

(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
2013 年 11 月 21 日 (21.11.2013) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2013/170741 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 405/12 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/075596
- (22) 国际申请日: 2013 年 5 月 14 日 (14.05.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210150420.9 2012 年 5 月 15 日 (15.05.2012) CN
- (71) 申请人: 华中科技大学 (HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。 江苏恩华药业股份有限公司 (NHWA PHARMA CORPORATION) [CN/CN]; 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。
- (72) 发明人: 张桂森 (ZHANG, Guisen); 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。 王松林 (WANG, Songlin); 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。 徐祥清 (XU, Xiangqing); 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。 刘星华 (LIU, Xinghua); 中国江苏省徐州市中山北路 289 号, Jiangsu 221007 (CN)。 林亚维 (LIN, Yawei); 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。 刘欣 (LIU, Xin); 中国湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。 刘笔锋 (LIU, Bifeng); 中国

湖北省武汉市洪山区珞喻路 1037 号, Hubei 430074 (CN)。

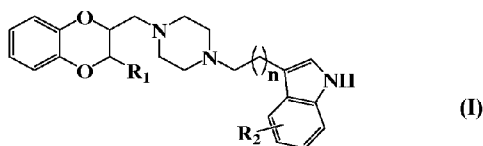
- (74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司 (NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融大街 27 号投资广场 A 座 1802, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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, 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, 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: BENZODIOXANE COMPOUND, COMPOSITION COMPRISING SAME AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯并二噁烷类化合物、包含其的组合物及应用



(57) Abstract: Provided are a benzodioxane compound as shown by the general formula (I), a pharmaceutical composition comprising same and the use thereof in treating psychotic and neuropathic diseases, particularly depression.

(57) 摘要: 提供一种如下通式 (I) 的苯并二噁烷类化合物, 包含其的药物组合物以及其用于治疗精神神经疾病, 特别是抑郁症中的应用。

WO 2013/170741 A1

说明书

苯并二噁烷类化合物、包含其的组合物及应用

5 相关申请的交叉引用

本申请要求 2012 年 5 月 15 日递交的题为“苯并二噁烷类化合物及应用”的中国专利申请第 201210150420.9 号的优先权，其全部内容援引加入本申请。

10 技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一种苯并二噁烷类化合物、包含该化合物的药物组合物以及其在治疗精神神经疾病中的应用。

背景技术

15 抑郁症是世界第四大疾病。在我国抑郁症发病率约为 3%-5%，预计 2020 年抑郁症将升至我国疾病总类的第 2 位。

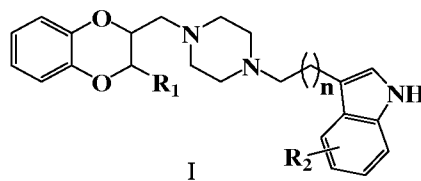
现在所有有效的抗抑郁药物的研发是基于 20 世纪 60 年代发现的两类临床有效的药物：三环类抗抑郁药物和单胺氧化酶抑制剂。单胺假说认为：抑郁症是由于人体内五羟色胺和去甲肾上腺素的传递产生紊乱导致的。在这个假说的基础上，认为三环类药物和单胺氧化酶抑制剂能增强体内去甲
20 肾上腺素和五羟色胺的传递。但是这两类药物还作用于胆碱、肾上腺素以及组胺，因此会产生一系列的副作用。

五胺色胺再摄取抑制剂是近二十年来最主要的抗抑郁药物，它从三环类药物发展而来，比三环类药物更安全，耐受性更好，现已成为临床使用的主流抗抑郁药物。五胺色胺再摄取抑制剂抑制了突触间隙对五羟色胺
25 (5-HT)的再摄取，增加了突触间隙的五羟色胺浓度。虽然五胺色胺再摄取抑制剂与三环类抗抑郁药相比在安全性上有显著改善，但在疗效方面和起效速度上并无显著改进。

起效延迟不仅降低抑郁症病人依从性，还增加了其自杀危险性。因此，
30 需要开发具有快起效速度的新型抗抑郁药物。

发明内容

一方面，本发明涉及一种通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

5 R_1 代表氢、卤素、未取代或被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-5} 烷基和 C_{1-5} 烷氧基的基团相同或不同地取代的芳基、未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷基、或者未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷氧基；

10 R_2 代表氢、卤素、未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷基、或者未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷氧基；

n 代表 1、2 或 3。

15 在通式(I)的化合物的某些实施方式中， R_1 代表氢、未取代或被一个或多个选自卤素和 C_{1-3} 烷基相同或不同地取代的苯基、或者未取代或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基； R_2 代表氢、卤素、或者未取代或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基； n 代表 1 或 2。

在通式(I)的化合物的某些实施方式中， R_1 代表氢、苯基、甲基苯基、乙基苯基、甲基、乙基或丙基； R_2 代表氢、氟、氯、溴、甲基、乙基或丙基；且 n 代表 1 或 2。

20 在通式(I)的化合物的某些实施方式中， R_1 代表氢、苯基、甲基苯基、甲基或乙基； R_2 代表氢、氟、氯、甲基或乙基；且 n 代表 1 或 2。

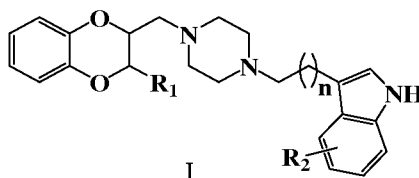
另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐以及药物学可接受的载体和/或赋形剂。

25 再一方面，本发明涉及本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗神经精神类疾病的药物中的应用。

又一方面，本发明涉及治疗预防或治疗神经精神类疾病的方法，其包括对患有神经精神类疾病的对象施用治疗有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

一方面，本发明涉及一种通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

R_1 代表氢、卤素、未取代或被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-5} 烷基和 C_{1-5} 烷氧基的基团相同或不同地取代的芳基、未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷基、或者未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷氧基；

R_2 代表氢、卤素、未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷基、或者未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷氧基；

n 代表 1、2 或 3。

除非另有指明，否则在整个此说明书中以下术语将具有以下含义。

本文使用的术语“ C_{1-5} 烷基”是指具有 1、2、3、4 或 5 个碳原子的直链或支链的、饱和的一价烃基。 C_{1-5} 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基和 1,1-二甲基丙基。优选地， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或丙基。

类似地，本文使用的术语“ C_{1-3} 烷基”是指具有 1、2 或 3 个碳原子的直链或支链的、饱和的一价烃基。 C_{1-3} 烷基的实例是甲基、乙基、丙基和异丙基。

进一步地，本发明通式(I)的化合物中的 C_{1-5} 烷基可选地被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代，例如 C_{1-5} 卤代烷基和 C_{1-5} 羟烷基。优选地， C_{1-5} 卤代烷基是三氟甲基，且 C_{1-5} 羟烷基是羟甲基。

本文使用的术语“ C_{1-5} 烷氧基”是指式-O-烷基表示的基团，其中术语“烷基”如上定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基或异戊氧基。

进一步地，本发明通式(I)的化合物中的 C_{1-5} 烷氧基可选地被一个或多

个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代，例如 C₁₋₅ 卤代烷氧基和 C₁₋₅ 羟烷氧基。优选地，C₁₋₅ 卤代烷基是三氟甲氧基，且 C₁₋₅ 羟烷氧基是羟甲氧基。

本文使用的术语“芳基”优选理解为单价的芳族单环烃环，特别为具有 6 个碳原子的环(“C₆ 芳基”)，优选苯基。

进一步地，本发明通式(I)的化合物中的芳基可选地被一个或多个选自卤素、羟基、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 烷氧基的基团相同或不同地取代，例如氯代苯基、氟代苯基、羟基苯基、甲基苯基、乙基苯基、丙基苯基、异丙基苯基、丁基苯基、异丁基苯基、甲氧基苯基、乙氧基苯基、丙氧基苯基、异氧丙基苯基、丁氧基苯基和异氧丁基苯基。优选地，上述被取代的芳基是氯代苯基、氟代苯基、羟基苯基、甲基苯基、乙基苯基、甲氧基苯基和乙氧基苯基。更优选地，上述被取代的芳基是氯代苯基、氟代苯基、甲基苯基、乙基苯基和甲氧基苯基。

本文使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

在一个实施方式中，R₁ 代表氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、丁基、正戊基、异戊基、新戊基、三氟甲基、羟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲氧基、羟甲氟基、苯基、甲基苯基、乙基苯基、异丙基苯基、甲氧基苯基、氯代苯基或氟代苯基。优选地，R₁ 代表氢、苯基、甲基苯基、乙基苯基、甲基、乙基或丙基。

在一个实施方式中，R₂ 代表氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、丁基、正戊基、异戊基、新戊基、三氟甲基、羟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲氧基或羟甲氟基。优选地，R₂ 代表氢、氟、氯、溴、甲基、乙基或丙基。

在一个实施方式中，n 是 1、2 或 3，优选 1 或 2。

在一个实施方式中，本发明的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐选自以下组中：

1: 3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

2: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

3: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

4: 3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶;

5 5: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

6: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

10 7: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

8: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶;

9: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

15 10: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

11: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶;

20 12: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶;

13: 3-(3-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

14: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

25 15: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

16: 3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶;

30 17: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

18: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

19: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

5 20: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶;

21: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

10 22: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

23: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶; 和

24: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶; 以及

15 以及上述化合物的药学上可接受的盐。

本文使用的术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物的相对无毒的、无机酸或有机酸加成盐。例如, 参见 S.M. Berge 等人, “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

20 本发明化合物的药学上可接受的盐包括但不限于选自以下组中的盐: 盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。优选地, 本发明化合物的药学上可接受的盐是盐酸盐。

25 本发明还涉及如本文公开的化合物的其它形式, 其包括但不限于水合物、溶剂合物和前药。

30 本发明的化合物可以水合物或溶剂合物的形式存在, 其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂, 特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量溶剂合物例如水合物的情况下, 可能分别是半溶剂合物或水合物、一溶剂合物或水合物等。

本发明的前药包括这样的化合物，其本身可具有生物活性或无生物活性，但在体内停留期间转化(例如通过代谢或水解)为本发明的化合物。

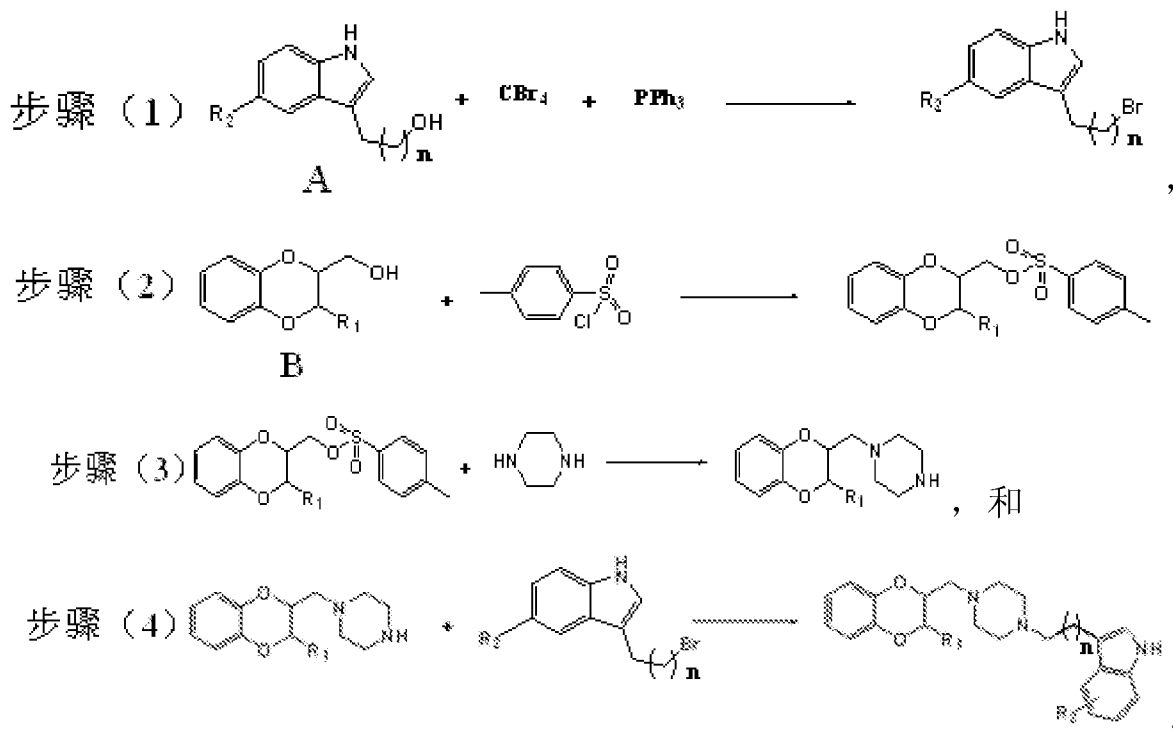
本发明的苯并二噁烷类化合物可包含一个或多个不对称中心，视期望的各种取代基的位置和性质而定。不对称碳原子可以(R)或(S)构型存在，在具有一个不对称中心的情况下得到外消旋混合物，并且在具有多个不对称中心的情况下得到非对映异构体混合物。

环上的取代基还可以顺式或反式形式存在。预期所有的此类构型(包括对映异构体和非对映异构体)均包括于本发明的范围内。

优选的本发明的苯并二噁烷类化合物是产生更期望的生物活性的那些化合物。本发明的苯并二噁烷类化合物的分离的、纯净的或部分纯化的异构体和立体异构体、或者外消旋混合物或非对映异构体混合物均包括于本发明范围内。此类物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术实现。

本发明还包括本发明化合物的所有可能的立体异构体，其是单一立体异构体或所述异构体的任意比例的任意混合物的形式。可通过任何适合的现有技术，例如色谱法，特别是例如手性色谱法实现本发明化合物的单一立体异构体，例如单一对映异构体，或单一非对映异构体的分离。

本发明通式(I)的化合物可采用如下通用合成方法制备：



其中 R_1 、 R_2 和 n 本文上述的通式(I)所定义。

具体而言，在步骤(1)中：在三苯基膦催化下，用四溴化碳溴化式(A)所示的 3-乙基/丙基咪唑醇类衍生物，以制备 3-溴乙基/丙基咪唑类衍生物，其中式(A)化合物可采用文献 Org. Lett. 6 (2004) 79-82 报导的方法制备；

在步骤(2)中：将式(B)所示的化合物(3 位取代的苯并二噁烷甲醇)和对甲
5 苯磺酰氯溶于诸如吡啶的溶剂中，在室温下搅拌，反应生成磺酸酯，其中式(B)所示的化合物可采用文献 J. Med. Chem. 36(1993) 1520-1528 报导的方法制备；

在步骤(3)中：将所述磺酸酯与哌嗪溶于诸如乙醇的溶剂中，升温并回流，以制备苯并二噁烷甲基哌嗪类衍生物；和

10 在步骤(4)中：将苯并二噁烷甲基哌嗪类衍生物和 3-溴乙基/丙基咪唑溶于诸如乙腈的溶剂中，加入碳酸钾和碘化钾，回流，以获得目标产物。

更具体地，本发明包括以下本文实施例部分中制备本发明化合物的方法。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可在全身和/或局部起作用。根据
15 需要，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可通过适合的方法施用，其包括但不限于口服、注射、胃肠外施用、局部施用、直肠施用、经皮施用等。

根据不用施用途径，可将本发明的化合物或其药学上可接受的盐配制为所需的施用形式，包括但不限于片剂、散剂、胶囊剂、溶液、混悬液、
20 栓剂、贴剂、颗粒剂、膏剂、洗液等。这可以通过现有技术的方法完成。例如，可以通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐与药学上适合的辅料混合来完成。可用于本发明的药学上适合的辅料的实例包括但不限于溶剂、乳化剂、分散剂、润湿剂、粘结剂、稳定剂、着色剂和气味和/或味道掩蔽剂。

25 本发明的化合物或其药学上可接受的盐还可与其它已知的治疗神经精神类疾病的药物组合使用。本领域已知的治疗神经精神类疾病的药物包括例如利培酮、阿立哌唑、氨磺必利、氟西汀、阿普唑仑、咪达唑仑、西酞普兰等。

因此，另一方面，本发明还涉及一种药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、和可选地其它已知的治疗神经精神类疾病的药物、以及药学上适合的辅料。

在一个实施方式中，本发明的药物组合物包括治疗有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐以及药学上适合的辅料。

本发明的药物组合物每单位剂量可包含约 0.01 mg 到 1000 mg，优选 1.0 mg 到 300 mg，更优选 10 mg 到 150 mg，最优选 100 mg 的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐。或者，基于本发明的药物组合物的总重量，本发明的药物组合物应包含至少 0.5 wt%，优选 4 wt%至 70 wt%，更优选 10 wt%到 50 wt%，最优选 30 wt%的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐。

本发明药物组合物中所含的本发明的化合物或其药学上可接受的盐的剂量取决于疾病或病症的类型和严重性，以及对象的特征，例如一般健康、年龄、性别、体重和药物耐受性。本领域技术人员能够根据这些或其它因素来确定适当的本发明的活性化合物剂量。通常所用的中枢神经系统药物的有效剂量是技术人员熟知的，其每日总剂量通常在约 0.05mg 到 2000mg 之间。

本发明的又一方面是提供一种本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗神经精神类疾病的药物中的应用。

本文使用的术语“治疗”包括克服、缓解、减轻、解除或改善疾病或病症。在某些情况下，术语“治疗”也包括“预防”。

本文使用的术语“神经精神类疾病”是指神经类疾病与精神类疾病的总称。示例性的神经精神类疾病包括但不限于精神障碍、焦虑症、人格障碍、抑郁症、狂躁症、偏头痛、癫痫或痉挛性障碍、儿童期障碍、帕金森病、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血。优选地，本发明中的神经精神类疾病是抑郁症。

本发明的再一方面是提供一种使用有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐来预防或治疗神经精神类疾病的方法，其包括对患有神经精神类疾病的对象施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

本文使用的术语“对象”包括哺乳动物，优选人。

体外受体结合试验表明，本发明所涉及的衍生物对 5-羟色胺转运蛋白 (SERT)和 5-HT_{1A} 受体具有较高的亲和力。动物试验结果显示，这类化合物在急性治疗中，能明显减少小鼠不动时间，因此本发明涉及的化合物具有起效时间快的优点，且对神经精神类疾病，尤其对抑郁症有治疗作用。

实施例

下面的实施例只是以说明为目的的而不作为本发明的限制。

A 部分：合成方面的实施例

实施例 1

3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶 (化合物 1)

1) 0.025mol 的三苯基磷溶于 80ml 干燥的乙腈中，滴加 0.02mol 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶的乙腈(75ml)溶液。然后，滴加 0.027mol 四溴化碳的乙腈(25ml)溶液，在常温下搅拌 3 小时，除去溶剂，柱层析，得 3-(2-溴乙基)-1H-吡啶，其为淡黄色油状物。

2) 1.98g (2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇溶于 30ml 干燥的吡啶中，降温至 0℃，加入 6.9g 对甲苯磺酰氯，搅拌，在室温下反应 18 小时。反应完成后，反应液用 300ml 乙醚稀释，用稀盐酸洗涤，水洗，有机层用无水硫酸镁干燥，除去乙醚得白色固体，柱层析(石油醚：乙酸乙酯=4：1)，得(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基 4-甲基苯基磺酸酯，其为黄色油状物。

3) 2.24g (2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基 4-甲基苯基磺酸酯溶于 20ml 乙醇，加入 11.9g 哌嗪，升温回流反应，反应 36 小时，反应完成后，除去溶剂，剩余物加入 50ml 重量浓度为 2.5%的氢氧化钠溶液，用三氯甲烷萃取，有机层用无水硫酸镁干燥，除去溶剂得到黄色油状液，冷却后得 1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪，其淡黄色固体，熔点：213-216℃(盐酸盐)。

4) 0.4g 1-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪溶于 10ml 无水

乙腈，加入 0.5g 3-(2-溴乙基)-1H-吡啶，0.9g 无水碳酸钾，0.35g 碘化钾，升温回流，反应 10 小时。降温，过滤，滤液除溶剂得粗品，粗品柱层析(石油醚：乙酸乙酯=1：1，体积比)，得目标化合物。

熔点：238°C，(盐酸盐，分解)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.63-7.02 (m, 5H), 6.94-6.82 (m, 4H), 4.55-4.32 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.74-3.29 (m, 12H), 3.20-3.09 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 378.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

10 实施例 2

5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 2)

将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-氟-1H-吡啶，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

15 熔点：223°C，(盐酸盐，分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 3H), 6.99-6.83 (m, 5H), 4.72-4.31 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.22-3.08 (m, 2H)

MS (ESI) m/z 396.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

实施例 3

5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 3)

25 将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-氯-1H-吡啶，按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点：225°C，(盐酸盐，分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 7.72-7.08 (m, 4H), 6.96-6.85 (m, 4H), 4.67-4.31 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.20-3.12 (m, 2H)

30 MS (ESI) m/z 412.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

实施例 4

3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶(化合物 4)

将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡啶, 按实
5 施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 226°C, (盐酸盐, 分解);

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.41-7.18 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 5H), 4.72-4.31 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.39 (s, 3H);

10 MS (ESI) m/z 392.1 ([M+H]⁺)。

实施例 5

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 5)

15 将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 234°C, (盐酸盐, 分解);

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.63-7.23 (m, 5H), 6.96-6.85 (m, 4H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.22-3.10 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 3H);

20 MS (ESI) m/z 392.1 ([M+H]⁺)。

实施例 6

5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 6)

25 将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-氟-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 232°C, (盐酸盐, 分解)。

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 3H), 6.99-6.83 (m,

5H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.22-3.09 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 411.1 ($[M+H]^+$).

5 实施例 7

5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 7)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-氯-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 234°C, (盐酸盐, 分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 7.70-7.07 (m, 4H), 6.93-6.81 (m, 4H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.16-3.02 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 3H);

15 MS (ESI) m/z 426.1 ($[M+H]^+$).

实施例 8

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶(化合物 8)

20 将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 221°C, (盐酸盐, 分解)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.4-7.18 (m, 3H), 6.99-6.83 (m, 5H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 406.1 ($[M+H]^+$).

实施例 9

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 9)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷 3-基)甲醇, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 213°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.66-7.18 (m, 8H), 7.14-6.83 (m, 6H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.26-3.11 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 454.3 ([M+H]⁺)。

实施例 10

5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 10)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷 3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-氟-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 205°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.64-7.29 (m, 8H), 7.10-6.83 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.25-3.10 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 472.2 ([M+H]⁺)。

实施例 11

5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶(化合物 11)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷 3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-氯-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 219°C, (盐酸盐, 分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.61-7.24 (m, 8H), 7.11-6.82 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.26-3.11 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 488.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

实施例 12

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶(化合物 12)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷 3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 203°C, (盐酸盐, 分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.61-7.10 (m, 8H), 7.11-6.82 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 12H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.38 (s, 3H);

MS (ESI) m/z 468.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

实施例 13

3-(3-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 13)

将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 244°C, (盐酸盐, 分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.87(s, 1H), 7.54-7.02 (m, 5H), 6.94-6.82 (m, 4H), 4.72-4.29 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.74-3.29 (m, 10H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, $J=14.8\text{Hz}$), 2.16-2.04 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 392.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

实施例 14

5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙

30

基)-1H-吡啶(化合物 14)

将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-氟-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 252°C, (盐酸盐, 分解)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 6.99-6.83 (m, 5H), 4.68-4.29 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.74-3.22 (m, 10H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, $J=14.8\text{Hz}$), 2.13-2.01 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 410.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

10 实施例 15

5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 15)

将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-氯-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

15 熔点: 247°C, (盐酸盐, 分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.60-7.05 (m, 4H), 6.95-6.83 (m, 4H), 4.66-4.29 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, $J=14.8\text{Hz}$), 2.13-2.01 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 426.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

实施例 16

3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶(化合物 16)

25 将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-甲基-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 244°C, (盐酸盐, 分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 5H), 4.71-4.30 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.84-3.28 (m, 10H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, $J=14.8\text{Hz}$), 2.13-2.01 (m, 2H), 2.39 (s, 3H);

30 MS (ESI) m/z 406.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

实施例 17

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 17)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 240°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 7.54-7.07 (m, 4H), 6.98-6.82 (m, 5H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 406.1 ([M+H]⁺)。

实施例 18

5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 18)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-氟-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 249°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 6.99-6.83 (m, 5H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 424.1 ([M+H]⁺)。

实施例 19

5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 19)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-氯-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 245°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.60-7.05 (m, 4H), 6.99-6.83 (m, 4H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 440.1 ([M+H]⁺)。

实施例 20

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶(化合物 20)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 并将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-甲基-1H-吡啶, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 239°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 7.43-7.16(m, 3H), 7.05-6.83 (m, 5H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.29-3.03 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.39 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 3H);

MS (ESI) m/z 420.1 ([M+H]⁺)。

实施例 21

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 21)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇, 按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 214°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.63-7.15 (m, 8H), 7.11-6.82 (m, 6H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.14-2.02 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 468.3 ([M+H]⁺)。

实施例 22

5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 22)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇,将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-氟-1H-吡啶按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 234°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.61-7.24 (m, 8H), 7.11-6.82 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.10-1.96 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 486.3 ([M+H]⁺)。

实施例 23

5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶(化合物 23)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇,将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-氯-1H-吡啶按实施例 1 的方法制备目标化合物。

熔点: 228°C, (盐酸盐, 分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.61-7.24 (m, 8H), 7.11-6.82 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J=14.8Hz), 2.10-1.96 (m, 2H);

MS (ESI) m/z 502.2 ([M+H]⁺)。

实施例 24

3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶(化合物 24)

将(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇换为(2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲醇,将 3-(2-羟基乙基)-1H-吡啶换为 3-(3-羟基丙基)-5-甲基-1H-吡啶按实施例 1 的方法制备目标化合物。

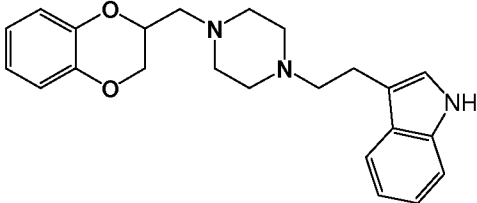
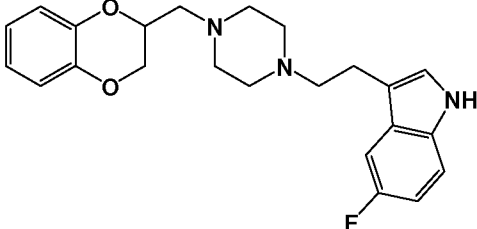
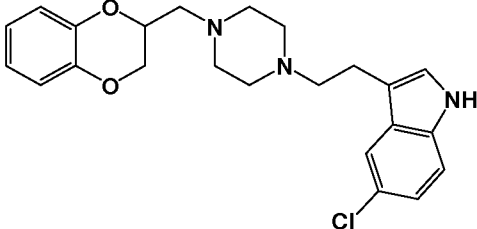
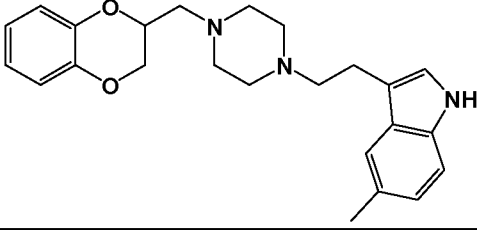
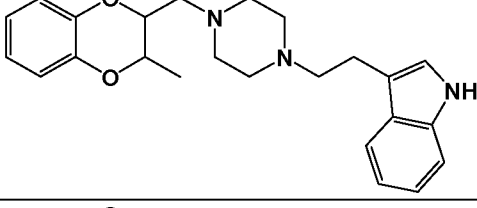
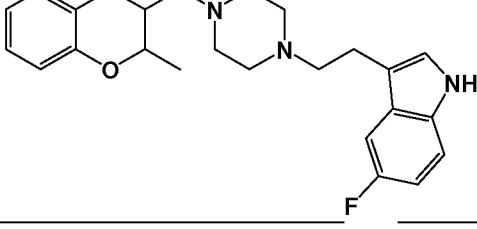
熔点: 221°C, (盐酸盐, 分解)。

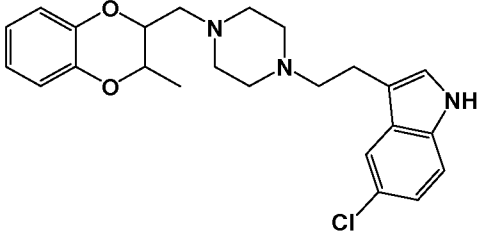
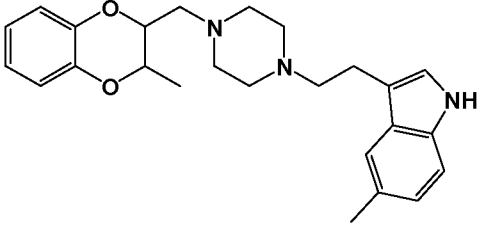
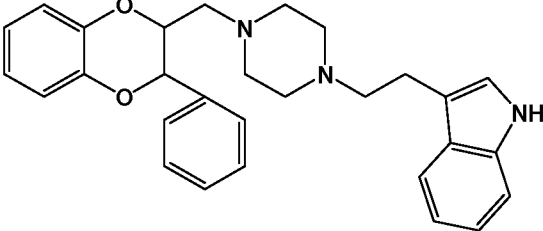
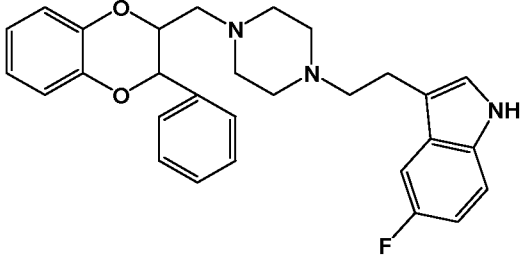
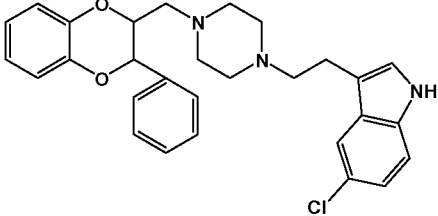
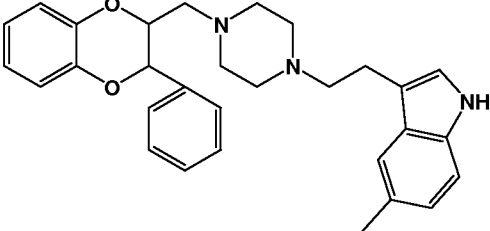
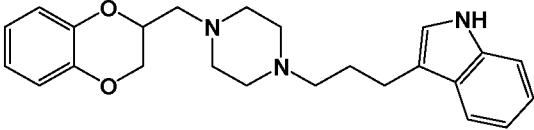
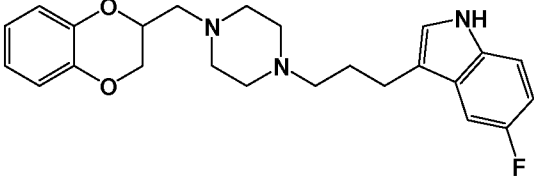
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.61-7.10 (m, 8H), 7.11-6.82 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 3.88-3.28 (m, 10H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, $J=14.8\text{Hz}$) 2.11-1.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H);

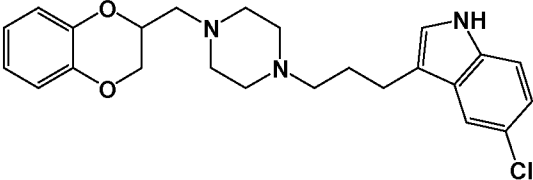
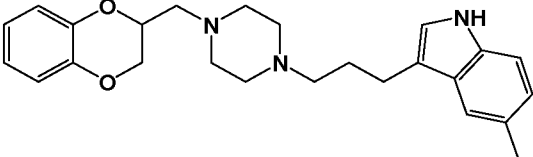
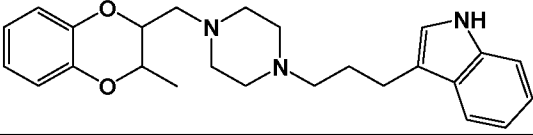
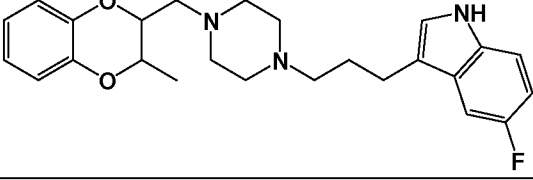
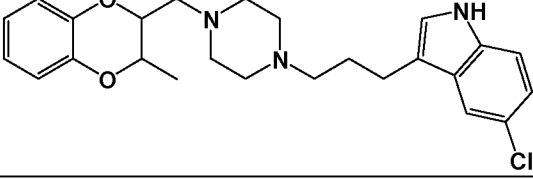
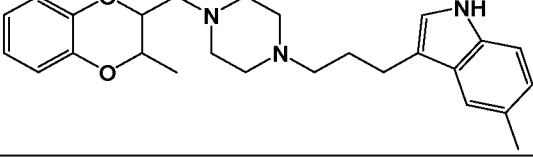
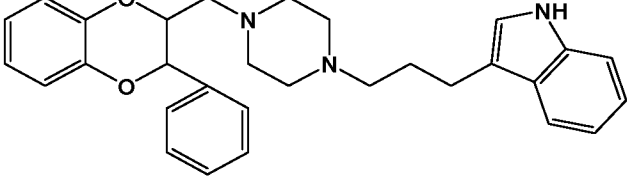
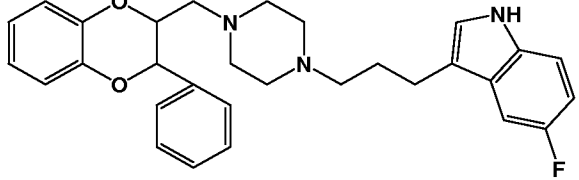
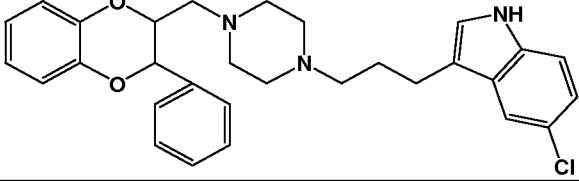
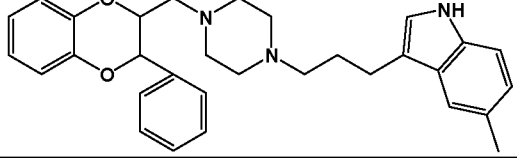
MS (ESI) m/z 482.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

5

表 1 实施例 1-24 制备的优选化合物的结构式

编号	结构式	n	R ₁	R ₂
1		1	H	H
2		1	H	F
3		1	H	Cl
4		1	H	CH ₃
5		1	CH ₃	H
6		1	CH ₃	F

7		1	CH ₃	Cl
8		1	CH ₃	CH ₃
9		1	Ph	H
11		1	Ph	F
11		1	Ph	Cl
12		1	Ph	CH ₃
13		2	H	H
14		2	H	F

15		2	H	Cl
16		2	H	CH ₃
17		2	CH ₃	H
18		2	CH ₃	F
19		2	CH ₃	Cl
20		2	CH ₃	CH ₃
21		2	Ph	H
22		2	Ph	F
23		2	Ph	Cl
24		2	Ph	CH ₃

B 部分：药理方面的实施例

实施例 25

5HT_{1A}受体颗粒的制备：

大鼠断头，迅速取脑皮层(冰上操作)。加入 3ml 匀浆液(0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 0.1%的抗坏血酸、10 μ m 优降宁和 4mM CaCl₂)，匀浆，然后加入 5ml 匀浆液，于 37℃温育 10min。温育完后重新平衡，在 12000r，4℃离心 20 min，弃上清液，加入 5ml 匀浆液，用旋涡混合器混匀，离心，重复三次，离心完毕，弃上清液，将沉淀(包含 5HT_{1A} 颗粒)于-80℃储存备用。

受体结合实验材料：

同位素配基 ³H-8-OH-DPAT (67.0Ci/mmol)，购自 PerkinElmer 公司；5-HT，购自 RBI 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；2,5-二苯基噁唑(PPO)、1,4-双(5-苯基-2-噁唑基)苯(POPOP)购自上海试剂一厂。Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

实验方法：

(1)取包含 5-HT_{1A} 受体颗粒的沉淀物，加入适量的匀浆液(同上)，用匀浆机分散均匀，制备 50ml 混悬液，备用。

(2)各反应管分别加入上述混悬液 100 μ L，匀浆液 100 μ L。

(3)总结合管(TB)加入 100 μ L 匀浆液，非特异性结合管(NB)加入 5-HT 100 μ L (终浓度 10⁻⁵M)，各受试化合物特异性结合管(SB)加入 100 μ L 受试化合物(终浓度 10⁻⁵M)；

(4)各反应管分别加入放射性配体 ³H-8-OH-DPAT 10 μ L(各反应管均设 3 个平行管，加样时各管置于冰上)；

(5)将各反应管 37℃温孵 10 min，反应完毕，结合的配基通过 GF/C 玻璃纤维滤纸减压快速过滤，洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液(PPO 2.5 g 和 POPOP 0.05 g 溶于 500 mL 甲苯)并混匀；

(6)将闪烁瓶放入液闪计数仪计数。

抑制率(I %)=(总结合管 cpm — 化合物 cpm)/(总结合管 cpm — 非特异结合管 cpm)×100%

化合物每次实验做三个平行试样。实验结果见表 2。

实施例 26

SERT 受体颗粒的制备:

大鼠断头，迅速取脑皮层(冰上操作)。加入 3ml 匀浆液(0.05M 的 Tris-HCl 缓冲液，含 NaCl 120mM，KCl 5mM)匀浆，然后加入 5ml 匀浆液，
5 于 23℃孵化 10min，孵化完后试管用天平调整重量，在 12000r，4℃离心 20 min，弃上清液，加入 5ml 匀浆液，用旋涡混合器混匀，离心，重复三次，离心完毕，弃上清液，将沉淀(包含 SERT 颗粒)于-80℃储存备用。

受体结合实验材料:

同位素配基[³H]-paroxetine，购自 PerkinElmer 公司；paroxetine，购自
10 Sigma-aldrich 公司；GF/C 玻璃纤维滤纸，购自 Whatman 公司；2,5-二苯基噁唑(PPO)、1,4-双(5-苯基-2-噁唑基)苯(POPOP)购自上海试剂一厂。
Beckman LS-6500 型多功能液体闪烁计数仪。

实验方法:

(1)取包含 SERT 受体颗粒的沉淀物，加入适量的匀浆液(同上)，用匀浆
15 机分散均匀，制备 50ml 混悬液，备用；

(2)各反应管分别加入上述混悬液 100μL，匀浆液 100μL；

(3)总结合管(TB)加入 100μL 匀浆液，非特异性结合管(NB)加入 paroxetine 100μL(终浓度 10⁻⁵M)，各受试化合物特异性结合管(SB)加入 100μL 受试化合物(终浓度 10⁻⁵M)；

20 (4)各反应管分别加入放射性配体 ³H-paroxetine 10μL(各反应管均设 3 个平行管，加样时各管置于冰上)；

(5)将各反应管 23℃温孵 60min，反应完毕，结合的配基通过 GF/C 玻璃纤维滤纸减压快速过滤，洗涤，将滤片取出放到 3ml 闪烁杯中，加入 2ml 的甲苯闪烁液(PPO 2.5 g 和 POPOP 0.05 g 溶于 500 mL 甲苯)并混匀；

25 (6)将闪烁瓶放入液闪计数器计数。

抑制率(I %)=(总结合管 cpm — 化合物 cpm)/(总结合管 cpm — 非特异结合管 cpm)×100%

化合物每次实验做三个平行试样。实验结果见表 2。

体外实验结果表明化合物 1 和 6 对两种受体(5HT_{1A} 和 SERT)均具有较强的亲和力。
30

表 2 化合物对各受体的 IC₅₀

化合物编号	5HT _{1A} (IC ₅₀ , nM)	SERT (IC ₅₀ , nM)
1	127	85
2	751	42
3	763	77
4	2288	191
5	600	50
6	53	15
7	1362	3912
8	1666	5511
9	108	1087
10	266	1886
11	>10000	4181
12	1050	6163
13	205	76
14	275	44
15	790	57
16	2235	80
17	1170	617
18	796	200
19	2989	1278
20	2394	4303
21	152	136
22	705	310
23	>10000	501
24	1632	643

实施例 27

小鼠悬尾实验

5 实验动物及试剂：

健康昆明种小鼠，雌雄各半，体重(20±2)g，由南京青龙山动物养殖中心提供。

氟西汀, Sigma-aldrich 公司;

实验方法:

实验前几天筛选出体重合格的小鼠并分组。第一天, 将小鼠放到杠杆上 6min, 记录从 2min-6min 内的不动时间, 筛选出不动时间在 60s~180s 的小鼠, 并设立 60s~90s、90s~120s、120s~180s 三个层次。然后把各个层次小鼠进行随机分组, 每组 10 只, 设立空白对照组、阳性对照组和受试药各给药组。第二天, 小鼠灌胃给药 1h 后, 将小鼠放到杠杆上 6min, 记录后 4min 的不动时间。

不动标准: 是指小鼠在杠杆上静止停止挣扎或呈现荡秋千状态。

计算各组小鼠不动时间的平均值, 结果用“均值±标准差”表示, 将给药组的结果与对照组进行 t 检验以评价受试药物是否存在抗抑郁性, 以 $P<0.05$ 为有显著性差异。实验结果见表 3。

通过实验观察到, 化合物 1 和 6 灌胃给药 80mg/kg 不动时间显著减少。与空白相比较, 化合物 1 的不动时间减少 63.4%, 其作用效果优于氟西汀, 化合物 6 的不动时间减少 54.4%, 其作用效果与氟西汀相当。

表 3 化合物对小鼠悬尾实验不动时间的影响

化合物	剂量(mg/kg)	不动时间 (s)
空白		108
氟西汀	80	48.8±4.2
1	80	39.5±4.2
2	80	79.9±4.7
5	80	71.1±6.2
6	80	49.2±5.3
13	80	93.2±3.5
14	80	95.5±4.4
21	80	63.0±4.1

C 部分: 组合物实施例

实施例 28

片剂:

活性成分(化合物 1)	100mg
微晶纤维素	50mg

乳糖	100mg
聚维酮 K30	9 mg
羧甲淀粉钠	12 mg
二氧化硅	2.5mg
硬脂酸镁	1.5mg

原辅料过 80 目筛备用，称量活性成分、微晶纤维素、乳糖、聚维酮 K30，加入到高速混合制粒机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，湿颗粒 60℃干燥 3h，24 目筛整粒，加入羧甲淀粉钠、二氧化硅和硬脂酸镁，混合，旋转压片机压片。

实施例 29

胶囊剂 (230mg)

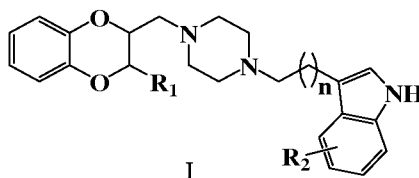
活性成分(化合物 6)	100mg
乳糖	80 mg
淀粉	40 mg
聚维酮 K30	7 mg
二氧化硅	2 mg
硬脂酸镁	1 mg

原辅料过 80 目筛备用，称取活性成分、乳糖、淀粉、聚维酮 K30，加入到高速混合制粒机中，低速搅拌混合均匀，加入适量纯化水，低速搅拌，高速切割制粒，湿颗粒 60℃干燥 3h，24 目筛整粒，加入二氧化硅和硬脂酸镁，混合，胶囊灌装机填充胶囊。

本领域技术人员使用前文所述信息和本领域可获得的信息能够最大限度地使用本发明。本领域技术人员会认识到可改变所公开的结构、材料、组合物和方法来实施本发明而不偏离本文列出的本发明的精神或范围，并且认为此类改变属于本发明范围之内。实施例中描述的化合物预期对本发明具有代表性，并且应理解本发明的范围不受限于所述实施例的范围。

权 利 要 求 书

1. 通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R_1 代表氢、卤素、未取代或被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-5} 烷基和 C_{1-5} 烷氧基的基团相同或不同地取代的芳基、未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷基、或者未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷氧基;

R_2 代表氢、卤素、未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷基、或者未取代或被一个或多个选自卤素和羟基的基团相同或不同地取代的 C_{1-5} 烷氧基;

n 代表 1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_1 代表氢、未取代或被一个或多个选自卤素和 C_{1-3} 烷基相同或不同地取代的苯基、或者未取代或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基;

R_2 代表氢、卤素、或者未取代或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基;

n 代表 1 或 2。

3. 如权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_1 代表氢、苯基、甲基苯基、乙基苯基、甲基、乙基或丙基;

R_2 代表氢、氟、氯、溴、甲基、乙基或丙基;

n 代表 1 或 2。

4. 如权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

R_1 代表氢、苯基、甲基苯基、甲基或乙基;

R_2 代表氢、氟、氯、甲基或乙基;

n 代表 1 或 2。

5. 如权利要求 1 或 4 的化合物或其药学上可接受的盐，其选自以下组中：

1: 3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

2: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

3: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

4: 3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶；

5: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

6: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

7: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

8: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶；

9: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

10: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

11: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡啶；

12: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)-5-甲基-1H-吡啶；

13: 3-(3-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶；

14: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

15: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

16: 3-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶;

17: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

18: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

19: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

20: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-甲基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶;

21: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

22: 5-氟-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶;

23: 5-氯-3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡啶; 和

24: 3-(2-(4-((2,3-二氢-2-苯基苯并[b][1,4]二噁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙基)-5-甲基-1H-吡啶; 以及

以及上述化合物的药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述药学上可接受的盐选自以下组中: 盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

7. 一种药物组合物，包括治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项所述的化合物和/或其药学上可接受的盐以及药物学可接受的辅料。

8. 权利要求 1-6 中任一项所述的化合物和/或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗神经精神类疾病的药物中的应用。

9. 如权利要求 8 的应用，其中所述神经精神类疾病选自以下组中：精神障碍、焦虑症、人格障碍、抑郁症、狂躁症、偏头痛、癫痫或痉挛性障碍、儿童期障碍、帕金森病、认知障碍、神经变性、神经毒性和局部缺血。

10. 如权利要求 9 的应用，其中所述神经精神类疾病是抑郁症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/075596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C07D 405/-; A61K 31/-; A61P 9/-; 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)

EPODOC, DWPI, CNTXT, CNABS, CNKI, STN: Huazhong University of Science & Technology, ZHANG Guisen, WANG Songlin, XU Xiangqing, LIU Xinghua, LIN Yawei, LIU Xin, LIU Bifeng, depression, nervous, mental, +piperazine+, +indole+, central w nervous, +benzo+, +dioxin+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101970436 A (MERCK PATENT GMBH) 09 February 2011 (09.02.2011) see description, pages 2 and 3, example 3	1-10
A	US 6232314 B1 (MONASH UNIVERSITY) 15 May 2001 (15.05.2001) see description, columns 1 to 25	1-10
A	WO 99/67237 A1 (H. LUNDBECK) 29 December 1999 (29.12.1999) see description, columns 1 to 14	1-10
A	US 3959283 A (LABORATOIRE L. LAFON) 25 May 1976 (25.05.1976) see description, columns 1 to 18	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 31 July 2013 (31.07.2013)	Date of mailing of the international search report 15 August 2013 (15.08.2013)
Name and mailing address of the ISA 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 JIN, Ying Telephone No. (86-10) 82245227

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075596

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101970436 A	09.02.2011	WO 2009112139 A1	17.09.2009
		AU 2009225025 A1	17.09.2009
		EP 2250170 A1	17.11.2010
		MXPA 10009920 A	30.09.2010
		INKOLNP 201003737 E	03.12.2010
		KR 20100134664 A	23.12.2010
		CA 2718138 A1	17.09.2009
		US 2011059982 A1	10.03.2011
		JP 2011517440 A	09.06.2011
		ZA 201007325 A	29.06.2011
US 6232314 B1	15.05.2001	HK 1149748 A0	14.10.2011
		WO 9743259 A1	20.11.1997
		AU 2686197 A	05.12.1997
		EP 0901469 A1	17.03.1999
		JP 2000510126 A	08.08.2000
		AU 728641 B	11.01.2001
		EP 0901469 B1	27.08.2003
		DE 69724422 E	02.10.2003
		ES 2202607 T3	01.04.2004
		JP 4190030 B2	03.12.2008
WO 99/67237 A1	29.12.1999	AU 4359299 A	10.01.2000
		EP 1089997 A	11.04.2001
		BR 9911843 A	20.03.2001
		NO 20006460 A	19.02.2001
		CZ 20004780 A3	15.08.2001
		SK 19412000 A3	10.07.2001
		MXPA 00012609 A	01.04.2001
		HU 0101475 A2	29.10.2001
		KR 20010071513 A	28.07.2001
		ZA 200007157 A	30.01.2002
		CN 1336925 A	20.02.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/075596

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 3959283 A	25.05.1976	US 6391882 B1	21.05.2002
		US 2002128272 A1	12.09.2002
		JP 2003521443 A	15.07.2003
		AU 765317 B	18.09.2003
		NZ 508506 A	30.01.2004
		INCHENP 200000825 E	04.03.2005
		BE 824314 A	02.05.1975
		DE 2501813 A	31.07.1975
		JPS 50106984 A	22.08.1975
		FR 2258857 A	26.09.1975
		GB 1457038 A	30.11.1976
		JPS 5840552 B	06.09.1983

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/075596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/12 (2006.01) i

A61K 31/496 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/075596

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C07D 405/-, A61K 31/-, A61P 9/-, 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))

EPODOC, DWPI, CNTXT, CNABS, CNKI, STN: 华中科技大学, 张桂森, 王松林, 徐祥清, 刘星华, 林亚维, 刘欣, 刘笔锋, 苯并, 抑郁症, 精神, 神经, 哌嗪, 吡啶, +piperazine+, +indole+, central w nervous, +benzo+, +dioxin+

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
X	CN 101970436 A (默克专利股份有限公司) 09. 2 月 2011(09.02.2011) 参见说明书第 2-3 页, 实施例 3	1-10
A	US 6232314 B1 (MONASH UNIVERSITY) 15. 5 月 2001(15.05.2001) 参见说明书第 1-25 栏	1-10
A	WO 99/67237 A1 (H. LUNDBECK) 29. 12 月 1999(29.12.1999) 参见说明书第 1-14 栏	1-10
A	US 3959283 A (LABORATOIRE L. LAFON) 25. 5 月 1976(25.05.1976) 参见说明书第 1-18 栏	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

31.7 月 2013(31.07.2013)

国际检索报告邮寄日期

15.8 月 2013 (15.08.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

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

金英

电话号码: (86-10) 82245227

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2013/075596

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101970436 A	09.02.2011	WO 2009112139 A1	17.09.2009
		AU 2009225025 A1	17.09.2009
		EP 2250170 A1	17.11.2010
		MXPA 10009920 A	30.09.2010
		INKOLNP 201003737 E	03.12.2010
		KR 20100134664 A	23.12.2010
		CA 2718138 A1	17.09.2009
		US 2011059982 A1	10.03.2011
		JP 2011517440 A	09.06.2011
		ZA 201007325 A	29.06.2011
		HK 1149748 A0	14.10.2011
		WO 9743259 A1	20.11.1997
		AU 2686197 A	05.12.1997
US 6232314 B1	15.05.2001	EP 0901469 A1	17.03.1999
		JP 2000510126 A	08.08.2000
		AU 728641 B	11.01.2001
		EP 0901469 B1	27.08.2003
		DE 69724422 E	02.10.2003
		ES 2202607 T3	01.04.2004
		JP 4190030 B2	03.12.2008
		AU 4359299 A	10.01.2000
		EP 1089997 A	11.04.2001
		BR 9911843 A	20.03.2001
		NO 20006460 A	19.02.2001
		CZ 20004780 A3	15.08.2001
		SK 19412000 A3	10.07.2001
WO 99/67237 A1	29.12.1999	MXPA 00012609 A	01.04.2001
		HU 0101475 A2	29.10.2001
		KR 20010071513 A	28.07.2001
		ZA 200007157 A	30.01.2002
		CN 1336925 A	20.02.2002
		US 6391882 B1	21.05.2002
		US 2002128272 A1	12.09.2002
		JP 2003521443 A	15.07.2003
		AU 765317 B	18.09.2003
		NZ 508506 A	30.01.2004
		INCHENP 200000825 E	04.03.2005
		BE 824314 A	02.05.1975
US 3959283 A	25.05.1976		

关于同族专利的信息

PCT/CN2013/075596

续：主题的分类

C07D 405/12 (2006.01) i

A61K 31/496 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i