(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1874777 B
(45)授权公告日 2012.07.04

(21)申请号 200480032163.2

(22)申请日 2004.08.30

(30)优先权数据
03019686.9 2003.09.09 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.04.29

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2004/009665 2004.08.30

(87)PCT申请的公布数据
WO2005/023260 EN 2005.03.17

(73)专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 D·阿尔贝拉蒂-贾尼 S·乔里顿
R·纳尔基齐昂 M·H·内蒂克温
R·D·诺可罗司 E·皮那德
H·思塔德尔

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 安佩东

(51)Int.Cl.
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/495(2006.01)
C07D 295/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件
US 3933802 ,1976.01.20, 全文.
WO 9944596 A2,1999.09.10, 全文.
US 4244871 A,1981.01.13, 说明书第1页第1栏第2-6段、实施例6.
EP 0171636 A1,1986.02.19, 全文.

审查员 楼杜鹃

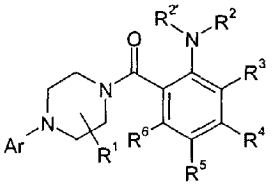
权利要求书 11 页 说明书 132 页

(54)发明名称

作为甘氨酸摄取抑制剂用于治疗精神病的1-(2-氨基-苯甲酰基)-哌嗪衍生物

(57)摘要

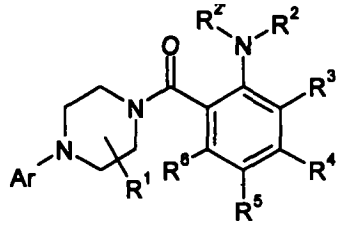
本发明涉及通式(I)的化合物,其中的取代基如权利要求1所定义。该化合物可用于治疗精神病、疼痛、神经变性性记忆和学习功能障碍、精神分裂症、痴呆和其它认知过程受损的疾病,如注意力缺陷障碍或早老性痴呆。



(I)

CN 1874777 B

1. 通式 I 的化合物或其可药用酸加成盐



I

其中

Ar 为被一个或多个取代基取代的苯基，所述取代基选自羟基、卤素、NO_2、CN、C_{1-6}- 烷基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷基、C_{1-6}- 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

R^1 为氢或 C_{1-6}- 烷基；

R^2 和 R^2' 彼此独立地为氢、其中 R 为氢或 C_{1-6}- 烷基的 $(CR_2)_n$- 羟基、或者为 C_{1-6}- 烷基、C_{2-6}- 链烯基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷基、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基、$(CH_2)_n$- 四氢吡喃基或 $(CH_2)_n$- 四氢呋喃基、$(CH_2)_n$-O-C_{1-6}- 烷基或苄基，

或者

R^2 和 R^2' 与它们所连接的 N 原子一起形成选自吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基或硫代吗啉基的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被 $(CH_2)_n$- 羟基、C_{1-6}- 烷基、C_{1-6}- 烷氧基、$(CH_2)_n$-O-C_{1-6}- 烷基取代的，或者与 N 原子一起形成选自咪唑基、三唑基、二氢吡咯基或吡唑基的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被 C_{1-6}- 烷基取代的；

R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、C_{1-6}- 烷基或 C_{1-6}- 烷氧基；

R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-C_{1-6}- 烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基或 C_{1-6}- 烷基，或者与它们所连接的 N 原子一起形成选自吡咯烷基或吗啉基的杂环烷基环；

R^9 为羟基、C_{1-6}- 烷基、C_{3-6}- 环烷基、C_{1-6}- 烷氧基或 NR^7R^8；

R^{10} 为 C_{1-6}- 烷基、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基或 NR^7R^8；

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)$-C_{1-6}- 烷基、SO_2-C_{1-6}- 烷基，或与 N- 原子 一起形成选自四唑基或咪唑基的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、C_{1-6}- 烷基或 $(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基取代的；

n 为 0、1 或 2；

其条件是不包括

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

1-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]-4-[2- 硝基 -4-(三氟甲基) 苯基]- 哌嗪，

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

1-[2-[4-(- 羟基乙基)-1- 哌嗪基]-5- 硝基苯甲酰基]-4-(4- 甲氧基苯基)- 哌嗪，

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 哌啶基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌啶基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

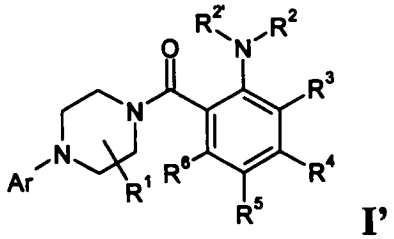
1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-[5-[[甲基(苯基甲基)氨基]磺酰基]-2-(4-吗啉基)苯甲酰基]-4-(4-硝基苯基)-哌嗪和

1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪.

2. 通式 I' 化合物或其可药用酸加成盐



I'

其中

Ar 为被一个或多个取代基取代的苯基，所述取代基选自羟基、卤素、NO_2、CN、C_{1-6}-烷基、卤素取代的 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、卤素取代的 C_{1-6}-烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

R^1 为氢或 C_{1-6}-烷基；

R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、羟基、C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-链烯基、卤素取代的 C_{2-6}-烷基、C_{3-6}-环烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基-四氢吡喃基、C_{1-6}-烷基-四氢呋喃基、C_{2-6}-烷基-O-R^{13} 或苄基；或者

R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成选自吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基或硫代吗啉基的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被羟基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷基-O-R^{13} 取代的，或者与 N 原子一起形成选自咪唑基、三唑基、二氢吡咯基或吡唑基的 5-元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被 C_{1-6}-烷基取代的；

R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、C_{1-6}-烷基或 C_{1-6}-烷氧基；

R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-C_{1-6}-烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基或 C_{3-6}-环烷基，或者与它们所连接的 N 原子一起形成选自吡咯烷基或吗啉基的杂环烷基环；

R^9 为羟基、C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷氧基或 NR^7R^8；

R^{10} 为 C_{1-6}-烷基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基或 NR^7R^8；

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)$-C_{1-6}-烷基、SO_2-C_{1-6}-烷基，或与 N-原子一起形成选自四唑基或咪唑基的 5-元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、C_{1-6}-烷基或 C_{3-6}-环烷基取代的；

R^{13} 为 C_{1-6}-烷基；

其条件是不包括

1-[2-[[2-(二乙基氨基)乙基]氨基]-5-硝基苯甲酰基]-4-(甲氧基苯基基)-哌嗪，

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-4-[2-硝基-4-(三氟甲基)苯基]-哌嗪，

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪,

1-[2-[4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪基]-5- 硝基苯甲酰基]-4-(4- 甲氧基苯基)- 哌嗪,

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 哌啶基) 苯甲酰基]- 哌嗪,

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪,

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌啶基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪,

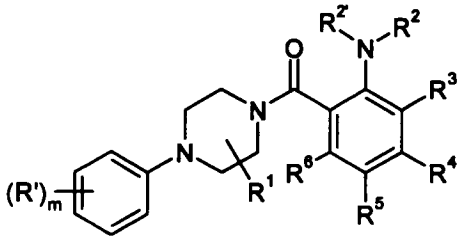
1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪,

1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪,

1-[5-[[甲基 (苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4-(4- 硝基苯基)- 哌嗪和

1-(4- 乙酰基 -2- 氟苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪 .

3. 权利要求 1 的式 I-1 化合物或其可药用酸加成盐



I-1

其中

R' 为羟基、卤素、NO_2、CN、C_{1-6}- 烷基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷基、C_{1-6}- 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10} ;

m 为 1、2 或 3 ;

R^1 为氢或 C_{1-6}- 烷基 ;

R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、其中 R 为氢或 C_{1-6}- 烷基的 $(CR_2)_n$- 羟基,或者为 C_{1-6}- 烷基、C_{2-6}- 链烯基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷基、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基、$(CH_2)_n$- 四氢吡喃基或 $(CH_2)_n$- 四氢呋喃基、$(CH_2)_n$-O-C_{1-6}- 烷基或苄基 ;

R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、C_{1-6}- 烷基或 C_{1-6}- 烷氧基 ;

R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-C_{1-6}- 烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$;

R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基或 C_{1-6}- 烷基,或者与它们所连接的 N 原子一起形成选自吡咯烷基或吗啉基的杂环烷基环 ;

R^9 为羟基、C_{1-6}- 烷基、C_{3-6}- 环烷基、C_{1-6}- 烷氧基或 NR^7R^8 ;

R^{10} 为 C_{1-6}- 烷基、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基或 NR^7R^8 ;

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)$-C_{1-6}- 烷基、SO_2-C_{1-6}- 烷基,或与 N- 原子一起形成选自四唑基或咪唑基的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、C_{1-6}- 烷基或 $(CH_2)_nC_{3-6}$- 环烷基取代的 ;

n 为 0、1 或 2.

4. 权利要求 3 的式 I-1 化合物,该化合物为 :

1-(4-{4-[2-(环丙基甲基 - 氨基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基}-3- 氟 - 苯基)- 乙酮,

1-{4-[4-(2- 环己基氨基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮，

1-{4-[4-(2- 二乙基氨基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮，

1-{3- 氟 -4-[4-(2- 异丁基氨基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮，

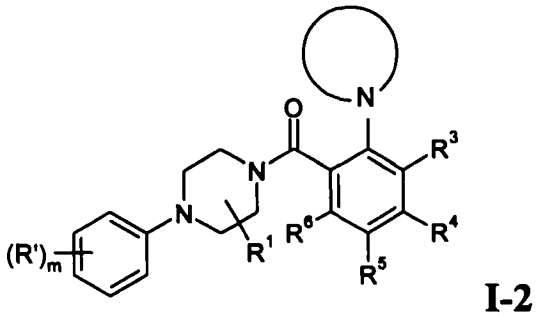
1-{4-[4-(2- 环丁基氨基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮，

1-{4-[4-(2- 环丁基氨基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮，

1-{4-[4-(2- 环戊基氨基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮或

1-(4-{4-[2-(烯丙基 - 甲基 - 氨基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基 }-3- 氟 - 苯基)- 乙酮。

5. 权利要求 1 的式 I-2 化合物或其可药用酸加成盐



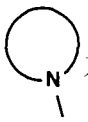
I-2

其中

R，为羟基、卤素、NO_2、CN、C_{1-6}- 烷基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷基、C_{1-6}- 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6}- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

m 为 1、2 或 3；

R^1 为氢或 C_{1-6}- 烷基；



为选自吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基或硫代吗啉基的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被 $(CH_2)_n$- 羟基、C_{1-6}- 烷基、C_{1-6}- 烷氧基、$(CH_2)_n$-O-C_{1-6}- 烷基取代的，或者为选自咪唑基、三唑基、二氢吡咯基或吡唑基的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被 C_{1-6}- 烷基取代的；

R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、C_{1-6}- 烷基或 C_{1-6}- 烷氧基；

R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-C_{1-6}- 烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基或 C_{1-6}- 烷基，或者与它们所连接的 N 原子一起形成选自吡咯烷基或吗啉基的杂环烷基环；

R^9 为羟基、C_{1-6}- 烷基、C_{3-6}- 环烷基、C_{1-6}- 烷氧基或 NR^7R^8；

R^{10} 为 C_{1-6}- 烷基、$(CH_2)_n$-C_{3-6}- 环烷基或 NR^7R^8；

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)$-C_{1-6}- 烷基、SO_2-C_{1-6}- 烷基，或与 N- 原子一起形成选自四唑基或咪唑基的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、C_{1-6}- 烷基或 $(CH_2)_nC_{3-6}$- 环烷基取代的；

n 为 0、1 或 2.

6. 权利要求 5 的式 I-2 化合物，该化合物为：

1-{4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮，

1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

1-(3-氟-4-{4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

1-(3-氟-4-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

1-(3-氟-4-{4-[2-(3-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

1-(3-氟-4-{4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

1-(4-{4-[2-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮，

1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-硫代吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

1-{3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

N-甲基-4-吡咯烷-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺，

N-甲基-4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺，

3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)乙酮，

2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-5-三氟甲基-苄腈，

3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈，

2-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈，

[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮，

[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮，

3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

3-[4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 吡咯烷 -1- 基 - 苯磺酰胺，

3-[4-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 吡咯烷 -1- 基 - 苯磺酰胺，

3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 - 苯磺酰胺，

3-[4-(4- 氰基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 - 苯磺酰胺，

3-[4-(4- 氰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 - 苯磺酰胺，

3-[4-(4- 氰基 -3- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 - 苯磺酰胺，

N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 -3-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺，

3-[4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1 羰基]-N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 - 苯磺酰胺，

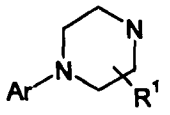
3-[4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 哌啶 -1- 基 - 苯磺酰胺，

3-[4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯磺酰胺或

3-[4-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯磺酰胺 .

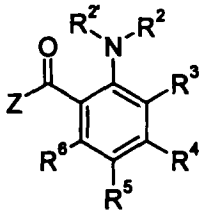
7. 制备权利要求 1 所定义的式 I 化合物或其可药用盐的方法，该方法包括

a) 将式 II 化合物



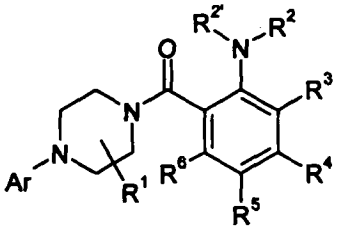
II

与式 III 化合物反应



III

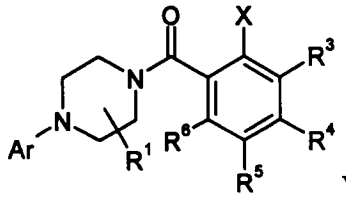
得到式 I 化合物



I

其中 Z 为 OH 或卤素并且其它取代基如权利要求 1 所定义，或者

b) 将式 V 化合物

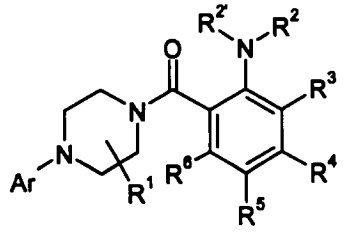


V

与下式化合物反应

$R^2R^{2'}NH$

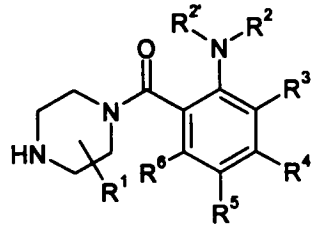
得到式 I 化合物



I

其中 X 为卤素并且其它取代基如权利要求 1 所定义，

c) 将式 VH 化合物

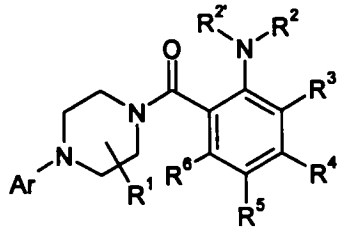


VII

与下式化合物反应

ArX

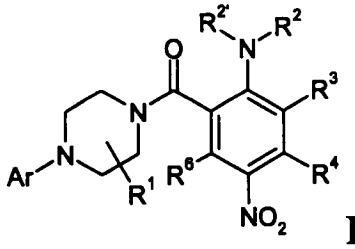
得到式 I 化合物



I

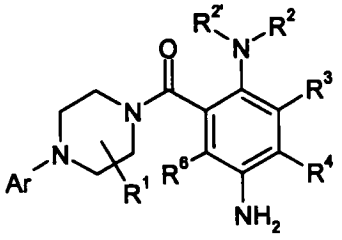
其中 X 为卤素并且其它取代基如权利要求 1 所定义，

d) 将式 IA 化合物



IA

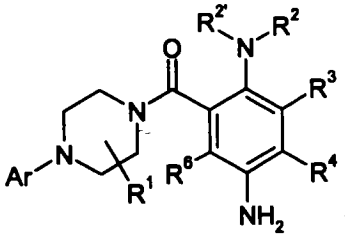
与氢在 Pd/C 存在下反应得到式 IB 化合物



IB

其中的取代基如权利要求 1 所定义，

e) 将式 IB 化合物

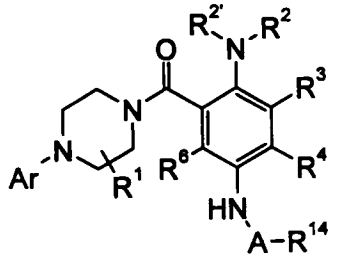


IB

与下式化合物反应

$R^{14}AX$

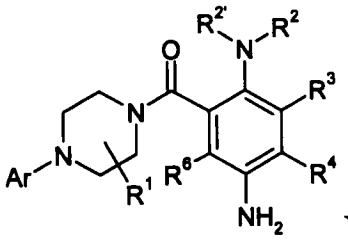
得到式 IC 化合物



IC

其中 X 为卤素，A 为 -C(O)- 或 $-SO_2-$，R^{14} 为 C_{1-6}- 烷基并且其它取代基如权利要求 1 所定义，

f) 将式 IB 化合物

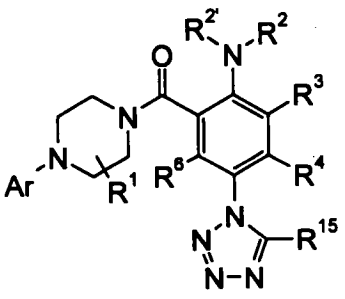


IB

与下式化合物反应

$R^{15}C(OEt)_3$

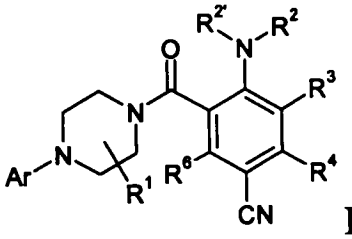
得到式 ID 化合物



ID

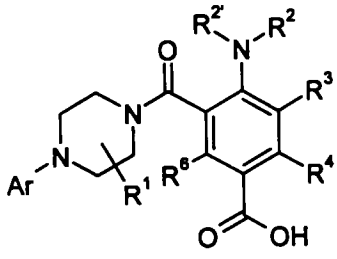
其中 R^{15} 为氢、卤素、C_{1-6}- 烷基或 C_{3-6}- 环烷基并且其它取代基如权利要求 1 所定义，

g) 将式 IE 化合物



IE

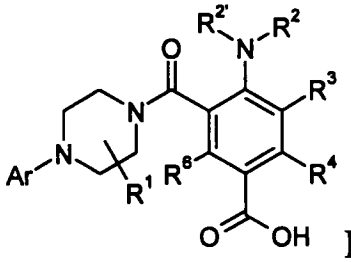
与碱反应得到式 IF 化合物



IF

其中的取代基如权利要求 1 所定义，

h) 将式 IF 化合物

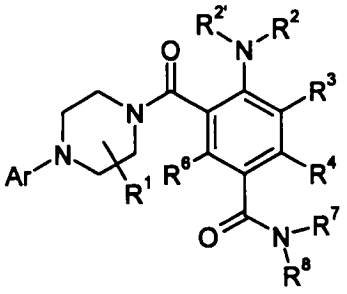


IF

与下式化合物反应

R^7R^8NH

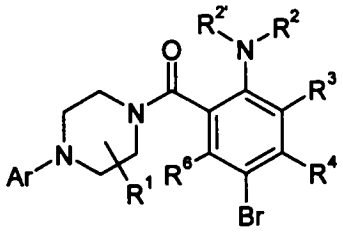
得到式 IG 化合物



IG

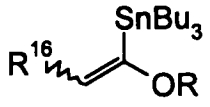
其中的取代基如权利要求 1 所定义，

i) 将式 X 化合物



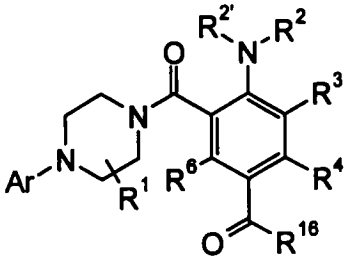
X

与式 XI 化合物反应



XI

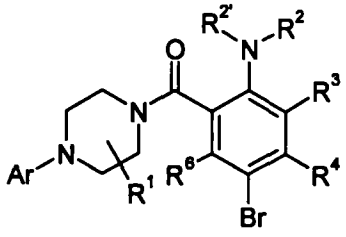
得到式 IH 化合物



IH

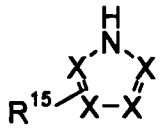
其中 R 为 C_{1-6}- 烷基，R^{16} 为 C_{1-6}- 烷基或 C_{3-6}- 环烷基并且其它取代基如权利要求 1 所定义，

j) 将式 X 化合物



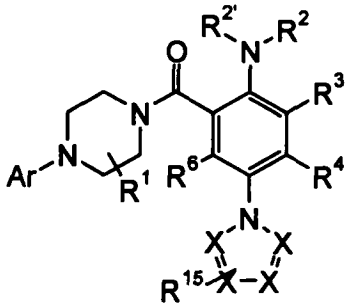
X

与式 XII 化合物反应



XII

得到式 II 化合物



II

其中 X 为 CH 或 N 并且杂芳基环选自咪唑、吡唑或三唑，R^{15} 为氢、卤素、C_{1-6}- 烷基或 C_{3-6}- 环烷基并且其它取代基如权利要求 1 所定义，

并且

需要时，将所得到的化合物转化为可药用酸加成盐 .

8. 一种药物，它含有一种或多种权利要求 1 所要求的化合物或者含有

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

1-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]-4-[2- 硝基 -4-(三氟甲基) 苯基]- 哌嗪，

1-(4- 甲氧基苯基)-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

1-[2-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]-5-硝基苯甲酰基]-4-(4-甲氧基苯基)-哌嗪，

1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[5-硝基-2-(1-哌啶基)苯甲酰基]-哌嗪，

1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[5-硝基-2-(1-吡咯烷基)苯甲酰基]-哌嗪，

1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

1-[5-[[甲基(苯基甲基)氨基]磺酰基-2-(4-吗啉基)苯甲酰基]-4-(4-硝基苯基)-哌嗪，

1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪，

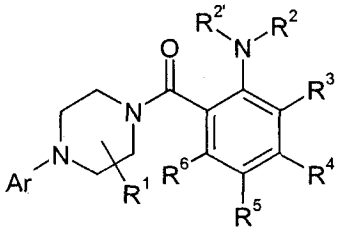
1-{4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和

[4-(4-甲氧基-苯基)哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮和可药用赋形剂。

作为甘氨酸摄取抑制剂用于治疗精神病的 1-(2- 氨基 - 苯甲酰基)- 哌嗪衍生物

[0001] 本发明涉及通式 I 化合物及其可药用酸加成盐

[0002]



I

[0003] 其中

[0004] Ar 为未取代的或取代的芳基或含有一个、两个或三个氮原子的 6- 元杂芳基，并且其中的芳基和杂芳基被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)- 烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

[0005] R^1 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基；

[0006] R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、其中 R 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基的 $(CR_2)_n$- 羟基、或者为 (C_1-C_6)- 烷基、(C_2-C_6)- 链烯基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$- 环烷基、$(CH_2)_n$- 杂环烷基、$(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$- 烷基或 $(CH_2)_n$- 芳基，或者

[0007] R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被 $(CH_2)_n$- 羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基、$(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$- 烷基取代的，或者与 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被 (C_1-C_6)- 烷基取代的；

[0008] R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、(C_1-C_6)- 烷基或 (C_1-C_6)- 烷氧基；

[0009] R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、$S-(C_1-C_6)$- 烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

[0010] R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$- 环烷基或 (C_1-C_6)- 烷基，或者与们所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环；

[0011] R^9 为羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_3-C_6)- 环烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基或 NR^7R^8；

[0012] R^{10} 为 (C_1-C_6)- 烷基、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$- 环烷基或 NR^7R^8；

[0013] R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)-(C_1-C_6)$- 烷基、$SO_2-(C_1-C_6)$- 烷基，或与 N- 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)- 烷基或 $(CH_2)_n(C_3-C_6)$- 环烷基取代的；

[0014] n 为 0、1 或 2；

[0015] 其条件是不包括

[0016] 1-[5-(氨基磺酰基)-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4- 苯基 - 哌嗪，

[0017] 1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

[0018] 1-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]-4-[2- 硝基 -4-(三氟甲基) 苯基]- 哌嗪，

[0019] 1-(4- 甲氧基苯基)-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪,

[0020] 1-[2-[4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪基]-5- 硝基苯甲酰基]-4-(4- 甲氧基苯基)- 哌嗪,

[0021] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 哌啶基) 苯甲酰基]- 哌嗪,

[0022] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪,

[0023] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌啶基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪,

[0024] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪,

[0025] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪,

[0026] 1-[5-[[甲基 (苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4-(4- 硝基苯基)- 哌嗪和

[0027] 1-(4- 乙酰基 -2- 氟苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪。

[0028] 化合物 1-[5-(氨基磺酰基)-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4- 苯基 - 哌嗪具体地描述于 US 4,244,871,它具有酪氨酸阻滞活性,上述其它化合物是可购买到的产品。

[0029] 本发明涉及通式 I 化合物、含有它们的药物组合物及其在治疗神经学和神经精神病学疾病中的应用。现已意外地发现,通式 I 化合物是良好的甘氨酸转运蛋白 1(GlyT-1) 抑制剂,并且它们对甘氨酸转运蛋白 2(GlyT-2) 抑制剂具有良好的选择性。

[0030] 精神分裂症是进行性和破坏性的神经病学疾病,其特征为偶发的阳性症状如妄想、幻觉、思维障碍和精神病以及持久的阴性症状如感情平淡、注意力受损和社交回避,以及认知损伤 (Lewis DA 和 Lieberman JA, Neuron,28 :325-33,2000)。数十年来,研究一直集中在“多巴胺能过度兴奋”假说上,并且出现了涉及阻断多巴胺能系统的治疗干预方法 (Vandenberg RJ 和 Aubrey KR., Exp.Opin.Ther.Targets,5(4) :507-518,2001 ;Nakazato A 和 Okuyama S,等人, Exp.Opin.Ther.Patents,10(1) :75-98,2000)。这种药理学方法对消极症状和认知症状的影响很小,而这些症状是功能性恢复的最佳预测因子 (Sharma T., Br.J.Psychiatry,174(suppl.28) :44-51,1999)。

[0031] 20 世纪 60 年代中期,基于由化合物如非竞争性 NMDA 受体拮抗剂苯环己哌啶 (PCP) 和相关药物 (氯胺酮) 阻断谷氨酸系统引起的拟精神病作用,提出了精神分裂症的辅助模型。有趣的是,在健康志愿者中,PCP- 诱导的拟精神病作用合并了阳性和阴性的症状以及认知功能障碍,因此非常类似于患者的精神分裂症 (Javitt DC 等人, Biol.Psychiatry, 45 :668-679,1999)。此外,表达降低的 NMDAR1 亚单位水平的转基因小鼠显示的行为异常与通过药理学方法诱导的精神分裂症模型中所观察到的类似,该结果支持 NMDA 受体活性降低导致精神分裂症样行为的模型 (Mohn AR 等人, Cell,98 :427-236,1999)。

[0032] 谷氨酸神经传递,特别是 NMDA 受体活性在突触可塑性、学习和记忆方面起关键作用,例如, NMDA 受体似乎可作为控制突触可塑性和记忆形成的阈值的分级开关 (Wiley, NY ;Bliss TV 和 Collingridge GL, Nature,361 :31-39,1993)。过度表达 NMDA NR2B 亚单位的转基因小鼠显示出突触可塑性增强并且学习和记忆能力出众 (Tang JP 等人, Natur,

401-63-69,1999)。

[0033] 因此,如果精神分裂症的病理生理学中涉及谷氨酸的不足,那么增强谷氨酸传递,特别是通过NMDA受体激活来增强谷氨酸传递预计可同时产生抗精神病作用和提高认知能力的作用。

[0034] 已知甘氨酸在CNS中至少具有两个重要功能。它既可以通过与士的宁敏感性甘氨酸受体结合来发挥抑制性氨基酸的作用,又可以作为谷氨酸通过N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体发挥功能的重要的共同激动剂来影响兴奋性。谷氨酸以活动依赖性的方式由突触末端释放,而甘氨酸则似乎以更为恒定的水平存在并且似乎调节/控制着受体对谷氨酸的反应。

[0035] 控制神经递质在突触中的浓度的一个最有效的方法是影响它们在突触中的再摄取。通过消除来自细胞外空间的神经递质,神经递质转运蛋白可以控制神经递质的细胞外寿命并由此来调节突触传递量(Gainetdinov RR等人,Trends in Pharm.Sci.,23(8):367-373,2002)。

[0036] 甘氨酸转运蛋白是神经递质转运蛋白钠和氯化物族的组成部分,它们通过将甘氨酸再摄取到突触前神经末端和周围的细小神经胶质突中而在终止突触后甘氨酸能作用和维持低细胞外甘氨酸浓度中起重要的作用。

[0037] 已经从哺乳动物的脑中克隆了两种不同的甘氨酸转运蛋白基因(GlyT-1和GlyT-2),这两种转运蛋白具有～50%的氨基酸序列同源性。GlyT-1存在有四种同种型,源自不同的拼接和不同的启动子应用(1a、1b、1c和1d)。在啮齿动物的脑中仅发现了其中的两种同种型(GlyT-1a和GlyT-1b)。GlyT-2也存在不同程度的异质性。已经在啮齿动物的脑中鉴定出了两种GlyT-2同种型(2a和2b)。已知GlyT-1位于CNS和外周组织中,而GlyT-2是CNS中特有的。GlyT-1主要分布于神经胶质中,并且发现其不仅存在于与士的宁敏感性甘氨酸受体相对应的区域内而且还存在于这些区域以外,并且有人推测它在这些区域参与NMDA受体功能的调节(Lopez-Corcuera B等人,Mol.Mem.Biol.,18:13-20,2001)。因此,增强NMDA受体活性的一个策略是通过抑制GlyT-1转运蛋白来提高突触NMDA受体局部微环境中甘氨酸的浓度(Bergereon R.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:15730-15734,1998;Chen L.等人,J.Neurophysiol.,89(2):691-703,2003)。

[0038] 甘氨酸转运蛋白抑制剂适用于治疗神经学和神经精神病学疾病。所涉及的大多数疾病状态为精神病、精神分裂症(Armer RE和Miller DJ,Exp.Opin.Ther.Patents,11(4):563-572,2001)、精神病性心境障碍如重症抑郁、与精神病诸如急性躁狂症或抑郁症有关的心境障碍、与双相性精神障碍有关的心境障碍和与精神分裂症有关的心境障碍(Pralong ET等人,Prog.Neurobiol.,67:173-202,2002)、孤独症(Carlsson ML,J.Neural Trans,.105:525-535,1998)、认知障碍如痴呆,包括老年性痴呆和阿尔茨海默型老年性痴呆、哺乳动物、包括人的记忆障碍、注意力缺陷障碍和疼痛(Armer RE和Miller DJ,Exp.Opin.Ther.Patents,11(4):563-5 72, 2001)。

[0039] 因此,通过抑制GlyT-1增强NMDA受体的激活可能会产生可用于治疗精神病、精神分裂症、痴呆和其它认知过程受损的疾病,如注意力缺陷障碍或早老性痴呆的药物。

[0040] 本发明的目的是式I化合物本身、式I化合物及其可药用盐在制备通过抑制Glyt-1来治疗与NMDA受体激活有关的疾病的药物中的应用、其制备方法、基于本发明化合

物的药物及其制备方法，以及式 I 化合物在控制或预防疾病如精神病、记忆和学习功能障碍、精神分裂症、痴呆和其它认知过程受损的疾病，如注意力缺陷障碍或早老性痴呆中的应用。

[0041] 本发明化合物优选的适应症为精神分裂症、认知损伤和早老性痴呆。

[0042] 此外，本发明包括所有外消旋混合物、其所有相应的对映异构体和 / 或光学异构体。

[0043] 本文所使用的术语“烷基”表示含有 1-6 个碳原子的饱和直链或支链基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正 - 丁基、异 - 丁基、2- 丁基、叔 - 丁基等等。优选的烷基为具有 1-4 个碳原子的基团。

[0044] 术语“链烯基”表示含有 2-6 个碳原子的不饱和直链或支链基团。优选的链烯基为烯丙基。

[0045] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0046] 术语“芳基”表示由一个或其中至少一个环为芳香性的多个稠合环组成的单价环状芳香烃基，例如苯基或萘基。

[0047] 术语“含有一个、两个或三个氮原子的 6- 元杂芳基”表示单价芳香杂环基团，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或三嗪基。

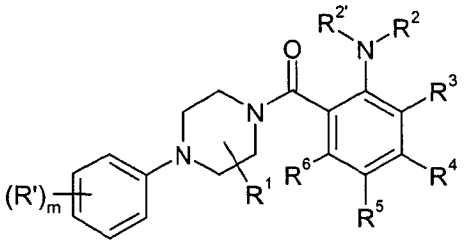
[0048] 术语“除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基”表示单价芳香杂环基团，例如吡咯基、2,5- 二氢 - 吡咯 -1- 基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基。

[0049] 术语“杂环烷基”表示非芳族的烃基，例如氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。

[0050] 术语“可药用酸加成盐”包括与无机酸和有机酸形成的盐，例如与盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对 - 甲苯磺酸等形成的盐。

[0051] 优选的式 I 化合物是式 I-1 的化合物及其可药用酸加成盐

[0052]



I-1

[0053] 其中

[0054] R’ 为羟基、卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)- 烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

[0055] m 为 0、1、2 或 3；

[0056] R^1 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基；

[0057] R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、其中 R 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基的 $(CR_2)_n$- 羟基，或者为 (C_1-C_6)- 烷基、(C_2-C_6)- 链烯基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$- 环烷基、$(CH_2)_n$- 杂环烷基、$(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$- 烷基或 $(CH_2)_n$- 芳基；

[0058] R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、(C_1-C_6)-烷基或 (C_1-C_6)-烷氧基；

[0059] R^5 为 NO_2、CN、C(O)R^9、S-(C_1-C_6)-烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

[0060] R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-环烷基或 (C_1-C_6)-烷基，或者与它们所连接的N原子一起形成除N原子外还任选地含有另一个选自N、S或O的杂原子的杂环烷基环；

[0061] R^9 为羟基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_6)-烷氧基或 NR^7R^8；

[0062] R^{10} 为 (C_1-C_6)-烷基、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-环烷基或 NR^7R^8；

[0063] R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、C(O)-(C_1-C_6)-烷基、$SO_2-(C_1-C_6)$-烷基，或与N-原子一起形成除N原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的5-元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)-烷基或 $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-环烷基取代的；

[0064] n为0、1或2。

[0065] 优选下列式I-1化合物：

[0066] 1-(4-{4-[2-(环丙基甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮，

[0067] 1-{4-[4-(2-环己基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

[0068] 1-{4-[4-(2-二乙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

[0069] 1-{3-氟-4-[4-(2-异丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

[0070] 1-{4-[4-(2-环丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

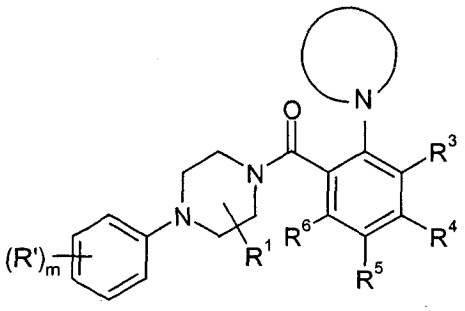
[0071] 1-{4-[4-(2-环丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

[0072] 1-{4-[4-(2-环戊基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮或

[0073] 1-(4-{4-[2-(烯丙基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮。

[0074] 还优选式I-2的化合物及其可药用酸加成盐

[0075]



I-2

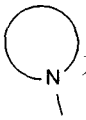
[0076] 其中

[0077] R'为羟基、卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)-烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧

基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

[0078] m 为 0、1、2 或 3；

[0079] R^1 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基；

[0080] 为除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被 $(CH_2)_n$- 羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基、$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)- 烷基取代的，或者与 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被 (C_1-C_6)- 烷基取代的；

[0081] R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、卤素、(C_1-C_6)- 烷基或 (C_1-C_6)- 烷氧基；

[0082] R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-(C_1-C_6)- 烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

[0083] R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、$(CH_2)_n$-(C_3-C_6)- 环烷基或 (C_1-C_6)- 烷基，或者与它们所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环；

[0084] R^9 为羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_3-C_6)- 环烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基或 NR^7R^8；

[0085] R^{10} 为 (C_1-C_6)- 烷基、$(CH_2)_n$-(C_3-C_6)- 环烷基或 NR^7R^8；

[0086] R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)$-(C_1-C_6)- 烷基、SO_2-(C_1-C_6)- 烷基，或与 N- 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)- 烷基或 $(CH_2)_n(C_3-C_6)$- 环烷基取代的；

[0087] n 为 0、1 或 2。

[0088] 优选下列式 I-2 的化合物：

[0089] 1-{4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基}- 乙酮，

[0090] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 硝基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基}- 乙酮，

[0091] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 硝基 -2- 哌啶 -1- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基}- 乙酮，

[0092] 1-{4-[4-(2- 氮杂环庚烷 -1- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基}- 乙酮，

[0093] 1-(3- 氟 -4-{4-[2-(2- 甲基 - 哌啶 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基}- 苯基)- 乙 酮，

[0094] 1-(3- 氟 -4-{4-[2-(4- 甲基 - 哌啶 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基}- 苯基)- 乙酮，

[0095] 1-(3- 氟 -4-{4-[2-(3- 甲基 - 哌啶 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基}- 苯基)- 乙酮，

[0096] 1-(3- 氟 -4-{4-[2-(2- 甲基 - 吡咯烷 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基}- 苯基)- 乙酮，

[0097] 1-(4-{4-[2-(2,5- 二氢 - 吡咯 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基}-3- 氟 - 苯基)- 乙酮，

[0098] 1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-硫代吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

[0099] 1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

[0100] 1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

[0101] 1-{3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

[0102] N-甲基-4-吡咯烷-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺，

[0103] N-甲基-4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺，

[0104] 3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

[0105] 1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

[0106] 2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-5-三氟甲基-苄腈，

[0107] 3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈，

[0108] 2-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈，

[0109] [4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮，

[0110] [4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮，

[0111] 3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

[0112] 3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

[0113] 3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

[0114] 3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺，

[0115] 3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺，

[0116] 3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺，

[0117] 3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺，

[0118] 3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺，N-甲基-4-哌啶-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺，

[0119] 3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺，

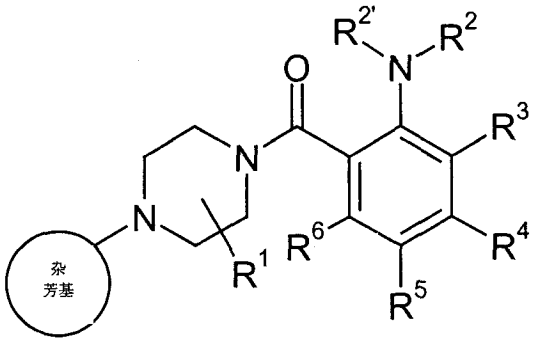
[0120] 3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺，

[0121] 3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺或

[0122] 3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉4-基-苯磺酰胺。

[0123] 还优选式I-3的化合物及其可药用酸加成盐

[0124]



I-3

[0125] 其中

[0126] 杂芳基是未取代的或被一个或多个取代基取代的含有一个、两个或三个氮

[0127] 原子的6-元杂芳基，所述取代基选自羟基、卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)-烷基、卤素取代的(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、卤素取代的(C_1-C_6)-烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$或SO_2R^{10}；

[0128] R^1为氢或(C_1-C_6)-烷基；

[0129] R^2和$R^{2'}$彼此独立地为氢、其中R为氢或(C_1-C_6)-烷基的$(CR_2)_n$-羟基，或者为(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-链烯基、卤素取代的(C_1-C_6)-烷基、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-环烷基、$(CH_2)_n$-杂环烷基、$(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$-烷基或$(CH_2)_n$-芳基；

[0130] R^3、R^4和R^6彼此独立地为氢、卤素、(C_1-C_6)-烷基或(C_1-C_6)-烷氧基；

[0131] R^5为NO_2、CN、$C(O)R^9$、$S-(C_1-C_6)$-烷基、SO_2R^{10}或者为$NR^{11}R^{12}$；

[0132] R^7和R^8彼此独立地为氢、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-环烷基或(C_1-C_6)-烷基，或者与它们所连接的N原子一起形成除N原子外还任选地含有另一个选自N、S或O的杂原子的杂环烷基环；

[0133] R^9为羟基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_6)-烷氧基或NR^7R^8；

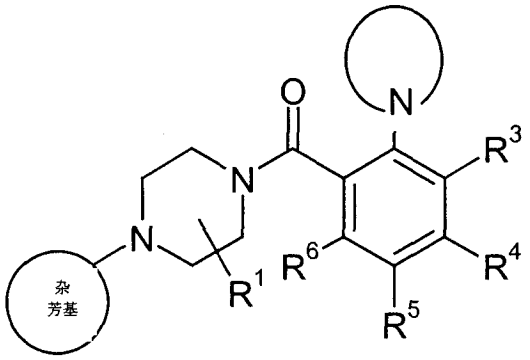
[0134] R^{10}为(C_1-C_6)-烷基、$(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-环烷基或NR^7R^8；

[0135] R^{11}和R^{12}彼此独立地为氢、$C(O)-(C_1-C_6)$-烷基、$SO_2-(C_1-C_6)$-烷基，或与N-原子一起形成除N原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的5-元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)-烷基或$(CH_2)_n(C_3-C_6)$-环烷基取代的；

[0136] n为0、1或2。

[0137] 还优选式I-4的化合物及其可药用酸加成盐

[0138]

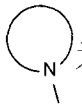


I-4

[0139] 其中

[0140] 杂芳基是未取代的或被一个或多个取代基取代的含有一个、两个或三个氮原子的6-元杂芳基，所述取代基选自羟基、卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)-烷基、卤素取代的(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、卤素取代的(C_1-C_6)-烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$或SO_2R^{10}；

[0141] R^1为氢或(C_1-C_6)-烷基；

[0142] 为除N原子外还任选地含有另一个选自N、S或O的杂原子的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被$(CH_2)_n$-羟基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-烷基取代的，或者与N原子一起形成除N原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的5-元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被(C_1-C_6)-烷基取代的；

[0143] R^3、R^4和R^6彼此独立地为氢、卤素、(C_1-C_6)-烷基或(C_1-C_6)-烷氧基；

[0144] R^5为NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-(C_1-C_6)-烷基、SO_2R^{10}或者为$NR^{11}R^{12}$；

[0145] R^7和R^8彼此独立地为氢、$(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-环烷基或(C_1-C_6)-烷基，或者与它们所连接的N原子一起形成除N原子外还任选地含有另一个选自N、S或O的杂原子的杂环烷基环；

[0146] R^9为羟基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_6)-烷氧基或NR^7R^8；

[0147] R^{10}为(C_1-C_6)-烷基、$(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-环烷基或NR^7R^8；

[0148] R^{11}和R^{12}彼此独立地为氢、C(O)-(C_1-C_6)-烷基、SO_2-(C_1-C_6)-烷基，或与N-原子一起形成除N原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的5-元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)-烷基或$(CH_2)_n(C_3-C_6)$-环烷基取代的；

[0149] n为0、1或2。

[0150] 下列式I-4的化合物是优选的：

[0151] 3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺

[0152] (2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0153] [4-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉4-基-5-硝基-苯基)-甲酮

[0154] 6-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-烟腈

[0155] [4-(3-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮

[0156] (2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌

嗪-1-基]-甲酮

[0157] (2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0158] [4-(5-溴-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮

[0159] [4-(6-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮

[0160] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0161] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0162] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0163] 6-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-烟腈

[0164] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0165] [4-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉4-基-苯基)-甲酮

[0166] [4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮

[0167] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0168] [4-(3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉4-基-苯基)-甲酮

[0169] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0170] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(5-甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0171] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0172] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0173] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

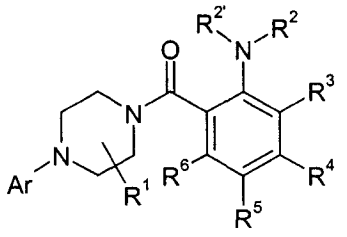
[0174] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0175] [4-(4-二甲基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮或

[0176] (5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-(5′-三氟甲基-2,3,5,6-四氢-[1,2′]联吡嗪-4-基)-甲酮。

[0177] 本发明的一个具体实例为下式化合物及其可药用酸加成盐

[0178]



I'

[0179] 其中

[0180] Ar 为未取代的或取代的芳基或含有一个、两个或三个氮原子的 6- 元杂芳基，并且其中的芳基和杂芳基被一个或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)- 烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10}；

[0181] R^1 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基；

[0182] R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_3-C_6)- 链烯基、卤素取代的 (C_2-C_6)- 烷基、(C_3-C_6)- 环烷基、杂环烷基、(C_1-C_6)- 烷基 -(C_3-C_6)- 环烷基、(C_1-C_6)- 烷基 - 杂环烷基、(C_1-C_6)- 烷基 -C(O)-R^9、(C_1-C_6)- 烷基 -CN、(C_2-C_6)- 烷基 -O-R^{13}、(C_2-C_6)- 烷基 -NR^7R^8、芳基或含有一个、两个或三个氮原子的 6- 元杂芳基、(C_1-C_6)- 烷基 - 芳基或 (C_1-C_6)- 烷基 -5 或 -6- 元的含有一个、两个或三个选自氧、硫或氮杂原子的杂芳基，其中的芳基、杂环烷基和杂芳基是未取代的或被一个或多个取代基取代的，所述取代基选自羟基、卤素、(C_1-C_6)- 烷基或 (C_1-C_6)- 烷氧基；或者

[0183] R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基、(C_1-C_6)- 烷基 -O-R^{13} 取代的，或者与 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)- 烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基或 (C_3-C_6)- 环烷基取代的；

[0184] R^3、R^4 和 R^6 彼此独立地为氢、羟基、卤素、CN、(C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基或 NR^7R^8；

[0185] R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、S-(C_1-C_6)- 烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$；

[0186] R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、(C_1-C_6)- 烷基 -(C_3-C_6)- 环烷基、(C_1-C_6)- 烷基或 (C_3-C_6)- 环烷基，或者与它们所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环；

[0187] R^9 为羟基、(C_1-C_6)- 烷基、(C_3-C_6)- 环烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基或 NR^7R^8；

[0188] R^{10} 为 (C_1-C_6)- 烷基、(C_3-C_6)- 环烷基、(C_1-C_6)- 烷基 -(C_3-C_6)- 环烷基或 NR^7R^8；

[0189] R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、$C(O)-(C_1-C_6)$- 烷基、$SO_2-(C_1-C_6)$- 烷基，或与 N- 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个、两个或三个另外的氮原子的 5- 元杂芳基并且其中的杂芳基是未取代的或被卤素、(C_1-C_6)- 烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基或 (C_3-C_6)- 环烷基取代的；

[0190] R^{13} 为氢、(C_1-C_6)- 烷基或 (C_3-C_6)- 环烷基；

[0191] 其条件是不包括

[0192] 1-[5-(氨基磺酰基)-2-(4-吗啉基)苯甲酰基]-4-苯基-哌嗪,

[0193] 1-(4-甲氧基苯基)-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪,

[0194] 1-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-4-[2-硝基-4-(三氟甲基)苯基]-哌嗪,

[0195] 1-(4-甲氧基苯基)-4-[5-硝基-2-(1-吡咯烷基)苯甲酰基]-哌嗪,

[0196] 1-[2-[4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪基]-5-硝基苯甲酰基]-4-(4-甲氧基苯基)-哌嗪,

[0197] 1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[5-硝基-2-(1-哌啶基)苯甲酰基]-哌嗪,

[0198] 1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[5-硝基-2-(1-吡咯烷基)苯甲酰基]-哌嗪,

[0199] 1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪,

[0200] 1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪,

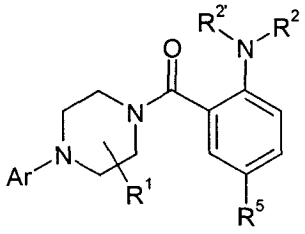
[0201] 1-[2-氟-4-(1-氧代丙基)苯基]-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪,

[0202] 1-[5-[[甲基(苯基甲基)氨基]磺酰基]-2-(4-吗啉基)苯甲酰基]-4-(4-硝基苯基)-哌嗪和

[0203] 1-(4-乙酰基-2-氟苯基)-4-[2-(4-吗啉基)-5-硝基苯甲酰基]-哌嗪。

[0204] 本发明的一个具体实例为式 Ia 化合物及其可药用酸加成盐

[0205]



Ia

[0206] 其中

[0207] Ar 为未取代的或取代的苯基或含有一个或两个氮原子的 6-元杂芳基,并且其中的苯基和杂芳基是未取代的或被一个或两个取代基取代的,所述取代基选自卤素、NO_2、CN、(C_1-C_6)-烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、卤素取代的 (C_1-C_6)-烷氧基、NR^7R^8、$C(O)R^9$ 或 SO_2R^{10};

[0208] R^1 为氢或 (C_1-C_6)-烷基;

[0209] R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、羟基、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-链烯基、(C_3-C_6)-环烷基、杂环烷基、(C_1-C_6)-烷基-(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_6)-烷基-芳基、(C_2-C_6)-烷基-$O-R^{13}$,或者

[0210] R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自 N、S 或 O 的杂原子的杂环烷基环,所述的环是未取代的或被羟基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷基-$O-R^{13}$ 取代的,或者与 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有一个或两个氮原子的 5-元杂芳基;

[0211] R^5 为 NO_2、CN、$C(O)R^9$、$S-(C_1-C_6)$-烷基、SO_2R^{10} 或者为 $NR^{11}R^{12}$;

[0212] R^7 和 R^8 彼此独立地为氢、(C_1-C_6)-烷基-(C_3-C_6)-环烷基、(C_1-C_6)-烷基或与它们

所连接的 N 原子一起形成除 N 原子外还任选地含有另一个选自氧的杂原子的杂环烷基环；

[0213] R^9 为 (C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷氧基或 NR^7R^8；

[0214] R^{10} 为 (C_1-C_6)- 烷基、(C_1-C_6)- 烷基 -(C_3-C_6)- 环烷基或 NR^7R^8；

[0215] R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为 SO_2-(C_1-C_6)- 烷基，或与 N- 原子一起形成除 N 原子外还含有一个、两个或三个氮原子的 5- 元杂芳基；

[0216] R^{13} 为氢或 (C_1-C_6)- 烷基；

[0217] 其条件是不包括下列化合物：

[0218] 1-[5-(氨基磺酰基)-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4- 苯基 - 哌嗪，

[0219] 1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

[0220] 1-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]-4-[2- 硝基 -4-(三氟甲基) 苯基]- 哌嗪，

[0221] 1-(4- 甲氧基苯基)-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

[0222] 1-[2-[4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪基]-5- 硝基苯甲酰基]-4-(4- 甲氧基苯基)- 哌嗪，

[0223] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 哌啶基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

[0224] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[5- 硝基 -2-(1- 吡咯烷基) 苯甲酰基]- 哌嗪，

[0225] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌啶基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

[0226] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

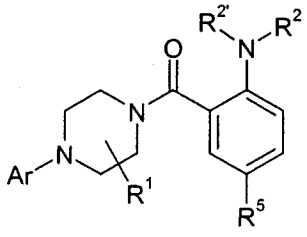
[0227] 1-[2- 氟 -4-(1- 氧代丙基) 苯基]-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

[0228] 1-[5-[[甲基 (苯基甲基) 氨基] 磺酰基]-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4-(4- 硝基苯基)- 哌嗪和

[0229] 1-(4- 乙酰基 -2- 氟苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪。

[0230] 另一具体实例为式 Ia 的化合物及其可药用酸加成盐

[0231]



Ia

[0232] 其中

[0233] Ar 为未取代的或取代的苯基、吡啶基或嘧啶基，其任选地被一个或两个取代基所取代，所述取代基选自卤素、NO_2、CN、甲基、CF_3、甲氧基、OCF_3，NH_2、$C(O)CH_3$、$C(O)OCH_3$、$C(O)OCH_2CH_3$、SO_2NH_2 或 SO_2CH_3；

[0234] R^1 为氢或甲基；

[0235] R^2 和 $R^{2'}$ 彼此独立地为氢、羟基、(C_1-C_6)- 烷基、$-CH_2CH=CH_2$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH(CH_3)CH_2OH$、环丙基、环戊基、环己基、四氢吡喃基、$-CH_2-$ 环丙基、$(CH_2)_2OCH_3$、苄基，或者

[0236] R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成选自吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或氮杂环庚烷基的杂环烷基环，所述的环是未取代的或被羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、CH_2OH 取代的，或者与 N 原子一起形成选自咪唑基、三唑基或二氢吡咯基的 5- 元杂芳环；

[0237] R^5 为 NO_2、CN、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-C(O)CH_3$、$-SCH_3$、$-SO_2-(C_1-C_6)-$ 烷基、$-SO_2-NH-(C_1-C_6)-$ 烷基、$-SO_2-N-[(C_1-C_6)-$ 烷基 $]_2$、$-SO_2NH_2$、$-NHSO_2CH_3$、$-SO_2-NHCH_2-$ 环烷基、$-SO_2-CH_2-$ 环烷基、$-SO_2-$ 吡咯烷 -1- 基、$-SO_2-$ 吗啉 -1- 基、咪唑基或四唑基；

[0238] 其条件是不包括下列化合物：

[0239] 1-[5-(氨基磺酰基)-2-(4- 吗啉基) 苯甲酰基]-4- 苯基 - 哌嗪，

[0240] 1-(4- 甲氧基苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪，

[0241] 1-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]-4-[2- 硝基 -4-(三氟甲基) 苯基]- 哌嗪，

[0242] 1-[2-[4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪基]-5- 硝基苯甲酰基]-4-(4- 甲氧基苯基)- 哌嗪和

[0243] 1-(4- 乙酰基 -2- 氟苯基)-4-[2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯甲酰基]- 哌嗪。

[0244] 另一具体实例是其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成吗啉环的化合物，例如下列化合物：

[0245] 1-{4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮，

[0246] N- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基 -3-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺或

[0247] 2-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-5- 三氟甲基 - 苄腈。

[0248] 另一具体实例是其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成未取代的或被甲基或 CH_2OH 取代的吡咯烷 - 或 2,5- 二氢吡咯环的化合物，例如下列化合物：

[0249] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 硝基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮，

[0250] 1-(3- 氟 -4-{4-[2-(2- 甲基 - 吡咯烷 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基 }- 苯基)- 乙酮，

[0251] 1-(4-{4-[2-(2,5- 二氢 - 吡咯 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基 }-3- 氟 - 苯基)- 乙酮，

[0252] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮，

[0253] N- 甲基 -4- 吡咯烷 -1- 基 -3-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺，

[0254] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 吡咯烷 -1- 基 - 苯磺酰胺或

[0255] 1-(3- 氟 -4-{4-[2-(3- 羟基甲基 - 吡咯烷 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基 }- 苯基)- 乙酮。

[0256] 另一具体实例是其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成未取代的或被甲基

或羟基取代的哌啶环的化合物，例如下列化合物：

[0257] 1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

[0258] 1-(3-氟-4-{4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

[0259] 1-(3-氟-4-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮，

[0260] 1-(3-氟-4-{4-[2-(3-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮或

[0261] 1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮。

[0262] 本发明的一个具体实例是其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成氮杂环庚烷环的化合物，例如下列化合物：

[0263] 1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮或

[0264] 1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮。

[0265] 本发明化合物还包括其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的 N 原子一起形成硫代吗啉环的化合物，例如下列化合物：

[0266] 1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-硫代吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮。

[0267] 本发明的另一具体实例是其中 R^2 或 $R^{2'}$ 为 CH_2- 环烷基或环烷基的化合物，例如下列化合物：

[0268] 1-(4-{4-[2-(环丙基甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮，

[0269] 1-{4-[4-(2-环己基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮，

[0270] 1-{4-[4-(2-环丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮或

[0271] 1-{4-[4-(2-环戊基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮。

[0272] 本发明的一个具体实例是其中 R^2 或 $R^{2'}$ 中的一个为 (C_1-C_6)- 烷基，并且另一个为氢或者 R^2 或 $R^{2'}$ 都为 (C_1-C_6)- 烷基的化合物，例如下列化合物：

[0273] 1-{3-氟-4-[4-(2-异丙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

[0274] 1-{3-氟-4-[4-(2-异丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮，

[0275] 1-{3-氟-4-[4-(2-叔丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮或

[0276] 1-{4-[4-(2-二乙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮。

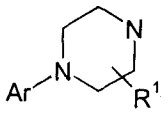
[0277] 本发明化合物还包括其中 R^2 或 $R^{2'}$ 中的一个为 (C_2-C_6)-链烯基，并且另一个为 (C_1-C_6)-烷基的化合物，例如下列化合物：

[0278] 1-(4-{4-[2-(烯丙基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮。

[0279] 本发明的式 I 化合物及其可药用盐可通过本领域已知的方法，例如通过下文描述的方法制备，该方法包括

[0280] a) 将式 II 化合物

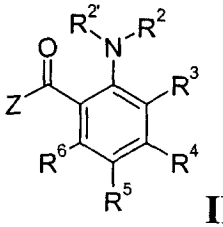
[0281]



II

[0282] 与式 III 化合物反应

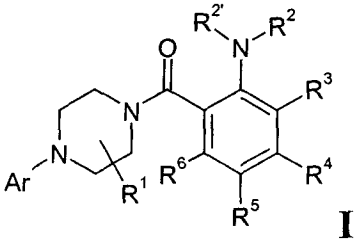
[0283]



III

[0284] 得到式 I 化合物

[0285]

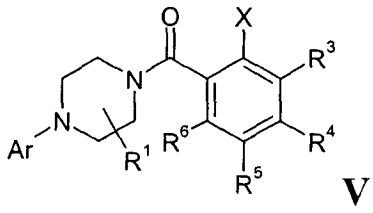


I

[0286] 其中 Z 为 OH 或卤素并且其它取代基如上所定义，或者

[0287] b) 将式 V 化合物

[0288]



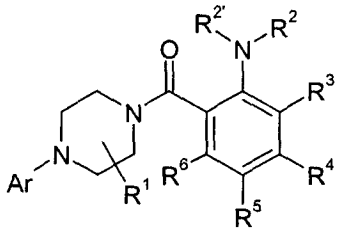
V

[0289] 与下式化合物反应

[0290] $R^2R^{2'}NH$

[0291] 得到式 I 化合物

[0292]

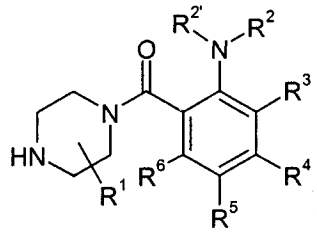


I

[0293] 其中 X 为卤素并且其它取代基如上所定义，

[0294] c) 将式 VII 化合物

[0295]



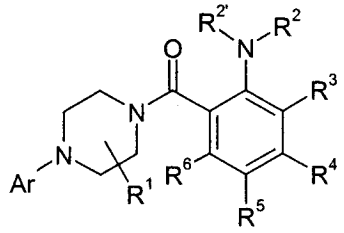
VII

[0296] 与下式化合物反应

[0297] ArX

[0298] 得到式 I 化合物

[0299]

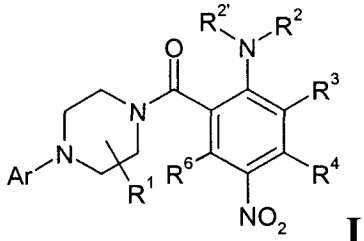


I

[0300] 其中 X 为卤素并且其它取代基如上所定义，

[0301] d) 将式 IA 化合物

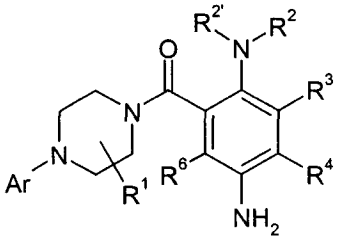
[0302]



IA

[0303] 与氢在 Pd/C 存在下反应，得到式 IB 化合物

[0304]

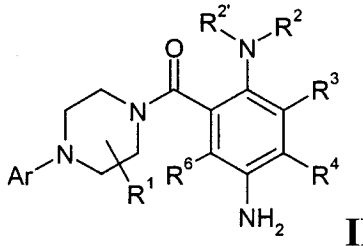


IB

[0305] 其中的取代基如上所定义，

[0306] e) 将式 IB 化合物

[0307]



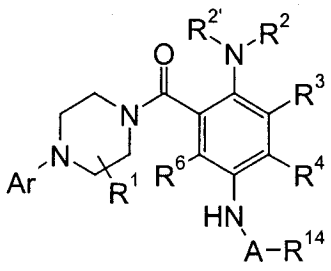
IB

[0308] 与下式化合物反应

[0309] $R^{14}AX$

[0310] 得到式 IC 化合物

[0311]

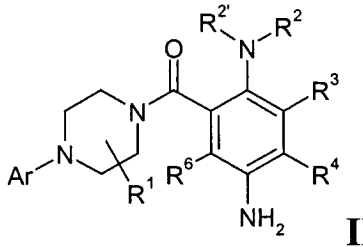


IC

[0312] 其中 X 为卤素，A 为 -C(O)- 或 $-SO_2-$，R^{14} 为 (C_1-C_6)- 烷基并且其它取代基如上所定义，

[0313] f) 将式 IB 化合物

[0314]



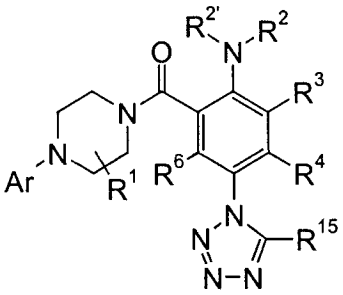
IB

[0315] 与下式化合物反应

[0316] $R^{15}C(OEt)_3$

[0317] 得到式 ID 化合物

[0318]

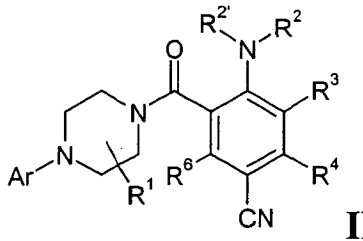


ID

[0319] 其中 R^{15} 为氢、卤素、(C_1-C_6)- 烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)- 烷基或 (C_3-C_6)- 环烷基并且其它取代基如上所定义，

[0320] g) 将式 IE 化合物

[0321]

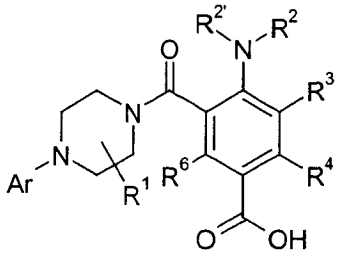


IE

[0322] 与碱反应

[0323] 得到式 IF 化合物

[0324]

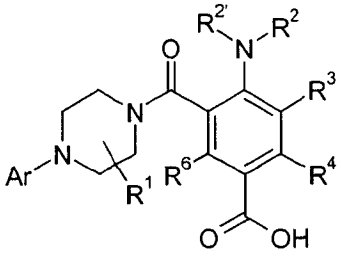


IF

[0325] 其中的取代基如上所定义，

[0326] h) 将式 IF 化合物

[0327]



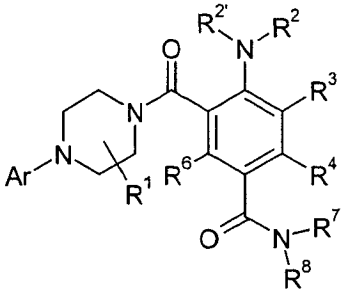
IF

[0328] 与下式化合物反应

[0329] R^7R^8NH

[0330] 得到式 IG 化合物

[0331]

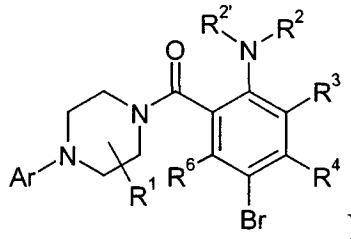


IG

[0332] 其中的取代基如上所定义，

[0333] i) 将式 X 化合物

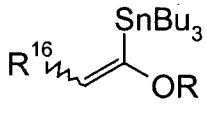
[0334]



X

[0335] 与式 XI 化合物反应

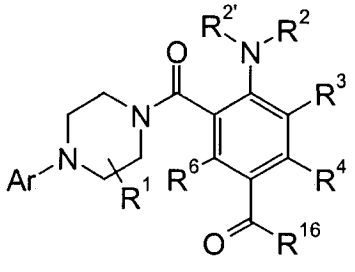
[0336]



XI

[0337] 得到式 IH 化合物

[0338]

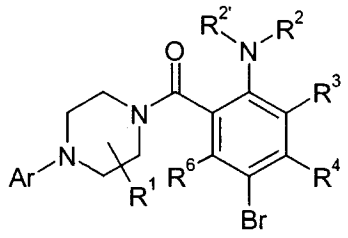


IH

[0339] 其中 R 为 (C_1-C_6)-烷基，R^{16} 为 (C_1-C_6)-烷基或 (C_3-C_6)-环烷基并且其它取代基如上所定义，

[0340] j) 将式 X 化合物

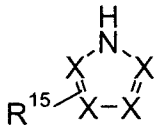
[0341]



X

[0342] 与式 XII 化合物反应

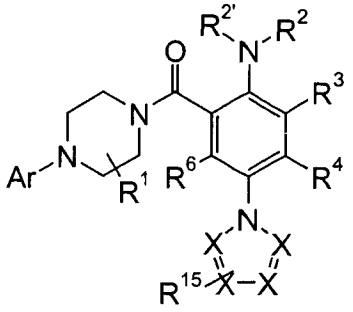
[0343]



XII

[0344] 得到式 II 化合物

[0345]



II

[0346] 其中 X 为 CH 或 N 并且杂芳基环选自咪唑、吡唑或三唑，R^{15} 为氢、卤素、(C_1-C_6)-烷基、卤素取代的 (C_1-C_6)-烷基或 (C_3-C_6)-环烷基并且其它取代基如上所定义，

[0347] 并且

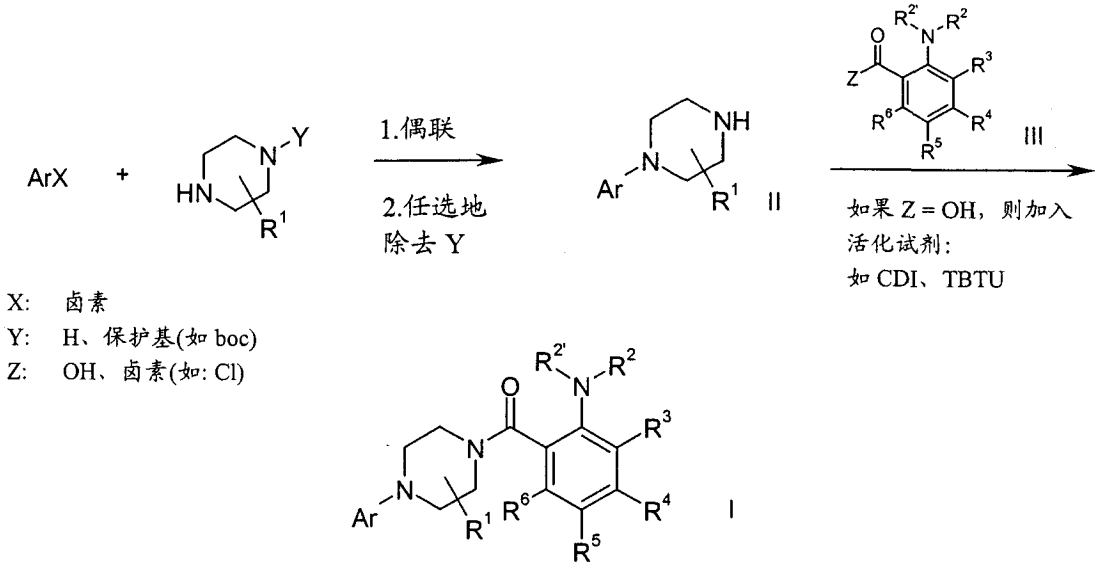
[0348] 需要时，将所得到的化合物转化为可药用酸加成盐。

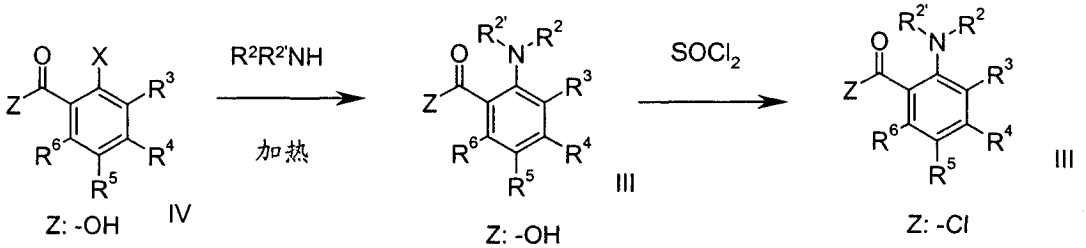
[0349] 可按照方法变体 a)-j) 和下列方案 1-6 制备式 I 化合物。

[0350] 起始物是商购的或者可以按照已知的方法制备。

[0351] 方案 1

[0352]





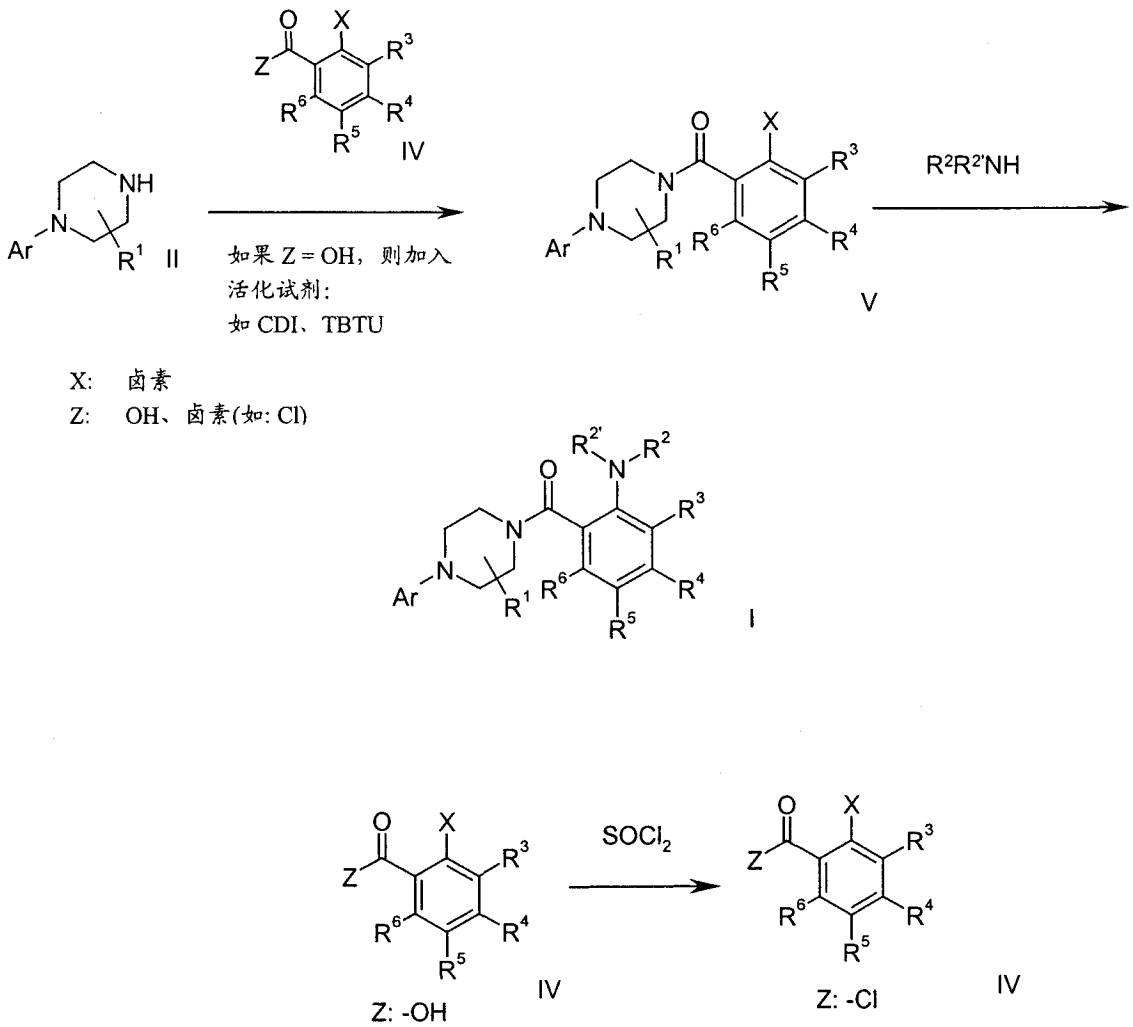
[0353] 可通过将式 II 的哌嗪与式 III(Z :Cl) 或 III(Z :OH) 的化合物在活化剂如 CDI(N,N-羰基二咪唑）或 TBTU(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐）的存在下反应制备通式 I 的化合物。

[0354] 可在活化剂如亚硫酰氯存在下，由式 III 化合物 (Z :OH) 制备式 III 化合物 (Z :Cl)。可通过加热式 IV 的酸与式 $R^2R^{2'}NH$ 的氨基衍生物的混合物来制备式 III 的酸 (Z :OH)。

[0355] 可通过将相应的哌嗪与 ArX 一起加热或者通过将 N- 保护的哌嗪与 ArX 在钯催化剂存在下反应，然后裂解保护基制备式 II 的哌嗪。保护基典型地为叔丁氧基羰基 (Boc)。

[0356] 方案 2

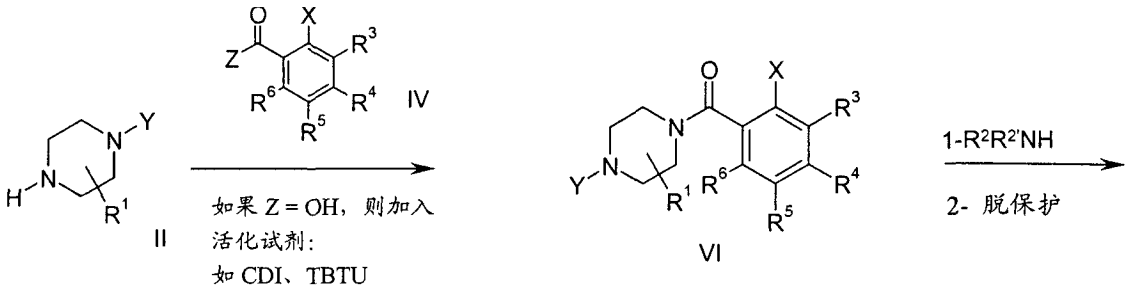
[0357]



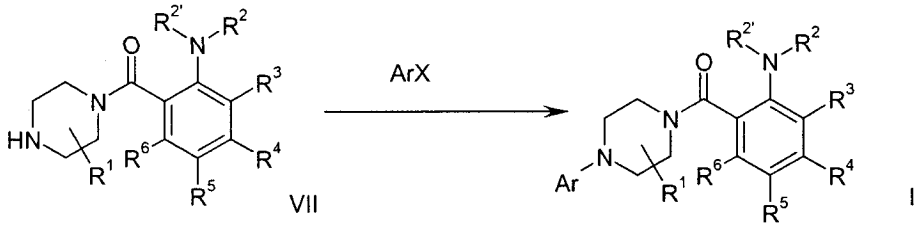
[0358] 或者，可通过将式 V 的衍生物与相应的式 $R^2R^{2'}NH$ 的胺反应制备通式 I 化合物。可通过将式 II 的衍生物与式 IV 化合物 (Z :Cl) 或与式 IV 化合物 (Z :OH) 在活化剂如 CDI(N- 羰基二咪唑) 或 TBTU(2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲四氟硼酸盐) 的存在下反应制备式 V 化合物。

[0359] 方案 3

[0360]



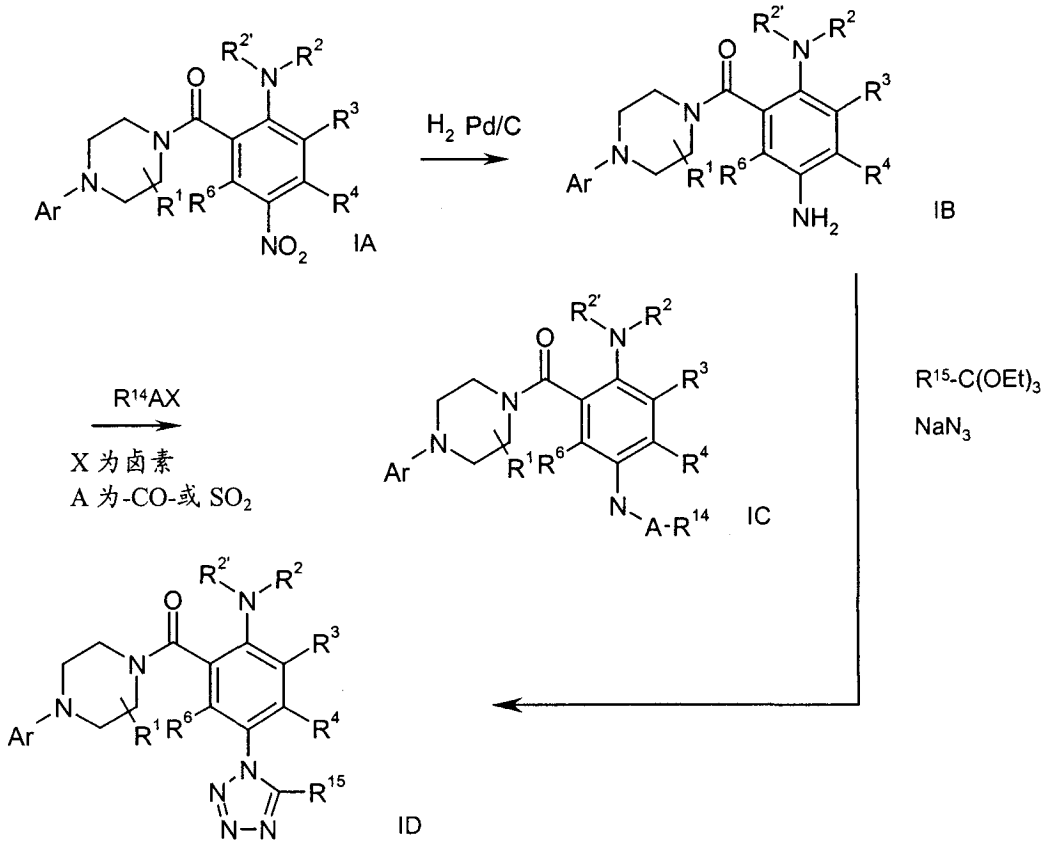
X: 卤素
Y: H、保护基(如 boc)
Z: OH、卤素(如: Cl)



[0361] 或者，可通过将通式 VII 化合物与 ArX 反应制备通式 I 化合物。可通过将 N- 保护的式 VI 的衍生物与式 $R^2R^{2'}NH$ 的胺反应，然后裂解保护基制备通式 VII 的化合物。保护基典型地为叔丁氧基羰基 (Boc)。可通过将式 II 的哌嗪与式 IV 化合物 (Z :Cl) 或与式 IV 化合物 (Z :OH) 在活化剂如 CDI(N- 羰基二咪唑) 或 TBTU(2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲四氟硼酸盐) 存在下反应制备通式 VI 化合物。

[0362] 方案 4

[0363]

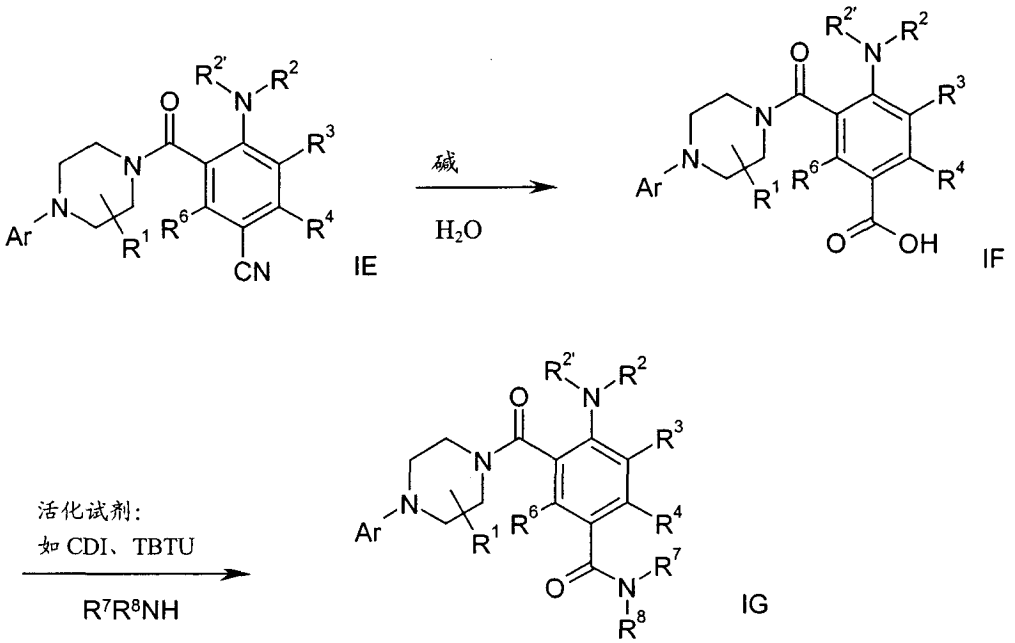


[0364] 可通过将相应的氨基衍生物 IB 在通式 $R^{14}AX$ 化合物存在下羰基化或磺酰化分别制备式 IC(A 为 -CO-) 和 IC(A 为 $-SO_2-$) 化合物。可通过氢化式 IA 化合物制备式 IB 化合物。

[0365] 可通过将式 IB 化合物与式 $R^{15}-C(OEt)_3$ 的取代的原甲酸三乙酯衍生物在叠氮化钠存在下反应制备式 ID 的杂环化合物。

[0366] 方案 5

[0367]

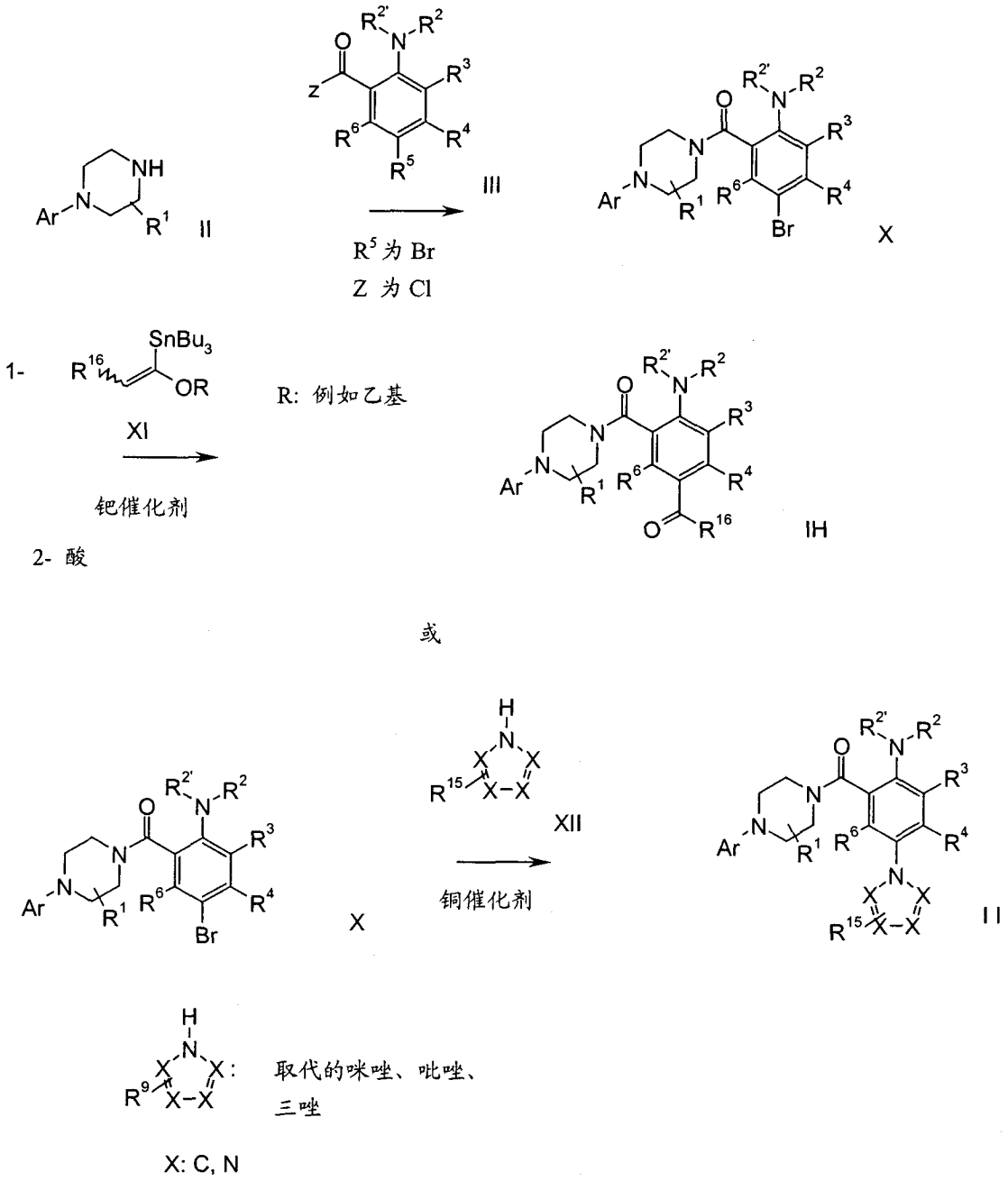


[0368] 可通过将式 IF 的酸衍生物与式 R^7R^8NH 的胺在活化剂如 CDI(N- 羰基二咪唑) 或 TBTU(2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲四氟硼酸盐) 存在下反应制备式 IG 化

合物。可通过在碱如氢氧化钠存在下水解式 IE 化合物制备式 IF 化合物。

[0369] 方案 6

[0370]



[0371] 可通过将式 X 的芳基 - 溴衍生物与相应的式 XI 的乙烯基锡烷在 Stille 条件下，在钯催化剂如二氯双（三苯基膦）钯 (II) 存在下反应制备式 IH 化合物。可通过将通式 X 化合物与通式 XII 化合物在 Cu 催化剂如 CuI 存在下反应制备式 II 化合物。可通过将酰氯 III 与式 II 的哌嗪衍生物偶联制备通式 X 化合物。

[0372] 可通过用至少化学当量的适宜的碱如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钠、氨水等处理，将碱性式 I 化合物的酸加成盐转化为相应的游离碱。

[0373] 式 I 化合物及其可药用加成盐具有重要的药理学性质。具体地说，已发现本发明化合物是良好的甘氨酸转运蛋白 I(GlyT-1) 抑制剂。

[0374] 按照下列试验来研究本发明化合物：

[0375] 溶液和材料

[0376] DMEM 完全培养基：营养混合物 F-12(Gibco 生命技术)，胎牛血清 (FBS)5％，(Gibco 生命技术)，青霉素 / 链霉素 1％ (Gibco 生命技术)，潮霉素 0.6mg/ml(Gibco 生命技术)，谷氨酰胺 1mM(Gibco 生命技术)

[0377] 摄取缓冲液 (UB)：150mM NaCl，10mM Hepes-Tris，pH 7.4，1mM $CaCl_2$，2.5mM KCl，2.5mM $MgSO_4$，10mM(+)D- 葡萄糖。

[0378] 用 mGlyT1b cDNA 稳定转染的 Flp-in™-CHO(Invitrogen Cat n° R758-07) 细胞。

[0379] 甘氨酸摄取抑制作用测定 (mGlyT-1b)

[0380] 在第 1 天，将用 mGlyT-1b cDNA 转染的哺乳动物细胞 (Flp-in™-CHO) 以 40,000 个细胞 / 孔的密度平板接种在不含潮霉素的 96- 孔培养板的完全 F-12 培养基中。在第 2 天，吸出培养基并用摄取缓冲液 (UB) 洗涤细胞两次。然后将细胞与 (i) 不含潜在竞争剂、(ii)10mM 非放射性甘氨酸、(iii) 一定浓度的潜在性抑制剂一起在 22℃下培养 20 分钟。使用一定浓度范围的潜在抑制剂以得到用于计算达到 50％效应时抑制剂的浓度的数据 (例如 IC_{50}，抑制 50％甘氨酸摄取时竞争剂的浓度)。然后立即加入含有 [^{3}H]- 甘氨酸 60nM(11-16 Ci/mmol) 和 25μM 非放射性甘氨酸的溶液。培养板在轻轻摇动下培养，通过吸出混合物并用冰冷却的 UB 洗涤 (3 次) 来终止反应。用闪烁液溶解细胞，摇动 3 小时并用闪烁计数器计数细胞的放射性。

[0381] 上表中的化合物显示对 mGlyT-1 的 IC_{50}(μM) ＜ 0.02(μM)

[0382]

实施例号	IC_{50}(μM)	实施例号	IC_{50}(μM)
1	0.015	131	0.008
4	0.013	133	0.009
6	0.01	175	0.0097
11	0.015	176	0.02
16	0.012	186	0.015
18	0.0025	216	0.012
19	0.003	217	0.016
20	0.0021	219	0.017
21	0.0023	220	0.019
27	0.0012	233	0.016
28	0.0033	234	0.01

35	0.006	235	0.0065
36	0.014	236	0.004
37	0.007	245	0.018
38	0.008	246	0.011
41	0.014	247	0.014
42	0.0035	248	0.01
43	0.009	250	0.015
45	0.019	251	0.019
76	0.019	263	0.01
83	0.019	264	0.012
129	0.005		

[0383] 式Ⅰ化合物以及式Ⅰ化合物的可药用盐可以以例如药物制剂的形式用作药物。例如，药物制剂可以以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊剂、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式口服给药。但也可以以例如栓剂的形式直肠给药，以例如注射液的形式胃肠外给药。

[0384] 可以与用于制备药物制剂的药用惰性、无机或有机载体一起加工式Ⅰ化合物。例如，可以用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊剂的载体。例如，适宜的软明胶胶囊剂的载体为植物油、蜡、脂肪、半－固体和液体多元醇等等。然而，根据活性物质的性质，软明胶胶囊剂通常不需要载体。例如，适宜的制备溶液剂和糖浆剂的载体为水、多元醇、甘油、植物油等等。例如，适宜的制备栓剂的载体为天然油或硬化油、蜡、脂肪、半－液体或液体多元醇等等。

[0385] 此外，药物制剂可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可以还含有其它有治疗价值的物质。

[0386] 含有式Ⅰ化合物或其可药用盐和无治疗活性的载体的药物及其制备方法也是本发明的目的，所述制备方法包括将一种或多种式Ⅰ化合物和／或其可药用酸加成盐，需要时，和一种或多种其他有治疗价值的物质一起用一种或多种无治疗活性的载体配制成盖仑制剂给药形式。

[0387] 本发明最优选的适应症包括中枢神经系统疾病，例如精神分裂症、认知损伤和早老性痴呆的治疗或预防。

[0388] 剂量可在较宽的范围内改变，当然，在每一具体病例中，需要调整剂量以适应个体需要。在口服给药的情况下，成人剂量可以为每日大约0.01mg-大约1000mg通式Ⅰ化合物或相应量的其可药用盐。每日剂量可以以单剂量或分剂量形式给予，另外，需要时，也可以

超过上限。

[0389] 下列实施例用于说明而非限制本发明。所有温度以摄氏度形式提供。

[0390] 实施例中使用下列缩写：

[0391] RT：室温；

[0392] n-Boc-哌嗪：1-哌嗪甲酸叔丁酯，

[0393] oxone®：（过一硫酸钾）$2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$，

[0394] EtOAc：乙酸乙酯；

[0395] THF：四氢呋喃；

[0396] TBTU：2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐；

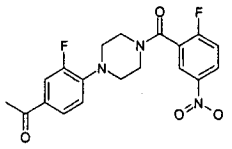
[0397] DIPEA：二异丙基乙胺，

[0398] DMF：N,N-二甲基甲酰胺

[0399] 实施例A

[0400] 1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮

[0401]



[0402] 将2-氟-5-硝基-苯甲酰氯(CAS：7304-32-7；Feng，Y.；Burgess，K.；Chem. Europ. J.；EN；5；11；1999；3261-3272)(0.054g，0.261mmol)的二噁烷(1ml)溶液用三乙胺(0.073ml，0.522mmol)处理，然后用1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(CAS：189763-57-3；WO9714690)(58mg，0.261mmol)的二噁烷(1ml)溶液处理。将混合物在室温下搅拌30分钟。真空除去溶剂。粗品油状物加到水中。水层用CH_2Cl_2萃取3次。合并的萃取物用Na_2SO_4干燥，过滤并真空除去溶剂。粗品胶质物在硅胶上纯化（洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯0%-20%(10分钟)得到标题化合物(69mg，68%)，为淡黄色固体，MS(m/e)：390.2(MH^+，100%)。

[0403] 实施例1

[0404] 1-{4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮（已知的化合物，RN 310415)

[0405] 将1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮(0.065g，0.167mmol)的吗啉(0.29ml)溶液在100℃下加热30分钟，然后冷却至室温并用水稀释。过滤所得到的固体并干燥，得到标题化合物(71mg，93%)，为黄色固体，MS(m/e)：457.3($M+H^+$，100%)。

[0406] 按照实施例1的合成中所描述的方法，合成其它衍生物，包括表1中的实施例179、180、189、190、191、196、197、198。

[0407] 实施例2

[0408] 1-{4-[4-(2-乙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮

[0409] 将27.4mg(0.07mmol)1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮、91μl(0.091mmol)1N乙胺的DMF溶液和30μl(0.175mmol)DIPEA在2ml THF中的混合物加热至80℃ 16小时。蒸发挥发物后，残余物溶解在2ml甲醇/甲

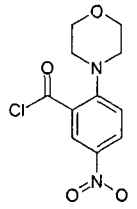
酸 6/1 中并在反相柱上进行制备 HPLC 纯化，用乙腈 / 水梯度洗脱，蒸发产物级分后得到 20.2mg(70％) 标题化合物。MS(m/e) :415.2(MH+，100％)。

[0410] 按照实施例 2 的合成中所描述的方法，用 1-{3- 氟 -4-[4-(2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮和胺合成其它衍生物，包括表 1 中的实施例 2-45。

[0411] 实施例 B

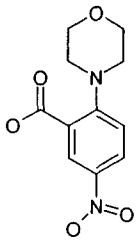
[0412] 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯

[0413]



[0414] 步骤 1 :2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酸

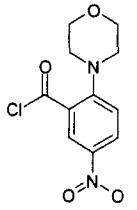
[0415]



[0416] 向 2- 氟 -5- 硝基苯甲酸 (4.86g，26.2mmol) 的二噁烷 (50ml) 溶液中加入吗啉 (11.5ml)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。真空除去溶剂。残余物溶解在水中，混合物用 2N HCl 酸化。过滤固体，用水洗涤并干燥得到标题化合物 (6.2g，93％)，为黄色固体，MS(m/e) :251.2(M-H，100％)。

[0417] 步骤 2 :2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯

[0418]

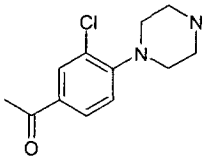


[0419] 向 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酸 (4.0g，16mmol) 的甲苯悬浮液中加入 2 滴 DMF 和亚硫酰氯 (5.7ml，79.3mmol)。将混合物加热至 80℃ 50 分钟。真空除去溶剂，所得到的固体在乙醚中搅拌，过滤并干燥，得到标题化合物 (4.0g，93％)，为黄色固体。

[0420] 实施例 C

[0421] 1-(3- 氯 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮

[0422]



[0423] 将 5.0g(29mmol)3- 氯 -4- 氟苯乙酮和 12.5g(145mmol) 哌嗪在 10mlN，N- 二甲

基－乙酰胺中的混合物加热至120℃ 23小时。真空除去所有挥发物，残余物通过快速硅胶柱色谱纯化，用DCM/ 甲醇 /5% NH_3 水溶液的混合物洗脱，得到3.47g(50％) 标题化合物，为黄色非结晶固体。

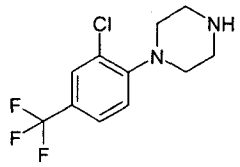
[0424] 1-H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ ＝7.96(d,J_1 ＝8.4Hz,J_2 ＝2.1Hz,H-2,1H),7.82(dd,J_1 ＝8.4Hz,J_2 ＝2.1Hz,H-6,1H),7.04(d,J_1 ＝8.4Hz,H-5,1H),3.03(m,4H,哌嗪),2.88(m,4H,哌嗪),2.55(s,3H,COMe)。

[0425] MS(m/e) :239.2(MH^+,100％)。

[0426] 实施例D

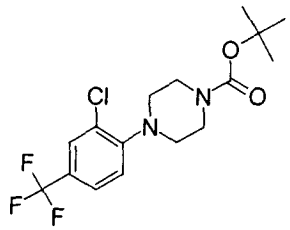
[0427] 1-(2-氯-4-三氟甲基－苯基)－哌嗪

[0428]



[0429] 步骤1 :4-(2-氯-4-三氟甲基－苯基)－哌嗪-1-甲酸叔－丁酯

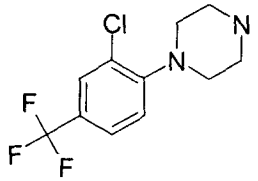
[0430]



[0431] 将0.5g(1.6mmol)3-氯-4-碘三氟甲苯0.7g(3.8mmol)、N-Boc-哌嗪、41mg(0.04mmol)三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物、0.44g(4.43mmol)叔丁醇钠和48mg(0.16mmol)三－邻－甲苯基膦在6ml二噁烷中的混合物在100℃下加热过夜。将溶液冷却至室温，溶解在乙醚(30ml)中并用盐水(25ml)洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空除去溶剂。粗品油状物进行硅胶色谱 :洗脱剂 :在15分钟内0-10％梯度的庚烷-AcOEt，得到棕色油状标题化合物(0.06g,10％),MS(m/e) :365.1(MH^+,100％)。

[0432] 步骤2 :1-(2-氯-4-三氟甲基－苯基)－哌嗪

[0433]

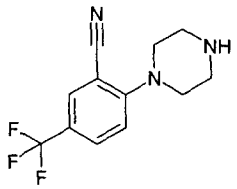


[0434] 将4-(2-氯-4-三氟甲基－苯基)－哌嗪-1-甲酸叔－丁酯(60mg,0.164mmol)的 $MeCl_2$(0.8ml)溶液用三氟乙酸(63μl)处理，加热至40℃并搅拌4小时。真空除去溶剂。残余物溶解在水中并用1N NaOH碱化。水层用 $MeCl_2$ 萃取两次。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空除去溶剂，得到标题化合物(20mg,46％)，为黄色油状物，MS(m/e) :265.0(MH^+,100％)。

[0435] 实施例E

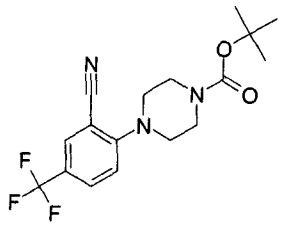
[0436] 2-哌嗪-1-基-5-三氟甲基－苄腈

[0437]



[0438] 步骤 1 :4-(2- 氰基 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

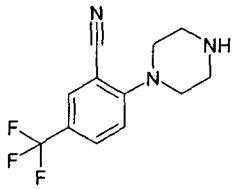
[0439]



[0440] 按照实施例 G 描述的方法,由 N-Boc- 哌嗪和 2- 氯 -5- 三氟甲基苄腈 (CAS : 328-87-0) 制备标题化合物 (15%的收率),黄色油状物,MS(m/e) :373.1(M+NH_4^+,100%)。

[0441] 步骤 2 :2- 哌嗪 -1- 基 -5- 三氟甲基 - 苄腈

[0442]

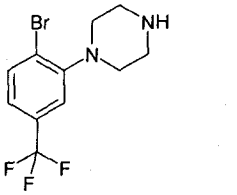


[0443] 按照实施例 D/ 步骤 2 描述的方法制备标题化合物 (82%的收率),黄色油状物, MS(m/e) :256.0(M+H^+,100%)。

[0444] 实施例 F

[0445] 1-(2- 溴 -5- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪

[0446]



[0447] 将 2g(8mmol)1- 溴 -2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯和 2.13g(25mmol) 哌嗪在 2mlN,N- 二甲基乙酰胺中的混合物加热至 100℃ 2 小时,随后真空除去所有挥发物。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化,用 DCM/ 甲醇 /1% NH_3 水溶液洗脱,得到 0.765g(37%) 标题化合物,为无色油状物。

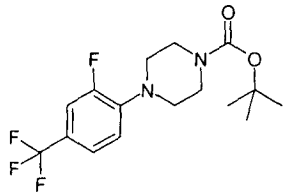
[0448] 1-H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81(d, J = 8Hz,1H, H-4),7.30(m, H, H-3/H-6), 3.2-3.5(s, br,1H, NH),2.93(m,4H, 哌嗪),2.86(m,4H, 哌嗪)。

[0449] MS(m/e) :309.1(MH^+,100%)。

[0450] 实施例 G

[0451] 4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0452]



[0453] 将 5g(20mmol)1- 溴 -2- 氟 -4- 三 氟 甲 基 - 苯、4.6g(24.7mmol)N-Boc- 哌 嗪、106mg(0.1mmol) 三 (二亚苄基丙酮) 二钯氯仿复合物、2.77g(28.8mmol) 叔丁醇钠和 144mg(0.4mmol)2-(二环己基膦) 联苯在 50ml 甲苯中的混合物在 80℃下加热 16 小时。冷却至室温后,混合物用 15g Isolute HM-N 处理并真空除去所有挥发物。残余物在二氧化硅上纯化,用庚烷 /EtOAc 梯度洗脱,蒸发后得到 4.54g(63％) 标题化合物,为白色非结晶固体。

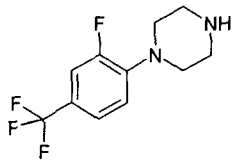
[0454] 1-H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ = 7.50(d, J = 12Hz,1H, H-3),7.48(d, J = 8Hz,1H, H-5),7.2(dd, J_1 = 8Hz, J_2 = 8Hz,1H, H-6),3.49(m,4H, 哌嗪),3.08(m,4H, 哌嗪)。

[0455] MS(m/e) :349.2(MH^+,100％)。

[0456] 实施例 H

[0457] 1-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪

[0458]



[0459] 将 3.11g(9mmol) 4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯在 20ml 二噁烷中的混合物在 80 ℃下用 8.93ml 4N HCl/ 二噁烷处理 2 小时。浓缩混合物并用 20ml 水、20ml 2M Na_2CO_3 处理,用 50ml EtOAc 萃取。有机相用 30ml 饱和 NaCl 洗涤。合并所有水相并用 50ml EtOAc 萃取。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发得到 2.1g(95％) 标题化合物,为褐色结晶。

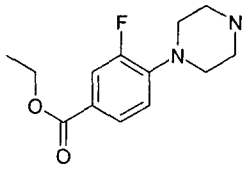
[0460] 1-H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ = 7.50(d, J = 13.3Hz,1H, H-3),7.45(d, J = 8.8Hz, 1H, H-5),7.16(dd, J_1 = 8.8Hz, J_2 = 8.8Hz,1H, H-6),3.5-3.2(s, br,1H, NH),3.04(m,4H, 哌嗪),2.87(m,4H, 哌嗪)。

[0461] MS(m/e) :249.2(MH^+,100％)。

[0462] 实施例 I

[0463] 3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯甲酸乙酯

[0464]



[0465] 将 5g(27mmol)3,4- 二氟 - 苯甲酸乙酯和 11.56g(134mmol) 哌嗪在 15mlN,N- 二甲基乙酰胺中的混合物加热至 120℃ 1.5 小时,随后真空除去所有挥发物。残余物通过快速硅胶柱色谱纯化,用 DCM/ 甲醇洗脱,得到 6.19g(91％) 标题化合物,为白色非结晶固体。

[0466] 1-H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ = 7.69(dd, J_1 = 8.4Hz, J_2 = 1.9Hz,1H, H-6),

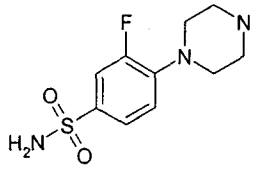
7.57(dd, J_1 = 12.1Hz, J_2 = 2.0Hz,1H, H-2),7.07(dd, J_1 = 8.7Hz, J_2 = 8.7Hz,1H, H-5), 4.26(q, J_1 = 7.1Hz,2H,O-CH_2),3.06(m,4H,哌嗪),2.83(m,4H,哌嗪),1.30(t, J_1 = 7.1Hz, 3H, CH_3)。

[0467] MS(m/e):253.2(MH^+,100%)。

[0468] 实施例 J

[0469] 3-氟-4-哌嗪-1-基-苯磺酰胺

[0470]



[0471] 将 0.5g(3mmol) 3,4-二氟-苯磺酰胺和 1.15g(13mmol) 哌嗪在 2.3ml 水中的混合物加热至 110℃ 3 小时,随后过滤沉淀物并用水和甲苯洗涤。高真空干燥残余物得到 0.578g(86%) 标题化合物,为白色结晶。

[0472] 1-H-NMR(300MHz, DMSO-d6) δ = 7.53(dd, J_1 = 8.6Hz, J_2 = 2Hz,1H, H-6), 7.48(dd, J_1 = 15Hz, J_2 = 2Hz,1H, H-2),7.2-7.4(s, br,2H, NH_2),7.13(dd, J_1 = 8.6Hz, J_2 = 8.6Hz 1H, H-5),3.2-3.5(s, br,1H, NH),3.03(m,4H,哌嗪),2.83(m,4H,哌嗪)。

[0473] MS(m/e):260.0(MH^+,100%)。

[0474] 实施例 46

[0475] [4-(2-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮

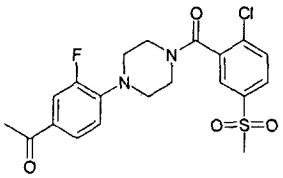
[0476] 将 18.9mg(0.07mmol)2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯、16.5mg(0.084mmol)1-(2-氯-苯基)-哌嗪和 34μl(0.245mmol)NEt_3 在 2ml DCM 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。蒸发挥发物后,残余物溶解在 2mlCH_3CN/MeOH/HCOOH 2/2/1 中并在反相柱上进行制备 HPLC 纯化,用乙腈/水梯度洗脱,蒸发产物级分后得到 23.2mg(77%) 标题化合物。MS(m/e):431.2(MH^+,100%)。

[0477] 按照实施例 46 的合成中所描述的方法,用 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯和哌嗪衍生物合成其它衍生物,包括表 1 中的实施例 46-74、177、184、185、186、187、188、192、200、201。

[0478] 实施例 K

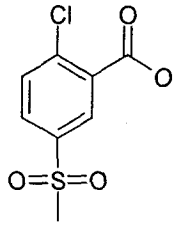
[0479] 1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮

[0480]



[0481] 步骤 1:2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酸

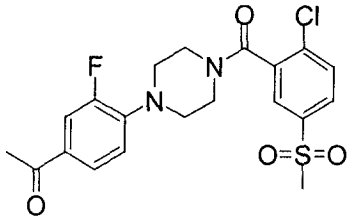
[0482]



[0483] 将 2- 氯 -5-(甲硫基) 苯甲酸 (CAS :51546-12-4 ;2.5g,11.8mmol) 溶解在甲醇 (50ml) 中并冷却至 0℃。在 5 分钟内分次加入过硫酸氢钾制剂 (Oxone)(21.9g,35.5mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌 22 小时。过滤混合物。将滤液倾入水 (200ml) 中。水层用二氯甲烷 (5×50ml) 萃取。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空除去溶剂。固体在乙醚 (30ml) 中搅拌,过滤并干燥,得到标题化合物 (1.96g,70%),为米色固体,MS(m/e) :232.9(M-H^+,100%)。

[0484] 步骤 2 :1-{4-[4-(2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮

[0485]



[0486] 向 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (200mg,0.852mmol) 的 DMF(3ml) 溶液中滴加 1,1'- 羰基二咪唑 (142mg,0.852mmol)。当停止排出 CO_2 后,将混合物加热至 50℃ 15 分钟。将混合物冷却至室温。分次加入 1-(3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮 (189mg,0.852mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。真空除去溶剂。残余物溶解在乙酸乙酯中。溶液用水洗涤两次,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空除去溶剂。粗品油状物在硅胶上纯化 (庚烷 /AcOEt 0% -50% (15 分钟)) 得到标题化合物 (185mg,49%),为白色固体,MS(m/e) :439.1(M+H^+,100%)。

[0487] 实施例 75

[0488] 1-(3- 氟 -4-{4-[5- 甲磺酰基 -2-(2- 甲基 - 吡咯烷 -1- 基)- 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基 }- 苯基)- 乙酮

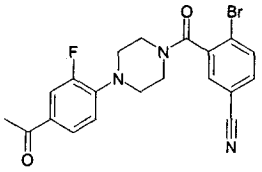
[0489] 将 30.7mg(0.7mmol)1-{4-[4-(2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮、30μl(0.175mmol)DIPEA 和 91μl(0.91mmol)1M 2- 甲基 - 吡咯烷的 DMF 溶液的混合物加热至 100℃ 24 小时。除去 THF 后,加入 2ml 二噁烷、180μl1M2- 甲基 - 吡咯烷的 DMF 溶液和 30μl(0.175mmol)DIPEA 并将该混合物加热至 120℃ 16 小时。蒸发所有挥发物后,残余物溶解在 1ml MeOH/ 甲酸 6/1 中并进行反相 HPLC 纯化,用乙腈 / 水梯度洗脱,蒸发产物级分后得到 4.7mg(14%) 标题化合物。MS(m/e) :488.2(MH^+,100%)。

[0490] 按照实施例 75 的合成中所描述的方法,用 1-{4-[4-(2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮和胺合成其它衍生物,包括表 1 中的实施例 75-89。

[0491] 实施例 L

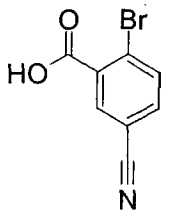
[0492] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 溴 - 苄腈

[0493]



[0494] 步骤 1 :2- 溴 -5- 氰基 - 苯甲酸

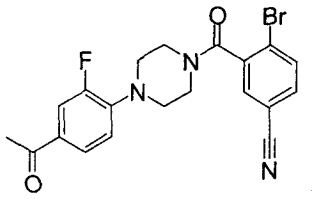
[0495]



[0496] 在 0℃下,在 2 分钟内,向溴化铜 (II)(1.6g,7.1mmol) 的乙腈 (30ml) 悬浮液中滴加叔 - 丁基亚硝酸酯 (1.15ml,8.63mmol)。在 0℃下,在 10 分钟内分次加入 2- 氨基 -5- 氰基 - 苯甲酸 (CAS :99767-45-0 ;WO9518097)(1.0g,6.17mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 2 小时,然后在室温下过夜。真空除去一半溶剂。残余物加到 1N HCl(15ml) 和乙酸乙酯 (30ml) 中。有机层用 1NNaOH(3×10ml) 萃取。水层用 2N HCl 酸化。过滤所得到的固体,用水洗涤并干燥 (高真空,50℃),得到标题化合物 (0.92g,66%),为黄色固体。

[0497] 步骤 2 :3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 溴 - 苄腈

[0498]



[0499] 按照实施例 K/ 步骤 2 描述的方法,由 1-(3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮和 2- 溴 -5- 氰基 - 苯甲酸制备标题化合物 (49% 的收率,白色固体,MS(m/e) :430(M^+,100%)。

[0500] 实施例 90

[0501] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 氮杂环庚烷 -1- 基 - 苄腈

[0502] 将 30.1mg(0.7mmol)3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 溴 - 苄腈、30μl(0.175mmol)DIPEA 和 91μl(0.91mmol)1M 氮杂环庚烷的 DMF 溶液的混合物加热至 100℃ 24 小时。除去 THF 后,加入 2ml 二噁烷、180μl1M 氮杂环庚烷的 DMF 溶液和 30μl(0.175mmol)DIPEA 并将混合物加热至 120℃ 16 小时。蒸发所有挥发物后,残余物溶解在 1ml MeOH/ 甲酸 6/1 中并进行反相 HPLC 纯化,用乙腈 / 水梯度洗脱,蒸发产物级分后得到 9.3mg(30%) 标题化合物。MS(m/e) :449.2(MH^+,100%)。

[0503] 按照实施例 90 的合成中所描述的方法,用 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 溴 - 苄腈和胺合成其它衍生物,包括表 1 中的实施例 90-103。

[0504] 实施例 104

[0505] 3- 氯 -4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苄腈

[0506] 将 40.6mg(0.15mmol)2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯、39.9mg(0.18mmol)3- 氯 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苄腈 (WO9625414) 和 62.5μl(0.45mmol)NEt_3 在 1ml DCM 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。蒸发挥发物后,残余物溶解在 1ml CH_3CN/DMF/

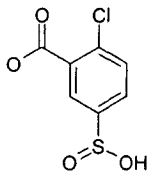
HCOOH 3/5/2 中并在反相柱上进行制备 HPLC 纯化，用乙腈 / 水梯度洗脱，蒸发产物级分后得到 4.9mg(8％) 标题化合物。MS(m/e) :456.2(MH^+,100％)。

[0507] 按照实施例 104 的合成中所描述的方法，用 2- 吗啉 4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯和哌嗪衍生物合成其它衍生物，包括表 1 中的实施例 104-122。

[0508] 实施例 M

[0509] 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸

[0510]

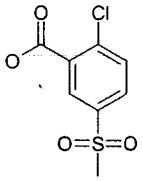


[0511] 在 0 ℃ 下，将 33.59g(267mmol) 亚硫酸钠的 100ml 水溶液用 21.2g(89mmol)2- 氯 -5- 氟磺酰基 - 苯甲酸和 26.6ml 10M NaOH 水溶液 (267mmol) 处理。混合物在室温下搅拌 3 小时，用浓 HCl 酸化 (pH ＝ 4) 并真空除去水。加入甲醇，滤出沉淀物，浓缩滤液。加入甲醇和乙醚，过滤沉淀物，用乙醚洗涤并干燥，得到 15g(76.5％) 标题化合物，为白色胶质物。MS(m/e) :219.1(MH^-,100％)。

[0512] 实施例 N

[0513] 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸

[0514]

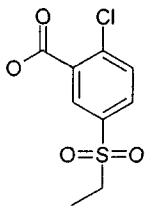


[0515] 将 1g(4mmol)2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸在 20ml 甲醇和 20ml 水中的混合物用 10N NaOH 处理至 pH ＝ 9，然后加入 1.7g(12mmol) 碘甲烷。将混合物加热至 80℃ 48 小时，不定期地加入 NaOH 来保持 pH ＝ 9。除去所有挥发物后加入浓 HCl，用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发至干。残余物溶解在甲醇中并进行反相 HPLC 纯化，用乙腈 / 水梯度洗脱，蒸发产物级分后得到 323mg(34％) 标题化合物。MS(m/e) :233.0(MH^-,100％)。

[0516] 实施例 O

[0517] 2- 氯 -5- 乙磺酰基 - 苯甲酸

[0518]

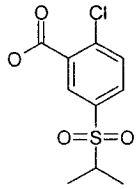


[0519] 按照合成 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸中所描述的方法，在 20ml 乙醇 /20ml 水中，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和碘乙烷合成标题化合物并且得到 27％的收率。MS(m/e) :247.1(MH^-,100％)。

[0520] 实施例 P

[0521] 2- 氯 -5-(丙烷 -2- 磺酰基)- 苯甲酸

[0522]

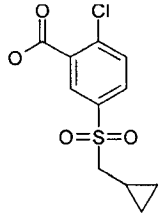


[0523] 按照合成 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸中所描述的方法，在 20ml 异丙醇 /20ml 水中，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和 2- 碘丙烷合成标题化合物并且得到 42％的收率。MS(m/e) ：261.1(MH-，100％)。

[0524] 实施例 Q

[0525] 2- 氯 -5- 环丙基甲磺酰基 - 苯甲酸

[0526]

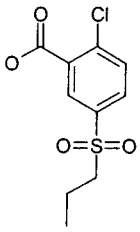


[0527] 按照合成 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸中所描述的方法，在 20ml 环丙基甲醇 /20ml 水中，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和溴甲基 - 环丙烷 (+ 催化量的 I_2) 合成标题化合物并且得到 8％的收率。MS(m/e) ：273.1(MH-，100％)。

[0528] 实施例 R

[0529] 2- 氯 -5-(丙烷 -1- 磺酰基)- 苯甲酸

[0530]

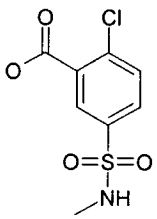


[0531] 按照合成 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸中所描述的方法，在 20ml 丙醇 /20ml 水中，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和 1- 碘丙烷合成标题化合物并且得到 3％的收率。MS(m/e) ：261.1(MH-，100％)。

[0532] 实施例 S

[0533] 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸

[0534]



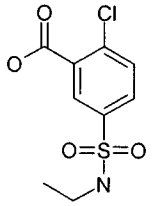
[0535] 将 1g(4mmol)2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和 0.62g(20mmol) 甲胺在 10ml 二噁烷中

的混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发挥发物后，加入 15ml 5N HCl 并用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。真空除去溶剂得到 0.724g(72％) 标题化合物，为非结晶白色固体。MS(m/e) ：248.1(MH-，100％)。

[0536] 实施例 T

[0537] 2- 氯 -5- 乙基氨磺酰基 - 苯甲酸

[0538]

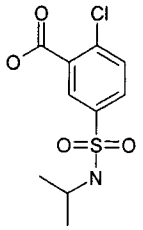


[0539] 按照合成 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸中描述的方法，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和乙胺合成标题化合物并且得到 78％的收率。MS(m/e) ：262.2(MH-，100％)。

[0540] 实施例 U

[0541] 2- 氯 -5- 异丙基氨磺酰基 - 苯甲酸

[0542]

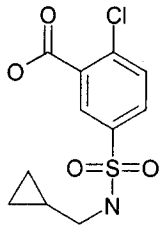


[0543] 按照合成 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸中描述的方法，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和异丙胺合成标题化合物并且得到 74％的收率。MS(m/e) ：276.1(MH-，100％)。

[0544] 实施例 V

[0545] 2- 氯 -5-(环丙基甲基 - 氨磺酰基)- 苯甲酸

[0546]

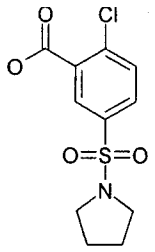


[0547] 按照合成 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸中描述的方法，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和环丙基甲基胺合成标题化合物并且得到 81％的收率。MS(m/e) ：288.0(MH-，100％)。

[0548] 实施例 W

[0549] 2- 氯 -5-(吡咯烷 -1- 磺酰基)- 苯甲酸

[0550]

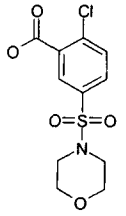


[0551] 按照合成 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸中描述的方法，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到 91％的收率。MS(m/e) :288.0(MH⁻，100％)。

[0552] 实施例 X

[0553] 2- 氯 -5-(吗啉 -4- 磺酰基)- 苯甲酸

[0554]

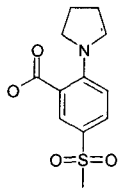


[0555] 按照合成 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸中描述的方法，由 2- 氯 -5- 亚磺基 - 苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到 100％的收率。MS(m/e) :304.0(MH⁻，100％)。

[0556] 实施例 Y

[0557] 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸

[0558]

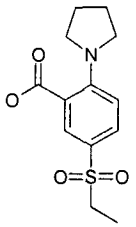


[0559] 将 163.8mg(0.7mmol)2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸在 2ml 吡咯烷中的混合物加热至 100℃加热 16 小时。蒸发所有挥发物后，残余物溶解在 2ml 甲醇 / 甲酸 3/1 中并进行反相 HPLC 纯化，用乙腈 / 水梯度洗脱，蒸发产物级分后得到 143.4mg(77％) 标题化合物。MS(m/e) :268.1(MH⁻，100％)。

[0560] 实施例 Z

[0561] 5- 乙磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸

[0562]

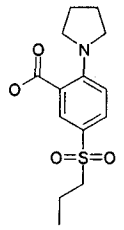


[0563] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法，由 2- 氯 -5-(乙烷 -2- 磺酰基)- 苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到 73％的收率。MS(m/e) :282.2(MH⁻，100％)。

[0564] 实施例 AA

[0565] 5-(丙烷 -1- 磺酰基)-2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸

[0566]

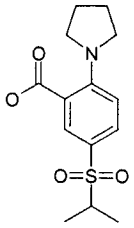


[0567] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法,由 2- 氯 -5-(丙烷 -1- 磺酰基)- 苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到 63％的收率。MS(m/e):296.2(MH-,100％)。

[0568] 实施例 AB

[0569] 5-(丙烷 -2- 磺酰基)-2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸

[0570]

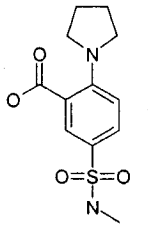


[0571] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法,由 2- 氯 -5-(丙烷 -2- 磺酰基)- 苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到 72％的收率。MS(m/e):296.2(MH-,100％)。

[0572] 实施例 AC

[0573] 5- 甲基氨磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸

[0574]

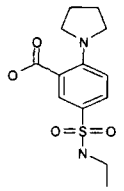


[0575] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法,由 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到 45％的收率。MS(m/e):283.1(MH-,100％)。

[0576] 实施例 AD

[0577] 5- 乙基氨磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸

[0578]

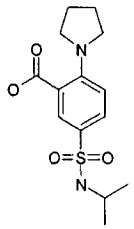


[0579] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-乙基氨磺酰基-苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到43％的收率。MS(m/e)：202.2(MH⁻，100％)。

[0580] 实施例AE

[0581] 5-异丙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸

[0582]

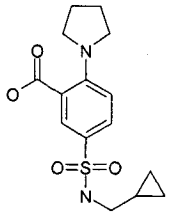


[0583] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-异丙基氨磺酰基-苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到40％的收率。MS(m/e)：311.2(MH⁻，100％)。

[0584] 实施例AF

[0585] 5-(环丙基甲基-氨磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸

[0586]

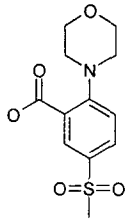


[0587] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(环丙基甲基-氨磺酰基)-苯甲酸和吡咯烷合成标题化合物并且得到38％的收率。MS(m/e)：323.2(MH⁻，100％)。

[0588] 实施例AG

[0589] 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸

[0590]

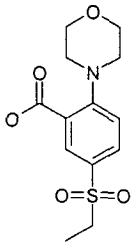


[0591] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到80％的收率。MS(m/e)：284.1(MH⁻，100％)。

[0592] 实施例AH

[0593] 5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸

[0594]

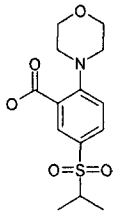


[0595] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(乙烷-2-磺酰基)-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到77％的收率。MS(m/e)：298.2(MH⁻，100％)。

[0596] 实施例AI

[0597] 2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酸

[0598]

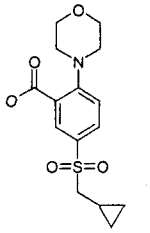


[0599] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到53％的收率。MS(m/e)：312.1(MH⁻，100％)。

[0600] 实施例AJ

[0601] 5-环丙基甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸

[0602]

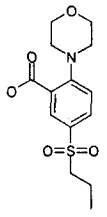


[0603] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-环丙基甲磺酰基-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到27％的收率。MS(m/e)：324.2(MH⁻，100％)。

[0604] 实施例AK

[0605] 2-吗啉-4-基-5-(丙烷-1-磺酰基)-苯甲酸

[0606]



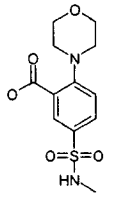
[0607] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(丙烷-1-磺酰基)-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到62％的收率。MS(m/e)：312.2(MH⁻，

100％）。

[0608] 实施例 AL

[0609] 5- 甲基氨磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0610]

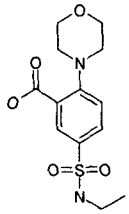


[0611] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到 40％的收率。MS(m/e) ：299.2(MH-，100％）。

[0612] 实施例 AM

[0613] 5- 乙基氨磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0614]

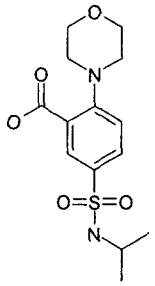


[0615] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 乙基氨磺酰基 - 苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到 42％的收率。MS(m/e) ：313.2(MH-，100％）。

[0616] 实施例 AN

[0617] 5- 异丙基氨磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0618]

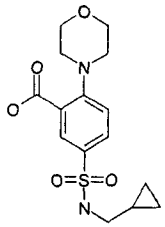


[0619] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 异丙基氨磺酰基 - 苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到 38％的收率。MS(m/e) ：327.2(MH-，100％）。

[0620] 实施例 AO

[0621] 5-(环丙基甲基 - 氨磺酰基)-2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0622]

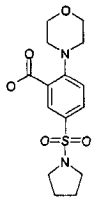


[0623] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(环丙基甲基-氨磺酰基)-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到33％的收率。MS(m/e)：339.2(MH⁻，100％)。

[0624] 实施例AP

[0625] 2-吗啉-4-基-5-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸

[0626]

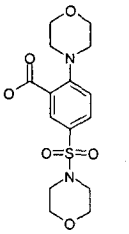


[0627] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到34％的收率。MS(m/e)：339.2(MH⁻，100％)。

[0628] 实施例AQ

[0629] 5-(吗啉-4-磺酰基)-2-吗啉-4-基-苯甲酸

[0630]



[0631] 按照合成5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸中所描述的方法，由2-氯-5-(吗啉-1-磺酰基)-苯甲酸和吗啉合成标题化合物并且得到22％的收率。MS(m/e)：355.2(MH⁻，100％)。

[0632] 实施例123

[0633] 4-氟-2-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈

[0634] 将13.6mg(0.05mmol)5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸、15.7mg(0.06mmol)2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org.Proc.Res.Dev.1999,460)、17.9mg(0.06mmol)TBTU和43μl(0.25mmol)DIPEA在1ml DMF中的混合物在室温下搅拌16小时。加入100μl甲酸后，混合物进行反相制备HPLC纯化，用乙腈/水梯度洗脱，蒸发产物级分后得到10.6mg(33％)标题化合物。MS(m/e)：457.2(MH⁺，100％)。

[0635] 按照实施例123的合成中所描述的方法，用酸衍生物和哌嗪衍生物合成其它衍生物，包括表1中的实施例123-173。

[0636] 实施例174

[0637] 1-(4-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-5- 硝基 - 苯甲酰基]- 哌嗪 -1- 基 }- 苯基)- 乙酮

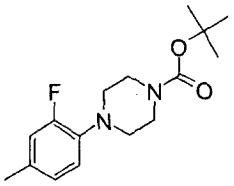
[0638] 将搅拌下的 150mg(0.39mmol)1-{3- 氟 -4-[4-(2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮、200mg(2.0mmol)1- 甲基哌嗪在 4ml THF 中的混合物加热至 80℃ 1 小时。将水加到反应混合物中，分离沉淀物，干燥并通过快速硅胶色谱纯化，用庚烷 /AcOEt 洗脱。得到淡黄色粉末状标题化合物，MS(m/e) :471.2(MH+，100％)。

[0639] 按照实施例 174 的合成中所描述的方法，用 1-{3- 氟 -4-[4-(2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮和胺合成其它衍生物，包括表 1 中的实施例 174-176。

[0640] 实施例 AR

[0641] 4-(2- 氟 -4- 甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0642]

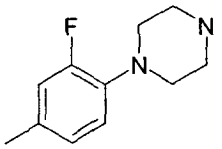


[0643] 按照实施例 G 描述的方法，由 N-Boc- 哌嗪和 4- 溴 -3- 氟甲苯制备标题化合物 (40％的收率)，黄色油状物，MS(m/e) :295.2(M+H+，100％)。

[0644] 实施例 AS

[0645] 1-(2- 氟 -4- 甲基 - 苯基)- 哌嗪

[0646]



[0647] 按照实施例 D/ 步骤 2 描述的方法制备标题化合物 (99％的收率)，黄色油状物，MS(m/e) :195.3(M+H+，100％)。

[0648] 实施例 177

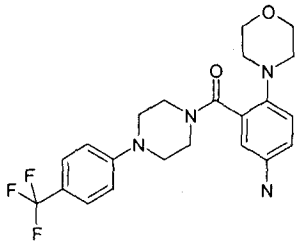
[0649] [4-(2- 氟 -4- 甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0650] 按照实施例 46 描述的方法，由 1-(2- 氟 -4- 甲基 - 苯基)- 哌嗪和 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯制备标题化合物 (70％的收率，黄色油状物)，MS(m/e) :429.2(M+H+，100％)。

[0651] 实施例 AT

[0652] (5- 氨基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0653]



[0654] 向(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮(如实施例57所述制备,150mg,0.323mmol)的甲醇(3ml)溶液中加入Pd/C 10%(6.9mg)。混合物在1大气压的氢气氛下室温下搅拌1小时。过滤催化剂并真空浓缩滤液。残余物进行硅胶色谱(洗脱剂:庚烷/乙酸乙酯(0-100%,20分钟内))得到标题化合物(111mg,79%收率),为黄色固体,MS(m/e):435.2($M+H^+$,100%)。

[0655] 实施例178

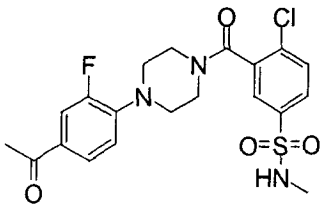
[0656] (2-吗啉-4-基-5-四唑-1-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[0657] 将(5-氨基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮(50mg,0.115mmol)在乙酸(1ml)中的悬浮液在氮气氛下加热至75℃,然后缓慢加入原甲酸三乙酯(36.76μl,0.34mmol)。1小时后,分次加入叠氮化钠(22.4mg,0.34mmol)并将反应混合物在75℃下搅拌1小时30分钟。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用1N NaOH溶液碱化。水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发至干。残余物进行硅胶色谱:洗脱剂:庚烷/乙酸乙酯0%-60%(10分钟),得到黄色固体状标题化合物(29mg,52%),MS(m/e):488.2($M+H^+$,100%)。

[0658] 实施例AU

[0659] 3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氯-N-甲基-苯磺酰胺

[0660]



[0661] 按照实施例K/步骤2描述的方法,由1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮和2-氯-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(CAS:68901-09-7;BE 620741)制备标题化合物(69%,淡黄色泡沫物),MS(m/e):452.1(M-H,100%)。

[0662] 实施例179

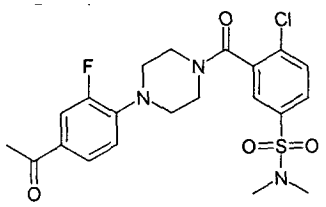
[0663] 3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺

[0664] 按照实施例1描述的方法,由3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氯-N-甲基-苯磺酰胺和吗啉制备标题化合物(58%,淡黄色固体),MS(m/e):503.1(M-H,100%)。

[0665] 实施例AV

[0666] 3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氯-N,N-二甲基-苯磺酰胺

[0667]



[0668] 按照实施例 K/ 步骤 2 描述的方法，由 1-(3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮和 2- 氯 -5- 二甲基氨磺酰基 - 苯甲酸 (CAS :37088-27-0 ;BE 620741) 制备标题化合物 (64％，淡黄色泡沫物)，MS(m/e) :468.1(M+H$^+$，100％)。

[0669] 实施例 180

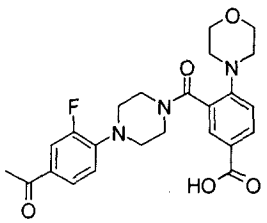
[0670] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N,N- 二甲基 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯磺酰胺

[0671] 按照实施例 1 描述的方法，由 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 氯 -N,N- 二甲基 - 苯磺酰胺和吗啉制备标题化合物 (60％，淡黄色固体)，MS(m/e) :519.2(M+H，100％)。

[0672] 实施例 AW

[0673] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0674]



[0675] 将 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苄腈 (实施例 196，469mg，1.07mmol) 在乙醇 (6ml) 和 2N NaOH(6ml) 中的悬浮液加热至 85℃ 17 小时。将反应混合物冷却至室温，用水稀释并用 2N HCl 酸化。过滤所形成的固体，用水洗涤并干燥，得到标题化合物 (0.47g，96％)，为橙色固体。

[0676] 实施例 181

[0677] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰胺

[0678] 按照实施例 K/ 步骤 2 描述的方法，由 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸和氨制备标题化合物 (10％，白色固体)，MS(m/e) :455.2(M+H，100％)。

[0679] 实施例 182

[0680] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰胺

[0681] 按照实施例 K/ 步骤 2 描述的方法，由 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸和甲胺制备标题化合物 (43％，白色固体)，MS(m/e) :469.3(M+H，100％)。

[0682] 实施例 183

[0683] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-N,N- 二甲基 -4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰胺

[0684] 按照实施例 K/ 步骤 2 描述的方法，由 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸和二甲胺制备标题化合物 (44%，黄色固体)，MS(m/e) :483.2(M+H,100%)。

[0685] 实施例 184

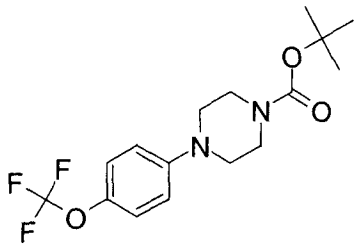
[0686] [4-(2- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0687] 按照实施例 46 描述的方法，由 1-(2- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪和 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯制备标题化合物 (74%，黄色固体)，MS(m/e) :499.2(M+H,100%)。

[0688] 实施例 AX

[0689] 4-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0690]

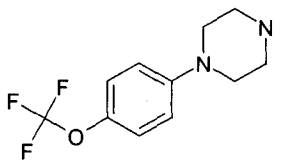


[0691] 向碳酸铯 (1.88g,5.7mmol)、乙酸钯 (II)(46.1mg,0.205mmol)、外消旋 -2,2' - 双 (二苯基膦)-1,1' - 联萘 (192mg,0.31mmol)、1- 哌嗪甲酸叔丁酯 (928mg,4.93mmol) 和 1- 溴 -4-(三氟甲氧基) 苯 (1g,4.11mmol) 的混合物中加入脱气甲苯 (10ml)。将混合物加热至 100℃ 4 小时。将混合物冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，过滤并真空除去溶剂。粗品油状物进行硅胶色谱 :洗脱剂 :庚烷 / 乙酸乙酯 0-10% (20 分钟内) 得到标题化合物 (180mg,13%)，为黄色固体，MS(m/e) :347.4(M+H,100%)。

[0692] 实施例 AY

[0693] 1-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 哌嗪

[0694]



[0695] 按照实施例 D 步骤 2 描述的方法，由 4-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯制备标题化合物 (44%，棕色油状物)，MS(m/e) :247.1(M+H,100%)。

[0696] 实施例 185

[0697] (2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0698] 按照实施例 46 描述的方法，由 1-(4- 三氟甲氧基 - 苯基)- 哌嗪和 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯制备标题化合物 (74%，黄色固体)，MS(m/e) :481.2(M+H,100%)。

[0699] 实施例 186

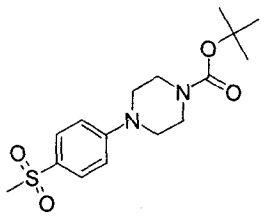
[0700] 2-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-5- 三氟甲基 - 苄腈

[0701] 按照实施例 46 描述的方法，由 2- 哌嗪 -1- 基 -5- 三氟甲基 - 苄腈和 2- 吗啉 4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯制备标题化合物 (69％，黄色固体)，MS(m/e) ：490.2(M+H，100％)。

[0702] 实施例 AZ

[0703] 4-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0704]

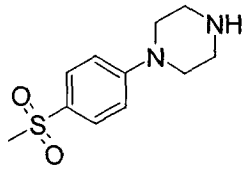


[0705] 按照实施例 AX 描述的方法，由 4- 溴苯基甲基砜和 N-Boc- 哌嗪制备标题化合物 (31％，白色固体)，MS(m/e) ：241.2(M-Boc，100％)。

[0706] 实施例 BA

[0707] 1-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪

[0708]



[0709] 按照实施例 D 步骤 2 描述的方法，由 4-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯制备标题化合物 (99％，棕色固体)，MS(m/e) ：241.2(M+H，100％)。

[0710] 实施例 187

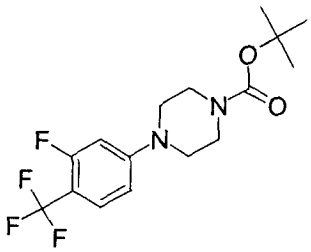
[0711] [4-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0712] 按照实施例 46 描述的方法，由 1-(4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪和 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯制备标题化合物 (76％，黄色固体)，MS(m/e) ：475.1(M+H，100％)。

[0713] 实施例 BB

[0714] 4-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0715]

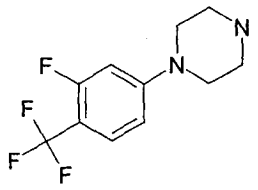


[0716] 向叔丁醇钠 (0.68g，6.9mmol)、乙酸钯 (II)(11mg，0.05mmol)、2-(二 - 叔 - 丁基膦) 联苯 (149mg，0.49mmol)、1- 哌嗪甲酸叔丁酯 (1.1g，5.9mmol) 和 4- 氯 -2- 氟三氟甲苯 (1g，4.94mmol) 的混合物中加入脱气甲苯 (10ml)。将混合物加热至 80℃过夜。将混合物冷却至室温，用乙醚稀释，过滤并真空浓缩滤液。残余物进行硅胶色谱 ：洗脱剂 ：庚烷 / 乙酸乙酯 0-10％ (15 分钟内) 得到标题化合物 (1.05g，61％)，为白色固体，MS(m/e) ：349.2(M+H，100％)。

[0717] 实施例 BC

[0718] 1-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪

[0719]



[0720] 按照实施例 D 步骤 2 描述的方法，由 4-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯制备标题化合物 (98％，棕色固体)，MS(m/e) :249.2(M+H,100％)。

[0721] 实施例 188

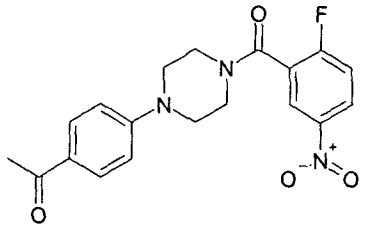
[0722] [4-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0723] 按照实施例 46 描述的方法，由 1-(3- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪和 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯制备标题化合物 (62％，黄色固体)，MS(m/e) :483.2(M+H,100％)。

[0724] 实施例 BD

[0725] 1-{4-[4-(2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮

[0726]



[0727] 按照实施例 K 步骤 2 描述的方法，由 4'- 哌嗪 -1- 基 - 苯乙酮和 2- 氟 -5- 硝基苯甲酸制备标题化合物 (16％，黄色固体)，MS(m/e) :372.1(M+H,100％)。

[0728] 实施例 189

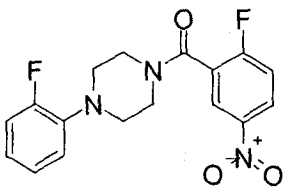
[0729] 1-{4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮

[0730] 按照实施例 1 描述的方法，由 1-{4-[4-(2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮和吗啉制备标题化合物 (85％，黄色固体)，MS(m/e) :439.3(M+H,100％)。

[0731] 实施例 BE

[0732] (2- 氟 -5- 硝基 - 苯基)-[4-(2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0733]



[0734] 按照实施例 46 描述的方法，由 2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰氯和 1-(2- 氟苯基)- 哌嗪制备标题化合物 (52％，橙色固体)，MS(m/e) :348.1(M+H,100％)。

[0735] 实施例 190

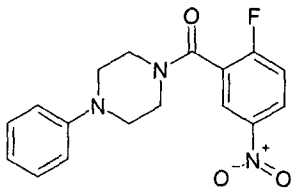
[0736] [4-(2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0737] 按照实施例 1 描述的方法，由 (2- 氟 -5- 硝基 - 苯基)-[4-(2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮和吗啉制备标题化合物 (87％，黄色固体)，MS(m/e) ：415.2(M+H，100％)。

[0738] 实施例 BF

[0739] (2- 氟 -5- 硝基 - 苯基)-(4- 苯基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲酮

[0740]



[0741] 按照实施例 46 描述的方法，由 2- 氟 -5- 硝基 - 苯甲酰氯和 1- 苯基 - 哌嗪制备标题化合物 (70％，橙色固体)，MS(m/e) ：330.1(M+H，100％)。

[0742] 实施例 191

[0743] (2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)-(4- 苯基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲酮

[0744] 按照实施例 1 描述的方法，由 (2- 氟 -5- 硝基 - 苯基)-(4- 苯基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲酮和吗啉制备标题化合物 (87％，黄色固体)，MS(m/e) ：397.3(M+H，100％)。

[0745] 实施例 192

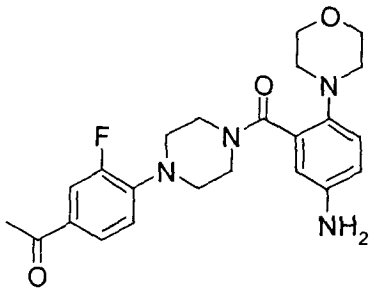
[0746] [4-(4- 氯 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0747] 按照实施例 46 描述的方法，由 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯和 4- 氯 - 苯基 - 哌嗪制备标题化合物 (橙色固体)，MS(m/e) ：449.2(M+H，100％)。

[0748] 实施例 BG

[0749] 1-{4-[4-(5- 氨基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮

[0750]



[0751] 按照实施例 AT 描述的方法，由 1-{4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮制备标题化合物 (72％，黄色固体)，MS(m/e) ：427.2(M+H，100％)。

[0752] 实施例 193

[0753] N-{3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯基 }- 甲磺酰胺

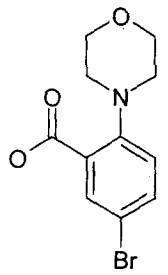
[0754] 向 1-{4-[4-(5- 氨基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮 (50mg，0.12mmol) 和三乙胺 (33μl，0.234mmol) 的二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入甲磺酰氯

(15mg,0.13mmol) 的二噁烷 (0.5ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应混合物在水中搅拌。过滤黄色固体,用水洗涤并溶解在 CH_2Cl_2 中。溶液用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空除去溶剂。残余物进行硅胶色谱,洗脱剂 :庚烷 / 乙酸乙酯 0% -100% (5 分钟),得到标题化合物 (35mg,59%),为黄色固体,MS(m/e) :505.3(M+H,100%)。

[0755] 实施例 BH

[0756] 5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0757]



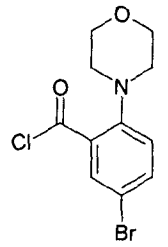
[0758] 按照实施例 B 步骤 1 描述的方法,除了将混合物在 130℃下加热 48 小时外,由 5- 溴 -2- 氟苯甲酸和吗啉制备标题化合物 (77%,白色固体),

[0759] 1-H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ = 8.45(d),7.74(dxd),7.33(d)

[0760] 实施例 BI

[0761] 5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰氯

[0762]

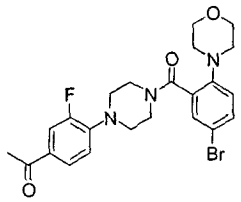


[0763] 按照实施例 B 步骤 2 描述的方法,由 5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸制备标题化合物 (100%,黄色油状物),MS(m/e) :305.0(M+H,100%)。

[0764] 实施例 BJ

[0765] 1-{4-[4-(5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮

[0766]



[0767] 按照实施例 46 描述的方法,由 5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰氯和 1-(3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮制备标题化合物 (94%,黄色泡沫物,MS(m/e) :490.3(M+,100%)。

[0768] 实施例 194

[0769] 1-{4-[4-(5- 乙酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮

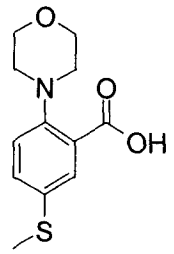
[0770] 向 1-{4-[4-(5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙

酮 (160mg,0.33mmol) 的甲苯 (2ml) 悬浮液中加入 $PdCl_2(PPh_3)_2$(5mg,0.0065mmol) 和三丁基 (1- 乙氧基乙烯基) 锡 (125μl,0.36mmol)。将混合物加热至 100℃ 6 小时。在冰浴中冷却混合物并加入 2N HCl(0.55ml)。混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物。分离有机层并加入 10% KF 水溶液。将混合物在室温下搅拌 3 小时并过滤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空除去溶剂。粗品胶质物进行硅胶色谱,洗脱剂 :庚烷 / 乙酸乙酯 0% -50% (10 分钟),得到白色固体状标题化合物 (15mg,10%),MS(m/e) :454.2(M+H,100%)。

[0771] 实施例 BK

[0772] 5- 甲硫基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸

[0773]



[0774] 将 2- 氯 -5-(甲硫基)- 苯甲酸 (1g,4.7mmol)、吗啉 (620μl,7.1mmol)、碳酸钾 (1.05g,7.6mmol) 和铜 (24mg,0.38mmol) 在戊醇 (6ml) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物加热至 100℃并搅拌 40 分钟。蒸发溶剂。残余物溶解在水中并酸化至 pH 2。水层用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空除去溶剂。粗品油状物进行硅胶色谱 :洗脱剂 :庚烷 / 乙酸乙酯 0-20% (15 分钟内),得到棕色固体状标题化合物 (120mg,10%),MS(m/e) :252.1(M-H,100%)

[0775] 实施例 195

[0776] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 甲硫基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮

[0777] 按照实施例 K 步骤 2 描述的方法,由 5- 甲硫基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酸和 1-(3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮制备标题化合物 (8%,白色固体),MS(m/e) :458.2(M+,100%)。

[0778] 实施例 196

[0779] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苄腈

[0780] 按照实施例 1 描述的方法,由 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 溴 - 苄腈 (实施例 L) 和吗啉制备标题化合物 (71%,白色固体),MS(m/e) :437.2(M+H,100%)。

[0781] 实施例 197

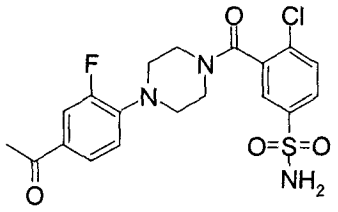
[0782] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 甲磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮

[0783] 按照实施例 1 描述的方法,由 1-{4-[4-(2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮 (实施例 K) 和吗啉制备标题化合物 (57%,白色固体),MS(m/e) :490.2(M+H,100%)。

[0784] 实施例 BL

[0785] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 氯 - 苯磺酰胺

[0786]



[0787] 按照实施例 K/ 步骤 2 描述的方法，由 1-(3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苯基)- 乙酮和 2- 氯 -5- 氨磺酰基 - 苯甲酸 (CAS :97-04-1 ;Basu ;D-G. ;J. Indian Chem. Soc. ;16 ;1939 ; 100,106) 制备标题化合物 (42%，白色固体)，MS(m/e) :438.1(M-H,100%)。

[0788] 实施例 198

[0789] 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 吗啉 -4- 基 - 苯磺酰胺

[0790] 按照实施例 1 描述的方法，由 3-[4-(4- 乙酰基 -2- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]-4- 氯 - 苯磺酰胺和吗啉制备标题化合物 (39%，黄色固体)，MS(m/e) :489.4(M-H, 100%)。

[0791] 实施例 199

[0792] 1-{3- 氟 -4-[4-(5- 咪唑 -1- 基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯基 }- 乙酮

[0793] 向试管中相继加入 1-{4-[4-(5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]-3- 氟 - 苯基 }- 乙酮 (实施例 BJ,0.05g,0.1mmol)、咪唑 (8.4mg,0.12mmol)、碳酸铯 (70mg,0.21mmol)、CuI(4mg,0.02mmol)、1,10- 菲咯啉 (7.3mg,0.04mmol) 和二噁烷 (0.2ml)。将混合物在氩气环境下，在 120℃下加热 12 小时。将反应混合物冷却至室温并用水 / 乙酸乙酯终止反应。水层用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空除去溶剂。粗品油状物进行硅胶色谱 :洗脱剂 :CH_2Cl_2/ 甲醇 :0-5%，得到棕色固体状标题化合物 (20mg,40%)，MS(m/e) :478.4(M+H,100%)

[0794] 实施例 200

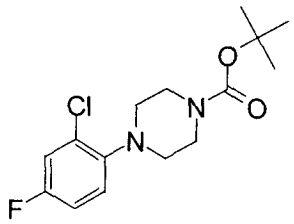
[0795] [4-(2,4- 二氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0796] 按照实施例 46 描述的方法，由 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯和 1-(2,4- 二氟苯基)- 哌嗪制备标题化合物 (87%，黄色固体)，MS(m/e) :433.4(M+H,100%)。

[0797] 实施例 BM

[0798] 4-(2- 氯 -4- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0799]

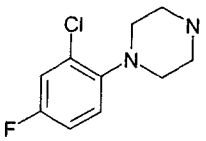


[0800] 按照实施例 AX 描述的方法，由 1- 溴 -2- 氯 -4- 氟苯和 N-Boc- 哌嗪制备标题化合物 (10%，灰白色固体)，MS(m/e) :315.1(M+H,100%)。

[0801] 实施例 BN

[0802] 1-(2- 氯 -4- 氟 - 苯基)- 哌嗪

[0803]



[0804] 按照实施例 D 步骤 2 描述的方法，由 4-(2- 氯 -4- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯制备标题化合物 (91％，淡黄色油状物)，MS(m/e) ：215.2(M+H，100％)。

[0805] 实施例 201

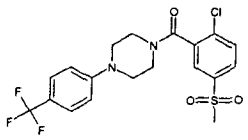
[0806] [4-(2- 氯 -4- 氟 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯基)- 甲酮

[0807] 按照实施例 46 描述的方法，由 2- 吗啉 4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯和 1-(2- 氯 -4- 氟 - 苯基)- 哌嗪制备标题化合物 (70％，黄色固体)，MS(m/e) ：449.2(M+H，100％)。

[0808] 实施例 BO

[0809] (2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0810]



[0811] 向 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (102mg，0.43mmol) 的二甲基甲酰胺 (20ml) 溶液中相继加入 TBTU(153mg，0.48mmol)、N- 乙基二异丙胺 (0.28ml，2.17mmol) 和 1-(4- 三氟甲基苯基) 哌嗪 (ABCR F07741NB，[30459-17-7]，100mg，0.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后真空浓缩并通过柱色谱纯化 (SiO_2，50g，庚烷 / 乙酸乙酯＝ 0-100％)，得到无色胶状标题化合物 (170mg，0.38mmol)。MS(m/e) ：464.3($M+NH_4^+$，100％)。

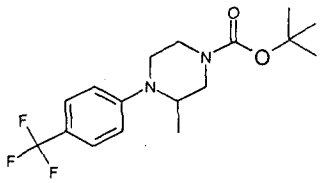
[0812] 实施例 202

[0813] (5- 甲磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮向 (2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (0.28mmol，130mg) 的溶液中加入吗啉 (0.5ml)。将反应混合物在 100℃下搅拌 48 小时然后真空浓缩。然后将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2，20g，庚烷 /EtOAc 0-100％) 得到标题化合物，为白色固体 (118mg，85％)。MS(m/e) ：497.5($M+H^+$，100％)。

[0814] 实施例 BP

[0815] 外消旋 -3- 甲基 -4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0816]



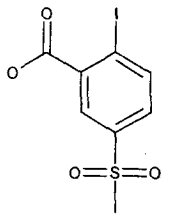
[0817] 向 3- 甲基 - 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (1.0g，5.3mmol) 和 1- 溴 -4- 三氟甲基 - 苯 (1.0g，4.4mmol) 的甲苯 (10ml) 溶液中加入叔丁醇钠 (0.6g，6.2mmol)、2-(二环己基膦) 联苯 (31mg，89mmol) 和三 (二亚苄基丙酮) 二钯 - 氯仿复合物 (23mg，22mmol)。将反应混合物在 80℃下搅拌 16 小时。冷却至室温后，真空浓缩反应混合物并通过柱色谱纯化 (SiO_2，

70g,庚烷 / 乙酸乙酯 0-30％),得到淡棕色固体状标题化合物 (0.47g,31％)。MS(m/e) :345.2(M+H+,100％)。

[0818] 实施例 BQ

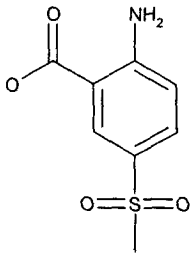
[0819] 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸

[0820]



[0821] (a)2- 氨基 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸

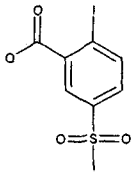
[0822]



[0823] 将 4.26mmol 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (见实施例 K,步骤 1)、0.39mmol 铜粉和 10ml 25％氢氧化铵的混合物在 125-130℃下搅拌加热 18 小时。将混合物冷却至室温并过滤。固体用甲醇洗涤。真空浓缩滤液。残余物用 1NHCl 酸化至 pH = 2。所得到的固体用水洗涤并干燥 (HV,50℃,1 小时) 得到标题化合物。MS(m/e) :214.1(M-H,100％)。

[0824] (b)2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸

[0825]

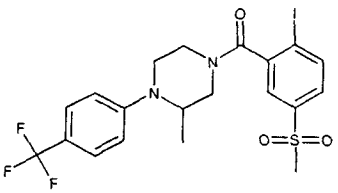


[0826] 以使溶液温度不超过 3℃的速度,向 3.0mmol 2- 氨基 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸在 1.7ml 硫酸和 1.7ml 水的混合物中的悬浮液中滴加 3.92mmol 亚硝酸钠在 1.7ml 水中的溶液。将混合物在 0℃下搅拌 1 小时。在 0℃下滴加 3.0mmol KI 在 1.7ml 水中的溶液。将棕色悬浮液温热至室温并搅拌 30 分钟。通过加入几滴亚硫酸氢钠溶液破坏过量的碘。过滤固体,用水洗涤并干燥 (HV,50℃,1 小时) 得到标题化合物。MS(m/e) :325.0(M-H,100％)。

[0827] 实施例 BR

[0828] 外消旋 -(2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[3- 甲基 -4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0829]



[0830] 向外消旋 -3- 甲基 -4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (95mg, 0.27mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入三氟乙酸 (1ml) 并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后真空浓缩反应混合物,残余物溶解在二甲基甲酰胺 (3ml) 中。向该溶液中加入 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (81mg,0.25mmol)、N- 乙基二异丙胺 (0.29ml,1.7mmol) 和 TBTU(99mg,0.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物,残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2,20g,庚烷 /EtOAc 0-100%) 得到标题化合物,为淡棕色固体 (135mg, 90%)。MS(m/e) :553.1($M+H^+$)。

[0831] 实施例 203

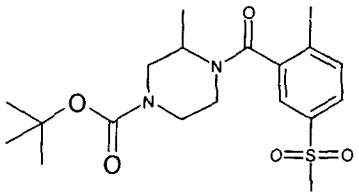
[0832] 外消旋 -(5- 甲磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯基)-[3- 甲基 -4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0833] 将 (2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[3- 甲基 -4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (50mg,0.09mmol) 倾入吗啉 (2.0ml) 中,将反应混合物在 100℃下搅拌 24 小时然后真空浓缩。然后将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2,20g,庚烷 /EtOAc0-100%) 得到标题化合物,为淡棕色固体 (43.5mg,94%)。MS(m/e) :512.3($M+H^+$)。

[0834] 实施例 BS

[0835] 外消旋 -4-(2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)-3- 甲基 - 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0836]

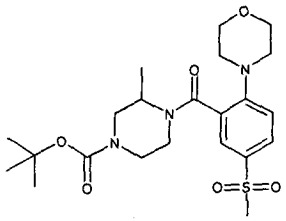


[0837] 向外消旋 -3- 甲基 - 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (350mg,1.75mmol) 的二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液中加入 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (540mg,1.67mmol)、N- 乙基二异丙胺 (1.8ml,10.5mmol) 和 TBTU(630mg,1.92mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物,残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2,20g,庚烷 /EtOAc 0-100%) 得到标题化合物 (400mg,45%)。MS(m/e) :526.2($M+NH_4^+$)。

[0838] 实施例 BT

[0839] 外消旋 -4-(5- 甲磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)-3- 甲基 - 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[0840]



[0841] 将外消旋 -4-(2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)-3- 甲基 - 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (400mg,0.78mmol) 倾入中吗啉 (5.0ml) 中,将反应混合物在 100℃下搅拌 15 小时然后真空浓缩。然后将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2,20g,二氯甲烷 / 甲醇 = 0-5%) 得到标题化合物,为无色泡沫物 (322mg,88%)。MS(m/e) :468.3($M+H^+$)。

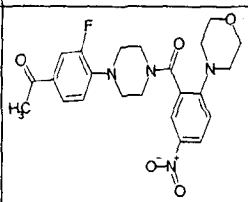
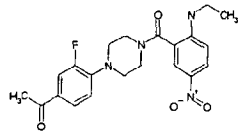
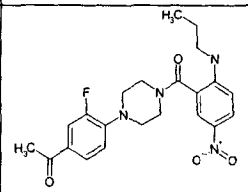
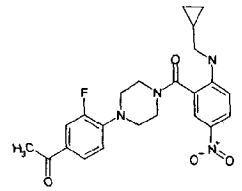
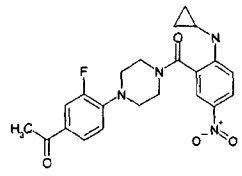
[0842] 实施例 204

[0843] 外消旋 -(5- 甲磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯基)-[2- 甲基 -4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

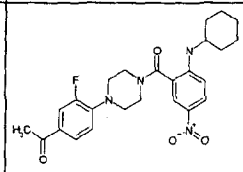
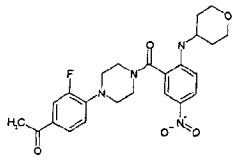
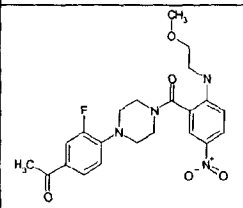
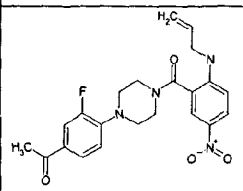
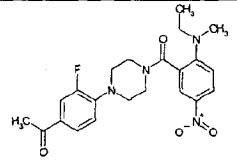
[0844] 向外消旋 -4-(5- 甲磺酰基 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基)-3- 甲基 - 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯 (250mg,0.54mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入三氟乙酸 (1ml) 并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后真空浓缩反应混合物,将残余物溶解在甲苯 (5ml) 中。向该溶液中加入 1- 溴 -4- 三氟甲基 - 苯 (0.15ml,1.1mmol)、叔丁醇钠 (128mg,1.4mmol)、2-(二环己基膦) 联苯 (3.8.mg,0.011mmol) 和三 (二亚苄基丙酮) 二钯 - 氯仿复合物 (5.5mg,0.005mmol)。将反应混合物在 80℃下搅拌 16 小时。冷却至室温后,真空浓缩反应混合物并通过柱色谱纯化 (SiO_2,70g,二氯甲烷 / 甲醇 0-5%) 得到标题化合物 (83mg,30%)。MS(m/e) :512.3($M+H^+$)

[0845] 表 1

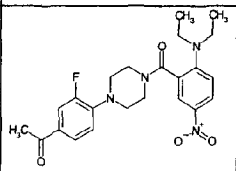
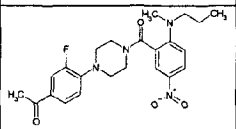
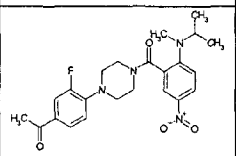
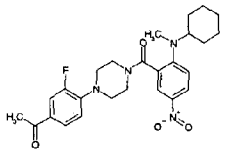
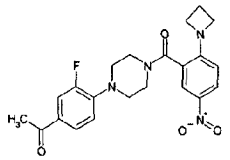
[0846]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
1		456.5	1-{4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和吗啉	457.3
2		414.4	1-{4-[4-(2-乙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和乙胺(商购的)	415.2
3		428.5	1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-丙基氨基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和丙胺(商购的)	429.2
4		440.5	1-(4-{4-[2-(环丙基甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和环丙基甲基胺(商购的)	441.2
5		426.5	1-{4-[4-(2-环丙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和环丙胺(商购的)	427.2

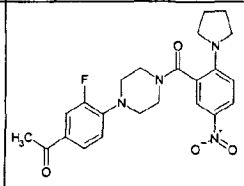
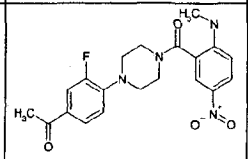
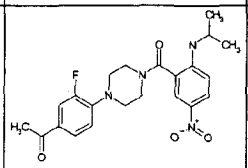
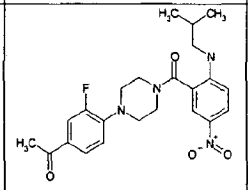
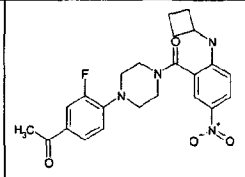
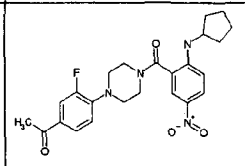
[0847]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
6		468.5	1-{4-[4-(2-环己基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和环己胺(商购的)	469.2
7		470.5	1-(3-氟-4-{4-[5-硝基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和四氢-吡喃-4-胺(商购的)	471.2
8		444.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2-甲氧基-乙胺(商购的)	445.2
9		426.5	1-{4-[4-(2-烯丙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和烯丙基胺(商购的)	427.1
10		428.5	1-(4-{4-[2-(乙基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和甲基乙胺(商购的)	429.2

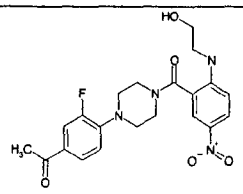
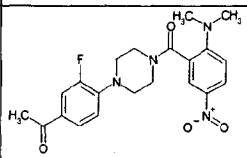
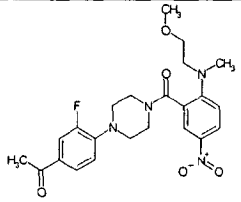
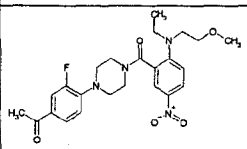
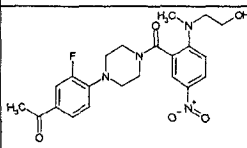
[0848]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
11		442.5	1-{4-[4-(2-二乙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和二乙基胺(商购的)	443.2
12		442.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(甲基-丙基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和甲基丙胺(商购的)	443.2
13		442.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(异丙基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和异丙基甲基胺(商购的)	443.2
14		482.6	1-(4-{4-[2-(环己基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和环己基甲基胺(商购的)	483.3
15		426.5	1-{4-[4-(2-氮杂环丁烷-1-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和氮杂环丁烷(商购的)	427.1

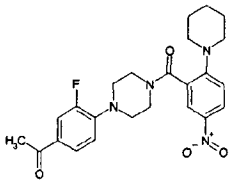
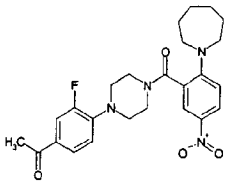
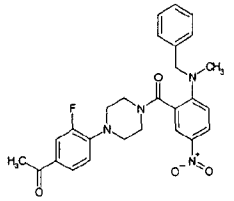
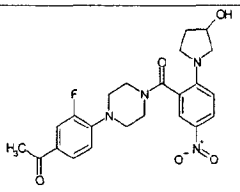
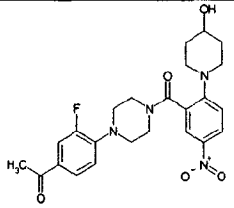
[0849]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
16		440.5	1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和吡咯烷(商购的)	441.2
17		400.4	1-{3-氟-4-[4-(2-甲基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和甲胺(商购的)	401.2
18		428.5	1-{3-氟-4-[4-(2-异丙基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和异丙胺(商购的)	429.2
19		442.5	1-{3-氟-4-[4-(2-异丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和异丁胺(商购的)	443.2
20		440.5	1-{4-[4-(2-环丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和环丁胺(商购的)	441.2
21		454.5	1-{4-[4-(2-环戊基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和环戊胺(商购的)	455.2

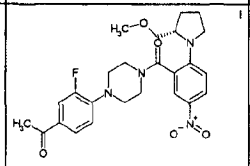
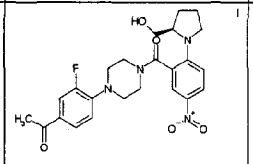
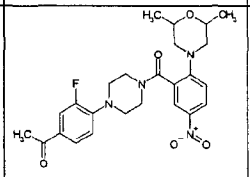
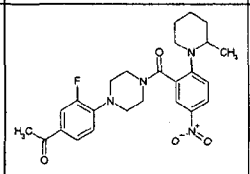
[0850]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
22		430.4	1-(3-氟-4-{4-[2-(2-羟基-乙基氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和羟乙胺(商购的)	431.2
23		414.4	1-{4-[4-(2-二甲基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和二甲胺(商购的)	415.2
24		458.5	1-[3-氟-4-(4-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-5-硝基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺(商购的)	459.2
25		472.5	1-[4-(4-{2-[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-5-硝基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-3-氟-苯基]-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和(2-甲氧基-乙基)-乙基-胺(商购的)	473.2
26		444.5	1-[3-氟-4-(4-{2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-5-硝基-苯甲酰基}-哌嗪-1-基)-苯基]-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和(2-羟基-乙基)-甲基-胺(商购的)	445.2

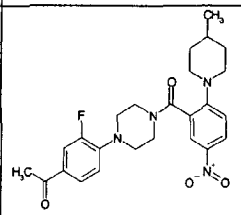
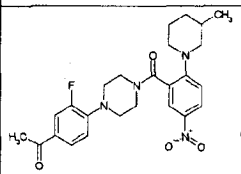
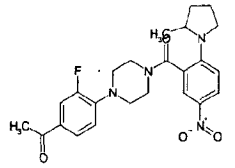
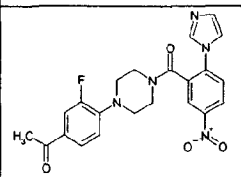
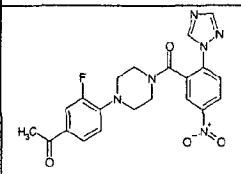
[0851]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
27		454.5	1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和哌啶(商购的)	455.2
28		468.5	1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和氮杂环庚烷(商购的)	469.2
29		490.5	1-(4-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和苄基甲基胺(商购的)	491.3
30		456.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 3-羟基吡咯烷(商购的)	457.2
31		470.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 4-羟基-哌啶(商购的)	471.2

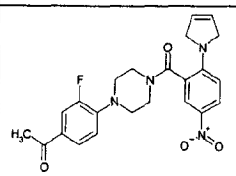
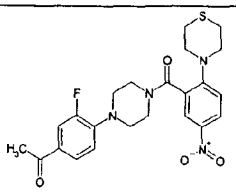
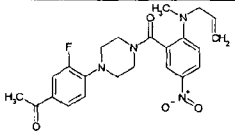
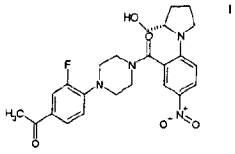
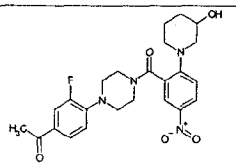
[0852]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
32	 手性的	484.5	1-(3-氟-4-{4-[2-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯烷(商购的)	485.3
33	 手性的	470.5	1-(3-氟-4-{4-[2-((R)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2-((R)-2-甲氧基甲基-吡咯烷(商购的)	471.2
34		484.5	1-(4-{4-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2,6-二甲基吗啉(商购的)	485.3
35		468.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(2-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2-甲基-哌啶(商购的)	469.2

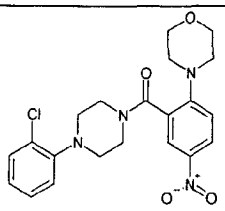
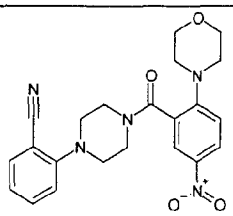
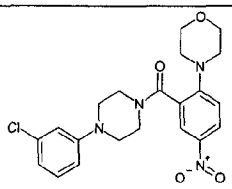
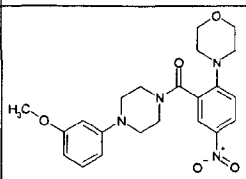
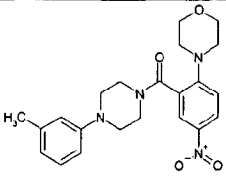
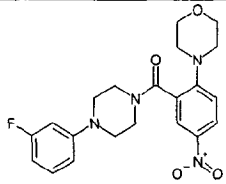
[0853]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
36		468.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 4-甲基-哌啶(商购的)	469.2
37		468.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(3-甲基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 3-甲基-哌啶(商购的)	469.2
38		454.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2-甲基-吡咯烷(商购的)	455.2
39		437.4	1-{3-氟-4-[4-(2-咪唑-1-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和咪唑(商购的)	438.1
40		438.4	1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-[1,2,4]三唑-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和三唑(商购的)	439.2

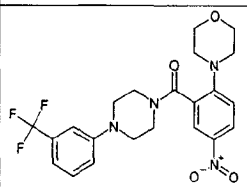
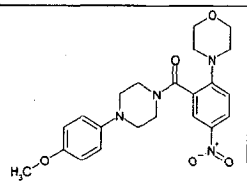
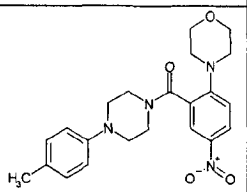
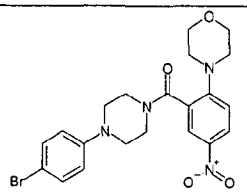
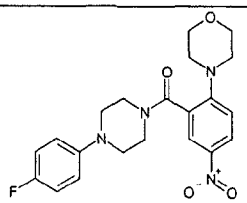
[0854]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
41		438.5	1-(4-{4-[2-(2,5-二氢-吡咯-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2,5-二氢-吡咯(商购的)	439.2
42		472.5	1-{3-氟-4-[4-(5-硝基-2-硫代吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和硫代吗啉	473.1
43		440.5	1-(4-{4-[2-(烯丙基-甲基-氨基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和烯丙基甲基胺(商购的)	441.2
44	 手性的	470.5	1-(3-氟-4-{4-[2(S)-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 2(S)-(2-羟基甲基-吡咯烷(商购的)	471.2
45		470.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 3-羟基-哌啶(商购的)	471.2

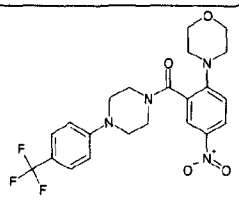
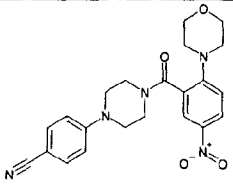
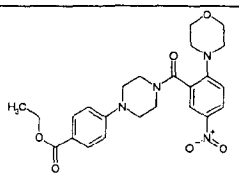
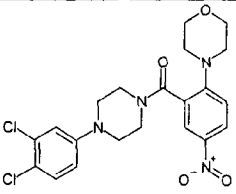
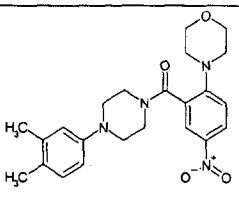
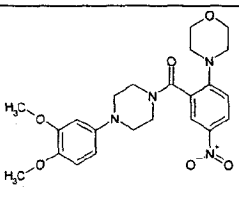
[0855]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
46		430.9	[4-(2-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-氯-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	431.2
47		421.5	2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	1-(2-氰基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	422.2
48		430.9	[4-(3-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3-氯-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	431.2
49		426.5	[4-(3-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3-甲氧基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	427.2
50		410.5	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-(4-间-甲苯基-哌嗪-1-基)-甲酮	1-(3-甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	411.2
51		414.4	[4-(3-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3-氟-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	415.2

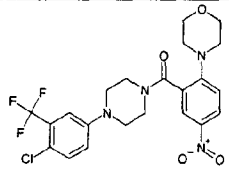
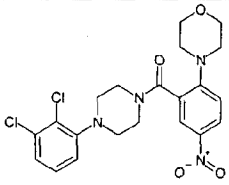
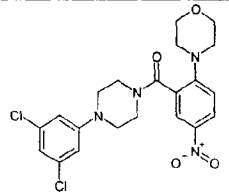
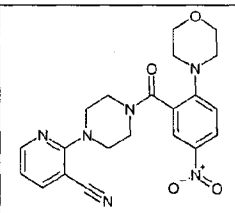
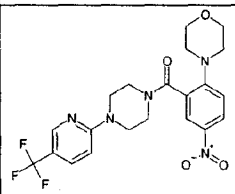
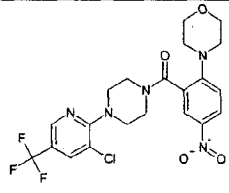
[0856]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
52		464.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	465.2
53		426.5	[4-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮 已知的化合物， RN 433242-97-8	1-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	427.2
54		410.5	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-(4-对-甲苯基-哌嗪-1-基)-甲酮	1-(4-甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	411.2
55		475.3	[4-(4-溴-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(4-溴-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	477.0
56		414.4	[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(4-氟-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	415.2

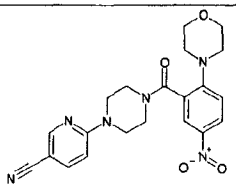
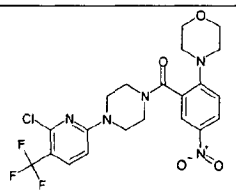
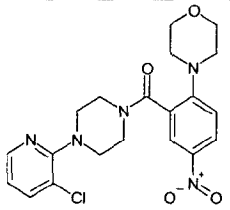
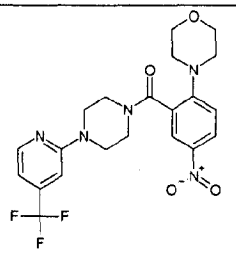
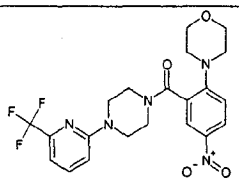
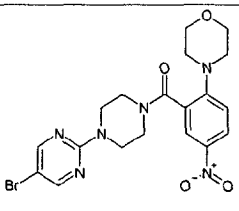
[0857]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
57		464.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	465.2
58		421.5	4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	1-(4-氰基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	422.2
59		468.5	4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯甲酸乙酯	4-哌嗪-1-基-苯甲酸乙酯(WO9938849)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	469.2
60		465.3	[4-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	466.2
61		424.5	[4-(3,4-二甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3,4-二甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	425.2
62		456.5	[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3,4-二甲氧基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	457.2

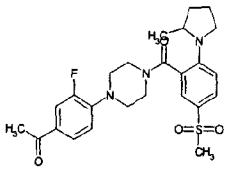
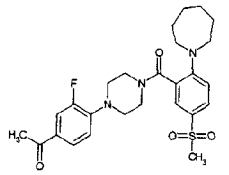
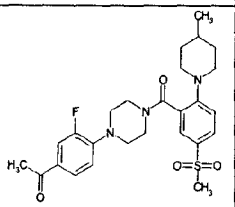
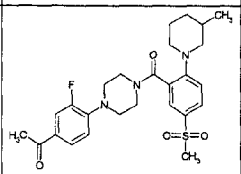
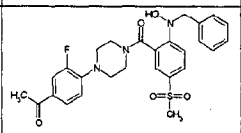
[0858]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
63		498.9	[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	499.3
64		465.3	[4-(2,3-二氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2,3-二氯-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	465.1
65		465.3	[4-(3,5-二氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3,5-二氯-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	464.9
66		422.4	2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-烟腈	2-哌嗪-1-基-烟腈和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	423.2
67		465.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	466.2
68		499.9	[4-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	500.1

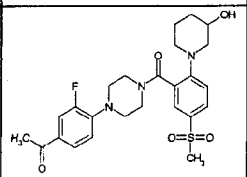
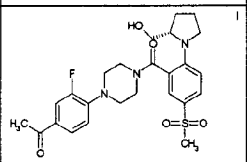
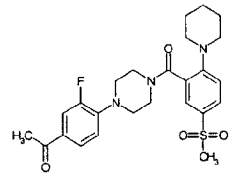
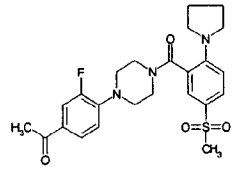
[0859]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
69		422.4	6-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-烟腈	6-哌嗪-1-基-烟腈和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	423.2
70		499.9	[4-(6-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(6-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	500.1
71		431.9	[4-(3-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3-氯-吡啶-2-基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	432.2
72		465.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	466.2
73		465.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	466.2
74		477.3	[4-(5-溴-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	5-溴-2-哌嗪-1-基-嘧啶和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	477.0

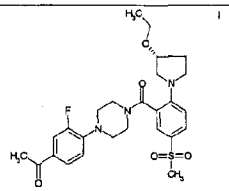
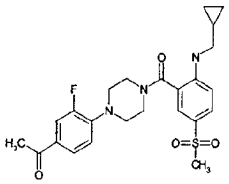
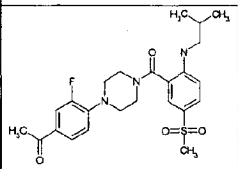
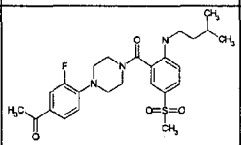
[0860]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
75		487.6	1-(3-氟-4-{4-[5-甲磺酰基-2-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和2-甲基-吡咯烷(商购的)	488.2
76		501.6	1-{4-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和氮杂环庚烷(商购的)	502.2
77		501.6	1-(3-氟-4-{4-[5-甲磺酰基-2-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和4-甲基哌啶(商购的)	502.2
78		501.6	1-(3-氟-4-{4-[5-甲磺酰基-2-(3-甲基-哌啶-1-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和3-甲基哌啶(商购的)	502.2
79		525.6	1-(4-{4-[2-(苄基-羟基-氨基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和苄基羟基胺(商购的)	527.1

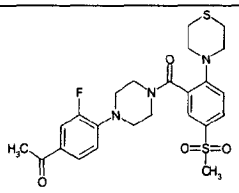
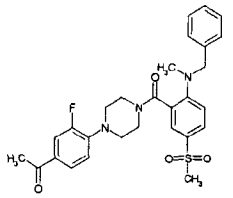
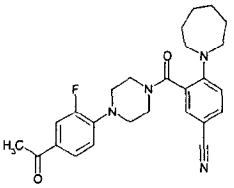
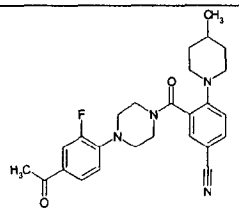
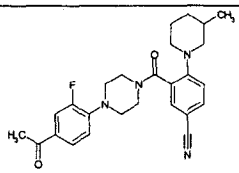
[0861]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
80		503.6	1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和3-羟基哌啶(商购的)	504.2
81	 手性的	503.6	1-(3-氟-4-{4-[2(S)-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和2(S)-(2-羟基甲基-吡咯烷(商购的)	504.2
82		487.6	1-{3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和哌啶(商购的)	488.2
83		473.6	1-{3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和吡咯烷(商购的)	474.1

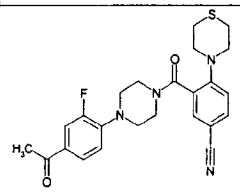
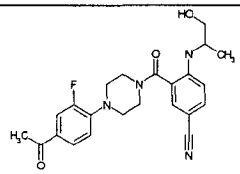
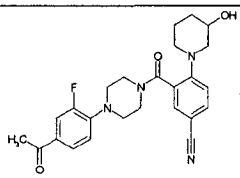
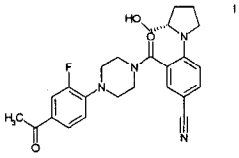
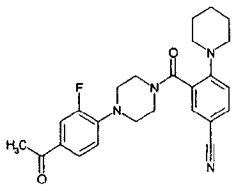
[0862]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
84	 手性的	517.6	1-(4-{4-[2-(R)-(3-乙氧基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和2-(R)-3-乙氧基-吡咯烷(商购的)	518.2
85		473.6	1-(4-{4-[2-(环丙基甲基-氨基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和环丙基甲基胺(商购的)	474.2
86		475.6	1-{3-氟-4-[4-(2-异丁基氨基-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和异丁胺(商购的)	476.3
87		489.6	1-(3-氟-4-{4-[5-甲磺酰基-2-(3-甲基-丁基氨基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和3-甲基丁胺(商购的)	490.4

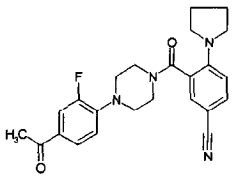
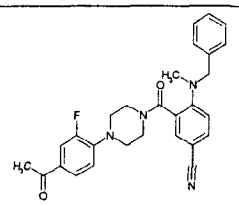
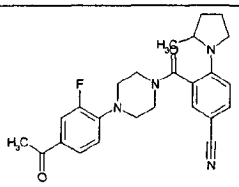
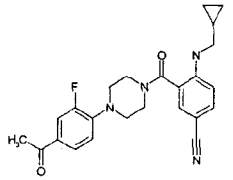
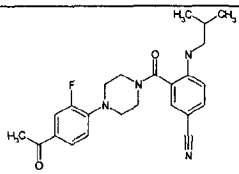
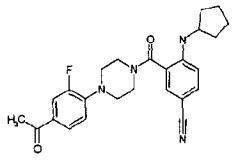
[0863]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
88		505.6	1-{3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-硫代吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和硫代吗啉(商购的)	506.3
89		523.6	1-(4-{4-[2-(苄基-甲基-氨基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-3-氟-苯基)-乙酮	1-{4-[4-(2-氯-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和苄甲胺(商购的)	524.2
90		448.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氮杂环庚烷-1-基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和氮杂环庚烷(商购的)	449.2
91		448.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和 4-甲基-哌啶(商购的)	449.2
92		448.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-甲基-哌啶-1-基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和 3-甲基-哌啶(商购的)	449.2

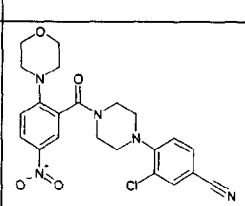
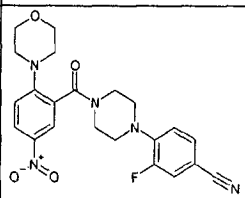
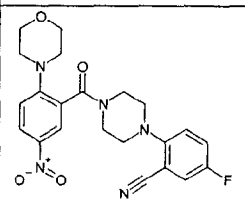
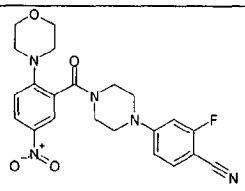
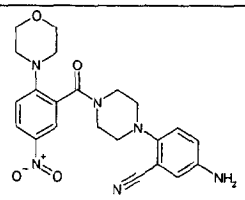
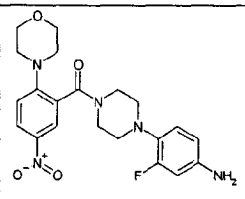
[0864]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
93		452.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-硫代吗啉-4-基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和硫代吗啉(商购的)	453.1
94		424.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和 2-羟基-1-甲基-乙胺(商购的)	425.1
95		450.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和 3-羟基-哌啶(商购的)	451.2
96	 手性的	450.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(2-(S)-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和 2-(S)-羟基甲基-吡咯烷(商购的)	451.2
97		434.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-哌啶-1-基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和哌啶(商购的)	435.2

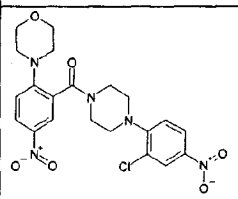
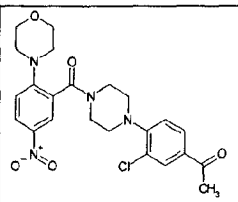
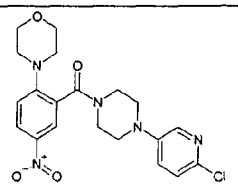
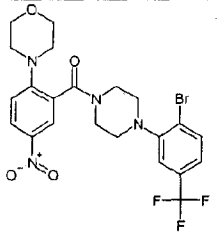
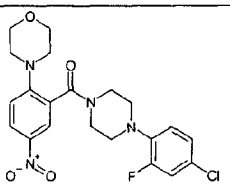
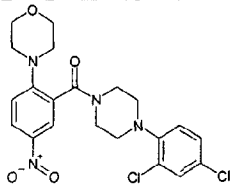
[0865]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
98		420.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和吡咯烷(商购的)	421.1
99		470.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(苄基-甲基-氨基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和苄甲胺(商购的)	471.2
100		434.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和 2-甲基吡咯烷(商购的)	435.2
101		420.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(环丙基甲基-氨基)-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和环丙基甲基胺(商购的)	421.2
102		422.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-异丁基氨基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和异丁胺(商购的)	423.2
103		434.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-环戊基氨基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和环戊胺(商购的)	435.2

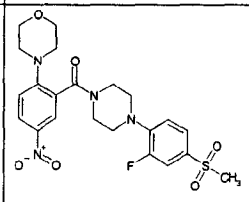
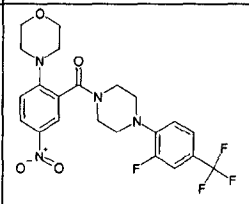
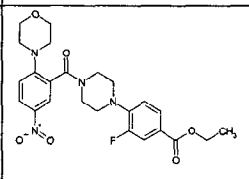
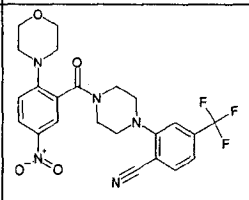
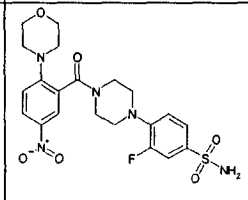
[0866]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
104		455.9	3-氯-4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	3-氯-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	456.2
105		439.5	3-氟-4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	440.3
106		439.5	5-氟-2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	5-氟-2-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	440.3
107		439.5	2-氟-4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	440.3
108		436.5	5-氨基-2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	5-氨基-2-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	437.2
109		429.5	[4-(4-氨基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	3-氟-4-哌嗪-1-基-苯胺(DE190798440)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	430.3

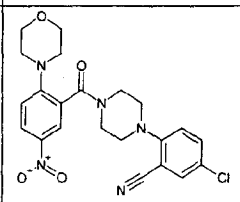
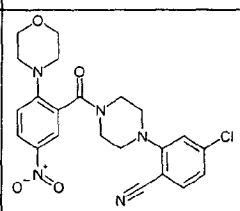
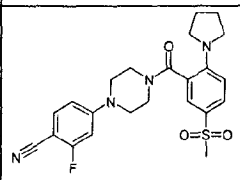
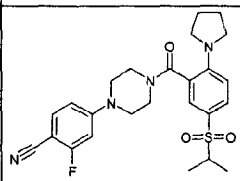
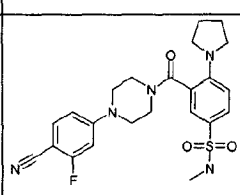
[0867]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
110		475.9	[4-(2-氯-4-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-氯-4-硝基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	476.1
111		472.9	1-{3-氯-4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-(3-氯-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	473.1
112		431.9	[4-(6-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(6-氯-吡啶-3-基)-哌嗪(WO0230405)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	432.2
113		543.3	[4-(2-溴-5-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-溴-5-三氟甲基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	545.0
114		448.9	[4-(4-氯-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(4-氯-2-氟-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	449.2
115		465.3	[4-(2,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2,4-二氯-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	465.1

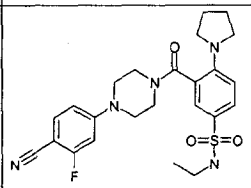
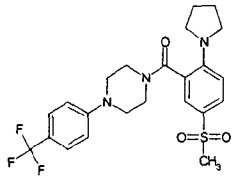
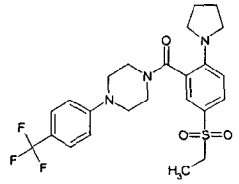
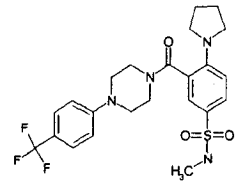
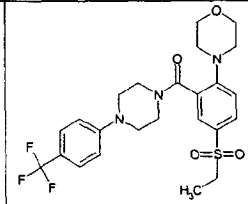
[0868]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
116		492.5	[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	492.5
117		482.4	[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	482.4
118		486.5	3-氟-4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯甲酸乙酯	3-氟-4-哌嗪-1-基-苯甲酸乙酯和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	487.3
119		489.5	2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-4-三氟甲基-苄腈	2-哌嗪-1-基-4-三氟甲基-苄腈(WO0259108)和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	490.3
120		493.5	3-氟-4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苯磺酰胺和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	494.4

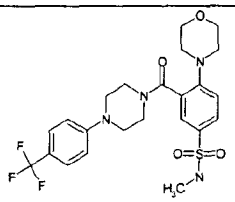
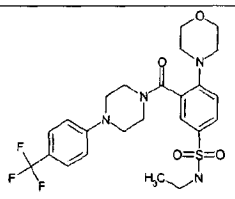
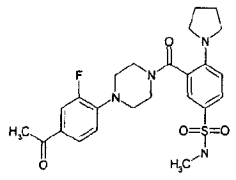
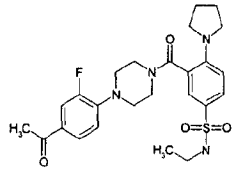
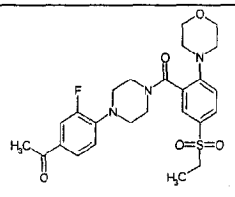
[0869]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
121		455.9	5-氯-2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	5-氯-2-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	455.8
122		455.9	4-氯-2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	4-氯-2-哌嗪-1-基-苄腈(WO0105765)和2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	455.8
123		456.5	2-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	457.2
124		484.6	2-氟-4-{4-[5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	485.3
125		471.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	472.2

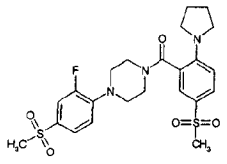
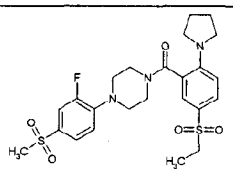
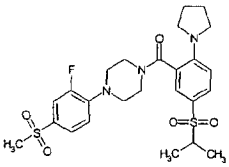
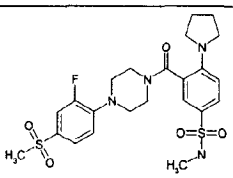
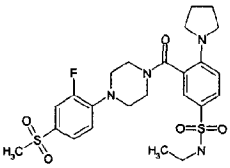
[0870]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
126		485.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-乙基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-乙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	486.3
127		481.5	(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	482.2
128		495.6	(5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	496.2
129		496.6	N-甲基-4-吡咯烷-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	497.2
130		511.6	(5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-乙磺酰基-2-吗啉-1-基-苯甲酸	512.3

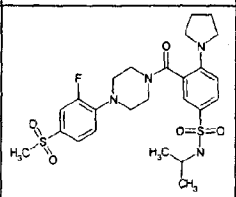
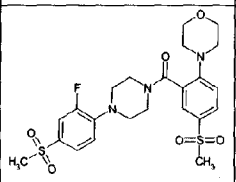
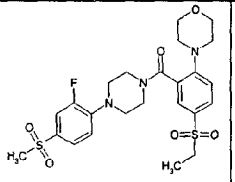
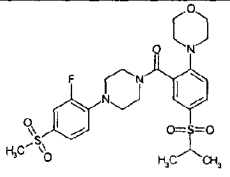
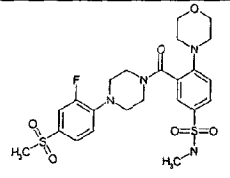
[0871]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
131		512.6	N-甲基-4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-1-基-苯甲酸	513.3
132		526.6	N-乙基-4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-乙基氨磺酰基-2-吗啉-1-基-苯甲酸	527.2
133		488.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	489.2
134		502.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-乙基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-乙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	503.1
135		503.6	1-{4-[4-(5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	504.2

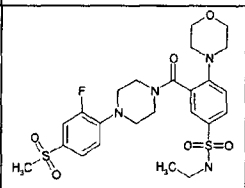
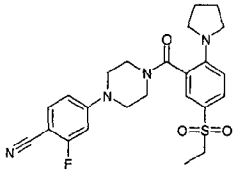
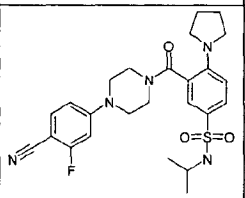
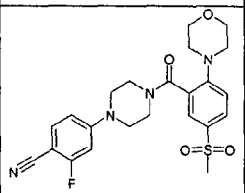
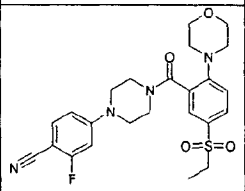
[0872]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
136		509.6	[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	510.2
137		523.7	(5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	524.3
138		537.7	[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-[5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯基]-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	538.3
139		524.6	3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	525.2
140		538.7	N-乙基-3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-乙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	539.3

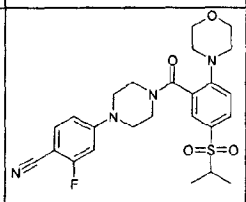
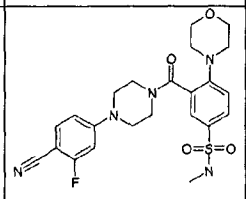
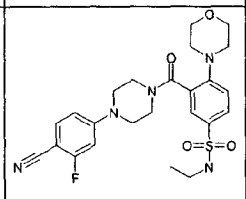
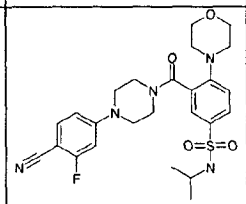
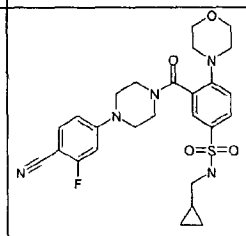
[0873]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
141		552.7	3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-异丙基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-异丙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	553.3
142		525.6	[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	526.2
143		539.6	(5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	540.3
144		553.7	[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-[2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酸	554.2
145		540.6	3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	541.2

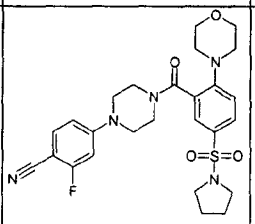
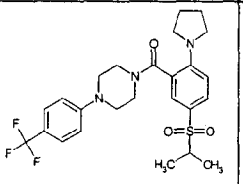
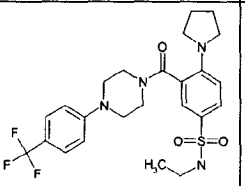
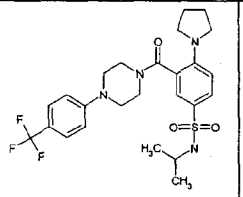
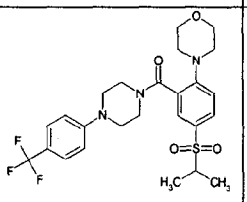
[0874]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
146		554.7	N-乙基-3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 5-乙基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	555.2
147		470.6	4-[4-(5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-2-氟-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈 (Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	471.2
148		499.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-异丙基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈 (Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和异丙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	500.2
149		472.5	2-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈 (Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	473.1
150		486.6	4-[4-(5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-2-氟-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈 (Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-乙磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	487.3

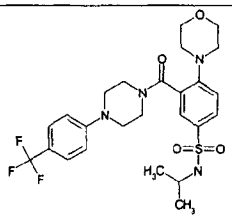
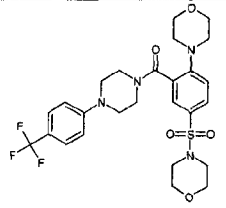
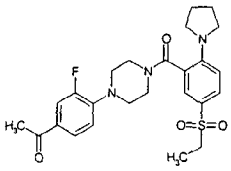
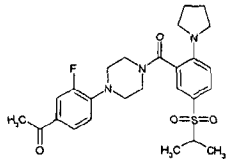
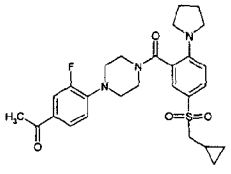
[0875]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
151		500.6	2-氟-4-{4-[2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酸	501.2
152		487.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	488.2
153		501.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-乙基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-乙基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	502.2
154		515.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-异丙基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和异丙基氨磺酰基-2-吗啉-1-基-苯甲酸	516.2
155		527.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-环丙基甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 5-(环丙基甲基-氨磺酰基)-2-吗啉-4-基-苯甲酸	528.2

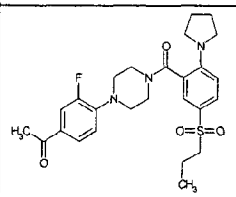
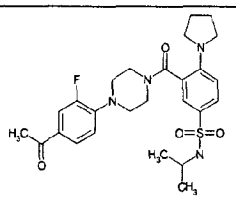
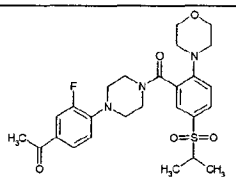
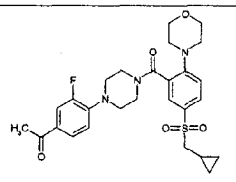
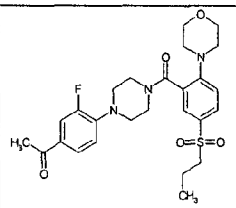
[0876]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
156		527.6	2-氟-4-{4-[2-吗啉-4-基-5-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(Org. Proc. Res. Dev. 1999，460)和 2-吗啉-4-基-5-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯甲酸	528.2
157		509.6	[5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	510.2
158		510.6	N-乙基-4-吡咯烷-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-乙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	511.3
159		524.6	N-异丙基-4-吡咯烷-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和异丙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	525.3
160		525.6	[2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]- [4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酸	526.2

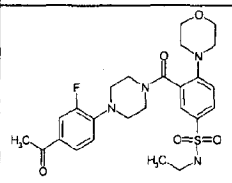
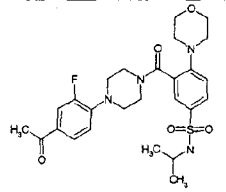
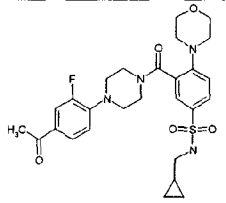
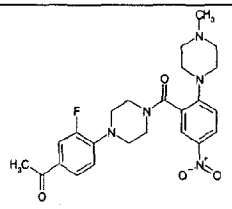
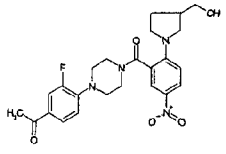
[0877]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
161		540.6	N-异丙基-4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和异丙基氨磺酰基-2-吗啉-1-基-苯甲酸	541.3
162		568.6	[5-(吗啉-4-磺酰基)-2-吗啉-4-基-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-(吗啉-4-磺酰基)-2-吗啉-4-基-苯甲酸	569.3
163		487.6	1-{4-[4-(5-乙磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-乙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	488.2
164		501.6	1-(3-氟-4-{4-[5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	502.2
165		513.6	1-{4-[4-(5-环丙基甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-环丙基甲磺酰基-2-吡咯烷-4-基-苯甲酸	514.3

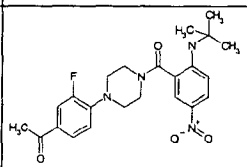
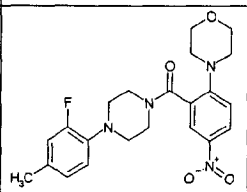
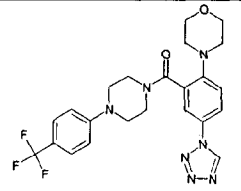
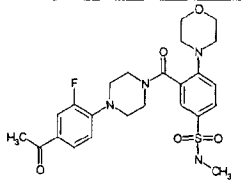
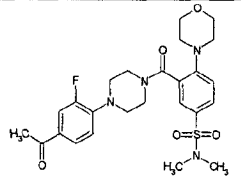
[0878]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
166		501.6	1-(3-氟-4-{4-[5-(丙烷-1-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和5-(丙烷-1-磺酰基)-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	502.2
167		516.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-异丙基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和异丙基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸	517.3
168		517.6	1-(3-氟-4-{4-[2-吗啉-4-基-5-(丙烷-2-磺酰基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和5-(丙烷-2-磺酰基)-2-吗啉-1-基-苯甲酸	518.3
169		529.6	1-{4-[4-(5-环丙基甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-环丙基甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	530.1
170		517.6	1-(3-氟-4-{4-[2-吗啉-4-基-5-(丙烷-1-磺酰基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和5-(丙烷-1-磺酰基)-2-吗啉-1-基-苯甲酸	518.3

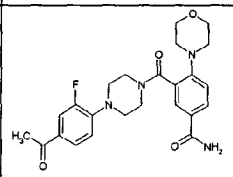
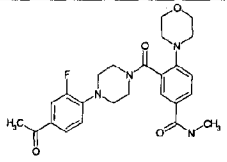
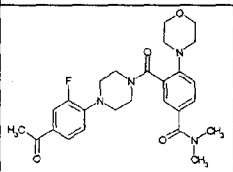
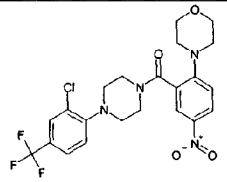
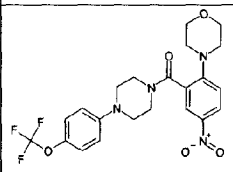
[0879]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
171		518.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-乙基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-乙基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸	519.2
172		532.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-异丙基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和异丙基氨磺酰基-2-吗啉-1-基-苯甲酸	533.2
173		544.7	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-环丙基甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(商购的)和 5-(环丙基甲基-氨磺酰基)-2-吗啉-4-基-苯甲酸	545.2
174		469.5	1-(4-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和 1-甲基哌嗪	471.2
175		470.5	1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-硝基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和外消旋-吡咯烷-3-基-甲醇	472.1

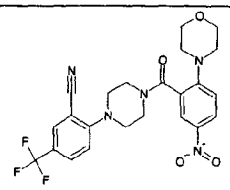
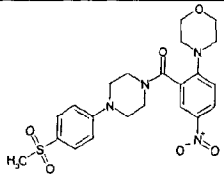
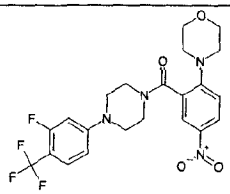
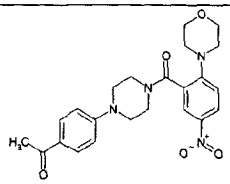
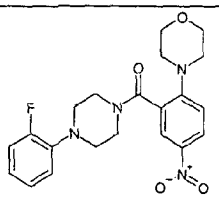
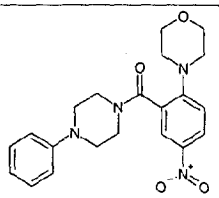
[0880]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
176		442.5	1-{3-氟-4-[4-(2-叔-丁基氨基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{3-氟-4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和叔-丁胺	443.1
177		428.5	[4-(2-氟-4-甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-甲基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	429.2
178		487.5	(2-吗啉-4-基-5-四唑-1-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	(5-氨基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	488.2
179		504.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氯-N-甲基-苯磺酰胺和吗啉	503.1
180		518.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N,N-二甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氯-N,N-二甲基-苯磺酰胺和吗啉	519.2

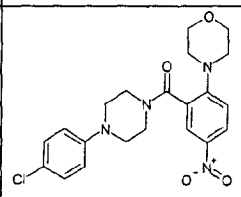
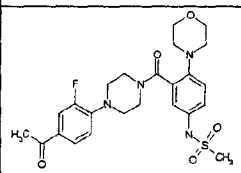
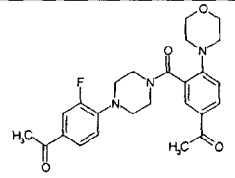
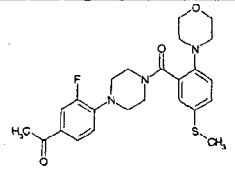
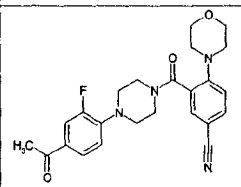
[0881]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
181		454.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯甲酸和氨	455.2
182		468.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯甲酸和甲胺	469.3
183		482.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N,N-二甲基-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯甲酸和二甲胺	483.2
184		498.9	[4-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	499.2
185		480.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	481.2

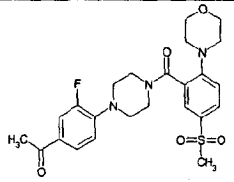
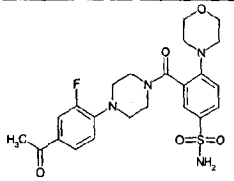
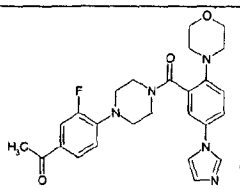
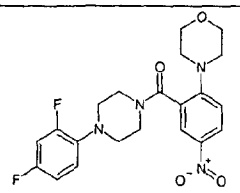
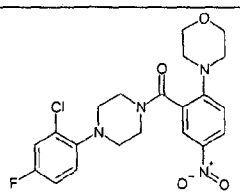
[0882]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
186		489.5	2-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-5-三氟甲基-苄腈	2-哌嗪-1-基-5-三氟甲基-苄腈和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	490.2
187		474.5	[4-(4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	475.1
188		482.4	[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪和 2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯	483.2
189		438.5	1-{4-[4-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氟-5-硝基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮和吗啉	439.3
190		414.4	[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	(2-氟-5-硝基-苯基)-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮和吗啉	415.2
191		396.4	(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-(4-苯基-哌嗪-1-基)-甲酮	(2-氟-5-硝基-苯基)-(4-苯基-哌嗪-1-基)-甲酮和吗啉	397.3

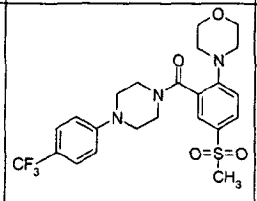
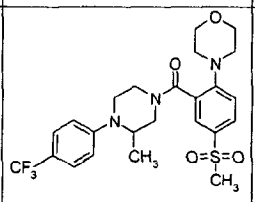
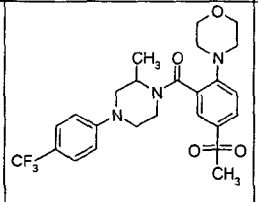
[0883]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
192		430.9	[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯和 4-氯-苯基-哌嗪	449.2
193		504.6	N-{3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯基}-甲磺酰胺	1-{4-[4-(5-氨基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和甲磺酰氯	505.3
194		453.5	1-{4-[4-(5-乙酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(5-溴-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡	454.2
195		457.6	1-{3-氟-4-[4-(5-甲硫基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	5-甲硫基-2-吗啉-4-基-苯甲酸和 1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮	458.2
196		436.5	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苄腈	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-溴-苄腈和吗啉	437.2

[0884]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
197		489.6	1-{3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(2-氟-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和吗啉	490.2
198		490.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-氟-苯磺酰胺和吗啉	489.4
199		477.5	1-{3-氟-4-[4-(5-咪唑-1-基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-乙酮	1-{4-[4-(5-溴-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-3-氟-苯基}-乙酮和咪唑	478.4
200		432.4	[4-(2,4-二氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯和 1-(2,4-二氟苯基)-哌嗪	433.4
201		448.9	[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-吗啉-4-基-5-硝基-苯基)-甲酮	2-吗啉-4-基-5-硝基-苯甲酰氯和 1-(2-氯-4-氟-苯基)-哌嗪	449.2

[0885]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
202			5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)哌嗪-1-基]-甲酮	吗啉和(2-氯-5-甲磺酰基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲酮	497.5
203			外消旋-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[3-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	吗啉和(2-碘-5-甲磺酰基-苯基)-[3-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]甲酮	512.3
204			外消旋-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[2-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	外消旋-4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸叔-丁酯和三氟乙酸，然后是 1-溴-4-三氟甲基-苯	512.3

[0886] 实施例 205

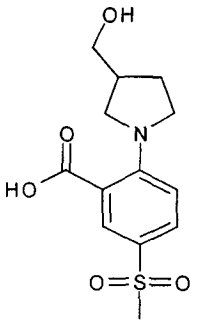
[0887] 4-[4-(2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苯甲酸丁酯

[0888] 按照实施例 46 描述的方法，由 4- 哌嗪 -1- 基 - 苯甲酸丁酯 (CAS :86620-18-0) 和 2- 吗啉 -4- 基 -5- 硝基 - 苯甲酰氯 (实施例 B) 制备标题化合物 (收率 :16％，MS(m/e) : 497.3(M+H,100％)。

[0889] 实施例 BU

[0890] 外消旋 -2-(3- 羟基甲基 - 吡咯烷 -1- 基)-5- 甲磺酰基 - 苯甲酸

[0891]

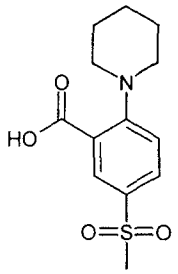


[0892] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸（实施例 Y）所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸和外消旋 - 吡咯烷 -3- 基 - 甲醇合成标题化合物并且得到 39％的收率。MS(m/e)：298.1(M-H，100％）。

[0893] 实施例 BV

[0894] 5- 甲磺酰基 -2- 哌啶 -1- 基 - 苯甲酸

[0895]

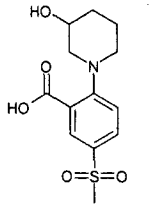


[0896] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸（实施例 Y）所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸和哌啶合成标题化合物并且得到 78％的收率。MS(m/e)：282.0($M-H^+$ 100％）。

[0897] 实施例 BW

[0898] 外消旋 -2-(3- 羟基 - 哌啶 -1- 基)-5- 甲磺酰基 - 苯甲酸

[0899]

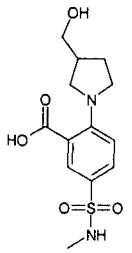


[0900] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸（实施例 Y）所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸和外消旋 -3- 羟基 - 哌啶合成标题化合物并且得到 9％的收率。MS(m/e)：298.1(M-H 100％）。

[0901] 实施例 BX

[0902] 外消旋 -2-(3- 羟基甲基 - 吡咯烷 -1- 基)-5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸

[0903]

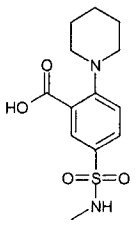


[0904] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸 (实施例 S) 中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸和外消旋 - 吡咯烷 -3- 基 - 甲醇合成标题化合物并且得到 25％的收率。MS(m/e) :313.0 MH^-(100％)。

[0905] 实施例 BY

[0906] 5- 甲基氨磺酰基 -2- 哌啶 -1- 基 - 苯甲酸

[0907]

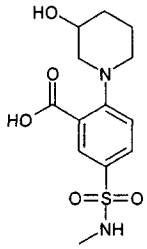


[0908] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸 (实施例 S) 中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸和哌啶合成标题化合物并且得到 48％的收率。MS(m/e) :297.4 MH^-(100％)。

[0909] 实施例 BZ

[0910] 外消旋 -2-(3- 羟基 - 哌啶 -1- 基)-5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸

[0911]

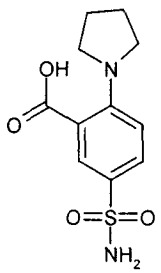


[0912] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸 (实施例 S) 中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸和外消旋 -3- 羟基 - 哌啶合成标题化合物并且得到 15％的收率。MS(m/e) :312.9(MH^-100％)。

[0913] 实施例 CA

[0914] 2- 吡咯烷 -1- 基 -5- 氨磺酰基 - 苯甲酸

[0915]

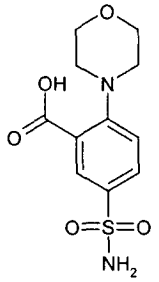


[0916] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸 (实施例 S) 中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 氨磺酰基 - 苯甲酸 (CAS :97-04-1 ;Basu ;D-G. ;J. Indian Chem. Soc. ;16 ;1939 ; 100,106) 和吡咯烷合成标题化合物并且得到 19％的收率。MS(m/e) :269.4(MH+100％)。

[0917] 实施例 CB

[0918] 2- 吗啉 -4- 基 -5- 氨磺酰基 - 苯甲酸

[0919]

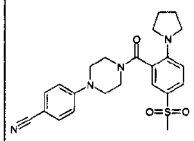
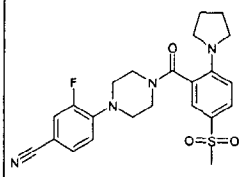
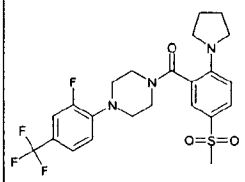
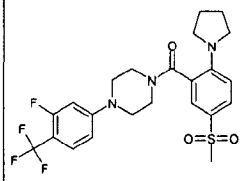
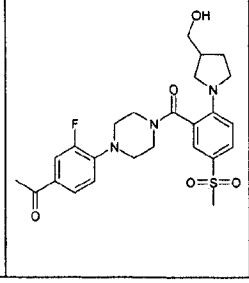


[0920] 按照合成 5- 甲磺酰基 -2- 吡咯烷 -1- 基 - 苯甲酸 (实施例 S) 中所描述的方法，由 2- 氯 -5- 氨磺酰基 - 苯甲酸 (CAS :97-04-1 ;Basu ;D-G. ;J. Indian Chem. Soc. ;16 ;1939 ; 100,106) 和吗啉合成标题化合物并且得到 85％的收率。MS(m/e) :285.1(MH+100％)。

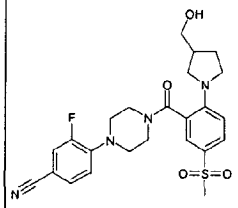
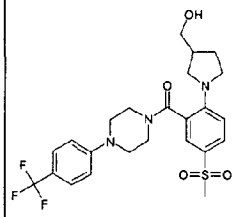
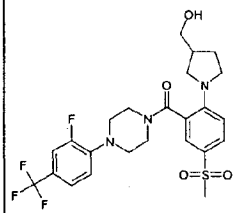
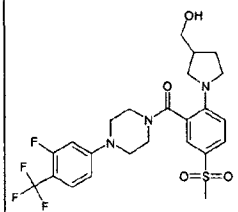
[0921] 按照实施例 123 的合成中所描述的方法，用酸衍生物和哌嗪衍生物合成其它衍生物，包括表 2 中的实施例 206-279。

[0922] 表 2

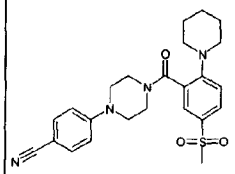
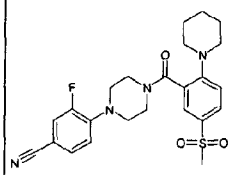
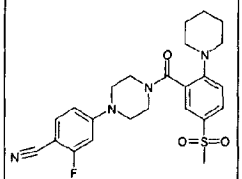
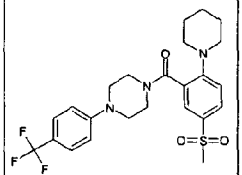
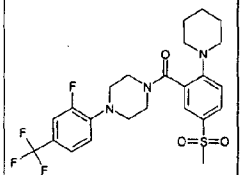
[0923]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
206		438.5	4-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 Y)	439.3
207		456.5	3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 Y)	457.3
208		499.5	[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 Y)	500.2
209		499.5	[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯基)-甲酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 5-甲磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 Y)	500.2
210		503.6	外消旋-1-(3-氟-4-{4-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苯基)-乙酮	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(WO 9714690)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BU)	504.2

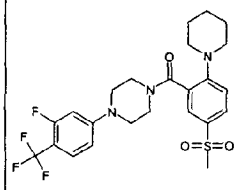
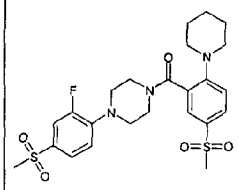
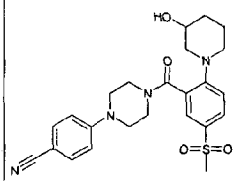
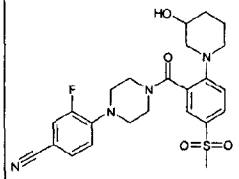
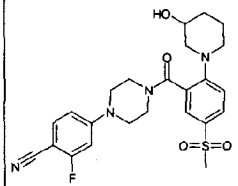
[0924]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
211		486.6	外消旋-3-氟-4-{4-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BU)	487.3
212		511.6	外消旋-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BU)	512.4
213		529.6	外消旋-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-甲酮	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BU)	530.1
214		529.6	外消旋-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-[2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-甲酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BU)	530.1

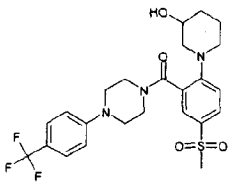
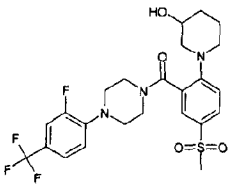
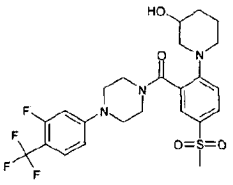
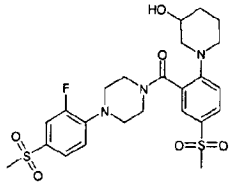
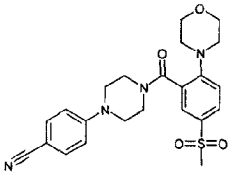
[0925]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
215		452.6	4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	453.2
216		470.6	3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	471.3
217		470.6	2-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	471.3
218		495.6	(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	496.3
219		513.6	[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	514.3

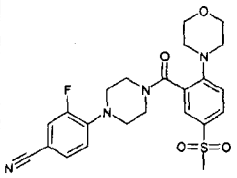
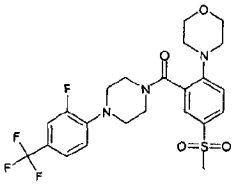
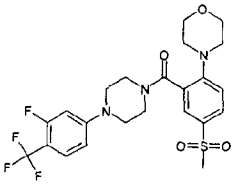
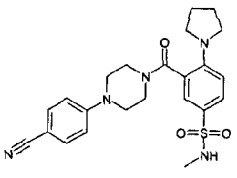
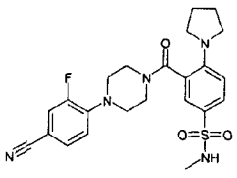
[0926]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
220		513.6	[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	514.3
221		523.6	[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BV)	524.3
222		468.6	外消旋-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	469.2
223		486.6	外消旋-3-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	487.3
224		486.6	外消旋-2-氟-4-{4-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	487.3

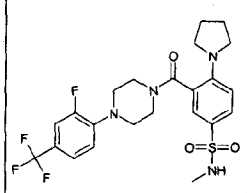
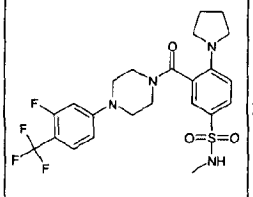
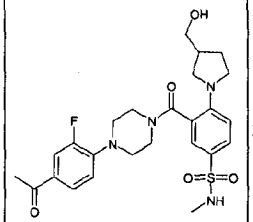
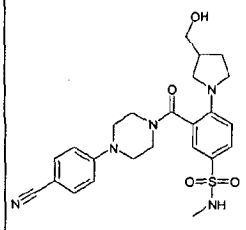
[0927]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
225		511.6	外消旋-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	512.4
226		529.6	外消旋-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-甲酮	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	530.1
227		529.6	外消旋-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-甲酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	530.1
228		539.6	外消旋-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-[2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯基]-甲酮	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲磺酰基-苯甲酸(实施例 BW)	540.3
229		454.5	4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	455.2

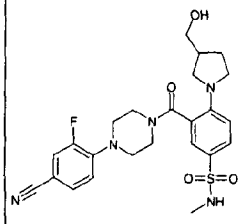
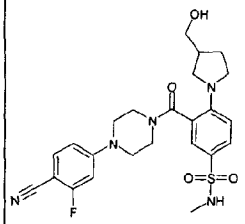
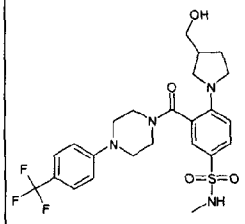
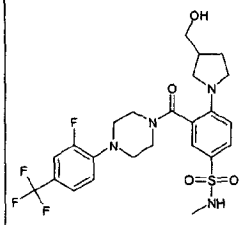
[0928]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
230		472.5	3-氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	473.2
231		515.5	[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	516.2
232		515.5	[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	516.2
233		453.6	3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 AC)	454.3
234		471.6	3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 AC)	472.3

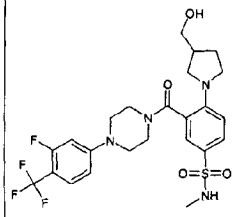
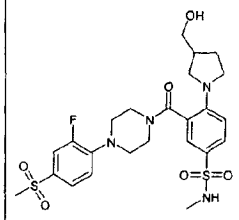
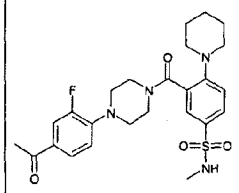
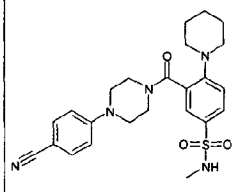
[0929]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
235		514.5	3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 AC)	515.3
236		514.5	3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 5-甲基氨磺酰基-2-吡咯烷-1-基-苯甲酸(实施例 AC)	515.3
237		518.6	外消旋-3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(WO9714690)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	519.3
238		483.6	外消旋-3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	484.3

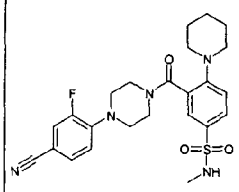
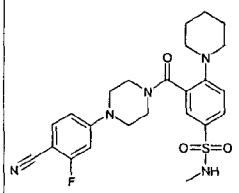
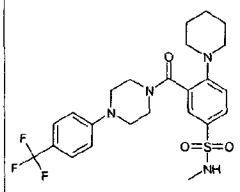
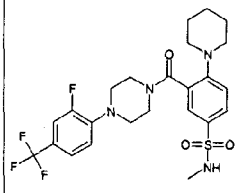
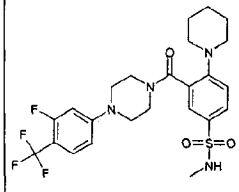
[0930]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
239		501.6	外消旋-3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基) -5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	502.3
240		501.579	外消旋-3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835) 和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	502.3
241		526.6	外消旋-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	527.3
242		544.6	外消旋-3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	545.3

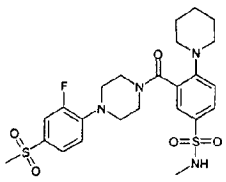
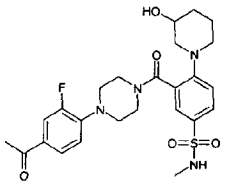
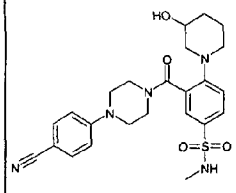
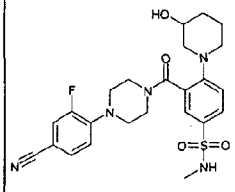
[0931]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
243		544.6	外消旋-3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	545.3
244		554.7	外消旋-3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BX)	555.2
245		502.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(WO 9714690)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	503.2
246		467.6	3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	468.2

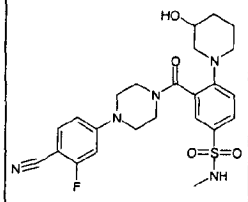
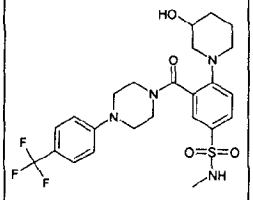
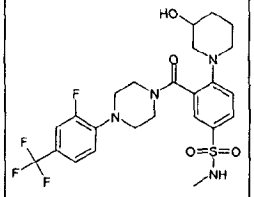
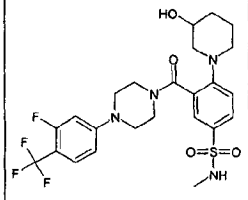
[0932]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
247		485.6	3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	486.3
248		485.58	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835) 和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	486.3
249		510.6	N-甲基-4-哌啶-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	511.4
250		528.6	3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	529.2
251		528.6	3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	529.2

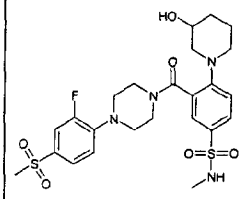
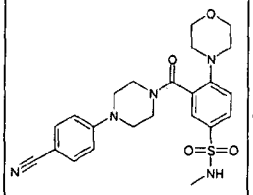
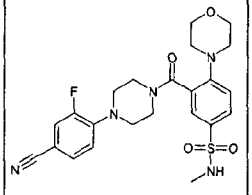
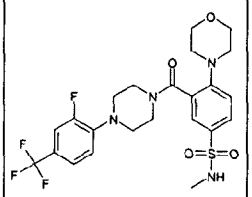
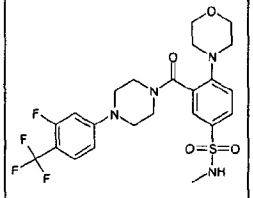
[0933]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
252		538.7	3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-哌啶-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-哌啶-1-基-苯甲酸(实施例 BY)	539.3
253		518.6	外消旋-3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮 (WO9714690)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	519.3
254		483.6	外消旋-3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	484.3
255		501.6	外消旋-3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈 (WO9625414)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	502.3

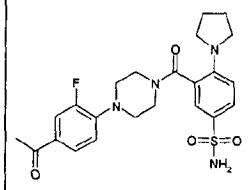
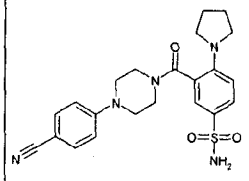
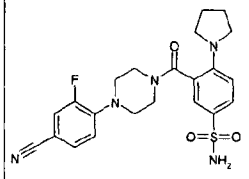
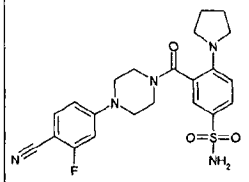
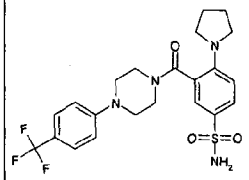
[0934]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
256		501.6	外消旋-3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835) 和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	502.2
257		526.6	外消旋-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	527.3
258		544.6	外消旋-3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	545.3
259		544.6	外消旋-3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	545.3

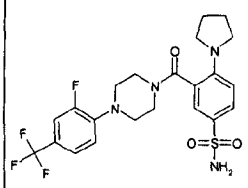
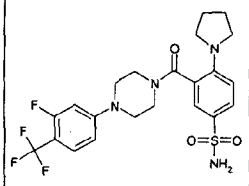
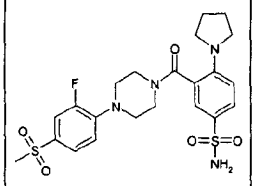
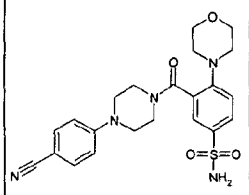
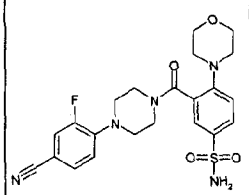
[0935]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
260		554.7	外消旋-3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-(3-羟基-哌啶-1-基)-N-甲基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和外消旋-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-5-甲基氨磺酰基-苯甲酸(实施例 BZ)	555.2
261		469.6	3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AL)	470.2
262		487.6	3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AL)	488.2
263		530.5	3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AL)	531.2
264		530.5	3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-N-甲基-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 5-甲基氨磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AL)	531.2

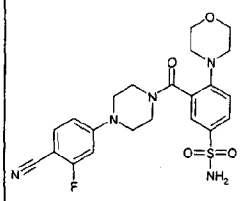
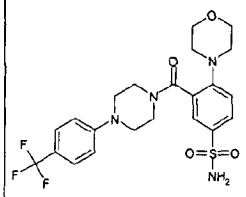
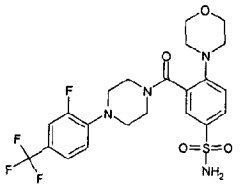
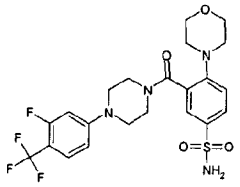
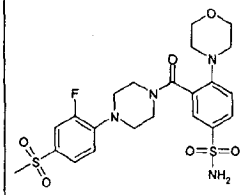
[0936]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
265		474.6	3-[4-(4-乙酰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-乙酮(WO 9714690)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	475.2
266		439.5	3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	440.3
267		457.5	3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	458.3
268		457.6	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	458.3
269		482.5	4-吡咯烷-1-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	483.2

[0937]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
270		500.5	3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	501.2
271		500.5	3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	501.2
272		510.6	3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吡咯烷-1-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CA)	511.3
273		455.5	3-[4-(4-氰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	4-哌嗪-1-基-苄腈(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	456.2
274		473.5	3-[4-(4-氰基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	3-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO9625414)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	474.1

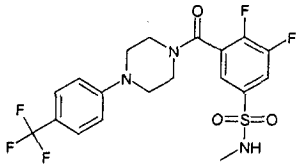
[0938]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
275		473.5	3-[4-(4-氰基-3-氟-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	2-氟-4-哌嗪-1-基-苄腈(WO 9808835)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	474.2
276		498.5	4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺	1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	499.3
277		516.5	3-[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 H)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	517.2
278		516.5	3-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪(实施例 BC)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	517.2
279		526.6	3-[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-4-吗啉-4-基-苯磺酰胺	1-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪(商购的)和 2-吗啉-4-基-5-氨磺酰基-苯甲酸(实施例 CB)	527.2

[0939] 实施例 CC

[0940] 3,4- 二氟 -N- 甲基 -5-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺

[0941]



[0942] (a)5- 氯磺酰基 -2,3- 二氟 - 苯甲酸

[0943] 向 2,3- 二氟 - 苯甲酸 (3g) 中加入氯磺酸的溶液并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。然后,将反应混合物倾入冰中。然后过滤所得到的固体沉淀物并真空干燥,得到浅灰色固体状标题化合物 (4.8g),mp = 109-114℃,MS(EI) :256.0(M+),其不必进一步纯化即可直接用于接下来的步骤中。

[0944] (b)2,3- 二氟 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸

[0945] 在 -10℃下,向 5- 氯磺酰基 -2,3- 二氟 - 苯甲酸 (400mg) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入甲胺的乙醇溶液 (8M)。将反应混合物在 -10℃下搅拌 5 分钟并倾入 1N NaOH 溶液中。水相用乙醚萃取两次,然后用浓 HCl 溶液酸化。水相用二氯甲烷 : 乙醇 (9 : 1) 的混合物萃取 3 次,合并的有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到淡棕色固体状标题化合物 (390mg),mp = 191-194℃,MS(m/e) :250.1(M-H,100%)。

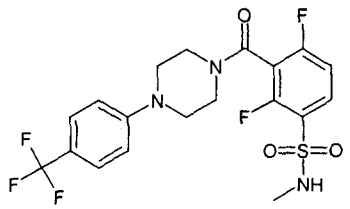
[0946] (c)3,4- 二氟 -N- 甲基 -5-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺

[0947] 类似于实施例 BO,通过将 2,3- 二氟 -5- 甲基氨磺酰基 - 苯甲酸与 1-(4- 三氟甲基苯基) 哌嗪 (ABCR F07741NB,[30459-17-7]) 反应制备标题化合物,得到淡黄色非晶形固体状标题化合物。(m/e) :462.1(M-H,100%)。

[0948] 实施例 CD

[0949] 2,4- 二氟 -N- 甲基 -3-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺

[0950]



[0951] 类似于实施例 CC,用 3- 氯磺酰基 -2,6- 二氟 - 苯甲酸 [142576-91-8] 制备标题化合物,得到淡棕色固体状标题化合物 (m/e) :462.3(M-H,100%)。

[0952] 实施例 280

[0953] (5- 甲磺酰基 -2- 硫代吗啉 -4- 基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0954] 按照实施例 202 描述的方法,由 (2- 氯 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (实施例 BO) 和硫代吗啉制备标题化合物,得到淡黄色固体状标题化合物。MS(m/e) :514.5(M+H,100%)。

[0955] 实施例 281

[0956] 3- 氟 -N- 甲基 -4- 吗啉 -4- 基 -5-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺

[0957] 按照实施例 202 描述的方法,由 3,4- 二氟 -N- 甲基 -5-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 羰基]- 苯磺酰胺 (实施例 CC) 和吗啉制备标题化合物,得到标题化合物为

无色泡沫物，MS(m/e)：531.1(M+H，100％)。

[0958] 实施例 282

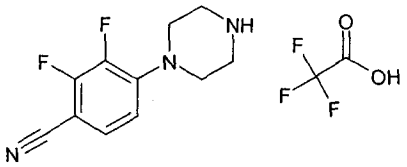
[0959] 2-氟-N-甲基-4-吗啉-4-基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺

[0960] 按照实施例 202 描述的方法，由 2,4-二氟-N-甲基-3-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-苯磺酰胺（实施例 CD）和吗啉制备标题化合物，得到无色泡沫状标题化合物，MS(m/e)：529.3(M+H，100％)。

[0961] 实施例 CE

[0962] 2,3-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐

[0963]



[0964] (a)4-(4-氰基-2,3-二氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔-丁酯

[0965] 向 N-Boc-哌嗪 (0.65g) 的 DMA(20mL) 溶液中缓慢加入 2,3,4-三氟苄腈 (0.49g) 的 DMA(10mL) 溶液。将反应混合物在 80℃下搅拌 2 小时。然后真空除去溶剂并通过柱色谱纯化 (SiO_2) 得到标题化合物，为白色固体 (0.76g)。

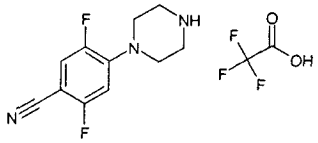
[0966] (b)2,3-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐

[0967] 向 4-(4-氰基-2,3-二氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔-丁酯 (0.72g) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸并将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后真空浓缩反应混合物得到标题化合物 (0.63g)。MS(m/e)：224.3($M+H^+$，100％)。

[0968] 实施例 CF

[0969] 2,5-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐

[0970]

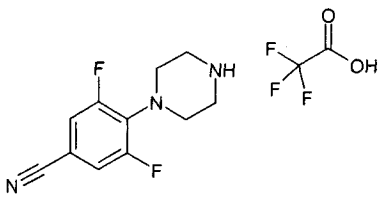


[0971] 类似于实施例 CE，用 2,4,5-三氟苄腈制备实施例 CF。MS(m/e)：224.3($M+H^+$，100％)。

[0972] 实施例 CG

[0973] 3,5-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐

[0974]

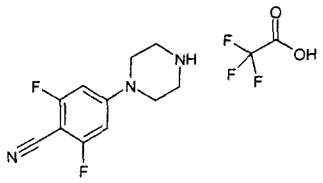


[0975] 类似于化合物 CE，用 3,4,5-三氟苄腈制备化合物 CG。MS(m/e)：224.1($M+H^+$，100％)。

[0976] 实施例 CH

[0977] 2,6- 二氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苄腈三氟乙酸盐

[0978]

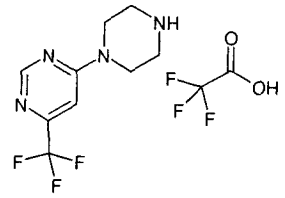


[0979] 类似于化合物 CE，用 2,4,6- 三氟苄腈制备化合物 CH。MS(m/e) :224.1(M+H+，100％)。

[0980] 实施例 CI

[0981] 4- 哌嗪 -1- 基 -6- 三氟甲基 - 嘧啶三氟乙酸盐

[0982]

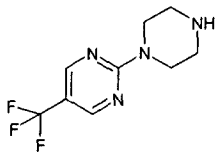


[0983] 类似于化合物 CE，用 4- 氯 -6- 三氟甲基 - 嘧啶 [37552-81-1] 制备化合物 CI。MS(m/e) :233.1(M+H+)。

[0984] 实施例 CJ

[0985] 2- 哌嗪 -1- 基 -5- 三氟甲基 - 嘧啶

[0986]



[0987] (a)2-(4- 苄基 - 哌嗪 -1- 基)-5- 三氟甲基 - 嘧啶

[0988] 向 (3- 二甲基氨基 -2- 三氟甲基 - 烯丙叉基)- 二甲基 - 铵氯化物 ([176214-18-9],0.60g) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入 4- 苄基 - 哌嗪 -1- 甲脒盐酸盐 ([7773-69-5],0.66g) 和三乙胺 (0.87mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。然后真空浓缩反应混合物并通过柱色谱纯化得到标题化合物，为淡黄色固体 (0.79g)。MS(m/e) :323.4(M+H+)。

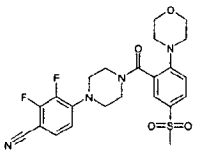
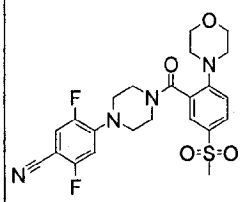
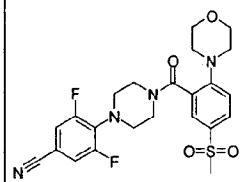
[0989] (b)2- 哌嗪 -1- 基 -5- 三氟甲基 - 嘧啶

[0990] 向 2-(4- 苄基 - 哌嗪 -1- 基)-5- 三氟甲基 - 嘧啶 (0.63g) 的甲醇溶液中加入钯 -C(Degussa E101N ;5％) 并将反应混合物在 60℃、氢气氛下加热。然后将反应混合物冷却至室温，过滤催化剂并真空除去溶剂，得到无色固体状标题化合物 (0.41g)。MS(m/e) :233.1(M+H+)。

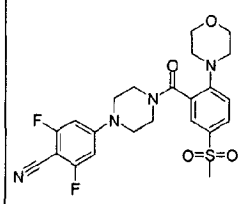
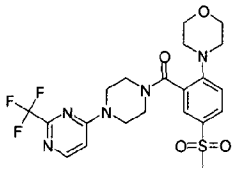
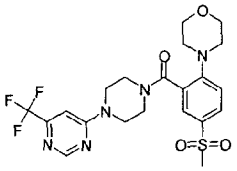
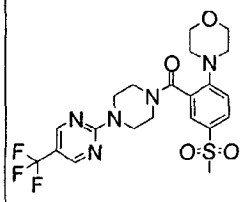
[0991] 按照实施例 123 的合成中所描述的方法，用酸衍生物和哌嗪衍生物合成其它衍生物，包括表 3 中的实施例 283-289。

[0992] 表 3

[0993]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
283		490.528	2,3-二氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2,3-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐(化合物 CE)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	491.1
284		490.528	2,5-二氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2,5-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐(化合物 CF)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	491.1
285		490.528	3,5-二氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	3,5-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐(化合物 CG)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	491.1

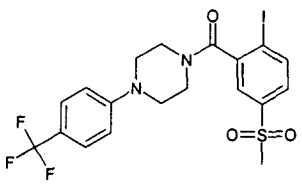
[0994]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
286		490.528	2,6-二氟-4-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈	2,6-二氟-4-哌嗪-1-基-苄腈三氟乙酸盐(化合物 CH)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	508.4 ($M+NH_4^+$)
287		499.51	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(2-三氟甲基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	4-哌嗪-1-基-2-三氟甲基-嘧啶三氟乙酸盐(WO030249)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	500.4
288		499.51	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	4-哌嗪-1-基-6-三氟甲基-嘧啶三氟乙酸盐(化合物 CI)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	500.3
289		499.511	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	2-哌嗪-1-基-5-三氟甲基-嘧啶(化合物 CJ)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	500.3

[0995] 实施例 CK

[0996] (2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[0997]



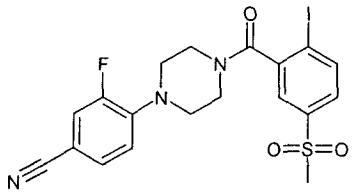
[0998] 类似于实施例 123，由 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (实施例 BQ) 和 1-(4- 三氟甲

基 - 苯基)- 哌嗪 (商购的) 制备实施例 CK。MS(m/e) :539.1(M+H+,100%)。

[0999] 实施例 CL

[1000] 3- 氟 -4-[4-(2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酰基)- 哌嗪 -1- 基]- 苄腈

[1001]

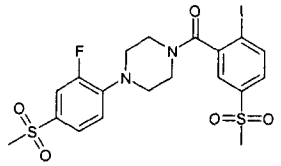


[1002] 类似于实施例 123,由 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (实施例 BQ) 和 3- 氟 -4- 哌嗪 -1- 基 - 苄腈 (WO9625414) 制备实施例 CL。MS(m/e) :514.0(M+H+,100%)。

[1003] 实施例 CM

[1004] [4-(2- 氟 -4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)- 甲酮

[1005]

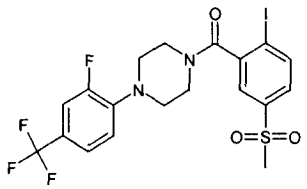


[1006] 类似于实施例 123,由 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (实施例 BQ) 和 1-(2- 氟 -4- 甲磺酰基 - 苯基)- 哌嗪 (商购的) 制备实施例 CM。MS(m/e) :567.0(M+H+,100%)。

[1007] 实施例 CN

[1008] [4-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]-(2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)- 甲酮。

[1009]

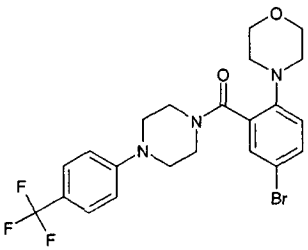


[1010] 类似于实施例 123,由 2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯甲酸 (实施例 BQ) 和 1-(2- 氟 -4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 (实施例 H) 制备实施例 CN。MS(m/e) :574.2(M+NH_4^+,100%)。

[1011] 实施例 CR

[1012] (5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[1013]



[1014] 类似于实施例 46,由 5- 溴 -2- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰氯 (实施例 BI) 和 1-(4- 三氟

甲基－苯基)－哌嗪（商购的）制备实施例 CR。MS(m/e)：500.1(M+H$^+$,100％)。

[1015] 实施例 290

[1016] (2－咪唑－1－基－5－甲磺酰基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮

[1017] 按照实施例 199 描述的方法，由 (2－碘－5－甲磺酰基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮（化合物 CK) 和咪唑制备标题化合物 (20％，淡灰色固体)，MS(m/e)：479.2(M+H,100％)。

[1018] 实施例 291

[1019] 5－甲磺酰基－2－(2－甲基－咪唑－1－基)－苯基]－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮

[1020] 按照实施例 199 描述的方法，由 (2－碘－5－甲磺酰基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮（化合物 CK) 和 2－甲基－咪唑制备标题化合物 (10％的收率，黄色固体)，MS(m/e)：493.1(M+H,100％)。

[1021] 实施例 292

[1022] [5－甲磺酰基－2－(4－甲基－咪唑－1－基)－苯基]－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮

[1023] 按照实施例 199 描述的方法，由 (2－碘－5－甲磺酰基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮（化合物 CK) 和 4－甲基－1H－咪唑制备标题化合物 (32％的收率，白色固体)，MS(m/e)：493.4(M+H,100％)。

[1024] 实施例 293

[1025] [[5－(2－环丙基－咪唑－1－基)－2－吗啉－4－基－苯基]－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮

[1026] 按照实施例 199 描述的方法，由 (5－溴－2－吗啉－4－基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮（化合物 CR) 和 2－环丙基－1H－咪唑 (CAS：89532－38－7) 制备标题化合物 (16％的收率，白色固体)，MS(m/e)：526.3(M+H,100％)。

[1027] 实施例 294

[1028] (5－甲磺酰基－2－吡唑－1－基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮

[1029] 向试管中相继加入 (2－碘－5－甲磺酰基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮（化合物 CK,0.1g,0.19mmol)、吡唑 (15mg,0.223mmol)、碳酸钾 (51mg,0.37mmol)、CuI(7mg,0.037mmol)、反式－1,2－二氨基环己烷 (9μl,0.07mmol) 和二噁烷 (0.4ml)。将混合物在 120℃、氩环境下加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温并用水／二氯甲烷终止反应。水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空除去溶剂。将粗品油状物进行硅胶色谱：洗脱剂：庚烷／乙酸乙酯：0－5％，得到淡灰色粉末状标题化合物 (19mg,21％)，MS(m/e)：479.1(M+H,100％)

[1030] 实施例 295

[1031] [5－甲磺酰基－2－(3－甲基－吡唑－1－基)－苯基]－[4－(4－三氟甲基－苯基)－哌嗪－1－基]－甲酮

[1032] 按照实施例 294 描述的方法，由 (2－碘－5－甲磺酰基－苯基)－[4－(4－三氟甲基－苯

基)-哌嗪-1-基]-甲酮(化合物CK)和3-甲基-1H-吡唑制备标题化合物(15%收率,白色固体),MS(m/e):493.5(M+H,100%)。

[1033] 实施例296

[1034] [5-甲磺酰基-2-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[1035] 按照实施例294描述的方法,由(2-碘-5-甲磺酰基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮(化合物CK)和4-甲基-1H-吡唑制备标题化合物(43%收率,白色固体),MS(m/e):493.1(M+H,100%)。

[1036] 实施例297

[1037] 3-氟-4-{4-[5-甲磺酰基-2-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-苄腈

[1038] 按照实施例294描述的方法,由3-氟-4-[4-(2-碘-5-甲磺酰基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-苄腈(化合物CL)和4-甲基-1H-吡唑制备标题化合物(20%的收率,白色泡沫物),MS(m/e):468.3(M+H,100%)。

[1039] 实施例298

[1040] [4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-[5-甲磺酰基-2-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯基]-甲酮

[1041] 按照实施例294描述的方法,由[4-(2-氟-4-甲磺酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-碘-5-甲磺酰基-苯基)-甲酮(化合物CM)和4-甲基-1H-吡唑制备标题化合物(29%的收率,黄色泡沫物),MS(m/e):521.3(M+H,100%)。

[1042] 实施例299

[1043] [4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-[5-甲磺酰基-2-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯基]-甲酮

[1044] 按照实施例294描述的方法,由[4-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-(2-碘-5-甲磺酰基-苯基)-甲酮(化合物CN)和4-甲基-1H-吡唑制备标题化合物(30%的收率,淡棕色固体),MS(m/e):511.2(M+H,100%)。

[1045] 实施例300

[1046] (5-甲磺酰基-2-[1,2,4]三唑-1-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[1047] 向试管中相继加入(2-碘-5-甲磺酰基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮(化合物CK,0.1g,0.19mmol)、1,2,4-三唑(11mg,0.155mmol)、磷酸钾(71mg,0.326mmol)、CuI(7mg,0.037mmol)、(1R,2R)-二氨基甲基环己烷(2.3mg,0.015mmol)和DMF(1ml)。将混合物在120℃、氩环境下加热24小时。将反应混合物冷却至室温并用水/二氯甲烷终止反应。水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空除去溶剂。将粗品油状物进行硅胶色谱:洗脱剂:庚烷/乙酸乙酯:0-100%,得到淡灰色固体状标题化合物(5mg,6%),MS(m/e):480.4(M+H,100%)。

[1048] 实施例301

[1049] (2-环丁基氨基-5-甲磺酰基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-甲酮

[1050] 将 (2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (化合物 CK,0.05g,0.09mmol) 和环丁胺 (0.1ml) 的二甲基乙酰胺溶液在微波炉中加热 (180℃)10 分钟然后真空浓缩。残余物溶解在乙酸乙酯中,用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2,5g,庚烷 /EtOAc0-50%) 得到标题化合物,为白色泡沫物 (24mg,54%)。MS(m/e) :482.5(M+H$^+$,100%)。

[1051] 实施例 302

[1052] [2-(环丙基甲基 - 氨基)-5- 甲磺酰基 - 苯基]-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[1053] 按照实施例 301 描述的方法,由 (2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (化合物 CK) 和环丙烷甲胺制备标题化合物 (40% 的收率,白色泡沫物),MS(m/e) :482.5(M+H,100%)。

[1054] 实施例 303

[1055] (2- 异丁基氨基 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[1056] 按照实施例 301 描述的方法,由 (2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (化合物 CK) 和异丁胺制备标题化合物 (49% 的收率,灰白色泡沫物),MS(m/e) :484.5(M+H,100%)。

[1057] 实施例 304

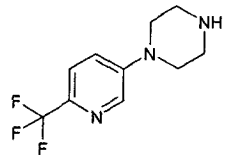
[1058] 外消旋 -{5- 甲磺酰基 -2-[(四氢 - 呋喃 -2- 基甲基)- 氨基]- 苯基 }-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮

[1059] 按照实施例 301 描述的方法,由 (2- 碘 -5- 甲磺酰基 - 苯基)-[4-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 甲酮 (化合物 CK) 和四氢糠胺制备标题化合物 (28% 的收率),MS(m/e) :512.4(M+H,100%)。

[1060] 实施例 CO

[1061] 1-(6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)- 哌嗪

[1062]

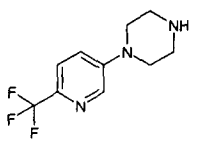


[1063] 类似于实施例 H,由 5- 溴 -2- 三氟甲基 - 吡啶 [436799-32-5] 制备化合物。MS(m/e) :232.1(M+H$^+$,100%)。

[1064] 实施例 CP

[1065] 1-(3- 氟 -5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基)- 哌嗪

[1066]

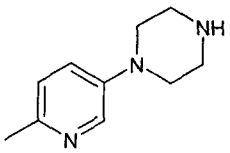


[1067] 类似于实施例 CE,由 2,3- 二氟 -5- 三氟甲基 - 吡啶 (EP0104715) 制备化合物。MS(m/e) :250.2(MH$^+$,100%)。

[1068] 实施例 CQ

[1069] 1-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)- 哌嗪

[1070]

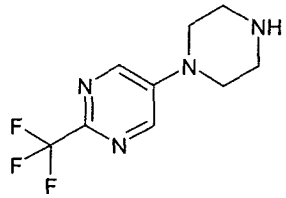


[1071] 类似于实施例 H，由 5- 溴 -2- 甲基 - 吡啶（商购的）制备化合物。MS(m/e)：178.1(M+H+，100％)。

[1072] 实施例 CS

[1073] 5- 哌嗪 -1- 基 -2- 三氟甲基 - 嘧啶

[1074]



[1075] (a)5- 氯 -2- 三氟甲基 - 嘧啶

[1076] 向 38mmol 三氟乙脒的 70ml 乙腈溶液中加入 37.92mmol((Z)-2- 氯 -3- 二甲基氨基 - 烯丙叉基)- 二甲基 - 铵六氟磷酸盐 (CAS：291756-76-8)，然后加入 45.5mmol 三乙胺。将黄色溶液在室温下搅拌 5 小时，然后倾入水中并用乙醚萃取 3 次。合并的萃取液用硫酸钠干燥，过滤并在 760mm Hg 下蒸馏得到标题化合物。MS(m/e)：182.2(M+，100％)。

[1077] (b) 4-(2- 三氟甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[1078] 将 0.26mmol 5- 氯 -2- 三氟甲基 - 嘧啶加入在 1.5ml 二甲基乙酰胺中的 0.26mmol 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯中并将反应混合物在微波炉中，在 150℃下搅拌 10 分钟。浓缩反应混合物后，将残余物通过柱色谱纯化 (SiO2，庚烷 /EtOAc) 得到标题化合物。MS(m/e)：333.2(M+H+，100％)。

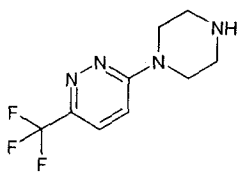
[1079] (c)5- 哌嗪 -1- 基 -2- 三氟甲基 - 嘧啶

[1080] 类似于实施例 H，由 4-(2- 三氟甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯制备标题化合物。MS(m/e)：233.0(M+H+，100％)。

[1081] 实施例 CT

[1082] 3- 哌嗪 -1- 基 -6- 三氟甲基 - 哒嗪

[1083]

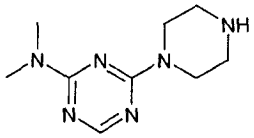


[1084] 类似于实施例 CS(b-c)，由 3- 氯 -6- 三氟甲基 - 哒嗪 (CAS：258506-68-2) 制备标题化合物。MS(m/e)：233.0(M+H+，100％)。

[1085] 实施例 CU

[1086] 二甲基 -(4- 哌嗪 -1- 基 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)- 胺

[1087]



[1088] (a)4-(4- 氯 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[1089] 将 11mmol 2,4- 二氯三嗪 (WO 02/083654) 在 20ml 乙腈中的溶液冷却并用 11mmol 三乙胺和 11mmol N-BOC- 哌嗪处理。将反应混合物在 0℃下搅拌 2 小时,然后在室温下搅拌 2 小时。加入 100ml 盐水并用乙酸乙酯萃取,得到粗品,将其通过在乙酸乙酯中研制纯化。MS(m/e) :300.3(MH^+,100%)。

[1090] (b)4-(4- 二甲基氨基 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯

[1091] 将 2mmol 4-(4- 氯 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔 - 丁酯在 15ml 2M 二甲胺 / 甲醇中的溶液在室温下搅拌 1 小时。浓缩并通过色谱纯化 (SiO2 ;乙酸乙酯 / 环己烷 1 : 1) 得到标题化合物,为无色固体。MS(m/e) :309.1(MH^+,100%)。

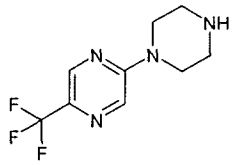
[1092] (c) 二甲基 -(4- 哌嗪 -1- 基 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)- 胺

[1093] 将 1mmol 4-(4- 二甲基氨基 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)- 哌嗪 -1- 甲酸叔丁酯在 10ml 二氯甲烷中的溶液冷却并用 14mmol 三氟乙酸处理。将反应混合物加热至 40℃ 30 分钟。冷却后,加入 50ml 2M 氢氧化钠水溶液。分离有机层,干燥并浓缩得到标题化合物,为黄色油状物。MS(m/e) :267.0($M+CH_3COO^+$,100%)。

[1094] 实施例 CV

[1095] 5′ - 三氟甲基 -3,4,5,6- 四氢 -2H-[1,2′] 联吡嗪

[1096]



[1097] (a)2- 溴 -5- 三氟甲基 - 吡嗪

[1098] 在 0℃下,在 2 分钟内,向 0.423mmol 溴化铜 (II) 的 THF(1ml) 悬浮液中滴加 0.51mmol 亚硝酸叔丁酯。在 0℃下,在 5 分钟内滴加 0.37mmol5- 三氟甲基 - 吡嗪 -2- 胺 (CAS :69816-38-2 ;WO9518097) 的 THF(0.5ml) 溶液。将混合物在 0℃下搅拌 1 小时,在室温下搅拌 21 小时并用水终止反应。水相用乙醚萃取。合并的萃取液用硫酸钠干燥,过滤并在大气压下浓缩。然后残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2,乙醚),得到标题化合物。

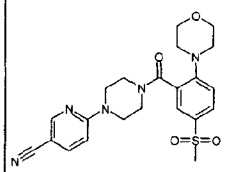
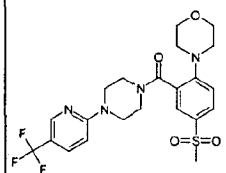
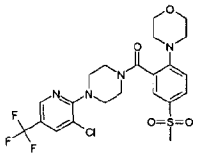
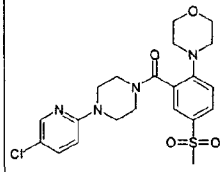
[1099] (b)5′ - 三氟甲基 -3,4,5,6- 四氢 -2H-[1,2′] 联吡嗪

[1100] 类似于实施例 CS(b-c),由 2- 溴 -5- 三氟甲基 - 吡嗪制备标题化合物。MS(m/e) : 233.0($M+H^+$,100%)。

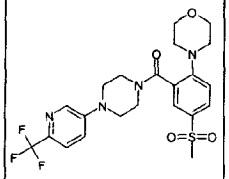
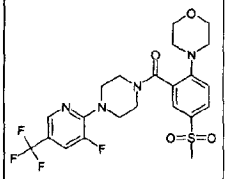
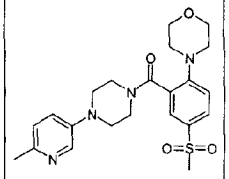
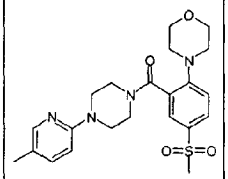
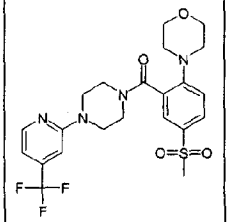
[1101] 按照实施例 123 的合成中所描述的方法,用酸衍生物和哌嗪衍生物合成其它衍生物,包括表 4 中的实施例 305-318。

[1102] 表 4

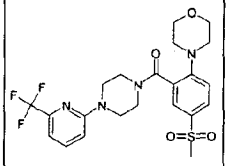
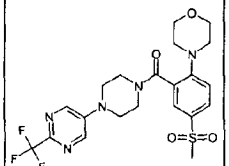
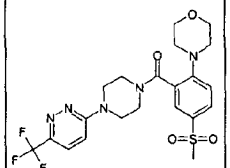
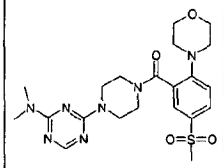
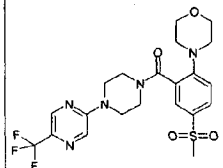
[1103]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
305		455.536	6-[4-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-烟腈	6-哌嗪-1-基-烟腈(商购的)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	456.5
306		498.523	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪(商购的)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	499.3
307		532.968	[4-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	1-(3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪(商购的)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	533.4
308		464.971	[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	1-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪(WO01062751)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	465.4

[1104]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
309		498.523	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-哌嗪(化合物 CO)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	499.4
310		516.513	[4-(3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	1-(3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪(化合物 CP)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	516.9
311		444.553	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(6-甲基-吡啶-3-基)-哌嗪(化合物 CQ)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	445.4
312		444.553	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(5-甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(5-甲基-吡啶-2-基)-哌嗪(WO03032996)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	445.1
313		498.523	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪 (WO02002529)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	499.1

[1105]

No.	结构式	MW	系统命名	起始物	MW 实测值 (MH^+)
314		498.523	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	1-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪(EP 462638)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	499.1
315		499.511	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	5-哌嗪-1-基-2-三氟甲基-嘧啶(化合物 CS)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	500.0
316		499.511	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-[4-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基)-哌嗪-1-基]-甲酮	3-哌嗪-1-基-6-三氟甲基-哒嗪(化合物 CT)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	500.4
317		475.571	[4-(4-二甲基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-甲酮	二甲基-(4-哌嗪-1-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-胺(化合物 CU)和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	476.1
318		499.511	(5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯基)-(5'-三氟甲基-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基)-甲酮	5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪(化合物 CV) 和 5-甲磺酰基-2-吗啉-4-基-苯甲酸(实施例 AG)	500.4

[1106] 片剂（湿法制粒）

[1107] 项目组分 mg/片

[1108]

	5mg	25mg	100mg	500mg
[1109] 1. 式 I 化合物	5	25	100	500
[1110] 2. 无水乳糖 DTG	125	105	30	150
[1111] 3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
[1112] 4. 微晶纤维素	30	30	30	150
[1113] 5. 硬脂酸镁	1	1	1	1
[1114] 总计	167	167	167	831

[1115] 制备方法

[1116] 1. 将第 1、2、3 和 4 项混合并用纯净水制粒。

[1117] 2. 将颗粒在 50℃下干燥。

[1118] 3. 将颗粒通过适宜的研磨机。

[1119] 4. 加入第 5 项并混合 3 分钟；在适宜的压片机上压片。

[1120] 胶囊剂

[1121]

项目组分	mg/ 胶囊			
[1122]	5mg	25mg	100mg	500mg
[1123] 1. 式 I 化合物	5	25	100	500
[1124] 2. 含水乳糖	159	123	148	---
[1125] 3. 玉米淀粉	25	35	40	70
[1126] 4. 滑石粉	10	15	10	25
[1127] 5. 硬脂酸镁	1	2	2	5
[1128] 总计	200	200	300	600

[1129] 制备方法

[1130] 1. 将第 1、2 和 3 项在适宜的混合机中混合 30 分钟。

[1131] 2. 加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟。

[1132] 3. 填充到适宜的胶囊中。