

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580042411.6

[51] Int. Cl.

C07D 295/06 (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 12 月 5 日

[11] 公开号 CN 101084205A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.12.9

[21] 申请号 200580042411.6

[30] 优先权

[32] 2004.12.13 [33] US [31] 60/635,785

[86] 国际申请 PCT/US2005/044293 2005.12.9

[87] 国际公布 WO2006/065600 英 2006.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.11

[71] 申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 布赖恩·M·史密斯

文森特·J·尚托拉 林丽奈

贾森·B·伊巴拉

杰弗里·A·舒尔茨

斯科特·A·埃斯特拉达

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司

代理人 王允方 刘国伟

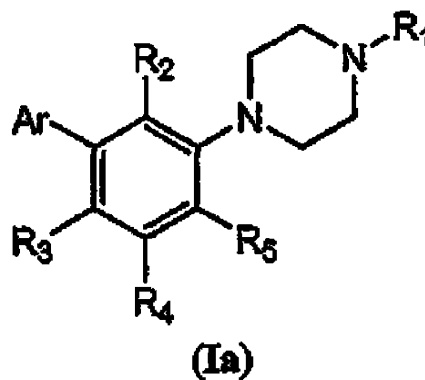
权利要求书 4 页 说明书 40 页 附图 2 页

[54] 发明名称

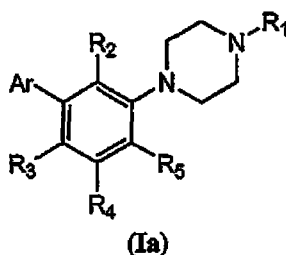
作为 5HT_{2c}受体调节剂以治疗与其相关病症的
N—联芳基和 N—芳基杂芳基哌嗪衍生物

[57] 摘要

本发明涉及某些作为 5HT_{2c}受体调节剂的式 (Ia) 联芳基和芳基杂芳基哌嗪衍生物。因此, 本发明化合物可用于治疗 5HT_{2c}受体相关的疾病或病症, 例如, 肥胖症、阿尔茨海默病 (Alzheimer Disease)、勃起功能障碍及相关病症。



1、一种式(Ia)化合物:



或其医药上可接受的盐、溶剂化物或水合物; 其中:

R_1 为 H 或 C_{1-4} 烷基;

R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 各自独立为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或卤素, 条件是至少一个基团不为 H; 及

Ar 为芳基或杂芳基, 其视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由以下组成之群的取代基取代: C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 酰氧基、 C_{1-4} 酰基硫氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、羰- C_{1-4} -烷氧基、甲酰胺基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、羟基及硫醇基。

2、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 为 H。

3、如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 为 C_{1-4} 烷基。

4、如权利要求 3 所述的化合物, 其中 R_1 为甲基。

5、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_2 为卤素; 及 R_3 、 R_4 和 R_5 各自为 H。

6、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_2 为 F 或 Cl; 及 R_3 、 R_4 和 R_5 各自为 H。

7、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 为卤素; 及 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为 H。

8、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_3 为 F; 及 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为 H。

9、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_4 为卤素; 及 R_2 、 R_3 和 R_5 各自为 H。

10、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_4 为 F; 及 R_2 、 R_3 和 R_5 各自为 H。

11、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R_5 为卤素; 及 R_2 、

R₃ 和 R₄ 各自为 H。

12、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₅ 为 F；及 R₂、R₃ 和 R₄ 各自为 H。

13、如权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述的化合物，其中 Ar 为视情况经卤素取代的噻吩基、呋喃基、苯基或吡啶基。

14、如权利要求 1 至 12 中任一权利要求所述的化合物，其中 Ar 选自由以下组成的群组：噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基、噻吩-2-基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基以及 4-三氟甲基苯基。

15、如权利要求 1 所述的化合物，其中

R₁ 为 H；

R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 各自独立为 H 或卤素，条件是至少一个基团为卤素；及 Ar 为视情况经卤素取代的噻吩基、呋喃基、苯基或吡啶基。

16、如权利要求 1 所述的化合物，其中

R₁ 为 H；

R₂、R₃、R₄ 及 R₅ 各自独立为 H 或卤素，条件是至少一个基团为卤素；及

Ar 独立选自由以下组成的群组：噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基、噻吩-2-基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基以及 4-三氟甲基苯基。

17、如权利要求 1 所述的化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₂ 为 F 或 Cl；

R₃、R₄ 及 R₅ 各自为 H；及

Ar 选自由苯基、2-氟苯基、3-氟苯基及 4-氟苯基组成的群组。

18、如权利要求 1 所述的化合物，其选自由下列组成的群组：

1-(3-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪；

1-(3-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪；

1-(2-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪；

1-(2-氟-5-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪；

1-(2-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪；

1-(2-氟-5-噻吩-2-基-苯基)-哌嗪；及

1-(4-氟-3-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪；

1-(5-氟-联苯-3-基)-哌嗪；

1-(5,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪；

1-(5,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪；

1-(5,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪；

1-(4-氟-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(6-氟-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(2-氟-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(2,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(2,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(2,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(2-氯-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-3'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-4'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-3'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-4'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-2'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪；
1-(5-氟-3'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪；及
1-(5-氟-4'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪；
或其医药上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

19、一种医药组合物，其包含如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物和医药上可接受的载剂。

20、一种治疗 5HT_{2C} 受体相关病症的方法，所述方法包括向需要所述治疗的个体投与有效量的权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 19 所述的医药组合物。

21、如权利要求 20 所述的方法，其中所述 5HT_{2C} 受体相关的病症是中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停。

22、如权利要求 21 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症选自以下组成的群组：抑郁、非典型性抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧症或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛及其他与头痛或其他疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫、人格障碍、阿尔茨海默病（Alzheimer disease）、年龄相关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期的精神障碍、攻击性、年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症及经前紧张。

23、如权利要求 21 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症是肥胖症。

24、如权利要求 21 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症是阿尔茨海默病。

25、如权利要求 21 所述的方法，其中所述中枢神经系统病症是男性勃起功能障碍。

26、如权利要求 20 至 25 中任一权利要求所述的方法，其中所述个体为哺乳动物。

27、如权利要求 26 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。

28、一种减少个体食物摄取的方法，所述方法包括向所述个体投与治疗有效量的权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 23 所述的医药组合物。

29、一种诱发个体饱腹感的方法，所述方法包括向所述个体投与治疗有效量的权利要求 1 到 18 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 23 所述的医药组合物。

30、一种控制个体重量增加的方法，所述方法包括向正经受重量控制的所述个体投与治疗有效量的权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物或权利要求 23 所述的医药组合物。

31、如权利要求 28、29 或 30 所述的方法，其中所述个体为哺乳动物。

32、如权利要求 31 所述的方法，其中所述哺乳动物为人类。

33、一种制造医药组合物的方法，所述方法包括将至少一种权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物与医药上可接受的载剂混合。

34、如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其用于通过疗法治疗所述人类或动物体的方法中。

35、如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其用于通过疗法治疗所述人类或动物体的 5HT_{2C} 受体相关病症的方法中。

36、如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其用于通过疗法治疗所述人类或动物体的中枢神经系统病症、对中枢神经系统的损害、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法中。

37、如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的肥胖症的方法中。

38、如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的阿尔茨海默氏病的方法中。

39、如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其用在通过疗法治疗所述人类或动物体的雄性勃起功能障碍的方法中。

40、一种权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制造治疗 5HT_{2C} 受体相关病症的药剂。

41、一种权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制造治疗中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停的药剂。

42、一种权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制造用于治疗肥胖症的药剂。

43、一种权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制造治疗阿尔茨海默氏病的药剂。

44、一种权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制造治疗男性勃起功能障碍的药剂。

作为 5HT_{2C} 受体调节剂以治疗与其相关病症的 N-联芳基和 N-芳基杂芳基哌嗪衍生物

技术领域

本发明涉及某些作为 5HT_{2C} 受体调节剂的联芳基和芳基杂芳基哌嗪衍生物。因此，本发明化合物用于治疗 5HT_{2C} 受体相关的疾病或病症，例如，肥胖症、阿尔茨海默病、勃起功能障碍及其他相关病症。

背景技术

肥胖症是一种危及生命的病症，其中由诸如（但不限于）II 型糖尿病、高血压、中风、某些癌症形式及胆囊疾病等伴随疾病引起的发病及死亡风险越来越高。

肥胖症在西方世界已成为主要保健问题且在一些第三世界国家中日益引起关注。肥胖人群数量的增加主要是由于对高脂肪含量食物的偏爱增加，而且在大多数人群的生活中活动减少，且此可能是一个更重要因素。在最近 10 年内，在美国肥胖症的发病率增加了 30% 且认为现在在美国约 30% 人口肥胖。尽管越来越多的意识到与肥胖症有关的健康问题，但是超重或肥胖个体的百分数仍在继续增加。事实上，自 20 世纪 70 年代早期以来定义为超重的儿童和青少年的百分数已经翻番且现在约 13% 的儿童和青少年严重超重。自公共卫生观点来看，最重要的问题是超重的儿童长大后成为超重或肥胖成年人，且因此具有重大健康问题的风险更大。因此，看来超重或肥胖个体的数量仍将继续增加。

将某个人归为超重还是肥胖通常根据其体重指数（BMI）进行判断，所述体重指数由其体重（千克·kg）除以其身高的平方（平方米 m²）来计算。因此，BMI 的单位是 Kg/m²。所述 BMI 更多的是与身体脂肪而非身高及体重的任何其他指标高度相关。当人的 BMI 介于 25-30 kg/m² 之间时，认为其超重。而认为 BMI 超过 30 kg/m² 的人肥胖且肥胖进一步分成三类，I 类(BMI 为约 30-约 34.9 kg/m²)、II 类(BMI 为约 35-39.9 kg/m²)及 III 类(约 40 kg/m² 或更高)；参见下表 1 的完全分类。

表 1 通过体重指数(BMI)对体重进行分类

BMI	分类
<18.5	重量不足
18.5-24.9	标准
25.0-29.9	超重
30.0-34.9	肥胖(I 类)
35.0-39.9	肥胖(II 类)
>40	极端肥胖(III 类)

当个体的 BMI 增加时，其相对于具有标准 BMI 的个体发病和死亡风险增加。因此，超重和肥胖个体(BMI 为约 25 kg/m² 及以上)患诸如（但不限于）以下身体疾病的风险增加：高血压、心血管疾病(尤其高血压)、高血胆固醇、血脂异常、II 型(非胰岛素依赖)糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量、血胰岛素过多、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭、中风、胆结石、胆汁郁积和胆石病、痛风、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停及呼吸问题、一些类型的癌症(例如子宫内膜、乳房、前列腺以及结肠)、妊娠并发症、差的女性生殖健康(例如月经不规律、不育症、不规则排卵)、生殖疾病(例如，男性和女性二者的性功能障碍，包括男性勃起功能障碍)、膀胱控制疾病(例如压力性尿失禁)、肾尿酸结石、心理障碍(例如抑郁、进食障碍、体像变形以及低自尊心)。研究表明，甚至适度降低体重可对应于明显降低罹患其他疾病（例如但不限于冠心病）的风险。

如上所述，肥胖症使罹患心血管疾病的风险增加。冠状动脉供血不足、动脉粥样硬化疾病及心功能不全位于由肥胖引发的心血管并发症前列。在超重 30% 小于 50 岁的受试者中冠心病发病率加倍。糖尿病患者面临寿命减少 30%。45 岁后，糖尿病患者比不患糖尿病的人患显著心脏病的可能性高三倍且患中风的可能性高达五倍。所述发现强调了 NIDDM 与冠心病风险因素间的相互关系及基于预防肥胖来预防所述病状的综合方法的潜在价值[Perry, I. J. 等人, *BMJ* 310, 560-564 (1995)]。据估计如果所有人均具有理想体重，那么冠状动脉供血不足的风险将减少 25% 且心功能不全和中风的风险将减少 35%。

糖尿病还涉及罹患肾病、眼病和神经系统问题。肾病 (kidney disease 或 nephropathy) 发生于肾脏的“过滤机制”受损且蛋白质过量漏入尿中时且最终肾脏衰退。糖尿病还是视网膜损伤的首要原因且增加了白内障和青光眼的风险。最后，糖尿病尤其是与腿部和足部的神经损伤有关，其干扰感觉疼痛的能力并促使严重感染。总之，糖尿病并发症是国内首要死亡原因之一。

治疗超重或肥胖个体的首要问题是提出饮食和生活方式的忠告，例如，减少其饮食的脂肪含量并增加其身体活动。然而，多数患者发现这些难以维持且需要来自药物治疗的额外帮助以维持所述努力的结果。

目前大多数市售产品由于缺乏功效或具有不可接受的副作用性质而不能成功的用于治疗肥胖症。迄今为止，最成功的药物是间接起作用的 5-羟色胺(5-HT)激动剂 d-芬氟拉明 (d-fenfluramine) (Redux™)，但是因在高达患者群体的三分之一中报告心瓣缺陷致使其在 1998 年被 FDA 撤消。

此外，最近有两种药物在美国和欧洲已经投入市场：奥利司他 (Orlistat) (Xenical™)，一种通过抑制胰脂肪酶防止脂肪吸收的药物；及西布曲明 (Sibutramine) (Reductil™)，一种 5-HT/去甲肾上腺素重摄取抑制剂。然而，与所述产品相关的副作用可限制其长期利用。据报告，利用 Xenical™ 治疗在一些患者中诱发胃肠不适，而在一些患者中西布曲明与血压升高相关。

血清素(5-HT)神经传递在健康和精神病两种人群中在许多生理过程中扮演重要角色。5-HT 与一段时间摄食行为的调节有关。5-HT 通过诱发饱胀或饱腹感以便较早停止进食且消耗较少卡路里来起作用。已经得知, 5-HT 对所述 5HT_{2C} 受体的刺激作用在控制饮食和 d-芬氟拉明的抗肥胖效应中起重要作用。当所述 5HT_{2C} 受体以高密度表达于大脑(在边缘结构、锥体外径路、丘脑和下丘脑(即, PVN 和 DMH)中明显, 且主要在脉络丛中)中且以低密度表达于外周组织中或其中无 5HT_{2C} 受体时, 选择性 5HT_{2C} 受体激动剂可作为有效且安全的抗肥胖药剂。而且, 5HT_{2C} 剔除小鼠超重, 同时具有认知缺陷且易于发作癫痫, 因此确定 5HT_{2C} 受体激动剂在 5HT_{2C} 受体相关疾病或病状中的明确用途。

所述 5HT_{2C} 受体在强迫症、一些抑郁形式和癫痫中具有作用。因此, 5HT_{2C} 受体激动剂可具有镇痛性质及用于治疗性功能障碍的性质。此外, 5HT_{2C} 受体激动剂用于治疗患有进食障碍个体的精神病症状和行为, 例如(但不限于)神经性厌食症及神经性贪食症。患有神经性厌食症的个体通常表现社会隔绝。神经性厌食症个体通常表现出抑郁、焦虑、强迫、完美性格及刚性认知方式以及性冷淡的症状。其他进食障碍包括神经性厌食症、神经性贪食症、暴食症(强迫进食)和 ED-NOS(即, 未另行规定的进食障碍-官方诊断)。经诊断患有 ED-NOS 的个体具有非典型性进食障碍, 包括其中所述个体符合特定诊断的所有而非少数条件的情况。所述个体针对食物和体重的行为既不正常也不健康。

此外, 所述 5HT_{2C} 受体还涉及其他疾病、病状和病状; 例如阿尔茨海默病(AD)。目前针对阿尔茨海默病(AD)所开的治疗剂是通过抑制酶乙酰胆碱酯酶起作用的拟胆碱能剂。所得结果是增加乙酰胆碱的水平, 此适当提高患有 AD 患者中的神经元功能和认知。尽管, 胆碱能药物脑神经元的功能障碍是 AD 的早期表现, 但试图利用所述药剂延缓所述疾病的进展仅适度成功, 这可能是因为可投与的剂量受外周胆碱能药物副作用(例如震颤、恶心、呕吐和口干)的限制。此外, 随着 AD 进展, 所述药剂由于持续胆碱能药物神经原损失而易于失去其效能。

因此, 业内需要通过提高认知且减缓或抑制疾病进展在 AD、尤其在缓解症状中具有有益效果、而无目前疗法所观察到的副作用的药剂。因此, 仅表达于大脑中的血清素 5HT_{2C} 受体是具有吸引力的目标。

AD 的主要特征是在大脑的所选区域中形成由淀粉样沉积物构成的老年斑。新的疗法应集中在防止所述老年斑的产生上。主要由 β -淀粉样肽(A β)构成的淀粉样沉积物占据所述斑中心。A β 是 40 至 43 个衍生自较大淀粉样前体蛋白(APP)的残基的肽[Selkoe DJ 等人 *Ann Rev Neurosci*, 1994, 17:489-517]。APP 是以高水平存在于脑细胞中的普遍存在的跨膜糖蛋白。APP 也作为分泌形式存在。通过在 APP 的 A β 区中分裂, 长 N 末端片段(分泌 APP, APPs)被分泌于细胞外空间。A β 产生速率似乎与 APP 分泌速率逆相关。在若干细胞培养物中, APPs 分泌是通过减少所分泌的 A β 来完成[Buxbaum JD 等人 *Proc Nat Acad Sci*, 1993, 90:9195-9198; Gabuzda D 等人 *J Neurochem*, 1993,

61:2326-2329; Hung AY 等人 *J Biol Chem*, 1993,268:22959-22962; 和 Wolf BA 等人 *J Biol Chem*, 1995, 270:4916-4922], 此暗示刺激 APP 至经分泌 APPs 的分泌过程与减少可能的淀粉样蛋白原性衍生物或斑的形成相关。

APPs 发现于血浆和脑脊液中[Ghiso J 等人的 *Biochem Biophys Res Comm*, 1989, 163:430-437; 和 Podlisny MB 等人的 *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 167:1094-1101]。考虑到有丰富的膜结合 APP 和 APPs, 其可能具有显著的生物功能。目前关于 APP 功能的认识表明 APP 是维持神经元和突触结构和功能所必须的。已经提出, 膜结合 APP 具有受体样结构[Kang J 等人的 *Nature*, 1987, 325:733-736], 其中细胞质域能够与 GTP-结合蛋白结合[Nishimoto L 等人的 *Nature*, 1993, 362:75-79]。膜包埋全长 APP 可能还具有细胞粘着功能[Qiu W.等人的 *J Neurosci*, 1995, 15:2157-2167]。

APPs 已经在活体外展示神经营养性和神经保护性[Mattson MP 等人的 *Neuron*, 1993, 10:243-254; 和 Qiu W.等人的 *J Neurosci*, 1995, 15:2157-2167]。APPs 的其他建议功能包括调节血液凝固[Cole GM 等人的 *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 170:288-295; Smith RP 等人的 *Science*, 1990, 248:1126-1128; 和 Van Nostrand 等人的 *Science*, 1990, 248:745-748]、伤口愈合[Cunningham JM 等人的 *Histochemistry*, 1991, 95:513-517]、细胞外蛋白酶活性[Oltsersdorf T 等人的 *Nature (London)*, 1989, 341:144-147; 和 Van Nostrand WE 等人的 *Nature*, 1989, 341:546-548]、神经生长[Jin L. 等人的 *JNeurosci*, 1994, 14:5461-5470; 和 Robakis NK 等人的 *Molecular Biology of Alzheimer's Disease*.(T. Miyatake, D.J.Selkoe 及 Y. Ihara 编辑), 1990, 第 179-188 页, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam]、细胞粘附[Schubert D 等人的 *Neuron*, 1989, 3:689-694]、细胞生长[BhasinR.等人的 *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88:10307-10311; 和 Saitoh T.的 *Cell*, 1989, 58:615-622]以及分化[Araki W.等人的 *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 181:265-271; Milward EA 等人的 *Neuron*, 1991, 9:129-137; 和 Yamamoto K 等人的 *J Neurobiol*, 1994, 25:585-594]。

非选择性血清素 5HT_{2C} 激动剂右芬氟拉明(DEXNOR)刺激豚鼠中淀粉样前体蛋白(APPs)分泌, 同时重复投与后降低活体内 A β 产生的水平[Arjona A 等人的"Effect of a 5HT_{2C} serotonin agonist, dexnorfenfluramine, on amyloid precursor protein metabolism in guinea pigs," *Brain Res*, 2002, 951:135-140]。选择豚鼠是因为豚鼠和人类 APP 展示 98 %序列同源性[Beck M 等人的 *Biochem Biophys Acta*, 1997, 1351:17-21], 蛋白质具有类似性[Beck M.等人的 *Neuroscience*, 1999, 95:243-254], 且 A β 肽序列一致[Johnstone EM 等人的 *Brain Res mol Brain Res*, 1991, 10:299-305]。尽管 DEXNOR 是非选择性的, 但观察结果因选择性血清素 5HT_{2C} 拮抗剂而削弱, 同时选择性血清素 HT_{2A} 拮抗剂并不逆转所述 DEXNOR 功效, 此表明所述血清素 5HT_{2C} 受体是用于此功效的最相关靶。

此外, 5-HT 经由所述血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2C} 受体刺激 APPs 胞外域分泌[Nitsch RM 等人的 *J Biol Chem*, 1996, 271(8):4188-4194]。在此研究中, 研究人员用血清素(5-HT)刺激 3T3 纤维母细胞, 此稳定表达血清素 5HT_{2A} 或 5HT_{2C} 受体。5-HT 以剂量相关方式

在两个细胞株中增加 APPs 分泌。APPs 分泌的最大刺激在约 4 倍处达到峰值。选择性血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2C} 拮抗剂阻碍在各细胞株中的作用。

血清素 5HT_{2C} 受体激动剂可有效用于治疗 AD 并预防老年斑。关于此主张的支持来自以下事实：习知 A β 是神经毒性的且是涉及 AD 的老年斑中的关键组份，APPs 分泌和 A β 水平似乎逆相关，且血清素 5HT_{2C} 激动剂使活体内细胞株中稳定表达血清素 5HT_{2C} 受体的 APPs 的水平增加，同时活体内血清素 5HT_{2C} 激动剂使 APPs 水平增加且使 A β 水平降低，如在豚鼠的脑脊髓液中所测量的。

所存在的证据表明使用对血清素 5HT_{2C} 受体具有激动活性的本发明化合物可用于治疗 AD。本发明化合物可单独使用或与另一种或多种通常针对 AD 所开的药剂(例如但不限于 AChE 抑制剂)结合使用。

可能与所述 5HT_{2C} 受体有关的另一种疾病、病症或病状是勃起功能障碍(ED)。勃起功能障碍是没有能力完成或维持勃起足够坚硬来性交、射精或二者。估计在美国有 20-30 百万男人在其生活中有时具有此状况。此状况随年龄的增加更普遍。据报告年龄 40 岁的男人 5% 的患有 ED。到 65 岁时此比例增加至 15% 和 25% 之间，且在年龄超过 75 岁的男人中增加至 55%。

勃起功能障碍可由许多不同问题引起。所述问题包括期望或性欲丧失、不能维持勃起、早泄、无遗精和不能达到性欲高潮。通常，其自身同时存在一个以上的所述问题。所述状况可继发其他疾病状况(通常为慢性状况)、导致泌尿生殖系统或内分泌系统的特定病症、用药剂(例如，抗高血压药、抗抑郁药、抗精神病药等)治疗后的继发病或导致精神问题。当勃起功能障碍为器质性时，其主要是由于与动脉粥样硬化、糖尿病和高血压有关的血管不正常。

有证据证明使用血清素 5HT_{2C} 激动剂可治疗男性和女性性功能障碍。所述血清素 5HT_{2C} 受体与感觉信息的处理和整合、中枢性单胺能系统的调节以及神经内分泌响应、焦虑、摄食行为的调整及脑脊髓液产生有关[Tecott, L.H. 等人的 *Nature* 374: 542-546 (1995)]。此外，所述血清素 5HT_{2C} 受体已经涉及在大鼠、猴子和人类中调节阴茎勃起。

现在还不知道 5HT_{2C} 受体调节阴茎勃起的正确机制。然而，有良好的证据间接或直接的支持血清素 5HT_{2C} 受体在调节阴茎勃起中的作用。解剖研究已经展示，阴茎接受来自位于脊髓中的交感及副交感神经核的自主神经支配[Pescatori ES 等人的 *J Urol* 1993; 149: 627-32]。试验和临床数据一致支持阴茎勃起是由脊髓反射控制。最近分析表明 5HT₂ 脊髓受体的活化促使被麻醉猫的阴部反射[Danuser H 和 Thor KB 的 *Br J Pharmacol* 1996; 118: 150-4]。因此，已展示刺激 5HT_{2C} 受体是原勃起[Millan MJ 等人的 *European Journal of Pharmacology* 1997; 325]，且已经针对原勃起脊髓副交感神经元阐述 5HT_{2C} 受体[Bancila M 等人的 *Neuroscience* 1999; 92: 1523-37]。

间接证据来自使用选择性血清素重摄取抑制剂(SSRI)所诱发的副作用的研究和报告。已经证实 SSRI 对所述血清素 5HT_{2C} 受体的拮抗剂作用[Jenck 等人的 *European Journal of Pharmacology* 231: 223-229 (1993); Lightowler 等人的 *European Journal of*

Pharmacology 296: 137-43 (1996); 和 Palvimaki, E.等人的 *Psychopharmacology* 126: 234-240 (1996)].在人类中应注意的 SSRI 最有害副作用之一是使阴茎勃起的难度增加。尽管 SSRI 具有强药理性质,但据信 SSRI 对 5HT_{2C} 受体的拮抗剂效果可能涉及抑制阴茎勃起[Palvimaki, E.等人的 *Psychopharmacology* 126: 234-240 (1996)]。

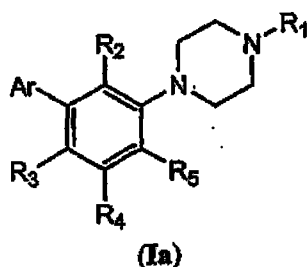
其他证据来自利用各种对所述血清素 5HT_{2C} 受体具有习知激动活性的化合物进行的研究。利用大鼠和猕猴的药理研究提供了血清素 5-HT_{2C} 受体激动剂原勃起性质的直接证据[Millan MJ 等人的 *European Journal of Pharmacology* 1997; 325; 和 Pomerantz 等人的 *European Journal of Pharmacology* 243:227-34 (1993)]。所述原勃起效应皆不受分别用于血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2B} 受体的拮抗剂影响。血清素 5HT_{2C} 受体拮抗剂削弱 5-HT_{2C} 激动剂的原勃起效应。所述抑制作用对应于各种拮抗剂对 5-HT_{2C} 受体的亲和力。此外,所述血清素 5HT_{2A} 和 5HT_{2B} 受体的激动剂并不引起阴茎勃起。

总之,所述 5HT_{2C} 受体是用于预防及/或治疗 5HT_{2C} 介导的受体疾病和病症的经证实且被充分接受的受体靶,所述疾病和病症包括(例如)肥胖症、进食障碍、精神病、阿尔茨海默病、性功能障碍和与其有关的障碍。可以看出,业内需要可安全的解决所述需要的选择性 5HT_{2C} 受体激动剂。本发明是关于这些以及其他重要目标。

发明内容

本发明着重于结合至所述 5HT_{2C} 受体及活化其的化合物及其用途。本文所用术语 5HT_{2C} 受体包括在 GeneBank 入藏登记号 AF498983 中发现的人类序列、天然存在的等位基因变体、哺乳动物直系同源物及其重组突变体。

本发明一个方面是关于某些由下式(Ia)表示的联芳基和芳基杂芳基哌嗪衍生物:



或其医药上可接受的盐、溶剂化物或水合物; 其中:

R₁ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基;

R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或卤素, 条件是至少一个基团不为 H; 及

Ar 为芳基或杂芳基, 其视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由以下组成之群的取代基取代: C₁₋₄ 酰基、C₁₋₄ 酰氧基、C₁₋₄ 酰基硫氧基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基甲酰胺基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰胺基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷硫基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、羰-C₁₋₄-烷氧基、甲酰胺基、氰基、C₂₋₆ 二烷基氨基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基、C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基、C₁₋₄

卤代烷基、卤素、羟基和硫醇基。

本发明另一方面是关于包含本发明化合物连同医药上可接受的载剂的医药组合物。

本发明另一方面是关于活化 5HT_{2C} 受体的方法，所述方法包括使所述受体接触治疗有效量的本发明化合物。在一些实施例中，所述化合物是所述 5HT_{2C} 受体的激动剂。

本发明另一方面是关于治疗 5HT_{2C} 受体相关病症的方法，所述方法包括向需要所述治疗的个体投与有效量的本发明化合物或其医药组合物。

本发明另一方面是关于治疗中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法，所述方法包括向需要所述治疗的个体投与有效量的本发明化合物或其医药组合物。

本发明另一方面是关于减少个体食物摄取的方法，所述方法包括向所述个体投与有效量的本发明化合物或其医药组合物。

本发明另一方面是关于在个体中诱发饱腹感的方法，所述方法包括向所述个体投与有效量的本发明化合物或其医药组合物。

本发明另一方面是关于控制个体重量增加的方法，所述方法包括向正经受重量控制的个体投与有效量的本发明化合物或其医药组合物。

本发明另一方面是关于制造医药组合物的方法，所述方法包括将本发明化合物与医药上可接受的载剂混合。

本发明另一方面是关于用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法中的本发明化合物。

本发明另一方面是关于用于通过疗法治疗所述人类或动物体的 5HT_{2C} 受体相关病症的方法中的本发明化合物。

本发明另一方面是关于用于通过疗法治疗所述人类或动物体的中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法中的本发明化合物。

本发明另一方面是关于本发明化合物用于制造药剂的用途，所述药剂用于治疗 5HT_{2C} 受体相关病症。

本发明另一方面是关于本发明化合物用于制造药剂的用途，所述药剂用于治疗中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停。

在一些实施例中，所述中枢神经系统病症选自由以下组成的群组：抑郁、非典型性抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧症或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛及其他与头痛或其他疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫、人格障碍、阿尔茨海默病、年龄相关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童期的精神障碍、攻击性、年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症和经前紧张。

在一些实施例中,所述中枢神经系统病症是肥胖症。

在一些实施例中,所述中枢神经系统病症是阿尔茨海默病。

在一些实施例中,所述中枢神经系统病症是男性勃起功能障碍。

在一些实施例中,所述对中枢神经系统的损害是由创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或传染性 CNS 疾病所引起。

在一些实施例中,所述对中枢神经系统的损害是由脑炎或脑膜炎引起。

在一些实施例中,所述心血管病症是血栓症。

在一些实施例中,所述肠胃失调是胃肠蠕动功能障碍。

在一些实施例中,所述个体为哺乳动物。在一些实施例中,所述哺乳动物为人类。在一些实施例中,所述人类的体重指数为约 18.5 至约 45。在一些实施例中,所述人类的体重指数为约 25 至约 45。在一些实施例中,所述人类的体重指数为约 30 至约 45。在一些实施例中,所述人类的体重指数为约 35 至约 45。

附图说明

在图中所列举的示意性合成中,经标记的取代基具有式(Ia)和本文所述亚属的式的本发明化合物定义中所列举的相同标识。

图 1 展示两种制备中间体和本发明化合物的普通合成方案。用于本发明化合物的一种途径包括使视情况经取代的 1,3-二卤代苯与芳基或杂芳基硼酸且随后与单保护的哌嗪在该项技术习知的适宜偶合条件下偶合。PG 代表保护基团,其中一个尤其有用的基团是 BOC 基团。将所述保护基团去除以提供本发明化合物(其中 R_1 为 H)。用于本发明化合物的另一种途径包括使视情况经取代的 1,3-二卤代苯与单保护的哌嗪偶合、去保护并随后进一步与芳基或杂芳基硼酸偶合。应了解,也可使用该项技术中习知的类似偶合方法用于各种偶合,且卤素包括(例如)I、Br 和 Cl,其中在某些合成条件下卤素可用三氟甲磺酸盐基团代替。在随后步骤中,可将所述哌嗪(当 R_1 为 H 时)烷基化以引入为烷基的 R_1 ; 引入烷基用于 R_1 的替代方法展示于图 2 中。

图 2 展示两种制备中间体和本发明化合物(其中 R_1 为烷基)的普通合成方案。图 2 中所展示的途径类似于图 1 中所述的途径,只是所述保护基团用 R_1 代替。

具体实施方式

为表达清楚一致,本专利文献将通篇使用如下定义。

激动剂意思是与受体(诸如 5HT_{2c} 受体)相互作用并使其活化并且促使所述受体的生理或药理反应特性的部分。例如,当多个部分在结合至受体后激活细胞内反应或增强 GTP 与膜的结合。

术语拮抗剂意指在与激动剂相同的位点竞争性结合至受体(例如内源性配体)但不活化由活性形式受体引起的细胞内反应并可因此通过激动剂或部分激动剂抑制细胞

内反应的部分。

化学基、部分或基团：

术语“**C₁₋₄ 酰基**”表示与羰基相连的烷基，其中烷基的定义与本文所述定义相同；一些实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 酰氧基**”表示与氧原子相连的酰基，其中酰基具有与本文所述相同的定义；一些实例包括乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基等。

术语“**C₁₋₄ 酰基硫氧基**”表示连接至氧原子的硫酰基[即，烷基-C(=S)-]基团；一些实例包括乙酰基硫氧基[即，CH₃C(=S)O-]、丙酰基硫氧基、异丁酰基硫氧基及诸如此类。

术语“**C₂₋₄ 烯基**”表示含有 2 至 4 个碳其中存在至少一个碳-碳双键的基团，一些实施例中具有 3 个碳，且一些实施例中具有 2 个碳。E 和 Z 异构体及 E 和 Z 异构体的混合物包含在术语“**烯基**”中。烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基以及诸如此类。

本文所用术语“**C₁₋₄ 烷氧基**”表示如本文所定义直接与氧原子连接的基团烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 烷基**”分别表示包含 1 至 8 个碳或 1 至 4 个碳的直链或具支链碳基团，一些实施例是 1 至 3 个碳，且一些实施例是 1 或 2 个碳。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、戊-3-基、2-甲基-丁-1-基、1,2-二甲基-丙-1-基、正己基、异己基、仲己基、新己基、1-乙基-2-甲基-丙-1-基、1,2,2-三甲基-丙-1-基、1,1,2-三甲基-丙-1-基、1-乙基-1-甲基-丙-1-基、1,1-二甲基-丁-1-基、1,2-二甲基-丁-1-基、2,3-二甲基-丁-1-基、2,2-二甲基-丁-1-基、1,3-二甲基-丁-1-基、己-3-基、2-甲基-戊-1-基、3-甲基-戊-1-基以及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 烷基甲酰胺基**”表示连接至酰胺的单烷基，其中烷基具有与本文所见相同定义。C₁₋₄ 烷基甲酰胺基可表示如下：



术语“**C₁₋₄ 烷基亚磺酰基**”表示与式-S(O)-的亚磺基团连接的烷基，其中所述烷基基团具有与本文所述相同的定义。实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 烷基磺酰胺基**”表示下列基团：



术语“**C₁₋₄ 烷基磺酰基**”表示与式-S(O)₂-的磺基团连接的烷基，其中所述烷基基团

具有与本文所述相同的定义。实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 烷硫基**”表示与式-S-硫化物连接的烷基，其中所述烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括甲基硫基（即 CH₃S-）、乙基硫基、异丙基硫基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 烷氨基**”表示连接到氨基基团的一个烷基，其中所述烷基具有本文所述的相同含义。一些实施例包括甲氨基、乙氨基、丙氨基及诸如此类。

术语“**芳基**”表示含有 6 至 10 个环碳的芳香族环基团。实例包括苯基和萘基。

术语“**羧-C₁₋₄-烷氧基**”是指羧酸的烷基酯，其中所述烷基是 C₁₋₄。实例包括甲酯基、乙酯基、异丙酯基及诸如此类。

术语“**甲酰胺基**”是指基团-CONH₂。

术语“**氰基**”表示基团-CN。

术语“**C₂₋₆ 二烷基氨基**”表示被两个相同或不同的 C₁₋₃ 烷基基团取代的氨基，其中烷基基团具有与本文所述相同的定义。一些实例包括二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 卤代烷氧基**”表示本文所定义的卤代烷基，其直接连接至氧原子形成二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基及诸如此类。

术语“**氨基**”表示基团-NH₂。

术语“**C₁₋₄ 卤代烷基**”表示本文所定义的烷基，其中所述烷基经至少一个卤素取代至多全部取代（由 C_nL_{2n+1} 表示，其中 L 是卤素）；当存在一个以上的卤素时其可相同或不同且选自 F、Cl、Br 或 I。实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 卤代烷基亚磺酰基**”表示与式-S(O)-亚磺连接的卤代烷基，其中所述烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括三氟甲基亚磺酰基、2,2,2-三氟乙基亚磺酰基、2,2-二氟乙基亚磺酰基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 卤代烷基磺酰基**”表示与式-S(O)₂-磺连接的卤代烷基，其中卤代烷基具有与本文所述相同的定义。实例包括三氟甲基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基及诸如此类。

术语“**C₁₋₄ 卤代烷硫基**”表示被一或多个卤素取代的烷硫基基团。实例包括三氟甲硫基、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基及诸如此类。

术语“**卤素**”或“**卤代**”指 F、Cl、Br 和 I。

术语“**杂芳基**”是指为单一环、两个稠合环或三个稠合环的芳香族环系统，其中至少一个环碳被选自由（但不限于）O、S 及 N 组成之群的杂原子取代，其中所述 N 可视情况经 H、C₁₋₄ 酰基或 C₁₋₄ 烷基取代。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、本并呋喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉、苯并噁唑、苯并噻唑、1H-苯并咪唑、异喹啉、喹啉、喹喔啉、吡啶酮及诸如此类。在一些实施例中，所述杂芳基原子是选自群组 O、S、NH 及 N；实例包括但不限于吡咯、吲哚以及诸如此类。

术语“**羟基**”是指基团-OH。

术语“**硫醇**”表示基团-SH。

组合物应指包含至少两种化合物或两种组份的材料；例如且无限制的，医药组合物是组合物。

接触（contact 或 contacting）意思是在活体外系统或活体内系统中将指定部分放在一起。因此，使 5HT_{2C} 受体与本发明的化合物“接触”包括将本发明化合物投与具有 5HT_{2C} 受体的个体（较佳人类）以及（例如）将本发明化合物引入包含具有 5HT_{2C} 受体的细胞或更纯制剂的样品中。

本文中**需要治疗**意指由护理者（例如，就人类而言为医生、护士、从业护士等；就包括非人类哺乳动物的动物而言兽医）作出的个体或动物需要或将受益于治疗的判断。此判断是基于护理者专业技术中的各种因素作出的，但包括由于通过本发明化合物治疗的疾病、症状或病症，所述个体患病或将患病知识。因此，本发明化合物可以保护或预防方式使用；或本发明化合物可用于缓解、抑制或改善所述疾病、病状或病症。

本文所用的**个体**是指包括哺乳动物在内的任何动物，较佳为小鼠、大鼠、其它啮齿动物、家兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类，且最佳为人类。

医药组合物应指包含至少一种活性成份的组合物，由此所述组合物可服从哺乳动物（例如但不限于人类）体内的特定功效结果研究。熟悉此项技术的人员将了解并认识到适于确定活性成份是否具有基于技术人员需要的期望功效结果的技术。

本文所用**治疗有效量**是指由研究者、兽医、医生或其他临床医师所探究的引起组织、系统、动物、个体或人类中的生物或医疗反应的活性化合物或药剂的量，所述生物或医疗反应包括下述中的一种或多种：

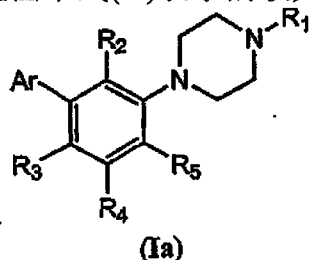
（1）预防疾病；例如预防个体中的疾病、病状或病症，所述个体可能易患所述疾病、病状或病症但仍未经历或呈现所述疾病的病理或症状，

（2）抑制疾病；例如抑制经受或呈现疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症（即，阻止所述病理及/或症状的进一步发展），及

（3）改善所述疾病；例如改善正经受或呈现所述疾病、病状或病症的病理或症状的个体中的疾病、病状或病症（即，逆转所述病理及/或症状）。

本发明化合物

本发明一个方面是关于某些由下式(Ia)表示的联芳基及芳基杂芳基哌嗪衍生物：



或其医药上可接受的盐溶剂化物或水合物；其中 Ar、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 具有

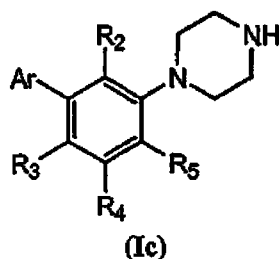
本文上文和下文中所述的相同定义。

应了解本发明为清楚起见而描述于分开实施例内容中的某些特征也可在单一实施例中组合提供。相反，本发明为简洁起见描述于单一实施例内容中的各种特征也可分开提供或以任何适当子组合提供。关于由本文所述普通化学式[例如，(Ia)、(Ic)、(Ie)等]中所包含的变量（例如，Ar、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅等）代表的化学基团的实施例的所有组合皆如同其明确揭示一样以所述组合涵盖产生稳定化合物（即，可分离、表征且测试生物活性的化合物）的程度特定涵盖于本发明。此外，阐述所述变量的实施例中所列举化学基团的所有子组合以及本文所述用途和医学适应病的所有子组合也皆如同本文明确揭示化学基团的所有子组合和用途和医学适应病的所有子组合中的每一个一样涵盖于本发明。

本文所用“经取代”是指所述化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或基团代替，所述非氢取代基或基团可为单价或二价。当所述取代基或基团为二价时，则应了解，所述基团进一步经另一取代基或基团取代。当本文的化学基团“经取代”时，其可具有高达满价态的取代；例如，甲基可被1、2或3个取代基取代，亚甲基可被1或2个取代基取代，苯基可被1、2、3、4或5个取代基取代，萘基可被1、2、3、4、5、6或7个取代基取代等。同样，“经一或多个取代基取代”是指基团经一个取代基至至多所述基团物理上允许的总数量取代基取代。此外，当基团经一个以上的基团取代时，所述基团可相同或所述基团可不同。

应了解且认识到，式(Ia)化合物可具有一个或多个手性中心，且因此可作为对映异构体及/或非对映异构体存在。将本发明理解为引申至且包含所有所述对映异构体、非对映异构体和其混合物（包括但不限于外消旋体）。因此，本发明一个实例是关于为R对映异构体的式(Ia)和整个此揭示内容所用式的化合物。而且，本发明一个实例是关于为S对映异构体的式(Ia)和整个此揭示内容所用式的化合物。应了解，除非另有说明或展示，否则式(Ia)和整个此揭示内容所用式的化合物意欲所有各对映异构体及其混合物。

本发明一些实施例是关于其中R₁为H的化合物。一些实施例可由如下绘示的式(Ic)表示：



其中式(Ic)中的各变量具有如本文上文和下文中所述的相同含义。

本发明一些实施例是关于其中R₁为C₁₋₄烷基的化合物。在一些实施例中，R₁为甲基。

本发明一些实施例是关于其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立为 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 CF_3 或卤素的化合物，条件是至少一个基团不为 H。

本发明一些实施例是关于其中 R_2 、 R_3 和 R_5 各自独立为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或卤素；及 R_4 为 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 或 CF_3 的化合物，条件是 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 基团中至少一个不为 H。

本发明一些实施例是关于其中 R_2 、 R_3 和 R_5 各自独立为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或卤素；及 R_4 为 H、 CF_3 或 F 的化合物，条件是 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 基团中至少一个不为 H。

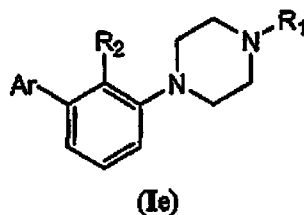
本发明一些实施例是关于其中 R_2 为卤素的化合物。在一些实施例中， R_2 为 F 或 Cl。

本发明一些实施例是关于其中 R_2 为 CF_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_2 为 CH_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_2 为卤素；及 R_3 、 R_4 和 R_5 各自为 H 的化合物。在一些实施例中， R_2 为 F 或 Cl；及 R_3 、 R_4 和 R_5 各自为 H。

本发明一些实施例是关于其中(Ie)如下所绘示的化合物：



其中式(Ie)中的 Ar、 R_1 和 R_2 具有本文上文和下文中所阐述的相同含义。

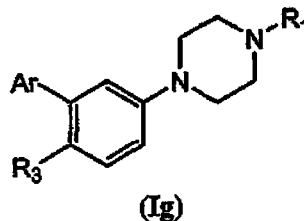
本发明一些实施例是关于其中 R_3 为卤素的化合物。在一些实施例中， R_3 为 F。

本发明一些实施例是关于其中 R_3 为 CF_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_3 为 CH_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_3 为卤素；及 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为 H 的化合物。在一些实施例中， R_3 为 F；及 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为 H。

本发明一些实施例是关于其中(Ig)如下所绘示的化合物：



其中在式(Ig)中 Ar、 R_1 和 R_3 具有本文上文和下文中所阐述的相同含义。

本发明一些实施例是关于其中 R_3 是不为 CH_3 的基团的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_4 为卤素的化合物。在一些实施例中， R_4 为 F。

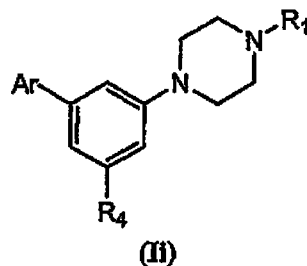
本发明一些实施例是关于其中 R_4 为 CF_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_4 为 CH_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_4 为卤素；及 R_2 、 R_3 和 R_5 各自为 H 的化合物。

在一些实施例中， R_4 为 F；及 R_2 、 R_3 和 R_5 各自为 H。

本发明一些实施例是关于其中 (Ii) 如下所绘示的化合物：



其中在式 (Ii) 中 Ar、 R_1 和 R_4 具有本文上文和下文中所阐述的相同含义。

本发明一些实施例是关于其中 R_5 为卤素的化合物。在一些实施例中， R_5 为 F。

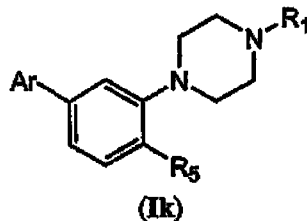
本发明一些实施例是关于其中 R_5 为 CF_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_5 为 CH_3 的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 R_5 为卤素；及 R_2 、 R_3 和 R_4 各自为 H 的化合物。

在一些实施例中， R_5 为 F；及 R_2 、 R_3 和 R_4 各自为 H。

本发明一些实施例是关于其中 (Ik) 如下所绘示的化合物：



其中在式 (Ik) 中 Ar、 R_1 和 R_5 具有本文上文和下文中所阐述的相同含义。

本发明一些实施例是关于化合物，其中 Ar 为噻吩基、呋喃基、苯基或吡啶基，其视情况经 1、2、3、4 或 5 个独立选自由以下组成之群的取代基取代： C_{1-4} 酰基、 C_{1-4} 酰氧基、 C_{1-4} 酰基硫氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基甲酰胺基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰胺基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷硫基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、羰- C_{1-4} -烷氧基、甲酰胺基、氰基、 C_{2-6} 二烷基氨基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷基磺酰基、 C_{1-4} 卤代烷硫基、卤素、羟基和硫醇。

本发明一些实施例是关于其中 Ar 为视情况经卤素取代的噻吩基、呋喃基、苯基或吡啶基的化合物。

本发明一些实施例是关于其中 Ar 选自由噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基和噻吩-2-基组成之群的化合物。

本发明一些实施例是关于化合物，其中 Ar 选自由以下组成的群组：噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基、噻吩-2-基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-三氟

甲基苯基、3-三氟甲基苯基、和 4-三氟甲基苯基。

本发明一些实施例是关于其中 Ar 是不为苯基的基团的化合物。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立为 H 或卤素，条件是至少一个基团为卤素；及

Ar 为视情况经卤素取代的噻吩基、呋喃基、苯基或吡啶基。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立为 H 或卤素，条件是至少一个基团为卤素；及

Ar 选自由以下组成的群组：噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基、噻吩-2-基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、和 4-三氟甲基苯基。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立为 H 或卤素，条件是至少一个基团为卤素；及

Ar 选自由噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基和噻吩-2-基组成的群组。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₂ 为 F 或 Cl；

R₃、R₄ 和 R₅ 各自为 H；及

Ar 选自由噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基和噻吩-2-基组成的群组。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₂ 为 F 或 Cl；

R₃、R₄ 和 R₅ 各自为 H；及

Ar 选自由苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、和 4-氟苯基组成的群组。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R₁ 为 H；

R₃ 为 F；

R₂、R₄ 和 R₅ 各自为 H；及

Ar 选自由噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基和噻吩-2-基组成的群组。

本发明一些实施例是关于化合物，其中：

R_1 为 H;

R_4 为 F;

R_2 、 R_3 和 R_5 各自为 H; 及

Ar 选自由噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基和噻吩-2-基组成的群组。

本发明一些实施例是关于化合物, 其中:

R_1 为 H;

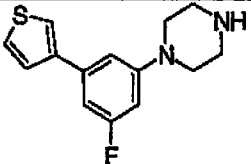
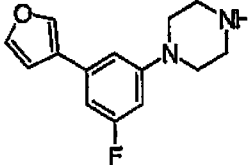
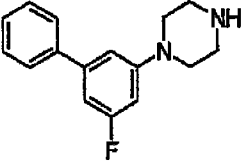
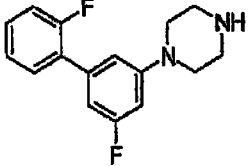
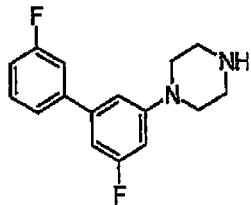
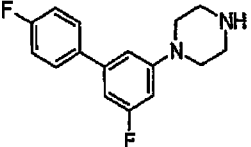
R_5 为 F;

R_2 、 R_3 和 R_4 各自为 H; 及

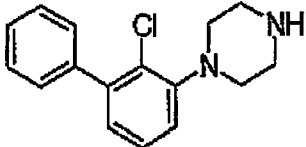
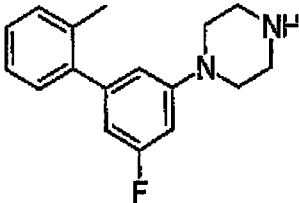
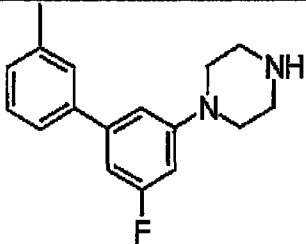
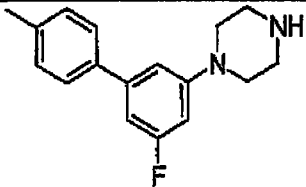
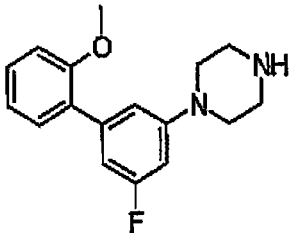
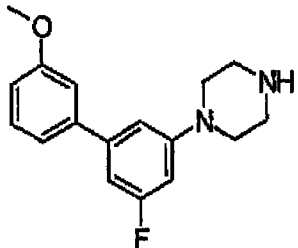
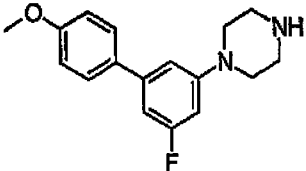
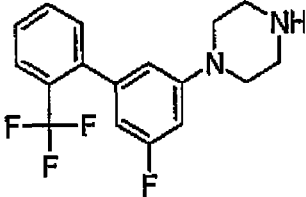
Ar 选自由噻吩-3-基、呋喃-3-基、苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、吡啶-3-基和噻吩-2-基组成的群组。

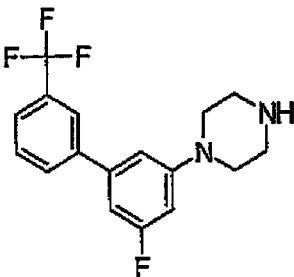
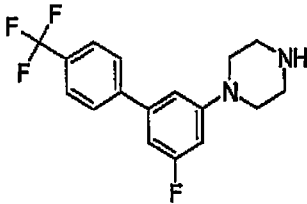
本发明一些实施例是关于如下表 2 中所表示的化合物。

表 2

化合物编号	化学结构	化学名称
1		1-(3-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪
2		1-(3-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪
3		1-(5-氟-联苯-3-基)-哌嗪
4		1-(5,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪
5		1-(5,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪
6		1-(5,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪

化合物编号	化学结构	化学名称
7		1-(2-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪
8		1-(2-氟-5-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪
9		1-(2-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪
10		1-(4-氟-联苯-3-基)-哌嗪
11		1-(2-氟-5-噻吩-2-基-苯基)-哌嗪
12		1-(6-氟-联苯-3-基)-哌嗪
13		1-(4-氟-3-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪
14		1-(2-氟-联苯-3-基)-哌嗪
15		1-(2,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪
16		1-(2,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪
17		1-(2,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪

化合物编号	化学结构	化学名称
18		1-(2-氯-联苯-3-基)-哌嗪
19		1-(5-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪
20		1-(5-氟-3'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪
21		1-(5-氟-4'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪
22		1-(5-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪
23		1-(5-氟-3'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪
24		1-(5-氟-4'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪
25		1-(5-氟-2'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪

化合物编号	化学结构	化学名称
26		1-(5-氟-3'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪
27		1-(5-氟-4'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪

此外，本发明的各化合物和化学品种类（例如式(Ia)及来自其的相关式）涵盖其所有医药上可接受的盐、溶剂化物且尤其水合物。

应了解，本发明包括本文所揭示的各个化合物及通式的各个非对映异构体、各个对映异构体及其混合物，就如同其各自单独以各手性原子（例如碳）的特定立体化学名称揭示一般。

本发明式(Ia)的化合物可根据图 1 和 2 中的普通合成方案以及熟悉该项技术者所用的相关已公开文献程序来制备。用于所述反应的实例性反应物和程序在下文展示于工作实例中。保护和去保护可通过该项技术中习知的程序实施（参见例如 Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M. 的 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, 1999 [Wiley]; 其以其整体引用的方式并入本文中）。

本发明还涵盖非对映异构体以及光学异构体，例如对映异构体的混合物，包括外消旋混合物，以及个别对映异构体和非对映异构体，其是源于在本发明某些化合物中的结构不对称性。通过实施熟悉该项技术者习知的各种方法（例如手性 HPLC）来分离对映异构体来实施个别异构体的分离或个别异构体的选择性合成。

在本发明说明书各处作为本发明化合物一部分存在的取代基以群组或范围形式揭示。特定而言，本发明意欲包括所述群组或范围成员的每个单独子组合。例如，术语“C₁₋₄ 烷基”特定意欲个别且单独揭示甲基、乙基、C₃ 烷基和 C₄ 烷基。

方法和用途：

本发明一个方面是关于活化 5HT_{2C} 受体的方法，所述方法包括使所述受体接触有效数量或剂量的本文所述化合物。较佳地，本发明化合物是所述 5HT_{2C} 受体的激动剂。

本发明另一方面是关于治疗个体中 5HT_{2C} 受体相关疾病的方法，所述方法包括向需要所述治疗的个体投与治疗有效数量或剂量的本发明化合物或其医药组合物。在一些实施例中，所述 5HT_{2C} 受体相关疾病选自中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症和睡眠呼吸暂停组成的群组。在一些实施例中，所述个体为哺乳动物。较佳地，所述哺乳动物为人类。

在一些实施例中,所述 5HT_{2C}受体相关的疾病选自由以下组成的群组:抑郁、非典型性抑郁、双相型障碍、焦虑、焦虑症、强迫症、社交恐惧症、恐慌状态、注意缺损多动障碍、破坏行为疾病、冲动控制障碍、边缘性人格障碍、睡眠障碍(例如,睡眠呼吸暂停)、自闭症、癫痫症、缄默症、选择性缄默症、儿童焦虑症、男性性功能障碍(例如,早泄和勃起困难或功能障碍)、女性性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛及其他与头痛或其他疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫、人格障碍、阿尔茨海默病、年龄相关的行为障碍、与痴呆症有关的行为障碍、老年痴呆、器质性精神障碍、儿童期的精神障碍、攻击性、年龄相关的记忆障碍、失忆症、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、酒精中毒、烟草滥用、重量减轻、肥胖症、贪食症、神经性贪食症、神经性厌食症、暴食症、经前紧张、经前症候群(PMS 或晚期黄体期焦虑症)、创伤后综合症、脊髓损伤、中枢神经系统损害(例如,创伤、中风、神经退化性疾病或病毒性或感染性病症(例如,血栓症)、肠胃失调(例如,胃肠蠕动功能障碍)、尿崩症、和 II 型糖尿病。

在一些实施例中,所述 5HT_{2C}受体相关的疾病选自由以下组成的群组:高血压、高血胆固醇、血脂异常、II 型(非胰岛素依赖)糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量、血胰岛素过多、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭、中风、胆结石、胆汁郁积和胆石病、痛风、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停和呼吸问题、一些类型的癌症(例如子宫内膜、乳房、前列腺、和结肠)、妊娠并发症、差的女性生殖健康(例如月经不规律、不育症、不规则排卵)、膀胱控制疾病(例如压力性尿失禁)、肾尿酸结石、心理障碍(例如抑郁、进食障碍、体像变形、和低自尊心)。

在一些实施例中,所述 5HT_{2C}受体相关的疾病选自由患有进食障碍个体的精神症状和行为,例如(但不限于)神经性厌食症和神经性贪食症。患有进食障碍的个体通常表现出社会隔绝。例如,患神经性厌食症的个体通常存在抑郁、焦虑、强迫、完美性格及刚性认知方式以及性冷淡的症状。除神经性厌食症和神经性贪食症以外,其他进食障碍包括暴食症(强迫进食)和 ED-NOS(即,未另行规定的进食障碍-官方诊断)。经诊断患有 ED-NOS 的个体具有非典型性进食障碍,包括其中所述个体符合特定诊断的所有而非少数条件的情况。实际上,所述个体针对食物和体重的行为既不正常也不健康。

在一些实施例中,所述 5HT_{2C}受体相关的疾病选自由以下组成的群组:神经性运动症(强迫激动)、躯体变形障碍(恐瘦症)、儿童中经感染触发的自动免疫厌食症亚型、健康食物神经过敏、夜间饮食综合症、夜间睡眠有关进食障碍、反刍综合症、美食综合症、Prader-Willi 综合症、异食癖和周期性呕吐综合症。

本发明另一方面是关于减少个体食物摄取的方法,所述方法包括向所述个体投与治疗有效数量或剂量的本发明化合物或其医药组合物。在一些实施例中,所述个体为哺乳动物。较佳地,所述哺乳动物为人类。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 18.5 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 25 至约 45。在其他实施

例中,所述人类的体重指数为约 30 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 35 至约 45。

本发明另一方面是关于诱导个体饱腹感的方法,所述方法包括向所述个体投与治疗有效数量或剂量的本发明化合物或其医药组合物。在一些实施例中,所述个体为哺乳动物。较佳地,所述哺乳动物为人类。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 18.5 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 25 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 30 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 35 至约 45。

本发明另一方面是关于控制个体重量增加的方法,所述方法包括向正经受重量控制的个体投与治疗有效数量或剂量的本发明化合物或其医药组合物。在一些实施例中,所述个体为哺乳动物。较佳地,所述哺乳动物为人类。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 18.5 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 25 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 30 至约 45。在其他实施例中,所述人类的体重指数为约 35 至约 45。

本发明另一方面是关于制备医药组合物的方法,所述方法包括将至少一种本发明化合物与至少一种医药上可接受的载剂混合。

本发明另一方面是关于如本文所述用于通过疗法治疗人类或动物体的中枢神经系统病症、对中枢神经系统的损害、心血管病症、肠胃失调、尿崩症或睡眠呼吸暂停的方法中的化合物。

本发明另一方面是关于本文所述化合物用于制造药剂的用途,所述药剂用于治疗或预防中枢神经系统病症;对中枢神经系统的损害;心血管病症;肠胃失调;尿崩症或睡眠呼吸暂停。

在一些实施例中,所述中枢神经系统病症选自由以下组成的群组:抑郁、非典型性抑郁、双相型障碍、焦虑症、强迫症、社交恐惧症或恐慌状态、睡眠障碍、性功能障碍、精神病、精神分裂症、偏头痛及其他与头痛或其他疼痛相关的病状、颅内压升高、癫痫、人格障碍、阿尔茨海默病、年龄相关的行为障碍、与痴呆有关的行为障碍、器质性精神障碍、儿童的心理障碍、攻击性、年龄相关的记忆障碍、慢性疲劳综合症、药物和酒精成瘾、肥胖症、贪食症、神经性厌食症和经前紧张。在其他实施例中,所述中枢神经系统病症是肥胖症。在其他实施例中,所述中枢神经系统病症是阿尔茨海默病。在其他实施例中,所述性功能障碍是男性勃起功能障碍。

在一些实施例中,所述对中枢神经系统的损害是由创伤、中风、神经退化性疾病、中毒性 CNS 疾病或传染性 CNS 疾病造成的。在其他实施例中,所述对中枢神经系统的损害是由脑炎或脑膜炎造成的。

在一些实施例中,所述心血管病症是血栓症。

在一些实施例中,所述肠胃失调是胃肠蠕动功能障碍。

本发明另一方面是关于制备医药组合物的方法,其包括将至少一种本发明化合物

与至少一种医药上可接受的载剂混合。

本发明的另一方面关于如本文所述用于通过疗法来治疗人类或动物体的方法中的化合物。

本发明另一方面是关于如本文所述用于通过疗法治疗人类或动物体的中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停方法中的化合物。

本发明另一方面是关于本文所述化合物用于制造药剂的用途，所述药剂用于治疗中枢神经系统病症；对中枢神经系统的损害；心血管病症；肠胃失调；尿崩症或睡眠呼吸暂停。

本发明另一方面是关于对血清素 5HT_{2C} 受体具有激动活性的本发明化合物用于治疗 AD 和 AD 有关病症的用途。本发明化合物可单独使用或与另一种或多种通常针对 AD 所开的药剂(例如但不限于 AChE 抑制剂)结合使用。

组合疗法-预防和/或治疗：

在本发明上下文中，式(Ia)化合物或其医药组合物可用于活化与本文所述疾病、病状及/或病症有关的 5HT_{2C} 受体。例如，活化所述 5HT_{2C} 受体是通过减少食物摄取、诱导饱胀（即，饱腹感）、控制体重增加、减少体重及/或影响新陈代谢而用于治疗肥胖症及/或超重以便接受者体重减轻及/或维持重量。所述化合物和医药组合物因此可用于其中体重增加是疾病及/或病症的组成部分的病症及/或疾病状况，例如本文所列举的那些病况。此外，本发明化合物和组合物可用于预防及/或治疗阿尔茨海默病、勃起功能障碍及其他本文所述 5HT_{2C} 受体相关疾病及/或病症。

尽管本发明化合物可作为单一活性医药试剂（即单一疗法）来投药，但也可以与其他医药试剂组合（即组合疗法）用于治疗本文所述的疾病/病状/病症。因此，本发明的另一方面包括预防及/或治疗方法，所述方法包括向需要预防及/或治疗的个体投与/治疗有效量的本发明化合物（例如式(Ia)）和一种或多种本文所述的额外医药试剂。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括抗肥胖剂，例如载脂蛋白-B 分泌/微粒体甘油三酯转移蛋白（apo-B/MTP）抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素 A（cholecystokinin-A）（CCK-A）激动剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（例如，西布曲明）、拟交感神经剂、β₃ 肾上腺素的受体激动剂、多巴胺激动剂（例如，溴隐亭（bromocriptine））、促黑素细胞激素受体类似物、大麻素（cannabinoid）1 受体拮抗剂[例如，SR141716：N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺]、黑素浓集激素拮抗剂、瘦素（leptin）（OB 蛋白）、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽（galanin）拮抗剂、脂肪酶抑制剂（诸如赛尼可（tetrahydrolipstatin），即奥利司他）、食欲抑制剂（诸如蛙皮素（bombesin）激动剂）、神经肽-Y 拮抗剂、拟甲状腺素剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、增食因子（orexin）受体拮抗剂、尿皮质激素（urocortin）结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、睫状神经营养因子（诸如由 Regeneron Pharmaceuticals 公司（Tarrytown,

NY) 和 Procter & Gamble 公司 (Cincinnati, OH) 购得的 Axokine™)、人类豚鼠相关蛋白 (AGRP)、格那啉 (ghrelin) 受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或反向激动剂、神经调节肽 U 受体激动剂、产生去甲肾上腺素的减食欲剂 (例如, 芬特明 (phentermine)、氯苯咪唑啉 (mazindol) 及类似物) 以及食欲抑制剂 (例如丁氨苯丙酮 (bupropion))。

包括下文所列试剂在内的其他抗肥胖剂已为人们所熟知且根据本说明书所属领域技术人员将十分明白。

在一些实施例中, 所述抗肥胖剂选自奥利司他、西布曲明、溴隐亭、麻黄碱、瘦素、芬特明和伪麻黄碱组成的群组。在其他实施例中, 本发明化合物和组合疗法是与运动及/或合理饮食组合施用。

应了解, 本发明化合物与其他抗肥胖剂、减食欲剂、食欲抑制剂和相关试剂的组合疗法的范围并不限于上文列出的那些, 而是原则上包括与适用于治疗超重和肥胖个体的任何医药试剂或医药组合物的任何组合。

除抗肥胖剂之外, 其他可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括适用于治疗伴随疾病的药剂。例如, 超重或肥胖个体使其由伴随疾病引起的发病率和死亡率增加, 所述疾病为例如 (但不限于) 充血性心力衰竭、II 型糖尿病、动脉粥样硬化、血脂异常、血胰岛素过多、高血压、胰岛素抵抗、高血糖症、视网膜病、肾病和神经病。一或多种本文所列举疾病的治疗包括使用一种或多种此项技术中已知的医药试剂, 其属于 (但不限于) 以下所指类型的药物: 磺酰脲类、美格替耐 (meglitinide)、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ (即 PPAR- γ) 激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物 (例如, 贝特类, 其包括非诺贝特 (fenofibrate)、苯扎贝特 (bezafibrate)、吉非罗齐 (gemfibrozil)、安妥明 (clofibrate) 及类似物; 胆汁酸多价螯合剂, 其包括考来烯胺 (cholestyramine)、考来替泼 (colestipol) 及类似物; 和烟酸)、抗血小板剂 (例如, 阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂, 包括: 氯吡格雷 (clopidogrel)、噻氯匹定 (ticlopidine) 及类似物)、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂联素。根据本发明的一个方面, 本发明化合物可与属于一种或多种本文所述类型药物的医药试剂组合使用。

应了解, 本发明化合物与其他医药试剂的组合疗法的范围不限于本文的上文或下文中列出的那些, 而是原则上包括与适用于治疗与超重及肥胖个体有关的疾病、病状或病症的任何医药试剂或医药组合物的任何组合。

本发明的一些实施例包括治疗本文所述的疾病、病症或病状的方法, 其包含向需要所述治疗的个体投与治疗有效数量或剂量的本发明化合物和至少一种选自由下列各试剂组成的群组的医药试剂: 磺酰脲类、美格替耐、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ (即 PPAR- γ) 激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物 (例如, 贝特类, 包括非诺贝特、苯扎贝特、吉非罗齐、安妥明及类似物; 胆汁酸多价螯合剂, 包括考来烯胺、考来替泼及类似物; 和烟酸)、抗血小板剂 (例如, 阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂, 包括: 氯吡格雷、

噻氯匹定及类似物)、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂联素。在一些实施例中,本发明方法包括将本发明化合物和所述医药试剂分来投与。在其他实施例中,本发明化合物和所述医药试剂是一起投与。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括 α -葡萄糖苷酶抑制剂。 α -葡萄糖苷酶抑制剂属于竞争性抑制在胰腺及或小肠中的诸如 α -淀粉酶、麦芽糖酶、 α -糊精酶、蔗糖酶等消化酶的药物类型。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的可逆抑制作用通过延迟淀粉和糖的消化来延缓、减少或减少血糖水平。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的一些代表性实例包括所属领域已知的阿卡波糖(acarbose)、N-(1,3-二羟基-2-丙基)瓦列醇胺(valiolamine)(一般名称:伏格列波糖(voglibose))、米格列醇(miglitol)和 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括磺酰脲类。所述磺酰脲类(SU)是通过经细胞膜中的 SU 受体传递胰岛素分泌信号而促使自胰腺 β 细胞分泌胰岛素的药物。所述磺酰脲类的实例包括格列本脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)、格列美脲(glimepiride)和此项技术中已知的其他磺酰脲。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括美格替耐类。美格替耐类是代表新颖类型胰岛素促分泌素的苯甲酸衍生物。所述试剂将餐后高血糖作为目标并显示出与磺酰脲类在降低 HbA_{1c} 上相当的功效。美格替耐类的实例包括瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)和此项技术中已知的其他美格替耐。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括双胍类。双胍类是一类刺激无氧糖酵解、增加外围组织中对胰岛素的敏感性、抑制肠中葡萄糖吸收、抑制肝糖原异生和抑制脂肪酸氧化的药物。双胍类的实例包括苯乙双胍(phenformin)、二甲双胍(metformin)、丁二胍(buformin)和所属领域已知的双胍。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括 α -葡萄糖苷酶抑制剂。所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂竞争性抑制胰腺及/或小肠中的消化酶,诸如 α -淀粉酶、麦芽糖酶、 α -糊精酶、蔗糖酶等。所述 α -葡萄糖苷酶抑制剂的可逆抑制作用通过延迟淀粉和糖的消化来延缓、减少或减少血糖水平。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的实例包括阿卡波糖、N-(1,3-二羟基-2-丙基)瓦列醇胺(一般名称:伏格列波糖)、米格列醇和此项技术中已知的 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ (即 PPAR- γ)激动剂。所述过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ 激动剂是一类活化核受体 PPAR- γ 并因此调节在控制葡萄糖的产生、运输和利用中涉及到的胰岛素反应基因的转录的化合物。所述类型中的试剂也促进脂肪酸代谢的调节。PPAR- γ 激动剂的实例包括罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、特沙利它(tesaglitazar)、尼格列酮(netoglitazone)、GW-409544、GW-501516 和此项技术中已知的 PPAR- γ 激动剂。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂也称作他汀(Statin)类化合物,是一类通过抑制羟甲基谷氨

酰基 CoA (HMG-CoA) 还原酶来降低血胆固醇含量的药物。HMG-CoA 还原酶是胆固醇生物合成的速率控制酶。他汀类通过上调 LDL 受体活性来降低血清 LDL 浓度并且负责清除来自血液的 LDL。他汀类化合物的一些代表性实例包括罗苏伐他汀 (rosuvastatin)、普伐他汀 (pravastatin) 及其钠盐、辛伐他汀 (simvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、罗苏伐他汀、匹伐他汀 (pitavastatin)、BMS 的“超级他汀 (superstatin)”和此项技术中已知的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂。所述血管紧张素转化酶抑制剂是一类通过抑制血管紧张素转化酶而部分降低血糖含量及降低血压的药物。血管收缩素转化酶抑制剂类的实例包括：卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril)、阿拉普利 (alacepril)、地拉普利 (delapril)、雷米普利 (ramipril)、赖诺普利 (lisinopril)、咪达普利 (imidapril)、贝那普利 (benazepril)、西罗普利 (ceronapril)、西拉普利 (cilazapril)、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利 (fosinopril)、莫维普利 (moveltopril)、培哚普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、螺普利 (spirapril)、替莫普利 (temocapril)、群多普利 (trandolapril) 及所属领域已知的血管收缩素转化酶抑制剂类。

可与本发明化合物组合使用的适合医药试剂包括血管紧张素 II 受体拮抗剂。所述血管紧张素 II 受体拮抗剂是以血管紧张素 II 受体亚型 1 (即 AT1) 为目标并证明对高血压具有有益作用。血管紧张素 II 受体拮抗剂的实例包括氯沙坦 (losartan) (及其钾盐形式) 和此项技术中已知的血管紧张素 II 受体拮抗剂。

用于治疗一种或多种本文所列举疾病的其他治疗包括使用此项技术中已知的医药试剂，所述医药试剂属于 (但不限于) 以下药物类型：amylin 激动剂 (例如，普兰林肽 (pramlintide))、胰岛素促分泌素 (例如，GLP-1 激动剂；胰高血糖素样多肽 (exendin)-4；胰岛素促生素 (NN2211)；二肽基肽酶抑制剂 (例如，NVP-DPP-728)、酰基 CoA 胆固醇乙酰基转移酶抑制剂 (例如，依泽替米贝 (Ezetimibe)、艾伏米贝 (eflucimibe) 及类似化合物)、胆固醇吸收抑制剂 (例如，依泽替米贝、帕马昔 (pamaqueside) 及类似化合物)、胆固醇酯转移蛋白抑制剂 (例如，CP-529414、JTT-705、CETi-1 及类似化合物)、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂 (例如，英普他派 (implitapide) 及类似化合物)、胆固醇调节剂 (例如，NO-1886 及类似化合物)、胆汁酸调节剂 (例如，GT103-279 及类似化合物) 和角鲨烯合成酶抑制剂。

角鲨烯合成抑制剂类属于一类通过抑制角鲨烯合成来降低血液胆固醇水平的药物。角鲨烯合成抑制剂的实例包括 (S)- α -[双[2,2-二甲基-1-氧代丙氧基]甲氧基]磷酸基]-3-苯氧基苯丁烷磺酸单钾盐 (BMS-188494) 和此项技术中已知的角鲨烯合成抑制剂。

本发明的组合物

根据其他方面，本发明还关于医药组合物，其包含一或多种式(Ia)或本文所揭示

任何式的化合物和一或多种医药上可接受的载剂。

本发明的一些实施例包括制备医药组合物的方法，所述方法包括使根据本文揭示的任何化合物实施例的至少一种化合物与医药上可接受的载剂混合。

可通过任何合适方法来制备调配物，通常通过将活性化合物与液体或微细固体载剂或两者以所需比例均匀混合，并随后若需要将所得混合物形成合意形状。

诸如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂等常用赋形剂可用在片剂或胶囊中以供经口投与。用于经口投与的液体制剂可以为溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆的形式。或者，所述口服制剂可为干燥粉末的形式，所述干燥粉末可在使用前与水或另一适合的液体媒剂再构成。可将诸如悬浮剂或乳化剂、非水媒剂（包括食用油）、防腐剂、和调味剂和着色剂等额外添加剂添加到所述液体制剂中。可在填充和密封合适小瓶或安瓿之前通过将本发明化合物溶于适合的液体媒剂中并将所述溶液过滤杀菌来制备非经肠剂型。所述仅仅是此项技术中熟知用于制备剂型的许多合适方法中的一些实例。

可使用所属领域技术人员熟知的技术将本发明的化合物调配成医药组合物。除本文所提及载剂之外的适合的医药上可接受的载剂已为该项技术习知；例如，参见 Remington 的 *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 20 版, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (编者: Gennaro, A. R 等人)。

虽然本发明化合物可采用替代使用方法作为未加工的或纯的化学药品来投药，但其较佳作为进一步包含医药上可接受载剂的医药调配物或组合物来提供所述化合物或活性成份。因此，本发明的另一方面是关于包含医药上可接受的载剂连同至少一种式(Ia)化合物的医药组合物。

本发明进一步提供医药调配物，其包含本发明化合物或其医药上可接受的盐或衍生物连同其一或多种其医药上可接受的载剂及/或预防成份。所述载剂必须与与所述调配物其它成份相容且对其受者不具有过度毒性的意义上是“可接受的”。

医药调配物包括那些适于经口、直肠、鼻、局部（包括颊内和舌下）、阴道或非经肠（包括肌肉内、皮下和静脉内）投药或为适于通过吸入、吹入或通过经皮贴片来投药的形式的调配物。经皮贴片通过提供以最小药物降解的有效方式吸收的药物以受控速率来施与药物。通常，经皮贴片包含不可渗透的背衬层、单一压敏胶粘层和具有释放衬层的可移除保护层。所属领域的普通技术人员将理解并了解适合于根据技术人员的需要制造合意有效经皮贴片的技术。

本发明的化合物连同常规佐剂、载剂或稀释剂可因此制成医药调配物及其单位剂量的形式，且所述形式可以固体物形式采用，例如片剂或填充胶囊；或以液体物形式采用，例如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或以所述形式物质填充的胶囊，全部形式用于口服，以栓剂形式用于直肠投药；或以无菌注射溶液形式用于非经肠（包括皮下）使用。所述医药组合物及其单位剂型可包含常规比例的常规成份，具有或不具有额外活性化合物或要素，且所述单位剂型可含有欲采用的预计日剂量范围相称的任何

适当有效量的活性成份。

对于口服投药而言，所述医药组合物可为例如片剂、胶囊、悬浮液或液体形式。所述医药组合物较佳制成含有特殊量活性成份的剂量单位。所述剂量单位的实例为胶囊、片剂、粉剂、颗粒或悬浮液，其含有常规添加剂，诸如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉；含有粘合剂，诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；含有崩解剂，诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠；及含有润滑剂，诸如滑石粉或硬脂酸镁。所述活性成份也可通过作为组合物注射来投药，其中例如盐水、右旋糖或水可用作适合的医药上可接受的载剂。

本发明化合物或其溶剂化物或生理功能衍生物可用作医药组合物中的活性成份，尤其作为 5HT_{2c} 受体激动剂。术语“活性成份”在“医药组合物”的内容中有所定义并且是指医药组合物提供主要药理作用的组份，其与一般认为不提供药理益处的“非活性成份”相反。

当使用本发明化合物时的剂量可在宽界限内变化且已成惯例并为医师所了解，将在各个体病例中根据个体状况来调整。此取决于（例如）待治疗疾病的性质和严重程度、患者的状况、所用化合物或所治疗的是急性还是慢性病状或是否投与除本发明化合物之外的其他活性化合物。本发明的代表性剂量包括（但不限于）约 0.001 mg 至约 5000 mg、约 0.001 至约 2500 mg、约 0.001 至约 1000 mg、0.001 至约 500 mg、0.001 mg 到约 250 mg、约 0.001 mg 至 100 mg、约 0.001 mg 至约 50 mg 和约 0.001 mg 至约 25 mg。在一天中可投与多个剂量，尤其是当认为需要相对大量（例如 2、3 或 4 个剂量）时。依据个体和由患者的医师或护理者所认为适合的，可能有必要由本文所述剂量向上或向下浮动。

治疗所需的活性成份或其活性盐或水合物的量不仅随所选择的特定盐变化而且也随投与途径、正治疗病状的性质和患者的年龄与状况而变化，并且最终由内科医生或临床医师来判断。

一般而言，所属领域技术人员了解如何从通常为动物模型的模型系统中获得的活体内数据外推出至另一模型（例如人类）。通常，动物模型包括（但不限于）啮齿动物模型。在一些情况中，所述外推仅仅基于动物模型相较于另一个动物模型（例如哺乳动物，较佳人类）的重量，然而更常见的是所述外推并不是简单基于重量而是结合了多种因素。代表性因素包括（但不限于）患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医疗状况、疾病的严重程度、投与途径、药理学考虑因素（例如所采用特定化合物的活性、功效、药物动力学和毒理学概况）、是否利用药物递送系统、正治疗或预防的疾病是急性还是慢性的或除式(Ia)化合物外是否还投与其它活性化合物作为组合疗法的一部分。根据上文列举的多种因素选择利用本发明化合物及/或组合物治疗疾病状况的剂量方案。因此，所采用的实际剂量方案可相差很大且因此可偏离较佳剂量方案，且所属领域技术人员应了解，这些典型范围之外的剂量和剂量方案可经测试且若合适可用于本发明的方法中。

所述合意剂量可方便地以单一剂量或分开剂量以适当间隔投与，例如每天 2、3、4 个或以上分剂量。所述分剂量自身可进一步分成例如许多离散松散间隔投与。尤其当认为适宜投与相对大量时，可将每日剂量分成若干（例如 2、3 或 4）部分投与。若适当，视个体习惯而定有必要增加或减少所示的每日剂量。

本发明的化合物可以各种口服或非经肠剂型投与。对所属领域技术人员而言显然下列剂型可包含本发明化合物或本发明化合物医药上可接受的盐作为活性组份。

为了自本发明的化合物制备医药组合物，适宜医药上可接受载剂可选择为固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载剂可为一或多种物质，它们也可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或密封材料。

对于粉末而言，所述载剂是与微细活性组份混合的微细固体。

在片剂中，将所述活性组份与具有必要粘合能力的载剂以适当比例混合且压制成药合意的形状和尺寸。

所述粉末和片剂可含有不同百分数量的活性化合物。粉末或片剂中的典型数量可含有 0.5% 至约 90% 的活性化合物；然而，技术人员应了解何时需要超出此范围的量。粉末和片剂的合适载剂为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油及诸如此类。术语“制剂”欲包括含有密封材料作为提供胶囊的载剂的活性化合物的调配物，其中含有或不含载剂的活性组份被载剂包围，并由此与其联合。同样，制剂亦包括扁囊剂及菱形片剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂和菱形片剂可用作适于口服投与的固体形式。

为制备栓剂，首先将诸如脂肪酸甘油酯混合物或可可油等低熔点蜡熔融且通过搅拌将所述活性组份均匀分散于其中。随后将熔融均质混合物倒入适宜尺寸的模具中，使其冷却且加以固化。

适于阴道投与的调配物可以阴道栓、棉塞、乳剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾的形式提供，其除所述活性成份外还含有所属领域已知的适当载剂。

液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液，例如水或水-丙二醇溶液。例如，可将非经肠注射液体剂调配成聚乙二醇水溶液中的溶液。可根据已知技术使用合适分散剂或增湿剂和悬浮剂来调配注射制剂，例如无菌注射水性悬浮液或油性悬浮液。所述无菌可注射制剂也可作为无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受媒剂和溶剂中可采用水、林格氏（Ringer）溶液和等渗氯化钠溶液。此外，通常使用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。任何温和固定油（包括合成甘油单酯或甘油二酯）均可用于此目的。此外，在可注射制剂中可使用诸如油酸等脂肪酸。

本发明化合物可因此经调配用于非经肠投与（例如，通过注射，例如浓注或连续输注），并且可以单位剂型提供于安瓿、预填充的注射器、小容量输液管中或于含有所

添加防腐剂的多剂量容器中。所述医药组合物可采取诸如存于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液等形式，且可含有诸如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂等调配剂（formulatory agent）。或者，所述活性成份可呈通过无菌固体无菌分离或从溶液冻干所获得的粉末形式，以供在使用前与（例如）无菌无热原水等合适媒剂组合。

适合口服使用的水溶液可通过将所述活性组份溶于水中并且在需要时添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

适于口服使用的水性悬浮液可通过将微细活性组份分散于水及粘性材料（例如，天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其它熟知悬浮剂）中来制备。

本发明还包括其在即将使用之前方转变为适于口服投与的液体形式制剂的固体形式制剂。所述液体形式包括溶液、悬浮液及乳液。该等制剂除包含所述活性组份外，亦可包含着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人工及天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂及诸如此类。

对局部投与至表皮而言，可将本发明的化合物调配成软膏、乳剂或洗剂，或调配成皮肤贴片。

软膏和乳霜可（例如）用水性或油性基质同时添加适宜增稠剂及/或凝胶剂来调配。洗剂可用水性或油性基质调配且通常也含有一或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

适于在口中局部投与的调配物包括：菱形片剂，其在通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶的调味基质中包含活性成份；片剂，其在诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶等惰性基质中包含活性组份；及漱口药，其在适当液体载剂中包含活性成份。

溶液或悬浮液是通过常规方式（例如用滴管、吸管或喷射器）直接施用于鼻腔。所述调配物可以单一或多个剂型提供。在滴管或吸管的情况下，所述调配物可通过向患者投与适当预定量的溶液或悬浮液来实现。倘若为喷射器，则此可通过（例如）计量雾化喷雾泵实施。

向呼吸道投与也可借助气溶胶调配物来实现，其中所述活性成份提供于具有适当推进剂的加压包装中。如果式(Ia)化合物或包含其的医药组合物以气溶胶（例如以鼻气溶胶或通过吸入）投用，则此可使用（例如）喷射器、喷雾器、泵式喷雾器、吸入装置、计量吸入器或干粉吸入器来实施。用于作为气溶胶投与式(Ia)化合物的医药形式可通过所属领域技术人员熟知的方法来制备。例如，为了制备其，可采用式(Ia)化合物在水、水/醇混合物或适合的盐水溶液中的溶液或分散液，并使用常规添加剂，例如苧醇或其他适合防腐剂、用于增加生物利用度的吸收增强剂、增溶剂、分散剂和其他试剂，且若合意常规推进剂，例如包括二氧化碳、诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等 CFC；及类似物。所述气溶胶亦可方便地含有表面活性剂，例如，卵磷脂。可使用计量阀来控制药物剂量。

在欲投与呼吸道的调配物（包括鼻内调配物）中，所述化合物一般应具有例如约 10 微米或更小的小粒径。所述粒径可由所属领域已知的方式（例如通过微粉化）获得。

当需要时,可采用适于持续释放活性成份的调配物。

或者,所述活性成份可以干粉形式提供,例如所述化合物在适当粉末基质中形成的粉末混合物,所述粉末基质例如乳糖、淀粉、诸如羟丙基甲基纤维素及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等的淀粉衍生物。所述粉末载剂将在鼻腔内方便地形成凝胶。所述粉末组合物可以单位剂型存在,例如存在于由(例如)明胶或泡罩包装的胶囊或药筒中,所述粉末可借助吸入器自其投与。

所述医药制剂较佳为单位剂型。在所述形式中,所述制剂可细分为包含适宜量活性组份的单位剂量。所述单位剂型可为经包装制剂,所述包装包含离散量的制剂,例如,小包装片剂、胶囊及小瓶或安瓶中的粉末。而且,所述单位剂型亦可为胶囊、片剂、扁囊剂或菱形片剂自身,或其可为适宜量的任何包装形式。

口服投与的片剂或胶囊和静脉内投与的液体是较佳组合物。

本发明化合物可视情况以医药上可接受的盐存在,所述盐包括自包括无机和有机酸在内的医药上可接受的无毒酸制得的医药上可接受的酸加成盐。代表性酸包括(但不限于)乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙二磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、巴莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、亚磺酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸和诸如此类,例如那些在 *Journal of Pharmaceutical Science* (66, 2 (1977)) 中列举的医药上可接受的盐;其整体内容以引用方式并入本文中。

所述酸加成盐可作为化合物合成的直接产物获得。在替代方案中,可将游离碱溶于包含所述适宜酸的适宜溶剂中,丙通过蒸发所述溶剂或者将所述盐和溶剂分离来分离盐。本发明化合物可使用熟悉该项技术者习知的方法与低分子量溶剂形成溶剂化物。

本发明化合物可转化成“前药”。术语“前药”是指已经用此项技术中已知的特定化学基团来修饰并且在投与个体时所述基团经历生物转化以得到母体化合物的化合物。因此前药可被视为含有一或多种特定的无毒性保护基团的本发明化合物,所述保护基团以暂时方式使用以改变或消除所述化合物的特性。一般来说,所述“前药”方法是用以促进口服吸收。在 T. Higuchi 和 V. Stella 的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”(the A.C.S. Symposium Series 的第 14 卷)及 *Bioreversible Carriers in Drug Design* (编者 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987) 中提供了详细讨论,所述二者其整体内容皆以引用的方式并入本文中。

本发明的一些实施例包括制备用于“组合疗法”的医药组合物的方法,所述方法包括将至少一种根据本文所揭示任何化合物实施例的化合物、至少一种本文所揭示医药试剂和医药上可接受的载剂混合。

在一些实施例中,所述医药试剂选自由以下药剂组成的群组:载脂蛋白-B 分泌/微粒体甘油三酯转移蛋白(apo-B/MTP)抑制剂、MCR-4 激动剂、胆囊收缩素 A(CCK-A)激动剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,西布曲明)、拟交感神经剂、 β_3 肾上腺素能受体激动剂、多巴胺激动剂(例如,溴隐亭)、促黑素细胞激素受体类

似物、大麻素 1 受体拮抗剂[例如, SR141716: N-(哌啶-1-基)-5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺]、黑素浓集激素拮抗剂、瘦素 (OB 蛋白)、瘦素类似物、瘦素受体激动剂、甘丙肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂 (诸如赛尼可, 即奥利司他)、食欲抑制剂 (诸如蛙皮素激动剂)、神经肽-Y 拮抗剂、拟甲状腺素剂、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、增食因子受体拮抗剂、尿皮质激素结合蛋白拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、睫状神经营养因子 (例如 Axokine™)、人类豚鼠相关蛋白 (AGRP)、格那啉受体拮抗剂、组胺 3 受体拮抗剂或反向激动剂、神经调节肽 U 受体激动剂、产生去甲肾上腺素的减食欲剂 (例如, 芬特明、氯苯咪唑啉及类似物) 以及食欲抑制剂 (例如丁氨苯丙酮)。在其他实施例中, 所述医药试剂选自由奥利司他、西布曲明、溴隐亭、麻黄碱、瘦素、芬特明和伪麻黄碱组成的群组。

在一些实施例中, 所述医药试剂选自以下药剂组成的群组: 磺酰脲类、美格替耐、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增长因子-活化受体- γ (即 PPAR- γ) 激动剂、胰岛素、胰岛素类似物、HMG-CoA 还原酶抑制剂、降胆固醇药物 (例如, 贝特类, 包括非诺贝特、苯扎贝特、吉非罗齐、安妥明及类似物; 胆汁酸多价螯合剂, 其包括: 考来烯胺、考来替泼及类似物; 和烟酸)、抗血小板剂 (例如, 阿司匹林和腺苷二磷酸受体拮抗剂, 包括: 氯吡格雷、噻氯匹定及类似物)、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和脂联素。

应注意, 当所述 5HT_{2C} 受体激动剂在医药组合中用作活性成份时, 其不仅欲用于人类, 而且同样用于其他非人类动物。实际上, 最近在动物保健领域中的进展表明, 应考虑使用药剂 (例如 5HT_{2C} 受体激动剂) 治疗家畜 (例如猫和狗) 的肥胖症及相关病症, 并将 5HT_{2C} 受体激动剂用于其他未显示疾病或病症征兆的家畜 (例如, 以供食用的动物, 例如牛、小鸡、鱼等) 中。相信熟悉该项技术者可容易地理解所述化合物在所述场合中的用途。

其它效用

本发明的另一目标涉及经放射性标记的式(Ia)化合物, 其不仅适用于放射成像而且也适用于活体外和活体内二者中分析, 以用于在包括人类的组织样品中定位和定量所述 5HT_{2C} 受体并用于通过抑制经放射性标记化合物的结合识别 5HT_{2C} 受体。本发明的另外目标包括开发新颖 5HT_{2C} 分析受体, 其中包含所述经放射性标记的化合物。

本发明包含经同位素标记的式(Ia)和本文中的任何亚属 (诸如但不限于式(Ia)到 (Ik)) 的化合物。“经同位素标记”或“经放射性标记”的化合物是那些与本文所揭示化合物相同的化合物, 但实际上一或多个原子被具有与自然界中通常所发现 (即天然存在的) 的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代或取代。可纳入本发明化合物中的适合放射性核素包括 (但不限于) ²H (对于氘也写作 D)、³H (对于氚也写作 T)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I 和 ¹³¹I。纳入本发明经放射性标记化合物中的放射性核素将取决于经放射性标记化合物的具体应用。例如, 对于活体外 5HT_{2C} 受体标记和竞争分析而言,

纳入 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或的化合物通常将最有用。对于辐射成像应用而言， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 通常将最有用。

应了解“经放射性标记”或“经标记的化合物”是纳入至少一种放射性核素的式(Ia)化合物；在一些实施例中，所述放射性核素选自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 组成的群组。

某些经同位素标记的本发明化合物用于化合物及/或底物组织分布研究中。在一些实施例中，所述放射性核素 ^3H 及/或 ^{14}C 同位素用于这些研究中。此外，用诸如氘（即 ^2H ）的较重同位素取代可提供获得较大代谢稳定性的某些治疗优势（例如，活体内半衰期增加或所需剂量降低）且因此在一些情况下可能更佳。本发明经同位素标记的化合物一般可通过类似于上述流程和下述实例中所公开的那些程序，通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。在下文中讨论适用的其他合成方法。此外，应了解表示于本发明化合物中出现的所有原子可以是所述原子最常见的同位素或者是较稀有的放射性同位素或非放射性同位素。

将放射性同位素纳入有机化合物中的合成方法可适用于本发明化合物并且已为此项技术习知。例如，将活性含量的氘纳入目标分子的这些合成方法如下所述：

A. 用氘气的催化还原-此程序通常产生高比活性产物且需要卤化或不饱和前体。

B. 用硼氢化钠 [^3H] 还原-此程序相当经济且需要含有诸如醛、酮、内酯、酯及诸如此类还原性官能团的前体。

C. 用氢化铝锂 [^3H] 还原-此程序提供几乎为理论比活性的产物。其也需要含有诸如醛、酮、内酯、酯及诸如此类等还原性官能团的前体。

D. 氘气暴露标记-此程序包括使含有可交换质子的前体在适当催化剂存在下暴露于氘气。

E. 使用碘甲烷 [^3H] 进行 N-甲基化-此程序通常用于通过以高比活性碘甲烷 (^3H) 处理适当的前体来制备 O-甲基或 N-甲基 (^3H) 产物。此方法一般产生较高比活性，诸如约 70-90 Ci/mmol。

用于将活性含量的 ^{125}I 纳入目标分子的合成方法包括：

A. Sandmeyer 及类似反应-此程序将芳基或杂芳基胺转换成诸如四氟硼酸盐等重氮盐且随后使用 Na^{125}I 转换成经 ^{125}I 标记的化合物。代表程序由 Zhu, D.-G. 和其合作者报导于 *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 943-948 中。

B. 苯酚邻位 ^{125}I 碘化-此程序使 ^{125}I 纳入苯酚的邻位，如由 Collier, T. L. 和其合作者在 *J. labelled Compd Radiopharm.* 1999, 42, S264-S266 中所报导。

C. 芳基溴和杂芳基溴与 ^{125}I 互换-此方法通常为两步程序。第一步是使用例如 Pd 催化反应 [即 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] 或通过芳基锂或杂芳基锂、在三烷基卤化锡或六烷基二锡 [例如， $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$] 的存在下将芳基溴和杂芳基溴转化成相应的三烷基锡中间体。代表性程序由 Bas, M.-D. 和其合作者报导于 *J. Labeled Compd Radiopharm.* 2001, 44,

S280-S282 中。

经放射性标记的式(Ia)5HT_{2c}受体化合物可用于筛分分析以鉴定/评价化合物。一般而言,可评价新合成或经鉴别化合物(即,测试化合物)其降低“经放射性标记的式(Ia)化合物”对所述5HT_{2c}受体的结合的能力。因此,测试化合物与“经放射性标记的式(Ia)化合物”竞争结合至所述5HT_{2c}受体的能力直接与其结合亲和力相关。

经标记的本发明化合物结合至5HT_{2c}受体。在一个实施例中,所述经标记化合物的IC₅₀小于约500 μM,在另一个实施例中所述经标记化合物IC₅₀小于约100 μM,在又一个实施例中所述经标记化合物的IC₅₀小于约10 μM,在再一个实施例中所述经标记化合物的IC₅₀小于约1 μM,且另一个实施例中所述经标记化合物的IC₅₀小于约0.1 μM。

尤其是基于本说明书,所揭示受体和方法的其他用途对于所属领域技术人员将变得显而易见。

应认识到,本发明方法的步骤不需要实施任何特定次数或以任何特定顺序实施。在对本发明以下实例验证之后,本发明的其它目标、优势和新颖特征对于所属领域技术人员将变得显而易见,所述实例仅是说明性的而非限制性的。

实例

实例 1

细胞内 IP₃ 蓄积分析:

使用 25 ul lipofectamine 将 HEK293 细胞转染于 15 cm 有 16 ug 人类 5HT_{2c} 受体 cDNA 或没有(对照)的无菌培养皿中[例如,参见 Saltzman, A. G 等人的 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181, 1469-1478 (1991)]。随后将细胞于 37°C/5%CO₂ 下培养 3-4 小时且然后去除转染媒介并用 100 ul DMEM 代替。随后将细胞铺板于 100 cm 无菌培养皿上。第二天将细胞以 55K/0.2 mL 的密度铺板于 96 孔 PDL 微量滴定板中。6 个小时之后,媒介用存于无肌醇 DMEM 中的 [³H] 肌醇 (0.25 uCi/孔) 替换且将板于 37°C/5% CO₂ 下培养过夜。第二天,将孔抽空并将 200ul 含测试化合物、10 uM 帕吉林 (pargyline) 和 10mM LiCl 的 DMEM 添加于适当孔中。随后将板于 37°C/5%CO₂ 下培养 3 个小时,随后抽空并向各个孔添加新鲜冰冷停止溶液 (1M KOH、19mM 硼酸 Na、3.8 mM EDTA)。将板于冰上保持 5-10 分钟并通过添加 200ul 新鲜冰冷中和溶液 (7.5% HCl) 来中和所述孔。然后将板冷冻直至期望进一步处理为止。然后将溶菌产物转移至 1.5 mL Eppendorf 试管中并每一试管添加 1 mL 氯仿/甲醇 (1:2)。将溶液旋转 15 秒钟并将上层相施加于 Biorad AG1-X8™ 阴离子交换树脂 (100-200 网目)。首先,将所述树脂用水以 1:1.25 W/V 洗涤并将 0.9 mL 上层相负载于管柱上。然后将所述管柱用 10 mL 5 mM 的肌醇和 10 mL 5 mM 硼酸 Na/60mM 甲酸 Na 洗涤。将三磷酸肌醇洗脱至含 10 mL 闪烁混合剂连同 2 mL 0.1 M 甲酸/1 M 甲酸铵的闪烁瓶中。所述管柱通过用 10 mL 0.1 M 甲酸/3M 甲酸铵洗涤来再生并用 dd H₂O 冲洗两次并存储于 4°C 水中。

若干代表性化合物在所述 IP 累积分析中的生物活性展示于下表 3 中:

表 3

化合物编号	5HT _{2C} (EC ₅₀) IP 累积分析(nM)
1	7
10	21

某些本发明化合物在所述 IP 累积分析中的 EC₅₀ 值小于约 200 nM。

与所述 5HT_{2A} 和 5HT_{2B} 受体相比, 本发明化合物对所述 5HT_{2C} 受体有选择性; 例如, 化合物 1 对于 5HT_{2A} 受体具有大于约 10 μ M 的 EC₅₀ 值且对于所述 5HT_{2B} 受体实质上无活性, 且化合物 10 对于 5HT_{2A} 受体具有大于约 10 μ M 的 EC₅₀ 值且对于所述 5HT_{2B} 受体实质上无活性。

实例 2

对大鼠的基本食物摄取抑制

测试前将雄性斯普拉-道来氏 (Sprague-Dawley) 大鼠 (250-350g) 剥夺食物过夜。在剥夺食物之前, 将动物称重并分成若干处理组以使各组体重均衡。测试当天, 在 9:00 am 时将动物放置于单独笼子 (无衬垫) 中同时自由饮水。在 10:00 AM 时, 将动物用测试化合物注射 (p.o.、i.p.或 s.c.) 并然后在药物投与后 60 分钟(p.o.)或 30 分钟(i.p.和 s.c.)在盘中给与预先称重量的食物。通过在给与所述食物后 1、2、4 和 6 个小时后称重食物杯来测定在不同时间点时的食物消耗。由此, 在 p.o.研究中测量注射后 2、3、5 和 7 小时时的食物消耗, 且在 i.p.和 s.c.研究中测量 1.5、2.5、4.5 和 6.5 小时时的食物消耗。

实例 3

经选择本发明化合物的合成。

本发明化合物的例示性合成展示于图 1 和 2 中, 其中符号具有整个此揭示内容所用的相同定义。

通过以下实例进一步阐述本发明化合物及其合成。提供下列实例用以进一步界定本发明, 然而, 并非将本发明限于这些实例的细节。在本文上文和下文所阐述的化合物时根据 CS Chem Draw Ultra 7.0.1 版或 AutoNom 2000 命名。在某些情况下使用通用名且应了解, 熟悉该项技术者应认识这些通用名。

化学性质: 质子核磁共振 (¹H NMR) 谱是在配有 4 核自动变换探针和 z-梯度的 Varian Mercury Vx-400 或配有 QNP (Quad 核探针) 或 BBI (宽带反向探头) 和 z-梯度的 Bruker Avance-400 上记录。化学位移以百万份数 (ppm) 给出, 其中残余溶剂信号作为参考。使用如下 NMR 缩写: s = 单峰、d = 二重峰、dd = 二重峰的二重峰、dt = 三重峰的二重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、br = 宽峰。使用史密斯合成仪 (Smith Synthesizer) (Personal Chemistry) 进行微波辐照。在硅胶 60 F₂₅₄ (Merck) 上实施薄层色谱法 (TLC), 在 PK6F 硅胶 60 A 1 mm 板 (Whatman) 上实施制备型薄层色谱法

(prep TLC), 并使用 0.063-0.200 mm 的 Kieselgel 60 (Merck) 在硅胶柱上实施管柱色谱法。在 Buchi 旋转蒸发仪上进行真空蒸发。钯过滤期间使用硅藻土 545®。

LCMS 谱: 1) PC: HPLC-泵: LC-10AD VP, Shimadzu 公司; HPLC 系统控制器: SCL-10A VP, Shimadzu 公司; UV-探测器: SPD-10A VP, Shimadzu 公司; 自动取样器: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; 质谱仪: 配有 Turbo Ion Spray 源的 API 150EX, AB/MDS Sciex; 软件: Analyst 1.2。2) Mac: HPLC-泵: LC-8A VP, Shimadzu 公司; HPLC 系统控制器: SCL-10A VP, Shimadzu 公司; UV-探测器: SPD-10A VP, Shimadzu 公司; 自动取样器: 215 Liquid Handler, Gilson 公司; 质谱仪: 配有 Turbo Ion Spray 源的 API 150EX, AB/MDS Sciex, 软件: Masschrom 1.5.2。

实例 3.1:

1-(3-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪 (化合物 1) 的制备。

步骤 A: 3-(3-溴-5-氟-苯基)-噻吩的制备。

将 1,3-二溴-5-氟苯(0.50 g, 1.99 mmol)、3-噻吩硼酸(0.254 g, 1.99 mmol)、2.0 M 碳酸钠水溶液(1.99 mL, 3.97 mmol)和 Pd(PPh₃)₄(115 mg, 0.10 mmol)存于甲苯(9.2 mL)和乙醇(2.4 mL)中的溶液通过微波于 100°C 下加热 1.5 小时。将产物混合物用 EtOAc(100 mL)稀释, 过滤, 用水(50 mL)、盐水(50 mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。快速层析(2% 存于己烷中的 EtOAc, 硅胶)获得 400 mg 透明油状纯产物。

步骤 B: 1-(3-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪 (化合物 1) 的制备。

将 3-(3-溴-5-氟-苯基)-噻吩(100 mg, 0.47 mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(88 mg, 0.47 mmol)、叔丁醇钠(68 mg, 0.71 mmol)、10% 存于己烷中的 P(t-Bu)₃(0.06 mL, 0.023 mmol)、Pd₂(dba)₃(13 mg, 0.014 mmol)存于甲苯(1.0 mL)中的溶液通过微波于 100°C 下加热 5 小时。将粗产物混合物通过硅胶塞过滤, 用 5% 存于己烷中的 EtOAc(20 mL)并然后纯 EtOAc(20 mL)洗脱, 随后将合并的溶液浓缩。将产物溶于 CH₂Cl₂(1.0 mL)中, 用三氟乙酸(0.5 mL)处理 3 个小时, 并随后通过 NaHCO₃ 管柱并浓缩。将产物通过 HPLC 纯化并然后用 2 M 存于乙醚中的 HCl 研磨, 获得 48 mg 白色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (s, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 6.95 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=11 Hz, 1 H), 3.50 (m, 4 H), 3.38 (m, 4 H)。C₁₄H₁₅FN₂S+H 的 MS 计算值: 263, 实验值: 263。

实例 3.2:

1-(3-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪 (化合物 2) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自 3-呋喃硼酸获得白色固体 1-(3-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.85 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.67 (d, J=11 Hz, 1 H), 3.49-3.47 (m, 4 H), 3.39-3.36 (m, 4 H)。C₁₄H₁₅FN₂O+H 的 MS 计算值: 247, 实验值: 247。

实例 3.3:

1-(5-氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 3) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (d, J=7 Hz, 2 H), 7.43 (dd, J=7, 7 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J=7, 7 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.88 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=11 Hz, 1 H), 3.52-3.49 (m, 4 H), 3.39-3.37 (m, 4 H)。C₁₆H₁₇FN₂+H 的 MS 计算值: 257, 实验值: 257。

实例 3.4:

1-(5,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 4) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自 2-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.48 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.40-7.34 (m, 1 H), 7.24 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=11, 8 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.49 (m, 4 H), 3.38 (m, 1 H)。C₁₆H₁₆F₂N₂+H 的 MS 计算值: 275, 实验值: 275。

实例 3.5:

1-(5,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 5) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自 3-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.43 (m, 2 H), 7.37 (d, J=10 Hz, 1 H), 7.13-7.08 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.92 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.52 (m, 4 H), 3.37 (m, 1 H)。C₁₆H₁₆F₂N₂+H 的 MS 计算值: 275, 实验值: 275。

实例 3.6:

1-(5,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 6) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自 4-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (m, 1 H), 7.16 (dd, J=9, 9 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.86 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 3.38 (m, 4 H)。C₁₆H₁₆F₂N₂+H 的 MS 计算值: 275, 实验值: 275。

实例 3.7:

1-(2-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪 (化合物 7) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自 3-噻吩硼酸和 4-碘-2-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(2-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.36-7.31 (m, 2 H), 7.13 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H), 3.43-3.37 (m, 8 H)。C₁₄H₁₅FN₂S+H 的 MS 计算值: 263, 实验值: 263。

实例 3.8:

1-(2-氟-5-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪 (化合物 8) 的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序, 自 3-吡啶硼酸和 4-碘-2-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(2-氟-5-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1 H), 8.76 (d, J=5 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=8, 5 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=12, 9 Hz, 1 H), 3.44 (bs, 8 H)。C₁₅H₁₆FN₃+H 的 MS 计算值: 258, 实验值: 258。

实例 3.9:

1-(2-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪（化合物 9）的制备。

通过与实例 3.1 相同的通用程序，自 3-吡啶硼酸和 4-碘-2-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(2-氟-5-呋喃-3-基-苯基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.25-7.21 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=12, 9 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.42-3.38 (m, 4 H), 3.38-3.34 (m, 4 H)。C₁₄H₁₅FN₂O+H 的 MS 计算值：247，实验值：247。

实例 3.10:**1-(4-氟-联苯-3-基)-哌嗪（化合物 10）的制备。**

通过与实例 3.1 相同的通用程序，自苯基硼酸和 4-碘-2-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(4-氟-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 7.21-7.15 (m, 4 H), 7.02 (m, 1 H), 3.55-3.44 (m, 4 H), 3.43-3.36 (m, 4 H)。C₁₆H₁₇FN₂+H 的 MS 计算值：257，实验值：257。

实例 3.11:**1-(2-氟-5-噻吩-2-基-苯基)-哌嗪（化合物 11）的制备。**

通过与实例 3.1 相同的通用程序，自 2-噻吩硼酸和 4-碘-2-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(2-氟-5-噻吩-2-基-苯基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38-7.28 (m, 4 H), 7.13 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=5, 3 Hz, 1 H), 3.43-3.36 (m, 8 H)。C₁₄H₁₅FN₂S+H 的 MS 计算值：263，实验值 263。

实例 3.12:**1-(6-氟-联苯-3-基)-哌嗪（化合物 12）的制备。**

通过与实例 3.1 相同的通用程序，自苯基硼酸和 2-溴-4-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(6-氟-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.13-7.00 (m, 3 H), 3.37 (s, 8 H)。C₁₆H₁₇FN₂+H 的 MS 计算值：257，实验值：257。

实例 3.13:**1-(4-氟-3-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪（化合物 13）的制备。**

通过与实例 3.1 相同的通用程序，自 3-吡啶硼酸和 2-溴-4-氯-1-氟苯获得白色固体 1-(4-氟-3-吡啶-3-基-苯基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.08 (s, 1 H), 8.84 (d, J=6 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 7.30-7.20 (m, 3 H), 3.48-3.39 (m, 8 H)。C₁₅H₁₆FN₃+H 的 MS 计算值：258，实验值：258。

实例 3.14:**1-(2-氟-联苯-3-基)-哌嗪（化合物 14）的制备。****步骤 A：1-(3-氯-2-氟-苯基)-哌嗪的制备。**

将 3-氯-2-氟碘-苯(1.53 g, 6.0 mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.39 g, 7.5 mmol)、叔丁醇钠(0.86 g, 9.0 mmol)、BINAP(0.19 g, 0.30 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.14 g, 0.15 mmol)存于甲苯(12 mL)中的溶液通过微波于 140℃下加热 20 分钟。将粗产物混合物通过硅藻土过滤，用 EtOAc (100 mL)洗脱、浓缩并随后通过管柱色谱(5-30%存于己烷中的 EtOAc，

硅胶)纯化, 获得 0.90 g 白色固体。

步骤 B: 1-(2-氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 14) 的制备。

将 1-(3-氯-2-氟-苯基)-哌嗪(105 mg, 0.33 mmol)、苯基硼酸(71 mg, 0.66 mmol)、 K_3PO_4 (216 mg, 1.0 mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯(8 mg, 0.016 mmol)和 $Pd(OAc)_2$ (1.8 mg, 0.008 mmol)存于 THF (1.0 mL)中的溶液通过微波于 140℃下加热 30 分钟。将粗产物混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc (100 mL)洗脱并然后浓缩。将粗产物溶于溶于 CH_2Cl_2 (1 mL)中并用三氟乙酸(1 mL)处理 30 分钟, 浓缩并然后通过 HPLC 纯化, 获得 74 mg 呈白色固体的 TFA 盐。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J=8, 8 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=6, 6 Hz, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 3.26 (m, 8 H)。C₁₆H₁₇FN₂+H 的 MS 计算值: 257, 实验值: 257。

实例 3.15:

1-(2,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 15) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 2-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(2,2'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.42 (m, 2 H), 7.35-7.17 (m, 4 H), 7.09 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.34 (bs, 8 H)。C₁₆H₁₆F₂N₂+H 的 MS 计算值: 275, 实验值: 275。

实例 3.16:

1-(2,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 16) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 3-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(2,3'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (m, 1 H), 7.41-7.35 (m, 2 H), 7.29-7.13 (m, 4 H), 3.27 (bs, 8 H)。C₁₆H₁₆F₂N₂+H 的 MS 计算值: 275, 实验值: 275。

实例 3.17:

1-(2,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 17) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 4-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(2,4'-二氟-联苯-3-基)-哌嗪。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=9, 9 Hz, 2 H), 7.23 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.18-7.10 (m, 2 H), 3.27 (bs, 8 H)。C₁₆H₁₆F₂N₂+H 的 MS 计算值: 275, 实验值: 275。

实例 3.18:

1-(2-氯-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 18) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自苯基硼酸和 1-溴-2,3-二氯苯获得白色固体 1-(2-氯-联苯-3-基)-哌嗪。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49-7.37 (m, 6 H), 7.25 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.28 (bs, 4 H), 3.22 (bs, 4 H)。C₁₆H₁₇ClN₂+H 的 MS 计算值: 273, 实验值: 273。

实例 3.19:

1-(5-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 19) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 2-甲基苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪。 1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.15 (m, 4 H), 6.77 (d, J=12 Hz, 1

H), 6.73 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.58 (d, J=9 Hz, 1 H), 3.47 (m, 4 H), 3.36 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H)。C₁₇H₁₉FN₂+H 的 MS 计算值: 271, 实验值: 271。

实例 3.20:

1-(5-氟-3'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 20) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 3-甲基苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-3'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=10 Hz, 3.50 (m, 4 H), 3.39 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H)。C₁₇H₁₉FN₂+H 的 MS 计算值: 271, 实验值: 271。

实例 3.21:

1-(5-氟-4'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 21) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 4-甲基苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-4'-甲基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.92 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.49 (m, 8 H), 2.35 (s, 3 H)。C₁₇H₁₉FN₂+H 的 MS 计算值: 271, 实验值: 271。

实例 3.22:

1-(5-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 22) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 2-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (dd, J=7, 7 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=7, 7 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.82 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=10 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.42 (m, 4 H), 3.23 (m, 4 H)。C₁₇H₁₉N₂O+H 的 MS 计算值: 287, 实验值: 287。

实例 3.23:

1-(5-氟-3'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 23) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 3-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-3'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 6.85 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.49 (m, 4 H), 3.24 (m, 4 H)。C₁₇H₁₉N₂O+H 的 MS 计算值: 287, 实验值: 287。

实例 3.24:

1-(5-氟-4'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 24) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 4-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-4'-甲氧基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.01 (d, J=8 Hz, 2 H), 6.90 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.48 (m, 4 H), 3.24 (m, 4 H)。C₁₇H₁₉N₂O+H 的 MS 计算值: 287, 实验值: 287。

实例 3.25:

1-(5-氟-2'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 25) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 2-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-2'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8, 8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=12 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.60 (d, J= 10 Hz, 1 H), 3.43 (m, 4 H), 3.22 (m, 4 H)。C₁₇H₁₆F₄N₂+H 的 MS 计算值: 325, 实验值: 325。

实例 3.26:

1-(5-氟-3'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 26) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 3-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-3'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 2 H), 7.77-7.68 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.06 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 3.25 (m, 4 H)。C₁₇H₁₆F₄N₂+H 的 MS 计算值: 325, 实验值: 325。

实例 3.27:

1-(5-氟-4'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪 (化合物 27) 的制备。

通过与实例 3.14 相同的通用程序, 自 4-氟苯基硼酸获得白色固体 1-(5-氟-4'-三氟甲基-联苯-3-基)-哌嗪。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J= 8 Hz, 2 H), 7.82 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (d, J=10 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=12 Hz, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 3.25 (m, 4 H)。C₁₇H₁₆F₄N₂+H 的 MS 计算值: 325, 实验值: 325。

在此说明书中所提及或参考的各个专利、申请案、印刷出版物和其他印刷文献意欲以其整体内容引用的方式并入本文中。

熟悉该项技术者应了解, 可对本发明较佳实施例做各种改变和修改, 且可在不背离本发明精神的情况下做所述修改和改变。因此, 随附申请专利范围拟涵盖所有属于本发明的真实精神及范畴的所述等效变体。

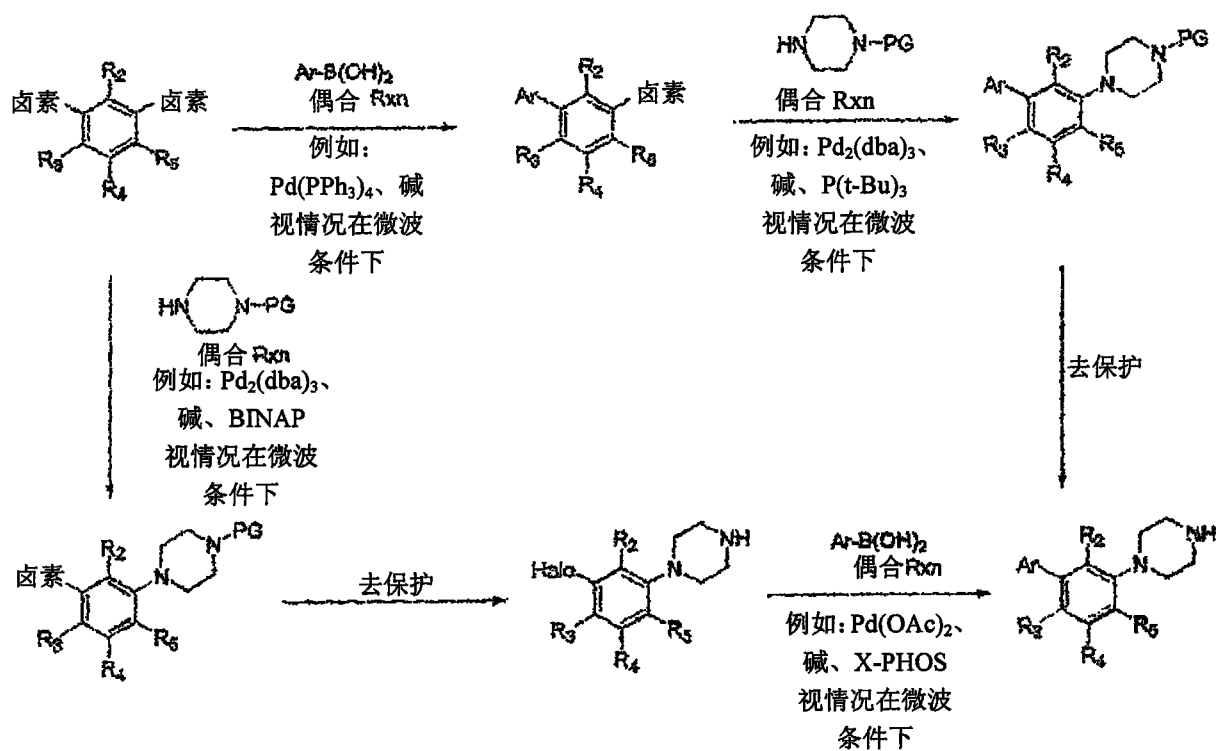


图 1

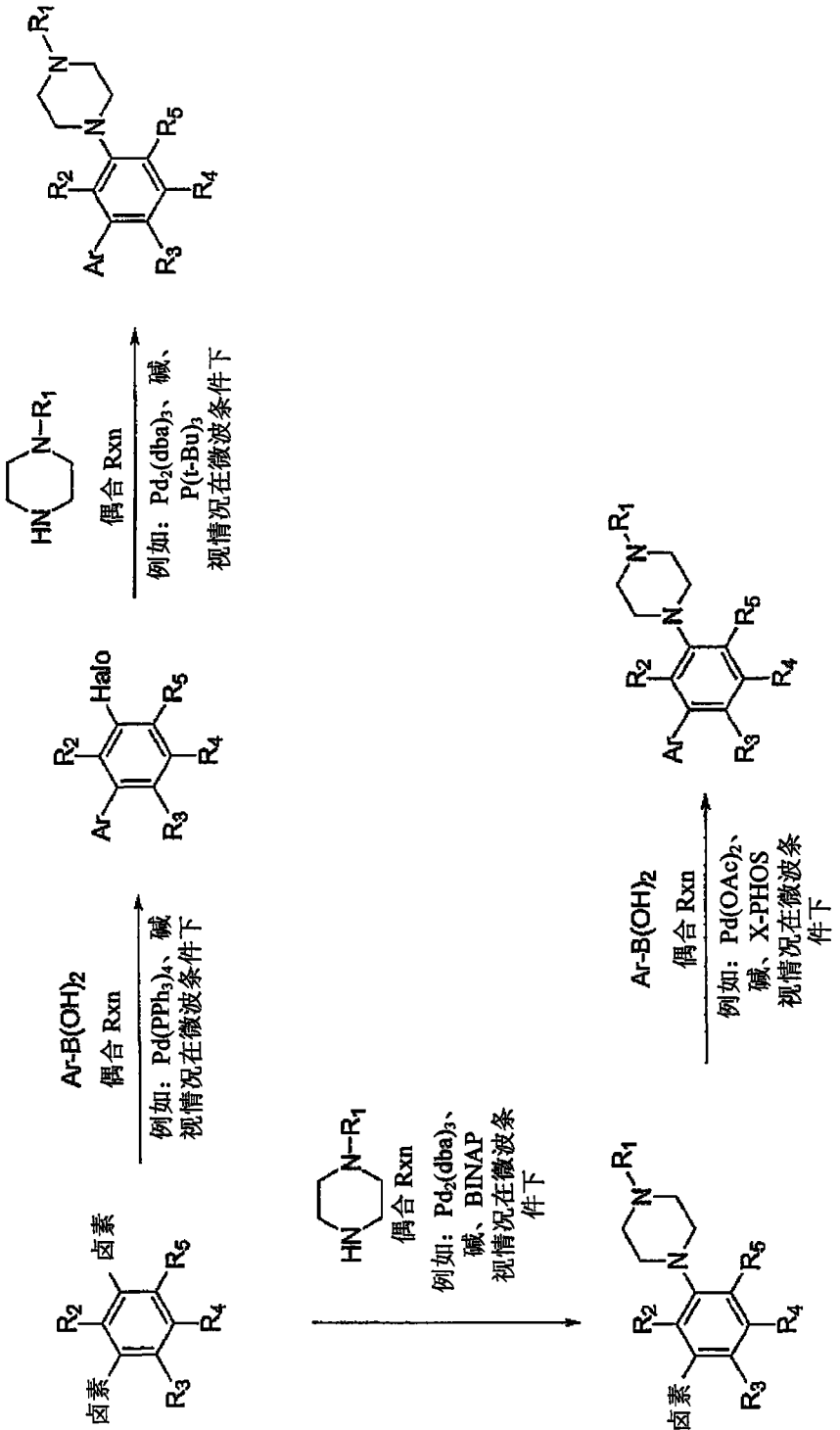


图 2