

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 295/06 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480017001.1

[43] 公开日 2006 年 7 月 26 日

[11] 公开号 CN 1809545A

[22] 申请日 2004.6.17

[21] 申请号 200480017001.1

[30] 优先权

[32] 2003.6.20 [33] US [31] 60/480,045

[86] 国际申请 PCT/US2004/019540 2004.6.17

[87] 国际公布 WO2005/016902 英 2005.2.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.16

[71] 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 布莱恩·史密斯 詹姆斯·蔡
丽塔·陈

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任
公司

代理人 王允方 刘国伟

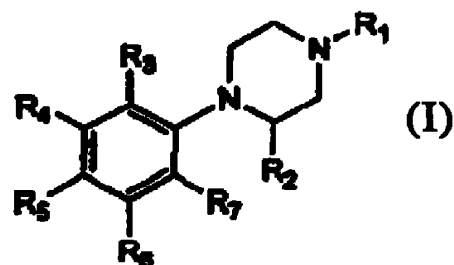
权利要求书 9 页 说明书 87 页 附图 1 页

[54] 发明名称

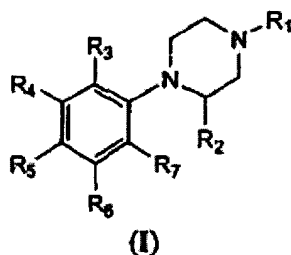
N-苯基-哌嗪衍生物和预防或者治疗 $5HT_{2c}$
受体相关疾病的方法

[57] 摘要

本发明涉及作为 $5HT_{2c}$ 受体调节剂的式 (I) 的特定经取代 N-苯基-哌嗪衍生物。因此,本发明的化合物是用于预防或者治疗 $5HT_{2c}$ 受体相关疾病或者病症,诸如肥胖、阿尔兹海默氏病、勃起功能障碍和有关病症。



1. 一种式 (I) 的化合物:



其中:

R_1 是 H 或者 C_{1-8} 烷基;

R_2 是 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 卤代烷基; 且

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立为 H、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 酰氧基、 C_{1-4} 酰基硫氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、甲酰胺、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、卤素、羟基、苯基以及硫醇; 或者

其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物;

其限制条件在于所述化合物不是 1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(2-甲基硫基-苯基)-哌嗪、4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-5-硝基-苯甲腈、2-甲基-1-苯基-哌嗪、4-(2-异丙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-乙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、1-(3-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-间甲苯基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺、1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-酚、1-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-对甲苯基-哌嗪、2,4-二甲基-1-苯基-哌嗪、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺、5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺和 5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-4-甲基-2-硝基-苯胺。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R_1 是 H。
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R_1 是 C_{1-8} 烷基。
4. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R_1 是甲基。
5. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R_1 是乙基。
6. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R_1 是正丙基。
7. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R_1 是异丙基。
8. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R_1 是正丁基。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是 C_{2-4} 烯基。
10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是乙烯基。
11. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是 C_{1-4} 烷基。
12. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是甲基。
13. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是乙基。
14. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是正丙基。
15. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是 C_{1-4} 卤代烷基。
16. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是 $-CF_3$ 。
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物, 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自由 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、氰基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素组成的群组。
18. 根据权利要求17所述的化合物, 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自由 H、 C_{1-4} 烷基、氰基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素组成的群组。
19. 根据权利要求17所述的化合物, 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自由 H、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素组成的群组。
20. 根据权利要求17所述的化合物, 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自由 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、氰基、 OCF_3 、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。
21. 根据权利要求17所述的化合物, 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立选自由 H、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。
22. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是 H 或者 F。
23. 根据权利要求1至16和22中任一项所述的化合物, 其中 R_4 选自由 H、氰基、F、Cl 和 Br 组成的群组。
24. 根据权利要求1至16、22和23中任一项所述的化合物, 其中 R_5 选自由 H、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。

25. 根据权利要求 1 至 16 和 22 至 24 中任一项所述的化合物，其中 R_6 是选自由 H、F、Cl 和 Br 组成的群组。
26. 根据权利要求 1 至 16 和 22 至 25 中任一项所述的化合物，其中 R_7 选自由 H、 CH_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。
27. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下各物组成的群组：
- 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；
 - 1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；
 - 1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；
 - (R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (S)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
 - (R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；

(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；
1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪；
1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪；
1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪； 和
(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；
或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

28. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下各物组成的群组：

(R)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；

(S)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪；
(S)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪；
(R)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；
(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪； 和
(R)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪；
或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

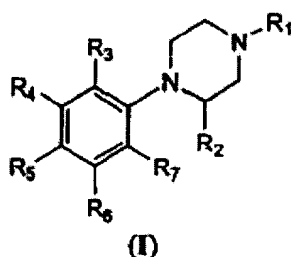
29. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下各物组成的群组：

1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；

1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(3,5-二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-(2-溴-4-三氟甲基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 3-(2-乙烯基-哌嗪-1-基)-苯甲腈；
 1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；
 1-邻-甲苯基-2-乙烯基-哌嗪； 和
 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；

或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

30. 根据权利要求 1 至 26 中任一项所述的化合物，其中所述化合物是 R 对映异构体。
 31. 根据权利要求 1 至 26 中任一项所述的化合物，其中所述化合物是 S 对映异构体。
 32. 一种医药组合物，其包含医药上可接受的载剂组合至少一种根据式 (I) 的化合物：



其中：

R₁ 是 H 或者 C₁₋₈ 烷基；

R₂ 是 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 卤代烷基； 且

R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立为 H、C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 酰氧基、C₁₋₄ 酰基硫氧基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、甲酰胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄

卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、卤素、羟基、苯基以及硫醇；或者

其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

33. 一种调节 5HT_{2C} 受体的方法，其包含使所述受体接触治疗有效量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物。
34. 根据权利要求 33 所述的方法，其中所述化合物是所述受体的激动剂。
35. 一种预防或者治疗中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的方法，其包含向需要所述预防或者治疗的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物或者根据权利要求 32 所述的医药组合物。
36. 根据权利要求 35 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症选自由以下组成的群组：抑郁、非典型抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头痛或者其它疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫症、人格障碍、阿尔兹海默氏病、年龄相关行为障碍、痴呆相关行为障碍、器质性精神障碍、童年精神障碍、攻击性、年龄相关记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖、暴食症、神经性厌食症和经前紧张症。
37. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症是肥胖。
38. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症是阿尔兹海默氏病。
39. 根据权利要求 36 所述的方法，其中所述性功能障碍是男性勃起功能障碍。
40. 根据权利要求 35 所述的方法，其中所述中枢神经系统损害是由于创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或者感染性 CNS 疾病而造成。
41. 根据权利要求 35 所述的方法，其中所述中枢神经系统损害是由于脑炎或者脑膜炎而造成。
42. 根据权利要求 35 所述的方法，其中所述心血管病症是血栓症。
43. 根据权利要求 35 所述的方法，其中所述胃肠病症是胃肠蠕动功能障碍。
44. 根据权利要求 35 至 43 中任一项所述的方法，其中所述个体是哺乳动物。
45. 根据权利要求 44 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。
46. 一种降低个体食物摄取的方法，其包含向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物或者根据权利要求 32 所述的医药组合物。
47. 根据权利要求 46 中任一项所述的方法，其中所述个体是哺乳动物。
48. 根据权利要求 47 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。

49. 一种在一个体中诱导饱腹感的方法，其包含向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物或者根据权利要求 32 所述的医药组合物。
50. 根据权利要求 49 中任一项所述的方法，其中所述个体是哺乳动物。
51. 根据权利要求 50 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。
52. 一种控制个体体重增加的方法，其包含向经受体重控制的所述个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物或者根据权利要求 32 所述的医药组合物。
53. 根据权利要求 52 中任一项所述的方法，其中所述个体是哺乳动物。
54. 根据权利要求 53 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。
55. 根据权利要求 48、51 和 54 中任一项所述的方法，其中所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。
56. 根据权利要求 48、51 和 54 中任一项所述的方法，其中所述人类具有约 25 至约 45 的体重指数。
57. 根据权利要求 48、51 和 54 中任一项所述的方法，其中所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。
58. 根据权利要求 48、51 和 54 中任一项所述的方法，其中所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。
59. 一种制备医药组合物的方法，其包含将至少一种根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物和一医药上可接受的载剂混合。
60. 根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物，其是经治疗用于治疗所述人体或者动物体的方法中。
61. 根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物，其是经治疗用于预防或者治疗所述人体或者动物体的中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的方法中。
62. 根据权利要求 61 所述的用途，其中所述中枢神经系统病症选自以下组成的群组：抑郁、非典型抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头痛或者其它疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫症、人格障碍、阿尔兹海默氏病、年龄相关行为障碍、痴呆相关行为障碍、器质性精神障碍、童年精神障碍、攻击性、年龄相关记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖、暴食症、神经性厌食症和经前紧张症。
63. 根据权利要求 62 所述的用途，其中所述中枢神经系统病症是肥胖。

64. 根据权利要求 62 所述的用途, 其中所述中枢神经系统病症是阿尔兹海默氏病。
65. 根据权利要求 62 所述的用途, 其中所述性功能障碍是男性勃起功能障碍。
66. 根据权利要求 61 所述的用途, 其中所述中枢神经系统损害是由于创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或者感染性 CNS 疾病而造成。
67. 根据权利要求 61 所述的用途, 其中所述中枢神经系统损害是由于脑炎或者脑膜炎而造成。
68. 根据权利要求 61 所述的用途, 其中所述心血管病症是血栓症。
69. 根据权利要求 61 所述的用途, 其中所述胃肠病症是胃肠蠕动功能障碍。
70. 一种根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的化合物于制造用于治疗或者预防中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的医药中的用途。
71. 根据权利要求 70 所述的用途, 其中所述中枢神经系统病症选自自由以下组成的群组: 抑郁、非典型抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头痛或者其它疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫症、人格障碍、阿尔兹海默氏病、年龄相关行为障碍、痴呆相关行为障碍、器质性精神障碍、童年精神障碍、攻击性、年龄相关记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖、暴食症、神经性厌食症和经前紧张症。
72. 根据权利要求 71 所述的用途, 其中所述中枢神经系统病症是肥胖。
73. 根据权利要求 71 所述的方法, 其中所述中枢神经系统病症是阿尔兹海默氏病。
74. 根据权利要求 71 所述的方法, 其中所述性功能障碍是男性勃起功能障碍。
75. 根据权利要求 70 所述的用途, 其中所述中枢神经系统损害是由于创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或者感染性 CNS 疾病而造成。
76. 根据权利要求 70 所述的用途, 其中所述中枢神经系统损害是由于脑炎或者脑膜炎而造成。
77. 根据权利要求 70 所述的用途, 其中所述心血管病症是血栓症。
78. 根据权利要求 70 所述的用途, 其中所述胃肠病症是胃肠蠕动功能障碍。

N-苯基-哌嗪衍生物和预防或者治疗 5HT_{2C} 受体相关疾病的方法

技术领域

本发明涉及作为 5HT_{2C} 受体调节剂的某些经取代 N-苯基-哌嗪衍生物。因此，本发明的化合物是用于预防或者治疗 5HT_{2C} 受体相关疾病或者病症，诸如肥胖、阿尔兹海默氏病、勃起功能障碍和有关病症。

背景技术

肥胖是一种危及生命的病症，其中存在因诸如（但不限于）II 型糖尿病、高血压、中风、某些形式的癌症和胆囊疾病的伴随疾病而引起的患病率和死亡率的风险增加。

在西方世界，肥胖已经成为一个主要的健康问题，而在一些第三世界国家也日益成为一个主要问题。肥胖者数量的增加大部分是由于递增的对高脂肪含量食物的优先选择，而且也因为多数人生活中的活动减少，且此可能是更重要的因素。最近 10 年来，美国的肥胖发生率已经增加 30% 且现在约 30% 的美国人群被认为是肥胖的。虽然越来越认识到与肥胖相关的健康问题，但是超重或者肥胖的个体的百分比持续增加。实际上，从早期的 1970 年代以来定义为超重的儿童和青少年的百分比已经增加了超过一倍，而且现在约 13% 的儿童和青少年严重超重。从公共健康的前景来看，最显着的问题是超重的儿童将长大成为超重或者肥胖的成人，且因此处于更大的主要健康问题风险中。因此，明显超重或者肥胖的个体的数量将持续增长。

是否将某人归类为超重或者肥胖一般是基于通过将他的或者她的体重（千克-Kg）除以其身高的平方（平方米-m²）而计算的其体重指数（BMI）来决定。因此，BMI 的单位是 Kg/m²。BMI 与身体脂肪比任何其它身高和体重的指标更加高度相关。当人们具有在 25-30 Kg/m² 范围内的 BMI 时，视为超重。然而，将具有超过 30 kg/m² 的人分类为肥胖的且将肥胖另外分为三类，类别 I（BMI 为约 30 至约 34.9 kg/m²），类别 II（BMI 为约 35 至约 39.9 kg/m²）和类别 III（约 40 kg/m² 或者以上），参见以下用于完全分类的表 1。

表 1 依照体重指数（BMI）对重量的分类

BMI	分类
<.18.5	体重不足
18.5-24.9	正常
25.0-29.9	超重
30.0-34.9	肥胖（类型 I）
35.0-39.9	肥胖（类型 II）
>40	极度肥胖（类型 III）

相对于具有正常 BMI 的个体，个体的 BMI 增加会增加患病率和死亡率的风险，因此，超重和肥胖的个体（BMI 为约 25 kg/m² 和以上）对于身体疾病具有增加的危险，诸如（但不限于）高血压、心血管疾病（尤其高血压）、高血液胆固醇、血脂异常、类型 II（非胰岛素依赖）糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、高胰岛素血症、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭、中风、胆结石、胆囊炎与胆石症、痛风、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停与呼吸问题、一些类型的癌症（诸如子宫内膜、乳腺、前列腺和结肠）、妊娠并发症、女性生殖健康不良（诸如月经不调、不孕、不规则排卵）、生殖疾病（诸如性功能障碍，男性和女性，包括男性勃起功能障碍）、膀胱控制问题（诸如应力性尿失禁）、尿酸结石、心理病症（诸如抑郁、饮食失调症、扭曲的身体形象和自我贬低）。研究表明，体重即使适度降低也可对应于诸如（但不限于）冠心病的其它疾病发生风险的显著降低。

如上文所述，肥胖会增加发生心血管疾病的风险。冠状动脉供血不足、动脉粥样硬化病和心功能不全处于由肥胖引发的心血管并发症的最前端。在超重 30% 的年龄低于 50 岁的对象中，冠心病的发病率加倍。糖尿病患者面临 30% 的寿命缩减。45 岁以后，患有糖尿病的人发生严重心脏病的可能比未患糖尿病的人发生严重心脏病的可能高约三倍，而发生中风的可能高达五倍。此发现强调 NIDDM 的风险因子和冠心病之间的内在联系以及基于预防肥胖而预防此病状的整合方法的潜在价值（Perry, I. J. 等人，《生物医学杂志》（BMJ）310,560-564 (1995)）。估计如果全体人群具有理想体重，那么冠状动脉供血不足的风险将降低 25%，而心功能不全和中风的风险将降低 35%。

糖尿病也涉及肾脏疾病、眼病和神经系统问题的发生。当肾脏的“过滤机制”受损且蛋白质过量渗入尿液时，会发生也称作肾病的肾脏疾病且最终肾脏衰竭。糖尿病也是视网膜损害的主要原因且会增加白内障和青光眼的风险。最后，糖尿病和

神经损害有关，尤其是在腿和脚中，其干扰感觉疼痛的能力并且促使严重感染。总而言之，糖尿病是国民死亡的主要原因之一。

对超重或者肥胖个体的一线治疗是提供饮食和生活方式建议，诸如降低其饮食的脂肪含量和增加其身体活动。然而，许多患者发现其难以维持药物治疗并需要自药物治疗获得额外帮助以保持其努力结果。

多数现有的市售产品由于缺乏功效或者不可接受的副作用特征当用于肥胖的治疗时不成功。迄今最成功的药物是间接作用的 5-羟色胺（5-HT）激动剂 d-芬氟拉明（Redux™），但是关于高达三分之一的患者人群心瓣膜缺陷的报导已导致其于 1998 年由 FDA 撤销。

另外，最近已经有两种药物在美国和欧洲上市：奥利司他（Orlistat）（Xenical™），一种通过抑制胰脂肪酶来防止脂肪吸收的药物和西布曲明（Sibutramine）（Reductil™），一种 5-HT/去甲肾上腺素重吸收抑制剂。然而，与此等产品相关的副作用可限制其长期应用。据报导，Xenical™治疗会在一些患者中引起肠胃不适，而西布曲明已与一些患者中的血压升高有关。

血清素(5-HT)神经传递在健康和精神病症的众多生理过程中起重要作用。5-HT 有时涉及取食行为的调节。5-HT 通过导致满足和饱胀的感觉而工作，从而使取食较早停止而消耗较少的卡路里。已经证实 5-HT 对 5HT_{2C} 受体的激动作用在控制饮食和 d-芬氟拉明的抗肥胖效应中起重要作用。由于 5HT_{2C} 受体在脑中高密度表达（特别在边缘结构、锥体外系通路、丘脑和视丘下部，即 PVN 和 DMH 中，且主要在脉络丛中）且在外周组织中低密度表达或缺失，选择性 5HT_{2C} 受体激动剂可为有效且安全的抗肥胖药剂。同样，5-HT_{2C} 敲除小鼠是超重的且具有认知障碍和患病易感性，因此确定 5HT_{2C} 受体激动剂在 5HT_{2C} 受体相关疾病或病症中的明确用途。

所述 5HT_{2C} 受体在强迫症、一些形式的抑郁和癫痫症中起重要作用。因此，5HT_{2C} 受体激动剂可具有抗惊慌特性和用于治疗性功能障碍的特性。另外，5HT_{2C} 受体激动剂在具有诸如（但不限于）神经性厌食症和神经性暴食症的饮食病症的个体中用于治疗精神病症状和行为。具有神经性厌食症的个体通常证明社交性隔离。厌食症个体通常出现抑郁、焦虑、强迫、完美主义性格和固执的认知方式的症状以及性冷淡。其它饮食病症包括神经性厌食症、神经性暴食症、无节制饮食疾患（强迫性饮食）和 ED-NOS（即没有另外指定的饮食病症-一种正式诊断）。经诊断患有 ED-NOS 的个体患有非典型的饮食病症，包括其中所述个体满足对特定诊断的除了少数的所

有标准的情形。关于食物和重量的所述个体所为既不正常也不健康。

另外,所述 5HT_{2C} 受体也涉及其它疾病、病状和病症,诸如阿尔兹海默氏病 (Alzheimer Disease) (AD)。现在阿尔兹海默氏病 (AD) 的处方治疗药剂是通过抑制酶乙酰胆碱酯酶而起作用的类胆碱药剂。所得效应是增加乙酰胆碱的水平,其在具有 AD 的患者中有限改善神经元功能和认知。尽管胆碱能脑神经元的功能障碍是 AD 的早期表现,以此等药剂来减缓疾病进程的尝试也仅具有有限的成功,也许是因为可以施用的剂量受到诸如震颤、恶心、呕吐和口腔干燥的外周胆碱能副作用的限制。另外,当 AD 发展时,由于持续的胆碱能神经元丢失,此等药剂倾向于丢失其有效性。

因此,需要在 AD 中具有有利效应的药剂,尤其是通过改善认知和减缓或抑制疾病进程而缓解症状,而不具有现有疗法的副作用。因此,专门表达于脑中的血清素 5HT_{2C} 受体是吸引人的靶点。

AD 的一个主要特征是在脑的选定区域中形成由淀粉样沉积构成的老年斑。新颖疗法应集中于预防此等老年斑的产生。主要由 β -淀粉样肽 ($A\beta$) 构成的淀粉样沉积占据所述沉积斑的中心。 $A\beta$ 是一种源自一种较大的淀粉样前体蛋白 APP 的 40 至 43 个残基的肽[Selkoe DJ 等人《神经科学年度回顾》(Ann Rev Neurosci) 1994,17:489-517]。APP 是以高含量在脑细胞中存在的分布广泛的跨膜糖蛋白。APP 也作为分泌形式存在。通过在 APP 的 $A\beta$ 区裂解,长 N-末端片断(分泌的 APP, APPs)分泌到细胞外空间。 $A\beta$ 产生的速率看来与 APPs 分泌的速率反向偶联。在若干细胞培养物中,APPs 分泌伴随着分泌的 $A\beta$ 的减少[Buxbaum JD 等人《美国国家科学院期刊》(Proc Nat Acad Sci), 1993:9195-9198; Gabuzda D 等人《神经化学杂志》(J Neurochem), 1993:2326-2329; Hung AY 等人《生物学与化学杂志》(J Biol Chem), 1993,268:22959-22962; 以及 Wolf BA 等人《生物学与化学杂志》(J Biol Chem), 1995, 270:4916-4922],暗示将 APP 经刺激分泌性处理为分泌的 APPs 和潜在的淀粉样衍生物或者斑块形成减少有关。

在血浆和脑脊液中发现 APPs[Ghiso J 等人《生物化学与生物物理研究通讯》(Biochem Biophys Res Comm), 1989:430-437; 和 Podlisny MB 等人《生物化学与生物物理研究通讯》(Biochem Biophys Res Comm), 1990, 167:1094-1101]。考虑到膜结合的 APP 和 APPs 的丰度,其可能具有显着的生物学功能。现有的关于 APP 功能的知识指示 APP 对于维持神经元和突触的结构和功能是关键性需要的。膜结合

APP 已经暗示具有受体样结构[Kang J 等人《自然》(Nature), 1987, 325:733-736], 具有能够与 GTP 结合蛋白配合的细胞质结构域[Nishimoto I.等人《自然》(Nature), 1993:75-79]。嵌入膜的全长 APP 也可具有细胞附着功能[Qiu W.等人《神经科学杂志》(J Neurosci), 1995,15:2157-2167]。

在体外已经证明 APPs 是神经营养和神经保护性的[Mattson MP 等人《神经元》(Neuron), 1993,10:243-254; 和 Qiu W.等人《神经科学杂志》(J Neurosci), 1995,15:2157-2167]。其它被提议的 APPs 的功能包括调节血液凝固[Cole GM 等人《生物化学与生物物理研究通讯》(Biochem Biophys Res Commun), 1990,170:288-295; Smith RP 等人《科学》(Science), 1990,248:1126-1128; 以及 Van Nostrand 等人《科学》(Science), 1990, 248:745-748]、创伤愈合[Cunningham JM 等人《组织化学》(Histochemistry), 1991,95:513-517]、细胞外蛋白酶活性[Oltsersdorf T 等人《自然》(Nature (London)), 1989, 341:144-147 和 Van Nostrand WE 等人《自然》(Nature), 1989,341:546-548]、轴突延伸[Jin L. 等人《神经科学杂志》(J Neurosci), 1994,14:5461-5470 和 Robakis NK 等人《阿尔兹海默氏病的分子生物学》(Molecular Biology of Alzheimer's Disease) . (T. Miyatake, D.J. Selkoe and Y. Ihara, ed.), 1990, 179-188 页, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam]、细胞黏附[Schubert D 等人《神经元》(Neuron), 1989, 341:689-694]、细胞生长[Bhasin R.等人《美国国家科学院期刊》(Proc Nat Acad Sci USA), 1991, 88:10307-10311 和 Saitoh T.,《细胞》(Cell), 1989, 58:615-622]以及分化[Araki W.等人《生物化学与生物物理研究通讯》(Biochem Biophys Res Commun),199\, 181:265-271; Milward EA 等人《神经元》(Neuron), 1991, 9:129-137 和 Yamamoto K 等人《神经生物学杂志》(J Neurobiol), 95:585-594]。

非选择性血清素 5HT_{2C} 激动剂得西芬氟拉明 (dexnorfenfluramine, DEXNOR) 在几内亚猪中刺激淀粉样前体蛋白 (APPs) 分泌而在活体内重复施用后降低 A β 产生的水平[Arjona A 等人《几内亚猪中 5HT_{2C} 血清素激动剂 dexnorfenfluramine 对淀粉样前体蛋白代谢的效应》("Effect of a 5HT_{2C} serotonin agonist, dexnorfenfluramine, on amyloid precursor protein metabolism in guinea pigs,")《大脑研究》(Brain Res), 2002, 951:135-140]。选择几内亚猪是因为几内亚猪和人类 APP 显示 98% 的序列同源性[Beck M 等人《生物化学与生物物理学报》(Biochem Biophys Acta), 1997, 1351:17-21], 所述蛋白类似地处理[Beck M.等人《神经科学》(Neuroscience), 1999, 95:243-254]且所述 A β 肽序列是同样的[Johnstone EM 等人《大脑研究与分子大脑研

究》(Brain Res Mol Brain Res), 1991:299-305]。尽管 DEXNOR 是非选择性的, 但是观察效应由选择性血清素 5HT_{2C} 激动剂而减弱, 而选择性的血清素 HT_{2A} 激动剂不逆转 DEXNOR 效应, 说明血清素 5HT_{2C} 受体是此效应的最相关靶点, 另外, 5-HT 经由血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2C} 受体刺激 APPs 胞外区分泌[Nitsch RM 等人《生物学与化学杂志》(J Biol Chem), 1996, 271(8):4188-4194]。在此项研究中, 研究者以血清素(5-HT)刺激 3T3 成纤维细胞, 其稳定地表达血清素 5HT_{2A} 或者 5HT_{2C} 受体。5-HT 在两种细胞株系中以剂量依赖方式增加 APPs 分泌。APPs 分泌的最大刺激在约 4 倍达到峰值。选择性血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2C} 激动剂在各细胞株系中阻断所述效应。

血清素 5HT_{2C} 受体激动剂可有效地用于治疗 AD 和预防老年斑。对此主张的支持来自已知 A β 是神经毒性的且是在涉及 AD 的老年斑中的一种关键成份的实情, APPs 分泌和 A β 水平看来是反向相关的, 且血清素 5HT_{2C} 激动剂在稳定表达血清素 5HT_{2C} 受体的细胞株系中在体外增加 APPs 的水平而在活体内在几内亚猪的脑脊液中测量时, 血清素 5HT_{2C} 激动剂会增加 APPs 的水平且降低 A β 的水平。

证据存在支持将在血清素 5HT_{2C} 受体具有激动剂活性的本发明的化合物用于治疗 AD。可单独使用或者与其它药剂或一般作为 AD 的处方的药剂(诸如但不限于 AchE 抑制剂)组合使用本发明的化合物。

另一种可与 5HT_{2C} 受体功能相关的疾病、病症或病状是勃起功能障碍(ED)。勃起功能障碍是不能达到或者维持足够坚硬的勃起以交合、射精或者皆不能。估计 2-3 千万美国男性在其生命的一些时间具有此病状。所述病状的发病率随年龄而增加。百分之五的 40 岁男性报导 ED。此比率在 65 岁附近增加至 15% 和 25% 之间且在超过 75 岁的男性中达到 55%。

勃起功能障碍可源自多种不同的问题。其包括欲望或者性欲的丧失、不能维持勃起、早泄、不泄以及不能达到高潮。经常地, 一个以上的此等问题同时存在于其自身。所述病状可为其它疾病状态(一般为慢性病状)的继发证, 泌尿生殖系统或者内分泌系统的特定病症的结果, 以药理药剂(例如抗高血压药、抗抑郁药、安定药等)治疗的继发证或者精神问题的结果。当是器质性的时, 勃起功能障碍主要是由于与动脉硬化、糖尿病和高血压有关的血管不规则。

其为将血清素 5HT_{2C} 激动剂用于治疗男性和女性性功能障碍的根据。血清素 5HT_{2C} 受体涉及处理和集成感觉信息、调节中枢单胺能系统和调制神经内分泌反应、焦虑、饮食行为和脑脊液产生[Tecott, L.H.等人《自然》(Nature) 374: 542-546

(1995)]。另外，血清素 5HT_{2C} 受体涉及介导大鼠、猴和人类中的阴茎勃起。

5HT_{2C} 受体介导阴茎勃起的确切机制仍然未知。但是，存在良好的支持 5HT_{2C} 受体在介导阴茎勃起中的作用的间接和直接的证据。解剖学研究已经表明阴茎自定位于脊髓的交感和副交感神经核接受自主神经支配[Pescatori ES 等人《泌尿学期刊》(J Urol) 1993; 149: 627-32]。实验和临床数据一致支持阴茎勃起受到脊髓反射控制。更精细分析表明 5HT₂ 脊髓受体在麻醉的猫中促进阴部反射[Danuser H 和 Thor KB, 《英国药理学杂志》(Br J Pharmacol) 1996; 118:150-4]。因此，已经表明 5HT_{2C} 受体的刺激是勃起前的[Millan MJ 等人《欧洲药理学杂志》(European Journal of Pharmacology) 1997; 325]且描述 5HT_{2C} 受体在勃起前脊髓副交感神经元上[Bancila M 等人《神经科学》(Neuroscience) 1999; 92:1523-37]。

间接证据来自使用选择性血清素重吸收抑制剂 (SSRI) 而诱导的副作用的研究和报导。SSRI 已经证明对血清素 5HT_{2C} 受体的拮抗剂作用[Jenck 等人《欧洲药理学杂志》(European Journal of Pharmacology) 231:223-229 (1993); Lightowler 等人《欧洲药理学杂志》(European Journal of Pharmacology) 296:137-43 (1996)以及 Palvimaki, E.等人《精神药理学》(Psychopharmacology) 126: 234-240 (1996)]。在 SSRI 的最有害的副作用中，在人类中显着的是增加了实现阴茎勃起的难度。尽管 SSRI 具有丰富的药理学特征，但认为 SSRI 对 5HT_{2C} 受体的拮抗剂效应可涉及阴茎勃起的抑制[Palvimaki, E.等人《精神药理学》(Psychopharmacology) 126: 234-240 (1996)]。

另外的证据来自对血清素 5HT_{2C} 受体具有已知的激动剂活性的多种化合物的研究。对大鼠和恒河猴的药理学研究提供血清素 5HT_{2C} 受体的激动剂的勃起前特性的直接证据[Millan MJ 等人《欧洲药理学杂志》(European Journal of Pharmacology) 1997; 325 和 Pomerantz 等人《欧洲药理学杂志》(European Journal of Pharmacology) 243:227-34 (1993)]。此等勃起前效应分别不受血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2B} 受体的拮抗剂的影响。血清素 5HT_{2C} 受体的拮抗剂减弱 5-HT_{2C} 激动剂的勃起前效应。抑制作用与各拮抗剂对 5-HT_{2C} 受体的亲和力一致。另外，血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2B} 受体的激动剂不引起阴茎勃起。

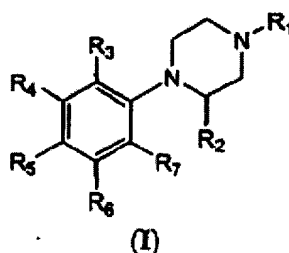
总而言之，5HT_{2C} 受体是一个有效且完全公认用于预防及/或治疗诸如肥胖、饮食病症、精神病症、阿尔兹海默氏病、性功能障碍和与其相关病症的 5HT_{2C} 介导受体疾病和病症的受体靶点。可见，需要可安全地解决此等需要的选择性 5HT_{2C} 受体

激动剂。本发明是针对此等以及其它重要目标。

发明内容

本发明涉及与 5HT_{2C} 受体结合且调节其活性的化合物及其用途。本文使用的术语 5HT_{2C} 受体包括发现于 GeneBank 的人类序列（入藏登记号 AF498983）、其天然等位基因变体、哺乳动物直向同源物和重组突变体。

本发明的一方面是关于某些经取代 N-苯基哌嗪衍生物，如式 (I) 所示：



其中：

R₁ 是 H 或者 C₁₋₈ 烷基；

R₂ 是 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 卤代烷基；且

R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立为 H、C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 酰氧基、C₁₋₄ 酰基硫氧基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、甲酰胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、卤素、羟基、苯基以及硫醇；或者

其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

在一些实施例中，所述化合物不是 1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(2-甲基硫基-苯基)-哌嗪、4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-5-硝基-苯甲腈、2-甲基-1-苯基-哌嗪、4-(2-异丙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-乙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、1-(3-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-间甲苯基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺、1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-酚、1-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-

甲基-1-对甲苯基-哌嗪、2,4-二甲基-1-苯基-哌嗪、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺、5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺和 5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-4-甲基-2-硝基-苯胺。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中所述化合物是 R 对映异构体。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中所述化合物是 S 对映异构体。

本发明的另一方面是关于包含医药上可接受的载剂与至少一种根据式 (I) 的化合物的医药组合物。

本发明的另一方面是关于调节 5HT_{2C} 受体的方法，其包含使所述受体接触治疗有效量或者剂量的如本文描述的化合物。优选地，本发明的化合物是 5HT_{2C} 受体的激动剂。

本发明的另一方面是关于预防或者治疗中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的方法，其包含向需要此预防或者治疗的个体施用治疗有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。

本发明的另一方面是关于降低个体食物摄取的方法，其包含向所述个体施用治疗有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。在另外的实施例中，所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 25 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。

本发明的另一方面是关于在个体中诱导饱腹感的方法，其包含向所述个体施用治疗有效量或者剂量的本发明化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。在另外的实施例中，所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 25 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。

本发明的另一方面是关于控制个体体重增加的方法，其包含向所述经受体重控制的个体施用治疗有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。在另外的实施例中，所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 25

至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。

本发明的另一方面是关于制备医药组合物的方法，其包含将至少一种本发明的化合物和至少一种医药上可接受的载剂混合。

本发明的另一方面是关于经治疗在治疗人体或者动物体的方法中使用的本文所述化合物。

本发明的另一方面是关于经治疗在预防或者治疗人体或者动物体的中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的方法中使用的本文所述化合物。

本发明的另一方面是关于如本文所述化合物于制造用于治疗或者预防中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的医药中的用途。

在一些实施例中，所述中枢神经系统病症选自由以下组成的群组：抑郁、非典型型抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头痛或者其它疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫症、人格障碍、阿尔兹海默氏病、年龄相关行为障碍、痴呆相关行为障碍、器质性精神障碍、童年精神障碍、攻击性、年龄相关记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖、暴食症、神经性厌食症和经前紧张症。在另外的实施例中，所述中枢神经系统病症是肥胖。在另外的实施例中，所述中枢神经系统病症是阿尔兹海默氏病。在另外的实施例中，所述性功能障碍是男性勃起功能障碍。

在一些实施例中，对中枢神经系统的损害是由于创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或者感染性 CNS 疾病而造成。在另外的实施例中，对中枢神经系统的损害是由于脑炎或者脑膜炎而造成。在一些实施例中，所述心血管病症是血栓症。在一些实施例中，所述胃肠病症是胃肠蠕动功能障碍。

在一些实施例中，本发明是关于用于缓解任何本文所述疾病、病状或者病症的症状的方法。

此应用是关于美国临时专利申请案序列号第 60/480,045 号，其全文以引用的方式并入本文。

申请者保留将任何一种或者一种以上的化合物从本发明的任何实施例排除的权利。申请者另外保留将任何疾病、病状或者病症从本发明的任何实施例排除的权利。

附图说明

图 1 展示在大鼠中本发明的化合物 44 对基本食物摄取的效应。化合物 44 的 ED₅₀S (μmol/kg, p.o.) 在食物呈现后 2、4、6 和 22 小时测定, 分别为 33、58、97 和 441。

具体实施方式

定义

为达成明确性和一致性, 将在此专利文件通篇使用以下定义。

激动剂应意谓作用于和激活诸如 5HT_{2c} 受体的受体且启动此受体的生理和药理反应特性的部分。例如, 当部分与所述受体结合后激活胞内反应时, 或者增强 GTP 对膜的结合。

术语拮抗剂倾向于意谓在如激动剂(例如内源性配体)的相同位点竞争性结合于受体的部分, 但是其不激活由受体的活性形式启动的胞内反应, 且因而可抑制激动剂或者部分激动剂的胞内反应。在不存在激动剂或者部分激动剂的情况下, 拮抗剂不会减少基线胞内反应。

化学基 (CHEMICAL GROUP, MOIETY OR RADICAL):

术语“C₁₋₄ 酰基”表示连接于羰基上的烷基, 其中烷基的定义具有如本文所述相同定义; 一些实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 酰氧基”表示连接于氧原子的酰基, 其中酰基具有如本文描述的相同定义; 一些实例包括乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 酰基硫氧基”表示连接于氧原子的硫代酰基[即 alkyl-C(=S)-]; 一些实例包括乙酰基硫氧基[即 CH₃C(=S)O-]、丙酰基硫氧基、异丁酰基硫氧基及其类似物。

术语“C₂₋₄ 烯基”表示含有 2 至 4 碳的其中至少存在一个碳碳双键的基团, 一些实施例具有 3 碳且一些实施例具有 2 碳。E 和 Z 异构体和 E 和 Z 异构体的混合物皆由术语“烯基”包含。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基及其类似物。

如本文所用的术语“C₁₋₄ 烷氧基”表示直接连接于氧原子的如本文定义的基团烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基及其类似物。

术语“C₁₋₈ 烷基”和“C₁₋₄ 烷基”表示分别含有 1 至 8 碳或者 1 至 4 碳的直链或者分枝碳基团，一些实施例是 1 至 3 碳且一些实施例是 1 至 2 碳。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、戊-3-基、2-甲基-丁-1-基、1,2-二甲基-丙-1-基、正己基、异己基、仲己基、新己基、1-乙基-2-甲基-丙-1-基、1,2,2-三甲基-丙-1-基、1,1,2-三甲基-丙-1-基、1-乙基-1-甲基-丙-1-基、1,1-二甲基-丁-1-基、1,2-二甲基-丁-1-基、2,3-二甲基-丁-1-基、2,2-二甲基-丁-1-基、1,3-二甲基-丁-1-基、己-3-基、2-甲基-戊-1-基、3-甲基-戊-1-基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 烷基甲酰胺基”表示连接于酰胺的单个烷基，其中烷基具有如本文含有的相同定义。所述 C₁₋₅ 烷基甲酰胺基可由下式表示：



术语“C₁₋₄ 烷基亚磺酰基”表示连接于式-S(O)-的亚磺基团的烷基，其中所述烷基具有如本文所述相同定义。实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 烷基磺酰胺”意指基团：



术语“C₁₋₄ 烷基磺酰基”表示连接于式-S(O)₂ 的磺基团的烷基，其中所述烷基具有如本文所述相同定义。实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 烷基硫基”表示连接于式-S-的硫化物的烷基，其中所述烷基具有如本文所述相同定义。实例包括甲基硫基（即 CH₃S-）、乙基硫基、异丙基硫基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 烷基氨基”表示一个连接于氨基的烷基，其中所述烷基具有如本文所述相同含义。一些实例包括甲氨基、乙氨基、丙氨基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 烷氧基羰基”意指羧酸的烷基酯，其中所述烷基是 C₁₋₄。实例包括甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧羰基及其类似物。

术语“甲酰胺”意指基团-CONH₂。

术语“氰基”表示基团-CN。

术语“C₂₋₆ 二烷基氨基”表示以两个相同的或者不同的烷基取代的氨基，其中烷基具有如本文所述相同定义。一些实例包括二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 卤代烷氧基”表示直接连接于氧以形成二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基及其类似物的如本文定义的卤代烷基。

术语“C₁₋₄ 卤代烷基”表示如本文定义的烷基，其中所述烷基经至少一个卤素取代高达经完全取代，由式 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 是卤素，当存在多于一个卤素时则其可相同或不同且选自 F、Cl、Br 或者 I。实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基”表示连接于式-S(O)-的亚磺基团的卤代烷基，其中所述烷基具有如本文所述相同定义。实例包括三氟甲基亚磺酰基、2,2,2-三氟乙基亚磺酰基、2,2-二氟乙基亚磺酰基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基”表示连接于式-S(O)₂-的磺基团的卤代烷基，其中所述卤代烷基具有如本文所述相同定义。实例包括三氟甲基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基及其类似物。

术语“C₁₋₄ 卤代烷基硫基”表示以一个或者一个以上卤素取代的烷基硫基。实例包括三氟甲基硫基、1,1-二氟乙基硫基、2,2,2-三氟乙基硫基及其类似物。

术语“卤素”或者“卤代”表示 F、Cl、Br 和 I。

术语“羟基”意指基团-OH。

术语“硫醇”表示基团-SH。

组合物应意谓包含至少两种化合物或者两种成份的材料；例如（且不限于）医药组合物是组合物。

接触（CONTACT 或者 CONTACTING）应意谓将所示的部分集合，无论是在体外系统或者是在活体内系统内。因此将 5HT_{2C} 受体与本发明的化合物“接触”包括将本发明的化合物施用至一个具有 5HT_{2C} 受体的个体，优选为人，以及（例如）将本发明的化合物引入含有细胞的样本或者含有 5HT_{2C} 受体的更加纯化的配制品。

如本文所用的需要预防或者治疗意指由护理者（例如在人的情形下为医师、护士、护理医师等；在包括非人类的动物的情形下为兽医）所做的个体或者动物需要

的或者将从预防或者治疗受益的判断。此判断是基于多种在护理者专业领域内的因素而做的，但是其包括所述个体或者动物生病或者将生病的知识，其作为可由本发明的化合物治疗的疾病、病状或者病症的结果。一般而言，“需要预防”意指由护理者所做的所述个体将要生病的判断。在此文中，本发明的化合物以保护性或者预防性的方式使用。但是，“需要治疗”意指护理者的所述个体已经生病了的判断，因此，本发明的化合物用于缓解、抑制或者改善疾病、病状或者病症。

如本文所用的个体意指任何动物，包括哺乳动物，优选为小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马或者灵长类，且最优选为人类。

医药组合物应意谓包含至少一种活性成份的组合物，因此所述组合物经得起研究以在哺乳动物（例如但不限于人类）中获得特定、有效的结果。所属技术领域的一般技术人员应了解且重视适于确定一种活性成份是否具有基于技工需要的所要有效结果的技术。

如本文所用的治疗有效的量意指由研究者、兽医、医生或者其它临床医生探索的在组织、系统、动物或者人类中引起生物学或者医学反应的活性化合物或者医药药剂的量，其包括下者的一种或者一种以上：

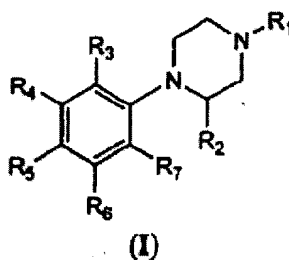
（1）预防疾病；例如，在可能易患所述疾病、病状或病症但还未经历或者显示所述疾病的病理或者症状的个体中预防疾病、病状或者病症，

（2）抑制疾病；例如在经历或者显示所述疾病、病状或者病症的病理或者症状的个体中抑制疾病、病状或者病症（即阻止病理及/或症状的进一步发展），以及

（3）改善所述疾病；例如在经历或者显示所述疾病、病状或者病症的病理或者症状的个体中改善疾病、病状或者病症（即逆转病理及/或症状）。

本发明的化合物

本发明的一方面是关于某些经取代 N-苯基哌嗪衍生物，如式（I）所示：



其中：

R₁ 是 H 或者 C₁₋₈ 烷基；

R₂ 是 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 卤代烷基；且

R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立为 H、C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 酰氧基、C₁₋₄ 酰基硫氧基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、甲酰胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、卤素、羟基、苯基以及硫醇；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一方面是关于某些如式 (I) 所示的经取代 N-苯基-哌嗪衍生物，其中：

R₁ 是 H 或者 C₁₋₈ 烷基；

R₂ 是 C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 卤代烷基；且

R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立为 H、C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 酰氧基、C₁₋₄ 酰基硫氧基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基硫基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、甲酰胺、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基硫基、卤素、羟基和硫醇；

或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

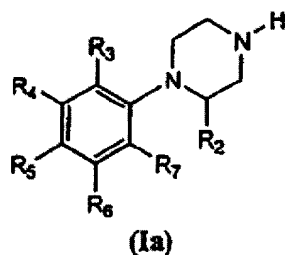
在一些实施例中，所述化合物不是 1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(2-甲基硫基-苯基)-哌嗪、4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-5-硝基-苯甲腈、2-甲基-1-苯基-哌嗪、4-(2-异丙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-乙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、1-(3-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-间甲苯基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺、1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-酚、1-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-对甲苯基-哌嗪、2,4-二甲基-1-苯基-哌嗪、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺、5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺和 5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-4-甲基-2-硝基-苯胺。

应了解为清楚而在分开的实施例的情形下描述的本发明的某些特征也可在单个实施例中组合提供。相反，为清楚而在单个实施例的情形下描述的本发明的各

种特征也可分别或以任何合适的再组合提供。

应了解和重视，式(I)的化合物可具有一个或者一个以上的手性中心，且因此可作为对映异构体及/或非对映异构体存在。应了解本发明延伸至和包含所有此等对映异构体、非对映异构体和其混合物，包括但不限于外消旋物。因此，本发明的一实施例关于为R对映异构体的式(I)和用于此揭示的式的化合物。另外，本发明的一实施例关于为S对映异构体的式(I)和用于此揭示的式的化合物。应了解，式(I)和用于此揭示的式的化合物倾向于表示所有个别对映异构体和其混合物，除非另外说明或者展示。

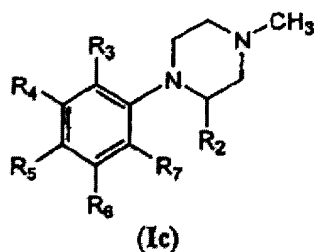
在本发明的一些实施例中是其中R₁是H的式(I)的化合物。一些实施例中可由下文所说明的式(Ia)表示：



其中式(Ia)中的各变数具有与本文、上文和下文描述的含义相同的含义。在一些实施例中，R₂是甲基。在一些实施例中，R₂是乙基。在一些实施例中，R₂是乙烯基（即-CH=CH₂）。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其中R₁是C₁₋₈烷基。

在一些实施例中，R₁是甲基。在一些实施例中，化合物可由下文所说明的式(Ic)表示：



其中式(Ic)中的各变数具有与本文、上文和下文描述的含义相同的含义。

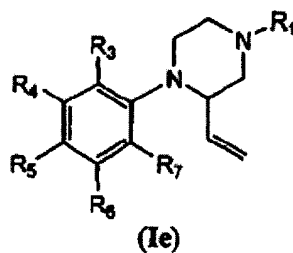
在一些实施例中， R_1 是乙基。

在一些实施例中， R_1 是正丙基。

在一些实施例中， R_1 是异丙基。

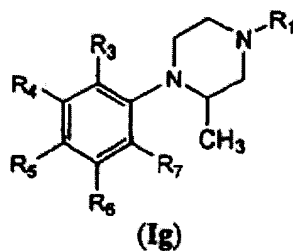
在一些实施例中， R_1 是正丁基。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_2 是 C_{2-4} 烯基。在一些实施例中， R_2 是乙烯基。在一些实施例中，化合物可由下文所说明的式 (Ie) 表示：



其中式 (Ie) 中的各变数具有与本文、上文和下文描述的含义相同的含义。在一些实施例中， R_1 是 H。在另外的实施例中， R_1 是 CH_3 。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_2 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中， R_2 是甲基。在一些实施例中，化合物可由下文所说明的式 (Ig) 表示：



其中式 (Ig) 中的各变数具有与本文、上文和下文描述的含义相同的含义。

在一些实施例中， R_2 是乙基。

在一些实施例中， R_2 是正丙基。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_2 是 C_{1-4} 卤代烷基。在一些实施例中， R_2 是 $-CF_3$ 。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、氰基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤素

和苯基组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、氰基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素组成的群组。

在一些实施例中， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、氰基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素组成的群组。

在一些实施例中， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和卤素组成的群组。

在一些实施例中， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、氰基、 OCF_3 、 CF_3 、F、Cl、Br 和苯基组成的群组。

在一些实施例中， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、氰基、 OCF_3 、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。

在一些实施例中， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 是各自独立选自 H、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 是 H、 CH_3 、Br 或 F。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 是 H 或者 F。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_4 是选自 H、氰基、 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、Br、苯基组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_4 是选自 H、氰基、F、Cl 和 Br 组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_5 是选自 H、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCF_3 、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_6 是选自 H、 CH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_6 是选自 H、F、Cl 和 Br 组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_7 是选自 H、 CH_3 、F、Cl 和 Br 组成的群组。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 是 F， R_4 是 F 或者 Cl，且 R_5 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_3 是 F， R_6 是 F 或者 Cl，且 R_4 、 R_5 和 R_7 是 H。

在一些实施例中， R_1 是 H。仍然在另外的实施例中， R_2 是 CH_3 。

本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 是 CH_3 ， R_4 是 H 或者 Cl，且 R_5 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_3 是 CH_3 ， R_6 是 H 或者 Cl，且 R_4 、 R_5 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_1 是 H。仍然在另外的实施例中， R_2 是 CH_3 。

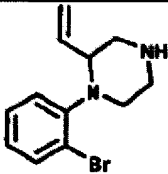
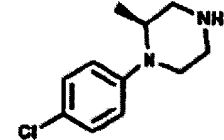
本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 是 Br， R_5 是 H、 OCF_3 、 CF_3 或者 $CH(CH_3)_2$ ，且 R_4 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_1 是 H。仍然在另外的实施例中， R_2 是 CH_3 。

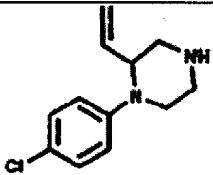
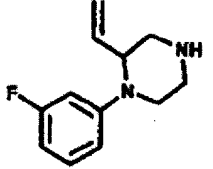
本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_3 是 Cl， R_5 是 H，且 R_4 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_3 是 Cl， R_5 是 CH_3 或者 Cl，且 R_4 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_3 是 Cl， R_6 是 H 或者 Cl，且 R_4 、 R_5 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_3 是 Cl， R_6 是 Cl，且 R_4 、 R_5 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_1 是 H。在另外的实施例中， R_2 是 CH_3 。

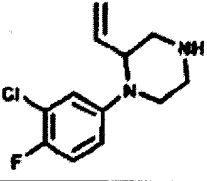
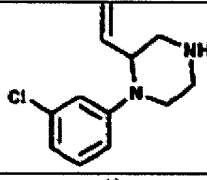
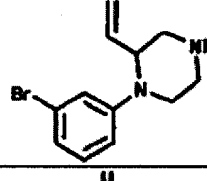
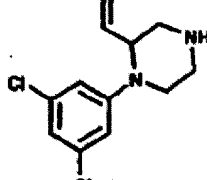
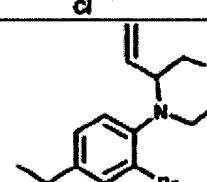
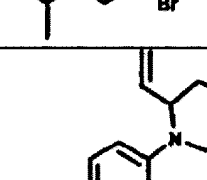
本发明的一些实施例是式 (I) 的化合物，其中 R_4 是 Cl、Br 或者 CN， R_5 是 H、F 或者 Cl，且 R_3 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_4 是 Cl、Br 或者 CN， R_5 是 F 或者 Cl，且 R_3 、 R_6 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_4 是 Cl、Br 或者 CN， R_6 是 H、F 或者 Cl，且 R_3 、 R_5 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_4 是 Cl、Br 或者 CN， R_6 是 F 或者 Cl，且 R_3 、 R_5 和 R_7 是 H。在一些实施例中， R_1 是 H。在另外的实施例中， R_2 是 CH_3 。

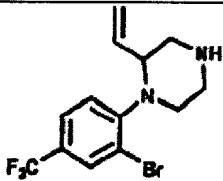
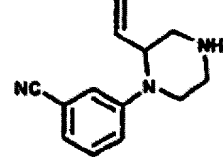
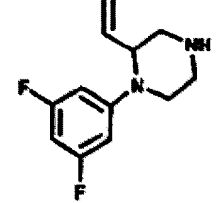
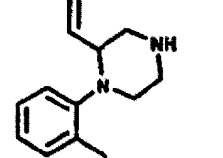
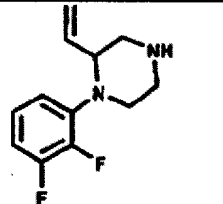
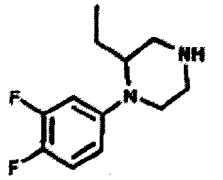
本发明的另外的实施例是如下表 2 所示的式 (I) 的化合物。

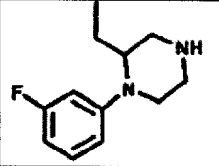
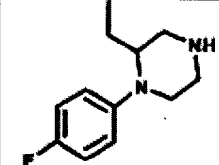
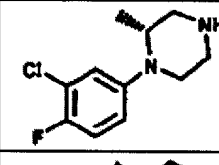
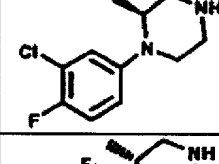
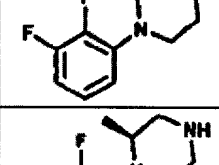
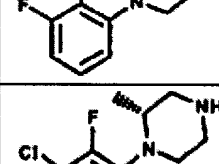
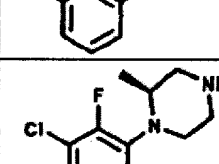
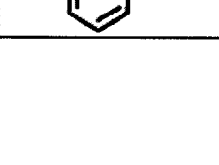
表 2

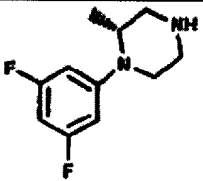
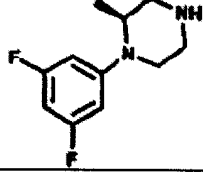
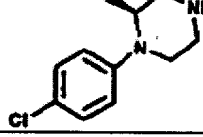
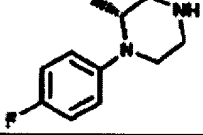
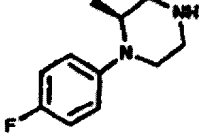
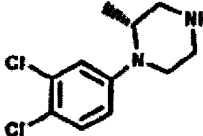
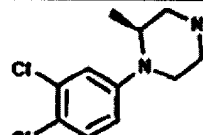
化合物#	结构	化学名
1		1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
2 -		(R)-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪

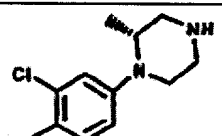
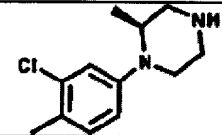
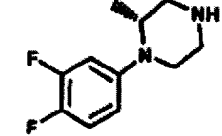
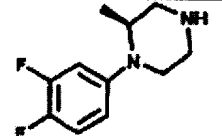
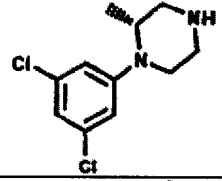
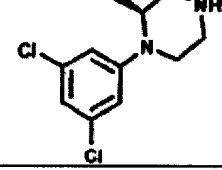
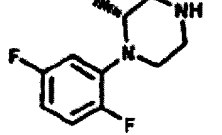
3		1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
4		1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪

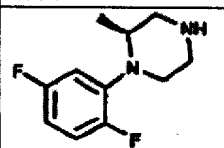
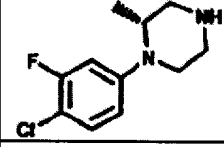
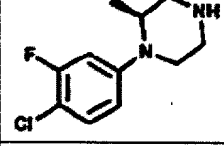
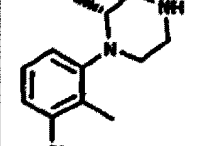
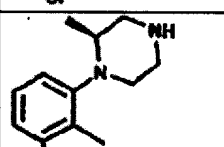
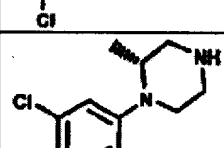
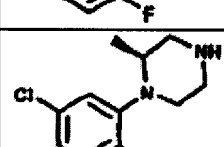
化合物#	结构	化学名
5		1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
6		1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
7		1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
8		1-(3,5-二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
9		1-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
10		1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪

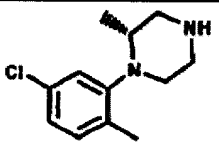
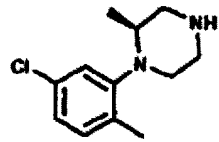
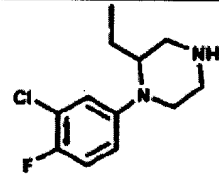
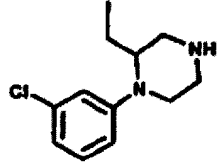
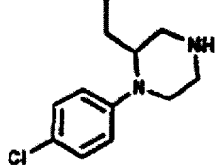
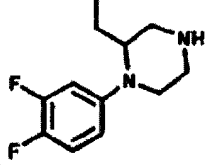
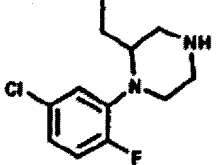
化合物#	结构	化学名
11		1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
12		3-(2-乙烯基-哌嗪-1-基)-苯甲腈
13		1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
14		1-邻甲苯基-2-乙烯基-哌嗪
15		1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪
16		1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪

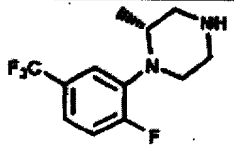
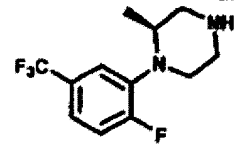
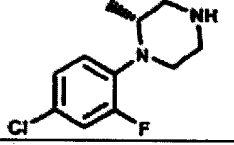
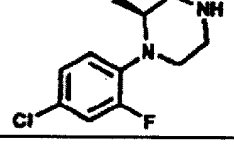
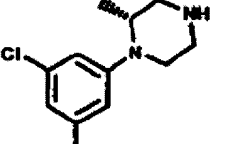
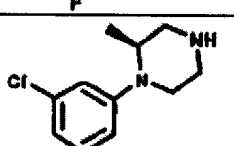
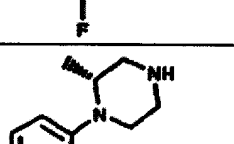
化合物#	结构	化学名
17		1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪
18		1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪
19		(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
20		(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
21		(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
22		(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
23		(R)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
24		(S)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪

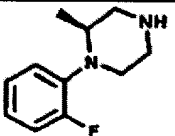
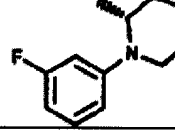
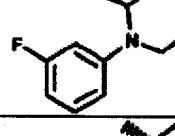
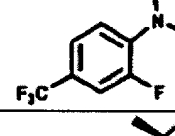
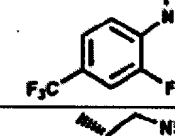
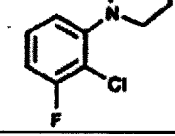
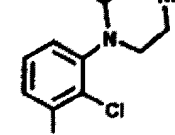
化合物#	结构	化学名
25		(R)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
26		(S)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
27		(S)-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
28		(R)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
29		(S)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
30		(R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
31		(S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪

化合物#	结构	化学名
32		(R)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
33		(S)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
34		(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
35,		(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
36		(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
37		(S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
38		(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪

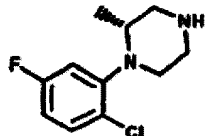
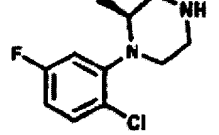
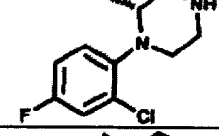
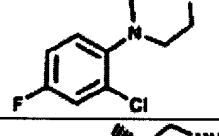
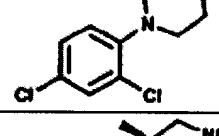
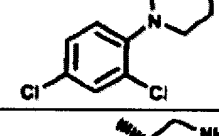
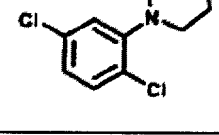
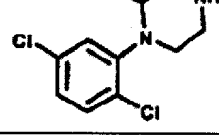
化合物#	结构	化学名
39		(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
40		(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
41		(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
42		(R)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
43		(S)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
44		(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
45		(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪

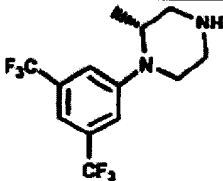
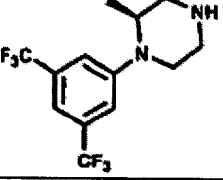
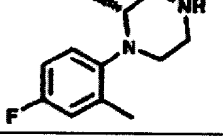
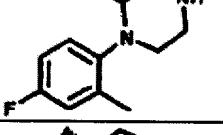
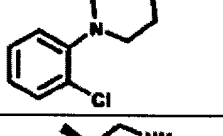
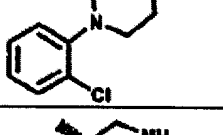
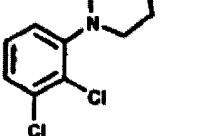
化合物#	结构	化学名
46		(R)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
47		(S)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
48		1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪
49		1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪
50		1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪
51		1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪
52		1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪

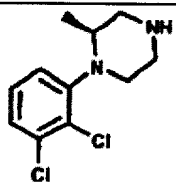
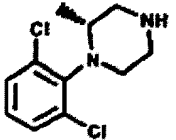
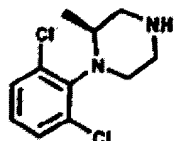
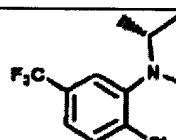
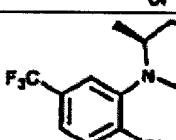
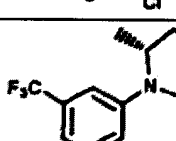
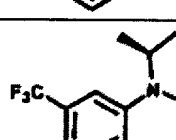
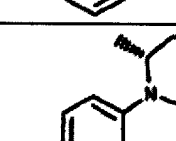
化合物#	结构	化学名
53		(R)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
54		(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
55		(R)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
56		(S)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
57		(R)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
58		(S)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
59		(R)-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪

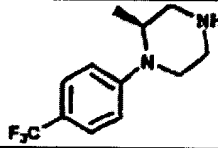
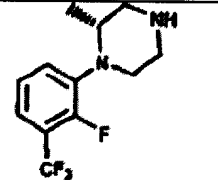
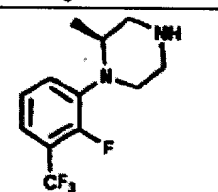
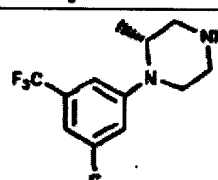
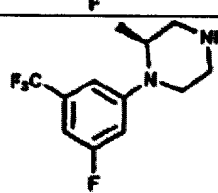
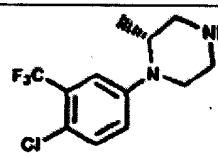
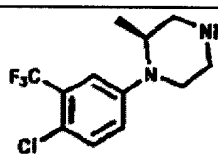
化合物#	结构	化学名
60		(S)-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
61		(R)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
62		(S)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
63		(R)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
64		(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
65		(R)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
66		(S)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪

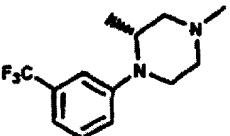
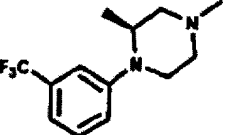
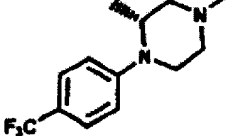
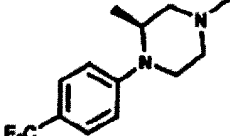
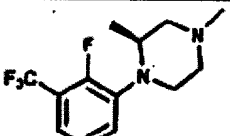
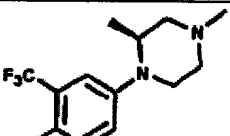
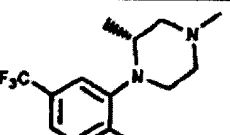
化合物#	结构	化学名
67		(R)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
68		(S)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
69		(R)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪
70		(S)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪
71		(R)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪
72		(S)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪
73		(R)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
74		(S)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪

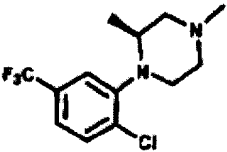
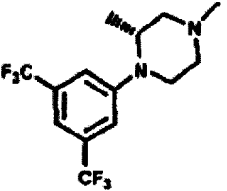
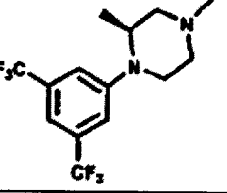
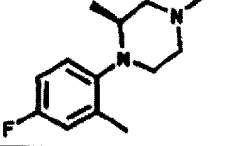
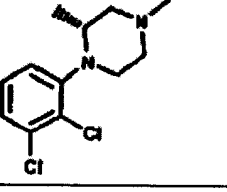
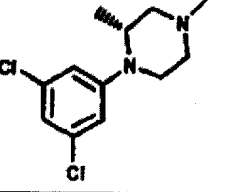
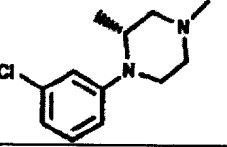
化合物#	结构	化学名
75		(R)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
76		(S)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
77		(R)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
78		(S)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪
79		(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
80		(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
81		(R)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
82		(S)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪

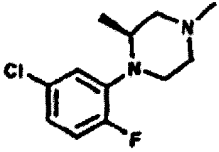
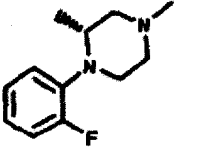
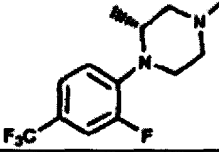
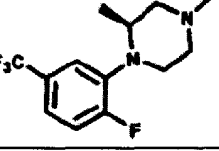
化合物#	结构	化学名
83		(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
84		(S)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
85		(R)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
86		(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
87		(R)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
88		(S)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
89		(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪

化合物#	结构	化学名
90		(S)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
91		(R)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
92		(S)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪
93		(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
94		(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
95		(R)-2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪
96		(S)-2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪
97		(R)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪

化合物#	结构	化学名
98		(S)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪
99		(R)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
100		(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
101		(R)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
102		(S)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
103		(R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪
104		(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪

化合物#	结构	化学名
105		(R)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪
106		(S)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪
107		(R)-2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪
108		(S)-2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪
109		(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
110		(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
111		(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪

化合物#	结构	化学名
112		(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
113		(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
114		(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
115		(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
116		(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
117		(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
118		(R)-1-(3-氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪

化合物#	结构	化学名
119		(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
120		(S)-1-(2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
121		(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪
122		(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪

在本说明书的各种场合，作为本发明的化合物的部分出现的取代基群集或者排列揭示。其尤其意谓本发明包括各个和每个个别此等群集和排列的成员的再组合。例如，术语“C₁₋₄烷基”尤其意指个别和分别揭示甲基、乙基、C₃烷基和C₄烷基。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(3,5-二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-{2-溴-4-异丙基-苯基}-2-乙烯基-哌嗪、1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-(2-溴-4-三氟甲基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、3-(2-乙烯基-哌嗪-1-基)-苯甲腈、1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、1-邻甲苯基-2-乙烯基-哌嗪和 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：
(R)-1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-(2-溴-4-三氟甲基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-3-(2-乙烯基-哌嗪-1-基)-

苯甲腈、(R)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(R)-1-邻甲苯基-2-乙烯基-哌嗪和(R)-1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：
(S)-1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-(2-溴-4-三氟甲基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-3-(2-乙烯基-哌嗪-1-基)-苯甲腈、(S)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪、(S)-1-邻甲苯基-2-乙烯基-哌嗪和(S)-1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：
1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪、1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪、1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪和1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：
(R)-1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(R)-1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(R)-1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪、(R)-1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪、(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪和(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：
(S)-1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(S)-1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(S)-1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪、(S)-1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪、(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪和(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3-氯-4-

甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪、1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪、1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪和1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：

(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲

基-哌嗪、(R)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪、(R)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪和(R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：
(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪、(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪和(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

本发明的一些实施例是式(I)的化合物，其是选自由以下各物组成的群组：2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪、1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(2,3-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(3,5-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(3-氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(5-氯-2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪和1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪；或者其医药上可接受的盐、水

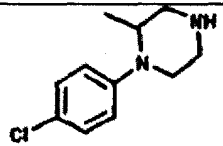
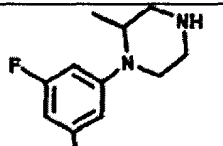
合物和溶剂化物。

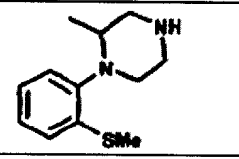
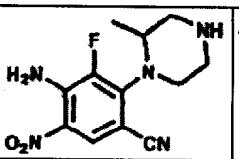
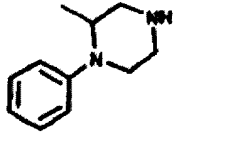
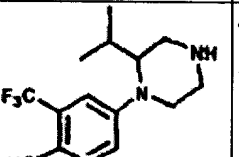
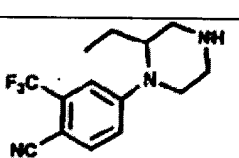
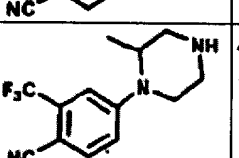
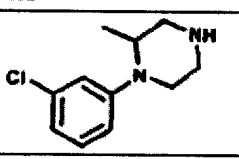
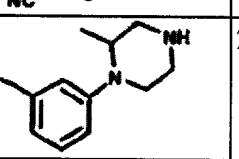
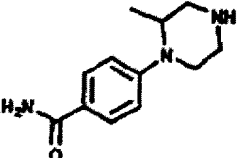
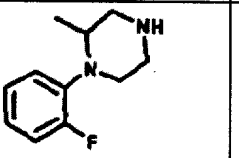
本发明的一些实施例是式(I)的化合物,其是选自由以下各物组成的群组:
(R)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、(R)-2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪、(R)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(3-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(R)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪和(R)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪;或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

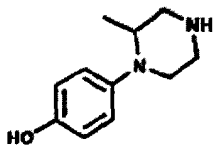
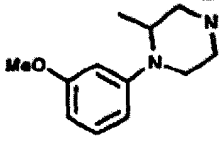
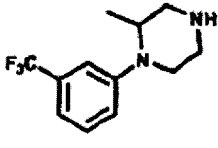
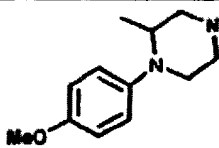
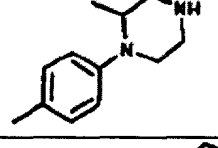
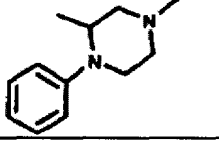
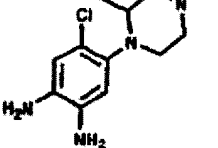
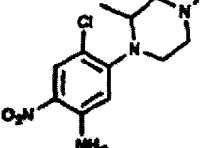
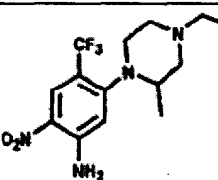
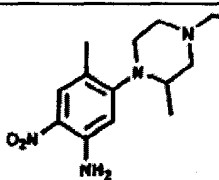
本发明的一些实施例是式(I)的化合物,其是选自由以下各物组成的群组:
(S)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、(S)-2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪、(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(2,3-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(3-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪、(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪和(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪;或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

在本发明的一些实施例中,化合物不是表3中的化合物中的一种或者一种以上。

表 3

结构	化学名	结构	化学名
	1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪		1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪

	2-甲基-1-(2-甲基硫基-苯基)-哌嗪		4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-5-硝基-苯甲腈
	2-甲基-1-苯基-哌嗪		4-(2-异丙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈
	4-(2-乙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈		4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈
	1-(3-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪		2-甲基-1-间甲苯基-哌嗪
	4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-2-苯甲酰胺		1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪

结构	化学名	结构	化学名
	4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-酚		1-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪
	2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪		1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪
	2-甲基-1-对甲苯基-哌嗪		2,4-二甲基-1-苯基-哌嗪
	4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺		4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺
	5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺		5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-4-甲基-2-硝基-苯胺

方法和用途

本发明的一方面是关于调节 5HT_{2C} 受体的方法，其包含使所述受体接触治疗有效量或者剂量的如本文描述的化合物。优选地，本发明的化合物是 5HT_{2C} 受体的激动剂。

本发明的另一方面是关于在个体中预防或者治疗 5HT_{2C} 受体相关疾病的方法，其包含向需要所述预防或治疗的个体施用治疗有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述 5HT_{2C} 受体相关疾病是选自由中枢神经系统病症、中枢神经系统损伤、心血管病症、胃肠病症、尿崩症和睡眠呼吸暂停组成的群组。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。

在一些实施例中，所述 5HT_{2C} 受体相关疾病是选自由以下各病组成的群组：抑郁、非典型抑郁、双相型障碍、焦虑、焦虑症、强迫症、社交恐惧、惊慌状态、注意力不足多动障碍、破坏行为障碍、冲动控制障碍、边缘型人格障碍、睡眠障碍（例如睡眠呼吸暂停）、孤独症、癫痫发作、缄默症、选择性缄默症、童年焦虑症、男性性功能障碍（例如早泄和勃起困难或者功能障碍）、女性性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头痛或者其它疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫症、人格障碍、阿尔兹海默氏病、年龄相关行为障碍、痴呆相关的行为障碍、老年性痴呆、器质性精神障碍、童年精

神障碍、攻击性、年龄相关记忆障碍、失忆、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、酒精中毒、烟草滥用、减重、肥胖、暴食症、神经性暴食症、神经性厌食症、无节制饮食疾患、经前期紧张综合症、经期前综合症（PMS 或者晚黄体期焦虑症）、创伤后综合症、脊髓损伤、中枢神经系统损伤（例如外伤、中风、神经退化性疾病或者中毒性或者感染性病症（例如血栓症）、胃肠病症（例如胃肠运动性功能障碍）、尿崩症和 II 型糖尿病。

在一些实施例中，所述 5HT_{2c} 受体相关疾病是选自由以下各病组成的群组：高血液压力、高血压、高血液胆固醇、血脂异常、类型 II（非胰岛素依赖）糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、高胰岛素血症、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭、中风、胆结石、胆囊炎与胆石症、痛风、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停与呼吸问题、一些类型的癌症（诸如子宫内膜、乳腺、前列腺和结肠）、妊娠并发症、女性生殖健康不良（诸如月经不调、不孕、不规则排卵）、膀胱控制问题（诸如应力性尿失禁）、尿酸结石、心理病症（诸如抑郁、饮食失调症、扭曲的身体形象和自我贬低）。

在一些实施例中，所述 5HT_{2c} 受体相关疾病是选自由以下各病组成的群组：具有诸如（但不限于）神经性厌食症和神经性暴食症的饮食病症的个体中的精神病症状和行为。具有饮食病症的个体通常证明社交性隔离。例如，厌食症个体通常出现抑郁、焦虑、强迫、完美主义性格和固执的认知方式的症状以及性冷淡。除了神经性厌食症和神经性暴食症，其它饮食病症包括无节制饮食疾患（强迫性饮食）和 ED-NOS（即没有另外指定的饮食病症-一种正式诊断）。经诊断具有 ED-NOS 的个体具有非典型的饮食病症，包括其中所述个体满足对特定诊断的除了少数的所有标准的情形。本质上，关于食物和重量的所述个体所为既不正常也不健康。

在一些实施例中，所述 5HT_{2c} 受体相关疾病是选自由以下各病组成的群组：运动性厌食症（强迫性锻炼）、身体异形恐惧症（恐瘦症）、儿童中感染触发的厌食症的自体免疫子类型、对适当的食欲神经过敏、夜食症、夜间睡眠相关饮食病症、反刍综合症、美食综合症、普来德-威利综合症（Prader-Willi syndrome）、异食癖和周期性呕吐综合症。

本发明的另一方面是关于降低个体食物摄取的方法，其包含向所述个体施用治疗有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。在另外的实施例中，所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 25 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。

本发明的另一方面是关于在个体中诱导饱腹感的方法，其包含向所述个体施用治疗

有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。在另外的实施例中，所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 25 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。

本发明的另一方面是关于控制个体体重增加的方法，其包含向所述遭受体重控制的个体施用治疗有效量或者剂量的本发明的化合物或者其医药组合物。在一些实施例中，所述个体是哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人类。在另外的实施例中，所述人类具有约 18.5 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 25 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 30 至约 45 的体重指数。在另外的实施例中，所述人类具有约 35 至约 45 的体重指数。

本发明的另一方面是关于产生医药组合物的方法，其包含将至少一种本发明的化合物和至少一种医药上可接受的载剂混合。

本发明的另一方面是关于如本文描述的经治疗在预防或者治疗人体或者动物体的中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的方法中使用的化合物。

本发明的另一方面是关于如本文描述的用于制造在治疗或者预防中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停中使用的医药的化合物的用途。

在一些实施例中，所述中枢神经系统病症是选自由以下各病组成的群组：抑郁、非典型抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧或惊慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛和其它与头痛或者其它疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫症、人格障碍、阿尔兹海默氏病、年龄相关行为障碍、痴呆相关的行为障碍、器质性精神障碍、童年精神障碍、攻击性、年龄相关记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖、暴食症、神经性厌食症和经前期紧张症。在另外的实施例中，所述中枢神经系统病症是肥胖。在另外的实施例中，所述中枢神经系统病症是阿尔兹海默氏病。在另外的实施例中，所述性功能障碍是男性勃起功能障碍。

在一些实施例中，对中枢神经系统的损害是由于创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或者感染性 CNS 疾病而造成。在另外的实施例中，对中枢神经系统的损害是由于脑炎或者脑膜炎而造成。在一些实施例中，所述心血管病症是血栓症。在一些实施例中，所述胃肠病症是胃肠蠕动功能障碍。

本发明的另一方面是关于产生医药组合物的方法，其包含将至少一种本发明的化合物和至少一种医药上可接受的载剂混合。

本发明的另一方面是关于如本文描述的经治疗在治疗人体或者动物体的方法中使用的化合物。

本发明的另一方面是关于如本文描述的经治疗在预防或者治疗人体或者动物体的中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停的方法中使用的化合物。

本发明的另一方面是关于如本文描述的用于制造在治疗或者预防中枢神经系统病症、中枢神经系统损害、心血管病症、胃肠病症、尿崩症或者睡眠呼吸暂停中使用的医药的化合物的用途。

本发明的另一方面是关于用于治疗及/或预防 AD 和 AD 相关病症的对血清素 5HT_{2C} 受体具有激动剂活性的本发明的化合物的用途。可单独使用或者与其它药剂或一般作为 AD 的处方的药剂（诸如但不限于 AchE 抑制剂）组合使用本发明的化合物。

组合疗法-预防和治理

在本发明的情形下，式 (I) 的化合物和其医药组合物可用来调节如本文所述 5HT_{2C} 受体相关疾病、病状及/或病症的活性。调节 5HT_{2C} 受体相关疾病的活性的实例包括通过降低食物摄取、诱导饱满感（即充满的感觉）、控制体重增加、降低体重及/或影响代谢从而接受者丢失体重及/或维持体重而预防或治疗肥胖及/或超重。因而此等化合物和医药组合物可用于其中体重增加是诸如本文列出者的疾病及/或病症的成份的病症及/或疾病的情形中。另外，本发明的化合物和组合物可用于预防及/或治疗阿尔兹海默氏病、勃起功能障碍和其它本文描述的 5HT_{2C} 受体相关疾病及/或病症。

本发明的化合物可作为唯一的活性医药药剂（即单方疗法）而施用的同时，其也可与其它医药药剂组合（即组合疗法）用以治疗本文描述的疾病/病状/病症。因此，本发明的另一方面包括预防及/或治疗的方法，其包含向需要预防及/或治疗的个体施用治疗有效量的与一种或者一种以上的如本文描述的额外医药药剂组合的本发明的例如式 (I) 的化合物。

适当的可用以与本发明的化合物组合的医药药剂包括抗肥胖药剂，诸如载脂蛋白 B 分泌/微粒体甘油三酸酯转运蛋白（apo-B/MTP）抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素 A（CCK-A）激动剂、血清素和去甲肾上腺素重吸收抑制剂（例如西布曲明）、类交感神经药剂、 β_3 肾上腺素受体激动剂、多巴胺激动剂（例如溴麦角隐亭）、黑素细胞刺激激素受体类似物、大麻提取物 1 受体拮抗剂[例如 SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯

基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺]、黑色素聚集激素拮抗剂、雷普冬(lepton)(OB 蛋白)、瘦体素(leptin)类似物、瘦体素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂酶抑制剂(诸如四氢脂抑素,即奥利斯他)、减食欲药(诸如铃蟾素激动剂)、神经肽Y拮抗剂、甲状腺素类似物药剂、去氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、增食因子受体拮抗剂、尾加压素结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂、睫状神经营养因子(诸如Axokine™,购自Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY和Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH)、人类豚鼠相关蛋白(AGRP)、血浆饥饿激素受体拮抗剂、组胺3受体拮抗剂或者反向激动剂、神经介素U受体激动剂、去甲肾上腺素能减食欲药(例如苯丁胺、马吲哚及其类似物)和食欲抑制剂(例如丁胺苯丙酮)。

包括下文提出的其它抗肥胖药剂是熟知的,或者按照以下揭示对所属技术领域的一般技术人员将为明显的。在一些实施例中,所述抗肥胖药剂是选自由以下各物组成的群组:奥利斯他、西布曲明、溴麦角隐亭、麻黄素、瘦体素和伪麻黄碱。在另一实施例中,本发明的化合物和组合疗法与锻炼及/或切合实际的节食联合施用。

应了解,具有其它抗肥胖药剂、减食欲药、食欲抑制剂和相关药剂的本发明的化合物的组合物疗法的范围不限于以上列出者,但大体上包括与任何用于治疗超重和肥胖个体的医药药剂和医药组合物的任何组合。除了抗肥胖药剂,可用以与本发明的化合物组合的其它适当医药药剂包括用于治疗并发疾病的药剂。例如,超重或者肥胖的个体增加其因并发疾病而发生患病和死亡的风险,诸如,但不限于充血性心脏衰竭、II型糖尿病、动脉硬化症、血脂异常、高血压、胰岛素抵抗、高血糖症、视网膜病、肾病和神经病。本文所述一种或一种以上的疾病的治疗包括使用此项技术中已知的一种或一种以上的医药药剂,其属于涉及(但不限于)以下各物的药物的类别:磺胺脒、氯茴苯胺、双胍胺、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增植物激活受体 γ (即PPAR- γ)激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、降胆固醇药物(例如微纤维酸类,其包括:非诺贝特、苯扎贝特、吉菲罗齐、氯苯丁酯及其类似物;胆汁酸螯合剂,其包括:消胆胺、降胆宁及其类似物;和烟酸)、抗血小板药剂(例如阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂,其包括:氯吡格雷、噻氯匹定及其类似物)、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂和脂连素。根据本发明的一方面,现有的化合物可用以和属于本文所述一种或者一种以上类别的药物的医药药剂或者药剂组合。

应了解,具有其它医药药剂的本发明的化合物的组合疗法的范围不限于本文、上文或者下文列出者,但大体上包括具有任何用于治疗与超重和肥胖个体相联系疾病、病状或者病症的医药药剂或者医药组合物的任何组合。

本发明的一些实施例包括预防或者治疗如本文所述疾病、病症或者病状的方法，其包含向需要此预防或者治疗的个体施用治疗有效量或者剂量的与至少一种选自由以下各物组成的群组的医药药剂的本发明的化合物：磺胺脒、氯茴苯胺、双胍胺、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （即 PPAR- γ ）激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物（例如微纤维酸类，其包括：非诺贝特、苯扎贝特、吉菲罗齐、氯苯丁酯及其类似物；胆汁酸螯合剂，其包括：消胆胺、降胆宁及其类似物；和烟酸）、抗血小板药剂（例如阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂，其包括：氯吡格雷、噻氯匹定及其类似物）、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂连素。在一些实施例中，本发明的方法包括将本发明的化合物和所述医药药剂分别施用。在另外的实施例中，将本发明的化合物和所述医药药剂一起施用。可用于与本发明的化合物联合的适当的医药药剂包括 α 葡萄糖苷酶抑制剂。 α 葡萄糖苷酶抑制剂属于在胰腺及或小肠中竞争性抑制诸如 α 淀粉酶、麦芽糖酶、 α 糊精酶、蔗糖酶等的消化酶的药物类别。由 α 葡萄糖苷酶抑制剂的可逆抑制作用通过延迟淀粉和糖的消化来延迟、减少或者另外降低血糖水平。 α 葡萄糖苷酶抑制剂的一些代表性实例包括阿卡波糖、N-(1,3-二羟-2-丙基)伏列奥拉明 (voglibose)（正式名称：伏格列波糖 (voglibose)）、米格列醇和在所属技术领域中已知的 α 葡萄糖苷酶抑制剂。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括磺胺脒。所述磺胺脒 (SU) 是通过将胰岛素分泌信号经由细胞膜中的 SU 受体传递而促进胰岛素从胰腺 β 细胞分泌的药物。磺胺脒的实例包括优降糖、格列甲嗪、谷胱甘肽和其它在所属技术领域中已知的磺胺脒。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括氯茴苯胺。所述氯茴苯胺是表示新颖类别的胰岛素促分泌素的苯甲酸衍生物。此等药剂对象为餐后高血糖症且在降低 HbA_{1c} 中展示可与磺胺脒比得上的功效。氯茴苯胺的实例包括瑞格列耐 (repaglinide)、那格列耐 (nateglinide) 和其它在所属技术领域中已知的氯茴苯胺。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括双胍胺。所述双胍胺表示一类刺激厌氧性糖酵解、增加外周组织对胰岛素的敏感性、抑制从肠道的葡萄糖吸收、抑制肝脏糖原异生作用和抑制脂肪酸氧化的药物。双胍胺的实例包括苯乙双胍、二甲双胍、丁双胍和其它在所属技术领域中已知的双胍胺。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括 α 葡萄糖苷酶抑制剂。所述 α 葡萄糖苷酶抑制剂在胰腺及或小肠中竞争性抑制诸如 α 淀粉酶、麦芽糖酶、 α 糊精酶、蔗糖酶等的消化酶。由 α 葡萄糖苷酶抑制剂的可逆抑制作用通过延迟淀粉和糖的消化延

迟、减少或者另外降低血糖水平。 α 葡萄糖苷酶抑制剂的实例包括包括阿卡波糖、N-(1,3-二羟-2-丙基)伏列奥拉明 (voglibose) (正式名称: 伏格列波糖 (voglibose))、米格列醇和在所属技术领域中的已知的 α 葡萄糖苷酶抑制剂。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (即 PPAR- γ) 激动剂。所述过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂表示一类激活核受体 PPAR- γ 且因此调节在葡萄糖产生、转运和利用的控制中涉及的胰岛素应答基因的转录的化合物。在所述类别中的药剂也促进脂肪酸代谢的调节。PPAR- γ 的实例包括罗格列酮 (rosiglitazone)、吡咯列酮 (pioglitazone)、太格列塔 (tesaglitazar)、耐格列酮 (netoglitazone)、GW-409544、GW-501516 和所属技术领域中的已知的 PPAR- γ 激动剂。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂。所述 HMG-CoA 还原酶抑制剂也称之为斯他汀 (Statin) 化合物, 其属于一类藉由抑制羟甲基谷氨酰 CoA (HMG-CoA) 还原酶而降低血液胆固醇水平的药物。HMG-CoA 还原酶是胆固醇生物合成中的速度限制酶。所述斯他汀藉由上调 LDL 受体的活性降低血清 LDL 浓度且负责从血液清除 LDL。斯他汀化合物的一些代表性实例包括罗素他汀 (rosuvastatin)、普伐他汀 (pravastatin) 和其钠盐、新伐他汀 (simvastatin)、阿伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、喜伐他汀 (cerivastatin)、罗素他汀 (rosuvastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、BMS 的超级他汀 (superstatin) 和在所属技术领域中的已知的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂。所述血管紧张素转换酶抑制剂属于通过抑制血管紧张素转换酶而部分降低血液葡萄糖水平以及降低血压的药物类别。所述血管紧张素转换酶抑制剂的实例包括卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、阿拉普利 (alacepril)、德拉普利 (alacepril)、拉米普利 (ramipril)、赖诺普利 (lisinopril)、咪达普利 (imidapril)、贝那普利 (benazepril)、塞那普利 (ceronapril)、西扎普利 (cilazapril)、依那普利 (enalaprilat)、弗诺普利 (fosinopril)、莫托普利 (moveltopril)、哌多普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、螺普利 (spirapril)、特卡普利 (temocapril)、群多普利 (trandolapril) 和此项技术中已知的血管紧张素转换酶。

可与本发明的化合物结合使用的适当的医药药剂包括血管紧张素 II 受体拮抗剂。血管紧张素 II 受体拮抗剂靶点为血管紧张素 II 受体子型 1 (即 AT1) 且证明对高血压的有益效应。血管紧张素 II 受体拮抗剂的实例包括洛沙坦 (losartan) (及其钾盐形式) 和所属技术领域中的已知的血管紧张素 II 受体拮抗剂。

本文所述一种或一种以上的疾病的其它治疗包括使用所属技术领域中的已知的医药药剂，其属于涉及（但不限于）以下各物的药物的类别：胰淀素激动剂（例如淀粉不溶素（pramlintide）、胰岛素促分泌素（例如 GLP-1 激动剂、胰高血糖素样肽-4、胰岛素促生素（NN2211）、二肽酰肽酶抑制剂（例如 NVP-DPP-728）、乙酰 CoA 胆固醇乙酰转移酶抑制剂（例如依则替米贝（Ezetimibe）、依氟西米贝（eflucimibe）以及类似化合物）、胆固醇吸收抑制剂（例如依则替米贝、帕马昔以及类似化合物）、胆固醇酯转移蛋白抑制剂（例如 CP-529414、JTT-705、CETi-1 以及类似化合物）、微粒体甘油三酸酯转移蛋白抑制剂（例如因利他比德（implitapide）以及类似化合物）、胆固醇调节剂（例如 NO-1886 以及类似化合物）胆汁酸调节剂（例如 GT103-279 以及类似化合物）和鲨烯合成酶抑制剂。

鲨烯合成酶抑制剂属于一类通过抑制鲨烯合成而降低血液胆固醇水平的药物。所述鲨烯合成抑制剂的实例包括(S)- α -[双[2,2-二甲基-1-氧代丙氧基]甲氧基]氧磷基]-3-苯氧基苯丁磺酸、单钾盐（BMS-188494）和此项技术中已知的鲨烯合成抑制剂。

本发明的组合物

根据另一方面，本发明也关于包含一种或者一种以上的式（I）或者任何本文所揭示的式的化合物和一种或者一种以上医药上可接受的载剂的医药组合物。

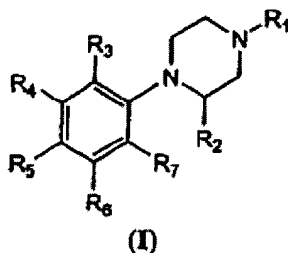
本发明的一些实施例包括产生医药组合物的方法，其包含将至少一种根据任何本文所揭示的化合物实施例的化合物和医药上可接受的载剂混合。

配方可由任何适当方法制备，一般通过将所述活性化合物与液体或者磨碎固体载剂或者两者以所需要的比例均匀混合且随后必要时将所得混合物成形为所要的形状。

诸如黏合剂、填充物、可接受的湿润剂、压片润滑剂和崩解剂的常规赋形剂可用于口服施用的片剂和胶囊。用于口服施用的液体制剂可为溶液、乳状液、水性或者油性悬浮液和糖浆的形式。或者，口服制剂可为在使用前与水或者另一适当的液体媒剂重组的干粉的形式。可将诸如悬浮或者乳化剂、非水性媒剂（包括食用油）、防腐剂和调味剂以及着色剂的额外添加剂添加至所述液体制剂。非经肠剂量形式可通过将本发明的化合物溶于适当液体媒剂且在填充和密封适当的小瓶或者安瓿前将所述溶液过滤除菌而制备。此等仅为用于制备剂量形式的此项技术中熟知的多种适当方法中的少数实例。

可使用所述技术领域的技术人员熟知的技术将本发明的化合物调配为医药组合物。除了本文所述者，合适的医药上可接受的载剂在所属技术领域是已知的；例如，参见 Remington,《药剂学的科学和实践》（The Science and Practice of Pharmacy），20th 版，2000，Lippincott Williams & Wilkins（编者：Gennaro, A. R. 等人）。

虽然对于预防或治疗应用来说，可将本发明的化合物以可选择的用途作为原料或者纯化学制品施用，但是所述化合物或者活性成份是优选作为另外包含医药上可接受的载剂的医药配方或者组合物而存在。因此，本发明的另一方面是关于包含医药上可接受的载剂与至少一种根据式 (I) 的化合物的医药组合物：



其中：

R_1 是 H 或者 C_{1-8} 烷基；

R_2 是 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 卤代烷基；且

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立为 H、 C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 酰氧基、 C_{1-4} 酰基硫氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、甲酰胺、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基硫基、卤素、羟基、苯基以及硫醇；或者其医药上可接受的盐、水合物和溶剂化物。在诸如（但不限于）与医药组合物相关者的在本说明书中揭示的各类的一些实施例中，其中不包括以下化合物群组和其组合或者再组合：

1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(2-甲基硫基-苯基)-哌嗪、4-氨基-3-氟-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-5-硝基-苯甲腈、2-甲基-1-苯基-哌嗪、4-(2-异丙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-乙基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯甲腈、1-(3-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-间甲苯基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺、1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪、4-(2-甲基-哌嗪-1-基)-酚、1-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪、1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪、2-甲基-1-对甲苯基-哌嗪、2,4-二甲基-1-苯基-哌嗪、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-苯-1,2-二胺、4-氯-5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯胺、5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺和 5-(4-乙基-2-甲基-哌嗪-1-基)-4-甲基-2-硝基-苯胺。

本发明另外提供包含本发明的化合物或者其医药上可接受的盐或衍生物以及一种或者一种以上其医药上可接受的载剂及/或预防性成份的医药配方。在与所述配方的其它成份相容且对其接受者不过度有害的意义上说，所述载剂应为“可接受的”。

医药配方包括适于口服、直肠、经鼻、局部（包括口腔和舌下）、阴道或者非经肠（包括肌内、皮下和静脉内）施用者或者为适于经吸入、吹入或者经皮贴片的形式。经皮贴片以受控速率分配药物，其中所述药物呈现为通过最小药物降解而以有效方式得到吸收。一般地，经皮贴片包含一层不渗水的衬垫层、一单层压力敏感黏合剂和一层具有一释放衬里的可移去的保护层。所属技术领域的一般技术人员应了解且重视适于制造基于技工需要的所要有有效经皮贴片的技术。

因此，本发明的化合物可与常规佐剂、载剂或者稀释剂一起配制为医药配方和其单位剂量的形式，且在此形式中可用作诸如片剂或填充胶囊的固体或者诸如溶液、悬浮液、乳状液、酏剂、凝胶或者以此等物质填充的胶囊的液体，其都是用于口服使用，其使用形式为用于直肠施用的栓剂形式或者用于不经肠（包括皮下）使用的无菌可注射溶液形式。此医药组合物和其单位剂量形式可包含常规比例的常规成份，具有或者不具有额外的活性化合物或者要素，且此单位剂量形式可含有任何适当的与希望的将要应用的日剂量范围相当的有效量的活性成份。

对口服施用来说，所述医药组合物可为（例如）片剂、胶囊、悬浮液或者液体的形式。所述医药组合物优选地制造为含有特定量的活性成份的剂量单位的形式。此剂量单位的实例是胶囊、片剂、粉剂、颗粒或者悬浮液，具有诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或者马铃薯淀粉的常规添加剂；具有诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯树胶、玉米淀粉或者明胶的黏合剂；具有诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或者羧甲基纤维素钠的崩解剂；和具有诸如滑石粉或者硬脂酸镁的润滑剂。所述活性成份也可作为组合物通过注射施用，其中（例如）盐水、右旋糖或者水可用作适当的医药上可接受的载剂。

本发明的化合物或其溶剂化物或生理功能衍生物可在医药组合物中用作活性成份，尤其作为 5HT_{2C} 受体激动剂。术语“活性成份”在“医药组合物”的情形下定义且应意谓医药组合物的成份，其提供主要的药理学效应，与一般认为不提供医药益处的“无活性成份”相反。

当使用本发明的化合物时，剂量可在广泛限度内变化，且其为通常的且为医师所知的，其在各个体的情形下根据各个体条件而定制。例如，其依赖于将治疗的疾病的性质和严重性、患者的病情、所用的化合物或者是否治疗急性或慢性疾病状态或进行预防或者除了本发明的化合物是否还施用另外的活性化合物。本发明的代表性剂量包括（但不

限于) 约 0.001 mg 至约 5000 mg、约 0.001 至约 2500 mg、约 0.001 至约 1000 mg、0.001 至约 500 mg、0.001 mg 至约 250 mg、约 0.001 mg 至 100 mg、约 0.001 mg 至约 50 mg 和约 0.001 mg 至约 25 mg。可在一天的期间施用多剂, 尤其是当认为需要相对大的量时, 例如 2、3 或 4 剂。视所述个体而定且当患者的医师或者护理者认为适当时, 其可需要从本文描述的剂量向上或者向下偏离。

用于治疗所需的活性成份、活性盐或其水合物的量将不仅根据所选的特定盐也根据施用的途径、将治疗的病状的性质和患者的年龄和条件而变化, 且将最终由随从医师或者临床医师斟酌决定。

一般而言, 所属技术领域的技术人员应了解如何将一般为一个动物模型的一个模型系统获得的活体内数据外推至诸如人的另一个。一般地, 动物模型包括(但不限于)啮齿动物模型。在一些情形下, 此等外推可仅仅基于与诸如哺乳动物, 优选为人的另一个相比的动物模型的重量, 但是, 更通常地, 此等外推不简单地基于重量, 而是更包含多种因素。代表性因素包括(但不限于)类型、年龄、体重、性别、患者的饮食和医疗条件、疾病的严重性、施用的途径、诸如所用特定化合物的活性、功效、药物代谢动力学和毒理学特征的药理学考虑、是否应用药物递送系统、是否治疗急性或慢性疾病状态或者进行预防或者除了式(I)的化合物以外是否还施用另外的活性化合物作为组合疗法的部分。根据如上所述的多种因素选择具有本发明的化合物及/或组合物的用于治疗疾病病状的给药方案。因此, 应用的实际给药方案可广泛变化且因而可偏离优选给药方案且所属技术领域的技术人员将认可可将在此等典型范围之外的剂量和给药方案测试且适当时可用于本发明的方法。

可将所要的剂量方便地呈现于单一剂量或者呈现为以适当的时间间隔施用的分开的剂量, 例如每天两、三、四或者更多子剂量。可将所述子剂量本身进一步分开, 例如分为若干次不连续的松散隔开的投药。尤其是当认为适于施用相对大的量时, 可将所述日剂量分开为若干, 例如 2、3 或 4 部分投药。如果适当, 根据个体的行为, 可需要从表明的日剂量向上或者向下偏离。

本发明的化合物可以多种口服和非经肠剂量形式施用。对所属技术领域的技术人员将显而易见, 即以下剂量形式可包含作为活性成份的本发明的化合物或者本发明的化合物的医药上可接受的盐的任何一种。

为由本发明的化合物制备医药组合物, 合适的医药上可接受的载剂的选择可为固体、液体或者两者的混合物的任何一种。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、药包、栓剂和可分散颗粒。固体载剂可为一种或者一种以上的物质, 其也可担当稀释剂、

调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、黏合剂、防腐剂、药片崩解剂或者封装材料。

在粉剂中，所述载剂是磨碎固体，其与磨碎活性成份混合。

在片剂中，所述活性成份与具有必需的结合容量的载剂以合适比例混合且压紧为所要的形状和大小。

所述粉剂和片剂可含有百分比变化的量的活性化合物。在粉剂或者片剂中代表性的量可含有百分之 0.5 至约 90 的活性化合物；但是，技工将知道何时需要在此范围外的量。用于粉剂和片剂的合适的载剂是碳酸镁、硬脂酸镁、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油及其类似物。术语“制剂”倾向于包括活性化合物与封装材料的配方，所述封装材料作为载剂提供其中所述活性成份（具有或不具有载剂）由载剂环绕从而其与载剂关联的胶囊。相似地，包括药包和含片。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、药包和含片可用作适于口服施用的固体形式。

为制备栓剂，首先将诸如脂肪酸甘油酯或者可可油的混合物的低熔点蜡熔融且同时通过搅拌将所述活性成份均匀分散于其中。随后将熔融的均质混合物注入适宜大小的模型，允许冷却且因此而凝固。

适于阴道施用的配方可呈现为除了活性成份还含有适当的所属技术领域中的已知的此等载剂的阴道栓剂、塞、乳剂、凝胶、膏剂、泡沫或喷雾。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳状液，例如水或者水-丙二醇溶液。例如，非经肠注射液体制剂可调配为聚乙二醇水溶液中的溶液。可注射制剂，例如无菌可注射水性或者油性悬浮液可根据已知技术使用合适的分散或者湿润剂和悬浮剂来调配。所述无菌可注射制剂也可为在无毒非经肠可接受稀释剂或者溶剂中的无菌可注射溶液或者悬浮液，例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受媒剂和溶剂中可应用水、林格氏液（Ringer's solution）和等渗氯化钠溶液。另外，无菌、固化油便于用作溶剂或者悬浮介质。为此目的，可应用任何温和的固化油，包括合成的甘油单酯或者甘油二酯。另外，诸如油酸的脂肪酸发现用于可注射制剂。

因此，可根据本发明的化合物调配用于非经肠施用（例如注射，例如快速注射或者连续灌输）且可呈现为在安瓿、预填充注射器、小体积灌输或具有添加的防腐剂的多剂量容器中的单位剂量形式。所述医药组合物可采取此等形式，如在油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳状液，且可含有诸如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂的调配剂。或者，所述活性成份可为由无菌固体的无菌分离或者由从溶液冻干而获得的粉剂形式，用于在使用前与例如无菌、无热原水的合适媒剂组合。

如果需要，适于口服使用的水溶液可通过将所述活性成份溶于水且添加合适的着色

剂、增味剂、稳定和增稠剂来制备。

适于口服使用的水性悬浮液可通过将磨碎的活性成份分散于具有诸如天然或者合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或者其它熟知的悬浮剂的粘性材料的水来制成。

也包括固体形式的制剂，其是用于在使用前不久转换为用于口服施用的液体形式的制剂。此等液体形式包括溶液、悬浮液和乳状液。除了所述活性成份，此等制剂可含有着色剂、增味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂及其类似物。

为局部施用至表皮，根据本发明的化合物可调配为药膏、乳剂或洗剂或者调配为经皮贴片。

例如，药膏和乳剂可通过添加合适的增稠剂及/或凝胶化剂以水性或者油性基质调配。洗剂可以水性或油性基质调配且一般也将含有一种或一种以上的乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或者着色剂。

适于口中局部施用的配方包括在通常为蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶的有味道的基质中包含活性药剂的含片、在诸如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯树胶的惰性基质中包含活性成份的锭剂，和在合适液体载剂中包含活性成份的漱剂。

溶液或者悬浮液由常规方法直接应用于鼻腔，例如利用点滴器、吸管或者喷雾器。所述配方可以单个或者多剂量形式提供。在点滴器或者吸管的情形下，所述配方可由患者藉此施用适当的、预先确定的体积的所述溶液或者悬浮液来实现。在喷雾的情形下，其可由例如测量雾化喷雾泵的方法来实现。

施用至呼吸道也可由气溶胶配方的方法来实现，其中所述活性成份提供于具有合适推进剂的加压包装。如果将包含其等的式(I)的化合物或者医药组合物作为气溶胶，例如作为经鼻气溶胶或者经由吸入施用，则其可(例如)使用喷雾器、雾化器、泵式雾化器、吸入装置、测量吸入器或者干粉吸入器进行。作为气溶胶用于式(I)化合物的施用的医药形式可由所属技术领域的技术人员熟知的方法来制备。例如，可将式(I)的化合物在水、水/乙醇混合物或者合适的盐水溶液中的溶液或者分散液用于其制备，同时使用通常的添加剂，例如苄基乙醇或者其它合适的防腐剂、用于增加生物利用度的吸收增强剂、增溶剂、分散剂和其它添加剂，且如果适合，那么通常的推进剂(例如)包括二氧化碳、诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或者二氯四氟乙烷的CFC及其类似物。所述气溶胶也可方便地含有诸如卵磷脂的表面活性剂。药物的剂量可由提供测量阀而控制。

在拟用于施用至呼吸道的调配物(包括鼻内调配物)中，所述化合物一般将具有例

如 10 微米或者以下数量级的小粒径。此粒径可由此项技术中已知的方法，例如由微粉化获得。当需要时，可使用适于持续释放所述活性成份的调配物。

或者，所述活性成份可以干粉的形式提供，例如所述化合物存于诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物（诸如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮（PVP））等合适粉末基质中的粉末混合物。所述粉末载剂将在鼻腔中方便地形成凝胶。所述粉末组合物可以单位剂量形式呈现，例如，诸如明胶胶囊或药囊或者所述粉末可由吸入器自其施用的泡罩封包。

所述医药制剂优选为单位剂量形式。在此形式中，将所述制剂细分为含有合适数量的所述活性成份的单位剂量。所述单位剂型可为经包装制剂，所述包装含有单独数量的制剂，诸如经封包的片剂、胶囊和装在小瓶或者安瓿中的粉末。同样，所述单位剂型本身可为胶囊、片剂、扁囊剂或者含片，或者其可为适当数量的呈封包形式的任一该等剂型。

用于口服施用的片剂或胶囊和用于静脉内施用的液体是优选的组合物。

根据本发明的化合物可视情况作为医药上可接受的盐存在，包括从医药上可接受的非毒性酸（包括无机酸和有机酸）制备的医药上可接受的酸加成盐。代表性酸包括（但不限于）乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙基磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、草酸、双羟萘甲酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸（sulfuric）、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸及其类似物，诸如列于《医药科学杂志》（*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)）中的医药上可接受的盐，其全文以引用的方式并入本文中。

所述酸加成盐可作为化合物合成的直接产物而获得。在选择方案中，可将游离碱溶于含有适当的酸的合适溶剂中，且通过蒸发溶剂来分离盐或者以其它方式来分离盐和溶剂。使用熟习此项技术者已知的方法，本发明的化合物可与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

本发明的化合物可转换为“前药”。术语“前药”意指经所属技术领域中的已知特定化学基团改性的且当施用至个体时此等基团经历生物转化以产生母体化合物的化合物。因此，前药可视为含有一个或者一个以上特定的非毒性保护基以瞬时方式使用以改变或者消除所述化合物的特性的本发明的化合物。一般而言，所述“前药”方法用于促进口服吸收。全面的讨论在下文提供：A.C.S. Symposium Series 的 T. Higuchi 和 V. Stella, 《作为新颖递送系统的前药》（"Pro-drugs as Novel Delivery Systems,"）14 卷、《药物设计中的生物可逆载体》（*Bioreversible Carriers in Drug Design*），编着 Edward B. Roche,

American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 两者都是以引用的方式全文并入本文中。

本发明的一些实施例包括产生一种用于“组合疗法”的医药组合物的方法，其包含将至少一种根据任何本文所揭示的化合物实施例的化合物、至少一种如本文描述的医药药剂和医药上可接受的载剂混合。

在一些实施例中，所述医药药剂是选自由以下各物组成的群组：载脂蛋白 B 分泌/微粒体甘油三酸酯转运蛋白(apo-B/MTP)抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素 A(CCK-A) 激动剂、血清素和去甲肾上腺素重吸收抑制剂（例如西布曲明）、类交感神经药剂、 β_3 肾上腺素受体激动剂、多巴胺激动剂（例如溴麦角隐亭）、黑素细胞刺激激素受体类似物、大麻提取物 1 受体拮抗剂[例如 SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺]、黑色素聚集激素拮抗剂、雷普冬(lepton)(OB 蛋白)、瘦体素(leptin)类似物、瘦体素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂酶抑制剂（诸如四氢脂抑素，即奥利斯他）、减食欲药（诸如铃蟾素激动剂）、神经肽 Y 拮抗剂、甲状腺素类似物药剂、去氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、增食因子受体拮抗剂、尾加压素结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂、睫状神经营养因子（诸如 Axokine™）、人类豚鼠相关蛋白(AGRP)、血浆饥饿激素受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或者反向激动剂、神经介素 U 受体激动剂、去甲肾上腺素能减食欲药（例如苯丁胺、马吲哚及其类似物）和食欲抑制剂（例如丁胺苯丙酮）。在另外的实施例中，所述医药药剂是选自由以下各物组成的群组：奥利斯他、西布曲明、溴麦角隐亭、麻黄素、瘦体素和伪麻黄碱。

在一些实施例中，所述医药药剂是选自由以下各物组成的群组：磺胺脒、氯茴苯胺、双胍胺、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增植物激活受体 γ （即 PPAR- γ ）激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物（例如微纤维酸类，其包括：非诺贝特、苯扎贝特、吉菲罗齐、氯苯丁酯及其类似物；胆汁酸螯合剂，其包括：消胆胺、降胆宁及其类似物；和烟酸）、抗血小板药剂（例如阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂，其包括：氯吡格雷、噻氯匹定及其类似物）、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂连素。

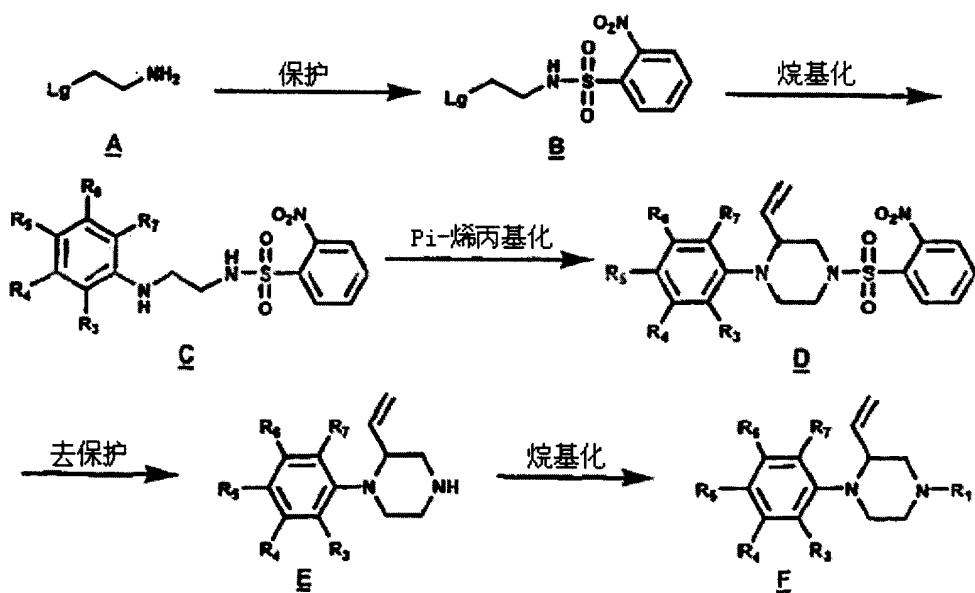
应注意，当将 5HT_{2c} 受体激动剂在医药组合物中用作活性成份时，其不希望仅用于人类，而也可用于其它非人类哺乳动物。实际上，最近在动物健康管理领域的发展要求考虑将 5HT_{2c} 受体激动剂用于在家畜（例如猫和犬）中治疗肥胖和相关病症，且将 5HT_{2c} 受体激动剂用于其它没有明显疾病或者病症的家畜中（例如诸如牛、鸡、鱼等食物来源

的动物)。相信所属技术领域的一般技术人员容易了解此等化合物在此等环境下的应用。

制备本发明的化合物

在下文概述说明的合成法中，所标记的取代基具有与本文所述式 (I) 和亚属各式的本发明化合物的定义中陈述的表示法相同的表示法。

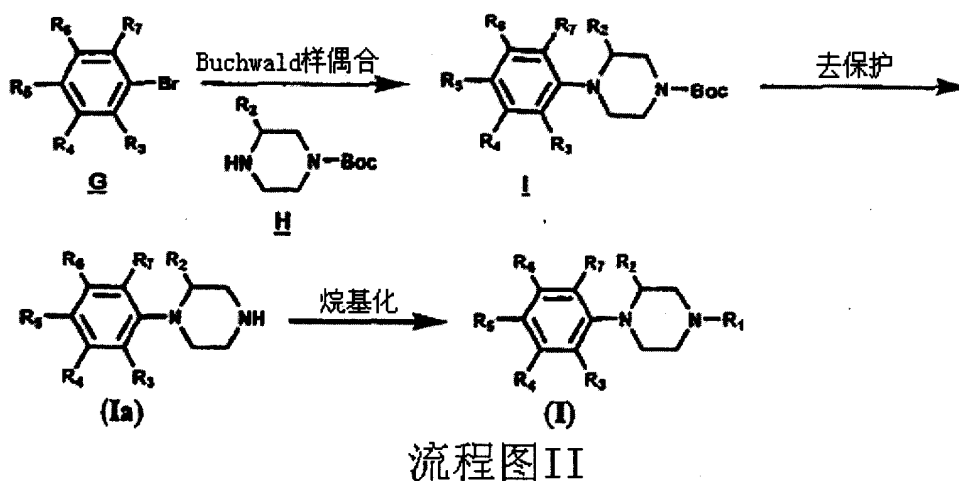
所属技术领域的技术人员应了解本发明的多种化合物可根据下文的流程图 I 和 II 制备。一种代表性合成法提出于以下的流程图 I:



流程图 I

可购得或者经由所属技术领域中已知的方法制备的苯胺可用以制备中间物 C。因此，可引入多种 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 基团。其中 R_1 是 H 且 R_2 是烯基（即诸如乙烯基，化合物 E）的本发明的化合物是经由将中间物 C 环化、随后将胺去保护而制备。在随后的步骤中，可（例如）用过量的多聚甲醛（用于甲基化）或者高级醛处理，随后用 $NaBH_3CN$ 或者根据所属技术领域中已知的方法的相似还原剂还原，从而易于将化合物 E 烷基化。或者，可（例如）通过在碱存在下使用烷基卤化物易于将化合物 E 烷基化。

用于制备式 (I) 的化合物的另一代表性合成途径提出于以下的反应流程图 II:



例如，使用合适的经取代芳基-Lg（化合物 G，其中 Lg 是 Br，如流程图 II 所示）和单-经保护-2-经取代哌嗪（化合物 H），从而可制备本发明的多种化合物。

在合成本发明的一些化合物期间，各种官能基可能需要保护基。因此，适于多种合成转化的代表性保护基揭示于下列文件中：Greene 和 Wuts, 《有机合成中的保护基》（Protective Groups in Organic Synthesis），第三版, John Wiley & Sons, New York, 1999, 所述揭示内容是以引用的方式全文并入本文中。

如本文所述，本发明的化合物可以各种形式存在，例如对映异构体和外消旋物。应了解，光学活性形式可通过拆分外消旋物获得，通过手性层析分离或者使用此项技术中已知的方法不对称合成来获得对映异构体。

其它应用

本发明的另一目标是关于放射标记的式 (I) 的化合物，其不仅用于放射成像也可用于体外和活体内的分析，用于在包括人类的组织样本中定位和定量 5HT_{2C} 受体，且用于通过抑制放射标记的化合物的结合鉴定 5HT_{2C} 受体配体。开发包含此等放射标记的化合物的新颖 5HT_{2C} 受体分析是本发明的其它目标。

本发明包含同位素标记的式 (I) 的化合物和本文的任何亚属，诸如但不限于式 (Ia) 至式 (Ig)。“同位素”或者“放射标记的”化合物是与本文揭示的化合物相同者，而非对于此实情，即一个或者一个以上的原子被具有不同于一般发现于自然界（即天然出现的）的原子量或者质量数的原子量或者质量数的原子替代或者取代。可掺入本发明的化合物的合适放射性核包括但不限于 ²H（对氘也写作 D）、³H（对氚也写作 T）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 和 ¹³¹I。掺入即时性放射性标记的化合物的放射性核将视此放射性标记的化合物的特定

应用而定。例如，对于体外 5HT_{2C} 受体标记和竞争性分析，一般掺入 ³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S 的化合物将是最有用的。对于放射成像应用，一般 ¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br 或者 ⁷⁷Br 将是最有用的。

应了解，“放射标记的”或者“标记的化合物”是掺入至少一个放射性核的式 (I) 的化合物；在一些实施例中，所述放射性核是选自由 ³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S 和 ⁸²Br 组成的群组。

某些同位素标记的本发明的化合物用于化合物及/或基质组织分布分析。在一些实施例中，所述放射性核 ³H 及/或 ¹⁴C 同位素是用于此等研究。另外，由于较高的代谢稳定性（例如，增加的活体内半衰期或者降低的剂量要求），以诸如氘（即 ²H）的较重的同位素取代可提供某些治疗的优点且因此在一些情形下可为优选的。同位素标记的本发明化合物一般可通过根据类似于其在上文流程图中和下文实例中揭示的程序，通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂制备。其它有用的合成方法在下文中有所讨论。另外，应了解所有在本发明的化合物中表示的原子都可为此等原子的最常出现的同位素或者更稀有的放射性同位素或非放射活性同位素的任何一种。

用于将放射性同位素掺入有机化合物的合成方法可应用于本发明的化合物且在所属技术领域中熟知。例如，将放射性水平的氘掺入目标分子的此等合成方法是如下所述：

A. 用氘气催化还原-此程序通常产生高放射性比活度的产物且需要卤化的或者不饱和的前体。

B. 用硼氢化钠 [³H] 还原-此程序相当便宜且需要含有诸如醛、酮、内酯、酯及其类似物的可还原官能基的前体。

C. 以氢化铝锂 [³H] 还原-此程序提供具有几乎理论放射性比活度的产物。其也需要含有诸如醛、酮、内酯、酯及其类似物的可还原官能基的前体。

D. 氘气暴露标记-此程序涉及在合适催化剂存在下将含有可交换质子的前体暴露于氘气。

E. 使用甲基碘 [³H] N-甲基化-此程序通常用于通过以高放射性比活度的甲基碘 (³H) 处理合适的前体制备 O-甲基或者 N-甲基 (³H) 产物。此方法一般允许更高放射性比活度，诸如（例如）约 70-90 Ci/mmol。

用于将放射性水平的 ¹²⁵I 掺入目标分子的合成方法包括：

A. 桑德麦尔 (Sandmeyer) 和类似反应-此程序将芳基或者杂芳基胺转化为诸如四氟硼酸盐的重氮盐且随后使用 Na¹²⁵I 转化为 ¹²⁵I 标记的化合物。代表性程序由 Zhu, D.-G 和合作者报导于《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 2002, 67, 943-948。

B. 酚的邻位 ^{125}I 碘化-此程序允许在酚的邻位掺入 ^{125}I , 如由 Collier, T. L. 和合作者报导于《标记化合物与放射药理学杂志》(J. Labeled Compd Radiopharm.) 1999, 42, S264-S266。

C. 以 ^{125}I 交换芳基和杂芳基溴-此方法一般是两步法。第一步是使用(例如) Pd 催化反应[即 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$]或者经芳基或者杂芳基锂在三烷基锡卤化物或者六烷基二锡[例如 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]存在下将所述芳基或者杂芳基溴转化为相应的三烷基锡中间物。代表性实例由 Bas, M.-D 和合作者报导于《标记化合物与放射药理学杂志》(J. Labeled Compd Radiopharm.) 2001, 44, S280-S282。

放射性标记的式(I)的 $5\text{HT}_{2\text{C}}$ 受体化合物可用于筛选分析中以鉴定/评估化合物。一般来说, 可评估新合成或者鉴定的化合物(即测试化合物)关于降低“放射性标记的式(I)化合物”与 $5\text{HT}_{2\text{C}}$ 受体的结合的能力。因此, 用于和 $5\text{HT}_{2\text{C}}$ 受体结合的与“放射性标记的式(I)的化合物”竞争的测试化合物的能力和其结合亲和力直接相关。

所述标记的本发明的化合物与所述 $5\text{HT}_{2\text{C}}$ 受体结合。在一实施例中, 所述标记化合物具有低于约 $500\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} , 在另一实施例中所述标记化合物具有低于约 $100\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} , 在又一实施例中所述标记化合物具有低于约 $10\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} , 在又一实施例中所述标记化合物具有低于约 $1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} , 且在又一实施例中所述标记化合物具有低于约 $0.1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。

基于对本揭示内容的回顾, 所揭示的受体和方法的其它用途对所属技术领域的技术人员将变得明显。

应了解, 本发明方法的步骤不需进行任何特定数量的时间或者以任何特定顺序进行。通过其以下希望为说明性的而非希望为限制性的实例的验证, 本发明的额外目标、优点和新颖特征对所属技术领域的技术人员来说将变得明显。

实例

实例 1

细胞内 IP_3 累积分析:

使用 $25\ \mu\text{l}$ 的转脂胺 (lipofectamine), 在 $15\ \text{cm}$ 无菌培养皿中将 HEK293 细胞以或者不以(对照组) $16\ \mu\text{g}$ 的人 $5\text{HT}_{2\text{C}}$ 受体 cDNA 转染[例如参见 Saltzman, A. G. 等人《生物化学与生物物理研究通讯》(Biochem. Biophys. Res. Commun.) 181, 1469-1478 (1991)]。随后, 将细胞在 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 下培育 3-4 小时且随后将转染培养基移除且以 $100\ \mu\text{l}$ 的 DMEM 替代。随后将细胞铺到 $100\ \text{cm}$ 的无菌培养皿上。次日, 将细胞以 $55\ \text{K}/0.2\ \text{ml}$ 的密度铺到 96 孔 PDL 微量滴定盘中。六小时以后, 将培养基换为于无肌醇 DMEM 中的 $[\text{}^3\text{H}]$

肌醇 (0.25 $\mu\text{Ci}/\text{孔}$) 且将盘在 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 下培育一整夜。次日, 将孔吸干且将 200 μl 含有测试化合物、10 μM 优降宁和 10m M LiCl 的 DMEM 添加至适当的孔中。随后将盘在 $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ 下培育三小时, 然后吸干且向各孔中添加新鲜冰冷的终止溶液 (1 M KOH、19 mM 硼酸钠、3.8 mM EDTA)。将盘保持在冰上 5-10 分钟且通过添加 200 μl 的新鲜冰冷的中和溶液 (7.5% HCl) 将孔中和。随后将孔冷冻, 直至需要其它处理。然后将溶胞物转移至 1.5 ml 离心管 (Eppendorf tube) 且每管添加 1 ml 的氯仿/甲醇 (1: 2)。将溶液涡旋震荡 15 秒且将上层相应用到 Biorad AG1-X8™ 阴离子交换树脂 (100-200 目)。首先, 将树脂以 1: 1.25 W/V 用水洗涤且将 0.9 ml 的上层相加载至所述管柱上。然后将所述管柱用 10 ml 的 5 mM 肌醇和 10 ml 的 5 mM 硼酸钠/60 mM 甲酸钠洗涤。将肌醇三磷酸洗提至含有 10 ml 的具有 2 ml 的 0.1 M 甲酸/1 M 甲酸铵的闪烁体的闪烁瓶中。所述管柱通过以 10 ml 的 0.1 M 甲酸/3 M 甲酸铵洗涤且以 dd H_2O 清洗两次而再生且在 4°C 下储存在水中。

在对若干种代表性化合物的 IP 累积分析中的生物学活性展示于下表 4:

表 4

化合物第	5HT _{2C} (EC ₅₀) IP 累积分析 (nM)
23	7.4
44	8.0

比较 5HT_{2A} 和 5HT_{2B} 受体, 本发明的某些化合物对 5HT_{2C} 受体是具有选择性的: 例如化合物 23 对 5HT_{2A} 受体具有 44 nM 的 EC₅₀ 值而对 5HT_{2B} 受体大体上无活性的, 且化合物 44 对 5HT_{2A} 受体具有 529 nM 的 EC₅₀ 值而对 5HT_{2B} 受体大体上无活性。

实例 2

基本食物摄取大鼠的抑制

在测试前至少 10 天, 使雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (225-325 g) 习惯于颠倒的昼/夜时间安排 (6:30 pm 至 10:30 am 照明)。在测试当天, 在 9:00 am 将动物称重且置于单独的笼子中 (无垫子), 允许其自由取水。在 10:00 am, 给动物注射测试化合物或者媒介 (2 ml/kg, p.o.), 根据动物重量对治疗组配重。在 10:30 am, 将照明断开以后马上给各动物呈上在碟子中的预先称重的量的食物。经过不同时间点的食物消耗随后通过在所述食物呈上后的 2、4、6 和 22 小时将食物杯称重而确定。因此, 食物消耗是在注射后的 2.5、4.5、6.5 和 22.5 小时测量。

图 1 说明在大鼠中本发明的化合物 44 对基本食物摄取的效应。在食物呈上后经最

初的 4 小时将所有的剂量施用之后, 相对于媒剂处理的对照组, 所述化合物抑制食物摄取。在最高测试剂量, 此效应维持至食物呈上后的 22 小时。食物呈上后的 2、4、6 和 22 小时的 ED_{50s} ($\mu\text{mol/kg}$, p.o.) 分别为 33、58、97 和 441。

实例 3: 合成本发明的选定化合物

实例 3.1: 制备(R,S)1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 1 TFA 盐)。

步骤 1: 制备 N-(2-溴-乙基)-2-硝基-苯磺酰胺。

将二异丙基乙胺 (20 mL, 115 mmol) 缓慢添加至冰冷的溴乙胺氢溴酸盐 (9.8 g, 48 mmol) 和 2-硝基苯磺酰氯 (10 g, 45 mmol) 于 200 mL 二氯甲烷中的溶液中。在冰浴中搅拌一个小时以后, 将粗制的有机溶液升温至室温且随后用 1 M HCl (3×75 mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2×75 mL) 洗涤。将所得有机溶液经 MgSO₄ 干燥, 真空过滤且浓缩至黄色固体。通过硅胶管柱层析 (EtOAc-己烷, 1:1) 进行纯化会提供 11.5 g (82%) 的黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.13 (m, 1 H), 7.94-7.90 (m, 1 H), 7.80-7.75 (m, 2 H), 5.87 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.55 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.48-3.45 (m, 2 H)。对 C₈H₁₀BrN₂O₄S+H 计算的 MS: 309, 观察: 309。

步骤 2: 制备 N-[2-(2-溴-苯基氨基)-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺。

将 N-(2-溴-乙基)-2-硝基-苯磺酰胺 (2.0 g, 6.5 mmol) 和 2-溴代苯胺 (1.5 g, 8.7 mmol) 于 20 mL 的二异丙基乙胺中的溶液加热至 90°C 历时 48 小时。将粗制混合物溶于 200 mL 的 EtOAc 且以水 (1×150 mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (3×150 mL) 和饱和 NaCl 水溶液 (1×150 mL) 洗涤。将所得有机溶液经 MgSO₄ 干燥, 真空过滤且浓缩至棕色油状物。通过硅胶管柱层析 (EtOAc-己烷, 3:7) 进行纯化会提供 0.59 g (23%) 的橙色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.04 (m, 1 H), 7.82-7.78 (m, 1 H), 7.67-7.60 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 6.57-6.51 (m, 2 H), 5.65 (apparent, 1 H), 3.41-3.35 (m, 4 H)。对 C₁₄H₁₅BrN₃O₄S+H 计算的 MS: 400, 观察: 400。

步骤 3: 制备 1-(2-溴-苯基)-4-(2-硝基-苯磺酰基)-2-乙烯基-哌嗪。

向 N-[2-(2-溴-苯基氨基)-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺 (900 mg, 2.3 mmol)、(Z)-2-伸丁烯基二甲基二碳酸酯 (700 mg, 3.4 mmol) 和二苯基-2-吡啶基膦 (100 mg, 0.4 mmol) 于 20 mL 甲苯中的溶液中充以四(三苯基-膦)钯 (130 mg, 5 摩尔%) 且在 100°C 下加热 2 小时。然后将粗制混合物溶于 100 mL 的 EtOAc 且以 1 M HCl (3×100 mL) 和饱和 NaCl 水溶液 (1×100 mL) 洗涤。将所得有机溶液经 MgSO₄ 干燥, 真空过滤且浓缩至棕色油状物。通过硅胶管柱层析 (EtOAc-己烷, 1:3) 进行纯化会提供 0.71 g (70%) 的黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.96 (m, 1 H), 7.74-7.67 (m, 2 H), 7.63-7.61 (m, 1 H),

7.53 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 5.54 (ddd, $J = 17.4, 10.6, 7.6$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 3.88 (td, $J = 8.0$ Hz, 3.2 Hz, 1 H), 3.72-3.63 (m, 2 H), 3.35-3.28 (m, 2 H), 3.07 (br t, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 2.80-2.74 (m, 1 H)。对 $C_{18}H_{19}BrN_3O_4S+H$ 计算的 MS: 452, 观察: 452。

步骤 4: 制备 1-(2-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。

将 1-(2-溴-苯基)-4-(2-硝基-苯磺酰基)-2-乙烯基-哌嗪 (510 mg, 1.1 mmol)、苯硫酚 (200 μ L, 2.0 mmol)、 K_2CO_3 (400 mg, 2.9 mmol) 于 5 mL 的 DMF 中的溶液搅拌 8 小时。然后将粗制混合物溶于 150 mL 的醚且以水 (2×150 mL) 和饱和 NaCl 水溶液 (2×150 mL) 洗涤。将所得有机溶液经 $MgSO_4$ 干燥, 真空过滤且浓缩至棕色油状物。通过管柱式反向 HPLC (MeCN-水, 3: 7) 进行纯化会提供 280 mg (81%) 的白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (br s, 1 H), 9.70 (br s, 1 H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.25 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 5.49 (dt, $J = 17.6, 8.5$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.13-4.08 (m, 1 H), 3.41-3.30 (m, 4 H), 3.08-3.01 (m, 2 H)。对 $C_{12}H_{15}BrN_2$ 计算的 MS: 266, 观察: 266。

实例 3.2: 制备(R)-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 2 HCl 盐)。

将 4-溴氯苯 (400 mg, 2.1 mmol)、(R)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪 (350 mg 1.8 mmol)、2-二-叔-丁基膦基-2'-(N, N-二甲基氨基)联苯 (20 mg, 3 摩尔%) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (10 mg, 1 摩尔%) 于 10 mL 的无水 THF 中的溶液以氩脱气 5 分钟后, 添加作为单独部分的 1 M 双(三甲基硅烷基)酰胺锂 (2.5 mL, 2.5 mmol) 于 THF 中的溶液。随后将反应混合物加热至 65°C 历时 18 小时。然后将粗制混合物浓缩至棕色油状物且通过硅胶管柱层析 (EtOAc-己烷, 1: 4) 进行纯化会提供黄色油状物。

将所得的(R)-4-N-叔丁氧基羰基-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-苯基哌嗪溶于预先混合的 MeOH (20 mL, 250 mmol) 和乙酰氯 (1 mL, 14 mmol) 的溶液中。放置 2 小时后, 将反应混合物浓缩以提供 70 mg 的紫色固体。 ^1H MMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (appar d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 7.18 (appar d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 3.97-3.90 (m, 1 H), 3.50-3.42 (m, 3 H), 3.40-3.33 (m, 2 H), 3.25 (dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz, 1 H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{15}ClN_2+H$ 计算的 MS: 211, 观察: 211。

实例 3.3: 制备(R,S)1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪 (化合物 3)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 4-氯苯胺获得无色油状的 1-(4-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 旋转异构体混合物, δ 7.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 6.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 5.77 (ddd, $J = 17.4, 10.4, 6.2$ Hz, 1 H), 5.15 (dt, $J = 11.1, 1.5$

Hz, 1 H), 5.06 (dt, $J = 17.5, 1.3$ Hz, 1 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 3.18-3.07 (m, 4 H), 3.07-3.03 (m, 1 H), 2.95 (ddd, $J = 12.0, 7.6, 5.2$ Hz, 1 H), 1.70 (br s, 1 H)。对 $C_{11}H_{15}ClN_2+H$ 计算的 MS: 223, 观察: 223。

实例 3.4: 制备(R,S)1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪 (化合物 4)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3-氟苯胺获得无色油状的 1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.14 (td, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.53 (dt, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.49-6.44 (m, 1 H), 5.82 (ddd, $J = 17.4, 10.6, 6.0$, 1 H), 5.19 (dt, $J = 10.7, 1.2$ Hz, 1 H), 5.08 (dt, $J = 17.5, 1.5$ Hz, 1 H), 4.16-4.15 (m, 1 H), 3.26 (dt, $J = 11.9, 3.7$ Hz, 1 H), 3.18-3.07 (m, 4 H), 2.94 (ddd, $J = 12.4, 10.4, 3.6$ Hz, 1 H), 1.77 (br s, 1 H)。对 $C_{12}H_{15}FN_2+H$ 计算的 MS: 207, 观察: 207。

实例 3.5: 制备(R,S)1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪 (化合物 5)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3-氯-4-氟苯胺获得无色油状的 1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 旋转异构体混合物, δ 6.99 (q, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.91-6.88 (m, 1 H), 6.77-6.72 (m, 1 H), 5.75 (ddd, $J = 17.4, 10.6, 6.4$ Hz, 1 H), 5.14 (apparent dt, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.06 (dt, $J = 17.2, 1.0$ Hz, 1 H), 3.94-3.91 (m, 1 H), 3.17-2.92 (m, 6H), 1.72 (br s, 1 H)。对 $C_{12}H_{14}ClFN_2+H$ 计算的 MS: 241, 观察: 241。

实例 3.6: 制备(R,S)1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪 (化合物 6)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3-氯苯胺获得无色油状的 1-(3-氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 旋转异构体混合物, δ 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.82 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.75-6.71 (m, 2 H), 5.80 (ddd, $J = 17.4, 10.8, 5.8$ Hz, 1 H), 5.18 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1 H), 5.07 (dt, $J = 17.5, 1.5$ Hz, 1 H), 4.14-4.13 (m, 1 H), 3.24 (dt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1 H), 3.17-3.04 (m, 4 H), 2.96, 2.90 (m, 1 H), 1.74 (br s, 1 H)。对 $C_{12}H_{15}ClN_2+H$ 计算的 MS: 223, 观察: 223。

实例 3.7: 制备(R,S)1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 7 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3-溴苯胺获得白色固体状的 1-(3-溴-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), 旋转异构体混合物, δ 9.87 (br s, 1 H), 9.70 (br s, 1 H), 7.14-7.12 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.91-6.86 (m, 1 H), 5.70 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 7.2$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H), 4.18-4.14 (m, 1 H), 3.42-3.29 (m, 5 H), 3.19 (dd, $J = 12.4, 6.4$ Hz, 1 H)。对 $C_{12}H_{15}BrN_2+H$ 计算的 MS: 267, 观察: 267。

实例 3.8: 制备(R,S)1-(3,5-二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 8 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3,5-二氯苯胺获得白色固体状的 1-(3,5-

二氯-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。对 $C_{12}H_{14}Cl_2N_2+H$ 计算的 MS: 257, 观察: 257。

实例 3.9: 制备(R,S)1-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 9 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-异丙基苯胺获得白色固体状的 1-(2-溴-4-异丙基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.52-5.43 (m, 1 H), 5.21 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 4.09-4.04 (m, 1 H), 3.39-3.26 (m, 4 H), 3.07-2.98 (m, 2 H), 2.83 (septet, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实例 3.10: 制备(R,S)1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 10 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-三氟-甲氧基苯胺获得白色固体状的 1-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (br s, 1 H), 9.63 (br s, 1 H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.46 (dt, $J = 17.2, 5.5$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 5.16 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 4.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.42-3.28 (m, 4 H), 3.07-3.02 (m, 2 H)。

实例 3.11: 制备(R,S)1-(2-溴-4-三氟甲基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 11 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-三氟-甲基苯胺获得白色固体状的 1-(2-溴-4-三氟甲基-苯基)-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。对 $C_{13}H_{14}BrF_3N_2+H$ 计算的 MS: 335, 观察: 335。

实例 3.12: 制备(R,S)3-(2-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲腈三氟乙酸盐 (化合物 12 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3-氨基苯甲腈获得白色固体状的 3-(2-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲腈三氟乙酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.27 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1 H), 7.19-7.17 (m, 2 H), 5.71 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 7.0$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 4.25-4.21 (m, 1 H), 3.46-3.39 (m, 4 H), 3.36-3.33 (m, 1 H), 3.25 (dd, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1 H)。

实例 3.13: 制备(R,S)1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪 (化合物 13)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3,5-二氟苯胺获得白色固体状的 1-(3,5-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.44-6.38 (m, 3 H), 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 6.6$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 4.28-4.24 (m, 1 H), 3.46-3.37 (m, 4 H), 3.32-3.23 (m, 2 H), 2.25 (br s, 1 H)。

实例 3.14: 制备(R,S)1-邻甲苯基-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 14 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由邻-甲苯胺获得白色固体状的 1-邻甲苯基-2-乙烯基-哌嗪三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), 旋转异构体混合物, δ 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 7.04 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 1 H), 5.45 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 7.6$ Hz, 1 H), 5.20 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.07 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 3.93 (ddd, $J = 10.4, 7.6, 2.8$ Hz, 1 H), 3.42-3.31 (m, 3 H), 3.15-3.06 (m, 2 H), 3.00-2.95 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H)。

实例 3.15: 制备(R,S)1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪盐酸盐 (化合物 15 HCl 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 2,3-二氟苯胺获得白色固体状的 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-6.98 (m, 3 H), 5.70-5.64 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.21 (dd, $J = 10.2, 0.6$ Hz, 1 H), 4.09 (td, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 1 H), 3.43-3.35 (m, 4 H), 3.28-3.16 (m, 2 H)。对 C₁₂H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 225, 观察: 225。

实例 3.16: 制备(R,S)1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 16 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 2,3-二氟苯胺获得白色固体状的 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。用 MeOH 中的披钼活性炭以及 H₂ 气球进一步还原 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪提供 1-(2,3-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.14-7.07 (m, 1 H), 7.05-6.96 (m, 2 H), 3.52-3.43 (m, 2 H), 3.38-3.21 (m, 4 H), 3.15 (dd, $J = 12.4, 7.2$ Hz, 1 H), 1.53 (五重峰, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₆F₂N₂+H 计算的 MS: 227, 观察: 227。

实例 3.17: 制备(R,S)1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 17 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 3-氟苯胺获得白色固体状的 1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。用 MeOH 中的披钼活性炭以及 H₂ 气球进一步还原 1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪会提供 1-(3-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 1 H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.72-6.62 (m, 2 H), 3.71-3.66 (m, 1 H), 3.45-3.33 (m, 5 H), 3.24-3.20 (m, 1 H), 1.75-1.57 (m, 2 H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇FN₂+H 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.18: 制备(R,S)1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 18 TFA 盐)。

通过与实例 3.1 中的程序相同的一般程序, 由 4-氟苯胺获得白色固体状的 1-(3-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪。用 MeOH 中的披钼活性炭以及 H₂ 气球进一步还原 1-(4-氟-苯基)-2-乙烯基-哌嗪会提供 1-(4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐。对 C₁₂H₁₇FN₂+H 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.19: 制备(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 19 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 4-溴-2-氯-1-氟苯获得棕色固体状的(R)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20-7.15 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J = 9.2, 3.8, 2.6 Hz, 1 H), 3.76-3.68 (m, 1 H), 3.40 (dd, J = 12.6, 3.4 Hz, 1 H), 3.34-3.29 (m, 2 H), 3.27-3.22 (m, 2 H), 3.11 (dd, J = 12.6, 6.2 Hz, 1 H), 1.03 (4 J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.20: 制备(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 20 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 4-溴-2-氯-1-氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得淡棕色固体状的(S)-1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (br s, 1 H), 7.12-7.07 (m, 2 H), 6.94 (ddd, J = 9.0, 3.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.60-3.53 (m, 1 H), 3.39 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.33-3.32 (m, 2 H), 3.28-3.18 (m, 2 H), 3.03 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1 H), 1.02 (dd, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.21: 制备(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 21 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2,3-二氟苯获得白色固体状的(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.05 (m, 2 H), 7.04-6.99 (m, 1 H), 3.62-3.54 (m, 1 H), 3.44-3.40 (m, 1 H), 3.38-3.29 (m, 3 H), 3.28-3.18 (m, 1 H), 3.01 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1 H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.22: 制备(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 22 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2,3-二氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得白色固体状的(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.12 (m, 2 H), 6.99 (br m, 1 H), 3.89-3.83 (m, 1 H), 3.47-3.33 (m, 5 H), 3.21 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1 H), 1.06 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.23: 制备(R)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 23 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 3-氯-2-氟碘苯获得白色固体状的(R)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28-7.24 (m, 1 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 7.13-7.09 (m, 1 H), 3.61-3.53 (m, 1 H), 3.40 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1 H), 3.39-3.26 (m, 3 H), 3.23-3.18 (m, 1 H), 2.98 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 1 H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.24: 制备(S)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 24 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 3-氯-2-氟碘苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得白色固体状的(S)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.23-7.18 (m, 1 H), 7.19-7.13 (m, 1 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.40-3.30 (m, 3 H), 3.26-3.22 (m, 1 H), 3.01 (dd, J = 12.2, 9.0 Hz, 1 H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.25: 制备(R)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 25 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2,4-二氟苯获得黄色油状的(R)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.58 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 2 H), 6.41 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 4.23-4.16 (m, 1 H), 3.58-3.50 (m, 1 H), 3.43-3.17 (m, 5 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.26: 制备(S)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 26 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2,4-二氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得棕色油状的(S)-1-(3,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.58 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 2 H), 6.41 (tt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 4.24-4.17 (m, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1 H), 3.42-3.17 (m, 5 H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.27: 制备(S)-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐(化合物 27 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-4-氯苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得紫色固体状的(S)-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (appar d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.13 (appar d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.95-3.88 (m, 1 H), 3.48-3.38 (m, 3 H), 3.36-3.30 (m, 2 H), 3.22 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1 H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₅ClN₂+H 计算的 MS: 211, 观察: 211。

实例 3.28: 制备(R)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐(化合物 28 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-4-氟苯获得棕色固体状的(R)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.44 (m, 2 H), 7.21 (appar t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.92-3.86 (m, 1 H), 3.61-3.50 (m, 5 H), 3.34 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1 H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₅FN₂+H 计算的 MS: 195, 观察: 195。

实例 3.29: 制备(S)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐(化合物 29 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-4-氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得棕色油状的(S)-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.44 (m, 2 H), 7.21 (appar t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.92-3.86 (m, 1 H), 3.61-3.50 (m, 5 H), 3.34 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1 H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₅FN₂+H 计算的 MS: 195,

观察：195。

实例 3.30：制备(R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 30 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由 1-溴-3,4-二氯苯获得黄色固体状的(R)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.47-3.36 (m, 3 H), 3.28-3.21 (m, 2 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察：245。

实例 3.31：制备(S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 31 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由 1-溴-3,4-二氯苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得紫色固体状的(S)-1-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.47-3.36 (m, 3 H), 3.28-3.21 (m, 2 H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察：245。

实例 3.32：制备(R)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 32 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由 4-溴-2-氯甲苯获得紫色固体状的(R)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 3.96-3.88 (m, 1 H), 3.52-3.37 (m, 5 H), 3.27 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇ClN₂+H 计算的 MS: 225, 观察：225。

实例 3.33：制备(S)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 33 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由 4-溴-2-氯甲苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得紫色固体状的(S)-1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.11-4.03 (m, 1 H), 3.71-3.49 (m, 5 H), 3.43 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇ClN₂+H 计算的 MS: 225, 观察：225。

实例 3.34：制备(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪三氟乙酸盐（化合物 34 TFA 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由 1-溴-3,4-二氟苯获得褐色固体状的(R)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (q, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.00 (ddd, J = 12.8, 7.2, 2.8 Hz, 1 H), 6.86-6.82 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1 H), 3.40 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 1 H), 3.36-3.32 (m, 2 H), 3.27-3.19 (m, 2 H), 3.14 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1 H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察：213。

实例 3.35: 制备(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 35 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-3,4-二氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得褐色固体状的(S)-1-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (q, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.49-3.42 (m, 3 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 3.25 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1 H), 1.06(d, J = 6.8 Hz, 3H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.36: 制备(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 36 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-3,5-二氯苯获得淡棕色固体状的(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.09-4.07 (m, 1 H), 3.47-3.44 (m, 1 H), 3.37-3.29 (m, 2 H), 3.25-3.14 (m, 3 H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.37: 制备(S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 37 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-3,5-二氯苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得淡棕色固体状的(S)-1-(3,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 9.59 (br s, 1 H), 9.09 (br, s, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 3.62 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.27-3.13 (m, 5 H), 3.03-2.97 (m, 1 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.38: 制备(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 38 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2,5-二氟苯获得淡棕色固体状的(R)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (ddd, J = 11.2, 9.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.00 (ddd, J = 9.6, 6.4, 3.2 Hz, 1 H), 6.94-6.89 (m, 1 H), 3.66-3.59 (m, 1 H), 3.42 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.37-3.29 (m, 3 H), 3.24-3.17 (m, 1 H), 3.02 (dd, J = 12.4, 8.4 Hz, 1 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.39: 制备(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 39 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2,5-二氟苯和(S)-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得淡棕色固体状的(S)-1-(2,5-二氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (ddd, J = 11.2, 9.0, 5.0 Hz, 1 H), 7.00 (ddd, J = 9.6, 6.4, 3.2 Hz, 1 H), 6.94-6.89 (m, 1 H), 3.66-3.59 (m, 1 H), 3.42 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.37-3.29 (m, 3 H), 3.24-3.17 (m, 1 H), 3.02 (dd, J = 12.4, 8.4 Hz, 1 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄F₂N₂+H 计算的 MS: 213, 观察: 213。

实例 3.40: 制备(R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 40 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-4-氯-3-氟苯获得白色固体状的 (R)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.13-4.06 (m, 1 H), 3.52-3.40 (m, 3 H), 3.33-3.24 (m, 3 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.41: 制备(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 41 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-4-氯-3-氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得白色固体状的(S)-1-(4-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1 H), 6.87-6.84 (m, 1 H), 4.12-4.05 (m, 1 H), 3.50-3.39 (m, 3 H), 3.33-3.25 (m, 3 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.42: 制备(R)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 42 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-6-氯甲苯获得棕色固体状的 (R)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.18 (m, 3 H), 3.45-3.30 (m, 4 H), 3.08-2.94 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.89 (dd, J = 6.0 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇ClN₂+H 计算的 MS: 225, 观察: 225。

实例 3.43: 制备(S)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 43 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-6-氯甲苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得棕色固体状的(S)-1-(3-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.18 (m, 3 H), 3.45-3.30 (m, 4 H), 3.07-2.92 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.89 (d, J = 6.0 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇ClN₂+H 计算的 MS: 225, 观察: 225。

实例 3.44: 制备(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 44 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-氯-1-氟苯获得白色固体状的 (R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1 H), 3.66-3.59 (m, 1 H), 3.43 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1 H), 3.40-3.30 (m, 3 H), 3.25-3.18 (m, 1 H), 3.02 (dd, J = 12.4, 8.4 Hz, 1 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.45: 制备(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 45 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-氯-1-氟苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得白色固体状的(S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 7.25 (dd, 3 = 7.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1 H), 3.63-3.60 (m, 1 H), 3.42 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 1 H), 3.38-3.30 (m, 3 H), 3.24-3.18 (m, 1 H), 3.02 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.46: 制备(R)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 46 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-氯甲苯获得淡棕色固体状的 (R)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR. (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, H), 3.45-3.33 (m, 3 H), 3.30-3.26 (m, 1 H), 3.09-3.04 (appar dt, J = 13.2 Hz, 1 H), 2.98-2.92 (m, H), 2.30 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇ClN₂+H 计算的 MS: 225, 观察: 225。

实例 3.47: 制备(S)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 47 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-氯甲苯和(S)-4-N-叔丁氧基羰基-2-甲基-哌嗪获得白色固体状的(S)-1-(5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 3.45-3.32 (m, 3 H), 3.26 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.06 (dt, J = 13.3, 2.9 Hz, 1 H), 2.97-2.89 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇ClN₂+H 计算的 MS: 225, 观察: 225。

实例 3.48: 制备(R,S)1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 48 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 4-溴-2-氯-1-氟苯和 4-N-叔丁氧基羰基-2-乙基-哌嗪获得白色固体状的 1-(3-氯-4-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.98 (ddd, J = 9.2, 3.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.65 (六重峰, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.39-3.32 (m, 3 H), 3.30-3.22 (m, 3 H), 1.61-1.51 (m, 2 H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₆FCIN₂+H 计算的 MS: 243, 观察: 243。

实例 3.49: 制备(R,S)1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 49 TFA 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-2-氯苯和 4-N-叔丁氧基羰基-2-乙基-哌嗪获得白色固体状的 1-(3-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.92-6.87 (m, 1 H), 3.86 (六重峰, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.50 (dt, J = 12.9, 2.9 Hz, 1 H), 3.38-3.32 (m, 3 H), 3.26-3.18 (m, 2 H), 1.69-1.56 (m, 2 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

实例 3.50: 制备(R,S)1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪盐酸盐 (化合物 50 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-4-氯苯和 4-N-叔丁氧基羰基-2-乙基-哌嗪获得白色固体状的 1-(4-氯-苯基)-2-乙基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.30 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.84 (六重峰, J = 4.6 Hz, 1 H), 3.58-3.53 (m, 1 H), 3.48-3.29 (m, 5 H), 1.62-1.48 (m, 2 H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

实例 3.51: 制备(R,S)1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪盐酸盐 (化合物 51 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 1-溴-3,4-二氟苯和 4-N-叔丁氧基羰基-2-乙基-哌嗪获得白色固体状的 1-(3,4-二氟-苯基)-2-乙基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (dt, J = 10.3, 9.1 Hz, 1 H), 6.98 (ddd, J = 12.8, 7.0, 3.0 Hz, 1 H), 6.53-6.50 (m, 1 H), 3.69 (六重峰, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.40-3.19 (m, 6 H), 1.60-1.47 (m, 2 H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

实例 3.52: 制备(R,S)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪盐酸盐 (化合物 52 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由 2-溴-4-氯-1-氟苯和 4-N-叔丁氧基羰基-2-乙基-哌嗪获得白色固体状的(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2-乙基-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24-7.22 (m, 1 H), 7.17-7.09 (m, 2 H), 3.55 (qd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.39-3.24 (m, 4 H), 3.17 (dd, J = 12.8, 7.2 Hz, 1 H), 1.55 (五重峰, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

实例 3.53: 制备(R)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 53 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 53。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55-7.52 (m, 2 H), 7.37-7.32 (m, 1 H), 3.72-3.64 (m, 1 H), 3.45 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.40-3.35 (m, 3 H), 3.32-3.23 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 12.4, 8.4, 1 H), 1.03 (d, J = 4.0 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄F₄N₂+H 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.54: 制备(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 54 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 54。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55-7.52 (m, 2 H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.36-7.3m, 1 H), 3.70-3.62 (m, 1 H), 3.43 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.37-3.32(m, 3 H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 12.6, 8.6, Hz, 1 H), 1.02 (d, J = 4.0 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄F₄N₂+H 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.55: 制备(R)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 55 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 55。¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.24 (m, 1 H); 7.22-7.18 (m, 2 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.44-3.35 (m, 2 H), 3.33-3.21 (m, 3 H), 2.99 (dd, J=12.2, 9.4, Hz, 1 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.56: 制备(S)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 56 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 56。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.22-7.18 (m, 2 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.44-3.35 (m, 2 H), 3.33-3.21 (m, 3 H), 2.99 (dd, J=12.2, 9.4, Hz, 1 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.57: 制备(R)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 57 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 57。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.86 (s, 1 H), 6.76-6.69 (m, 2 H), 4.23-4.16 (m, 1 H), 3.58-3.53 (m, 1 H), 3.44-3.25 (m, 5 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.58: 制备(S)-1-(3-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 58 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 58。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.85 (s, 1 H), 6.75-6.69 (m, 2 H), 4.22-4.15 (m, 1 H), 3.57-3.50 (m, 1 H), 3.43-3.37 (m, 2 H), 3.28-3.19 (m, 3 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄OFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.59: 制备(R)-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 59 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 59。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.09 (m, 4 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.43-3.32 (m, 3 H), 3.28-3.22 (m, 2 H), 2.97 (dd, J = 12.2, 9.0 Hz, 1 H), 0.99 (d, J = 10.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₅FN₂+H 计算的 MS: 195, 观察: 195。

实例 3.60: 制备(S)-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 60 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 60。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.09 (m, 4 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.43-3.32 (m, 3 H), 3.28-3.22 (m, 2 H), 2.97 (dd, J = 12.2, 9.0 Hz, 1 H), 0.99 (d, J = 10.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₅FN₂+H 计算的 MS: 195, 观察: 195。

实例 3.61: 制备(R)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 61 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 61。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (q, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.86 (td, J = 8.2, 2.0 Hz,

1 H), 4.18-4.10 (m, 1 H), 3.66-3.35 (m, 6 H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{15}FN_2 + H$ 计算的 MS: 195, 观察: 195。

实例 3.62: 制备(S)-1-(3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 62 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 62。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (td, $I = 8.2, 6.9$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1 H), 6.78 (dt, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1 H), 6.71-6.67 (m, 1 H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{15}FN_2 + H$ 计算的 MS: 195, 观察: 195。

实例 3.63: 制备(R)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 63 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 63。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.86-3.78 (m, 1 H), 3.48-3.41 (m, 2 H), 3.38-3.36 (m, 2 H), 3.29-3.24 (m, 1 H), 3.11 (dd, $J = 12.8, 7.2$ Hz, 1 H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{14}F_4N_2 + H$ 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.64: 制备(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 64 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 64。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.37 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.86-3.78 (m, 1 H), 3.48-3.41 (m, 2 H), 3.38-3.36 (m, 2 H), 3.28-3.24 (m, 1 H), 3.11 (dd, $J = 12.8, 7.2$ Hz, 1 H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{14}F_4N_2 + H$ 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.65: 制备(R)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 65 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 65。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1 H), 7.0-6.95 (m, 1 H), 3.62-3.54 (m, 1 H), 3.47-3.37 (m, 2 H), 3.35-3.27 (m, 2 H), 3.03-2.95 (m, 2 H), 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{14}ClFN_2 + H$ 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.66: 制备(S)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 66 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 66。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1 H), 7.0-6.95 (m, 1 H), 3.59-3.53 (m, 1 H), 3.47-3.32 (m, 2 H), 3.29-3.28 (m, 2 H), 3.03-2.94 (m, 2 H), 1.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{14}ClFN_2 + H$ 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.67: 制备(R)-1-(2-氟-5-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 67 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 67。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 3.58-3.50 (m, 1 H),

3.42-3.35 (m, 2 H), 3.31-3.29 (m, 1 H), 3.27-3.22 (m, 2 H), 2.96 (dd, $J = 12.2, 9.4$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{17}FN_2+H$ 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.68: 制备(R)-1-(2-氯-2-甲基-苯基)-5-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 68 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 68。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 3.58-3.50 (m, 1 H), 3.42-3.34 (m, 2 H), 3.29-3.22 (m, 3 H), 2.96 (dd, $J = 12.2, 9.4$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{17}FN_2+H$ 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.69: 制备(R)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 69 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 69。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1 H), 7.71-7.67 (m, 2 H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1 H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 1 H), 3.88-3.80 (m, 1 H), 3.76-3.67 (m, 3 H), 3.62-3.56 m (1 H), 3.51 (dd, $J = 13.2, 9.2$ Hz, 1 H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{17}H_{19}FN_2+H$ 计算的 MS: 271, 观察: 271。

实例 3.70: 制备(S)-1-(4-氟-联苯-3-基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 70 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 70。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1 H), 7.71-7.67 (m, 2 H), 7.60-7.56 (m, 2 H), 7.49-7.47 (m, 1 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 4.27-4.19 (m, 1 H), 3.88-3.80 (m, 1 H), 3.76-3.67 (m, 3 H), 3.62-3.56m (1 H), 3.51 (dd, $J = 13.2, 9.2$ Hz, 1 H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{17}H_{19}FN_2+H$ 计算的 MS: 271, 观察: 271。

实例 3.71: 制备(R)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 71 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 71。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 12.8, 8.0$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.41-3.36 (m, 3 H), 3.30-3.19 (m, 3 H), 2.91 (dd, $J = 12.5, 10.4$ Hz, 1 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{16}F_2N_2+H$ 计算的 MS: 243, 观察: 243。

实例 3.72: 制备(S)-1-(2,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 72 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 72。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.05 (dd, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 12.8, 8.0$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.39-3.36 (m, 3 H), 3.30-3.19 (m, 3 H), 2.91 (dd, $J = 12.8, 10.4$ Hz, 1 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{15}F_2N_2+H$ 计算的 MS: 243, 观察: 243。

实例 3.73: 制备(R)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 73 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 73。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 3.53-3.45 (m, 1 H), 3.40-3.34 (m, 2 H), 3.30-3.19 (m, 3 H), 2.93 (dd, J = 12.4, 9.6 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇FN₂+H 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.74: 制备(S)-1-(2-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 74 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 74。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 3.55-3.52 (m, 1 H), 3.42-3.34 (m, 2 H), 3.29-3.22 (m, 3 H), 2.93 (dd, J=12.4, 9.2 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₇FN₂+H 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.75: 制备(R)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 75 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 75。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 1 H), 6.98 (ddd, J = 8.8, 7.6, 2.8 Hz, 1 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.41-3.33 (m, 2 H), 3.30-3.27 (m, 1 H), 3.03-2.95 (m, 2 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.76: 制备(S)-1-(2-氯-5-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 76 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 76。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (dd, J=8.8, 6.0Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 9.8 Hz, 3.0 Hz, 1 H), 6.98 (ddd, J = 8.8, 7.6, 2.8 Hz, 1 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.41-3.33 (m 2 H), 3.30-3.27 (m, 1 H), 3.03-2.95 (m, 2 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.77: 制备(R)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 77 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 77。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, J = 9.0, 7.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.52-3.37 (m, 3 H), 3.33-3.26 (m, 1 H), 3.20 (dt, J = 12.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.04-2.94 (m, 2 H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观察: 229。

实例 3.78: 制备(S)-1-(2-氯-4-氟-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 78 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 78。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, J = 9.0, 7.8, 2.8 Hz, 1 H), 3.52-3.37 (m, 3 H), 3.33-3.26 (in, 1 H), 3.20 (dt, J = 12.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.04-2.94 (m, 2 H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄ClFN₂+H 计算的 MS: 229, 观

察：229。

实例 3.79：制备(R)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 79 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由适当的中间物获得化合物 79。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.53-3.22 (m, 5 H), 2.99-2.93 (m, 2 H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.80：制备(S)-1-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 80 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由适当的中间物获得化合物 80。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.53-3.22 (m, 5 H), 2.99-2.93 (m, 2 H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.81：制备(R)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 81 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由适当的中间物获得化合物 81。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.60-3.55 (m, 1 H), 3.46-3.37 (m, 2 H), 3.34-3.26 (m, 2 H), 3.02-2.96 (m, 2 H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.82：制备(S)-1-(2,5-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 82 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由适当的中间物获得化合物 82。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.60-3.53 (m, 1 H), 3.46-3.36 (m, 2 H), 3.35-3.26 (m, 2 H), 3.03-2.97 (m, 2 H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.83：制备(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 83 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由适当的中间物获得化合物 83。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 4.42-4.35 (m, 1 H), 3.70 (dt, J = 13.3, 3.5 Hz, 1 H), 3.50-3.41 (m, 2 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₃H₁₄F₆N₂+H 计算的 MS: 313, 观察: 313。

实例 3.84：制备(S)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐（化合物 84 HCl 盐）。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序，由适当的中间物获得化合物 84。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 4.42-4.35 (m, 1 H), 3.70 (dt, J = 13.3, 3.5 Hz, 1 H), 3.50-3.41 (m, 2 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。

对 $C_{13}H_{14}F_6N_2+H$ 计算的 MS: 313, 观察: 313。

实例 3.85: 制备(R)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 85 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 85。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (br s, 1 H), 8.94 (br, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1 H), 7.03 (td, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1 H), 3.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 3.30-3.24 (m, 2 H), 3.10 (apparent q, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 2.93-2.90 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 0.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{17}FN_2+H$ 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.86: 制备(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 86 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 86。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1 H), 6.94 (td, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1 H), 3.44-3.36 (m, 3 H), 3.30-3.26 (m, 1 H), 3.04-2.89 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{17}FN_2+H$ 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.87: 制备(R)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 87 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 87。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 3.61-3.53 (m, 1 H), 3.46-3.37 (m, 2 H), 3.34-3.30 (m, 1 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 3.05-2.95 (m, 2 H), 0.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{15}ClN_2+H$ 计算的 MS: 211, 观察: 211。

实例 3.88: 制备(S)-1-(2-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 88 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 88。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.36-7.29 (m, 2 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 3.61-3.53 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 2 H), 3.34-3.24 (m, 2 H), 3.05-2.95 (m, 2 H), 0.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{15}ClN_2+H$ 计算的 MS: 211, 观察: 211。

实例 3.89: 制备(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 89 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 89。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 3.65-3.57 (m, 1 H), 3.48-3.39 (m, 2 H), 3.35-3.25 (m, 2 H), 3.06-2.97 (m, 2 H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{14}Cl_2N_2+H$ 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.90: 制备(S)-1-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 90 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 90。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1 H), 3.64-3.56 (m, 1 H), 3.48-3.38 (m, 2 H), 3.39-3.25 (m, 2 H), 3.05-2.97 (m, 2 H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H)。对 $C_{11}H_{14}Cl_2N_2+H$ 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.91: 制备(R)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 91 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 91。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.59-3.55 (m, 1 H), 3.47-3.37 (m, 2 H), 3.34-3.26 (m, 2 H), 3.03-2.96 (m, 2 H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.92: 制备(S)-1-(2,6-二氯-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 92 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 92。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.47-3.37 (m, 2 H), 3.34-3.26 (m, 2 H), 3.03-2.97 (m, 2 H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3 H)。对 C₁₁H₁₄Cl₂N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.93: 制备(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 93 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 93。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.49-3.43 (m, 1 H), 3.42-3.30 (m, 3 H), 3.06-2.99 (m, 2 H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄ClF₃N₂+H 计算的 MS: 279, 观察: 279。

实例 3.94: 制备(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 94 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 94。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.49-3.43 (m, 1 H), 3.42-3.30 (m, 3 H), 3.05-3.00 (m, 2 H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄ClF₃N₂+H 计算的 MS: 279, 观察: 279。

实例 3.95: 制备(R)-2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪盐酸盐 (化合物 95 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 95。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.31-7.24 (m, 3 H), 4.12-4.07 (m, 1 H), 3.51-3.41 (m, 3 H), 3.34-3.23 (m, 3 H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₅F₃N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.96: 制备(S)-2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪盐酸盐 (化合物 96 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 96。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.30-7.29 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.12-4.07 (m, 1 H), 3.50-3.40 (m, 3 H), 3.34-3.23 (m, 3 H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₅F₃N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.97: 制备(R)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪盐酸盐 (化合物 97 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 97。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.35-4.28 (m, 1 H), 3.66 (dt, J = 12.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.47-3.40 (m, 2 H), 3.36-3.21 (m, 3 H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₅F₃N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.98: 制备(S)-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪盐酸盐 (化合物 98 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 98。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.32-4.31 (m, 1 H), 3.66 (dt, J = 12.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.47-3.40 (m, 2 H), 3.36-3.24 (m, 3 H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₅F₃N₂+H 计算的 MS: 245, 观察: 245。

实例 3.99: 制备(R)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 99 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 99。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (br s, 1 H), 9.30 (br s, 1 H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.69-3.65 (m, 1 H), 3.35-3.12 (m, 5 H), 2.97-2.91 (m, 1 H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄F₄N₂+H 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.100: 制备(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 100 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 100。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.49 (m, 2 H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.65-3.58 (m, 1 H), 3.47-3.43 (m, 1 H), 3.37-3.23 (m, 4 H), 3.04 (dd, J = 12.4, 8.8 Hz, 1 H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄F₄N₂+H 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.101: 制备(R)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 101 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 101。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (s, 1 H), 7.03 (dt, J = 11.9, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.32-4.25 (m, 1 H), 3.63 (dt, J = 12.8, 2.9 Hz, 1 H), 3.46-3.40 (m, 2 H), 3.35-3.21 (m, 3 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。对 C₁₂H₁₄F₄N₂+H 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.102: 制备(S)-1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 102 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 102。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (s, 1 H), 7.03 (dt, J = 11.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),

4.32-4.26 (m, 1 H), 3.63 (dt, $J = 13.1, 3.2$ Hz, 1 H), 3.46-3.40 (m, 2 H), 3.36-3.21 (m, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{14}F_4N_2+H$ 计算的 MS: 263, 观察: 263。

实例 3.103: 制备(R)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 103 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 103。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1 H), 4.18-4.11 (m, 1 H), 3.55-3.50 (m, 1 H), 3.48-3.42 (m, 2 H), 3.36-3.26 (m, 3 H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{14}ClF_3N_2+H$ 计算的 MS: 279, 观察: 279。

实例 3.104: 制备(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-哌嗪盐酸盐 (化合物 104 HCl 盐)。

通过与实例 3.2 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 104。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H), 4.16-4.09 (m, 1 H), 3.52-3.41 (m, 3 H), 3.34-3.25 (m, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H)。对 $C_{12}H_{14}ClF_3N_2+H$ 计算的 MS: 279, 观察: 279。

实例 3.105: 制备(R)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 105 TFA 盐)。

在 $65^\circ C$ 下, 将(S)-2-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪盐酸盐 (130 mg, 1.1 mmol)、多聚甲醛 (100 mg)、乙酸 (100 μL , 1.7 mmol) 和氰基硼氢化钠 (90 mg, 1.4 mmol) 于 5 mL 的 MeOH 中的溶液搅拌 8 小时。然后, 将粗制混合物浓缩至干燥, 重溶于 60 mL 的 CH_2Cl_2 , 且以 1 M K_2CO_3 (2 $\times$ 60 mL) 和 NaCl 饱和水溶液 (60 mL) 洗涤。将所得有机溶液经 $MgSO_4$ 干燥, 真空过滤且浓缩至棕色油状物。经梯度反向 HPLC (Phenomenex Luna 10 μ C_{18} (2)管柱, 含 0.1% TFA 的乙腈-水) 纯化会提供 70 mg (61%) 作为 NMR 构象异构体的混合物的清澈油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.44 (m, 2 H), 7.22-7.14 (m, 2 H), 4.46 (br s, 0.6 H), 3.71-3.55 (m, 2.7 H), 3.42-3.16 (m, 3.7 H), 2.98 (s, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 0.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H)。对 $C_{13}H_{17}F_3N_2+H$ 计算的 MS: 259, 观察: 259。

实例 3.106: 制备(S)-2,4-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 106 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 106。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.44 (m, 2 H), 7.22-7.14 (m, 2 H), 4.46 (br s, 0.6 H), 3.71-3.55 (m, 2.7 H), 3.42-3.16 (m, 3.7 H), 2.98 (s, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 0.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H)。对 $C_{13}H_{17}F_3N_2+H$ 计算的 MS: 259, 观察: 259。

实例 3.107: 制备(R)-2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 107

TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 107。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 0.4 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1.6 H), 7.35 (s, 0.4H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1.6 H), 4.52 (s, 1 H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.65-3.56 (m, 2 H), 3.40-3.33 (m, 2 H), 3.19-3.15 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 2.4 H), 1.03 (s, 0.6 H)。对 C₁₃H₁₇F₃N₂+H 计算的 MS: 259, 观察: 259。

实例 3.108: 制备(S)-2,4-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 108 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 108。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 0.4 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1.6 H), 7.35 (s, 0.4 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1.6 H), 4.52 (s, 1 H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.65-3.56 (m, 2 H), 3.40-3.33 (m, 2 H), 3.19-3.15 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 2.4 H), 1.03 (s, 0.6 H)。对 C₁₃H₁₇F₃N₂+H 计算的 MS: 259, 观察: 259。

实例 3.109: 制备(S)-1-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 109 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 109。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (t, J = 6.7 Hz, 0.7 H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 0.7 H), 7.43-7.28 (m, 1.6 H), 4.09 (br s, 0.2 H), 3.63-3.41 (m, 3.3 H), 3.35-3.24 (m, 2.5 H), 3.02-2.89 (m, 4 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 0.8 H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 2.2 H)。对 C₁₃H₁₆F₄N₂+H 计算的 MS: 277, 观察: 277。

实例 3.110: 制备(S)-1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 110 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 110。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61-7.57 (m, 0.9 H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 0.7 H), 7.30 (appar d, 0.7 H), 7.19 (appar dd, J = 8.4 Hz, 0.7 H), 4.45 (br s, 0.7 H), 3.77-3.56 (m, 3.3 H), 3.43-3.17 (m, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 0.98 (d, J = 5.2 Hz, 2 H)。对 C₁₃H₁₆ClF₃N₂+H 计算的 MS: 293, 观察: 293。

实例 3.111: 制备(R)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 111 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 111。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 0.1 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 0.8 H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 0.9 H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 0.8 H), 7.46-7.41 (m, 0.2 H), 3.67-3.53 (m, 2.6 H),

3.49-3.48 (m, 0.3 H), 337-322 (m, 2.1 H), 3.13-2.91 (m, 5 H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2.5 H)。对 $C_{13}H_{16}ClF_3N_2+H$ 计算的 MS: 293, 观察: 293。

实例 3.112: 制备(S)-1-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 112 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 112。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.1 H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8 H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.9 H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 0.8 H), 7.46-7.41 (m, 0.2 H), 3.67-3.53 (m, 2.6 H), 3.49-3.48 (m, 0.3 H), 3.37-322 (m, 2.1 H), 3.13-2.91 (m, 5 H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2.5 H)。对 $C_{13}H_{16}ClF_3N_2+H$ 计算的 MS: 293, 观察: 293。

实例 3.113: 制备(R)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 113 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 113。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (br s, 0.5 H), 7.48 (s, 1.7 H), 7.37 (s, 0.8 H), 4.59 (s, 0.8 H), 3.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.9 H), 3.66-3.34 (m, 4.3 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 2.6 H), 1.06 (s, 0.4 H)。对 $C_{14}H_{16}F_6N_2+H$ 计算的 MS: 327, 观察: 327。

实例 3.114: 制备(S)-1-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 114 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 114。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (br s, 0.5 H), 7.48 (s, 1.7 H), 7.37 (s, 0.8 H), 4.59 (s, 0.8 H), 3.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.9 H), 3.66-3.34 (m, 4.3 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 2.6 H), 1.06 (s, 0.4 H)。对 $C_{14}H_{16}F_6N_2+H$ 计算的 MS: 327, 观察: 327。

实例 3.115: 制备(S)-1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 115 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 115。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.17 (s, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1 H), 7.02 (td, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1 H), 3.51-3.42 (m, 2 H), 3.37-3.28 (m, 1 H), 3.22-3.12 (m, 1 H), 3.00-2.76 (m, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H)。对 $C_{13}H_{19}FN_2+H$ 计算的 MS: 223, 观察: 223。

实例 3.116: 制备(R)-1-(2,3-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 116 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 116。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.40 (m, 1 H), 7.36-7.28 (m, 2 H), 3.60-3.47 (m, 3 H),

3.40-3.14 (m, 2 H), 3.03-2.92 (m, 5 H), 1.10 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.5 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2.5 H)。对 $C_{12}H_{16}Cl_2N_2+H$ 计算的 MS: 259, 观察: 259。

实例 3.117: 制备(R)-1-(3,5-二氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 117 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 117。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (br s, 1 H), 6.95-6.90 (m, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 3.67-3.52 (m, 4 H), 3.30-3.27 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 1.19 (s, 2.5 H), 1.03 (s, 0.5 H)。对 $C_{12}H_{16}Cl_2N_2+H$ 计算的 MS: 259, 观察: 259。

实例 3.118: 制备(R)-1-(3-氯-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 118 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 118。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.15 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 6.90-6.75 (m, 1 H), 4.38 (s, 0.6 H), 3.65-3.48 (m, 2.4 H), 3.40-3.25 (m, 1 H), 3.27-3.09 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 0.97 (br s, 1 H)。对 $C_{12}H_{17}ClN_2+H$ 计算的 MS: 225, 观察: 225。

实例 3.119: 制备(R)-1-(5-氯-2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 119 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 119。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 0.8 H), 7.26 (ddd, $J = 8.8, 4.2, 2.6$ Hz, 0.7 H), 7.18-7.05 (m, 1.5 H), 4.12-4.08 (m, 0.3 H), 3.60-3.46 (m, 3.4 H), 3.35-3.24 (m, 2.3 H), 2.97-2.91 (m, 4 H), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.8 H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 2.2 H)。对 $C_{12}H_{16}ClFN_2+H$ 计算的 MS: 243, 观察: 243。

实例 3.120: 制备(S)-1-(2-氟-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 120 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 120。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.23 (m, 1.6 H), 7.19-7.07 (m, 2.4 H), 4.05 (s, 0.2 H), 3.56-3.45 (m, 3.4 H), 3.32-3.21 (m, 2.4 H), 2.97-2.89 (m, 4 H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5 H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 2.5 H)。对 $C_{12}H_{17}FN_2+H$ 计算的 MS: 209, 观察: 209。

实例 3.121: 制备(S)-1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐(化合物 121 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 121。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.22 (s, 0.4 H), 9.90 (s, 0.6 H), 7.74-7.50 (m, 2.5 H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 0.5 H), 3.58-2.92 (m, 7 H), 2.51 (s, 3 H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.8 H), 0.92 (d, $J =$

5.2 Hz, 1.2 H)。对 $C_{13}H_{16}F_4N_2+H$ 计算的 MS: 277, 观察: 277。

实例 3.122: 制备(S)-1-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-2,4-二甲基-哌嗪三氟乙酸盐 (化合物 122 TFA 盐)。

通过与实例 3.105 中的程序相同的一般程序, 由适当的中间物获得化合物 122。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.59 (m, 1.3 H), 7.40-7.29 (m, 1.7 H), 4.16 (s, 0.3 H), 3.70-3.48 (m, 3.3 H), 3.37-3.24 (m, 2.4 H), 2.95-2.91 (m, 4 H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 0.8 H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 2.2 H)。对 $C_{13}H_{16}F_4N_2+H$ 计算的 MS: 277, 观察: 277。

实例 4: 对本发明的选定化合物分离对映异构体

使用具有 20 mm×250 mm Chiralcel OD 手性管柱的 Varian ProStar HPLC 系统, 通过以各种浓度的溶于己烷中的异丙醇 (IPA) 中的 0.2% 二乙胺洗提来将以下化合物分离为其各自的对映异构体, 参见下表 5。在一些情形下, 所述分离是在中间体受三氟乙酰胺保护的胺上进行。

表 5

化合物	对映异构体	自由胺的滞留时间 (分钟)	条件
化合物 15	对应异构体 1	21.1	3% 于己烷中的 IPA 9 mL/分钟
	对应异构体 2	25.3	
化合物 49	对应异构体 1	14.2	3% 于己烷中的 IPA 9 mL/分钟
	对应异构体 2	17.1	

希望本说明书中所述或者参考的各专利、申请案、印刷出版物和其它公开文件是以引用的方式并入本文中。

所属技术领域的技术人员应了解, 可对本发明的优选实施例做出多种改变和改性且可不偏离本发明的精神做出此等改变和改性。因此, 希望附属权利要求书涵盖所有此等在本发明的真实精神和范围内的等价变体。

