



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101914088 A

(43) 申请公布日 2010.12.15

(21) 申请号 201010229681.0	<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
(22) 申请日 2004.07.23	<i>A61K 31/4545</i> (2006.01)
(30) 优先权数据	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
60/489,515 2003.07.24 US	<i>A61P 25/04</i> (2006.01)
(62) 分案原申请数据	<i>A61P 7/12</i> (2006.01)
200480021415.1 2004.07.23	<i>A61P 1/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)

(71) 申请人 尤罗塞尔蒂克股份有限公司  
地址 卢森堡卢森堡

(72) 发明人 孙群 凯特·文 周晓明

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

代理人 孔宪静

(51) Int. Cl.  
*C07D 401/04* (2006.01)

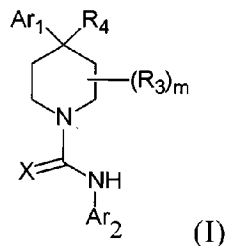
权利要求书 6 页 说明书 259 页

(54) 发明名称

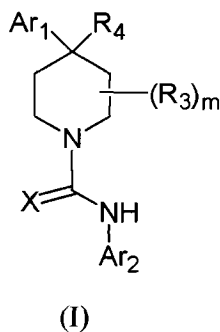
哌啶化合物和含有它们的药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了哌啶化合物;含有哌啶化合物的组合物;以及治疗或预防动物中疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾性病症、帕金森病、帕金森氏综合征、焦虑症、癫痫症、中风、癫痫发作、瘙痒症、精神病、认知障碍、记忆缺失、限制性脑功能、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁症的方法,所述方法包括向需要该治疗的动物给药有效量的哌啶化合物。在一个实施方案中,公开了具有式(I)的哌啶化合物及其可药用盐,其中 Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和 m 如说明书中所公开。

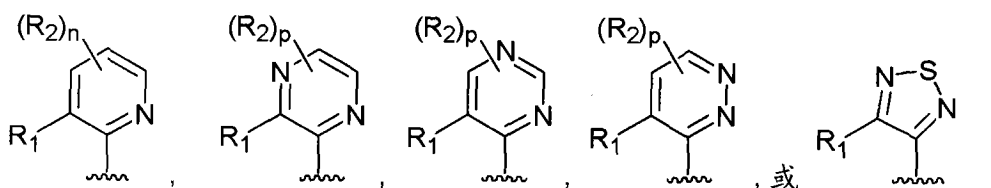


1. 式 (I) 的化合物或其可药用盐：

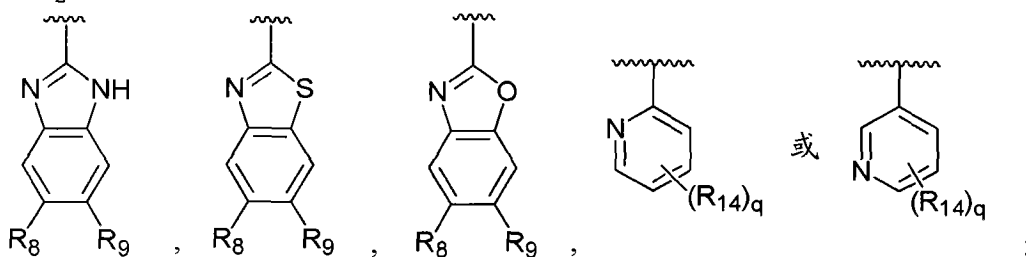


其中

Ar<sub>1</sub> 为



Ar<sub>2</sub> 为



X 为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub>；

R<sub>1</sub> 为 -H、- 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

每个 R<sub>2</sub> 独立地为：

(a) - 卤素、-OH、-CN、NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

(b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

(c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；

每个 R<sub>3</sub> 独立地为：

(a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

(b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

(c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被

一个或多个  $R_6$  基团所取代；

$R_4$  为  $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-$  卤素、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH$ (卤素) $_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)H$ 、 $-OC(O)R_{10}$ 、 $-OC(O)NHR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{13}$ 、 $-CON(R_{13})_2$ 、 $-SO_2R_{10}$  或  $NO_2$ ；

每个  $R_5$  独立地为  $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-$  卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$  或  $-OC(O)OR_7$ ；

每个  $R_6$  独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$  苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-C$ (卤素) $_3$ 、 $-CH$ (卤素) $_2$ 、 $-CH_2$ (卤素)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-$  卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$ ；

每个  $R_7$  独立地为  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$  苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-C$ (卤素) $_3$ 、 $-CH$ (卤素) $_2$  或  $CH_2$ (卤素)；

$R_8$  和  $R_9$  每个独立地为  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$  苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-CH_2C$ (卤素) $_3$ 、 $-C$ (卤素) $_3$ 、 $-CH$ (卤素) $_2$ 、 $-CH_2$ (卤素)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-$  卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$ ；

$R_{10}$  为  $-(C_1-C_4)$  烷基；

每个  $R_{13}$  独立地为：

(a)  $-H$  或  $-(C_1-C_4)$  烷基；或

(b)  $-$  苯基或  $-(3-至5-员)$  杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代；

每个  $R_{14}$  独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$  苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-CH_2C$ (卤素) $_3$ 、 $-C$ (卤素) $_3$ 、 $-CH$ (卤素) $_2$ 、 $-CH_2$ (卤素)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-$  卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$ ；

每个卤素独立地为  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$ ；

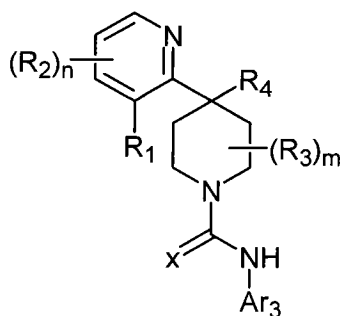
$n$  为  $0 \sim 3$  的整数；

$p$  为  $0 \sim 2$  的整数；

$q$  为  $0 \sim 4$  的整数；和

$m$  为  $0$  或  $1$ 。

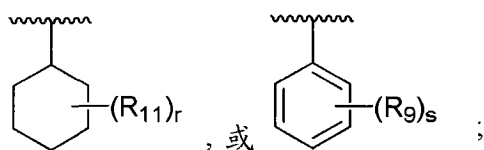
2. 式 (II) 的化合物或其可药用盐：



(II)

其中

Ar<sub>3</sub> 为



X 为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub>；

R<sub>1</sub> 为 - 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

每个 R<sub>2</sub> 独立地为：

(a) - 卤素、-OH 或 -NH<sub>2</sub>；

(b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

(c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；

每个 R<sub>3</sub> 独立地为：

(a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

(b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

(c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；

R<sub>4</sub> 为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、- 卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub>；

每个 R<sub>5</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>；

每个 R<sub>6</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>；

每个 R<sub>7</sub> 独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

每个 R<sub>9</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-CH<sub>2</sub>C( 卤素 )<sub>3</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>；

$R_{10}$  为  $-(C_1-C_4)$  烷基；

每个  $R_{11}$  独立地为  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、- 卤素、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$  或  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ ；

每个  $R_{13}$  独立地为：

(a)  $-\text{H}$  或  $-(C_1-C_4)$  烷基；或

(b) - 苯基或  $-(3\text{-至}5\text{-员})$  杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代；

每个卤素独立地为  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$  或  $-\text{I}$ ；

$n$  为  $0 \sim 3$  的整数；

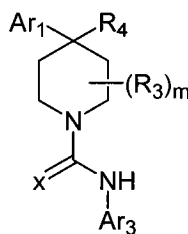
$p$  为  $0 \sim 2$  的整数；

$r$  为  $0 \sim 6$  的整数；

$s$  为  $0 \sim 5$  的整数；和

$m$  为  $0$  或  $1$ 。

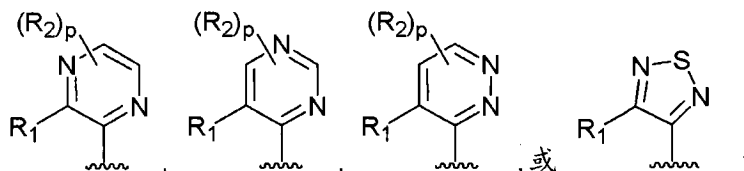
3. 式 (III) 的化合物或其可药用盐：



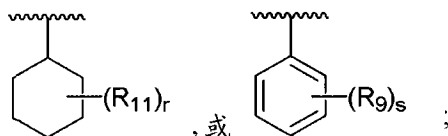
(III)

其中

$\text{Ar}_1$  为



$\text{Ar}_3$  为



$X$  为  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{N-CN}$ 、 $\text{N-OH}$  或  $\text{N-OR}_{10}$ ；

$R_1$  为  $-\text{H}$ 、- 卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{卤素})_2$  或  $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ ；

每个  $R_2$  独立地为：

(a) - 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$  或  $-\text{NH}_2$ ；

(b)  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代；或

(c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代;

每个 R<sub>3</sub> 独立地为:

(a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>;

(b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代; 或

(c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代;

R<sub>4</sub> 为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、- 卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub>;

每个 R<sub>5</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>;

每个 R<sub>6</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

每个 R<sub>7</sub> 独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>( 卤素 )<sub>2</sub>;

每个 R<sub>9</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-CH<sub>2</sub>C( 卤素 )<sub>3</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>10</sub> 为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基;

每个 R<sub>11</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>;

每个 R<sub>13</sub> 独立地为:

(a) -H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基; 或

(b) - 苯基或 -(3- 至 5- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代;

每个卤素独立地为 -F、-Cl、-Br 或 -I;

p 为 0 ~ 2 的整数;

r 为 0 ~ 6 的整数;

s 为 0 ~ 5 的整数; 和

m 为 0 或 1。

4. 组合物, 其包括权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐以及可药用载体或赋形剂。

5. 有效量的权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐以及任选的有效量的其它治疗剂在制备用于治疗或预防动物中疼痛、尿失禁、溃疡、过敏性肠综合征或炎症性肠病的药物中的用途。

6. 抑制细胞中 VR1 功能的方法,所述方法包括使能够表达 VR1 的细胞与有效量的权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐接触。

7. 有效量的权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐在制备用于抑制细胞中 VR1 功能的药物中的用途。

8. 试剂盒,其包括含有有效量的权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐的容器。

9. 制备组合物的方法,所述方法包括将权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐与可药用载体或赋形剂相混合。

## 哌啶化合物和含有它们的药物组合物

[0001] 本申请是申请号为 200480021415.1 的中国专利申请（申请日：2004 年 7 月 23 日，发明名称：哌啶化合物和含有它们的药物组合物）的分案申请。

[0002] 本申请要求 2003 年 7 月 24 日提交的美国临时申请号 60/489,515 的权益，该临时申请的公开内容整体地引入本文作为参考。

### 1. 发明领域

[0003] 本发明涉及哌啶化合物，包含有效量哌啶化合物的组合物，及治疗或预防如疼痛的病症的方法，所述方法包括将有效量的哌啶化合物给药于需要给药的动物。

### 2. 发明背景

[0004] 疼痛是患者寻求医疗指导和治疗的最常见的症状。疼痛可以是急性或慢性的。急性疼痛通常是自限性的，而慢性疼痛却持续 3 个月或更长时间，并且可能导致患者性格、生活方式、功能性能力和整个生活质量发生重大变化 (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996))。

[0005] 而且，慢性疼痛可分为伤害性疼痛和神经性疼痛。伤害性疼痛包括组织伤害引起的疼痛和炎性疼痛如与关节炎相关的疼痛。神经性疼痛是由外周或中枢神经系统的损伤导致的，并通过异常的躯体感觉处理来保持。大量证据表明，I 型亲代谢性谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors) (mGluRs) (M. E. Fundytus, CNS Drugs 15: 29-58 (2001)) 和辣椒素受体 (VR1) (V. DiMarzo 等, Current Opinion in Neurobiology 12: 372-379 (2002)) 的活性与疼痛处理相关。在采用对 mGluR1 或 mGluR5 选择性的抗体进行的体内治疗中，大鼠的神经性疼痛得到缓解，这表明抑制 mGluR1 或 mGluR5 可以减轻疼痛 (M. E. Fundytus 等, NeuroReport 9: 731-735 (1998))。还表明，mGluR1 的反义寡核苷酸组合式物 (knockdown) 缓解神经性和炎性疼痛 (M. E. Fundytus 等, British Journal of Pharmacology 132: 354-367 (2001); M. E. Fundytus 等, Pharmacology, Biochemistry & Behavior 73: 401-410 (2002))。下列文献中还公开了体内用于 mGluR5- 缓解疼痛的小分子拮抗剂的动物模型：例如 K. Walker 等, Neuropharmacology 40: 1-9 (2000); A. Dogrul 等, Neuroscience Letters 292: 115-118 (2000)。

[0006] 传统上，伤害性疼痛通过给药非阿片样物质镇痛药，如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、对乙酰氨基酚、布洛芬、非诺洛芬、diflusal, 及萘普生；或阿片样物质镇痛药，包括吗啡、氢吗啡酮、美沙酮、左啡诺、芬太尼、羟考酮，及羟吗啡酮来处理 (Id, 出处同前)。除了上面列出的治疗方法之外，可能难于治疗的神经性疼痛还用抗癫痫剂（例如，加巴喷丁，卡马西平，丙戊酸，托吡酯，苯妥英），NMDA 拮抗剂（例如，氯胺酮，右美沙芬），局部用利多卡因（用于疱疹后神经痛），及三环抗抑郁药（例如，氟西汀，舍曲林，阿米替林）来治疗。

[0007] UI 为无法控制的排尿，一般是由膀胱 - 逼尿肌不稳定性造成的。UI 普遍影响处于保健环境和处于社区中的所有年龄和所有健康水平的人。生理性膀胱收缩部分地导致由乙酰胆碱 - 诱导的对膀胱平滑肌上的节后毒蕈碱性受体部位的刺激。UI 的治疗方法包括给

予具有膀胱松弛性的药物,以帮助控制膀胱-逼尿肌活动过度。例如,已经使用抗胆碱能药如溴丙胺太林和格隆溴铵 (glycopyrrolate),以及平滑肌弛缓剂的组合如消旋的奥昔布宁与双环维林或抗胆碱能药的组合来治疗 UI (参见,例如, A. J. Wein, Urol. Clin. N. Am. 22 : 557-577 (1995); Levin 等, J. Urol. 128 : 396-398 (1982); Cooke 等, S. Afr. Med. J. 63 : 3 (1983); R. K. Mirakhur 等, Anaesthesia 38 : 1195-1204 (1983))。然而,这些药物并非对所有患有无抑制性膀胱收缩的患者都有效。给药抗胆碱能药代表这种治疗的主要依据。

[0008] 没有一种现有的商品化 UI 药物治疗方法对所有种类的 UI 患者都取得了完全成功,也没有任何一种治疗方法不具有显著的副作用。例如,可能经常伴随发生与常规的抗 -UI 药物的抗胆碱能活性有关的睡意、口干燥、便秘、视力模糊、头痛、心动过速、及心律失常,并不利地影响患者的顺应性。尽管很多患者中的非必要抗胆碱能作用普遍,但是目前仍将抗胆碱能药开给 UI 患者。The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow ed., 1997)。

[0009] 溃疡是发生于消化道内层 (lining) 被胃酸或消化液腐蚀处的溃疡。这种溃疡通常可很好地界定为主要存在于胃和十二指肠中的圆形或椭圆形损伤。约十分之一的人具有溃疡。溃疡起因于泌酸因子 (也称之为“攻击性因子 (aggressive factors)”) 如胃酸、胃蛋白酶和幽门螺旋杆菌感染) 和局部粘膜保护因子 (如碳酸氢盐分泌物、粘液和前列腺素) 之间的不平衡。

[0010] 溃疡的治疗通常包括减少或抑制攻击性因子。例如,可以利用抗酸剂如氢氧化铝、氢氧化镁、碳酸氢钠、及碳酸氢钙中和胃酸。然而,抗酸剂可能会引起碱中毒、导致恶心、头痛、及虚弱。抗酸剂还干扰其它药物吸收到血流中并引起腹泻。

[0011] 还使用 H<sub>2</sub> 拮抗剂如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁及尼扎替丁治疗溃疡。H<sub>2</sub> 拮抗剂通过减少胃和十二指肠中通过组胺及其它 H<sub>2</sub> 激动剂引出的胃酸和消化酶分泌物来促进溃疡的愈合。但是, H<sub>2</sub> 拮抗剂会导致男人乳房增大和阳痿、精神变化 (特别是老年人)、头痛、眩晕、恶心、肌痛、腹泻、疹、及发烧。

[0012] 还使用 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂如奥美拉唑和兰索拉唑治疗溃疡。H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂抑制用于胃分泌酸的酶的产生。与 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂有关的副作用包括恶心、腹泻、腹部绞痛、头痛、眩晕、瞌睡、皮疹、及转氨酶血浆活性瞬间升高。

[0013] 还使用硫糖铝治疗溃疡。硫糖铝粘附在上皮细胞上,据信在溃疡基部形成保护层并促进愈合。然而,硫糖铝会导致便秘、口干燥,并妨碍其它药物的吸收。

[0014] 当幽门螺旋杆菌是造成溃疡的根本原因时,使用抗生素。抗生素疗法经常与给药铋化合物如碱式水杨酸铋和胶体柠檬酸铋相结合。据信,铋化合物可以增强粘液和 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的分泌,抑制胃蛋白酶活性,并充当幽门螺旋杆菌的抗菌药。然而,铋化合物的摄取会导致 Bi<sup>+3</sup> 的血浆浓度升高,并且可能妨碍其它药物的吸收。

[0015] 前列腺素类似物如米索前列醇 (misoprostal), 抑制酸的分泌,并刺激粘液和碳酸氢盐的分泌,同样可用于治疗溃疡,尤其是需要非类固醇类抗炎药的患者们的溃疡。然而,前列腺素类似物的有效口服剂量会导致腹泻和腹部绞痛。另外,某些前列腺素类似物还是堕胎药。

[0016] 还可以使用甘珀酸 (盐皮质激素) 治疗溃疡。似乎甘珀酸改变粘液的组成和数量,进而增强粘膜屏障。然而,甘珀酸会导致 Na<sup>+</sup> 和液体潴留 (fluid retention)、高血压、

低钾血,及受损的葡萄糖耐受性。

[0017] 还可以使用毒蕈碱的胆碱能拮抗剂如哌仑西平 (pirenzapine) 和替仑西平 (telenzapine) 降低酸分泌和治疗溃疡。毒蕈碱的胆碱能拮抗剂的副作用包括口干、视力模糊、及便秘。The Merck Manual of Medical Information 496-500 (R. Berkow ed., 1997) 和 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 901-915 (J. Hardman 和 L. Limbird eds., 9<sup>th</sup> ed. 1996)。

[0018] 炎症性肠病 (“IBD”) 是肠部发炎的慢性病,通常导致复发性的腹部绞痛和腹泻。两种类型的 IBD 是克隆病和溃疡性结肠炎。

[0019] 克隆病,其可以包括局限性回肠炎、肉芽肿性回肠炎和回肠结肠炎,是肠内壁的慢性发炎。克隆病同样发生于两性中,更常见于具有东欧血统的犹太人。绝大多数克隆病开始于 30 岁之前,并且大多数始于 14 至 24 岁。该疾病通常影响肠内壁的整体厚度。一般地,该疾病影响小肠 (回肠) 和大肠的最下部,但是也可能发生在消化道的任何部分。

[0020] 克隆病的早期症状是慢性腹泻 (chronic diarrhea)、痉挛性腹痛 (crampy abdominal pain)、发烧、食欲不振、及体重减轻。与克隆病相关的并发症包括肠梗阻、异常连接通道 (瘻管) 和脓肿的发生。在患有克隆病的患者中,大肠癌的危险增加。克隆病经常与其它病症如胆结石、营养吸收不良、淀粉样变性病、关节炎、巩膜外层炎、溃疡性口炎、结节性红斑、坏疽性脓皮症、强直性脊柱炎、骶髂关节炎 (sacroilitis)、葡萄膜炎、及原发性硬化性胆管炎相关。没有任何已知的治疗克隆病的方法。

[0021] 痛性痉挛和腹泻 (与克隆病有关的副作用) 可以通过抗胆碱能药、地芬诺酯、洛哌丁胺、除臭鸦片酊 (deodorized opium tincture), 或者可待因缓解。一般地,该药物在饭前口服。

[0022] 经常给药广谱抗生素,以治疗克隆病的症状。当疾病影响大肠或者导致肛门周围出现脓肿和瘻管 (fistulas) 时,经常给予抗生素类的甲硝唑。然而,长期使用甲硝唑会损害神经,导致四肢出现发麻感。柳氮磺吡啶及化学相关的药物可以抑制轻度炎症,特别是大肠中的炎症。然而,这些药物对突然的、严重的疾病突发很少有效。皮质类固醇 (Corticosteroids) 如泼尼松可减少发烧和腹泻并缓解腹痛和触痛。然而,长期的皮质类固醇疗法总是导致严重的副作用如高血糖、感染危险增加、骨质疏松症、水分保持 (water retention)、及皮肤脆弱。诸如硫唑嘌呤和青霉胺 (mercaptourine) 等药物会调解 (compromise) 免疫系统,并且对于其它药物没有反应的克隆病患者经常是有效的。然而,这些药物通过需要 3~6 个月才能产生有益作用,并且会导致严重的副作用如过敏症、胰腺炎、及白细胞数低。

[0023] 当克隆病导致肠梗阻,或者当脓肿或瘻管不愈时,会需要外科手术除去肠的发病部分。然而,外科手术并不能治愈疾病,而且在肠的重接处往往复发炎症。几乎一半的病例需要二次手术。The Merck Manual of Medical Information 528-530 (R. Berkow ed., 1997)。

[0024] 溃疡性结肠炎是一种大肠发炎和溃烂的慢性疾病,导致血性腹泻、腹部绞痛 (abdominal cramps)、及发烧的发作。溃疡性结肠炎通常始于 15~30 岁;然而,少数人群在 50~70 岁开始其第一次发作。与克隆病不同,溃疡性结肠炎从不影响小肠,也不影响肠的整体厚度。该疾病通常始于直肠和乙状结肠,并最终传播至部分或整个大肠。溃疡性结

肠炎的原因尚不清楚。

[0025] 溃疡性结肠炎的治疗涉及控制炎症、减轻症状、及更换损失的流体和营养。给予抗胆碱能药及低剂量的地芬诺酯或洛哌丁胺,来治疗轻度腹泻。对于更重的腹泻,给用较高剂量的地芬诺酯或洛哌丁胺、或者除臭鸦片酞或可待因。可以使用柳氮磺吡啶、奥沙拉秦(olsalazine)、泼尼松、或者美沙拉秦(mesalamine)减轻炎症。已经在溃疡性结肠炎患者中使用硫唑嘌呤和巯嘌呤来维持症状缓解,否则这些患者将需要长期的皮质类固醇治疗。对于严重的溃疡性结肠炎,患者需要住院并通过静脉给予皮质类固醇。患有严重直肠出血的人需要输血和静脉输液。如果中毒性结肠炎发展且治疗失败,则可能需要进行外科手术以除去大肠。如果诊断为癌症、检测出癌前期病变,则可以实施非急诊性外科手术,否则,持续的慢性疾病将使人病弱或者依赖高剂量的皮质类固醇。完全除去大肠和直肠可永久性治愈溃疡性结肠炎。The Merck Manual of Medical Information 530-532(R. Berkow ed.,1997) 和 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (J. Hardman 和 L. Limbird eds.,9<sup>th</sup> ed.1996)。

[0026] 过敏性肠综合征(“IBS”)是整个胃肠道的活动力失调的疾病,其导致腹痛、便秘和/或腹泻。IBS 对女性的影响是男性的三倍。在 IBS 中,刺激如应激、饮食、药物、激素或刺激物会导致胃肠道异常收缩。在 IBS 发作过程中,胃肠道收缩变得更强和更频繁,致使食物和粪便迅速通过小肠,常常导致腹泻。痛性痉挛源于大肠的强烈收缩和大肠中疼痛受体的敏感性增加。

[0027] 存在两种主要类型的 IBS。第一种类型(痉挛性结肠型)通常是由进食引发的,且通常产生周期性便秘和伴有疼痛的腹泻。粪便中经常出现粘液。疼痛进入反复持续的钝性酸痛(dull aching pain)或痛性痉挛,且通常发生在下腹部。患有痉挛性结肠型 IBS 的人还可能经历胃气胀、排气(gas)、恶心、头痛、疲劳、抑郁、焦虑、及难于集中注意力。第二种类型的 IBS 通常产生无痛的腹泻或便秘。这种腹泻可能突然开始并且十分紧急。这种腹泻经常在饭后不久发生,有时可能在醒后立即发生。

[0028] IBS 的治疗通常包括改变 IBS- 患者的饮食。经常推荐的是,IBS 患者应当避免豆类、甘蓝、山梨糖醇、及果糖。此外,低脂肪、高纤维的饮食对某些 IBS 患者可能是有帮助的。有规律的体育活动也可能有助于保持胃肠道功能正常。减缓胃肠道功能的药物如丙胺太林一般对治疗 IBS 无效。止泻药如地芬诺酯和洛哌丁胺,对腹泻有帮助。The Merck Manual of Medical Information 525-526(R. Berkow ed.,1997)。

[0029] 已经给予某些药剂用于治疗成瘾。Mayer 等人的美国专利号 5,556,838 公开了利用无毒的 NMDA- 阻断剂,同时给用成瘾物,来防止耐受性或戒断症状的发展。Rose 等人的美国专利号 5,574,052 公开了成瘾物与拮抗剂一起给药,以部分地阻断成瘾物的药理作用。Mendelson 等人的美国专利号 5,075,341 公开了使用混合的阿片制剂激动剂类/拮抗剂来治疗可卡因和阿片制剂成瘾。Downs 等人的美国专利号 5,232,934 公开了通过给药 3- 苯氧基吡啶来治疗成瘾。Imperato 等人的美国专利号 5,039,680 和 5,198,459 公开了利用 5- 羟色胺拮抗剂治疗化学品成瘾。Nestler 等人的美国专利号 5,556,837 公开了通过灌注 BDNF 或 NT-4 生长因子,来抑制或逆转成瘾个体中与行为变化相关联的神经适应性变化。Sagan 的美国专利号 5,762,925 公开了将胶囊化的肾上腺髓质细胞灌注到动物中枢神经系统中,以抑制阿片样物质耐受性的发展。Beer 等人的美国专利号 6,204,284 公开了利用外

消旋的(±)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷,防止或缓解起因于药物成瘾的停药综合征,及治疗化学品依赖性。

[0030] 如果不治疗,帕金森病将发展到患者不能自理的僵直不能运动的状态。死亡经常起因于不动性(immobility)的并发症,包括吸入性肺炎或肺栓塞。治疗帕金森病的常用药物包括卡比多巴/左旋多巴、培高利特、溴隐亭、司来吉兰、金刚烷胺、及盐酸苯海索(trihexyphenidyl hydrochloride)。然而,仍然需要具有治疗特征改进的用于治疗帕金森病的药物。目前,苯并二氮杂~~革~~类(benzodiazepines)是治疗广泛性焦虑症的最常用的抗焦虑药。然而,苯并二氮杂~~革~~具有损害认识和熟练运动功能的危险,特别是在老年人中,其会导致意识错乱、谵妄(delerium)和骨折性跌倒。通常也开出处方药用于治疗焦虑。也使用氮杂螺酮类药物(azapirones)如丁螺环酮治疗中度的焦虑。然而,氮杂螺酮类药物很少能用于治疗伴有惊恐发作的严重焦虑。

[0031] 治疗癫痫发作和癫痫症的药物的实例包括卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯并二氮杂~~革~~、 $\gamma$ -乙烯基GABA、乙酰唑胺、及非尔氨酯。然而,抗癫痫发作药物可能具有副作用如困倦;活动过度;幻觉;不能集中注意力;中枢和周围神经系统中毒,例如眼球震颤症、共济失调、复视和眩晕;牙龈增生;胃肠道紊乱,例如恶心、呕吐、心口痛和厌食症;影响内分泌,例如抑制抗利尿激素、高血糖症、糖尿和骨软化症;及超敏感性,例如猩红热样疹、麻疹样疹、史蒂文斯-约翰逊综合征、系统性红斑狼疮和肝坏死;以及血液学反应,例如红细胞不发育(red-cell aplasia)、粒细胞缺乏、血小板减少、再生障碍性贫血和巨幼细胞贫血。The Merck Manual of Medical Information 345-350(R. Berkow ed.,1997)。

[0032] 中风的症状取决于大脑的什么部分受到影响。这些症状包括四肢或身体一侧的感觉丧失或异常、四肢或身体一侧的衰弱或麻痹、视觉或听觉部分丧失、复视、眩晕、言语不清、难于思考或说出合适的字词、不能意识到身体的各个部分、运动异常、膀胱控制丧失、不平衡和摔倒、及晕厥。这些症状可能是永久性的,也可能与昏迷或木僵(stupor)有关。治疗中风的药物的实例包括抗凝血剂如肝素,破碎凝块的药物如链激酶或组织纤维蛋白溶酶原激活剂,及减轻肿胀的药物如甘露醇或皮质类固醇。The Merck Manual of Medical Information 352-355(R. Berkow ed.,1997)。

[0033] 瘙痒症是唤起抓搔的不舒服的感觉。按照惯例,瘙痒症是通过采用紫外线B或PUVA的光疗法来治疗,或者采用诸如纳曲酮、纳美芬、达那唑、三环类药物、及抗抑郁药等治疗剂来治疗。

[0034] 已经表明,亲代谢性谷氨酸盐受体5(“mGluR5”)的选择性拮抗剂在体内动物模型中发挥止痛活性(K. Walker等,Neuropharmacology40:1-9(2000)和A. Dogrul等,Neuroscience Letters,292(2):115-118(2000))。

[0035] 还表明,mGluR5受体的选择性拮抗剂在体内动物模型中发挥抗焦虑和抗抑郁活性(E. Tatarczynska等,Brit. J. Pharmacol. 132(7):1423-1430(2001)和P. J. M. Will等,Trends in Pharmacological Sciences22(7):331-37(2001))。

[0036] 还表明mGluR5受体的选择性拮抗剂在体内发挥抗震颤麻痹(Parkinson)活性(K. J. Ossowska等,Neuropharmacology41(4):413-20(2001)和P. J. M. Will等,Trends in Pharmacological Sciences 22(7):331-37(2001))。

[0037] 还表明, mGluR5 受体的选择性拮抗剂在体内发挥抗依赖性活性 (C. Chiamulera 等, Nature Neuroscience 4(9):873-74(2001))。

[0038] 国际公布号 W001/027107 描述了一类为钠 / 质子交换抑制剂的杂环化合物。

[0039] 国际公布号 W099/37304 描述了用于抑制因子 Xa 的取代的氧氮杂杂环 (oxoazaheterocycl) 化合物。

[0040] Anthony 等人的美国专利号 6, 248, 756 和国际公开号 W097/38665 描述了一类抑制法尼基蛋白转移酶 (Ftase) 的含哌啶的化合物。

[0041] 国际公布号 W0 98/31669 描述了一类衍生自环状胺的用作抗抑郁药的芳香胺。

[0042] 国际公布号 W0 97/28140 描述了一类衍生自 1-(哌嗪-1-基) 芳基 (氧基 / 氨基) 羰基-4-芳基-哌啶的哌啶, 其用作 5-HT<sub>1Db</sub> 受体拮抗剂。

[0043] 国际公布号 W0 97/38665 描述了一类用作法尼基蛋白转移酶抑制剂的含哌啶的化合物。

[0044] Moos 等人的美国专利号 4, 797, 419 描述了一类用于刺激乙酰胆碱的释放和用于治疗老年性认知衰退症状的脲 (urea) 化合物, 其特征在于降低的脑的乙酰胆碱生成或释放。

[0045] 美国专利号 5, 891, 889 描述了一类用作法尼基蛋白转移酶抑制剂和癌基因蛋白 Ras 法尼基化的取代哌啶化合物。

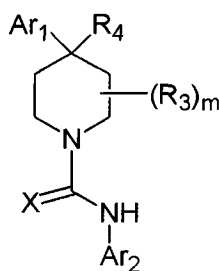
[0046] 然而, 本领域对于用于治疗或预防下列疾病的新的药物仍然有明确的需要: 疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾性病症、帕金森病、帕金森氏综合征、焦虑症、癫痫症、中风、癫痫发作、瘙痒症、精神病、认知障碍、记忆缺失、限制性脑功能 (restricted brain function)、亨廷顿舞蹈病、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁症。

[0047] 本申请部分 2 中引用的任何文献, 不等于承认该文献是本申请的现有技术。

[0048] 3. 发明概述

[0049] 本发明包括下面式 (I) 的化合物及其可药用盐:

[0050]

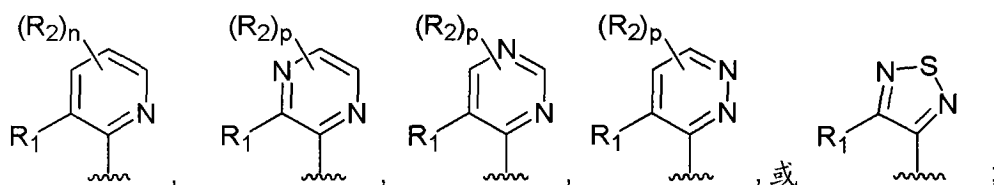


(I)

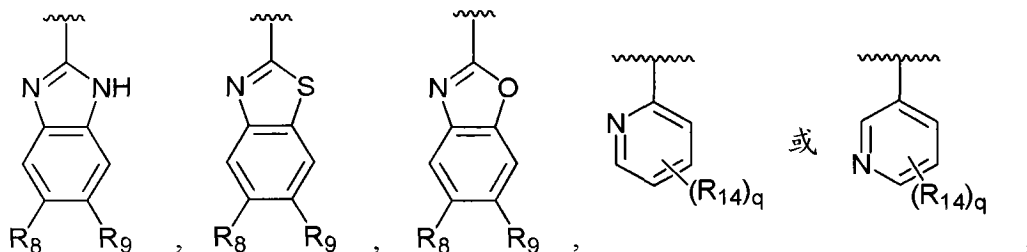
[0051] 其中

[0052] Ar<sub>1</sub> 为

[0053]



$Ar_2$  为



[0054]  $X$  为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub>；

[0055]  $R_1$  为 -H、- 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

[0056] 每个  $R_2$  独立地为：

[0057] (a) - 卤素、-OH、-CN、NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

[0058] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代；或

[0059] (c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代；

[0060] 每个  $R_3$  独立地为：

[0061] (a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

[0062] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代；或

[0063] (c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代；

[0064]  $R_4$  为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、- 卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub>；

[0065] 每个  $R_5$  独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>；

[0066] 每个  $R_6$  独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>；

[0067] 每个  $R_7$  独立地为  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$ 苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CH(卤素)_2$  或  $CH_2(卤素)$ ；

[0068]  $R_8$  和  $R_9$  每个独立地为  $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$ 苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-CH_2C(卤素)_3$ 、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CH(卤素)_2$ 、 $-CH_2(卤素)$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-$ 卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$ ；

[0069]  $R_{10}$  为  $-(C_1-C_4)$  烷基；

[0070] 每个  $R_{13}$  独立地为：

[0071] (a)  $-H$  或  $-(C_1-C_4)$  烷基；或

[0072] (b)  $-$ 苯基或  $-(3-至5-员)$  杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代；

[0073] 每个  $R_{14}$  独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$ 苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-CH_2C(卤素)_3$ 、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CH(卤素)_2$ 、 $-CH_2(卤素)$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-$ 卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$ ；

[0074] 每个卤素独立地为  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$ ；

[0075]  $n$  为  $0 \sim 3$  的整数；

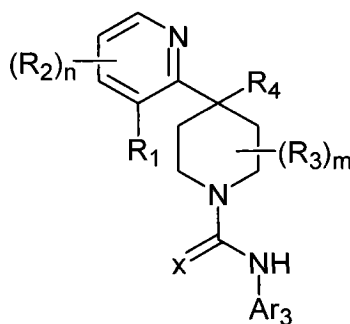
[0076]  $p$  为  $0 \sim 2$  的整数；

[0077]  $q$  为  $0 \sim 4$  的整数；和

[0078]  $m$  为  $0$  或  $1$ 。

[0079] 本发明进一步包括下面式 (II) 的化合物及其可药用盐：

[0080]

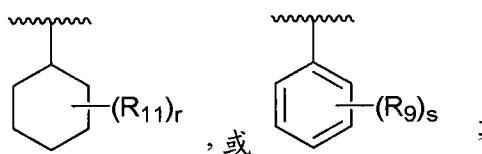


(II)

[0081] 其中，

[0082]  $Ar_3$  为

[0083]



[0084]  $X$  为  $O$ 、 $S$ 、 $N-CN$ 、 $N-OH$  或  $N-OR_{10}$ ；

[0085]  $R_1$  为  $-$ 卤素、 $-CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $C(卤素)_3$ 、 $-CH(卤素)_2$  或  $-CH_2(卤素)$ ；

素) ;

[0086] 每个  $R_2$  独立地为 :

[0087] (a) - 卤素、-OH 或  $-NH_2$  ;

[0088] (b)  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、(3- 至 7- 员) 杂环或 (7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代 ; 或

[0089] (c) - 苯基、- 萘基、 $-(C_{14})$  芳基或 (5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代 ;

[0090] 每个  $R_3$  独立地为 :

[0091] (a) - 卤素、-CN、-OH、 $-NO_2$  或  $-NH_2$  ;

[0092] (b)  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、(3- 至 7- 员) 杂环或 (7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代 ; 或

[0093] (c) - 苯基、- 萘基、 $-(C_{14})$  芳基或 (5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代 ;

[0094]  $R_4$  为 -OH、 $-OCF_3$ 、- 卤素、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH($  卤素) $_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)H$ 、 $-OC(O)R_{10}$ 、 $-OC(O)NHR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{13}$ 、 $-CON(R_{13})_2$ 、 $-SO_2R_{10}$  或  $NO_2$  ;

[0095] 每个  $R_5$  独立地为 -CN、-OH、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、- 卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$  或  $-OC(O)OR_7$  ;

[0096] 每个  $R_6$  独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、- 苯基、 $-C($  卤素) $_3$ 、 $-CH($  卤素) $_2$ 、 $-CH_2($  卤素) $_2$ 、-CN、-OH、- 卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$  ;

[0097] 每个  $R_7$  独立地为 -H、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、- 苯基、(3- 至 5- 员) 杂环、 $-C($  卤素) $_3$ 、 $-CH($  卤素) $_2$  或  $CH_2($  卤素) $_2$  ;

[0098] 每个  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、- 苯基、(3- 至 5- 员) 杂环、 $-CH_2C($  卤素) $_3$ 、 $-C($  卤素) $_3$ 、 $-CH($  卤素) $_2$ 、 $-CH_2($  卤素) $_2$ 、-CN、-OH、- 卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$  ;

[0099]  $R_{10}$  为  $-(C_1-C_4)$  烷基 ;

[0100] 每个  $R_{11}$  独立地为 -CN、-OH、 $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、- 卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_7)_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$  或  $-OC(O)OR_7$  ;

[0101] 每个  $R_{13}$  独立地为 :

[0102] (a) -H 或  $-(C_1-C_4)$  烷基 ; 或

[0103] (b) - 苯基或 (3- 至 5- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基

团所取代；

[0104] 每个卤素独立地为 -F、-Cl、-Br 或 -I；

[0105] n 为 0 ~ 3 的整数；

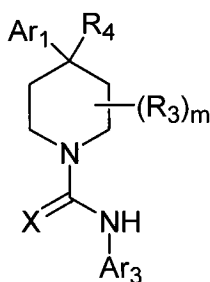
[0106] r 为 0 ~ 6 的整数；

[0107] s 为 0 ~ 5 的整数；和

[0108] m 为 0 或 1。

[0109] 本发明进一步包括下面式 (III) 的化合物及其可药用盐；

[0110]

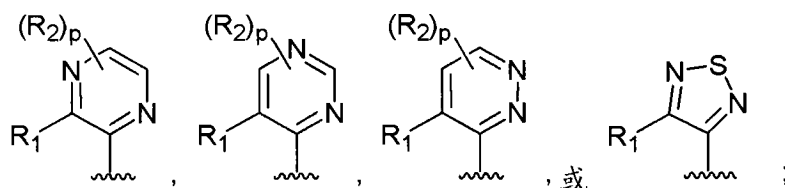


(III)

[0111] 其中

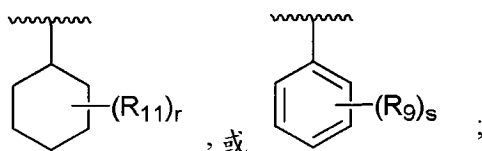
[0112] Ar<sub>1</sub> 为

[0113]



[0114] Ar<sub>3</sub> 为

[0115]



[0116] X 为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub>；

[0117] R<sub>1</sub> 为 -H、- 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

[0118] 每个 R<sub>2</sub> 独立地为：

[0119] (a) - 卤素、-OH、-CN、NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

[0120] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环，其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

[0121] (c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；

[0122] 每个 R<sub>3</sub> 独立地为：

[0123] (a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub> ;

[0124] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代 ; 或

[0125] (c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代 ;

[0126] R<sub>4</sub> 为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、- 卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub> ;

[0127] 每个 R<sub>5</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub> ;

[0128] 每个 R<sub>6</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ;

[0129] 每个 R<sub>7</sub> 独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>( 卤素 ) ;

[0130] 每个 R<sub>9</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-CH<sub>2</sub>C( 卤素 )<sub>3</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ;

[0131] R<sub>10</sub> 为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基 ;

[0132] 每个 R<sub>11</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub> ;

[0133] 每个 R<sub>13</sub> 独立地为 :

[0134] (a) -H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基 ; 或

[0135] (b) - 苯基或 -(3- 至 5- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代 ;

[0136] 每个卤素独立地为 -F、-Cl、-Br 或 -I ;

[0137] p 为 0 ~ 2 的整数 ;

[0138] r 为 0 ~ 6 的整数 ;

[0139] s 为 0 ~ 5 的整数 ; 和

[0140] m 为 0 或 1。

[0141] 式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其可药用盐 (“哌啶化合物”) 可用于治疗或预防动物中的下列疾病 : 疼痛、UI、溃疡、IBD、IBS、成瘾性病症、帕金森疾病、帕金森氏综合征、焦虑症、癫痫症、中风、癫痫发作、瘙痒症、精神病、认知障碍、记忆缺失、限制性脑功能、亨廷顿舞蹈病、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍、或者抑郁症 ( 每种均为

“病症”)。

[0142] 本发明还涉及包含有效量哌啶化合物及可药用载体或赋形剂的组合物。该组合物可用于治疗或预防动物中的上述病症。

[0143] 本发明还涉及治疗上述病症的方法,所述方法包括将有效量的哌啶化合物给药于需要该治疗的动物。

[0144] 本发明还涉及预防上述病症的方法,所述方法包括将有效量的哌啶化合物给药于需要该治疗的动物。

[0145] 本发明还进一步涉及抑制细胞中辣椒素受体1(Vanilloid Receptor 1,“VR1”)的功能的方法,所述方法包括使能够表达 VR1 的细胞与有效量的哌啶化合物接触。

[0146] 本发明还涉及抑制细胞中 mGluR5 功能的方法,所述方法包括使能够表达 mGluR5 的细胞与有效量的哌啶化合物接触。

[0147] 本发明还进一步涉及抑制细胞中亲代谢性谷氨酸盐受体1(“mGluR1”)的功能的方法,所述方法包括使能够表达 mGluR1 的细胞与有效量的哌啶化合物接触。

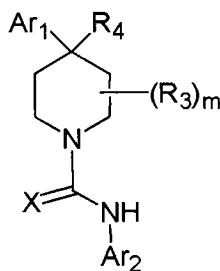
[0148] 本发明还进一步涉及制备组合物的方法,包括将哌啶化合物与可药用载体或赋形剂混合的步骤。

[0149] 本发明还涉及一种包括容器的试剂盒,该容器中包含有效量的哌啶化合物。

[0150] 具体而言,本发明涉及以下方面:

[0151] 1. 式(I)的化合物或其可药用盐:

[0152]

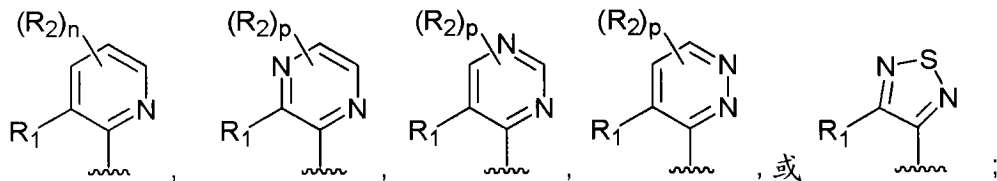


(I)

[0153] 其中

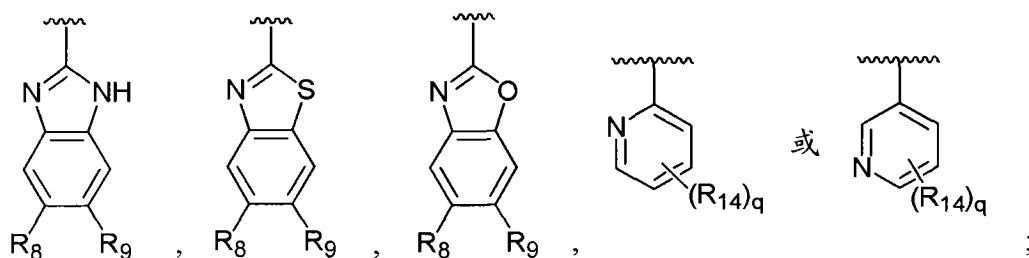
[0154] Ar<sub>1</sub> 为

[0155]



[0156] Ar<sub>2</sub> 为

[0157]



[0158] X 为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub>；

[0159] R<sub>1</sub> 为 -H、- 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

[0160] 每个 R<sub>2</sub> 独立地为：

[0161] (a) - 卤素、-OH、-CN、NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

[0162] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环，其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

[0163] (c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；

[0164] 每个 R<sub>3</sub> 独立地为：

[0165] (a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；

[0166] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基、-(3- 至 7- 员) 杂环或 -(7- 至 10- 员) 二环杂环，其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或

[0167] (c) - 苯基、- 萘基、-(C<sub>14</sub>) 芳基或 -(5- 至 10- 员) 杂芳基，其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；

[0168] R<sub>4</sub> 为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、- 卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-CON(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub>；

[0169] 每个 R<sub>5</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>；

[0170] 每个 R<sub>6</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>；

[0171] 每个 R<sub>7</sub> 独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>( 卤素 )；

[0172] R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 每个独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基、- 苯基、-(3- 至 5- 员) 杂环、-CH<sub>2</sub>C( 卤素 )<sub>3</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>( 卤素 )、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)

$OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$  ;

[0173]  $R_{10}$  为  $-(C_1-C_4)$  烷基 ;

[0174] 每个  $R_{13}$  独立地为 :

[0175] (a)  $-H$  或  $-(C_1-C_4)$  烷基 ;或

[0176] (b)  $-$  苯基或  $-(3-至5-员)$  杂芳基,其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代 ;

[0177] 每个  $R_{14}$  独立地为  $-(C_1-C_6)$  烷基、 $-(C_2-C_6)$  链烯基、 $-(C_2-C_6)$  炔基、 $-(C_3-C_8)$  环烷基、 $-(C_5-C_8)$  环烯基、 $-$  苯基、 $-(3-至5-员)$  杂环、 $-CH_2C(卤素)_3$ 、 $-C(卤素)_3$ 、 $-CH(卤素)_2$ 、 $-CH_2(卤素)$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-$  卤素、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR_7$ 、 $-NR_7OH$ 、 $-OR_7$ 、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)R_7$  或  $-S(O)_2R_7$  ;

[0178] 每个卤素独立地为  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  或  $-I$  ;

[0179]  $n$  为  $0 \sim 3$  的整数 ;

[0180]  $p$  为  $0 \sim 2$  的整数 ;

[0181]  $q$  为  $0 \sim 4$  的整数 ;和

[0182]  $m$  为  $0$  或  $1$ 。

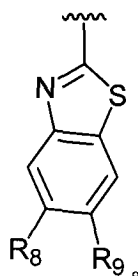
[0183] 2. 根据方面 1 的化合物,其中  $X$  为  $O$ ,并且  $R_4$  为  $-$  卤素或  $-OH$ 。

[0184] 3. 根据方面 2 的化合物,其中  $m$  为  $0$ , $n$  或  $p$  为  $0$ ,且  $Ar_1$  为吡啶基或哒嗪基。

[0185] 4. 根据方面 3 的化合物,其中  $R_1$  为  $-Cl$  或  $-CH_3$ 。

[0186] 5. 根据方面 4 的化合物,其中  $Ar_2$  为

[0187]



[0188] 6. 根据方面 5 的化合物,其中  $R_8$  和  $R_9$  为  $-H$ 。

[0189] 7. 根据方面 5 的化合物,其中  $R_8$  为  $-H$ ,且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基或  $-$  卤素。

[0190] 8. 根据方面 7 的化合物,其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为异丙基。

[0191] 9. 根据方面 7 的化合物,其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为叔丁基。

[0192] 10. 根据方面 7 的化合物,其中  $R_9$  为  $-$  卤素。

[0193] 11. 根据方面 10 的化合物,其中  $R_9$  为  $-F$ 。

[0194] 12. 根据方面 10 的化合物,其中  $R_9$  为  $-Cl$ 。

[0195] 13. 根据方面 10 的化合物,其中  $R_9$  为  $-Br$ 。

[0196] 14. 根据方面 10 的化合物,其中  $R_9$  为  $-I$ 。

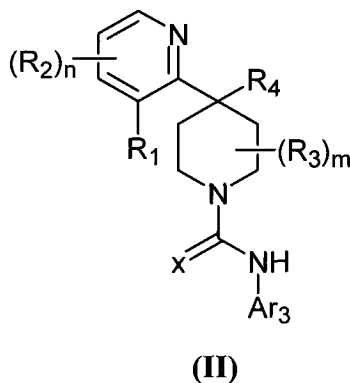
[0197] 15. 根据方面 2 的化合物,其中  $Ar_1$  为吡啶基。

[0198] 16. 根据方面 15 的化合物,其中  $R_1$  为  $-C_1$  或  $-CH_3$ 。

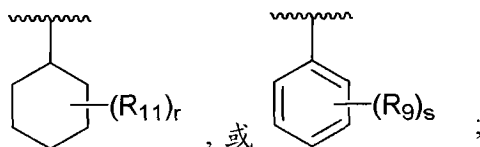
[0199] 17. 根据方面 16 的化合物,其中  $R_8$  和  $R_9$  为  $-H$ 。

[0200] 18. 根据方面 16 的化合物,其中  $R_8$  为  $-H$ ,且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基或  $-$  卤素。

- [0201] 19. 根据方面 18 的化合物, 其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为异丙基。  
 [0202] 20. 根据方面 18 的化合物, 其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为叔丁基。  
 [0203] 21. 根据方面 18 的化合物, 其中  $R_9$  为 - 卤素。  
 [0204] 22. 根据方面 18 的化合物, 其中  $R_9$  为 -F。  
 [0205] 23. 根据方面 21 的化合物, 其中  $R_9$  为 -Cl。  
 [0206] 24. 根据方面 21 的化合物, 其中  $R_9$  为 -Br。  
 [0207] 25. 根据方面 21 的化合物, 其中  $R_9$  为 -I。  
 [0208] 26. 式 (II) 的化合物或其可药用盐：  
 [0209]



- [0210] 其中  
 [0211]  $Ar_3$  为  
 [0212]



- [0213] X 为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub>；  
 [0214] R<sub>1</sub> 为 - 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 )；  
 [0215] 每个 R<sub>2</sub> 独立地为：  
 [0216] (a) - 卤素、-OH 或 -NH<sub>2</sub>；  
 [0217] (b)  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、(3- 至 7- 员) 杂环或 (7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代；或  
 [0218] (c) - 苯基、- 萘基、 $-(C_{14})$  芳基或 (5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代；  
 [0219] 每个 R<sub>3</sub> 独立地为：  
 [0220] (a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>；  
 [0221] (b)  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、(3- 至 7- 员) 杂环或 (7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或

多个  $R_5$  基团所取代 ; 或

[0222] (c) - 苯基、- 萘基、-  $(C_{14})$  芳基或 - (5- 至 10- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代 ;

[0223]  $R_4$  为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、- 卤素、-  $(C_1-C_6)$  烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH(卤素)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub> ;

[0224] 每个  $R_5$  独立地为 -CN、-OH、-  $(C_1-C_6)$  烷基、-  $(C_2-C_6)$  链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub> ;

[0225] 每个  $R_6$  独立地为 -  $(C_1-C_6)$  烷基、-  $(C_2-C_6)$  链烯基、-  $(C_2-C_6)$  炔基、-  $(C_3-C_8)$  环烷基、-  $(C_5-C_8)$  环烯基、- 苯基、-C(卤素)<sub>3</sub>、-CH(卤素)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(卤素)、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ;

[0226] 每个  $R_7$  独立地为 -H、-  $(C_1-C_6)$  烷基、-  $(C_2-C_6)$  链烯基、-  $(C_2-C_6)$  炔基、-  $(C_3-C_8)$  环烷基、-  $(C_5-C_8)$  环烯基、- 苯基、- (3- 至 5- 员) 杂环、-C(卤素)<sub>3</sub>、-CH(卤素)<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>(卤素) ;

[0227] 每个  $R_9$  独立地为 -  $(C_1-C_6)$  烷基、-  $(C_2-C_6)$  链烯基、-  $(C_2-C_6)$  炔基、-  $(C_3-C_8)$  环烷基、-  $(C_5-C_8)$  环烯基、- 苯基、- (3- 至 5- 员) 杂环、-CH<sub>2</sub>C(卤素)<sub>3</sub>、-C(卤素)<sub>3</sub>、-CH(卤素)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(卤素)、-CN、-OH、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> ;

[0228]  $R_{10}$  为 -  $(C_1-C_4)$  烷基 ;

[0229] 每个  $R_{11}$  独立地为 -CN、-OH、-  $(C_1-C_6)$  烷基、-  $(C_2-C_6)$  链烯基、- 卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub> ;

[0230] 每个  $R_{13}$  独立地为 :

[0231] (a) -H 或 -  $(C_1-C_4)$  烷基 ; 或

[0232] (b) - 苯基或 - (3- 至 5- 员) 杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代 ;

[0233] 每个卤素独立地为 -F、-Cl、-Br 或 -I ;

[0234] n 为 0 ~ 3 的整数 ;

[0235] p 为 0 ~ 2 的整数 ;

[0236] r 为 0 ~ 6 的整数 ;

[0237] s 为 0 ~ 5 的整数 ; 和

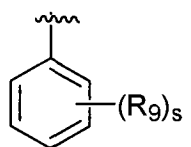
[0238] m 为 0 或 1。

[0239] 27. 根据方面 26 的化合物, 其中 X 为 O, 并且  $R_4$  为 - 卤素或 -OH。

[0240] 28. 根据方面 27 的化合物, 其中  $R_1$  为 -CH<sub>3</sub> 或 - 卤素。

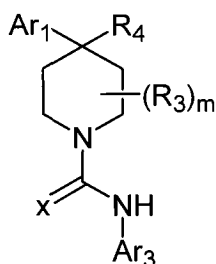
[0241] 29. 根据方面 28 的化合物, 其中 Ar<sub>3</sub> 为

[0242]



- [0243] 30. 根据方面 29 的化合物, 其中  $s$  为 1, 且  $R_9$  在苯环的 4- 位上。  
 [0244] 31. 根据方面 29 的化合物, 其中  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基或 - 卤素。  
 [0245] 32. 根据方面 31 的化合物, 其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为异丙基。  
 [0246] 33. 根据方面 31 的化合物, 其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为叔丁基。  
 [0247] 34. 根据方面 31 的化合物, 其中  $R_9$  为 - 卤素。  
 [0248] 35. 根据方面 34 的化合物, 其中  $R_9$  为 -F。  
 [0249] 36. 根据方面 34 的化合物, 其中  $R_9$  为 -Cl。  
 [0250] 37. 根据方面 34 的化合物, 其中  $R_9$  为 -Br。  
 [0251] 38. 根据方面 34 的化合物, 其中  $R_9$  为 -I。  
 [0252] 39. 式 (III) 的化合物或其可药用盐 :

[0253]

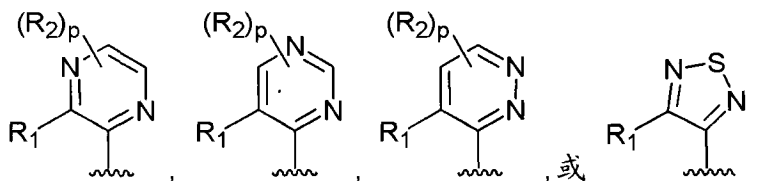


(III)

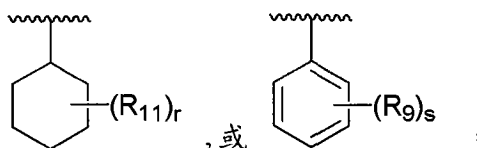
[0254] 其中

[0255]  $Ar_1$  为

[0256]

[0257]  $Ar_3$  为

[0258]

[0259]  $X$  为 O、S、N-CN、N-OH 或 N-OR<sub>10</sub> ;

[0260]  $R_1$  为 -H、- 卤素、-CH<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-C( 卤素 )<sub>3</sub>、-CH( 卤素 )<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>( 卤素 ) ;

[0261] 每个  $R_2$  独立地为 :[0262] (a) - 卤素、-OH、-CN、NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub> ;

[0263] (b)  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、(3- 至 7- 员) 杂环或 (7- 至 10- 员) 二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代 ; 或

[0264] (c)-苯基、-萘基、-(C<sub>14</sub>)芳基或-(5-至10-员)杂芳基,其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代;

[0265] 每个 R<sub>3</sub> 独立地为:

[0266] (a)-卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub>;

[0267] (b)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)二环烷基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)三环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)二环烯基、-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)三环烯基、-(3-至7-员)杂环或-(7-至10-员)二环杂环,其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代;或

[0268] (c)-苯基、-萘基、-(C<sub>14</sub>)芳基或-(5-至10-员)杂芳基,其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代;

[0269] R<sub>4</sub> 为 -OH、-OCF<sub>3</sub>、-卤素、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>I、-CH<sub>2</sub>F、-CH(卤素)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>10</sub>、-SR<sub>13</sub>、-COOH、-COOR<sub>10</sub>、-C(O)R<sub>10</sub>、-C(O)H、-OC(O)R<sub>10</sub>、-OC(O)NHR<sub>10</sub>、-NHC(O)R<sub>13</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub> 或 NO<sub>2</sub>;

[0270] 每个 R<sub>5</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>;

[0271] 每个 R<sub>6</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、-苯基、-C(卤素)<sub>3</sub>、-CH(卤素)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

[0272] 每个 R<sub>7</sub> 独立地为 -H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、-苯基、-(3-至5-员)杂环、-C(卤素)<sub>3</sub>、-CH(卤素)<sub>2</sub> 或 CH<sub>2</sub>(卤素);

[0273] 每个 R<sub>9</sub> 独立地为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基、-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烯基、-苯基、-(3-至5-员)杂环、-CH<sub>2</sub>C(卤素)<sub>3</sub>、-C(卤素)<sub>3</sub>、-CH(卤素)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(卤素)、-CN、-OH、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

[0274] R<sub>10</sub> 为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;

[0275] 每个 R<sub>11</sub> 独立地为 -CN、-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、-卤素、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-CH=NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-OR<sub>7</sub>、-COR<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>;

[0276] 每个 R<sub>13</sub> 独立地为:

[0277] (a)-H 或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;或

[0278] (b)-苯基或-(3-至5-员)杂芳基,其每个基团未被取代或者被一个或多个 R<sub>6</sub> 基团所取代;

[0279] 每个卤素独立地为 -F、-Cl、-Br 或 -I;

[0280] p 为 0 ~ 2 的整数;

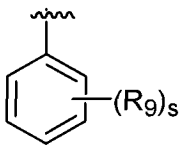
[0281] r 为 0 ~ 6 的整数;

[0282] s 为 0 ~ 5 的整数;和

[0283] m 为 0 或 1。

[0284] 40. 根据方面 39 的化合物,其中 X 为 0,并且 R<sub>4</sub> 为 -卤素或 -OH。

- [0285] 41. 根据方面 40 的化合物, 其中  $m$  为 0,  $p$  为 0, 且  $Ar_1$  为哒嗪基。  
 [0286] 42. 根据方面 41 的化合物, 其中  $R_1$  为  $-Cl$  或  $-CH_3$ 。  
 [0287] 43. 根据方面 42 的化合物, 其中  $Ar_3$  为  
 [0288]



- [0289] 44. 根据方面 44 的化合物, 其中  $s$  为 1, 且  $R_9$  在苯环的 4- 位上。  
 [0290] 45. 根据方面 43 的化合物, 其中  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基或 - 卤素。  
 [0291] 46. 根据方面 45 的化合物, 其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为异丙基。  
 [0292] 47. 根据方面 46 的化合物, 其中  $-(C_1-C_6)$  烷基为叔丁基。  
 [0293] 48. 根据方面 43 的化合物, 其中  $R_9$  为 - 卤素。  
 [0294] 49. 根据方面 45 的化合物, 其中  $R_9$  为  $-F$ 。  
 [0295] 50. 根据方面 48 的化合物, 其中  $R_9$  为  $-Cl$ 。  
 [0296] 51. 根据方面 48 的化合物, 其中  $R_9$  为  $-Br$ 。  
 [0297] 52. 根据方面 48 的化合物, 其中  $R_9$  为  $-I$ 。  
 [0298] 53. 组合物, 其包括方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐以及可药用载体或赋形剂。  
 [0299] 54. 治疗或预防动物中疼痛的方法, 所述方法包括将有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐给药于需要该治疗的动物。  
 [0300] 55. 根据方面 54 的方法, 所述方法包括将有效量的其它治疗剂给药于所述动物。  
 [0301] 56. 治疗或预防动物中尿失禁的方法, 所述方法包括将有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐给药于需要该治疗的动物。  
 [0302] 57. 根据方面 56 的方法, 所述方法包括将有效量的其它治疗剂给药于所述动物。  
 [0303] 58. 治疗或预防动物中溃疡的方法, 所述方法包括将有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐给药于需要该治疗的动物。  
 [0304] 59. 根据方面 58 的方法, 所述方法包括将有效量的其它治疗剂给药于所述动物。  
 [0305] 60. 治疗或预防动物中过敏性肠综合征的方法, 所述方法包括将有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐给药于需要该治疗的动物。  
 [0306] 61. 根据方面 60 的方法, 所述方法包括将有效量的其它治疗剂给药于所述动物。  
 [0307] 62. 治疗或预防动物中炎症性肠病的方法, 所述方法包括将有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐给药于需要该治疗的动物。  
 [0308] 63. 根据方面 62 的方法, 所述方法包括将有效量的其它治疗剂给药于所述动物。  
 [0309] 64. 抑制细胞中 VR1 功能的方法, 所述方法包括使能够表达 VR1 的细胞与有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐接触。  
 [0310] 65. 试剂盒, 其包括含有有效量的方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐的容器。  
 [0311] 66. 制备组合物的方法, 所述方法包括将方面 1、26 或 39 中任一项所述的化合物或该化合物的可药用盐与可药用载体或赋形剂相混合。

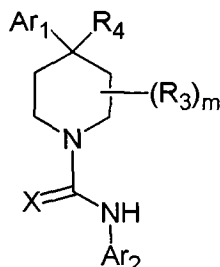
[0312] 参照下面的详细说明以及用于示例本发明的非限定性实施方案的例证性实施例，可以更全面地理解本发明。

[0313] 4. 发明详述

[0314] 4.1 式 (I) 的哌啶化合物

[0315] 如上所述，本发明包括下面式 (I) 的化合物及其可药用盐，

[0316]



(I)

[0317] 其中  $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$  和  $m$  如上面式 (I) 的哌啶化合物中所定义。

[0318] 在一个实施方案中， $Ar_1$  为吡啶基。

[0319] 在另一个实施方案中， $Ar_1$  为嘧啶基。

[0320] 在另一个实施方案中， $Ar_1$  为吡嗪基。

[0321] 在另一个实施方案中， $Ar_1$  为哒嗪基。

[0322] 在另一个实施方案中， $Ar_1$  为噻二唑基 (thiazanyl)。

[0323] 在另一个实施方案中， $X$  为 O。

[0324] 在另一个实施方案中， $X$  为 S。

[0325] 在另一个实施方案中， $X$  为 N-CN。

[0326] 在另一个实施方案中， $X$  为 N-OH。

[0327] 在另一个实施方案中， $X$  为 N-OR<sub>10</sub>。

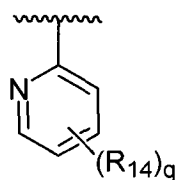
[0328] 在另一个实施方案中， $Ar_2$  为苯并咪唑基。

[0329] 在另一个实施方案中， $Ar_2$  为苯并噻唑基。

[0330] 在另一个实施方案中， $Ar_2$  为苯并噁唑基。

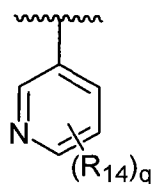
[0331] 在另一个实施方案中， $Ar_2$  为

[0332]



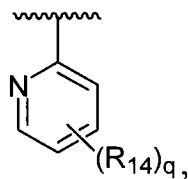
[0333] 在另一个实施方案中， $Ar_2$  为

[0334]

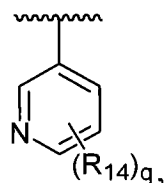


- [0335] 在另一个实施方案中, n 或 p 为 0。
- [0336] 在另一个实施方案中, n 或 p 为 1。
- [0337] 在另一个实施方案中, m 为 0。
- [0338] 在另一个实施方案中, m 为 1。
- [0339] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 -H。
- [0340] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 - 卤素。
- [0341] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0342] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{NO}_2$ 。
- [0343] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CN}$ 。
- [0344] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{OH}$ 。
- [0345] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{OCH}_3$ 。
- [0346] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{NH}_2$ 。
- [0347] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 。
- [0348] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 。
- [0349] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 。
- [0350] 在另一个实施方案中, n 或者 p 为 1, 且  $R_2$  为 - 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$  或  $-\text{NH}_2$ 。
- [0351] 在另一个实施方案中, n 或者 p 为 1, 且  $R_2$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$  烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  链烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$  环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代。
- [0352] 在另一个实施方案中, n 或者 p 为 1, 且  $R_2$  为 - 苯基、- 萘基、 $-(\text{C}_{14})$  芳基或  $-(5\text{-至}10\text{-员})$  杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代。
- [0353] 在另一个实施方案中, m 为 1, 且  $R_3$  为 - 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$  或  $-\text{NH}_2$  ;
- [0354] 在另一个实施方案中, m 为 1, 且  $R_3$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$  烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  链烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$  环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代。
- [0355] 在另一个实施方案中, m 为 1, 且  $R_3$  为 - 苯基、- 萘基、 $-(\text{C}_{14})$  芳基或  $-(5\text{-至}10\text{-员})$  杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代。
- [0356] 在另一个实施方案中, m 为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0357] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OH}$ 。
- [0358] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OCF}_3$ 。
- [0359] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为 - 卤素。
- [0360] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。
- [0361] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0362] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。
- [0363] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 。
- [0364] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Br}$ 。
- [0365] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{I}$ 。

- [0366] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{F}$ 。
- [0367] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 。
- [0368] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CF}_3$ 。
- [0369] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{NO}_2$ 。
- [0370] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OR}_{10}$ 。
- [0371] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{SR}_{13}$ 。
- [0372] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 。
- [0373] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{COOH}$ 。
- [0374] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。
- [0375] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{COOR}_{10}$ 。
- [0376] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 。
- [0377] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 。
- [0378] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ 。
- [0379] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$ 。
- [0380] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ 。
- [0381] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_2$  为苯并噻唑基、苯并咪唑基或苯并噁唑基；
- [0382] 且  $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  中的至少一个为  $-\text{H}$ 。
- [0383] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_2$  为
- [0384]



- [0385] 且  $q$  为 1。
- [0386] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_2$  为
- [0387]



- [0388] 且  $q$  为 1。
- [0389] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡啶基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-\text{卤素}$ , 且  $\text{Ar}_2$  为苯并噻唑基。
- [0390] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡啶基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-\text{F}$ , 且  $\text{Ar}_2$  为苯并噻唑基。
- [0391] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡啶基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-\text{Cl}$ , 且  $\text{Ar}_2$  为苯并噻唑基。
- [0392] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡啶基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-\text{Br}$ , 且  $\text{Ar}_2$  为苯并噻唑基。
- [0393] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡啶基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-\text{I}$ , 且  $\text{Ar}_2$  为苯并噻唑基。

[0394] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0395] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0396] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0397] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0398] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0399] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0400] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

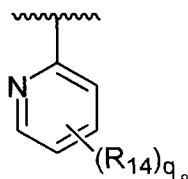
[0401] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0402] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0403] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

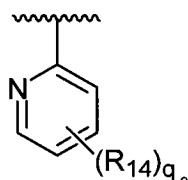
[0404] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0405]



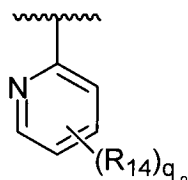
[0406] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0407]



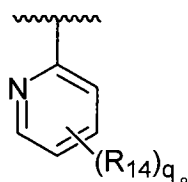
[0408] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0409]

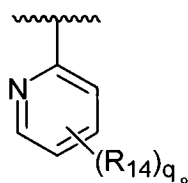


[0410] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>2</sub> 为

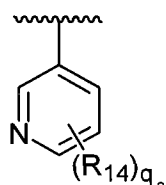
[0411]



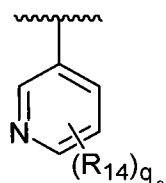
[0412] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0413]



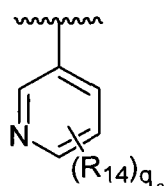
[0414] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0415]



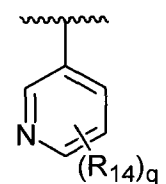
[0416] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0417]



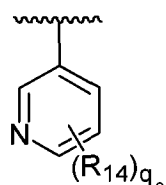
[0418] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0419]



[0420] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0421]



[0422] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0423]



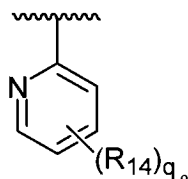
[0424] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0425] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0426] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基。

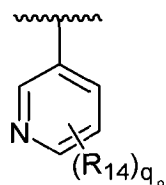
[0427] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0428]



[0429] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0430]



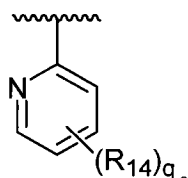
[0431] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0432] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0433] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基。

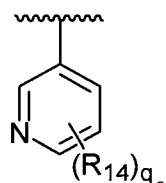
[0434] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0435]



[0436] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0437]



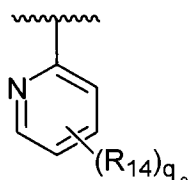
[0438] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0439] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0440] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub> 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基。

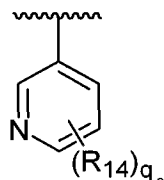
[0441] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0442]



[0443] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0444]



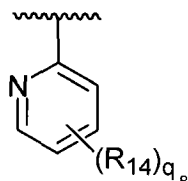
[0445] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0446] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0447] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基 (benzooxazolyl)。

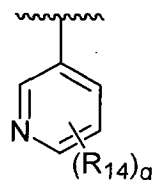
[0448] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0449]



[0450] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡啶基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0451]



[0452] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0453] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0454] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0455] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0456] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0457] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0458] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0459] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为哒嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

基。

[0460] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-Br$ , 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

[0461] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-I$ , 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

[0462] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-$  卤素, 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

[0463] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-F$ , 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

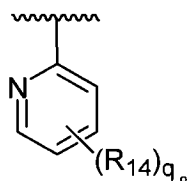
[0464] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-Cl$ , 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

[0465] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-Br$ , 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

[0466] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-I$ , 且  $Ar_2$  为苯并咪唑基。

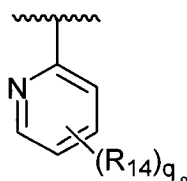
[0467] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-$  卤素, 且  $Ar_2$  为

[0468]



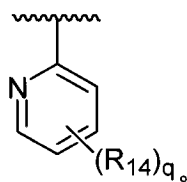
[0469] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-F$ , 且  $Ar_2$  为

[0470]



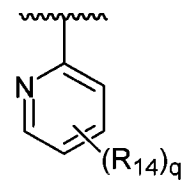
[0471] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-Cl$ , 且  $Ar_2$  为

[0472]



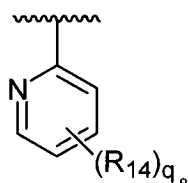
[0473] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-Br$ , 且  $Ar_2$  为

[0474]

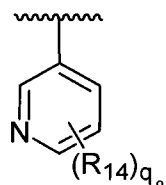


[0475] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为哒嗪基,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-I$ , 且  $Ar_2$  为

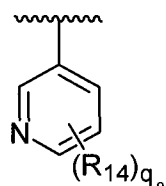
[0476]



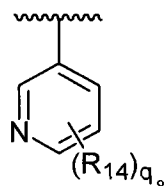
[0477] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0478]



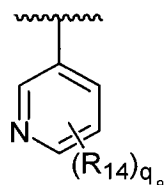
[0479] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0480]



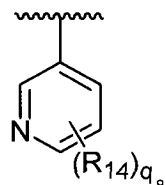
[0481] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0482]



[0483] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0484]



[0485] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0486]

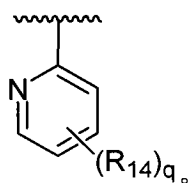


[0487] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

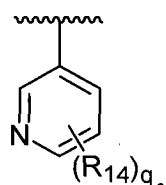
[0488] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0489] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基。

[0490] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0491]



[0492] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0493]



[0494] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

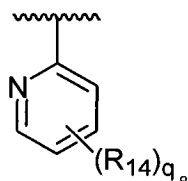
[0495] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

[0496] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基。

[0497] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为环己基。

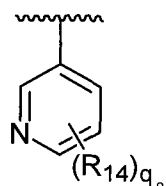
[0498] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0499]



[0500] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0501]



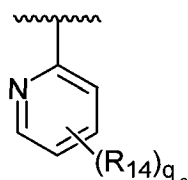
[0502] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻唑基。

[0503] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪唑基。

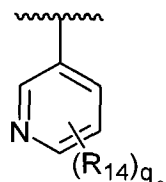
[0504] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁唑基。

[0505] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 O, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为

[0506]



[0507] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OR<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0508]

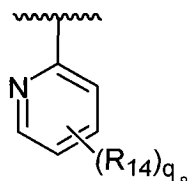


[0509] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噻  
唑基。

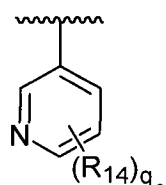
[0510] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并咪  
唑基。

[0511] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为苯并噁  
唑基。

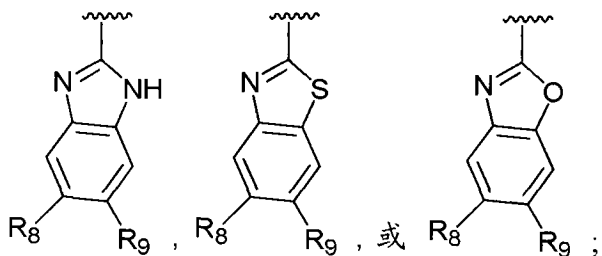
[0512] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0513]



[0514] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -C(O)R<sub>10</sub>, 且 Ar<sub>2</sub> 为  
[0515]



[0516] 本发明还涉及式 (I) 的化合物及其可药用盐, 其中 Ar<sub>2</sub> 为  
[0517]



[0518] 每个 R<sub>3</sub> 独立地为 :

[0519] (a) - 卤素、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub> 或 -NH<sub>2</sub> ; 或

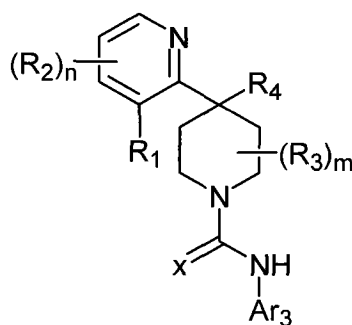
[0520] (b) -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 炔基, 其每个基团未被取代或者被  
一个或多个 R<sub>5</sub> 基团所取代 ; 和

[0521]  $R_8$  或  $R_9$  中的至少一个不是 -H。

[0522] 4.2 式 (II) 的哌啶化合物

[0523] 本发明还涉及式 (II) 的化合物及其可药用盐：

[0524]



(II)

[0525] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $Ar_3$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $X$ 、 $n$  和  $m$  如上面式 (II) 的哌啶化合物中所定义。

[0526] 在一个实施方案中,  $X$  为 O。

[0527] 在另一个实施方案中,  $X$  为 S。

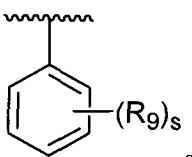
[0528] 在另一个实施方案中,  $X$  为 N-CN。

[0529] 在另一个实施方案中,  $X$  为 N-OH。

[0530] 在另一个实施方案中,  $X$  为 N-OR<sub>10</sub>。

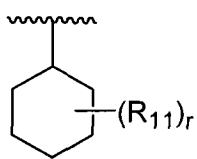
[0531] 在另一个实施方案中,  $Ar_3$  为

[0532]



[0533] 在另一个实施方案中,  $Ar_3$  为

[0534]



[0535] 应当理解当两个  $R_{11}$  基团出现在同一个碳原子上时, 则在同一个碳原子上的这两个  $R_{11}$  基团不都为 -CN、-OH、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-N( $R_7$ )<sub>2</sub>、-CH = NR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>OH、-COR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub> 或 -OC(O)OR<sub>7</sub>。

[0536] 在另一个实施方案中,  $n$  为 0。

[0537] 在另一个实施方案中,  $n$  为 1。

[0538] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 - 卤素。

[0539] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 -CH<sub>3</sub>。

[0540] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 -NO<sub>2</sub>。

[0541] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 -CN。

[0542] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为 -OH。

- [0543] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-OCH_3$ 。
- [0544] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-NH_2$ 。
- [0545] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-C(\text{卤素})_3$ 。
- [0546] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-CH(\text{卤素})_2$ 。
- [0547] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-CH_2(\text{卤素})$ 。
- [0548] 在另一个实施方案中,  $n$  为 1, 且  $R_2$  为  $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OH}$  或  $-\text{NH}_2$ 。
- [0549] 在另一个实施方案中,  $n$  为 1, 且  $R_2$  为  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代。
- [0550] 在另一个实施方案中,  $n$  为 1, 且  $R_2$  为  $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(C_{14})$  芳基或  $-(5\text{-至}10\text{-员})$  杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代。
- [0551] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{卤素}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$  或  $-\text{NH}_2$  ;
- [0552] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-(C_1-C_{10})$  烷基、 $-(C_2-C_{10})$  链烯基、 $-(C_2-C_{10})$  炔基、 $-(C_3-C_{10})$  环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烷基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烷基、 $-(C_5-C_{10})$  环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  二环烯基、 $-(C_8-C_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代。
- [0553] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(C_{14})$  芳基或  $-(5\text{-至}10\text{-员})$  杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代。
- [0554] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0555] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OH}$ 。
- [0556] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OCF}_3$ 。
- [0557] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{卤素}$ 。
- [0558] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。
- [0559] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0560] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。
- [0561] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 。
- [0562] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Br}$ 。
- [0563] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{I}$ 。
- [0564] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{F}$ 。
- [0565] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-CH(\text{卤素})_2$ 。
- [0566] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CF}_3$ 。
- [0567] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{NO}_2$ 。
- [0568] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OR}_{10}$ 。
- [0569] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{SR}_{13}$ 。
- [0570] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})R_{10}$ 。
- [0571] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{COOH}$ 。
- [0572] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。
- [0573] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{COOR}_{10}$ 。

[0574] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-C(O)OR_{10}$ 。

[0575] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-SO_2R_{10}$ 。

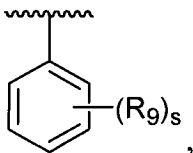
[0576] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-OC(O)NHR_{10}$ 。

[0577] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-NHC(O)R_{13}$ 。

[0578] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-CON(R_{13})_2$ 。

[0579] 在另一个实施方案中,  $Ar_3$  为

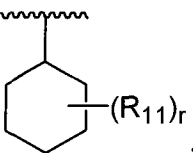
[0580]



[0581] 且  $s$  为 1。

[0582] 在另一个实施方案中,  $Ar_3$  为

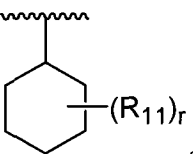
[0583]



[0584] 且  $r$  为 1。

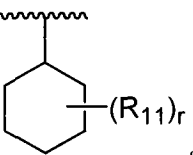
[0585] 在另一个实施方案中,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为 - 卤素, 且  $Ar_3$  为

[0586]



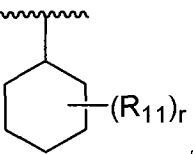
[0587] 在另一个实施方案中,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为 -F, 且  $Ar_3$  为

[0588]



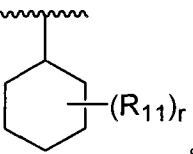
[0589] 在另一个实施方案中,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为 -Cl, 且  $Ar_3$  为

[0590]



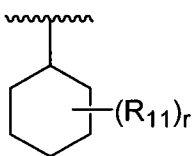
[0591] 在另一个实施方案中,  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为 -Br, 且  $Ar_3$  为

[0592]



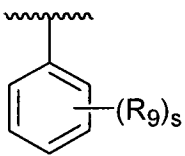
[0593] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -I, 且  $Ar_3$  为

[0594]



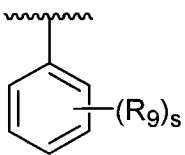
[0595] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 - 卤素, 且  $Ar_3$  为

[0596]



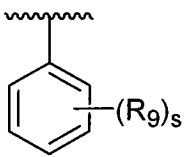
[0597] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -F, 且  $Ar_3$  为

[0598]



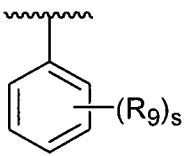
[0599] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -Cl, 且  $Ar_3$  为

[0600]



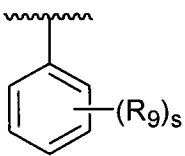
[0601] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -Br, 且  $Ar_3$  为

[0602]



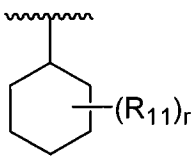
[0603] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -I, 且  $Ar_3$  为

[0604]



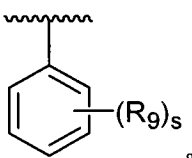
[0605] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -OH, 且  $Ar_3$  为

[0606]

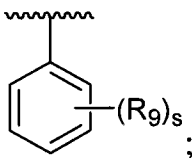


[0607] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为 -OH, 且  $Ar_3$  为

[0608]

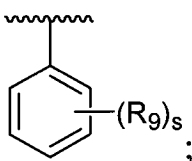


[0609] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-OH$ , 且  $Ar_3$  为  
[0610]



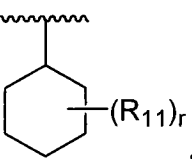
[0611] s 为 1; 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0612] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-OH$ , 且  $Ar_3$  为  
[0613]

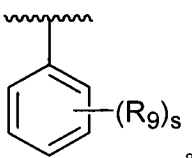


[0614] s 为 1; 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

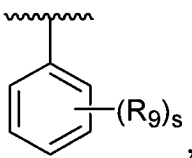
[0615] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为  
[0616]



[0617] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为  
[0618]

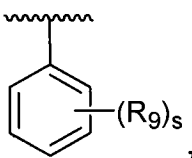


[0619] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为  
[0620]



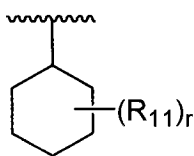
[0621] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0622] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为  
[0623]

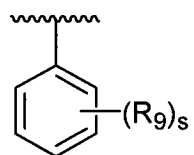


[0624] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

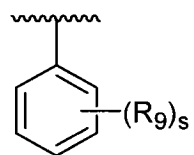
[0625] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0626]



[0627] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0628]

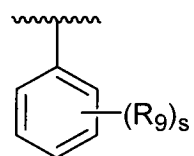


[0629] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0630]



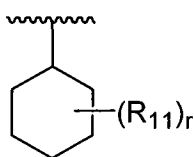
[0631] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0632] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0633]

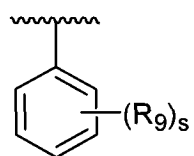


[0634] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

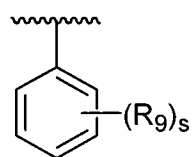
[0635] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0636]



[0637] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0638]



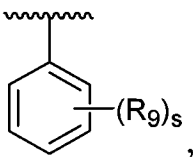
[0639] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为  
[0640]



[0641] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0642] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

[0643]

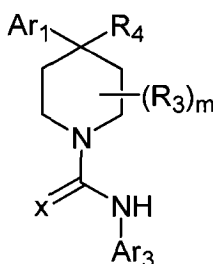


[0644] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

[0645] 4.3 式 (III) 的哌啶化合物

[0646] 本发明还涉及式 (III) 化合物及其可药用盐:

[0647]



(III)

[0648] 其中  $Ar_1$ 、 $Ar_3$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、X 和 m 如上面式 (III) 哌啶化合物中所定义。

[0649] 在一个实施方案中, X 为 0。

[0650] 在另一个实施方案中, X 为 S。

[0651] 在另一个实施方案中, X 为 N-CN。

[0652] 在另一个实施方案中, X 为 N-OH。

[0653] 在另一个实施方案中, X 为 N-OR<sub>10</sub>。

[0654] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为嘧啶基。

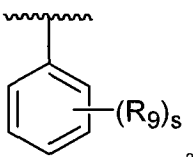
[0655] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基。

[0656] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为噻嗪基。

[0657] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为噻二唑基 (thiazanyl)。

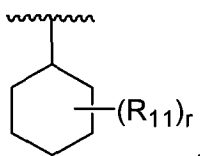
[0658] 在另一个实施方案中,  $Ar_3$  为

[0659]



[0660] 在另一个实施方案中,  $Ar_3$

[0661]

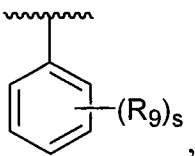


[0662] 应当理解当两个  $R_{11}$  基团出现在同一个碳原子上时, 则在同一个碳原子上的这两

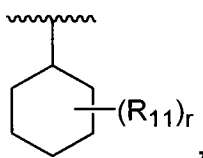
个  $R_{11}$  基团不都为  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{OH}$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$  或  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 。

- [0663] 在另一个实施方案中,  $p$  为 0。
- [0664] 在另一个实施方案中,  $p$  为 1。
- [0665] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{H}$ 。
- [0666] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{卤素}$ 。
- [0667] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0668] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{NO}_2$ 。
- [0669] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CN}$ 。
- [0670] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{OH}$ 。
- [0671] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{OCH}_3$ 。
- [0672] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{NH}_2$ 。
- [0673] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{C}(\text{卤素})_3$ 。
- [0674] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 。
- [0675] 在另一个实施方案中,  $R_1$  为  $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ 。
- [0676] 在另一个实施方案中,  $p$  为 1, 且  $R_2$  为  $-\text{卤素}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$  或  $-\text{NH}_2$ 。
- [0677] 在另一个实施方案中,  $p$  为 1, 且  $R_2$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$  烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  链烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$  环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代。
- [0678] 在另一个实施方案中,  $p$  为 1, 且  $R_2$  为  $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(\text{C}_{14})$  芳基或  $-(5\text{-至}10\text{-员})$  杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代。
- [0679] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{卤素}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$  或  $-\text{NH}_2$  ;
- [0680] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$  烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  链烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$  炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$  环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烷基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烷基、 $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  二环烯基、 $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$  三环烯基、 $-(3\text{-至}7\text{-员})$  杂环或  $-(7\text{-至}10\text{-员})$  二环杂环, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_5$  基团所取代。
- [0681] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-(\text{C}_{14})$  芳基或  $-(5\text{-至}10\text{-员})$  杂芳基, 其每个基团未被取代或者被一个或多个  $R_6$  基团所取代。
- [0682] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0683] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OH}$ 。
- [0684] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OCF}_3$ 。
- [0685] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{卤素}$ 。
- [0686] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基。
- [0687] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_3$ 。
- [0688] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。
- [0689] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 。
- [0690] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Br}$ 。
- [0691] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{I}$ 。

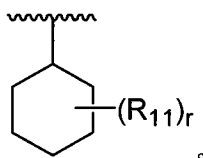
- [0692] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{F}$ 。  
 [0693] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ 。  
 [0694] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CF}_3$ 。  
 [0695] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{NO}_2$ 。  
 [0696] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OR}_{10}$ 。  
 [0697] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{SR}_{13}$ 。  
 [0698] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 。  
 [0699] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{COOH}$ 。  
 [0700] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。  
 [0701] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{COOR}_{10}$ 。  
 [0702] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$ 。  
 [0703] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 。  
 [0704] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ 。  
 [0705] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$ 。  
 [0706] 在另一个实施方案中,  $R_4$  为  $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ 。  
 [0707] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_3$  为  
 [0708]



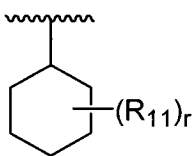
- [0709] 且  $s$  为 1。  
 [0710] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_3$  为  
 [0711]



- [0712] 且  $r$  为 1。  
 [0713] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡嗪基 (pyradiziny),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为 - 卤素,  
 且  $\text{Ar}_3$  为  
 [0714]

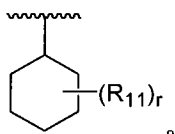


- [0715] 在另一个实施方案中,  $\text{Ar}_1$  为吡嗪基 (pyradiziny),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-\text{F}$ , 且  $\text{Ar}_3$   
 为  
 [0716]



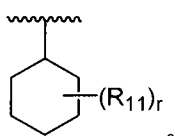
[0717] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0718]



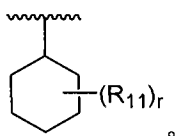
[0719] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0720]



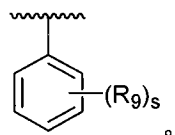
[0721] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0722]



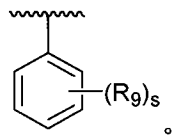
[0723] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 - 卤素, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0724]



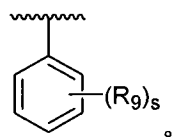
[0725] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -F, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0726]



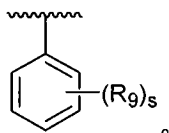
[0727] 在另一个实施方案中, X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Cl, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0728]



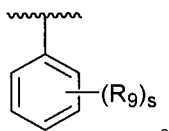
[0729] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -Br, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0730]



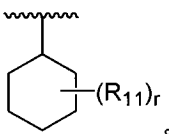
[0731] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -I, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0732]



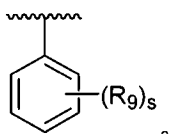
[0733] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0734]



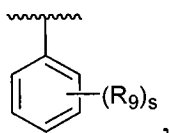
[0735] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0736]



[0737] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>3</sub> 为

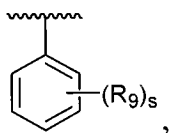
[0738]



[0739] 其中 s 为 1, 且 R<sub>9</sub> 为 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

[0740] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -OH, 且 Ar<sub>3</sub> 为

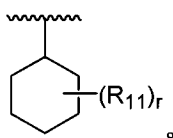
[0741]



[0742] 其中 s 为 1, 且 R<sub>9</sub> 为 -CH<sub>3</sub>。

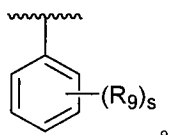
[0743] 在另一个实施方案中, Ar<sub>1</sub> 为吡嗪基 (pyradiziny1), X 为 0, m 为 0, R<sub>4</sub> 为 -CH<sub>3</sub>, 且 Ar<sub>3</sub> 为

[0744]



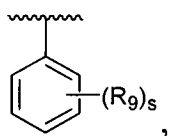
[0745] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为

[0746]



[0747] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为

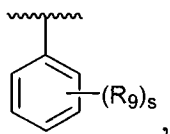
[0748]



[0749] 且  $s$  为 1, 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0750] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-CH_3$ , 且  $Ar_3$  为

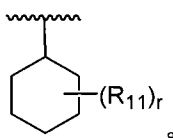
[0751]



[0752] 其中  $s$  为 1, 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

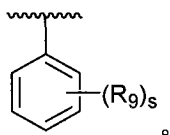
[0753] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

[0754]



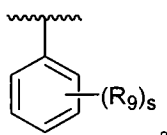
[0755] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

[0756]



[0757] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

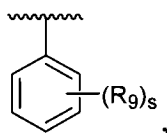
[0758]



[0759] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0760] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-OR_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

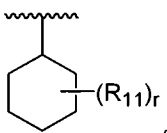
[0761]



[0762] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

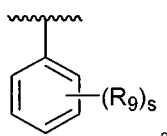
[0763] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

[0764]



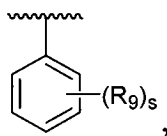
[0765] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

[0766]



[0767] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

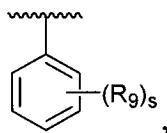
[0768]



[0769] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-(C_1-C_6)$  烷基。

[0770] 在另一个实施方案中,  $Ar_1$  为吡嗪基 (pyradiziny1),  $X$  为 0,  $m$  为 0,  $R_4$  为  $-C(O)R_{10}$ , 且  $Ar_3$  为

[0771]



[0772] s 为 1, 且  $R_9$  为  $-CH_3$ 。

[0773] 4.4 式 (I)-(III) 的哌啶化合物

[0774] 在具有  $R_3$  基团的哌啶化合物中, 该  $R_3$  基团可连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上或该  $R_3$  基团可连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的

碳原子上。在一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上。

[0775] 在一个实施方案中,其中哌啶化合物具有  $R_3$  基团,与  $R_3$  基团相连的碳原子具有 (R) 构型。在另一个实施方案中,其中哌啶化合物具有  $R_3$  基团,与  $R_3$  基团相连的碳原子具有 (S) 构型。

[0776] 在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,且与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为未被取代的或被一个或多个卤素基团所取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为  $-CF_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_2CH_3$ 。

[0777] 在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,且与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为未被取代的或被一个或多个卤素基团所取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为  $-CF_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_2CH_3$ 。

[0778] 在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,且与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为未被取代的或被一个或多个卤素基团所取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为  $-CF_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $R_4$  基团的碳原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_2CH_3$ 。

[0779] 在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,且与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型。

型。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为未被取代的或被一个或多个卤素基团所取代的  $-(C_1-C_4)$  烷基。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  基团或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为  $-CF_3$ 。在另一个实施方案中,哌啶化合物具有  $R_3$  基团,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (S) 构型,且  $R_3$  为  $-CH_2CH_3$ 。

[0780] 在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,且该  $R_3$  基团为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,且该  $R_3$  基团为  $-CF_3$ 。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,且该  $R_3$  基团为  $-CH_2CH_3$ 。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,且与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且该  $R_3$  基团为  $-CH_3$ 。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且该  $R_3$  基团为  $-CF_3$ 。在另一个实施方案中,该  $R_3$  基团连接在与连接  $-C(X)NH-Ar_2$  或  $-C(X)NH-Ar_3$  基团的氮原子相邻的碳原子上,与  $R_3$  基团相连的碳原子为 (R) 构型,且该  $R_3$  基团为  $-CH_2CH_3$ 。

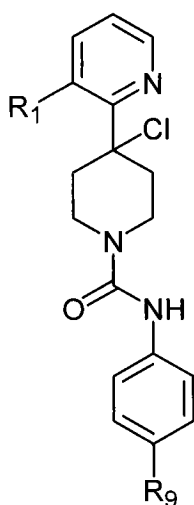
[0781] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  相对于  $R_4$  为顺式。

[0782] 在另一个实施方案中,  $m$  为 1, 且  $R_3$  相对于  $R_4$  为反式。

[0783] 如下表 1-18 中所示的示例性的哌啶化合物:

[0784] 表 1

[0785]



(IIa)

[0786] 及其可药用盐,其中:

[0787]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
AAA	-Cl	-H
AAB	-Cl	-叔丁基
AAC	-Cl	-异丁基
AAD	-Cl	-仲丁基
AAE	-Cl	-环己基
AAF	-Cl	-叔丁氧基
AAG	-Cl	-异丙氧基
AAH	-Cl	-CF <sub>3</sub>
AAI	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AAJ	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
AAK	-Cl	-Cl
AAL	-Cl	-Br
AAM	-Cl	-I
AAN	-Cl	-正丁基
AAO	-Cl	-正丙基
AAP	-F	-H
AAQ	-F	-叔丁基
AAR	-F	-异丁基
AAS	-F	-仲丁基
AAT	-F	-环己基

AAU	-F	-叔丁氧基
AAV	-F	-异丙氧基
AAW	-F	-CF <sub>3</sub>
AAX	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AAZ	-F	-OCF <sub>3</sub>
AAZ	-F	-Cl
ABA	-F	-Br
ABB	-F	-I
ABC	-F	-正丁基
ABD	-F	-正丙基
ABE	-CH <sub>3</sub>	-H
ABF	-CH <sub>3</sub>	-异丁基
ABG	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基
ABH	-CH <sub>3</sub>	-仲丁基
ABI	-CH <sub>3</sub>	-环己基
ABJ	-CH <sub>3</sub>	-叔丁氧基
ABK	-CH <sub>3</sub>	-异丙氧基
ABL	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
ABM	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ABN	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ABO	-CH <sub>3</sub>	-Cl

ABP	-CH <sub>3</sub>	-Br
ABQ	-CH <sub>3</sub>	-I
ABR	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
ABS	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
ABT	-CF <sub>3</sub>	-H
ABU	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
ABV	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
ABW	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
ABX	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
ABY	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
ABZ	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
ACA	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
ACB	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ACC	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ACD	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ACE	-CF <sub>3</sub>	-Br
ACF	-CF <sub>3</sub>	-I
ACG	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
ACH	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
ACI	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
ACJ	-CHF <sub>2</sub>	-H

ACK	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
ACL	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
ACM	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
CAN	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
ACO	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
ACP	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
ACQ	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ACR	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ACS	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
ACT	-CHF <sub>2</sub>	-Br
ACU	-CHF <sub>2</sub>	-I
ACV	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
ACW	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基
ACX	-OH	-H
ACY	-OH	- 叔丁基
ACZ	-OH	- 异丁基
ADA	-OH	- 仲丁基
ADB	-OH	- 环己基
ADC	-OH	- 叔丁氧基
ADD	-OH	- 异丙氧基
ADE	-OH	-CF <sub>3</sub>

ADF	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ADG	-OH	-OCF <sub>3</sub>
ADH	-OH	-Cl
ADI	-OH	-Br
ADJ	-OH	-I
ADK	-OH	- 正丁基
ADL	-OH	- 正丙基
ADM	-NO <sub>2</sub>	-H
AND	-NO <sub>2</sub>	- 叔丁基
ADO	-NO <sub>2</sub>	- 异丁基
ADP	-NO <sub>2</sub>	- 仲丁基
ADQ	-NO <sub>2</sub>	- 环己基
ADR	-NO <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
ADS	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
ADT	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
ADU	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ADV	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ADW	-NO <sub>2</sub>	-Cl
ADX	-NO <sub>2</sub>	-Br
ADY	-NO <sub>2</sub>	-I
ADZ	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基

AEA	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
AEB	-CN	-H
AEC	-CN	- 叔丁基
AED	-CN	- 异丁基
AEE	-CN	- 仲丁基
AEF	-CN	- 环己基
AEG	-CN	- 叔丁氧基
AEH	-CN	- 异丙氧基
AEI	-CN	-CF <sub>3</sub>
AEJ	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AEK	-CN	-OCF <sub>3</sub>
AEL	-CN	-Cl
AEM	-CN	-Br
AEN	-CN	-I
AEO	-CN	- 正丁基
AEP	-CN	- 正丙基
AEQ	-Br	-H
AER	-Br	- 叔丁基
AES	-Br	- 异丁基
AET	-Br	- 仲丁基
AEU	-Br	- 环己基

AEV	-Br	-叔丁氧基
AEW	-Br	-异丙氧基
AEX	-Br	-CF <sub>3</sub>
AEY	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AEZ	-Br	-OCF <sub>3</sub>
AFA	-Br	-Cl
AFB	-Br	-Br
AFC	-Br	-I
AFD	-Br	-正丁基
AFE	-Br	-正丙基
AFF	-I	-叔丁基
AFG	-I	-H
AFH	-I	-异丁基
AFI	-I	-仲丁基
AFJ	-I	-环己基
AFK	-I	-叔丁氧基
AFL	-I	-异丙氧基
AFM	-I	-CF <sub>3</sub>
AFN	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AFO	-I	-OCF <sub>3</sub>
AFP	-I	-Cl

AFQ	-I	-Br
AFR	-I	-I
AFS	-I	- 正丁基
AFT	-I	- 正丙基

[0788]

[0789]

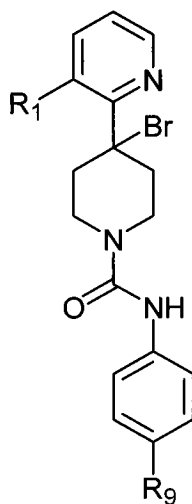
[0790]

[0791]

[0792]

[0793] 表 2

[0794]



(IIb)

[0795] 及其可药用盐,其中:

[0796]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
AFU	-Cl	-H
AFV	-Cl	- 叔丁基
AFW	-Cl	- 异丁基
AFX	-Cl	- 仲丁基
AFY	-Cl	- 环己基

AFZ	-Cl	-叔丁氧基
AGA	-Cl	-异丙氧基
AGB	-Cl	-CF <sub>3</sub>
AGC	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AGD	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
AGE	-Cl	-Cl
AGF	-Cl	-Br
AGG	-Cl	-I
AGH	-Cl	-正丁基
AGI	-Cl	-正丙基
AGJ	-F	-H
AGK	-F	-叔丁基
AGL	-F	-异丁基
AGM	-F	-仲丁基
AGN	-F	-环己基
AGO	-F	-叔丁氧基
AGP	-F	-异丙氧基
AGQ	-F	-CF <sub>3</sub>
AGR	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AGS	-F	-OCF <sub>3</sub>
AGT	-F	-Cl

AGU	-F	-Br
AGV	-F	-I
AGW	-F	- 正丁基
AGX	-F	- 正丙基
AGY	-CH <sub>3</sub>	-H
AGZ	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
AHA	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基
AHB	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
AHC	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
AHD	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
AHE	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
AHF	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
AHG	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AHH	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AHI	-CH <sub>3</sub>	-Cl
AHJ	-CH <sub>3</sub>	-Br
AHK	-CH <sub>3</sub>	-I
AHL	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
AHM	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
AHN	-CF <sub>3</sub>	-H
AHO	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基

AHP	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
AHQ	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
AHR	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
AHS	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
AHT	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
AHU	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
AHV	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AHW	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AHX	-CF <sub>3</sub>	-Cl
AHY	-CF <sub>3</sub>	-Br
AHZ	-CF <sub>3</sub>	-I
AIA	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
AIB	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
AIC	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
AID	-CHF <sub>2</sub>	-H
AIE	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
AIF	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
AIG	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
AIH	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
AII	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
AIJ	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>

AIK	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AIL	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AIM	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
AIN	-CHF <sub>2</sub>	-Br
AIO	-CHF <sub>2</sub>	-I
AIP	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
AIQ	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基
AIR	-OH	-H
AIS	-OH	- 叔丁基
AIT	-OH	- 异丁基
AIU	-OH	- 仲丁基
AIV	-OH	- 环己基
AIW	-OH	- 叔丁氧基
AIX	-OH	- 异丙氧基
AIY	-OH	-CF <sub>3</sub>
AIZ	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AJA	-OH	-OCF <sub>3</sub>
AJB	-OH	-Cl
AJC	-OH	-Br
AJD	-OH	-I
AJE	-OH	- 正丁基

AJF	-OH	- 正丙基
AJG	-NO <sub>2</sub>	-H
AJH	-NO <sub>2</sub>	- 叔丁基
AJI	-NO <sub>2</sub>	- 异丁基
AJJ	-NO <sub>2</sub>	- 仲丁基
AJK	-NO <sub>2</sub>	- 环己基
AJL	-NO <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
AJM	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
AJN	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
AJO	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AJP	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AJQ	-NO <sub>2</sub>	-Cl
AJR	-NO <sub>2</sub>	-Br
AJS	-NO <sub>2</sub>	-I
AJT	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
AJU	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
AJV	-CN	-H
AJW	-CN	- 叔丁基
AJX	-CN	- 异丁基
AJY	-CN	- 仲丁基
AJZ	-CN	- 环己基

AKA	-CN	-叔丁氧基
AKB	-CN	-异丙氧基
AKC	-CN	-CF <sub>3</sub>
AKD	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AKE	-CN	-OCF <sub>3</sub>
AKF	-CN	-Cl
AKG	-CN	-Br
AKH	-CN	-I
AKI	-CN	-正丁基
AKJ	-CN	-正丙基
AKK	-Br	-H
AKL	-Br	-叔丁基
AKM	-Br	-异丁基
AKN	-Br	-仲丁基
AKO	-Br	-环己基
AKP	-Br	-叔丁氧基
AKQ	-Br	-异丙氧基
AKR	-Br	-CF <sub>3</sub>
AKS	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AKT	-Br	-OCF <sub>3</sub>
AKU	-Br	-Cl

AKV	-Br	-Br
AKW	-Br	-I
AKX	-Br	- 正丁基
AKY	-Br	- 正丙基
AKZ	-I	- 叔丁基
ALA	-I	-H
ALB	-I	- 异丁基
ALC	-I	- 仲丁基
ALD	-I	- 环己基
ALE	-I	- 叔丁氧基
ALF	-I	- 异丙氧基
ALG	-I	-CF <sub>3</sub>
ALH	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ALI	-I	-OCF <sub>3</sub>
ALJ	-I	-Cl
ALK	-I	-Br
ALL	-I	-I
ALM	-I	- 正丁基
ALN	-I	- 正丙基

[0797]

[0798]

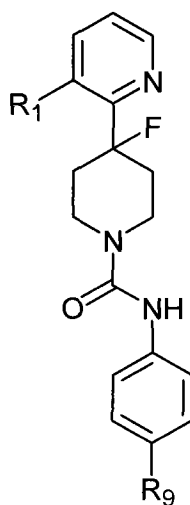
[0799]

[0800]

[0801]

[0802] 表 3

[0803]



(IIc)

[0804] 及其可药用盐,其中:

[0805]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
ALO	-Cl	-H
ALP	-Cl	-叔丁基
ALQ	-Cl	-异丁基
ALR	-Cl	-仲丁基
ALS	-Cl	-环己基
ALT	-Cl	-叔丁氧基
ALU	-Cl	-异丙氧基
ALV	-Cl	-CF <sub>3</sub>
ALW	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ALX	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
ALY	-Cl	-Cl

ALZ	-Cl	-Br
AMA	-Cl	-I
AMB	-Cl	- 正丁基
AMC	-Cl	- 正丙基
AMD	-F	-H
AME	-F	- 叔丁基
AMF	-F	- 异丁基
AMG	-F	- 仲丁基
AMH	-F	- 环己基
AMI	-F	- 叔丁氧基
AMJ	-F	- 异丙氧基
AMK	-F	-CF <sub>3</sub>
AML	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AMM	-F	-OCF <sub>3</sub>
AMN	-F	-Cl
AMO	-F	-Br
AMP	-F	-I
AMQ	-F	- 正丁基
AMR	-F	- 正丙基
AMS	-CH <sub>3</sub>	-H

AMT	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基
AMU	-CH <sub>3</sub>	-异丁基
AMV	-CH <sub>3</sub>	-仲丁基
AMW	-CH <sub>3</sub>	-环己基
AMX	-CH <sub>3</sub>	-叔丁氧基
AMY	-CH <sub>3</sub>	-异丙氧基
AMZ	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
ANA	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ANB	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ANC	-CH <sub>3</sub>	-Cl
AND	-CH <sub>3</sub>	-Br
ANE	-CH <sub>3</sub>	-I
ANF	-CH <sub>3</sub>	-正丁基
ANG	-CH <sub>3</sub>	-正丙基
ANH	-CF <sub>3</sub>	-H
ANI	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基
ANJ	-CF <sub>3</sub>	-异丁基
ANK	-CF <sub>3</sub>	-仲丁基
ANL	-CF <sub>3</sub>	-环己基
ANM	-CF <sub>3</sub>	-叔丁氧基
ANN	-CF <sub>3</sub>	-异丙氧基

ANO	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
ANP	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ANQ	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ANR	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ANS	-CF <sub>3</sub>	-Br
ANT	-CF <sub>3</sub>	-I
ANU	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
ANV	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
ANW	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
ANX	-CHF <sub>2</sub>	-H
ANY	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
ANZ	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
AOA	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
AOB	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
AOC	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
AOD	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
AOE	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AOF	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AOG	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
AOH	-CHF <sub>2</sub>	-Br
AOI	-CHF <sub>2</sub>	-I

AOJ	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
AOK	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基
AOL	-OH	-H
AOM	-OH	- 叔丁基
AON	-OH	- 异丁基
AOO	-OH	- 仲丁基
AOP	-OH	- 环己基
AOQ	-OH	- 叔丁氧基
AOR	-OH	- 异丙氧基
AOS	-OH	-CF <sub>3</sub>
AOT	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AOU	-OH	-OCF <sub>3</sub>
AOV	-OH	-Cl
AOW	-OH	-Br
AOX	-OH	-I
AOY	-OH	- 正丁基
AOZ	-OH	- 正丙基
APA	-NO <sub>2</sub>	-H
APB	-NO <sub>2</sub>	- 叔丁基
APC	-NO <sub>2</sub>	- 异丁基
APD	-NO <sub>2</sub>	- 仲丁基

APE	-NO <sub>2</sub>	-环己基
APF	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基
APG	-NO <sub>2</sub>	-异丙氧基
APH	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
API	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
APJ	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
APK	-NO <sub>2</sub>	-Cl
APL	-NO <sub>2</sub>	-Br
APM	-NO <sub>2</sub>	-I
APN	-NO <sub>2</sub>	-正丁基
APO	-NO <sub>2</sub>	-正丙基
APP	-CN	-H
APQ	-CN	-叔丁基
APR	-CN	-异丁基
APS	-CN	-仲丁基
APT	-CN	-环己基
APU	-CN	-叔丁氧基
APV	-CN	-异丙氧基
APW	-CN	-CF <sub>3</sub>
APX	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
APY	-CN	-OCF <sub>3</sub>

APZ	-CN	-Cl
AQA	-CN	-Br
AQB	-CN	-I
AQC	-CN	- 正丁基
AQD	-CN	- 正丙基
AQE	-Br	-H
AQF	-Br	- 叔丁基
AQG	-Br	- 异丁基
AQH	-Br	- 仲丁基
AQI	-Br	- 环己基
AQJ	-Br	- 叔丁氧基
AQK	-Br	- 异丙氧基
AQL	-Br	-CF <sub>3</sub>
AQM	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AQN	-Br	-OCF <sub>3</sub>
AQO	-Br	-Cl
AQP	-Br	-Br
AQQ	-Br	-I
AQR	-Br	- 正丁基
AQS	-Br	- 正丙基
AQT	-I	- 叔丁基

AQU	-I	-H
AQV	-I	- 异丁基
AQW	-I	- 仲丁基
AQX	-I	- 环己基
AQY	-I	- 叔丁氧基
AQZ	-I	- 异丙氧基
ARA	-I	-CF <sub>3</sub>
ARB	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ARC	-I	-OCF <sub>3</sub>
ARD	-I	-Cl
ARE	-I	-Br
ARF	-I	-I
ARG	-I	- 正丁基
ARH	-I	- 正丙基

[0806]

[0807]

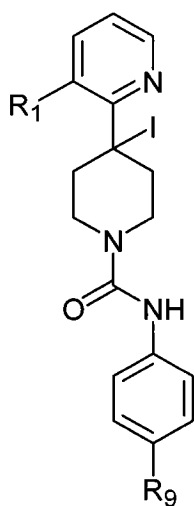
[0808]

[0809]

[0810]

[0811] 表 4

[0812]



(IIId)

[0813] 及其可药用盐, 其中:

[0814]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
ARI	-Cl	-H
ARJ	-Cl	-叔丁基
ARK	-Cl	-异丁基
ARL	-Cl	-仲丁基
ARM	-Cl	-环己基
ARN	-Cl	-叔丁氧基
ARO	-Cl	-异丙氧基
ARP	-Cl	-CF <sub>3</sub>
ARQ	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ARR	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
ARS	-Cl	-Cl
ART	-Cl	-Br

ARU	-Cl	-I
ARV	-Cl	- 正丁基
ARW	-Cl	- 正丙基
ARX	-F	-H
ARY	-F	- 叔丁基
ARZ	-F	- 异丁基
ASA	-F	- 仲丁基
ASB	-F	- 环己基
ASC	-F	- 叔丁氧基
ASD	-F	- 异丙氧基
ASE	-F	-CF <sub>3</sub>
ASF	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ASG	-F	-OCF <sub>3</sub>
ASH	-F	-Cl
ASI	-F	-Br
ASJ	-F	-I
ASK	-F	- 正丁基
ASL	-F	- 正丙基
ASM	-CH <sub>3</sub>	-H
ASN	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
ASO	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基

ASP	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
ASQ	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
ASR	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
ASS	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
AST	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
ASU	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ASV	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ASW	-CH <sub>3</sub>	-Cl
ASX	-CH <sub>3</sub>	-Br
ASY	-CH <sub>3</sub>	-I
ASZ	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
ATA	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
ATB	-CF <sub>3</sub>	-H
ATC	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
ATD	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
ATE	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
ATF	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
ATG	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
ATH	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
ATI	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
ATJ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

ATK	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
ATL	-CF <sub>3</sub>	-Cl
ATM	-CF <sub>3</sub>	-Br
ATN	-CF <sub>3</sub>	-I
ATO	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
ATP	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
ATQ	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
ATR	-CHF <sub>2</sub>	-H
ATS	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
ATT	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
ATU	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
ATV	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
ATW	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
ATX	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
ATY	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
ATZ	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AUA	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
AUB	-CHF <sub>2</sub>	-Br
AUC	-CHF <sub>2</sub>	-I
AUD	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
AUE	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基

AUF	-OH	-H
AUG	-OH	-叔丁基
AUH	-OH	-异丁基
AUI	-OH	-仲丁基
AUJ	-OH	-环己基
AUK	-OH	-叔丁氧基
AUL	-OH	-异丙氧基
AUM	-OH	-CF <sub>3</sub>
AUN	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AUO	-OH	-OCF <sub>3</sub>
AUP	-OH	-Cl
AUQ	-OH	-Br
AUR	-OH	-I
AUS	-OH	-正丁基
AUT	-OH	-正丙基
AUU	-NO <sub>2</sub>	-H
AUV	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基
AUW	-NO <sub>2</sub>	-异丁基
AUX	-NO <sub>2</sub>	-仲丁基
AUY	-NO <sub>2</sub>	-环己基
AUZ	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基

AVA	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
AVB	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
AVC	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AVD	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AVE	-NO <sub>2</sub>	-Cl
AVF	-NO <sub>2</sub>	-Br
AVG	-NO <sub>2</sub>	-I
AVH	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
AVI	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
AVJ	-CN	-H
AVK	-CN	- 叔丁基
AVL	-CN	- 异丁基
AVM	-CN	- 仲丁基
AVN	-CN	- 环己基
AVO	-CN	- 叔丁氧基
AVP	-CN	- 异丙氧基
AVQ	-CN	-CF <sub>3</sub>
AVR	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AVS	-CN	-OCF <sub>3</sub>
AVT	-CN	-Cl
AVU	-CN	-Br

AVV	-CN	-I
AVW	-CN	- 正丁基
AVX	-CN	- 正丙基
AVY	-Br	-H
AVZ	-Br	- 叔丁基
AWA	-Br	- 异丁基
AWB	-Br	- 仲丁基
AWC	-Br	- 环己基
AWD	-Br	- 叔丁氧基
AWE	-Br	- 异丙氧基
AWF	-Br	-CF <sub>3</sub>
AWG	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AWH	-Br	-OCF <sub>3</sub>
AWI	-Br	-Cl
AWJ	-Br	-Br
AWK	-Br	-I
AWL	-Br	- 正丁基
AWM	-Br	- 正丙基
AWN	-I	- 叔丁基
AWO	-I	-H
AWP	-I	- 异丁基

AWQ	-I	- 仲丁基
AWR	-I	- 环己基
AWS	-I	- 叔丁氧基
AWT	-I	- 异丙氧基
AWU	-I	-CF <sub>3</sub>
AWV	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AWW	-I	-OCF <sub>3</sub>
AWX	-I	-Cl
AWY	-I	-Br
AWZ	-I	-I
AXA	-I	- 正丁基
AXB	-I	- 正丙基

[0815]

[0816]

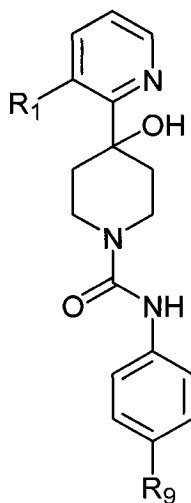
[0817]

[0818]

[0819]

[0820] 表 5

[0821]



(IIe)

[0822] 及其可药用盐,其中:

[0823]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
AXC	-Cl	-H
AXD	-Cl	-叔丁基
AXE	-Cl	-异丁基
AXF	-Cl	-仲丁基
AXG	-Cl	-环己基
AXH	-Cl	-叔丁氧基
AXI	-Cl	-异丙氧基
AXJ	-Cl	-CF <sub>3</sub>
AXK	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AXL	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
AXM	-Cl	-Cl
AXN	-Cl	-Br

AXO	-Cl	-I
AXP	-Cl	- 正丁基
AXQ	-Cl	- 正丙基
AXR	-F	-H
AXS	-F	- 叔丁基
AXT	-F	- 异丁基
AXU	-F	- 仲丁基
AXV	-F	- 环己基
AXW	-F	- 叔丁氧基
AXX	-F	- 异丙氧基
AXY	-F	-CF <sub>3</sub>
AXZ	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AYA	-F	-OCF <sub>3</sub>
AYB	-F	-Cl
AYC	-F	-Br
AYD	-F	-I
AYE	-F	- 正丁基
AYF	-F	- 正丙基
AYG	-CH <sub>3</sub>	-H
AYH	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
AYI	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基

AYJ	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
AYK	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
AYL	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
AYM	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
AYN	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
AYO	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AYP	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AYQ	-CH <sub>3</sub>	-Cl
AYR	-CH <sub>3</sub>	-Br
AYS	-CH <sub>3</sub>	-I
AYT	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
AYU	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
AYV	-CF <sub>3</sub>	-H
AYW	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
AYX	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
AYY	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
AYZ	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
AZA	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
AZB	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
AZC	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
AZD	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

AZE	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AZF	-CF <sub>3</sub>	-Cl
AZG	-CF <sub>3</sub>	-Br
AZH	-CF <sub>3</sub>	-I
AZI	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
AZJ	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
AZK	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
AZL	-CHF <sub>2</sub>	-H
AZM	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
AZN	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
AZO	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
AZP	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
AZQ	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
AZR	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
AZS	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
AZT	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
AZU	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
AZV	-CHF <sub>2</sub>	-Br
AZW	-CHF <sub>2</sub>	-I
AZX	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
AZY	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基

AZZ	-OH	-H
BAA	-OH	-叔丁基
BAB	-OH	-异丁基
BAC	-OH	-仲丁基
BAD	-OH	-环己基
BAE	-OH	-叔丁氧基
BAF	-OH	-异丙氧基
BAG	-OH	-CF <sub>3</sub>
BAH	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BAI	-OH	-OCF <sub>3</sub>
BAJ	-OH	-Cl
BAK	-OH	-Br
BAL	-OH	-I
BAM	-OH	-正丁基
BAN	-OH	-正丙基
BAO	-NO <sub>2</sub>	-H
BAP	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基
BAQ	-NO <sub>2</sub>	-异丁基
BAR	-NO <sub>2</sub>	-仲丁基
BAS	-NO <sub>2</sub>	-环己基
BAT	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基

BAU	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BAV	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BAW	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BAX	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BAY	-NO <sub>2</sub>	-Cl
BAZ	-NO <sub>2</sub>	-Br
BBA	-NO <sub>2</sub>	-I
BBB	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
BBC	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
BBD	-CN	-H
BBE	-CN	- 叔丁基
BBF	-CN	- 异丁基
BBG	-CN	- 仲丁基
BBH	-CN	- 环己基
BBI	-CN	- 叔丁氧基
BBJ	-CN	- 异丙氧基
BBK	-CN	-CF <sub>3</sub>
BBL	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BBM	-CN	-OCF <sub>3</sub>
BBN	-CN	-Cl
BBO	-CN	-Br

BBP	-CN	-I
BBQ	-CN	- 正丁基
BBR	-CN	- 正丙基
BBS	-Br	-H
BBT	-Br	- 叔丁基
BBU	-Br	- 异丁基
BBV	-Br	- 仲丁基
BBW	-Br	- 环己基
BBX	-Br	- 叔丁氧基
BBY	-Br	- 异丙氧基
BBZ	-Br	-CF <sub>3</sub>
BCA	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BCB	-Br	-OCF <sub>3</sub>
BCC	-Br	-Cl
BCD	-Br	-Br
BCE	-Br	-I
BCF	-Br	- 正丁基
BCG	-Br	- 正丙基
BCH	-I	- 叔丁基
BCI	-I	-H
BCJ	-I	- 异丁基

BCK	-I	- 仲丁基
BCL	-I	- 环己基
BCM	-I	- 叔丁氧基
BCN	-I	- 异丙氧基
BCO	-I	-CF <sub>3</sub>
BCP	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BCQ	-I	-OCF <sub>3</sub>
BCR	-I	-Cl
BCS	-I	-Br
BCT	-I	-I
BCU	-I	- 正丁基
BCV	-I	- 正丙基

[0824]

[0825]

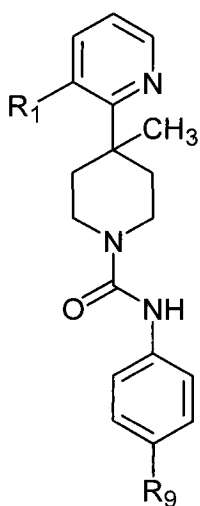
[0826]

[0827]

[0828]

[0829] 表 6

[0830]



(IIf)

[0831] 及其可药用盐,其中:

[0832]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
BCW	-Cl	-H
BCX	-Cl	-叔丁基
BCY	-Cl	-异丁基
BCZ	-Cl	-仲丁基
BDA	-Cl	-环己基
BDB	-Cl	-叔丁氧基
BDC	-Cl	-异丙氧基
BDD	-Cl	-CF <sub>3</sub>
BDE	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BDF	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
BDG	-Cl	-Cl
BDH	-Cl	-Br

BDI	-Cl	-I
BDJ	-Cl	- 正丁基
BDK	-Cl	- 正丙基
BDL	-F	-H
BDM	-F	- 叔丁基
BDN	-F	- 异丁基
BDO	-F	- 仲丁基
BDP	-F	- 环己基
BDQ	-F	- 叔丁氧基
BDR	-F	- 异丙氧基
BDS	-F	-CF <sub>3</sub>
BDT	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BDU	-F	-OCF <sub>3</sub>
BDV	-F	-Cl
BDW	-F	-Br
BDX	-F	-I
BDY	-F	- 正丁基
BDZ	-F	- 正丙基
BEA	-CH <sub>3</sub>	-H
BEB	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
BEC	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基

BED	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
BEE	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
BEF	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BEG	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BEH	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BEI	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BEJ	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BEK	-CH <sub>3</sub>	-Cl
BEL	-CH <sub>3</sub>	-Br
BEM	-CH <sub>3</sub>	-I
BEN	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
BEO	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
BEP	-CF <sub>3</sub>	-H
BEQ	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
BER	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
BES	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
BET	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
BEU	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BEV	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BEW	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BEX	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

BEY	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BEZ	-CF <sub>3</sub>	-Cl
BFA	-CF <sub>3</sub>	-Br
BFB	-CF <sub>3</sub>	-I
BFC	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
BFD	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
BFE	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
BFF	-CHF <sub>2</sub>	-H
BFG	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
BFH	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
BFI	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
BFJ	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
BFK	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BFL	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BFM	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BFN	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BFO	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
BFP	-CHF <sub>2</sub>	-Br
BFQ	-CHF <sub>2</sub>	-I
BFR	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
BFS	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基

BFT	-OH	-H
BFU	-OH	-叔丁基
BFV	-OH	-异丁基
BFW	-OH	-仲丁基
BFX	-OH	-环己基
BFY	-OH	-叔丁氧基
BFZ	-OH	-异丙氧基
BGA	-OH	-CF <sub>3</sub>
BGB	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BGC	-OH	-OCF <sub>3</sub>
BGD	-OH	-Cl
BGE	-OH	-Br
BGF	-OH	-I
BGG	-OH	-正丁基
BGH	-OH	-正丙基
BGI	-NO <sub>2</sub>	-H
BGJ	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基
BGK	-NO <sub>2</sub>	-异丁基
BGL	-NO <sub>2</sub>	-仲丁基
BGM	-NO <sub>2</sub>	-环己基
BGN	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基

BGO	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BGP	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BGQ	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BGR	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BGS	-NO <sub>2</sub>	-Cl
BGT	-NO <sub>2</sub>	-Br
BGU	-NO <sub>2</sub>	-I
BGV	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
BGW	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
BGX	-CN	-H
BGY	-CN	- 叔丁基
BGZ	-CN	- 异丁基
BHA	-CN	- 仲丁基
BHB	-CN	- 环己基
BHC	-CN	- 叔丁氧基
BHD	-CN	- 异丙氧基
BHE	-CN	-CF <sub>3</sub>
BHF	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BHG	-CN	-OCF <sub>3</sub>
BHH	-CN	-Cl
BHI	-CN	-Br

BHJ	-CN	-I
BHK	-CN	- 正丁基
BHL	-CN	- 正丙基
BHM	-Br	-H
BHN	-Br	- 叔丁基
BHO	-Br	- 异丁基
BHP	-Br	- 仲丁基
BHQ	-Br	- 环己基
BHR	-Br	- 叔丁氧基
BHS	-Br	- 异丙氧基
BHT	-Br	-CF <sub>3</sub>
BHU	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BHV	-Br	-OCF <sub>3</sub>
BHW	-Br	-Cl
BHX	-Br	-Br
BHY	-Br	-I
BHZ	-Br	- 正丁基
BIA	-Br	- 正丙基
BIB	-I	- 叔丁基
BIC	-I	-H
BID	-I	- 异丁基

BIE	-I	- 仲丁基
BIF	-I	- 环己基
BIG	-I	- 叔丁氧基
BIH	-I	- 异丙氧基
BII	-I	-CF <sub>3</sub>
BIJ	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BIK	-I	-OCF <sub>3</sub>
BIL	-I	-Cl
BIM	-I	-Br
BIN	-I	-I
BIO	-I	- 正丁基
BIP	-I	- 正丙基

[0833]

[0834]

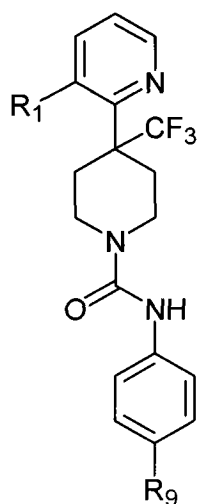
[0835]

[0836]

[0837]

[0838] 表 7

[0839]



(IIg)

[0840] 及其可药用盐,其中:

[0841]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
BIQ	-Cl	-H
BIR	-Cl	-叔丁基
BIS	-Cl	-异丁基
BIT	-Cl	-仲丁基
BIU	-Cl	-环己基
BIV	-Cl	-叔丁氧基
BIW	-Cl	-异丙氧基
BIX	-Cl	-CF <sub>3</sub>
BIY	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BIZ	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
BJA	-Cl	-Cl
BJB	-Cl	-Br

BJC	-Cl	-I
BJD	-Cl	- 正丁基
BJE	-Cl	- 正丙基
BJF	-F	-H
BJG	-F	- 叔丁基
BJH	-F	- 异丁基
BJI	-F	- 仲丁基
BJJ	-F	- 环己基
BJK	-F	- 叔丁氧基
BJL	-F	- 异丙氧基
BJM	-F	-CF <sub>3</sub>
BJN	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BJO	-F	-OCF <sub>3</sub>
BJP	-F	-Cl
BJQ	-F	-Br
BJR	-F	-I
BJS	-F	- 正丁基
BJT	-F	- 正丙基
BJU	-CH <sub>3</sub>	-H
BJV	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
BJW	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基

BJX	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
BJY	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
BJZ	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BKA	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BKB	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BKC	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BKD	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BKE	-CH <sub>3</sub>	-Cl
BKF	-CH <sub>3</sub>	-Br
BKG	-CH <sub>3</sub>	-I
BKH	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
BKI	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
BKJ	-CF <sub>3</sub>	-H
BKK	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
BKL	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
BKM	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
BKN	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
BKO	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BKP	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BKQ	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BKR	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

BKS	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BKT	-CF <sub>3</sub>	-Cl
BKU	-CF <sub>3</sub>	-Br
BKV	-CF <sub>3</sub>	-I
BKW	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
BKX	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
BKY	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
BKZ	-CHF <sub>2</sub>	-H
BLA	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
BLB	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
BLC	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
BLD	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
BLE	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BLF	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BLG	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BLH	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BLI	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
BLJ	-CHF <sub>2</sub>	-Br
BLK	-CHF <sub>2</sub>	-I
BLL	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
BLM	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基

BLN	-OH	-H
BLO	-OH	-叔丁基
BLP	-OH	-异丁基
BLQ	-OH	-仲丁基
BLR	-OH	-环己基
BLS	-OH	-叔丁氧基
BLT	-OH	-异丙氧基
BLU	-OH	-CF <sub>3</sub>
BLV	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BLW	-OH	-OCF <sub>3</sub>
BLX	-OH	-Cl
BLY	-OH	-Br
BLZ	-OH	-I
BMA	-OH	-正丁基
BMB	-OH	-正丙基
BMC	-NO <sub>2</sub>	-H
BMD	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基
BME	-NO <sub>2</sub>	-异丁基
BMF	-NO <sub>2</sub>	-仲丁基
BMG	-NO <sub>2</sub>	-环己基
BMH	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基

BMI	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BMJ	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BMK	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BML	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BMM	-NO <sub>2</sub>	-Cl
BMN	-NO <sub>2</sub>	-Br
BMO	-NO <sub>2</sub>	-I
BMP	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
BMQ	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
BMR	-CN	-H
BMS	-CN	- 叔丁基
BMT	-CN	- 异丁基
BMU	-CN	- 仲丁基
BMV	-CN	- 环己基
BMW	-CN	- 叔丁氧基
BMX	-CN	- 异丙氧基
BMY	-CN	-CF <sub>3</sub>
BMZ	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BNA	-CN	-OCF <sub>3</sub>
BNB	-CN	-Cl
BNC	-CN	-Br

BND	-CN	-I
BNE	-CN	- 正丁基
BNF	-CN	- 正丙基
BNG	-Br	-H
BNH	-Br	- 叔丁基
BNI	-Br	- 异丁基
BNJ	-Br	- 仲丁基
BNK	-Br	- 环己基
BNL	-Br	- 叔丁氧基
BNM	-Br	- 异丙氧基
BNN	-Br	-CF <sub>3</sub>
BNO	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BNP	-Br	-OCF <sub>3</sub>
BNQ	-Br	-Cl
BNR	-Br	-Br
BNS	-Br	-I
BNT	-Br	- 正丁基
BNU	-Br	- 正丙基
BNV	-I	- 叔丁基
BNW	-I	-H
BNX	-I	- 异丁基

BNY	-I	- 仲丁基
BNZ	-I	- 环己基
BOA	-I	- 叔丁氧基
BOB	-I	- 异丙氧基
BOC	-I	-CF <sub>3</sub>
BOD	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BOE	-I	-OCF <sub>3</sub>
BOF	-I	-Cl
BOG	-I	-Br
BOH	-I	-I
BOI	-I	- 正丁基
BOJ	-I	- 正丙基

[0842]

[0843]

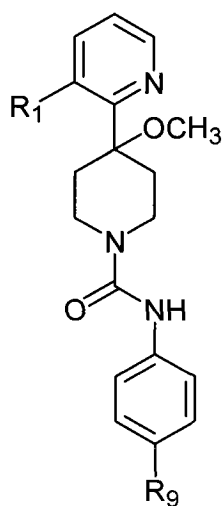
[0844]

[0845]

[0846]

[0847] 表 8

[0848]



(Ih)

[0849] 及其可药用盐,其中:

[0850]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
BOK	-Cl	-H
BOL	-Cl	-叔丁基
BOM	-Cl	-异丁基
BON	-Cl	-仲丁基
BOO	-Cl	-环己基
BOP	-Cl	-叔丁氧基
BOQ	-Cl	-异丙氧基
BOR	-Cl	-CF <sub>3</sub>
BOS	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BOT	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
BOU	-Cl	-Cl
BOV	-Cl	-Br

BOW	-Cl	-I
BOX	-Cl	- 正丁基
BOY	-Cl	- 正丙基
BOZ	-F	-H
BPA	-F	- 叔丁基
BPB	-F	- 异丁基
BPC	-F	- 仲丁基
BPD	-F	- 环己基
BPE	-F	- 叔丁氧基
BPF	-F	- 异丙氧基
BPG	-F	-CF <sub>3</sub>
BPH	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BPI	-F	-OCF <sub>3</sub>
BPJ	-F	-Cl
BPK	-F	-Br
BPL	-F	-I
BPM	-F	- 正丁基
BPN	-F	- 正丙基
BPO	-CH <sub>3</sub>	-H
BPP	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
BPQ	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基

BPR	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
BPS	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
BPT	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BPU	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BPV	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BPW	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BPX	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BPY	-CH <sub>3</sub>	-Cl
BPZ	-CH <sub>3</sub>	-Br
BQA	-CH <sub>3</sub>	-I
BQB	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
BQC	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
BQD	-CF <sub>3</sub>	-H
BQE	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
BQF	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
BQG	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
BQH	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
BQI	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BQJ	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BQK	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BQL	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

BQM	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BQN	-CF <sub>3</sub>	-Cl
BQO	-CF <sub>3</sub>	-Br
BQP	-CF <sub>3</sub>	-I
BQQ	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
BQR	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
BQS	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
BQT	-CHF <sub>2</sub>	-H
BQU	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
BQV	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
BQW	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
BQX	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
BQY	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BQZ	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BRA	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BRB	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BRC	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
BRD	-CHF <sub>2</sub>	-Br
BRE	-CHF <sub>2</sub>	-I
BRF	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
BRG	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基

BRH	-OH	-H
BRI	-OH	-叔丁基
BRJ	-OH	-异丁基
BRK	-OH	-仲丁基
BRL	-OH	-环己基
BRM	-OH	-叔丁氧基
BRN	-OH	-异丙氧基
BRO	-OH	-CF <sub>3</sub>
BRP	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BRQ	-OH	-OCF <sub>3</sub>
BRR	-OH	-Cl
BRS	-OH	-Br
BRT	-OH	-I
BRU	-OH	-正丁基
BRV	-OH	-正丙基
BRW	-NO <sub>2</sub>	-H
BRX	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基
BRY	-NO <sub>2</sub>	-异丁基
BRZ	-NO <sub>2</sub>	-仲丁基
BSA	-NO <sub>2</sub>	-环己基
BSB	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基

BSC	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BSD	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BSE	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BSF	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BSG	-NO <sub>2</sub>	-Cl
BSH	-NO <sub>2</sub>	-Br
BSI	-NO <sub>2</sub>	-I
BSJ	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
BSK	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
BSL	-CN	-H
BSM	-CN	- 叔丁基
BSN	-CN	- 异丁基
BSO	-CN	- 仲丁基
BSP	-CN	- 环己基
BSQ	-CN	- 叔丁氧基
BSR	-CN	- 异丙氧基
BSS	-CN	-CF <sub>3</sub>
BST	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BSU	-CN	-OCF <sub>3</sub>
BSV	-CN	-Cl
BSW	-CN	-Br

BSX	-CN	-I
BSY	-CN	- 正丁基
BSZ	-CN	- 正丙基
BTA	-Br	-H
BTB	-Br	- 叔丁基
BTC	-Br	- 异丁基
BSD	-Br	- 仲丁基
BTE	-Br	- 环己基
BTF	-Br	- 叔丁氧基
BTG	-Br	- 异丙氧基
BTH	-Br	-CF <sub>3</sub>
BTI	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BTJ	-Br	-OCF <sub>3</sub>
BTK	-Br	-Cl
BTL	-Br	-Br
BTM	-Br	-I
BTN	-Br	- 正丁基
BTO	-Br	- 正丙基
BTP	-I	- 叔丁基
BTQ	-I	-H
BTR	-I	- 异丁基

BTS	-I	- 仲丁基
BTT	-I	- 环己基
BTU	-I	- 叔丁氧基
BTV	-I	- 异丙氧基
BTW	-I	-CF <sub>3</sub>
BTX	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BTY	-I	-OCF <sub>3</sub>
BTZ	-I	-Cl
BUA	-I	-Br
BUB	-I	-I
BUC	-I	- 正丁基
BUD	-I	- 正丙基

[0851]

[0852]

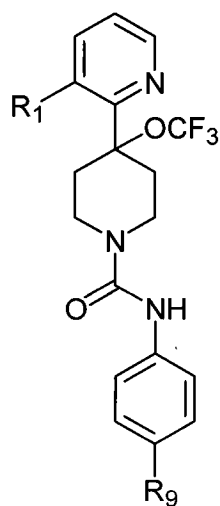
[0853]

[0854]

[0855]

[0856] 表 9

[0857]



(IIi)

[0858] 及其可药用盐, 其中:

[0859]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
BUE	-Cl	-H
BUF	-Cl	-叔丁基
BUG	-Cl	-异丁基
BUH	-Cl	-仲丁基
BUI	-Cl	-环己基
BUJ	-Cl	-叔丁氧基
BUK	-Cl	-异丙氧基
BUL	-Cl	-CF <sub>3</sub>
BUM	-Cl	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BUN	-Cl	-OCF <sub>3</sub>
BUO	-Cl	-Cl
BUP	-Cl	-Br

BUQ	-Cl	-I
BUR	-Cl	- 正丁基
BUS	-Cl	- 正丙基
BUT	-F	-H
BUU	-F	- 叔丁基
BUV	-F	- 异丁基
BUW	-F	- 仲丁基
BUX	-F	- 环己基
BUY	-F	- 叔丁氧基
BUZ	-F	- 异丙氧基
BVA	-F	-CF <sub>3</sub>
BVB	-F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BVC	-F	-OCF <sub>3</sub>
BVD	-F	-Cl
BVE	-F	-Br
BVF	-F	-I
BVG	-F	- 正丁基
BVH	-F	- 正丙基
BVI	-CH <sub>3</sub>	-H
BVJ	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基
BVK	-CH <sub>3</sub>	- 异丁基

BVL	-CH <sub>3</sub>	- 仲丁基
BVM	-CH <sub>3</sub>	- 环己基
BVN	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BVO	-CH <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BVP	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BVQ	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BVR	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BVS	-CH <sub>3</sub>	-Cl
BVT	-CH <sub>3</sub>	-Br
BVU	-CH <sub>3</sub>	-I
BVV	-CH <sub>3</sub>	- 正丁基
BVW	-CH <sub>3</sub>	- 正丙基
BVX	-CF <sub>3</sub>	-H
BVY	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁基
BVZ	-CF <sub>3</sub>	- 异丁基
BWA	-CF <sub>3</sub>	- 仲丁基
BWB	-CF <sub>3</sub>	- 环己基
BWC	-CF <sub>3</sub>	- 叔丁氧基
BWD	-CF <sub>3</sub>	- 异丙氧基
BWE	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
BWF	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

BWG	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BWH	-CF <sub>3</sub>	-Cl
BWI	-CF <sub>3</sub>	-Br
BWJ	-CF <sub>3</sub>	-I
BWK	-CF <sub>3</sub>	- 正丁基
BWL	-CF <sub>3</sub>	- 正丙基
BWM	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基
BWN	-CHF <sub>2</sub>	-H
BWO	-CHF <sub>2</sub>	- 异丁基
BWP	-CHF <sub>2</sub>	- 仲丁基
BWQ	-CHF <sub>2</sub>	- 环己基
BWR	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁氧基
BWS	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BWT	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BWU	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BWV	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BWW	-CHF <sub>2</sub>	-Cl
BWX	-CHF <sub>2</sub>	-Br
BWY	-CHF <sub>2</sub>	-I
BWZ	-CHF <sub>2</sub>	- 正丁基
BXA	-CHF <sub>2</sub>	- 正丙基

BXB	-OH	-H
BXC	-OH	-叔丁基
BXD	-OH	-异丁基
BXE	-OH	-仲丁基
BXF	-OH	-环己基
BXG	-OH	-叔丁氧基
BXH	-OH	-异丙氧基
BXI	-OH	-CF <sub>3</sub>
BXJ	-OH	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BXK	-OH	-OCF <sub>3</sub>
BXL	-OH	-Cl
BXM	-OH	-Br
BXN	-OH	-I
BXO	-OH	-正丁基
BXP	-OH	-正丙基
BXQ	-NO <sub>2</sub>	-H
BXR	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基
BXS	-NO <sub>2</sub>	-异丁基
BXT	-NO <sub>2</sub>	-仲丁基
BXU	-NO <sub>2</sub>	-环己基
BXV	-NO <sub>2</sub>	-叔丁氧基

BXW	-NO <sub>2</sub>	- 异丙氧基
BXX	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
BXY	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BXZ	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
BYA	-NO <sub>2</sub>	-Cl
BYB	-NO <sub>2</sub>	-Br
BYC	-NO <sub>2</sub>	-I
BYD	-NO <sub>2</sub>	- 正丁基
BYE	-NO <sub>2</sub>	- 正丙基
BYF	-CN	-H
BYG	-CN	- 叔丁基
BYH	-CN	- 异丁基
BYI	-CN	- 仲丁基
BYJ	-CN	- 环己基
BYK	-CN	- 叔丁氧基
BYL	-CN	- 异丙氧基
BYM	-CN	-CF <sub>3</sub>
BYN	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BYO	-CN	-OCF <sub>3</sub>
BYP	-CN	-Cl
BYQ	-CN	-Br

BYR	-CN	-I
BYS	-CN	- 正丁基
BYT	-CN	- 正丙基
BYU	-Br	-H
BYV	-Br	- 叔丁基
BYW	-Br	- 异丁基
BYX	-Br	- 仲丁基
BYY	-Br	- 环己基
BYZ	-Br	- 叔丁氧基
BZA	-Br	- 异丙氧基
BZB	-Br	-CF <sub>3</sub>
BZC	-Br	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BZD	-Br	-OCF <sub>3</sub>
BZE	-Br	-Cl
BZF	-Br	-Br
BZG	-Br	-I
BZH	-Br	- 正丁基
BZI	-Br	- 正丙基
BZJ	-I	- 叔丁基
BZK	-I	-H
BZL	-I	- 异丁基

BZM	-I	- 仲丁基
BZN	-I	- 环己基
BZO	-I	- 叔丁氧基
BZP	-I	- 异丙氧基
BZQ	-I	-CF <sub>3</sub>
BZR	-I	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
BZS	-I	-OCF <sub>3</sub>
BZT	-I	-Cl
BZU	-I	-Br
BZV	-I	-I
BZW	-I	- 正丁基
BZX	-I	- 正丙基

[0860]

[0861]

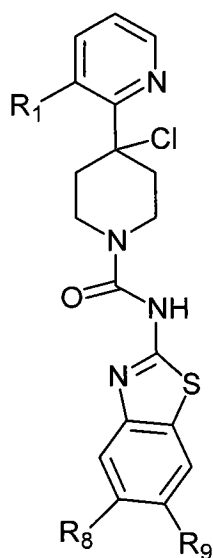
[0862]

[0863]

[0864]

[0865] 表 10

[0866]



(Ia)

[0867] 及其可药用盐,其中:

[0868]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
BZY	-Cl	-Cl	-H
BZZ	-Cl	-Br	-H
CAA	-Cl	-F	-H
CAB	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
CAC	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
CAD	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
CAE	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAF	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
CAG	-Cl	-叔丁基	-H
CAH	-Cl	-异丙基	-H
CAI	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CAJ	-Cl	-H	-H

CAK	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
CAL	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
CAM	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
CAN	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CAO	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CAP	-Cl	-H	-叔丁基
CAQ	-Cl	-H	-异丙基
CAR	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CAS	-Cl	-H	-叔丁基
CAT	-Cl	-H	-异丙基
CAU	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
CAV	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
CAW	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
CAX	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CAY	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CAZ	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CBA	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CBB	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CBC	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CBD	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
CBE	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

CBF	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
CBG	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
CBH	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
CBI	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
CBJ	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CBK	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CBL	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CBM	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CBN	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CBO	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CBP	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基
CBQ	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
CBR	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
CBS	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
CBT	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CBU	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CBV	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CBW	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CBX	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CBY	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CBZ	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H

CCA	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CCB	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
CCC	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
CCD	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
CCE	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
CCF	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CCG	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CCH	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CCI	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CCJ	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CCK	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CCL	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
CCM	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
CCN	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
CCO	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
CCP	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CCQ	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CCR	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CCS	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CCT	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CCU	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H

CCV	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙基	-H
CCW	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CCX	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
CCY	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
CCZ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
CDA	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
CDB	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CDC	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CDD	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CDE	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CDF	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CDG	-CHF <sub>2</sub>	-H	- 叔丁基
CDH	-CHF <sub>2</sub>	-H	- 异丙基
CDI	-OH	-Cl	-H
CDJ	-OH	-Br	-H
CDK	-OH	-F	-H
CDL	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
CDM	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
CDN	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
CDO	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CDP	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H

CDQ	-OH	-叔丁基	-H
CDR	-OH	-异丙基	-H
CDS	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CDT	-OH	-H	-H
CDU	-OH	-H	-Cl
CDV	-OH	-H	-Br
CDW	-OH	-H	-F
CDX	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
CDY	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
CDZ	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
CEA	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CEB	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
CEC	-OH	-H	-叔丁基
CED	-OH	-H	-异丙基
CEE	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
CEF	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
CEG	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
CEH	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CEI	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CEJ	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CEK	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

CEL	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CEM	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
CEN	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
CEO	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CEP	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
CEQ	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
CER	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
CES	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
CET	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CEU	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CEV	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CEW	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CEX	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CEY	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
CEZ	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
CFA	-CN	-Br	-H
CFB	-CN	-Cl	-H
CFC	-CN	-F	-H
CFD	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
CFE	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
CFF	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H

CFG	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CFH	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
CFI	-CN	-叔丁基	-H
CFJ	-CN	-异丙基	-H
CFK	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CFL	-CN	-H	-H
CFM	-CN	-H	-Cl
CFN	-CN	-H	-Br
CFO	-CN	-H	-F
CFP	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
CFQ	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
CFR	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
CFS	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CFT	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
CFU	-CN	-H	-叔丁基
CFV	-CN	-H	-异丙基
CFW	-Br	-Br	-H
CFX	-Br	-Cl	-H
CFY	-Br	-F	-H
CFZ	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
CGA	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H

CGB	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
CGC	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CGD	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
CGE	-Br	-叔丁基	-H
CGF	-Br	-异丙基	-H
CGG	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CGH	-Br	-H	-H
CGI	-Br	-H	-Cl
CGJ	-Br	-H	-Br
CGK	-Br	-H	-F
CGL	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
CGM	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
CGN	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
CGO	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CGP	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
CGQ	-Br	-H	-叔丁基
CGR	-Br	-H	-异丙基
CGS	-I	-Cl	-H
CGT	-I	-Br	-H
CGU	-I	-F	-H
CGV	-I	-CH <sub>3</sub>	-H

CGW	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
CGX	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
CGY	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CGZ	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
CHA	-I	-叔丁基	-H
CHB	-I	-异丙基	-H
CHC	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CHD	-I	-H	-H
CHE	-I	-H	-Cl
CHF	-I	-H	-Br
CHG	-I	-H	-F
CHH	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
CHI	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
CHJ	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
CHK	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CHL	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
CHM	-I	-H	-叔丁基
CHN	-I	-H	-异丙基

[0869]

[0870]

[0871]

[0872]

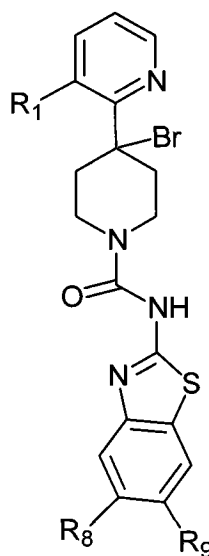
[0873]

[0874]

[0875]

[0876] 表 11

[0877]



(Ib)

[0878] 及其可药用盐,其中:

[0879]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
CHO	-Cl	-Cl	-H
CHP	-Cl	-Br	-H
CHQ	-Cl	-F	-H
CHR	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
CHS	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
CHT	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
CHU	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CHV	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
CHW	-Cl	-叔丁基	-H
CHX	-Cl	-异丙基	-H

CHY	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CHZ	-Cl	-H	-H
CIA	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
CIB	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
CIC	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
CID	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CIE	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CIF	-Cl	-H	-叔丁基
CIG	-Cl	-H	-异丙基
CIH	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CII	-Cl	-H	-叔丁基
CIJ	-Cl	-H	-异丙基
CIK	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
CIL	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
CIM	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
CIN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CIO	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CIP	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CIQ	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CIR	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CIS	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H

CIT	-CH <sub>3</sub>	- 异丙基	-H
CIU	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CIV	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
CIW	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
CIX	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
CIY	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
CIZ	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CJA	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CJB	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CJC	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CJD	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CJE	-CH <sub>3</sub>	-H	- 叔丁基
CJF	-CH <sub>3</sub>	-H	- 异丙基
CJG	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
CJH	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
CJI	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
CJJ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CJK	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CJL	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CJM	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CJN	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H

CJO	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CJP	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
CJQ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CJR	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
CJS	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
CJT	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
CJU	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
CJV	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CJW	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CJX	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CJY	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CJZ	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CKA	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CKB	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
CKC	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
CKD	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
CKE	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
CKF	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CKG	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CKH	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CKI	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

CKJ	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CKK	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
CKL	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
CKM	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CKN	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
CKO	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
CKP	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
CKQ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
CKR	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CKS	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CKT	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CKU	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CKV	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CKW	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
CKX	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
CKY	-OH	-Cl	-H
CKZ	-OH	-Br	-H
CLA	-OH	-F	-H
CLB	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
CLC	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
CLD	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H

CLE	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CLF	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
CLG	-OH	-叔丁基	-H
CLH	-OH	-异丙基	-H
CLI	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CLJ	-OH	-H	-H
CLK	-OH	-H	-Cl
CLL	-OH	-H	-Br
CLM	-OH	-H	-F
CLN	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
CLO	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
CLP	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
CLQ	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CLR	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
CLS	-OH	-H	-叔丁基
CLT	-OH	-H	-异丙基
CLU	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
CLV	-NOX	-Br	-H
CLW	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
CLX	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CLY	-NO <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H

CLZ	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CMA	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CMB	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CMC	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
CMD	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
CME	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CMF	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
CMG	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
CMH	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
CMI	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
CMJ	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CMK	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CML	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CMM	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CMN	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CMO	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
CMP	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
CMQ	-CN	-Br	-H
CMR	-CN	-Cl	-H
CMS	-CN	-F	-H
CMT	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H

CMU	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
CMV	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
CMW	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CMX	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
CMY	-CN	-叔丁基	-H
CMZ	-CN	-异丙基	-H
CNA	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CNB	-CN	-H	-H
CNC	-CN	-H	-Cl
CND	-CN	-H	-Br
CNE	-CN	-H	-F
CNF	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
CNG	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
CNH	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
CNI	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CNJ	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
CNK	-CN	-H	-叔丁基
CNL	-CN	-H	-异丙基
CNM	-Br	-Br	-H
CNN	-Br	-Cl	-H
CNO	-Br	-F	-H

CNP	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
CNQ	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
CNR	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
CNS	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CNT	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
CNU	-Br	-叔丁基	-H
CNV	-Br	-异丙基	-H
CNW	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CNX	-Br	-H	-H
CNY	-Br	-H	-Cl
CNZ	-Br	-H	-Br
COA	-Br	-H	-F
COB	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
COC	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
COD	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
COE	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
COF	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
COG	-Br	-H	-叔丁基
COH	-Br	-H	-异丙基
COI	-I	-Cl	-H
COJ	-I	-Br	-H

COK	-I	-F	-H
COL	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
COM	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
CON	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
COO	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
COP	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
COQ	-I	-叔丁基	-H
COR	-I	-异丙基	-H
COS	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
COT	-I	-H	-H
COU	-I	-H	-Cl
COV	-I	-H	-Br
COW	-I	-H	-F
COX	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
COY	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
COZ	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
CPA	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CPB	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
CPC	-I	-H	-叔丁基
CPD	-I	-H	-异丙基

[0880]

[0881]

[0882]

[0883]

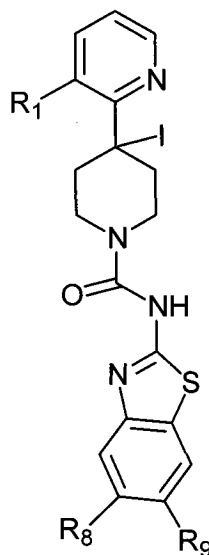
[0884]

[0885]

[0886]

[0887] 表 12

[0888]



(Ic)

[0889] 及其可药用盐, 其中:

[0890]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
CPE	-Cl	-Cl	-H
CPF	-Cl	-Br	-H
CPG	-Cl	-F	-H
CPH	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
CPI	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
CPJ	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
CPK	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CPL	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H

CPM	-Cl	-叔丁基	-H
CPN	-Cl	-异丙基	-H
CPO	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CPP	-Cl	-H	-H
CPQ	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
CPR	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
CPS	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
CPT	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CPU	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CPV	-Cl	-H	-叔丁基
CPW	-Cl	-H	-异丙基
CPX	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CPY	-Cl	-H	-叔丁基
CPZ	-Cl	-H	-异丙基
CQA	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
CQB	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
CQC	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
CQD	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CQE	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CQF	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CQG	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

CQH	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CQI	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CQJ	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
CQK	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CQL	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
CQM	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
CQN	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
CQO	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
CQP	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CQQ	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CQR	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CQS	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CQT	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CQU	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CQV	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基
CQW	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
CQX	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
CQY	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
CQZ	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CRA	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CRB	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H

CRC	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CRD	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CRE	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CRF	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
CRG	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CRH	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
CRI	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
CRJ	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
CRK	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
CRL	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CRM	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CRN	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CRO	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CRP	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CRQ	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CRR	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
CRS	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
CRT	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
CRU	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
CRV	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CRW	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H

CRX	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CRY	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CRZ	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CSA	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
CSB	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
CSC	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CSD	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
CSE	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
CSF	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
CSG	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
CSH	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CSI	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CSJ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CSK	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CSL	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CSM	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
CSN	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
CSO	-OH	-Cl	-H
CSP	-OH	-Br	-H
CSQ	-OH	-F	-H
CSR	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H

CSS	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
CST	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
CSU	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CSV	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
CSW	-OH	-叔丁基	-H
CSX	-OH	-异丙基	-H
CSY	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CSZ	-OH	-H	-H
CTA	-OH	-H	-Cl
CTB	-OH	-H	-Br
CTC	-OH	-H	-F
CTD	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
CTE	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
CTF	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
CTG	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CTH	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
CTI	-OH	-H	-叔丁基
CTJ	-OH	-H	-异丙基
CTK	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
CTL	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
CTM	-NO <sub>2</sub>	-F	-H

CTN	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CTO	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CTP	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CTQ	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CTR	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CTS	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
CTT	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
CTU	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CTV	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
CTW	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
CTX	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
CTY	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
CTZ	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CUA	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CUB	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CUC	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CUD	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CUE	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
CUF	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
CUG	-CN	-Br	-H
CUH	-CN	-Cl	-H

CUI	-CN	-F	-H
CUJ	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
CUK	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
CUL	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
CUM	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CUN	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
CUO	-CN	-叔丁基	-H
CUP	-CN	-异丙基	-H
CUQ	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CUR	-CN	-H	-H
CUS	-CN	-H	-Cl
CUT	-CN	-H	-Br
CUU	-CN	-H	-F
CUV	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
CUW	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
CUX	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
CUY	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CUZ	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
CVA	-CN	-H	-叔丁基
CVB	-CN	-H	-异丙基
CVC	-Br	-Br	-H

CVD	-Br	-Cl	-H
CVE	-Br	-F	-H
CVF	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
CVG	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
CVH	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
CVI	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CVJ	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
CVK	-Br	-叔丁基	-H
CVL	-Br	-异丙基	-H
CVM	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CVN	-Br	-H	-H
CVO	-Br	-H	-Cl
CVP	-Br	-H	-Br
CVQ	-Br	-H	-F
CVR	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
CVS	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
CVT	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
CVU	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CVV	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
CVW	-Br	-H	-叔丁基
CVX	-Br	-H	-异丙基

CVY	-I	-Cl	-H
CVZ	-I	-Br	-H
CWA	-I	-F	-H
CWB	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
CWC	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
CWD	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
CWE	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CWF	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
CWG	-I	-叔丁基	-H
CWH	-I	-异丙基	-H
CWI	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CWJ	-I	-H	-H
CWK	-I	-H	-Cl
CWL	-I	-H	-Br
CWM	-I	-H	-F
CWN	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
CWO	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
CWP	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
CWQ	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CWR	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
CWS	-I	-H	-叔丁基

CWT	-I	-H	- 异丙基
-----	----	----	-------

[0891]

[0892]

[0893]

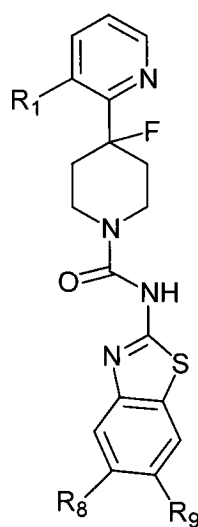
[0894]

[0895]

[0896]

[0897] 表 13

[0898]



(Id)

[0899] 及其可药用盐, 其中:

[0900]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
CWU	-Cl	-Cl	-H
CWV	-Cl	-Br	-H
CWW	-Cl	-F	-H
CWX	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
CWY	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
CWZ	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
CXA	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

CXB	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
CXC	-Cl	-叔丁基	-H
CXD	-Cl	-异丙基	-H
CXE	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CXF	-Cl	-H	-H
CXG	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
CXH	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
CXI	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
CXJ	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CXK	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CXL	-Cl	-H	-叔丁基
CXM	-Cl	-H	-异丙基
CXN	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
CXO	-Cl	-H	-叔丁基
CXP	-Cl	-H	-异丙基
CXQ	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
CXR	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
CXS	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
CXT	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CXU	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CXV	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H

CXW	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CXX	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CXY	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CXZ	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
CYA	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CYB	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
CYC	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
CYD	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
CYE	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
CYF	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CYG	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CYH	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CYI	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CYJ	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CYK	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CYL	-CHX	-H	-异丙基
CYM	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
CYN	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
CYO	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
CYP	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
CYQ	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H

CYR	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CYS	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CYT	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CYU	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
CYV	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
CYW	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CYX	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
CYY	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
CYZ	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
CZA	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
CZB	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CZC	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CZD	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
CZE	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
CZF	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
CZG	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
CZH	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
CZI	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
CZJ	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
CZK	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
CZL	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H

CZM	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
CZN	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
CZO	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CZP	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
CZQ	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
CZR	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
CZS	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
CZT	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
CZU	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
CZV	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
CZW	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
CZX	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
CZY	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
CZZ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DAA	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DAB	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DAC	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DAD	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
DAE	-OH	-Cl	-H
DAF	-OH	-Br	-H
DAG	-OH	-F	-H

DAH	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
DAI	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
DAJ	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
DAK	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAL	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
DAM	-OH	-叔丁基	-H
DAN	-OH	-异丙基	-H
DAO	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DAP	-OH	-H	-H
DAQ	-OH	-H	-Cl
DAR	-OH	-H	-Br
DAS	-OH	-H	-F
DAT	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
DAU	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
DAV	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
DAW	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DAX	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
DAY	-OH	-H	-叔丁基
DAZ	-OH	-H	-异丙基
DBA	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
DBB	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H

DBC	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
DBD	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DBE	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DBF	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DBG	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DBH	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DBI	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
DBJ	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
DBK	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DBL	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
DBM	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
DBN	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
DBO	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
DBP	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DBQ	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DBR	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DBS	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DBT	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DBU	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DBV	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
DBW	-CN	-Br	-H

DBX	-CN	-Cl	-H
DBY	-CN	-F	-H
DBZ	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
DCA	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
DCB	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
DCC	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DCD	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
DCE	-CN	-叔丁基	-H
DCF	-CN	-异丙基	-H
DCG	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DCH	-CN	-H	-H
DCI	-CN	-H	-Cl
DCJ	-CN	-H	-Br
DCK	-CN	-H	-F
DCL	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
DCM	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
DCN	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
DCO	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DCP	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
DCQ	-CN	-H	-叔丁基
DCR	-CN	-H	-异丙基

DCS	-Br	-Br	-H
DCT	-Br	-Cl	-H
DCU	-Br	-F	-H
DCV	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
DCW	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
DCX	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
DCY	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DCZ	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
DDA	-Br	-叔丁基	-H
DDB	-Br	-异丙基	-H
DDC	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DDD	-Br	-H	-H
DDE	-Br	-H	-Cl
DDF	-Br	-H	-Br
DDG	-Br	-H	-F
DDH	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
DDI	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
DDJ	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
DDK	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DDL	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
DDM	-Br	-H	-叔丁基

DDN	-Br	-H	- 异丙基
DDO	-I	-Cl	-H
DDP	-I	-Br	-H
DDQ	-I	-F	-H
DDR	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
DDS	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
DDT	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
DDU	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DDV	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
DDW	-I	- 叔丁基	-H
DDX	-I	- 异丙基	-H
DDY	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DDZ	-I	-H	-H
DEA	-I	-H	-Cl
DEB	-I	-H	-Br
DEC	-I	-H	-F
DED	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
DEE	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
DEF	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
DEG	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DEH	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>

DEI	-I	-H	-叔丁基
DEJ	-I	-H	-异丙基

[0901]

[0902]

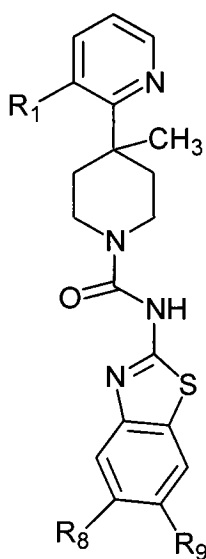
[0903]

[0904]

[0905]

[0906] 表 14

[0907]



(Ie)

[0908] 及其可药用盐,其中:

[0909]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
DEK	-Cl	-Cl	-H
DEL	-Cl	-Br	-H
DEM	-Cl	-F	-H
DEN	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
DEO	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
DEP	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H

DEQ	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DER	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
DES	-Cl	-叔丁基	-H
DET	-Cl	-异丙基	-H
DEU	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DEV	-Cl	-H	-H
DEW	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
DEX	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
DEY	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
DEZ	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DFA	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
DFB	-Cl	-H	-叔丁基
DFC	-Cl	-H	-异丙基
DFD	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
DFE	-Cl	-H	-叔丁基
DFF	-Cl	-H	-异丙基
DFG	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
DFH	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
DFI	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
DFJ	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DFK	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H

DFL	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DFM	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DFN	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DFO	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
DFP	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
DFQ	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DFR	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
DFS	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
DFT	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
DFU	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
DFV	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DFW	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DFX	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DFY	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DFZ	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DGA	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
DGB	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基
DGC	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
DGD	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
DGE	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
DGF	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H

DGG	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DGH	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DGI	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DGJ	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DGK	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
DGL	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
DGM	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DGN	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
DGO	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
DGP	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
DGQ	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
DGR	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DGS	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DGT	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DGU	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DGV	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DGW	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
DGX	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
DGY	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
DGZ	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
DHA	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H

DHB	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DHC	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DHD	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DHE	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DHF	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DHG	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
DHH	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
DHI	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DHJ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
DHK	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
DHL	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
DHM	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
DHN	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DHO	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DHP	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DHQ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DHR	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DHS	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DHT	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
DHU	-OH	-Cl	-H
DHV	-OH	-Br	-H

DHW	-OH	-F	-H
DHX	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
DHY	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
DHZ	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
DIA	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DIB	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
DIC	-OH	-叔丁基	-H
DID	-OH	-异丙基	-H
DIE	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DIF	-OH	-H	-H
DIG	-OH	-H	-Cl
DIH	-OH	-H	-Br
DII	-OH	-H	-F
DIJ	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
DIK	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
DIL	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
DIM	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DIN	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
DIO	-OH	-H	-叔丁基
DIP	-OH	-H	-异丙基
DIQ	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H

DIR	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
DIS	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
DIT	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DIU	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DIV	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DIW	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DIX	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DIY	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
DIZ	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
DJA	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DJB	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
DJC	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
DJD	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
DJE	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
DJF	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DJG	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DJH	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DJI	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DJJ	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DJK	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DJL	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基

DJM	-CN	-Br	-H
DJN	-CN	-Cl	-H
DJO	-CN	-F	-H
DJP	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
DJQ	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
DJR	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
DJS	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DJT	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
DJU	-CN	-叔丁基	-H
DJV	-CN	-异丙基	-H
DJW	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DJX	-CN	-H	-H
DJY	-CN	-H	-Cl
DJZ	-CN	-H	-Br
DKA	-CN	-H	-F
DKB	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
DKC	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
DKD	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
DKE	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DKF	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
DKG	-CN	-H	-叔丁基

DKH	-CN	-H	- 异丙基
DKI	-Br	-Br	-H
DKJ	-Br	-Cl	-H
DKK	-Br	-F	-H
DKL	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
DKM	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
DKN	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
DKO	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DKP	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
DKQ	-Br	- 叔丁基	-H
DKR	-Br	- 异丙基	-H
DKS	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DKT	-Br	-H	-H
DKU	-Br	-H	-Cl
DKV	-Br	-H	-Br
DKW	-Br	-H	-F
DKX	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
DKY	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
DKZ	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
DLA	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DLB	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>

DLC	-Br	-H	-叔丁基
DLD	-Br	-H	-异丙基
DLE	-I	-Cl	-H
DLF	-I	-Br	-H
DLG	-I	-F	-H
DLH	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
DLI	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
DLJ	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
DLK	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DLL	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
DLM	-I	-叔丁基	-H
DLN	-I	-异丙基	-H
DLO	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DLP	-I	-H	-H
DLQ	-I	-H	-Cl
DLR	-I	-H	-Br
DLS	-I	-H	-F
DLT	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
DLU	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
DLV	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
DLW	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

DLX	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
DLY	-I	-H	-叔丁基
DLZ	-I	-H	-异丙基

[0910]

[0911]

[0912]

[0913]

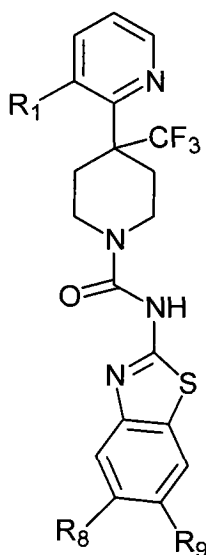
[0914]

[0915]

[0916]

[0917] 表 15

[0918]



(If)

[0919] 及其可药用盐,其中:

[0920]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
DMA	-Cl	-Cl	-H
DMB	-Cl	-Br	-H
DMC	-Cl	-F	-H
DMD	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H

DME	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
DMF	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
DMG	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DMH	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
DMI	-Cl	-叔丁基	-H
DMJ	-Cl	-异丙基	-H
DMK	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DML	-Cl	-H	-H
DMM	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
DMN	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
DMO	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
DMP	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DMQ	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
DMR	-Cl	-H	-叔丁基
DMS	-Cl	-H	-异丙基
DMT	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
DMU	-Cl	-H	-叔丁基
DMV	-Cl	-H	-异丙基
DMW	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
DMX	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
DMY	-CH <sub>3</sub>	-F	-H

DMZ	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DNA	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DNB	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DNC	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DND	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DNE	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
DNF	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
DNG	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DNH	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
DNI	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
DNJ	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
DNK	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
DNL	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DNM	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DNN	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DNO	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DNP	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DNQ	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
DNR	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基
DNS	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
DNT	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H

DNU	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
DNV	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DNW	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DNX	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DNY	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DNZ	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DOA	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
DOB	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
DOC	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DOD	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
DOE	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
DOF	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
DOG	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
DOH	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DOI	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DOJ	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DOK	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DOL	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DOM	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
DON	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
DOO	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H

DOP	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
DOQ	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
DOR	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DOS	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DOT	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DOU	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DOV	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DOW	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
DOX	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
DOY	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DOZ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
DPA	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
DPB	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
DPC	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
DPD	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DPE	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DPF	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DPG	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DPH	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DPI	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DPJ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基

DPK	-OH	-Cl	-H
DPL	-OH	-Br	-H
DPM	-OH	-F	-H
DPN	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
DPO	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
DPP	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
DPQ	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DPR	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
DPS	-OH	-叔丁基	-H
DPT	-OH	-异丙基	-H
DPU	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DPV	-OH	-H	-H
DPW	-OH	-H	-Cl
DPX	-OH	-H	-Br
DPY	-OH	-H	-F
DPZ	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
DQA	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
DQB	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
DQC	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DQD	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
DQE	-OH	-H	-叔丁基

DQF	-OH	-H	- 异丙基
DQG	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
DQH	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
DQI	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
DQJ	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DQK	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DQL	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DQM	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DQN	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DQO	-NO <sub>2</sub>	- 叔丁基	-H
DQP	-NO <sub>2</sub>	- 异丙基	-H
DQQ	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DQR	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
DQS	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
DQT	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
DQU	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
DQV	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DQW	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DQX	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DQY	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DQZ	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>

DRA	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DRB	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
DRC	-CN	-Br	-H
DRD	-CN	-Cl	-H
DRE	-CN	-F	-H
DRF	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
DRG	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
DRH	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
DRI	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DRJ	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
DRK	-CN	-叔丁基	-H
DRL	-CN	-异丙基	-H
DRM	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DRN	-CN	-H	-H
DRO	-CN	-H	-Cl
DRP	-CN	-H	-Br
DRQ	-CN	-H	-F
DRR	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
DRS	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
DRT	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
DRU	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

DRV	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
DRW	-CN	-H	-叔丁基
DRX	-CN	-H	-异丙基
DRY	-Br	-Br	-H
DRZ	-Br	-Cl	-H
DSA	-Br	-F	-H
DSB	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
DSC	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
DSD	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
DSE	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DSF	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
DSG	-Br	-叔丁基	-H
DSH	-Br	-异丙基	-H
DSI	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DSJ	-Br	-H	-H
DSK	-Br	-H	-Cl
DSL	-Br	-H	-Br
DSM	-Br	-H	-F
DSN	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
DSO	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
DSP	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>

DSQ	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DSR	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
DSS	-Br	-H	-叔丁基
DST	-Br	-H	-异丙基
DSU	-I	-Cl	-H
DSV	-I	-Br	-H
DSW	-I	-F	-H
DSX	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
DSY	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
DSZ	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
DTA	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DTB	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
DTC	-I	-叔丁基	-H
DTD	-I	-异丙基	-H
DTE	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DTF	-I	-H	-H
DTG	-I	-H	-Cl
DTH	-I	-H	-Br
DTI	-I	-H	-F
DTJ	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
DTK	-I	-H	-CF <sub>3</sub>

DTL	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
DTM	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DTN	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
DTO	-I	-H	-叔丁基
DTP	-I	-H	-异丙基

[0921]

[0922]

[0923]

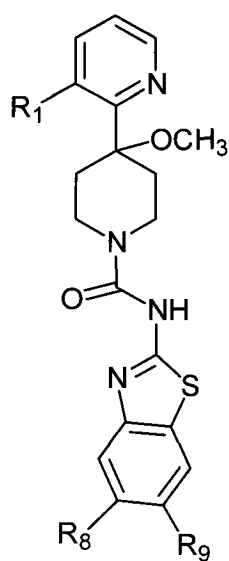
[0924]

[0925]

[0926]

[0927] 表 16

[0928]



(Ig)

[0929] 及其可药用盐,其中:

[0930]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
DTQ	-Cl	-Cl	-H
DTR	-Cl	-Br	-H

DTS	-Cl	-F	-H
DTT	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
DTU	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
DTV	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
DTW	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DTX	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
DTY	-Cl	-叔丁基	-H
DTZ	-Cl	-异丙基	-H
DUA	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DUB	-Cl	-H	-H
DUC	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
DUD	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
DUE	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
DUF	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DUG	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
DUH	-Cl	-H	-叔丁基
DUI	-Cl	-H	-异丙基
DUJ	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
DUK	-Cl	-H	-叔丁基
DUL	-Cl	-H	-异丙基
DUM	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H

DUN	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
DUO	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
DUP	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DUQ	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DUR	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DUS	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DUT	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DUU	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
DUV	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
DUW	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DUX	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
DUY	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
DUZ	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
DVA	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
DVB	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DVC	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DVD	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DVE	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DVF	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DVG	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
DVH	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基

DVI	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
DVJ	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
DVK	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
DVL	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DVM	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DVN	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DVO	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DVP	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DVQ	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
DVR	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
DVS	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DVT	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
DVU	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
DVV	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
DVW	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
DVX	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DVY	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DVZ	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DWA	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DWB	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DWC	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基

DWD	-CF <sub>3</sub>	-H	- 异丙基
DWE	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
DWF	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
DWG	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
DWH	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DWI	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DWJ	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DWK	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DWL	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DWM	-CHF <sub>2</sub>	- 叔丁基	-H
DWN	-CHF <sub>2</sub>	- 异丙基	-H
DWO	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DWP	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
DWQ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
DWR	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
DWS	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
DWT	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DWU	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DWV	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
DWW	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DWX	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>

DWY	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DWZ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
DXA	-OH	-Cl	-H
DXB	-OH	-Br	-H
DXC	-OH	-F	-H
DXD	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
DXE	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
DXF	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
DXG	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DXH	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
DXI	-OH	-叔丁基	-H
DXJ	-OH	-异丙基	-H
DXK	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DXL	-OH	-H	-H
DXM	-OH	-H	-Cl
DXN	-OH	-H	-Br
DXO	-OH	-H	-F
DXP	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
DXQ	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
DXR	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
DXS	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

DXT	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
DXU	-OH	-H	-叔丁基
DXV	-OH	-H	-异丙基
DXW	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
DXX	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
DXY	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
DXZ	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
DYA	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
DYB	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
DYC	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DYD	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
DYE	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
DYF	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
DYG	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DYH	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
DYI	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
DYJ	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
DYK	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
DYL	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
DYM	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
DYN	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>

DYO	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DYP	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
DYQ	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
DyR	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
DYS	-CN	-Br	-H
DYT	-CN	-Cl	-H
DYU	-CN	-F	-H
DYV	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
DYW	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
DYX	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
DYY	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DYZ	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
DZA	-CN	-叔丁基	-H
DZB	-CN	-异丙基	-H
DZC	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DZD	-CN	-H	-H
DZE	-CN	-H	-Cl
DZF	-CN	-H	-Br
DZG	-CN	-H	-F
DZH	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
DZI	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>

DZJ	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
DZK	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
DZL	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
DZM	-CN	-H	-叔丁基
DZN	-CN	-H	-异丙基
DZO	-Br	-Br	-H
DZP	-Br	-Cl	-H
DZQ	-Br	-F	-H
DZR	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
DZS	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
DZT	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
DZU	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DZV	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
DZW	-Br	-叔丁基	-H
DZX	-Br	-异丙基	-H
DZY	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
DZZ	-Br	-H	-H
EAA	-Br	-H	-Cl
EAB	-Br	-H	-Br
EAC	-Br	-H	-F
EAD	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>

EAE	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
EAF	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
EAG	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EAH	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
EAI	-Br	-H	-叔丁基
EAJ	-Br	-H	-异丙基
EAK	-I	-Cl	-H
EAL	-I	-Br	-H
EAM	-I	-F	-H
EAN	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
EAO	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
EAP	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
EAQ	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EAR	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
EAS	-I	-叔丁基	-H
EAT	-I	-异丙基	-H
EAU	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EAV	-I	-H	-H
EAW	-I	-H	-Cl
EAX	-I	-H	-Br
EAY	-I	-H	-F

EAZ	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
EBA	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
EBB	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
EBC	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EBD	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
EBE	-I	-H	-叔丁基
EBF	-I	-H	-异丙基

[0931]

[0932]

[0933]

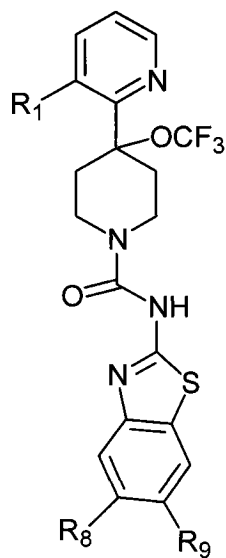
[0934]

[0935]

[0936]

[0937] 表 17

[0938]



(Ih)

[0939] 及其可药用盐,其中:

[0940]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>

EBG	-Cl	-Cl	-H
EBH	-Cl	-Br	-H
EBI	-Cl	-F	-H
EBJ	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
EBK	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
EBL	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
EBM	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EBN	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
EBO	-Cl	-叔丁基	-H
EBP	-Cl	-异丙基	-H
EBQ	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EBR	-Cl	-H	-H
EBS	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
EBT	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
EBU	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
EBV	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EBW	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
EBX	-Cl	-H	-叔丁基
EBY	-Cl	-H	-异丙基
EBZ	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
ECA	-Cl	-H	-叔丁基

ECB	-Cl	-H	- 异丙基
ECC	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
ECD	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
ECE	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
ECF	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
ECG	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
ECH	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
ECI	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
ECJ	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
ECK	-CH <sub>3</sub>	- 叔丁基	-H
ECL	-CH <sub>3</sub>	- 异丙基	-H
ECM	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
ECN	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
ECO	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
ECP	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
ECQ	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
ECR	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
ECS	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
ECT	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
ECU	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ECV	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>

ECW	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
ECX	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基
ECY	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
ECZ	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
EDA	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
EDB	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EDC	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EDD	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EDE	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EDF	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EDG	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
EDH	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
EDI	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EDJ	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
EDK	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
EDL	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
EDM	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
EDN	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
EDO	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
EDP	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
EDQ	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

EDR	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EDS	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
EDT	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
EDU	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
EDV	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
EDW	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
EDX	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EDY	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EDZ	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EEA	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EEB	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EEC	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
EED	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
EEE	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EEF	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
EEG	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
EEH	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
EEI	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
EEJ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
EEK	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
EEL	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>

EEM	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EEN	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EEO	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
EEP	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
EEQ	-OH	-Cl	-H
EER	-OH	-Br	-H
EES	-OH	-F	-H
EET	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
EEU	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
EEV	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
EEW	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EEX	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
EEY	-OH	-叔丁基	-H
EEZ	-OH	-异丙基	-H
EFA	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EFB	-OH	-H	-H
EFC	-OH	-H	-Cl
EFD	-OH	-H	-Br
EFE	-OH	-H	-F
EFF	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>
EFG	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>

EFH	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
EFI	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EFJ	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
EFK	-OH	-H	-叔丁基
EFL	-OH	-H	-异丙基
EFM	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
EFN	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
EFO	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
EFP	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EFQ	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EFR	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EFS	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EFT	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EFU	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
EFV	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
EFW	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EFX	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
EFY	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
EFZ	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
EGA	-NO <sub>2</sub>	-H	-F
EGB	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>

EGC	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
EGD	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
EGE	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EGF	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EGG	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
EGH	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
EGI	-CN	-Br	-H
EGJ	-CN	-Cl	-H
EGK	-CN	-F	-H
EGL	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
EGM	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
EGN	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
EGO	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EGP	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
EGQ	-CN	-叔丁基	-H
EGR	-CN	-异丙基	-H
EGS	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EGT	-CN	-H	-H
EGU	-CN	-H	-Cl
EGV	-CN	-H	-Br
EGW	-CN	-H	-F

EGX	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
EGY	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
EGZ	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
EHA	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EHB	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
EHC	-CN	-H	-叔丁基
EHD	-CN	-H	-异丙基
EHE	-Br	-Br	-H
EHF	-Br	-Cl	-H
EHG	-Br	-F	-H
EHH	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
EHI	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
EHJ	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
EHK	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EHL	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
EHM	-Br	-叔丁基	-H
EHN	-Br	-异丙基	-H
EHO	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EHP	-Br	-H	-H
EHQ	-Br	-H	-Cl
EHR	-Br	-H	-Br

EHS	-Br	-H	-F
EHT	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
EHU	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
EHV	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
EHW	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EHX	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
EHY	-Br	-H	-叔丁基
EHZ	-Br	-H	-异丙基
EIA	-I	-Cl	-H
EIB	-I	-Br	-H
EIC	-I	-F	-H
EID	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
EIE	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
EIF	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
EIG	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EIH	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
EII	-I	-叔丁基	-H
EIJ	-I	-异丙基	-H
EIK	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EIL	-I	-H	-H
EIM	-I	-H	-Cl

EIN	-I	-H	-Br
EIO	-I	-H	-F
EIP	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
EIQ	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
EIR	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
EIS	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EIT	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
EIU	-I	-H	-叔丁基
EIV	-I	-H	-异丙基

[0941]

[0942]

[0943]

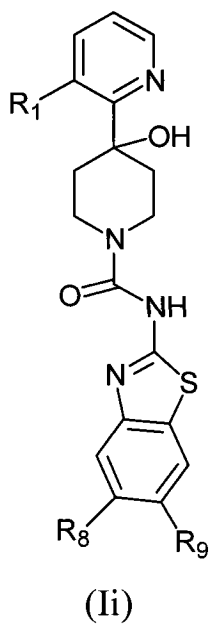
[0944]

[0945]

[0946]

[0947] 表 18

[0948]



[0949] 及其可药用盐, 其中 :

[0950]

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>
EIW	-Cl	-Cl	-H
EIX	-Cl	-Br	-H
EIY	-Cl	-F	-H
EIZ	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-H
EJA	-Cl	-CF <sub>3</sub>	-H
EJB	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-H
EJC	-Cl	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EJD	-Cl	-OCF <sub>3</sub>	-H
EJE	-Cl	-叔丁基	-H
EJF	-Cl	-异丙基	-H
EJG	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EJH	-Cl	-H	-H
EJI	-Cl	-H	-CH <sub>3</sub>
EJJ	-Cl	-H	-CF <sub>3</sub>
EJK	-Cl	-H	-OCH <sub>3</sub>
EJL	-Cl	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EJM	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>
EJN	-Cl	-H	-叔丁基
EJO	-Cl	-H	-异丙基
EJP	-Cl	-H	-OCF <sub>3</sub>

EJQ	-Cl	-H	-叔丁基
EJR	-Cl	-H	-异丙基
EJS	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H
EJT	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H
EJU	-CH <sub>3</sub>	-F	-H
EJV	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EJW	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EJX	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EJY	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EJZ	-CH <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EKA	-CH <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
EKB	-CH <sub>3</sub>	-异丙基	-H
EKC	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EKD	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
EKE	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl
EKF	-CH <sub>3</sub>	-H	-Br
EKG	-CH <sub>3</sub>	-H	-F
EKH	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
EKI	-CH <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
EKJ	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
EKK	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

EKL	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EKM	-CH <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
EKN	-CH <sub>3</sub>	-H	-异丙基
EKO	-CF <sub>3</sub>	-Cl	-H
EKP	-CF <sub>3</sub>	-Br	-H
EKQ	-CF <sub>3</sub>	-F	-H
EKR	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
EKS	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
EKT	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
EKU	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EKV	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
EKW	-CF <sub>3</sub>	-叔丁基	-H
EKX	-CF <sub>3</sub>	-异丙基	-H
EKY	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EKZ	-CF <sub>3</sub>	-H	-H
ELA	-CF <sub>3</sub>	-H	-Cl
ELB	-CF <sub>3</sub>	-H	-Br
ELC	-CF <sub>3</sub>	-H	-F
ELD	-CF <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
ELE	-CF <sub>3</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
ELF	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>

ELG	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ELH	-CF <sub>3</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
ELI	-CF <sub>3</sub>	-H	-叔丁基
ELJ	-CF <sub>3</sub>	-H	-异丙基
ELK	-CHF <sub>2</sub>	-Cl	-H
ELL	-CHF <sub>2</sub>	-Br	-H
ELM	-CHF <sub>2</sub>	-F	-H
ELN	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
ELO	-CHF <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
ELP	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
ELQ	-CHF <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
ELR	-CHF <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
ELS	-CHF <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
ELT	-CHF <sub>2</sub>	-异丙基	-H
ELU	-CHF <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
ELV	-CHF <sub>2</sub>	-H	-H
ELW	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Cl
ELX	-CHF <sub>2</sub>	-H	-Br
ELY	-CHF <sub>2</sub>	-H	-F
ELZ	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
EMA	-CHF <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>

EMB	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
EMC	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EMD	-CHF <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
EME	-CHF <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
EMF	-CHF <sub>2</sub>	-H	-异丙基
EMG	-OH	-Cl	-H
EMH	-OH	-Br	-H
EMI	-OH	-F	-H
EMJ	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H
EMK	-OH	-CF <sub>3</sub>	-H
EML	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-H
EMM	-OH	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EMN	-OH	-OCF <sub>3</sub>	-H
EMO	-OH	-叔丁基	-H
EMP	-OH	-异丙基	-H
EMQ	-OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EMR	-OH	-H	-H
EMS	-OH	-H	-Cl
EMT	-OH	-H	-Br
EMU	-OH	-H	-F
EMV	-OH	-H	-CH <sub>3</sub>

EMW	-OH	-H	-CF <sub>3</sub>
EMX	-OH	-H	-OCH <sub>3</sub>
EMY	-OH	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EMZ	-OH	-H	-OCF <sub>3</sub>
ENA	-OH	-H	-叔丁基
ENB	-OH	-H	-异丙基
ENC	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
END	-NO <sub>2</sub>	-Br	-H
ENE	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
ENF	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H
ENG	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	-H
ENH	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
ENI	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
ENJ	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>	-H
ENK	-NO <sub>2</sub>	-叔丁基	-H
ENL	-NO <sub>2</sub>	-异丙基	-H
ENM	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
ENN	-NO <sub>2</sub>	-H	-H
ENO	-NO <sub>2</sub>	-H	-Cl
ENP	-NO <sub>2</sub>	-H	-Br
ENQ	-NO <sub>2</sub>	-H	-F

ENR	-NO <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
ENS	-NO <sub>2</sub>	-H	-CF <sub>3</sub>
ENT	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>
ENU	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
ENV	-NO <sub>2</sub>	-H	-OCF <sub>3</sub>
ENW	-NO <sub>2</sub>	-H	-叔丁基
ENX	-NO <sub>2</sub>	-H	-异丙基
ENY	-CN	-Br	-H
ENZ	-CN	-Cl	-H
EOA	-CN	-F	-H
EOB	-CN	-CH <sub>3</sub>	-H
EOC	-CN	-CF <sub>3</sub>	-H
EOD	-CN	-OCH <sub>3</sub>	-H
EOE	-CN	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EOF	-CN	-OCF <sub>3</sub>	-H
EOG	-CN	-叔丁基	-H
EOH	-CN	-异丙基	-H
EOI	-CN	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EOJ	-CN	-H	-H
EOK	-CN	-H	-Cl
EOL	-CN	-H	-Br

EOM	-CN	-H	-F
EON	-CN	-H	-CH <sub>3</sub>
EOO	-CN	-H	-CF <sub>3</sub>
EOP	-CN	-H	-OCH <sub>3</sub>
EOQ	-CN	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EOR	-CN	-H	-OCF <sub>3</sub>
EOS	-CN	-H	-叔丁基
EOT	-CN	-H	-异丙基
EOU	-Br	-Br	-H
EOV	-Br	-Cl	-H
EOW	-Br	-F	-H
EOX	-Br	-CH <sub>3</sub>	-H
EOY	-Br	-CF <sub>3</sub>	-H
EOZ	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-H
EPA	-Br	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EPB	-Br	-OCF <sub>3</sub>	-H
EPC	-Br	-叔丁基	-H
EPD	-Br	-异丙基	-H
EPE	-Br	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
EPF	-Br	-H	-H
EPG	-Br	-H	-Cl

EPH	-Br	-H	-Br
EPI	-Br	-H	-F
EPJ	-Br	-H	-CH <sub>3</sub>
EPK	-Br	-H	-CF <sub>3</sub>
EPL	-Br	-H	-OCH <sub>3</sub>
EPM	-Br	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EPN	-Br	-H	-OCF <sub>3</sub>
EPO	-Br	-H	-叔丁基
EPP	-Br	-H	-异丙基
EPQ	-I	-Cl	-H
EPR	-I	-Br	-H
EPS	-I	-F	-H
EPT	-I	-CH <sub>3</sub>	-H
EPU	-I	-CF <sub>3</sub>	-H
EPV	-I	-OCH <sub>3</sub>	-H
EPW	-I	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
EPX	-I	-OCF <sub>3</sub>	-H
EPY	-I	-叔丁基	-H
EPZ	-I	-异丙基	-H
EQA	-I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

EQB	-I	-H	-H
EQC	-I	-H	-Cl
EQD	-I	-H	-Br
EQE	-I	-H	-F
EQF	-I	-H	-CH <sub>3</sub>
EQG	-I	-H	-CF <sub>3</sub>
EQH	-I	-H	-OCH <sub>3</sub>
EQI	-I	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
EQJ	-I	-H	-OCF <sub>3</sub>
EQK	-I	-H	-叔丁基
EQL	-I	-H	-异丙基

[0951]

[0952]

[0953]

[0954]

[0955]

[0956]

[0957] 4.5 定义

[0958] 如文中所用的,上文所用的术语具有下列含义:

[0959] “-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基”意指具有 1~10 个碳原子的直链或支链无环烃。代表性的直链 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基包括 -甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基、-正辛基、-正壬基及 -正癸基。代表性的支链 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基包括 -异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,2-二甲基己基、1,3-二甲基己基、3,3-二甲基己基、1,2-二甲基庚基、1,3-二甲基庚基及 3,3-二甲基庚基。

[0960] “-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”意指具有 1~6 个碳原子的直链或支链无环烃。代表性的直链 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基包括 -甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基及 -正己基。代表性的

支链  $-(C_1-C_6)$  烷基包括 - 异丙基、- 仲丁基、- 异丁基、- 叔丁基、- 异戊基、- 新戊基、1- 甲基丁基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、1,1- 二甲基丙基、1,2- 二甲基丙基、1- 甲基戊基、2- 甲基戊基、3- 甲基戊基、4- 甲基戊基、1- 乙基丁基、2- 乙基丁基、3- 乙基丁基、1,1- 二甲基丁基、1,2- 二甲基丁基、1,3- 二甲基丁基、2,2- 二甲基丁基、2,3- 二甲基丁基及 3,3- 二甲基丁基。

[0961] “ $-(C_1-C_4)$  烷基”意指具有 1 ~ 4 个碳原子的直链或支链无环烃。代表性的直链  $-(C_1-C_4)$  烷基包括 - 甲基、- 乙基、- 正丙基及 - 正丁基。代表性的支链  $-(C_1-C_4)$  烷基包括 - 异丙基、- 仲丁基、- 异丁基及 - 叔丁基。

[0962] “ $-(C_2-C_{10})$  链烯基”意指具有 2 ~ 10 个碳原子并包含至少一个碳 - 碳双键的直链或支链无环烃。代表性的直链和支链  $-(C_2-C_{10})$  链烯基包括 - 乙烯基、- 烯丙基、-1- 丁烯基、-2- 丁烯基、- 异丁烯基、-1- 戊烯基、-2- 戊烯基、-3- 甲基 -1- 丁烯基、-2- 甲基 -2- 丁烯基、-2,3- 二甲基 -2- 丁烯基、-1- 己烯基、-2- 己烯基、-3- 己烯基、-1- 庚烯基、-2- 庚烯基、-3- 庚烯基、-1- 辛烯基、-2- 辛烯基、-3- 辛烯基、-1- 壬烯基、-2- 壬烯基、-3- 壬烯基、-1- 癸烯基、-2- 癸烯基、-3- 癸烯基等。

[0963] “ $-(C_2-C_6)$  链烯基”意指具有 2 ~ 6 个碳原子并包含至少一个碳 - 碳双键的直链或支链无环烃。代表性的直链和支链  $(C_2-C_6)$  链烯基包括 - 乙烯基、- 烯丙基、-1- 丁烯基、-2- 丁烯基、- 异丁烯基、-1- 戊烯基、-2- 戊烯基、-3- 甲基 -1- 丁烯基、-2- 甲基 -2- 丁烯基、-2,3- 二甲基 -2- 丁烯基、-1- 己烯基、2- 己烯基、3- 己烯基等。

[0964] “ $-(C_2-C_{10})$  炔基”意指具有 2 ~ 10 个碳原子并包含至少一个碳 - 碳叁键的直链或支链无环烃。代表性的直链和支链  $-(C_2-C_{10})$  炔基包括 - 乙炔基、- 丙炔基、-1- 丁炔基、-2- 丁炔基、-1- 戊炔基、-2- 戊炔基、-3- 甲基 -1- 丁炔基、-4- 戊炔基、-1- 己炔基、-2- 己炔基、-5- 己炔基、-1- 庚炔基、-2- 庚炔基、-6- 庚炔基、-1- 辛炔基、-2- 辛炔基、-7- 辛炔基、-1- 壬炔基、-2- 壬炔基、-8- 壬炔基、-1- 癸炔基、-2- 癸炔基、-9- 癸炔基等。

[0965] “ $-(C_2-C_6)$  炔基”意指具有 2 ~ 6 个碳原子并包含至少一个碳 - 碳叁键的直链或支链无环烃。代表性的直链和支链  $(C_2-C_6)$  炔基包括 - 乙炔基、- 丙炔基、-1- 丁炔基、-2- 丁炔基、-1- 戊炔基、-2- 戊炔基、-3- 甲基 -1- 丁炔基、-4- 戊炔基、-1- 己炔基、-2- 己炔基、-5- 己炔基等。

[0966] “ $-(C_3-C_{10})$  环烷基”意指具有 3 ~ 10 个碳原子的饱和环烃。代表性的  $(C_3-C_{10})$  环烷基为 - 环丙基、- 环丁基、- 环戊基、- 环己基、- 环庚基、- 环辛基、- 环壬基及 - 环癸基。

[0967] “ $-(C_3-C_8)$  环烷基”意指具有 3 ~ 8 个碳原子的饱和环烃。代表性的  $(C_3-C_8)$  环烷基包括 - 环丙基、- 环丁基、- 环戊基、- 环己基、- 环庚基及 - 环辛基。

[0968] “ $-(C_8-C_{14})$  二环烷基”意指具有 8 ~ 14 个碳原子和至少一个饱和环烷基环的二环烃环系。代表性的  $-(C_8-C_{14})$  二环烷基包括 - 茛满基、-1,2,3,4- 四氢萘基、-5,6,7,8- 四氢萘基、- 全氢萘基等。

[0969] “ $-(C_8-C_{14})$  三环烷基”意指具有 8 ~ 14 个碳原子和至少一个饱和环的三环烃环系。代表性的  $-(C_8-C_{14})$  三环烷基包括 - 茛基、-1,2,3,4- 四氢蒎基、- 全氢蒎基、- 醋蒎基、-1,2,3,4- 四氢菲基、-5,6,7,8- 四氢菲基、- 全氢菲基等。

[0970] “ $-(C_5-C_{10})$  环烯基”意指具有 5 ~ 10 个碳原子且环系中具有至少一个碳 - 碳双键的非芳香性环烃。代表性的  $(C_5-C_{10})$  环烯基包括 - 环戊烯基、- 环戊二烯基、- 环己烯基、- 环

己二烯基、-环庚烯基、-环庚二烯基、-环庚三烯基、-环辛烯基、-环辛二烯基、-环辛三烯基、-环辛四烯基、-环壬烯基、-环壬二烯基、-环癸烯基、-环癸二烯基等。

[0971] “-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基”意指环系中具有至少一个碳-碳双键及 5~8 个碳原子的非芳香性环烃。代表性的 -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烯基包括 -环戊烯基、-环戊二烯基、-环己烯基、-环己二烯基、-环庚烯基、-环庚二烯基、-环庚三烯基、-环辛烯基、-环辛二烯基、-环辛三烯基、-环辛四烯基等。

[0972] “-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基”意指具有 8~14 个碳原子且每个环中具有至少一个碳-碳双键的二环烃环系。代表性的 -(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 二环烯基包括 -茛基、-并环戊二烯基、-萘基、-萹基、-庚搭烯基 (heptalenylyl)、-1,2,7,8-四氢萘基等。

[0973] “-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基”意指具有 8~14 个碳原子且每个环中具有至少一个碳-碳双键的三环烃环系。代表性的 -(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>) 三环烯基包括 -葱基、-菲基、-非那啉基 (phenalenylyl)、-茛基 (acenaphthalenylyl)、不对称-引达省基 (as-indacenyl)、对称-引达省基 (s-indacenyl) 等。

[0974] “-(3-至 7-员) 杂环”或者 “-(3-至 7-员) 杂环并 (heterocyclo)” 意指饱和或不饱和、非芳香或芳香的 3-至 7-员单环杂环。3-或 4-员杂环可包含高达 3 个杂原子, 5-员杂环可包含高达 4 个杂原子, 6-员杂环可包含高达 6 个杂原子, 及 7-员杂环可包含高达 7 个杂原子。每个杂原子独立地选自可以季铵化的氮; 氧; 及硫, 包括亚砷和砷。-(3-至 7-员) 杂芳基可以通过氮或碳原子连接。代表性的 -(3-至 7-员) 杂芳基包括吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吗啉基、吡咯烷酮基 (pyrrolidinonyl)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、四氢咪唑基、四氢吡喃基、四氢 4-氮茛基 (tetrahydropyrindinylyl)、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

[0975] “-(3-至 5-员) 杂环”或者 “-(3-至 5-员) 杂环并” 意指饱和或不饱和、非芳香或芳香的 3-至 5-员单环杂环。3-或 4-员杂环可以包含高达 3 个杂原子, 及 5-员杂环可以包含高达 4 个杂原子。每个杂原子独立地选自可以季铵化的氮; 氧; 及硫, 包括亚砷和砷。-(3-至 5-员) 杂芳基可以通过氮或碳原子连接。代表性的 -(3-至 5-员) 杂芳基包括咪唑基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、三嗪基、吡咯烷酮基 (pyrrolidinonyl)、吡咯烷基、乙内酰脲基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、四氢咪唑基、四氢噻吩基等。

[0976] “-(7-至 10-员) 二环杂环”或者 “-(7-至 10-员) 二环杂环并” 意指饱和或不饱和的、非芳香或芳香的 7-至 10-员二环杂环。-(7-至 10-员) 二环杂环包含 1~4 个杂原子, 该杂原子独立地选自可以季铵化的氮; 氧; 及硫, 包括亚砷和砷。-(7-至 10-员) 二环杂环可以通过氮或碳原子连接。代表性的 -(7-至 10-员) 二环杂环包括 -喹啉基、-异喹啉基、-色酮基、-香豆素基、-吲哚基、-中氮茛基、-苯并 [b] 咪唑基、-苯并 [b] 噻吩基、-吲唑基、-嘌呤基、-4H-喹啉基、-异喹啉基、-喹啉基、-2,3-二氮杂萘基、-萘啶基、-咪唑基、-β-咪唑基等。

[0977] “-(C<sub>14</sub>) 芳基” 意指 14-员的芳香碳环部分, 如 -葱基或者 -菲基。

[0978] “-(5-至 10-员) 杂芳基” 意指 5~10 员的芳香杂环, 包括单环-和二环环系, 其中一个或两个环中的至少一个碳原子被杂原子所替代, 该杂原子独立地选自氮、氧和硫。在

一个实施方案中, -(5- 至 10- 员) 杂芳基的一个环包含至少一个碳原子。在另一个实施方案中, -(5- 至 10- 员) 杂芳基的两个环都包含至少一个碳原子。代表性的 -(5- 至 10- 员) 杂芳基包括吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻二唑基、三嗪基、噌啉基、2,3- 二氮杂萘基、及喹啉基。

[0979] “ $-\text{CH}_2(\text{卤素})$ ”意指甲基中的一个氢被卤素替代的甲基。代表性的  $-\text{CH}_2(\text{卤素})$  基团包括  $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$  及  $-\text{CH}_2\text{I}$ 。

[0980] “ $-\text{CH}(\text{卤素})_2$ ”意指甲基中的两个氢被卤素替代的甲基。代表性的  $-\text{CH}(\text{卤素})_2$  基团包括  $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHBrCl}$ 、 $-\text{CHClI}$  及  $-\text{CHI}_2$ 。

[0981] “ $-\text{C}(\text{卤素})_3$ ”意指甲基中的每个氢均被卤素替代的甲基。代表性的  $-\text{C}(\text{卤素})_3$  基团包括  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$  及  $-\text{CI}_3$ 。

[0982] “- 卤素 (Halogen)”或者“- 卤素 (Halo)”意指  $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$  或者  $-\text{I}$ 。

[0983] 惯用语“吡啶基”意指

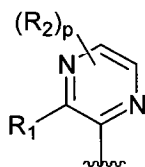
[0984]



[0985] 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $n$  如上面吡啶化合物中所定义。

[0986] 惯用语“吡嗪基”意指,

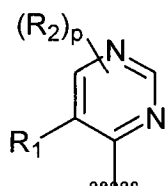
[0987]



[0988] 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $p$  如上吡啶化合物中所定义。

[0989] 惯用语“嘧啶基”意指

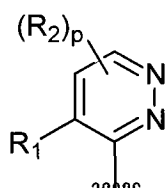
[0990]



[0991] 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $p$  如上吡啶化合物中所定义。

[0992] 惯用语“哒嗪基”意指

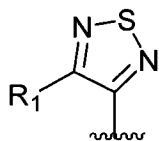
[0993]



[0994] 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $p$  如上吡啶化合物中所定义。

[0995] 惯用语“噻二唑基 (thiazanyl)”意指

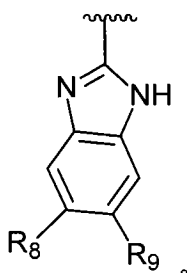
[0996]



[0997] 其中 R<sub>1</sub> 如上哌啶化合物中所定义。

[0998] 惯用语“苯并咪唑基”意指

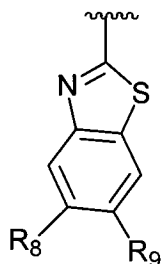
[0999]



[1000] 其中 R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 如上哌啶化合物中所定义。

[1001] 惯用语“苯并噻唑基”意指

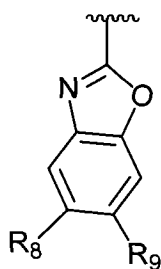
[1002]



[1003] 其中 R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 如上哌啶化合物中所定义。

[1004] 惯用语“苯并噁唑基”意指

[1005]



[1006] 其中 R<sub>8</sub> 和 R<sub>9</sub> 如上哌啶化合物中所定义。

[1007] 术语“动物”包括但不限于母牛 (cow)、猴、狒狒、黑猩猩、马、羊、猪、小鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、及人。

[1008] 本文所用的惯用语“可药用盐”是指可由哌啶化合物制备的任何可药用盐,包括由哌啶化合物之一的酸性和碱性官能团如氨基团形成的盐。说明性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐 (acid citrate)、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸

盐、葡糖二酸盐 (glucaronate)、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、及双羟萘酸盐 (pamoate) (即 1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。术语“可药用盐”还包括由具有酸性官能团如羧酸官能团的哌啶化合物以及药学上可接受的无机或有机碱制备的盐。适宜的碱包括但不限于碱金属如钠、钾和锂的氢氧化物；碱土金属如钙和镁的氢氧化物；其它金属如铝和锌的氢氧化物；氨和有机胺，如未取代的或者羟基取代的一、二或三烷基胺；二环己基胺；三丁基胺；吡啶；N-甲基，N-乙基胺；二乙基胺；三乙基胺；一、二或三-(2-羟基-低级烷基胺)，如一、二或三-(2-羟基乙基)胺，2-羟基-叔丁基胺，或者三-(羟甲基)甲基胺，N,N-二低级烷基-N-(羟基低级烷基)-胺，如 N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺，或者三-(2-羟乙基)胺；N-甲基-D-葡萄糖胺；及氨基酸如精氨酸、赖氨酸等。

[1009] 当与哌啶化合物结合使用时，惯用语“有效量”意指可以有效地 (a) 治疗或预防病症；或者有效地 (b) 抑制细胞中 VR1、mGluR1 或 mGluR5 功能的量。

[1010] 当与其它治疗剂结合使用时，惯用语“有效量”意指使其它治疗剂发挥治疗效果的量。

[1011] 当第一基团被“一个或多个”第二基团取代时，第一基团的一个或多个氢原子被相应数目的第二基团所替代。当第二基团的数目为两个或更多个时，每个第二基团可以相同或不同。在一个实施方案中，第二基团的数目为一个或两个。在另一实施方案中，第二基团的数目为一个。

[1012] 术语“THF”意指四氢呋喃。

[1013] 术语“DCM”意指二氯甲烷。

[1014] 术语“DMF”意指二甲基甲酰胺。

[1015] 术语“DAST”意指“(二乙基氨基)三氟化硫。

[1016] 术语“DMSO”意指二甲亚砜。

[1017] 术语“IBD”意指炎症性肠病。

[1018] 术语“IBS”意指过敏性肠综合征。

[1019] 术语“ALS”意指肌萎缩性脊髓侧索硬化。

[1020] 惯用语“治疗……的”、“治疗”等包括缓解或终止疾病或其症状。

[1021] 在一个实施方案中，治疗包括抑制，例如，降低疾病或其症状发作的总体频率。

[1022] 惯用语“预防……的”、“预防”等包括避免疾病或其症状的开始。

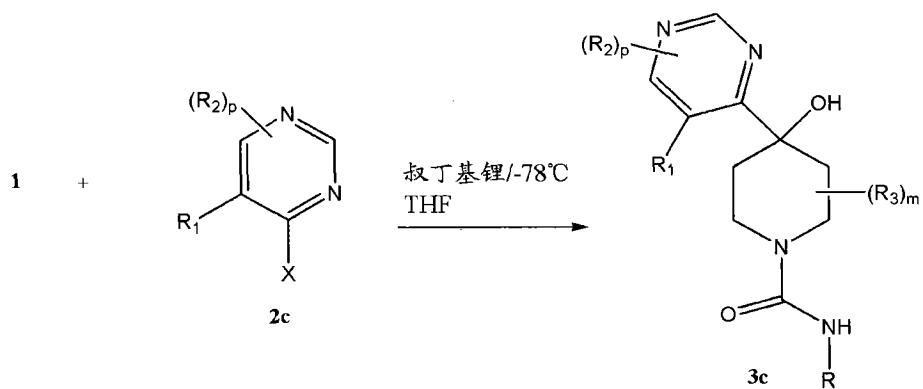
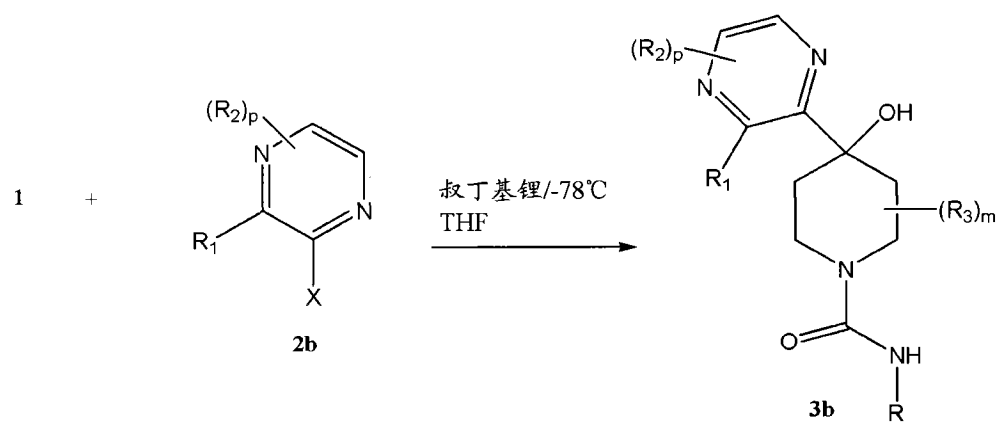
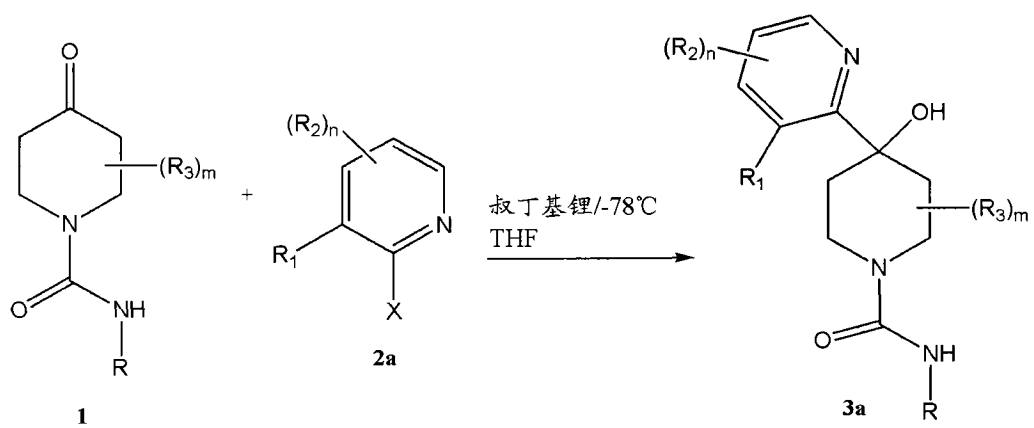
#### [1023] 4.6 制备哌啶化合物的方法

[1024] 哌啶化合物可以利用常规的有机合成方法，或者通过下面的方案所示的示例性方法来制备。

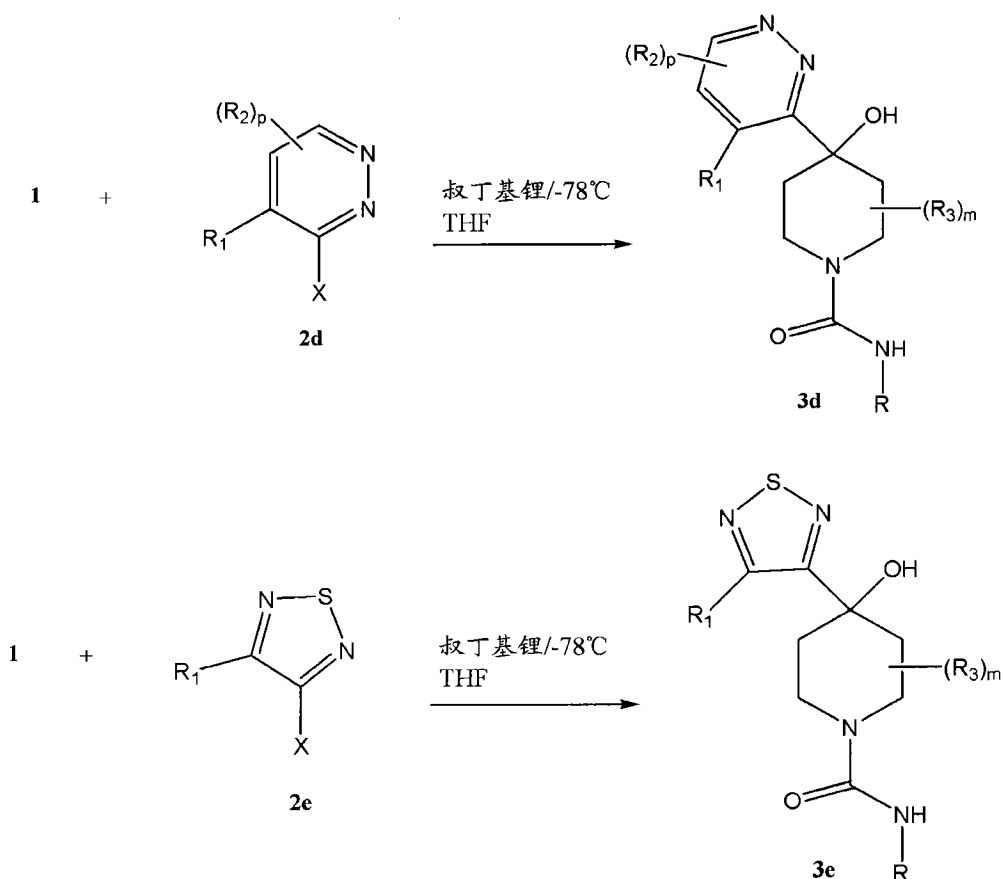
##### [1025] 4.6.1 制备其中 X 为 O 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物的方法

[1026] 其中 X 为 O 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物可通过下面方案 1 中所示的示例性方法来制备：方案 1

[1027]



[1028]



[1029] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $m$  和  $p$  如上哌啶化合物中所定义； $R$  为  $\text{Ar}_2$  或  $\text{Ar}_3$ ；且  $X$  为卤素。

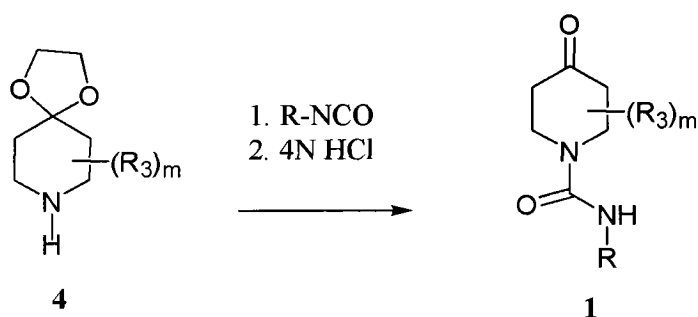
[1030] 在叔丁基锂 (1.7M 的庚烷溶液, 6.45mL, 11.12mmol) 的 THF (20mL) 溶液存在下, 于  $-78^\circ\text{C}$  向式 2a-e 化合物中滴加式 1 化合物的无水 THF (10mL) 溶液。将生成的反应混合物于  $-78^\circ\text{C}$  搅拌约 3 小时, 并在约  $0^\circ\text{C}$  用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液终止, 并分离有机层和水层。将含水层用 THF 萃取, 并合并有机层, 并将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。减压浓缩生成的溶液, 得到残余物。将残余物在硅胶柱上使用快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (由 30 : 70 至 70 : 30 梯度洗脱) 洗脱, 得到其中  $X$  为  $\text{O}$  和  $R_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物 (3a-e)。

[1031] 式 2a-e 的化合物可以从商业上购得, 也可以通过本领域的技术人员公知的方法制得。

[1032] 式 1 化合物可按照如下方案 2 中所示的通过使式 4 化合物与异氰酸酯反应制备得到。

[1033] 方案 2

[1034]



[1035] 其中  $R_3$  和  $m$  如上哌啶化合物中所定义；且  $R$  为  $\text{Ar}_2$  或  $\text{Ar}_3$ 。

[1036] 在约 25℃, 将式 4 化合物 (20mmol) 的氯仿溶液加入到式 R-NCO 的异氰酸酯的氯仿 (30mL) 溶液中。将生成的反应混合物于约 25℃ 搅拌约 3 小时。然后减压除去溶剂, 得到残余物。将残余物悬浮于 THF (50mL) 中, 并将 4NHCl (50mL) 加入到生成的溶液中, 并将反应混合物搅拌约 12 小时。然后将反应混合物倒入到水 (200mL) 中, 并用碳酸钾水溶液将 pH 调节至大于 10 的值。将生成的溶液用乙酸乙酯萃取, 并合并乙酸乙酯层并干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。然后减压除去溶剂, 得到残余物, 可将其在硅胶柱上使用快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯 / 己烷 (由 30 : 70 至 70 : 30 的梯度洗脱) 洗脱, 得到式 1 化合物。

[1037] 式 R-NCO 的异氰酸酯可以从商业上购得, 或可以根据已知方法由胺 RNH<sub>2</sub> 与光气反应制备得到 (参见例如 H. Eckert 和 B. Foster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 894 (1987); H. Eckert, *Ger. Offen. DE 3440141*; *Chem. Abstr.* 106, 4294d (1987); 和 L. Contarca 等, *Synthesis*, 553-576 (1996)。例如, 胺 Ar<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 可根据如下所示的方案与三光气反应。

[1038]

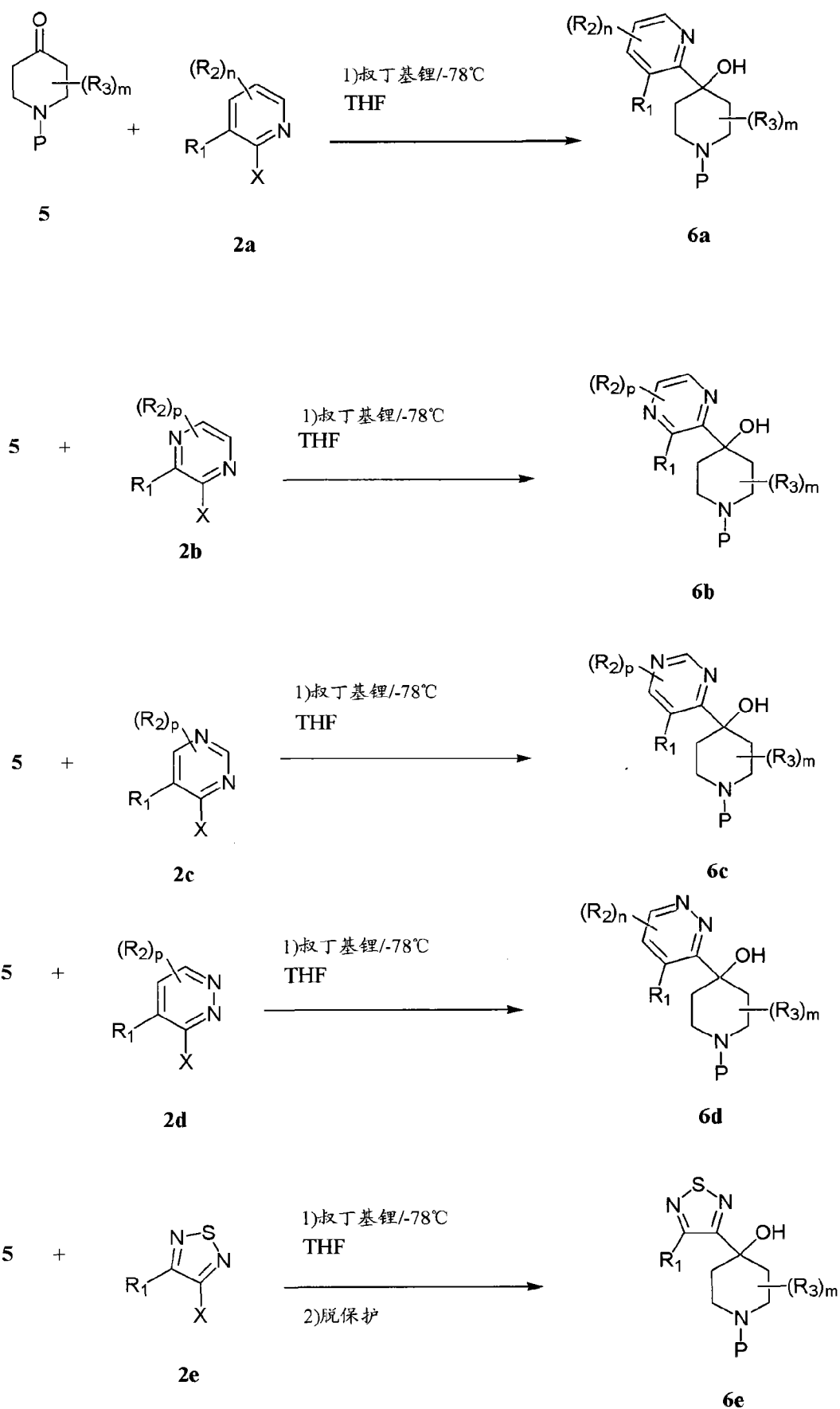


[1039] 典型地, 在约 25℃ 将三光气 (约 0.3 当量) 的 DCM (约 0.3M) 溶液慢慢地加入到胺 (约 1.0 当量) 的 DCM (约 0.3M) 的搅拌溶液中。然后在约 25℃ 将反应混合物搅拌约 10 分钟。然后使温度上升至约 70℃。在约 70℃ 下搅拌约 3 小时后, 将反应混合物冷却至约 25℃, 过滤, 并浓缩该滤液, 得到所需的异氰酸酯。

[1040] 式 4 化合物可以从商业上购得, 或可以通过本领域的技术人员公知的方法制得。

[1041] 其中 X 为 O 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物也可通过下面所示方案 3 和 4 的示例性方法制备得到。方案 3

[1042]

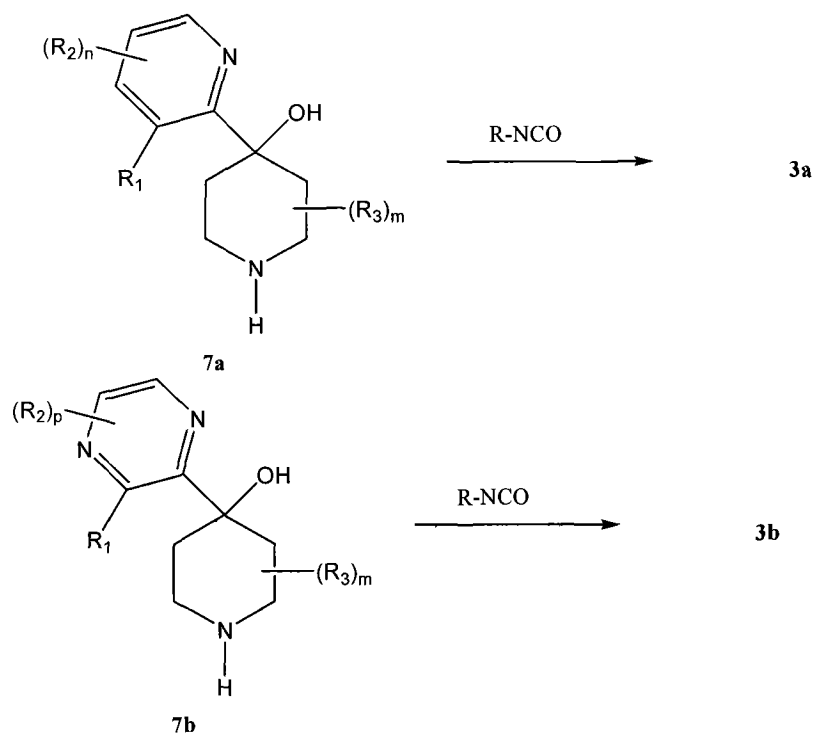


[1043] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $m$  和  $p$  如上哌啶化合物中所定义； $X$  为卤素；和  $P$  为氮保护基（参见例如，T. W. Greene 等，Protective Groups in Organic Synthesis 494-653 (3d ed. 1999)）。

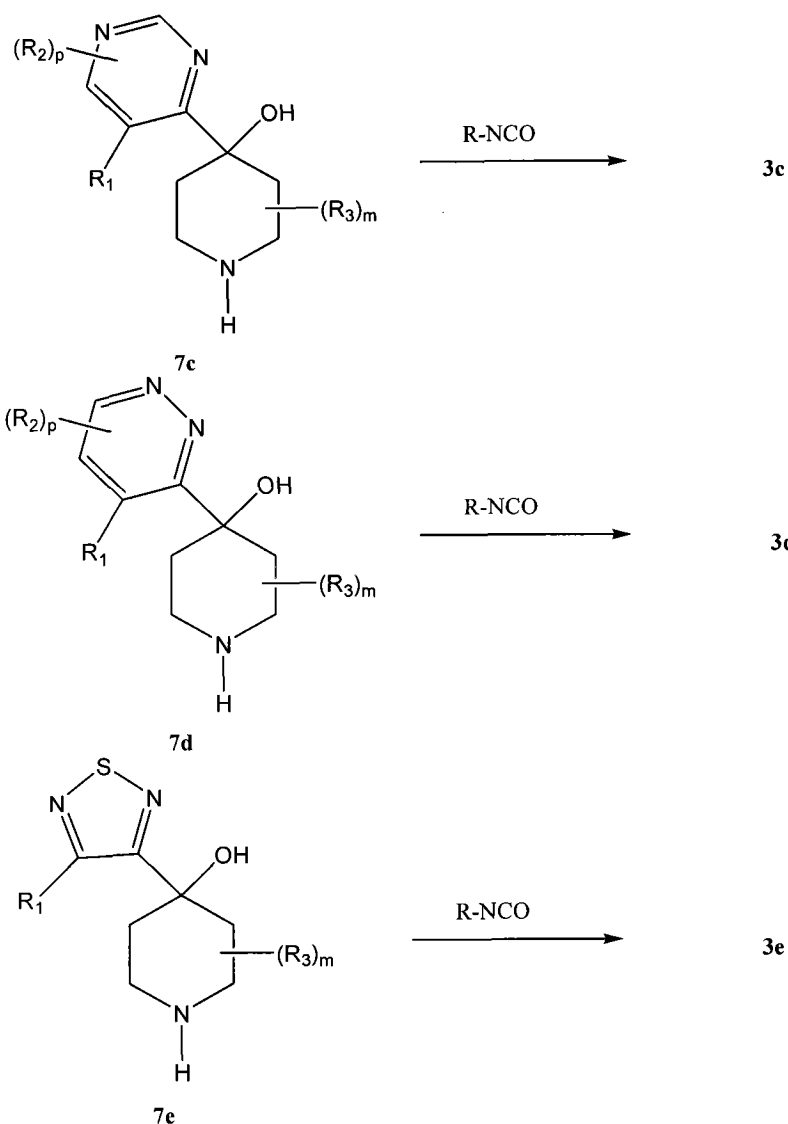
[1044] 在氮气下在  $-78^{\circ}\text{C}$ ，向  $t\text{-BuLi}$  (1.7M 的庚烷溶液, 18.4mL, 31.3mmol) 或  $n\text{-BuLi}$  (1.6M 的庚烷溶液, 19.5mL, 31.3mmol) 的醚 (30mL) 溶液中滴加式 2a-e 化合物 (31.3mmol) 的醚 (20mL) 溶液。将生成的溶液于  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌约 1 小时。在  $-78^{\circ}\text{C}$  向生成的溶液中滴加溶于醚 (20mL) 的式 5 化合物 (25.0mmol)，并将生成的混合物于约  $-50^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时。然后于  $0^{\circ}\text{C}$  将反应混合物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液终止，并将生成的反应混合物用醚萃取。合并有机层，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，并减压浓缩，得到残余物，可将其在硅胶柱上使用快速色谱法纯化，用乙酸乙酯 / 己烷 (30/70 至 70/30 的梯度洗脱) 洗脱，得到式 6a-e 化合物。然后除去氮保护基，分别得到式 7a-e 化合物。然后如下面方案 4 中所示使式 7a-e 化合物与式  $\text{R-NCO}$  的异氰酸酯反应，得到式 3a-e 化合物。

[1045] 方案 4

[1046]



[1047]

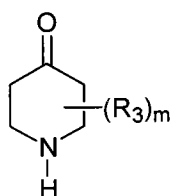


[1048] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $m$  和  $p$  如上哌啶化合物中所定义； $R$  为  $Ar_2$  或  $Ar_3$ ；和  $X$  为卤素。

[1049] 在约  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ，向式 **7a-e** 化合物 (1mmol) 的 DCM(1mL) 溶液中滴加异氰酸酯  $R-NCO$ (1mmol) 的 DCM(1mL) 溶液。将生成的混合物在约  $25\text{ }^\circ\text{C}$  搅拌约 3 小时。然后减压除去溶剂，得到残余物，其可使用硅胶柱纯化，用乙酸乙酯 / 己烷 (10/90 至 70/30 的梯度洗脱) 洗脱，得到式 **3a-e** 化合物。

[1050] 式 **5** 化合物可以从商业上购得，或可按照如下所示通过保护式 **8** 化合物的氮原子制备得到：

[1051]



**8**

[1052] 式 **8** 化合物可以从商业上购得，或可通过本领域一般技术人员已知的方法制备得到。

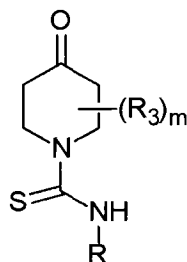
[1053] 本领域一般技术人员已知的任何氮保护基都可用于保护式 8 化合物的氮原子。合适的保护基描述在 T. W. Greene 等, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653 (3d ed. 1999) 中。

[1054] 式 R-NCO 的异氰酸酯可以从商业上购得, 或可按照如上所述制备得到。

[1055] 4. 6. 2 制备其中 X 为 S 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物的方法

[1056] 其中 X 为 S 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物可通过方案 1 中所述的用于获得其中 X 为 O 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物 (3a-e) 的类似方法制备得到, 除了使用如下所示的式 9 化合物代替式 1 化合物,

[1057]



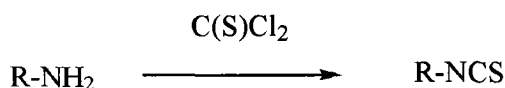
9

[1058] 在式 9 化合物中 R<sub>3</sub> 和 m 如上哌啶化合物中所定义, 并且 R 为 Ar<sub>2</sub> 或 Ar<sub>3</sub>。

[1059] 式 9 化合物可通过方案 2 中所述的用于得到式 1 化合物的类似方法制备得到, 除了使用式 R-NCS 的异硫氰酸酯代替异氰酸酯 R-NCO。

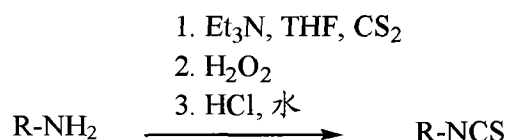
[1060] 异硫氰酸酯可以从商业上购得, 或可按照如下所示的方案通过使式 Ar<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 的胺与硫光气反应制备得到 (参见例如 *Tett. Lett.*, 41 (37), 7207-7209 (2000); *Org. Prep. Proced.*, Int., 23 (6), 729-734 (1991); *J. Heterocycle Chem.*, 28 (4), 1091-1097 (1991); *J. Fluorine Chem.*, 41 (3), 303-310 (1988); 和 *Tett. Lett.*, 42 (32), 5414-5416 (2001)。

[1061]



[1062] 或者, 式 R-NCS 的异硫氰酸酯可按照下面的方案所示, 通过在三乙胺的 THF 溶液存在下使式 RNH<sub>2</sub> 的胺与二硫化碳反应, 随后与过氧化氢和盐酸的水溶液反应制备得到 (参见例如 *J. Org. Chem.*, 62 (13), 4539-4540 (1997))。

[1063]



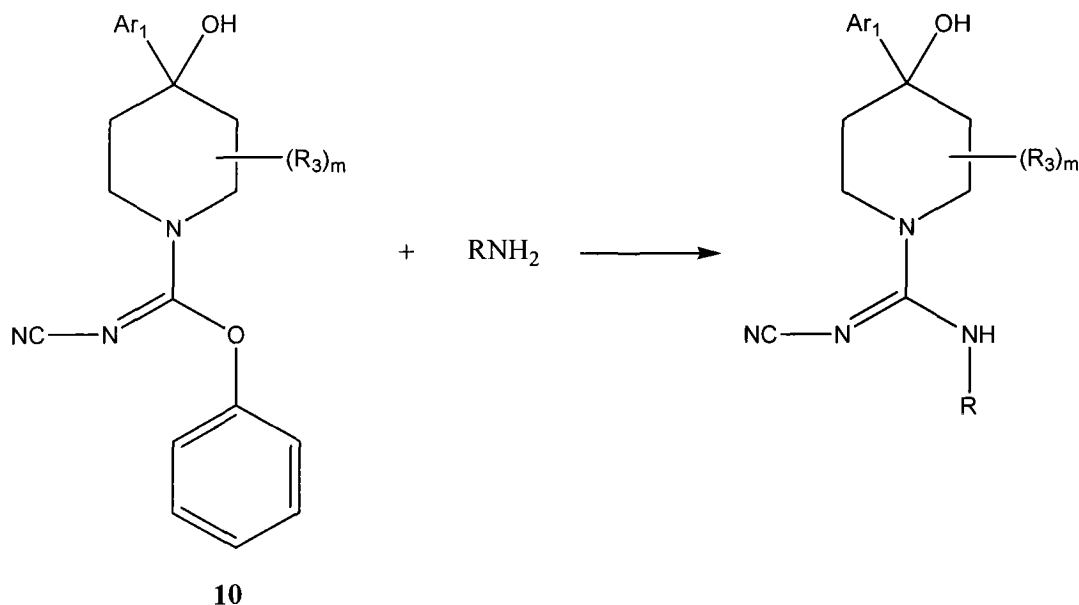
[1064] 其中 X 为 S 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物可通过方案 3 和 4 中所述的用于获得其中 X 为 O 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物 (3a-e) 的类似方法制备得到, 除了使用式 R-NCS 的异硫氰酸酯代替式 R-NCO 的异氰酸酯。

[1065] 4. 6. 3 制备其中 X 为 N-CN 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物的方法

[1066] 其中 X 为 N-CN 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物可按照下面方案 5 中所示的制备得到,

[1067] 方案 5

[1068]



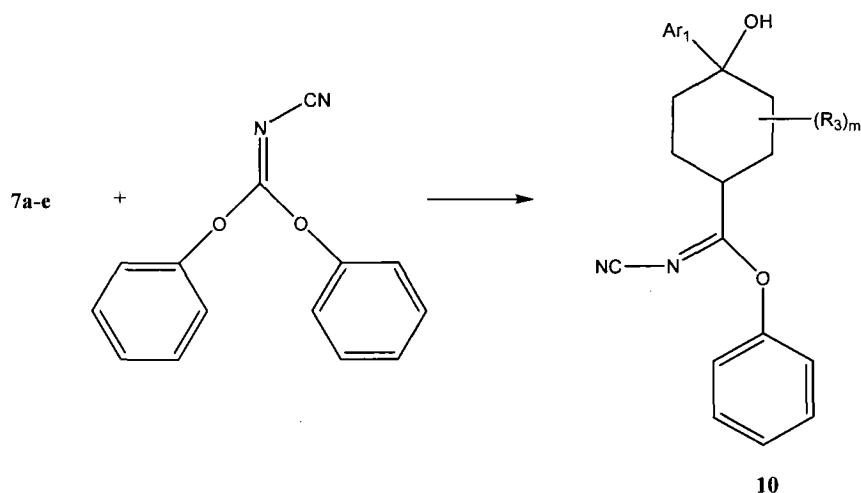
[1069] 其中  $Ar_1$ 、 $R_3$  和  $m$  如上哌啶化合物中所定义；并且  $R$  为  $Ar_2$  或  $Ar_3$ 。

[1070] 使式 10 化合物与式  $R-NH_2$  的胺在疏质子的有机溶剂如乙醚、二-正丙基醚、THF、DCM 或甲苯中，在约  $25^\circ C$  至约溶剂的回流温度的范围内进行反应约 0.5 小时至约 24 小时，得到其中  $X$  为  $N-CN$  和  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物。在一个实施方案中，该疏质子的有机溶剂为二-正丙基醚。在另一个实施方案中，使二-正丙基醚、式 10 化合物和式  $R-NH_2$  的胺的反应混合物在约  $70^\circ$  至约  $80^\circ C$  下加热。在另一个实施方案中，使二-正丙基醚、式 10 化合物和式  $R-NH_2$  的胺的反应混合物于约  $75^\circ C$  下加热约 12 小时。

[1071] 式 10 化合物可按照下面方案 6 中所示的制备得到，

[1072] 方案 6

[1073]



[1074] 其中  $Ar_1$  如上哌啶化合物中所定义。

[1075] 使式 7a-e 化合物与二苯基氰基二亚氨酸酯 (diphenylcyanocarbodimide) (可由 Sigma-Aldrich 市售购得, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))) 在疏质子溶剂如乙醚、二-正丙基醚、THF、DCM 或甲苯中反应制备得到式 10 化合物。在一个实施方案中，该疏质子溶剂为 DCM，并使式 7a-e 化合物和二苯基氰基二亚氨酸酯

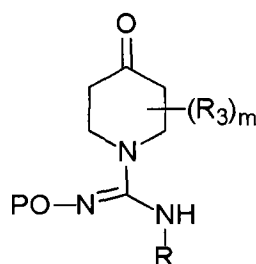
(diphenylcyanocarbodimide) 的反应混合物在约 25°C 下反应。在另一个实施方案中, 该疏质子溶剂为甲苯, 使式 7a-e 化合物和二苯基氰基二亚氨酸酯的反应混合物在约 110°C 下反应。典型地, 使式 7a-e 化合物和二苯基氰基二亚氨酸酯反应约 0.5 小时至约 24 小时。典型地, 不需进一步纯化使用该式 10 化合物。

[1076] 式 7a-e 化合物可按照上面部分 4.6.1 中所述的制备得到。

[1077] 464 制备其中 X 为 N-OH 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物的方法

[1078] 其中 X 为 N-OH 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物可通过方案 1 中所述的用于获得其中 X 为 O 和 R<sub>4</sub> 为 -OH 的哌啶化合物 (3a-e) 的类似方法制备得到, 除了使用如下所示的式 11 化合物代替式 1 化合物, 随后除去氧保护基,

[1079]



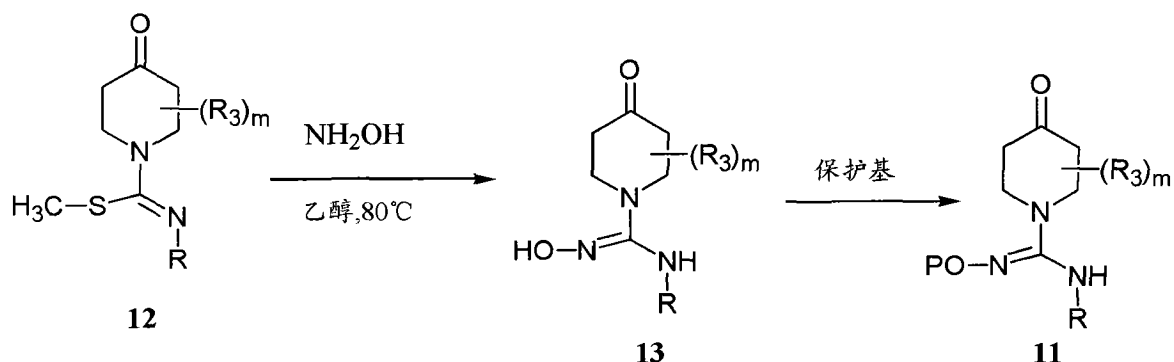
11

[1080] 在式 11 化合物中 R<sub>3</sub> 和 m 如上哌啶化合物中所定义, R 为 Ar<sub>2</sub> 或 Ar<sub>3</sub>, 并且 P 为氧保护基。

[1081] 式 11 化合物可按照下面方案 7 中所示的制备得到,

[1082] 方案 7

[1083]



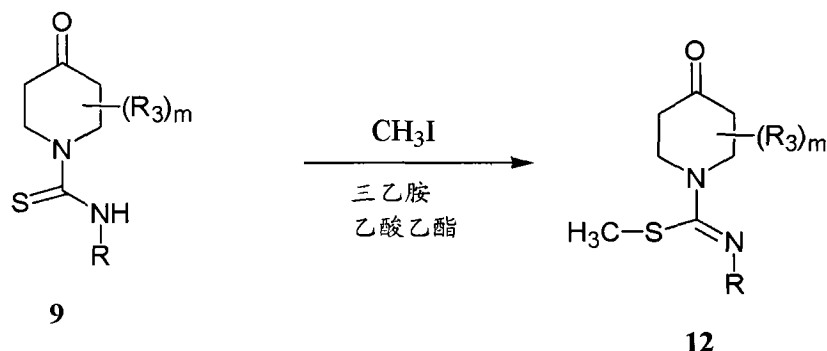
[1084] 其中 R<sub>3</sub> 和 m 如上哌啶化合物中所定义, R 为 Ar<sub>2</sub> 或 Ar<sub>3</sub>, 并且 P 为氮保护基。

[1085] 在搅拌下, 使式 12 化合物 (约 0.3mmol) 与羟基胺 (50 重量百分比的水溶液, 约 5.8mmol) 在约 1.5mL 的乙醇中在约 80°C 的温度下反应约 2 小时。然后减压浓缩该混合物得到式 13 的化合物。然后使用氧保护基保护式 13 化合物的羟基基团得到式 11 化合物。可使用本领域一般技术人员已知的任何氧保护基来保护式 13 化合物中的氧原子。合适的氧保护基公开在 T. W. Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis 17-200 (3d ed. 1999) 中。在一个实施方案中, 使用柱色谱法或重结晶来纯化式 11 化合物。

[1086] 式 12 化合物可按照下面方案 8 中所示的制备得到,

[1087] 方案 8

[1088]



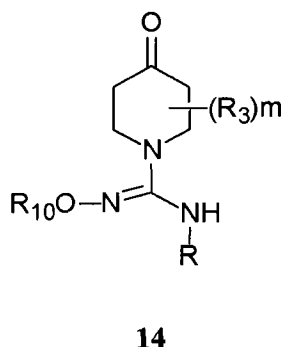
[1089] 其中  $R_3$  和  $m$  如上哌啶化合物中所定义, 并且  $R$  为  $Ar_2$  或  $Ar_3$ 。

[1090] 在搅拌下, 使按照如上所述制备得到的式 9 化合物 (约 0.6mmol) 的 DCM 溶液与碘甲烷 (约 0.9mmol) 在约 3mL 四氢呋喃中在约 25°C 下反应约 12 小时。使用减压从混合物中除去过量的碘甲烷。然后将三乙胺 (约 1.74mmol) 的约 2.5mL 乙酸乙酯的溶液加入到混合物中, 并将混合物搅拌约 2 小时。然后减压浓缩该混合物得到式 12 化合物, 然后可将其纯化。在一个实施方案中, 使用柱色谱法或重结晶来纯化式 12 化合物。

[1091] 4.6.5 制备其中  $X$  为  $N-OR_{10}$  和  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物的方法

[1092] 其中  $X$  为  $N-OR_{10}$  和  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物可通过方案 1 中所述的用于获得其中  $X$  为  $O$  和  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物 (3a-e) 的类似方法制备得到, 除了使用如下所示的式 14 化合物代替式 1 化合物,

[1093]



[1094] 在式 14 化合物中,  $R_3$ 、 $R_{10}$  和  $m$  如上哌啶化合物中所定义, 并且  $R$  为  $Ar_2$  或  $Ar_3$ 。

[1095] 式 14 化合物可通过在氢化钠存在下, 在 DMF 中, 在约 25°C 下使如上方案 7 中所述的制备得到的式 13 化合物与  $X-(C_1-C_4)$  烷基, 其中  $X$  为  $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$  或  $-F$  反应制备得到。在一个实施方案中,  $X$  为  $-I$  或  $-Br$ 。

[1096] 4.6.6 制备其中  $R_4$  为除  $-OH$  外的基团的哌啶化合物的方法

[1097] 其中  $R_4$  为  $-$  卤素、 $-OCF_3$ 、 $-(C_1C_6)$  烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH$ (卤素) $_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-C(O)H$ 、 $-OC(O)R_{10}$ 、 $-OC(O)NHR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{13}$ 、 $-SO_2R_{10}$ 、 $-CON(R_{13})_2$  或  $-NO_2$  的哌啶化合物可由其中  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物制备得到。

[1098] 其中  $R_4$  为  $-F$  的哌啶化合物可根据 M. Schlosser 等, Tetrahedron **52**(24): 8257-62 (1996) 中所述的方法, 通过使其中  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物与 DAST 反应制备得到。

[1099] 其中  $R_4$  为  $-Cl$  的哌啶化合物可根据 J. Amer. Chem. Soc. **120**(4): 673-79 (1998) 中所述的方法, 使其中  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物与  $SOCl_2$  或  $PCl_5$  反应制备得到, 或根据 Tett.

Lett. 41(47):9037-42(2000) 中所述的方法与  $\text{CH}_3\text{COCl}$  反应制备得到。

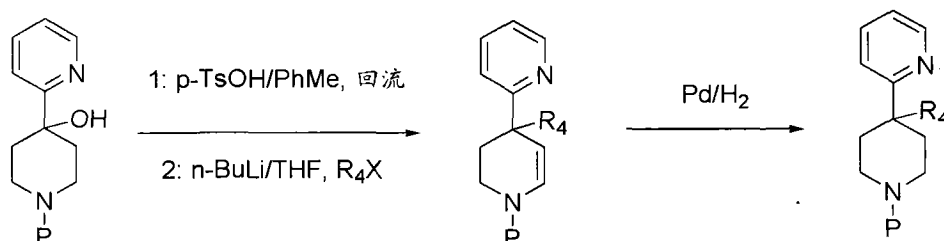
[1100] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{Br}$  的哌啶化合物可根据 J. Organometallic Chemistry 627(2):179-88(2001) 中所述的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与吡啶和  $\text{SOBr}_2$  反应制备得到, 或根据 J. Amer. Chem. Soc. 112(9):3607-14(1990) 中所述的方法使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与吡啶和  $\text{PPh}_3/\text{Br}_2$  反应制备得到。

[1101] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{I}$  的哌啶化合物可根据 J. Amer. Chem. Soc. 87(3):539-542(1965) 中所述的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{HI}$  在乙酸酐中反应制备得到。

[1102] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CH}_3$  的哌啶化合物可根据 Angewandte Chemie, 92(11), 933-4(1980) 中所述的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{PCl}_5$  和  $\text{CH}_3\text{TiCl}_3$  反应制备得到。

[1103] 按照下面方案所示, 其中  $\text{R}_4$  为  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基的哌啶化合物可根据 Charles J. Barnett 等, J. Org. Chem., 54(20) 4795-4800(1989) 中所述的方法通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与对甲苯磺酸在甲苯中反应, 随后与正丁基锂和其中  $\text{X}$  为卤素的  $\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基反应, 然后根据 Thomas E. D'Ambra 等, J. Org. Chem., 54(23) 5632-5(1989) 中所述的方法, 氢化该产物来制备得到。

[1104]



[1105] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的哌啶化合物可根据本领域一般技术人员已知的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{COOH}$  的哌啶化合物与  $\text{LiAlH}_4$  反应制备得到。其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的哌啶化合物可根据本领域一般技术人员已知的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  的哌啶化合物与  $\text{NaBH}_4$  反应制备得到。

[1106] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{COOH}$  的哌啶化合物可根据本领域一般技术人员已知的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CN}$  的哌啶化合物与  $\text{KOH}$  反应制备得到。

[1107] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CN}$  的哌啶化合物可根据 Armyanskii Khimicheskii Zhurnal. 30(9) 723-7(1977) 中所述的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{KCN}$  和  $\text{SOCl}_2$  反应制备得到。

[1108] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  的哌啶化合物可根据本领域一般技术人员已知的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CN}$  的哌啶化合物与二-异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 反应制备得到。

[1109] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OCF}_3$  的哌啶化合物可根据 Chemical Communications (Cambridge) 330 9-10(1997) 或 Bulletin of the Chemical Society of Japan, 73(2) 471-484(2000) 中所述的方法, 通过使其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{CS}_2$ ; 碘甲烷 (methyl iodide); 和溴代琥珀酰亚胺和吡啶 /HF 在 DCM 中反应制备得到。

[1110] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Cl}$  的哌啶化合物可根据 J. Amer. Chem. Soc., 120(4) 673-9(1998) 中所述的方法, 通过使如上所述制备得到的其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{PCl}_5$  反应制备得到。

[1111] 其中  $\text{R}_4$  为  $-\text{CH}_2\text{Br}$  的哌啶化合物可根据 J. Organomet. Chem., 627(2) 179-88(2001)

中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{SOBr}_2$  反应制备得到,或根据 J. Amer. Chem. Soc., 112(9) 3607-14 (1990) 中所述的方法,与  $\text{PPh}_3/\text{Br}_2$  反应制备得到。

[1112] 其中  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{F}$  的哌啶化合物可根据 M. Schlosser 等, Tetrahedron 52(24) : 8257-62 (1996) 和 Organic Letters. 3(17) 2713-15 (2001) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的哌啶化合物与 1 当量的 DAST 反应制备得到。

[1113] 其中  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{I}$  的哌啶化合物可根据 Organic Process Research and Development 6(2) 190-1 (2002) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{CH}_2\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{PPh}_3/\text{I}_2$  反应制备得到。

[1114] 其中  $R_4$  为  $-\text{CH}(\text{卤素})_2$  的哌啶化合物可根据 Synthesis 12 1076-8 (1986) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  的哌啶化合物与  $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$  反应,随后与  $\text{Mg}(\text{卤素})_2$  在  $\text{CS}_2$  中反应制备得到。

[1115] 其中  $R_4$  为  $-\text{CHF}_2$  的哌啶化合物可根据 M. Schlosse 等, Tetrahedron 52(24) : 8257-62 (1996) 和 Organic Letters. 3(17) 2713-15 (2001) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  的哌啶化合物与 2 当量的 DAST 反应制备得到。

[1116] 其中  $R_4$  为  $-\text{CF}_3$  的哌啶化合物可根据 Bauman 的美国专利号 4, 866, 197 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$  的哌啶化合物与碘化铜 (I) 和三氟乙酸钠反应制备得到。

[1117] 其中  $R_4$  为  $-\text{OR}_{10}$  的哌啶化合物可根据 European Journal of Medicinal Chemistry 24(4) 391-6 (1989) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与其中 X 为卤素的  $\text{R}_{10}-\text{X}$  在  $\text{NaOH}$  存在下反应制备得到。

[1118] 其中  $R_4$  为  $-\text{SR}_{13}$  的哌啶化合物可根据 Ong 等的美国专利号 4, 409, 229 或 Journal of Medicinal Chemistry 24(1) 74-9 (1981) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{R}_{13}-\text{SH}$  反应制备得到。

[1119] 其中  $R_4$  为  $-\text{COOR}_{10}$  的哌啶化合物可通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{COOH}$  的哌啶化合物与  $\text{R}_{10}-\text{OH}$  进行酯化制备得到。用于酯化羧酸的方法是本领域一般技术人员所公知的。

[1120] 其中  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$  的哌啶化合物可根据 European Journal of Medicinal Chemistry 24(4) 391-6 (1989) 中所述的方法,通过使如上所述制备得到的其中  $R_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$  反应制备得到。该酰基氯  $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$  可使用本领域一般技术人员已知的方法,由相应的羧酸  $\text{R}_{10}\text{COOH}$  制备得到。

[1121] 其中  $R_4$  为  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$  的哌啶化合物可按照 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 10(17) : 2001-2014 (2000) 中所述的,通过使其中  $R_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{R}_{10}\text{CN}$  在  $\text{H}_2\text{SO}_4$  存在下反应,随后与  $\text{K}_2\text{CO}_3$  在  $\text{DCM}$  中反应制备得到。

[1122] 其中  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$  的哌啶化合物可根据 Christopher P. Holmes 等, J. Org. Chem., 54(1) 98-108 (1989) 中所述的方法,通过在搅拌下使其中  $R_4$  为  $-\text{OH}$  的哌啶化合物与  $\text{Cl}_3\text{CCONCO}$  在  $\text{DCM}$  中于  $0^\circ\text{C}$  下反应约 2 小时,并然后加入到  $\text{K}_2\text{CO}_3$  在甲醇-水溶液中生成的混合物中,并随后将生成的混合物于  $0^\circ\text{C}$  搅拌约 4 小时,并于约  $25^\circ\text{C}$  搅拌约 2 小时制备得到。

[1123] 其中  $R_4$  为  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$  的哌啶化合物可根据 Andre Hallot 等, J. Med. Chem.,

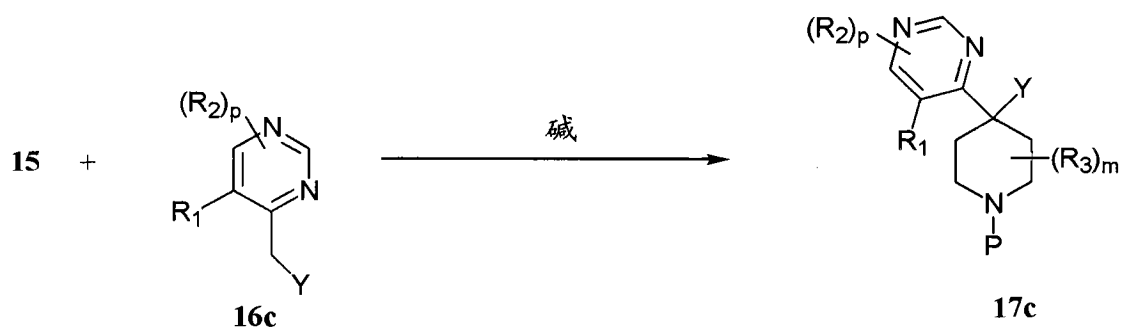
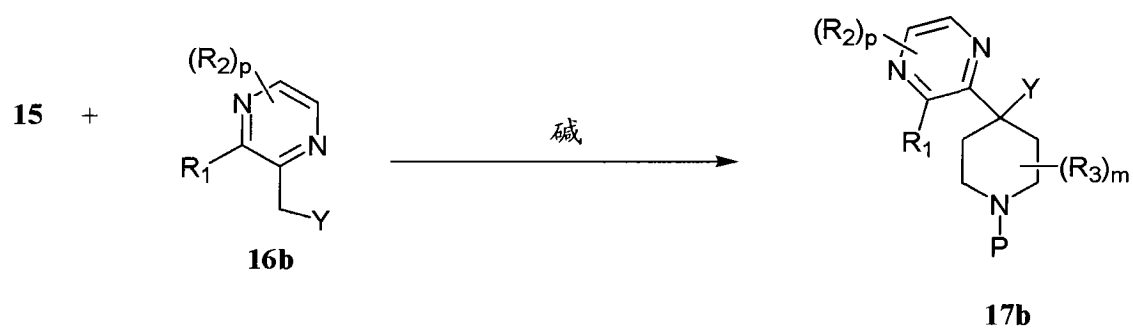
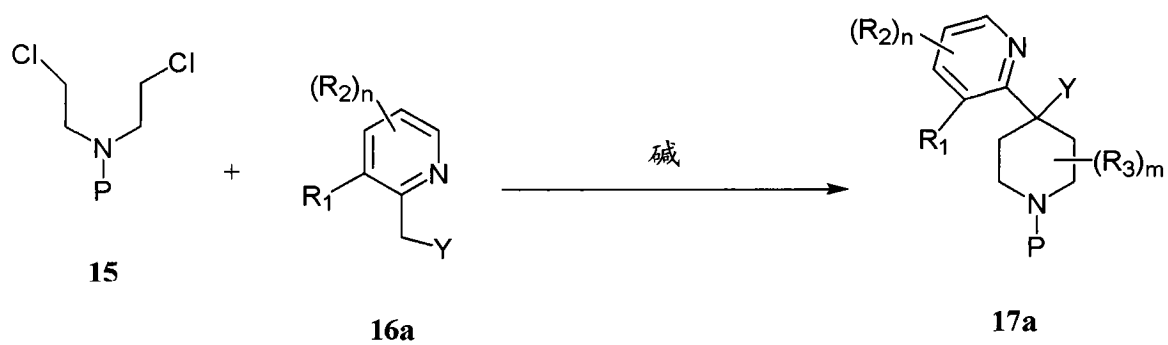
29(3)369-75(1986) 中所述的方法,通过使其中  $R_4$  为  $-OH$  的哌啶化合物与式  $R_{10}NCO$  的异氰酸酯在回流的 THF 中在约  $25^{\circ}C$  下反应约 24 小时制备得到。

[1124] 其中  $R_4$  为  $-SO_2R_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COR_{10}$ 、 $-COOR_{10}$  和  $CON(R_{13})_2$  的哌啶化合物可通过下面所述的说明性方法制备得到。

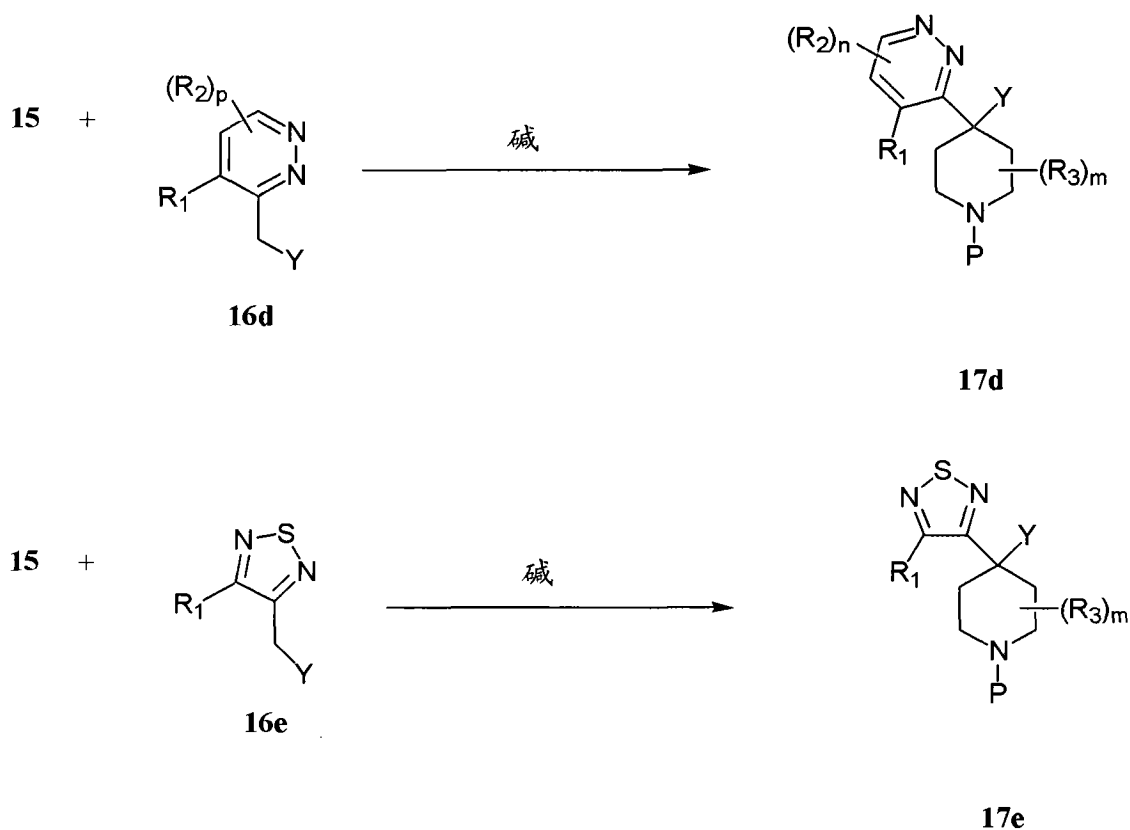
[1125] 按照下面方案 9 中所述的,根据 Journal of heterocycle Chemistry,23(1):73-75(1986) 或 Organic Chemistry and Procedures International28(4):478-80(1996) 中所述的方法,使式 15 化合物与式 16a-e 化合物在碱存在下反应制备得到式 17a-e 化合物。

[1126] 方案 9

[1127]



[1128]



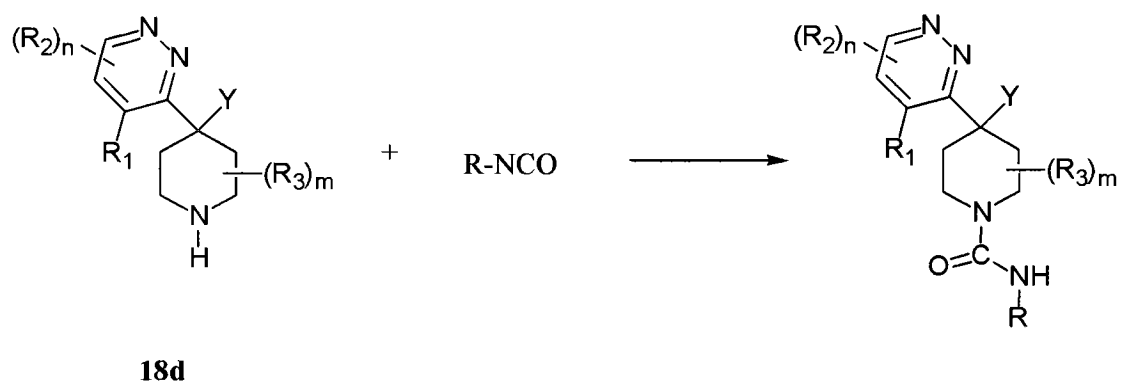
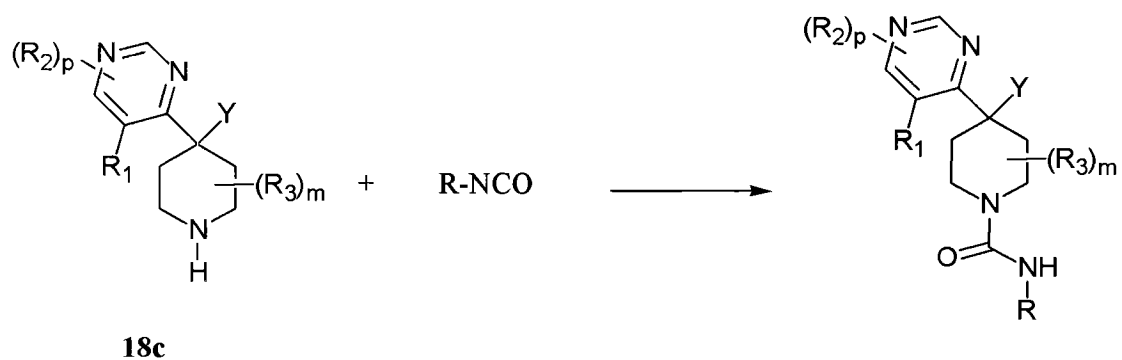
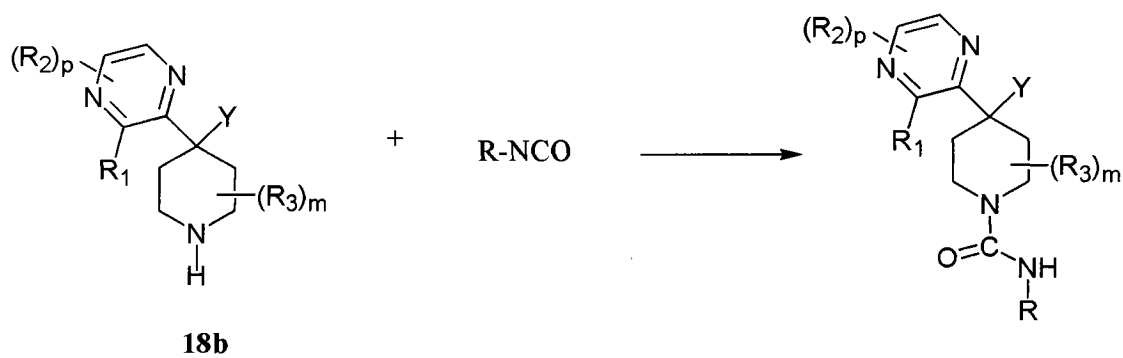
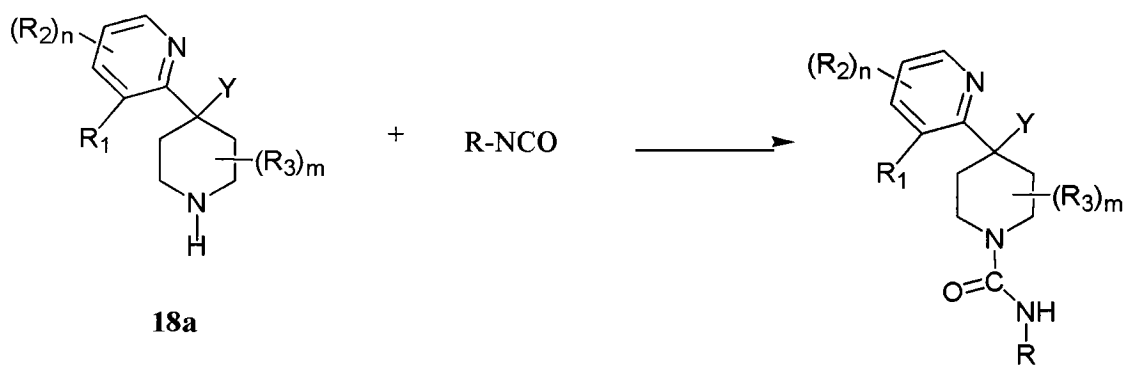
[1129] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $m$  和  $p$  如上哌啶化合物中所定义； $Y$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ ；并且  $P$  为氮保护基。

[1130] 然后由式 17a-e 化合物除去氮保护基，制备得到式 18a-e 化合物。可使用本领域一般技术人员已知的任何氮保护基来保护式 15 化合物中的氮。

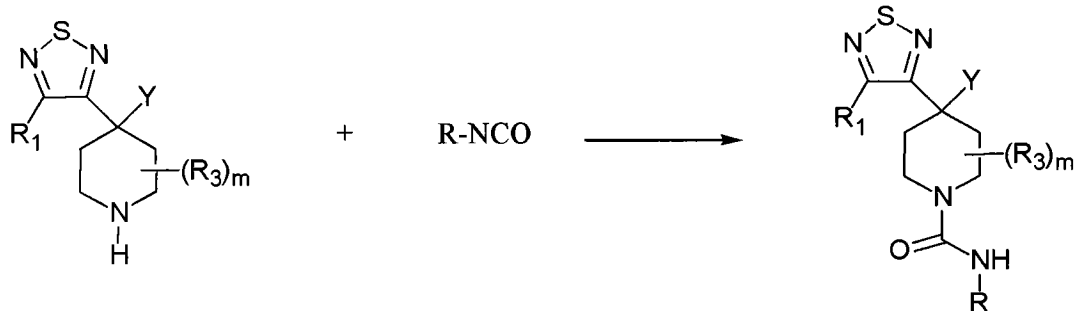
[1131] 为了制备得到其中  $X$  为 0 并且  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的式 (I) 哌啶化合物，根据上面方案 4 中所述的相似方法和如下所述的方案 10 的方法，然后将式 18a-e 化合物与式  $\text{R}-\text{NCO}$  的异氰酸酯反应。

[1132] 方案 10

[1133]



[1134]



18e

[1135] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $n$ 、 $m$  和  $p$  如上哌啶化合物中所定义； $Y$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}_{10}$  或  $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ ；和  $R$  为  $\text{Ar}_2$  或  $\text{Ar}_3$ 。

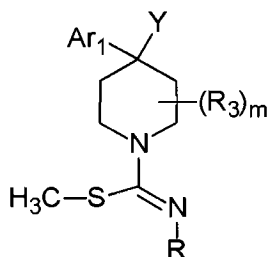
[1136] 根据方案 4 中所述的类似方法，使式 18a-e 化合物与式  $\text{R-NCO}$  化合物反应。

[1137] 为了制备得到其中  $X$  为  $S$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物，根据上面部分 4.6.2 中所述的类似方法，使式 18a-e 化合物与式  $\text{R-NCS}$  的异硫氰酸酯反应。

[1138] 为了制备得到其中  $X$  为  $\text{N-CN}$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物，根据上面部分 4.6.3 中所述的类似方法，使式 18a-e 化合物与二苯基氰基二亚氨酸酯 (diphenylcyanocarbodimide) 反应，并然后与式  $\text{R-NH}_2$  的胺反应。

[1139] 为了制备得到其中  $X$  为  $\text{N-OH}$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物，根据上面方案 8 中所述的类似方法，使其中  $X$  为  $S$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  和  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物与碘甲烷反应制备得到式 19 化合物，

[1140]



19

[1141] 其中  $\text{Ar}_1$ 、 $R_3$ 、 $m$  和  $Y$  如上哌啶化合物中所定义，并且  $R$  为  $\text{Ar}_2$  或  $\text{Ar}_3$ 。

[1142] 然后根据上面方案 8 中所述的类似方法，使式 19 化合物与羟基胺在乙醇中反应，制备得到其中  $X$  为  $\text{N-OH}$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物。

[1143] 为了制备其中  $X$  为  $\text{N-OR}_{10}$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  或  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物，根据上面部分 4.6.6 中所述的类似方法，使其中  $X$  为  $\text{NOH}$  和  $R_4$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}_{10}$ 、 $-\text{COOR}_{10}$  和  $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$  的哌啶化合物与其中  $X$  为  $-\text{I}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$  或  $-\text{F}$  的  $X-(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基在三乙胺存在下反应。

[1144] 式 15 化合物可以从商业上购得，或可按照本领域一般技术人员公知的方法制备得到。

[1145] 其中  $Y$  为  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$  的式 16a-e 化合物可根据 J. Org. Chem. 67 (13) :4387-91 (2002)

或国际公布号 W002/48098 中所述的方法,通过使其中 Y 为卤素的式 16a-e 化合物与  $R_{10}SO_2H$  反应制备得到。

[1146] 其中 Y 为  $-CN$  的式 16a-e 化合物可根据 Farmaco45(9):945-53(1990) 中所述的方法,通过使其中 Y 为卤素的式 16a-e 化合物与氰化钾反应制备得到。

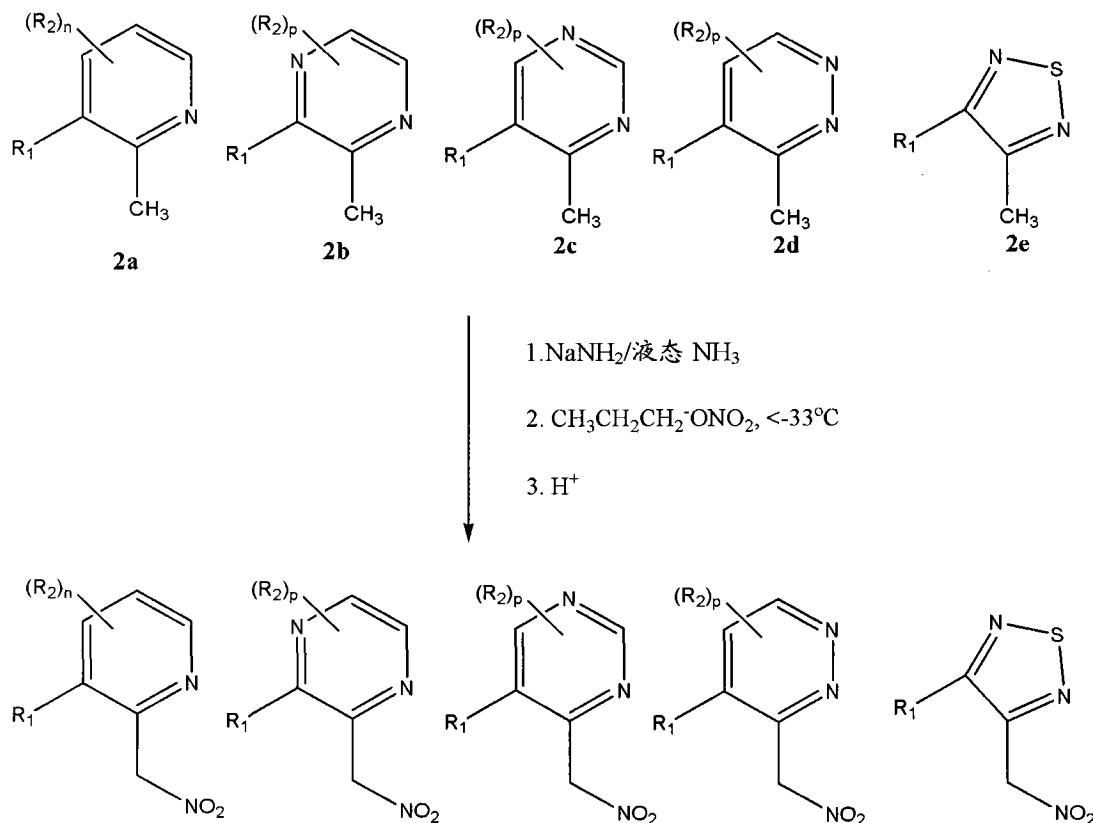
[1147] 其中 Y 为  $-COOR_{10}$  的式 16a-e 化合物可根据 Farmaco45(9):945-53(1990) 中所述的方法,通过使其中 Y 为卤素的式 16a-e 化合物与 (a) 氰化钾、(b) 水、和 (c)  $R_{10}OH$  和  $SO_2Cl$  反应制备得到。

[1148] 其中 Y 为  $-COR_{10}$  的式 16a-e 化合物可根据国际公布号 W001/81333 中所述的方法,通过使其中 Y 为卤素的式 16a-e 化合物与  $R_{10}C(O)H$  和三甲基硅烷基氰化物反应制备得到。

[1149] 其中 Y 为  $-CON(R_{13})_2$  的式 16a-e 化合物可根据 Farmaco45(9):945-53(1990) 中所述的方法,通过使其中 Y 为卤素的式 16a-e 化合物与 (a) 氰化钾、(b) 水、和 (c)  $NH(R_{13})_2$  和  $SO_2Cl$  反应制备得到。

[1150] 根据 Henry Feuer 等, J. Am. Chem. Soc. 91(7) 1856-7(1969) 中所述的方法以及下面方案中所述的方法可制备得到其中 Y 为  $-NO_2$  的式 16a-e 化合物,通过使其中 X 为  $-CH_3$  的式 2a-e 化合物与  $NaNH_2$  在液态  $NH_3$  中反应,随后与  $CH_3CH_2CH_2ONO_2$  在低于  $-33^\circ C$  的温度下反应,制备得到氮酸酯,然后将其在酸性条件下反应制备得到其中 Y 为  $-NO_2$  的式 16a-e 化合物:

[1151]



[1152] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$  和  $p$  如上吡啶化合物中所定义。

[1153] 其中 Y 为  $-$  卤素的式 16a-e 化合物可以从商业上购得,也可以通过本领域的一般技术人员公知的方法制得。

[1154] 某些吡啶化合物可能具有一个或多个不对称中心,并因而以不同的对映异构体和

非对映异构体的形式存在。哌啶化合物可以呈旋光异构体或非对映异构体的形式。因此，如本文中所述，本发明包括旋光异构体、非对映异构体及其混合物（包括外消旋混合物）形式的哌啶化合物及其用途。哌啶化合物的旋光异构体可以通过公知的技术如手性色谱法或者通过由旋光性的酸或碱形成非对映异构体盐的方法得到。

[1155] 另外，哌啶化合物中的一个或多个氢、碳或其它原子可以被氢、碳或其它原子的同位素置换。这些化合物也包括在本发明的范围内，并且它们可用作新陈代谢药物代谢动力学研究和结合试验中的研究和诊断工具。

#### [1156] 4.7 哌啶化合物的治疗用途

[1157] 根据本发明，将哌啶化合物给药于需要治疗或预防病症的动物。

[1158] 在一个实施方案中，可以使用有效量的哌啶化合物治疗或预防通过抑制 VR1 能够治疗或预防的任何病症。通过抑制 VR1 能够治疗或预防的病症的实例包括但不限于疼痛、UI、溃疡、IBD 及 IBS。

[1159] 在另一实施方案中，可以使用有效量的哌啶化合物治疗或预防通过抑制 mGluR5 能够治疗或预防的任何病症。通过抑制 mGluR5 能够治疗或预防的病症的实例包括但不限于疼痛、成瘾性病症、帕金森病、帕金森氏综合征、焦虑症、瘙痒症及精神病。

[1160] 在另一实施方案中，可以使用有效量的哌啶化合物治疗或预防通过抑制 mGluR1 能够治疗或预防的任何病症。通过抑制 mGluR1 能够治疗或预防的病症的实例包括但不限于疼痛、UI、成瘾性病症、帕金森病、帕金森氏综合征、焦虑症、癫痫症、中风、癫痫发作 (seizure)、瘙痒症、精神病、认知障碍、记忆缺失、限制性脑功能 (restricted brain function)、亨廷顿舞蹈病、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍及抑郁症。

[1161] 哌啶化合物可用于治疗或预防急性或慢性疼痛。利用哌啶化合物能够治疗或预防的疼痛的实例包括但不限于癌痛 (cancer pain)、阵痛、心肌梗死痛 (myocardial infarction pain)、腹痛、绞痛 (colic pain)、术后痛、头痛、肌肉痛、关节炎痛及与牙周病 (包括龈炎和牙周炎) 有关的疼痛。

[1162] 哌啶化合物还可用于治疗或预防动物中与炎症或与炎性疾病有关的疼痛。这种疼痛可能发生在身体组织有炎症的地方，其可以是局部的炎症应答和 / 或全身性的炎症。例如，哌啶化合物可用来治疗或预防与炎性疾病有关的疼痛，包括但不限于：器官移植排斥；器官移植导致的再氧合损伤 (reoxygenation injury resulting from organ transplantation) (参见 Grupp 等, *J. Mol. Cell Cardiol.* **31**:297-303(1999))，该器官移植包括但不限于心脏、肺、肝或肾的移植；关节的慢性炎性疾病，包括关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎及与骨再吸收作用增加有关的骨疾病 (bone diseases associated with increased bone resorption)；炎症性肠病，如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合征和克隆病；炎性肺病，如哮喘、成人型呼吸窘迫综合征、及慢性阻塞性气道疾病；眼睛的炎性疾病，包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、葡萄膜炎、交感性眼炎 (sympathetic ophthalmitis) 和眼内炎；牙龈的慢性炎性疾病，包括龈炎和牙周炎；肺结核；麻风；肾的炎性疾病，包括尿毒症并发症 (uremic complications)、肾小球肾炎和肾变病；皮肤的炎性疾病，包括硬化性皮炎、牛皮癣和湿疹；中枢神经系统的炎性疾病，包括神经系统的慢性脱髓鞘病、多发性硬化、与 AIDS 相关的神经变性和阿尔茨海默病、传染性脑膜炎、脑脊髓

炎 (encephalomyelitis)、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性脊髓侧索硬化和病毒性或自身免疫性脑炎；自身免疫性疾病，包括 I 型和 II 型糖尿病；糖尿病并发症，包括但不限于，糖尿病性白内障、青光眼、视网膜病、肾病（如微量蛋白尿 (microalbuminuria) 和进行性糖尿病性肾病）、多发性神经病、单一神经病变、自主神经病、足坏疽 (gangrene of the feet)、动脉粥样硬化性冠状动脉疾病、周围动脉疾病、非酮症性血糖过多的 - 高渗性昏迷 (nonketotic hyperglycemic-hyperosmolar coma)、足溃疡、关节问题、及皮肤或粘膜并发症（如感染、胫斑 (shin spot)、念珠菌感染或糖尿病脂性渐进性坏死）；免疫复合物血管炎，及系统性红斑狼疮 (SLE)；心脏的炎性疾病，如心肌病、缺血性心脏病、高胆固醇血症、及动脉粥样硬化；以及其它各种具有显著炎性成分的疾病，包括先兆子痫、慢性肝衰竭、脑和脊髓损伤及癌症。哌啶化合物还可用于抑制、治疗或预防与炎性疾病有关的疼痛，该炎性疾病例如可为身体的全身性炎症，例如革兰氏阳性或革兰氏阴性休克，出血性或过敏性休克，或响应促炎细胞因子的癌症化疗所引起的休克，例如，与促炎细胞因子相关的休克。这类休克可能是由例如作为癌症治疗而给药的化学治疗药物所引起的。

[1163] 哌啶化合物可用来治疗或预防 UI。可利用哌啶化合物治疗或预防的 UI 的实例包括但不限于欲望性尿失禁、压力性尿失禁、充盈性尿失禁、神经源性失禁 (neurogenic incontinence)、及完全性失禁。

[1164] 哌啶化合物可用来治疗或预防溃疡。可利用哌啶化合物治疗或预防的溃疡的实例包括但不限于十二指肠溃疡、胃溃疡、边缘性溃疡、食管溃疡或者应激性溃疡。

[1165] 哌啶化合物可用来治疗或预防 IBD，包括克隆病和溃疡性结肠炎。

[1166] 哌啶化合物可用来治疗或预防 IBS。可用哌啶化合物治疗或预防的 IBS 的实例包括但不限于痉挛性结肠型 IBS (spastic-colon-type IBS) 和便秘支配的 IBS (constipation-predominant IBS)。

[1167] 哌啶化合物可用来治疗或预防成瘾性病症，包括但不限于，进食障碍、冲动控制障碍、酒精有关的障碍、尼古丁有关的障碍、安非他明 (Amphetamine) 有关的障碍、大麻有关的障碍、可卡因有关的障碍、致幻剂有关的障碍、吸入剂有关的障碍、及阿片样物质有关的障碍，所有这些障碍进一步细分如下。

[1168] 进食障碍包括但不限于，神经性贪食症，非催泻型 (Nonpurging Type)；神经性贪食症，催泻型 (Purging Type)；厌食症；及其它未有特殊说明的 (NOS) 进食障碍。

[1169] 冲动控制障碍包括但不限于，间歇性暴发性精神障碍、偷窃狂、放火狂、病理性赌博、拔毛狂及其它未有特殊说明的 (NOS) 冲动控制障碍。

[1170] 酒精有关的障碍包括但不限于，酒精引起的伴有妄想的精神障碍 (Alcohol Induced Psychotic Disorder with delusions)、酒精滥用、酒精中毒、戒酒 (Alcohol Withdrawal)、酒精中毒性谵妄、酒精脱瘾性谵妄、酒精引起的持久性痴呆 (Alcohol Induced Persisting Dementia)、酒精引起的持久性遗忘症、酒精依赖、酒精引起的伴有幻觉的精神障碍、酒精引起的心境障碍、酒精引起的焦虑障碍、酒精引起的性功能障碍、酒精引起的睡眠障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与酒精有关的障碍。

[1171] 尼古丁有关的障碍包括但不限于，尼古丁依赖、尼古丁戒断 (Nicotine Withdrawal)、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与尼古丁有关的障碍。

[1172] 安非他明有关的障碍包括但不限于，安非他明依赖、安非他明滥用、安非他明中

毒、安非他明脱瘾 (Amphetamine Withdrawal)、安非他明中毒性谵妄、安非他明引起的伴有妄想的精神障碍 (Amphetamine Induced Psychotic Disorder with delusions)、安非他明引起的伴有幻觉的精神障碍、安非他明引起的心境障碍、安非他明引起的焦虑障碍、安非他明引起的性功能障碍、安非他明引起的睡眠障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与安非他明有关的障碍。

[1173] 大麻有关的障碍包括但不限于,大麻类依赖、大麻滥用、大麻中毒、大麻中毒性谵妄、大麻引起的伴有妄想的精神障碍、大麻引起的伴有幻觉的精神障碍、大麻引起的焦虑障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与大麻有关的障碍。

[1174] 可卡因有关的障碍包括但不限于,可卡因依赖性、可卡因滥用、可卡因中毒、可卡因脱瘾、可卡因中毒性谵妄、可卡因引起的伴有妄想的精神障碍、可卡因引起的伴有幻觉的精神障碍 (Cocaine Induced Psychotic Disorders with hallucinations)、可卡因引起的心境障碍、可卡因引起的焦虑障碍、可卡因引起的性功能障碍、可卡因引起的睡眠障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与可卡因有关的障碍。

[1175] 致幻剂有关的障碍包括但不限于,致幻剂依赖、致幻剂滥用、致幻剂中毒、致幻剂脱瘾、致幻剂中毒性谵妄、致幻剂引起的持久性知觉障碍 (幻觉重现)、致幻剂引起的伴有妄想的精神障碍、致幻剂引起的伴有幻觉的精神障碍、致幻剂引起的心境障碍、致幻剂引起的焦虑障碍、致幻剂引起的性功能障碍、致幻剂引起的睡眠障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与致幻剂有关的障碍。

[1176] 吸入剂有关的障碍包括但不限于,吸入剂依赖、吸入剂滥用、吸入剂中毒、吸入剂中毒性谵妄、吸入剂引起的伴有妄想的精神障碍、吸入剂引起的伴有幻觉的精神障碍、吸入剂引起的焦虑障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与吸入剂有关的障碍。

[1177] 阿片样物质 (Opioid) 有关的障碍包括但不限于,类阿片依赖 (Opioid Dependence)、类阿片滥用 (Opioid Abuse)、阿片脱瘾 (Opioid Withdrawal)、阿片中毒 (Opioid Intoxication)、阿片中毒性谵妄、阿片引起的伴有妄想的精神障碍、阿片引起的伴有幻觉的精神障碍、阿片引起的焦虑障碍、及其它未有特殊说明的 (NOS) 与阿片有关的障碍。

[1178] 哌啶化合物可用来治疗或预防帕金森病和帕金森氏综合征 (parkinsonism) 以及与帕金森病和帕金森氏综合征有关的症状,包括但不限于,运动徐缓、肌强直 (muscular rigidity)、静止性震颤 (resting tremor)、及姿势平衡损伤 (impairment of postural balance)。

[1179] 哌啶化合物可用来治疗或预防广泛性焦虑症 (generalized anxiety) 或重度焦虑症 (severe anxiety) 以及与焦虑症有关的症状,包括但不限于,坐立不安;紧张;心动过速;呼吸困难;抑郁症,包括慢性“官能性”抑郁(症);惊恐性障碍;广场恐怖症及其它特异性恐怖 (specific phobias);进食障碍疾患 (eating disorders);及人格障碍 (personality disorders)。

[1180] 哌啶化合物可用来治疗或预防癫痫症,包括但不限于,部分性癫痫 (partial epilepsy),全身型癫痫 (generalized epilepsy),及与癫痫症有关的症状,包括但不限于,简单部分发作 (simple partial seizures)、杰克逊氏癫痫发作、复杂的部分性(心理运动)癫痫发作 (complex partial (psychomotor) seizures)、抽搐发作 (convulsive

seizures) (癫痫大发作或强直阵挛性癫痫发作 (tonic-clonic seizures)、癫痫小发作 (失神) (petit mal (absence) seizures)、及癫痫持续状态。

[1181] 哌啶化合物可用来治疗或预防中风, 包括但不限于, 缺血性发作 (ischemic strokes) 和出血性卒中 (hemorrhagic strokes)。

[1182] 哌啶化合物可用来治疗或预防癫痫发作, 包括但不限于, 婴儿性痉挛、热性癫痫发作、及癫痫发作。

[1183] 哌啶化合物可用来治疗或预防瘙痒症, 包括但不限于, 干性皮肤、疥疮、皮炎、疱疹样皮炎 (herpetiformis)、特应性皮炎、外阴等处的瘙痒 (pruritus vulvae et ani)、疟疾 (malaria)、虫咬、虱病、接触性皮炎、药物反应、荨麻疹、妊娠荨麻疹出疹 (urticarial eruptions of pregnancy)、牛皮癣、扁平苔藓、单纯慢性苔藓、剥脱性皮炎、毛囊炎、大疱性类天疱疮、或者玻璃纤维皮炎导致的瘙痒症。

[1184] 哌啶化合物可用来治疗或预防精神病, 包括但不限于, 精神分裂症, 包括偏执型精神分裂症、青春型精神分裂症或错乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、未分化型精神分裂症、负性或欠缺性亚型精神分裂症 (negative or deficit subtype schizophrenia)、及非欠缺性精神分裂症 (non-deficit schizophrenia); 妄想性精神障碍 (delusional disorder), 包括色情 (erotomanic) 亚型妄想性精神障碍、夸大 (grandiose) 亚型妄想性精神障碍、嫉妒 (jealous) 亚型妄想性精神障碍、被迫害 (persecutory) 亚型妄想性精神障碍、及躯体性 (somatic) 亚型妄想性精神障碍; 以及短暂精神病 (brief psychosis)。

[1185] 哌啶化合物可用来治疗或预防认知障碍, 包括但不限于, 谵妄和痴呆如多发性脑梗死性痴呆、拳击员痴呆、AIDS 导致的痴呆、及阿尔茨海默病导致的痴呆。

[1186] 哌啶化合物可用来治疗或预防记忆缺失 (memory deficiency), 包括但不限于, 分离性遗忘症和分离性漫游 (dissociative fugue)。

[1187] 哌啶化合物可用来治疗或预防限制性脑功能 (restricted brain function), 包括但不限于, 外科手术或器官移植、限制性脑供血、脊髓损伤、颅脑损伤、组织缺氧、心脏停搏、或者低血糖症导致的限制性脑功能。

[1188] 哌啶化合物可用来治疗或预防亨廷顿舞蹈病。

[1189] 哌啶化合物可用来治疗或预防 ALS。

[1190] 哌啶化合物可用来治疗或预防视网膜病, 包括但不限于, 动脉硬化性视网膜病变、糖尿病性动脉硬化性视网膜病变 (diabetic arteriosclerotic retinopathy)、高血压性视网膜病变、非增殖性视网膜病变 (non-proliferative retinopathy)、及增殖性视网膜病变 (proliferative retinopathy)。

[1191] 哌啶化合物可用来治疗或预防肌肉痉挛。

[1192] 哌啶化合物可用来治疗或预防偏头痛。

[1193] 哌啶化合物可用来治疗或预防呕吐, 包括但不限于, 恶心呕吐、干呕 (dry vomiting) (干呕 (retching))、及反胃。

[1194] 哌啶化合物可用来治疗或预防运动障碍, 包括但不限于, 迟发性运动障碍和胆囊运动障碍。

[1195] 哌啶化合物可用来治疗或预防抑郁症, 包括但不限于, 重症抑郁和双相性精神障碍。

[1196] 申请人相信,哌啶化合物是 VR1 的拮抗剂。

[1197] 本发明还涉及抑制细胞中 VR1 功能的方法,所述方法包括使能够表达 VR1 的细胞与有效量的哌啶化合物接触。该方法可以在体外使用,例如,作为用于选择表达 VR1 的细胞的试验,因而其可用作选择用于治疗或预防疼痛、UI、溃疡、IBD 或 IBS 的化合物的试验的一部分。在一个实施方案中,该方法还可以体内使用,以通过使动物细胞与有效量的哌啶化合物接触,来抑制动物、人细胞内的 VR1 功能。在一个实施方案中,该方法用于治疗或预防动物的疼痛。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防动物的 UI。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防动物的溃疡。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防动物的 IBD。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防动物的 IBS。

[1198] 包含能够表达 VR1 的细胞的组织的实例包括但不限于,神经 (neuronal)、脑、肾、尿路上皮、及膀胱组织。试验分析表达 VR1 的细胞的方法是本领域中公知的。

[1199] 申请人确信哌啶化合物是 mGluR5 的拮抗剂。

[1200] 本发明还涉及抑制细胞中 mGluR5 功能的方法,所述方法包括使能够表达 mGluR5 的细胞与可有效抑制细胞中 mGluR5 功能量的哌啶化合物接触。该方法可以体外使用,例如,作为用于选择表达 mGluR5 的细胞的试验,因而其可用作选择用于治疗或预防疼痛、成瘾性病症、帕金森病、帕金森氏综合征、焦虑症、瘙痒症或精神病的化合物的试验的一部分。在一个实施方案中,该方法也可以体内使用,以通过使动物细胞与有效抑制细胞中 mGluR5 功能量的哌啶化合物接触,来抑制动物、人细胞中 mGluR5 的功能。在一个实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的疼痛。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的成瘾性病症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森病。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森氏综合征。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的焦虑症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的瘙痒症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的精神病。

[1201] 能够表达 mGluR5 的细胞的实例为中枢神经系统(特别是大脑、尤其是在伏核中)的神经细胞和神经胶质细胞。试验分析表达 mGluR5 的细胞的方法是本领域中公知的。

[1202] 申请人相信哌啶化合物是 mGluR1 的拮抗剂。

[1203] 本发明还涉及抑制细胞中 mGluR1 功能的方法,所述方法包括使能够表达 mGluR1 的细胞与可有效抑制细胞中 mGluR1 功能量的哌啶化合物接触。该方法可以体外使用,例如,作为用于选择表达 mGluR1 的细胞的试验,因而其可用作选择用于治疗或预防疼痛、UI、成瘾性病症、帕金森病、帕金森氏综合征、焦虑症、癫痫症、中风、癫痫发作、瘙痒症、精神病、认知障碍、记忆缺失、限制性脑功能 (restricted brain function)、亨廷顿舞蹈病、ALS、痴呆、视网膜病、肌肉痉挛、偏头痛、呕吐、运动障碍或抑郁症的化合物的试验的一部分。在一个实施方案中,该方法也可以体内使用,以通过使动物细胞与有效抑制细胞中 mGluR1 功能量的哌啶化合物接触,来抑制动物、人细胞中 mGluR1 的功能。在一个实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的疼痛。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的 UI。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的成瘾性病症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森病。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的帕金森氏综合征。在另一实施方案中,该方法

用于治疗或预防有此需要的动物的焦虑症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的癫痫症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的中风。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的癫痫发作。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的瘙痒症。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的精神病。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的认知障碍。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的记忆缺失。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的限制性脑功能。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的亨廷顿舞蹈病。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的 ALS。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的痴呆。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的视网膜病。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的肌肉痉挛。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的偏头痛。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的呕吐。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的运动障碍。在另一实施方案中,该方法用于治疗或预防有此需要的动物的抑郁症。

[1204] 能够表达 mGluR1 的细胞的实例包括但不限于,小脑浦肯野神经元细胞 (cerebellar Purkinje neuron cells),浦肯野细胞体 (点状 (punctuate)),小脑的突起 (spine(s)) 的细胞;嗅球神经纤维球的神经元和亲神经细胞 (neurons and neurophil cells of olfactory-bulb glomeruli);大脑皮层的浅层的细胞;海马细胞 (hippocampus cells);丘脑细胞;上丘细胞;及脊髓三叉神经核细胞 (spinal trigeminal nucleus cells)。试验分析表达 mGluR1 的细胞的方法是本领域中公知的。

#### [1205] 4.8 治疗 / 预防性给药及本发明的组合物

[1206] 由于其活性,哌啶化合物可有利地用于兽药和人类用药。如上所述,哌啶化合物可用于治疗或预防病症。

[1207] 当给药于动物时,哌啶化合物作为包含可药用载体或赋形剂的组合物的组分给药。本发明的包含哌啶化合物的组合物可以口服给药。本发明的哌啶化合物还可以任何其它方便的途径如通过输注或单次快速静脉注射 (bolus injection)、通过上皮或粘膜与皮肤的内层吸收 (例如经口、直肠和肠粘膜等) 给药,并且可以与其它治疗活性剂一起给药。给药可以是全身性给药也可以是局部给药。各种递药系统如脂质体胶囊化 (encapsulation in liposomes)、微粒、微囊剂、胶囊等是已知的,并且可用于哌啶化合物的给药。

[1208] 给药方法包括但不限于,皮内给药,肌肉给药,腹膜内给药,静脉内给药,皮下给药,鼻内给药,硬膜外给药 (epidural),口服给药,舌下给药,大脑内给药,阴道内给药,经皮给药,直肠给药,通过吸入给药,或者局部给药,特别是经耳、鼻、眼或皮肤的局部给药。给药方式留给从业医生考虑。在大多数情况下,给药都将导致哌啶化合物释放到血液中。

[1209] 在具体的实施方案中,局部给药哌啶化合物可能是优选的。这可以通过下列的非限定性方式实现,例如,通过外科手术时的局部输注,局部敷用如术后与伤口敷料一起敷用,通过注射,借助于导管,借助于栓剂或灌肠剂,或者借助于植入物,所述植入物为孔性、非孔性或凝胶类物质,包括各种膜如硅橡胶 (sialastic) 膜或者纤维。

[1210] 在某些实施方案中,可以优选通过任何适当的途径将哌啶化合物引入到中枢神经

系统或胃肠道,包括心室内、鞘膜内和硬膜外注射,及灌肠。可通过心室内导管,例如将导管连接在贮器(如奥马耶贮器(Ommaya reservoir))上,促进心室内注射。

[1211] 也可以采用肺部给药,例如,通过使用吸入器或喷雾器,以及具有气雾剂的制剂,或者通过在碳氟化合物或合成的肺表面活性物质中的灌注法给药。在某些实施方案中,哌啶化合物可以利用传统的粘合剂和赋形剂如甘油三酯配制成栓剂。

[1212] 在另一实施方案中,哌啶化合物可以在小泡、特别是在脂质体中递送(参见 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990) 和 Treat 等, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 和 353-365(1989))。

[1213] 在又一实施方案中,哌啶化合物可以在控释系统或缓释系统中递送(例如参见, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984))。还可以使用 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990) 综述中讨论的其它控释系统或缓释系统。在一个实施方案中,可以使用泵(Langer, *Science* 249:1527-1533(1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987); Buchwald 等, *Surgery* 88:507(1980); 及 Saudek 等, *N. Engl. J. Med.* 321:574(1989))。在另一实施方案中,可以使用聚合材料(参见 *Medical Applications of Controlled Release* (Langer 和 Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen 和 Ball eds., 1984); Ranger 和 Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61(1983); Levy 等, *Science* 228:190(1985); During 等, *Ann. Neurol.* 25:351(1989); 及 Howard 等, *J. Neurosurg.* 71:105(1989))。在又一实施方案中,可将控释系统或缓释系统接近哌啶化合物的靶点如脊柱、脑或胃肠道放置,因而仅需要全身性剂量的一小部分。

[1214] 本发明的组合物可任选包含适量药学上可接受的赋形剂,以便得到适合给药于动物的形式。

[1215] 这类药物赋形剂可以是液体如水和油,包括石油、动物、植物或合成的油类,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等的那些。药物赋形剂可以是盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态硅石、尿素(urea)等。另外,可以使用辅剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂及着色剂。在一个实施方案中,药学上可接受的赋形剂在给药于动物时是无菌的。当哌啶化合物通过静脉内给药时,水是特别有用的赋形剂。特别是对于可注射的溶液,可以采用盐水溶液以及葡萄糖和甘油水溶液作为液体赋形剂。适宜的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干的脱脂乳、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如果需要,本发明的组合物还可以包含少量的润湿剂或乳化剂,或者 pH 缓冲剂。

[1216] 本发明的组合物可呈溶液、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、粒剂、胶囊、含液体的胶囊、粉剂、缓释制剂、栓剂、乳剂、气溶剂、喷雾剂、混悬剂、或者任何其它适用的形式。在一个实施方案中,该组合物采取胶囊的形式(例如参见美国专利号 5,698,155)。适宜的药物赋形剂的其它实例描述在 Remington's *Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), 该文献引入本文作为参考。

[1217] 在一个实施方案中,哌啶化合物可按照常规方法,配制成适于口服给药于人的组合物。经口递送的组合物可以配制成例如片剂、锭剂、水或油的混悬剂、颗粒剂、粉剂、乳

剂、胶囊、糖浆剂、或者酞剂。口服给药的组合物可以包含一种或多种试剂,例如,甜味剂如果糖、天冬甜素或糖精;调味剂如薄荷、冬青油、或樱桃;着色剂;及防腐剂,以提供药学上可口的制剂。此外,当其为片剂或丸剂形式时,该组合物可以是包覆的,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,进而提供长时间的缓释作用。包围渗透活性的驱动化合物(driving compound)的选择性渗透膜,同样适用于口服给药的组合物。在这些后面的递药平台(latter platforms)中,通过驱动化合物吸胀胶囊周围的流体并溶胀,以通过孔隙排出药剂或药剂组合物。与即释剂型的尖峰状递药分布图(spiked profiles)相反,这些递药平台可以提供基本为零量级的递药分布图。还可以使用延时性材料如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服组合物可以包括常规的赋形剂如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、及碳酸镁。在一个实施方案中,赋形剂为药用级的赋形剂。

[1218] 在另一实施方案中,可将哌啶化合物配制成用于静脉给药。典型地,用于静脉给药的组合物包含无菌的等渗含水缓冲液。如果需要,该组合物还可以包含增溶剂。用于静脉给药的组合物可任选包含局部麻醉剂如利多卡因,以减轻注射部位的疼痛。一般地,各成分是以单位剂量的形式单独地或者混合地提供,例如,密封于诸如安瓿或小袋(sachette)的容器中并指明活性剂数量的干的低压冻干粉末或无水浓缩物。如果打算将哌啶化合物通过输注给药,则可以例如用含有无菌的药用级水或盐水的输液瓶将它们分散。如果哌啶化合物通过注射给药,则可以提供注射用无菌水或盐水的安瓿,以便能够在给药前将各成分混合。

[1219] 哌啶化合物可以通过控制释放或持续释放的手段给药,也可以通过本领域的普通技术人员公知的递药装置给药。其实例包括但不限于下述美国专利中所述的:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;和5,733,566,各个专利均引入本文作为参考。可以采用这些剂型来提供一种或多种活性成分的控制释放或持续释放,例如,利用羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣(multilayer coatings)、微粒、脂质体、微球或其组合,以变化的比例提供所需的释放分布。可以很容易地选取与本发明的活性成分一起使用的本领域的普通技术人员公知的适宜的控释或缓释制剂,包括本文中所述的那些制剂。因而,本发明包括适于口服给药的单个的单位剂型,例如但不限于片剂、胶囊、软明胶胶囊,及适于控释或缓释的小胶囊(caplet)。

[1220] 控释或缓释药物组合物,与其非控释或非缓释相似物相比,可以具有实现改善药物疗法的共同目标。在一个实施方案中,控释或缓释组合物包含最小量的哌啶化合物,以在最短的时间内治愈或控制病情。控释或缓释组合物的优点包括:延长药物活性、降低剂量频度、及提高患者的顺应性。另外,控释或缓释组合物可有利地影响作用开始的时间或其它特性如哌啶化合物的血浓度,因而可以降低不利的副作用的发生。

[1221] 控释或缓释组合物开始时可以释放迅速产生所需治疗或预防效果量的哌啶化合物,并且逐步和连续地释放其它量的哌啶化合物,以长时间保持该水平的治疗或预防效果。为了维持恒定的哌啶化合物在体内的浓度,可将哌啶化合物从剂型中以代替其被代谢并从体内排泄掉的哌啶化合物量的速度释放。活性成分的控释或缓释可通过各种条件来刺激,这些条件包括但不限于,pH的改变、温度的改变、酶的浓度或有效性、水的浓度或有效性,或者其它生理条件或化合物。

[1222] 哌啶化合物有效治疗或预防病症的量可根据标准的临床技术确定。另外,可任选

采用体外或体内试验,以帮助确定最佳的剂量范围。要采用的精确剂量还取决于给药途径和病症的严重性,并且可以根据开业医生的判断和/或动物各自的详情来决定。然而,合适的有效剂量为约 0.01mg/kg 体重至约 2500mg/kg 体重,尽管它们通常为约 100mg/kg 体重或更小。在一个实施方案中,有效剂量为约 0.01mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重的哌啶化合物,在另一实施方案中,为约 0.02mg/kg 体重至约 50mg/kg 体重,及在另一实施方案中,为约 0.025mg/kg 体重至约 20mg/kg 体重。在一个实施方案中,约每 24 小时给药一次有效剂量,直至病症减轻为止。在另一实施方案中,约每 12 小时给药一次有效剂量,直至病症减轻为止。在另一实施方案中,约每 8 小时给药一次有效剂量,直至病症减轻为止。在另一实施方案中,约每 6 小时给药一次有效剂量,直至病症减轻为止。在另一实施方案中,约每 4 小时给药一次有效剂量,直至病症减轻为止。本文所述的有效剂量是指给药的总量,换言之,如果给药一种以上的哌啶化合物,该有效剂量相当于给药的总量。

[1223] 如果能够表达 VR1、mGluR5 或 mGluR1 的细胞与哌啶化合物体外接触,则抑制细胞中 VR1、mGluR5 或 mGluR1 受体功能的有效量通常为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 5mg/L,在一个实施方案中,为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 2.5mg/L,在另一实施方案中,为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 0.5mg/L,及在另一实施方案中,为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 0.25mg/L 可药用载体或赋形剂的溶液或悬浮液。在一个实施方案中,包含哌啶化合物的溶液或悬浮液的体积为约 0.01  $\mu$ L 至约 1mL。在另一实施方案中,溶液或悬浮液的体积为约 200  $\mu$ L。

[1224] 如果能够表达 VR1、mGluR5 或 mGluR1 的细胞与哌啶化合物体内接触,则抑制细胞中受体功能的有效量通常为约 0.01mg/kg 体重至约 2500mg/kg 体重,尽管其通常为约 100mg/kg 体重或更小。在一个实施方案中,该有效剂量为约 0.01mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重的哌啶化合物,在另一实施方案中,为约 0.020mg/kg 体重至约 50mg/kg 体重,及在另一实施方案中,为约 0.025mg/kg 体重至约 20mg/kg 体重。在一个实施方案中,约每 24 小时给药一次有效剂量。在另一实施方案中,约每 12 小时给药一次有效剂量。在另一实施方案中,约每 8 小时给药一次有效剂量。在另一实施方案中,约每 6 小时给药一次有效剂量。在另一实施方案中,约每 4 小时给药一次有效剂量。

[1225] 如果能够表达 VR1、mGluR5 或 mGluR1 的细胞与哌啶化合物体外接触,则抑制细胞中受体功能的有效量通常为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 5mg/L,在一个实施方案中,为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 2.5mg/L,在另一实施方案中,为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 0.5mg/L,及在另一实施方案中,为约 0.01  $\mu$ g/L 至约 0.25mg/L 可药用载体或赋形剂的溶液或悬浮液。在一个实施方案中,溶液或悬浮液的体积为约 1  $\mu$ L 至约 1mL。在另一实施方案中,溶液或悬浮液的体积为约 200  $\mu$ L。

[1226] 如果能够表达 VR1、mGluR5 或 mGluR1 的细胞与哌啶化合物体内接触,则抑制细胞中受体功能的有效量通常为每天约 0.01mg 至约 100mg/kg 体重,在一个实施方案中,为每天约 0.1mg 至约 50mg/kg 体重,及在另一实施方案中,为每天约 1mg 至约 20mg/kg 体重。

[1227] 为了所需的治疗或预防活性,哌啶化合物可以在用于人之前进行体外或体内试验。可以使用动物模型系统证实安全性和药效。

[1228] 本发明的治疗或预防有此需要的动物中的病症的方法,还可以进一步包括将其它治疗剂给药于要给予哌啶化合物的动物。在一个实施方案中,该其它治疗剂以有效量给药。

[1229] 本发明的抑制能够表达 VR1 细胞中的 VR1 功能的方法,可进一步包括使该细胞与

有效量的其它治疗剂接触。

[1230] 本发明的抑制能够表达 mGluR5 细胞中的 mGluR5 功能的方法,可进一步包括使该细胞与有效量的其它治疗剂接触。

[1231] 本发明的抑制能够表达 mGluR1 细胞中的 mGluR1 功能的方法,可进一步包括使该细胞与有效量的其它治疗剂接触。

[1232] 有效量的其它治疗剂是本领域的技术人员公知的。然而,确定其它治疗剂的最佳有效量范围完全是本领域的技术人员的权限。在本发明的一个实施方案中,如果将其它治疗剂给药于动物,则哌啶化合物的有效量小于其不给用其它治疗剂时的有效量。这种情况下,抛开理论的束缚,据信哌啶化合物与其它治疗剂协同地发挥治疗或预防病症的作用。

[1233] 其它治疗剂可以是但不限于阿片样物质激动剂、非阿片样物质镇痛剂、非甾族抗炎剂、抗偏头痛剂、Cox-II 抑制剂、止吐剂、 $\beta$ -肾上腺素能阻断剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、 $\text{Ca}^{2+}$ -通道阻滞药、抗癌剂、治疗或预防 UI 的药剂、治疗或预防溃疡的药剂、治疗或预防 IBD 的药剂、治疗或预防 IBS 的药剂、治疗成瘾性病症的药剂、治疗帕金森病和帕金森氏综合征的药剂、治疗焦虑的药剂、治疗癫痫症的药剂、治疗中风的药剂、治疗癫痫发作的药剂、治疗瘙痒症的药剂、治疗精神病的药剂、治疗亨廷顿舞蹈病的药剂、治疗 ALS 的药剂、治疗认知障碍的药剂、治疗偏头痛的药剂、治疗呕吐的药剂、治疗运动障碍的药剂、或者治疗抑郁症的药剂、及其混合物。

[1234] 有用的阿片样物质激动剂 (opioid agonists) 的实例包括但不限于,阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡 (benzylmorphine)、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡 (diamorphine)、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、海洛因 (heroin)、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱 (narceine)、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱 (papaveretum)、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪、三甲利定 (promedol)、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马朵,其药用盐,及其混合物。

[1235] 在某些实施方案中,阿片样物质激动剂选自可待因、氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、双氢可待因、双氢吗啡、吗啡、曲马朵、羟吗啡酮,其药用盐,及其混合物。

[1236] 有用的非阿片样物质镇痛药的实例包括非甾族抗炎剂,如阿斯匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬 (flubufen)、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬 (piroprofen)、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬 (pramoprofen)、咪洛芬 (muroprofen)、硫噻洛芬 (trioxaprofen)、舒洛芬、氨基洛芬 (aminoprofen)、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氯萘酸、奥昔平酸 (oxpinac)、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳 (diflurisal)、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康,其药用盐,及其混合物。其它适宜的非阿片样物质镇痛药包括下列非限定性化学品类的镇痛药、解热药、非甾族抗炎药:水杨酸衍生物,包括阿司匹林、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酯、二氟尼柳、水杨酰水杨酸、柳氮磺吡啶和奥沙拉秦 (olsalazin);对氨基苯酚衍生物包括对乙酰氨基酚和非那西丁;吗

哞和茛乙酸,包括吲哞美辛、舒林酸和依托度酸;杂芳基乙酸包括托美丁、双氯芬酸和酮咯酸;邻氨基苯甲酸(灭酸酯),包括甲芬那酸和甲氯芬那酸;烯醇酸(enolic acids)包括 oxicams(吡罗昔康、替诺昔康)和吡唑烷二酮(pyrazolidinediones)(保泰松、oxyphenthartazone);及烷酮,包括萘丁美酮。关于 NSAID 的更详细说明,参见 Paula. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff 和 Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) 和 Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), 其整体性引入本文作为参考。

[1237] 有用的 Cox-II 抑制剂和 5-脂(肪)氧合酶抑制剂及其组合的实例参见美国专利号 6,136,839 中所述,该专利整体引入本文作为参考。有用的 Cox-II 抑制剂的实例包括但不限于,罗非考昔和塞来考昔。

[1238] 有用的抗偏头痛药的实例包括但不限于,阿吡必利、溴隐亭、双氢麦角胺、多拉司琼、麦角柯宁碱(ergocornine)、麦角柯宁碱(ergocorninine)、麦角环肽(ergocryptine)、麦角新碱、麦角(ergot)、麦角胺、醋酸氟美烯酮、二甲替嗪、酮色林、麦角乙脲(lisuride)、洛美利嗪、甲麦角新碱、美西麦角、美托洛尔、那拉曲坦、奥昔托隆、苯噻啉、普萘洛尔、利培酮、利扎曲普坦(rizatriptan)、舒马普坦、噻吗洛尔、曲唑酮、佐米曲坦(zolmitriptan),及其混合物。

[1239] 其它的治疗剂还可为用于降低哌啶化合物的任何潜在副作用的药剂。例如,该其它治疗剂可以是镇吐药。有用的镇吐药的实例包括但不限于,甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苻胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺(acetylleucine monoethanolamine)、阿立必利、阿扎司琼、苯噻胺、氨醇醋茶碱(bietanautine)、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地(oxyperndyl)、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼,及其混合物。

[1240] 有用的  $\beta$ -肾上腺素能阻断剂的实例包括但不限于,醋丁洛尔、阿普洛尔、氨磺洛尔(amosulabol)、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吡洛尔、布库洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布拉洛尔、盐酸丁氢萘心定(butidrine hydrochloride)、丁非洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、塞他洛尔、氯拉洛尔、地来洛尔(dilevalol)、依泮洛尔、艾司洛尔、茛诺洛尔、拉贝洛尔(labetalol)、左布诺洛尔、甲吲洛尔、美替洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、纳多洛尔、萘呋洛尔、奈必洛尔(nebivalol)、硝苯洛尔(nifenalol)、尼普地洛(nipradilol)、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哞洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔(pronethalol)、普萘洛尔、索他洛尔、硫氧洛尔(sulfinalol)、他林洛尔、特他洛尔、替尼索洛尔(tilisolol)、噻吗洛尔、托利洛尔和希苯洛尔。

[1241] 有用的抗惊厥剂的实例包括但不限于,乙酰苯丁酰脲、阿布妥因、阿洛双酮、氨鲁米特、4-氨基-3-羟基丁酸、苯乳胺、贝克拉胺、布拉克酯、溴化钙、卡马西平、桂溴胺、氯美噻啉、氯硝西洋、癸氧酰胺(decimemide)、地沙双酮、二甲双酮、去氧苯妥英(doxenitroin)、依特比妥、依沙双酮、乙琥胺、乙苯妥英、非尔氨酯、氟苯乙砒、加巴喷丁、

5-羟基色氨酸、拉莫三嗪、溴化镁、硫酸镁、美芬妥英、甲苯比妥、美沙比妥、美替妥英、甲琥胺、5-甲基-5-(3-菲基)-乙内酰脲、3-甲基-5-苯基乙内酰脲、那可比妥、尼美西洋、硝西洋、奥卡西平、甲乙双酮、苯乙酰胺、苯二乙巴比妥 (phenetharbital)、苯丁酰胺、苯巴比妥、苯琥胺、苯甲比妥 (phenylmethylbarbituric acid)、苯妥英、苯噻妥英钠、溴化钾、pregabalin、扑米酮、卤加比 (progabide)、溴化钠、茄 (solanum)、溴化镉、琥氯非尼、舒噻嗪 (sulthiame)、替群妥英、噻加宾、托吡酯、三甲双酮、丙戊酸、丙戊酰胺、氨基烯酸和唑尼沙胺。

[1242] 有用的抗抑郁药的实例包括但不限于, 苯奈达林、卡罗沙酮、西酞普兰、(S)-西酞普兰、二甲沙生、芬咖明、咧达品、盐酸茛洛秦 (indeloxazine hydrochloride)、奈福洋 (nefopam)、诺米芬辛、羟色氨酸、奥昔哌汀、帕罗西汀、舍曲林、硫西新、曲唑酮、苯酰甲苄肼 (benmoxine)、异丙氯肼、异丙烟肼、异卡波肼、尼亚拉胺、奥他莫辛、苯乙肼、可替宁、罗利普令、咯利普兰、马普替林、美曲吡啶、米安色林、米氮平 (mirtazepine)、阿地唑仑、阿米替林、氧阿米替林、阿莫沙平、布替林、氯米帕明、地美替林、地昔帕明、二苯西平、二甲他林、度硫平、多塞平、三氟丙嗪 (fluacizine)、丙米嗪、丙米嗪 N-氧化物、伊普吡啶、洛非帕明、美利曲辛、美他帕明、去甲替林、诺昔替林 (noxiptilin)、奥匹哌醇、苯噻啶、丙吡西平、普罗替林、奎纽帕明、噻奈普汀、曲米帕明、阿屈非尼、贝那替秦、安非他酮、布他西丁、地奥沙屈、度洛西汀、依托哌酮、非巴氨酯、非莫西汀、芬戊二醇、氟西汀、氟伏沙明、血卟啉、金丝桃素 (hypericin)、左法哌酯、美地沙明、米那普仑、米那普林 (minaprine)、吗氯贝胺、奈法唑酮、奥沙氟生、吡贝拉林、普罗林坦、吡琥胺酯 (pyrisuccideanol)、利坦色林、罗克吡啶、氯化铷、舒必利、坦度螺酮、托扎哌酮、托芬那辛、托洛沙酮 (toloxatone)、反苯环丙胺、L-色氨酸、文拉法辛、维洛沙秦和齐美定。

[1243] 有用的  $Ca^{2+}$ -通道阻滞药的实例包括但不限于, 苾普地尔 (bepridil)、克仑硫萘、地尔硫萘、芬地林、戈洛帕米、米拉地尔 (mibefradil)、普尼拉明、司莫地尔、特罗地林、维拉帕米、氨氯地平、阿雷地平、巴尼地平、贝尼地平、西尼地平、依福地平、依高地平、非洛地平、伊拉地平、拉西地平、乐卡地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、桂利嗪、氟桂利嗪、利多氟嗪、洛美利嗪、苜环烷、依他苯酮、泛托法隆和哌克昔林。

[1244] 有用的抗癌剂的实例包括但不限于, 阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑 (acodazole hydrochloride)、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、阿美坦醌 (ametantone acetate)、氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑 (anastrozole)、安曲霉素、门冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德 (bisnafide dimesylate)、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、卡普唑酮、卡醋胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎瓜宁、甲磺酸地扎瓜宁 (dezaguanine mesylate)、地吡醌、多西紫杉 (docetaxel)、多柔比星、盐酸阿霉素 (doxorubicin hydrochloride)、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬 (droloxifene citrate)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛

唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、磷雌氮芥 (estramustine phosphate sodium)、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate)、氯苯乙嘧啶 (etoprine)、盐酸法罗唑啉 (fadrozole hydrochloride)、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠 (fostriecin sodium)、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、白细胞介素 II (包括重组体白细胞介素 II 或 rIL2)、干扰素  $\alpha$ -2a、干扰素  $\alpha$ -2b、干扰素  $\alpha$ -n1、干扰素  $\alpha$ -n3、干扰素  $\beta$ -1a、干扰素  $\gamma$ -1b、异丙铂、盐酸伊立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索萘醌、马索罗酚、美登素 (maytansine)、盐酸氮芥 (mechlorethamine hydrochloride)、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啶 (metoprine)、美妥替派、米丁度胺、mitocarcin、丝裂红素 (mitocromin)、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托萘醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺拉霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇 (paclitaxel)、培门冬酶、培利霉素、奈莫司汀、硫酸培洛霉素 (peplomycin sulfate)、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗萘醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、噻罗霉素、盐酸噻罗霉素、吡唑呋喃菌素 (pyrazofurin)、利波腺苷、罗谷亚胺、沙芬戈、盐酸沙芬戈 (safingol hydrochloride)、司莫司汀、辛曲秦、斯帕磷酸钠 (sparfosate sodium)、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑霉素 (streptonigrin)、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠 (tecgalan sodium)、替加氟、盐酸替洛萘醌 (teloxantrone hydrochloride)、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、鞣内酯、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤、塞替派、噻唑呋林 (tiazofurin)、替拉扎明、柠檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、醋酸 7-甲诺酮 (trestolone acetate)、磷酸曲西立滨 (tricyribine phosphate)、三甲曲沙、三甲曲沙葡萄糖醛酯、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、伐普肽、维替泊芬 (verteporfin)、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗新、长春瑞滨 (vinorelbine tartrate)、硫酸异长春碱 (vinrosidine sulfate)、硫酸长春利定 (vinrosidine sulfate)、伏氯唑、折尼铂、净司他丁、盐酸佐柔比星。

[1245] 其它抗癌药物的实例包括但不限于, 20- 表 -1, 25- 二羟维生素 D3 ; 5- 炔尿嘧啶 (ethynyluracil) ; 阿比特龙 (abiraterone) ; 阿柔比星 ; acylfulvene ; adecypenol ; 阿多来新 ; 阿地白介素 ; ALL-TK 拮抗剂 ; 六甲蜜胺 ; 氨莫司汀 ; 磺胺异噁唑 (amidox) ; 氨磷汀 ; 氨基乙酰丙酸 ; 氨柔比星 ; 安吡啶 ; 阿那格雷 ; 阿那曲唑 (anastrozole) ; 穿心莲内酯 ; 血管发生抑制剂 ; 拮抗剂 D ; 拮抗剂 G ; 安雷利克斯 ; 抗背部化形态发生蛋白 -1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1) ; 抗雄激素药 (antiandrogen), 前列腺癌 (prostatic carcinoma) ; 抗雌激素药 (antiestrogen) ; 抗癌酮 ; 反义寡核苷酸 ; 甘氨酸艾菲地可宁 (aphidicolin glycinate) ; 细胞凋亡基因调制剂 ; 细胞凋亡调节剂 ; 脱嘌呤核酸 ; ara-CDP-DL-PTBA ; 精氨酸脱氨酶 ; asulacrine ; 阿他美坦 ; 阿莫司汀 ; axinastatin 1 ; axinastatin 2 ; axinastatin 3 ; 阿扎司琼 ; 阿扎毒素 (azatoxin) ; 氮杂酪氨酸 (azatyrosine) ; 浆果赤霉素 (baccatin) III 衍生物 ; balanol ; 巴马司他 ; BCR/ABL 拮抗剂 ; benzochlorins ; benzoyl staurosporine ;  $\beta$  内酰胺衍生物 ;  $\beta$ -alethine ;  $\beta$  clamyacin B ; 桦木酸 ; bFGF 抑制剂 ; 比卡鲁胺 ; 比生群 ; 双氮丙啶基精胺 (bisaziridinylspermine) ; 双奈法德 (bisnafide) ; bistratene A ; 比折来

新;breplate;溴匹立明;布度钛;buthionine sulfoximine;卡泊三醇;抑激酶素C;喜树碱衍生物;canarypox IL-2;卡培他滨;羧酰胺-氨基-三唑;羧酰胺基三唑;CaRestM3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);澳粟精胺(castanospermine);天蚕抗菌肽(cecropin)B;西曲瑞克;chlorIns;氯喹啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide);西卡前列素;顺-卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;cryptophycin 8;cryptophycin A衍生物;curacin A;环戊葱醌(cyclopentantraquinone);cycloplata;cypemycin;阿糖胞苷ocfosfate;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚(cytostatin);达昔单抗(dacliximab);地西他滨;dehydrodidemnin B;deslorelin;地塞米松;右异环磷酰胺(dexifosfamide);dexrazoxane;右维拉帕米;地吡醌;didemnin B;didox;diethylnorspermine;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氢紫杉醇;dioxamycin;二苯螺莫司汀;多西紫杉(docetaxel);二十二(烷)醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;duocarmycin SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗(edrecolomab);依氟鸟氨酸;榄烯(elemene);乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;flavopiridol;氟~~革~~斯汀;fluasterone;氟达拉滨;fluorodaunorubicin hydrochloride;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;gadolinium texaphyrin;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;heregulin;六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素(hypericin);伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑吡啶酮(imidazoacridones);咪喹莫特;免疫促进肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘阿霉素(iododoxorubicin);4-甘薯苦醇(ipomeanol);伊罗普拉(iroplact);伊索拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;lamellarin-N triacetate;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖(lentinan sulfate);leptolstatin;来曲唑;白血球过多症抑制因子;白细胞 $\alpha$ 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂的二糖肽;亲脂的铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂(lombricine);洛美曲索;氯尼达明;洛索葱醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康(lurtotecan);lutetium texaphyrin;lysofylline;裂解肽(lytic peptides);美坦新;mannostatin A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;溶基质蛋白抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;merbarone;美替瑞林(meterelin);蛋氨酸酶(methioninase);甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链(mismatched double stranded)RNA;米托胍脞;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;mitotoxin成纤维细胞生长因子-皂草素;米托葱醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体、人绒毛膜促性腺激素;单磷酸类脂A+myobacterium cell wall sk;莫哌达醇;多重抗药性基因抑制剂;多瘤抑制基因1-基疗法;氮芥尿嘧啶抗癌剂;mycaperoxideB;分支杆菌细胞壁提取物(mycobacterial cell wall extract);myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化二氮调

制剂;一氧化二氮抗氧化剂;nitrullyn;06- 苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂(oral cytokine inducer);奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;紫杉醇(paclitaxel);紫杉醇(paclitaxel)类似物;紫杉醇(paclitaxel)衍生物;palauamine;棕榈酰基根霉素;帕米膦酸;人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;培门冬酶;培得星(peldesine);木聚硫钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;perillyl alcohol;phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血链球菌 Su;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基二吡啶酮(propyl bis-acridone);前列腺素 J2;蛋白酶体抑制剂;蛋白 A-基免疫调节剂;蛋白激酶 C 抑制剂;蛋白激酶 C 抑制剂, microalgal;蛋白(质)酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;紫红素(purpurins);吡啶啉吡啶(pyrazoloacridine);吡醇羟乙酯化聚氧乙烯结合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate);raf 拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼;ras 法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras 抑制剂;ras-GAP 抑制剂;脱甲基化的雷替尼卜定(retelliptine demethylated);依替膦酸铼 Re 186(rhenium Re 186etidronate);根霉素;核酶;RII retinamide;罗谷亚胺;rohitukine;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭;Sdi 1 模拟物(mimetics);司莫司汀;衰老衍生的抑制剂 1(senescence derived inhibitor 1);sense oligonucleotides;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;sodium borocaptate;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸(sparfosic acid);spicamycin D;螺莫司汀;splenopentin;spongistatin 1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶素抑制剂;sulfinosine;强效的血管活性肠肽拮抗剂;suradista;舒拉明(suramin);苦马豆碱(swainsonine);合成的葡萄糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide);牛磺莫司汀;他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟;tellurapyrylium;端粒末端转移酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;tetrachlorodecaoxide;tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素;血小板生成素模拟物(mimetics);胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;二氯环戊二烯钛;topsentin;托瑞米芬;全能的干细胞因子;翻译抑制剂;维 A 酸;三乙酰基尿苷(triacetyluridine);曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸激酶阻断剂(tyrphostins);UBC 抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦起源的生长抑制因子(urogenital sinus-derived growth inhibitory factor);尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;病媒系统(vector system),红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦明(veramine);verdins;维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维 C(2H)(zilascorb);及净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[1246] 可用于治疗或预防 UI 的治疗剂的实例包括但不限于,丙胺太林、丙米嗪、莨菪碱、奥昔布宁、及双环维林。

[1247] 可用于治疗或预防溃疡的治疗剂的实例包括抗酸药如氢氧化铝、氢氧化镁、

碳酸氢钠、及碳酸氢钙；硫糖铝；铋化合物如碱式水杨酸铋和碱式柠檬酸铋 (bismuth subcitrate)；H<sub>2</sub> 拮抗剂如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、及尼扎替丁；H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂如奥美拉唑、iansoprazole、及兰索拉唑；甘珀酸；misprostol；及抗生素如四环素、甲硝唑、timidazole、克拉霉素、及阿莫西林。

[1248] 可用于治疗或预防 IBD 的治疗剂的实例包括但不限于，抗胆碱能药；地芬诺酯；洛哌丁胺；除臭鸦片酊 (deodorized opium tincture)；可待因；广谱抗生素如甲硝唑；柳氮磺吡啶；奥沙拉秦 (olsalazie)；美沙拉秦 (mesalamine)；泼尼松；硫唑嘌呤；巯嘌呤；及甲氨蝶呤。

[1249] 用于治疗或预防 IBS 的治疗剂的实例包括但不限于，丙胺太林；毒蝇碱受体拮抗剂如哌仑西平 (pirenzapine)、美索曲明 (methoctramine)、异丙托铵 (ipratropium)、噻托铵 (tiotropium)、东莨菪碱、甲东莨菪碱、后马托品、甲溴后马托品、及甲胺太林 (methantheline)；以及止泻药如地芬诺酯和洛哌丁胺。

[1250] 可用于治疗或预防成瘾性病症的治疗剂的实例包括但不限于，美沙酮、地昔帕明、金刚烷胺、氟西汀、丁丙诺啡、阿片制剂激动剂、3- 苯氧基吡啶、盐酸左醋美沙朵、及血清素拮抗剂。

[1251] 可用于治疗或预防帕金森病和帕金森氏综合征的治疗剂的实例包括但不限于，卡比多巴 / 左旋多巴、培高利特、溴隐亭、罗匹尼罗、普拉克索、恩他卡朋、托卡朋、司来吉兰、金刚烷胺、及盐酸苯海索。

[1252] 可用于治疗或预防焦虑症的治疗剂的实例包括但不限于，苯并二氮杂**革**类 (benzodiazepines)，如阿普唑仑、溴替唑仑、氯氮**革**、氯巴占、氯硝西洋、氯**革**酸盐 (clorazepate)、地莫西洋、地西洋、艾司唑仑、氟马西尼、氟西洋、哈拉西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、去甲西洋、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、替马西洋、及三唑仑；非苯并二氮杂**革**类药剂、如丁螺环酮、吉哌隆、伊沙匹隆、替螺酮、佐匹克隆 (zolpicone)、唑吡坦、及扎来普隆；安定药，例如巴比妥酸盐类 (barbiturates) 如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁比妥、布他比妥、甲苯比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥、及硫喷妥钠 (thiopental)；以及丙二醇氨基甲酸酯类，如甲丙氨酯和泰巴氨酯。

[1253] 可用于治疗或预防癫痫症的治疗剂的实例包括但不限于，卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯并二氮杂**革**、加巴喷丁、拉莫三嗪、 $\gamma$ - 乙烯基 GABA、乙酰唑胺、及非尔氨酯。

[1254] 可用于治疗或预防中风的治疗剂的实例包括但不限于，抗凝血剂如肝素，凝块破碎剂如链激酶或组织纤维蛋白溶酶原激活剂，减轻肿胀的药剂如甘露醇或皮质类固醇、以及阿司匹林。

[1255] 可用于治疗或预防癫痫发作的治疗剂的实例包括但不限于，卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯并二氮杂**革**、加巴喷丁、拉莫三嗪、 $\gamma$ - 乙烯基 GABA、乙酰唑胺、及非尔氨酯。

[1256] 可用于治疗或预防瘙痒症的治疗剂的实例包括但不限于，纳曲酮；纳美芬；达那唑；三环类药物如阿米替林、丙米嗪、及多塞平；抗抑郁药如下面给出的那些，薄荷醇；樟脑；酚；普莫卡因；辣椒碱；焦油；类固醇；以及抗组胺药。

[1257] 可用于治疗或预防精神病的治疗剂的实例包括但不限于,吩噻嗪类如盐酸氯丙嗪、苯磺酸美索达嗪、及 thoridazine hydrochloride;噻吨类如氯普噻吨和盐酸替沃噻吨;氯氮平;利培酮;奥氮平;喹硫平(quetiapine);富马酸喹硫平;氟哌啶醇;癸酸氟哌啶醇(haloperidol decanoate);洛沙平琥珀酸盐;盐酸吗茛酮;匹莫齐特;及齐拉西酮(ziprasidone)。

[1258] 可用于治疗或预防亨廷顿舞蹈病的治疗剂的实例包括但不限于,氟哌啶醇和匹莫齐特。

[1259] 可用于治疗或预防 ALS 的治疗剂的实例包括但不限于,巴氯芬、神经营养因子、利鲁唑、替扎尼定、苯并二氮杂~~革~~类如氯硝西洋(clonazepan)和丹曲林。

[1260] 可用于治疗或预防认知障碍的治疗剂的实例包括但不限于,用于治疗或预防痴呆的药剂如他克林;多奈哌齐(donepezil);布洛芬;抗精神病药如硫利达嗪和氟哌啶醇;以及抗抑郁药如下面给出的那些。

[1261] 可用于治疗或预防偏头痛的治疗剂的实例包括但不限于,舒马普坦;美西麦角;麦角胺;咖啡因;以及 $\beta$ -阻断剂如普萘洛尔、维拉帕米、及双丙戊酸钠(divalproex)。

[1262] 可用于治疗或预防呕吐的治疗剂的实例包括但不限于,5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂如昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、及托烷司琼;多巴胺受体拮抗剂如丙氯拉嗪、硫乙拉嗪、氯丙嗪、甲氧氯普胺、及多潘立酮;糖皮质激素类如地塞米松;以及苯并二氮杂~~革~~类如劳拉西洋和阿普唑仑。

[1263] 可用于治疗或预防运动障碍的治疗剂的实例包括但不限于,利舍平和丁苯那嗪。

[1264] 可用于治疗或预防抑郁症的治疗剂的实例包括但不限于,三环抗抑郁药如阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平、安非他酮、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、丙米嗪、马普替林、奈法唑酮(nefazadone)、去甲替林、普罗替林、曲唑酮、曲米帕明、及文拉法辛;选择性的5-羟色胺再摄取抑制剂如西酞普兰、(S)-西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、及 setraline;单胺氧化酶抑制剂如异卡波肼、帕吉林、苯乙肼、及反苯环丙胺;以及精神兴奋药如右苯丙胺和哌甲酯。

[1265] 哌啶化合物和其它治疗剂可以累积地发挥作用,在一个实施方案中,协同地发挥作用。在一个实施方案中,将哌啶化合物与其它治疗剂同时给药,例如,可以给药包含有效量哌啶化合物和有效量其它治疗剂的组合物。可选择地,可以同时给药包含有效量哌啶化合物的组合物以及包含有效量其它治疗剂的不同组合物。在另一实施方案中,在给予有效量的其它治疗剂之前或之后给药有效量的哌啶化合物。在该实施方案中,当其它治疗剂发挥其治疗作用时给药哌啶化合物,或者是当哌啶化合物发挥其治疗或预防上述疾病的治疗作用时给药其它治疗剂。

[1266] 本发明的组合物是通过包括将哌啶化合物或其可药用盐与可药用载体或赋形剂混合的方法制备的。该混合可利用混合化合物(或盐)与可药用载体或赋形剂的公知方法完成。在一个实施方案中,哌啶化合物在该组合物中以有效量存在。

#### [1267] 4.9 试剂盒

[1268] 本发明包括可以简化将哌啶化合物给药于动物的试剂盒。

[1269] 本发明的典型的试剂盒包括哌啶化合物的单位剂型。在一个实施方案中,该单位剂型为容器,其可以是无菌的,并装有有效量的哌啶化合物和可药用载体或赋形剂。该试剂

盒还可以包括标签或印刷的用法说明,以指示如何使用哌啶化合物来治疗上述疾病。该试剂盒还可以包括其它治疗剂的单位剂型,例如,装有有效量的其它治疗剂和可药用载体或赋形剂的第二容器。在另一实施方案中,该试剂盒包括装有有效量的哌啶化合物,有效量的其它治疗剂及可药用载体或赋形剂的容器。其它治疗剂的实例包括但不限于上面所列举的那些。

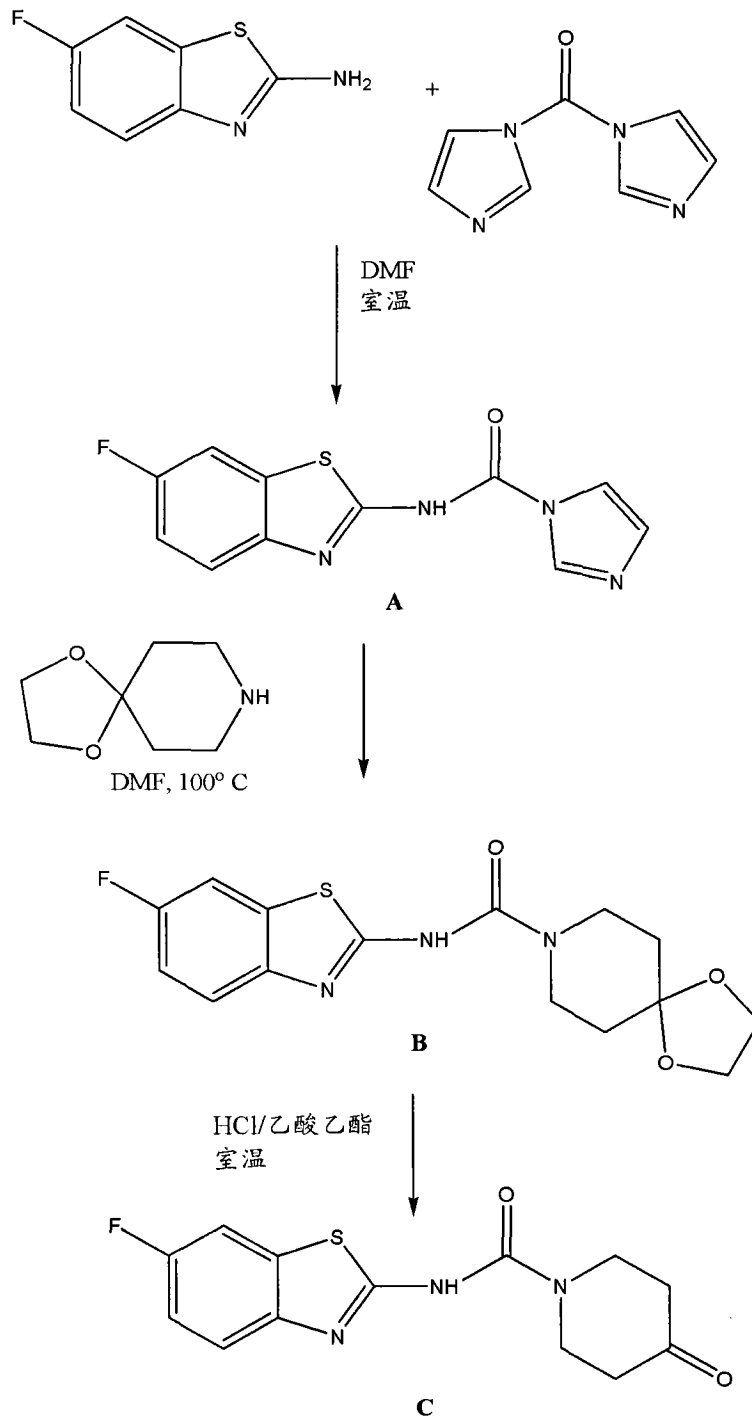
[1270] 本发明的试剂盒还可以包括用于给药所述单位剂型的装置。这种装置的实例包括但不限于,注射器、滴滤袋 (drip bag)、斑贴 (patch)、吸入器、及灌肠袋。

[1271] 提出下面实施例的目的是帮助理解本发明,而不应将这些实施例视为是对本文中所述并要求保护的本发明的具体限制。本发明的这种变化,包括本领域技术人员视界内的目前已知和后来完善的所有等同物,以及剂型变化或实验设计的细微变化,均应视为落入本发明的范围内。

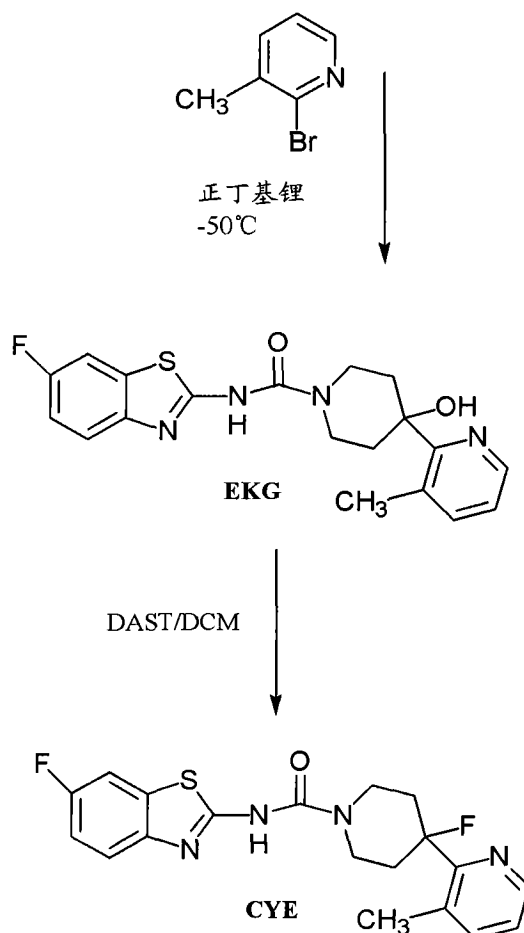
[1272] 5. 实施例

[1273] 5.1 实施例 1:哌啶化合物 CYE 和 EKG 的合成

[1274]



[1275]



[1276] 将 2-氨基-6-氟苯并噻唑 (15.0g, 89.2mmol) 溶于 DMF (100mL) 中, 并在氮气下冷却至约 0°C。将 1,1-羰基二咪唑 (15.2g, 93.6mmol) 加入到反应混合物中, 并将反应混合物在约 0°C 下搅拌约 1 小时。然后将反应混合物温热至约 25°C, 并搅拌约 3 小时。然后将生成的反应混合物用丙酮 (100mL) 稀释并过滤, 得到淡黄色固体的酰基-咪唑 A (14.5g, 55.2mmol)。将该酰基-咪唑 A 悬浮于无水 DMF (100mL) 中, 将 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺 [4,5] 癸烷 (7.9g, 55.2mmol) 加入到生成的悬浮液中, 并在约 100°C 在氮气下将该悬浮液搅拌约 1 小时。然后减压除去溶剂, 并将生成的残余物倒入到 1M 碳酸氢钠水溶液中, 并搅拌约 1 小时。然后将反应混合物过滤, 并真空干燥该滤液。将生成的固体用乙醚 (150mL) 洗, 得到淡黄色固体的化合物 B (19.0g, 65% 产率)。

[1277] 将化合物 B (19.0g) 悬浮于乙酸乙酯 (150mL) 和盐酸 (50mL) 的混合物中, 并加热回流约 4 小时。然后将生成的反应混合物冷却至约 25°C, 倒入到水 (400mL) 中, 并使用碳酸钾水溶液将生成的溶液的 pH 调节至 10 以上。然后将生成的溶液用乙酸乙酯萃取。干燥乙酸乙酯 (MgSO<sub>4</sub>) 并减压除去, 得到固体, 将其用乙醚洗, 得到淡黄色固体的式 C 化合物 (12.0g, 82% 产率)。

[1278] 在约 -78°C 在氮气下, 向正丁基锂 (1.6M 的己烷溶液, 6.31mL, 10.24mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中滴加 2-溴-3-甲基吡啶 (1.76g, 10.24mmol) 的无水乙醚 (95mL) 溶液。将生成的溶液温热至约 -50°C 并搅拌约 1 小时。然后将溶于 THF (15mL) 中的式 C 化合物 (1g, 3.41mmol) 滴加至生成的混合物中, 并将混合物于 -50°C 搅拌约 1 小时。然后在约 0°C 下, 将生成的反应混合物用饱和的氯化铵水溶液终止, 并将生成的混合物用乙醚萃取。干燥乙

醚层 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压浓缩, 得到固体, 将其使用快速色谱法 (由 30 : 70 乙酸乙酯 : 己烷至 70 : 30 乙酸乙酯 : 己烷的梯度洗脱的硅胶洗脱) 纯化, 得到白色固体的化合物 EKG。

[1279] 在约  $-78^\circ\text{C}$  在氮气下, 向化合物 EKG (0.74g, 1.92mmol) 的 DCM (10mL) 悬浮液中滴加 DAST (0.62g, 3.84mmol) 的溶液。将生成的混合物温热至约  $-50^\circ\text{C}$ , 并于约  $-50^\circ\text{C}$  搅拌约 2 小时。然后将反应混合物用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液终止, 并用 DCM 萃取。干燥 DCM ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压除去 DCM, 得到固体, 将其使用 30 : 70 乙酸乙酯 : 己烷洗脱的二氧化硅柱纯化, 得到白色固体的化合物 CYE。

[1280] 化合物 B、C、EKG 和 CYE 的结构是通过  $^1\text{H}$ NMR 确认的。

[1281] 化合物 B :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.67 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (br, s, 1H), 7.23 (d, J = 7.9Hz, 1H), 3.97 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.2Hz, 4H), 2.49 (m, 4H) ppm。

[1282] 化合物 C :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.44 (br s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.0Hz, 4H), 2.61 (t, J = 6.0Hz, 4H) ppm。

[1283] 化合物 EKG :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d, J = 4.5Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 4.5, 8.7Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.7, 11.6Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.58 (t, J = 12.4Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 1.50 (d, J = 12.4Hz, 2H) ppm。

[1284] 化合物 CYE :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.40 (br s 1H), 8.32 (d, J = 4.5Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.41 (d, J = 12.0, Hz, 2H), 3.44 (t, J = 12.4Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.07 (t, J = 12.4Hz, 2H) ppm。

[1285] 5.2 实施例 2 : 哌啶化合物 AYH 和 AMT 的合成

[1286] 化合物 AYH 和 AMT 是通过如上实施例 1 中所述的用于获得化合物 EKG 和 CYE 的类似方法, 除了使用 4-叔丁基苯胺代替 2-氨基-6-氟苯并噻唑制备得到。

[1287] 5.3 实施例 3 : 哌啶化合物 EKE 和 CYC 的合成

[1288] 化合物 EKE 和 CYC 是按照上面所述的类似方法制备得到。

[1289] 化合物 EKE 和 CYC 的结构是通过  $^1\text{H}$  NMR 和质谱法 (MS) 确认的。

[1290] 化合物 EKE :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (dd, J = 1.0, 4.7Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 0.8, 7.6Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 8.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 4.7, 7.6Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.64 (t, J = 12.2Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (dt, J = 4.9, 13.1Hz, 2H), 1.73 (br s, 1H), 1.58 (d, J = 12.7Hz, 2H) ppm。

[1291] MS : 403.2m/z (m+1)。

[1292] 化合物 CYC :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 4.6Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 8.6Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 4.7, 7.6Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.48 (t, J = 12.7Hz, 2H), 2.52 (d, J = 5.9Hz, 3H), 2.17 (dt, J = 1.6, 9.9Hz, 2H), 1.67 (m, 2H) ppm。

[1293] MS : 405.1m/z (m+1)。

[1294] 5.4 实施例 4 : 哌啶化合物与 mGluR5 的结合

[1295] 下面的试验可用于证实哌啶化合物与 mGluR5 结合, 并因此可用于治疗或预防例如疼痛。

[1296] 细胞培养 : 初级神经胶质培养物由 Sprague-Dawley 的 18 日龄胚胎的皮质制备。将该皮质解剖, 然后通过研磨使之离解。在 Dulbecco 氏改进的伊格尔培养基 (“DMEM”,

pH 7.4) 中,将所得细胞匀浆铺在预涂布了聚-D-赖氨酸的 T 175 烧瓶 (BIOCOAT,可商购于 Becton Dickinson 和 Company, Inc.ofFranklin Lakes, NJ) 上,用 25mM HEPES 缓冲,并补充 15%的胎牛血清 (“FCS”,可商购于 Hyclone Laboratories Inc.ofOmaha, NE),并于 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 孵育。24 小时之后,将 FCS 补充物降低至 10%。在第 6 天,通过强烈叩击烧瓶侧壁,除去少突胶质细胞和小胶质细胞。在该纯化步骤一天之后,通过以 65000 细胞/孔的密度在 DMEM 和 10% FCS 中再铺板 (subplating) 到预涂布了 96 聚-D-赖氨酸的 T175 烧瓶 (BIOCOAT) 上,形成次级星形胶质细胞培养物。24 小时之后,将星形胶质细胞用不含血清的培养基洗涤,并然后在 DMEM、pH 7.5 中、于 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 孵育 3~5 天,其中该 DMEM 不含谷氨酸盐,并补充有 0.5% FCS、20mM HEPES、10ng/mL 的表皮生长因子 (“EGF”)、1mM 丙酮酸钠和 1X 的青霉素/链霉素。该方法允许星形胶质细胞表达 mGluR5 受体,如 S. Miller 等, *J. Neuroscience* 15(9):6103-6109(1995) 中所证实的。

[1297] 试验方案:用 EGF 孵育 3~5 天之后,用 127mM NaCl,5mM KCl,2mM MgCl<sub>2</sub>,700mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,2mM CaCl<sub>2</sub>,5mM NaHCO<sub>3</sub>,8mMHEPES,10mM 葡萄糖于 pH 7.4 (“试验缓冲液”) 洗涤星形胶质细胞,并使用 0.1mL 含 Fluo-4 的试验缓冲液 (最终 3mM) 来对所述细胞加载染料 Fluo-4 (可商购于 Molecular Probes Inc.ofEugene, OR)。加载染料 90 分钟之后,将细胞用 0.2mL 的试验缓冲液洗涤两次,并再悬浮于 0.1mL 的试验缓冲液中。然后将包含星形胶质细胞的板转移至荧光成像板读数器 (Fluorometric ImagingPlate reader) (可商购于 Molecular Devices Corporation of Sunnyvale, CA),以评价在存在谷氨酸盐以及存在或不存在拮抗剂的情况下的钙动员通量 (calcium mobilization flux)。在监测荧光 15 秒建立基线之后,向细胞板上加入包含不同浓度的稀释于试验缓冲液中的哌啶化合物的 DMSO 溶液 (对于竞争曲线为 0.05mL 的 4X 稀释液),并监测荧光 2 分钟。然后将 0.05mL 的 4X 谷氨酸盐溶液 (激动剂) 加到每个孔中,使得每个孔中的最终谷氨酸盐浓度为 10mM。然后在加入激动剂之后,监测培养板荧光 60 秒。试验中最终的 DMSO 浓度为 1.0%。在每个试验中,监测荧光作为时间的函数,并利用 Microsoft Excel 和 GraphPad Prism 分析数据。利用非线性回归法拟合剂量-响应曲线,以测定 IC<sub>50</sub> 值。在每个试验中,每个数据点测定两次。

[1298] 或者,下面的试验可用于证明哌啶化合物与 mGluR5 相结合。

[1299] 将 40,000 CHO-大鼠 mGluR5 细胞/孔平铺到 96 孔板 (Costar 3409, 黑色,底部透明 (clear bottom), 96 孔,组织培养处理的) 中,在补充有谷氨酰胺、10% FBS、1% Pen/Strep 和 500ug/mL 遗传霉素的 Dulbecco 氏改良的伊格尔培养基 (DMEM, pH 7.4) 中孵育过夜。在加样细胞前,用 Optimem 培养基洗涤并处理 CHO-大鼠 mGluR5 细胞,并孵育 1-4 小时。然后将细胞板用加样缓冲液 (127mM NaCl,5mM KCl,2mM MgCl<sub>2</sub>,700 μ M Na H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,2mM CaCl<sub>2</sub>,5mM NaHCO<sub>3</sub>,8mM HEPES,和 10mM 葡萄糖,pH 7.4) 洗涤,然后在 0.1mL 加样缓冲液中用 3 μ M Fluo 4 (可商购于 Molecular probes Inc.of Eugene,OR) 孵育。加载染料 90 分钟之后,然后将细胞用 0.2mL 加样缓冲液洗涤两次,并再悬浮于 0.1mL 的加样缓冲液中。

[1300] 然后将含 CHO-大鼠 mGluR5 细胞的板转移至 FLIPR,以评价在存在谷氨酸盐以及存在或不存在试验化合物的情况下的钙动员通量 (calcium mobilization flux)。在监测荧光 15 秒建立基线之后,向细胞板上加入 DMSO 溶液,所述溶液包含稀释于加样缓冲液 (对于竞争曲线为 0.05mL 的 4X 稀释液) 中的不同浓度的试验化合物,并监测荧光 2 分钟。然

后将 0.05mL 的 4X 谷氨酸盐溶液（激动剂）加到每个孔中，使得每个孔中的最终谷氨酸盐浓度为 10 μM。然后在加入激动剂之后，监测培养板荧光 60 秒。试验中最终的 DMSO 浓度为 1.0%。在每个试验中，监测荧光作为时间的函数，并利用 Microsoft Excel 和 GraphPad Prism 分析数据。利用非线性回归法拟合剂量 - 响应曲线，以测定 IC<sub>50</sub> 值。在每个试验中，每个数据点测定两次。

[1301] 5.5 实施例 5: 预防或治疗疼痛的体内试验

[1302] **试验动物**: 每个实验均使用体重在实验开始时为 200 ~ 260g 的大鼠。将大鼠分组圈养 (group-housed), 并且不论何时大鼠总是能够自由地摄食和饮水, 但除外在口服给药哌啶化合物之前的情况, 此时在给药前将食物撤走 16 小时。对照组充当用哌啶化合物治疗过的大鼠的比较物。对照组给予哌啶化合物的载体。给予对照组的载体体积与给予试验组的载体和哌啶化合物的体积相同。

[1303] **急性疼痛**: 为了评价哌啶化合物对急性疼痛的治疗或预防作用, 可以采用大鼠闪尾试验 (rat tail flick test)。用手轻柔限制 (restrained) 大鼠, 并利用闪尾设备 (Model 7360, 可商购于意大利的 Ugo Basile) 使距尾部末梢 5cm 的点暴露于辐射热的聚焦光束。闪尾的潜伏期定义为热刺激开始与闪尾之间的时间间隔。将在 20 秒内没有反应的动物从闪尾设备中取出, 并赋予 (assigned) 它们 20 秒的缩回潜伏期 (withdrawal latency)。闪尾的潜伏期是在给药哌啶化合物之前 (预处理) 以及给药后 1、3、5 小时立即测量的。数据表示闪尾的潜伏期 (s), 并按下式计算最大可能效果的百分数 (% MPE), 即 20 秒:

[1304]

$$\%MPE = \frac{[(\text{给药后的潜伏期}) - (\text{给药前的潜伏期})]}{(20 \text{ 秒给药前的潜伏期})} \times 100$$

[1305] 大鼠闪尾试验描述在 F. E. D'Amour 等, "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," J. Pharmacol. Exp. Ther. 72:74-79 (1941) 中。

[1306] 急性疼痛还可以通过测量动物对有害机械刺激的反应来评价, 即通过下面所述的测定收爪阈值 ("PWT") 来评价。**炎性疼痛**: 为了评价哌啶化合物治疗或预防炎性疼痛的作用, 采用炎性疼痛的弗氏完全佐剂 ("FCA") 模型。FCA 诱导的大鼠后爪炎症与持续的炎性机械痛觉过敏的发展有关, 并且能够可靠地预测临床上有用的止痛药的抗痛觉过敏作用 (L. Bartho 等, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. 342:666-670 (1990))。经足底 (intraplantar) 对每个动物的左后爪给药 50 μL 的 50% FCA 的注射液。注射 24 小时之后, 按下述那样, 通过测定 PWT, 评价动物对有害机械刺激的反应。然后对大鼠单次注射给药以下物质之一: 1、3、10 或 30mg/Kg 的哌啶化合物; 30mg/Kg 选自西乐葆 (Celebrex)、吲哚美辛或萘普生的对照物; 或者载体。然后在给药后 1、3、5 和 24 小时, 测定对有害机械刺激的反应。每只动物的痛觉过敏逆转百分数定义如下:

[1307]

$$\% \text{ 逆转} = \frac{[(\text{给药后的 PWT}) - (\text{给药前的 PWT})]}{[(\text{基线 PWT}) - (\text{给药前的 PWT})]} \times 100$$

[1308] **神经性疼痛**:为了评价哌啶化合物治疗或预防神经性疼痛的作用,可以使用 Seltzer 模型或者 Chung 模型。

[1309] 在 Seltzer 模型中,利用神经性疼痛的部分坐骨神经结扎模型,在大鼠中产生神经性痛觉过敏 (neuropathic hyperalgesia) (Z.Seltzer 等,“A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury,”*Pain* 43 :205-218(1990))。左坐骨神经的部分结扎是通过异氟烷 /O<sub>2</sub> 吸入剂麻醉法进行的。在诱导麻醉之后,将大鼠的左大腿剃毛,通过小切口在大腿高位暴露坐骨神经,并小心清理转子 (trochanter) 附近恰好位于后二头肌半腱神经自总坐骨神经分叉的点远端的周围连接组织。采用 3/8 弯曲的逆切迷你针 (3/8 curved, reversed-cutting mini-needle),将 7-0 缝合丝线嵌入该神经中并扎紧,以便使该神经厚度的背侧 1/3 至 1/2 固定在结扎线内 (ligature)。伤口用单个肌肉缝合线 (4-0 尼龙线 (Vicryl)) 和 vetbond 组织胶闭合。外科手术之后,在创面撒上抗生素粉末。伪治疗的 (Sham-treated) 大鼠经受相同的手术操作,只是坐骨神经未经处置。手术之后,将动物称重并放置在热垫上,直至它们从麻醉中恢复过来。然后将动物送回它们的圈养笼 (home cages) 中,直至行为试验开始。按下述那样,通过在手术之前 (基线),经动物后爪给药之前即刻,及给药之后 1、3 和 5 小时测定 PWT,评价动物对有害机械刺激的反应。神经性的痛觉过敏的逆转百分数定义如下:

[1310]

$$\% \text{逆转} = \frac{[(\text{给药后的 PWT}) - (\text{给药前的 PWT})]}{[(\text{基线 PWT}) - (\text{给药前的 PWT})]} \times 100$$

[1311] 在 Chung 模型中,利用神经性疼痛的脊神经结扎模型,在大鼠中产生机械性痛觉过敏、热痛觉过敏及触觉性异常疼痛 (tactile allodynia)。手术是通过异氟烷 /O<sub>2</sub> 吸入剂麻醉法进行的。在诱导麻醉之后,作 3cm 的切口,并将左侧、L<sub>4</sub>-S<sub>2</sub> 水平的脊柱旁肌肉从棘突分离出来。用小的咬骨钳小心地除去 L<sub>6</sub> 横突,以通过视觉确定 L<sub>4</sub>-L<sub>6</sub> 脊神经。隔离左侧 L<sub>5</sub> (或者 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub>) 脊神经,并用丝线扎紧。确认完全止血,并用不可吸收性缝线如尼龙缝线或不锈钢 U 型钉缝合伤口。伪治疗的大鼠经受相同的手术操作,只是脊神经未经处置。手术之后,将动物称重,经皮下注射 (s. c.) 给予盐水或林格氏乳酸盐溶液 (ringers lactate),创面撒上抗生素粉末,并将它们放置在热垫上直至它们从麻醉中恢复过来。然后将动物送回它们的圈养笼中,直至行为试验开始。按下述那样,通过在手术之前 (基线),经动物左后爪给药哌啶化合物之前即刻,及给药之后 1、3 和 5 小时测定 PWT,评价动物对有害机械刺激的反应。还可以按下述那样评价动物对有害热刺激或触觉性异常疼痛的反应。关于神经性疼痛的 Chung 模型描述在 S. H. Kim, “An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat”, *Pain* 50 (3) :355-363 (1992) 中。

[1312] **对机械刺激的反应作为机械性痛觉过敏的评价**:可以利用爪压 (paw pressure) 试验评价机械痛觉过敏。对于该试验,对有害机械刺激的后爪收回阈值 (PWT) 是利用疼痛仪 (analgesymeter) (Model 7200, 可商购于意大利的 Ugo Basile) 测定的,有关疼痛仪的说明见 C. Stein, “Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds”, *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31 :451-455 (1988)。将可以施加到后爪的

最大重量设定为 250g, 并取终点作为爪的完全缩回。对于每只大鼠在每个时间点测量 PWT 一次, 并且仅检测受影响的 (同侧的) 爪。

[1313] 对热刺激的反应作为热痛觉过敏的评价: 可利用足底试验 (plantar test) 评价热痛觉过敏。对于该试验, 对有害热刺激的后爪缩回潜伏期是利用足底试验设备 (可商购于意大利的 Ugo Basile), 按照 K. Hargreaves 等, “A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia”, *Pain* 32(1):77-88(1988) 中所述的技术测定的。将最大的暴露时间设定为 32 秒, 以避免组织损伤, 并将由于热原的定向的 (directed) 爪缩回作为终点。在每个时间点测定三个潜伏期并取平均值。仅检测受影响的 (同侧的) 爪。

[1314] 触觉性异常疼痛的评价: 为了评价触觉性异常疼痛, 将大鼠放在清洁的底部具有金属丝网的有机玻璃隔室中, 并使之适应环境至少 15 分钟。适应之后, 在每只大鼠左 (经手术的) 足的跖面 (plantar surface) 放置一系列 von Frey 单丝。该一系列 von Frey 单丝由六根直径渐粗的单丝组成, 直径最小的纤维最先出现。对每根细丝进行五次试验, 每个试验间隔大约 2 分钟。每次放置 (presentation) 持续 4~8 秒或者直至观察到痛性缩回行为为止。将爪的退缩、爪缩回或舔爪视为痛性伤害的行为反应。

[1315] 5.6 实施例 6: 预防或治疗焦虑的体内试验

[1316] 利用高架十字型迷宫试验 (elevated plus maze test) 或者电击探针埋藏试验 (shock-probe burying test), 评价哌啶化合物在大鼠或小鼠中的抗焦虑活性。

[1317] 高架十字型迷宫试验: 高架十字型迷宫由四个臂的平台构成, 其中两个臂是开放的, 两个臂是闭合的 (50x 10x 50cm 且顶部是敞开的)。将大鼠 (或小鼠) 放置在平台中央, 四个臂的交叉处, 面向闭合臂之一。记录试验期间花费在开放臂相对于闭合臂的时间以及进入开放臂的次数。该试验在给药之前进行并在给药之后再次进行。试验结果表示为花费于开放臂中的平均时间和进入开放臂的平均次数。已知的抗焦虑药既增加花费于开放臂中的时间又增加进入开放臂的次数。高架十字型迷宫试验描述在 D. Treit, “Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review”, *Neurosci. & Biobehavioral Reviews* 9(2):203-222(1985) 中。

[1318] 电击-探针埋藏试验: 对于电击探针埋藏试验, 试验装置由尺寸为 40x30x40cm 的有机玻璃箱构成, 均匀地铺盖约 5cm 的底层材料 (bedding material) (猫垃圾气味吸收剂 (odor absorbent kitty litter)), 其一端具有小孔, 并通过该小孔嵌入电击探针 (长 6.5cm, 直径 0.5cm)。有机玻璃探针螺旋地缠绕有两根藉以施加电流的铜线。该电流设置为 2mA。在连续 4 天内, 使大鼠在没有电击探针的情况下于箱中适应试验装置 30 分钟。在试验日, 将大鼠在给药后置于试验小室的一角。直至大鼠的口鼻部 (snout) 或前爪接触探针时才给探针加电, 此时大鼠受到短暂的 2mA 的电击。一旦大鼠受到第一次电击, 即开始为期 15 分钟的试验, 且使探针在余下的试验期内保持带电。电击使大鼠产生埋藏行为 (burying behavior)。在第一次电击之后, 测量大鼠以其口鼻部或前爪向探针或在探针表面 (over) 喷涂 (spraying) 底层材料 (埋藏行为) 的持续时间, 以及大鼠自探针收到的接触诱导的电击的次数。已知的抗焦虑药降低埋藏行为的数量。另外, 将大鼠对每次电击的反应指数在 4 点量表 (point scale) 上记分。利用在为期 15 分钟的试验中一动不动的总时间作为总活动指数 (index of general activity)。电击-探针埋藏试验描述在 D. Treit, 1985, supra

中。

#### [1319] 5.7 实施例 7:预防或治疗成瘾性病症的体内试验

[1320] 可以使用调节的位置偏爱试验 (conditioned place preference test) 或自我给药试验 (drug self-administration) 评价哌啶化合物削弱已知被滥用的药物的奖励 (rewarding) 特性的能力。

[1321] 调节的位置偏爱试验:调节的位置偏爱试验的装置由两个木制的大室 (45x45x30cm) 构成,其前壁为有机玻璃。这两个大室具有明显的区别。每个大室后边的门都通向漆成灰色并具有金属网平顶的木制小箱 (36x 18x 20cm)。两个大室的区别在于以下几个方面:遮光物 (shading) (白色对黑色),照明水平 (白色室的有机玻璃门覆有铝箔,仅留 7x7cm 的窗口),质地 (白色室具有 3cm 厚的底板 (40x40cm),该底板具有 9 个等间距的直径为 5cm 的孔;黑色室具有金属网底部),及嗅觉信号 (cues) (白色室中为盐水,黑色室中为 1mL 10% 的乙酸)。在适应日和试验日,通向小箱的门保持敞开,使大鼠可以自由地出入两个大室。

[1322] 将大鼠置于设备中的第一期是环境适应期,使大鼠进入较小的灰色室,该灰色室保持敞开,以使大鼠自由地进出两个大室。在环境适应期间,大鼠一般不对任何一个室表现出偏爱。适应之后,使大鼠经历 6 个条件作用期。将大鼠分为 4 组:载体预处理+载体 (对照组),哌啶化合物预处理+加载体,载体预处理+吗啡,哌啶化合物预处理+吗啡。在每个调节期 (conditioning session) 中,向大鼠注射所述药物组合之一并限制在所述大室之一中 30 分钟。次日,使大鼠接受载体+载体治疗并将其限制在另一个大室中。每只大鼠接受由成对的 3 个药物组合室和 3 个载体室构成的三个条件作用期。平衡组内的注射顺序以及药物/室配对。在试验日,在试验前 (30 分钟至 1 小时) 对大鼠注射吗啡或载体,并将大鼠置于装置中,通向灰色室的门保持敞开,并使大鼠探索整个装置 20 分钟。记录花费于每个室的时间。在试验期间,已知被滥用的药物增加了花费在药物配对的室中的时间。如果哌啶化合物阻断吗啡的调节的位置偏爱 (奖励) 性获得,则在哌啶化合物预处理的大鼠中,将不存在花费于两个大室每一侧的时间差异,而且在两个大室中该组大鼠也不会不同于给予载体+载体组的大鼠。数据将作为花费于各室的时间 (药物组合对-载体对) 进行分析。一般地,实验至少重复 3 个剂量的哌啶化合物。

[1323] 自我给药试验:自我给药试验的装置是标准的商业上可得到的自发反应调节型室 (operant conditioning chamber)。在药物试验开始之前,训练大鼠通过按压杠杆获得食物奖励。在获得稳定的杠杆按压行为之后,对大鼠进行按压杠杆以获取药物奖励的试验。使大鼠植入长期置留的 (indwelling) 颈静脉导管,以使化合物通过静脉给药,并使其在训练开始之前恢复 7 天。进行为期 5 天每天 3 小时的实验期。训练大鼠以使其自我给予已知被滥用的药物如吗啡。然后为大鼠提供两个杠杆,一个是“活性”杠杆,一个是“非活性”杠杆。按压活性杠杆导致药物以固定的比例 1 (FR1) 方案进行输注 (即一次杠杆按压注一次),接着是 20 秒时间的暂停期 (以杠杆上面的灯亮为信号)。按压非活性杠杆导致赋形剂输注。持续进行训练,直至每个试验期中吗啡输注的总数稳定在  $\pm 10\%$  以内。然后,利用训练过的大鼠评价哌啶化合物预处理对自我给药的作用。在试验日,将大鼠用哌啶化合物或赋形剂进行预处理,然后使之如通常那样自我给药。如果哌啶化合物阻断吗啡的奖励作用,则与其先前的反应速度相比,及与赋形剂预处理过的大鼠相比,用哌啶化合物预处理过的大鼠将

会表现出较低的反应速度。数据将按每个试验期的药物输注次数的变化（试验期的输注次数 - 训练期的输注次数）进行分析。

[1324] 5.8 实施例 8: 表征 mGluR1 拮抗性能的功能试验

[1325] 在本领域中, 表征 mGluR1 拮抗性能的功能试验是众所周知的。例如, 可以使用下列方法。

[1326] 利用编码大鼠 mGluR1 受体的 cDNA 产生 CHO- 大鼠 mGluR1 细胞系 (M. Masu and S. Nakanishi, Nature 349:760-765(1991))。编码大鼠 mGluR1 受体的 cDNA 可以得自例如 Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japan)。

[1327] 将 40000 CHO- 大鼠 mGluR1 细胞 / 孔铺板于 COSTAR 3409, 黑色, 底部透明, 96 孔, 组织培养物处理过的板 (可商购于 Fisher Scientific of Chicago, IL) 中, 并在补充有谷氨酰胺、10% FBS、1% Pen/Strep、及 500  $\mu$ g/mL Geneticin 的 Dulbecco 氏改进的伊格尔培养基 (DMEM, pH 7.4) 中孵育约 12 小时。然后将 CHO- 大鼠 mGluR1 细胞用 Optimem 培养基 (可商购于 Invitrogen, Carlsbad, CA) 洗涤和处理, 孵育 1 ~ 4 小时, 然后加载染料 FLUO-4 (可商购于 Molecular Probes Inc., Eugene, OR)。孵育之后, 将细胞板用加样缓冲液 (127mM NaCl, 5mM KCl, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 700  $\mu$ M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2mM CaCl<sub>2</sub>, 5mM NaHCO<sub>3</sub>, 8mM HEPES, 及 10mM 葡萄糖, pH 7.4) 洗涤, 并用 3  $\mu$ M FLUO-4 的 0.1mL 加样缓冲液孵育 90 分钟。然后将细胞用 0.2mL 的加样缓冲液洗涤两次, 重新悬浮于 0.1mL 的加样缓冲液中, 并转移至 FLIPR, 以测量存在谷氨酸盐以及存在或不存在哌啶化合物的情况下的钙动员通量 (calcium mobilization flux)。

[1328] 为了测量钙动员通量, 监测荧光约 15 秒以建立基线, 并将 DMSO 溶液加到细胞板中, 所述溶液包含稀释于加样缓冲液 (0.05mL 的 4X 稀释液) 中的不同浓度的哌啶化合物, 其浓度范围为约 50  $\mu$ M 至约 0.8nM, 监测荧光约 2 分钟。然后向每个孔中加入 0.05mL 的 4X 谷氨酸盐溶液 (激动剂), 使得每孔中最终的谷氨酸盐浓度为 10  $\mu$ M, 并另外监测荧光约 1 分钟。试验中, 最终的 DMSO 浓度为 1%。在每个实验中, 监测荧光作为时间的函数, 并利用非线性回归法分析数据, 以测定 IC<sub>50</sub> 值。在各实验中, 每个数据点测定两次。

[1329] 5.9 实施例 9: 哌啶化合物与 VR1 的结合

[1330] 测定化合物抑制 VR1 的能力的方法是本领域的技术人员熟知的, 例如在 Duckworth 等人的美国专利号 6, 239, 267; McIntyre 等人的美国专利号 6, 406, 908; 或者 Julius 等人的美国专利号 6, 335, 180 中所公开的那些方法。这些试验的结果将证明哌啶化合物与 VR1 结合并调节 VR1 的活性。

[1331] 人 VR1 克隆: 使用人脊髓 RNA (可商购于 Clontech, Palo Alto, CA)。利用 Thermoscript 逆转录酶 (可商购于 Invitrogen, Carlsbad, CA) 及低聚 dT 引物, 根据其产品说明书所详述的, 对 1.0  $\mu$ g 的总 RNA 进行逆转录。逆转录反应在 55°C 孵育 1 小时, 在 85°C 热灭活 5 分钟, 并在 37°C 用 RNA 酶 H 处理 20 分钟。

[1332] 在注解之前, 通过对比人基因组序列与公开的大鼠序列, 得到人 VR1cDNA 序列。除去内含子序列, 连接侧翼旁侧外显子序列 (flanking exonic sequence), 得到假定的人 cDNA。设计与人 VR1 编码区侧接的引物如下: 正向引物, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCC ACA; 和反向引物, GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT。

[1333] 根据制造商的说明书 (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN), 利用 Expand

Long Template Polymerase 和 Expand Buffer 2, 于 50  $\mu$ L 的最终体积中, 对十分之一的逆转录反应混合物进行 VR1 的 PCR。在 94 $^{\circ}$ C 变性 2 分钟之后, 循环进行 25 个 94 $^{\circ}$ C /15 秒, 58 $^{\circ}$ C /30 秒, 及 68 $^{\circ}$ C /3 分钟的 PCR 扩增, 随后最终在 72 $^{\circ}$ C 孵育 7 分钟, 以完成扩增。将约 2.8kb 的 PCR 产物利用 1.0% 琼脂糖和含有 1.6  $\mu$ g/mL 结晶紫的 Tris- 乙酸酯凝胶 (Tris-Acetate gel) 进行凝胶 - 分离, 并用 S. N. A. P 无 UV 的凝胶纯化试剂盒 (可商购于 Invitrogen) 进行纯化。根据制造商的说明书, 将 VR1PCR 产物克隆到 pIND/V5-His-TOPO 载体 (可商购于 Invitrogen) 中。根据标准方案, 实施 DNA 制备, 限制性内切酶消化, 及初步 DNA 测序。全长测序确认人 VR1 的同源性。

[1334] 可诱导的细胞系的产生: 除非另外说明, 否则细胞培养物试剂均购自 Life Technologies of Rockville, MD。将表达蜕皮激素 (ecdysone) 受体的 HEK293-EcR 细胞 (可商购于 Invitrogen) 孵育于生长培养基 (Dulbecco 氏改进的伊格尔培养基, 其包含 10% 胎牛血清 (可商购于 HYCLONE, Logan, UT), 1x 青霉素 / 链霉素, 1x 谷氨酰胺, 1mM 丙酮酸钠及 400  $\mu$ g/mL 的 Zeocin (可商购于 Invitrogen))。采用 Fugene 转染试剂 (可商购于 Roche Applied Sciences, Basel, Switzerland), 将 VR1-pIND 构建体 (constructs) 转染至 HEK293-EcR 细胞系中。48 小时之后, 将细胞转移至选择培养基 (Selection Medium) (生长培养基, 其包含 300  $\mu$ g/mL 的 G418 (可商购于 Invitrogen))。大约 3 个星期后, 将单个的抗 Zeocin/G418 菌落分离并扩增。为了鉴别功能性克隆, 将多个菌落铺板于 96- 孔板中, 并使用补充有 5  $\mu$ M 松甾酮 A (“PonA”) (可商购于 Invitrogen) 的选择培养基诱导表达 48 小时。在试验日, 使细胞加载 Fluo-4 (钙敏感性染料, 可商购于 Molecular Probes, Eugene, OR), 并利用下述的 FLIPR 测量 CAP- 介导的钙通量。对功能性克隆进行再试验、扩增和冷藏保存。

[1335] 基于 pH 的试验: 在进行该试验之前的两天, 以 75,000 细胞 / 孔, 在含有 5  $\mu$ M PonA (可商购于 Invitrogen) 的生长培养基中, 将细胞接种在涂有聚 -D- 赖氨酸的 96- 孔透明底的黑色板 (可商购于 Becton-Dickinson) 上, 以诱导表达。在试验日, 将板用 0.2mL 的 1x 的 Hank' s 平衡盐溶液 (可商购于 LifeTechnologies) 洗涤, 该 Hank' s 平衡盐溶液包含 1.6mM  $\text{CaCl}_2$  和 20mM HEPES, pH 为 7.4 (“洗涤缓冲液”), 并利用 0.1mL 含 Fluo-4 (最终浓度 3  $\mu$ M, 可商购于 Molecular Probes) 的洗涤缓冲液进行加载。1 小时之后, 将细胞用洗涤缓冲液洗涤两次, 并再悬浮于 0.05mL 1x 的 Hank' s 平衡盐溶液 (可商购于 Life Technologies) 中, 该 Hank' s 平衡盐溶液包含 3.5mM  $\text{CaCl}_2$  和 10mM 的柠檬酸盐, pH 为 7.4 (“试验缓冲液”)。接着将板转移至 FLIPR 进行试验。将哌啶化合物稀释于试验缓冲液中, 并将 50mL 所得溶液加到细胞板中, 并监测该溶液 2 分钟。哌啶化合物的最终浓度为约 50pM 至约 3  $\mu$ M。然后将激动剂缓冲液 (用 1N HCl 滴定的洗涤缓冲液与试验缓冲液按 1 : 1 混合时得到 pH 为 5.5 的溶液) (0.1mL) 加入到每个孔中, 并将该板另外孵育 1 分钟。收集整个时间过程的数据, 并利用 Excel 和 Graph Pad Prism 进行分析。

[1336] 基于辣椒碱 (capsaicin) 的试验: 在进行该试验之前的 2 天, 在含 5  $\mu$ M PonA (可商购于 Invitrogen) 的生长培养基中, 将细胞接种在涂有聚 -D- 赖氨酸的 96- 孔透明底的黑色板 (50,000 细胞 / 孔) 上, 以诱导表达。在试验日, 将板用 0.2mL 的 1x 的 Hank' s 平衡盐溶液 (可商购于 Life Technologies) 洗涤, 该 Hank' s 平衡盐溶液包含 1mM  $\text{CaCl}_2$  和 20mM HEPES, pH 为 7.4, 并利用 0.1mL 的含 Fluo-4 (最终浓度 3  $\mu$ M) 的洗涤缓冲液加载细

胞。1 小时之后,将细胞用 0.2mL 的洗涤缓冲液洗涤两次,并再悬浮于 0.1mL 的洗涤缓冲液中。将板转移至 FLIPR 中进行试验。将 50  $\mu$  L 用试验缓冲液稀释的哌啶化合物加入到细胞板中并孵育 2 分钟。哌啶化合物的最终浓度为约 50pM 至约 3  $\mu$  M。通过加入 50  $\mu$  L 的辣椒碱 (400nM) 来活化人 VR1,并将该板另外孵育 3 分钟。收集整个时间过程的数据,并利用 Excel 和 GraphPad Prism 进行分析。

[1337] 本发明并不限于实施例中所公开的具体实施方案所界定的范围,给出这些实施例的目的是为了说明本发明的一些方面,而且任何在功能上等价的实施方案均包括在本发明的范围内。实际上,除了本文中给出和说明的之外,本领域的技术人员还可以对本发明作出各种修改,这些修改同样落入所附权利要求书的范围内。

[1338] 本文中引用的大量参考文献,其全部公开内容引入本文作为参考。