
- 25 单环杂环基的实例可包括吡咯烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧杂氮杂卓基、氮杂卓基、六氢氮杂卓基、4-哌啶基、吡啶基、N-氧代吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃基砷、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基亚砷、1,3-二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基、二氧杂环己烷基、异噻唑烷基、硫

杂环丁烷基、硫杂丙环烷基、三嗪基、三唑基、四唑基、氮杂环丁烷基等。

例如，当 Q 是非芳族含氮杂环基时，Q 的优选包括哌啶基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基、吗啉基和 N-(C₁₋₆烷基)哌嗪基。这些基团可通过氮原子或碳原子连接在分子的其余部分上；一般情况下，N-连接的杂环基是优选的。Q 可以被 1-3 个选自下列的取代基取代：吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基)C₁₋₆亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢吲哚基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基)C₁₋₆亚烷基、四唑基、(三唑基)C₁₋₆亚烷基、三唑基、(吡咯基)C₁₋₆亚烷基和吡咯基。其中取代基包括杂环基的取代的 Q 的实例包括：4-(4-氯吡啶-2-基)氨基-哌啶-1-基；4-(4-氯嘧啶-2-基)氨基-哌啶-1-基；2-([1,2,4]三唑-1-基)甲基-吗啉-1-基；3-(吡嗪-2-基)哌啶-1-基；4-(吡唑-1-基)哌啶-1-基；4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基；4-(咪唑-2-基)甲基哌嗪-1-基；4-(噻吩-2-基)甲基哌嗪-1-基；4-(4-氯吡啶-2-基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基；和 5-(异噁唑-5-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-基。

二环杂环基的实例包括苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁嗪基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并咪唑基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基(例如咪唑并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[3,1-b]吡啶基或咪唑并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(例如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、四氢喹啉基(例如 1,2,3,4 四氢喹啉基)、四氢异喹啉基(例如 1,2,3,4-四氢异喹啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并二嗪基、苯并咪唑基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢苯并噻喃基砜、二氢苯并吡喃基、二氢吲哚基、异吲哚基、四氢吲唑基(例如 4,5,6,7-四氢吲唑基)、异色满基、异二氢吲哚基、茶啉基、酞嗪基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、喹唑啉基、四氢喹啉基、噻吩并咪唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基、

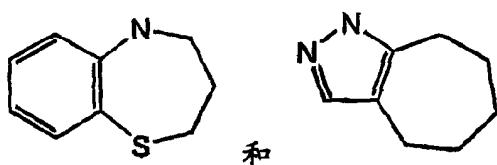
30



等。

典型的三环杂环基的实例包括吡啶基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吡唑基、perminidinyl、菲咯啉基、carbolinyl、萘并噻吩基、噻萘基等。

优选的杂环基包括吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、氮杂卓基、六氢氮杂卓基、氮杂环丁烷基、吡啶基、异吡啶基、噻唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,3,4-三氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢吡啶基、苯并噻嗪基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、四唑基、噁二唑基、



除非另有说明，否则本文所用术语“杂环基-烷基”或“杂环基-亚烷基”是指被杂环基取代的任何烷基，其中杂环基-烷基是经由烷基部分连接在分子的中央部分上。杂环基-烷基的合适的实例包括但不限于哌啶基甲基、吡咯烷基甲基、哌啶基乙基、哌嗪基甲基、吡咯基丁基、哌啶基异丁基、吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。

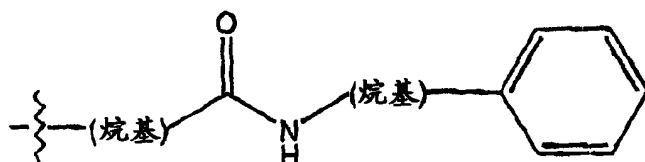
当特定基团是“取代的”（例如烷基、亚烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基）时，该基团可具有一个或多个取代基、优选1-5个取代基、更优选1-3个取代基、最优选1-2个取代基，所述取代基独立地选自所列出的取代基。

在分子中特定位置的任何取代基或变量的定义独立于其在该分子其它位置的定义。应当理解，本领域技术人员可选择本发明化合物上的取代基和取代模式以提供化学稳定的并且易于通过本领域已知技术

以及本文所提出的方法合成的化合物。

对于在本申请中使用的标准命名原则,首先描述所指定的侧链的末端部分,然后描述朝着连接点的相邻官能团。因此,例如“苯基(烷基)酰氨基(烷基)”取代基是指下式所示基团

5



本文所用术语“个体”是指已经是治疗、观察或实验对象的动物、优选哺乳动物、最优选人。

10 本文所用术语“治疗有效量”是指在组织系统、动物或人中引起生物或医治反应的活性化合物或药剂的量,该量由研究人员、兽医、医生或其它临床医师确定,包括预防、抑制所治疗的疾病或病症的发作或减轻它们的症状。

本文所用术语“组合物”包括含有特定量的具体组分的产品,以及由特定量的具体组分的组合直接或间接生成的任何产品。

15 在本说明书、特别是反应方案和实施例中使用的缩写如下:

DBAD	=	偶氮二甲酸二叔丁酯
DCE	=	1,2-二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DEAD	=	偶氮二甲酸二乙酯
DMA	=	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	=	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DME	=	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲亚砜
RT	=	室温
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氢呋喃

下一节更详细地描述本发明提供的化合物。

B. 化合物

本发明涉及在例如发明概述和权利要求书中描述的式(I)化合物。

- 5 优选的化合物包括定义如下的那些，其中：
- (a) NR_aR_b 一起形成哌啶基、甲基哌啶基、二甲基氨基、吡咯烷基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、乙基丙基氨基或二丙基氨基；
- (b) NR_aR_b 一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基；
- (c) NR_aR_b 一起形成哌啶基或吡咯烷基；
- 10 (d) R_2 和 R_3 当中有一个是 G；
- (e) R_2 是 G；
- (f) R_3 是 G；
- (g) n 为 1 - 4 并包括 1 和 4；
- (h) n 是 1；
- 15 (i) L_1 是 C_{2-3} 亚烷基；
- (j) L_2 是 C_{1-6} 亚烷基、 $(\text{C}_{1-5}$ 杂芳基) C_{1-6} 亚烷基或-苯基- C_{1-6} 亚烷基；
- (k) L_2 是亚甲基；
- (l) L_3 是亚乙基、亚乙烯基、亚乙炔基和亚苯基；
- (m) Q 是非芳族含氮 C_{2-5} 杂环基；
- 20 (n) Q 选自哌啶基、N- $(\text{C}_{1-6}$ 烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基；
- (o) Q 是 N-吗啉基或 N-哌啶基，所述基团可任选被 1 - 3 个选自下列的取代基取代：羟基、甲酰胺、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 杂环基、N(C_{1-6} 烷基)(C_{1-8} 杂环基)、NH(C_{1-8} 杂环基)、 $(\text{C}_{1-8}$ 杂环基) C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-8} 杂环基-O-、
- 25 C_{1-6} 烷氧基、 $(\text{C}_{3-6}$ 环烷基)-O-、苯基、(苯基) C_{1-3} 亚烷基、N(C_{1-6} 烷基)(苯基) C_{1-3} 亚烷基和(苯基) C_{1-3} 亚烷基-O-，其中每个上述杂环基、苯基和烷基可任选被 1 - 3 个独立地选自卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基的取代基取代；
- (p) Q 被包括选自下列的 C_{1-6} 杂环基的取代基取代：吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基) C_{1-6} 亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-吲哚基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、(吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基；
- 30

- (q) Q 是取代或未取代的 N-吗啉基;
- (r) Q 是 NR_8R_9 , 其中每个 R_8 或 R_9 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、(C_{3-7} 环烷基) C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-5} 杂环基、苯基、(C_{2-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基和(苯基) C_{1-6} 亚烷基;
- 5 (s) R_8 和 R_9 当中有一个是氢;
- (t) R_8 是 H, 且 R_9 是任选被 1-3 个选自下列的取代基取代的苯基或芳族 C_{1-8} 杂环基: 卤素、硝基、氰基和 C_{1-3} 烷基;
- (u) R_9 是苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、(咪唑基) C_{1-6} 亚烷基、噁唑基、噻唑基、2,3-二氢-咪唑基、苯并咪唑基、2-氧代苯并咪唑基、(四唑基) C_{1-6} 亚烷基、四唑基、(三唑基) C_{1-6} 亚烷基、三唑基、
- 10 (吡咯基) C_{1-6} 亚烷基和吡咯基;
- (v) NR_aR_b 一起形成哌啶基、甲基哌啶基、二甲基氨基、吡咯烷基、二乙基氨基、甲基乙基氨基、乙基丙基氨基或二丙基氨基;
- (w) NR_aR_b 一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基;
- 15 (x) n 是 1;
- (y) G 选自:
- (1) 式(i), 其中 L_4 和 L_5 独立地为选自 C_{2-3} 亚烷基,
- (2) 式(iii), 其中 L_6 是 C_{2-3} 亚烷基, 且 L_7 是 C_{2-3} 亚烷基或不存在,
- (3) L_2Q , 其中 L_2 是 C_{1-6} 亚烷基、苯基 C_{1-4} 亚烷基或(芳族 C_{1-5} 杂环基) C_{1-4}
- 20 亚烷基, 和
- (4) OL_1Q , 其中 L_1 是 C_{2-3} 亚烷基;
- (z') G 选自
- (1) 式(i), 其中 L_4 和 L_5 各自是 C_2 亚烷基,
- (2) 式(iii), 其中每个 L_6 和 L_7 各自是 C_2 亚烷基, 和
- 25 (3) L_2Q , 其中 L_2 是亚甲基;
- (z) G 是 L_2Q ;
- (aa) R_{10} 是 H、支链 C_{3-6} 烷基或苄基;
- (bb) R_{10} 是异丙基或苄基;
- (cc) Q 是非芳族 C_{2-5} 杂环基;
- 30 (dd) Q 选自哌啶基、N-(C_{1-6} 烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基;
- (ee) Q 是非芳族 C_{2-5} 杂环基;

(ff) Q 选自哌啶基、N-(C₁₋₆烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基；

(gg) Q 选自哌啶基、N-(C₁₋₆烷基)哌嗪基、哌嗪基、吡咯啉基、吡咯烷基和吗啉基；

5 (hh) NR_aR_b 一起形成哌啶基、吡咯烷基或二乙基氨基；

(ii) n 是 1；

(jj) R₇ 是羟基、卤素或不存在，其中 L₆ 和 L₇ 当中有一个提供 R₆ 和 R₇ 所连接的碳原子上的双键；或

(kk) 上述定义的组合。

10 优选的化合物包括：甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺，苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-4-基甲基-胺，[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，甲基-苄乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，二甲基-[2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯氧基]-乙基]-胺，甲基-苄乙基-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，和二苄基-(3-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡咯-1-基}-丙基)-胺。

另外的优选的化合物包括：二氢茚-1-基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，环己基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺，苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺，(4-氯-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，和(4-氯-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺。

25 优选的化合物的其它实例包括：4-[3-(3-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉，1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶，苄基-甲基-[1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基]-胺，1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-十氫-哌啶，1-(3-{4-[5-(3-哌啶-1-基-丙基硫基)-四唑-1-基]-苄基}-丙基)-哌啶，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇，4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吗啉，2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉，{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-

吡啶-2-基-胺, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 二氢茛
 1-基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环己基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧
 基)-苄基]-胺, 环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 8-[4-(3-哌啶-
 1-基-丙氧基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷, 1-[4-(3-哌啶-1-基-
 5 丙氧基)-苄基]-哌啶-4-甲酸酰胺, 甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 (2-吡啶-2-基-乙基)-胺, 苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺,
 4-苄基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶
 -1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 甲基-苄乙基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄
 基]-哌啶-4-基}-胺, 2-甲基-1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶,
 10 甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, {1-[4-(3-哌
 啶-1-基-丙氧基)-苄基]哌啶-4-基}-吡啶-2-基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺,
 2-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-乙醇, 1-[3-(4-吡咯烷-1-
 基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 1-{3-[4-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-
 丙基}-哌啶, 乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-4-基甲基-胺,
 15 1-{3-[4-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 2-(4-氯-苄基)-5-
 [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷, 1-[3-(2'-哌
 啶-1-基甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-哌啶, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-
 苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮, 1-(3-{4-[1-(3-哌啶-1-基-丙
 基)-1H-吡咯-2-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶。

20 本发明还涉及化合物例如: 1-(3-苄基-烯丙基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙
 氧基)-苄基]-哌嗪, [2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-
 丙氧基)-苄基]-胺, 甲基-苄乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-
 {3-[3-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 4-(4-氯-苄基)-1-
 [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-
 25 苄基]-4-(3-苄基-丙基)-哌啶, 二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-
 胺, 1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑, 1-
 [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']双吡啶, 1-{1-[4-(3-
 哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶, 1-异丙基-4-[4-
 (3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-氮
 30 杂环十三烷, 1-甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 5-溴-1-{1-
 [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶, 甲基-苄乙
 基-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 2-{1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧

基)-丙基]-哌啶-2-基}-乙醇, 4-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉, 2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉, 吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉, [4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺, 1-[2-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-乙基]-哌啶, 二苄基-(3-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡咯-1-基}-丙基)-胺, 二甲基-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-胺, 苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, [3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺, 5-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-嘧啶, (4-氟-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌嗪, 1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉, 和(4-氟-苄基)-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺。

另外的实例包括: 4-[3-(3-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉, 1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 苄基-甲基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺, 1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-十氢-哌啶, 1-(3-{4-[5-(3-哌啶-1-基-丙基硫基)-四唑-1-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吗啉, 2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉, {1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 二氢茚-1-基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环己基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 8-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷, 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-甲酸酰胺, 甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺, 苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, 4-苄基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪, 甲基-苄乙基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺, 2-甲基-1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺, {1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺, 2-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-乙醇, 1-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶, 1-{3-[4-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 和

乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-4-基甲基-胺。

更优选的本发明化合物包括：1-{3-[4-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶，2-(4-氯-苄基)-5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷，1-[3-(2'-哌啶-1-基甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-哌啶，1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮，1-(3-{4-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-2-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶，1-(3-苄基-烯丙基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，[2-(3,4-二甲氧基-苄基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，甲基-苄乙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，1-{3-[3-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶，4-(4-氯-苄基)-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-4-(3-苄基-丙基)-哌啶，二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']双吡啶，1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶，1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-氮杂环十三烷，1-甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，5-溴-1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶，甲基-苄乙基-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，2-{1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶-2-基}-乙醇，4-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉，2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉，吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉，[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺，1-[2-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-乙基]-哌啶，二苄基-(3-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡咯-1-基}-丙基)-胺，二甲基-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-胺，苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺，和[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺。

本发明还涉及化合物例如：1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪盐酸盐，1-苄基-4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，1-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪盐酸盐，和1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪。更优选的化合物包括：1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪，1-苄基-4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-

苯基]-哌嗪, 和 1-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪。

另外的实例包括: (A) 1-{3-[2'-(1-异丙基-哌啶-4-基)-联苯-4-基氧基]-丙基}-哌啶, 1-(3-{4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯氧基}-丙基)-哌啶, 和 1-{3-[4-(1-异丙基-哌啶-4-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶; (B) 5 1-{3-[4-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌啶-4-醇, 和 1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌啶-4-醇; (C) 1-{3-[4-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-苯氧基]-丙基}-哌啶, 和 1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌啶-4-醇; (D) {3-咪喃-2-基-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-丙基}-二甲基-胺, 4-{3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-3-噻啶-2-基-丙基}-吗啉, 4-{4,4,4-三氟-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-丁基}-吗啉, 和 4-{4,4,4-三氟-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-丁基}-吗啉, 和(E) (2-吗啉-4-基-乙基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-吡啶-2-基-胺, 异丙基-(2-吗啉-4-基-乙基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-胺, 和(2-吗啉-4-基-乙基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-噻唑-2-基甲基-胺。

本发明还提供了用作本发明化合物的合成中间体的化合物。自身可能具有或不具有药理活性的这样的化合物包括在反应方案与合成实施例中提供的那些。

本发明还涉及可通过用于研究 H_3 -介导的病症的正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机化断层显像(SPECT)来检测的同位素标记化合物。

在用于制备本发明化合物的任何方法中, 可能需要和/或希望保护在任何所关心的分子上的敏感性或反应性基团。此外, 可使用保护基修饰本发明化合物; 这样的化合物、前体或前药也在本发明范围内。25 这可通过常规保护基, 例如在下列文献中描述的保护基来实现: “有机化学中的保护基”, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, “有机合成中的保护基”, 第三版., John Wiley & Sons, 1999。保护基可使用本领域已知的方法在适当的随后步骤除去。

30 羟基保护基

羟基的保护基包括甲基醚、取代的甲基醚、取代的乙基醚、取代的苄基醚和甲硅烷基醚。

取代的甲基醚

取代的甲基醚的实例包括甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄基氧基甲基、(4-甲氧基苄氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基 S,S-二氧化、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和 2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基。

取代的乙基醚

取代的乙基醚的实例包括 1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氯乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氧基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基和苄基。

取代的苄基醚

取代的苄基醚的实例包括对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氟基苄基、对苯基苄基、2-和 4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧化、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯基甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苄基二苯基甲基、二(对甲氧基苄基)苯基甲基、三(对甲氧基苄基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基)苄基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基苄基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苄基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苄基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)二(4',4''-二甲氧基苄基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苄基)-1'-苄基甲基、9-蒎基、9-(9-苄基)占吨基、9-(9-苄基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基和 S,S-二氧化苯并异噻唑基。

甲硅烷基醚

甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基 hexyl 甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苄基甲硅烷基、

三苄基甲硅烷基、三对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

酯

除了醚以外，可将羟基作为酯保护起来。酯的实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、对-P-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、新戊酸酯、金刚烷酸酯(adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(mesitoate)。

碳酸酯

碳酸酯的实例包括甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、2-(三苯基膦翁基)乙基、异丁基、乙烯基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基和甲基二硫代碳酸酯。

助裂解酯

助裂解酯的实例包括 2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯和 2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯。

杂类酯

杂类酯的实例包括 2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、一琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁酸酯(惕各酸)、邻(甲氧基羰基)苯甲酸酯、邻-P-苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基 N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫膦基和 2,4-二硝基苯基次磺酸酯。

磺酸酯

磺酸酯的实例包括硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯。

保护 1,2-和 1,3-二醇

环醛缩醇和酮缩醇

环醛缩醇和酮缩醇的实例包括亚甲基、亚乙基、1-叔丁基亚乙基、1-苯基亚乙基、(4-甲氧基苯基)亚乙基、2,2,2-三氯亚乙基、丙酮化合物(亚异丙基)、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚苄基、对甲氧基亚苄基、2,4-二甲氧基亚苄基、3,4-二甲氧基亚苄基和2-硝基亚苄基。

环原酸酯

环原酸酯的实例包括甲氧基亚甲基、乙氧基亚甲基、二甲氧基亚甲基、1-甲氧基亚乙基、1-乙氧基亚乙基、1,2-二甲氧基亚乙基、 α -甲氧基亚苄基、1-(N,N-二甲基氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N-二甲基氨基)亚苄基衍生物和2-氧杂亚环戊基。

甲硅烷基衍生物

甲硅烷基衍生物的实例包括二叔丁基亚甲硅烷基和1,3-(1,1,3,3-四异丙基亚甲硅酰基)衍生物。

氨基保护基

氨基的保护基包括氨基甲酸酯、酰胺和特殊的NH保护基。

氨基甲酸酯的实例包括氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯、取代的氨基甲酸乙酯、辅助裂解的氨基甲酸酯、光解裂解的氨基甲酸酯、脲型衍生物和杂类氨基甲酸酯。

氨基甲酸酯

氨基甲酸甲酯和氨基甲酸乙酯的实例包括甲基和乙基、9-苄基甲基、9-(2-磺基)苄基甲基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基和4-甲氧基苯甲酰甲基。

取代的乙基

氨基甲酸的取代的乙酯的实例包括2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基、2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙基、叔丁基、1-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂基、4-硝基肉桂基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对溴苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚磺酰基苄基、9-蒎基甲基和二苯基甲基。

辅助裂解

辅助裂解的实例包括 2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲基噻吩基、2,4-二甲基噻吩基、2-磷翁基乙基、2-三苯基磷翁基异丙基、1,1-二甲基-2-氰基乙基、5-间氯对酰氧基苄基、对(二羟基硼基)苄基、5-苯并异噁唑基甲基和 2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基。

光解裂解

光解裂解的实例包括间硝基苄基、3,5-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苄基(邻硝基苄基)甲基。

10 脲型衍生物

脲型衍生物的实例包括吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基和 N'-苄基氨基硫代羰基。

杂类氨基甲酸酯

杂类氨基甲酸酯的实例包括叔戊基、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对癸氧基苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苄基、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-咪喃基甲基、2-碘乙基、异冰片基、异丁基、异烟基、对(对甲氧基苄基偶氮基)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苄基)乙基、1-甲基-1-(对苄基偶氮基苄基)乙基、1-甲基-1-苄基乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苄基、对(苄基偶氮基)苄基、2,4,6-三叔丁基苄基、4-(三甲基铵)苄基和 2,4,6-三甲基苄基。

酰胺的实例包括：

25 酰胺

N-甲酰基、N-乙酰基、N-氯乙酰基、N-三氯乙酰基、N-三氟乙酰基、N-苄基乙酰基、N-3-苄基丙酰基、N-吡啶甲酰基、N-3-吡啶基甲酰胺、N-苄甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-苄甲酰基、N-对苄基苄甲酰基。

辅助裂解

30 N-邻硝基苄基乙酰基、N-邻硝基苄氧基乙酰基、N-乙酰乙酰基、(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰基、N-3-(对羟基苄基)丙酰基、N-3-(邻硝基苄基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻硝基苄氧基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻苄

基偶氮基苯氧基)丙酰基、N-4-氯丁酰基、N-3-甲基-3-硝基丁酰基、N-邻硝基肉桂酰基、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、N-邻硝基苯甲酰基、N-邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰基和4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮。

环酰亚胺衍生物

- 5 N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰基、N-2,3-二苯基马来酰基、N-2,5-二甲基吡咯基、N-1,1,4,4-四甲基甲硅烷基氮杂环戊烷加成物、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮,5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮和1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮基。

特殊的NH保护基

- 10 特殊的NH保护基的实例包括:

N-烷基和N-芳基胺

- N-甲基、N-烯丙基、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基、N-3-乙酰氧基丙基、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)、季铵盐、N-苄基、N-4-甲氧基苄基、N-二(4-甲氧基苯基)甲基、N-5-二苯并环庚基、
15 N-三苯基甲基、N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基、N-9-苯基苄基、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基、N-二茂铁基甲基和N-2-吡啶甲基胺N'-氧化物。

亚胺衍生物

- N-1,1-二甲硫基亚甲基、N-亚苄基、N-对甲氧基亚苄基、N-二苯基亚甲基、N-[(2-吡啶基)三甲苯基]亚甲基和N-(N',N'-二甲基氨基亚甲
20 基)。

羰基保护基

无环醛缩醇和酮缩醇

无环醛缩醇和酮缩醇的实例包括二甲基、二(2,2,2-三氯乙基)、二苄基、二(2-硝基苄基)和二乙酰基。

- 25 环醛缩醇和酮缩醇

- 环醛缩醇和酮缩醇的实例包括1,3-二氧杂环己烷、5-亚甲基-1,3-二氧杂环己烷、5,5-二溴-1,3-二氧杂环己烷、5-(2-吡啶基)-1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环戊烷、4-溴甲基-1,3-二氧杂环戊烷、4-(3-丁烯基)-1,3-二氧杂环戊烷、4-苯基-1,3-二氧杂环戊烷、4-(2-硝基苯基)-1,3-二氧杂
30 环戊烷、4,5-二甲氧基甲基-1,3-二氧杂环戊烷、O,O'-亚苯二氧基和1,5-二氢-3H-2,4-苯并二氧杂环庚三烯。

无环二硫代醛缩醇和酮缩醇

无环二硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 S,S'-二甲基、S,S'-二乙基、S,S'-二丙基、S,S'-二丁基、S,S'-二戊基、S,S'-二苯基、S,S'-二苄基和 S,S'-二乙酰基。

环二硫代醛缩醇和酮缩醇

- 5 环二硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 1,3-二噻烷、1,3-二硫杂环戊烷和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二硫杂环庚三烯。

无环一硫代醛缩醇和酮缩醇

无环一硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 O-三甲基甲硅烷基-S-烷基、邻甲基-S-烷基或-S-苯基和 O-甲基-S-2-(甲硫基)乙基。

- 10 环一硫代醛缩醇和酮缩醇

环一硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 1,3-氧杂硫杂环戊烷。

杂类衍生物

O-取代的羧腈

- 15 O-取代的羧腈的实例包括 O-乙酰基、O-三甲基甲硅烷基、O-1-乙氧基乙基和 O-四氢吡喃基。

取代的脞

取代的脞的实例包括 N,N-二甲基和 2,4-二硝基苯基。

脞衍生物

脞衍生物的实例包括 O-甲基、邻苄基和 O-苯硫基甲基。

- 20 亚胺

取代的亚甲基衍生物、环衍生物

取代的亚甲基和环衍生物的实例包括噁唑烷、1-甲基-2-(1'-羟基烷基)咪唑、N,N'-二甲基咪唑烷、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、二乙基胺加成物和甲基铝二(2,6-二-叔丁基-4-甲基酚盐)(MAD)络合物。

- 25 二羰基化合物的单保护

α -和 β -二酮的选择性保护

α -和 β -二酮的选择性保护的实例包括烯胺、烯醇乙酸酯、烯醇醚、甲基、乙基、异丁基、吡啶基、吗啉基、4-甲基-1,3-二氧杂环戊烷、吡咯烷基、苄基、S-丁基和三甲基甲硅烷基。

- 30 环酮缩醇、一硫代和二硫代酮缩醇

环酮缩醇、一硫代和二硫代酮缩醇的实例包括二亚甲二氧基衍生物和四甲基二亚甲二氧基衍生物。

羧基的保护

酯

取代的甲基酯

- 5 取代的甲基酯的实例包括 9-芴基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基、对甲氧基苯甲酰甲基、甲酰氨基甲基和 N-邻苯二甲酰亚氨基甲基。

2-取代乙基的酯

- 10 2-取代乙基的酯的实例包括 2,2,2-三氯乙基、2-卤代乙基、 ω -氯烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、叔丁基、环戊基、环己基、烯丙基、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂基、
15 α -甲基肉桂基、苯基、对(甲基硫基)苯基和苄基。

取代的苄基酯

- 取代的苄基酯的实例包括三苯基甲基、二苯基甲基、二(邻硝基苯基)甲基、9-蒽基甲基、2-(9,10-二氧代)蒽基甲基、5-二苯并环庚基、1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-铬酰基甲基、2,4,6-三甲基苄基、对溴苄基、
20 邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰基)苄基、4-磺基苄基、胡椒基、4-吡啶甲基和对-P-苄基。

甲硅烷基酯

- 甲硅烷基酯的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基和二
25 叔丁基甲基甲硅烷基。

活化的酯

活化的酯的实例包括硫醇。

杂类衍生物

- 30 杂类衍生物的实例包括噁唑、2-烷基-1,3-噁唑啉、4-烷基-5-氧代-1,3-噁唑烷、5-烷基-4-氧代-1,3-二氧杂环戊烷、原酸酯、苯基和五氨基钴(III)络合物。

甲锡烷基酯

甲锡烷基酯的实例包括三乙基甲锡烷基和三正丁基甲锡烷基。

酰胺和酰肼

酰胺

- 酰胺的实例包括 N,N-二甲基、吡咯烷基、哌啶基、5,6-二氢菲啶基、
5 邻硝基酰苯胺、N-7-硝基吡啶基、N-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基和对-P-
苯磺酰胺。

酰肼

酰肼的实例包括 N-苯基和 N,N'-二异丙基。

本发明化合物可通过下面描述的方法制得。

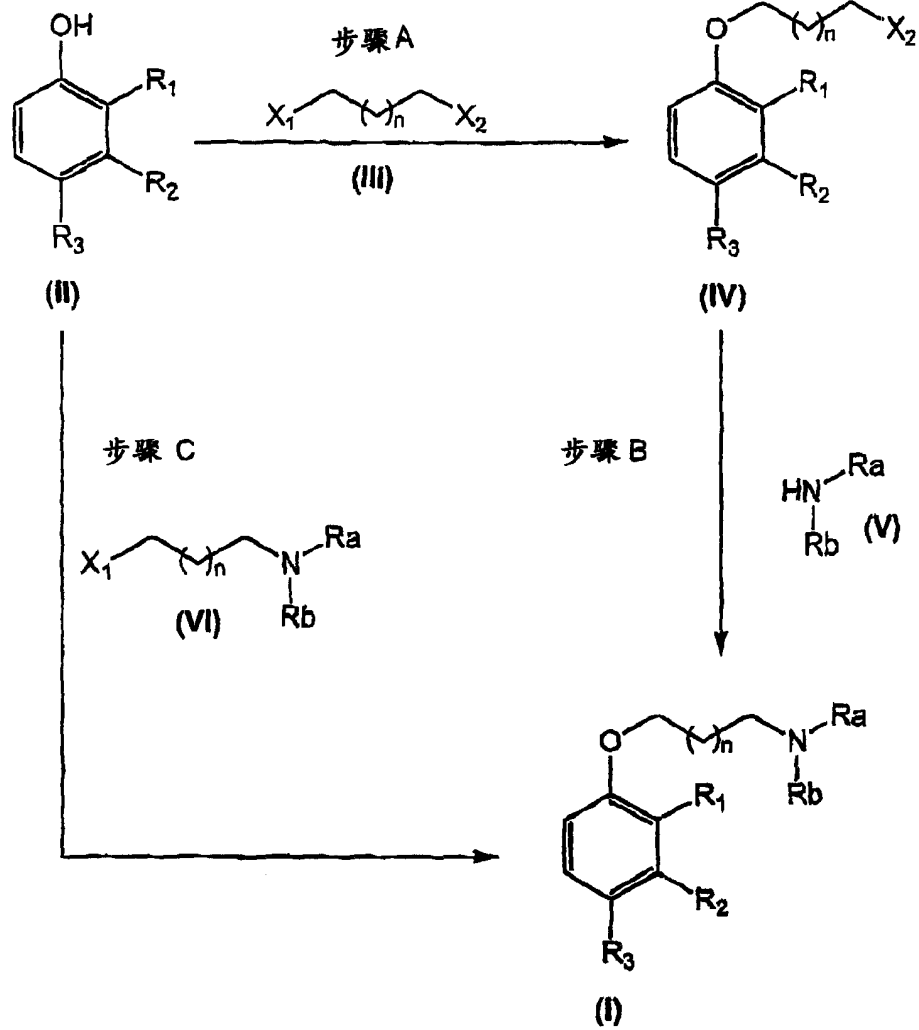
10 C. 合成

本发明化合物可依据如下文反应方案 1-10 和实施例 1-97 所示的
常规有机合成方法和基质或组合化学方法制得。本领域技术人员应当
知道为了获得本发明化合物而提供的反应方案和实施例的变型和改进
形式。

- 15 本领域技术人员应当认识到,本发明化合物的合成可通过购买在本文所述的任一反应方案中描述的中间体或保护的中间体来进行。在整个反应方案中,当反应官能团位于 R_3 时,本领域技术人员应当认识到, R_3 的这种选择仅是为了举例说明,而且反应官能团也可以位于 R_1 和 R_2 。

- 20 本领域技术人员还应当认识到,在用于制备本发明化合物的任何方法中,可能需要和/或希望保护在任何所关心的分子上的敏感性或反应性基团。这可通过常规保护基,例如在下列文献中描述的保护基来实现:“有机化学中的保护基”,ed. J.F.W. McOmic, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts,“有机合成中的保护基”, John Wiley &
25 Sons, 1991。可使用本领域已知的方法在适当的随后步骤除去保护基。

式(I)化合物可依据反应方案 1 所示的方法制得。



反应方案 1

- 一般情况下, 将作为已知化合物或通过已知方法制得的化合物的式 (II) 化合物, 在步骤 A 中反应以形成式 (IV) 化合物, 然后在步骤 B 中反应以形成式 (I) 化合物。或者, 在步骤 C 中将式 (II) 化合物与式 (VI) 化合物反应以形成式 (I) 化合物。具体来说, 将其中 R_1 、 R_2 、 R_3 如上所定义的式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应, 其中 X_1 和 X_2 分别独立地选自 Cl、Br、I、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯等, 其中是这样选择 X_1 的, 在反应条件下, X_1 优先被取代(而不是 X_2 ; 即根据分子的哪个末端与式 (II) 化合物键合, 式 (III) 化合物选择性地偶联), 该反应在碱例如氢氧化钠、TEA、氢化钠、碳酸钾等存在下, 在有机溶剂例如 DCM、THF、DMF、DMA 等中进行, 反应形成相应的式 (IV) 化合物。在碱例如氢氧化钠、TEA、碳酸钾等存在下, 在有机溶剂例如 DCM、THF、DMF 等中,

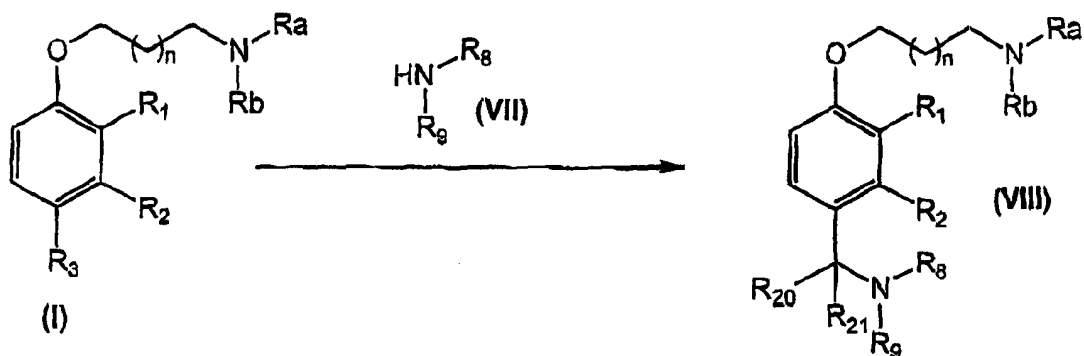
将式(IV)化合物与式(V)化合物反应,以生成相应的式(I)化合物。

在另一实施方案中,可在碱例如氢氧化钠、TEA、氯化钠、碳酸钾等存在下,在有机溶剂例如 DCM、THF、DMF、DMA 等中,将式(II)化合物与其中 X_1 如上所定义的式(VI)化合物反应,以生成相应的式(I)化合物。

5

在另一实施方案中,在 Mitsunobu 条件下(在三苯基膦或以聚合物作为载体的三苯基膦和 DBAD 或 DEAD 存在下,在有机溶剂例如 DCM、THF 等中)将式(II)化合物与式(III)化合物或其中 X_1 是 OH 的式(VI)化合物反应,以生成相应的式(IV)或(I)化合物。

10



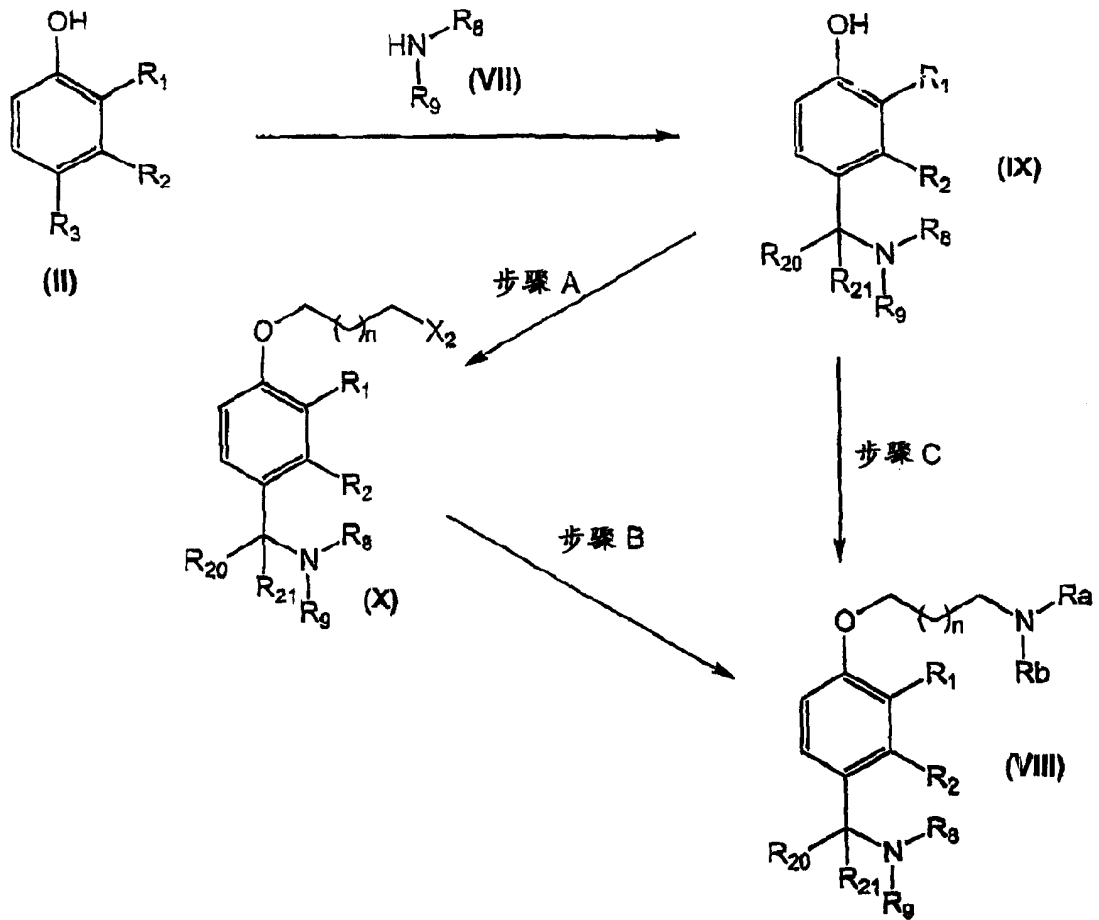
反应方案 2

式(VIII)化合物可依据反应方案 2 所示的方法制得。更具体来说,在还原剂例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氢气(在催化剂存在下)等存在下,在溶剂例如甲醇、乙醇、1,2-二氯乙烷、三氟乙醇等存在下,将其中 R_3 是 $-COR_5$ 的式(I)化合物与式(VII)胺反应,以生成式(VIII)化合物。本领域技术人员应当认识到,可能需要加入酸以将反应混合物的 pH 降至约 7 以下来进行反应,其中酸是按照需要加入的。合适的酸的实例包括乙酸、盐酸等。当 R_{20} 是 H 时,优选将式(VII)化合物与还原剂例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠反应。

15

20

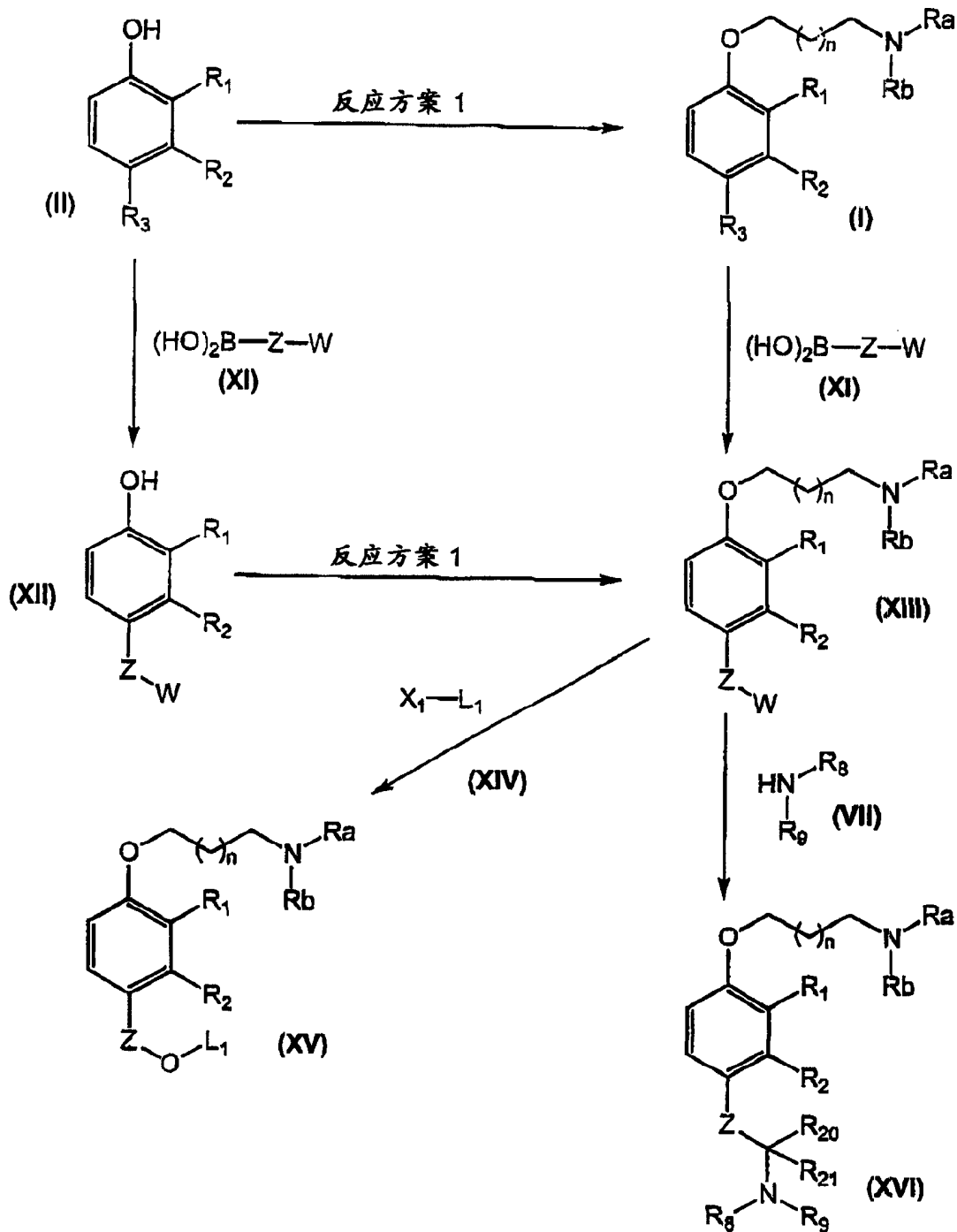
在另一实施方案中,式(VIII)可依据反应方案 3 所示的方法制得。



反应方案 3

将其中 R_3 是 $-\text{COR}_{20}$ 的式(II)化合物与式(VII)化合物依据反应方案 5 2 的方法反应以获得式(IX)化合物, 然后依据反应方案 1 步骤 A 和 B 或步骤 C 的方法进一步反应, 以获得式(VIII)化合物。

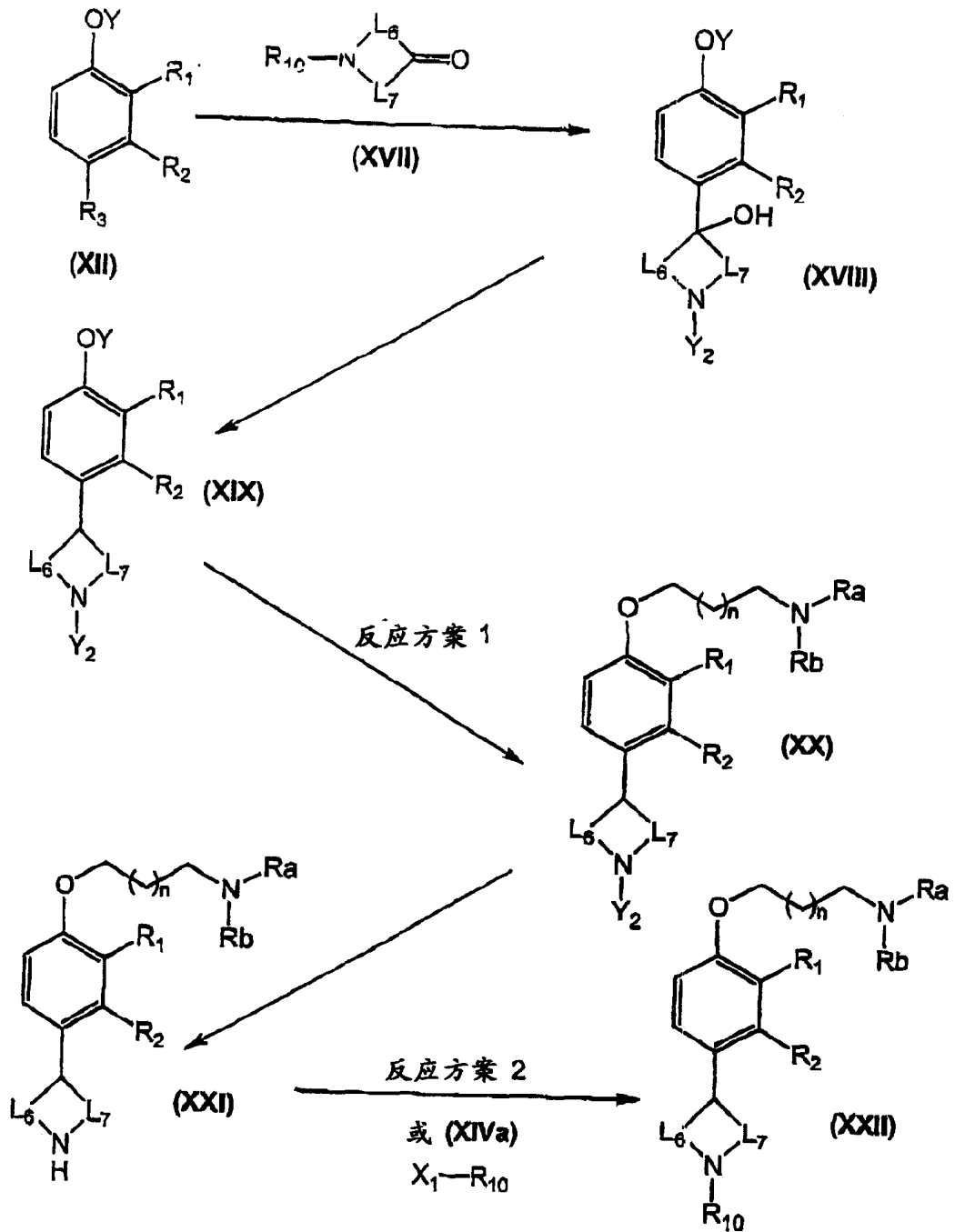
反应方案 4 提供了制备式(XV)和(XVI)化合物的指导, 其中 Z 是取代或未取代的苯基或杂环, 且 W 不存在或者是 $-\text{COR}_{20}$ 或 $-\text{OY}$, 其中 Y 是保护基。优选的化合物是其中 Z 是取代的苯基、噻吩基、吡啶基、
 10 嘧啶基或吡咯基的那些。



反应方案 4

在催化剂例如四(三苯基膦)钯(0)等存在下,在碱例如碳酸钠、碳酸钾等存在下,在有机溶剂例如甲苯、苯、二甲苯等中,将式(II)或(I)化合物与式(XI)化合物反应,以分别生成相应的式(XII)和(XIII)化合物。依据反应方案 2 将其中 W 是-COR₂₀ 的式(XIII)化合物与式(VII)化合物反应,以获得式(XVI)化合物。或者,式(XV)化合物可由其中 W 是-OY

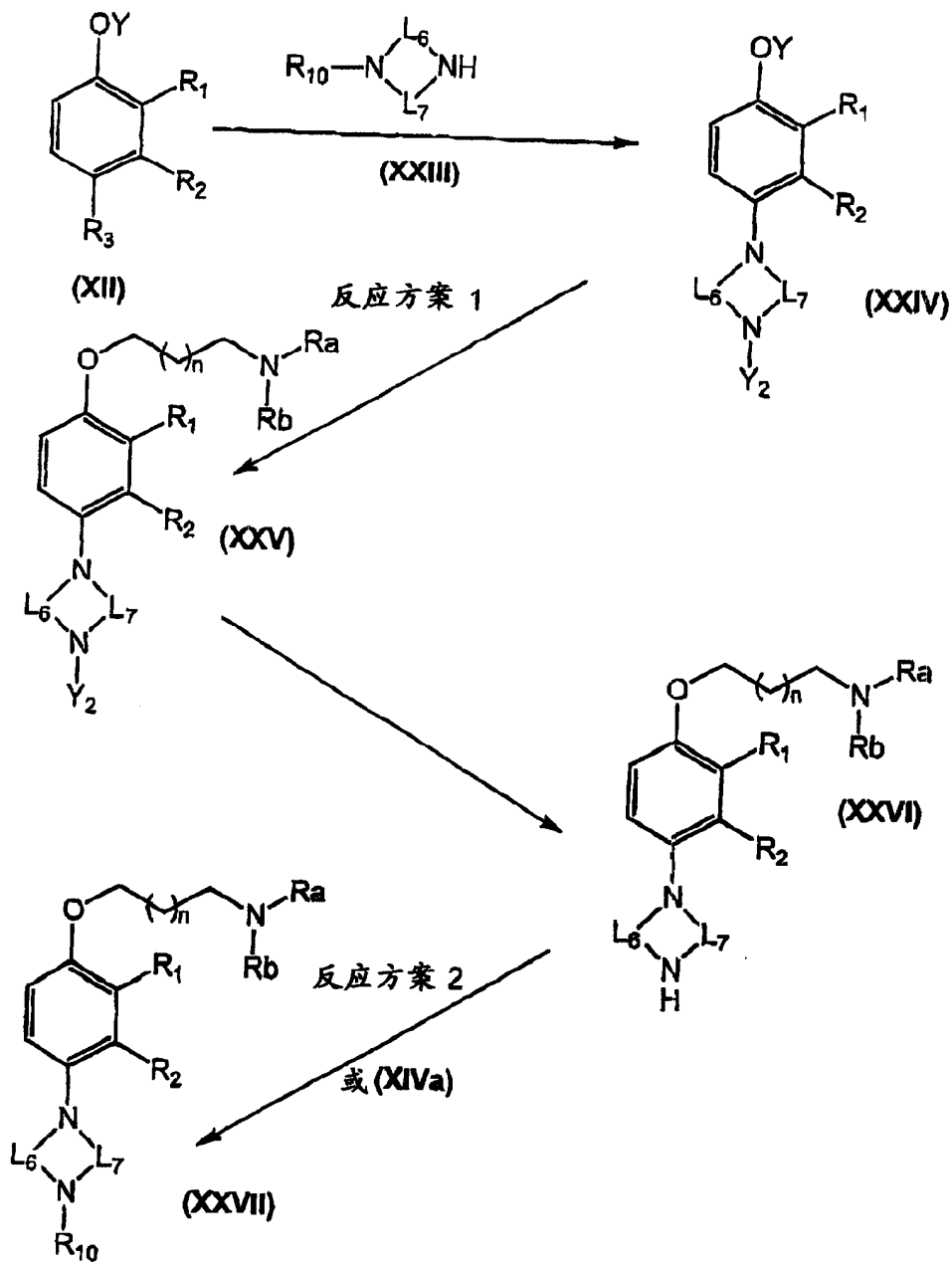
的式(XIII)化合物制得。首先在合适的条件下首先除去保护基 Y，以获得相应的羟基化合物，然后在反应方案 1 步骤 A 所述的条件下将其与其中 X₁ 如上所定义的式(XIV)化合物反应，以获得式(XV)化合物。



反应方案 5

式(XXI)化合物可依据反应方案 5 所示的方法制得。将其中 Y 是保护基和 R₃ 是卤素, 优选 Br 或 I, 更优选 I 的式(XII)化合物与有机锂试剂例如正丁基锂在有机溶剂例如 THF、乙醚等中反应, 然后与式(XVII)化合物反应以获得式(XVIII)化合物。之后在酸例如 TFA、HCl 或乙酸存在下, 在有机溶剂例如 THF 或乙醚中, 将式(XVIII)化合物与还原剂例如硼氢化钠或氰基硼氢化钠等反应, 以生成相应的式(XIX)化合物。或者, 可在催化剂例如披钨炭或三乙基甲硅烷(在 TFA 存在下)存在下, 将式(XVIII)化合物与氢气反应, 以生成式(XIX)化合物。通过将保护基 Y 从式(XIX)化合物上除去, 然后在反应方案 1 中所述的条件下反应, 可获得式(XX)化合物。式(XXI)化合物可通过除去基团 Y₂ 而由式(XX)化合物获得。本领域技术人员应当认识到, 在该反应方案中, Y 和 Y₂ 都可以是保护基。本领域技术人员还应当认识到并理解正交保护的概念, 这样基团 Y 和 Y₂ 可在合成方法的适当点分别地除去。还可以将式(XXI)化合物依据反应方案 2 进一步反应(还原胺化)或经由 N-烷基化与式(XIVa)化合物反应以获得式(XXII)化合物。

式(XXVII)化合物可依据反应方案 6 所示的方法制得。因此, 在催化剂例如三(二亚苄基丙酮)二钨(0)等存在下, 在碱例如叔丁醇钠、碳酸铯、三乙胺、碳酸钾等存在下, 在有机溶剂例如 THF 或二氧杂环己烷等中, 优选在 BINAP (2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-二萘基)和 18-冠-6 (一种冠醚)存在下, 将其中 R₃ 选自 Br 和 I, 优选为 I 的式(XII)化合物与式(XXIII)化合物反应, 以获得相应的式(XXIV)化合物。

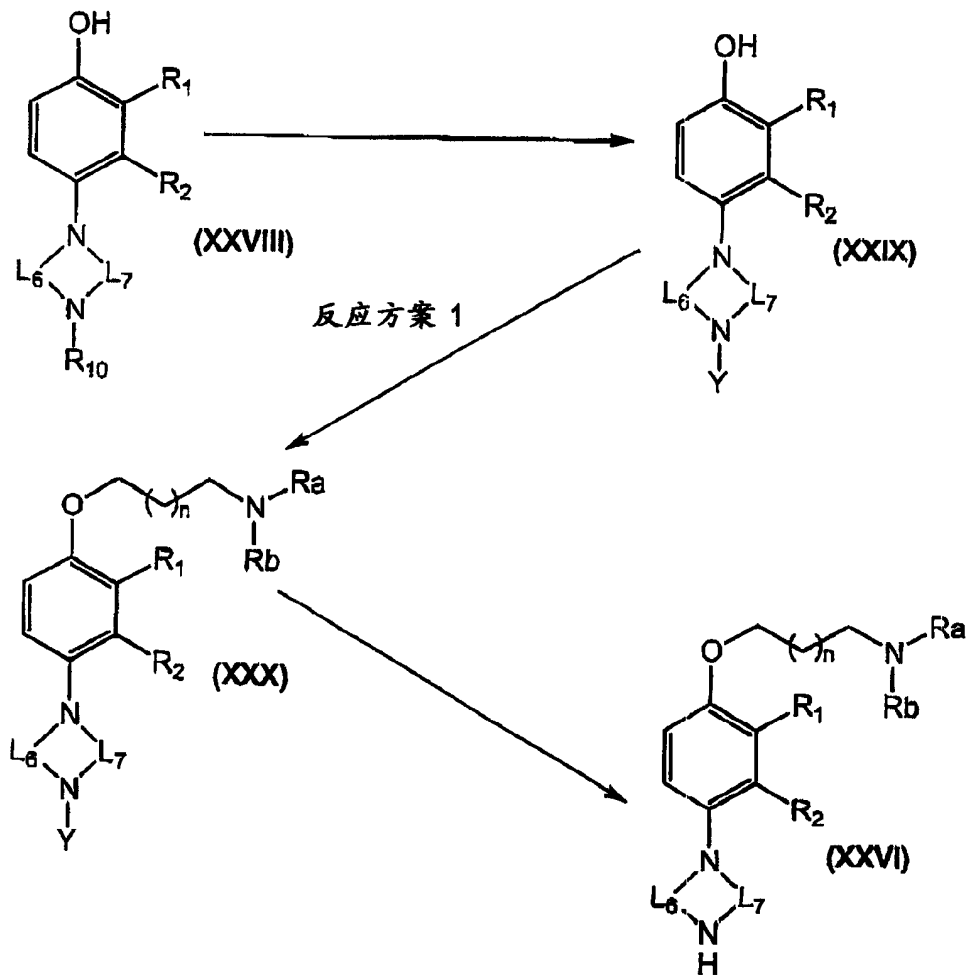


反应方案 6

式(XXV)化合物可通过将保护基 Y 从式(XXIV)化合物上除去, 然后在反应方案 1 中所述的条件下反应来获得。式(XXVI)化合物可通过除去基团 Y₂ 而由式(XXV)化合物获得。还可以将式(XXVI)化合物依据反应方案 2 进一步反应(还原胺化)或经由以式(XIVa)化合物 N-烷基化以获得式(XXVII)化合物。

在另一实施方案中, 式(XXVI)可依据反应方案 7 所示的方法由式

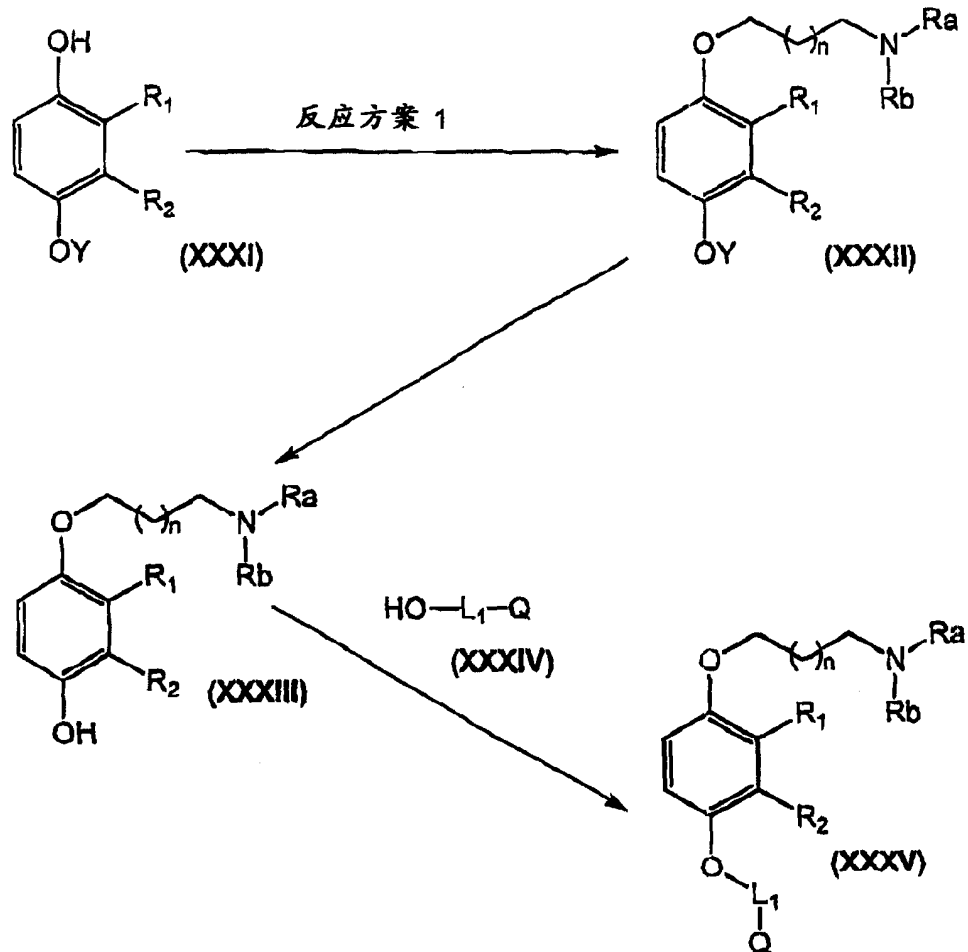
(XXVIII)化合物获得。将其中 R_{10} 是 H 的式(XXVIII)化合物与氯甲酸烷基酯或二碳酸二烷基酯等反应，如果需要的话在胺碱存在下进行反应，以生成其中 Y 代表氨基甲酸酯保护基的相应的式(XXIX)化合物。在优选的实施方案中，氯甲酸酯是氯甲酸乙酯、氯甲酸苄酯、氯甲酸 2,2,2-三氯乙基酯、氯甲酸 α -氯乙基酯，其二碳酸二烷基酯是二碳酸二叔丁酯。特别优选的实施方案使用二碳酸二叔丁酯。依据反应方案 1 的方法将式(XXIX)化合物反应以获得化合物(XXX)，在除去氨基甲酸酯保护基后，获得了式(XXVI)化合物。在优选的实施方案中，氨基甲酸叔丁酯是在溶剂例如采用在 DCM 中的 TFA 或乙醚中的 HCl，采用 TFA 或 HCl 的酸性条件下除去。



15 式(XXXV)化合物可依据反应方案 8 所示的方法制得。依据反应方

案 1 所示的方法将式(XXXI)反应以获得式(XXXII)化合物。除去保护基 Y 获得了式(XXXIII)化合物。在优选的实施方案中, Y 是苄基, 因此在催化剂例如披钨炭等存在下, 在溶剂例如甲醇、乙醇等中将式(XXXIII)化合物与氢气或甲酸铵反应(即催化氢解), 以获得相应的式(XXXIII)化合物。将式(XXXIII)化合物与式(XXXIV)化合物反应以获得式(XXXV)化合物。在 Mitsunobu 条件下(在三苯基磷或以聚合物作为载体的三苯基磷和 DBAD 或 DEAD 存在下, 在有机溶剂例如 DCM、THF 等中)将式(XXXIII)化合物与式(XXXIV)化合物反应, 以获得相应的式(XXXV)化合物。

10



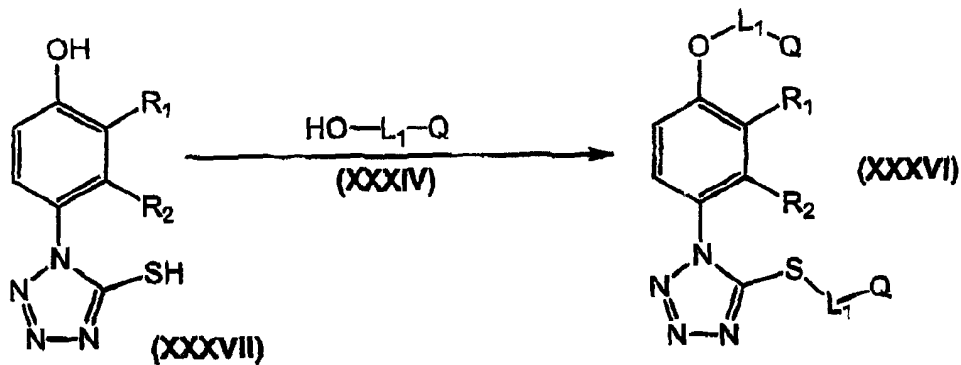
反应方案 8

在反应方案 9 所示的反应方案 8 的一个特别的实施方案中, 式(XXXVI)化合物可经由式(XXXVII)化合物与式(XXXIV)化合物之间的

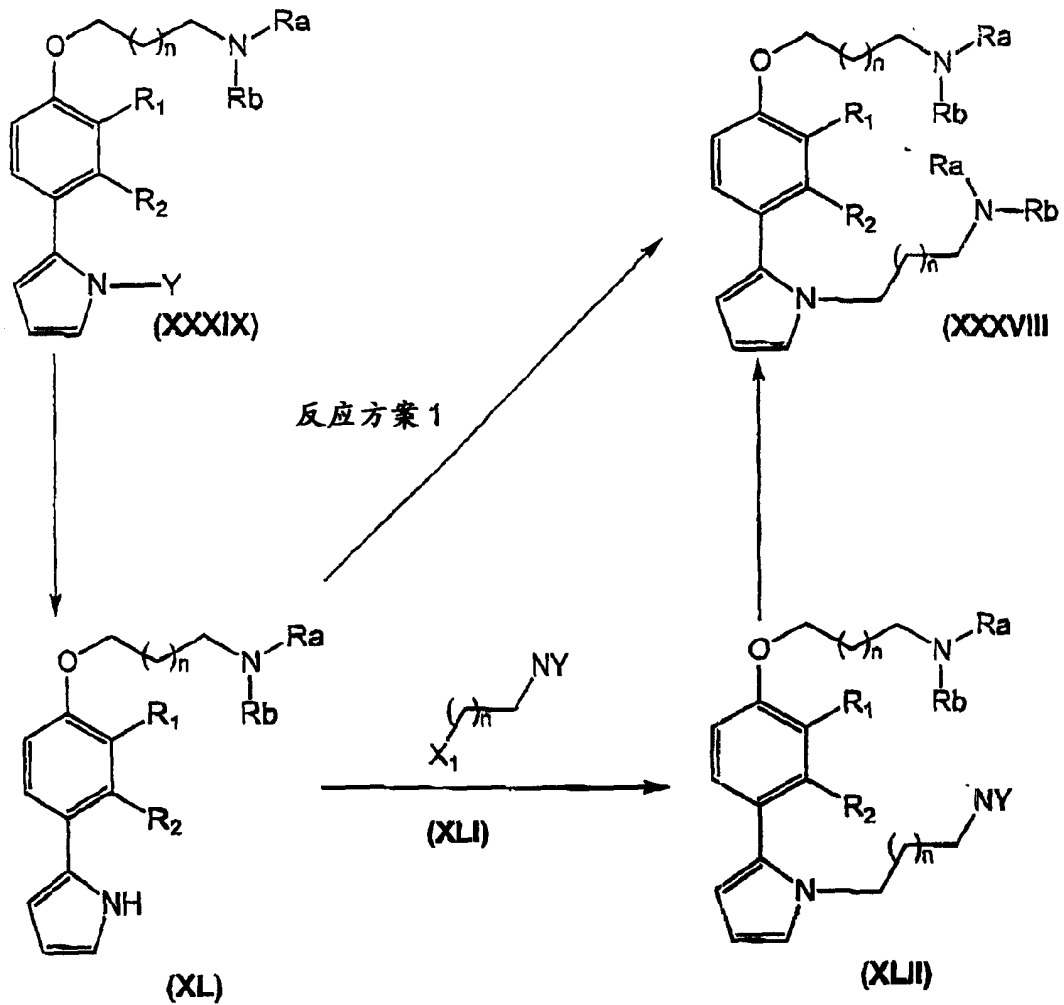
15

双重 Mitsunobu 反应来制得。因此，在 Mitsunobu 条件下(在三苯基膦或以聚合物作为载体的三苯基膦和 DBAD 或 DEAD 存在下，在有机溶剂例如 DCM、THF 等中)将式(XXXVII)化合物与式(XXXIV)化合物反应，以获得相应的式(XXXVI)化合物。

5



反应方案 9



反应方案 10

式(XXXVIII)化合物是按照反应方案 10 所示的方法制得的。将按
 5 反应方案 4 制得的式(XL)化合物与式(XLI)化合物反应以获得式(XLII)
 化合物。可将式(XLII)化合物进一步反应以生成式(XXXVIII)化合物。
 在特别的实施方案中,式(XXXIX)化合物含有保护基 Y,可将其除去以
 获得式(XL)化合物。在碱存在下将式(XL)化合物与式(XLI)化合物反应
 以生成式(XLII)化合物。在优选的实施方案中,式(XLI)化合物含有
 10 NY,其中 NY 是 2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷。将式(XXXII)
 化合物的保护基 Y 除去,并将伯胺产物进行烷基化或还原胺化反应以
 获得式(XXXVIII)化合物。在另一实施方案中,式(XXXVIII)化合物可
 依据反应方案 1 所示的方法由式(XL)化合物制得。

D. 制剂、给药和治疗

本发明化合物可单独或与其它治疗剂联合(与例如组胺 H₁ 受体拮抗剂联合)用于治疗或预防患者中的神经性病症,包括睡眠/觉醒和唤醒/失眠病症(例如失眠症和时差反应)、注意力不足活动过强病症(ADHD)、学习和记忆障碍、认知机能障碍、偏头痛、神经原性炎症、
5 痴呆、轻度认知损害(前痴呆)、阿尔茨海默氏病、癫痫、发作性睡眠、饮食障碍、肥胖症、晕动、眩晕、精神分裂症、物质滥用、双相性精神病、躁狂性病症和抑郁症,以及其它组胺 H₃ 受体介导的病症例如上导气管变态反应、哮喘、痒病、鼻充血和过敏性鼻炎。

1. 制剂和给药

10 可配制本发明组合物,并通过任何常规给药途径对个体给药,所述给药途径包括但不限于静脉内、肌内、真皮内和非胃肠道给药。能有效地治疗每种病症的化合物的量可以改变,并且可由本领域技术人员确定。

对于药用,本发明化合物的盐是指无毒的“可药用盐”。日而,其它盐可用于制备本发明化合物或其可药用盐。本发明化合物的合适的可药用盐包括酸加成盐,所述酸加成盐可通过例如将化合物的溶液与可药用酸例如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液混合来形成。此外,当本发明化合物携带酸性基团时,其合适的可药用盐可包括碱金属盐例如钠盐或
20 钾盐;碱土金属盐例如钙盐或镁盐;和用合适的有机配体形成的盐,例如季铵盐。

因此,代表性的可药用盐可包括下列盐:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、棒酸盐、柠檬酸盐、
25 二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、edisylate、estolate、乙磺酸盐、富马酸盐、gluceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基苯甲酸盐、碘化物、isothionate、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、
30 盐、苯磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、扑酸盐(双羟苯酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸

盐、teoclate、甲苯磺酸盐、triethiodide 和戊酸盐。

5 本发明包括在其范围内的本发明化合物的前药。这样的前药一般是易于在体内转化成所需化合物的本发明化合物的官能衍生物。因此，在本发明治疗方法中，术语“给药”应当包括用本文具体公开的化合物或者用没有具体公开，但是施用给患者后在体内转化成详细说
10 明化合物的化合物治疗不同病症。选择和预备合适的前药衍生物的常规方法描述于例如“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。除了盐以外，本发明还提供了所述化合物的酯、酰胺和其它保护的或衍生的形式。

10 当本发明化合物具有至少一个手性中心时，它们可作为对映体存在。当本发明化合物具有两个或更多个手性中心时，它们还可以作为非对映体存在。应当理解，所有这些异构体及其混合物都包括在本发明范围内。此外，化合物的某些结晶形式可作为多晶型物存在，并且其包括在本发明中。另外，某些化合物可以与水(即水合物)或常用的有
15 机溶剂形成溶剂化物，这样的溶剂化物也包括在本发明范围内。

本发明还提供了药物组合物，其中包含一种或多种本发明化合物和可药用载体以及任选另外的药物活性剂例如 H₁ 拮抗剂或 SSRIs。这些组合物优选制成单位剂型例如丸剂、片剂、囊片、胶囊(分别包括即释、
20 按时释放和持续释放制剂)、粉剂、粒剂、无菌非胃肠道给药用溶液或悬浮液(包括糖浆剂和乳剂)、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射器装置或栓剂；以用于口服、非胃肠道、鼻内、舌下或直肠给药，或用于通过吸入或吹入给药。或者，本发明组合物可以以适于每周一次或每月一次的形式使用；例如，可制备活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐以提供用于肌内注射的贮药库制剂。为了制备固体组
25 合物例如片剂，将主要的活性组分与可药用载体例如常规制片组分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树脂，以及其它药物稀释剂例如水混合，以形成含有本发明化合物或其可药用盐的均匀混合物的预配制组合物。当提到这些预配制组合物是均匀的时，这是指活性组分均匀地分散在组合物中，这样组
30 合物可易于再分成同等有效的剂型例如片剂、丸剂和胶囊。然后将固体预配制组合物再分成含有 5 - 约 1000 mg 本发明活性组分的上述类型的单位剂型。实例包括 5 mg、7 mg、10 mg、15 mg、20 mg、35 mg、50 mg、

75 mg、100 mg、120 mg、150 mg 等等。可将本发明组合物的片剂或丸剂包衣，或者复合以提供能带来延长作用优点的剂型。例如，本发明片剂或丸剂可包含内剂量和外剂量组分，后者呈包在前者上的包封形式。这两种组分可通过肠溶层隔开，其中肠溶衣所起的作用是防止在胃中崩解，并容许内组分完整地进入十二指肠或延迟释放。有多种材料可用于这样的肠溶层或包衣，这样的材料包括具有诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素这样的材料的多种聚合酸。

本发明化合物或组合物中可通过口服或注射进行给药的液体剂型包括水溶液、适当调味的糖浆剂、水或油悬浮液，和具有食用油例如棉籽油、芝麻油或花生油的调味的乳剂，以及以及和类似的药物赋形剂。适用于水悬浮液的分散剂或悬浮剂包括合成和天然树脂例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

当制备本发明化合物的方法产生立体异构体的混合物时，可通过常规技术例如制备色谱法分离这些异构体。这些化合物可以以外消旋形式制得，或者可通过对映体选择性合成或通过拆分制得单独的对映体。可例如通过标准技术将化合物拆分成其组成对映体，例如通过与旋光性酸如(-)-二对甲苯甲酰基-d-酒石酸和/(+)-二对甲苯甲酰基-l-酒石酸成盐来形成非对映体对，然后进行分步结晶和再生成游离碱。化合物还可以这样拆分：形成非对映酯或酰胺，然后色谱分离并除去手性助剂。或者，可使用手性 HPLC 柱来拆分化合物。

有利起见，本发明化合物可以以单次日剂量给药，或者可将总的日剂量每天分成 2、3 或 4 次给药。此外，本发明化合物可通过局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式给药，或者通过本领域技术人员众所周知的皮肤贴剂给药。对于以透皮给药系统的形式给药，在给药期间剂量当然是连续施用而不是通过间歇给药。

例如，对于以片剂或胶囊的形式口服给药，可将活性药物组分与口服无毒的可药用惰性载体例如乙醇、甘油、水等组合。此外，当希望或需要时，还可以向混合物中加入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树脂例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂

包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

本发明化合物还可以以脂质体给药系统例如小的单层囊、大的单层囊和多层囊的形式给药。脂质体可由多种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

- 5 本发明化合物还可以通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的单独载体来给药。也可以将本发明化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基异丁烯酰胺苯酚、聚羟基乙基天冬酰氨苯酚、或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯多熔素。此外，可将本发明化合物与用于实现
- 10 药物控释的一类生物可降解聚合物偶联，这类聚合物是例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

当需要治疗 ADHD 时，本发明化合物可以在上述任何组合物中依据本领域确立的剂量方案施用。

- 15 本发明化合物的日剂量可以在 1 - 1,000 mg/成人/天的宽范围内改变。对于口服给药，组合物优选以含有 1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250 和 500 毫克活性组分的片剂形式提供，剂量根据治疗个体的症状来调节。药物的有效量通常是以约 0.01 mg/kg - 约 20 mg/kg/体重/天的剂量水平提供。剂量范围优选是约 0.02 mg/kg - 约 10 mg/kg
- 20 体重/天，尤其是约 0.05 mg/kg - 约 10 mg/kg 体重/天。可根据每天 1 - 4 次的给药方案施用化合物。

- 最佳的给药剂量可由本领域技术人员容易地确定，并将随着所用的具体化合物、给药方式、制剂强度、给药途径以及病症的发展程度而变。此外，与所治疗的具体患者有关的因素，包括患者年龄、体重、
- 25 饮食和给药时间将导致需要调节剂量。

2. 联合治疗

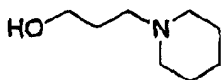
本发明化合物可以与其它治疗剂，包括 H₁ 受体拮抗剂、H₂ 受体拮抗剂和神经递质调节剂例如 SSRIs 和非选择性血清素再摄取抑制剂 (NSSRIs) 联合使用。

- 30 对于本发明药物组合物或药物组合，无论是否配制在同一组合物中，确定为了治疗和预防目的而使用的有效剂量的方法是本领域已知的。对于治疗目的，本文所用术语“联合有效量”是指在由研究人员、

兽医、医生或其它临床医师探求的组织系统、动物或人中引起生物或医药反应，包括所治疗疾病或病症的症状减轻的单独或联合的每种活性化合物或药物活性剂的量。对于预防目的(即抑制病症的开始或发展)，是指抑制个体中由研究人员、兽医、医生或其它临床医师所探求的病症的开始或发展的单独或联合的每种活性化合物或药物活性剂的量，其中所延迟的病症至少部分是通过调节一种或多种组胺受体来介导的。因此，本发明提供了两种或更多种药物的组合，其中例如(a) 每种药物以单独治疗或预防有效量施用；(b) 组合中的至少一种药物是以这样的量施用，即如果单独给药，该量不足以带来治疗或预防作用，但是当与第二种或另外的本发明药物联合给药时，该量是有治疗或预防作用的；或(c) 两种药物都是以这样的量施用，即如果单独给药，该量不足以带来治疗或预防作用，但是当一起给药时，该量是有治疗或预防作用的。类似地，三种或更多种药物的组合是可能的。联合治疗方法包括共施用包含所有活性剂的一种制剂；基本上同时施用一种以上的制剂；和施用单独配制的两种或更多种活性剂。

E. 实施例

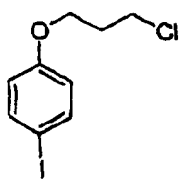
实施例 1



20 3-吡啶-1-基-丙-1-醇

将碳酸钾(24.9 g)和吡啶(130 mL)在 1:1 乙醇-水(130 mL)中的溶液用 3-溴丙-1-醇(25.0 g)处理。将所得混合物剧烈搅拌 20 小时。加入二氯甲烷(200 mL)和水(50 mL)，并用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取水相。将合并的有机萃取液干燥(硫酸镁)，并真空蒸发。将残余物进行 Kugelrohr 蒸馏(5-10 mm Hg, 120℃)，获得了本标题化合物，为无色油状物(13.9 g)。

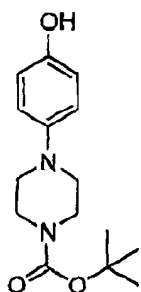
25 实施例 2



1-(3-氯-丙氧基)-4-碘-苯

- 将 4-碘苯酚(20 g)、1-溴-3-氯丙烷(18 mL)和碳酸钾(38 g)在丙酮(250 mL)中的悬浮液加热回流 16 小时，冷却至室温。将悬浮液过滤，并将滤液真空蒸发。将残余物进行 Kugelrohr 蒸馏(5-10 mm Hg, 210℃)，获得了本标题化合物，为白色固体结晶(22 g)。

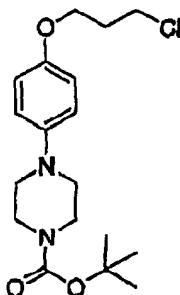
实施例 3



10 4-(4-羟基-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

- 向 1-(4-羟基苯基)哌嗪(12.0 g)在四氢呋喃(50 mL)内的溶液中滴加二碳酸二叔丁酯溶液(72 ml 的 1M 溶液)。加入饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)，并将所得混合物在室温搅拌 16 小时。用乙酸乙酯(700 ml)萃取该反应。将有机相用水(50 ml)、盐水(5 ml)洗涤，并干燥(硫酸镁)。真空除去溶剂，用己烷研制残余物，获得了本标题化合物，为棕色固体(16.3 g)。

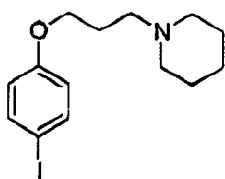
实施例 4



4-[4-(3-氯-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

- 将1-(4-(4-羟基)苯基)哌啶甲酸叔丁酯(5.0 g)、1-溴-3-氯丙烷(3.6 mL)和碳酸钾(7.4 g)在丙酮(60 mL)中的悬浮液加热回流 24 小时，冷却至室温。将悬浮液过滤，并将滤液真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(30 % 乙酸乙酯/己烷)，获得了本标题化合物，为浅黄色固体(5.3 g)。

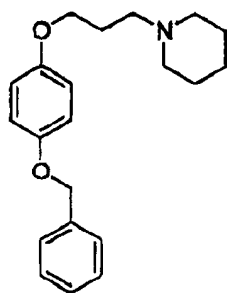
实施例 5



1-[3-(4-碘-苯氧基)-丙基]-哌啶

- 将 4-(3-氯-1-丙氧基)碘苯(5 g)、哌啶(2.2 mL)、碳酸钠(2.7 g)和碘化钾(140 mg)在正丁醇(30 mL)中的悬浮液在 105℃ 的浴中加热 18 小时。将所得混合物至室温，用水稀释(50 mL)，并用二氯甲烷萃取(2 × 20 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)，并真空蒸发。将残余物进行 Kugelrohr 蒸馏(5 mm Hg, 260℃)，获得了本标题化合物，为白色固体结晶(4.8 g)。

实施例 6



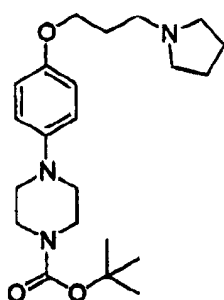
1-[3-(4-苄基氧基-苯氧基)-丙基]-哌啶

- 将 4-苄基氧基苯酚(30 g)、1-溴-3-氯丙烷(30 mL)和碳酸钾(62 g)在丙酮(400 mL)中的悬浮液加热回流 25 小时，并冷却至室温。将悬浮液过滤，并将滤液真空蒸发。将残余物重结晶(己烷)，获得了针状物(29 g)。将该物质(32 g)、哌啶(14.8 mL)、碳酸钠(18.3 g)和碘化钾(95 mg)在正丁醇(140 mL)中的悬浮液在 105℃ 的浴中加热 28 小时。将所得混

合物至室温，用水稀释(100 mL)，并用二氯甲烷萃取(3 × 100 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)，并真空蒸发。将残余物重结晶(乙醇)，获得了本标题化合物，为白色固体结晶(29 g)。

实施例 7

5

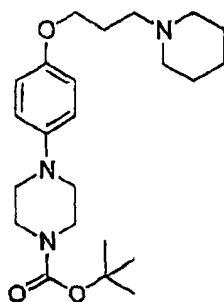


4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

10 将实施例 4 的产物(1.0 g)、吡咯烷(435 mg)、碳酸钠(297 mg)和碘化钾(9.3 mg)在正丁醇(5 mL)中的悬浮液在 100℃ 浴中加热 16 小时。将所得混合物至室温，并经由硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物(5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷)，获得了本标题化合物，为黄色固体(900 mg)。

实施例 8

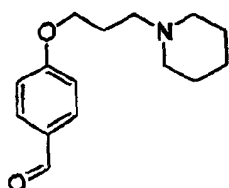
15



4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

20 将实施例 4 的产物(3.0 g)、哌啶(1.4 g)、碳酸钠(900 mg)和碘化钾(28 mg)在正丁醇(15 mL)中的悬浮液在 100℃ 的浴中加热 16 小时。将所得混合物至室温，并经由硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物(5% 2M 氨的甲醇溶液/二氯甲烷)，获得了本标题化合物，为棕色固体(2.3 g)。

实施例 9

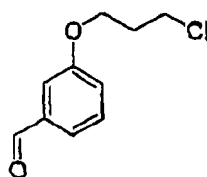


4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯甲醛

- 5 将实施例 11 的产物(10 g)、哌啶(6.5 mL)、碳酸钠(8.1 g)和碘化钾(422 mg)在 1-丁醇(60 mL)中的溶液于 105℃ 加热 18 小时,冷却至室温,用水(50 mL)稀释,并用 DCM 萃取(3 × 50 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发,获得了本标题化合物,为黄色油状物(11.5 g)。

实施例 10

10

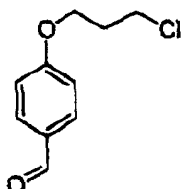


3-(3-氯-丙氧基)-苯甲醛

- 15 将 3-羟基苯甲醛(25.0 g)、1-溴-3-氯丙烷(30.4 mL)和碳酸钾(50.9 g)在丙酮(300 mL)中的悬浮液加热回流。16 小时后,将所得混合物冷却至室温,并经由硅藻土垫过滤。将该硅藻土垫用丙酮(3 × 20 mL)洗涤。将合并的滤液浓缩。通过色谱法纯化残余物(15-25% 乙酸乙酯/己烷),获得了本标题化合物,为黄色油状物(14.2 g)。

实施例 11

20



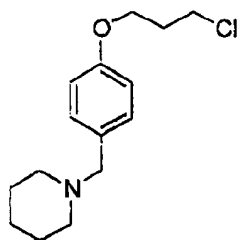
4-(3-氯-丙氧基)-苯甲醛

- 将 4-羟基苯甲醛(40 g)、1-溴-3-氯丙烷(63 mL)和碳酸钾(136 g)在丙

酮(920 mL)中的悬浮液加热回流 16 小时。过滤所得混合物，将滤液蒸发。将残余物蒸馏(0.5 mm Hg, 220℃)，获得了本标题化合物，为浅黄色油状物在静置下会结晶(46 g)。

实施例 12

5

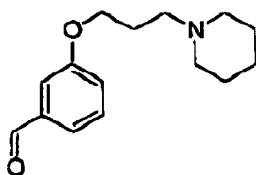


1-[4-(3-氯-丙氧基)-苄基]-哌啶

将实施例 11 的产物(5.0 g)、哌啶(3.1 mL)和乙酸(2.0 mL)在 DCE (100 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(9.3 g)处理。16 小时后，将所得混合物用水(100 mL)稀释，并用 DCM 萃取(3 × 50 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发，获得了本标题化合物，为琥珀色油状物(5.3 g)。

实施例 13

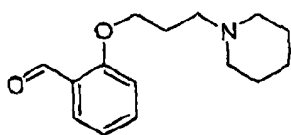
15



3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯甲醛

将实施例 10 的产物(4.16 g)、碳酸钾(5.52 g)和哌啶(5.0 mL)在 DMF (25.0 mL)中的悬浮液在 80℃ 加热 12 小时。将所得混合物倾入水(400 mL)中，用乙酸乙酯萃取(3 × 50 mL)，将合并的萃取液用硫酸钠干燥。通过色谱法纯化残余物(1 - 10% 2M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为黄色油状物(3.14 g)。

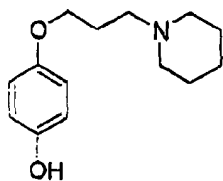
实施例 14



2-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯甲醛

将 2-羟基苯甲醛(5.43 g)、1-溴-3-氯丙烷(6.5 mL)和碳酸钾(13.11 g)在丙酮(100 mL)中的悬浮液加热回流。16 小时后，将所得混合物冷却至室温，倾入水(400 mL)中，用乙醚萃取(3 × 100 mL)。将有机相用水(3 × 50 mL)和 1M NaOH (2 × 50 mL)以及盐水洗涤。将合并的滤液浓缩。通过蒸馏(80℃, 2 mm Hg)除去过量的 1-溴-3-氯丙烷，获得了 1-(3-氯-丙氧基)-苯甲醛，为黄色油状物(8.80 g)。将该物质(4.81 g)、碳酸钾(5.04 g)和哌啶(5.0 mL)在 DMF (5.0 mL)中的悬浮液在 80℃加热 12 小时。将所得混合物倾入水(400 mL)中，用 DCM 萃取(3 × 50 mL)，将合并的萃取液用硫酸钠干燥。通过色谱法纯化残余物(1 - 10% 2M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为黄色油状物(1.53 g)。

实施例 15



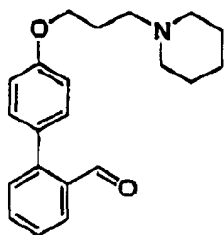
15

4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯酚

将实施例 6 的产物(2.5 g)、甲酸铵(2.7 g)和 10% 披钹炭(2.5 g)在甲醇(100 mL)中的悬浮液在 68℃的浴中加热 3 小时，并冷却至室温。将该混合物经由硅藻土过滤，并将滤液真空蒸发。加入饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取该混合物(4 × 30 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)，并真空蒸发，获得了本标题化合物，为粉红色微晶固体(1.3 g)，不用进一步纯化直接使用。将少量样本(100 mg)重结晶(乙醇)，获得了本标题化合物，为米色棱晶(68 mg)。

实施例 16

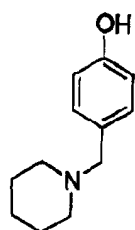
25



4'-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-联苯-2-甲醛

- 5 将实施例 5 的产物(593 mg)、四(三苯基膦)钨(0) (116 mg)和 2-甲酰基苯基硼酸(270 mg)在四氢呋喃(11 mL)中的溶液用碳酸钠(191 mg)在水(2.7 mL)中的溶液处理。将所得混合物在 65℃的浴中加热 14 小时，冷却至室温。加入乙醚(20 mL)和水(10 mL)，用乙醚萃取(2 × 20 mL)水相。将合并的有机相干燥(硫酸镁)，并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(2.5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷)，获得了本标题化合物，为浅黄色油状物(175 mg)。

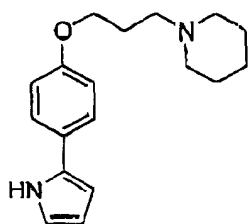
10 实施例 17



4-哌啶-1-基甲基-苯酚

- 15 4-羟基苯甲醛(10 g)、哌啶(8.9 mL)和乙酸(4.7 mL)在 DCE (200 mL)中的溶液，用三乙酰氧基硼氢化钠(24 g)处理。16 小时后，将所得混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)处理，用 DCM 萃取(5 × 100 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。用乙酸乙酯研制残余物，获得了本标题化合物，为白色固体结晶(5.5 g)。

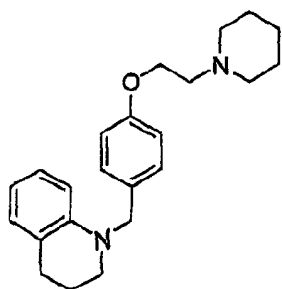
20 实施例 18



1-{3-[4-(1H-吡咯-2-基)-苄氧基]-丙基}-哌啶

向实施例 5 的产物(4 g)在四氢呋喃(30 mL)内的搅拌溶液中加入四(三苯基膦)钯(0.76 g)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟,然后用 1-(叔丁氧基羰基)吡咯-2-硼酸(2.57 g)和碳酸钠(1.29 g)在水(20 mL)中的溶液处理。将该混合物加热回流 1.5 天。减压除去四氢呋喃,用二氯甲烷将水层萃取几次。将合并的有机相干燥(硫酸钠),过滤并减压浓缩,获得了黑色油状物(5.42 g)。色谱纯化(含有 2% 三乙胺的 50% 乙酸乙酯/己烷),获得了橙红色油状物(3.63 g)。将该物质(3.63 g)溶解在甲醇(75 mL)和四氢呋喃(40 mL)的混合物中,用甲醇钠(3.12 g)处理。将该混合物在室温搅拌 12 小时,然后再加入甲醇钠(1.7 g)。在室温再搅拌 12 小时后,将该混合物减压浓缩,将残余物在乙醚与水之间分配。分离出有机层,将水层用乙醚萃取几次。将合并的有机相干燥(硫酸钠),过滤并浓缩,获得了本标题化合物(2.68 g)。

15 实施例 19



$K_i = 37 \text{ nM}$

1-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉

将 4-(2-哌啶基乙氧基)-苯甲醛(200 mg)、1,2,3,4-四氢喹啉(126 mg)和乙酸(0.11 mL)在二氯乙烷(2 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(254 mg)处理。15 小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应,用二氯甲烷萃取水相(2 × 2 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁),并真空蒸

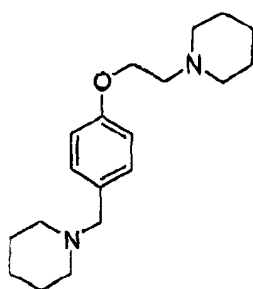
发。通过硅胶色谱纯化残余物(2% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为无色粘稠的油状物(51 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.60-6.52 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.54-2.47 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

实施例 20

5



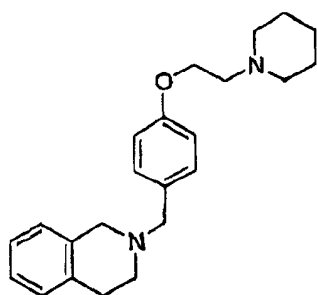
$K_i = 5.0$ nM

1-[2-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-乙基]-哌啶

10 将 4-(2-哌啶基乙氧基)-苯甲醛(200 mg)、哌啶(80 mg)和乙酸(1 ml, 由乙酸(0.5 mL)在二氯乙烷(10 mL)中制得的溶液)在二氯乙烷(1 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(254 mg)处理。17 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应, 用二氯甲烷萃取水相(2×1 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁), 并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(5% 2M 氨-甲醇/乙酸乙酯), 获得了本标题化合物, 为浅黄色油状物(69 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.38-2.30 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 8H), 1.47-1.37 (m, 4H).

15 实施例 21



$K_i = 4.0 \text{ nM}$

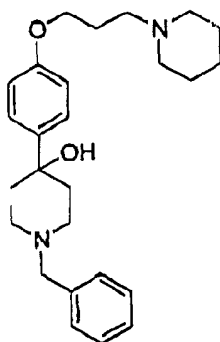
2-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉

将 1,2,3,4-四氢异喹啉(126 mg)用乙酸(1 ml, 由乙酸(1 mL)在二氯乙烷(10 mL)中制得的溶液)处理, 将所得溶液加到 4-(2-哌啶基乙氧基)-
5 苯甲醛(200 mg)中。将所得混合物用三乙酰氧基硼氢化钠(254 mg)处理。15 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应, 并用二氯甲烷萃取水相(2 × 2 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁), 并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(2% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为无色粘稠的油状物(218 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

7.31 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H),
4.12 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.90 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.81-2.71 (m, 4H),
10 2.56-2.47 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H).

实施例 22



$K_i = 0.9 \text{ nM}$

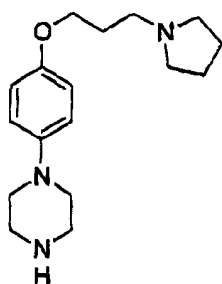
1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇

15 将实施例 5 的产物(297 mg)在四氢呋喃(2 mL)中的溶液在干冰/丙酮

浴中冷却，并用正丁基锂(0.44 ml 2.5 M 己烷溶液)处理。30 分钟后，将所得溶液用 1-苄基-4-哌啶酮(0.19 mL)在四氢呋喃(1 mL)中的溶液处理。15 分钟后，将该反应温热至室温，并用水(3 mL)中止反应。真空除去挥发物，用乙醚萃取(3 × 5 mL)残余物。将合并的有机相干燥(硫酸镁)，并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(3% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷)，获得了本标题化合物，为白色微晶固体(80 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.42-7.22 (m, 7H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 7H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H)

实施例 23



$K_i = 1.3$ nM

10

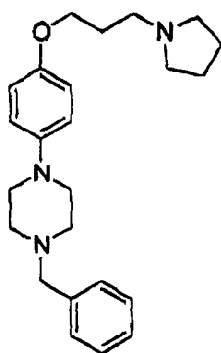
1-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪盐酸盐

将实施例 7 的产物(300 mg)在二氧杂环己烷(5 mL)中的溶液用 4N 氯化氢的二氧杂环己烷溶液(2 mL)处理 48 小时。真空除去挥发物，用乙醚研制残余物，获得了本标题化合物，为乳白色固体(230 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): 7.35-7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05-7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.60(bs, 8H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H)

15

实施例 24



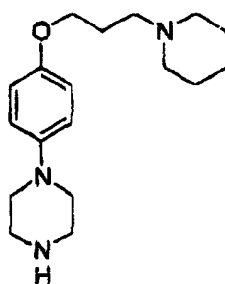
$K_i = 1.3 \text{ nM}$

1-苄基-4-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪

- 将实施例 23 的产物(148 mg)、苯甲醛(520 mg)和乙酸(25 mg)在二氯乙烷(3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(121 mg)处理。14 小时后，
- 5 用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应，并用二氯甲烷(120 mL)萃取水相。将有机相干燥(硫酸镁)，并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷)，获得了本标题化合物，为浅黄色固体(8 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.24 (m, 5H), 6.94-6.81 (m, 4H), 3.96 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H).

10 实施例 25



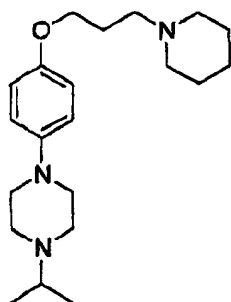
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪盐酸盐

- 将实施例 8 的产物(520 mg)在二氧杂环己烷(6 mL)中的溶液用 4N 氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4 mL)处理 48 小时。真空除去挥发物，用乙醚研制残余物，获得了本标题化合物，为乳白色固体(750 mg)。
- 15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): 7.16-7.14 (d, J = 9.0 Hz, 5H), 6.84-6.96 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.67-2.21 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 1H).

实施例 26



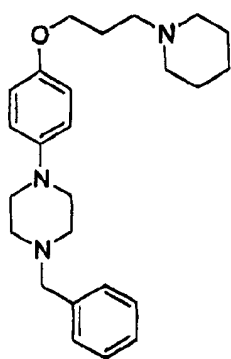
$K_i = 0.3 \text{ nM}$

5 1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪

将实施例 25 的产物(122 mg)、丙酮(23 mg)和乙酸(19 mg)在二氯乙烷(3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(96 mg)处理。14 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应, 并用二氯甲烷萃取水相(120 mL)。将有机相干燥(硫酸镁), 并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为白色固体(31 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.91-6.87 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.39 (bs, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

实施例 27



$K_i = 3.0 \text{ nM}$

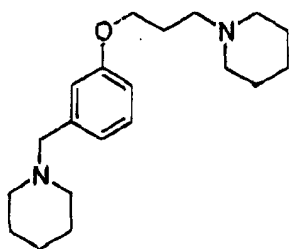
1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-哌嗪

5 将实施例 25 的产物(151 mg)、苯甲醛(54 mg)和乙酸(24 mg)在二氯乙烷(3 mL)中溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(119 mg)处理。14 小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应,并用二氯甲烷萃取水相(120 mL)。将有机相干燥(硫酸镁),并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷),获得了本标题化合物,为乳白色固体(73 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.24 (m, 5H), 6.89-6.80 (m, 4H), 3.94 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.39 (bs, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H).

实施例 28

10



$K_i = 0.3 \text{ nM}$

4-[3-(3-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉二盐酸盐

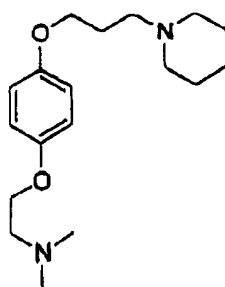
15 将实施例 10 的产物(1.0 g)、哌啶(0.55 mL)和乙酸(0.29 mL)在 DCE (10 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(1.5 g)处理。16 小时后,加入饱和碳酸氢钠水溶液。将所得混合物用 DCM 萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发,将所得物质溶解在正丁醇(20 mL)中,用哌啶(0.65 mL)、碳酸钠(800 mg)和碘化钾(42 mg)处理,并加热至 105

5 ℃。16 小时后，将该反应冷却至室温，用水(10 mL)处理，并用 DCM 萃取(3 × 20 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。用乙醚(20 mL)处理残余物，并过滤。将滤液依次用氯化氢(2.5 ml 2 M 乙醚溶液)和甲醇(3 mL)处理。将所得溶液搅拌 1 小时，并蒸发。加入甲醇(10 mL)，将所得悬浮液加热以溶解所有固体。将该混合物冷却至室温，缓慢地加入乙醚(30 mL)。过滤，获得了本标题化合物，为无定形白色粉末(0.74 g)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄):

7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.47 (d, J = 7.6 Hz, 10H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 8H), 1.45-1.42 (m, 4H).

10 实施例 29



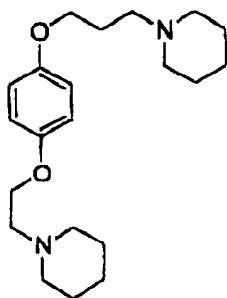
$K_i = 2.3 \text{ nM}$

二甲基-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯氧基]-乙基}-胺

15 将实施例 15 的产物(217 mg)、2-哌啶基乙-1-醇(119 mg)和以聚合物为载体的三苯基磷(613 mg, 3 mmol/g 磷含量)在二氯甲烷(4 mL)中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(318 mg)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液处理。将所得混合物搅拌 3 小时并过滤。通过色谱法纯化滤液(2% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷)，获得了本标题化合物，为白色蜡状固体(58 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.86-6.79 (m, 4H), 4.01 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51-2.37 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

20 实施例 30



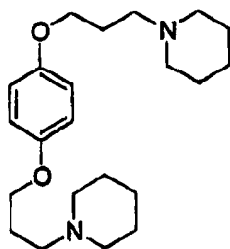
$K_i = 0.4 \text{ nM}$

1-{3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

5 将实施例 15 的产物(217 mg)、2-哌啶基乙-1-醇(119 mg)和以聚合物为载体的三苯基膦(613 mg, 3 mmol/g 磷含量)在二氯甲烷(4 mL)中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(318 mg)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液处理。将所得混合物搅拌 3 小时并过滤。通过色谱法纯化滤液(2% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为白色蜡状固体(58 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.82 (s, 4H), 4.05 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.53-2.30 (m, 10 H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 8H), 1.49-1.39 (m, 4H)。

10 实施例 31



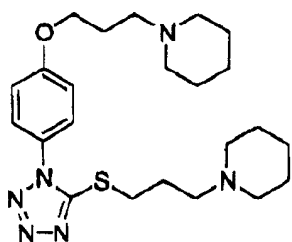
$K_i = 0.5 \text{ nM}$

1-{3-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

15 将实施例 15 的产物(132 mg)、1-(3-羟基丙基)哌啶(132 mg)和以聚合物为载体的三苯基膦(613 mg, 3 mmol/g 磷含量)在二氯甲烷(4 mL)中的溶液用偶氮二甲酸二叔丁酯(318 mg)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液处理。将所得混合物搅拌 3 小时并过滤。通过色谱法纯化滤液(2% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为蜡状固体(39 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 6.81 (s, 4H), 3.94 (t, $J = 3.94$, 4H), 2.49-2.34 (m, 12H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.63-1.55 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 4H).

实施例 32



$K_i = 0.5 \text{ nM}$

5

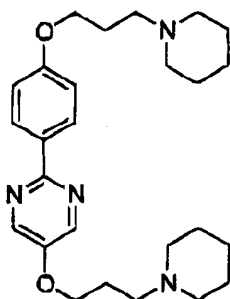
1-(3-{4-[5-(3-哌啶-1-基-丙基硫基)-四唑-1-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶

将 1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-硫醇(175 mg)、实施例 1 的产物(256 mg)和以聚合物为载体的三苯基膦(600 mg, 3 mmol/g 磷含量)在二氯甲烷(5 mL)中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(456 mg)处理。将所得混合物搅拌 24 小时并过滤。通过色谱法纯化滤液(5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(25 mg)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.40-7.35 (m, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 4.00 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.33 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 10H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 8H), 1.40-1.35 (m, 4H).

实施例 33



$K_i = 13 \text{ nM}$

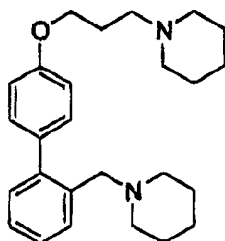
15

5-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-咪唑

- 将 2-(4-羟基苯基)-5-咪唑醇(169 mg)、实施例 1 的产物(256 mg)和以聚合物为载体的三苯基膦(600 mg, 3 mmol/g 磷含量)在二氯甲烷(5 mL)中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(456 mg)处理。将所得混合物搅拌 24 小时并过滤。通过色谱法纯化滤液(5% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷),
- 5 获得了本标题化合物, 为白色固体(6.7 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.24 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.60-2.36 (m, 12H), 2.07-2. (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 6H), 1.61-1.55 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 4H).

实施例 34



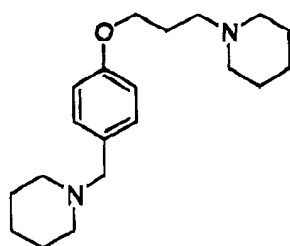
$K_i = 1.5$ nM

- 10 1-[3-(2'-哌啶-1-基甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-哌啶

- 将实施例 16 的产物(75 mg)用 1 ml 由哌啶(0.28 mL)和乙酸(0.29 mL)在二氯乙烷(10 mL)中制备的溶液处理。将所得溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(68 mg)处理。16 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中止该反应, 并用二氯甲烷萃取水相(3×1 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁), 并真空蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物(4% 2M 氨-甲醇/二氯甲烷), 获得了
- 15 本标题化合物, 为无色油状物(43 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.52 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 5H), 6.92 (d, $J = 6.92$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.54-2.25 (m, 10H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.64-1.35 (m, 12H).

实施例 35



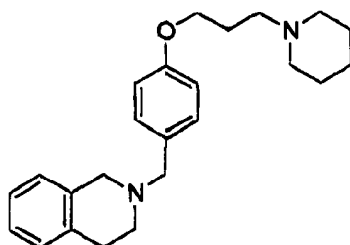
$K_i = 0.3 \text{ nM}$

1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶

将实施例 12 的产物(6.13 g)、哌啶(3.0 mL)、碳酸钠(3.6 g)和碘化钾(190 mg)在正丁醇(50 mL)中的溶液在 105℃ 加热 21 小时, 冷却至室温, 用水(50 mL)处理。将所得混合物用 DCM 萃取(4 × 50 mL), 将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(5% 2M 氨的甲醇溶液/甲醇), 获得了本标题化合物, 为蜡状固体(3.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.48-2.31 (m, 10H), 2.00-1.92 (m, 2H); 1.62-1.52 (m, 8H), 1.47-1.38 (m, 4H).

实施例 36

10



$K_i = 0.7 \text{ nM}$

2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉

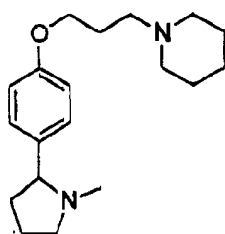
将实施例 11 的产物(1.0 g)、1,2,3,4-四氢-异喹啉(0.069 mL)和乙酸(0.29 mL)在 DCE (10 mL)中溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(1.5 g)处理。16 小时后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液。将所得混合物用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发, 将所得物质溶解在正丁醇(20 mL)中, 用哌啶(0.65 mL)、碳酸钠(800 mg)和碘化钾(42 mg)处理, 并加热至 105℃。16 小时后, 将该反应冷却至室温, 用水(10 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 20 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。将残

余物用乙醚(20 mL)处理并过滤。将滤液依次用氯化氢(2.5 ml 2 M 乙醚溶液)和甲醇(3 mL)处理。将所得溶液搅拌 1 小时, 并蒸发。将残余物真空干燥, 加入乙醚, 然后加入足够的甲醇以引起形成沉淀。过滤, 获得了本标题化合物, 为无定形粉红色粉末(0.86 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 4H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.53-2.37 (m, 6H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H).

5

实施例 37



$K_i = 0.4 \text{ nM}$

1-{3-[4-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

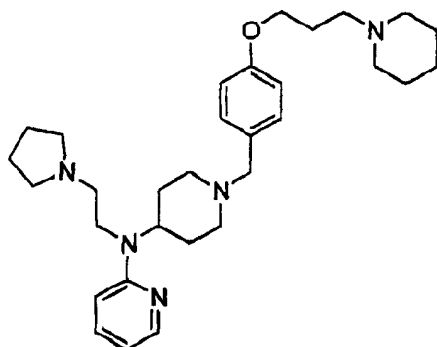
10 将在乙醚(10 mL)中的实施例 5 的产物(0.345 g)冷却至 -78°C , 用正丁基锂(0.5 mL, 2.5 M 己烷溶液)处理, 并在 -78°C 搅拌 10 分钟, 然后将该反应混合物温热至 0°C 并保持 2 - 3 分钟, 之后再冷却至 -78°C 。向该冷的溶液中加入 N-甲基吡咯烷酮(0.099 g), 将该反应混合物温热至室温。单独制备硼氢化钠(0.04 g)和三氟乙酸(0.08 mL)在二乙基乙醚(5 mL)

15 中的溶液, 并在快速搅拌下将该反应混合物滴加到该溶液中。75 分钟后, 将该反应混合物用 20% 碳酸钠处理, 用乙酸乙酯萃取($3 \times 25 \text{ mL}$)。合并有机萃取液, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物, (4% 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物(0.03 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.21(d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.98 (t, $J = 6.3, 6.56$ Hz, 2 H), 3.20 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 2.95 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 2.17-2.57 (m, 7 H), 2.11 (s, 3 H), 1.95 (m, 3 H), 1.74 (m, 3 H), 1.57 (m, 4 H), 1.37-1.48 (m, 2 H).

20

实施例 38



$K_i = 1.2 \text{ nM}$

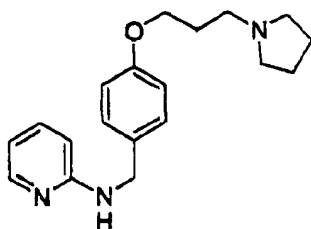
{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺

- 5 将实施例 9 的产物(30 mg)、哌啶-4-基-吡啶-2-基-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺(29.8 mg)和乙酸(0.015 mL)在 DCM (1 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(38 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-10% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了
- 10 本标题化合物, 为无色油状物(26 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.12

(m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.53-6.47 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.99 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.62 (m, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 5H), 1.75 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.44 (m, 2H).

实施例 39



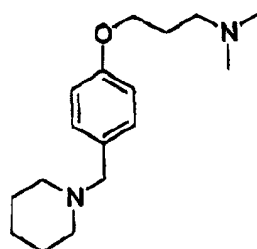
$K_i = 4.5 \text{ nM}$

- 15 吡啶-2-基-[4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

将 4-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-苯甲醛(0.51 g)、2-氨基吡啶(0.24 g)和乙酸(0.13 mL)在 DCM (7 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(650 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(10 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-4% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,黄白色固体(500 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.09 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.41 (d, $J=5.5$, 2H), 4.01 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 4H).

实施例 40



$K_i = 5.7$ nM

10

二甲基-[3-(4-吡啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-胺

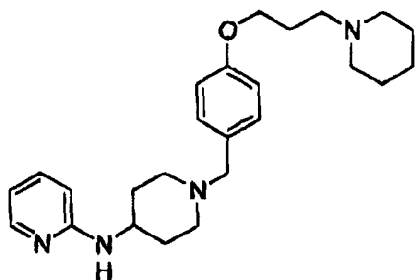
将 3-二甲基氨基-1-丙醇(0.178 mL)、实施例 17 的产物(191 mg)、以聚合物作为载体的三苯基膦(667 mg; 装载量: 3 mmol/g)和偶氮二甲酸二叔丁酯(345 mg)在 DCM (15 mL)中的悬浮液振摇 16 小时。经由硅藻土垫过滤所得混合物,用 DCM 洗涤(3 × 3 mL)。将合并的滤液浓缩。通过色谱法纯化残余物(1-6% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(90 mg)。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.44 (t, $J = 7.4$, 2H), 2.35 (bs, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H).

实施例 41

20



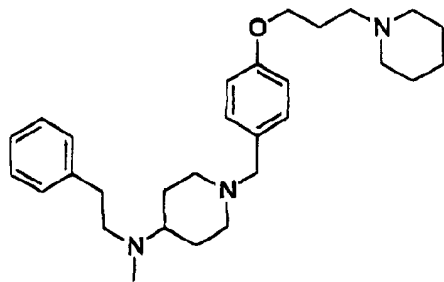
$K_i = 0.8 \text{ nM}$

{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苜基]-哌啶-4-基}-吡啶-2-基-胺

5 将实施例9的产物(240 mg)、哌啶-4-基-吡啶-2-基-胺(166 mg)和乙酸(0.12 mL)在DCM (5 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16小时后,将所得混合物用10%氢氧化钠(7 mL)处理,用DCM萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(188 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.06 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.34 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (br, m, 1H), 3.99 (t, $J=6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.47 (br, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.44 (m, 2H).

10 实施例42



$K_i = 1.1 \text{ nM}$

15 甲基-苜乙基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苜基]-哌啶-4-基}-胺

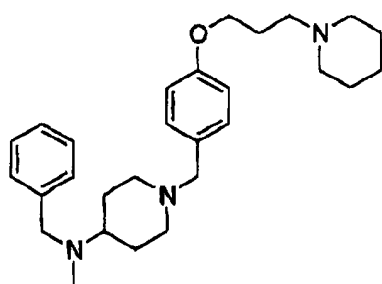
将实施例9的产物(152 mg)、甲基-苜乙基-哌啶-4-基-胺(128 mg)和乙酸(0.11 mL)在DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(190 mg)

处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(148 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 5H), 6.83 (j, J=8.6 Hz, 2H), 3.99 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.44 (m, 2H).

5

实施例 43



$K_i = 0.5 \text{ nM}$

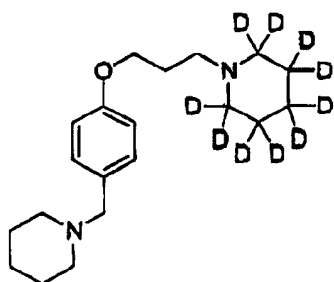
苄基-甲基-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-胺

10 将实施例 9 的产物(155 mg)、苄基-甲基-哌啶-4-基-胺(123 mg)和乙酸(0.11 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(190 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(155 mg)。

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.31-7.28 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.44 (m, 2H)

实施例 44

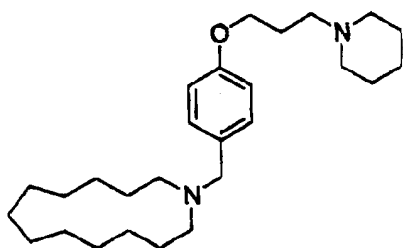


$K_i = 0.5 \text{ nM}$

1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-十氘-哌啶

- 5 将实施例 12 的产物(1.0 g)、全氘哌啶(0.58 mL)、碳酸钠(3.6 g)和碘化钾(30 mg)在 1-丁醇(15 mL)中的悬浮液在 105℃ 加热 16 小时，冷却至室温，用水稀释(6 mL)，用 DCM 萃取(3 × 12 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为黄色油状物(872 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.38-2.28 (br s, 4 H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H).
- 10

实施例 45



$K_i = 2.5 \text{ nM}$

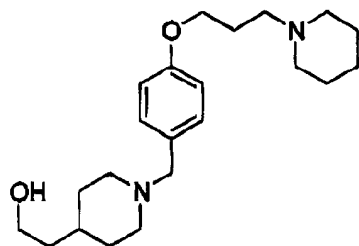
1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-氮杂环十三烷

- 15 将实施例 9 的产物(175 mg)、十二亚甲基胺(143 mg)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(140

mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.50-2.31 (m, 10 H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.34 (m, 22 H).

实施例 46



$K_i = 1.2$ nM

5

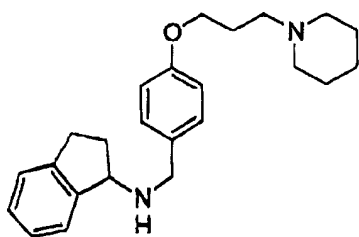
2-[1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基]-乙醇

将实施例 9 的产物(175 mg)、4-羟基乙基哌啶(101 mg)、(143 mg) 和乙酸(0.02 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(80 mg)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 7H), 2.01-1.86 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.31-1.20 (m, 2H).

实施例 47



$K_i = 1.0$ nM

15

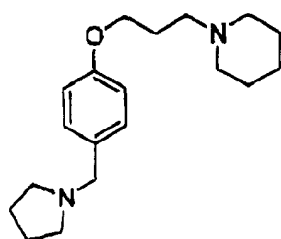
二氢茛-1-基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

将实施例9的产物(175 mg)、1-氨基二氢茛(0.10 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2.5 % 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(119 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H)

实施例 48

10



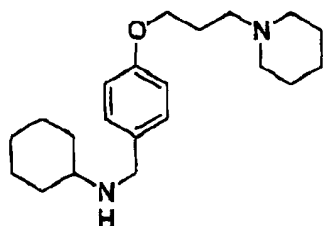
$K_i = 1.2$ nM

1-[3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苄氧基)-丙基]-哌啶

将实施例9的产物(175 mg)、吡咯烷(0.07 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(27 mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.0 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.50-2.32 (m, 10H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H)。

实施例 49

20



$K_i = 1.0 \text{ nM}$

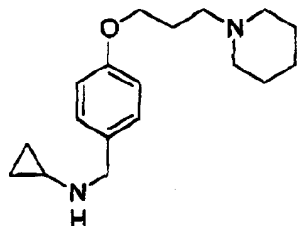
环己基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

- 5 将实施例 9 的产物(175 mg)、氨基环己烷(0.09 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2.5 % 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(84 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.21 (d, $J=8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 7H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.30-1.04 (m, 5H).

10

实施例 50



$K_i = 1.0 \text{ nM}$

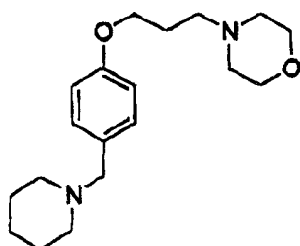
环丙基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

- 15 将实施例 9 的产物(175 mg)、氨基环丙烷(0.05 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(4 % 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(113

mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.45-0.34 (m, 4H).

实施例 51



$K_i = 4.0$ nM

5

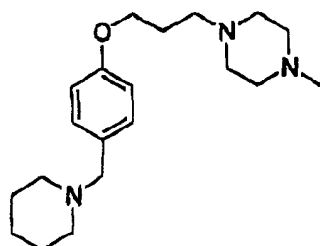
4-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-吗啉

将实施例 12 的产物(268 mg)、吗啉(0.11 mL)、碳酸钠(159 g)和碘化钾(8.3 mg)在 1-丁醇(4 mL)中的悬浮液在 105℃加热 16 小时, 冷却至室温, 用水稀释(2 mL), 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为黄色油状物(93 mg)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.54-2.44 (m, 6H), 2.34 (br s, 4H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H).

实施例 52



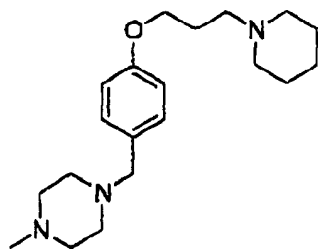
$K_i = 25$ nM

15

1-甲基-4-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌嗪

- 将实施例 12 的产物(268 mg)、N-甲基哌嗪(0.14 mL)、碳酸钠(159 g)和碘化钾(8.3 mg)在 1-丁醇(4 mL)中的悬浮液在 105℃加热 16 小时，冷却至室温，用水稀释(2 mL)，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(4% 2 M 氨的甲醇溶液 /DCM)，获得了本标题化合物，为黄色油状物(86 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.53-2.30 (m, 14H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 2H).

实施例 53



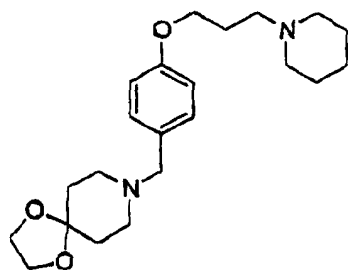
$K_i = 2.5 \text{ nM}$

- 10 1-甲基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪

- 将实施例 9 的产物(175 mg)、N-甲基哌嗪(0.09 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(4% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(79 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 14 H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 54



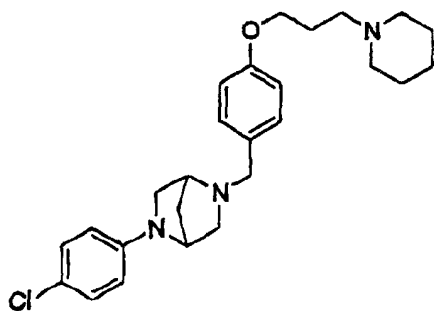
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

8-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷

将实施例9的产物(175 mg)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]-癸烷(112 mg)和乙酸(0.01 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(68 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.53-2.35 (m, 10H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

10 实施例 55



$K_i = 1.4 \text{ nM}$

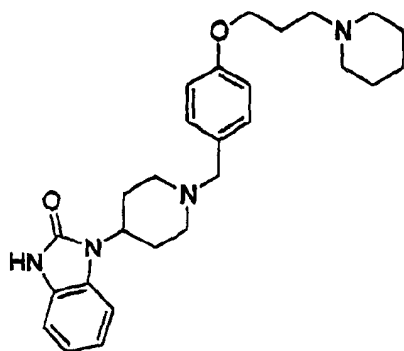
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷

15 将实施例9的产物(175 mg)、2-苯基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷氢溴酸盐(162 mg)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)

处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(111 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.15 (br s, 1H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 9.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 9.6, 1.1 Hz, 1H), 2.48-2.35 (m, 5H), 2.05-1.83 (m, 5H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

5 实施例 56

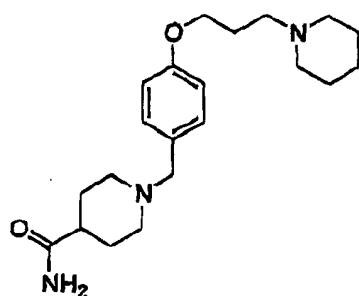


$K_i = 1.5 \text{ nM}$

1- $\{1-[4-(3\text{-哌啶-1-基-丙氧基})\text{-苄基}]\text{-哌啶-4-基}\}$ -1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮
 将实施例 9 的产物(175 mg)、1-哌啶-4-基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮
 10 (170 mg)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化
 钠(210 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处
 理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通
 过色谱法纯化残余物(2.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化
 合物，为无色油状物(111 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.47 (br s, 1H),
 7.30-7.23 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H),
 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.52-2.30 (m, 8H), 2.15 (dd,
 15 J = 12, 12 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.48-
 1.40 (m, 2H).

实施例 57



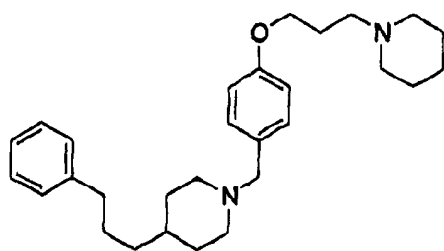
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-甲酸酰胺

- 5 将实施例 9 的产物(175 mg)、哌啶-4-甲酸酰胺(100 mg)和乙酸(0.1 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物
- 10 (84 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.99 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H)。

实施例 58



$K_i = 1.9 \text{ nM}$

15 1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-4-(3-苯基-丙基)-哌啶

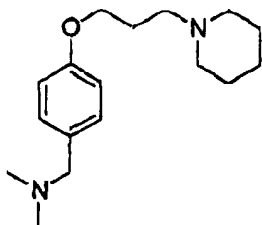
将实施例 9 的产物(175 mg)、4-(3-苯基-丙基)-哌啶(158 mg)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处

理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(107 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.13 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.57 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 8H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 5H).

5

实施例 59



$K_i = 2.0 \text{ nM}$

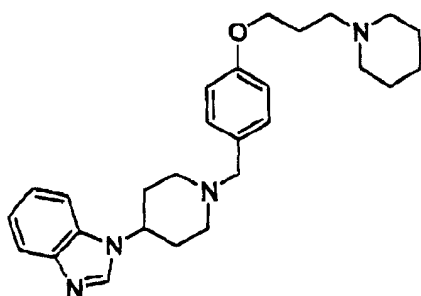
二甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

10 将实施例 9 的产物(175 mg)、二甲基胺盐酸盐(64 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物

15 (70 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H).

实施例 60



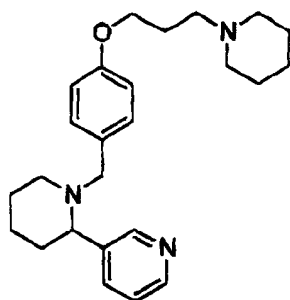
$K_i = 2.0 \text{ nM}$

1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-1H-苯并咪唑

将实施例 9 的产物(82 mg)、1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑(62 mg)和乙酸(0.03 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(110 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(81 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.98 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 6.87 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 2.21-2.10 (m, 5H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

10 实施例 61



$K_i = 2.0 \text{ nM}$

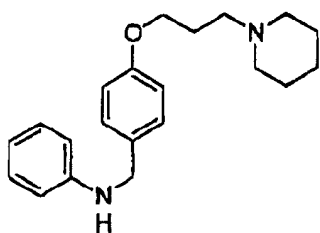
1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶

将实施例 9 的产物(174 mg)、1,2,3,4,5,6-六氢-[2,3']联吡啶(111 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(240 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色

谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DOM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(112 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.63 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) 6.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.79 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 2.01-1.98 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H) 1.63-1.51 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H)。

实施例 62



$K_i = 7.0$ nM

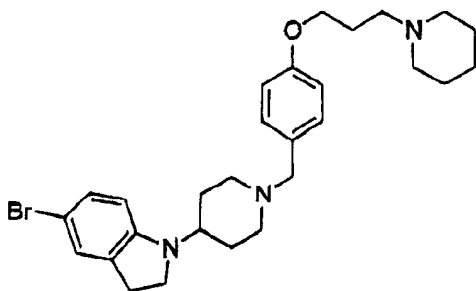
5

苯基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

将实施例 9 的产物(277 mg)、苯胺(108 mg)和乙酸(0.07 mL)在 DCM (5 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(340 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(10 mL)处理, 用 DCM 萃取(3×10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(256 mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.94 (br, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H)。

10

实施例 63



$K_i = 3.0$ nM

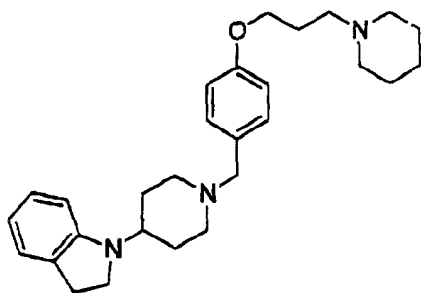
5-溴-1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶

将实施例 9 的产物(93 mg)和 5-溴-1-哌啶-4-基-2,3-二氢-1H-吡啶*2 TFA (191 mg)在 DCM (2 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(150 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(79 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.37 (7, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.90 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 8H), 1.50-1.43 (m, 2H)。

实施例 64

10



$K_i = 2.0$ nM

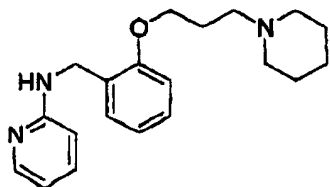
1-{1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-基}-2,3-二氢-1H-吡啶

将实施例 9 的产物(112 mg)和 1-哌啶-4-基-2,3-二氢-1H-吡啶 × 2TFA (194 mg)在 DCM (2 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(150 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(78 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.59 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.39(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.93 (t, $J=8.3$ Hz,

2H), 2.54 (m, 2H), 2.47 (br, 4H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H).

实施例 65



$K_i = 100 \text{ nM}$

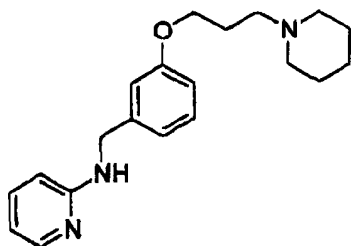
5 [2-(3-(哌啶-1-基-丙氧基)-苄基)-吡啶-2-基-胺

将 2-(3-(哌啶-1-基-丙氧基)-苄甲醛(269 mg)、2-氨基吡啶(110 mg)和乙酸(0.07 mL)在 DCM (5 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(410 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(6 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(128 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.07 (m, 1H),

7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.48 (d, $J=5.6$, 2H), 4.04 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 66



$K_i = 8.0 \text{ nM}$

15

[3-(3-(哌啶-1-基-丙氧基)-苄基)-吡啶-2-基-胺

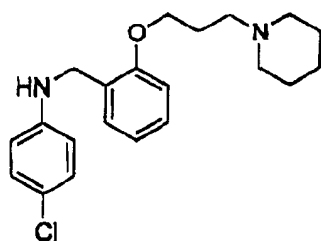
将实施例 13 的产物(262 mg)、2-氨基吡啶(104 mg)和乙酸(0.07 mL)在 DCM (5 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(410 mg)处理。16 小时

后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(6 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5 % 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(114 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.10 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.46 (d, J=5.6, 2H); 3.98 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.41 (br, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

5

实施例 67



K_i = 1500 nM

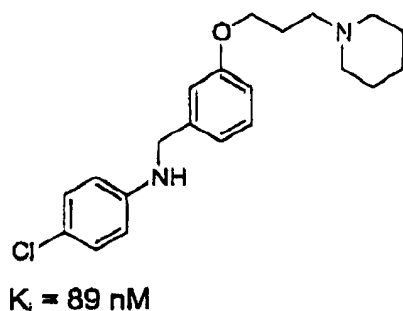
(4-氯-苯基)-[2-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

10 将 2-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯甲醛(266 mg)、4-氯苯胺(146 mg)和乙酸(0.07 mL)在 DCM (5 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(400 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(6 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5 % 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无

15 色油状物(246 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J=5.6, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.05 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.37 (br, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

实施例 68

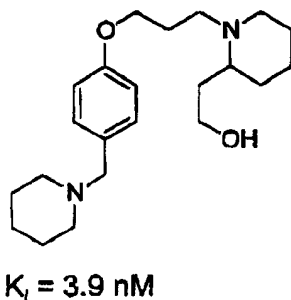


(4-氯-苯基)-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

5 将实施例 13 的产物(268 mg)、4-氯苯胺(145 mg)和乙酸(0.07 mL)在 DCM (5 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(400 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(6 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(154 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.24 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.54 (d, $J=8.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.26 (d, $J=5.6$, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (br, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

10 实施例 69

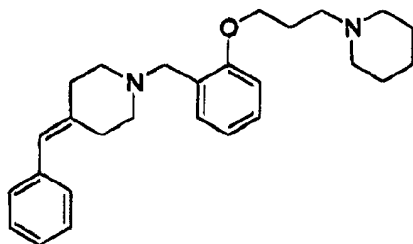


2-{1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶-2-基}-乙醇

15 将实施例 12 的产物(268 mg)、2-羟基乙基哌啶(168 mg)、碳酸钠(159 g)和碘化钾(8.3 mg)在 1-丁醇(4 mL)中的悬浮液在 105 °C 加热 16 小时, 冷却至室温, 用水稀释(2 mL), 用 DCM 萃取(3 × 5 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(4% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色玻璃状固体(53 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.75-1.35 (m, 14H).

实施例 70



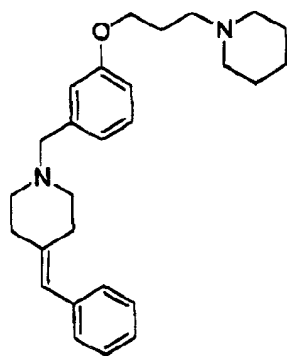
$K_i = 380$ nM

1-{3-[2-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

- 5 将 2-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯甲醛(212 mg)、4-亚苄基-哌啶(154 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(6 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物,
- 10 物, 为无色油状物(148 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.00 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 6H), 2.44-2.37 (m, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 71



$K_i = 1.8$ nM

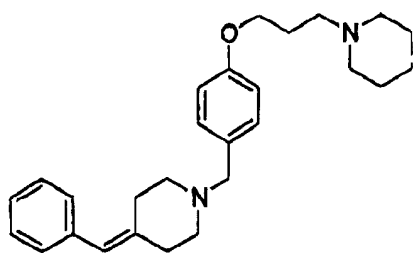
1-{3-[3-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

将实施例 13 的产物(210 mg)、4-亚苄基-哌啶(153 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(6 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(189 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.30 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.00 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.55-2.46 (m, 6H), 2.45-2.37 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 72

10



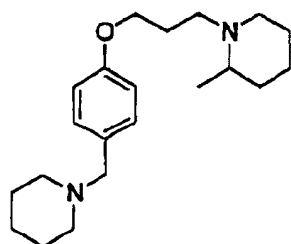
$K_i = 1.3$ nM

1-{3-[4-(4-亚苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

将实施例 9 的产物(204 mg)、4-亚苄基-哌啶(145 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(300 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1 to 5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(308 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.30 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.99 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.54-2.44 (m, 6H), 2.43-2.35 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.74 (br, 1H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

20 实施例 73



$K_i = 1.1 \text{ nM}$

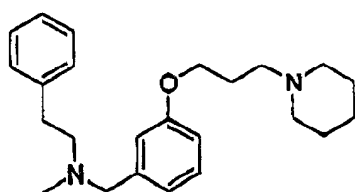
2-甲基-1-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-哌啶

5 将实施例 17 (176 mg)、3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙-1-醇(145 mg)和以聚合物作为载体的三苯基膦(613 mg; 装载量: 3 mmol/g)在 DCM (5 mL) 中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(316 mg)处理。2 小时后, 过滤所得混合物, 将滤液蒸发。通过色谱法纯化残余物(2.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(60 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20

(d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 5H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 8H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.07 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 3H).

10 实施例 74



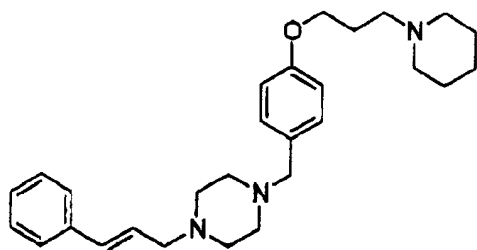
$K_i = 3.0 \text{ nM}$

甲基-苄乙基-[3-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

15 将实施例 13 的产物(103 mg)、甲基-苄乙基-胺(56 mg)和乙酸(0.03 mL)在 DCM (2 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(150 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(26 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.97 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (br, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 75



5

 $K_i = 1.6$ nM

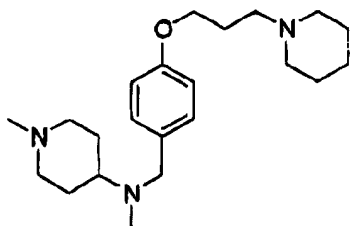
1-(3-苯基-烯丙基)-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪

将实施例 9 的产物(215 mg)、1-(3-苯基-烯丙基)-哌嗪(176 mg)和乙酸(0.06 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(303 mg)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.31-6.23 (m, 1H), 3.98 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 12H), 1.67 (br, 1H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

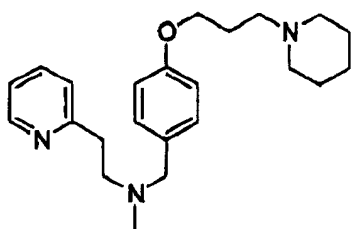
实施例 76



15

 $K_i = 1.1$ nM

实施例 78



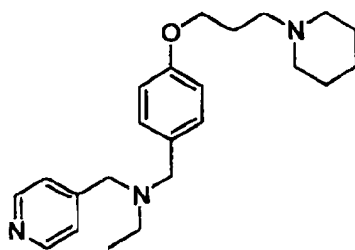
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

甲基-[4-(3-吡啶-1-基-丙氧基)-苄基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺

- 5 将实施例 9 的产物(256 mg)、甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺(143 mg)和乙酸(0.06 mL)在 DCM (4 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(330 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理,用 DCM 萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,
- 10 物,为无色油状物(325 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.51 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.39 (br, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 79



$K_i = 1.3 \text{ nM}$

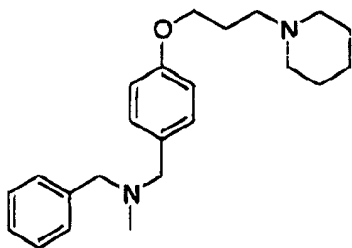
- 15 乙基-[4-(3-吡啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-4-基甲基-胺

将实施例 9 的产物(222 mg)乙基-吡啶-4-基甲基-胺(122 mg)和乙酸(0.06 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理,用 DCM 萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯

化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(246 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.51 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.40 (br, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

实施例 80



$K_i = 1.0$ nM

5

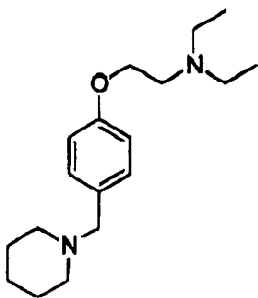
苄基-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

将实施例 9 的产物(218 mg)、苄基甲基胺(108 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(300 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(269 mg).

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 5H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.50-2.31 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 81



$K_i = 140$ nM

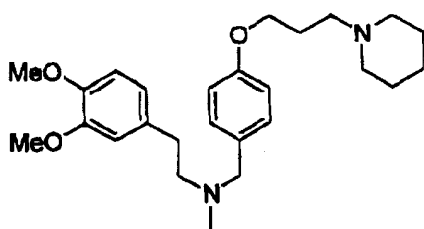
15

二乙基-[2-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-乙基]-胺

将实施例 17 的产物(176 mg)、2-二乙基氨基-乙醇(0.12 mL)和以聚合物作为载体的三苯基膦(613 mg; 装载量: 3 mmol/g)在 DCM (5 mL) 中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(316 mg)处理。2 小时后, 过滤所得混合物, 将滤液蒸发。通过色谱法纯化残余物(3% 2 M 氨的甲醇溶液 /DCM), 获得了本标题化合物, 为浅黄色油状物(37 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.63 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

实施例 82



10 $K_i = 1.6$ nM

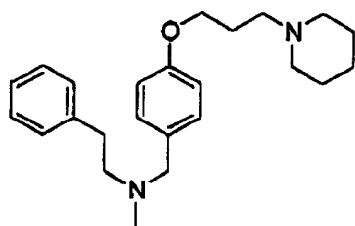
[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

将实施例 9 的产物(214 mg)、[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-甲基-胺(170 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(300 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3×10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液 /DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(350 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85-6.69 (m, 5H), 3.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 83

20



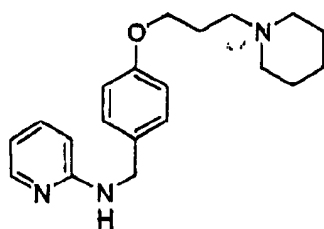
$K_i = 1.7 \text{ nM}$

甲基-苄基-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

5 将实施例 9 的产物(208 mg)、甲基-苄基-胺(113 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(300 mg)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 5H), 6.83 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 84



$K_i = 5.0 \text{ nM}$

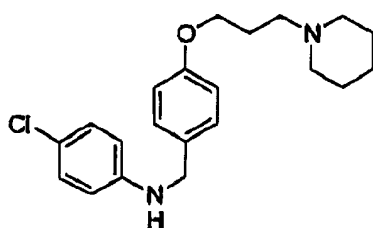
[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡啶-2-基-胺

15 将实施例 9 的产物(0.51 g)、2-氨基吡啶(0.24 g)和乙酸(0.12 mL)在 DCM (7 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(650 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(10 mL)处理, 用 DCM 萃取($3 \times 10 \text{ mL}$)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-4% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为灰白色固体(440

mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.05 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.37 (d, J=5.6, 2H), 3.95 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (br, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H).

实施例 85



K_i = 23 nM

5

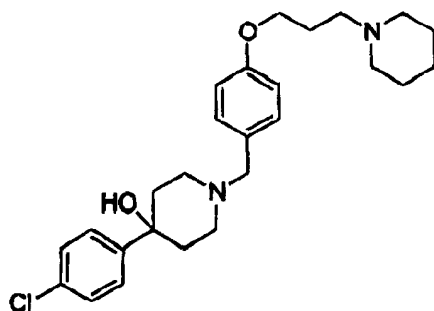
(4-氯-苄基)-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-胺

将实施例 9 的产物(260 mg)、4-氯苄胺(180 mg)和乙酸(0.06 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(360 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(168 mg)。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.21 (d, J=4.7, 2H), 3.99 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.52-2.38 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).

实施例 86



K_i = 1.8 nM

15

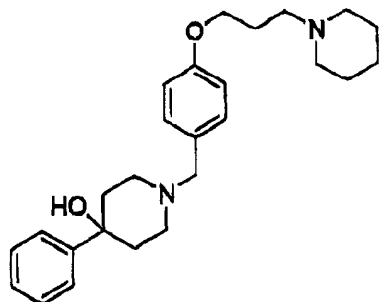
4-(4-氯-苄基)-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇

将实施例 9 的产物(200 mg)、4-(4-氯-苄基)-哌啶-4-醇(170 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(300 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(203 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 3.99 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 8H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).

实施例 87

10



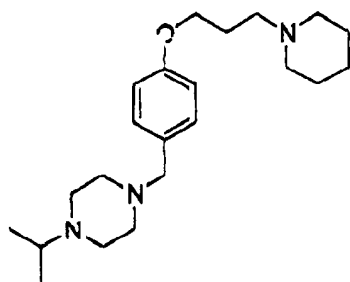
$K_i = 1.0$ nM

4-苄基-1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇

将实施例 9 的产物(210 mg)、4-苄基-哌啶-4-醇(150 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为无色油状物(225 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.54-7.49 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.88-6.84 (m, 2H), 3.99 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 8H), 2.15 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

实施例 88



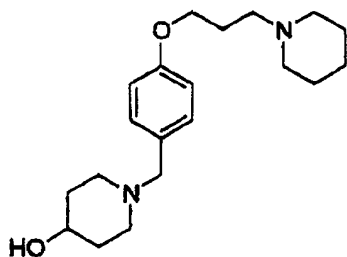
$K_i = 2.0 \text{ nM}$

1-异丙基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪

- 5 将实施例 9 的产物(200 mg)、1-异丙基-哌嗪(100 mg)和乙酸(0.05 mL)在 DCM (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(290 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(5 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 10 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1-5 % 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(225
- 10 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J=6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (br, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.39 (br, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.5 \text{ Hz}$, 6H).

实施例 89



$K_i = 0.6 \text{ nM}$

15

1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌啶-4-醇

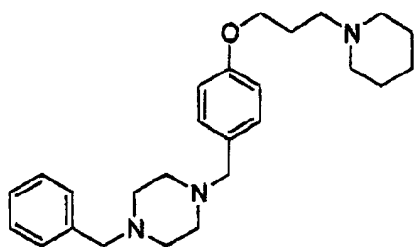
- 将实施例 9 的产物(175 mg)、4-羟基哌啶(79 mg)和乙酸(0.01 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(231 mg)处理。16 小时

后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(6% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为白色结晶固体(63 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 6H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.47-1.40 (m, 2H).

5

实施例 90



$K_i = 0.9$ nM

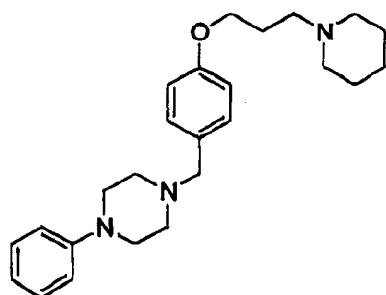
1-苄基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪

10 将实施例 9 的产物(175 mg)、1-苄基哌嗪(0.14 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后, 将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理, 用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM), 获得了本标题化合物, 为白色固体(63 mg)。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.17 (m, 7H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.52-2.35 (m, 14 H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

实施例 91



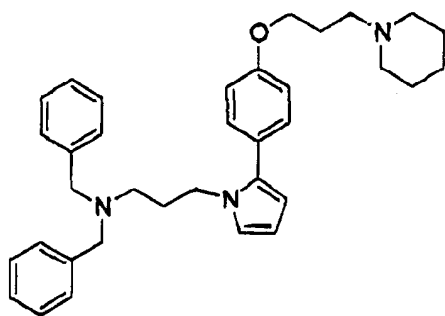
$K_i = 1.0 \text{ nM}$

1-苯基-4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-哌嗪

将实施例 9 的产物(175 mg)、1-苯基哌嗪(0.12 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(2% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为白色固体(70 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.28-7.22 (m, 4H), 6.94-6.81 (m, 5H), 4.00 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H).

10 实施例 92



$K_i = 5.5 \text{ nM}$

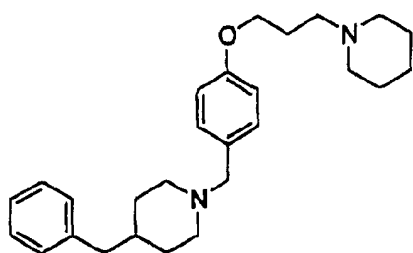
二苄基-(3-{2-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吡咯-1-基}-丙基)-胺

在室温，向氢氧化钠(0.14 g)在 DMF (9 mL)内的搅拌着的悬浮液中滴加实施例 18 的产物(1 g)在 DMF (9 mL)中的溶液。20 分钟后，滴加 1-(3-溴丙基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷(0.876 mL)。20 分钟后，将该混合物用水(30 mL)小心地处理，然后用二氯甲烷萃取数次。

将合并的有机层用盐水洗涤，干燥(硫酸钠)，过滤，减压浓缩，获得了深红色油状物(1.2 g)。向油状物(0.211 g)在二氯乙烷(6 mL)内的溶液中加入苯甲醛(0.138 mL)、乙酸(0.138 mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.367 g)。将该混合物在室温搅拌 12 小时，然后用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离出有机层，将水层用几份二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，干燥(硫酸钠)，过滤并减压浓缩，获得了橙色油状物(0.289 g)。通过硅胶色谱纯化(2% 甲醇/乙酸乙酯)，获得了本标题化合物，为黄色油状物(0.103 g)。¹H

NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): 7.30-7.17 (m, 12H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.58-6.57 (m, 1H), 6.01 (t, 3 Hz, 1H), 5.97-5.95 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.6 Hz), 3.37 (s, 4H), 2.55-2.4 (m, 6H), 2.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H).

10 实施例 93



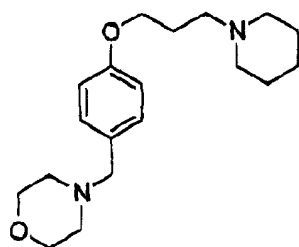
$K_i = 1.3 \text{ nM}$

1-{3-[4-(4-苄基-哌啶-1-基甲基)-苯氧基]-丙基}-哌啶

将实施例 9 的产物(175 mg)、4-苄基哌啶(0.14 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后，将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理，用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM)，获得了本标题化合物，为无色油状物(97 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29-7.10 (m, 7H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.35-1.23 (m, 2H).

实施例 94

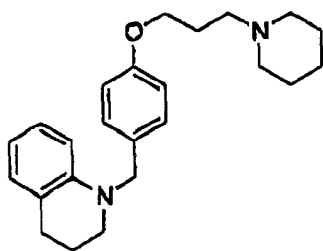


$K_i = 0.7 \text{ nM}$

4-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-吗啉

- 5 将实施例 9 的产物(175 mg)、吗啉(0.07 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(3.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(145 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.50-2.36 (m, 10H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H)。

10 实施例 95



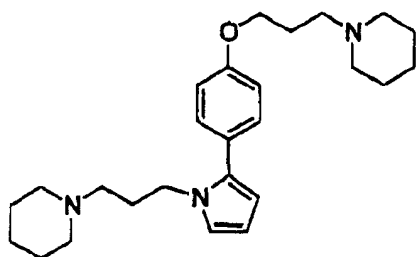
$K_i = 4.8 \text{ nM}$

1-[4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苄基]-1,2,3,4-四氢-喹啉

- 15 将实施例 9 的产物(175 mg)、1,2,3,4-四氢-喹啉(0.10 mL)和乙酸(0.09 mL)在 DCE (3 mL)中的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(210 mg)处理。16 小时后,将所得混合物用 10% 氢氧化钠(1 mL)处理,用 DCM 萃取(3 × 3 mL)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)并蒸发。通过色谱法纯化残余物(1.5% 2 M 氨的甲醇溶液/DCM),获得了本标题化合物,为无色油状物(77 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58-6.51 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.32 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H).

实施例 96



$K_i = 1.5$ nM

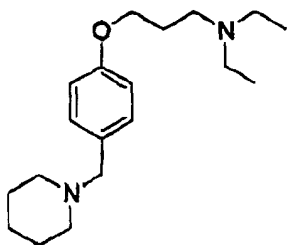
5 1-(3-{4-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-2-基]-苯氧基}-丙基)-哌啶

在室温，向氢氧化钠(0.051 g)在 DMF (3 mL)内的搅拌着的悬浮液中滴加在 DMF (4 mL)中的实施例 18 的产物(0.2 g)。20 分钟后，滴加 1-(3-氯-丙基)-哌啶(0.139 g)，并将该混合物搅拌 12 小时。用水稀释该混合物，用乙醚萃取几次。将合并的有机层用盐水洗涤，干燥(硫酸钠)，过滤并减压浓缩，获得了本标题化合物，为深红色油状物(0.257 g)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.5$ Hz), 3.82 (m, 4H), 2.37-2.16 (m, 8H), 2.06 (br s, 4H), 1.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.59-1.22 (m, 16H).

实施例 97



15 二乙基-[3-(4-哌啶-1-基甲基-苯氧基)-丙基]-胺

将实施例 17 的产物(176 mg)、3-二乙基氨基丙-1-醇(0.14 mL)和以

5 聚合物为载体的三苯基磷(613 mg, 3 mmol/g 磷含量)在二氯甲烷(4 mL)中的悬浮液用偶氮二甲酸二叔丁酯(318 mg)在二氯甲烷(1 mL)中的溶液处理。将所得混合物搅拌 3 小时并过滤。通过色谱法纯化滤液(0-8% 2M 氨的甲醇溶液/二氯甲烷), 获得了本标题化合物, 为浅黄色油状物 (130 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 3.98$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.64-2.52 (m, 6H), 2.41-2.33 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

实施例 98

生物方法 体外

10 用人组胺受体转染细胞

在转染前将具有铺满的单层 SK-N-MC 细胞的一个 10 cm 组织培养皿分裂 2 天。使用无菌技术, 除去培养基, 并通过加入胰蛋白酶使细胞与培养皿分离。让细胞在具有 10% 胎牛血清的极限必需培养基 Eagle 中在具有 5% CO_2 的 37°C 恒温箱中生长。2 天后, 细胞达到约 80% 铺满。
15 用胰蛋白酶将这些细胞从培养皿中取出, 并在临床用离心机中离心。然后将离心团重悬在 400 μL 完全培养基中, 并转移到在电极之间有 0.4 cm 缝隙的电穿孔比色杯中(Bio-Rad #165-2088)。将 1 微克超螺旋 H_3 受体 cDNA 加到细胞中并混合。电穿孔的电压设定为 0.25 kV, 电容设定为 960 μF 。电穿孔后, 将细胞稀释到 10 mL 完全培养基中, 并铺在
20 4 个 10 cm 培养皿中。因为电穿孔效力的可变性, 铺 4 种不同浓度的细胞。所用的比例为 1:20、1:10、1:5, 将其余细胞加到 4 个培养皿中。让细胞恢复 24 小时, 然后加入选择培养基(具有 600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418 的完全培养基)中。10 天后, 分析培养皿中存活的细胞集落。使用具有良好隔离的集落的培养皿。将细胞从各个集落中分离出来, 并测试。使用
25 SK-N-MC 细胞, 因为它们给出了高效偶联以抑制腺苷酸环化酶。由于响应组胺而给出最大的腺苷酸环化酶抑制作用的集落用于进一步的实验。

$[^3\text{H}]$ -N-甲基组胺结合

30 将得自表达组胺 H_3 受体的 SK-N-MC 细胞的细胞离心团在 20 mM TrisHCl/0.5 mM EDTA 中均化。收集得自 800 g 旋转的上清液, 以 30,000

g 再离心 30 分钟。将离心团在 50 mM Tris/5 mM EDTA (pH 7.4) 中再均化。将细胞膜与 0.8 nM [³H]-N-甲基组胺加/减测试化合物于 25℃ 培养 45 分钟，并通过用 GF/C 玻璃纤维滤器(用 0.3% 聚环乙亚胺预处理的)快速过滤，然后用冰冷的缓冲液洗涤 4 次来收获。将滤液干燥，加到 4
5 mL 闪烁合剂中，然后在液体闪烁计数器上计数。用 10 μM 组胺限定非特异性结合。根据下述公式，基于 800 pM 的 K_d 和 800 pM 的配体浓度 ([L]) 计算 pK_i 值：

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_d)))$$

10

体内

在大鼠中确定 H_3 受体拮抗剂的口服吸收和血脑屏障穿越特性

使用大鼠体内系统确定口服施用一个大丸药后不同的 H_3 受体拮抗剂的血脑屏障穿越特性和动力学。

依据公共机构标准饲养雌性 Sprague Dawley 大鼠(300 克体重)，并
15 让它们在实验之前熟悉环境至少 7 天。每种 H_3 拮抗剂都是以 1 mg/mL 的浓度在 0.5% 羟丙基甲基纤维素中配制以口服给药，将测试化合物以 10 mL/kg (10 mg/kg) 的单口服剂量对 8 只大鼠中的每一只给药。在 $t = 1, 6, 24$ 和 48 小时，将由 8 只大鼠组成的每一初始组中的 2 只大鼠用 CO_2 窒息来实施安乐死。给动物实施安乐死之后，通过心脏穿刺采集
20 0.1 mL 血样，通过切开颅骨取出其脑部，并置于放在干冰上的预称重的 50 mL 锥形管中。

将血样加到 0.3 mL 6% 三氯乙酸中，将酸化的样本涡旋，然后离心 (在微型离心机中以 14,000 rpm 离心 5 分钟)。保留澄清的上清液以进行分析。称重冷冻的脑，在 6% 三氯乙酸中均化(3 mL/g 组织的湿重)，然
25 后离心。保留澄清的上清液以进行分析。通过具有使用选择性反应监测的质谱检测的液相色谱(LC-MS/MS)来分析得自血液和脑样本的上清液。LC 法使用 Phenomenex Polar RP 柱(2 × 50 mm)和水与乙腈(都是在 1% 乙酸中)的线性溶液梯度。

由 LC-MS/MS 结果制成关于血液和脑的 H_3 受体拮抗剂浓度对时间的图。由第一个瞬间曲线下面积(AUMC)与浓度时间曲线下面积(AUC)的
30 比值 $AUMC/AUC$ 计算 H_3 受体拮抗剂在血液和脑中的平均保留时间(MRT)。由 $AUC_{血}/AUC_{脑}$ 的常用对数值计算血脑屏障指数。

F. 其它实施方案

对于本领域技术人员来说，鉴于本发明的讨论、实施例、实施方案和权利要求书，本发明的特征和优点将变得显而易见。本发明还涉及根据关于本发明关键特征和优点的公开内容的改变和改进，并且这在

5 本领域技术人员能力范围内。