

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 1 月 26 日 (26.01.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/012579 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/090985

(22) 国际申请日: 2016 年 7 月 22 日 (22.07.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

2015104393004 2015 年 7 月 23 日 (23.07.2015) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省东莞市松山湖科技产业园区, Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 金传飞 (JIN, Chuanfei); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。梁海平 (LIANG, Haiping); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。张英俊 (ZHANG, Yingjun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。张弄

(ZHANG, Ji); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLE COMPOUNDS AND USE METHODS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 取代的吲哚化合物及其使用方法和用途

(57) Abstract: Disclosed are substituted indole compounds and use methods and uses thereof. The present invention particularly relates to novel indole compounds and pharmaceutical compositions comprising the compounds, for inhibiting re-uptake of 5-hydroxytryptamine and/or excitation of a 5-HT_{1A} receptor. The present invention also relates to methods for preparing these compounds and pharmaceutical compositions, and uses thereof in treatment of dysfunctions of a central nervous system.

(57) 摘要: 本发明公开了取代的吲哚化合物及其使用方法和用途, 具体地, 本发明涉及一类新的吲哚化合物以及包含该化合物的药物组合物, 用于抑制 5-羟色胺再摄取和/或激动 5-HT_{1A} 受体。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法, 以及它们在治疗中枢神经系统功能障碍中的用途。



WO 2017/012579 A1

取代的吲哚化合物及其使用方法和用途

技术领域

本发明属于药物技术领域，具体涉及用于治疗中枢神经系统功能障碍的化合物、组合物及其使用方法和用途。特别地，本发明所述的是可以作为 5-羟色胺再摄取抑制剂和/或 5-HT_{1A} 受体激动剂的取代的吲哚化合物。

背景技术

5-羟色胺 (5-HT)，一种在大脑和神经系统中传递信号的神经递质，在中枢神经系统 (CNS) 功能障碍中，尤其是焦虑、抑郁、侵略和冲动情绪中，扮演着重要的角色。拮抗或激动一定类型的 5-羟色胺受体可以有效地调控中枢神经系统功能障碍。迄今为止，至少有 14 种 5-羟色胺受体被确认。这些受体可分为不同家族，分别记作 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 和 5-HT₇，而各族中的不同亚型则用 a、b 和 c 等区分。

在所有与 5-羟色胺功能障碍相关的适应症中，抑郁症是最重要的，因为据世界卫生组织报道，抑郁症已成为人类第四大负担性疾病。预计到 2020 年，抑郁症的伤残调整寿命年会跃居到所有疾病的第二位。(Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al., Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011, 9: 90)。

历史上，情绪障碍的药物治疗始于 20 世纪 50 年代，包括三环类抗抑郁药 (TCAs) 和单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)，这些药物主要靠对神经递质 (多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺) 的阻断作用来发挥疗效。然而，对靶标的非选择性和不期望的副作用限制了它们的使用。到 20 世纪 80 年代，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 的出现，改变了这种情状。与 TCAs 相比，这类药物疗效相当，但副作用小，即使过量服用，产生的毒性也较小 (Sarko J. Andidepressant, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Emerg Med Clin North Am*, 2000; 18 (4): 637-54)。

传统的 SSRIs 治疗通过抑制 5-羟色胺的再摄取和调节其转运来增加 5-羟色胺的含量。但使用 SSRIs 后，同样会激活突触前膜的 5-HT_{1A} 自身受体，导致 5-羟色胺的释放量减少，使突触间 5-羟色胺的浓度降低。不过，随着服药时间的延长，SSRIs 会导致 5-HT_{1A} 自身受体脱敏，激活效应得到克制，从而发挥正常的调节作用。由此推断，对 5-HT_{1A} 自身受体的激活效应是推迟 SSRIs 发挥药效的重要原因 (Celada P, Puig M, Amargos-Bosch M, et al., The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(4): 252-65)。因此，克服 5-HT_{1A} 自身受体拮抗剂的负反馈作用有增强和加快临床抗抑郁的前景。

与 SSRIs 相比，5-HT_{1A} 受体激动剂或部分激动剂直接作用于突触后的 5-羟色胺受体，以增加 SSRI 潜伏作用期中的 5-羟色胺神经传递。Feiger 和 Wilcox 证明丁螺环酮和吉吡隆是临床上有效的 5-HT_{1A} 部分激动剂 (Feiger, A. *Psychopharmacol. Bull.* 1996, 32: 659-65)。标准 SSRI 治疗中加入丁螺环酮，在先前对抑郁的标准治疗无反应的患者中引起显著的改善 (Dimitriou, E.J. *Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 18: 465-9)。

本发明提供了一类具有选择性 5-羟色胺再摄取抑制活性和/或 5-HT_{1A} 受体激动活性的新化合物，具备较好的临床应用前景。与已有的同类化合物相比，本发明的化合物具有更好的药效，药代性质和/或毒理特

性。

发明摘要

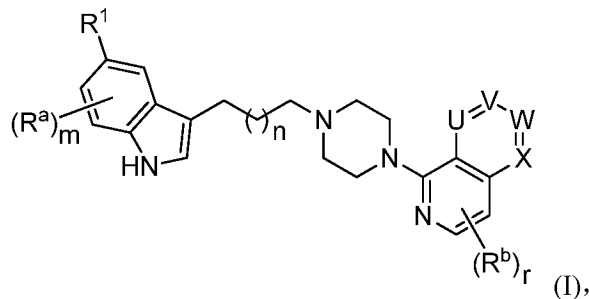
以下仅概括说明本发明的一些方面，并不限于此。这些方面和其他部分在后面有更完整的说明。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时，以本说明书的公开内容为准。

本发明涉及一类新颖的取代的吲哚化合物，其与 5-HT 转运体 (SERT) 具有较强的结合亲和力，能选择性抑制 5-HT 再摄取，另外其与 5-HT_{1A} 受体也具有较强的结合亲和力，能有效激动 5-HT_{1A} 受体，从而可以用于制备治疗中枢神经系统 (CNS) 功能障碍的药物，并且本发明化合物性质稳定，安全性良好，具有药效学和药代动力学优势，例如良好的脑/血浆比 (brain plasma ratio)、良好的生物利用度或良好的代谢稳定性等，因此具备较好的临床应用前景。

本发明所述化合物对 5-羟色胺再摄取有选择性抑制作用和/或对 5-HT_{1A} 受体有激动作用，可以用于制备治疗中枢神经系统 (CNS) 功能障碍，比如抑郁症、焦虑症、双相障碍的药物。

本发明还提供制备这类化合物的方法以及含有此类化合物的药物组合物。

一方面，本发明涉及一种化合物，其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



其中，各 R¹、R^a、R^b、X、W、V、U、m、n 和 r 具有如本发明所述的含义。

在一实施方案中，X 为 CR² 或 N；W 为 CR³ 或 N；V 为 CR⁴ 或 N；U 为 CR⁵ 或 N；

前提条件是 X、W、V 和 U 中最多两个同时为 N；

其中，R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 具有本发明所述的含义。

在一实施方案中，各 R¹ 和 R^a 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基，其中所述 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基和 C₁-C₆ 卤代烷氧基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代；和各 R^w 具有如本发明所述的含义。

在一实施方案中，各 R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R^b 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-C(=O)NH₂、-COOH、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)_p-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)_p-C(=O)OH、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷基)、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷氧基)、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、3-10 个环原子组成的杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 个环原子组成的杂芳基，其中所述 -C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)_p-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)_p-C(=O)OH、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷基)、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷氧基)、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、3-10 个环原子组成的杂环基、C₆-C₁₀ 芳基和 5-10 个环原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代；和各 R^w 具有如本发明所述的含义。

在一实施方案中, 各 R^w 独立地为 D、F、Cl、Br、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、氧代(=O)、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷硫基、 $\text{NH}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、 $\text{HO-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、 $\text{HS-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷氧基)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基氨基)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、 $\text{(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷硫基)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{(C}_3\text{-C}_6\text{ 环烷基)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、3-7 个环原子组成的杂环基、 $\text{(3-7 个环原子组成的杂环基)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、苯基、苯基- $\text{(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 、5-6 个环原子组成的杂芳基或 $\text{(5-6 个环原子组成的杂芳基)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 亚烷基)-}$ 。

在一实施方案中, m 为 0、1、2 或 3。

在一实施方案中, n 为 0、1、2、3 或 4。

在一实施方案中, r 为 0、1 或 2。

在一实施方案中, p 为 1、2、3 或 4。

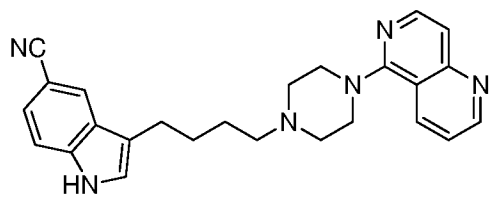
在另一实施方案中, 各 R^1 和 R^a 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基, 其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代; 和各 R^w 具有如本发明所述的含义。

在又一实施方案中, 各 R^1 和 R^a 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

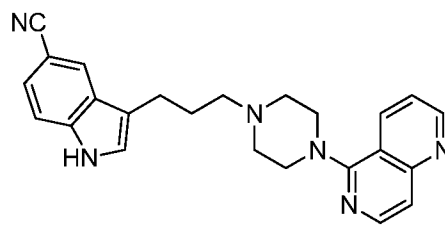
在另一实施方案中, 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^b 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C(=O)NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)NH}_2$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)OH}$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基)-}$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷氧基)-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、5-6 个环原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个环原子组成的杂芳基, 其中所述 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)NH}_2$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)OH}$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基)-}$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_p\text{-C(=O)-(C}_1\text{-C}_4\text{ 烷氧基)-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、5-6 个环原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个环原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代; 和各 R^w 具有如本发明所述的含义。

在又一实施方案中, 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^b 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C(=O)NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{C(=O)OCH}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)NH}_2$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)NH}_2$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)OH}$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)OH}$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)CH(CH}_3\text{)}_2$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)CH}_3$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)CH(CH}_3\text{)}_2$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)OCH}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{-C(=O)OCH(CH}_3\text{)}_2$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)OCH}_3$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)OCH(CH}_3\text{)}_2$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 。

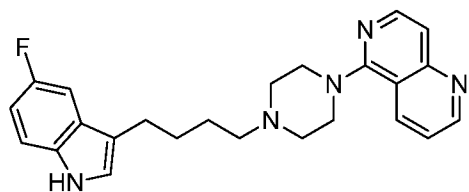
在一实施方案中, 本发明所述的化合物, 其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药:



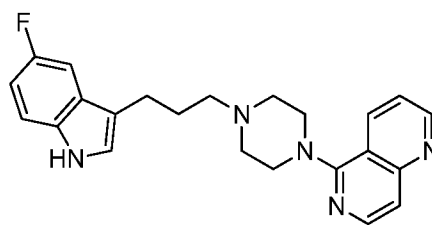
(1) 、



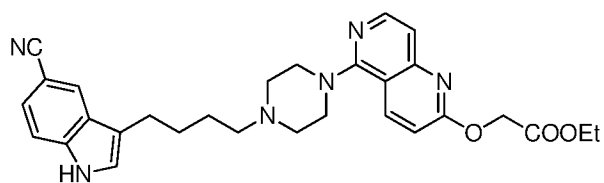
(2) 、



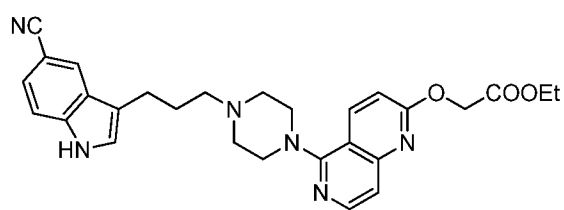
(3) 、



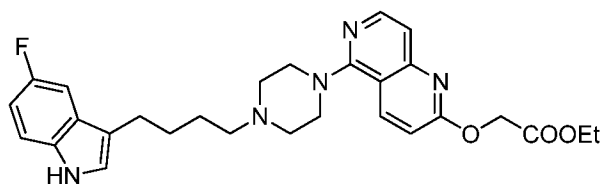
(4) 、



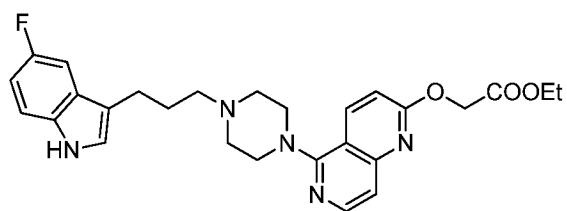
(5)、



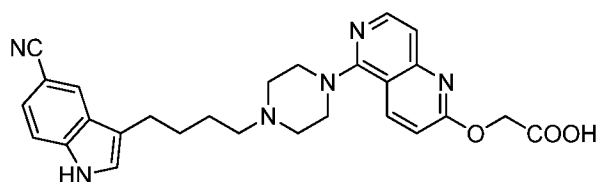
(6)、



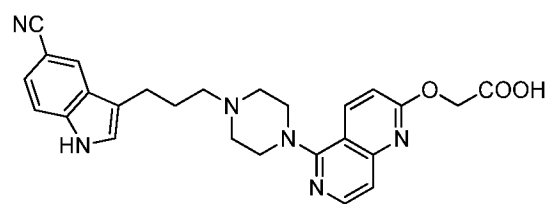
(7)、



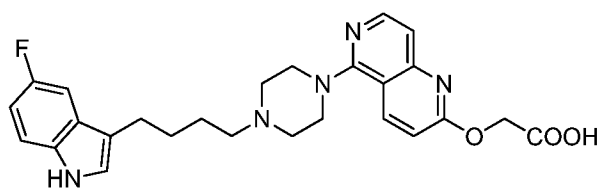
(8)、



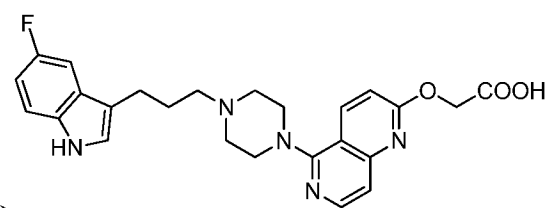
(9)、



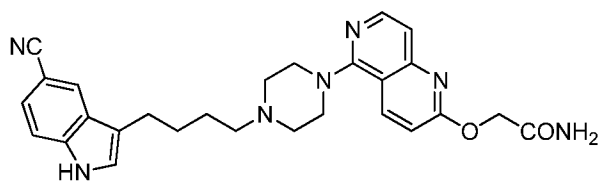
(10)、



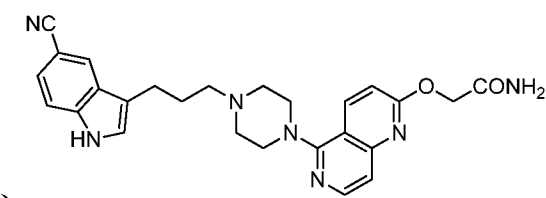
(11)、



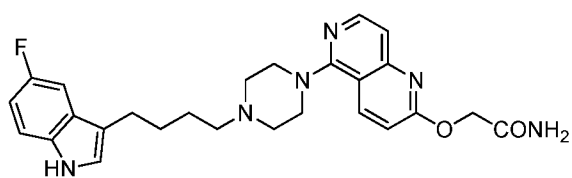
(12)、



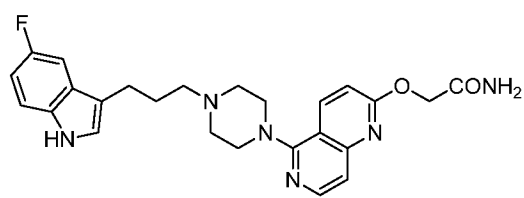
(13)、



(14)、



(15) 或



(16)。

另一方面，本发明涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明公开的化合物。

在一实施方案中，本发明涉及的药物组合物，进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

在一实施方案中，本发明涉及的药物组合物，进一步地包含治疗中枢神经系统功能障碍的药物，所述治疗中枢神经系统功能障碍的药物为抗抑郁药物、抗焦虑药物、作为情感稳定剂的锂盐类药物、非典型性抗精神病药物、抗癫痫药物、抗帕金森病药物、作为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和/或 5-HT_{1A} 受体激动剂的药物、中枢神经兴奋药、烟碱拮抗剂或它们的任意组合。

在另一实施方案中，本发明治疗中枢神经系统功能障碍的药物为阿米替林 (amitriptyline)、地昔帕明 (desipramine)、米氮平 (mirtazapine)、安非他酮 (bupropion)、瑞波西汀 (reboxetine)、氟西汀 (fluoxetine)、曲唑酮 (trazodone)、舍曲林 (sertraline)、度洛西汀 (duloxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、米那普仑 (milnacipran)、左旋米那普仑 (levomilnacipran)、去甲文拉法辛 (desvenlafaxine)、维拉唑酮 (vilazodone)、文拉法辛 (venlafaxine)、达泊西汀 (dapoxetine)、奈法唑酮 (nefazodone)、非莫西汀 (femoxetine)、氯丙咪嗪 (clomipramine)、西酞普兰 (citalopram)、艾司西酞普兰 (escitalopram)、帕罗西汀 (paroxetine)、碳酸锂 (lithium carbonate)、丁螺环酮 (buspirone)、奥氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、利培酮 (risperidone)、齐拉西酮 (ziprasidone)、阿立哌唑 (aripiprazole)、哌罗匹隆 (perospirone)、氯氮平 (clozapine)、莫达非尼 (modafinil)、美卡拉明 (mecamylamine)、卡麦角林 (cabergoline)、金刚烷 (adamantane)、丙咪嗪 (imipramine)、普拉克索 (pramipexole)、甲状腺素 (thyroxine)、右美沙芬 (dextromethorphan)、奎尼丁 (quinidine)、纳曲酮 (naltrexone)、samidorphan、丁丙诺啡 (buprenorphine)、褪黑激素 (melatonin)、阿普唑仑 (alprazolam)、匹泮哌隆 (pipamperone)、维替匹坦 (vestipitant)、利眠宁 (chlordiazepoxide)、奋乃静 (perphenazine) 或它们的任意组合。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻中枢神经系统功能障碍。例如，在一实施方案中，所述药物用于预防、治疗或减轻哺乳动物中枢神经系统功能障碍；在另一实施方案中，所述药物用于预防、治疗或减轻人的中枢神经系统功能障碍。

在一实施方案中，所述的中枢神经系统功能障碍是指抑郁症、焦虑症、躁狂症、精神分裂症、双相障碍、睡眠障碍、强迫观念与行为障碍、惊恐障碍、创伤后应激障碍、运动障碍、性功能障碍、肌肉骨骼疼痛障碍、认知障碍、记忆障碍、帕金森氏病、亨廷顿氏病、恐怖症、物质滥用或成瘾、药物成瘾戒断症状或经前期紧张综合症。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制 5-羟色胺再摄取。

另一方面，本发明涉及本发明化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于部分激动 5-HT_{1A} 受体。

另一方面，本发明涉及式 (I) 所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

生物试验结果表明，本发明化合物对人源 5-HT 转运体 (SERT) 具有强的亲和力；对 5-HT_{1A} 受体也具有强的结合亲和力；因此本发明提供的化合物可作为较好的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和/或 5-HT_{1A} 受体激动剂。

本发明的任一方面的任一实施方案，可以与其它实施方案进行组合，只要它们不会出现矛盾。此外，在本发明任一方面的任一实施方案中，任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征，只要它们

不会出现矛盾。

前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

本发明的详细说明

定义和一般术语

现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本发明所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本发明所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等），以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本发明所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表CAS版，和《化学和物理手册》，第75版，1994一致。此外，有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 “March's Advanced Organic Chemistry” by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007中的描述，其全部内容通过引用并入本发明。

除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本发明所使用的冠词“一”、“一个（种）”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此，本发明所使用的这些冠词是指一个或多个（即至少一个）宾语的冠词。例如，“一组分”指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物，包括人类。受试对象，例如也指灵长类动物（例如人类，男性或女性）、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等等。在一实施方案中，所述受试对象是灵长类动物。在另一实施方案中，所述受试对象是人。

本发明所使用的术语“患者”是指人（包括成人和儿童）或者其他动物。在一些实施方案中，“患者”是指人。

术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体（旋转异构体）、几何异构体（顺/反）异构体、阻转异构体，等等。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E.and Wilen, S, “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转

的符号，其中 (-) 或 l 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 d 的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体，这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时，可出现这种情况。

本发明公开化合物的任何不对称原子（例如，碳等）都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如 (R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在 (R)- 或 (S)-构型方面具有至少 50% 对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

依据起始物料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物，例如外消旋体和非对应异构体混合物（这取决于不对称碳原子的数量）的形式存在。光学活性的 (R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键，取代基可能为 E 或 Z 构型；如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体，如，通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离，如，使用手性吸附剂的高效液相色谱 (HPLC)。特别地，对映异构体可以通过不对称合成制备，例如，可参考 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (protontautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。

“药学上可接受的”是指这样一些化合物、原料、组合物和/或剂型，它们在合理医学判断的范围内，适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症，并有效用于既定用途。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现，并且该描述包括其中所述事件或情形出现的情况以及其中它不出现的情况。例如，“任选的键”是指该键可以存在或可以不存在，并且该描述包括单键、双键或三键。

像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像实施例里面特殊的例子、子类和本发明所包含的一类化合物。

术语“任选地被……所取代”，可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用，即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代，本发明所述的取代基包括，但不限于 D, F, Cl, N₃, -CN,

-OH, -SH, -NH₂, 烷基, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基等等。

另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本发明中所采用的描述方式“各...独立地为”与“...各自独立地为”和“...独立地为”可以互换, 均应做广义理解, 其既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响, 也可以表示在相同的基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

术语“包含”为开放式表达, 即包括本发明所指明的内容, 但并不排除其他方面的内容。

术语“不饱和”或“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

在本说明书的各部分, 本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出, 本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如, 术语“C₁-C₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和 C₆烷基。

在本发明的各部分, 描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时, 针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如, 如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”, 则应该理解, 该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

术语“卤素”和“卤代”在本发明中可互换使用, 是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)。

本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”, 表示含有 1-20 个碳原子, 饱和的直链或支链一价烃基基团, 其中, 所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一实施方案中, 烷基基团含有 1-6 个碳原子; 在另一实施方案中, 烷基基团含有 1-4 个碳原子; 还在一实施方案中, 烷基基团含有 1-3 个碳原子。烷基基团的实例包含, 但不限于, 甲基 (Me、-CH₃), 乙基 (Et、-CH₂CH₃), 正丙基 (*n*-Pr、-CH₂CH₂CH₃), 异丙基 (*i*-Pr、-CH(CH₃)₂), 正丁基 (*n*-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃), 异丁基 (*i*-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂), 仲丁基 (*s*-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃), 叔丁基 (*t*-Bu、-C(CH₃)₃), 等等。

术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明, 亚烷基基团含有 1-12 个碳原子。在一实施方案中, 亚烷基基团含有 1-6 个碳原子; 在另一实施方案中, 亚烷基基团含有 1-4 个碳原子; 在又一实施方案中, 亚烷基基团含有 1-3 个碳原子; 还在一实施方案中, 亚烷基基团含有 1-2 个碳原子。这样的实例包括亚甲基 (-CH₂-), 亚乙基 (-CH₂CH₂-), 亚异丙基 (-CH(CH₃)CH₂-) 等等。

术语“烯基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基, 其中至少有一个不饱和位点, 即有一个碳-碳 sp² 双键, 其中, 所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代, 其包括“cis”和“trans”的定位, 或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中, 烯基基团包含 2-6 个碳原子; 在另一实施方案中, 烯基基团包含 2-4 个碳原子。烯基基团的实例包括, 但不限于, 乙烯基 (-CH=CH₂), 烯丙基 (-CH₂CH=CH₂) 等等。

术语“炔基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基, 其中至少有一个不饱和位点, 即有一个碳-碳 sp 三键, 其中, 所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中, 炔基基团包含 2-6 个碳原子; 在另一实施方案中, 炔基基团包含 2-4 个碳原子。炔基基团的实例包括, 但不限于, 乙炔基 (-C≡CH), 炔丙基 (-CH₂C≡CH), 1-丙炔基 (-C≡C-CH₃) 等等。

术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连, 其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明, 所述烷氧基基团含有 1-12 个碳原子。在一实施方案中, 烷氧基基团含有 1-6 个碳原子;

在另一实施方案中，烷氧基基团含有 1-4 个碳原子；在又一实施方案中，烷氧基基团含有 1-3 个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基 (MeO、-OCH₃)，乙氧基 (EtO、-OCH₂CH₃)，1-丙氧基 (*n*-PrO、*n*-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃)，2-丙氧基 (*i*-PrO、*i*-丙氧基、-OCH(CH₃)₂)，1-丁氧基 (*n*-BuO、*n*-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)，2-甲基-1-丙氧基 (*i*-BuO、*i*-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂)，2-丁氧基 (*s*-BuO、*s*-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)，2-甲基-2-丙氧基 (*t*-BuO、*t*-丁氧基、-OC(CH₃)₃)，等等。

术语“烷氨基”或“烷基氨基”包括“*N*-烷基氨基”和“*N,N*-二烷基氨基”，其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，*N*-甲氨基，*N*-乙氨基，*N,N*-二甲氨基，*N,N*-二乙氨基等等。所述烷氨基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“卤代烷基”，“卤代烯基”或“卤代烷氧基”表示烷基、烯基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代，其中烷基、烯基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包含，但并不限于，三氟甲基、三氟甲氧基等。

术语“环烷基”表示含有 3-12 个环碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环体系。在一实施方案中，环烷基包含 3-10 个环碳原子；在另一实施方案中，环烷基包含 3-8 个环碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含 3-6 个环碳原子。环烷基的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基，等等。所述环烷基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用，都是指包含 3-12 个环原子的单环、双环或三环体系，其中环上至少一个环原子选自氮、硫和氧原子，环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，但一个芳香性环都不能有。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且 -CH₂- 基团可以任选地被 -C(=O)- 替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化合物。杂环基的实例包括，但不限于，环氧乙烷基、氮杂环丁基，氧杂环丁基，硫杂环丁基，吡咯烷基，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，吡唑啉基，吡唑烷基，咪唑啉基，咪唑烷基，四氢呋喃基，二氢呋喃基，四氢噻吩基，二氢噻吩基，1,3-二氧环戊基，二硫环戊基，四氢吡喃基，二氢吡喃基，2*H*-吡喃基，4*H*-吡喃基，四氢噻喃基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基，哌嗪基，二噁烷基，二噻烷基，噻噁烷基，高哌嗪基，高哌啶基，氧杂环庚烷基，硫杂环庚烷基，氧氮杂草基，二氮杂草基，硫氮杂草基，2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基，等等。杂环基中 -CH₂- 基团被 -C(=O)- 取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基、嘧啶二酮基，等等。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、硫代吗啉基 1,1-二氧化物，等等。所述杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

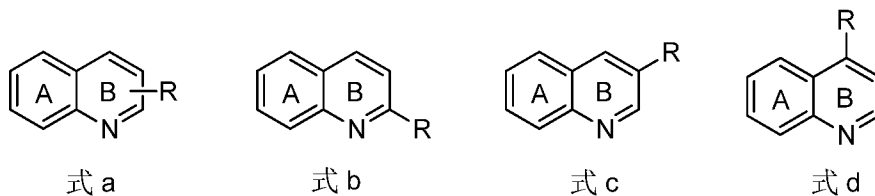
术语“杂原子”是指 O、S、N、P 和 Si，包括 N、S 和 P 任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N（像 3,4-二氢-2*H*-吡咯基中的 N），NH（像吡咯烷基中的 NH）或 NR（像 N-取代的吡咯烷基中的 NR）。

术语“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中至少一个环是芳香族的。芳基基团通常，但不必须地通过芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“芳基”可以和术语“芳香环”或“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基、蒽，等等。所述芳基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂芳基”表示含有 5-12 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-6 个环原子的单环、双环和三环体系，其中至少一个环是芳香族的，且至少一个环包含一个或多个杂原子。杂芳基基团通常，但不必须地通过杂芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，5-10 元杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子；在另一实施方案中，杂芳基基团为较低级的 5-6 元杂芳基。

杂芳基基团的实例包括，但并不限于，2-呋喃基、3-呋喃基、*N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、*N*-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪基（如 3-哒嗪基）、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基（如 5-四唑基）、三唑基（如 2-三唑基和 5-三唑基）、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基（如 2-吡唑基）、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基，等等；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基（如 2-吲哚基）、嘌呤基（如 2-嘌呤基，3-嘌呤基，4-嘌呤基）、异嘌呤基（如 1-异嘌呤基、3-异嘌呤基或 4-异嘌呤基）、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,2-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基，等等。

像本发明所描述的，取代基画一个键连接到中心的环上形成的环体系（如式 a 所示）代表取代基在环上（如式 a 中的 B 环）任何可取代或任何合理的位置都可以进行取代。例如，式 a 代表 B 环上任何可能被取代的位置均可被取代基 R 取代，如式 b、式 c 和式 d 所示。



术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候，通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基 (BOC, Boc)，苄氧羰基 (CBZ, Cbz) 和 9-芴甲氧羰基 (Fmoc)。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括三烷基甲硅烷基，乙酰基，苯甲酰基和苄基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph，氰基乙基，2-(三甲基硅烷基)乙基，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，2-(对甲苯磺酰基)乙基，2-(对硝基苯磺酰基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。对于保护基团一般的描述可参考文献：Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991 and Kocienski et al., *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族 (C₁₋₂₄) 酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。

其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：Higuchi et al., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche et al., ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; Rautio et al., *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and Hecker et al., *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 2328-2345, 每篇文献通过引用包含于此。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过对化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，丙二酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，特戊酸盐，丙酸盐，硬脂酸盐，硫氰酸盐，对甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐，等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠，锂，钾，钙，镁，等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物， C_1 - C_8 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸、乙醇胺或其混合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

当所述溶剂为水时，可以使用术语“水合物”。在一实施方案中，一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合，比如一水合物；在另一实施方案中，一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合，比如二水合物，在又一实施方案中，一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合，比如半水合物。应注意，本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体

参数, 包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中, “治疗”指从身体上 (例如稳定可察觉的症状) 或生理学上 (例如稳定身体的参数) 或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中, “治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

术语“治疗有效量”是指当给药于主体来治疗疾病时, 化合物的分量足够对这种疾病的治疗起效。“治疗有效量”可以随着化合物, 疾病和严重程度, 以及有待治疗的主体的条件, 年龄, 体重, 性别等而改变。

本发明涉及的吲哚化合物, 其药学上可接受的盐, 药物制剂及其组合物, 可以用作选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和/或 5-HT_{1A} 受体激动剂, 对人类中枢神经系统功能障碍, 比如抑郁症, 焦虑症、双相障碍的治疗有潜在的用途。

除非另作说明, 本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都包含在本发明范围内。

在本发明公开的结构中, 当任意特定的手性原子的立体化学未指明时, 则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内, 并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线 (solid wedge) 或虚线指明时, 则该结构的立体异构体就此明确和定义。

本发明化合物的氮氧化物也包含在本发明的范围之内。可以通过在升温下使用常用氧化剂 (例如过氧化氢), 在有例如乙酸的酸存在下, 氧化相应的含氮碱性物质, 或者通过在适合的溶剂中与过酸反应, 例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应, 或在氯仿或二氯甲烷中与 3-氯过氧苯甲酸反应, 制备本发明化合物的氮氧化物。

式 (I) 所示化合物可以以盐的形式存在。在一实施方案中, 所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一实施方案中, 所述盐不一定是药学上可接受的盐, 可以是用于制备和/或提纯式 (I) 所示化合物和/或用于分离本式 (I) 所示化合物的对映体的中间体。

本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言, 该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量量的适宜碱 (如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等) 反应, 或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地, 在适当的情况中, 需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“*Remington's Pharmaceutical Sciences*”, 第 20 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“*药用盐手册: 性质、选择和应用 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)*”, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中可找到另外一些适宜盐的列表。

本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构, 除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素, 如 ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl 和 ¹²⁵I。

另一方面, 本发明涉及制备式 (I) 所示化合物的中间体。

另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 所述药物组合物包含本发明化合物。在一实施方案中, 本发明所述药物组合物, 更进一步包括药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、溶媒或它们的组合。在另一实施

方案中，药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

本发明提供一种药物组合物，包括式 (I) 所示化合物或其单独的立体异构体，异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本发明的一个实施方式中，所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂，以及任选地，其它的治疗和/或预防成分。

合适的载体、辅剂和赋形剂对于本领域技术人员是熟知的并且详细描述于例如 Ansel H. C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A. R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Rowe R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago 中。

也应认识到，本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗，或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药，盐，酯，这些酯的盐，或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

本发明公开的药物组合物可制备并包装为散装 (bulk) 形式，其中可提取安全有效量的本发明化合物，然后以粉末或糖浆形式给予患者。或者，本发明公开的药物组合物可制备并包装为单位剂型，其中每个物理上离散的单位含有安全有效量的本发明化合物。当以单位剂型制备时，本发明公开的药物组合物通常可含，例如，0.5 mg 至 1 g、或 1 mg 至 700 mg、或 5 mg 至 100 mg 的本发明公开的化合物。

本发明所用“药学上可接受的赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料，混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容，以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外，每种赋形剂必须是药学上可接受的，例如，具有足够高的纯度。

合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外，可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。

合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到，某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能，并提供可供选择的功能，这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。

技术人员掌握本领域的知识和技能，以使它们能选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外，存在大量技术人员可获得的资源，他们描述药学上可接受的赋形剂，并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited), and *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company)。

因此，另一方面，本发明涉及制备药物组合物的工艺，所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂，载体，辅剂，溶媒或它们的组合，该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物，可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

本发明公开的化合物通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如，剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型：（1）口服给药，例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酞剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂；（2）胃肠外给药，例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末；（3）透皮给药，例如透皮贴片剂；（4）直肠给药，例如栓剂；（5）吸入，例如气雾剂、溶液剂和干粉剂；和（6）局部给药，例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

在一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成经鼻给药剂型。在又一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一实施方案中，本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、或肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。

本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供，其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。

本发明提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型来提供，包括乳剂、溶液、混悬剂、酞剂和糖浆剂。

适当时，可以将口服给药的剂量单位制剂微囊包封。也可以将其制备成延长或维持释放的组合物，例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡或类似物中。

本发明提供的口服药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米体系的形式提供。胶束剂型可以用 U.S. Pat. No. 6,350,458 描述的方法来制备。

本发明提供的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒剂和粉剂来提供，以重构成液体剂型。在非泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

在所有上述剂型中可以使用着色剂和调味剂。

本发明所公开的化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。

本发明提供的药物组合物可以配制成立即或改性释放剂型，包括延迟-、缓释-、脉冲-、控制-、靶向-和程序化释放形式。

本发明提供的药物组合物可以与不会损害预期的治疗作用的其它活性成分共同配制，或者与补充预期的作用的物质共同配制。

本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药，用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型，包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备（参见 Remington: The Science 和 Practice of Pharmacy, 同

上)。

本发明提供的药物组合物可以配制成单剂量或多剂量给药。所述单剂量制剂被包装在安瓿剂、小瓶或注射器中。所述多剂量肠胃外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有的肠胃外制剂都必须是无菌的，如本领域已知和实践的。

另一方面，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于对患者吸入给药的任何剂型，例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。

适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂，意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如，可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分，如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中的一般描述。

适合于局部给药的药物组合物可以被配制成油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

本发明化合物和组合物的用途

本发明提供的化合物和药物组合物可用于制备用于预防、治疗或减轻哺乳动物，包括人类的中枢神经系统功能障碍的药品，也可以用于制备用于抑制 5-羟色胺再摄取和/或激动 5-HT_{1A} 受体的药品。

具体而言，本发明的组合物中化合物的量可以有效地可探测地选择性地抑制 5-羟色胺的再摄取并对 5-HT_{1A} 受体有激动作用，本发明的化合物可以作为治疗人类中枢神经系统 (CNS) 功能障碍比如抑郁症、焦虑症的药物。

本发明的化合物可以应用于，但绝不限于，使用本发明的化合物或组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻中枢神经系统功能障碍性疾病。所述的响应于 5-羟色胺受体调控的中枢神经系统功能障碍性疾病，进一步包括但并不限于，抑郁症，焦虑症，躁狂症，精神分裂症，睡眠障碍，双相障碍，强迫观念与行为障碍，惊恐障碍，创伤后应激障碍，运动障碍，性功能障碍，肌肉骨骼疼痛障碍，认知障碍，记忆障碍，帕金森氏病，亨廷顿氏病，恐怖症，物质滥用或成瘾，药物成瘾戒断症状和经前期紧张综合症等。

本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外，还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此，本发明的化合物包括其药理学上可接受的衍生物。

在一实施方案中，本发明公开的治疗方法包括对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。本发明公开的各实施方案包括通过对有需要的患者给予安全有效量的本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物，来治疗上面所提到疾病的方法。

在一实施方案中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以通过任何适合的给药途径来给药，包括全身给药和局部给药。

在一实施方案中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以一次性给药，或者根据给药方案，在指定时间段内，在不同的时间间隔给药若干次。例如，每天给药一次、两次、三次或四次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质，例如吸收、分布和半衰期，这些可以由技术人员测定。此外，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案，包括实施该方案的持续时间，取决于被治疗的疾病，被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状

况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解，对于个体患者对给药方案的反应，或随着时间推移个体患者需要变化时，可要求调整事宜的给药方案。

本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时，或在其之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药，或与之以同以药物组合物形式给药。

此外，本发明公开的化合物可以以前药形式给药。在本发明中，本发明公开化合物的“前药”是对患者给药时，最终能在体内释放出本发明公开化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明公开的化合物时，本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上：(a) 变更化合物的体内起效时间；(b) 变更化合物的体内作用持续时间；(c) 变更化合物的体内输送或分布；(d) 变更化合物的体内溶解度；及 (e) 克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物，包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

一般合成步骤

为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式 (I) 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

所属领域的专业人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，天津市福晨化学试剂厂，武汉鑫华远科技发展有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

无水四氢呋喃，二氧六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，*N,N*-二甲基乙酰胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

色谱柱是使用硅胶柱。硅胶（300-400 目）购于青岛海洋化工厂。

¹H NMR 谱使用 Bruker 400 MHz 或 600 MHz 核磁共振谱仪记录。¹H NMR 谱以 CDCl₃、DMSO-*d*₆、CD₃OD 或丙酮-*d*₆ 为溶剂（以 ppm 为单位），用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.26 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰)、d (doublet, 双峰)、t (triplet, 三重峰)、m (multiplet,

多重峰)、br (broadened, 宽峰)、dd (doublet of doublets, 双二重峰)、dt (doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数, 用赫兹 (Hz) 表示。

低分辨率质谱 (MS) 数据的测定条件是: Agilent 6120 四级杆 HPLC-M (柱子型号: Zorbax SB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 微米, 6 min, 流速为 0.6 mL/min。流动相: 5% - 95% (含 0.1%甲酸的 CH₃CN) 在 (含 0.1%甲酸的 H₂O) 中的比例, 采用电喷雾电离 (ESI), 在 210 nm/254 nm 下, 用 UV 检测。

纯的化合物使用 Agilent 1260 pre-HPLC 或 Calesep pump 250 pre-HPLC (柱子型号: NOVASEP 50/80 mm DAC), 在 210 nm/254 nm 用 UV 检测。

下面简写词的使用贯穿本发明:

AcOH、HOAc、CH₃COOH 乙酸

BOC、Boc 叔丁氧基羰基

CH₂Cl₂、DCM 二氯甲烷

CDCl₃ 氘代氯仿

CD₃OD 氘代甲醇

DMF *N,N*-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲基亚砷

EDTA 乙二胺四乙酸

Et₃N、TEA 三乙胺

EtOAc、EA 乙酸乙酯

g 克

h 小时

HCl 氯化氢

NaCl 氯化钠

KCl 氯化钾

MgSO₄ 硫酸镁

MeCN、CH₃CN 乙腈

mL、ml 毫升

PE 石油醚 (60 - 90 °C)

RT、rt、r.t. 室温

Rt 保留时间

TFA 三氟乙酸

Tris-HCl 三(羟甲基)氨基甲烷-盐酸

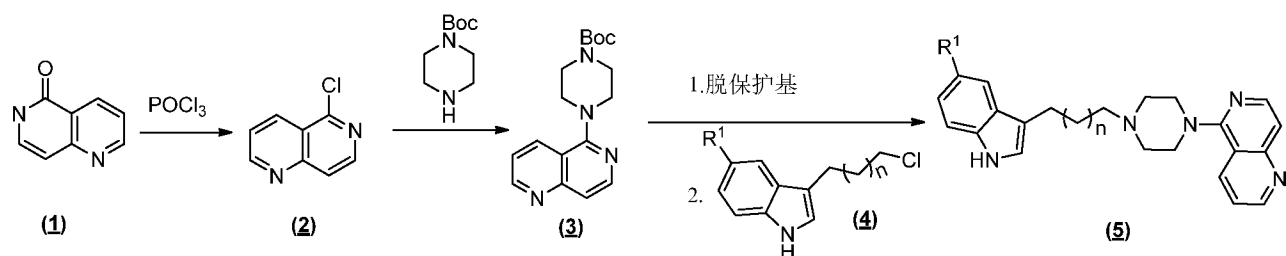
BSA 牛血清蛋白

mCPBA 间氯过氧苯甲酸

OXONE 过氧单磺酸钾

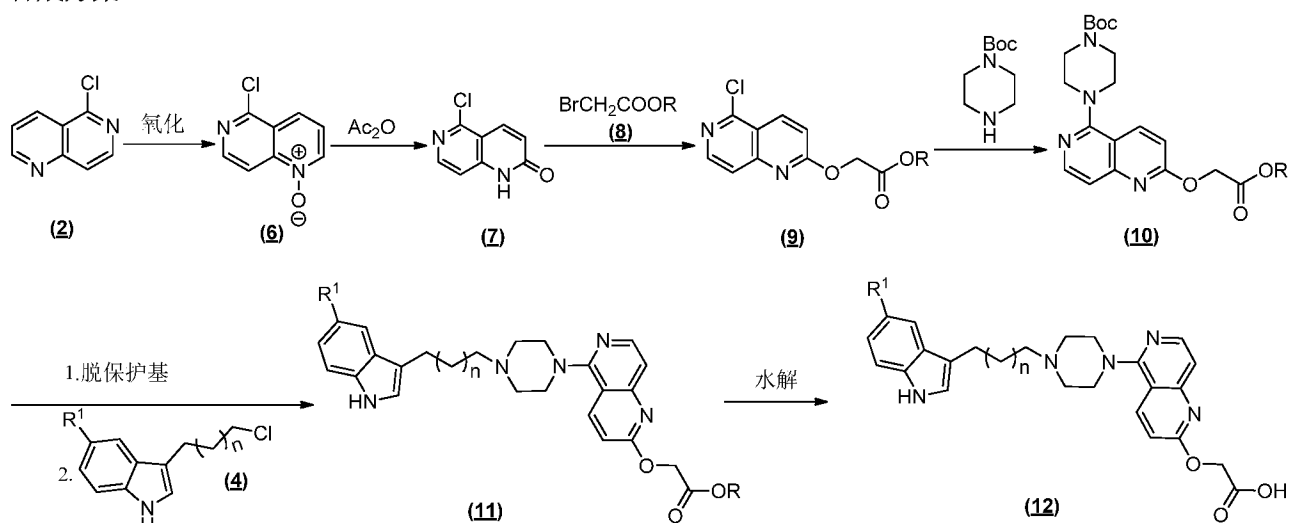
下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤, 除非另外说明, 其中各 R¹ 和 n 具有本发明所述的定义, R 为 C₁-C₆烷基。

合成方案 1:



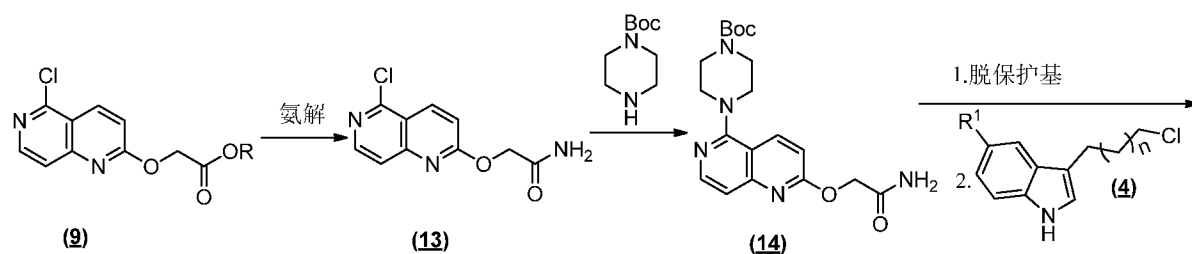
式 (5) 所示的化合物可以通过合成方案 1 描述的方法制备得到: 首先, 化合物 (1) 在 POCl_3 的作用下反应得到化合物 (2), 然后化合物 (2) 与哌嗪-1-甲酸叔丁酯在碱的作用下反应得到化合物 (3), 最后化合物 (3) 在三氟乙酸的二氯甲烷溶液或氯化氢的乙酸乙酯溶液中脱去 Boc 保护基后, 再在碳酸钾或碳酸钠等碱的作用下, 与化合物 (4) 进行亲核取代反应得到目标化合物 (5)。

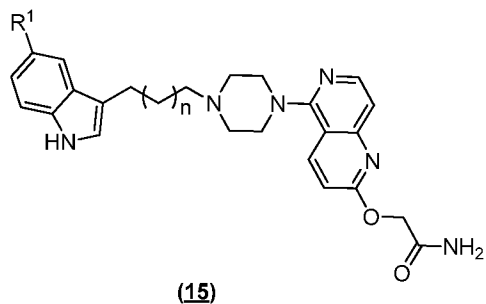
合成方案 2:



式 (11) 和式 (12) 所示的化合物可以通过合成方案 2 描述的方法制备得到: 首先, 化合物 (2) 在氧化剂如 mCPBA 或 OXONE 的作用下反应得到化合物 (6), 化合物 (6) 在醋酐中反应得到化合物 (7); 然后化合物 (7) 和化合物 (8) 在碱的作用下反应得到化合物 (9), 化合物 (9) 再与哌嗪-1-甲酸叔丁酯在碱的作用下反应得到化合物 (10); 最后化合物 (10) 在三氟乙酸的二氯甲烷溶液或氯化氢的乙酸乙酯溶液中脱去 Boc 保护基后, 再在碳酸钾或碳酸钠等碱的作用下, 与化合物 (4) 进行亲核取代反应得到目标化合物 (11)。化合物 (11) 进行酯的水解反应得到另一目标化合物 (12)。

合成方案 3:

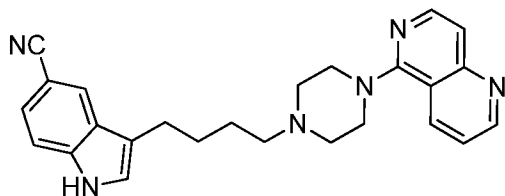




式 (15) 所示的化合物可以通过合成方案 3 描述的方法制备得到: 首先, 化合物 (9) 在胺化剂如氨甲醇溶液的作用下氨解得到化合物 (13), 然后化合物 (13) 与哌嗪-1-甲酸叔丁酯在碱的作用下反应得到化合物 (14), 最后化合物 (14) 在三氟乙酸的二氯甲烷溶液或氯化氢的乙酸乙酯溶液中脱去 Boc 保护基后, 再在碳酸钾或碳酸钠等碱的作用下, 与化合物 (4) 进行亲核取代反应得到目标化合物 (15)。

以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

实施例 1 3-(4-(4-(1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吡啶-5-甲腈



步骤 1) 5-氯-1,6-萘啶的合成

将 1,6-萘啶-5(6H)-酮 (3.00 g, 20.53 mmol) 加入到三氯氧磷 (40 mL) 中。反应液升高温度, 回流反应 24 小时后冷却至室温, 然后减压蒸馏除去三氯氧磷。向反应混合物中加入冰水 (20 mL), 并用碳酸钠固体调节 pH 为 8~9。将所得混合物过滤, 滤液用二氯甲烷 (20 mL × 5) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到粗品, 所得粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1) 纯化得到标题化合物为白色固体 (3.08 g, 91.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 165.1 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 9.15 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.71 - 8.60 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H)。

步骤 2) 4-(1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

将 5-氯-1,6-萘啶 (3.00 g, 18.23 mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3.73 g, 20.05 mmol) 和碳酸钠 (2.90 g, 37.34 mmol) 加入到乙腈中 (30 mL)。将混合物升高温度, 回流反应 10 小时后冷却至室温, 然后减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (4.70 g, 82.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 315.2 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 9.12 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 1.49 (m, 9H)。

步骤 3) 3-(4-(4-(1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-基)丁基)-1H-吡啶-5-甲腈的合成

将 4-(1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.27 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL), 反应液置于室温反应 1 小时后减压旋干。将所得的盐酸盐固体溶解在乙

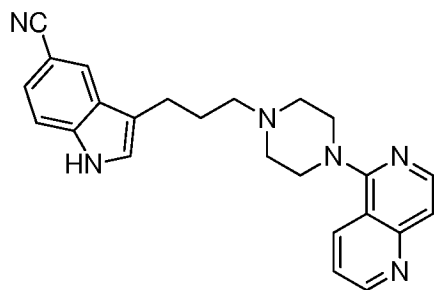
腈中 (15 mL), 并依次加入 3-(4-氯丁基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (296 mg, 1.27 mmol)、碘化钾 (21 mg, 0.13 mmol) 和碳酸钠 (405 mg, 3.82 mmol), 然后将反应液升高温度, 回流反应过夜。反应结束后, 将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩得到粗品, 粗产品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 纯化得到标题化合物为淡黄色固体 (300 mg, 57.5%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 411.0 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.99 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 3.50 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.73 (brs, 4H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 161.6, 153.6, 153.0, 144.5, 138.1, 134.1, 127.5, 124.7, 124.6, 123.4, 121.0, 120.8, 117.5, 116.8, 116.7, 112.0, 102.0, 58.5, 53.3, 51.3, 28.0, 26.6, 24.8.

实施例 2 3-(3-(4-(1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-基)丙基)-1*H*-吡啶-5-甲腈



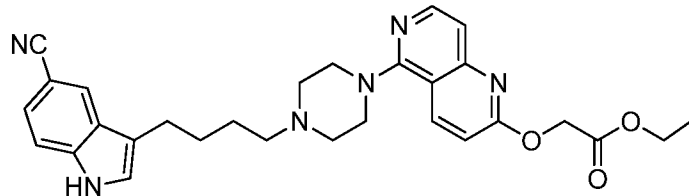
本步骤标题化合物按照**实施例 1 步骤 3**的方法制备得到, 即将 4-(1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.27 mmol) 和氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 在二氯甲烷 (10 mL) 中反应所得的盐酸盐固体与 3-(3-氯丙基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (278 mg, 1.27 mmol)、碘化钾 (21 mg, 0.13 mmol) 和碳酸钠 (405 mg, 3.82 mmol) 在乙腈 (15 mL) 中反应制备得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (320 mg, 63.5%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 397.0 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.99 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 161.7, 153.6, 153.1, 144.5, 138.0, 134.1, 127.6, 124.8, 124.7, 123.5, 120.9, 120.8, 117.4, 116.8, 116.7, 112.0, 102.2, 58.1, 53.3, 51.4, 27.3, 22.6.

实施例 3 2-((5-(4-(4-(5-氰基-1*H*-吡啶-3-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯



步骤 1) 5-氯-1,6-萘啶 1-氧化物的合成

将 5-氯-1,6-萘啶 (3.00 g, 18.23 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 然后将上述溶液冷却到 0°C, 并分

批加入间氯过氧苯甲酸 (6.29 g, 36.45 mmol)。反应液升温至室温反应 3 小时后, 用饱和碳酸钠水溶液 (30 mL) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到标题化合物为浅黄色固体 (2.71 g, 82.3%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 181.0 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.65 (dd, $J = 6.0, 0.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 6.0, 0.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 1H).

步骤 2) 5-氯-1,6-萘啶-2(1H)-酮的合成

将 5-氯-1,6-萘啶 1-氧化物 (2.70 mg, 14.95 mmol) 加入到乙酸酐 (30 mL) 中, 反应液于 130°C 反应 18 小时后冷却至 100°C, 并加入水 (20 mL), 然后继续冷却到室温。向所得反应混合物中加入二氯甲烷 (50 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL), 并搅拌半小时。分离的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 60/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (1.35 g, 50.0%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H).

步骤 3) 2-((5-氯-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯的合成

将 5-氯-1,6-萘啶-2(1H)-酮 (800 mg, 4.43 mmol)、2-溴乙酸乙酯 (796 μL , 6.64 mmol) 和碳酸钾 (1.84 g, 13.29 mmol) 依次加入到 DMF (10 mL) 中, 反应液置于室温反应 16 小时后, 向其中加入水 (30 mL), 并用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 80/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (944 mg, 80.0%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 267.0 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 10.2, 0.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

步骤 4) 4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

本步骤标题化合物按照**实施例 1 步骤 2**的方法制备得到, 即将 2-((5-氯-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯 (940 mg, 3.52 mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (722 mg, 3.88 mmol) 和碳酸钠 (560 mg, 5.29 mmol) 在乙腈中 (10 mL) 反应制备得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (1.06 g, 72.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 417.2 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.60 (brs, 4H), 3.02 (brs, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

步骤 5) 2-((5-(4-(4-(5-氧基-1H-吡啶-3-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯的合成

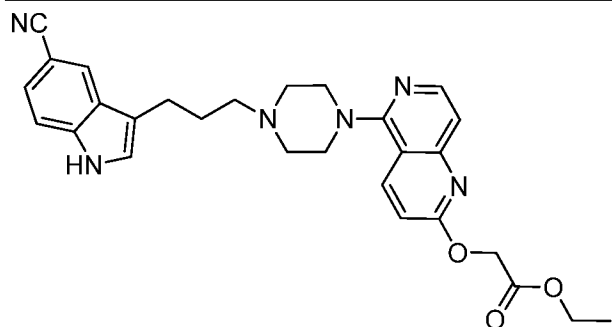
本步骤标题化合物按照**实施例 1 步骤 3**的方法制备得到, 即将 4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (300 mg, 0.72 mmol) 和氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 在二氯甲烷 (10 mL) 中反应所得的盐酸盐固体与 3-(4-氯丁基)-1H-吡啶-5-甲腈 (168 mg, 0.72 mmol)、碘化钾 (12 mg, 0.07 mmol) 和碳酸钠 (229 mg, 2.16 mmol) 在乙腈 (15 mL) 中反应制备得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 纯化得到标题化合物为淡黄色固体 (210 mg, 53.0%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 512.9 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.73 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 167.7, 161.9, 161.8, 148.2, 146.7, 138.1, 136.7, 127.4, 124.9, 124.8, 123.4, 121.0, 119.8, 117.5, 112.0, 107.4, 103.3, 102.0, 62.0, 58.5, 53.3, 51.4, 43.9, 27.9, 26.6, 24.8, 14.1.

实施例 4 2-((5-(4-(3-(5-氰基-1H-吡啶-3-基)丙基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯



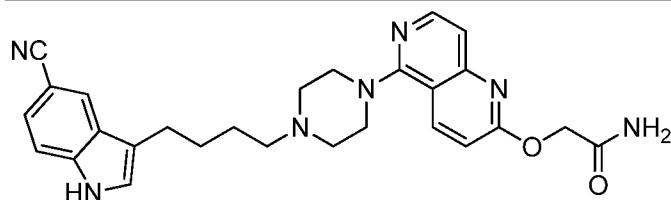
本步骤标题化合物按照实施例 1 步骤 3 的方法制备得到, 即将 4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (300 mg, 0.72 mmol) 和氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 在二氯甲烷 (10 mL) 中反应所得的盐酸盐固体与 3-(3-氯丙基)-1H-吡啶-5-甲腈 (158 mg, 0.72 mmol)、碘化钾 (12 mg, 0.07 mmol) 和碳酸钠 (229 mg, 2.16 mmol) 在乙腈 (15 mL) 中反应制备得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 纯化得到标题化合物为淡黄色固体 (230 mg, 64.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 498.9 (M+H);

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.52 (brs, 2H), 1.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 167.8, 161.9, 161.8, 148.3, 146.9, 138.1, 136.8, 127.6, 124.9, 124.8, 123.5, 121.0, 120.0, 117.3, 112.1, 107.5, 103.5, 102.3, 62.1, 58.1, 53.3, 51.4, 44.0, 27.2, 22.6, 14.2.

实施例 5 2-((5-(4-(4-(5-氰基-1H-吡啶-3-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酰胺



步骤 1) 2-((5-氯-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酰胺的合成

将 2-((5-氯-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯 (800 mg, 3.00 mmol) 加入到氨甲醇溶液 (20 mL) 中, 反应液置于常温下反应 12 小时后, 直接减压浓缩得粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1) 纯化得到标题化合物为白色固体 (642 mg, 90.0%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 238.1 (M+H);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm): 8.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).

步骤2) 4-(2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

本步骤标题化合物按照**实施例1步骤2**的方法制备得到,即将2-((5-氯-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酰胺 (640 mg, 2.69 mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (225 mg, 2.96 mmol) 和碳酸钠 (428 mg, 4.04 mmol) 在乙腈中 (10 mL) 反应制备得到粗品,粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (835 mg, 80.3%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 388.2 (M+H);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm): 8.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 3.04 (brs, 4H), 1.50 (s, 9H).

步骤3) 2-((5-(4-(4-(5-氰基-1*H*-吡啶-3-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酰胺的合成

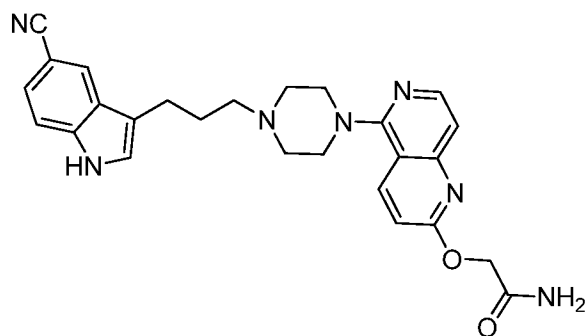
本步骤标题化合物按照**实施例1步骤3**的方法制备得到,即将4-(2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.03 mmol) 和氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 在二氯甲烷 (10 mL) 中反应所得的盐酸盐固体与3-(4-氯丁基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (240 mg, 1.03 mmol)、碘化钾 (17 mg, 0.10 mmol) 和碳酸钠 (328 mg, 3.10 mmol) 在乙腈 (15 mL) 中反应制备得到粗品,粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1) 纯化得到标题化合物为淡黄色固体 (390 mg, 78.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 484.9 (M+H);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm): 11.37 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 4H), 2.54 (brs, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 2H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ (ppm): 168.8, 161.5, 161.2, 147.9, 147.4, 138.5, 136.5, 127.5, 125.4, 124.7, 124.0, 121.4, 120.4, 116.3, 113.1, 107.0, 105.2, 100.6, 57.7, 52.8, 51.0, 49.1, 44.9, 28.0, 24.5.

实施例6 2-((5-(4-(3-(5-氰基-1*H*-吡啶-3-基)丙基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酰胺



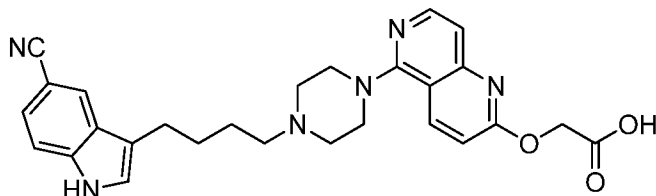
本步骤标题化合物按照**实施例1步骤3**的方法制备得到,即将4-(2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1,6-萘啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.03 mmol) 和氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 2 mL) 在二氯甲烷 (10 mL) 中反应所得的盐酸盐固体与3-(3-氯丙基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (226 mg, 1.03 mmol)、碘化钾 (17 mg, 0.10 mmol) 和碳酸钠 (328 mg, 3.10 mmol) 在乙腈 (15 mL) 中反应制备得到粗品,粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1) 纯化得到标题化合物为淡黄色固体 (380 mg, 78.4%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 470.3 (M+H);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ (ppm): 11.39 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ (ppm): 168.3, 161.1, 161.0, 147.5, 147.0, 138.0, 136.1, 127.2, 125.0, 124.3, 123.6, 121.0, 119.8, 115.8, 112.6, 106.5, 104.6, 100.2, 57.4, 52.8, 51.2, 44.5, 27.1, 22.0.

实施例 7 2-((5-(4-(4-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸



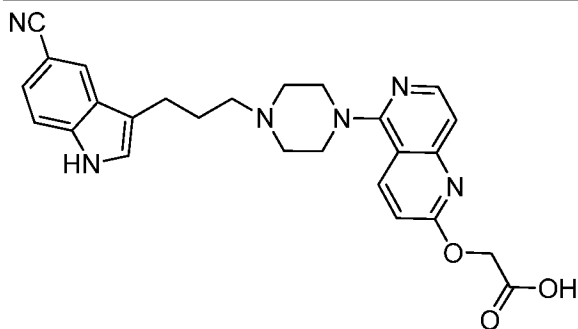
将 2-((5-(4-(4-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)丁基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯 (250 mg, 0.49 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 并加入碳酸铯 (238 mg, 0.73 mmol)。反应液逐渐升高温度到 60°C, 反应 24 小时后, 减压蒸馏除去溶剂。残留液用稀盐酸调节 pH 至 2~3, 然后用二氯甲烷萃取 (10 mL $\times$ 3)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (182 mg, 77.1%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 484.9 (M+H);

^1H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ (ppm): 8.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 - 3.55 (m, 4H), 3.38 (brs, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H);

^{13}C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ (ppm): 169.4, 162.3, 159.8, 147.2, 147.1, 138.6, 136.3, 127.2, 124.6, 123.9, 123.7, 120.7, 120.2, 115.4, 112.1, 108.0, 105.6, 100.7, 56.8, 51.5, 48.3, 43.6, 26.9, 23.8, 23.3.

实施例 8 2-((5-(4-(3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)丙基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸



本步骤标题化合物按照实施例 7 的方法制备得到, 即将 2-((5-(4-(3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)丙基)哌嗪-1-基)-1,6-萘啶-2-基)氧基)乙酸乙酯 (250 mg, 0.50 mmol) 和碳酸铯 (345 mg, 0.75 mmol) 在甲醇 (10 mL) 中反应制备得到粗品, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10/1) 纯化得到标题化合物为浅黄色固体 (186 mg, 78.9%)。

MS (ESI, pos. ion) m/z : 471.3 (M+H);

^1H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ (ppm): 8.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, $J =$

8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 4H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H);

^{13}C NMR (CD_3OD , 150 MHz) δ (ppm): 169.6, 161.4, 160.4, 148.1, 147.2, 138.5, 136.6, 127.3, 125.8, 124.7, 124.2, 121.4, 120.7, 114.8, 113.2, 107.2, 105.9, 100.8, 56.0, 51.3, 49.0, 48.4, 24.4, 22.0.

生物试验

实施例A：评价化合物对CHO细胞转染的人源化5-HT转运体的亲和力

实验方法

在 22°C 条件下，向细胞膜匀浆蛋白 (12 μg)、2 nM [^3H]丙咪嗪以及缓冲液 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、120 mM NaCl、5 mM KCl 和 0.1% BSA) 形成的混合体系中，加入或不加入测试化合物，共孵育 60 分钟。

并在上述条件的混合体系中，加入 10 μM 丙咪嗪，用于测得非特异性结合值。

孵育后的样本用 96 样细胞收集器 (Unifilter, Packard) 在真空条件下通过预浸过 0.3% PEI 的玻璃纤维滤膜 (GF/B, Packard) 快速过滤，并使用冰冷的 50 mM Tris-HCl 和 150 mM NaCl 反复冲洗几次。干燥滤膜，在闪烁计数器 (Topcount, Packard) 中，用闪烁液 (Microscint 0, Packard) 计算残留的放射活性。实验结果以相对于对照组放射性配体特异性结合的抑制百分比表示。

标准参照化合物为丙咪嗪，通过系列浓度的实验测试获得竞争性曲线，从而计算出 IC_{50} 。

在一些实施例中，本发明化合物对人源 5-HT 转运体 (SERT) 的 IC_{50} 值小于 10 nM，在另一些实施例中本发明化合物对人源 5-HT 转运体 (SERT) 的 IC_{50} 值小于 1 nM；具体的，本发明实施例 1 制备得到的化合物的 IC_{50} 值为 2.03 nM，本发明实施例 2 制备得到的化合物的 IC_{50} 值为 0.61 nM。

实验结果显示，本发明化合物对人源 5-HT 转运体 (SERT) 具有较强的亲和力。

实施例 B：h5-HT_{1A}受体结合亲和力试验

实验方法

在 22 °C 条件下，向人 HEK-293 细胞膜匀浆 (36 μg 蛋白)，0.3 nM [^3H]8-OH-DPAT (Perkin-Elmer) 和缓冲液 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgSO_4 , 0.5 mM EDTA, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aprotinine) 形成的混合体系中，加入或不加入测试化合物，共孵育 60 分钟。

标准参照化合物为 8-OH-DPAT，在上述条件的混合体系中，加入 10 μM 8-OH-DPAT，用于测得非特异性结合值。通过不同实验测试系列浓度的 8-OH-DPAT 的数据，获得竞争性曲线。

孵育后的样本用 96 样细胞收集器 (Unifilter, Packard) 在真空条件下通过预浸过 0.3% PEI 的玻璃纤维滤膜 (GF/B, Packard) 快速过滤，并使用冰冷的 50 mM Tris-HCl 反复冲洗几次。干燥滤膜，在闪烁计数器 (Topcount, Packard) 中，用闪烁液 (Microscint 0, Packard) 计算残留的放射活性。实验结果以相对于对照组放射性配体特异性结合的抑制百分比表示。

数据分析

[^3H]8-OH-DPAT (0.3 nM) 与人 HEK-293 细胞中 5-HT_{1A} 受体的结合试验通过膜的闪烁接近检测法来完成。受试化合物需要在浓度超过 6 log 情况下，至少测试三次，数据经 Hill 方程曲线进行非线性回归分析，得 IC_{50} 值，再经 ChengPrusoff 方程式计算，得 K_i 值。

在一些实施例中，本发明化合物与 h5-HT_{1A} 受体结合的 K_i 值小于 15 nM，在另一些实施例中本发明化

合物与 h5-HT_{1A} 受体结合的 K_i 值小于 1 nM; 具体的, 本发明实施例 1 制备得到的化合物的 K_i 值为 0.31 nM, 本发明实施例 2 制备得到的化合物的 K_i 值为 13.2 nM。

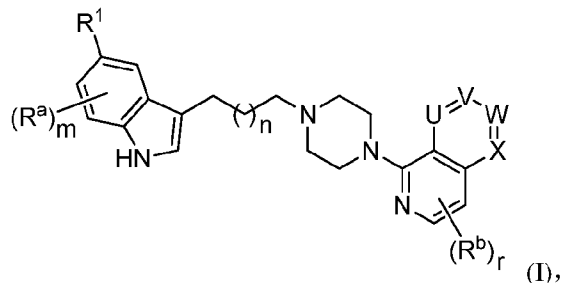
实验结果显示, 本发明化合物对 5-HT_{1A} 受体具有较强的结合亲和力。

在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一实施方案”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例、实施方案或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例、实施方案或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例、实施方案或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例、实施方案或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

1. 一种化合物，其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



其中：

X 为 CR² 或 N；

W 为 CR³ 或 N；

V 为 CR⁴ 或 N；

U 为 CR⁵ 或 N；

前提条件是 X、W、V 和 U 中最多两个同时为 N；

各 R¹ 和 R^a 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基，其中所述 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基和 C₁-C₆ 卤代烷氧基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代；

各 R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R^b 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-C(=O)NH₂、-COOH、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)_p-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)_p-C(=O)OH、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷基)、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷氧基)、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、3-10 个环原子组成的杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 5-10 个环原子组成的杂芳基，其中所述 -C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)_p-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)_p-C(=O)OH、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷基)、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₆ 烷氧基)、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、3-10 个环原子组成的杂环基、C₆-C₁₀ 芳基和 5-10 个环原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代；

各 R^w 独立地为 D、F、Cl、Br、I、-NO₂、-CN、-N₃、-NH₂、-OH、-SH、氧代(=O)、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、C₁-C₄ 烷基氨基、C₁-C₄ 烷硫基、NH₂-(C₁-C₄ 亚烷基)-、HO-(C₁-C₄ 亚烷基)-、HS-(C₁-C₄ 亚烷基)-、(C₁-C₄ 烷氧基)-(C₁-C₄ 亚烷基)-、(C₁-C₄ 烷基氨基)-(C₁-C₄ 亚烷基)-、(C₁-C₄ 烷硫基)-(C₁-C₄ 亚烷基)-、C₃-C₆ 环烷基、(C₃-C₆ 环烷基)-(C₁-C₄ 亚烷基)-、3-7 个环原子组成的杂环基、(3-7 个环原子组成的杂环基)-(C₁-C₄ 亚烷基)-、苯基、苯基-(C₁-C₄ 亚烷基)-、5-6 个环原子组成的杂芳基或(5-6 个环原子组成的杂芳基)-(C₁-C₄ 亚烷基)-；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2、3 或 4；

r 为 0、1 或 2； 和

p 为 1、2、3 或 4。

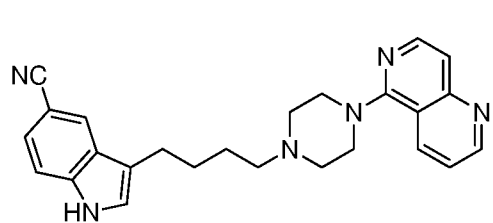
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中各 R^1 和 R^a 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 卤代烷氧基, 其中所述 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中各 R^1 和 R^a 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-CF₃ 或 -OCF₃。

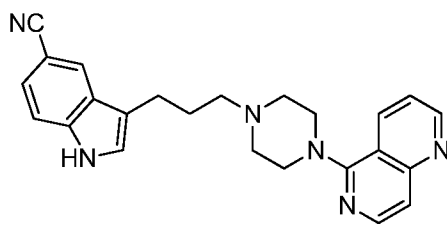
4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^b 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-C(=O)NH₂、-COOH、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)_p-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)_p-C(=O)OH、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₄ 烷氧基)、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、5-6 个环原子组成的杂环基、苯基或 5-6 个环原子组成的杂芳基, 其中所述 -C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)_p-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)_p-C(=O)OH、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₄ 烷基)、-O-(CH₂)_p-C(=O)-(C₁-C₄ 烷氧基)、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、5-6 个环原子组成的杂环基、苯基和 5-6 个环原子组成的杂芳基独立任选地被一个或多个 R^w 所取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^b 独立地为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-C(=O)NH₂、-COOH、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、-O-CH₂-C(=O)NH₂、-O-(CH₂)₂-C(=O)NH₂、-O-CH₂-C(=O)OH、-O-(CH₂)₂-C(=O)OH、-O-CH₂-C(=O)CH₃、-O-CH₂-C(=O)CH₂CH₃、-O-CH₂-C(=O)CH(CH₃)₂、-O-(CH₂)₂-C(=O)CH₃、-O-(CH₂)₂-C(=O)CH₂CH₃、-O-(CH₂)₂-C(=O)CH(CH₃)₂、-O-CH₂-C(=O)OCH₃、-O-CH₂-C(=O)OCH₂CH₃、-O-CH₂-C(=O)OCH(CH₃)₂、-O-(CH₂)₂-C(=O)OCH₃、-O-(CH₂)₂-C(=O)OCH₂CH₃、-O-(CH₂)₂-C(=O)OCH(CH₃)₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、-CF₃、-CH₂CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃ 或 -OCH₂CF₂CHF₂。

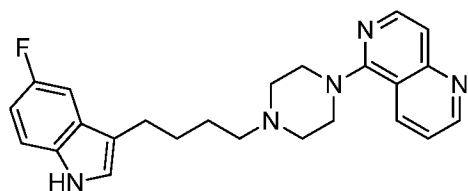
6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的化合物, 其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药:



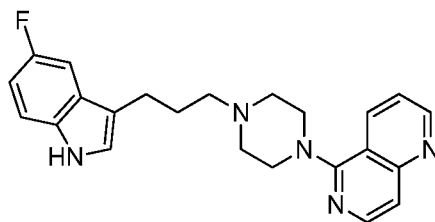
(1) 、



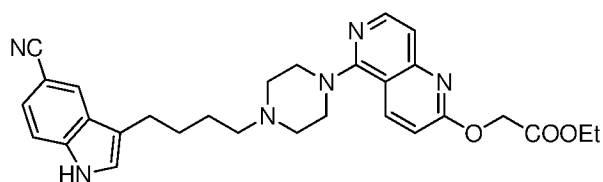
(2) 、



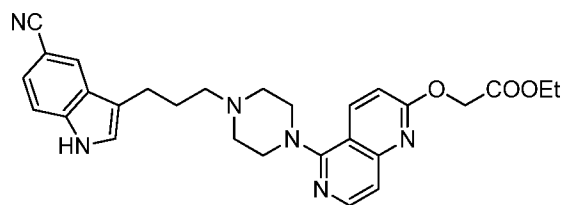
(3) 、



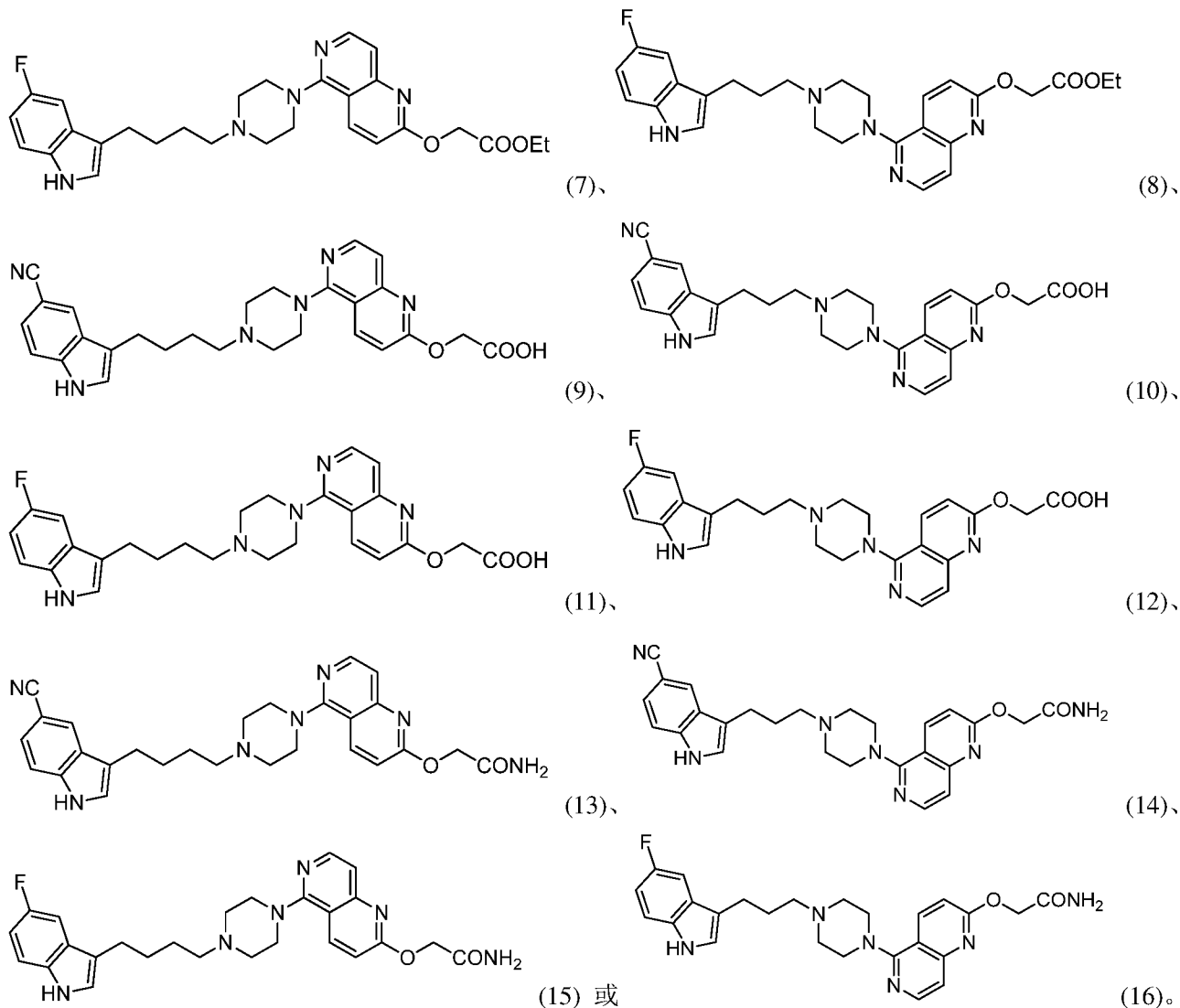
(4) 、



(5)、



(6)、



7. 一种药物组合物，包含权利要求 1-6 任意一项所述的化合物；和

所述药物组合物任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物，其进一步地包含治疗中枢神经系统功能障碍的药物，所述治疗中枢神经系统功能障碍的药物为阿米替林、地昔帕明、米氮平、安非他酮、瑞波西汀、氟西汀、曲唑酮、舍曲林、度洛西汀、氟伏沙明、米那普仑、左旋米那普仑、去甲文拉法辛、维拉唑酮、文拉法辛、达泊西汀、奈法唑酮、非莫西汀、氯丙咪嗪、西酞普兰、艾司西酞普兰、帕罗西汀、碳酸锂、丁螺环酮、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑、哌罗匹隆、氯氮平、莫达非尼、美卡拉明、卡麦角林、金刚烷、丙咪嗪、普拉克索、甲状腺素、右美沙芬、奎尼丁、纳曲酮、samidorphan、丁丙诺啡、褪黑激素、阿普唑仑、匹泮哌隆、维替匹坦、利眠宁、奋乃静或它们的任意组合。

9. 权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或权利要求 7-8 任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻中枢神经系统功能障碍。

10. 权利要求 1-6 任意一项所述的化合物或权利要求 7-8 任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制 5-羟色胺再摄取，和/或

所述药物用于部分激动 5-HT_{1A} 受体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/090985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/496 (2006.01) i; A61P 25/24 (2006.01) i; A61P 25/22 (2006.01) i; A61P 25/18 (2006.01) i; A61P 25/08 (2006.01) i; A61P 25/16 (2006.01) i; A61P 25/14 (2006.01) i; A61P 25/04 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/04, A61K 31/496, A61P 25/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: indol+, piperazin+, naphthyridin+, HT1a, hydroxytryptamine, structure search based on the compound of formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 2015169180 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.), 12 November 2015 (12.11.2015), the whole document	1-10
A	CN 1342152 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 27 March 2002 (27.03.2002), the whole document	1-10
A	CN 1437596 A (H LUNDBECK & CO. A/S), 20 August 2003 (20.08.2003), the whole document	1-10
A	CN 1437597 A (H LUNDBECK & CO. A/S), 20 August 2003 (20.08.2003), the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21 October 2016 (21.10.2016)	Date of mailing of the international search report 31 October 2016 (31.10.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer CHEN, Junxia Telephone No.: (86-10) 62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/090985

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015169180 A1	12 November 2015	CN 105085482 A	25 November 2015
CN 1342152 A	27 March 2002	AU 3711500 A	21 September 2000
		WO 0052002 A1	08 September 2000
		CA 2361182 A1	08 September 2000
		EP 1157017 A1	28 November 2001
		JP 2002538154 A	12 November 2002
CN 1437596 A	20 August 2003	NO 20023149 D0	28 June 2002
		ZA 200204970 A	26 January 2004
		CA 2395867 A1	12 July 2001
		EP 1246815 A1	09 October 2002
		AT 261958 T	15 April 2004
		ZA 200204970 B	26 January 2004
		DE 60009154 D1	22 April 2004
		SK 11062002 A3	03 December 2002
		JP 2003519223 A	17 June 2003
		MX PA02006499 A	29 November 2002
		NZ 519692 A	28 May 2004
		BR 0016951 A	25 February 2003
		NO 20023149 A	28 June 2002
		AR 029217 A1	18 June 2003
		BG 106961 A	30 April 2003
		WO 0149677 A1	12 July 2001
		AU 2152001 A	16 July 2001
		EP 1246815 B1	17 March 2004
		IS 6431 A	19 June 2002
		PL 355540 A1	04 May 2004
		IL 150337 D0	01 December 2002
		US 2003083336 A1	01 May 2003
		HU 0203645 A2	28 February 2003
		TR 200201684 T2	21 October 2002
		HU 0203645 A3	28 January 2004
CN 1437597 A	20 August 2003	PL 355539 A1	04 May 2004
		US 2003125320 A1	03 July 2003
		BR 0016952 A	08 October 2002
		TR 200201683 T2	23 December 2002
		IL 150241 A	29 December 2008
		PT 1246816 E	31 August 2004
		MX PA02006223 A	05 December 2002
		ES 2213634 T3	01 September 2004
		EP 1246816 A1	09 October 2002
		SK 9442002 A3	06 November 2002
		AU 2152101 A	16 July 2001
		NO 20023146 D0	28 June 2002
		DE 60009155 D1	22 April 2004
		PL 199351 B1	30 September 2008
		ZA 200204814 A	27 August 2003
		NO 322666 B1	13 November 2006
		IS 6420 A	13 June 2002
		ZA 200204814 B	27 August 2003
		HU 0203722 A2	28 March 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/090985

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		BG 65262 B1	31 October 2007
		WO 0149678 A1	12 July 2001
		EA 006071 B1	25 August 2005
		HU 0203722 A3	29 March 2005
		US 6699864 B2	02 March 2004
		AR 029428 A1	25 June 2003
		NO 20023146 A	28 June 2002
		IS 2174 B	15 November 2006
		BG 106930 A	30 April 2003
		UA 72948 C2	15 August 2002
		TR 200400645 T4	21 June 2004
		DE 60009155 T2	05 January 2005
		AT 261959 T	15 April 2004
		CZ 20022319 A3	16 October 2002
		EP 1246816 B1	17 March 2004
		IL 150241 D0	01 December 2002
		CA 2395705 C	17 October 2006
		PT 1246816 T	31 August 2004
		WO 0149678 A9	10 October 2002
		JP 2003519224 A	17 June 2003
		CA 2395705 A1	12 July 2001
		CN 1230432 C	07 December 2005
		NZ 519647 A	27 February 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/090985

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i;
A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P
25/04(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 471/04, A61K 31/496, A61P 25/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT, indol+, piperazin+, naphthyridin+, HT1a, 吲哚, 哌
嗪, 蔡啉, 羟色胺, 根据式(I)化合物的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PA	WO 2015169180 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD) 2015年 11月 12日 (2015 - 11 - 12) 全文	1-10
A	CN 1342152 A (美国家用产品公司) 2002年 3月 27日 (2002 - 03 - 27) 全文	1-10
A	CN 1437596 A (H. 隆德贝克有限公司) 2003年 8月 20日 (2003 - 08 - 20) 全文	1-10
A	CN 1437597 A (H. 隆德贝克有限公司) 2003年 8月 20日 (2003 - 08 - 20) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 10月 21日

国际检索报告邮寄日期

2016年 10月 31日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

陈俊霞

电话号码 (86-10)62086343

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/090985

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2015169180	A1	2015年 11月 12日	CN	105085482	A	2015年 11月 25日
CN	1342152	A	2002年 3月 27日	AU	3711500	A	2000年 9月 21日
				WO	0052002	A1	2000年 9月 8日
				CA	2361182	A1	2000年 9月 8日
				EP	1157017	A1	2001年 11月 28日
				JP	2002538154	A	2002年 11月 12日
CN	1437596	A	2003年 8月 20日	NO	20023149	D0	2002年 6月 28日
				ZA	200204970	A	2004年 1月 26日
				CA	2395867	A1	2001年 7月 12日
				EP	1246815	A1	2002年 10月 9日
				AT	261958	T	2004年 4月 15日
				ZA	200204970	B	2004年 1月 26日
				DE	60009154	D1	2004年 4月 22日
				SK	11062002	A3	2002年 12月 3日
				JP	2003519223	A	2003年 6月 17日
				MX	PA02006499	A	2002年 11月 29日
				NZ	519692	A	2004年 5月 28日
				BR	0016951	A	2003年 2月 25日
				NO	20023149	A	2002年 6月 28日
				AR	029217	A1	2003年 6月 18日
				BG	106961	A	2003年 4月 30日
				WO	0149677	A1	2001年 7月 12日
				AU	2152001	A	2001年 7月 16日
				EP	1246815	B1	2004年 3月 17日
				IS	6431	A	2002年 6月 19日
				PL	355540	A1	2004年 5月 4日
				IL	150337	D0	2002年 12月 1日
				US	2003083336	A1	2003年 5月 1日
				HU	0203645	A2	2003年 2月 28日
				TR	200201684	T2	2002年 10月 21日
				HU	0203645	A3	2004年 1月 28日
CN	1437597	A	2003年 8月 20日	PL	355539	A1	2004年 5月 4日
				US	2003125320	A1	2003年 7月 3日
				BR	0016952	A	2002年 10月 8日
				TR	200201683	T2	2002年 12月 23日
				IL	150241	A	2008年 12月 29日
				PT	1246816	E	2004年 8月 31日
				MX	PA02006223	A	2002年 12月 5日
				ES	2213634	T3	2004年 9月 1日
				EP	1246816	A1	2002年 10月 9日
				SK	9442002	A3	2002年 11月 6日
				AU	2152101	A	2001年 7月 16日
				NO	20023146	D0	2002年 6月 28日
				DE	60009155	D1	2004年 4月 22日
				PL	199351	B1	2008年 9月 30日
				ZA	200204814	A	2003年 8月 27日
				NO	322666	B1	2006年 11月 13日
				IS	6420	A	2002年 6月 13日
				ZA	200204814	B	2003年 8月 27日
				HU	0203722	A2	2003年 3月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/090985

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		BG 65262 B1	2007年 10月 31日
		WO 0149678 A1	2001年 7月 12日
		EA 006071 B1	2005年 8月 25日
		HU 0203722 A3	2005年 3月 29日
		US 6699864 B2	2004年 3月 2日
		AR 029428 A1	2003年 6月 25日
		NO 20023146 A	2002年 6月 28日
		IS 2174 B	2006年 11月 15日
		BG 106930 A	2003年 4月 30日
		UA 72948 C2	2002年 8月 15日
		TR 200400645 T4	2004年 6月 21日
		DE 60009155 T2	2005年 1月 5日
		AT 261959 T	2004年 4月 15日
		CZ 20022319 A3	2002年 10月 16日
		EP 1246816 B1	2004年 3月 17日
		IL 150241 D0	2002年 12月 1日
		CA 2395705 C	2006年 10月 17日
		PT 1246816 T	2004年 8月 31日
		WO 0149678 A9	2002年 10月 10日
		JP 2003519224 A	2003年 6月 17日
		CA 2395705 A1	2001年 7月 12日
		CN 1230432 C	2005年 12月 7日
		NZ 519647 A	2004年 2月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)