

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580048827.9

[51] Int. Cl.

C07D 295/14 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 101142201A

[22] 申请日 2005.12.29

[21] 申请号 200580048827.9

[30] 优先权

[32] 2004.12.30 [33] EP [31] 04380289.1

[86] 国际申请 PCT/EP2005/014190 2005.12.29

[87] 国际公布 WO2006/069807 英 2006.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.29

[71] 申请人 埃斯特韦实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 A·阿斯申布伦纳 J·克劳斯

S·塔斯勒 A·武兹克

J·-R·奎恩塔纳鲁茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 李连涛

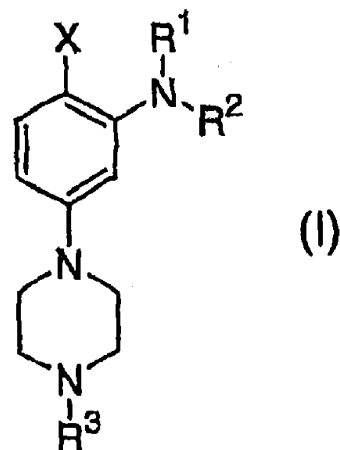
权利要求书 43 页 说明书 105 页

[54] 发明名称

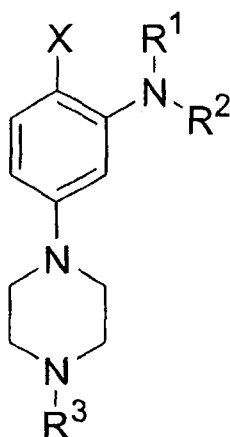
取代的苯基-哌嗪化合物，它们的制备及在药物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，它们的制备方法，包含所述取代的苯基-哌嗪化合物的药物以及所述取代的苯基-哌嗪化合物在制备药物中的用途，所述药物其特别适合于预防和/或治疗至少部分通过 5-HT₆ 受体介导的病症或疾病。



1. 一种通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,



I

其中

X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$;

R^1 表示氢原子;

饱和的或不饱和的 3-至 9-元脂环基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、 C_{1-5} -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基, 且所述脂环基可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子且所述脂环基通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接, 这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、

-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂; 或

5-至 10-元芳基或杂芳基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基, 且所述芳基或杂芳基通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接, 这些直链或支链基团可含有作为链成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子, 且这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂且其中所述杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R² 表示氢原子或-C(=O)-R¹⁰ 部分;

或

R¹ 和 R² 与桥氮一起形成硝基(NO₂)-基团或

5-或 6-元杂芳基, 其可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的另外的杂原子且所述杂芳基可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基, 且杂芳基可以与单环环系稠合, 该单环环系可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代(=O)、硫代(=S)、C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-

烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

因此该环系的环为 5-、6-或 7-元环且可含有 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R³ 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；

R⁴ 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；

R⁵ 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；或

5-至 10-元芳基或杂芳基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基，且所述芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接，这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取

代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂, 且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R⁶ 表示氢原子或

5-至 10-元芳基或杂芳基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基, 且所述芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接, 这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂ 且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R⁷ 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂;

R⁸ 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂; 或

5-至 10-元芳基或杂芳基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-

C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基，且所述芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接，这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R⁹表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；或

5-至 10-元芳基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基，且所述芳基可以通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接，这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；

和

R¹⁰表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团，其可以

是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂;

任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体, 优选对映体和/或非对映体, 以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物,

条件是

如果 X 表示-NH₂ 基团, 则 R¹ 和 R² 两者不都代表氢原子, 和

如果 X 表示-NH-S(=O)₂-R⁸ 基团, 则 R¹ 不代表氢原子。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于

X 表示-CN、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵、-NH₂、-NR⁶-C(=O)-R⁷ 或-NH-R⁹;

R¹ 表示氢原子;

饱和的或不饱和的 3-至 9-元脂环基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代(=O)、硫代(=S)、C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基, 且所述脂环基可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子, 且所述脂环基通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接, 这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂; 或

5-至 10-元芳基或杂芳基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}-烷基$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基且所述芳基或杂芳基通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接,这些直链或支链基团可含有作为链成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子且其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-NH(C_{1-5}-烷基)$ 和 $-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 且因此所述杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分;

或

R^1 和 R^2 与桥氮一起形成硝基(NO_2)-基团或

5-或 6-元杂芳基,其可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的另外的杂原子且其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}-烷基$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基且所述杂芳基可以与单环环系稠合,所述单环环系可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=O$)、硫代($=S$)、 C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、-

O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基;

因此该环系的环为 5-、6-或 7-元环且可含有 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R³表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂;

R⁴表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂;

R⁵表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C₁₋₁₀ 脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂; 或

5-至 10-元芳基或杂芳基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基,且所述芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接,这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、

-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂且因此杂芳基含有作为环成员的1、2或3个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R⁶表示氢原子或

5-至10-元芳基或杂芳基,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基,且所述芳基或杂芳基可通过直链或支链C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基连接,这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂且因此杂芳基含有作为环成员的1、2或3个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R⁷表示直链或支链的、饱和或不饱和的C₁₋₁₀脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂;

R⁹表示直链或支链的、饱和或不饱和的C₁₋₁₀脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂;或

5-至10-元芳基,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷

基)、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基,且所述芳基可以通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接,这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 和 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$;

和

R^{10} 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 和 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$;

任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体,优选对映体和/或非对映体,以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物,

条件是

如果 X 表示 $-NH_2$ 基团,则 R^1 和 R^2 两者不都代表氢原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其特征在于

R^1 表示

氢原子;

(杂)脂环基,选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基,因此所述(杂)脂环基通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=O$)、硫代($=S$)、 $C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、

-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基通过-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-、-O-(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-O-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

优选 R¹ 表示

氢原子；

(杂)脂环基，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基，因此所述(杂)脂环基通过-(CH₂)_{1, 2 或 3}-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：氧代(=O)、硫代(=S)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃、

-C(=O)-O-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、
 -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃, F、Cl、Br、
 I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、
 -NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-
 N(C₂H₅)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-
 CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(C₂H₅)₂ 和 -
 S(=O)₂-CH₃; 或

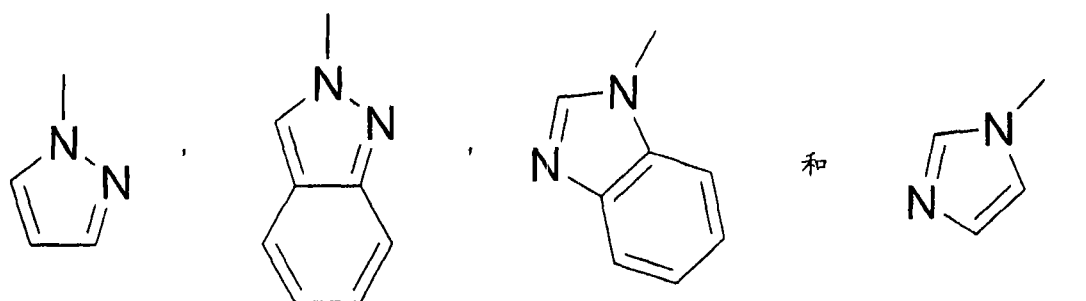
芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、
 咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、
 噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、
 异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并
 [2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基通过-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-、
 -(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-、-O-(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-O-基团连接, 且
 /或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲
 基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、
 正戊基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-
 C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、
 -C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH₂-CH₂-CH₃、
 -C(=O)-O-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、
 -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₃、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃, F、Cl、Br、
 I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、
 -NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-
 N(C₂H₅)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-
 CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(C₂H₅)₂ 和 -
 S(=O)₂-CH₃,

更优选 R¹ 表示

氢原子; 或

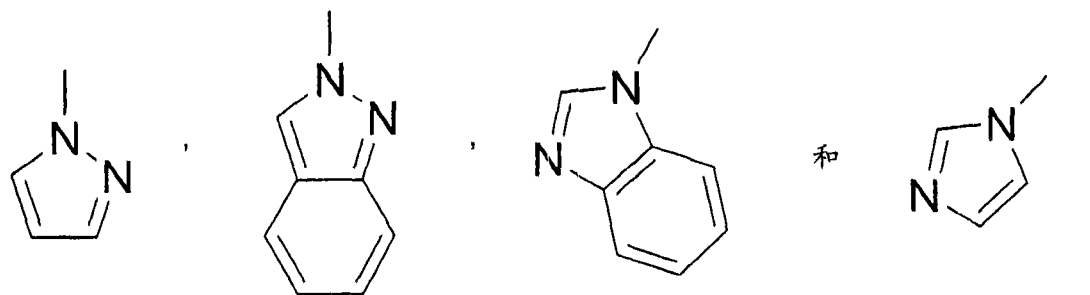
芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基,因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 。

4. 根据权利要求1-3中一项或多项的化合物,其特征在于 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基;或选自以下的部分



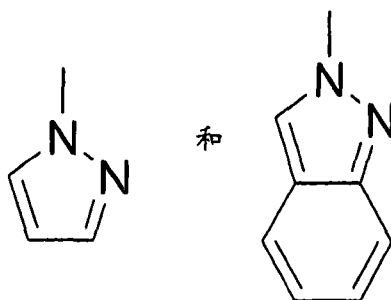
因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}$ -烷基)、 $-N(C_{1-5}$ -烷基) $_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}$ -烷基)、 $-C(=O)-N(C_{1-5}$ -烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN和-CF₃，

更优选R¹和R²与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN和-CF₃。

5. 根据权利要求1-4中一项或多项的化合物，其特征在于R³表示直链或支链C₁₋₁₀烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH和-SH；

优选R³表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

更优选R³表示甲基或乙基。

6. 根据权利要求1-5中一项或多项的化合物，其特征在于R⁴表示直链或支链C₁₋₁₀烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH和-SH；

优选R⁴表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

更优选R⁴表示甲基或乙基。

7. 根据权利要求1-6中一项或多项的化合物，其特征在于R⁵表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

或芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^5 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-$

$C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、 苯基 、 苯氧基 和 苄基 ;

更优选 R^5 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 。

8. 根据权利要求 1-7 中一项或多项的化合物, 其特征在于 R^6 表示

氢原子或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、 苯基 、 苯氧基 和 苄基 ;

优选 R^6 表示

氢原子或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、

-O-CH₃、-O-C₂H₅、F、Cl、Br、-CF₃、-OCF₃、-OH 和-SH;

更优选 R⁶ 表示氢原子, 或

苯基, 因此所述苯基可通过-(CH₂)-基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、F、Cl、Br、-CF₃、-OCF₃、-OH 和-SH。

9. 根据权利要求 1-8 中一项或多项的化合物, 其特征在于 R⁷ 表示直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: -O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和-SH;

优选 R⁷ 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

更优选 R⁷ 表示甲基或乙基。

10. 根据权利要求 1-9 中一项或多项的化合物, 其特征在于 R⁸ 表示

直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: -O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 SH; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过-(CH₂)_{1, 2 或 3}-基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-

$C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、 苯基 、 苯氧基 和 苄基 ;

优选 R^8 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、 苯基 、 苯氧基 和 苄基 ;

更优选 R^8 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可以通过 $-(CH_2)$ -或 $-(CH_2)-(CH_2)$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 。

11. 根据权利要求 1-10 中一项或多项的化合物, 其特征在于 R^9 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的

1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ;

或芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^9 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R^9 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{O-CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O-C}(\text{CH}_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$ 。

12. 根据权利要求 1-11 中一项或多项的化合物, 其特征在于 R^{10} 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-\text{O-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{S-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$;

优选 R^{10} 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

更优选 R^{10} 表示甲基或乙基。

13. 根据权利要求 1-12 中一项或多项的化合物, 其特征在于
X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^4$ 、 $-\text{O-R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^7$ 、 $-\text{NH-S}(=\text{O})_2\text{-R}^8$ 或 $-\text{NH-R}^9$;

R^1 表示

氢原子;

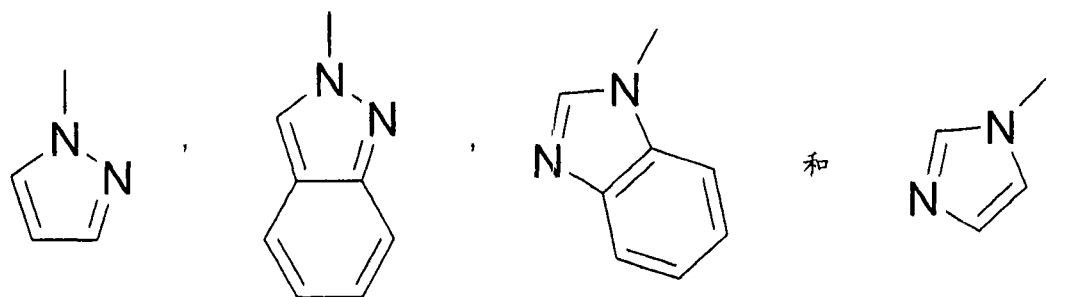
(杂)脂环基, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基, 因此所述(杂)脂环基通过 $-(\text{CH}_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、 C_{1-5} -烷基、 $-\text{O-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{S-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{O-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{-苯基}$ 、苯基、苯氧基和苄基; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、

异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分;

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基; 或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^3 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^4 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^5 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ;

或芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^6 表示

氢原子或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、-

$C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^7 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^8 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ; 或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2\text{或}3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C(=O)-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^9 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ;

或芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2\text{或}3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-O-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -

烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ -烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ -烷基)₂、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-5}$ -烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-5}$ -烷基)₂、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^{10} 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$ 。

14. 根据权利要求 1-13 中一项或多项的化合物，其特征在于
X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$ ；

R^1 表示

氢原子；

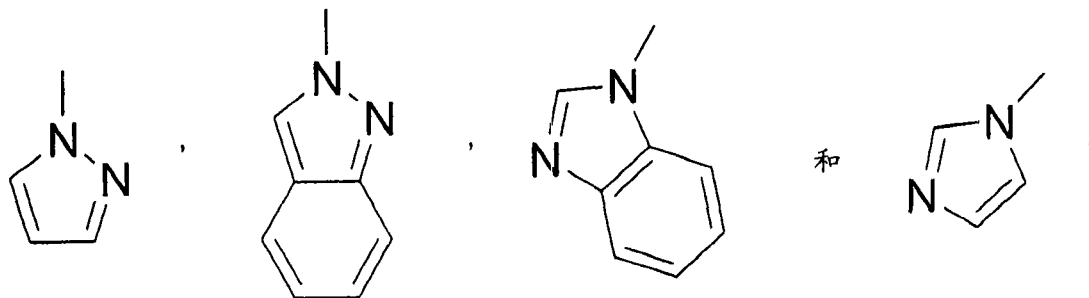
(杂)脂环基，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基，因此所述(杂)脂环基通过 $-(\text{CH}_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$

CH_3 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$,

R^2 表示氢原子或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ 部分;

优选 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN和-CF₃，

R³表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

R⁴表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

R⁵表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过-(CH₂)_{1, 2或3}-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R⁶表示

氢原子或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过-(CH₂)-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、F、Cl、Br、-CF₃、-OCF₃、-OH和-SH，

R^7 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

R^8 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^9 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^{10} 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

15. 根据权利要求 1-14 中一项或多项的化合物，其特征在于
X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$ ；

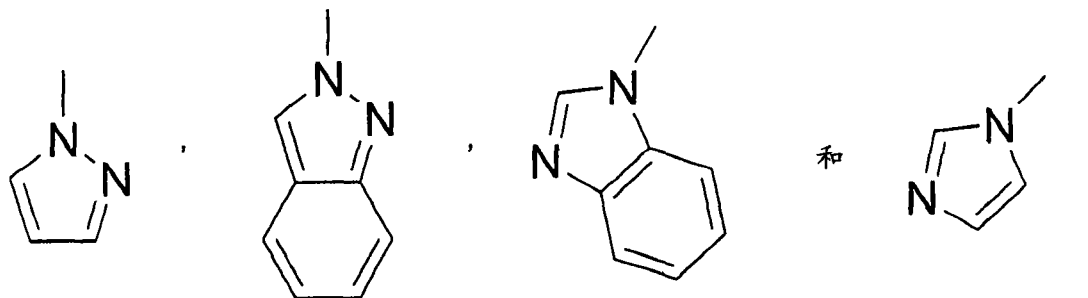
R^1 表示

氢原子；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$ ；

R^2 表示氢原子或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ 部分；

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{CF}_3$ ，

R^3 表示甲基或乙基；

R^4 表示甲基或乙基；

R^5 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

或芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ；

R^6 表示氢原子，或

苯基，因此所述苯基可通过 $-(CH_2)-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ；

R^7 表示甲基或乙基；

R^8 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可以通过 $-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ，

R^9 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

或芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^{10} 表示甲基或乙基。

16. 根据权利要求 1-15 中一项或多项的化合物, 其特征在于
X 表示 $-CN$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、 $-O-R^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6-$
 $C(=O)-R^7$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^8$ 或 $-NH-R^9$;

R^1 表示

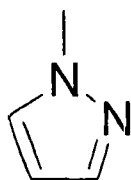
氢原子; 或

未取代的芳基或杂芳基, 选自苯基、呋喃基和噻吩基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接,

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分;

或

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或下式的环状部分:



因此所述环状部分可以被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;

R^3 表示甲基或乙基;

R^4 表示甲基或乙基;

R^5 表示甲基、乙基; 或未取代的苯基, 其可通过 $-(CH_2)-$ 基团连接;

R^6 表示氢原子或未取代的苄基;

R^7 表示甲基或乙基;

R^8 表示甲基或乙基; 或未取代的苯基;

R⁹表示未取代的苄基;

和

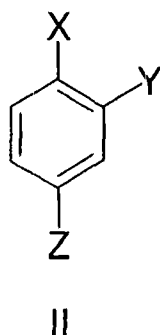
R¹⁰表示甲基或乙基。

17. 根据权利要求 1-16 中一项或多项的化合物, 所述化合物选自
- [1] 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苄乙基氨基-苯甲酸,
 - [2] 2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄腈,
 - [3] 2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸,
 - [4] 2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸甲基酯,
 - [5] 2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄腈,
 - [6] 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苄乙基氨基-苯甲酸甲基酯,
 - [7] 2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸甲基酯,
 - [8] 2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸,
 - [9] [2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苄乙基-胺,
 - [10] [2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-呋喃-2-基-甲基胺,
 - [11] 苄基-[2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺,
 - [12] [2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苄乙基-胺,
 - [13] 呋喃-2-基甲基-[2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺,
 - [14] 苄基-[2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺,
 - [15] N-[2-乙酰基-(2-苄氧基乙基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
 - [16] N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(2-苄氧基-乙基氨基)-苯基]-乙酰胺,
 - [17] N-[2-(乙酰基-氨基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N-苄基-乙酰胺,
 - [18] N-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
 - [19] N-[2-(乙酰基-呋喃-2-基甲基-氨基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,

- [20] N-[2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [21] N-[2-[呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [22] N-[2-氨基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N-呋喃-2-基甲基-乙酰胺,
- [23] N-[2-氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N-苄基-乙酰胺,
- [24] N-[2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苯磺酰胺,
- [25] N-[2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-甲磺酰胺,
- [26] 2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺,
- [27] 苄基-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯基]-胺和
- [28] 2-氰基-(5-哌嗪-1-基-甲基)-2-苯氧基-乙基胺

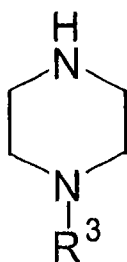
任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体, 优选对映体和/或非对映体, 以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

18. 制备根据权利要求 1-17 中一项或多项的化合物的方法, 其特征在于在合适的反应介质中, 优选在至少一种催化剂和/或至少一种辅助剂和/或至少一种碱的存在下, 使至少一种通式 II 的取代的苯化合物,



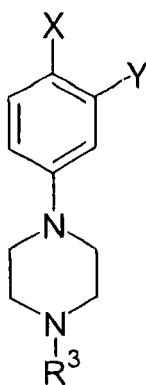
其中 X 表示 -CN、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵ 或 -NO₂, R⁴ 和 R⁵ 具有根据权

利要求 1-17 中一项或多项的含义, Y 表示氯原子, 和 Z 表示溴或碘原子; 与至少一种通式 III 的哌嗪化合物反应,



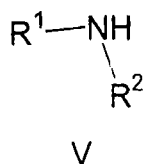
III

其中 R³ 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 得到通式 IV 的化合物,



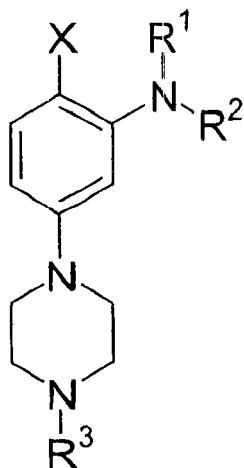
IV

其中 X 表示-CN、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵ 或-NO₂, R³、R⁴ 和 R⁵ 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 Y 表示氯原子; 其任选被纯化和/或分离, 以及在合适的反应介质中, 优选在至少一种催化剂和/或至少一种辅助剂和/或至少一种碱的存在下, 使通式 IV 的化合物与至少一种通式 V 的化合物反应,



V

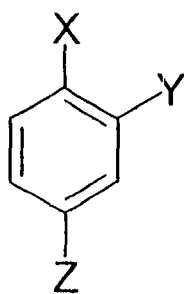
其中 R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 基团, 得到通式 VI 化合物,



VI

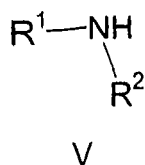
其中 X 表示 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、 $-O-R^5$ 或 $-NO_2$, R^1 、 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 和 R^3 、 R^4 和 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 所述通式 VI 化合物被任选纯化和/或分离,

或在合适的反应介质中, 优选在至少一种催化剂和/或至少一种辅助剂和/或至少一种碱的存在下, 使至少一种通式 IIa 的取代的苯化合物,

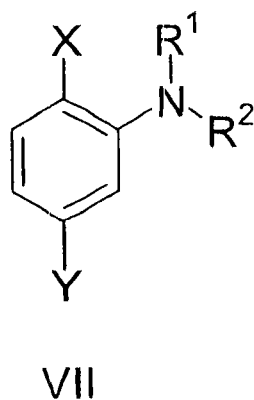


IIa

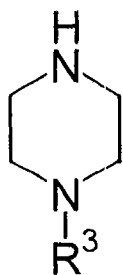
其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$ ， R^4 和 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，Z 表示氯原子，Y 表示溴或碘原子，与至少一种通式 V 的化合物反应，



其中 R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团，优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团，得到通式 VII 化合物，

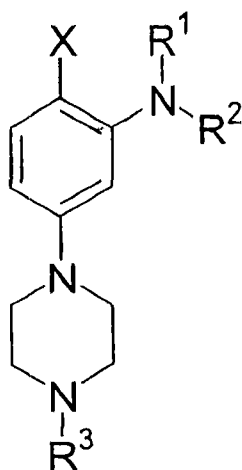


其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$ ， R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团，优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团， R^4 和 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，和 Y 表示氯原子；所述通式化合物任选被纯化和/或分离，以及在合适的反应介质中，优选在至少一种催化剂和/或至少一种辅助剂和/或至少一种碱的存在下，使通式 VII 化合物与至少一种通式 III 的化合物反应，



III

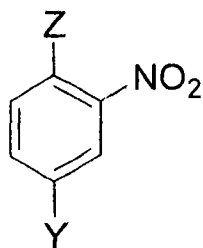
其中 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，得到通式 VI 化合物，



VI

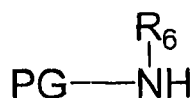
其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$ ， R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团，优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团，及 R^3 、 R^4 和 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，和所述通式 VI 化合物任选被纯化和/或分离，
或

在合适的反应介质中，优选在至少一种催化剂和/或至少一种辅助剂和/或至少一种碱的存在下，使至少一种通式 VIII 的取代的苯化合物，



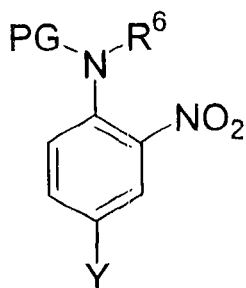
VIII

其中 Z 表示溴或碘和 Y 表示氯，与至少一种通式 IX 的化合物反应，



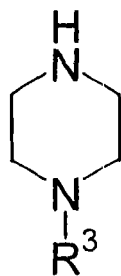
IX

其中 R^6 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 PG 表示保护基团，优选 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 基团，得到通式 XI 的化合物，



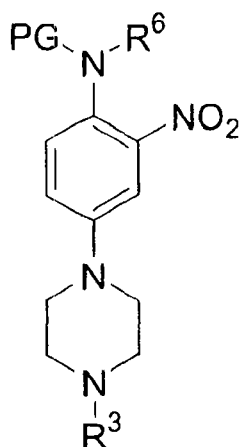
XI

其中 R^6 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, PG 表示保护基团，优选 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 基团和 Y 表示氯；其任选被纯化和/或分离，以及在合适的反应介质中，优选在至少一种催化剂和/或至少一种辅助剂和/或至少一种碱的存在下，使通式 XI 的化合物与至少一种通式 III 的化合物反应，



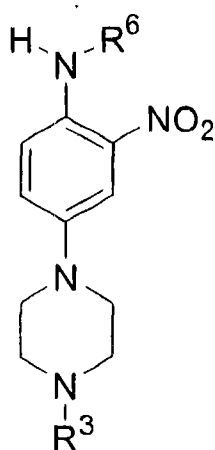
III

其中 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，得到通式 XII 的化合物，



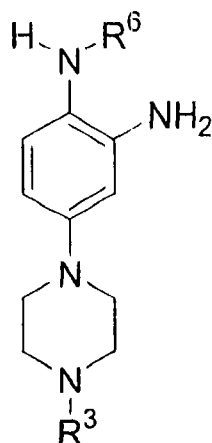
XII

其中 R^3 和 R^6 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 PG 表示保护基团，优选 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 基团，其任选被纯化和/或分离，以及使通式 XII 的化合物与至少一种酸在合适的反应介质中反应，得到通式 XIII 的化合物，



XIII

其中 R^3 和 R^6 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，其任选被纯化和/或分离，以及使通式 XIII 的化合物与氢在至少一种碱的存在下反应，得到通式 XIV 的化合物，



XIV

其中 R^3 和 R^6 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，其任选被纯化和/或分离，以及在合适的反应介质中，任选在至少一种碱的存在下，使通式 XIV 的化合物与至少一种通式 $R^7-C(=O)-O-C(=O)-R^7$ 的化合物，其中 R^7 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，和/或至少一种通式 $R^{10}-C(=O)-O-C(=O)-R^{10}$ 的化合物反应，其中 R^{10} 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义，得到通式 I 的化

合物, 其中 X 表示 $\text{-NR}^6\text{-C(=O)R}^7$, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子或 -C(=O)-R^{10} -部分和 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{10} 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 其任选被纯化和/或分离,

或使至少一种通式 VI 化合物, 其中 X 表示 -CN 、 -C(=O)-OR^4 或 -O-R^5 , R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$ -基团, R^3 、 R^4 和 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 与至少一种酸在合适的反应介质中反应, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 -CN 、 -C(=O)-OR^4 或 -O-R^5 , R^1 和 R^3 至 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 其任选被纯化和/或分离,

和任选使至少一种通式 I 的化合物, 其中 X 表示 -CN 、 -C(=O)-OR^4 或 -O-R^5 , R^1 和 R^3 至 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 与氢在至少一种催化剂的存在下在合适的反应介质中反应, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 -CN 、 -C(=O)-OR^4 或 -O-R^5 , R^3 至 R^5 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义及 R^1 和 R^2 各自表示氢,

或

使至少一种通式 VI 化合物, 其中 X 表示 -C(=O)-OR^4 , R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$ -基团, R^3 和 R^4 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 与至少一种碱在合适的反应介质中反应, 得到通式 XV 的化合物, 其中 X 表示 -C(=O)-OH , R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$ -基团, R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 其任选被纯化和/或分离, 以及使至少一种通式 XV 的化合物与至少一种酸在合适的反应介质中反应, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 -C(=O)-OH , R^1 和 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 其任选被纯化和/或分离,

或

使至少一种通式 VI 化合物, 其中 X 表示 $-\text{NO}_2$, R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -基团, R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 与氢在至少一种催化剂的存在下 在合适的反应介质中反应, 得到通式 XVI 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NH}_2$, R^1 和 R^2 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -基团, R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 其任选被纯化和/或分离, 以及使至少一种通式 XVI 的化合物, 与至少一种酸在合适的反应介质中反应, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NH}_2$, R^1 和 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 其任选被纯化和/或分离,

和任选至少一种通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NH}_2$, R^1 和 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 与至少一种通式 $\text{R}^7-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 的化合物和/或至少一种通式 $\text{R}^{10}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ 的化合物, 其中 R^7 和 R^{10} 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 在合适的反应介质中, 任选在至少一种碱的存在下反应, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 和 R^1 至 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义, 其任选被纯化和/或分离,

或在合适的反应介质中, 任选在至少一种碱的存在下, 任选至少一种通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NH}_2$ 和 R^1 和 R^3 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 与至少一种通式 $\text{R}^8-\text{S}(=\text{O})-\text{W}$ 的化合物反应, 其中 R^8 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 W 表示卤原子, 优选氯原子, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 和 R^1 、 R^3 和 R^8 具有根据权利要求 1-17 中一项或多项的含义和 R^2 表示氢, 其任选被纯化和/或分离。

19. 药物, 所述药物包含至少一种根据权利要求 1-17 中一项或多项的取代的苯基-哌嗪化合物和任选至少一种药学上可接受的辅助剂。

20. 根据权利要求 19 的药物, 所述药物用于预防和/或治疗与食物摄取有关的病症或疾病, 优选调节食欲, 维持、增加或减少体重, 预防和/或治疗肥胖、食欲过盛、食欲缺乏、恶病质、II 性糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病), 优选由肥胖引起的 II 性糖尿病; 预防和/或治疗中风; 偏头痛; 头部创伤; 癫痫症; 过敏性结肠综合征; 肠易激惹综合征; 中枢神经系统疾病; 焦虑; 恐慌发作; 抑郁; 双相性情感障碍; 强迫性障碍; 认知障碍; 与精神病有关的认知功能障碍; 记忆障碍; 老年性痴呆; 心境障碍; 睡眠障碍; 精神病; 神经变性疾病, 优选选自阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病和多发性硬化; 精神分裂症; 慢性间歇性低氧症; 惊厥; 或过度反应症(ADHD, 注意力不集中/过度反应症); 改善认知(认知增强)或认知记忆力(认知记忆力增强); 预防和/或治疗药物成瘾和/或脱瘾症; 预防和/或治疗酒精成瘾和/或脱瘾症, 预防和/或治疗尼古丁成瘾和/或脱瘾症。

21. 至少一种根据权利要求 1-17 中一项或多项的取代的苯基-哌嗪化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防和/或治疗与食物摄取有关的病症或疾病, 优选调节食欲; 维持、增加或减少体重; 或预防和/或治疗肥胖、食欲过盛、食欲缺乏、恶病质或 II 性糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病), 更优选预防和/或治疗肥胖。

22. 至少一种根据权利要求 1-17 中一项或多项的取代的苯基-哌嗪化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防和/或治疗中风; 偏头痛; 头部创伤; 癫痫症; 过敏性结肠综合征; 肠易激惹综合征; 中枢神经系统疾病; 焦虑; 恐慌发作; 抑郁; 双相性情感障碍; 强迫性障碍; 认知障碍; 与精神病有关的认知功能障碍; 记忆障碍; 老年性痴呆; 心境障碍; 睡眠障碍; 精神病; 神经变性疾病, 优

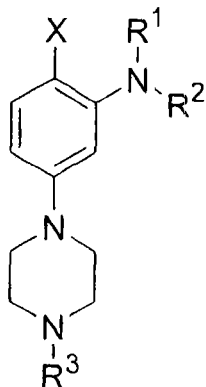
选选自阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病和多发性硬化；精神分裂症；慢性间歇性低氧症；惊厥；或过度反应症(ADHD，注意力不集中/过度反应症)。

23. 至少一种根据权利要求 1-17 中一项或多项的取代的苯基-哌嗪化合物在制备用于改善认知(认知增强)和/或改善认知记忆力(认知记忆力增强)的药物中的用途。

24. 至少一种根据权利要求 1-17 中一项或多项的取代的苯基-哌嗪化合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗药物成瘾和/或脱瘾症，优选预防和/或治疗与一种或多种选自苯并二氮杂草、天然的、半合成或合成的阿片类如可卡因的药物有关的成瘾和/或脱瘾症、酒精和/或尼古丁的成瘾和/或脱瘾症。

取代的苯基-哌嗪化合物，它们的制备及在药物中的用途

本发明涉及通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，



I

它们的制备方法，包含所述取代的苯基-哌嗪化合物的药物以及所述取代的苯基-哌嗪化合物在制备药物中的用途，其特别适合于预防和/或治疗至少部分通过 5-HT₆ 受体介导的病症或疾病。

5-羟色胺受体(5-HT)的超家族包括 7 类(5-HT₁ 至 5-HT₇)，这 7 类又包括 14 个人亚类[D. Hoyer 等, Neuropharmacology, 1997, 36, 419]。5-HT₆ 受体是通过分子克隆在大鼠[F.J. Monsma et al., Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320; M. Ruat et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 193, 268]和人[R. Kohen 等, J. Neurochem., 1996, 66, 47]中鉴定的最近的 5-羟色胺受体。

具有 5-HT₆ 受体亲合力的化合物用于治疗各种中枢神经系统疾病和胃肠道疾病，例如肠易激惹综合征。具有 5-HT₆ 受体亲合力的化合物也用于治疗焦虑、抑郁和认知记忆障碍[M. Yoshioka et al., Ann. NY Acad. Sci., 1998, 861, 244; A. Bourson et al., Br. J. Pharmacol., 1998, 125, 1562; D.C. Rogers et al., Br. J. Pharmacol. Suppl., 1999, 127, 22P; A. Bourson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 274, 173; A.J. Sleight

等, Behav. Brain Res. , 1996, 73, 245; T.A. Branchek et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. , 2000, 40, 319; C. Routledge et al., Br. J. Pharmacol. , 2000, 130, 1606]。已表明用于治疗精神分裂症的典型的和非典型的抗精神病药对 5-HT₆受体具有高亲和力[B.L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. , 1994, 268, 1403; C.E. Glatt et al., Mol. Med. , 1995, 1, 398; F.J. Mosma, et al., Mol. Pharmacol. , 1993, 43, 320; T. Shinkai et al., Am. J. Med. Genet. , 1999, 88, 120]。具有 5-HT₆受体亲和力的化合物用于治疗婴儿运动过度(ADHD, 注意力不集中/过度反应症) [W.D. Hirst et al., Br. J. Pharmacol. , 2000, 130, 1597; C. Gérard et al., Brain Research , 1997, 746, 207; M.R. Pranzatelli, Drugs of Today , 1997, 33, 379]。

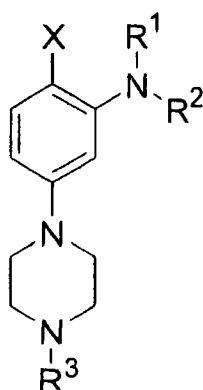
最近, 已表明 5-HT₆受体在食物摄取中也有作用 [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219]。

食物摄取紊乱, 特别是肥胖, 是一种对所有年龄组人群的健康严重的、迅速增大的威胁, 因为它们也增加发生其它严重的, 甚至是威胁生命的疾病例如糖尿病或冠心病的危险。

因此, 本发明的目的是提供特别适合作为药物, 尤其是预防和/或治疗与 5-HT₆受体相关的病症或疾病例如食物摄取相关紊乱的药物的活性成分的化合物。

令人惊奇的是, 已发现以下给出的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物对 5-HT₆-受体显示出好的, 甚至是优良的亲和力。因此, 这些化合物特别适合作为预防和/或治疗与 5-HT₆-受体相关的病症或疾病例如食物摄取相关紊乱如肥胖的药物的药用活性剂。

因此, 本发明的一个方面涉及通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,



I

其中

X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$;

R^1 表示氢原子;

饱和的或不饱和的 3-至 9-元脂环基(cycloaliphatic radical), 所述脂环基可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、 C_{1-5} -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基, 且所述脂环基可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子且脂环基通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接, 这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$; 或

5-至 10-元芳基或杂芳基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷

基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基，且所述芳基或杂芳基通过直链或支链 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基连接，这些直链或支链基团可含有作为链成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子，且这些直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂且因此所述杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R² 表示氢原子或 -C(=O)-R¹⁰ 部分；

或

R¹ 和 R² 与桥氮一起形成硝基(NO₂)-基团或

5-或 6-元杂芳基，其可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的另外的杂原子且其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基且所述杂芳基可以与单环环系稠合，该单环环系可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：氧代(=O)、硫代(=S)、C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-

$S(=O)_2$ - C_{1-5} -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

因此该环系的环为 5-、6-或 7-元环且可含有 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R^3 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-NH(C_{1-5} -烷基)和-N(C_{1-5} -烷基)₂；

R^4 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-NH(C_{1-5} -烷基)和-N(C_{1-5} -烷基)₂；

R^5 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-NH(C_{1-5} -烷基)和-N(C_{1-5} -烷基)₂；或

5-至 10-元芳基或杂芳基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： C_{1-5} -烷基、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-O- C_{1-5} -烷基、-O-C(=O)- C_{1-5} -烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C_{1-5} -烷基)、-N(C_{1-5} -烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C_{1-5} -烷基)、-C(=O)-N(C_{1-5} -烷基)₂、 $-S(=O)_2$ - C_{1-5} -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基，且芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接，所述直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-NH(C_{1-5} -烷基)和-N(C_{1-5} -烷基)₂，且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R^6 表示氢原子或

5-至 10-元芳基或杂芳基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基,且芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接,所述直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 和 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$,且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R^7 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 和 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$;

R^8 表示直链或支链的、饱和或不饱和的 C_{1-10} 脂族基团,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 和 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$; 或

5-至 10-元芳基或杂芳基,其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基,且芳基或杂芳基可以通过直链或支链 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接,所述直链

或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂，且因此杂芳基含有作为环成员的1、2或3个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R⁹表示直链或支链的、饱和或不饱和的C₁₋₁₀脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；或

5-至10-元芳基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基，且芳基可以通过直链或支链C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基连接，所述直链或支链基团可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；

和

R¹⁰表示直链或支链的、饱和或不饱和的C₁₋₁₀脂族基团，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂；

任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

优选下列限制性条件的一个或两个可适用于在此给定的任何定义,即

如果 X 表示 $-\text{NH}_2$ 基团,则 R^1 和 R^2 两者不都代表氢原子且

如果 X 表示 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 基团,则 R^1 不代表氢原子。

优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,其中 R^1 表示氢原子;

(杂)脂环基,选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基,因此所述(杂)脂环基通过 $-(\text{CH}_2)_{1,2 \text{ 或 } 3}-$ 基团连接且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、 C_{1-5} -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ -烷基、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})$ 、

烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^1 表示

氢原子;

(杂)脂环基,选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基,因此所述(杂)脂环基通过 $-(\text{CH}_2)_{1,2\text{ 或 }3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$; 或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、

异丁基、正戊基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$,

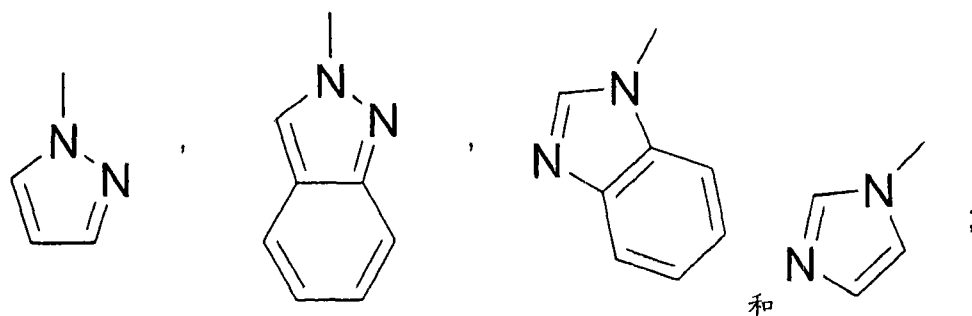
更优选 R^1 表示

氢原子; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$;

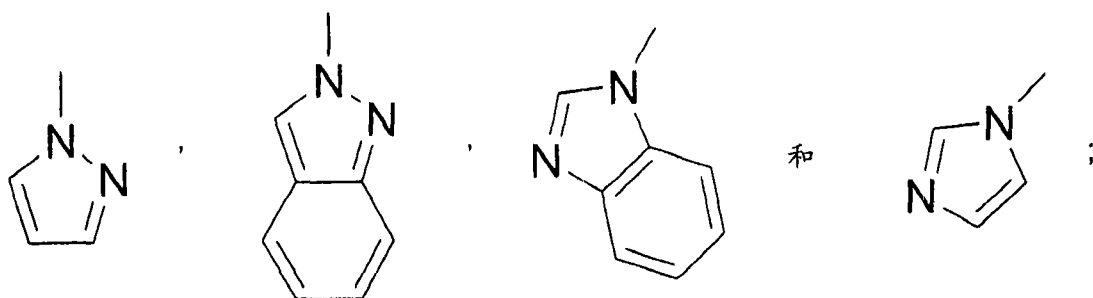
且 X 和 R^2 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-咪唑化合物, 其中 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基; 或选自以下的部分



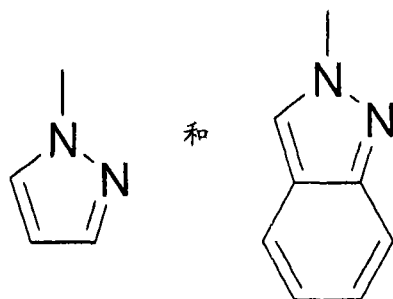
因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 和 $-CF_3$,

更优选 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN和-CF₃。

且X和R³至R¹⁰具有任何以上定义的含义，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式I的取代的苯基-吡嗪化合物，其中R³表示直链或支链C₁₋₁₀烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH和-SH；

优选R³表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

更优选R³表示甲基或乙基，

且X、R¹、R²和R⁴至R¹⁰具有任何以上定义的含义，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式I的取代的苯基-吡嗪化合物，其中R⁴表示直链或支链C₁₋₁₀烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH和-SH；

优选 R^4 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

更优选 R^4 表示甲基或乙基，

且 X 、 R^1 至 R^3 和 R^5 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，其中 R^5 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 SH；

或芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过-(CH₂)_{1, 2 或 3}-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： C_{1-5} -烷基、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-O- C_{1-5} -烷基、-O-C(=O)- C_{1-5} -烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C_{1-5} -烷基)、-N(C_{1-5} -烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C_{1-5} -烷基)、-C(=O)-N(C_{1-5} -烷基)₂、-S(=O)₂- C_{1-5} -烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

优选 R^5 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

或芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基,吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:
 C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R^5 表示

选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基,因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

且X、 R^1 至 R^4 和 R^6 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式I的取代的苯基-哌嗪化合物,其中 R^6 表示

氢原子或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^6 表示

氢原子或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

更优选 R^6 表示氢原子,或

苯基,因此所述苯基可通过 $-(CH_2)$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

且 X 、 R^1 至 R^5 和 R^7 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式I的取代的苯基-哌嗪化合物,其中 R^7 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

优选 R^7 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

更优选 R^7 表示甲基或乙基，

且 X 、 R^1 至 R^6 和 R^8 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，其中 R^8 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 SH；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过-(CH₂)_{1, 2 或 3}-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： C_{1-5} -烷基、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-O- C_{1-5} -烷基、-O-C(=O)- C_{1-5} -烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C_{1-5} -烷基)、-N(C_{1-5} -烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C_{1-5} -烷基)、-C(=O)-N(C_{1-5} -烷基)₂、-S(=O)₂- C_{1-5} -烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

优选 R^8 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2或3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}-烷基$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R^8 表示

选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)$ -或 $-(CH_2)-(CH_2)$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

且X、 R^1 至 R^7 、 R^9 和 R^{10} 具有任何以上定义的含义,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式I的取代的苯基-哌嗪化合物,其中 R^9 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、

-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 SH;

或芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过-(CH₂)_{1、2或3}-基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R⁹ 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过-(CH₂)_{1、2或3}-基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R⁹ 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、

-OCF₃、-OH 和-SH,

且 X、R¹ 至 R⁸ 和 R¹⁰ 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R¹⁰ 表示直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: -O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和-SH;

优选 R¹⁰ 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

更优选 R¹⁰ 表示甲基或乙基,

且 X 和 R¹ 至 R⁹ 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

特别优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中

X 表示-CN、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵、-NH₂、-NR⁶-C(=O)-R⁷、-NH-S(=O)₂-R⁸ 或-NH-R⁹;

R¹ 表示

氢原子;

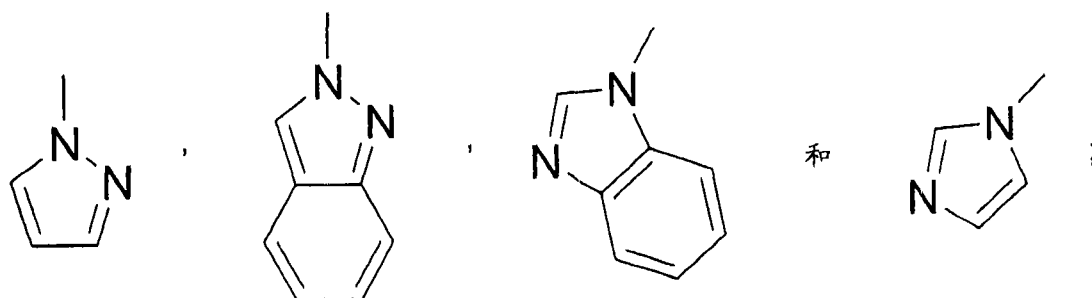
(杂)脂环基, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基, 因此所述(杂)脂环基通过-(CH₂)_{1、2 或 3}-基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代(=O)、硫代(=S)、C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、

-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基通过-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-、-O-(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-O-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R²表示氢原子或-C(=O)-R¹⁰部分；

R¹和R²与桥氮原子一起形成硝基；或选自以下的部分



其中上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷

基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R³表示直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 -SH；

R⁴表示直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 -SH；

R⁵表示

直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 SH；

或芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过-(CH₂)_{1、2或3}-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R⁶表示

氢原子或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2\text{或}3}$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基, $-O-C_{1-5}$ -烷基, $-S-C_{1-5}$ -烷基, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基, $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基, $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基, F、Cl、Br、I、 $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$, $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$, $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$, $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基, $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^7 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^8 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ; 或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2\text{或}3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^9 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基,其可以是未取代的或被独立选自以下的

1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

或芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R^{10} 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

尤其还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 X 表示 $-CN$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、 $-O-R^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^8$ 或 $-NH-R^9$;

R^1 表示

氢原子;

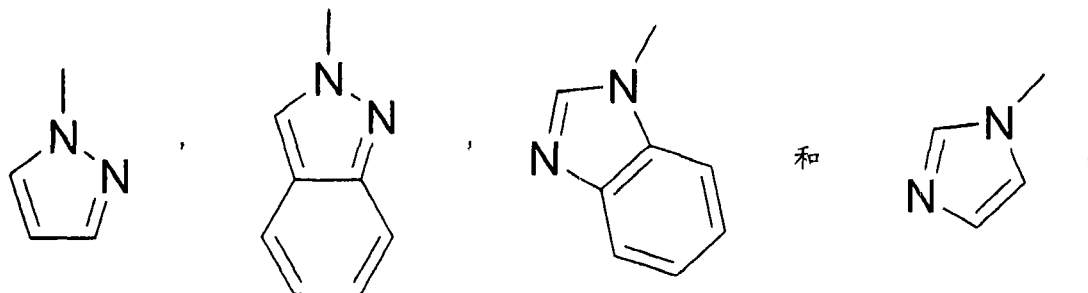
(杂)脂环基, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基, 因此所述(杂)脂环基通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代($=O$)、硫代($=S$)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、

正戊基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 和 $-S(=O)_2-CH_3$ ；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 和 $-S(=O)_2-CH_3$ ，

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分;

优选 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 和 $-CF_3$,

R^3 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

R^4 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

R^5 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷$

基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R⁶表示

氢原子或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过-(CH₂)-基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、F、Cl、Br、-CF₃、-OCF₃、-OH和-SH,

R⁷表示选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

R⁸表示

选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基可通过-(CH₂)_{1、2或3}-基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基;

R⁹表示

选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲

丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^{10} 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基，

任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

尤其还优选上文给定的通式I的取代的苯基-哌嗪化合物，其中

X表示 $-CN$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、 $-O-R^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^8$ 或 $-NH-R^9$ ；

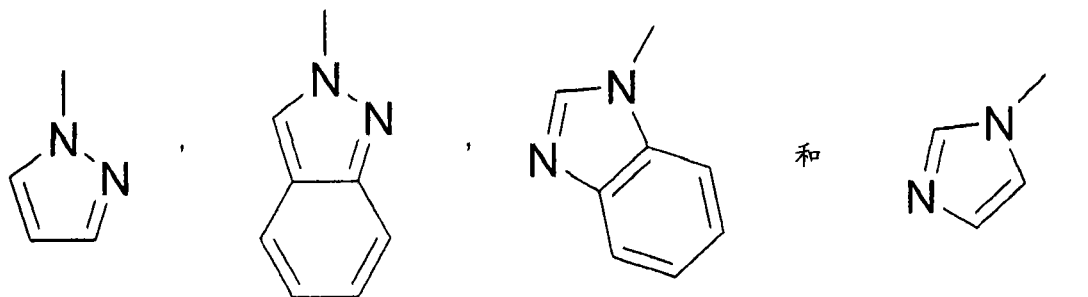
R^1 表示

氢原子；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 。

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分；

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN 和 -CF₃，

R^3 表示甲基或乙基；

R^4 表示甲基或乙基；

R^5 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

或芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基、因此所述芳基或杂芳基通过-(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-OH 和 -SH；

R^6 表示氢原子，或

苯基，因此所述苯基可通过-(CH₂)-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、F、Cl、Br、-CF₃、-OCF₃、-OH 和 -SH；

R^7 表示甲基或乙基；

R^8 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲

丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ，

R^9 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

或芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ；

R^{10} 表示甲基或乙基，

任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

尤其还优选上文给定的通式I的取代的苯基-哌嗪化合物，其中X表示 $-CN$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-OR^4$ 、 $-O-R^5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^6$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-NH-S(=O)_2-R^8$ 或 $-NH-R^9$ ；

R^1 表示

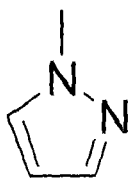
氢原子；或

未取代的芳基或杂芳基，选自苯基、呋喃基和噻吩基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接，

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分;

或

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或下式的环状部分:



因此所述环状部分可以被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;

R^3 表示甲基或乙基;

R^4 表示甲基或乙基;

R^5 表示甲基、乙基; 或未取代的苯基, 其可通过 $-(CH_2)_n$ -基团连接;

R^6 表示氢原子或未取代的苄基;

R^7 表示甲基或乙基;

R^8 表示甲基或乙基; 或未取代的苯基;

R^9 表示未取代的苄基;

和

R^{10} 表示甲基或乙基,

任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

最优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物选自

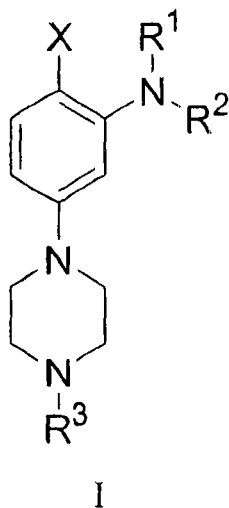
- [1] 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苄基氨基-苯甲酸,
- [2] 2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄腈,
- [3] 2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸,
- [4] 2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸甲基酯,

- [5] 2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄腈,
- [6] 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-苄乙基氨基-苯甲酸甲基酯,
- [7] 2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸甲基酯,
- [8] 2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸,
- [9] [2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苄乙基-胺,
- [10] [2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-呋喃-2-基-甲基胺,
- [11] 苄基-[2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺,
- [12] [2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苄乙基-胺,
- [13] 呋喃-2-基甲基-[2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺,
- [14] 苄基-[2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺,
- [15] N-[2-乙酰基-(2-苯氧基乙基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [16] N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(2-苯氧基-乙基氨基)-苯基]-乙酰胺,
- [17] N-[2-(乙酰基-氨基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N-苄基-乙酰胺,
- [18] N-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [19] N-[2-(乙酰基-呋喃-2-基甲基-氨基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [20] N-[2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [21] N-[2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酰胺,
- [22] N-[2-氨基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N-呋喃-2-基甲基-乙酰胺,
- [23] N-[2-氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N-苄基-乙酰胺,
- [24] N-[2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-苯磺酰胺,
- [25] N-[2-苄基氨基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-甲磺酰胺,
- [26] 2-苄基氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺,
- [27] 苄基-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基-苯基]-胺和
- [28] 2-氰基-(5-哌嗪-1-基-甲基)-2-苯氧基-乙基胺

任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例

混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

本发明的还一方面涉及通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，



其中

X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$ ；

R^1 表示氢原子；饱和的或不饱和的、任选至少单取代的、任选含有至少一个作为环成员的杂原子的脂环基，其通过直链或支链的、任选至少单取代的亚烷基、亚烯基或亚炔基连接；或任选至少单取代的芳基或杂芳基，其通过直链或支链的、任选至少单取代的、任选含有至少一个作为链成员的杂原子的亚烷基、亚烯基或亚炔基连接；

R^2 表示氢原子或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ 部分；

或

R^1 和 R^2 与桥氮一起形成硝基(NO_2)-基团；任选至少单取代的杂芳基，其可含有至少一个作为环成员的另外杂原子和/或其可与任选至少单取代的单环系统稠合；

R^3 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；

R^4 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；

R^5 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；或任选至少单取代的芳基或杂芳基，其可通过直链或支链的、任选至少单取代的亚烷基、亚烯基或亚炔基连接；

R^6 表示氢原子或任选至少单取代的芳基，其可通过直链或支链的、任选至少单取代的亚烷基、亚烯基或亚炔基连接；

R^7 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；

R^8 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；或任选至少单取代的芳基或杂芳基，其可通过直链或支链的、任选至少单取代的亚烷基、亚烯基或亚炔基连接；

R^9 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；或任选至少单取代的芳基，其可通过直链或支链的、任选至少单取代的亚烷基、亚烯基或亚炔基连接；

和

R^{10} 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的脂族基团；

任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

如果任何取代基表示或包含(杂)脂环基[(杂)脂环基团]，所述(杂)脂环基可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个取代基取代，优选未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代。所述取代基可优选独立选自氧代(=O)、硫代(thia)(=S)、 C_{1-5} -烷基、-O- C_{1-5} -烷基、-S- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)- C_{1-5} -烷基、-C(=O)-O- C_{1-5} -烷基、-O-C(=O)- C_{1-5} -烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、

-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；因此在每次出现时，C₁₋₅-烷基可以是直链或支链，因此所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂和-NO₂。

更优选所述取代基可以独立选自氧代(=O)、硫代(=S)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-O-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(C₂H₅)₂、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；因此在每次出现时，所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂和-NO₂。

如果任何取代基表示或包含脂环基，其含有一个或多个，优选1、2或3个作为环成员的杂原子，除非另外限定，这些杂原子中的每一个可优选独立选自N、O和S。

合适的(杂)脂环基，其可以是未取代的或至少单取代的，包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、

氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氮杂环庚烷基(diazepanyl)和氮杂环庚烷基。

如果任何取代基表示亚烷基、亚烯基或亚炔基，其可以被取代，所述亚烷基、亚烯基或亚炔基可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个取代基取代，优选未取代的或被1、2或3个取代基取代。所述取代基可优选独立选自 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}$ -烷基)、 $-N(C_{1-5}$ -烷基) $_2$ 和苯基，因此在每次出现时， C_{1-5} -烷基可以是直链或支链和苯基优选为未取代的。亚烯基包含至少一个碳-碳双键，亚炔基包含至少一个碳-碳三键。

合适的亚烷基包括 $-(CH_2)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(\text{苯基})-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5$ 和 $-(CH_2)_6-$ ，合适的亚烯基包括 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 和 $-CH=CH-CH_2-$ 以及合适的亚炔基包括 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 和 $-C\equiv C-CH_2-$ 。

如果亚烷基、亚烯基或亚炔基含有一个或多个，优选1、2或3个，更优选1个作为链成员的杂原子，除非另外限定，这些杂原子中的每一个可优选选自N、O和S。含有一个或多个杂原子的合适的亚烷基包括 $-CH_2-O-CH_2-$ 和 $-CH_2-CH_2-O-$ 。

如果任何取代基表示或包含芳基(芳基基团)，包括苯基或萘基，所述芳基可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个取代基取代，优选为未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代。所述取代基可优选独立选自 C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}$ -烷基)、 $-N(C_{1-5}$ -烷基) $_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}$ -烷基)、 $-C(=O)-N(C_{1-5}$ -烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；因此在每次出现时， C_{1-5} -烷基可以是直链

或支链, 因此所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的

1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂ 和 -NO₂。

更优选所述取代基可以独立选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-O-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(C₂H₅)₂ 和 -S(=O)₂-CH₃。

优选的芳基为苯基和萘基, 其可任选被至少单取代。

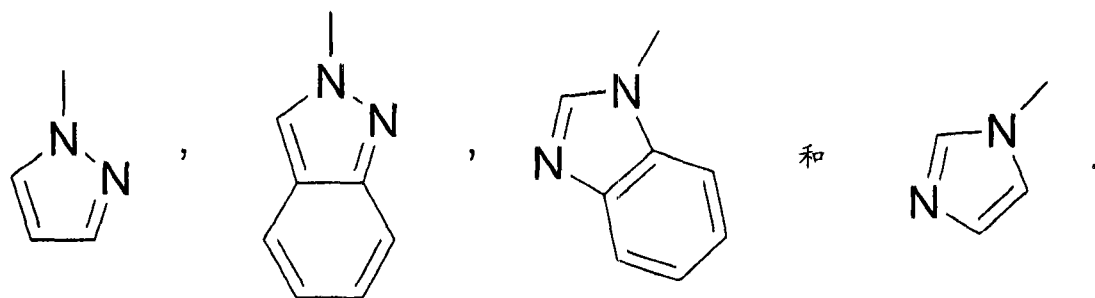
如果任何取代基表示或包含杂芳基(杂芳基基团), 所述杂芳基可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个取代基取代, 优选未取代的或被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代。所述取代基可优选独立选自 C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基; 因此在每次出现时, C₁₋₅-烷基可以是直链或支链, 因此所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂ 和 -NO₂。

更优选所述取代基可以独立选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 和 $-S(=O)_2-CH_3$ 。

作为环成员存在于杂芳基中的杂原子，除非另外限定，可以独立选自氮、氧和硫。优选杂芳基包含1、2或3个杂原子。

合适的杂芳基，其可任选被至少单取代，可优选选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基。

如果至少两个取代基与桥氮原子一起形成任选至少单取代的杂芳基，其可以与任选至少单取代的单环或双环环系稠合，所述杂芳基可优选选自



所述杂芳基可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个

取代基取代，优选未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代。

所述取代基可优选独立选自C₁₋₅-烷基、-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-OH、-C(=O)-C₁₋₅-烷基、-C(=O)-O-C₁₋₅-烷基、-O-C(=O)-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)、-N(C₁₋₅-烷基)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁₋₅-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₅-烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₅-烷基、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；因此在每次出现时，C₁₋₅-烷基可以是直链或支链，因此所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂和-NO₂。

更优选所述取代基可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-O-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(C₂H₅)₂、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基。

根据本发明的单环或双环环系(如果没有另外限定)意指单环或双环碳环系统，其可以为饱和的、不饱和的或芳族的。它的不同环的每一个可显示不同的饱和度，即它可以是饱和的、不饱和的或芳族的。任选单环或双环环系的每一个环可含有一个或多个，优选1、2或3个作为环成员的杂原子，其可以是相同或不同的，且其可以优

选自 N、O 和 S。单环或双环环系中的环优选为 5-、6-或 7-元环。

优选根据本发明的单环或双环环系为苯基或萘基环系统。

根据本发明的术语“稠合的”意指一个环或环系连接于另一个环或环系，因此本领域技术人员也使用术语“有环的”或“成环的”表示这种连接。

这样的单环或双环环系可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个取代基取代，优选未取代的或被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代。所述取代基可优选独立选自 C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、氧代($=O$)、硫代($=S$)、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；因此在每次出现时， C_{1-5} -烷基可以是直链或支链，因此所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 和 $-NO_2$ 。

更优选所述取代基可选自氧代($=O$)、硫代($=S$)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 、 $-S(=O)_2$ -

CH₃、-S(=O)₂-苯基、苯基、苯氧基和苄基；因此在每次出现时，所述环状取代基可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂和-NO₂。

如果任何取代基表示饱和的或不饱和的脂族基团(脂肪族基团)，即烷基、烯基或炔基，所述脂族基团可以(如果没有另外限定)是未取代的或被一个或多个取代基取代，优选未取代的或被1、2、3、4或5个取代基取代。所述取代基可优选独立选自-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₅-烷基)和-N(C₁₋₅-烷基)₂，因此在每次出现时，C₁₋₅-烷基可以是直链或支链的。更优选所述取代基可优选独立选自-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂。

烯基包含至少一个碳-碳双键，炔基包含至少一个碳-碳三键。

可被一个或多个取代基取代的合适的烷基可优选选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

合适的烯基，其可以被一个或多个取代基取代，可优选选自乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基和3-丁烯基。

合适的炔基，其可以被一个或多个取代基取代，可优选选自乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

以上给出的通式I化合物是优选的，其中

X表示-CN、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵、-NH₂、-NR⁶、-C(=O)-R⁷、-NH-S(=O)₂-R⁸；或 -NH-R⁹；

R¹表示氢原子；饱和的或不饱和的，任选至少单取代的3-至9-元脂环基，其通过直链或支链的，任选至少单取代的C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆

亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接, 且/或其可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子; 或任选至少单取代的 5-至 10-元芳基或杂芳基, 其通过直链或支链, 任选至少单取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接, 其可含有作为链成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分;

或

R^1 和 R^2 与桥氮一起形成硝基(NO_2)-基团或任选至少单取代的 5-或 6-元杂芳基, 其可含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的另外的杂原子和/或其可与任选至少单取代的单环系统稠合;

因此该环系的环为 5-、6-或 7-元环且可含有 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R^3 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的 C_{1-10} 脂族基团;

R^4 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的 C_{1-10} 脂族基团;

R^5 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的 C_{1-10} 脂族基团; 或任选至少单取代的 5-至 10-元芳基或杂芳基, 其可通过直链或支链的, 任选至少单取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子;

R^6 表示氢原子或任选至少单取代的 5-至 10-元芳基或杂芳基, 其可通过直链或支链的, 任选至少单取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接;

R^7 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的 C_{1-10} 脂族基团;

R^8 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的

C_{1-10} 脂族基团；或任选至少单取代的 5-至 10-元芳基或杂芳基，其可通过直链或支链的，任选至少单取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接且因此杂芳基含有作为环成员的 1、2 或 3 个独立选自氮、氧和硫的杂原子；

R^9 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的 C_{1-10} 脂族基团；或任选至少单取代的 5-至 10-元芳基，其可通过直链或支链的，任选至少单取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基连接；

和

R^{10} 表示直链或支链的、饱和的或不饱和的、任选至少单取代的 C_{1-10} 脂族基团。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，其中 R^1 表示

氢原子；

(杂)脂环基，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基，因此所述(杂)脂环基通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：氧代(=O)、硫代(=S)、 C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉

基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^1 表示

氢原子;

(杂)脂环基, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基, 因此所述(杂)脂环基通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}-$ 基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: 氧代($=O$)、硫代($=S$)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 和 $-S(=O)_2-CH_3$; 或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、
 咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑
 基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉
 基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪
 唑并[2,1-b]噻唑基,因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-$
 $(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团
 连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基
 取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、
 异丁基、正戊基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、
 $-O-C(CH_3)_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-S-CH(CH_3)_2$ 、 $-S-$
 $C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-$
 $CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、
 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_3-CH_3-CH_3$ 、 $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-$
 $C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-$
 NH_2 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)_2$ 、 $-$
 $NH-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-$
 $C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-CH_3$ 、 $-C(=O)-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-$
 $C(=O)-N(C_2H_5)_2$ 和 $-S(=O)_2-CH_3$,

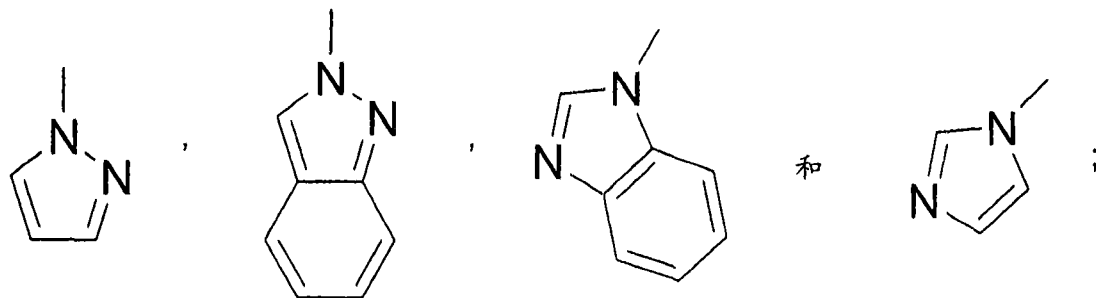
更优选 R^1 表示

氢原子;或

芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基,因此所述
 芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-$
 $(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被
 独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异
 丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-$
 $CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、
 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

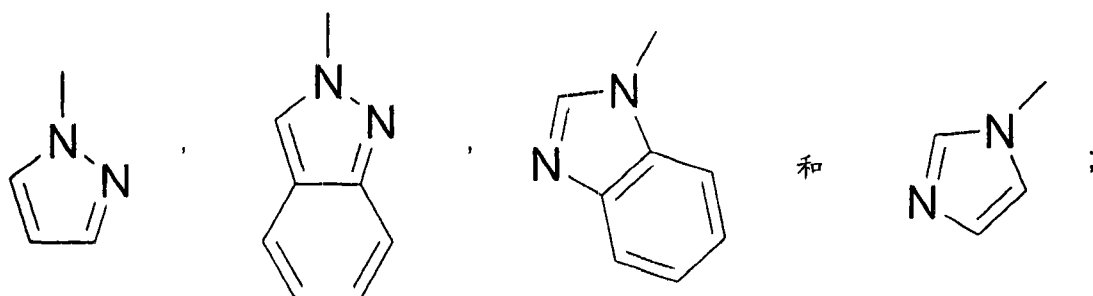
且 X 和 R^2 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-咪唑化合物, 其中 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基; 或选自以下的任选至少单取代的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}-烷基$ 、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

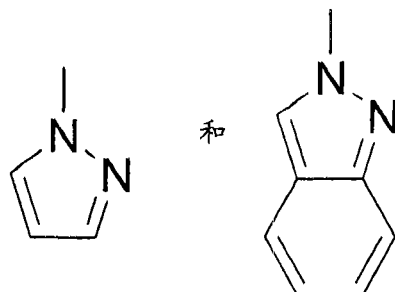
优选 R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下

的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN 和 -CF₃，

更优选 R¹ 和 R² 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN 和 -CF₃，

且 X 和 R³ 至 R¹⁰ 具有任何以上定义的含义，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，其中 R³ 表示

直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和 -SH；

优选 R³ 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

更优选 R³ 表示甲基或乙基，

且 X、R¹、R² 和 R⁴ 至 R¹⁰ 具有任何以上定义的含义，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R^4 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

优选 R^4 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

更优选 R^4 表示甲基或乙基,

且 X 、 R^1 至 R^3 和 R^5 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R^5 表示

C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ;

或芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、

苯氧基和苄基;

优选 R^5 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R^5 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

且X、 R^1 至 R^4 和 R^6 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少

两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,其中 R^6 表示

氢原子或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1,2\text{ 或 }3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^6 表示

氢原子或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ 。

更优选 R^6 表示氢原子,或

苯基,因此所述苯基可通过 $-(CH_2)$ -基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

且 X 、 R^1 至 R^5 和 R^7 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R^7 表示

直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

优选 R^7 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

更优选 R^7 表示甲基或乙基,

且 X 、 R^1 至 R^6 和 R^8 至 R^{10} 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R^8 表示

C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、

苯氧基和苄基;

优选 R^8 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R^8 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可以通过 $-(CH_2)$ -或 $-(CH_2)-(CH_2)$ -基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

且 X 、 R^1 至 R^7 , R^9 和 R^{10} 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R^9 表示

C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ;

或芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

优选 R^9 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基; 或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基;

更优选 R^9 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 、-

(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-OH 和-SH,

且 X、R¹ 至 R⁸ 和 R¹⁰ 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

还优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 R¹⁰ 表示直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: -O-C₁₋₅-烷基、-S-C₁₋₅-烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH 和-SH;

优选 R¹⁰ 表示选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

更优选 R¹⁰ 表示甲基或乙基,

且 X 和 R¹ 至 R⁹ 具有任何以上定义的含义, 任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

特别优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中 X 表示-CN、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵、-NH₂、-NR⁶-C(=O)-R⁷、-NH-S(=O)₂-R⁸ 或-NH-R⁹;

R¹ 表示

氢原子;

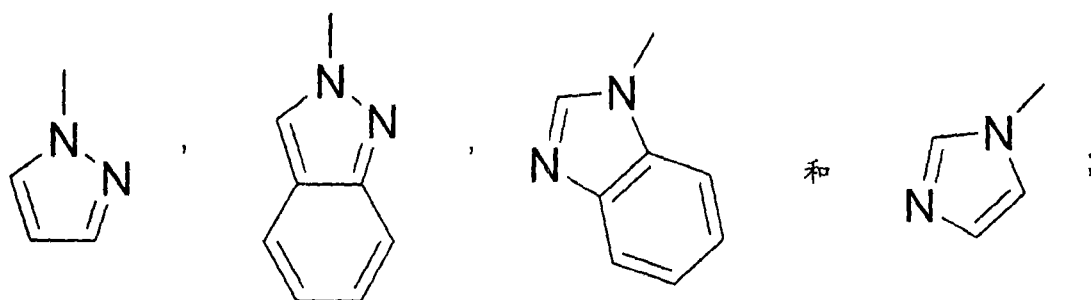
(杂)脂环基, 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、

哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基，因此所述(杂)脂环基通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：氧代($=O$)、硫代($=S$)、 C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、苯基、苯氧基和苄基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-O-$ 基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、苯基、苯氧基和苄基；

R^2 表示氢原子或 $-C(=O)-R^{10}$ 部分；

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基；或选自以下的任选至少单取代的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}-烷基)$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}-烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^3 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ；

R^4 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ；

R^5 表示

C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代： $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ；

或芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉

基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基, 因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、苯基、苯氧基和苄基;

R^6 表示

氢原子或

芳基, 选自苯基和萘基, 因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、苯基、苯氧基和苄基;

R^7 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^8 表示

C_{1-10} 烷基, 其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代: $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 SH ; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑

基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^9 表示

C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ；

或芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^{10} 表示直链或支链 C_{1-10} 烷基，其可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ，

任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例

混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还特别优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$ ；

R^1 表示

氢原子；

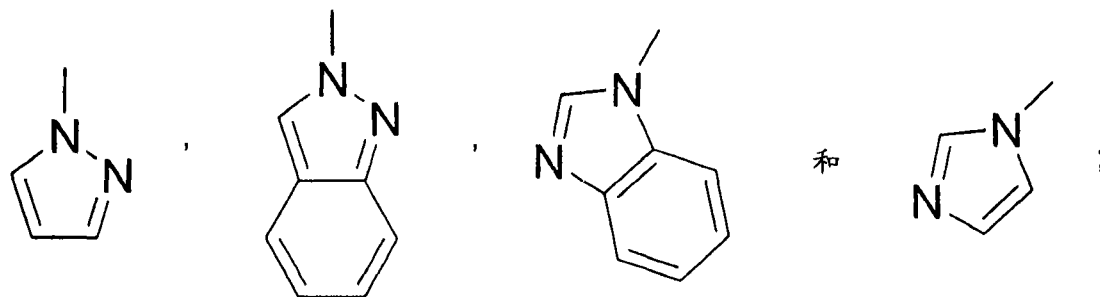
(杂)脂环基，选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、咪唑烷基、环乙亚胺基、氮杂环丁烷、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基、吡唑烷基和氮杂环庚烷基，因此所述(杂)脂环基通过 $-(\text{CH}_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：氧代($=\text{O}$)、硫代($=\text{S}$)、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3-\text{CH}_3-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3-\text{CH}_3-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ ；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-$

(CH₂)-、-(CH₂)-(CH₂)-(CH₂)-、-O-(CH₂)-(CH₂)-或-(CH₂)-(CH₂)-O-基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CH₂-CH₂-CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-O-C(CH₃)₃、-S-CH₃、-S-C₂H₅、-S-CH₂-CH₂-CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-S-C(CH₃)₃、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-O-CH(CH₃)₂、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-CH₃-CH₃-CH₃、-C(=O)-CH(CH₃)₂、-C(=O)-C(CH₃)₃、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、-OH、-SH、-NH₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-CH₂-CH₂-CH₃、-NH-CH(CH₃)₂、-NH-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NO₂、-CHO、-CF₂H、-CFH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-N(C₂H₅)₂和-S(=O)₂-CH₃，

R²表示氢原子或-C(=O)-R¹⁰部分；

优选R¹和R²与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、F、Cl、Br、I、-CN和-CF₃，

R³表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

R⁴表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

R^5 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}$ -烷基、 $-S(=O)_2$ -苯基、苯基、苯氧基和苄基；

R^6 表示

氢原子或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)$ -基团连接，且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$ ，

R^7 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；

R^8 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基或杂芳基，选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、异咪唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑

基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并噻二唑基和咪唑并[2,1-b]噻唑基，因此所述芳基或杂芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、 苯基 、 苯氧基 和 苄基 ；

R^9 表示

选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；或

芳基，选自苯基和萘基，因此所述芳基可通过 $-(CH_2)_{1, 2 \text{ 或 } 3}$ -基团连接和/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代： C_{1-5} -烷基、 $-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-S-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-5}$ -烷基、 $-O-C(=O)-C_{1-5}$ -烷基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-5}\text{-烷基})$ 、 $-C(=O)-N(C_{1-5}\text{-烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-5}\text{-烷基}$ 、 $-S(=O)_2\text{-苯基}$ 、 苯基 、 苯氧基 和 苄基 ；

R^{10} 表示选自以下的烷基：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基，

任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物。

还特别优选上文给定的通式I的取代的苯基-哌嗪化合物，其中

X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 或 $-\text{NH}-\text{R}^9$;

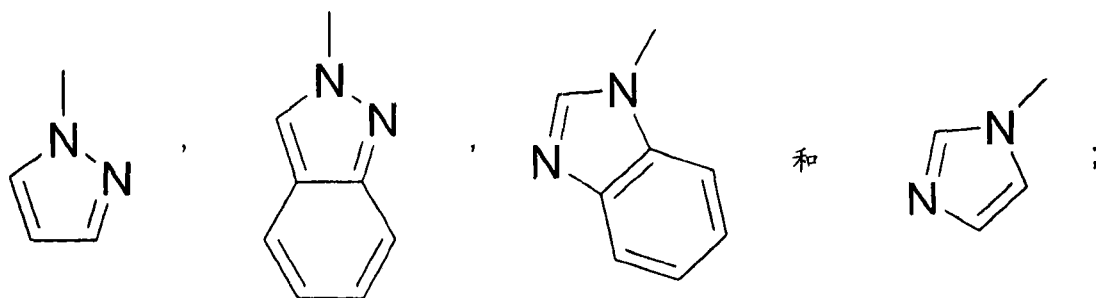
R^1 表示

氢原子; 或

芳基或杂芳基, 选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 基团连接, 且/或可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{SH}$ 。

R^2 表示氢原子或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ 部分;

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或选自以下的部分



因此上述这些环状部分各自可以是未取代的或被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{CF}_3$ 。

R^3 表示甲基或乙基;

R^4 表示甲基或乙基;

R^5 表示

选自以下的烷基: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基或杂芳基,选自苯基、萘基、呋喃基和噻吩基,因此所述芳基或杂芳基通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^6 表示氢原子,或

苯基,因此所述苯基可通过 $-(CH_2)-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$;

R^7 表示甲基或乙基;

R^8 表示

选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;或

芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可以通过 $-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(CH_3)_3$ 、F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 和 $-SH$,

R^9 表示

选自以下的烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;

或芳基,选自苯基和萘基,因此所述芳基可通过 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-$ 基团连接,且/或可以是未取代的或被独立选自以下的1、2或3个取代基取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{-O-CH(CH}_3)_2$ 、 $\text{-O-C(CH}_3)_3$ 、F、Cl、Br、 -CN 、 -CF_3 、 -OCF_3 、 -OH 和 -SH ;

R^{10} 表示甲基或乙基,

任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

更特别优选上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物, 其中

X 表示 -CN 、 -C(=O)-OH 、 -C(=O)-OR^4 、 -O-R^5 、 -NH_2 、 -NR^6 、 C(=O)-R^7 、 $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-R}^8$ 或 -NH-R^9 ;

R^1 表示

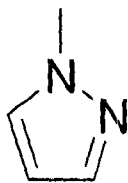
氢原子; 或

未取代的芳基或杂芳基, 选自苯基、呋喃基和噻吩基, 因此所述芳基或杂芳基通过 $\text{-(CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)-(CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)-(CH}_2\text{)-(CH}_2\text{)-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2\text{)-(CH}_2\text{)-}$ 或 $\text{-(CH}_2\text{)-(CH}_2\text{)-O-}$ 基团连接,

R^2 表示氢原子或 -C(=O)-R^{10} 部分;

或

R^1 和 R^2 与桥氮原子一起形成硝基或下式的环状部分:



因此所述环状部分可以被独立选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;

R^3 表示甲基或乙基;

R^4 表示甲基或乙基;

R^5 表示甲基、乙基; 或未取代的苯基, 其可通过 $\text{-(CH}_2\text{)-}$ 基团连接;

R^6 表示氢原子或未取代的苄基;

R^7 表示甲基或乙基;

R^8 表示甲基或乙基; 或未取代的苯基;

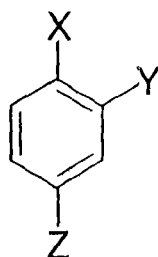
R^9 表示未取代的苄基;

和

R^{10} 表示甲基或乙基,

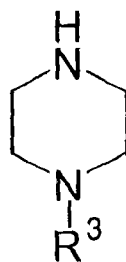
任选其立体异构体之一的形式, 优选对映体或非对映体, 外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式, 或其生理学上可接受的盐, 或其对应的溶剂合物。

在另一方面, 本发明涉及制备上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物的方法, 其中至少一种通式 II 的取代的苯化合物,



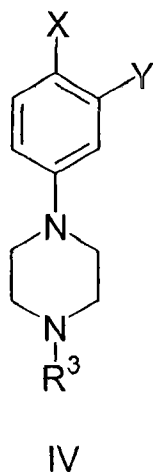
II

其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$, R^4 和 R^5 具有上文给出的任何意义, Y 表示氯原子, 和 Z 表示溴或碘原子; 与至少一种通式 III 的哌嗪化合物反应,

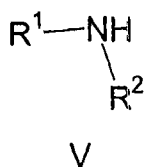


III

其中 R^3 具有上文给出的任何意义, 所述反应在以下条件下进行: 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一种选自四氢呋喃、甲苯或二氧六环的有机溶剂中, 优选在至少一种催化剂的存在下, 更优选在至少一种钯源的存在下, 甚至更优选在至少一种选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (其中 OAc 为乙酸根) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (其中 dppf 为 1,1-二(二苯基膦基)-二茂铁) 的钯源和/或至少一种辅助剂的存在下, 优选在至少一种选自 1,1-双(二苯基膦基)-二茂铁和 2,2'-双(二苯基膦基)-1'1'-联萘(BINAP)的辅助剂存在下, 任选其对映体或外消旋体的形式, 和/或至少一种碱, 优选至少一种选自叔戊醇钠和 Cs_2CO_3 的碱的存在下, 得到通式 IV 的化合物,

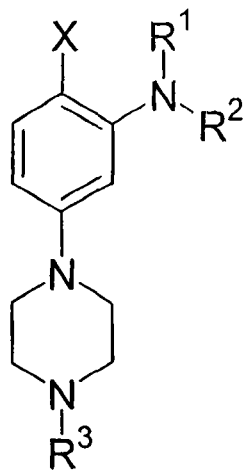


其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$, R^3 、 R^4 和 R^5 具有上文给出的任何意义和 Y 表示氯原子; 其任选被纯化和/或分离, 以及使通式 IV 的化合物与至少一种通式 V 的化合物反应,



其中 R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团, 该反应在以下条件下进行: 在合

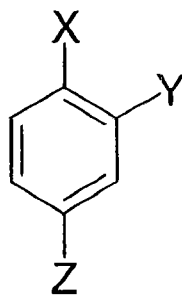
适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一种选自甲苯、二氧六环和二甲氧基乙烷的有机溶剂中, 优选在至少一种催化剂的存在下, 更优选在至少一种钯源的存在下, 甚至更优选在至少一种选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (其中 OAc 为乙酸根) 和 Pd_2dba_3 (其中 dba 为二亚苺基丙酮) 的钯源和/或至少一种辅助剂的存在下, 优选至少一种选自 $(\text{biph})\text{P}(\text{tBu})_2$ (其中 biph 为联苯基和 tBu 为叔丁基) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(xantphos) 的辅助剂存在下, 和/或至少一种碱, 优选至少一种选自 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 和叔戊醇钠的碱存在下, 得到通式 VI 化合物,



VI

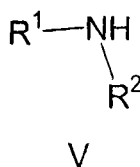
其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$, R^1 、 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 和 R^3 、 R^4 和 R^5 具有上文给出的任何意义, 所述通式 VI 化合物任选被纯化和/或分离,

或使至少一种通式 IIa 的取代的苯化合物,

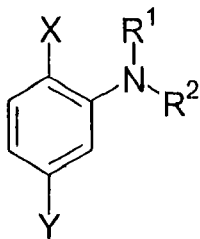


IIa

其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$ ， R^4 和 R^5 具有上文给出的任何意义，Z 表示氯原子，Y 表示溴或碘原子，与至少一种通式 V 的化合物反应，

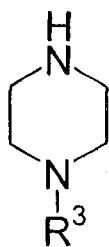


其中 R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团，优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团，所述反应在以下条件下进行：在合适的反应介质中，优选在至少一种有机溶剂中，更优选在至少一种选自甲苯、二甲氧基乙烷和二氧六环的有机溶剂中，优选在至少一种催化剂的存在下，更优选在至少一种钯和/或铜源存在下，甚至更优选在至少一种选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (其中 OAc 为乙酸根)、 Pd_2dba_3 (其中 dba 为二亚苺基丙酮) 和碘化铜(I) 的钯和/或铜源存在下，和/或至少一种辅助剂，优选至少一种选自 4,5-双(二苺基磷基)-9,9-二甲基咕吨 (Xantphos)、1,1-双(二苺基磷基)-二茂铁和 $\text{P}(\text{tBu})_3$ (其中 tBu 为叔丁基) 的辅助剂存在下，和/或至少一种碱，优选至少一种选自 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 和反式-1,2-二氨基-甲基环己烷的碱存在下，得到通式 VII 化合物，



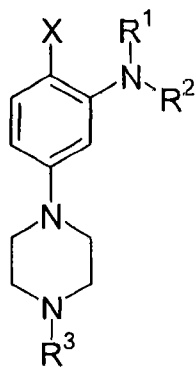
VII

其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{R}^5$ 或 $-\text{NO}_2$, R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团, R^4 和 R^5 具有上文给出的任何意义, 和 Y 表示氯原子; 所述通式化合物任选被纯化和/或分离, 和使通式 VII 化合物与至少一种通式 III 的化合物反应,



III

其中 R^3 具有上文给出的任何意义, 所述反应在以下条件下进行: 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一种选自四氢呋喃、甲苯或二氧六环的有机溶剂中, 优选在至少一种催化剂的存在下, 更优选在至少一种钯源的存在下, 甚至更优选在选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (其中 OAc 为乙酸根) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (其中 dppf 为 1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁) 的至少一种钯源存在下和/或至少一种辅助剂, 优选至少一种选自 1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁和 2,2'-双(二苯基膦基)-1'1'-联萘(BINAP)的辅助剂存在下, 任选其对映体或外消旋体的形式, 和/或至少一种碱, 优选至少一种选自叔戊醇钠和 Cs_2CO_3 的碱存在下, 得到通式 VI 化合物,

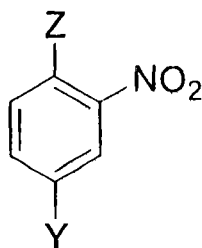


VI

其中 X 表示-CN、-C(=O)-OR⁴、-O-R⁵ 或-NO₂, R¹ 和 R² 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团, 优选-C(=O)-O-C(CH₃)₃ 基团, 和 R³、R⁴ 和 R⁵ 具有上文给出的任何意义, 且所述通式 VI 化合物任选被纯化和/或分离,

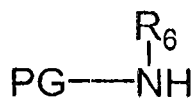
或

使至少一种通式 VIII 的取代的苯化合物,



VIII

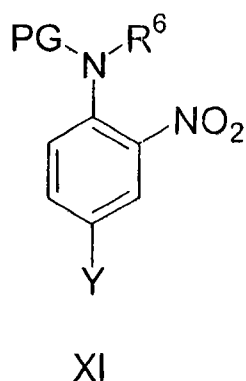
其中 Z 表示溴或碘和 Y 表示氯, 与至少一种通式 IX 的化合物反应,



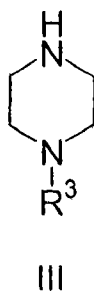
IX

其中 R⁶ 具有上文给出的任何意义和 PG 表示保护基团, 优选-C(=O)-O-C(CH₃)₃ 基团, 所述反应在以下条件下进行: 在合适的反应

介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一种选自甲苯和二氧六环的有机溶剂中, 优选在至少一种催化剂的存在下, 更优选在至少一种钯和/或铜源存在下, 甚至更优选在至少一种选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (其中 OAc 为乙酸根)/ Pd_2dba_3 (其中 dba 为二亚苄基丙酮) 和碘化铜(I) 的钯和/或铜源存在下, 和/或至少一种辅助剂, 优选至少一种选自 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)、1,1-双(二苯基膦基)-二茂铁和 $\text{P}(\text{tBu})_3$ (其中 tBu 为叔丁基) 的辅助剂存在下, 和/或至少一种碱, 优选至少一种选自 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 和反式-1,2-二氨基-甲基环己烷的碱存在下, 得到通式 XI 的化合物,

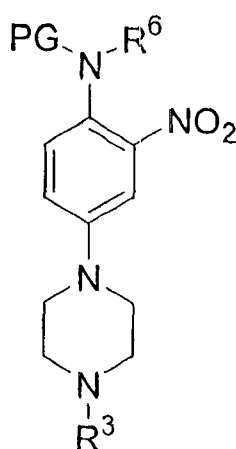


其中 R^6 具有上文给出的任何意义, PG 表示保护基团, 优选 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团和 Y 表示氯; 其任选被纯化和/或分离, 并使通式 XI 的化合物与至少一种通式 III 的化合物反应,



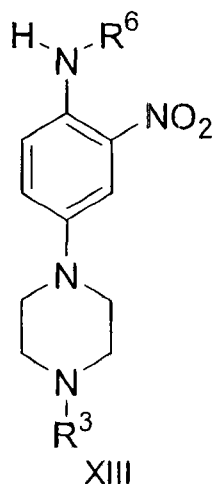
其中 R^3 具有上文给出的任何意义, 所述反应在以下条件下进行: 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一

种选自四氢呋喃、甲苯或二氧六环的有机溶剂中,优选在至少一种催化剂的存在下,更优选在至少一种钯源的存在下,甚至更优选在至少一种选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (其中 OAc 为乙酸根)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (其中 dppf 为 1,1-二(二苯基膦基)-二茂铁)的钯源存在下和/或至少一种辅助剂,优选至少一种选自 1,1-双(二苯基膦基)-二茂铁和 2,2'-双(二苯基膦基)-1'1'-联萘(BINAP)的辅助剂存在下,任选其对映体或外消旋体的形式,和/或至少一种碱,优选至少一种选自叔戊醇钠和 Cs_2CO_3 的碱存在下,得到通式 XII 的化合物,

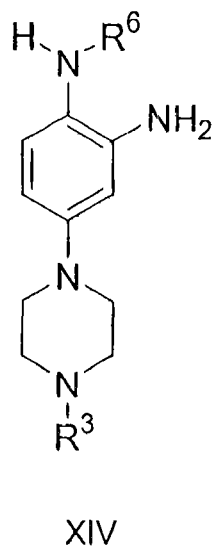


XII

其中 R^3 和 R^6 具有上文给出的任何意义和 PG 表示保护基团,优选- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 基团,其任选被纯化和/或分离,并使通式 XII 的化合物与至少一种酸在合适的反应介质中反应,得到通式 XIII 的化合物,



其中 R^3 和 R^6 具有上文给出的任何意义, 其任选被纯化和/或分离, 和使通式化合物与氢在以下条件下反应: 在至少一种催化剂的存在下, 优选在至少一种钨源存在下, 更优选在钨钨碳存在下, 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在选自二氧六环、四氢呋喃和乙醚的有机溶剂中, 得到通式 XIV 的化合物,



其中 R^3 和 R^6 具有上文给出的任何意义, 其任选被纯化和/或分离, 和使通式 XIV 的化合物与至少一种通式 $R^7-C(=O)-O-C(=O)-R^7$ 的化合物, 其中 R^7 具有以上给出的任何含义, 和/或至少一种通式 $R^{10}-C(=O)-O-C(=O)-R^{10}$ 的化合物反应, 其中 R^{10} 具有上文给出的任何意

义, 所述反应在以下条件下进行: 任选在至少一种碱的存在下, 优选在至少一种有机碱的存在下, 更优选在至少一种选自吡啶、三乙胺和二异丙基乙胺的有机碱的存在下, 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一种选自二氧六环、四氢呋喃和乙醚的有机溶剂中, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ -部分和 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{10} 具有上文给出的任何意义, 其任选被纯化和/或分离,

和/或使至少一种通式 VI 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 或 $-\text{O}-\text{R}^5$, R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -基团, R^3 、 R^4 和 R^5 具有上文给出的任何意义, 与至少一种酸, 优选至少一种选自硫酸、盐酸和乙酸的酸在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在至少一种选自二氧六环和四氢呋喃的有机溶剂中反应, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 或 $-\text{O}-\text{R}^5$, R^1 和 R^3 至 R^5 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢, 其任选被纯化和/或分离,

和任选使至少一种通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 或 $-\text{O}-\text{R}^5$, R^1 和 R^3 至 R^5 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢, 与氢在以下条件下反应: 在至少一种催化剂的存在下, 优选在至少一种钨源存在下, 更优选在钨碳存在下, 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有机溶剂中, 更优选在选自二氧六环、四氢呋喃和乙醚的有机溶剂中, 得到通式 I 的化合物, 其中 X 表示 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$ 或 $-\text{O}-\text{R}^5$, R^3 至 R^5 具有上文给出的任何意义和 R^1 和 R^2 各自表示氢, 和/或

使至少一种通式 VI 化合物, 其中 X 表示 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$, R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团, 优选 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -基团, R^3 和 R^4 具有上文给出的任何意义, 与至少一种碱, 优选至少一种金属氢氧化物, 更优选至少一种选自氢氧化锂和氢氧化钾的金属氢氧化物, 在合适的反应介质中, 优选在至少一种有

机溶剂和水的混合物中,更优选在至少一种选自二氧六环、乙醇和甲醇的有机溶剂和水的混合物中反应,得到通式 XV 的化合物,其中 X 表示 -C(=O)-OH , R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团,优选 $\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$ -基团, R^3 具有上文给出的任何意义,其任选被纯化和/或分离,以及使至少一种通式 XV 的化合物与至少一种酸,优选至少一种选自硫酸、盐酸和乙酸的酸,在合适的反应介质中,优选在至少一种有机溶剂中,更优选在至少一种选自二氧六环和四氢呋喃的有机溶剂中反应,得到通式 I 的化合物,其中 X 表示 -C(=O)-OH , R^1 和 R^3 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢,其任选被纯化和/或分离,

和/或

使至少一种通式 VI 化合物,其中 X 表示 -NO_2 , R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团,优选 $\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$ -基团和 R^3 具有上文给出的任何意义,与氢在至少一种催化剂的存在下,优选在至少一种钨源存在下,更优选在钨碳存在下,在合适的反应介质中,优选在至少一种有机溶剂中,更优选在选自二氧六环、四氢呋喃和乙醚的有机溶剂中反应,得到通式 XVI 的化合物,其中 X 表示 -NH_2 , R^1 和 R^2 具有上文给出的任何意义或它们中的一个表示保护基团,优选 $\text{-C(=O)-O-C(CH}_3)_3$ -基团,和 R^3 具有上文给出的任何意义,其任选被纯化和/或分离,和使至少一种通式 XVI 的化合物与至少一种酸,优选至少一种选自硫酸、盐酸和乙酸的酸,在合适的反应介质中,优选在至少一种有机溶剂中,更优选在至少一种选自二氧六环和四氢呋喃的有机溶剂中反应,得到通式 I 的化合物,其中 X 表示 -NH_2 , R^1 和 R^3 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢,其任选被纯化和/或分离,

和任选至少一种通式 I 的化合物,其中 X 表示 -NH_2 , R^1 和 R^3 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢,与至少一种通式 $\text{R}^7\text{-C(=O)-O-C(=O)-R}^7$ 的化合物和/或至少一种通式 $\text{R}^{10}\text{-C(=O)-O-C(=O)-R}^{10}$ 的化合

物反应，其中 R^7 和 R^{10} 具有上文给出的任何意义，该反应任选在至少一种碱的存在下，优选在至少一种有机碱的存在下，更优选在至少一种选自吡啶、三乙胺和二异丙基乙胺的有机碱存在下，在合适的反应介质中，优选在至少一种有机溶剂中，更优选在至少一种选自二氧六环、四氢呋喃和乙醚的有机溶剂中进行，得到通式 I 的化合物，其中 X 表示 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 和 R^1 至 R^3 具有上文给出的任何意义，其任选被纯化和/或分离，

和/或任选至少一种通式 I 的化合物，其中 X 表示 $-\text{NH}_2$ 和 R^1 和 R^3 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢，与至少一种通式 $\text{R}^8-\text{S}(=\text{O})-\text{W}$ 的化合物反应，其中 R^8 具有上文给出的任何意义和 W 表示卤原子，优选氯原子，该反应任选在至少一种碱的存在下，优选在至少一种有机碱的存在下，更优选在选自吡啶、三乙胺和二异丙基乙胺的有机碱存在下，在合适的反应介质中，优选在至少一种有机溶剂中，更优选在至少一种选自二氧六环、四氢呋喃和乙醚的有机溶剂中进行，得到通式 I 的化合物，其中 X 表示 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^8$ 和 R^1 、 R^3 和 R^8 具有上文给出的任何意义和 R^2 表示氢，其任选被纯化和/或分离。

合适的反应介质包括有机溶剂，例如二烷基醚，优选乙醚和二甲氧基乙烷，或环醚(cyclic ether)，优选四氢呋喃或二氧六环；或卤代烃，优选二氯甲烷或氯仿；醇，优选甲醇或乙醇；质子惰性溶剂，优选乙腈、吡啶、甲苯或二甲基甲酰胺，或任何其它合适的反应介质。当然，也可使用至少两类溶剂或同一类型溶剂中的至少两种溶剂的混合物。

如果上述反应在烘箱干燥的小瓶中进行，催化剂、辅助剂、碱和通式 II、IIa、IV、VII、VIII 或 XI 的化合物按各自的情况加入，随后将小瓶抽空并用氩气吹洗。加入有机溶剂和通式 III、V 和 IX 的化合物，该反应在密封的小瓶中，在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 之间的温度，优选在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ (在四氢呋喃或甲苯作为有机溶剂时)和在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ (在二甲氧基乙烷和二氧六环作为有机溶剂时)进行。

用于进行通式 II、IIa、IV、VII、VIII 或 XI 的化合物和通式 III、V 和 IX 的化合物之间的反应的合适反应条件在参考文献 J.F. Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7217-7218; S.L. Buchwald et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157; S.L. Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043-6048; S. L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7241-7424 和 S.L. Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11684-11688 中有描述。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成本公开一部分。

通式 I、IV、VI、VII、XI、XII、XIII、XIV、XV 和 XVI 化合物可以通过蒸发反应介质, 加入水和调节 pH 值而分离得到固体形式的化合物, 其可通过过滤, 或通过用与水不溶混的溶剂如氯仿提取以及通过层析纯化或从合适的溶剂中重结晶而分离。

优选地, 通式 I、IV、VI、VII、XI、XII、XIII、XIV、XV 和 XVI 化合物可以通过过滤反应混合物, 随后经 TLC 板分离反应混合物而获得。或者, 通式 I、IV、VI、VII、XI、XII、XIII、XIV、XV 和 XVI 化合物 可以通过加入水和甲醇至反应混合物中, 蒸发反应混合物来分离, 残留物经制备 HPLC 纯化。

通式 II、IIa、VIII 和 IX 化合物为可市售获得的或可以根据本领域熟知的方法制备, 例如, 与 A. McKillop 等, Tetrahedron 1987, 43, 1753 的文献目录中描述的方法类似的方法。上文引用的文献内容的各个部分通过引用结合到本文中并形成本公开的一部分。

在上述某些合成反应期间或在制备通式 II、IIa、VIII 和 IX 化合物时, 保护敏感的或反应性基团可能是必要的和/或需要的。这可通过使用常规的保护基团如在 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts 和 Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991 中描述的那些保护基团进行。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成本公开的一部分。在方便的时候通过本领域技术人员熟

知的方法可除去保护基团。

如果通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物以立体异构体,特别是对映体或非对映体的混合物的形式获得,所述混合物可以通过本领域技术人员已知的标准方法分离,例如层析法或用手性试剂结晶。

通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物及其在各种情况下的立体异构体可根据本领域技术人员熟知的方法,以其相应的盐的形式获得,例如通过使所述化合物与至少一种无机和/或有机酸,优选在合适的反应介质中反应。合适的反应介质包括,例如,任何上述给出的介质。

术语“盐”应理解为指任何这样形式的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,其中它们呈现离子形式或是带电的且与相反离子(阳离子或阴离子)偶合或者在溶液中。由此还应该理解活性化合物与其它分子和离子的复合物,特别是通过离子相互作用络合的络合物。

术语“药学上可接受的盐”在本发明的上下文中尤其应理解为,或者与生理学上可耐受的酸形成的(如上所述的)盐,即特殊的活性化合物与生理学上可耐受的无机或有机酸所成的盐 - 尤其是在用于人和/或哺乳动物时 - 或者与至少一种,优选为生理学上可耐受的无机阳离子所成的盐 - 尤其是在用于人和/或哺乳动物时。具体酸的生理学上可耐受的盐的实例为以下酸的盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、氢溴化物、一氢溴化物、一氢氯化物或氢氯化物、甲碘化物、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、马尿酸、苦味酸和/或天门冬氨酸。具体碱的生理学上可耐受的盐的实例为碱金属和碱土金属盐以及与 NH_4 所成的盐。

通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物或在各种情况下的相应的立体异构体的溶剂合物,优选水合物,也可通过本领域技术人员已知的标准方法获得。

根据本发明的术语“溶剂化物”应理解为指任何形式的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，其中它们通过非共价键使其连接于另一个分子(最适合为极性溶剂)，尤其包括水合物和醇化物，例如甲醇化物

本发明的还一方面涉及药物，它包含至少一种上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物，和任选至少一种药学上可接受的辅助剂。

所述药物特别适合于 5-HT₆-受体的调节，因而用于预防和/或治疗至少部分通过 5-HT₆-受体介导的病症或疾病。

优选所述药物适合于预防和/或治疗与食物摄取有关的病症或疾病，优选调节食欲，维持、增加或减少体重，预防和/或治疗肥胖、食欲过盛、食欲缺乏、恶病质、II 性糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)，优选由肥胖引起的 II 性糖尿病；预防和/或治疗中风；偏头痛；头部创伤；癫痫症；过敏性结肠综合征；肠易激惹综合征；中枢神经系统疾病；焦虑；恐慌发作；抑郁；双相性情感障碍；强迫性障碍；认知障碍；与精神病有关的认知功能障碍；记忆障碍；老年性痴呆；心境障碍；睡眠障碍；精神病；神经变性性疾病，优选选自阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病和多发性硬化；精神分裂症；慢性间歇性低氧症；惊厥；或过度反应症(ADHD，注意力不集中/过度反应症)；改善认知(认知增强)或认知记忆力(认知记忆力增强)；预防和/或治疗药物成瘾和/或脱瘾症；预防和/或治疗酒精成瘾和/或脱瘾症，预防和/或治疗尼古丁成瘾和/或脱瘾症。

更优选所述药物适合于预防和/或治疗与食物摄取有关的病症或疾病，优选调节食欲，维持、增加或减少体重，预防和/或治疗肥胖、食欲过盛、食欲缺乏、恶病质或 II 性糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)，优选由肥胖引起的 II 性糖尿病。

更优选所述药物适合改善认知(认知增强)或认知记忆力(认知记忆力增强)。

最优选地,所述药物适合于预防和/或治疗肥胖和/或与其有关的病症或疾病。

在另一个方面,本发明涉及至少一种上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物,在制备适用于 5-HT₆-受体调节,优选用于预防和/或治疗至少部分通过 5-HT₆-受体介导的病症或疾病的药物中的用途。

在另一个方面,本发明涉及至少一种上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物,在制备药物中的用途,所述药物用于预防和/或治疗与食物摄取有关的病症或疾病,优选调节食欲;维持、增加或减少体重;或预防和/或治疗肥胖、食欲过盛、食欲缺乏、恶病质或 II 性糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病),更优选预防和/或治疗肥胖。

至少一种上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物,任选其立体异构体之一的形式,优选对映体或非对映体,外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式,或其生理学上可接受的盐,或其对应的溶剂合物,在制备药物中的用途,所述药物用于预防和/或治疗中风;偏头痛;头部创伤;癫痫症;过敏性结肠综合征;肠易激惹综合征;中枢神经系统疾病;焦虑;恐慌发作;抑郁;双相性情感障碍;强迫性障碍;认知障碍;与精神病有关的认知功能障碍;记忆障碍;老年性痴呆;心境障碍;睡眠障碍;精神病;神经变性性疾病,优选选自阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、杭廷顿氏舞蹈病和多发性硬化;精神分裂症;慢性间

歇性低氧症；惊厥；或过度反应症(ADHD，注意力不集中/过度反应症)也是优选的。

至少一种上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物，在制备药物中的用途，所述药物也优选用于改善认知(认知增强)和/或改善认知记忆力(认知记忆力增强)。

至少一种上文给定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物，在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗药物成瘾和/或脱瘾症，优选预防和/或治疗与一种或多种选自苯并二氮杂草、天然的、半合成或合成的阿片类如可卡因的药物有关的成瘾和/或脱瘾症，也优选预防和/或治疗酒精和/或尼古丁成瘾和/或脱瘾症。

更优选的是至少一种上文限定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物，在制备药物中的用途，所述药物用于维持、增加或减少体重，预防和/或治疗肥胖、食欲过盛、食欲缺乏、恶病质或 II 性糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)，优选由肥胖引起的 II 性糖尿病。

还更优选的是至少一种上文限定的通式 I 的取代的苯基-哌嗪化合物，任选其立体异构体之一的形式，优选对映体或非对映体，外消旋体或其至少两种立体异构体(优选对映体和/或非对映体)以任何比例混合的混合物形式，或其生理学上可接受的盐，或其对应的溶剂合物，在制备用于改善认知(认知增强)和/或改善认知记忆力(认知记

记忆力增强)的药物中的用途。

根据本发明的任何药物可以是适合应用于人和/或动物,优选人包括婴儿、儿童和成人的任何形式。可通过本领域技术人员已知的标准方法例如来自以下所列文献内容描述的方法制备药物:“Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms”,第二版, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, 第二版, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); “Modern Pharmaceutics”, Fourth Edition, Banker G.S.和 Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 y “The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”, Lachman L., Lieberman H 和 Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986)。这些文献的各自描述通过引用结合到本文中并形成本公开的一部分。药物的组成可根据给药途径而变化。

本发明的药物可以例如与常规可注射液体载体,例如水或合适的醇组合经胃肠外给予。用于注射的常规药用赋形剂,例如稳定剂、增溶剂和缓冲剂,可以被包括在这样的可注射组合物中。这些药物可以例如经肌内、腹膜内或静脉内注射给予。

根据本发明的药物可配制为固体或液体形式的口服组合物,它含有一种或多种生理学上相容的载体或赋形剂。这些组合物可含有常规组分例如粘合剂、填充剂、润滑剂和可接受的润湿剂。组合物可采用任何便利的形式,例如片剂、丸剂、颗粒剂、胶囊剂、锭剂、水性或油性溶液、悬浮液、乳剂,或适合在使用前用水或其它合适液体介质重新构成的干粉形式,以便立即或延迟释放。多颗粒形式(multiparticulate forms),例如小丸或细粒,可以例如被填充到胶囊中,压制成片剂或悬浮于合适的液体中。

合适的控释制剂,制备它们的原料和方法可从现有技术获知,例如可从以下所列文献的内容获知:“Modified-Release Drug Delivery Technology”, Rathbone, M.J. Hadgraft, J.和 Roberts, M.S. (Eds.), Marcel

Dekker, Inc., New York (2002); “Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology”, Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); “Controlled Drug Delivery”, Vol, I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K 和 Yoshikawa, H., “Oral Drug Delivery”, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., “Oral drug delivery, small intestine and colon”, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728。这些文献的各自描述通过引用结合到本文中并形成本公开的一部分。

根据本发明的药物也可包含肠溶衣, 这样它们的溶解依赖于 pH-值。由于所述包衣的药物可不溶解地通过胃, 因此苯基-哌嗪化合物在肠道中释出。优选肠溶衣在 5-7.5 的 pH 值时为可溶的。用于制备的合适的原料和方法可从现有技术获知。

典型地, 根据本发明的药物可含有 1-60 %重量的一种或多种如本文定义的取代的苯基-哌嗪化合物和 40-99 %重量的一种或多种辅料物质(添加剂)。

用于给药的液体口服形式也可含有某些添加剂例如甜味剂、矫味剂、防腐剂 and 乳化剂。用于口服给予的非水性液体组合物也可被配制为含有食用油。此类液体组合物可以以单位剂量的量方便地封装在例如明胶胶囊中。

本发明的组合物也可经局部或通过栓剂给予。

用于人和动物的日剂量可以变化, 这取决于基于各物种本身的各种因素或其它因素, 例如年龄、性别、体重或疾病的严重程度等。对于人的日剂量可优选在 1-2000 mg, 优选 1-1500 mg, 更优选 1-1000 mg 活性物质范围内, 以便在每日一或数次给药。

以下描述测定取代的苯基-哌嗪化合物的药理学活性的方法。

药理学方法:

I) 与 5-羟色胺受体 5-HT₆ 的结合

表达 5HT₆-人重组受体的 HEK-293 细胞的细胞膜由 Receptor Biology 供应。在所述膜中,受体浓度为 2.18 pmol/mg 蛋白质和蛋白质浓度为 9.17 mg/ml。实验方案按照 B. L. Roth 等 [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptor. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403]的方法进行,但有以下的稍微修改。该文献描述的各部分通过引用结合到本文中并形成成本公开的一部分。

市售的膜用结合缓冲液稀释(1:40 稀释度),该缓冲液含有: 50 mM Tris-HCl、10 mM MgCl₂、0.5 mM EDTA (pH 7.4)。使用的放射配体为 [³H]-LSD,其浓度为 2.7 nM,最终体积为 200 μ l。通过加入 100 μ l 膜悬浮液($\approx$ 22.9 μ g 膜蛋白)开始温育,并在 37 $^{\circ}$ C 的温度下持续 60 分钟。通过由 Schleicher & Schuell GF 3362 制备的玻璃纤维过滤器在 Brandel Cell Harvester 中快速过滤来终止温育,该过滤器用 0.5 % 聚乙烯亚胺溶液进行预处理。用 3 毫升缓冲液 Tris-HCl 50 mM pH 7.4 洗涤滤膜 3 次。将滤膜转移至烧瓶中,将 5 ml Ecoscint H 液体闪烁合剂加入到各烧瓶中。使烧瓶达到平衡数小时,然后用 Wallac Winspectral 1414 闪烁计数器计数。在 100 μ M 5-羟色胺的存在下测定非特异性结合。该试验重复 3 次进行。采用在 Munson 和 Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220 中描述的 EBDA/LIGAND 程序,通过非线性回归分析计算抑制常数(K_i , nM),其各部分通过引用结合到本文中并形成成本公开的一部分。

II.) 食物摄取 测量(行为模式):

使用得自 Harlan, S.A 的雄性 W 大鼠(200-270 g)。使动物适应动物设施至少 5 天,然后使它们接受任何治疗。在此期间,将动物(每组 5 只)关在半透明笼中,自由提供食物和水。在开始治疗前,使动

物适应单独的关养条件至少 24 小时。

然后如下测定根据本发明的取代的苯基-哌嗪化合物对禁食大鼠的快速效应:

将大鼠在其单独的关养笼中禁食 23 小时。该段时期过后,口服或腹膜内给予大鼠包含取代的苯基-哌嗪化合物的组合物或无所述取代的苯基-哌嗪化合物的相对应的组合物(媒介物)。然后立即对留下的食物预先称重并在 1、2、4 和 6 小时后测量大鼠累积的食物摄取。

测量食物摄取的所述方法也描述于 Kask 等, *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224 and Turnbull 等, *Diabetes*, Vol. 51, August 2002 的文献出版物中。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成本公开的一部分。

以下借助于实施例说明本发明。这些说明仅通过举例的方式给出而不限制本发明的总的精神。

实施例

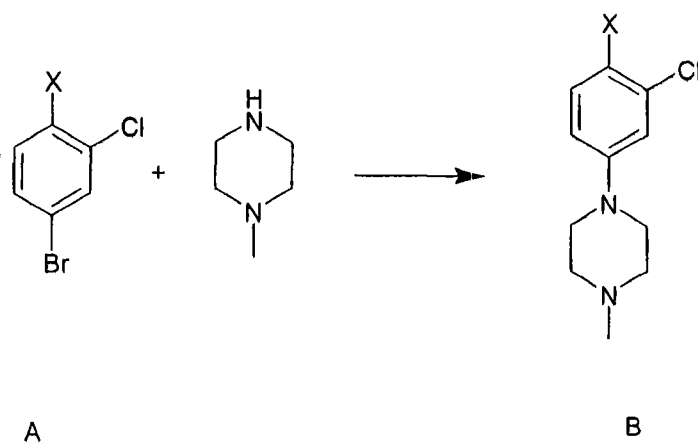
缩写

aq.	含水的
biph	联苯
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1'1'-联萘
dba	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁

EA	乙酸乙酯
eq.	当量
EtOH	乙醇
h	小时
HPLC	高效液相层析
MeOH	甲醇
OAc	乙酸根
OtPent	叔-戊醇盐
PE	石油醚
prep.	制备
PTFE	聚四氟乙烯
rac	外消旋的
rt	室温
<i>t</i> Bu	叔丁基
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析
xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨

1a. 实施例化合物 2、5、9-14 和 26 的制备

用于制备实施例化合物 2、5、9-14 和 26 的步骤 1



向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.05 当量 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、0.15 当量 Dppf 、1.0 当量芳基卤化物 A，其中 $\text{X} = -\text{O}-\text{苄基}$ 、 $-\text{O}-\text{甲基}$ 或 $-\text{CN}$ 和 1.25 当量叔戊醇钠。将该小瓶抽空并用氩气吹洗，加入 THF 和 1-甲基-哌嗪(1.1 eq.)。加入一定量的 THF 以得到 0.5 M 芳基卤化物 A 的溶液。密封小瓶并加热至 100°C 3 小时。使反应混合物溶于半-饱和的盐水并用乙酸乙酯提取 3 次。真空减少合并的有机相的体积并用 5% 盐酸的 H_2O 溶液提取。浓缩酸性水相，经制备 HPLC 分离产物。为除去在 RP18 上进行的制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物，使生成的产物溶于氯仿，用饱和 NaHCO_3 水溶液提取两次，合并的含水相用氯仿再提取，合并的有机相经 MgSO_4 干燥，真空浓缩，得到所需产物 B。

所述方法根据 J.F. Hartwig 等的文献, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7217-7218 中描述的方法进行。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成成本公开的一部分。

用于制备实施例化合物 4、6 和 7 的步骤 1:

向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.03 当量 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、0.045 *rac*-BINAP、1.4 eq Cs_2CO_3 和 1.0 当量芳基卤化物 A，其中 $\text{X} = -\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3$ 。将该小瓶抽空并用氩气吹洗，加入甲苯和 1-甲基-哌嗪(1.1 eq.)。加入一定量的甲苯以得到 0.5 M 芳基卤化物 A 的溶液。密封小瓶并加热至 100°C 19 小时。

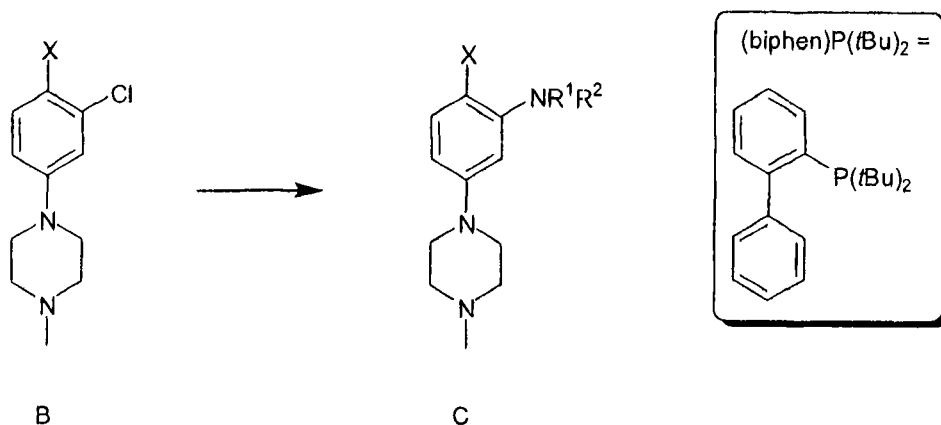
使反应混合物溶于半-饱和的盐水并用乙酸乙酯提取 3 次。合并的有机相经 MgSO_4 干燥，浓缩，经 prep HPLC (RP18) 纯化。为除去在 RP18 上进行的制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物，使生成的产物溶于氯仿，用饱和 NaHCO_3 水溶液提取两次，合并的含水相用氯仿再提取，合并的有机相经 MgSO_4 干燥，真空浓缩，得到所需产物 B。

所述方法根据 L. Buchwald 等的文献, J. Org. Chem. 2000, 65,

1144-1157 中描述的方法进行。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成成本公开的一部分。

用于制备实施例化合物 2、4-7、9-14 和 26 的步骤 2

向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.1 当量钯源[Pd]、0.2 当量 (biph)P(*t*Bu)₂、1.0 当量芳基卤化物 B，其中 X = -O-苄基、-O-甲基、-CN 或 -C(=O)-OCH₃ 和 1.4 当量碱。将该小瓶抽空并用氩气吹洗，加入各自的胺 HNR¹R² (1.3 eq.)。加入溶剂以得到浓度 1.0 M 的芳基卤化物 B。密封小瓶并加热至或者 100°C (在甲苯作为溶剂时) 或者 110°C (在 DME 作为溶剂时)，每种情况均加热 22 小时。

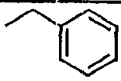
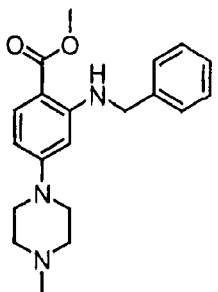
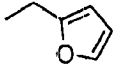
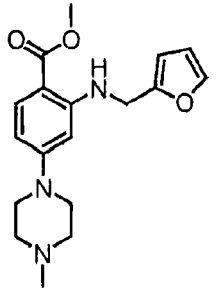
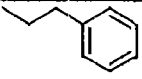
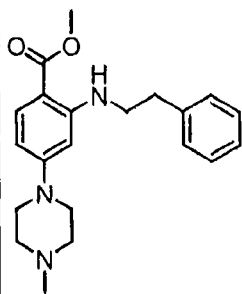
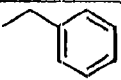
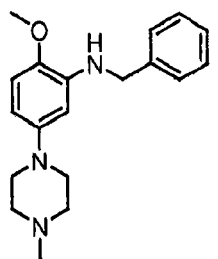


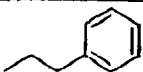
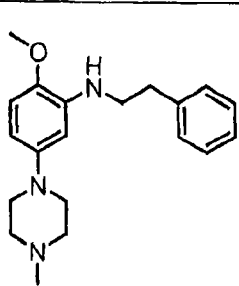
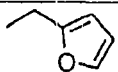
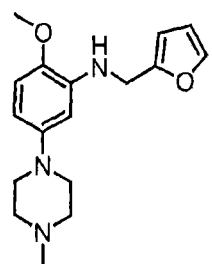
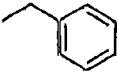
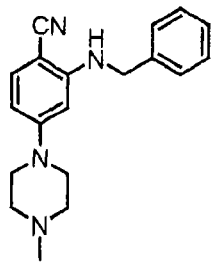
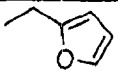
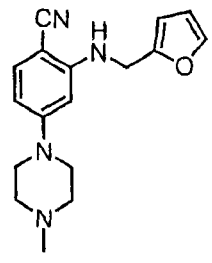
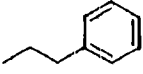
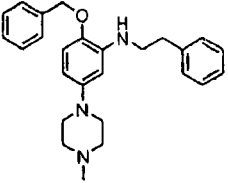
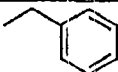
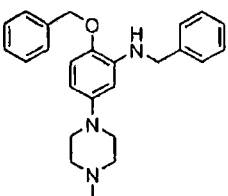
用 H₂O 和 MeOH 将反应混合物转移至烧瓶中，并使总体积减少至不足 10 ml。经 prep. HPLC 实现纯化。为除去在制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物，使生成的产物溶于氯仿，用饱和 NaHCO₃ 水溶液提取，合并的含水相用氯仿再提取，合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。如果进行任何额外的后处理，这会在表 1 中指明。

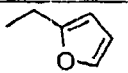
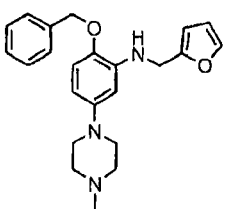
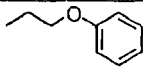
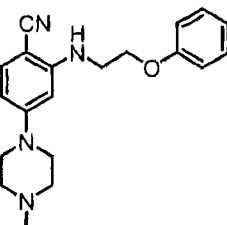
所述方法根据 S.L. Buchwald 等的参考文献, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043-6048 中描述的方法进行。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成成本公开的一部分。

不同的反应条件在下表 1 中列出。

表 1.

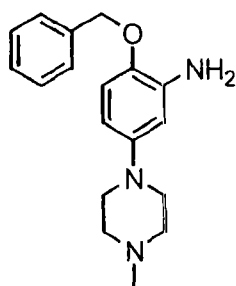
实施例	[Pd]	碱	溶剂	R ¹	R ²	产物	后处理
4	Pd ₂ dba ₃	NaOtPent	甲苯		H		prep. TLC (CH ₂ Cl ₂ / MeOH 9:1)
7	Pd ₂ dba ₃	NaOtPent	甲苯		H		
6	Pd ₂ dba ₃	NaOtPent	甲苯		H		
11	Pd ₂ dba ₃	NaOtPent	甲苯		H		prep. TLC (CH ₂ Cl ₂ / MeOH 95:5)

12	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		prep. TLC (CH_2Cl_2 / MeOH 9:1)
13	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		prep. TLC (CH_2Cl_2 / MeOH 85:15)
5	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		
2	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		
9	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		
14	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		

10	Pd_2dba_3	NaOtPent	甲苯		H		
28	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_3PO_4	DME		H		

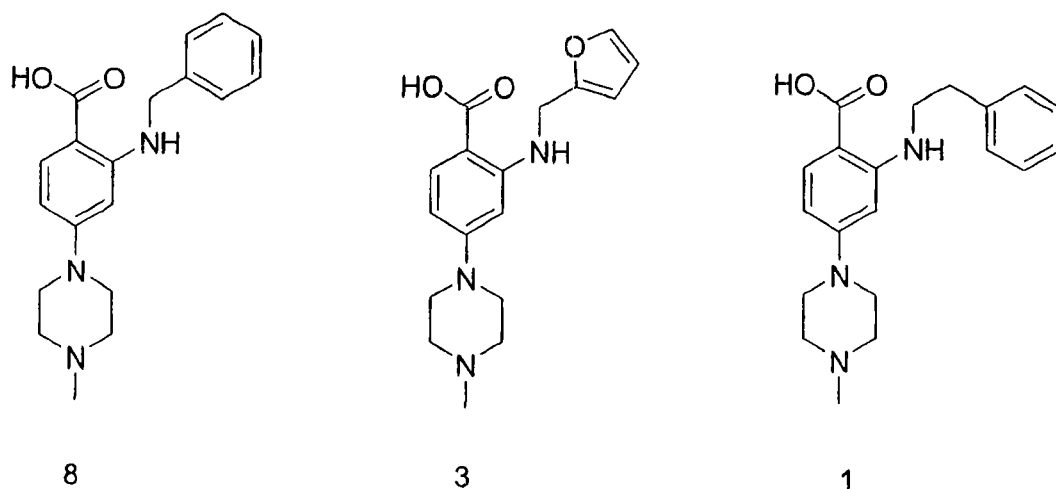
1b. 制备实施例化合物 26

使实施例化合物 14 溶于 THF, 加入 0.1 当量 5% 披钨碳, 将该混合物于室温下、氢气气氛中搅拌 16 小时, 再于 50 °C 搅拌 24 小时。通过过滤(0.45 μm PTFE-滤器)除去披钨碳。粗品物质经制备 TLC (1 mm 硅胶, 板 0.4 mmol, 溶剂 DCM/甲醇 9:1 体积/体积)预纯化。经 prep. HPLC (RP 18)最终分离产物。



26

2. 制备实施例化合物 1、3 和 8



实施例化合物 1、3 或 8 分别由苯甲酸甲酯 6、7 或 4 制备。使苯甲酸甲酯化合物(1.0 eq.)溶于二氧六环和 H_2O 的比例 50:1 的溶剂混合物中, 加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.0 eq.)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜。

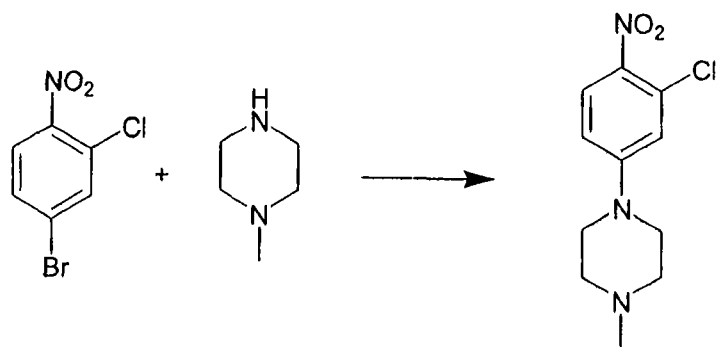
或者, 使苯甲酸甲酯化合物 4、7 或 6 (1.0 eq.) 分别溶于 EtOH 和 H_2O 的比例 10:1 的溶剂混合物中, 加入氢氧化钾(5.0 eq.)。回流下搅拌该混合物过夜。

在每种情况下, 用 5 % aq. 盐酸使反应混合物稍稍酸化至 pH 6, 真空除去溶剂, 使剩余的固体溶于 10 mL MeOH 和 H_2O 。所需产物通过使用 prep. HPLC 或从少量 MeOH 中结晶纯化。

3. 制备实施例化合物 15 和 16

3a. 制备中间体化合物 15-I

根据 A. McKillop 等的文献, Tetrahedron 1987, 43, 1753-1758 中描述的方法, 使 4-溴-2-氯-苯胺氧化, 得到起始原料 4-溴-2-氯-1-硝基-苯。

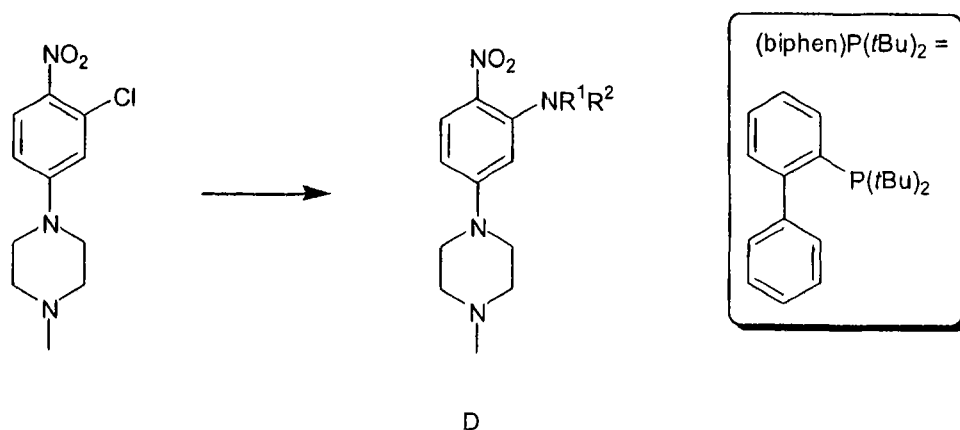


步骤 1:

向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.05 当量 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、0.15 当量 Dppf、1.0 当量 4-溴-2-氯-1-硝基-苯和 1.25 当量叔戊醇钠。将小瓶抽空并用氩气吹洗, 加入 THF 和 1-甲基-哌嗪(1.1 eq.)。加入一定量的 THF 以得到 0.5 M 的 4-溴-2-氯-1-硝基-苯溶液。密封小瓶并加热至 100°C 3 小时。

使反应混合物溶于半-饱和的盐水并用乙酸乙酯提取 3 次。真空减少合并的有机相的体积并用 5% 盐酸的 H_2O 溶液提取。浓缩酸性水相, 经制备 HPLC 分离产物。为除去在制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物, 使生成的产物溶于氯仿, 用饱和 NaHCO_3 水溶液提取两次, 合并的含水相用氯仿再提取, 合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 真空浓缩, 得到所需产物。

步骤 2:



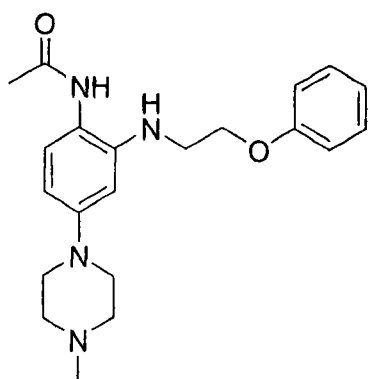
向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.1 当量钯源[Pd]、0.2 当量 (biphen)P(*t*Bu)₂、1.0 当量 1-(3-氯-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪和 1.4 当量碱。将该小瓶抽空并用氩气吹洗, 加入各种胺 HNR¹R² (1.3 eq.)。加入溶剂以得到浓度 1.0 M 的芳基卤化物 1-(3-氯-4-硝基-苯基)-4-甲基-哌嗪。密封小瓶并加热至 110°C 22 小时。

用 H₂O 和 MeOH 将反应混合物转移至烧瓶中, 将总体积减少至不足 10 ml。经 prep. HPLC 实现纯化。为除去在制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物, 使生成的产物溶于氯仿, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液提取, 合并的含水相用氯仿再提取, 合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。

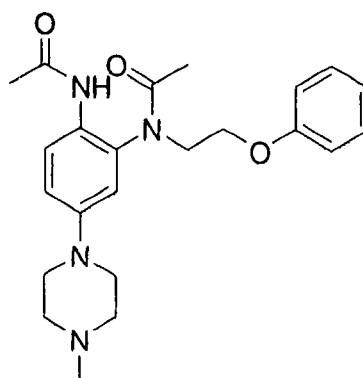
表 2.

化合物	[Pd]	碱	溶剂	R ¹	R ²	产物	后处理
15-I	Pd(OAc) ₂	K ₃ PO ₄	DME		H		prep. TLC (CH ₂ Cl ₂ / MeOH 9:1)

3b. 制备实施例化合物 15 和 16



16



15

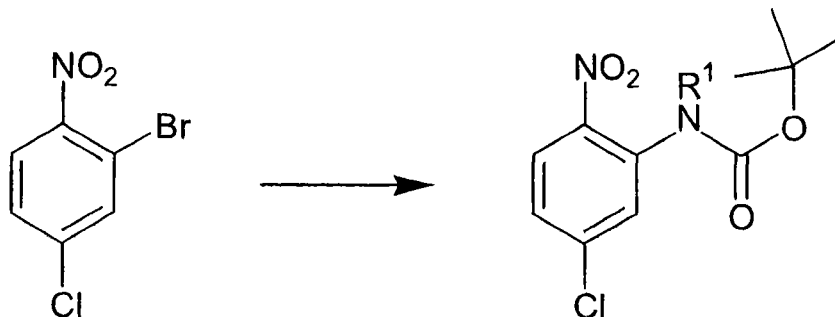
使化合物 15-I 溶于 THF, 加入 0.1 当量 5% 披钨碳, 将该混合物于室温下、氢气气氛中搅拌 5 小时。通过过滤(滤膜 0.45 μm PTFE)除去披钨碳, 将滤液直接用于下一步反应。

用 1.0 当量乙酐(acetanhydride)于室温下处理滤液 5 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液将反应混合物调节至 pH 7-8, 产物用 DCM 提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩并经制备 TLC 纯化, 得到 15 和 16 两者。

4. 制备实施例化合物 17、18、19 至 22 和 24 至 25

根据 A. McKillop 等的文献, Tetrahedron 1987, 43, 1753-1758 中描述的方法, 通过氧化 2-溴-4-氯-苯胺而获得起始原料 2-溴-4-氯-1-硝基-苯。

4a. 制备化合物 19-I 和 20-I

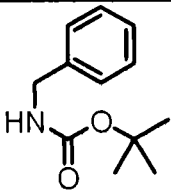
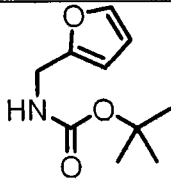


向烘箱干燥的小瓶中顺序装入钯源[Pd]、xantphos (1.5 当量对 Pd)、1.0 当量 2-溴-4-氯-1-硝基-苯、1.1 当量氨基甲酸酯 $\text{HNR}^1[\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]$ 和 1.4 当量碱。将小瓶抽空,用氩气吹洗,加入二氧六环,得到浓度 1.0 M 的 2-溴-4-氯-1-硝基-苯。密封小瓶并加热至 110°C 21 小时。

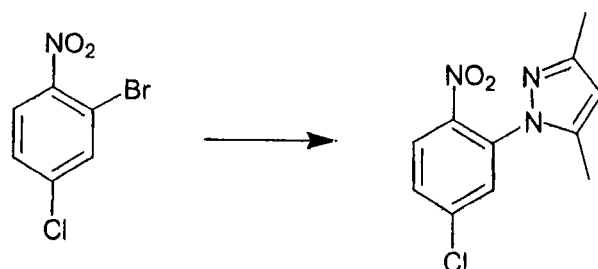
将反应混合物直接铺于硅胶上,用 Flash Master II (50 g 硅胶柱,从 100 % 石油醚至 50:50 PE/EA 的梯度)分离,得到所需产物。

所述方法根据 S.L. Buchwald 等的参考文献, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043-6048 中描述的方法进行。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成成本公开的一部分。

表 3.

化合物	[Pd] (eq.)	碱	氨基甲酸酯
20-I	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03)	Cs_2CO_3	
19-I	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03)	Cs_2CO_3	

4b. 制备化合物 18-I

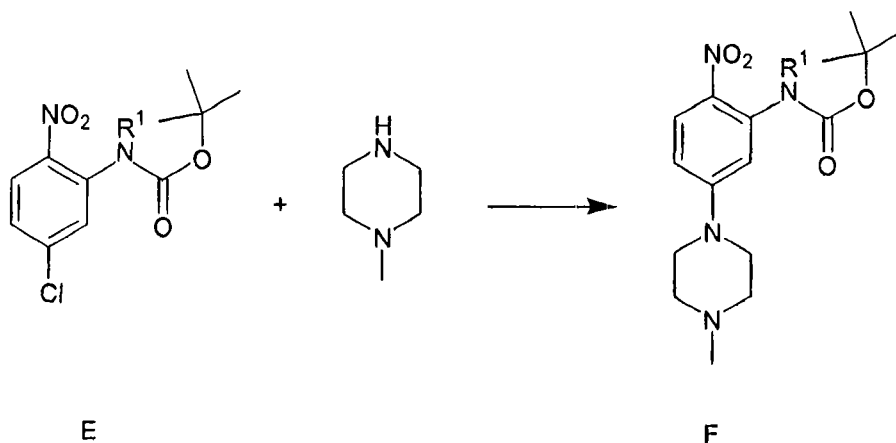


向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.1 当量 CuI、1.0 当量 2-溴-4-氯-1-硝基-苯、1.2 当量 3,5-二甲基吡唑和 2.1 当量 K_3PO_4 。将该小瓶抽空并用氩气吹洗，加入 0.3 当量反式-1,2-二氨基甲基-环己烷。加入甲苯，得到浓度 1.0 M 的 2-溴-4-氯-1-硝基-苯。密封小瓶并加热至 $110^{\circ}C$ 21 小时。

使该混合物通过用脱脂棉填塞的吸移管过滤，然后直接铺于制备 TLC 板(1 mm 硅胶板每 0.4 mmol 起始芳基卤化物)。在强烈的空气中除去反应溶剂，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EA 5:1 体积/体积)混合物实现分离。

所述方法根据 S.L. Buchwald 等的文献, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11684-11688 中描述的方法进行。这些描述的各个部分通过引用结合到本文中并形成本公开的一部分。

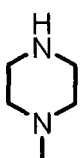
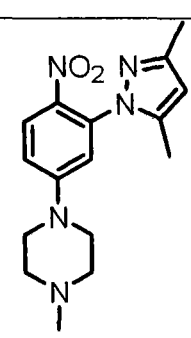
4c. 制备化合物 18-II、19-II 和 20-II

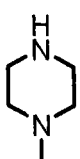
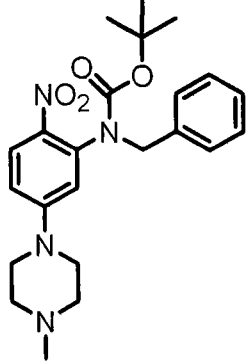
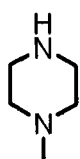
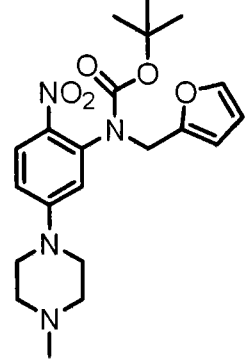


向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.1 当量钯源[Pd]、0.2 当量 (biph)P(*t*Bu)₂、1.0 当量芳基卤化物 E 和 1.4 当量碱。将该小瓶抽空并用氩气吹洗, 加入 1-甲基-哌嗪(1.3 eq.)。加入溶剂以得到浓度 1.0 M 的芳基卤化物 E。密封小瓶并加热至或者 100°C(在甲苯作为溶剂时)或者 110°C(在 DME 作为溶剂时), 每种情况均加热 22 小时。用 H₂O 和 MeOH 将反应混合物转移至烧瓶中将总体积减少至不足 10 ml。经制备 HPLC 实现纯化。为除去在制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物, 使生成的产物溶于氯仿, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液提取, 合并的含水相用氯仿再提取, 合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。

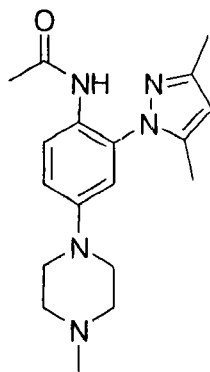
不同的反应条件列于下表 4 中。

表 4.

化合物	[Pd]	碱	溶剂	胺	产物
18-II	Pd ₂ dba ₃	NaOtPent	甲苯		

20-II	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_3PO_4	DME		
19-II	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	K_3PO_4	DME		

4d. 制备实施例化合物 18



18

使化合物 18-II 溶于 THF, 加入 0.1 当量 5% 披钨碳, 将该混合物于室温下、氢气氛围中搅拌 5 小时。通过过滤除去披钨碳, 滤液可直接用于下一步反应。

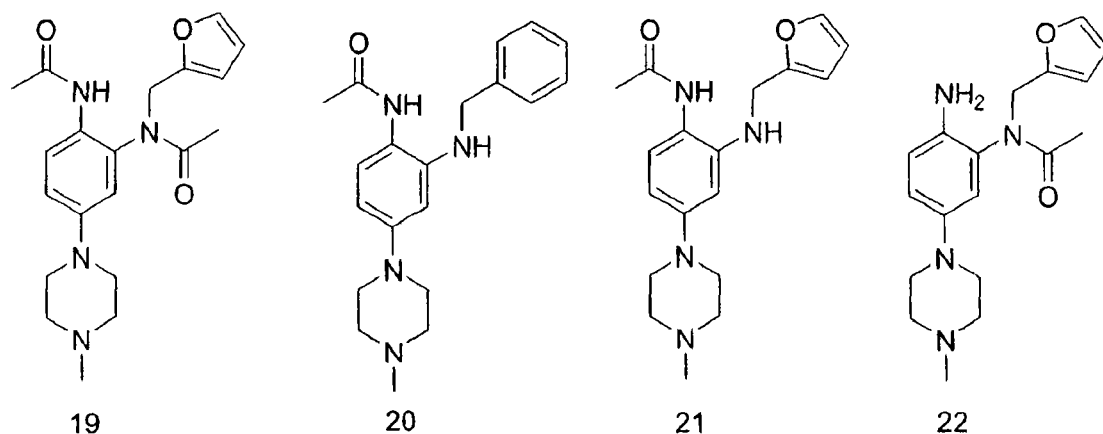
用 1.0 当量乙酐于室温下处理滤液 5 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液将反应混合物调节至 pH 7-8, 产物用 DCM 提取。有机层经 MgSO_4

干燥, 浓缩并经制备 TLC 纯化, 得到 18。

4e. 制备实施例化合物 19 至 22

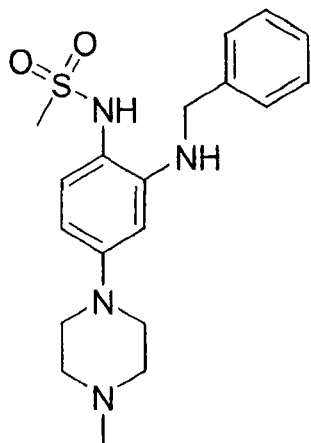
使化合物 19-II 或 20-II 溶于 THF, 加入 0.1 当量 5% 拔钨碳, 将该混合物于室温下、氢气氛中搅拌 5 小时。通过过滤除去拔钨碳, 滤液可直接用于下一步反应。用 4.0 M 盐酸在二氧六环中直接处理滤液, 于室温下搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 水溶液中和该混合物, 用乙酸乙酯提取。合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 真空除去溶剂。

使粗品物质溶于 THF, 用 1.0 当量乙酐于室温下处理 5 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液将反应混合物调节至 pH 7-8, 产物用 DCM 提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩并经制备 TLC 纯化, 得到 19 至 22。

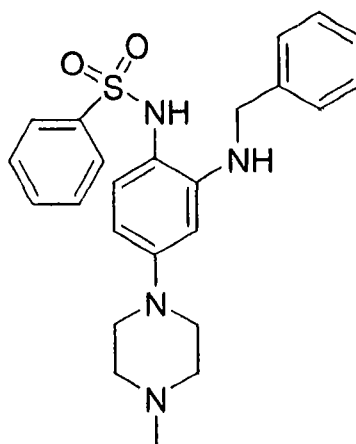


4f. 制备实施例化合物 24 和 25

如在 4e 中所述使粗品物质溶于 THF, 于室温下用 1.0 当量磺酰氯处理 5 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液将反应混合物调节至 pH 7-8, 产物用 DCM 提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩并经制备 TLC 纯化, 得到 24 或 25。



24

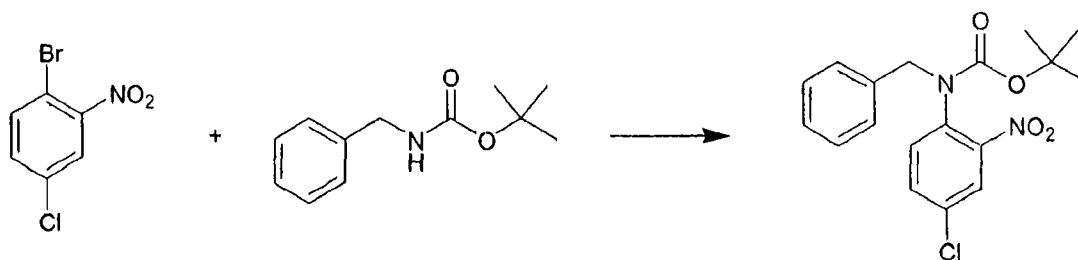


25

5. 制备实施例化合物 17、23 和 27

根据 A. McKillop 等的文献, Tetrahedron 1987, 42, 1753, 通过氧化 2-溴-5-氯-苯基胺而获得起始原料 2-溴-4-氯-1-硝基-苯。

5a. 制备化合物 17-I

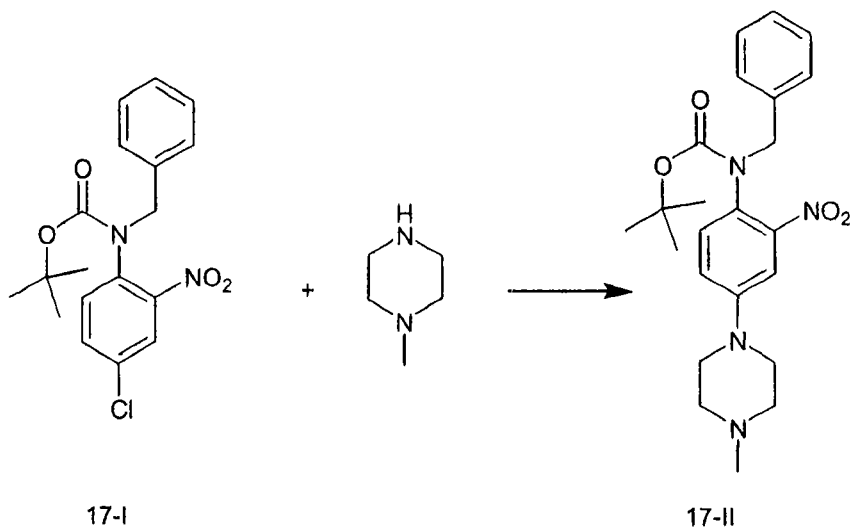


17-I

向烘箱干燥的小瓶中顺序装入钯源[Pd]、xantphos (1.5 当量 to Pd)、1.0 当量 1-溴-4-氯-2-硝基-苯、1.1 当量苄基氨基甲酸叔丁基酯和 1.4 当量碱。将小瓶抽空, 用氩气吹洗, 加入二氧六环, 得到浓度 1.0 M 的 1-溴-4-氯-2-硝基-苯。密封小瓶并加热至 110°C 21 小时。

将反应混合物直接铺于硅胶上, 用 Flash Master II 分离, 得到所需产物 17-I。

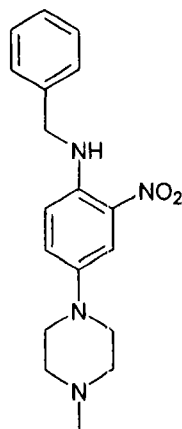
5b. 制备化合物 17-II



向烘箱干燥的小瓶中顺序装入 0.1 当量乙酸钪、0.2 当量 (biph)P(*t*Bu)₂、1.0 当量芳基卤化物 17-I 和 1.4 当量 K₃PO₄。将该小瓶抽空并用氩气吹洗，加入 1-甲基-哌嗪(1.3 eq.)。加入 DME，得到浓度 1.0 M 的芳基卤化物 17-I。密封小瓶并加热至 110°C 22 小时。用 H₂O 和 MeOH 将反应混合物转移至烧瓶中将总体积减少至不足 10 ml。经制备 HPLC 实现纯化。为除去在制备 HPLC 期间形成的任何甲酸铵衍生物，使生成的产物溶于氯仿，用饱和 NaHCO₃ 水溶液提取两次，合并的含水相用氯仿再提取，合并的有机相经 MgSO₄ 干燥。

5c. 制备实施例化合物 27

化合物 17-II 用 4.0 M 盐酸在二氧六环中直接处理，于室温下搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 水溶液中中和该混合物，用乙酸乙酯提取。合并的有机相经 MgSO_4 干燥，真空除去溶剂。经制备 TLC 纯化后获得产物。

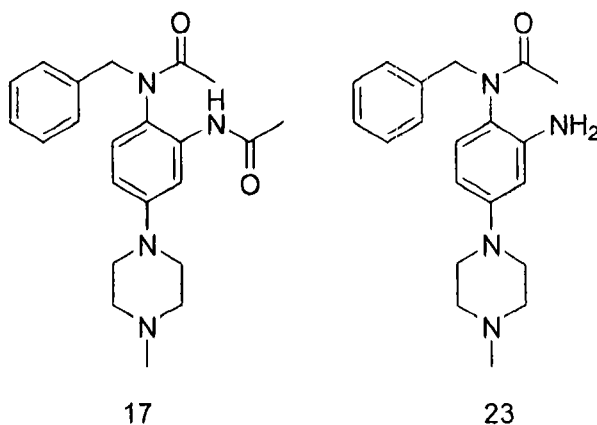


27

5d. 制备实施例化合物 17 和 23

使化合物 17-II 溶于 THF, 加入 0.1 当量 5% 披钨碳, 将该混合物于室温下、氢气氛中搅拌 5 小时。通过过滤除去披钨碳, 滤液可直接用于下一步反应。用 4.0 M 盐酸在二氧六环中直接处理滤液, 于室温下搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 水溶液中和该混合物, 用乙酸乙酯提取。合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 真空除去溶剂。

使粗品物质溶于 THF, 用 1.0 当量乙酰于室温下处理 5 小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液将反应混合物调节至 pH 7-8, 产物用 DCM 提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩并经制备 TLC 纯化, 得到 17 或 23。



17

23

化合物 1-27 通过下面的质谱鉴定(表 5)。

根据以下实施例的化合物	MS [M+1]	分子量计算值
1	340.2	339.43
2	297.2	296.37
3	316.2	315.37
4	340.2	339.4
5	307.2	306.41
6	354.2	353.46
7	330.2	329.4
8	326.2	325.41
9	402.2	401.54
10	378.2	377.48
11	312.2	311.42
12	326.2	325.45
13	302.2	301.38
14	388.2	387.52
15	411.2	410.51
16	369.2	368.47
17	381.2	380.48
18	328.2	327.42
19	371.2	370.45
20	339.2	338.45
21	329.2	328.41
22	329.2	328.41
23	339.2	338.45
24	437.2	436.57
25	375.2	374.5
26	298.2	297.39
27	327.2	326.39

药理学数据:

如上所述测定取代的苯基-哌嗪化合物与 5-HT₆ 受体的结合。

某些此类化合物的结合结果在下表中给出:

根据以下实施例 的化合物:	K _i (nM)
5	108,3
6	462
9	1284,2
10	401,8
11	409,4
23	164,0
24	60,2