[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/451 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480009174.9

[43] 公开日 2006 年 5 月 31 日

[11] 公开号 CN 1780622A

[22] 申请日 2004.4.2
[21] 申请号 200480009174.9
[30] 优先权
[32] 2003.4.4 [33] DK [31] PA200300520
[86] 国际申请 PCT/DK2004/000244 2004.4.2
[87] 国际公布 WO2004/087156 英 2004.10.14
[85] 进入国家阶段日期 2005.10.8
[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司
地址 丹麦哥本哈根
[72] 发明人 B·邦-安德森 A·皮施尔
M·约尔根森 T·鲁兰德
T·布赖恩斯滕博尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 王景朝

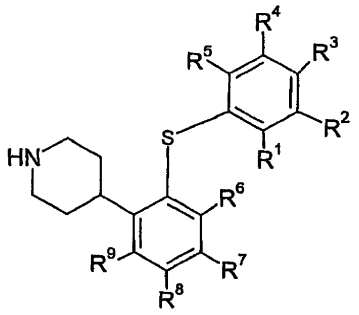
权利要求书 9 页 说明书 65 页

[54] 发明名称

作为 5-羟色胺再摄取抑制剂的 4-(2-苯基硫烷基-苯基)-哌啶衍生物

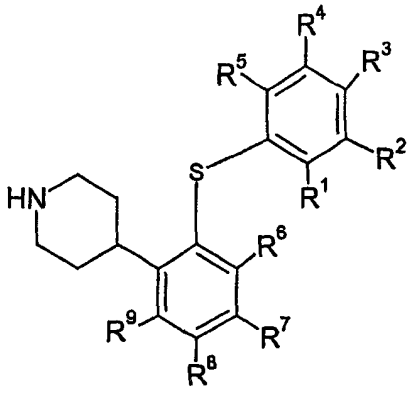
[57] 摘要

本发明提供通式(I)表示的化合物，在该申请中定义了其中的取代基。 所述化合物用于治疗情感疾病，包括抑郁，焦虑症，包括广泛性焦虑症和惊恐症和强迫症。



(I)

1. 由通式 I 表示的化合物或其盐



I

其中

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、或NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^ZR^W－C_{1-6}烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；

R^6、R^7、R^8、R^9独立地选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基，或NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；

条件是，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9中至少一个不是氢；而且当R^3为甲基时，则R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9中至少一个不

是氢。

2. 按照权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^XR^Y，其中 R^X 和 R^Y 独立地选自氢、C_{1-6} 烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中 R^Z 和 R^W 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，条件是，假如 R^X 和 R^Y 之一是 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，则另一个选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或 R^X 和 R^Y 与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；典型地，R^1 选自氢，C_{1-6}－烷基或卤素。

3. 按照权利要求 1－2 之一所述的化合物，其中 R^2 选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；典型地，R^2 选自氢、C_{1-6}－烷氧基、卤素或 C_{1-6}－烷基。

4. 按照权利要求 1－3 任一项所述的化合物，其中 R^3 选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；典型地，R^3 选自氢、C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基、卤素、卤代－C_{1-6}－烷基、羟基－C_{1-6}－烷基、NR^XR^Y，其中 R^X 是氢和 R^Y 是 C_{1-6}－烷基、或 C_{2-6}－烯基；更典型地，R^3 选自氢、C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基或卤素。

5. 按照权利要求 1－4 任一项所述的化合物，其中 R^4 选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；典型地，R^4 选自氢、C_{1-6}－烷氧基、卤素、或 C_{1-6}－烷基。

6. 按照权利要求 1－5 任一项所述的化合物，其中 R^5 选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^XR^Y，其中 R^X 和 R^Y 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、

或 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中 R^Z 和 R^W 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，条件是，假如 R^X 和 R^Y 之一是 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，则另一个选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或 R^X 和 R^Y 与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；典型地，R^5 选自氢、C_{1-6}－烷基或卤素。

7. 按照权利要求 1－6 任一项所述的化合物，其中 R^6 选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；典型地，R^6 选自氢、或卤素。

8. 按照权利要求 1－7 任一项所述的化合物，其中 R^7 选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；典型地，R^7 选自氢、或卤素。

9. 按照权利要求 1－8 任一项所述的化合物，其中 R^8 选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^XR^Y，其中 R^X 和 R^Y 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中 R^Z 和 R^W 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，条件是，假如 R^X 和 R^Y 之一是 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，则另一个选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或 R^X 和 R^Y 与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；典型地，R^8 选自氢、C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基、卤代－C_{1-6}－烷基、或卤素。

10. 按照权利要求 1－9 任一项所述的化合物，其中 R^9 选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；典型地，R^9 选自氢、或卤素。

11. 按照权利要求 1－10 任一项所述的化合物，其中式 I 化合物的苯环上有 1－4 个取代基，选自 R^1－R^9 中的任一个，其不是氢，而且其余的取代基是氢。

12. 按照权利要求 1 所述的化合物，所述化合物为

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－5－三氟甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－5－三氟甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氯－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－3－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－5－溴－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－三氟甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－4－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－3－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－溴－2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(3，4－二甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]

－哌啶

4－[2－(3－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(5－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3，4－二甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲氧－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二氢苯并[1，4]二氧杂环己二烯－6－基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3，4－二甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(5－氯－2－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－羟甲基－2－甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－氨基－苯基硫烷基)－5－氟苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－乙烯基－苯基硫烷基)－5－氟苯基]－哌啶

或其药学上可接受的盐。

13. 一种药物组合物，其中包含权利要求 1－12 任一项中的化合物或其药学上可接受的酸加成盐和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

14. 权利要求 1－12 任一项中的化合物或其药学上可接受的酸加成盐在制备用于治疗情感疾病，如抑郁、焦虑症，包括广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后应激障碍、强迫症、惊恐症、惊恐发作、特殊恐怖症，社交恐怖症和广场恐怖症的药物中的用途。

15. 一种用于治疗活的动物体包括人类的情感疾病，如抑郁、焦虑症，包括广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后应激障碍、强迫症、惊恐症、惊恐发作、特殊恐怖症、社交恐怖症和广场恐怖症的方法，包含给予一种治疗有效量的权利要求 1－12 任一项中的化合物或其药学上可接受的酸加成盐。

16. 权利要求 1－12 任一项中的化合物用作药物。

作为5-羟色胺再摄取抑制剂的4-（2-苯基硫烷基-苯基）-哌啶衍生物

本发明涉及新化合物，其为5-羟色胺再摄取抑制剂且有效治疗如抑郁和焦虑。

发明的背景技术

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（以下简称SSRIs）已经成为治疗抑郁、某些形式的焦虑和社交恐怖症的首选治疗药，因为与常规的三环类抗抑郁药相比，它们有效、耐受性良好且具有良好的安全曲线。

然而，对抑郁的临床研究显示对SSRIs的无应答是相当多的，占30％。另一个在抗抑郁治疗中常被忽略的因素是依从性，其深深影响病人继续药物治疗的动力。

首先，SSRIs的治疗效果有延迟。有时在治疗的最初几周内症状甚至更差。第二，性功能障碍是所有SSRIs常见的一个副作用。不着手解决这些问题，在抑郁和焦虑症的药物治疗上不可能有真正的进展。

为了对抗无应答，精神病学家有时利用加强策略。抗抑郁治疗的加强可以通过情绪稳定剂，如碳酸锂或碘塞罗宁的联合给药或通过使用电击疗法来达到。

在一些研究（Innis *et al. Eur. J. Pharmacol.* 1987，143，1095-204 和 Gartside Eur. J. Pharmacol. 1995，115，1064-1070，Blier et al. *Trends in Pharmacol. Science* 1994，15，220)中评价了抑制5-羟色胺再摄取的化合物与5-HT_{1A}受体拮抗剂联合给药的效果。在这些研究中，发现5-HT_{1A}受体拮抗剂会彻底破坏5-羟色胺再摄取抑制剂诱导的5-HT的神经传导的初始停止（initial brake）且因此产生5-HT传导的立即增强和治疗作用的快速发作。

一些专利申请已经提交，其包括5-HT_{1A}拮抗剂和5-羟色胺再摄取抑制剂联合用于治疗抑郁的用途（见如EP-A2-687472和EP-A2-714663）。

另一种增加末端5-HT的方法是通过5-HT_{1B}自身受体的阻断。对大鼠的微量渗析实验已经明确显示用GMC 2-29（一种实验性5-HT_{1B}受体拮抗剂）可以增强由西酞普兰引起的海马5-HT的增加。

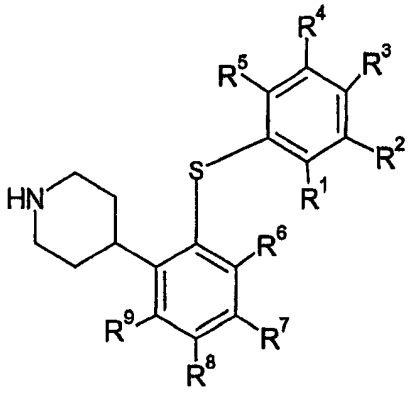
包括 SSRI 和 5－HT_{1B}拮抗剂或部分激动剂结合的一些专利申请也已经提交（WO 97/28141、WO 96/03400、EP－A－701819 和 WO 99/13877）。

先前发现 5－羟色胺再摄取抑制剂与具有 5－HT_{2C}拮抗或逆激动功能的一种化合物（对 5－HT_{2C}受体有负效力的化合物）的组合大大增加了在末端区域的 5－HT 水平，如微量渗析实验所测定的（WO 01/41701）。这将暗示临床上抗抑郁作用更快发作和 5－羟色胺再摄取抑制剂（SRI）治疗效果的增加或加强。

本发明提供了作为 5－羟色胺再摄取抑制剂的化合物，用于治疗情感疾病，如抑郁、焦虑症，包括广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后应激障碍、强迫症、惊恐症、惊恐发作、特殊恐怖症、社交恐怖症和广场恐怖症。一些化合物也具有 5－羟色胺再摄取抑制和 5－HT_{2C}受体调节的组合效果，按照 WO01/41701 这暗示抗抑郁活性较快速发作。

发明概述

本发明提供通式 I 化合物



(I)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和 R^9定义如下。

本发明提供上述化合物用作药物。

本发明提供一种药物组合物，包含上述化合物或其药学上可接受的酸加成盐和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。

本发明提供一种上述化合物或其药学上可接受的酸加成盐在制备治疗情感疾病，如抑郁、焦虑症，包括广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后应激障碍、强迫症、惊恐症、惊恐发作、特殊恐怖症、社交恐怖症和广场恐怖症的药物中的用途。

本发明提供一种治疗活的动物体，包括人类的情感疾病，如抑郁、

焦虑症，包括广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后应激障碍、强迫症、惊恐症、惊恐发作、特殊恐怖症、社交恐怖症和广场恐怖症的方法，包括给予治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的酸加成盐。

取代基的定义

卤素指氟、氯、溴或碘。

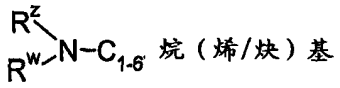
C_{1-6}－烷（烯/炔）基指 C_{1-6}－烷基、C_{2-6}－烯基或 C_{2-6}－炔基。

术语 C_{1-6}－烷基指有一至六个碳原子的支链或直链烷基，包括但不限于甲基、乙基、1－丙基、2－丙基、1－丁基、2－丁基、2－甲基－2－丙基和 2－甲基－1－丙基。

类似地，C_{2-6}烯基和 C_{2-6}炔基分别指有二至六个碳原子，分别含一个双键和一个叁键的基团，包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、乙炔基、丙炔基和丁炔基。

术语 C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧、C_{1-6}烷（烯/炔）基硫烷基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧－C_{1-6}－烷（烯/炔）基和卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧指其中的 C_{1-6}－烷（烯/炔）基如上述定义的这种基团。卤代指卤素。

NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基指



术语 C_{3-8}环烷基指有三至八个 C 原子的单环或双环碳环，包括但不限于环丙基、环戊基、环己基等。

术语 C_{3-8}环烯基指有三至八个 C 原子的单环或双环碳环而且含一个双键。

术语 C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基和 C_{1-6}烷（烯/炔）基如上述定义。

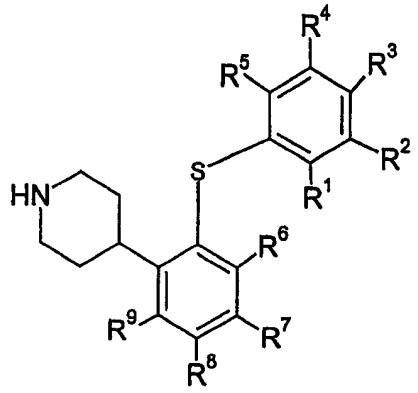
这里使用的术语任选含一个其它的杂原子如 N、O 或 S 的 3－7 元环指如 1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基的环系统，所有环系统可以被选自 C_{1-6}－烷（烯/炔）基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧－C_{1-6}－烷（烯/炔）

基的基团进一步取代。

发明详述

本发明涉及为 5－羟色胺再摄取抑制剂和有效治疗如抑郁和焦虑的 4－（2－苯基硫烷基－苯基）－哌啶衍生物。

因此本发明涉及一种通式 I 表示的化合物或其盐



I

其中

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 独立地选自氢、卤素、氰基、C_{1-6} 烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6} 烷（烯/炔）基硫烷基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、或 NR^XR^Y，其中 R^X 和 R^Y 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6} 烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中 R^Z 和 R^W 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6} 烷（烯/炔）基；或 R^X 和 R^Y 与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；

R^6、R^7、R^8、R^9 独立地选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基，或 NR^XR^Y，其中 R^X 和 R^Y 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8} 环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或 NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中 R^Z 和 R^W 独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8} 环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或 R^X 和 R^Y 与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的 3－7 元环；

条件是，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和R^9中至少一个不是氢；而且当R^3是甲基时，则R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9中至少一个不是氢。

在式I化合物的一个实例中，R^1选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，条件是，假如R^X和R^Y之一为NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，则另一个选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的3－7元环。在式I化合物的另一实例中，R^1选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^1为NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、如氢、氰基甲基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^1为NR^XR^Y，其中R^X选自NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，和R^Y选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^1是NR^XR^Y，其中R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的3－7元环，如1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基，任选地被选自C_{1-6}－烷（烯/炔）基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基氧－C_{1-6}－烷（烯/炔）基的一个或多个基团，如一个或两个选自羟基、羟基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷基，尤其是一个或两个选自羟基、甲氧基－甲基、甲基的基团所取代。典型地，R^1选自氢；卤素；氰基；

C_{1-6}－烷基；C_{1-6}－烷基氧；C_{1-6}－烷基硫烷基；卤代－C_{1-6}－烷基；NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷基、氰甲基；NR^XR^Y，其中R^Y选自氢、或C_{1-6}－烷基，和R^X是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、或C_{1-6}－烷基；1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基，任选地被一个或两个选自羟基、羟基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷基，尤其是一个或两个选自羟基、甲氧基－甲基、甲基的基团所取代。

为进一步说明但不限制本发明，R^1的一个实例是氢；R^1的另一个实例是C_{1-6}－烷基、如甲基；R^1的其它实例是卤素，如氟或氯。

在式I化合物的另一实例中，R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。典型地，R^2选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基、C_{1-6}－烷基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷基。为进一步说明但不限制本发明，R^2的一个实例是氢；R^2的另一个实例是C_{1-6}－烷氧基，如甲氧基；R^2的又一实例是卤素，如氟或氯；R^2的其它实例是C_{1-6}－烷基，如甲基。

在式I化合物的另一实例中，R^3选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。典型地，R^3选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基、C_{1-6}－烷基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷基。为进一步说明但不限制本发明，R^3的一个实例是氢；R^3的另一个实例是C_{1-6}－烷基，如甲基；R^3的又一实例是C_{1-6}－烷氧基，如甲氧基；R^3的其它实例是卤素，如溴、氯或氟；R^3的又一实例是卤代－C_{1-6}－烷基，如CF_3；R^3的其它实例是羟基－C_{1-6}－烷基，如羟基－甲基；R^3的另一实例是NR^XR^Y，其中R^X是氢和R^Y是C_{1-6}－烷基，如甲基氨基；R^3的其它实例是C_{2-6}－烯基，如乙烯基。

在式I化合物的另一实例中，R^4选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。典型地，R^4选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基、C_{1-6}－烷基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷基。为进一步说明但不限制本发明，R^4的一个实例是氢；R^4的另一个实例是C_{1-6}－烷氧基，

如甲氧基；R^4的又一实例是卤素，如氟或氯；R^4的其它实例是C_{1-6}－烷基，如甲基。

在式Ⅰ化合物的另一实例中，R^5选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，条件是，假如R^X和R^Y之一是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，则另一个选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的3－7元环。在式Ⅰ化合物的另一实例中，R^5选自氢、卤素、氰基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基硫烷基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。

在另一实例中，R^5是NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，如氢、氰甲基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^5是NR^XR^Y，其中R^X是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，和R^Y选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^5是NR^XR^Y，其中R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的3－7元环，如1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基，任选地被一个或多个选自C_{1-6}－烷（烯/炔）基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，如一个或两个选自羟基、羟基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷基，尤其是一个或两个选自羟基、甲氧基－甲基、甲基的基团所取代。典型地，R^5选自氢；卤素；氰基；C_{1-6}

－烷基；C_{1-6}－烷氧基；C_{1-6}－烷基硫烷基；卤代－C_{1-6}－烷基；NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷基、氰甲基；NR^XR^Y，其中R^Y选自氢、或C_{1-6}－烷基，和R^X是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、或C_{1-6}－烷基；1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基，任选地被一个或两个选自羟基、羟基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷基，尤其是一个或两个选自羟基、甲氧基－甲基、甲基的基团所取代。为进一步说明但不限制本发明，R^5的一个实例是氢；R^5的另一个实例是C_{1-6}－烷基，如甲基；R^5的其它实例是卤素，如氯或氟。

在式I化合物的其它实例中，R^6选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。典型地，R^6选自氢、卤素、C_{1-6}－烷基、卤代－C_{1-6}－烷基。为进一步说明但不限制本发明，R^6的一个实例是氢；R^6的另一个实例是卤素，如氟。

在式I化合物的另一实例中，R^7选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。典型地，R^7选自氢、卤素、C_{1-6}－烷基、卤代－C_{1-6}－烷基。为进一步说明但不限制本发明，R^7的一个实例是氢；R^7的另一个实例是卤素，如氟。

在式I化合物的另一实例中，R^8选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、或NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，条件是，假如R^X和R^Y之一是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，则另一个选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基；或R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的3－7元环。在式I化合物的另一实例中，R^8选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^8是NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，如氢、氰甲

基、C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^8是NR^XR^Y，其中R^X是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，和R^Y选自氢、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、氰基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{3-8}－环烷（烯）基、或C_{3-8}－环烷（烯）基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。在另一实例中，R^8是NR^XR^Y，其中R^X和R^Y与它们连接的氮一起形成任选包含一个其它杂原子的3－7元环，如1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基，任选地被一个或多个选自C_{1-6}－烷（烯/炔）基、羟基、羟基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基、C_{1-6}－烷（烯/炔）氧基－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，如一个或两个选自羟基、羟基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷基，尤其是一个或两个选自羟基、甲氧基－甲基、甲基的基团所取代。典型地，R^8选自氢；卤素；氰基；C_{1-6}－烷基；C_{1-6}－烷氧基；C_{1-6}－烷基硫烷基；卤代－C_{1-6}－烷基；NR^XR^Y，其中R^X和R^Y独立地选自氢、C_{1-6}－烷基、氰基甲基；NR^XR^Y，其中R^Y选自氢、或C_{1-6}－烷基，和R^X是NR^ZR^W－C_{1-6}－烷（烯/炔）基，其中R^Z和R^W独立地选自氢、或C_{1-6}－烷基；1－吗啉基、1－哌啶基、1－氮杂䓬基、1－哌嗪基、1－高哌嗪基、1－咪唑基、1－吡咯烷基、1－氮杂环丁烷基、1－吡咯基或吡唑基，任选地被一个或两个选自羟基、羟基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷氧基－C_{1-6}－烷基、C_{1-6}－烷基，尤其是一个或两个选自羟基、甲氧基－甲基、甲基的基团所取代。为进一步说明但不限制本发明，R^8的一个实例是氢；R^8的另一个实例是卤素，如氟或溴；R^8的另一实例是C_{1-6}－烷基，如甲基；R^8的另一实例是C_{1-6}－烷氧基，如甲氧基；R^8的其它实例是卤代－C_{1-6}－烷基，如CF_3。

在式I化合物的其它实例中，R^9选自氢、卤素、C_{1-6}－烷（烯/炔）基、卤代－C_{1-6}－烷（烯/炔）基。典型地，R^9选自氢、卤素、C_{1-6}－烷基、卤代－C_{1-6}－烷基。为进一步说明但不限制本发明，R^9的一个实例是氢；R^9的另一个实例是卤素，如氟。

典型地，式I化合物的苯环中含有至少一个取代基，选自R^1－R^9中的任一个非氢取代基，如在苯环上有1、2、3或4个取代基，选自R^1－R^9中的任一个非氢取代基，而且其余的取代基是氢。因此，在另一实施例中，选自R^1－R^9中任一个的一个非氢取代基位于两个苯环的任

一个中，如选自 R^1-R^5 的一个取代基，或选自 R^6-R^9 的取代基。在另一实例中，选自 R^1-R^9 的两个非氢取代基位于两个苯环的任一个中，如一个取代基选自 R^1-R^5，另一个选自 R^6-R^9，或两个取代基都选自 R^1-R^5。在另一实例中，3 个选自 R^1-R^9 的非氢取代基位于两个苯环的任一个中，如两个取代基选自 R^1-R^5，最后一个取代基选自 R^6-R^9。在每个实例中，提及的其余的取代基都是氢。为进一步说明但不限制本发明，一些典型的实例此后面描述。

因此，在式 I 化合物的另一实例中，有一个取代基是如上述定义的 R^2，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有一个取代基是如上述定义的 R^3，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有两个取代基是 R^3 和 R^8，其中 R^3 和 R^8 如上述定义，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有两个取代基是 R^3 和 R^6，其中 R^3 和 R^6 如上述定义，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有两个取代基是 R^3 和 R^7，其中 R^3 和 R^7 如上述定义，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有两个取代基是 R^1 和 R^3，其中 R^1 和 R^3 如上述定义，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有两个取代基是 R^2 和 R^3，其中 R^2 和 R^3 如上述定义，除了氢以外。在式 I 化合物的另一实例中，有三个取代基是 R^1、R^3 和 R^8，其中 R^1、R^3 和 R^8 如上述定义，除了氢以外。在每个实例中，上面提到的其余的取代基是氢。

在式 I 化合物的另一实例中，所述化合物选自

4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基]－哌啶

4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶

4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基]－哌啶

4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－（4－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氯－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－3－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－5－溴－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－三氟甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－4－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－3－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－溴－2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(3，4－二甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(5－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3，4－二甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲氧－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二氯－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二氢苯并[1，4]二氧杂环己二烯－6－基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3，4－二甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(5－氯－2－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－羟甲基－2－甲基－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－氨基－苯基硫烷基)－5－氟苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－乙烯基－苯基硫烷基)－5－氟苯基]－哌啶

或其药学上可接受的盐。这些化合物中的每一个都是特定的实例并且会受各个权利要求的约束。

如上所述，所述式I化合物是5－羟色胺再摄取抑制剂。一些受试化合物也显示出对$5HT_{2C}$受体的良好亲和力，典型地，实施例部分描述的实验测定 Ki < 75 nM，且所述化合物被认为是本发明的其它方面。因此，本发明的另一方面涉及式I化合物或其盐，其中R^3选自C_{1-6}烷氧基（如甲氧基）、卤素（如Cl）、或卤代－C_{1-6}烷基（如CF_3），和R^1、R^2和R^4－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自卤素（如Cl或F），R^3选自卤素（如F），R^2和R^4－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自卤素（如Cl），R^7选自卤素（如F），以及R^2－R^6和R^8－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^3选自卤素（如F），R^7

选自卤素（如F），以及R^1－R^2、R^4－R^6和R^8－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自卤素（如F），R^9选自卤素（如F），和R^2－R^8都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^2选自卤素（如Cl或F），R^9选自卤素（如F），以及R^1和R^3－R^8都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^3选自C_{1-6}烷基（如甲基），C_{1-6}烷氧基（如甲氧基）或卤素（如Cl或F），R^9选自卤素（如F），R^1、R^2和R^4－R^8都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^3选自C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），R^6选自卤素（如F），R^1、R^2、R^4、R^5和R^7－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^3选自C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），或卤素（如Cl），而且R^7选自卤素（如F），R^1、R^2、R^4－R^6和R^8－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^3选自C_{1-6}烷基（如甲基），C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），或卤素（如F或Cl），R^8选自C_{1-6}烷基（如甲基），C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），或卤素（如F），R^1、R^2、R^4－R^7和R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自C_{1-6}烷基（如甲基），R^3选自C_{1-6}烷基（如甲基），R^6选自卤素（如F），以及R^2、R^4－R^5和R^7－R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自C_{1-6}烷基（如甲基），或卤素（如F），R^3选自C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），或卤素（如F、Br或Cl），R^8选自C_{1-6}烷基（如甲基），或卤素（如F），以及R^2、R^4－R^7和R^9都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自C_{1-6}烷基（如甲基），或卤素（如F或Cl），R^3选自C_{1-6}烷基（如甲基），C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），或卤素（如F或Cl），R^9选自卤素（如F），R^2和R^4－R^8都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^1选自卤素（如F），R^2选自卤素（如Cl），R^9选自卤素（如F），R^3和R^4－R^8都是氢。在另一方面，本发明涉及式I化合物或其盐，其中R^2选自C_{1-6}烷氧基（如甲氧基），或卤素（如F），R^3选自卤素（如F），或C_{1-6}烷基（如甲基），R^9选自卤素（如F），R^1和R^4－R^8都是氢。作为5－羟色胺再摄取抑制剂并显示出对$5HT_{2C}$受体的良好亲和力的优选化合物选自：

4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶

4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－苯基－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－3－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－5－甲基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二甲基－苯基硫烷基)－3－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－溴－2－氟－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－三氟甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(3－氯－2－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氯－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2，4－二氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－甲氧基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(2－氯－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶

4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶，

或其药学上可接受的盐。

本发明也包含该化合物的盐，典型地是药学上可接受的盐。所述盐包括药学上可接受的酸加成盐、药学上可接受的金属盐、铵盐和烷基化铵盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。

适合的无机酸的代表例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸及其类似物。适合的有机酸的典型例子包括蚁酸、醋酸、三氯醋酸、三氟醋酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、反丁烯二酸、羟基乙酸、亚甲基丁二酸、乳酸、甲磺酸、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、二亚甲基水杨酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸，和8－卤代茶碱，如8－溴茶碱及其类似物。

金属盐的实例包括锂、钠、钾、镁盐及其类似物。

铵盐和烷基化铵盐的实例包括铵盐、甲基－、二甲基－、三甲基－、乙基－、羟基乙基－、二乙基－、正丁基－、仲丁基－、叔丁基－、四甲基铵盐及其类似物。

另外，本发明的化合物可以以非溶剂化形式，或是与药学上可接

受的溶剂如水、乙醇的溶剂化形式存在。通常，对于本发明而言，认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心并且任何光学异构体（即对映异构体或非对映异构体），例如分离的，纯的或部份纯的光学异构体及其任何混合物包括消旋体混合物，均将包括在本发明的范围内。

消旋体可用已知方法拆分为旋光对映体，如用一种旋光性酸分离其非对映异构体盐，和通过用碱处理释放旋光性胺化合物。另一种将外消旋体拆分为光学对映体的方法是基于旋光性基质的色谱。本发明的外消旋化合物也能通过例如 d－或 l－（酒石酸盐，扁桃酸盐或樟脑磺酸盐）盐的分级结晶，拆分成其旋光对映体。本发明的化合物也可以通过形成非对映异构体衍生物来拆分。

可以使用本领域技术人员已知的拆分旋光异构体的其它方法。这些方法包括 Collet 和 Wilen 在教科书 *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley 和 Sons, New York（1981）中讨论的方法。

旋光性化合物也能由旋光性起始原料制备，或者用立体选择合成法制备。

此外，当分子中存在一个双键或完全或部份饱和环系时，可以形成几何异构体。任何几何异构体，例如分离的，纯的或部份纯的几何异构体或其混合物均将包括在本发明的范围内。类似地，含一个旋转受限制的键的分子也可以形成几何异构体。这些也将包括在本发明的范围内。

此外，本发明的一些化合物可以以不同的互变异构形式存在，所述化合物能够形成的任何互变异构形式均将包括在本发明的范围内。

本发明也包含所述化合物的前药，它们在服用时经代谢过程发生化学转化，然后变成药理活性物质。通常，所述前药会是通式（I）化合物的功能性衍生物，其易于在体内转化为所需的式（I）化合物。选择和制备合适的前药衍生物的常规方法在如教科书 *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中描述。

本发明也包含所述化合物的活性代谢产物。

如上所述，式 I 化合物是 5－羟色胺再摄取抑制剂，因而可以用于

治疗，包括预防情感疾病，如抑郁，焦虑症，包括广泛性焦虑症和惊恐症及强迫症。

因此，本发明的另一方面涉及式 I 化合物用作药物。

本发明也涉及一种药物组合物，其中包含式 I 化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。该组合物可以包含上述式 I 的任一实例。

在该药物组合物的一个实例中，式 I 化合物的用量为每天约 0.001 至约 100 mg/kg 体重。

本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗疾病或障碍的药物中的用途，其中 5－羟色胺再摄取抑制剂是有益的。该药物可以包含上述式 I 的任一实例。

特别地，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗情感疾病的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗抑郁的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗焦虑症的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗广泛性焦虑症的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗社交焦虑症的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗创伤后应激障碍的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗强迫症的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗惊恐症的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗惊恐发作的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗特殊恐怖症的药物中的用途。

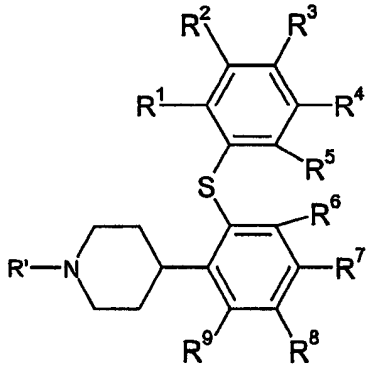
在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗社交恐怖症的药物中的用途。

在另一实施方案中，本发明也涉及式 I 化合物在制备用于治疗广场恐怖症的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及治疗活的动物体，包括人类的疾病或障碍的方法，疾病或障碍选自情感疾病，如抑郁、焦虑症、包括广泛性焦虑症、社交焦虑症、创伤后应激障碍、强迫强、惊恐症、惊恐发作、特殊恐怖症、社交恐怖症和广场恐怖症，该方法包含给予需要治疗的对象治疗有效量的式 I 化合物。

在另一方面，本发明涉及制备式 I 化合物的方法，包含

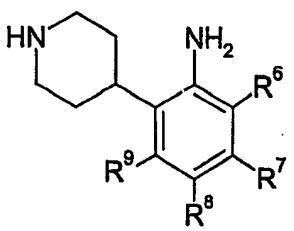
a）从式 II 化合物的聚合物载体上的脱保护或裂解



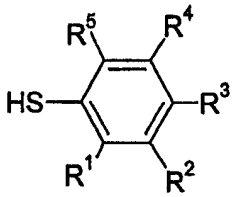
II

其中 R^1-R^9 如上所述，R′是氨基甲酸酯（如氨基甲酸甲酯、乙酯、叔丁酯、烯丙基或苄酯）或苯甲基衍生保护基团，其中保护基团可以连接于固体载体上，如 Wang 树脂基氨基甲酸酯衔接物；或

b）式 III 化合物化学转化为相应的重氮化合物且随后与式 IV 的苯硫酚反应。



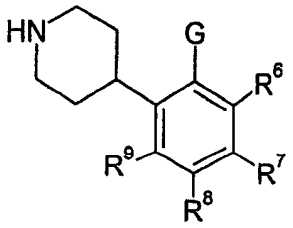
III



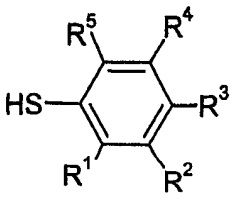
IV

其中 R^1-R^9 如上所述；或

c）式 V 化合物与式 IV 的苯硫酚在钯或铜催化剂的存在下反应。



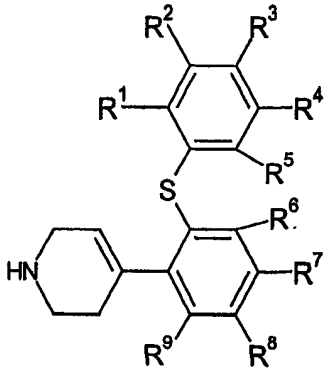
V



IV

其中 R^1-R^9 如上所述，和 G 是氯，溴或碘原子或磺酰酯，其中磺酰酯由相应的苯酚与 4－甲基－苯磺酰氯、三氟甲磺酸酐、1，1，2，2，3，3，4，4，4－九氟－丁烷－1－磺酰氟，或相关化合物反应衍生形成；或

d）式 VI 化合物的双键氢化



VI

其中 R^1-R^9 如上所述。

药物组合物

本发明的化合物可以单独或与药学上可接受的载体或赋形剂组合，以单一或多剂量给药。

按照本发明的药物组合物可以与药学上可接受的载体或稀释剂和任何其它已知的助剂和赋形剂，按照如教科书 *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 所披露的常规技术配制。

该药物组合物可以特别配制成用于经任何适当途经给药，如经口、直肠、鼻、肺、和局部（包括颊和舌下）、透皮、脑池内、腹膜内、阴道和非胃肠道（包括皮下注射，肌肉内注射，鞘内注射，静脉注射和皮内注射）途经，优选口服途经。优选途经应依赖于被治疗者

的一般状况和年龄，被治疗的病情的性质和活性成分的选择。用于口服给药的药物组合物包括固体剂型，如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉剂和颗粒剂。如果合适，它们也可以用包衣，如肠溶衣制备，或它们可按照本领域已知的方法配制成使活性成分受控释放如持续或延迟释放。

用于口服给药的液体剂型包括溶液、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。

用于非胃肠道给药的药物组合物包括无菌水性和非水注射液、分散液、混悬液或乳液和在使用前于无菌注射液或分散液中重构的无菌粉末。可注射贮库剂型也将包括在本发明的范围内。

其它适当的给药形式包括栓剂、喷雾剂、油膏、霜剂、凝胶、吸入剂、皮肤贴剂、植入剂等。

典型的口服剂量为每天约 0.001 至约 100 mg/kg 体重，优选每天约 0.01 至约 50 mg/kg 体重，更优选每天约 0.05 至约 10 mg/kg 体重，以一个或多个剂量，如 1 至 3 个剂量给予。确切的剂量将依赖于给药的频率和模式、被治疗者的性别、年龄、体重和一般状况，被治疗的病情的性质和严重程度和将被治疗的任何并发症和对本领域技术人员显而易见的其它因素。

所述剂型可以方便地用本领域技术人员已知的方法以单位剂量形式存在。用于每天一次或多次，如每天 1 至 3 次口服给药的典型的单位剂型可以包含 0.01 至约 1000 mg，优选约 0.05 至约 500 mg，和更优选约 0.5 mg 至约 200 mg。

对于非胃肠道途经如静脉注射，鞘内注射，肌肉内注射和类似的给药方式，典型的剂量约为口服给药所用剂量的一半。

本发明的化合物通常以游离物质或以其药学上可接受的盐的形式应用。一个例子是具有游离碱效能的化合物的酸加成盐。当式（I）化合物含游离碱时，所述盐是以常规方式，用等当量的药学上可接受的酸来处理式（I）的游离碱溶液或混悬液来制备的。代表性的例子如上所述。

对于非胃肠道给药，可以使用式（I）新化合物在无菌水溶液，丙二醇水溶液，维生素 E 水溶液或芝麻油或花生油中的溶液。如果需要，这些水性溶液应当适当地被缓冲，而且液体稀释剂先用足量的盐水或

葡萄糖调节等渗。该水性溶液特别适于静脉注射、肌肉内注射、皮下注射和腹膜内注射给药。所用的无菌水性介质都是用本领域技术人员已知的标准技术易于得到的。

适宜的药物载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水性溶液和各种有机溶剂。固体载体的例子是乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石粉、白明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素低级烷基醚。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯和水。类似地，所述载体或稀释剂可以包括任何现有技术已知的持续释放材料，如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，单用或与蜡混合。式（I）新化合物和药学上可接受的载体组合形成的药物组合物随后以适于已披露的给药途经的各种剂型方便地给予。所述剂型可以方便地用药学现有技术中已知的方法，以单位剂型存在。

适于口服给药的本发明的制剂可以以不连续单位存在，如胶囊或片剂，每个包含预定数量的活性成分，并可以包括合适的赋形剂。此外，口服剂型可以是粉剂或颗粒剂，水或非水液体溶液或混悬液，或水包油或油包水的液体乳剂的形式。

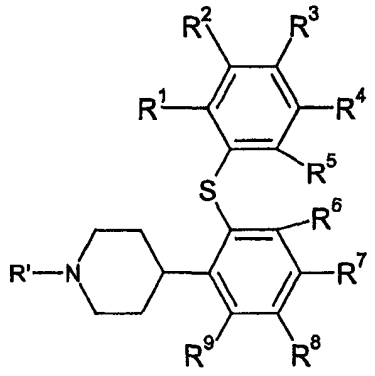
如果将固体载体用于口服给药，该制剂可以是片剂，以粉末或小丸的形式置于硬明胶胶囊内，或者可以是糖锭或锭剂的形式。

固体载体的量的变化会很大，但通常为约 25 mg 至约 1g。

如果使用液体载体，该制剂可以是糖浆、乳剂、软明胶胶囊或无菌注射液，如水或非水液体混悬液或溶液。

本发明的化合物用下列常规方法制备:

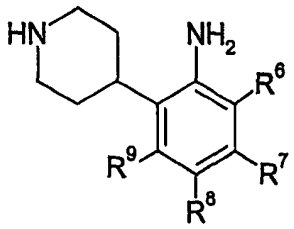
a）从式 II 化合物的聚合物载体上的脱保护或裂解



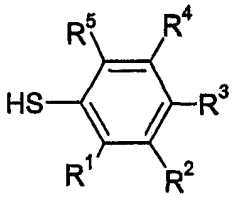
II

其中 R^1-R^9 如上所述，和 R′ 是氨基甲酸酯或苯甲基衍生的保护基团。这些保护基团可以连接于固体载体上，如 Wang 树脂基的氨基甲酸酯衔接物。

b）式 III 化合物化学转化为相应的重氮化合物且随后与式 IV 的苯硫酚反应



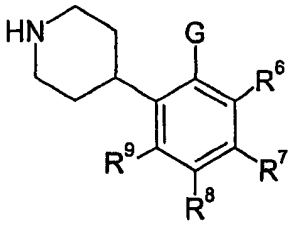
III



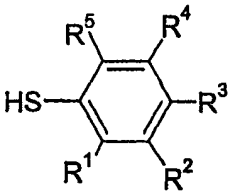
IV

其中 R^1-R^9 如上所述。

c）式 V 化合物与式 IV 的苯硫酚在钯或铜催化剂的存在下反应



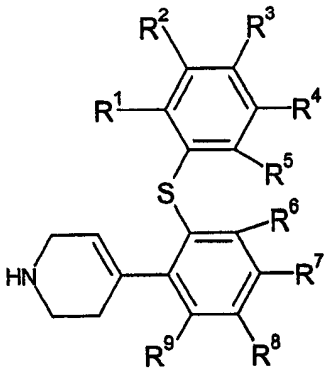
V



IV

其中 R^1-R^9 如上所述，和 G 是氯、溴或碘原子或磺酰酯。所述磺酰酯由相应的苯酚与 4－甲基－苯磺酰氯、三氟甲磺酸酐，1，1，2，2，3，3，4，4，4－九氟丁烷－1－磺酰氟，或相关的化合物反应衍生形成；或

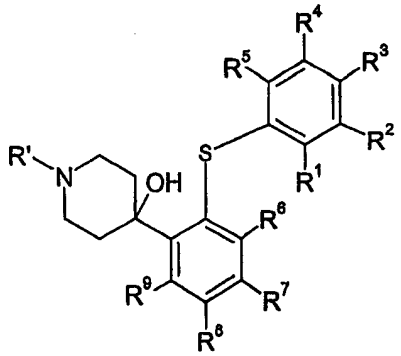
d）式 VI 化合物的双键氢化



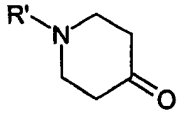
VI

其中 R^1-R^9 如上所述。

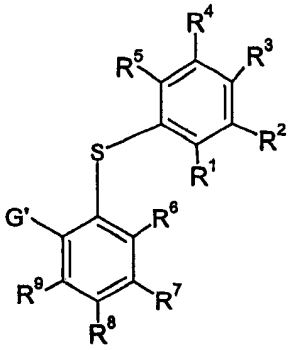
按照方法 a）的脱保护是用本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中详述的标准技术来完成的。按照方法 a），从聚合物载体上，如从 Wang 树脂基氨基甲酸酯衔接物上裂解是按照文献已知的方法（Zaragoza Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8677-8678 和 Conti *et al. Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918）来完成的。



VII



VIII



IX

式 II 化合物可以通过在不导致 N-R′键裂解的情况下将式 VII 化合物脱水随后氢化双键来制备。任选地，可以将式 VII 化合物脱水，随后或同时将 N-R′键裂解以产生式 VI 化合物；之后保护氨基和氢化双键以产生式 II 化合物。双键的还原可以用标准的多相氢化步骤或用均相氢化方法，如 Crabtree's 或 Wilkinson's 催化剂（分别见 *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette (Ed.), Wiley (1995), ISBN 0471936235, p. 1447 和 p 1253）

来完成，或反之亦然。式 VII 化合物产生化合物 II 或 VI 的脱水反应和任选脱保护是用类似 Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982－1989 中描述的方法来完成的。

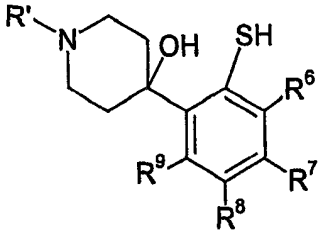
其中 R′ =H 的式 VII 的起始原料是由其中 R′为氨基甲酸酯或苯甲基衍生的保护基团的式 VII 化合物，通过在本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中详述的标准条件下脱保护而制备的。其中 R′ =叔丁基氧羰基（BOC）的式 VII 化合物可以按照 Palmer *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982－1989 所描述的方法制备。

化合物 VII 是由相应的适当取代的式 IX 的 1－溴－苯基硫烷基苯或 1－碘－苯基硫烷基苯，通过金属－卤素交换随后加入式 VIII 的适宜的亲电试剂来制备，用类似 Palmer *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982－1989 中描述的方法或按照 Kitagawa *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481－2483, 或 Boymond *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701－1703 的方法。化合物 VII、VIII 和 IX 含如前所述的 R^1－R^9和 R′, 并且 G′是溴或碘原子。适当取代的 1－溴－苯基硫烷基苯或 1－碘－苯基硫烷基苯由式 IV 苯硫酚和适当取代的芳基碘化物或芳基溴化物按照 Schopfer 和 Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069－3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803－2806 和 Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581－584 的一般步骤制备。

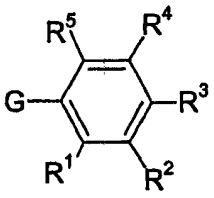
式 VII 的起始原料也可以由式 XI 的苯硫酚与式 X 化合物在钯或铜催化下偶联，按照 Schopfer 和 Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069－3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803－2806, 或 Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581－584 来制备。化合物 X 可以通过化合物 IV 的邻位锂化，或由适当取代的 2－溴－苯硫酚或 2－碘－苯硫酚衍生物的金属－卤素交换，随后加入式 VIII 的亲电试剂来制备，如实验部分所示例说明的。式 X 和 XI 化合物含如上所述的 R^1－R^9, R′和 G。所述磺酰酯由相应的苯酚，通过与 4－甲基－苯磺酰氯、三氟甲磺酸酐、1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4－九氟丁烷－1－磺酰氟，或相关化合物反应衍生形成，如 Cho *et al. J. Org. Chem.*, 2003,

68, 3017－3025, Amould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523－4524, 和 Anderson *et al. J. Org. Chem.* 2003, 68, 9563－9573 所描述。苯酚可以由类似的苯甲醚或适当保护的苯酚用本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中详述的标准技术制备。

式 V 和 XI 的起始原料可以由适当取代的苯胺衍生物的重氮化，随后加入溴化铜或溴化碘来制备，如教科书 *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802 所描述的，或是通过相应的苯胺衍生物的重氮化，随后加入碘化钾来制备，如 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748－753 所描述的，或通过在 Doyle *et al. J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426－2431 和 Doyle *et al. J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570－2575 报道的条件下重氮化。或者是，其中 G 是磺酰酯的化合物 V 可以像以上对化合物 XI 所述地衍生自相应的苯酚。苯酚可以由类似的苯甲醚或适当保护的苯酚用本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中详述的标准技术来制备。



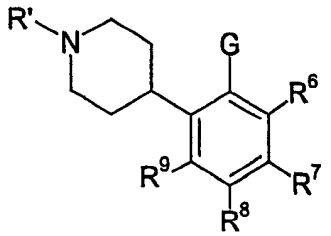
X



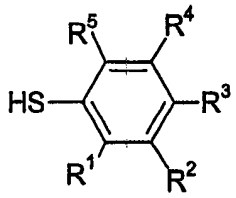
XI

化合物 II 也可以用标准的脱氧步骤（如 Barton 型还原反应）从化合物 VII 中除去羟基来制备。这种步骤的一个例子用甲基乙二酰氯激发，随后用氢化三正丁基锡和 2－[（氰基二甲基甲基）－偶氮]－2－甲基－丙腈（AIBN）还原，如 Hansen et al. Synthesis 1999, 1925－1930 所描述。或者是，可使用三氟醋酸和三乙基硅烷或使用硼氢化钠或相应的还原剂，如教科书 Reductions in Organic Chemistry, Hudlicky, ACS Monograph 188, The American Chemical

Society (1996), ISBN 0841233446 所描述的。

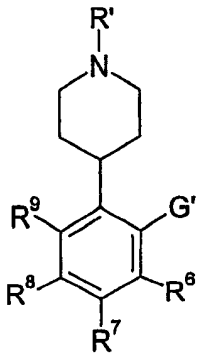


XII

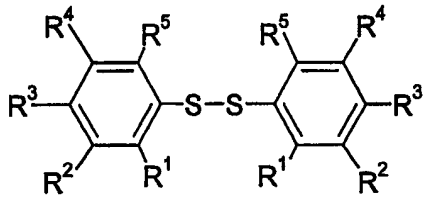


IV

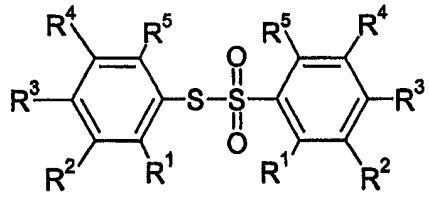
化合物 II 也可以通过化合物 XII 与苯硫酚 IV 在钯或铜催化剂的存在下反应，用前面对化合物 X 和 XI 所述的方法制备。化合物 XII 含 R^6-R^9，R′和 G 如前述定义。化合物 XII 可以由化合物 III 经下面对于化合物 V 和 IX 概述的常规重氮化方法制备，或由下面讨论的化合物 XX 制备。



XIII



XIV



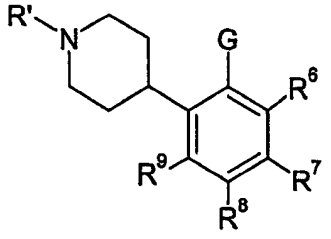
XV

化合物 II 也能通过化合物 XIII 与烷基金属类化合物反应，随后与二硫化物 XIV 反应，如由 Carreno *et al. Tetrahedron*, 1991, 47, 605-614 报道的方法来制备。任选地，衍生自化合物 XIII 的金属化的化合物可以用式 XV 化合物按照 Marchand *et al. Tetrahedron* 2000, 56, 7331-7338 中的步骤淬灭。化合物 XIV 和 XV 可以商购或可以由苯硫酚 IV，经例如教科书 *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802 中描述的方法，或通过 *Barnard J. Chem. Soc.* 1957, 4673-4675, Miller *J. Chem. Soc.* 1925, 224-233 或 Evans *et al. J. Org. Chem.* 1990, 55, 2337-2344 报道的步骤来制备。化合物 XIII 可以用如制备化合

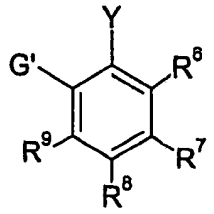
物 XII 时讨论的相同技术来制备。对于化合物 XIII 和 XIV，R^1-R^9，R′和 G′如前述定义。

化合物 III 在重氮化后与苯硫酚 IV 反应产生化合物 I，可以通过与下面对起始原料 XI 所述的类似的条件下，将相应苯胺的重氮盐加入于铜的水性混悬液中的苯硫酚钠盐溶液中来完成。式 III 的起始原料可商购或可以用文献中描述的类似方法（如 Berridge, M. S. *et al. J. Med. Chem.* 1993, 36, 1284-1290）制备。苯硫酚 IV 可商购或可以按照如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg.-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York 描述的标准程序制备，或由化合物 XI 用 Arnould et *al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 和 Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226 中的方法，随后在本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中详述的标准条件下脱保护。

按照方法 c）的式 V 化合物与式 IV 的苯硫酚偶联是在钯或铜催化剂的存在下完成的，如用 Schopfer 和 Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-307, Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806, 或 Kwong et al. Org. Lett. 2002, 4, 581-584 描述的方法。



XVII

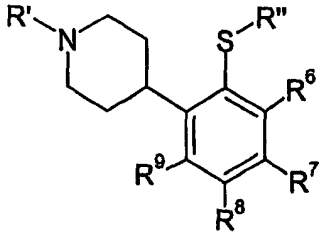


XVI

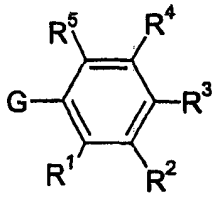
化合物 V 可以由化合物 XII 用本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中描述的标准技术，经 N-脱保护制备。化合物 XVII 可以衍生自化合物 XVI，通过与 4-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-3, 6-二

氢－2H－吡啶－1－羧酸叔丁基酯（或相关的硼酸衍生物）发生钯催化反应，用 Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705－3708 的方法或用 Zhuravel 和 Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925－7928 在实验部分对所报道的 Suzuki 偶联示例说明的条件，随后如上所述还原双键。

式 XVI 化合物含如上所述的 R^6－R^9，和 G′，而 Y 是氯、溴或碘原子或羟基，或甲氧基或



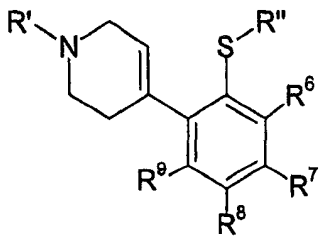
XVII



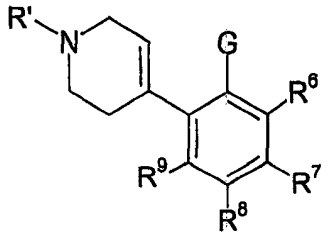
XI

或是被保护的羟基，其可以在本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 描述的条件下脱保护，或如式 XI 化合物中所述的磺酰酯。

式 II 化合物还可以由 R′′是氢的式 XVII 化合物与化合物 XI 在合适的钯或铜催化剂的存在下发生偶联来制备，如 Schopfer 和 Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069－3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803－2806 或 Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581－584 所述。化合物 XVII 含如前述定义的 R^6－R^9和 R′，和 R′′是氢或三烷基、二烷基芳基、烷基二芳基甲硅烷基保护基团。R′′是甲硅烷基的式 XVII 化合物可以由式 XII 化合物在 Arnould et al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 45－23－4524 和 Rane et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3225－3226 报道的条件下制备。当 R^{11}是甲硅烷基时，化合物 XVII 与 XI 的偶联反应可以在化学计量量的氟离子，如四正丁基氟化铵（TBAF）存在下，利用铜或钯催化剂，在接近 Amould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523－4524 和 Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225－3226 于实验部分详细报道的条件下进行。

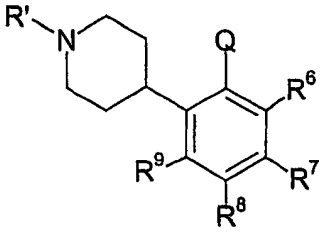


XVIII

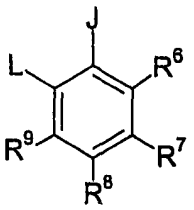


XX

式 II 化合物可以由化合物 XVIII 和 XI 在合适的铜或钯催化剂的存在下偶联制备，如上述化合物 XVII 和 XI 的类似偶联所描述的，随后在如上述化合物 VI 的条件下还原双键。化合物 XVIII 含如前述定义的 R^6-R^9，R′和 R′′。R′′是甲硅烷基的式 XVIII 化合物可以由其中 R^6-R^9，R′和 G 如上述定义的式 XX 化合物，在 Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996，37，4523－4524 和 Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994，35，3225－3226 报道的条件下制备。化合物 XX 可以由化合物 XVI，通过与 4－（4，4，5，5－四甲基－［1，3，2］二氧硼杂环戊烷－2－基）－3，6－二氢－2H－吡啶－1－羧酸叔丁基酯（或相关的硼酸衍生物）发生铜或钯催化反应来制备，如 Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000，41，3705－3708 所述或使用 Zhuravel 和 Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001，42，7925－7928 在实验部分对所报道的 Suzuki 偶联反应示例说明的条件。或者是，化合物 XX 可以衍生自化合物 XXI，通过定向邻位锂化（L＝氢）或卤化物－锂交换（L＝碘或溴），如下面对化合物 XXII 的描述地用亲电试剂 VIII 捕获，随后如前面对化合物 VII 地进行去保护序列反应，对于化合物 XXI ，R^6-R^9如上述定义，而 J 是甲氧基或类似的定向羟基衍生物，和 L 是氢、溴或碘原子。



XXII



XXI

化合物 X 可以由化合物 XXI 经定向邻位锂化或卤化物－金属交换制备，按照 Palmer *et al. J. Med. Chem.* 1997，40，1982－1989，

Kitagawa *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481－2483, 或 Boymond *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701－1703 报道的方法，或按照教科书 *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Schlosser （Ed）, John Wiley & Sons, Ltd （2002）, ISBN 0471984167 报道的步骤，随后用式 VIII 的亲电试剂淬灭。基于上述对化合物 VII 描述的脱氧反应或消除－还原反应，化合物 XXI 可以转化为化合物 XXII，其中 R^6－R^9 如上所述，Q 是如化合物 XI 中所述的磺酰酯。因此，化合物 XXII 可以在对化合物 XVII 描述的条件下转化为化合物 XVII。在 J 用本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, （1991）, ISBN 0471623016 描述的方法转化为羟基后，锂化的化合物 XXI 与亲电试剂 VIII 的反应产物可以以磺酰酯形式被活化。产生的磺酰酯可以在对化合物 XVII 讨论的条件下转化为化合物 X，随后用本领域技术人员已知的和在教科书 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene 和 Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016 中描述的方法除去甲硅烷基保护基团。

按照方法 d）还原双键通常是在低压（< 3 bar）下，在 Parr 混合器中催化氢化完成的。式 VI 的起始原料可以由式 VII 化合物制备。

实施例

分析 LC－TOF 数据在配备了 MUX 电喷雾源和 Waters 1525 LC 系统的 4 通道 Micromass LCT 上获得。分析 LC－MS 数据在配备了离子喷雾源和 Shimadzu LC－8A/SLC－10A LC 系统的 PE Sciex API 150EX 上获得。柱：粒径为 3.5μm 的 30×4.6 mm Waters 对称 C18 柱；溶剂系统：A＝水/TFA（100：0.05）和 B＝水/乙腈/TFA（5：95：0.03）（TFA＝三氟醋酸）；方法：在 4 分钟内 90 %A 至 100 %B 和流速为 2 mL/min 的线性梯度洗脱。纯度用 UV（254 nm）积分法和 ELSD 痕量分析测定。保留时间（RT）以分钟表示。

制备 LC－MS－纯化在相同的仪器上进行。柱：粒径为 5 μm 的 50×20 mm YMC ODS－A；方法：在 7 分钟内 80 %A 至 100 %B 和流速为 22.7 mL/min 的线性梯度洗脱。用分流 MS 检测器收集级分。

^{1}H NMR 谱在 Brukcer Avance DRX500 仪上于 500.13 MHz 记录或在 Bruker AC 250 仪上于 250.13 MHz 记录。氯仿（99.8 %D）或二甲

亚砜（99.8 %D）用作溶剂。四甲基硅烷（TMS）用作内标。化学位移值用 ppm 值表示。下列各缩写用于 NMR 信号的多重性：s＝单峰，d＝双峰，t＝三重峰，q＝四重峰，qui＝五重峰，h＝七重峰，dd＝两个双峰，dt＝两个三重峰，dq＝两个四重峰，tt＝三个三重峰，m＝多重峰和 b＝宽单峰。

除非另有说明，反应在惰性气体中和干燥条件下进行。在微波条件下进行的反应由来自 Personal Chemistry 的 SmithSynthesizer 于 2450 MHz 下完成。

中间体的制备

1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－（三氟甲基）－苯（1a 的中间体）

在于甲苯（80 mL）中的三－（二苯亚甲基）二钯（0）（Pd_2dba_3，0.183 g，0.2 mmol）和二－（2－二苯基膦基苯基）醚（DPEphos，0.215 g，0.2 mmol）的搅拌液中，于室温（rt），加入 3－溴－4－碘三氟甲苯（7.02 g，20 mmol；由 2－溴－4－三氟甲基－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤的重氮化反应制备），4－氯苯硫酚（2.89 g，20 mmol）和叔丁醇钾（2.46 g，22 mmol）。该反应混合物于 100℃搅拌 2.5 h，然后冷却至室温（rt）并经硅藻土过滤。蒸干溶剂和粗产物用闪蒸色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 2：8）产生 4.53 g（81 %）油状的 1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－（三氟甲基）－苯。

类似地制备 1b－1m 和 2a－2x 的下列各中间体：

1－溴－2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯（1b 的中间体）。由 4－甲氧基－苯硫醇和 1－溴－2－碘－苯制备。

1－溴－2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－（三氟甲基）－苯（1c 的中间体）。由 2，4－二甲基－苯硫醇和 2－溴－1－碘－4－三氟甲基－苯制备。

1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－4－氟－苯（1d 的中间体）。由 4－氯－苯硫醇和 1－溴－4－氟－2－碘－苯制备。

1－溴－4－氟－2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯（1e 的中间体）。由 4－甲氧基－苯硫醇和 1－溴－4－氟－2－碘－苯制备。

1－溴－2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯（1f 的中间

体）。由 4－甲基－苯硫醇和 2－溴－1－碘－4－甲基－苯制备。

1－溴－2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯（1g 的中间体）。由 2，4－二甲基－苯硫醇和 2－溴－1－碘－4－甲基－苯制备。

1－溴－2－（4－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯（1h 的中间体）。由 4－氟－1－碘－2－甲基－苯和 2－溴－4－甲基－苯硫醇（由 2－溴－4－甲基－苯胺按照 Tarbell 和 Fulmshima *J. Am. Chem. Soc.* 1946，68，1456－1460 报道的 3－甲苯胺转化为 3－硫甲酚的步骤经重氮化反应制备）制备。

1－溴－2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯（1i 的中间体）。由 4－甲氧基－苯硫醇和 2－溴－1－碘－4－甲基－苯制备。

1－溴－2－(4－氯－2－甲基－苯基硫烷基)－苯(1j 的中间体)。由 4－氯－1－碘－2－甲基－苯和 2－溴－苯硫醇制备。

1－溴－2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－苯（1k 的中间体）。由 4－氯－2－氟－1－碘－苯和 2－溴－苯硫醇制备。

1－溴－2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－苯（11 的中间体）。由 2，4－二氯－苯硫醇和 2－溴－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯（1m 的中间体）。由 2－溴－苯硫醇和 2－氯－1－碘－4－甲氧基－苯（由 4－氨基－3－氯－苯酚按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化，随后按照 Uozumi *et al. J. Org. Chem.* 1993，58，1945－1945 的常规步骤用甲基碘烷基化制备）制备。

1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯（2a 的中间体）。由 4－氯－苯硫醇和 1－溴－2－碘－苯制备。

2－溴－5－氟－1－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯（2b 的中间体）。由 4－甲氧基－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯（由 2－溴－4－氟－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备）制备。

1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2c 的中间体）。由 4－氯－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－3－氟－2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯（2d 的中间体）。由 4－甲氧基－苯硫醇和 1－溴－3－氟－2－碘－苯（由 2－溴

－6－氟－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备） 制备。

1，5－二溴－2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－苯（2e 的中间体）。由 2，4－二甲基－苯硫醇和 2，4－二溴－1－碘－苯（由 2，4－二溴－苯胺按照 Tumey 和 Stille J. Org. Chem. 1987，52，748－753 的常规步骤的重氮化制备）制备。

1－溴－4－氟－2－（4－甲基－苯基硫烷基）－苯（2f 的中间体）。由 4－甲基－苯硫醇和 1－溴－4－氟－2－碘－苯制备。

1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－甲基－苯（2g 的中间体）。由 4－氯－苯硫醇和 2－溴－1－碘－4－甲基－苯制备。

1－溴－2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯（2h 的中间体）。由 4－甲基－苯硫醇和 3－溴－4－碘－三氟甲苯制备。

1－溴－5－氟－2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－苯（2i 的中间体）。由 2，4－二甲基－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（4－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2j 的中间体）。由 4－氟－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2－氯－4－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2k 的中间体）。由 2－氯－4－氟－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－5－氟－2－（4－甲基－苯基硫烷基）－苯（21 的中间体）。由 4－甲基－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－5－氟－2－（3－甲氧基－苯基硫烷基）－苯（2m 的中间体）。由 3－甲氧基－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2－氯－4－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2n 的中间体）。由 2－氯－4－甲基－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2o 的中间体）。由 2－氯－1－碘－4－甲氧基－苯和 2－溴－4－氟苯硫醇（由 2－溴－4－氟－苯胺按照 Tarbell 和 Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1946，68，1456－1460 报道的 3－甲苯胺转化为 3－硫甲酚的步骤重氮化制备）制备。

1－溴－2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2p 的中间体）。由 4－氯－2－氟－1－碘－苯和 2－溴－4－氟苯硫醇制备。

1－溴－2－（2－氟－4－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2q 的中间体）。由 2－氟－1－碘－4－甲基－苯和 2－溴－4－氟苯硫醇制备。

1－溴－2－（2－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2r 的中间体）。由 2－氯－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2s 的中间体）。由 2，4－二氯－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2，4－二氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2t 的中间体）。由 2，4－二氟－苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－3－氟－苯（2u 的中间体）。由 2，4－二甲基－苯硫醇和 1－溴－3－氟－2－碘－苯制备。

1－溴－5－氟－2－（苯基硫烷基）－苯（2v 的中间体）。由苯硫醇和 2－溴－4－氟－1－碘－苯制备。

1－溴－2－（4－溴－2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯（2x 的中间体）。由 4－溴－2－氟－1－碘－苯和 2－溴－4－氟－苯硫醇制备。

4－（5－氟－2－巯基－苯基）－4－羟基－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（2a1－2a6 的中间体）

在－78℃，于无水四氢呋喃（THF，25 mL）中的 2－溴－4－氟－苯硫酚（6.0 g，28.9 mmol）溶液中，慢慢加入甲基锂（1 M 于异丙基苯/THF 中，28.9 mL，28.9 mmol）。于－78℃下，30 分钟后，加入叔丁基锂（1.7 M 于 THF 中，39.9 mL，63.8 mmol）且该反应混合物于－78℃下搅拌 30 分钟。加入于 THF 中（20 mL）中的 4－氧－吡啶－1－羧酸叔丁基酯（5.77 g，28.9 mmol）且该反应混合物热至室温并搅拌过夜。加入水（50 mL）和乙酸乙酯（25 mL），并除去有机相。水相用乙酸乙酯（50 mL）和饱和氯化铵水溶液（25 mL）提取。有机相用饱和氯化铵水溶液（25 mL）洗涤并用硫酸镁干燥，且蒸干得到粗产物。该粗产物用闪蒸色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0－20%）的乙酸乙酯/庚烷）。产量：4.67 mg（49 %）。

4－（2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3a1－3a6的中间体）

在10 mL微波瓶中加入4－（2－羟基－苯基）哌啶－1－羧酸叔丁基酯（0.30 g，1.08 mmol），N－苯基－二（三氟甲磺酰亚胺）（393 mg，1.1 mmol），和碳酸钾（448 mg，3.25 mmol）。加入THF（2.2 mL）并用隔膜封闭小瓶。将混合物于120℃微波加热10分钟。该反应混合物冷却至室温并用乙醚（10 mL）稀释。混合物经硅藻土过滤，蒸干溶剂且粗产物用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0－100%）的乙酸乙酯/庚烷）至产生349 mg的4－（2－三氟甲磺酰氧－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。将一些该物质（92 mg，0.22 mmol）和三－（异－丙基）－硅烷硫醇（59 mg，0.31 mmol）溶于无水甲苯（1.1 mL）并且加到置于10 mL微波瓶中的醋酸钯（II）（5 mg，0.022 mmol），（S）－2，2′－二（二对甲苯基－膦基）－[1，1′]联二萘（S－（－）－Tol－BINAP，16 mg，0.024 mmol）和叔丁醇钠（30 mg，0.31 mmol）中。加入THE（2.2 mL）并用隔膜封闭小瓶。该混合物于120℃微波加热30分钟。将反应混合物冷却至室温并蒸干溶剂。粗产物用闪蒸色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0－100%）的乙酸乙酯/庚烷）。产生4－（2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯：64 mg（65 %）。

4－（5－甲基－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3b1－3b12的中间体）用类似的方法由4－（2－羟基－5－甲基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备。该化合物由2－溴－4－甲基－苯酚按下列各步骤制备：2－溴－4－甲基－苯酚（1.12 g，6.0 mmol），4－（4，4，5，5－四甲基－[1，3，2]二氧硼杂环戊烷－2－基）－3，6－二氢－2H－吡啶－1－羧酸叔丁基酯（1.86 g，6.0 mmol），二氯[1，1′－二（二苯基膦基）二茂铁]钯（II）二氯甲烷加合物（0.245 g，0.3 mmol），和碳酸钾（2.48 g，18.0 mmol）的混合物混悬于1，2－二甲氧基－乙烷（DME，23 mL）和水（7 mL）中。混悬液于90℃搅拌过夜，冷却至室温，然后于5℃加入盐酸水溶液（2 M，18 mL）淬灭。加入乙醚（18 mL），相分离且水相用乙醚（2×18 mL）提取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液（30 mL）洗涤，并用硫酸镁干燥，并蒸干。粗产物用色谱法在硅胶上纯化

（洗脱液：浓度渐增（0－100 %）的乙酸乙酯/庚烷）。产量：1.03g（59 %）中间体 4－（2－羟基－5－甲基－苯基）－3，6－二氢－2H－吡啶－1－羧酸叔丁基酯。该物质溶于乙醇（35 mL），加入 20 %Pd/C（0.1 g），并将该混合物在 Parr 混合器上用氢气（3 bar）处理过夜。该混合物经硅藻土过滤并蒸干溶剂，产生 4－（2－羟基－5－甲基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。产量：0.91 g（91 %）。

4－（5－甲氧基－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3c1－3c4 的中间体）以类似的方法由 4－（2－羟基－5－甲氧基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备。该化合物由 2－溴－4－甲氧基－苯酚（由 4－甲氧基－苯酚按照 Carreno *et al. Synlett* 1997，1241－1242 的步骤经溴化反应制备）制备，其与 4－（4，4，5，5－四甲基－［1，3，2］二氧硼杂环戊烷－2－基）－3，6－二氢－2H－吡啶－1－羧酸叔丁基酯偶联，并将产物用 Pd/C 和氢气还原，如对 4－（2－羟基－5－甲基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯的描述。

4－2－氟－6－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3d1－3d27 的中间体）。在无水 THF（100 mL）中的 1－氟－3－甲氧基－苯溶液（10.0 g，79.3 mmol）用正丁基锂（1.6 M 于正己烷中，49.8 mL，79.3 mmol）于－78℃处理 5 小时。以一定的速度加入于 THF（50 mL）中的 4－氧－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（15.8 g，79.3 mmol）溶液，以使温度保持在－65℃以下，并将反应混合物热至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液（50 mL），随后加入乙酸乙酯（10 mL）。有机层用饱和氯化铵水溶液（50 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，并真空蒸发得到粗产物。用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 1：1）产生 7.80 g（31 %）4－（2－氟－6－甲氧基－苯基）－4－羟基－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。该化合物在醋酸（70 mL）中的溶液用浓盐酸水溶液（30 mL）回流处理过夜。真空除去挥发性物质，残渣在二氯甲烷（100 mL）和饱和碳酸氢钠水溶液（100 mL）和氢氧化钠水溶液（10 %，调整 pH 至 11）的混合液中分配。有机层用硫酸镁干燥，真空除去挥发性物质。残渣在 33%的溴化氢/醋酸（10 mL）溶液和浓氢溴酸水溶液（20 mL）的混合液中回流过夜。真空除去约 15 mL 溶剂，且残渣在冰浴上冷却 3h，沉淀出 4.10 g（全部的 59 %）作

为氢溴酸盐的 4－（5－氟－2－甲氧基－苯基）－1，2，3，6－四氢吡啶。在加入 Boc_2O（2.78 g，14.0 mmol）之前，将在 1，2－二氯乙烷（100 mL）和三乙胺（2.3 mL）中的该化合物的浆液（4.10 g，14.2 mmol）于室温搅拌 30 分钟。搅拌过夜之后，滤除沉淀物，滤液用饱和氯化铵水溶液（50 mL）洗涤并用硫酸镁干燥。真空除去挥发性物质产生 1.02 g（23 %）4－（2－氟－6－羟基－苯基）－1，2，3，6 四氢－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。将该物质溶于乙酸乙酯（10 mL）和乙醇（40 mL）的混合液中并且用 5 %Pd/C（0.1 g）和氢气（3 bar）用 Parr 混合器处理过夜。过滤除去催化剂，并真空除去挥发性物质。残渣（1.0 g）混悬于 1，2－二氯乙烷（20 mL）中并在加入 1，1，2，2，3，3，4，4，4－九氟－丁烷－1－磺酰氟（1.12 g，3.7 mmol）之前，用乙基－二异丙基胺（0.53 g，4.1 mmol）于 0℃处理 30 分钟，并于室温持续搅拌过夜。滤除沉淀物，滤液用水（20 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，蒸干得到粗产物。用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 1：4）产生 1.27 g（两步产率 65 %）4－［2－氟－6－（九氟丁烷－1－磺酰氧）－苯基］－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。将该化合物（1.27 g，2.2 mmol）和叔丁醇钠（0.27 g，2.9 mmol）在无水甲苯（25ml）中的混合物加入 Pd_2dba_3（0.10 g，0.11 mmol）和 DPEphos（0.12 g，0.22 mmol）在无水甲苯（25ml）中的溶液中。加入三－异丙基－硅烷硫醇（0.42 g，2.2 mmol），将该混合物于 100℃搅拌 5h。冷却至室温后，粗的混合物用水（50 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，真空除去挥发性物质。残渣用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 1：4）产生 0.8 g（78 %）4－（2－氟－6－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。

4－（5－氟－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3e1－3e10 的中间体）。

将 2－溴－4－氟－1－甲氧基－苯（36.2 g，176.7 mmol）和无水 THF（25 mL）的混合物以一定速度加入到正丁基锂（2.1 M 于正己烷中，101 mL，212.1 mmol）在无水 THF 中的冷溶液中以使温度保持在－40℃以下。将该混合物于-78℃搅拌 30 分钟，然后以一定速度加入 4－氧－哌啶－1－羧酸乙基酯（30.4 g，176.7 mmol）以使温度保持在－50℃以下。将产生的混合物热至室温并持续搅拌过夜。加入水

（100 mL）和乙酸乙酯（100 mL）。有机层用饱和氯化铵水溶液（100 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，并真空蒸干得到 52.3 g（>95 %）4－（5－氟－2－甲氧基－苯基）－4－羟基－哌啶－1－羧酸乙基酯，其纯度对于下一步骤已足够。将该原料溶于三乙基硅烷（100 mL）和 TFA（200 mL）并且于室温搅拌 3 天。真空除去挥发性物质，残渣用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 1：3）得到 44.4 g（约 90 %）4－（5－氟－2－甲氧基－苯基）－哌啶－1－羧酸乙基酯。该物质在 33 %溴化氢醋酸溶液（75 mL）和浓氢溴酸水溶液（75 mL）的混合液中回流过夜。粗的混合物在冰浴中冷却，得到 18.9 g（43 %）作为氢溴酸盐的 4－氟－2－哌啶基－4－基－苯酚。将该化合物（23.9 g，86.5 mmol）在二氯甲烷（200ml）中的浆体用三乙基胺（13.2 mL，95.2 mmol）处理 1h，然后加入 BoC_2O（18.9g，86.5mmol），继续搅拌 30 分钟。粗的混合物用饱和氯化铵水溶液（50 mL）和水（25 mL）洗涤。有机层用硫酸镁干燥，真空除去挥发性物质。残渣结晶产生 14.2 g（55 %）4－（5－氟－2－羟基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。该化合物转化为 4－（5－氟－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯，以类似对于 4－（2－氟－6－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯描述的方法。

4－（4－氟－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3f1－3f13 的中间体）。

用对于 4－（2－羟基－5－甲基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯描述的步骤，将 2－溴－5－氟－苯酚转换为 4－（4－氟－2－羟基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。在对于 4－（2－氟－6－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯描述的条件下，将该化合物转化为 4－（4－氟－2－三异丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯。

4－羟基－4－（2－巯基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（4a 的中间体）。

该中间体由 2－溴－苯硫醇和 4－氧－哌啶－1－羧酸叔丁基酯以对于 4－（5－氟－2－巯基－苯基）－4 羟基－哌啶－1－羧酸叔丁基酯描述的相似方法制备。

其它中间体的制备

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基]－哌啶－4－醇（1a 的中间体）。

于－78℃，在氩气中，将正丁基锂（2.5M 于正己烷中，6.5 mL，16.2 mmol）溶液慢慢加入 1－溴－2－（4－氯苯基硫烷基）－5－（三氟甲基）－苯（5.96 g，16.2 mmol）在无水 THF（40ml）中的搅拌液中。将该溶液搅拌 10 分钟，然后一次加入 4－氧－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3.23 g，16.2 mmol）。将溶液热至室温然后搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液（80 mL），用乙酸乙酯（80 mL）提取。有机相用饱和氯化钠水溶液（50 mL）洗涤，用硫酸镁干燥并蒸干溶剂。粗产物用闪蒸色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 2：8）产生白色泡沫状的目标化合物，产量：4.53 g（57 %）。

1b－1m 和 2a－2x 的下列各中间体类似地由相应的上述中间体制备：

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（1b 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－（三氟甲基－苯基]哌啶－4－醇（1c 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶－4－醇（1d 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶－4－醇（1e 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶－4－醇（1f 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]哌啶－4－醇（1g 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶－4－醇（1h 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶－4－醇（1i 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－2－甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（1j 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－苯

基]－哌啶－4－醇（1k 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（11 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（1m 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（2a 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2b 中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2c 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－3－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2d 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－溴－苯基]哌啶－4－醇（2e 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2f 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶－4－醇（2g 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基]－哌啶－4－醇（2h 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2i 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2j 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－氯－4－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]哌啶－4－醇（2k 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（21 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（3－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2m 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－氯－4－甲基－苯基硫烷基）－

5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2n 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2o 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2p 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2－氟－4－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2q 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2r 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2s 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2，4－二氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2t 的中间体）

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－3－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2u 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2v 的中间体）。

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（4－溴－2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2x 的中间体）。

2a1－2a6 的其它中间体由 4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯，和如下详述的适当取代的芳基碘化物按对于 1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－（三氟甲基）－苯所述的钯催化的偶联步骤制备。

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（3－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2a1 的中间体）。由 4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯和 1－氯－3－碘－苯制备。

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（3－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2a2 的中间体）。由 4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯和 1－氟－3－碘－苯制备。

1－叔丁氧基羰基－4－［2－（2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶－4－醇（2a3 的中间体）。由 4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯和 2－氟－1－碘

－4－甲氧基－苯(由3－氟－4－硝基－苯酚按Hogdson和Nicholson *J. Chem. Soc.* 1941，645－646报道的还原为4－氨基－3－氟－苯酚，随后按照Tunney和Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753描述的常规步骤重氮化，再按照Uozumi *et al. J. Org. Chem.* 1993，58，1945－1945的常规步骤用甲基碘烷基化制备）制备。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2a4的中间体）。由4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯和1－碘－4－甲氧基－2－甲基－苯（由4－甲氧基－2－甲基－苯胺按照Tunney和Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753的常规步骤重氮化制备）制备。

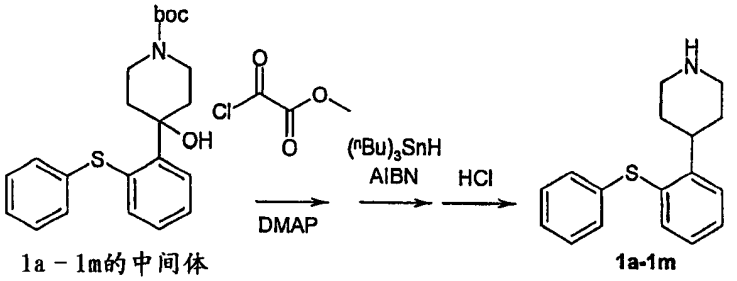
1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2a5的中间体）。由4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯和1－碘－2－甲基－苯制备。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶－4－醇（2a6的中间体）。由4－羟基－4－（2－巯基－5－氟－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯和2－氟－1－碘－苯制备。

1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基羰基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（4a的中间体）由4－羟基－4－（2－巯基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯，和4－碘－苯甲酸甲酯按对于1－溴－2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－（三氟甲基）－苯描述的钯催化偶联步骤制备。

本发明的化合物：

方法A：



1a－1m的中间体 1a-1m

实施例 1

1a，4－［2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐

在氩气中于 0℃，将氯－氧－醋酸甲酯（1.37 g，11.2 mmol）加入 1－叔丁氧基羰基－4－［2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基］－哌啶－4－醇（0.98 g，2.0 mmol）和二甲基－吡啶－4－基－胺（DMAP，0.44 g，3.6 mmol）在无水乙腈（6.4 mL）中的搅拌液中。将该反应混合物热至室温然后搅拌过夜。加入乙酸乙酯（40 mL），沉淀的盐经硅藻土过滤除去。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液（40 mL），饱和氯化钠水溶液（40 mL）洗涤，并用硫酸镁干燥。蒸去挥发性物质，真空干燥该粗原料。在氩气中，将该原料溶于无水甲苯（13 mL）。加入三正丁基氢化锡（0.81 g，3.0 mmol）和 2－［（氰基－二甲基－甲基）－偶氮］－2－甲基－丙腈（AIBN，82 mg，0.5 mmol）。将溶液在氩气中于 90℃搅拌 3.5 h。蒸干溶剂，该粗原料用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 1：9）产生澄清油状的 4－［2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基］－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（0.77 g，82 %）。该油状物溶于甲醇（8 mL）并于 0℃加入在乙醚中的氯化氢（2M，8 mL）。将该反应混合物热至室温并搅拌过夜。蒸干溶剂并加入乙酸乙酯（25 mL）。有机相用氢氧化钠水溶液（2M，8 mL）提取并用饱和氯化钠水溶液（10 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，并蒸干溶剂。该原料（588 mg）溶于乙酸乙酯（2.2 mL）中，并加入溶于热乙醇（96 %，4.4 mL）中的反丁烯二酸（183 mg，1.58 mmol）。收集白色固体状的目标化合物。LC/MS（m/z）372.1（MH^+）；RT＝2.54；纯度（UV，ELSD）：97 %，100 %；产量：0.187 g（19 %）。

本发明的下列各化合物 1b－1m 类似地由相应的上述中间体制备：

1b，收集白色固体状的 4－［2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）299.9（MH^+）；RT＝2.04；纯度（UV，ELSD）：95 %，97 %；产量：0.090 g（10 %）。

1c，收集白色固体状的 4－［2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）366.2（MH^+）；RT＝2.45；纯度（UV，ELSD）：97 %，99 %；产量：0.61 g（45 %）。

1d，收集白色固体状的 4－［2－（4－氯－苯基硫烷基）－4－氟

－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）322.1（MH^+）；RT＝2.33；纯度（UV，ELSD）：83 %，97 %；产量：0.385 g（51 %）。

1e，收集白色固体状的4－2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－4－氟－苯基］－哌啶盐酸盐。LC/MS（m/z）318.1（MH^+）；RT＝2.12；纯度（UV，ELSD）：96 %，99 %；产量：0.308 g（30 %）。

1f，收集白色固体状的4－［2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）298.2（MH^+）；RT＝2.29；纯度（UV，ELSD）：98 %，99 %；产量：0.233 g（33 %）。

1g，收集白色固体状的4－［2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）312.0（MH^+）；RT＝2.41；纯度（UV，ELSD）：98 %，100 %；产量：0.233 g（33 %）。

1h，收集白色固体状的4－［2－（4－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）316.0（MH^+）；RT＝2.33；纯度（UV，ELSD）：96 %，100 %；产量：0.336 g（34 %）。

1i，收集白色固体状的4－［2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）313.8（MHF）；RT＝2.16；纯度（UV，ELSD）：96 %，99 %；产量：0.375 g（34 %）。

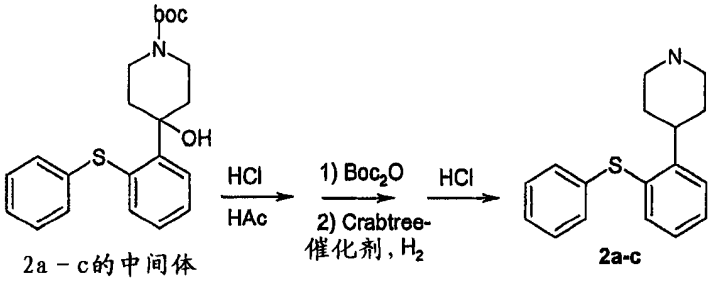
1j，收集澄清油状的4－［2－（4－氯－2－甲基－苯基硫烷基）－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/TOF（m/z）318.0（MH^+）；RT＝2.36；纯度（UV，ELSD）：99.7 %，99.0 %。

1k，收集澄清油状的4－［2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）322.0（MH^+）；RT＝2.27；纯度（UV，ELSD）：94.6 %，99.7 %。

11，收集澄清油状的4－［2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）337.9（MH^+）；RT＝2.37；纯度（UV，ELSD）：94.9 %，99.6 %。

1m，收集澄清油状的4－［2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）334.0（MH^+）；RT＝2.23；纯度（UV，ELSD）95.9，99.9。

方法 B:



2a）4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基－哌啶草酸盐

将浓盐酸水溶液（150 mL）加入 1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（12.13 g，28.9 mmol）在醋酸（450 mL）中的搅拌液中。溶液回流过夜，冷却至室温，然后在冰浴中搅拌。慢慢加入氢氧化钠的饱和水溶液（250 mL），用乙酸乙酯（3×450 mL）提取该浑浊溶液。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液（450 mL）洗涤，用硫酸镁干燥并蒸干溶剂。该粗原料（8.02 g）溶于 THF（195 mL）和碳酸二叔丁酯（Boc_2O，6.96 g，31.9 mmol）并加入三乙基胺（5 mL）。该混合物搅拌过夜然后加入饱和氯化铵水溶液（200 mL）淬灭。有机相用硫酸镁干燥，并蒸干溶剂。该粗原料用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0－20 %）的乙酸乙酯/庚烷溶液）产生白色固体状的 4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（5.63 g）。该原料溶于二氯甲烷（130 mL）中。用 Parr 混合器将氢气（3 bar）通入溶液，并加入（1，5－环辛二烯）（吡啶）（三环己基膦）（六氟化膦）铱（I）（Crabtree's 催化剂，0.495 g，1.40 mmol）而且氢化过夜。滤除催化剂，粗产物用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0－20 %）的乙酸乙酯/庚烷）产生 4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（5.37 g）。该原料溶于甲醇（70 mL）并加入于乙醚中的氯化氢（2M，67 mL，133 mmol），将该反应混合物搅拌过夜。蒸干溶剂，加入氢氧化钠水溶液（2M，200 mL）和乙酸乙酯（400 mL）。相分离，水相用乙酸乙酯提取（400 mL）。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液（300 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，并蒸干溶剂。残渣用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0-25%）的乙醇在含 5%三乙胺的乙酸乙酯中的溶液）产生 4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基]－

哌啶（1.63 g）。该原料于50℃溶于THF并慢慢加入于THF中的草酸溶液（0.48 g）。收集白色固体状的4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）304.0（MH^+）；RT＝2.29；纯度（UV，ELSD）：96 %，96 %；产量：1.86 g（15 %）。

本发明的下列各化合物2b－2x和2a1－2a6类似地由相应的上述中间体制备：

2b，收集白色固体状的4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）318.1（MH^+）；RT＝2.16；纯度（UV，ELSD）：91 %，98 %。

2c，收集白色固体状的4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）321.9（MH^+）；RT＝2.33；纯度（UV，ELSD）：94 %，96 %；产量：0.241 g。

2d，收集白色固体状的4－[2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－3－氟－苯基]－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）318.1（MH^+）；RT＝2.12；纯度（UV，ELSD）98.6 %，98.5 %。

2e，收集白色固体状的4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－溴－苯基]－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）378.0（MH^+）；RT＝2.50；纯度（UV、ELSD）99.3 %，98.5 %。

2f，收集澄清油状的4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）302.1（MH^+）；RT＝2.12；纯度（UV，ELSD）73.3 %，97.9 %。

2g，收集澄清油状的4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）317.0（MH^+）；RT＝2.41；纯度（UV，ELSD）94.9 %，99.8 %。

2h，收集澄清油状的4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－5－三氟甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）352.2（MH^+）；RT＝2.49；纯度（UV，ELSD）95.0 %，99.8 %。

2i，收集白色固体状的4－[2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）316.1（MH^+）；RT＝2.38；纯度（UV，ELSD）95.1 %，100 %。

2j，收集白色固体状的4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）306.0（MH^+）；RT＝2.10；纯

度（UV，ELSD）88.1 %，97.6 %。

2k，收集白色固体状的 4－［2－（2－氯－4－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）340.0（MH^+）；RT＝2.20；纯度（UV，ELSD）95.1 %，100 %。

21，收集白色固体状的 4－［2－（4－甲基－4－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）302.0（MH^+）；RT＝2.26；纯度（UV，ELSD）96 %，99.7 %。

2m，收集白色固体状的 4－［2－（3－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）318.0（MH^+）；RT＝2.17；纯度（UV，ELSD）91.1 %，97.1 %。

2n，收集白色固体状的 4－［2－（2－氯－4－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）335.9（MH^+）；RT＝2.24；纯度（UV，ELSD）95.8 %，99.6 %。

2o，收集白色固体状的 4－［2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）352.2（MH^+）；RT＝2.27；纯度（UV，ELSD）95.8 %，97.2 %。

2p，收集白色固体状的 4－［2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）340.0（MH^+）；RT＝2.25；纯度（UV，ELSD）97.4 %，99.9 %。

2q，收集白色固体状的 4－［2－（2－氟－4－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）320.0（MH^+）；RT＝2.22；纯度（UV，ELSD）92.7 %，97.1 %。

2r，收集澄清油状的 4－［2－（2－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶氢溴酸盐。LC/MS（m/z）321.9（MH^+）；RT＝2.14 min；纯度（UV，ELSD）72.0 %，96.6 %。

2s，收集白色固体状的 4－［2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）358.0（MH^+），RT＝2.34；纯度（UV，ELSD）：97 %，99 %。

2t，收集白色固体状的 4－［2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）324.0（MH^+）；RT＝2.11；纯度（UV，ELSD）97.0 %，100 %。

2u，收集澄清油状的 4－［2－（2，4－二甲基－苯基硫烷基）－

3－氟－苯基］－哌啶的三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）314.0（MH^+）；RT＝2.33；纯度（UV，ELSD）85.3 %，98.5 %。

2v，收集澄清油状的 4－［2－（苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）288.0（MH^+）；RT＝2.06；纯度（UV，ELSD）98.6 %，99.4 %。

2x，收集澄清油状的 4－［2－（4－溴－2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）386.0（MH^+）；RT＝2.16；纯度（UV，ELSD）96.7 %，99.3 %。

2a1，收集白色固体状的 4－［2－（3－氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）322.0（MH^+）；RT＝2.22；纯度（UV，ELSD）95.4 %，89 %。

2a2，收集澄清油状的 4－［2－（3－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶草酸盐。LC/MS（m/z）306.0（MH^+）；RT＝2.23；纯度（UV，ELSD）90 %，99 %。

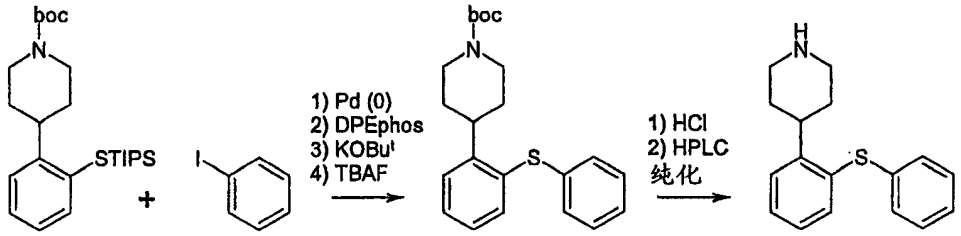
2a3，收集白色固体状的 4－［2－（2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）336.0（MH^+）；RT＝2.06；纯度（UV，ELSD）97.3 %，99.9 %。

2a4，收集澄清油状的 4－［2－（2－甲基－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐。LC/MS（m/z）332.0（MH^+）；RT＝2.16；纯度（UV，ELSD）96 %，100 %。

2a5，收集白色固体状的 4－［2－（2－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶反丁烯二酸盐。LC/MS（m/z）302.1（MH^+）；RT＝2.20；纯度（UV，ELSD）79.9 %，99.0 %。

2a6，收集澄清油状的 4－［2－（2－氟－苯基硫烷基）－5－氟－苯基］－哌啶氢溴酸盐。LC/MS（m/z）306.0（MH^+）；RT＝2.17；纯度（UV，ELSD）86.7 %，94.0 %。

方法 C:



3a1，4－[2－（4－三氟甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶三氟醋酸盐

将4－（2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（38 mg，0.085 mmol）和1－碘－4－三氟甲基－苯（23 mg，0.085 mmol）混合物溶于脱气的无水甲苯（0.3 mL）中。加入溶于无水甲苯（0.2 mL）中的Pd_2dba_3（1 mg）和DPEphos（1 mg）。在该溶液中加入叔丁醇钾（10 mg）和四－正丁基氟化铵（TBAF，1M 于 THF 中，0.1 mL，0.1 mmol）且该反应混合物在氩气中于110℃搅拌1 h。溶液过滤并蒸干溶剂。粗产物用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：浓度渐增（0－100%）的乙酸乙酯/庚烷溶液）产生澄清油状的4－[2－（4－三氟甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－1－羧酸叔丁基酯（3a1）（22 mg，产率 59 %）。该原料溶于甲醇（1 mL）并加入氯化氢乙醚溶液（2M，1 mL），将该溶液于室温下搅拌过夜。蒸干溶剂，粗产物用 HPLC 纯化（标准洗脱液中含 0. 1 %TFA）产生作为三氟醋酸盐的4－[2－（4－三氟甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶 3a1。产量：3.2 mg（总产率 8 %）。LC/TOF（m/z）338.0（MH^+）；RT＝2.29 min；纯度（UV，ELSD）：98.3 %，97.1 %。

本发明的下列各化合物 3a1－3a6（由4－（2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备）3b1－3b12（由 4－（2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－5－甲基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备）3c1－3c4（由4－（2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－5－甲氧基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备）3d1－3d27（由4－（2－氟－6－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备）3e1－3e10（由4－（5－氟－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备）3f1－3f13（由 4－（4－氟－2－三－异－丙基硅烷基硫烷基－苯基）－哌啶－1－羧酸叔丁基酯制备）类似地制备：

3a2，4－[2－（2－氯－4－氟－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－4－氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（5.0 mg）。LC/TOF（m/z）322.0（MH^+）；RT＝2.27 min；纯度（UV，ELSD）：98.4 %，97.7 %。

3a3，4－[2－（4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基）－苯基]－

哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－甲氧基－2－甲基－苯制备并收集澄清油状物（5.8 mg）。LC/MS（m/z）314.0（MH^+）；RT＝2.24 min；纯度（UV，ELSD）：98.4 %，100 %。

3a4，4－[2－（2，4－二氟－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2，4－二氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（3.7 mg）。LC/MS（m/z）306.0（MH^+）；RT＝2.24 min；纯度（UV，ELSD）：97.9 %，100 %。

3a5，4－[2－（2，3－二甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－2，3－二甲基－苯制备并收集澄清油状物（6.0 mg）。LC/MS（m/z）298.1（MH^+）；RT＝2.37 min；纯度（UV，ELSD）：95.9 %，95.9 %。

3a6，4－[2－（3，4－二甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－碘－1，2－二甲基－苯制备并收集澄清油状物（4.2 mg）。LC/MS（m/z）298.0（MH^+）；RT＝2.37 min；纯度（UV，ELSD）：96.6 %，100 %。

3b1，4－[2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－1－碘－4－甲氧基－苯制备并收集澄清油状物（3.8 mg）。LC/MS（m/z）347.9（MH^+）；RT＝2.28 min；纯度（UV，ELSD）：92.3 %，100 %。

3b2，4－[2－（2－氯－4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物（4.4 mg）。LC/MS（m/z）331.9（MH^+）；RT＝2.39 min；纯度（UV，ELSD）：97.3 %，100 %。

3b3，4－[2－（2－氟－4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氟－1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物（4.3 mg）。LC/MS（m/z）315.9（MH^+）；RT＝2.30 min；纯度（UV，ELSD）：85.8 %，100 %。

3b4，4－[2－（4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氟－4－碘－1－甲氧基－苯（由 3－氟－4－甲氧基－苯胺按照 Tunney 和 Stille J. Org. Chem. 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备）制备和收集澄清油状物（4.3 mg）。LC/MS（n1/Z）332.0：（MH^+）；RT＝2.20 min；纯度（UV，ELSD）：

88.1 %，100 %。

3b5，4－[2－（3－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由1－氟－3－碘－2－甲基－苯制备并收集澄清油状物（5.2 mg）。LC/MS（m/z）315.9（MH^+）；RT＝2.34 min；纯度（UV，ELSD）：88.9 %，97.5 %。

3b6，4－[2－（3－氟－4－甲基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由2－氟－4－碘－1－甲基－苯制备并收集澄清油状物（6.1 mg）。LC/MS（m/z）316.0（MH^+）；RT＝2.34 min；纯度（UV，ELSD）99.1 %，100 %。

3b7，4－[2－（5－氯－2－氟－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氯－1－氟－2－碘－苯制备并收集澄清油状物（5.8 mg）。LC/MS（m/z）336.1（MH^+）；RT＝2.34 min；纯度（UV，ELSD）：92.6 %，99.9 %。

3b8，4－2－（2－氯－4－氟－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－4－氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（6.0 mg）。LC/MS（m/z）336.1（MH^+）；RT＝2.34 min；纯度（UV，ELSD）：98.0 %，100 %。

3b9，4－[2－（3－甲氧基－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由1－碘－3－甲氧基－苯制备并收集澄清油状物(4.0 mg）。LC/MS（m/z）313.9（MH^+）；RT＝2.18 min；纯度（UV，ELSD）：92.6 %，99.9 %。

3b10，4－[2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氯－2－氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（6.1 mg）。LC/MS（m/z）336.2（MH^+）；RT＝2.37 min；纯度（UV，ELSD）：93.4 %，99.9 %。

3b11，4－[2－（3－氯－2－氟－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－氯－2－氟－3－碘－苯制备并收集澄清油状物（6.3 mg）。LC/MS（m/z）336.0（MH^+）；RT＝2.35 min；纯度（UV，ELSD）：97.8 %，99.8 %。

3b12，4－[2－（2，4－二氟－苯基硫烷基）－5－甲基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2，4－二氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（3.7 mg）。LC/MS（m/z）319.7（MH^+）；RT＝2.22 min；纯度（UV，

ELSD)：92.5 %，99.9 %。

3c1，4－[2－(4－甲基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物(2.6 mg)。LC/MS(m/z)314.1(MH^+)；RT＝2.21 min；纯度(UV，ELSD)：89.2 %，100 %。

3c2，4－[2－(4－氟－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－氟－4－碘－苯制备并收集澄清油状物(2.1 mg)。LC/MS(m/z)318.1(MH^+)；RT＝2.13 min；纯度(UV，ELSD)：80.9 %，99.2 %。

3c3，4－[2－(2－甲基－4－甲氧基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－碘－2－甲基－1－甲氧基－苯(由 2－甲基－4－甲氧基－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备)制备和收集澄清油状物(2.5 mg)。LC/MS(m/z)344.1(MH^+)；RT＝2.17 min；纯度(UV，ELSD)：93.6 %，99.8 %。

3c4，4－[2－(4－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－5－甲氧基－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氟－1－碘－2－甲基－苯制备并收集澄清油状物(2.2 mg)。LC/MS(m/z)332.0(MH^+)；RT＝2.25 min；纯度(UV，ELSD)：87.6 %，75.3 %。

3d1，4－[2－(3－甲氧基－苯基硫烷基)6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－3－甲氧基－苯制备并收集澄清油状物(2.3 mg)。LC/MS(m/z)332.0(MH^+)；RT＝2.03 min；纯度(UV，ELSD)：98.7 %，100 %。

3d2，4－[2－(2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物(2.1 mg)。LC/MS(m/z)302.1(MH^+)；RT＝2.12 min；纯度(UV，ELSD)：97.8 %，99.9 %。

3d3，4－[2－(3－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－3－甲基－苯制备并收集澄清油状物(3.6 mg)。LC/MS(m/z)302.2(MH^+)；RT＝2.14 min；纯度(UV，ELSD)：97.4 %，100 %。

3d4，4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－6－氟－

苯基]-哌啶三氟醋酸盐由4-碘-2-甲基-1-甲氧基-苯(由2-甲基-4-甲氧基-苯胺按照Tunney和Stille J. Org. Chem. 1987, 52, 748-753的常规步骤重氮化制备)制备并收集澄清油状物(2.2 mg)。LC/MS(m/z)332.1(MH^+); RT=2.14 min; 纯度(UV, ELSD): 96.9 %, 100 %。

3d5, 4-[2-(2-甲氧基-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-碘-2-甲氧基-苯制备并收集澄清油状物(1.7 mg)。LC/MS(m/z)317.9(MH^+); RT=1.98 min; 纯度(UV, ELSD): 98.7 %, 100 %。

3d6, 4-[2-(4-氟-2-甲基-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由4-氟-1-碘-2-甲基-苯制备并收集澄清油状物(2.3 mg)。LC/MS(m/z)332.0(MH^+); RT=2.16 min; 纯度(UV, ELSD): 96.3 %, 100 %。

3d7, 4-[2-(3-氟-4-甲基-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由2-氟-4-碘-1-甲基-苯制备并收集澄清油状物(1.9 mg)。LC/MS(m/z)320.0(MH^+); RT=2.21 min; 纯度(UV, ELSD): 96.1 %, 100 %。

3d8, 4-[2-(2, 3-二甲基-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-碘-2,3-二甲基-苯制备并收集澄清油状物(1.7 mg)。LC/MS(m/z)315.9(MH^+); RT=2.23 min; 纯度(UV, ELSD): 95.8 %, 100 %。

3d9, 4-[2-(3-氟-2-甲基-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-氟-3-碘-2-甲基-苯制备并收集澄清油状物(1.8 mg)。LC/MS(m/z)319.9(MH^+); RT=2.18 min; 纯度(UV, ELSD): 94.6 %, 100 %。

3d10, 4-[2-(3-氟-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-氟-3-碘-苯制备并收集澄清油状物(1.7 mg)。LC/MS(m/z)321.9(MH^+); RT=2.15 min; 纯度(UV, ELSD): 94.1 %, 99.6 %。

3d11, 4-2-(3-氟-苯基硫烷基)-6-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-氟-3-碘-苯制备并收集澄清油状物(3.4 mg)。LC/MS(m/z)305.8(MH^+); RT=2.04 min; 纯度(UV, ELSD): 92.6 %,

100 %。

3d12，4－[2－（2－氟－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－氟－2－碘－苯制备并收集澄清油状物（3.5 mg）。LC/MS（m/z）305.9（MH^+）；RT＝2.00 min；纯度（UV，ELSD）：92.5 %，99.9 %。

3d13，4－[2－（4－氟－3－甲氧基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－氟－4－碘－2－甲氧基－苯（由 4－氟－3－甲氧基－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备）制备和收集澄清油状物（1.2 mg）。LC/MS（m/z）336.0（MH^+）；RT＝2.07 min；纯度（UV，ELSD）：91.7 %，100 %。

3d14，4－[2－（2－氯－4－甲基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物（2.5 mg）。LC/MS（m/z）336.2（MH^+）；RT＝2.24 min；纯度（UV，ELSD）：91.6 %，96.3 %。

3d15，4－[2－（4－氯－2－氟－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氯－2－氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（1.7 mg）。LC/MS（m/z）340.0（MH^+）；RT＝2.20 min；纯度（UV，ELSD）：91.5 %，99.9 %。

3d16，4－[2－（4－三氟甲基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－三氟甲基－苯制备并收集澄清油状物（2.0 mg）。LC/MS（m/z）356.2（MH^+）；RT＝2.29 min；纯度（UV，ELSD）：91.5 %，93.4 %。

3d17，4－[2－（3－氯－2－氟－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－氯－2－氟－3－碘－苯制备并收集澄清油状物（1.2 mg）。LC/MS（m/z）340.1（MH^+）；RT＝2.17 min；纯度（UV，ELSD）：90.8 %，99.7 %。

3d18，4－[2－（4－甲基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物（3.2 mg）。LC/MS（m/z）302.1（MH^+）；RT＝2.15 min；纯度（UV，ELSD）：89.9 %，98.7 %。

3d19，4－[2－（4－氯－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶

三氟醋酸盐由 1－氯－4－碘－苯制备并收集澄清油状物（2.6 mg）。LC/MS（m/z）321.7（MH^+）；RT＝2.19 min；纯度（UV，ELSD）：89.3 %，100 %。

3d20，4－［2－（3，4－二甲基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 4－碘－1,2－二甲基－苯制备并收集澄清油状物（2.5 mg）。LC/MS（m/z）316.0（MH^+）；RT＝2.26 min；纯度（UV，ELSD）：89.1 %，99.5 %。

3d21，4－［2－（2－氟－4－甲基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 2－氟－1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物（2.9 mg）。LC/MS（m/z）319.9（MH^+）；RT＝2.13 min；纯度（UV，ELSD）：89.0 %，100 %。

3d22，4－［2－（2，4－二氯－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 2,4－二氯－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（3.1 mg）。LC/MS（m/z）356.1（MH^+）；RT＝2. 31 min；纯度（UV，ELSD）：87.9 %，100 %。

3d23，4－［2－（2－氟－4－甲氧基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 2－氟－1－碘－4－甲氧基－苯（MOJJMOJJ）制备并收集澄清油状物（1.1 mg）。LC/MS（m/z）336.1（MH^+）；RT＝2.05 min；纯度（UV，ELSD）：86.0 %，100 %。

3d24，4－［2－（2，4－二氟－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 2,4－二氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（1.0 mg）。LC/MS（m/z）324.1（MH^+）；RT＝2.05 min；纯度（UV，ELSD）：85.8 %，99.9 %。

3d25，4－［2－（2－氯－4－甲氧基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－1－碘－4－甲氧基－苯（由 2－氯－4－甲氧基－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备）制备并收集澄清油状物（2.8 mg）。LC/MS（m/z）352.2（MH^+）；RT＝2.16 min；纯度（UV，ELSD）：85.3 %，98.9 %。

3d26，4－［2－（4－甲氧基－苯基硫烷基）－6－氟－苯基］－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－甲氧基－苯制备并收集澄清油状物（3.7 mg）。LC/MS（m/z）318.1（MH^+）；RT＝2.02 min；纯度（UV，ELSD）：

81.2 %，100 %。

3d27，4－[2－（4－氟－苯基硫烷基）－6－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物（4.7 mg）。LC/MS（m/z）306.1（MH^+）；RT＝2.05 min；纯度（UV，ELSD）：74.2 %，100 %。

3e1，4－[2－（2，3－二氯－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1,2－二氯－3－碘－苯制备并收集澄清油状物(2.8 mg)。LC/MS（m/z）356.1（MH^+）；RT＝2.33 min；纯度（UV，ELSD）：96.7 %，100 %。

3e2，4－[2－（2－甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－2－甲氧基－苯制备并收集澄清油状物（3.0 mg）。LC/MS（m/z）318.1（MH^+）；RT＝2.02 min；纯度（UV，ELSD）：96.0 %，99.8 %。

3e3，4－[2－（4－三氟甲氧基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－三氟甲氧基－苯制备并收集澄清油状物（7.0 mg）。LC/MS（m/z）371.9（MH^+）；RT＝2.38 min；纯度（UV，ELSD）：94.7 %，98.7 %。

3e4，4－[2－（4－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氟－1－碘－2－甲基－苯制备并收集澄清油状物（4.1 mg）。LC/MS（m/z）320.0（MH^+）；RT＝2.21 min；纯度（UV，ELSD）94.1 %，99.8 %。

3e5，4－[2－（4－三氟甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－4－三氟甲基－苯制备并收集澄清油状物（3.9 mg）。LC/MS（m/z）356.1（MH^+）；RT＝2.33 min；纯度（UV，ELSD）：92.6 %，100 %。

3e6，4－[2－（3－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－3－甲基－苯制备并收集澄清油状物（4.5 mg）。LC/MS（m/z）302.1（MH^+）；RT＝2.19 min；纯度（UV，ELSD）：86.0 %，87.8 %。

3e7，4－[2－（4－氯－2－甲基－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氯－1－碘－2－甲基－苯制备并收集澄清油状物（6.1 mg）。LC/MS（m/z）336.1（MH^+）；RT＝2.38 min；纯度

(UV, ELSD): 85.5 %, 70.5 %。

3e8, 4-[2-(2, 3-二甲基-苯基硫烷基)-5-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-碘-2,3-二甲基-苯制备并收集澄清油状物(6.1 mg)。LC/MS (m/z) 316.0 (MH^+); RT=2.28 min; 纯度(UV, ELSD): 75.3 %, 74.4 %。

3e9, 4-[2-(2, 3-二氢-苯[1, 4]二氧杂环己二烯-6-基硫烷基)-5-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由6-碘-2, 3-二氢-苯并[1, 4]二氧杂环己二烯制备并收集澄清油状物(4.8 mg)。LC/MS (m/z) 346.0 (MH^+); RT=2.04 min; 纯度(UV, ELSD): 74.7 %, 86.3 %。

3e10, 4-[2-(4-氟-3-甲氧基-苯基硫烷基)-5-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由2-氟-4-碘-1-甲氧基-苯(由3-氟-4-甲氧基-苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753 的常规步骤重氮化制备)制备和收集澄清油状物(3.7 mg)。LC/MS (m/z) 336.0 (MH^+); RT=2.11 min; 纯度(UV, ELSD): 73.4 %, 88.6 %。

3f1, 4-[2-(2-甲基-苯基硫烷基)-4-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-碘-2-甲基-苯制备并收集澄清油状物(4.1 mg)。LC/MS (m/z) 302.1 (MH^+); RT=2.20 min; 纯度(UV, ELSD): 98.3 %, 100 %。

3f2, 4-[2-(2-氯-苯基硫烷基)-4-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-氯-2-碘-苯制备并收集澄清油状物(4.1 mg)。LC/MS (m/z) 321.8 (MH^+); RT=2.19 min; 纯度(UV, ELSD): 96.6 %, 100 %。

3f3, 4-[2-(4-氟-苯基硫烷基)-4-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-氟-4-碘-苯制备并收集澄清油状物(2.7 mg)。LC/MS (m/z) 305.8 (MH^+); RT=2.14 min; 纯度(UV, ELSD): 87.6 %, 99.8 %。

3f4, 4-[2-(3, 4-二甲基-苯基硫烷基)-4-氟-苯基]-哌啶三氟醋酸盐由1-碘-3,4-二甲基-苯制备并收集澄清油状物(4.9 mg)。LC/MS (m/z) 315.9 (MH^+); RT=2.35 min; 纯度(UV, ELSD): 91.7 %, 100 %。

3f5，4－[2－(2－氯－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物(4.9 mg)。LC/MS(m/z) 336.1(MH^+)；RT=2.33 min；纯度(UV，ELSD)：93.0 %，99.3 %。

3f6，4－[2－(2－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氟－1－碘－4－甲基－苯制备并收集澄清油状物(4.4 mg)。LC/MS(m/z) 319.9(MH^+)；RT=2.23 min；纯度(UV，ELSD)：87.8 %，98.5 %。

3f7，4－[2－(5－氯－2－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氯－1－氟－2－碘－苯制备并收集澄清油状物(5.3 mg)。LC/MS(m/z) 340.1(MH^+)；RT=2.24 min；纯度(UV，ELSD)：93.1 %，99.7 %。

3f8，4－[2－(2－氯－4－氟－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氯－4－氟－1－碘－苯制备并收集澄清油状物(5.1 mg)。LC/MS(m/z) 340.0(MH^+)；RT=2.23 min；纯度(UV，ELSD)：95.6 %，99.9 %。

3f9，4－[2－(2，3－二甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－碘－2，3－二甲基－苯制备并收集澄清油状物(5.6 mg)。LC/MS(m/z) 316.0(MH^+)；RT=2.34 min；纯度(UV，ELSD)：97.4 %，99.8 %。

3f10，4－[2－(3－氟－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 1－氟－2－甲基－3－碘－苯制备并收集澄清油状物(4.0 mg)。LC/MS(m/z) 319.9(MH^+)；RT=2.26 min；纯度(UV，ELSD)：85.5 %，99.9 %。

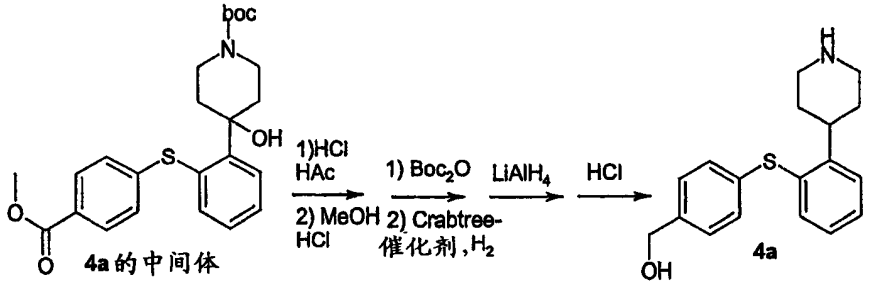
3f11，4－[2－(4－甲氧基－2－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－碘－2－甲基－1－甲氧基－苯(由 2－甲基－4－甲氧基－苯胺按照 Tunney 和 Stille *J. Org. Chem.* 1987，52，748－753 的常规步骤重氮化制备)制备并收集澄清油状物(4.5 mg)。LC/MS(m/z) 332.0(MH^+)；RT=2.19 min；纯度(UV，ELSD)：96.1 %，99.8 %。

3f12，4－[2－(3－氟－4－甲基－苯基硫烷基)－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 2－氟－4－碘－1－甲基－苯制备并收集澄清油

状物（4.3 mg）。LC/MS（m/z）320.0（MH^+）；RT = 2.29 min；纯度（UV，ELSD）：91.7 %，100 %。

3f13，4－[2－（4－氟－2－甲基－苯基硫烷基）－4－氟－苯基]－哌啶三氟醋酸盐由 4－氟－1－碘－2－甲基－苯制备并收集澄清油状物（4.7 mg）。LC/MS（m/z）320.1（MH^+）；RT = 2.24 min；纯度（UV，ELSD）：73.4 %，100 %。

方法 D:

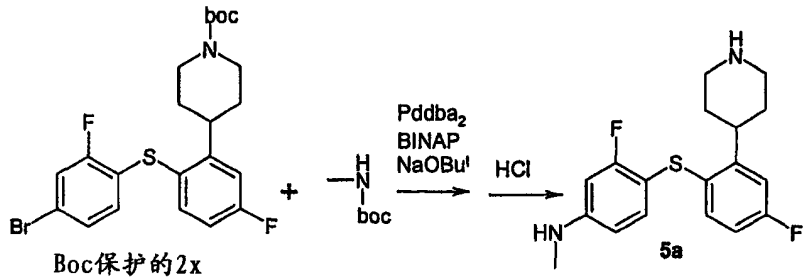


4a，4－[2－（4－羟甲基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶盐酸盐

将浓盐酸水溶液（38 mL）加入 1－叔丁氧基羰基－4－[2－（4－甲氧基羰基－苯基硫烷基）－苯基]－哌啶－4－醇（1.25 g，4 mmol）于醋酸（12 mL）中的搅拌液。溶液回流 6 h，冷却至室温然后加冰/水（100 mL）淬灭。溶液用乙酸乙酯（3×100 mL）提取。合并的有机相用硫酸镁干燥并蒸干溶剂。将该粗原料溶于甲醇（25 mL）并加入氯化氢乙醚溶液（2M，25 mL）。该混合物回流 12 h 并蒸干溶剂。残渣在氢氧化钠水溶液（2M，100 mL）和乙酸乙酯（2×100 mL）之间分配。乙酸乙酯相用硫酸镁干燥并蒸干溶剂。该原料（4－[2－（4－甲氧基羰基－苯基硫烷基）－苯基]哌啶，0.98 g，3 mmol）溶于二氯甲烷（25 mL）中并加入 Boc_2O（0.66 g，3 mmol）。搅拌该反应物 2 h 并加入 Crabtree's 催化剂（0.13 g，0.16 mmol）。该反应混合物在 Parr 混合器上用氢气（1.5 bar）处理过夜。该粗混合物经硅胶过滤，并将滤液真空浓缩。残渣用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/庚烷 1：2）产生一种固体（0.495 g）。0.285 g 该原料在氯化氢乙醚溶液（2M，25 mL）和甲醇（25 mL）的混合液中回流 1 h。蒸干溶剂并加入氢氧化钠水溶液（2M，50 mL）和乙酸乙酯（2×50 mL）。合并的有机相用硫酸镁干燥，并蒸干溶剂。该原料（0.15 g）溶于 THF（25 mL）并加入氢化锂铝（50 mg，1.32 mmol）。将反应混合物搅拌过夜，然

后用水（0.1 mL）和饱和氢氧化钠水溶液（0.2 mL）淬灭。搅拌 30 分钟后，加入水（1 mL），并滤除沉淀物。有机滤液相用硫酸镁干燥，并蒸干溶剂。粗产物用色谱法在硅胶上纯化（洗脱液：乙酸乙酯/三乙基胺/甲醇 8：1：2）产生游离碱，其从氯化氢乙醚溶液（2M，5 mL）中以盐酸盐形式沉淀。产量：12.6 mg。LC/MS（m/z）300.0（MH^+）；RT＝1.79；纯度（UV，ELSD）：96.8 %，88 %。

方法 E:

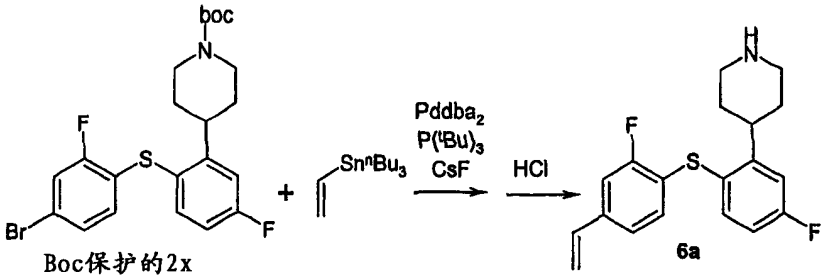


Boc保护的2x

5a，4－[2－（2－氟－4－甲基－胺－苯基硫烷基）－5－氟苯基]－哌啶三氟醋酸盐

将溶于甲苯（2 mL）中的 1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－氟－4－溴－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶（Boc 保护的 2x，0.1 g，0.21 mmol）和甲基氨基甲酸叔丁基酯（0.033 g，0.25 mmol；按照 Lee et al. J. Am. Chem. Soc.，2003，125，7307－7312 的步骤由甲基胺和 Boc_2O 制备）加入于甲苯（1 mL）中的二（二苯亚甲基丙酮）合钯（0）（$Pddba_2$，0.006 g，0.011 mmol）和消旋的 2，2′－双二苯基膦基－[1，1′]联二萘（BINAP，0.009 g，0.016 mmol）的搅拌液中。加入叔丁醇钠（0.028 g，0.28 mmol）并将反应混合物于 100℃搅拌过夜。该反应混合物冷却至室温，经硅藻土过滤并用甲苯（4×5ml）洗脱产物。蒸干溶剂且将残渣溶于二氯甲烷（3 mL）并加入氯化氢乙醚溶液（4M，0.25 mL），将反应物搅拌过夜。蒸干溶剂且粗产物用 HPLC 纯化，产生为三氟醋酸盐的 4－[2－（4－甲基氨基－苯基硫烷基）－5－氟苯基]哌啶 5a。产量：9.8 mg。LC/MS（m/z）335.2（MH^+）；RT＝1.98；纯度（UV，ELSD）：75.9 %，96.7 %。

方法 F:



6a，4－[2－（2－氟－4－乙烯基－苯基硫烷基）－5－氟苯基]－哌啶三氟醋酸盐

向在 1，4－二氧六环（1 mL）中的 1－叔丁氧基羰基－4－[2－（2－氟－4－溴－苯基硫烷基）－5－氟－苯基]－哌啶（叔丁氧羰基保护的 2x）（0.12 g，0.25 mmol）和 Pd_2dba_3（0.007 g，0.015 mmol）的搅拌液加入氟化铯（0.084 g，0.055 mmol），乙烯基三正丁基锡（0.083 g，0.26 mmol）和三叔丁基膦（0.091 mL，10 %于正己烷中，约 0.03 mmol）。该反应混合物于 50℃搅拌过夜。反应混合物冷却至 rt，用乙腈（20 mL）稀释并过滤。滤液用庚烷（4×5 mL）提取且将乙腈相真空浓缩。将残渣溶于二氯甲烷（5 mL）并加入氯化氢乙醚溶液（4M，0.25 mL）且反应物搅拌过夜。蒸干溶剂，粗产物（0.77 g）用 HPLC 纯化，产生为三氟醋酸盐的 4－[2－（2－氟－4－乙烯基－苯基硫烷基）－5－氟苯基]哌啶 6a。LC/MS（m/z）332.0（MH^+）；RT＝2.30；纯度（UV，ELSD）：80.9 %，89.3 %。。

[^{3}H]－5－HT 吸收入小鼠皮质突触体的测定

将 Wistar 雄性鼠的全脑（125－225 g），除了小脑，在补充了 1 mM 尼亚拉胺的 0.32 M 的蔗糖中，用玻璃/聚四氟乙烯均质器均化。该匀浆在 600 x g 于 4℃离心 10 min。除去粒状沉淀并将上清液于 20.000 x g 离心 55 min。最后的粒状沉淀在此试验缓冲液中均化 20 秒（每孔 0.5mg 原始组织）。将实验化合物（或缓冲液）和 10 nM [^{3}H]－5－HT 加入 96 孔板并简短地震荡。试验缓冲液的组成：123 mM NaCl、4.82 mM KCl、0.973 mM $CaCl_2$、1.12 mM $MgSO_4$、12.66 mM Na_2HPO_4、2.97mM Na_2HPO_4、0.162 mM EDTA、10 mM 葡萄糖和 1 mM 抗坏血酸。缓冲液于 37℃用 95 %O_2/5 %CO_2 氧化处理 10 min 并调节 pH 为 7.4。将组织加至最后的试验体积 0.2 mL 以开始孵化。用放射性配位体于 37℃孵化 15

min后，将样品在Unifilter GF/C玻璃纤维过滤器（在0.1%聚乙烯亚胺中浸泡1h）上直接真空过滤并立即用3×0.2mL试验缓冲液洗涤。非特异性吸收用西酞普兰（10 μM 最后的浓度）测定。西酞普兰作为参考，包括在所有实验的剂量－反应曲线中。

本发明的优选化合物在上述试验中显示低于200 nM（IC_{50}）的5－羟色胺再摄取抑制作用。更优选的是显示低于100 nM和最优选低于50 nM的抑制作用的化合物。

[^3H]美舒麦角（Mesulergine）与5－HT_{2C}受体结合。

将表达10－20 pmol/ mg 蛋白人5－HT_{2c-vsv}受体（Euroscreen）的细胞株保存于含125 mM NaCl的冰冷的50 mM Tris pH 7.7缓冲液中并于－80℃储存。在实验当天将细胞很快融化并于50 mM Tris pH 7.7中用Ultra－Thurax均化。由6－30μg蛋白，[^3H]美舒麦角（1 nM）和实验物质组成的等分试样于37℃孵化30 min。总结合率用试验缓冲液（50 mM Tris pH 7.7）测定且在100 μM 5－HT的存在下确定非特异性结合。在GF/B过滤器（预先浸泡于0.1 %PEI中1/2小时）上，经真空过滤分离结合的和游离的[^3H]美舒麦角并且用闪烁计数器计数。

用荧光计测定5－HT_{2C}受体功能。

此试验按Porter *et al. British Journal of Pharmacology* 1999，128，13所描述并经如下改变实施。在实验前2天将表达10－20 pmol/mg蛋白人5－HT_{2c-vsv}受体（Euroscreen）的CHO细胞以足够的密度培养，以在实验当天产生铺满的单层。该细胞在95%湿度下，5%CO_2孵化器中，于37℃定位染色（Molecular Devices公司的Ca^{2+}试剂盒，按照其说明）。激光强度设定至适宜的水平以获得约8000 RFUs的基础值。基础荧光的变化小于10%。EC_{50}值用跨越30个浓度的浓度逐渐增加的实验化合物来评估。与EC_{85}的5－HT相对抗，IC_{50}值用跨越30个浓度的实验物质来评估。Ki值用Cheng－Prusoff方程式计算。