

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580047477.4

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

[43] 公开日 2008年1月23日

[11] 公开号 CN 101111494A

[22] 申请日 2005.11.17

[21] 申请号 200580047477.4

[30] 优先权

[32] 2004.11.29 [33] US [31] 60/631,386

[86] 国际申请 PCT/IB2005/003549 2005.11.17

[87] 国际公布 WO2006/056873 英 2006.6.1

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.30

[71] 申请人 沃纳-兰伯特有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 罗伯特·M·舒尔岑 宝-伟·源

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限公司

代理人 肖善强

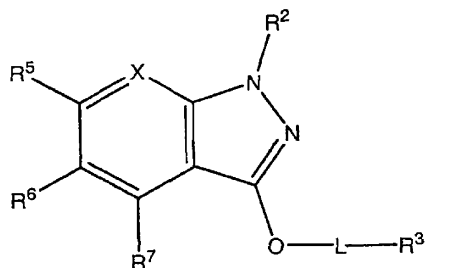
权利要求书5页 说明书79页 附图17页

[54] 发明名称

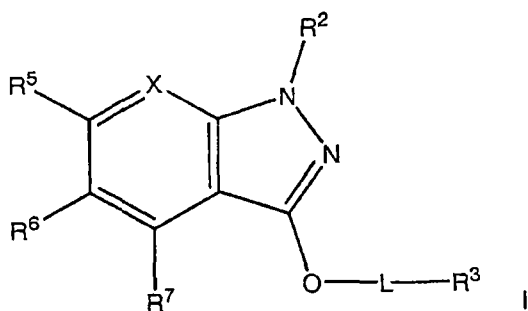
具有治疗作用的吡唑并 [3,4-b] 吡啶和吲唑

[57] 摘要

本发明提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：R²，R³，R⁴，R⁵，R⁶，R⁷，X 和 L 具有如说明书中的任何定义，其可用作治疗选自注意缺陷多动障碍，神经性疼痛，压力性尿失禁，焦虑，抑郁，精神分裂症和纤维肌痛的中枢神经障碍和病症的药。本发明还提供一种药物组合物，包括一种或多种式 I 的化合物。



1. 式 I 的化合物



或其药学上可接受的盐，其中：

X 为 N 或 C(R⁴)；

R² 为 2-吡啶基或苯基，所述 2-吡啶基或所述苯基可以任选地被 1 到 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由氢，卤素，甲基，乙基，CF₃，甲氧基，CH₂F，CHF₂，和 CH₂OH 组成的组；

L 不存在或者为亚甲基；

R³ 选自由 3-吡咯烷基，4-哌啶基，3-哌啶基，和 2-吗啉基组成的组；

以及

R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H；或者 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的三个为 H，并且 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的一个选自由卤素，甲氧基，和 C₁-C₃ 烷基组成的组。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，X 为 C(R⁴)，R² 为苯基，并且 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H；或 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的三个为 H，而 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的一个选自由卤素，甲氧基，和 C₁-C₃ 烷基组成的组。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中，R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H，R² 任选地被 1 个或 2 个取代基取代，该取代基独立地选自由氢和氟组成的组。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中，R³ 为 3-吡咯烷基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其中，所述化合物或其药学上可接受

的盐选自由如下化合物组成的组:

- (R)-1-(2,5-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (R)-1-(2,4-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (S)-1-(2,4-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (R)-1-苯基-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶; 和
- (S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-2-基氧)-1H-吡啶。

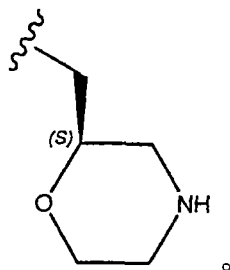
6. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^3 为 3-哌啶基或 4-哌啶基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, 所述化合物或其药学上可接受的盐选自由如下化合物组成的组:

- (±)-1-(2,5-二氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- 1-(3-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶;
- 1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶;
- 1-(2,6-二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶;
- 1-(2,5-二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶;
- (±)-1-(3-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶;
- (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶; 和
- (S)-(-)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。

8. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^3 为 2-吗啉基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中, $-L-R^3$ 为:



10. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中, 所述化合物或其药学上可接受的盐选自由如下化合物组成的组:

(S)-(+)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;
 (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;
 (S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;
 (S)-1-(3,4-二氟-苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;
 (S)-(+)-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; 和
 (S)-(+)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1-苯基-1H-吡啶。

11. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中, R^6 选自由卤素, 甲氧基, 和 C_1-C_3 烷基组成的组; 并且

R^2 任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 该取代基独立地选自由氢和氟组成的组。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中, R^3 为 3-吡咯烷基。

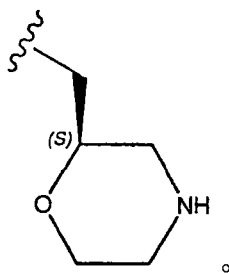
13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中, 所述化合物或其药学上可接受的盐为(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-5-氟-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶。

14. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中, R^3 为 3-哌啶基或 4-哌啶基。

15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中, 所述化合物或其药学上可接受的盐为 1-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

16. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中, R^3 为 2-吗啉基。

17. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, $-L-R^3$ 为:



18. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中, 所述化合物或其药学上可接受的盐选自由如下化合物组成的组:

(S)-1-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;
 (S)-1-(2,5-二氟-苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;
 (S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; 和
 (S)-(+)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶。

19. 如权利要求 2 所述的化合物，其中， R^7 选自由卤素，甲氧基，和 C_1 - C_3 烷基组成的组；并且

R^2 任选地被 1 个或 2 个取代基取代，该取代基独立地选自由氢和氟组成的组。

20. 如权利要求 17 所述的化合物，其中， R^3 为 3-哌啶基或 4-哌啶基。

21. 如权利要求 18 所述的化合物，其中，所述化合物或其药学上可接受的盐选自由如下化合物组成的组：

4-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；

1-(2,5-二氟-苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；

1-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；

(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-4-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶；和

(S)-4-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。

22. 如权利要求 17 所述的化合物，其中， R^3 为 2-吗啉基。

23. 如权利要求 20 所述的化合物，其中，所述化合物或其药学上可接受的盐为(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-4-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶。

24. 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶，或其药学上可接受的盐。

25. L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

26. 一种治疗注意缺陷多动障碍 (ADHD) 的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

27. 一种治疗选自神经性疼痛，压力性尿失禁，焦虑，抑郁，和精神分裂症的障碍或病症的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

28. 一种治疗纤维肌痛的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

29. 一种治疗纤维肌痛的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶或其药学上可接受的盐。

30. 一种药物组合物，包括：

治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物，以及药学上可接受的载

体。

31. 结晶 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

32. 如权利要求 31 所述的结晶 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶，其具有利用 CuK α 辐射测量到的包括如下 2θ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射谱：13.2，11.8 和 18.7。

33. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造治疗注意缺陷多动障碍的药中的用途。

34. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐在治疗选自神经性疼痛，压力性尿失禁，焦虑，抑郁，和精神分裂症的疾病的药中的用途。

35. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造治疗纤维肌痛的药中的用途。

36. 如权利要求 35 所述的用途，其中所述化合物是 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶或其药学上可接受的盐。

具有治疗作用的吡啶并[3,4-b]吡啶和吲唑

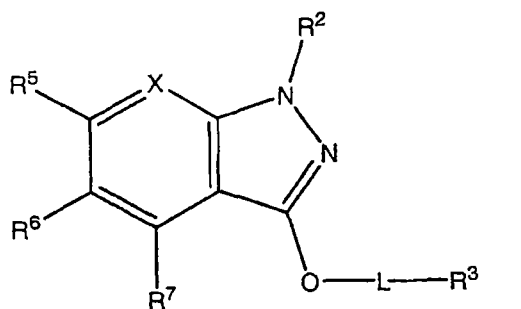
背景技术

单胺类降肾上腺素和 5-羟色胺作为神经传递素具有多种效果。这些单胺在被释放到突触间隙之后被神经元吸收。降肾上腺素和 5-羟色胺通过其各自的降肾上腺素和 5-羟色胺转运蛋白从突触间隙被吸收。

抑制降肾上腺素和 5-羟色胺转运蛋白的药物可以分别延长降肾上腺素和 5-羟色胺在突触中的作用，提供对于多种疾病的治疗。例如，5-羟色胺再吸收抑制剂氟西汀（fluoxetine）已被发现可用于治疗抑郁和其它的神经系统障碍。降肾上腺素再吸收抑制剂阿托莫西汀(atomoxetine)已经被批准为 STRATTERA[®]，用于治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)。此外，降肾上腺素和 5-羟色胺转运蛋白抑制剂米那普仑(milnacipran)正被开发用于治疗纤维肌痛，这种疾病影响了美国约 2%的成年人口。然而，FDA 目前还没有批准任何用于治疗纤维肌痛的药物。因此，在本领域中一直存在对于如下化合物的需要，所述化合物是降肾上腺素转运蛋白抑制剂，也是 5-羟色胺转运蛋白抑制剂，并且抑制降肾上腺素转运蛋白和 5-羟色胺转运蛋白两者，用于治疗包括纤维肌痛、ADHD、神经性疼痛、尿失禁、广泛性焦虑障碍、抑郁、精神分裂症在内的疾病。

发明内容

本发明的一个方面提供了式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：X 为 N 或 C(R⁴)；R² 为 2-吡啶基或苯基，其中所述 2-吡啶基或所述苯基可以任选地被 1 到 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自由氢，卤素，甲基，乙基，CF₃，甲氧基，CH₂F，CHF₂，和 CH₂OH 组成的组；L 不存在或者为亚甲基；R³ 选自由 3-吡咯烷基，4-哌啶基，3-哌啶基，和 2-吗啉基组成的组；R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H；或者 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的三个为 H，并且 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的一个选自由卤素，甲氧基，和 C₁-C₃ 烷基组成的组。作为由独立选自由氢，卤素，甲基，乙基，CF₃，甲氧基，CH₂F，CHF₂，和 CH₂OH 组成的组的 1 到 3 个取代基取代的苯基的 R² 的实例包括但不限于：3-氯苯基，2,6-二溴苯基，2,4,6-三溴苯基，2,6-二氯苯基，4-三氟甲基苯基，3-甲基-苯基，4-甲基-苯基，3,5-二甲基-苯基，3,4,5-三甲氧基-苯基，3,5-二甲氧基-苯基，3,4-二甲氧基-苯基，3-甲氧基-苯基，4-甲氧基-苯基，3,5-二氟-苯基，4-氯-苯基，3-三氟甲基-苯基，3,5-二氯-苯基，2-甲氧基-5-甲基-苯基，2-氟-5-甲基-苯基，4-氯-2-三氟甲基-苯基等。

在某些式 I 的实施方式中，X 为 C(R⁴)，R² 为苯基，并且 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H；或 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的三个为 H，而 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的一个选自由卤素，甲氧基，和 C₁-C₃ 烷基组成的组 — 式 II 的化合物。在某些式 II 的实施方式中，R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H，R² 任选地被 1 个或 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组。在某些式 II 的实施方式中，R³ 为 3-吡咯烷基。其中 R³ 为 3-吡咯烷基的式 II 的化合物的实例包括：(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶；(R)-1-(2,4-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶；(S)-1-(2,4-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶；(S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶；(S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶；(R)-1-苯基-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶；和(S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-2-基氧)-1H-吡啶。在某些式 II 的实施方式中，R³ 为 3-或 4-哌啶基。其中 R³ 为 3-或 4-哌啶基的式 II 的化合物的实例包括：(±)-1-(2,5-二氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶；1-(3-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；1-(2,6-二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；1-(2,5-

二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶; 和 (\pm)-1-(3-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。其中 R^3 为 3-或 4-哌啶基的其它式 II 的化合物包括: (S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶; 和(S)-(-)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。在某些式 II 的实施方式中, R^3 为 2-吗啉基。其中 R^3 为 2-吗啉基的式 II 的化合物的实例包括: (S)-(+)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-1-(3,4-二氟-苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-(+)-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; 和(S)-(+)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1-苯基-1H-吡啶。在某些实施方式中, 式 I 的化合物为 (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶, 或其药学上可接受的盐。

在某些实施方式中, 本发明提供 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶, 或其药学上可接受的盐。在另一实施方式中, 本发明提供 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

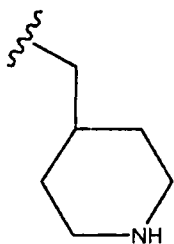
在某些式 I 的实施方式中, X 为 $C(R^4)$, R^2 为苯基, R^6 选自由卤素, 甲氧基, 和 C_1 - C_3 烷基组成的组 — 式 III 的化合物。在某些式 III 的实施方式中, R^2 任选地被 1 个或 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组。在某些式 III 的实施方式中, R^3 为 3-吡咯烷基。其中 R^3 为 3-吡咯烷基的式 III 的化合物的实例为(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-5-氟-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶。在某些式 III 的实施方式中, R^3 为 4-哌啶基或 3-哌啶基。其中 R^3 为 4-哌啶基或 3-哌啶基的式 III 的化合物的实例为 1-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。在某些式 III 的实施方式中, R^3 为 2-吗啉基。其中 R^3 为 2-吗啉基的式 II 的化合物的实例包括: (S)-1-(2,6-二氟-苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-1-(2,5-二氟-苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; (S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶; 和(S)-(+)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶。在某些实施方式中, 式 I 的化合物为 (S)-1-(2,5-二氟-苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶, 或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中, 式 I 的化合物为(S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶, 或其

药学上可接受的盐。

在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为苯基， R^7 选自由卤素，甲氧基，和 C_1-C_3 烷基组成的组 — 式 IV 的化合物。在某些式 IV 的实施方式中， R^2 任选地被 1 个或 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组。在某些式 IV 的实施方式中， R^3 为 3-吡咯烷基。在式 IV 的某些实施方式中， R^3 为 3-或 4-哌啶基。其中 R^3 为 3-或 4-哌啶基的式 IV 的化合物的实例包括：4-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；1-(2,5-二氟-苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；1-(2,4-二氟-苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶；(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-4-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶；和 (S)-4-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。在某些式 IV 的实施方式中， R^3 为 2-吗啉基。其中 R^3 为 2-吗啉基的式 IV 的化合物的实例为 (S)-1-(2,5-二氟-苯基)-4-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶。

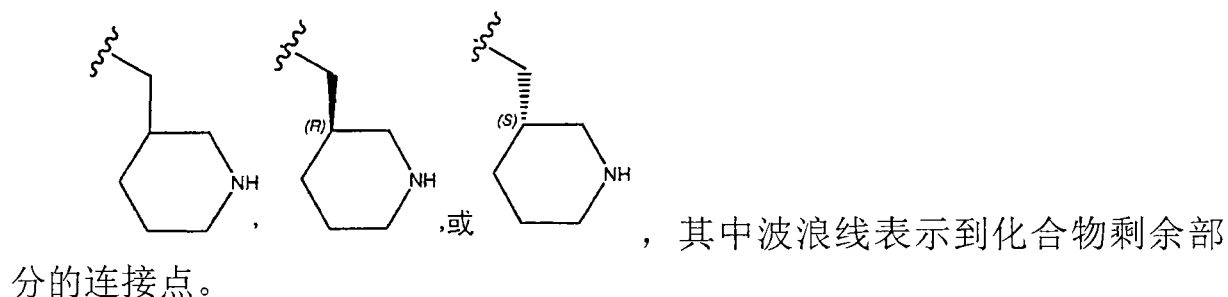
在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为苯基， R^5 选自由卤素，甲氧基，和 C_1-C_3 烷基组成的组 — 式 V 的化合物。在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为苯基， R^4 选自由卤素，甲氧基，和 C_1-C_3 烷基组成的组 — 式 VI 的化合物。在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为 2-吡啶基 — 式 VII 的化合物。在某些式 I 的实施方式中，X 为 N， R^2 为苯基 — 式 VIII 的化合物。在某些式 I 的实施方式中，X 为 N， R^2 为 2-吡啶基 — 式 IX 的化合物。在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为任选地由 1 个或 2 个取代基取代的苯基，其中所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组（例如，2,6-二氟-苯基，2-氟-苯基，4-氟-苯基，2,4-二氟-苯基，2,5-二氟-苯基，或 3,4-二氟-苯基）。

在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为任选地由 1 个或 2 个取代基取代的苯基，其中所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组，并且-L- R^3 为：

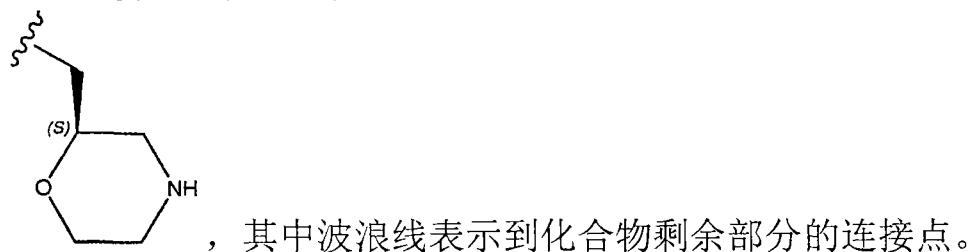
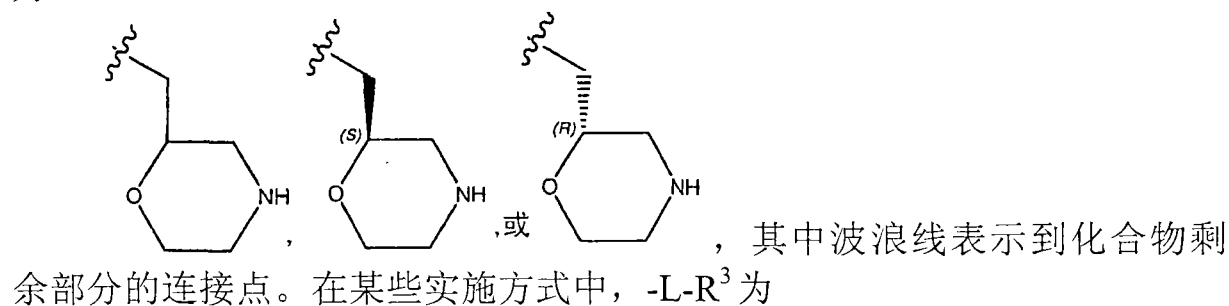


，其中波浪线表示到化合物剩余部分的连接点。

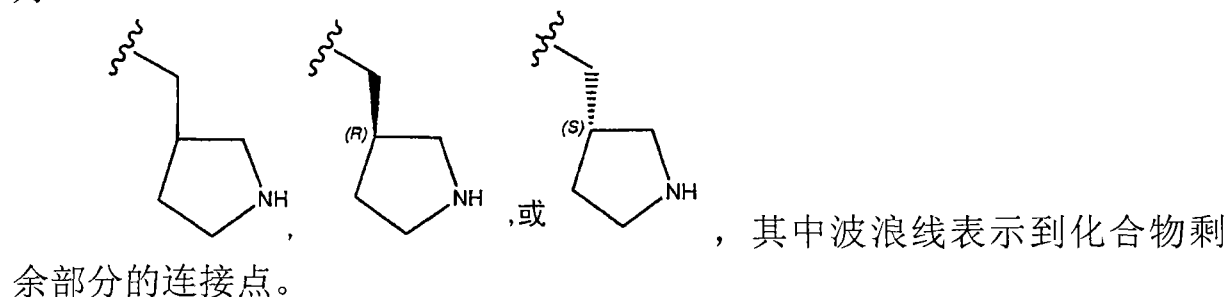
在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为任选地由 1 个或 2 个取代基取代的苯基，其中所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组，并且 $-L-R^3$ 为：



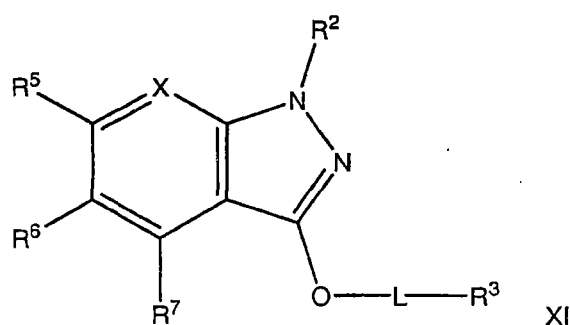
在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为任选地由 1 个或 2 个取代基取代的苯基，其中所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组，并且 $-L-R^3$ 为：



在某些式 I 的实施方式中，X 为 $C(R^4)$ ， R^2 为任选地由 1 个或 2 个取代基取代的苯基，其中所述取代基独立地选自由氢和氟组成的组，并且 $-L-R^3$ 为：



本发明的另一个方面提供式 XI 的化合物：



或其药学上可接受的盐；其中：X 为 N 或 C(R⁴)；R² 为 2-吡啶基或苯基，其中所述 2-吡啶基或所述苯基可以任选地被 1 到 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自自由氢，卤素，甲基，乙基，CF₃，甲氧基，CH₂F，CHF₂，和 CH₂OH 组成的组；L 不存在或为亚甲基；R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 为 H；或 R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中的三个为 H，R⁴，R⁵，R⁶，和 R⁷ 中一个选自由卤素，甲氧基，和 C₁-C₃ 烷基组成的组；R³ 选自由 3-吡咯烷基，4-哌啶基，3-哌啶基，和 2-吗啉基组成的组，其中所述 3-吡咯烷基，4-哌啶基，3-哌啶基，或 2-吗啉基的环中的氮被 C₁-C₃ 烷基或 -C(O)-O-C₁-C₄ 烷基取代。在某些实施方式中，式 XI 的化合物可以通过利用合适的试剂和条件从所述 3-吡咯烷基，4-哌啶基，3-哌啶基，或 2-吗啉基的环中的氮去除 C₁-C₃ 烷基或 -C(O)-O-C₁-C₄ 烷基，而被去保护以形成式 I 的化合物。

本发明的另一个方面提供治疗患有由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的病症的哺乳动物的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的式 I 的化合物。

本发明的另一个方面提供治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的式 I 的化合物。

本发明的另一个方面提供治疗选自神经性疼痛，压力性尿失禁，焦虑，抑郁，和精神分裂症的障碍或病症的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的式 I 的化合物。

本发明的另一个方面提供治疗纤维肌痛的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的式 I 的化合物。在某些实施方式中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑，或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中，本发明提供治疗纤维肌痛的方法，包括向需要这

样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

本发明的另一个方面提供治疗患有由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的病症的哺乳动物的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药：(a) 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐；(b) 另一种为抗抑郁剂或抗焦虑剂的药学活性化合物，或其药学上可接受的盐；和 (c) 药学上可接受的载体；其中活性化合物"a"和"b"的用量使得该组合物对于治疗这样的障碍或病症有效。

本发明的另一个方面提供药物组合物，其包括：治疗有效量的式 I 的化合物和药学上可接受的载体。在某些实施方式中，这样组合物可用于治疗由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的障碍。

本发明的另一个方面提供结晶的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中，本发明提供结晶的 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。在某些实施方式中，结晶的 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱：22.0，20.9，和 18.6。在某些实施方式中，结晶的 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱：13.2，11.8，和 18.7。

在某些实施方式中，结晶的 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱：37.8，33.8，16.8，11.9，13.2，29.0，19.5，27.6，31.9，25.5，17.9，23.8，20.1，26.0，23.2，29.6，21.4，22.0，20.9，和 18.6。

在某些实施方式中，结晶的乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱：22.5，20.0，和 21.2。在某些实施方式中，结晶的乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱：33.0，15.7，12.4，14.1，28.2，30.1，17.3，27.1，19.0，25.5，24.1，11.6，22.5，20.0，和 21.2。

在某些实施方式中，结晶的富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 24.6, 20.1, 和 23.2。在某些实施方式中，结晶的富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 12.7, 31.5, 11.7, 27.8, 22.4, 26.6, 20.9, 17.2, 15.9, 29.5, 28.4, 25.3, 18.1, 24.6, 20.1, 和 23.2。

在某些实施方式中，结晶的氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 23.8, 16.8, 和 25.1。在某些实施方式中，结晶的氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 18.0, 21.6, 38.0, 15.4, 14.1, 30.4, 26.3, 33.5, 28.0, 25.6, 12.6, 29.3, 20.1, 24.0, 23.8, 16.8, 25.1, 和 20.9。

在某些实施方式中，结晶的半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 34.5, 36.2, 和 39.2。在某些实施方式中，结晶的半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 10.3, 14.9, 15.7, 17.0, 19.0, 20.5, 21.6, 22.7, 23.9, 24.7, 25.6, 27.7, 29.8, 32.6, 34.5, 36.2, 和 39.2。

在某些实施方式中，结晶的 L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 21.9, 21.5, 和 20.1。在某些实施方式中，结晶的 L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 36.8, 24.5, 26.3, 28.7, 12.2, 25.2, 23.1, 18.2, 30.4, 27.3, 14.7, 20.9, 11.4, 19.2, 16.7, 21.9, 21.5, 和 20.1。

在某些实施方式中，结晶的磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 21.2, 24.3, 和 23.2。在某些实施方式中，结晶的磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射测量的包括如下的 $2-\theta$ 值 ± 0.1

的 X-射线粉末衍射图谱: 12.1, 34.7, 14.0, 30.9, 25.6, 29.3, 33.4, 16.9, 20.6, 15.6, 26.9, 22.8, 20.0, 27.3, 17.9, 21.2, 24.3, 和 23.2。

在某些实施方式中, 结晶的硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 24.3, 20.2, 和 12.1。在某些实施方式中, 结晶的硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有利用 CuK α 辐射测量的包括如下的 2- θ 值 \pm 0.1 的 X-射线粉末衍射图谱: 26.7, 27.6, 17.2, 21.4, 25.4, 29.7, 16.4, 15.0, 20.0, 18.3, 23.0, 24.3, 20.2, 和 12.1。

定义

术语"烷基基团"或"烷基"包括直链或支链碳链基团。术语"亚烷基"是指未取代的或取代的烷烃的二价基。例如, "C₁₋₆ 烷基"为具有 1 到 6 个碳原子的烷基基团。C₁-C₆ 直链烷基基团的实例包括但不限于甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 正戊基, 和正己基。支链烷基基团的实例包括但不限于异丙基, 叔丁基, 异丁基等。亚烷基基团的实例包括但不限于 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, 和 -(CH₂)_{1,3}-。亚烷基基团可以被下面针对烷基所阐明的基团取代。

术语烷基包括"未取代的烷基"和"取代烷基"两者, 其中的后者是指具有代替烃主链上的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。这样的取代基独立地选自自由卤素, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, 三氟甲基, -NH₂, -OCF₃, 和 O-C₁-C₃ 烷基组成的组。

典型的取代烷基基团因此为 2,3-二氯戊基, 3-羟基-5-羧基己基, 2-氨基丙基, 五氯丁基, 三氟甲基, 甲氧基乙基, 3-羟基戊基, 4-氯丁基, 1,2-二甲基-丙基, 和五氟乙基。

"卤素"包括氟, 氯, 溴, 和碘。

本发明中的一些化合物可以包括对映异构体、非对映异构体和几何异构体在内的立体异构体存在。几何异构体包括本发明的具有链烯基的化合物, 所述化合物可以以 *E* 型或 *Z* 型构型存在, 在此情况下, 其所有的几何形式, 包括 *E* 型和 *Z* 型, 顺式和反式, 以及它们的混合物, 都在本发明

的范围内。本发明的一些化合物具有环烷基，所述环烷基可以在不止一个碳原子处被取代，在此情况下，其所有几何形式（顺式和反式，以及它们的混合物）都在本发明的范围内。所有这些形式，包括(R)，(S)，差向异构体，非对映异构体，顺式，反式，同侧式(syn)，异侧式(anti)，(E)，(Z)，溶剂化物(包括水合物)，互变异构体，及其混合物都被认为包括在本发明的化合物中。

附图说明

图 1-8 为如下化合物的粉末 x-射线衍射(PXRD)图谱: L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 1); 乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 2); 富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 3); 氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 4); 半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 5); L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 6); 磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 7); 和硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 8)。

图 9-16 为如下化合物的差示扫描量热图线: L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 9); 乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶(图 10); 富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 11); 氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 12); 半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 13); L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶(图 14); 磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶(图 15); 和硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 16)。

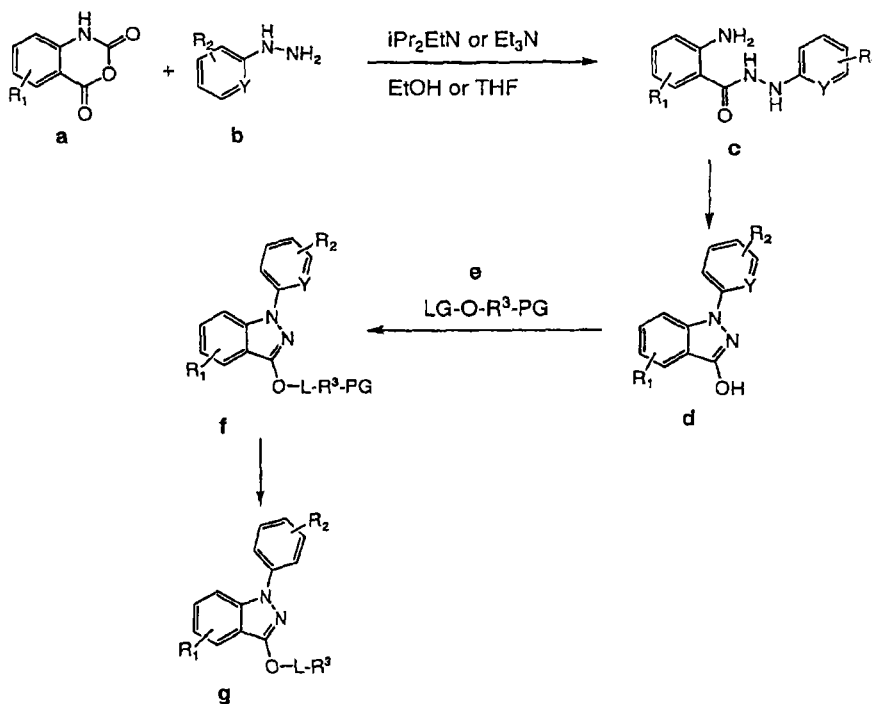
图 17 为 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶的计算出的粉末 x-射线衍射(PXRD)图谱。

发明详述

化合物制备

本发明的化合物 (例如，式 I 的化合物) 可以通过应用本领域已知的合成方法和在下述的方案中概括的合成方法来制备。

方案 1

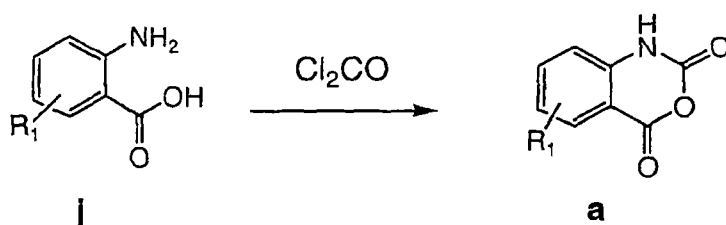


将已经用或未用诸如 N,N-二异丙基乙基胺或三乙基胺的碱在合适的溶剂（例如，乙醇或四氢呋喃 (THF)）中进行过处理的苯基肼 b（例如，2-氟苯基肼）或吡啶基肼（例如，2-肼基吡啶）与酸酐 a（例如，靛红酸酐）反应，得到酰肼 c（例如，2-氨基-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-酰肼）。然后将 c 酸化，并与亚硝酸钠反应，接着与乙醇反应，生成吲唑 d（例如，1-(2-氟-苯基)-1H-吲唑-3-醇）。

将化合物 d 1-(2-氟-苯基)-1H-吲唑-3-醇，化合物 e (LG-O-L-R³-PG) 和碱的混合物反应，得到 f（例如，4-[1-(2-氟-苯基)-1H-吲唑-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯），其中的碱例如是氢化物碱（例如，氢化钠，氢化钾），2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢 1,3,2-二氮杂磷杂环己烷 (BEMP)，聚苯乙烯上的 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢 1,3,2-二氮杂磷杂环己烷 (PS-BEMP 树脂)，无水 DMF(二甲基甲酰胺)中的 Na_2CO_3 ， K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 之类的。e 的 LG 为合适的离去基团，诸如甲烷磺酰氧，苯磺酰氧，甲苯-4-磺酰氧，和三氟甲烷磺酰氧。e 的 PG 为合适

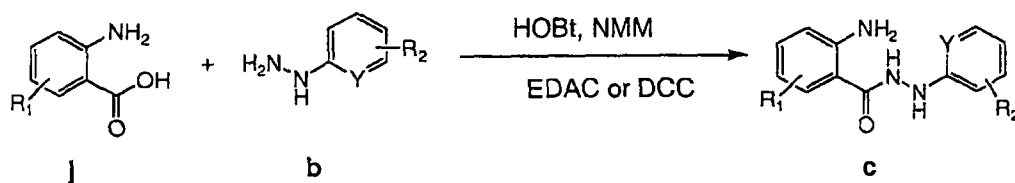
的胺保护基团, 诸如 t-丁基-酯 (BOC)。本领域技术人员将认识到, 除了 BOG 之外的大量保护基团可以用作合适于 R^3 的胺保护基团 (参见例如, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 3rd edition (1999))。因此, e 的实例为 4-甲烷磺酰氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯。随后, f 的 PG 取代基被去除, 得到 g (例如, 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑)。诸如 BOC 的基团可以在酸性条件下水解。

方案 2



方案 2 描述了酸酐 a 的合成。a (例如, 6-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮) 可以通过如下方法来合成: 将 2-氨基苯甲酸 j (例如, 2-氨基-5-氟苯甲酸) 与碱 (诸如水中的碳酸钠) 反应, 然后添加甲苯中的光气溶液。

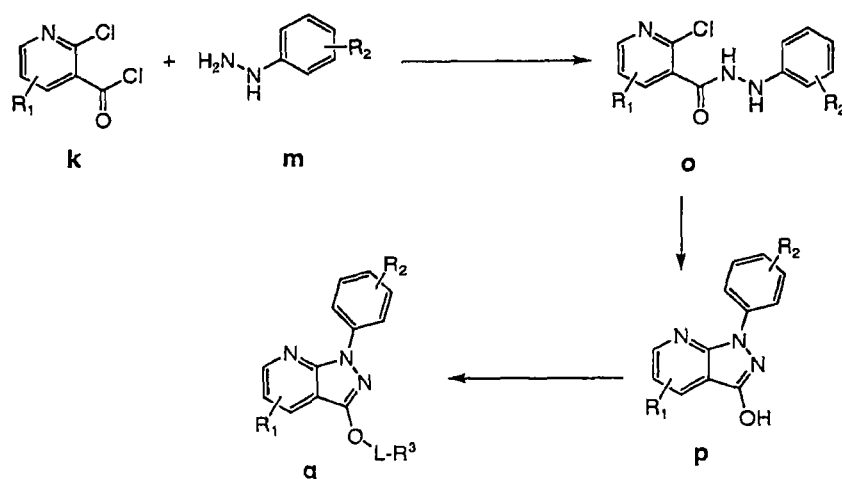
方案 3



在方案 3 中, 描述了得到 c 的另一可作为替代方案的合成路线。将 2-氨基-苯甲酸 j (例如, 2-氨基-5-氯-苯甲酸) 与胍 b (例如, 2,5-二氟-苯基)-胍) 在诸如 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺 (EDCI), 二环己基碳二亚胺 (DCC), 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 的偶联剂和诸如二甲基氨基吡啶 (DMAP), N,N-二异丙基乙基胺 (DIPEA) 或三乙基胺的碱存在下反应, 得到 c (例如, 2-氨基-5-氯-苯甲酸 N'-(2,5-二氟-苯基)-酰胍)。或者, 可

以将 j 与 b 和 HOBT (1-羟基苯并三唑水合物) 在诸如无水 THF (四氢呋喃) 的溶剂中反应。随后添加 N-甲基-吗啉 (NMM), 并且之后添加 EDAC-HCl (盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺), 得到化合物 c。

方案 4



方案 4 描述了 1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 q 的合成。将烟酰氯 k (例如, 2-氯烟酰氯) 与胍 m (例如, 苯基胍) 和诸如三乙基胺的碱在诸如无水二氯甲烷的溶剂中反应, 得到 o (例如, 1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-醇)。然后, 通过在 175°C 下加热, 将化合物 o 环化, 得到 p。如方案 1 中的 d 到 g 的转化一样, 将 p 反应, 以提供 q。

化合物评价

可以对本发明的化合物 (例如, 式 I 的化合物及其药学上可接受的盐) 进行分析, 以得到其抑制降肾上腺素转运蛋白和/或 5-羟色胺转运蛋白的能力。

本发明的化合物抑制降肾上腺素转运蛋白和/或 5-羟色胺转运蛋白的能力可以利用常规的放射配体受体转移分析来测定。受体可以在细胞系中被异源表达, 并且实验在由表达降肾上腺素转运蛋白和/或 5-羟色胺转运蛋白的细胞系得到的膜制剂中进行。

在某些实施方式中，可以分析式 I 的化合物的缓解大鼠中由辣椒素介导的机械性痛性感觉异常的能力（例如，Sluka, KA, (2002) *J of Neuroscience*, 22(13): 5687-5693）。例如，由辣椒素介导的机械性痛性感觉异常大鼠模型可以按如下进行：

在第 0 天，将处于黑暗周期中的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (~150 g) 置于悬挂的具有缆线底部的笼中，并允许其在黑暗安静的房间中适应 0.5 小时。采用 Dixon 上下法 (Dixon up and down method)，通过 Von Frey Hair 评估，对左后爪测定第 0 天爪回缩阈值 (PWT)。在评估之后，对右后爪的跖肌注射 100 μ l 辣椒碱 (0.25% 浓度，处于 10% 乙醇，10% Tween 80 的无菌盐水溶液中)。在第 6 天，对于每一个动物测定左后爪 (注射位置的对侧) 的 PWT。从第 6 天开始具有 PWT < 11.7 g 的预读值的动物被认为是痛性感觉异常应答者，并且被重新分组，使得每个笼具有相似的平均 PWT 值。在第 7 天，使应答者服用（例如，口服，腹膜内给药和皮下给药等）10 ml/kg 载剂 (0.5% HPMC(羟基-丙基甲基纤维素) / 0.2% Tween™ 80) 或载剂加化合物。在研究者不知服药方案的情况下，在单次服药后 2 小时（或在大约对应于估计 C_{max} 的时间）测定对侧的 PWT 值。本领域技术人员可以确定用于测定对侧的 PWT 值的合适时间（例如，1 小时、2 小时等）。

对于每一个动物，将 2 小时 PWT 值减去第 6 天的 PWT 值，得到 Δ PWT 值，其代表由于 2 小时药物治疗导致的 PWT 改变。此外，将第 0 天的 PWT 减去第 6 天的 PWT，得到每一个动物具有的痛性感觉异常基线窗口。为了确定针对载体对照实验归一化的每一个动物的痛性感觉异常抑制百分比 (%)，使用如下公式：

$\% \text{痛性感觉异常抑制} = 100 \times (\Delta \text{PWT}(\text{药物}) - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂})) / (\text{基线} - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂}))$ 。

药学上可接受的盐和溶剂化物

用于本发明的化合物可以以非溶剂化形式存在，也可以以溶剂化形式存在，包括水合形式。通常，溶剂化形式（包括水合形式）被特意包括在

本发明的范围内。

本发明的化合物（例如，式 I 的化合物）能够进一步形成药学上可接受的盐，包括但不限于酸加合盐和碱盐。式 I 的化合物的药学上可接受的盐包括包括其酸加合盐和碱盐（包括双盐）。合适的盐的实例可以参见例如 Stahl 和 Wermuth 的“*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*”，Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002)；以及 Berge 等的“*Pharmaceutical Salts*”，*J. of pharmaceutical Science*, 1977: 66-1-19。

式 I 的化合物的药学上可接受的酸加合盐包括由无机酸以及有机酸得到的无毒盐，所述无机酸诸如为盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷等，所述有机酸诸如为脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等。因此，这样的盐包括式 I 化合物的乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐、硼辛酸盐、樟脑磺酸盐、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐（1,2-乙烷二磺酸盐）、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、乙磺酸盐（乙烷磺酸盐）、富马酸盐、葡庚酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、海苯酸盐（hibenzate）、氯化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、异丁酸盐、磷酸一氢盐、羟乙基磺酸盐、D-乳酸盐、L-乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐（甲烷磺酸盐）、偏磷酸盐、甲基苯甲酸盐、甲硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苯基乙酸盐、磷酸盐、邻苯二甲酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、焦硫酸盐、糖二酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、辛二酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、甲苯磺酸盐、以及羟基萘甲酸盐（xinafoate）等。其它的盐是氨基酸盐（例如精氨酸盐）、葡萄糖酸盐、半乳糖醛酸盐等。

碱性化合物的酸加合盐可以通过将游离碱形式与足够量的所期望的酸进行接触以生成盐来制备。游离碱形式可以通过将盐形式与碱接触并且分离碱来再生。游离碱形式在诸如在极性溶剂中的溶解度的某些物理性质方面与其相应的盐形式有些不同。

药学上可接受的碱加合盐可以与金属或胺来形成，诸如碱金属或碱土金属的氢氧化物，或有机胺。用作阳离子的金属的实例是铝、钙、镁、钾、钠等。合适的胺的实例包括精氨酸、胆碱、氯普鲁卡因、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙醇胺、二醇胺（diolamine）、乙撑二胺（乙烷-1,2-二胺）、甘氨酸、赖氨酸、甲葡胺、N-甲基甲葡胺、乙醇胺、普鲁卡因（苜蓿）和氨丁三醇。

酸性化合物的碱加合盐可以通过将游离酸形式与足够量的所期望的碱进行接触以生成盐来制备。游离酸形式可以通过将盐形式与酸接触并且分离酸来再生。游离酸形式在诸如在极性溶剂中的溶解度的某些物理性质方面与其相应的盐形式有些不同。

药物组合物和给药方法

本发明还提供药物组合物，所述药物组合物包括治疗有效量的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，同时还包括用于其的药学上可接受的载体，稀释剂，或赋形剂。术语"药物组合物"是指适于作为医疗或兽医用途给药的组合物。术语"治疗有效量"是指当在具体受治疗者或受治疗者人群中被单独给药或与另一种药剂或治疗联合给药时，化合物或其药学上可接受的盐的量足以抑制、停止被治疗的疾病或允许被治疗的疾病的改善。例如在人类或其它哺乳动物中，可以针对具体的疾病和治疗受治疗者，在实验室或临床上通过实验来确定该治疗有效量。

应该理解，确定适当的剂型、剂量和给药途径属于药学和医疗领域的普通技术人员的技能，并将在下面进行描述。

本发明的化合物可以配制成糖浆，酏剂，悬浮液、粉末、颗粒、片、胶囊、锭剂、片剂，水溶液、膏剂、油膏、洗剂、凝胶、乳液等形式的药物组合物。优选地，本发明的化合物将导致与由降肾上腺素介导的和/或由5-羟色胺介导的障碍相关的综合征或疾病指标的下降（根据定量或定性测量）。

为了由本发明的化合物制备药物组合物，药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、药包、栓剂

和可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质，所述物质还可以充当稀释剂、调味剂、粘结剂、防腐剂、片崩解剂或胶囊化材料。

在粉末中，载体为精细细分的固体，其与精细细分的活性成分形成混合物。在片剂中，活性组分与具有必要的粘接性能的载体以适当的比例混合，并被压制成所期望的形状和尺寸。

粉末和片剂包含从 1% 到 95% (w/w)的活性化合物。在某些实施方式中，活性化合物为 5% 到 70% (w/w)。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油等。术语"制剂"意在包括活性化合物与作为载体的胶囊化材料得到胶囊的配制剂，其中活性组分与其它载体一起或在没有其它载体的情况下被载体包围，由此与载体相联合。类似地，包括了药包和锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、药包和锭剂可以用作适于口服的固体剂型。

为了制备栓剂，低熔点蜡（诸如脂肪酸甘油酯或可可油的混合物）首先被熔融，并且活性组分通过搅拌被均匀地分散在其中。熔融的均匀混合物然后被倒入适宜尺寸的模具中，进行冷却并由此固化。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液，例如，水或水/丙二醇溶液。为了肠胃外注射，液体制剂可以被配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。

适于口服用途的水溶液可以通过如下方式来制备：将活性组分溶解在水中，并且根据需要添加着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。适于口服用途的水性悬浮液可以通过如下方式来制备：利用各种粘性材料将精细细分的活性组分分散在水中，所述粘性材料诸如为天然或合成胶质，树脂，甲基纤维素，羧基甲基纤维素钠，以及其它公知的悬浮剂。

还包括如下的固体形式制剂，其在使用之前不久被特意转化为用于口服的液体形式制剂。这样的液体形式包括溶液，悬浮液，和乳液。除了活性组分之外，这些制剂还可以包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、合成和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

药物制剂优选为单元剂型。在这样的形式中，制剂被再分成多份包含

适当量的活性组分的单元剂量。单元剂型可以是经包装的制剂，该包装包含离散量的制剂，诸袋装的片剂、胶囊以及装在小瓶或安瓿中的粉末。并且，单元剂型可以是胶囊，片剂，药包或锭剂本身，或者其可以是经包装形式的胶囊，片剂，药包或锭剂中的合适数量的任何一种。

根据具体的应用和活性组分的效力，单元剂量制剂中的活性组分的量可以在 0.1 mg 到 1000 mg，优选 1.0 mg 到 100 mg，或从单元剂量的 1 % 到 95% (w/w)内变化或调节。例如，单元剂量可以包含 10, 15, 20, 25, 30, 40, 或 50 mg 的本发明的化合物。如果需要的话，组合物还可以包含其它的相容的治疗剂。

药学上可接受的载体部分地由被给药的具体组合物以及用于给药组合物的具体方法来确定。因此，存在多种合适的本发明的药物组合物的配制剂（参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000）。

本发明的化合物，单独或与其它合适的组分相结合，可以被制成气雾剂配制剂（即，其可以被"雾化"），以经由吸入给药。气雾剂配制剂可以被置于加压的可接受的推进剂中，所述推进剂诸如为二氯二氟甲烷，丙烷氮等。

适于肠胃外给药（例如，通过静脉内、肌内、皮内和皮下途径）的配制剂包括水性和非水的等渗无菌注射溶液（其可以包含抗氧剂、缓冲剂、抑菌剂和使得配制剂与目标接纳者的血液等渗的溶质），以及水性或非水的无菌悬浮液（其可以包括悬浮剂，增溶剂，增稠剂，和防腐剂）。在本发明的实施中，组合物可以例如通过静脉内滴注，口服，局部，腹膜内，膀胱内或鞘内给药。化合物的配制剂可以以密封在容器（诸如安瓿和小瓶）中的单元剂量或多剂量存在。注射溶液和悬浮液可以由前述类型的无菌粉末，颗粒，和片剂制备。

在本发明的上下文中，给药至受治疗者的剂量应当在一定时间内足以在受治疗者中引起有益的治疗反应。术语"受治疗者"是指哺乳动物类成员。哺乳动物的实例包括但不限于人、灵长类、黑猩猩、啮齿动物、大鼠、小鼠、兔、马、家畜、犬、猫、羊和牛。在某些实施方式中，"受治

疗者"为人。

剂量将由所用的具体化合物的效果和受治疗者的状况、以及被治疗的受治疗者的体重或表面积来确定。剂量的大小还将由在具体受治疗者中伴随具体化合物的给药的任何不利副作用的存在、性质和程度来确定。在确定在治疗或预防被治疗的疾病中被给药的化合物的有效量时，医师可以评估如下因素，诸如化合物的循环血浆水平、化合物毒性和/或疾病的发展程度等。通常，对于一般的受治疗者，化合物的剂量当量为约 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 到 100 mg/kg 。许多不同的给药方法对于本领域技术人员是已知的。

对于给药，本发明的化合物可以以由如下因素确定的速率被给药，所述因素包括但不限于，化合物的药物代谢动力学特性、受禁忌的药物和不同浓度的化合物的副作用（如应用于大量并且大体健康的受治疗者时）。给药可以通过单份或多份剂量来完成。

典型的片剂的实施例包括如下：

片剂配制剂实施例 1

片剂配制剂	
成分	用量
式 I 的化合物	50 mg
乳糖	80 mg
玉米淀粉（混合用）	10 mg
玉米淀粉（糊料用）	8 mg
硬脂酸镁（1%）	2 mg
	150mg

本发明的化合物（例如，式 I 的化合物，或其药学上可接受的盐）可以与乳糖和玉米淀粉（混合用）混合，并且共混到粉末均匀度。玉米淀粉（糊料用）被悬浮在 6 ml 水中，并在搅拌的同时加热，以形成糊料。糊料被添加到经混合的粉末中，混合物被造粒。将湿颗粒通过 No. 8 硬筛 (hard screen)，并在 50°C 下干燥。将混合物用 1 % 硬脂酸镁润滑，并且压制成

片剂。该片剂以每天 1-4 片的速率被给药至病人，以治疗由降肾上腺素介导的和/或 5-羟色胺介导的障碍。

用于治疗由降肾上腺素介导的和/或 5-羟色胺介导的障碍的方法

本发明的化合物和包括本发明的化合物的药物组合物可以被给药来治疗患有包括中枢神经障碍在内的由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的障碍的受治疗者，所述障碍通过抑制降肾上腺素转运蛋白和/或 5-羟色胺转运蛋白而被减轻。

根据疾病的性质，由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的障碍可以利用本发明的化合物进行预防、短期治疗、长期治疗。通常，这些方法中的每一种中的主体或受治疗者为人，但是其它哺乳动物也可以受益于本发明的化合物的给药。

在治疗应用中，本发明的化合物可以被制备并且以各种口服和肠胃外剂型给药。术语"给药"是指将化合物与受治疗者接触的方法。因此，本发明的化合物可以通过注射给药，就是说，通过静脉内，肌内，皮内，皮下，十二指肠内，肠胃外，或腹膜内给药。并且，本文所述化合物可以通过吸入给药，例如，通过鼻内给药。此外，本发明的化合物可以经皮给药，局部给药，以及经由植入给药。在某些实施方式中，本发明的化合物是口服输送的。化合物还可以通过直肠输送，颊输送、阴道内输送、眼输送，或者通过吹入输送。

用于本发明的药学方法中的化合物可以以每日约 0.001 mg/kg 到约 100 mg/kg 的初始剂量被给药。在某些实施方式中，每日剂量的范围为约 0.1 mg/kg 到约 10 mg/kg。然而，剂量可以根据受治疗者的需要，被治疗疾病的严重程度和所使用的化合物而变化。针对具体的情形确定适当的剂量是从业者的基本技能。通常，治疗以较小的剂量开始，该较小的剂量小于化合物的最佳剂量。此后，剂量以小的增量增加，直到达到该情况下的最佳效果。为方便起见，总的每日剂量可以被分成多份，并且如果需要，在一天中进行多次给药。术语"治疗"包括与被治疗的疾病相关或由其导致的至少一种征候或特征的短期、长期或预防性减轻或缓解。例如，治疗可以包

括疾病数种征候的减轻，疾病病理发展的抑制，或疾病的完全消除。

本发明还涉及治疗由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的障碍的方法，包括向需要这样的治疗的哺乳动物给药治疗有效量的式 I 的化合物。由降肾上腺素介导的和/或由 5-羟色胺介导的障碍实例包括纤维肌痛，单次发作或反复发作主要抑郁障碍，心境恶劣障碍，抑郁性神经症和神经性抑郁，忧郁性抑郁（包括厌食、体重下降、失眠、早醒或心理动作迟钝）；非典型抑郁或反应性抑郁（包括贪食、嗜睡，心理动作激越或易怒，季节性情感障碍和儿童抑郁），双相情感障碍或躁狂抑郁（例如，双相情感 I 障碍，双相情感 II 障碍和环性心境障碍）；行为障碍；注意缺陷多动障碍(ADHD)；破坏性行为障碍；与智力迟钝相关的行为紊乱，孤独症，和行为障碍；焦虑障碍（诸如具有或不具有广场恐惧的恐慌障碍，不具有恐慌障碍历史的广场恐惧症），特定性恐惧症（例如，特定动物恐惧症，社交焦虑症，社交恐惧症），强迫症，应激障碍（包括创伤后应激障碍和急性应激障碍，和广泛性焦虑障碍）；边缘性人格障碍；精神分裂症和其它精神病性障碍，例如，精神分裂样障碍、分裂情感障碍、妄想症、短期精神病性障碍、共生性精神病性障碍、与妄想或幻觉相关的精神病性障碍、焦虑型精神病期、与精神病相关的焦虑、精神病性心境障碍（诸如严重主要抑郁障碍）；与精神病性障碍相关的心境障碍（诸如急性狂躁症和与双相情感障碍相关的抑郁），与精神分裂症相关的心境障碍；谵妄，失智以及失忆性和其它认知或神经退行性障碍，诸如帕金森氏病(PD)，亨廷顿舞蹈病(HD)，阿尔茨海默病，老年痴呆症，阿尔茨海默型痴呆，记忆障碍，执行功能损失，血管性痴呆和其它痴呆，例如由于 HIV 病、头部创伤、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、皮克病、Creutzfeldt-Jakob 病导致的痴呆或由于多病源导致的痴呆；行动障碍（诸如运动不能，运动障碍，包括家族阵发性运动障碍），痉挛，Tourette 综合征，Scott 综合征，瘫痪（例如，Bell 瘫痪，脑性瘫痪，小儿瘫痪，臂瘫痪，消瘦性麻痹，局部缺血性麻痹，行性延髓麻痹和其它瘫痪），和运动不能-强直综合征；锥体束外运动综合征，诸如药物致运动障碍，例如抗精神病药致帕金森病，抗精神病药恶性综合征，抗精神病药致急性肌张力障碍，抗精神病药致急性静坐不

能，抗精神病药致迟发性运动障碍和药物致姿势性震颤；化学品依赖和成瘾（例如，酒精、海洛因、可卡因、苯并二氮卓、尼古丁或苯巴比妥）和行为成瘾，诸如赌博成瘾；和眼科疾病，诸如青光眼和缺血性视网膜病变。

在一个具体实施方式中，患有纤维肌痛的病人被给药治疗有效量的式 I 的化合物，或其药学上可接受的盐。患有纤维肌痛的病人通常表现出广泛疼痛的历史，并且在触诊时 18 个点中的 11 个处存在疼痛（参见例如，Wolfe et al. (1990) *Arthritis Rheum.* 33:160-172)。纤维肌痛病人通常表现出痛性感觉异常（由无害刺激引起的疼痛）和痛觉过敏（对于疼痛刺激的增大敏感性）两种形式的痛知觉异常。

纤维肌痛病人通常还表现出一定范围的其它综合征，包括睡眠紊乱和疲劳。尽管不像疼痛、疲劳和睡眠问题那样常见，但是也可以发生多种其它的综合征。这些包括头痛、晨僵、注意力难以集中、影响皮肤小血管的循环问题（雷诺现象），和肠易激综合征。如同引起慢性疼痛的许多病症，纤维肌痛病人常见有焦虑和抑郁，并且这使得综合征更加恶化。综合征中往往可以反复。可以存在综合征持续（发作）的时期，该时期之后可以是综合征消失（减轻）的时期。一些纤维肌痛病人发现冷、潮湿天气、感情压力、用力过分和其它因素使其综合征恶化。

本发明的一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症选自主要抑郁，单次发作抑郁，反复发作抑郁，儿童期虐待致抑郁，产后抑郁，心境恶劣，环性心境障碍和双相情感障碍。

本发明的另一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症选自精神分裂症，分裂情感障碍、妄想症、物质诱发精神病性障碍、短期精神病性障碍、共生性精神病性障碍、由于一般医疗条件（general medical condition）导致的精神病性障碍、和精神分裂样障碍。

本发明的另一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症选自孤独症、广泛性发展障碍和注意缺陷多动障碍。

本发明的另一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症选自广泛性焦虑障碍，恐慌障碍，强迫症，创伤后应激障碍和恐惧症（包括社交恐惧症、广场恐惧症和特定恐惧症）。

本发明的另一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症选自行动障碍，诸如运动不能，运动障碍（包括家族阵发性运动障碍），痉挛，Tourette 综合征，Scott 综合征，瘫痪(例如，Bell 瘫痪，脑性瘫痪，小儿瘫痪，臂瘫痪，消瘦性麻痹，局部缺血性麻痹，行性延髓麻痹和其它瘫痪)，以及运动不能-强直综合征，锥体外运动综合征，诸如药物致运动障碍，例如抗精神病药致帕金森病，抗精神病药恶性综合征，抗精神病药致急性肌张力障碍，抗精神病药致急性静坐不能，抗精神病药致迟发性运动障碍和药物致姿势性震颤。

本发明的另一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症为疼痛。疼痛是指急性以及慢性疼痛。急性疼痛通常持续时间短，慢性疼痛通常定义为持续 3 个月到 6 个月的疼痛，包括身源性疼痛和心因性疼痛。其它疼痛是有疼痛反应的。

可以由本发明的式 I 的化合物及其药学上可接受的盐治疗的疼痛类型的实例包括由软组织和周围神经损伤导致的疼痛，诸如急性创伤，与骨关节炎和风湿性关节炎相关的疼痛，肌骨骼疼痛，诸如在创伤后经受的疼痛；脊柱疼痛，牙疼，肌筋膜疼痛综合征，会阴切开疼痛，和由烧伤导致的疼痛；身体深部和内脏疼痛，诸如心痛，肌肉疼痛，眼疼，口面疼痛（例如牙痛），腹痛，妇科疼痛（例如痛经、分娩疼痛和与子宫内膜异位相关的疼痛；与神经和根部损伤相关的疼痛，诸如与周围神经障碍相关的疼痛，例如神经压迫和臂丛损伤，截肢，周围神经病变，痛性痉挛，非典型面部疼痛，神经根部损伤，三叉神经痛，神经性腰背疼痛，与 HIV 相关的神经性疼痛，与癌症相关的神经性疼痛，糖尿病神经性疼痛，和蛛网膜炎；与肿瘤相关的神经性和非神经性疼痛（通常被称为癌症疼痛）；中枢神经系统疼痛，诸如由于脊髓或脑干损伤引起的疼痛；腰背疼痛；坐骨神经痛；幻肢痛，头痛（包括偏头痛和其它血管头痛，急性或慢性紧张型头痛，丛集性头痛，颞颌疼痛和上颌窦疼痛；由强直性脊柱炎和痛风导致的疼痛；由膀胱收缩增强导致的疼痛；术后疼痛；伤口疼痛；和慢性非神经性疼痛，诸如与纤维肌痛、HIV、类风湿病和骨关节炎相关的疼痛，关节痛和肌痛，扭伤，拉伤和创伤（诸如骨折）；以及外科手术后疼痛。

还有的其它疼痛是由周围感觉神经的损伤或感染引起的疼痛。其包括但不限于，由周围神经创伤，疱疹病毒感染，糖尿病，纤维肌痛，灼痛，臂丛损伤，神经瘤，截肢和脉管炎导致的疼痛。神经性疼痛还可是由慢性醇中毒、HIV 病毒感染、甲状腺功能减退、尿毒症或维生素缺乏引起的神经损伤所导致的。神经性疼痛包括但不限于，由神经损伤导致的疼痛，例如，糖尿病患者遭受的疼痛。

心源性疼痛为在没有器质性来源的情况下发生的疼痛，诸如腰背疼痛，非典型面部疼痛，和慢性头痛。

其它类型的疼痛为：炎性疼痛，骨关节炎疼痛，三叉神经痛，癌症疼痛，糖尿病神经病变，不宁腿综合症，急性带状疱疹和带状疱疹后神经痛，灼痛，臂丛损伤，枕神经痛，痛风，幻肢痛，烧伤，和其它形式的神经痛，神经性和先天性疼痛综合征。

本发明的另一个更具体的实施方式涉及上述的方法，其中被治疗的障碍或病症选自谵妄，失智以及失忆性和其它认知或神经退行性障碍，诸如帕金森氏病(PD)，亨廷顿舞蹈病(HD)，阿尔茨海默病，老年痴呆症，阿尔茨海默型痴呆，记忆障碍，执行功能损失，血管性痴呆和其它痴呆，例如由于 HIV 病、头部创伤、帕金森氏病、亨廷顿舞蹈病、皮克病、Creutzfeldt-Jakob 病导致的痴呆或由于多病源导致的痴呆。

本发明的化合物可以被联合给药给受治疗者。术语"联合给药"是指给予两种或更多种不同的药剂或治疗（例如放射治疗），所述两种或更多种不同的药剂或治疗通过组合在同一药物组合物中或多种单独的药物组合物中而被给予至受治疗者。因此，联合给药包括在同一时间给药包含两种或更多种药剂的一种药物组合物或同一时间或不同时间向同一受治疗者给药两种或更多种不同的组合物。例如，受治疗者在上午 8 点被给药包含本发明的化合物的第一剂量，然后在 1-12 小时（例如同一天的下午 6 点）之后被给药第二治疗剂，则该受治疗者就被联合给药本发明的化合物和第二治疗剂。或者，例如，受治疗者可以在上午 8 点被给药包含本发明的化合物和第二治疗剂的单一剂量，则该受治疗者就被联合给药本发明的化合物和第二治疗剂。

本发明的化合物还可以与一种或多种可用于治疗纤维肌痛的一种或多种的症状指标的药剂联合给药，以治疗纤维肌痛，所述一种或多种药剂选自：非甾体消炎药（此后称为 NSAID），诸如吡罗昔康（piroxicam），洛索洛芬（loxoprofen），双氯芬酸(diclofenac)，丙酸类物质诸如萘普生（naproxen），氟比洛芬，非诺洛芬(fenoprofen)，酮洛芬（ketoprofen）和布洛芬（ibuprofen），酮咯酸氨丁三醇（ketorolac），尼美舒利（nimesulide），对乙酰氨基酚（acetaminophen），芬那酸类物质诸如甲灭酸(mefenamic acid)，吲哚美辛(indomethacin)，硫茛酸(sulindac)，阿扎丙宗(apazone)，吡唑酮类物质诸如苯丁唑啉（phenylbutazone），水杨酸类物质诸如阿司匹林，COX-2 抑制剂诸如 CELEBREX[®]（塞来考昔，celecoxib），BEXTRA[®]（伐地考昔，valdecoxib）以及依托考昔（etoricoxib）；甾醇，皮质酮（cortisone），泼尼松（prednisone），肌松剂（包括环苯扎林和替扎尼定(tizanidine)）；氢可酮（hydrocodone），右丙氧芬(dextropropoxyphene)，利多卡因（lidocaine），阿片类，吗啡，芬太尼(Fentanyl)，曲马多（tramadol），可待因(codeine)，帕罗西汀(PAXIL[®])，地西洋(Diazepam)，非莫西汀(Femoxetine)，卡马西平(Carbamazepine)，米那普仑(IXEL[®])，Vestra[®]，文拉法辛(EFFEXOR[®])，度洛西汀(CYMBALTA[®])，Topisetron (NAVOBAN[®])，干扰素 α (Veldona)，环苯扎林，CPE-215，Sodium oxbate (XYREM[®])，Celexa[™]（氢溴酸西酞普兰(citalopram HBr)），ZOLOFT[®]（盐酸舍曲林(sertraline HCl)），抗抑郁药，三环类抗抑郁药，阿米替林(Amitriptyline)，氟西汀(PROZAC[®])，托吡酯(topiramate)，西酞普兰(escitalopram)，苯并二氮卓类（包括地西洋(diazepam)，溴西洋(bromazepam)和四氢西洋(tetrazepam)），米安色林(mianserin)，氯米帕明(clomipramin)，丙米嗪（imipramine），托吡酯和去甲替林(nortriptyline)。本发明的化合物还可以与 α -2- δ 配体联合给药。用于本发明的 α -2- δ 配体的实例是被笼统或具体公开于美国专利 No. 4,024,175(具体为加巴喷丁(NEURONTIN[®]))，EP641330（具体为普瑞巴林(LYRICA[®])），美国专利 No. 5563175，WO9733858，WO9733859，WO9931057，WO9931074，WO9729101，WO02085839（具体为

[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸, WO9931075 (具体为 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮和 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺), WO9921824 (具体为(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸), WO0190052, WO0128978 (具体为 (1 α ,3 α ,5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸), EP0641330, WO9817627, WO0076958 (具体为(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸), PCT/IB03/00976 (具体为 (3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸), (3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸和(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸), EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 和 WO0228881 中的那些化合物, 及其药学上可接受的盐和溶剂化物, 所有这些通过应用被结合于此。

为了治疗上面针对本发明的方法和药物组合物的描述中所提到的抑郁, 焦虑, 精神分裂症或任何其它障碍和病症, 本发明的化合物可以与一种或多种抗抑郁药或抗焦虑药联合使用。可以与本发明的活性化合物联合使用的抗抑郁药的种类的实例包括降肾上腺素再吸收抑制剂, 选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂 (SRI), NK-1 受体拮抗剂, 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI), 单胺氧化酶的可逆抑制剂 (RIMA), 5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂 (SNRI), 促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 拮抗剂, α -肾上腺素受体拮抗剂, α -2- δ 配体 (A2D) (例如, NEURONTIN[®] 和 LYRICA[®], [(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)]双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸, 3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮和 C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺, (3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸, (1 α ,3 α ,5 α)(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸, (3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸, (3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸, (3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸和(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸等), 和非典型抗抑郁药。合适的降肾上腺素再吸收抑制剂包括叔胺三环类和仲胺三环类物质。合适的叔胺三环类和仲胺三环类物质包括阿米替林 (amitriptyline), 氯米帕明 (clomipramine), 多塞平 (doxepin), 丙米嗪 (imipramine), 曲米帕明 (trimipramine), 度硫平 (dothiepin), butriptyline, 伊普吲哚 (iprindole), 劳福咪嗪

(lofepramine), 去甲替林 (nortriptyline), 普罗替林 (protriptyline), 阿莫沙平 (amoxapine), 地昔帕明 (desipramine) 和马普替林 (maprotiline)。合适的选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂包括氟西汀 (fluoxetine), 氟伏沙明 (fluvoxamine), 帕罗西汀 (paroxetine), 西酞普兰 (citalopram) 和舍曲林 (sertraline)。单胺氧化酶抑制剂的实例包括异卡波肼 (isocarboxazid), 苯乙肼 (phenelzine) 和 tranylcyclopramine。合适的单胺氧化酶可逆抑制剂包括吗氯贝胺 (moclobemide)。适用于本发明的 5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂包括文拉法辛 (venlafaxine) 和度洛西汀 (duloxetine)。合适的 CRF 拮抗剂包括在国际专利申请 Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 和 WO 94/13677 中描述的那些化合物。合适的非典型抗抑郁药包括丁氨苯丙酮 (bupropion), 锂, 奈法唑酮 (nefazodone), 曲唑酮 (trazodone) 和维洛沙秦 (viloxazine)。合适的 NK-1 受体拮抗剂包括在国际专利公开 WO 01/77100 中提到的那些。合适的 A2D 配体包括在国际专利公开 WO 99/21824, WO 01/90052, WO 01/28978, WO 98/17627, WO 00/76958, 和 WO 03/082807 中提到的那些, 并且具体有 NEURONTIN[®] 和 LYRICA[®]。

可以与本发明的活性化合物联合使用的抗焦虑药的合适种类包括苯并二氮卓和 5-羟色胺 IA (5-HT_{1A}) 促效剂或拮抗剂, 特别是 5-HT_{1A} 局部促效剂, 和促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 拮抗剂。合适的苯并二氮卓包括阿普唑仑 (alprazolam), 氯氮卓 (chlordiazepoxide), 氯硝西泮 (clonazepam), 二钾氯氮卓 (chlorazepate), 地西泮 (diazepam), 哈拉西泮 (halazepam), 劳拉西泮 (lorazepam), 奥沙西泮 (oxazepam), 和普拉西泮 (prazepam)。合适的 5-HT_{1A} 受体促效剂或拮抗剂包括丁螺环酮 (buspirone), 氟辛克生 (flesinoxan), 吉哌隆 (gepirone) 和伊沙匹隆 (ipsapirone)。

合适的抗精神病药包括常规和非典型抗精神病药两者。

常规抗精神病药是多巴胺 (D2) 受体的拮抗剂。非典型抗精神病药也具有 D2 拮抗剂性质, 但是具有不同的与这些受体的结合动力学和针对其它受体 (特别是 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 和 5-HT_{2D}) 的活性。(Schmidt B et al, Soc.

Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998).

非典型抗精神病药的种类包括氯氮平(clozapine, CLOZARIL[®]), 8-氯-11-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮卓(美国专利 No. 3,539,573); 利培酮(risperidone, RISPERDAL[®]), 3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)哌啶子基]乙基]-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (美国专利 No. 4,804,663); 奥氮平(olanzapine, ZYPREXA[®]), 2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b][1.5]苯并二氮卓(美国专利 No. 5,229,382); 喹硫平(quetiapine, SEROQUEL[®]), 5-[2-(4-二苯并[b,f][1,4]硫氮杂卓-11-基-1-哌嗪基)乙氧基]乙醇 (美国专利 No. 4,879,288); 阿立哌唑(aripiprazole, ABILIFY[®]), 7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]-丁氧基}-3,4-二氢喹诺酮和 7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]-丁氧基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮 (美国专利 Nos. 4,734,416 和 5,006,528); 舍吡啶(sertindole), 1-[2-[4-[5-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-1-哌啶基]乙基]咪唑烷-2-酮 (美国专利 No. 4,710,500); 阿米舒必利(amisulpride) (美国专利 No. 4,410,822); 和齐拉西酮(ziprasidone)(GEODON[®]), 盐酸 5-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)哌嗪-3-基]乙基]-6-氯吡啶啉-2-酮水合物 (美国专利 No. 4,831,031)。

实施例

实施例 1: 盐酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

向盐酸 2-氟苯基肼(40.1 g, 246.7 mmol) 在 411 ml EtOH 中的浆液中添加二异丙基乙基胺 (47.27 ml, 271.4 mmol), 然后添加固体靛红酸酐 (40.0 g, 246.7 mmol)。将浆液加热回流。在回流时, 所有固体进入溶液中, 并且回流持续 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 并且静置整夜。过滤沉淀的固体, 并且用 EtOH (乙醇) 进行洗涤。将滤液浓缩至干燥, 并将残余材料用 EtOAc (乙酸乙酯)吸收, 用水洗涤并在 Na₂SO₄ 上干燥。将 EtOAc 溶液浓缩, 并将残余的油相用最少量的醚吸收。然后将醚溶液用庚烷研磨。将收回的固体与前面所得的合并, 得到 34.89 g 酰肼。将酰肼置于 307 ml 的 1M HCl 溶液中形成浆液。将浆液冷却到 0 °C, 并且添加 100 ml 水中的亚硝酸钠 (19.62 g, 284.4 mmol)。接着, 添加 582 ml 的 EtOH, 并且浆

液回流 2 小时，然后在室温下静置整夜。将所得浆液过滤，并且用 EtOH 洗涤。对滤液进行进一步浓缩，得到更多固体。在与第一批的固体合并后，将材料在 95:5 EtOH:i-PrOH (异丙醇)中重结晶，得到 23.45 g 1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-醇 (中间体 1)。MS (APCI): 229 (M+1, 100%)。

向 4-羟基-1-哌啶羧酸叔丁酯 (0.94 g, 4.66 mmol)和甲磺酰氯(0.43 ml, 5.56 mmol)在 10 ml 无水 CH_2Cl_2 中的 0°C 下的溶液中添加三乙胺 (0.71 ml, 5.09 mmol)。无色溶液变为白色悬浮液。将反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。将醚(50 ml)添加到白色悬浮液中，并且通过过滤去除沉淀。将残余物用 10 ml 醚洗涤两次。将合并的滤液和洗涤液在旋转蒸发器上浓缩。将残余的油在硅胶上用在己烷中的 50% EtOAc 进行色谱纯化，得到 1.06 g 白色固体状的中间体 2 (4-甲磺酰氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。MS (APCI): 224 (100%), 180 (32%)。

将中间体 1 (0.41 g, 1.80 mmol)，中间体 2 (0.53 g, 1.90 mmol) 和氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 分散体系, 0.099 g, 2.48 mmol) 在 13 ml 无水 DMF (二甲基甲酰胺)中的混合物在 100°C 下搅拌 7 小时。在冷却到室温之后，添加饱和 NH_4Cl 溶液 (40 ml)和水 (15 ml)以停止反应。将混合物用 50 ml 醚萃取三次。将合并的萃取物在 MgSO_4 上干燥，然后在旋转蒸发器上浓缩。将残余的油在硅胶上用在己烷中的 20% EtOAc 进行色谱纯化，得到 0.52 g 浅黄色油状中间体 3 (4-[1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。MS (APCI): 412 (M+1, 62%), 356(46%), 312 (100%)。

向中间体 3 (0.52 g, 1.26 mmol) 在 4 ml EtOAc 中的在室温下的溶液中添加 4 ml 4 M 的 HCl 在二噁烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩。添加 EtOAc (30 ml)，以溶解油状残余物。将溶液再次在旋转蒸发器上浓缩，以去除最后的痕量二噁烷。添加甲醇 (3 ml)，以重新溶解油状残余物。将醚(30 ml) 缓慢添加到该溶液。将混浊的溶液在旋转蒸发器上浓缩，得到固体材料。将固体用 5 ml 的醚中的 EtOAc (1: 1) 研磨 15 分钟。添加另外 20 ml 的醚，并且通过过滤收集沉淀。在用 5 ml 醚洗涤两次之后，将固体在 95°C 真空下干燥整夜，得到 0.36 g 白色粉末状的标题产物。

实施例 2:马来酸(S)-(+)-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶

根据 *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1934-1942 描述的过程制备(S)-3-羟基甲基吗啉。中间体 5 ((S)-2-羟基甲基-吗啉-4-羧酸叔丁酯)在标准条件下制备(NaOH, 重碳酸二叔丁基酯, H₂O/THF, 0°C)。MP=67-68°C。

根据上面针对中间体 2 的制备所述的过程, 利用中间体 5 作为原料, 制备中间体 6 (2-甲烷磺酰氧甲基-吗啉-4-羧酸叔丁酯)。[α]_D²⁴ = +18.4° (CHCl₃, c=8.9), MS (APCI): 240 (95%), 196 (100%)。

根据上面针对中间体 3 的制备所述的过程, 利用中间体 6 作为原料并且在 100°C 下搅拌 3.5 小时, 制备中间体 7 ((S)-2-[1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-吗啉-4-羧酸叔丁酯)。[α]_D²⁴ = +16.0° (CHCl₃, c=5.0), MS (APCI): 410 (M+H, 80%), 310 (100%)。

向中间体 7 (0.86 g, 2.00 mmol) 在 6 ml EtOAc 中的溶液添加 6 ml 4 M 的 HCl 在二噁烷中的室温下的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩。残余物被加载到经 5% 的 HOAc 的甲醇溶液预洗的 Varian Mega Bond Elut SCX 柱上。该柱用 50 ml MeOH 洗涤 4 次, 以去除 HCl。将该胺用 1 N 的 NH₃ 在 MeOH 中的溶液(3 × 40 ml) 洗脱, 得到 0.52 g 无色油状的游离碱。然后将油溶解在 75 ml 醚中。在室温下, 将马来酸 (0.187 g, 1.61 mmol) 在 2 ml MeOH 中的溶液缓慢添加到所述胺溶液中。形成白色沉淀, 并且将该悬浮液在室温下搅拌 10 分钟。通过过滤收集白色固体。将其用 10 ml 醚洗涤两次, 然后在 100°C 下真空干燥整夜, 得到 0.661 g 白色粉末状的标题产物。

实施例 3: 马来酸(S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶

向盐酸 2,4-二氟苯基胍 (15.2 g) 在 140 ml EtOH 中的在室温下的浆液中添加 15.64 ml 二异丙基乙基胺。将混合物搅拌 20 分钟, 直到几何全部物质进入溶液中, 然后添加靛红酸酐 (14.0 g)。将混合物加热回流, 形成溶液。在 1.5 小时之后, 将反应冷却至室温, 并且静置整夜。将沉淀的固体

滤出，用 EtOH 洗涤，并干燥得到 9.36 g (44 %的收率) 的 2-氨基-苯甲酸 N'-(2,4-二氟-苯基)-酰肼(中间体 17): MS (APCI): (M+1)=264, (M-1)=262。

将中间体 17 (9.80 g, 37.3 mmol) 在 82 ml 的 1 M HCl (aq) 中搅拌，冷却到 0 °C，并且经由吸量管连续地添加亚硝酸钠 (5.1 g, 74 mmol) 在 18 ml 水中的溶液。形成粘稠的悬浮液。添加 106 ml EtOH，并将反应物加热回流。形成粘稠的泡沫，而不对其进行搅拌。将反应物冷却到室温，用 100 ml 1:1 EtOH:H₂O 稀释，重新开始良好搅拌，并且将混合物加热回流 2 小时。将反应物冷却到室温并放置整夜，将沉淀滤出，用 H₂O 洗涤，在 Buchner 漏斗中干燥，作为产物得到 7.55 g 油灰状有色固体，1-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡啶-3-醇(中间体 18): MS (APCI): (M+1)=247。

根据上面针对中间体 3 的制备所述的过程，利用中间体 6 和中间体 18 作为原料并且在 100 °C 下搅拌 3 小时，制备中间体 19 (2-[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-吗啉-4-羧酸叔丁酯)。[α]_D²⁴ = +19.4° (CHCl₃, c=5.4), MS (APCI): 446 (M+H, 100%), 346 (90%)。

根据上面针对实施例 2 的制备所述的过程，由中间体 19 制备标题产物。

实施例 4-13 以与针对实施例 1 所述的相似的方式来合成。

实施例 14: 盐酸(R)-1-苯基-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶

向靛红酸酐 (50.0 g, 308.3 mmol) 在 514 ml EtOH 中的浆料添加苯基胍 (30.33 ml, 308.3 mmol)，并且将浆液加热回流。在回流时，所有固体进入溶液中，并且回流持续 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温，并且静置整夜。过滤出沉淀的固体，并且用 EtOH 进行洗涤，得到 46.55 g (66%的收率) 白色固体，作为所期望的酰肼。将酰肼(46.55 g, 204.8 mmol) 置于 442.3 ml 的 1M HCl 溶液中形成浆液。将浆液冷却到 0 °C，并且添加在 100 ml 水中的亚硝酸钠 (28.26 g, 409.6 mmol)。接着，添加 582 ml EtOH，并且将浆液加热回流 2 小时，然后冷却到室温，并且静置整夜。将所得的浆液过滤，得到 15 g 黄色固体。将滤液相体积缩减，回收更多的固体。这些固体被合并，并从 95:5 EtOH:iPrOH 重结晶，得到 26.50 g (61 %) 淡黄色固体状中间体 28 (1-苯基-1H-吡啶-3-醇): MP=209-211 °C。

按照上面针对中间体 3 的制备所述的过程, 采用中间体 28 (0.250 g, 1.19 mmol) 和 (R)-3-甲烷磺酰氧甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.370 g, 1.30 mmol, 根据 *J. Med. Chem.* 1999, 42, 677 制备) 作为原料, 并且利用 1.70 mmol 95% NaH, 在 100 °C 加热 18 小时, 然后添加 1.70 mmol 60% NaH 并在 100 °C 加热 20 小时, 来制备中间体 29 ((R)-3-(1-苯基-1H-吡唑-3-基氧甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)。将残余的油在硅胶上用在己烷中的 10% 丙酮进行色谱纯化, 得到 0.275 g 透明油状的中间体 29。MS(M+1)=394, 294 (M-BOC)。

将中间体 29 (0.275 g, 0.699 mmol) 溶解在 2.3 ml EtOAc 中, 并在室温下添加 2.3 ml HCl (4M 在二噁烷中)。在搅拌整夜之后, 将溶剂蒸发。将残余物用 ~30 ml EtOAc 处理, 然后浓缩。重复该操作, 以去除全部的二噁烷和 HCl。将所得的白色固体用 ~20 ml 1:2 EtOAc: 醚研磨, 过滤, 用 5 ml 醚洗涤两次, 并在 60 °C 下真空干燥整夜, 得到淡棕褐色粉末状的标题产物 (0.192 g, 83% 的收率)。

实施例 15-26 以与针对实施例 14 所述的相似的方式来合成。

实施例 27: 盐酸 1-(2,5-二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑

根据上面针对中间体 28 的制备所述的过程, 采用 2,5-二氟苯基胍 (15.1 g, 105 mmol) 和靛红酸酐 (17.0 g, 101 mmol) 作为原料, 并将反应物在回流下加热 3.5 小时, 来制备中间体 33 (1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡唑-3-醇)。该酰胍以沙状浅色固体被分离出 (15.6 g, 59% 的收率): MS (APCI): (M+1)=264, (M-1)=262。按照相同的过程, 将该酰胍 (15.6 g, 59.3 mmol) 转化为作为油灰状有色固体的中间体 33 (12.89 g, 88% 的收率): MS (APCI): (M+1)=247, (M-1)=245。

向中间体 33 (0.300 g, 1.22 mmol) 在 12 ml DMF 中的溶液添加 0.600 g (1.80 mmol) 碳酸铯, 之后添加中间体 2 (0.370 g, 1.30 mmol)。将混合物加热到 80 °C 并持续 24 小时, 然后冷却到室温。利用饱和 NH₄Cl 和一定量的额外的水停止反应, 然后用 Et₂O 萃取 3 次。将萃取物用 H₂O 洗涤一次, 然后用盐水洗涤一次, 在 MgSO₄ 上干燥, 并浓缩成 0.515 g 黄色油。将产

物通过快速色谱纯化(5-10% EtOAc/己烷, 90 g 硅石), 以分离出黄色油状的中间体 34 (4-[1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯) (0.340 g, 65%的收率): MS (M+1)=430 (次要), 330 (M- BOC)。

根据针对中间体 30 的过程, 将中间体 34 (0.334 g, 0.778 mmol) 用二噁烷/EtOAc 中的 HCl 处理, 并在室温下搅拌 3.5 小时。在常规的后处理之后, 将固体用 20 ml 1:1 EtOAc:醚研磨, 过滤, 用 5 ml 醚洗涤两次, 在真空烘箱中在 60°C 下干燥, 得到白色粉末状标题产物(0.240 g, 84%的收率): MS (APCI): (M+1)=330。

实施例 28-40 以与针对实施例 27 所述的相似的方式来合成。

实施例 41 : 盐酸 1-(4-氯-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将盐酸 4-氯苯基肼 (2.105 g, 14.76 mmol) 悬浮在 EtOH (25 ml) 中, 用二异丙基乙基胺 (2.253 ml, 12.93 mmol) 处理, 并搅拌 30 分钟, 添加靛红酸酐 (1.918 g, 11.76 mmol), 并且将混合物加热回流 3 小时。将反应混合物冷却到室温并且搅拌整夜。将材料浓缩至干燥, 并且将所得残余物在 EtOAc (~25 ml) 和 50% 饱和 NaCl (3×30 ml) 之间分配。将有机层 (还包少量的对于 3 次以上的萃取不会消散的乳液) 在 MgSO₄ 上干燥, 并且浓缩成橙色固体。将材料用 EtOAc 研磨, 过滤并用另外的 EtOAc 清洗。将滤液浓缩至干燥, 并用 DCM (二氯甲烷) 处理。将混合物搅拌整夜。将混合物过滤, 用 DCM 清洗, 并且将固体干燥得到 1.538 g (50%) 紫红色固体状的 2-氨基-苯甲酸 N'-(4-氯-苯基)-酰肼 (中间体 40)。MS (APCI): (M+1)=262.1, (M-1)=260.0。

将中间体 40 (1.538 g, 5.877 mmol) 悬浮在 1 M HCl (12 ml) 中, 冷却到 0°C, 并用滴加的亚硝酸钠 (811 mg, 11.75 mmol) 在水 (5 ml) 中的溶液进行处理。将混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 用 1:1 EtOH/H₂O (25 ml) 稀释, 加热回流 3 小时, 然后冷却到室温, 并搅拌约 1 小时。将混合物过滤并用水清洗。将分离出的固体用 Et₂O 和 EtOAc 处理, 之后用 1 N NaOH 处理。大量的固体保持不溶解。将混合物倒入分液漏斗中, 并进行分离。所有的固体被分配进有机层, 因此水层被排出(被指定为水层 1)。然后将有机层用

另外的 1 N NaOH 处理。固体于是被分配进水层，并且该水层液被排出（连同固体—被指定为水层 2）。将两个水层都用浓 HCl 处理，直到大致中性。水层 1 形成细微固体，其被过滤，用水清洗并干燥。将该固体在真空烘箱中在 50°C 下干燥 2 天，得到 141 mg (9.8 %) 棕褐色固体状的 1-(4-氯-苯基)-1H-吡啶-3-醇 (中间体 41)。而水层 2 形成大块的乳状固体。将此材料在室温下静置 2 天，然后剧烈搅拌，直到将所有团块破碎。然后添加乙酸乙酯。用 1 N NaOH 使得混合物呈碱性，并将固体过滤，用 EtOAc 洗涤。将固体在真空烘箱中在 50 °C 下干燥 3 天，得到 522 mg (36%) 白色固体状的中间体。MS (APCI): (M+1)=245.1, (M-1)=243.0。

将中间体 41 (300 mg, 1.226 mmol) 与无水 DMF (10 ml) 合并，用 PS-BEMP 树脂 (在聚苯乙烯上的 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-二氮磷杂环己烷) (1.115 g) 处理，并搅拌 30 分钟。然后缓慢滴加中间体 2 (377 mg, 1.349 mmol) 在无水 DMF (5 ml) 中的溶液，将混合物加热到 70 °C 并持续整夜。将混合物过滤以去除树脂，并将树脂用热 DMF 洗涤。将滤液真空浓缩。将粗制材料在 20 g 硅胶上用 8% EtOAc/己烷洗脱，进行色谱纯化。将所需的级分合并并浓缩，得到 212 mg (40%) 无色玻璃状的 4-[1-(4-氯-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (中间体 42)。MS (APCI): (M-1)=426.2。

将中间体 42 (212 mg, 0.495 mmol) 溶解在 EtOAc (2 ml) 中，用 4M 的二噁烷中的 HCl (1.61 ml, 6.44 mmol) 处理，并在室温下搅拌整夜。将混合物真空浓缩，用 EtOAc 处理并再次浓缩。此过程重复 5 次。将所得白色固体用 Et₂O 研磨，过滤，用 Et₂O 清洗，并在真空烘箱中在 50°C 下干燥，得到 155 mg (86%) 白色固体状的标题产物——盐酸 1-(4-氯-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

实施例 42-43 以与针对实施例 41 所述的相似的方式来合成，不同之处在于，二异丙基乙基胺被三乙基胺代替，乙醇被四氢呋喃 (THF) 代替。

实施例 44: 马来酸(S)-(-)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1-吡啶-2-基-1H-吡啶

将靛红酸酐 (3.51 g, 2.15 mmol) 和 2-胍基吡啶 (2.40 g, 2.20 mmol) 在

35 ml EtOH 中的混合物回流 17 小时。在回流 15 分钟之后，悬浮液变成棕色溶液，并观察到气体生成。在 17 小时结束时，将反应混合物冷却到室温，并将棕色溶液在旋转蒸发器上浓缩。将残余物在硅胶用 65% 的乙烷中的 EtOAc 进行色谱纯化。收集包含产物的级分并浓缩。将固体用醚 (100ml) 研磨 15 分钟，并通过过滤收集。将其空气干燥，得到 2.68 g 白色固体状的 2-氨基-苯甲酸 N'-吡啶-2-基-酰肼(中间体 9)。MS (APCI): 229 (M+1, 100%)。

向中间体 9 (1.38 g, 6.04 mmol) 在 21 ml 0°C 下的 1 M HCl 溶液中的溶液添加亚硝酸钠 (0.90 g, 1.31 mmol) 在 5 ml 水中的溶液。在添加亚硝酸钠溶液时得到白色沉淀。然后，添加 EtOH (30 ml)，并将混合物回流 2 小时。在回流过程中白色悬浮液转变为黄色溶液。在 2 小时之后，将混合物冷却到室温。橙色溶液变为橙色悬浮液。将混合物在旋转蒸发器上浓缩。将固体残余物溶解在 EtOAc (70 ml)、THF (30 ml)、饱和 NaHCO₃ 溶液 (80 ml) 和水 (40 ml) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌 15 分钟。收集有机层，并将水层用 70 ml EtOAc 萃取 2 次。将合并的有机层在 MgSO₄ 上干燥并浓缩，得到 1.05 g 浅黄色固体状的 1-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-醇 (中间体 10)。MS (APCI): 212 (M+1, 100%)。

根据上面针对中间体 2 的制备所述的过程，利用(S)-3-羟基甲基-1-N-Boc-哌啶 (Astatech) 作为原料，制备中间体 11 ((S)-3-甲烷磺酰氧甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。(Boc = 叔丁基氧羰基) $[\alpha]_D^{24} = +18.8^\circ$ (CHCl₃, c=4.9), MS (APCI): 238 (100%), 194 (73%)。

根据上面针对中间体 3 的制备所述的过程，利用中间体 11 和中间体 10 作为原料，并在 100°C 下搅拌 1.5 小时，来制备中间体 12 ((S)-3-(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-3-基氧甲基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。 $[\alpha]_D^{24} = +21.8^\circ$ (CHCl₃, c=5.5), MS (APCI): 409 (M+H, 100%), 309 (100%)。

根据上面针对实施例 2 的制备所述的过程，由中间体 12 制备标题产物。

实施例 45: 马来酸(S)-(-)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡

唑

向 2-氨基-5-氟苯甲酸 (15.34 g, 98.86 mmol) 和碳酸钠 (10.66 g, 100.6 mmol) 在 260 ml 水中的在室温下的溶液缓慢添加 1.93 M 光气在甲苯中的溶液 (63 ml, 121.6 mmol), 同时进行剧烈搅拌。在添加过程中形成黄色沉淀。在光气的添加完成之后, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过过滤收集沉淀, 并且用 100 ml 水洗涤 4 次。将固体空气干燥 30 分钟, 然后用己烷中的醚的 1:1 混合物洗涤 (3×40 ml)。将固体再次空气干燥, 得到 17.36 g 黄色固体状的中间体 21 (6-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.16 (dd, J=8.78, 3.90 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.66, 3.29 Hz, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 11.75 (s, 1 H)。

将中间体 21 (8.42 g, 46.48 mmol) 和 2-氟苯基胍 (6.00 g, 47.57 mmol) 在 100 ml 无水 THF 中的混合物回流 4 小时。反应混合物由黄色悬浮液逐渐转变为橙色溶液。在 4 小时结束时, 将反应混合物冷却到室温, 并将混合物在旋转蒸发器上浓缩。将残余物用己烷中的醚的 1:1 混合物 (2×15 ml) 研磨 15 分钟, 并通过过滤收集固体。将其空气干燥, 得到 7.62 g 白色固体状的中间体 22 (2-氨基-5-氟-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-酰胍)。MS (APCI): 264 (M+1, 100%)。

向中间体 22 (7.61 g, 28.92 mmol) 在 65 ml 的 1 M HCl 溶液中的 0℃ 下的悬浮液添加亚硝酸钠 (4.20 g, 60.93 mmol) 在 17 ml 水中的溶液。接着, 添加 EtOH (95 ml), 并且将浆液回流 2 小时。将反应混合物冷却到室温。然后在旋转蒸发器上浓缩。添加饱和 NaCl 溶液 (40 ml), 水 (30 ml), EtOAc (150 ml) 和 THF (100 ml), 以溶解固体材料。收集有机层, 并用 EtOAc (100 ml) 萃取水层。将合并的有机层在 MgSO₄ 上干燥, 然后在旋转蒸发器上浓缩。用醚 (40 ml) 研磨残余物, 并通过过滤收集固体。将固体再次用己烷中的醚的 1:1 混合物 (2×10 ml) 洗涤, 并空气干燥, 得到 5.66 g 灰白色固体状的中间体 23 (5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-醇)。MS (APCI): 247 (M+1, 100%), 248 (27%)。

根据上面针对中间体 3 的制备所述的过程, 利用中间体 11 和中间体 23 作为原料, 并且在 100℃ 下搅拌 4 小时, 来制备中间体 24 ((S)-3-[5-氟-

1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。

根据上面针对实施例 2 的制备所述的过程, 由中间体 24 制备标题产物。

实施例 46: 马来酸(S)-(+)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶

根据上面针对中间体 3 的制备所述的过程, 利用中间体 6 和中间体 23 作为原料, 并在 100°C 下搅拌 3 小时, 来制备中间体 26 ((S)- 2-[5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-吗啉-4-羧酸叔丁酯)。[α]_D²⁴ = +18.2° (CHCl₃, c=5.1), MS (APCI): 446 (M+H, 86%), 447 (22%), 390 (21%), 346 (100%), 347 (20%)。

根据上面针对实施例 2 的制备所述的过程, 由中间体 26 制备标题产物。

实施例 47-49 以与针对实施例 45 所述的相似的方式来合成。

实施例 50 以与针对实施例 45 所述的相似的方式来合成, 不同之处在于, 使用 GDI (1,1'-羰基二咪唑) 来代替光气。

实施例 51: 盐酸 5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将中间体 23 (1.00 g, 4.10 mmol) 溶解在 41 ml CH₃CN 和 10 ml DMF 中。向 50°C 下的溶液添加 2.0 g 碳酸铯 (6.10 mmol)。在 10 分钟之后, 添加中间体 2 (1.14 g, 4.06 mmol), 并将混合物加热到 80 °C。在 22 小时之后, 将反应物冷却到室温, 用饱和 NH₄Cl 和一定量的额外 H₂O 停止反应, 然后用 Et₂O 萃取 3 次。将萃取物用 H₂O 洗涤 1 次, 然后用盐水洗涤 1 次, 在 MgSO₄ 上干燥, 并浓缩为 2.61 g 黄色油。将粗制产品用快速色谱 (1x10-20% EtOAc/己烷, 1x10% EtOAc/己烷) 纯化, 分离出黄色油状的中间体 31 (4-[5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯) (1.13 g, 65%): MS (APCI): (M+1)=430, 330 (M-BOC)。

根据实施例 14 的过程, 将中间体 31 (1.13 g, 2.63 mmol) 用二噁烷/EtOAc 中的 HCl 处理, 在室温下搅拌整夜。在常规后处理之后, 将固体用

40 ml Et₂O 研磨，过滤并用大于 2 份的 Et₂O 洗涤，得到白色固体状的标题产物 (0.721 g, 75%的收率): MS(M+1)=330。

实施例 56-57 以与针对实施例 51 所述的相似的方式来合成。

实施例 52: 盐酸 5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(1-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶

向哌啶-1,3-二羧酸-1-叔丁酯 (5.00 g, 21.81 mmol) 在 20% MeOH/甲苯 (100 ml) 中的室温下的溶液滴加 14.18 ml (三甲基甲硅烷基)重氮基甲烷 (2.0 M, 28.35 mmol), 并且反应通过 TLC 监视直到完全, 然后减压浓缩得到 4.44 g (83.7%) 哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯-3-甲基酯 (中间体 53). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.4 (s, 9 H), 1.6 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 2.0 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 1 H), 3.0 (s, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.9 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 4.1 (s, 1 H)。

向中间体 53 (2.22 g, 9.13 mmol) 在无水 THF (30 ml) 中的 -78 °C 下的经搅拌溶液滴加 NaHMDS (六甲基二硅氮烷钠) (1.0 M 在 THF 中, 10.03 mmol)。将反应物在此温度下搅拌 30 分钟, 然后滴加碘甲烷 (0.682 ml, 10.95 mmol)。反应物可以升温到室温, 并在良好的搅拌下保持整夜。将反应物冷却, 然后用饱和 NH₄Cl 停止反应。分层, 并将水层用 20 ml EtOAc 萃取 3 次, 将有机萃取物合并。将有机相在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅石色谱利用己烷/EtOAc (0—>15%) 对该油进行纯化, 得到 2.25 g (95.8%) 3-甲基-哌啶-1,3-二羧酸 1-叔丁酯 3-甲基酯 (中间体 54)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (s, 3 H), 1.3 (s, 9 H), 1.4 (m, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 3.0 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.5 (s, 3 H), 3.7 (d, J=13.4 Hz, 1 H)。

向中间体 54 (1.17 g, 4.56 mmol) 在无水 THF (20 ml) 中的 0 °C 下的经搅拌溶液滴加 LiAlH₄ (1.0 M 在 THF 中, 9.11 ml, 9.11 mmol), 反应物可以升温到室温。在反应完全时 (如 TLC 所指示的), 将反应用饱和 NH₄Cl 小心地停止反应, 并添加 EtOAc。分层, 将水层用 EtOAc (3×15 ml) 萃取, 并合并有机萃取物。将有机相在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并减压浓缩,

得到 0.844 g (42.1 %) 3-羟基甲基-3-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (中间体 55)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.9 (s, 3 H), 1.3 (m, 2 H), 1.5 (s, 9 H), 1.5 (m, 3 H), 2.9 (s, 1 H), 3.1 (s, 1 H), 3.5 (d, J= 11.5 Hz, 1 H), 3.8 (m, 2 H)。

向中间体 55 (0.844 g, 3.68 mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (25 ml) 中的 0°C 下的经搅拌溶液中添加 Et₃N (0.513 ml, 3.682 mmol), 并将反应物搅拌 15 分钟。滴加甲磺酰氯 (0.285 ml, 3.682 mmol), 并且反应物可以升温到室温, 在良好的搅拌下保持整夜。使得反应完全 (通过 TLC), 并且添加 Et₂O (100 ml)。将混合物过滤, 并用另外的 Et₂O 洗涤滤饼。然后将滤液减压浓缩。将残余物用己烷/EtOAc (0—>25%) 进行色谱纯化, 得到 1.05 g (93.1%) 3-甲磺酰基甲基-3-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (中间体 56)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (s, 3 H), 1.4 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H), 1.6 (m, 3 H), 3.0 (s, 3 H), 3.2 (s, 1 H), 3.5 (s, 2 H), 4.0 (d, J=2.4 Hz, 2 H)。

向无水 DMF (10 ml) 中的中间体 23 (0.300 g, 1.22 mmol) 添加 Cs₂CO₃ (0.596 g, 1.83 mmol), 并将混合物搅拌 30 分钟。添加中间体 56 (0.412 g, 1.34 mmol), 将反应物加热到 80°C, 在良好的搅拌下保持整夜。通过 HPLC (81% 转化率) 发现反应没有完全, 但是停止加热, 并允许反应物冷却到室温。用饱和 NH₄Cl 停止反应, 然后添加少量 H₂O, 随后倒入 Et₂O 中。分层, 水层用 Et₂O (3×15 ml) 萃取。将有机萃取物合并, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并减压浓缩。油通过硅石色谱利用己烷/EtOAc (0—>10%) 纯化, 得到 0.127 g (22.8%) 3-[5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-3-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (中间体 57)。MS (APCI): (M+1)=458。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.1 (s, 3 H), 1.4 (s, 9 H), 1.5 (m, 1 H), 1.6 (m, 2 H), 1.7 (m, 1 H), 3.3 (s, 1 H), 3.5 (m, 3 H), 4.2 (d, J=30.0 Hz, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.3 (s, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H)。

向中间体 57 (0.127 g, 0.278 mmol) 在 EtOAc (0.925 ml) 中的室温下经搅拌的溶液添加 0.902 ml 4.0 M HCl 在二噁烷中的溶液。将反应物在室温下搅拌整夜。在反应完全时 (如通过 HPLC 所指示的), 将反应物减压浓缩。将 EtOAc 添加到固体中, 然后减压浓缩。此过程重复 5 次。将固体用

EtOAc/Et₂O (2:1)研磨，过滤固体，然后用 Et₂O (2×15 ml)洗涤。将固体置于减压下的干燥烘箱中，得到 0.089 g (81.7%) 标题产物。

实施例 53: 盐酸 1-(2-氟-苯基)-3-(3-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶
标题产物以与实施例 52 相同的方式由中间体 1 来合成，得到 0.121 g (76.1%) 产品。

实施例 54: 盐酸 5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(4-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶

化合物以与实施例 52 相同的方式由 5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-醇 (中间体 23) 和 4-甲烷磺酰氧甲基-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (由哌啶-1,4-二羧酸单叔丁酯以与中间体 56 相同的方式来合成) 来合成，得到 0.068 g (50.3%) 标题产物。

实施例 55: 马来酸(R)-5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶
根据用于中间体 57 的过程，由中间体 23 (0.500 g, 2.03 mmol) 和(R)-3-甲烷磺酰氧甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.655g, 2.23 mmol)制备 3-[5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯。将氨基甲酸酯在 EtOAc (5.43 ml) 中的室温下的经搅拌溶液用 5.30 ml 4.0 M HCl 在二噁烷中的溶液处理。将反应物在室温下搅拌整夜，并减压浓缩，用 EtOAc 研磨，并再次减压浓缩。此过程被重复 3 次。尝试了将泡沫从己烷/EtOAc 和丙酮/己烷重结晶，没有成功。通过将 Dowex 550A (OH) 阴离子交换树脂添加到该盐在 MeOH (10 ml)中的经搅拌的溶液中，形成游离碱。将混合物搅拌 30 分钟，过滤，并用 20 ml 甲醇将珠子洗涤三次。将有机相减压浓缩，得到 0.3628 g 黄色油状的游离碱。向该油在 EtOAc (10 ml)中的经搅拌的溶液添加马来酸 (0.111 g, 1.0 当量)。沉淀出固体，并将混合物减压浓缩。将固体用己烷/Et₂O 研磨，过滤并用 Et₂O 洗涤。将白色固体在烘箱中减压下在 80°C 下干燥整夜，得到 0.390 g (69.6%) 标题马来酸盐。

实施例 58: 盐酸 5-氯-1-(2,5-二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 2-氨基-5-氯-苯甲酸 (3.0 g, 17.0 mmol) 和 盐酸(2,5-二氟-苯基)-肼 (3.2 g, 17.5 mmol) 在无水的 THF (四氢呋喃) (20 ml) 中的溶液用 HOBT (1-羟基苯并三唑水合物) (5.4 g, 35.0 mmol) 处理。将所得的混合物冷却到约 -12 °C。添加 N-甲基-吗啉 (3.7 g, 36.7 mmol), 并且将混合物搅拌 5 分钟, 然后添加 EDAC-HCl (盐酸 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺) (3.4 g, 17.5 mmol)。将混合物在 -12 °C 下搅拌 1 小时, 然后升温到室温并搅拌整夜。将反应物在 EtOAc (50 ml) 和水 (50 ml) 之间分配。分层, 并且将有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤 4 次, 在 MgSO₄ 上干燥, 并真空浓缩。将所得固体用醚研磨, 过滤并在真空烘箱中在 70 °C 和 15 mm Hg 柱下干燥整夜, 得到淡黄色固体状的中间体 36 (2-氨基-5-氯-苯甲酸 N'-(2,5-二氟-苯基)-酰肼) (4.0 g, 77% 的收率): MS (APCI): (M+1)=298.0。

向中间体 36 (3.9 g, 13.0 mmol) 在 1 M HCl (35 ml) 中的 0 °C 的溶液中缓慢添加 NaNO₂ 在 10 ml 水中的溶液。将所得混合物搅拌 10 分钟, 之后用 1:1 EtOH/ H₂O (50 ml) 稀释。将混合物加热回流 3 小时, 冷却到室温并搅动 1 小时。将固体滤出, 用 20 ml 水洗涤 2 次, 在真空烘箱中在 70 °C 下 (15 mm Hg) 干燥整夜, 得到棕色固体状的中间体 37 (5-氯-1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶-3-醇) (3.7 g, 95% 的收率): MS (APCI): (M+1)=281.0。

根据上面针对中间 34 所述的过程, 利用中间体 37 (0.5 g, 1.8 mmol) 和中间体 2 作为原料来制备中间体 38, 得到所期望的产物, 中间体 38 (4-[5-氯-1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯) (0.48 g, 58% 的收率): MS (APCI): (M+1)=464.0。

根据上面针对实施例 14 所述的过程, 利用中间体 38 (0.45 g, 0.97 mmol) 作为原料, 制备中间体 39, 得到所期望的标题产物盐酸 5-氯-3-环己基氧-1-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡啶 (0.35 g, 90% 的收率)。

实施例 59-95 以与针对实施例 58 所述的相似的方式, 利用合适的 2-氨基-苯甲酸来合成。实施例 96-97 以与针对实施例 58 所述的相似的方式来合成, 不同之处在于, 在吡啶-3-醇与 Cs₂CO₃ 的反应中, 使用 CH₃CN/DMF 来代替 DMF。实施例 98 以与针对实施例 58 所述的相似的方式

式来合成，不同之处在于用 NaH 来代替 Cs_2CO_3 。实施例 99 以与针对实施例 58 所述的相似的方式来合成，不同之处在于，吡啶基肼被用于代替苯基肼。

实施例 100: 盐酸 4-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 2-氨基-6-氟苯甲酸 (2.00 g, 12.89 mmol) 与盐酸 2-氟苯基肼 (2.096 g, 12.89 mmol) 和 HOBt (3.949 g, 25.79 mmol) 在无水的 THF (75 ml) 中混合，并冷却到约 $-12\text{ }^\circ\text{C}$ 。添加 N-甲基吗啉 (2.835 ml, 25.79 mmol)，将混合物搅拌 5 分钟，然后添加盐酸 EDC (2.66 g, 13.88 mmol)。将混合物保持在 -14 和 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 之间的温度下 1 小时，然后缓慢升温到室温，并搅拌 18 小时。将混合物冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，然后通过 CELITE[®] (硅藻土) 过滤。将滤液用 EtOAc 稀释，用饱和 NaHCO_3 处理，并分层。将有机层用 50% 饱和 NaHCO_3 洗涤 2 次，然后在 MgSO_4 上干燥并浓缩。将所得固体用二氯甲烷研磨，过滤，用非常少量的二氯甲烷清洗并干燥。来自研磨物的滤液用少量的二氯甲烷再研磨，过滤，用很少量的二氯甲烷清洗并干燥。将滤液浓缩至干燥，用少量 Et_2O 研磨，过滤，用很少量的醚清洗并干燥。将三项固体合并，得到总量为 2.182 g (64%) 的灰白色固体状的 2-氨基-6-氟-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-酰肼(中间体 44)。MS (APCI): (M-1)=262.0。

将中间体 44 (2.182 g, 8.289 mmol) 悬浮在 1 M HCl (20 ml) 中，冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，并滴加亚硝酸钠 (1.144 g, 16.58 mmol) 在水 (7 ml) 中的溶液进行处理。将混合物在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 10 分钟，用 1:1 EtOH/ H_2O (30 ml) 稀释，并加热回流 3 小时，然后在室温下搅拌 18 小时。将固体过滤，用水清洗，并干燥得到 1.939 g (95%) 棕褐色固体状的 4-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-醇(中间体 45)。MS (APCI): (M+1)=247.1, (M-1)=245.0。

如上面针对中间体 42 所述的，利用中间体 45 (300 mg, 1.218 mmol)，PS-BEMP 树脂 (1.108 g) 和 4-甲磺酰氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体 2) (374 mg, 1.34 mmol)，在 DMF (10 ml) 中制备 4-[4-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体 46)，得到 265 mg (51%) 黄色油状中间体 46。MS (M+1)=430.2。

如上面针对实施例 41 所述，利用中间体 46 (265 mg, 0.617 mmol) 和

4 M 二噁烷中的 HCl (2.00 ml), 在 EtOAc (2 ml)中制备标题产物, 得到 202 mg (89%) 白色固体。

实施例 101 -103 以与针对实施例 100 所述的相似的方式来合成。

实施例 104: 盐酸(S)-(-)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶

向 2-氯烟酰氯 (5.05 g, 2.87 mmol) 在 50 ml 无水二氯甲烷中的在 0°C 下的溶液中添加三乙基胺 (4.5 ml, 3.23 mmol), 然后添加苯基胍(2.9 ml, 2.95 mmol)。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩。添加水 (40 ml), 并且混合物用 80 ml EtOAc 萃取 3 次。将合并的有机层在 MgSO₄上干燥, 然后浓缩。将固体残余物用 EtOAc 和己烷的 1:1 混合物 (60 ml)研磨。通过过滤收集固体, 然后在用 10 ml 醚洗涤两次之后进行空气干燥。然后将纯固体加热到 175 °C, 并保持大约 15 分钟。固体在 175 °C 下初始熔融成橙色液体, 然后固化得到 1.84 g 棕色固体, 中间体 14 (1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-醇)。MS (APCI): 212 (M+1, 100%)。

根据上面针对中间体 3 的制备所述的过程, 利用中间体 11 和中间体 14 作为原料, 并在 100°C 下搅拌 1.5 小时, 来制备中间体 15 (3-(1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基氧甲基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。[α]_D²⁴ = +17.4° (CHCl₃, c=10.8), MS (APCI): 409 (M+H, 60%), 309 (100%)。

向中间体 15 (0.72 g, 1.75 mmol) 在 7 ml EtOAc 中的在室温下的溶液添加 4M HCl 在二噁烷中的溶液 (5 ml, 20.0 mmol)。浅黄色溶液变为亮黄色溶液, 并且在搅拌 5 分钟之后, 形成沉淀。将混合物在室温下搅拌 2 小时。通过过滤收集固体, 并用醚洗涤(5×10 ml)。将黄色固体在 90°C 下真空干燥整夜, 得到 0.52 g 白色固体状的标题盐酸盐。

实施例 105 以与针对实施例 104 所述的相似的方式来合成。

实施例 106: L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

在 10 分钟的时间段内, 向盐酸 2-氟苯基胍 (100 g, 0.614 moles) 在乙醇 (1.0 L)中的经搅拌的悬浮液中添加 22-23°C 下的三乙基胺 (68.4g, 0.68 moles)流。将悬浮液搅拌 5 分钟, 然后添加靛红酸酐(100g, 0.614 moles)。

在接下来的1小时内，将所得悬浮液在达到回流的温度(78 °C)搅拌，形成溶液。将溶液在回流下搅拌2.5小时。然后将其在-10 °C下搅拌2小时，并过滤。将固体用乙酸乙酯(100 ml)清洗，并在负压下干燥。将固体悬浮在水(400 ml)中，并在室温下搅拌0.5小时。将固体滤出，用水洗涤(5×30 ml)，并在负压下干燥。在33 °C下进一步真空干燥17小时，得到63.3 g (42%) 中间体 48 (2-氨基-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-酰肼)。将有机滤液真空浓缩至干燥。将残余物用水(500 ml，然后3×200 ml)研磨，并悬浮在乙醇:乙酸乙酯(1:1，150 ml)中。将固体滤出，用乙酸乙酯(50 ml)清洗，并在负压下干燥。在32 °C下进一步真空干燥6小时，得到另外的13.7g (9%) 产品。总收率 = 77.0g (51%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10.1 (s, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.2 (t, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 6.8 (t, 1 H), 6.7 (m, 2H), 6.5 (t, 1 H), 6.4 (s, 2H)。

在40分钟内，向中间体 48 (150 g, 0.257 moles) 在1 N HCl (560 ml)中在-3 °C到-2 °C下的经搅拌悬浮液中滴加亚硝酸钠(35.5 g, 0.514 moles) 在水(175 ml)中的溶液。注意到气体的产生。将泡沫状悬浮液在0 °C到-5 °C下搅拌0.5小时。添加乙醇(1.05 L)，将溶液加热回流45分钟。将悬浮液在回流下搅拌1.5小时。在之后的45分钟内，在大气压下蒸馏出乙醇(~250 ml)。将悬浮液在搅拌下冷却到-10 °C，并保持0.5小时，过滤。将固体用30 ml 异丙醇清洗4次，在负压下干燥。在58 °C下进一步真空干燥7小时，得到52.5 g (89.5%) 中间体 1 (1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-醇)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.7 (d, 1 H), 7.6 (t, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (t, 1 H)。

向在二甲基甲酰胺(480 ml)中的中间体 1 (52 g, 0.228 moles) 添加碳酸铯(111.5 g, 0.342 moles)，同时进行搅拌。将混合物在室温下搅拌0.5小时。添加4-甲烷磺酰氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯 中间体 2 (70 g, 0.251 moles)，并将混合物在80-85 °C下搅拌18小时。将所得悬浮液用冰水浴冷却到10 °C。在20分钟内，添加饱和氯化铵水溶液流(250 ml)。将混合物倒入经搅拌的冰水(2 L)中。混合物用醚萃取(1 L, 500 ml)。将萃取物在硫酸镁上干燥，并真空浓缩成橙色-琥珀色油(124 g)。将此油溶解在己烷:乙酸乙

酯 (1:8, 150 ml)的混合物中。将硅胶 (230-400 目, 150 g)添加到混浊的溶液中。将浆液倒到硅胶 (230-400 mesh, 850g) 板上。将板用己烷中的乙酸乙酯 (5% → 8%)洗脱。所用的溶剂的总体积为 21 L。将合并的洗脱液真空浓缩成 88 g (94%) 淡黄色胶状中间体 3 (4-[1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.7 (d, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.4 (t, 1 H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.15 (t, 1 H), 5.1 (m, 1 H), 3.8 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 9H)。

在 35 分钟内, 向中间体 3 (85 g, 0.207 moles) 在乙酸乙酯 (600 ml) 中的 21 °C 下的经搅拌溶液中以细流添加 4M 二噁烷中的 HCl (600 ml), 使得温度升高到 24 °C。将溶液在 22-23 °C 下搅拌 3 小时。将溶液真空浓缩成开始固化的粘稠的油。添加乙酸乙酯 (200 ml), 将所得的粘稠悬浮液在 0 °C 下搅拌 1 小时。将固体滤出, 用 30 ml 乙酸乙酯清洗, 在负压下干燥。在 35 °C 下进一步真空干燥 16 小时, 得到 66.5 g (93%) 盐酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。¹H NMR (CD₃OD) δ: 7.7 (d, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.25 (m, 1 H), 7.2 (t, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H). MS (APCI): (M+1)=311。

将盐酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (9.0 g, 0.026 moles) 在四氢呋喃 (20 ml) 和水 (100 ml) 中的混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 形成溶液。在 5 分钟内逐份添加碳酸钠 (15 g, 0.142 moles), 然后添加醚 (150 ml)。将混合物振荡, 分层。水层用醚 (100 ml) 萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥并真空浓缩成胶质物 (8.0 g, 99% 粗产率)。向该胶质物一次性添加 L-酒石酸 (4.0 g, 0.0267 mol) 在水 (80 ml) 中的溶液。将混合物搅拌 ~2 分钟, 此时形成完全的溶液。继续搅拌, 在 ~2 分钟之后, 固体开始沉淀。将悬浮液在 0 °C 下搅拌 3 小时, 过滤。固体用水清洗 (15 ml), 在负压下干燥。在 50 °C 下进一步真空干燥 16 小时, 得到 10.2 g (85.5%) L-酒石酸盐: L-酒石酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶。

实施例 107: L-酒石酸(S)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡

唑

将 2-氨基-5-氟-苯甲酸 (20.0 g, 129 mmol) 溶解在无水 THF (390 ml) 中。一次添加 1,1'-羰基二咪唑 (CDI, 22.0 g, 135 mmol)。观察到一些气体的产生, 并且沉淀出非常粘稠的米色固体。将悬浮液在室温下搅拌 1 小时 20 分钟。最后, 沉淀细化。添加 N,N-二异丙基乙基胺 (DIPEA, 27 ml, 155 mmol), 其使得沉淀完全溶解, 然后添加盐酸(2-氟-苯基)-胍 (23.1 g, 142 mmol)。混合物在室温下搅拌 18 小时。小心地用水 (1 L) 停止反应, 并添加乙酸乙酯 (500 ml)。分离出两层, 将水层用 200 ml 水洗涤 2 次, 然后用 100 ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤 2 次, 然后用饱和盐水洗涤, 并在 MgSO₄ 上干燥。去除溶剂, 得到 32.21 g (95%的收率) 棕红色固体状中间体 22 (2-氨基-5-氟-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-胍)。MS (APCI): (M+1) = 264。¹H 和 ¹⁹F NMR 谱与该结构一致。固体不经进一步纯化而用于下面的步骤。

在装配有磁力搅拌器、附加的漏斗和温度计的 500-ml, 三颈圆底烧瓶中加入中间体 22 (10.00 g, 38 mmol) 在 1 N HCl (130 ml) 和乙醇 (130 ml) 中悬浮液。将悬浮液加热到 76 °C, 使得固体完全溶解。在 15 分钟内滴加 NaNO₂ (5.24 g, 76 mmol) 在水 (12 ml) 中的溶液。观察到气体的产生, 并且在数分钟之后, 从溶液中沉淀出米色固体。当 NaNO₂ 溶液的添加完成时, 将混合物回流 1 小时。使得混合物冷却到室温, 并过滤出固体, 用水洗涤 (3×50 ml), 并在真空烘箱中在 50°C、17 torr 下干燥 24 小时, 得到 4.18 g (92%) 米色固体状中间体 23 (5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-醇)。MS(APCI): (M+1)=247。¹H 和 ¹⁹F NMR 谱与所述结构一致。固体不经进一步纯化而用于下面的步骤。

将中间体 23 (9.86 g, 40 mmol) 溶解在 DMF (100 ml) 中。添加 K₂CO₃ (8.30 g, 60 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后一次性添加 (S)-3-甲磺酰氧-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 中间体 11 (11.75 g, 40 mmol) 在 10 ml DMF 中的溶液, 将所得混合物在 80-85°C 下搅拌 18 小时。添加饱和 NH₄Cl 水溶液 (200 ml) 和水 (1 L), 并且水相用 MTBE (甲基叔丁基醚) (3×200 ml) 萃取。将合并的有机萃取物用 100 ml 水洗涤 2 次, 然后用饱和

盐水洗涤，并在 MgSO_4 上干燥。在真空下去除溶剂，得到棕色固体，所述棕色固体通过硅胶柱 (己烷/乙酸乙酯 3/1 作为流动相)，得到 16.37 g (92% 的收率) 的非常粘稠状的黄色油状的中间体 24 ((S)-3-[5-氟-1-(2-氟-苯基)-1H-吡啶-3-基氧甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯) MS (APCI): (M+1)= 444。 ^1H 和 ^{19}F NMR 谱与所述结构一致。

将中间体 24 (20.6 g, 46 mmol) 溶解在乙酸乙酯 (150 ml) 中，并将溶液在冰水浴中冷却。一次性添加 4 M 二噁烷中的 HCl (150 ml)，并且混合物升温到室温。在 1 小时之后，在真空下去除溶剂，得到非常粘稠的淡黄色油。乙酸乙酯被添加以重新溶解该油，并且将其在真空下去除，得到泡沫状的黄色固体。将二乙基醚 (300 ml) 添加到该油中，并将悬浮液在室温下浆化 18 小时。将所得固体过滤，用 50 ml 二乙基醚洗涤 2 次，并在真空烘箱中下 50°C 下真空干燥 24 小时，得到 15.39 g (87%) 浅黄色固体状的盐酸 (S)-5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。MS (APCI): (M+1)=344。 ^1H 和 ^{19}F NMR 谱与所述结构一致。

将盐酸 (S)-5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶 (14.0 g, 37 mmol) 悬浮在乙酸乙酯 (100 ml) 中，并添加 1 M K_2CO_3 在水中的溶液 (100 ml)。将所得混合物剧烈搅拌，使得固体完全溶解。在 1 小时之后，分成两层。并将水层用 50 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，在 MgSO_4 上干燥。在真空下去除溶剂，得到 11.9 g (94%) 非常粘稠的黄色油状的游离碱 (S)-5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。 ^1H 和 ^{19}F NMR 谱与所述结构一致。

将游离碱 (20.9 g, 61 mmol) 溶解在甲醇 (200 ml) 中。一次性添加 L-酒石酸 (9.1 g, 61 mmol)，并且将混合物在室温下搅拌 10 分钟，得到澄清的溶液。在真空下去除溶剂，得到浅黄色固体，将该固体在二乙基醚 (500 ml) 中浆化 2 小时。过滤固体，用二乙基醚 (50 ml) 洗涤，在真空烘箱中在 50°C 、17 torr 下干燥 2 小时，然后在室温下干燥 48 小时，得到 27.8 g (93%) 白色固体状的 L-酒石酸盐：L-酒石酸 (S)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶。 ^1H 和 ^{19}F NMR 谱与所述结构一致。HPLC: 化学纯度: 98.7% a/a; 手性: 100% ee。燃烧 (CHN) 分析: 通过。

实施例 108-111 以与针对实施例 107 所述的相似的方式来合成，不同之处在于，使用 Cs_2CO_3 代替 K_2CO_3 ，并且 HCl 被用于去保护和盐的形成。

Ex. #	名称	MS MP (°C) CHN NMR and [α] _D ²⁴
1	盐酸1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS MP (°C) 210-211 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O.HCl.0.25H ₂ O: C, 61.32; H, 5.59; N, 11.71; F, 5.39; Cl, 10.09 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.06 (m, 2 H), 2.28 (ddd, J=10.31, 7.02, 3.42 Hz, 2 H), 3.11 (ddd, J=12.63, 8.60, 3.66 Hz, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 5.11 (ddd, J=11.35, 7.56, 3.54 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.44 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=8.54, 3.42 Hz, 1 H), 7.37 (dt, J=8.48, 4.18 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.30, 0.98 Hz, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.75 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 9.09 (s, 2 H)
2	马来酸(S)-(+)-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=328 MP (°C) 158-160 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ : C, 59.71; H, 4.84; N, 9.44; F, 4.44 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 3.03 (td, J=12.20, 3.42 Hz, 2 H), 3.21 (d, J=13.18 Hz, 1 H), 3.39 (d, J=11.96 Hz, 1 H), 3.74 (td, J=12.38, 2.56 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J=12.57, 3.05 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.45 (ddd, J=14.76, 11.47, 4.76 Hz, 2 H), 5.99 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.28 (dd, J=8.54, 3.66 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.61 (m, 1 H), 7.73 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 8.82 (s, 2 H) [α] _D ²⁴ = +2.9 degrees (MeOH, c=6.5)
3	马来酸(S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=346 MP (°C) 150-151 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ : C 57.09; H, 4.42; N, 8.99; F, 8.02 [α] _D ²⁴ = +1.6 degrees (MeOH, c=5.1)
4	盐酸1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=326 MP (°C) 131-133 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O.HCl.0.4H ₂ O: C, 61.87; H, 6.16; N, 11.37; F, 5.08; Cl, 9.61
5	盐酸(R)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=328 MP (°C) 103-104 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O ₂ .HCl.0.15H ₂ O: C, 59.00; H, 5.32; N, 11.12; F, 5.42; Cl, 9.55 [α] _D ²⁴ = -4 degrees (MeOH, c=5.0)
6	盐酸(S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=326 MP (°C) 196-197 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O.HCl.0.2H ₂ O: C, 62.45; H, 5.96; N, 11.22; F, 5.19; Cl, 9.69 [α] _D ²⁴ = -15.7 degrees (MeOH, c=5.1)
7	盐酸(S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=312 MP (°C) 100-101 °C CHN NMR and [α] _D ²⁴ Found for C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O.HCl.0.45H ₂ O: C, 60.78; H, 5.70; N, 11.97; F, 5.43; Cl, 9.96 [α] _D ²⁴ = -1 degree (MeOH, c=5.0)

8	盐酸(S)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O HCl.0.47 H ₂ O; C, 57.38; H, 4.91; N, 10.99; F, 9.78; Cl, 9.68 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.8, 8.2 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 5.9 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.1 (bs, 2 H).
9	盐酸(R)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O HCl.0.38 H ₂ O; C, 57.64; H, 4.94; N, 11.16; F, 9.80; Cl, 9.61 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.1 (bs, 2 H)
10	盐酸1-(2,4-二氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O.1.2 HCl; C, 58.32; H, 4.88; N, 11.22; F, 9.61; Cl, 11.37 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 9.0 (bs, 2 H).
11	盐酸(R)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=312.1 Found for C ₁₈ H ₁₈ F ₁ N ₃ O.1.05 HCl.0.46 H ₂ O; C, 60.33; H, 5.59; N, 11.61; F, 5.40; Cl, 10.77 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.5, 8.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.3 (dd, J=8.5, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 9.2 (bs, 2 H).
12	盐酸(S)-(-)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-2-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=298 130-131 °C Found for C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O.1.05HCl.0.3H ₂ O; C, 59.98; H, 5.27; N, 12.26; F, 5.53; Cl, 10.76 [α] _D ²⁴ = -10.5 degrees (MeOH, c=6.1)
13	马来酸(R)-(+)-1-(2-氟苯基)-3-(吡咯烷-2-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=298 116-117 °C Found for C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄ ; C, 60.97; H, 4.81; N, 10.13; F, 4.67 [α] _D ²⁴ = +10.1 degrees (MeOH, c=7.3)
14	盐酸(R)-1-苯基-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=294.1 Found for C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.1.0 HCl.0.23 H ₂ O; C, 64.35; H, 6.17; N, 12.21; Cl, 10.52 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.9 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.7, 8.1 Hz, 1 H), 4.5 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.8 (dd, J=15.7, 8.9 Hz, 2 H), 9.2 (bs, 2 H).

15	盐酸(±)-1-苯基-3-(哌啶-3-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=294 183-184 °C Found for C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.HCl: C, 65.31; H, 6.15; N, 12.66; Cl, 10.72
16	盐酸(±)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=308 215-216 °C Found for C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66.41; H, 6.43; N, 12.05; Cl, 10.40
17	盐酸(±)-1-苯基-3-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=308 218-219 °C Found for C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66.22; H, 6.56; N, 12.01; Cl, 10.32
18	盐酸(R)-(+)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=308 163-164 °C Found for C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66.04; H, 6.50; N, 12.13; Cl, 10.35 [α] _D ²⁴ = +14.4 degrees (MeOH, c = 5.0)
19	盐酸(S)-(-)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=308 165-166 °C Found for C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O.HCl: C, 66.02; H, 6.49; N, 12.04; Cl, 10.11 [α] _D ²⁴ = -17.1 degrees (MeOH, c = 4.9)
20	盐酸1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=294 154-156 °C Found for C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.HCl: C, 65.28; H, 6.05; N, 12.58; Cl, 10.90
21	盐酸(S)-(+)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1-苯基-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=310 165-166 °C Found for C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ .HCl: C, 62.22; H, 5.79; N, 12.00; Cl, 10.54 [α] _D ²⁴ = +3.3 degrees (MeOH, c=10.2)
22	盐酸(S)-1-苯基-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=294.1 Found for C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O.1.05 HCl.0.39 H ₂ O: C, 63.79; H, 5.96; N, 12.12; Cl, 11.16 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.9 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.5 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.8 (dd, J=14.9, 8.3 Hz, 2 H), 9.3 (bs, 2 H).
23	盐酸(S)-1-(3,4-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	177-179 °C Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ .1.05 HCl. 0.15 H ₂ O: C, 55.67; H, 4.43; N, 10.67; Cl, 9.38; F, 10.00
24	盐酸(S)-1-(2,6-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	217-218 °C Found for C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O.1.0 HCl: C, 56.45; H, 4.55; N, 10.95; Cl, 9.26 [α] _D ²⁴ = +2.2 degrees (MeOH, c=7.2)

25	马来酸(S)-1-(2,6-二氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	139-141 °C Found for C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₁ .1.0 C ₄ H ₄ O ₄ ; C, 59.76; H, 5.02; N, 8.99; F, 8.27 [α] _D ²⁴ = -8.9 degrees (MeOH, c=7.2)
26	马来酸(S)-1-(2,5-二氟苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	169-170 °C Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ ; C, 55.10; H, 4.14; N, 8.67; F, 11.91 [α] _D ²⁴ = +4.2 degrees (MeOH, c = 8.8)
27	盐酸1-(2,5-二氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O.1.0 HCl; C, 58.78; H, 4.79; N, 11.35; F, 10.24; Cl, 9.92 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.2 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.8 (bs, 2 H).
28	马来酸(S)-(+)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=346 156-157 °C Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ ; C, 57.44; H, 4.64; N, 9.08; F, 8.26 [α] _D ²⁴ = +3.8 degrees (MeOH, c=5.5)
29	盐酸1-(3,5-二氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=362.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.2 (ddd, J=12.6, 8.6, 3.7 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (ddd, J=7.6, 4.1, 3.9 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.6 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.0 Hz, 1 H), 7.8 (m, 3 H), 7.9 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H)
30	盐酸(R)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=11.6, 7.9 Hz, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.1 (bs, 2 H).
31	盐酸(±)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.2 Found for C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O.1.0 HCl.0.03 H ₂ O; C, 59.72; H, 5.36; N, 10.78; F, 9.59; Cl, 9.38 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 3.4 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.4, 7.2 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.0 (m, 1 H), 9.1 (m, 1 H).
32	盐酸(S)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O.1.0 HCl.0.40 H ₂ O; C, 58.30; H, 4.96; N, 11.12; F, 9.79; Cl, 9.81 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 9.3 (bs, 2 H).

33	盐酸(S)-1-(3,4-二氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.36 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.20 (d, J=12.45Hz, 1H), 3.36 (d, J=11.96Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.45Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.75 (m, 3H), 9.06 (s, 2H).
34	盐酸1-(3,4-二氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.04 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.24 (dd, J=7.32, 4.15Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.20 (t, J=7.20Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 9.05 (bs, 2H)
35	盐酸(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.79 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.06 (dd, J=11.47, 7.08Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.35 (dd, J=11.60, 7.93Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.20Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 9.15 (bs, 2H).
36	盐酸1-(2,6-二氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.00 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.42Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.06Hz, 1H), 9.01 (bs, 2H).
37	盐酸(S)-1-(2,6-二氟苯基)-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.78 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.30Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (m, J=8.06Hz, 1H), 9.32 (bs, 2H).
38	盐酸(S)-1-(2,5-二氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.2 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.4 (m, J=12.6, 2.6 Hz, 1H), 4.3 (m, 2H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.9 (bs, 2H).
39	盐酸1-(2,5-二氟苯基)-5-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 5.1 (dq, J=7.4, 3.7 Hz, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 3H), 9.1 (s, 1H).
40	盐酸(R)-1-(2,5-二氟苯基)-5-氟-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1H), 2.1 (td, J=13.2, 7.8 Hz, 1H), 2.9 (dt, J=14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.1 (dd, J=11.6, 7.0 Hz, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 4.4 (ddd, J=17.1, 10.4, 6.7 Hz, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (m, 3H), 9.3 (s, 1H).
41	盐酸1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=328.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.1 (ddd, J=12.6, 8.5, 3.8 Hz, 2H), 3.3 (m, 2H), 5.2 (ddd, J=7.5, 4.0, 3.8 Hz, 1H), 7.2 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.5 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (m, 4H), 8.9 (s, 2H)
42	盐酸1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=312.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.6, 3.5 Hz, 2H), 3.3 (m, 2H), 5.1 (dt, J=7.6, 3.9 Hz, 1H), 7.2 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (ddd, J=8.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.7 (m, 4H), 8.8 (s, 2H)

43	盐酸1-(3-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=312.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.7 (s, 2 H)
44	马来酸(S)-(-)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1-吡啶-2-基-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=309 181-183 °C Found for C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O.C ₄ H ₄ O ₄ : C, 62.24; H, 5.38; N, 13.12 [α] _D ²⁴ = -12.1 degrees (MeOH, c=6.6)
45	马来酸(S)-(-)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344 141-142 °C Found for C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O.C ₄ H ₄ O ₄ : C, 59.76; H, 5.04; N, 9.10; F, 8.10 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.39 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.84 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.81 (m, 2 H), 3.25 (d, J=13.18 Hz, 1 H), 3.43 (dd, J=12.20, 3.66 Hz, 1 H), 4.26 (dd, J=10.49, 7.08 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.51 (m, 3 H), 7.61 (m, 1 H), 8.45 (s, 2 H) [α] _D ²⁴ = -11.0 degrees (MeOH, c=5.8)
46	马来酸(S)-(+)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=346 155-156 °C Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ : C, 57.35; H, 4.55; N, 9.04; F, 8.10 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.03 (m, 2 H), 3.21 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 3.38 (d, J=11.47 Hz, 1 H), 3.73 (td, J=12.44, 2.44 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J=12.81, 3.05 Hz, 1 H), 4.14 (ddd, J=11.35, 6.83, 4.76 Hz, 1 H), 4.44 (ddd, J=13.97, 11.41, 4.64 Hz, 2 H), 5.99 (s, 2 H), 7.37 (m, 3 H), 7.51 (m, 3 H), 7.62 (m, 1 H), 8.82 (s, 2 H) [α] _D ²⁴ = +3.8 degrees (MeOH, c=6.1)
47	盐酸(S)-(-)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=326 205-207 °C Found for C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O.HCl: C, 62.75; H, 5.62; N, 11.49; F, 5.39; Cl, 9.96 [α] _D ²⁴ = -13.1 degrees (MeOH, c=7.0)
48	马来酸(S)-(+)-1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=364 151-152 °C Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ .C ₄ H ₄ O ₄ : C, 54.88; H, 4.14; N, 8.72; F, 12.29 [α] _D ²⁴ = +3.2 degrees (MeOH, c = 7.4)
49	盐酸(S)-(-)-1-(2,4-二氟苯基)-5-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=362 201-203 °C Found for C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O.HCl: C, 57.20; H, 4.75; N, 10.48; F, 14.37; Cl, 8.99 [α] _D ²⁴ = -11.8 degrees (MeOH, c=5.6)
50	盐酸(S)-1-(2,6-二氟苯基)-5-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	247-249 °C Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ .1.0 HCl: C, 54.06; H, 4.19; N, 10.44; F, 14.41; Cl, 8.84 [α] _D ²⁴ = +2.1 degrees (MeOH, c=7.1)

51	盐酸5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=330.1 Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O1.1.0 HCl.0.85 H ₂ O; C, 56.34; H, 5.30; N, 10.87; F, 9.99; Cl, 9.41 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 9.1 (bd, J=21.0 Hz, 2 H).
52	盐酸5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(1-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=358 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 1.3 (s, 3 H), 1.6 (m, 1 H), 1.9 (m, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 3.3 (s, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H).
53	盐酸1-(2-氟-苯基)-3-(3-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=340 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 1.3 (s, 3 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 3 H), 3.2 (m, 3 H), 3.3 (s, 1 H), 4.4 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (d, J=8.1 Hz, 1 H).
54	盐酸5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(4-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=358 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 1.3 (s, 3 H) 1.8 (m, 2 H) 2.0 (m, 2 H) 3.2 (m, 3 H) 3.3 (m, 2 H) 4.3 (s, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H).
55	马来酸(R)-5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=344 ¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-D ₄) δ ppm 1.5 (m, 1 H), 1.8 (m, 1 H), 2.0 (d, J=12.2 Hz, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 3.0 (m, 2 H), 3.4 (d, J=12.9 Hz, 1 H), 3.6 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.5 (m, 1 H), 6.2 (s, 2 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, J=25.4 Hz, 3 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H).
56	盐酸1-(2,4-二氟-苯基)-5-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=348.1 Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O1.1.0 HCl.0.12 H ₂ O; C, 55.62; H, 4.31; N, 10.61; F, 14.57; Cl, 9.11 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (td, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.7 (td, J=8.8, 6.0 Hz, 1 H), 8.9 (bs, 2 H).
57	盐酸(±)-5-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=344.1 Found for C ₁₉ H ₁₉ F ₂ N ₃ O1.1.0 HCl.0.29 H ₂ O; C, 58.87; H, 5.23; N, 10.87; F, 9.62; Cl, 9.49 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.8 (m, 3 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 3.4 (dd, J=12.3, 3.0 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.4, 7.0 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 9.1 (bs, 2 H).
58	盐酸5-氟-1-(2,5-二氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=364.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 2.3 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 3.1 (ddd, J=12.4, 8.1, 3.9 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.2, 3.8, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.9 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 9.1 (s, 2 H)

59	盐酸7-甲基-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=308.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 5 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (td, J=8.7, 4.4 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.0 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.0 (m, 1 H), 7.2 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 5 H), 7.5 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.7 (s, 2 H)
60	盐酸7-甲氧基-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=324.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (ddd, J=10.4, 7.1, 3.5 Hz, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.7, 3.5 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 5.0 (m, 1 H), 7.0 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.1 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.4 (m, 4 H), 8.9 (s, 2 H)
61	盐酸7-氯-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1= 328.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.6, 3.9 Hz, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.4 (m, 5 H), 7.5 (m, 1 H), 7.7 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H)
62	盐酸4-甲基-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=308.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 3.2 (m, 4 H), 5.2 (dt, J=6.6, 3.4 Hz, 1 H), 6.9 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.3 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (dt, J=8.6, 1.7 Hz, 2 H), 9.0 (s, 2 H)
63	盐酸6-氟-1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=330.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (ddd, J=10.3, 7.1, 3.7 Hz, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 7.8 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H)
64	盐酸6-氯-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=328.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, J=14.2, 7.3, 3.7, 3.5 Hz, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.3, 3.6 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (dt, J=8.7, 1.6 Hz, 2 H), 7.8 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H)
65	盐酸1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-7-(三氟甲基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=380.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.0 (ddd, J=7.8, 4.2, 4.0 Hz, 1 H), 7.3 (m, 3 H), 7.6 (m, J=7.7, 7.7, 5.7, 1.8 Hz, 2 H), 7.8 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.1 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H)
66	盐酸(±)-1-(3-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=326.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.2, 3.4 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.8 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.7 (s, 1 H)
67	盐酸(±)-1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=326.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.2, 4.1 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (ddd, J=8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.7 (m, 4 H), 8.7 (s, 2 H)

68	盐酸(±)-1-(4-氯苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=342.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (qd, J=12.3, 3.8 Hz, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.2 Hz, 1 H), 3.4 (dd, J=12.5, 3.4 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 3 H), 7.8 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H)
69	盐酸(±)-5-氯-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=342.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.2, 3.7 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (ddd, J=8.7, 1.7, 1.6 Hz, 2 H), 7.8 (m, 2 H), 8.7 (s, 2 H)
70	盐酸(±)-6-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (td, J=12.2, 8.5 Hz, 1 H), 1.7-1.8 (m, 3H), 2.4 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.3 (s, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 7.1 (m, 2 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.8 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H)
71	盐酸6-甲基-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=308.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.7, 3.8 Hz, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.4, 3.9, 3.8 Hz, 1 H), 7.0 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 7.6 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.7 (dt, J=8.6, 1.7 Hz, 2 H), 8.8 (s, 2 H)
72	盐酸1-(2-氟苯基)-6-甲基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=326.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (ddd, J=10.4, 7.1, 3.3 Hz, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 3.1 (ddd, J=12.6, 8.7, 3.7 Hz, 2 H), 3.3 (dd, J=7.7, 4.5 Hz, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.0 (m, 2 H), 7.4 (ddd, J=8.4, 5.4, 3.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 2 H), 8.8 (s, 2 H)
73	盐酸5-氯-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	Found for C ₁₉ H ₁₉ ClFN ₃ O·0.6HCl: C, 54.94; H, 4.54; N, 9.92. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.8 (s, 1 H), 8.9 (s, 2 H).
74	盐酸1-(2-氟苯基)-6-甲基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=340.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (s, 3 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.2 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=8.3, 0.7 Hz, 1 H), 7.0 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 8.8 (s, 2 H).
75	盐酸5,6-二氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 8.8 (m, 2 H).

76	盐酸5,6-二氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=362.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.8 (s, 2 H), 3.4 (s, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.36-7.52 (m, 5 H), 7.60-7.64 (m, 1 H), 7.81-7.64 (m, 1 H), 8.7 (s, 2 H).
77	盐酸5-氟-1-(3-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (dt, J=7.4, 3.8 Hz, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.4 (td, J=9.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.9 (dd, J=9.3, 3.9 Hz, 1 H), 8.8 (s, 2 H).
78	盐酸(S)-5-氟-1-(3-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (dd, J=12.4, 3.2 Hz, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 7.4 (td, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 4 H), 7.9 (dd, J=9.3, 3.9 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H).
79	盐酸5-氟-1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.4, 3.9, 3.8 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.7 (m, 3 H), 8.7 (s, 2 H).
80	盐酸(S)-5-氟-1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (q, J=11.5 Hz, 2 H), 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.5 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.7 (m, 3 H), 8.8 (s, 2 H).
81	盐酸4-氟-1-(3-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.2 (ddd, J=7.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 7.0 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (dt, J=6.9, 1.7 Hz, 2 H), 7.6 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H).
82	盐酸(S)-4-氟-1-(3-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.0 (dd, J=10.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.5 (m, 4 H), 7.6 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H).
83	盐酸4-氟-1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-3-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 8.8 (s, 2 H).
84	盐酸(S)-4-氟-1-(4-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.4 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 8.7 (s, 1 H).

85	盐酸(S)-4-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.7 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 4.2 (dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 6.9 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.0 (dd, J=8.4, 3.3 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (td, J=7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H).
86	盐酸5,6-二氟-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=344.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 7.9 (m, 2 H), 8.9 (br s, 2 H).
87	盐酸5,6-二氟-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 7.9 (m, 2 H), 9.0 (br s, 2 H).
88	盐酸1-(2,4-二氟苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (ddd, J=11.2, 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.7 (td, J=8.8, 6.0 Hz, 1 H), 8.7 (s, 1 H).
89	盐酸(S)-1-(2,4-二氟苯基)-4-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=362.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (t, J=12.1 Hz, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.6, 7.4 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.5 (s, 1 H).
90	盐酸1-(2,5-二氟苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.2 (dd, J=8.4, 3.5 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 8.6 (s, 1 H).
91	盐酸(S)-1-(2,5-二氟苯基)-4-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=362.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.7 (t, J=11.7 Hz, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 3.4 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 8.5 (s, 1 H).
92	盐酸(R)-1-(2,4-二氟苯基)-4-氟-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.8 (ddd, J=14.5, 7.2, 7.1 Hz, 1 H), 3.0 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 4.4 (ddd, J=17.6, 10.4, 7.0 Hz, 2 H), 6.9 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (ddd, J=11.1, 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.7 (td, J=8.9, 6.1 Hz, 1 H), 9.2 (s, 1 H).
93	盐酸(R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-氟-3-(吡咯烷-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.8 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.0 (dd, J=11.6, 7.2 Hz, 1 H), 3.2 (m, 1 H), 3.3 (m, 2 H), 4.4 (ddd, J=17.2, 10.3, 7.0 Hz, 2 H), 7.0 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.5, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.5 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 9.2 (s, 1 H).

94	盐酸(S)-1-(2,4-二氟苯基)-4-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	172-174 °C Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ ·1.0 HCl; C, 53.94; H, 4.08; N, 10.31; F, 14.03; Cl, 8.76 [α] _D ²⁴ = +1.8 degrees (MeOH, c=8.4)
95	盐酸(S)-1-(2,5-二氟苯基)-4-氟-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	190-192 °C Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ ·1.0 HCl; C, 54.04; H, 3.98; N, 10.31; F, 14.08; Cl, 8.84 [α] _D ²⁴ = +3.7 degrees (MeOH, c=8.4)
96	盐酸(±)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=362.2 Found for C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₁ ·1.0 HCl; C, 57.19; H, 4.79; N, 10.42; F, 13.95; Cl, 8.95 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 1.5 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.9 (m, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 4.3 (m, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.3 (td, J=9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 1 H), 7.7 (dd, J=9.3, 3.9 Hz, 1 H).
97	盐酸1-(3,4-二氟苯基)-5-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=348.1 Found for C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₁ ·1.1 HCl·0.35 H ₂ O; C, 54.58; H, 4.17; N, 10.51; F, 14.08; Cl, 9.15 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 7.4 (td, J=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (m, 1 H), 7.9 (dd, J=9.0, 3.9 Hz, 1 H), 9.0 (bs, 2 H).
98	马来酸(S)-(+)-4-氟-1-(2-氟苯基)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶	139-140 °C Found for C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ ; C, 57.54; H, 4.51; N, 9.04; F, 8.60 [α] _D ²⁴ = +3.2 degrees (MeOH, c = 7.6)
99	盐酸5-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1-吡啶-2-基-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=327.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (dd, J=10.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 7.2 (ddd, J=6.7, 5.6, 1.0 Hz, 1 H), 7.5 (td, J=9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.6 (dd, J=8.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.8 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 8.7 (dd, J=9.2, 4.5 Hz, 1 H), 8.8 (m, 1 H), 9.0 (m, 1 H).
100	盐酸4-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=330.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (d, J=13.7 Hz, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.8, 8.7, 3.7 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.9, 4.0 Hz, 1 H), 6.9 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.1 (dd, J=8.4, 3.1 Hz, 1 H), 7.4 (m, 2 H), 7.5 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 8.9 (s, 2 H)
101	盐酸5-氟-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	MS(APCI) M+1=328.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (dt, J=7.1, 3.5 Hz, 1 H), 7.3 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 2 H), 7.8 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.9 (s, 2 H)

102	盐酸5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=346.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.4, 8.0, 3.8 Hz, 2 H), 3.3 (dd, J=8.1, 3.9 Hz, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (dd, J=9.0, 3.4 Hz, 1 H), 7.4 (ddd, J=8.3, 5.3, 3.3 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 9.0 (s, 2 H)
103	盐酸4-氟-1-苯基-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=312.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.1 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (ddd, J=12.7, 8.7, 3.5 Hz, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (ddd, J=7.4, 4.2, 3.8 Hz, 1 H), 6.9 (dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.3 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 2 H), 8.9 (s, 2 H)
104	盐酸(S)-(-)-1-苯基-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶	MS(APCI) M+1=309 247-249 °C Found for C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O.HCl: C, 62.41; H, 5.96; N, 16.01; Cl, 10.50 [α] _D ²⁴ = -14.3 degrees (MeOH, c=5.3)
105	盐酸(S)-(+)-3-(吗啉-2-基甲氧基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶	MS(APCI) M+1=311 109-115 °C (dec) Found for C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ .HCl.0.25H ₂ O: C, 58.07; H, 5.52; N, 15.86; Cl, 10.06 [α] _D ²⁴ = +5.7 degrees (MeOH, c=7.2)
106	L-酒石酸1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=150, 311 ¹ H NMR (DMSO) δ ppm 7.7 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.47.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).
107	L-酒石酸(S)-5-氟-1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=344 181-182 °C
108	盐酸1-(2,6-二氟苯基)-5-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.3 (dd, J=9.0, 3.7 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H), 8.9 (bs, 2 H).
109	盐酸1-(2,6-二氟苯基)-4-氟-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=348.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.0 (m, 2 H), 2.3 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 5.1 (m, 1 H), 7.0 (dd, J=10.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.5 (td, J=8.2, 5.1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (ddd, J=11.8, 7.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.9 (s, 1 H).
110	盐酸(S)-1-(2,6-二氟苯基)-4-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=362.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.3 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 2.4 (m, 1 H), 2.8 (t, J=12.0 Hz, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.0 (dd, J=10.3, 7.6 Hz, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.8 (ddd, J=11.8, 7.1, 2.1 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H).
111	盐酸(S)-1-(2,6-二氟苯基)-5-氟-3-(哌啶-3-基甲氧基)-1H-吡唑	MS(APCI) M+1=362.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.9 (m, 2 H), 2.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 2 H), 3.2 (d, J=12.9 Hz, 1 H), 3.4 (dd, J=12.6, 3.0 Hz, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 7.3 (dd, J=9.2, 3.8 Hz, 1 H), 7.4 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H), 9.0 (bs, 2 H).

实施例 112 - L-酒石酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑

A. 4-甲磺酰氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

将 250 g (1.24 mole) 4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯在 2.3 L 二氯甲烷中的经搅拌溶液冷却到-10°C。在 20 分钟内以细流添加 188 g (1.86 mole) 三乙基胺。温度没有明显的变化。将所得溶液在-10°C下搅拌 30 分钟，然后在 30 分钟内滴加 172 g (1.50 mole) 甲磺酰氯。在添加期间，温度升高到 0°C。随后 18 小时，在达到 21°C 的温度下，搅拌所得的悬浮液。将混合物过滤，固体用 800 ml 乙酸乙酯洗涤。将洗涤液添加到滤液中，并将其浓缩约 2 L。将残余悬浮液用 1 L 乙酸乙酯稀释并过滤。固体用 500 ml 乙酸乙酯洗涤。将洗涤液添加到滤液中，将其通过包含 350 g 吸附剂的硅胶 (230-400 目) 板。将该板用 600 ml 乙酸乙酯洗涤。将洗涤液添加到滤液中，浓缩到约 800 mL，并用 400 ml 己烷稀释。将悬浮液在-10°C下搅拌 2 小时，并过滤。固体用乙酸乙酯: 己烷 (2: 1, 300 mL)清洗，并在负压下干燥。在 32°C下进一步真空干燥 19 小时，得到 307 g (89%) 产品。

B. 2-氨基-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-酰肼的制备

在 20 分钟内，将 845 g (5.03 mole) 97% 盐酸(2-氟-苯基)-肼在 7.6 L 乙醇中的 21-22°C 下的搅拌悬浮液以流的形式添加到 563 g (5.57 mole) 三乙基胺中。最初形成白色气体。将所得的黑色混合物在 21°C下搅拌 20 分钟，然后添加 854 g (5.03 mole) 96% 1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮。在随后的 1 小时内，将所得混合物加热回流 (78°C)。在此期间，观察到剧烈的气体释放。回流保持 2 小时，然后将悬浮液在室温下搅拌 16 小时。通过过滤收集固体，用 150 ml 乙醇清洗一次，然后用 150 ml 乙醇: 乙酸乙酯 (1 : 1)清洗一次，并在负压下干燥。在 35°C下进一步真空干燥 7 小时，得到 498 g (40%) 产品。从母液中得到第二批 51 g (4%) 材料。

C. 1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-醇的制备

将 105 g (0.429 mole) 2-氨基-苯甲酸 N'-(2-氟-苯基)-酰肼在 1250 ml 乙醇和 1250 ml 1 N 氯化氢中的搅拌悬浮液加热到 55°C。在 30 分钟内，滴加

59 g (0.858 mole) 亚硝酸钠在 200 ml 水中的溶液。在开始添加后的约 10 分钟时，固体开始分离。持续外部加热，直到反应温度达到 65°C，然后停止外部加热。在添加期间温度保持在 65-68°C，在整个添加过程的大约一半时，气体释放变得剧烈。在接近添加结束时，气体释放变缓，并且温度下降到低于 65°C。重新施加外部加热，并且将混合物在 70°C 下搅拌 3 小时。将混合物冷却到 -10°C，并过滤。固体用 50 ml 乙醇洗涤一次，然后用 100 ml 水洗涤一次，并在负压下干燥。在 35°C 下进一步真空干燥 7 小时得到 92 g (94%) 产品。

D. 4-[1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

向 173 g (0.76 mole) 1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-醇在 1.5 L N,N-二甲基甲酰胺中的在室温下的搅拌溶液中添加 371 g (1.14 mole) 碳酸铯。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时，然后添加 230 g (0.83 mole) 4-甲烷磺酰氧-哌啶-1-羧酸叔丁酯。将所得混合物在 85-90°C 下搅拌 17 小时，冷却到室温，然后真空浓缩约 1L。通过滴加 500 ml 饱和水性氯化铵，将残余物淬灭。将所得混合物在室温下搅拌 15 分钟，然后倒入 2.5 L 经搅拌的冰水中。所得混合物用 1.5 L 二氯甲烷萃取 1 次，然后用 0.75 L 二氯甲烷萃取 2 次。在这些萃取的过程中，发生一定的乳液形成。将合并的萃取物在硫酸镁上干燥，并真空浓缩成油。使用真空泵去除剩余的 N,N-二甲基甲酰胺。将残余物置于 1.2 L 醚中。将混合物在室温下搅拌 10 分钟，过滤。不溶的固体用醚清洗，将清洗液添加到滤液中。将固体在 30°C 下真空干燥 6 小时，得到 11.6 g 的回收 1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-醇。将滤液真空浓缩成 268 g (86%) 粘稠红色油状的产品。

E. 盐酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑的制备

在 30 分钟内，向 187 g (0.456 mole) 4-[1-(2-氟-苯基)-1H-吡唑-3-基氧]-哌啶-1-羧酸叔丁酯在 600 ml 乙酸乙酯中的搅拌溶液滴加 300 ml 4M 在二噁烷中的氯化氢。在添加过程中，温度从 21°C 升高到 24°C。当添加完成时，观察到气体释放，并且温度升高到 28°C。使用冷水浴将温度降低到

18°C。在搅拌大约 40 分钟之后，固体开始分离。在 18-20°C 下持续搅拌 3 小时，然后在 -10°C 下(冰-丙酮浴)搅拌 1 小时。通过过滤收集固体，用 60 ml 乙酸乙酯清洗，并在负压下干燥。在 30°C 下进一步真空干燥 16 小时得到 87.3 g (55%) 产品。将合并的滤液和洗涤液真空浓缩到接近干燥。将残余物置于 250 ml 乙酸乙酯中，并将悬浮液在 -10°C 下搅拌 2 小时。通过过滤收集固体，用 30 ml 乙酸乙酯清洗，并在负压下干燥。在 30°C 下进一步真空干燥 16 小时，得到额外的 23.2 g (15%) 产品。总收率= 110.5 g (70%)。¹H NMR (CD₃OD) δ ppm: 7.7 (d, 1 H), 7.6 (t, 1 H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.25 (m, 1 H), 7.2 (t, 1 H), 5.2 (m, 1 H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H)。

F. L-酒石酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶的制备

将 276 g (0.794 mole) 盐酸 1-(2-氟-苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 525 ml 四氢呋喃和 3.0 L 水中的混合物进行搅拌，直到大部分 (>98%) 固体溶解。将溶液与少量不溶材料过滤分离。向经搅拌的滤液缓慢添加 135 g (1.28 mole) 碳酸钠。将所得混合物剧烈搅拌 5 分钟，然后用 2 L 醚萃取 2 次，用 1 L 醚萃取 1 次。将合并的萃取物在硫酸镁上干燥，并真空浓缩至干燥。将残余的粘稠油 (236 g, 96%) 溶解在 600 ml 四氢呋喃中。将 L-酒石酸在 2.4 L 水中的溶液添加到经搅拌的四氢呋喃溶液。将所得溶液真空浓缩，以去除四氢呋喃，同时分离固体。将所得悬浮液在 5°C 下搅拌 1 小时，并过滤。固体用 30 ml 四氢呋喃清洗 1 次，然后用 100 ml 水清洗 1 次，并在负压下干燥。在 35°C 下进一步真空干燥 16 小时，得到 234.8 g (67%) 产品。从母液获得第二批 35.5 g (10%) 产品。总收率= 270.3 g (77%)。¹H NMR (DMSO) δ ppm: 7.7 (d, 1 H), 7.6 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 5.1 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.2(m, 2H), 2.0 (m, 2H)。

实施例 113. 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶的盐的合成

A. L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 65.9 mg L-酒石酸添加到 12.45 ml 甲醇中的 136.68 mg 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (透明的油)中。将混合物置于 N₂ 气流下, 直到仅仅保留约 1 ml 溶液。在此步骤期间观察到盐的沉淀。添加大约 5 ml 丙酮, 然后短暂地(~2 分钟)搅拌所得溶液。利用膜过滤器, 使用真空过滤回收白色固体。将固体在真空干燥器中在环境温度下干燥 (压力不经控制)。

B. 乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 3.145 mg 乙二磺酸添加到 0.56 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH (甲醇)中的溶液 (浓度= 10.3 mg/ml)中。将溶液在不封盖的小瓶中加热并且搅拌, 然后置于 N₂ 气流下。重复这些步骤, 直到保留大约 0.100 ml 或更少的溶液。然后添加大约 0.500 ml MTBE (甲基叔丁基醚)。观察到沉淀, 并且将悬浮液封盖, 搅拌 3 小时或更短的时间。然后将小瓶敞开, 搅拌大约 16 小时。留下干的白色固体。

C. 富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 2.162 mg 富马酸添加到 0.58 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH 中的溶液 (浓度= 10.3 mg/ml)中。将溶液在不封盖的小瓶中加热并且搅拌, 然后置于 N₂ 气流下。重复这些步骤, 直到保留大约 0.100 ml 或更少的溶液。然后添加大约 0.500 ml MTBE。观察到沉淀, 并且将悬浮液封盖, 搅拌 3 小时或更短的时间。然后将小瓶敞开, 搅拌大约 16 小时。留下干的白色固体。

D. 氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 4.840 mg 浓氢溴酸添加到 0.89 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH 中的溶液 (浓度 = 10.3 mg/ml)中。将溶液置于 N₂ 气流下, 直到没有溶剂残留。然后添加大约 0.5 ml MTBE, 将样品保持敞开并搅拌整夜。在回收时留下白色固体。

E. 半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 9.94 mg L-酒石酸添加到 4 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH 中的溶液 (浓度 = 10.3 mg/ml) 中。将溶液置于 N₂ 气流下, 直到保留大约 0.2 ml 溶液。然后添加大约 0.75 ml IPA (异丙醇), 并使溶液返回到前述的气体流, 保持不到 1 分钟的时间。观察到沉淀, 并将悬浮液封盖。将悬浮液搅拌整夜, 溶液变为凝胶。添加大约 3 ml 丙酮, 并且观察到沉淀。利用真空过滤在膜过滤器上回收固体。

F. L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 2.383 mg L-苹果酸添加到 0.55 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH 中的溶液 (浓度 = 10.3 mg/ml) 中。将溶液在不封盖的小瓶中加热并且搅拌, 然后置于 N₂ 气流下。重复这些步骤, 直到保留大约 0.100 ml 或更少的溶液。然后添加大约 0.500 ml MTBE。观察到沉淀, 并且将悬浮液封盖, 搅拌 3 小时或更短的时间。观察到球形凝胶, 没有看到固体。然后将小瓶敞开, 搅拌大约 16 小时。留下干的白色固体。随后的在更大规模上对该过程的重复的尝试没有产生固体材料。

G. 磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 2.09 mg 浓磷酸添加到 0.58 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH 中的溶液 (浓度 = 10.3 mg/ml) 中。将溶液在不封盖的小瓶中加热并且搅拌, 然后置于 N₂ 气流下。重复这些步骤, 直到保留大约 0.100 ml 或更少的溶液。然后添加大约 0.500 ml MTBE。观察到沉淀, 并且将悬浮液封盖, 搅拌 3 小时或更短的时间。然后将小瓶敞开, 搅拌大约 16 小时。留下干的白色固体。

H. 硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

将 1.9 mg 浓硫酸添加到 0.58 ml 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶在 MeOH 中的溶液 (浓度 = 10.3 mg/ml) 中。将溶液在不封盖的小瓶中加热并且搅拌, 然后置于 N₂ 气流下。重复这些步骤, 直到保留大约 0.100 ml 或更少的溶液。然后添加大约 0.500 ml MTBE。观察到沉淀, 并且将悬

浮液封盖，搅拌 3 小时或更短的时间。然后将小瓶敞开，搅拌大约 16 小时。留下干的白色固体。

I.

类似于前述的方法，将柠檬酸、苯甲酸、樟脑磺酸、和甲磺酸的试样添加到等摩尔的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶试样中。利用这些条件没有产生固体。

实施例 114. 粉末 X-射线衍射 (PXRD)

利用具有 GADDS (General Area Diffraction Detector System) C2 系统 (带有一个 Goebel 镜配置) 的 Bruker D8 X-射线粉末衍射仪，测定出来自实施例 114 的数种 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶盐的实验粉末 X-射线衍射谱。利用在 15.0 cm 处的探测器进行扫描。 θ_1 ，或准直器，处于 7° ； θ_2 ，或探测器，处于 17° 。扫描轴为 $2-\omega$ ，宽度为 3° 。在每次扫描结束时， θ_1 处于 10° ，并且 θ_2 处于 14° 。在 40 kV 和 40 mA 下，利用 $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5419$ 埃) 辐射，对样品进行 60 秒操作。从 6.4° 到 $41^\circ 2\theta$ 对扫描进行积分。样品置于 ASC-6 样品夹具 (购自 Gem Dugout (State College, PA)) 中进行操作。将样品放置于样品夹具的中间的腔中，并且用刮铲刮平，以与夹具的表面平齐。所有分析在室温下 (通常 20°C - 30°C) 进行。扫描利用带有 Eva version 9.0.0.2 的 DiffracPlus 软件 (release 2003) 进行评价。PXRD 谱报道于图 1-8 中: L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 1); 乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 2); 富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 3); 氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 4); 半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 5); L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 6); 磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 7); 以及硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶 (图 8)。

角度 (2θ) 值和强度值 (相对于最高峰的值的百分比) 的总结被报道于下面的表 1-8 中。

表 1 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
37.8°	16.7	17.9°	22.2
33.8°	17.5	23.8°	22.6
16.8°	17.5	20.1°	23.4
11.9°	17.6	26.0°	27.6
13.2°	18.5	23.2°	28.6
29.0°	18.9	29.6°	30
19.5°	20.9	21.4°	30.5
27.6°	21	22.0°	37.3
31.9°	21.1	20.9°	49.4
25.5°	21.7	18.6°	100

表 2 乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
33.0°	26.8	19.0°	56.2
15.7°	27.3	25.5°	57.9
12.4°	27.4	24.1°	58.2
14.1°	34.1	11.6°	79.5
28.2°	35	22.5°	94.8
30.1°	39	20.0°	97.5
17.3°	46.4	21.2°	100
27.1°	46.7		

表 3 富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
12.7°	22	15.9°	36.3
31.5°	24.6	29.5°	45.8
11.7°	25.3	28.4°	50.4
27.8°	29.6	25.3°	52.2
22.4°	31	18.1°	67.9
26.6°	31	24.6°	70.6
20.9°	35.1	20.1°	85.8
17.2°	36.1	23.2°	100

表 4 氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
18.0°	20.5	25.6°	37.9
21.6°	20.5	12.6°	38.1
38.0°	22.2	29.3°	44.3
15.4°	23.8	20.1°	57.7
14.1°	25	24.0°	67.9
30.4°	25.8	23.8°	70.3
26.3°	28.1	16.8°	71.2
33.5°	32	25.1°	92.7
28.0°	34.9	20.9°	100

表 5 半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
10.3°	24.9	24.7°	15.7
14.9°	51.3	25.6°	14.4
15.7°	10.2	27.7°	8.6
17.0°	23.8	29.8°	16.7
19.0°	100	32.6°	9.9
20.5°	20.3	34.5°	15.2
21.6°	58.9	36.2°	12.5
22.7°	20.7	39.2°	8.7
23.9°	32.7		

表 6 L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
36.8°	16.9	27.3°	28.9
24.5°	17.7	14.7°	34.7
26.3°	20.7	20.9°	34.8
28.7°	20.8	11.4°	36.1
12.2°	21.5	19.2°	39.9
25.2°	22.3	16.7°	50.1
23.1°	23	21.9°	51.3
18.2°	24.5	21.5°	51.5
30.4°	25.1	20.1°	100

表 7 磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
12.1°	20.2	15.6°	34.9
34.7°	20.3	26.9°	43.1
14.0°	20.7	22.8°	46.5
30.9°	21	20.0°	48.1
25.6°	22.2	27.3°	49.3
29.3°	23.5	17.9°	56.3
33.4°	28	21.2°	72.5
16.9°	32.1	24.3°	74.2
20.6°	34.6	23.2°	100

表 8 硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
26.7°	14.8	15.0°	32.6
27.6°	16	20.0°	35.7
17.2°	19.3	18.3°	37.9
21.4°	20.6	23.0°	44.1
25.4°	21.5	24.3°	44.5
29.7°	24.4	20.2°	49.8
16.4°	27.9	12.1°	100

实施例 115. 差示扫描量热 (DSC)

在 TA Instruments DSC Q1000 V8.1 Build 261 (TA Instruments, New Castle, DE) 上对实施例 113 的 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡唑的 L-酒石酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、半 L-酒石酸盐、L-苹果酸盐、磷酸盐、和硫酸盐进行差示扫描量热 (DSC)。通过称重 2-4 mg 样品至随后用穿孔的铝盖封盖的铝盘中 (TA Instruments' 零件号 900786.901 (底盘) 和 900779.901 (顶盖))，来制备样品。数据用 Universal Analysis 2000 for Windows 95/98/2000/NT/Me/XP version 3.8B, Build 3.8.019 进行分析。

除了 L-酒石酸盐，所有实验的升温速率都相同。实验在环境温度下开

始，在氮气气流下(流率为 50 ml/min)下以 20°C/分钟加热样品。L-酒石酸盐以 10°C/分钟被加热。

乙二磺酸盐、氢溴酸盐、半 L-酒石酸盐和硫酸盐被加热到 350°C。富马酸盐、L-苹果酸盐和磷酸盐被加热到 250°C。L-酒石酸盐被加热到 300°C。盐的熔点起始点(°C)报道于表 9 中:

表 9

名称	熔点起始点(°C)
L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	199.98°C
乙二磺酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	不确定
富马酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	185.68°C
氢溴酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	134.46°C
半 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	178.74°C
L-苹果酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	145.55°C
磷酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	192.97°C
硫酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶	不确定

实施例 116. L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶的单晶 X-射线数据和计算 PXRD

由实施例 113 中如上所述合成的材料解析 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶的单晶结构。在室温下利用 APEX (Bruker-AXS) 衍射仪收集数据。利用正交晶系空间群 $P2_1$ (其中, $Z=4$ ($a = 9.585(3)$)埃, $b = 14.978(5)$)埃, $c = 14.952(5)$)埃), 对结构进行解析。结构解在非对称单元上包含两个游离形式的 L-酒石酸反离子对。用实验方式找到位于杂原子上的氢原子, 剩余的氢原子被置于计算位置。晶体结构显示, 每一个 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶具有一个 L-酒石酸反离子。

晶体结构(没有示出)与分子式 L-酒石酸 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶一致。最终的模型被精细化到 1.009 的吻合度 ($R_1=0.0481$ ($I > 2\sigma(I)$), $wR_2=0.0863$ ($I > 2\sigma(I)$))。由 L-酒石酸反离子的已知的立

体化学确定 1-(2-氟苯基)-3-(哌啶-4-基氧)-1H-吡啶的立体化学。利用 Reitveld 精细化, 由 Material Studios 软件包获得计算的 PXRD 图线(图 16)。来自计算谱图的角度 (2θ) 值和强度值 (相对于最高峰的值) 的百分比) 的总结被报道于下面的表 10 中。

表 10

角度 (2θ)	强度 %	角度 (2θ)	强度 %
20.1°	16.0	20.7°	21.1
21.2°	16.5	23.4°	21.3
29.7°	17.1	20.9°	31.9
21.4°	19.2	13.2°	32.7
17.9°	20.0	11.8°	66.1
22.1°	20.7	18.7°	100.0

生物学实施例 1

hNET 受体结合:

制备用人类降肾上腺素转运蛋白 cDNA 转染的 HEK-293 细胞的细胞糊。将细胞糊再悬浮于 400 到 700 ml 的 Krebs-HEPES 分析缓冲液(25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 1.3 mM CaCl₂ 和 11 mM 葡萄糖, pH 7.4)中, 同时用 Polytron 均化器在第 7 档处理 30 秒。将膜试样 (5 mg/ml 蛋白质) 存储在液氮中, 直到使用。

结合试验分析物被放置在 Beckman 深孔聚丙烯板中, 其中 250 μ l 的总体积包含: 测试化合物(10^{-5} M 到 10^{-12} M), 细胞膜, 和 50 pM [¹²⁵I]-RTI-55 (Perkin Elmer, NEX-272; 比活性 2200 Ci/mmol)。在温和搅拌下将反应在室温下温育 90 分钟, 并且利用 Brandel 96-孔板收集器, 通过经由 Whatman GF/C 过滤板的过滤, 来终止反应。将闪烁流体(100 μ l)添加到每一个孔, 并且利用 Wallac Trilux Beta Plate 计数器测定被结合的 [¹²⁵I]-RTI-55。对测试化合物的操作重复两次, 并且特异性结合被定义为在存在和不存在 10 μ M 地昔帕明(desipramine)的情况下的结合之间的差。

Excel 和 GraphPad Prism 软件被用于数据计算和分析。利用 Cheng-Prusoff 方程, 将 IC_{50} 值转换为 K_i 值。对于 hNET 的 K_i 值 (nM) 被报道于下面的表 11 中。

hSERT 受体结合

制备用 5-羟色胺转运蛋白 cDNA 转染的 HEK-293 细胞的细胞糊。将细胞糊再悬浮于 400 到 700 ml 的 Krebs-HEPES 分析缓冲液(25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.3 mM $CaCl_2$ 和 11 mM 葡萄糖, pH 7.4)中, 同时用 Polytron 均化器在第 7 档处理 30 秒。将膜试样 (5 mg/ml 蛋白质) 存储在液氮中, 直到使用。

分析物被放置在用 0.1 % PEI 预先涂层的 FlashPlates 中, 其中 250 μ l 的总体积包含: 测试化合物($10^{-5}M$ 到 $10^{-12}M$), 细胞膜, 和 50 pM [^{125}I]-RTI-55 (Perkin Elmer, NEX-272; 比活性 2200 Ci/mmol)。在温和搅拌下将反应在室温下温育 90 分钟, 并且通过去除分析物体积来终止反应。将板盖住, 利用 Wallac Trilux Beta Plate 计数器测定被结合的 [^{125}I]-RTI-55。对测试化合物的操作重复两次, 并且特异性结合被定义为在存在和不存在 10 μ M 西酞普兰(citalopram)的情况下的结合之间的差。

Excel 和 GraphPad Prism 软件被用于数据计算和分析。利用 Cheng-Prusoff 方程, 将 IC_{50} 值转换为 K_i 值。对于 hSERT 的 K_i 值 (nM) 被报道于下面的表 11 中。

表 11

Ex. #	NET K _i	SERT K _i	Ex. #	NET K _i	SERT K _i	Ex. #	NET K _i	SERT K _i
1	3.14	51.11	29	4055.00	342.30	57	18.13	52.19
2	9.28	1622.00	30	4.44	64.64	58	55.98	133.60
3	3.40	831.50	31	6.58	133.50	59	69.14	32.72
4	3.00	270.33	32	3.41	33.56	60	221.00	76.75
5	84.00	1607.00	33	19.16	197.90	61	20.43	21.67
6	1.65	191.50	34	30.02	80.95	62	495.00	313.80
7	5.30	54.72	35	24.04	82.60	63	39.54	19.42
8	5.19	39.03	36	5.16	82.72	64	512.40	271.90
9	5.63	81.57	37	6.05	104.80	65	4327.00	81.22
10	14.30	36.09	38	6.09	199.40	66	16.93	120.50
11	13.96	279.00	39	9.57	34.35	67	19.72	190.50
12	12.50	1010.00	40	5.02	30.75	68	219.50	359.30
13	131.00	5289.00	41	299.00	79.66	69	98.03	339.40
14	13.05	100.37	42	25.86	80.99	70	33.58	199.50
15	329.00	1458.50	43	17.92	137.60	71	95.50	20.51
16	21.50	224.00	44	100.00	365.00	72	27.38	9.76
17	150.50	28.00	45	3.20	47.50	73	29.34	303.80
18	95.50	121.00	46	5.70	413.00	74	60.50	791.70
19	5.43	486.00	47	13.00	47.00	75	36.39	39.77
20	20.17	122.32	48	10.20	297.50	76	40.36	157.80
21	12.50	1120.50	49	98.50	20.50	77	24.81	49.55
22	25.69	68.22	50	5.20	1141.50	78	10.16	39.92
23	11.48	1526.75	51	11.86	53.74	79	32.81	23.72
24	9.65	5427.33	52	35.69	45.35	80	15.04	23.88
25	3.20	670.50	53	54.09	145.70	81	49.80	448.70
26	6.90	346.00	54	274.10	28.46	82	23.23	635.40
27	6.34	42.29	55	71.17	125.60	83	49.26	191.40
28	5.10	640.00	56	6.13	9.99	84	38.13	486.80

Ex. #	NET K _i	SERT K _i	Ex. #	NET K _i	SERT K _i	Ex. #	NET K _i	SERT K _i
85	12.50	1007.00	96	49.53	172.30	107		
86	113.90	100.90	97	28.51	39.52	108	5.72	42.97
87	197.30	56.98	98	27.33	3856.50	109	46.17	279.00
88	16.26	88.08	99	319.20	258.70	110	16.33	422.50
89	22.43	402.80	100	4.63	101.50			
90	10.16	142.10	101	607.00	304.00			
91	7.88	610.20	102	71.54	129.30			
92	28.47	126.30	103	34.15	292.80			
93	16.35	224.50	104	89.00	1579.50			
94	40.25	2848.75	105	294.25	4239.75			
95	5.47	3465.67	106					

生物学实施例 2

可以分析本发明的化合物的缓解大鼠模型中的由辣椒素介导的机械性痛性感觉异常 (例如, Sluka (2002) *J of Neuroscience*, 22(13): 5687-5693)。例如, 由辣椒素介导的机械性痛性感觉异常的大鼠模型按如下进行:

在第 0 天, 将处于黑暗周期中的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (~150 g) 置于悬挂的具有缆线底部的笼中, 并允许其在黑暗安静的房间中适应 0.5 小时。采用 Dixon 上下法 (Dixon up and down method), 通过 Von Frey Hair 评估, 对左后爪测定第 0 天爪回缩阈值 (PWT)。在评估之后, 对右后爪的跖肌注射 100 μ l 辣椒碱 (0.25% 浓度, 处于 10% 乙醇, 10% Tween 80 的无菌盐水溶液中)。在第 6 天, 对于每一个动物测定左后爪 (与注射位置的对侧) 的 PWT。从第 6 天开始具有 PWT < 11.7 g 的预读值的动物被认为是痛性感觉异常应答者, 并且被重新分组, 使得每个笼具有相似的平均 PWT 值。

皮下给药

在第 7 天, 对应答者皮下给药 30 mg 的实施例 7 的化合物/kg 体重、

10 mg 实施例 48 的化合物/kg 体重、或单独的载剂。载剂是含有 2% Cremophor® EL 的磷酸盐缓冲的盐水 (BASF)。

被给药实施例 7 的动物

对于给药了实施例 7 的化合物动物，在研究者不知服药方案的情况下，在单次给药 2 小时之后，测定对侧的 PWT 值。

对于每一个动物，将对于 10 mg/kg 剂量的 2 小时 PWT 值减去第 6 天的 PWT 值，得到 Δ PWT 值，其代表由于 1 小时药物治疗导致的 PWT 改变。此外，将第 0 天的 PWT 减去第 6 天的 PWT，得到每一个动物具有的痛性感觉异常基线窗口。为了确定针对载体对照实验归一化的每一个动物的痛性感觉异常抑制百分比 (%)，使用如下公式：

$\% \text{痛性感觉异常抑制} = 100 \times (\Delta \text{PWT}(\text{药物}) - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂})) / (\text{基线} - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂}))$ 。

痛性感觉异常值的平均抑制百分比 (对于 8 个被分析的动物) 示于表 12 中。在痛性感觉异常分析中表现出大于 30% 的抑制的化合物被认为是活性的。

被给药实施例 48 的动物

对于给药了实施例 48 的化合物动物，在研究者不知服药方案的情况下，在单次给药 1 小时之后，测定对侧的 PWT 值。

对于每一个动物，将对于 10 mg/kg 剂量的 1 小时 PWT 值减去第 6 天的 PWT 值，得到 Δ PWT 值，其代表由于 1 小时药物治疗导致的 PWT 改变。此外，将第 0 天的 PWT 减去第 6 天的 PWT，得到每一个动物具有的痛性感觉异常基线窗口。为了确定针对载体对照实验归一化的每一个动物的痛性感觉异常抑制百分比 (%)，使用如下公式：

$\% \text{痛性感觉异常抑制} = 100 \times (\Delta \text{PWT}(\text{药物}) - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂})) / (\text{基线} - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂}))$ 。

痛性感觉异常值的平均抑制百分比 (对于 8 个被分析的动物) \pm 平均标准误差 (SEM) 被示于表 12 中。在痛性感觉异常分析中表现出大于 30

%的抑制的化合物被认为是活性的。

表 12

EX. #	剂量(mg 化合物/kg 体重)	痛性感觉异常抑制%±SEM
7	30 mg/kg	71.5 ± 4.6
48	10 mg/kg	74.9 ± 14.8

口服给药

在第 7 天，对应答者口服给药 10 mg 化合物/kg 体重，或者给药单独的载剂。载剂是含有 0.5% HPMC (羟基-丙基甲基纤维素)和 0.2% TWEEN™ 80 的经磷酸盐缓冲的盐水。测试化合物被配制在载剂中，用于给药。在研究者不知服药方案的情况下，在单次给药 2 小时之后，测定对侧的 PWT 值。

对于每一个动物，将 2 小时 PWT 值减去第 6 天的 PWT 值，得到 Δ PWT 值，其代表由于 2 小时药物治疗导致的 PWT 改变。此外，将第 0 天的 PWT 减去第 6 天的 PWT，得到每一个动物具有的痛性感觉异常基线窗口。为了确定针对载体对照实验归一化的每一个动物的痛性感觉异常抑制百分比(%)，使用如下公式：

$$\% \text{痛性感觉异常抑制} = 100 \times (\Delta \text{PWT}(\text{药物}) - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂})) / (\text{基线} - \text{平均} \Delta \text{PWT}(\text{载剂}))。$$

痛性感觉异常值的平均抑制百分比(对于 8 个被分析的动物)±平均标准误差(SEM)被示于表 13 中。在痛性感觉异常分析中表现出大于 30 %的抑制的化合物被认为是活性的。

表 13

EX. #	痛性感觉异常抑制%±SEM
1	67.7 ± 8.3
7	12.2 ± 8.3
8	11.5 ± 9.0

9	34.1 ± 8.7
14	30.8 ± 9.7
20	27.5 ± 10.4
20	41.1 ± 9.1
20	27.3 ± 6.3
27	27.0 ± 3.0
30	68.0 ± 13
30	67.7 ± 13.5
31	47.0 ± 13.0
31	46.7 ± 13.2
32	60.7 ± 15.1
42	31.7 ± 9.9
43	55.4 ± 16.7
45	46.2 ± 10.7
51	26.0 ± 7.0
56	11.0 ± 10.0
57	26.0 ± 23.0
57	25.7 ± 22.8
100	8.7 ± 9.2

应该理解，本文所描述的实施例和实施方式仅仅是为了说明的目的，本领域技术人员将得到根据其的各种修改和改变的启示，并且所述各种修改和改变将被包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围中。在本文中引用的所有出版物、专利和专利申请出于各种目的通过引用被包括于此。

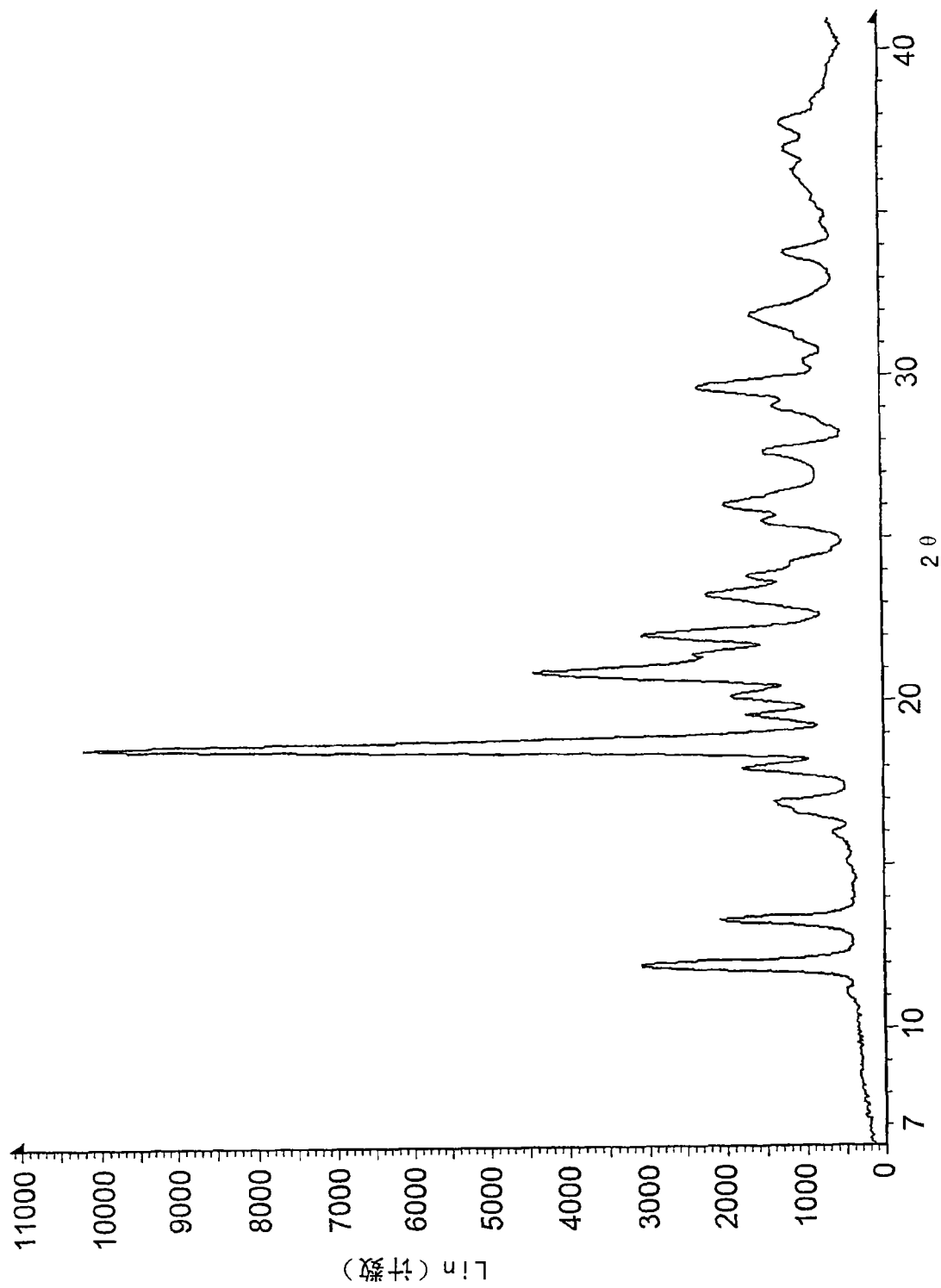


图1

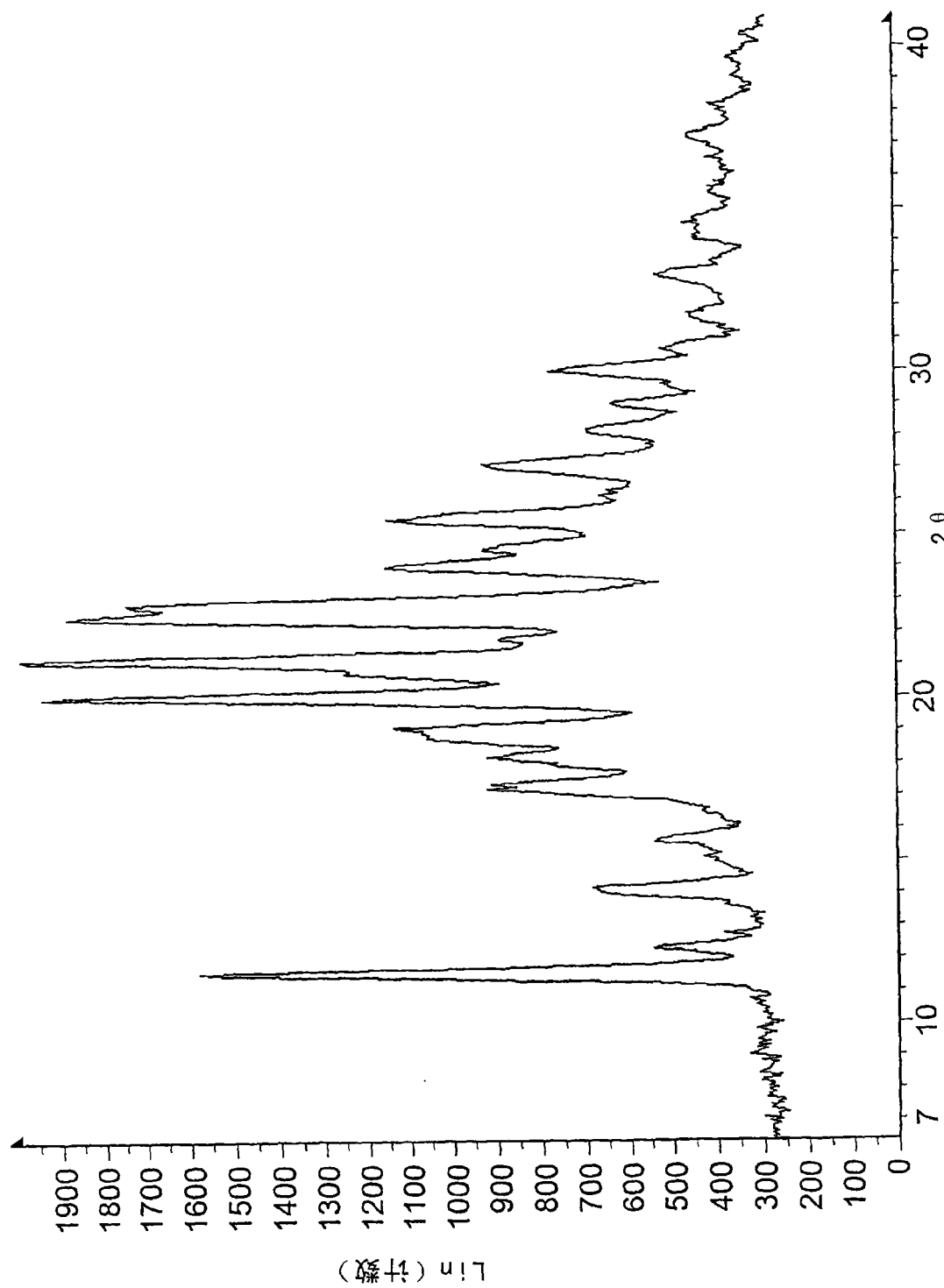


图2

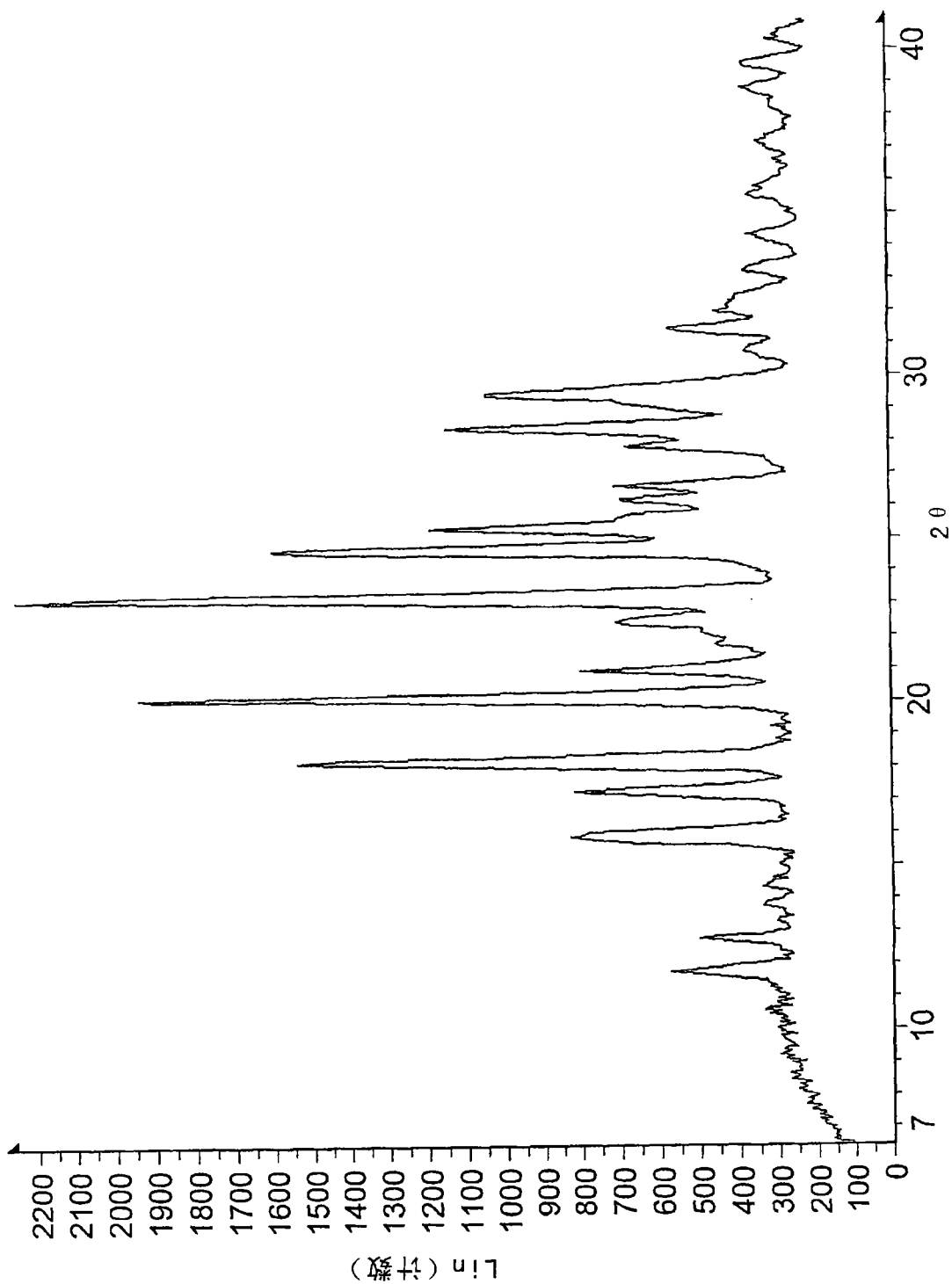


图 3

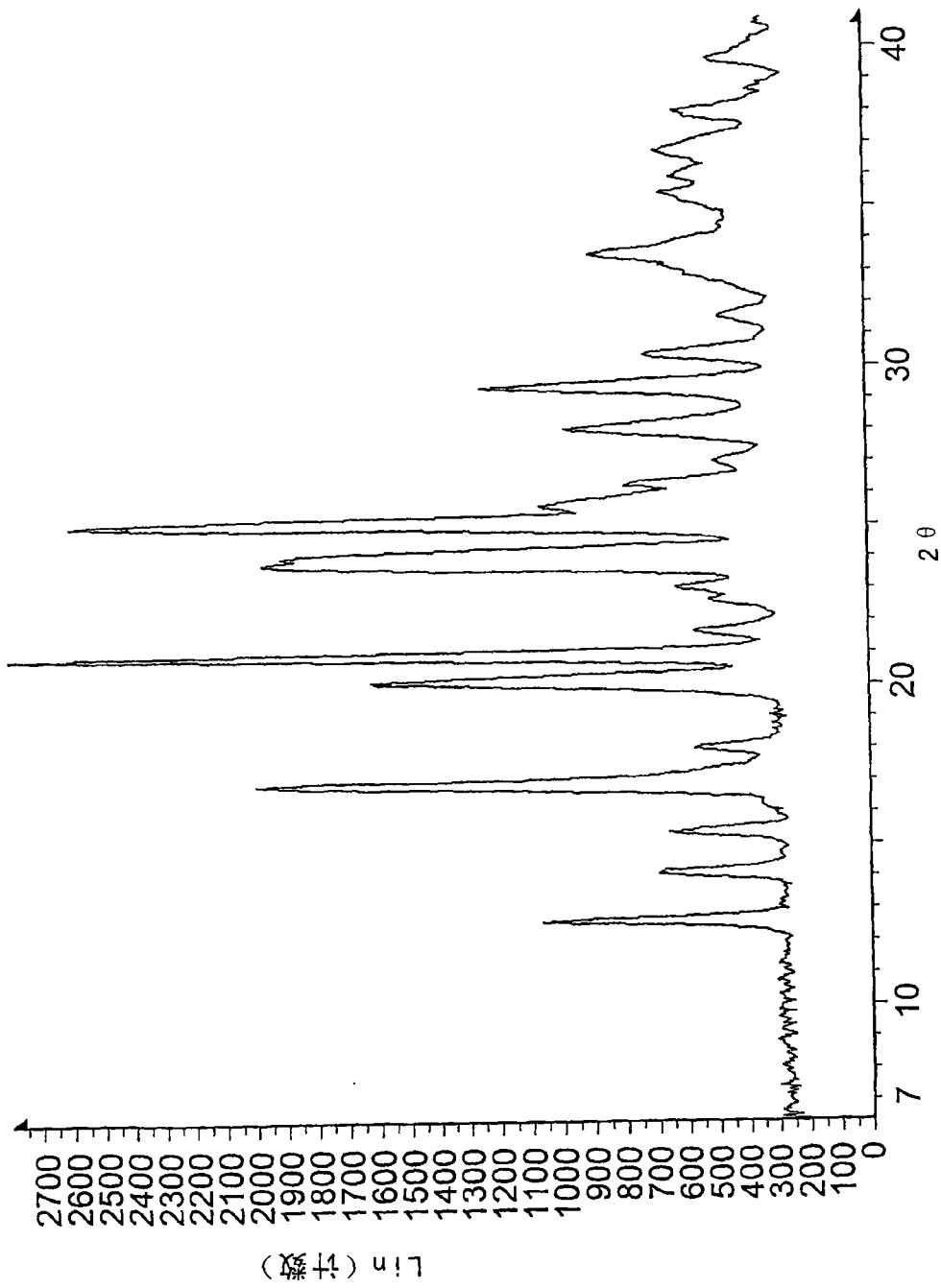


图4

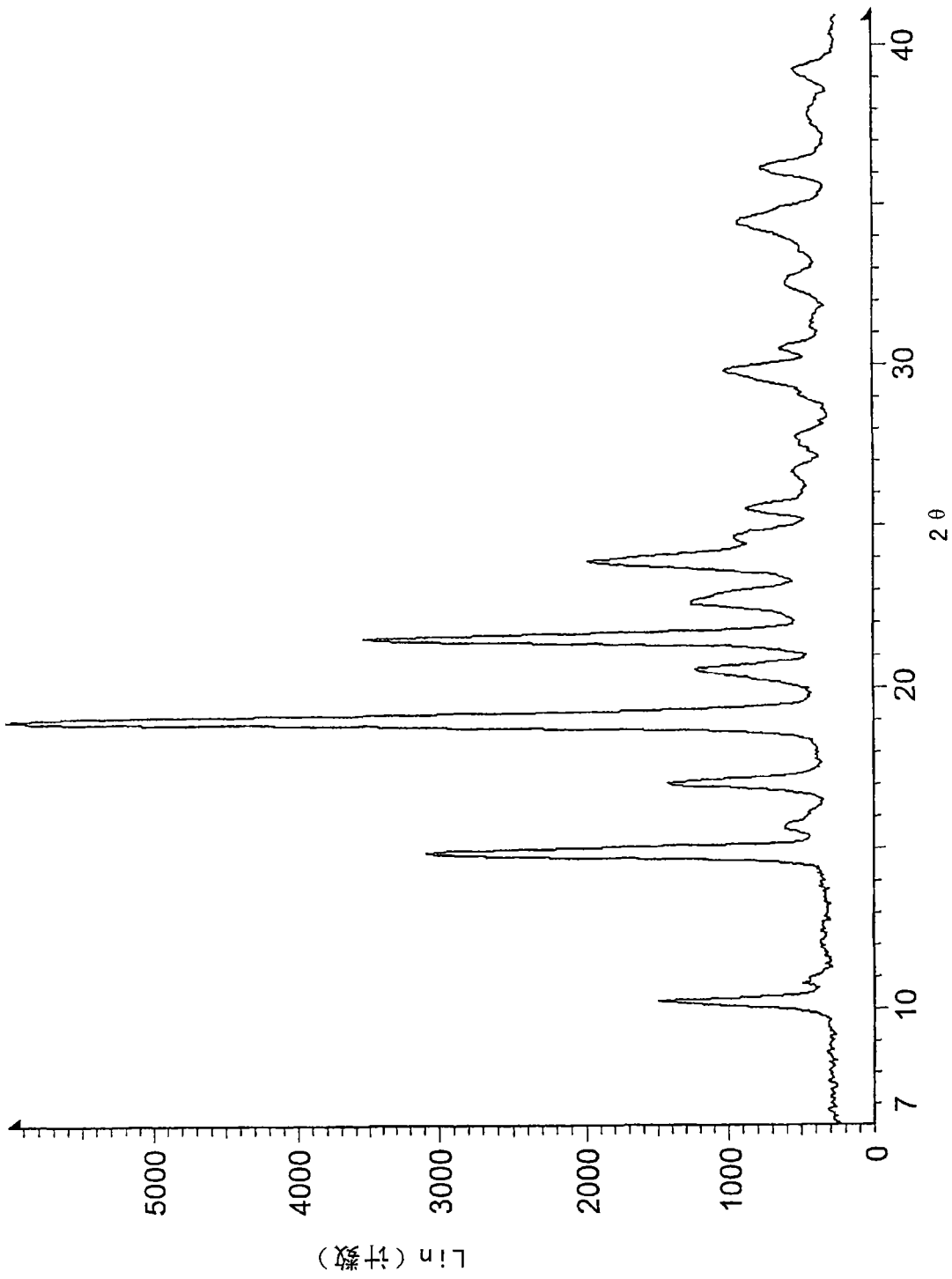


图5

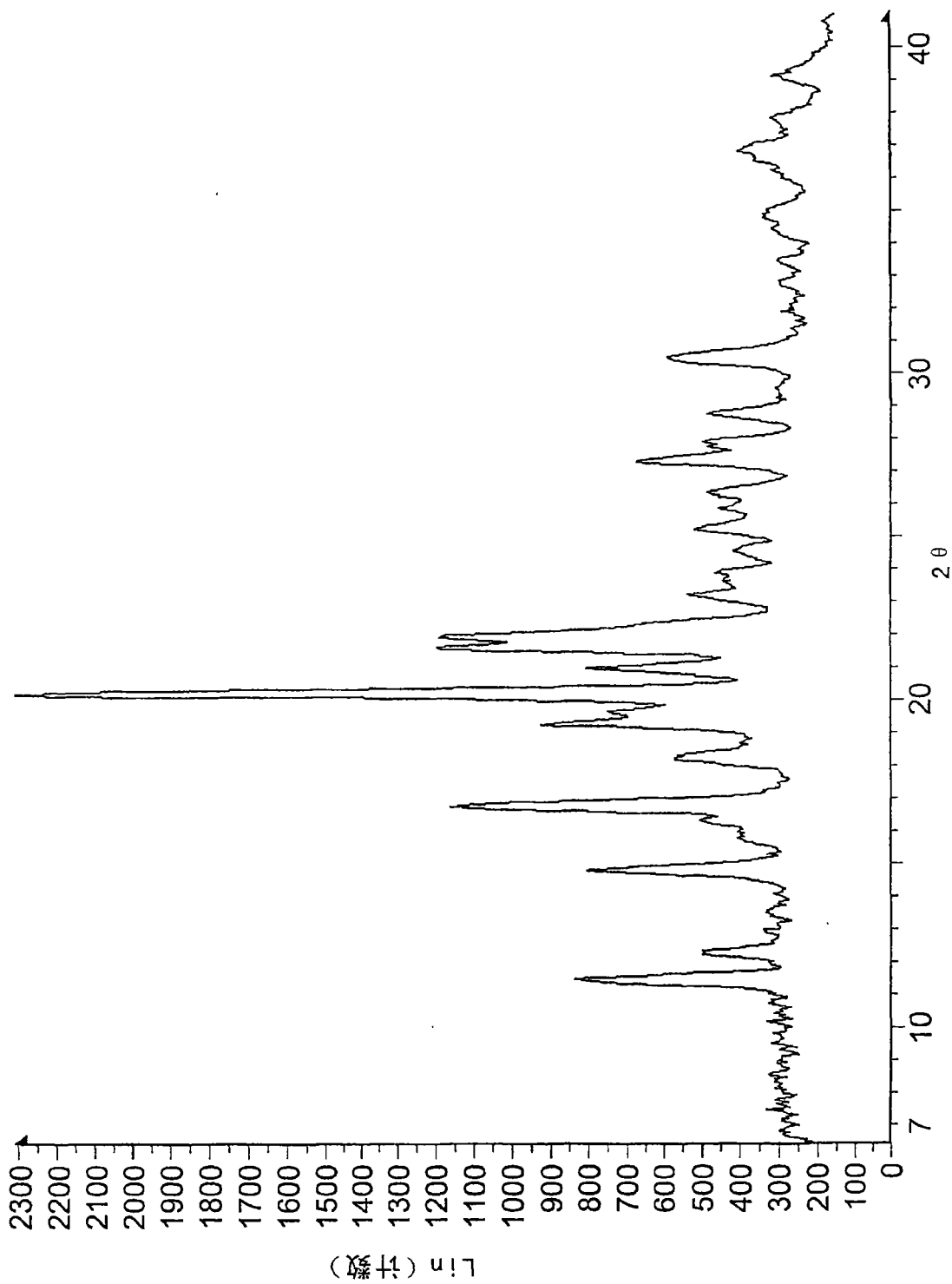


图6

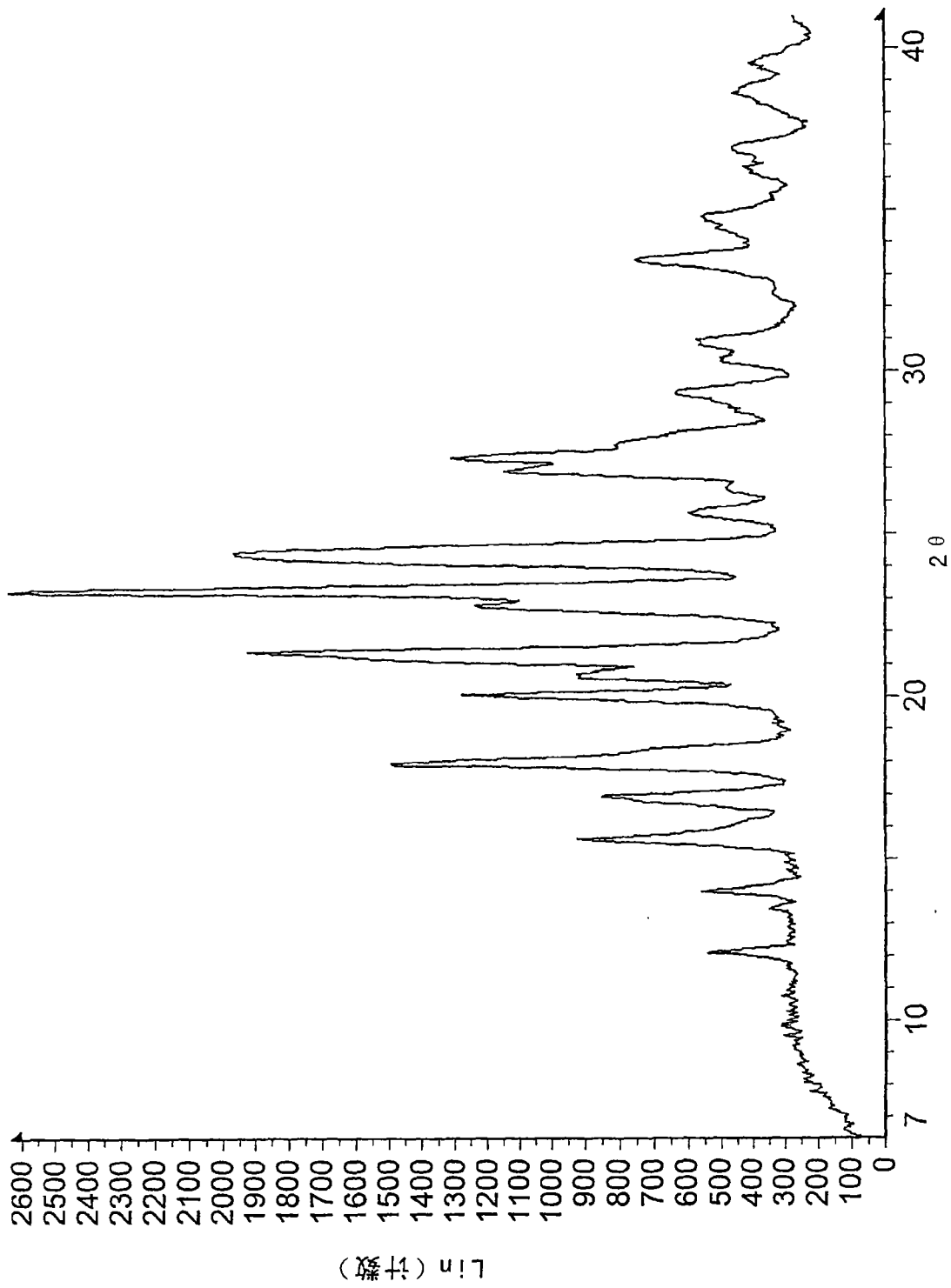


图7

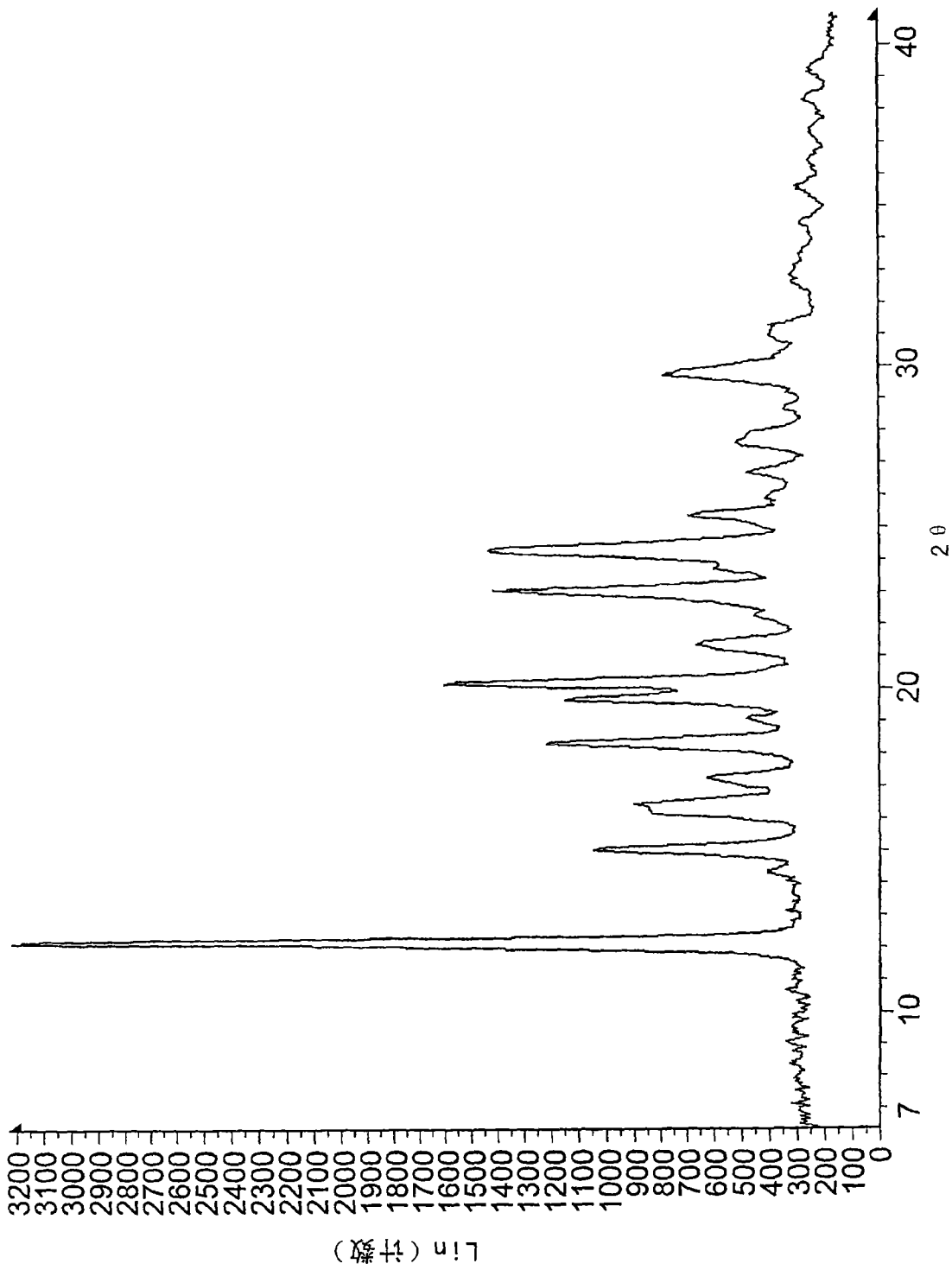


图8

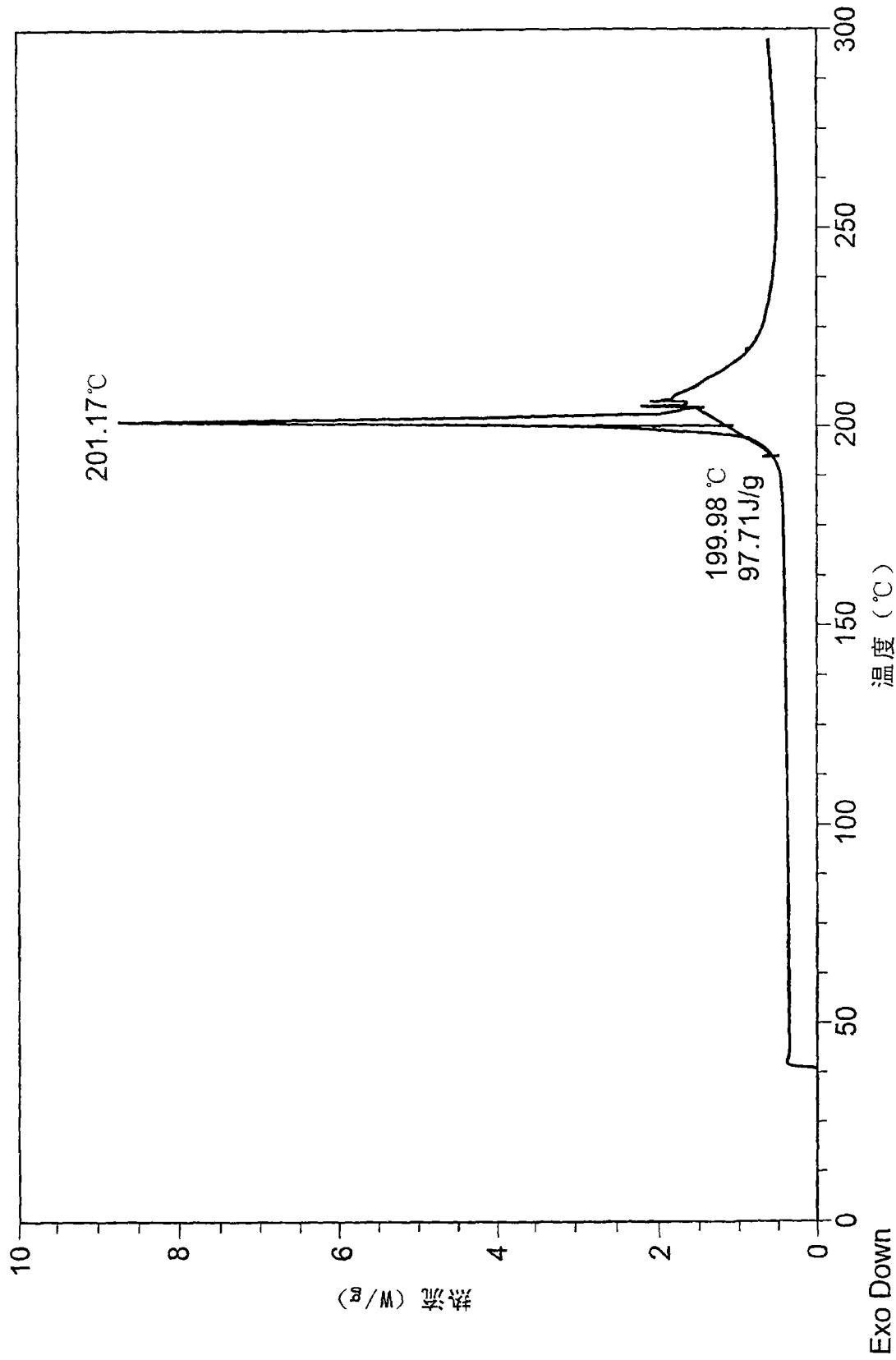


图9

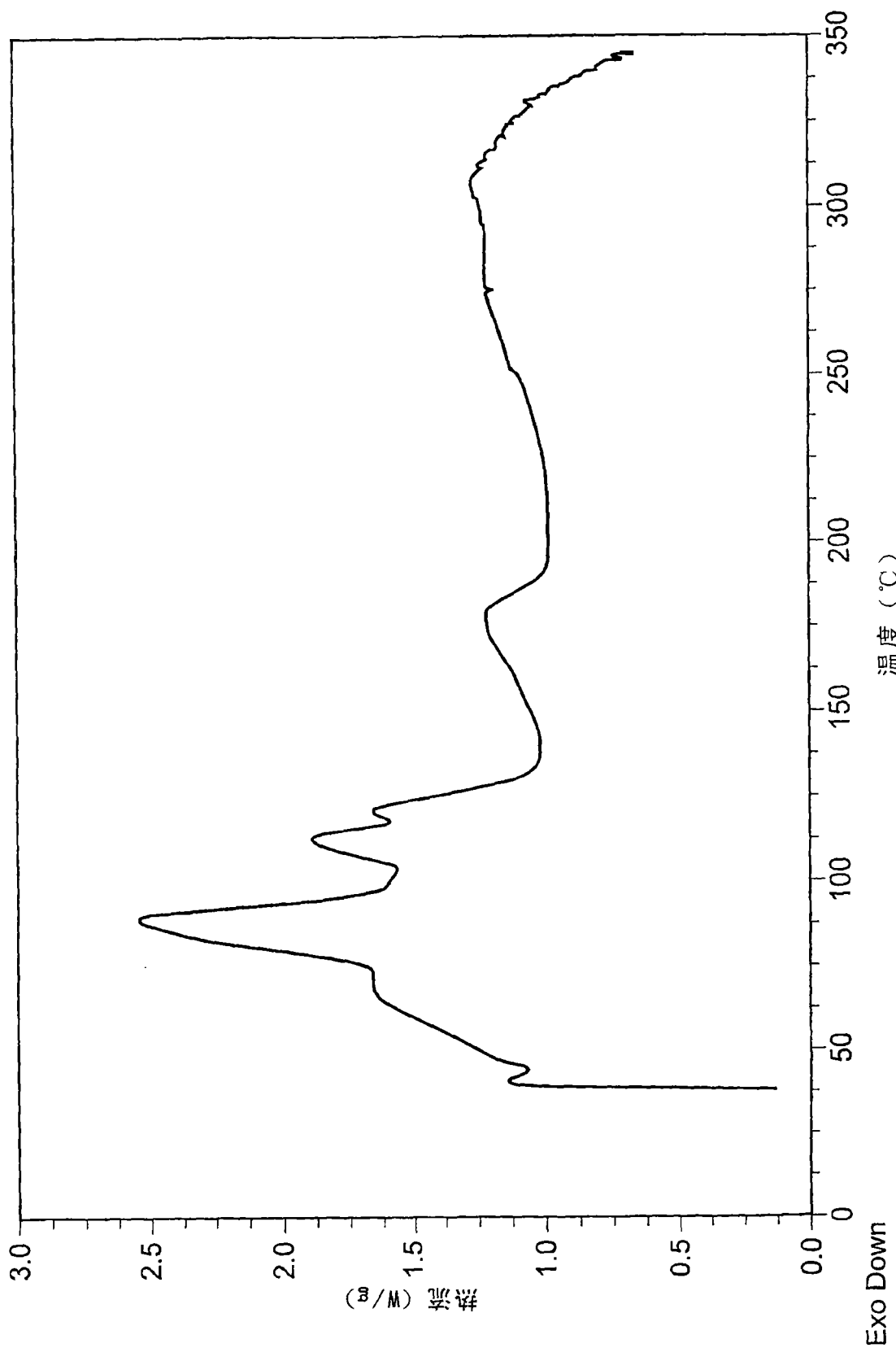


图10

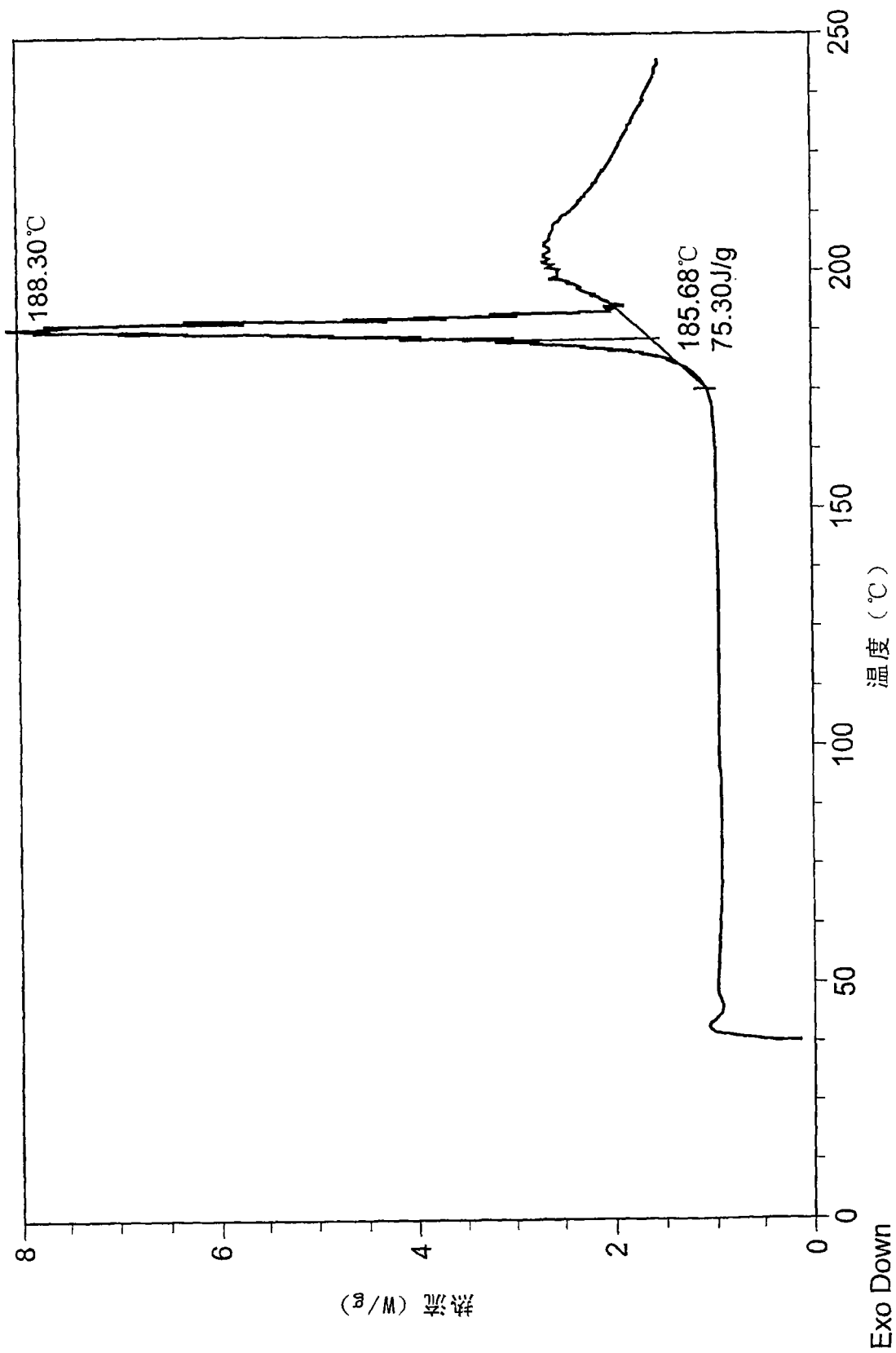


图11

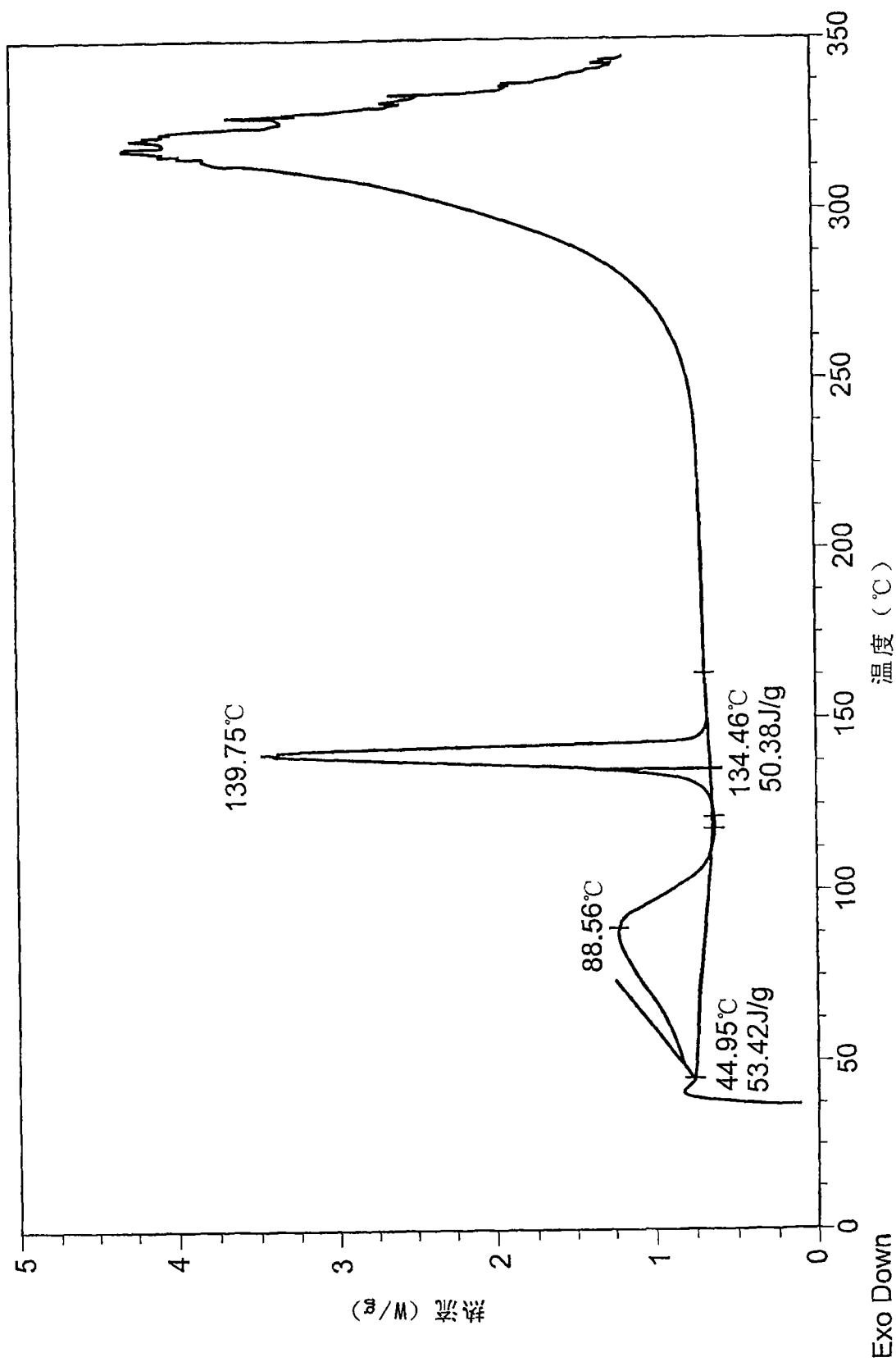


图12

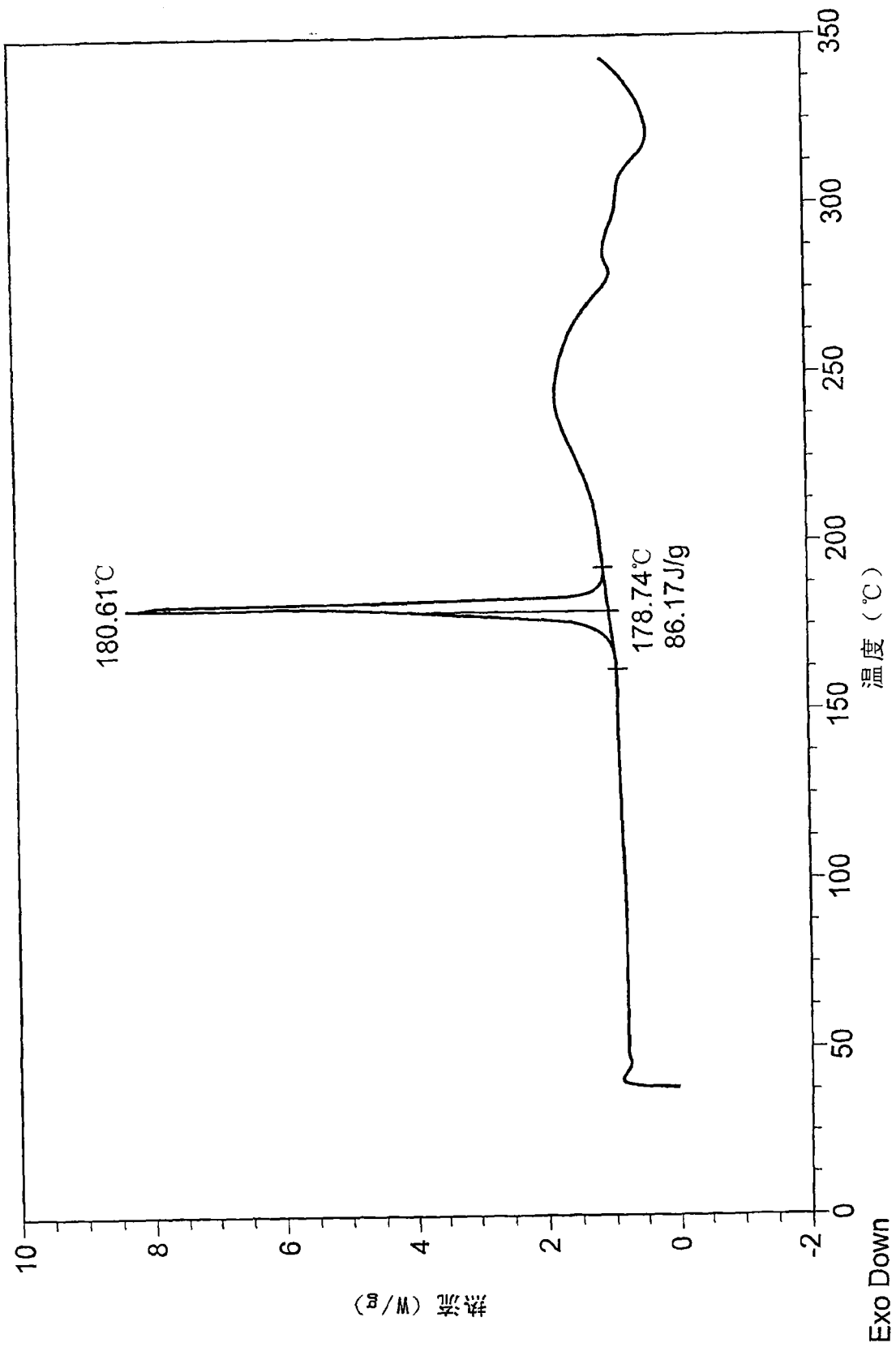


图13

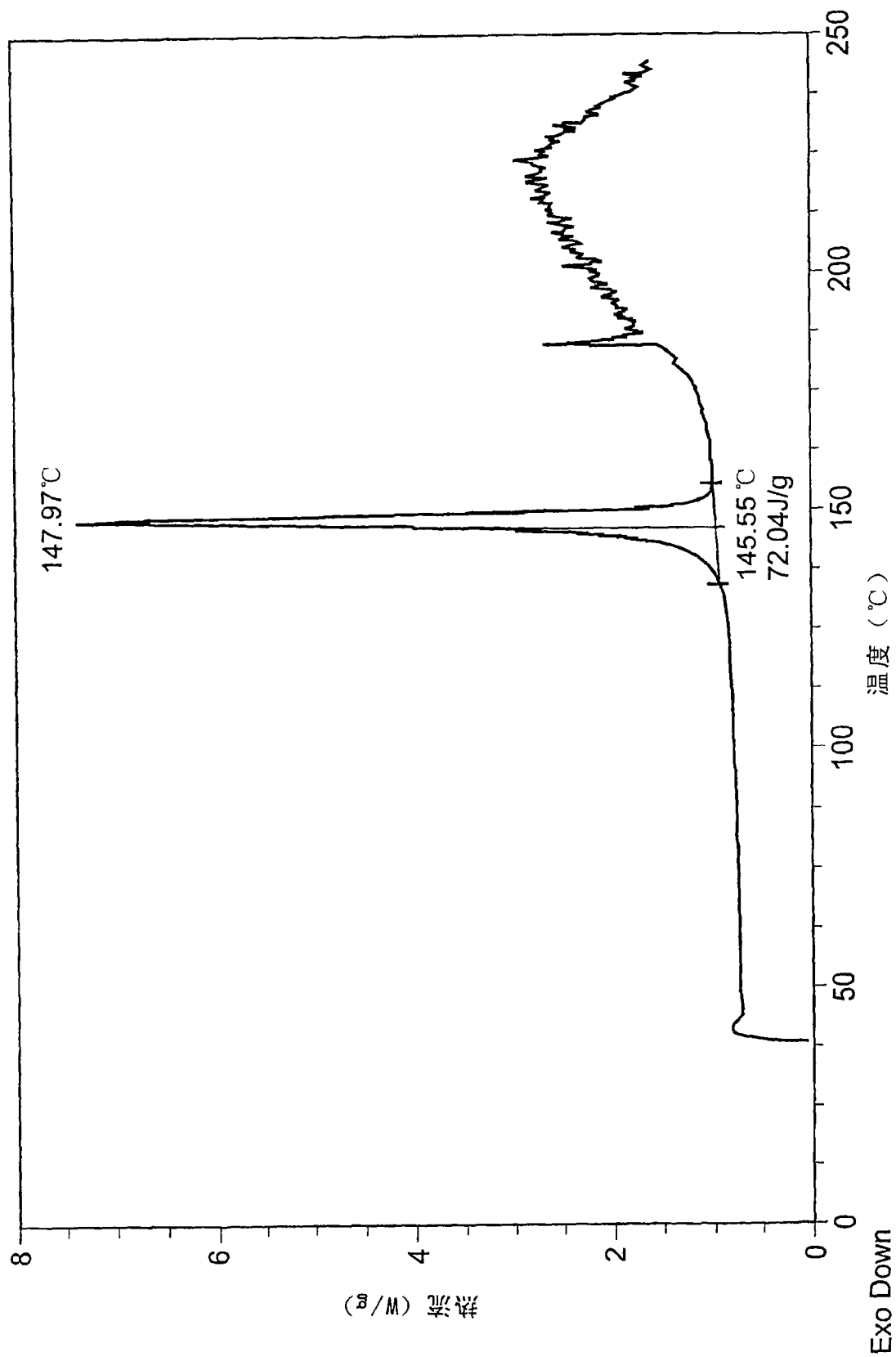


图14

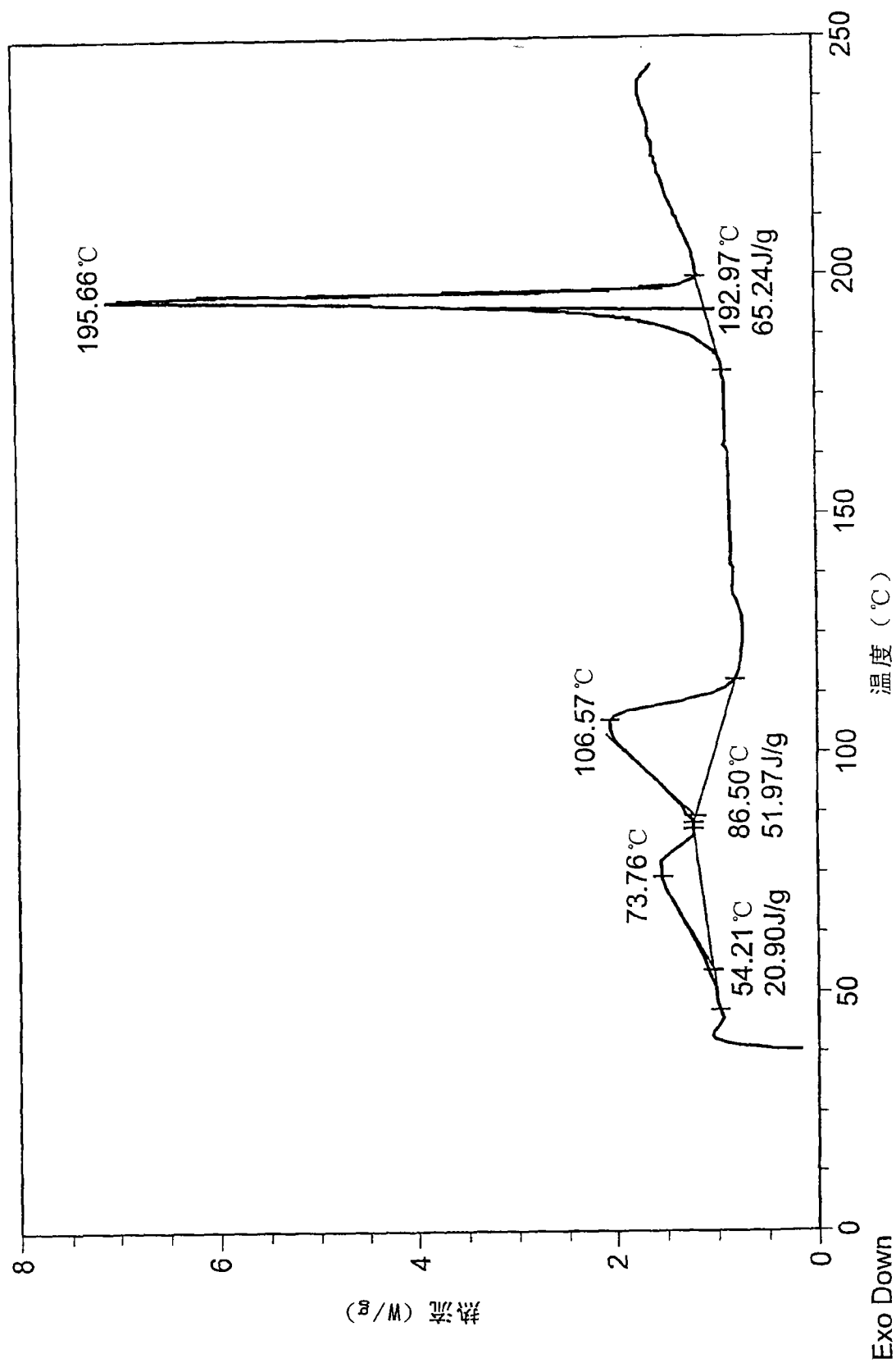


图15

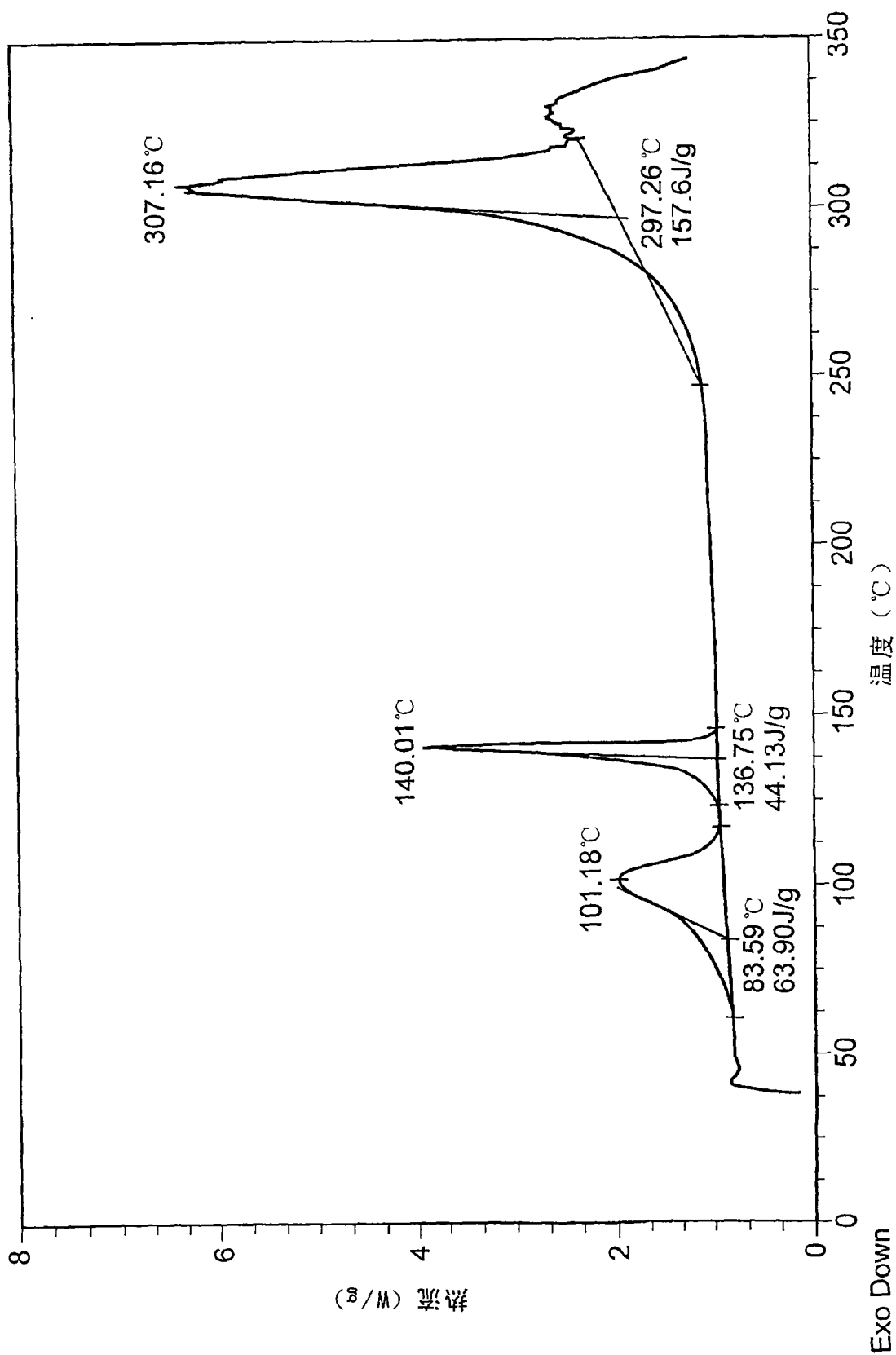


图16

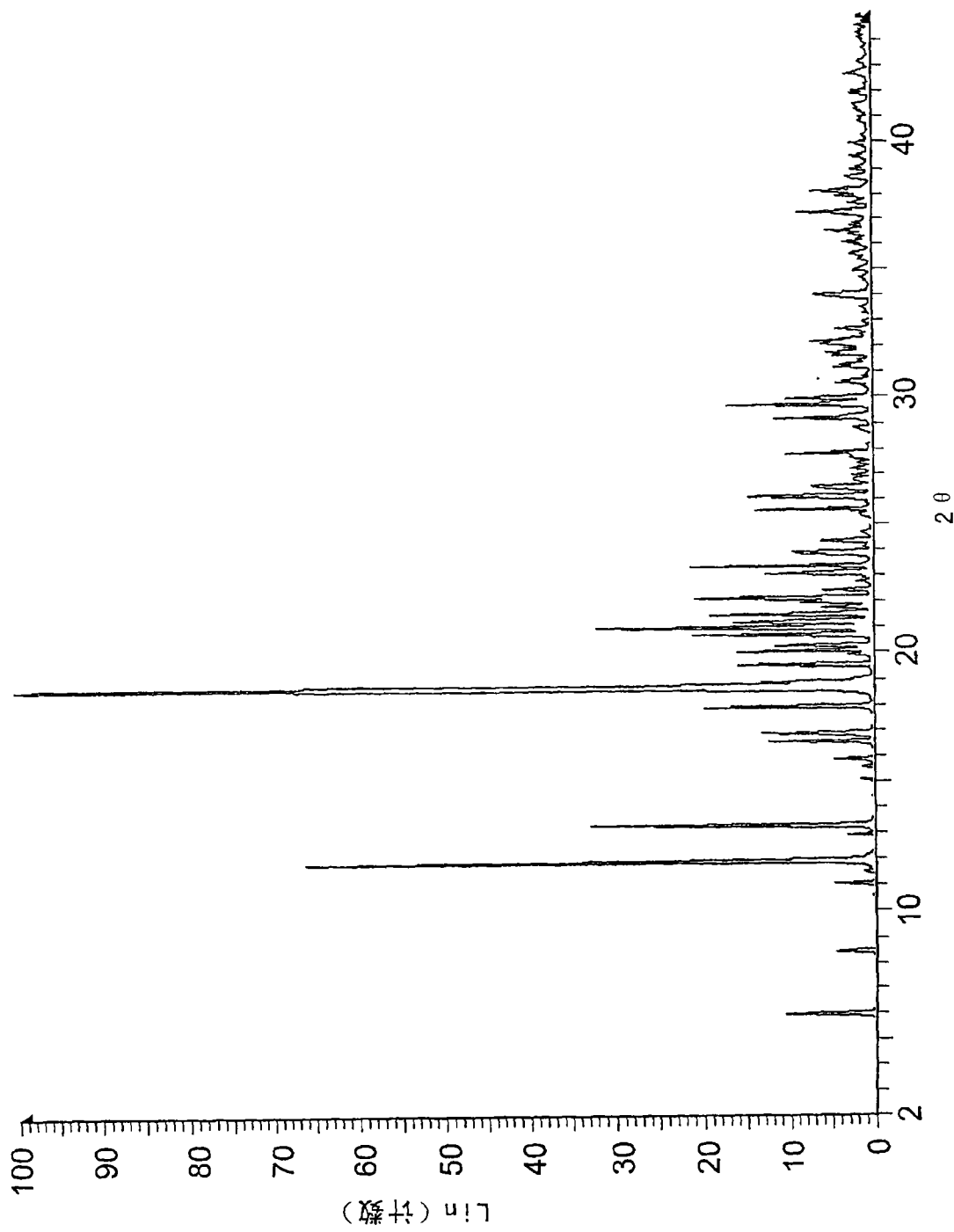


图17