



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101663289 B

(45) 授权公告日 2014.07.23

(21) 申请号 200780052605.3

(22) 申请日 2007.07.13

(30) 优先权数据

10-2007-0022845 2007.03.08 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009.10.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2007/003415 2007.07.13

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2008/108517 EN 2008.09.12

(73) 专利权人 韩国化学研究院

地址 韩国大田

(72) 发明人 孔宰洋 朴右圭 曹姬荣 郑大永

崔吉悰 高熏英 金相姬 裴爱拊

赵镛瑞 车周焕 秋贤娥 蔡尚恩

李熙允

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 任宗华

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1491223 A, 2004.04.21, 全文.

CN 1437596 A, 2003.08.20, 全文.

GB 1124710 A, 1968.08.21, 全文.

JP 特开平 10-95779 A, 2007.10.31, 全文.

EP 0885883 A1, 1998.12.23, 全文.

WO 2007019867 A1, 2007.02.22, 全文.

田海滨等. 用于多巴胺 D₄ 受体体内研究的 3-[4-(4-[¹⁸F] 氟苯甲基) 哌嗪-1-基] 甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶的合成及生物学评价. 《中国药理学通报》. 2003, 第 19 卷 (第 3 期), 265-270.

田海滨等. 3-[4-(4-[¹⁸F] 氟苯甲基) 哌嗪-1-基]-甲基-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶的放射化学合成. 《核技术》. 2003, 第 26 卷 (第 8 期), 628-632.

审查员 何奕秋

权利要求书1页 说明书65页

(54) 发明名称

作为多巴胺 D₄ 受体拮抗剂的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物和包含它们的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及新的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物, 其制备方法和包含它们的药学上可接受的组合物。本发明新的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物对多巴胺 D₄受体具有优异的选择性亲和力, 在小鼠旋转试验中可以有效抑制阿扑吗啡诱导的精神病行为(攀爬笼)并且具有相对低的不良反应。因此, 可以将其研发为治疗和预防中枢神经系统(CNS)病症, 特别是精神分裂症, 注意缺陷多动障碍, 抑郁症, 应激性疾病, 惊恐性障碍, 恐怖症, 强迫性障碍, 创伤后应激障碍, 认知障碍, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 焦虑, 妄想痴呆, 躁狂, 癫痫发作, 人格障碍, 偏头痛, 药物成瘾, 酒精成瘾, 肥胖症, 进食障碍和睡眠障碍的治疗剂。

1. 选自如下的化合物或其药学上可接受的盐：

- (121) 1-(1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪)；
- (122) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (123) 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-乙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (124) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-乙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (145) 1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪；
- (146) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪；
- (147) 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪；
- (148) 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪；
- (149) 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪；
- (150) 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪；
- (155) 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (156) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (157) 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (158) 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (159) 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (160) 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (163) 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (176) 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (177) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (178) 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (179) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；
- (190) 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪；和
- (191) 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中通过使所述的化合物与无机酸或有机酸反应产生所述的药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中通过使所述的化合物与氨基酸或磺酸反应产生所述的药学上可接受的盐。

4. 用于治疗中枢神经系统病症的药物组合物，包含选自权利要求 1-3 中任意一项的化合物。

5. 权利要求 4 的药物组合物，其中所述的中枢神经系统病症选自精神分裂症，注意缺陷多动障碍，抑郁症，应激性障碍，强迫性障碍，认知障碍，阿尔茨海默病，帕金森病，焦虑，妄想痴呆，躁狂，人格障碍，偏头痛，药物成瘾，酒精成瘾，肥胖症，进食障碍或睡眠障碍。

6. 权利要求 4 的药物组合物，其中所述的中枢神经系统病症选自惊恐性障碍，恐怖症或创伤后应激障碍。

作为多巴胺 D4 受体拮抗剂的哌嗪基 - 丙基 - 吡唑衍生物和 包含它们的药物组合物

【技术领域】

【0001】 本发明涉及哌嗪基 - 丙基 - 吡唑衍生物,其制备方法和包含它们的药学上可接受的盐。

【背景技术】

【0002】 多巴胺为动物脑(包括人)中神经元信号转导所必需的神递质。抑制多巴胺与其关连受体结合的多巴胺受体拮抗剂已经用作治疗中枢神经系统(CNS)病症,诸如精神分裂症的治疗剂。由于在1952年发现了氯丙嗪的精神药物作用,所以研发了具有不同化学结构的大量精神治疗药物。已经证实一般对多巴胺 D₂ 受体起作用的药物,诸如氯丙嗪和氟哌啶醇具有一般良好的治疗精神分裂症的特性。然而,其临床应用明显受限,因为已知它们导致锥体外系副作用(EPS),还有其它不良反应,诸如性功能障碍,直立性低血压,镇静过度和体重增加,由此妨碍了患者维持正常的生活。此外,证实这些药物改善精神分裂症症状,诸如妄想或幻觉,但完全不能改善冷漠,萎缩和认知功能受损[Wong, A. H. C. 等, *Expert. Opin. Ther. Targets* 1999, 3, 571-586 ;Chatterjee, A. 等, *Am. J. Psychiat.* 1995, 152, 1724-1729]。因此,长期要求研发可以补救治疗精神病的典型治疗药物的上述缺陷的新型药物。作为结果,近期已经研发了满足上述要求的非典型精神治疗药物,诸如氯氮平,奥氮平,利培酮,喹硫平和阿立哌唑。其中,最有代表性的 D₄ 拮抗剂为氯氮平。已经证实氯氮平对多巴胺 D₂ 受体具有相对低的亲和力,而对多巴胺 D₄ 具有相对高的选择性。在几个报导中,它还表现出对 5-羟色胺(5-HT)受体,诸如 5-HT₆ 的高度亲和力(Van Tol, H. H. M 等, *Nature* 1991, 350, 610-614 ;Oak, J. N. 等, *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 405, 303-327)。已知氯氮平与对多巴胺 D₂ 受体起作用的典型药物中的那些相比具有相对减少的副作用。然而,它仍然存在锥体外系副作用(EPS)并且在约 30-50% 的患者中未表现出功效。基于这些发现,近期已经进行了深入研究以便研发具有对 D₄ 受体改善的选择性的多巴胺 D₄ 受体拮抗剂或还对 5-羟色胺 5-HT₂ 受体具有适度亲和力的拮抗剂(Lober, S. 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2955-9 ;Bartolome, J. M. 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 2898-901 ;Arora, J. 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 5253-5256 ;Nakane, M. 等, *Neuropharmacology* 2005, 49, 112-121)。同时,已经报导多巴胺受体与精神分裂症,帕金森病,注意缺陷多动障碍(ADHD),抑郁症,痴呆,偏头痛,攻击和自杀行为紧密相关(Todd, R. D. & O' Malley, K. L., *TIPS* 2001, 55-56 ;Roth, B. L. 等, *Psychopharmacology* 2004, 174, 17-24)。

【0003】 本发명의发明者合成了对多巴胺 D₄ 受体具有高度亲和力的新的哌嗪基 - 丙基 - 吡唑化合物并且通过证实这些化合物确实对多巴胺受体具有高度亲和力而完成了本发明。

【0004】 因此,本发明在一个实施方案中提供了具有引入了不同取代基的新结构的新的哌嗪基 - 丙基 - 吡唑衍生物及其药学上可接受的盐。

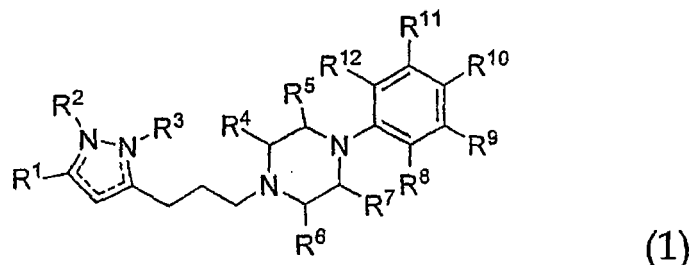
【0005】 本发明在另一个实施方案中提供了新的哌嗪基 - 丙基 - 吡唑衍生物及其制备方法。

[0006] 本发明在另一个实施方案中提供了包含新的哌嗪基-丙基-吡唑衍生物作为有效预防和治疗 CNS 病症的活性组分的药物组合物。

[0007] 【本发明披露的内容】

[0008] 本发明涉及由下式 1 表示的对多巴胺 D_4 受体具有选择性拮抗活性的哌嗪基-丙基-吡唑衍生物及其药学上可接受的盐：

[0009]



[0010] 其中 R^1 为 C_1 - C_{10} 烷基或取代或未取代的芳基或杂芳基； R^2 和 R^3 之一为氢原子，而另一个为 C_1 - C_{10} 烷基，苄基或取代或未取代的芳基或杂芳基； R^4 ， R^5 ， R^6 和 R^7 彼此相同或不同，独立地为氢原子或 C_1 - C_{10} 烷基； R^8 ， R^9 ， R^{10} ， R^{11} 和 R^{12} 彼此相同或不同，独立地为氢原子，卤素原子， C_1 - C_{10} 烷基， C_1 - C_{10} 烷氧基，双（取代或未取代的芳基）亚烷基，苄基，硝基，羟基，氰基，氨基，单或二烷基氨基，烷基羰基氨基，氨基磺酰基，单或二烷基氨基磺酰基，烷基羰基或烷氧羰基；虚线表示单或双键，其依赖于 R^2 和 R^3 上的取代，但维持吡唑环的方向性 (directionality)；芳基表示苯基，所述的杂芳基表示噻吩基或吡啶基，并且所述的取代的芳基或杂芳基表示带有 1-3 个选自卤素原子，硝基， C_1 - C_{10} 烷基， C_1 - C_{10} 烷氧基， C_1 - C_{10} 卤代烷基和 C_1 - C_{10} 卤代烷氧基的取代基的芳基或杂芳基。

[0011] 本发明化合物的取代基进一步如下文中所定义。

[0012] 本文所用的“烷基”意旨 C_1 - C_{10} 直链，支链或环状脂族饱和或不饱和烃基，优选 C_1 - C_6 直链，支链或环状脂族饱和或不饱和烃基。更具体地说，它可以意旨甲基，乙基，正-丙基，异丙基，正-丁基，异丁基，叔-丁基，正-戊基，新-戊基，环戊基，环丁基甲基，正-己基，异己基，环己基，苄基，苯基乙基等。

[0013] 本文所用的“烷氧基”意旨羟基，其中氢原子被上述定义的“烷基”取代。更具体地说，它可以意旨甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，异-丙氧基，正-丁氧基，异-丁氧基，叔-丁氧基，苄氧基，苯基乙氧基等。

[0014] 本文所用的“芳基”实际上意旨所有芳族环。本文的芳基意旨包含至少 5 个碳原子，优选 5-20 个碳原子的芳族单环或还包含 1-5 个选自氮，氧或硫原子的杂原子，优选 1-3 个杂原子的芳族环。它可以意旨带有共振稳定的几个邻接环的结构。更具体的实例为苯基，萘基，吡啶基，吡嗪 (pirazine)，嘧啶，哒嗪，三嗪，咪唑，三唑，喹啉，异喹啉，喹唑啉，喹喔啉，酞嗪，噁唑，异噁唑，噻唑，异噻唑，噻二唑，噁二唑，吡咯，呋喃，噻吩等。

[0015] 此外，芳基可以带有至少一个选自烷基，卤素，烷氧基，苯氧基，硝基，羟基，氰基，氨基，单或二烷基氨基，烷基羰基氨基，氨基磺酰基，单或二烷基氨基磺酰基，烷基羰基，烷氧羰基的取代基。

[0016] 哌嗪基-丙基-吡唑衍生物由本发明上述式 1 表示，其中优选 R^1 为 C_1 - C_{10} 烷基，取代或未取代的苄基或取代或未取代的噻吩基； R^2 和 R^3 之一为氢原子，而另一个为 C_1 - C_{10} 烷

基, 苄基, 取代或未取代的苯基或取代或未取代的吡啶基; R^4, R^5, R^6 和 R^7 彼此相同或不同, 独立地为氢原子或 C_1-C_{10} 烷基; R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 和 R^{12} 彼此相同或不同, 独立地为氢原子, 卤素原子, C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_{10} 烷氧基, 双(取代或未取代的苯基)亚烷基或苄基; 虚线表示单或双键, 其依赖于 R^2 和 R^3 上的取代, 但维持吡啶环的方向性; 所述的取代的苯基, 噻吩基或吡啶基独立地为带有 1-3 个选自原子, 硝基, C_1-C_{10} 烷基, C_1-C_{10} 烷氧基, C_1-C_{10} 卤代烷基和 C_1-C_{10} 卤代烷氧基的取代基的苯基, 噻吩基或吡啶基。

[0017] 在由本发明上述式 1 表示的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物中, 优选 R^1 为苯基, 4-甲基苯基, 4-氯苯基, 4-氟苯基, 4-甲氧基苯基, 2-噻吩基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基或异丁基; R^2 和 R^3 之一为氢原子, 而另一个为叔-丁基, 苄基, 苯基, 3-硝基苯基, 4-硝基苯基, 3-氯苯基, 4-氟苯基, 4-甲基苯基, 4-甲氧基苯基, 4-三氟甲基苯基, 4-三氟甲氧基苯基或 2-吡啶基; R^4, R^5, R^6 和 R^7 彼此相同或不同, 独立地为氢原子或甲基; R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 和 R^{12} 彼此相同或不同, 独立地为氢原子, 氯, 氟, 甲基, 甲氧基或双(4-氟苯基)亚甲基。

[0018] 特别地, 由上述式 1 表示的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物优选如下:

[0019] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 1)

[0020] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 2);

[0021] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 3);

[0022] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 4);

[0023] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 5);

[0024] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 6);

[0025] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 7);

[0026] 4-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 8);

[0027] 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 9);

[0028] 1-(3-(1-叔-丁基-3-苯基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 10);

[0029] 1-苯基-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 11);

[0030] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 12);

[0031] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 13);

[0032] 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 14);

[0033] 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 15);

- [0034] 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 16) ;
- [0035] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 17) ;
- [0036] 2-甲基-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 18) ;
- [0037] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 19) ;
- [0038] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 20) ;
- [0039] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 21) ;
- [0040] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 22) ;
- [0041] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 23) ;
- [0042] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 24) ;
- [0043] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 25) ;
- [0044] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 26) ;
- [0045] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 27) ;
- [0046] 4-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 28) ;
- [0047] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 29) ;
- [0048] 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 30) ;
- [0049] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 31) ;
- [0050] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 32) ;
- [0051] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 33) ;
- [0052] 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 34) ;
- [0053] 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)

哌嗪（化合物 35）；

[0054] 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)

哌嗪（化合物 36）；

[0055] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌

嗪（化合物 37）；

[0056] 2-甲基-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-1-间-甲苯基

哌嗪（化合物 38）；

[0057] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌

嗪（化合物 39）；

[0058] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙

基)哌嗪（化合物 40）；

[0059] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪

（化合物 41）；

[0060] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)

哌嗪（化合物 42）；

[0061] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)

哌嗪（化合物 43）；

[0062] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲

基苯基)哌嗪（化合物 44）；

[0063] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲

基苯基)哌嗪（化合物 45）；

[0064] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲

基苯基)哌嗪（化合物 46）；

[0065] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基

苯基)哌嗪（化合物 47）；

[0066] 4-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-2-甲

基-1-间-甲苯基哌嗪（化合物 48）；

[0067] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯

苯基)哌嗪（化合物 49）；

[0068] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(双(4-氟

苯基)甲基)哌嗪（化合物 50）；

[0069] 1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪（化合

物 51）；

[0070] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌

嗪（化合物 52）；

[0071] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌

嗪（化合物 53）；

[0072] 1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯

基)哌嗪（化合物 54）；

- [0073] 1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 55);
- [0074] 1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 56);
- [0075] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 57);
- [0076] 4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲基苯基哌嗪(化合物 58);
- [0077] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 59);
- [0078] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 60);
- [0079] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 61);
- [0080] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 62);
- [0081] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 63);
- [0082] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 64);
- [0083] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 65);
- [0084] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 66);
- [0085] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 67);
- [0086] 4-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲基苯基哌嗪(化合物 68);
- [0087] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 69);
- [0088] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 70);
- [0089] 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 71);
- [0090] 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 72);
- [0091] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 73);
- [0092] 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)

哌嗪（化合物 74）；

[0093] 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)

哌嗪（化合物 75）；

[0094] 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)

哌嗪（化合物 76）；

[0095] 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌

嗪（化合物 77）；

[0096] 4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲基苯

哌嗪（化合物 78）；

[0097] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌

嗪（化合物 79）；

[0098] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪（化合物 80）；

[0099] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪（化合物 81）；

[0100] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪（化合物 82）；

[0101] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪（化合物 83）；

[0102] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪（化合物 84）；

[0103] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪（化合物 85）；

[0104] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪（化合物 86）；

[0105] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪（化合物 87）；

[0106] 4-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲基苯基哌嗪（化合物 88）；

[0107] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪（化合物 89）；

[0108] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪（化合物 90）；

[0109] 1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪（化合物 91）；

[0110] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪（化合物 92）；

[0111] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪（化合物 93）；

- [0112] 1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物94)；
- [0113] 1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物95)；
- [0114] 1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物96)；
- [0115] 1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物97)；
- [0116] 4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物98)；
- [0117] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物99)；
- [0118] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物100)；
- [0119] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物101)；
- [0120] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物102)；
- [0121] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物103)；
- [0122] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物104)；
- [0123] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物105)；
- [0124] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物106)；
- [0125] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物107)；
- [0126] 4-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物108)；
- [0127] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物109)；
- [0128] 1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物110)；
- [0129] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物111)；
- [0130] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物112)；
- [0131] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪

(化合物 113) ;

[0132] 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 114) ;

[0133] 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 115) ;

[0134] 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 116) ;

[0135] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 117) ;

[0136] 2-甲基-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-1-间-甲基哌嗪(化合物 118) ;

[0137] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 119) ;

[0138] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 120) ;

[0139] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 121) ;

[0140] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 122) ;

[0141] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-乙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 123) ;

[0142] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-乙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 124) ;

[0143] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 125) ;

[0144] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 126) ;

[0145] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 127) ;

[0146] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 128) ;

[0147] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 129) ;

[0148] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 130) ;

[0149] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 131) ;

[0150] 4-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲基哌嗪(化合物 132) ;

[0151] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 133) ;

[0152] 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)

哌嗪（化合物 134）；

[0153] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-苯基哌嗪（化合物 135）；

[0154] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪（化合物 136）；

[0155] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪（化合物 137）；

[0156] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪（化合物 138）；

[0157] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪（化合物 139）；

[0158] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪（化合物 140）；

[0159] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪（化合物 141）；

[0160] 4-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪（化合物 142）；

[0161] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪（化合物 143）；

[0162] 1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪（化合物 144）；

[0163] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 145）；

[0164] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 146）；

[0165] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 147）；

[0166] 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 148）；

[0167] 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 149）；

[0168] 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 150）；

[0169] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 151）；

[0170] 2-甲基-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪（化合物 152）；

[0171] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 153）；

[0172] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪（化合物 154）；

- [0173] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物155);
- [0174] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物156);
- [0175] 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物157);
- [0176] 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物158);
- [0177] 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物159);
- [0178] 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物160);
- [0179] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物161);
- [0180] 2-甲基-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪(化合物162);
- [0181] 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物163);
- [0182] 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物164);
- [0183] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-氯苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物165)乙基
- [0184] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物166)
- [0185] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物167)
- [0186] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物168)
- [0187] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氯苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物169)
- [0188] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-三氟苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物170)
- [0189] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-三氟甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物171)
- [0190] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物172)
- [0191] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苄基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物173)
- [0192] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物174)

[0193] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(2'-吡啶基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 175)

[0194] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 176)；

[0195] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 177)；

[0196] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 178)；

[0197] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 179)；

[0198] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-氯苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 180)

[0199] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 181)

[0200] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 182)

[0201] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 183)

[0202] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氯苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 184)

[0203] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-三氟甲基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 185)

[0204] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-硝基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 186)

[0205] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苄基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 187)

[0206] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-硝基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 188)

[0207] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(2'-吡啶基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 189)

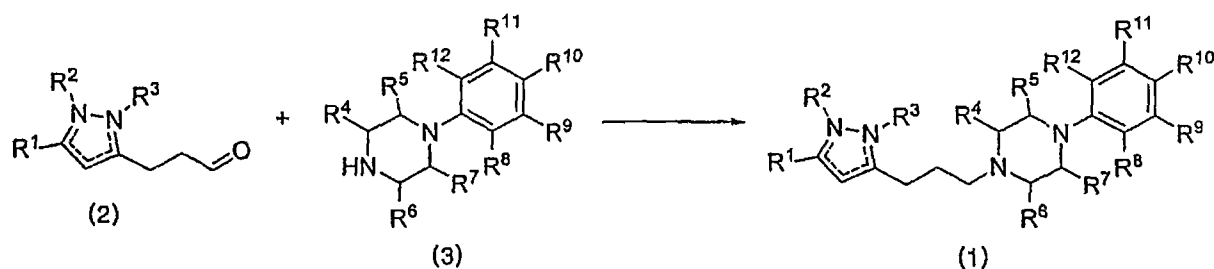
[0208] 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 190)；

[0209] 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 191)。

[0210] 本发明在一个实施方案中提供了制备由上述式 1 表示的哌嗪基-丙基-吡唑衍生物的方法,所述的方法通过在下式 2 表示的吡唑醛衍生物与下式 3 表示的哌嗪衍生物之间进行还原氨基化来进行：

[0211] [反应方案 I]

[0212]



[0213] 其中,在上述反应方案 I 中, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ 和 R^{12} 与上述所定义的相同。

[0214] 如下进行上述反应方案 I 的还原氨基化:首先在室温下和氮气环境中搅拌溶于溶剂的吡啶醛衍生物和哌嗪与分子筛,滴加碱,在室温下再搅拌 0.5-1h 且然后通过添加还原剂还原成上述式 1 表示的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物。

[0215] 上述反应方案 I 的还原氨基化中使用的溶剂为常规溶剂,其实例包括二氯甲烷,氯仿,1,2-二氯乙烷等。在本发明中,使用二氯甲烷。

[0216] 本发明中使用的分子筛具有 0.1-100 埃的直径大小,优选 0.1-10 埃。在本发明中,使用具有直径大小为 4 埃的分子筛。

[0217] 在本发明中使用的碱包括烷基胺类,诸如三乙胺,二异丙基乙胺等,或碱金属或碱土金属盐,诸如 $\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{K}_2\text{CO}_3$ 等。在本发明中,使用二异丙基乙胺。使用 1-5 当量/反应物,优选 1 当量的碱。

[0218] 还原剂的实例为 $\text{NaBH}_4, \text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等且在本发明中使用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。使用 1-10 当量,优选 3 当量的还原剂。

[0219] 反应进行约 1-24h,优选 12-15h。反应优选在室温下进行。在反应完成时,向反应物中加入水以消除任何遗留的还原剂且然后通过常规方法诸如柱色谱法分离而最终得到纯的哌嗪基-丙基-吡啶衍生物。

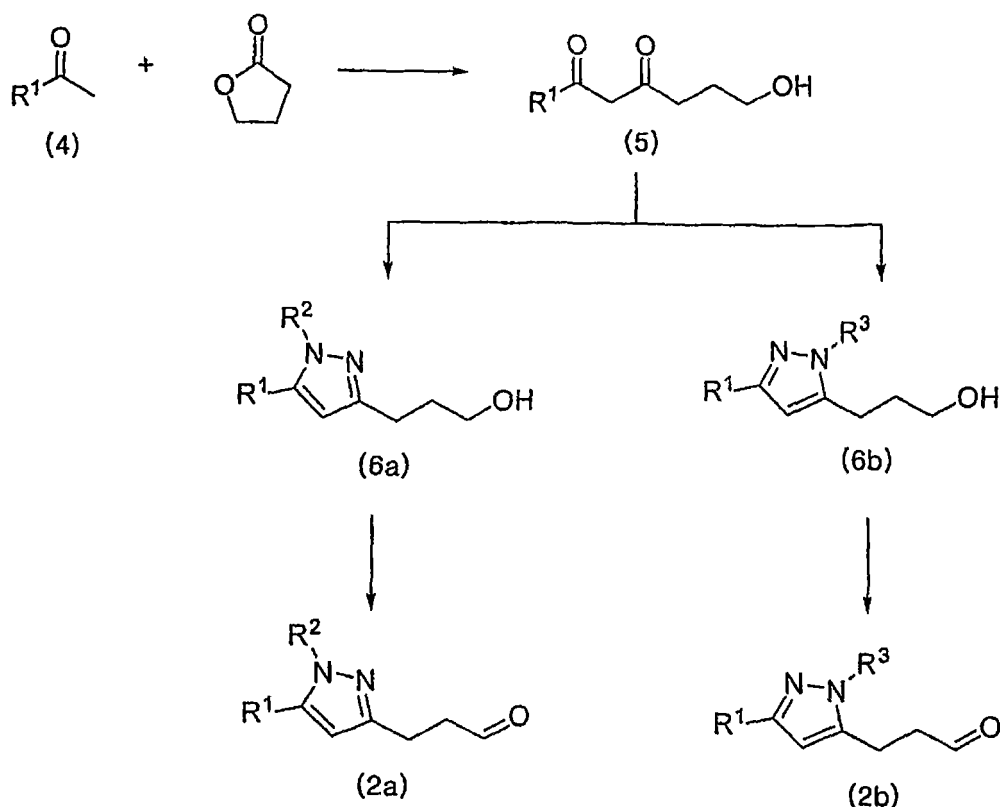
[0220] 在上述反应方案 I 中,上述式 2 表示的吡啶醛衍生物和上述式 3 表示的哌嗪衍生物的反应中间体为已知的化合物并且易于通过使用公知方法合成。

[0221] 照此可以通过使 β -酮基酮类与胍反应合成上述式 2 表示的吡啶醛衍生物。

[0222] 合成上述式 2 表示的吡啶醛衍生物的方法如下面的反应方案 II 中所示。

[0223] 【反应方案 II】

[0224]



[0225] 在上述反应方案 II 中, R^1 , R^2 和 R^3 独立地与上述所定义的相同。

[0226] 如上述反应方案 II 中所示, 使上述式 4 表示的酮化合物和 γ -丁内酯在 30-50°C 和有苯作为溶剂存在下在添加 NaOMe 后反应, 产生上述式 5 表示的二酮化合物。使上述式 5 表示的二酮化合物与肼反应而产生由上述式 6a 或 6b 表示的吡唑醇衍生物。此处, 如果 R^1 为芳基, 那么获得上述式 6a 表示的吡唑醇衍生物, 而如果 R^1 为烷基, 那么获得上述式 6a 和 6b 表示的吡唑醇衍生物。

[0227] 通过使用氧化剂, 诸如 PCC (氯铬酸吡啶鎓) 氧化上述式 6a 或 6b 表示的各吡唑醇衍生物而得到上述式 2a 或 2b 表示的吡唑醛。在下面的实施例中描述了详细的合成方法。

[0228] 本发明上述式 1 表示的化合物对多巴胺 D_4 受体具有优异的选择性亲和力, 可以有效抑制阿扑吗啡诱导的小鼠精神病行为 (攀爬笼) 并且在小鼠旋转试验中表现出相对低的不良反应。因此, 它具有研发为治疗和预防 CNS 病症, 特别是精神分裂症, 注意缺陷多动障碍, 抑郁症, 应激性障碍, 惊恐性障碍, 恐怖症, 强迫性障碍, 创伤后应激障碍, 认知障碍, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 焦虑, 妄想痴呆, 躁狂, 癫痫发作, 人格障碍, 偏头痛, 药物成瘾, 酒精成瘾, 肥胖症, 进食障碍和睡眠障碍的潜能。

[0229] 因此, 本发明的药物组合物包含上述式 1 表示的化合物或其药学上可接受的盐作为活性组分并且由此包括有效治疗和预防 CNS 病症的药物组合物。

[0230] 本发明的药学上可接受的盐为可以通过使用本领域公知方法制备的那些, 例如与诸如盐酸, 溴酸, 硫酸这类无机酸形成的盐, 硫酸氢钠, 磷酸盐, 硝酸盐, 碳酸盐等; 和与有机酸形成的盐, 所述的有机酸诸如甲酸, 乙酸, 丙酸, 草酸, 琥珀酸, 苯甲酸, 柠檬酸, 马来酸, 丙二酸, 酒石酸, 葡萄糖酸, 乳酸, 龙胆酸, 富马酸, 乳糖酸, 水杨酸, 三氟乙酸和乙酰水杨酸 (阿司匹林); 或与氨基酸形成的盐, 所述的氨基酸诸如甘氨酸, 丙氨酸, 缬氨酸, 异亮氨酸, 丝氨酸, 半胱氨酸, 胱氨酸, 天冬氨酸, 谷氨酰胺, 赖氨酸, 精氨酸, 酪氨酸, 脯氨酸等; 与磺酸形

成的盐,诸如甲磺酸盐,乙磺酸盐,苯磺酸盐,甲苯磺酸盐等;通过与碱金属,诸如钠,钾等反应形成的金属盐;或与铵离子等形成的盐。

[0231] 可以通过添加上述式 1 表示的化合物或其药学上可接受的盐与常规的无毒性药学上可接受的添加剂,诸如载体,增强剂,赋形剂等将药物组合物制备成例如片剂,胶囊,药片,液体,混悬液等形式,以便用于预防和治疗各种类型 CNS 病症的口服或非肠道给药。

[0232] 用于本发明药物组合物的赋形剂的实例包括甜味剂,粘合剂,增溶剂,增溶增量组分,湿润剂,乳化剂,等渗剂,吸附剂,崩解剂,抗氧化剂,润滑剂,填充剂,矫味剂等。例如,乳糖,葡萄糖,蔗糖,甘露糖醇,山梨醇,纤维素,甘氨酸,二氧化硅,滑石粉,硬脂酸盐,硬脂精,硬脂酸镁,铝硅酸镁,淀粉,明胶,黄耆树胶,藻酸,藻酸钠,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,琼脂,水,乙醇,聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮,氢氧化钠,氢氧化钾,橙香精,草莓香精,香草香料等。

[0233] 本发明式 1 表示的化合物的剂量可以根据患者年龄,体重,性别,给药类型,健康状况,疾病严重性等的不同而改变。一般而言,该剂量为 0.01-5,000mg/天且可以在与临床医师咨询后每天在定期间隔给药一次或几次。

[0234] 【本发明的最佳实施方式】

[0235] 下列实施例为按照反应方案 I 制备上述式 1 表示的化合物的方法的实施方案,但不应将它们视为限制本发明的范围。

[实施例]

[0236] 实施例 1 :1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 1)

[0237] 将 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.312mmol) 和 1-苯基哌嗪(0.047mL, 0.312mmol) 溶于 5mL CH_2Cl_2 且然后向其中加入 0.7g 的 4 埃分子筛粉末并且搅拌。向其中缓慢加入二异丙基乙胺(DIPEA; 54mL, 0.312mmol) 并且在室温下搅拌 30min。然后向其中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (231mg, 1.092mmol) 并且在室温下搅拌 12 小时。通过 TLC 证实反应进程和完成。在反应完成时,向该反应混合物中加入水(0.1mL) 且然后搅拌 3min。通过柱色谱法(EtOAc : 己烷 = 4 : 1, v/v) 得到 81mg(64%) 目标化合物。

[0238] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.51(m, 5H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.10(t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.67(s, 1H), 3.90-3.48(m, 8H), 3.43-3.38(m, 2H), 3.06(t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.41-2.39(m, 2H), 1.61(s, 9H)。

[0239] 实施例 2 :1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 2)

[0240] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.312mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(56mg, 0.312mmol), DIPEA(82mL, 0.468mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 79mg(55%) 目标化合物。

[0241] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.59-7.41(m, 5H), 7.20-7.03(m, 4H), 6.50(s, 1H), 3.84-3.69(m, 2H), 3.69-3.54(m, 2H), 3.43-3.13(m, 6H), 3.11-2.88(m, 2H), 2.38-2.22(m, 2H), 1.56(s, 9H)。

[0242] 实施例 3 :1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)

哌嗪（化合物 3）

[0243] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛 (80mg, 0.312mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪 (84mg, 0.312mmol), DIPEA (82mL, 0.468mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 101mg (68%) 目标化合物。

[0244] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.58-7.40 (m, 5H), 7.27 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.01 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.44 (s, 1H), 3.97-3.62 (m, 4H), 3.42-3.08 (m, 6H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.43-2.20 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

[0245] 实施例 4: 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪（化合物 4）

[0246] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛 (80mg, 0.312mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪 (59mg, 0.312mmol), DIPEA (82mL, 0.468mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 99mg (68%) 目标化合物。

[0247] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.39 (m, 5H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.79-3.53 (m, 2H), 3.42-3.11 (m, 8H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.48-2.21 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

[0248] 实施例 5: 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪（化合物 5）

[0249] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛 (50mg, 0.195mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪 (35.4mg, 0.186mmol), DIPEA (49mL, 0.279mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (118mg, 0.558mmol) 获得 62mg (71%) 目标化合物。

[0250] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.38 (m, 5H), 7.08 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.39 (s, 1H), 3.73-3.40 (m, 8H), 3.40-3.23 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.38-2.13 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0251] 实施例 6: 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪（化合物 6）

[0252] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛 (50mg, 0.195mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (35.4mg, 0.186mmol), DIPEA (49mL, 0.279mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (118mg, 0.558mmol) 获得 39mg (45%) 目标化合物。

[0253] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.50-7.32 (m, 5H), 7.13-6.89 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.49-3.04 (m, 8H), 2.81 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.31-2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[0254] 实施例 7: 1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪（化合物 7）

[0255] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛 (50mg, 0.195mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (49mg, 0.186mmol), DIPEA (49mL, 0.279mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (118mg, 0.558mmol) 获得 62mg (71%) 目标化合物。

[0256] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 7.50-7.26 (m, 5H), 6.95 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.85 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.02 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.68-3.50 (m, 4H), 3.28-3.00 (m, 6H), 2.59 (t, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.18-2.20 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)

[0257] 实施例 8 :4-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 8)

[0258] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.312mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(59mg,0.312mmol),DIPEA(82mL,0.468mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获得 64mg(44%)目标化合物。

[0259] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.62-7.41(m, 8H), 7.41-7.28(m, 1H), 6.57(s, 1H), 4.48-4.32(m, 1H), 4.21-4.06(m, 1H), 4.06-3.74(m, 4H), 3.74-3.58(m, 1H), 3.58-3.30(m, 2H), 3.14-2.97(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.41-2.24(m, 2H), 1.59(s, 9H), 1.21(d, 3H, J = 4.9Hz)

[0260] 实施例 9 :1-(3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 9)

[0261] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.312mmol),1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(72mg,0.312mmol),DIPEA(82mL,0.468mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获得 74mg(47%)目标化合物。

[0262] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.58-7.34(m, 6H), 7.22-7.17(m, 1H), 7.00-6.98(m, 1H), 6.32(s, 1H), 3.98-3.83(m, 2H), 3.79-3.66(m, 2H), 3.99-3.00(m, 6H), 2.88(t, 2H, J = 6.9Hz), 2.32-2.18(m, 2H), 1.51(s, 9H)

[0263] 实施例 10 :1-(3-(1-叔-丁基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 10)

[0264] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.312mmol),1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(90mg,0.312mmol),DIPEA(82mL,0.468mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获得 111mg(63%)目标化合物。

[0265] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.76-7.57(m, 4H), 7.51-7.33(m, 5H), 7.12(t, 4H, J = 8.4Hz), 6.24(s, 1H), 3.71-3.43(m, 4H), 3.36-2.87(m, 11H), 2.82(t, 2H, J = 7.1Hz), 2.24-2.09(m, 2H), 1.48(s, 9H)

[0266] 实施例 11 :1-苯基-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 11)

[0267] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(76mg,0.275mmol),1-苯基哌嗪(0.038mL,0.250mmol),DIPEA(44mL,0.250mmol)和 NaBH(OAc)₃(185mg,0.875mmol)获得 100mg(94%)目标化合物。

[0268] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.21(m, 10H), 6.95(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.87(t, 2H, J = 7.3Hz), 6.37(s, 1H), 3.34-3.19(m, 4H), 2.83-2.69(m, 4H), 2.80(t, 2H, J = 7.6Hz), 2.63(t, 2H, J = 7.5Hz), 2.10-1.92(m, 2H)

[0269] 实施例 12 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 12)

[0270] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(55mg,0.199mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(0.026mL,0.166mmol),DIPEA(35mL,0.199mmol)和 NaBH(OAc)₃(148mg,0.697mmol)获得 74mg(83%)目标化合物。

[0271] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.54-7.43(m, 3H), 7.43-7.22(m, 7H), 7.14-6.99(m,

4H), 6.79 (s, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.43-3.25 (m, 4H), 3.21-3.06 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.42-2.23 (m, 2H)

[0272] 实施例 13 : 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 13)

[0273] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.289mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪 (78mg, 0.289mmol), DIPEA (76mL, 0.434mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (184mg, 0.868mmol) 获得 106mg (74%) 目标化合物。

[0274] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.50-7.42 (m, 3H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.00 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.75 (s, 1H), 3.91-3.62 (m, 4H), 3.43-3.19 (m, 4H), 3.19-2.90 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.40-2.22 (m, 2H)

[0275] 实施例 14 : 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 14)

[0276] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.289mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪 (55mg, 0.289mmol), DIPEA (76mL, 0.434mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (184mg, 0.868mmol) 获得 91mg (64%) 目标化合物。

[0277] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.52-7.43 (m, 3H), 7.42-7.23 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.94 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.74 (s, 1H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.48-3.29 (m, 4H), 3.29-3.01 (m, 4H), 2.97 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[0278] 实施例 15 : 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 15)

[0279] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (55mg, 0.199mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪 (32mg, 0.166mmol), DIPEA (0.035mL, 0.199mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (148mg, 0.697mmol) 获得 74mg (83%) 目标化合物。

[0280] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.41-7.18 (m, 10H), 7.11 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.87 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.58 (s, 1H), 3.97-3.50 (m, 4H), 4.41-4.32 (m, 4H), 3.23-2.98 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

[0281] 实施例 16 : 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 16)

[0282] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (64mg, 0.231mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (40mg, 0.210mmol), DIPEA (0.037mL, 0.210mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156mg, 0.735mmol) 获得 77mg (81%) 目标化合物。

[0283] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.49-7.42 (m, 3H), 7.40-7.22 (m, 7H), 7.07 (t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.87 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.60 (s, 1H), 3.79-3.60 (m, 2H), 3.42-3.25 (m, 4H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

[0284] 实施例 17 : 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 17)

[0285] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)

丙醛 (46mg, 0.166mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (40mg, 0.151mmol), DIPEA (0.026mL, 0.151mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (96mg, 0.453mmol) 获得 64mg (93%) 目标化合物。

[0286] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.49-7.37 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 6.94 (d, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.63 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.45 (m, 8H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H)

[0287] 实施例 18 : 2-甲基-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪 (化合物 18)

[0288] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (110mg, 0.398mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪 (69mg, 0.362mmol), DIPEA (0.063mL, 0.362mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (269mg, 1.267mmol) 获得 107mg (66%) 目标化合物。

[0289] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.57-7.12 (m, 14H), 6.64 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.09-3.68 (m, 5H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 2H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.49-2.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.26-1.03 (m, 3H)

[0290] 实施例 19 : 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 19)

[0291] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.289mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (67mg, 0.289mmol), DIPEA (0.076mL, 0.434mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (184mg, 0.868mmol) 获得 110mg (72%) 目标化合物。

[0292] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.52-7.39 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.42-4.19 (m, 6H), 4.13-4.30 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.38-2.21 (m, 2H)

[0293] 实施例 20 : 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 20)

[0294] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.289mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪 (83mg, 0.289mmol), DIPEA (0.076mL, 0.434mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (184mg, 0.868mmol) 获得 126mg (75%) 目标化合物。

[0295] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.88-7.64 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.19-7.04 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 3.81-3.54 (m, 4H), 3.42-3.04 (m, 6H), 2.89 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.32-2.12 (m, 2H)

[0296] 实施例 21 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪 (化合物 21)

[0297] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (60mg, 0.222mmol), 1-苯基哌嗪 (0.033mL, 0.222mmol), DIPEA (0.06mL, 0.333mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (141mg, 0.666mmol) 获得 91mg (90%) 目标化合物。

[0298] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.50-7.28 (m, 6H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.65 (s, 1H), 3.94-3.48 (m, 8H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.62 (s, 9H)

[0299] 实施例 22 :1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 22)

[0300] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(40mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 NaBH(OAc)₃(141mg,0.666mmol)获得 79mg(76%)目标化合物。

[0301] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.48-7.19(m, 4H), 7.09-6.84(m, 4H), 6.54(s, 1H), 3.80-3.43(m, 4H), 3.30-3.05(m, 6H), 2.98-2.81(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.30-2.13(m, 2H), 1.51(s, 9H)

[0302] 实施例 23 :1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 23)

[0303] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(4-氯苯基)哌嗪(60mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 NaBH(OAc)₃(141mg,0.666mmol)获得 82mg(76%)目标化合物。

[0304] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.49-7.21(m, 6H), 7.11-6.95(m, 2H), 6.65(s, 1H), 3.97-3.56(m, 4H), 3.50-3.17(m, 6H), 3.11-2.90(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40-2.21(m, 2H), 1.62(s, 9H)

[0305] 实施例 24 :1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 24)

[0306] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(42mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 NaBH(OAc)₃(141mg,0.666mmol)获得 88mg(82%)目标化合物。

[0307] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.50-7.28(m, 4H), 7.09-6.97(m, 3H), 6.62(s, 1H), 3.90-3.57(m, 2H), 3.56-3.32(m, 4H), 3.27-3.16(m, 4H), 3.10-2.96(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40-2.27(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.61(s, 9H)

[0308] 实施例 25 :1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 25)

[0309] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(42mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 NaBH(OAc)₃(141mg,0.666mmol)获得 89mg(84%)目标化合物。

[0310] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.49-7.30(m, 4H), 7.22-7.07(m, 3H), 6.62(s, 1H), 3.91-3.60(m, 8H), 3.52-3.39(m, 2H), 3.11-2.97(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.40-2.30(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.60(s, 9H)

[0311] 实施例 26 :1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 26)

[0312] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲

苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(42mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (141mg,0.666mmol)获得82mg(77%)目标化合物。

[0313] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.04(br s, 1H), 7.27-7.16(m, 4H), 7.05(t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.94-6.81(m, 2H), 5.98(s, 1H), 3.58-3.47(m, 2H), 3.24-3.11(m, 4H), 3.11-3.01(m, 4H), 2.58(t, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.33(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.11-2.00(m, 2H), 1.34(s, 9H)

[0314] 实施例 27:1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 27)

[0315] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(43mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (141mg,0.666mmol)获得77mg(72%)目标化合物。

[0316] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.35(br s, 1H), 9.72(br s, 1H), 7.25-7.16(m, 4H), 7.05(d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.88(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 5.99(s, 1H), 3.68(s, 3H), 3.64-3.49(m, 4H), 3.29-3.11(m, 4H), 2.58(t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.33(s, 3H), 2.13-2.01(m, 2H), 1.34(s, 9H)

[0317] 实施例 28:4-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 28)

[0318] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(42mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (141mg,0.666mmol)获得71mg(66%)目标化合物。

[0319] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.68-7.41(m, 3H), 7.41-7.20(m, 5H), 6.60(s, 1H), 4.46(b s, 1H), 4.28-4.10(m, 1H), 4.06-3.76(m, 4H), 6.76-3.60(m, 1H), 3.60-3.33(m, 2H), 3.13-2.92(m, 2H), 2.53-2.20(m, 2H), 2.24(s, 6H), 1.59(s, 9H), 1.27-1.10(m, 3H)

[0320] 实施例 29:1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 29)

[0321] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(60mg,0.222mmol),1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(51mg,0.222mmol),DIPEA(0.06mL,0.333mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (141mg,0.666mmol)获得99mg(85%)目标化合物。

[0322] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.87(b s, 1H), 11.37(bs, 1H), 7.43(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.26-7.13(m, 5H), 6.98(d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.90-3.78(m, 2H), 3.56-3.43(m, 2H), 3.30-3.19(m, 2H), 3.19-2.98(m, 4H), 2.60-2.49(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.12-1.97(m, 2H), 1.34(s, 9H)

[0323] 实施例 30:1-(3-(1-叔-丁基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 30)

[0324] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-对-甲

苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(60mg, 0.222mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(64mg, 0.222mmol), DIPEA(0.06mL, 0.333mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (141mg, 0.666mmol) 获得 111mg(86%) 目标化合物。

[0325] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.59(m, 4H), 7.36-7.10(m, 8H), 5.94(s, 1H), 4.01-2.88(m, 10H), 2.62-2.49(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.02-1.91(m, 2H), 1.32(s, 9H)

[0326] 实施例 31: 1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 31)

[0327] 116mg(89%) 目标化合物通过使用与实施例 1 中相同的方法获得通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-苯基哌嗪(0.041mL, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol)。

[0328] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.62-7.44(m, 5H), 7.41(d, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.32(d, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.25-7.11(m, 5H), 6.95(s, 1H), 3.98-3.53(m, 8H), 3.52-3.40(m, 2H), 3.11-2.98(m, 2H), 2.53-2.38(m, 2H), 2.34(s, 3H)

[0329] 实施例 32: 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 32)

[0330] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(50mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 105mg(77%) 目标化合物。

[0331] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.18(bs, 1H), 7.40-7.28(m, 3H), 7.26-7.19(m, 2H), 7.19-7.02(m, 7H), 7.02-6.97(m, 1H), 6.51(s, 1H), 3.60-3.52(m, 2H), 3.49-3.39(m, 2H), 3.27-3.09(m, 6H), 2.70(t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.27(s, 3H), 2.21-2.09(m, 2H)

[0332] 实施例 33: 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 33)

[0333] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪(74mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 73mg(52%) 目标化合物。

[0334] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.63-7.42(m, 5H), 7.31-7.17(m, 6H), 7.13-7.05(m, 2H), 7.02(s, 1H), 4.01-3.65(m, 4H), 3.54-3.21(m, 6H), 3.14-2.99(m, 2H), 2.50-2.37(m, 2H), 2.34(s, 3H)

[0335] 实施例 34: 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 34)

[0336] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(53mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 113mg(82%) 目标化合物。

[0337] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.00(b s, 1H), 7.40-7.30(m, 3H), 7.23(d, 2H, $J =$

7.7Hz), 7.14(d, 2H, J = 7.9Hz), 7.08(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.00-6.88(m, 3H), 6.51(s, 1H), 3.60-3.48(m, 2H), 3.28-3.09(m, 4H), 3.09-2.09(m, 4H), 2.71(t, 2H, J = 7.3Hz), 2.27(s, 3H), 2.22-2.03(m, 2H), 2.20(s, 6H)

[0338] 实施例 35: 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 35)

[0339] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(53mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 118mg(85%) 目标化合物。

[0340] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.20(b s, 1H), 7.40-3.27(m, 3H), 7.23-7.16(m, 2H), 7.13(d, 2H, J = 7.8Hz), 7.08(d, 2H, J = 7.7Hz), 7.00(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.82(s, 1H), 6.73(d, 1H, J = 7.5Hz), 6.51(s, 1H), 3.77-3.60(m, 2H), 3.60-3.47(m, 2H), 3.24-3.01(m, 6H), 2.70(t, 2H, J = 7.0Hz), 2.27(s, 3H), 2.22-2.10(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.11(s, 3H)

[0341] 实施例 36: 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 36)

[0342] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(53mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 104mg(75%) 目标化合物。

[0343] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.50-7.42(m, 3H), 7.42-7.30(m, 2H), 7.20-7.10(m, 4H), 7.07(t, 1H, J = 7.5Hz), 6.95(d, 1H, J = 7.3Hz), 6.89(d, 1H, J = 7.6Hz), 6.70(s, 1H), 3.83-3.58(m, 2H), 3.48-3.31(m, 4H), 3.21-3.10(m, 2H), 3.10-2.99(m, 2H), 2.99-2.87(m, 2H), 2.39-2.29(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.25(s, 3H)

[0344] 实施例 37: 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪(化合物 37)

[0345] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(53mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 108mg(78%) 目标化合物。

[0346] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.48(b s, 1H), 7.44-7.26(m, 3H), 7.22(d, 2H, J = 7.0Hz), 7.17-6.99(m, 6H), 6.89(d, 2H, J = 7.1Hz), 6.51(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.38-3.12(m, 6H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.20-2.08(m, 2H)

[0347] 实施例 38: 2-甲基-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 38)

[0348] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡啶-3-基)丙醛(80mg, 0.276mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(53mg, 0.276mmol), DIPEA(0.072mL, 0.414mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 112mg(81%) 目标化合物。

[0349] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-7.40(m, 2H), 7.40-7.24(m, 4H), 7.22(d, 2H, J =

7.1 Hz), 7.13 (s, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.51 (s, 1H), 4.47-4.20 (m, 1H), 4.13-3.83 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.71-3.49 (m, 3H), 3.49-3.10 (m, 4H), 2.80-2.62 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)

[0350] 实施例 39 : 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 39)

[0351] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.276mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (64mg, 0.276mmol), DIPEA (0.072mL, 0.414mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 114mg (76%) 目标化合物。

[0352] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (b s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.29-7.14 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.50 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 4H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H)

[0353] 实施例 40 : 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 40)

[0354] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-对-甲苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.276mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪 (80mg, 0.276mmol), DIPEA (0.072mL, 0.414mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.828mmol) 获得 150mg (91%) 目标化合物。

[0355] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (b s, 1H), 7.39-7.14 (m, 6H), 7.14-7.00 (m, 8H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.84-3.50 (m, 4H), 3.50-3.29 (m, 2H), 3.29-3.03 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21-2.02 (m, 2H)

[0356] 实施例 41 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪 (化合物 41)

[0357] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (85mg, 0.297mmol), 1-苯基哌嗪 (0.045mL, 0.297mmol), DIPEA (0.078mL, 0.446mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg, 0.891mmol) 获得 125mg (90%) 目标化合物。

[0358] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.29-7.17 (m, 4H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.86 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.23 (s, 1H), 3.90-3.46 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.40-2.99 (m, 6H), 2.80 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

[0359] 实施例 42 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪 (化合物 42)

[0360] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (85mg, 0.297mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (54mg, 0.297mmol), DIPEA (0.078mL, 0.446mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg, 0.891mmol) 获得 132mg (91%) 目标化合物。

[0361] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.43 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.18-7.00 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.32 (t, 2H, $J =$

7.5Hz), 1.61(s, 9H)

[0362] 实施例 43 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 43)

[0363] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙醛(85mg, 0.297mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪(80mg, 0.297mmol), DIPEA(0.078mL, 0.446mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg, 0.891mmol) 获得 82mg(55%) 目标化合物。

[0364] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.41(dd, 2H, $J = 6.7\text{Hz}$, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.27(dd, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.08(dd, 2H, $J = 6.7\text{Hz}$, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.02(dd, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.60(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.88-3.61(m, 4H), 3.40-3.11(m, 6H), 3.01(t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.38-2.26(m, 2H), 1.60(s, 9H)

[0365] 实施例 44 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 44)

[0366] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙醛(85mg, 0.297mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(57mg, 0.297mmol), DIPEA(0.078mL, 0.446mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg, 0.891mmol) 获得 109mg(74%) 目标化合物。

[0367] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.29(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.05-6.92(m, 5H), 6.20(s, 1H), 3.84(s, 3H), 3.72-3.60(m, 2H), 3.39-3.25(m, 4H), 2.83(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.22-2.12(m, 2H), 1.48(s, 9H)

[0368] 实施例 45 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 45)

[0369] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙醛(85mg, 0.297mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(57mg, 0.297mmol), DIPEA(0.078mL, 0.446mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg, 0.891mmol) 获得 118mg(80%) 目标化合物。

[0370] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.38(dd, 2H, $J = 6.7\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.10(d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.05(d, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.97(s, 1H), 6.88(d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.48(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72-3.43(m, 8H), 3.40-3.30(m, 2H), 2.96(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.37-2.25(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.57(s, 9H)

[0371] 实施例 46 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 46)

[0372] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-3-基)丙醛(85mg, 0.297mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(57mg, 0.297mmol), DIPEA(0.078mL, 0.446mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg, 0.891mmol) 获得 118mg(80%) 目标化合物。

[0373] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.40-7.30(m, 2H), 7.12-7.01(m, 3H), 6.97(t, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.44(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.78-3.60(m, 2H), 3.41-3.32(m, 4H), 3.28-3.09(m, 4H), 2.94(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.32-2.20(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.56(s, 9H)

[0374] 实施例 47 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 47)

[0375] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(85mg,0.297mmol),1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(57mg,0.297mmol),DIPEA(0.078mL,0.446mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg,0.891mmol) 获得 107mg(73%) 目标化合物。

[0376] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.39(d,2H, $J = 6.7\text{Hz}$),7.24(d,2H, $J = 9.0\text{Hz}$),7.06(d,2H, $J = 6.8\text{Hz}$),6.95(d,2H, $J = 6.9\text{Hz}$),6.52(s,1H),3.87(s,3H),3.78(s,3H),3.75-3.53(m,8H),3.42-3.33(m,2H),2.99(t,2H, $J = 7.6\text{Hz}$),2.39-2.24(2H),1.58(s,9H)

[0377] 实施例 48 :4-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 48)

[0378] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(85mg,0.297mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(57mg,0.297mmol),DIPEA(0.078mL,0.446mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg,0.891mmol) 获得 136mg(92%) 目标化合物。

[0379] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.48-7.29(m,5H),7.29-7.11(m,1H),7.04(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$),6.41(s,1H),4.33-4.17(b s,1H),4.02-3.60(m,5H),3.60-3.50(m,1H),3.50-3.37(m,2H),2.95(t,2H, $J = 7.4\text{Hz}$),2.40(s,3H),2.38-2.21(m,2H),1.55(s,9H),1.16(d,3H, $J = 6.4\text{Hz}$)

[0380] 实施例 49 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 49)

[0381] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(85mg,0.297mmol),1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(69mg,0.297mmol),DIPEA(0.078mL,0.446mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg,0.891mmol) 获得 143mg(89%) 目标化合物。

[0382] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.39(d,2H, $J = 8.9\text{Hz}$),7.30-7.20(m,2H),7.20-7.15(m,1H),7.00-6.92(m,3H),6.14(s,1H),3.95-3.80(m,2H),3.85(s,3H),3.75-3.61(m,2H),3.33-3.19(m,4H),3.19-3.08(m,2H),2.80(t,2H, $J = 7.4\text{Hz}$),2.26-2.10(m,2H),1.47(s,9H)

[0383] 实施例 50 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 50)

[0384] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(85mg,0.297mmol),1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(86mg,0.297mmol),DIPEA(0.078mL,0.446mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (189mg,0.891mmol) 获得 141mg(80%) 目标化合物。

[0385] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.83-7.58(m,4H),7.32(d,2H, $J = 6.7\text{Hz}$),7.19-7.05(m,4H),7.01(d,2H, $J = 8.7\text{Hz}$),6.32(s,1H),5.30-5.00(b s,1H),3.85(s,3H),3.78-3.52(m,4H),3.40-3.00(m,6H),2.87(t,2H, $J = 7.4\text{Hz}$),2.28-2.10(m,2H),1.51(s,9H)

[0386] 实施例 51 :1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 51)

[0387] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.261mmol),1-苯基哌嗪(0.039mL,0.261mmol),DIPEA(0.068mL,0.392mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166mg,0.783mmol) 获得 88mg(69%) 目标化合物。

[0388] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.61-7.40(m,5H),7.40-7.29(m,2H),7.29-7.18(m,2H),7.14(d,2H, $J = 7.5\text{Hz}$),7.07-6.96(m,1H),6.90(d,2H, $J = 6.7\text{Hz}$),6.82(s,1H),3.79(s,3H),3.98-3.09(m,10H),3.07-2.89(m,2H),2.47-2.24(m,2H)

[0389] 实施例 52 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 52)

[0390] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(75mg,0.245mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(44mg,0.245mmol),DIPEA(0.064mL,0.368mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156mg,0.735mmol) 获得 65mg(53%) 目标化合物。

[0391] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.78(br s,1H),7.43-7.27(m,3H),7.23(d,2H, $J = 6.0\text{Hz}$),7.20-6.97(m,6H),6.90(d,2H, $J = 6.9\text{Hz}$),6.48(s,1H),3.73(s,3H),3.67-3.52(m,2H),3.52-3.40(m,2H),3.30-3.10(m,6H),2.70(t,2H, $J = 7.1\text{Hz}$),2.22-2.08(m,2H)

[0392] 实施例 53 :1-(4-氯苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 53)

[0393] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.261mmol),1-(4-氯苯基)哌嗪(70mg,0.261mmol),DIPEA(0.068mL,0.392mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166mg,0.783mmol) 获得 112mg(82%) 目标化合物。

[0394] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.53-7.42(m,3H),7.40-7.32(m,2H),7.26(d,2H, $J = 8.7\text{Hz}$),7.20(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$),6.98(d,2H, $J = 8.8\text{Hz}$),6.88(d,2H, $J = 8.4\text{Hz}$),6.66(s,1H),3.78(s,3H),3.89-3.62(m,4H),3.42-3.32(m,2H),3.29-3.16(m,2H),3.11-2.98(m,2H),2.94(t,2H, $J = 6.5\text{Hz}$),2.38-2.22(m,2H)

[0395] 实施例 54 :1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 54)

[0396] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.261mmol),1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(50mg,0.261mmol),DIPEA(0.068mL,0.392mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166mg,0.783mmol) 获得 104mg(77%) 目标化合物。

[0397] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.56-7.46(m,3H),7.43-7.33(m,2H),7.20(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$),7.07-6.96(m,2H),6.96-6.83(m,3H),6.66(s,1H),3.79(s,3H),3.80-3.61(m,2H),3.47-3.23(m,4H),3.23-2.98(m,4H),2.95(t,2H, $J = 6.5\text{Hz}$),2.37-2.17(m,2H),2.28(s,3H),2.25(s,3H)

[0398] 实施例 55 :1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,

4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 55)

[0399] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(75mg,0.245mmol),1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(47mg,0.245mmol),DIPEA(0.064mL,0.368mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156mg,0.735mmol) 获得 105mg(82%) 目标化合物。

[0400] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 10.63(br s, 1H), 7.42-7.29(m, 3H), 7.24(d, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.13(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.06(t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.94-6.79(m, 4H), 6.48(s, 1H), 3.73(s, 3H), 3.67-3.50(m, 2H), 3.32-3.12(m, 4H), 3.12-2.98(m, 4H), 2.71(t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.28-2.09(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.15(s, 3H)

[0401] 实施例 56:1-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 56)

[0402] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(75mg,0.245mmol),1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(47mg,0.245mmol),DIPEA(0.064mL,0.368mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156mg,0.735mmol) 获得 117mg(93%) 目标化合物。

[0403] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.30(m, 5H), 7.30-7.10(m, 2H), 7.10-7.00(m, 1H), 7.00-6.80(m, 4H), 6.68(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.75-3.58(m, 2H), 3.49-3.23(m, 4H), 3.23-3.01(m, 4H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.42-2.26(m, 2H), 2.25(m, 6H)

[0404] 实施例 57:1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 57)

[0405] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(75mg,0.245mmol),1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(47mg,0.245mmol),DIPEA(0.064mL,0.368mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156mg,0.735mmol) 获得 81mg(64%) 目标化合物。

[0406] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.64-7.48(m, 7H), 7.34-7.21(m, 2H), 7.14-7.03(m, 2H), 6.95(s, 1H), 6.93-6.80(m, 2H), 4.08-3.88(m, 8H), 3.83(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.59-3.42(m, 2H), 3.12-2.99(m, 2H), 2.52-2.34(m, 2H)

[0407] 实施例 58:4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 58)

[0408] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.261mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(50mg,0.261mmol),DIPEA(0.068mL,0.392mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166mg,0.783mmol) 获得 120mg(89%) 目标化合物。

[0409] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.54-7.34(m, 8H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.20(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.89(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.68(s, 1H), 4.32-4.19(m, 1H), 4.03-3.92(m, 2H), 3.92-3.72(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.65-3.52(m, 1H), 3.52-3.42(m, 2H), 3.07-2.91(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.41-2.29(m, 2H), 1.17(d, 3H, $J = 3.1\text{Hz}$)

[0410] 实施例 59:1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 59)

[0411] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (75mg, 0.245mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (57mg, 0.245mmol), DIPEA (0.064mL, 0.368mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156mg, 0.735mmol) 获得 104mg (76%) 目标化合物。

[0412] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (br s, 1H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.23 (d, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.20-6.97 (m, 6H), 6.90 (d, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.48 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.52 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.70 (t, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.22-2.08 (m, 2H)

[0413] 实施例 60 : 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 60)

[0414] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-甲氧基苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.261mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪 (75mg, 0.261mmol), DIPEA (0.068mL, 0.392mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (166mg, 0.783mmol) 获得 127mg (80%) 目标化合物。

[0415] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.81-7.59 (m, 4H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.37-7.22 (m, 2H), 7.21-7.06 (m, 6H), 6.86 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.55 (s, 1H), 5.20-4.92 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.52 (m, 4H), 3.41-2.98 (m, 6H), 2.88 (t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.32-2.16 (m, 2H)

[0416] 实施例 61 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪 (化合物 61)

[0417] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.275mmol), 1-苯基哌嗪 (0.041mL, 0.275mmol), DIPEA (0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 116mg (89%) 目标化合物。

[0418] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.47-7.37 (m, 4H), 7.25 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.97 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.51 (s, 1H), 3.82-3.36 (m, 8H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0419] 实施例 62 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪 (化合物 62)

[0420] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.275mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (50mg, 0.275mmol), DIPEA (0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 105mg (78%) 目标化合物。

[0421] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.49-7.33 (m, 4H), 7.07-6.91 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0422] 实施例 63 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪 (化合物 63)

[0423] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.275mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪 (74mg, 0.275mmol), DIPEA (0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 111mg (80%) 目标化

合物。

[0424] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.48-7.34(m, 4H), 7.14(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.92(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.53(s, 1H), 3.88-3.46(m, 4H), 3.31-3.01(m, 6H), 2.93-2.82(m, 2H), 2.23-2.12(m, 2H), 1.47(s, 1H)

[0425] 实施例 64 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 64)

[0426] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(52mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 115mg(84%) 目标化合物。

[0427] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.61-7.48(m, 4H), 7.110-7.01(m, 3H), 6.65(s, 1H), 3.88-3.60(m, 2H), 3.54-3.21(m, 8H), 3.08-3.01(m, 2H), 2.38-2.28(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.61(s, 9H)

[0428] 实施例 65 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 65)

[0429] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(52mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 199mg(87%) 目标化合物。

[0430] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.49-7.36(m, 4H), 7.13-7.09(m, 2H), 7.07-6.99(m, 1H), 6.45(s, 1H), 3.78-3.57(m, 8H), 3.36-3.26(m, 2H), 2.94-2.82(m, 2H), 2.29-2.17(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.47(s, 9H)

[0431] 实施例 66 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 66)

[0432] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(52mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 118mg(85%) 目标化合物。

[0433] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.48-7.36(m, 4H), 6.97(t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.91-6.81(m, 2H), 6.50(s, 1H), 3.70-3.49(m, 2H), 3.33-3.23(m, 4H), 3.17-3.06(m, 4H), 2.93-2.87(m, 2H), 2.27-2.19(m, 2H), 2.10(s, 6H), 1.48(s, 9H)

[0434] 实施例 67 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 67)

[0435] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(53mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175mg, 0.825mmol) 获得 104mg(75%) 目标化合物。

[0436] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.49(d, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.42(d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.16(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.93(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.32(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.60-3.43(m,

8H), 3.40-3.32(m, 2H), 2.87(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.31-2.17(m, 2H), 1.51(s, 9H)

[0437] 实施例 68 :4-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 68)

[0438] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(52mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 NaBH(OAc)₃(175mg, 0.825mmol) 获得 106mg(77%) 目标化合物。

[0439] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.54-7.47(m, 1H), 7.47-7.33(m, 6H), 7.30-7.21(m, 1H), 6.43(s, 1H), 4.41-4.30(m, 1H), 4.13-4.01(m, 1H), 3.97-3.87(m, 1H), 3.87-3.72(m, 3H), 3.67-3.52(m, 2H), 2.92-2.81(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.30-2.17(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.12(d, 3H, J = 6.0Hz)

[0440] 实施例 69 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 69)

[0441] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(64mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 NaBH(OAc)₃(175mg, 0.825mmol) 获得 134mg(90%) 目标化合物。

[0442] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.46-7.33(m, 4H), 7.22(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.04(s, 1H), 6.82(d, 1H, J = 8.9Hz), 6.53(s, 1H), 3.80-3.63(m, 2H), 3.63-3.49(m, 2H), 3.27-3.17(m, 2H), 3.17-3.01(m, 4H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.23-2.09(m, 2H), 1.46(s, 9H)

[0443] 实施例 70 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 70)

[0444] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.275mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(79mg, 0.275mmol), DIPEA(0.072mL, 0.413mmol) 和 NaBH(OAc)₃(175mg, 0.825mmol) 获得 123mg(75%) 目标化合物。

[0445] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.84-7.73(m, 4H), 7.43(d, 2H, J = 7.5Hz), 7.38(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.17-7.05(m, 4H), 6.42(s, 1H), 5.57(s, 1H), 3.80-3.64(m, 4H), 3.50-3.38(m, 4H), 3.33-3.21(m, 2H), 2.91-2.80(m, 2H), 2.23-2.07(m, 2H), 1.45(s, 9H)

[0446] 实施例 71 :1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 71)

[0447] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg, 0.307mmol), 1-苯基哌嗪(0.046mL, 0.307mmol), DIPEA(0.080mL, 0.461mmol) 和 NaBH(OAc)₃(195mg, 0.921mmol) 获得 121mg(80%) 目标化合物。

[0448] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.46-7.35(m, 3H), 7.35-7.24(m, 6H), 7.22(d, 2H, J = 8.5Hz), 7.00(d, 2H, J = 8.6Hz), 6.98-6.90(m, 1H), 6.60(s, 1H), 3.91-3.63(m, 4H), 3.39-3.20(m, 4H), 3.11-2.94(m, 2H), 2.91(t, 2H, J = 7.1Hz), 2.33-2.20(m, 2H)

[0449] 实施例 72 :1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 72)

[0450] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛 (80mg, 0.257mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (46mg, 0.257mmol), DIPEA (0.070mL, 0.386mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (163mg, 0.771mmol) 获得 108mg (83%) 目标化合物。

[0451] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.01-7.86 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 4H), 3.09-2.06 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.27-2.11 (m, 2H)

[0452] 实施例 73 : 1-(4-氯苯基)-4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 73)

[0453] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛 (70mg, 0.225mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪 (61mg, 0.225mmol), DIPEA (0.059mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 77mg (65%) 目标化合物。

[0454] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.52-7.43 (m, 3H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.04 (d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.84 (s, 1H), 3.93-3.62 (m, 4H), 3.42-3.09 (m, 6H), 2.98 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.40-2.29 (m, 2H)

[0455] 实施例 74 : 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪 (化合物 74)

[0456] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛 (80mg, 0.257mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪 (49mg, 0.257mmol), DIPEA (0.070mL, 0.386mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (163mg, 0.771mmol) 获得 99mg (74%) 目标化合物。

[0457] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.52-7.41 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.25 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.94 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.71 (s, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 4H), 3.26-3.04 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.47-3.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[0458] 实施例 75 : 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪 (化合物 75)

[0459] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛 (70mg, 0.225mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪 (61mg, 0.225mmol), DIPEA (0.059mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 99mg (84%) 目标化合物。

[0460] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.50-7.40 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.30-7.13 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 3.97-3.62 (m, 8H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[0461] 实施例 76 : 1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (化合物 76)

[0462] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡

唑-3-基)-丙醛(80mg,0.257mmol),1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(49mg,0.257mmol),DIPEA(0.070mL,0.386mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (163mg,0.771mmol)获得89mg(67%)目标化合物。

[0463] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.40-7.32(m, 3H), 7.28-7.19(m, 4H), 7.14(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.98(t, 1H, J = 7.7Hz), 6.87(d, 1H, J = 7.4Hz), 6.78(d, 1H, J = 7.9Hz), 6.54(s, 1H), 3.68-3.52(m, 2H), 3.34-3.21(m, 4H), 3.14-3.02(m, 2H), 2.98-2.88(m, 2H), 2.84(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.28-2.20(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.16(s, 3H)

[0464] 实施例 77:1-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 77)

[0465] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.257mmol),1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(50mg,0.257mmol),DIPEA(0.070mL,0.386mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (163mg,0.771mmol)获得85mg(63%)目标化合物。

[0466] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.45(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.39-7.32(m, 3H), 7.30-7.24(m, 2H), 7.24(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.16(d, 2H, J = 8.2Hz), 6.95(d, 2H, J = 8.7Hz), 6.69(s, 1H), 3.89-3.71(m, 8H), 3.70(s, 3H), 3.43-3.28(m, 2H), 2.91-2.77(m, 2H), 2.32-2.16(m, 2H)

[0467] 实施例 78:4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 78)

[0468] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.257mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(49mg,0.257mmol),DIPEA(0.070mL,0.386mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (163mg,0.771mmol)获得114mg(85%)目标化合物。

[0469] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.67(s, 1H), 7.61(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.56-7.44(m, 4H), 7.44-7.34(m, 3H), 7.36(d, 2H, J = 8.3Hz), 7.28(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.79(s, 1H), 4.59(m, 1H), 4.33-4.19(m, 1H), 4.17-4.04(m, 1H), 4.04-3.89(m, 3H), 3.84-3.72(m, 1H), 3.57-3.42(m, 2H), 2.99(t, 2H, J = 6.3Hz), 2.46(s, 3H), 2.47-2.30(m, 2H), 1.23(d, 3H, J = 6.1Hz)

[0470] 实施例 79:1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 79)

[0471] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.257mmol),1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(60mg,0.257mmol),DIPEA(0.070mL,0.386mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (163mg,0.771mmol)获得125mg(86%)目标化合物。

[0472] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.39-7.30(m, 3H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.22-7.17(m, 3H), 7.14(d, 2H, J = 8.3Hz), 6.99(s, 1H), 6.79(d, 1H, J = 8.7Hz), 6.73(s, 1H), 3.78-3.61(m, 2H), 3.61-3.48(m, 2H), 2.27-3.16(m, 2H), 3.16-3.07(m, 2H), 3.07-2.94(m, 2H), 2.88-2.72(m, 2H), 2.24-2.10(m, 2H)

[0473] 实施例 80:1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡

唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物80)

[0474] 通过使用与实施例1中相同的方法,通过使用3-(5-(4-氯苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(100mg,0.307mmol),1-苯基哌嗪(88mg,0.307mmol),DIPEA(0.080mL,0.461mmol)和NaBH(OAc)₃(195mg,0.921mmol)获得158mg(83%)目标化合物。

[0475] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.78-7.59, (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, 2H, J = 8.6Hz), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J = 8.7Hz), 7.18-7.08 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 7.02-7.80 (bs, 1H), 3.78-3.48 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.26-2.93 (m, 4H), 2.87 (t, 2H, J = 7.1Hz), 2.31-2.15 (m, 2H)

[0476] 实施例81:1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物81)

[0477] 通过使用与实施例1中相同的方法,通过使用3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg,0.365mmol),1-苯基哌嗪(0.055mL,0.365mmol),DIPEA(0.1mL,0.548mmol)和NaBH(OAc)₃(232mg,1.095mmol)获得134mg(80%)目标化合物。

[0478] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.59-4.48 (m, 2H), 7.37-7.21 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.93-3.40 (m, 8H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.99 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)

[0479] 实施例82:1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物82)

[0480] 通过使用与实施例1中相同的方法,通过使用3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg,0.365mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(66mg,0.365mmol),DIPEA(0.1mL,0.548mmol)和NaBH(OAc)₃(232mg,1.095mmol)获得142mg(82%)目标化合物。

[0481] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.62-7.53 (m, 2H), 7.30 (t, 2H, J = 8.7Hz), 7.18-7.03 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.35-3.21 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J = 7.7Hz), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.62 (s, 9H)

[0482] 实施例83:1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物83)

[0483] 通过使用与实施例1中相同的方法,通过使用3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg,0.365mmol),1-(4-氯苯基)哌嗪(98mg,0.365mmol),DIPEA(0.1mL,0.548mmol)和NaBH(OAc)₃(232mg,1.095mmol)获得108mg(60%)目标化合物。

[0484] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.61-7.53 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.98-3.58 (m, 4H), 3.41-3.13 (m, 6H), 3.03 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.60 (s, 9H)

[0485] 实施例84:1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物84)

[0486] 通过使用与实施例1中相同的方法,通过使用3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg,0.365mmol),1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(69mg,

0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (232mg, 1.095mmol) 获得 139mg (79%) 目标化合物。

[0487] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.63-7.53 (m, 2H), 7.30 (t, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.12-6.08 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.84-3.44 (m, 4H), 3.44-3.22 (m, 6H), 3.05 (t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.66 (s, 9H)

[0488] 实施例 85 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪 (化合物 85)

[0489] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (100mg, 0.365mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪 (69mg, 0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (232mg, 1.095mmol) 获得 126mg (71%) 目标化合物。

[0490] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.49 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.80-3.62 (m, 8H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)

[0491] 实施例 86 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (化合物 86)

[0492] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (100mg, 0.365mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (69mg, 0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (232mg, 1.095mmol) 获得 133mg (75%) 目标化合物。

[0493] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.47-7.38 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.42-3.18 (m, 6H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

[0494] 实施例 87 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (化合物 87)

[0495] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (100mg, 0.365mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (71mg, 0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (232mg, 1.095mmol) 获得 102mg (58%) 目标化合物。

[0496] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.60-7.49 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.80-3.69 (m, 8H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.39-2.23 (m, 2H), 1.58 (s, 9H)

[0497] 实施例 88 : 4-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪 (化合物 88)

[0498] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (100mg, 0.365mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪 (69mg, 0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (232mg, 1.095mmol) 获得 143mg (81%) 目标化合物。

[0499] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.56-7.47 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.35-7.29 (m,

1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.36 (b s, 1H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.43 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.19 (d, 3H, J = 6.5Hz)

[0500] 实施例 89 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (化合物 89)

[0501] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (100mg, 0.365mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (84mg, 0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (232mg, 1.095mmol) 获得 162mg (85%) 目标化合物。

[0502] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 4H), 2.90 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)

[0503] 实施例 90 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪 (化合物 90)

[0504] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛 (100mg, 0.365mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪 (105mg, 0.365mmol), DIPEA (0.1mL, 0.548mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (232mg, 1.095mmol) 获得 172mg (81%) 目标化合物。

[0505] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.92-7.70 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 2H), 2.27-7.10 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H), 3.83-3.61 (m, 4H), 3.49-3.22 (m, 6H), 2.90 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

[0506] 实施例 91 : 1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪 (化合物 91)

[0507] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛 (55mg, 0.187mmol), 1-苯基哌嗪 (0.026mL, 0.170mmol), DIPEA (0.030mL, 0.170mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (108mg, 0.510mmol) 获得 49mg (62%) 目标化合物。

[0508] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.48-7.40 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 6H), 7.12-7.04 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.88-3.63 (m, 4H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J = 7.1hz), 2.31 (t, 2H, J = 7.6Hz)

[0509] 实施例 92 : 1-(2-氟苯基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 92)

[0510] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛 (55mg, 0.187mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (0.027mL, 0.170mmol), DIPEA (0.030mL, 0.170mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (108mg, 0.510mmol) 获得 57mg (70%) 目标化合物。

[0511] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.51-7.48 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.00 (t, 2H, J = 9.7Hz), 2.43-2.28 (m, 2H)

[0512] 实施例 93 :1-(4-氯苯基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 93)

[0513] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.272mmol),1-(4-氯苯基)哌嗪(73mg,0.272mmol),DIPEA(0.071mL,0.408mmol)和 NaBH(OAc)₃(173mg,0.816mmol)获得 100mg(72%)目标化合物。

[0514] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.53-7.44(m, 3H), 7.41-7.34(m, 2H), 3.34-2.98(m, 2H), 7.27(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.13-7.05(m, 2H), 7.01(d, 2H, J = 8.9Hz), 6.76(s, 1H), 3.91-3.55(m, 4H), 3.42-3.23(m, 4H), 3.19-3.01(m, 2H), 2.96(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.39-2.23(m, 2H)

[0515] 实施例 94 :1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 94)

[0516] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.272mmol),1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(52mg,0.272mmol),DIPEA(0.071mL,0.408mmol)和 NaBH(OAc)₃(173mg,0.816mmol)获得 96mg(70%)目标化合物。

[0517] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.51-7.13(m, 3H), 7.38-7.24(m, 4H), 7.12-7.03(m, 2H), 7.03-6.93(m, 2H), 6.91(d, 1H, J = 8.1Hz), 6.66(s, 1H), 3.83-3.57(m, 2H), 3.43-3.12(m, 6H), 3.12-2.98(m, 2H), 2.94(t, 2H, J = 6.5Hz), 2.38-2.23(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 3H)

[0518] 实施例 95 :1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 95)

[0519] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(50mg,0.170mmol),1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(32mg,0.170mmol),DIPEA(0.030mL,0.170mmol)和 NaBH(OAc)₃(108mg,0.510mmol)获得 60mg(71%)目标化合物。

[0520] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.50-7.44(m, 3H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.34-7.28(m, 3H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.13-7.03(m, 2H), 6.78(s, 1H), 3.98-3.70(m, 8H), 3.52-3.40(m, 2H), 2.98(t, 2H, J = 7.3Hz), 2.41-2.32(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.23(s, 3H)

[0521] 实施例 96 :1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 96)

[0522] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(50mg,0.170mmol),1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(32mg,0.170mmol),DIPEA(0.030mL,0.170mmol)和 NaBH(OAc)₃(108mg,0.510mmol)获得 42mg(50%)目标化合物。

[0523] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.47-7.38(m, 3H), 7.34-7.20(m, 4H), 7.10-7.00(m, 3H), 6.94(d, 1H, J = 7.3Hz), 6.85(d, 1H, J = 7.8Hz), 6.55(s, 1H), 3.78-3.60(m, 2H), 3.40-3.20(m, 4H), 3.20-3.09(m, 2H), 3.06-2.91(m, 2H), 2.90(t, 2H, J = 6.7Hz), 2.31-2.26(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.23(s, 3H)

[0524] 实施例 97 :1-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 97)

[0525] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.272mmol),1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(72mg,0.272mmol),DIPEA(0.071mL,0.408mmol)和 NaBH(OAc)₃(173mg,0.816mmol)获得 80mg(58%)目标化合物。

[0526] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.50-7.40(m, 5H), 7.40-7.34(m, 2H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.12-7.00(m, 4H), 6.75(s, 1H), 3.98-3.59(m, 8H), 3.82(s, 3H), 3.52-3.38(m, 2H), 3.02-2.88(m, 2H), 2.42-2.27(m, 2H)

[0527] 实施例 98 :4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 98)

[0528] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(53mg,0.179mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(32mg,0.179mmol),DIPEA(0.033mL,0.187mmol)和 NaBH(OAc)₃(108mg,0.510mmol)获得 54mg(65%)目标化合物。

[0529] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.53-7.20(m, 10H), 7.10-6.90(m, 3H), 6.72(s, 1H), 4.36(b s, 1H), 4.14-3.74(m, 7H), 3.74-3.60(m, 2H), 3.54-3.38(m, 3H), 3.22-2.86(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.40-2.20(m, 2H), 1.26-0.98(m, 3H)

[0530] 实施例 99 :1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 99)

[0531] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.272mmol),1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(63mg,0.272mmol),DIPEA(0.071mL,0.408mmol)和 NaBH(OAc)₃(173mg,0.816mmol)获得 90mg(61%)目标化合物。

[0532] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.49-7.21(m, 8H), 7.13(s, 1H), 7.08(t, 2H, J = 8.2Hz), 6.93(d, 2H, J = 8.9Hz), 6.65(s, 1H), 3.90-3.78(m, 2H), 3.78-3.62(m, 2H), 3.41-3.18(m, 4H), 3.04(t, 2H, J = 11.99Hz), 2.97-2.86(m, 2H), 2.37-2.20(m, 2H)

[0533] 实施例 100 :1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 100)

[0534] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(5-(4-氟苯基)-1-苯基-1H-吡唑-3-基)-丙醛(80mg,0.272mmol),1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(78mg,0.272mmol),DIPEA(0.071mL,0.408mmol)和 NaBH(OAc)₃(173mg,0.816mmol)获得 113mg(69%)目标化合物。

[0535] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.90-7.66(m, 4H), 7.49-7.39(m, 3H), 7.33-7.21(m, 4H), 7.21-7.10(m, 4H), 7.06(t, 2H, J = 8.6Hz), 6.58(s, 1H), 5.26(b s, 1H), 3.89-3.59(m, 4H), 3.42-3.14(m, 6H), 2.88(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.31-2.19(m, 2H)

[0536] 实施例 101 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 101)

[0537] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg,0.272mmol),1-苯基哌嗪(72mg,0.272mmol),DIPEA(0.071mL,0.408mmol)和 NaBH(OAc)₃(173mg,0.816mmol)获得 113mg(69%)目标化合物。

吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg,0.191mmol),1-苯基哌嗪(0.029mL,0.191mmol),DIPEA(0.050mL,0.287mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol)获得81mg(95%)目标化合物。

[0538] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.75(d, 1H, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.49-7.33(m, 3H), 7.31(d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.21-7.18(m, 1H), 7.15(t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.68(s, 1H), 3.93-3.52(m, 8H), 3.43-3.37(m, 2H), 3.04-2.91(m, 2H), 2.39-2.21(m, 2H) 1.65(s, 9H)

[0539] 实施例 102:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 102)

[0540] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg,0.191mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(34mg,0.191mmol),DIPEA(0.050mL,0.287mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol)获得77mg(73%)目标化合物。

[0541] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.73(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.38-7.30(m, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.17-7.03(m, 4H), 6.62(s, 1H), 3.80-3.67(m, 2H), 3.67-3.54(m, 2H), 3.42-3.31(m, 4H), 3.28-3.18(m, 2H), 3.01-2.90(m, 2H), 2.39-2.20(m, 2H), 1.63(s, 9H)

[0542] 实施例 103:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 103)

[0543] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg,0.191mmol),1-(4-氯苯基)哌嗪(34mg,0.191mmol),DIPEA(0.050mL,0.287mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol)获得77mg(73%)目标化合物。

[0544] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.75(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.41-7.32(m, 1H), 7.28(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.21-7.15(m, 1H), 7.05(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.66(s, 1H), 3.96-3.59(m, 4H), 3.45-3.12(m, 6H), 3.02-2.90(m, 2H), 2.39-2.23(m, 2H), 1.64(s, 9H)

[0545] 实施例 104:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 104)

[0546] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg,0.191mmol),1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(36mg,0.191mmol),DIPEA(0.050mL,0.287mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol)获得79mg(87%)目标化合物。

[0547] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.71(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.34-7.28(m, 1H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.07-6.94(m, 3H), 6.58(s, 1H), 3.83-3.57(m, 2H), 3.50-3.17(m, 8H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.36-2.19(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.67(s, 9H)

[0548] 实施例 105:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 105)

[0549] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)(50mg,0.191mmol),1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(36mg,0.191mmol),DIPEA(0.050mL,0.287mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol)获得79mg(88%)目标化合物。

[0550] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.73(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.38-7.29(m, 2H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.21-7.16(m, 1H), 6.63(s, 1H), 4.00-3.88(m, 4H), 3.88-3.71(m, 4H), 3.50-3.39(m, 2H), 3.03-2.91(m, 2H), 2.38-2.21(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.63(s, 9H)

[0551] 实施例 106:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 106)

[0552] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.191mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(36mg, 0.191mmol), DIPEA(0.050mL, 0.287mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg, 0.573mmol) 获得 86mg(96%) 目标化合物。

[0553] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.73(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.39-7.30(m, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.11-7.02(m, 1H), 7.02-6.92(m, 2H), 6.64(s, 1H), 3.80-3.59(m, 2H), 3.49-3.31(m, 4H), 3.28-3.12(m, 4H), 3.00-3.88(m, 2H), 2.38-2.23(m, 2H), 2.27(s, 6H), 1.64(s, 9H)

[0554] 实施例 107:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 107)

[0555] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(propanal)(50mg, 0.191mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(40mg, 0.191mmol), DIPEA(0.050mL, 0.287mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg, 0.573mmol) 获得 60mg(66%) 目标化合物。

[0556] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.78(d, 1H, $J = 4.7\text{Hz}$), 7.57(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.38-7.28(m, 1H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.07(d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.23(s, 1H), 4.02-3.91(m, 4H), 3.91-3.82(m, 4H), 3.83(s, 3H), 3.50-3.39(m, 2H), 3.02-2.90(m, 2H), 2.40-2.23(m, 2H), 1.63(s, 9H)

[0557] 实施例 108:4-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 108)

[0558] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.191mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(36mg, 0.191mmol), DIPEA(0.050mL, 0.287mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg, 0.573mmol) 获得 89mg(99%) 目标化合物。

[0559] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.69(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.68-7.62(m, 1H), 7.61-7.53(m, 1H), 7.51(t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.41-7.34(m, 1H), 7.31-7.23(m, 1H), 7.18-7.11(m, 1H), 6.54(s, 1H), 4.59-4.43(m, 1H), 4.31-4.17(m, 1H), 4.11-4.00(m, 1H), 4.00-3.86(m, 3H), 3.80-3.69(m, 1H), 3.48(t, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.99-2.88(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.39-2.23(m, 2H), 1.60(s, 9H), 1.23(d, 3H, $J = 5.8\text{Hz}$)

[0560] 实施例 109:1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 109)

[0561] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.191mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(44mg,

0.191mmol), DIPEA(0.050mL,0.287mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol) 获得 92mg(94%) 目标化合物。

[0562] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.78(d, 1H, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.43-7.36(m, 2H), 7.23-7.18(m, 2H), 7.01-6.92(m, 1H), 6.75(s, 1H), 3.97-3.80(m, 2H), 3.80-3.67(m, 2H), 3.40-3.18(m, 6H), 3.08-2.93(m, 2H), 2.39-2.21(m, 2H), 1.67(s, 9H)

[0563] 实施例 110 :1-(3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 110)

[0564] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg,0.191mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(55mg,0.191mmol), DIPEA(0.050mL,0.287mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121mg,0.573mmol) 获得 92mg(84%) 目标化合物。

[0565] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 8.07-7.88(m, 4H), 7.66(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.32-7.21(m, 4H), 7.16(d, 1H, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.08(t, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.15(s, 1H), 3.80-3.56(m, 5H), 3.43-3.29(m, 4H), 3.29-3.11(m, 2H), 2.55(t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.10-1.91(m, 2H), 1.39(s, 9H)

[0566] 实施例 111 :1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 111)

[0567] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-丙醛(40mg,0.142mmol), 1-苯基哌嗪(0.021mL,0.142mmol), DIPEA(0.040mL,0.213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg,0.426mmol) 获得 63mg(96%) 目标化合物。

[0568] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.68-7.52(m, 6H), 7.44(t, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.37(d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.21-7.13(m, 2H), 7.08-7.01(m, 1H), 6.99(s, 1H), 3.99-3.55(m, 8H), 3.49-3.39(m, 2H), 2.99(t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.43-2.29(m, 2H)

[0569] 实施例 112 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 112)

[0570] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-丙醛(40mg,0.142mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(26mg,0.142mmol), DIPEA(0.040mL,0.213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg,0.573mmol) 获得 62mg(91%) 目标化合物。

[0571] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.60-7.51(m, 3H), 7.51-7.47(m, 3H), 7.14-7.00(m, 6H), 6.85(s, 1H), 3.80-3.67(m, 2H), 3.62-3.52(m, 2H), 3.40-3.27(m, 4H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.95(t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.39-2.23(m, 2H)

[0572] 实施例 113 :1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 113)

[0573] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-丙醛(40mg,0.142mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪(38mg,0.142mmol), DIPEA(0.040mL,0.213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg,0.573mmol) 获得 55mg(78%) 目标化合物。

[0574] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.66-7.52(m, 2H), 7.29(d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$),

7. 21-7. 17 (m, 1H), 7. 09-7. 00 (m, 3H), 6. 99 (s, 1H), 3. 92-3. 64 (m, 4H), 3. 42-3. 13 (m, 6H), 2. 98 (t, 2H, J = 7. 2Hz), 2. 42-2. 26 (m, 2H)

[0575] 实施例 114 : 1-(2, 4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 114)

[0576] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)-丙醛 (40mg, 0. 142mmol), 1-(2, 4-二甲基苯基)哌嗪 (27mg, 0. 142mmol), DIPEA (0. 040mL, 0. 213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0. 573mmol) 获得 66mg (95%) 目标化合物。

[0577] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7. 70-7. 58 (m, 5H), 7. 58-7. 51 (m, 1H), 7. 27-7. 19 (m, 1H), 7. 17-7. 10 (m, 1H), 7. 10-7. 01 (m, 3H), 7. 01 (s, 1H), 3. 90-3. 68 (m, 2H), 3. 65-3. 51 (m, 2H), 3. 48-3. 36 (m, 6H), 3. 08-2. 93 (m, 2H), 2. 41-2. 30 (m, 2H), 2. 38 (s, 3H), 2. 28 (s, 3H)

[0578] 实施例 115 : 1-(3, 4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 115)

[0579] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)-丙醛 (40mg, 0. 142mmol), 1-(3, 4-二甲基苯基)哌嗪 (27mg, 0. 142mmol), DIPEA (0. 040mL, 0. 213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0. 573mmol) 获得 54mg (77%) 目标化合物。

[0580] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7. 60-7. 52 (m, 3H), 7. 52-7. 37 (m, 3H), 7. 28 (s, 1H), 7. 26-7. 13 (m, 2H), 7. 06 (d, 1H, J = 3. 1Hz), 7. 02 (d, 1H, J = 3. 7Hz), 6. 83 (s, 1H), 3. 92-3. 70 (m, 8H), 3. 51-3. 40 (m, 2H), 3. 00-3. 89 (m, 2H), 3. 39-3. 29 (m, 2H), 2. 31 (s, 3H), 2. 27 (s, 3H)

[0581] 实施例 116 : 1-(2, 3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 116)

[0582] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)-丙醛 (40mg, 0. 142mmol), 1-(2, 3-二甲基苯基)哌嗪 (27mg, 0. 142mmol), DIPEA (0. 040mL, 0. 213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0. 573mmol) 获得 50mg (71%) 目标化合物。

[0583] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7. 60-7. 52 (m, 3H), 7. 52-7. 43 (m, 3H), 7. 10-7. 00 (m, 3H), 6. 96 (d, 1H, J = 7. 4Hz), 6. 90 (d, 1H, J = 7. 8Hz), 6. 79 (s, 1H), 3. 80-3. 63 (m, 2H), 3. 46-3. 37 (m, 4H), 3. 30-3. 18 (m, 2H), 3. 18-3. 03 (m, 2H), 2. 99-2. 90 (m, 2H), 2. 38-2. 30 (m, 2H), 2. 26 (s, 3H), 2. 25 (s, 3H)

[0584] 实施例 117 : 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 117)

[0585] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶-3-基)-丙醛 (40mg, 0. 142mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (27mg, 0. 142mmol), DIPEA (0. 040mL, 0. 213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0. 573mmol) 获得 53mg (76%) 目标化合物。

[0586] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7. 59-7. 51 (m, 3H), 7. 51-7. 42 (m, 3H), 7. 39 (d, 2H, J = 8. 7Hz), 7. 04-6. 97 (m, 3H), 6. 77 (s, 1H), 3. 81 (s, 3H), 3. 80-3. 60 (m, 8H), 3. 48-3. 39 (m, 2H),

2.98-2.88(m, 2H), 2.40-2.24(m, 2H)

[0587] 实施例 118 :2-甲基-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 118)

[0588] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-丙醛(40mg, 0.142mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(27mg, 0.142mmol), DIPEA(0.040mL, 0.213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0.573mmol) 获得 55mg(79%) 目标化合物。

[0589] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.54(s, 1H), 7.50-7.31(m, 8H), 7.30-7.25(m, 1H), 6.97-6.90(m, 1H), 6.90-6.83(m, 1H), 6.72(s, 1H), 4.46-7.30(m, 1H), 4.20-4.08(m, 1H), 4.01-3.91(m, 1H), 3.91-3.76(m, 3H), 3.72-3.60(m, 2H), 3.36(t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.90-2.78(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.30-2.20(m, 2H), 1.10(d, 3H, $J = 4.9\text{Hz}$)

[0590] 实施例 119 :1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 119)

[0591] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-丙醛(40mg, 0.142mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(33mg, 0.142mmol), DIPEA(0.040mL, 0.213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0.573mmol) 获得 51mg(68%) 目标化合物。

[0592] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.64-7.55(m, 5H), 7.55(d, 1H, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.38(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.17(s, 1H), 7.08-7.02(m, 1H), 6.95(s, 1H), 3.93-3.80(m, 2H), 3.80-3.68(m, 2H), 3.40-3.22(m, 4H), 3.20-3.08(m, 2H), 3.01-2.90(m, 2H), 2.40-2.27(m, 2H)

[0593] 实施例 120 :1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 120)

[0594] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-丙醛(40mg, 0.142mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(41mg, 0.142mmol), DIPEA(0.040mL, 0.213mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (90mg, 0.573mmol) 获得 65mg(78%) 目标化合物。

[0595] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.97-7.75(m, 4H), 7.59-7.49(m, 3H), 7.49-7.34(m, 3H), 7.27-7.10(m, 4H), 7.01-6.91(m, 2H), 6.70(s, 1H), 5.52(b s, 1H), 3.89-3.68(m, 4H), 3.52-3.32(m, 6H), 2.98-2.78(m, 2H), 2.31-1.13(m, 2H)

[0596] 实施例 121 :1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 121)

[0597] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙醛(44mg, 0.206mmol), 1-苯基哌嗪(0.031mL, 0.206mmol), DIPEA(0.054mL, 0.310mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (131mg, 0.621mmol) 获得 60mg(81%) 目标化合物。

[0598] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, MeOH-d_4) δ 7.57-7.42(m, 5H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.96(d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.85(t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.17(s, 1H), 3.17-3.14(m, 4H), 2.71(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.64-2.60(m, 4H), 2.47-2.42(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.86-1.76(m, 2H)

[0599] 实施例 122 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 122)

[0600] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1- 苯基 -3- 甲基 -1H- 吡啶 -5- 基) 丙醛 (58mg, 0.268mmol), 1-(2- 氟苯基) 哌嗪 (52mg, 0.289mmol), DIPEA (0.070mL, 0.403mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (171mg, 0.805mmol) 获得 85mg (83%) 目标化合物。

[0601] ^1H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7.55-7.42 (m, 5H), 7.07-6.99 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 3.09-3.06 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H)

[0602] 实施例 123 : 1- 苯基 -4-(3-(1- 苯基 -3- 乙基 -1H- 吡啶 -5- 基) 丙基) 哌嗪 (化合物 123)

[0603] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1- 苯基 -3- 乙基 -1H- 吡啶 -5- 基) 丙醛 (31mg, 0.138mmol), 1- 苯基哌嗪 (0.021mL, 0.138mmol), DIPEA (0.036mL, 0.206mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (88mg, 0.414mmol) 获得 41mg (80%) 目标化合物。

[0604] ^1H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7.58-7.43 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.18-3.15 (m, 4H), 2.74-2.62 (m, 8H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.6\text{Hz}$)

[0605] 实施例 124 : 1-(2- 氟苯基) -4-(3-(1- 苯基 -3- 乙基 -1H- 吡啶 -5- 基) 丙基) 哌嗪 (化合物 124)

[0606] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1- 苯基 -3- 乙基 -1H- 吡啶 -5- 基) 丙醛 (31mg, 0.138mmol), 1-(2- 氟苯基) 哌嗪 (28mg, 0.154mmol), DIPEA (0.036mL, 0.206mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (89mg, 0.418mmol) 获得 53mg (98%) 目标化合物。

[0607] ^1H NMR (300MHz, MeOH-d_4) δ 7.58-7.44 (m, 5H), 7.10-6.94 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 3.09-3.06 (m, 4H), 2.74-2.62 (m, 8H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.6\text{Hz}$)

[0608] 实施例 125 : 1-(3-(1- 叔 - 丁基 -5- 丙基 -1H- 吡啶 -3- 基) 丙基) -4- 苯基哌嗪 (化合物 125)

[0609] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1- 叔 - 丁基 -5- 丙基 -1H- 吡啶 -3- 基) 丙醛 (50mg, 0.225mmol), 1- 苯基哌嗪 (0.034mL, 0.225mmol), DIPEA (0.060mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 90mg (98%) 目标化合物。

[0610] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.21 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.74 (s, 1H), 3.99-3.50 (m, 10H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.06-3.91 (m, 4H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.83 (s, 9H), 1.18 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$)

[0611] 实施例 126 : 1-(3-(1- 叔 - 丁基 -5- 丙基 -1H- 吡啶 -3- 基) 丙基) -4-(2- 氟苯基) 哌嗪 (化合物 126)

[0612] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1- 叔 - 丁基 -5- 丙基 -1H- 吡啶 -3- 基) 丙醛 (50mg, 0.225mmol), 1-(2- 氟苯基) 哌嗪 (41mg, 0.225mmol), DIPEA (0.060mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 93mg (97%) 目标化合物。

[0613] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.18-7.01 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.42-3.20 (m, 6H), 3.06-2.89 (m, 4H), 2.38-2.21 (m, 2H), 1.92-1.77 (m,

2H), 1.83(s, 9H), 0.95(t, 3H, J = 7.4Hz)

[0614] 实施例 127 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 127)

[0615] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.225mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪(0.034mg, 0.225mmol), DIPEA(0.060mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 62mg(63%) 目标化合物。

[0616] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.29(d, 2H, J = 7.5Hz), 7.07(d, 2H, J = 7.7Hz), 6.74(s, 1H), 3.97-3.58(m, 4H), 3.48-3.18(m, 6H), 3.09-2.90(m, 4H), 2.39-2.21(m, 2H), 1.93-1.74(m, 2H), 1.83(s, 9H), 1.13-1.02(m, 3H)

[0617] 实施例 128 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 128)

[0618] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.225mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(43mg, 0.225mmol), DIPEA(0.060mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 96mg(98%) 目标化合物。

[0619] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.23-7.13(m, 1H), 7.13-7.02(m, 2H), 6.75(s, 1H), 3.93-3.64(m, 2H), 3.64-3.40(m, 6H), 3.40-3.30(m, 2H), 3.08-3.90(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.38-2.21(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.94-1.72(m, 2H), 1.83(s, 9H), 1.20-1.06(m, 3H)

[0620] 实施例 129 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 129)

[0621] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.225mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(43mg, 0.225mmol), DIPEA(0.060mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 95mg(98%) 目标化合物。

[0622] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.40(s, 1H), 7.38-7.23(m, 2H), 6.75(s, 1H), 4.06-3.91(m, 4H), 3.91-3.70(m, 4H), 3.50-3.37(m, 2H), 3.10-2.94(m, 4H), 2.40-2.29(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.94-1.78(m, 2H), 1.83(s, 9H), 1.17-1.04(m, 3H)

[0623] 实施例 130 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(化合物 130)

[0624] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(50mg, 0.225mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(43mg, 0.225mmol), DIPEA(0.060mL, 0.338mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.675mmol) 获得 92mg(94%) 目标化合物。

[0625] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.14-7.04(m, 1H), 7.04-6.92(m, 2H), 6.74(s, 1H), 3.80-3.61(m, 2H), 3.50-3.30(m, 4H), 3.29-3.19(m, 4H), 3.03-2.90(m, 4H), 2.38-2.21(m, 8H), 1.88-1.74(m, 11H), 1.16-1.03(m, 3H)

[0626] 实施例 131 : 1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪(化合物 131)

[0627] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙醛(50mg,0.225mmol),1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(44mg,0.225mmol),DIPEA(0.060mL,0.338mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg,0.675mmol) 获得 70mg(71%) 目标化合物。

[0628] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.55(d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.07(d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.74(s, 1H), 4.01-3.90(m, 4H), 3.90-3.79(m, 4H), 3.83(s, 3H), 3.47-3.36(m, 2H), 3.06-2.91(m, 4H), 2.40-2.23(m, 2H), 1.90-1.73(m, 2H), 1.83(s, 9H), 1.12-1.03(m, 3H)

[0629] 实施例 132 :4-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(化合物 132)

[0630] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙醛(50mg,0.225mmol),2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪(43mg,0.225mmol),DIPEA(0.060mL,0.338mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg,0.675mmol) 获得 93mg(95%) 目标化合物。

[0631] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.68-7.43(m, 3H), 7.41-7.30(m, 1H), 6.74(s, 1H), 4.50(b s, 1H), 4.30-4.16(m, 1H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.98-3.82(m, 3H), 3.79-3.69(m, 1H), 3.52-3.40(m, 3H), 3.09-2.93(m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.40-2.27(m, 2H), 1.90-1.77(m, 2H), 1.83(s, 9H), 1.22(d, 3H, $J = 16.1\text{Hz}$), 1.11(t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$)

[0632] 实施例 133 :1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(化合物 133)

[0633] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙醛(50mg,0.225mmol),1-(3,4-二氯苯基)哌嗪(52mg,0.225mmol),DIPEA(0.060mL,0.338mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg,0.675mmol) 获得 103mg(97%) 目标化合物。

[0634] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.40(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.22(s, 1H), 7.00(d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.75(s, 1H), 3.98-3.82(m, 2H), 3.79-3.66(m, 2H), 3.40-3.20(m, 6H), 3.08-2.98(m, 4H), 2.39-2.22(m, 2H), 1.90-1.76(m, 2H), 1.84(s, 9H), 1.20(t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$)

[0635] 实施例 134 :1-(3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 134)

[0636] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡啶-3-基)丙醛(50mg,0.225mmol),1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(65mg,0.225mmol),DIPEA(0.060mL,0.338mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg,0.675mmol) 获得 107mg(90%) 目标化合物。

[0637] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 8.02-7.80(m, 4H), 7.30-7.17(m, 4H), 6.71(s, 1H), 5.65(bs, 1H), 3.93-3.76(m, 4H), 3.64-3.49(m, 4H), 3.45-3.34(m, 2H), 3.05-2.90(m, 4H), 2.36-2.19(m, 2H), 1.90-1.74(m, 2H), 1.82(s, 9H), 1.11(t, 3H, $J = 6.4\text{Hz}$)

[0638] 实施例 135 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)-4-苯基哌嗪(化合物 135)

[0639] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡

唑-5-基)丙醛(100mg,0.450mmol),1-苯基哌嗪(0.067mL,0.450mmol),DIPEA(0.118mL,0.675mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg,1.350mmol)获得132mg(73%)目标化合物。

[0640] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.45-7.34(m,4H),7.19(t,1H, J = 7.1Hz),6.77(s,1H),4.01-3.79(m,4H),3.80-3.50(m,4H),3.50-3.38(m,2H),3.26-3.11(m,2H),2.80(t,2H, J = 7.4Hz),2.46-2.28(m,2H),1.83(s,9H),1.87-1.68(m,2H),1.03(t,3H, J = 7.2Hz)

[0641] 实施例 136 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(2-氟苯基)哌嗪(化合物 136)

[0642] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg,0.450mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(81mg,0.450mmol),DIPEA(0.118mL,0.675mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg,1.350mmol)获得171mg(90%)目标化合物。

[0643] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.19-7.02(m,4H),6.77(s,1H),3.82-3.74(m,2H),3.68-3.52(m,2H),3.49-3.38(m,6H),3.23-3.09(m,2H),2.80(t,2H, J = 7.6Hz),2.42-2.29(m,2H),1.83(s,9H),1.87-1.69(m,2H),1.03(t,3H, J = 7.3Hz)

[0644] 实施例 137 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(4-氯苯基)哌嗪(化合物 137)

[0645] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg,0.450mmol),1-(4-氯苯基)哌嗪(121mg,0.450mmol),DIPEA(0.118mL,0.675mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg,1.350mmol)获得171mg(87%)目标化合物。

[0646] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.28(d,2H, J = 8.8Hz),7.06(d,2H, J = 9.0Hz),6.76(s,1H),3.90-3.71(m,4H),3.43-3.21(m,6H),3.21-3.11(m,2H),2.80(t,2H, J = 7.6Hz),2.41-2.30(m,2H),1.82(s,9H),1.88-1.72(m,2H),1.03(t,3H, J = 7.3Hz)

[0647] 实施例 138 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 138)

[0648] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg,0.450mmol),1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(86mg,0.450mmol),DIPEA(0.118mL,0.675mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg,1.350mmol)获得164mg(84%)目标化合物。

[0649] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.13-7.01(m,3H),6.77(s,1H),3.82-3.69(m,2H),3.50-3.28(m,8H),2.82-2.14(m,2H),2.80(t,2H, J = 7.2Hz),2.34(s,3H),2.43-2.32(m,2H),2.27(s,3H),1.83(s,9H),1.86-1.71(m,2H),1.03(t,3H, J = 7.1Hz)

[0650] 实施例 139 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(化合物 139)

[0651] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg,0.450mmol),1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(86mg,0.450mmol),DIPEA(0.118mL,0.675mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg,1.350mmol)获得135mg(69%)目标化合物。

[0652] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.41(s,1H),7.36-7.23(m,2H),6.77(s,1H),

4.08-3.71 (m, 8H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.80 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83 (s, 9H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0653] 实施例 140 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (化合物 140)

[0654] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.450mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (86mg, 0.450mmol), DIPEA (0.118mL, 0.675mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg, 1.350mmol) 获得 158mg (81%) 目标化合物。

[0655] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.09 (t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 4H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.80 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.83 (s, 9H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0656] 实施例 141 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (化合物 141)

[0657] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.450mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (87mg, 0.450mmol), DIPEA (0.118mL, 0.675mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg, 1.350mmol) 获得 162mg (83%) 目标化合物。

[0658] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.59 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.08 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.77 (s, 1H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.93-3.76 (m, 4H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.81 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.83 (s, 9H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$)

[0659] 实施例 142 :4-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪 (化合物 142)

[0660] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.450mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪 (86mg, 0.450mmol), DIPEA (0.118mL, 0.675mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg, 1.350mmol) 获得 190mg (98%) 目标化合物。

[0661] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.73-7.34 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.42-4.21 (m, 1H), 4.18-3.88 (m, 4H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.80 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.45 (s, 3H), 2.47-2.46 (m, 2H), 1.84 (s, 9H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.24 (d, 3H, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.04 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0662] 实施例 143 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (化合物 143)

[0663] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.450mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (104mg, 0.450mmol), DIPEA (0.118mL, 0.675mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg, 1.350mmol) 获得 199mg (93%) 目标化合物。

[0664] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.39(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20(s, 1H), 6.97(d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.74(s, 1H), 3.97-3.80(m, 2H), 3.80-3.68(m, 2H), 3.47-3.35(m, 2H), 3.35-3.23(m, 4H), 3.23-3.10(m, 2H), 2.86-2.72(m, 2H), 2.42-2.24(m, 2H), 1.82(s, 9H), 1.89-1.69(m, 2H), 1.03(t, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$)

[0665] 实施例 144 :1-(3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(化合物 144)

[0666] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg, 0.450mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(130mg, 0.450mmol), DIPEA(0.118mL, 0.675mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (286mg, 1.350mmol) 获得 239mg(97%) 目标化合物。

[0667] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.94-7.81(m, 4H), 7.32-7.14(m, 4H), 6.71(s, 1H), 5.60(br s, 1H), 4.93-4.76(m, 4H), 3.65-3.50(m, 4H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.21-3.10(m, 2H), 2.78(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.40-2.24(m, 2H), 1.81(s, 9H), 1.88-1.70(m, 2H), 1.01(t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0668] 实施例 145 :1-苯基-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 145)

[0669] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.330mmol), 1-苯基哌嗪(0.050mL, 0.330mmol), DIPEA(0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 96mg(69%) 目标化合物。

[0670] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.78-7.63(m, 5H), 7.42(t, 2H, $J = 4.1\text{Hz}$), 7.33(d, 2H, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.17(t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.84(s, 1H), 3.97-3.55(m, 8H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.03(t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.68(t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.44-2.30(m, 2H), 1.79-1.64(m, 2H), 0.95(t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0671] 实施例 146 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 146)

[0672] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.330mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(59mg, 0.330mmol), DIPEA(0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 96mg(66%) 目标化合物。

[0673] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.78-7.60(m, 5H), 7.20-7.02(m, 4H), 6.76(s, 1H), 3.82-3.68(m, 2H), 3.68-3.53(m, 2H), 3.43-3.30(m, 4H), 3.30-3.16(m, 2H), 2.99(t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.67(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.40-2.26(m, 2H), 1.78-1.62(m, 2H), 0.95(t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0674] 实施例 147 :1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 147)

[0675] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.330mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪(89mg, 0.330mmol), DIPEA(0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 69mg(45%) 目标化合物。

[0676] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.78-7.63(m, 5H), 7.29(d, 2H, $J = 3.4\text{Hz}$), 7.06(d, 2H, $J = 3.4\text{Hz}$), 6.82(s, 1H), 3.98-3.60(m, 4H), 3.48-3.14(m, 6H), 3.01(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.67(t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.39-2.28(m, 2H), 1.79-1.62(m, 2H), 0.95(t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$)

[0677] 实施例 148 :1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 148)

[0678] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.330mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(63mg, 0.330mmol), DIPEA(0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 73mg(49%) 目标化合物。

[0679] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.70-7.49(m, 5H), 7.06-6.82(m, 3H), 6.51(s, 1H), 3.80-3.51(m, 2H), 3.44-2.97(m, 6H), 2.97-2.83(m, 2H), 2.64(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.38-2.16(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.75-1.60(m, 2H), 0.93(t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$)

[0680] 实施例 149 :1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 149)

[0681] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg, 0.413mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(79mg, 0.413mmol), DIPEA(0.110mL, 0.620mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263mg, 1.239mmol) 获得 159mg(85%) 目标化合物。

[0682] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.61-7.42(m, 5H), 7.05(d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.84(s, 1H), 6.76(d, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.34(s, 1H), 3.80-3.10(m, 10H), 2.87(t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.62(t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.31-2.12(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.70-1.50(m, 2H), 0.91(t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$)

[0683] 实施例 150 :1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 150)

[0684] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(100mg, 0.413mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪(79mg, 0.413mmol), DIPEA(0.110mL, 0.620mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263mg, 1.239mmol) 获得 124mg(66%) 目标化合物。

[0685] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.67-7.47(m, 5H), 7.07(t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.95(d, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.84(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.44(s, 1H), 3.74-3.55(m, 2H), 3.50-3.23(m, 4H), 3.23-3.10(m, 2H), 3.10-2.96(m, 2H), 2.91(t, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.63(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.31-2.18(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.71-1.57(m, 2H), 0.92(t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0686] 实施例 151 :1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪(化合物 151)

[0687] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛(80mg, 0.330mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪(64mg, 0.330mmol), DIPEA(0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 42mg(28%) 目标化合物。

[0688] ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 7.68-7.51(m, 5H), 7.17(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.95(d, 2H,

J = 8.6Hz), 6.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.43 (m, 8H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, J = 7.0Hz), 2.65 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, J = 7.2Hz)

[0689] 实施例 152 : 2-甲基-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)-1-间-甲苯基哌嗪 (化合物 152)

[0690] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.330mmol), 2-甲基-1-间-甲苯基哌嗪 (63mg, 0.330mmol), DIPEA (0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 68mg (45%) 目标化合物。

[0691] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.70-7.53 (m, 5H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 4.42-4.21 (m, 1H), 4.13-3.74 (m, 4H), 3.69-3.50 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.97 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.66 (t, 2H, J = 7.7Hz), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J = 6.5Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.3Hz)

[0692] 实施例 153 : 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 153)

[0693] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.330mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (76mg, 0.330mmol), DIPEA (0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 77mg (47%) 目标化合物。

[0694] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.63-7.43 (m, 5H), 7.38 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.11 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 4.5Hz), 6.34 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.87 (t, 2H, J = 7.0Hz), 2.61 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, J = 7.4Hz)

[0695] 实施例 154 : 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙基)哌嗪 (化合物 154)

[0696] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙醛 (80mg, 0.330mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪 (95mg, 0.330mmol), DIPEA (0.090mL, 0.495mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (210mg, 0.990mmol) 获得 128mg (71%) 目标化合物。

[0697] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.96-7.76 (m, 4H), 7.72-7.52 (m, 5H), 7.28-7.14 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.57-3.36 (m, 6H), 2.92 (t, 2H, J = 7.3Hz), 2.63 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J = 7.3Hz)

[0698] 实施例 155 : 1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 155)

[0699] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.413mmol), 1-苯基哌嗪 (0.062mL, 0.413mmol), DIPEA (0.110mL, 0.620mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263mg, 1.239mmol) 获得 153mg (87%) 目标化合物。

[0700] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (br s, 1H), 7.54-7.32 (m, 5H), 7.24 (t, 2H,

J = 7.3Hz), 6.98(d, 2H, J = 8.2Hz), 6.90-6.79(m, 1H), 6.24(s, 1H), 3.86-3.68(m, 2H), 3.58-3.44(m, 2H), 3.20-3.01(m, 6H), 2.71(t, 2H, J = 7.5Hz), 2.61-2.43(m, 2H), 2.16-2.02(m, 2H), 1.71-1.55(m, 2H), 0.94(t, 3H, J = 7.3Hz)

[0701] 实施例 156 : 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 156)

[0702] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg, 0.413mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(74mg, 0.413mmol), DIPEA(0.110mL, 0.620mmol) 和 NaBH(OAc)₃(263mg, 1.239mmol) 获得 151mg(82%) 目标化合物。

[0703] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.58-7.39(m, 5H), 7.08-6.92(m, 4H), 6.36(s, 1H), 3.62-3.45(m, 4H), 3.20-3.01(m, 6H), 2.80-2.68(m, 2H), 2.59(t, 2H, J = 7.5Hz), 2.16-1.99(m, 2H), 1.74-1.59(m, 2H), 0.94(t, 3H, J = 7.3Hz)

[0704] 实施例 157 : 1-(4-氯苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 157)

[0705] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(75mg, 0.310mmol), 1-(4-氯苯基)哌嗪(83mg, 0.310mmol), DIPEA(0.081mL, 0.465mmol) 和 NaBH(OAc)₃(197mg, 0.930mmol) 获得 118mg(83%) 目标化合物。

[0706] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.57-7.42(m, 5H), 7.18(d, 2H, J = 9.0Hz), 6.91(d, 2H, J = 9.0Hz), 6.44(s, 1H), 3.77-3.67(m, 2H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.18-2.98(m, 6H), 2.72(t, 2H, J = 7.7Hz), 2.62(t, 2H, J = 7.6Hz), 2.12-2.00(m, 2H), 2.73-2.60(m, 2H), 0.95(t, 3H, J = 7.4Hz)

[0707] 实施例 158 : 1-(2,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 158)

[0708] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(75mg, 0.310mmol), 1-(2,4-二甲基苯基)哌嗪(59mg, 0.310mmol), DIPEA(0.081mL, 0.465mmol) 和 NaBH(OAc)₃(197mg, 0.930mmol) 获得 134mg(95%) 目标化合物。

[0709] ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.60-7.40(m, 5H), 7.05-6.90(m, 3H), 6.31(s, 1H), 3.67-3.50(m, 2H), 3.28-3.03(m, 8H), 2.83-2.72(m, 2H), 2.62(t, 2H, J = 7.6Hz), 2.27(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.18-2.02(m, 2H), 1.76-1.63(m, 2H), 1.00(t, 3H, J = 7.4Hz)

[0710] 实施例 159 : 1-(3,4-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 159)

[0711] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(100mg, 0.413mmol), 1-(3,4-二甲基苯基)哌嗪(79mg, 0.413mmol), DIPEA(0.110mL, 0.620mmol) 和 NaBH(OAc)₃(263mg, 1.239mmol) 获得 172mg(92%) 目标化合物。

[0712] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94(br s, 1H), 7.57-7.30(m, 5H), 6.99(d, 1H, J = 8.2Hz), 6.78(s, 1H), 6.69(d, 1H, J = 4.2Hz), 6.24(s, 1H), 3.79-3.60(m, 2H),

3.60-3.40 (m, 2H), 3.20-2.94 (m, 6H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0713] 实施例 160 : 1-(2,3-二甲基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 160)

[0714] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.413mmol), 1-(2,3-二甲基苯基)哌嗪 (79mg, 0.413mmol), DIPEA (0.110mL, 0.620mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263mg, 1.239mmol) 获得 146mg (78%) 目标化合物。

[0715] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (br s, 1H), 7.57-7.34 (m, 5H), 7.12-6.98 (m, 1H), 6.94-6.81 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.24-3.00 (m, 8H), 2.71 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, $J = 7.4\text{Hz}$)

[0716] 实施例 161 : 1-(4-甲氧基苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 161)

[0717] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.413mmol), 1-(4-甲氧基苯基)哌嗪 (80mg, 0.413mmol), DIPEA (0.110mL, 0.620mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263mg, 1.239mmol) 获得 122mg (65%) 目标化合物。

[0718] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (br s, 1H), 7.57-7.28 (m, 5H), 6.94 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.84 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.23 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.44 (m, 4H), 3.19-2.93 (m, 6H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0719] 实施例 162 : 2-甲基-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)-1-间-甲基哌嗪 (化合物 162)

[0720] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (75mg, 0.310mmol), 2-甲基-1-间-甲基哌嗪 (59mg, 0.310mmol), DIPEA (0.081mL, 0.465mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (197mg, 0.930mmol) 获得 132mg (94%) 目标化合物。

[0721] ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.73-7.55 (m, 5H), 7.55-7.10 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.24 (bs, 1H), 4.10-3.77 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.58-3.39 (m, 1H), 2.85 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.75 (t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.40 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.04 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0722] 实施例 163 : 1-(3,4-二氯苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 163)

[0723] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (100mg, 0.413mmol), 1-(3,4-二氯苯基)哌嗪 (95mg, 0.413mmol), DIPEA (0.110mL, 0.620mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (263mg, 1.239mmol) 获得 192mg (94%) 目标化合物。

[0724] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (br s, 1H), 7.59-7.35 (m, 6H), 7.23 (s, 1H),

6.98(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 6.23(s, 1H), 3.93-3.77(m, 2H), 3.58-3.43(m, 2H), 3.26-3.13(m, 2H), 3.13-2.94(m, 4H), 2.77-2.63(m, 2H), 2.55-2.40(m, 2H), 2.13-1.98(m, 2H), 1.69-1.52(m, 2H), 0.93(t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0725] 实施例 164 : 1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 164)

[0726] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-苯基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(75mg, 0.310mmol), 1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(89mg, 0.310mmol), DIPEA(0.081mL, 0.465mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (197mg, 0.930mmol) 获得 157mg(92%) 目标化合物。

[0727] ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 7.83-7.66(m, 4H), 7.66-7.50(m, 5H), 7.21-7.03(m, 4H), 6.60(s, 1H), 5.30-5.10(b s, 1H), 3.74-3.47(m, 4H), 3.28-3.10(m, 4H), 2.79(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.73(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.21-2.08(m, 2H), 1.83-1.68(m, 2H), 1.02(t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0728] 实施例 165 : 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-氯苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 165)

[0729] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-(3-氯苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(124.75mg, 0.451mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(92mL, 0.586mmol) 和 NaCNBH_3 (85.02mg, 1.353mmol) 获得 91.87mg(46.19%) 目标化合物。

[0730] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.48(d, 1H), 7.36-7.31(m, 3H), 7.03-6.87(m, 4H), 6.04(s, 1H), 3.07(t, 4H), 2.69(t, 2H), 2.66-2.57(m, 6H), 2.02-1.76(m, 2H), 1.74-1.62(m, 2H), 0.97(t, 3H)

[0731] 实施例 166 : 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 166)

[0732] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(107.73mg, 0.396mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(82.22mL, 0.514mmol) 和 NaCNBH_3 (74.58mg, 1.187mmol) 获得 114mg(66.0%) 目标化合物。

[0733] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.29(m, 2H), 7.04-6.89(m, 6H), 6.00(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.07(t, 4H), 2.63-2.57(m, 8H), 2.38(t, 2H), 1.83-1.78(m, 2H), 1.75-1.61(m, 2H), 0.97(t, 3H)

[0734] 实施例 167 : 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 167)

[0735] 通过使用与实施例 1 中相同的方法, 通过使用 3-(1-(4-甲基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(95mg, 0.371mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(76mL, 0.482mmol) 和 NaCNBH_3 (70mg, 1.112mmol) 获得 93mg(59.7%) 目标化合物。

[0736] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.28(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.06-6.87(m, 4H), 6.01(s, 1H), 3.06(t, 4H), 2.67-2.58(m, 4H), 2.54(t, 3H), 2.36(t, 5H), 2.40-2.35(m, 5H), 1.83-1.75(m, 2H), 1.72-1.62(m, 2H), 0.98(t, 3H) 乙基

[0737] 实施例 168 : 1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 168)

[0738] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-氟苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙醛 (112.3mg,0.431mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪 (102.22mL,0.647mmol) 和 NaCNBH₃ (274.29mg,1.294mmol) 获得 119mg (65.0%) 目标化合物。

[0739] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.03-6.88 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 3.10 (t, 4H), 2.68 (t, 4H), 2.64-2.57 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

[0740] 实施例 169 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氯苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 169)

[0741] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-氯苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙醛 (45.74mg,0.165mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪 (39.16mL,0.247mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (198mg,0.936mmol) 获得 60mg (82.3%) 目标化合物。

[0742] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (m, 4H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 3.08 (t, 4H), 2.68-2.57 (m, 8H), 2.41 (t, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

[0743] 实施例 170 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-三氟苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 170)

[0744] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-三氟苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙醛 (108mg,0.348mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪 (82.5mL,0.522mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (198mg,0.936mmol) 获得 140mg (84.8%) 目标化合物。

[0745] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.08 (t, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.45 (t, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

[0746] 实施例 171 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-三氟甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 171)

[0747] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-三氟甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙醛 (82.5mg,0.253mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪 (60mL,0.379mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (198mg,0.936mmol) 获得 100mg (80.6%) 目标化合物。

[0748] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 3.05 (t, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.56-2.53 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

[0749] 实施例 172 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 172)

[0750] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙醛 54mg,0.188mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪 (39mL,0.244mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (198mg,0.936mmol) 获得 70mg (82.5%) 目标化合物。

[0751] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.03-6.89 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 2.61 (m, 6H), 2.45 (t, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)

[0752] 实施例 173 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苄基-3-丙基-1H-吡啶-5-基)丙基)哌

嗪（化合物 173）

[0753] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苄基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(62mg,0.242mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(76mL,0.484mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol) 获得 86mg(84.5%) 目标化合物。

[0754] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.20(m, 3H), 7.03-6.88(m, 6H), 5.89(s, 1H), 5.25(s, 2H), 3.05(t, 4H), 2.58(t, 2H), 2.52-2.48(m, 6H), 2.33(t, 2H), 1.78-1.60(m, 4H), 0.96(s, 3H)

[0755] 实施例 174:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 174)

[0756] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(3-硝基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(51mg,0.178mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(42mL,0.266mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol) 获得 67mg(83.6%) 目标化合物。

[0757] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.32(t, 1H), 8.16(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.61(t, 1H), 7.00-6.93(m, 2H), 6.91-6.88(m, 2H), 6.10(s, 1H), 3.06(t, 4H), 2.74(t, 2H), 2.63-2.38(m, 6H), 2.43(t, 2H), 1.91-1.81(m, 2H), 1.75-1.63(m, 2H), 0.98(t, 3H)

[0758] 实施例 175:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(2'-吡啶基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 175)

[0759] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(2'-吡啶基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(66mg,0.271mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(86mL,0.543mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol) 获得 100mg(90.5%) 目标化合物。

[0760] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.37(m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.12(m, 1H), 7.03-6.90(m, 4H), 6.04(s, 1H), 3.15-3.09(m, 6H), 2.65-2.58(m, 6H), 2.49(t, 2H), 2.02-1.87(m, 2H), 1.72-1.65(m, 2H), 0.98(t, 3H)

[0761] 实施例 176:1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 176)

[0762] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(26mg,0.108mmol),1-苯基哌嗪(0.016mL,0.108mmol), DIPEA(0.028mL, 0.162mmol) 和 NaBH(OAc)₃(69mg,0.325mmol) 获得 36mg(86%) 目标化合物。

[0763] ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.57-7.43(m, 5H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.96(d, 2H, J = 7.9Hz), 6.85(t, 1H, J = 7.3Hz), 6.22(s, 1H), 3.18-3.15(m, 4H), 3.00-2.95(m, 1H), 2.74-2.68(m, 2H), 2.66-2.63(m, 4H), 2.49-2.45(m, 2H), 1.85-1.79(m, 2H), 1.29(d, 6H, J = 6.9Hz)

[0764] 实施例 177:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 177)

[0765] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)丙醛(86mg,0.357mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(65mg,0.362mmol), DIPEA(0.094mL,0.540mmol) 和 NaBH(OAc)₃(237mg,1.118mmol) 获得 143mg(99%) 目标化合物。

[0766] ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.58-7.44(m, 5H), 7.07-6.97(m, 4H), 6.22(s, 1H),

3.11-3.08(m,4H),3.03-2.93(m,1H),2.74-2.69(m,6H),2.54-2.40(m,2H),1.89-1.78(m,2H),1.29(d,3H,J=6.9Hz)

[0767] 实施例 178:1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 178)

[0768] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(80mg,0.312mmol),1-苯基哌嗪(0.047mL,0.312mmol),DIPEA(0.081mL,0.468mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获得 100mg(80%)目标化合物。

[0769] ¹H NMR(300MHz,MeOH-d₄) δ 7.58-7.43(m,5H),7.27-7.21(m,2H),6.98-6.95(m,2H),6.88-6.83(m,1H),6.24(s,1H),3.62-3.45(m,4H),3.20-3.01(m,8H),2.80-2.68(m,2H),2.59(t,2H,J=7.5Hz),2.16-1.99(m,2H),1.74-1.59(m,2H),0.94(t,3H,J=7.3Hz)

[0770] 实施例 179:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 179)

[0771] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(140mg,0.546mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(130mL,0.819mmol)和 NaBH(OAc)₃(过量)获得 196.6mg(86%)目标化合物。

[0772] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.42-7.39(m,5H),7.03-6.89(m,4H),6.03(s,1H),3.06(t,4H),2.70-2.61(m,4H),2.54(t,4H),2.38(t,2H),1.81-1.76(m,2H),1.68-1.63(m,2H),1.44-1.36(m,2H),0.93(t,3H)

[0773] 实施例 180:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-氯苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 180)

[0774] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(3-氯苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(236.75mg,0.814mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(192.9mL,1.221mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获得 312mg(84.2%)目标化合物。

[0775] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.29-7.20(m,3H),7.03-6.89(m,6H),5.89(s,1H),5.25(s,2H),3.06(t,4H),2.60(t,2H),2.53-2.48(m,6H),2.34(t,2H),1.76-1.71(m,2H),1.65-1.58(m,2H),1.42-1.35(m,2H),0.92(t,3H)

[0776] 实施例 181:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 181)

[0777] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(251mg,0.876mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(208mL,1.314mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获 308mg(78%)目标化合物得。

[0778] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.31-7.29(m,2H),7.04-6.90(m,6H),6.00(s,1H),3.82(s,3H),3.07(m,4H),2.64-2.57(m,8H),2.38(m,2H),1.81-1.76(m,2H),1.69-1.59(m,2H),1.45-1.35(m,2H),0.92(t,3H)

[0779] 实施例 182:1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-甲基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 182)

[0780] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-甲基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(248mg,0.968mmol),1-(2-氟苯基)哌嗪(229mL,1.451mmol)和 NaBH(OAc)₃(198mg,0.936mmol)获得 297mg(70.6%)目标化合物。

[0781] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.03 (t, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.50 (t, 4H), 2.36-2.32 (m, 5H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.43-1.44 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)

[0782] 实施例 183 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氟苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 183)

[0783] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-氟苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (155.9mg, 0.568mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (106mL, 0.852mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 218mg (87.5%) 目标化合物。

[0784] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.35 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.03-6.88 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 3.06 (t, 4H), 2.64-2.59 (m, 4H), 2.54 (t, 4H), 2.37 (t, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

[0785] 实施例 184 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-氯苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 184)

[0786] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-氯苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (80.1mg, 0.275mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (65mL, 0.413mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 98.4mg (78.5%) 目标化合物。

[0787] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.34 (m, 4H), 7.02-6.87 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 3.05 (t, 4H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.54 (t, 4H), 2.37 (t, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

[0788] 实施例 185 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-三氟甲基苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 185)

[0789] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-三氟甲基苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (202.6mg, 0.625mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (148mL, 0.937mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 258.6mg (84.7%) 目标化合物。

[0790] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.06 (t, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.56 (t, 4H), 2.40 (t, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)

[0791] 实施例 186 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(4-硝基苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 186)

[0792] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(4-硝基苯基))-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (187mg, 0.625mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (148mL, 0.937mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (198mg, 0.936mmol) 获得 260mg (90.0%) 目标化合物。

[0793] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.27 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 3.05 (t, 4H), 2.77 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.56 (t, 4H), 2.41 (t, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

[0794] 实施例 187 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苄基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪 (化合物 187)

[0795] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苄基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛 (133mg, 0.492mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪 (155mL, 0.984mmol) 和

NaBH(OAc)₃(198mg, 0.936mmol) 获得 180mg(84.2%) 目标化合物。

[0796] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.32(m, 5H), 7.01-6.89(m, 4H), 6.03(s, 1H), 3.06(t, 4H), 2.70-2.61(m, 4H), 2.54(t, 4H), 2.38(t, 2H), 1.81-1.76(m, 2H), 1.68-1.63(m, 2H), 1.44-1.36(m, 2H), 0.93(t, 3H)

[0797] 实施例 188 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(3-硝基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 188)

[0798] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(3-硝基苯基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(213mg, 0.707mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(167mL, 1.060mmol) 和 NaBH(OAc)₃(198mg, 0.936mmol) 获得 218mg(66.2%) 目标化合物。

[0799] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.29(s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.57(t, 1H), 7.01-6.82(m, 4H), 6.08(s, 1H), 3.02(m, 4H), 2.71(t, 2H), 2.63-2.56(m, 6H), 2.41(t, 2H), 1.88-1.81(m, 2H), 1.65-1.57(m, 2H), 1.41-1.33(m, 2H), 0.90(t, 3H)

[0800] 实施例 189 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-(2'-吡啶基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 189)

[0801] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-(2'-吡啶基)-3-丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(70mg, 0.272mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(65mL, 0.408mmol) 和 NaBH(OAc)₃(198mg, 0.936mmol) 获得 90mg(78.5%) 目标化合物。

[0802] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.36(m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.75-7.72(m, 1H), 7.10-7.02(m, 1H), 7.00-6.89(m, 4H), 6.04(s, 1H), 3.15-3.07(m, 6H), 2.66-2.61(m, 6H), 2.45(t, 2H), 1.91-1.86(m, 2H), 1.67-1.62(m, 2H), 1.43-1.39(m, 2H), 0.93(t, 3H)

[0803] 实施例 190 :1-苯基-4-(3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 190)

[0804] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(80mg, 0.312mmol), 1-苯基哌嗪(0.047mL, 0.312mmol), DIPEA(0.081mL, 0.468mmol) 和 NaBH(OAc)₃(198mg, 0.936mmol) 获得 120mg(95%) 目标化合物。

[0805] ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.57-7.43(m, 5H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.96(d, 2H, J = 7.9Hz), 6.85(t, 1H, J = 7.3Hz), 6.22(s, 1H), 3.18-3.15(m, 4H), 3.00-2.95(m, 1H), 2.74-2.68(m, 4H), 2.66-2.63(m, 4H), 2.49-2.45(m, 2H), 1.85-1.79(m, 2H), 1.29(d, 6H, J = 6.9Hz)

[0806] 实施例 191 :1-(2-氟苯基)-4-(3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙基)哌嗪(化合物 191)

[0807] 通过使用与实施例 1 中相同的方法,通过使用 3-(1-苯基-3-异丁基-1H-吡唑-5-基)丙醛(80mg, 0.312mmol), 1-(2-氟苯基)哌嗪(56mg, 0.312mmol), DIPEA(0.082mL, 0.468mmol) 和 NaBH(OAc)₃(198mg, 0.936mmol) 获得 121mg(92%) 目标化合物。

[0808] ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.58-7.44(m, 5H), 7.07-6.97(m, 4H), 6.22(s, 1H), 3.11-3.08(m, 4H), 3.03-2.93(m, 1H), 2.74-2.69(m, 8H), 2.54-2.40(m, 2H), 1.89-1.78(m, 2H), 1.29(d, 3H, J = 6.9Hz)

[0809] 参比实施例:

[0810] 下列参比实施例为制备上述反应方案 II 的式 2 表示的化合物的方法的实施方案，不过，不应将它们视为限制本发明的范围。

[0811] 参比实施例 1 :1-(4-氯苯基)-6-羟基己-1,3-二酮(式 5)

[0812] 向在氮气环境中的 60mL 苯中加入 NaOMe(5.4g,99.612mmol) 并且搅拌。然后在将上述混合物与 30mL 苯混合后向其中加入 30mL 4-氯苯乙酮(5.9mL,45.278mmol) 并且在 40°C 下搅拌 30min。然后在将其与 30mL 苯混合后向其中缓慢加入 γ -丁内酯(7.0mL,90.556mmol) 并且在下 40°C 搅拌 16h。通过 TLC 证实反应进程和完成。在反应完成时，将该反应混合物冷却至室温并且在减压下从该反应混合物中除去溶剂。用 EtOAc 稀释该反应混合物，并且加入水。用 EtOAc 萃取水层并且有机层用无水 MgSO₄ 干燥且过滤。在减压下浓缩所得滤液并且使所得浓缩物通过柱色谱(EtOAc : 己烷 = 1 : 1, v/v) 而得到 5.9g(54%) 目标化合物。

[0813] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.74(m, 2H), 7.42-7.31(m, 2H), 6.47(s, 1H), 4.31(t, 2H, J = 7.0Hz), 3.31-3.23(m, 2H), 2.21-2.10(m, 2H)

[0814] 参比实施例 2 :3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙-1-醇(式 6a)

[0815] 将 1-(4-氯苯基)-6-羟基己-1,3-二酮(2.0g,8.310mmol) 溶于 15mL 甲醇。将 t-BuNHNH₂·HCl(2.1g,16.620mmol) 溶于 15mL 甲醇且然后加入三乙胺(TEA;2.3mL,16.620mmol)。在将它们完全溶解后，将该混合物加入到 1-(4-氯苯基)-6-羟基己-1,3-二酮的溶液中且然后在 40°C 下搅拌 14 小时。通过 TLC 证实反应进程和完成。在反应完成的同时将温度保持在室温下，在减压下除去溶剂。用 EtOAc 稀释反应残余物并且加入水。用 EtOAc 萃取水层并且有机层用无水 MgSO₄ 干燥且在减压下浓缩。通过柱色谱法分离浓缩物(EtOAc : 己烷 = 2 : 3, v/v) 而得到 1.57g(64%) 目标化合物。

[0816] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.36(d, 2H, J = 8.1Hz), 7.26(d, 2H, J = 8.3Hz), 5.93(s, 1H), 3.76(t, 2H, J = 5.7Hz), 2.78(t, 2H, J = 6.7Hz), 1.97-1.90(m, 2H), 1.43(s, 9H)

[0817] 参比实施例 3 :3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙-1-醇(式 6a) 和 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙-1-醇(式 6b)

[0818] 将 1-羟基壬-4,6-二酮(3.5g,20.3mmol) 溶于 10mL 甲醇。将 t-BuNHNH₂·HCl(7.6g,60.968mmol) 溶于 30mL 甲醇且然后加入 TEA(8.5mL,61.0mmol)。在将它们完全溶解后，将该混合物加入到 1-羟基壬-4,6-二酮的溶液中且然后在 40°C 下搅拌 12h。通过 TLC 证实反应进程和完成。在反应完成的同时将温度保持在室温下，在减压下除去溶剂。用 EtOAc 稀释反应残余物并且加入水。用 EtOAc 萃取水层并且有机层用无水 MgSO₄ 干燥且在减压下浓缩。通过柱色谱法分离浓缩物(乙醚 : 己烷 = 1 : 1) 而得到 1.686g(37%) 目标化合物(式 6a) 和 1.540g(34%) 目标化合物(式 6b)。

[0819] 3-(1-叔-丁基-5-丙基-1H-吡唑-3-基)丙-1-醇(式 6a) :¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 5.94(s, 1H), 3.58(t, 2H, J = 6.5Hz), 2.78(t, 2H, J = 7.7Hz), 2.60(t, 2H, J = 7.6Hz), 1.88-1.78(m, 2H), 1.78-1.64(m, 2H), 1.60(s, 9H), 1.04(t, 3H, J = 7.5Hz)。

[0820] 3-(1-叔-丁基-3-丙基-1H-吡唑-5-基)丙-1-醇(式 6b) :¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.88(s, 1H), 3.74(t, 2H, J = 6.2Hz), 2.87(t, 2H, J = 7.8Hz), 2.53(t, 2H, J = 7.8Hz), 1.98-1.86(m, 2H), 1.69-1.53(m, 2H), 1.61(s, 9H), 0.96(t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0821] 参比实施例 4 :3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙醛(式 2)

[0822] 在氮气环境中向 3-(1-叔-丁基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基)丙-1-醇(200mg, 0.774mmol), PCC(334mg, 1.548mmol), SiO₂(334mg) 中加入 5mL CH₂Cl₂ 并且在室温下搅拌 5h。通过 TLC 证实反应进程和完成。反应完成时,将该反应混合物冷却至室温并且在减压下从该反应混合物中除去溶剂。用 EtOAc 稀释该反应混合物并且加入水。用 EtOAc 萃取水层并且有机层用无水 MgSO₄ 干燥且过滤。在减压下浓缩所得滤液并且使所得浓缩物通过柱色谱(乙醚:己烷=2:3, v/v) 而得到 149mg(75%) 目标化合物。

[0823] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.88(t, 1H, J = 1.6Hz), 7.38-7.33(m, 2H), 7.27-7.23(m, 2H) 5.91(s, 1H), 2.98(t, 2H, J = 7.2Hz), 2.85-2.78(m, 2H), 1.41(s, 9H)

[0824] 实验实施例

[0825] 实验实施例 1 :对多巴胺 D₄ 受体亲和力的测定

[0826] 通过下述方法测定上述式 1 表示的化合物对多巴胺 D₄ 受体的亲和力。

[0827] 通过使用在 CHO-K1 细胞中表达的人重组多巴胺 D_{4.2} 受体(PerkinElmer Life and Analytical Sciences, USA) 测定化合物对多巴胺 D₄ 受体的亲和力并且将 [³H]YM-09151-2(PerkinElmer) 用作放射性配体。

[0828] 将包含 120mM NaCl, 5mM KCl, 5mM MgCl₂ 和 1mM EDTA 的 50mM Tris-HCl(pH 7.4) 用作分析受体结合的缓冲溶液。在 96-孔平板格中进行 [³H]YM-09151-2 结合反应。

[0829] 为了进行药物筛选,通过将本发明的化合物, D₄ 受体膜(43 μg/孔), [³H]YM-09151-2(0.1nM), 50mM Tris-HCl(pH 7.4) 等混合制备最终体积为 0.25mL 的反应混合物。将该反应混合物在 25°C 下孵育 120min 且然后通过使用 Inotech 采集器(Inotech) 使其迅速通过已经在 0.5% PEI 中湿润的 GF/C 玻璃纤维滤器(Wallac, Finland), 以便终止反应且然后用冷 50mM Tris-HCl 缓冲溶液洗涤。然后用 MeltiLex 覆盖滤器, 密封在样品袋中且然后在烘箱内干燥。最终使用 MicroBetaPlus, Wallac 对滤器中保留的放射性进行计数。

[0830] 通过对获自使用应用 7-8 个不同浓度化合物进行的三次独立实验的数据的 S 形剂量响应方程进行非线性回归分析(GraphPad Prism Program, San Diego, USA) 计算化合物对受体的亲和力(IC₅₀), 一式两份。在有 10 μM 氯氮平存在下测定非特异性结合。

[0831] 如表 1 中所示,化合物 155, 156, 159, 160, 163 和 177 表现出对多巴胺 D₄ 受体的极高亲和力(IC₅₀ < 10nM)。

[0832] 【表 1】

[0833]

测试化合物	D ₄ 受体亲和力 (IC ₅₀ , nM)
化合物 155	5.9
化合物 156	3.5
化合物 159	1.3
化合物 160	2.9

化合物 163	7.7
化合物 177	8.0

[0834] 实验实施例 2 :对多巴胺 D₄ 受体选择性的评价

[0835] 为了评价在上述实验实施例 1 中对多巴胺 D₄ 受体表现出优异亲和力的化合物的选择性,分别测定它们对其它受体同型物和 5-羟色胺受体的亲和力。

[0836] 2-1 :对多巴胺受体同型物 (D₂ & D₃) 亲和力的测定

[0837] 在 CHO 细胞系中表达的人重组多巴胺 D₂ 和 D₃ 受体分别商购自 PerkinElmer 和 Euroscreen。通过将受体膜 (分别为 3 和 1ug/孔),放射性同位素 [³H] 螺哌隆 (分别为 0.5 和 0.8nM) 和测试化合物添加到缓冲溶液中且随后在 27°C 下孵育 60min 并且最终在与上述实验实施例 1 中相同的过滤后使用 Inotech 采集器测定放射性确定对 D₂ 和 D₃ 多巴胺受体的亲和力。

[0838] 将包含 10mM MgCl₂ 和 1mM EDTA 的 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 用作测定对多巴胺 D₂ 受体的亲和力的缓冲溶液。将包含 5mM MgCl₂, 5mM EDTA, 5mM KCl, 1.5mM CaCl₂ 和 120mM NaCl 的 50mM Tris-HCl (pH 7.4) 用作测定对多巴胺 D₃ 受体亲和力的缓冲溶液。为了测定非特异性结合,使用 10 μM 氟哌啶醇。

[0839] 2-2 :对 5-羟色胺 5-HT 受体家族亲和力的测定

[0840] 按照下表 2 中指定的实验条件,使用与上述实验实施例 1 相同的方法测定对 5-羟色胺 5-HT 受体家族的亲和力。

[0841] 分析的详细条件如下表 2 中所示。

[0842] 【表 2】

[0843]

5-羟色胺受体结合实验的分析条件					
受体	5-HT _{1A}	5-HT _{1A}	5-HT _{1C}	5-HT ₆	5-HT ₇
受体膜来源	表达人或大鼠重组受体的稳定 CHO 或 HEK-293 细胞系				
缓冲溶液	50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgSO ₄ , 0.5 mM EDTA, 0.1% 抗坏血酸	50 mM Tris-HCl (pH 7.4)	50 mM Tris-HCl (pH 7.7), 0.1% 抗坏血酸, 10 μM 帕吉林	50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl ₂ , 0.5 mM EDTA	
最终体积	250 μL				
放射性配体	[³ H] 8-OH-DPAT, 0.5 nM	[³ H] 酮色林 1 nM	[³ H] 美舒麦角 1 nM	[³ H] LSD 1.8 nM	[³ H] LSD 3 nM
非-特异性结合	甲硫替平 0.5 μM	米安色林 1 μM	甲硫替平 10 μM		
培养物	在 27°C 下 60 min	在 37°C 下 15 min	在 37°C 下 30 min	在 37°C 下 60 min	在 27°C 下 90 min
过滤	GF/C 0.5% PEI	GF/C 0.05% Brij	GF/C 1% BSA	GF/C 0.5% PEI	

[0844] 本发明化合物对多巴胺和 5-羟色胺受体同型物的亲和力测定结果如表 3 中所示。

[0845] 【表 3】

[0846]

测试化合物	受体亲和力 (IC ₅₀ , nM)						
	D ₂	D ₃	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₆	5-HT ₇
化合物 155	5264	461	109	35	671	>10000	259
化合物 156	696	87	126	152	1396	>10000	313
化合物 159	2046	131	413	8	154	2504	195
化合物 160	3794	229	50	65	141	2014	84
化合物 163	1056	420	494	45	558	617	651
化合物 177	227	687	37	27	505	9214	252

[0847] 如上表 3 中所示,本发明的化合物 155,156,159,160,163 和 177 表现出对多巴胺受体同型物 (D₂ & D₃) 和 5-羟色胺受体的亲和力差。特别是它们表现出对与精神分裂症治疗剂诱导的不良反应紧密相关的 D₂ 受体极差的亲和力。

[0848] 此外,上述化合物还表现出对除 5-HT_{2A} 受体外的 5-羟色胺受体 (5-HT_{1A}-5-HT₇) 的相对差的亲和力。因此,证实本发明 155-177 的化合物对 D₄ 受体具有优异的选择性。

[0849] 实验实施例 3:对阿扑吗啡 - 诱导的小鼠行为的影响的测定

[0850] 为了评价证实对上表 1 中受体的极佳亲和力的本发明化合物对精神分裂症的作用,测定化合物对小鼠中阿扑吗啡 - 诱导的精神病行为,即攀爬笼的抑制作用。

[0851] 当用有效的多巴胺受体激动剂阿扑吗啡 (1mg/kg, sc) 治疗小鼠并且将其放入由金属杆组成的底和壁并且覆盖有盖的圆柱状笼时 (直径,12cm/ 高,14cm),它们开始反复执行“攀爬笼”的精神病行为。每隔 10min 监测一次其攀爬行为,持续 30min 并且根据行为程度的不同用 4-点等级评定量表 (0-3 点) 评分 (Costentin, J. 等, Nature 1975, 257, 405-7; Protais, P. 等, Psychopharmacology 1976, 50, 1-6)。

[0852] 在阿扑吗啡给药前 30min 将化合物经腹膜内注入小鼠。测定化合物与对照组相比的抑制作用并且据此计算各自的 ED₅₀。

[0853] 本发明的化合物 155,156,157,159,160 和 177 显著抑制阿扑吗啡诱导的精神病行为 (ED₅₀:8.8-14.5mg/kg, ip)。实际上,其作用稍低于目前对精神分裂症最有效的 D₄ 受体拮抗剂氯氮平 (4mg/kg, ip),由此证实它们对治疗精神病具有极佳的作用。化合物各自的 ED₅₀ 如下表 4 中所示。

[0854] 【表 4】

[0855]

本发明的化合物对精神病的作用	
测试化合物	对阿扑吗啡-诱导的攀爬行为的抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg, ip)
化合物 155	10.7
化合物 156	9.6
化合物 157	14.5
化合物 159	9.1
化合物 160	10.6
化合物 177	8.8
氯氮平(参比化合物)	4.0

[0856] 实验实施例 4:对小鼠旋转缺失 (rotarod deficit) 的作用

[0857] 如下进行旋转试验以便评价本发明化合物对小鼠锥体束外副作用的作用 (Dunham, N. W. 等, J. Am. Pharm. Assoc. 1957, 46, 208-209)。对每只小鼠给予测试药物且然后放在以 6rpm 旋转的 1 英寸直径的有凸边的塑料杆上 (Ugo-Basile, Milano, Italy), 并且通过在给药后 30, 60, 90 和 120min 时对在 1min 内从旋转杆上落下的次数进行计数获得旋转缺失 (%)。将平均神经中毒剂量 (TD₅₀) 测定为 50% 小鼠表现出旋转缺失时的剂量。

[0858] 【表 5】

[0859]

测试化合物	旋转缺失 TD ₅₀ (mg/kg, ip)
化合物 155	28.5
化合物 156	26.0
化合物 157	50.1
化合物 159	35.3
化合物 160	24.6
化合物 177	19.4
氯氮平	3.9

[0860] 正如上表 5 中所示, 本发明的化合物 155, 156, 157, 159, 160 和 177 表现出约 20-50mg/kg(ip) 的旋转缺失 TD₅₀。它约为抗精神病效率的 ED₅₀ 的 2.2-5 倍且由此证实上述化合物作为对中枢神经系统起作用的药物相对安全, 并且具有低锥体束外副作用 (EPS)。就参比药物氯氮平而言, 如上表中所示在显示出功效的剂量下观察到不良反应 (ED₅₀ 和 TD₅₀)

几乎相同)。

[0861] 因此,证实本发明的化合物为安全的药物,其具有的不良反应用于参比药物氯氮平的不良反应用于。

[0862] 制备实施例

[0863] 可以将上述式 1 表示的本发明化合物配制成各种剂型。下文为包含上述化合物作为活性组分的配制方法的实施方案。不过,不应将它们视为限制本发明的范围。

[0864] 制剂 1 :片剂制备

[0865] 混合 100mg 本发明的化合物或其药学上可接受的盐,100mg 玉米淀粉,100mg 乳糖和 2mg 硬脂酸镁并且按照常规压片方法配制成片剂。

[0866] 制剂 2 :胶囊的制备

[0867] 混合 100mg 本发明的化合物或其药学上可接受的盐,100mg 玉米淀粉,100mg 乳糖和 2mg 硬脂酸镁并且按照常规包囊方法,通过将所述的组分填充入胶囊配制成胶囊。

[0868] 制剂 3 :粉剂的制备

[0869] 混合 2g 本发明的化合物或其药学上可接受的盐和 1g 玉米淀粉并且过筛配制成粉剂。

[0870] 【工业实用性】

[0871] 经证实由上述式 1 表示的本发明哌嗪基-丙基-吡唑衍生物具有对多巴胺 D₄ 受体极佳的结合亲和力。还证实它们有效抑制阿扑吗啡诱导的小鼠精神病行为(攀爬笼)。此外,它们已经在小鼠旋转试验中显示出相对低水平的不良反应,由此预计作为预防和治疗精神分裂症,注意缺陷多动障碍,抑郁症,应激性疾病,惊恐性障碍,恐怖症,强迫性障碍,创伤后应激障碍,认知障碍,阿尔茨海默病,帕金森病,焦虑,妄想痴呆,躁狂,癫痫发作,人格障碍,偏头痛,药物成瘾,酒精成瘾,肥胖症,进食障碍,睡眠障碍等的治疗剂极为有用。